(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.
C07C 233/33 (2006.01)
C07C 255/09 (2006.01)
C07C 275/32 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0061854
(43) 공개일자 2007년06월14일

(21) 출원번호 10-2007-7007532
(22) 출원일자 2007년04월02일
심사청구일자 없음
번역문 제출일자 2007년04월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/031282
국제출원일자 2005년08월31일
(87) 국제공개번호 WO 2006/026747
국제공개일자 2006년03월09일

(30) 우선권주장 10/934,974 2004년09월03일 미국(US)

(71) 출원인 셀진 코포레이션
미합중국 뉴저지주 07901 써미트 모리스 애비뉴 86

(72) 발명자 뮬러, 조지, 더블유.
미국 08807 뉴저지주 브리지워터 윈드밀 코트 250
페이반디, 페리부르즈
미국 08502 뉴저지주 벨레 미드 라보우 웨이 30
장, 링, 에이치.
미국 07054 뉴저지주 파시파니 셀틱 웨이 21
로바지, 마이클, 제이.
미국 44021 오하이오주 버톤 스태포드 로드 11550
첸, 로저
미국 08820 뉴저지주 에디슨 크리스티 스트리트 110
맨, 혼-와
미국 08540 뉴저지주 프린스톤 그랜트 웨이 27
루첼만, 알렉산더, 엘.
미국 08691 뉴저지주 로빈스빌 헤리티지 스트리트 145

(74) 대리인 김영
장수길

전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 디페닐에틸렌 화합물 및 그의 용도

(57) 요약

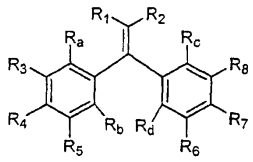
본 발명은 디페닐에틸렌 화합물, 및 디페닐에틸렌 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 하나 이상의 디페닐에틸렌 화합물을 다양한 질환 및 장애의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 다양한 질환 및 장

애를 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 하나 이상의 디페닐에틸렌 화합물을 암 또는 염증성 장애의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 암 또는 염증성 장애를 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은 하나 이상의 디페닐에틸렌 화합물을 포함하는 제조품 및 키트에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물:



상기 식에서,

R_1 및 R_2는 독립적으로 -H, -CN, 할로겐, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, $-NHC(O)OR_9$, -COOH, -C(O)-저급 알킬, -C(O)O-저급 알킬, $-C(O)-N(R_9)_2$, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클이고;

R_a, R_b, R_c 및 R_d는 각각의 경우에 독립적으로 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이고;

R_3은 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-OC(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-NH_2$, $-OS(O)_2-N(R_{10})_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)O-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이거나, 또는 R_3은 R_a 또는 R_4와 함께 $-O-C(R_{16}R_{17})-O-$, $-O-(C(R_{16}R_{17}))_2-O-$ 또는 $-O-(C(R_{16}R_{17}))_3-O-$를 형성하고;

R_4는 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-OC(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-NH_2$, $-OS(O)_2-N(R_{10})_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)O-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이고;

R_5는 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-OC(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-NH_2$, $-OS(O)_2-N(R_{10})_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)O-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이고;

R_6은 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-OC(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-NH_2$, $-OS(O)_2-N(R_{10})_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)O-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이고;

R_7은 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-OC(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-NH_2$, $-OS(O)_2-N(R_{10})_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)O-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이고;

R_8은 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-OC(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-NH_2$, $-OS(O)_2-N(R_{10})_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)O-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이거나, 또는 R_8은 R_c 또는 R_7과 함께 $-O-C(R_{16}R_{17})-O-$, $-O-(C(R_{16}R_{17}))_2-O-$ 또는 $-O-(C(R_{16}R_{17}))_3-O-$를 형성하고;

R_9는 각각의 경우에 독립적으로 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 시클로알킬이고;

R_{10}은 각각의 경우에 독립적으로 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 저급 히드록시알킬이거나, 또는 R_{10}과 이것이 부착되어 있는 질소는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 R_{10}은 적절한 경우 -H이고;

R_{16} 및 R_{17}은 각각의 경우에 독립적으로 -H 또는 할로겐이고;

여기서, R_1 및 R_2 중 적어도 하나는 할로겐 또는 $-NHC(O)OR_9$이고; R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 및 R_8 중 적어도 하나는 $-OS(O)_2-N(R_{10})_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)O-R_{10}$, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클이거나; 또는 R_3은 R_a 또는 R_4와 함께 $-O-(C(R_{16}R_{17}))_3-O-$를 형성하거나, 또는 R_8은 R_c 또는 R_7과 함께 $-O-(C(R_{16}R_{17}))_3-O-$를 형성한다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R_3, R_4 및 R_5가 알콕시인 화합물.

청구항 3.

제2항에 있어서, R_3, R_4 및 R_5가 메톡시인 화합물.

청구항 4.

제2항에 있어서, R_7 및 R_8이 알콕시인 화합물.

청구항 5.

제2항에 있어서, R_6, R_7 및 R_8이 알콕시인 화합물.

청구항 6.

제1항에 있어서, R_1이 -H이고, R_2가 -CN인 화합물.

청구항 7.

제1항에 있어서, R_1이 -CN이고, R_2가 -H인 화합물.

청구항 8.

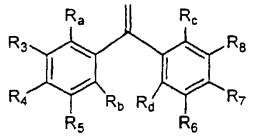
제1항에 있어서, E 이성질체인 화합물.

청구항 9.

제1항에 있어서, Z 이성질체인 화합물.

청구항 10.

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물:



상기 식에서,

R_a, R_b, R_c 및 R_d는 각각의 경우에 독립적으로 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이고;

R_3은 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-OC(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-R_{10}$, -OS(O)

$_2$-NH_2, -$OS(O)_2$-$N(R_{10})_2$, -SO_2NH_2, -SO_2-$N(R_{10})_2$, -$NHC(O)O$-R_{10}, -$NHC(O)NH$-R_{10}, -$NHC(O)N(R_{10})_2$, -NHC(O)$NHSO_2$-R_{10}, -$NHC(O)$-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -$NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 -$NHC(O)$-R_{10}-NH_2이거나, 또는 R_3은 R_a 또는 R_4와 함께 -O-$C(R_{16}R_{17})$-O- 또는 -O-$(C(R_{16}R_{17}))_2$-O-를 형성하고;

R_4는 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, -NO_2, -OH, -$OPO(OH)_2$, -$N(R_9)_2$, -$OC(O)$-R_{10}, -$OC(O)$-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -$OC(O)$-R_{10}-NH_2, -$C(O)N(R_{10})_2$, -$NHC(O)$-R_{10}, -$NHS(O)_2$-R_{10}, -$S(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-NH_2, -$OS(O)_2$-$N(R_{10})_2$, -SO_2NH_2, -SO_2-$N(R_{10})_2$, -$NHC(O)O$-R_{10}, -$NHC(O)NH$-R_{10}, -$NHC(O)N(R_{10})_2$, -NHC(O)$NHSO_2$-R_{10}, -$NHC(O)$-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -$NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 -$NHC(O)$-R_{10}-NH_2이고;

R_5는 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, -NO_2, -OH, -$OPO(OH)_2$, -$N(R_9)_2$, -$OC(O)$-R_{10}, -$OC(O)$-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -$OC(O)$-R_{10}-NH_2, -$C(O)N(R_{10})_2$, -$NHC(O)$-R_{10}, -$NHS(O)_2$-R_{10}, -$S(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-NH_2, -$OS(O)_2$-$N(R_{10})_2$, -SO_2NH_2, -SO_2-$N(R_{10})_2$, -$NHC(O)O$-R_{10}, -$NHC(O)NH$-R_{10}, -$NHC(O)N(R_{10})_2$, -NHC(O)$NHSO_2$-R_{10}, -$NHC(O)$-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -$NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 -$NHC(O)$-R_{10}-NH_2이고;

R_6은 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, -NO_2, -OH, -$OPO(OH)_2$, -$N(R_9)_2$, -$OC(O)$-R_{10}, -$OC(O)$-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -$OC(O)$-R_{10}-NH_2, -$C(O)N(R_{10})_2$, -$NHC(O)$-R_{10}, -$NHS(O)_2$-R_{10}, -$S(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-NH_2, -$OS(O)_2$-$N(R_{10})_2$, -SO_2NH_2, -SO_2-$N(R_{10})_2$, -$NHC(O)O$-R_{10}, -$NHC(O)NH$-R_{10}, -$NHC(O)N(R_{10})_2$, -NHC(O)$NHSO_2$-R_{10}, -$NHC(O)$-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -$NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 -$NHC(O)$-R_{10}-NH_2이고;

R_7은 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, -NO_2, -OH, -$OPO(OH)_2$, -$N(R_9)_2$, -$OC(O)$-R_{10}, -$OC(O)$-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -$OC(O)$-R_{10}-NH_2, -$C(O)N(R_{10})_2$, -$NHC(O)$-R_{10}, -$NHS(O)_2$-R_{10}, -$S(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-NH_2, -$OS(O)_2$-$N(R_{10})_2$, -SO_2NH_2, -SO_2-$N(R_{10})_2$, -$NHC(O)O$-R_{10}, -$NHC(O)NH$-R_{10}, -$NHC(O)N(R_{10})_2$, -NHC(O)$NHSO_2$-R_{10}, -$NHC(O)$-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -$NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 -$NHC(O)$-R_{10}-NH_2이고;

R_8은 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, -NO_2, -OH, -$OPO(OH)_2$, -$N(R_9)_2$, -$OC(O)$-R_{10}, -$OC(O)$-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -$OC(O)$-R_{10}-NH_2, -$C(O)N(R_{10})_2$, -$NHC(O)$-R_{10}, -$NHS(O)_2$-R_{10}, -$S(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-NH_2, -$OS(O)_2$-$N(R_{10})_2$, -SO_2NH_2, -SO_2-$N(R_{10})_2$, -$NHC(O)O$-R_{10}, -$NHC(O)NH$-R_{10}, -$NHC(O)N(R_{10})_2$, -NHC(O)$NHSO_2$-R_{10}, -$NHC(O)$-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -$NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 -$NHC(O)$-R_{10}-NH_2이거나, 또는 R_8은 R_c 또는 R_7과 함께 -O-$C(R_{16}R_{17})$-O- 또는 -O-$(C(R_{16}R_{17}))_2$-O-를 형성하고;

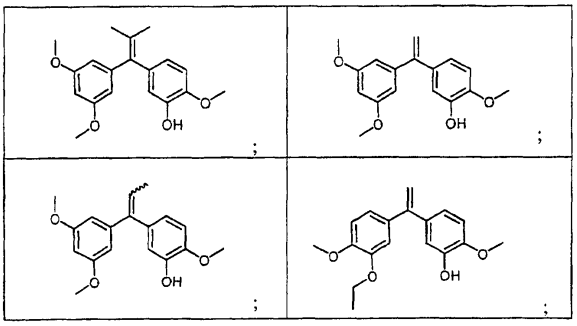
R_9는 각각의 경우에 독립적으로 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 시클로알킬이고;

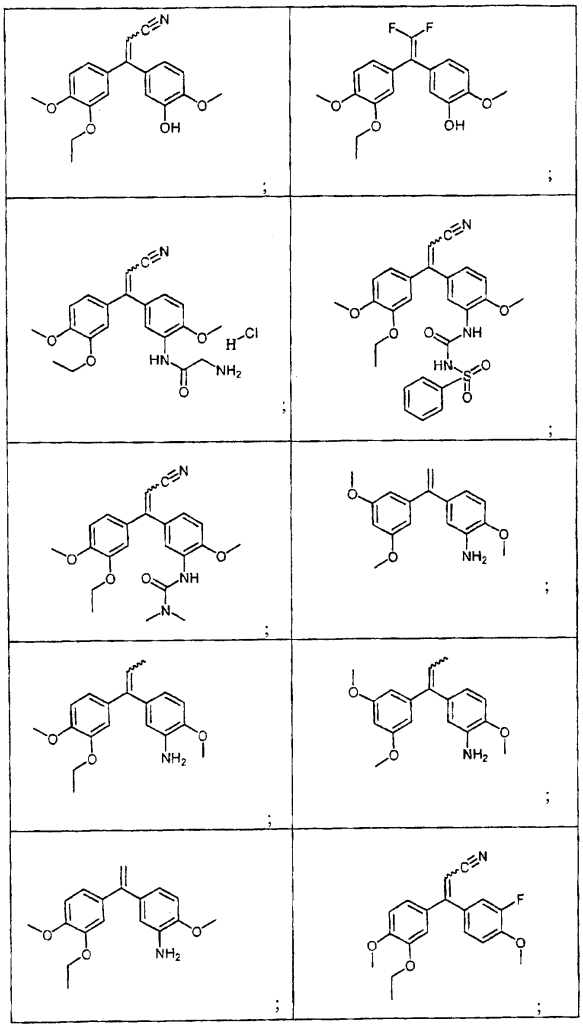
R_{10}은 각각의 경우에 독립적으로 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 저급 히드록시알킬이거나, 또는 R_{10}과 이것이 부착되어 있는 질소는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 R_{10}은 적절한 경우 -H이고;

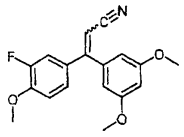
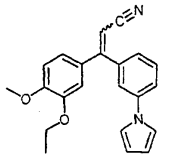
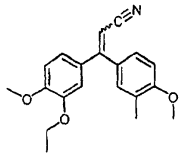
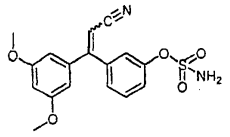
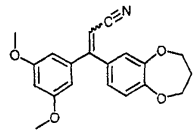
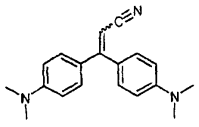
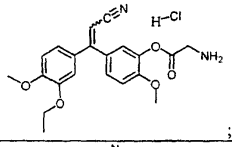
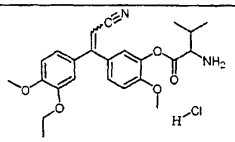
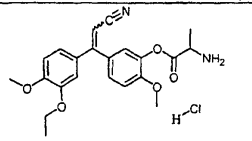
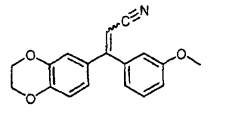
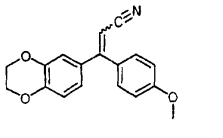
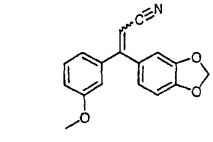
R_{16} 및 R_{17}은 각각의 경우에 독립적으로 -H 또는 할로겐이다.

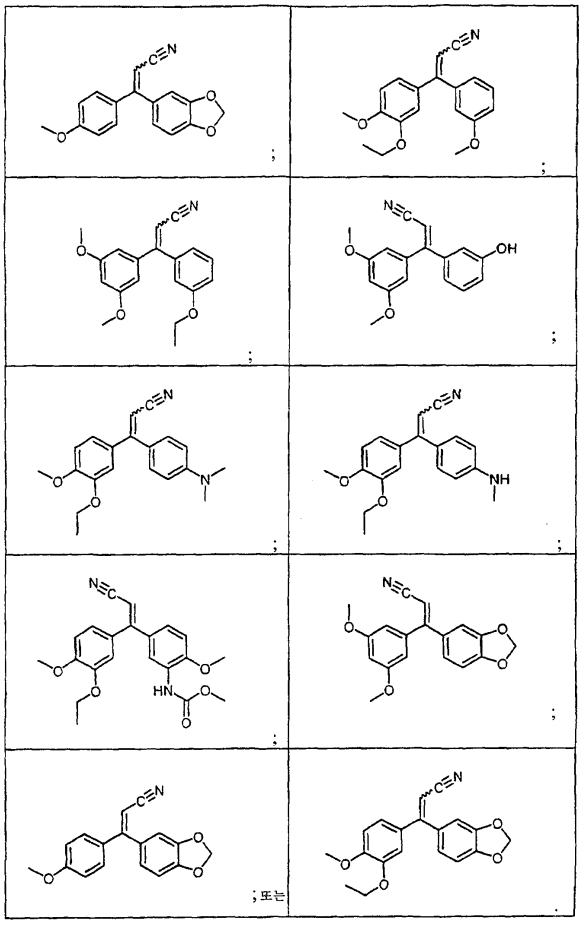
청구항 11.

하기 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물:





 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
;	
 ;	 ;
;	;



청구항 12.

제1항의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 13.

제12항에 있어서, 대상체에게 비경구, 경피, 점막, 비내, 구강, 직장, 설하 또는 경구 투여하기에 적합한 제약 조성물.

청구항 14.

유효한 투여량의 제1항의 화합물을 혈관신생 억제를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 혈관신생의 억제 방법.

청구항 15.

세포를 제1항의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서의 튜불린 중합 또는 튜불린 안정성의 억제 또는 감소 방법.

청구항 16.

제15항에 있어서, 세포가 암성 세포인 방법.

청구항 17.

세포를 제1항의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서의 PDE4 활성의 억제 방법.

청구항 18.

세포를 제1항의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서의 튜불린 중합 또는 튜불린 안정성의 억제 또는 감소 및 세포에서의 PDE4 활성의 억제 방법.

청구항 19.

세포를 제1항의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서의 튜불린 중합 또는 튜불린 안정성의 억제 또는 감소 및 세포에서의 종양 괴사 인자-α (TNF-α) 활성의 억제 방법.

청구항 20.

유효량의 제1항의 화합물을 염증성 장애의 치료 또는 완화를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 염증성 장애의 치료 또는 완화 방법.

청구항 21.

제20항에 있어서, 염증성 장애가 천식, 알레르기성 장애, 1형 매개 염증으로 특징지어지는 염증성 장애, 2형 매개 염증으로 특징지어지는 염증성 장애, 섬유증 질환, 폐섬유증, 건선, 다발성 경화증, 전신성 홍반 루푸스, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 뇌염, 염증성 장 질환, 크론병, 궤양 대장염, 허혈성 재관류 손상, 통풍, 베체트병, 폐혈 쇼크, 미분화 척추관절병증, 미분화 관절병증, 관절염, 류마티스성 관절염 (소아 및 성인), 골관절염, 건선성 관절염, 염증성 골용해증, 패혈증, 수막염, 또는 만성 바이러스 또는 박테리아 감염으로부터 야기된 만성 염증인 방법.

청구항 22.

유효량의 제1항의 화합물을 암의 치료 또는 완화를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 또는 완화 방법.

청구항 23.

암 세포를 유효량의 제1항의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 암 세포 증식의 억제 방법.

청구항 24.

다제내성 암 세포를 유효량의 제1항의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 다제내성 암 세포 증식의 억제 방법.

청구항 25.

종양을 유효량의 제1항의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 종양 혈관구조의 기능의 표적화, 차단 또는 파괴 방법.

청구항 26.

종양을 유효량의 제1항의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 종양 혈관의 내피의 표적화, 차단 또는 파괴 방법.

청구항 27.

종양을 유효량의 제1항의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 종양 혈관구조의 기능의 표적화, 차단 또는 파괴 및 종양에서의 혈관신생의 억제 방법.

청구항 28.

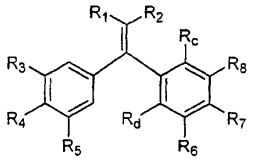
유효량의 제1항의 화합물을 중추 신경계 장애의 치료 또는 완화를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 중추 신경계 장애의 치료 또는 완화 방법.

청구항 29.

제28항에 있어서, 중추 신경계 장애가 파킨슨병; 서동증; 근강직; 파킨슨병 진전; 파킨슨병 보행; 운동 저하; 우울증; 장기 기억 손상; 루빈스타인-테이비 증후군 (RTS); 치매; 수면 장애; 자세 불안정; 저운동성 장애; 염증; 시뉴클레인 장애; 다발성 전신 위축증; 흑질 선조체 변성; 올리브다리소뇌 위축증; 샤이-드래거 증후군; 파킨슨병 특징을 수반하는 운동 뉴론 질환; 루이 소체 치매; 타우 병리학적 장애; 진행성 핵상 마비; 피질-기저핵 변성; 전측두엽 치매; 아밀로이드 병리학적 장애; 경도 인지 장애; 알츠하이머병; 파킨슨병 특징을 수반하는 알츠하이머병; 파킨슨병 특징을 수반하는 유전자 장애; 윌슨병; 할러보든-슈파쯔병; 세디아크-히가시병; SCA-3 척수소뇌성 실조증; X-연관성 근긴장이상 파킨슨병; 헌팅톤병; 프리온병; 과다운동 장애; 무도병; 발리스무스; 근긴장이상 진전; 근위축성 측삭 경화증 (ALS); CNS 외상 또는 간대성근경련증인 방법.

청구항 30.

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물:



상기 식에서,

R_1 및 R_2는 독립적으로 -H, -CN, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, -COOH, -C(O)-저급 알킬, -C(O)O-저급 알킬, -C(O)-N(R_9)$_2$, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클이고;

R_c 및 R_d는 각각의 경우에 독립적으로 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, -NO_2, -OH, -OPO(OH)$_2$, -

$N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이고;

R_3은 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, $-OH$, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이고;

R_4는 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, $-OH$, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이고;

R_5는 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, $-OH$, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이고;

R_6은 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, $-OH$, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이고;

R_7은 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, $-OH$, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이고;

R_8은 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, $-OH$, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이거나, 또는 R_8은 R_c 또는 R_7과 함께 $-O-C(R_{16}R_{17})-O-$ 또는 $-O-(C(R_{16}R_{17}))_2-O-$를 형성하고;

R_9는 각각의 경우에 독립적으로 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 시클로알킬이고;

R_{10}은 각각의 경우에 독립적으로 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 저급 히드록시알킬이거나, 또는 R_{10}과 이것이 부착되어 있는 질소는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 R_{10}은 적절한 경우 -H이고;

R_{16} 및 R_{17}은 각각의 경우에 독립적으로 -H 또는 할로겐이다.

명세서

본원은 각각의 내용이 참고로 본원에 전문으로 도입되어 있는 2003년 3월 5일에 출원된 미국 가출원 제60/452,460호의 이익을 청구하는 2004년 3월 5일에 출원된 미국 출원 제10/794,931호의 부분-계속 출원이다.

발명의 상세한 설명

1. 기술분야

본 발명은 디페닐에틸렌 화합물, 및 디페닐에틸렌 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 하나 이상의 디페닐에틸렌 화합물을 다양한 질환 및 장애의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 다양한 질환 및 장애를 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 하나 이상의 디페닐에틸렌 화합물을 암 또는 염증성 장애의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 암 또는 염증성 장애를 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은 페닐기 중 하나가 헤테로사이클로 대체된 특정 화합물에 관한 것이다.

2. 배경기술

2.1 미세관

진핵 세포의 세포골격은 마이크로필라멘트, 미세관 및 중간체 필라멘트의 광범위한 망상구조로 구성된다. 미세관은 유사분열에서 중요한 역할을 한다. α-, β- 및 γ-튜불린 서브유닛은 미세관을 형성하는 역할을 하는 진핵 세포골격 단백질이다. 미세관은 미세관 축을 따라 말단 대 말단으로 연결된, α,β-튜불린 헤테로이량체로 이루어진 중공 실린더이다. γ-튜불린은 미세관 조직화에 관여한다. 미세관이 일단 형성되면, 미세관은 튜불린 이량체가 미세관의 한 말단에 지속적으로 부가되고 반대쪽 말단으로부터 제거되는 평형으로 존재한다. 상기 평형은 미세관 길이의 조절을 가능케 하며, 이러한 조절은 미세관이 세포에서 다수의 기능을 수행하는데 있어서 필수적이다.

세포 분열 동안, 미세관은 딸 염색체 세트를 각각의 개별 딸세포로 전달하는 역할을 한다. 특히, 전기 동안, 핵내의 DNA가 복제되며, 두 세트의 유전 물질이 딸 염색체의 개별 세트로 조직화된다. 전기 말기로 진행하면서, 미세관은 분열하는 모세포의 각 말단의 중심체로부터 두개의 동일한 염색체 세트를 향해 성장한다. 이와 같이 성장하는 미세관 다발은 유사분열 방추사로 공지된 구조를 형성한다. 전중기 (prometaphase) 동안, 미세관들은 서로 부착하여 염색체가 되며, 후기로의 진입시에 미세관이 불안정해지면서 단축되어, 분열하는 세포의 양쪽 말단에서 딸 염색체를 각각의 딸세포로 끌어당긴다. 따라서, 미세관은 세포 분열 과정에 밀접하게 관여한다.

2.2 암 및 종양성 질환

현재, 암 치료법은 환자에서 종양성 세포를 제거하기 위한 수술, 화학요법 및/또는 방사선 처리를 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Stockdale, 1998, "Principles of Cancer Patient Management", in Scientific American: Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., Chapter 12, Section IV] 참조). 이러한 방법들은 모두 환자에게 상당한 결함을 일으킨다. 예를 들어, 수술은 환자의 건강으로 인해 금기시될 수 있거나 또는 환자에게 허용되지 않을 수 있다. 또한, 수술에 의해서는 종양성 조직을 완전히 제거하지 못할 수 있다. 방사선요법은 방사선 조사된 종양성 조직이 방사선에 대해 정상 조직보다 더 높은 민감성을 나타내는 경우에만 효과적이며, 방사선요법은 흔히 심각한 부작용을 유발한다. (Id.)

화학요법의 경우, 종양성 질환의 치료에 이용가능한 다양한 화학요법제가 존재한다. 화학요법제의 특정 예로는 튜불린을 표적화 (예컨대, 튜불린 중합 또는 안정성 또는 튜불린 안정성을 억제)하거나 미세관을 표적화하는 약물, 예컨대 콜히친 (미도우 서프론 (meadow suffron)으로부터 추출한 알칼로이드), 빈카 알칼로이드 (예컨대, 빈크리스틴, 빈블라스틴 및 비노렐빈) 및 탁산 (예컨대, 파클리탁셀 (탁솔 (Taxol; 등록상표)) 및 도세탁셀 (탁소테르 (Taxotere; 등록상표)))이 있다. 콜히친은 콜히친 부위로서 알려진 단일 고-친화성 결합 부위에서 튜불린 헤테로이량체에 결합함으로써 세포독성 효과를 발휘한다. 이러한 결합은 이량체 구조의 변형을 유도하며, 이량체가 미세관으로 조립되는 것을 방해한다. 콜히친 결합 부위는 비제한적으로, 포도필로톡신, 스테가나신, 칼콘, 노코다졸 및 TN-16을 비롯한 다양한 분자 구조 군에 대한 친화성을 나타낸다. 급속하게 분열하는 세포, 예컨대 암 세포를 콜히친에 노출시키면 유사분열 방추사가 사라지며 세포 주기의 M기에서 세포가 차단되어 결국 세포가 사멸된다. 빈카 알칼로이드는 빈카 알칼로이드 결합 부위로서 공지된 β-튜불린 상의 부위에 결합함으로써 튜불린 이량체의 안정성이 소실된다. 이어서, 독성 이량체가 미세관 중합체에 혼입됨으로써 미세관의 추가 성장을 방지할 수 있다. 탁산은 원상태 미세관의 튜불린 서브유닛에 직접 결합하여 미세관을 안정화시키며, 해중

합 또는 안정성을 억제한다. 분열하는 세포가 후기로 진입하는 경우, 안정화된 미세관은 수축하지 못하여 딸 염색체의 각 세트를 각각의 딸세포로 끌어당길 수 없다. 따라서, 세포 분열이 일어날 수 없으며, 세포는 세포 주기의 M 기에서 차단되어 결국 아폽토시스가 일어난다.

다양한 화학요법제를 이용할 수 있지만, 종래의 화학요법은 많은 단점을 갖는다 (예를 들어, 문헌 [Stockdale, 1998, "Principles Of Cancer Patient Management" in Scientific American Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., ch. 12, sect. 10] 참조). 거의 모든 화학요법제는 독성이며, 화학요법은 심각한 오심, 골수억제, 면역억제 등을 비롯하여 상당하며 종종 위험한 부작용을 유발할 수 있다. 또한, 다수의 종양 세포가 화학요법제에 내성이거나 또는 다제내성을 통해 화학요법제에 내성을 발생시킨다. 따라서, 당업계에서는 부작용이 최소이거나 전혀 없는, 암 또는 종양성 질환의 치료에 유용한 신규 화합물, 조성물 및 방법이 절실한 실정이다. 추가로, 증가된 특이성 및 감소된 독성을 갖는 암-세포-특이적 요법을 제공하는 암 치료법이 요구된다.

2.3 염증성 장애

염증은 숙주 방어 및 면역-매개 질환의 진행에서 중요한 역할을 한다. 염증성 반응은 손상 (예컨대, 외상, 허혈증 및 외부 입자) 및 감염 (예컨대, 박테리아 또는 바이러스 감염)에 대한 반응에서 화학적 매개인자 (예컨대, 사이토킨 및 프로스타글란딘) 및 염증성 세포 (예컨대, 백혈구)를 포함하는 복잡한 일련의 반응에 의해 개시된다. 염증성 반응은 혈액 흐름 증가, 모세혈관 투과성 증가 및 대식 세포 유입으로 특징지어진다. 이러한 반응은 손상 부위 또는 감염 부위에서 부종, 발적, 온기 (열 패턴 변화) 및 고름 형성을 일으킨다.

사이토킨 및 프로스타글란딘은 염증성 반응을 조절하며, 정렬된 자가-제한적 일련의 반응에서 혈액 또는 영향받은 조직으로 방출된다. 이러한 사이토킨 및 프로스타글란딘의 방출은 손상 부위 또는 감염 부위로의 혈액 흐름을 증가시키며, 발적 및 온기를 일으킬 수 있다. 이러한 화학물질의 일부가 체액을 조직으로 누출시켜 부종을 일으킨다. 이 보호 과정은 신경을 자극하며 동통을 유발할 수 있다. 이러한 변화가 관련 부위에서 제한된 기간 동안 일어나는 경우 신체에 유리하다.

염증성 반응에서 체액성 및 세포성 면역 요소들 사이의 복잡하고 균형을 잘 이룬 상호작용은 유해 물질을 제거할 수 있으며 손상된 조직의 수복을 개시할 수 있다. 상기 복잡하게 균형을 이룬 상호작용이 방해받게 되는 경우, 염증성 반응은 정상 조직에 상당한 손상을 일으킬 수 있으며, 반응을 개시한 본래의 상해 원인보다 더 해로울 수 있다. 비조절된 염증성 반응의 이러한 경우에서, 조직 손상 및 기관 기능장애를 방지하기 위해서는 임상적 개입이 필요하다. 류마티스성 관절염, 골관절염, 크론병, 천식, 알레르기 또는 염증성 장 질환과 같은 질환은 만성 염증으로 특징지어진다.

염증성 장애에 대한 현재의 치료는 증상에 대한 약물처치 및 증상을 조절하기 위한 면역억제제를 포함한다. 예를 들어, 비스테로이드성 항염증성 약물(NSAID), 예컨대 아스피린, 이부프로펜, 페노프로펜, 나프록센, 톨메틴, 술린닥, 메클로페나메이트 나트륨, 피록시캄, 플루비프로펜, 디클로페낙, 옥사프로진, 나부메톤, 에토돌락 및 케토프로펜은 진통 및 항염증성 효과를 갖는다. 그러나, NSAID는 질환의 진행을 변경할 수 없는 것으로 여겨진다 (문헌 [Tierney et al. (eds), Current Medical Diagnosis & Treatment, 37 ed., Appleton & Lange (1998), p793] 참조). 게다가, NSAID는 흔히 위장관 부작용을 일으키고, 하부 장관에 영향을 주어 천공을 유발하거나 또는 염증성 장 질환을 악화시키고, 신장 독성을 나타내며, 출혈 시간을 연장시킨다. 코르티코스테로이드는 통상적으로 염증성 증상을 조절하는데 사용되는 다른 약물 부류이다. 코르티코스테로이드는 NSAID와 유사하게 질환의 자연적인 진행을 변화시키지 않으며, 따라서 약물이 중단되면 활성 질환의 임상 소견이 통상적으로 재발한다. 연장된 코르티코스테로이드 요법으로부터 발생되는 바람직하지 못한 반응 (예컨대, 골다공증, 감염 위험 증가, 식욕 증가, 고혈압, 부종, 소화 궤양, 정신병)의 심각한 문제는 이의 장기간 이용을 크게 제한한다.

저투여량의 면역억제제, 예컨대 세포독성제가 또한 염증성 장애의 치료에 통상적으로 사용된다. 예를 들어, 엽산의 길항제인 메토트렉세이트는 건선, 류마티스성 관절염 및 기타 염증성 질환의 치료에 흔히 사용된다. 메토트렉세이트는 다른 세포독성제와 유사하게, 흔히 구내염, 홍반, 탈모증, 오심, 구토, 설사, 및 신장 및 간과 같은 주요 기관에 대한 손상을 유발한다. 면역억제제를 장기간 사용하면 환자는 일반적으로 감염에 대한 방어력을 상실한다.

염증성 장애에 대한 새로운 치료법이 지속적으로 모색되고 있다. 특히, 현재 사용되는 작용제의 투여량 및/또는 투여 빈도를 감소시키거나 또는 현재 사용되는 치료를 보다 효과적으로 만드는 새로운 치료법이 지속적으로 모색되고 있다.

2.4 중추 신경계 장애

중추 신경계 장애는 상이한 중증도를 갖는 집단의 넓은 범위에 영향을 준다. 일반적으로, 이러한 장애 종류의 한가지 중요한 특징은 기존의 기능 수준에 비해 현저한 악화를 나타내는 상당한 인지 또는 기억 손상을 포함한다. 예를 들어, 치매는 상당한 기억 결핍을 비롯한 여러가지 인지 장애로 특징지어지며, 단독으로 나타나거나 또는 약간만을 거명하면 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅톤병 및 다발성 경화증을 비롯한 다양한 질환의 근본적인 독특한 특징일 수 있다. 다른 중추 신경계 장애로는 섬망, 또는 단기간 동안 일어나는 의식 혼란, 및 기억상실 장애, 또는 다른 중추 신경계 손상의 부재시 일어나는 신중한 기억 손상을 들 수 있다.

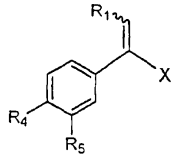
3. 발명의 요약

본 발명은 신규 화합물, 신규 제약 조성물, 및 다양한 장애의 예방, 치료 또는 관리에서의 그러한 화합물 또는 제약 조성물의 용도를 제공한다. 본 발명은 또한 각각이 참고로 본원에 전문으로 도입되어 있는 1998년 2월 19일에 공개된 PCT 국제 공개 제WO 98/06692호 (예컨대, 6면 4행 내지 7면 29행 참조) 및 1999년 7월 22일에 허여된 미국 특허 제5,929,117호 (예컨대, 4단 45행 내지 5단 38행 참조)에 개시되어 있는 것을 비롯한 선행 개시된 화합물에 대한 신규 용도를 제공한다. 특히, 본 발명은 PCT 국제 공개 제WO 98/06692호 및 미국 특허 제5,929,117호에 개시되어 있는 특정 면역치료 화합물을 사용한 통상적 또는 현재 이용가능한 암 치료법에 대해 난치성 또는 무반응성인 암을 비롯한 암의 예방, 관리 또는 치료 방법을 제공한다.

본 발명은 화학식 I 내지 XI를 갖는 화합물 및 하기 표 1의 화합물을 제공한다.

한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I를 갖는 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다.

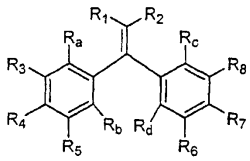
화학식 I



(상기 식에서, R_1, R_4, R_5 및 X는 본원에 기재된 바와 같음)

한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 II를 갖는 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다.

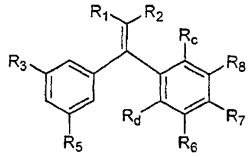
화학식 II



(상기 식에서, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_a, R_b, R_c 및 R_d는 본원에 기재된 바와 같음)

한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 III를 갖는 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다.

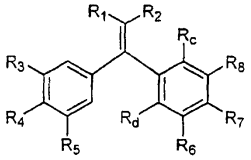
화학식 III



(상기 식에서, R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_c 및 R_d는 본원에 기재된 바와 같음)

한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IV를 갖는 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다.

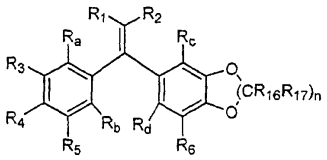
화학식 IV



(상기 식에서, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_c 및 R_d는 본원에 기재된 바와 같음)

한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 V를 갖는 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다.

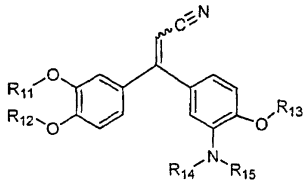
화학식 V



(상기 식에서, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_{16}, R_{17}, R_a, R_b, R_c, R_d 및 n은 본원에 기재된 바와 같음)

한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 VI를 갖는 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다.

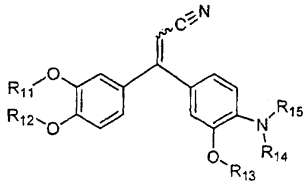
화학식 VI



(상기 식에서, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14} 및 R_{15}는 본원에 기재된 바와 같음)

한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 VII를 갖는 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다.

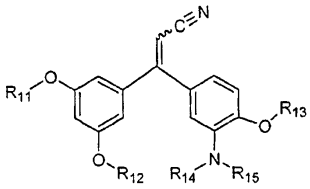
화학식 VII



(상기 식에서, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14} 및 R_{15}는 본원에 기재된 바와 같음)

한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 VIII를 갖는 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다.

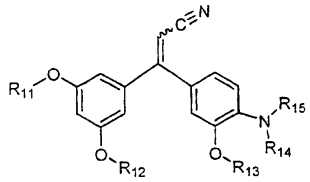
화학식 VIII



(상기 식에서, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14} 및 R_{15}는 본원에 기재된 바와 같음)

한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IX를 갖는 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다.

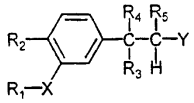
화학식 IX



(상기 식에서, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14} 및 R_{15}는 본원에 기재된 바와 같음)

한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 X를 갖는 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다.

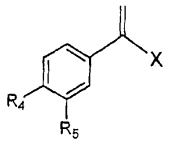
화학식 X



(상기 식에서, Y, X, R_1, R_2, R_4 및 R_5는 본원에 기재된 바와 같음)

한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 XI를 갖는 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다.

화학식 XI



(상기 식에서, X, R_4 및 R_5는 본원에 기재된 바와 같음)

본 발명은 또한 하나 이상의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며; 특히 본 발명은 하나 이상의 본 발명의 화합물의 제약 조성물을 포함한다.

본 발명은 하나 이상의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물, 및 비정상 혈관신생과 관련되거나 또는 이로 특징지어지는 질환 또는 장애, 중추 신경계 장애, 증식성 장애, 염증성 장애, 포스포디에스테라제 IV ("PDE4") 활성의 억제 및/또는 튜불린 중합 또는 안정성의 억제에 의해 예방, 관리, 치료 또는 완화되는 질환 또는 장애, 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료 또는 완화에 유용한 것으로 공지되어 있거나, 사용되어 왔거나, 또는 현재 사용되

고 있는 하나 이상의 예방제 또는 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 하나 이상의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물, 및 하나 이상의 혈관 표적화제를 포함할 수 있다.

본 발명은 또한 세포를 유효량의 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 튜불린 중합 또는 안정성의 억제 또는 감소 방법을 제공한다.

본 발명은 또한 세포를 유효량의 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 튜불린 중합 또는 안정성 및 PDE4 활성의 억제 또는 감소 방법을 제공한다.

본 발명은 추가로 세포를 유효량의 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, PDE4 활성의 억제 방법을 제공한다.

본 발명은 추가로 종양을 유효량의 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 종양 혈관구조의 기능의 표적화, 차단 또는 파괴 방법을 제공한다.

본 발명은 추가로 종양을 유효량의 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 종양 혈관의 내피의 표적화, 차단 또는 파괴 방법을 제공한다.

본 발명은 추가로 종양을 유효량의 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 선재하는 종양 혈관의 폐색 방법을 제공한다.

본 발명은 추가로 종양 세포를 유효량의 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 종양 세포의 사멸 방법을 제공한다.

본 발명은 추가로 종양 세포를 유효량의 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 종양 세포에서의 급성 혈관 붕괴의 유발 방법을 제공한다.

본 발명은 추가로 세포를 유효량의 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 혈관 억제를 통한 혈관신생의 차단 방법을 제공한다.

본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 혈관신생의 억제를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 혈관신생의 억제 방법을 제공한다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 예방 또는 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 단독으로, 또는 증식성 장애 또는 염증성 장애, 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 또는 완화시키는데 사용되거나 또는 효과적인 것으로 공지된, 본 발명의 화합물 이외의 예방 또는 치료 유효량의 하나 이상의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 증식성 장애 또는 염증성 장애, 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화 방법을 제공한다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 예방 또는 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 단독으로, 또는 중추 신경계 장애 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 또는 완화시키는데 사용되거나 또는 효과적인 것으로 공지된, 본 발명의 화합물 이외의 예방 또는 치료 유효량의 하나 이상의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 중추 신경계 장애 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화 방법을 제공한다.

특정 실시양태에서, 본 발명은 예방 또는 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 단독으로, 또는 증식성 장애 또는 염증성 장애, 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 또는 완화시키는데 사용되거나 또는 효과적인 것으로 공지된, 본 발명의 화합물 이외의 예방 또는 치료 유효량의 하나 이상의 치료제 (예컨대, 콜히친, 탁솔 또는 빈카 알칼로이드)와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 튜불린 결합제 (예컨대, 콜히친, 탁솔 또는 빈카 알칼로이드)에 대해 내성인 암 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화 방법을 제공한다.

3.1 용어 및 약어

본원에 사용되는 용어 "알콕시"는 화학식 -O-알킬, -O-저급 알킬, -O-시클로알킬, -O-저급 알킬-시클로알킬, -O-벤질, -O-저급 알킬-벤질을 갖는 화합물을 의미하고, 여기서, 알킬, 저급 알킬 및 시클로알킬은 하기 정의된 바와 같다. 대표적인 -O-저급 알킬기로는 -O-메틸, -O-에틸, -O-n-프로필, -O-n-부틸, -O-n-펜틸, -O-n-헥실, -O-n-헵틸, -O-

n-옥틸, -O-이소프로필, -O-sec-부틸, -O-이소부틸, -O-tert-부틸, -O-이소펜틸, -O-2-메틸부틸, -O-2-메틸펜틸, -O-3-메틸펜틸, -O-2,2-디메틸부틸, -O-2,3-디메틸부틸, -O-2,2-디메틸펜틸, -O-2,3-디메틸펜틸, -O-3,3-디메틸펜틸, -O-2,3,4-트리메틸펜틸, -O-3-메틸헥실, -O-2,2-디메틸헥실, -O-2,4-디메틸헥실, -O-2,5-디메틸헥실, -O-3,5-디메틸헥실, -O-2,4-디메틸펜틸, -O-2-메틸헵틸, -O-3-메틸헵틸, -O-비닐, -O-알릴, -O-1-부테닐, -O-2-부테닐, -O-이소부틸레닐, -O-1-펜테닐, -O-2-펜테닐, -O-3-메틸-1-부테닐, -O-2-메틸-2-부테닐, -O-2,3-디메틸-2-부테닐, -O-1-헥실, -O-2-헥실, -O-3-헥실, -O-아세틸레닐, -O-프로피닐, -O-1-부티닐, -O-2-부티닐, -O-1-펜티닐, -O-2-펜티닐 및 -O-3-메틸-1-부티닐이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 대표적인 -O-시클로알킬기로는 -O-시클로프로필, -O-시클로부틸, -O-시클로펜틸, -O-시클로헥실, -O-시클로헵틸, -O-시클로옥틸, -O-시클로노닐 및 -O-시클로데실이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 대표적인 -O-저급 알킬-시클로알킬기로는 -O-CH_2-시클로프로필, -O-CH_2-시클로부틸, -O-CH_2-시클로펜틸, -O-CH_2-시클로헥실, -O-CH_2-시클로헵틸, -O-CH_2-시클로옥틸, -O-CH_2-시클로노닐, -O-CH_2-시클로데실, -O-$(CH_2)_2$-시클로프로필, -O-$(CH_2)_2$-시클로부틸, -O-$(CH_2)_2$-시클로펜틸, -O-$(CH_2)_2$-시클로헥실, -O-$(CH_2)_2$-시클로헵틸, -O-$(CH_2)_2$-시클로옥틸, -O-$(CH_2)_2$-시클로노닐 및 -O-$(CH_2)_2$-시클로데실이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

본원에 사용되는 용어 "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 포화 또는 불포화 탄화수소를 의미한다. 대표적인 직쇄 알킬기로는 -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-부틸, -n-펜틸, -n-헥실, -n-헵틸, -n-옥틸, -n-노닐, -n-데실, -n-운데실, -n-도데실, -n-트리데실, -n-테트라데실, -n-펜타데실 등이 있으나, 이에 제한되지 않고; 분지형 알킬기로는 -이소프로필, -sec-부틸, -이소부틸, -tert-부틸, -이소펜틸, 2-메틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 2,2-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, 3,3-디메틸펜틸, 2,3,4-트리메틸펜틸, 3-메틸헥실, 2,2-디메틸헥실, 2,4-디메틸헥실, 2,5-디메틸헥실, 3,5-디메틸헥실, 2,4-디메틸펜틸, 2-메틸헵틸, 3-메틸헵틸이 있으나, 이에 제한되지 않고, 불포화 알킬로는 -비닐, -알릴, -1-부테닐, -2-부테닐, -이소부틸레닐, -1-펜테닐, -2-펜테닐, -3-메틸-1-부테닐, -2-메틸-2-부테닐, -2,3-디메틸-2-부테닐, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, -아세틸레닐, -프로피닐, -1-부티닐, -2-부티닐, -1-펜티닐, -2-펜티닐, -3-메틸-1-부티닐, -1-헥시닐, -2-헥시닐, -1-헵티닐, -2-헵티닐, -1-옥티닐, -2-옥티닐, -1-노니닐, -2-노니닐, -1-데시닐, -2-데시닐이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

본원에 사용되는 용어 "알케닐"은 2 내지 10개의 탄소 원자를 가지며 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지형 비-시클릭 탄화수소를 의미한다. 대표적인 직쇄 및 분지형 알케닐로는 -비닐, -알릴, -1-부테닐, -2-부테닐, -이소부틸레닐, -1-펜테닐, -2-펜테닐, -3-메틸-1-부테닐, -2-메틸-2-부테닐, -2,3-디메틸-2-부테닐, -1-헥세닐, -2-헥세닐, -3-헥세닐, -1-헵테닐, -2-헵테닐, -3-헵테닐, -1-옥테닐, -2-옥테닐, -3-옥테닐, -1-노네닐, -2-노네닐, -3-노네닐, -1-데세닐, -2-데세닐, -3-데세닐 등이 있다.

본원에 사용되는 용어 "알키닐"은 2 내지 10개의 탄소 원자를 가지며 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지형 비-시클릭 탄화수소를 의미한다. 대표적인 직쇄 및 분지형 -(C_2-C_{10})알키닐로는 -아세틸레닐, -프로피닐, -1-부티닐, -2-부티닐, -1-펜티닐, -2-펜티닐, -3-메틸-1-부티닐, -4-펜티닐, -1-헥시닐, -2-헥시닐, -5-헥시닐, -1-헵티닐, -2-헵티닐, -6-헵티닐, -1-옥티닐, -2-옥티닐, -7-옥티닐, -1-노니닐, -2-노니닐, -8-노니닐, -1-데시닐, -2-데시닐, -9-데시닐 등이 있다. 알키닐기는 비치환 또는 치환될 수 있다.

본원에 사용되는 용어 "항체" 및 "항체들"은 단일클론성 항체, 다중특이적 항체, 인간 항체, 인간화된 항체, 카멜라이즈 항체, 키메라 항체, 단일 도메인 항체, 단일 쇄 Fvs (scFv), 단일 쇄 항체, Fab 단편, F(ab') 단편, 디술피드-연결된 Fvs (sdFv) 및 항-이디오토픽 (항-Id) 항체 (예컨대, 본 발명의 항체에 대한 항-Id 항체를 포함함), 및 상기 중 임의의 항원결정인자-결합 단편을 의미한다. 특히, 항체는 면역글로불린 분자, 예컨대, 항원 결합 부위를 함유하는 분자를 포함한다. 면역글로불린 분자는 임의의 유형 (예컨대, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 부류 (예컨대, IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1 및 IgA_2) 또는 하위부류일 수 있다.

본원에 사용되는 용어 "아릴"은 카르보시클릭 방향족 기를 의미한다. 아릴기의 예로는 페닐, 벤질, 나프틸 및 안트라세닐이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

본원에 사용되는 용어 "시클로알킬"은 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 포화 또는 불포화 비-방향족 카르보시클릭 고리를 의미한다. 대표적인 C_3-C_8 시클로알킬기로는 -시클로프로필, -시클로부틸, -시클로펜틸, -시클로펜타디에닐, -시클로헥실, -시클로헥세닐, -1,3-시클로헥사디에닐, -1,4-시클로헥사디에닐, -시클로헵틸, -1,3-시클로헵타디에닐, -1,3,5-시클로헵타트리에닐, -시클로옥틸 및 -시클로옥타디에닐이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 용어 "시클로알킬"은 또한 저급

알킬 및 시클로알킬이 본원에 정의된 바와 같은 -저급 알킬-시클로알킬을 포함한다. -저급 알킬-시클로알킬기의 예로는 $-CH_2$-시클로프로필, $-CH_2$-시클로부틸, $-CH_2$-시클로펜틸, $-CH_2$-시클로펜타디에닐, $-CH_2$-시클로헥실, $-CH_2$-시클로헵틸 및 $-CH_2$-시클로옥틸이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

본원에 사용되는 용어 "화합물" 및 "본 발명의 화합물"은 상호교환하여 본원에 구체적으로 또는 일반적으로 개시된 임의의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 의미하는데 사용된다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I 내지 IX의 화합물 및 표 1의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물이다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 각각이 참고로 본원에 전문으로 도입되어 있는 1998년 2월 19일에 공개된 PCT 국제 공개 제 WO 98/06692호 (예컨대, 6면 6행 내지 7면 11행의 화학식 I 및 실시예 1 내지 30 참조) 및 1999년 7월 22일에 허여된 미국 특허 제5,929,117호 (예컨대, 4단 45행 내지 5단 37행의 화학식 I 및 실시예 1 내지 34 참조)에 개시되어 있는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 화학식 X의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다.

본원에 사용되는 용어 "장애" 및 "질환"은 상호교환하여 대상체의 증상을 의미하는데 사용된다. 특정 증상은 하나 이상의 장애로서 특징지어질 수 있다. 예를 들어, 특정 증상은 비-암성 증식성 장애 및 염증성 장애 둘 다로서 특징지어질 수 있다. 한 실시양태에서, 증식성 장애는 암이다.

본원에 사용되는 용어 "유효량"은 장애 (예컨대, 비정상 혈관신생으로 특징지어지는 장애, 중추 신경계 장애, 증식성 장애, 또는 염증으로 특징지어지는 장애 (즉, 염증성 장애)) 또는 그의 하나 이상의 증상의 중증도 또는 지속 기간을 감소 또는 완화시키거나, 장애 (예컨대, 비정상 혈관신생으로 특징지어지는 장애, 증식성 장애 또는 염증성 장애)의 진전을 예방하거나, 장애 (예컨대, 증식성 장애 또는 염증성 장애)의 퇴행을 유발하거나, 장애 (예컨대, 비정상 혈관신생으로 특징지어지는 장애, 증식성 장애 또는 염증성 장애)와 관련된 하나 이상의 증상의 재발, 발생 또는 발병을 예방하거나, 또다른 치료법의 예방 또는 치료 효과를 증진 또는 개선시키는데 충분한 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 특정 실시양태에서, 암의 치료에 대한 유효량은 암성 세포의 증식을 억제 또는 감소시키거나, 종양 세포의 확산 (전이)을 억제 또는 감소시키거나, 암과 관련된 하나 이상의 증상의 발병, 발생 또는 진행을 억제 또는 감소시키거나, 종양의 크기를 감소시키거나, 종양 세포를 사멸시키는 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물의 치료 유효량은 종양 혈관계를 공격하여, 혈액 및/또는 산소의 종양에의 공급을 차단하는 양이다. 바람직하게는, 치료 유효량의 본 발명의 화합물은 암성 세포의 증식 또는 종양의 크기를 대조군 또는 인산염 완충 염수 ("PBS")와 같은 플라시보에 비해 5% 이상, 바람직하게는 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 또는 99% 이상 억제 또는 감소시킨다. 다른 실시양태에서, 염증에 대한 유효량은 관절, 기관 또는 조직의 염증을 감소시키는 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 바람직하게는, 유효량의 본 발명의 화합물은 관절, 기관 또는 조직의 염증을 대조군 또는 인산염 완충 염수와 같은 플라시보에 비해 5% 이상, 바람직하게는 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 또는 99% 이상 감소시킨다. 다른 실시양태에서, 건선의 치료에 대한 유효량은 바람직하게는 인간의 건선 면적 및 중증도 지수 (PASI) 점수를 20% 이상, 35% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 또는 85% 이상 감소시키는 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 별도의 실시양태에서, 건선의 치료에 대한 유효량은 바람직하게는 인간의 종합 평가 점수 (global assessment score)를 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 또는 95% 이상 향상시키는 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 치료 유효량의 본 발명의 화합물의 예는 하기 섹션 4.4.5에서 제공된다.

본원에 사용되는 용어 "할로겐"은 -F, -Cl, -Br 또는 -I를 의미한다.

본원에 사용되는 용어 "헤테로사이클"은 1 내지 4개의 고리 탄소 원자가 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자로 독립적으로 대체된 방향족 또는 비-방향족 시클로알킬을 의미한다. 헤테로사이클의 대표적인 예로는 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 인돌릴, 벤조피라졸릴, 쿠마리닐, 이소퀴놀리닐, 피롤릴, 피롤리디닐, 티오페닐, 푸라닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 퀴놀리닐, 피리미디닐, 피리디닐, 피리도닐, 피라지닐, 피리다지닐, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, (1,4)-디옥산, (1,3)-디옥솔란, 4,5-디히드로-1H-이미다졸릴 및 테트라졸릴이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 헤테로사이클은 치환 또는 비치환될 수 있다. 헤테로사이클은 또한 임의의 고리 원자에서 (즉, 헤테로시클릭 고리의 임의의 탄소 원자 또는 헤테로원자에서) 결합될 수 있다.

본원에 사용되는 용어 "조합하여"는 하나 이상의 치료법 (예컨대, 하나 이상의 예방제 및/또는 치료제)의 사용을 의미한다. 용어 "조합하여"의 사용은 치료법 (예컨대, 예방제 및/또는 치료제)이 장애 (예컨대, 비정상 혈관신생으로 특징지어지는 장애, 증식성 장애 또는 염증성 장애)를 가진 대상체에게 투여되는 순서를 제한하지 않는다. 제1 치료법 (예컨대, 본 발명의 화합물과 같은 예방제 또는 치료제)은 제2 치료법 (예컨대, 항염증제 또는 항혈관신생제와 같은 예방제 또는 치료제)의 투여 이전에 (예컨대, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 전에), 동시에, 또는 이후에 (예컨대, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 후에) 장애 (예컨대, 비정상 혈관신생으로 특징지어지는 장애, 증식성 장애 또는 염증성 장애)를 가진 대상체에게 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물과 같은 화합물의 맥락에서 본원에 사용되는 용어 "단리된"은 화학적으로 합성되는 경우 화학적 전구물질, 다른 화학물질, 또는 다른 이성질체가 실질적으로 없는 화합물을 의미한다. 특정 실시양태에서, 그러한 화합물은 다른 상이한 화합물 (예컨대, 기타 이성질체)이 60%, 65%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 없다. 바람직하게는 본 발명의 화합물은 단리된다.

본원에 사용되는 용어 "저급 알킬"은 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 포화 또는 불포화 탄화수소를 의미한다. 대표적인 직쇄 저급 알킬기로는 -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-부틸, -n-펜틸, -n-헥실, -n-헵틸 및 -n-옥틸이 있으나, 이에 제한되지 않고; 분지형 저급 알킬기로는 -이소프로필, -sec-부틸, -이소부틸, -tert-부틸, -이소펜틸, 2-메틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 2,2-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, 3,3-디메틸펜틸, 2,3,4-트리메틸펜틸, 3-메틸헥실, 2,2-디메틸헥실, 2,4-디메틸헥실, 2,5-디메틸헥실, 3,5-디메틸헥실, 2,4-디메틸펜틸, 2-메틸헵틸, 3-메틸헵틸이 있으나, 이에 제한되지 않고, 불포화 C_1-C_8 알킬로는 -비닐, -알릴, -1-부테닐, -2-부테닐, -이소부틸레닐, -1-펜테닐, -2-펜테닐, -3-메틸-1-부테닐, -2-메틸-2-부테닐, -2,3-디메틸-2-부테닐, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, -아세틸레닐, -프로피닐, -1-부티닐, -2-부티닐, -1-펜티닐, -2-펜티닐, -3-메틸-1-부티닐이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

본원에 사용되는 용어 "저급 히드록시알킬"은 하나 이상의 히드록시기로 치환된 본원에 기재된 바와 같은 저급 알킬기를 의미한다. 대표적인 저급 히드록시알킬기로는 $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_3OH$, $-(CH_2)_4OH$, $-(CH_2)_5OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH(OH)CH_2CH_3$, $-CH(OH)(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, $-CH_2CH(OH)CH_2CH_3$ 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

본원에 기재된 기가 "치환 또는 비치환된"으로 표현되는 경우, 치환되는 경우에 이들은 화합물의 목적하는 활성에 악영향을 나타내지 않는 임의의 목적하는 치환체 또는 치환체들로 치환될 수 있다. 바람직한 치환체의 예는 본원에 개시된 예시적 화합물 및 실시양태에서 발견되는 것, 및 할로겐 (예컨대, 클로로, 요오도, 브로모 또는 플루오로); C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; C_{2-6} 알키닐; 히드록실; C_{1-6} 알콕실; 아미노; 니트로; 티올; 티오에테르; 이민; 시아노; 아미도; 포스포나토; 포스핀; 카르복실; 티오카르보닐; 술포닐; 술폰아미드; 케톤; 알데히드; 에스테르; 아세틸; 아세톡시; 카르바모일; 산소 (=O); 할로알킬 (예컨대, 트리플루오로메틸); 치환된 아미노아실 및 아미노알킬; 모노시클릭이거나, 또는 융합 또는 비-융합된 폴리시클릭일 수 있는 카르보시클릭 시클로알킬 (예컨대, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실), 또는 모노시클릭이거나, 또는 융합 또는 비-융합된 폴리시클릭일 수 있는 헤테로시클로알킬 (예컨대, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 또는 티아지닐); 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭, 모노시클릭 또는 융합 또는 비-융합된 폴리시클릭 아릴 (예컨대, 페닐, 나프틸, 피롤릴, 인돌릴, 푸라닐, 티오페닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 아크리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티오페닐 또는 벤조푸라닐); 아미노 (1급, 2급 또는 3급); o-저급 알킬; o-아릴, 아릴; 아릴-저급 알킬; CO_2CH_3; $CONH_2$; OCH_2CONH_2; NH_2; SO_2NH_2; $OCHF_2$; CF_3; OCF_3이며; 상기 잔기는 또한 융합된 고리 구조 또는 브릿지, 예를 들어 $-OCH_2O-$ 또는 -O-저급 알킬-O-에 의해 임의로 치환될 수 있다. 이들 치환체는 상기 기로부터 선택되는 치환체로 임의로 추가 치환될 수 있다. 한 실시양태에서, 저급 알킬기 (예컨대, 메틸렌)가 치환되는 경우, 이는 천연 아미노산의 측쇄로 치환된다.

본 발명의 다양한 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 함유하며, 거울상이성질체의 라세미 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 거울상이성질체적으로 또는 광학적으로 순수한 화합물로서 존재할 수 있다. 본 발명은 그러한 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 형태의 용도 및 이들 형태의 혼합물의 용도를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 특정 화합물의 거울상이성질체를 동일하거나 또는 동일하지 않은 양으로 포함하는 혼합물은 본 발명의 방법 및 조성물에 사용될 수 있다. 그러

한 이성질체는 표준 기법, 예컨대 키랄 컬럼 또는 키랄 분할제를 사용하여 비대칭적으로 합성하거나 또는 분할할 수 있다. 예컨대, 문헌 [Jacques, J., et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions, Wiley-Interscience, New York, 1981]; [Wilen, S. H., et al., Tetrahedron 33: 2725 (1977)]; [Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw-Hill, NY, 1962]; 및 [Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)]를 참조한다.

또한, 본 발명의 화합물은 E 및 Z 이성질체, 또는 그의 혼합물, 및 시스 및 트랜스 이성질체, 또는 그의 혼합물을 포함한다는 것이 주목되어야 한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 E 또는 Z 이성질체로서 단리된다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 E 및 Z 이성질체의 혼합물이다.

달리 제시되지 않는다면, 본원에 사용되는 용어 "입체이성질체적으로 순수한"은 화합물의 하나의 입체이성질체를 포함하고, 상기 화합물의 다른 입체이성질체가 실질적으로 없거나, 또는 다른 기하 이성질체가 실질적으로 없는 하나의 기하 이성질체 (예컨대, 이중 결합에 대함)를 포함하는 조성물을 의미한다. 예를 들어, 하나의 키랄 중심을 갖는 입체이성질체적으로 순수한 본 발명의 화합물 또는 그의 조성물은 화합물의 반대 거울상이성질체가 실질적으로 없을 것이다. 2개의 키랄 중심을 갖는 입체이성질체적으로 순수한 본 발명의 화합물 또는 그의 조성물은 화합물의 다른 부분입체이성질체가 실질적으로 없을 것이다. E/Z 이성질체성을 생성할 수 있는 이중 결합을 갖는 입체이성질체적으로 순수한 본 발명의 화합물 또는 그의 조성물은 E/Z 이성질체 중 하나가 실질적으로 없을 것이다. 전형적인 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 화합물의 하나의 입체이성질체 또는 E/Z 이성질체를 약 80 중량% 초과 및 화합물의 다른 입체이성질체 또는 E/Z 이성질체를 약 20 중량% 미만, 더 바람직하게는 화합물의 하나의 입체이성질체 또는 E/Z 이성질체를 약 90 중량% 초과 및 화합물의 다른 입체이성질체 또는 E/Z 이성질체를 약 10 중량% 미만, 보다 더 바람직하게는 화합물의 하나의 입체이성질체 또는 E/Z 이성질체를 약 95 중량% 초과 및 화합물의 다른 입체이성질체 또는 E/Z 이성질체를 약 5 중량% 미만, 가장 바람직하게는 화합물의 하나의 입체이성질체 또는 E/Z 이성질체를 약 97 중량% 초과 및 화합물의 다른 입체이성질체 또는 E/Z 이성질체를 약 3 중량% 미만 포함한다. 달리 제시되지 않는다면, 본원에 사용되는 용어 "입체이성질체적으로 풍부한"은 본 발명의 화합물의 하나의 입체이성질체 또는 E/Z 이성질체를 약 60 중량% 초과, 바람직하게는 약 70 중량% 초과, 더 바람직하게는 약 80 중량% 초과 포함한 본 발명의 화합물 또는 그의 조성물을 의미한다. 달리 제시되지 않는다면, 본원에 사용되는 용어 "거울상이성질체적으로 순수한"은 하나의 키랄 중심을 갖는 입체적으로 순수한 본 발명의 화합물 또는 그의 조성물을 의미한다. 유사하게, 용어 "입체이성질체적으로 풍부한"은 하나의 키랄 중심을 갖는 입체이성질체적으로 풍부한 본 발명의 화합물 또는 그의 조성물을 의미한다.

구조 또는 구조의 일부의 입체화학성을 예를 들어 볼드체 또는 사선으로 나타내지 않은 경우, 구조 또는 구조의 일부는 이의 모든 입체이성질체를 포함하는 것으로 해석된다는 것이 주목되어야 한다.

본원에 사용되는 용어 "관리하다", "관리하는" 및 "관리"는 질환이 치유된 것이 아닌, 대상체에게 유래된 치료법 (예컨대, 예방제 또는 치료제)으로부터의 유리한 효과를 의미한다. 특정 실시양태에서, 대상체에게 하나 이상의 치료법 (예컨대, 하나 이상의 예방제 또는 치료제)을 투여하여 질환 또는 그의 증상의 진행 또는 악화를 막도록 상기 질환 또는 그의 증상을 "관리"한다.

본원에 사용되는 용어 "비반응성" 및 "난치성"은 장애 (예컨대, 비정상 혈관신생으로 특징지어지는 장애, 증식성 장애 또는 염증성 장애)와 관련된 하나 이상의 증상을 완화시키는데 임상적으로 충분하지 않은, 상기 장애에 대한 현재 사용가능한 치료법 (예컨대, 예방제 또는 치료제)으로 치료된 환자를 기술한다. 전형적으로, 이러한 환자는 중증의 지속적으로 활성인 질환을 앓고 있고, 이들 장애 (예컨대, 비정상 혈관신생으로 특징지어지는 장애, 증식성 장애 또는 염증성 장애)와 관련된 증상을 완화시키는 추가 치료법을 필요로 한다.

본원에 사용되는 어구 "제약상 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 유기 또는 무기 염을 의미한다. 바람직한 염으로는 술페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 비술페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레에이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 및 파모에이트 (즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트)) 염이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 제약상 허용되는 염은 또다른 분자의 포함물, 예컨대 아세테이트 이온, 숙시네이트 이온 또는 그 밖의 반대이온을 포함할 수 있다. 반대이온은 모 화합물 상의 전하를 안정화시키는 임의의 유기 또는 무기 잔기일 수 있다. 또한, 제약상 허용되는 염은 그의 구조 중에 하나 이상의 하전된 원자를 가질 수 있다. 다중으로 하전된 원자가 제약상 허용되는 염의 부분인 경우는 다중 반대이온을 가질 수 있다. 따라서, 제약상 허용되는 염은 하나 이상의 하전된 원자 및/또는 하나 이상의 반대이온을 가질 수 있다.

본원에 사용되는 용어 "제약상 허용되는 용매화물"은 하나 이상의 용매 분자와 본 발명의 화합물의 회합을 의미한다. 제약상 허용되는 용매화물을 형성하는 용매의 예로는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산 및 에탄올아민이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

본원에 사용되는 용어 "제약상 허용되는 수화물"은 비공유성 분자간 힘으로 결합된 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 물을 추가로 포함하는 본 발명의 화합물 또는 그의 염을 의미한다.

본원에 사용되는 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 치료법 (예컨대, 예방제 또는 치료제)의 투여 또는 치료법의 조합 (예컨대, 예방제 또는 치료제의 조합물)의 투여로 야기되는 대상체에서의 장애 또는 장애의 하나 이상의 증상의 재발, 발병 또는 발생의 예방을 의미한다.

본원에 사용되는 어구 "예방 유효량"은 장애 (예컨대, 비정상 혈관신생으로 특징지어지는 장애, 증식성 장애 또는 염증성 장애) 또는 이와 관련된 하나 이상의 증상의 발생, 재발 또는 발병을 예방하거나, 또는 또다른 치료법 (예컨대, 또다른 예방제)의 예방 효과(들)을 증진 또는 개선시키는데 충분한 치료법 (예컨대, 예방제)의 양을 의미한다. 화합물의 예방 유효량의 예는 하기 섹션 4.4.5에서 제공된다.

본원에 사용되는 어구 "부작용"은 치료법 (예컨대, 예방제 또는 치료제)의 목적하지 않고, 반대되는 효과를 포함한다. 부작용은 항상 목적하지 않으나, 목적하지 않은 부작용은 반드시 반대되지는 않는다. 치료법 (예컨대, 예방제 또는 치료제)으로부터의 반대되는 효과는 해롭거나, 불편하거나 또는 위험할 수 있다. 부작용으로는 발열, 오한, 기면, 위장관 독성 (위 및 장 궤양화 및 미란을 포함), 오심, 구토, 신경독성, 신독성, 신장 독성 (신유두 괴사 및 만성 간질성 신염과 같은 상태를 포함), 간 독성 (상승된 혈청 간 효소 수준을 포함), 골수중독증 (백혈구감소증, 골수억제, 혈소판감소증 및 빈혈을 포함), 구내 건조, 금속미, 소화 지연, 쇠약, 졸림, 통증 (근육통, 골통 및 두통을 포함), 탈모, 무력증, 현기증, 외각 피라밋 증상, 정좌불능증, 심혈관 장애 및 성기능장애가 있으나, 이에 제한되지 않는다.

본원에 사용되는 용어 "대상체" 및 "환자"는 상호교환하여 본원에 사용된다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 동물, 바람직하게는 비영장류 (예컨대, 소, 돼지, 말, 고양이, 개, 래트 및 마우스) 및 영장류 (예컨대, 원숭이, 예컨대 시노몰거스 원숭이, 침팬지 및 인간)를 비롯한 포유동물, 더 바람직하게는 인간을 의미한다. 한 실시양태에서, 대상체는 장애 (예컨대, 비정상 혈관신생으로 특징지어지는 장애, 증식성 장애 또는 염증성 장애)를 위한 현행 치료에 대해 난치성 또는 비반응성이다. 다른 실시양태에서, 대상체는 목축 동물 (예컨대, 말, 소 또는 돼지) 또는 애완동물 (예컨대, 개 또는 고양이)이다. 다른 실시양태에서, 대상체는 면역약화되거나 또는 면역억제된 포유동물, 바람직하게는 인간 (예컨대, HIV 환자)이 아니다. 다른 실시양태에서, 대상체는 림프구 수가 대략 500 세포/mm^3 이하인 포유동물, 바람직하게는 인간이 아니다. 바람직한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

본원에 사용되는 용어 "상승적인"은 본 발명의 화합물, 및 치료법의 부가적인 효과보다 더 효과적인 장애 (예컨대, 비정상 혈관신생으로 특징지어지는 장애, 증식성 장애, 염증성 장애 또는 자가면역 장애)를 예방, 관리 또는 치료하는데 사용되어 왔거나 또는 현재 사용되고 있는 또다른 치료법 (예컨대, 예방제 또는 치료제)의 조합을 의미한다. 치료법들의 조합 (예컨대, 예방제 또는 치료제의 조합물)의 상승적인 효과는 하나 이상의 치료법의 보다 낮은 투여량의 사용을 가능하도록 하고/하거나 장애 (예컨대, 비정상 혈관신생으로 특징지어지는 장애, 증식성 장애 또는 염증성 장애)를 가진 대상체에의 상기 치료법의 보다 덜 빈번한 투여를 가능하도록 한다. 치료법 (예컨대, 예방제 또는 치료제)의 보다 낮은 투여량을 사용하고/하거나 덜 빈번하게 상기 치료법을 투여하는 능력은 장애 (예컨대, 비정상 혈관신생으로 특징지어지는 장애, 증식성 장애 또는 염증성 장애)의 예방, 관리 또는 치료에서의 상기 치료법의 효능을 감소시키지 않으면서 대상체에게 상기 치료법의 투여와 관련된 독성을 감소시킨다. 또한, 상승적인 효과는 장애 (예컨대, 비정상 혈관신생으로 특징지어지는 장애, 증식성 장애 또는 염증성 장애)의 예방, 관리 또는 치료에서 작용제의 효능을 개선시킬 수 있다. 치료법들의 조합 (예컨대, 예방제 또는 치료제의 조합물)의 상승적인 효과는 치료법 단독의 사용과 관련된 반대되거나 목적하지 않은 부작용을 피하거나 감소시킬 수 있다. 한 실시양태에서, 용어 "상승적인"은 종양 또는 종양 세포에 대한 본 발명의 단일 화합물의 생물학적 효과를 의미한다. 이론에 의해 제한되지 않으면서, 본 발명의 화합물은 중심 종양 세포에 대해 특히 효과적인 혈관 표적화 활성 및 주변 종양 세포에 특히 효과적인 항혈관신생 활성 모두를 가지기 때문에, 본 발명의 화합물이 종양의 주요부를 근절, 한 실시양태에서는 종양을 완전히 근절하는데 특히 유용하다고 여겨진다. 따라서, 본 발명의 화합물은 혈관 표적화제 및 항혈관신생제 모두로서의 이들의 이중 활성의 상승적인 효과로 인해 종양에 특히 활성이다.

본원에 사용되는 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 장애 (예컨대, 비정상 혈관신생으로 특징지어지는 장애, 증식성 장애 또는 염증성 장애)의 진행, 중증도 및/또는 지속 기간의 감소 또는 완화, 또는 하나 이상의 치료법 (예컨대, 하나 이상

의 치료제, 예컨대 본 발명의 화합물)의 투여에 의한 장애의 하나 이상의 증상의 완화를 의미한다. 특정 실시양태에서, 상기 용어는 암성 세포의 증식의 억제 또는 감소, 종양 세포의 확산 (전이)의 억제 또는 감소, 암과 관련된 하나 이상의 증상의 발병, 발생 또는 진행의 억제 또는 감소, 종양의 크기의 감소, 또는 환자의 ECOG 또는 카르노프스키 (Karnofsky) 점수의 향상을 의미한다. 다른 실시양태에서, 상기 용어는 하나 이상의 관절, 기관 또는 조직의 부기의 감소, 또는 염증성 장애와 관련된 통증의 감소를 의미한다. 이외의 다른 실시양태에서, 상기 용어는 인간의 PASI 점수의 감소 또는 인간의 종합 평가 점수의 향상을 의미한다.

본원에 사용되는 용어 "튜불린 결합자", "튜불린 결합제" 또는 이의 변형어는 세포에서 튜불린, α,β-튜불린 이합체에 결합하거나, 또는 무손상 마이크로튜블에 결합할 수 있는 임의의 세포증식억제제 또는 세포독성제를 의미한다. 한 실시양태에서, 튜불린 결합자 또는 튜불린 결합제는 튜불린 중합 또는 안정성을 억제한다. 다른 실시양태에서, 튜불린 결합자 또는 튜불린 결합제는 튜불린 탈안정화제이다.

본원에 사용되는 용어 "튜불린 중합 또는 안정성을 억제하다" 또는 "튜불린 중합 또는 안정성의 억제"는 튜불린 이합체의 구조에서의 임의의 변경, 튜불린 이합체의 마이크로튜블로의 수집의 임의의 방해 또는 튜불린 이합체의 임의의 탈안정화를 의미한다.

하기 약어가 본원에 사용되며, 하기 지시된 정의를 갖는다: 데스-마틴 퍼요오디난 (Dess-Martin Periodinane)은 1,1,1-트리아세톡스-1,1-디히드로-1,2-벤즈요오독솔-3-(1H)-온이고, DMF는 N,N-디메틸포름아미드이고, DMSO는 디메틸술폭시드이고, EtOAc는 에틸 아세테이트이고, HPLC는 고성능 액체 크로마토그래피이고, HUVEC는 인간 탯줄 정맥 내피 세포이고, KHMDS는 칼륨 헥사메틸디실라지드이고, LHMDS는 리튬 헥사메틸디실라지드이고, PBMC는 말초 혈액 단핵 세포이고, PCC는 피리디늄 클로로크로메이트이고, PDC는 피리디늄 디크로메이트이고, Ph는 페닐이고, THF는 테트라히드로푸란이고, TLC는 박막 크로마토그래피이고, TPAP는 테트라-n-프로필암모늄 퍼루테네이트이다.

4. 발명의 상세한 설명

본 발명은 화합물, 및 상기 화합물의 용도를 제공한다. 본 발명은 튜불린 중합 및/또는 튜불린 안정성을 억제하고/하거나 유사분열을 억제하는 본 발명의 화합물의 용도를 포함한다. 본 발명은 또한 혈관신생을 억제하는 본 발명의 화합물의 용도를 포함한다. 본 발명은 또한 PDE4의 활성을 억제하는 본 발명의 화합물의 용도를 포함한다. 본 발명은 또한 혈관 표적화제로서의 본 발명의 화합물의 용도를 포함한다.

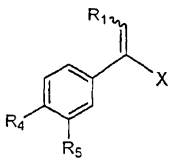
본 발명은 다양한 장애 (예컨대, 비정상 혈관신생으로 특징지어지는 장애, 증식성 장애 또는 염증성 장애) 또는 그의 하나 이상의 증상에 대한 현행 단일 작용제 요법 또는 병용요법보다 우수한 예방학적 또는 치료학적 프로파일을 제공하는 치료 프로토콜을 포함한다. 특히, 본 발명은 예방 또는 치료 유효량의 하나 이상의 본 발명의 화합물을 단독으로, 또는 본 발명의 화합물 이외의 예방 또는 치료 유효량의 하나 이상의 다른 예방제 또는 치료제와 조합하여 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 증식성 장애 (예컨대, 암), 황반 변성 또는 염증성 질환, 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화에 대한 예방학적 또는 치료학적 프로토콜을 제공한다.

4.1 본 발명의 화합물

본 발명은 화학식 I 내지 XI를 갖는 화합물 및 하기 표 1에 기술된 화합물을 포함한다.

한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I를 갖는 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 본원에 기재된 질환 또는 장애의 치료, 예방 또는 관리를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 장애의 치료, 예방 또는 관리 방법을 제공한다:

<화학식 I>



상기 식에서,

R_1은 할로겐, -CN, 저급 알킬, -COOH, -C(O)-N(R_9)$_2$, -C(O)-저급 알킬, -C(O)-벤질, -C(O)O-저급 알킬, -C(O)O-벤질이고;

R_4는 -H, -NO_2, 시아노, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, -OH, -C(O)(R_{10})$_2$, -COOH, -NH_2, -OC(O)-N(R_{10})$_2$이고;

R_5는 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 또는 치환 또는 비치환된 알케닐이고;

X는 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 피리딘, 치환 또는 비치환된 피롤리딘, 치환 또는 비치환된 이미다졸, 치환 또는 비치환된 나프탈렌, 치환 또는 비치환된 티오펜, 또는 치환 또는 비치환된 시클로알킬이고;

R_9는 각각의 경우에 독립적으로 -H이거나, 또는 치환 또는 비치환된 저급 알킬이고;

R_{10}은 각각의 경우에 독립적으로 -H이거나, 또는 치환 또는 비치환된 저급 알킬이다.

한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 R_4 및 R_5가 알콕시 (예컨대, 메톡시)인 화합물이다.

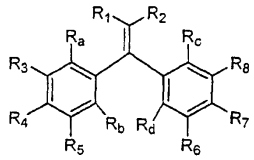
다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 X가 치환 또는 비치환된 페닐인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 E 이성질체이다.

다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 Z 이성질체이다.

한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 II를 갖는 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:

<화학식 II>



상기 식에서,

R_1 및 R_2는 독립적으로 -H, -CN, 할로겐, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, -NHC(O)OR_9, -COOH, -C(O)-저급 알킬, -C(O)O-저급 알킬, -C(O)-N(R_9)$_2$, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클이고;

R_a, R_b, R_c 및 R_d는 각각의 경우에 독립적으로 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, -NO_2, -OH, -OPO(OH)$_2$, -N(R_9)$_2$, -OC(O)-R_{10}, -OC(O)-R_{10}-N(R_{10})$_2$, -C(O)N(R_{10})$_2$, -NHC(O)-R_{10}, -NHS(O)$_2$-R_{10}, -S(O)$_2$-R_{10}, -NHC(O)NH-R_{10}, -NHC(O)N(R_{10})$_2$, -NHC(O)NHSO$_2$-R_{10}, -NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})$_2$, -NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)$_2$) 또는 -NHC(O)-R_{10}-NH_2이고;

R_3은 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, -NO_2, -OH, -OPO(OH)$_2$, -N(R_9)$_2$, -OC(O)-R_{10}, -OC(O)-R_{10}-N(R_{10})$_2$, -OC(O)-R_{10}-NH_2, -C(O)N(R_{10})$_2$, -NHC(O)-R_{10}, -NHS(O)$_2$-R_{10}, -S(O)$_2$-R_{10}, -OS(O)$_2$-R_{10}, -OS(O)

$_2$-NH_2, -$OS(O)_2$-$N(R_{10})_2$, -SO_2NH_2, -SO_2-$N(R_{10})_2$, -NHC(O)O-R_{10}, -NHC(O)NH-R_{10}, -$NHC(O)N(R_{10})_2$, -NHC(O)$NHSO_2$-R_{10}, -NHC(O)-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -NHC(O)$CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 -NHC(O)-R_{10}-NH_2이거나, 또는 R_3은 R_a 또는 R_4와 함께 -O-$C(R_{16}R_{17})$-O- 또는 -O-$(C(R_{16}R_{17}))_2$-O-를 형성하고;

R_4는 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, -NO_2, -OH, -$OPO(OH)_2$, -$N(R_9)_2$, -OC(O)-R_{10}, -OC(O)-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -OC(O)-R_{10}-NH_2, -$C(O)N(R_{10})_2$, -NHC(O)-R_{10}, -$NHS(O)_2$-R_{10}, -$S(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-NH_2, -$OS(O)_2$-$N(R_{10})_2$, -SO_2NH_2, -SO_2-$N(R_{10})_2$, -NHC(O)O-R_{10}, -NHC(O)NH-R_{10}, -$NHC(O)N(R_{10})_2$, -NHC(O)$NHSO_2$-R_{10}, -NHC(O)-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -NHC(O)$CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 -NHC(O)-R_{10}-NH_2이고;

R_5는 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, -NO_2, -OH, -$OPO(OH)_2$, -$N(R_9)_2$, -OC(O)-R_{10}, -OC(O)-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -OC(O)-R_{10}-NH_2, -$C(O)N(R_{10})_2$, -NHC(O)-R_{10}, -$NHS(O)_2$-R_{10}, -$S(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-NH_2, -$OS(O)_2$-$N(R_{10})_2$, -SO_2NH_2, -SO_2-$N(R_{10})_2$, -NHC(O)O-R_{10}, -NHC(O)NH-R_{10}, -$NHC(O)N(R_{10})_2$, -NHC(O)$NHSO_2$-R_{10}, -NHC(O)-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -NHC(O)$CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 -NHC(O)-R_{10}-NH_2이고;

R_6은 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, -NO_2, -OH, -$OPO(OH)_2$, -$N(R_9)_2$, -OC(O)-R_{10}, -OC(O)-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -OC(O)-R_{10}-NH_2, -$C(O)N(R_{10})_2$, -NHC(O)-R_{10}, -$NHS(O)_2$-R_{10}, -$S(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-NH_2, -$OS(O)_2$-$N(R_{10})_2$, -SO_2NH_2, -SO_2-$N(R_{10})_2$, -NHC(O)O-R_{10}, -NHC(O)NH-R_{10}, -$NHC(O)N(R_{10})_2$, -NHC(O)$NHSO_2$-R_{10}, -NHC(O)-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -NHC(O)$CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 -NHC(O)-R_{10}-NH_2이고;

R_7은 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, -NO_2, -OH, -$OPO(OH)_2$, -$N(R_9)_2$, -OC(O)-R_{10}, -OC(O)-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -OC(O)-R_{10}-NH_2, -$C(O)N(R_{10})_2$, -NHC(O)-R_{10}, -$NHS(O)_2$-R_{10}, -$S(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-NH_2, -$OS(O)_2$-$N(R_{10})_2$, -SO_2NH_2, -SO_2-$N(R_{10})_2$, -NHC(O)O-R_{10}, -NHC(O)NH-R_{10}, -$NHC(O)N(R_{10})_2$, -NHC(O)$NHSO_2$-R_{10}, -NHC(O)-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -NHC(O)$CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 -NHC(O)-R_{10}-NH_2이고;

R_8은 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, -NO_2, -OH, -$OPO(OH)_2$, -$N(R_9)_2$, -OC(O)-R_{10}, -OC(O)-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -OC(O)-R_{10}-NH_2, -$C(O)N(R_{10})_2$, -NHC(O)-R_{10}, -$NHS(O)_2$-R_{10}, -$S(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-NH_2, -$OS(O)_2$-$N(R_{10})_2$, -SO_2NH_2, -SO_2-$N(R_{10})_2$, -NHC(O)O-R_{10}, -NHC(O)NH-R_{10}, -$NHC(O)N(R_{10})_2$, -NHC(O)$NHSO_2$-R_{10}, -NHC(O)-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -NHC(O)$CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 -NHC(O)-R_{10}-NH_2이거나, 또는 R_8은 R_c 또는 R_7과 함께 -O-$C(R_{16}R_{17})$-O- 또는 -O-$(C(R_{16}R_{17}))_2$-O-를 형성하고;

R_9는 각각의 경우에 독립적으로 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 시클로알킬이고;

R_{10}은 각각의 경우에 독립적으로 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 저급 히드록시알킬이거나, 또는 R_{10}과 이것이 부착되어 있는 질소는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 R_{10}은 적절한 경우 -H이고;

R_{16} 및 R_{17}은 각각의 경우에 독립적으로 -H 또는 할로겐이다.

추가의 실시양태에서, 본 발명은 (1) R_1 및 R_2 중 적어도 하나가 할로겐 또는 -NHC(O)OR_9이고; (2) R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 및 R_8 중 적어도 하나가 -$OS(O)_2$-$N(R_{10})_2$, -NHC(O)O-R_{10}, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클이거나; 또는 (3) R_3이 R_a 또는 R_4와 함께 -O-$(C(R_{16}R_{17}))_3$-O-를 형성하거나, 또는 R_8이 R_c 또는 R_7과 함께 -O-$(C(R_{16}R_{17}))_3$-O-를 형성하는 화학식 II의 화합물을 제공한다.

추가의 실시양태에서, 본 발명은 R_3, R_5, R_6 및 R_8이 -H가 아닌 화학식 II의 화합물을 제공한다. 특히, 상기 실시양태는 화학식 II의 3,3'-비스-3,5-이치환된 페닐 화합물을 포함한다. 상기 실시양태는 R_1, R_2, R_4, R_7, R_9, R_{10}, R_{16}, R_{17}, R_a, R_b, R_c 및 R_d가 화학식 II에 대해 상기 정의된 바와 같고;

R_3이 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, -NO_2, -OH, -$OPO(OH)_2$, -$N(R_9)_2$, -OC(O)-R_{10}, -OC(O)-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -OC(O)-R_{10}-NH_2, C(O)$N(R_{10})_2$, -NHC(O)-R_{10}, -$NHS(O)_2$-R_{10}, -$S(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-NH_2, -$OS(O)_2$-$N(R_{10})_2$, -SO_2NH_2, -SO_2-$N(R_{10})_2$, -NHC(O)O-R_{10}, -NHC(O)NH-R_{10}, -NHC(O)$N(R_{10})_2$, -NHC(O)$NHSO_2$-R_{10}, -NHC(O)-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -NHC(O)$CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 -NHC(O)-R_{10}-NH_2이거나, 또는 R_3은 R_a와 함께 -O-$C(R_{16}R_{17})$-O- 또는 -O-$(C(R_{16}R_{17}))_2$-O-를 형성하고;

R_5가 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, -NO_2, -OH, -$OPO(OH)_2$, -$N(R_9)_2$, -OC(O)-R_{10}, -OC(O)-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -OC(O)-R_{10}-NH_2, C(O)$N(R_{10})_2$, -NHC(O)-R_{10}, -$NHS(O)_2$-R_{10}, -$S(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-NH_2, -$OS(O)_2$-$N(R_{10})_2$, -SO_2NH_2, -SO_2-$N(R_{10})_2$, -NHC(O)O-R_{10}, -NHC(O)NH-R_{10}, -NHC(O)$N(R_{10})_2$, -NHC(O)$NHSO_2$-R_{10}, -NHC(O)-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -NHC(O)$CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 -NHC(O)-R_{10}-NH_2이고;

R_6이 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, -NO_2, -OH, -$OPO(OH)_2$, -$N(R_9)_2$, -OC(O)-R_{10}, -OC(O)-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -OC(O)-R_{10}-NH_2, C(O)$N(R_{10})_2$, -NHC(O)-R_{10}, -$NHS(O)_2$-R_{10}, -$S(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-NH_2, -$OS(O)_2$-$N(R_{10})_2$, -SO_2NH_2, -SO_2-$N(R_{10})_2$, -NHC(O)O-R_{10}, -NHC(O)NH-R_{10}, -NHC(O)$N(R_{10})_2$, -NHC(O)$NHSO_2$-R_{10}, -NHC(O)-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -NHC(O)$CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 -NHC(O)-R_{10}-NH_2이고;

R_8이 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, -NO_2, -OH, -$OPO(OH)_2$, -$N(R_9)_2$, -OC(O)-R_{10}, -OC(O)-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -OC(O)-R_{10}-NH_2, C(O)$N(R_{10})_2$, -NHC(O)-R_{10}, -$NHS(O)_2$-R_{10}, -$S(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-NH_2, -$OS(O)_2$-$N(R_{10})_2$, -SO_2NH_2, -SO_2-$N(R_{10})_2$, -NHC(O)O-R_{10}, -NHC(O)NH-R_{10}, -NHC(O)$N(R_{10})_2$, -NHC(O)$NHSO_2$-R_{10}, -NHC(O)-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -NHC(O)$CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 -NHC(O)-R_{10}-NH_2이거나, 또는 R_8이 R_c와 함께 -O-$C(R_{16}R_{17})$-O- 또는 -O-$(C(R_{16}R_{17}))_2$-O-를 형성하는 화학식 II의 화합물을 추가로 포함한다.

추가의 실시양태에서, 본 발명은 R_3 또는 R_5 중 하나가 H인 경우에 다른 하나는 저급 알킬 또는 알콕시가 아니고, R_6 또는 R_8 중 하나가 H인 경우에 다른 하나는 저급 알킬 또는 알콕시가 아닌 화학식 II의 화합물을 제공한다. 특히, 상기 실시양태는 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{16}, R_{17}, R_a, R_b, R_c 및 R_d가 화학식 II에 대해 상기 기재된 바와 같으며, 단, R_3 또는 R_5 중 하나가 H인 경우에 다른 하나는 치환 또는 비치환된 저급 알킬 또는 치환 또는 비치환된 알콕시가 아니고, R_6 또는 R_8 중 하나가 H인 경우에 다른 하나는 치환 또는 비치환된 저급 알킬 또는 치환 또는 비치환된 알콕시가 아닌 화학식 II의 화합물을 포함한다.

추가의 실시양태에서, 본 발명은 R_4 및 R_7 중 하나가 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$ 또는 -OH가 아닌 화학식 II의 화합물을 제공한다. 특히, 상기 실시양태는 화학식 II의 3,3-비스-4-치환된 페닐 화합물을 포함한다. 상기 실시양태는 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{10}, R_{16}, R_{17}, R_a, R_b, R_c 및 R_d가 화학식 II에 대해 상기 정의된 바와 같고;

여기서, R_4 및 R_7 중 하나는 $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-OC(O)-R_{10}-NH_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-NH_2$, $-OS(O)_2-N(R_{10})_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)O-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$, $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클이고;

R_9가 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 시클로알킬인 화학식 II의 화합물을 추가로 포함한다.

추가의 실시양태에서, 본 발명은 R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 또는 R_8 중 적어도 하나가 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, 아미노가 아닌 화학식 II의 화합물을 제공한다. 특히, 상기 실시양태는 화학식 II의 3-(3-, 4- 또는 5-)-치환된 페닐 화합물을 포함한다. 상기 실시양태는 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{10}, R_{16}, R_{17}, R_a, R_b, R_c 및 R_d가 화학식 II에 대해 상기 정의된 바와 같고;

R_9가 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 시클로알킬이고,

여기서, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_a, R_b, R_c 또는 R_d 중 적어도 하나는 -O-(C_4-C_{10} 알킬)-시클로알킬, $-OPO(OH)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-OC(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-N(R_9)_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-NH_2$, $-OS(O)_2-N(R_{10})_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)O-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$, $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클인 화학식 II의 화합물을 추가로 포함한다. 상기 실시양태는 또한 R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_a, R_b, R_c 또는 R_d 중 적어도 하나가 $-OPO(OH)_2$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$, $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클인 화학식 II의 화합물을 포함한다.

추가의 실시양태에서, 본 발명은 R_a 및 R_b 중 적어도 하나 및 R_c 및 R_d 중 적어도 하나가 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$인 화학식 II의 화합물을 제공한다. 특히, 상기 실시양태는 화학식 II의 3-(2- 또는 6-)-치환-3'-(2- 또는 6-)-치환된 페닐 화합물을 포함한다. 상기 실시양태는 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{16}, R_{17}, R_a, R_b, R_c 및 R_d가 화학식 II에 대해 상기 정의된 바와 같고; 여기서, R_a 및 R_b 중 적어도 하나 및 R_c 및 R_d 중 적어도 하나는 -H가 아닌 화학식 II의 화합물을 추가로 포함한다.

추가의 실시양태에서, 본 발명은 R_3, 및 R_a 및 R_4 중 하나가 함께 $-O-(C(R_{16}R_{17}))_2-O-$ 또는 $-O-(C(R_{16}R_{17}))_3-O-$를 형성하거나, 또는 R_8, 및 R_c 및 R_7 중 하나가 함께 $-O-(C(R_{16}R_{17}))_2-O-$ 또는 $-O-(C(R_{16}R_{17}))_3-O-$를 형성하는 화학식 II의 화합물을 제공한다.

추가의 실시양태에서, 본 발명은 R_1 및 R_2 둘 다 -H가 아닌 화학식 II의 화합물을 제공한다. 특히, 상기 실시양태는 R_1 및 R_2가 독립적으로 -CN, 할로겐, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 알키닐, $-NHC(O)OR_9$, -COOH, -C(O)-저급 알킬, -C(O)O-저급 알킬, $-C(O)-N(R_9)_2$, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클이고;

R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{16}, R_{17}, R_a, R_b, R_c 및 R_d가 화학식 II에 대해 상기 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물을 포함한다.

추가의 실시양태에서, 본 발명은 R_1 또는 R_2 중 하나가 H인 경우에 다른 하나는 -CN, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, -COOH, -C(O)-저급 알킬, -C(O)O-저급 알킬 또는 $-C(O)-N(R_9)_2$가 아닌 화학식 II의 화합물을 제공한다.

추가의 실시양태에서, 본 발명은 R_1 및 R_2 둘 다 -H인 화학식 II의 화합물을 제공한다.

하기 실시양태는 화학식 II의 화합물, 및 적용가능한 경우 상기 기재된 추가의 실시양태의 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.

한 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 R_a, R_b, R_c 및 R_d 모두 -H인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 R_a, R_b, R_c 또는 R_d 중 적어도 하나가 -H가 아닌 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 R_a 및 R_b 중 적어도 하나 및 R_c 및 R_d 중 적어도 하나가 -H가 아닌 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 R_a, R_b, R_c 또는 R_d 중 적어도 하나가 알콕시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 R_a, R_b, R_c 또는 R_d 중 적어도 하나가 메톡시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 R_1이 -H이고, R_2가 -CN인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 R_1이 -CN이고, R_2가 -H인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 E 이성질체인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 Z 이성질체인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 R_3, R_4 및 R_5 중 적어도 하나 및 R_6, R_7 및 R_8 중 적어도 하나가 -H가 아닌 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 R_3이 알콕시이고, R_4가 알콕시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 R_3이 메톡시이고, R_4가 메톡시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 R_3, R_4 및 R_5 중 적어도 하나 및 R_6, R_7 및 R_8 중 적어도 하나가 알콕시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 R_3, R_4 및 R_5 중 적어도 하나 및 R_6, R_7 및 R_8 중 적어도 하나가 메톡시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 R_3, R_4 및 R_5 중 적어도 하나 및 R_6, R_7 및 R_8 중 적어도 하나가 에톡시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 및 R_8 중 적어도 하나가 알콕시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 및 R_8 중 적어도 하나가 메톡시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 및 R_8 중 적어도 하나가 에톡시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 R_3 및 R_5, 또는 R_6 및 R_8이 둘 다 알콕시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 R_3 및 R_5, 또는 R_6 및 R_8이 둘 다 메톡시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 R_3 및 R_5 중 하나가 메톡시이고 다른 하나가 에톡시이거나, 또는 R_6 및 R_8 중 하나가 메톡시이고 다른 하나가 에톡시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 R_3, R_4 및 R_5, 또는 R_6, R_7 및 R_8이 모두 알콕시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 R_3, R_4 및 R_5, 또는 R_6, R_7 및 R_8이 모두 메톡시인 화합물이다.

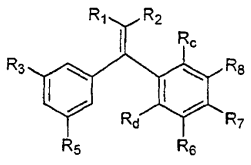
다른 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 R_3 및 R_5가 메톡시이고, R_6 및 R_8 중 하나가 메톡시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 R_{10}이 치환된 저급 알킬 (예컨대, 메틸렌)인 경우, R_{10}은 천연 아미노산의 측쇄로 치환된 화합물이다. 특히, R_{10}은 -H, $-CH_3$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)OH$, $-CH_2SH$, $-(CH_2)_2C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_2C(=O)OH$, $-CH_2$-이미다졸, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_2SCH_3$, $-CH_2$-페닐, $-CH_2OH$, $=CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2$-인돌, $-CH_2$-페놀 또는 $-CH(CH_3)_2$로 치환될 수 있다.

다른 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 R_3 및 R_5가 메톡시이고, R_7이 메톡시이고, R_6 및 R_8 중 하나가 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$인 화합물이다.

한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 III를 갖는 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:

<화학식 III>



상기 식에서,

R_1 및 R_2는 독립적으로 -H, -CN, 할로겐, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, $-NHC(O)OR_9$, -COOH, -C(O)-저급 알킬, -C(O)O-저급 알킬, $-C(O)-N(R_9)_2$, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클이고;

R_c 및 R_d는 각각의 경우에 독립적으로 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이고;

R_3은 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-OC(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-NH_2$, $-OS(O)_2-N(R_{10})_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)O-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이고;

R_5는 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-OC(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-NH_2$, $-OS(O)_2-N(R_{10})_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)O-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이고;

R_6은 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-OC(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-NH_2$, $-OS(O)_2-N(R_{10})_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)O-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이고;

R_7은 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-OC(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-NH_2$, $-OS(O)_2-N(R_{10})_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)O-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이고;

R_8은 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-OC(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-NH_2$, $-OS(O)_2-N(R_{10})_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)O-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이거나, 또는 R_8은 R_c 또는 R_7과 함께 $-O-C(R_{16}R_{17})-O-$ 또는 $-O-(C(R_{16}R_{17}))_2-O-$를 형성하고;

R_9는 각각의 경우에 독립적으로 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 시클로알킬이고;

R_{10}은 각각의 경우에 독립적으로 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 저급 히드록시알킬이거나, 또는 R_{10}과 이것이 부착되어 있는 질소는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 R_{10}은 적절한 경우 -H이고;

R_{16} 및 R_{17}은 각각의 경우에 독립적으로 -H 또는 할로겐이다.

한 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 R_c 및 R_d가 -H인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 R_c 또는 R_d 중 적어도 하나가 -H가 아닌 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 R_c 또는 R_d 중 적어도 하나가 -알콕시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 R_c 또는 R_d 중 적어도 하나가 -메톡시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 R_1이 -H이고, R_2가 -CN인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 R_1이 -CN이고, R_2가 -H인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 E 이성질체인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 Z 이성질체인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 R_6, R_7 및 R_8 중 적어도 하나가 -H가 아닌 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 R_3 및 R_5 중 적어도 하나 및 R_6, R_7 및 R_8 중 적어도 하나가 알콕시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 R_3 및 R_5 중 적어도 하나 및 R_6, R_7 및 R_8 중 적어도 하나가 메톡시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 R_3 및 R_5 중 적어도 하나 및 R_6, R_7 및 R_8 중 적어도 하나가 에톡시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 R_3, R_5, R_6, R_7 및 R_8 중 적어도 하나가 알콕시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 R_3, R_5, R_6, R_7 및 R_8 중 적어도 하나가 메톡시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 R_3, R_5, R_6, R_7 및 R_8 중 적어도 하나가 에톡시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 R_3 및 R_5가 둘 다 알콕시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 R_3 및 R_5가 둘 다 메톡시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 R_3 및 R_5 중 하나가 메톡시이고, 다른 하나가 알콕시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 R_3 및 R_5가 메톡시이고, R_6 및 R_8 중 하나가 메톡시인 화합물이다.

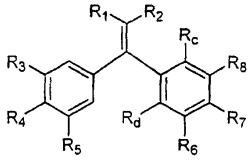
다른 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 R_6 및 R_8 중 하나가 헤테로사이클 또는 $-NHC(O)-R_{10}-N(R_9)_2$인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 R_3 및 R_5가 메톡시이고, R_7이 메톡시이고, R_6 및 R_8 중 하나가 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3',5'-디메톡시페닐)-아크릴로니트릴을 포함하지 않는다.

한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IV를 갖는 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:

<화학식 IV>



상기 식에서,

R_1 및 R_2는 독립적으로 -H, -CN, 할로겐, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, $-NHC(O)OR_9$, -COOH, -C(O)-저급 알킬, -C(O)O-저급 알킬, $-C(O)-N(R_9)_2$, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클이고;

R_c 및 R_d는 각각의 경우에 독립적으로 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이고;

R_3은 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-OC(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-NH_2$, $-OS(O)_2-N(R_{10})_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)O-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이고;

R_4는 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-OC(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-NH_2$, $-OS(O)_2-N(R_{10})_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)O-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이고;

R_5는 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-OC(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-NH_2$, $-OS(O)_2-N(R_{10})_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)O-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이고;

R_6은 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, -OC(O)-

R_{10}-N(R_{10})$_2$, -OC(O)-R_{10}-NH_2, -C(O)N(R_{10})$_2$, -NHC(O)-R_{10}, -NHS(O)$_2$-R_{10}, -S(O)$_2$-R_{10}, -OS(O)$_2$-R_{10}, -OS(O)$_2$-NH_2, -OS(O)$_2$-N(R_{10})$_2$, -SO_2NH_2, -SO_2-N(R_{10})$_2$, -NHC(O)O-R_{10}, -NHC(O)NH-R_{10}, -NHC(O)N(R_{10})$_2$, -NHC(O)NHSO$_2$-R_{10}, -NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})$_2$, -NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)$_2$) 또는 -NHC(O)-R_{10}-NH_2이고;

R_7은 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, -NO_2, -OH, -OPO(OH)$_2$, -N(R_9)$_2$, -OC(O)-R_{10}, -OC(O)-R_{10}-N(R_{10})$_2$, -OC(O)-R_{10}-NH_2, -C(O)N(R_{10})$_2$, -NHC(O)-R_{10}, -NHS(O)$_2$-R_{10}, -S(O)$_2$-R_{10}, -OS(O)$_2$-R_{10}, -OS(O)$_2$-NH_2, -OS(O)$_2$-N(R_{10})$_2$, -SO_2NH_2, -SO_2-N(R_{10})$_2$, -NHC(O)O-R_{10}, -NHC(O)NH-R_{10}, -NHC(O)N(R_{10})$_2$, -NHC(O)NHSO$_2$-R_{10}, -NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})$_2$, -NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)$_2$) 또는 -NHC(O)-R_{10}-NH_2이고;

R_8은 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, -NO_2, -OH, -OPO(OH)$_2$, -N(R_9)$_2$, -OC(O)-R_{10}, -OC(O)-R_{10}-N(R_{10})$_2$, -OC(O)-R_{10}-NH_2, -C(O)N(R_{10})$_2$, -NHC(O)-R_{10}, -NHS(O)$_2$-R_{10}, -S(O)$_2$-R_{10}, -OS(O)$_2$-R_{10}, -OS(O)$_2$-NH_2, -OS(O)$_2$-N(R_{10})$_2$, -SO_2NH_2, -SO_2-N(R_{10})$_2$, -NHC(O)O-R_{10}, -NHC(O)NH-R_{10}, -NHC(O)N(R_{10})$_2$, -NHC(O)NHSO$_2$-R_{10}, -NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})$_2$, -NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)$_2$) 또는 -NHC(O)-R_{10}-NH_2이거나, 또는 R_8은 R_c 또는 R_7과 함께 -O-C($R_{16}$$R_{17}$)-O- 또는 -O-(C($R_{16}$$R_{17}$))$_2$-O-를 형성하고;

R_9는 각각의 경우에 독립적으로 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 시클로알킬이고;

R_{10}은 각각의 경우에 독립적으로 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 저급 히드록시알킬이거나, 또는 R_{10}과 이것이 부착되어 있는 질소는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 R_{10}은 적절한 경우 -H이고;

R_{16} 및 R_{17}은 각각의 경우에 독립적으로 -H 또는 할로겐이다.

한 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 R_c 및 R_d가 -H인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 R_c 또는 R_d 중 적어도 하나가 -H가 아닌 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 R_c 또는 R_d 중 적어도 하나가 -알콕시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 R_c 또는 R_d 중 적어도 하나가 -메톡시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 R_1이 -H이고, R_2가 -CN인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 R_1이 -CN이고, R_2가 -H인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 E 이성질체인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 Z 이성질체인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 R_6, R_7 및 R_8 중 적어도 하나가 -H가 아닌 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 R_3, R_4 및 R_5 중 적어도 하나가 알콕시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 R_3, R_4 및 R_5 중 적어도 하나가 메톡시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 R_3, R_4 및 R_5 중 적어도 하나가 에톡시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 R_3, R_5, R_6 및 R_8이 알콕시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 R_3, R_5, R_6 및 R_8이 메톡시인 화합물이다.

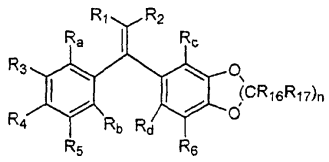
다른 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 R_3 및 R_5 중 하나가 메톡시이고, 다른 하나가 에톡시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 R_3 및 R_5가 메톡시이고, R_6 및 R_8 중 하나가 메톡시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 R_3 및 R_5가 메톡시이고, R_7이 메톡시이고, R_6 및 R_8 중 하나가 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$인 화합물이다.

한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 V를 갖는 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:

<화학식 V>



상기 식에서,

R_1 및 R_2는 독립적으로 -H, -CN, 할로겐, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, $-NHC(O)OR_9$, -COOH, -C(O)-저급 알킬, -C(O)O-저급 알킬, $-C(O)-N(R_9)_2$, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클이고;

R_a, R_b, R_c 및 R_d는 각각의 경우에 독립적으로 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이고;

R_3은 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-OC(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-NH_2$, $-OS(O)_2-N(R_{10})_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)O-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이거나, 또는 R_3은 R_a 또는 R_4와 함께 $-O-C(R_{16}R_{17})-O-$ 또는 $-O-(C(R_{16}R_{17}))_2-O-$를 형성하고;

R_4는 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-$

R_{10}-$N(R_{10})_2$, -OC(O)-R_{10}-NH_2, -C(O)$N(R_{10})_2$, -NHC(O)-R_{10}, -$NHS(O)_2$-R_{10}, -$S(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-NH_2, -$OS(O)_2$-$N(R_{10})_2$, -SO_2NH_2, -SO_2-$N(R_{10})_2$, -NHC(O)O-R_{10}, -NHC(O)NH-R_{10}, -NHC(O)$N(R_{10})_2$, -NHC(O)$NHSO_2$-R_{10}, -NHC(O)-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -NHC(O)CH(R_{10})($N(R_9)_2$) 또는 -NHC(O)-R_{10}-NH_2이고;

R_5는 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, -NO_2, -OH, -$OPO(OH)_2$, -$N(R_9)_2$, -OC(O)-R_{10}, -OC(O)-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -OC(O)-R_{10}-NH_2, -C(O)$N(R_{10})_2$, -NHC(O)-R_{10}, -$NHS(O)_2$-R_{10}, -$S(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-NH_2, -$OS(O)_2$-$N(R_{10})_2$, -SO_2NH_2, -SO_2-$N(R_{10})_2$, -NHC(O)O-R_{10}, -NHC(O)NH-R_{10}, -NHC(O)$N(R_{10})_2$, -NHC(O)$NHSO_2$-R_{10}, -NHC(O)-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -NHC(O)CH(R_{10})($N(R_9)_2$) 또는 -NHC(O)-R_{10}-NH_2이고;

R_6은 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, -NO_2, -OH, -$OPO(OH)_2$, -$N(R_9)_2$, -OC(O)-R_{10}, -OC(O)-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -OC(O)-R_{10}-NH_2, -C(O)$N(R_{10})_2$, -NHC(O)-R_{10}, -$NHS(O)_2$-R_{10}, -$S(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-R_{10}, -$OS(O)_2$-NH_2, -$OS(O)_2$-$N(R_{10})_2$, -SO_2NH_2, -SO_2-$N(R_{10})_2$, -NHC(O)O-R_{10}, -NHC(O)NH-R_{10}, -NHC(O)$N(R_{10})_2$, -NHC(O)$NHSO_2$-R_{10}, -NHC(O)-R_{10}-$N(R_{10})_2$, -NHC(O)CH(R_{10})($N(R_9)_2$) 또는 -NHC(O)-R_{10}-NH_2이고;

R_9는 각각의 경우에 독립적으로 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 시클로알킬이고;

R_{10}은 각각의 경우에 독립적으로 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 저급 히드록시알킬이거나, 또는 R_{10}과 이것이 부착되어 있는 질소는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 R_{10}은 적절한 경우 -H이고;

R_{16} 및 R_{17}은 각각의 경우에 독립적으로 -H 또는 할로겐이고;

n은 1, 2 또는 3이다.

한 실시양태에서, 화학식 V의 화합물은 R_a, R_b, R_c 및 R_d 모두 -H인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 V의 화합물은 R_a, R_b, R_c 또는 R_d 중 적어도 하나가 -H가 아닌 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 V의 화합물은 R_a 및 R_b 중 적어도 하나 및 R_c 및 R_d 중 적어도 하나가 -H가 아닌 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 V의 화합물은 R_a, R_b, R_c 또는 R_d 중 적어도 하나가 알콕시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 V의 화합물은 R_a, R_b, R_c 또는 R_d 중 적어도 하나가 메톡시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 V의 화합물은 R_1이 -H이고, R_2가 -CN인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 V의 화합물은 R_1이 -CN이고, R_2가 -H인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 V의 화합물은 E 이성질체인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 V의 화합물은 Z 이성질체인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 V의 화합물은 R_3, R_4 및 R_5 중 적어도 하나가 -H가 아니고, R_6이 -H가 아닌 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 V의 화합물은 R_3, R_4 및 R_5 중 적어도 하나가 알콕시이고, R_6이 알콕시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 V의 화합물은 R_3, R_4 및 R_5 중 적어도 하나가 메톡시이고, R_6이 메톡시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 V의 화합물은 R_3, R_4 및 R_5 중 적어도 하나가 에톡시이고, R_6이 에톡시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 V의 화합물은 R_3, R_5 및 R_6이 알콕시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 V의 화합물은 R_3, R_5 및 R_6이 메톡시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 V의 화합물은 R_3 및 R_5 중 하나가 메톡시이고, 다른 하나가 에톡시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 V의 화합물은 R_3, R_4 및 R_5가 모두 알콕시인 화합물이다.

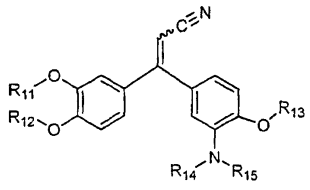
다른 실시양태에서, 화학식 V의 화합물은 R_3, R_4 및 R_5가 모두 메톡시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 V의 화합물은 R_3 및 R_5가 메톡시이고, R_6이 메톡시인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 V의 화합물은 n이 2 또는 3인 화합물이다.

한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 VI를 갖는 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:

<화학식 VI>



상기 식에서,

R_{11}, R_{12} 및 R_{13}은 독립적으로 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 시클로알킬이고;

R_{14} 및 R_{15}는 독립적으로 -H, O, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, $-C(O)-R_{10}$, $-C(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-C(O)-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-C(O)NH-R_{10}$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-C(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)NHSO_2-R_{10}$, $-C(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-C(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)-CH(R_{10})(N(R_9)_2)$, $-C(O)-$저급 알킬$-N(R_9)_2$이거나, 또는 R_{14} 및 R_{15}와 이들이 부착되어 있는 질소는 헤테로사이클을 형성하고;

R_9는 각각의 경우에 독립적으로 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 시클로알킬이고;

R_{10}은 각각의 경우에 독립적으로 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 저급 히드록시알킬이거나, 또는 R_{10}과 이것이 부착되어 있는 질소는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 R_{10}은 적절한 경우 -H이며;

단, R_{14} 및 R_{15}는 둘 다 -H일 수 없다.

한 실시양태에서, 화학식 VI의 화합물은 R_{11}이 메틸, 에틸, 프로필 또는 $-CH_2$-시클로프로필인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 VI의 화합물은 R_{12}가 메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 VI의 화합물은 R_{13}이 메틸인 화합물이다.

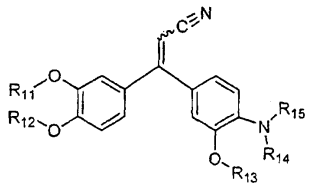
다른 실시양태에서, 화학식 VI의 화합물은 R_{14}가 -H이고, R_{15}가 $-C(O)NH-R_{10}$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-C(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)-CH(R_{10})(N(R_9)_2)$, -C(O)-저급 알킬-$N(R_9)_2$ 또는 $-C(O)N(R_{10})_2$인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 VI의 화합물은 R_{14} 및 R_{15}와 이들이 부착되어 있는 질소가 헤테로사이클을 형성하는 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 VI의 화합물은 R_{11}, R_{12} 및/또는 R_{13}이 시클로알킬 및/또는 할로겐으로 치환된 저급 알킬인 화합물이다.

한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 VII를 갖는 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:

<화학식 VII>



상기 식에서,

R_{11}, R_{12} 및 R_{13}은 독립적으로 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 시클로알킬이고;

R_{14} 및 R_{15}는 독립적으로 -H, O, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, $-C(O)-R_{10}$, $-C(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-C(O)-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-C(O)NH-R_{10}$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-C(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)NHSO_2-R_{10}$, $-C(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-C(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)-CH(R_{10})(N(R_9)_2)$, -C(O)-저급 알킬-$N(R_9)_2$이거나, 또는 R_{14} 및 R_{15}와 이들이 부착되어 있는 질소는 헤테로사이클을 형성하고;

R_9는 각각의 경우에 독립적으로 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 시클로알킬이고;

R_{10}은 각각의 경우에 독립적으로 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 저급 히드록시알킬이거나, 또는 R_{10}과 이것이 부착되어 있는 질소는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 R_{10}은 적절한 경우 -H이며;

단, R_{14} 및 R_{15}는 둘 다 -H일 수 없다.

한 실시양태에서, 화학식 VII의 화합물은 R_{11}이 메틸, 에틸, 프로필 또는 -CH_2-시클로프로필인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 VII의 화합물은 R_{12}가 메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 VII의 화합물은 R_{13}이 메틸인 화합물이다.

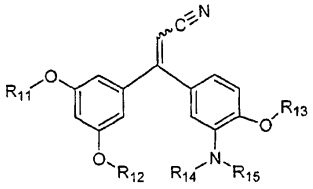
다른 실시양태에서, 화학식 VII의 화합물은 R_{14}가 -H이고, R_{15}가 -C(O)NH-R_{10}, -C(O)N(R_{10})$_2$, -C(O)-R_{10}-NH_2, -C(O)-CH(R_{10})(N(R_9)$_2$), -C(O)-저급 알킬-N(R_9)$_2$ 또는 -C(O)N(R_{10})$_2$인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 VII의 화합물은 R_{14} 및 R_{15}와 이들이 부착되어 있는 질소가 헤테로사이클을 형성하는 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 VII의 화합물은 R_{11}, R_{12} 및/또는 R_{13}이 시클로알킬 및/또는 할로겐으로 치환된 저급 알킬인 화합물이다.

한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 VIII를 갖는 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:

<화학식 VIII>



상기 식에서,

R_{11}, R_{12} 및 R_{13}은 독립적으로 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 시클로알킬이고;

R_{14} 및 R_{15}는 독립적으로 -H, O, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, -C(O)-R_{10}, -C(O)-R_{10}-N(R_{10})$_2$, -C(O)-R_{10}-NH_2, -C(O)N(R_{10})$_2$, -C(O)-R_{10}, -S(O)$_2$-R_{10}, -C(O)NH-R_{10}, -C(O)N(R_{10})$_2$, -C(O)NHSO_2-R_{10}, -C(O)-R_{10}-N(R_{10})$_2$, -C(O)-R_{10}-NH_2, -C(O)-CH(R_{10})(N(R_9)$_2$), -C(O)-저급 알킬-N(R_9)$_2$이거나, 또는 R_{14} 및 R_{15}와 이들이 부착되어 있는 질소는 헤테로사이클을 형성하고;

R_9는 각각의 경우에 독립적으로 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 시클로알킬이고;

R_{10}은 각각의 경우에 독립적으로 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 저급 히드록시알킬이거나, 또는 R_{10}과 이것이 부착되어 있는 질소는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 R_{10}은 적절한 경우 -H이며;

단, R_{14} 및 R_{15}는 둘 다 -H일 수 없다.

한 실시양태에서, 화학식 VIII의 화합물은 R_{11}이 메틸, 에틸, 프로필 또는 -CH_2-시클로프로필인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 VIII의 화합물은 R_{12}가 메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 VIII의 화합물은 R_{13}이 메틸인 화합물이다.

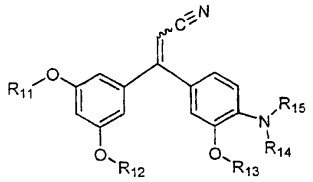
다른 실시양태에서, 화학식 VIII의 화합물은 R_{14}가 -H이고, R_{15}가 $-C(O)NH-R_{10}$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-C(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)-CH(R_{10})(N(R_9)_2)$, -C(O)-저급 알킬-$N(R_9)_2$ 또는 $-C(O)N(R_{10})_2$인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 VIII의 화합물은 R_{14} 및 R_{15}와 이들이 부착되어 있는 질소가 헤테로사이클을 형성하는 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 VIII의 화합물은 R_{11}, R_{12} 및/또는 R_{13}이 시클로알킬 및/또는 할로겐으로 치환된 저급 알킬인 화합물이다.

한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IX를 갖는 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:

<화학식 IX>



상기 식에서,

R_{11}, R_{12} 및 R_{13}은 독립적으로 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 시클로알킬이고;

R_{14} 및 R_{15}는 독립적으로 -H, O, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, $-C(O)-R_{10}$, $-C(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-C(O)-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-C(O)NH-R_{10}$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-C(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)NHSO_2-R_{10}$, $-C(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-C(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)-CH(R_{10})(N(R_9)_2)$, -C(O)-저급 알킬-$N(R_9)_2$이거나, 또는 R_{14} 및 R_{15}와 이들이 부착되어 있는 질소는 헤테로사이클을 형성하고;

R_9는 각각의 경우에 독립적으로 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 시클로알킬이고;

R_{10}은 각각의 경우에 독립적으로 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 저급 히드록시알킬이거나, 또는 R_{10}과 이것이 부착되어 있는 질소는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 R_{10}은 적절한 경우 -H이며;

단, R_{14} 및 R_{15}는 둘 다 -H일 수 없다.

한 실시양태에서, 화학식 IX의 화합물은 R_{11}이 메틸, 에틸, 프로필 또는 $-CH_2-$시클로프로필인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 IX의 화합물은 R_{12}가 메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 IX의 화합물은 R_{13}이 메틸인 화합물이다.

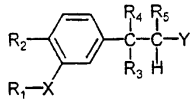
다른 실시양태에서, 화학식 IX의 화합물은 R_{14}가 -H이고, R_{15}가 $-C(O)NH-R_{10}$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-C(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)-CH(R_{10})(N(R_9)_2)$, -C(O)-저급 알킬-$N(R_9)_2$ 또는 $-C(O)N(R_{10})_2$인 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 IX의 화합물은 R_{14} 및 R_{15}와 이들이 부착되어 있는 질소가 헤테로사이클을 형성하는 화합물이다.

다른 실시양태에서, 화학식 IX의 화합물은 R_{11}, R_{12} 및/또는 R_{13}이 시클로알킬 및/또는 할로겐으로 치환된 저급 알킬인 화합물이다.

한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 X를 갖는 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:

<화학식 X>



상기 식에서,

(a) X는 -O- 또는 $-(C_nH_{2n})-$ (여기서, n은 0, 1, 2 또는 3임)이고, R_1은 탄소수 1 내지 10의 알킬, 탄소수 10 이하의 모노시클로알킬, 탄소수 10 이하의 폴리시클로알킬 또는 탄소수 10 이하의 벤조시클릭 알킬이거나, 또는

(b) X는 -CH=이고, R_1은 탄소수 10 이하의 알킬리덴, 탄소수 10 이하의 모노시클로알킬리덴 또는 탄소수 10 이하의 비시클로알킬리덴이고;

R_2는 수소, 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르보에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 저급 알킬, 저급 알킬리덴메틸, 저급 알콕시 또는 할로이고;

R_3은 (i) 비치환되거나, 또는 니트로, 시아노, 할로, 트리플루오로메틸, 카르보에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 탄소수 1 내지 3의 알킬로 치환된 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소수 1 내지 5의 알킬로 치환된 아미노, 탄소수 10 이하의 알킬, 탄소수 10 이하의 시클로알킬, 탄소수 10 이하의 알콕시, 탄소수 10 이하의 시클로알콕시, 탄소수 10 이하의 알킬리덴메틸, 탄소수 10 이하의 시클로알킬리덴메틸, 페닐 또는 메틸렌디옥시로부터 각각 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환된 페닐; (ii) 피리딘, 치환된 피리딘, 피롤리딘, 이미디졸, 나프탈렌 또는 티오펜; (iii) 비치환되거나, 또는 니트로, 시아노, 할로, 트리플루오로메틸, 카르보에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 탄소수 1 내지 10의 알킬, 탄소수 1 내지 10의 알콕시, 페닐로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환된 탄소수 4 내지 10의 시클로알킬이고;

개별적으로 취해진 R_4 및 R_5 각각은 수소이거나, 또는 함께 취해진 R_4 및 R_5는 탄소-탄소 결합이고;

Y는 -COZ, -C≡N, 또는 탄소수 1 내지 5의 저급 알킬이고;

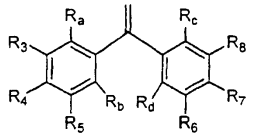
Z는 -OH, $-NR_6R_6$, $-R_7$ 또는 $-OR_7$이고;

R_6은 수소 또는 저급 알킬이고;

R_7은 알킬 또는 벤질이다.

한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 XI를 갖는 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:

<화학식 XI>



상기 식에서,

R_a, R_b, R_c 및 R_d는 각각의 경우에 독립적으로 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이고;

R_3은 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-OC(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-NH_2$, $-OS(O)_2-N(R_{10})_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)O-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이거나, 또는 R_3은 R_a 또는 R_4와 함께 $-O-C(R_{16}R_{17})-O-$ 또는 $-O-(C(R_{16}R_{17}))_2-O-$를 형성하고;

R_4는 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-OC(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-NH_2$, $-OS(O)_2-N(R_{10})_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)O-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이고;

R_5는 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-OC(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-NH_2$, $-OS(O)_2-N(R_{10})_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)O-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이고;

R_6은 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-OC(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-NH_2$, $-OS(O)_2-N(R_{10})_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)O-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이고;

R_7은 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-OC(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-NH_2$, $-OS(O)_2-N(R_{10})_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)O-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이고;

R_8은 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 할로겐, 시아노, $-NO_2$, -OH, $-OPO(OH)_2$, $-N(R_9)_2$, $-OC(O)-R_{10}$, $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-OC(O)-R_{10}-NH_2$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)-R_{10}$, $-NHS(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-R_{10}$, $-OS(O)_2-NH_2$, $-OS(O)_2-N(R_{10})_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)O-R_{10}$, $-NHC(O)NH-R_{10}$, $-NHC(O)N(R_{10})_2$, $-NHC(O)NHSO_2-R_{10}$, $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$, $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 또는 $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$이거나, 또는 R_8은 R_c 또는 R_7과 함께 $-O-C(R_{16}R_{17})-O-$ 또는 $-O-(C(R_{16}R_{17}))_2-O-$를 형성하고;

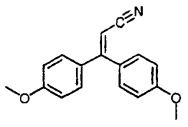
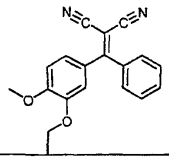
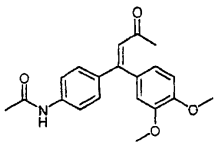
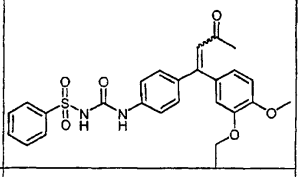
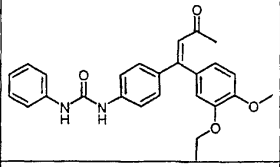
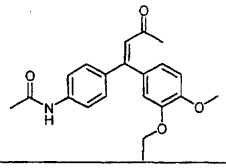
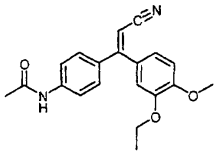
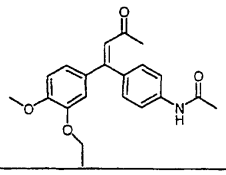
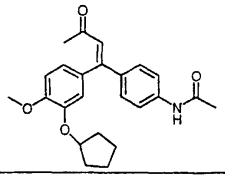
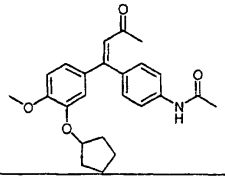
R_9는 각각의 경우에 독립적으로 -H, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 시클로알킬이고;

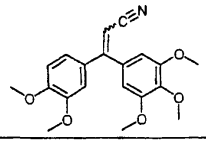
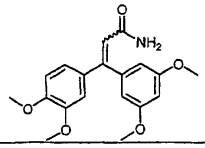
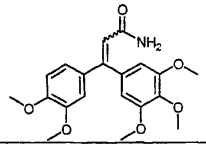
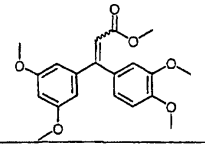
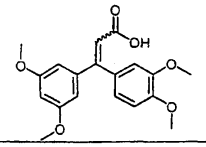
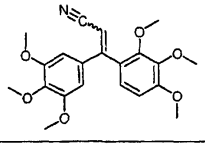
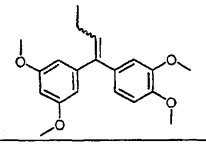
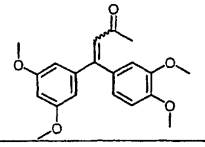
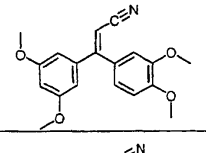
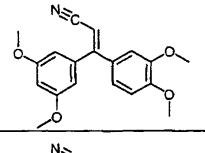
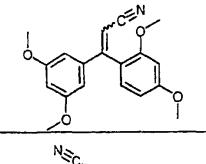
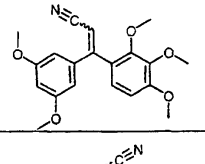
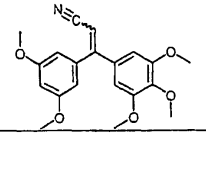
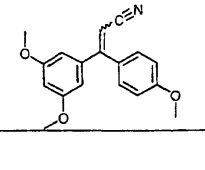
R_{10}은 각각의 경우에 독립적으로 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 저급 히드록시알킬이거나, 또는 R_{10}과 이것이 부착되어 있는 질소는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 R_{10}은 적절한 경우 -H이고;

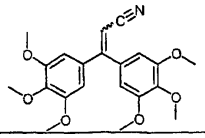
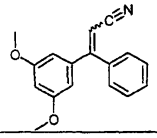
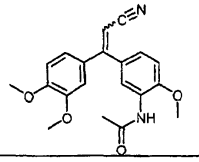
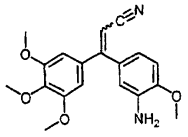
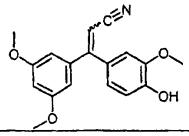
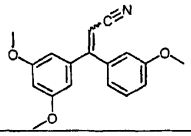
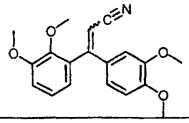
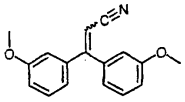
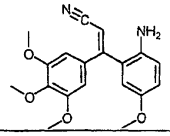
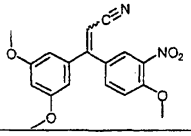
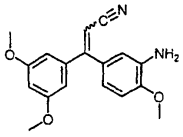
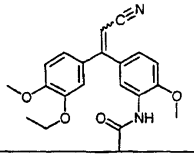
R_{16} 및 R_{17}은 각각의 경우에 독립적으로 -H 또는 할로겐이다.

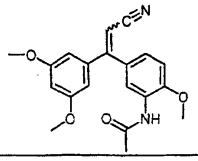
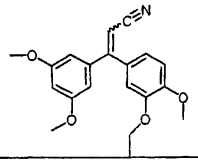
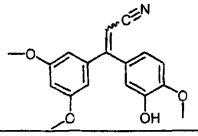
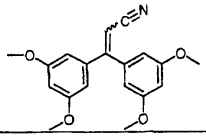
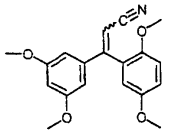
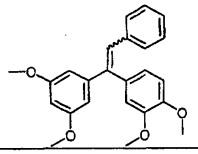
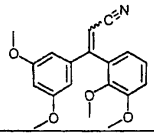
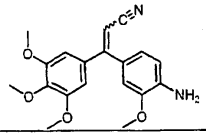
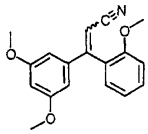
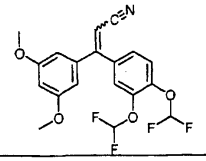
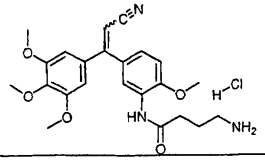
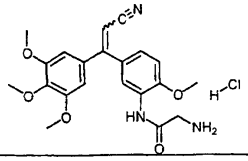
본 발명의 화합물의 예시적인 예는 하기 표 1에 기술된 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다. 이들 화합물의 E/Z 및 시스/트랜스 이성질체가 구체적으로 고려된다는 것이 주목되어야 한다.

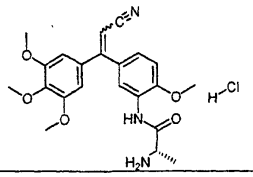
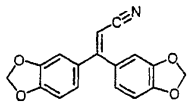
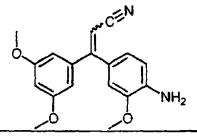
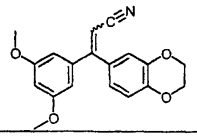
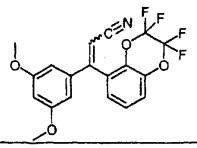
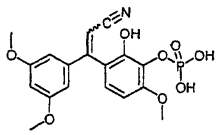
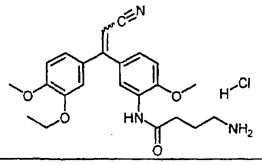
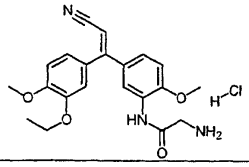
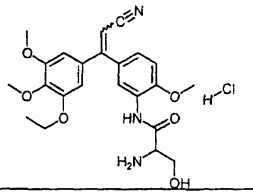
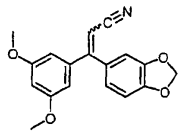
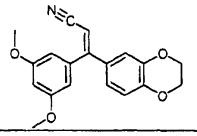
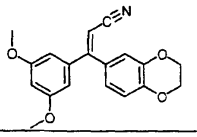
[표 1]

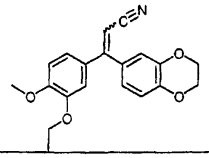
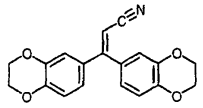
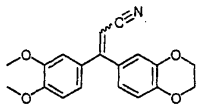
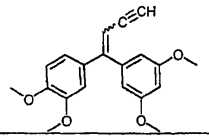
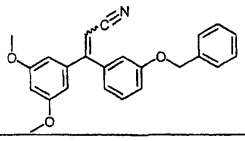
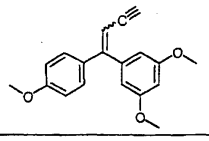
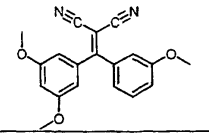
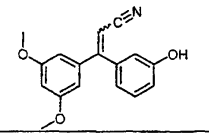
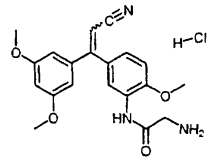
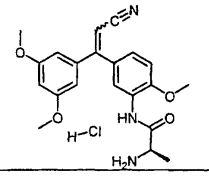
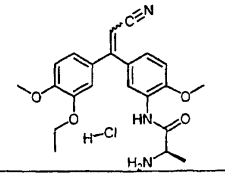
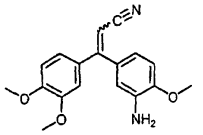
화합물	구조	화합물	구조
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

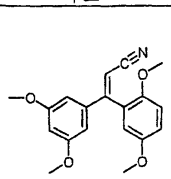
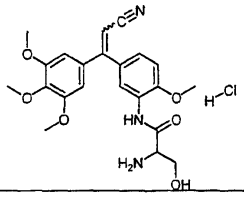
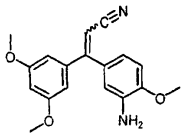
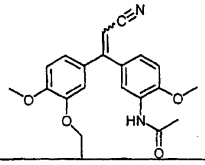
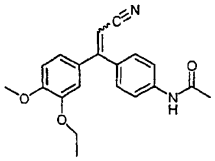
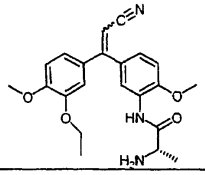
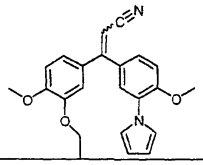
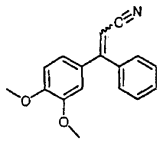
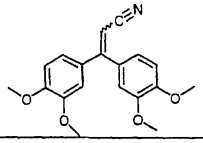
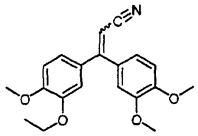
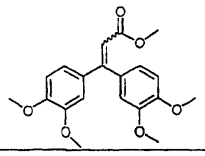
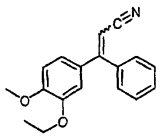
화합물	구조	화합물	구조
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

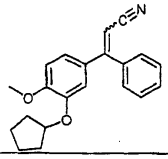
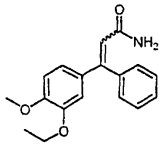
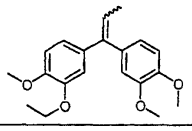
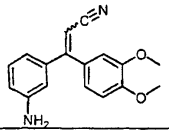
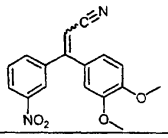
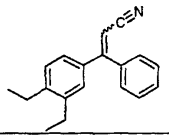
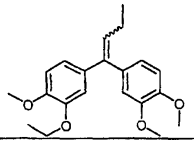
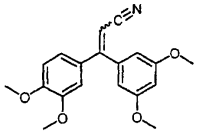
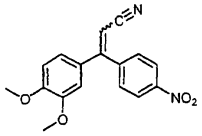
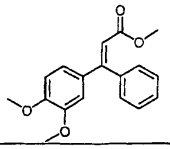
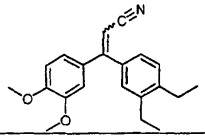
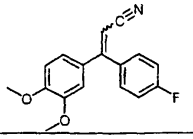
화합물	구조	화합물	구조
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

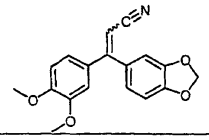
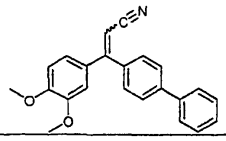
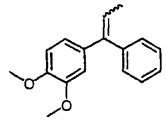
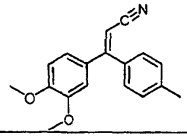
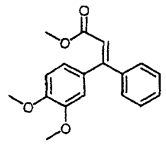
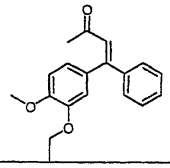
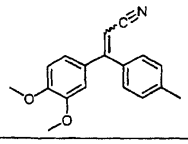
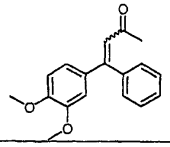
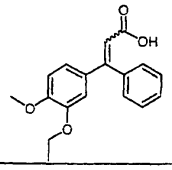
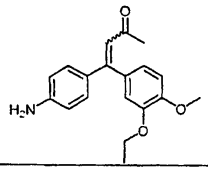
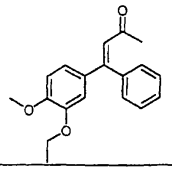
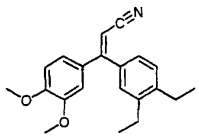
화합물	구조	화합물	구조
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

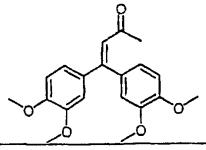
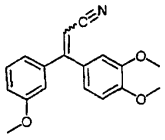
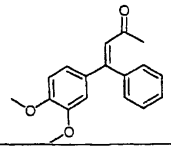
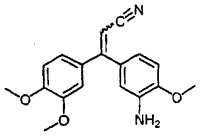
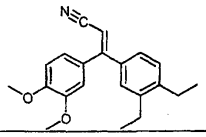
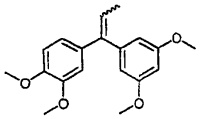
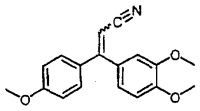
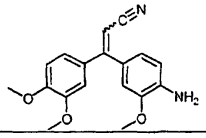
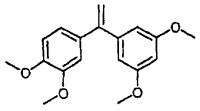
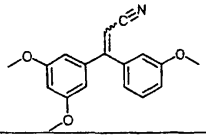
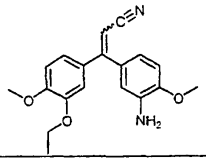
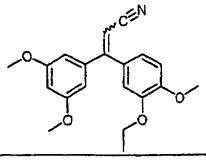
화합물	구조	화합물	구조
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	

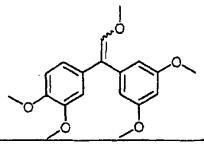
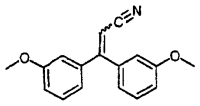
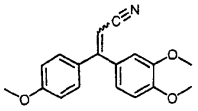
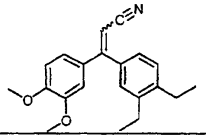
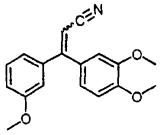
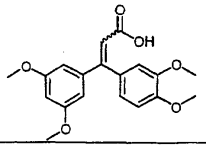
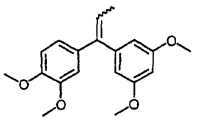
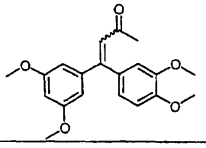
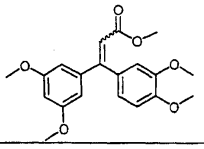
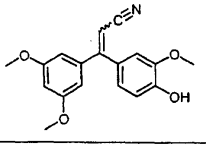
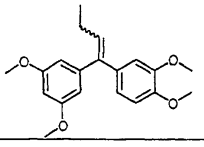
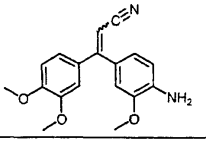
화합물	구조	화합물	구조
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	

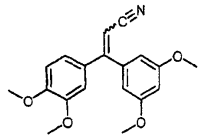
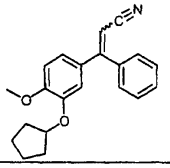
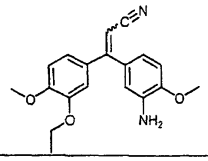
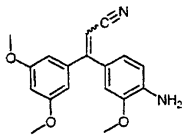
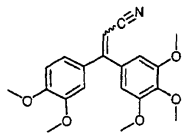
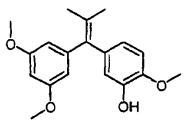
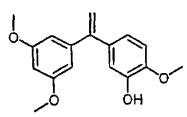
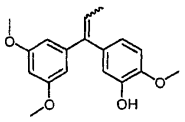
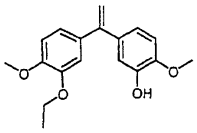
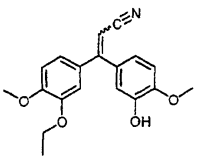
화합물	구조	화합물	구조
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	

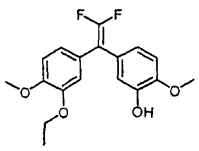
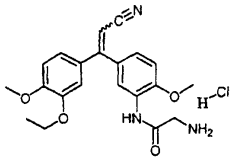
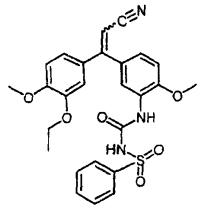
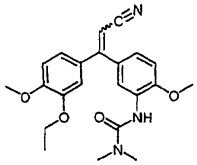
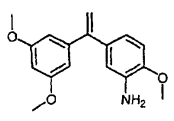
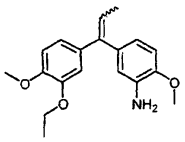
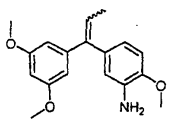
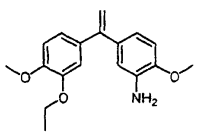
화합물	구조	화합물	구조
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	

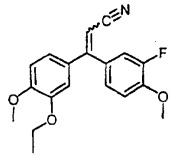
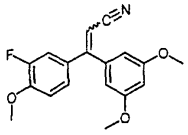
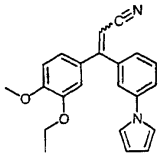
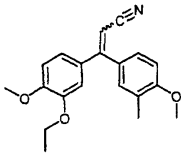
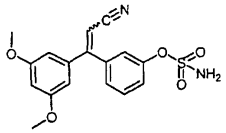
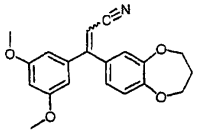
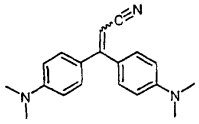
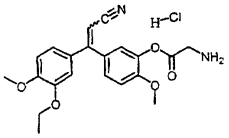
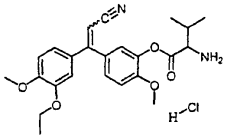
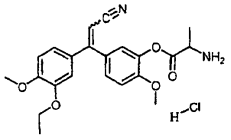
화합물	구조	화합물	구조
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	

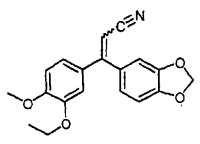
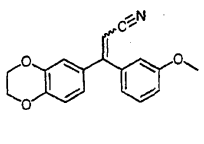
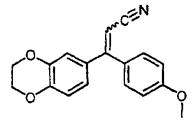
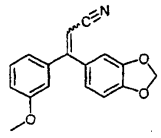
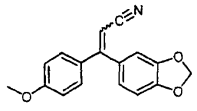
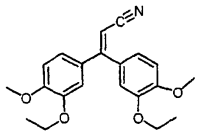
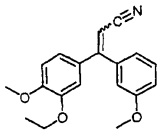
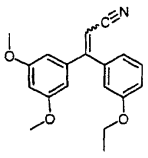
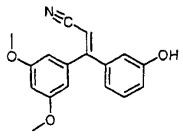
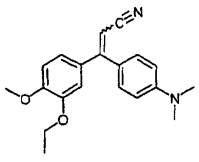
화합물	구조	화합물	구조
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	

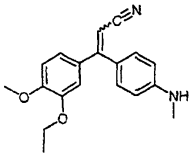
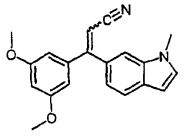
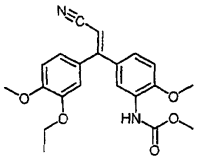
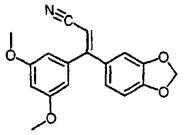
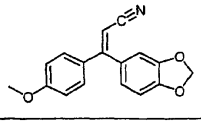
화합물	구조	화합물	구조
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	

화합물	구조	화합물	구조
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	

화합물	구조	화합물	구조
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	

화합물	구조	화합물	구조
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	

화합물	구조	화합물	구조
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	

화합물	구조	화합물	구조
171		172	
173		174	
175			

본 발명의 화합물은 또한 각각이 참고로 본원에 전문으로 도입되어 있는 1998년 2월 19일에 공개된 PCT 국제 공개 제 WO 98/06692호 (예컨대, 6면 6행 내지 7면 11행의 화학식 I 및 실시예 1 내지 30 참조) 및 1999년 7월 22일에 허여된 미국 특허 제5,929,117호 (예컨대, 4단 45행 내지 5단 37행의 화학식 I 및 실시예 1 내지 34 참조)에 기술된 것을 포함한다.

특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 3,3-비스-(3,4-디메톡시페닐)아크릴로니트릴, 3,3-비스-(3-에톡시-4-메톡시페닐)아크릴로니트릴, 메틸 3,3-비스-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-프로페노에이트, 메틸 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-페닐프로페노에이트, 3-(3-프로폭시-4-메톡시페닐)-3-페닐아크릴로니트릴, 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-페닐

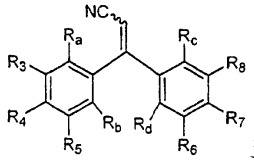
아크릴로니트릴, 3,3-비스-(3-시클로펜톡시-4-메톡시페닐)-아크릴로니트릴, 메틸 3-(3-시클로펜톡시-4-메톡시페닐)-3-페닐프로페노에이트, 3-(3-시클로펜톡시-4-메톡시페닐)-3-페닐아크릴로니트릴, 3-(3-시클로펜톡시-4-메톡시페닐)-3-페닐프로펜, 1-(3-시클로펜톡시-4-메톡시페닐)-1-페닐프로판, 3-(3-시클로펜톡시-4-메톡시페닐)-3-페닐프로판니트릴, 메틸 3-(3-시클로펜톡시-4-메톡시페닐)-3-페닐프로파노에이트, 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-페닐프로판니트릴, 메틸 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-페닐프로파노에이트, 3,3-비스-(3,4-디메톡시페닐)-프로판니트릴, 3,3-비스-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로판니트릴, 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-페닐아크릴로니트릴, 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-나프틸프로판니트릴, 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-페닐프로판니트릴; 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로판니트릴, 4,4-비스-(3,4-디메톡시페닐)부트-3-엔-2-온; 4-(3,4-디메톡시페닐)-4-(3-에톡시-4-메톡시페닐)부트-3-엔-2-온; 4-(3,4-디메톡시페닐)-4-페닐부트-3-엔-2-온; 4-(3,4-디메톡시페닐)-4-(3-시클로펜톡시-4-메톡시페닐)부트-3-엔-2-온; 4-(3,4-디메톡시페닐)-4-(3-인단-2-일옥시-4-메톡시페닐)부트-3-엔-2-온; 4-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-4-(4-피리딜)부트-3-엔-2-온; 4-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-4-(4-피리딜)부탄-2-온; 4-(3-시클로펜톡시-4-메톡시페닐)-4-(4-피리딜)부트-3-엔-2-온; 4-(3-시클로펜톡시-4-메톡시페닐)-4-(4-피리딜)부탄-2-온; 메틸 3-(3-시클로펜톡시-4-메톡시페닐)-3-(4-피리딜)프로프-2-에노에이트; 메틸 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(4-피리딜)프로프-2-에노에이트; 메틸 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(4-피리딜)프로파노에이트; 4-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-4-(2-푸릴)부트-3-엔-2-온; 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(2-푸릴)프로프-2-엔니트릴; 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(4-피리딜)프로프-2-엔니트릴; 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(4-피리딜)프로판니트릴; 3-(3-시클로펜톡시-4-메톡시페닐)-3-(4-피리딜)프로프-2-엔니트릴; 3-(3-시클로펜톡시-4-메톡시페닐)-3-(4-피리딜)프로판니트릴; 4-(3,4-디메톡시페닐)-4-(4-메톡시-3-프로프-1-에닐페닐)부트-3-엔-2-온; 4-(3,4-디메톡시페닐)-4-(4-메톡시-3-프로프-1-에닐페닐)부트-3-엔-2-온; 4,4-비스-(3,4-디메톡시페닐)부탄-2-온; 4-(3,4-디메톡시페닐)-4-(3-에톡시-4-메톡시페닐)부탄-2-온; 4-(3,4-디메톡시페닐)-4-(3-(시클로펜틸리덴메틸)-4-메톡시페닐)부탄-2-온; 4-(3,4-디메톡시페닐)-4-(4-메톡시-3-프로프-1-에닐페닐)부탄-2-온; 4,4-비스-(3-에톡시-4-메톡시페닐)부트-3-엔-2-온; 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3-(시클로펜틸리덴메틸)-4-메톡시페닐)프로프-2-엔니트릴; 3-(3-(시클로펜틸리덴메틸)-4-메톡시페닐)-3-페닐-프로프-2-엔니트릴; 1-(3,4-디메톡시페닐)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)펜탄-3-온; 1-(3,4-디메톡시페닐)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)펜트-1-엔-3-온; 1,1-비스-(3,4-디메톡시페닐)펜탄-3-온; 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3-(시클로펜틸리덴메틸)-4-메톡시페닐)프로프-2-엔니트릴; 3-(3-(시클로펜틸리덴메틸)-4-메톡시페닐)-3-페닐-프로판니트릴; 3,3-비스-(3-(시클로펜틸리덴메틸)-4-메톡시페닐)프로판니트릴; 3,3-비스-(3-(시클로펜틸리덴메틸)-4-메톡시페닐)프로프-2-엔니트릴; 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3-(시클로펜틸리덴메틸)-4-메톡시페닐)-프로프-2-엔아미드; 3-(3-(시클로펜틸리덴메틸)-4-메톡시페닐-3-페닐)프로판아미드; 3,3-비스-(3-(시클로펜틸리덴메틸)-4-메톡시페닐)프로판아미드; 3,3-비스-(3-(시클로펜틸리덴메틸)-4-메톡시페닐)프로프-2-엔아미드; 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로프-2-엔아미드; 3,3-비스-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로프-2-엔아미드; 3,3-비스-(3,4-디메톡시페닐)프로프-2-엔아미드; 3,3-비스-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로판아미드; 3,3-비스-(3,4-디메톡시페닐)프로판아미드; 4-(3,4-디메톡시페닐)-4-(4-메톡시-3-엑소-노르보르닐옥시페닐)부트-3-엔-2-온; 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(4-메톡시-3-엑소-노르보르닐옥시페닐)프로프-2-엔니트릴; 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3,4-메틸렌디옥시페닐)프로프-2-엔니트릴; 3-(4-아미노페닐)-3-(3,4-디메톡시페닐)프로프-2-엔니트릴; 3-(4-아미노페닐)-3-(3-에톡시-4-디메톡시페닐)프로프-2-엔니트릴; 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)아크릴로니트릴; 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-페닐아세테이트; 3-페닐-3-(3'-에톡시-4-메톡시페닐)아크릴아미드; 1-(3,4-디메톡시페닐)-1-페닐프로프-1-엔; 1-(3,4-디메톡시페닐)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로프-1-엔; 1-(3,4-디메톡시페닐)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)부트-1-엔; 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-페닐아크릴로니트릴; 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-페닐프로피오니트릴; 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3',5'-디메톡시페닐)-아크릴로니트릴; 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3'-니트로페닐)아크릴로니트릴; 3-(3'-아미노페닐)-3-(3,4-디메톡시페닐)아크릴로니트릴; 3,4-디메톡시-3'-아미노벤조페논; 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(4-니트로페닐)아크릴로니트릴; 3-(4-아미노페닐)-3-(3,4-디메톡시페닐)아크릴로니트릴; 3,4-디메톡시-4'-아미노벤조페논; 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(4-메틸페닐)아크릴로니트릴; 3-(4-비페닐릴)-3-(3,4-디메톡시페닐)아크릴로니트릴; 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(4'-플루오로페닐)아크릴로니트릴; 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-나프트-2-일아크릴로니트릴; 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3,4-메틸렌디옥시페닐)아크릴로니트릴; 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-피리딘-4-일아크릴로니트릴; 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-피리딘-2-일아크릴로니트릴; 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-푸릴)아크릴로니트릴; 3-(3,4-디에틸페닐)-3-페닐아크릴로니트릴; 3-(3,4-디에틸페닐)-3-(3,4-디메톡시페닐)아크릴로니트릴; 4-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-4-페닐-3-부탄-2-온; 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(나프트-1-일)아크릴로니트릴; 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,5-디클로로페닐)아크릴로니트릴; 2',6',3,4-테트라메톡시벤조페논; 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다.

특정 실시양태에서, 본 발명은 튜불린 중합 및/또는 안정성을 억제하거나 감소시키는 화합물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 튜불린 중합 또는 안정성을 억제하거나 감소시키고, 하나 이상의 종양 괴사 인자-α (TNF-α) 활성의 발현을 억제하거나 감소시키는 화합물을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 튜불린 중합 또는 안정성을 억제하거나 감소시키고, 하나 이상의 PDE4 활성의 발현을 억제하거나 감소시키는 화합물을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 튜불린

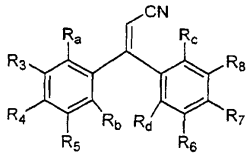
중합 또는 안정성을 억제하거나 감소시키고, 하나 이상의 TNF-α 활성의 발현을 억제하거나 감소시키고, 하나 이상의 PDE4 활성의 발현을 억제하거나 감소시키는 화학식 I의 화합물을 포함한다. 이외의 다른 실시양태에서, 본 발명은 세포 주기를 G_2/M 기에서 정지시키는 화합물을 포함한다.

상기 논의된 바와 같은 본 발명의 특정 화합물은 하나 이상의 키랄 원자를 함유할 수 있다. 따라서, 본 발명은 구조 이성질체 및 배위 이성질체 (예컨대, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 이들의 혼합물)를 비롯한 모든 입체이성질체 (즉, 기하 이성질체)를 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 모든 화합물의 R- 또는 S-거울상이성질체, 또는 라세미 화합물을 포함한다. 거울상이성질체는 다른 거울상이성질체가 실질적으로 없는 (예컨대, 75% (w/w) 이상, 90% (w/w) 이상 또는 99% (w/w) 이상 없는) 형태로, 또는 혼합물 (예컨대, 라세미 혼합물)로서 각각 제공될 수 있다.

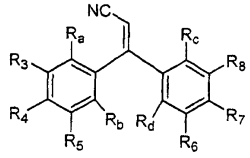
본 발명의 화합물은 또한 비대칭적으로 치환된 경우, E 및 Z 둘 다 또는 시스 및 트랜스 배위 둘 다로 존재할 수 있는 올레핀을 함유한다. 따라서, 본 발명은 상기 화합물의 E 및 Z, 및 시스 및 트랜스 올레핀 이성질체 모두를 포함한다. 예를 들어,



로서 도시된 구조의 화합물은



및



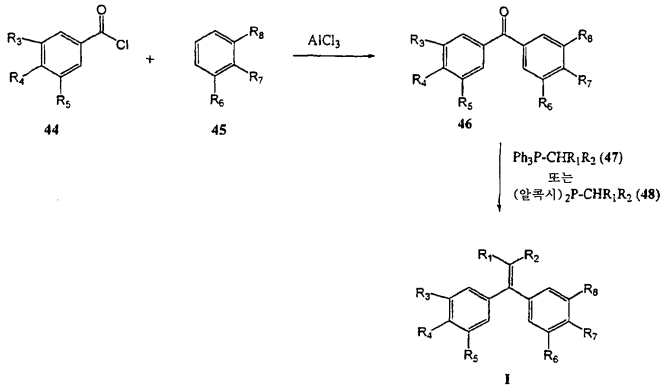
구조를 갖는 E 및 Z 올레핀 이성질체 둘 다를 포함하는 것으로 이해되어진다.

4.1 본 발명의 화합물의 제조 방법

본 발명의 화합물은 통상적인 유기 합성법을 사용하여 제조할 수 있다. 비제한적인 예로써, 상기 화학식 I을 갖는 본 발명의 화합물은 반응식 1 내지 4에 개략된 바와 같이 제조할 수 있다.

반응식 1은 화학식 I의 화합물을 프리델-크래프츠 (Friedel-Crafts) 아실화 방법을 사용하여 제조할 수 있음을 보여준다.

반응식 1



화학식 **44**의 벤조일 클로라이드 화합물을 프리델-크래프츠 아실화 방법 (문헌 [March, J. Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure, 4th Ed., John Wiley and Sons, New York, 1992, p. 539-542] 참조)을 사용하여 화학식 **45**의 페닐 화합물과 커플링시켜 화학식 **46**의 중간체 벤조페논을 수득한다. 이어서, 벤조페논을 리튬 헥사메틸디실라지드 또는 칼륨 헥사메틸디실라지드와 같은 염기의 존재 하에 비티그 (Wittig) 화학 (문헌 [March, J. Advanced Organic Chemisty - Reactions, Mechanisms and Structure, 4th Ed., John Wiley and Sons, New York, 1992, p. 956-963] 참조)을 사용하여 화학식 **47**의 포스포란 또는 화학식 **48**의 포스포네이트와 반응시켜 상응하는 화합물 (**I**)을 수득한다.

한 실시양태에서, 비티그 반응에 사용되는 염기는 LHMDS이다.

다른 실시양태에서, 비티그 반응에 사용되는 염기는 KHMDS이다.

일반적 절차 A - 프리델-크래프츠 아실화

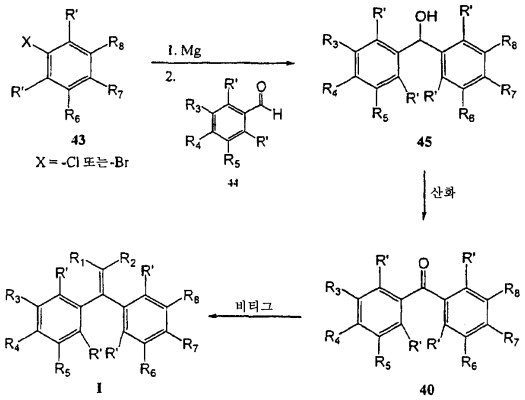
0℃의 메틸렌 클로라이드 중의 0.5 내지 1.0 M 화학식 **45**의 페닐 화합물 (약 1 당량) 용액에 알루미늄 트리클로라이드 (약 1 당량)를 첨가한다. 생성된 혼합물에 화학식 **44**의 벤조일 클로라이드 (약 1 당량)를 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온한다. 이어서, 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 물 (3X)을 사용하여 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한다. 상기 조 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc)를 사용하여 정제하여 화학식 **46**의 화합물을 제공한다.

일반적 절차 B - 비티그 반응

0℃의 THF 중의 0.5 내지 1.0 M 화학식 **47**의 포스포란 또는 화학식 **48**의 포스포네이트 (약 1 당량) 용액에 KHMDS (약 1.5 당량)를 첨가한다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온한 다음 추가의 약 15분 내지 약 1시간 동안 교반한 후, THF 중의 대략 1.0 M 화학식 **46**의 벤조페논 (약 1.5 당량) 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 TLC를 사용하여 모니터링하면서 약 4시간 내지 약 36시간 동안 환류로 가열한다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음 진공 하에 농축시켜 조 잔류물을 제공하고, 이를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc)를 사용하여 정제하여 화학식 **I**의 화합물을 제공한다.

반응식 2는 화학식 I의 화합물을 그리냐드 (Grignard) 화학을 사용하여 제조할 수 있음을 보여준다.

반응식 2



화학식 **43**의 브로모- 또는 클로로벤젠을 마그네슘과 반응시켜 상응하는 그리냐드 시약을 제조한 다음, 화학식 **44**의 벤즈알데히드와 반응시켜 화학식 **45**의 디페닐 히드록시 화합물을 제공한다. 이어서, 히드록시 화합물 (**45**)를 산화제로 처리하여 화학식 **40**의 중간체 벤조페논 화합물을 제공하고, 이를 비티그 반응에서 상기 반응식 1에 도시된 바와 같은 적절한 포스포란 (**47**) 또는 포스포네이트 (**48**)과 반응시켜 화학식 **I**의 화합물을 제공한다.

화학식 **45**의 화합물을 화학식 **40**의 화합물로 전환시키는데 유용한 적합한 산화제로는 피리디늄 클로로크로메이트 (PCC), 피리디늄 디크로메이트 (PDC), 요네스 시약 (Jones Reagent), 데스-마틴 퍼요오디난, MnO_2 및 테트라-n-프로필퍼루테네이트 (TPAP)가 있으나, 이에 제한되지 않는다.

바람직한 실시양태에서, 산화제는 PCC이다.

일반적 절차 C - 그리냐드 반응

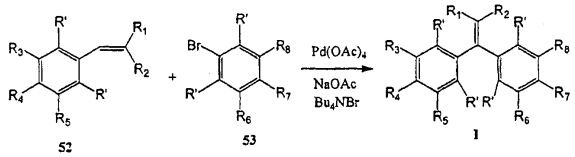
THF 중의 대략 0.5 M 마그네슘 조각 (약 1.2 당량) 용액에 THF 중의 대략 0.5 M 화학식 **43**의 브로모벤젠 화합물 (약 1.2 당량) 용액의 약 1/4 용적을 천천히 첨가한다. 생성된 혼합물을 약 30분 동안 환류로 가열한 다음 열 공급원을 제거하고, 화학식 **43**의 브로모벤젠 화합물의 나머지를 적가한다. 생성된 혼합물을 약 5시간 내지 약 24시간 동안 환류로 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, 실온에서 약 18시간 동안 교반한다. 이어서, 생성된 용액을 약 0℃의 THF 중의 대략 0.5 M 화학식 **44**의 벤즈알데히드 화합물 용액에 반응 온도가 첨가하는 동안 15℃를 초과하지 않도록 하는 속도로 첨가한다. 첨가가 완료된 후, 생성된 반응물을 실온에서 약 12시간 내지 약 24시간 동안 교반한 다음 약 0℃로 냉각시키고, 포화 수성 염화암모늄으로 급냉시킨다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3X)를 사용하여 추출하고, 합한 유기 추출물을 물 (3X) 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 잔류물을 제공하고, 이를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 용리액)를 사용하여 정제하여 화학식 **45**의 히드록시 화합물을 제공한다.

일반적 절차 D - 화학식 45의 히드록시 화합물의 산화

메틸렌 클로라이드 중의 대략 0.5 M 화학식 45의 히드록시 화합물 (약 1 당량) 용액에 피리디늄 클로로크로메이트 (약 1.5 당량) 및 셀라이트 (화학식 45의 히드록시 화합물 1 mmol 당 약 100 mg)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 약 6시간 내지 약 24시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 여과하고, 생성된 여과케이크를 메틸렌 클로라이드를 사용하여 세척하고, 여과액 및 세척액을 합하고, 진공 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, 상기 기재된 일반적 절차 B를 사용하여 화학식 I의 화합물로 변형시킬 수 있는 화학식 40의 벤조페논 화합물을 제공한다.

반응식 3은 스티렌 및 브로모벤젠의 팔라듐 촉매화된 커플링을 통한 화학식 I의 화합물의 합성을 보여준다.

반응식 3



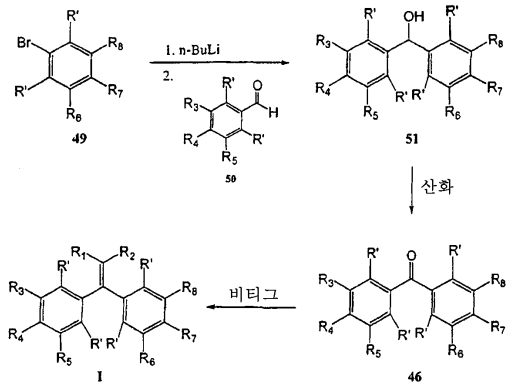
52 53 I

일반적 절차 E - 스티렌 및 브로모벤젠의 팔라듐-촉매화된 커플링

DMF 중 화학식 52의 스티렌 화합물 (약 1 당량), 화학식 53의 브로모벤젠 화합물 (약 1.5 당량), 아세트산나트륨 (약 1.7 당량) 및 테트라-n-부틸 암모늄 브로마이드 (약 1.1 당량)의 현탁액에 DMF 중의 대략 0.5 M $Pd(OAc)_4$ (약 0.03 당량) 현탁액을 첨가한다. 생성된 혼합물을 60℃로 가열하고, 상기 온도에서 약 6시간 내지 약 18시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 물:EtOAc (3:1) 혼합물 중에 주입한다. 유기 상을 수집하고, 수성 상을 EtOAc (3X)를 사용하여 세척한다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 순차적으로 세척한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 잔류물을 제공하고, 이를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화학식 I의 화합물을 제공한다.

반응식 4는 페닐리튬 중간체를 사용하여 화학식 I의 화합물을 제조하는데 유용한 방법을 보여준다.

반응식 4



49 50 51 46 I

화학식 49의 브로모벤젠을 n-부틸리튬과 반응시켜 상응하는 중간체 유기리튬 시약을 제조한 다음, 화학식 50의 벤즈알데히드와 반응시켜 화학식 51의 디페닐 히드록시 화합물을 제공한다. 이어서, 히드록시 화합물 (51)을 산화제로 처리하여 화학식 46의 중간체 벤조페논 화합물을 제공하고, 이를 비티그 반응에서 상기 반응식 1에 도시된 바와 같은 적절한 포스포란 (47) 또는 포스포네이트 (48)과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 제공한다.

화학식 51의 화합물을 화학식 46의 화합물로 전환시키는데 유용한 적합한 산화제로는 피리디늄 클로로크로메이트 (PCC), 피리디늄 디크로메이트 (PDC), 요네스 시약, 데스-마틴 퍼요오디난, MnO_2 및 테트라-n-프로필퍼루테네이트 (TPAP)가 있으나, 이에 제한되지 않는다.

바람직한 실시양태에서, 산화제는 PCC이다.

반응식 1 내지 4에 도시된 방법을 사용하고, 반응식 1 내지 4의 방법을 사용하여 수득된 생성물에 대한 간단한 화학적 변형에 의해 본 발명의 범위 내의 화합물을 제조하는 방법은 유기 화학 업계의 숙련자에게 명백할 것이다.

본 발명의 화합물은 또한 각각이 참고로 본원에 전문으로 도입되어 있는 1998년 2월 19일에 공개된 PCT 국제 공개 제 WO 98/06692호 (예컨대, 10면 25행 내지 11면 3행 및 실시예 1 내지 30 참조) 및 1999년 7월 22일에 허여된 미국 특허 제5,929,117호 (예컨대, 7단 57행 내지 8단 14행 및 실시예 1 내지 34 참조)에 기술된 절차를 사용하여 제조할 수 있다.

일단 합성되면, 본 발명의 화합물은 예를 들어, 크로마토그래피 (예컨대, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 및 HPLC), 비대칭 합성법, 재결정화 및 용해도 차와 같은 표준 정제 기법을 사용하여 화학적 전구물질 또는 다른 화학물질로부터 단리할 수 있다.

4.2 본 발명의 화합물과 조합하는데 유용한 작용제

본 발명은 하나 이상의 본 발명의 화합물, 및 본 발명의 화합물 이외의 하나 이상의 치료제 (예컨대, 하나 이상의 예방제 또는 치료제)를 장애 (예컨대, 증식성 장애, 비정상 혈관신생과 관련되거나 또는 이로 특징지어지는 장애, PDE4 발현 및/또는 활성의 억제 또는 감소, 또는 튜불린 중합 및/또는 안정성의 억제 또는 감소에 의해 예방, 관리 또는 치료되는 장애, 또는 염증성 장애)의 예방, 관리, 치료 또는 완화를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 예방, 관리, 치료 또는 완화 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 하나 이상의 본 발명의 화합물, 및 본 발명의 화합물 이외의 하나 이상의 예방제 또는 치료제를 포함하는 조성물, 및 상기 조성물을 사용한 증식성 장애 또는 염증성 장애의 예방, 관리, 치료 또는 완화 방법을 제공한다. 치료제 또는 예방제로는 소분자, 합성 약물, 펩티드, 폴리펩티드, 단백질, 핵산 (예컨대, 비제한적으로, 안티센스 뉴클레오티드 서열, RNAi, 삼중 나선, 및 생물학적으로 활성인 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 비롯한 DNA 및 RNA 뉴클레오티드), 항체, 합성 또는 천연 무기 분자, 유사 제제, 및 합성 또는 천연 유기 분자가 있으나, 이에 제한되지 않는다.

장애 (예컨대, 증식성 장애, 비정상 혈관신생으로 특징지어지거나 또는 이와 관련된 장애, PDE4의 억제 또는 튜불린 중합 또는 안정성의 감소 또는 억제에 의해 예방, 관리, 치료 또는 완화되는 증식성 장애, 염증성 장애 및 장애, 또는 염증성 장애) 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 관리, 치료 또는 완화에 유용한 것으로 공지되어 있거나, 사용되어 왔거나 또는 현재 사용되고 있는 임의의 작용제는 본원에 기재된 발명에 따른 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 증식성 장애 또는 염증성 장애, 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 또는 완화시키는데 사용되어 왔거나, 또는 현재 사용되고 있는 예방제 또는 치료제와 관련된 정보는 예컨대, 문헌 [Gilman et al., Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Ed., McGraw-Hill, New York, 2001]; [The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Berkow, M.D. et al. (eds.), 17th Ed., Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Rahway, NJ, 1999]; [Cecil Textbook of Medicine, 20th Ed., Bennett and Plum (eds.), W.B. Saunders, Philadelphia, 1996]을 참조한다. 그러한 작용제의 예로는, 항염증제 (예컨대, 코르티코스테로이드 (예컨대, 프레드니손 및 히드로코르티손), 글루코코르티코이드, 스테로이드, 비스테로이드성 항염증성 약물 (예컨대, 아스피린, 이부프로펜, 디클로페낙 및 COX-2 억제제), 베타-효능제, 항콜린제 및 메틸 크산틴), 면역조절제, 금 주사제, 술파살라진, 페니실라민, 항혈관신생제 (예컨대, 안지오스타틴, TNF-α 길항제 (예컨대, 항-TNFα 항체) 및 엔도스타틴), 항섬유증제, 진토제 (예컨대, 메토클로프로미드, 돔페리돈, 프로클로르페라진, 프로메타진, 클로르프로마진, 트리메토벤즈아미드, 온단세트론, 그라니세트론, 히드록시진, 아세틸류신 모노에탄올아민, 알리자프리드, 아자세트론, 벤즈퀴나미드, 비에타나우틴, 브로모프리드, 부클리진, 클레보프리드, 시클리진, 디멘히드리네이트, 디페니돌, 돌라세트론, 메클리진, 메탈라탈, 메토피마진, 나빌론, 옥시페른딜, 피파마진, 스코폴라민, 술피리드, 테트라히드로칸나비놀, 티에틸페라진, 티오프로페라진 및 트로피세트론), 아편양제제 (예컨대, 모르핀, 헤로인, 히드로모르폰, 히드로코돈, 옥시모르폰, 옥시코돈, 메토폰, 아포모르핀, 노르모르핀, 에토르핀, 부프레노르핀, 메페리딘, 로페르미드, 아닐레리딘, 에토헵타진, 피미니딘, 베타프로딘, 디페녹실레이트, 펜타닐, 수펜타닐, 알펜타닐, 레미펜타닐, 레보르파놀, 덱스트로메토르판, 페나조신, 펜타조신, 시클라조신, 메타돈, 이소메타돈 및 프로폭시펜), 조혈세포 집락 자극 인자 (예컨대, 필그라스팀, 페그필그라스팀, 사르그라모스팀, 몰그라모스팀 및 에포에틴 알파), 답손, 프소랄렌 (예컨대, 메톡살렌 및 트리옥스살렌), 항히스타민제, 항말라리아제 (예컨대, 히드록시클로로퀸), 항바이러스제, 항생제 (예컨대, 닥티노마이신 (이전에는 악티노마이신), 블레오마이신, 에리토마이신, 페니실린, 미트라마이신 및 안트라마아신 (AMC)), 혈관 표적화제 (예컨대, 마이크로튜불린 탈안정화 약물, 콤브레타스타틴 A-4 이나트륨 포스페이트, ZD6126, AVE8062, Oxi 4503, TZT 1027 및 DMXAA), 이미드 (IMiD; 등록상표) 및 셀시드 (SelCID; 등록상표) (미국 뉴저지주에 소재하는 셀진 코포레이션 (Celgene Corporation)사) (예컨대, 레비미드 (Revimid), 악티미드 (Actimid), 및 각각 본원에 참고로 도입되어 있는 미국 특허 제6,075,041호; 동 제5,877,200호; 동 제5,698,579호; 동

제5,703,098호; 동 제6,429,221호; 동 제5,736,570호; 동 제5,658,940호; 동 제5,728,845호; 동 제5,728,844호; 동 제6,262,101호; 동 제6,020,358호; 동 제5,929,117호; 동 제6,326,388호; 동 제6,281,230호; 동 제5,635,517호; 동 제5,798,368호; 동 제6,395,754호; 동 제5,955,476호; 동 제6,403,613호; 동 제6,380,239호; 및 동 제6,458,810호에 개시되어 있는 것)가 있으나, 이에 제한되지 않는다.

4.2.1 면역조절제

당업자에게 익히 공지된 임의의 면역조절제가 본 발명의 방법 및 조성물에 사용될 수 있다.

면역조절제의 예로는, 단백질성 작용제, 예컨대 사이토킨, 펩티드 유사 제제, 및 항체 (예컨대, 인간 단편, 인간화된 단편, 키메라 단편, 단일클론성 단편, 다중클론성 단편, Fvs 단편, ScFvs 단편, Fab 또는 F(ab)2 단편, 또는 항원결정인자 결합 단편), 핵산 분자 (예컨대, 안티센스 핵산 분자, 삼중 나선, 및 면역조절 유전자 생성물을 코딩하는 핵산 분자), 소분자, 유기 화합물 및 무기 화합물이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 특히, 면역조절제로는 메토트렉세이트, 레플루노미드, 시클로포스파미드, 시톡산, 이뮤란, 시클로스포린 A, 미노시클린, 아자티오프린, 항생제 (예컨대, FK506 (타크롤리무스)), 메틸프레드니솔론 (MP), 코르티코스테로이드, 스테로이드, 미코페놀레이트 모페틸, 라파마이신 (시롤리무스), 미조리빈, 데옥시스페르구알린, 브레퀴나르, 말로노니트릴로아민데스 (예컨대, 레플루나미드), T 세포 수용체 조절제 및 사이토킨 수용체 조절제가 있으나, 이에 제한되지 않는다.

사이토킨 수용체 조절제의 예로는 가용성 사이토킨 수용체 (예컨대, TNF-α 수용체의 세포외 도메인 또는 그의 단편, IL-1β 수용체의 세포외 도메인 또는 그의 단편, 및 IL-6 수용체의 세포외 도메인 또는 그의 단편), 사이토킨 또는 그의 단편 (예컨대, 인터루킨 (IL)-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-15, IL-23, TNF-α, TNF-β, 인터페론 (IFN)-α, IFN-β, IFN-γ 및 GM-CSF), 항-사이토킨 수용체 항체 (예컨대, 항-IFN 수용체 항체, 항-IL-2 수용체 항체 (예컨대, 제나팍스 (Zenapax) (프로테인 디자인 랩스 (Protein Design Labs)사)), 항-IL-4 수용체 항체, 항-IL-6 수용체 항체, 항-IL-10 수용체 항체, 항-IL-12 수용체 항체, 항-IL-15 수용체 항체 및 항-IL-23 수용체 항체), 항-사이토킨 항체 (예컨대, 항-IFN-α 항체, 항-IFN-β 항체, 항-IFN-γ 항체, 항-TNF-α 항체, 항-IL-1β 항체, 항-IL-2 항체, 항-IL-4 항체, 항-IL-6 항체, 항-IL-8 항체 (예컨대, ABX-IL-8 (아브게닉스 (Abgenix)사), 항-IL-9 항체, 항-IL-10 항체, 항-IL-12 항체 및 항-IL-23 항체)가 있으나, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 사이토킨 수용체 조절제는 IL-4, IL-10, 또는 그의 단편이다. 다른 실시양태에서, 사이토킨 수용체 조절제는 항-IL-1β 항체, 항-IL-6 항체, 항-IL-12 수용체 항체, 또는 항-TNF-α 항체이다. 다른 실시양태에서, 사이토킨 수용체 조절제는 TNF-α 수용체의 세포외 도메인 또는 그의 단편이다. 특정 실시양태에서, 사이토킨 수용체 조절제는 TNF-α 길항제가 아니다.

4.2.2 항혈관신생제

당업자에게 익히 공지된 임의의 항혈관신생제가 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 항혈관신생제의 예로는 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 융합 단백질, 항체 (예컨대, 인간 단편, 인간화된 단편, 키메라 단편, 단일클론성 단편, 다중클론성 단편, Fvs 단편, ScFvs 단편, Fab 단편, $F(ab)_2$ 단편, 및 그의 항원-결합 단편), 예컨대 혈관신생을 감소 또는 억제하는 TNF-α, 핵산 분자 (예컨대, 안티센스 분자 또는 삼중 나선), 유기 분자, 무기 분자 및 소분자에 면역특이적으로 결합하는 항체가 있으나, 이에 제한되지 않는다. 특히, 항혈관신생제의 예로는 엔도스타틴, 안지오스타틴, 아포미그렌, 항혈관신생성 항트롬빈 III, 섬유결합소의 29 kDa N-말단 및 40 kDa C-말단 단백질분해성 단편, μPA 수용체 길항제, 프롤락틴의 16 kDa 단백질분해성 단편, 혈소판 인자-4의 7.8 kDa 단백질분해성 단편, 혈소판 인자-4의 항혈관신생성 24개의 아미노산 단편, 13.40으로 명시된 항혈관신생성 인자, 트롬보스폰딘 I의 항혈관신생성 22개의 아미노산 펩티드 단편, 펩티드 함유 SPARC, RGD 및 NGR의 항혈관신생성 20개의 아미노산 펩티드 단편, 라미닌, 섬유결합소, 프로콜라겐 및 EGF의 항혈관신생성 소펩티드, 항인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 항체, 산 섬유모세포 성장 인자 (aFGF) 길항제, 염기성 섬유모세포 성장 인자 (bFGF) 길항제, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 길항제 (예컨대, 항-VEGF 항체), 및 VEGF 수용체 (VEGFR) 길항제 (예컨대, 항-VEGFR 항체)가 있으나, 이에 제한되지 않는다.

인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 길항제의 예로는 단백질성 작용제, 예컨대, 비촉매성 메탈로프로테아제 단편, RGD 펩티드, 펩티드 유사 제제, 융합 단백질, 디스인테그린 또는 그의 유도체 또는 유사체, 및 인테그린 $\alpha_v\beta_3$, 핵산 분자, 유기 분자 및 무기 분자에 면역특이적으로 결합하는 항체가 있으나, 이에 제한되지 않는다. 인테그린 $\alpha_v\beta_3$에 면역특이적으로 결합하는 항체의 예로는 11D2 (서얼 (Searle)사)가 있으나, 이에 제한되지 않는다. 소분자 펩티드도메인성 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 길항제의 예로는 S836 (서얼) 및 S448 (서얼)이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 디스인테그린의 예로는 아큐틴 (Accutin)이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 본 발명은 또한 본 발명의 조성물 및 방법에 있어 각각 참고로 본원에 전문으로 도입되어 있는 하기 미국 특허

및 국제 출원: 미국 특허 제5,652,109호; 동 제5,652,110호; 동 제5,578,704호; 동 제5,149,780호; 동 제5,196,511호; 동 제5,204,445호; 동 제5,262,520호; 동 제5,306,620호; 동 제5,478,725호; 동 제5,498,694호; 동 제5,523,209호; 동 제5,578,704호; 동 제5,589,570호; 동 제 5,652,109호; 동 제5,652,110호; 동 제5,693,612호; 동 제5,705,481호; 동 제5,753,230호; 동 제5,767,071호; 동 제5,770,565호; 동 제5,780,426호; 동 제5,817,457호; 동 제5,830,678호; 동 제5,849,692호; 동 제5,955,572호; 동 제5,985,278호; 동 제6,048,861호; 동 제6,090,944호; 동 제6,096,707호; 동 제6,130,231호; 동 제6,153,628호; 동 제6,160,099호; 및 동 제6,171,58호; 및 국제 출원 제WO 95/22543호; 동 제WO 98/33919호; 동 제WO 00/78815호; 동 제WO 00/31248호; 동 제WO 98/46264호; 동 제WO 98/40488호; 및 동 제WO 02/070007호에 개시되어 있는 임의의 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 길항제의 용도를 포함한다.

본 발명의 특정 실시양태에서, 항혈관신생제는 엔도스타틴이다. 천연 엔도스타틴은 콜라겐 XVIII의 C-말단 대략 180개의 아미노산 (콜라겐 XVIII의 2개의 스플라이스 형태를 코팅하는 cDNA는 유전자은행 기탁 번호 AF18081 및 AF18082를 가짐)으로 이루어져 있다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 항혈관신생제는 플라스미노겐 단편 (플라스미노겐에 대한 코딩 서열은 유전자은행 기탁 번호 NM_000301 및 A33096에서 발견될 수 있음)이다. 안지오스타틴 펩티드는 당연히 플라스미노겐의 4 종류의 크린글 (kringle) 도메인인 크린글 1 내지 크린글 4를 포함한다. 재조합 크린글 1, 2 및 3은 고유한 펩티드의 항혈관신생 특성을 가지고 있는 반면, 크린글 4는 그러한 어떠한 활성도 가지지 않는 것이 입증되었다 (문헌 [Cao et al., 1996, J. Biol. Chem. 271: 29461-29467] 참조). 따라서, 안지오스타틴 펩티드는 하나 이상, 바람직하게는 크린글 1, 크린글 2 및 크린글 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 크린글 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항혈관신생성 펩티드는 인간 안지오스타틴 분자의 40 kDa, 42 kDa, 45 kDa 이소형, 또는 그의 조합이다. 다른 실시양태에서, 항혈관신생제는 플라스미노겐의 크린글 5 도메인이며, 이는 안지오스타틴 (안지오스타틴은 크린글 도메인 1 내지 4를 포함함)보다 더 효능적인 혈관신생억제제이다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 항혈관신생제는 항트롬빈 III이다. 항트롬빈 III (이후 항트롬빈으로서 나타냄)은 단백질을 혈관 벽에 매어놓는 헤파린 결합 도메인, 및 트로빈과 상호작용하는 활성 부위 루프를 포함한다. 항트롬빈이 헤파린에 매여 있는 경우, 상기 단백질은 활성 루프가 트롬빈과 상호작용하게 하는 입체형태적 변화를 유발하여 트롬빈에 의한 상기 루프의 단백질분해 분리를 야기한다. 단백질분해 분리 사건은 항트롬빈의 입체형태의 또다른 변화를 초래하며, 이는 (i) 트롬빈과 항트롬빈 사이의 상호작용 경계면을 변경시키고, (ii) 헤파린으로부터 복합체를 방출시킨다 (문헌 [Carrell, 1999, Science 285: 1861-1862], 및 여기의 참조문헌 참조). 문헌 [O'Reilly et al., 1999, Science 285: 1926-1928]은 분리된 항트롬빈이 효능적인 항혈관신생 활성을 갖는다고 개시하고 있다. 따라서, 한 실시양태에서, 항혈관신생제는 항트롬빈의 항혈관신생 형태이다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 항혈관신생제는 섬유결합소의 40 kDa 및/또는 29 kDa 단백질분해성 단편이다.

본 발명의 다른 실시양태에서, 항혈관신생제는 유로키나제 플라스미노겐 활성화제 (μPA) 수용체 길항제이다. 실시양태의 한 방식에서, 상기 길항제는 μPA의 우성 결함 돌연변이체이다 (예컨대, 문헌 [Crowley et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 5021-5025] 참조). 실시양태의 다른 방식에서, 상기 길항제는 펩티드 길항제 또는 그의 융합 단백질이다 (문헌 [Goodson et al., 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 7129-7133] 참조). 실시양태의 이외의 다른 방식에서, 상기 길항제는 우성 결함 가용성 μPA 수용체이다 (문헌 [Min et al., 1996, Cancer Res. 56: 2428-2433] 참조). 본 발명의 다른 실시양태에서, 항혈관신생제는 대략 120개의 아미노산을 포함하는, 프롤락틴의 16 kDa N-말단 단편, 또는 그의 생물학적으로 활성인 단편 (프롤락틴에 대한 코딩 서열은 유전자은행 기탁 번호 NM_000948에서 발견될 수 있음)이다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 항혈관신생제는 7.8 kDa 혈소판 인자-4 단편이다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 항혈관신생제는 혈소판 인자-4의 항혈관신생성 13개의 아미노산 단편, 13.40으로 명시된 항혈관신생성 인자, 트롬보스폰딘 I의 항혈관신생성 22개의 아미노산 펩티드 단편, SPARC의 항혈관신생성 20개의 아미노산 펩티드 단편에 상응하는 소펩티드, 라미닌, 섬유결합소, 프로콜라겐 또는 EGF의 항혈관신생성 소펩티드, 또는 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 또는 VEGF 수용체의 소펩티드 길항제이다. 다른 실시양태에서, 소펩티드는 RGD 또는 NGR 모티프를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항혈관신생제는 TNF-α 길항제이다. 다른 실시양태에서, 항혈관신생제는 TNF-α 길항제가 아니다.

항혈관신생 활성을 갖는 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드를 코딩하는 핵산 분자, 또는 항혈관신생 활성을 갖는 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드는 장애 (예컨대, 비정상 혈관신생으로 특징지어지거나 또는 이와 관련된 장애, 증식성 장애, 염증성 장애, 또는 PDE4의 억제, 또는 튜불린 중합 또는 안정성의 감소 또는 억제에 의해 예방, 관리, 치료 또는 완화되는 장애)를 가진 대상체에게 본 발명의 방법에 따라 투여될 수 있다. 추가로, 항혈관신생 활성을 갖는 유도체, 유사체, 단편, 또는 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드의 변이체를 코딩하는 핵산 분자, 또는 항혈관신생 활성을 갖는 유도체, 유사체, 단편, 또는 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드의 변이체는 장애 (예컨대, 비정상 혈관신생으로 특징지어지거나 또는 이와 관련된 장애, 증식성 장애, 염증성 장애, 또는 PDE4의 억제, 또는 튜불린 중합 또는 안정성의 감소 또는 억제에 의해 예방, 관리, 치료 또는 완화되는 장애)를 가진 대상체에게 본 발명의 방법에 따라 투여될 수 있다. 바람직하게는, 상기 유도체, 유사체, 변이체 및 단편은 전장의 야생형 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드의 항혈관신생 활성을 보유한다.

항혈관신생제로서 사용될 수 있는 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드는 당업계에 익히 공지되어 있거나 또는 본원에 기재된 임의의 기법에 의해 제조할 수 있다. 항혈관신생 활성을 갖는 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드는 당업계에 익히 공지되어 있거나 또는 본원에 기재된 기법을 이용하여 상기 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드의 생체 내 반감기를 증가시키도록 공학적으로 제조할 수 있다. 바람직하게는, 시판용 항혈관신생제가 본 발명의 조성물 및 방법에 사용된다. 작용제의 항혈관신생 활성은 당업자에게 익히 공지되어 있거나 또는 본원에 기재된 임의의 기법에 의해 시험관 내 및/또는 생체 내에서 측정될 수 있다.

항혈관신생제 및 그의 투여량, 투여 경로 및 권장된 사용법은 당업계에 공지되어 있으며, 문헌 [Physician's Desk Reference, 57th ed., 2003]에 기재되어 있다.

4.2.3 TNF-α 길항제

당업자에게 익히 공지된 임의의 TNF-α 길항제가 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. TNF-α 길항제의 예로는 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 융합 단백질, 항체 (예컨대, 인간 단편, 인간화된 단편, 키메라 단편, 단일클론성 단편, 다중클론성 단편, Fvs 단편, ScFvs 단편, Fab 단편, F(ab)$_2$ 단편, 및 그의 항원결정인자-결합 단편), 예컨대 TNF-α, 및 TNF-α의 기능, 활성 및/또는 발현을 차단, 감소, 억제 또는 중화시키는 핵산 분자 (예컨대, 안티센스 분자 또는 삼중 나선), 유기 분자, 무기 분자 및 소분자에 면역특이적으로 결합하는 항체가 있으나, 이에 제한되지 않는다. 다양한 실시양태에서, TNF-α 길항제는 TNF-α의 기능, 활성 및/또는 발현을 인산염 완충 염수 (PBS)와 같은 대조군에 비해 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 99% 이상 감소시킨다.

TNF-α에 면역특이적으로 결합하는 항체의 예로는 인플릭시맵 (레미케이드 (REMICADE; 등록상표); 센타코르 (Centacor)사), D2E7 (미국 뉴저지주 마운틴 올리브에 소재하는 애보트 래보라토리즈/놀 파마슈티칼스 캄파니 (Abbott Laboratories/Knoll Pharmaceuticals Co.)사), 휴미케이트™ (HUMICADE™) 및 CDP-870 (둘 다 영국 슬라우에 소재하는 셀텍/파마시아 (Celltech/Pharmacia)사)으로도 공지된 CDP571, 및 TN3-19.12 (문헌 [Williams et al., 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 2762-2766]; [Thorbecke et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 7375-7379] 참조)가 있으나, 이에 제한되지 않는다. 본 발명은 또한 본 발명의 조성물 및 방법에 있어 각각 참고로 본원에 전문으로 도입되어 있는 하기 미국 특허: 미국 특허 제5,136,021호; 동 제5,147,638호; 동 제5,223,395호; 동 제5,231,024호; 동 제5,334,380호; 동 제5,360,716호; 동 제5,426,181호; 동 제5,436,154호; 동 제 5,610,279호; 동 제5,644,034호; 동 제5,656,272호; 동 제5,658,746호; 동 제5,698,195호; 동 제5,736,138호; 동 제5,741,488호; 동 제5,808,029호; 동 제5,919,452호; 동 제5,958,412호; 동 제5,959,087호; 동 제5,968,741호; 동 제5,994,510호; 동 제6,036,978호; 동 제6,114,517호; 및 동 제6,171,787호에 개시되어 있는 TNF-α에 면역특이적으로 결합하는 항체의 용도를 포함한다. 가용성 TNF-α 수용체의 예로는 sTNF-R1 (암젠 (Amgen)사), 에타네르셉트 (엔브렐™ (ENBREL™); 이뮤넥스 (Immunex)사) 및 이의 래트 상동체인 렌브렐™ (RENBREL™), TNFrI, TNFrII (문헌 [Kohno et al., 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 8331-8335] 참조) 및 TNF-αInh (문헌 [Seckinger et al., 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 5188-5192] 참조)로부터 유래된 TNF-α의 가용성 억제제가 있으나, 이에 제한되지 않는다.

한 실시양태에서, 본 발명의 조성물 및 방법에 사용되는 TNF-α 길항제는 가용성 TNF-α 수용체이다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물 및 방법에 사용되는 TNF-α 길항제는 에타네르셉트 (엔브렐™; 이뮤넥스사) 또는 그의 단편, 유도체 또는 유사체이다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물 및 방법에 사용되는 TNF-α 길항제는 TNF-α에 면역특이적으로 결합하는 항체이다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물 및 방법에 사용되는 TNF-α 길항제는 인플릭시맵 (레미케이드; 등록상표; 센타코르사), 그의 유도체, 유사체 또는 항원-결합 단편이다.

본 발명에 의해 포함되는 다른 TNF-α 길항제로는 인터페론 γ-활성화 대식세포를 통해 TNF-α 생성을 차단하는 것으로 공지된 IL-10 (문헌 [Oswald et al. 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 8676-8680] 참조), TNFR-IgG (문헌 [Ashkenazi et al., 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 10535-10539] 참조), 쥐과 생성물 TBP-1 (세로노/예다 (Serono/Yeda)사), 백신 사이토TAb (CytoTAb) (프로테릭스 (Protherics)사), 안티센스 분자 104838 (이시스 (ISIS)사), 펩티드 RDP-58 (상스타트 (SangStat)사), 탈리도미드 (셀진사), CDC-801 (셀진사), DPC-333 (듀퐁 (Dupont)사), VX-745 (베르텍스 (Vertex)사), AGIX-4207 (아테로제닉스 (AtheroGenics)사), ITF-2357 (이탈파르마코 (Italfarmaco)사), NPI-13021-31 (네레우스 (Nereus)사), SCIO-469 (사이오스 (Scios)사), TACE 표적자 (이뮤닉스 (Immunix)/AHP사), CLX-120500 (칼릭스 (Calyx)사), 티아졸로피림 (다이나박스 (Dynavax)사), 아우라노핀 (리다우라 (Ridaura)) (스미스클

라인 비참 파마슈티칼스 (SmithKline Beecham Pharmaceuticals)사), 퀴나크린 (메파크린 디클로로히드레이트), 테니댑 (에나블렉스 (Enablex)사), 멜라닌 (Melanin) (라지 스케일 바이올로지칼 (Large Scale Biological)사), 및 유리아크 (Uriach)사의 항-p38 MAPK 작용제가 있으나, 이에 제한되지 않는다.

TNF-α 길항제 및 그의 투여량, 투여 경로 및 권장된 사용법은 당업계에 공지되어 있으며, 문헌 [Physician's Desk Reference, 57th ed., 2003]에 기재되어 있다.

4.2.4 항염증제

항염증제는 증식성 장애 또는 염증성 장애의 치료에 성공적인 것으로 나타나며, 이제는 상기 장애 뿐만 아니라 다른 장애에 대한 통상적이며 표준인 치료제이다. 당업자에게 익히 공지된 임의의 항염증 치료법 (예컨대, 항염증제)이 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 항염증제의 예로는 비스테로이드성 항염증성 약물 (NSAID), 스테로이드성 항염증성 약물, 베타-효능제, 항콜린제, 항히스타민제 (예컨대, 에탄올아민, 에틸렌디아민, 피페라진 및 페노티아진) 및 메틸 크산틴이 있으나, 이에 제한되지 않는다. NSAID의 예로는 아스피린, 이부프로펜, 살리실레이트, 아세토미노펜, 셀레콕십 (셀레브렉스™ (CELEBREX™)), 디클로페낙 (볼타렌™ (VOLTAREN™)), 에토돌락 (로딘™ (LODINE™)), 페노프로펜 (날폰™ (NALFON™)), 인도메타신 (인도신™ (INDOCIN™)), 케토랄락 (토라돌™ (TORADOL™)), 옥사프로진 (데이프로™ (DAYPRO™)), 나부멘톤 (렐라펜™ (RELAFEN™)), 술린닥 (클리노릴™ (CLINORIL™)), 톨멘틴 (톨렉틴™ (TOLECTIN™)), 로페콕십 (비옥스™ (VIOXX™)), 나프록센 (알레베™ (ALEVE™), 나프로신™ (NAPROSYN™)), 케토프로펜 (액트론 (ACTRON™)) 및 나부메톤 (렐라펜™)이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 NSAID는 시클로옥시게나제 효소 (예컨대, COX-1 및/또는 COX-2)를 억제함으로써 작용한다. 스테로이드성 항염증성 약물의 예로는 글루코코르티코이드, 덱사메타손 (데카드론™ (DECADRON™)), 코르티손, 히드로코르티손, 프레드니손 (델타손™ (DELTASONE™)), 프레드니솔론, 트리암시놀론, 아줄피딘 및 에이코사노이드, 예컨대 프로스타글란딘, 트롬복산 및 류코트리엔이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

항염증제 및 그의 투여량, 투여 경로 및 권장된 사용법은 당업계에 공지되어 있으며, 문헌 [Physician's Desk Reference, 57th ed., 2003]에 기재되어 있다.

4.2.5 항암제

증식성 장애 (예컨대, 암)와 관련된 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화에 유용한 것으로 공지되어 있거나, 사용되어 왔거나, 또는 현재 사용되고 있는 임의의 치료법 (예컨대, 임의의 예방제 또는 치료제)이 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 치료제 또는 예방제로는 펩티드, 폴리펩티드, 융합 단백질, 핵산 분자, 소분자, 유사 제제, 합성 약물, 무기 분자 및 유기 분자가 있으나, 이에 제한되지 않는다. 암 치료법의 예로는 화학요법, 방사선요법, 호르몬요법, 및/또는 생물학적 치료/면역요법이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

특정 실시양태에서, 항암제는 면역조절제, 예컨대, 화학요법제이다. 다른 실시양태에서, 항암제는 면역조절제가 아니다. 특정 실시양태에서, 항암제는 항혈관신생제이다. 다른 실시양태에서, 항암제는 항혈관신생제가 아니다.

항암제의 예로는 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 히드로클로라이드; 아크로닌; 아도젤레신; 알데스류킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 아미노글루테티미드; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나제; 아스페를린; 아자시티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤조데파; 비칼루타미드; 비산트렌 히드로클로라이드; 비스나피드 디메실레이트; 비스포스포네이트 (예컨대, 파미드로네이트 (아레드리아 (Aredria)), 나트륨 클론드로네이트 (보네포스 (Bonefos)), 졸레드론산 (조메타 (Zometa)), 알렌드로네이트 (포사막스 (Fosamax)), 에티드로네이트, 이반도르네이트, 시마드로네이트, 리세드로메이트 및 틸루드로메이트; 비젤레신; 블레오마이신 술페이트; 브레퀴나르 나트륨; 브로피리민; 부술판; 칵티노마이신; 칼루스테론; 카라세미드; 카르베티메르; 카르보플라틴; 카르무스틴; 카루비신 히드로클로라이드; 카르젤레신; 세데핀골; 클로람부실; 시롤레마이신; 시스플라틴; 클라드리빈; 크리스나톨 메실레이트; 시클로포스파미드; 시타라빈; 다카르바진; 닥티노마이신; 다우노루비신 히드로클로라이드; 데시타빈; 덱소르마플라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지쿠온; 도세탁셀; 독소루비신; 독소루비신 히드로클로라이드; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로르니틴 히드로클로라이드; 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 히드로클로라이드; 에르불로졸; 에소루비신 히드로클로라이드; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 포스페이트 나트륨; 에타니다졸; 에토포시드; 에토포시드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 히드로클로라이드; 파자라빈; 펜레티니드; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리에신 나트륨; 겜시타빈; 겜시타빈 히드로클로라이드; 히드록시우레아; 이다루비신 히드로클로라이드; 이포스파미

드; 일모포신; 인터루킨 2 (재조합 인터루킨 2 또는 rIL2 포함), 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-Ia; 인터페론 감마-Ib; 이프로플라틴; 이리노테칸 히드로클로라이드; 란레오티드 아세테이트; 레트로졸; 류프롤리드 아세테이트; 리아로졸 히드로클로라이드; 로메트렉솔 나트륨; 로무스틴; 로속산트론 히드로클로라이드; 마소프로콜; 마이탄신; 메클로레타민 히드로클로라이드; 항-CD2 항체; 메게스트롤 아세테이트; 멜렌게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가릴; 메르캅토푸린; 메토트렉세이트; 메토트렉세이트 나트륨; 메토프린; 메투레데파; 미틴도미드; 미토카르신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신; 미토스페르; 미토탄; 미톡산트론 히드로클로라이드; 미코페놀산; 노코다졸; 노갈라마이신; 오르마플라틴; 옥시수란; 파클리탁셀; 페가스파르가세; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 페플로마이신 술페이트; 페르포스파미드; 피포브로만; 피포술판; 피록산트론 히드로클로라이드; 플리카마이신; 플로메스탄; 포르피메르 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카르바진 히드로클로라이드; 푸로마이신; 푸로마이신 히드로클로라이드; 피라조푸린; 리보프린; 로글레티미드; 사핀골; 사핀골 히드로클로라이드; 세무스틴; 심트라젠; 스파르포세이트 나트륨; 스파르소마이신; 스피로게르마늄 히드로클로라이드; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 술로페누르; 탈리소마이신; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔록산트론 히드로클로라이드; 테모포르핀; 테니포시드; 테록시론; 테스토락톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오테파; 티아조푸린; 티라파자민; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트리시리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트리프토렐린; 투불로졸 히드로클로라이드; 우라실 머스타드; 우레데파; 바프레오티드; 베르테포르핀; 빈블라스틴 술페이트; 빈크리스틴 술페이트; 빈데신; 빈데신 술페이트; 비네피딘 술페이트; 빈글리시네이트 술페이트; 빈류로신 술페이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈로시딘 술페이트; 빈졸리딘 술페이트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 및 조루비신 히드로클로라이드가 있으나, 이에 제한되지 않는다.

다른 항암 약물로는 20-에피-1,25 디히드록시비타민 D3; 5-에티닐우라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실풀벤; 아데시페놀; 아도젤레신; 알데스류킨; ALL-TK 길항제; 알트레타민; 암바무스틴; 아미독스; 아미포스틴; 아미노레불린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐리드; 아나스트로졸; 안드로그라폴리드; 혈관신생억제제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐릭스; 항-등쪽 형태형성 단백질-1; 항안드로겐, 전립선 암종; 항에스트로겐; 항네오플라스톤; 안티센스 올리고뉴클레오티드; 아피디콜린 글리시네이트; 아폽토시스 유전자 조정자; 아폽토시스 조절자; 아푸린산; 아라-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 데아미나제; 아술라크린; 아타메스탄; 아트리무스틴; 악시나스타틴 1; 악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자티로신; 박카틴 III 유도체; 발라놀; 바티마스타트; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린; 벤조일스타우로스포린; 베타 락탐 유도체; 베타-알레틴; 베타클라마이신 B; 베툴린산; bFGF 억제제; 비칼루타미드; 비스안트렌; 비스아지리디닐스페르민; 비스나피드; 비스트라텐 A; 비젤레신; 브레플레이트; 브로피리민; 부도티탄; 부티오닌 술폭시민; 칼시포트리올; 칼포스틴 C; 캄프토테신 유도체; 카나리폭스 IL-2; 카페시타빈; 카르복스아미드-아미노-트리아졸; 카르복시아미도트리아졸; 카레스트(CaRest) M3; 카른 (CARN) 700; 카르텔리지 유도된 억제제; 카르젤레신; 카세인 키나제 억제제 (ICOS); 카스타노스페르민; 세크로핀 B; 세트로렐릭스; 클로른스; 클로로퀴녹살린 술폰아미드; 시카프로스트; cis-포르피린; 클라드리빈; 클로미펜 유사체; 클로트리마졸; 콜리스마이신 A; 콜리스마이신 B; 콤브레타스타틴 A4; 콤브레타스타틴 유사체; 코나게닌; 크람베스시딘 816; 크리스나톨; 크립토피신 8; 크립토피신 A 유도체; 쿠라신 A; 시클로펜탄트라퀴논; 시클로플라탐; 시페마이신; 시타라빈 옥포스페이트; 세포용해 인자; 시토스타틴; 다클릭시맵; 데시타빈; 데히드로디뎀닌 B; 데슬로렐린; 덱사메타손; 덱시포스파미드; 덱스라족산; 덱스베라파밀; 디아지쿠온; 디뎀닌 B; 디독스; 디에틸노르스페르민; 디히드로-5-아자시티딘; 디히드로탁솔, 9-; 디옥사마이신; 디페닐 스피로무스틴; 도세타셀; 도코사놀; 돌라세트론; 독시플루리딘; 드롤록시펜; 드로나비놀; 두오카르마이신 SA; 에브셀렌; 에코무스틴; 에델포신; 에드레콜로맵; 에플로르니틴; 엘레멘; 에미테푸르; 에피루비신; 에포틸론 A; 에포틸론 B; 에프리스테리드; 에스트라무스틴 유사체; 에스트로겐 효능제; 에스트로겐 길항제; 에타니다졸; 에토포시드 포스페이트; 엑세메스탄; 파드로졸; 파자라빈; 펜레티니드; 필그라스팀; 피나스테리드; 플라보피리돌; 플레젤라스틴; 플루아스테론; 플루다라빈; 플루오로다우노루니신 히드로클로라이드; 포르페니멕스; 포르메스탄; 포스트리에신; 포테무스틴; 가돌리늄 텍사피린; 갈륨 니트레이트; 갈로시타빈; 가니렐릭스; 젤라티나제 억제제; 겜시타빈; 글루타티온 억제제; HMG CoA 환원효소 억제제 (예컨대, 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 레스콜, 루피토르, 로바스타틴, 로수바스타틴 및 심바스타틴); 헵술팜; 헤레글린; 헥사메틸렌 비스아세트아미드; 하이퍼리신; 이반드론산; 이다루비신; 이독시펜; 이드라만톤; 일모포신; 일로마스타트; 이미다조아크리돈; 이미퀴모드; 면역자극 펩티드; 인슐린-유사 성장 인자-1 수용체 억제제; 인터페론 효능제; 인터페론; 인터루킨; 이오벤구안; 요오도독소루비신; 이포메아놀, 4-; 이로플락트; 이르소글라딘; 이소벤가졸; 이소호모할리콘드린 B; 이타세트론; 자스플라키놀리드; 카할라리드 F; 라멜라린-N 트리아세테이트; 란레오티드; 레이나마이신; 레노그라스팀; 렌티난 술페이트; 레프톨스타틴; 레트로졸; 백혈병 억제 인자; 백혈구 알파 인터페론; 류프롤리드+ 에스트로겐+ 프로게스테론; 류프로렐린; 레바미솔; LFA-3TIP (미국 마이애미주 캠브리지에 소재하는 바이오겐 (Biogen)사; 미국 특허 제6,162,432호); 리아로졸; 선형 폴리아민 유사체; 친지질성 이당류 펩티드; 친지질성 백금 화합물; 리소클린아미드 7; 로바플라틴; 롬브리신; 로메트렉솔; 로니다민; 로속산트론; 로바스타틴; 록소리빈; 루르토테칸; 루테튬 텍사피린; 리소필린; 용균성 펩티드; 마이탄신; 만노스타틴 A; 마리마스타트; 마소프로콜; 마스핀; 마트릴리신 억제제; 매트릭스 메탈로프로테아제 억제제; 메노가릴; 메르바론; 메테렐린; 메티오니나제; 메토클로프라미드; MIF 억제제; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스팀; 불일치 이중 가닥 RNA; 미토구아존; 미톨락톨; 미토마이신 유사체; 미토나피드; 미토톡신 섬유모세포 성장 인자-사포린; 미톡산트론; 모파로텐; 몰그라모스팀; 단일클론성 항체, 인간 융모막 생식선자극호르몬; 모노포스포릴 리디드 A+ 마이오박테륨 세포벽 sk; 모피다몰; 다제내성 유전자 억제제; 다중 종양

억제제 1-기재 치료법; 머스타드 항암제; 미카페록시드 B; 미코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론; N-아세틸디날린; N-치환된 벤즈아미드; 나파렐린; 나그레스팁; 날록손+ 펜타조신; 나파빈; 나프테르핀; 나르토그라스팀; 네다플라틴; 네모루비신; 네리드론산; 천연 엔도펩티다제; 닐루타미드; 니사마이신; 산화질소 조정자; 니트록시드 항산화제; 니트룰린; O6-벤질구아닌; 옥트레오티드; 오키세논; 올리고뉴클레오티드; 오나프리스톤; 온단세트론; 오라신; 구강 사이토킨 유도인자; 오르마플라틴; 오사테론; 옥살리플라틴; 옥사우노마이신; 파클리탁셀; 파클리탁셀 유사체; 파클리탁셀 유도체; 팔라우아민; 팔미토일리족신; 파미드론산; 파낙시트리올; 파노미펜; 파라박틴; 파젤립틴; 페가스파르가세; 펠데신; 펜토산 폴리술페이트 나트륨; 펜토스타틴; 펜트로졸; 퍼플루브론; 퍼포스파미드; 페릴릴 알코올; 페나지노마이신; 페닐아세테이트; 포스파타제 억제제; 피시바닐; 필로카르핀 히드로클로라이드; 피라루비신; 피리트렉심; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 플라스미노겐 활성화제 억제제; 백금 착물; 백금 화합물; 백금-트리아민 착물; 포르피머 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니손; 프로필 비스-아크리돈; 프로스타글란딘 J2; 프로테아솜 억제제; 단백질 A-기재 면역 조정자; 단백질 키나제 C 억제제; 단백질 키나제 C 억제제, 마이크로알갈; 단백질 티로신 포스파타제 억제제; 퓨린 뉴클레오시드 포스포릴라제 억제제; 푸르푸린; 피라졸로아크리딘; 피리독실화된 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 접합; 라프 길항제; 랄티트렉세드; 라모세트론; 라스 파르네실 단백질 전이효소 억제제; 라스 억제제; 라스-GAP 억제제; 탈메틸화 레텔립틴; 레늄 Re186 에티드로네이트; 리족신; 리보자임; RII 레티나미드; 로글레티미드; 로히투킨; 로무르티드; 로퀴니멕스; 루비기논 B1; 루복실; 사핀골; 사인토핀; SarCNU; 사르코피톨 A; 사르그라모스팀; Sdi 1 모방체; 세무스틴; 노화 유도 억제제 1; 감각 올리고뉴클레오티드; 신호 전달 억제제; 신호 전달 조정제; 단일 쇄 항원 결합 단백질; 시조피란; 소부족산; 나트륨 보로카프테이트; 나트륨 페닐아세테이트; 솔베롤; 소마토메딘 결합 단백질; 소네르민; 스파르포스산; 스피카마이신 D; 스피로무스틴; 스플레노펜틴; 스폰지스타틴 1; 스쿠알라민; 줄기 세포 억제제; 줄기 세포 분열 억제제; 스티피아미드; 스트로멜리신 억제제; 술피노신; 과활성 혈관작용장 펩티드 길항제; 수라디스타; 수라민; 스와인소닌; 합성 글리코사미노글리칸; 탈리무스틴; 5-플루오로우라실; 류코보린; 타목시펜 메티오디드; 타우로무스틴; 타자로텐; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔루라피릴륨; 텔로메라제 억제제; 테모포르핀; 테모졸로미드; 테니포시드; 테트라클로로데카옥시드; 테트라조민; 탈리블라스틴; 티오코랄린; 트롬보포이에틴; 트롬보포이에틴 모방체; 티말파신; 티모포이에틴 수용체 효능제; 티모트리난; 갑상선 자극 호르몬; 주석 에틸 에티오푸르푸린; 티라파자민; 티타노센 비클로라이드; 톱센틴; 토레미펜; 전능성 줄기 세포 인자; 번역 억제제; 트레티노인; 트리아세틸우리딘; 트리시리빈; 트리메트렉세이트; 트리프토렐린; 트로피세트론; 투로스테리드; 티로신 키나제 억제제; 티르포스틴; UBC 억제제; 우베니멕스; 비뇨생식동-유도된 성장 억제 인자; 유로키나제 수용체 길항제; 바프레오티드; 바리올린 B; 벡터 시스템, 적혈구 유전자 치료법; 탈리도미드; 벨라레솔; 베라민; 베르딘; 베르테포르핀; 비노렐빈; 빈크살틴; 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질라스코르브; 및 지노스타틴 스티말라메르가 있으나, 이에 제한되지 않는다.

보다 특정한 실시양태에서, 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 바람직하게는, 유방암, 난소암, 흑색종, 전립선암, 결장암 및 폐암의 치료를 위해 표 2에 개시되어 있는 것과 같은 항암제이나, 이에 제한되지 않는 하나 이상의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다.

[표 2]

치료제	투여량/투여/제형		
독소루비신 히드로클로라이드 (아드리아마이신 RDF® 및 아드리아마이신 PFS®)	정맥내	1일째에 60-75 mg/m^2	21일 간격
에피루비신 히드로클로라이드 (엘렌스™)	정맥내	각 주기의 1일째에 100-120 mg/m^2 또는 주기의 1-8일째에 동일하게 분할하여 투여	3-4주 주기
플루오로우라실	정맥내	공급 방법: 5 mL 및 10 mL 바이알 (각각 250 및 500 mg의 플루오로우라실 함유)	
도세탁셀 (탁소테르®)	정맥내	1시간에 걸쳐 60-100 mg/m^2	매 3주마다 1회
파클리탁셀 (탁솔®)	정맥내	3시간에 걸쳐 175 mg/m^2	4 코스 동안 매 3주마다 (이 투여에 이어 독소루비신-함유 병용 화학요법제 투여)
타목시펜 시트레이트 (놀바덱스®)	경구 (정제)	20-40 mg 20 mg을 초과하는 투여량은 분할 투여량으로 투여해야 한다 (아침 및 저녁)	매일
주사용 류코보린 칼슘	정맥내 또는 근육내 주사	공급 방법: 350 mg 바이알	텍스트에서 투여량은 불명확. PRD 3610
류프롤리드 아세테이트 (루프론®)	단일 피하 주사	1 mg (0.2 mL 또는 20 단위 표시)	1일 1회

치료제	투여량/투여/제형		
플루타미드 (유택신®)	경구 (캡슐)	250 mg (각 캡슐은 125 mg의 플루타미드를 함유한다)	8시간 간격으로 1일 3회 (1일 총 투여량: 750 mg)
닐루타미드 (닐란드론®)	경구 (정제)	300 mg 또는 150 mg (각 정제는 50 또는 150 mg의 닐루타미드를 함유한다)	30일 동안 300 mg을 1일 1회 투여한 후, 150 mg을 1일 1회 투여
비칼루타미드 (카소덱스®)	경구 (정제)	50 mg (각 정제는 50 mg의 비칼루타미드를 함유한다)	1일 1회
프로게스테론	주사	참기름 중 USP (50 mg/mL)	
케토코나졸 (니조랄®)	크림	증상에 따라 2%의 크림을 1일 1회 또는 2회 도포	
프레드니손	경구 (정제)	초기 투여량은 치료될 특정 질환에 따라 1일 5 mg 내지 60 mg으로 달라질 수 있다.	
에스트라무스틴 포스페이트 나트륨 (엠시트®)	경구 (캡슐)	체중 1 kg 당 14 mg (즉, 140 mg의 캡슐 하나를 체중 10 kg 또는 22 lb 각각에 대해 투여)	3 또는 4회의 분할 투여량으로 매일 투여
에토포시드 또는 VP-16	정맥내	20 mg/mL 용액 5 mL (100 mg)	
다카르바진 (DTIC-Dome®)	정맥내	2-4.5 mg/kg	10일 동안 1일 1회. 4주의 간격으로 반복할 수 있음
프로리페프로산 20 + 카르무스틴 임플란트 (BCNU) (니트로소우레아) (글리아델®)	절제 공동에 위치한 웨이퍼	절제 공동의 크기 및 형상이 허용한다면, 각각 7.7 mg의 카르무스틴을 함유하는 8개의 웨이퍼 (총 61.6 mg)	
시스플라틴	주사	[PDR 861에서 n/a] 공급 방법: 50 mL 및 100 mL의 다중 투여량 바이알 중 1 mg/mL 용액	
미토마이신	주사	5 mg 및 20 mg의 바이알로 공급 (5 mg 및 20 mg의 미토마이신 함유)	
겜시타빈 HCl (겜자르®)	정맥내	NSCLC에 대해 2가지 스케줄이 조사되었으며, 최적 스케줄은 결정되지 않았다. 4주 스케줄 - 30분에 걸쳐 1000 mg/m^{2}으로 정맥내 투여 3주 스케줄 - 겜자르를 30분에 걸쳐 1250 mg/m^{2}으로 정맥내 투여	4주 스케줄 - 각 28일 주기의 1일, 8일 및 15일. 겜자르의 관주 후 1일째에 시스플라틴 100 mg/m^2 정맥내 투여 3주 스케줄 - 각 21일 주기의 1일 및 8일. 1일째에 겜자르 투여 후 시스플라틴 100 mg/m^2 정맥내 투여

치료제	투여량/투여/제형		
카르보플라틴 (파라플라틴®)	정맥내	단일 제제 요법: 1일째에 360 mg/m^2 I.V. (15분 이상 지속되는 관주) 다른 투여량 계산: 시클로포스파미드와의 병용 요법, 투여량 조정 권장사항, 처방전 투여량 등	매 4주마다
이포사미드 (이펙스®)	정맥내	1일 1.2 g/m^2	5일 연속 매 3주마다, 또는 혈액학적 독성으로부터 회복된 후에 반복
토포테칸 히드로클로라이드 (하이캄틴®)	정맥내	매일 30분에 걸쳐 1.5 mg/m^{2}을 정맥내 관주	21일 코스의 1일째에 시작하여 5일 연속

특정 실시양태에서, 암 세포를 파괴하기 위해 x-선, 감마선 및 기타 방사선원의 사용을 포함하는 방사선요법이 본 발명의 항체와 조합하여 사용된다. 바람직한 실시양태에서, 방사선 치료는 멀리 떨어진 방사선원으로부터 직접 조사되는 외부 빔 조사 또는 원격요법으로서 투여된다. 다른 바람직한 실시양태에서, 방사선 치료는 방사활성 공급원이 체내에서 암 세포 또는 종양 덩어리에 근접하게 위치하는 내부요법 또는 근접요법으로서 투여된다.

암 치료법 및 그의 투여량, 투여 경로 및 권장된 사용법은 당업계에 공지되어 있으며, 문헌 [Physician's Desk Reference, 57th ed., 2003]에 기재되어 있다.

4.2.6 항생제

당업자에게 익히 공지된 항생제가 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 항생제의 예로는 페니실린, 세팔로스포린, 이미페넴, 악스트레오남, 반코마이신, 시클로세린, 바시트라신, 클로람페니콜, 에리트로마이신, 클린다마이신, 테트라사이

클린, 스트렙토마이신, 토브라마이신, 젠타마이신, 아미카신, 카나마이신, 네오마이신, 스펙티노마이신, 트리메토프림, 노르플록사신, 리팜핀, 폴리믹신, 암포테리신 B, 니스타틴, 케토카나졸, 이소니아지드, 메트로니다졸 및 펜타미딘이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

항생제 및 그의 투여량, 투여 경로 및 권장된 사용법은 당업계에 공지되어 있으며, 문헌 [Physician's Desk Reference, 57th ed., 2003]에 기재되어 있다.

4.2.7 항바이러스제

당업자에게 익히 공지된 임의의 항바이러스제가 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 항바이러스제의 예로는 바이러스의 그의 수용체에의 부착, 바이러스의 세포 내로의 유입, 바이러스의 복제, 또는 바이러스의 세포로부터의 방출을 억제 또는 감소시키는 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 융합 단백질 항체, 핵산 분자, 유기 분자, 무기 분자 및 소분자가 있으나, 이에 제한되지 않는다. 특히, 항바이러스제로는 뉴클레오시드 유사체 (예컨대, 지도부딘, 아시클로비르, 강시클로비르, 비다라빈, 이독수리딘, 트리플루리딘 및 리바비린), 포스카르네트, 아만타딘, 리만타딘, 사퀴나비르, 인디나비르, 리토나비르, 알파-인터페론 및 기타 인터페론, 및 AZT가 있으나, 이에 제한되지 않는다.

항바이러스제 및 그의 투여량, 투여 경로 및 권장된 사용법은 당업계에 공지되어 있으며, 문헌 [Physician's Desk Reference, 56th ed., 2003]에 기재되어 있다.

4.2.8 혈관 표적화제

당업자에게 익히 공지된 임의의 혈관 표적화제가 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있다 (예컨대, 참고로 본원에 전문으로 도입되어 있는 문헌 [Thorpe, P.E., Clin. Can. Res. 10:415-427 (2004)] 참조).

혈관 표적화제의 예로는 소분자 혈관 표적화제 (예컨대, 마이크로튜불린 탈안정화 약물인 콤브레타스타틴 A-4 이나트륨 포스페이트, ZD6126, AVE8062, Oxi 4503, TZT 1027 및 DMXAA), 및 융합 단백질 (예컨대, 식물 독소 겔로닌에 연결된 혈관 내피 성장 인자), 면역독소 (예컨대, 리신 A에 접합된 엔도글린에 대한 단일클론성 항체), 사이토킨에 연결된 항체 및 리포좀에 의해 캡슐화된 약물 등을 비롯한 리간드-기재 혈관 표적화제가 있으나, 이에 제한되지 않는다.

한 실시양태에서, 리간드-기재 혈관 표적화제는 (예컨대, 화학적 가교제 또는 펩티드 결합에 의해) 종양 혈관을 폐색시킬 수 있는 작용제에 연결된 종양 혈관의 성분에 특이적으로 결합하는 임의의 리간드로 구성되어 있다. 종양 혈관의 성분에 특이적으로 결합하는 리간드의 예로는 정상 조직 내피 세포에 비해 종양 조직 내피 세포 상에서 특이적으로 상향조절되는 마커에 대한 항체 또는 펩티드가 있으나, 이에 제한되지 않는다. 정상 조직 내피 세포에 비해 종양 조직 내피 세포 상에서 특이적으로 상향조절되는 마커의 예로는 염증성 매개인자 (예컨대, 인터루킨(IL)-1)에 의해 유도된 세포 부착 분자, 및 종양 혈관 내피에 발생하는 혈전 형성적 변화에 관여하는 분자가 있으나, 이에 제한되지 않는다. 종양 혈관을 폐색시킬 수 있는 작용제의 예로는 응고-유도 단백질 (예컨대, 조직 인자), 독소 (예컨대, 디프테리아 독소, 리신, 젤로닌), 세포독성제 (예컨대, 독소루비신, 네오카르지노스타틴), 사이토킨 (예컨대, 인터루킨-2, 인터루킨-12, 종양 괴사 인자-α), 아폽토시스-유도제 (예컨대, *RAF-1* 유전자, 미토콘드리아 막 파괴 펩티드), 방사성 동위원소 (예컨대, 요오드-131, 악티늄-225, 비스무스-213) 및 리포좀에 의해 캡슐화된 이펙터 (예컨대, 아라비노푸라노실시토신 유도체)가 있으나, 이에 제한되지 않는다.

혈관 표적화제 및 그의 투여량, 투여 경로 및 권장된 사용법은 당업계에 공지되어 있으며, 문헌 [Physician's Desk Reference, 57th ed., 2003]에 기재되어 있다.

4.3 본 발명의 화합물의 용도

본 발명은 하나 이상의 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 질환 또는 장애, 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화를 위해 대상체, 바람직하게는 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 치료법에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 하나 이상의 본 발명의 화합물을 질환 또는 장애, 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화를 필요로 하는 대상체에게 예방 또는 치료 유효량의 투여량으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 장애, 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 하나 이상의 본 발명의 화합물, 및 질환 또는 장애와 관련된 하나 이상의 증상의 예방, 치료 또는 완화에 현재 사용되고 있거나, 사용되어 왔거나, 또는 유용한 것으로 공지되어 있는 하나 이상의 치료법 (예컨대, 하나 이상의 예방제 또는 치료제)을 상기 질환 또는 장애, 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 장애, 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화 방법을 제공한다. 본 발명의 병용요법의 예방제 또는 치료제는 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 병용요법은 하나 이상의 화합물, 및 상기 화합물과 동일한 작용 메카니즘을 갖는 하나 이상의 다른 치료법 (예컨대, 다른 예방제 또는 치료제)을 포함한다. 다른 특정 실시양태에서, 본 발명의 병용요법은 본 발명의 하나 이상의 화합물, 및 상기 화합물과 상이한 작용 메카니즘을 갖는 하나 이상의 다른 치료법 (예컨대, 다른 예방제 또는 치료제)을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 병용요법은 부가 또는 상승 효과를 갖는 화합물과 함께 작용함으로써 하나 이상의 본 발명의 화합물의 예방 또는 치료 효과를 개선시킨다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 병용요법은 치료법 (예컨대, 예방제 또는 치료제)과 관련된 부작용을 감소시킨다.

병용요법의 예방제 또는 치료제는 동일한 제약 조성물로 대상체, 바람직하게는 인간 대상체에게 투여될 수 있다. 별도의 실시양태에서, 병용요법의 예방제 또는 치료제는 개별 제약 조성물로 대상체에게 동시에 투여될 수 있다. 예방제 또는 치료제는 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다.

특정 실시양태에서, 하나 이상의 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물은 질환 또는 장애와 관련된 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 또는 완화시키기 위해 대상체, 바람직하게는 인간에게 투여된다. 본 발명에 따라, 본 발명의 제약 조성물은 또한 질환 또는 장애와 관련된 하나 이상의 증상의 예방, 치료 또는 완화에 현재 사용되고 있거나, 사용되어 왔거나, 또는 유용한 것으로 공지되어 있는 하나 이상의 예방제 또는 치료제를 포함할 수 있다.

유효량의 하나 이상의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 예방, 치료, 관리 또는 완화될 수 있는 질환 및 장애로는 비정상 혈관신생으로 특징지어지거나 또는 이와 관련된 장애, 중추 신경계 장애, 증식성 장애, 염증성 장애, 자가면역 장애, 혈관 억제에 의해 예방, 관리, 치료 또는 완화되는 장애 (예컨대, 혈관 억제를 통한 혈관신생 차단), 및 PDE4의 발현 및/또는 활성의 억제 및/또는 감소에 의하거나, 또는 튜불린 중합 또는 안정성의 억제 또는 감소에 의해 예방, 관리, 치료 또는 완화되는 장애가 있으나, 이에 제한되지 않는다. 혈관신생으로 특징지어지거나 또는 이와 관련된 장애의 예로는 암과 같은 증식성 장애가 있으나, 이에 제한되지 않는다. PDE4의 발현 및/또는 활성의 억제 또는 감소에 의해 예방, 관리, 치료 또는 완화되는 장애의 예로는 염증성 장애, 예컨대 천식, 염증, 만성 또는 급성 폐쇄성 폐 질환, 만성 또는 급성 폐 염증 질환, 염증성 장 질환, 크론병, 베체트병, HSP, 대장염, 및 재관류로 인한 염증이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 튜불린 중합 또는 안정성의 억제 또는 감소에 의해 예방, 관리, 치료 또는 완화되는 장애의 예로는 암과 같은 증식성 장애, 및 건선 및 섬유증과 같은 비-암성 장애가 있으나, 이에 제한되지 않는다.

특정 실시양태에서, 본 발명은 유효량의 하나 이상의 화학식 I 또는 화학식 X의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 혈관 억제에 의해 예방, 관리, 치료 또는 완화되는 장애 (예컨대, 혈관 억제를 통한 혈관신생 차단), PDE4의 발현 및/또는 활성의 억제 및/또는 감소에 의하거나, 또는 튜불린 중합 또는 안정성의 억제 또는 감소에 의해 예방, 관리, 치료 또는 완화되는 장애, 현행 치료법에 대해 난치성인 암, 또는 다제내성이거나 또는 다제내성이 되는 암의 예방, 관리, 치료 또는 완화를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 예방, 관리, 치료 또는 완화 방법을 제공한다.

한 실시양태에서, 암은 콜히친, 탁산 또는 빈카 알칼로이드를 사용한 치료에 난치성이다.

다른 특정 실시양태에서, 본 발명은 유효량의 하나 이상의 하기 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 혈관 억제에 의해 예방, 관리, 치료 또는 완화되는 장애 (예컨대, 혈관 억제를 통한 혈관신생 차단), PDE4의 발현 및/또는 활성의 억제 및/또는 감소에 의하거나, 또는 튜불린 중합 또는 안정성의 억제 또는 감소에 의해 예방, 관리, 치료 또는 완화되는 장애, 현행 치료법에 대해 난치성인 암, 또는 다제내성이거나 또는 다제내성이 되는 암의 예방, 관리, 치료 또는 완화를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 예방, 관리, 치료 또는 완화 방법을 제공한다:

3,3-비스-(3,4-디메톡시페닐)아크릴로니트릴, 3,3-비스-(3-에톡시-4-메톡시페닐)아크릴로니트릴, 메틸 3,3-비스-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-프로페노에이트, 메틸 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-페닐프로페노에이트, 3-(3-프로폭시-4-메톡시페닐)-3-페닐아크릴로니트릴, 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-페닐아크릴로니트릴, 3,3-비스-(3-시클로펜톡시-4-메톡시페닐)-아크릴로니트릴, 메틸 3-(3-시클로펜톡시-4-메톡시페닐)-3-페닐프로페노에이트, 3-(3-시클로펜톡시-4-메톡시페닐)-3-페닐아크릴로니트릴, 3-(3-시클로펜톡시-4-메톡시페닐)-3-페닐프로펜, 1-(3-시클로펜톡시-4-메톡시페닐)-1-페닐프로판, 3-(3-시클로펜톡시-4-메톡시페닐)-3-페닐프로판니트릴, 메틸 3-(3-시클로펜톡시-

4-메톡시페닐)-3-페닐프로파노에이트, 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-페닐프로판니트릴, 메틸 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-페닐프로파노에이트, 3,3-비스-(3,4-디메톡시페닐)-프로판니트릴, 3,3-비스-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로판니트릴, 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-페닐아크릴로니트릴, 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-나프틸프로판니트릴, 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-페닐프로판니트릴, 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로판니트릴, 4,4-비스-(3,4-디메톡시페닐)부트-3-엔-2-온, 4-(3,4-디메톡시페닐)-4-(3-에톡시-4-메톡시페닐)부트-3-엔-2-온, 4-(3,4-디메톡시페닐)-4-페닐부트-3-엔-2-온, 4-(3,4-디메톡시페닐)-4-(3-시클로펜톡시-4-메톡시페닐)부트-3-엔-2-온, 4-(3,4-디메톡시페닐)-4-(3-인단-2-일옥시-4-메톡시페닐)부트-3-엔-2-온, 4-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-4-(4-피리딜)부트-3-엔-2-온, 4-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-4-(4-피리딜)부탄-2-온, 4-(3-시클로펜톡시-4-메톡시페닐)-4-(4-피리딜)부트-3-엔-2-온, 4-(3-시클로펜톡시-4-메톡시페닐)-4-(4-피리딜)부탄-2-온, 메틸 3-(3-시클로펜톡시-4-메톡시페닐)-3-(4-피리딜)프로프-2-에노에이트, 메틸 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(4-피리딜)프로프-2-에노에이트, 메틸 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(4-피리딜)프로파노에이트, 4-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-4-(2-푸릴)부트-3-엔-2-온, 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(2-푸릴)프로프-2-엔니트릴, 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(4-피리딜)프로프-2-엔니트릴, 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(4-피리딜)프로판니트릴, 3-(3-시클로펜톡시-4-메톡시페닐)-3-(4-피리딜)프로프-2-엔니트릴, 3-(3-시클로펜톡시-4-메톡시페닐)-3-(4-피리딜)프로판니트릴, 4-(3,4-디메톡시페닐)-4-(4-메톡시-3-프로프-1-에닐페닐)부트-3-엔-2-온, 4-(3,4-디메톡시페닐)-4-(4-메톡시-3-프로프-1-에닐페닐)부트-3-엔-2-온, 4,4-비스-(3,4-디메톡시페닐)부탄-2-온, 4-(3,4-디메톡시페닐)-4-(3-에톡시-4-메톡시페닐)부탄-2-온, 4-(3,4-디메톡시페닐)-4-(3-(시클로펜틸리덴메틸)-4-메톡시페닐)부탄-2-온, 4-(3,4-디메톡시페닐)-4-(4-메톡시-3-프로프-1-에닐페닐)부탄-2-온, 4,4-비스-(3-에톡시-4-메톡시페닐)부트-3-엔-2-온, 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3-(시클로펜틸리덴메틸)-4-메톡시페닐)프로프-2-엔니트릴, 3-(3-(시클로펜틸리덴메틸)-4-메톡시페닐)-3-페닐-프로프-2-엔니트릴, 1-(3,4-디메톡시페닐)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)펜탄-3-온, 1-(3,4-디메톡시페닐)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)펜트-1-엔-3-온, 1,1-비스-(3,4-디메톡시페닐)펜탄-3-온, 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3-(시클로펜틸리덴메틸)-4-메톡시페닐)프로프-2-엔니트릴, 3-(3-(시클로펜틸리덴메틸)-4-메톡시페닐)-3-페닐-프로판니트릴, 3,3-비스-(3-(시클로펜틸리덴메틸)-4-메톡시페닐)프로판니트릴, 3,3-비스-(3-(시클로펜틸리덴메틸)-4-메톡시페닐)프로프-2-엔니트릴, 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3-(시클로펜틸리덴메틸)-4-메톡시페닐)프로프-2-엔아미드, 3-(3-(시클로펜틸리덴메틸)-4-메톡시페닐-3-페닐)프로판아미드, 3,3-비스-(3-(시클로펜틸리덴메틸)-4-메톡시페닐)프로판아미드, 3,3-비스-(3-(시클로펜틸리덴메틸)-4-메톡시페닐)프로프-2-엔아미드, 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로프-2-엔아미드, 3,3-비스-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로프-2-엔아미드, 3,3-비스-(3,4-디메톡시페닐)프로프-2-엔아미드, 3,3-비스-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로판아미드, 3,3-비스-(3,4-디메톡시페닐)프로판아미드, 4-(3,4-디메톡시페닐)-4-(4-메톡시-3-엑소-노르보르닐옥시페닐)부트-3-엔-2-온, 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(4-메톡시-3-엑소-노르보르닐옥시페닐)프로프-2-엔니트릴, 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3,4-메틸렌디옥시페닐)프로프-2-엔니트릴, 3-(4-아미노페닐)-3-(3,4-디메톡시페닐)프로프-2-엔니트릴, 3-(4-아미노페닐)-3-(3-에톡시-4-디메톡시페닐)프로프-2-엔니트릴, 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)아크릴로니트릴, 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-페닐아세테이트, 3-페닐-3-(3'-에톡시-4-메톡시페닐)아크릴아미드, 1-(3,4-디메톡시페닐)-1-페닐프로프-1-엔, 1-(3,4-디메톡시페닐)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로프-1-엔, 1-(3,4-디메톡시페닐)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)부트-1-엔, 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-페닐아크릴로니트릴, 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-페닐프로피오니트릴, 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3',5'-디메톡시페닐)-아크릴로니트릴, 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3'-니트로페닐)아크릴로니트릴, 3-(3'-아미노페닐)-3-(3,4-디메톡시페닐)아크릴로니트릴, 3,4-디메톡시-3'-아미노벤조페논, 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(4-니트로페닐)아크릴로니트릴, 3-(4-아미노페닐)-3-(3,4-디메톡시페닐)아크릴로니트릴, 3,4-디메톡시-4'-아미노벤조페논, 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(4-메틸페닐)아크릴로니트릴, 3-(4-비페닐릴)-3-(3,4-디메톡시페닐)아크릴로니트릴, 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(4'-플루오로페닐)아크릴로니트릴, 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-나프트-2-일아크릴로니트릴, 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3,4-메틸렌디옥시페닐)아크릴로니트릴, 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-피리딘-4-일아크릴로니트릴, 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-피리딘-2-일아크릴로니트릴, 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-푸릴)아크릴로니트릴, 3-(3,4-디에틸페닐)-3-페닐아크릴로니트릴, 3-(3,4-디에틸페닐)-3-(3,4-디메톡시페닐)아크릴로니트릴, 4-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-4-페닐-3-부탄-2-온, 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(나프트-1-일)아크릴로니트릴, 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,5-디클로로페닐)아크릴로니트릴, 2',6',3,4-테트라메톡시벤조페논.

한 실시양태에서, 3,4-이치환된 본 발명의 화합물이 바람직한 PDE4 억제제이다. 다른 실시양태에서, 3,4-디알콕시 치환된 본 발명의 화합물이 바람직한 PDE4 억제제이다. 다른 실시양태에서, 3,4-디메톡시 치환된 본 발명의 화합물이 바람직한 PDE4 억제제이다.

4.3.1 증식성 장애

본 발명의 화합물, 및 상기 화합물을 포함하는 조성물은 증식성 장애 (예컨대, 암) 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 또는 완화하는데 사용될 수 있다. 이론에 얽매이지 않으면서, 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 암 또는 종양

세포에서 α- 또는 β-튜불린 서브유닛에 결합하여 튜불린 중합 또는 안정성을 억제하고, 이에 의해 암 또는 종양 세포의 증식 능력을 저해한다. 별도의 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 혈관성 종양의 내피 세포에서 α- 또는 β-튜불린 서브유닛에 결합하여 상기 세포의 형상의 변화를 유발한다. 이러한 내피 세포의 형상 변화는 종양에 혈액 및 산소를 공급하는 혈관의 수축을 야기하고, 이에 의해 종양이 축소되거나 사멸된다.

한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 종양 세포 또는 암 세포에서 α- 또는 β-튜불린 서브유닛에 결합한다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 혈관성 종양의 내피 세포에서 α- 또는 β-튜불린 서브유닛에 결합한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 튜불린-결합제에 감수성인 암을 예방, 관리, 치료 또는 완화시키는데 유용하다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 튜불린-결합제에 대해 내성인 암을 예방, 관리, 치료 또는 완화시키는데 유용하다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 암 세포 또는 종양 세포를 유효량의 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 암 세포 또는 종양 세포 증식의 억제 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 암 세포 또는 종양 세포는 종래의 암 치료법에 대해 내성이다. 다른 실시양태에서, 암 세포 또는 종양 세포는 다제내성 암 세포 또는 종양 세포이다.

본 발명은 하나 이상의 본 발명의 화합물을 세포, 특히 상피 세포의 과다증식과 관련된 비-암성 장애 (예컨대, 천식, COPD, 폐 섬유증, 기관지 과민반응, 건선, 림프세포증식성 장애 및 지루성 피부염) 및 내피 세포의 과다증식과 관련된 비-암성 장애 (예컨대, 재발협착증, 과다증식성 혈관 질환, 베체트 증후군, 죽상경화증 및 황반 변성)의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 예방, 치료, 관리 또는 완화 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 하나 이상의 본 발명의 화합물, 및 세포 과다증식과 관련된 비-암성 장애의 예방, 치료, 관리 또는 완화에 유용한 하나 이상의 다른 치료법 (예컨대, 하나 이상의 다른 예방제 또는 치료제)를 상기 장애의 예방, 관리, 치료 또는 완화를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 예방, 관리, 치료 또는 완화 방법을 제공한다.

특정 실시양태에서, 본 발명은 예방 또는 치료 유효량의 하나 이상의 본 발명의 화합물을 세포 과다증식과 관련된 비-암성 장애 (예컨대 베체트 증후군, 유육종증, 켈로이드, 폐 섬유증, 황반 변성 및 신장 섬유증) 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 관리, 치료 또는 완화를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 예방, 관리, 치료 또는 완화 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 예방 또는 치료 유효량의 하나 이상의 본 발명의 화합물, 및 예방 또는 치료 유효량의 하나 이상의 다른 치료법 (예컨대, 하나 이상의 예방제 또는 치료제)을 세포 과다증식과 관련된 비-암성 장애 (예컨대, 베체트 증후군, 유육종증, 켈로이드, 폐 섬유증 및 신장 섬유증) 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 관리, 치료 또는 완화를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 예방, 관리, 치료 또는 완화 방법을 제공한다.

본 발명은 하나 이상의 본 발명의 화합물을 예방 또는 치료 유효량의 투여량으로 세포 과다증식과 관련된 비-암성 장애에 대한 통상적 치료법에 대해 난치성인 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 상기 장애의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화 방법을 포함한다. 본 발명은 또한 하나 이상의 본 발명의 화합물, 및 세포 과다증식과 관련된 비-암성 장애의 예방, 관리, 치료 또는 완화에 유용한 하나 이상의 다른 치료법 (예컨대, 하나 이상의 예방제 또는 치료제)을 상기 장애의 예방, 관리, 치료 또는 완화를 필요로 하는 상기 장애에 대한 통상적 치료법에 대해 난치성인 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 상기 장애의 예방, 관리, 치료 또는 완화 방법을 제공한다.

본 발명은 하나 이상의 본 발명의 화합물을 암, 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 예방, 치료, 관리 또는 완화 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 하나 이상의 본 발명의 화합물이 암 또는 2차 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화에 유용한 하나 이상의 다른 치료법 (예컨대, 예방제 또는 치료제)과 조합하여 투여되는, 암의 예방, 치료, 관리 또는 완화 방법을 제공한다.

특정 실시양태에서, 본 발명은 예방 또는 치료 유효량의 투여량의 하나 이상의 본 발명의 화합물을 암 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 예방, 치료, 관리 또는 완화 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 예방 또는 치료 유효량의 투여량의 하나 이상의 본 발명의 화합물, 및 암 또는 2차 증상 (예컨대, 바이러스성, 박테리아성 또는 진균성 감염)의 예방, 치료, 관리 또는 완화에 유용한 예방 또는 치료 유효량의 투여량의 하나 이상의 치료법 (예컨대, 하나 이상의 예방제 또는 치료제)을 상기 장애의 예방, 치료, 관리 또는 완화를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화 방법을 제공한다.

본 발명의 화합물은 특히 혈관 표적화제로서 유용하다. 이론에 얽매이지 않으면서, 본 발명의 화합물은 종양의 혈관 (예컨대, 선재성 혈관)을 폐색시켜 허혈 및 출혈성 괴사로부터의 종양 세포 사멸을 야기하는 이들의 능력 때문에 효과적인 항종양제인 것으로 생각되어진다. 따라서, 본 발명의 화합물은 종양 혈관계를 파괴하거나 붕괴시키는데 유용하다.

본 발명의 화합물은 종양 내부의 혈관에 대한 혈관 표적화제로서 특히 효과적이므로, 말초 종양 세포에 대해 효과적인 항종양제 (예컨대, 항혈관신생제)와 조합하여 상승적으로 사용될 수 있다. 또한, 이론에 의해 제한되지 않으면서, 종양 세포 혈관구조를 표적화하는 능력 때문에, 본 발명의 화합물은 약물 침투력이 미약한, 혈관으로부터 떨어져 있는 위치의 종양 세포에 대해 특히 효과적이다. 그러한 종양 세포는 방사선 및 약물요법에 대해 보다 더 내성이 되기 쉽다. 따라서, 본 발명의 화합물은 통상적인 암 치료법에 대해 내성이거나 내성이 되는 종양 및 종양 세포에 대해 특히 효과적이다.

한 실시양태에서, 본 발명은 종양을 유효량의 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 종양 혈관구조의 기능의 표적화, 차단 또는 파괴 방법을 제공한다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 종양을 유효량의 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 종양 혈관의 내피의 표적화, 차단 또는 파괴 방법을 제공한다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 종양을 유효량의 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 선재하는 종양 혈관의 폐색 방법을 제공한다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 종양 세포를 유효량의 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 종양 세포의 사멸 방법을 제공한다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 종양 세포를 유효량의 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 종양 세포에서의 급성 혈관 붕괴의 유발 방법을 제공한다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 세포를 유효량의 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 혈관 억제를 통한 혈관신생의 차단 방법을 제공한다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 혈관 억제를 통한 종양 성장의 억제를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 혈관 억제를 통한 종양 성장의 억제 방법을 제공한다.

이론에 제한되지 않으면서, 본 발명의 화합물은 중추 종양 세포에 대해 특히 효과적인 혈관 표적화 활성, 및 말초 종양 세포에 대해 특히 효과적인 항혈관신생 활성 둘 다를 가지기 때문에, 본 발명의 화합물이 대부분의 종양을 근절하는 데 특히 유용한 것으로 생각되어지고, 한 실시양태에서는, 종양을 완전히 근절한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 이들의 혈관 표적화제 및 항혈관신생제 둘 다로서의 이들의 이중 활성의 상승 효과로 인해 종양에 대해 특히 활성이다 .

본 발명의 화합물은 비제한적으로 백혈병 및 림프종을 비롯한 특정 암의 관리, 치료 또는 완화를 위해, 시험관 내 또는 생체 외 방식으로 사용될 수 있으며, 상기 치료는 자가이식된 줄기 세포 이식을 포함한다. 이는 대상체의 자가이식된 조혈 줄기 세포를 수집하고 모든 암 세포를 퍼징한 다음, 환자의 남아있는 골수 세포 집단을 고용량의 방사선요법을 수반하거나 또는 이것 없이 고용량의 본 발명의 화합물의 투여를 통해 근절시키고, 줄기 세포 이식편을 대상체 내로 다시 주입하는 다단계 과정을 포함할 수 있다. 이어서, 골수 기능이 회복되고 대상체가 회복되는 동안 보존요법이 제공된다.

하나 이상의 본 발명의 화합물은 암 치료의 제1, 제2, 제3, 제4 또는 제5 계열로서 사용될 수 있다. 본 발명은 예방 또는 치료 유효량의 투여량의 하나 이상의 본 발명의 화합물을 암 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 암에 대한 통상적 치료법에 대해 난치성인 대상체에서의 상기 장애의 예방, 치료, 관리 또는 완화 방법을 제공한다. 암은 암 세포의 적어도 일부 유의한 부분이 치료법에 대해 사멸되지 않거나 또는 그의 세포 분할이 정지되지 않는 경우, 치료법 수단에 대하여 난치성인 것으로 결정될 수 있다. 그러한 결정은 본 분야에서 허용되는 상기 문맥의 "난치성"의 의미를 사용하여, 암 세포의 치료 유효성을 분석하는 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 생체 내 또는 시험관 내에서 이루어질 수 있다. 특정 실시양태에서, 암은 다수의 암 세포가 유의하게 감소되지 않거나, 또는 치료 후에 증가하는 경우에 난치성이다.

본 발명은 예방 또는 치료 유효량의 투여량의 하나 이상의 본 발명의 화합물, 및 암 또는 2차 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화에 유용한 예방 또는 치료 유효량의 투여량의 하나 이상의 치료법 (예컨대, 하나 이상의 예방제 또는 치료제)을 암 또는 2차 증상에 대한 기존 단일 작용제 치료법에 대해 난치성인 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 암 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 관리, 치료 또는 완화 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 하나 이상의 본 발명의 화합물

을 임의의 다른 치료법 (예컨대, 방사선요법, 화학요법 또는 수술)과 조합하여 다른 치료에 대해서는 난치성으로 입증되었지만 상기 치료법(들)에 대해서는 더이상 난치성이 아닌 환자에게 투여함으로써 암 또는 2차 증상을 예방, 치료, 관리 또는 완화시키는 방법을 제공한다.

특정 실시양태에서, 본 발명은 예방 또는 치료 유효량의 투여량의 본 발명의 화합물을 콜히친, 파클리탁셀, 도세탁셀 및/또는 빈블라스틴 및/또는 다른 빈카 알칼로이드에 난치성인 암 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 관리, 치료 또는 완화를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 관리, 치료 또는 완화 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 예방 또는 치료 유효량의 투여량의 하나 이상의 본 발명의 화합물, 및 예방 또는 치료 유효량의 투여량의 하나 이상의 다른 치료법을 콜히친, 파클리탁셀, 도세탁셀 및/또는 빈블라스틴에 난치성인 암 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 관리, 치료 또는 완화를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 관리, 치료 또는 완화 방법을 제공한다. 상기 실시양태에 따르면, 다른 치료제는 화학요법제, 면역조절제, 항혈관신생제, 방사선요법 또는 수술일 수 있다.

본 발명은 암을 갖고 있으며, 다른 암 치료법을 이전에 겪은 이유로 면역억제된 환자의 예방, 치료, 관리 또는 완화 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 화학요법, 방사선요법, 호르몬요법, 및/또는 생물학적 치료/면역요법이 치료될 대상체에 대해 너무 독성인 것으로 입증되었거나, 또는 입증될 수 있는, 즉 허용되지 않거나 견디기 어려운 부작용을 야기하는 암의 다른 예방, 치료, 관리 또는 완화 방법을 제공한다. 추가로, 본 발명은 하나 이상의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 치료되었거나 질환 활성을 전혀 갖지 않는 환자에서 암의 재발을 예방하는 방법을 제공한다.

본 발명의 방법에 따라 예방, 관리, 치료 또는 완화될 수 있는 암으로는 신생물, 종양 (악성 및 양성) 및 전이, 또는 비조절된 세포 성장으로 특징지어지는 임의의 질환 또는 장애가 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 암은 원발성 또는 전이성 암일 수 있다. 본 발명의 방법에 따라 예방, 관리, 치료 또는 완화될 수 있는 암의 특정 예로는 두부암, 경부암, 안암, 구강암, 인후암, 식도암, 흉부암, 골암, 폐암, 결장암, 직장암, 위암, 전립선암, 유방암, 난소암, 신장암, 간암, 췌장암 및 뇌암이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 추가의 암으로는 백혈병, 예컨대, 급성 백혈병, 예컨대, 비제한적으로 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병 (예컨대, 골수아구성, 전골수구성, 골수단구성, 단구성, 적백혈병성 백혈병 및 골수이형성 증후군), 만성 백혈병, 예컨대, 비제한적으로 만성 골수구성 (과립구성) 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 모발상 세포 백혈병; 진성 적혈구 증가증; 림프종, 예컨대, 비제한적으로 호지킨병, 비-호지킨병; 다발성 골수종, 예컨대, 비제한적으로 아급성 다발성 골수종, 비분비 골수종, 골경화성 골수종, 형질 세포 백혈병, 고립성 형질세포종 및 골수외 형질세포종; 발덴스트롬 거대글로불린혈증; 의미 불명 단일클론성 감마병증; 양성 단일클론성 감마병증; 중쇄병; 골 및 결합 조직 육종, 예컨대, 비제한적으로 뼈 육종, 골육종, 연골육종, 유윙 육종, 악성 거대 세포 종양, 뼈의 섬유육종, 척삭종, 골막성 육종, 연조직 육종, 혈관육종 (맥관육종), 섬유육종, 카포시 육종, 평활근육종, 지방육종, 림프관육종, 신경초종, 횡문근육종, 활막 육종; 뇌 종양, 예컨대, 비제한적으로 신경교종, 성상세포종, 뇌 줄기 신경교종, 상의세포종, 핍지교종, 비신경교 종양, 청신경 초종, 두개인두종, 수모세포종, 수막종, 송과세포종, 송과모세포종, 원발성 뇌 림프종; 비제한적으로 선암종, 소엽 (소세포) 암종, 담관내 암종, 유방 수질암, 점액성 유방암, 관상 유방암, 유두상 유방암, 파제트병 및 염증성 유방암을 비롯한 유방암; 부신암, 예컨대, 비제한적으로 갈색세포종 및 부신피질 암종; 갑상선암, 예컨대, 비제한적으로 유두상 또는 모낭성 갑상선암, 갑상선 수질암 및 미분화 갑상선암; 췌장암, 예컨대, 비제한적으로 도세포종, 가스트린종, 글루카곤종, 내분비 종양, 소마토스타틴-분비 종양, 및 카르시노이드 또는 도세포 종양; 하수체성 암, 예컨대, 비제한적으로 쿠싱병, 프롤락틴-분비 종양, 말단비대증 및 요붕증; 안암, 예컨대, 비제한적으로 안구 흑색종 (예컨대, 홍채 흑색종, 맥락막 흑색종 및 모양체 흑색종) 및 망막모세포종; 질암, 예컨대, 편평 세포 암종, 선암종 및 흑색종; 외음부암, 예컨대, 편평 세포 암종, 흑색종, 선암종, 기저 세포 암종, 육종 및 파제트병; 자궁경부암, 예컨대, 비제한적으로 편평 세포 암종 및 선암종; 자궁암, 예컨대, 비제한적으로 내막 선암종 및 자궁 육종; 난소암, 예컨대, 비제한적으로 난소 상피 암종, 경계성 종양, 생식 세포 종양 및 기질 종양; 식도암, 예컨대, 비제한적으로 편평세포암종, 선암종, 선양 낭성 암종, 점액표피양 암종, 선편평세포암종, 육종, 흑색종, 형질세포종, 우췌상 암종 및 귀리 세포 (소세포) 암종; 위암, 예컨대, 비제한적으로 선암종, 균상 (폴립양), 궤양성, 표면 확장형, 광범위 확산형, 악성 림프종, 지방육종, 섬유육종 및 암육종; 결장암; 직장암; 간암, 예컨대, 비제한적으로 간세포 암종 및 간모세포종, 담낭암 (예컨대, 선암종); 담관암종, 예컨대, 비제한적으로 유두상, 결절형, 및 확산형; 폐암, 예컨대, 비소세포 폐암, 편평 세포 암종 (표피양 암종), 선암종, 대세포 암종 및 소세포 폐암; 고환암, 예컨대, 비제한적으로 배세포암, 정상피종, 미분화, 고전적 (전형적), 정모세포성, 비정상피종, 배아 암종, 기형종 암종, 융모막암종 (난황낭 종양), 전립선암, 예컨대, 비제한적으로 선암종, 평활근육종 및 횡문근육종; 음경암; 구강암, 예컨대, 비제한적으로 편평세포 암종; 기저세포암종; 타액선암, 예컨대, 비제한적으로 선암종, 점액표피양 암종 및 선양 낭성 암종; 인두암, 예컨대, 비제한적으로 우췌상 편평 세포암; 피부암, 예컨대, 비제한적으로 기저 세포 암종, 편평 세포 암종 및 흑색종, 표면 확장형 흑색종, 결절형 흑색종, 악성 흑자형 흑색종, 말단 흑자형 흑색종; 신장암, 예컨대, 비제한적으로 신세포암, 선암종, 부신종, 섬유육종, 이행성 세포암 (신우 및/또는 자궁); 윌름스 종양; 방광암, 예컨대, 비제한적으로 이행성 세포 암종, 편평 세포암, 선암종, 암육종이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 암은 점액육종, 골원생 육종, 내피육종, 림프관 내피 육종, 중피종, 활막종, 혈관모세포종, 상피 암종, 낭선암종, 기관지원성 암종, 한선 암종, 피지선 암종, 유두상 암종 및 유두상 선암종을 포함한다 (상기 장애

의 개관을 위해, 문헌 [Fishman et al., 1985, Medicine, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy et al., 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America] 참조). 또한, 아폽토시스에서의 비정상에 의해 유발되는 암은 또한 본 발명의 방법 및 조성물에 의해 치료될 수 있다는 것이 고려된다. 그러한 암으로는 모낭성 림프종, p53 돌연변이를 갖는 암종, 유방, 전립선 및 난소의 호르몬 의존성 종양, 및 전암 병변, 예컨대, 가족성 선종성 용종증, 및 골수이형성 증후군이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

특정 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 예방, 관리, 치료 또는 완화되는 암은 전립선암, 유방암, 골암, 흑색종, 폐암 및 난소암이다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 예방, 관리, 치료 또는 완화되는 암은 비제한적으로 골에 전이되었거나 또는 전이될 수 있는 종양 (예로는 골에 전이되었거나 또는 전이될 가능성을 갖는 전립선암, 유방암 및 폐암이 있으나, 이에 제한되지 않음), 폐에 전이되었거나 또는 전이될 수 있는 종양, 뇌에 전이되었거나 또는 전이될 수 있는 종양, 및 대상체의 다른 기관 또는 조직에 전이되었거나 또는 전이될 수 있는 종양을 비롯한 전이성 종양이다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 예방, 관리, 치료 또는 완화되는 암은 TNF-α 발현 및/또는 활성과 관련되지 않는다.

4.3.2 염증성 장애

하나 이상의 본 발명의 화합물, 및 상기 화합물을 포함하는 조성물은 염증성 장애 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 또는 완화시키는데 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물은 또한 염증성 장애 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화에 유용한 하나 이상의 다른 치료법 (예컨대, 하나 이상의 다른 예방제 또는 치료제)과 조합하여 투여될 수 있다.

특정 실시양태에서, 본 발명은 예방 또는 치료 유효량의 투여량의 하나 이상의 본 발명의 화합물을 염증성 장애 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 염증성 장애 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 예방 또는 치료 유효량의 투여량의 하나 이상의 본 발명의 화합물 및 예방 또는 치료 유효량의 투여량의 하나 이상의 다른 치료법 (예컨대, 하나 이상의 다른 예방제 또는 치료제)을 염증성 장애 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 염증성 장애 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화 방법을 제공한다.

본 발명은 예방 또는 치료 유효량의 투여량의 하나 이상의 본 발명의 화합물을 염증성 장애 또는 그의 하나 이상의 증상에 대한 통상적 치료법 (예컨대, 메토트렉세이트 및 TNF-α 길항제 (예컨대, 레미케이드™ 또는 엔브렐™))에 대해 난치성인 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 상기 장애의 예방, 관리, 치료 또는 완화 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 예방 또는 치료 유효량의 투여량의 하나 이상의 본 발명의 화합물 및 예방 또는 치료 유효량의 투여량의 하나 이상의 다른 치료법 (예컨대, 하나 이상의 다른 예방제 또는 치료제)을 염증성 장애 또는 그의 하나 이상의 증상에 대한 기존 단일 작용제 치료법에 대해 난치성인 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 상기 장애의 예방, 치료, 관리 또는 완화 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 하나 이상의 본 발명의 화합물을 임의의 다른 치료법(들)과 조합하여 다른 치료에 대해서는 난치성으로 입증되었지만 상기 치료법(들)에 대해서는 더 이상 난치성이 아닌 환자에게 투여함으로써 염증성 장애를 예방, 치료, 관리 또는 완화시키는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 또다른 치료법이 치료될 대상체에 대해 너무 독성인 것으로 입증되었거나 또는 입증될 수 있는, 즉 허용되지 않거나 견디기 어려운 부작용을 야기하는 염증성 장애의 다른 예방, 치료, 관리 또는 완화 방법을 제공한다. 추가로, 본 발명은 하나 이상의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 치료되었거나 질환 활성을 전혀 갖지 않는 환자에서 염증성 장애의 재발을 예방하는 방법을 제공한다.

본 발명의 방법에 따라 예방, 관리, 치료 또는 완화될 수 있는 염증성 장애의 예로는 천식, 알레르기성 장애, 1형-매개 염증으로 특징지어지는 염증성 장애, 2형-매개 염증으로 특징지어지는 염증성 장애, 섬유증 질환 (예컨대, 폐 섬유증), 건선, 다발성 경화증, 전신성 홍반 루푸스, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 뇌염, 염증성 장 질환 (예컨대, 크론병 및 궤양 대장염), 허혈성 재관류 손상, 통풍, 베체트병, 폐혈 쇼크, 미분화 척추관절병증, 미분화 관절병증, 관절염, 류마티스성 관절염 (소아 및 성인), 골관절염, 건선성 관절염, 염증성 골용해증, 패혈증, 수막염, 및 만성 바이러스 또는 박테리아 감염으로부터 발생된 만성 염증이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 예방, 치료, 관리 또는 완화되는 염증성 장애는 2형-매개 염증으로 특징지어지는 염증성 장애이다. 2형-매개 염증은 호산성 및 호염기성 조직 침윤 및/또는 광범위한 비만 세포 탈과립, 표면-결합된 IgE의 가교에 의존적인 과정으로 특징지어진다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 예방, 치료, 관리 또는 완화되는 염증성 장애는 천식, 베체트병, 관절염, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 폐 섬유증, 신섬유증, 통풍 또는 알레르기성 장애이다.

특정 실시양태에서, 유효량의 하나 이상의 본 발명의 화합물은 천식 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화에 유용한 유효량의 하나 이상의 치료법 (예컨대, 예방제 또는 치료제)과 조합하여 대상체에게 투여된다. 그러한 치료법의 예로는 아드레날린 자극제 (예컨대, 카테콜라민 (예컨대, 에피네프린, 이소프로테레놀 및 이소에타린), 레소르시놀 (예컨대, 메타프로테레놀, 테르부탈린 및 페노테롤), 살리게닌 (예컨대, 살부타몰)), 항콜린제 (예컨대, 아트로핀 술페이트, 아트로핀 메틸니트레이트 및 이프라트로퓸 브로마이드 (아트로벤트^{TM} (ATROVENT^{TM})), 베타2-효능제 (예컨대, 아부테롤 (벤톨린^{TM} (VENTOLIN^{TM}) 및 프로벤틸^{TM} (PROVENTIL^{TM})), 비톨테롤 (토르날레이트^{TM} (TORNALATE^{TM})), 레발부테롤 (조포넥스^{TM} (XOPONEX^{TM})), 메타프로테레놀 (알루펜트^{TM} (ALUPENT^{TM})), 피르부테롤 (막사이어^{TM} (MAXAIR^{TM})), 테르부틀라인 (브레타이어^{TM} (BRETHAIRE^{TM}) 및 브레틴^{TM} (BRETHINE^{TM})), 알부테롤 (프로벤틸^{TM}, 레페탑스^{TM} (REPETABS^{TM}) 및 볼맥스^{TM} (VOLMAX^{TM})), 포르모테롤 (포라딜 아에롤리제르^{TM} (FORADIL AEROLIZER^{TM})) 및 살메테롤 (세레벤트^{TM} (SEREVENT^{TM}) 및 세레벤트 디스쿠스^{TM} (SEREVENT DISKUS^{TM}))), 코르티코스테로이드 (예컨대, 메틸프레드니솔론 (메드롤^{TM} (MEDROL^{TM})), 프레드니손 (프레드니손^{TM} (PREDNISONE^{TM}) 및 델타손^{TM}) 및 프레드니솔론 (프렐론^{TM} (PRELONE^{TM}), 페디아프레드^{TM} (PEDIAPRED^{TM}))), 글루코코르티코이드 (예컨대, 경구 스테로이드 또는 다른 전신성 또는 경구 스테로이드, 및 흡입된 글루코코르티코이드), 다른 스테로이드, 면역억제제 (예컨대, 메토트렉세이트 및 금 염), 류코트리엔 개질제 (예컨대, 몬텔루카스트 (싱글라이어^{TM} (SINGULAIR^{TM})), 자피를루카스트 (아콜레이트^{TM} (ACCOLATE^{TM})) 및 질레우톤 (자이플로^{TM} (ZYFLO^{TM}))), 비만 세포 안정화제 (예컨대, 크로몰린 나트륨 (인탈^{TM} (INTAL^{TM})) 및 네도크로밀 나트륨 (틸레이드^{TM} (TILADE^{TM}))), 메틸크산틴 (예컨대, 테오필린 (우니필^{TM} (UNIPHYL^{TM}), 테오-두르^{TM} (THEO-DUR^{TM}), 슬로-비드^{TM} (SLO-BID^{TM}) 및 테호 (TEHO)-42^{TM})), 및 점액용해제 (예컨대, 아세틸시스테인))가 있으나, 이에 제한되지 않는다.

특정 실시양태에서, 유효량의 하나 이상의 본 발명의 화합물은 알레르기 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화에 유용한 유효량의 하나 이상의 치료법 (예컨대, 예방제 또는 치료제)과 조합하여 대상체에게 투여된다. 치료법의 예로는 항매개인자 약물 (예컨대, 항히스타민, 하기 표 3 참조), 코르티코스테로이드, 충혈제거제, 교감신경성 약물 (예컨대, α-아드레날린 및 β-아드레날린 약물), 테오필린 및 그의 유도체, 글루코코르티코이드, 및 면역요법 (예컨대, 알레르기항원의 반복 장기 주사, 단기 탈민감화, 및 독물 면역요법)이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[표 3]

H_1 항히스타민	
화학적 부류 및 대표적 약물	일반적 일일 투여량
에탄올아민	25-50 mg, 매 4-6 시간마다
디페히드라민	0.34-2.68 mg, 매 12 시간마다
클레마스틴	
에틸렌디아민	25-50 mg 매 4-6 시간마다
트리펠렌아민	
알킬아민	4 mg, 매 4-6 시간마다; 또는 SR 형태의 8-12 mg, 매 8-12 시간마다
브롬페니라민	
클로르페니라민	4 mg, 매 4-6 시간마다; 또는 SR 형태의 8-12 mg, 매 8-12 시간마다
트리프롤리딘 (1.25 mg/5 ml)	2.5 mg, 매 4-6 시간마다
페노티아진	25 mg, 취침시간
프로메타진	
피페라진	25 mg, 매 6-8 시간마다
히드록시진	
피페리딘	10 mg/일
아스테미졸 (비진정성)	1-2 mg, 매 12 시간마다
아자타딘	10 mg/일
세티르진	4 mg, 매 6-8 시간마다

시프로헵타딘	60 mg, 매 12 시간마다
펙소페나딘 (비진정성)	10 mg, 매 24 시간마다
로라티딘 (비진정성)	

특정 실시양태에서, 유효량의 하나 이상의 본 발명의 화합물은 COPD 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화에 유용한 유효량의 하나 이상의 치료법 (예컨대, 예방제 또는 치료제)과 조합하여 대상체에게 투여된다. 그러한 치료법의 예로는 기관지확장제 (예컨대, 단기-작용 β_2-아드레날린 효능제 (예컨대, 알부테롤, 피르부테롤, 테르부탈린 및 메타프로테레놀), 장기-작용 β_2-아드레날린 효능제 (예컨대, 경구 지속 방출 알부테롤 및 흡입된 살메테롤), 항콜린제 (예컨대, 이프라트로퓸 브로마이드), 및 테오필린 및 그의 유도체 (테오필린에 대한 치료 범위는 바람직하게는 10-20 μg/mL임)), 글루코코르티코이드, 외인성 α_1AT (예컨대, 주 당 60 mg/kg의 투여량으로 정맥내 투여된 울혈된 인간 혈장으로부터 유도된 α_1AT), 산소, 폐 이식, 폐용적 감소술, 기관내 삽관, 구조 호흡, 23-가 다당류를 함유한 연간 인플루엔자 백신 및 폐렴알균 백신접종, 운동, 및 흡연 중지가 있으나, 이에 제한되지 않는다.

특정 실시양태에서, 유효량의 하나 이상의 본 발명의 화합물은 폐 섬유증 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화에 유용한 유효량의 하나 이상의 치료법 (예컨대, 예방제 또는 치료제)과 조합하여 대상체에게 투여된다. 그러한 치료법의 예로는 산소, 코르티코스테로이드 (예컨대, 6주 동안 프레드니손을 1-1.5 mg/kg/일로 시작하여 일일 투여(100 mg/일 이하)하고, 최소 유지 투여량 0.25 mg/kg/일로 3-6개월에 걸쳐 서서히 점감함), 세포독성 약물 (예컨대, 일일 1회 경구로 100-120 mg을 투여하는 시클로포스파미드 및 일일 1회 경구로 3 mg 내지 200 mg 이하/kg을 투여하는 아자티오프린), 기관지확장제 (예컨대, 단기 및 장기-작용 β_2-아드레날린 효능제, 항콜린제, 및 테오필린 및 그의 유도체), 및 항히스타민 (예컨대, 디펜히드라민 및 독실아민)이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

항염증 치료법 및 그의 투여량, 투여 경로 및 권장된 사용법은 당업계에 공지되어 있으며, 문헌 [Physician's Desk Reference, 57th ed., 2003]에 기재되어 있다.

4.3.3 중추 신경계 장애

하나 이상의 본 발명의 화합물, 및 상기 화합물을 포함하는 조성물은 중추 신경계 장애 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화에 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물은 또한 중추 신경계 장애 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화에 유용한 하나 이상의 다른 치료법 (예컨대, 하나 이상의 다른 예방제 또는 치료제)과 조합하여 투여될 수 있다.

중추 신경계 장애로는 파킨슨병; 서동증; 근강직; 파킨슨병 진전; 파킨슨병 보행; 운동 저하; 우울증; 장기 기억 손상, 루빈스타인-테이비 증후군 (RTS); 치매; 수면 장애; 자세 불안정; 저운동성 장애; 염증; 시뉴클레인 장애; 다발성 전신 위축증; 흑질 선조체 변성; 올리브다리소뇌 위축증; 샤이-드래거 증후군; 파킨슨병 특징을 갖는 운동 뉴런 질환; 루이 소체 치매; 타우 병리학적 장애; 진행성 핵상 마비; 피질-기저핵 변성; 전측두엽 치매; 아밀로이드 병리학적 장애; 경도 인지 장애; 알츠하이머병; 파킨슨병을 동반한 알츠하이머병; 파킨슨병 특징을 가질 수 있는 유전병; 윌슨병; 할러보든-슈파쯔병; 세디아크-히가시병; SCA-3 척수소뇌성 실조증; X-연관성 근긴장이상 파킨슨병; 헌팅톤병; 프리온병; 과다운동증; 무도병; 발리스무스; 근긴장이상 진전; 근위축성 측삭 경화증 (ALS); CNS 외상 및 간대성근경련증이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 중추 신경계 장애를 치료, 예방 또는 관리하기 위해 하나 이상의 제2 활성 성분과 함께 사용, 투여 또는 제제화된다. 제2 활성 성분의 예로는 도파민 효능제, 레보도파, 레보도파 치료법을 증대시키기 위해 사용되는 화합물, 예컨대 모노아민 옥시다제 억제제 (MAO) 및 카테콜-O-메틸트랜스퍼라제 억제제 (COMT), 아만타딘, 항콜린제, 항구토제, 및 중추 신경계 장애에 대한 다른 표준 치료법이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 다른 예에서, 제2 활성 성분은 비스테로이드성 항염증성 약물 (NSAID), 메토트렉세이트, 레플루노미드, 항말라리아 약물 및 술파살라진, 금 염, 글루코코르티코이드, 면역억제제, 및 중추 신경계 장애에 대한 다른 표준 치료법이 있으나, 이에 제한되지 않는 항염증제이다.

4.4 조성물, 및 치료법의 투여 방법

본 발명은 비정상 혈관신생으로 특징지어지거나 또는 이와 관련된 장애, 증식성 장애, 염증성 장애, 및 PDE4 발현 및/또는 활성의 억제 또는 감소, 또는 튜불린 중합 또는 안정성의 억제 또는 감소에 의해 예방, 관리, 치료 또는 완화되는 장애의 치료, 예방 및 완화용 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 하나 이상의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물 이외의 장애 (예컨대, 비정상 혈관신생으로 특징지어지거나 또는 이와 관련된 장애, 증식성 장애, 염증성 장애, 또는 PDE4의 억제, 또는 튜불린 중합 또는 안정성의 감소 또는 억제에 의해 예방, 관리, 치료 또는 완화되는 장애) 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화에 유용한 것으로 공지되어 있거나, 사용되어 왔거나 또는 현재 사용되고 있는 하나 이상의 예방제 또는 치료제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 하나 이상의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물, 및 장애 (예컨대, 비정상 혈관신생으로 특징지어지거나 또는 이와 관련된 장애, 증식성 장애, 염증성 장애, 또는 PDE4의 억제, 또는 튜불린 중합 또는 안정성의 감소 또는 억제에 의해 예방, 관리, 치료 또는 완화되는 장애) 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화에 유용한 것으로 공지되어 있거나, 사용되어 왔거나 또는 현재 사용되고 있는 하나 이상의 예방제 또는 치료제를 포함한다.

특정 실시양태에서, 조성물은 하나 이상의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물, 및 하나 이상의 면역조절제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 조성물은 하나 이상의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물, 및 본 발명의 화합물이 아닌 하나 이상의 항혈관신생제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 조성물은 하나 이상의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물, 및 본 발명의 화합물이 아닌 하나 이상의 항염증제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 조성물은 하나 이상의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물, 및 본 발명의 화합물이 아닌 하나 이상의 항암제를 포함한다. 상기 실시양태에 따른 항암제는 면역조절제 또는 항혈관신생제일 수 있거나 또는 아닐 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 하나 이상의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물, 및 하나 이상의 항바이러스제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 조성물은 하나 이상의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물, 및 하나 이상의 항생제를 포함한다. 이외의 다른 실시양태에서, 조성물은 하나 이상의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물, 및 1, 2 또는 3개 이상의 하기 예방제 또는 치료제: 면역조절제, 항혈관신생제, 면역조절제 또는 항혈관신생제 이외의 항암제, 항염증제, 항바이러스제, 또는 항박테리아제 (예컨대, 항생제) 각각의 임의의 조합물을 포함한다.

바람직한 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 제약 조성물 또는 단일 단위 투여 형태이다. 본 발명의 제약 조성물 및 단일 단위 투여 형태는 예방 또는 치료 유효량의 하나 이상의 예방제 또는 치료제 (예컨대, 본 발명의 화합물, 또는 다른 예방제 또는 치료제), 및 전형적인 하나 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함한다. 특정 실시양태 및 상기 문맥에서, 용어 "제약상 허용되는"은 연방 또는 주 정부의 관리 기관에 의해 승인되었거나, 또는 미국 약전 또는 동물, 보다 특히 인간에 사용하기 위한 다른 일반적으로 인정된 약전에 열거되었다는 것을 의미한다. 용어 "담체"는 치료제와 함께 투여되는 희석제, 아주반트 (예컨대, 프로인트 아주반트 (완전 및 불완전)), 부형제 또는 비히클을 의미한다. 그러한 제약 담체는 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 것을 비롯한 멸균 액체, 예컨대 물 및 오일, 예컨대 땅콩유, 대두유, 광유, 참깨유 등일 수 있다. 물은 제약 조성물이 정맥내 투여되는 경우에 바람직한 담체이다. 염수 용액 및 수성 덱스트로스 및 글리세롤 용액은 또한 특히 주사액제용 액체 담체로서 사용될 수 있다. 적합한 제약 담체의 예는 이. 더블유. 마틴 (E. W. Martin)의 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences]에 기재되어 있다.

전형적인 제약 조성물 및 투여 형태는 하나 이상의 부형제를 포함한다. 적합한 부형제는 약학업자에게 익히 공지되어 있으며, 적합한 부형제의 예로는 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 초크, 실리카 겔, 나트륨 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 활석, 염화나트륨, 건조된 탈지우유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 특정 부형제가 제약 조성물 또는 투여 형태 내로 혼입되기에 적합한지 아닌지는 비제한적으로 환자에게 투여될 투여 형태의 방식 및 투여 형태의 특정 활성 성분을 비롯한 당업계에 익히 공지된 다수 요인에 따라 달라진다. 조성물 또는 단일 단위 투여 형태는 필요에 따라, 소량의 습윤제 또는 유화제, 또는 pH 완충제를 함유할 수 있다.

본 발명의 락토스-무함유 조성물은 당업계에 익히 공지되어 있으며, 예를 들어 미국 약전 (USP) SP(XXI)/NF(XVI)에 열거된 부형제를 포함할 수 있다. 일반적으로, 락토스-무함유 조성물은 활성 성분, 결합제/충전제 및 윤활제를 제약상 상용 가능하며 제약상 허용되는 양으로 포함한다. 바람직한 락토스-무함유 투여 형태는 활성 성분, 미세결정질 셀룰로스, 예비-젤라틴화 전분 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.

물은 일부 화합물의 분해를 촉진할 수 있기 때문에, 본 발명은 활성 성분을 포함하는 무수 제약 조성물 및 투여 형태를 추가로 포함한다. 예를 들어, 일정 시간 동안 제제의 보관 수명 또는 안정성과 같은 특성을 결정하기 위해 장기 저장을 모방하는 수단으로서 물 (예컨대, 5%)의 첨가가 제약 업계에 널리 허용되고 있다. 예컨대, 문헌 [Jens T. Carstensen, Drug

Stablility: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80]을 참조한다. 실질적으로, 물 및 열은 일부 화합물의 분해를 가속화시킨다. 따라서, 제제의 제조, 취급, 포장, 저장, 선적 및 사용 동안 수분 및/또는 습기에 통상적으로 직면하기 때문에, 물이 제제에 미치는 영향은 매우 상당한 것일 수 있다.

본 발명의 무수 제약 조성물 및 투여 형태는 무수 또는 저 수분 함유 성분 및 저 수분 또는 저 습도 조건을 사용하여 제조할 수 있다. 락토스, 및 1급 또는 2급 아민을 포함하는 하나 이상의 활성 성분을 포함하는 제약 조성물 및 투여 형태는 제조, 포장 및/또는 저장 동안에 수분 및/또는 습기와의 실질적인 접촉이 예상되는 경우, 바람직하게는 무수 형태이다.

무수 제약 조성물은 그의 무수 성질이 유지되도록 제조 및 저장되어야 한다. 따라서, 무수 조성물은 물에 노출되는 것을 방지한다고 알려진 재료들을 이용하여 포장함으로써 적합한 방식으로 키트에 포함될 수 있도록 하는 것이 바람직하다. 적합한 포장재의 예로는 용접 밀폐된 호일, 플라스틱, 단위 투여 용기 (예컨대, 바이알), 블리스터 팩 및 스트립 팩 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

본 발명은 활성 성분이 분해되는 속도를 저하시키는 하나 이상의 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 투여 형태를 추가로 포함한다. 본원에서 "안정화제"로서 언급되는 그러한 화합물로는 항산화제, 예컨대 아스코르브산, pH 완충액 또는 염 완충액이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

본 발명의 제약 조성물 및 단일 단위 투여 형태는 용액제, 현탁액제, 유탁액제, 정제, 환제, 캡슐제, 분말제, 서방성 제제 등의 형태를 취할 수 있다. 경구 제제는 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린, 셀룰로스, 탄산 마그네슘 등과 같은 제약 등급의 표준 담체를 포함할 수 있다. 상기 조성물 및 투여 형태는 환자에게 적합한 투여 형태로 제공하기 위해, 바람직하게는 정제된 형태의 예방 또는 치료 유효량의 예방제 또는 치료제를 적량의 담체와 함께 함유할 것이다. 제제는 투여 방식에 적합해야 한다. 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물 또는 단일 단위 투여 형태는 멸균이며, 대상체, 바람직하게는 동물 대상체, 더 바람직하게는 포유동물 대상체, 가장 바람직하게는 인간 대상체에게 투여하기에 적합한 형태이다.

본 발명의 제약 조성물은 의도한 투여 경로에 적합하도록 제제화된다. 투여 경로의 예로는 비경구, 예컨대 정맥내, 피부내, 피하, 경구 (예컨대, 흡입), 비내, 경피 (국소), 경점막, 종양부위내, 활액내 및 직장 투여가 있으나, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 조성물은 인간에 대한 정맥내, 피하, 근육내, 경구, 비내 또는 국소 투여에 적합한 제약 조성물로서 통상의 절차에 따라 제제화된다. 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물은 인간에 대한 피하 투여용으로 통상의 절차에 따라 제제화된다. 전형적으로, 정맥내 투여용 조성물은 멸균 등장성 수성 완충액 중의 용액이다. 필요한 경우, 조성물은 또한 가용화제 및 리그노칸과 같은 국소 마취제를 포함하여 주사 부위의 고통을 경감시킬 수 있다. 투여 형태의 예로는 정제; 캐플렛제; 캡슐제, 예컨대 연질 탄성 젤라틴 캡슐제; 카세제; 트로키제; 로젠지제; 분산제; 좌제; 연고; 찜질약 (습포); 페이스트; 분말제; 드레싱제; 크림; 고약; 용액제; 패치제; 에어로졸 (예컨대, 비내 분무제 또는 흡입제); 겔제; 현탁액제 (예컨대, 수성 또는 비-수성 액체 현탁액제, 수중유성 유탁액제 또는 유중수성 액체 유탁액제), 용액제 및 엘릭시르제를 포함하는, 환자에게 경구 또는 점막 투여하기에 적합한 액체 투여 형태; 환자에게 비경구 투여하기에 적합한 액체 투여 형태; 및 환자에게 비경구 투여하기에 적합한 액체 투여 형태를 제공하도록 재구성될 수 있는 멸균 고체 (예컨대, 결정질 또는 무정형 고체)가 있으나, 이에 제한되지 않는다.

본 발명의 투여 형태의 조성, 형태 및 유형은 전형적으로 그의 용도에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 염증 또는 관련 장애의 급성 치료에 사용되는 투여 형태는 동일 질환의 만성 치료에 사용되는 투여 형태보다 그것이 포함하는 하나 이상의 활성 성분을 더 많은 양으로 함유할 수 있다. 또한 치료적으로 유효한 투여 형태는 상이한 유형의 암에 따라 달라질 수 있다. 유사하게, 비경구 투여 형태는 동일 질환 또는 장애의 치료에 사용되는 경구 투여 형태보다 그것이 포함하는 하나 이상의 활성 성분을 더 적은 양으로 함유할 수 있다. 본 발명에 포함되는 특정 투여 형태들이 서로 달라질 수 있는 이러한 방식 및 다른 방식은 당업자에게 매우 명백할 것이다. 예컨대, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990)]을 참조한다.

일반적으로, 본 발명의 조성물의 성분은 단위 투여 형태 내에 개별적으로 또는 함께 혼합되어, 예를 들어 활성 성분 양을 표시한 앰플 또는 사세제와 같은 용접 밀봉 용기내의 동결건조 분말 또는 무수 농축제로서 공급된다. 조성물이 주입에 의해 투여될 경우, 이는 멸균 제약 등급수 또는 염수를 함유하는 주입병에 조제할 수 있다. 조성물이 주사에 의해 투여되는 경우, 성분들이 투여 전에 혼합될 수 있도록 주사용 멸균수 또는 염수의 앰플이 제공될 수 있다. 본 발명의 전형적인 투여 형태는 1일 1회 단일 투여량으로서 아침에, 그러나 바람직하게는 식사와 함께 하루 동안 분할된 투여량으로서 일일 약 1 mg 내지 약 1000 mg 범위 내로의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다.

4.4.1 경구 투여 형태

경구 투여에 적합한 본 발명의 제약 조성물은 정제 (예컨대, 씹을 수 있는 정제), 캐플렛제, 캡슐제 및 액체 (예컨대, 향미 시럽)가 있으나, 이에 제한되지 않는 각각의 투여 형태로 제공될 수 있다. 그러한 투여 형태는 소정량의 활성 성분을 함유하고, 당업자에게 익히 공지된 조제 방법에 의해 제조할 수 있다. 일반적으로, 문헌 [Remigton's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990)]을 참조한다.

본 발명의 전형적인 경구 투여 형태는 통상적인 제약 배합 기술에 따라 활성 성분(들)을 하나 이상의 부형제와의 치밀한 혼합물로 조합하여 제조된다. 부형제는 투여에 원하는 제제 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 예를 들어, 경구 투여용 액체 또는 에어로졸 투여 형태에 사용하기에 적합한 부형제로는 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 보존제 및 착색제 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 고체 경구 투여 형태 (예를 들어, 분말제, 정제, 캡슐제 및 캐플렛제)로 사용하기에 적합한 부형제의 예로는 전분, 당, 미세결정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제 및 붕해제 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

정제 및 캡슐제는 투여가 용이하기 때문에, 가장 유리한 경구 투여 단위 형태를 대표하며, 이 경우에 고체 부형제가 사용된다. 필요에 따라, 표준 수성 또는 비수성 기술로 정제를 코팅할 수 있다. 이러한 투여 형태는 임의의 조제 방법으로 제조될 수 있다. 일반적으로, 제약 조성물 및 투여 형태는 활성 성분을 액체 담체, 미분된 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하고 치밀하게 혼합한 후에 필요에 따라서는 원하는 외양으로 제품을 형상화하여 제조된다.

예를 들어, 정제는 압착 또는 성형에 의해 제조할 수 있다. 압착 정제는 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태로 임의로는 부형제와 혼합된 활성 성분을 적합한 기계에서 압착시켜 제조할 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤시킨 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형하여 제조할 수 있다.

본 발명의 경구 투여 형태에 사용될 수 있는 부형제의 예로는 결합제, 충전제, 붕해제 및 윤활제 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 제약 조성물 및 투여 형태에 사용하기에 적합한 결합제로는 옥수수 전분, 감자 전분 또는 기타 전분류, 젤라틴, 천연 고무 및 합성 고무, 예컨대 아카시아 고무, 나트륨 알기네이트, 알긴산, 기타 알기네이트류, 분말화된 트라가칸트, 구아 고무, 셀룰로스 및 그의 유도체 (예컨대, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로스 칼슘, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 예비-젤라틴화 전분, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (예컨대, 2208, 2906, 2910번), 미세결정질 셀룰로스 및 이들의 혼합물 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

본원에 개시된 제약 조성물 및 투여 형태에 사용하기에 적합한 충전제의 예로는 활석, 탄산칼슘 (예컨대, 과립 또는 분말), 미세결정질 셀룰로스, 분말화된 셀룰로스, 덱스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 예비-젤라틴화 전분 및 이들의 혼합물 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 제약 조성물 중 결합제 또는 충전제는 제약 조성물 또는 투여 형태의 약 50 내지 약 99 중량%로 존재한다.

미세결정질 셀룰로스의 적합한 형태로는 아비셀 (AVICEL)-PH-101, 아비셀-PH-103, 아비셀 RC-581, 아비셀-PH-105로 시판되는 물질 (미국 펜실베니아주에 소재하는 FMC 코포레이션 (FMC Corporation)사, 아메리칸 비스코스 디비전 (American Viscose Division)사, 아비셀 세일즈 (Avicel Sales)사, 마커스 훅 (Marcus Hook)사로부터 구입가능함) 및 이들의 혼합물 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 한 특정 결합제는 아비셀 RC-581로 시판되는 미세결정질 셀룰로스와 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스의 혼합물이다. 적합한 무수 또는 저 수분 부형제 또는 첨가제로는 아비셀-PH-103^{TM} 및 스타치 (Starch) 1500 LM 등이 있다.

본 발명의 조성물에 붕해제를 사용하여 수성 환경에 노출시에 붕해되는 정제를 제공한다. 지나치게 과량의 붕해제를 함유하는 정제는 저장 동안에 붕해될 수 있지만, 지나치게 적은 양을 함유하는 정제는 원하는 속도로 붕해되지 않거나 원하는 조건하에서 붕해되지 않을 수 있다. 따라서, 본 발명의 고체 경구 투여 형태를 형성하는 데에는, 활성 성분의 방출을 불리하게 변경시킬 만큼 지나치게 많은 양도 아니고 지나치게 적은 양도 아닌 충분한 양의 붕해제가 사용되어야 한다. 붕해제의 사용량은 제제의 유형에 따라 달라지며, 당업자라면 이를 쉽게 결정할 수 있다. 전형적인 제약 조성물은 붕해제를 약 0.5 내지 약 15 중량%, 구체적으로는 약 1 내지 약 5 중량%로 포함한다.

본 발명의 제약 조성물 및 투여 형태에 사용될 수 있는 붕해제로는 한천-한천, 알긴산, 탄산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴라크릴린 칼륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 감자 또는 타피오카 전분, 예비-젤라틴화 전분, 기타 전분류, 점토, 기타 알긴류, 기타 셀룰로스류, 고무류 및 이들의 혼합물 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

본 발명의 제약 조성물 및 투여 형태에 사용될 수 있는 윤활제로는 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 광유, 경광유, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 기타 글리콜류, 스테아르산, 나트륨 라우릴 술페이트, 활석, 수소화 식물성유 (예컨대, 땅콩유, 면실유, 해바라기유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유), 아연 스테아레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 라우레에이트, 아가 및 이들의 혼합물 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 추가의 윤활제의 예로는 실로이드 실리카겔 (에어로질 (AEROSIL) 200 (미국 메릴랜드주 발티모어에 소재하는 더블유.알. 그레이스 코포레이션 (W.R. Grace Co.)사 제품), 합성 실리카의 응고된 에어로졸 (미국 텍사스주 플라노에 소재하는 데구사 코포레이션 (Degussa Co.)사 시판), CAB-O-SIL (미국 매사추세츠주 보스턴에 소재하는 캐보트 코포레이션 (Cabot Co.)사가 시판하는 열분해 이산화규소 제품) 및 이들의 혼합물 등이 있다. 윤활제가 사용되는 경우, 윤활제는 전형적으로 혼입될 제약 조성물 또는 투여 형태의 약 1 중량% 미만의 양으로 사용된다.

4.4.2 지연 방출 투여 형태

본 발명의 활성 성분은 제어 방출 수단 또는 당업자에게 익히 공지된 전달 장치를 통해 투여될 수 있다. 이의 예로는 각각 참고로 본원에 도입되어 있는 미국 특허 제3,845,770호, 동 제3,916,899호, 동 제3,536,809호, 동 제3,598,123호 및 동 제4,008,719호, 동 제5,674,533호, 동 제5,059,595호, 동 제5,591,767호, 동 제5,120,548호, 동 제5,073,543호, 동 제5,639,476호, 동 제5,354,556호 및 동 제5,733,566호에 기재된 된 것 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 이러한 투여 형태들은 예를 들어, 히드로프로필메틸 셀룰로스, 기타 중합체 매트릭스, 겔, 투과가능한 막, 삼투 시스템, 다층 코팅물, 미립자, 리포좀, 미소구 또는 이들의 조합 등을 이용하여 하나 이상의 활성 성분의 방출을 지연시키거나 제어함으로써 여러 가지 비율의 원하는 방출 프로파일을 제공하는데 사용될 수 있다. 본원에 기재된 것들을 비롯하여 당업자에게 공지된 적합한 제어 방출 제제는 본 발명의 활성 성분과 함께 사용하기 위해 쉽게 선택될 수 있다. 따라서, 본 발명은 경구 투여에 적합한 단일 단위 투여 형태를 포함하며, 예를 들어 제어 방출용으로 조절된 정제, 캡슐제, 겔캡제 및 캐플렛제 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

모든 제어 방출 제약 제품은 제어되지 않는 대응물에 의해 달성되는 것보다 개선된 약물 요법을 제공한다는 공통적인 목적을 갖는다. 이상적으로, 의료 처치에 최적으로 고안된 제어 방출 제제의 사용은 최소량의 약물 물질을 사용하여 최단 시간에 상태를 치유하거나 제어한다는 점을 특징으로 한다. 제어 방출 제제의 이점은 약물의 활성 연장, 투여 빈도의 감소 및 환자의 순응도 증가를 포함한다. 또한, 제어 방출 제제를 사용함으로써 작용 개시 시간 또는 약물의 혈중 농도 등과 같은 기타 특성에 영향을 미칠 수 있으며, 따라서 부작용 (예컨대, 역효과)의 발생에 영향을 미칠 수 있다.

대부분의 제어 방출 제제는 원하는 치료 효과를 신속하게 나타내는 양의 약물 (활성 성분)이 초기에 방출되고, 나머지 양의 약물은 이러한 수준의 치료 또는 예방 효과가 연장된 기간에 걸쳐서 유지되도록 점진적이고도 지속적으로 방출되도록 고안된다. 체내에서 약물을 이와 같이 일정한 수준으로 유지하기 위해서는, 체내로부터 대사되어 배출되는 약물의 양을 대체할 속도로 약물이 투여 형태로부터 방출되어야 한다. 활성 성분의 제어 방출은 pH, 온도, 효소, 물 또는 기타 생리적 조건 또는 화합물 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 조건들에 의해 자극될 수 있다.

4.4.3 비경구 투여 형태

비경구 투여 형태는 피하, 정맥내 (볼루스 주사 포함), 근육내 및 동맥내 투여 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 경로로 환자에게 투여될 수 있다. 이들의 투여는 전형적으로 오염물질에 대한 환자의 자연 방어의 대상이 되지 않기 때문에, 비경구 투여 형태는 멸균되거나 환자로의 투여 전에 멸균될 수 있는 것이 바람직하다. 비경구 투여 형태의 예로는 주사용 용액제, 제약상 허용되는 주사용 비히클에 용해되거나 현탁될 수 있는 무수 형태 제품, 주사용 현탁액제 및 유탁액제 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

본 발명의 비경구 투여 형태를 제공하는 데 사용될 수 있는 적합한 비히클은 당업자에게 공지되어 있다. 이의 예로는 주사용수 USP; 수성 비히클, 예를 들어 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 덱스트로스 주사액, 덱스트로스 및 염화나트륨 주사액 및 락테이트화된 링거 주사액 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 수성 비히클; 수혼화성 비히클, 예를 들어 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 수혼화성 비히클; 및 비수성 비히클, 예컨대 옥수수유, 면실유, 땅콩유, 참기름, 에틸 올레에이트, 이소프로필 미리스테이트 및 벤질 벤조에이트 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 비수성 비히클 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

본원에 개시된 하나 이상의 활성 성분의 용해도를 증가시키는 화합물도 본 발명의 비경구 투여 형태에 혼입될 수 있다.

4.4.4 경피, 국소 및 점막 투여 형태

본 발명의 경피, 국소 및 점막 투여 형태로는 안구용 용액제, 분무제, 에어로졸제, 크림제, 로션제, 연고제, 겔제, 용액제, 유탁액제, 현탁액제 또는 당업자에게 공지된 기타 형태 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 예컨대, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980&1990)] 및 [Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985)]을 참조한다. 구강 내 점막 조직 치료에 적합한 투여 형태는 구강세척액 또는 경구 겔제로 제제화될 수 있다. 추가로, 경피 투여 형태로는 피부에 도포하고 특정 시간 기간 동안 착용하여 원하는 양의 활성 성분이 침투될 수 있게 하는 "저류형" 또는 "매트릭스형" 패치 등이 있다.

본 발명에 포함되는 경피, 국소 및 점막 투여 형태를 제공하는 데 사용될 수 있는 적합한 부형제 (예컨대, 담체 또는 희석제) 및 기타 물질은 제약 업계의 당업자에게 익히 공지되어 있고, 주어진 제약 조성물 또는 투여 형태가 적용될 구체적 조직에 따라 달라진다. 이러한 사실을 고려할 때, 전형적인 부형제로는 무독성이고 제약상 허용되는 로션, 팅크제, 크림, 유탁액제, 겔 또는 연고를 형성하는 물, 아세톤, 에탄올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부탄-1,3-디올, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 광유 및 이들의 혼합물 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 필요에 따라, 보습제 또는 습윤제를 제약 조성물 및 투여 형태에 첨가할 수 있다. 이러한 추가 성분의 예는 당업계에 공지되어 있다. 예컨대, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980&1990)]을 참조한다.

치료될 특정 조직에 따라, 추가의 성분은 본 발명의 활성 성분을 처치하기 이전 또는 본 발명의 활성 성분 처치와 동시에 또는 본 발명의 활성 성분 처치 후에 사용할 수 있다. 예를 들어, 침투 증진제를 사용하여 조직으로의 활성 성분 전달을 보조할 수 있다. 적합한 침투 증진제로는 아세톤; 각종 알코올, 예컨대 에탄올, 올레일 및 테트라히드로푸릴; 알킬 술폭시드, 예를 들어 디메틸 술폭시드; 디메틸 아세트아미드; 디메틸 포름아미드; 폴리에틸렌 글리콜; 피롤리돈류, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈; 콜리돈 (Kollidon) 등급류 (포비돈 (Povidone), 폴리비돈 (Polyvidone)); 우레아; 및 각종 수용성 또는 수 불용성 당 에스테르류, 예를 들어 트윈 80 (Tween 80) (폴리소르베이트 80) 및 스판 60 (Span 60) (소르비탄 모노스테아레이트) 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

제약 조성물 또는 투여 형태의 pH 또는 상기 제약 조성물 또는 투여 형태가 적용될 조직의 pH를 조정하여 하나 이상의 활성 성분의 전달을 개선시킬 수 있다. 이와 마찬가지로, 용매 담체의 극성, 그의 이온 강도 또는 등장성을 조정하여 전달을 개선시킬 수 있다. 하나 이상의 활성 성분의 친수성 또는 친유성을 유리하게 변경시켜 전달이 개선되도록 하기 위해서 스테아레이트와 같은 화합물을 제약 조성물 또는 투여 형태에 첨가할 수 있다. 이와 관련하여, 스테아레이트는 제제를 위한 지질 비히클로서, 유화제 또는 계면활성제로서, 그리고 전달 증진제 또는 침투 증진제로서 작용할 수 있다. 활성 성분의 여러가지 염, 수화물 또는 용매화물을 사용하면, 생성되는 조성물의 특성을 추가로 조정할 수 있다.

4.4.5 투여량 및 투여 빈도

장애 (예컨대, 비정상 혈관신생으로 특징지어지거나 또는 이와 관련된 장애, 증식성 장애, 염증성 장애, 또는 PDE4의 저해 또는 감소, 또는 튜불린 중합 또는 안정성의 저해 또는 감소, 또는 튜불린 중합 또는 안정성의 감소 또는 저해에 의해 예방, 관리, 치료, 또는 완화되는 장애) 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리, 또는 완화에 효과적인 본 발명의 화합물 또는 조성물의 양은 질병 또는 증상의 성질 및 중증도 및 활성 성분을 투여하는 경로에 따라 가변적이다. 빈도 및 투여량은 또한 투여되는 특이요법 (예컨대, 치료제 또는 예방제), 장애, 질병, 또는 증상의 중증도, 투여 경로, 및 환자의 연령, 체중, 반응 및 과거 병력에 따른 각 환자에 특이적인 요인에 따라 가변적이다. 유효 투여량은 시험관 내 또는 동물 모델 시험계로부터 유도된 투여량-반응 곡선으로부터 외삽될 수 있다. 적합한 레지멘은 이러한 요인을 고려하고, 예를 들어 문헌에 보고된 투여량 및 문헌 [Physician's Desk Reference, 57th ed., 2003]에서 권장된 투여량을 따름으로써 당업자에 의해 선택될 수 있다.

소분자의 예시적 투여량은 환자 또는 샘플 중량의 kg 당 소분자의 밀리그램 또는 마이크로그램 (예컨대, 약 1 μg/kg 내지 약 500 mg/kg, 약 100 μg/kg 내지 약 5 mg/kg, 또는 약 1 μg/kg 내지 약 50 μg/kg)을 포함한다.

일반적으로, 본원에 기재된 증상에 대해 본 발명의 화합물의 추천된 일일 투여량 범위는 하루에 한번 투여, 바람직하게는 하루 내내 분할된 투여로서 제공되는 약 0.01 mg/일 내지 약 1000 mg/일이다. 한 실시양태에서, 일일 투여량은 하루에 두 번 동일한 양으로 나누어서 투여된다. 특별하게는, 일일 투여량 범위는 약 5 mg/일 내지 약 500 mg/일이고, 더 특별하게는 약 10 mg/일 내지 약 200 mg/일이다. 환자의 관리에서, 상기 요법은 환자의 전체적인 반응에 따라 더 적은 투여량, 아마도 약 1 mg 내지 약 25 mg에서 시작하여 원할 경우 약 200 mg/일 내지 약 1000 mg/일까지 단일 투여 또는 분할된 투

여로 증가되어야 한다. 당업계의 보통의 숙련자에게 분명하듯이, 일부 경우에서 본원에 개시된 범위 외의 활성 성분의 투여량을 사용하는 것이 필요할 수 있다. 또한, 임상의 또는 치료 외과의는 개개인의 환자 반응과 관련하여 요법을 중단, 조정 또는 종결하는 방법 및 시기를 알 것이다.

상이한 치료 유효량은 당업계의 보통의 숙련자에게 이미 공지된 바와 같이 다른 질병 및 증상에 적용될 수 있다. 유사하게, 상기 장애를 예방, 관리, 치료 또는 완화하기에는 충분하나 본 발명의 화합물과 연관된 역효과를 초래하기에는 불충분한, 또는 이를 감소시키기에는 충분한 양이 또한 상기 기재된 투여량 및 투여 빈도 일정에 의해 포함된다. 또한, 환자가 본 발명의 화합물의 복합 투여량을 투여받았을 경우, 모든 투여량이 동일할 필요는 없다. 예를 들어, 환자에게 투여된 투여량은 화합물의 예방 또는 치료 효과를 개선하기 위하여 증가되거나 특정 환자가 겪은 하나 이상의 부작용을 줄이기 위하여 감소될 수 있다.

특정 실시양태에서, 장애 (예컨대, 비정상 혈관신생으로 특징지어지거나 또는 이와 관련된 장애, 증식성 장애, 염증성 장애, 또는 PDE4의 저해 또는 감소 또는 튜불린 중합 또는 안정성의 저해 또는 감소에 의해 예방, 관리, 치료, 또는 완화되는 장애) 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화를 위해 투여되는 본 발명의 조성물 또는 본 발명의 화합물의 투여량은 150 μg/kg, 바람직하게는 250 μg/kg, 500 μg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg, 100 mg/kg, 125 mg/kg, 150 mg/kg, 또는 200 mg/kg이거나 환자의 체중에 따라 그 이상이다. 다른 실시양태에서, 장애 (예컨대, 비정상 혈관신생으로 특징지어지거나 또는 이와 관련된 장애, 증식성 장애, 염증성 장애, 또는 PDE4의 저해 또는 감소 또는 튜불린 중합 또는 안정성의 저해 또는 감소에 의해 예방, 관리, 치료, 또는 완화되는 장애) 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화를 위해 투여되는 본 발명의 조성물 또는 본 발명의 화합물의 투여량은 0.1 mg 내지 20 mg, 0.1 mg 내지 15 mg, 0.1 mg 내지 12 mg, 0.1 mg 내지 10 mg, 0.1 mg 내지 8 mg, 0.1 mg 내지 7 mg, 0.1 mg 내지 5 mg, 0.1 내지 2.5 mg, 0.25 mg 내지 20 mg, 0.25 내지 15 mg, 0.25 내지 12 mg, 0.25 내지 10 mg, 0.25 내지 8 mg, 0.25 mg 내지 7 mg, 0.25 mg 내지 5 mg, 0.5 mg 내지 2.5 mg, 1 mg 내지 20 mg, 1 mg 내지 15 mg, 1 mg 내지 12 mg, 1 mg 내지 10 mg, 1 mg 내지 8 mg, 1 mg 내지 7 mg, 1 mg 내지 5 mg, 또는 1 mg 내지 2.5 mg의 단위 투여량이다.

장애 (예컨대, 비정상 혈관신생으로 특징지어지거나 또는 이와 관련된 장애, 증식성 장애, 염증성 장애, 또는 PDE4의 저해 또는 감소 또는 튜불린 중합 또는 안정성의 저해 또는 감소에 의해 예방, 관리, 치료, 또는 완화되는 장애) 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화를 위해 사용되어 왔거나 또는 현재 사용되고 있는 본 발명의 화합물 이외의 예방제 또는 치료제의 투여량은 본 발명의 치료법과 조합하여 사용될 수 있다. 바람직하게는, 장애 (예컨대, 비정상 혈관신생으로 특징지어지거나 또는 이과 관련된 장애, 증식성 장애, 염증성 장애, 또는 PDE4의 저해 또는 감소 또는 튜불린 중합 또는 안정성의 저해 또는 감소에 의해 예방, 관리, 치료, 또는 완화되는 장애) 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화를 위해 사용되어 왔거나 또는 현재 사용되고 있는 것보다 낮은 투여량이 본 발명의 치료법과 조합하여 사용된다. 장애 (예컨대, 비정상 혈관신생으로 특징지어지거나 또는 이와 관련된 장애, 증식성 장애, 염증성 장애, 또는 PDE4의 저해 또는 감소 또는 튜불린 중합 또는 안정성의 저해 또는 감소에 의해 예방, 관리, 치료, 또는 완화되는 장애) 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리 또는 완화를 위해 현재 사용되는 작용제의 권장 투여량은 참고로 본원에 전문으로 도입되어 있는 문헌 [Hardman et al., eds., 1996, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics 9th Ed, Mc-Graw-Hill, New York; Physician's Desk Reference (PDR) 57th Ed., 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ]을 비제한적으로 포함하는 임의의 참고문헌으로부터 수득될 수 있다.

다양한 실시양태에서, 상기 치료법 (예컨대, 예방제 또는 치료제)은 5분 미만의 간격, 30분 미만의 간격, 1시간 간격, 약 1시간 간격, 약 1 내지 약 2시간 간격, 약 2시간 내지 약 3시간 간격, 약 3시간 내지 약 4시간 간격, 약 4시간 내지 약 5시간 간격, 약 5시간 내지 약 6시간 간격, 약 6시간 내지 약 7시간 간격, 약 7시간 내지 약 8시간 간격, 약 8시간 내지 약 9시간 간격, 약 9시간 내지 약 10시간 간격, 약 10시간 내지 약 11시간 간격, 약 11시간 내지 약 12시간 간격, 약 12시간 내지 18시간 간격, 18시간 내지 24시간 간격, 24시간 내지 36시간 간격, 36시간 내지 48시간 간격, 48시간 내지 52시간 간격, 52시간 내지 60시간 간격, 60시간 내지 72시간 간격, 72시간 내지 84시간 간격, 84시간 내지 96시간 간격, 또는 96시간 내지 120시간 간격으로 투여된다. 바람직한 실시양태에서, 2개 이상의 치료법 (예컨대, 예방제 또는 치료제)이 동일한 환자에 투여된다.

특정 실시양태에서, 하나 이상의 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 다른 치료법 (예컨대, 예방제 또는 치료제)이 주기적으로 투여된다. 주기적 요법은 일정 기간 동안 1차 요법 (예컨대, 1차 예방제 또는 치료제)을 투여하고, 이어서 일정 기간 동안 2차 요법 (예컨대, 2차 예방제 또는 치료제)을 투여하고, 이어서 일정 기간 동안 3차 요법 (예컨대, 3차 예방제 또는 치료제)을 투여하고, 이러한 순차적 투여, 즉 주기를 반복하여 상기 제제 중 하나에 대한 내성의 발현을 감소시키고 상기 제제 중 하나의 부작용을 피하거나 줄이고/거나 상기 치료의 효능을 개선하는 것을 포함한다.

특정 실시양태에서, 본 발명의 동일 화합물의 투여를 반복할 수 있고 상기 투여는 적어도 1일, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월, 또는 6개월로 분리될 수 있다. 다른 실시양태에서, 동일한 예방 또는 치료 제제의 투여는 적어도 1일, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월, 또는 6개월로 분리될 수 있다.

특정 실시양태에서, 본 발명은 장애 (예컨대, 비정상 혈관신생으로 특징지어지거나 또는 이와 관련된 장애, 증식성 장애, 염증성 장애, 또는 PDE4의 저해 또는 감소 또는 튜불린 중합 또는 안정성의 저해 또는 감소에 의해 예방, 관리, 치료, 또는 완화되는 장애) 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리, 또는 완화를 필요로 하는 대상체에게 150 μg/kg 이상, 바람직하게는 250 μg/kg 이상, 500 μg/kg 이상, 1 mg/kg 이상, 5 mg/kg 이상, 10 mg/kg 이상, 25 mg/kg 이상, 50 mg/kg 이상, 75 mg/kg 이상, 100 mg/kg 이상, 125 mg/kg 이상, 150 mg/kg, 또는 200 mg/kg 이상의 투여량의 하나 이상의 본 발명의 화합물을 3일에 한 번, 바람직하게는, 4일에 한 번, 5일에 한 번, 6일에 한 번, 7일에 한 번, 8일에 한 번, 10일에 한 번, 2주에 한 번, 3주에 한 번, 또는 1개월에 한 번 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 예방, 치료, 관리, 또는 완화 방법을 제공한다.

본 발명은 (a) 예방 또는 치료 유효량의 투여량의 하나 이상의 본 발명의 화합물을 장애 (예컨대, 비정상 혈관신생으로 특징지어지거나 또는 이와 관련된 장애, 증식성 장애, 염증성 장애, 또는 PDE4의 저해 또는 감소 또는 튜불린 중합 또는 안정성의 저해 또는 감소에 의해 예방, 관리, 치료, 또는 완화되는 장애) 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리, 또는 완화를 필요로 하는 환자에게 투여하고; (b) 특정 수의 투여량의 상기 본 발명의 화합물을 투여한 후에 상기 환자의 평균 절대 임파구 수를 모니터링하는 것을 포함하는, 상기 장애의 예방, 치료, 관리, 또는 완화 방법을 제공한다. 또한, 바람직하게는, 투여량의 특정수는 하나 이상의 본 발명의 화합물의 예방 또는 치료 유효량의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 12이다.

특정 실시양태에서, 본 발명은 (a) 150 μg/kg 이상, 바람직하게는 250 μg/kg 이상, 500 μg/kg 이상, 1 mg/kg 이상, 5 mg/kg 이상, 10 mg/kg 이상, 25 mg/kg 이상, 50 mg/kg 이상, 75 mg/kg 이상, 100 mg/kg 이상, 125 mg/kg 이상, 150 mg/kg 이상, 또는 200 mg/kg 이상의 투여량의 하나 이상의 본 발명의 화합물을 장애 (예컨대, 비정상 혈관신생으로 특징지어지거나 또는 이와 관련된 장애, 증식성 장애, 염증성 장애, 또는 PDE4의 저해 또는 감소 또는 튜불린 중합 또는 안정성의 저해 또는 감소에 의해 예방, 관리, 치료, 또는 완화되는 장애) 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방, 치료, 관리, 또는 완화를 필요로 하는 대상체에게 투여하고; (b) 상기 환자에서 평균 절대 임파구 수가 대략 500 세포/mm^3 이상, 바람직하게는 대략 600 세포/mm^3 이상, 대략 700 세포/mm^3 이상, 대략 750 세포/mm^3 이상, 대략 800 세포/mm^3 이상, 대략 850 세포/mm^3, 또는 대략 900 세포/mm^3인 경우 하나 이상의 후속 투여량을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 예방, 치료, 관리, 또는 완화 방법을 제공한다.

4.5 생물학적 분석

본 발명의 제약 조성물 및 화합물의 항-암 활성은 비제한적으로 종양에 걸리거나 악성 세포를 주입한 SCID 마우스를 비롯한 임의의 적합한 동물 모델을 사용하여 측정할 수 있다. 폐암의 경우 동물 모델의 예로는 문헌 [Zhang & Roth (1994, In Vivo 8(5): 755-69)]에 기재된 폐암 동물 모델 및 p53 기능이 붕괴된 형질전환 마우스 모델 (예를 들어, 문헌 [Morris et al., 1998, J La State Med Soc 150(4): 179-85] 참조)이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 유방암의 경우 동물 모델의 예로는 시클린 D1을 과다발현하는 형질전환 마우스 (예컨대, 문헌 [Hosokawa et al., 2001, Transgenic Res 10(5): 471-8] 참조)가 있으나, 이에 제한되지 않는다. 결장암의 경우 동물 모델의 예로는 TCR b 및 p53 이중 넉아웃 (knockout) 마우스 (예컨대, 문헌 [Kado et al., 2001, Cancer Res 61(6): 2395-8] 참조)가 있으나, 이에 제한되지 않는다. 췌장암의 경우 동물 모델의 예로는 Panc02 뮤린 췌장 선암종의 전이 모델 (예컨대, 문헌 [Wang et al., 2001, Int J Pancreatol 29(1): 37-46] 참조) 및 피하 췌장 종양에서 발생된 누-누 (nu-nu) 마우스 (예컨대, 문헌 [Ghaneh et al., 2001, Gene Ther 8 (3): 199-208] 참조)가 있으나, 이에 제한되지 않는다. 비-호킨스 림프종의 경우 동물 모델의 예로는 중증 복합 면역결핍증 ("SCID") 마우스 (예컨대, 문헌 [Bryant et al., 2000, Lab Invest 80 (4): 553-73] 참조) 및 IgHmu-HOX11 형질전환 마우스 (예컨대, 문헌 [Hough et al., 1998, Proc Natl Acad Sci USA 95(23):13853-8] 참조)가 있으나, 이에 제한되지 않는다. 식도암의 경우 동물 모델의 예로는 인간 유두종 바이러스형 16 E7 종양형성 유전자에 대해 형질전환 마우스 (예컨대, 문헌 [Herber et al., 1996, J Virol 70(3): 1873-81] 참조)가 있으나, 이에 제한되지 않는다. 결장직장암종의 경우 동물 모델의 예로는 Apc 마우스 모델 (예컨대, 문헌 [Fodde & Smits, 2001, Trends Mol Med 7(8): 369-73 및 Kuraguchi et al., 2000, Oncogene 19 (50): 5755-63] 참조)이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

본 발명의 제약 조성물 및 화합물의 항염증 활성은 당업계에 공지되고 문헌 [Crofford L. J. and Wilder R. L., "Arthritis and Autoimmunity in animal", in Arthritis 및 Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology, McCarty et al. (eds.)

, Chapter 30 (Lee and Febiger, 1993)]에 기재된 염증성 관절염의 다양한 실험 동물 모델을 사용하여 측정할 수 있다. 염증성 관절염 및 자가면역 류마티스 질병의 실험적 및 자발적 동물 모델이 또한 본 발명의 제약 조성물 및 화합물의 항염증 활성을 평가하는데 사용될 수 있다. 하기는 예로써 제공되는 예시적 분석법이나, 이에 제한되지 않는다.

당업계에 공지되고 널리 사용되는 관절염 또는 염증성 질병의 주요 동물 모델은 참고로 본원에 전문으로 도입되어 있는 문헌 [Crofford L.J. and Wilder R.L.,"Arthritis Autoimmunity in animal", in Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology, McCarty et al. (eds.), Chapter 30 (Lee and Febiger, 1993)]에 기재된 보조제-유도 관절염 래트 모델, 콜라겐-유도 관절염 래트 및 마우스 모델 및 항원-유도 관절염 래트, 래빗 및 햄스터 모델을 포함한다.

본 발명의 제약 조성물 및 화합물의 항염증 활성은 카라기난-유도 관절염 래트 모델을 사용하여 평가될 수 있다. 카라기난-유도 관절염은 또한 만성 관절염 또는 염증의 연구에서 래빗, 개 및 돼지에서 사용되었다. 정량적 조직형태측정 평가가 치료적 효능을 측정하는데 사용되었다. 상기 카라기난-유도 관절염 모델을 사용하는 방법은 문헌 [Hansra P. etal.,"Carrageenan-Induced Arthritis in the rat, "Inflammation, 24 (2): 141-155, (2000)]에 기재되어 있다. 또한 일반적으로 당업계에 공지되고 기재된 지모산-유도 염증 동물 모델이 사용된다.

본 발명의 제약 조성물 및 화합물의 항염증 활성은 또한 문헌 [Winter C. A. etal.,"Carrageenan-Induced Edema in Hind Paw of the rat as an Assay for Anti-inflammatory Drugs" Proc. Soc. Exp. Biol Med. 111, 544-547, (1962)]에 기재된 방법의 변형을 사용하여 래트에서 카라기난-유도 발 부종의 저해를 측정하여 평가할 수 있다. 이 분석법은 대부분의 NSAID의 항염증 활성에 대한 일차 생체 내 스크린으로서 사용되어 왔고 인간 효능의 전조로 고려된다. 본 발명의 시험 제약 조성물 또는 화합물의 항염증 활성은 비히클 투여 대조군과 비교하여 시험군의 뒷다리 체중 증가의 저해%로서 표현된다.

사용된 실험 동물 모델이 보조제-유도 관절염 래트 모델인 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물 및 화합물의 항염증 활성을 결정하기 위해 대조군과 비교하여 체중이 측정될 수 있다. 별법으로, 본 발명의 제약 조성물 및 화합물의 효능은 뼈 손실을 결정하는 분석법을 사용하여 평가될 수 있다. 난소절제술-유도 뼈 재흡수 마우스, 래트 및 래빗 모델과 같은 동물 모델은 뼈 형성에 대한 역학적 매개변수를 수득하는 분야에서 공지된다. 문헌 [Yositake et al. or Yamamoto et al.]에 기재된 방법을 사용하여, 뼈 부피는 초소형컴퓨터 단층촬영 분석법 및 뼈 조직형태측정 분석법에 의해 생체 내에서 측정된다. 둘 다 참고로 본원에 전문으로 도입되어 있는 문헌 [Yoshitake et al., "Osteopontin-Deficient Mice Are Resistant to Ovariectomy-Induced Bone Resorption," Proc. Natl. Acad. Sci. 96: 8156-8160, (1999)] 및 문헌 [Yamamoto et al., "The Integrin Ligand Echistatin Prevents Bone Loss in Ovariectomized Mice and Rats," Endocrinology 139 (3): 1411-1419, (1998)]을 참조한다.

추가로, 염증성창자병의 경우 동물 모델이 본 발명의 제약 조성물 및 화합물의 효능을 평가하는데 사용될 수 있다 (문헌 [Kim et al., 1992, Scand. J. Gastroentrol. 27: 529-537; Strober, 1985, Dig. Dis. Sci. 30 (12 Suppl): 3S-lOS]). 궤양성 대장염 및 크론병은 동물에서 유도될 수 있는 인간 염증성 장 질환이다. 아밀로펙틴, 카라기난, 아밀로펙틴 술페이트, 및 덱스트란 술페이트를 포함하나 이에 제한되지 않는 황산화 다당류 또는 트리니트로벤젠술폰산 (TNBS) 및 아세트산을 포함하나 이에 제한되지 않는 화학적 자극제가 동물에 경구 투여하여 염증성 장 질환을 유도할 수 있다.

천식의 경우 동물 모델이 또한 본 발명의 제약 조성물 및 화합물의 효능을 평가하는데 사용될 수 있다. 상기 모델의 하나의 예는 뮤린 채택 전달 모델인데 여기서 TH1 또는 TH2 수혜자 마우스의 공기 알레르기항원 유발은 기도로 TH 이펙터 세포 이동을 초래하여 심한 호중성 (TH1) 및 호산성 (TH2) 폐 점막 염증성 반응에 연관된다 (문헌 [Cohn et al. , 1997, J. Exp. Med. 1861737-1747] 참조).

건선의 경우 동물 모델이 또한 본 발명의 제약 조성물 및 화합물의 효능을 평가하는데 사용될 수 있다. 건선의 경우 동물 모델이 개발되어 왔다 (예를 들어, 문헌 [Schon, 1999, J. Invest. Dermatol. 112: 405-410] 참조).

또한, 당업계의 숙련자에게 알려진 임의의 분석법이 본원에 개시된 장애에 대해 본 발명의 제약 조성물 및 화합물의 예방 및/또는 치료 활용성을 평가하는데 사용될 수 있다.

말초 혈액 림프구 수에 대한 본 발명의 제약 조성물 및 화합물의 효과는 당업자에게 공지된 표준 기술을 사용하여 모니터링/평가될 수 있다. 환자의 말초 혈액 림프구 수는 예를 들어 상기 환자로부터 말초 혈액의 샘플을 수득하고, 예를 들어 피콜-하이팩 (Ficoll-Hypaque, (파마시아사)) 밀도구배 원심분리를 사용하여 혈장과 같은 말초 혈액의 다른 성분으로부터 림프구를 분리하고, 트리판 블루를 사용하여 림프구를 계수하여, 측정될 수 있다. 환자의 말초 혈액 T-세포 수는 예를 들

어 피콜-하이팩 (파마시아사) 밀도구배 원심분리를 사용하여 혈장과 같은 말초 혈액의 다른 성분으로부터 림프구를 분리하고, FITC 또는 피코에리트린과 접합되는 CD3, CD4, 및 CD8과 같은 T-세포 항원을 향하는 항체로 T-세포를 표지하고, FACS로 T-세포의 수를 측정하여, 측정될 수 있다.

본 발명의 제약 조성물 및 화합물의 독성 및/또는 효능은 예를 들어 LD_{5O} (모집단 50%까지 치사량) 및 ED_{50} (모집단 50%에서 치료에 효과적인 투여량)을 결정하기 위한 세포 배양 또는 실험 동물에서의 표준 제약 절차에 의해 측정될 수 있다. 독성 효과와 치료 효과 간의 투여량 비는 치료 지수 (therapeutic index)이고 이는 비 LD_{50}/ED_{50}으로서 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 본 발명의 제약 조성물 및 화합물이 바람직하다. 독성 부작용을 나타내는 본 발명의 제약 조성물 및 화합물이 사용될 수 있을지라도, 비감염 세포에 대한 잠재적 손상을 최소화하여, 부작용을 감소시키기 위해서 상기 조성물 및 화합물을 감염된 조직의 자리로 향하게 하는 전달계를 설계하도록 주의가 요구된다.

세포 배양 분석 및 동물 연구로부터 수득된 데이타는 인간에게 사용하기 위한 본 발명의 제약 조성물 및 화합물의 투여량 범위를 정하는데 사용될 수 있다. 이러한 제제의 투여량은 바람직하게는 독성이 거의 없거나 전혀 없이 ED_{50}을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 투여량은 사용된 투여 형태 및 이용되는 투여 경로에 따라 상기 범위 내에서 가변적일 수 있다. 본 발명의 방법에서 사용되는 임의의 제제의 경우, 치료에 효과적인 투여량은 세포 배양 분석으로부터 초기에 추정될 수 있다. 동물 모델에서 투여량이 정해져서 세포 배양에서 측정된 바와 같은 IC_{50} (즉, 증상에 대한 최대 저해의 절반을 달성시키는 시험 화합물의 농도)을 포함하는 순환 혈장 농도 범위를 달성할 수 있다. 상기 정보는 인간에게서 유용한 투여량을 보다 정확하게 결정하는데 사용될 수 있다. 혈장에서의 수준은 예를 들어 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 방사능면역측정법 (RIA)에 의해 측정될 수 있다. 예방 또는 치료의 약동학은 예를 들어 최대 혈장 수준 (C_{max})과 같은 매개변수, 곡선하 면적 (시간에 따라 제제의 혈장 농도를 도면에 그려 결정되고, 생체이용율을 반영하는 AUC), 화합물의 반감기 ($t_{1/2}$), 및 최대 농도에서의 시간을 측정함으로써 결정될 수 있다.

암과 같은 증식성 장애의 예방 또는 치료에서의 효능은 예컨대 증식성 장애의 하나 이상의 증상을 감소시키거나, 암 세포의 증식을 감소시키거나, 암 세포의 확산을 감소시키거나, 또는 종양의 크기를 감소시키는 본 발명의 제약 조성물 및 화합물의 능력을 검출함으로써 나타낼 수 있다. 염증성 장애의 예방 또는 치료에서의 효능은 예컨대 염증성 장애의 하나 이상의 증상을 감소시키거나, T 세포 활성화를 감소시키거나, T 세포 증식을 감소시키거나, 하나 이상의 사이토카인 프로파일을 조절하거나, 사이토카인 생성을 감소시키거나, 관절, 장기 또는 조직의 염증을 감소시키거나, 또는 삶의 질을 개선하는 본 발명의 제약 조성물 및 화합물의 능력을 검출함으로써 나타낼 수 있다. 염증성 병 활성의 변화는 아프고 부은 관절 수, 통증 및 병 활성에 대한 환자 및 의사의 전체적인 점수, 및 ESR/CRP를 통해 평가될 수 있다. 구조 관절 손상의 진행은 손, 손목, 및 발에 대한 X-선의 정량적인 점수로 평가될 수 있다 (샤프 (Sharp) 방법). 염증성 장애를 가진 인간의 기능상태의 변화는 건강 평가 설문지 (HAQ)를 사용하여 평가될 수 있고, 삶의 질 변화는 SF-36으로 평가된다.

4.6 실시예

4.6.1 생물학적 분석

하기 기재된 실시예를 사용하여 본 발명의 화합물을 분석할 수 있었다. 튜불린 저해제 탁솔, 빈블라스틴, 및 콜히친뿐만 아니라 일반 화학 물질은 시그마 (Sigma) (미국 미주리주 세인트 루이스에 소재)사에서 구입할 수 있었다. 모든 화합물을 100% DMSO 중에 용해시킨 후 세포 배양 배지 중에 더 희석하였다. 달리 언급되지 않는다면, 대조군을 비롯하여, 모든 샘플에서 최종 DMSO 농도를 일정한 0.1%로 유지시켰다. 스트렙타비딘-코팅된 이트륨 SPA 비드는 아머샴 파마시아 바이오테크 (Amersham Pharmacia Biotech) (미국 뉴저지주 피스카타웨이에 소재)사에서 수득되었다. [^{3}H]콜히친은 뉴 잉글랜드 뉴클레어 (New England Nuclear) (미국 매사추세츠주 보스톤에 소재)사에서 입수되고, [^{3}H]탁솔 및 [^{3}H]빈블라스틴은 모레벡 바이오케미칼스 (Morevek Biochemicals) (미국 캘리포니아주 브레아에 소재)사에서 입수되었다. 정제된 튜불린 및 바이오티닐화 마이크로튜블 결합 무-단백질 소 뇌 튜불린은 사이토스켈렉톤, 인크. (Cytoskeleton, Inc.) (미국 콜로라도주 덴버에 소재)사에서 입수되었다.

인간 종양 세포주 HT29 (결장 선암종, HTB-38), HT-144 (흑색종, HTB-63), HCT 116 (결장직장암, CCL-247), A549 (NSCLC, CCL 185), NIH: OVCAR-3 (난소 선암종, HTB-161), PC-3 (전립선 선암종, CRL-1435), HCT-15 (결장직장 선암종, CCL-225), MCF-7 (유방 선암종, HTB-22), MES-SA (자궁육종, CRL-1976), MES-SA/MX2 (CRL-2274), MES-SA/Dx5 (CRL-1977)는 아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션 (American Type Culture Collection) (미국 버지니아주 마나사스에 소재)사에서 입수되었다. MCF-7/ADR은 셀진 코포레이션사의 신호 전달 사업부에서 입수되었다. ATCC 정보 시

트에 공개되거나 언급된 바와 같은 배지 중 5% CO_2에서 37℃로 세포주를 배양하였다. 인간 모 MCF-7, MES-SA 세포주 및 다제내성, P-gp 170-과다발현 MCF-7/ADR, MES-SA/MX2, MES-SA/Dx5, HCT-15 세포주의 상세한 특징이 보고되었다 (문헌 [Shan, J., Mason, J. M., Yuan, L., Barcia, M., Porti, D., Calabro, A., Budman, D., Vinciguerra, V., and Xu, H. Rab6c, "A new member of rab gene family, is involved in drug resistance in MCF7/AdrR cells", Gene 257:67-75 (2000)] 참조). HUVEC는 셀진 코포레이션사의 세포 치료제 사업부에 의해 제공되었다. 정상적인 공여자의 PBMC는 피콜-하이팩 (미국 뉴저지주 피스카타웨이에 소재하는 파마시아사) 밀도구배 원심분리에 의해 수득하였다.

4.6.1.1 세포 증식 분석

[^{3}H]티미딘 혼입 분석으로 암 세포주, HUVEC 및 인간 PBMC 중 세포 증식을 평가하였다. 요약하면, 화합물 첨가 24 시간 전 세포를 96-웰 마이크로티터 플레이트 상에 접종하여 이들이 플레이트에 부착하도록 하였다. 각 화합물을 3번 연속 희석하에 시험하였다. 화합물 처리 후, 세포를 37 ℃에서 72시간 동안 더 배양하였다. [^{3}H]티미딘 (20 ㎕ 배지 중 1 μCi)을 배양 마지막 6시간 동안 각 웰에 첨가하였다. 이어서 탑카운트 (TopCount; 등록상표) 마이크로플레이트 섬광 계수기 (미국 코넥티커트주 메리덴에 소재하는 팩커드 인스트루먼트 캄파니 (Packard Instrument Company)사)로 삼중수소 혼입의 검출을 위해 세포를 수거하였다. 그래프패드 프리즘 (GraphPad Prism; 등록상표) 프로그램 (미국 캘리포니아주 샌디에고에 소재)을 사용한 비선형 회귀 분석로부터 IC_{50}을 계산하였다.

4.6.1.2 유 세포 (Flow Cytometric) 분석

24시간 동안 시험 약물로 처리한 후, 세포를 수거하고, 세포 주기 분석을 위해, 벡톤 디킨슨 (Becton Dickinson) (미국 캘리포니아주 샌 요세에 소재)사의 주기 시험 플러스 DNA 시약 키트의 지시에 따라, 프로피듐 요오다이드 (PI)로 염색하였다. FACS 칼리부르 (Calibur) 기기 (미국 캘리포니아주 샌 요세에 소재하는 벡톤 디킨슨사)를 사용하여 샘플을 검사하였다. 셀퀘스트™ (CellQuest™) v3.1 인지 소프트웨어 및 모드피트™ (ModFit™) v2.0 프로그램으로 세포 주기 분포를 분석하였다.

아폽토시스 분석을 위해, 세포를 48시간 동안 시험 약물로 처리하고 이어서 수집하였다. PI를 사용하여 FITC-아넥신 V 결합 및 DNA에 대한 이중 염색을 실시하였다 (문헌 [Zhang, L. H. and Longley, R. E., "Induction of apoptosis in mouse thymocytes by microcolin and its synthetic analog", Life Sci, *64*: 1013-1028 (1999)] 참조).

4.6.1.3 튜불린 중합 또는 안정성 분석

사이토다이나믹스™ (CytoDYNAMIX™) 스크린 (미국 콜로라도주 덴버에 소재하는 사이토스켈렉톤사)을 사용하여 정제된 튜불린의 중합 또는 안정성을 모니터링하였다. 이 분석은 각 웰 중 동결건조 정제된 튜불린 200 ㎍을 갖는 96-웰 분석 플레이트 포맷을 사용하였다. 튜불린을 시험 화합물, 또는 비히클 대조군 DMSO을 함유한 빙냉 180 ㎕ 중합 또는 안정성 완충액 (80 mM 피페스 (PIPES), 1 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA)으로 재구성시켰다. 37℃에서 온도-조절 마이크로티터 플레이트 판독기로 분석을 수행하였다. 340 nm에서의 흡광도 변화로 튜불린 중합 또는 안정성을 분광학적으로 모니터링하였다. 파워웨이브™ (PowerWave™) HT 마이크로플레이트 판독기 (미국 버몬트주 하이랜드 파크에 소재하는 바이오-테크 인스트루먼츠 (Bio-Tek Instruments)사)를 사용하여 60분 동안 1분 간격으로 흡광도를 측정하였다.

4.6.1.4 면역형광 현미경법

면역형광에 의해 A549 세포 내의 α-튜불린을 이전에 기재된 바와 같이 검출하였다 (문헌 [Isbrucker, R. A., Gunasekera, S. P., and Longley, R. E, "Structure-activity relationship studies of discodermolide and its semisynthetic acetylated analogs on microtuble function and cytotoxicity", Cancer Chemother. Pharmacol., *48*: 29-36 (2001)] 참조). 요약하면, 세포를 24시간 동안 시험 화합물로 처리하고, PBS로 세척하였다. 이어서 세포를 고정하고 30분 동안 3.7% 포름알데하이드 및 1% 트리톤-X를 함유하는 온난한 PBS 완충액을 투과시켰다. 세포를 PBS로 2회 세척하고 PBS 중 1% 마우스 블로킹 혈청으로 30분 동안 포화시킨 후, 안티-α-튜불린-FITC 항체 (시그마사) 단독으로 또는 100 ㎍/ml의 프로피듐 요오다이드의 존재하에 염색을 실시하였다. 세포를 형광현미경 (미국 뉴욕주 멜빌에 소재하는 니콘 인스트루먼츠 (Nikon Instruments)사) 하에 관찰하고 이미지-프로™ (Image-Pro™) (미국 메릴랜드주 실버 스프링에 소재하는 미디아 사이버네틱스 (Media Cybernetics)사)을 사용하는 CCD 카메라로 영상화하였다.

4.6.1.5 튜불린 경쟁-결합 SPA 분석

바이오틴-표지된 튜불린, 스트렙타비딘-코팅된 이트륨 SPA 비드, 및 [^{3}H]-표지된 리간드 ([^{3}H]콜히친, [^{3}H]탁솔, 또는 [^{3}H]빈블라스틴)을 사용하여 튜불린-결합 분석을 사전에 보고된 바와 같이 실시하였다 (문헌 [Tahir, S. K., Kovar, P., Rosenberg, S. H., and Ng, S. C., "Rapid colchicine competition-binding scintillation proximity assay using biotin-labled tublin", Biotechniques, 29: 156-160 (2000)] 참조). 요약하면, 결합 혼합물은 80 mM 피페스 pH 6.9, 1 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 및 5% 글리세롤을 함유한 분석 완충액 100 ㎕ 중 0.08 μM [^{3}H]-표지된 리간드, 1 mM GTP, 및 0.5 ㎍의 바이오티닐화 튜불린을 포함한다. 시험 화합물 및 [^{3}H]-표지된 리간드를 튜불린 전에 첨가하였다. 37℃에서 2시간 동안 배양한 후, 20 ㎕의 SPA 비드 (분석 완충액 중 80 ㎍)를 첨가하였다. 실온에서 교반하면서 30분 동안 더 배양한 후, 45분 동안 SPA 비드를 침전시키고, 탑카운트™ 마이크로플레이트 섬광 계수기 상에서 섬광 계수를 수행하였다.

4.6.1.6 카스파제 분석

분석 키트 공급자 (미국 미네소타주 미네아폴리스에 소재하는 알 앤드 디 시스템즈 (R & D systems)사)의 지시에 따라 카스파제 활성을 측정하였다. 요약하면, 약물 처리 후 세포를 수거하고 10분 동안 250x g로 원심분리하였다. 용해 완충액을 사용하여 세포 펠렛을 용해시켰다. 세포 용해질을 10분 동안 얼음 상에서 배양하고 이어서 1분 동안 10,000x g로 원심분리하였다. 카스파제 활성을 위한 효소 반응을 96-웰 마이크로티터 플레이트에서 수행하였다. 200 ㎍의 전체 단백질을 함유한 50 ㎕의 용해질, 50 ㎍의 2x 반응 완충액 및 5 ㎕의 카스파제 특이성 펩티드 기질 (카스파제-3, -8, -9 각각의 경우 p-니트로아날린에 접합된 DEVD, IETD 또는 LEHD)을 혼합하였다. 혼합물을 37℃에서 2시간 동안 배양한 후 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 405 nm를 읽었다. 비히클 대조군 세포 상 약물-치료된 세포의 카스파제 활성의 변화 배수 (fold)로서 결과를 표현하였다.

4.6.1.7 세포 주기 조절 단백질의 면역블로트 분석

암 세포를 24시간 동안 본 발명의 화합물 또는 0.1% DMSO로 처리하였다. 세포를 트립신화하고 마이크로퓨지에서 6초 동안 회전시키고 10 mM 트리스-HCl pH 8.0, 10 mM EDTA, 150 mM NaCl, 1% NP-40, 0.5% SDS, 1 mM DTT, 1mM Na_3V0_4, 및 완전 프로테아제 저해제 칵테일 (미국 인디애나주 인디애나폴리스에 소재하는 로체 어플라이드 사이언스 (Roche Applied Science)사)을 함유한 용해 완충액 0.1 ml 중에 즉시 용해시키고, 이어서 1분 동안 퀴아쉬레더™ (Qiashredder™) (미국 캘리포니아주 발렌시아에 소재하는 퀴아겐 (Qiagen)사)을 통해 회전시키고 드라이아이스 상에서 동결시켰다. 샘플을 3x SDS 샘플 완충액 (미국 매사추세츠주 베버리에 소재하는 뉴 잉글랜드 바이오랩스 (New England Biolabs)사)으로 희석하고 5분 동안 비등시켰다. 상기 혼합물의 약 30 ㎕를 트리스-글리신 폴리아크릴아미드 겔 (미국 캘리포니아주 카를스배드에 소재하는 인비트로겐 (Invitrogen)사) 상에 레인마다 적재하고, 전기영동하고, PVDF 막 (인비트로겐사)으로 전달하였다. PVDF 막을 0.05% 트윈-20 및 5% 무지방 분유 함유 PBS 중에서 1시간 동안 실온에서 블로킹하고, 이어서 MPM-2 (미국 뉴욕주 레이트 플라시드에 소재하는 업스테이트 바이오테크놀로지 (Upstate Biotechnology)사), Bcl-2, Cdc2, p53, p21 또는 Cdc25C (미국 캘리포니아주 산타 크루즈에 소재하는 산타 크루즈 바이오테크놀로지 (Santa Cruz Biotechnology)사)에 대한 항체로 4℃에서 밤새 블로팅하였다. 막을 세척하고 실온에서 60분 동안 HRPO 접합 안티-래빗 또는 안티-마우스 IgG (미국 캘리포니아주 산타 크루즈에 소재하는 산타 크루즈 바이오테크놀로지사) (1:10,00 희석)로 배양하고, 3회 세척하고, 이어서 ECL Plus 화학발광 검출계 (미국 뉴저지주 피스카타웨이에 소재하는 아머샴 바이오사이언스즈 (Amersham Biosciences)사)를 사용하여 현상하였다.

4.6.1.8 PBMC 배양 및 TNF-α에 대한 ELISA

PBMC를 피콜-하이팩 상에서 밀도 원심분리로 제조하였다. 완전한 RPMI-1640 배지/10% 소 태아 혈청 중 1 x 10^6/ml로 재현탁된 PBMC를 24시간 동안 5% $C0_2$ 중 37℃에서 배양에 의한 24-웰 플레이트 중 LPS (1 ㎍/ml; 이. 콜라이 혈청형 0127: B8; 시그마사) ± 화합물 (0.1 내지 100 μM)로 자극하였다. 무-세포 상등액을 수거하고 ELISA로 분석할 때까지 -70 ℃에서 분취량으로 저장하였다. 알 앤드 디 시스템즈 (미국 미네소타주 미네아폴리스에 소재)사에 의해 제공된 분석 절차 및 시약을 사용하여 TNF-α에 대해 상등액을 분석하였다.

4.6.1.9 PDE4 분석

U937 세포로부터 PDE 정제를 사전에 기재된 바와 같이 실시하였다 (문헌 [Marriott, J. B., Westby, M., Cookson, S., Guckian, M., Goodbourn, S., Muller, G., Shire, M. G., Stirling, D., and Dalgleish, A. G., "CC-3052: A water-

soluble analog of thalidomide and potent inhibitor of activation-induced TNF-alpha production", J. Immunol., *161*: 4236-4243 (1998)] 참조). 요약하면, 세포 (1 x 10^9)를 PBS로 세척하고 저온 균질화 완충액 (20 mM 트리스-HCl, pH 7.1, 3 mM 2-메르캅토에탄올, 1 mM $MgCl_2$, 0.1 mM EGTA, 1 μM PMSF, 1 μg/ml 류펩틴) 중에 용해시켰다. 균질화 후, 상등액을 원심분리로 수거하고 균질화 완충액에서 평형화된 세프아크릴 (Sephacryl) S-200 컬럼 상에 적재하였다. PDE를 균질화 완충액으로 용출하고 로릴프람-민감성 분획을 모으고 분취량으로 저장하였다. 다양한 농도의 화합물, 50 mM 트리스-HCl, pH 7.5, 5 mM $MgCl_2$, 및 1 μM cAMP (이 중 1%는 [^{3}H] cAMP임)의 존재하에 Di Santo 및 Heaslip가 기재한 절차 (문헌 [DiSanto, M. E. and Heaslip, R. J.,"Identification and stabilization of large molecular weight PDE-IVs from U937 cells", Biochem. Biophys. Res. Commun., *197*: 1126-1131 (1993)] 참조)로 PDE 활성을 분석하였다. 사용된 추출액의 양을 미리 결정하여 반응이 선형 범위 내에 있고 총 기질의 15% 미만이 소모되도록 하였다. 반응을 30℃에서 30분 동안 실시하고 2분 동안 비등시켜 종결시켰다. 이어서 샘플을 냉각시키고 30℃에서 15분 동안 30℃에서 뱀 독 (1 mg/ml)으로 처리하였다. 15분 동안 200 ㎕의 AG1-X8 수지 (미국 캘리포니아주 리치몬드에 소재하는 바이오-래드 (Bio-Rad)사)의 첨가로 미사용 기질을 제거하였다. 이어서 샘플을 5분 동안 3000 rpm으로 회전시키고, 계수를 위해 50 ㎕의 수성상을 취하였다. 대조군에 대한 비율로서 표현된 활성으로 각 데이타 포인트를 2번 수득하였다. 3가지 독립적인 실험으로부터 유도된 투여량-반응 곡선으로부터 IC_{50}을 측정하였다.

4.6.1.10 인간 종양 이종이식 모델

CB 17 SCID 마우스 (생후 6 내지 8 주된 암컷)를 멸균 조건하에 마이크로아이솔레이터 케이지에 보관하였다. 멸균 PBS 중에 현탁된 HCT-116 (결장 암) 세포를 피하로 마우스에게 주사하였다 (2 x 10^6 세포/마우스). 6 일 째, 모든 마우스의 종양을 디지털 캘리퍼로 측정하고 식 $W^2xL/2$[W=너비 (단축); L=길이 (장축)]으로 부피를 계산하였다. 75 내지 125 mm^3 범위의 종양 크기를 갖는 마우스를 모으고 무작위로 케이지에 분배하였다. 이어서 마우스 귀에 표지하고 케이지를 무작위로 처리군으로 정했다. 7 일 째, 종양을 측정하고 출발 부피로서 고려하고, 이어서 마우스에 비히클 대조군 (N-메틸-2 피롤리돈: PEG400: 식염수 1: 9: 10의 비), CC-5079 (5 및 25 mg/kg) 또는 포지티브 대조군 캄토사르™ (Camptosar™) (10 mg/kg)을 복강내 투여하였다. 표시된 간격으로 종양 크기를 측정하였다.

4.6.1.11 세포 부착 분석

HUVEC를 24 웰 배양 플레이트 상에 시딩하고 2 일 동안 배양하여 융합성 단일층을 형성시켰다. 암 세포 또는 LS-180 인간 결장 선암종 세포와 같은 암 세포주를 30분 동안 5 μM 칼세인 (Calcein)-AM으로 표지하였다. 칼세인-AM 표지된 LS-180 세포를 HUVEC 배양액의 각 웰에 첨가하고 37℃에서 10분 동안 배양하였다. 이어서 TNF-α (80 ng/ml)를 첨가하고 배양액을 110분 더 배양하였다. 비-부착 세포를 PBS로 세척하여 제거하였다. 각 개별적인 웰 중 부착된 LS-180 세포의 형광 세기를 여기 485/20 mn 및 방출 530/25 nm로 설정된 형광 플레이트 판독기로 측정하였다.

4.6.1.12 세포 이동 및 침입 분석

비디 바이오코스트 안지오제네시스 시스템 (BD BioCoast Angiogenesis System) (미국 매사추세츠주 베드포드에 소재하는 비디 바이오사이언스즈 (BD Biosciences)사)을 기초로 한 분석을 사용하여 세포 이동 및 침입을 측정하였다. 삽입물의 형광 차단 막은 BD 마트리겔 (Matrigel) 기본 매트릭스 (침입 분석의 경우)로 코팅되거나 또는 마트리겔 매트릭스 (이동 분석의 경우)가 없는 3 마이크론 기공 크기 PET 필터이다. 혈청이 없는 배양 배지 중 HUVEC (250 ㎕/웰)를 상부 챔버에 첨가하고 본 발명의 화합물을 화학유인물질로서 VEGF를 갖는 배지 (750 ㎕/웰) 함유 하부 웰에 첨가하였다. 이어서 세포를 37℃에서 22시간 동안 배양하였다. 배양 후, 세포를 형광 측정을 위해 칼세인 AM으로 염색하였다.

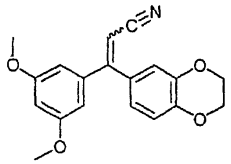
4.6.1.13 혈관신생 분석

숙련된 의료진에 의해 수거된 신선한 인간 탯줄을 사용하여 혈관신생에 대한 본 발명의 화합물의 효과를 평가하였다. 탯줄을 약 3 시간 내에 실험실로 바로 옮기고 탯줄 및 관강을 냉각된 기본 영양 배지로 헹구었다. 멸균 영역에서 기계적 수단, 집게 및 작은 수술 가위를 사용하여 동맥을 탯줄로부터 제거하였다. 관에서 연결 조직을 제거하고 관 고리를 1 mm 길이로 가로로 절단하였다. 고리를 50 ml 삼각 바닥 튜브 중 EGM-2 배지 (클론틱스 코포레이션 (Clonetics Corp)사)에 넣고, 4℃에서 셀진 코포레이션사에 전달하였다. 6-웰 조직 배양 플레이트를 250 ㎕ 마트리겔로 도포하고 37℃, 5% CO_2에서 30 내지 45분 동안 겔화시켰다. 관 고리를 EGM-w 배지로 헹구고 마트리겔 코팅된 웰 상에 놓고, 추가의 250 ㎕ 마트리겔로 도포하고, 37℃에서 30 내지 45분 동안 겔화시켰다. 관을 24시간 동안 4 ml의 EGM-2 중에 배양하여 조직이 새로운 환

경에 적응하도록 하였다. 24시간 배양 후, 고리를 대조군으로서 0.1% DMSO나, 또는 상이한 농도의 본 발명의 화합물로 처리하였다. 배양 배지를 총 3 주 동안 일주일에 2회 교환하였다. 본 발명의 화합물의 효과를 DMSO 처리된 관 고리와 비교하였다. 결과를 이미지-프로플러스 소프트웨어를 사용하여 분석하였다.

4.6.2 본 발명의 예시적인 화합물의 합성

4.6.2.1 3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



무수 THF (10 ml) 중의 6-브로모-2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신 (1.09 g, 5.07 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각하고, 10회 동안 진공화 및 질소로 재충전시켰다. 상기 맑은 용액에 n-부틸 리튬 (2.03 ml, 5.07 mmol)을 천천히 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 이어서 무수 THF (10 ml) 중의 3,5-디메톡시벤즈알데히드 (0.77 g, 4.61 mmol)의 용액을 주사기를 통해 첨가하였다. 혼합물을 질소 하 -78℃에서 4시간 동안 교반한 후 2-프로판올 (2.10 ml, 27.65 mmol)로 켄칭하고, 밤새 교반하였다. 주황색 혼합물에 물 30 ml를 첨가하고, 에테르 (3 x 60 ml)로 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 (2 x 60 ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에서 오일로 농축하고, 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 40분 동안 헥산 중의 10% EtOAc에서 헥산 중의 40% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 연갈색 오일로서 (2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄올 (1.27 g, 91%)을 얻었고, HPLC 순도는 3.45 분 (50/50 ACN/0.1% H_3PO_4)에서 93.4%였다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$)
δ 6.88-6.79 (m, 3H, Ar), 6.54 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.35 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 5.65 (d, J = 3 Hz, 1H, C*H*), 4.22 (m, 4H, $2CH_2$), 3.77 (s, 6H, OCH_3), 2.25 (d, J = 3 Hz, 1H, OH).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

실온에서 CH_2Cl_2 (20 ml) 중의 (2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,5- 디메톡시페닐)-메탄올 (1.15 g, 3.80 mmol)의 교반되는 용액에 활성화된 MnO_2 분말 (1.65 g, 19 mmol)을 첨가하고, 98% 이상의 전환을 나타내는 HPLC가 관찰될 때까지 3 내지 5시간 마다 2 내지 3 당량의 MnO_2를 첨가하였다. 흑색 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 진공에서 농축하여 오일로서 (2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄온 (1.06 g, 93%)을 얻었다.

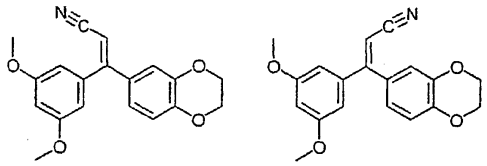
^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.42 (d, J = 1 Hz, 1H, Ar), 7.38 (dd, J = 1.88, 8 Hz, 1H, Ar), 6.92 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 6.88 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.64 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 4.36-4.29 (m, 4H, $2CH_2$), 3.82 (s, 6H, OCH_3).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

빙조 내에서 무수 THF (10 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (1.08 ml, 6.86 mmol)의 교반되는 용액에 리튬 비스-(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 6.86 ml, 6.86 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반한 후, 무수 THF (20 ml) 중의 (2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,5-디메톡시페닐)메탄온 (1.03 g, 3.43 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 용액을 빙수 (20 ml) 중에 붓고, 2개의 상을 분리하였다. THF 상을 증발시키고, 수상과 합하고, 이어서 이것을 CH_2Cl_2 (2 x 40 ml)로 추출하고, 물 (50 ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에서 오일로 농축하고, 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 5% EtOAc에서 헥산 중의 25% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 오일로서 3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.98 g, 88%)을 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 6.99-6.79 (m, 3H, Ar), 6.65-6.62 (2ts, 1H, Ar), 6.46-6.44 (2ds, 2H, Ar), 6.25 (s, 0.47H, 한 이성질체의 이중 결합 수소), 6.20 (s, 0.54H, 다른 이성질체의 이중 결합 수소), 4.33-4.24 (m, 4H, 2CH_2), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 179.5, 160.8, 160.7, 145.7, 144.8, 143.3, 143.0, 140.3, 139.1, 130.4, 129.7, 122.5, 121.7, 118.2, 118.1, 117.9, 117.2, 117.1, 116.6, 107.1, 106.7, 101.8, 100.9, 95.4, 94.3, 64.4, 64.2, 64.0, 64.0, 55.4, 54.9; $C_{19}H_{17}NO_4$ (+0.05 H_2O)에 대한 원소 분석 계산치 : C, 69.40; H, 5.26; N, 4.24.실측치 : C, 69.19; H, 5.11; N, 4.25.

4.6.2.2 2E 및 2Z 3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 오일 약 0.7 g을 40% 아크릴로니트릴 / 60% 물 (90분 구동)을 사용하여 분취용 HPLC를 통해 정제하여 2E 및 2Z 이성질체들 (각 이성질체 약 200 mg, 백색 고체)을 얻었다.

2E 3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴: HPLC 순도는 4.76분 (60/40 ACN/H_2O)에서 98.03%였다.

mp, 93-95°C;
^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 6.93 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar), 6.89 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 6.81 (dd, J = 1.95, 8 Hz, 1H, Ar), 6.64 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 6.44 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.24 (s, 1H, 이중 결합 수소), 4.29-4.24 (m, 4H, CH_2), 3.76 (s, 6H, OCH_3); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 160.7, 160.4, 145.7, 143.3, 139.1, 130.4, 121.7, 118.2, 117.2, 116.6, 107.1, 100.9, 94.3, 64.4, 64.0, 55.4; $C_{19}H_{17}NO_4$ (+0.05 H_2O)에 대한 원소 분석 계산치 : C, 70.38; H, 5.32; N, 4.32. 실측치: C, 70.12; H, 5.29; N, 4.36.

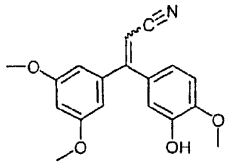
NOE를 통해 절대 구조를 결정하였다.

2Z 3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴: HPLC 순도는 5.22분 (60/40 ACN/H_2O)에서 97.39%였다.

mp, 100-102°C;
^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 6.97 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 6.89 (d, J = 1 Hz, 1H, Ar), 6.82 (dd, J = 2.09, 8 Hz, 1H, Ar), 6.62 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 6.45 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.20 (s, 1H, 이중 결합 H), 4.33-4.28 (m, 4H, CH_2), 3.73 (s, 6H, OCH_3); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 160.8, 160.4, 144.8, 143.0, 140.3, 129.7, 122.6, 118.2, 117.9, 117.1, 106.8, 101.8, 95.5, 64.3, 64.0, 55.4; $C_{19}H_{17}NO_4$ (+0.25 H_2O) 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 69.61; H, 5.38; N, 4.27; 실측치: C, 69.64; H,5.40; N, 4.42.

NOE를 통해 절대 구조를 결정하였다.

4.6.2.3 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-히드록시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



에틸디이소프로필아민 (1.72 ml, 9.85 mmol)을 실온에서 DMF (10 ml) 중의 5-브로모-2-메톡시-페놀 (0.80 g, 3.94 mmol)의 용액에 첨가하였다. 투명한 무색 오일을 5분 동안 교반한 후 tert-부틸클로로디메틸실란 (0.71 g, 4.73 mmol)을 첨가하였다. 약 2시간 내에 반응기 완결되었다. 증류수 (~6 ml)를 투명한 용액에 첨가하고, 10분 동안 교반하고, 에테르

(50 ml) 및 포화 $NaHCO_3$ (10 ml)를 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 에테르 분획을 분리하고, 수상을 에테르 (2 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 에테르 상을 물 (100 ml), 염수 (60 ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 오일로 농축하고, 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피 [0.5% 트리에틸아민이 있는 100% 헥산에서 0.5% Et_3N이 있는 헥산 중의 30% EtOAc로의 구배]로 추가로 정제하여 오일로서 (5-브로모-2-메톡시-페녹시)-tert-부틸-디메틸-실란 (0.59 g, 99%)을 얻었다. HPLC 순도는 1.43분 (90/10 ACN /0.1% H_3PO_4)에서 99.5%였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7.04–6.97(m, 2H, Ar), 6.71 (d, J = 8 Hz, Ar), 3.78 (s, 3H, 단일 OCH_3), 0.99 (s, 9H, 3OCH_3), 0.16 (s, 6H, 2OCH_3).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

(5-브로모-2-메톡시페녹시)-tert-부틸디메틸실란 (0.98 g, 3.09 mmol), n-부틸 리튬 (1.24 ml, 3.09 mmol), 및 3,5-디메톡시벤즈알데히드 (0.47 g, 2.81 mmol)를 (2,3-디히드로벤조 [1,4]디옥신-6-일)-(3,5-디메톡시페닐)메탄올의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 동일한 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 40분 동안 헥산 중의 5% EtOAc에서 헥산 중의 30% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 오일로서 [3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메톡시-페닐]-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄올 (0.79 g, 69%)을 얻었고, HPLC 순도는 2.55분 (90/10 ACN/0.1%H_3PO_4)에서 98.3%였다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 6.92-6.78 (m, 3H, Ar), 6.53 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.35 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 5.66 (d, J = 3 Hz, 1H, C*H*), 3.78 (s, 3H, 단일 OCH_3), 3.76 (s, 6H, 2OCH_3), 2.15 (d, J = 3 Hz, 1H, OH), 0.97 (s, 9H, 3OCH_3), 0.13 (s, 6H, 2OCH_3).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

[3-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-4-메톡시페닐]-(3,5-디메톡시페닐)메탄올 (0.78 g, 1.93 mmol) 및 활성화된 MnO_2 분말 (1.33 g, 15 mmol)을 (2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,5-디메톡시페닐)메탄온의 합성을 위해 상기에 개재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 생성물 [3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메톡시-페닐]-(3,5-디메톡시페닐)-메탄온 (0.82 g, 100%)은 오일이었다.

1HNMR (CDCl3) δ 7.47-7.40 (m, 2H, Ar), 6.90-6.86 (m, 3H, Ar), 6.65 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 3.88 (s, 3H, OCH3), 3.82 (s, 6H, 2OCH3), 0.99 (s, 9H, 3OCH3), 0.18 (s, 6H, 2OCH3).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

[3-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-4-메톡시페닐]-(3,5-디메톡시페닐)메탄온 (0.74 g, 1.84 mmol), 무수 THF (10 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (0.58 ml, 3.68 mmol), 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 3.70 ml, 3.68 mmol)를 3-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3,5-디메톡시페닐)-아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 40분 동안 100% 헥산에서 헥산 중의 20% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 투명한 무색 오일로서 3-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메톡시-페닐]-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.58 g, 74%)을 얻었다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.09-6.78 (m, 3H, Ar), 6.53-6.51 (m, 2H, Ar), 6.41 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar), 5.60 (s, 1H, C*H*), 3.86-3.76 (다중 단일항 , 9H), 0.97 (s, 9H, 3OCH_3), 0.14 (s, 6H, 2OCH_3).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

테트라부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중의 1.0 M 용액, 1.49 ml, 1.49 mmol)을 실온에서 THF (15 ml) 중의 3-[3-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-4-메톡시페닐]-3-(3,5-디메톡시페닐)아크릴로니트릴 (0.53 g, 1.25 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 무색 투명한 용액이 바로 갈색/적포도주색으로 변하였다. 반응은 1시간 이내로 수행되어야 한다. 빙수

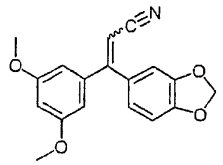
(10 ml)를 붉은 용액 중에 붓고, 이어서 에테르 (50 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 물 (2 x 80 ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 황색 오일로 농축하고, 이것을 동결건조시켜 폼 고체로서 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-히드록시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.35 g, 90%)을 얻었다

mp, 43-45°C;
^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H, 한 이성질체의 OH기), 9.28 (s, 1H, 다른 이성질체의 OH기), 7.07 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7.00 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 6.91-6.82 (m, 4H, Ar), 6.69-6.65 (m, 2H, Ar), 6.49 (t, J = 2 Hz, 4H, Ar), 6.19 (s, 1H, 한 이성질체의 이중 결합 수소), 6.17 (s, 1H, 다른 이성질체의 이중 결합 수소). 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 6H, $2OCH_3$), 3.78 (s, 6H, $2OCH_3$),

^{1}HNMR을 기준으로 한 이성질체 비율은 45%:55%였다.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 162.8, 162.6, 160.8, 160.8, 148.7, 148.2, 145.7, 145.5, 141.4, 139.1, 131.9, 130.2, 122.3, 121.3, 118.2, 118.1, 116.0, 114.4, 110.4, 110.4, 107.8, 107.1, 102.2, 94.2, 93.5, 56.2, 56.1, 55.6; $C_{18}H_{17}NO_4$ 에 대한 원소 분석 계산치: C, 69.12; H, 5.53; N, 4.48. 실측치: C, 68.76; H, 5.69; N, 4.22.

4.6.2.4 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



1-브로모-3,5-디메톡시벤젠 (0.47 g, 3.14 mmol), 벤조[1,3]디옥솔-5-카르브알데히드 (0.75 g, 3.46 mmol), 및 n-부틸 리튬 (1.38 ml, 3.46 mmol)을 (2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,5-디메톡시페닐)메탄올의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 40분 동안 헥산 중의 5% EtOAc에서 헥산 중의 30% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 회백색 오일로서 벤조[1,3]디옥솔-5-일-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄올 (0.73 g, 81%)을 얻었다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 6.87-6.83 (m, 2H, Ar), 6.77-6.74 (m, 1H, Ar), 6.53 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.36 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.93 (m, 2H, CH_2), 5.68 (d, J = 3 Hz, 1H, C*H*OH), 3.77 (s, 6H, $2OCH_3$), 2.15 (d, J = 3 Hz, 1H, OH).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

벤조[1,3]디옥솔-5-일-(3,5-디메톡시페닐)메탄올 (0.72 g, 2.43 mmol) 및 활성화된 MnO_2 분말 (3.4 g, 39 mmol)을 (2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,5-디메톡시페닐)메탄온의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 생성물 벤조[1,3]디옥솔-5-일-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄온 (0.64 g, 92%)은 회백색 고체였다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.43-7.38 (m, 2H, Ar), 6.88-6.84 (m, 3H, Ar), 6.65 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 6.07 (s, 2H, CH_2), 3.83 (s, 6H, $2OCH_3$).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

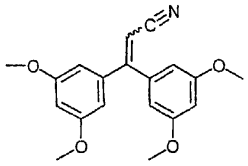
벤조[1,3]디옥솔-5-일-(3,5-디메톡시페닐)메탄온 (0.63 g, 2.20 mmol), 무수 THF (10 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (0.69 ml, 4.40 mmol), 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 4.40 ml, 4.40 mmol)를 3-(2,3-디히드로벤조-[1,4]디옥신-6-일)-3-(3,5-디메톡시페닐)아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 40분 동안 헥산 중의 5% EtOAc에서 헥산 중의 30% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 연갈색 오일을 얻었고, 이것을 동결건조시켜 고체로서 벤조[1,3]디옥솔-5-일-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄온 (0.64 g, 94%)을 얻었다.

mp, 147-149°C; ^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 7.11 (d, J = 1 Hz, 1H, Ar), 7.04 (d, J = 7 Hz, 1H, Ar), 6.95-6.92 (m, 2H, Ar), 6.87 (dd, J = 1.7, 7 Hz, 1H, Ar), 6.73 (dd, J = 1 Hz 및 8 Hz, 1H, Ar), 6.65-6.62 (m, 2H, Ar), 6.47-6.45 (m, 4H, Ar), 6.25 (s, 1H, 한 이성질체의 이중 결합 수소), 6.24 (s, 1H, 다른 이성질체의 이중 결합 수소), 6.12 (s, 2H, 한 이성질체의 CH_2), 6.09 (s, 2H, 다른 이성질체의 CH_2), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (s, 3H, OCH_3),

^{1}HNMR을 기준으로 한 이성질체 비율은 44%:56%였다.

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 161.1, 160.9, 160.4, 149.4, 148.5, 147.9, 147.3, 140.2, 139.2, 131.4, 130.5, 123.8, 123.7, 118.2, 118.2, 109.3, 108.3, 108.2, 107.3, 107.1, 106.7, 101.9, 101.8, 101.7, 10.0, 95.8, 94.4, 55.4, 55.4; $C_{18}H_{15}NO_4$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 69.89; H, 4.89; N, 4.53.실측치: C, 69.90; H, 4.70; N, 4.52.

4.6.2.5 3,3-비스-(3,5-디메톡시-페닐) 아크릴로니트릴



3,5-디메톡시벤즈알데히드 (0.84 g, 5.03 mmol), 1-브로모-3,5-디메톡시벤젠 (1.20 g, 5.53 mmol), 및 n-부틸 리튬 (2.20 ml, 5.53 mmol)을 (2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,5-디메톡시페닐)메탄올의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 40분 동안 헥산 중의 10% EtOAc에서 헥산 중의 60% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 회백색 고체로서 비스-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄올 (1.31 g, 86%)을 얻었다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 6.55 (d, J = 2 Hz, 4H, Ar), 6.36 (t, J = 2 Hz, 2H, Ar), 5.67 (d, J = 3 Hz, 1H, C*H*OH), 3.77 (s, 12H, $4OCH_3$), 2.24 (d, J = 3 Hz, 1H, OH).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

비스-(3,5-디메톡시페닐)메탄올 (1.30 g, 4.27 mmol) 및 활성화된 MnO_2 분말 (1.86 g, 21 mmol)을 (2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,5-디메톡시페닐)메탄온의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 생성물 비스-(3,5-디메톡시-페닐)메탄온 (1.36 g, 100%)은 회백색 고체였다.

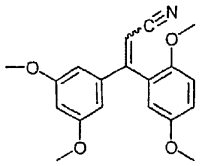
^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 6.93 (d, J = 2 Hz, 4H, Ar), 6.67 (t, J = 2 Hz, 2H, Ar), 3.83 (s, 12H, $4OCH_3$).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

비스-(3,5-디메톡시페닐)메탄온 (1.29 g, 4.27 mmol), 무수 THF (10 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (1.34 ml, 8.53 mmol), 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 8.53 ml, 8.53 mmol)를 3-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3,5-디메톡시페닐)아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 45분 동안 헥산 중의 5% EtOAc에서 헥산 중의 40% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 회백색 고체로서 3,3-비스-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (1.06 g, 76%)을 얻었다.

mp, 149-151°C; ^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 6.66-6.62 (m, 2H, Ar), 6.50-6.47 (m, 4H, Ar), 6.39 (s, 1H, 이중 결합 수소), 3.76 (s, 6H, $2OCH_3$), 3.74 (s, 6H, $2OCH_3$); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 163.0, 160.9, 160.8, 140.8, 138.7, 117.7, 107.8, 106.9, 102.4, 102.2, 95.5, 55.6; $C_{19}H_{19}NO_4$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 70.14; H, 5.89; N, 4.30. 실측치: C, 69.93; H, 5.96; N, 4.18.

4.6.2.6 3-(2,5-디메톡시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



염화알루미늄 (3.76 g, 28.18 mmol)을 빙조 내에서 무수 메틸렌 클로라이드 (20 ml) 중의 1,3-디메톡시벤젠 (3.54 g, 25.62 mmol)의 교반되는 혼합물 용액에 첨가하였다. 이어서 무수 메틸렌 클로라이드 (50 ml) 중의 3,5-디메톡시벤조일 클로라이드 (5.14 g, 25.62 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온하고, 밤새 환류시켰다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 빙수 (50 ml) 중 붓고, 20분 동안 교반하고, 메틸렌 클로라이드 (3 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 $NaHCO_3$ (3 x 50 ml), H_2O (2 x 50 ml), 염수 (50 ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에서 오일로 농축하고, 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 10% EtOAc)를 통해 정제하여 황색 오일로서 (2,5-디메톡시-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄온 (주 생성물 4.81 g, 62%)을 얻었다.

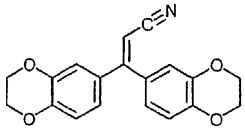
^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.36 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 6.93 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.63 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 6.55 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar), 6.51 (m, 1H), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 6H, $2OCH_3$); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 195.3, 163.4, 160.6, 159.8, 140.9, 132.2, 121.7, 107.7, 105.2, 104.6, 99.1, 55.8, 55.7, 55.6; $C_{17}H_{18}O_5$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 67.54; H, 6.00. 실측치: C, 67.50; H, 5.88.

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

(2,5-디메톡시페닐)-(3,5-디메톡시페닐)메탄온 (1.25 g, 4.13 mmol), 무수 THF (10 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (1.30 ml, 8.26 mmol), 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 8.26 ml, 8.26 mmol)를 3-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3,5-디메톡시페닐)아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 45분 동안 헥산 중의 5% EtOAc에서 헥산 중의 20% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 오일 (1.27 g)을 얻었고, 이것을 분취용 HPLC를 통해 추가로 정제하였다. 순수한 분획을 농축하여 오일로서 3-(2,5-디메톡시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (1.13 g, 84%)을 얻었다.

^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 7.12-6.41 (m, 12H, Ar), 6.17 (s, 1H, 이중 결합 수소), 3.83-3.66 (다중 단일항, 24H, $8OCH_3$); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 162.4, 162.3, 160.9, 160.7, 160.1, 159.4, 159.3, 158.4, 141.3, 140.8, 133.3, 131.9, 120.4, 118.9, 118.5, 118.0, 107.2, 105.8, 104.9, 104.6, 101.9, 101.7, 99.4, 99.2, 96.7, 96.6, 55.8, 55.7, 55.6, 55.6; $C_{19}H_{19}NO_4$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 70.14; H, 5.89; N, 4.30. 실측치: C, 69.96; H, 5.67; N, 4.68.

4.6.2.7 3,3-비스-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-아크릴로니트릴



2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-카르브알데히드 (0.87 g, 5.28 mmol), 6-브로모-2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신 (1.25 g, 5.81 mmol), 및 n-부틸 리튬 (2.33 ml, 5.81 mmol)을 (2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,5-디메톡시페닐)메탄올의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 40분 동안 헥산 중의 10% EtOAc에서 헥산 중의 40% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 오일로서 비스-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-메탄올 (1.37 g, 86%)을 얻었다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 6.87-6.82 (m, 6H, Ar), 5.63 (d, J = 3 Hz, 1H, *CH*OH), 4.22 (s, 8H, $2CH_2CH_2$), 2.19 (d, J = 3 Hz, 1H, OH).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

비스-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)메탄올 (1.32 g, 4.40 mmol) 및 활성화된 MnO_2 분말 (3.3 g, 38 mmol)을 (2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,5-디메톡시페닐)메탄온의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 생성물 비스-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)메탄온 (1.25 g, 95%)은 오일이었다.

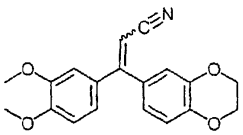
^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.37-6.90 (m, 6H, Ar), 4.36-4.27 (m, 8H, $2CH_2CH_2$).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

비스-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)메탄온 (1.12 g, 3.75 mmol), 무수 THF (10 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (1.18 ml, 7.51 mmol), 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 7.51 ml, 7.51 mmol)를 3-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3,5-디메톡시페닐)아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 40분 동안 헥산 중의 5% EtOAc에서 헥산 중의 40% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 폼을 얻었고, 이것을 동결건조시켜 연황색 고체로서 3,3-비스-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-아크릴로니트릴 (0.90 g, 75%)을 얻었다.

mp, 138-140°C; ^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 6.98 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 6.91-6.77 (m, 5H, Ar), 6.08 (s, 1H, 이중 결합 수소), 4.33-4.24 (m, 4H, $2CH_2CH_2$); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 160.4, 145.6, 144.7, 143.2, 143.1, 131.2, 130.0, 122.5, 121.9, 118.6, 117.9, 117.2, 117.1, 116.9, 93.3, 64.3, 64.2, 64.0, 64.0. $C_{19}H_{15}NO_4$ 에 대한 원소 분석 계산치: C, 70.62; H, 4.74; N, 4.33. 실측치: C, 70.45; H, 4.67; N, 4.20.

4.6.2.8 3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



3,4-디메톡시벤즈알데히드 (2.21 g, 13.32 mmol), 6-브로모-2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신 (3.15 g, 14.65 mmol), 및 n-부틸 리튬 (5.86 ml, 14.65 mmol)을 (2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,5-디메톡시페닐)메탄올의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 40분 동안 헥산 중의 10% EtOAc에서 헥산 중의 40% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 오일로서 (2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,4-디메톡시-페닐)-메탄올 (3.60 g, 89%)을 얻었다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 6.93-6.80 (m, 6H, Ar), 5.70 (d, J = 3 Hz, 1H, *CH*OH), 4.24 (s, 4H, CH_2CH_2), 3.86 (s, 6H, $2OCH_3$), 2.14 (d, J = 3 Hz, 1H, OH).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,4-디메톡시페닐)메탄올 (3.60 g, 11.91 mmol) 및 활성화된 MnO_2 분말 (10 g, 115 mmol)을 (2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,5-디메톡시페닐)메탄온의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 오일 생성물을 실온에서 고체 (2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,4-디메톡시-페닐)메탄온 (3.02 g, 85%)으로 고형화시켰다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.44-7.27 (m, 4H, Ar), 6.95-6.88 (m, 2H, Ar), 4.36-4.28 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3).

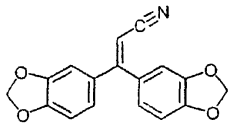
생성물을 다음 단계에 사용하였다.

(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,4-디메톡시페닐)메탄온 (3.01 g, 10.02 mmol), 무수 THF (20 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (3.15 ml, 20.05 mmol), 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 20.05 ml, 20.05 mmol)를 3-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3,5-디메톡시페닐)아크릴로니트릴의 합성을 위

해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 40분 동안 헥산 중의 5% EtOAc에서 헥산 중의 40% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 오일을 얻었고, 이것을 동결건조시켜 연갈색 폼으로서 3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (2.80 g, 86%)을 얻었다.

^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 7.09-6.69 (m, 6H, Ar), 6.15 (s, 0.49H, 한 이성질체의 이중 결합 수소), 6.09 (s, 0.45H, 다른 이성질체의 이중 결합 수소), 4.33-4.25 (m, 4H, $2CH_2CH_2$), 3.83-3.74 (다중 단일항 , $2OCH_3$); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 161.0, 160.9, 150.9, 150.0, 148.6, 148.3, 145.6, 144.7, 143.2, 143.0, 131.3, 130.5, 130.1,129.2, 122.6, 122.4, 122.3, 122.0, 118.7, 118.7, 118.0, 117.2, 117.1, 117.0, 112.7, 111.4, 111.2, 111.1, 93.1, 93.0, 64.3, 64.2, 64.0, 64.0, 55.6, 55.5. $C_{19}H_{17}NO_4$ (+0.45 H_2O) 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 68.85; H, 5.44; N, 4.23. 실측치: C, 68.69; H, 5.31; N, 4.04.

4.6.2.9 3,3-비스-벤조[1,3]디옥솔-5-일-아크릴로니트릴



벤조[1,3]디옥솔-5-카르브알데히드 (1.80 g, 11.96 mmol), 5-브로모벤조[1,3]디옥솔 (2.65 g, 13.16 mmol), 및 n-부틸 리튬 (5.26 ml, 13.16 mmol)을 (2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,5-디메톡시페닐)메탄올의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 동일한 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 40분 동안 헥산 중의 5% EtOAc에서 헥산 중의 40% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 연갈색 오일로서 비스-벤조[1,3]디옥솔-5-일-메탄올 (2.69 g, 83%)을 얻었다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 6.86-6.74 (m, 6H, Ar), 5.93 (s, 4H, $2CH_2$), 5.68 (d, J = 3 Hz, 1H, C*H*OH), 2.16 (d, J = 3 Hz, 1H, OH).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

비스-벤조[1,3]디옥솔-5-일-메탄올 (2.66 g, 9.77 mmol) 및 활성화된 MnO_2 분말 (9.5 g, 109 mmol)을 (2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,5-디메톡시페닐)메탄온의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 생성물 비스-벤조[1,3]디옥솔-5-일-메탄온 (2.41 g, 91%)은 회백색 고체였다.

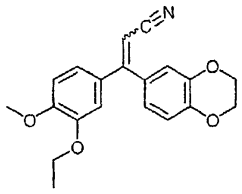
^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.34 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar), 7.30 (d, J = 1 Hz, 2H, Ar), 6.86 (d, J = 7 Hz, 2H, Ar), 6.06 (s, 4H, $2CH_2$).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

비스-벤조[1,3]디옥솔-5-일-메탄온 (2.41 g, 8.92 mmol), 무수 THF (10 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (2.81 ml, 17.84 mmol), 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 17.84 ml, 17.84 mmol)를 3-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3,5-디메톡시페닐)아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 40분 동안 헥산 중의 10% EtOAc에서 헥산 중의 50% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 회백색 고체로서 3,3-비스-벤조[1,3]디옥솔-5-일-아크릴로니트릴 (2.11 g, 81%)을 얻었다.

mp, 126-128°C; ^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 7.07-7.03 (2 ds, J = 1.84 및 J = 8 Hz, 2H, Ar), 6.94 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 6.90 (d, J = 1 Hz, 1H, Ar), 6.86 (dd, J = 1.76 및 J = 7 Hz, 1H, Ar), 6.74 (dd, J = 1.82 및 J = 8 Hz, 1H, Ar), 6.13 (s, 1H, 이중 결합 수소), 6.12 (s, 2H, CH_2), 6.10 (s, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 160.8, 149.4, 148.4, 147.8, 147.3, 132.2, 130.9, 123.8, 123.6, 118.5, 109.4, 108.4, 108.2, 107.7, 101.8, 101.6, 93.8. $C_{17}H_{11}NO$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 69.62; H, 3.78; N, 4.78.실측치: C, 68.43; H, 3.97; N, 4.37.

4.6.2.10 3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



3-에톡시-4-메톡시벤즈알데히드 (0.92 g, 5.12 mmol), 6-브로모-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신 (1.21 g, 5.63 mmol), 및 n-부틸 리튬 (2.25 ml, 5.63 mmol)을 (2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,5-디메톡시페닐)메탄올의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 40분 동안 헥산 중의 10% EtOAc에서 헥산 중의 40% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 황색 고체로서 (2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄올 (0.91 g, 56%)을 얻었다.

1HNMR (CDCl3) □ 6.92-6.80 (m, 6H, Ar), 5.68 (d, J = 3 Hz, 1H, CHOH), 4.23 (s, 4H, 2CH2), 4.07 (q, J = 6.90, 14 Hz, 2H, CH2CH3), 3.85 (s, 3H, OCH3), 2.13 (d, J = 2 Hz, 1H, OH), 1.44 (t, J = 7 Hz, 3H, CH2CH3).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3-에톡시-4-메톡시페닐)메탄올 (0.91 g, 2.88 mmol) 및 활성화된 MnO_2 분말 (5.2 g, 60 mmol)을 (2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,5-디메톡시페닐)메탄온의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 생성물 (2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)메탄온 (0.86 g, 95%)은 고체였다.

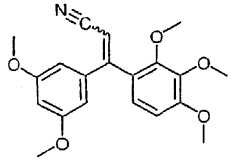
1HNMR (CDCl3) □7.42 (d, J = 1 Hz, 1H, Ar), 7.39-7.31 (m, 3H, Ar), 6.93 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 6.89 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 4.35-4.29 (m, 4H, 2CH2), 4.16 (q, J = 6.91, 14 Hz, 2H, CH2CH3), 3.95 (s, 3H, OCH3), 1.49 (t, J = 6 Hz, 3H, CH2CH3).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3-에톡시-4-메톡시페닐)메탄온 (0.83 g, 2.64 mmol), 무수 THF (20 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (0.83 ml, 5.28 mmol), 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 5.28 ml, 5.28 mmol)를 3-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3,5-디메톡시페닐)아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 40분 동안 헥산 중의 10% EtOAc에서 헥산 중의 40% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 폼을 얻었고, 이것을 동결건조시켜 왁스성 오일로서 3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.70 g, 78%)을 얻었다.

1HNMR (DMSO-d6) □7.09-6.73 (m, 6H, Ar), 6.12 (s, 0.5H, 한 이성질체의 이중 결합 수소), 6.07 (s, 0.5H, 다른 이성질체의 이중 결합 수소), 4.33-4.25 (m, 4H, 2개의 이성질체의 CH2CH2), 4.05-3.97 (m, 2H, CH2CH3), 3.83 (s, 1.5H, 한 이성질체의 OCH3), 3.79 (s, 1.5H, 다른 이성질체의 OCH3), 1.31 (t, J = 6 Hz, 3H, CH2CH3); 13C NMR (DMSO-d6)□161.0, 160.8, 151.0, 150.1, 147.8, 147.4, 145.5, 144.7, 143.2, 143.0, 131.3, 130.5, 130.1, 129.2, 122.6, 122.3, 120.0, 118.8, 118.7, 118.0, 117.1, 117.1, 117.0, 113.7, 112.1, 111.5, 111.3, 93.0, 92.9, 64.3, 64.2, 64.0, 64.0, 63.8, 55.5, 55.5, 14.6, 14.6. C20H19NO4 (+0.45 H2O)에 대한 원소 분석 계산치: C, 70.08; H, 5.76; N, 4.09. 실측치: C, 69.91; H, 5.54; N, 4.13.

4.6.2.11 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(2,3,4-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



무수 메틸렌 클로라이드 (40 ml) 중의 3,5-디메톡시벤조일 클로라이드 (5.19 g, 25.87 mmol), 1,2,3-트리메톡시벤젠 (4.35 g, 25.87 mmol), 및 염화알루미늄 (3.79 g, 28.45 mmol)를 (2,5-디메톡시-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄온의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 20% EtOAc)를 통해 정제하여 황색 고체로서 (3,5-디메톡시-페닐)-(2-히드록시-3,4-디메톡시-페닐)-메탄온 (4.15 g, 50%)을 얻었다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 12.36 (s, 1H, OH), 7.42 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar), 6.75 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.64 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 6.47 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar), 3.94 (s, 6H, 2OCH_3), 3.84 (s, 6H, 2OCH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 200.4, 160.7, 158.9, 158.0, 140.1, 136.9, 130.3, 114.6, 107.0, 103.8, 102.9, 60.9, 56.3, 55.7; $C_{17}H_{18}O_6$에 대한 원소 분석 계산치 : C, 64.14; H, 5.70. 실측치 : C, 64.29; H, 5.42; N, <0.05.

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

DMF (25 ml) 중의 (3,5-디메톡시페닐)-(2-히드록시-3,4-디메톡시페닐)메탄온 (1.59 g, 5.00 mmol)의 혼합물에 실온에서 요오드화메탄 (0.62 ml, 10.00 mmol), 및 분말 Na_2CO_3 (1.06 g, 10.00 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 현탁액을 약 35℃에서 밤새 교반하였다. DMF를 진공에서 증발시키고, 잔류물에 CH_2Cl_2 (100 ml)를 첨가하고, H_2O (3 x 80 ml)로 세척하였다. 백색 염을 여과하고, 용액을 5 N KOH (4 x 80 ml), H_2O (1 x 80 ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 갈색 오일로 농축하고, 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 20% EtOAc)를 통해 정제하여 투명한 오일로서 (3,5-디메톡시-페닐)-(2,3,4-트리메톡시-페닐)메탄온 (1.49 g, 90%)을 얻었다.

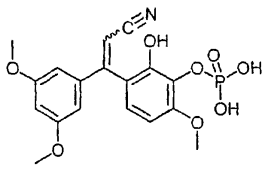
^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.12 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 6.94 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.71 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 6.65 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 6H, 2OCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 195.2, 160.7, 156.3, 152.9, 142.2, 140.5, 126.6, 125.1, 107.7, 106.8, 105.4, 62.0, 61.1, 56.3, 55.7; $C_{18}H_{20}O_6$에 대한 원소 분석 계산치 : C, 65.05; H, 6.07. 실측치 : C, 64.93; H, 6.09.

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

(3,5-디메톡시페닐)-(2,3,4-트리메톡시페닐)메탄온 (1.15 g, 3.46 mmol), 무수 THF (8 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (1.09 ml, 6.92 mmol), 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 6.92 ml, 6.92 mmol)를 3-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3,5-디메톡시페닐)아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 20% EtOAc)를 통해 정제하여 분홍색 오일로서 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(2,3,4-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (1.20 g, 98%)을 얻었다.

^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 7.00-6.84 (m, 2H, Ar), 6.62-6.59 (m, 1H, Ar), 6.45 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.01 (s, 0.51H, 이중 결합 수소), 3.87-3.44 (다중 단일항, 15H, 5OCH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 160.9, 160.8, 160.7, 160.2, 155.5, 155.4, 152.5, 151.8, 142.7, 142.6, 141.4, 140.5, 126.2, 125.8, 125.4, 124.1, 118.0, 117.8, 107.2, 107.0, 105.7, 102.0, 101.9, 96.8, 96.6, 61.1, 61.0, 60.9, 56.2, 55.7, 55.6; $C_{20}H_{21}NO_5$에 대한 원소 분석 계산치: C, 67.59; H, 5.96; N, 3.94. 실측치: C, 67.53; H, 5.84; N, 3.88.

4.6.2.12 인산 모노-{5-[2-시아노-1-(3,5-디메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐} 에스테르



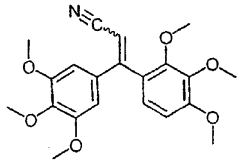
무수 CH_2Cl_2 (25 ml) 중의 3-(3,5-디메톡시페닐)-3-(3-히드록시-4-메톡시페닐)아크릴로니트릴 (0.98 g, 3.15 mmol)의 교반되는 용액을 함유하는 미리 건조된 플라스크에 0℃에서 $POCl_3$ (0.88 ml, 9.44 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 후, Et_3N (1.32 ml, 9.44 mmol)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. H_2O (25 ml)를 용액 중에 붓고, 20

분 동안 교반한 후 CH_2Cl_2 (3 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 CH_2Cl_2 추출물을 0.1 N HCl (1 x 100 ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 오일로 농축하고, 이것을 분취용 HPLC를 통해 추가로 정제하여 백색 고체로서 인산 모노-{5-[2-시아노-1-(3,5-디메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐} 에스테르 (0.65 g, 53%)를 얻었다.

^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 11.17 (s, 1H, OH), 8.47 (s, 1H, OH), 7.56-6.34 (m, 10H, Ar), 5.65-5.26 (m, 2H, 이중 결합 수소), 3.89-3.67 (다중 단일항 , 18H, 6OCH_3). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 161.9, 161.2, 160.9, 160.3, 157.5, 156.4, 153.5, 152.8, 145.7, 143.6, 142.4, 141.5, 129.2, 127.8, 126.4, 122.1, 119.0, 118.8, 110.2, 109.0, 107.7, 105.0, 103.9, 98.8, 97.6, 69.1, 65.0, 64.9, 56.2, 55.7;

LC/MS: 392 (양이온 질량, $(M+1)^{+1}$) 및 390 (음이온 질량, $(M-1)^{-1}$)

4.6.2.13 3-(2,3,4-트리메톡시-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



무수 메틸렌 클로라이드 (60 ml) 중의 3,4,5-트리메톡시벤조일 클로라이드 (11.07 g, 48.0 mmol), 1,2,3-트리메톡시벤젠 (8.07 g, 48.0 mmol), 및 염화알루미늄 (7.04 g, 52.8 mmol)을 (2,5-디메톡시-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)메탄온의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 25% EtOAc)를 통해 정제하여 황색 고체로서 (2-히드록시-3,4-디메톡시-페닐)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄온 (9.44 g, 54%)을 얻었다.

mp, 135-137°C: ^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 11.39 (s, 1H, OH), 7.35 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 6.97 (s, 2H, Ar), 6.70 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 6H, 2OCH_3), 3.76 (s, 3H. OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 197.5, 157.6, 154.6, 152.5, 140.8, 136.0, 132.9, 128.7, 115.8, 106.7, 103.6, 60.1, 60.0. 56.0; $C_{18}H_{20}O_7$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 62.06; H, 5.79.실측치: C, 62.05; H, 5.55.

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

(2-히드록시-3,4-디메톡시페닐)-(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄온 (4.44 g, 12.75 mmol), 요오드화메탄 (1.59 ml, 25.51 mmol), 및 Na_2CO_3 (2.7 g, 25.51 mmol)을 (3,5-디메톡시-페닐)-(2,3,4-트리메톡시-페닐)-메탄온의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 20% EtOAc)를 통해 정제하여 회백색 고체로서 (2,3,4-트리메톡시-페닐)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄온 (3.88 g, 84%)을 얻었다.

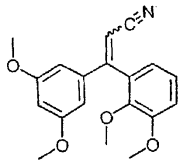
mp, 122-124°C: ^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.11 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7.08 (s, 2H, Ar), 6.73 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 3.94 (s, 6H, 2OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 6H, 2OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 194.4, 156.1, 152.9, 152.7, 142.6, 142.3, 133.5, 126.5, 124.9, 107.6, 106.8, 62.1, 61.1, 56.4, 56.3; $C_{19}H_{22}O_7$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 62.98; H, 6.12. 실측치: C, 63.14; H, 6.13.

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

(2,3,4-트리메톡시페닐)-(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄온 (2.87 g, 7.92 mmol), 무수 THF (15 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (2.50 ml, 15.84 mmol), 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 15.84 ml, 15.84 mmol)를 3-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3,5-디메톡시페닐)아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 20% EtOAc)를 통해 정제하여 회백색 고체로서 3-(2,3,4-트리메톡시-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (2.32 g, 76%)을 얻었다.

mp, 125-127°C: ^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 7.01-6.85 (m, 2H, Ar), 6.63-6.61 (m, 2H, Ar), 5.95 (s, 1H, 이중 결합 수소), 3.87-3.32 (다중 단일항 , 18H, 6OCH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 160.6, 160.2, 155.5, 153.3, 153.1, 152.4, 151.8, 142.6, 139.5, 134.7, 133.8, 126.2, 125.8, 125.4, 118.4, 118.0, 107.2, 107.1, 106.4, 106.1, 104.8, 95.9, 61.2, 61.1, 61.0, 61.0, 56.4, 56.4, 56.2; $C_{21}H_{23}NO_6$ (+0.05 H_2O) 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 65.29; H, 6.03; N, 3.63. 실측치: C, 64.90; H, 5.94; N, 3.55.

4.6.2.14 3-(2,3-디메톡시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



2,3-디메톡시벤즈알데히드 (0.84 g, 5.03 mmol), 1-브로모-3,5-디메톡시벤젠 (1.20 g, 5.53 mmol), 및 n-부틸 리튬 (2.20 ml, 5.53 mmol)을 (2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,5-디메톡시페닐)메탄올의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 40분 동안 헥산 중의 10% EtOAc에서 헥산 중의 50% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 녹황색 오일로서 (2,3-디메톡시-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄올 (1.36 g, 89%)을 얻었다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.08-7.01 (m, 1H, Ar), 6.93-6.85 (m, 2H, Ar), 6.57 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.35 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 5.94 (d, J = 6 Hz, 1H, C*H*OH), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 6H, 2OCH_3), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 3.05 (d, J = 6 Hz, 1H, OH).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

(2,3-디메톡시페닐)-(3,5-디메톡시페닐)메탄올 (1.25 g, 4.11 mmol), 및 활성화된 MnO_2 분말 (2.86 g, 32.9 mmol)을 (2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,5-디메톡시페닐)메탄온의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 생성물 (2,3-디메톡시-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄온 (1.21 g, 98%)은 회백색 고체였다.

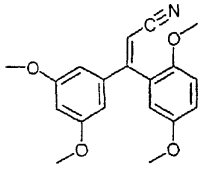
^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.14-7.02 (m, 2H, Ar), 6.97 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.89 (dd, J = 2, 7 Hz, 1H, Ar), 6.66 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 6H, 2OCH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

(2,3-디메톡시페닐)-(3,5-디메톡시페닐)메탄온 (1.19 g, 3.94 mmol), 무수 THF (20 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (1.24 ml, 7.87 mmol), 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 7.9 ml, 7.87 mmol)를 3-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3,5-디메톡시페닐)아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 40분 동안 헥산 중의 5% EtOAc에서 헥산 중의 20% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 투명한 연분홍색 오일로서 3-(2,3-디메톡시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (1.16 g, 91%)을 얻었다.

^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 7.21-7.08 (m, 2H, Ar), 6.83-6.79 (m, 1H, Ar), 6.62-6.56 (m, 1H, Ar), 6.47-6.46 (m, 2H, Ar), 6.00 (s, 1H, 이중 결합 수소), 3.86-3.72 (다중 단일항 , 12H, 4OCH_3): ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 161.0, 160.9, 160.7, 160.4, 153.2, 153.1, 147.3, 146.7, 140.5, 140.1, 133.9, 131.7, 124.3, 124.0, 122.5, 122.2, 117.7, 117.5, 114.1, 107.0, 105.7, 102.0, 101.9, 97.8, 97.2, 60.9, 60.7, 56.1, 56.0, 55.7, 55.6; $C_{19}H_{19}NO_4$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 73.20; H, 5.80; N, 4.74. 실측치: C, 73.10; H, 5.72; N, 4.68.

4.6.2.15 3-(2,5-디메톡시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



무수 메틸렌 클로라이드 (10 ml) 중의 3,5-디메톡시벤조일 클로라이드 (2.00 g, 9.99 mmol), 1,4-디메톡시벤젠 (1.38 g, 9.99 mmol), 및 염화알루미늄 (1.46 g, 10.99 mmol)을 (2,5-디메톡시-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄온의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (40분 동안 헥산 중의 10% EtOAc에서 헥산 중의 60% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 황녹색 오일로서 (2,5-디메톡시-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄온 (1.00 g, 33%)을 얻었다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.02-6.88 (m, 5H, Ar), 6.66 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 3.81 (s, 6H, 2OCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (s, 3H, OCH_3).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

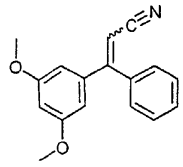
(2,5-디메톡시페닐)-(3,5-디메톡시페닐)메탄온 (0.92 g, 3.04 mmol), 무수 THF (15 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (0.96 ml, 6.09 mmol), 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 6.09 ml, 6.09 mmol)를 3-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3,5-디메톡시페닐)아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 20분 동안 헥산 중의 10% EtOAc에서 헥산 중의 25% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 갈색 오일을 얻었고, 이것을 동결건조시켜 연황색 고체로서 3-(2,5-디메톡시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.88 g, 89%)을 얻었다.

δ ^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 6.94-6.43 (m, 12H, Ar), 5.89 (s, 0.65H, 한 이성질체의 이중 결합 수소), 5.87 (s, 0.84H, 다른 이성질체의 이중 결합 수소), 3.83-3.67 (다중 단일항 , 24H, 8OCH_3).

생성물은 비율이 43.6%:56.4%인 2개의 이성질체들의 혼합물이었다

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 161.0, 160.7, 159.9, 159.8, 153.6, 153.5, 151.9, 151.2, 140.3, 140.0, 128.9, 126.9, 117.9, 117.5, 117.3, 116.3, 116.2, 115.8, 113.2, 107.0, 105.8, 102.0, 102.0, 98.3, 97.4, 56.5, 56.0, 56.0, 55.6, 55.6; $C_{19}H_{19}NO_4$에 대한 원소 분석 계산치 : C, 70.14; H, 5.89; N, 4.30. 실측치: C, 69.78; H, 5.77; N, 4.20.

4.6.2.16 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-페닐)-아크릴로니트릴



3,5-디메톡시벤즈알데히드 (2.50 g, 15.04 mmol), 브로모벤젠 (2.60 g, 16.55 mmol), 및 n-부틸 리튬 (33.10 ml, 13.24 mmol)을 (2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,5-디메톡시페닐)메탄올의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 30분 동안 헥산 중의 10% EtOAc에서 헥산 중의 20% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 연황색 오일로서 (3,5-디메톡시-페닐)-페닐-메탄올 (3.14 g, 85%)을 얻었다. HPLC 순도는 3.01분 (50/50 ACN/0.1%H_3PO_4)에서 83%였다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.39-7.25 (m, 4H, Ar), 6.54 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.50-6.34(m, 2H, Ar), 5.74 (d, J = 3 Hz, 1H, *CH*OH), 3.75 (s, 6H, 2OCH_3), 2.34 (d, J = 3 Hz, 1H, OH).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

(3,5-디메톡시페닐)페닐메탄올 (0.50 g, 2.05 mmol) 및 활성화된 MnO_2 분말 (0.89 g, 10.25 mmol)을 (2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,5-디메톡시페닐)-메탄온의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 생성물 (3,5-디메톡시-페닐)-페닐-메탄온 (0.34 g, 69%)은 오일이었고, HPLC 순도는 6.25분 (50/50 ACN/0.1%H_3PO_4)에서 99%였다.

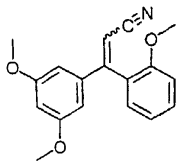
^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.83-7.79 (m, 2H, Ar), 7.61-7.55 (m, 1H, Ar), 7.50-7.44 (m, 2H, Ar), 6.92 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar). 6.67 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 3.82 (s, 6H, 2OCH_3).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

(3,5-디메톡시페닐)페닐메탄온 (0.34 g, 1.40 mmol), 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 2.81 ml, 2.81 mmol), 및 무수 THF (5 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (0.44 ml, 2.81 mmol)를 3-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3,5-디메톡시페닐)아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 10% EtOAc)를 통해 정제하여 오일로서 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-페닐)-아크릴로니트릴 (0.33 g, 89%)을 얻었다.

^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 7.55-7.35 (m, 5H, Ar), 6.67-6.62 (2ts, 1H, Ar), 6.48-6.45 (2ds , 2H, Ar), 6.39 (s, 0.57H, 한 이성질체의 이중 결합 수소), 6.34 (s, 0.43H, 다른 이성질체의 이중 결합 수소), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 163.2, 163.1, 160.9, 160.9, 141.2, 138.9, 138.7, 137.0, 130.6, 130.2, 129.7, 128.8, 128.6, 128.5, 117.9, 117.8, 107.8, 107.0, 102.3, 102.2, 95.3, 95.1, 55.7, 55.6; $C_{17}H_{15}NO_2$ (+0.03 H_2O) 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 76.80; H, 5.71; N, 5.27. 실측치: C, 76.41; H, 5.40; N, 5.18.

4.6.2.17 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(2-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



2-메톡시벤즈알데히드 (0.81 g, 5.95 mmol), 1-브로모-3,5-디메톡시벤젠 (1.42 g, 6.54 mmol), 및 n-부틸 리튬 (2.62 ml, 6.54 mmol)을 (2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,5-디메톡시페닐)메탄올의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 40분 동안 헥산 중의 10% EtOAc에서 헥산 중의 40% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 녹색 오일로서 (3,5-디메톡시-페닐)-(2-메톡시-페닐)-메탄올 (1.38 g, 85%)을 얻었다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.30-7.18 (m, 2H, Ar), 6.96-6.88 (m, 2H, Ar), 6.57 (d, J = 1 Hz, 2H, Ar), 6.36 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 5.99 (d, J = 5 Hz, 1H, C*H*OH), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (s, 6H, 2OCH_3), 3.04 (d, J = 5 Hz, 1H, OH).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

(3,5-디메톡시-페닐)-(2-메톡시-페닐)-메탄올 (1.30 g, 4.74 mmol), 및 활성화된 MnO_2 분말 (3.75 g, 43 mmol)을 (2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,5-디메톡시페닐)메탄온의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 생성물 (3,5-디메톡시-페닐)-(2-메톡시-페닐)-메탄온 (1.23 g, 95%)은 오일이었다.

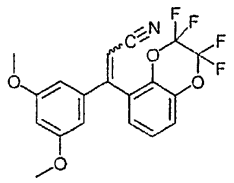
^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.49-7.42 (m, 1H, Ar), 7.34-7.31 (m, 1H, Ar), 7.05-6.96 (m, 4H, Ar), 6.65 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 3.80 (s, 6H, 2OCH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

(3,5-디메톡시페닐)-(2-메톡시페닐)메탄온 (1.22 g, 4.48 mmol), 무수 THF (30 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (1.41 ml, 8.96 mmol), 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 9.00 ml, 9.00 mmol)를 3-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3,5-디메톡시페닐)아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 30분 동안 헥산 중의 10% EtOAc에서 헥산 중의 30% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 회백색 고체로서 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(2-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.93 g, 70%)을 얻었다.

mp, 82-84°C: ^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.39-6.90 (m, 8H, Ar), 6.57 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.51-6.48 (m, 2H, Ar), 6.42 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 5.89 (s, 2H, 2 개의 이성질체의 이중 결합 수소), 3.78 (s, 6H, 2OCH_3), 3.75 (s, 6H, 2OCH_3), 3.74 (s, 6H, 2OCH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 160.9, 160.7, 160.2, 159.9, 157.7, 140.6, 140.3, 131.6, 131.2, 130.9, 128.0, 126.2, 120.9, 120.7, 118.0, 117.6, 111.8, 107.1, 105.8, 101.9, 98.0, 97.3, 55.8, 55.6, 55.6; $C_{18}H_{17}NO_3$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 73.20; H, 5.80; N, 4.74. 실측치: C, 73.08; H, 5.85; N, 4.78.

4.6.2.18 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-아크릴로니트릴



6-브로모-2,2,3,3-테트라플루오로-2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신 (1.50 g, 5.23 mmol), 3,5-디메톡시벤즈알데히드 (0.79 g, 4.75 mmol), 및 n-부틸 리튬 (2.09 ml, 5.23 mmol)을 (2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,5-디메톡시페닐)메탄올의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 40분 동안 헥산 중의 5% EtOAc에서 헥산 중의 30% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 오일로서 (3,5-디메톡시-페닐)-(2,2,3,3-테트라플루오로-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-메탄올 (0.47 g, 26%)을 얻었다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.37 (dd, J = 1, 7 Hz, 1H, Ar), 7.17 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7.06 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H, Ar), 6.57 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.38 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 6.12 (d, J = 3 Hz, 1H, C*H*OH), 3.77 (s, 6H, 2OCH_3), 2.36 (d, J = 3 Hz, 1H, OH).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

(3,5-디메톡시페닐)-(2,2,3,3-테트라플루오로-2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)메탄올 (5233-15-C, 0.45 g, 1.20 mmol), 및 활성화된 MnO_2 분말 (2.42 g, 28 mmol)을 (2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,5-디메톡시페닐)메탄온의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 생성물 (3,5-디메톡시-페닐)-(2,2,3,3-테트라플루오로-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-메탄온 (0.43 g, 96%)은 오일이었다.

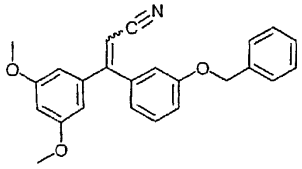
^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.32-7.27 (m, 3H, Ar), 6.94 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.72 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 3.82 (s, 6H, 2OCH_3).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

(3,5-디메톡시페닐)-(2,2,3,3-테트라플루오로-2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)메탄온 (0.42 g, 1.13 mmol), 무수 THF (10 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (0.36 ml, 2.26 mmol), 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 2.26 ml, 2.26 mmol)를 3-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3,5-디메톡시페닐)아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 30분 동안 헥산 중의 5% EtOAc에서 헥산 중의 25% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 오일로서 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-아크릴로니트릴 (0.42 g, 94%)을 얻었다.

^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 7.70-7.35 (m, 6H, Ar), 6.86 (s, 0.32H, 한 이성질체의 이중 결합 수소), 6.68-6.66 (m, 2H, Ar), 6.53 (d, J = 2 Hz, 1.3H, Ar), 6.48 (d, J = 1 Hz, 0.7H, Ar), 6.27 (s, 0.62H, 다른 이성질체의 이중 결합 수소), 3.74 (s, 6H, 2OCH_3); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 160.7, 160.5, 155.0, 153.8, 138.0, 137.3, 136.7, 133.7, 128.7, 128.7, 127.8, 127.5, 126.8, 126.7, 126.5, 119.5, 119.3, 117.1, 116.9, 106.2, 105.3, 102.5, 101.8, 101.1, 100.6, 55.4, 55.4; $C_{16}H_{13}F_4NO_4$에 대한 원소 분석 계산치: C, 57.73; H, 3.31; N, 3.54; F, 19.22. 실측치: C, 57.62; H, 3.34; N, 3.49; F, 19.17.

4.6.2.19 3-(3-벤질옥시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



아세톤 (20 ml) 중의 브로모메틸벤젠 (24.39 g, 143 mmol), 3-브로모페놀 (24.92 g, 144 mmol)의 교반되는 용액에 탄산칼륨 (59.72 g, 430 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 밤새 환류시킨 후 증발시켰다. 잔류물에 H_2O (100 ml)를 첨가하고, EtOAc (3 x 80 ml)로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 Na_2CO_3로 다시 세척한 후 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켜 회백색 고체를 얻었고, 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 10% CH_2Cl_2)를 통해 정제하여 백색 고체로서 1-벤질옥시-3-브로모-벤젠 (10 g, 67%)을 얻었다.

^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 7.46-7.00 (m, 9H, Ar), 5.12 (s, 2H, CH_2).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

1-벤질옥시-3-브로모벤젠 (10.56 g, 40.13 mmol), 3,5-디메톡시벤즈알데히드 (7.34 g, 44.14 mmol), 및 n-부틸 리튬 (17.66 ml, 44.14 mmol)을 (2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,5-디메톡시페닐)메탄올의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 40분 동안 헥산 중의 10% EtOAc에서 헥산 중의 40% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 오일로서 (3-벤질옥시-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄올 (11.54 g, 82%)을 얻었다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.43-7.21 (m, 6H, Ar), 7.04-6.85 (m, 3H, Ar), 6.54 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.36 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 5.72 (d, J = 3 Hz, 1H, C*H*OH), 5.04 (s, 2H, CH_2), 3.76 (s, 6H, 2OCH_3), 2.21 (d, J = 3 Hz, 1H, OH).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

(3-벤질옥시페닐)-(3,5-디메톡시페닐)메탄올 (11.51 g, 32.85 mmol), 및 활성화된 MnO_2 분말 (30 g, 345 mmol)을 (2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3,5-디메톡시페닐)메탄온의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 생성물 (3-벤질옥시-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)메탄온 (10.67 g, 93%)은 투명한 오일이었다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.45-7.33 (m, 8H, Ar), 7.22-7.17 (m, 1H, Ar), 6.92 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.67 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 5.11 (s, 2H, CH_2), 3.82 (s, 6H, 2OCH_3).

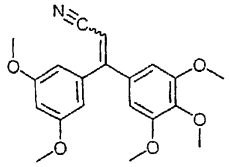
생성물을 다음 단계에 사용하였다.

(3-벤질옥시페닐)-(3,5-디메톡시페닐)메탄온 (10.66 g, 30.60 mmol), 무수 THF (10 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (9.63 ml, 61.19 mmol), 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 61.20 ml, 61.19 mmol)를 3-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3,5-디메톡시페닐)아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와

같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 40분 동안 헥산 중의 5% EtOAc에서 헥산 중의 30% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 백색 고체로서 3-(3-벤질옥시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (9.82 g, 86%)을 얻었다.

^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 7.47-7.31 (m, 6H, Ar), 7.20-6.88 (m, 3H, Ar), 6.66-6.62 (2ts, 1H, Ar), 6.46 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.40 (s, 0.5H, 한 이성질체의 이중 결합 수소), 6.38 (s, 0.5H, 다른 이성질체의 이중 결합 수소), 5.12 (s, 1H, 절반의 CH_2), 5.11 (s, 1H, 절반의 CH_2), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 161.2, 160.4, 158.4, 158.2, 139.6, 138.9, 138.8, 138.3, 136.7, 129.8, 128.4, 127.9, 127.8, 121.5, 120.8, 117.9, 117.9, 116.8, 116.0, 115.5, 114.4, 107.1, 106.5, 101.9, 101.1, 96.8, 96.5, 69.4, 55.4, 53.6; $C_{24}H_{21}NO_3$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 77.61; H, 5.70; N, 3.77. 실측치: C, 77.39; H, 5.70; N, 3.69.

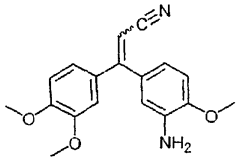
4.6.2.20 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



(3,5-디메톡시-페닐)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄온 (0.55 g, 1.7 mmol), 무수 THF (20 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (0.52 ml, 3.3 mmol), 및 포타슘 비스-(트리메틸실릴)아미드 (0.66 g, 3.3 mmol)를 3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체 (450 mg, 81%)를 얻었다.

mp, 135-137 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 6.67-6.63 (m, 3H), 6.51 (d, J = 1 Hz, 2H), 6.36-6.33 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 15H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 161.33, 161.16, 160.38, 160.29, 152.70, 152.65, 139.73, 139.63, 138.73, 138.59, 132.82, 132.09, 118.14, 118.05, 107.24, 106.82, 106.62, 106.01, 102.36, 96.32, 95.77, 60.11, 56.06, 55.39; $C_{20}H_{21}NO_5$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 67.59; H, 5.96; N, 3.94. 실측치: C, 67.44; H, 5.73; N, 3.77.

4.6.2.21 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (E 및 Z 이성질체들)



그리냐드 시약을 환류 컨덴서, 적하 깔대기, 및 자석 교반기가 외부장착된 오븐 건조된 3목 플라스크에서 제조하였다. THF (10 mL) 중의 3,4-브로모베라트롤 (3.5 g, 15.9 mmol)의 용액 약 3 mL를 THF (5 mL) 중의 마그네슘 터닝 (0.4 g, 15.9 mmol)와 작은 조각의 요오드 혼합물에 첨가하였다. 용액이 무색이 되자마자 (때로는 가열이 필요함), 남아있는 3,4-브로모베라트롤 용액을 온화한 환류 하에서 용액에 적가하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 환류시킨 후 30분 동안 실온으로 냉각시켰다. 이어서 (3,4-디메톡시페닐)마그네슘 브로마이드를 0℃에서 THF (10 mL) 중의 4-메톡시-3-니트로-벤즈알데히드 (2.4 g, 13.3 mmol)의 교반되는 용액에 천천히 첨가하였다. 첨가가 종결된 후, 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각하고, 포화 NH_4Cl 용액 (40 mL)으로 켄칭하였다. 수층을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (2 x 30 mL), 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2:EtOAc 9:1)로 정제하여 오일로서 (4-메톡시-3-니트로-페닐)-(3,4-디메톡시-페닐)-메탄올 (2.6 g, 63%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.89 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.54-7.49 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.88-6.81 (m, 3H), 5.78 (d, J = 3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.38 (d, J = 3 Hz, 1H).

피리디늄 클로로크로메이트 (2.6 g, 12.2 mmol) 및 셀라이트 (1 g)를 CH_2Cl_2 (100 mL) 중의 (4-메톡시-3-니트로-페닐)-(3,4-디메톡시-페닐)-메탄올 (2.6 g, 8.1 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반한 후 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과액을 물 (2 x 40 ml), 염수 (40 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2:EtOAc 95:5)로 정제하여 (4-메톡시-3-니트로-페닐)-(3,4-디메톡시-페닐)-메탄온 (2.0 g, 76%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.29 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.07-8.03 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.35-7.26 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.06 (s. 3H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 192.10, 155.48, 153.34, 149.29, 139.01, 135.57, 130.35, 129.49, 127.60, 124.94, 113.14, 111.98, 109.96, 56.86, 56.13, 56.07.

리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (7.2 mL, 7.2 mmol)를 4 내지 6℃에서 THF (15 mL) 중의 디에틸 시아노메틸포스페이트 (1.2 g, 6.6 mmol)의 교반되는 용액에 천천히 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 40분 동안 교반한 후, THF (25 mL) 중의 (4-메톡시-3-니트로-페닐)-(3,4-디메톡시-페닐)-메탄온 (1.9 g, 6.0 mmol)의 교반되는 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (40 mL)로 켄칭하고, CH_2Cl_2 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (2 x 40 mL), 염수 (40 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산:CH_2Cl_2 5:95)로 정제하여 황색 고체로서 3-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 이성질체들의 혼합물 (1.8 g, 88%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.86-7.50 (m, 2H), 7.27-6.79 (m, 4H), 5.69 (5.61) (s, 1H), 4.04 (4.01) (s, 3H), 3.95 (3.92) (s, 3H), 3.88 (3.85) (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 159.93, 153.94 (154.14), 151.61 (151.04), 149.20 (148.92), 139.92, 135.31 (133.97), 130.50 (131.57), 129.32 (128.33), 127.10 (125.72), 122.25 (123.10), 117.78 113.54 (112.43), 111.03 (110.87), 93.72 (93.93), 56.78 (56.73), 56.09,56.04 (55.97).

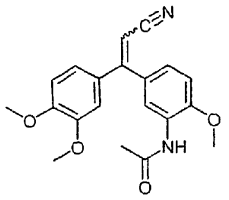
EtOAc (100 mL) 중의 3-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (1.8 g, 5.3 mmol)과 10% Pd/C (0.2 g)의 혼합물을 50 psi의 수소 하에서 밤새 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과액을 농축하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2:EtOAc 9:1)로 정제하여 황색 고체로서 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 이성질체들의 혼합물 (0.9 g, 54%)을 얻었다.

mp 99-101°C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.06-8.65 (m, 6H), 5.52 (5.51) (s, 1H), 3.93-3.86 (m, 9H), 3.82 (s, 2H); ^{13}CNMR ($CDCl_3$) δ 162.89, 150.90 (150.10), 149.12 (148.68), 148.72 (148.51), 135.94 (136.13), 132.17 (131.99), 129.84, 122.15 (123.10), 120.66 (119.66), 118.81 (118,73), 115.93 (114.57), 111.45 (112.81), 110.66 (109.79), 91.54 (91.49), 77.20, 56.03, 55.96, 55.90, (55.56, 55.49); $C_{18}H_{18}N_2O_3$ + 0.1 H_2O에 대한 원소 분석 계산치: C, 69.26; H, 5.88; N, 8.97. 실측치: C, 68.88; H, 5.81; N, 8.78.

아세틸 클로라이드 (0.1 mL, 1.6 mmol)를 THF (20 mL) 중의 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.4 g, 1.2 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 용액을 30분 동안 환류시킨 후 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 메탄올 (0.5 mL)로 켄칭하고, 농축하였다. 잔류물을 헥산 (20 mL) 으로 교반하여 황색 고체로서 N-{5-[2-시아노-1-(3,4-디메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-아세트아미드의 이성질체들의 혼합물 (0.3 g, 81%)을 산출하였다.

mp 139-141°C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.48 (8.35) (d, J = 1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.21-6.80 (m, 5H), 5.60 (5.59) (s, 1H), 3.94-3.83 (m, 9H), 2.20 (2.17) (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 168.26 (168.08), 162.54 (162.25), 151.10 (150.45), 149.35 (148.94), 148.82 (148.56), 131.99 (131.48), 129.88 (129.52), 127.79 (127.50), 125.40 (124.81), 123.07 (122.21), 121.24 (119.56), 118.60 (118.50), 112.78 (111.25), 110.74 (110.69), 109.56 (109.51), 92.53 (92.31), 56.01, 55.97, 55.86 (55.80), 15.55 (24.81); $C_{20}H_{20}N_2O_4$ +0.06 H_2O 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 67.96; H, 5.74; N, 7.93. 실측치: C, 67.66; H, 5.88; N, 7.82.

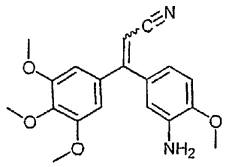
4.6.2.22 N-{5-[2-시아노-1-(3,4-디메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-아세트아미드(E 및 Z 이성질체들)



아세틸 클로라이드 (0.1 mL, 1.6 mmol)를 THF (20 mL) 중의 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.4 g, 1.2 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 용액을 30분 동안 환류시킨 후 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 메탄올 (0.5 mL)로 켄칭하고, 농축하였다. 잔류물을 헥산 (20 mL)으로 교반하여 황색 고체로서 N-{5-[2-시아노-1-(3,4-디메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-아세트아미드의 이성질체들의 혼합물 (0.3 g, 81%)을 산출하였다.

mp 139-141°C;
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.48 (8.35) (d, J = 1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.21-6.80 (m, 5H), 5.60 (5.59) (s, 1H), 3.94-3.83 (m, 9H), 2.20 (2.17) (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 168.26 (168.08), 162.54 (162.25), 151.10 (150.45), 149.35 (148.94), 148.82 (148.56), 131.99 (131.48), 129.88 (129.52), 127.79 (127.50), 125.40 (124.81), 123.07 (122.21), 121.24 (119.56), 118.60 (118.50), 112.78 (111.25), 110.74 (110.69), 109.56 (109.51), 92.53 (92.31), 56.01,55.97,55.86 (55.80),15.55 (24.81); $C_{20}H_{20}N_2O_4$ +0.06 H_2O 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 67.96; H, 5.74; N, 7.93. 실측치: C, 67.66; H, 5.88; N, 7.82.

4.6.2.23 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (E 및 Z 이성질체들)



(4-메톡시-3-니트로-페닐)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄올을 3,4,5-트리메톡시브로모벤젠 (4.4 g, 17.8 mmol), 마그네슘 터닝 (0.4 g, 17.8 mmol) 및 4-메톡시-3-니트로-벤즈알데히드 (2.7 g, 14.4 mmol)을 사용하여 (4-메톡시-3-니트로-페닐)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-메탄올과 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2:EtOAc 9:1)로 정제하여 (4-메톡시-3-니트로-페닐)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄올 (2.4 g, 46%)을 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.88 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.53-7.49 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 7.05 (d J = 8 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.72 (d, J = 3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.02 (d, J = 3 Hz, 1H).

(4-메톡시-3-니트로-페닐)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄온을 (4-메톡시-3-니트로-페닐)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄올 (2.4 g, 6.9 mmol) 및 피리디늄 클로로크로메이트 (2.2 g, 10.3 mmol)을 사용하여 (4-메톡시-3-니트로-페닐)-(3,4-디메톡시-페닐)-메탄온과 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2:EtOAc 95:5)로 정제하여 백색 고체로서 (4-메톡시-3-니트로-페닐)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄온 (1.3 g, 55%)을 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.34 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.10-8.06 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

3-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴을 3-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄온 (1.3 g, 3.7 mmol), 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (4.5 mL, 4.5 mmol) 및 디에틸 시아노메틸포스페이트 (0.7 g, 4.1 mmol)를 사용하여 3-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로니

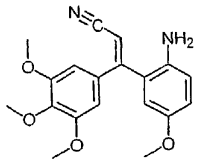
트릴과 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2:EtOAc 95:5)로 정제하여 3-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 이성질체들의 1 : 1 혼합물 (0.9 g, 65%)을 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.88-7.85 (m, 1H), 7.83-7.48 (dd, J = 2, 8 Hz,1H), 7.22-7.12 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.46 (6.63) (s, 2H), 5.70 (5.66) (s, 1H), 4.04 (4.01) (s, 3H), 3.90 (3.93) (s, 3H), 3.81 (3.84) (s,6H).

3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴을 3-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.9 g, 2.4 mmol) 및 10% Pd/C (0.1 g)을 사용하여 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴과 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2:EtOAc 85:15)로 정제하여 황색 고체로서 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 이성질체들의 혼합물 (0.3 g, 41%)을 산출하였다.

mp 97-99°C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.87-6.51 (m, 5H), 5.75 (5.51) (s, 1H), 3.91-3.80 (m, 14H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 163.04 (163.13), 152.97 (152.89), 149.22 (148.80), 1139.26 (139.85), 136.19 (135.96), 132.58 (135.12), 131.52 (129.53), 119.53 (120.75), 114.38 (115.88), 109.83 (109.77), 107.20 (106.21), 92.10 (92.56), 60.91, 56.25, 55.56, 55.49; $C_{19}H_{20}N_2O_4$에 대한 원소 분석 계산치 : C, 67.05; H, 5.92; N, 8.23. 실측치: C, 67.08; H, 6.08; N, 7.94.

4.6.2.24 3-(2-아미노-5-메톡시-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (E 및 Z 이성질체들)



(5-메톡시-2-니트로-페닐)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄올을 3,4,5-트리메톡시-브로모벤젠 (4.6 g, 18.5 mmol), 마그네슘 터닝 (0.5 g, 18.5 mmol) 및 5-메톡시-2-니트로-벤즈알데히드 (2.8 g, 15.5 mmol)를 사용하여 (4-메톡시-3-니트로-페닐)-(3,4-디메톡시-페닐)-메탄올과 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2:EtOAc 9:1)로 정제하여 (5-메톡시-2-니트로-페닐)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄올 (2.9 g, 53%)을 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.08 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.91-6.87 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.45 (d, J = 4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 3.04 (d, J = 4 Hz, 1H).

(5-메톡시-2-니트로-페닐)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄온을 (5-메톡시-2-니트로-페닐)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄올 (2.9 g, 8.2 mmol) 및 피리디늄 클로로크로메이트 (2.6 g, 12.2 mmol)을 사용하여 (4-메톡시-3-니트로-페닐)-(3,4-디메톡시-페닐)-메탄온과 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2:EtOAc 95:5)로 정제하여 백색 고체로서 (5-메톡시-2-니트로-페닐)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄온 (2.2 g, 76%)을 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.22 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.11-7.06 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.89 (d, J = 2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 191.95, 164.01, 153.25, 143.37, 139.57, 138.57, 130.85, 126.93, 115.30, 113.49, 106.78, 60.93, 56.32, 56.25.

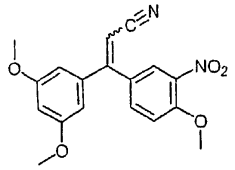
3-(5-메톡시-2-니트로-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴을 (5-메톡시-2-니트로-페닐)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄온 (2.2 g, 6.2 mmol), 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (9.3 mL, 9.3 mmol) 및 디에틸 시아노메틸 포스페이트 (1.6 g, 9.3 mmol)를 사용하여 3-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴과 유사하게 제조하였다. 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산:EtOAc 6:4)로 정제하여 3-(5-메톡시-2-니트로-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 이성질체들의 혼합물 (2.2 g, 93%)을 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.12 (8.27) (d, J = 9 Hz, 1H), 7.07-7.03 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 6.91 (6.97) (d, J = 2 Hz, 1H), 6.68 (6.43) (s, 2H), 5.49 (5.89) (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (6H).

3-(2-아미노-5-메톡시-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴을 3-(5-메톡시-2-니트로-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (1.5 g, 4.0 mmol) 및 10% Pd/C (0.2 g)을 사용하여 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴과 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2: EtOAc 85:15)로 정제하여 황색 고체로서 3-(2-아미노-5-메톡시-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 단일 이성질체 (0.3 g, 25%)를 산출하였다.

mp 132-134°C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.87-6.82 (dd, J = 3, 8 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.68 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Ha, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 3.28 (b, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 161.09, 153.38, 152.40, 140.15, 138.26, 131.07, 125.44, 117.94, 117.84, 117.24, 115.55, 106.15, 96.46, 60.95, 55.79, 55.32; $C_{19}H_{20}N_2O_4$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 67.05; H, 5.92; N, 8.23. 실측치: C, 67.02; H, 6.02; N, 8.07.

4.6.2.25 3-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (E 및 Z 이성질체들)



(4-메톡시-3-니트로-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄올을 3,5-디메톡시-브로모벤젠 (5.0 g, 23.0 mmol), 마그네슘 터닝 (0.6 g, 23.0 mmol) 및 4-메톡시-3-니트로-벤즈알데히드 (3.5 g, 19.2 mmol)를 사용하여 3-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-(3,4-디메톡시-페닐)-메탄올과 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산:EtOAc 1:1)로 정제하여 오일로서 (4-메톡시-3-니트로-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄올 (3.7 g, 60%)을 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.88 (s, 1H), 7.54-7.50 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 1 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 2.45 (d, 2 Hz, 1H).

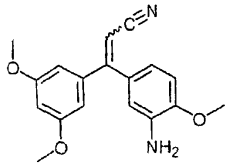
(4-메톡시-3-니트로-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄온을 (4-메톡시-3-니트로-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄올 (3.7 g, 11.5 mmol) 및 피리디늄 클로로크로메이트 (3.7 g, 17.0 mmol)를 사용하여 (4-메톡시-3-니트로-페닐)-(3,4-디메톡시-페닐)-메탄온과 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2:EtOAc 9:1)로 정제하여 백색 고체로서 (4-메톡시-3-니트로-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄온 (3.0 g, 82%)을 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.33 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.1 Ha, 1H), 7.20-7.15 (dd, J = 3, 8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2 Hz, 2H), 6.69 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.83 (s, 6H).

3-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (E 및 Z 이성질체들)을 (4-메톡시-3-니트로-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄온 (3.0 g, 9.5 mmol), 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (10.4 mL, 10.4 mmol) 및 디에틸 시아노메틸포스페이트 (1.9 g, 10.4 mmol)을 사용하여 3-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴과 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산:CH_2Cl_2 1:9)로 정제하여 황색 고체로서 3-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 이성질체들의 혼합물 (2.9 g, 91%)을 산출하였다.

mp 122-124°C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.85 -7.78 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.57-6.54 (m, 1H), 6.51 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.03 (4.00) (s. 3H), 3.80 (3.77) (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 161.04, 160.98, 160.26, 154.04, 135.18, 133.75, 130.90, 129.05, 127.10, 125.40, 113.61, 113.55, 56.80, 56.75, 55.53; $C_{18}H_{16}N_2O_5$에 대한 원소 분석 계산치 : C, 63.53; H, 4.74; N, 8.23. 실측치: C, 63.35; H, 4.50; N, 8.19.

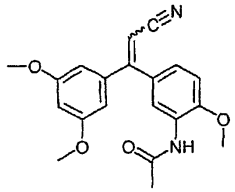
4.6.2.26 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (E 및 Z 이성질체들)



3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (E 및 Z 이성질체들)을 3-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (1.5 g, 4.4 mmol)및 염화주석 이수화물 (5.4 g, 23.0 mmol)을 사용하여 3-(4-아미노-3-메톡시-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴과 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산: EtOAc 75:25)로 정제하여 황색 고체로서 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 이성질체들의 혼합물 (0.8 g, 54%)을 산출하였다.

mp 93-95°C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.82-6.42 (m, 6H), 5.54 (s, 1H), 3.89 (3.87) (s, 3H), 3.87-3.70 (b, 2H), 3.79 (3.73) (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 163.14, 162.93, 160.60, 160.55, 149.22, 148.78, 141.73, 139.25, 136.17, 135.95, 131.24, 129.54, 120.67, 119.36, 115.82, 114.23, 109.86, 109.80, 107.64, 107.00, 101.97, 101.92, 93.36, 92.65, 55.57, 55.46; $C_{18}H_{18}N_2O_3$에 대한 원소 분석 계산치: C, 69.66; H, 5.85; N, 9.03.실측치: C, 69.60; H, 5.58; N, 8.88.

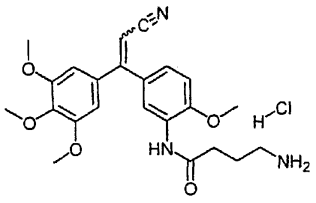
4.6.2.27 N-{5-[2-시아노-1-(3,5-디메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시}-아세트아미드(E 및 Z 이성질체들)



아세틸 클로라이드 (0.2 mL, 2.6 mmol)를 THF (20 mL) 중의 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)아크릴로니트릴 (0.4 g, 1.3 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 용액을 30분 동안 환류시킨 후 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 메탄올 (0.5 mL)로 켄칭하고, 농축하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산:EtOAc 1:1)로 정제하여 백색 고체로서 N-{5-[2-시아노-1-(3,5-디메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시}-아세트아미드의 이성질체들의 혼합물 (0.3 g, 62%)을 산출하였다.

mp 163-165°C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.28 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.46 (d, J = 1 Hz, 2H), 6.22 (6.14) (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 2.06 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 168.67, 161.28, 160.34, 150.52, 140.25, 128.54, 127.28, 125.48, 122.49, 118.27, 110.86, 106.68, 101.99, 95.35, 55.84, 55.37, 23.81; $C_{20}H_{20}N_2O_4$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 68.17; H, 5.72; N, 7.95. 실측치: C, 68.03; H, 5.54; N, 7.85.

4.6.2.28 4-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}부티르아미드 히드로클로라이드 (E 및 Z 이성질체들)



N-BOC-γ-아미노부티르산 (0.5 g, 2.4 mmol)을 DMF (10 mL) 중의 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.7 g, 2.0 mmol), 디시클로헥실카르보디이미드 (0.5 g, 2.4 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (0.4 g, 3.0 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 (15 mL)를 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여과액을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (3 x 30 mL), 염수 (30 mL)로 세척하고,

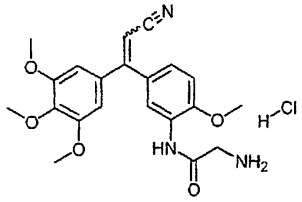
건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2:EtOAc 9:1)로 정제하여 N-BOC-4-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-부티르아미드의 이성질체들의 혼합물 (0.6 g, 57%)을 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.00 (b,1H), 7.23-6.84 (m,3H), 6.51 (6.65) (s, 2H), 5.60 (5.66) (s, 1H), 4.71 (b, 1H), 3.95 (3.92) (s, 3H), 3.91 (3.92) (s, 3H), 3.80 (3.83) (s, 6H), 3.24-3.19 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 2H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

4N HCl/디옥산의 용액 (2.0 mL)을 CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 N-BOC-4-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-부티르아미드 (0.6 g, 1.1 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 에테르 (10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 에테르로 세척하여 백색 고체로서 4-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}부티르아미드 히드로클로라이드 의 이성질체들의 혼합물 (0.5 g, 90%)을 얻었다.

mp 168-170°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.06 (b, 3H), 7.93 (s, 1H), 7.25-7.09 (m, 2H), 6.67 (6.65) (s, 2H), 6.23 (6.10) (s, 1H), 3.92 (3.88) (s, 3H), 3.76-3.71 (m, 9H), 2.79 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.50-2.45 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 170.66 (173.68), 161.15 (161.31), 152.65 (152.61), 151.91 (150.90), 139.46 (138.52), 133.52 (132.25), 129.63 (128.44), 127.01 (126.89), 125.25 (126.04), 123.18 (122.66), 118.57 (118.53), 111.22 (110.93), 106.96 (106.25), 94.36 (93.45), 66.32, 60.12, 56.00 (55.87), 38.29 (38.13), 32.74 (30.49), 23.05 (22.46); $C_{23}H_{28}N_3O_5Cl$ +1.0 H_2O 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 57.56; H, 6.30; N, 8.75; Cl, 7.39. 실측치 : C, 57.72; H, 6.18; N, 8.80; Cl, 8.28.

4.6.2.29 2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-아세트아미드 히드로클로라이드 (E 및 Z 이성질체들)



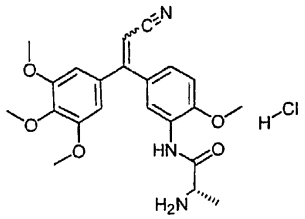
N-BOC-글리신 (0.5 g, 2.8 mmol)을 DMF (15 mL) 중의 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)아크릴로니트릴 (0.8 g, 2.4 mmol), 디시클로헥실카르보디이미드 (0.6 g, 2.8 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (0.5 g, 3.5 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 (15 mL)를 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여과액을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (3 x 30 mL), 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2:EtOAc 9:1)로 정제하여 N-BOC-2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-아세트아미드의 이성질체들의 혼합물 (0.9 g, 75%)을 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.42-8.39 (m, 2H), 6.97-6.85 (m, 1H), 6.50 (6.65) (s, 2H), 5.61 (5.65) (s, 1H), 3.94-3.80 (m, 14H), 1.48 (s, 9H).

4N HCl/디옥산의 용액 (2.0 mL)을 CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 N-BOC-2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-아세트아미드 (0.9 g, 1.8 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 용액을 밤새 교반하였다. 에테르 (10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 에테르로 세척하여 백색 고체로서 2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-아세트아미드 히드로클로라이드의 이성질체들의 혼합물 (0.7 g, 89%)을 얻었다.

mp 192-194°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.94 (9.90) (s, 1H), 8.27 (b, 3H), 7.79 (7.88) (s, 1H), 7.31-7.20 (m, 2H), 6.65 (6.68) (s, 2H), 6.23 (6.13) (s, 1H), 3.94-3.71 (m, 14H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 165.30 161.02 (161.22), 152.65, 150.83 (151.62), 139.41 (138.43), 133.62 (132.29), 128.58 (129.80), 126.15 (126.52), 125.22, 123.01 (122.55), 118.48, 111.20 (111.58), 106.27 (106.88), 94.43 (93.66), 66.33, 60.12, 56.00 (55.96), 40.92; $C_{21}H_{24}N_3O_5Cl$ + 0.75 H_2O 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 56.38; H, 5.74; N, 9.39; Cl, 7.92. 실측치: C, 56.22; H, 5.76; N, 9.13; Cl, 7.75.

4.6.2.30 2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-프로피온아미드 히드로클로라이드 (E 및 Z 이성질체들)



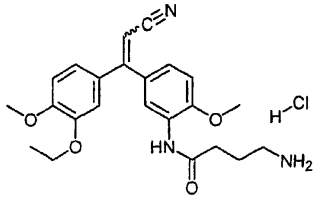
N-BOC-L-알라닌 (0.5 g, 2.7 mmol)을 DMF (15 mL) 중의 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.8 g, 2.2 mmol), 디시클로헥실카르보디이미드 (0.6 g, 2.7 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (0.5 g, 3.4 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 (15 mL)를 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여과액을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (3 x 30 mL), 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2:EtOAc 9:1)로 정제하여 N-BOC-2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-프로피온아미드의 이성질체들의 혼합물 (0.8 g, 72%)을 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.55 (b, 1H), 8.40 (s, 1h), 7.25-6.85 (m, 2H), 6.50 (6.55) (s, 2H), 5.61 (5.66 (s, 1H), 5.04 (d, J = 7 Hz, 1H), 4.33 (b, 1H), 3.94-3.80 (m, 12H), 1.47-1.41 (m, 12H).

4N HCl/디옥산의 용액 (2.0 mL)을 CH_2Cl_2 (20 mL) 중의 N-BOC-2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-프로피온아미드 (0.8 g, 1.6 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 에테르 (35 mL)를 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 에테르로 세척하여 백색 고체로서 2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-프로피온아미드 히드로클로라이드의 이성질체들의 혼합물 (0.6 g, 76%)을 얻었다.

mp 180-182°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.98 (9,93) (s, 1H), 8.36 (b, 3H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.40-7.16 (m, 2H), 6.65 (6.68) (s, 2H), 6.25 (6.14) (s, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.94 (3.91) (s, 3H), 3.76-3.70 (m, 9H), 1.44-1.33 (m, 3H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 168.84, 160.92 (161.14), 152.65, 151.31 (152.05), 139.42 (138.45), 133.55 (132.24), 128.52 (129.77), 126.88 (126.09), `25.96 (125.61), 123.61 (122.97), 118.51 (118.47), 111.26 (111.60), 106.28 (106.91), 94.45 (93.67), 60.32, 60.15 (60.12), 56.11 (56.00), 48.59, 17.40; $C_{22}H_{26}N_3O_5Cl$ + 1.2 H_2O에 대한 원소 분석 계산치: C, 56.28; H, 6.10; N, 8.95; Cl, 7.55. 실측치: C, 55.98; H, 6.07; N, 9.07; Cl, 7.81.

4.6.2.31 4-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-부티르아미드 히드로클로라이드 (E 및 Z 이성질체들)



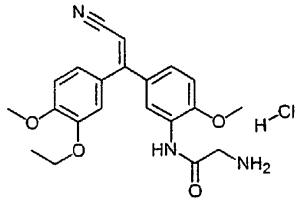
N-BOC-γ-아미노부티르산 (0.6 g, 3.0 mmol)을 DMF (15 mL) 중의 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.8 g, 2.5 mmol), 디시클로헥실카르보디이미드 (0.6 g, 3.0 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (0.5 g, 3.7 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 (15 mL)를 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여과액을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (3 x 30 mL), 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2:EtOAc 9:1)로 정제하여 N-BOC-4-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-부티르아미드 (1.1 g, 89%)를 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.95 (b, 1H), 7.32-6.81 (m, 6H), 5.57 (5.59) (s, 1H), 4.06-4.01 (q, 2H), 3.94 (3.91) (s,3H), 3.89 (s, 3H), 3.21-3.18 (m, 2H), 2.45-2.40 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.47-1.42 (t, 3H), 1.42 (s, 9H).

4N HCl/디옥산의 용액 (2 mL)을 CH_2Cl_2 (15 mL) 중의 N-BOC-4-아미노-N-{ 5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}부티르아미드 (1.1 g, 1.2 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반하였다. 에테르 (30 mL)를 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 에테르로 세척하여 백색 고체로서 4-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}부티르아미드 히드로클로라이드의 이성질체들의 혼합물 (0.85 g, 88%)을 산출하였다. mp 162-164℃

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.03 (s, 3H), 7.95 (7.92 (s, 1H), 7.18-6.74 (m, 5H), 6.15 (5.97) (s, 1H), 4.02 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.943.92) (s, 3H), 3.79 (3.83) (s, 3), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.53-2.45 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.31 (t, J = 6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 170.62, 161.26 (161.47), 151.05 (151.66), 150.21 (150.47), 147.31 (147.77), 130.30 (130.45), 128.98 (129.17), 127.04 (126.71), 125.70 (125.21), 122.43 (122.21), 118.79 (118.72), 113.83 (112.19), 111.46 (111.13), 92.84 (92.56), 63.79 (63.74), 55.95 (55.87), 55.55 (55.48), 38.03, 32.76 (32.69), 23.01, 14.59 (14.56);
$C_{23}H_{28}N_3O_4Cl + 0.58H_2O$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 60.53; H, 6.44; N, 9.21; Cl, 7.77.
실측치: C, 60.27; H, 6.20; N, 9.90; Cl, 7.65.

4.6.2.32 2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-아세트아미드 히드로클로라이드 (E 및 Z 이성질체들)



N-BOC-글리신 (0.5 g, 3.0 mmol)을 DMF (15 mL) 중의 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.8 g, 2.5 mmol), 디시클로헥실카르보디이미드 (0.6 g, 3.0 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (0.5 g, 3.7 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 (15 mL)를 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여과액을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (3 x 30 mL), 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2:EtOAc 9:1)로 정제하여 N-BOC-2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-아세트아미드의 이성질체들의 혼합물 (0.9 g, 75%)을 산출하였다.

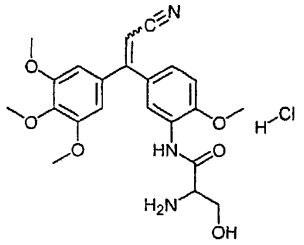
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.47-8.37 (m, 2H), 7.01-6.80 (m, 5H), 5.58 (s, 1H), 5.20 (b, 1H), 4.12-4.07 (q, 2H), 3.98-3.89 (m, 6H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 1H), 1.48-1.43 (m, 12H).

4N HCl/디옥산의 용액 (3 mL)을 CH_2Cl_2 (35 mL) 중의 N-BOC-2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-아세트아미드 (1.1 g, 2.4 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서

밤새 교반하였다. 에테르 (10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 에테르로 세척하여 백색 고체로서 E-2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-아세트아미드 히드로클로라이드의 이성질체들의 혼합물 (0.44 g, 44%)을 산출하였다.

mp, 208-210°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.20 (b, 3H), 7.89 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.36-6.91 (m, 5H), 6.01 (s, 1H), 3.99 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s. 2H), 1.31 (t, J = 6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 165.39, 161.37, 151.39, 150.15, 147.37, 130.45, 129.21, 126.22, 125.24, 122.36, 118.73, 113.75, 111.48, 92.81, 63.75, 56.06, 55.50, 40.97, 14.59; $C_{21}H_{24}N_3O_4Cl$ + 1.4 H_2O 에 대한 원소 분석 계산치: C, 56.92; H, 6.10; N, 9.48; Cl, 8.00. 실측치: C, 56.58; H, 5.85; N, 9.72; Cl, 8.47.

4.6.2.33 2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-3-히드록시-프로피온아미드 히드로클로라이드 (E 및 Z 이성질체들)



N-Fmoc-O-t-Bu-L-Ser (1.1 g, 2.8 mmol)을 DMF (15 mL) 중의 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.8 g, 2.4 mmol), 디시클로헥실카르보디이미드 (0.6 g, 2.8 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (0.5 g, 3.5 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 (15 mL)를 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여과액을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (3 x 40 mL), 염수 (40 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산:EtOAc 1:1)로 정제하여 N-Fmoc-2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-3-t-부톡시-프로피온아미드 (1.5 g, 89%)를 산출하였다.

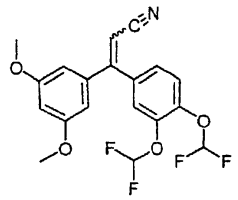
CH_2Cl_2 (20 mL) 중의 N-Fmoc-2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-3-t-부톡시-프로피온아미드 (1.5 g, 2.1 mmol) 및 피리딘 (2 mL)의 용액을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (40 mL)로 희석하고, 물 (2 x 30 mL), 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2:EtOAc 7:3)로 정제하여 2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-3-t-부톡시-프로피온아미드 (0.5 g, 53%)를 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.48 (8.65) (s, 1H), 7.24-6.58 (m, 3H), 6.51 (6.66) (s, 2H), 5.60 (5.67) (s, 1H), 3.96-3.79 (m, 12H), 3.69-3.57 (m, 3H), 1.21 (1.19) (s, 9H).

4N HCl/디옥산의 용액 (1 mL)을 CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-3-t-부톡시-프로피온아미드 (0.5 g, 1.1 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1일 동안 교반하였다. 에테르 (20 mL)를 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 에테르로 세척하여 백색 고체로서 2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-3-히드록시-프로피온아미드 히드로클로라이드의 이성질체들의 혼합물 (0.4 g, 78%)을 산출하였다.

mp 151-153°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.89 (9.94) (s, 1H), 8.31 (b, 3H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.39-7.16 (m, 2H), 6.68 (6.65) (s, 2H), 6.12 (6.25) (s, 1H), 5.63 (b, 1H), 4.18 (b, 1H), 3.91 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.87-3.70 (m, 12H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 166.20, 161.24 (160.99), 152.62, 151.52 (150.82), 139.43 (138.36), 133.54 (132.24), 129.80 (128.56), 126.60 (126.29), 126.16 (125.31), 122.99 (122.32),118.51 (118.47), 111.50 (111.16), 106.91 (106.26), 94.46 (93.64), 66.33, 60.33 (60.15), 56.15, 56.02, 54.43; $C_{22}H_{26}N_3O_6Cl$ + 0.2 H_2O 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 56.52; H, 5.69; N, 8.99; Cl, 7.58. 실측치: C, 56.29; H, 5.81; N, 8.63; Cl, 7.35.

4.6.2.34 3-(3,4-비스-디플루오로메톡시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (E 및 Z 이성질체들)



n-부틸 리튬 (2.5 M, 3.7 mL)을 THF (15 mL) 중의 3,5-디메톡시-브로모벤젠 (2.0 g, 9.2 mmol)의 교반되는 용액에 -65℃에서 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, THF (15 mL) 중의 3,4-비스-디플루오로메톡시-벤즈알데히드 (2.0 g, 8.4 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -65℃에서 6시간 동안 교반한 후 이소프로판올 (5 mL)로 켄칭하였다. 물 (40 mL)를 첨가하고, 혼합물을 에테르 (3 x 60 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (2 x 40 mL), 염수 (40 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산:EtOAc 7:3)로 정제하여 (3,4-비스-디플루오로메톡시-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄올 (1.3 g, 42%)을 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.32 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.86-6.19 (m 5H), 5.69 (d, J = 2 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 2.47 (d, J = 2 Hz, 1H).

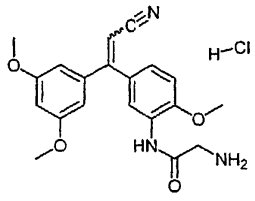
CH_2Cl_2 (50 mL) 중의 3-(3,4-비스-디플루오로-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄올 (1.3 g, 3.3 mmol) 및 MnO_2 (2.3 g, 30 mmol)의 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과액을 농축하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산:EtOAc 8:2)로 정제하여 (3,4-비스-디플루오로메톡시-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄온 (0.9 g, 76%)을 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.75-7.68 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2 Hz, 2H), 6.69 (t, J = 1 Hz, 1H), 6.63 (t, J = 72 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 73 Hz, 1H), 3.80 (s, 6H).

리튬 비스-(트리메틸실릴)아미드 (1 M, 3.0 mL)를 THF (10 mL) 중의 디에틸 시아노메틸포스페이트 (0.5 g, 3.0 mmol)의 교반되는 용액에 5 내지 8℃에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. THF (20 mL) 중의 (3,4-비스-디플루오로메톡시-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄온 (0.9 g, 2.5 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 빙수 (100 mL) 중에 붓고, CH_2Cl_2 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (2 x 40 mL), 염수 (40 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산:CH_2Cl_2 4:6)로 정제하여 백색 고체로서 3-(3,4-비스-디플루오로메톡시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 이성질체들의 혼합물 (0.6 g, 59%)을 산출하였다.

mp 60-62°C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.35-7.22 (m, 3H), 6.90-6.20 (m, 5H), 5.76 (5.70) (s, 1H), 3.77 (3.80) (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 160.98 (160.90), 160.65 (160.55), 143.60 (141.87), 139.92, 137.78 (137.06), 135.13, 127.99 (126.83), 123.70 (122.75), 121.84 (121.78), 117.25 (117.05), 115.68 (t, J = 1047 Hz), 115.58 (t, J = 1047 Hz), 106.80 (107.56), 102.51 (102.37), 96.29 (96.24); $C_{19}H_{15}NO_4F_4$에 대한 원소 분석 계산치 : C, 75.44; H, 3.81; N, 3.53; F, 19.13. 실측치: C, 57.82; H, 3.61; N, 3.38; F, 19.39.

4.6.2.35 2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3,5-디메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시페닐}-아세트아미드 히드로클로라이드 (E 및 Z 이성질체들)



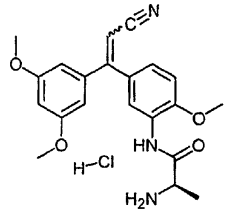
N-BOC-글리신 (0.6 g, 3.5 mmol)을 DMF (15 mL) 중의 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.9 g, 2.9 mmol), 디시클로헥실카르보디이미드 (0.7 g, 3.5 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (0.6 g, 4.3 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 (20 mL)를 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여과액을 EtOAc (50 ml)로 희석하고, 물 (3 x 30 mL), 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2:EtOAc 9:1)로 정제하여 N-BOC-2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3,5-디메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-아세트아미드의 이성질체들의 혼합물 (1.2 g, 89%)을 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.52-8.36 (m, 2H), 7.27-6.83 (m, 2H), 6.53-6.41 (m, 3H), 5.64 (5.70) (s, 1H), 5.20 (b, 1H), 3.95-3.90 (m, 5H), 3.75 (3.79) (s, 6H), 1.48 (s, 9H).

2N HCl/에테르의 용액 (5 mL)을 CH_2Cl_2 (25 mL) 중의 N-BOC-2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3,5-디메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-아세트아미드 (1.2 g, 2.6 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 용액을 밤새 교반하였다. 에테르 (35 mL)를 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고,에테르로 세척하여 백색 고체로서 2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3,5-디메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-아세트아미드 히드로클로라이드의 이성질체들의 혼합물 (0.9 g, 81%)을 산출하였다.

mp 167-169°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.94 (9.89) (s, 1H), 8.28 (b, 3H), 8.00 (7.89) (d, J = 1 Hz, 1H), 7.39-7.15 (m, 2H), 6.62 (t, J = 2 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2 Hz, 2H), 6.25 (6.18) (s, 1H), 3.94-3.73 (m, 11H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 165.34, 161.05 (161.11), 160.35 (160.31), 150.62 (151.53), 140.26 (139.04), 128.69 (128.58), 126.30 (126.25), 124.92 (124.32), 122.48 (122.11), 118.22 (118.16), 111.21 (111.57), 106.71 (107.13), 101.96 (101.18), 95.49 (94.20), 55.98 (56.07), 55.39, 40.96 (40.89); $C_{20}H_{22}N_3O_4Cl$ + 0.3 H_2O 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 58.69; H, 5.57; N, 10.27; Cl, 8.66. 실측치: C, 58.43; H, 5.17; N, 10.50; Cl, 8.62.

4.6.2.36 2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3,5-디메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-프로피온아미드 히드로클로라이드 (E 및 Z 이성질체들)



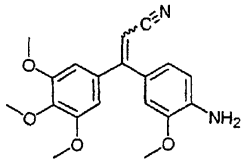
N-BOC-L-알라닌 (0.7 g, 3.9 mmol)을 DMF (15 mL) 중의 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (1.0 g, 3.2 mmol), 디시클로헥실카르보디이미드 (0.8 g, 3.9 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (0.7 g, 4.8 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 (20 mL) 및 혼합물을 여과하였다. 여과액을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (3 x 30 mL), 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2:EtOAc 9:1)로 정제하여 N-BOC-2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3,5-디메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-프로피온아미드의 이성질체들의 혼합물 (1.2 g, 79%)을 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.56-8.52 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.32-6.82 (m, 2H), 6.53-6.42 (m, 3H), 5.64 (5.71) (s, 1H), 5.00 (b, 1H), 4.32 (b, 1H), 3.93 (3.90) (s, 3H), 3.73 (3.79) (s, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.43 (d, J = 6 Hz, 3H).

2N HCl/에테르의 용액 (5.0 mL)을 CH_2Cl_2 (20 mL) 중의 N-BOC-N-{5-[2-시아노-1-(3,5-디메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-프로피온아미드 (1.2 g, 2.5 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 에테르 (30 mL)를 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 에테르로 세척하여 백색 고체로서 2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3,5-디메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-프로피온아미드 히드로클로라이드의 이성질체들의 혼합물 (0.8 g, 80%)을 산출하였다.

mp231-233°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.97 (9.92) (s, 1H), 8.40 (b, 3H), 7.91 (7.86) (d, J = 2 Hz, 1H), 7.38-7.15 (m, 2H), 6.64 (t, J = 2 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2 Hz, 2H), 6.26 (6.19) (s, 1H), 4.25-4.16 (q, J = 6 Hz, 1H), 3.94 (3.90) (s, 3H), 3.76 (3.74) (s, 6H), 1.42 (1.40) (d, J = 6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 168.85, 160.99, 160.36 (160.32), 151.12 (151.89), 140.21 (139.01), 128.65 (129.55), 126.22 (126.25), 125.33 (126.13), 123.08 (122.54), 118.20 (118.16), 111.28 (111.60), 106.70 (107.16), 102.00 (101.22), 95.56 (94.23), 56.12 (56.03), 55.39, 48.60 (53.67), 17.40; $C_{21}H_{24}N_3O_4Cl$ + 0.2 H_2O 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 59.84; H, 5.83; N, 9.97; Cl, 8.41. 실측치: C, 59.54; H, 5.62; N, 10.37; Cl 8.41.

4.6.2.37 3-(4-아미노-3-메톡시-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (E 및 Z 이성질체들)



(3-메톡시-4-니트로-페닐)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄올을 3,4,5-트리메톡시-브로모벤젠 (3.0 g, 12.1 mmol), 마그네슘 터닝 (1.0 g, 24.3 mmol) 및 3-메톡시-4-니트로-벤즈알데히드 (1.8 g, 10.1 mmol)를 사용하여 (4-메톡시-3-니트로-페닐)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄올과 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산:EtOAc 7:3)로 정제하여 (3-메톡시-4-니트로-페닐)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄올 (2.1 g, 60%)을 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.82 (d, J=8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.97 (d, J=8 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,76 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (s, 9H).

CH_2Cl_2 (100 mL) 중의 (3-메톡시-4-니트로-페닐)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄올 (2.1 g, 6.1 mmol) 및 MnO_2 (6.0 g, 69 mmol)의 현탁액을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과액을 농축하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산:EtOAc 7:3)로 정제하여 (3-메톡시-4-니트로-페닐)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄온 (1.0 g, 48%)을 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.90 (d, J=8 Hz, 1H), 7.50 (d, J=0 Hz, 1H), 7.37 (d, J=6 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 6H).

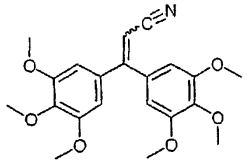
3-(3-메톡시-4-니트로-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (E 및 Z 이성질체들)을 (3-메톡시-4-니트로-페닐)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄온 (1.2 g, 3.5 mmol), 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (3.9 ml, 3.9 mmol) 및 디에틸 시아노메틸포스페이트 (0.7 g, 3.9 mmol)를 사용하여 3-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴과 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2)로 정제하여 3-(3-메톡시-4-니트로-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 이성질체들의 혼합물 (0.9 g, 70%)을 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.93 (dd, J=8.4 and 6 Hz, 1H), 7.06-6.96 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.80(5.71) (s, 1H), 4.00-3.81 (m, 12H).

에탄올 (25 mL) 중의 3-(3-메톡시-4-니트로-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.9 g, 2.4 mmol) 및 염화주석 이수화물 (4.0 g, 17.7 mmol)의 현탁액을 1시간 동안 70℃에서 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 얼음 (200 mL) 중에 부었다. 10 N NaOH를 첨가하여 pH를 강 염기로 만들었다. 혼합물을 EtOAc (5 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 물 (40 mL), 염수 (40 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산:EtOAc 1:1)로 정제하여 황색 고체로서 3-(4-아미노-3-메톡시-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.4 g, 42%)의 이성질체들의 혼합물을 산출하였다.

mp 123-125°C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.05-6.53 (m, 5H), 5.56(5.43) (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.91-3.81 (m, 12H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 163.19, 163.09, 152.99, 152.93, 146.63, 139.82, 138.74, 135.43, 132.66, 128.33, 126.35, 124.12, 118.96, 113.76, 113.74, 111.99, 110.22, 107.35, 106.42, 91.14, 90.52, 60.94, 56.28, 56.25, 55.74, 55.59; $C_{19}H_{20}N_2O_4$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 67.05; H, 5.92; N, 8.23. 실측치: c, 66.92; H, 5.76; N, 8.10.

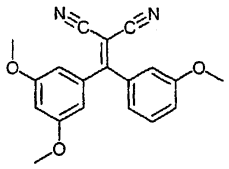
4.6.2.38 3,3-비스-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



비스-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄온 (0.32 g, 0.88 mmol), 무수 THF (20 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (0.28 ml, 0.31 mmol), 및 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드 (0.35 g, 1.8 mmol)를 3-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3,5-디메톡시페닐)아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 고체로서 3,3-비스-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.25 g, 74%)을 얻었다.

mp, 146-148°C; ^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 6.69 (d, J = 5 Hz, 4H, Ar), 6.32 (s, 1H, CH), 3.77-3.72 (m, 18H, 6OCH_3); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 161.27, 152.69, 152.61, 139.60, 138.66, 133.06, 131.94, 118.43, 107.09, 106.23, 100.40, 95.21, 60.13, 60.10, 56.08, 56.07; $C_{21}H_{24}NO_6$에 대한 원소 분석 계산치: C, 65.44; H, 6.02; N, 3.63. 실측치: C, 65.08; H, 5.99; N, 3.45.

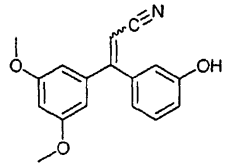
4.6.2.39 2-[(3,5-디메톡시-페닐)-(3-메톡시-페닐)-메틸렌]-말로노니트릴



(3,5-디메톡시페닐)-(3-메톡시페닐)메탄온 (0.31 g, 1.12 mmol), 말로노니트릴 (0.08 ml, 1.23 mmol), 및 산화알루미늄 (0.57 g, 5.6 mmol)을 혼합하고, 오일조 중에서 밤새 160℃에서 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 갈색 혼합물을 CH_2Cl_2 (~50 ml)로 추출하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 오일로 농축하고, 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 40분 동안 헥산 중의 5% EtOAc에서 헥산 중의 20% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하고, 동결건조하여 녹색 고체로서 2-[(3,5-디메톡시-페닐)-(3-메톡시-페닐)-메틸렌]-말로노니트릴 (0.12 g, 34%)을 얻었다.

mp, 100-102°C; ^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 7.47 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7.22 (dd, J = 2.36, 8 Hz, 1H, Ar), 7.16 (t, J = 1 Hz, 1H, Ar), 6.96 (d, J = 7 Hz, 1H, Ar), 6.78 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 6.62 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 6H, 2OCH_3); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 173.4, 160.3, 158.9, 137.5, 136.8, 130.1, 122.4, 118.0, 115.3, 114.1, 114.0, 108.1, 103.6, 82.9, 55.6, 55.5; $C_{19}H_{16}N_2O_3$에 대한 원소 분석 계산치 : C, 71.24; H, 5.03; N, 8.74. 실측치: C, 71.10; H, 4.87; N, 8.59.

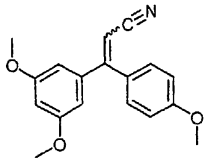
4.6.2.40 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-히드록시-페닐)-아크릴로니트릴



3-(3-벤질옥시페닐)-3-(3,5-디메톡시페닐)아크릴로니트릴 (3.45 g), 차콜 상의 20% 수산화팔라듐 (0.103 g, 3 중량%), 시클로헥센 (12 ml), 및 에탄올 (24 ml)을 밤새 환류가열하였다. 흑색 현탁액을 냉각하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 오일로 농축하고, 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 30분 동안 헥산 중의 5% EtOAc에서 헥산 중의 30% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 회백색 고체로서 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-히드록시-페닐)-아크릴로니트릴 (1.66 g, 64%)을 얻었다.

mp, 127-129°C; ^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 0.67H,한 이성질체의 OH), 9.65 (s, 0.26H, 다른 이성질체의 OH), 7.33-7.23 (m, 1H, Ar), 6.92-6.62 (m, 4H, Ar), 6.46 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.32 (s, 0.73H, 한 이성질체의 이중 결합 수소), 6.27 (s, 0.27H, 다른 이성질체의 이중 결합 수소), 3.77 (s, 1.85H, 한 이성질체의 2OCH_3), 3.73 (s, 4.29H, 다른 이성질체의 2OCH_3), 이성질체 비율 27.6%:72.4%; ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 161.5, 160.4, 157.4, 157.2, 139.9, 138.7, 138.1, 129.7, 119.7, 118.7, 118.0, 117.5, 116.7, 115.7, 115.0, 107.1, 106.6, 101.8, 101.0, 96.3, 96.0, 55.4; $C_{17}H_{15}NO_3$에 대한 원소 분석 계산치 : C, 72.58; H, 5.37; N, 4.98. 실측치: C, 72.40; H, 5.26; N, 4.85.

4.6.2.41 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



염화알루미늄 (2.20 g, 16.5 mmol)을 빙조 내에서 무수 메틸렌 클로라이드 (20 ml) 중의 아니솔 (1.63 ml, 15.0 mmol)의 교반되는 혼합물에 첨가하였다. 그 다음 무수 메틸렌 클로라이드 (10 ml) 중의 3,5-디메톡시벤조일 클로라이드 (3.01 g, 15.0 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온한 후, 밤새 환류시켰다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 빙수 (50 ml) 중에 붓고, 20분 동안 교반하고, 메틸렌 클로라이드 (3 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 $NaHCO_3$ (3 x 50 ml), H_2O (2 x 50 ml), 염수 (50 ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에서 오일로 농축하고, 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 10% EtOAc)를 통해 정제하여 황색 고체로서 (3,5-디메톡시-페닐)-(4-메톡시-페닐)-메탄온 (3.11 g, 76%)을 얻었다.

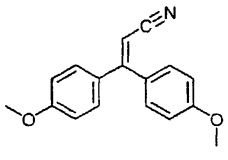
mp, 90-92°C; ^{1}HNMR ($CDCl_3$)
δ 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ar), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H, Ar), 6.88 (d, J = 2.3 Hz, 2H, Ar), 6.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H, Ar), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 6H, 2OCH_3).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

빙조 내에서 무수 THF (10 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (2.15 ml, 13.66 mmol)의 교반되는 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 13.66 ml, 13.66 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. 혼합물에 무수 THF (20 ml) 중의 (3,5-디메톡시페닐)-(4-메톡시페닐)메탄온 (5193-23-B, 1.86 g, 6.83 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 용액을 빙수 (20 ml) 중에 붓고, 2개의 상을 분리하였다. THF 상을 증발시키고, 수상과 합하고, 이어서 이것을 CH_2Cl_2 (2 x 40 ml)로 추출하고, 물 (50 ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에서 오일로 농축하고, 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 20% EtOAc)를 통해 정제하여 황색 오일로서 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴를 얻었고 이것을 천천히 고형화시켰다 (1.97 g, 98%).

mp, 79-81°C; ^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 7.35-7.31 (m, 2H, Ar), 7.07-6.96 (m, 2H, Ar), 6.65-6.62 (m, 1H, Ar), 6.46-6.44 (m, 2H, Ar), 6.23 (s, 0.43H, 한 이성질체의 이중 결합 H), 6.20 (s, 0.58H, 다른 이성질체의 이중 결합 H),3.82-3.68 (다중 단일항 , 9H, OCH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 162.8, 162.6, 161.7, 161.3, 160.9, 160.8, 141.7, 139.2, 131.5, 131.0, 130.1, 129.3, 118.4, 118.2, 114.2, 114.0, 107.8, 107.2, 102.2, 102.1, 93.8, 93.0, 55.6, 55.5, 55.5; $C_{18}H_{17}NO_3$ +0.05 H_2O에 대한 원소 분석 계산치: C, 72.92; H, 5.89; N, 4.65. 실측치: C, 72.90; H, 5.52; N, 4.67.

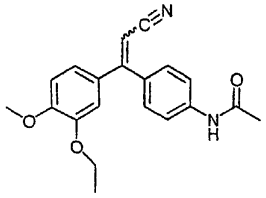
4.6.2.42 3,3-비스-(4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



비스-(4-메톡시-페닐)-메탄온 (2.42 g, 10 mmol), 무수 THF (10 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (1.6 ml, 10 mmol), 및 수소화나트륨 (0.48 g, 10 mmol)을 3-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3,5-디메톡시페닐)아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체로서 3,3-비스-(4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (1.84 g, 69%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H, Ar), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H, Ar), 6.95 (d, j = 8.7 Hz, 1H, Ar), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H, Ar), 5.54 (s, 1H, CH), 3.86, 3.83 (2s, 6H, CH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 162.3, 161.4, 160.9, 131.7, 131.3, 130.1, 129.5, 118.7, 113.9, 113.8, 91.5, 55.4, 55.3; $C_{17}H_{15}NO_2$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 76.94; H, 5.70; N, 5.27. 실측치 : C, 76.83; H, 5.64; N, 5.17.

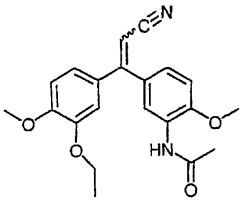
4.6.2.43 N-{4-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]페닐}아세트아미드



DMF (15 mL) 중의 3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.7 g, 3.2 mmol), N-(4-요오도-페닐)-아세트아미드 (1.4 g, 5.4 mmol), $NaHCO_3$ (1.1 g, 12.8 mmol), Bu_4NBr (1.2 g, 3.6 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (0.04 g, 0.2 mmol)의 혼합물을 2일 동안 70℃에서 가열하였다. 냉각된 혼합물을 물 (150 mL) 중에 붓고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (2 x 50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2:EtOAc 9:1)로 정제하여 N-{4-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-페닐}아세트아미드 (0.4 g, 32%)를 산출하였다.

mp 175-177°C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.51(d, J = 8 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.02-6.89 (m, 3H), 5.57 (s, 1H), 4.11-4.03 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 168.38, 162.14, 150.93, 147.96, 139.91, 134.84, 129.58, 129.30, 123.08, 119.34, 118.53, 114.06, 111.01, 92.49, 64.53, 55.96, 24.65, 14.66; $C_{20}H_{20}N_2O_3$ 에 대한 원소 분석 계산치: C, 71.46; H, 5.99; N, 8.33. 실측치 : C, 71.46, 6.01; N, 8.25.

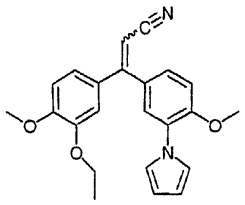
4.6.2.44 N-{5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-아세트아미드 (E 및 Z 이성질체들)



N-{5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-아세트아미드 (E 및 Z 이성질체들)를 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.4 g, 1.1 mmol) 및 아세틸 클로라이드 (1.1 mL)를 사용하여 N-{5-[2-시아노-1-(3,4-디메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-아세트아미드와 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 헥산으로 슬러리하여 백색 고체로서 N-{5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-아세트아미드 (0.2 g, 41%)를 얻었다.

mp 155-157oC;
1H NMR (CDCl3) δ 9.25 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.90 (d, 13.5 Hz, 1H), 7.17-6.90 (m, 3H), 6.75 (d, J = 1 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.94-3.97 (m, 6H), 2.07 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.70 (t, 3H); 13C NMR (CDCl3) δ 161.29, 151.18, 150.02, 147.76, 147.32, 130.47, 130.23, 129.18, 128.91, 127.26, 127.22, 122.40, 122.18, 118.77, 118.70, 113.81, 122.20, 111.43, 111.34, 111.04, 110.77, 92.73, 92.45, 63.76, 63.71, 55.87, 55.41, 23.80, 23.68, 14.57; C21H22N2O4 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 68.84; H, 6.05; N, 7.65. 실측치: C, 68.94, 5.93; N, 7.53.

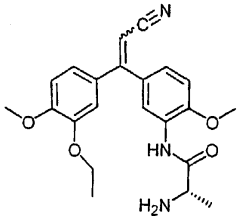
4.6.2.45 3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-3-(4-메톡시-3-피롤-1-일-페닐)-아크릴로니트릴 (E 및 Z 이성질체들)



2,5-디메톡시테트라히드로푸란 (0.2 g, 1.7 mmol)을 아세트산(10 mL) 중의 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.5 g, 1.5 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에서 1시간 동안 환류가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)와 교반하고, 포화 $NaHCO_3$ (40 mL)를 천천히 첨가하였다. EtOAc 용액을 물 (60 mL), 염수 (60 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고,잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산:EtOAc 6:4)로 정제하여 백색 고체로서 3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-3-(4-메톡시-3-피롤-1-일-페닐)-아크릴로니트릴의 이성질체들의 혼합물 (0.4 g, 60%)을 산출하였다.

mp 109-111°C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.00 (m, 2H), 7.47-6.81 (m, 6H), 6.30 (m, 2H), 5.59 (5.57) (s, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.91 (m, 6H), 1.45 (m, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 161.67(161.61), 153.93(154.35), 151.56(151.00), 148.27(148.00), 131.40(132.10), 129.83(130.06), 129.03(127.16), 125.93(127.93), 123.07, 122.21, 122.05(121.93), 118.52(118.43), 114.00, 112.01(112.06), 111.09(112.70), 109.15(109.28), 92.45, 64.56, 56.05(56.00), 14.69; $C_{23}H_{22}N_2O_3$에 대한 원소 분석 계산치. 이론치: C, 73.78; H, 5.92, N, 7.48. 실측치: C, 73.46; H, 5.71; N, 7.35.

4.6.2.46 2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-프로피온아미드 히드로클로라이드 (E 및 Z 이성질체들)



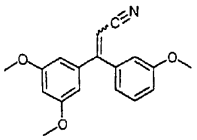
N-BOC-L-알라닌 (1.1 g, 5.6 mmol)을 DMF (30 mL) 중의 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (1.5 g, 4.6 mmol), 디시클로헥실 카르보디이미드 (1.1 g, 5.6 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (0.9 g, 6.9 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1일 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 (40 mL)를 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여과액을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 물 (3 x 30 mL), 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2:EtOAc 9:1)로 정제하여 N-BOC-2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-프로피온아미드의 이성질체들의 혼합물 (2.3 g, 98%)을 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.52 (d, 1H), 8.37-7.23 (m, 6H), 5.58 (d, 1H), 5.00 (b, 1H), 4.33 (b, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.91 (q, 6H), 1.40-1.47 (m, 15H).

2N HCl/에테르의 용액 (8.8 mL)을 CH_2Cl_2 (50 mL) 중의 N-BOC-2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-프로피온아미드 (2.1 g, 4.4 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 에테르 (90 mL)를 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 에테르로 세척하여 백색 고체로서 2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-프로피온아미드 히드로클로라이드의 이성질체들의 혼합물 (1.4 g, 74%)을 산출하였다.

mp 207-209°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.94(9.90) (s, 1H), 8.31 (b, 1H), 7.92-6.75 (m, 6H), 6.16(6.02) (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.94(3.91) (s, 3H), 3.79(3.83) (s, 3H), 1.41 (d, 3H), 1.31 (t, 3H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 168.81 161.04(161.31), 151.86(150.18), 151.06(150.94), 147.80(147.36), 130.48(130.43), 129.07(129.19), 126.61(125.64), 126.11, 123.09(122.88), 122.23(122.40), 118.69(118.75), 112.25(113.78), 114.48(111.55), 111.36(111.26), 93.02(92.85), 63.81(63.76), 56.04(56.13), 55.59(55.52), 48.62, 17.42, 14.62(14.59); $C_{22}H_{26}N_3O_4Cl + 0.03H_2O$ 에 대한 원소 분석 계산치 ; 이론치: C, 61.10; H, 6.07; N, 9.72; Cl, 8.20. 실측치: C, 60.75; H, 5.84; N, 9.51; Cl, 8.33.

4.6.2.47 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



무수 THF (10 ml) 중의 1-브로모-3-메톡시벤젠 (2.48 g, 13.24 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각하고, 10회 동안 진공화 및 질소로 재충전시켰다. 상기 맑은 용액에 n-부틸 리튬 (5.30 ml, 13.24 mmol)을 천천히 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 이어서 무수 THF (10 ml) 중의 3,5-디메톡시벤즈알데히드 (2.00 g, 12.04 mmol)의 용액을 주사기를 통해 첨가하였다. 혼합물을 질소 하 -78℃에서 4시간 동안 교반한 후 2-프로판올 (2.1 ml, 27 mmol)로 켄칭하고, 밤새 교반하였다. 주황색 혼합물에 물 30 ml를 첨가하고, 에테르 (3 x 60 ml)로 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 (2 x 60 ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에서 오일로 농축하고, 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 회백색 오일로서 (3,5-디메톡시-페닐)-(3-메톡시-페닐)-메탄올 (2.69 g, 82%)을 얻었다, HPLC 순도는 2.81분 (50/50 ACN/0.1% H_3PO_4)에서 98.3%였다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.26-7.29 (m, 1H, Ar), 6.95-6.92 (m, 2H, Ar), 6.81-6.77 (m, 1H, Ar), 6.53 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.34 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 3 Hz, 1H, CH), 3.77 (s, 3H, 단일 OCH_3기), 3.74 (s, 6H, 2OCH_3기), 2.45 (d, J = 3 Hz, 1H, OH).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

실온에서 CH_2Cl_2 (20 ml) 중의 (3,5-디메톡시페닐)-(3-메톡시페닐)메탄올 (2.47 g, 9.0 mmol)의 교반되는 용액에 활성화된 MnO_2 분말 (3.91 g, 45 mmol)을 첨가하고, HPLC가 98% 이상의 전환이 일어난 것을 나타낼 때까지 3 내지 5시간마다 2 내지 3 당량의 MnO_2를 첨가하였다. 흑색 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 진공에서 농축하여 오일로서 (3,5-디메톡시-페닐)-(3-메톡시-페닐)메탄온 (2.35 g, 92%)을 얻었다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.38-7.35 (m, 3H, Ar), 7.15-7.13 (m, 1H, Ar), 6.93 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.67 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 3.86 (s, 3H, 단일 OCH_3기), 3.83 (s, 6H, 2OCH_3), 0.99 (s, 9H, 3OCH_3).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

빙조 내에서 무수 THF (10 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (1.18 ml, 7.49 mmol)의 교반되는 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 7.49 ml, 7.49 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반한 후, 무수 THF (20 ml) 중의 (3,5-디메톡시페닐)-(3-메톡시페닐)메탄온 (1.02 g, 3.75 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 용액을 빙수 (20 ml) 중에 붓고, 2개의 상을 분리하였다. THF 상을 증발시키고, 수상

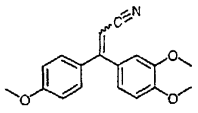
과 합하고, 이어서 이것을 CH_2Cl_2 (2 x 40 ml)로 추출하고, 물 (50 ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에서 오일로 농축하고, 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 회백색 고체로서 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (1.06 g, 96%)을 얻었다.

mp, 81-83°C; ^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 7.46-7.30 (m, 2H, Ar), 7.11-6.85 (m, 6H, Ar), 6.66-6.62 (m, 2H, Ar), 6.47 (t, J = 1 Hz, 4H, Ar), 6.39 (s, 1H, 한 이성질체의 이중 결합 수소), 6.38 (s, 1H, 다른 이성질체의 이중 결합 수소), 3.78-3.73 (다중 단일항, 18H, 6OCH_3),

^{1}HNMR을 기준으로 이성질체의 비율은 약 48%:52%였다.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 163.0, 163.0, 160.9, 160.8, 159.8, 159.6, 141.0, 140.1, 138.8, 138.2, 129.8, 129.7, 122.1, 121.0, 117.8, 117.8, 116.1, 115.9, 115.0, 114.3, 107.8, 107.0, 102.3, 122.1, 122.1, 121.0, 117.8, 117.8, 116.1, 115.9, 115.0, 114.3, 107.8. 107.0, 102.3, 102.2, 95.4, 95.4, 55.6, 55.6, 55.5; $C_{18}H_{17}NO_3$에 대한 원소 분석 계산치: C, 73.20; H, 5.80; N, 4.74. 실측치: C, 73.10; H, 5.72; N, 4.68.

4.6.2.48 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



염화알루미늄 (2.15 g, 16.12 mmol)을 빙조 내에서 무수 메틸렌 클로라이드 (20 ml) 중의 1,2-디메톡시벤젠 (2.03 g, 14.65 mmol)의 교반되는 혼합물에 첨가하였다. 이어서 무수 메틸렌 클로라이드 (50 ml) 중의 4-메톡시벤조일 클로라이드 (2.50 g, 14.65 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온한 후, 밤새 환류시켰다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 빙수 (50 ml) 중에 붓고, 20분 동안 교반하고, 메틸렌 클로라이드 (3 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 $NaHCO_3$ (3 x 50 ml), H_2O (2 x 50 ml), 염수 (50 ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에서 오일로 농축하고, 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 10% EtOAc)를 통해 정제하여 회백색 고체로서 (3,4-디메톡시-페닐)-(4-메톡시-페닐)메탄온 (3.66 g, 92%)을 얻었다.

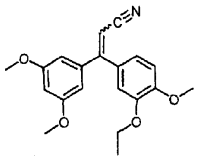
^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.80 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar), 7.44 (d, J = 1 Hz, 12H, Ar), 7.37 (dd, J = 1 Hz and 8 Hz, 1H, Ar), 6.97 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar), 6.90 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

(3,4-디메톡시페닐)-(4-메톡시페닐)메탄온 (2.00 g, 7.35 mmol), 무수 THF (10 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (2.31 ml, 14.69 mmol), 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 14.69 ml, 14.69 mmol)을 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 40분 동안 헥산 중의 5% EtOAc에서 헥산 중의 30% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 분홍색 오일로서 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (2.08 g, 96%)을 얻었다.

^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 7.34-6.7 (m, 7H, Ar), 6.14 (s, 0.50H, 한 이성질체의 이중 결합 수소), 6.08 (s, 0.45H, 다른 이성질체의 이중 결합 수소), 3.83-3.73 (다중 단일항, 9H, 3OCH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 162.6, 162.5, 161.6, 161.2, 151.2, 150.7, 149.0, 148.8, 132.2, 131.7, 131.5, 130.3, 129.8, 129.5, 123.2, 122.3, 118.8, 118.8, 114.1, 114.0, 112.9, 111.5, 110.9, 91.9, 91.8, 56.2, 56.1, 56.1, 55.5, 55.5; $C_{18}H_{17}NO_3$에 대한 원소 분석 계산치: C, 71.92; H, 6.19; N, 4.32 (+0.04 H_2O). 실측치: C, 71.95; H, 6.04; N, 4.54.

4.6.2.49 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



DMF (20 ml) 중의 5-브로모-2-메톡시페놀 (0.86 g, 4.24 mmol)의 용액에 실온에서 요오드화에탄 (0.68 ml, 8.47 mmol), 및 Na_2CO_3 (0.90 g, 8.47 mmol)을 첨가하였다. 백색 현탁액을 50℃에서 밤새 교반하였다. 물 (100 ml) 및 EtOAc (100 ml)를 혼합물 중에 부었다. 2개의 상을 분리하고, 수층을 EtOAc (2 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (100 ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 투명한 오일로 농축하였고, 이것은 회백색 고체로서 4-브로모-2-에톡시-1-메톡시-벤젠 (0.68 g, 69%)으로 재빨리 고형화되었다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.04-6.97 (m, 2H, Ar), 6.74 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 4.07 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 1.47 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

4-브로모-2-에톡시-1-메톡시벤젠 (0.66 g, 2.86 mmol), n-부틸 리튬 (1.14 ml, 2.86 mmol), 및 3,5-디메톡시벤즈알데히드 (0.43 g, 2.60 mmol)를 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 40분 동안 헥산 중의 20% EtOAc에서 헥산 중의 50% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 회백색 고체로서 (3,5-디메톡시-페닐)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄올 (0.66 g, 80%)을 얻었다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 6.92-6.80 (m, 3H, Ar), 6.54 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.36 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 5.70 (d, J = 3 Hz, 1H, CHOH), 4.07 (q, J = 6 Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 6H, $2OCH_3$), 2.19 (d, J = 3 Hz, 1H, OH), 1.44 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

(3,5-디메톡시페닐)-(3-에톡시-4-메톡시페닐)메탄올 (0.65 g, 2.04 mmol) 및 활성화된 MnO_2 분말 (1.4 g, 16 mmol)을 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 생성물 (3,5-디메톡시-페닐)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄온 (0.65 g, 100%)은 오일이었다.

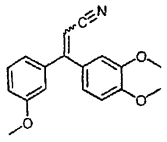
^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.49-7.39 (m, 2H, Ar), 6.91-6.87 (m, 3H, Ar), 6.65 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 4.17 (q, J = 6 Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.95 (s, 3H, 단일 OCH_3 기), 3.83 (s, 6H, $2OCH_3$), 1.50 (t, J = 6 Hz, 3H, CH_2CH_3).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

(3,5-디메톡시페닐)-(3-에톡시-4-메톡시페닐)메탄온 (0.63 g, 2.00 mmol), 무수 THF (10 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (0.63 ml, 3.98 mmol), 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 3.98 ml, 3.98 mmol)를 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 40분 동안 헥산 중의 5% EtOAc에서 헥산 중의 40% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 회백색 고체로서 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.60 g, 89%)을 얻었다.

mp, 110-112°C; ^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.04-6.82 (m, 3H, Ar), 6.55-6.43 (m, 3H, Ar), 5.65 (s, 0.50H, 한 이성질체의 이중 결합 수소), 5.43 (s, 0. 5H, 다른 이성질체의 이중 결합 수소), 4.13-3.99 (m, 2H, 2개의 이성질체의 CH_2CH_3), 3.92 & 3.90 (s, 3H, 2개의 이성질체의 단일 OCH_3 기), 3.80 & 3.77 (s, 6H, 2개의 이성질체의 $2OCH_3$), 1.49-1.41 (2개의 삼중항 , 3H, 2개의 이성질체의 CH_2CH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 162.9, 162.8, 160.9, 160.8, 151.7, 151.1, 148.3, 148.0, 141.6, 139.1, 131.2, 129.3, 123.3, 122.2, 118.2, 114.2, 112.7, 111.2, 111.1, 107.8, 107.2, 102.3, 102.2, 93.8, 93.2, 64.7, 56.2, 56.1, 55.7, 14.8; $C_{20}H_{21}NO_4$에 대한 원소 분석 계산치: C, 70.78; H, 6.24; N, 4.13. 실측치: C, 70.62; H, 6.25; N, 4.01.

4.6.2.50 (3,4-디메톡시-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



무수 메틸렌 클로라이드 (25 ml) 중의 3-메톡시벤조일 클로라이드 (2.06 ml, 14.65 mmol), 1,2-디메톡시벤젠 (1.87 ml, 14.65 mmol), 및 염화알루미늄 (2.15 g, 16.12 mmol)을 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 20% EtOAc)를 통해 정제하여 황색 오일로서 (3,4-디메톡시-페닐)-(3-메톡시-페닐)-메탄온 (4.39 g, 100%)을 얻었다.

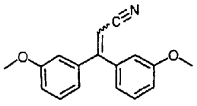
^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.50 (d, J = 1 Hz, 1H, Ar), 7.42-7.30 (m, 4H, Ar), 7.14-7.09 (m, 1H, Ar), 6.90 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (s, 6H, 2OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 195.4, 159.6, 153.1, 149.1, 139.7, 130.3, 129.2, 125.6, 122.5, 118.3, 114.4, 112.3, 109.9, 56.2, 56.2, 55.6; $C_{16}H_{16}O_4$ 에 대한 원소 분석 계산치: C, 70.58; H, 5.92. 실측치: C, 70.38; H, 5.99; N, <0.05.

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

(3,4-디메톡시페닐)-(3-메톡시페닐)메탄온 (CC-15126, 5193-25-B, 2.00 g, 7.35 mmol), 무수 THF (10 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (2.31 ml, 14.69 mmol), 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 14.69 ml, 14.69 mmol)를 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 20% EtOAc)를 통해 정제하여 분홍색 오일로서 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (1.99 g, 92%)을 얻었다.

^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 7.46-7.30 (m, 2H, Ar), 7.14-7.04 (m, 4H, Ar), 6.98-6.84 (m, 7H, Ar), 6.72-6.68 (m, 1H, Ar), 6.32 (s, 0.85H, 한 이성질체의 이중 결합 수소), 6.20 (s, 0.97H, 다른 이성질체의 이중 결합 수소), 3.83-3.73 (다중 단일항 , 18H, 6OCH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 162.8, 162.7, 159.7, 159.6, 151.3, 150.8, 149.0, 148.8, 140.9, 138.6, 131.5, 129.7, 129., 129.5, 123.4, 122.3, 122.2, 121.3, 118.4, 118.2, 116.0, 115.9, 115.0, 114.5, 112.8, 111.2, 110.9, 110.9, 93.8, 93.3, 56.2, 56.1, 56.1, 55.5; $C_{18}H_{17}NO_3$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 72.20; H, 6.09; N, 4.43 (+0.04 H_2O). 실측치: C, 72.33; H, 6.10; N, 4.60.

4.6.2.51 3,3-비스-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



3-메톡시벤즈알데히드 (2.20 ml, 18.08 mmol), 1-브로모-3-메톡시벤젠(2.52 ml, 19.89 mmol), 및 n-부틸 리튬 (7.96 ml, 19.89 mmol)을 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 40분 동안 헥산 중의 10% EtOAc에서 헥산 중의 25% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 연황색 오일로서 비스-(3-메톡시-페닐)-메탄올 (4.45 g, 100%)을 얻었다

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.28-7.21 (m, 2H, Ar), 6.96-6.94 (m, 4H, Ar), 6.82-6.78 (m, 2H, Ar), 5.78 (d, J = 3 Hz, 1H, CHOH), 3.78 (s, 6H, 2OCH_3 기), 2.25 (d, J = 3 Hz, 1H, OH).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

비스-(3-메톡시페닐)메탄올 (4.67 g, 19.12 mmol) 및 활성화된 MnO_2 분말 (5.7 g, 66 mmol)을 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 생성물 비스-(3-메톡시-페닐)-메탄온 (4.29 g, 92%)은 오일이었다.

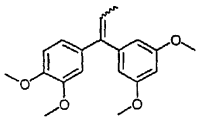
^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.46-7.32 (m, 2H, Ar), 7.11-7.02 (m, 4H, Ar), 6.93-6.89 (m, 2H, Ar), 5.83 (d, J = 3 Hz, 1H, CHOH), 3.82 (s, 6H, 2OCH_3기), 2.30 (d, J = 3 Hz, 1H, OH).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

비스-(3-메톡시페닐)메탄온 (1.23 g, 5.08 mmol), 무수 THF (10 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (1.60 ml, 10.15 mmol), 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 10.15 ml, 10.15 mmol)를 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 10% EtOAc에서 헥산 중의 25% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 투명한 무색 오일로서 3,3-비스-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.76 g, 56%)을 얻었다.

^{1}HNMR ($DMSO-d_6$) δ 7.47-7.30 (2개의 삼중항, 2H, Ar), 7.12-7.04 (m, 2H, Ar), 6.98-6.82 (m, 4H, Ar), 6.38(s, 1H, 이중 결합 수소), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 163.0, 159.8, 159.6, 140.3, 138.3, 129.8, 129.7, 122.1, 121.1, 117.9, 116.1, 115.9, 115.0, 114.4, 95.3, 55.5; $C_{17}H_{15}NO_2$ 에 대한 원소 분석 계산치: C, 76.96; H, 5.70; N, 5.28. 실측치: C, 76.65; H, 5.72; N, 5.15.

4.6.2.52 4-[1-(3,5-디메톡시페닐)프로프-1-에닐]-1,2-디메톡시벤젠



3,5-디메톡시벤조일 클로라이드 (10.28 g, 51.24 mmol), 1,2-디메톡시벤젠 (6.53 ml, 51.24 mmol), 및 염화알루미늄 (7.52 g, 56.37 mmol)을 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (50분 동안 헥산 중의 10% EtOAc에서 헥산 중의 50% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 연황색 고체로서 (3,4-디메톡시-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄온 (11.14 g, 72%)을 얻었다.

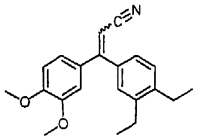
^{1}HNMR ($DMSO-d_6$) δ 7.38-7.33 (m, 2H, Ar), 7.09 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 6.77 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 6H, 2OCH_3).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

(3,4-디메톡시페닐)-(3,5-디메톡시페닐)메탄온 (0.96 g, 3.18 mmol), (에틸)트리페닐포스포늄 브로마이드 (2.36 g, 6.35 mmol), 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 6.35 ml, 6.35 mmol)를 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 30분 동안 헥산 중의 10% EtOAc에서 헥산 중의 20% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 연갈색 오일로서 4-[1-(3,5-디메톡시페닐)프로프-1-에닐]-1,2-디메톡시벤젠 (0.97 g, 97%)을 얻었다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 6.89-6.83 (m, 2H, Ar), 6.76-6.68 (m, 4H, Ar), 6.43-6.39 (m, 3H, Ar), 6.36-6.34 (m, 3H, Ar), 6.20-6.03 (m, 2H, 이중 결합 수소), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 6H, 2OCH_3), 3.78 (s, 6H, 2OCH_3), 3.74 (s, 6H, 2OCH_3), 1.78-1.74 (m, 6H, 2CH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 160.7, 160.6, 148.7, 148.7, 148.3, 148.0, 145.4, 142.3, 142.3, 142.2, 135.6, 132.5, 124.4, 122.8, 122.6, 119.9, 113.3, 111.0, 110.9, 110.3, 108.2, 105.8, 99.2, 99.0, 56.0, 56.0, 55.5, 55.4, 15.9, 15.8; $C_{19}H_{22}O_4$ 에 대한 원소 분석 계산치: C, 72.59; H, 7.05. 실측치: C, 72.43; H, 6.96.

4.6.2.53 3-(3,4-디에틸-페닐)-3-(3.4-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴

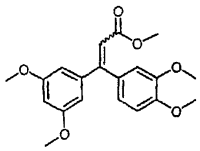


3,4-디메톡시벤조일 클로라이드 (4.01 g, 20 mmol), 1,2-디에틸벤젠 (2.68 g, 20 mmol), 및 염화알루미늄 (2.93 g, 22 mmol)을 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (40분 동안 헥산 중의 10% EtOAc에서 헥산 중의 20% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 주황색 오일로서 (3,4-디에틸-페닐)-(3,4-디메톡시-페닐)-메탄온 (2.45 g, 41%)을 얻었다. 생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

(3,4-디에틸페닐)-(3,4-디메톡시페닐)메탄온 (2.45 g, 8.21 mmol), 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 18 ml, 18 mmol), 및 무수 THF (40 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (2.8 ml, 18 mmol)를 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산과 CH_2Cl_2의 1:1 혼합물 중의 10% EtOAc)를 통해 정제하여 연갈색 오일 (2.72 g)을 얻었고, 이것을 분취용 HPLC를 통해 추가로 정제하여 백색 고체로서 3-(3,4-디에틸-페닐)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.34 g, 18%)을 얻었다.

mp, 129-131°C: ^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 7.29 (d, J = 7 Hz, 1H, Ar), 7.18-7.10 (m, 3H, Ar), 6.97 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 6.71 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 6.20 (s, 1H, 이중 결합 수소), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 2.73-2.61 (m, 4H, $2CH_2CH_3$), 1.25 (m, broad, 6H, $2CH_2CH_3$); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 161.6, 150.9, 148.6, 143.0, 141.4, 134.7, 130.5, 129.0, 128.1, 126.9, 122.3, 118.7, 111.2, 111.0, 93.1, 55.6, 24.7, 24.6, 15.1, 14.8; $C_{21}H_{23}NO_2$에 대한 원소 분석 계산치 : C, 78.47; H, 7.21; N, 4.36. 실측치: C, 78.26; H, 7.27; N, 4.40.

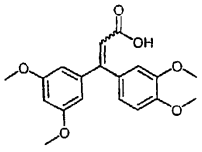
4.6.2.54 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르



(3,4-디메톡시페닐)-(3,5-디메톡시페닐)메탄온 (0.50 g, 4.95 mmol), (디에톡시포스포릴)아세트산 메틸 에스테르 (2.29 g, 9.90 mmol), 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 9.90 ml, 9.90 mmol)를 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 황색 오일을 분취용 HPLC를 통해 정제하여 연황색 오일로서 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 (0.45 g, 25%)를 얻었다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 6.89-6.72 (m, 2H, Ar), 6.49-6.36 (m, 4H, Ar), 6.28 (s, 1H, 이중 결합 수소), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (s, 6H, $2OCH_3$), 3.64 (s, 3H, OCH_3); $C_{20}H_{22}O_6$ +1.06 H_2O 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 63.60; H, 6.45. 실측치: C, 63.22; H, 5.88.

4.6.2.55 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴산



(3,4-디메톡시페닐)-(3,5-디메톡시페닐)메탄온 (1.50 g, 4.95 mmol), (디에톡시포스포릴)아세트산 메틸 에스테르 (2.29 g, 9.90 mmol), 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 9.90 ml, 9.90 mmol)를 3-(3,5-디메톡시-페

닐)-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 황색 오일을 분취용 HPLC를 통해 정제하여 연황색 오일로서 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴산 에틸에스테르 (0.79 g, 43%)를 얻었다

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 6.89-6.72 (m, 2H, Ar), 6.48-6.45 (m, 4H, Ar), 6.28 (s, 1H, 이중 결합 수소), 4.09 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (s, 6H, 2OCH_3), 1.16 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

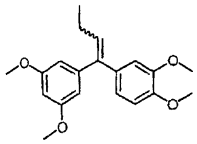
3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3,5-디메톡시페닐)아크릴산 에틸 에스테르 (0.76 g, 2.05 mmol), 수산화칼륨 (5 N, 8.10 ml, 20.52 mmol), 메탄올 (6 ml), 및 H_2O (1.5 ml)를 혼합하고, 실온에서 몇시간 동안 교반하였다. 메탄올을 진공에서 증발시켜 무색 용액이 남았고, 이것을 에테르 (2 x 60 ml)로 추출하여 불순물을 제거하였다. 수상을 진한 HCl로 약 pH 2-3으로 산성화시켜 백색 침전물을 형성하였고, 이것을 CH_2Cl_2 (2 x 100 ml)로 추출하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 폼 고체로서 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴산 (0.69 g, 98%)을 얻었다.

mp, 90-92°C: ^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 6.90-6.75 (m, 4H, 이중 결합 수소 및 2COOH), 6.50-6.24 (m, 12H, Ar), 3.92-3.75 (다중 단일항 , 24H, 8OCH_3),

^{1}HNMR을 기준으로 한 이성질체의 비율은 약 43%:57%였다.

$C_{19}H_{20}O_6$에 대한 원소 분석 계산치: C, 66.27; H, 5.85. 실측치: C, 66.02; H, 5.81.

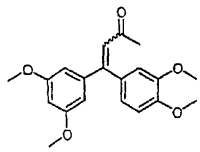
4.6.2.56 4-[1-(3,5-디메톡시페닐)부트-1-에닐]-1,2-디메톡시벤젠



(3,4-디메톡시페닐)-(3,5-디메톡시페닐)메탄온 (1.98 g, 6.54 mmol), 프로필트리페닐포스포늄 브로마이드 (5.04 g, 13.08 mmol), 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 13.08 ml, 13.08 mmol)를 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 황색 고체를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 10% EtOAc)를 통해 정제하여 연갈색 오일 (2.72 g)을 얻었고, 이것을 분취용 HPLC를 통해 추가로 정제하여 무색 오일로서 4-[1-(3,5-디메톡시페닐)부트-1-에닐]-1,2-디메톡시벤젠 (2.11 g, 98%)을 얻었다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 6.88-6.84 (m, 1H, Ar), 6.76-6.67 (m, 2H, Ar), 6.43-6.33 (m, 3H, Ar), 6.08-5.94 (m, 1H, 이중 결합 수소), 3.91-3.74 (다중 단일항 , 12H, 4OCH_3), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 2.16-2.04 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.04 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 160.7, 160.6, 148.7, 148.4, 148.1, 145.3, 142.5, 140.8, 140.7, 15.5, 132.8, 132.0, 130.3, 122.4, 120.0, 113.2, 110.9, 110.9, 110.3, 108.0, 105.8, 99.2, 99.0, 56.0, 55.4, 23.4, 23.4, 14.8, 14.7; $C_{20}H_{24}O_4$에 대한 원소 분석 계산치 : C, 73.15; H, 7.37. 실측치: C, 72.98; H, 7.25.

4.6.2.57 4-(3,4-디메톡시-페닐)-4-(3,5-디메톡시-페닐)-부트-3-엔-2-온

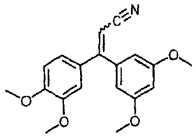


DMF (1 ml) 중의 $Pd(OAc)_2$ (67 mg, 0.30 mmol)의 현탁액을 DMF (19 ml) 중의 4-(3,5-디메톡시페닐)-부트-3-엔-2-온 (2.05 g, 9.96 mmol), 4-브로모-1,2-디메톡시벤젠 (2.15 ml, 14.94 mmol), NaOAc (1.39 g, 16.94 mmol), 및 테트라부틸암모늄 브로마이드 (3.53 g, 10.96 mmol)의 교반되는 현탁액에 첨가하였다. 현탁액을 약 60℃에서 밤새 가열하였다.

이어서 혼합물을 EtOAc (50 ml) 및 H_2O (150 ml) 중에 붓고, 이어서 EtOAc (2 x 50 ml)로 추출하고, H_2O (2 x 50 ml), 염수 (50 ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 10% EtOAc에서 헥산 중의 25% EtOAc로의 구배)로 정제하여 점착성 오일로서 4-(3,4-디메톡시-페닐)-4-(3,5-디메톡시-페닐)-부트-3-엔-2-온 (0.49 g, 15%)을 얻었다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$)
δ 6.93-6.92 (m, 1H, Ar), 6.82-6.77 (m, 2H, Ar), 6.53-6.51 (m, 2H, Ar 및 이중 결합 수소), 6.38 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 6H, $2OCH_3$), 1.91 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 160.9, 153.8, 150.7, 148.9, 141.1, 132.9, 126.5, 122.4, 113.2, 110.8, 100.9, 56.1, 55.8, 55.6, 55.4, 30.0; $C_{20}H_{22}O_5$에 대한 원소 분석 계산치 : C, 70.16; H, 6.48. 실측치: C, 70.26; H, 6.37; N, <0.05.

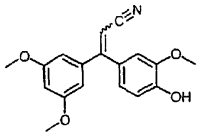
4.6.2.58 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)프로피오니트릴



EtOAc (10 ml) 중의 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3,5-디메톡시페닐)아크릴로니트릴 (0.30 g, 0.92 mmol)의 용액을 EtOAc (20 ml) 중의 탄소 상의 10% 팔라듐 (0.15 g, 50 중량%)의 혼합물에 첨가하였다. 이어서 혼합물을 파르 진탕기 (Parr-Shaker) 상에서 밤새 수소화시켰다. 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하고, 용매를 증발시켜 오일을 얻었고, 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여 연갈색 오일을 얻었고, 이것은 회백색 고체로서 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-프로피오니트릴 (0.20 g, 66%)로 고형화되었다.

mp, 121-123°C:
^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 6.82 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.72 (s, 넓음, 1H, Ar), 6.36 (s, 넓음, 3H, Ar), 4.24 (t, J = 7 Hz, 1H, $CHCH_2$), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s. 6H, $2OCH_3$), 2.98 (d, J = 7 Hz, 2H, $CHCH_2$); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 161.2, 149.3, 148.5, 144.0, 133.6, 119.5, 118.6, 111.5, 111.3, 106.1, 98.8, 56.1, 56.1, 55.5, 47.0, 24.5; $C_{19}H_{21}NO_4$에 대한 원소 분석 계산치 : C, 69.71; H, 6.47; N, 4.28. 실측치: C, 69.66; H, 6.42; N, 4.20.

4.6.2.59 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(4-히드록시-3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



DMF (20 ml) 중의 4-브로모-2-메톡시페놀 (2.87 g, 14.13 mmol)의 용액에 에틸디이소프로필아민 (6.15 ml, 35.32 mmol)을 첨가하였다. 투명한 용액을 5분 동안 교반하고, 이어서 tert-부틸클로로디메틸실란 (2.56 g, 16.95 mmol)을 첨가하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산 100%)를 통해 정제하여 투명한 오일로서 (4-브로모-2-메톡시-페녹시)-tert-부틸-디메틸-실란 (4.45 g, 99%)을 얻었다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$)
δ 6.95 (s, 넓음, 1H, Ar), 6.92 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar), 6.71 (d, J = 7 Hz, 1H, Ar), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 0.98 (s, 9H, $3CH_3$), 0.13 (s, 6H, $2CH_3$).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

(4-브로모-2-메톡시페녹시)-tert-부틸디메틸실란 (4.37 g, 13.77 mmol), n-부틸 리튬 (5.51 ml, 13.77 mmol), 및 3,5-디메톡시벤즈알데히드 (2.08 g, 12.52 mmol)를 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 40분 동안 헥산 중의 5% EtOAc에서 헥산 중의 20% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 투명한 오일로서 [4-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-3-메톡시-페닐]-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄올 (3.94 g, 78%)을 얻었다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 6.89 (s, 넓음, 1H, Ar), 6.78 (s, 넓음, 2H, Ar), 6.53 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.36 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 5.69 (d, J = 3 Hz, 1H, CHOH), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 6H, $2OCH_3$), 2.19 (d, J = 3 Hz, 1H, OH), 0.98 (s, 9H, $3CH_3$), 0.14 (s, 6H, $2CH_3$).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

[4-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-3-메톡시페닐]-(3,5-디메톡시페닐)메탄올 (3.90 g, 9.64 mmol) 및 활성화된 MnO_2 분말 (8.1 g, 93 mmol)을 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 생성물 [4-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-3-메톡시-페닐]-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄온 (3.69 g, 95%)은 연황색 오일이었다.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7.47 (d, J = 1 Hz, 1H, Ar), 7.31 (dd, J = 1 Hz 및 7 Hz, 1H, Ar), 6.87 (m, 3H, Ar), 6.65 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 3.87 (s. 3H, 단일 OCH_3 기), 3.83 (s, 6H, $2OCH_3$), 1.01 (s, 9H, $3CH_3$), 0.20 (s, 6H, $2CH_3$).

생성물을 다음 단계에 사용하였다.

[4-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-3-메톡시페닐]-(3,5-디메톡시페닐)메탄온 (3.64 g, 9.04 mmol), 무수 THF (10 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (2.85 ml, 18.08 mmol), 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 18.08 ml, 18.08 mmol)를 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (약 30분 동안 헥산 중의 5% EtOAc에서 헥산 중의 20% EtOAc로의 구배)를 통해 정제하여 백색 고체로서 3-[4-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-3-메톡시-페닐]-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (3.00 g, 78%)을 얻었다. 생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

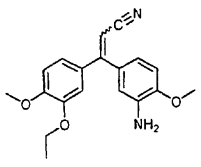
테트라부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중의 1.0 M 용액, 5.55 ml, 5.55 mmol)를 실온에서 THF (35 ml) 중의 3-[4-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-3-메톡시-페닐]-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (1.97 g, 4.63 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 무색 투명한 용액이 바로 갈색/적포도주 색으로 변하였다. 반응은 1시간 이내로 수행되어야 한다. 빙수 (15 ml)를 붉은 용액 중에 붓고, 이어서 에테르 (80 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 물 (2 x 100 ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 황색 오일로 농축하고, 이것을 동결건조시켜 백색 점성 고체로서 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(4-히드록시-3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (1.26 g, 88%)을 얻었다.

mp, 120-122°C; ^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 9.68 (s, 1H, 한 이성질체의 OH기), 9.60 (s, 1H, 다른 이성질체의 OH기), 7.11-6.61 (m, 8H, Ar), 6.49-6.46 (m, 4H, Ar), 6.23 (s, 1H, 한 이성질체의 이중 결합 수소), 6.11 (s, 1H, 다른 이성질체의 이중 결합 수소), 3.78-3.74 (다중 단일항 , 18H, $6OCH_3$),

^{1}HNMR을 기준으로 한 이성질체 비율은 49%:51%였다.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 163.0, 162.9, 160.9, 160.8, 148.2, 147.7, 146.6, 146.3, 141.6, 139.2, 130.9, 128.9, 124.2, 122.9, 118.5, 118.2, 114.6, 114.5, 112.3, 110.6, 107.9, 107.2, 102.3, 102.2, 93.7, 93.1, 56.4, 56.2, 55.7, 55.6; $C_{18}H_{17}NO_4$에 대한 원소 분석 계산치 : C, 69.44; H, 5.50; N, 4.50. 실측치: C, 69.24; H, 5.38; N, 4.27.

4.6.2.60 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (E 및 Z 이성질체들)



(4-메톡시-3-니트로-페닐)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄올을 3-에톡시-4-메톡시-브로모벤젠 (7.6 g, 33 mmol), 마그네슘 터닝 (0.8g, 33 mmol) 및 4-메톡시-3-니트로-벤즈알데히드 (5.0 g, 27.6 mmol)를 사용하여 3-(3-아미노-4-

메톡시-페닐)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴과 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2:EtOAc 9:1)로 정제하여 (4-메톡시-3-니트로-페닐)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄올 (3.9 g, 42%)을 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.88 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.53-7.49 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.84 (s, 3H), 5.75 (d, J = 3 Hz, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.30 (d, J = 3 Hz, 1H), 1.44 (t, 3H).

(4-메톡시-3-니트로-페닐)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄온을 (4-메톡시-3-니트로-페닐)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄올 (3.9 g, 11.6 mmol) 및 피리디늄 클로로크로메이트 (3.7 g, 17.4 mmol)를 사용하여 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴과 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2: EtOAc 95:5)로 정제하여 주황색 고체로서 (4-메톡시-3-니트로-페닐)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄온 (3.4 g, 89%)을 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.28 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.06-8.02 (dd, J = 3, 8.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.31-7.26 (dd, J = 2,8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.21-4.12 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 1.50 (t, J = 6 Hz, 3H).

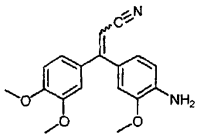
3-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 을 (4-메톡시-3-니트로-페닐)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄온 (3.4 g, 10.3 mmol), 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (11.3 mL, 11.3 mmol) 및 디에틸 시아노메틸포스페이트 (2.0 g, 11.3 mmol)를 사용하여 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴과 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산:CH_2Cl_2 3:97)로 정제하여 황색 고체로서 3-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 이성질체들의 혼합물 (3.4 g, 95%)을 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.85-7.77 (m, 1H), 7.54-6.78 (m, 5H), 5.67 (5.59) (s, 1H), 4.10-4.00 (m, 5H), 3.93 (s, 3H), 1.49-1.42 (m, 3H).

에탄올 (70 mL) 중의 3-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (3.3 g, 9.7 mmol) 및 염화주석 이수화물 (11.6 g, 51.8 mmol)의 현탁액을 오일조 중에서 1시간 동안 70℃에서 가열한 후 실온으로 냉각하였다. 혼합물을 얼음 (200 mL) 중에 붓고, 10 N NaOH를 첨가하여 pH를 강알칼리로 만들었다. 혼합물을 EtOAc (5 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 물 (40 mL), 염수 (40 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고,조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산:EtOAc 7:3)로 정제하여 황색 고체로서 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 이성질체들의 혼합물 (1.1 g, 33%)을 산출하였다.

mp 141-143°C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.00-6.64 (m, 6H), 5.49 (d, 1H), 4.12-3.98 (m, 2H), 3.92-3.88 (m, 8H), 1.47-1.40 (m, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 162.95, 151.23, 150.70, 146.70, 148.03, 147.81, 136.11,135.93, 132.11, 129.90, 129.80, 123.07, 122.10, 120.72, 119.62, 118.89, 118.81, 115.99, 114.66, 114.23, 112.97, 110.90, 109.81, 55.59, 55.52, 14.67; $C_{19}H_{20}N_2O_3$에 대한 원소 분석 계산치 : C, 70.35; H, 6.21; N, 8.64. 실측치 : C, 70.25; H, 6.21; N, 8.46.

4.6.2.61 3-(4-아미노-3-메톡시-페닐)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (E 및 Z 이성질체들)



(3-메톡시-4-니트로-페닐)-(3,4-디메톡시-페닐)-메탄올을 3,4-브로모베라트롤 (2.5 g, 11.5 mmol), 마그네슘 터닝 (0.3 g, 11.5 mmol) 및 3-메톡시-4-니트로-벤즈알데히드 (1.5 g, 8.2 mmol)를 사용하여 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴과 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2:EtOAc 9:1)로 정제하여 (3-메톡시-4-니트로-페닐)-(3,4-디메톡시-페닐)-메탄올 (1.9 g, 72%)을 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.80 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.98-6.85 (m, 4H), 5.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.87 (s, 6H).

CH_2Cl_2 (100 mL) 중의 (3-메톡시-4-니트로-페닐)-(3,4-디메톡시-페닐)-메탄올 (1.9 g, 6.0 mmol) 및 MnO_2 (9.1 g, 104.7 mmol)의 현탁액을 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트를 CH_2Cl_2로 세척하였다. 여과액을 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2:EtOAc 95:5)로 정제하여 황색 고체의 (3-메톡시-4-니트로-페닐)-(3,4-디메톡시-페닐)-메탄온 (1.2 g, 64%)을 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.87 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.50-7.46 (dd, J = 2,5.7 Hz, 2H), 7.36-7.30 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H).

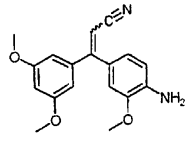
3-(3-메톡시-4-니트로-페닐)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴을 (3-메톡시-4-니트로-페닐)-(3,4-디메톡시-페닐)-메탄온 (1.2 g, 3.8 mmol), 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (4.2 mL, 4.2 mmol) 및 디에틸 시아노메틸포스페이트 (0.7 g, 4.2 mmol)를 사용하여 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴과 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산:EtOAc 1:1)로 정제하여 3-(3-메톡시-4-니트로-페닐)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (1.2 g, 91%)을 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.89 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 2, 8.4 Hz, 1H), 6.85 m, 3H), 5.79 (s, 1H), 3.98-3.86 (m 9H).

3-(4-아미노-3-메톡시-페닐)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴을 3-(3-메톡시-4-니트로-페닐)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (1.2 g, 3.4 mmol) 및 염화주석 이수화물 (4.2 g, 18.0 mmol)을 사용하여 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴과 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산:EtOAc 7:3)로 정제하여 황색 고체로서 3-(4-아미노-3-메톡시-페닐)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 이성질체들의 혼합물 (0.7 g, 64%)을 산출하였다.

mp 104-106°C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.00-6.63 (m 6H), 5.52 (5.43)(s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.95-3.80 (m, 9H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 185.55, 183.98, 162.98, 150.83, 148.69, 148.52, 146.37, 138.97, 138.53, 135.76, 132.51, 129.30, 128.81, 123.95, 123.16, 122.80, 122.23, 119.17, 113.78, 112.93, 112.02, 111.81, 110.69, 110.37, 90.28, 90.18, 90.02, 55.97, 55.90, 55.54; $C_{18}H_{18}N_2O_3$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 69.66; H, 5.85; N, 9.03. 실측치: C, 69.59; H, 5.81; N, 8.95.

4.6.2.62 3-(4-아미노-3-메톡시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (E 및 Z 이성질체들)



(3-메톡시-4-니트로-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄올을 3,5-디메톡시-브로모벤젠 (4.4 g, 20.1 mmol), 마그네슘 터닝 (1.0 g, 20.1 mmol) 및 3-메톡시-4-니트로-벤즈알데히드 (3.0 g, 16.8 mmol)를 사용하여 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴과 유사하게 제조하여 (3-메톡시-4-니트로-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄올 (3.9 g, 73%)을 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.00-6.99 (dd, J = 2, 9.1 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2 Hz, 2H), 6.40 (d, J = 2 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 3 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 2.45 (d, J = 2 Hz, 1H).

CH_2Cl_2 (100 mL) 중의 (3-메톡시-4-니트로-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄올 (3.9 g, 12.3 mmol) 및 MnO_2 (8.5 g, 98.4 mmol)의 현탁액을 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트를 CH_2Cl_2로 세척하였다. 여과액을 농축하여 (3-메톡시-4-니트로-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄온 (3.7 g, 94%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.85 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.39-7.35 (dd, J = 2, 9.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.83 (s, 6H).

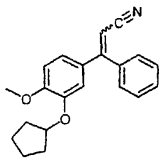
3-(3-메톡시-4-니트로-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (E 및 Z 이성질체들)을 (3-메톡시-4-니트로-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄온 (3.7 g, 11.5 mmol), 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (12.7 mL, 12.7 mmol) 및 디에틸 시아노메틸포스페이트 (2.5 g, 12.7 mmol)를 사용하여 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴과 유사하게 제조하여 3-(3-메톡시-4-니트로-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 이성질체들의 혼합물 (3.9 g, 99%)을 산출하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.91-7.82 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.59-6.53 (m, 2H), 6.38-6.37 (m, 1H), 5.85(5.77) (s, 1H), 4.00-3.91 (m, 3H), 3.83-3.78 (m 6H).

3-(4-아미노-3-메톡시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴을 3-(3-메톡시-4-니트로-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (3.9 g, 11.5 mmol) 및 염화주석 이수화물 (12.8 g, 58.0 mmol)을 사용하여 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴과 유사하게 제조하여 황색 고체로서 3-(4-아미노-3-메톡시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 이성질체들의 혼합물 (3.1 g, 84%)을 산출하였다.

mp 114-116°c; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.04-6.45 (m, 6H), 5.60(5.46) (s, 1H), 3.86-3.70 (m, 11H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 163.18, 162.98, 160.57, 146.32, 142.06, 139.34, 139.07, 138.57, 128.03, 126.37, 124.00, 122.74, 107.15, 102.02, 101.95, 91.86, 90.98, 55.69, 55.55; $C_{18}H_{18}N_2O_3$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 69.66; H, 5.85; N, 9.03. 실측치: C, 69.33; H, 5.67; 8.85.

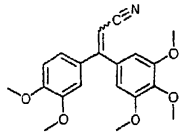
4.6.2.63 3-(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시-페닐)-3-페닐-아크릴로니트릴



(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시-페닐)-페닐-메탄온 (0.5 g, 1.7 mmol), 무수 THF (10 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (0.3 ml, 1.9 mmol), 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.3 M 용액, 1.4 ml, 1.9 mmol)를 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체로서 3-(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시-페닐)-3-페닐)-아크릴로니트릴 (0.41 g, 76%)을 얻었다.

mp, 90.6-93 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.54-7.24 (m, 10H), 7.05-6.73 (m, 6H), 5.66 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.81-4.62 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.00-1.45 (m, 16H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 162.8, 162.8, 152.2, 151.6, 147.4, 147.3, 139.5, 137.2, 130.2, 129.9, 129.6, 129.3, 128.7, 128.5, 128.4, 123.0, 121.8, 118.4, 118.3, 116.1, 114.8, 111.3, 93.2, 92.7, 80.6, 56.0, 32.8, 32.7, 24.1, 24.0; $C_{21}H_{21}NO_2$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 78.97; H, 6.63; N, 4.39. 실측치: C, 78.85; H, 6.59; N, 4.31.

4.6.2.64 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴

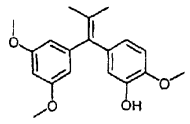


(3,4-디메톡시-페닐)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄온 (3.3 g, 10 mmol), 무수 THF (50 ml) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (2.4 ml, 15 mmol), 및 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드 (3.0 g, 15 mmol)를 3-(3,5-디메톡시-페닐)-

3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 합성을 위해 상기에 기재한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체로서 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (2.7 g, 77%)을 얻었다.

mp, 119-121℃; 1H NMR (DMSO-d6) □7.14-7.07 (m, 1H), 7.00-6.77 (m, 2H), 6.66 (d, J = 3 Hz, 2H), 6.25 (s, 0.5 H), 6.19 (s, 0.5 H), 3.84-3.71 (m, 15H); 13C NMR (DMSO-d6) □ 161.38, 161.31, 152.65, 150.99, 150.14, 148.64, 148.18, 139.44, 138.44, 133.69, 132.47, 130.01, 128.88, 122.66, 122.43, 118.66, 118.62, 112.75, 111.31, 111.22, 110.94, 106.88, 106.27, 94.23, 93.53, 60.08, 56.02, 55.98, 55.60, 55.55, 55.48; C20H21NO5 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 67.59; H, 5.96; N, 3.94. 실측치: C, 67.66; H, 5.98; N, 3.88.

4.6.2.65 5-[1-(3,5-디메톡시-페닐)-2-메틸-프로페닐]-2-메톡시-페놀



THF (80 mL) 중의 (5-브로모-2-메톡시-페녹시)-tert-부틸-디메틸-실란 (12.7 g, 40.0 mmol)의 용액을 질소 하에서 -78℃로 냉각하고, 펜텐 중의 t-부틸리튬 (51.7 mL, 1.7 M, 88.0 mmol)을 첨가 동안 -70℃ 미만의 온도를 유지하면서 1시간 동안 적가하였다. 첨가가 완료된 후 혼합물을 -78 ℃로 1시간 동안 교반하고, 이어서 THF (10 mL) 중의 3,5-디메톡시 벤즈알데히드 (9.97 g, 60.0 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 -78℃에서 교반하고, 이어서 포화 NH_4Cl 용액 3 mL를 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 진공 하에서 증발시킨 후, 잔류물을 CH_2Cl_2 (150 mL) 중에 용해시키고, 물 (3 x 150 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 증발시키고, 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 구배를 사용하여 크로마토그래피하여, 30:70 에틸 아세테이트-헥산에서 오일로서 [3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메톡시-페닐]-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄올 (13.1 g, 수율 81%)을 용리하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.13 (s, 6H, $2SiCH_3$), 0.97 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 2.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H, OH), 3.76 (s, 6H, $2OCH_3$), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 5.66 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH), 6.35 (t, J = 2.2 Hz, 1H, Ar), 6.53 (d, J = 2.2 Hz, 2H, Ar), 6.79 (d, 1H, J = 8.0 Hz, Ar), 6.87-6.90 (m, 2H, Ar).

CH_2Cl_2 (330 mL) 중의 [3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메톡시-페닐]-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄올 (13.1 g, 32.4 mmol)의 용액에 이산화망간 (13.0 g, 150.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주변 온도에서 8시간 동안 교반하였다. 이산화망간 (13.0 g, 150.0 mmol)을 다시 첨가하고, 16시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 건조제 (siccate)를 CH_2Cl_2 (50 mL)로 세척하였다. 여과액을 증발시켜, 오일로서 [3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메톡시-페닐]-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄온 (12.9 g, 수율 99%)을 얻었다.

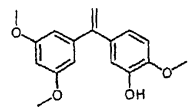
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.18 (s, 6H, $2SiCH_3$), 1.00 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 3.83 (s, 6H, $2OCH_3$), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 6.65 (t, J = 2.4 Hz, 1H, Ar), 6.86-6.90 (m, 3H, Ar), 7.39-7.47 (m, 2H, Ar).

THF (20 mL) 중의 이소프로필트리페닐포스포늄 요오다이드 (2.60 g, 6.0 mmol)의 현탁액을 0℃로 냉각하고, 이어서 THF 중의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 용액 (5.0 mL, 20%, 6.0 mmol)을 5분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 질소 하 0℃에서 1시간 동안 교반하였고, 그 시간 동안 밝은 적색 용액이 형성되었다. 이어서 THF (20 mL) 중의 [3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메톡시-페닐]-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄온 (1.20 g, 3.0 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 주변 온도로 가온하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하여 반응을 완결시켰다. H_2O 2 mL를 첨가하여 반응을 켄칭하고, 용매를 진공 하에서 제거하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (75 mL) 중에 용해시키고, 물 (3 x 75 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 증발시키고, 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트의 구배를 사용하여 크로마토그래피하여, 에틸 아세테이트-헥산 10:90에서 오일로서 생성물 (0.95 g, 수율 74%)을 용리하였다. 상기 생성물 (0.85 g, 2.05 mmol)을 THF (20 mL) 중에 용해시키고, 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (2.4 mL, 1.0 M, 2.4 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 디에틸 에테르 (2

x 50 mL)로 추출하였다. 유기상을 물 (2 x 100 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 증발시키고, 헥산-에틸 아세테이트의 구배를 사용하여 잔류물을 크로마토그래피하여, 에틸 아세테이트-헥산 25:75에서 오일로서 5-[1-(3,5-디메톡시-페닐)-2-메틸-프로페닐]-2-메톡시-페놀 (0.6 g, 수율 96%)을 용리하였다.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.77 (s, 3H, = C-CH_3), 1.80 (s, 3H, = C-CH_3), 3.75 (s, 6H, 2OCH_3), 3.86(s, 3H, OCH_3), 5.53 (s, 1H, OH), 6.28-6.32 (m, 3H, Ar), 6.63 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H, Ar), 6.74-6.78 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 22.3, 22.5, 55.3, 55.9, 98.1, 107.9, 110.1, 116.0, 121.3, 130.7, 136.4, 136.5, 144.9, 145.6, 160.3; $C_{19}H_{22}O_4$에 대한 원소 분석 계산치 : C, 72.59; H, 7.05; N, 0.00. 실측치: C, 72.59; H, 7.10; N, <0.05.

4.6.2.66 5-[1-(3,5-디메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페놀

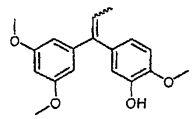


THF (20 mL) 중의 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드 (2.14 g, 6.0 mmol)의 현탁액을 0℃로 냉각한 후, THF 중의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 용액 THF (5.0 mL, 20%, 6.0 mmol)을 5분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 질소 하 0℃에서 1시간 동안 교반하였고, 그 시간 동안 밝은 황색 용액이 형성되었다. 이어서 THF (20 mL) 중의 [3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메톡시-페닐]-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄온 (1.20 g, 3.0 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 주변 온도로 가온하였다. H_2O 2 mL를 첨가하여 반응을 켄칭하고, 용매를 진공 하에서 제거하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (75 mL) 중에 용해시키고, 물 (3 x 75 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 증발시키고, 헥산-에틸 아세테이트의 구배를 사용하여 잔류물을 크로마토그래피하여, 에틸 아세테이트-헥산 10:90에서 오일로서 생성물 (1.01 g, 수율 84%)을 용리하였다.

상기로부터의 생성물 (0.6 g, 1.5 mmol)을 THF (20 mL) 중에 용해시키고, 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액 (1.8 mL, 1.0 M, 1.8 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 주변 온도에서 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 디에틸 에테르 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기상을 물 (2 x 100 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 증발시키고, 헥산-에틸 아세테이트의 구배를 사용하여 잔류물을 크로마토그래피하여, 에틸 아세테이트-헥산 25:75에서 오일로서 5-[1-(3,5-디메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페놀 (0.4 g, 수율 93%)을 용리하였다.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.78 (s, 6H, 2OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 5.36 (d, J = 1.1, 1H, = CH), 5.41 (d, J = 1.1 Hz, 1H, = CH), 5.72 (s, 1H, OH), 6.46 (t, J = 2.1 Hz, 1H, Ar), 6.52 (d, J = 2.1 Hz, 2H, Ar), 6.77-6.83 (m, 2H, Ar), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 55.3, 55.9, 99.8, 106.7, 110.2, 113.3, 114.5, 120.2, 134.6, 143.9, 145.2, 146.4, 149.5, 160.5; $C_{17}H_{18}O_4$ + 0.1 H_2O 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 70.87; H, 6.37; N, 0.00. 실측치: C, 70.77; H, 6.17; N, <0.05.

4.6.2.67 (E/Z) 5-[1-(3,5-디메톡시-페닐)-프로페닐]-2-메톡시-페놀



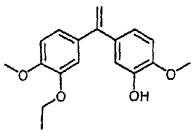
THF (20 mL) 중의 에틸트리페닐포스포늄 브로마이드 (2.23 g, 6.0 mmol)의 현탁액을 0℃로 냉각한 후, THF 중의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 용액 (5.0 mL, 20%, 6.0 mmol)을 5분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 질소 하 0℃에서 1시간 동안 교반하였고, 이 시간 동안 밝은 주황색 용액이 형성되었다. 이어서 THF (20 mL) 중의 [3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메톡시-페닐]-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄온 (1.20 g, 3.0 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 주변 온도로 가온하였다. H_2O 2 mL 를 첨가하여 반응을 켄칭하고, 용매를 진공 하에서 제거하였

다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (75 mL) 중에 용해시키고, 물 (3 x 75 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 증발시키고, 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트의 구배를 사용하여 크로마토그래피하여, 에틸 아세테이트-헥산 10:90에서 오일로서 생성물 (1.1 g, 수율 89%)을 용리하였다.

상기로부터의 생성물 (1.0 g, 2.4 mmol)을 THF (20 mL) 중에 용해시키고, 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액 (2.9 mL, 1.0 M, 2.9 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 주변 온도에서 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 디에틸 에테르 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기상을 물 (2 x 100 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 증발시키고, 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트의 구배를 사용하여 크로마토그래피하여, 에틸 아세테이트-헥산 25:75에서 오일로서 (E/Z) 5-[1-(3,5-디메톡시-페닐)-프로페닐]-2-메톡시-페놀 (0.7 g, 97%)을 용리하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.71-1.78 (m, 3H, =C-CH_3), 3.75-3.91 (m, 9H, 2OCH_3), 5.50-5.57 (m, 1H, OH), 6.05-6.13 (m, 1H, =CH), 6.31-6.41 (m, 3H, Ar), 6.63-6.77 (m, 2H, Ar), 6.82-6.88 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 15.6, 15.7, 55.3, 55.9, 56.0, 98.7, 99.0, 105.7, 108.0, 110.2, 110.3, 113.2, 116.3, 118.8, 121.8, 122.7, 124.2, 133.1, 136.1, 141.9, 142.2, 145.1, 145.4, 145.4, 145.6, 160.4, 160.6; $C_{18}H_{20}O_4$에 대한 원소 분석 계산치: C, 71.98; H, 6.71; N, 0.00. 실측치: C, 71.72; H, 6.48; N, <0.05.

4.6.2.68 5-[1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페놀



THF (50 mL) 중의 (5-브로모-2-메톡시-페녹시)-tert-부틸-디메틸-실란 (6.3 g, 19.9 mmol)의 용액을 질소 하에서 -78℃로 냉각하고, 첨가를 통해 -70℃ 미만의 온도를 유지시키면서, 펜탄 중의 t-부틸리튬 (26.0 mL, 1.7 M, 44.0 mmol)을 1시간에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완결된 후 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 THF (10 mL) 중의 3-에톡시-4-메톡시벤즈알데히드 (5.4 g, 30.0 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 -78℃에서 교반하고, 이어서 포화 NH_4Cl 용액 2 mL를 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 진공 하에서 증발시키고, 잔류물을 CH_2Cl_2 (200 mL) 중에 용해시키고, 물 (3 x 200 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 증발시키고, 헥산-에틸 아세테이트의 구배를 사용하여 잔류물을 크로마토그래피하여, 에틸 아세테이트-헥산 25:75에서 오일로서 [3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메톡시-페닐]-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄올 (6.7 g, 수율 81%)을 용리하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.13 (s, 6H, 2$SiCH_3$), 0.97 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1.43 (t, J = 6.9 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.11 (d, J = 3.5 Hz, 1H, OH), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.05 (q, J = 6.9 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 5.69 (d, J = 3.5 Hz, 1H, CH), 6.81-6.90 (m, 6H, Ar).

CH_2Cl_2 (200 mL) 중의 [3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메톡시-페닐]-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄올 (6.5 g, 15.6 mmol)의 용액에 이산화망간 (2.65 g, 26.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 이산화망간 (2.65 g, 26.1 mmol)을 다시 첨가하고, 추가로 7시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 건조제를 CH_2Cl_2 (50 mL)로 세척하였다. 여과액을 증발시켜, 오일로서 [3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메톡시-페닐]-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄온 (6.2 g, 수율 96%)을 얻었다.

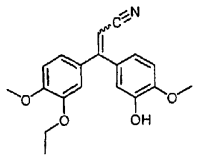
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.17 (s, 6H, 2$SiCH_3$), 1.00 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1.49 (t, J = 7.0 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.16 (q, J = 7.0 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.87-6.92 (m, 2H, Ar), 7.33-7.43 (m, 4H, Ar).

THF (20 mL) 중의 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드 (2.14 g, 6.0 mmol)의 현탁액을 0℃로 냉각한 후, THF 중의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 용액 (5.0 mL, 20%, 6.0 mmol)을 5분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 질소 하 0℃에서 1시간 동안 교반하였고, 그 시간 동안 밝은 황색 용액이 형성되었다. 이어서 THF (20 mL) 중의 [3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메톡시-페닐]-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄온 (1.25 g, 3.0 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 주변 온도로 가온하였다. H_2O 2 mL 를 첨가하여 반응을 켄칭하고, 용매를 진공 하에서 제거하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (75 mL) 중에 용해시키고, 물 (3 x 75 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 증발시키고, 헥산

-에틸 아세테이트의 구배를 사용하여 잔류물을 크로마토그래피하여, 에틸 아세테이트-헥산 10:90에서 오일로서 생성물 (1.1 g, 수율 88%)을 용리하였다. 상기 생성물 (1.1 g, 2.7 mmol)을 THF (20 mL) 중에 용해시키고, 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액 (3.3 mL, 1.0 M, 3.3 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 디에틸 에테르 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기상을 물 (2 x 100 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 증발시키고, 헥산-에틸 아세테이트의 구배를 사용하여 잔류물을 크로마토그래피하여, 30:70 에틸 아세테이트-헥산에서 5-[1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페놀 (0.65 g, 수율 83%)을 용리하였다.

mp 99-101 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 4.06 (q, J = 7.0 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 5.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H, = CH), 5.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H, = CH), 5.60 (s, 1H, OH), 6.78-6.98 (m, 6H, Ar); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.8, 55.9, 56.0, 64.3, 110.1, 111.0, 112.1, 113.1, 114.6, 120.2, 121.0, 134.5, 135.2, 145.2, 145.3, 147.8, 149.1, 149.2; $C_{18}H_{20}O_4$ 에 대한 원소 분석 계산치: C, 71.98; H, 6.71; N, 0.00. 실측치: C, 71.90; H, 6.74; N, <0.05.

4.6.2.69 (E/Z) 3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-3-(3-히드록시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴

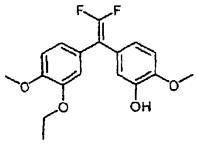


THF (20 mL) 중의 디에틸 (시아노메틸)포스포네이트 (0.53 g, 3.0 mmol)의 용액을 0℃로 냉각한 후, THF 중의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 용액 (2.5 mL, 20%, 3.0 mmol)을 5분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 질소 하 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 THF (20 mL) 중의 [3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메톡시-페닐]-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄온 (0.63 g, 1.5 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 주변 온도로 가온한 후, 교반하면서 4시간 동안 환류가열하였다. H_2O 2 mL를 첨가하여 반응을 켄칭하고, 용매를 진공 하에서 제거하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (75 mL) 중에 용해시키고, 물 (3 x 75 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 증발시키고, 헥산-에틸 아세테이트의 구배를 사용하여 잔류물을 크로마토그래피하여, 에틸 아세테이트-헥산 20:80에서 오일로서 생성물 (0.61 g, 수율 93%)을 용리하였다.

상기로부터의 생성물 (0.61 g, 1.4 mmol)을 THF (20 mL) 중에 용해시키고, 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액 (1.7 mL, 1.0 M, 1.7 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 디에틸 에테르 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기상을 물 (2 x 100 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 증발시키고, 헥산-에틸 아세테이트의 구배를 사용하여 잔류물을 크로마토그래피하여, 에틸 아세테이트-헥산 40:60에서 (E/Z) 3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-3-(3-히드록시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.4 g, 수율 89%)을 용리하였다.

mp 63-65 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.40-1.47 (m, 3H, OCH_2CH_3), 3.89-3.94 (m, 6H, 2OCH_3), 3.98-4.12 (m, 2H, OCH_2CH_3), 5.53-5.55 (m, 1H, = CH), 5.68 (m, OH), 6.80-7.09 (m, 6H, Ar); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.7, 55.9, 56.0, 64.5, 92.0, 110.2, 111.0, 112.8, 114.1, 114.7, 116.0, 118.6, 118.7, 121.4, 122.1, 122.2, 123.1, 129.5, 130.4, 131.7, 132.5, 145.3, 145.5, 145.5, 147.9, 148.0, 148.1, 148.4, 150.8, 151.4, 162.4; $C_{19}H_{19}NO_4$ 에 대한 원소 분석 계산치: C, 70.14; H, 5.89; N, 4.31. 실측치: C, 69.93; H, 5.84; N, 4.06.

4.6.2.70 5-[1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-2,2-디플루오로-비닐]-2-메톡시-페놀



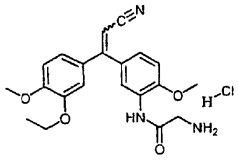
THF (20 mL) 중의 디에틸 (디플루오로메틸)포스포네이트 (1.13 g, 6.0 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각한 후, THF 중의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 용액 (5.0 mL, 20%, 6.0 mmol)을 5분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 질소 하 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서 THF (20 mL) 중의 [3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메톡시-페닐]-(3-에톡시-

4-메톡시-페닐)-메탄온 (1.25 g, 3.0 mmol)의 용액을 첨가하였다. 15분 후, 반응 플라스크를 냉각조에서 제거하고, 1시간 동안 환류가열한 후, 실온으로 냉각하였다. H_2O 2 mL를 첨가하여 반응을 켄칭하고, 용매를 진공 하에서 제거하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (75 mL) 중에 용해시키고, 물 (3 x 75 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 증발시키고, 헥산-에틸 아세테이트의 구배를 사용하여 잔류물을 크로마토그래피하여, 에틸 아세테이트-헥산 20:80에서 오일로서 생성물 (0.84 g, 수율 62%)을 용리하였다.

상기로부터의 생성물 (0.80 g, 1.8 mmol)을 THF (20 mL) 중에 용해시키고, 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액 (2.2 mL, 1.0 M, 2.2 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 디에틸 에테르 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기상을 물 (2 x 100 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 증발시키고, 헥산-에틸 아세테이트의 구배를 사용하여 잔류물을 크로마토그래피하여, 에틸 아세테이트-헥산 30:70에서 5-[1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-2,2-디플루오로-비닐]-2-메톡시-페놀 (0.5 g, 수율 83%)을 용리하였다.

mp 74-76 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.03 (q, J = 7.0 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 5.57 (s, 1H, OH), 6.74-6.86 (m, 6H, Ar); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.7, 55.9, 64.3, 110.3, 111.2, 114.3, 115.7, 115.8, 121.4, 121.5, 121.5, 122.2, 122.3, 122.3, 126.8, 145.3, 145.9, 148.0, 148.7, 153.5; $C_{18}H_{18}F_2O_4$에 대한 원소 분석 계산치: C, 64.28; H, 5.39; N, 0.00. 실측치: C, 64.27; H, 5.46; N, <0.05.

4.6.2.71 (E/Z) 2-아미노-N-{5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-아세트아미드; 히드로클로라이드



그리냐드 시약을 환류 컨덴서, 적하 깔대기, 및 자석 교반기가 외부장착된 오븐에서 건조된 3-목 플라스크에서 제조하였다. 무수 THF (60 mL) 중의(3-에톡시-4-메톡시-브로모)-벤젠 (10 g, 43.3 mmol)의 용액 약 1/4을 THF (10 mL) 중의 마그네슘 터닝 (1.05 g, 43.3 mmol)과 작은 조각의 요오드의 혼합물의 용액에 첨가하였다. 용액이 무색이 되자마자 (때로는 가열이 필요함), 남아있는 (3-에톡시-4-메톡시-브로모)-벤젠 용액을 온화한 조건 하에서 반응 혼합물에 30분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 환류시킨 후 30분 동안 실온으로 냉각시켰다. 이어서 (3-에톡시-4-메톡시-페닐) 마그네슘 브로마이드를 0℃에서 THF (60 mL) 중의 4-메톡시-3-니트로-벤즈알데히드 (6.53 g, 36.1 mmol)의 교반되는 용액에 천천히 첨가하였다. 첨가가 종결된 후, 반응 혼합물을 10분 동안 저온에서 교반한 후, 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 0℃로 냉각하고, 포화 NH_4Cl 용액 (90 mL)으로 켄칭하였다. 수층을 에테르 (3 X 90 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (2 X 120 mL), 염수 (120 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하여 조 (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-메탄올을 얻었고, 이것을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

MnO_2 (18 g, 210 mmol, 5 당량)을 CH_2Cl_2 (100 mL) 중의 조 (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-메탄올의 교반되는 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하고, MnO_2 [6 당량 (3 X 2 당량)]을 반응 시간 동안 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, CH_2Cl_2 (3 X 60 mL)로 세척하였다. 여과액에서 용매를 제거하고, 크로마토그래피 (실리카 겔)하여 고체로서 (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-메탄온 (8.74 g, 수율 73%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.47-1.53 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.06 (s, 3H, OCH_3), 4.13-4.21 (q, J = 6.9, 14.0 Hz, 2H, CH_2), 6.91-6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar), 7.17-7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H, Ar), 7.30-7.35 (dd, J = 2.1, 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.42 (d, J = 1.9 Hz, 1H, Ar), 8.03-8.07 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H, Ar), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H, Ar).

리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (11.4 mL, 11.4 mmol)를 0℃에서 무수 THF (20 mL) 중의 디에틸시아노메틸 포스포네이트 (2.03 g, 11.4 mmol)의 교반되는 용액에 적가하였다. 저온에서 10분 후, 반응 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. 이어서 비티그 시약을 0℃에서 THF (30 mL) 중의 (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-메탄

온 (3.16 g, 9.5 mmol)의 교반되는 현탁액 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 빙수 (100 mL) 중에 붓고, CH_2Cl_2 (3 X 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (2 X 40 mL), 염수 (40 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고, 크로마토그래피 (실리카 겔)하여 고체로서 (E/Z) 3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-3-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-아크릴로니트릴의 혼합물 (3.01 g, 수율 89%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.43-1.49 (m, 6H, $2CH_3$), 3.92-3.94 (2s, 6H, $2OCH_3$), 4.01-4.04 (2s, 6H, $2OCH_3$), 4.00-4.13 (m, 4H, $2CH_2$), 5.59-5.67 (2s, 2H, 2CH), 6.78-7.85 (m, 12H, Ar).

$SnCl_2.2H_2O$ (22.83 g, 101.2 mmol)을 에탄올 (200 강도(proof), 60 mL) 및 에틸 아세테이트 (30 mL) 중의 (E/Z) 3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-3-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-아크릴로니트릴 (6.52 g, 18.4 mmol)의 교반되는 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 70℃에서 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각하고, 얼음 (170 g) 중에 붓고, 10 N NaOH (75 mL)로 pH ~12로 염기화시켰다. 수층을 에틸 아세테이트 (5 X 60 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (60 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고, 크로마토그래피 (실리카 겔)하여 고체로서 (E/Z) 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 혼합물 (4.39 g, 수율 74%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.41-1.48 (m, 6H, $2CH_3$), 3.85-3.92 (m, 16H, $4OCH_3 + 2NH_2$), 3.98-4.12 (m, 4H, $2CH_2$), 5.50-5.51 (2s, 2H, 2CH), 6.65-7.04 (m, 12H, Ar); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.65, 55.49, 55.56, 55.93, 55.98, 64.46, 91.34, 91.40, 109.77, 110.86, 112.91, 114.17, 114.63, 115.96, 118.80, 118.88, 119.60, 120.68, 122.08, 123.04, 129.77, 129.86, 132.08, 135.92, 136.09, 147.77, 147.99, 148.67, 149.10, 150.65, 151.19, 162.94.

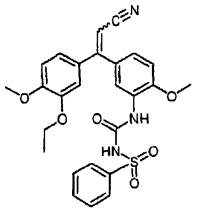
무수 DMF (30 mL) 중의 (E/Z) 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (1.50 g, 4.6 mmol), 1,3-디시클로헥실카르보디이미드 (1.14 g, 5.6 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (0.94 g, 6.9 mmol)의 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 이어서 N-BOC-글리신 (0.97 g, 5.6 mmol)을 고체 형태로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트 (30 mL)를 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여과액을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (120 mL) 중에 용해시켰다. 유기층을 물 (5 X 60 mL), 염수 (60 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고, 크로마토그래피 (실리카 겔)하여 고체로서 (E/Z) ({5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐카르바모일}-메틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르의 혼합물 (1.83 g, 수율 82%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.40-1.48 (m, 24H, $8CH_3$), 3.89-4.10 (m, 20H, $4OCH_3 + 4CH_2$), 5.20 (bp, 2H, 2NH), 5.58-5.59 (2s, 2H, 2CH), 6.80-7.27 (m, 12H, Ar), 8.37-8.38 (bp, 2H, 2NH); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.69, 28.28, 55.90, 55.97, 64.51, 92.32, 92.51, 109.64, 109.71, 111.00, 112.74, 114.16, 118.54, 119.61, 121.17, 122.18, 123.05, 125.26, 125.82, 130.00, 131.45, 132.17, 148.16, 149.20, 151.47, 162.54, 167.45.

에테르 중의 2 N HCl (11.4 mL, 22.8 mmol)을 CH_2Cl_2 (40 mL) 중의 (E/Z) ({5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐카르바모일}-메틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (1.83 g, 3.8 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 에테르 (50 mL)를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 여과하고, 에테르 (10 mL)로 세척하여 고체로서 (E/Z) 2-아미노-N-{3-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-페닐}-아세트아미드; 히드로클로라이드 (1.41 g, 수율 89%)의 혼합물을 얻었다.

mp, 161-163 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.28-1.34 (t, J = 7.0 Hz, 6H, $2CH_3$), 3.79-4.04 (m, 20H, $4OCH_3 + 4CH_2$), 6.02-6.16 (2s, 2H, 2CH), 6.74-8.01 (m, 12H, Ar), 8.24 (bp, 6H, 2{NH_2.HCl}); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 14.61, 14.63, 40.91, 40.99, 55.51, 55.59, 55.98, 56.07, 63.76, 63.81, 92.83, 92.96, 111.19, 111.35, 111.48, 112.23, 113.74, 118.70, 118.75, 122.23, 122.38, 122.48, 125.27, 126.24, 126.31, 129.11, 129.22, 130.46, 130.52, 147.38, 147.81, 150.16, 150.45, 151.05, 151.43, 161.12, 161.39, 165.33; $C_{21}H_{24}N_3O_4Cl + 0.09\ H_2O$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 60.12; H, 5.81; N, 10.02; Cl, 8.45. 실측치: C, 59.93; H, 5.67; N, 10.07; Cl, 8.44.

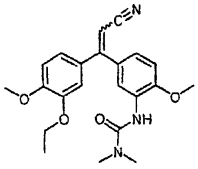
4.6.2.72 (E/Z) 1-벤젠술포닐-3-{5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-우레아



벤젠술포닐 이소시아네이트 (0.4 mL, 2.6 mmol)를 무수 THF (25 mL) 중의 (E/Z) 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.70 g, 2.2 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 크로마토그래피 (실리카 겔)하여 고체로서 (E/Z) 1-벤젠술포닐-3-{ 5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-우레아의 혼합물 (0.66 g, 수율 61%)을 얻었다.

mp, 168-170 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.38-1.46 (m, 6H, $2CH_3$), 3.87-4.14 (m, 16H, $4OCH_3$ + $2CH_2$), 5.55-5.58 (2s, 2H, 2CH), 6.78-7.98 (m, 22H, Ar), 8.03-9.06 (m, 4H, 4NH); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.67, 55.92, 55.97, 56.06, 56.24, 64.53, 92.07, 92.54, 109.82, 109.88, 110.99, 111.07, 112.65, 114.13, 118.58, 118.78, 119.77, 121.04, 122.25, 123.07, 125.52, 125.98, 126.56, 126.80, 127.02, 127.11, 129.35, 129.45, 129.50, 129.87, 131.16, 132.15, 133.96, 134.05, 139.46, 147.88, 148.19, 149.75, 150.25, 150.85, 151.59, 162.14, 162.83; $C_{26}H_{25}N_3O_6S$ + 0.12 H_2O 에 대한 원소 분석 계산치: C, 61.27; H, 4.99; N, 8.24; S, 6.29. 실측치: C, 60.90; H, 5.04; N, 8.05; S, 6.28.

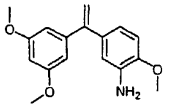
4.6.2.73 (E/Z) 3-{5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-1,1-디메틸-우레아



N,N-디이소프로필에틸아민 (1.5 mL, 8.6 mmol)을 (E/Z) 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.70 g, 2.2 mmol) 및 디메틸카르바밀 클로라이드 (1.6 mL, 17.3 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 85℃에서 가열하였다. CH_2Cl_2 (100 mL)를 첨가하고, 혼합물을 물 (2 X 50 mL), 4 N HCl (2 X 50 mL), 물 (2 X 50 mL), 포화 $NaHCO_3$ (2 X 50 mL), 염수 (50 mL)로 추출하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고,크로마토그래피 (실리카 겔)하여 고체로서 (E/Z) 3-{5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-1,1-디메틸-우레아 (0.59 g, 수율 69%)를 얻었다.

mp, 143-145 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.40-1.47 (m, 6H, $2CH_3$), 3.02-3.05 (2s, 12H, $4CH_3$), 3.88-3.94 (3s, 12H, $4OCH_3$), 3.99-4.12 (m, 4H, $2CH_2$), 5.55-5.61 (2s, 2H, 2CH), 6.79-7.18 (m, 12H, Ar), 8.18-8.36 (m, 2H, 2NH); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.71, 36.33, 55.93, 56.00, 64.46, 92.06, 92.33, 109.21, 109.30, 110.93, 110.99, 112.74, 114.22, 118.56, 118.69, 118.79, 120.27, 122.25, 123.06, 123.41, 123.74, 128.97, 129.24, 129.73, 130.11, 131.68, 132.25, 147.83, 148.14, 148.81, 149.27, 150.68, 151.37, 155.22, 155.31, 162.66, 163.11; $C_{22}H_{25}N_3O_4$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 66.82; H, 6.37; N, 10.63. 실측치: C, 66.84; H, 6.48; N, 10.43.

4.6.2.74 5-[1-(3,5-디메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐아민



그리냐드 시약을 환류 컨덴서, 적하 깔대기, 및 자석 교반기가 외부 장착된 오븐 건조된 3-목 플라스크에서 제조하였다. 무수 THF (60 mL) 중의 3,5-브로모베라트롤 (10 g, 46.1 mmol)의 용액 약 1/4을 THF (10 mL) 중의 마그네슘 터닝 (1.12 g, 46.1 mmol)와 작은 조각의 요오드의 혼합물에 첨가하였다. 용액이 무색이 되자마자 (때로는 가열이 필요함), 남아있는 3,5-브로모베라트롤 용액을 온화한 환류 조건 하에서서 30분에 걸쳐 반응 혼합물에 적가하였다. 생성된 혼합물을 3시간

동안 환류시킨 후 30분 동안 실온으로 냉각시켰다. 이어서 (3,5-디메톡시-페닐) 마그네슘 브로마이드를 0℃에서 THF (60 mL) 중의 4-메톡시-3-니트로-벤즈알데히드 (6.95 g, 38.4 mmol)의 교반되는 용액에 천천히 첨가하였다. 첨가가 종결된 후, 반응 혼합물을 저온에서 10분 동안, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 0℃로 냉각하고, 포화 NH_4Cl 용액 (90 mL)으로 켄칭하였다. 수층을 에테르 (3 X 90 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (2 X 120 mL), 염수 (120 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하여 조 (3,5-디메톡시-페닐)-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-메탄올을 얻었고, 이것을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

MnO_2 (20 g, 231 mmol, 5 당량)을 CH_2Cl_2 (100 mL) 중의 조 (3,5-디메톡시-페닐)-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-메탄올의 교반되는 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하고, MnO_2 [6 당량 (3 X 2 당량)]을 그 시간 동안 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, CH_2Cl_2 (3 X 60 mL)로 세척하였다. 여과액에서 용매를 제거하고, 크로마토그래피 (실리카 겔)하여 고체로서 (3,5-디메톡시-페닐)-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-메탄온 (9.61 g, 수율 79%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.83 (s, 6H, 2OCH_3), 4.06 (s, 3H, OCH_3), 6.68-6.70 (t, J = 2.2 Hz, 1H, Ar), 6.85-6.86 (d, J = 2.3 Hz, 2H, Ar), 7.16-7.20 (d, J = 8.9 Hz, 1H, Ar), 8.06-8.10 (dd, J = 2.3 및 8.9 Hz, 1H, Ar), 8.33-8.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 55.64, 56.91, 104.96, 107.57, 113.10, 127.86, 129.69, 135.78, 138.66, 139.20, 155.85, 160.79, 193.07.

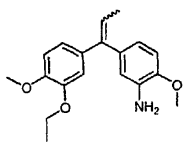
리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (5.3 mL, 5.3 mmol)를 0℃에서 무수 THF (30 mL) 중의 트리페닐메틸포스포늄 브로마이드 (1.89 g, 5.3 mmol)의 교반되는 현탁액에 적가하였다. 냉각 10분 후, 반응 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. 이어서 비티그 시약을 0℃에서 THF (30 mL) 중의 (3,5-디메톡시-페닐)-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-메탄온 (1.40 g, 4.4 mmol)의 교반되는 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 빙수 (100 mL) 중에 붓고, CH_2Cl_2 (4 X 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (2 X 40 mL), 염수 (40 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고, 크로마토그래피 (실리카 겔)하여 고체로서 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-아크릴로니트릴 (1.15 g, 수율 83%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.78 (s, 6H, 2OCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 5.46-5.47 (d, J = 4.3 Hz, 2H, CH_2), 6.43-6.47 (m, 3H, Ar), 7.02-7.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Ar), 7.48-7.52 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H, Ar), 7.85-7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 55.39, 56.62, 100.13, 106.53, 113.18, 115.08, 125.10, 133.67, 133.86, 139.49, 142.53, 147.51, 152.41, 160.75.

$SnCl_2.2H_2O$ (4.41 g, 19.54 mmol)을 에탄올 (200 강도, 20 mL) 및 에틸 아세테이트 (10 mL) 중의 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-아크릴로니트릴 (1.12 g, 3.55 mmol)의 교반되는 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 70℃에서 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각하고, 빙수 (100 mL) 중에 붓고, 10 N NaOH (20 mL)으로 pH ~12로 염기화시켰다. 수층을 에틸 아세테이트 (5 X 35 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (60 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고, 크로마토그래피 (실리카 겔)하여 고체로서 5-[1-(3,5-디메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐아민 (0.64 g, 수율 63%)을 얻었다.

mp, 93-95 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.77-3.87 (2s+m, 11H, 3OCH_3 + NH_2), 5.31-5.37 (dd, J = 1.2, 13.1 Hz, 2H, CH_2), 6.43-6.73 (m, 6H, Ar); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 55.36, 55.53, 99.77, 106.69, 109.92, 112.80, 114.92, 118.62, 134.13, 135.63, 144.19, 147.21, 149.86, 160.40; $C_{17}H_{19}NO_3$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 71.56; H, 6.71; N, 4.91. 실측치: C, 71.31; H, 6.76; N, 4.92.

4.6.2.75 (E/Z) 5-[1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-프로페닐]-2-메톡시-페닐아민



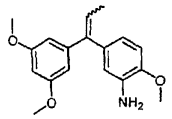
리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (8.5 mL, 8.5 mmol)를 0℃에서 무수 THF (30 mL) 중의 (에틸)트리페닐포스포늄 브로마이드 (3.14 g, 8.5 mmol)의 교반되는 현탁액에 적가하였다. 저온에서 10분 후, 반응 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. 이어서 비티그 시약을 0℃에서 THF (30 mL) 중의 (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-메탄온 (1.40 g, 4.2 mmol)의 교반되는 현탁액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 빙수 (100 mL) 중에 붓고, CH_2Cl_2 (4 X 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (2 X 40 mL), 염수 (40 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고, 크로마토그래피 (실리카 겔)하여 고체로서 (E/Z) 4-[1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-프로페닐]-1-메톡시-2-니트로-벤젠의 혼합물 (1.12 g, 수율 77%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.41-1.46 (m, 6H, $2CH_3$), 1.75-1.80 (m, 6H, $2CH_3$), 3.86-4.08 (m, 16H, $4OCH_3$ + $2CH_2$), 6.06-6.15 (q, J = 7.0 및 14.0 Hz, 2H, 2CH), 6.64-7.74 (m, 12H, Ar).

$SnCl_2.2H_2O$ (3.98 g, 17.6 mmol)를 에탄올 (200 강도, 20 mL) 및 에틸 아세테이트 (10 mL) 중의 (E/Z) 4-[1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-프로페닐]-1-메톡시-2-니트로-벤젠 (1.10 g, 3.2 mmol)의 교반되는 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 70℃에서 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각하고, 빙수 (100 mL) 중에 붓고, 10 N NaOH (20 mL)로 pH ~12로 염기화시켰다. 수층을 에틸 아세테이트 (5 X 35 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (60 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고, 크로마토그래피 (실리카 겔)하여 고체로서 (E/Z) 5-[1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-프로페닐]-2-메톡시-페닐아민 (0.73 g, 수율 73%)을 얻었다.

mp, 108-110 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.39-1.46 (m, 6H, $2CH_3$), 1.72-1.77 (m, 6H, $2CH_3$), 3.71-3.75 (bp, 4H, $2NH_2$), 3.83-3.90 (m, 12H, $4OCH_3$), 3.99-4.09 (m, 4H, $2CH_2$), 5.97-6.05 (m, 2H, 2CH), 6.54-6.61 (m, 12H, Ar); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.79, 15.67, 15.72, 55.45, 55.52, 55.90, 55.95, 64.21, 64.26, 109.90, 109.95, 110.97, 111.01, 112.13, 114.11, 114.80, 116.83, 117.51, 119.89, 120.35, 121.81, 121.98, 122.44, 132.86, 132.93, 135.52, 135.57, 136.28, 136.49, 141.93, 142.02, 146.25, 146.53, 147.75, 148.02, 148.34; $C_{19}H_{23}NO_3$ 에 대한 원소 분석 계산치: C, 73.82; H, 7.40; N, 4.47. 실측치: C, 72.57; H, 7.47; N, 4.40.

4.6.2.76 5-[1-(3,5-디메톡시-페닐)-프로페닐]-2-메톡시-페닐아민



리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (8.8 mL, 8.8 mmol)를 0℃에서 무수 THF (30 mL) 중의 (에틸)트리페닐포스포늄 브로마이드 (3.28 g, 8.8 mmol)의 교반되는 현탁액에 적가하였다. 저온에서 10분 후, 반응 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. 이어서 비티그 시약을 0℃에서 THF (30 mL) 중의 (3,5-디메톡시-페닐)-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-메탄온 (1.40 g, 4.4 mmol)의 교반되는 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 빙수 (100 mL) 중에 붓고, CH_2Cl_2 (4 X 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (2 X 40 mL), 염수 (40 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고,크로마토그래피 (실리카 겔)하여 오일로서 (E/Z) 4-[1-(3,5-디메톡시-페닐)-프로페닐]-1-메톡시-2-니트로-벤젠의 혼합물 (1.40 g, 수율 97%)을 얻었다.

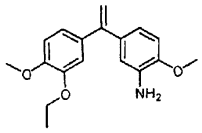
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.76-1.79 (d, J = 6.5 Hz, 6H, $2CH_3$), 3.75-3.78 (2s, 12H, $4OCH_3$), 3.93-3.99 (2s, 6H, $2OCH_3$), 6.12-6.22 (m, 2H, 2CH), 6.29-7.75 (m, 12H, Ar); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 15.68, 15.71, 55.33, 56.57, 99.04, 99.29, 105.82, 107.91, 113.09, 113.27, 123.68, 125.01, 125.92, 127.04, 132.21, 132.48, 135.34, 135.80, 139.92, 140.83, 144.27, 151.63, 151.85, 160.63, 160.85.

$SnCl_2.2H_2O$ (5.20 g, 23.0 mmol)을 에탄올 (200 강도, 20 mL) 및 에틸 아세테이트 (10 mL) 중의 (E/Z) 4-[1-(3,5-디메톡시-페닐)-프로페닐]-1-메톡시-2-니트로-벤젠 (1.10 g, 3.2 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 70℃에서 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각하고, 빙수 (100 mL) 중에 붓고, 10 N NaOH (20 mL)로 pH ~12

로 염기화시켰다. 수층을 에틸 아세테이트 (5 X 35 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (60 mL), 염수 (50 mL) 로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고, 크로마토그래피 (실리카 겔)하여 오일로서 (E/Z) 5-[1-(3,5-디메톡시-페닐)-프로페닐]-2-메톡시-페닐아민의 혼합물 (0.64 g, 수율 51%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.70-1.78 (2d, J = 7.0 Hz, 6H, $2CH_3$), 3.74-3.87 (4s+m, 22H, $6OCH_3$ + $2NH_2$), 6.02-6.10 (m, 2H, 2CH), 6.33-6.79 (m, 12H, Ar); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 15.60, 15.73, 55.30, 55.45, 55.52, 98.70, 98.92, 105.72, 107.99, 109.95, 109.99, 113.91, 116.77, 117.30, 120.32, 122.05, 123.83, 132.49, 135.56, 135.61, 142.09, 142.33, 142.50, 145.66, 146.32, 146.56, 160.36, 160.51; $C_{18}H_{21}NO_3$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 72.22; H, 7.07; N, 4.68. 실측치: C, 71.94; H, 7.37; N, 4.54.

4.6.2.77 5-[1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐아민



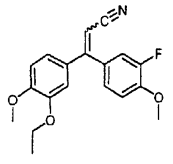
빙조 내에서, THF (30 mL) 중의 트리페닐메틸포스포늄 브로마이드 (1.8 g, 5.1 mmol)의 교반되는 현탁액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의1.0 M 용액, 5.1 mL, 5.1 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. 이어서 비티그 시약을 빙조 내에서 THF (30 mL) 중의 (4-메톡시-3-니트로-페닐)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄온 (1.4 g, 4.2 mmol)의 교반되는 현탁액에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (100 mL) 중에 부었다. 수층을 메틸 클로라이드 (4 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (2x 50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고, 크로마토그래피 (실리카 겔)하여 고체로서 1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-1-(3-니트로-4-메톡시-페닐)-에텐 (0.9 g, 수율 67%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H, OCH_2), 5.37 (d, J = 9.7 Hz, 2H, CH_2), 6.83-6.84 (m, 3H, CH), 7.06(d, J = 8.9 Hz, 1H, CH), 7.49-7.54 (dd, J = 2.3, 8.9 Hz, 1H, CH), 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H, CH); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.70, 55.94, 56.56, 64.35, 111.19, 112.74, 113.10, 113.68, 120.80, 125.11, 133.08, 133.66, 134.27, 139.42, 147.24, 148.03, 149.49, 152.30.

에틸 아세테이트 (10 mL) 및 에탄올 (20 mL) 중의 1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-1-(3-니트로-4-메톡시-페닐)-에텐 (0.9 g, 2.8 mmol)의 교반되는 용액에 염화주석 (II) 이수화물 (3.5 g, 15.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 70℃에서 가열하였다. 혼합물을 빙수 (100 mL) 중에 붓고, 10 N 염화나트륨으로 pH 10으로 염기화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (5 x 35 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (60 mL), 염수 (60 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 제거하고, 크로마토그래피 (실리카 겔)하여 고체로서 5-[1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐아민 (0.4 g, 수율 48%)을 얻었다.

mp 91-93 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3), 3.75 (b, 2H, NH_2), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH_2), 5.28 (d, J = 6.5 Hz, 2H, CH_2), 6.91-6.72 (m, 6H, CH); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.76, 55.50, 55.94, 64.26, 109.85, 110.91, 111.53, 113.12, 115.03, 118.67, 120.92, 134.59, 134.73, 135.58, 147.14, 147.69, 148.97, 149.59; $C_{18}H_{21}NO_3$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 72.22; H, 7.07; N, 4.68. 실측치: C, 72.16; H, 7.10; N, 4.74.

4.6.2.78 (E/Z) 3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-3-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



THF (10 mL) 중의 4-브로모-2-에톡시-1-메톡시-벤젠 (0.67 g, 2.9 mmol)의 용액에 -78℃에서 헥산 중의 n-부틸리튬의 용액 (1.1 mL, 2.5 N, 2.8 mmol)을 첨가하고, 20분 동안 유지시켰다. 혼합물에 THF (4 mL) 중의 3-플루오로-4,N-디

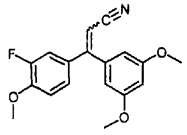
메톡시-N-메틸-벤즈아미드 (0.56 g, 2.6 mmol)의 용액을 -78℃에서 첨가하였다. 2시간 후, 이소프로판올 (1 mL) 및 물 (30 mL)을 혼합물에 첨가하고, 저온조를 제거하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 HCl (0.5 N, 50 mL), 중탄산나트륨 (50 mL, 포화), 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 크로마토그래피 (실리카 겔)하여 (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-메탄온 (350 mg, 수율 44%)을 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.49 (t, J = 7 Hz, 3H, 2CH_3), 3.96 (s, 3H, CH_3), 3.98 (s, 3H, CH_3), 4.16 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2), 6.90 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7.02 (t, J = 9 Hz, 1H, Ar), 7.35 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H, Ar), 7.41 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar), 7.55-7.62 (m, 2H, Ar).

빙조 내에서 THF (8 mL) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (0.38 mL, 2.4 mmol)의 교반되는 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 2.3 mL, 2.3 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-메탄온 (0.35 mg, 1.2 mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 용액을 빙수 (30 mL) 중에 부었다. 수층을 에틸 아세테이트 (2 X 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (50 mL), 중탄산나트륨 (50 mL, 포화), 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 크로마토그래피 (실리카 겔)하여 회백색 고체로서 (E/Z) 3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-3-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 혼합물 (0.26 g, 수율 69%)을 얻었다 (HNMR에 의한 이성질체 비율은 1:0.8이었다).

mp: 122-124 ˚C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 3.78 (s, 3H, CH_3), [4.83 및 3.87 (2s)], 3.94 (s, 3H, CH_3), 4.01 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2), [6.15 (s)], 6.21 (s, 1H, CH), 6.74 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H, Ar), 6.92-7.36 (m, 5H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 14.56, 14.58, 55.49, 56.08, 56.16, 63.84, 93.60, 93.82, 111.39, 111.59, 112.07, 113.53, 113.65, 113.75, 115.34, 115.64, 116.69, 116.99, 118.56, 122.27, 122.33, 125.70, 125.74, 120.22, 126.27, 128.84, 129.59, 129.70, 130.12, 130.86, 130.96, 147.47, 147.89, 148.12, 148.28, 148.88, 149.04, 149.18, 150.27, 151.18, 152.79, 153.06, 159.99, 160.09; $C_{19}H_{18}NO_3F$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 69.71; H, 5.54; N, 4.28. 실측치: C, 69.55; H, 5.58; N, 4.25.

4.6.2.79 (E/Z) 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



THF (50 mL) 중의 1-브로모-3,5-디메톡시-벤젠 (5.0 g, 23.1 mmol)의 용액에 -78℃에서 헥산 중의 n-부틸리튬의 용액 (8.7 mL, 2.5 N, 22 mmol)을 첨가하고, 20분 동안 유지시켰다. 혼합물에 3-플루오로-4-메톡시-벤즈알데히드 (3.0 g, 19.4 mmol)을 -78℃에서 첨가하였다. 18시간 후, 물 (30 mL)을 혼합물에 첨가하고, 냉각조를 제거하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 HCl (0.5 N, 50 mL), 중탄산나트륨 (50 mL, 포화), 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여 (3,5-디메톡시-페닐)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-메탄올 (6 g, 조 수율 100%)을 얻었다. 샘플을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

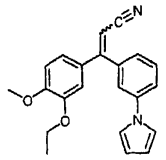
메틸렌 클로라이드 (60 mL) 중의 상기로부터의 (3,5-디메톡시-페닐)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-메탄올 및 활성화된 MnO_2 (10 g, 115 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 추가의 MnO_2 (7 g)를 첨가하고, 밤새 유지시켰다. 현탁액을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 용매를 제거하여 회백색 고체로서 (3,5-디메톡시-페닐)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-메탄온 (3.13 g, 2단계 수율 56%)을 얻었다. 샘플을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

빙조 내에서 THF (30 mL) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (3.4 mL, 22 mmol)의 교반되는 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 21 mL, 21 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. (3,5-디메톡시-페닐)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-메탄온 (3.1 g, 11 mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 환류시켰다. 용액을 빙수 (30 mL) 중에 부었다. 수층을 에틸 아세테이트 (2 X 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기

층을 물 (50 mL), 중탄산나트륨 (50 mL, 포화), 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 크로마토그래피 (실리카 겔)하여 회백색 고체로서 (E/Z) 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 혼합물 (2.9 g, 수율 86%)을 얻었다 (HNMR에 의한 이성질체 비율은 1:0.7이었다).

mp: 91-93 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.73 (s, 6H, 2CH_3), [3.76 and 3.87 (2*s*)], 3.92 (s, 3H, CH_3), 6.29 (s, 1H, CH), [6.33 (s)], 6.45-6.47 (m, 2H, Ar), 6.62-6.66 (m, 1H, Ar), 7.08-7.41 (m, 3H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 55.42, 56.11, 56.19, 95.17, 96.31, 101.12, 102.04, 106.69, 107.12, 113.64, 113.72, 113.74, 114.85, 115.16, 116.59, 116.89, 117.98, 118.08, 125.53, 125.58, 126.23, 126.28, 129.18; 129.29, 129.95, 130.05, 138.71, 139.90, 148.26, 148.87, 149.15, 152.77, 153.13, 159.85, 159.99, 160.44; $C_{18}H_{16}NO_3F$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 69.00; H, 5.15; N, 4.47. 실측치: C, 68.92; H, 4.95; N, 4.42.

4.6.2.80 (E/Z) 3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-3-(3-피롤-1-일-페닐)-아크릴로니트릴



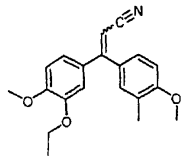
THF (30 mL) 중의 4-브로모-2-에톡시-1-메톡시-벤젠 (1.5 g, 6.5 mmol)의 용액에 헥산 중의 n-부틸리튬의 용액 (2.4 mL, 2.5 N, 6.0 mmol)을 -78℃에서 첨가하고, 20분 동안 유지시켰다. 혼합물에 3-피롤-1-일-벤즈알데히드 (1.0 g, 5.8 mmol)를 -78℃에서 첨가하였다. 18시간 후, 물 (30 mL)을 혼합물에 첨가하고, 냉각조를 제거하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 HCl (0.5 N, 50 mL), 중탄산나트륨 (50 mL, 포화), 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여 (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-(3-피롤-1-일-페닐)-메탄올 (1.9 g, 조 수율 100%)을 얻었다. 샘플을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

메틸렌 클로라이드 (30 mL) 중의 상기로부터의 (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-(3-피롤-1-일-페닐)-메탄올 및 활성화된 MnO_2 (2.6 g, 30 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 추가의 MnO_2 (2 g)를 첨가하고, 밤새 유지시켰다. 현탁액을 샐라이트의 패드를 통해 여과하였다. 용매를 제거하여 갈색 오일로서 (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-(3-피롤-1-일-페닐)-메탄온 (1.58 g, 2단계 조 수율 85%)을 얻었다. 샘플을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

빙조 내에서 THF (20 mL) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (1.6 mL, 10 mmol)의 교반되는 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 10 mL, 10 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. THF (5 mL) 중의 상기로부터의 (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-(3-피롤-1-일-페닐)-메탄온의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 환류시켰다. 용액을 빙수 (30 mL) 중에 부었다. 수층을 에틸 아세테이트 (2 X 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (50 mL), 중탄산나트륨 (50 mL, 포화), 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고,크로마토그래피 (실리카 겔)하여 회백색 고체로서 (E/Z) 3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-3-(3-피롤-1-일-페닐)-아크릴로니트릴의 혼합물 (1.16 g, 3단계 수율 58%)을 얻었다 (HNMR에 의한 이성질체 비율은 1:0.8이었다).

mp: 47-49 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 3.78 (s, 3H, CH_3), [3.83 (s)], 4.00 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2), 6.27-6.29 (m, 2H, Ar), [6.29 (s)], 6.33 (s, 1H, CH), 6.74 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H, Ar), 6.92-7.20 (m, 1H, Ar), 7.41-7.43 (m, 2H, Ar), 7.44-7.72 (m, 8H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 14.59, 55.55, 63.87, 94.34, 95.62, 110.73, 110.79, 111.43, 111.64, 111.74, 113.75, 118.46, 118.86, 119.00, 119.16, 120.19, 121.12, 122.36, 122.49, 125.69, 125.86, 128.92, 129.74, 129.87, 129.96, 138.85, 139.87, 140.02, 140.15, 147.45, 147.96, 150.38, 151.27, 160.73, 160.94; $C_{22}H_{20}N_2O_2$ + 0.2 EtOAc 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 75.64; H, 6.01; N, 7.74. 실측치: C, 75.66; H, 5.84; N, 7.75.

4.6.2.81 (E/Z) 3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-3-(4-메톡시-3-메틸-페닐)-아크릴로니트릴



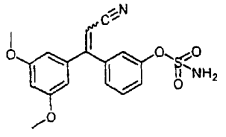
THF (20 mL) 중의 4-브로모-2-에톡시-1-메톡시-벤젠 (1.7 g, 7.4 mmol)의 용액에 -78℃에서 헥산 중의 n-부틸리튬의 용액 (2.8 mL, 2.5 N, 7.0 mmol)을 첨가하고, 20분 동안 유지시켰다. 혼합물에 -78℃에서 4-메톡시-3-메틸-벤즈알데히드 (1.0 g, 순도 90%, 6.0 mmol)를 첨가하였다. 18시간 후, 물 (30 mL)을 혼합물에 첨가하고, 냉각조를 제거하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 HCl (0.5 N, 50 mL), 중탄산나트륨 (50 mL, 포화), 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여 고체로서 (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-(4-메톡시-3-메틸-페닐)-메탄올 (2.0 g, 조 수율 100%)을 얻었다. 샘플을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

메틸렌 클로라이드 (30 mL) 중의 상기로부터의 (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-(4-메톡시-3-메틸-페닐)-메탄올 및 활성화된 MnO_2 (3 g, 35 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 추가의 MnO_2 (1.3 g x 2)를 첨가하고, 밤새 유지시켰다. 현탁액을 샐라이트의 패드를 통해 여과하였다. 용매를 제거하여 백색 고체로서 (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-(4-메톡시-3-메틸-페닐)-메탄온 (1.23 g, 2단계 조 수율 68%)을 얻었다. 샘플을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

빙조 내에서 THF (20 mL) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (1.3 mL, 8.3 mmol)의 교반되는 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 8.3 mL, 8.3 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. THF (10 mL) 중의 상기로부터의 (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-(4-메톡시-3-메틸-페닐)-메탄온의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 환류시켰다. 용액을 빙수 (30 mL) 중에 부었다. 수층을 에틸 아세테이트 (2 X 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (50 mL), 중탄산나트륨 (50 mL, 포화), 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고,크로마토그래피 (실리카 겔)하여 백색 고체로서 (E/Z) 3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-3-(4-메톡시-3-메틸-페닐)-아크릴로니트릴의 혼합물 (0.97 g, 수율 75%)을 얻었다 (HNMR에 의한 이성질체 비율은 1:0.8이었다).

mp: 86-88 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.30 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 2.13 (s, 3H, CH_3), [2.17 (s)], 3.78 (s, 3H, CH_3), 3.82 (s, 3H, CH_3), [3.83 (s), 3.86 (s)], 3.93-4.04 (m, 2H, CH_2), 6.01 (s, 1H, CH), [6.08 (s)], 6.72-7.26 (m, 6H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 14.56, 14.59, 15.98, 63.77, 92.10, 92.42, 110.04, 110.18, 111.35, 111.51, 112.27, 113.83, 118.92, 122.27, 122.35, 125.61, 125.86, 128.05, 128.60, 128.92, 129.44, 130.14, 130.35, 130.82, 131.29, 147.36, 147.78, 150.15, 151.02, 158.44, 159.28, 161.47, 161.53; $C_{20}H_{21}NO_3$ 에 대한 원소 분석 계산치: C, 74.28; H, 6.55; N, 4.33. 실측치: C, 74.16; H, 6.48; N, 4.30.

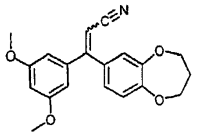
4.6.2.82 (E/Z) 술팜산 3-[2-시아노-1-(3,5-디메톡시-페닐-비닐]-페닐 에스테르



디메틸아세트아미드 (4 mL) 중의 3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-히드록시-페닐)-아크릴로니트릴 (280 mg, 1 mmol)의 용액에 메틸렌 클로라이드 중의 술팜산 클로라이드의 용액 (1 mL, 2.3 mmol/mL, 2.3 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 15시간 후, 물 (30 mL)을 혼합물에 첨가하였다. 수층을 에틸 아세테이트 (2 X 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 크로마토그래피하여 (E/Z) 술팜산 3-[2-시아노-1-(3,5-디메톡시-페닐)-비닐]-페닐 에스테르 (320 mg, 수율 89%)를 얻었다.

mp, 301-303 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.73 (s, 6H, $2CH_3$), [3.76 (s)], [6.41 (s)], 6.44 (s, 1H, CH), 6.49-6.51 (m, 2H, Ar), 6.63-6.67 (m, 1H, Ar), 7.22 (brs, 1H, Ar), 7.38-7.65 (m, 3H, Ar), 8.07 (brs, 2H, NH_2); $C_{17}H_{16}N_2O_5S$ + 0.1 H_2O 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 56.38; H, 4.51; N, 7.73. Found: C, 56.23; H, 4.36; N, 7.55.

4.6.2.83 (E/Z) 3-(3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-7-일)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



THF (10 mL) 중의 7-브로모-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀 (1.7 g, 7.4 mmol)의 용액에 헥산 중의 n-부틸리튬의 용액 (2.6 mL, 2.5 N, 6.5 mmol)을 -78℃에서 첨가하고, 20분 동안 유지시켰다. 혼합물에 THF (10 mL) 중의 3,5-디메톡시-벤즈알데히드 (1.0 g, 6.0 mmol)의 용액을 -78℃에서 첨가하였다. 2시간 후, 이소프로판올 (2 mL) 및 물 (10 mL)을 혼합물에 첨가하고, 냉각조를 제거하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL) 및 물 (50 mL)로 추출하였다. 수층을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 HCl (IN, 50 mL), 물 (50 mL), 염수 (50 mL) 로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고. 용매를 제거하고, 크로마토그래피 (실리카 겔)하여 오일로서 (3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-7-일)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄올 (1.8 g, 95% 수율)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.16-2.22 (m, 2H, CH_2), 3.77 (s, 6H, $2CH_3$), 4.16-4.21 (m, 4H, $2CH_2$), 5.67 (d, J = 3 Hz, 1H, CH), 6.35 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 6.54 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar), 6.92 (d, J = 1 Hz, 2H, Ar), 6.98 (s, 1H, Ar).

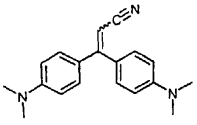
메틸렌 클로라이드 (40 mL) 중의 (3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-7-일)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄올 (1.8 g, 5.7 mmol) 및 MnO_2 (2.6 g, 30 mmol)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 추가의 MnO_2 (1.3 g)를 첨가하고, 밤새 유지시켰다. 현탁액을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 용매를 제거하여 오일로서 (3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-7-일)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄온 (1.3 g, 수율 72%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.22-2.28 (m, 2H, CH_2), 3.82 (s, 6H, $2CH_3$), 4.28-4.31 (m, 4H, $2CH_2$), 6.64 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 6.88 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.99 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7.42 (dd, J = 1, 9 Hz, 1H, Ar), 7.48 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar).

빙조 내에서 THF (10 mL) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (1.3 mL, 8.3 mmol)의 교반되는 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 8.2 mL, 8.2 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. 무수 THF (10 mL) 중의 (3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-7-일)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄온 (1.3 g, 4.1 mmol)의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 용액을 빙수 (20 mL) 중에 부었다. 수층을 에틸 아세테이트 (2 X 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (50 mL), 중탄산나트륨 (50 mL, 포화), 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 크로마토그래피 (실리카 겔)하여 오일로서 (E/Z) 3-(3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-7-일)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴의 혼합물 (1.23 g, 수율 89%)을 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.09-2.16 (m, 4H, $2CH_2$), 3.73 (s, 6H, $2CH_3$), 4.12-4.25 (m, 8H, $4CH_2$), 6.24 (s, 1H, CH), 6.30 (s, 1H, CH), 6.44-6.45 (m, 4H, Ar), 6.62-6.65 (m, 2H, Ar), 6.93-7.09 (m, 6H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 30.97, 31.13, 55.40, 70.37, 70.52, 95.05, 95.87, 100.90, 101.82, 106.72, 107.06, 118.06, 118.12, 121.09, 121.61, 121.64, 122.39, 123.41, 124.47, 131.71, 132.26, 138.98, 140.12, 150.42, 150.55, 152.09, 152.89, 160.31, 160.39, 160.43.

4.6.2.84 3,3-비스-(4-디메틸아미노-페닐)-아크릴로니트릴

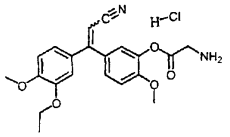


무수 THF (15 mL) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (1.4 mL, 8.9 mmol)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 8.9 mL, 8.9 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 30분 동안 실온에서 교반하고, 이어서 THF (20 mL) 중의 비스-(4-디메틸아미노-페닐)-메탄온 (1.19 g, 4.4 mmol)을 첨가하고, 밤새 환류시켰다. 반응 혼합물을 물 (20

mL) 중에 붓고, CH_2Cl_2 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 연황색 침상 고체로서 3,3-비스-(4-디메틸아미노-페닐)-아크릴로니트릴 (0.75 g, 수율 58%)을 얻었다.

mp, 181-183 oC; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.96 및 2.98 (2s, 6H, 2N(CH_3)$_2$), 5.70 (s, 1H, CH), 6.67-6.80 (m, 4H, Ar), 7.15-7.23 (m, 4H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 39.7, 39.8, 87.0, 111.3, 111.4, 120.0, 124.2, 125.6, 129.8, 130.7, 151.0, 151.5, 162.2. $C_{19}H_{21}N_3$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 78.32; H, 7.26; N, 14.42. 실측치: C, 78.33; H, 7.29; N, 14.38.

4.6.2.85 (E/Z)-아미노-아세트산 5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐 에스테르 히드로클로라이드



4-브로모-2-에톡시-1-메톡시-벤젠 (5.25 g, 22.7 mmol) 및 무수 THF (50 mL)의 교반되는 혼합물을 -78℃로 냉각하고, 10회 동안 진공화 및 질소로 재충전시켰다. 상기 맑은 용액에 n-부틸리튬 (9.1 mL, 22.7 mmol)을 천천히 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 무수 THF (20 mL) 중의 3-벤질옥시-4-메톡시-벤즈알데히드 (5.0 g, 20.6 mmol)의 혼합물을 첨가하고, 1시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 혼합물을 이소프로판올 (9.4 mL, 248 mmol)로 켄칭하고, 물 (50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 (2 x 80 mL)로 추출하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 오일로 농축하고, 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)로 정제하여 회백색 고체로서 (3-벤질옥시-4-메톡시-페닐)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄올 (7.26 g, 수율 89%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.43 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.09 (d, J = 3 Hz, 1H, OH), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.00 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2CH_3), 5.10 (s, 2H, CH_2), 5.68 (d, J = 3 Hz, 1H, CH), 6.80-6.92 (m, 6H, Ar), 7.26-7.41 (m, 5H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

실온에서 CH_2Cl_2 (40 mL) 중의 (3-벤질옥시-4-메톡시-페닐)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄올 (7.22 g, 18.3 mmol)의 교반되는 용액에 활성화된 MnO_2 분말 (4.6 g, 53 mmol)을 첨가하고, HPLC가 출발 물질이 사라진 것을 나타낼 때까지 3 내지 5시간 마다 2 내지 3 당량의 MnO_2를 첨가하였다. 흑색 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 진공에서 농축하여 갈색 고체로서 (3-벤질옥시-4-메톡시-페닐)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄온 (7.24 g, 수율 100%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.49 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.14 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2CH_3), 5.20 (s, 2H, CH_2), 6.83 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 6.94 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7.23-7.47 (m, 9H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

에탄올 (48 mL) 중의 (3-벤질옥시-4-메톡시-페닐)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄온 (7.24 g), 차콜 상의 20% 팔라듐 (0.22 g, 3 중량%), 및 시클로헥센 (24 mL)의 혼합물을 밤새 환류시켰다. 흑색 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과액을 증발시켜 회백색 고체로서 (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-(3-히드록시-4-메톡시-페닐)-메탄온 (5.25 g, 수율 94%)을 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.49 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 4.16 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2CH_3), 5.69 (s, 1H, OH), 6.87-6.93 (m, 2H, Ar), 7.35-7.43 (m, 4H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

무수 THF (50 mL) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (8.1 mL, 51.6 mmol)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴) 아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 51.6 mL, 51.6 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 30분 동안 실온에서 교반하고, 이어서 THF (40 mL) 중의 (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-(3-히드록시-4-메톡시-페닐)-메탄온 (5.20 g, 17.2 mmol)을 첨가하고, 밤새 환류시켰다. 반응 혼합물을 물 (50 mL) 중에 붓고, CH_2Cl_2 (2 x 60 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (60 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 회백색 고체로서 E/Z-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-3-(3-히드록시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (5.26 g, 수율 94%)을 얻었다. 생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

실온에서 CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 E/Z-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-3-(3-히드록시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.40 g, 1.2 mmol)의 교반되는 용액에 tert-부톡시카르보닐아미노-아세트산 (0.21 g, 1.2 mmol), DCC (0.25 g, 1.2 mmol) 및 4-피롤리딘-1-일-피리딘 (0.02 g, 0.12 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과액을 물 (30 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 오일로 농축하였고, 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)로 정제하여 투명한 오일로서 E/Z-tert-부톡시카르보닐아미노-아세트산 5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐 에스테르 (0.38 g, 수율 64%)를 얻었다.

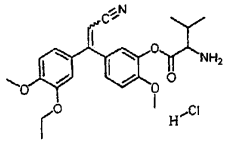
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.26 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.46 (s, 9H, $3CH_3$), 3.87-3.98 (ms, 6H, $2OCH_3$), 4.01-4.14 (m, 2H, CH_2CH_3), 4.17-4.21 (m, 2H, CH_2NH), 5.04 (brs, 1H, NH), 5.55 및 5.57 (s, 1H, CH), 6.77-7.53 (m, 6H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

CH_2Cl_2 (5 mL) 중의 E/Z-tert-부톡시카르보닐아미노-아세트산 5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐 에스테르 (0.36 g, 0.76 mmol)의 교반되는 용액에 에테르 중의 2 M HCl (1.9 mL, 3.7 mmol)을 첨가하고, HPLC가 출발 물질이 사라진 것을 나타낼 때까지 에테르 중의 2 M HCl 1 내지 2 당량을 첨가하였다. 현탁액을 여과하고, 생성된 백색 고체를 에테르 중에 밤새 슬러리하고, 다시 여과하여 백색 고체로서 (E/Z)-아미노-아세트산 5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐 에스테르 염산 (0.18 g, 수율 58%)을 얻었다.

mp, 190-192 oC; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.32 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.79-3.88 (ms, 6H, $2OCH_3$), 3.94-4.04 (m, 2H, CH_2CH_3), 4.10-4.13 (2s, 2H, CH_2NH_2), 6.14 및 6.22 (2s, 1H, CH), 6.73-7.48 (m, 6H, Ar), 8.54 (brs, 3H, NH_3Cl); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 14.6, 14.6, 55.5, 55.6, 56.1, 63.8, 93.5, 93.7, 111.4, 111.6, 112.2, 113.0, 113.2, 113.7, 118.5, 122.1, 122.3, 122.7, 123.6, 127.9, 128.9, 128.9, 129.5, 130.3, 130.8, 137.9, 138.0, 147.5, 147.9, 150.3, 151.1, 151.7, 152.3, 159.9, 160.1, 166.0. $C_{20}H_{23}N_2O_5Cl + 0.5\ H_2O$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 58.95; H, 5.65; N, 6.55. 실측치: C, 58.57; H, 5.52; N, 6.35.

4.6.2.86 (E/Z)-2-아미노-3-메틸-부티르산 5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐 에스테르 염산



4-브로모-2-에톡시-1-메톡시-벤젠 (5.25 g, 22.7 mmol) 및 무수 THF (50 mL)의 교반되는 혼합물을 -78℃로 냉각하고, 10회 동안 질소로 진공화 및 재충시켰다. 상기 맑은 용액에 n-부틸리튬 (9.1 mL, 22.7 mmol)을 천천히 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 무수 THF (20 mL) 중의 3-벤질옥시-4-메톡시-벤즈알데히드 (5.0 g, 20.6 mmol)의 혼합물을 첨가하고, 1시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 혼합물을 이소프로판올 (9.4 mL, 248 mmol)로 켄칭하고, 물 (50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 (2 x 80 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 오일로 농축하였고, 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)로 정제하여 회백색 고체로서 (3-벤질옥시-4-메톡시-페닐)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄올 (7.26 g, 수율 89%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$)
δ 1.43 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.09 (d, J = 3 Hz, 1H, OH), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.00 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2CH_3), 5.10 (s, 2H, CH_2), 5.68 (d, J = 3 Hz, 1H, CH), 6.80-6.92 (m, 6H, Ar), 7.26-7.41 (m, 5H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

실온에서 CH_2Cl_2 (40 mL) 중의 (3-벤질옥시-4-메톡시-페닐)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄올 (7.22 g, 18.3 mmol)의 교반되는 용액에 활성화된 MnO_2 분말 (4.6 g, 53 mmol)을 첨가하고, HPLC가 출발 물질이 사라진 것을 나타낼 때까지, 3 내지 5시간 마다 2 내지 3 당량의 MnO_2를 첨가하였다. 흑색 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 진공에서 농축하여 갈색 고체로서 (3-벤질옥시-4-메톡시-페닐)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄온 (7.24 g, 수율 100%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.49 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.14 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2CH_3), 5.20 (s, 2H, CH_2), 6.83 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 6.94 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7.23-7.47 (m, 9H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

에탄올 (48 mL) 중의 (3-벤질옥시-4-메톡시-페닐)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄온 (7.24 g), 차콜 상의 20% 팔라듐 (0.22 g, 3 중량%), 및 시클로헥센 (24 mL)의 혼합물을 밤새 환류시켰다. 흑색 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과액을 증발시켜 회백색 고체로서 (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-(3-히드록시-4-메톡시-페닐)-메탄온 (5.25 g, 수율 94%)을 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.49 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 4.16 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2CH_3), 5.69 (s, 1H, OH), 6.87-6.93 (m, 2H, Ar), 7.35-7.43 (m, 4H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

무수 THF (50 mL) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (8.1 mL, 51.6 mmol)의 용액에 0℃에서 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 51.6 mL, 51.6 mmol)를 첨가하고, 30분 동안 실온에서 교반하고, 이어서 THF (40 mL) 중의 (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-(3-히드록시-4-메톡시-페닐)-메탄온 (5.20 g, 17.2 mmol)을 첨가하고, 밤새 환류시켰다. 반응 혼합물을 물 (50 mL) 중에 붓고, CH_2Cl_2 (2 x 60 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (60 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 회백색 고체로서 E/Z-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-3-(3-히드록시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (5.26 g, 수율 94%)을 얻었다. 생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

CH_2Cl_2 (15 mL) 중의 E/Z-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-3-(3-히드록시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.63 g, 1.9 mmol)의 교반되는 용액에 실온에서 L-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (0.42 g, 1.9 mmol), DCC (0.40 g, 1.9 mmol) 및 4-피롤리딘-1-일-피리딘 (0.03 g, 0.19 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과액을 물 (30 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 오일로 농축하였고, 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)로 정제하여 오일로서 E/Z-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산-5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐 에스테르 (0.82 g, 수율 80%)를 얻었다.

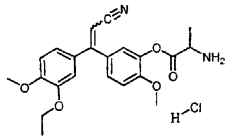
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.00-1.09 (m, 6H, $CH(CH_3)_2$), 1.26 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.45 (2s, 9H, $3CH_3$), 2.36 (brs, 1H, $CH(CH_3)_2$), 3.85-3.93 (ms, 6H, $2OCH_3$), 3.98-4.17 (m, 2H, CH_2CH_3), 4.47-4.52 (m, 1H, CHNH), 5.03-5.09 (m, 1H, NH), 5.54 및 5.57 (s, 1H, CH), 6.78-7.53 (m, 6H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 E/Z-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산-5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐 에스테르 (0.82 g, 1.6 mmol)의 교반되는 용액에 에테르 중의 2 M HCl (3.9 mL, 7.8 mmol)을 첨가하고, HPLC가 출발 물질이 사라진 것을 나타낼 때까지 에테르 중의 2 M HCl 1 내지 2 당량을 첨가하였다. 현탁액을 여과하고,생성된 백색 고체를 에테르로 밤새 슬러리하고, 다시 여과하여 백색 고체로서 (E/Z)-2-아미노-3-메틸-부티르산 5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐 에스테르 염산 (0.51 g, 수율 70%)을 얻었다.

mp, 192-194 oC; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.07-1.14 (ms, 6H, $CH(CH_3)_2$), 1.32 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.30-2.37 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 3.79-3.88 (ms, 6H, $2OCH_3$), 3.94-4.02 (m, 2H, CH_2CH_3), 4.13-4.19 (m, 1H, $CHNH_2$), 6.14 및 6.22 (2s, 1H, CH), 6.74-7.45 (m, 6H, Ar), 8.61 (brs, 3H, NH_3Cl); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 14.6, 17.4, 18.0, 29.5, 55.5, 55.6, 56.0, 56.1, 57.3, 63.8, 93.6, 93.8, 111.4, 111.6, 112.2, 113.0, 113.1, 113.7, 118.5, 122.1, 122.3, 122.6, 123.5, 128.0, 128.8, 129.0, 129.5, 130.9, 137.9, 138.0, 147.5, 147.9, 150.3, 151.2, 151.5, 152.2, 159.9, 160.0, 167.0. $C_{24}H_{29}N_2O_5Cl + 0.1\ H_2O$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 62.29; H, 6.39; N, 6.05; Cl, 7.66%. 실측치 : C, 62.07; H, 6.30; N, 6.06; Cl, 7.63%.

4.6.2.87 (E/Z)-2-아미노-프로피온산 5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐 에스테르 염산



4-브로모-2-에톡시-1-메톡시-벤젠 (5.25 g, 22.7 mmol) 및 무수 THF (50 mL)의 교반되는 혼합물을 -78℃로 냉각하고, 10회 동안 진공화 및 질소로 재충전시켰다. 상기 맑은 용액에 n-부틸리튬 (9.1 mL, 22.7 mmol)을 천천히 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 무수 THF (20 mL) 중의 3-벤질옥시-4-메톡시-벤즈알데히드 (5.0 g, 20.6 mmol)의 혼합물을 첨가하고, 1시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 혼합물을 이소프로판올 (9.4 mL, 248 mmol)로 켄칭하고, 물 (50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 (2 x 80 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 오일로 농축하였고, 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)로 정제하여 회백색 고체로서 (3-벤질옥시-4-메톡시-페닐)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄올 (7.26 g, 수율 89%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$)
δ 1.43 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.09 (d, J = 3 Hz, 1H, OH), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.00 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2CH_3), 5.10 (s, 2H, CH_2), 5.68 (d, J = 3 Hz, 1H, CH), 6.80-6.92 (m, 6H, Ar), 7.26-7.41 (m, 5H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

실온에서 CH_2Cl_2 (40 mL) 중의 (3-벤질옥시-4-메톡시-페닐)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄올 (7.22 g, 18.3 mmol)의 교반되는 용액에 활성화된 MnO_2 분말 (4.6 g, 53 mmol)을 첨가하고, HPLC가 출발 물질이 사라진 것을 나타낼 때까지 3 내지 5시간 마다 2 내지 3 당량의 MnO_2를 첨가하였다. 흑색 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 진공에서 농축하여 갈색 고체로서 (3-벤질옥시-4-메톡시-페닐)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄온 (7.24 g, 수율 100%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.49 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.14 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2CH_3), 5.20 (s, 2H, CH_2), 6.83 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 6.94 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7.23-7.47 (m, 9H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

에탄올 (48 mL) 중의 (3-벤질옥시-4-메톡시-페닐)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄온 (7.24 g), 차콜 상의 20% 팔라듐 (0.22 g, 3 중량%), 및 시클로헥센 (24 mL)의 혼합물을 밤새 환류시켰다. 흑색 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과액을 증발시켜 회백색 고체로서 (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-(3-히드록시-4-메톡시-페닐)-메탄온 (5.25 g, 수율 94%)을 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.49 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 4.16 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2CH_3), 5.69 (s, 1H, OH), 6.87-6.93 (m, 2H, Ar), 7.35-7.43 (m, 4H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

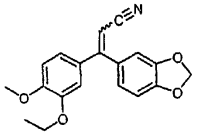
무수 THF (50 mL) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (8.1 mL, 51.6 mmol)의 용액에 0℃에서 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 51.6 mL, 51.6 mmol)을 첨가하고, 30분 동안 실온에서 교반하고, 이어서 THF (40 mL) 중의 (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-(3-히드록시-4-메톡시-페닐)-메탄온 (5.20 g, 17.2 mmol)을 첨가하고, 밤새 환류시켰다. 반응 혼합물을 물 (50 mL) 중에 붓고, CH_2Cl_2 (2 x 60 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (60 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 회백색 고체로서 E/Z-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-3-(3-히드록시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (5.26 g, 수율 94%)을 얻었다. 생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

실온에서 CH_2Cl_2 (15 mL) 중의 E/Z-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-3-(3-히드록시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.63 g, 1.9 mmol)의 교반되는 용액에 L-2-tert-부톡시카르보닐아미노-프로피온산 (0.37 g, 2.0 mmol), DCC (0.40 g, 2.0 mmol) 및 4-피롤리딘-1-일-피리딘 (0.03 g, 0.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과액을 물 (30 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 오일로 농축하고, 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)로 정제하여 오일로서 E/Z-2-tert-부톡시카르보닐아미노-프로피온산 5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐 에스테르 (0.89 g, 수율 91%)를 얻었다. 생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 E/Z-2-tert-부톡시카르보닐아미노-프로피온산 5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐 에스테르 (0.89 g, 1.8 mmol)의 교반되는 용액에 에테르 중의 2 M HCl (4.5 mL, 9.0 mmol)을 첨가하고, HPLC가 출발 물질이 사라진 것을 나타낼 때까지 에테르 중의 2 M HCl 1 내지 2 당량을 첨가하였다. 현탁액을 여과하고, 생성된 백색 고체를 에테르로 밤새 슬러리하고, 다시 여과하여 백색 고체로서 (E/Z)-2-아미노-프로피온산 5-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐 에스테르 염산 (0.52 g, 수율 67%)을 얻었다.

mp, 173-175 oC; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.32 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.55-1.59 (m, 3H, $CHCH_3$), 3.74-3.88 (ms, 6H, $2OCH_3$), 3.94-4.05 (m, 2H, CH_2CH_3), 4.30-4.39 (m, 1H, $CHCH_3$), 6.14 및 6.22 (2s, 1H, CH), 6.73-7.42 (m, 6H, Ar), 8.64 (brs, 3H, NH_3Cl); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 14.6, 14.6, 15.8, 24.4, 25.3, 33.3, 47.5, 47.8, 55.5, 55.6, 56.2, 56.3, 63.8, 93.6, 93.8, 111.4, 111.6, 112.2, 113.0, 113.1, 113.7, 118.5, 122.2, 122.3, 122.5, 123.4, 128.0, 128.9, 129.0, 129.5, 130.2, 130.9, 138.0, 138.2, 147.5, 147.9, 150.3, 151.2, 151.5, 152.3, 159.9, 160.1, 168.3, 168.3. $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl + 0.6\ H_2O$에 대한 원소 분석 계산치 : C, 59.55; H, 5.95; N, 6.31; Cl, 7.99%. 실측치: C, 59.20; H, 5.83; N, 6.67; Cl, 7.89%.

4.6.2.88 (E/Z)-3-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



4-브로모-2-에톡시-1-메톡시-벤젠 (1.65 g, 7.1 mmol) 및 무수 THF (15 mL)의 교반되는 혼합물을 -78℃로 냉각하고, 10회 동안 진공화 및 질소로 재충전시켰다. 상기 맑은 용액에 n-부틸리튬 (2.9 mL, 7.1 mmol)을 천천히 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 THF (20 mL) 중의 벤조[1,3]디옥솔-5-카르브알데히드 (0.98 g, 6.5 mmol)의 혼합물을 첨가하고, 1시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 혼합물을 이소프로판올 (3.0 mL, 39 mmol)로 켄칭하고, 물 (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 (2 x 50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 오일로 농축하였고, 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)로 정제하여 회백색 고체로서 벤조[1,3]디옥솔-5-일-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄올 (1.1 g, 수율 56%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.44 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.11 (d, J = 3 Hz, 1H, OH), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.07 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2CH_3), 5.71 (d, J = 3 Hz, 1H, CH), 5.93 (s, 2H, CH_2), 6.74-6.91 (m, 6H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

실온에서 CH_2Cl_2 (20 mL) 중의 벤조[1,3]디옥솔-5-일-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄올 (1.09 g, 3.6 mmol)의 교반되는 용액에 활성화된 MnO_2 분말 (1.6 g, 18.1 mmol)을 첨가하고, HPLC가 출발 물질이 사라진 것을 나타낼 때까지 3 내지 5시간 마다 2 내지 3 당량의 MnO_2를 첨가하였다. 흑색 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 진공에서 농축하여 회백색 고체로서 벤조[1,3]디옥솔-5-일-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄온 (1.06 g, 수율 98%)을 얻었다.

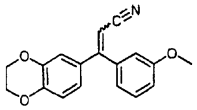
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.49 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.16 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2CH_3), 6.07 (s, 2H, CH_2), 6.85-6.91 (m, 2H, Ar), 7.32-7.42 (m, 4H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

무수 THF (10 mL) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (1.1 mL, 6.9 mmol)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 6.9 mL, 6.9 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 30분 동안 실온에서 교반하고, 이어서 THF (20 mL) 중의 벤조[1,3]디옥솔-5-일-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄온 (1.03 g, 3.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 물 (90 mL) 중에 붓고, CH_2Cl_2 (2 x 60 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (60 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 백색 고체로서 (E/Z)-3-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)아크릴로니트릴 (1.02 g, 수율 92%)을 얻었다.

mp, 122-124 oC; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.78 및 3.83 (2s, 3H, OCH_3), 3.94-4.05 (2q, 2H, CH_2CH_3), 6.09-6.16 (m, 3H, CH 및 CH_2), 6.74-7.09 (m, 6H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 14.5, 14.6, 53.7, 55.5, 55.6, 63.8, 63.9, 93.2, 101.6, 101.8, 107.9, 108.1, 108.3, 109.4, 111.3, 111.5, 112.1, 113.8, 118.6, 118.7, 122.3, 122.4, 123.7, 123.9, 129.3, 130.4, 130.9, 132.3, 147.2, 147.4, 147.8, 147.9, 148.4, 149.3, 150.1, 151.1, 161.0, 161.1. $C_{19}H_{17}NO_4$에 대한 원소 분석 계산치: C, 70.58; H, 5.30; N, 4.33. 실측치: C, 70.53; H, 5.16; N, 4.24.

4.6.2.89 (E/Z)-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



6-브로모-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신 (1.59 g, 7.4 mmol) 및 무수 THF (10 mL)의 교반되는 혼합물을 -78℃로 냉각하고, 10회 동안 진공화 및 질소로 재충전시켰다. 상기 맑은 용액에 n-부틸리튬 (3.0 mL, 7.4 mmol)을 천천히 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 무수 THF (10 mL) 중의 3-메톡시-벤즈알데히드 (0.92 g, 6.7 mmol)의 혼합물을 첨가하고, 1시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 혼합물을 이소프로판올 (3.1 mL, 40 mmol)로 켄칭하고, 물 (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 (2 x 30 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 농축하여 오일로서 (2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3-메톡시-페닐)-메탄올 (2.09 g, 조 수율 114%)을 얻었다. 생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

실온에서 CH_2Cl_2 (15 mL) 중의 (2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3-메톡시-페닐)-메탄올 (조물질 2.08 g, 6.7 mmol)의 교반되는 용액에 활성화된 MnO_2 분말 (3.6 g, 41.4 mmol)을 첨가하고, HPLC가 출발 물질이 사라진 것을 나타낼 때까지 및 3 내지 5시간 마다 2 내지 3 당량의 MnO_2를 첨가하였다. 흑색 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 진공에서 농축하여 오일로서 (2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3-메톡시-페닐)-메탄온 (2.0 g, 조 수율 109%)을 얻었다.

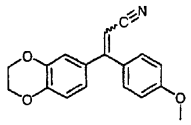
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.26-4.36 (m, 4H, CH_2CH_2), 6.84-7.42 (m, 7H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

무수 THF (15 mL) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (2.1 mL, 13.5 mmol)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴) 아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 13.5 mL, 13.5 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 30분 동안 실온에서 교반하고, 이어서 THF (15 mL) 중의 (2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-(3-메톡시-페닐)-메탄온 (조물질 2.0 g, 6.7 mmol)을 첨가하고, 30분 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 물 (50 mL) 중에 붓고, CH_2Cl_2 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc, 헥산)를 통해 정제하여 회백색 고체로서 3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (1.53 g, 수율 77%)을 얻었다.

mp, 64-66 oC; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.77 및 3.78 (2s, 3H, OCH_3), 4.24-4.36 (m, 4H, CH_2CH_2), 6.19 및 6.24 (2s, 1H, CH), 6.77-7.09 (m, 6H, Ar), 7.33-7.36 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 55.2, 55.2, 64.0, 64.0, 64.2, 64.3, 94.3, 95.2, 113.7, 114.6, 114.9, 115.8, 116.7, 117.1, 117.2, 117.9, 118.3, 120.9, 121.2, 121.7, 122.5, 129.7, 129.8, 129.8, 130.6, 138.5, 139.7, 143.1, 143.3, 144.8, 145.6, 159.1, 159.2, 160.8, 160.9. $C_{18}H_{15}NO_3$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 73.71; H, 5.15; N, 4.78. 실측치: C, 73.48; H, 4.84; N, 4.64.

4.6.2.90 (E/Z)-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



6-브로모-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신 (1.66 g, 7.7 mmol) 및 무수 THF (20 mL)의 교반되는 혼합물을 -78℃로 냉각하고, 10회 동안 질소로 진공화 및 재충하였다. 상기 맑은 용액에 n-부틸리튬 (2.9 mL, 7.4 mmol)을 천천히 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 무수 THF (10 mL) 중의 4-메톡시-벤즈알데히드 (0.90 g, 6.6 mmol)의 혼합물을 첨가하고, 1시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 혼합물을 이소프로판올 (3.4 mL, 44 mmol)로 켄칭하고, 물 (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (2 x 30 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 농축하여 오일로서 (2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-(4-메톡시-페닐)-메탄올 (2.04 g, 조 수율 102%)을 얻었다. 생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

실온에서 CH_2Cl_2 (20 mL) 중의 (2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-(4-메톡시-페닐)-메탄올 (조물질 2.03 g, 7.5 mmol)의 교반되는 용액에 활성화된 MnO_2 분말 (3.4 g, 39 mmol)을 첨가하고, HPLC가 출발 물질이 사라진 것을 나타낼 때까지 3 내지 5시간 마다 2 내지 3 당량의 MnO_2를 첨가하였다. 흑색 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 진공에서 농축하여 갈색 오일로서 (2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-(4-메톡시-페닐)-메탄온 (2.09 g, 조 수율 103%)을 얻었다.

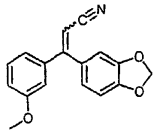
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.30-4.34 (m, 4H, CH_2CH_2), 6.91-6.97 (m, 3H, Ar), 7.26-7.36 (m, 2H, Ar), 7.78-7.81 (m, 2H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

무수 THF (20 mL) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (2.4 mL, 15.0 mmol)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴) 아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 15.0 mL, 15.0 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 30분 동안 실온에서 교반하고, 이어서 THF (15 mL) 중의 (2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-(4-메톡시-페닐)-메탄온 (조물질 2.02 g, 7.5 mmol)을 첨가하고, 30분 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 물 (50 mL) 중에 붓고, CH_2Cl_2 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc, 헥산)를 통해 정제하여 황색 고체로서 3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-(4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (1.44 g, 수율 66%)을 얻었다.

mp, 112-114 oC; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.79 및 3.83 (2s, 3H, OCH_3), 4.25-4.33 (m, 4H, CH_2CH_2), 6.07 및 6.08 (2s, 1H, CH), 6.77-7.32 (m, 7H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 55.2, 55.3, 64.0, 64.0, 64.2, 64.3, 92.7, 93.0, 113.9, 114.1, 117.0, 117.2, 118.0, 118.6, 118.7, 121.9, 122.5, 129.1, 130.0, 130.1, 130.4, 130.8, 131.4, 143.1, 143.2, 144.7, 145.5, 160.3, 160.7, 160.8, 161.1. $C_{18}H_{15}NO_3$ + 0.1 H_2O 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 73.26; H, 5.19; N, 4.75. 실측치: C, 72.96; H, 5.22; N, 4.67.

4.6.2.91 (E/Z)-3-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



1-브로모-3-메톡시-벤젠 (1.49 g, 8.0 mmol) 및 무수 THF (20 mL)의 교반되는 혼합물을 -78℃로 냉각하고, 10회 동안 진공화 및 질소로 재충전시켰다. 상기 맑은 용액에 n-부틸리튬 (3.0 mL, 7.6 mmol)을 천천히 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 무수 THF (15 mL) 중의 벤조[1,3]디옥솔-5-카르브알데히드 (1.03 g, 6.8 mmol)의 혼합물을 첨가하고, 1시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 혼합물을 이소프로판올 (3.5 mL, 46 mmol)로 켄칭하고, 물 (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고 (2 x 40 mL), $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 농축하여 오일로서 벤조[1,3]디옥솔-5-일-(3-메톡시-페닐)-메탄올 (2.23 g, 조 수율 113%)을 얻었다. 생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

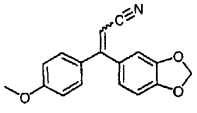
CH_2Cl_2 (20 mL) 중의 벤조[1,3]디옥솔-5-일-(3-메톡시-페닐)-메탄올 (조물질, 2.23 g, 7.6 mmol)의 교반되는 용액에 활성화된 MnO_2 분말 (3.5 g, 40 mmol)을 실온에서 첨가하고, HPLC가 출발 물질이 사라진 것을 나타낼 때까지 3 내지 5시간 마다 2 내지 3 당량의 MnO_2를 첨가하였다. 흑색 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 진공에서 농축하여 오일로서 벤조[1,3]디옥솔-5-일-(3-메톡시-페닐)-메탄온 (1.78 g, 조 수율 89%)을 얻었다. 생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

무수 THF (15 mL) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (2.1 mL, 13.6 mmol)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 13.6 mL, 13.6 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 30분 동안 실온에서 교반하고, 이어서 THF (15 mL) 중의 벤조[1,3]디옥솔-5-일-(3-메톡시-페닐)-메탄온 (조물질 1.74 g, 6.8 mmol)을 첨가하고, 1시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 물 (50 mL) 중에 붓고, CH_2Cl_2 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc, 헥산)를 통해 정제하여 오일로서 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.87 g, 수율 46%)을 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.77 및 3.78 (2s, 3H, OCH_3), 6.10 및 6.13 (2s, 2H, CH_2), 6.23 및 6.27 (2s, 1H, CH), 6.69-7.46 (m, 7H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 55.2, 55.2, 94.4, 95.6, 101.6, 101.8, 107.4, 108.2, 108.3, 109.3, 113.7, 114.6, 115.0, 118.2, 120.9, 121.2, 123.7, 123.8, 129.7, 129.8, 130.6, 131.6, 138.6, 139.6, 147.3, 147.9, 148.5, 149.4, 159.1, 159.2, 160.9, 161.1.

LC/MS는 양이온 질량 $(M+1)^{+1}$에 대해 280에서 목적하는 피크를 나타내었다.

4.6.2.92 (E/Z)-3-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



1-브로모-4-메톡시-벤젠 (1.79 g, 9.6 mmol) 및 무수 THF (25 mL)의 교반되는 혼합물을 -78℃로 냉각하고, 10회 동안 진공화 및 질소로 재충전시켰다. 상기 맑은 용액에 n-부틸리튬 (3.6 mL, 9.1 mmol)을 천천히 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 무수 THF (20 mL) 중의 벤조[1,3]디옥솔-5-카르브알데히드 (1.23 g, 8.2 mmol)의 혼합물을 첨가하고, 1

시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 혼합물을 이소프로판올 (4.2 mL, 55 mmol)로 켄칭하고, 물 (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 (2 x 50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 농축하여 오일로서 벤조[1,3]디옥솔-5-일-(4-메톡시-페닐)-메탄올 (2.54 g, 조 수율 108%, HPLC 순도 88%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.13 (d, J = 3 Hz, 1H, OH), 3.79 (s, 3H, -OCH_3), 5.72 (d, J = 3 Hz, 1H, CH), 5.93 (s, 2H, CH_2), 6.74-7.39 (m, 7H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

실온에서 CH_2Cl_2 (20 mL) 중의 벤조[1,3]디옥솔-5-일-(4-메톡시-페닐)-메탄올 (조물질 2.54 g, 9.1 mmol)의 교반되는 용액에 활성화된 MnO_2 분말 (4.0 g, 45.5 mmol)을 실온에서 첨가하고, HPLC가 출발 물질이 사라진 것을 나타낼 때까지 3 내지 5시간 마다 2 내지 3 당량의 MnO_2를 첨가하였다. 흑색 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 진공에서 농축하여 황색 고체로서 벤조[1,3]디옥솔-5-일-(4-메톡시-페닐)-메탄온 (2.47 g, 조 수율 106%, HPLC 순도 93%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.89 (s, 3H, -OCH_3), 6.06 (s, 2H, CH_2), 6.76-6.98 (m, 3H, Ar), 7.26-7.39 (m, 2H, Ar), 7.75-7.80 (m, 2H, Ar).

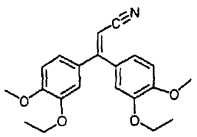
생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

무수 THF (20 mL) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (3.0 mL, 18.7 mmol)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴) 아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 18.7 mL, 18.7 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 30분 동안 실온에서 교반하고, 이어서 THF (15 mL) 중의 벤조[1,3]디옥솔-5-일-(4-메톡시-페닐)-메탄온 (조물질 2.40 g, HPLC 순도 93%, 9.4 mmol)을 첨가하고, 3시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 물 (80 mL) 중에 붓고, CH_2Cl_2 (2 x 60 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (60 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc, 헥산)를 통해 정제하여 오일로서 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (1.98 g, 수율 76%)을 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 6.10-6.13 (ms, 6H, $2CH_2$ 및 2CH), 6.70-7.33 (m, 14H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 55.3, 55.4, 93.0, 93.2, 101.6, 101.8, 107.8, 108.2, 108.3, 109.3, 113.9, 114.1, 118.6, 118.7, 123.6, 123.8, 129.3, 129.9, 130.4, 130.8, 130.9, 132.4, 147.3, 147.8, 148.4, 149.3, 160.3, 160.9, 161.0, 161.1.

LC/MS는 양이온 질량 $(M+1)^{+1}$에 대해 280에서 목적하는 피크를 나타내었다.

4.6.2.93 3,3-비스-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



4-브로모-2-에톡시-1-메톡시-벤젠 (6.52 g, 28.2 mmol) 및 무수 THF (40 mL)의 교반되는 혼합물을 -78℃로 냉각하고, 10회 동안 진공화 및 질소로 재충전시켰다. 상기 맑은 용액에 n-부틸리튬 (11.3 mL, 28.2 mmol)천천히 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 이어서 무수 THF (60 mL) 중의 3-에톡시-4-메톡시-벤즈알데히드 (4.62 g, 25.7 mmol)의 혼합물을 첨가하고, 1시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 혼합물을 이소프로판올 (11.7 mL, 154 mmol)로 켄칭하고, 물 (30 mL)을 첨가하였다. 이것을 에테르 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 (2 x 50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 오일로 농축하였고, 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 오일로서 비스-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄올 (8.85 g, 수율 100%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.44 (t, J = 7 Hz, 6H, $2CH_2CH_3$), 2.12 (d, J = 4 Hz, 1H, OH), 3.86 (s 6H, $2OCH_3$), 4.06 (q, J = 7 Hz, 4H, $2CH_2CH_3$), 5.74 (d, J = 4 Hz, 1H, CH), 6.81-6.91 (m, 6H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

실온에서 CH_2Cl_2 (30 mL) 중의 비스-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄올 (8.80 g, 26.5 mmol)의 교반되는 용액에 활성화된 MnO_2 분말 (11.51 g, 132 mmol)을 첨가하고, HPLC가 적어도 98%의 전환을 나타낼 때까지 3 내지 5시간 마다 2 내지 3 당량의 MnO_2를 첨가하였다. 흑색 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 진공에서 농축하여 회백색 고체로서 비스-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄온 (7.42 g, 수율 85%)을 얻었다

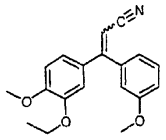
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.49 (t, J = 7 Hz, 6H, $2CH_2CH_3$), 3.96 (s, 6H, $2OCH_3$), 6.89-6.92 (m, 2H, Ar), 7.16 (q, J = 7 Hz, 4H, $2CH_2CH_3$), 7.35-7.42 (m, 4H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

무수 THF (20 mL) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (7.0 mL, 44.4 mmol)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴) 아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 44.4 mL, 44.4 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 30분 동안 교반하고, 이어서 비스-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄온 (7.34 g, 22.2 mmol)을 첨가하고, 3시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 물 (100 mL) 중에 붓고, CH_2Cl_2 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (100 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 백색 고체로서 3,3-비스-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (3.92 g, 수율 50%)을 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.31 (t, J = 7 Hz, 6H, $2CH_2CH_3$), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.94-4.04 (2개의 q, J = 7 Hz, 4H, $2CH_2CH_3$), 6.11 (s, 1H, CH), 6.77-7.09 (m, 6H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 14.6, 14.6, 55.5, 55.5, 63.8, 92.6, 111.3, 111.5, 112.3, 113.8, 118.9, 122.3, 122.4, 129.3, 130.6, 147.3, 147.8, 150.1, 151.0, 161.4; $C_{21}H_{23}NO_4$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 71.37; H, 6.56; N, 3.96. 실측치: C, 71.42; H, 6.42; N, 3.97.

4.6.2.94 (E/Z)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



4-브로모-2-에톡시-1-메톡시-벤젠 (1.88 g, 8.1 mmol) 및 무수 THF (15 mL)의 교반되는 혼합물을 -78℃로 냉각하고, 10회 동안 진공화 및 질소로 재충전시켰다. 상기 맑은 용액에 n-부틸리튬 (3.3 mL, 8.1 mmol)을 천천히 첨가하고, 20분 동안 교반하였다, 이어서 무수 THF (10 mL) 중의 3-메톡시-벤즈알데히드 (1.01 g, 7.4 mmol)의 혼합물을 첨가하고, 1시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 혼합물을 이소프로판올 (3.4 mL, 44 mmol)로 켄칭하고, 물 (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 (2 x 50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 오일로 농축하였고, 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)로 정제하여 오일로서 (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-(3-메톡시-페닐)-메탄올 (1.92 g, 수율 90%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.44 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.17 (d, J = 4 Hz, 1H, OH), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.07 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2CH_3), 5.76 (d, J = 4 Hz, 1H, CH), 6.78-7.28 (m, 7H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

실온에서 CH_2Cl_2 (20 mL) 중의 (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-(3-메톡시-페닐)-메탄올 (1.75 g, 6.1 mmol)의 교반되는 용액에 활성화된 MnO_2 분말 (3.5 g, 40 mmol)을 첨가하고, HPLC가 출발 물질이 사라진 것을 나타낼 때까지 3 내지 5시간 마다 2 내지 3 당량의 MnO_2를 첨가하였다. 흑색 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 진공에서 농축하여 회백색 고체로서 (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-(3-메톡시-페닐)-메탄온 (1.60 g, 수율 92%)을 얻었다.

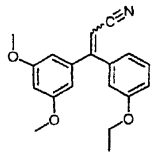
^{1}H NMR ($CDCl_3$)
δ 1.53 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 4.17 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2CH_3), 6.90 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7.09-7.14 (m, 1H, Ar), 7.29-7.49 (m, 5H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

무수 THF (10 mL) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (1.7 mL, 11.0 mmol)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴) 아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 11.0 mL, 11.0 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 30분 동안 실온에서 교반하고, 이어서 THF (20 mL) 중의 (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-(3-메톡시-페닐)-메탄온 (1.58 g, 5.5 mmol)을 첨가하고, 4시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 물 (90 mL) 중에 붓고, CH_2Cl_2 (2 x 60 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (60 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 백색 고체로서 (E/Z)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (1.59 g, 수율 93%)을 얻었다.

mp, 96-98 oC; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.77-3.83 (ms, 6H, 2OCH_3), 3.94-4.05 (2q, 2H, CH_2CH_3), 6.18 및 6.29 (2s, 1H, CH), 6.72-7.43 (m, 7H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 14.5, 14.6, 55.2, 55.3, 55.5, 55.6, 63.8, 63.9, 93.9, 94.9, 111.3, 111.5, 111.8, 113.7, 114.6, 115.0, 115.9, 118.4, 118.5, 121.0, 121.3, 122.2, 122.4, 129.1, 129.7, 129.8, 129.9, 138.6, 139.8, 147.4, 147.8, 150.3, 151.1, 159.0, 161.2, 161.4. $C_{19}H_{19}NO_3$에 대한 원소 분석 계산치 : C, 73.77; H, 6.19; N, 4.53. 실측치: C, 73.43; H, 6.13; N, 4.54.

4.6.2.95 (E/Z)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-에톡시-페닐)-아크릴로니트릴



신선한 아세톤 20 mL 중의 벤질 브로마이드 (24.39 g, 142.6 mmol) 및 3-브로모 페놀 (24.92 g, 144 mmol)의 교반되는 용액에 탄산칼륨 (59.72 g, 432 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 밤새 환류시켰다. 혼합물을 증발시키고, 물 (100 mL)을 첨가하고, EtOAc (3 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 다시 물 (100 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켜 회백색 고체로서 1-벤질옥시-3-브로모-벤젠 (10.0 g, 수율 67%)을 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 5.12 (s, 2H, CH_2), 7.00-7.46 (m, 9H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

1-벤질옥시-3-브로모-벤젠 (10.56 g, 40.1 mmol) 및 무수 THF (35 mL)의 교반되는 혼합물을 -78℃로 냉각하고, 10회 동안 진공화 및 질소로 재충전시켰다. 상기 맑은 용액에 n-부틸리튬 (17.7 mL, 44.1 mmol)을 천천히 첨가하고. 20분 동안 교반하였다. 무수 THF (30 mL) 중의 3,5-디메톡시-벤즈알데히드 (7.34 g, 44.1 mmol)의 혼합물을 첨가하고, 1시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 혼합물을 이소프로판올 (18.5 mL, 241 mmol)로 켄칭하고, 물 (30 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 (2 x 80 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 오일로 농축하였고, 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)로 정제하여 오일로서 (3-벤질옥시-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄올 (11.54 g, 수율 82%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.21 (d, J = 4 Hz, 1H, OH), 3.76 (s, 6H, 2OCH_3), 5.04 (s, 2H, CH_2), 5.72 (d, J = 4 Hz, 1H, CH), 6.36 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 6.54 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.85-7.04 (m, 3H, Ar), 7.21-7.43 (m, 6H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

실온에서 CH_2Cl_2 (30 mL) 중의 (3-벤질옥시-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄올 (11.51 g, 32.9 mmol)의 교반되는 용액에 활성화된 MnO_2 분말 (13.28 g, 153 mmol)을 첨가하고, HPLC가 출발 물질이 사라진 것을 나타낼 때까지 3 내지 5시간 마다 2 내지 3 당량의 MnO_2를 첨가하였다. 흑색 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 진공에서 농축하여 투명한 오일로서 (3-벤질옥시-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄온 (10.67 g, 수율 93%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.82 (s, 6H, OCH_3), 5.11 (s, 2H, CH_2), 6.67 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 6.92 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 7.17-7.22 (m, 1H, Ar), 7.33-7.45 (m, 8H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

무수 THF (30 mL) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (9.6 mL, 61.2 mmol)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴) 아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 61.2 mL, 61.2 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 30분 동안 실온에서 교반하고, 이어서 THF (40 mL) 중의 (3-벤질옥시-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄온 (10.66 g, 30.6 mmol)을 첨가하고, 5시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 물 (100 mL) 중에 붓고, CH_2Cl_2 (2 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (80 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 백색 고체로서 (E/Z)-3-(3-벤질옥시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (9.82 g, 수율 86%)을 얻었다.

mp, 100-102 oC; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.73 및 3.76 (2s, 3H, OCH_3), 5.11 및 5.12 (2s, 2H, CH_2), 6.38 및 6.40 (2s, 1H, CH), 6.46 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.62-6.66 (2t, 1H, Ar), 6.88-7.20 (m, 3H, Ar), 7.31-7.47 (m, 6H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

에탄올 (22 mL) 중의 (E/Z)-3-(3-벤질옥시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (3.37 g), 차콜 상의 20% 팔라듐 (0.1 g, 3 중량%), 및 시클로헥센 (11 mL)의 혼합물을 밤새 환류시켰다. 흑색 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과액을 증발시켜 회백색 고체로서 E/Z-3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-히드록시-페닐)-아크릴로니트릴 (1.79 g, 수율 70%)을 얻었다.

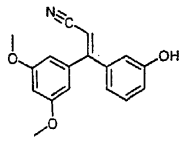
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.74 및 3.77 (2s, 6H, $2OCH_3$), 6.27 및 6.32 (2s, 1H, CH), 6.46 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.62-6.92 (m, 4H, Ar), 7.20-7.33 (m, 1H, Ar), 9.65 및 9.73 (2brs, 1H, OH).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

무수 DMF (6 mL) 중의 E/Z-3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-히드록시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.27 g, 1.0 mmol), 탄산칼륨 (0.20 g, 1.4 mmol), 및 요오드화칼륨 (4 mg, 0.03 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 60-65℃로 가열하였다. 이 밝은 황색 흐린 용액에 요오드화에탄 (0.1 mL, 1.2 mmol)을 주사기를 통해 천천히 첨가하였다. 혼합물을 60-65℃에서 밤새 가열하였다. 물 (20 mL) 및 EtOAc (30 mL)를 혼합물 중에 붓고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 EtOAc상을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 오일로 농축하고, 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)로 정제하여 백색 고체로서 (E/Z)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-에톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.25 g, 수율 86%)을 얻었다.

mp, 100-102 oC; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.28-1.36 (2t, 3H, CH_2CH_3), 3.73 및 3.76 (2s, 6H, $2OCH_3$), 3.98-4.09 (2q, 2H, CH_2CH_3), 6.37 및 6.38 (2s, 1H, CH), 6.47 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.62-6.66 (m, 1H, Ar), 6.84-7.44 (m, 4H, Ar). $C_{19}H_{19}NO_3$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 73.77; H, 6.19; N, 4.53. 실측치: C, 73.76; H, 6.26; N, 4.50.

4.6.2.96 Z-3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-히드록시-페닐)-아크릴로니트릴



신선한 아세톤 20 mL 중의 벤질 브로마이드 (24.39 g, 142.6 mmol) 및 3-브로모 페놀 (24.92 g, 144 mmol)의 교반되는 용액에 탄산칼륨 (59.72 g, 432 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 밤새 환류시켰다. 혼합물을 증발시키고, 물 (100 mL)를 첨가하고, EtOAc (3 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 물 (100 mL)로 다시 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고,증발시켜 회백색 고체로서 1-벤질옥시-3-브로모-벤젠 (10.0 g, 수율 67%)을 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 5.12 (s, 2H, CH_2), 7.00-7.46 (m, 9H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

1-벤질옥시-3-브로모-벤젠 (10.56 g, 40.1 mmol) 및 무수 THF (35 mL)의 교반되는 혼합물을 -78℃로 냉각하고, 10회 동안 진공화 및 질소로 재충전시켰다. 상기 맑은 용액에 n-부틸리튬 (17.7 mL, 44.1 mmol)을 천천히 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 무수 THF (30 mL) 중의 3,5-디메톡시-벤즈알데히드 (7.34 g, 44.1 mmol)의 혼합물을 첨가하고, 1시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 혼합물을 이소프로판올 (18.5 mL, 241 mmol)로 켄칭하고, 물 (30 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 (2 x 80 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 오일로 농축하였고, 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)로 정제하여 오일로서 (3-벤질옥시-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄올 (11.54 g, 수율 82%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.21 (d, J = 4 Hz, 1H, OH), 3.76 (s, 6H, 2OCH_3), 5.04 (s, 2H, CH_2), 5.72 (d, J = 4 Hz, 1H, CH), 6.36 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 6.54 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.85-7.04 (m, 3H, Ar), 7.21-7.43 (m, 6H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

실온에서 CH_2Cl_2 (30 mL) 중의 (3-벤질옥시-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄올 (11.51 g, 32.9 mmol)의 교반되는 용액에 활성화된 MnO_2 분말 (13.28 g, 153 mmol)을 첨가하고, HPLC가 출발 물질이 사라진 것을 나타낼 때까지 3 내지 5시간 마다 2 내지 3 당량의 MnO_2를 첨가하였다. 흑색 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 진공에서 농축하여 투명한 오일로서 (3-벤질옥시-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄온 (10.67 g, 수율 93%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.82 (s, 6H, OCH_3), 5.11 (s, 2H, CH_2), 6.67 (t, J = 2 Hz, 1H, Ar), 6.92 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 7.17-7.22 (m, 1H, Ar), 7.33-7.45 (m, 8H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

무수 THF (30 mL) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (9.6 mL, 61.2 mmol)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 61.2 mL, 61.2 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 30분 동안 실온에서 교반하고, 이어서 THF (40 mL) 중의 (3-벤질옥시-페닐)-(3,5-디메톡시-페닐)-메탄온 (10.66 g, 30.6 mmol)을 첨가하고, 5시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 물 (100 mL) 중에 붓고, CH_2Cl_2 (2 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (80 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 백색 고체로서 (E/Z)-3-(3-벤질옥시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)아크릴로니트릴 (9.82 g, 수율 86%)을 얻었다.

mp, 100-102 oC; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.73 및 3.76 (2s, 3H, OCH_3), 5.11 및 5.12 (2s, 2H, CH_2), 6.38 및 6.40 (2s, 1H, CH), 6.46 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.62-6.66 (2t, 1H, Ar), 6.88-7.20 (m, 3H, Ar), 7.31-7.47 (m, 6H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

에탄올 (22 mL) 중의 (E/Z)-3-(3-벤질옥시-페닐)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아세토니트릴 (3.37 g), 차콜 상의 20% 팔라듐 (0.1 g, 3 중량%), 및 시클로헥센 (11 mL)의 혼합물을 밤새 환류시켰다. 흑색 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과액을 증발시켜 회백색 고체로서 E/Z-3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-히드록시-페닐)-아크릴로니트릴 (1.79 g, 수율 70%)을 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6)
δ 3.74 및 3.77 (2s, 6H, 2OCH$_3$), 6.27 및 6.32 (2s, 1H, CH), 6.46 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.62-6.92 (m, 4H, Ar), 7.20-7.33 (m, 1H, Ar), 9.65 및 9.73 (2brs, 1H, OH).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

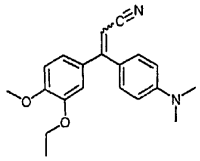
E/Z-3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-히드록시-페닐)-아크릴로니트릴 (1.6 g)을 아세토니트릴 35% 및 물 65%를 이동상으로 사용하는 분취용 HPLC를 통해 정제하여 백색 고체로서 Z-3-(3,5-디메톡시-페닐)-3-(3-히드록시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.52 g, 수율 33%)을 얻었다.

mp, 142-144 oC; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.76 (s, 6H, 2OCH$_3$), 6.27 (s, 1H, CH), 6.47 (d, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.65 (t, 1H, J = 2 Hz, Ar), 6.70 (t, 1H, J = 2 Hz, Ar), 6.84-6.89 (mt, 2H, Ar), 7.23 (t, 1H, J = 8 Hz, Ar), 9.65 (brs, 1H, OH).

NOE에 의해 입체 구조를 확인하였다.

$C_{17}H_{15}NO_3$에 대한 원소 분석 계산치 : C, 72.58; H, 5.37; N, 4.98. 실측치: C, 72.36; H, 5.39; N, 4.75.

4.6.2.97 (E/Z)-3-(4-디메틸아미노-페닐)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



4-브로모-2-에톡시-1-메톡시-벤젠 (1.71 g, 7.4 mmol) 및 무수 THF (18 mL)의 교반되는 혼합물을 -78℃로 냉각하고, 10회 동안 진공화 및 질소로 재충전시켰다. 상기 맑은 용액에 n-부틸리튬 (3.0 mL, 7.4 mmol)을 천천히 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 무수 THF (10 mL) 중의 4-디메틸아미노-벤즈알데히드 (1.00 g, 6.7 mmol)의 혼합물을 첨가하고, 2시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 혼합물을 이소프로판올 (3.1 mL, 40 mmol)로 켄칭하고, 물 (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 (2 x 50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 오일로 농축하였고, 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)로 정제하여 회백색 고체로서 (4-디메틸아미노-페닐)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄올 (1.29 g, 수율 64%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.44 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.04 (d, J = 3 Hz, 1H, OH), 2.93 (s, 6H, N(CH_3)$_2$), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.07 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2CH_3), 5.72 (d, J = 3 Hz, 1H, CH), 6.68-7.23 (m, 7H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

실온에서 CH_2Cl_2 (30 mL) 중의 (4-디메틸아미노-페닐)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄올 (1.29 g, 4.3 mmol)의 교반되는 용액에 활성화된 MnO_2 분말 (2.1 g, 24 mmol)을 첨가하고, HPLC가 출발 물질이 사라진 것을 나타낼 때까지 3 내지 5시간 마다 2 내지 3 당량의 MnO_2를 첨가하였다. 흑색 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 진공에서 농축하여 갈색 오일로서 (4-디메틸아미노-페닐)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄온 (0.22 g, 수율 17%)을 얻었다.

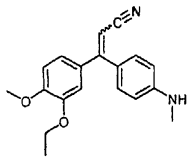
^{1}H NMR ($CDCl_3$)
δ 1.48 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.08 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.16 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2CH_3), 6.67-6.71 (m, 2H, Ar), 6.88-6.92 (m, 1H, Ar), 7.34-7.39 (m, 2H, Ar), 7.77-7.80 (m, 2H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

무수 THF (6 mL) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (0.23 mL, 1.5 mmol)의 용액에 0℃에서 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 1.5 mL, 1.5 mmol)를 첨가하고, 30분 동안 실온에서 교반하고. 이어서 THF (6 mL) 중의 (4-디메틸아미노-페닐)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄온 (0.22 g, 0.74 mmol)을 첨가하고, 밤새 환류시켰다. 반응 혼합물을 물 (10 mL) 중에 붓고, CH_2Cl_2 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (30 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 회백색 고체로서 (E/Z)-3-(4-디메틸아미노-페닐)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.21 g, 수율 87%)을 얻었다.

mp, 81-83 oC; ^{1}H NMR (DMSO-d_6)
δ 1.28-1.34 (m, 3H, CH_2CH_3), 2.96 및 2.99 (2s, 6H, $N(CH_3)_2$), 3.79 및 3.83 (2s, 3H, OCH_3), 3.94-4.03 (2q, 2H, CH_2CH_3), 5.84 및 5.93 (2s, 1H, CH), 6.68-7.26 (m, 7H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 14.6, 14.6, 39.6, 39.7, 55.5, 55.5, 63.8, 89.0, 90.0, 111.2, 111.3, 111.4, 111.5, 112.8, 113.9, 119.5, 122.2, 123.7, 124.7, 129.6, 129.8, 130.7, 131.5, 147.3, 147.7, 149.9, 150.8, 151.2, 151.6, 161.7, 161.9. $C_{20}H_{22}N_2O_2$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 74.51; H, 6.88; N, 8.69. 실측치: C, 74.42; H, 7.11; N, 8.61.

4.6.2.98 (E/Z)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-3-(4-메틸아미노-페닐)-아크릴로니트릴



4-브로모-2-에톡시-1-메톡시-벤젠 (1.71 g, 7.4 mmol) 및 무수 THF (18 mL)의 교반되는 혼합물을 -78℃로 냉각하고, 10회 동안 진공화 및 질소로 재충전시켰다. 상기 맑은 용액에 n-부틸리튬 (3.0 mL, 7.4 mmol)을 천천히 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 무수 THF (10 mL) 중의 4-디메틸아미노-벤즈알데히드 (1.00 g, 6.7 mmol)의 혼합물을 첨가하고, 2시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 혼합물을 이소프로판올 (3.1 mL, 40 mmol)로 켄칭하고, 물 (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 (2 x 50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 오일로 농축하였고, 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)로 정제하여 회백색 고체로서 (4-디메틸아미노-페닐)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄올 (1.29 g, 수율 64%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.44 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.04 (d, J = 3 Hz, 1H, OH), 2.93 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.07 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2CH_3), 5.72 (d, J = 3 Hz, 1H, CH), 6.68-7.23 (m, 7H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

실온에서 CH_2Cl_2 (30 mL) 중의 (4-디메틸아미노-페닐)-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-메탄올 (1.29 g, 4.3 mmol)의 교반되는 용액에 활성화된 MnO_2 분말 (2.1 g, 24 mmol)을 첨가하고, HPLC가 출발 물질이 사라진 것을 나타낼 때까지 3 내지 5시간 마다 2 내지 3 당량의 MnO_2를 첨가하였다. 흑색 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 진공에서 농축하여 갈색 고체로서 (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-(4-메틸아미노-페닐)-메탄온 (0.30 g, 수율 23%)을 얻었다.

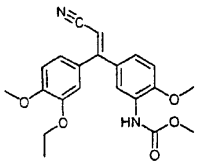
^{1}H NMR ($CDCl_3$)
δ 1.48 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.92 (d, J = 3 Hz, 3H, NCH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.16 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.27 (brs, 1H, NH), 6.57-6.62 (m, 2H, Ar), 6.88-6.91 (m, 1H, Ar), 7.33-7.39 (m, 2H, Ar), 7.72-7.76 (m, 2H, Ar).

생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

무수 THF (8 mL) 중의 시아노메틸포스폰산 디에틸 에스테르 (0.40 mL, 2.5 mmol)의 용액에 0℃에서 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 2.5 mL, 2.5 mmol)을 첨가하고, 30분 동안 실온에서 교반하고, 이어서 THF (8 mL) 중의 (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-(4-메틸아미노-페닐)-메탄온 (0.29 g, 1.0 mmol)을 첨가하고, 밤새 환류시켰다. 반응 혼합물을 물 (10 mL) 중에 붓고, CH_2Cl_2 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (30 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 회백색 고체로서 (E/Z)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-3-(4-메틸아미노-페닐)-아크릴로니트릴 (0.26 g, 수율 81%)을 얻었다.

mp, 81-83 oC; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.28-1.34 (m, 3H, CH_2CH_3), 2.69 및 2.74 (m, 3H, NCH_3), 3.79 및 3.83 (2s, 3H, OCH_3), 3.94-4.02 (2q, 2H, CH_2CH_3), 5.77 및 5.87 (2s, 1H, CH), 6.25-6.36 (m, 1H, NH), 6.50-7.19 (m, 7H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 14.6, 14.6, 29.2, 29.3, 55.5, 55.5, 63.7, 88.3, 89.4, 110.8, 111.1, 111.3, 111.4, 112.8, 113.9, 119.6, 122.2, 123.4, 124.5, 129.8, 129.9, 130.9, 131.6, 147.3, 147.6, 149.8, 150.7, 151.3, 151.9, 161.9, 162.1.$C_{19}H_{20}N_2O_2$ 에 대한 원소 분석 계산치: C, 74.00; H, 6.54; N, 9.08. 실측치: C, 73.67; H, 6.70; N, 8.81.

4.6.2.99 (Z) {4-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-카르밤산 메틸 에스테르



4-아미노-2-니트로페놀 (0.015 mol, 2.31 g)을 진한 HCl (8 mL) 중에 현탁하고, 혼합물을 0℃로 냉각하였다. H_2O (6 mL) 중의 $NaNO_2$ (1.14 g, 1.1 당량) (6 mL)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 교반하였다. H_2O (35 mL) 중의 KI (25 g, 10 당량)를 교반되는 현탁액에 적가하였다. 이어서 혼합물을 실온으로 가온하고, 추가로 12시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 H_2O (50 mL)로 희석하고, $CHCl_3$ (3 x 40 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축하여 황색 분말로서 4-히드록시-3-니트로요오도벤젠 (3.2 g, 12.0 mmol, 80%)을 산출하였다.

^{1}H NMR (300 M Hz, $CDCl_3$) δ 10.5 (br s, 1H), 8.42 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.83 (dd, 1H, J = 9.3, 2.1 Hz), 6.95 (d, 1H, J = 9.3 Hz).

4-히드록시-3-니트로요오도벤젠 (3.2 g, 12.0 mmol)을 아세톤 (30 mL) 중에 용해시켰다. K_2CO_3 (1.8 g, 1.1 당량) 및 Me_2SO_4 (1.23 mL, 1.1 당량)를 용액에 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서 반응을 냉각하고, 농축하고, H_2O (100 mL) 및 $CHCl_3$ (100 mL)로 희석하였다. 혼합물을 분리 깔대기 중에서 진탕하였다. 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축하여 미색 고체로서 4-메톡시-3-니트로요오도벤젠 (3.3 g, 12.0 mmol, 정량(quant.))을 얻었다.

mp: 92-93°C. ^{1}H NMR (300 M Hz, $CDCl_3$) δ 8.13 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.81 (dd, 1H, J = 8.7, 2.4 Hz), 6.86 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 3.95 (s, 3H).

4-메톡시-3-니트로요오도벤젠 (1.1 g, 3.95 mmol), 활성화된 차콜 (0.13 g), 및 $FeCl_3.6H_2O$ (13 mg, 2 몰%)를 MeOH (8 mL) 중에서 합하였다. 혼합물을 10분 동안 환류시켰다. $H_4N_2.H_2O$ (8 mL)를 용액에 적가하였다. 혼합물을 12시간 동안 65℃에서 교반하였다. 이어서 반응을 셀라이트를 통해 여과하였다. 메탄올성 용액을 농축하고, 이어서 빙조 내에서 냉각하였다. 4-메톡시-3-아미노요오도벤젠을 용액으로부터 백색 고체(0.98 g, 정량)로서 결정화시켰다.

^{1}H NMR (400 M Hz, $CDCl_3$) δ 7.00 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.00 (s, 1H), 6.51 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.80 (br s, 2H).

3-에톡시-4-메톡시벤즈알데히드 (4.5 g, 25 mmol), K_2CO_3 (5.2 g, 37.5 mmol), 및 디에틸시아노메틸 포스포네이트 (4.2 mL, 26.3 mmol)를 에탄올 (75 mL) 중에서 합하였다. 혼합물을 환류 하에서서 1.5시간 동안 교반하였다. 모든 벤즈알데히드가 소모된 후, 반응 혼합물을 약 15 mL로 농축하고, CH_2Cl_2 (150 mL) 및 H_2O (150 mL)로 희석하였다. 혼합물을 분리 깔대기 중에서 진탕하고, 층을 분리하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 이어서 조 생성물을 에테르로 처리하여 연한 그을음색 분말로서 99% 초과의 (E)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-아크릴로니트릴 3.03 g을 얻었다 (60%).

^{1}H NMR (400 M Hz, $CDCl_3$) δ 7.32 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 7.03 (dd, 1H, J = 8.4, 2.0 Hz), 6.94 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.87 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.51 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 4.11 (q, 2H, J = 6.8 Hz), 3.91 (s, 3H), 1.49 (t, 3H, J = 6.8 Hz).

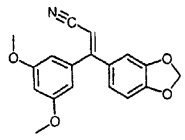
20 mL 용량의 마이크로파 용기에서 (E)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-아크릴로니트릴 (0.41 g, 2.0 mmol), 5-요오도-2-메톡시-페닐아민 (0.75 g, 1.5 당량, 3.0 mmol), $Pd(OAc)_2$ (45 mg, 10 mol%, 0.2 mmol), nBu_4NBr (0.71 g, 1.1 당량, 2.2 mmol), 및 KOAc (0.49 g, 2.5 당량, 5.0 mmol)을 DMF (8 mL) 중에서 합하였다. 혼합물을 질소 기체로 30초 동안 퍼징하고, 용기를 밀봉하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 하에서 165℃에서 50분 동안 교반하였고, 그 후 출발 물질이 소모되었다 (TLC). 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 물 (2 x 75 mL), 이어서 염수 (50 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 헥산/EtOAc 7:3)로 조 물질을 정제하였다. 목적하는 분획을 농축하여 표제 화합물 (Z)-(3-(4-아미노-3-메톡시-페닐)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴을 92:8 혼합물의 주요 이성질체로서 90% 수율로 얻었다.

^{1}H NMR δ (400 M Hz, $CDCl_3$) 7.02 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.90 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.70 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.65 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 5.51 (s, 1H), 4.08 (q, 2H, J = 6.8 Hz), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.45 (t, 3H, J = 6.8 Hz).

질소 분위기 하에서 무수 DMF (5 mL) 중의 3-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.20 g, 0.62 mmol)의 교반되는 용액에 Cs_2CO_3 (0.61 g, 1.86 mmol) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드 (0.69 g, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 30분 동안 교반하였다. 메틸 클로로포르메이트 (0.14 mL, 1.86 mmol)를 현탁액 중에 적가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에서 밤새 교반하였다. 그 후, 반응을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하였다. 용액을 물 (2 x 50 mL), 탄산나트륨 (수용액, 50 mL), 이어서 염수 (50 mL)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과한 후, 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (1:4:5, EtOAc:CH_2Cl_2:헥산)로 조 물질을 정제하고, 이어서 디에틸 에테르로 처리하여 백색 고체로서 (Z)-{4-[2-시아노-1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-비닐]-2-메톡시-페닐}-카르밤산 메틸 에스테르 (0.13 g, 수율 55%)을 얻었다.

mp: 148-149°C. ^{1}H NMR (400M Hz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.90 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.87 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.59 (s, 1H), 4.10 (q, 2H, J = 6.8 Hz), 3.92(s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.45 (t, 3H, J = 6.8 Hz). $C_{21}H_{22}N_2O_5$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 65.96; H, 5.80; N, 7.33. 실측치: C, 65.99; H, 6.05; N, 7.10.

4.6.2.100 (E) 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



-78℃로 냉각된 THF (40 mL) 중의 4-브로모-1,2-(메틸렌디옥시)벤젠 (5.0 g, 25.0 mmol)의 용액에 n-부틸리튬 (24 mL, 1.6 M, 37.3 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 45분 동안 유지시켰다. 이어서 THF (40 mL) 중의 I_2 (12.6 g,

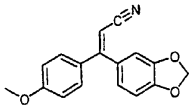
50 mmol)의 용액을 첨가하였다. 45분 후, 반응을 실온으로 가온하고, 물로 켄칭하였다. THF를 제거하고, 잔류물을 EtOAc (400 mL) 및 포화 $Na_2S_2O_3$ 용액 (100 mL)으로 처리하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, CC (실리카 겔, 헥산:EtOAc 1:1)로 정제하여 74% 수율로 4-요오도-1,2-(메틸렌디옥시)벤젠 (4.6 g, 18.5 mmol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (CDCl3) δ 7.14-7.11 (m, 2H, Ar) 6.58(d, 1H, Ar), 5.94(s, 2H, CH_2).

(E)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.4 g, 2.1 mmol), 4-요오도-1,2-(메틸렌디옥시)벤젠 (0.75 g, 3 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.047 g, 0.21 mmol), KOAc (0.62 g, 6.3 mmol) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드 (0.75 g, 2.3 mmol)를 마이크로파 바이알에 넣고, DMF (3 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 탈기시켰다. 바이알을 마이크로파 오븐 (엠리스 옵티마이저(Emrys Optimizer)) 내에 150℃에서 1시간 동안 넣었다. 내용물을 물-EtOAc 혼합물 (40 mL, 1 :1) 중에 붓고, 셀라이트®를 통해 여과하고, 여과액을 EtOAc로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 조 생성물을 CC (실리카 겔, 헥산: EtOAc, 3:1에서 1:1로의 구배)로 정제하였다. 정제된 고체를 에테르:헥산 혼합물과 초음파처리하여 31% 수율로 (E) 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.2 g, 0.65 mmol)을 수득하였다.

m.p 95-96°C ; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.85-6.82 (m, 1H, Ar), 6.79-6.78 (m, 2H, Ar), 6.55-6.52 (m, 3H, Ar), 6.01(s, 2H, CH_2), 5.63(s, 1H, CH), 3.8 (s, 6H, $2CH_3$). $C_{18}H_{15}NO_4$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 69.89; H, 4.89; N, 4.53. 실측치: C, 69.69; H, 5.12; N, 4.46.

4.6.2.101 (Z) 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴



피페론알 (7.5 g, 50 mmol), 디에틸(시아노메틸)포스포네이트 (10.6 g, 60 mmol), K_2CO_3 (27.6 g, 200 mmol) 및 EtOH (300 mL)을 합하고, 3시간 동안 환류가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc (400 mL) 및 물 (200 mL)로 처리하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, CC (실리카 겔, 헥산:EtOAc 2:1)로 정제하여 조 오일로서 (E) 및 (Z)-3-벤조[1,3]디옥솔-5-일-아크릴로니트릴의 혼합물을 수득하였다. 헥산:에테르로 처리하여 40% 수율로 (E):(Z) 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일-아크릴로니트릴의 9:1 혼합물로서 백색 고체 (3.5 g, 20 mmol)를 수득하였다.

^{1}H-NMR (CDCl3) δ 7.39 (d, 1H, CH), 7.04-6.94 (m, 3H, Ar), 6.13(s, 2H,), 5.77(d, 1H, CH) ((E)-이성질체에 대한 데이터)

3-벤조[1,3]디옥솔-5-일-아크릴로니트릴 (9:1 (E):(Z) 혼합물) (0.3 g, 1.73 mmol), 4-요오도-아니솔 (0.57 g, 2.43 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.039 g, 0.17 mmol), KOAc (0.5 g, 5.2 mmol) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드 (0.6 g, 1.9 mmol)을 마이크로파 바이알에서 합하고, DMF (3 mL)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 탈기시켰다. 반응 용기를 마이크로파 오븐 (엠리스 옵티마이저) 내에 150℃에서 1시간 동안 넣었다. 내용물을 물, EtOAc 혼합물 (40 mL, 1:1) 중에 붓고, 셀라이트를 통해 여과하고, 추가의 EtOAc로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 조 생성물을 CC (실리카 겔, 헥산:EtOAc, 3:1에서 1:1로의 구배)로 분리하였다. 정제된 화합물과 에테르헥산 혼합물을 초음파처리하여 (Z) 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일-3-(4-메톡시-페닐)-아크릴로니트릴 (0.16 g, 0.56 mmol)을 32% 수율로 수득하였다.

m.p 80-81°C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.25(d, 2H, Ar), 6.98(dd, 1H, Ar), 6.89-6.86(m, 4H, Ar), 6.03(s, 2H, CH_2), 5.56(s, 1H, CH), 3.84 (s, 3H, OCH_3); $C_{17}H_{13}NO_3$ 에 대한 원소 분석 계산치 : C, 73.11; H, 4.69; N, 5.02 실측치: C, 73.02; H, 4.90; N, 4.82.

등가물:

본 발명은 본원에 기재된 특정 실시양태에 의한 범위로 제한되지 않는다. 또한, 당업자에게, 기재한 것에 추가로 본 발명의 다양한 변형은 상기 발명의 상세한 설명으로부터 명백할 것이다. 이러한 변형은 청구의 범위 내에 존재하도록 의도된다.

다양한 문헌이 본원에 언급되어 있고. 이의 전문은 참고로 본원에 인용되어 있다.