



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.
C07C 217/60 (2006.01)
C07C 233/43 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0122969
(43) 공개일자 2006년11월30일

(21) 출원번호 10-2006-7019640
(22) 출원일자 2006년09월22일
심사청구일자 2006년09월22일
번역문 제출일자 2006년09월22일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2005/000619 (87) 국제공개번호 WO 2005/092840
국제출원일자 2005년03월10일 국제공개일자 2005년10월06일

(30) 우선권주장 0425054.4 2004년11월12일 영국(GB)
04290767.5 2004년03월23일 유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인 화이자 인코포레이티드
미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235

(72) 발명자 브라운 알란 다니엘
영국 켄트 씨티13 9엔제이 샌드위치 램스게이트 로드 화이자글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트
부네이즈 마크 에드워드
영국 켄트 씨티13 9엔제이 샌드위치 램스게이트 로드 화이자글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트
글로슈폴 알란
영국 켄트 씨티13 9엔제이 샌드위치 램스게이트 로드 화이자글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트
제임스 킵
영국 켄트 씨티13 9엔제이 샌드위치 램스게이트 로드 화이자글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트
레인 찰로테 엘리스 루이즈
영국 켄트 씨티13 9엔제이 샌드위치 램스게이트 로드 화이자글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트
루트웨이트 러셀 앤드류
영국 켄트 씨티13 9엔제이 샌드위치 램스게이트 로드 화이자글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트
프라이스 데이빗 안토니
영국 켄트 씨티13 9엔제이 샌드위치 램스게이트 로드 화이자글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

(74) 대리인 김창세

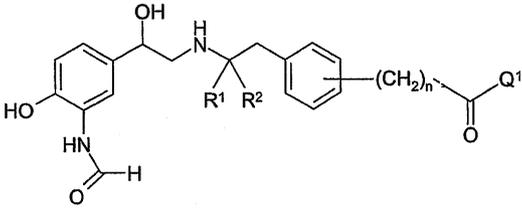
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 아드레날린 수용체로서 유용한 포름아마이드 유도체

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 1의 화합물 및 그의 제조방법, 그 제조에 사용되는 중간생성물, 상기 화합물을 함유하는 조성물, 상기 화합물의 용도 및 그 유도체에 관한 것이다. 본 발명에 따른 화합물은 다양한 질환, 장애 및 증상, 특히 염증성, 알레르기성 및 호흡성 질환, 장애 및 증상에 유용하다:

화학식 1

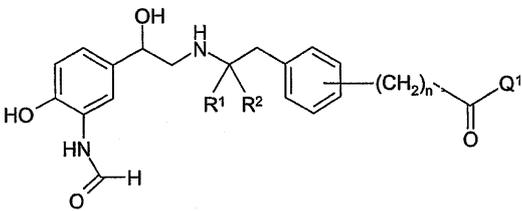


특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 적합한 경우 그의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 이성체, 토포머(tautomer), 용매화합물 또는 동위원소 유도체:

화학식 1

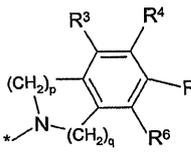
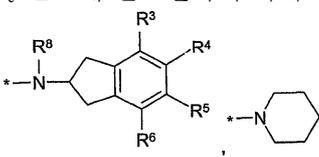


상기 식에서,

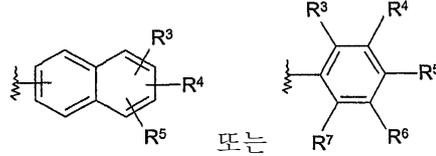
$(CH_2)_n-C(=O)Q^1$ 기는 메타 또는 파라 위치에 있고,

R^1 과 R^2 는 독립적으로 H 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

n 은 0, 1 또는 2이고,

Q^1 은 1개 탄소원자에 의해 임의로 가교결합(bridge)된  (여기서, p 는 1 또는 2이고, q 는 1 또는 2이다),  및 $^*-NR^8-Q^2-A$ 기 {여기서, Q^2 는 C_1-C_4 알킬렌이고, R^8 는 H 또는 C_1-C_4 알킬이고, A는

피리딜, C₃-C₁₀ 시클로알킬(이 때, 시클로알킬은 1개 이상의 탄소원자에 의해 임의로 가교결합된다), 테트라하이드로피라



닐, 피페리디닐, 테트라하이드로티오피라닐, 기이고, 또는 기이다}로 이루어진 군으로부터 선택된

R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 동일하거나 상이하며, H, C₁-C₄ 알킬, OR⁹, SR⁹, SOR⁹, SO₂R⁹, 할로, CO₂R⁹, CF₃, CN, OCF₃, SO₂NR⁹R¹⁰, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NHCOR¹⁰, 및 OR⁹, 할로 및 C₁-C₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R⁹ 및 R¹⁰은 동일하거나 상이하며, H 및 C₁-C₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며,

*는 카보닐기의 결합 위치를 나타낸다.

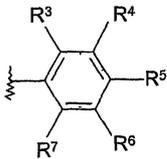
청구항 2.

제 1 항에 있어서,

Q¹이 A가 시클로헥실 또는 아다만틸인 *-NH-Q²-A 기인 화합물.

청구항 3.

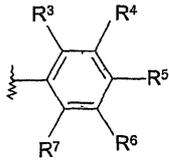
제 1 항에 있어서,



Q¹이 A가 기인 *-NH-Q²-A 기이고, 이 때 R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 동일하거나 상이하며, H, C₁-C₄ 알킬, OR⁹, SR⁹, SOR⁹, SO₂R⁹, 할로, CN, CO₂R⁹, CF₃, OCF₃, SO₂NR⁹R¹⁰, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NHCOR¹⁰, 및 R³ 내지 R⁷중 2개 이상이 H인 경우 OR⁹, 할로 C₁-C₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, R⁹ 및 R¹⁰은 동일하거나 상이하며, H 및 C₁-C₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 4.

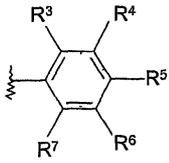
제 3 항에 있어서,



Q¹이 A가 기인 *-NH-Q²-A 기이고, 이 때 R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 동일하거나 상이하며, H, OH, CH₃, OCH₃, OCF₃, OCH₂-CH₃, SCH₃, N(CH₃)₂, N(C=O)CH₃, C(=O)NH₂, COOCH₃, SO₂CH₃, SO₂NH₂, CN, 할로, CF₃, 및 OH로 임의로 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 5.

제 1 항에 있어서,



A가 기이고, 이 때 R³ 내지 R⁷중 1개는 OH, 또는 OH로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 6.

제 1 항에 있어서,

A가 OH로 임의로 치환된 나프틸인 화합물.

청구항 7.

제 1 항 내지 제 6 항중 어느 한 항에 있어서,

Q²가 -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH₂-C(CH₃)₂- 또는 -C(CH₃)₂-인 화합물.

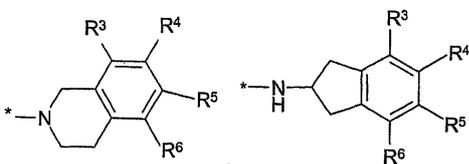
청구항 8.

제 7 항에 있어서,

Q²가 -CH₂-인 화합물.

청구항 9.

제 1 항에 있어서,



Q¹가 , 이고, 이 때 R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶인 화합물.

청구항 10.

제 1 항 내지 제 9 항중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 H 또는 C_1-C_4 알킬이고, R^2 가 C_1-C_4 알킬인 화합물.

청구항 11.

제 10 항에 있어서,

R^1 이 H 또는 CH_3 이고 R^2 가 H 또는 CH_3 인 화합물.

청구항 12.

제 1 항 내지 제 11 항중 어느 한 항에 있어서,

n 이 0 또는 1인 화합물.

청구항 13.

제 1 항 내지 제 12 항중 어느 한 항에 따른 화합물의 (R,R) 입체 이성체.

청구항 14.

제 1 항 내지 제 13 항중 어느 한 항에 있어서,

$(CH_2)_n-C(=O)Q^1$ 기가 메타 위치에 있는 화합물.

청구항 15.

제 1 항에 있어서,

N-벤질-2-(3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}페닐)아세트아마이드;

N-(3,4-디메틸벤질)-2-(3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}페닐)아세트아마이드;

N-[2-(4-클로로페닐)에틸]-3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}벤즈아마이드;

N-[2-(2-클로로페닐)에틸]-3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}벤즈아마이드;

- 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-(2-나프탈렌-1-일)에틸벤즈아마이드;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-[2-(4-메틸페닐)에틸]벤즈아마이드;
- N-[2-(2,6-디메틸페닐)에틸]-3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}벤즈아마이드;
- N-[2-(2,3-디메틸페닐)에틸]-3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}벤즈아마이드;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-[2-(4-하이드록시-2,3-디메틸페닐)에틸]벤즈아마이드;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-[2-(4-메톡시페닐)에틸]벤즈아마이드;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-펜에틸-벤즈아마이드;
- N-시클로헥실메틸-3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}벤즈아마이드;
- N-[5-((1R)-2-{1,1-디메틸-2-[3-(피페리딘-1-카보닐)페닐]에틸아미노}-1-하이드록시에틸)-2-하이드록시페닐]포름아마이드;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-[2-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸]벤즈아마이드;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-(3-페닐프로필)벤즈아마이드;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-인단-2-일벤즈아마이드;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-(2-피리딘-2-일)에틸벤즈아마이드;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-[2-(4-설파모일페닐)에틸]벤즈아마이드;
- N-(4-디메틸아미노벤질)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]프로필}페닐)아세트아마이드;
- N-[5-(2-((1R)-2-[3-(3,4-디하이드로-1H-이소퀸올린-2-카보닐)-페닐]-1,1-디메틸-에틸아미노)-1-하이드록시에틸)-2-하이드록시페닐]포름아마이드;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-(4'-하이드록시바이페닐-3-일)메틸벤즈아마이드;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-[2-(4-하이드록시-2,5-디메틸페닐)에틸]벤즈아마이드;

- 3-(2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필)-N-[2-(4-하이드록시-3-메틸페닐)에틸]벤즈아마이드;
- N-(4-아세틸아미노벤질)-2-(3-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]프로필}페닐)아세트아마이드;
- 4-[[2-(3-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]프로필}페닐)아세틸아미노]메틸]벤즈아마이드;
- N-아다만탄-1-일-3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}벤즈아마이드;
- 3-(2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필)-N-(2-하이드록시-나프탈렌-1-일메틸)벤즈아마이드;
- 3-(2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필)-N-(4-하이드록시-3,5-디메틸벤질)벤즈아마이드;
- 3-(2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필)-N-(6-하이드록시-나프탈렌-2-일메틸)벤즈아마이드;
- N-(3,6-디클로로-2-하이드록시벤질)-3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}벤즈아마이드;
- N-(3,4-디메틸벤질)-2-(3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]에틸}페닐)아세트아마이드;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-[2-(4-하이드록시페닐)-2-메틸프로필]벤즈아마이드;
- 3-(2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필)-N-(4'-하이드록시바이페닐-4-일메틸)벤즈아마이드;
- N-아다만탄-1-일-2-(3-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]프로필}페닐)아세트아마이드;
- N-[5-(2-{2-[3-(10-아자-트리시클로[6.3.1.0*2,7*]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카보닐)페닐]-1,1-디메틸에틸아미노}-1-하이드록시에틸)-2-하이드록시페닐]포름아마이드;
- 2-(3-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]프로필}페닐)-N-(4'-하이드록시바이페닐-3-일메틸)아세트아마이드;
- 4-[[2-(3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}페닐)-아세틸아미노]메틸]벤조산 메틸 에스테르;
- 2-(3-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}페닐)-N-(4-트리플루오로메톡시-벤질)아세트아마이드;
- N-(2-클로로-4-하이드록시벤질)-N-에틸-2-(3-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}페닐)아세트아마이드;

- N-(2-클로로-4-하이드록시벤질)-2-(3-((2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필)-페닐)아세트아마이드;
- 2-(3-((2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]프로필}페닐)-N-(4-하이드록시-3,5-디메틸벤질)아세트아마이드;
- 2-(3-((2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]프로필}페닐)-N-(2-하이드록시나프탈렌-1-일메틸)아세트아마이드;
- N-(5-클로로-2-하이드록시벤질)-2-(3-((2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]프로필}페닐)아세트아마이드;
- N-(3,5-디클로로-2-하이드록시벤질)-2-(3-((2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]프로필}페닐)아세트아마이드;
- 2-(3-((2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]프로필}페닐)-N-(6-하이드록시나프탈렌-2-일메틸)아세트아마이드;
- 2-(3-((2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]프로필}페닐)-N-(4'-하이드록시바이페닐-4-일메틸)아세트아마이드;
- N-(4-시아노-벤질)-2-(3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-페닐)-아세트아마이드;
- 2-(3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-페닐)-N-(4-메테인설폰-벤질)-아세트아마이드;
- 2-(3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-페닐)-N-(4-메틸설폰-벤질)-아세트아마이드;
- 2-(3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-페닐)-N-(4-트리플루오로메틸-벤질)-아세트아마이드;
- 2-(3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}페닐)-N-(4'-하이드록시-바이페닐-4-일메틸)아세트아마이드;
- N-[2-(5-클로로-2-하이드록시페닐)-에틸]-3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-벤즈아마이드;
- 2-(3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}페닐)-N-(4'-하이드록시바이페닐-3-일메틸)-아세트아마이드;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-프로필}-N-[2-(4-하이드록시페닐)-2-메틸프로필]-벤즈아마이드;
- N-(2-클로로-4-하이드록시벤질)-2-(3-((2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]프로필}페닐)아세트아마이드;
- N-[2-(5-클로로-2-하이드록시페닐)-에틸]-3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}벤즈아마이드;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-프로필}-N-[2-(4-하이드록시페닐)-2-메틸프로필]-벤즈아마이드;

2-(3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}페닐)-N-(테트라하이드로-티오피란-4-일)아세트아마이드;

N-(5-클로로-2-하이드록시벤질)-2-(3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}페닐)아세트아마이드; 및

N-{5-[(1R)-2-((1R)-2-{3-[3-(3,4-디하이드로-1H-이소퀸올린-2-일)-3-옥소프로필]페닐}-1-메틸에틸아미노)-1-하이드록시에틸]-2-하이드록시페닐}포름아마이드로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 16.

제 1 항 내지 제 15 항중 어느 한 항에 따른 화학식 1의 화합물, 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 그의 유도체를 유효량 이상으로 포함하는 약학 조성물.

청구항 17.

약제로서 사용하기 위한 제 1 항 내지 제 15 항중 어느 한 항에 따른 화학식 1의 화합물, 그의 약학적으로 허용되는 염, 그의 유도체 또는 그의 조성물.

청구항 18.

임의의 형태, 병인 또는 발병기전을 갖는 천식, 특히 아토피성 천식, 비아토피성 천식, 알레르기성 천식, IgE로 매개되는 아토피성 기관지천식, 기관지천식, 본태 천식, 진성 천식, 병태생리학적 장애로 인한 내인성 천식, 환경 요인으로 인한 외인성 천식, 공지되지 않은 또는 분명하지 않은 원인의 본태 천식, 비아토피성 천식, 기관지성 천식, 기종성 천식, 운동으로 인한 천식, 알레르기 항원으로 인한 천식, 찬공기로 인한 천식, 직업성 천식, 박테리아, 진균, 항원충 또는 바이러스 감염으로 인한 감염성 천식, 비알레르기성 천식, 초기 천식, 유아들의 거친 호흡 징후 및 세기관지염으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 천식; 만성 또는 급성 기관지수축, 만성 기관지염, 작은 기도 폐색 및 폐기종; 임의의 형태, 병인 또는 발병기전의 폐색성 또는 염증성 기도 질환, 특히 만성 호산성 폐렴, 만성폐색성 폐질환(COPD), 만성 기관지염을 포함하는 COPD, COPD와 관련되거나 관련되지 않은 폐기종 또는 호흡곤란, 비가역적 진행성 기도 폐색을 특징으로 하는 COPD, 성인 호흡곤란증후군(ARDS), 기타 약물 치료후에 기도 과다반응의 악화 및 폐고혈압과 관련된 기도 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된 폐색성 또는 염증성 기도 질환; 임의의 형태, 병인 또는 발병기전의 기관지염, 특히 급성 기관지염, 급성 후두기관지염, 아라키드성 기관지염, 카타르 기관지염, 크룹 기관지염, 건성 기관지염, 감염성 천식기관지염, 증식성 기관지염, 포도상구균 기관지염, 연쇄구균 기관지염 및 폐포기관지염으로 이루어진 군으로부터 선택된 기관지염; 급성 폐 손상; 임의의 형태, 병인 또는 발병기전의 기관지확장증, 특히 원통형 기관지확장증, 주머니모양의 기관지확장증, 방추형 기관지확장증, 모세관 기관지확장증, 낭 기관지확장증, 건성 기관지확장증 및 난포 기관지확장증으로 이루어진 군으로부터 선택된 기관지확장증으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환, 장애 및 증상의 치료를 위한 약물을 제조하기 위한, 제 1 항 내지 제 15 항중 어느 한 항에 따른 화학식 1의 화합물, 그의 약학적으로 허용되는 염, 그 유도체 및 그 조성물의 용도.

청구항 19.

제 1 항 내지 제 15 항중 어느 한 항에 따른 화학식 1의 화합물의 유효량, 그의 약학적으로 허용되는 염, 그의 유도체 또는 그의 조성물을 사용하여 인간을 비롯한 포유동물을 치료하는 것을 포함하는, 상기 포유동물을 β 작용제로 치료하는 방법.

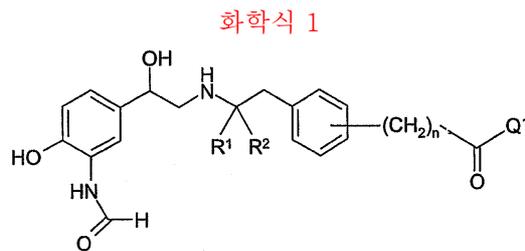
청구항 20.

제 1 항 내지 제 15 항중 어느 한 항에 따른 화합물과, (a) 5-리폭시제나아제(5-LO) 억제제 또는 5-리폭시제나아제 활성화 단백질(FLAP) 길항제, (b) LTB₄, LTC₄, LTD₄ 및 LTE₄ 길항제를 비롯한 류코트리엔 길항제(LTRA), (c) H1 및 H3 길항제를 비롯한 히스타민 수용체 길항제, (d) 충혈제거 용도를 위한 α₁- 및 α₂-아드레날린 수용체 길항제 혈관수축신경 교감신경유사작용제, (e) 무스카린 M3 수용체 길항제 또는 항콜린제, (f) PDE 억제제, 예컨대 PDE3, PDE4 및 PDE5 억제제, (g) 테오필린, (h) 소듐 크로모글리케이트, (i) 비선택적 및 선택적 COX-1 또는 COX-2 억제제(NSAID)를 포함하는 COX 억제제, (j) 경구용 및 흡입용 당질코르티코스테로이드, (k) 내인성 염증 잔기에 활성을 갖는 일분지성 항체, (l) 항-종양괴사인자(항-TNF-α)제, (m) VLA-4 길항제를 비롯한 부착분자 억제제, (n) 키닌-B₁- 및 B₂-수용체 길항제, (o) 면역 억제제, (p) 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)의 억제제, (q) 타키키닌 NK₁, NK₂ 및 NK₃ 수용체 길항제, (r) 엘라스타아제 억제제, (s) 아데노신 A2a 수용체 작용제, (t) 유로키나아제 억제제, (u) 도파민 수용체에 작용하는 화합물, 예컨대 D2 작용제, (v) NF_{κβ} 경로의 조정자, 예컨대 IKK 억제제, (w) 시토카인 신호 경로의 조정자, 예컨대 p38 MAP 키나아제 또는 syk 키나아제, (x) 점액용해제 또는 진해제로 분류될 수 있는 약물, (y) 항생제, (z) HDAC 억제제 및 (aa) PI3 키나아제 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 그 밖의 치료제(들)의 조합물.

명세서

기술분야

본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 β2 작용제, 그의 제조방법, 그를 포함하는 조성물, 및 그 유도체의 용도에 관한 것이다:



상기 식에서,

R¹, R², n 및 Q¹은 이하에 기재된 의미를 갖는다.

배경기술

아드레날린 수용체는 거대한 G-단백질 결합 수용체의 상위집단(super-family)의 구성원이다. 아드레날린 수용체 하위집단은 α 및 β 하위집단으로 구분되고, 여기서 β 하위집단은 적어도 3개의 수용체 하위형태, 즉 β1, β2 및 β3로 이루어진다. 아드레날린 수용체는 포유동물의 여러 계통 및 기관의 조직에서 다른 발현 패턴을 나타낸다. β2 아드레날린 (β2) 수용체는 평활근 세포(예: 혈관, 기관지, 자궁 또는 창자의 평활근)에서 주로 발현되는 반면, β3 아드레날린 수용체는 지방 조직에서 주로 발현되고(따라서, β3 작용제는 지방증 및 당뇨병의 치료에 이용될 가능성이 있다), β1 아드레날린 수용체는 심장 조직에 주로 발현된다(따라서, β1 작용제는 주로 강심제로서 사용된다).

기도질환의 병태생리학 및 치료법이 문헌(P.J.의 Chest, 1997, 111:2, pp17S-26S 및 Bryan, S.A. 등, Expert Opinion on investigational drugs, 2000, 9:1, pp25-42)에 광범위하게 기재되어 있으므로 여기에서는 배경기술을 설명하기 위하여 간략히 요약만을 기재하고자 한다.

당질코르티코스테로이드, 항-류코트리엔, 테오필린, 크로몬, 항콜린작용 약물 및 β2 작용제는 알레르기성 및 비알레르기성 기도질환, 예컨대 천식, 만성 폐색성 기도질환(만성 폐색성 폐질환)을 치료하는데 최근에 사용되는 약물 군을 이룬다. 이러한 질환에 대한 치료 가이드라인에는 단기 작용성 흡입 β 작용제 및 장기 작용성 흡입 β2 작용제 둘 다가 포함된다. 신속히 발현되는 단기 작용성 β 작용제는 "구급(rescue)" 기관지확장에 사용되는 반면, 장기 작용성 형태는 지속 방출되고 유지요법으로 사용된다.

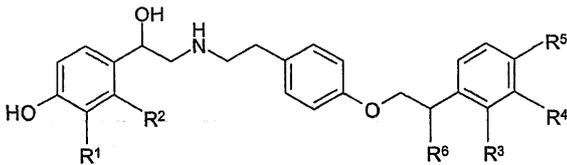
기관지확장은 기도 평활근 세포에 발현되는 β_2 아드레날린 수용체의 작용에 의해 매개되고, 그 결과 이완을 일으켜서 기관지확장이 된다. 따라서, 기능성 대항제로서 β 작용제는 류코트리엔 D4(LTD4), 아세틸콜린, 브라디키닌, 프로스타글란딘, 히스타민 및 엔도텔린을 비롯한 모든 기관지수축 물질의 효과를 방지 및 상쇄시킬 수 있다. β_2 수용체는 기도에 광범위하게 분포되어 있으므로 β_2 작용제는 천식에서 일정 역할을 담당하는 다른 유형의 세포에도 영향을 미칠 수 있다. 예컨대, β_2 작용제는 비만세포를 안정화시킬 수 있음이 보고되어 있다. 기관지수축 물질의 방출 억제제는 β_2 작용제가 알레르기 항원, 운동 및 찬 공기로 인한 기관지수축을 차단하는 방법일 수 있다. 또한, β_2 작용제는 인간의 기도에서 콜린성 신경전달을 억제하여 콜린성-반사의 기관지수축을 감소시킬 수 있다.

기도 이외에도, β_2 아드레날린 수용체는 다른 기관과 조직에도 발현되며, 따라서 본 발명에 기재된 것과 같은 β_2 작용제는 신경계 질환, 조속산통, 울혈성 심장기능상실, 우울증, 염증성 피부질환, 알레르기성 피부질환, 건선, 증식성 피부질환, 녹내장과 같은 다른 질환의 치료, 및 위액산도를 낮추면 도움이 되는 증상, 특히 위궤양과 소화궤양에 적용할 수 있다.

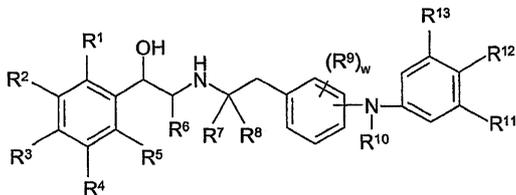
그러나, β_2 작용제는 선택성이 낮고 높은 체순환 노출 및 주로 기도 외부에서 발현되는 β_2 아드레날린 수용체에서의 작용에 의해 주로 매개되는 부작용(근육진전, 빈맥, 심계항진, 안절부절증)으로 인해 용도가 제한되어 왔다. 따라서, 이러한 종류의 약물에 대한 개선이 필요하다.

따라서, 예컨대 효능, 선택성, 약동학, 작용지속시간 측면에서 적절한 약리 프로필을 갖는 신규한 β_2 작용제가 여전히 필요하다. 이와 관련하여 본 발명은 신규한 β_2 작용제에 관한 것이다.

다양한 포름아마이드 유도체가 이미 개시되어 있다. 예컨대 US2004/0006112호는 β_2 작용제로서 하기 식을 갖는 화합물을 개시하고 있다:



US2003/0229058호는 하기 식을 갖는 선택성 β_2 작용제를 개시하고 있다:

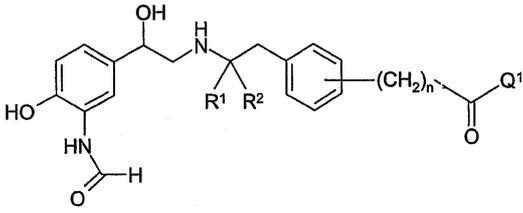


그러나, 전술한 포름아마이드 유도체중 어떠한 것도 β_2 매개성 질환 및/또는 증상, 예컨대 알레르기성 및 비알레르기성 기도질환, 특히 흡입 경로에 의한 질환 및/또는 증상의 치료에서 효과적인 약물로 사용될 수 있는 약리 프로필을 나타내지 않는다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 하기 화학식 1의 화합물 또는 적합한 경우, 그의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 그의 이성체, 토포머 (tautomer), 용매화합물 또는 동위원소 유도체에 관한 것이다:

화학식 1

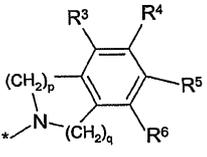


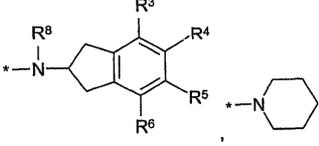
상기 식에서,

$(CH_2)_n-C(=O)Q^1$ 기는 메타 또는 파라 위치에 있고,

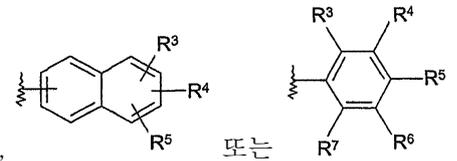
R^1 과 R^2 는 독립적으로 H 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

n 은 0, 1 또는 2이고,

Q^1 은 임의로 하나의 탄소원자에 의해 가교결합(bridge)되는  (여기서, p 는 1 또는 2이고, q 는 1 또는 2

이다),  및 $-NR^8-Q^2-A$ 기 {여기서, Q^2 는 C_1-C_4 알킬엔이고, R^8 는 H 또는 C_1-C_4 알킬이고, A 는 피리딜, C_3-C_{10} 시클로알킬(시클로알킬은 1개 이상, 바람직하게는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 탄소원자에 의해 임의

로 가교결합된다), 테트라하이드로피라닐, 피페리딘, 테트라하이드로티오피라닐, 이다}로 이루어진 군으로부터 선택된 기이고,



R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7 은 동일하거나 상이하며, H, C_1-C_4 알킬, $OR^9, SR^9, SOR^9, SO_2R^9$, 할로, CN, $CO_2R^9, CF_3, OCF_3, SO_2NR^9R^{10}, CONR^9R^{10}, NR^9R^{10}, NHCOR^{10}$, 및 OR^9 , 할로 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^9 및 R^{10} 은 동일하거나 상이하며, H 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며,

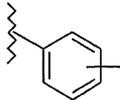
*는 카보닐기의 결합 위치를 나타낸다.

화학식 1의 화합물은 탁월한 효능, 특히 흡입 경로에 의한 투여시에 탁월한 효능을 나타내어서 β_2 -매개 질환 및/또는 증상의 치료에 특히 유용한 β_2 수용체 작용제이다.

상기 화학식 1에서 C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 알킬엔은 탄소원자 1개, 2개, 3개 또는 4개를 함유하는 직쇄 또는 분지된 기를 나타낸다. 또한, 이는 치환기를 수반하거나 다른 라디칼, 예컨대 $O-(C_1-C_4)$ 알킬 라디칼, $S-(C_1-C_4)$ 알킬 라디칼 등의 치환기인 경우에도 적용된다. 적합한 (C_1-C_4) 알킬 라디칼의 예로 메틸, 에틸, *n*-프로필, *iso*-프로필, *n*-뷰틸, *iso*-뷰틸, *sec*-뷰틸, *tert*-뷰틸이 있다. 적합한 $O-(C_1-C_4)$ 알킬 라디칼의 예로 메톡시, 에톡시, *n*-프로필옥시, *iso*-프로필옥시, *n*-뷰틸옥시, *iso*-뷰틸옥시, *sec*-뷰틸옥시 및 *tert*-뷰틸옥시가 있다.

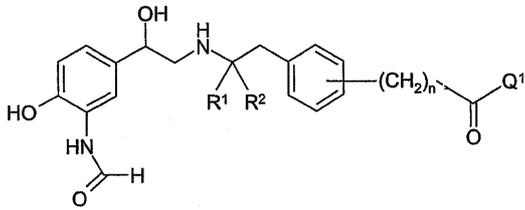
탄소원자 2개 이상이 하나 이상의 탄소원자에 의해 임의로 가교결합되는 C₃-C₁₀ 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로뷰틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸, 아다만틸, 바이시클로[3.1.1]헵테인, 바이시클로[2.2.1]헵테인, 바이시클로[2.2.2]옥테인을 포함한다. 바람직한 시클로알킬기는 시클로헥실과 아다만틸이다.

마지막으로, 할로는 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 이루어진 군으로부터 선택된 할로젠 원자를 나타내고, 특히 불소 또는 염소를 나타낸다.

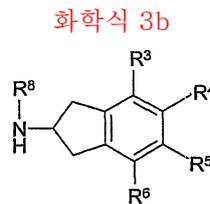
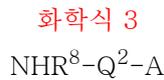
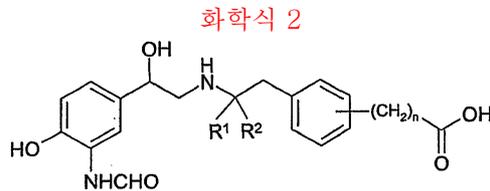
하기에서는  구조에서와 같은 페닐기상의 자유결합은 페닐이 메타 또는 파라 위치에서 치환될 수 있음을 의미한다.

하기 화학식 1의 화합물은 하기에 예시한 방법 등의 통상적인 절차를 이용하여 제조할 수 있으며, 여기에서 Q¹, Q², R¹, R², A 및 n은 달리 기재되어 있지 않은 한 화학식 1의 화합물에서 정의한 바와 같다:

화학식 1



화학식 1의 아마이드 유도체는 하기 화학식 2의 산을 하기 화학식 3, 3a, 3b 또는 3c의 아민과 커플링 반응시켜 제조할 수 있다:



화학식 3c

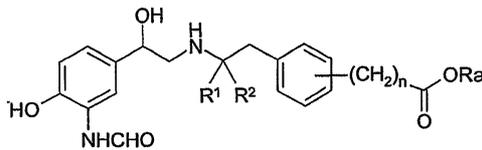


커플링 반응은 일반적으로 산 수용체로서 과량의 상기 아민중에서 통상적인 커플링 시약(예: 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드, N,N'-디시클로헥실카보디이미드 또는 O-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 헥사플루오로포스페이트)를 사용하여 임의로는 촉매(예: 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물 또는 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸) 존재하에, 임의로는 3차 아민 염기(예: N-메틸모폴린, 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민) 존재하에 실시된다. 반응은 피리딘, 디메틸포름아마이드, 테트라하이드로퓨란, 디메틸설폭사이드, 디클로로메테인 또는 에틸 아세테이트와 같은 적합한 용매에서 10 내지 40°C(실온)에서 1 내지 24시간동안 실시될 수 있다.

상기 화학식 3, 3a, 3b 또는 3c의 아민은 시판용을 구입하거나, 시판되는 물질로부터 당업자에게 숙지된 통상적인 방법 {예: 환원, 산화, 알킬화, 전이금속에 의한 커플링반응, 보호(Protection), 탈보호(deprotection) 등}에 의해 제조될 수 있다.

화학식 2의 산은 분자의 다른 부분을 변형시키지 않고 에스테르로부터 산을 제조할 수 있는 당업자에게 숙지된 임의의 방법에 따라 하기 화학식 4의 상응하는 에스테르로부터 제조될 수 있다:

화학식 4

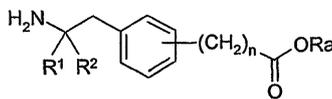


상기 식에서,

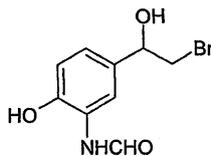
Ra는 적합한 산 보호기로서, 바람직하게는 벤질기 또는 (C₁-C₄)알킬기이고, 메틸과 에틸을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 예를 들면, 에스테르는 1 내지 40시간동안 20 내지 100°C 온도에서, 임의로는 용매 또는 용매 혼합물(예: 물, 1,4-디옥산, 테트라하이드로퓨란/물)의 존재하에, 수성 산 또는 염기(예: 염화수소, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화리튬)으로 처리하여 가수분해될 수 있다. 다르게, 에스테르가 벤질기인 경우 에스테르는 적합한 촉매(예: 탄소상 팔라듐 또는 탄소상 수산화팔라듐)의 존재하에 적합한 용매(예: 메탄올, 에탄올, 메탄올중 2M 암모니아)에서 20 내지 50°C 온도에서 1 내지 48시간동안 1 내지 4 수소압에서 수소화될 수 있다.

화학식 4의 에스테르는 하기 화학식 5의 아민(이 때, Ra와 n은 상기 정의한 바와 같다)을 하기 화학식 6의 브롬화물과 반응시켜 제조될 수 있다:

화학식 5



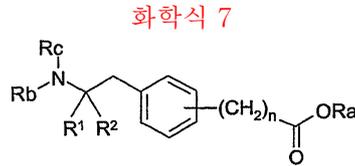
화학식 6



통상적인 절차에서, 화학식 5의 아민은 임의로는 용매 또는 용매 혼합물(예: 디메틸설폭사이드, 톨루엔, N,N-디메틸포름아마이드, 아세토니트릴)의 존재하에, 임의로는 적합한 염기(예: 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 탄산칼륨)의 존재하에 80 내지 120°C에서 12 내지 48시간동안 브롬화물과 반응한다.

화학식 6의 브롬화물은 문헌[Organic Process Research and Development 1998, 2, 96-99]에 개시된 방법에 따라 제조될 수 있다.

화학식 5에서 R¹이 Me이고 R²가 H인 아민은 문헌[T.W.Greene와 P.G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley and Sons Inc., 1999]에 개시된 바와 같이 질소 보호기를 절단하기 위한 표준 방법론을 이용하여 N과 Rb 사이 및 N과 Rc 사이의 결합이 쉽게 절단될 수 있어서 화학식 5의 자유 아민이 생성되는 경우 하기 화학식 7의 상응하는 보호된 아민으로부터 (R) 또는 (S) 거울상 이성체로서 제조될 수 있다:

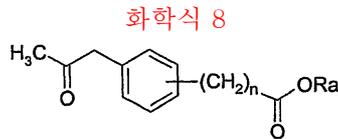


상기 식에서,

Ra와 n은 상기 정의된 바와 같고,

Rb와 Rc는 HNRbRc는 키랄 아민(예를 들면, Rb는 수소일 수 있고, Rc는 α-메틸벤질일 수 있다)이 되도록 하는 임의의 적합한 치환기를 나타낸다.

화학식 7의 아민은 하기 화학식 8의 케톤을 화학식 HNRbRc의 아민과 반응시킴으로써 단일의 부분입체 이성체로서 제조될 수 있다:

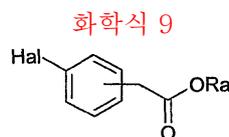


상기 식에서,

Ra, Rb, Rc 및 n은 전술한 바와 같다.

통상적인 절차에서, 화학식 8의 케톤과 화학식 HNRbRc의 아민의 반응에 의해 키랄 중간생성물이 만들어지고, 이어서 중간생성물은 임의로는 건조제(예: 분자 여과기, 황산 마그네슘)의 존재하에, 임의로는 산 촉매(예: 아세트산) 존재하에 적합한 환원제(예: 화학식 NaCNBH₃의 소듐 시아노보로하이드라이드 또는 화학식 Na(OAc)₃BH의 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드)로 환원되어 화학식 7의 아민이 부분입체 이성체의 혼합물로서 생성된다. 상기 반응은 일반적으로 20 내지 80°C 온도에서 3 내지 72시간동안 테트라하이드로퓨란 또는 디클로로메테인과 같은 용매에서 실시된다. 생성물은 이어서 염산염, 질산염으로 전환되고, 적합한 용매 또는 용매 혼합물(예: 이소프로판올, 에틸 아세테이트, 에탄올, 메탄올, 디이소프로필 에테르 또는 디이소프로필 에테르/메탄올)로부터 선택적으로 결정화되어서 화학식 7의 화합물이 단일의 부분입체 이성체로서 생성된다.

화학식 8에서 n이 1인 케톤은 하기 화학식 9의 아릴 할라이드와 엔올레이트 또는 엔올레이트 등가물을 팔라듐 매개 커플링 반응시켜 제조될 수 있다:



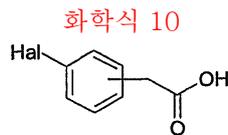
상기 식에서,

Ra는 전술한 바와 같고,

Hal은 브롬, 요오드를 비롯한 할로겐 원자를 나타내나, 이에 한정되는 것은 아니다.

통상적인 절차에서, 화학식 9의 아릴 할라이드는 비극성 용매(예: 톨루엔, 벤젠, 헥산)에서 적합한 팔라듐 촉매(예: 화학식 Pd(OAc)₂/P(o-Tol)₃으로 표시되는 팔라듐 아세테이트/트리-*오르토*-톨일포스핀)의 존재하에 이소프로펜일 아세테이트를 식 Bu₃SnOMe의 트리-*n*-부틸주석 메톡사이드로 처리함으로써 동일 반응계에서 발생한 주석 엔올레이트와 반응된다. 바람직하게, 반응은 80 내지 110°C 온도에서 6 내지 16시간동안 실시된다.

화학식 9의 아릴 할라이드는 분자의 다른 부분을 변형시키지 않고 산으로부터 에스테르를 제조하는 것과 관련하여 당업자에게 숙지된 임의의 방법에 따라 하기 화학식 10의 상응하는 산을 에스테르화시켜 얻을 수 있다:



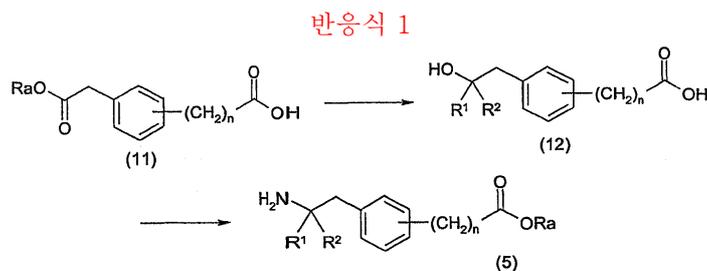
상기 식에서,

Hal은 전술한 바와 같다.

통상적인 절차에서 화학식 10의 산은 10 내지 40°C 온도(실온)에서 8 내지 16시간동안 염화수소와 같은 산 존재하에 식 RaOH(이 때, Ra는 상기 정의한 바와 같다)의 알콜성 용매와 반응한다. 다르게는, 화학식 10의 산은 10 내지 40°C 온도(실온)에서 1 내지 20시간동안 N,N-디메틸포름아마이드와 같은 적합한 용매중에서 염기(예: 탄산세슘 또는 탄산칼륨)과 반응하고 알킬 할라이드(예: 메틸 요오다이드, 벤질 브로마이드)로 처리한다.

화학식 10의 산은 시판되는 제품이다.

화학식 5에서 R¹과 R²가 둘다 C₁-C₄ 알킬인 아민은 하기 반응식 1에 따라 제조될 수 있다:



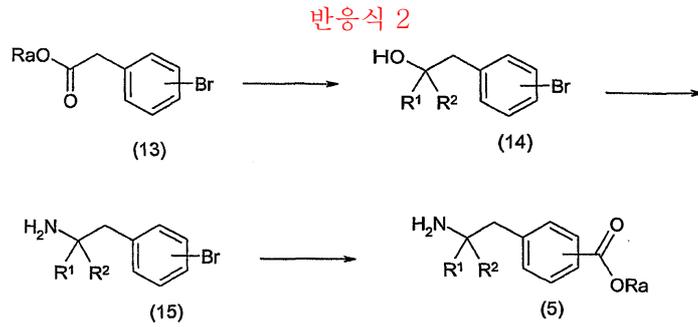
상기 식에서,

R¹, R² 및 Ra는 전술한 바와 같다.

통상적인 절차에서 화학식 11의 에스테르는 전술한 방법에 의해 "활성화" 알킬(R²MgBr, R²MgCl 또는 R²Li와 같은 유기 금속성 알킬)과 반응하여 화학식 12의 상응하는 3차 알코올이 생성된다.

이후, 상기 화학식 12의 3차 알코올은 산(예: 황산, 아세트산) 존재하에 알킬 니트릴(예: 아세토니트릴, 클로로아세토니트릴)로 처리하여 보호된 중간생성물을 만들고, 이후 전술한 문헌에 개시된 바와 같이 질소 보호기를 절단하기 위한 표준 방법을 사용하여 절단된다. 생성된 아미노산은 이어서 본원에 개시된 방법을 사용하여 에스테르화되어서 화학식 5의 아민이 생성된다.

다르게는, 화학식 5에서 R¹과 R²가 둘 다 C₁-C₄ 알킬이고 n이 0인 아민은 하기 반응식 2에 따라 제조될 수 있다:



상기 식에서,

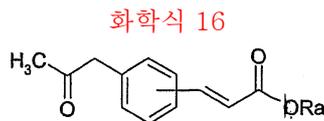
R¹, R² 및 Ra는 전술한 바와 같다.

통상적인 절차에서 화학식 13의 에스테르는 전술한 방법에 의해 "활성화" 알킬(R²MgBr, R²MgCl 또는 R²Li와 같은 유기 금속성 알킬)과 반응하여 화학식 14의 상응하는 3차 알코올이 생성된다.

상기 화학식 14의 3차 알코올은 이후 산(예: 황산, 아세트산) 존재하에 알킬 니트릴(예: 아세토니트릴, 클로로아세토니트릴)로 처리하여 보호된 중간생성물을 만들고, 이후 전술한 문헌에 개시된 바와 같이 질소 보호기를 절단하기 위한 표준 방법을 사용하여 절단되어서 화학식 15의 브로모 아민이 생성된다.

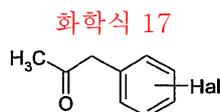
생성된 화학식 15의 브로모아민은 용매로서 RaOH(예: MeOH, EtOH, 벤질알코올)을 사용하거나, 또는 DMF와 같은 보조 용매를 사용하여, 승온(100℃) 및 승압(100psi)에서 일산화탄소 분위기하에서 적합한 팔라듐 촉매(예: [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 팔라듐(II) 아세테이트 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센], 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸디클로로팔라듐(II))로 처리하여서 화학식 5의 에스테르가 생성된다.

화학식 8에서 n이 2인 케톤은 화학식 16의 알켄을 환원시켜 제조될 수 있다:



통상적인 절차에서 적합한 용매(예: 메탄올, 에탄올, 에틸 아세테이트)중 화학식 16의 올레핀 용액을 팔라듐 촉매(예: 차콜상 10% 팔라듐)으로 처리하고, 수소 분위기하에서 임의로는 승압(예: 60psi)에서 실온 내지 60℃에서 8 내지 24시간동안 교반한다.

화학식 16의 알켄은 활성화된 올레핀을 하기 화학식 17의 아릴 할라이드와 팔라듐 매개 커플링 반응시켜서 제조할 수 있다:



통상적인 절차에서, 화학식 17의 아릴 할라이드는 40 내지 110℃에서 8 내지 24시간동안, 임의로는 트리에틸아민과 같은 염기 존재하에서 적합한 용매(예: 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아마이드, 톨루엔)중에서 적합한 팔라듐 촉매(예: 식 Pd

(PPh₃)₄의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 식 Pd(OAc)₂/P(o-Tol)₃의 팔라듐 아세테이트/트리-오르토-톨일포스핀 또는 식 dppfPdCl₂의 (디페닐포스피노)페로센일 팔라듐 클로라이드의 존재하에 비닐 에스테르(예: 메틸 아크릴레이트)와 커플링반응된다.

화학식 17의 케톤은 시판되는 제품이다.

다르게, 화학식 1의 화합물은 화학식 6의 브롬화물을 하기 화학식 18의 아민과 반응시켜 제조될 수 있다:



상기 식에서,

R¹, R², Q¹ 및 n은 달리 기재하지 않은 한 화학식 1에서 상기 정의한 바와 같다.

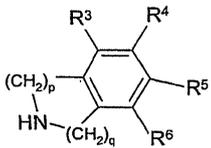
통상적인 절차에서, 화학식 18의 아민은 80 내지 120°C에서 12 내지 48시간동안, 임의로는 적합한 염기(예: 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 탄산칼륨) 존재하에서 임의로는 용매 또는 용매 혼합물(예: 디메틸설폭사이드, 톨루엔, N,N-디메틸포름아마이드, 아세토니트릴) 존재하에 화학식 6의 브롬화물과 반응한다.

화학식 18의 아마이드는 적합한 아민 보호기 P1을 포함하는 화학식 19의 산을 화학식 3, 3a, 3b 또는 3c의 아민과 커플링 반응시켜 제조될 수 있다:

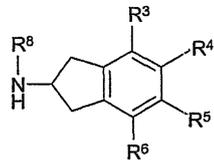
화학식 3

NHR⁸-Q²-A

화학식 3a



화학식 3b



화학식 3c



상기 커플링 반응은 일반적으로 산 수용체로서 과량의 상기 아민중에서 통상적인 커플링 시약(예: 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드, N,N'-디시클로헥실카보디이미드)를 사용하여 임의로는 촉매(예: 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물 또는 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸) 존재하에, 임의로는 3차 아민 염기(예: N-

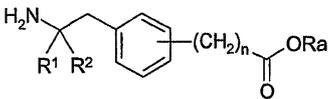
메틸모폴린, 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민) 존재하에 실시된다. 반응은 피리딘, N,N-디메틸포름아마이드, 테트라하이드로푸란, 디메틸설폭사이드, 디클로로메테인 또는 에틸 아세테이트와 같은 적합한 용매에서 10 내지 40°C 온도(실온)에서 1 내지 24시간동안 실시될 수 있다.

상기 화학식 3, 3a, 3b 또는 3c의 아민은 시판용을 구입하거나, 시판되는 물질로부터 당업자에게 숙지된 통상적인 방법(예: 환원, 산화, 알킬화, 전이금속 매개 커플링반응, 보호, 탈보호 등)에 의해 제조될 수 있다.

화학식 19의 산은 화학식 5의 상응하는 에스테르로부터 제조될 수 있다.

화학식 19에서 R¹과 R²가 둘다 C₁-C₄ 알킬인 산은 분자의 다른 부분을 변형시키지 않고 에스테르로부터 산을 제조하는 것으로 당업자에게 숙지된 임의의 방법에 따라 산이 형성되기 전 또는 산이 형성된 후에 적합한 아민 보호기 P1을 포함하는 화학식 5의 에스테르로부터 제조될 수 있다:

화학식 5

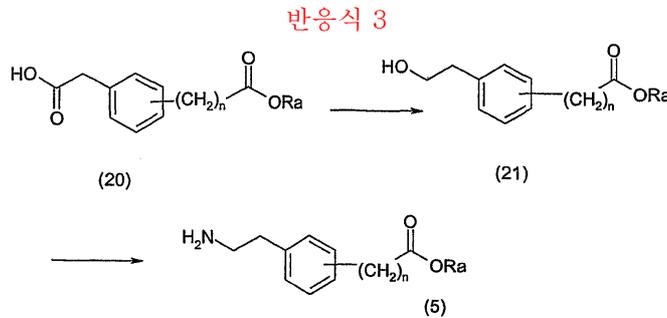


상기 식에서,

Ra는 적합한 산 보호기로서, 바람직하게는 (C₁-C₄)알킬기이고, 메틸과 에틸을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.

예를 들면, 에스테르는 1 내지 40시간동안 20 내지 100°C 온도에서, 임의로는 용매 또는 용매 혼합물(예: 물, 1,4-디옥산, 테트라하이드로푸란/물)의 존재하에, 수성 산 또는 염기(예: 염화수소, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화리튬)으로 처리하여 가수분해될 수 있다.

화학식 5에서 R¹과 R²가 둘 다 수소인 아민은 하기 반응식 3에 따라 제조될 수 있다:

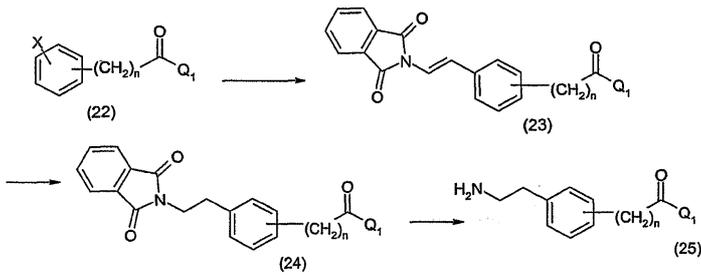


상기 식에서,

R¹과 R² 및 Ra는 전술한 바와 같다.

통상적인 절차에서 화학식 20의 산은 우선적으로 에스테르 존재하에 화학식 21의 상응하는 알코올로 환원된다. 이는 아실 이마이다졸 또는 혼합 무수물이 형성된 후 소듐 보로하이드라이드 또는 다른 적합한 환원제로 환원시켜 실시될 수 있다.

이어서, 상기 화학식 21의 일차 알코올은 메실레이트, 토실레이트, 브롬화물 또는 요오드화물과 같은 이탈기로 전환되고, 적합한 아민 친핵체로 치환된다. 바람직한 친핵체는 아자이드 이온이며, 아자이드 이온은 이후 수소화를 통해 일차 아민으로 환원되거나, 트리페닐포스핀으로 환원될 수 있다. 또 다른 친핵체로 암모니아 또는 알킬 아민, 예컨대 벤질아민 또는 알릴아민을 포함할 수 있으며, 이후 알킬기의 절단으로 아민이 생성된다.

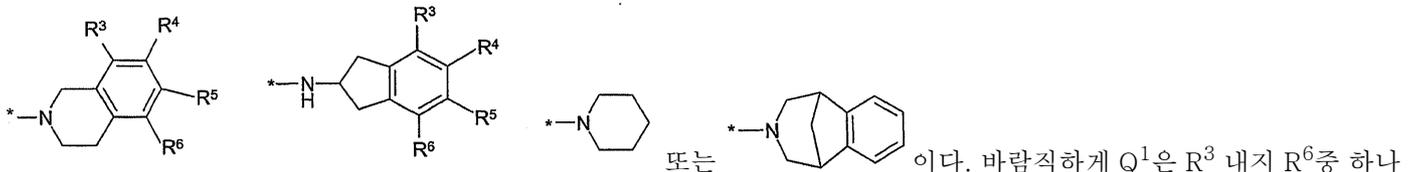


또는, 화학식 22의 아마이드는 표준 아마이드 결합 형성 반응을 이용하여 상기 개략한 바와 같이 제조될 수 있다. 이후, 화학식 22의 화합물은 20 내지 120°C에서 1 내지 48시간동안, 용매(N,N-디메틸포름아마이드, 아세토니트릴)중에서 염기(예: N,N-디이소프로필에틸아민) 존재하에 적합한 촉매(예: 팔라듐(II) 아세테이트) 및 포스핀(예: 트리페닐포스핀, 트리-오르토-톨일포스핀)의 존재하에 보호된 비닐아민(예: N-비닐프탈아마이드)와 반응될 수 있다. 화학식 23의 알켄은 이후 표준 수소화 조건을 사용하여 화학식 24의 알케인으로 환원될 수 있으며, 프탈아마이드 보호기는 표준 보호기 제거방법을 사용하여 제거된다. 화학식 25의 아민은 화학식 6의 브롬화물과 반응하여 전술한 조건에서 화학식 1의 화합물이 생성될 수 있다.

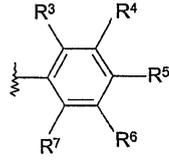
전술한 화학식 1의 화합물의 제조방법중 일부 단계의 경우, 반응을 원하지 않는 반응성 작용기를 보호하고, 결과적으로 상기 보호기를 절단하는 것이 필요할 수 있다. 이러한 경우, 임의의 양립가능한 보호 라디칼이 사용될 수 있다. 특히 문헌 [T.W.Greene 및 P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons Inc., 1999] 또는 문헌 [P.J.Kocienski, *Protecting groups*, Georg Thieme Verlag, 1994]에 개시된 보호 및 탈보호 방법이 사용될 수 있다.

전술한 방법에서 사용된 반응 및 신규한 출발물질의 제조방법 모두는 그 실시 또는 제조에 대해 통상적이고 적합한 시약 및 반응조건일 뿐 아니라, 목적 생성물의 분리 절차는 전술한 문헌 및 본원의 실시예 및 제조예와 관련하여 당업자에게 숙지된 것이다.

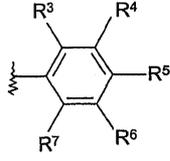
또한, 화학식 1의 화합물 및 그의 제조를 위한 중간생성물은 예컨대 결정화 또는 크로마토그래피와 같은 다양한 숙지된 방법에 의해 정제될 수 있다. 하기 치환체를 함유하는 화학식 1의 화합물의 하위군이 바람직하다. 바람직하게는 Q¹은 A가 시클로헥실 또는 아다만틸인 *-NH-Q²-A기이고, 바람직하게 Q¹은 R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶가 H인



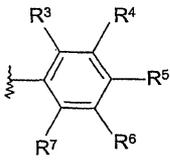
는 OH이고 나머지는 H인 , 이다. 바람직하게 Q¹은 A가 기(이 때, R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 동일하거나 상이하며, H, C₁-C₄ 알킬, OR⁹, SR⁹, SOR⁹, SO₂R⁹, 할로, CN, CO₂R⁹, CF₃, OCF₃, SO₂NR⁹R¹⁰, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NHCOR¹⁰, 및 R³ 내지 R⁷중 2 이상이 H인 경우 OR⁹, 할로 및 C₁-C₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, R⁹와 R¹⁰은 동일하거나 상이하며 H 및 C₁-C₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다)인 *-NH-Q²-A기이다.



더욱 바람직하게, Q¹은 A가 기(이 때, R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 동일하거나 상이하며, H, OH, CH₃, OCH₃, OCF₃, OCH₂-CH₃, SCH₃, N(CH₃)₂, N(C=O)CH₃, C(=O)NH₂, COOCH₃, SO₂CH₃, SO₂NH₂, 할로, CN, CF₃, 및 R³ 내지 R⁷중 2 이상이 H인 경우 OH로 임의로 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된다)인 *-NH-Q²-A기이다.



바람직한 양태에서, A는 기(이 때, R³ 내지 R⁷중 하나가 OH, 또는 OH로 치환된 페닐이다)이다.



바람직한 양태에서, A는 기(이 때, R³ 내지 R⁷중 하나가 OH, 또는 OH로 치환된 페닐이고, 다른 것은 R³ 내지 R⁷중 2 이상이 H인 경우 H, Cl 및 CH₃로 이루어진 군으로부터 선택된다)이다.

바람직하게, A는 임의로 OH로 치환된 나프틸이다.

바람직하게, A는 OH로 치환된 나프틸이다.

화합물의 상기 기에서, 하기의 치환체가 특히 바람직하다: Q²가 -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH₂-C(CH₃)₂- 또는 -C(CH₃)₂-이고, 바람직하게는 -CH₂- 또는 -(CH₂)₂-; R¹이 H 또는 C₁-C₄ 알킬이고, R²가 C₁-C₄ 알킬; 더욱 바람직하게 R¹이 H 또는 CH₃이고 R²가 H 또는 CH₃; n은 0 또는 1; R¹이 H이고 R²가 CH₃이고 n이 0 또는 1; R¹이 CH₃이고 R²가 CH₃이고, n이 0 또는 1.

이하 실시예에 기재된 바와 같은 화학식 1의 화합물, 즉 N-벤질-2-(3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}페닐)아세트아마이드; N-(3,4-디메틸벤질)-2-(3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}페닐)아세트아마이드; N-[2-(4-클로로페닐)에틸]-3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}벤즈아마이드; N-[2-(2-클로로페닐)에틸]-3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}벤즈아마이드; 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-(2-나프탈렌-1-일)에틸}벤즈아마이드; 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-[2-(4-메틸페닐)에틸]벤즈아마이드; N-[2-(2,6-디메틸페닐)에틸]-3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}벤즈아마이드; N-[2-(2,3-디메틸페닐)에틸]-3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}벤즈아마이드; 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-[2-(4-하이드록시-2,3-디메틸페닐)에틸]벤즈아마이드; 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-[2-(4-메톡시페닐)에틸]벤즈아마이드; 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-벤에틸-벤즈아마이드; N-시클로헥실메틸-3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}벤즈아마이드; N-[5-((1R)-2-{1,1-디메틸-2-[3-(피페리딘-1-카보닐)페닐]에틸아미노}-1-하이드록시에틸)-2-하이드록시페닐]포름아마이드; 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-[2-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸]벤즈아마이드; 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-(3-페닐프로필)벤즈아마이드; 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-인단-2-일벤즈아마이드; 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아

미노]-2-메틸프로필}-N-(2-피리딘-2-일메틸)벤즈아마이드; 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-[2-(4-설파모일페닐)에틸]벤즈아마이드; N-(4-디메틸아미노벤질)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]프로필}페닐)아세트아마이드; N-[5-(2-{(1R)-2-[3-(3,4-디하이드로-1H-이소퀸올린-2-카보닐)-페닐]-1,1-디메틸-에틸아미노}-1-하이드록시에틸)-2-하이드록시페닐]포름아마이드; 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-(4'-하이드록시바이페닐-3-일메틸)벤즈아마이드; 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-[2-(4-하이드록시-2,5-디메틸페닐)에틸]벤즈아마이드; 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-[2-(4-하이드록시-3-메틸페닐)에틸]벤즈아마이드; N-(4-아세틸아미노벤질)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]프로필}페닐)아세트아마이드; 4-{[2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]프로필}페닐)아세트아미노]메틸}벤즈아마이드; N-아다만탄-1-일-3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}벤즈아마이드; 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-(2-하이드록시-나프탈렌-1-일메틸)벤즈아마이드; 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-(4-하이드록시-3,5-디메틸벤질)벤즈아마이드; 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-(6-하이드록시-나프탈렌-2-일메틸)벤즈아마이드; N-(3,6-디클로로-2-하이드록시벤질)-3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}벤즈아마이드; N-(3,4-디메틸벤질)-2-(3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]에틸}페닐)아세트아마이드; 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-[2-(4-하이드록시페닐)-2-메틸프로필]벤즈아마이드; 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-(4'-하이드록시바이페닐-4-일메틸)벤즈아마이드; N-아다만탄-1-일-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]프로필}페닐)아세트아마이드; N-[5-(2-{2-[3-(10-아자-트리시클로[6.3.1.0*2,7*]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카보닐)페닐]-1,1-디메틸에틸아미노}-1-하이드록시에틸)-2-하이드록시페닐]포름아마이드; 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]프로필}페닐)-N-(4'-하이드록시바이페닐-3-일메틸)아세트아마이드; 4-{[2-(3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}페닐)-아세트아미노]메틸}벤조산 메틸 에스테르; 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}페닐)-N-(4-트리플루오로메톡시-벤질)아세트아마이드; N-(2-클로로-4-하이드록시벤질)-N-에틸-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}페닐)아세트아마이드; N-(2-클로로-4-하이드록시벤질)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}페닐)아세트아마이드; 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]프로필}페닐)-N-(4-하이드록시-3,5-디메틸벤질)아세트아마이드; 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]프로필}페닐)-N-(2-하이드록시나프탈렌-1-일메틸)아세트아마이드; N-(5-클로로-2-하이드록시벤질)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]프로필}페닐)아세트아마이드; N-(3,5-디클로로-2-하이드록시벤질)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]프로필}페닐)아세트아마이드; 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]프로필}페닐)-N-(6-하이드록시나프탈렌-2-일메틸)아세트아마이드; 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]프로필}페닐)-N-(4'-하이드록시바이페닐-4-일메틸)아세트아마이드; N-(4-시아노-벤질)-2-(3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-페닐)-아세트아마이드; 2-(3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-페닐)-N-(4-메테인설폰-벤질)아세트아마이드; 2-(3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}페닐)-N-(4-메틸설파닐-벤질)아세트아마이드; 2-(3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-페닐)-N-(4-트리플루오로메틸-벤질)아세트아마이드; 2-(3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}페닐)-N-(4'-하이드록시-바이페닐-4-일메틸)아세트아마이드; N-[2-(5-클로로-2-하이드록시페닐)-에틸]-3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}-벤즈아마이드; 2-(3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}페닐)-N-(4'-하이드록시바이페닐-3-일메틸)아세트아마이드; 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-프로필}-N-[2-(4-하이드록시페닐)-2-메틸프로필]-벤즈아마이드; N-(2-클로로-4-하이드록시벤질)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]프로필}페닐)아세트아마이드; N-[2-(5-클로로-2-하이드록시페닐)-에틸]-3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}벤즈아마이드; 3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-프로필}-N-[2-(4-하이드록시페닐)-2-메틸프로필]벤즈아마이드; 2-(3-{2-[(2R)-2-

(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}페닐)-N-(테트라하이드로-티오피란-4-일)아세트아마이드; N-(5-클로로-2-하이드록시벤질)-2-(3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}페닐)아세트아마이드; 및 N-{5-[(1R)-2-((1R)-2-{3-[3-(3,4-디하이드로-1H-이소퀸올린-2-일)-3-옥소프로필}페닐)-1-메틸에틸아미노]-1-하이드록시에틸]-2-하이드록시페닐}포르말리아미드가 특히 바람직하다.

본 발명의 한 측면에 따르면, 화학식 1에서 $(CH_2)_n-C(=O)Q^1$ 기가 메타 위치에 있는 화합물이 일반적으로 바람직하다.

화학식 1의 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 그의 산 부가염 및 염기 염을 포함한다.

적합한 산 부가염은 비독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 예에는 아세테이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실에이트, 바이카보네이트/카보네이트, 바이설페이트/설페이트, 보레이트, 캄실에이트, 시트레이트, 시클라메이트, 에디실에이트, 에실에이트, 포르메이트, 퓨마레이트, 글루세프테이트, 글루콘에이트, 글루쿠론에이트, 헥사플루오로포스페이트, 하이벤제이트, 하이드로클로라이드/클로라이드, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로요다이드/요다이드, 수소 인산염, 이세티온에이트, D- 및 L-락테이트, 말에이트, 말레에이트, 말론에이트, 메실에이트, 메틸설페이트, 2-나프실에이트, 니코틴에이트, 니트레이트, 오로테이트, 옥살에이트, 팔미테이트, 과모에이트, 포스페이트/수소, 포스페이트/인산이수소 칼륨, 피로글루타메이트, 사카레이트, 스테아레이트, 숙신에이트, 탄네이트, D- 및 L-타르트레이트, 1-하이드록시-2-나프토에이트 토실에이트 및 지나포에이트 염이 포함된다. 적합한 염기 염은 비독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다. 예로는 알루미늄, 아르기닌, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디올아민, 글리신, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 올아민, 칼륨, 나트륨, 트로메타마민 및 아연 염이 포함된다. 또한, 산 및 염기의 반염(hemisalt), 예컨대, 헤미설페이트 및 헤미칼슘 염이 형성될 수 있다.

적합한 염에 대해서는 문헌[Stahl and Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002]을 참고한다.

화학식 1의 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 (i) 화학식 1의 화합물을 원하는 산 또는 염기와 반응시키는 방법, (ii) 산성-또는 염기성의 불안정한 보호기를 화학식 1의 화합물의 적합한 전구물질로부터 제거하거나 적합한 환형 전구물질, 예컨대 락톤 또는 락탐을 원하는 산 또는 염기를 사용하여 개환(ring-open)시키는 방법, (iii) 적합한 산 또는 염기와 반응시켜서 또는 적합한 이온 교환 컬럼에 의해 화학식 1의 화합물의 염을 다른 염으로 전환시키는 방법으로 된 세가지 방법중에서 하나 이상의 방법에 의해 제조될 수 있다.

3가지 반응 모두 전형적으로 용액에서 실시된다. 생성되는 염은 용매를 침전 석출시키거나, 여과에 의해 수거되거나 용매 증발에 의해 회수될 수 있다. 생성된 염의 이온화도는 완전히 이온화된 것에서부터 거의 이온화되지 않는 것까지 다양할 수 있다.

본 발명의 화합물은 용매화되지 않은 화합물 형태 및 용매화된 화합물 형태 둘 다로 존재할 수 있다. 본원에서 "용매화합물"이란 용어는 에탄올과 같은 약학적으로 허용되는 용매 분자 하나 이상의 화학량론적 양과 본 발명의 화합물을 포함하는 분자 착물을 표현하기 위해 사용된다. '수화물'이란 용어는 용매가 물인 경우에 사용된다.

본 발명의 범주에는 포집화합물(clathrate), 약물-호스트를 포함하는 착물이 포함되며, 이 경우 전술한 용매화합물과 달리 약물과 호스트는 화학량론적인 양 또는 비화학량론적 양으로 존재한다. 또한, 둘 이상의 유기 및/또는 무기 성분을 화학량론적인 양 또는 비화학량론적인 양으로 함유하는 약물 착물도 포함된다. 생성되는 착물은 이온화되거나, 부분적으로 이온화되거나 또는 이온화되지 않을 수 있다. 이러한 착물에 대하여는 문헌[J Pharm Sci, 64(8), 1269-1288, Haleblan, August 1975]을 참조한다.

이하에서 화학식 1의 화합물에 대한 언급에는 그의 염, 용매화합물 및 착물을 포함하며, 또한 그 염의 용매화합물 및 착물에 대한 언급도 포함된다.

본 발명의 화합물은 전술한 바와 같은 화학식 1의 화합물 및 이하에서 정의되는 바와 같은 화학식 1의 화합물의 다형체(polymorphs), 결정 형태, 전구약물(prodrug) 및 이성체(광학 이성체, 기하 이성체, 토토머 이성체 포함), 및 화학식 1의 화합물의 동위원소 표지 화합물을 포함한다.

전술한 바와 같이 화학식 1의 화합물중 "전구약물"도 본 발명의 범위내이다. 따라서, 약물학적 활성을 거의 갖지 않거나 또는 전혀 갖지 않는 화학식 1의 화합물의 몇몇 유도체는 신체내로 또는 신체상에 투여될 때에 예컨대 가수분해 절단에 의해 목적 활성을 갖는 화학식 1의 화합물로 전환될 수 있다. 이러한 유도체가 "전구약물"이라 불린다. 전구약물 용도에 대한 추가 정보는 문헌[Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol.14, ACS Symposium Series, T.Higuchi and W. Stella] 및 문헌[Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987, ed. E.B. Roche, American Pharmaceutical Association]에서 찾을 수 있다.

본 발명에 따른 전구약물은 예컨대 문헌[Design of Prodrugs, H.Bundgaard, Elsevier, 1985]에 기재된 바와 같이 예컨대 화학식 1의 화합물에 존재하는 적합한 작용기를 전구 잔기(pro-moiety)로 당업자에게 공지된 몇몇 잔기로 대체시켜서 제조될 수 있다.

본 발명에 의한 전구약물의 몇몇 예로 (i) 화학식 1의 화합물이 카복실산 작용기(-COOH)를 함유하는 경우에는 그의 에스테르, 예컨대 화학식 1의 화합물의 카복실산 작용기의 수소가 (C₁-C₈)알킬로 대체된 화합물, (ii) 화학식 1의 화합물이 알코올 작용기(-OH)를 함유하는 경우 그의 에테르, 예컨대 화학식 1의 화합물의 알코올 작용기의 수소가 (C₁-C₆) 알칸오일옥시메틸로 대체된 화합물, 및 (iii) 화학식 1의 화합물이 1차 또는 2차 아미노 작용기(-NH₂ 또는 -NHR이며, 여기서 R은 H가 아니다)를 함유하는 경우 그의 아마이드, 예컨대 화학식 1의 화합물의 아미노 작용기의 1개 또는 2개의 수소가 (C₁-C₁₀) 알칸오일로 대체된 화합물이 포함된다.

전술한 예에 따르는 대체 기의 추가적인 예 및 그 밖의 전구약물 형태의 예를 전술한 참조문헌에서 찾을 수 있다.

또한, 화학식 1의 화합물 일부는 화학식 1의 다른 화합물의 전구약물로서 작용할 수 있다.

또한, 본 발명의 범위에는 화학식 1의 화합물의 대사산물, 즉 약물 투여시에 생체내에서 형성된 화합물이 포함된다. 본 발명에 의한 대사산물의 몇몇 예에는 (i) 화학식 1의 화합물이 메틸기를 함유하는 경우에는 그의 하이드록시메틸 유도체(-CH₃ → -CH₂OH); (ii) 화학식 1의 화합물이 알콕시기를 함유하는 경우에는 그의 하이드록시 유도체(-OR → -OH); (iii) 화학식 1의 화합물이 3차 아미노기를 함유하는 경우에는 그의 2차 아미노 유도체(-NR¹R² → -NHR¹ 또는 -NHR²); (iv) 화학식 1의 화합물이 2차 아미노기를 함유하는 경우에는 그의 1차 유도체(-NHR¹ → -NH₂), (v) 화학식 1의 화합물이 페닐 잔기를 함유하는 경우에는 그의 페놀 유도체(-Ph → PhOH) 및 (vi) 화학식 1의 화합물이 아마이드기를 함유하는 경우에는 그의 카복실산 유도체(-CONH₂ → COOH)가 포함된다.

하나 이상의 비대칭 탄소원자를 함유하는 화학식 1의 화합물은 2 이상의 입체이성체로서 존재할 수 있다. 화학식 1의 화합물이 알켄일 또는 알켄일렌기를 함유하는 경우 시스/트랜스(또는 Z/E) 기하 이성체가 가능하다. 구조 이성체가 낮은 에너지 장벽에 의해 상호전환가능한 경우 토토머 이성체('토토머화')가 발생할 수 있다. 이는 예컨대 이미노, 케토 또는 옥심기를 함유하는 화학식 1의 화합물에서 양성자 토토머현상 형태를 취하거나, 방향족 잔기를 함유하는 화합물에서 일명 원자가 토토머현상 형태를 취할 수 있다. 단일 화합물은 하나 이상의 이성체 유형을 나타낼 수 있다.

본 발명의 범주에는 하나 이상의 이성체 유형을 나타내는 화합물을 비롯하여 화학식 1의 화합물의 모든 입체 이성체, 기하 이성체 및 토토머 형태 및 이들의 하나 이상의 혼합물이 포함된다. 또한, 짝이온이 광학 활성을 갖는 산 부가염 또는 염기염, 예컨대 *d*-락테이트, *l*-라이신 또는 *d*-타르트레이트 또는 *d*-아르기닌과 같은 라세미 화합물이 포함된다.

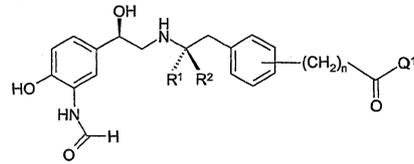
시스/트랜스 이성체는 당업자에게 숙지된 통상적인 방법, 예컨대 크로마토그래피 또는 분별 결정에 의해 분리될 수 있다.

각각의 거울상 이성체의 제법/분리를 위한 통상적인 방법에는 광학적으로 순수한 적합한 전구물질로부터의 키랄 합성, 또는 예컨대 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용하는 라세미 화합물(또는 염 또는 유도체의 라세미 화합물)의 해상(resolution)이 포함된다.

다르게, 라세미 화합물(또는 라세미 전구물질)은 광학 활성을 갖는 적합한 화합물, 예컨대 알코올과 반응하거나, 또는 화학식 1의 화합물이 산성 또는 염기성 잔기를 갖는 경우에는 타르타르산 또는 1-페닐에틸아민과 같은 산 또는 염기와 반응할 수 있다. 생성된 부분입체 이성체 혼합물은 크로마토그래피 및/또는 분별 결정에 의해 분리될 수 있으며, 부분입체 이성체 중 하나 또는 둘다는 당업자에게 숙지된 방법에 의해 상응하는 순수한 거울상 이성체(들)로 전환될 수 있다.

본 발명의 키랄 화합물(및 그의 키랄 전구물질)은 이소프로판올 0 내지 50체적%, 전형적으로는 0 내지 20체적% 및 알킬아민 0 내지 5체적%, 전형적으로는 디에틸아민 0.1%를 함유하는 탄화수소, 전형적으로는 헵테인 또는 헥세인으로 이루어진 이동상을 사용하여 비대칭 수지상에서 크로마토그래피, 전형적으로는 HPLC를 사용하여 거울상 이성체가 풍부한 형태로 수득될 수 있다. 용출액의 농축은 상기 풍부한 혼합물을 제공한다.

입체이성체 덩어리는 당업자에게 공지된 통상적인 방법에 의해 분리될 수 있으며, 예컨대 문헌[Stereochemistry of Organic Compounds, E.L.Eliel, Wiley, New York, 1994]을 참고한다.



본 발명의 한 측면에 따르면, 화학식 1에서 R¹은 수소이고, R²가 C₁-C₄ 알킬, 바람직하게는 메틸이고, n과 Q¹은 전술한 바와 같은 (R,R) 입체이성체가 바람직하다.

본 발명은 하나 이상의 원자가 동일한 원자번호를 갖지만 원자질량은 본래 주를 이루는 원자 질량 또는 질량 수와는 다른 질량 또는 질량 수를 갖는 원자로 대체되는 것인, 동위원소 표지된 화학식 1의 약학적으로 허용되는 화합물 모두를 포함한다.

본 발명의 화합물에 포함시키기에 적합한 동위원소의 예에는 수소 동위원소, 예컨대 ²H 및 ³H, 탄소, 예컨대 ¹¹C, ¹³C 및 ¹⁴C, 염소, 예컨대 ³⁶Cl, 불소, 예컨대 ¹⁸F, 요오드, 예컨대 ¹²³I 및 ¹²⁵I, 질소, 예컨대 ¹³N 및 ¹⁵N, 산소, 예컨대 ¹⁵O, ¹⁷O 및 ¹⁸O, 인, 예컨대 ³²P 및 황, 예컨대 ³⁵S가 포함된다.

동위원소로 표지된 화학식 1의 화합물 몇몇, 예컨대 방사성 동위원소가 포함된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에서 유용하다. 방사성 동위원소인 삼중수소, 즉 ³H 및 탄소-14, 즉 ¹⁴C는 혼입이 용이하고 신속하게 검출되기 때문에 본 목적에 특히 유용하다.

중수소, 즉 ²H와 같은 무거운 동위원소로 치환하는 경우 보다 큰 대사 안정성으로부터 비롯된 치료 이점을 가질 수 있는데, 예컨대 생체내 반감기의 증가 또는 필요 용량 감소의 치료 이점이 있으므로 따라서 일부 환경에서는 바람직할 수 있다.

양전자 방출 동위원소, 예컨대 ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O 및 ¹³N로 치환하는 경우 기질 수용체 점유율을 검사하기 위한 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구에 유용할 수 있다.

동위원소로 표지된 화학식 1의 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 통상적인 방법에 의해 제조되거나 또는 이전에 사용된 표지되지 않은 반응물 대신에 동위원소로 표지된 적절한 반응물을 사용하여 이하 실시예 및 제조예에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

본 발명에 따라 약학적으로 허용되는 용매화합물은 결정화 용매가 동위 원소에 의해 치환될 수 있는 것, 예컨대 D₂O, d₆-아세톤, d₆-DMSO를 포함한다.

화학식 1의 화합물 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 그 유도체는 약학적 활성을 갖는 중요한 화합물이며, 이들은 β₂ 수용체가 관련되거나 β₂ 수용체의 작용에 의해 효과를 갖는 장애의 치료 및 예방, 특히 알레르기성 및 비알레르기성 기도 질환뿐 아니라 신경계 질환, 조속산통, 울혈성 심장기능상실, 우울증, 염증성 피부질환, 알레르기성 피부질환, 건선, 증식성 피부질환, 녹내장, 및 위액산도를 낮추면 도움이 되는 증상, 특히 위궤양과 소화궤양과 같은(그러나, 이에 한정되는 것은 아니다) 기타 질환 치료에도 적합하다.

약학적으로 사용하기 위한 본 발명의 화합물은 결정질 또는 무정형 제품으로서 투여될 수 있다. 이들은 침전법, 결정화법, 동결건조법, 분무건조법, 증발 건조법과 같은 방법에 의해 예컨대, 고형 마개(solid plug), 분말 또는 필름 등으로 수득될 수 있다. 마이크로파 또는 무선 주파수 건조법이 본 목적을 위해 이용될 수 있다.

본 발명의 화합물은 단독으로 투여되거나, 본 발명의 하나 이상의 다른 화합물과 함께 투여되거나, 하나 이상의 다른 약물과 함께(또는 하나 이상의 다른 약물과 결합된 형태로) 투여될 수 있다. 일반적으로 본 발명의 화합물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 결합된 제형으로 투여된다. 본원에서 사용되는 "부형제"라는 용어는 본 발명의 화합물(들)이 아닌 임의의 성분을 서술하기 위해 사용된다. 부형제의 선택은 구체적인 투여 방법, 용해도 및 안정성에 대한 부형제의 영향, 복용 형태 특성과 같은 요인에 따라 크게 좌우된다.

본 발명의 화합물의 전달에 적합한 약학 조성물 및 그의 제조방법은 당업자에게 명백한 것이다. 이러한 조성물 및 그 제조방법을 위해서는 예컨대 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition, Mack Publishing Company, 1995]에서 찾을 수 있다.

본 발명의 화합물은 경구 투여될 수 있다. 경구 투여는 삼켜서 화합물이 위장관에 유입되는 것을 포함할 수 있고, 불안 투여 또는 설하 투여는 화합물이 입을 통해 직접 혈액계로 유입되도록 하는 것을 포함할 수 있다.

경구 투여에 적합한 제형에는 고형물 제형, 예컨대 정제, 미립자, 액체 또는 분말을 함유하는 캡슐, 로젠지제(액상이 충전된 것 포함), 츄잉제, 멀티- 및 나노-미립자, 겔제, 고용체, 리포솜, 필름, 소란(ovules), 분무 및 액체 제형이 포함된다.

액체 제형에는 서스펜션, 용액, 시럽 및 엘릭시르제를 포함한다. 이러한 제형에는 연질 또는 경질의 캡슐 충전재로서 사용될 수 있으며, 전형적으로는 예컨대, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 메틸셀룰로오스 또는 적합한 오일과 같은 운반체, 및 하나 이상의 유효제 및/또는 현탁용제를 포함한다. 액체 제형은 또한 예컨대 향낭(sachet)으로부터 고형물을 재구성시켜 제조할 수도 있다.

본 발명의 화합물은 또한 문헌[Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986, Liang and Chen, 2001]에 기재된 바와 같은 속용성, 속봉해성 투여 형태로 사용될 수 있다.

정제 복용 형태의 경우 용량에 따라 상기 약물이 복용 형태의 1 내지 80중량%, 보다 전형적으로는 5 내지 60중량%를 구성할 수 있다. 상기 약물 이외에, 정제는 일반적으로 정제분해물질을 함유한다. 정제분해물질의 예에는 소듐 스타치 글리콜레이트, 소듐 카복시메틸 셀룰로오스, 칼슘 카복시메틸 셀룰로오스, 크로스카멜로오스 소듐, 크로스포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 미세결정질 셀룰로오스, 저급 알길-치환된 하이드록시프로필 셀룰로오스, 전분, 전젤라틴화 전분 및 소듐 알기네이트가 포함된다. 일반적으로 정제분해물질은 복용 형태의 1 내지 25중량%, 바람직하게는 5 내지 20중량%를 포함한다.

결합제는 일반적으로 정제 제형에 밀착성을 부여하기 위해 사용된다. 적합한 결합제에는 미세결정질 셀룰로오스, 젤라틴, 당, 폴리에틸렌 글리콜, 천연 검, 합성 검, 폴리비닐피롤리돈, 전젤라틴화 전분, 하이드록시프로필 셀룰로오스 및 하이드록시 프로필 메틸셀룰로오스가 포함된다. 정제는 또한 희석제, 예컨대 락토오스(일수화물, 분무 건조된 일수화물, 무수물 등), 만니톨, 크실리톨, 텍스트로오스, 수크로오스, 솔비톨, 미세결정질 셀룰로오스, 전분 및 2염기성 칼슘 포스페이트 이수화물이 포함될 수 있다.

또한, 정제는 임의로는 소듐 라우릴 설페이트 및 폴리솔베이트 80과 같은 계면활성제 및 이산화규소 및 활석과 같은 유동성 증가제(glidants)를 포함할 수 있다. 계면활성제는 존재시에 정제의 0.2 내지 5중량%를 구성할 수 있고, 유동성 증가제는 정제의 0.2 내지 1중량%를 구성할 수 있다.

또한, 정제는 일반적으로 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 및 마그네슘 스테아레이트와 소듐 라우릴 설페이트의 혼합물과 같은 윤활제를 함유한다. 윤활제는 일반적으로 정제의 0.25 내지 10중량%, 바람직하게는 0.5 내지 3중량%를 구성한다.

기타 사용가능한 성분에는 항산화제, 착색제, 향미료제, 보존제 및 맛-제거제(taste-masking agent)가 포함된다.

예시적인 정제는 약물 약 80%, 결합제 약 10 내지 약 90중량%, 희석제 약 0 내지 약 85중량%, 정제분해물질 약 2 내지 약 10중량% 및 윤활제 약 0.25 내지 약 10중량%를 함유한다.

정제 블렌드는 직접 또는 롤러 압착에 의해 정제를 형성할 수 있다. 정제 블렌드 또는 블렌드의 일부는 정제화되기 전에 습윤-, 건조- 또는 용융-과립화되거나, 용융 응고되거나 또는 압출될 수 있다. 최종 제형은 하나 이상의 층을 포함할 수 있고, 코팅되거나 코팅되지 않을 수 있다. 최종 제형은 캡슐화될 수도 있다.

정제 제형에 대해 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol 1, H.Lieberman and L.Lachman, Marcel Dekker, New York, 1980]에 논의되어 있다.

인간 또는 가축에 사용하기 위한 소모성 경구 필름은 전형적으로 유연한 수용성 또는 수팽윤성의 얇은 필름의 복용 형태이며 신속히 용해 또는 점액 접촉될 수 있고, 전형적으로 화학식 1의 화합물, 필름 형성 중합체, 결합제, 용매, 보습제, 가스제, 안정화제, 유화제, 점도 변형제 및 용매를 포함한다. 상기 제형의 일부 성분은 하나 이상의 기능을 나타낼 수 있다.

화학식 1의 화합물은 수용성이거나 수불용성일 수 있다. 수용성 화합물은 전형적으로 용질 1 내지 80중량%, 더욱 전형적으로는 20 내지 50중량%를 포함한다. 보다 덜 수용성인 화합물은 조성물중 보다 큰 비율, 전형적으로는 용질의 88중량% 이하까지 포함될 수 있다. 또는, 화학식 1의 화합물은 복합미립자 층(multiparticulate beads) 형태일 수 있다.

필름 형성 중합체는 천연 다당류, 단백질, 합성 하이드로콜로이드로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며, 전형적으로는 0.01 내지 99중량%, 더욱 전형적으로는 30 내지 80중량% 범위로 존재한다.

다른 사용가능한 성분으로는 항산화제, 착색제, 향미료, 향 보강제, 보존제, 침샘 촉진제, 냉각제, 보조 용매(오일 포함), 피부연화제, 충전제, 기포제거제, 표면활성제 및 맛-제거제가 포함된다.

본 발명에 의한 필름은 전형적으로는 박리가 가능한 지지대 또는 종이위에 코팅된 얇은 수성 필름을 증발 건조시켜서 제조된다. 이는 건조 오븐 또는 터널, 전형적으로는 코팅 겸용 건조기에서 실시되거나 또는 동결건조 또는 진공에 의해 실시될 수 있다.

경구 투여용의 고형물 제형은 즉각 방출 및/또는 변형 방출이 되도록 제형화될 수 있다. 변형 방출 제형에는 지연 방출, 지속 방출, 펄스형 방출, 조절 방출, 표적 방출, 프로그램 방출이 포함된다.

본 발명의 목적에 적합한 변형 방출 제형이 미국 특허 제6,106,864호에 개시되어 있다. 고에너지분산 및 삼투코팅된 입자와 같은 기타 적합한 방출 방법에 대한 상세한 설명은 문헌[Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, Verma 등, 2001]에서 찾을 수 있다. 조절 방출을 수행하기 위한 추잉 검의 용도가 WO 00/35298호에 개시되어 있다.

또한, 본 발명의 화합물은 혈류, 근육 또는 내부 기관에 직접 투여될 수도 있다. 비경구 투여에 대한 적합한 방법에는 정맥내 투여, 동맥내 투여, 복막내 투여, 경막내 투여, 뇌실내 투여, 요도내 투여, 흉골하 투여, 두개내 투여, 근육내 투여 및 피하 투여가 포함된다. 비경구 투여에 적합한 장치에는 바늘(미세바늘 포함)을 이용한 주사, 바늘을 이용하지 않는 주사 및 주입법이 포함된다.

비경구 제형은 염, 탄화수소 및 완충제(바람직하게는 pH 3 내지 9)와 같은 부형제를 함유할 수 있는 수용액이 전형적이며, 일부 용도에서는 무균 비수용액으로 제형화되거나 또는 발열원을 갖지 않는 무균수와 같은 적합한 비히클과 함께 사용되도록 건조 형태로 제형화되는 것이 보다 적합할 수 있다.

무균 조건하에서의 비경구 제형의 제조, 예컨대 동결건조에 의한 제조는 당업자에게 숙지된 표준 제약 기술을 이용하여 쉽게 이루어질 수 있다.

비경구 용액의 제조에 사용되는 화학식 1의 화합물의 용해도는 용해도 증강제를 혼입시키는 것과 같은 적절한 제형 기술을 사용함으로써 증가될 수 있다.

비경구 투여용 제형은 즉각 방출 및/또는 변형 방출이 되도록 제형화될 수 있다. 변형 방출 제형에는 지연 방출, 지속 방출, 펄스형 방출, 조절 방출, 표적 방출, 프로그램 방출이 포함된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 활성 화합물의 변형 방출을 제공하는 매식 데포(implanted depot)로서 투여하기 위해 고체, 반고체, 또는 텍스트로피 액체로 제형화될 수 있다. 이러한 제형의 예에는 약물이 코팅된 스텐트 및 폴리(DL-락티드-코글리콜산)(PLGA) 미세구가 포함된다.

또한, 본 발명의 화합물은 피부 또는 점막층에, 즉 진피 또는 경피를 통해 국소 투여될 수도 있다. 상기 목적을 위한 전형적인 제형에는 겔, 수화겔, 로션, 용액, 크림, 연고, 살포제(dusting powder), 드레싱, 발포제(foam), 필름, 피부 패치, 웨이퍼(wafers), 임플란트, 스폰지, 섬유, 붕대 및 미세에멀전이 포함된다. 리포솜도 또한 사용될 수 있다. 전형적인 운반체에는 알코올, 물, 광유, 액상 바셀린, 백색 바셀린, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜이 포함된다. 침투 강화제가 포함될 수 있으며, 예를 들어 문헌[J Pharm Sci, 88(10), 955-958, Finin and Morgan, October 1999]을 참조한다.

다른 국소 투여 방법에는 전기천공, 이온삼투요법, 음성영동법, 초음파치료법, 미세바늘 주사 또는 바늘을 사용하지 않는 주사(예: 파우더젝트(Powderject: 등록상표), 바이오젝트(Bioject: 등록상표) 등)에 의한 전달이 포함된다.

국소 투여용 제형에는 즉각 방출 및/또는 변형 방출이 되도록 제형화될 수 있다. 변형 방출 제형에는 지연 방출, 지속 방출, 펄스형 방출, 조절 방출, 표적 방출, 프로그램 방출이 포함된다.

본 발명의 화합물은 1,1,1,2-테트라플루오로에테인 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로페인과 같은 적합한 분사제를 사용하거나 사용하지 않고 가압 용기, 펌프, 스프레이, 분무기(바람직하게는, 전기수력학을 사용하여 미세 증기를 발생시키는 분무기) 또는 네블라이저로부터의 에어로졸 스프레이로서 또는 전형적으로는 무수 분말 흡입기로부터의 무수 분말 형태(단독으로, 혼합된 형태, 예컨대 락토오스와 무수 블렌드로 또는 예컨대 포스파티딜콜린과 같은 인지질과 혼합된 혼합 성분 입자로서)로 비강내 투여되거나 흡입 투여될 수 있다. 비강내 사용을 위해 분말은 키토산 또는 시클로덱스트린과 같은 생체결합제를 포함할 수 있다.

가압 용기, 펌프, 스프레이, 분무기 또는 네블라이저는 예컨대 에탄올, 수성 에탄올, 또는 활성 성분의 분산, 용해 또는 지속 방출시키기 적합한 다른 시약, 용매로서의 분산제(들), 및 솔비탄 트리올레이트, 올레산 또는 올리고락트산과 같은 임의의 계면활성제를 포함하는 본 발명의 화합물의 용액 또는 서스펜션을 함유한다.

무수 분말 또는 서스펜션 제형에서 사용하기 전에 약물 생성물은 흡입으로 전달하기에 적합한 크기(전형적으로는 5 마이크로 이하)로 미분된다. 이는 적합한 분쇄 방법, 예컨대 나선형 제트 밀링법, 유동층 제트 밀링법, 나노 단위의 입자를 생성시키는 초음계 유체 가공법, 고압 균질화법 또는 스프레이 건조법 등에 의해 이루어질 수 있다.

캡슐(예컨대, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스로부터 제조됨), 블리스터(blister) 및 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한 카트리지는 본 발명의 화합물, 락토오스 또는 전분과 같은 적합한 분말 기재, L-류이신, 만니톨 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 성능 조절제의 분말 믹스를 함유하도록 제형화될 수 있다. 락토오스는 무수 형태이거나 일수화물 형태일 수 있으며, 일수화물 형태가 바람직하다. 기타 적합한 부형제에는 텍스트란, 글루코오스, 말토오스, 솔비톨, 크실리톨, 프룩토오스, 슈크로오스 및 트레할로오스가 포함된다.

미세 증기를 생성하기 위해 전기수력학을 사용하는 분무기에서 사용하기에 적합한 용액 제형은 1회 발동작용당 본 발명의 화합물 1 μ g 내지 20mg을 함유할 수 있으며, 발동작용 체적은 1 내지 100 μ l까지 다양할 수 있다. 전형적인 제형은 화학식 1의 화합물, 프로필렌 글리콜, 무균수, 에탄올, 염화나트륨을 포함할 수 있다. 프로필렌 글리콜 대신에 사용할 수 있는 다른 용매에는 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다.

멘톨 및 레보멘톨과 같은 적합한 향미료제, 또는 사카린 또는 사카린 나트륨과 같은 감미제가 흡입/비강 투여를 위한 본 발명의 제형에 첨가될 수 있다.

흡입/비강 투여용 제형은 예컨대 PGLA를 이용하여 즉각 방출 및/또는 변형 방출이 되도록 제형화될 수 있다. 변형 방출 제형에는 지연 방출, 지속 방출, 펄스형 방출, 조절 방출, 표적 방출, 프로그램 방출이 포함된다.

무수 분말 흡입기 및 에어로졸의 경우, 복용 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브에 의해 결정된다. 본 발명에 의한 단위는 전형적으로 화학식 1의 화합물 0.001mg 내지 10mg이 함유되어 있는 계량된 용량이 투여되거나 1회 부는 양(puff)이 되도록 되어 있다. 총 일일 용량은 전형적으로 0.001mg 내지 40mg이며, 이는 일회 용량으로 투여되거나 보다 일반적으로는 하루동안 여러 번의 분할된 용량으로 투여될 수 있다.

화학식 1의 화합물은 흡입 투여용으로 특히 적합하다.

본 발명의 화합물은 직장 또는 질을 통해 예컨대 좌약, 질좌제 또는 관장제 형태로 투여될 수 있다. 코코아 버터는 전형적인 좌약 기재이나, 다양한 다른 물질이 적절하게 사용될 수 있다.

직장/질 투여용 제형은 즉각 방출 및/또는 변형 방출이 되도록 제형화될 수 있다. 변형 방출 제형에는 지연 방출, 지속 방출, 펄스형 방출, 조절 방출, 표적 방출, 프로그램 방출이 포함된다.

본 발명의 화합물은 또한 전형적으로는 pH가 조정된 등장성 무균 식염수중 미분된 서스펜션 또는 용액의 비말 형태로 눈 또는 귀에 직접 투여될 수도 있다. 안구 및 귀 투여에 적합한 기타 제형에는 연고, 생물분해성(예: 흡수성 겔 스폰지, 콜라

겐) 및 비생물분해성(예: 실리콘) 임플란트, 웨이퍼, 렌즈 및 미립자 또는 소포 시스템, 예컨대 니오솜 또는 리포솜이 포함된다. 가교 결합된 폴리아크릴산, 폴리비닐알코올, 하이알루론산과 같은 중합체; 예컨대 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스 또는 메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스성 중합체; 또는 예컨대 젤란 검(gellan gum)과 같은 이종다당류 중합체가 벤즈알코늄 클로라이드와 같은 보존제와 함께 혼입될 수 있다. 이러한 제형은 또한 이온삼투요법에 의해 전달될 수도 있다.

안구/귀 투여용 제형은 즉각 방출 및/또는 변형 방출이 되도록 제형화될 수 있다. 변형 방출 제형에는 지연 방출, 지속 방출, 펄스형 방출, 조절 방출, 표적 방출, 프로그램 방출이 포함된다.

본 발명의 화합물은 또한 전술한 투여 방법에 사용되도록 용해도, 용해 속도, 맛-제거, 생체이용률 및/또는 안정성을 향상시키기 위해 가용성 고분자 집단, 예컨대 시클로덱스트린 및 그의 적합한 유도체 또는 폴리에틸렌-글리콜-함유 중합체와 조합될 수 있다.

예컨대, 약물-시클로덱스트린 착물은 대부분의 복용 형태 및 투여 경로에 일반적으로 유용한 것으로 알려져 있다. 삼입 착물 및 비삼입 착물 모두 사용할 수 있다. 약물과의 직접 착물에 대한 대안으로서 시클로덱스트린이 보조 첨가제, 예컨대 운반체, 희석제 또는 용해화제로서 사용될 수 있다. 이러한 목적으로 α -, β -, γ -시클로덱스트린이 가장 통상적으로 사용되며, 그 예를 국제특허출원 WO 91/11172호, WO 94/02518호 및 WO 98/55148호에서 확인할 수 있다.

예컨대 특정 질환 또는 증상을 치료하기 위하여 활성 화합물의 혼합물을 투여하는 것이 바람직할 수 있으므로, 둘 이상의 약학 조성물(약학 조성물의 하나 이상이 본 발명의 화합물을 함유한다)이 편의상 조성물의 동시 투여에 적합한 키트 형태로 조합될 수 있음은 본 발명의 범위내에 있다.

따라서, 본 발명의 키트는 둘 이상의 분리된 약학 조성물(약학 조성물 하나 이상이 본 발명에 의한 화학식 1의 화합물을 포함한다) 및 상기 조성물을 분리 유지하기 위한 수단, 예컨대 용기, 분리된 병 또는 분리된 호일 팩킷을 포함한다. 이러한 키트의 예는 정제, 캡슐제의 포장에 사용되는 통상적인 블리스터 팩이다.

본 발명의 키트는 별도의 조성물을 다른 복용 시간차로 투여하기 위하여 상이한 복용 형태로, 예컨대 비경구 투여에 특히 적합하며 또는 별도의 조성물을 서로에 대해 적정하기 위하여 적합하다. 이해를 돕기 위해 상기 키트는 일반적으로 투여 지침서를 포함하며, 소위 기억 보조장치를 가질 수 있다.

인간 환자에 투여하기 위하여 본 발명의 화합물의 총 일일 용량은 전형적으로 투여 방법에 따라 0.001 내지 5000mg이다. 예컨대, 정맥내 일일 용량은 0.001 내지 40mg에 불과할 수 있다. 총 일일 용량은 일회 또는 분할된 용량으로 투여될 수 있으며, 의사 지시에 따라 본원에서 제시된 범위를 벗어날 수도 있다.

이러한 용량은 약 65 내지 70kg 질량을 갖는 평균적인 인간을 기준으로 한 것이다. 의사는 상기 체중에서 벗어나는 유아 또는 노인과 같은 사람에 대해서는 용량을 결정할 수 있다.

명확함을 위해, 본원에서 사용되는 "치료"라 함은 치유, 경감 및 예방 치료도 포함하도록 한다.

본 발명의 다른 양태에 따르면, 화학식 1의 화합물, 그의 약학적으로 허용되는 염, 그의 유도체 및 그의 조성물은 환자에게 동시 투여되도록 하나 이상의 부가적인 치료제와 조합되어 사용되어서 (i) 기관지 수축, (ii) 염증, (iii) 알레르기, (iv) 조직 파괴, (v) 호흡곤란, 기침과 같은 징조 및 조짐을 비롯한(그러나, 이에 한정되는 것은 아니다) 병태생리학적 관련 질환의 치료와 같이 특정의 구체적인 목적 치료 결과를 얻을 수 있게 한다. 또한, 두 번째 및 그 밖의 추가적인 치료제는 화학식 1의 화합물, 그의 약학적으로 허용되는 염, 그 유도체 및 그 조성물, 또는 당업자에게 공지된 하나 이상의 β_2 작용제일 수 있다. 보다 전형적으로, 두 번째 및 그 밖의 치료제는 상이한 종류의 치료제로부터 선택된다.

화학식 1의 화합물 및 하나 이상의 그 밖의 치료제를 언급함에 있어 본원에서 사용되는 "동시 투여", "동시 투여되는" 및 "조합되어"란 용어는 하기 내용을 나타내려고 한 것이고, 용량도 하기 내용을 나타내고 포함하는 것으로, 각 부분은 동일하거나 상이한 경로를 통해 투여될 수 있다:

치료가 필요한 환자에게 화학식 1의 화합물(들) 및 치료제(들)을 조합하여 동시 투여한 것으로, 상기 성분이 단일 복용 형태로 제형화되어서 상기 성분이 실질적으로 동시에 환자에게 투여되도록 하는 경우; 치료가 필요한 환자에게 상기 화학식 1의 화합물(들) 및 치료제(들)을 조합하여 실질적으로 동시 투여한 것으로, 상기 성분이 별도의 복용 형태로 따로 제형화되지만 상기 성분이 실질적으로 환자에게 동시에 방출되어 환자에게 실질적으로 동시에 투여되는 경우; 치료가 필요한 환자

에게 화학식 1의 화합물(들) 및 치료제(들)를 조합하여 순차 투여한 것으로, 상기 성분이 별도의 복용 형태로 따로 제형화되고 환자에게 각 투여간에 상당한 시간차를 두고 연속하여 투여되어서 상기 성분이 환자에게 실질적으로 상이한 시간에 방출되도록 하는 경우; 치료가 필요한 환자에게 화학식 1의 화합물(들) 및 치료제(들)를 조합하여 순차 투여한 것으로, 상기 성분이 단일 복용 형태로 제형화되고 상기 성분을 조절 방식으로 방출시켜 환자에게 동시에 및/또는 다른 시간에 함께, 순차적으로 및/또는 중복되게 투여되는 경우.

화학식 1의 화합물, 그의 약학적으로 허용되는 염, 그 유도체 및 그 조성물과 조합되어 사용될 수 있는 기타 치료제의 적합한 예에는 (a) 5-리폭시제나아제(5-LO) 억제제 또는 5-리폭시제나아제 활성화 단백질(FLAP) 길항제, (b) LTB₄, LTC₄, LTD₄ 및 LTE₄ 길항제를 비롯한 류코트리엔 길항제(LTRA), (c) H1 및 H3 길항제를 비롯한 히스타민 수용체 길항제, (d) 충혈제거 용도를 위한 α₁- 및 α₂-아드레날린 수용체 길항제 혈관수축신경 교감신경유사작용제, (e) 무스카린 M3 수용체 길항제 또는 항콜린제, (f) PDE 억제제, 예컨대 PDE3, PDE4 및 PDE5 억제제, (g) 테오필린, (h) 소듐 크로모글리케이트, (i) 비선택적 및 선택적 COX-1 또는 COX-2 억제제(NSAID) 둘다를 포함하는 COX 억제제, (j) 경구용 및 흡입용 당질코르티코스테로이드, (k) 내인성 염증 잔기에 활성을 갖는 일분지성 항체, (l) 항-종양괴사인자(항-TNF-α)제, (m) VLA-4 길항제를 비롯한 부착분자 억제제, (n) 키닌-B₁- 및 B₂-수용체 길항제, (o) 면역억제제, (p) 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)의 억제제, (q) 타키키닌 NK₁, NK₂ 및 NK₃ 수용체 길항제, (r) 엘라스타아제 억제제, (s) 아데노신 A2a 수용체 작용제, (t) 유로키나아제 억제제, (u) 도파민 수용체에 작용하는 화합물, 예컨대 D2 작용제, (v) NF_{κβ} 경로의 조정자, 예컨대 IKK 억제제, (w) 시토카인 신호 경로의 조정자, 예컨대 p38 MAP 키나아제 또는 syk 키나아제, (x) 점액용해제 또는 진해제로 분류될 수 있는 약물, (y) 항생제, (z) HDAC 억제제 및 (aa) PI3 키나아제 억제제를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

본 발명에 따르면, 화학식 1의 화합물과 H3 길항제, 무스카린 M3 수용체 길항제, PDE4 억제제, 당질코르티코스테로이드, 아데노신 A2a 수용체 작용제, 시토카인 신호 경로의 조정자, 예컨대 p38 MAP 키나아제 또는 syk 키나아제, LTB₄, LTC₄, LTD₄ 및 LTE₄ 길항제를 비롯한 류코트리엔 길항제(LTRA)와의 조합이 바람직하다.

본 발명에 따르면, 화학식 1의 화합물과 당질코르티코스테로이드, 특히 전신 부작용이 감소된 흡입 당질코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손, 프레드니솔론, 플루니솔라이드, 트리암시놀론 아세토나이드, 베클로메타손 디프로피온에이트, 뷰데소나이드, 플루티카손 프로피온에이트, 시클레소나이드 및 모메타손 푸로에이트, 또는 무스카린 M3 수용체 길항제, 항콜린제, 예컨대 특히 이프라트로피움 염, 즉 브롬화물, 티오토로피움 염, 즉 브롬화물, 옥시트로피움 염, 즉 브롬화물, 페렌제파인 및 텔렌제파인과의 조합이 더욱 바람직하다.

본원에서 사용되는 "치료"란 치유, 경감 및 예방 치료도 포함함을 인식한다. 이하에서의 상세한 설명은 화학식 1의 화합물이 적용될 수 있는 치료 용도에 관한 것이다.

화학식 1의 화합물은 β2수용체와 상호작용할 수 있으며, β2 수용체가 모든 포유동물의 생리학에서 갖는 본질적 역할 때문에 이하 기재되는 바와 같이 다양한 치료 용도를 갖는다.

따라서, 본 발명의 또 다른 측면은 β2 수용체가 관여하는 질환, 장애 및 증상 치료에 사용하기 위한 화학식 1의 화합물, 그의 약학적으로 허용되는 염, 그 유도체 및 그 조성물에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 또한 임의의 형태, 병인 또는 발병기전을 갖는 천식, 특히 아토피성 천식, 비아토피성 천식, 알레르기성 천식, IgE로 매개되는 아토피성 기관지천식, 기관지천식, 본태 천식, 진성 천식, 병태생리학적 장애로 인한 내인성 천식, 환경 요인으로 인한 외인성 천식, 공지되지 않은 또는 분명하지 않은 원인의 본태 천식, 비아토피성 천식, 기관지성 천식, 기종성 천식, 운동으로 인한 천식, 알레르기 항원으로 인한 천식, 찬공기로 인한 천식, 직업성 천식, 박테리아, 진균, 항원충 또는 바이러스 감염으로 인한 감염성 천식, 비알레르기성 천식, 초기 천식, 유아들의 거친 호흡 징후 및 세기관지염으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 천식; 만성 또는 급성 기관지수축, 만성 기관지염, 작은 기도 폐색 및 폐기종; 임의의 형태, 병인 또는 발병기전의 폐색성 또는 염증성 기도 질환, 특히 만성 호산성 폐렴, 만성 폐색성 폐질환(COPD), 만성 기관지염을 포함하는 COPD, COPD와 관련되거나 관련된되지 않은 폐기종 또는 호흡곤란, 비가역적 진행성 기도 폐색을 특징으로 하는 COPD, 성인 호흡곤란증후군(ARDS), 기타 약물 치료후에 기도 과다반응의 악화 및 폐고혈압과 관련된 기도 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된 폐색성 또는 염증성 기도 질환; 임의의 형태, 병인 또는 발병기전의 기관지염, 특히 급성 기관지염, 급성 후두기관지염, 아라키드성 기관지염, 카타르 기관지염, 크룹 기관지염, 건성 기관지염, 감염성 천식기관지염, 증식성 기관지염, 포도상구균 기관지염, 연쇄구균 기관지염 및 폐포기관지염으로 이루어진 군으로부터 선택된 기관지염; 급성 폐 손상; 임의의 형태, 병인 또는 발병기전의 기관지확장증, 특히 원통형 기관지확장증, 주머니모양의 기관지확장증, 방추형 기관지확장증, 모세관 기관지확

장증, 낭 기관지확장증, 건성 기관지확장증 및 난포 기관지확장증으로 이루어진 군으로부터 선택된 기관지확장증으로된 군으로부터 선택된 질환, 장애 및 증상의 치료에 사용하기 위한 화학식 1의 화합물, 그의 약학적으로 허용되는 염, 그 유도체 및 그 조성물에 관한 것이다.

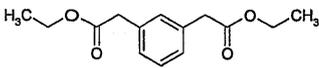
본 발명의 또 다른 측면은 $\beta 2$ 작용제 활성을 갖는 약물을 제조하기 위한 화학식 1의 화합물, 그의 약학적으로 허용되는 염, 그 유도체 및 그 조성물의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 $\beta 2$ 에 의해 매개되는 질환 및/또는 증상, 특히 전술한 질환 및/또는 증상을 치료하기 위한 약물을 제조하는데 있어 화학식 1의 화합물, 그의 약학적으로 허용되는 염, 그 유도체 및 그 조성물의 용도에 관한 것이다.

결과적으로, 본 발명은 화학식 1의 화합물, 그의 약학적으로 허용되는 염, 그 유도체 및 그 조성물의 유효량을 사용하여 인간을 비롯한 포유동물을 치료하기 위한 특히 주목되는 방법을 제공한다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 화학식 1의 화합물, 그의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 그 유도체의 유효량을 상기 포유동물에게 투여함을 포함하는, 전술한 질환 및/또는 증상을 갖는 인간을 비롯한 포유동물의 $\beta 2$ 매개 질환 및/또는 증상을 치료하기 위한 특히 주목되는 치료방법을 제공한다.

실시예

하기의 실시예는 화학식 1의 화합물의 제조방법을 예시한 것이다.

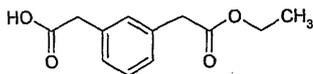
제조예 1: (3-에톡시카보닐메틸페닐)아세트산 에틸 에스테르



2,2'-(1,3-페닐엔)디아세트산(10.0g, 51mmol)을 에탄올(100ml)에 용해시키고, 용액을 아세틸 클로라이드(2.5ml)로 적가 처리하였다. 반응 혼합물을 18시간동안 환류에서 교반시킨후 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(100ml)에 넣고 중탄산나트륨(3 x 50ml) 및 염수(3 x 50ml)로 추출하였다. 유기상을 건조(MgSO₄)시키고, 진공에서 농축시킨후 잔류물을 펜테인과 함께 분쇄시켜 생성물(11.8g)을 수득하였다.

¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.31 (6H, t), 3.65 (4H, s), 4.20 (4H, q), 7.24-7.36 (4H, m); LRMS ESI m/z 251 [M+H]⁺

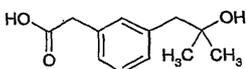
제조예 2: (3-에톡시카보닐메틸페닐)아세트산



에탄올(24ml) 및 디옥산(290ml)중 제조예 1 생성물(44.3g, 177mmol) 및 2,2'-(1,3-페닐엔)디아세트산(59.2g, 308mmol)을 염산(12M, 4.9ml, 58.8mmol)으로 적가 처리하였다. 반응 혼합물을 18시간동안 환류에서 교반시킨후 냉각시키고 적은 용량까지 농축시켰다. 반응 혼합물을 톨루엔(125ml)으로 희석시키고 생성된 슬러리를 여과시켰다. 여액을 진공에서 농축시키고 잔류물을 물에 넣고 pH가 중성이 될 때까지 중탄산나트륨으로 염기화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(200ml)로 희석시키고, 유기층을 분리한 후 중탄산나트륨 용액(5 x 30ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 수성 추출물을 합하고 6M 염산을 사용하여 pH 3으로 산성화시키고 디에틸에테르(3 x 30ml)로 추출하였다. 유기층을 합한후 건조(MgSO₄)시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 펜테인과 함께 분쇄시켜 무색의 고형물(10.8g)을 수득하였다.

¹HNMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1.25 (3H, t), 3.60 (2H, m), 3.63 (2H, m), 4.15 (2H, q), 7.18-7.32 (4H, m); LRMS ESI m/z 245 [M+Na]⁺

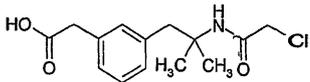
제조예 3: [3-(2-하이드록시-2-메틸프로필)페닐]아세트산



메틸 마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란중 3M 용액 51ml, 153mmol)을 질소하에 0℃에서 테트라하이드로퓨란(300ml)중 제조예 2 생성물(11.6g, 51mmol)의 교반중인 용액에 적가 처리하였다(문헌[International Journal of Peptide and Protein Research, 1987, 29(3), 331]을 참조). 반응물을 실온이 되도록 밤새 가온하여 백색의 두꺼운 침전물을 형성시킨 후, 물(50ml)과 2N 염산(80ml)을 조심스럽게 첨가하였다. 수층을 에틸 아세테이트(2 x 300ml)로 추출한후 유기층을 합하여 염수(50ml)로 세척하고 건조(황산나트륨)시키고 용매를 진공에서 제거하여 금색 오일의 표제 화합물(11.2g)을 수득하였다.

¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.22 (6H, s), 2.75 (2H, s), 3.63 (2H, s), 7.12-7.30 (4H, m); LRMS ESI m/z 209 [M+H]⁺

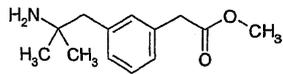
제조예 4: (3-{2-[(클로로아세틸)아미노]-2-메틸프로필}페닐)아세트산



2-클로로아세트니트릴(8.8ml, 140mmol)을 아세트산(33ml)중 제조예 3 생성물(16.0g, 70mmol) 용액에 첨가하고 0℃까지 냉각시켰다. 생성된 용액을 진한 황산(33ml)으로 처리하고 점차 실온까지 가온시켰다. 4시간후에 반응 혼합물을 열음에 붓고 고품 탄산나트륨으로 염기화시켰다. 용액을 에틸 아세테이트(2 x 500ml)로 추출하고 유기 추출물을 합하여 건조(MgSO₄)시키고 진공에서 농축하여 무색 고품의 표제 생성물(19.0g)을 수득하였다.

¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.36 (6H, s), 3.02 (2H, s), 3.62 (2H, s), 3.95 (2H, s), 6.19 (1H, m), 7.06-7.31 (4H, m); LRMS ESI m/z 282 [M-H]⁻

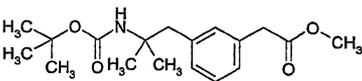
제조예 5: [3-(2-아미노-2-메틸프로필)페닐]아세트산 메틸 에스테르



에탄올(80ml)중 제조예 4 생성물(5.1g, 18mmol), 티오우레아(1.6g, 21mmol) 및 아세트산(18ml)의 용액을 질소 분위기하에서 16시간동안 환류하여 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 여과한 후 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에탄올(150ml)에 용해시키고 염화수소 기체로 포화시키고 생성된 용액을 환류 온도까지 16시간동안 가열하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고 에틸 아세테이트(200ml)와 5% 탄산나트륨 수용액(200ml)을 첨가하였다. 유기상을 염수(100ml)로 세척하고, 건조(MgSO₄)시킨후 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 강한 양이온 교환수지(메탄올 및 이어서 메탄올중 암모니아 2M 용액)으로 정제하여 황색 오일(2.68g)을 수득하였다.

¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.14 (6H, s), 2.68 (2H, s), 3.62 (2H, s), 3.69 (3H, s), 7.08-7.16 (3H, m), 7.23-7.27 (1H, m); LRMS ESI m/z 222 [M+H]⁺

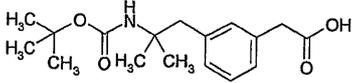
제조예 6: [3-(2-tert-부톡시카보닐아미노-2-메틸프로필)페닐]아세트산 메틸 에스테르



디클로로메테인(40ml)중 디-tert-부틸디카복실레이트(8.19g, 38.0mmol) 용액을 0 내지 5℃에서 디클로로메테인(60ml)중 제조예 5 생성물(8.4g, 38.0mmol)과 트리에틸아민(5.2ml, 38.0mmol) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온시킨 후 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 탄산나트륨 용액으로 처리하고 에틸 아세테이트(3 x 30ml)로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수(3 x 20ml)로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시켰다. 생성물을 크로마토그래피(핵산중 0 내지 80% 에틸아세테이트)로 정제하여서 무색의 오일을 수득하고, 이를 디에틸에테르(x 3)에 용해시킨후 증발시켰다(10.1g)

¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.26 (6H, s), 1.46 (9H, s), 2.97 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.68 (3H, s), 4.26 (1H, bs), 7.05-7.07 (2H, m), 7.13-7.17 (1H, m), 7.22-7.26 (1H, m); LRMS ESI m/z 344 [M+Na]⁺

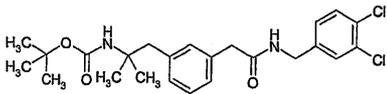
제조예 7: [3-(2-tert-부톡시카보닐아미노-2-메틸프로필)페닐]아세트산



제조예 6 생성물(7.45g, 23.0mmol), 수산화나트륨 용액(5M, 4.6ml, 115mmol), 디옥산(30ml) 및 물(8ml)을 실온에서 18 시간동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 상기 물질을 물에 용해시킨후 냉각하고 염산(2M)을 사용하여 pH 3까지 산성화시켰다. 생성물을 에틸 아세테이트(3 x 30ml)로 추출하고, 유기층을 염수(3 x 30ml)로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시켰다. 생성된 오일을 디에틸에테르에 용해시키고 증발시켜서 무색의 검(7.0g)을 수득하였다.

¹HNMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1.23 (6H, s), 1.48 (9H, s), 2.96 (2H, s), 3.57 (2H, s), 7.04-7.06 (2H, m), 7.11-7.13 (1H, m), 7.18-7.22 (1H, m); .
LRMS APCI m/z 308 [M+H]⁺

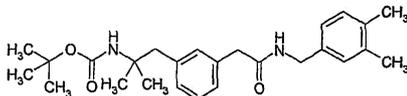
제조예 8: (2-{3-[(3,4-디클로로벤질카바모일)메틸]페닐}-1,1-디메틸-에틸)카바미산 tert-부틸 에스테르



3,4-디클로로벤질아민(1.30ml, 9.76mmol)을 제조예 7 화합물(3.00g, 9.76mmol), 하이드록시벤조트리아졸 수화물(1.50g, 9.76mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(1.87g, 9.76mmol) 및 트리에틸아민(4.07ml, 11.2mmol) 용액에 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 18시간동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 비정제(crude) 물질을 에틸아세테이트(50ml)에 넣고 물(30ml), 탄산나트륨 용액(2 x 30ml), 염수(30ml), 염산(0.5M, 2 x 30ml) 및 염수(30ml)로 세척한 후 건조(Na₂SO₄)시켰다. 생성된 백색 고형물을 디에틸에테르(3.1g)와 함께 분쇄하였다.

¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.25 (6H, s), 1.45 (9H, s), 2.97 (2H, s), 3.62 (2H, s), 4.22 (1H, bs), 4.34 (2H, d), 5.78 (1H, bs), 6.99-7.01 (1H, dd), 7.04 (1H, s), 7.07-7.09 (1H, d), 7.12-7.14 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.32 (1H, d);
LRMS APCI m/z 465 [M+H]⁺

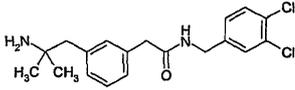
제조예 9: (2-{3-[(3,4-디메틸벤질카바모일)메틸]페닐}-1,1-디메틸-에틸)카바미산 tert-부틸 에스테르



제조예 7의 산을 사용하고 제조예 8에 기재된 방법 및 3,4-디메틸벤질아민을 사용하여 제조하였다.

¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.19 (6H, s), 1.46 (9H, s), 2.20 (6H, d), 2.95 (2H, s), 3.59 (2H, s), 4.15 (1H, bs), 4.32 (2H, d), 5.59 (1H, bs), 6.86-6.93 (2H, m), 7.02-7.06 (3H, m), 7.13-7.15 (1H, d), 7.23-7.27 (1H, m); .
LRMS APCI m/z 425 [M+H]⁺

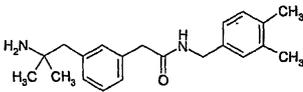
제조예 10: 2-[3-(2-아미노-2-메틸프로필)페닐]-N-(3,4-디클로로벤질)아세트아마이드



디옥산(5ml)중 제조예 8 화합물(3.0g, 6.50mmol)을 염화수소(디옥산중 4M, 20ml)로 처리하고 생성된 용액을 실온에서 18시간동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 화합물을 메탄올(x 2)에 재용해시키고 증발시킨후 생성된 검을 디에틸에테르(x 2)에 현탁시키고 증발시켜서 용융점이 214 내지 216℃(메틸아세테이트-메탄올)인 백색 고형물(2.7g)을 수득하였다.

¹HNMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1.33 (6H, s), 2.90 (2H, s), 3.59 (2H, s), 4.35 (2H, s), 7.13-7.19 (3H, m), 7.24-7.27 (1H, m), 7.31-7.38 (2H, m), 7.42 (1H, d);
LRMS ESI m/z 365 [M+H]⁺

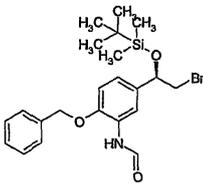
제조예 11: 2-[3-(2-아미노-2-메틸프로필)페닐]-N-(3,4-디메틸벤질)아세트아마이드



제조예 9의 아마이드 및 제조예 10의 제조방법을 사용하여 제조하였다.

¹HNMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1.32 (6H, s), 2.21 (6H, s), 2.89 (2H, s), 3.56 (2H, s), 4.29 (2H, s), 6.95-7.05 (3H, m), 7.14-7.16 (2H, m), 7.24-7.26 (1H, m), 7.31-7.35 (1H, m); .
LRMS ESI m/z 325 [M+H]⁺

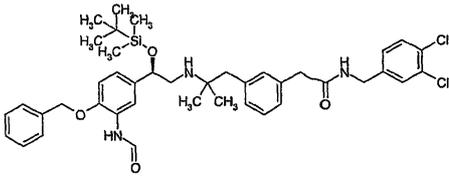
제조예 12: N-{2-벤질옥시-5-[(1R)-2-브로모-1-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸]페닐}포름아마이드



N,N-디메틸포름아마이드(25ml)중 N-[2-벤질옥시-5-(2-브로모-1-하이드록시에틸)페닐]포름아마이드(문헌[Organic Process Research and Development 1998, 2, 96-99] 참조) (4.12g, 11.8mmol) 용액에 실온에서 질소하에 tert-부틸 디메틸실일 클로라이드(3.50g, 23.2mmol), 이미다졸(1.90g, 27.9mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘(40mg, 33μmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 용매를 제거하고 생성물을 에틸 아세테이트(70ml)에 넣었다. 유기물을 물(100ml)로 세척하고 수성 물질을 에틸 아세테이트(20ml)로 추출하였다. 유기물을 합하여 염산(2M, 50ml), 염수 (100ml)로 세척하고, 건조(MgSO₄)시켰다. 비정제 물질을 크로마토그래피(펜테인중 5 내지 25% 에틸 아세테이트)로 정제하여서 무색의 오일(5.7g)을 수득하였다.

¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: -0.08 to -0.05 (3H, m), 0.09-0.11 (3H, s); 0.89-0.90 (9H, m), 3.38-3.55 (2H, m), 3.78-3.84 (1H, m), 5.06-5.11 (2H, m), 6.90-6.97 (1H, m), 7.03-7.12 (1H, m), 7.24 (m), 7.36-7.43 (5H, m), 7.67-7.78 (m), 7.88 (d), 8.74 (d);
LRMS APCI m/z 464/466 [M+H]⁺

제조예 13: 2-(3-{2-[(2R)-2-(4-벤질옥시-3-포르밀아미노페닐)-2-(tert-부틸-디메틸실란일옥시)에틸아미노]-2-메틸프로필}페닐)-N-(3,4-디클로로벤질)아세트아마이드

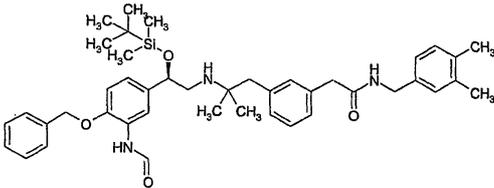


제조예 12 화합물(500mg, 1.08mmol) 및 제조예 10 화합물(780mg, 216mmol)을 가열하고 90°C에서 24시간동안 교반하였다. 냉각후 상기 물질을 메탄올에 용해시킨 후 증발시키고, 상기 물질을 디에틸에테르에 현탁시킨후 침전물을 여과시켰다. 여액을 증발시킨후 물질을 크로마토그래피(디클로로메테인중 0 내지 5% 메탄올)로 정제하고 디에틸에테르(x 3)에 현탁시키고 증발시켜서 발포체(425mg)을 수득하였다.

¹HNMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: -0.20 to -0.18 (3H, m), -0.04 to 0.00 (3H, m), 0.78-0.81 (9H, m), 1.01-1.03 (3H, m), 1.05 (3H, bs), 2.62-2.74 (3H, m), 2.83-2.88 (1H, m), 3.52 (2H, d), 4.31 (2H, s), 4.68-4.71 (1H, m), 5.17-5.19 (2H, m), 7.00-7.23 (7H, m), 7.29-7.41 (5H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 8.57 (s); LRMS ESI m/z 748 [M+H]⁺;

HRMS C₄₁H₅₁Cl₂N₃O₄Si 748.3099 [M+H]⁺ 실측치 748.3066.

제조예 14: 2-(3-{2-[(2R)-2-(4-벤질옥시-3-포르밀아미노페닐)-2-(tert-부틸-디메틸실란일옥시)에틸아미노]-2-메틸프로필}페닐)-N-(3,4-디메틸벤질)아세트아마이드

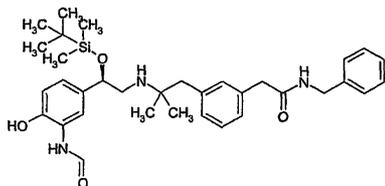


제조예 13에서의 아마이드, 제조예 12에서의 브롬화물 및 제조예 11에 기재된 방법을 사용하여 제조하였다.

¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: -0.17, -0.16 (3H, 2x s), -0.05 to -0.01 (3H, m), 0.78-0.82 (9H, m), 0.97-1.01 (6H, m), 2.19 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.56-2.90 (4H, m), 3.54-3.63 (2H, m), 4.28-4.35 (2H, m), 4.67-4.74 (1H, m), 5.06-5.09 (2H, m), 5.58-5.62 and 5.99-6.03 (1H, m), 6.87-7.25 (9H, m), 7.35-7.44 (5H, m), 7.68-7.79 (1H, m), 8.30 (d), 8.43 (d), 8.71 (s), 8.74 (s); LRMS ESI m/z 748 [M+H]⁺;

HRMS C₄₈H₅₇N₃O₄Si 708.4191 [M+H]⁺ 실측치 708.4156.

제조예 15: N-벤질-2-(3-{2-[(2R)-2-(tert-부틸디메틸실란일옥시)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)에틸아미노]-2-메틸프로필}페닐)아세트아마이드



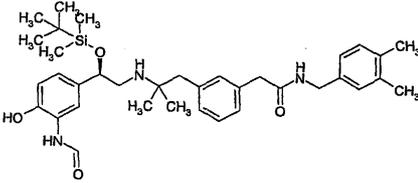
메탄올(10ml)중 제조예 13 화합물(100mg, 134μmol) 및 탄소상 팔라듐(10%, 20mg)을 50psi/실온에서 6시간동안 수소화시켰다. 혼합물을 필터 보조제를 통해 여과시키고, 용매를 제거하였다. 물질을 탄산수소나트륨 용액에 현탁시키고, 에틸아세테이트(30ml)로 추출하였다. 유기층을 탄산수소나트륨 용액, 염수(2 x ml)로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시켰다. 생성된 물질을 디에틸에테르(x 3)에 현탁시키고 증발시켜서 필름(24mg)을 수득하였다.

¹HNMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: -0.19 (3H, s), -0.02 (3H, s); 0.79 (9H, s), 1.04 (3H, s), 1.07 (3H, s), 2.62-2.89 (4H, m), 3.48-3.56 (2H, dd), 4.35 (2H, s), 4.61 (1H, bs), 4.69-4.72 (1H, m), 5.17-5.19 (2H, m), 6.79-6.85 (1H, m), 6.91-6.94 (1H, m), 7.04-7.06 (1H, m), 7.11-7.28 (7H, m), 8.12 (1H, d), 8.27, 8.59 (1H, 2x s); .

LRMS ESI m/z 590 [M+H]⁺;

HRMS C₃₄H₄₇N₃O₄Si 590.3402 [M+H]⁺ 실험치 590.3409.

제조예 16: 2-(3-{2-[(2R)-2-(tert-부틸디메틸실란일옥시)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)에틸아미노]-2-메틸프로필}페닐)-N-(3,4-디메틸벤질)아세트아마이드



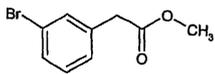
제조예 14에서의 아마이드 및 제조예 15에 기재된 방법을 사용하여 제조하였다. 생성물을 크로마토그래피(디클로로메테인중 0 내지 3.5% 메탄올 + 0.3% 암모니아)로 정제하여서 발포체(85mg)을 수득하였다.

¹HNMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: -0.20 to -18 (3H, m), -0.03-0.00 (3H, m), 0.79-0.81 (9H, m), 1.02-1.05 (6H, m), 2.19 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.61-2.73 (3H, m), 2.83-2.88 (1H, m), 3.46 (2H, dd), 4.27 (2H, s), 4.65 (1H, dd), 6.78-7.22 (8H, m), 8.12 (d), 8.27 (s), 8.59 (s); .

LRMS ESI m/z 618 [M+H]⁺;

¹HRMS C₃₆H₅₁N₃O₄Si 618.3722 [M+H]⁺ 실험치 618.3701.

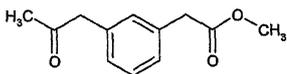
제조예 17: 메틸(3-브로모페닐)아세테이트



아세틸 클로라이드(0.7ml, 9.3mmol)을 0°C 질소하에서 메탄올(500ml)중 (3-브로모페닐)아세트산(20.0g, 93mmol) 용액에 천천히 첨가하고, 반응물을 5시간동안 점차 실온까지 가온시켰다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류 오일을 디클로로메테인에 재용해시키고 황산나트륨상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜서 무색 오일의 표제 화합물(20.6g)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ: 3.59 (2H, s), 3.70 (3H, s), 7.17-7.24 (2H, m), 7.37-7.45 (2H, m); LRMS ESI m/z 253 [M+Na]⁺

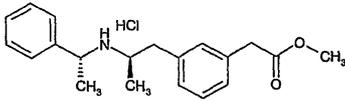
제조예 18: 메틸[3-(2-옥소프로필)페닐]아세테이트



트리부틸주석 메톡사이드(28.3ml, 98mmol), 제조예 17의 생성물(15.0g, 65mmol), 이소프로펜일 아세테이트(10.8ml, 98mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(750mg, 3.30mmol) 및 트리-오르토-톨일포스핀(2.0g, 6.5mmol)을 톨루엔(75ml)중에서 100°C에서 5시간동안 교반하였다. 냉각후에 반응물을 에틸 아세테이트(150ml) 및 4M 불화 칼륨 수용액(90ml)으로 희석하고 15분동안 교반하였다. 혼합물을 아보셀(Arbocel:등록상표)에서 여과시키고 유기상을 분리하여 진공에서 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 디에틸 에테르:펜테인을 0:100 내지 25:75로 용출시키는 실리카겔상 컬럼 크로마토그래피로 정제시킨후 디클로로메테인으로 정제하여서 얻은 황색 오일의 표제 화합물을 94% 수율(12.6g)로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ: 2.15 (3H, s), 3.61 (2H, s), 3.69 (5H, s), 7.10-7.13 (2H, m), 7.19 (1H, d), 7.30 (1H, t); LRMS ESI: m/z 229 [M+Na]⁺

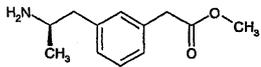
제조예 19: 메틸 [3-((2R)-2-[[(1R)-1-페닐에틸]아미노]프로필)페닐]아세테이트 하이드로클로라이드



디클로로메테인(400ml)중 제조예 18의 생성물(8.5g, 41.2mmol), (R)-α-메틸벤질아민(4.8ml, 37.2mmol), 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(11.6g, 56mmol) 및 아세트산(2.2ml, 38mmol) 용액을 실온에서 48시간동안 교반시켰다. 탄산수소나트륨 포화용액(200ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 급냉시키고, 비등이 멈출 때까지 교반하였다. 수성상을 분리하고 디클로로메테인(100ml)으로 추출하였다. 이어서, 유기 용액을 합하여 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 디클로로메테인:메탄올:암모니아를 99:1:0.1 내지 95:5:0.5로 용출시키는 실리카겔상 컬럼 크로마토그래피로 정제시켜서 부분입체 이성체(R,R이 주됨)의 4:1 혼합물을 얻은 황색 오일(8.71g)로 수득하였다. 염화수소(메탄올중 1M 용액 40ml, 40mmol)로 처리한후 결정화(디이소프로필에테르/메탄올)를 3회 연속 실시하여 백색 결정질 고형의 표제 화합물을 50% 수율(5.68g)로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ: 1.18 (3H, d), 1.68 (3H, d), 2.60-2.66 (1H, m), 3.15-3.26 (1H, m), 3.25-3.30 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.62 (2H, s), 4.59 (1H, q), 6.99-7.02 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.25-7.28 (1H, m), 7.48-7.52 (5H, m) LRMS ESI m/z 312 [M+H]⁺

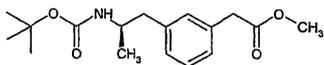
제조예 20: 메틸 {3-[(2R)-2-아미노프로필]페닐}아세테이트



제조예 19 생성물(7.69g, 22mmol) 및 암모늄 포름에이트(6.94g, 110mmol)의 용액을 차콜상 20% 팔라듐 하이드록사이드(2.00g) 존재하에 75℃까지 가열하였다. 90분후에 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 아보셀(등록상표)에 여과시키고 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메테인(100ml) 및 0.88 암모니아(100ml)에서 분배시키고 상을 분리하였다. 수성상을 디클로로메테인(100ml)으로 추출하고, 유기 용액을 합하여 황산마그네슘상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜서 무색 오일의 표제 화합물을 정량적 수율(4.78g)로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ: 1.06 (3H, d), 2.57-2.67 (2H, m), 3.05-3.12 (1H, m), 3.63 (2H, s), 3.67 (3H, s), 7.09-7.13 (3H, m), 7.23-7.27 (1H, t); LRMS ESI m/z 208 [M+H]⁺

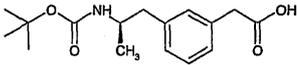
제조예 21: 메틸 (3-((2R)-2-[(tert-부톡시카보닐]아미노)프로필)페닐)아세테이트



제조예 6의 제조방법과 유사한 방법을 사용하여, 제조예 20의 생성물과 디-tert부틸 디카복실레이트로부터 황색 오일의 표제 화합물을 97% 수율로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃Cl₃): δ: 1.07 (3H, d), 1.43 (9H, s), 2.61 (1H, dd), 2.8 1 (1H, dd), 3.60 (2H, s), 3.69 (3H, s), 3.89 (1H, bs), 4.36 (1H, bs), 7.06-7.19 (3H, m), 7.22-7.27 (1H, m); LRMS APCI m/z 306 [M-H]⁻

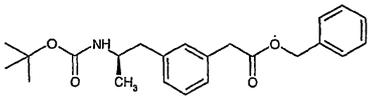
제조예 22: (3-((2r)-2-[(tert-부톡시카보닐]아미노)프로필)페닐)아세트산



테트라하이드로퓨란(100ml)중 제조예 21 화합물(8.31g, 27.1mmol) 및 수산화리튬 용액(물중 1M, 54ml, 54mmol) 혼합물을 20시간동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 수성 잔류물을 2M 염산을 사용하여 pH 2로 산성화시켰다. 이후, 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 75ml)로 추출하고, 유기 용액을 합하여 염수(100ml)로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시키고 진공에서 농축하여 황색 오일의 표제 화합물을 82% 수율(6.50g)로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃Cl₃): δ: 1.07 (3H, d), 1.40 (9H, s), 2.61 (1H, dd), 2.77-2.88 (1H, bs), 3.62 (2H, s), 3.89 (1H, bs), 4.39 (1H, bs), 7.07-7.16 (3H, m), 7.22-7.27 (1H, m); LRMS APCI m/z 292 [M-H]⁻

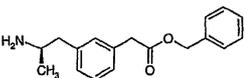
제조예 23: 벤질 (3-((2R)-2-[(tert-부톡시카보닐)아미노]프로필)페닐)아세테이트



제조예 22 생성물(6.30g, 21.5mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(4.14g, 21.5mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(3.30g, 21.5mmol) 및 트리에틸아민(4.85ml, 43mmol)을 10분동안 실온에서 디클로로메테인(100ml)중에서 교반하였다. 벤질 알코올(2.2ml, 21.5mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메테인(50ml)으로 희석하고, 탄산수소나트륨 용액(100ml) 및 염수(100ml)로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고 진공에서 농축하여서 투명한 오일의 표제 화합물을 50% 수율(4.16g)으로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃Cl₃): δ: 1.04 (3H, d), 1.44 (9H, s), 2.59 (1H, dd), 2.81 (1H, dd), 3.64 (2H, s), 3.87 (1H, bs), 4.34 (1H, bs), 5.13 (2H, s), 7.07-7.11 (2H, m), 7.13 (1H, bd), 7.22-7.27 (1H, m), 7.29-7.38 (5H, m); LRMS APCI m/z 382 [M-H]⁻

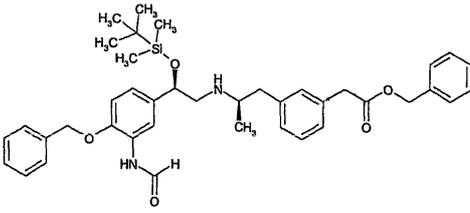
제조예 24: 벤질 {3-[(2R)-2-아미노프로필]페닐}아세테이트



염화수소(디옥산중 4M, 5.43ml, 21.72mmol)를 디옥산(50ml)중 제조예 23 생성물(4.16g, 10.86mmol) 용액에 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 72시간동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 디클로로메테인에 용해시키고, 탄산수소나트륨 용액(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기 용액을 황산마그네슘상에서 건조시키고 진공에서 농축하여서 황색 오일의 표제 화합물을 93% 수율(2.85g)로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃Cl₃): δ: 1.09 (3H, d), 1.55 (2H, bs), 2.48 (1H, dd), 2.66 (1H, dd), 3.10-3.18 (1H, m), 3.65 (2H, s), 5.17 (2H, s), 7.09-7.13 (2H, m), 7.14-7.18 (1H, bd), 7.24-7.38 (6H, m); LRMS APCI m/z 284 [M-H]⁻

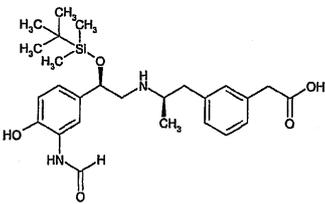
제조예 25: 벤질 (3-((2R)-2-(((2R)-2-[4-(벤질옥시)-3-(포르밀아미노)페닐]-2-[(tert-부틸(디메틸)실일]옥시)에틸)아미노]프로필)페닐)아세테이트



제조예 12 생성물 및 제조예 24 생성물로부터 제조예 13의 제조방법과 유사한 방법을 사용하여 갈색 오일의 표제 화합물을 25% 수율로 제조하였다.

LRMS APCI m/z 667[M+H]⁺

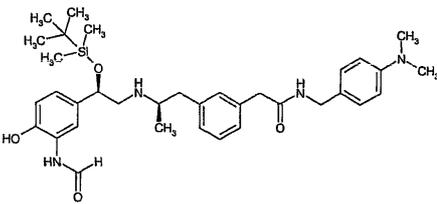
제조예 26: {3-[(2R)-2-((2R)-2-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)-2-[3-(포르밀아미노)-4-하이드록시페닐]에틸]아미노]프로필]페닐}아세트산



제조예 25 생성물(851mg, 1.27mmol) 및 10% Pd/C (50mg)을 메탄올에 현탁시키고, 혼합물을 수소 기체 60psi하에 실온에서 72시간동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 필터 에이드(Filter aid:등록상표)에서 여과시키고, 여액을 진공에서 농축시켜서 갈색 발포체의 표제 화합물을 94% 수율(580mg)로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ: -0.09 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.12, 1.24 (3H, 2xd), 2.07-2.82 (2H, m), 2.99 (1H, dd), 3.18 (1H, dd), 3.60 (2H, s), 4.16-4.22 (1H, m), 4.97-5.07 (1H, m), 6.87 (1H, d), 6.99-7.32 (6H, m), 7.93 (s), 8.17 (d), 8.33 (s); LRMS APCI m/z 487 [M+H]⁺

제조예 27: 2-{3-[(2R)-2-((2R)-2-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)-2-[3-(포르밀아미노)-4-하이드록시페닐]에틸]아미노]프로필]페닐}-N-[4-(디메틸아미노)벤질]아세트아마이드

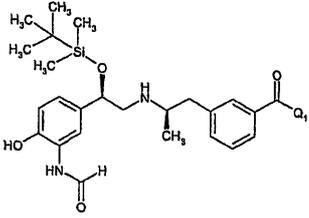


N,N-디메틸포름아마이드(2ml)중 제조예 26 생성물(100mg, 206μmol), 하이드록시벤조트리아졸 수화물(32mg, 206μmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디아미드 하이드로클로라이드(40mg, 206μmol) 및 트리에틸아민 (58μl, 412μmol)의 혼합물을 실온에서 10분동안 교반하였다. 이후, 4-(디메틸아미노)벤질아민(31mg, 206μmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20시간동안 교반하였다. 이후, 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 디클로로메테인으로 희석시키고, 탄산수소나트륨 용액(20ml) 및 염수(20ml)로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜서 갈색 김의 표제 화합물을 10% 수율(131mg)로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃Cl₃): 0.17 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.08 (3H, m), 2.80-3.00 (10H, m), 3.47 (1H, m), 3.66 (2H, m), 4.23 (2H, m), 5.48 (1H, m), 6.66 (1H, d), 6.70-7.23 (10H, m), 7.97 (m), 8.27 (s); LRMS APCI m/z 504 [M+H]⁺

제조예 28 및 29:

제조예 27에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조예 26 생성물 및 적합한 아민으로부터 하기에 기재된 화학식을 갖는 화합물을 제조하였다. 반응물을 TLC 분석으로 관측하고, 실온에서 18 내지 72시간동안 교반하였다.

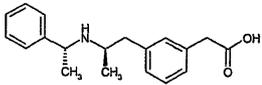


번호	Q1	데이터	수율
28		LRMS APCI m/z 632 [M-H] ⁻	99%
29		LRMS APCI m/z 6618 [M-H] ⁻	99%

제조예 28: N-[4-(아미노메틸)페닐]아세트아마이드는 문헌[J. Med. Chem. 46, 3116, 2003]에 기재된 바와 같이 제조하였다.

제조예 29: 4-(아미노메틸)벤즈아마이드는 WO 제02085860호, p239에 기재된 바와 같이 제조하였다.

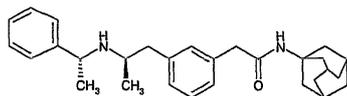
제조예 30: [3-((2R)-2-((1R)-1-페닐에틸)아미노)프로필]페닐]아세트산



수산화리튬 용액(물중 1M, 90ml, 90mmol)을 메탄올(200ml)중 제조예 19 생성물(13.50g, 43.5mmol) 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간동안 교반하였다. 1M 염산(90ml)을 반응 혼합물에 첨가하고, 메탄올을 진공에서 제거하였다. 생성된 침전물을 여과하고 물(20ml) 및 에탄올/디에틸 에테르의 20:80 혼합물로 세척하여서 고형의 표제 화합물을 91% 수율(11.8g)로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.16 (3H, d), 1.62 (3H, d), 2.66-2.62 (1H, m), 3.13- 3.26 (2H, m), 3.46 (2H, s), 4.48-4.56 (1H, q), 6.92 (1H, d), 7.19 (1H, s), 7.18-7.22 (2H, m), 7.45-7.52 (5H, m); LRMS ESI m/z 298 [M+H]⁺

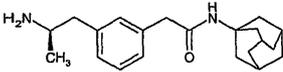
제조예 31: N-1-아다만틸-2-[3-((2R)-2-((1R)-1-페닐에틸)아미노)프로필]페닐]아세트아마이드



1-아다만틸아민(5.44g, 36.0mmol)과 트리에틸아민(15ml, 108mmol)을 디클로로메테인(200ml)중 제조예 30 생성물 (10.7g, 36.0mmol) 용액에 첨가하였다. 이어서, 2-클로로-1,3-디메틸이미다졸리디움 헥사플루오로포스페이트(10.0g, 36.0mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 세척하고, 유기 용액을 황산 마그네슘상에서 건조하고 진공에서 농축시켰다. 디클로로메테인:메탄올:0.88 암모니아를 95:5:0.5로 용출시키며 실리카겔상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하여서 발포체 형태의 생성물을 정량적 수율(17.6g)로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 0.89 (3H, d), 1.35 (3H, d), 1.65-1.75 (6H, m), 1.98 (6H, m), 2.04 (3H, m), 2.37-2.42 (1H, dd), 2.65-2.74 (1H, m), 2.95-3.00 (1H, dd), 3.36 (2H, s), 3.98 (1H, q), 6.89 (1H, d), 6.98 (1H, s), 7.09 (1H, d), 7.17 (1H, t), 7.22-7.27 (1H, m), 7.30-7.38 (4H, m); LRMS ESI m/z 431 [M+H]⁺

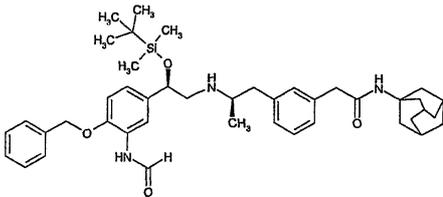
제조예 32: N-1-아다만틸-2-{3-[(2R)-2-아미노프로필]페닐}아세트아마이드



제조예 20의 제조방법과 유사한 방법을 사용하여 제조예 31 생성물로부터 고형의 표제 화합물을 92% 수율로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.09 (3H, d), 1.66-1.72 (6H, m), 2.00 (6H, m), 2.03 (3H, m), 2.58-2.70 (2H, m), 3.10-3.16 (1H, q), 3.40 (2H, s), 7.05-7.28 (4H, m); LRMS ESI m/z 327 [M+H]⁺

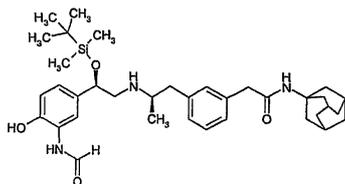
제조예 33: 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-[3-(아세틸아미노)-4-(벤질옥시)페닐]-2-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]에틸아미노]프로필}페닐)-N-1-아다만틸아세트아마이드



디클로로메테인(0.5ml)중 제조예 12 생성물(696mg, 1.5mmol) 및 제조예 32 생성물(978mg, 3.0mmol)의 혼합물을 5분 동안 90℃에서 가열하여 디클로로메테인을 증발시켰다. 반응 혼합물을 18시간동안 90℃에서 용융물로 가열하고 실온까지 냉각시켰다. 비정제 생성물을 디클로로메테인:메탄올:0.88암모니아를 98:2:0.2로 용출시키면서 실리카겔상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 옅은 발포체 형태의 표제 화합물을 59% 수율(630mg)로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: -0.18 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.05-1.08 (d, 3H), 1.66-1.72 (6H, m), 2.00 (6H, m), 2.02 (3H, m), 2.52-2.71 (3H, m), 2.84-2.96 (2H, m), 3.36-3.41 (2H, m), 4.68-4.72 (1H, m), 5.20 (2H, s), 6.92-7.18 (6H, m), 7.30-7.50 (5H, m), 8.22 (m), 8.36 (s), 8.54 (s); LRMS ESI m/z 710 [M+H]⁺

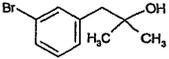
제조예 34: N-아다만탄-1-일-2-(3-{2-[(2R)-2-((2R)-2-(tert-부틸디메틸실란일옥시)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)에틸아미노]프로필}페닐)아세트아마이드



제조예 20의 제조방법과 유사한 방법을 사용하여 제조예 33 생성물로부터 투명한 발포체 형태의 표제 화합물을 정량적 수율로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: -0.17 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.04-1.06 (d, 3H), 1.69-1.70 (6H, m), 2.00 (6H, m), 2.03 (3H, m), 2.52-2.70 (3H, m), 2.88-2.94 (2H, m), 3.37-3.38 (2H, m), 4.64-4.69 (1H, m), 6.92-7.18 (6H, m), 8.00 (1H, d), 8.30 (s), 8.56 (s); LRMS ESI m/z 620 [M+H]⁺

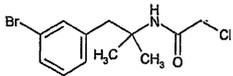
제조예 35: 1-(3-브로모페닐)-2-메틸프로판-2-올



메틸마그네슘 브로마이드(디에틸 에테르중 3M 용액, 51.6ml, 155mmol)을 0℃에서 무수 디에틸에테르(200ml)중 1-(3-브로모-페닐)프로판-2-올(15.0g, 70mmol) 용액에 천천히 첨가하고, 혼합물을 3시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 재냉각하고, 포화 염화암모늄 수용액으로 천천히 급냉시켰다. 유기 용액을 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 이어서 잔류한 황색 오일을 90:5:5의 디클로로메테인:펜테인:메탄올로 용출시키면서 실리카겔상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 얻은 황색 오일을 83% 수율(13.26g)로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.22 (6H, s), 1.42 (1H, bs), 2.74 (2H, s), 7.15 (2H, m), 7.40 (2H, m)

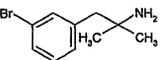
제조예 36: N-[2-(3-브로모페닐)-1,1-디메틸에틸]-2-클로로아세트아마이드



클로로아세트오닐트릴(6.63ml, 105mmol)을 실온에서 아세트산(25ml)중 제조예 35 생성물(12.0g, 52.0mmol)의 교반중인 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 0℃까지 냉각하고, 온도를 10℃ 미만으로 유지하면서 진한 황산(25ml)을 첨가하였다. 생성된 용액을 1시간동안 교반하고, 얼음위에 붓고 고형의 탄산칼륨을 첨가하여 염기화시켰다. 생성물을 에틸 아세테이트(2 x 500ml)로 추출하고, 유기 용액을 합하여 물(50ml)로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시키고 진공에서 농축하여 오렌지색 고형물의 표제 화합물을 정량적 수율(16.08g)로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.37 (6H, s), 3.02 (2H, s), 3.94 (2H, s), 6.17 (1H, bs), 7.08-7.03 (1H, d), 7.10-7.13 (1H, t), 7.26 (1H, s), 7.39-7.32 (1H, d); LRMS ESI m/z 306 [M+H]⁺; 미세 분석: C₁₂H₁₅BrClNO 요구치: C 47.32; H 4.96; N 4.60; 실측치 C 47.26; H 4.87; N 4.65

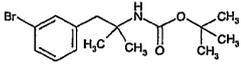
제조예 37: 2-(3-브로모페닐)-1,1-디메틸에틸아민



에탄올(250ml)중 제조예 36 생성물(32.0g, 105mmol), 티오우레아(9.60g, 126mmol) 및 아세트산(50ml) 용액을 환류 온도로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 여액을 진공에서 농축시키고, 수산화나트륨 수용액(1M, 450ml)을 사용하여 염기화시키고, 디클로로메테인(2 x 500ml)으로 추출하였다. 유기 용액을 합하여 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜서 검은 오일의 표제 화합물을 96% 수율(23g)로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.12 (6H, s), 1.84 (2H, bs), 2.62 (2H, s), 7.16-7.08 (2H, m), 7.36-7.32 (2H, m); LRMS ESI m/z 228 [M+H]⁺

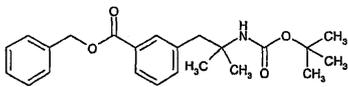
제조예 38: [2-(3-브로모페닐)-1,1-디메틸에틸]카바산 tert-부틸 에스테르



제조예 37 생성물(5.0g, 22mmol)을 디클로로메테인(50ml)중 디-tert-부틸 디카보네이트(5.26g, 24mmol)로 처리하고, 20시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50ml)로 세척하고 유기 용액을 합하여 황산나트륨상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 비정제 물질을 양이온 교환 컬럼(메탄올 사용후 메탄올중 2M 암모니아 사용)을 사용하여 정제하고, 디클로로메테인을 용출시키며 실리카겔상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 갈색 오일의 표제 화합물을 정량적 수율(7.23g)로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.27 (6H, s), 1.50 (9H, s), 2.97 (2H, s), 4.24 (1H, bs), 7.05 (1H, d), 7.15-7.11 (1H, t), 7.30 (1H, s), 7.35 (1H, d); LRMS ESI m/z 350 [M+NH₄]⁺

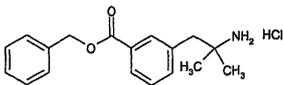
제조예 39: 벤질 3-{2-[(tert-부톡시카보닐)아미노]-2-메틸프로필}벤조에이트



벤질알코올(60ml)중 제조예 38 생성물(3.9g, 12mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (1.00g, 1.3mmol) 및 트리에틸아민(3.3ml, 24mmol) 용액을 5시간동안 100psi 일산화탄소하에서 100℃로 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 아보셀(등록상표)에 여과시키고 여액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 탄산수소나트륨 용액(50ml) 및 염수(2 x 50ml)로 세척하였다. 유기 용액을 황산나트륨상에서 건조시키고 진공에서 농축하여서 짙은색 오일을 수득하였다. 이 오일은 100:0 내지 84:16의 헥세인:에틸아세테이트로 용출시키면서 실리카겔상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여서 엷은 황색 오일의 표제 화합물을 61% 수율(2.81g)로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.25 (6H, s), 1.45 (9H, s), 3.05 (2H, s), 4.22 (1H, bs), 5.35 (2H, s), 7.32-7.48 (7H, m), 7.86 (1H, s), 7.93-7.97 (1H, m)

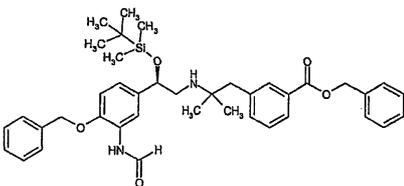
제조예 40: 벤질 3-(2-아미노-2-메틸프로필)벤조에이트 하이드로클로라이드



제조예 24의 제조방법과 유사한 제조방법을 이용하여 제조예 39 생성물로부터 백색 고형의 표제 화합물을 91% 수율로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.33 (6H, s), 2.98 (2H, s), 5.37 (2H, s), 7.31-7.53 (7H, m), 7.93 (1H, s), 8.00-8.04 (1H, m); LRMS APCI m/z 284 [M+H]⁺

제조예 41: 벤질 3-{2-[[((2R)-2-[4-(벤질옥시)-3-(포르밀아미노)페닐]-2-{[tert-부틸(디메틸)실일]옥시}에틸)아미노]-2-메틸프로필}벤조에이트

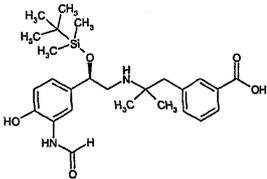


디메틸실록사이드(10ml)중 제조예 40 생성물(1.81g, 6.38mmol), 제조예 12 생성물(2.96g, 6.38mmol) 및 탄산칼륨(1.76g, 12.8mmol)의 혼합물을 40시간동안 95℃에서 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 물(250ml)로 희석하고, 에틸 아

세테이트(3 x 50ml)로 추출하였다. 유기 용액을 합하여 탄산수소나트륨 용액(50ml) 및 염수(2 x 50ml)로 세척하고, 황산 나트륨상에서 건조시키고 진공에서 농축하여 오렌지색 오일을 수득하였다. 이 오일을 50:50의 디클로로메테인:헥세인, 이후에는 100:0 내지 98:2의 디클로로메테인:메탄올로 용출시키는 실리카겔상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 감압하에 적절한 분액을 증발시키고, 잔류물을 100:0 내지 98:2의 디클로로메테인:메탄올로 용출시키는 실리카겔상 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여서 황색 검을 수득하였다. 이 검을 디에틸 에테르(x 3)로 공비시켜서 황색 검의 표제 화합물을 20% 수율(0.83g)로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ: -0.15 to -0.17 (3H, m), -0.03 (3H, s), 0.79-0.82 (9H, s), 1.01 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.62-2.86 (4H, m), 4.66-4.74 (1H, m), 5.06-5.07 (2H, m), 5.36 (2H, s), 6.88 (1H, d), 7.01-7.05 (1H, m), 7.27-7.50 (12H, m), 7.74 (1H, m), 7.87-7.96 (2H, m), 8.39 (s), 8.40 (s), 8.76 (s), 8.78 (s); LRMS APCI m/z 667 [M+H]⁺

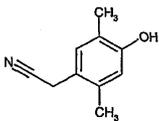
제조예 42: 3-[2-({(2R)-2-{{tert-부틸(디메틸)실일}옥시}-2-[3-(포르밀아미노)-4-하이드록시페닐]에틸}아미노)-2-메틸프로필]벤조산



실시예 26의 제조방법과 유사한 방법을 사용하여 제조예 41 생성물로부터 표제 화합물을 제조하였다. 비정제 생성물을 디에틸 에테르(x 3)로 공비시켜서 옅은 황색 고형의 표제 화합물을 97% 수율로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ: -0.12 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.81 (9H, s), 1.24 (6H, s), 2.98 (2H, dd), 3.26-3.30 (2H, m), 4.91 (1H, t), 6.89 (1H, d), 7.02 (1H, m), 7.37-7.49 (2H, m), 7.85 (1H, bs), 7.93-7.96 (1H, d), 8.11 (s, 1H), 8.32 (s), 8.61 (s); LRMS ESI m/z 487 [M+H]⁺

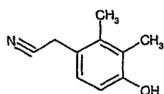
제조예 43: (4-하이드록시-2,5-디메틸페닐)아세토니트릴



디클로로메테인(10ml)중 (4-메톡시-2,5-디메틸페닐)아세토니트릴(0.5g, 2.9mmol) 용액을 -80℃까지 냉각시키고, 보론 트리브로마이드(디클로로메테인중 1M, 14.3ml, 14.3mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 추가로 30분동안 -80℃에서 교반하고, 2시간동안 실온까지 가온하였다. 반응 혼합물을 탄산수소 나트륨 포화 용액(20ml)으로 급냉시키고, 유기층을 분리하였다. 유기 용액을 염수(20ml)로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시키고 진공에서 농축하여서 옅은 갈색 고형물을 수득하였다. 20:80 내지 33:67의 에틸 아세테이트:헥세인으로 용출시키는 실리카겔상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여서 광유중 60% 분산액 수율로 무색 고형의 표제 화합물(0.28g)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 2.13 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.66 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.98 (1H, s); LRMS ESI m/z 160 [M-H]⁻

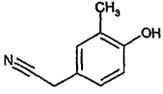
제조예 44: (4-하이드록시-2,3-디메틸페닐)아세토니트릴



제조예 43의 제조방법과 유사한 방법을 사용하여 (4-메톡시-2,3-디메틸페닐)아세토니트릴로부터 무색 고형의 표제 화합물을 94% 수율로 제조하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2.20 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.62 (2H, s), 6.64 (1H, d), 7.03 (1H, d); LRMS APCI m/z 160 [M-H]⁻

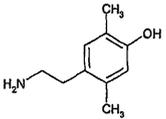
제조예 45: (4-하이드록시-3-메틸페닐)아세토니트릴



제조예 43의 제조방법과 유사한 방법을 사용하여 (4-메톡시-3-메틸페닐)아세토니트릴로부터 옅은 황색 고형의 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2.25 (3H, s), 3.65 (2H, s), 4.98 (1H, bs), 6.76 (1H, d), 7.01 (1H, d), 7.07 (1H, s); LRMS ESI m/z 146 [M-H]⁻

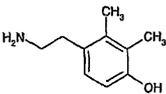
제조예 46: 4-(2-아미노에틸)-2,5-디메틸페놀



에탄올(15ml)중 제조예 43 생성물(0.28g, 1.74mmol) 용액을 16시간동안 라니 니켈(Raney Nickel:등록상표)(0.1g, 50% w/w)상에서 60psi로 수소화시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 메탄올, 이후에는 메탄올중 1M 암모니아로 용출시키는 양이온교환수지를 사용하여 정제하여서 무색 오일의 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ: 2.11 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.63-2.67 (2H, m), 2.72-2.76 (2H, m), 6.54 (1H, s), 6.81 (1H, s); LRMS ESI m/z 166 [M+H]⁺

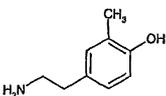
제조예 47: 4-(2-아미노-에틸)-2,3-디메틸-페놀



제조예 46의 제조방법과 유사한 방법을 사용하여 제조예 44 생성물로부터 무색 고형의 표제 화합물을 95% 수율로 제조하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 6.78 (1H, d), 6.55 (1H, d), 2.75-2.68 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.12 (3H, s); LRMS APCI m/z 166 [M+H]⁺

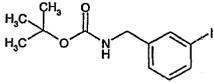
제조예 48: 4-(2-아미노에틸)-2-메틸페놀



제조예 46의 제조방법과 유사한 방법을 사용하여 제조예 45 생성물로부터 무색 오일의 표제 화합물을 제조하였다.

¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ: 2.15 (3H, s), 2.60-2.64 (2H, m), 2.79-2.83 (2H, m), 6.66 (d, 1H), 6.82 (1H, d), 6.90 (1H, s); LRMS ESI m/z 152 [M+H]⁺

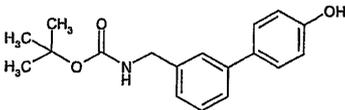
제조예 49: tert-부틸(3-요도벤질)카바메이트



디클로로메테인(100ml)중 3-요도벤질아민 하이드로클로라이드(4.95g, 18.4mmol) 서스펜션을 트리에틸아민(3.1ml, 22mmol) 및 디-tert-부틸 디카보네이트(4.40g, 20mmol)로 처리하고, 생성된 용액은 실온에서 1.5시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2M 염산(30ml), 물(30ml)로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시키고 진공에서 농축하여서 무색 고형의 표제 화합물을 정량적 수율(6.43g)로 수득하였다.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 4.21-4.30 (2H, m), 4.79-4.89 (1H, bs), 7.06 (1H, dd), 7.25 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.63 (1H, s); LRMS ESI m/z 332 [M-H]⁻

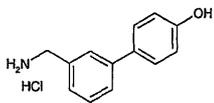
제조예 50: tert-부틸[(4'-하이드록시바이페닐-3-일)메틸]카바메이트



N,N-디메틸포름아마이드(14ml)중 제조예 49 생성물(0.75g, 2.25mmol), 4-하이드록시페닐붕소산(0.62g, 4.50mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로세닐 팔라듐(II) 클로라이드(0.11g, 0.14mmol) 용액을 2M 탄산나트륨 수용액(4ml)으로 처리하고 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 25:75의 에틸 아세테이트:펜테인으로 용출시키는 실리카겔상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여서 옅은 분홍색 결정질 고형물의 표제 화합물을 정량적 수율(0.73g)로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 4.33-4.41 (2H, m), 4.87-4.94 (1H, bs), 6.89 (2H, d), 7.21 (1H, d), 7.37 (1H, dd), 7.43-7.45 (4H, m); LRMS ESI m/z 298 [M-H]⁻

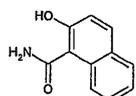
제조예 51: 3'-(아미노메틸)바이페닐-4-올 하이드로클로라이드



제조예 50 생성물(0.73g, 2.43mmol)을 디옥산중 4M 염산(6.1ml, 24.3mmol)으로 처리하고, 생성된 용액을 3시간동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜서 무색 고형의 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 4.17 (2H, s), 6.87 (2H, d), 7.34 (1H, d), 7.45-7.50 (3H, m), 7.61 (1H, d), 7.65 (1h, s); LRMS ESI m/z 198 [M-H]⁻

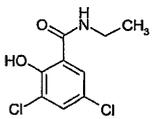
제조예 52: 2-하이드록시-1-나프트아마이드



테트라하이드로퓨란(70ml)중 2-하이드록시-1-나트포산(5.0g, 26.6mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(5.6g, 29.2mmol) 및 1-하이드록시벤조트리아졸(3.95g, 29.2mmol) 용액을 실온에서 30분 동안 교반한 후 0.88 암모니아(6ml)를 첨가하였다. 생성된 서스펜션을 실온에서 2시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 물(80ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(4 x 80ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 물(2 x 50ml) 및 염수(50ml)로 세척하고, 황산 나트륨상에서 건조하고 진공에서 농축하여서 오렌지색 오일을 수득하였다. 95:5:0.5의 디클로로메테인:메탄올:0.880 암모니아로 용출시키는 실리카겔상 컬럼 크로마토그래피로 오일을 정제하여서 분홍색 고형물의 표제 화합물을 수율 37%(1.83g)로 수득하였다.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 6.11-6.35 (2H, bs), 7.17 (1H, d), 7.36 (1H, dd), 7.54 (1H, dd), 7.79 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.22 (1H, d), 11.70-11.88 (1H, bs); LRMS ESI m/z 186 [M-H]⁻

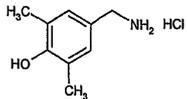
제조예 53: 3,5-디클로로-N-에틸-2-하이드록시벤즈아מיד



제조예 52의 제조방법과 유사한 방법을 사용하여 3,5-디클로로-2-하이드록시벤조산 및 에틸아민으로부터 표제 화합물을 제조하여 얻은 황색 고형물의 표제 화합물을 수득하였다.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t), 3.47-3.54 (2H, m), 6.29-6.36 (1H, bs), 7.27 (1H, d), 7.48 (1H, d); LRMS ESI m/z 232 [M-H]⁻

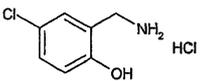
제조예 54: 4-(아미노메틸)-2,6-디메틸페놀 하이드로클로라이드



테트라하이드로퓨란중 보란 용액(테트라하이드로퓨란중 1M, 27.1ml, 27.1mmol)을 테트라하이드로퓨란(70ml)중 3,5-디메틸-4-하이드록시벤조니트릴(1.0g, 6.79mmol) 용액에 적가 처리하고, 생성된 용액을 16시간동안 환류 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 6N 염산(20ml)으로 처리하고 환류하에 추가로 30분 더 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 메탄올 및 이어서 메탄올중 2M 암모니아로 용출시키는 강한 양이온 교환 수지를 사용하여 정제시켜서 오렌지색 오일을 수득하였다. 이 오일을 메탄올중 1M 염화수소(20ml)로 처리하고 반응 혼합물을 진공에서 농축하여서 얻은 황색 고형의 표제 화합물을 정량적 수율(1.12g)로 수득하였다.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2.22 (6H, s), 3.75 (2H, s), 6.90 (2H, s).

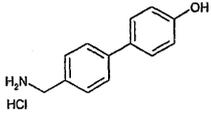
제조예 55: 2-(아미노메틸)-4-클로로페놀 하이드로클로라이드



제조예 54의 제조방법과 유사한 방법을 사용하여 5-클로로-2-하이드록시벤조니트릴로부터 표제 화합물을 제조하였다.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 4.08 (2H, s), 6.87 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.35 (1H, s); LRMS APCI m/z 156 [M-H]⁻

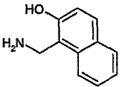
제조예 56: 4'-(아미노메틸)바이페닐-4-올 하이드로클로라이드



제조예 54의 제조방법과 유사한 방법을 사용하여 4'-하이드록시바이페닐-4-카보니트릴로부터 표제 화합물을 제조하였다.

¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ: 4.10 (s, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.44-7.46 (m, 4H), 7.60 (d, 2H).

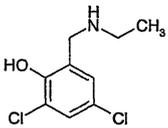
제조예 57: 1-(아미노메틸)-2-나프톨



테트라하이드로퓨란중 보란 용액(1M 용액중 19.23ml, 19.23mmol)을 테트라하이드로퓨란(10ml)중 제조예 52의 아마이드(0.90g, 4.81mmol) 용액에 적가 처리하고 반응물을 환류하에 2시간동안 가열하였다. 용액을 냉각하고 6M 염산(10ml)으로 처리하고 추가로 2시간 더 환류하에 가열하였다. 생성된 서스펜션을 실온으로 냉각시키고 0.88 암모니아를 첨가하여 pH를 pH 9로 조정하고 에틸 아세테이트(3 x 50ml)로 추출하였다. 유기 용액을 합하여 염수(20ml)로 세척하고 황산나트륨상에서 건조하고 진공에서 농축시켰다. 95:5:0.5 내지 90:10:1의 디클로로메테인:메탄올:0.88암모니아로 용출시키는 실리카겔상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하여서 분홍색 고형의 표제 화합물을 23% 수율(0.19g)로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 4.41 (2H, s), 7.07 (1H, d), 7.23 (dd, 1H), 7.43 (1H, dd), 7.66 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.87 (1H, d); LRMS ESI m/z 174 [M+H]⁺

제조예 58: 2,4-디클로로-6-[(에틸아미노)메틸]페놀

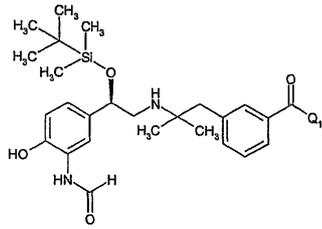


테트라하이드로퓨란(10ml)중 제조예 53 생성물(0.77g, 3.29mmol) 용액을 0℃로 냉각하고 보란-테트라하이드로퓨란 착물(테트라하이드로퓨란중 1M, 9.9ml, 9.9mmol)로 처리하였다. 생성된 용액을 20분동안 실온까지 가온시키고 환류하에 16시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시키고 메탄올을 첨가하여 급냉시켰다. 생성된 용액을 2시간동안 실온까지 가온시키고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 디클로로메테인(40ml)에 용해시키고 물(2 x 10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조하고 진공에서 환원시켜 무색 오일을 수득하였다. 2:98 내지 5:95의 메탄올:디클로로메테인으로 용출시키는 실리카겔상 컬럼 크로마토그래피로 오일을 정제하여서 무색 고형의 표제 화합물을 74% 수율(0.53g)로 수득하였다.

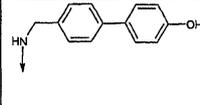
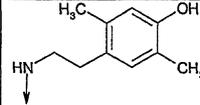
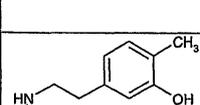
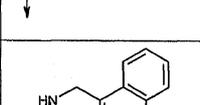
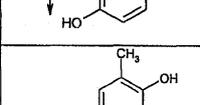
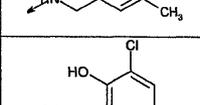
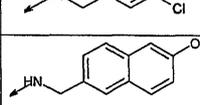
¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.17 (3H, t), 2.72 (2H, q), 3.98 (2H, s), 6.86 (1H, d), 7.23 (1H, d).

제조예 59 내지 68

하기 식을 갖는 화합물을 제조예 27에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조예 42 생성물 및 적절한 아민으로부터 제조하였다. 반응을 TLC 분석으로 관측하고 실온에서 18 내지 72시간동안 교반하였다.



번호	Q ₁	데이터	수율
59		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: -0.19 (3H, s), -0.04 (3H, s), 0.78 (9H, s), 1.08 (3H, s), 1.10 (3H, s), 2.65-2.85 (4H, m), 2.89 (2H, t), 3.57 (2H, t), 4.67 (1H, dd), 6.79 (1H, d), 6.93 (1H, dd), 7.21-7.37 (6H, m), 7.59-7.65 (2H, m), 8.08 (1H, d), 8.29 (s); LRMS ESI m/z 624 [M+H] ⁺	21%
60		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: -0.23 (3H, s), -0.09 (3H, s), 0.71 (9H, s), 1.06 (3H, s), 1.08 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.60-2.82 (4H, m), 2.90-2.94 (2H, m), 3.61-3.71 (2H, m), 4.61-4.65 (1H, m), 6.29-6.33 (1H, m), 6.62-6.64 (1H, m), 6.85-6.89 (2H, m), 6.96 (1H, d), 7.18 (1H, s), 7.27-7.32 (2H, m), 7.40-7.42 (1H, m), 7.78 (1H, s), 8.23 (1H, s), 9.62 (1H, bs) LRMS APCI m/z 634 [M-H] ⁻	56%
61		LRMS APCI m/z 668 [M+H] ⁺	88%

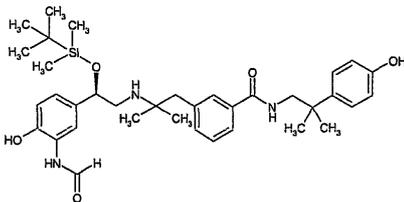
62		LRMS APCI m/z 668 [M+H] ⁺	48%
63		LRMS APCI m/z 634 [M+H] ⁺	77%
64		LRMS APCI m/z 620 [M+H] ⁺	96%
65		LRMS APCI m/z 642[M+H] ⁺	91%
66		LRMS APCI m/z 620 [M+H] ⁺	95%
67		LRMS APCI m/z 660 [M+H] ⁺	89%
68		LRMS APCI m/z 642 [M+H] ⁺	91%

제조예 60: 96:4:0.3의 디클로로메테인:메탄올:0.88 암모니아로 용출시키며 12g 레디셉(Redisep:등록상표) 카트리지를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

제조예 62: 디에틸 에테르(x 3)로 추가 공비시켜 목적 생성물을 수득하였다.

제조예 68: 6-(아미노메틸)-2-나프탈엔올을 US20040204455호 19쪽에 기재된 바와 같이 제조하였다.

제조예 69: 3-[2-((2R)-2-([tert-부틸(디메틸)실일]옥시)-2-[3-(포르밀아미노)-4-하이드록시페닐]에틸)아미노)-2-메틸프로필]-N-[2-(4-하이드록시페닐)-2-메틸프로필]벤즈아마이드

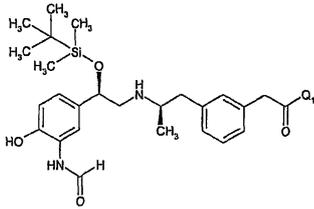


4-(2-아미노-1,1-디메틸에틸)페놀 하이드로클로라이드(*Acta Chem. Scand.* 8, 1203, 1207; 1954)(41mg, 0.21mmol)을 N,N-디메틸포름아마이드(3ml)중 제조예 42 생성물(100mg, 0.21mmol), O-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 헥사플루오로포스페이트(78mg, 0.21mmol) 및 트리에틸아민(35 μ l, 0.4mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 18시간동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 넣고 탄산수소나트륨 포화 용액(3 x 20ml) 및 염수(3 x 20ml)로 세척하였다. 유기 용액을 황산나트륨상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜서 갈색 발포체의 표제 화합물을 54% 수율로 수득하였다.

LRMS ACPI m/z 634[M+H]⁺

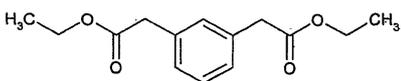
제조예 70 내지 76

하기 식을 갖는 화합물은 제조예 69에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조예 42 생성물 및 적절한 아민으로부터 제조하였다. 반응물을 TLC 분석으로 관측하고 실온에서 18 내지 72시간동안 교반하였다.



번호	Q ₁	데이터	수율
70		LRMS APCI m/z 668 [M+H] ⁺	96%
71		LRMS APCI m/z 620 [M+H] ⁺	89%
72		LRMS APCI m/z 642[M+H] ⁺	84%
73		LRMS APCI m/z 626 [M+H] ⁺	96%
74		LRMS APCI m/z 660 [M+H] ⁺	83%
75		LRMS APCI m/z 642 [M+H] ⁺	99%
76		LRMS APCI m/z 668 [M+H] ⁺	80%

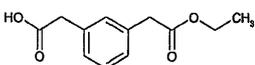
제조예 77: 디에틸 2,2'-(1,3-페닐엔)디아세테이트



아세트릴 클로라이드(12.5ml, 175mmol)을 에탄올(500ml)중 2,2'-(1,3-페닐엔)디아세트산(50.0g, 260mmol)의 서스펜션에 첨가하고, 생성된 용액을 16시간동안 환류하에 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 탄산수소나트륨 포화 수용액(300ml)과 에틸 아세테이트(500ml)사이에 분배시켰다. 유기상을 분리하고 물(200ml) 및 염수(300ml)로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조하고 진공에서 농축하여서 얻은 황색 오일의 표제 화합물을 정량적 수율(63.5g)로 수득하였다.

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.31 (6H, t), 3.65 (4H, s), 4.20 (4H, q), 7.24-7.36 (4H, m); LRMS ESI m/z 251 [M+H]⁺

제조예 78: [3-(2-옥소-프로필)-페닐]아세트산 에틸 에스테르

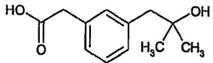


에탄올(24ml)과 디옥산(290ml)중 제조예 77로부터의 디에스테르(44.3g, 177mmol) 및 2,2'-(1,3-페닐엔)디아세트산(59.2g, 308mmol)의 용액을 12M 염산(4.9ml, 58.8mmol)으로 적가 처리하였다. 반응 혼합물을 18시간동안 환류하에 교

반시키고 실온까지 냉각시킨 후 진공에서 농축하였다. 반응 혼합물을 톨루엔(125ml)으로 희석시키고 생성된 슬러리를 여과하였다. 여액을 진공에서 농축시키고 잔류물을 물에 넣고 pH가 중성이 될 때까지 중탄산나트륨으로 염기화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(200ml)로 희석시키고 유기층을 분리하고 탄산수소나트륨 용액(5 x 30ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 수성 추출물을 합하여 6M 염산으로 pH 3까지 산성화시키고 디에틸 에테르(3 x 30ml)로 추출하였다. 유기 용액을 합하여 황산 마그네슘상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 펜테인과 함께 분쇄하여서 무색 고형의 표제 화합물을 27% 수율, 10.8g 수득하였다.

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.25 (3H, t), 3.60 (2H, m), 3.63 (2H, m), 4.15 (2H, q), 7.18-7.32 (4H, m); LRMS ESI: m/z 245 [M+Na]⁺

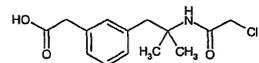
제조예 79: [3-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-페닐]아세트산



메틸 마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란중 3M 용액 51ml, 153mmol)를 0°C에서 테트라하이드로퓨란(300ml)중 제조예 78 생성물(11.6g, 51mmol)(문헌[International Journal of Peptide and Protein Research, 1987, 29(3), 331]을 참고)의 교반중인 용액에 적가 처리하였다. 반응물을 밤새 실온까지 가온시켜서 두꺼운 백색의 침전물을 형성시키고 물(50ml) 및 2N 염산(80ml)을 조심스럽게 첨가하였다. 수성 층을 분리하고, 에틸 아세테이트(2 x 300ml)로 추출하였다. 유기 용액을 합하여 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시키고 진공에서 농축하여서 금색 오일의 표제 화합물을 정량적인 수율로 11.2g 수득하였다.

¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.22 (6H, s), 2.75 (2H, s), 3.63 (2H, s), 7.12-7.30 (4H, m); LRMS ESI m/z 209 [M+H]⁺

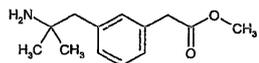
제조예 80: {3-[2-(2-클로로-아세틸아미노)-2-메틸-프로필]-페닐}아세트산



2-클로로아세트나이트릴(8.8ml, 140mmol)을 아세트산(33ml)중 제조예 79 생성물(16.0g, 70mmol) 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 0°C까지 냉각시키고 진한 황산(33ml)으로 처리하고 반응 혼합물을 점차 실온까지 가온하였다. 4시간후에 반응 혼합물을 얼음에 붓고 고체 탄산나트륨으로 염기화시켰다. 용액을 에틸 아세테이트(2 x 500ml)로 추출하고 유기 용액 추출물을 합하여 황산마그네슘상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜서 무색 고형의 표제 생성물을 96% 수율, 19.0g로 수득하였다.

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.36 (6H, s), 3.02 (2H, s), 3.62 (2H, s), 3.95 (2H, s), 6.19 (1H, m), 7.06-7.31 (4H, m); LRMS ESI m/z 282 [M-H]⁻

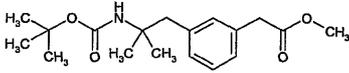
제조예 81: [3-(2-아미노-2-메틸-프로필)-페닐]아세트산 메틸 에스테르



에탄올(80ml)중 제조예 80 생성물(5.1g, 18mmol), 티오우레아(1.6g, 21mmol) 및 아세트산(18ml)의 용액을 16시간동안 환류하에 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하고 잔류물을 메탄올(150ml)에 용해시키고 염화수소 기체로 포화시켰다. 생성된 용액을 환류하에 16시간동안 가열하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 에틸 아세테이트(200ml)와 5% 탄산나트륨 수용액(200ml) 사이에서 분배시켰다. 유기상을 염수(100ml)로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 메탄올, 이후에는 메탄올중 2M 암모니아 용액으로 용출시키는 강한 양이온 교환 수지로 정제시켜서 황색 오일의 표제 화합물을 67% 수율, 2.68g로 수득하였다.

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.14 (6H, s), 2.68 (2H, s), 3.62 (2H, s), 3.69 (3H, s), 7.08-7.16 (3H, m), 7.23-7.27 (1H, m); LRMS ESI m/z 222 [M+H]⁺

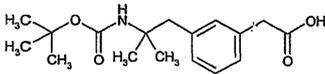
제조예 82: 메틸 (3-{2-[(tert-부톡시카보닐)아미노]-2-메틸프로필}페닐) 아세테이트



제조예 49에서와 유사한 제조방법을 사용하여 제조예 81의 생성물로부터 표제 화합물을 제조하여서 무색 오일의 표제 화합물을 81% 수율로 수득하였다.

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.25 (6H, s), 1.45 (9H, s), 2.95 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.70 (3H, s), 4.25 (1H, bs), 7.02-7.06 (2H, m), 7.15 (1H, d), 7.25 (1H, m); LRMS ESI m/z 344 [M+Na]⁺

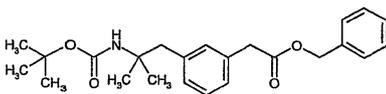
제조예 83: (3-{2-[(tert-부톡시카보닐)아미노]-2-메틸프로필}페닐) 아세트산



5M 수산화나트륨 용액(4.6ml, 23mmol)을 디옥산(30ml) 및 물(8ml)중 제조예 82 생성물(7.45g, 23mmol) 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 물에 용해시킨 후 2M 염산을 사용하여 pH 3으로 산성화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 30ml)로 추출하고 유기 용액을 합하여 염수(3 x 30ml)로 세척하고 황산나트륨상에서 건조하고 진공에서 농축시켜 오일을 수득하였다. 이 오일을 디에틸 에테르와 함께 공비시켜서 무색 검의 표제 화합물을 99% 수율로 7.0g 수득하였다.

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.25 (6H, s), 1.50 (9H, s), 2.95 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.65 (s, 1H), 7.05 (2H, m), 7.10 (1H, d), 7.20 (1H, m), 7.25 (1H, m)

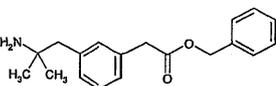
제조예 84: 벤질 (3-{2-[(tert-부톡시카보닐)아미노]-2-메틸프로필}페닐) 아세테이트



탄산세슘(6.03g, 18.6mmol)을 N,N-디메틸포름아마이드(40ml)중 제조예 83의 생성물(5.7g, 18.6mmol) 용액에 첨가하고, 혼합물을 1시간동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 N,N-디메틸포름아마이드(80ml)에 용해시키고 벤질브로마이드(3.18g, 18.6mmol)로 처리하고 3시간동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 여과시키고 진공에서 농축하고 잔류물을 에틸 아세테이트(60ml)에 용해시킨 후 염수(60ml)로 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시키고 진공에서 농축하여서 옅은 황색 오일의 표제 화합물을 76% 수율로 5.6g 수득하였다.

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.25 (6H, s), 1.49 (9H, s), 2.98 (2H, s), 3.65 (2H, s), 4.30 (s, 1H), 5.14 (2H, s), 7.06 -7.10 (2H, d), 7.15-7.20 (1H, m), 7.22-7.39 (6H, m); LRMS ESI m/z 396 [M-H]⁻

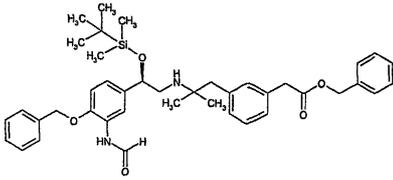
제조예 85: 벤질 [3-(2-아미노-2-메틸프로필)페닐]아세테이트



트리플루오로아세트산(30ml)을 제조예 84의 생성물(5.6g, 14.1mmol)에 첨가하고 혼합물을 실온에서 18시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 디클로로메테인(100ml)으로 희석하고 탄산수소나트륨 포화 용액(300ml)으로 염기화시켰다. 유기층을 분리하고 염수로 세척한 후 황산마그네슘상에서 건조시키고 진공에서 농축하여서 황색 오일의 표제 화합물을 76% 수율로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.10 (6H, s), 1.50 (9H, s), 2.64 (2H, s), 3.66 (2H, s), 5.13 (2H, s), 7.07 -7.12 (2H, d), 7.14-7.18 (1H, m), 7.22-7.38 (6H, m); LRMS ESI m/z 298 [M+H]⁺

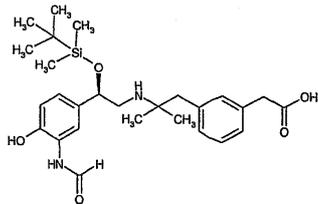
제조예 86: 벤질 (3-{2-(((2R)-2-[4-(벤질옥시)-3-(포르밀아미노)페닐]-2-[[tert-부틸(디메틸)실일]옥시}에틸)아미노)-2-메틸프로필}페닐)아세테이트



제조예 13에서와 유사한 제조방법을 사용하여 제조예 12의 생성물 및 제조예 85의 생성물로부터 표제 화합물을 55% 수율로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: -0.20 (3H, m), -0.06 (3H, s), 0.78 (9H, s), 0.92 (3H, s), 0.95 (3H, s), 2.53-2.77 (4H, m), 3.57 (2H, s), 4.61-4.68 (1H, m), 5.01-5.02 (2H, m), 5.06 (2H, s), 6.84-6.87 (1H, m), 6.97-7.36 (14H, m), 7.62-7.70 (1H, m), 8.33-8.35 (1H, m), 8.34 (s), 8.67 (s), 8.70 (s); LRMS ESI m/z 681 [M+H]⁺

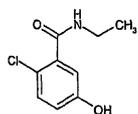
제조예 87: {3-[2-(((2R)-2-[[tert-부틸(디메틸)실일]옥시}-2-[3-(포르밀아미노)-4-하이드록시페닐]에틸)아미노)-2-메틸프로필}페닐}아세트산



제조예 26에서와 유사한 제조방법을 사용하여 제조예 86의 생성물로부터 표제 화합물을 93% 수율로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: -0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.00 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.58-2.88 (4H, m), 3.58 (2H, s), 4.64-4.67 (1H, m), 6.88-6.90 (1H, m), 6.95-6.98 (1H, m), 7.07-7.27 (5H, m), 8.04-8.05 (d), 8.25 (s), 9.55 (bs); LRMS ESI m/z 501 [M+H]⁺

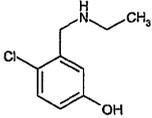
제조예 88: 2-클로로-N-에틸-5-하이드록시벤즈아마이드



제조예 52에서와 유사한 제조방법을 사용하여 2-클로로-5-하이드록시벤조산과 에틸아민으로부터 무색 고체의 표제 화합물을 제조하였다.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.22 (3H, t), 3.42-3.49 (2H, m), 6.48-6.52 (1H, m), 6.80 (1H, dd), 7.13 (1H, d), 7.38 (1H, d); LRMS ESI m/z 200 [M+H]⁺

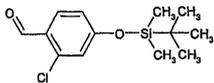
제조예 89: 4-클로로-3-[(에틸아미노)메틸]페놀



제조예 57의 방법을 사용하여 제조예 88의 생성물로부터 무색 고형의 표제 화합물을 제조하였다.

¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.15 (3H, t), 2.68 (2H, q), 3.79 (2H, s), 6.67-6.70 (1H, m), 6.84 (1H, d), 7.16 (1H, d).

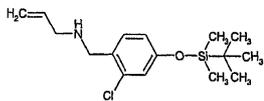
제조예 90: 4-[[tert-부틸(디메틸)실일]옥시]-2-클로로벤즈알데하이드



N,N-디메틸포름아마이드(40ml)중 2-클로로-4-하이드록시벤즈알데하이드(5.0g, 32mmol), tert-부틸(디메틸)실일 클로라이드(5.3g, 35mmol), 이미다졸(2.9g, 45mmol) 및 N,N-디메틸아미노피리딘(10mg) 용액을 실온에서 16시간동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 에틸 아세테이트(100ml)와 물(100ml)사이에서 분배시켰다. 유기상을 분리시키고 염수(50ml)로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 75:25 내지 67:33의 펜테인:에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여서 무색 오일의 표제 화합물을 75% 수율로 6.50g 수득하였다.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0.25 (6H, s), 0.97 (9H, s), 6.80 (1H, dd), 6.87 (1H, d), 7.84 (1H, d), 10.32 (1H, s)

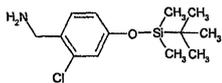
제조예 91: N-(4-[[tert-부틸(디메틸)실일]옥시]-2-클로로벤질)프로프-2-엔-1-아민



디클로로메테인(60ml)중 제조예 90의 알데하이드(6.50g, 24.0mmol)와 알릴아민(1.51g, 26.4mmol) 용액을 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(7.6g, 35.6mmol)로 처리하고 생성된 서스펜션을 실온에서 16시간동안 교반하였다. 중탄산나트륨 포화 용액(50ml)을 첨가하고 유기층을 분리하였다. 유기 용액을 염수(50ml)로 세척하고 건조(황산 나트륨)시키고 진공에서 농축하여서 황색 오일을 수득하였다. 75:25 내지 67:33의 펜테인:에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔상 컬럼 크로마토그래피로 오일을 정제하여서 무색 오일의 표제 화합물을 38% 수율로 2.80g 수득하였다.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0.19 (6H, s), 0.97 (9H, s), 1.84 (1H, bs), 3.26 (2H, d), 3.81 (2H, s), 5.12 (1H, dd), 5.20 (1H, dd), 5.88-5.98 (1H, m), 6.71 (1H, dd), 6.85-6.86 (1H, d), 7.24 (1H, d); LRMS ESI m/z 312 [M+H]⁺

제조예 92: (4-[[tert-부틸(디메틸)실일]옥시]-2-클로로벤질)아민

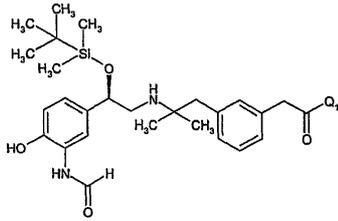


디클로로메테인(80ml)중 제조예 91 생성물(2.8g, 9.0mmol), 디메틸바르비투르산(7.0g, 45mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.10g, 0.08mmol)의 용액을 환류하에 4시간동안 가열하였다. 냉각된 용액을 진공에서 농축하고 잔류물을 에틸 아세테이트(50ml) 및 1N 수산화나트륨 수용액(50ml) 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리하고 염수(50ml)로 세척하고 황산나트륨상에서 건조하고 진공에서 농축시켰다. 98:2:0 내지 95:5:0.5의 디클로로메테인:메탄올:0.880 암모니아로 용출시키는 실리카겔상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제시켜서 무색 오일의 표제 화합물을 70% 수율로 1.70g 수득하였다.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0.19 (6H, s), 0.97 (9H, s), 1.89 (2H, s), 3.85 (2H, s), 6.70 (1H, dd), 6.85-6.86 (1H, dd), 7.21 (1H, d)

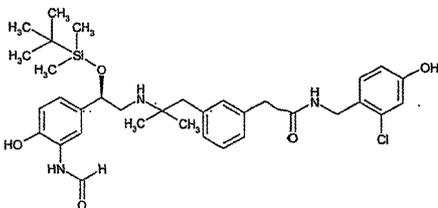
제조예 93 내지 95

하기 식을 갖는 화합물을 제조예 27에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조예 87의 생성물 및 적절한 아민으로부터 제조하였다. 반응을 TLC 분석으로 관측하고 실온에서 18 내지 72시간동안 교반하였다.



번호	Q1	데이터	수율
93		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: -0.18 (3H, s), -0.07 (3H, s), 0.75 (9H, s), 1.01 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.59-2.83 (4H, m), 3.56-3.58 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.41-4.53 (2H, m), 4.63-4.66 (1H, m), 6.80-6.82 (1H, m), 6.95-6.98 (1H, m), 7.03-7.05 (1H, m), 7.09-7.11 (2H, m), 7.21-7.26 (4H, m), 7.93-7.69 (2H, d); LRMS ESI m/z 648 [M+H] ⁺	41%
94		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: -0.21 to -0.16 (3H, m), -0.04-0.01 (3H, m), 0.76-0.83 (9H, m), 1.02-1.09 (9H, m), 2.61-2.77 (3H, m), 2.84-2.92 (1H, m), 3.32-3.38 (2H, m), 3.70, 3.81 (2H, 2xs), 4.55, 4.63 (2H, 2xs), 4.66, 4.72 (1H, m), 6.62-6.69 (1H, m), 6.78-6.87 (2H, m), 6.90-6.96 (1H, m), 6.99-7.26 (5H, m), 8.07-8.10 (1H, s), 8.29 (s), 8.60 (s); LRMS APCI m/z 668 [M+H] ⁺	43%
95		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: -0.25 (3H, s), -0.09 (3H, s), 0.73 (9H, m), 0.97 (3H, s), 0.99 (3H, s), 2.56-2.83 (4H, m), 3.47-3.48 (2H, m), 4.31 (2H, s), 4.59-4.63 (1H, m), 6.73-7.41 (15H, m), 8.08 (s), 8.21 (s), 8.57 (s); LRMS ESI m/z 682 [M+H] ⁺	54%

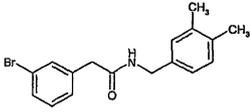
제조예 96: 2-{3-[2-((2R)-2-{[tert-부틸(디메틸)실일]옥시}-2-[3-(포르밀아미노)-4-하이드록시페닐]에틸]아미노)-2-메틸프로필]페닐}-N-(2-클로로-4-하이드록시벤질)아세트아마이드



제조예 27의 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조예 87 및 92의 생성물로부터 갈색 발포체의 표제 화합물을 62% 수율로 제조하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: -0.19 (3H, s), -0.03 (3H, s), 0.79 (9H, s), 1.01-1.10 (6H, m), 2.62-2.76 (3H, m), 2.85 (1H, m), 3.37-3.92 (2H, m), 4.34 (2H, s), 4.66 (1H, m), 6.62 (1H, m), 6.78-6.82 (2H, m), 6.91 (1H, m); 7.02-7.23 (5H, m), 8.09-8.11 (1H, m), 8.27 (s), 8.59 (s); LRMS APCI m/z 640 [M+H]⁺

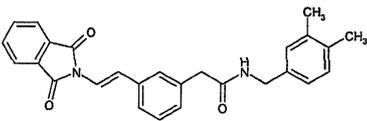
제조예 97: 2-(3-브로모페닐)-N-(3,4-디메틸벤질)아세트아마이드



제조예 27의 제조방법과 유사한 방법을 사용하여 3,4-디메틸벤질아민과 3-브로모페닐아세트산으로부터 백색 고형의 표제 화합물을 93% 수율로 제조하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2.20 (6H, s), 3.50 (2H, s), 4.30 (2H, d), 5.80 (1H, brs), 7.60-7.80 (7H, m); LRMS ESI 332 [M]⁺

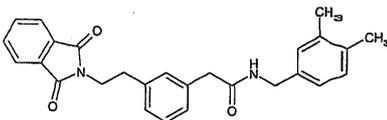
제조예 98: N-(3,4-디메틸벤질)-2-{3-[(E)-2-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)비닐]페닐}아세트아마이드



아세트니트릴(35ml)중 제조예 97의 생성물(5.0g, 15mmol), N-비닐프탈아마이드(2.62g, 15.1mmol), 트리-오르토-톨일 포스핀(473mg, 1.55mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(98mg, 0.4mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(30ml, 172mmol)을 16시간동안 환류하에 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 침전물을 여과하여 걸러내었다. 고형물을 디클로로메테인에 용해시키고 활성탄을 첨가하고 용액을 셀라이트(Celite: 등록상표)에 여과하였다. 여액을 진공에서 농축시키고 잔류물을 고온의 디클로로메테인/메탄올로부터 재결정시켜서 황색 고형의 표제 화합물을 55% 수율로 3.5g 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2.20 (6H, s), 3.80 (2H, s), 4.30 (2H, d), 6.0 (1H, brs), 6.90 (2H, m), 7.01 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.26-7.40 (4H, m), 7.56-7.61 (1H, m), 7.75 (2H, m), 7.88 (2H, m)

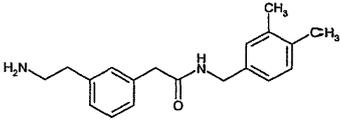
제조예 99: N-(3,4-디메틸벤질)-2-{3-[2-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]페닐}아세트아마이드



제조예 98의 생성물(3.3g, 7.7mmol) 및 10% 탄소상 팔라듐(1g)을 에탄올에 현탁시키고 혼합물을 수소 기체 50psi하에서 실온으로 16시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 아보셀(등록상표)에 여과시키고 에탄올로 완전히 세척한 후 여액을 진공에서 농축시켜서 황색 고형의 표제 생성물을 52% 수율로 1.7g 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2.20 (6H, s), 2.95 (2H, t), 3.60 (2H, s), 3.90 (2H, t), 4.39 (2H, d), 5.95 (1H, brs), 6.90-7.20 (8H, m), 7.60-7.70 (3H, m)

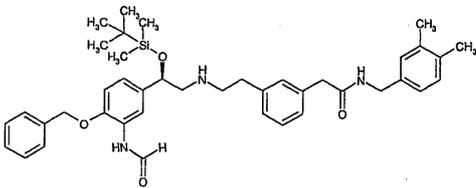
제조예 100: 2-[3-(2-아미노에틸)페닐]-N-(3,4-디메틸벤질)아세트아마이드



하이드라진 일수화물(6ml, 123.6mmol)을 에탄올(125ml)중 제조예 99 생성물(3.5g, 8.2mmol)의 서스펜션에 첨가하고 혼합물을 4시간동안 환류하에 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 여과하였다. 여액을 진공에서 농축시키고 잔류물을 95:5:1의 디클로로메테인:메탄올:0.88 암모니아로 용출시키는 실리카겔상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여서 표제 화합물을 57% 수율로 1.4g 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 2.18 (6H, s), 2.73 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.50 (2H, s), 4.25 (2H, s), 6.87-7.25 (7H, m); LRMS ESI 297 [M+H]⁺

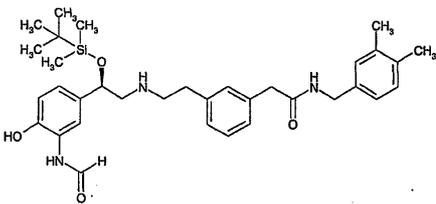
제조예 101: 2-(3-{2-[(2R)-2-[4-(벤질옥시)-3-(포르밀아미노)페닐]-2-[[tert-부틸(디메틸)실일]옥시]에틸]아미노}에틸)페닐)-N-(3,4-디메틸벤질)아세트아마이드



제조예 33의 제조방법과 유사한 방법을 사용하여 제조예 12 및 제조예 100의 생성물로부터 황색 오일의 표제 화합물을 37% 수율로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: -0.18 (3H, s), -0.03 (3H, s), 0.80 (9H, s), 2.20 (6H, m), 2.80 (4H, m), 3.40 (2H, m), 3.50 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.76 (1H, m), 5.18 (2H, s), 6.85-7.45 (15H, m), 8.23 (s), 8.30 (s); LRMS ESI 680 [M+H]⁺

제조예 102: 2-{3-[2-[(2R)-2-[[tert-부틸(디메틸)실일]옥시]-2-[3-(포르밀아미노)-4-하이드록시페닐]에틸]아미노}에틸}페닐)-N-(3,4-디메틸벤질)아세트아마이드

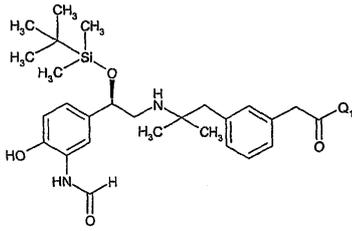


제조예 20의 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조예 101의 생성물로부터 백색 발포체의 표제 화합물을 83% 수율로 수득하였다.

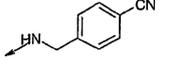
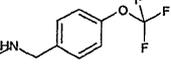
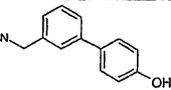
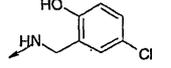
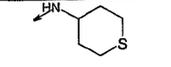
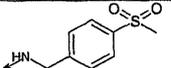
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: -0.18 (3H, s), -0.05 (3H, s), 0.81 (9H, s), 2.18 (6H, m), 2.80 (4H, m), 3.29 (2H, m), 3.51 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.70 (1H, m), 6.80 (1H, d), 6.91-7.20 (9H, m), 8.03 (s), 8.25 (s); LRMS ESI 590 [M+H]⁺

제조예 103 내지 110

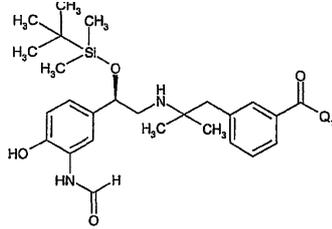
하기 식을 갖는 화합물을 제조예 27에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조예 87의 생성물 및 적절한 아민으로부터 제조하였다. 반응을 TLC 분석으로 관측하고 실온에서 18 내지 72시간동안 교반하였다.



번호	Q ₁	데이터	수율
103		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: -0.25 (3H, s), -0.08 (3H, s), 0.73 (9H, s), 0.97 (3H, s), 0.99 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.56-2.83 (4H, m), 3.39-3.45 (2H, m), 4.24 (2H, s), 4.60-4.63 (1H, m), 6.73-6.79 (1H, m), 6.85 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 7.03 (1H, s), 6.97-7.16 (6H, m), 8.04 (d), 8.21 (s), 8.53 (s); LRMS ESI m/z 658 [M+H] ⁺	66%
104		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: -0.24 (3H, s), -0.08 (3H, s), 0.74 (9H, s), 0.98 (3H, s), 1.00 (3H, s), 2.57-2.83 (4H, m), 3.48 (2H, m), 4.37 (2H, s), 4.60-4.63 (1H, m), 6.73 (1H, d), 6.85 (1H, dd), 6.99-7.17 (5H, m), 7.32 (2H, d), 7.49 (2H, d), 8.04 (d), 8.22 (s), 8.52 (s); LRMS APCI m/z 658 [M+H] ⁺	55%

105		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : -0.17 (3H, s), -0.06 (3H, s), 0.76 (9H, s), 1.01 (3H, s), 1.03 (3H, s), 2.59-2.83 (4H, m), 3.56-3.68 (2H, dd), 4.45-4.49 (2H, m), 4.64-4.67 (1H, m), 6.84-6.86 (1H, m), 6.95 (8H, m), 7.55-7.57 (2H, m), 8.17 (d), 8.63 (s); LRMS ESI m/z 615 $[\text{M}+\text{H}]^+$	19%
106		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : -0.16 (3H, s), -0.06 (3H, s), 0.77 (9H, s), 1.00 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.57-2.85 (4H, m), 2.53-3.67 (2H, dd), 4.40 (2H, m), 4.64-4.67 (1H, m), 6.80 (1H, m), 6.96 (1H, m), 7.02 (7H, m), 7.32-7.34 (2H, m), 8.17 (d), 8.74 (s); LRMS APCI m/z 674 $[\text{M}+\text{H}]^+$	52%
107		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : -0.26 (3H, s), -0.10 (3H, s), 0.72 (9H, s), 0.93 (3H, s), 0.95 (3H, s), 2.49-2.79 (4H, m), 3.46-3.47 (2H, m), 4.33 (2H, s), 4.58-4.61 (1H, m), 6.72-7.48 (15H, m), 8.04 (1H, d), 8.21 (s), 8.52 (s); LRMS APCI m/z 682 $[\text{M}+\text{H}]^+$	72%
108		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : -0.24 (3H, s), -0.08 (3H, s), 0.74 (9H, s), 0.99 (3H, s), 1.02 (3H, s), 2.59-2.87 (4H, m), 3.47 (2H, m), 4.23 (2H, s), 4.62-4.65 (1H, m), 6.65 (1H, d), 6.74 (1H, d), 6.90-6.95 (1H, m), 7.01-7.07 (3H, m), 7.10 (1H, s), 7.14-7.24 (2H, m), 8.05 (1H, d), 8.22 (s), 8.53 (s); LRMS APCI m/z 640 $[\text{M}+\text{H}]^+$	43%
109		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : -0.24 (3H, s), -0.08 (3H, s), 0.73 (9H, s), 1.00 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.45-1.56 (2H, m), 2.01-2.04 (2H, m), 2.53-2.84 (8H, m), 3.38 (2H, s), 3.58 (1H, s), 4.60-4.63 (1H, m), 6.73 (1H, d), 6.85 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 7.05-7.14 (3H, m), 8.04 (1H, d), 8.24 (s), 8.53 (s); LRMS APCI m/z 598 $[\text{M}+\text{H}]^+$	83%
110		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : -0.18 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.80 (9H, s), 1.05 (3H, s), 1.07 (3H, s), 2.61-2.91 (4H, m), 3.08 (3H, s), 3.55 (2H, d), 4.45 (2H, s), 4.66 (2H, dd), 6.79 (1H, d), 6.91 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 7.13 (1H, s), 7.15-7.25 (3H, m), 7.45 (2H, d), 7.85 (2H, d), 8.10 (1H, d), 8.28 (s), 8.60 (s); LRMS APCI m/z 668 $[\text{M}+\text{H}]^+$	

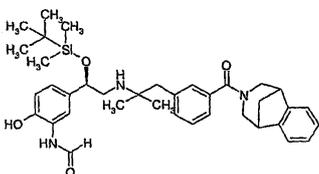
1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(40mg, 205 μ mol)을 디클로로메테인(2ml)중 제조예 42 생성물(100mg, 206 μ mol), 하이드록시벤조트리아졸 수화물(32mg, 205 μ mol) 및 트리에틸아민(0.55 μ l, 412 μ mol) 용액에 첨가하고, 아민(205 μ mol)을 첨가한 후 혼합물을 실온에서 18시간동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 에틸 아세이트로 희석하고 탄산수소나트륨 용액(20ml) 및 염수(20ml)로 세척하고 건조(Na₂SO₄)하고 진공에서 농축시켜서 필름을 형성시킨 후 디에틸에테르(x 3)에 현탁시켜서 발포체를 수득하였다.



번호	Q ₁	데이터	수율
111		LRMS ESI m/z 590 [M+H] ⁺	81%
112		LRMS APCI m/z 582 [M+H] ⁺	74%
113		LRMS APCI m/z 554 [M+H] ⁺	94%
114		LRMS APCI m/z 658 [M+H] ⁺	87%
115		LRMS APCI m/z 604 [M+H] ⁺	83%
116		LRMS APCI m/z 602 [M+H] ⁺	89%
117		LRMS APCI m/z 591 [M+H] ⁺	74%
118		LRMS APCI m/z 620 [M+H] ⁺	90%
119		LRMS APCI m/z 669 [M+H] ⁺	80%
120*		LRMS APCI m/z 602 [M+H] ⁺	92%
121*		LRMS APCI m/z 620 [M+H] ⁺	38%

*는 디에틸에테르로부터 증발이 일어나지 않음을 의미한다.

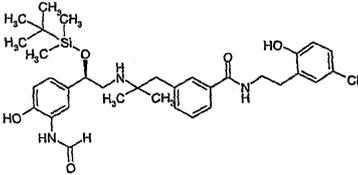
제조예 122: N-{5-[(2R)-2-{2-[3-(10-아자-트리시클로[6.3.1.0*2,7*]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카보닐)페닐]-1,1-디메틸에틸아미노}-1-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸]-2-하이드록시페닐}포름아מיד



제조예 69의 제조 방법과 유사한 방법으로 10-아자-트리시클로[6.3.1.0*2,7*]도데카-2(7),3,5-트리엔을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

LRMS APCI m/z 628[M+H]⁺

제조예 123: 3-{2-[(2R)-2-(tert-부틸디메틸실란일옥시)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)에틸아미노]-2-메틸프로필}-N-[2-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸]벤즈아마이드

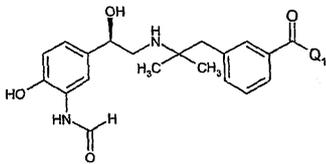


제조예 69의 제조 방법과 유사한 방법으로 2-(2-아미노에틸)-4-클로로페놀을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

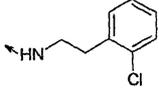
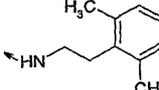
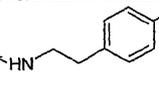
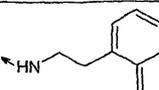
LRMS APCI m/z 640[M+H]⁺

제조예 124 내지 128

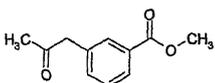
디클로로메테인(2ml)중 제조예 42 생성물(200mg, 412μmol), 하이드록시벤조트리아졸 수화물(63mg, 412μmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디아미드 하이드로클로라이드(79mg, 412μmol) 및 트리에틸아민(0.11ml, 824μmol)의 혼합물에 아민(412μmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고 탄산수소나트륨 용액(3 x 20ml) 및 염수(3 x 20ml)로 세척하고 건조(MgSO₄)하였다. 비정제 물질을 99.7:0.3의 디클로로메테인:0.88 암모니아로 용출시키는 실리카겔상 크로마토그래피로 정제하였다. 적절한 분액을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 진공에서 농축시키고, 생성된 백색 발포체는 디에틸에테르(x 3)에 현탁시키고 증발시켰다.



번호	Q ₁	데이터	수율
124		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: -0.23 (3H, s), -0.09 (3H, s), 0.69 (9H, s), 1.07 (3H, s), 1.08 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.60-2.82 (4H, m), 2.98 (2H, t), 3.64-3.73 (2H, m), 4.61-4.65 (1H, m), 6.39 (1H, m), 6.84-7.42 (10H, m), 7.80 (1H, s), 8.24 (1H, s), 9.70-9.80 (m); LRMS APCI m/z 619 [M+H] ⁺	63%

125		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: -0.23 (3H, s), -0.09 (3H, s), 0.70 (9H, s), 1.02 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.60-2.79 (4H, m), 3.09-3.12 (2H, t), 3.74-3.79 (2H, m), 4.58-4.60 (1H, m), 6.35-6.39 (1H, m), 6.88 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.10 (1H, s), 7.20-7.34 (4H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 7.76 (1H, s), 8.24 (1H, s), 9.76 (1H, s); LRMS APCI m/z 624 [M+H] ⁺	70%
126		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: -0.22 (3H, s), -0.09 (3H, s), 0.71 (9H, s), 1.20 (3H, s), 1.22 (3H, s), 2.34 (6H, s), 2.61-2.78 (4H, m), 3.00 (2H, t), 3.56-3.60 (2H, m), 4.59-4.62 (1H, m), 6.39-6.43 (1H, m), 6.86 (1H, d), 6.96-7.07 (3H, m), 7.16 (1H, s), 7.28-7.33 (2H, m), 7.42 (1H, d), 7.77 (1H, s), 8.24 (1H, s), 9.65 (1H, s); LRMS APCI m/z 618 [M+H] ⁺	96%
127		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: -0.23 (3H, s), -0.09 (3H, s), 0.70 (9H, s), 1.04 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.61-2.76 (4H, m), 2.88-2.92 (2H, t), 3.67-3.74 (2H, m), 4.57-4.60 (1H, m), 6.25-6.29 (1H, m), 6.88 (1H, d), 6.98 (1H, d), 7.09-7.33 (7H, m), 7.75 (1H, s), 8.23 (1H, s), 9.82 (1H, s); LRMS APCI m/z 604 [M+H] ⁺	73%
128		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: -0.23 (3H, s), -0.10 (3H, s), 0.68 (9H, s), 1.03 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.59-2.76 (4H, m), 3.42-3.48 (2H, m), 3.80-3.94 (2H, m), 4.58-4.61 (1H, m), 6.30-6.34 (1H, m), 6.89 (1H, d), 6.98 (1H, d), 7.10 (1H, s), 7.23-7.60 (6H, m), 7.75 (1H, s), 7.77 (1H, d), 8.15 (1H, d), 8.18 (1H, d), 9.77 (1H, s); LRMS APCI m/z 640 [M+H] ⁺	19%

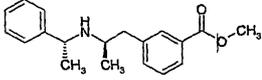
제조예 129: 3-(2-옥소-프로필)벤조산 메틸 에스테르



트리뷰틸주석 메톡사이드(80.3ml, 279mmol), 메틸 3-브로모벤조에이트(53.5g, 249mmol), 이소프로펜일 아세테이트 (39.4ml, 358mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(2.6g, 11.6mmol) 및 트리-오르토-톨일포스핀(7.1g, 23.2mmol)을 톨루엔 (350ml)중에서 100℃로 질소하에 18시간동안 교반하였다. 냉각후 반응물을 불화칼륨 용액(4M, 560ml)으로 처리하고 2 시간동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 추가의 톨루엔(200ml)으로 희석하고 셀라이트(등록상표)로 여과시키고 필터 패드는 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기상을 분리하고 건조(황산 나트륨)시키고 진공에서 환원시켰다. 10:90 내지 20:80 의 에틸아세테이트:펜테인으로 용출시키는 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하여서 오렌지색 오일의 표제 화합물 (45.3g)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2.18 (3H, s), 3.75 (2H, s), 3.91 (3H, s), 7.43-7.37 (2H, m), 7.87 (1H, s), 7.95-7.93 (1H, d); LRMS ESI m/z 215 [M+Na]⁺, 191 [M-H]⁻.

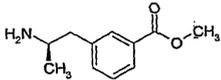
제조예 130: 3-[(2R)-2-((1R)-1-페닐에틸아미노)프로필]벤조산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드



제조예 19에서와 유사한 방법으로 제조예 129 생성물을 사용하여 표제 화합물을 제조하여서 무색 결정질 고형의 표제 화합물(27.3g)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.17-1.16, (3H, d), 1.71-1.69 (3H, d), 2.71-2.65 (1H, dd), 3.25-3.19 (1H, m), 3.43-3.38 (1H, dd), 3.90 (3H, s), 4.68-4.63 (1H, q), 7.35-7.33 (1H, d), 7.45-7.42 (1H, dd), 7.55-7.49 (5H, m), 7.75 (1H, s), 7.92-7.90 (1H, d).

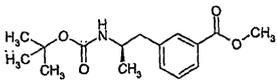
제조예 131: 메틸 {3-[(2R)-2-아미노프로필]페닐}아세테이트



제조예 20에서와 유사한 방법으로 제조예 130 생성물을 사용하여 표제 화합물을 제조하여서 옅은 황색 오일의 표제 화합물(8.48g)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.14-1.12 (3H, d), 2.64-2.59 (1H, dd), 2.78-2.73 (1H, dd), 3.26-3.17 (1H, m), 3.90 (3H, s), 7.38-7.34 (2H, m), 7.90-7.87 (2H, m); LRMS ESI m/z 194 [M+H]⁺

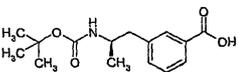
제조예 132: 3-((2R)-2-tert-부톡시카보닐아미노프로필)벤조산 메틸 에스테르



제조예 131 생성물(5.00g, 26.0mmol), 디-tert-부틸디카복실레이트(6.22g, 28.5mmol) 및 탄산수소나트륨(4.35g, 52mmol)의 혼합물을 1,4-디옥산(100ml) 및 물(10ml)의 혼합물중에서 20시간동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 물질을 에틸 아세테이트(200ml) 및 염산(2M, 100ml)사이에 분배시키고, 유기물을 염수(100ml)로 세척하고 건조(MgSO₄)시켰다. 용매를 제거하여 백색 고형물(7.12g, 93%)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.09 (3H, d), 1.35 (9H, s), 2.73-2.79 (2H, m), 3.76-3.83 (1H, m), 3.89 (3H, s), 6.54 (1H, d), 7.26-7.46 (2H, m), 7.84-7.87 (2H, m); LCMS Rt 4.53 min m/z 294 [M+H]⁺

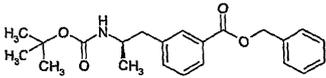
제조예 133: 3-((2R)-2-tert-부톡시카보닐아미노프로필)벤조산



테트라하이드로푸란(100ml)중 제조예 132 생성물(7.10g, 24.3mmol) 및 수산화리튬(1.00M, 50.0ml, 50.0mmol)의 혼합물을 20시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(250ml)를 사용하여 희석하고 염산(2M)을 사용하여 pH 2로 산성화시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트(150ml)로 재추출하고 유기물을 합하여 염수(300ml)로 세척하고 건조(MgSO₄)하였다. 여과하고 용매를 제거하여 표제 화합물 5.53g(82%)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.10 (3H, d), 1.36 (9H, s), 2.82-2.81 (2H, m), 3.77-3.84 (1H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.84-7.89 (2H, m); LRMS APCI m/z 278 [M-H]⁻

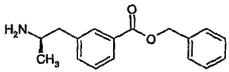
제조예 134: 3-((2R)-2-tert-부톡시카보닐아미노프로필)벤조산 벤질 에스테르



물(10ml)중 탄산세슘(6.50g, 19.8mmol)을 N,N-디메틸포름아마이드(50ml)중 제조예 133 생성물(5.50g, 19.8mmol) 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 1시간동안 실온에서 교반하였다. 벤질브로마이드(3.42g, 19.8mmol)를 첨가하고 혼합물을 20시간동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(50ml)를 첨가하고 서스펜션을 여과한 후 여액을 포화 염수(100ml)로 세척하고 건조(MgSO₄)시켰다. 여과 및 용매 제거하여 표제 화합물 7.20g을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.09 (3H, d), 1.32 (9H, s), 2.74 (2H, d), 2.75-2.83 (1H, m), 5.34 (2H, s), 7.29-7.40 (4H, m), 7.43-7.47 (3H, m), 7.85-7.90 (2H, m); LRMS APCI m/z 270 [M-BOC]⁺

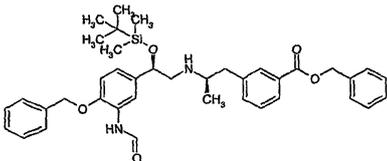
제조예 135: 3-((2R)-2-아미노프로필)벤조산 벤질 에스테르



제조예 134 생성물(7.20g, 19.0mmol)을 트리플루오로아세트산(35ml)으로 처리하고 혼합물을 20시간동안 교반하였다. 트리플루오로아세트산을 진공에서 제거하고 디클로로메테인(175ml)을 첨가하였다. 혼합물을 포화 탄산수소나트륨(150ml)으로 염기화시키고 수산화나트륨(1M, 50ml)으로 세척하였다. 유기물을 합하여 염수(150ml)로 세척하고 건조(MgSO₄)하여 갈색 오일(3.70g, 72%)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.04 (3H, d), 2.66 (2H, d), 3.05 (1H, dt), 5.33 (2H, s), 7.28-7.44 (7H, m), 7.86-7.90 (2H, m); LRMS APCI m/z 270 [M+H]⁺

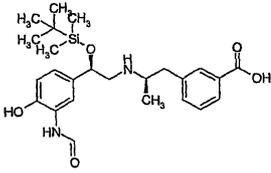
제조예 136: 3-((2R)-2-[(2R)-2-(4-벤질옥시-3-포르밀아미노페닐)-2-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸아미노]프로필)벤조산 벤질 에스테르



제조예 135의 생성물(3.70g, 13.8mmol)과 제조예 12의 생성물(3.20g, 6.9mmol)을 90℃까지 26시간동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고 디클로로메테인(100ml)으로 희석하였다. 유기물을 포화 탄산수소나트륨(200ml)으로 세척하고 진공에서 농축시켰다. 비정제 물질을 0:100 내지 40:60의 에틸 아세테이트:헵테인으로 용출시키는 크로마토그래피(x 2)로 정제하여서 표제 화합물 2.0g(52%)을 수득하였다.

LRMS APCI m/z 270[M+H]⁺

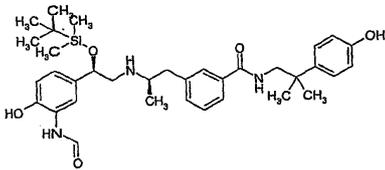
제조예 137: 3-((2R)-2-((2R)-2-(tert-부틸디메틸실란일옥시)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)에틸아미노)프로필)벤조산



메탄올(100ml)중 제조예 136 생성물(2.0g, 3.1mmol) 및 탄소상 팔라듐(10%, 205mg)을 60psi/실온에서 20시간동안 수소화시켰다. 메탄올중 암모니아 용액(2M, 50ml)을 첨가하고 혼합물을 2분동안 교반하였다. 혼합물을 필터 에이드(등록상표)에 여과시키고 메탄올중 암모니아 용액(2M, 250ml)으로 세척하고, 생성된 유기물을 농축시켜서 암녹색 고형물을 수득하였다. 100:0:0 내지 75:20:5의 디클로로메테인:메탄올:0.88 암모니아로 용출시키는 크로마토그래피에 의해 비정제 물질을 정제시켜서 암녹색 고형물의 표제 화합물(131mg)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: -0.18 (3H, s), -0.06 (3H, s), 0.77 (9H, s), 0.89 (3H, d), 2.61-2.68 (2H, m), 2.65-2.73 (2H, m), 2.80-2.86 (1H, m), 4.56-4.60 (1H, m), 6.75 (1H, d), 6.81 (1H, dd), 7.83 (2H, d), 7.70-7.75 (2H, m), 8.00 (d), 8.25 (s), 9.53 (s); LRMS APCI m/z 473 [M+H]⁺

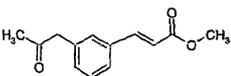
제조예 138: 3-((2R)-2-((2R)-2-(tert-부틸디메틸실란일옥시)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)에틸아미노)프로필)-N-[2-(4-하이드록시페닐)-2-메틸프로필]벤즈아마이드



제조예 27에서와 유사한 방법으로 4-(2-아미노-1,1-디메틸에틸)페놀 하이드로클로라이드(문헌[Acta Chem. Scand. 8, 1203, 1207; 1954] 참조)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: -0.24 (3H, s), -0.08 (3H, s); 0.76 (9H, s), 0.99 (3H, d), 1.28 (6H, s), 2.54-2.92 (5H, m), 3.46 (2H, s), 4.60-4.63 (1H, m), 6.66-6.70 (3H, m), 6.77-6.80 (1H, dd), 7.20-7.34 (4H, m), 7.45 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.92-7.93 (1H, d), 8.21 (s), 8.55 (s); LRMS APCI m/z 620 [M+H]⁺

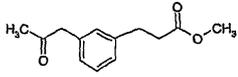
제조예 139: 메틸 (2E)-3-[3-(2-옥소프로필)페닐]아크릴레이트



아세트니트릴(900ml)중 3-브로모페닐아세톤(50.0g, 235mmol), 메틸 아크릴레이트(40.4g, 469mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(7.9g, 35.2mmol), 트리-오르토-톨일포스핀(21.4g, 70.4mmol) 및 트리에틸아민(82ml)의 용액을 질소 분위기에 환류하여 16시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 용매를 진공에서 제거하였다. 90:10 내지 70:30의 헥세인:에틸 아세테이트를 용출시키는 플래쉬 칼럼크로마토그래피로 정제하여서 오렌지색 오일의 표제 화합물(54.3g)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 2.15 (3H, s), 3.70 (2H, s), 3.77 (3H, s), 6.43-6.39 (1H, d), 7.20-7.18 (1H, d), 7.34-7.31 (2H, t), 7.41-7.39 (1H, d), 7.66-7.62 (1H, d); LRMS ESI : m/z 241 [M+Na]⁺, 217 [M-H]⁻.

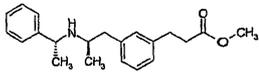
제조예 140: 메틸 3-[3-(2-옥소프로필)페닐]프로판오에이트



제조예 139 생성물을 사용하여 제조예 26의 방법으로 오렌지색 오일의 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 2.14 (3H, s), 2.64-2.60 (2H, t), 2.96-2.92 (2H, t), 3.66 (5H, s), 7.05-7.04 (2H, d), 7.11-7.09 (1H, d), 7.27-7.23 (1H, q); LRMS ESI m/z 243 [M+Na]⁺, 219 [M-H]⁻.

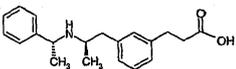
제조예 141: 메틸 [3-((2R)-2-((1R)-1-페닐에틸)아미노)프로필]페닐]프로판오에이트 하이드로클로라이드



제조예 19에 사용된 방법으로 제조예 140 생성물을 사용하여 백색 결정질 고형의 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.18-1.16 (3H, d), 1.71-1.69 (3H, d), 2.62-2.56 (3H, m), 2.89-2.85 (2H, t), 3.20-3.12 (1H, m), 3.34-3.29 (1H, m), 3.61 (3H, s), 4.64-4.59 (1H, q), 6.92-6.91 (2H, d), 7.12-7.10 (1H, d), 7.23-7.19 (1H, t), 7.54-7.47 (5H, m); LRMS ESI m/z 326 [M+H]⁺.

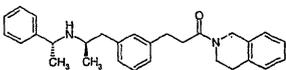
제조예 142: 3-{3-[(2R)-2-((1R)-1-페닐에틸아미노)프로필]페닐}프로피온산



제조예 141의 생성물(3.25g, 8.98mmol) 및 수산화나트륨(5M, 9.0ml, 45.0mmol)을 1,4-디옥산(40ml) 및 물(40ml)에서 18시간동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 물질을 물에 용해시켰으며 염산(2M)을 사용하여 pH 6으로 산성화시키고 18시간동안 교반시켰다. 고형물을 여과에 의해 걸러내고 진공에서 건조시켰다(1.0g, 36%). 여액을 농축시키고 테트라하이드로퓨란을 첨가하고 혼합물을 여과하였다. 여액을 증발하여 발포체가 남도록 하고, 이를 디에틸에테르(x3)에 현탁시켜서 무색의 발포체(1.96g, 70%)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.13 (3H, d), 1.62 (3H, d), 2.42 (2H, t), 2.55-2.64 (1H, m), 2.84 (2H, t), 3.08-3.42 (2H, m), 4.46-4.52 (1H, m), 6.86 (1H, d), 6.98 (1H, s), 7.11-7.22 (2H, m), 7.45-7.52 (5H, m); LCMS APCI m/z 312 [M+H]⁺

제조예 143: 1-(3,4-디하이드로-1H-이소퀸올린-2-일)-3-{3-[(2R)-2-((1R)-1-페닐에틸아미노)프로필]페닐}프로판-1-온

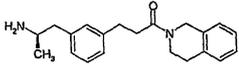


디클로로메테인(80ml)중 제조예 142 생성물(1.95g, 6.27mmol), 트리에틸아민(2.62ml, 19.0mmol)을 2-클로로-1,3-디메틸이미다졸린 헥사플루오로포스페이트(1.75g, 6.27mmol)으로 처리하고, 생성된 용액을 3시간동안 교반하였다. 용매를

제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 넣고 포화 탄산수소나트륨(3 x 20ml), 염수(3 x 20ml)으로 세척하고 건조 (Na₂SO₄)시켰다. 여과 및 용매 제거후에 물질을 99.7:0:0.3 내지 96.7:3:0.3의 디클로로메테인:메탄올:0.88암모니아로 용출시키는 크로마토그래피로 정제시켰다. 생성물을 디에틸에테르(x3)로부터 증발시켜서 반고형물(2.3g, 86%)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0.88 (3H, d), 1.30 (3H, d), 2.42-2.50 (1H, m), 2.64-2.98 (8H, m), 3.55-3.62 (1H, m), 3.78-3.96 (2H, m), 4.51 (1H, s), 4.72 (1H, s), 6.88-7.38 (13H, m); LCMS APCI m/z 427 [M+H]⁺

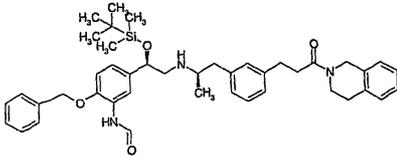
제조예 144: 3-[3-((2R)-2-아미노프로필)페닐]-1-(3,4-디하이드로-1H-이소퀸올린-2-일)프로판-1-온



에탄올(40ml)중 제조예 143 생성물(2.20g, 5.16mmol), 암모늄 포르메이트(1.63g, 26.0mmol) 및 수산화팔라듐(500mg)을 70°C에서 4시간동안 가열 및 교반하였다. 혼합물을 필터 에이드에 여과시키고 용매를 제거하였다. 물질을 99.7:0:0.3 내지 94.7:5:0.3의 디클로로메테인:메탄올:0.88 암모니아로 용출시키는 크로마토그래피로 정제하여 무색의 오일을 수득하고, 이를 디에틸 에테르(x 3)로부터 증발시켰다(1.26g, 76%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 회전 이성질체 1.10/1.11 (3H, 2x d), 2.43-2.48 (1H, m), 2.62-2.76 (3H, m), 2.78-2.86 (2H, m), 2.96-3.02 (2H, m), 3.08-3.18 (1H, m), 3.58 (1H, t), 3.81 (1H, t), 4.53/4.73 (2H, 2x s), 6.98-7.24 (8H, m); LCMS APCI m/z 323 [M+H]⁺

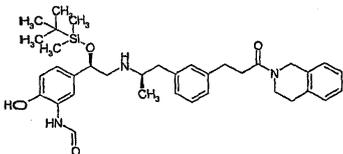
제조예 145: N-{2-벤질옥시-5-[(1R)-1-(tert-부틸디메틸실란일옥시)-2-((1R)-2-{3-[3-(3,4-디하이드로-1H-이소퀸올린-2-일)-3-옥소-프로필]페닐}-1-메틸에틸아미노)에틸]페닐}포름아마이드



제조예 136에서와 유사한 방법으로 제조예 144 생성물 및 제조예 12 생성물을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다 (216mg, 67%).

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 회전 이성질체 -0.19 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.82 (9H, s), 0.98-1.04 (3H, s), 2.48-2.96 (11H, m), 3.57-3.62/3.72-3.76 (2H, m), 4.53-4.70 (3H, m), 5.18 (2H, m), 6.87-6.97 (3H, m), 6.99-7.18 (7H, m), 7.28-7.39 (3H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 8.20 (d), 8.31 (d); LCMS APCI m/z 707 [M+H]⁺

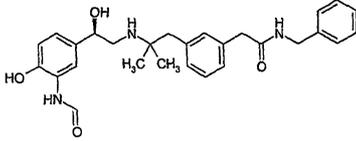
제조예 146: N-{5-[(1R)-1-(tert-부틸디메틸실란일옥시)-2-((1R)-2-{3-[3-(3,4-디하이드로-1H-이소퀸올린-2-일)-3-옥소-프로필]페닐}-1-메틸에틸아미노)에틸]-2-하이드록시페닐}포름아마이드



제조예 15의 방법 및 제조예 145의 아마이드를 사용하여 제조하여서 갈색의 발포체를 수득하였다(280mg, 100%).

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 회전 이성질체 -0.14 (3H, s), -0.03 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.08-1.12 (3H, m), 2.54-3.20 (11H, m), 3.60-3.65/3.74-3.77 (2H, 2x t), 4.56-4.66 (2H, 2x s), 4.78-4.84 (1H, m), 6.80-7.24 (1H, m), 8.10 (s), 8.31 (s); LCMS APCI m/z 617 [M+H]⁺

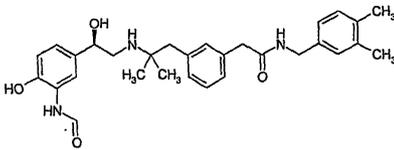
실시예 1: N-벤질-2-(3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}페닐)아세트아마이드



제조에 15의 화합물(24mg, 40μmol), 포름산(0.5ml), 테트라하이드로퓨란(5ml) 및 물(0.5ml)을 90°C까지 18시간동안 가열하였다. 추가의 포름산(0.5ml) 및 테트라하이드로퓨란(5ml)을 첨가하고 18시간을 더 가열하였다. 용매를 제거하고, 생성물을 크로마토그래피(디클로로메테인중 0 내지 10% 메탄올 + 0.3% 암모니아)로 정제하였다. 생성물을 메탄올(x3)에 용해시키고 증발시켰다(10mg).

¹HNMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1.05-1.09 (6H, m), 2.69-2.78 (2H, m), 2.78-2.83 (1H, m), 2.87-2.93 (1H, m), 3.53 (2H, s), 4.35 (2H, s), 4.65 (1H, dd), 6.82-6.86 (1H, m), 6.99 (1H, dd), 7.03-7.06 (1H, m), 7.13-7.28 (7H, m), 8.08 (d), 8.28 (s), 8.55 (s), 8.61 (s); MS (APCI) m/z 476 [M+H]⁺; HRMS C₂₈H₃₃N₃O₄ 476.2544 [M+H]⁺ 실측치 476.2533.

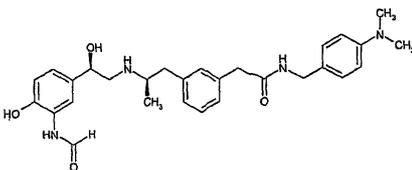
실시예 2: N-(3,4-디메틸벤질)-2-(3-{2-[(2R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시-페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-2-메틸프로필}페닐)아세트아마이드



제조에 16의 아마이드를 사용하여 실시예 1에 기재된 방법으로 제조하였다.

¹HNMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1.05-1.08 (6H, m), 2.18 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.67-2.94 (4H, m), 3.52 (2H, s), 4.27 (2H, s), 4.62 (1H, dd), 4.65 (1H, dd), 6.81-7.06 (6H, m), 7.12-7.24 (3H, m), 8.07 (d), 8.27 (s), 8.55 (s), 8.61 (s). MS (APCI) M/Z 504 [M+H]⁺; HRMS C₃₀H₃₇N₃O₄ 504.2857 [M+H]⁺ 실측치 504.2842.

실시예 3: N-[4-(디메틸아미노)벤질]-2-{3-[(2R)-2-((2R)-2-[3-(포르밀아미노)-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸]아미노)프로필}페닐}아세트아마이드

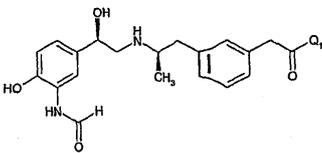


테트라하이드로퓨란(2ml)중 제조예 27 생성물(131mg, 0.21mmol) 및 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드(16 μ l, 0.10mmol)의 혼합물을 실온에서 3일동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 100:0:0 내지 90:10:1의 디클로로메테인:메탄올:0.88 암모니아로 용출시키는 실리카겔상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여서 갈색 발포체의 표제 화합물을 36% 수율로 18mg 수득하였다.

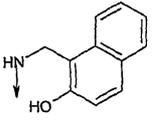
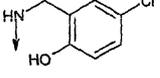
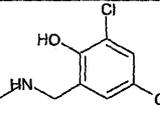
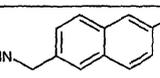
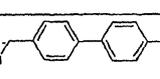
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3Cl_3) δ : 1.07 (3H, m), 2.57 (1H, dd), 2.67-2.76 (2H, m), 2.85-2.99 (2H, m), 2.87 (6H, s), 3.47 (1H, m), 4.23 (2H, s), 4.68 (1H, dd), 6.67-6.71 (2H, m), 6.77-6.79 (2H, d), 6.90 (1H, m), 6.97-7.70 (m, 6H), 7.97 (d), 8.27 (s), 8.35 (s); LRMS APCI m/z 619 [M+H] $^+$

실시예 4 내지 12

하기 식을 갖는 화합물은 실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. 적절한 출발물질을 실온에서 18 내지 72시간동안 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드 1 내지 1.1당량으로 처리하였다.



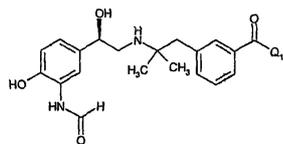
번호	Q1	데이터	수율
4		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3Cl_3) δ : 1.00 (3H, d), 2.09 (3H, s), 2.55 (1H, dd), 2.64-2.71 (2H, m), 2.83-2.93 (2H, m), 3.13 (m, 1H), 3.49 (2H, s), 4.30 (2H, s), 4.64-4.69 (1H, m), 6.76 (1H, d), 6.89 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 7.06 (1H, m), 7.09-7.19 (4H, m), 7.45 (2H, d), 7.99 (d), 8.03 (s), 8.28 (s), 8.35 (s); LRMS APCI m/z 517 [M-H] $^-$	17%
5		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3Cl_3) δ : 1.09 (3H, d), 2.60 (1H, dd), 2.74-2.82 (2H, m), 2.90-2.96 (1H, m), 3.00-3.08 (1H, m), 3.53 (2H, s), 4.40 (2H, s), 4.61 (1H, dd), 6.78 (1H, d), 6.91 (1H, dd), 7.02 (1H, d), 7.08-7.10 (1H, m), 7.12-7.25 (3H, m), 7.29 (2H, d), 7.78 (2H, d), 7.99 (d), 8.28 (s), 8.56 (s) LRMS APCI m/z 503 [M-H] $^-$	12%
*6		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.05, 1.07 (3H, d), 2.54-3.06 (5H, m), 3.53 (2H, s), 4.40 (2H, s), 4.60-4.65 (1H, m), 6.80-7.42 (14H, m), 8.00 (1H, s), 8.27 (s), 8.59 (s); LRMS APCI m/z 554 [M+H] $^+$	10%
*7		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.07, 1.08 (3H, d), 2.14 (6H, s), 2.54-3.02 (5H, m), 3.47 (2H, s), 4.18 (2H, m), 4.56-4.64 (1H, m) 6.76-7.22 (8H, m), 7.97 (1H, s), 8.27 (s), 8.56 (s); LRMS APCI m/z 506 [M+H] $^+$	31%

*8		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 0.96, 0.97 (3H, d), 2.42-2.84 (5H, m), 3.46 (2H, s), 4.54-4.60 (1H, m), 4.78 (2H, s), 6.76-7.40 (8H, m), 7.66-7.74 (3H, m), 7.85-7.91 (1H, m), 7.96 (1H, s), 8.27 (s), 8.54 (s); LRMS APCI m/z 528 [M+H] ⁺	38%
*9		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.07, 1.08 (3H, d), 2.58-3.00 (5H, m), 3.51 (2H, s), 4.29 (2H, s), 4.58-4.64 (1H, m), 6.71-7.23 (9H, m), 7.96 (1H, s), 8.28 (s), 8.56 (s); LRMS APCI m/z 512 [M+H] ⁺	25%
*10		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.09, 1.10 (3H, d), 2.58-3.04 (5H, m), 3.52 (2H, s), 4.32 (2H, s), 4.60-4.64 (1H, m), 7.05-7.24 (8H, m), 7.97 (1H, s), 8.29 (s), 8.57 (s); LRMS APCI m/z 546 [M+H] ⁺	24%
*11		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.02, 1.04 (3H, d), 2.54-2.94 (5H, s), 3.52 (2H, s), 4.45 (2H, s), 4.55-4.60 (1H, m), 6.76-7.29 (9H, m), 7.53-7.61 (3H, m), 7.96 (1H, s), 8.28 (s), 8.55 (s); LRMS APCI m/z 528 [M+H] ⁺	30%
*12		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.05, 1.06 (3H, d), 2.46-2.98 (5H, m), 3.51 (2H, s), 4.36 (2H, s), 4.52-4.60 (1H, m), 6.75-7.25 (10H, m), 7.39-7.47 (4H, m), 7.96 (1H, s), 8.27 (s), 8.54 (s); LRMS APCI m/z 554 [M+H] ⁺	35%

* 비정제 화합물을 2M 메탄올계 암모니아로 공비시킨 후 90:10:1의 디클로로메테인:메탄올:0.88암모니아로 용출시키는 실리카겔상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이후, 메탄올(x3) 및 디에틸에테르(x3)에서 추가로 공비시켜서 백색 고형의 목적 생성물을 수득하였다.

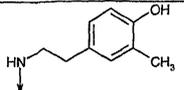
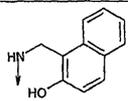
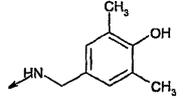
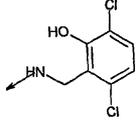
실시예 13 내지 23

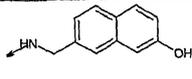
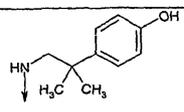
하기 식을 갖는 화합물은 실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. 적절한 출발물질을 실온에서 18 내지 72시간동안 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드 1 내지 1.1당량으로 처리하였다.



번호	Q1	데이터	수율
13		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.09, 1.10 (3H, 2xs), 1.14, 1.16 (3H, 2xs), 2.76-3.04 (6H, m), 3.56 (2H, m), 4.67 (1H, dd), 6.84 (1H, d), 7.02 (1H, m), 7.20-7.28 (4H, m), 7.33-7.40 (2H, m), 7.60-7.67 (2H, m), 8.12 (1H, d), 8.29 (s), 8.64 (s); LRMS ESI m/z 534 [M+Na] ⁺	65%

14		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.06 (3H, s), 1.13 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.70-3.02 (6H, m), 3.51 (2H, t), 4.62-4.68 (1H, m), 6.79-6.81 (1H, m), 6.82-6.87 (2H, m), 7.01-7.07 (1H, m), 7.31-7.39 (2H, m), 7.69 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.29 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 520 [M+H] ⁺	90%
*15		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.06 (3H, s), 1.12 (3H, s), 2.72-2.98 (4H, m), 4.58-4.67 (3H, m), 6.77-7.00 (4H, m), 7.16-7.73 (10H, m), 8.04 (1H, s), 8.27 (s), 8.59 (s); LRMS APCI m/z 554 [M+H] ⁺	39%
16		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.06 (3H, s), 1.13 (3H, s), 2.72-3.00 (4H, m), 4.54-4.70 (3H, m), 6.78-6.86 (3H, m), 6.97-6.99 (1H, d), 7.34-7.58 (8H, m), 7.71-7.76 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.27 (s), 8.59 (s); LRMS APCI m/z 554 [M+H] ⁺	41%
*17		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.09 (3H, s), 1.16 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.75-3.06 (6H, m), 3.45-3.51 (2H, m), 4.66-4.71 (1H, m), 6.53 (1H, s), 6.83-6.88 (3H, m), 7.02-7.04 (1H, m), 7.32-7.41 (2H, m), 7.63-7.68 (2H, m), 8.11 (s), 8.29 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 520 [M+H] ⁺	40%

*18		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.06 (3H, s), 1.13 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.71-3.00 (6H, m), 3.47-3.56 (2H, m), 4.64-4.69 (1H, m), 6.63-6.65 (1H, m), 6.83-7.39 (6H, m), 7.60-7.69 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.29 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 506 [M+H] ⁺	43%
*19		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.09 (3H, s), 1.14 (3H, s), 2.77-3.00 (4H, m), 4.63-4.67 (1H, m), 4.98 (2H, s), 6.38-6.40 (1H, m), 6.81-6.83 (1H, m), 7.12-7.14 (1H, d), 7.26-7.48 (5H, m), 7.70-7.78 (4H, m), 8.06 (1H, s), 8.28 (s), 8.60 (s); LRMS APCI m/z 528 [M+H] ⁺	33%
*20		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.09 (3H, s), 1.15 (3H, s), 2.17 (6H, s), 2.75-3.00 (4H, m), 4.37-4.46 (2H, m), 4.64-4.82 (1H, m), 6.79-6.82 (1H, m), 6.91 (2H, s), 6.97-7.01 (1H, m), 7.33-7.40 (2H, m), 7.68-7.74 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.28 (s), 8.61 (s); LRMS APCI m/z 506 [M+H] ⁺	48%
*21		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.13 (3H, s), 1.18 (3H, s), 2.80-3.06 (4H, m), 4.52 (2H, m), 4.64-4.77 (1H, m), 6.82-6.84 (1H, m), 7.00-7.25 (3H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.29 (s), 8.62 (s); LRMS APCI m/z 546 [M+H] ⁺	20%

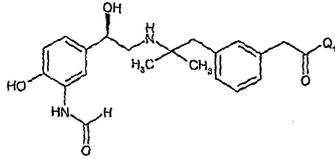
*22		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.07 (3H, s), 1.13 (3H, s), 2.73-2.98 (4H, m), 4.63-4.76 (3H, m), 6.75-6.78 (1H, m), 6.95-7.05 (3H, m), 7.33-7.40 (3H, m), 7.60-7.80 (5H, m), 8.04 (1H, s), 8.26 (s), 8.60 (s); LRMS APCI m/z 528 [M+H] ⁺	62%
23		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.07 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.33 (6H, s), 2.74-2.96 (4H, m), 3.52 (2H, s), 4.56-4.70 (2H, m), 6.72-6.74 (1H, d), 6.82-6.84 (1H, d), 7.04 (1H, m), 7.20-7.36 (4H, m), 7.49-7.57 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.29 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 520 [M+H] ⁺	35%

실시에 14에서는 2M 메탄올계 암모니아로 공비시킨 후 정제하였다.

* 비정제 화합물을 2M 메탄올계 암모니아로 공비시킨 후 90:10:1의 디클로로메테인:메탄올:0.88암모니아로 용출시키는 실리카겔상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이후, 메탄올(x3) 및 디에틸에테르(x3)에서 추가로 공비시켜서 백색 고형의 목적 생성물을 수득하였다.

실시예 24 내지 27

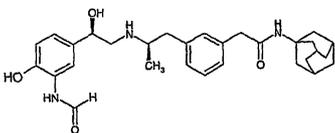
하기 식을 갖는 화합물은 실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. 적절한 출발물질을 실온에서 18 내지 72시간동안 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드 1 내지 1.1당량으로 처리하였다.



번호	Q ₁	데이터	수율
24	 <chem>COC(=O)Nc1ccc(NC(C)C(O)C(=O)N)cc1</chem>	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.01 (3H, s), 1.03 (3H, s), 2.63-2.87 (4H, m), 3.52 (2H, s), 3.84 (3H, s), 4.38 (2H, s), 4.56-4.60 (1H, m), 6.78-6.80 (1H, m), 6.94-6.97 (1H, m), 7.00-7.02 (1H, m), 7.11-7.20 (4H, m), 7.26-7.29 (2H, m), 7.87-7.89 (2H, d), 7.98-7.99 (d), 8.21 (s), 8.54 (s); LRMS ESI m/z 534 [M+H] ⁺	75%
25	 <chem>CN(C)C(O)c1ccc(Cl)cc1C(=O)N</chem>	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 0.96-1.04 (9H, m), 2.60-2.88 (4H, m), 3.16-3.33 (2H, m), 3.66, 3.79 (2H, 2xs), 4.61, 4.66 (2H, 2xs), 4.64, 4.79 (1H, m), 6.56 (1H, m), 6.73-6.79 (2H, m), 6.92-7.19 (6H, m), 7.98 (1H, m), 8.23 (s), 8.65 (s); LRMS APCI m/z 554 [M+H] ⁺	41%
26	 <chem>CN(C)C(O)c1ccc(O)cc1C(=O)N</chem>	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 0.98 (3H, s), 1.00 (3H, s), 2.61-2.84 (4H, m), 3.48 (2H, s), 4.30 (2H, s), 4.54-4.57 (1H, m), 6.75-6.77 (3H, m), 6.91-6.94 (1H, m), 6.96-6.99 (1H, m), 7.08-7.18 (6H, m), 7.33-7.40 (4H, m), 7.98 (s), 8.21 (s), 8.56 (s); LRMS ESI m/z 568 [M+H] ⁺	93%

27	 <chem>CN(C)C(O)c1ccc(Cl)cc1C(=O)N</chem>	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.05 (3H, s), 1.08 (3H, s), 2.66-2.93 (4H, m), 3.52 (2H, m), 4.34 (2H, s), 4.61 (1H, m), 6.81 (1H, m), 6.79 (1H, d), 6.81 (1H, d), 6.99-7.22 (6H, m), 8.06 (1H, d), 8.28 (s), 8.61 (s); LRMS APCI m/z 526 [M+H] ⁺	44%
----	--	---	-----

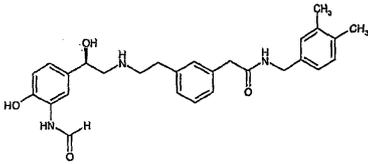
실시예 28: N-1-아다만틸-2-{{3-[(2R)-2-{{(2R)-2-[3-(포르밀아미노)페닐]-2-하이드록시에틸}아미노)프로필]페닐} 아세트아마이드



메탄올(5ml)과 물(1.5ml)중 제조예 34 생성물(500mg, 0.81mmol) 및 암모늄 플루오라이드(200mg, 5.4mmol)의 혼합물을 40°C에서 18시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 90:10:0.1의 디클로로메테인:메탄올:0.88암모니아로 용출시키는 실리카 겔상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여서 발포체 형태의 표제 화합물을 84% 수율, 347mg로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.05-1.10 (m, 3H), 1.64-1.74 (6H, m), 1.98-2.03 (9H, m), 2.36-2.98 (5H, m), 3.36 (2H, s), 4.46-4.60 (1H, m), 6.46-7.20 (6H, m), 7.96 (1H, s), 8.28 (s), 8.56 (s); LRMS ESI m/z 506 [M+H]⁺

실시예 29: N-(3,4-디메틸벤질)-2-{3-[2-((2R)-2-[3-(포르밀아미노)-4-하이드록시페닐]-2-하이드록시에틸)아미노)에틸]페닐} 아세트아마이드

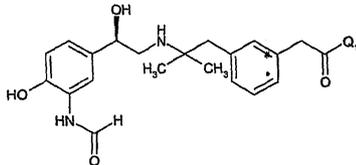


제조예 102 생성물로부터 실시예 4 내지 12에서와 유사한 방법을 이용하여 고형의 표제 화합물을 제조하였다.

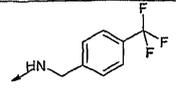
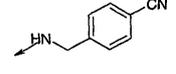
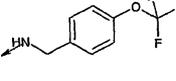
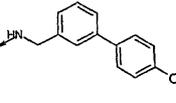
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 2.20 (6H, m), 3.00 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.28 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.81 (1H, m), 6.81 (1H, d), 6.98(2H, m), 7.05 (2H, m), 7.20 (4H, m), 7.30 (1H, t), 8.10 (s), 8.30 (s); LRMS ESI 476 [M+H]⁺

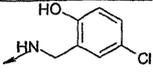
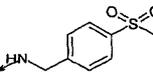
실시예 30 내지 37

하기 식을 갖는 화합물은 실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. 적절한 출발물질을 실온에서 18 내지 72시간동안 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드 1 내지 1.1당량으로 처리하였다.



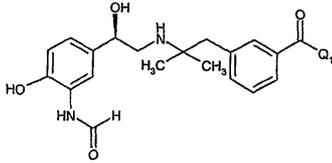
번호	Q ₁	데이터	수율
30		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 0.94 (3H, s), 0.97 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.56-2.81 (4H, m), 3.43 (2H, s), 4.21 (2H, s), 4.52-4.55 (1H, m), 6.73 (1H, m), 6.89-6.95 (2H, m), 7.03-7.13 (7H, m), 7.98 (d), 8.19 (s), 8.52 (s); LRMS ESI m/z 522 [M+H] ⁺	26%

31		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 0.99 (3H, s), 1.01 (3H, s), 2.60-2.85 (4H, m), 3.49 (2H, s), 4.36 (2H, s), 4.54-4.59 (1H, m), 6.75 (1H, d), 6.92 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 7.08-7.18 (3H, m), 7.31 (2H, d), 7.48 (2H, d), 8.00 (d), 8.22 (s), 8.64 (s); LRMS APCI m/z 544 [M+H] ⁺	27%
32		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 0.97 (3H, s), 1.00 (3H, s), 2.59-2.86 (4H, m), 3.48 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.53-4.56 (1H, m), 6.74 (1H, d), 6.92 (1H, d), 6.98 (1H, bd), 7.08-7.17 (3H, m), 7.29 (2H, d), 7.55 (2H, d), 8.00 (1H, d), 8.22 (s), 8.64 (s); LRMS ESI m/z 501 [M+H] ⁺	38%
33		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.00 (3H, s), 1.02 (3H, s), 2.62-2.86 (4H, m), 3.47 (2H, s), 4.30 (2H, s), 4.55-4.58 (1H, m), 6.82 (1H, d), 6.99 (1H, dd), 7.04 (1H, d), 7.14-7.23 (5H, m), 7.29 (1H, s), 7.31 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.29 (s), 8.64 (s); LRMS APCI m/z 560 [M+H] ⁺	49%
34		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 0.93 (3H, s), 0.96 (3H, s), 2.51-2.83 (4H, m), 3.47 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.52-4.55 (1H, m), 6.73-6.76 (3H, m), 6.90-6.97 (2H, m), 7.04-7.06 (2H, m), 7.12-7.14 (2H, m), 7.20-7.33 (5H, m), 7.99 (1H, bs), 8.21 (s), 8.54 (s); LRMS APCI m/z 568 [M+H] ⁺	82 %

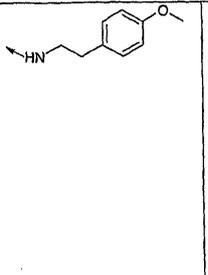
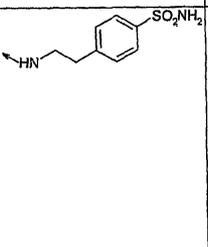
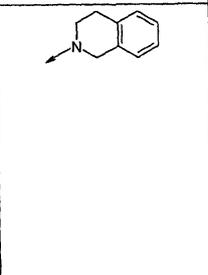
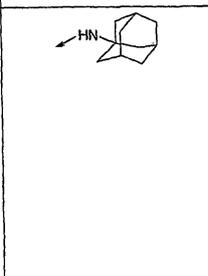
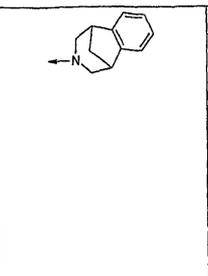
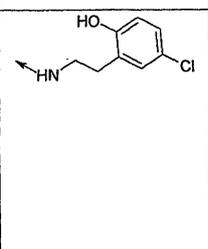
35		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 0.99 (3H, s), 1.01 (3H, s), 2.61-2.86 (4H, m), 3.47 (2H, s), 4.23 (2H, s), 4.55-4.58 (1H, m), 6.64-6.66 (1H, m), 6.75-6.79 (1H, m), 6.92-7.16 (8H, m), 7.99 (1H, d), 8.22 (s), 8.54 (s); LRMS APCI m/z 526 [M+H] ⁺	50%
36		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.02 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.44-1.55 (2H, m), 2.00-2.04 (2H, m), 2.52-2.87 (8H, m), 2.39 (2H, s), 3.55-3.61 (1H, m), 4.56-4.59 (1H, m), 6.76 (1H, d), 6.93-6.98 (2H, m), 7.07-7.16 (3H, m), 8.00 (1H, d), 8.23 (s), 8.55 (s); LRMS APCI m/z 486 [M+H] ⁺	40%
37		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.06 (3H, s), 1.08 (3H, s), 2.67-2.95 (4H, m), 3.07 (3H, s), 3.56 (2H, s), 4.45 (2H, s), 4.60 (1H, dd), 6.81 (1H, d), 6.98 (1H, dd), 7.04 (1H, d), 7.14-7.25 (4H, m), 7.44 (2H, d), 7.84 (2H, d), 8.06 (1H, d), 8.28 (s), 8.61 (s); LRMS APCI m/z 554 [M+H] ⁺	

실시예 38 내지 46

테트라하이드로퓨란(5ml)중 적절한 아마이드, 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드(1당량)을 실온에서 2일동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 메탄올계 암모니아로 처리하고 증발(x3)시켜서 발포체가 남도록 하고, 이를 90:10:1의 디클로로메테인:메탄올:0.88 암모니아에 넣고 여과시킨 후 90:10:1의 디클로로메테인:메탄올:0.88 암모니아로 용출시키는 실리카 겔상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여서 필름 형태의 표제 화합물을 수득하고, 이를 메탄올에 용해시키고 증발(x3)시킨후 디에틸에테르에 현탁시키고 증발(x3)시켜서 백색의 고형물을 수득하였다.

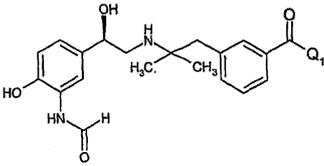


번호	Q ₁	데이터	수율
38		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.07 (3H, s), 1.14 (3H, s), 2.73-3.00 (6H, m), 3.57-3.62 (2H, m), 4.65-4.70 (1H, m), 6.83 (1H, d), 7.01-7.05 (1H, m), 7.16-7.40 (7H, m), 7.61-7.67 (2H, m), 8.09 (1H, d), 8.29 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 476 [M+H] ⁺	52%
39		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 0.94-1.34 (11H, m), 1.58-1.80 (6H, m), 2.74-3.00 (4H, m), 3.14-3.30 (2H, m), 4.65-4.69 (1H, m), 6.83 (1H, d), 7.02-7.06 (1H, m), 7.32-7.31 (2H, m), 7.37-7.73 (2H, m), 8.07 (1H, d), 8.30 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 468 [M+H] ⁺	65%
40		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.09 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.46-1.80 (6H, m), 2.76-2.95 (4H, m), 3.35 (2H, bs), 3.69 (2H, bs), 4.62-4.65 (1H, m), 6.82 (1H, d), 6.99-7.02 (1H, m), 7.18-7.30 (3H, m), 7.33-7.37 (1H, m), 8.04 (1H, s), 8.29 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 438 [M+H] ⁺	69%

45		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.05 (3H, s), 1.12 (3H, s), 2.70-3.00 (6H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.63-4.66 (1H, m), 6.80-6.86 (3H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.12 (2H, d), 7.30-7.39 (2H, m), 7.60-7.65 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.29 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 506 [M+H] ⁺	28%
46		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.13 (3H, s), 1.18 (3H, s), 2.75-3.06 (6H, m), 3.62 (2H, t), 4.68-4.75 (1H, m), 6.85 (1H, d), 7.03 (1H, d), 7.37-7.45 (4H, m), 7.62-7.70 (2H, m), 7.80 (2H, d), 8.12 (1H, s), 8.30 (s), 8.64 (s); LRMS APCI m/z 555 [M+H] ⁺	27%
47		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.14-1.24 (6H, m), 2.80-3.06 (7H, m), 3.80-3.84 (1H, bs), 3.93-3.97 (1H, bs), 4.55-4.59 (1H, bs), 4.68-4.73 (1H, m), 6.87 (1H, dd), 7.00-7.15 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.82-7.87 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.28 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 488 [M+H] ⁺	57%
48		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.14 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.74 (6H, s), 2.07 (3H, s), 2.15 (6H, s), 2.76-3.10 (4H, m), 4.56 (1H, bs), 4.64-4.72 (1H, m), 6.84 (1H, d), 7.03 (1H, d), 7.31-7.39 (2H, m), 7.58-7.62 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.30 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 506 [M+H] ⁺	8%
49		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.00-1.08 (6H, m), 2.00 (1H, d), 2.26-2.38 (1H, m), 2.63-3.30 (7H, m), 3.40-3.58 (2H, m), 4.46-4.56 (1H, d), 4.60-4.68 (1H, m), 6.58-6.68 (2H, m), 6.80-6.90 (1H, m), 6.96-7.34 (7H, m), 8.08 (1H, s), 8.30 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 514 [M+H] ⁺	19%
50		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.10 (3H, s), 1.14 (3H, s), 2.27-3.00 (6H, m), 3.57-3.60 (2H, t), 4.63-4.71 (1H, m), 6.71 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.99-7.09 (3H, m), 7.32-7.39 (2H, m), 7.61-7.67 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.29 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 526 [M+H] ⁺	17%

실시예 51 내지 55

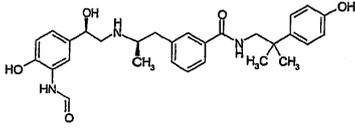
하기 식을 갖는 화합물을 실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다. 적절한 출발 물질을 실온에서 18 내지 72시간동안 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드 1 내지 1.1당량으로 처리하였다.



번호	Q ₁	데이터	수율
51		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.04 (3H, s), 1.12 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.69-3.01 (6H, m), 3.52-3.55 (2H, m), 4.62-4.66 (1H, m), 6.82-6.84 (1H, m), 6.95-7.10 (4H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.28 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 504 [M+H] ⁺	81%
52		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.04 (3H, s), 1.11 (3H, s), 2.69-2.96 (4H, m), 3.01-3.08 (2H, m), 3.61-3.66 (2H, m), 4.62-4.65 (1H, m), 6.82 (1H, d), 7.00-7.03 (1H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.28-7.40 (4H, m), 7.61-7.65 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.28 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 510 [M+H] ⁺	79%
53		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.05 (3H, s), 1.13 (3H, s), 2.34 (6H, s), 2.71-2.79 (2H, m), 2.95-3.01 (4H, m), 3.43-3.49 (2H, m), 4.64-4.67 (1H, m), 6.83 (1H, d), 6.95-6.97 (3H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 7.33-7.41 (2H, m), 7.67-7.73 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.29 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 504 [M+H] ⁺	96%
54		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.04 (3H, s), 1.11 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.69-2.98 (6H, m), 3.54-3.60 (2H, m), 4.62-4.65 (1H, m), 6.82 (1H, d), 7.00-7.14 (5H, m), 7.30-7.38 (2H, m), 7.59-7.67 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.29 (s), 8.62 (s); LRMS APCI m/z 504 [M+H] ⁺	86%

55		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.04 (3H, s), 1.12 (3H, s), 2.68-3.02 (4H, m), 3.62-3.97 (2H, m), 3.70-3.74 (2H, m), 4.64-4.68 (1H, m), 6.83 (1H, d), 7.02 (1H, d), 7.34-7.48 (6H, m), 7.62 (1H, s), 7.65-7.67 (1H, m), 7.72-7.76 (1H, m), 7.80-7.84 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.20 (1H, d), 8.29 (s), 8.62 (s); LRMS APCI m/z 526 [M+H] ⁺	76%
----	--	---	-----

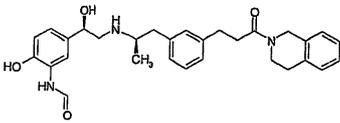
실시예 56: 3-((2R)-2-((2R)-2-[3-(포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]프로필)-N-[2-(4-하이드록시페닐)-2-메틸프로필]벤즈아마이드



실시에 38 내지 50에 기재된 방법과 유사한 방법으로 제조예 138의 생성물로부터 갈색 유리 형태의 표제 화합물(35mg, 31%)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.03 (3H, d), 1.27 (6H, s), 2.56-2.90 (4H, m), 3.45 (2H, s), 4.55-4.58 (1H, m), 6.67-6.72 (3H, m), 6.85-6.87 (1H, m), 7.19-7.26 (5H, m), 7.38 (1H, s), 7.43 (1H, d), 7.91 (d), 8.21 (s), 8.51 (s); LRMS APCI m/z 506 [M+H]⁺

실시에 57: N-{5-[(1R)-2-((1R)-2-{3-[3-(3,4-디하이드로-1H-이소퀸올린-2-일)-3-옥소프로필]페닐]-1-메틸에틸아미노)-1-하이드록시에틸]-2-하이드록시페닐}포름아마이드



실시에 38 내지 50에 기재된 방법과 유사한 방법으로 제조예 138의 생성물로부터 갈색 유리 형태의 표제 화합물(35mg, 31%)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.00-1.05 (3H, m), 2.48-2.92 (11H, m), 3.59 (1H, t), 3.73 (1H, t), 4.54-4.65 (3H, m), 6.75-7.18 (10H, m), 7.97 (s), 8.28 (d), 8.56 (d); LRMS APCI m/z 502 [M+H]⁺

화합식 1의 화합물이 효과적인 β₂ 작용제로 작용하고, 그 결과 평활근 이완을 매개할 수 있는 능력은 기니픽 기관(guinea pig trachea) 스트립의 전장자극수축에 대한 β₂ 아드레날린성 수용체 자극의 효과를 측정하여 결정할 수 있다.

기니픽 기관

수컷의 던킨-하틀리(Dunkin-Hartley) 기니픽(475 내지 525g)을 CO₂ 질식 및 대퇴동맥 출혈로 죽이고, 기관을 적출한다. 4마리 동물로부터 4개의 조직표본을 획득하고, 후두 바로 아래에서 절개하여 2.5cm 길이의 기관을 취한다. 기관근 반대편의 연골을 절단하여 기관을 개방하고, 3 내지 4개 연골고리 넓이의 가로단면을 절단한다. 수득된 스트립 조직표본을 상부 및 하부 연골대를 면사로 연결하여 5ml 기관 욕(organ bath)에 현탁시켰다. 스트립은 인도메타신(시그마(Sigma) I7378) 3μM, 구아네티딘(시그마 G8520) 10μM 및 아테놀올(시그마 A7655) 10μM을 함유하는 변형된 크렙스 링거(Krebs Ringer) 완충액(시그마 K0507)에 20분동안 장력을 가하지 않은 상태로 평형화시키고, 37°C로 가열하고 95% O₂/5% CO₂로 기화시킨 후 1g의 초기 장력을 가하였다. 준비표본은 추가로 30 내지 45분동안 더 평형화시키고, 그 동안 15분간격으로 2회 장력(1g까지)을 다시 가하였다. 장력의 변화는 데이터 수집 시스템(화이자(Pfizer)사에 의하여 주문 디자인됨)에 연결된 표준등척변환기를 통해 기록 및 관측한다. 장력이 평형된 후에, 매2분마다 10회 훈련(train), 0.1ms 펄스너비, 10Hz 및 최대전압(25V)의 매개변수를 실험내내 연속하여 사용하여 조직을 전장자극(EFS)에 적용시켰다. 기관의 신경절 이후 콜린성 신경의 EFS는 평활근의 단상수축을 발생시키고 단일수축 높이가 기록된다. 본 발명에 따른 β₂ 작용제가 첨가될 때 펌프를 조직 욕에 대한 누적량 시간을 위해 중지하고, 최대 반응에 도달한 후에는 약효세척시간을 위해 다시 시작하는 경우를 제외하고는 조직 욕에는 실험내내 연동펌프 시스템(펌프 유속 7.5ml/분)에 의해 전술한 크렙스 링거 완충액을 연속하여 주입한다.

역가 및 효능 평가를 위한 실험 계획서

EFS 평형화 후에 연동 펌프를 중지하고, 준비표본을 이소프레날린(시그마 15627) 300nM 일회 복용량으로 초회 감작시켜서(primed) 수축 EFS 반응 억제에 관한 최대 반응을 알아본다. 이후, 이소프레날린을 40분동안 약효 세척한다. 초회 감

작 및 약효세척 회복 후에, 농도를 하프로그 단위로 증분시켜 조직 욕에 대한 누적적 일시(bolus) 첨가에 대하여 모든 조직에 대해 이소프레날린에 대한 표준 곡선을 작성한다(이소프레날린 곡선 1). 사용된 농도 범위는 10^{-9} 내지 10^{-6} M 이다. 이소프레날린 곡선 마지막에 준비표본을 40분동안 다시 세척한 후에 이소프레날린(내부 대조군) 또는 본 발명에 따른 β_2 작용제에 대한 제 2 곡선을 시작한다. β_2 작용제 반응은 EFS 반응의 억제%로 표현된다. β_2 작용제에 대한 데이터는 곡선 1에서 이소프레날린에 의한 최대 억제%로서 억제를 표기함으로써 정상화하였다. 본 발명에 따른 β_2 작용제의 EC_{50} 값은 1/2 최대 효과를 발생시키는데 필요한 화합물 농도를 말한다. 본 발명에 따른 β_2 작용제의 데이터는 비(EC_{50} β_2 작용제)/(EC_{50} 이소프레날린)로 정의된 이소프레날린에 대한 상대적 역가로 표기된다.

β_2 매개된 기능성 활성도의 확인

시험 화합물의 β_2 -작용제 활성도는 전술한 연구 계획에 의해 확인되나, 본 발명에 따른 β_2 -작용제에 대한 곡선을 작성하기 전에 준비표본을 300nM ICI 118551(선택적 β_2 대항제)으로 예비 배양(45분 이상동안)하여 β_2 -매개 효과의 경우 시험 화합물 복용 반응 곡선이 오른쪽으로 진행되도록 한다.

또 다른 양태에 따르면, 화학식 1의 화합물의 β_2 수용체에 대한 작용제 역가는 또한 β_2 수용체에 대한 1/2 최대 효과 (EC_{50})를 나타내는데 필요한 본 발명에 따른 화합물의 농도를 측정하여 결정할 수도 있다.

화합물 제조방법

화합물의 10mM/100% DMSO(디메틸설폭사이드) 원액을 4% DMSO중 목적하는 최고 용량(top dose)으로 희석시킨다. 이 최고 용량은 모두 4% DMSO에서 10 포인트의 세미로그 희석곡선을 작성하기 위해 사용된다. 이소프레날린(시그마, I-5627)은 각 플레이트상의 대조 웰(well)을 위해 모든 실험에서 표준으로 사용하였다. 데이터는 이소프레날린 반응%로 표기하였다.

세포 배양

인간의 β_2 아드레날린성 수용체를 재조합하여 발현하는 CHO(중국 햄스터 난소) 세포(문헌[Kobika 등, PNAS 84: 46-50, 1987 및 Bouvier 등, Mol Pharmacol 33: 133-139 1988 CHO β_2)를 10% 소태아혈청(시그마, F4135, Lot 90K8404 Exp 09/04), 2mM 글루타민(시그마, G7513), 500 μ g/ml 게네티신(시그마, G7034) 및 10 μ g/ml 퓨로마이신(시그마, P8833)이 추가된 델벡코스(Dulbeccos) MEM/NUT MIX F12(깁코(Gibco), 21331-020)에서 증식시켰다. 세포를 씨딩(seeding)하여 시험에 대해 약 90% 컨플루언시(confluency)를 나타내도록 하였다.

분석 방법

화합물의 각각의 복용량인 25 μ l/웰을 기저 대조군인 1% DMSO 및 최대 대조군인 100nM 이소프레날린과 함께 cAMP-플래시플레이트(Flashplate:등록상표, NEN, SMP004B)로 이동시켰다. 이를 25 μ l/웰 PBS를 첨가하여 1:2로 희석하였다. 세포를 트립신화하고(0.25% 시그마, T4049), PBS(깁코, 14040-174)으로 세척하고, 자극 완충제(NEN, SMP004B)에 재현탁시켜서 1×10^6 세포/ml CHO β_2 를 생성하였다. 화합물을 1시간동안 세포 50 μ l/웰과 함께 배양하였다. 세포를 0.18 μ Ci/ml 125 I-cAMP(NEN, NEX-130)를 함유하는 100 μ l/웰 검출 완충제(NEN, SMP004B)를 첨가하여 분해하고, 플래시플레이트를 실온에서 추가로 2시간 더 배양하였다. 플래시플레이트(등록상표)에 결합된 125 I-cAMP의 양을 탑카운트(Topcount) NXT(팩카드(Packard))를 사용하여 1분동안 정상계측효율로 정량하였다. 용량 반응 곡선을 이소프레날린 활성%로 표기하고 4개 매개변수의 시그모이드 보정(sigmoid fit)을 이용하여 보정하였다.

그 결과, 실시예 1 내지 57에 예시된 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 5nM 미만의 β_2 cAMP EC_{50} 을 나타내는 것으로 밝혀졌다.