



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년07월22일
(11) 등록번호 10-0908993
(24) 등록일자 2009년07월16일

(51) Int. Cl.
C07C 317/12 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2004-7002534
(22) 출원일자 2002년08월16일
심사청구일자 2007년08월16일
(85) 번역문제출일자 2004년02월20일
(65) 공개번호 10-2004-0027961
(43) 공개일자 2004년04월01일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2002/003806
(87) 국제공개번호 WO 2003/018543
국제공개일자 2003년03월06일
(30) 우선권주장
0120347.0 2001년08월21일 영국(GB)
PCT/GB01/03741 2001년08월21일 영국(GB)
(56) 선행기술조사문헌
US19975703129 A1
EP0863134 A
전체 청구항 수 : 총 11 항

(73) 특허권자
머크 샤프 앤드 돔 리미티드
영국 허트포드셔 이엔11 9비유 호데스돈 허트포드 로오드
(72) 발명자
처치어안
영국에식스씨엠202큐알할로우이스트웍로드털링스 파크
던넬케빈
영국에식스씨엠202큐알할로우이스트웍로드털링스 파크
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이병호, 장훈

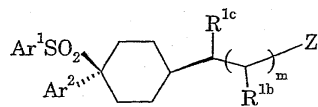
심사관 : 강영진

(54) 사이클로헥실 설편 및 이를 포함하는 약제학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 신규한 화학식 I의 설편에 관한 것이다. 당해 화합물은 γ -세크리타제에 의해 아밀로이드 전구체 단백질의 진행 경로를 조절하여, 알츠하이머 질환을 치료하거나 예방하는데 유용하다.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

m, Z, R^{1b}, R^{1c}, Ar¹ 및 Ar²는 명세서에서 정의한 바와 같다.

(72) 발명자

해리슨티모시

영국에식스씨엠202큐알할로우이스트웍로드틸링스파
크

케라르소나

영국에식스씨엠202큐알할로우이스트웍로드틸링스파
크

나딘앨런존

영국에식스씨엠202큐알할로우이스트웍로드틸링스파
크

오클리폴조세프

영국에식스씨엠202큐알할로우이스트웍로드틸링스파
크

쇼던컨에드워드

영국에식스씨엠202큐알할로우이스트웍로드틸링스파
크

틸마틴리차드

영국에식스씨엠202큐알할로우이스트웍로드틸링스파
크

윌리엄스브라이언존

영국에식스씨엠202큐알할로우이스트웍로드틸링스파
크

윌리엄스수잔나

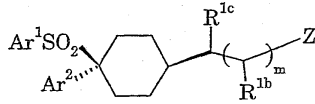
영국에식스씨엠202큐알할로우이스트웍로드틸링스파
크

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

m은 0 또는 1이고;

Z는 CN, OR^{2a}, CO₂R^{2a} 또는 CON(R^{2a})₂를 나타내며;

R^{1b}는 H, C₁₋₄알킬 또는 OH를 나타내고;

R^{1c}는 H 또는 C₁₋₄알킬을 나타내며;

Ar¹은 할로젠, CN, NO₂, CF₃, OH 및 C₁₋₄알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체를 포함하거나 포함하지 않는, 할로젠, CN, NO₂, CF₃, OH, OCF₃, C₁₋₄알콕시 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환체를 포함하는 페닐 또는 피리딜을 나타내고;

Ar²는 2위치 및 5위치에서 할로젠으로 치환된 페닐을 나타내며;

R^{2a}는 Ar 또는 H를 나타내거나, 할로젠, CN, NO₂, CF₃, OR^{2b}, CO₂R^{2b}, N(R^{2b})₂, CON(R^{2b})₂, Ar 및 COAr로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체를 포함하거나 포함하지 않는, C₁₋₆알킬, C₃₋₆사이클로알킬, C₃₋₆사이클로알킬C₁₋₆알킬 또는 C₂₋₆알케닐을 나타내거나; 두 개의 R^{2a} 그룹은 질소원자와 함께 서로 결합되어 =O, =S, 할로젠, C₁₋₄알킬, CN, NO₂, CF₃, OH, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시카보닐, CO₂H, 아미노, C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, 카바모일, Ar 및 COAr로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환체를 포함하는 N-헤테로사이클릴 그룹을 형성할 수 있고;

R^{2b}는 Ar 또는 H를 나타내거나, 할로젠, CN, NO₂, CF₃, OH, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시카보닐, CO₂H, 아미노, C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, 카바모일, Ar 및 COAr로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체를 포함하거나 포함하지 않는, C₁₋₆알킬, C₃₋₆사이클로알킬, C₃₋₆사이클로알킬C₁₋₆알킬 또는 C₂₋₆알케닐을 나타내거나; 두 개의 R^{2b} 그룹은 질소원자와 함께 서로 결합되어 =O, =S, 할로젠, C₁₋₄알킬, CN, NO₂, CF₃, OH, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시카보닐, CO₂H, 아미노, C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, 카바모일, Ar 및 COAr로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환체를 포함하는 N-헤테로사이클릴 그룹을 형성할 수 있고;

Ar은 할로젠, C₁₋₄알킬, CN, NO₂, CF₃, OH, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시카보닐, 아미노, C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, 카바모일, C₁₋₄알킬카바모일 및 디(C₁₋₄알킬)카바모일로 이루어진 그룹으로부터 선택된 0 내지 3개의 치환체를 포함하는 페닐 또는 헤테로아릴을 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, Ar¹이 4위치가 할로젠, 메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 페닐 그룹, 및 3위치와 4위치가 할로젠으로 치환된 페닐 그룹으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, Ar¹이 4-클로로페닐 또는 4-트리플루오로메틸페닐이고, Ar²가 2,5-디플루오로페닐인 화학식 I의 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, Z가 CO₂R^{2a}를 나타내고, R^{2a}가 H 또는 C₁₋₆알킬을 나타내는 화학식 I의 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, m이 1이고, Ar¹이 4-클로로페닐을 나타내며, Ar²가 2,5-디플루오로페닐을 나타내고, R^{1b} 및 R^{1c}가 둘 다 H를 나타내며, Z가 CO₂H를 나타내는 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 6

제5항에 있어서, 나트륨 염 형태의 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, m이 1이고, Ar¹이 4-트리플루오로메틸페닐을 나타내며, Ar²가 2,5-디플루오로페닐을 나타내고, R^{1b} 및 R^{1c}가 둘 다 H를 나타내며, Z가 CO₂H를 나타내는 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 8

제1항에 있어서, m이 0이고, Ar¹이 4-클로로페닐을 나타내며, Ar²가 2,5-디플루오로페닐을 나타내고, R^{1c}가 H를 나타내며, Z가 CONH₂를 나타내는 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 9

제1항에 있어서, m이 0이고, Ar¹이 4-트리플루오로메틸페닐을 나타내며, Ar²가 2,5-디플루오로페닐을 나타내고, R^{1c}가 H를 나타내며, Z가 CONH₂를 나타내는 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 10

제1항에 있어서, m이 0이고, Ar¹이 4-클로로페닐을 나타내며, Ar²가 2,5-디플루오로페닐을 나타내고, R^{1c}가 H를 나타내며, Z가 CONHCH₂CH₃을 나타내는 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 11

제1항에 있어서, m이 0이고, Ar¹이 4-클로로페닐을 나타내며, Ar²가 2,5-디플루오로페닐을 나타내고, R^{1c}가 H를 나타내며, Z가 CN을 나타내는 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

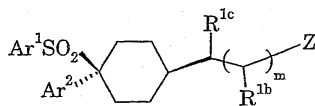
청구항 14

삭제

명세서

- <1> 본 발명은 신규한 부류의 화합물, 이의 염, 이를 포함하는 약제학적 조성물, 이의 제조방법 및 인체를 치료하기 위한 이의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 γ -세크리타제에 의한 APP의 진행 경로를 조절함으로써 알츠하이머 질환의 치료 또는 예방에 유용한 신규한 설폰에 관한 것이다.
- <2> 알츠하이머 질환(AD)는 가장 보편적인 형태의 치매이다. 주로 65세 이상의 인구중 10% 이하로 발병하는 노인성 질환이지만, AD는 또한 유전학적 소인을 갖는 상당수의 젊은 환자에게서도 발병한다. 이는 신경퇴행성 질환이고, 임상적으로, 기억 및 인식 기능의 점진적인 손실을 특징으로 하고, 병리학적으로 피질내에 세포외 단백질성 플라크의 침적을 특징으로 하며, 해당 환자의 뇌 영역과 관련이 있다. 이들 플라크는 주로 β -아밀로이드 펩타이드(A β)의 섬유성 응집체를 주로 포함한다. A β 를 형성하기 위한 아밀로이드 전구체 단백질(APP)의 진행 경로에서 추정 γ -세크리타제를 포함하는 세크리타제의 역할은 문헌에 익히 보고되어 있고, 예를 들면, 국제 공개 특허공보 제WO 01/70677호에서 검토된 바 있다.
- <3> 세포계 분석에서 측정된 바와 같이, 해당 문헌에서 γ -세크리타제에 대해 억제 활성을 갖는 화합물에 관한 보고는 비교적 적다. 국제 공개특허공보 제WO 01/70677호에서 검토된 바 있다. 다수의 관련 화합물은 펩타이드 또는 펩타이드 유도체이다.
- <4> 본 발명은 추정 γ -세크리타제에 의한 APP의 진행 경로를 조절함으로써 A β 의 생성을 억제함으로써 AD의 치료 또는 예방에 유용한 신규한 부류의 비펩타이드성 화합물을 제공한다.
- <5> 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

화학식 I



- <6>
- <7> 위의 화학식 I에서,
- <8> m은 0 또는 1이고;
- <9> Z는 CN, OR^{2a}, CO₂R^{2a} 또는 CON(R^{2a})₂를 나타내며;
- <10> R^{1b}는 H, C₁₋₄알킬 또는 OH를 나타내고;
- <11> R^{1c}는 H 또는 C₁₋₄알킬을 나타내며;
- <12> Ar¹은 할로젠, CN, NO₂, CF₃, OH 및 C₁₋₄알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체를 임의로 포함하는, 할로젠, CN, NO₂, CF₃, OH, OCF₃, C₁₋₄알콕시 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환체를 포함하는 페닐 또는 피리딜을 나타내고;
- <13> Ar²는 2위치 및 5위치에서 할로젠으로 치환된 페닐을 나타내며;
- <14> R^{2a}는 Ar 또는 H를 나타내거나, 할로젠, CN, NO₂, CF₃, OR^{2b}, CO₂R^{2b}, N(R^{2b})₂, CON(R^{2b})₂, Ar 및 COAr로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체를 임의로 포함하는, C₁₋₆알킬, C₃₋₆사이클로알킬, C₃₋₆사이클로알킬C₁₋₆알킬 또는 C₂₋₆알케닐을 나타내거나; 두 개의 R^{2a} 그룹은 질소원자와 함께 서로 결합되어 =O, =S, 할로젠, C₁₋₄알킬, CN, NO₂, CF₃, OH, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시카보닐, CO₂H, 아미노, C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, 카바모일, Ar 및 COAr로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환체를 포함하는 N-헤테로사이클릴 그룹을 형성할 수 있고;
- <15> R^{2b}는 Ar 또는 H를 나타내거나, 할로젠, CN, NO₂, CF₃, OH, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시카보닐, CO₂H, 아미노, C₁₋₄알킬

아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, 카바모일, Ar 및 COAr로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체를 임의로 포함하는, C₁₋₆알킬, C₃₋₆사이클로알킬, C₃₋₆사이클로알킬C₁₋₆알킬 또는 C₂₋₆알케닐을 나타내거나; 두 개의 R^{2b} 그룹은 질소원자와 함께 서로 결합되어 =O, =S, 할로젠, C₁₋₄알킬, CN, NO₂, CF₃, OH, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시카보닐, CO₂H, 아미노, C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, 카바모일, Ar 및 COAr로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환체를 포함하는 N-헤테로사이클릴 그룹을 형성할 수 있고;

<16> Ar은 할로젠, C₁₋₄알킬, CN, NO₂, CF₃, OH, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시카보닐, 아미노, C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, 카바모일, C₁₋₄알킬카바모일 및 디(C₁₋₄알킬)카바모일로 이루어진 그룹으로부터 선택된 0 내지 3개의 치환체를 포함하는 페닐 또는 헤테로아릴을 나타낸다.

<17> 화학식 I의 화합물 또는 이의 치환체에서 1회 이상의 변화가 발생하면, 달리 언급하지 않는 한, 개별적으로 발생하는 이러한 변화는 서로 독립적이다.

<18> 본원에 사용한 바와 같이, "C_{1-x}알킬"(여기서, x는 1 이상의 정수이다)이라는 용어는 직쇄 및 측쇄 알킬 그룹을 나타내는데, 알킬을 구성하는 탄소수는 1 내지 x의 범위이다. 특히, 알킬 그룹에는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 및 t-부틸이 포함된다. "C₂₋₆알케닐", "하이드록시C₁₋₆알킬", "헤테로아릴" C₁₋₆알킬, "C₂₋₆알키닐" 및 "C₁₋₆알콕시"와 같이 유래된 용어는 유사한 방식으로 구성될 것이다.

<19> 본원에서 사용한 바와 같이, "C₃₋₆사이클로알킬"이라는 용어는 3 내지 6개의 환원자를 포함하는 비방향족 모노사이클릭 또는 융합된 바이사이클릭 탄화수소 환 시스템을 나타낸다. 이의 예에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헥세닐이 포함된다.

<20> 본원에서 사용한 바와 같이, "C₃₋₆사이클로알킬C₁₋₆알킬"이라는 용어에는 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸 및 사이클로헥실메틸이 포함된다.

<21> 본원에서 사용한 바와 같이, "N-헤테로사이클릴"이라는 용어에는 C, N, O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 환원자수 10 이하의 사이클릭 또는 폴리사이클릭 시스템을 의미하는데, 어떠한 구성 환도 방향족이 아니며, 하나 이상의 환원자는 질소이며, 결합은 당해 환 질소를 통해서 이루어진다. 바람직한 N-헤테로사이클릴 그룹은 4 내지 6원으로 이루어진 모노사이클릭 시스템으로서, 예를 들면, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리디닐 및 티아졸리디닐이 있다.

<22> 본원에서 사용한 바와 같이, "헤테로아릴"이라는 용어는 C, N, O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 환원자수 10 이하의 사이클릭 또는 폴리사이클릭 시스템을 의미하는데, 구성 환 중의 하나 이상은 방향족이며 탄소를 제외한 하나 이상의 환 원자를 포함한다. 바람직한 헤테로아릴 그룹은 5원 또는 6원으로 이루어진 모노사이클릭 시스템으로서, 예를 들면, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴 및 티아디아졸릴 그룹이 있다. 헤테로아릴 그룹의 추가의 예에는 테트라졸, 1,2,4-트리아진 및 1,3,5-트리아진이 포함된다.

<23> 본원에서 사용한 바와 같이, "할로젠"이라는 용어에는 불소, 염소, 브롬 및 요오드가 포함되는데, 불소 및 염소가 바람직하다.

<24> 약제용으로, 화학식 I의 화합물은 약제학적으로 허용되는 염 형태가 유리할 수 있으나, 기타 염은 당해 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 제조에 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 적합한 염에는 산 부가물, 예를 들면, 염산, 황산, 메탄설폰산, 푸마르산, 말레산, 숙신산, 아세트산, 벤조산, 옥살산, 시트르산, 타르타르산, 탄산 또는 인산이 포함되는데, 본 발명의 화합물은 산성 잔기, 나트륨, 칼륨, 칼슘 또는 마그네슘 염 및 적합한 유기 리간드와 함께 형성된 염, 예를 들면, 4급 암모늄 염 또는 피리듐 염을 포함한다.

<25> 본 발명에 따르는 화합물이 하나 이상의 비대칭 중심을 포함한다면, 이들 화합물을 에난티오머로서 존재할 수 있다. 본 발명에 따르는 화합물이 두 개 이상의 비대칭 중심을 포함한다면, 이들 화합물은 부분입체이성체로서 존재할 수 있다. 모든 이러한 이성체 및 이의 혼합물이 임의의 비율로 본 발명의 범주내에 포함되는 것으로 사료된다.

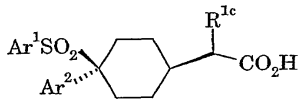
<26> 비대칭 중심의 존재 또는 부재와는 무관하게, 본 발명에 따르는 특정 화합물은 전체적으로 분자의 비대칭으로

인해 에난티오머로서 존재할 수 있다. 이러한 경우, 에난티오머 및 이의 혼합물 둘 다가 임의의 비율로 본 발명의 범주내에 포함되고, 이러한 유형의 분자를 나타내는 화학식은, 달리 언급하지 않는 한, 가능한 에난티오머를 둘 다 나타낼 것이다.

- <27> 화학식 I의 화합물에서, Ar¹은 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜, 특히 임의로 치환된 페닐 또는 3-피리딜을 나타낸다. Ar¹은 바람직하게는 4위치에서 할로젠, 메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 페닐 그룹, 및 3위치와 4위치에서 할로젠으로 치환된 페닐 그룹으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- <28> Ar²는 바람직하게는 2,5-디플루오로페닐이다.
- <29> 특정 양태에 있어서, Ar¹은 4-클로로페닐 또는 4-트리플루오로메틸페닐이고, Ar²는 2,5-디플루오로페닐이다.
- <30> R^{1b}는 통상적으로 H, 메틸 또는 OH, 바람직하게는 H를 나타낸다.
- <31> R^{1c}는 통상적으로 H 또는 메틸, 바람직하게는 H를 나타낸다.
- <32> m이 1인 경우, R^{1b} 및 R^{1c}는 둘 다 C₁₋₄알킬을 나타내지 않는 것이 바람직하다.
- <33> R^{2a}의 범주에는 특히 H, 페닐, 피리딜, C₃₋₆사이클로알킬(예: 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸), C₃₋₆사이클로알킬C₁₋₆알킬(예: 사이클로프로필메틸), C₂₋₆알케닐(예: 알릴), 및 CF₃, Ar, OR^{2b}, N(R^{2b})₂, CO₂R^{2b} 또는 CON(R^{2b})₂로 임의로 치환된 선형 또는 측쇄 C₁₋₆알킬이 포함된다.
- <34> N(R^{2a})₂로 나타낸 N-헤테로사이클릴 그룹의 예에는 (OH, CO₂H, CO₂ C₁₋₄알킬, Me 또는 Ph로 임의로 치환된) 피페리딘-1-일, (Me 또는 Ph로 임의로 치환된) 피페라진-1-일, 모르폴린-4-일, 티오모르폴린-4-일, 1,1-디옥소-티오모르폴린-4-일, 2-옥소-이미다졸리딘-1-일, 5,5-디메틸-2,2-디옥소-옥사졸리딘-3-일, 2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일, 2-옥소-옥사졸리딘-3-일, 2-옥소-피리딘-1-일 및 2-옥소-피롤리딘-1-일이 포함된다.
- <35> R^{2b}는 통상적으로 H 또는 C₁₋₄알킬을 나타낸다.
- <36> Z가 OR^{2a}를 나타내는 경우, R^{2a}는 적절하게는 H, Ar(특히, 피리딜), 알킬(예: 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸) 또는 치환된 알킬(특히, CH₂Ar, 예를 들면, 벤질 또는 피리딜메틸)을 나타낸다.
- <37> Z가 CO₂R^{2a}를 나타내는 경우, R^{2a}는 적절하게는 H 또는 알킬(예: 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)을 나타낸다.
- <38> Z가 CON(R^{2a})₂를 나타내는 경우, R^{2a} 그룹은 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬 알킬 또는 알케닐을 나타내거나, 함께 N-헤테로사이클릴 그룹을 형성한다. 매우 절적하게는, 하나의 R^{2a}는 H를 나타내고, 나머지는 H, 알킬(예: 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2급-부틸, t-부틸 또는 1-에틸프로필), 알케닐(예: 알릴), 사이클로알킬(예: 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸), 사이클로알킬 알킬(예: 사이클로프로필메틸) 또는 치환된 알킬[예: Ar로 치환된 알킬, 특히 2-피리딜에틸, 3-(이미다졸-1-일)프로필 또는 2-페닐에틸; 또는 CF₃, CO₂R^{2b} 또는 CON(R^{2b})₂로 치환된 알킬, 특히 2,2,2-트리플루오로에틸, 메톡시카보닐메틸 또는 카바모일메틸]을 나타낸다. 또한, 두 개의 R^{2a} 그룹은 N-헤테로사이클릴 그룹, 예를 들면, 3위치 또는 4위치에서 CO₂R^{2b} 및/또는 C₁₋₄ 알킬로 치환된 모르폴린, 티오모르폴린, 티오모르폴린-1,1-디옥사이드, 4-메틸피페라진, 4-페닐피페라진, 피페리딘, 4-하이드록시피페리딘 또는 피페리딘, 특히 3-카복시피페리딘, 4-카복시피페리딘, 3-에톡시카보닐피페리딘, 4-에톡시카보닐피페리딘, 3-카복시-3-메틸피페리딘 및 3-에톡시카보닐-3-메틸피페리딘을 형성한다.
- <39> 화학식 I에 따르는 개별적인 화합물의 예는 본원에 첨부된 실시예 영역에서 제공된다.
- <40> 화학식 I의 화합물은 γ-세크리타제에 의한 APP의 진행 조절제로서의 활성을 갖는다.

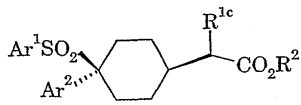
- <41> 또한, 본 발명은 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 바람직하게는, 이러한 조성물은 경구, 비경구, 비내, 설하 또는 직장 투여용, 또는 흡입 또는 통기에 의한 투여용으로 단위 투여 형태, 예를 들면, 정제, 환제, 캡슐제, 산제, 과립제, 멸균 비경구용 용제 또는 현탁제, 정량식 에어로졸 또는 액체 분무제, 점적제, 앰플제, 경피 패치, 자동 주입기 또는 좌제로 존재한다. 고체 조성물, 예를 들면, 정제를 제조하기 위해, 주 활성 성분을 약제학적 담체, 예를 들면, 국제 공개특허공보 제WO 01/70677호에 기재되어 있는 바와 같이 당해 기술분야의 숙련가들에게 공지되어 있는 통상의 정제 성분과 혼합한 다음, 단위 투여 형태로 성형시킨다. 통상의 단위 투여 형태는 활성 성분을 0.1 내지 500mg, 예를 들면, 1mg, 2mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg 또는 200mg 함유한다. 신규한 조성물로 이루어진 정제 또는 환제는, 예를 들면, 국제 공개특허공보 제WO 01/70677호에 기재되어 있는 바와 같은 제피되거나, 혼합되어 작용을 연장시키는 이점을 제공하는 투여 형태를 제공할 수 있다.
- <42> 본 발명의 신규한 조성물이 경구 투여용으로 혼입되거나 주사에 의해 혼입될 수 있는 액제 제형에는 국제 공개특허공보 제WO 01/70677호에 기재되어 있는 바와 같은 수성 용액, 적합하게는 풍미제를 가한 시럽, 수성 또는 오일 현탁액 및 식용 유지로 풍미제를 가한 에멀전이 포함된다.
- <43> 또한, 본 발명은 인체를 치료하는 방법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다. 바람직하게는, 당해 치료법은 β -아밀로이드의 침적과 관련된 상태에 대한 것이다. 바람직하게는, 당해 상태는 관련된 β -아밀로이드 침적물을 갖는 신경 질환, 예를 들면, 알츠하이머 질환이다.
- <44> 본 발명은 알츠하이머 질환을 치료하거나 예방하기 위한 약제의 제조시 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용도를 추가로 제공한다.
- <45> 또한, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 유효량을 알츠하이머 질환을 앓고 있거나 앓기 쉬운 환자에게 투여함을 포함하여, 당해 질환을 앓고 있거나 앓기 쉬운 환자를 치료하는 방법도 기재되어 있다.
- <46> 알츠하이머 질환을 치료하거나 예방하기 위해, 적합한 투여량은 1일 체중 1kg당 약 0.01 내지 250mg, 바람직하게는 약 0.05 내지 100mg, 특히 약 0.1 내지 50mg이다. 화합물을 1일 1 내지 4회 섭생으로 투여될 수 있다. 그러나, 몇몇 경우, 이러한 범위 밖의 투여가 사용될 수 있다.
- <47> m이 0이고 Z가 CO_2R^{2a} 또는 $\text{CON}(\text{R}^{2a})_2$ 인 화학식 I의 화합물은 카복실산(1)을 (대표적으로) R^{2a}OH 또는 $\text{HN}(\text{R}^{2a})_2$ 와 커플링시킴으로써 제조될 수 있다(여기서, R^{2a} 는 위에서 정의한 바와 같다).

화학식 1



- <48>
- <49> 위의 화학식 1에서,
- <50> Ar^1 , Ar^2 및 R^{1c} 는 위에서 정의한 바와 같다.
- <51> 커플링제, 예를 들면, 디메틸아미노피리딘, 하이드록시벤조트리아졸, 디사이클로헥실카보디이미드, 카보닐디이미다졸 등을 사용을 포함하여, 임의의 표준 커플링 기술이 사용될 수 있다. 하나의 바람직한 양태에 있어서, 산을 (예를 들면, DMF 용액 중의 옥살릴 클로라이드로 처리함으로써) 상당하는 산 염화물로 전환시킨 다음, 목적하는 친핵성 물질과 직접 반응시킨다. 또다른 바람직한 방법에 있어서, 산을 (예를 들면, 디사이클로헥실 카보디이미드의 존재하에 페놀과 커플링시킴으로써) 활성 에스테르 유도체, 예를 들면, 펜타플루오로페놀 에스테르로 전환시킨 다음, 당해 중간체를 목적하는 친핵성 물질과 반응시킨다.
- <52> 산(1)은 통상적으로 에탄올 용액에서 LiOH로 처리하는 바와 같은 알칼리 조건하에 에스테르(2)를 가수분해시킴으로써 생성된다.

화학식 2



<53>

<54>

위의 화학식 2에서,

<55>

R²는 알킬, 예를 들면, 메틸 또는 에틸을 나타내고,

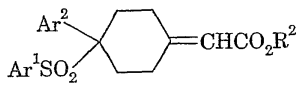
<56>

Ar¹, Ar² 및 R^{1c}는 위에서 정의한 바와 같다.

<57>

에스테르(2)는, R^{1c}가 H가 아닌 경우, 알킬리텐 유도체(3)를 환원시킨 다음, 임의로 (C₁₋₄알킬)-L[여기서, L은 이 탈 그룹(특히, 브롬화물 또는 요오드화물)이다]로 알킬화시킴으로써 생성된다.

화학식 3



<58>

<59>

위의 화학식 3에서,

<60>

Ar¹, Ar² 및 R²는 위에서 정의한 바와 같다.

<61>

환원은 에탄올 중의 수소화붕소나트륨 및 염화니켈(II)을 사용하여 수행할 수 있는 한편, 임의의 알킬화는 에스테르(2)(여기서, R^{1c}는 H이다)를 저온에서 비양성자성 용매에서 강 염기[예: 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드]로 처리하고, (C₁₋₄알킬)-L로 처리한 다음, 실온으로 가온시킴으로써 수행할 수 있다.

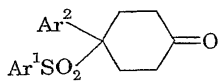
<62>

경우에 따라, 불포화 에스테르(3)는 상당하는 산으로 가수분해시키고, HN(R^{2a})₂의 반응에 의해 아미드로 전환시킨 다음, 올레핀 결합을 환원시킬 수 있다.

<63>

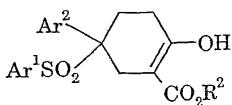
불포화 에스테르(3)는 케톤(4)을 Ph₃P=CHCO₂R²로 축합시킴으로써 생성되는 한편, 케톤(4)은 설폰(6)과 2당량 이상의 아실레이트(7)와의 반응에 의해 형성되는 엔올(5)을 탈카복실화시킴으로써 생성된다.

화학식 4



<64>

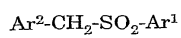
화학식 5



<65>

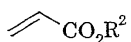
화학식 6

<66>



화학식 7

<67>



- <68> 위의 화학식 4 내지 7에서,
- <69> Ar^1 , Ar^2 및 R^2 는 위에서 정의한 바와 같다.
- <70> 탈카복실화는 염화나트륨 및 물의 존재하에 DMSO 중에서 150℃에서 가열함으로써 성취될 수 있는 한편, 설펜(6)과 알실레이트(7)와의 반응은 강 염기(예: 칼륨 t-부톡사이드)의 존재하에 불활성 용매(예: THF) 중에서 실온에서 수행될 수 있다.
- <71> 설펜(6)은 티올(9)과 벤질 유도체(10)와의 반응에 의해 형성되는 티오에테르(8)을 산화시킴으로써 제조된다. 티올(9)과 벤질 유도체(10) 간의 반응은 염기(예: 트리에틸아민)의 존재하에 불활성 용매(예: 디클로로메탄) 중에서 수행되는 한편, 티오에테르(8)의 설펜(6)으로의 산화는 편리하게는 또한 불활성 용매(예: 디클로로메탄) 중에서 m-클로로퍼옥시벤조산에 의해서도 수행된다.

화학식 8



화학식 9

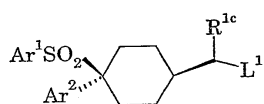


화학식 10



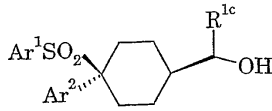
- <75> 위의 화학식 8 내지 10에서,
- <76> L은 이탈 그룹(예: 클로라이드 또는 브로마이드)이고,
- <77> Ar^1 및 Ar^2 는 위에서 정의한 바와 같다.
- <78> m이 0이고 Z가 CN 또는 OR^{2a} 인 화학식 I의 화합물은 설포네이트 에스테르(11)를 (대표적으로) 시아나이드 이온 또는 $R^{2a}OH$ 와 반응시킴으로써 수득할 수 있다(여기서, R^{2a} 는 위에서 정의한 바와 같다).

화학식 11



- <79>
- <80> 위의 화학식 11에서,
- <81> L^1 은 설포네이트 이탈 그룹(예: 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트)을 나타내고,
- <82> Ar^1 , Ar^2 및 R^{1c} 는 위에서 정의한 바와 같다.
- <83> 치환 반응은 DMF 중에서 승온(예: 약 80℃)하에 수행될 수 있다. 친핵성 물질이 $R^{2a}OH$ 인 경우, 설포네이트 에스테르(11)와의 반응 전에 수산화나트륨으로 처리함으로써 상당하는 음이온을 발생시키는 것이 유리하다.
- <84> 설포네이트(11)는 알콜(12)을 (예를 들면, 3급 아민의 존재하에 저온에서 무수 조건하에) 적절한 염화설포닐과 반응시킴으로써 제조된다.

화학식 12



<85>

<86>

위의 화학식 12에서,

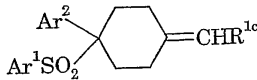
<87>

Ar¹, Ar² 및 R^{1c}는 위에서 정의한 바와 같다.

<88>

알콜(12)은 알켄(13)의 수소화붕소 첨가반응으로부터 생성된다:

화학식 13



<89>

<90>

위의 화학식 13에서,

<91>

Ar¹, Ar² 및 R^{1c}는 위에서 정의한 바와 같다.

<92>

상기 방법은 통상적으로 실온에서 THF 중의 보란과 반응시키고, 알칼리성 과산화수소로 처리한 다음, 목적하는 시스 이성체를 크로마토그래피로 분리함을 포함한다. 알켄(13)은 Ph₃P=CHR^{1c}(여기서, R^{1c}는 위에서 정의한 바와 같다)를 사용하여 축합시킴으로써 케톤(4)으로부터 생성된다.

<93>

R^{1c}가 H인 알콜(12)에 대한 선택적인 경로에는 케톤(4)을 (예를 들면, 수소화붕소를 사용하여) 상응하는 2차 알콜(14)로 환원시키고, 당해 알콜(14)을 상응하는 메실레이트 (또는 등가 이탈 그룹)로 전환시킨 다음, 시아나이드 이온을 사용하여 친핵성 치환반응을 수행하고, 생성된 니트릴을 상당하는 카복실산으로 가수분해시킨 다음, 1차 알콜로 환원시킴을 포함한다. 가수분해는 통상적으로 산성 조건(예: 110℃에서 아세트산과 진한 HCl과의 혼합물에서)하에 수행되고, 환원은 편리하게는 THF 중의 이소부틸 클로로포르메이트 및 수소화붕소로 연속 처리함으로써 수행된다.

<94>

m이 1이고 R^{1b}가 H 또는 C₁₋₄알킬인 화학식 I의 화합물은 알콜(12)을 상당하는 알데하이드 또는 케톤으로 산화시킨 다음, 케톤(4)의 전환과 관련하여 상기한 방식으로 이의 카보닐 그룹을 m이 0인 화학식 I의 화합물로 수득할 수 있다. 예를 들면, R^{1c}가 H인 알콜(12)의 산화는 상당하는 사이클로헥산카복실알데하이드를 제공하고, Ph₃P=CO₂Et와 축합시켜 2-사이클로헥실프로페노산의 에틸 에스테르를 제공한다. 이 후, 상당하는 에틸 2-사이클로헥실프로파노에이트로 수소화반응시키고, 임의로, 상당하는 산으로 알킬화 및/또는 가수분해시키고/시키거나 각종 아마이드 또는 선택적인 에스테르 유도체로 전환시킨다.

<95>

화합물이 시판되지 않는 경우, 상기한 합성 계획에 사용된 출발 물질 및 시약은 시판중인 물질에 대해 유기 합성에 대한 표준 기술을 적용하여 수득할 수 있다.

<96>

상기 합성 계획 중의 다수는 입체이성체의 혼합물을 발생시킬 수 있음을 인지한다. 특히, 특정 생성물은 특정 환 치환체가 환의 동일면 또는 반대면에 존재하는 아릴설포닐 그룹과 같은 시스 및 트랜스 이성체의 혼합물로서 형성될 수 있다. 이러한 혼합물은 분별 결정법 및 개별적인 크로마토그래피와 같은 통상의 방법에 의해 분리될 수 있다.

<97>

본 발명에 따르는 특정 화합물은 하나 이상의 키랄 중심 또는 분자의 전반적인 비대칭으로 인해 광학 이성체로서 존재할 수 있다. 이러한 화합물은 라세미체성 형태로 제조될 수 있거나, 개별적인 에난티오머는 에난티오특이적 합성 또는 분해에 의해 제조될 수 있다. 신규한 화합물은, 예를 들면, 예비 HPLC와 같은 표준 기술 또는 광학 활성 산, 예를 들면, (-)-디-p-톨루오일-d-타르타르산 및/또는(+)-디-p-톨루오일-l-타르타르산을 갖는 염 형성에 의한 부분입체이성체 쌍 형성에 의해 이들의 성분 에난티오머로 분해되고, 분별 결정한 다음, 유리 염기를 재생시킨다. 또한, 신규한 화합물은 디아스테레오머 에스테르 또는 아마이드의 형성에 의해 분해되고, 크로마

토그래피에 의해 분리된 다음, 키랄 보조제를 제거할 수 있다.

<98> 상기 합성 순서 동안, 농축된 분자 중의 민감성 또는 반응성 그룹을 보호하는 것이 필요하고/하거나 바람직할 수 있다. 이는 문헌[참조: "Protective Groups in Organic Chemistry", J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; T. W. Greene & P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1991]에 기재되어 있는 바와 같은 통상의 보호 그룹을 사용함으로써 성취될 수 있다. 보호 그룹 당해 기술분야로부터 공지되어 있는 방법을 사용하여 편리한 연속 단계로 제조될 수 있다.

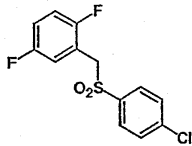
<99> γ -세크리타제에 대한 본 발명의 화합물을 활성 정도를 분석하는 적합한 방법은 국제 공개특허공보 제WO 01/70677호 및 문헌[참조: Biochemistry, 2000, 39(30), 8698-8704]에 기재되어 있다.

<100> 본 발명의 실시예 전부는 상기한 분석 중의 하나 이상에서 ED₅₀이 10 μ M 미만, 바람직하게는 1 μ M 미만, 가장 바람직하게는 100nM 미만이다.

<101> 다음 실시예는 본 발명을 설명한다.

<102> 실시예

<103> 중간체(1)



<104>

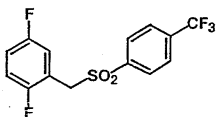
<105> 디클로로메탄(100ml) 중의 4-클로로티오페놀(3.6g, 0.025mol)을 2,5-디플루오로벤질 브로마이드(5.17g, 0.025mol) 및 트리ethyl아민(3.9ml, 0.028mol)로 처리하고, 반응물을 2시간 동안 교반시킨 다음, 디클로로메탄(250ml)으로 희석시키고, 물(100ml) 및 염수(100ml)로 세척한다. 분리된 유기 층을 건조(MgSO₄)시키고, 증발 건조시킨다. 생성물을 헥산-에틸 아세테이트 혼합물로 용리시키면서 실리카 하부로 통과시킴으로써 정제한다(5.12g).

<106> ¹H NMR CDCl₃ 7.23(4H, s), 6.69-6.86(3H, m) 및 4.04(2H, s).

<107> 이러한 티오에테르(5.12g, 0.018mol)를 디클로로메탄(100ml)에 용해시키고, m-클로로퍼옥시벤조산(14.3g, 0.042mol(50%w/w))으로 처리한 다음, 2시간 동안 교반시킨다. 이 후, 반응물을 Na₂S₂O₅(5% 용액, 100ml) 및 염수(50ml)로 세척하고, 건조(MgSO₄)시킨 다음, 증발 건조시킨다. 설폰 생성물을 헥산-에틸 아세테이트 혼합물로 용리시키면서 실리카상에서 정제한다(3.6g).

<108> ¹H NMR CDCl₃ 7.61(2H, d, J=8.6Hz), 7.45(2H, d, J=8.6Hz), 7.13-7.08(1H, m), 7.05-7.01(1H, m), 7.05-7.00(1H, m), 6.99-6.87(1H, m) 및 4.36(2h, s).

<109> 중간체(2)

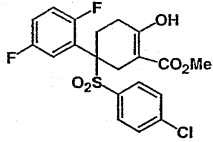


<110>

<111> 4-트리플루오로메틸티오페놀을 사용하여 중간체(1)에서와 같이 제조하여, 고체로서 수득한다.

<112> ¹H NMR(360MHz, CDCl₃) δ 7.85-7.83(2H, m), 7.76-7.74(2H, m), 7.15-7.10(1H, m), 7.06-7.0(1H, m), 6.92-6.86(1H, m) 및 4.46(2H, s).

<113> 제조방법(1)

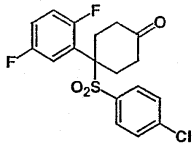


<114>

<115> 테트라하이드로푸란(30ml) 중의 중간체(1)(1g, 3.31mmol) 및 메틸 아크릴레이트(0.84ml, 9.27mmol)를 칼륨 t-부톡사이드[테트라하이드로푸란(3.64mmol) 중의 1M 용액 3.64ml]로 적가 처리한다. 반응물을 2시간 동안 교반 시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 희석시킨 다음, 물(5ml) 및 염수(50ml)로 세척한다. 유기 상을 분리하고, 건조(MgSO₄)시킨 다음, 증발 건조시키고, 생성물을 헥산-에틸 아세테이트 혼합물로 용리시키면서 실리카상에서 정제한다(1.0g).

<116> ¹H NMR CDCl₃ 12.0(1H, s), 7.41(4H, s), 7.06-7.0(2H, m), 6.87-6.81(1H, s), 3.81(3H, s), 3.38(1H, dd, J=3.2, 15.8Hz), 3.02-2.92(2H, m), 2.52(1H, dd, J= 5.7, 18.5Hz), 2.3-2.2(1H, m) 및 2.2-2.1(1H, m).

<117> 제조방법(2)

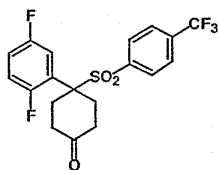


<118>

<119> 디메틸설폭사이드(10ml) 중의 제조방법(1)로부터의 에스테르(1.0g, 2.25mmol)를 NaCl(0.3g, 4.96mmol) 및 물(0.9ml, 4.96mmol)로 처리한 다음, 150℃에서 2시간 동안 가열한다. 냉각된 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100ml)로 희석시키고, 포화된 NH₄Cl(100ml)로 세척한 다음, 유기 상을 분리하고, 건조(MgSO₄)시킨 다음, 증발 건조시킨다. 생성물을 헥산-에틸 아세테이트 혼합물로 용리시키면서 실리카상에서 정제한다(0.5g).

<120> ¹H NMR CDCl₃ 7.43-7.37(4H, m), 7.22-7.1(2H, m), 6.97-6.9(1H, m), 3.05-2.98(2H, m) 및 2.61-2.53(2H, m).

<121> 제조방법(3)

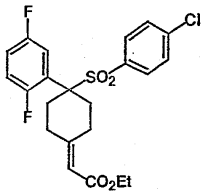


<122>

<123> 중간체(2)를 사용하여 제조방법(1) 및 (2)의 방법으로 제조하여, 고체로서 생성물(0.3g)을 수득한다.

<124> ¹H NMR (360MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.69(2H, d, J= 7.5Hz), 6.62-6.60(2H, d, J= 7.4Hz), 7.22-7.11(2H, m), 6.95-6.88(1H, m), 3.02-2.99(2H, m), 2.63-2.54(4H, m) 및 2.25-2.16(2H, m).

<125> 제조방법(4)

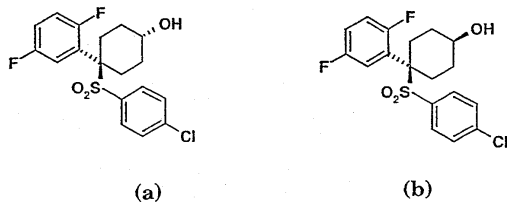


<126>

<127> 에틸 (디에톡시포스피닐)아세테이트(5.16mL, 26mmol)를 테트라하이드로푸란(60mL) 중의 나트륨 수소화물 슬러리(광물성 오일 중의 60% 현탁액, 988mg, 24.7mmol)에 적가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시킨다. 테트라하이드로푸란(50mL) 중의 제조방법(2)으로부터의 케톤(5g, 13mmol)을 20분에 걸쳐 적가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시킨다. 물을 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 유기 분획을 물로 세척하고, 건조(MgSO₄)시킨 다음, 용매를 감압하에 증발시킨다. 잔류물을 이소헥산:EtOA(85:15)로 용리시키면서 실리카 겔상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체(5.2 g, 88%)로서 생성물을 수득한다.

<128> ¹H NMR (400MHz, CDC₃) δ 7.41-7.36(4H, m), 7.18-7.13(1H, m), 7.11-7.05(1H, m), 6.93-6.86(1H, m), 5.64(1H, s), 4.14-4.10(2H, m), 3.99-3.96(1H, m), 2.91-2.80(2H, m), 2.42-2.38(1H, m), 2.31-2.04(3H, m), 1.89-1.78(1H, m), 1.28-1.24(3H, m).

<129> 제조방법(5)



<130>

<131> 메탄올(2mL) 중의 제조방법(2)으로부터의 케톤(0.1g, 0.26mmol)을 NaBH₄(0.098g, 0.26mmol)로 처리한 다음, 1시간 동안 교반시킨다. 반응물을 HCl(1N, 10mL)로 급냉시키고, 에틸 아세테이트(20mL)로 희석시킨 다음, 유기 상을 분리하고, 건조(MgSO₄)시킨 다음, 증발 건조시킨다. 시스 및 트랜스 생성물을 헥산-에틸 아세테이트 혼합물로 용리시키면서 실리카상에서 정제한다.

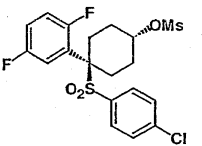
<132> (a)(트랜스) 0.052g.

<133> ¹H NMR CDC₃ 7.39-7.33(4H, m), 7.11-7.02(2H, m), 6.88-6.82(1H, m), 3.80-3.73(1H, m), 2.80-2.60(2H, m), 2.22-2.16(2H, m), 2.08-2.04(2H, m), 1.53(1H, 광폭) 및 1.27-1.13(2H, m).

<134> (b)(시스)

<135> ¹H NMR(CDC₃) 7.40(4H, s), 7.16-7.03(2H, m), 6.90-6.83(1H, m), 3.97-3.95(1H, m), 3.77-3.68(1H, m), 3.51-3.49(1H, m), 2.61-2.53(2H, m), 1.91-1.83(2H, m) 및 1.50-1.42(2H, m).

<136> 제조방법(6)



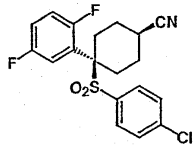
<137>

<138> 디클로로메탄(50mL) 중의 제조방법(5)으로부터의 트랜스 사이클로헥산올(2.7g, 6.9mmol) 및 트리에틸아민

(1.45mL, 10.3mmol)을 -30℃에서 메탄 설포닐 클로라이드(0.645mL, 8.9mmol)로 처리한다. 30분 후에, 혼합물을 물(20mL), 10% 수성 시트르산(20mL) 및 포화 수성 탄산나트륨(50mL)으로 세척하고, 건조(MgSO₄)시킨 다음, 증발 건조시킨다. 고체를 에테르로 분쇄하여, 메실레이트(2.6g)를 수득한다.

<139> ¹H NMR(CDC₁₃) 7.40-7.37(4H, m), 7.12-7.07(2H, m), 6.92-6.83(1H, m), 4.78-4.65(1H, m), 2.96(3H, s), 2.88-2.52(2H, m), 2.29-2.21(4H, m) 및 1.59-1.47(2H, m).

<140> 제조방법(7)

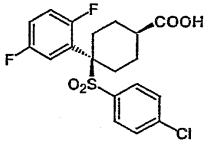


<141>

<142> 제조방법(6)으로부터의 트랜스 메실레이트(103mg, 0.22mmol)를 톨루엔(20mL)에 용해시키고, 예비 공비 샘플 테트라부틸암모늄 시아나이드(354mg, 1.32mmol)에 가하고, 혼합물을 18시간에 걸쳐 70℃로 가온시킨 다음, 실온으로 냉각시킨다. 용액을 물(10mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2x50mL)로 세척한다. 유기 상을 염수(10mL)로 세척하고, 건조(MgSO₄)시킨 다음, 증발시킨다. 수득한 투명 오일을 헥산 중의 10 내지 20%의 에틸 아세테이트로 용리시키면서 실리카 겔상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 시아나이드를 수득한다.

<143> ¹H NMR(CDC₁₃) 7.42-7.36(4H, s), 7.10-7.05(2H, m), 6.89-6.84(1H, m), 2.88-2.86(1H, m), 2.76-2.72(2H, m), 2.52-2.45(1H, m), 2.12-2.07(1H, m) 및 1.56-1.49(1H, m).

<144> 제조방법(8)

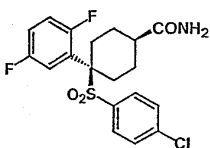


<145>

<146> 제조방법(7)으로부터의 시아나이드(143mg, 0.36mmol)를 빙초산(10mL)과 진한 HCl(6mL)과의 혼합물에 용해/현탁시킨 다음, 110℃에서 15시간 동안 가열한다. 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시킨 다음, 물(3회)로 세척하고, 건조(MgSO₄)시킨 다음, 증발 건조시킨다. 상기 조 잔류물(153mg)을 예비 tlc(디클로로메탄/1% 아세트산 중의 5% 메탄올)로 정제한다.

<147> ¹H NMR(CDC₁₃) 7.38-7.35(4H, s), 7.08-7.06(2H, m), 6.90-6.84(1H, m), 2.65-2.58(2H, m), 2.38-2.33(3H, m) 및 1.75-1.49(4H, m).

<148> 제조방법(9)



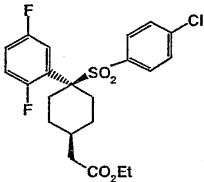
<149>

<150> 제조방법(8)으로부터의 시아나이드(50mg, 0.12mmol)를 테트라하이드로푸란(4.5mL)과 물(0.5mL)과의 혼합물에 용해시키고, 20℃에서 교반시킨다. 혼합물을 2시간 동안 과산화수소(20mL, 0.6mmol)로 처리한 다음, 수산화리튬(6mg, 0.25mmol)으로 처리한다. 과산화수소(20mL, 0.6mmol)에 이어, 수산화리튬(6mg, 0.25mmol)을 가한 다음,

혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반시킨다. 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시킨 다음, 물(2회) 및 포화 중황산나트륨으로 세척하고, 건조(MgSO₄)시킨 다음, 증발 건조시킨다. 상기 조 잔류물(51mg)을 예비 tlc(헥산 중의 20% 에틸 아세테이트)로 정제한다.

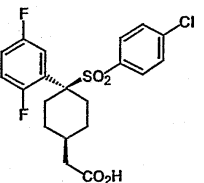
<151> ¹H NMR(CDC₁₃) 7.37(4H, s), 7.10-7.02(2H, m), 6.90-6.84(1H, m), 5.57(2H, 광폭), 2.54-2.48(3H, m), 2.43-2.39(1H, m), 2.19-2.15(2H, m) 및 1.62-1.50(3H, m).

<152> 실시예 1



<153>
<154> 수산화붕소나트륨(313mg, 8.23mmol)을 에탄올(100ml) 중의 제조방법(4)으로부터의 불포화 에스테르(3.74g, 8.23mmol)와 염화니켈(II)(2.67g, 20.6mmol)과의 혼합물에 가한다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반시킨 다음, 물(100ml)을 가한다. 혼합물을 HyfloTM를 통해 여과하고, 에탄올 및 에틸 아세테이트로 세척한다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물에 분배시킨다. 유기 층을 수거하고, 건조(MgSO₄)시킨 다음, 용매를 감압하에 증발시킨다. 잔류물을 이소헥산:EtOAc(85:15)로 용리시키면서 실리카 겔상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 오일(1.36g, 36%)로서 더 빨리 이동하는 시스-이성체 [¹H NMR(400MHz, CDC₁₃) δ 7.37-7.30(4H, m), 7.09-7.00(2H, m), 6.86-6.79(1H, m), 4.14(2H, q, J=7.1Hz), 2.47(2H, d, J=7.6Hz), 2.46-2.38(2H, m), 2.19-2.14(1H, m), 1.76-1.71(2H, m), 1.57-1.48(4H, m), 1.27(3H, t, J=7.1Hz)]; 및 오일 (200mg, 5.3%)로서 더 서서히 이동하는 트랜스-이성체를 수득한다.

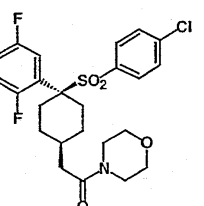
<155> 실시예 2



<156>
<157> 수산화리튬(350mg, 14.57mmol)을 에탄올(40mL) 중의 실시예 1로부터의 시스-에스테르 용액(1.33g, 2.91mmol)에 가한다. 혼합물을 탈기시키고, 질소 가스하에 실온에서 5시간 동안 교반시킨다. 혼합물을 수성 염산(1M)에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 추출물을 건조(MgSO₄)시키고, 용매를 감압하에 증발시켜 백색 고체를 수득한 다음, 이를 IPA로부터 결정화시켜 백색 고체(950mg, 76%)로서 생성물을 수득한다.

<158> ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.51-7.49(2H, m), 7.40-7.37(2H, m), 7.19-7.10(2H, m), 7.00-6.94(1H, m), 2.51-2.35(6H, m), 2.13-2.10(1H, m), 1.78-1.74 (2H, m), 1.57-1.50(2H, m).

<159> 실시예 3



<160>

<161> 실시예 2로부터의 산(50mg, 0.117mmol), 모르폴린(30 μ l, 0.351mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸(24mg, 0.176mmol) 및 트리에틸아민(65 μ l, 0.468mmol)을 질소 가스하에 실온에서 10분 동안 테트라하이드로푸란에서 교반시킨다. 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이미드 하이드로클로라이드(45mg, 0.234mmol)를 상기 혼합물에 가하고, 24시간 동안 교반시킨다. 혼합물을 수성 수산화나트륨(1M)에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 추출시킨다. 유기 추출물을 건조(MgSO₄)시키고, 용매를 감압하에 증발시킨다. 잔류물을 디클로로메탄 중의 5 내지 10% 메탄올로 용리시키면서 실리카 겔상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 발포체(50mg, 86%)로서 생성물을 수득한다.

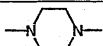
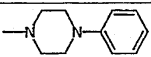
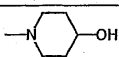
<162> ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.50(2H, d, J=8.6Hz), 7.37(2H, d, J=8.6Hz), 7.19-7.09(2H, m), 7.00-6.93(1H, m), 3.69-3.63(4H, m), 3.59-3.56(4H, m), 2.55(2H, d, J=7.4Hz), 2.47-2.39(4H, m), 2.16-2.07(1H, m), 1.78-1.74(2H, m), 1.58-1.51(2H, m).

<163> m/z(ES⁺) (M+1) 498 + 500.

<164> 실시예 4 내지 15

<165> 하기 화합물은 모르폴린 대신 적합한 아민을 사용하여 실시예 3의 방법에 따라 제조된다.

표 1A

| 실시예 | -NR ₂ | 화학식 | 분자량 | m/z (ES ⁺) (M+1) |
|-----|---|--|-----|---------------------------------|
| 4 |  | C ₂₅ H ₂₉ ClF ₂ N ₂ O ₃ S | 510 | 511 |
| | | | 512 | 513 |
| 5 |  | C ₃₀ H ₃₁ ClF ₂ N ₂ O ₃ S | 572 | 573 |
| | | | 574 | 575 |
| 6 |  | C ₂₅ H ₂₈ ClF ₂ NO ₄ S | 511 | 512 |
| | | | 513 | 514 |

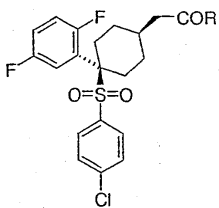
<166>

표 1B

| 실시예 | -NR ₂ | 화학식 | 분자량 | m/z (ES ⁺) (M+1) |
|-----|------------------|--|-----|---------------------------------|
| 7 | | C ₂₇ H ₂₇ ClF ₂ N ₂ O ₃ S | 532 | 533 |
| | | | 534 | 535 |
| 8 | | C ₂₆ H ₂₈ ClF ₂ N ₃ O ₃ S | 535 | 536 |
| | | | 537 | 538 |
| 9 | | C ₂₈ H ₃₂ ClF ₂ NO ₅ S | 567 | 568 |
| | | | 569 | 570 |
| 10 | | C ₂₈ H ₃₂ ClF ₂ NO ₅ S | 567 | 568 |
| | | | 569 | 570 |
| 11 | | C ₂₈ H ₃₂ ClF ₂ NO ₅ S | 567 | 568 |
| | | | 569 | 570 |
| 12 | | C ₂₈ H ₃₂ ClF ₂ NO ₅ S | 567 | 568 |
| | | | 569 | 570 |
| 13 | | C ₂₅ H ₂₈ ClF ₂ NO ₃ S | 495 | 496 |
| | | | 497 | 498 |
| 14 | | C ₂₉ H ₃₄ ClF ₂ NO ₅ S | 581 | 582 |
| | | | 583 | 584 |
| 15 | | C ₂₉ H ₃₄ ClF ₂ NO ₅ S | 581 | 582 |
| | | | 583 | 584 |

<167>

<168> 실시예 16 내지 32

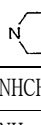


<169>

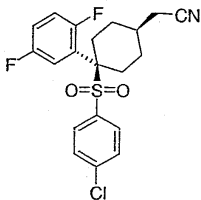
<170> 본 실시예들은 중화 전에 적합한 아민 비함유 염기 또는 아민 염을 사용하여 다음 방법에 의해 제조된다.

<171> 디클로로메탄(5ml) 중의 시스 4-(4-클로로벤젠설포닐)-4-(2,5-디플루오로페닐)사이클로헥산아세트산(실시예 2, 0.15g, 0.35mmol) 교반액에 옥살릴 클로라이드(0.05ml, 0.57mmol) 및 디메틸포름아미드(1 방울)를 가한다. 30 분 후에, 용액을 소용적으로 증발시키고, 디클로로메탄(5ml) 중의 잔류 용액에 목적하는 아민(1.75mmol)을 가한다. 용액을 20분 동안 교반시킨 후에, 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 이소헥산(25%, 50%) 중의 에틸 아세테이트의 농도를 증가시키면서 용리시키면서 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 정제한다. 생성물을 함유하는 분획을 증발시켜 아미드 생성물을 수득한다. 이소헥산 중의 적합한 농도의 에틸 아세테이트, 적합하게는, 에틸 아세테이트 중의 에틸 아세테이트 또는 메탄올을 사용하여 실리카 겔상에서 크로마토그래피로 정제한다.

표 2

| 실시예 번호 | R | MS m/z (M+H) | 용점 |
|--------|---|--------------|-------------|
| 16 | NH-사이클로부틸 | 482, 484 | 192 내지 193℃ |
| 17 | NH ₂ | 428, 430 | 187 내지 189℃ |
| 18 | NHMe | 442, 444 | 200 내지 201℃ |
| 19 | NHEt | 456, 458 | 146 내지 147℃ |
| 20 | NH ⁿ Pr | 470, 472 | 150 내지 151℃ |
| 21 | NH ⁱ Pr | 470, 472 | 124 내지 125℃ |
| 22 | NMe ₂ | 456, 458 | |
| 23 | NHCH ₂ CH ₂ PH | 532, 534 | |
| 24 | NHCH ₂ CF ₃ | 510, 512 | |
| 25 |  | 546, 548 | |
| 26 | NHCH ₂ -사이클로프로필 | 482, 484 | 187 내지 188℃ |
| 27 | NH-사이클로펜틸 | 496, 498 | 182 내지 183℃ |
| 28 | NH-사이클로프로필 | 468, 470 | 145 내지 147℃ |
| 29 | NH ⁿ Bu | 484, 486 | 오일 |
| 30 | NH ⁱ Bu | 484, 486 | 102 내지 110℃ |
| 31 | NHCH(Et) ₂ | 498, 500 | 89 내지 92℃ |
| 32 | NH-알릴 | 468, 470 | 132 내지 134℃ |

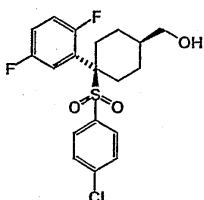
실시예 33



테트라하이드로푸란(1ml) 중의 제조방법(9)으로부터의 시스 아마이드 용액(46mg) 및 피리딘(0.053ml)에 트리플루오로아세트산 무수물(0.056ml)을 가한다. 0.5M HCl(수성) 및 에틸 아세테이트를 가하면, 용액을 실온에서 2시간 동안 교반시킨다. 유기 상을 건조(MgSO₄)시키고, 소용적으로 증발시킨 다음, 이소헥산:에틸 아세테이트(5:1)로 용리시키면서 실리카 겔상에서 크로마토그래피로 정제하여 무색 고체로서 목적하는 생성물을 수득한다.

¹H NMR(360MHz, CDC₃) δ 1.61-1.70(2H, m), 1.86-1.94(2H, m), 2.03-2.10(1H, m), 2.42-2.45(4H, m), 2.51(2H, d, J=8.0Hz), 6.8(1H, m), 7.02-7.09(2H, m), 7.30(2H, d, J=8.6Hz), 7.36(2H, d, J=8.7Hz).

실시예 34



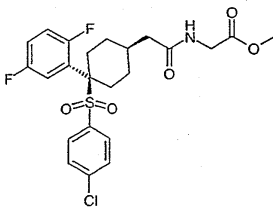
제조방법(8)으로부터의 산(153mg)을 무수 THF(10ml)에 용해시키고, 질소하에 0℃로 냉각시킨다. 트리에틸아민

(61 μ l, 0.43mmol) 및 이소부틸클로로포르메이트(57 μ l, 0.43mmol)를 가하고, 혼합물을 0 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 교반시킨다. 형성된 침적물을 여과함으로써 제거하고, 무수 THF 5ml로 추가로 세척한다. 합한 THF 층을 0 $^{\circ}$ C로 재냉각시키고, 용액으로서 물(2ml)에 수소화붕소나트륨(70mg, 1.84mmol)을 격렬하게 가한다. 0 $^{\circ}$ C에서 30분 동안 교반시킨 후에, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 염화암모늄 용액, 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척한 다음, 건조(MgSO₄)시키고, 증발 건조시킨다. 잔류물을 에틸 아세테이트:헥산(1:3)으로 용리시키면서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 알콜(75mg)을 수득한다.

<180> ¹H NMR(CDC₁₃) 7.39-7.31(4H, m), 7.10-7.01(2H, m), 6.88-6.81(1H, m), 3.71(2H, d, J=7.5Hz), 2.46-2.32(4H, m), 1.90-1.85(2H, m), 1.78-1.74(1H, m) 및 1.54-1.44(2H, m).

<181> m/z =423 [MNa]⁺.

<182> 실시예 35



<183>

<184> 단계(1)

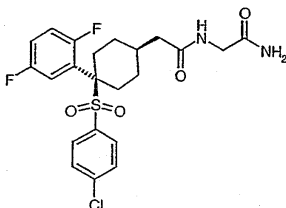
<185> DCM(50ml) 중의 실시예 2로부터의 산 용액(1g) 및 에틸 아세테이트(30ml)에 펜타플루오로페놀(1.5당량) 및 DCC(1.5당량)를 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 진공하에 증발시키고, 에틸 아세테이트에 용해시킨 다음, 여과한다. 여액을 진공하에 증발시켜 후속 반응에 사용하기에 충분히 깨끗한 펜타플루오로페놀 에스테르를 수득한다.

<186> 단계(2)

<187> 질소하에 DMF(3ml)에 용해되어 있는 단계(1)에서 제조된 펜타플루오로페놀 에스테르(155mg, 0.25mmol)에 글리신 메틸에스테르 하이드로클로라이드(125mg, 1.0mmol) 및 트리에틸아민(0.15ml)을 가한다. 2시간 후에, 반응물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3회)로 추출시킨 다음, 물 및 염수로 세척하고, 건조(MgSO₄)시킨 다음, 여과하고, 증발시킨다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1:1의 이소헥산/에틸 아세테이트 내지 9:1의 에틸 아세테이트/메탄올)로 정제하여 백색 고체(55mg)를 수득한다.

<188> ¹H NMR (CDC₁₃) 1.08-1.16(1H, m), 1.30-1.37(1H, m), 1.67-1.71(1H, m), 1.75-1.79(2H, m), 1.91-1.95(1H, m), 2.20-2.26(1H, m), 2.41(4H, d, J=7.8Hz), 3.77(3H, s), 4.05(2H, d, J=5.1Hz), 6.19(1H, br), 6.79-6.85(1H, m), 7.00-7.07(2H, m), 7.30-7.37(4H, m).

<189> 실시예 36

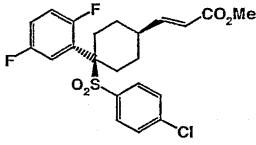


<190>

<191> 밀봉 관에서 메탄올 용액(3ml) 중의 2M 암모니아에 용해되어 있는, 실시예 35에서 제조된 글리신 에스테르(50mg, 0.1mmol)를 3시간 동안 50 $^{\circ}$ C로 가열한다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 농축시키고, 에테르로 분쇄함으로써 정제하여 백색 고체(28mg)를 수득한다.

<192> MS (EI+): 485(MH⁺).

<193> 실시예 37

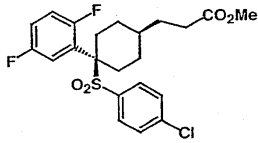


<194>

<195> 실시예 34로부터의 알콜(4g, 10mmol)을 디클로로메탄(280ml)에 용해시키고, 데스 마틴 페리오디난(4.66g, 11mmol)으로 처리한 다음, 혼합물을 45분 동안 교반시키고, 포화된 수성 이황화나트륨(100ml)으로 세척하고, 5분 후에, 혼합물을 분리시킨 다음, 유기 상을 포화된 수성 중탄산나트륨(100ml)으로 세척하고, 건조(MgSO₄)시킨 다음, 증발 건조시킨다. 조 잔류물(4g)을 무수 디클로로메탄(100ml)에 용해시키고, 메틸 트리페닐포스포니아세테이트(4.7g 14mmol)로 처리한 다음, 실온에서 16시간 동안 교반시킨다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 헥산 중의 10 내지 20%의 에틸 아세테이트로 용리시키면서 실리카 겔상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득한다.

<196> ¹H NMR(CDC₁₃) 7.37-7.36(4H, m), 7.10-7.02(3H, m), 6.87-6.83(1H, m), 5.91(1H, d, J=16HZ), 3.77(3H, s), 2.55-2.45(3H, m), 2.40-2.38(2H, m), 1.95-1.90(2H, m) 및 1.65-1.52(2H, m).

<197> 실시예 38

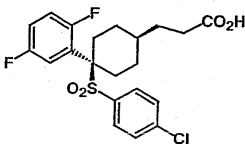


<198>

<199> 실시예 37로부터의 알콜(3.6g, 9mmol)을 에틸 아세테이트(350ml)에 용해시킨다. 플라스크를 탈기시키고, 10% Pd/C(400mg)를 가한 다음, 혼합물을 수소 대기하에 45분 동안 교반시킨다. 용액을 CeliteTM를 통해 여과하고, 증발시킨다. 수득한 투명한 오일을 헥산 중의 5% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 예비 tlc로 정제한다. 이어서, 수득한 오일을 헥산 중의 5 내지 10% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 실리카 겔상에서 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여 생성물을 수득한다.

<200> ¹H NMR(CDC₁₃) 7.37-7.34(4H, m), 7.08-7.00(2H, m), 6.85-6.81(1H, m), 3.67(3H, s), 2.45-2.39(4H, m), 2.33(2H, t, J=8.4Hz), 1.81(2H, q, J=8.4Hz), 1.72-1.68(2H, m) 및 1.60-1.43(3H, m).

<201> 실시예 39

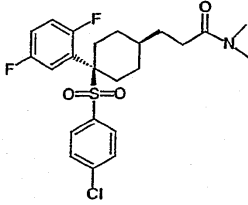


<202>

<203> 실시예 38로부터의 에스테르(104mg, 0.23mmol)를 에탄올(10ml)과 물(3ml)과의 혼합물에 용해시키고, 20°C에서 교반시킨다. 플라스크를 탈기시킨 다음, 수산화리튬(27mg, 1.15mmol)을 가한다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시킨다. 이어서, 1N 염산을 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 50ml)로 세척한다. 유기 상을 염수(50ml)로 세척하고, 건조(MgSO₄)시킨 다음, 증발시킨다. 이어서, 수득한 오일을 에틸 아세테이트로 용리시키면서 예비 tlc로 추가로 정제하여 산을 수득한다.

<204> ^1H NMR(CDCl_3) 7.37-7.30(4H, m), 7.09-6.99(2H, m), 6.85-6.79(1H, m), 2.42-2.36(6H, m), 1.85-1.79(2H, m), 1.73-1.69(2H, m), 1.63-1.58(1H, m) 및 1.53-1.45(2H, m).

<205> 실시예 40



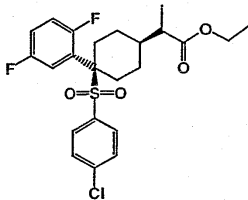
<206>

<207> 디클로로메탄(2ml) 중의 실시예 39로부터의 산(52mg, 0.118mmol)을 옥살릴 클로라이드($88\mu\text{l}$, 디클로로메탄 중의 2M 용액, 0.176mmol)로 처리한다. N,N-디메틸포름아미드 1방울을 가하고, 용액을 2시간 동안 교반시킨다. 2시간 후에, 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄(1ml)에 재용해시킨다. 상기 용액을 메탄올성 암모니아(2M, 2ml)에 적가한다. 반응물을 진공하에 증발시키고, 잔류물을 헥산 중의 80% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 실리카상에서 크로마토그래피한다. 생성된 물질을 100% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 예비 tlc로 추가로 정제한 다음, 고온 헥산으로부터 재결정화시켜 생성물(7.4mg, 14%)을 수득한다.

<208> ^1H NMR(360MHz, CDCl_3), 1.45-1.53(2H, m), 1.57-1.65(1H, 광폭), 1.70-1.75(2H, m), 1.78-1.84(2H, m), 2.32(2H, t, $J=15.3\text{Hz}$), 2.38-2.44(4H, 광폭), 2.95(3H, s), 3.02(3H, s), 6.79-6.86(1H, m), 7.00-7.09(2H, m), 7.31-7.37(4H, m);

<209> ms. (ES^+), 470(M+1), 294(M+175).

<210> 실시예 41

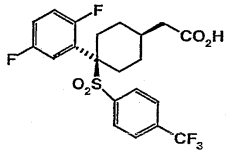


<211>

<212> 테트라하이드로푸란(14ml) 중의 실시예 1로부터의 시스-에스테르(669mg, 1.467mmol)를 -78°C 로 냉각시키고, 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(2.20ml, 테트라하이드로푸란 중의 1M 용액, 2.20mmol)로 처리한 다음, 2시간에 걸쳐 다시 실온으로 가온시키면서 교반시킨다. 이어서, 메틸 요오다이드($457\mu\text{l}$, 7.36mmol)를 -20°C 에서 혼합물에 가하고, 계속해서 교반시킨 다음, 다시 실온에서 2시간 동안 가온시킨다. 반응물을 빙초산($132\mu\text{l}$, 2.20mmol)으로 급냉시키고, 염화암모늄(50% 수성, 80ml)으로 희석시킨 다음, 에틸 아세테이트(3 x 100ml)로 추출시킨다. 이어서, 합한 유기물을 염수(포화, 200ml)로 세척하고, 건조(MgSO_4)시킨 다음, 진공하에 증발시켜 생성물(670mg)을 수득한다. 상기 물질을 헥산 중의 8% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 실리카상에서 크로마토그래피하여 생성물(272mg, 40%)을 수득한다.

<213> ^1H NMR(400MHz, CDCl_3), 1.16(3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.28(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.45-1.51(2H, m), 1.71-1.77(2H, m), 1.89-1.94(1H, m), 2.28-2.48(3H, br), 2.54-2.60(1H, br), 2.70-2.74(1H, m), 4.09-4.18(2H, m), 6.77-6.84(1H, m), 6.99-7.08(2H, m), 7.26-7.36(4H, m).

<214> 실시예 42

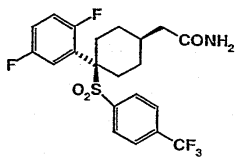


<215>

<216> 제조방법(3)의 케톤으로부터 제조한 다음, 제조방법(4) 및 실시예 1 및 2의 방법으로 제조한다.

<217> ¹H NMR(360MHz, CDCl₃) 1.52-1.61(2H, m), 1.76-1.81(2H, m), 2.20-2.26(1H, m), 2.39(2H, d, J=7.6Hz), 2.40-2.50(4H, m), 5.37(1H, 광폭), 5.51(1H, 광폭), 6.75-6.83(1H, m), 7.01-7.08(2H, m), 7.51(2H, d, J=8.3Hz) 및 7.64(2H, d, J=8.3Hz).

<218> 실시예 43

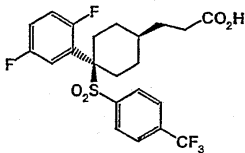


<219>

<220> 제2 단계에서 암모니아를 사용하여 실시예 35의 방법을 사용하여 실시예 42의 산으로부터 제조한다.

<221> MS MH⁺ 462(463).

<222> 실시예 44



<223>

<224> 제조방법(5) 내지 (8) 및 실시예 34, 37, 38 및 39의 방법을 사용하여 제조방법(3)의 케톤으로부터 제조한다.

<225> ¹H NMR(360MHz, CDCl₃) δ 10.1(1H, m), 7.64(2H, d, J=8.3Hz), 7.53(2H, d, J=8.3Hz), 7.09-7.00(2H, m), 6.83-6.76(1H, m), 2.50-2.37(6H, m), 1.85-1.81(2H, q, J=7.4Hz), 1.75-1.70(2H, m), 1.63-1.59(1H, m), 1.55-1.45(2H, m).

<226> MS(EI⁺) 477(MH⁺).