(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 405/04
A61K 31/40

(11) 공개번호 특1999-0087042
(43) 공개일자 1999년12월15일

(21) 출원번호 10-1998-0706248
(22) 출원일자 1998년08월13일
번역문제출일자 1998년08월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US1997/02128 (87) 국제공개번호 WO 1997/30046
(86) 국제출원출원일자 1997년02월10일 (87) 국제공개일자 1997년08월21일
(81) 지정국 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투칼 스웨덴
국내특허 : 아일랜드 오스트레일리아 브라질 캐나다 중국 체크 헝가리 이스라엘 일본 대한민국 멕시코
(30) 우선권주장 8/600,724 1996년02월13일 미국(US)
(71) 출원인 아보트 러보러터리즈 스티븐 에프. 웨인스톡
미국, 일리노이 60064-6050, 아보트 파크, 아보트 파크 로드 100
(72) 발명자 태스커 앤드류 에스.
미국 일리노이주 60031 거니 이글 릿지 드라이브 6251
보이드 스티븐 에이.
미국 일리노이주 60060 먼델레인 레이크뷰 410
소렌슨 브라이언 케이.
미국 일리노이주 60087 워키건 노쓰 루이스 애비뉴2620
윈 마틴
미국 일리노이주 60015 디어필드 칼라일 플레이스 1263
재환수
미국 일리노이주 60022 글렌코에 우드로온 애비뉴477
본 겔던 토마스 더블유.
미국 일리노이주 60071 리치몬드 웨스트 솔론 로드 4209
헨리 케네스 제이.
미국 일리노이주 60085 워키건 사우스 웨스트 애비뉴 1047
(74) 대리인 이병호

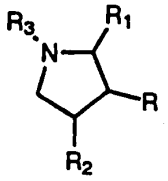
심사청구 : 없음

(54) 엔도텔린 길항제로서의 4-(벤조-1,3-디옥솔릴)-피롤리딘-3-카복실산 유도체

요약

본원에는 화학식 I의 화합물, 약제학적으로 허용되는 이의 염, 이의 제조공정, 이 제조공정에 사용되는 중간체 및 엔도텔린을 길항하는 방법이 기술되어 있다.

화학식 1



명세서

본 출원은, 1996년 2월 13일에 출원된 미국 특허원 제08/600,724호의 부분 연속 출원이다.

기술분야

본 발명은 엔도텔린 길항제인 화합물, 이의 제조방법, 이 방법에 사용되는 합성 중간체와, 엔도텔린을 길항하는 방법 및 조성물에 관한 것이다.

배경기술

엔도텔린(ET)은 내피세포에 의해 생산되는 21 아미노산 펩타이드이다. ET는 전구체 펩타이드 거대 엔도텔린(거대 ET)내 Trip-Val 결합을 효소적으로 분해함으로써 생산된다. 상기한 분해는 엔도텔린 전환 효소(ECE)에 의해 야기된다. 엔도텔린은 동맥과 정맥을 수축시키고, 평균 동맥 혈압을 증가시키고, 심장 혈액 방출량을 감소시키고, 시험관내 심수축성을 증가시키고, 시험관내 혈관 평활근에서의 유사분열생식을 자극하고, 시험관내 기니아 피그 기관, 사람 방광 스트립 및 래트 자궁을 포함하는 비혈관 평활근을 수축시키고, 생체내 기도 내성을 증가시키고, 위궤양을 형성시키고, 시험관내 및 생체내 심방의 나트륨배설증가 인자의 분비를 자극하고, 바소프레신, 알도스테론 및 카테콜아민의 혈장량을 증가시키고, 시험관내 레닌의 분비를 억제하고, 시험관내 고나도트로핀의 분비를 자극하는 것으로 제시되어 왔다.

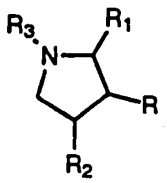
혈관수축은 앤도텔린을 혈관 평활근상의 수용체에 결합시킴으로써 일어난다는 것은 문헌[참조 : Nature 332 411(1988), Febs Letters 231 440 (1988) and Biochem. Biohys. Res. Commun. 154 868(1988)]에 제시되어 왔다. 엔도텔린의 생성을 억제하는 약제 또는 엔도텔린과 결합시키거나 엔도텔린과 엔도텔린 수용체의 결합을 억제하는 약제는 각종 치료분야에서 유익한 효과를 가져올 것이다. 실제로, 항엔도텔린 항체는 신장내 주입시에 신장 혈관 내성 및 사구체 여과율 면에서 신장 허혈의 부작용을 개선하는 것으로 문헌[참조 : Kon, et al., J. Clin. Invest. 83 1762 (1989)]에 제시되어 왔다. 이외에도, 항엔도텔린 항체는 정맥내 투여된 사이클로스포린의 신 독성 효능을 약화시켰으며[문헌 : Kon, et al., Kidney Int. 37 1487 (1990)] 관상동맥 결찰에 의해 유발된 심근 경색 모형의 경색 크기를 감소시켰다[문헌 : Watanabe, et al., Nature 344 114 (1990)].

클로젤 등(Clozel et al.)은 Ro 46-2005(예 : 비펩타이드 ET-A/B 길항제)를 경구 투여시, 래트의 후천성 허혈 신장 혈관수축을 방지하고, 래트의 지주막하 출혈(SAH)로 인한 대뇌의 혈류 감소를 방지하고, 나트륨 소모성 청서 원숭이의 MAP를 감소시키는 것으로 보고하였다[문헌 : Nature 365: 759-761 (1993)]. SAH 발현 후 동맥 관류 시에도, 선형 트리펩타이드 형태의 ET-A 길항제(예 : BQ-485)의 유사한 효능이 또한 최근에 보고되었다[문헌 : S.Ltoh, T. Sasaki, K. Ide, K. Ishikawa, M. Nishikibe, and N. Yano, Biochem. Biophys. Res. Comm., 195: 969-75 (1993)]. 상기한 결과는 ET/ET 수용체 결합을 길항하는 약제가 상기의 질환상태에서 치료상 유익한 것으로 지적하고 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명에 따라서, 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다.

화학식 1



위의 화학식 1에서,

R은 $-(CH_2)_m-W$ {여기서, m은 0 내지 6의 정수이고, W는,

(a) $-C(O)_2-G$(여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다),

(b) $-PO_3H_2$,

(c) $-P(O)(OH)E$(여기서, E는 수소, 저급알킬 또는 아릴알킬이다),

(d) -CN,

(e) $-C(O)NHR_{17}$(여기서, R_{17}은 저급알킬이다),

(f) 알킬아미노카보닐,

(g) 디알킬아미노카보닐,

(h) 테트라졸릴,

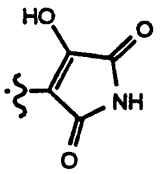
(i) 하이드록시,

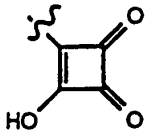
(j) 알콕시이고,

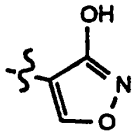
(k) 설폰아미도,

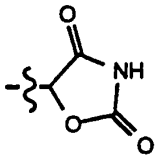
(l) $-C(O)NHS(O)_2R_{16}$(여기서, R_{16}은 저급알킬, 할로알킬, 아릴 또는 디알킬아미노이다),

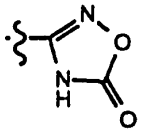
(m) $-S(O)_2NHC(O)R_{16}$(여기서, R_{16}은 위에서 정의한 바와 같다),

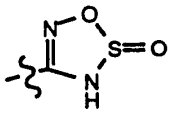
(n)  ,

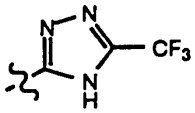
(o)  ,

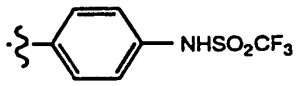
(p)  ,

(q)  ,

(r)  ,

(s)  ,

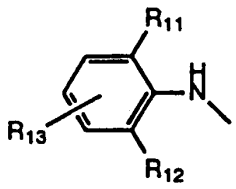
(t)  또는

(u)  이다}이고,

R_1과 R_2는 독립적으로 수소, 저급알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시알킬, 알콕시카보닐알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시알콕시알킬, 티오알콕시알콕시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아미노카보닐알킬, 알킬아미노카보닐알킬, 디알킬아미노카보닐알킬, 아미노카보닐알케닐, 알킬아미노카보닐알케닐, 디알킬아미노카보닐알케닐, 하이드록시알케닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시알킬, 아릴알콕시알킬, 헤테로사이클릭, (헤테로사이클릭)알킬 및 $(R_{aa})(R_{bb})N-R_{cc}-$(여기서, R_{aa}는 아릴 또는 아릴알킬이고, R_{bb}는 수소 또는 알카노일이고 R_{cc}는 알킬렌이다)으로부터 선택되며, 단 R_1과 R_2 중의 하나 또는 둘 다는 수소가 아니고,

R_3은 $R_4-C(O)-R_5-$ 또는 $R_6-S(O)_2-R_7-${여기서, R_5는 (1) 공유결합, (2) 알킬렌, (3) 알케닐렌, (4) $-N(R_{20})-R_8-$ 또는 $-R_{8a}-N(R_{20})-R_8-$(여기서, R_8과 R_{8a}는 독립적으로 알킬렌 및 알케닐렌으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_{20}은 수소, 저급알킬, 알케닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 사이클로알킬이다), 또는 (5) $-O-R_9-$ 또는 $-R_{9a}-O-R_9-$(여기서, R_9와 R_{9a}는 독립적으로 알킬렌이다)이고,

R_7은 (1) 공유결합, (2) 알킬렌, (3) 알케닐렌, 또는 (4) $-N(R_{21})-R_{10}-$ 또는 $-R_{10a}-N(R_{21})-R_{10}-$(여기서, R_{10}과 R_{10a}는 독립적으로 알킬렌 및 알케닐렌으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_{21}은 수소, 저급알킬, 알케닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 아릴 또는 아릴알킬이다)이고,

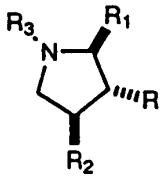


R_4와 R_6은 (1)

(여기서, R_{11}과 R_{12}는 독립적으로 저급알킬, 시아노, 알콕시, 할로, 할로알킬 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_{13}은 수소, 저급알킬, 할로, 카복시, 니트로 또는 시아노이다), 또는 (2) 헤테로사이클릭(아미노)이다.

본 발명의 바람직한 실시 양태는 화학식 2의 화합물이다.

화학식 2



위의 화학식 2에서,

치환체인 $-R_2$, -R 및 $-R_1$은 트랜스, 트랜스 관계를 유지하며 R, R_1, R_2 및 R_3은 위에서 정의한 바와 같다.

본 발명의 더욱 바람직한 실시 양태는 화학식 1 또는 2의 화합물{여기서, R_3이 R_4-C(O)-R_5(여기서, R_4는 위에서 정의한 바와 같고, R_5는 알킬렌이다) 또는 R_6-S(O)$_2$-R_7-(여기서, R_7은 알켈린이고, R_6은 위에서 정의한 바와 같다)이다}이다.

본 발명의 훨씬 더 바람직한 실시 양태는 화학식 1 또는 2의 화합물{여기서, R이 -C(O)$_2$-G(여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다), 테트라졸릴 또는 -C(O)-NHS(O)$_2$$R_{16}$(여기서, R_{16}은 저급알킬, 할로알킬 또는 아릴이다)이고,

R_1과 R_2가 독립적으로 (1) 저급알킬, (2) 사이클로알킬, (3) 치환된 아릴(여기서, 아릴은 저급알킬, 알콕시, 할로, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시이다), 및 (4) 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭으로부터 선택되고,

R_3이 R_4-C(O)-R_5-(여기서, R_4는 위에서 정의한 바와 같고, R_5는 알킬렌이다) 또는 R_6-S(O)$_2$-R_7-(여기서, R_7은 알킬렌이고, R_6은 위에서 정의한 바와 같다)이다}이다.

본 발명의 보다 더 바람직한 실시 양태는 화학식 1 또는 2의 화합물{여기서, R이 -C(O)$_2$-G(여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다), 테트라졸릴 또는 -C(O)-NHS(O)$_2$$R_{16}$(여기서, R_{16}은 저급알킬, 할로알킬 또는 아릴이다)이다}이고,

R_1이 (1) 알콕시알킬, (2) 사이클로알킬, (3) 페닐, (4) 피리딜, (5) 푸라닐, 또는 (6) 알콕시, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로부터 선택된 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-에톡시페닐, 4-프로폭시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-펜타플루오로에틸페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 3-플루오로-4-에톡시페닐, 3-플루오로-4-프로폭시페닐, 3-메톡시-4-프로폭시페닐, 2-플루오로페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥솔릴 또는 디하이드로벤조푸라닐이고,

R_2가 치환되거나 치환되지 않은 1,3-벤조디옥솔릴, 7-메톡시-1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 8-메톡시-1,4-벤조디옥사닐, 디하이드로벤조푸라닐, 벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,

R_3이 R_4-C(O)-R_5-(여기서, R_4는 위에서 정의한 바와 같고, R_5는 알킬렌이다) 또는 R_6-S(O)$_2$-R_7-(여기서, R_7은 알킬렌이고, R_6은 위에서 정의한 바와 같다)이다}이다.

본 발명의 또 다른 보다 더 바람직한 실시 양태는 화학식 1 또는 2의 화합물{여기서, R이 -C(O)$_2$-G(여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다), 테트라졸릴 또는 -C(O)-NHS(O)$_2$$R_{16}$(여기서, R_{16}은 저급알킬, 할로알킬 또는 아릴이다)이고,

R_1이 (1) 알콕시알킬, (2) 사이클로알킬, (3) 페닐, (4) 피리딜, (5) 푸라닐 또는 (6) 알콕시, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로부터 선택된 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-에톡시페닐, 4-프로폭시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-펜타플루오로에틸페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 3-플루오로-4-에톡시페닐, 3-플루오로-4-프로폭시페닐, 3-메톡시-4-프로폭시페닐, 2-플루오로페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 또는 디하이

드로벤조푸라닐이고,

R_2가 치환되거나 치환되지 않은 1,3-벤조디옥솔릴, 7-메톡시-1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 8-메톡시-1,4-벤조디옥사닐, 디하이드로벤조푸라닐, 벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,

R_3이 R_4-C(O)-R_5-(여기서, R_4는 위에서 정의한 바와 같고, R_5는 알킬렌이다)이다}이다.

본 발명의 한층 더 바람직한 실시 양태는 화학식 1 또는 2의 화합물{여기서, R이 $-C(O)_2-G$(여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다), 테트라졸릴 또는 $-C(O)-NHS(O)_2-R_{16}$(여기서, R_{16}은 저급알킬 또는 할로알킬이다)이고,

R_1이 알콕시, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로부터 선택된 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 4-에톡시페닐, 4-프로폭시페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 3-플로오로-4-에톡시페닐, 3-플루오로-4-프로폭시페닐, 3-메톡시-4-프로폭시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-펜타플루오로에틸페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 또는 디하이드로벤조푸라닐이고,

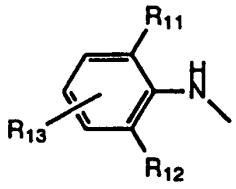
R_2가 1,3-벤조디옥솔릴, 7-메톡시-1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 디하이드로벤조푸라닐, 벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,

R_3이 R_4-C(O)-R_5-(여기서, R_4는 위에서 정의한 바와 같고, R_5는 알킬렌이다)이다}이다.

본 발명의 가장 매우 바람직한 실시 양태는 화학식 1 또는 2의 화합물{여기서, R이 $-C(O)_2-G$(여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다)이고,

R_1이 알콕시, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로부터 선택된 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로-4-에톡시페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐,
4-에톡시페닐, 4-프로폭시페닐, 3-플루오로-4-프로폭시페닐, 3-메톡시-4-프로폭시페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-에틸페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 또는
디하이드로벤조푸라닐이고,

R_2가 1,3-벤조디옥솔릴, 7-메톡시-1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 디하이드로벤조푸라닐, 벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,



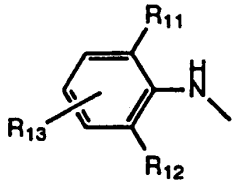
R_3이 R_4-C(O)-R_5-(여기서, R_4는 ,

(R_{11}과 R_{12}는 독립적으로 저급알킬이고, R_{13}은 수소, 저급알킬, 할로, 카복시, 니트로 또는 시아노이다)이고, R_5는 메틸렌이다)이다}이다.

본 발명의 가장 매우 바람직한 실시 양태는 화학식 1 또는 2의 화합물{여기서, R이 $-C(O)_2-G$(여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다)이고,

R_1이 알콕시, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로부터 선택된 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로-4-에톡시페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐,
4-에톡시페닐, 4-프로폭시페닐, 3-플루오로-4-프로폭시페닐, 3-메톡시-4-프로폭시페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-에틸페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 또는
디하이드로벤조푸라닐이고,

R_2가 1,3-벤조디옥솔릴, 7-메톡시-1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 디하이드로벤조푸라닐, 벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,



R_3이 R_4-C(O)-R_5-(여기서, R_4는

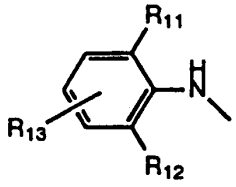
(R_{11}과 R_{12}는 독립적으로 알콕시 및 할로로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_{13}은 수소, 저급알킬, 할로, 카복시, 니트로 또는 시아노이다)이고, R_5는 메틸렌이다)이다}이다.

본 발명의 또 다른 가장 매우 바람직한 실시 양태는 화학식 1 또는 2의 화합물{여기서, R이 $-C(O)_2-G$(여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다)이고,

R_1이 알콕시, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로부터 선택된 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페

닐, 4-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로-4-에톡시페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 4-에톡시페닐, 4-프로폭시페닐, 3-플루오로-4-프로폭시페닐, 3-메톡시-4-프로폭시페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-에틸페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 또는 디하이드로벤조푸라닐이고,

R_2가 1,3-벤조디옥솔릴, 7-메톡시-1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 디하이드로벤조푸라닐, 벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,

R_3이 R_4-C(O)-R_5-(여기서, R_4는 

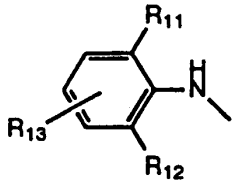
,

(여기서, R_{11}과 R_{12}는 독립적으로 메틸, 에틸 및 이소프로필로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_{13}은 수소, 저급알킬, 할로, 카복시, 니트로 또는 시아노이다)이고, R_5는 메틸렌이다)이다}이다.

본 발명의 또 다른 가장 매우 바람직한 실시 양태는 화학식 1 또는 2의 화합물{여기서, R이 $-C(O)_2$-G(여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다)이고,

R_1이 알콕시, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로부터 선택된 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로-4-에톡시페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 4-에톡시페닐, 4-프로폭시페닐, 3-플루오로-4-프로폭시페닐, 3-메톡시-4-프로폭시페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-에틸페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 또는 디하이드로벤조푸라닐이고,

R_2가 1,3-벤조디옥솔릴, 7-메톡시-1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 디하이드로벤조푸라닐, 벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,

R_3이 R_4-C(O)-R_5-(여기서, R_4는 

,

(여기서, R_{11}과 R_{12}는 독립적으로 할로 및 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_{13}은 수소, 저급알킬, 할로, 카복시, 니트로 또는 시아노이다)이고, R_5는 알킬렌이다)이다}이다.

본 발명은 화학식 1 또는 2의 화합물의 제조방법 및 이 방법에 사용되는 합성 중간체에 관한 것이기도 하다.

본 발명은 엔도텔린으로 인한 질환을 앓고 있는 포유동물(바람직하게는, 사람)에게 화학식 1 또는 2의 화합물을 치료학적 유효량 투여함을 포함하여, 엔도텔린을 길항하는 방법에 관한 것이기도 하다.

또한, 본 발명은 화학식 1 또는 2의 화합물을 치료학적 유효량 투여함을 포함하여, 엔도텔린을 길항하는 방법 및 약제학적 담체에 관한 것이기도 하다.

본 발명의 화합물에는 비대칭적으로 치환된 탄소 원자가 2개 이상 포함된다. 그 결과, 본 발명의 화합물의 단일 부분입체이성체 뿐만 아니라 라세미 혼합물, 부분입체이성체 혼합물이 본 발명에 포함된다. 'S' 배위와 'R' 배위라는 용어는 문헌에 정의된 바와 같다[참조 : IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-30].

본원에서 사용된 '카복시 보호 그룹'이란 용어는 화합물의 기타 작용성 자리를 수반하는 반응을 수행하는 동안에 카복실산 작용능을 차폐하거나 보호하는 데 사용되는 카복실산 보호 에스테르 그룹을 지칭한다. 카복시 보호 그룹은 본 명세서에서 참고로 인용된 다음 문헌에 기술되어 있다[참조 : Greene, 'Protective Groups In Organic Synthesis' pp. 152-186 (1981)]. 이외에도, 카복시 보호 그룹은 생물학적 모활성체를 분비하도록, 예를 들면, 효소 가수분해에 의하여 생체내에서 편리하게 분해될 수 있다. 티. 히구치와 브이. 스텔라는 본 명세서 전반에 걸쳐 기재된 내용을 참고로 하여, 문헌에서 예비약제 개념의 철저한 검토를 제공한다[참조 : T. Higuchi and V. Stella, 'Pro-drugs as Novel Delivery systems', Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975)']. 상기한 카복시 보호 그룹은 본 명세서 전반에 걸쳐 기재된 내용을 참고로 하여, 미국 특허 제3,840,556호 및 제3,719,667호에 기술된 바와 같이, 페니실린과 세팔로스포린 분야에서 카복시 그룹을 보호하는 데 광범위하게 사용되어 왔으므로, 당해 업계에서 숙련된 사람에게는 공지되어 있다. 카복시 그룹을 함유하는 화합물에 대한 예비약제로서 유용한 에스테르의 예에는 본 명세서 전반에 걸쳐 기재된 내용을 참고로 하여, 문헌에 의하여 밝혀질 수 있다[참조 : pages 14-21 of 'Bioreversible Carriers in Drug Design : Theory and Application', edited by E.B. Roche, Pergamon Press, New York (1987)]. 대표적인 카복시 보호 그룹으로는 C_1 내지 C_8알킬(예 : 메틸, 에틸 또는 3급 부틸 등), 할로알킬, 알케닐, 사이클로알킬 및 치환된 이의 유도체(예 : 사이클로헥실 및 사이클로펜틸 등), 사이클로알킬알킬 및 치환된 이의 유도체(예 : 사이클로헥실메틸 및 사이클로펜틸메틸 등), 아릴알킬, 예를 들면, 펜에틸 또는 벤질 및 치환된 이의 유도체(예 : 알콕시벤질 또는 니트로벤질 그룹 등), 아릴알케닐(예 : 페닐에테닐 등), 아릴 및 치환된 이의

유도체(예: 5-인다닐 등), 디알킬아미노알킬(예 : 디메틸아미노에틸 등), 알카노일옥시알킬 그룹(예 : 아세톡시메틸, 부티릴옥시메틸, 발레릴옥시메틸, 이소부티릴옥시메틸, 이소발레릴옥시메틸, 1-(프로피오닐옥시)-1-에틸, 1-(피발로일옥시)-1-에틸, 1-메틸-1-(프로피오닐옥시)-1-에틸, 피발로일옥시메틸 및 프로피오닐옥시메틸 등), 사이클로알카노일옥시알킬 그룹(예 : 사이클로프로필카보닐옥시메틸, 사이클로부틸카보닐옥시메틸, 사이클로펜틸카보닐옥시메틸 및 사이클로헥실카보닐옥시메틸 등), 에어로일옥시알킬(예 : 벤조일옥시메틸 및 벤조일옥시에틸 등), 아릴알킬카보닐옥시알킬(예 : 벤질카보닐옥시메틸 및 2-벤질카보닐옥시에틸 등), 알콕시카보닐알킬(예 : 메톡시카보닐메틸, 사이클로헥실옥시카보닐메틸 및 1-메톡시카보닐-1-에틸 등), 알콕시카보닐옥시알킬(예 : 메톡시카보닐옥시메틸, 3급 부틸옥시카보닐옥시메틸, 1-에톡시카보닐옥시-1-에틸 및 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시-1-에틸 등), 알콕시카보닐아미노알킬(예 : 3급 부틸옥시카보닐아미노메틸 등), 알킬아미노카보닐아미노알킬(예 : 메틸아미노카보닐아미노메틸 등), 알카노일아미노알킬(예 : 아세틸아미노메틸 등), 헤테로사이클릭카보닐옥시알킬(예 : 4-메틸피페라지닐카보닐옥시메틸 등), 디알킬아미노카보닐알킬(예 : 디메틸아미노카보닐메틸 및 디에닐아미노카보닐메틸 등), (5-(저급알킬)-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)알킬 (예 : (5-3급 부틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메틸 등) 및 (5-페닐-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)알킬 (예 : (5-페닐-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메틸 등)이다.

본원에서 사용되는 'N 보호 그룹' 또는 'N 보호'라는 용어는 합성 반응 도중에 부반응에 반하여 아미노산이나 펩타이드의 N-말단을 보호하거나, 아미노 그룹을 보호하는 그룹을 지칭한다. 통상적으로 사용되는 N 보호 그룹은 본 명세서에서 인용된 다음 문헌에 기술되어 있다[참조 : Greene, 'Protective Groups In Organic Synthesis', (John Wiley & Sons, New York (1981)]. N 보호 그룹은 아실 그룹(예 : 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, 3급-부틸아세틸, 2-클로로아세틸, 2-브로모아세틸, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, 프탈릴, O-니트로페녹시아세틸, α-클로로부티릴, 벤조일, 4-클로로벤조일, 4-브로모벤조일 및 4-니트로벤조일 등), 설포닐 그룹(예 : 벤젠설포닐 및 p-톨루엔설포닐 등), 카바메이트 형성 그룹(예 : 벤질옥시카보닐, p-클로로벤질카보닐, p-메톡시벤질옥시카보닐, p-니트로벤질옥시카보닐, 2-니트로벤질옥시카보닐, p-브로모벤질옥시카보닐, 3,4-디메톡시벤질옥시카보닐,
3,5-디메톡시벤질옥시카보닐, 2,4-디메톡시벤질옥시카보닐, 4-메톡시벤질옥시카보닐, 2-니트로-4,5-디메톡시벤질옥시카보닐, 3,4,5-트리메톡시벤질옥시카보닐, 1-(p-비페닐일)-1-메틸에톡시카보닐, α,α-디메틸-3,5-디메톡시벤질옥시카보닐, 벤질하이드릴옥시카보닐, 3급-부틸옥시카보닐, 디이소프로필메톡시카보닐, 이소프로필옥시카보닐, 에톡시카보닐, 메톡시카보닐, 알릴옥시카보닐,
2,2,2-트리클로로에톡시카보닐, 페녹시카보닐, 4-니트로페녹시카보닐, 플루오레닐-9-메톡시카보닐, 사이클로펜틸옥시카보닐, 아다만틸옥시카보닐, 사이클로헥실옥시카보닐 및 페닐티오카보닐 등), 알킬 그룹(예 : 벤질, 트리페닐메틸 및 벤질옥시메틸 등) 및 실릴 그룹(예 : 트리메틸실릴 등)이 포함된다. 바람직한 N 보호 그룹은 포르밀, 아세틸, 벤조일, 피발로일, 3급-부틸아세틸, 페닐설포닐, 벤질, 3급-부틸옥시카보닐(Boc) 및 벤질옥시카보닐(Cbz)이다.

본원에서 사용되는 '알카노일'이란 용어는 카보닐 그룹(-C(O)-)을 통하여 모 분자 잔기에 부가된, 위에서 정의한 바와 같은 알킬 그룹을 지칭한다. 알카노일의 예에는 아세틸 및 프로피오닐 등이 포함된다.

본원에서 사용되는 '알카노일아미노'이란 용어는 아미노 그룹에 부가된, 위에서 정의한 바와 같은 알카노일 그룹을 지칭한다. 알카노일아미노의 예에는 아세트아미도 및 프로피오닐아미도 등이 포함된다.

본원에서 사용되는 '알카노일아미노알킬'이란 용어는 R_{43}-NH-R_{44}-(여기서, R_{43}은 알카노일 그룹이고, R_{44}는 알킬렌 그룹이다)를 지칭한다.

본원에서 사용되는 '알카노일옥시알킬'이란 용어는 R_{30}-O-R_{31}-(여기서, R_{30}은 알카노일 그룹이고, R_{31}은 알킬렌 그룹이다)를 지칭한다. 알카노일옥시알킬의 예에는 아세톡시메틸 및 아세톡시에틸 등이 포함된다.

본원에서 사용되는 '알케닐'이란 용어는 탄소수 2 내지 15를 함유하고 또한 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알케닐 그룹은, 예를 들면, 비닐(에테닐), 알릴(프로페닐), 부테닐 및 1-메틸-2-부텐-1-일이 포함된다.

본원에서 사용되는 '알케닐렌'이란 용어는 탄소수 2 내지 15를 함유하고 또한 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 측쇄 탄화수소로부터 유도된 2가 그룹을 의미한다. 알케닐렌의 예에는 -CH=CH-, $-CH_2CH=CH-$, $-C(CH_3)=CH-$ 및 $-CH_2CH=CHCH_2-$ 등이 포함된다.

본원에서 사용되는 '알케닐옥시'라는 용어는 산소(-O-) 결합을 통하여 모 분자 잔기에 연결된, 위에서 정의한 바와 같은 알케닐 그룹을 지칭한다. 알케닐옥시의 예에는 알릴옥시 및 부테닐옥시 등이 포함된다.

본원에서 사용되는 '알콕시'라는 용어는 위에서 정의한 바와 같은 R_{41}O-(여기서, R_{41}은 저급알킬 그룹이다)를 지칭한다. 알콕시의 예에는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 및 3급-부톡시 등이 포함되지만, 이로 한정되는 것은 아니다.

본원에서 사용되는 '알콕시알콕시'라는 용어는 위에서 정의한 바와 같은 R_{80}O-R_{81}O-(여기서, R_{80}은 저급알킬이고 R_{81}은 알킬렌이다)를 지칭한다. 알콕시알콕시 그룹의 대표적인 예에는 메톡시메톡시, 에톡시메톡시 및 3급-부톡시메톡시 등이 포함된다.

본원에서 사용되는 '알콕시알콕시알킬'이란 용어는 알킬 라디칼에 부가된, 위에서 정의한 바와 같은 알콕시알콕시 그룹을 지칭한다. 알콕시알콕시알킬 그룹의 대표적인 예에는 메톡시에톡시에틸 및 메톡시메톡시메틸 등이 포함된다.

본원에서 사용되는 '알콕시알킬'이란 용어는 알킬 라디칼에 부가된, 위에서 정의한 바와 같은 알콕시 그룹을 지칭한다. 알콕시알킬의 예에는 메톡시메틸, 메톡시에틸 및 이소프로폭시메틸 등이 포함되지만, 이로 한정되는 것은 아니다.

본원에서 사용되는 '알콕시카보닐'이란 용어는 카보닐 그룹을 통하여 모 분자 잔기에 부가된 , 위에서 정의한 바와 같은 알콕시 그룹을 지칭한다. 알콕시카보닐의 예에는 메톡시카보닐, 에톡시카보닐 및 프로폭

시카보닐 등이 포함된다.

본원에서 사용되는 '알콕시카보닐알케닐'이란 용어는 알케닐 라디칼에 부가된, 위에서 정의한 바와 같은 알콕시카보닐 그룹을 지칭한다. 알콕시카보닐알케닐의 예에는 메톡시카보닐에테닐 및 에톡시카보닐에테닐 등이 포함된다.

본원에서 사용되는 '알콕시카보닐알킬'이란 용어는 R_{34}-C(O)-R_{35}-(여기서, R_{34}는 알콕시 그룹이고, R_{35}는 알킬렌 그룹이다)를 지칭한다. 알콕시카보닐알킬의 예에는 메톡시카보닐메틸, 메톡시카보닐에틸 및 에톡시카보닐메틸 등이 포함된다.

본원에서 사용되는 '알콕시카보닐아미노알킬'이란 용어는 R_{38}-C(O)-NH-R_{39} -(여기서, R_{38} 은 알콕시 그룹이고, R_{39}는 알킬렌 그룹이다)를 지칭한다.

본원에서 사용되는 '알콕시카보닐옥시알킬'이란 용어는 R_{36}-C(O)-O-R_{37} -(여기서, R_{36} 은 알콕시 그룹이고, R_{37}은 알킬렌 그룹이다)을 지칭한다.

본원에서 사용되는 '(알콕시카보닐)티오알콕시'라는 용어는 티오알콕시 라디칼에 부가된, 위에서 정의한 바와 같은 알콕시카보닐 그룹을 지칭한다. (알콕시카보닐)티오알콕시의 예에는 메톡시카보닐티오메톡시 및 에톡시카보닐티오메톡시 등이 포함된다.

본원에서 사용되는 '알킬' 및 '저급알킬'이란 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 1-메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 2-메틸펜틸, 2,2-디메틸프로필 및 n-헥실 등이 포함되지만, 이로 한정하지는 않으며, 탄소수 1 내지 15를 함유하는 직쇄 또는 측쇄 알킬 라디칼을 지칭한다.

본원에서 사용되는 '알킬아미노'라는 용어는 R_{51}NH-(여기서, R_{51}은 저급알킬 그룹, 예를 들면, 에틸아미노 및 부틸아미노 등이다)를 지칭한다.

본원에서 사용되는 '알킬아미노카보닐'이란 용어는 카보닐 결합(-C(O)-)을 통하여 모 분자 잔기에 부가된, 위에서 정의한 바와 같은 알킬아미노 그룹을 지칭한다. 알킬아미노카보닐의 예에는 메틸아미노카보닐, 에틸아미노카보닐 및 이소프로필아미노카보닐 등이 포함된다.

본원에서 사용되는 '알킬아미노카보닐알케닐'이란 용어는 알킬아미노카보닐 그룹이 부가된 알케닐 라디칼을 지칭한다.

본원에서 사용되는 '알킬아미노카보닐알킬'이란 용어는 알킬아미노카보닐 그룹이 부가된 저급알킬 라디칼을 지칭한다.

본원에서 사용되는 '알킬아미노카보닐아미노알킬'이란 용어는 R_{40}-C(O)-NH-R_{41} -(여기서, R_{40} 은 알킬아미노 그룹이고, R_{41}은 알킬렌 그룹이다)을 지칭한다.

본원에서 사용되는 '알킬렌'이란 용어는 2개의 수소원자를 제거함으로써 탄소수 1 내지 15인 직쇄 또는 측쇄 포화 탄화수소로부터 유도된 2가 그룹을 의미한다(예 : $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ 및 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ 등).

본원에서 사용되는 '알킬설포닐아미노'라는 용어는 설포닐아미노 그룹(-S(O)$_2$-NH-)을 통하여 모 분자 잔기에 부가된, 위에서 정의한 바와 같은 알킬 그룹을 지칭한다. 알킬설포닐아미노의 예에는 메틸설포닐아미노, 에틸설포닐아미노 및 이소프로필설포닐아미노 등이 포함된다.

본원에서 사용되는 '알키닐'이란 용어는 탄소수 2 내지 15이고 또한 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알키닐의 예에는 -C≡C-H, H-C≡C-CH_2- 및 H-C≡C-$CH(CH_3)$- 등이 포함된다.

본원에서 사용되는 '아미노카보닐'이란 용어는 H_2N-C(O)-를 지칭한다.

본원에서 사용되는 '아미노카보닐알케닐'이란 용어는 아미노카보닐 그룹(NH_2C(O)-)이 부가된 알케닐 라디칼을 지칭한다.

본원에서 사용되는 '아미노카보닐알콕시'라는 용어는 위에서 정의한 바와 같은 알콕시 그룹에 부가된 H_2N-C(O)-를 지칭한다. 아미노카보닐알콕시의 예에는 아미노카보닐메톡시 및 아미노카보닐에톡시 등이다.

본원에서 사용되는 '아미노카보닐알킬'이란 용어는 아미노카보닐 그룹(NH_2C(O)-)이 부가된 저급알킬 라디칼을 지칭한다.

본원에서 사용되는 '아로일옥시알킬'이란 용어는 R_{32}-C(O)-O-R_{33}-(여기서, R_{32}는 아릴 그룹이고, R_{33}은 알킬렌 그룹이다)을 지칭한다. 아로일옥시알킬의 예에는 벤조일옥시메틸 및 벤조일옥시에틸 등이다.

본원에서 사용되는 '아릴'이란 용어는 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐 및 인데닐 등이 포함되지만, 이로 한정되지는 않으며, 하나 또는 2개의 방향족 환을 갖는 모노- 또는 비사이클릭 카보사이클릭 환 시스템을 지칭한다. 아릴 그룹은 독립적으로 저급알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 알케닐옥시, 알콕시, 알콕시알콕시, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알케닐,
(알콕시카보닐)티오알콕시, 티오알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카보닐, 아미노카보닐알콕시, 알카노일아미노, 아릴알콕시, 아릴옥시, 머캅토, 시아노, 니트로, 카복스알데히드, 카복시, 카복시알케닐, 카복시알콕시, 알킬설포닐아미노, 시아노알콕시, (헤테로사이클릭)알콕시, 하이드록시, 하이드록스알콕시, 페닐 및 테트라졸릴알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나, 둘 또는 3개의 치환체로

치환되지 않거나 치환될 수 있다. 이외에도, 치환된 아릴 그룹은 테트라플루오로페닐 및 펜타플루오로페닐이 포함되다.

본원에서 사용되는 '아릴알케닐'이란 용어는 아릴 그룹이 부가된 알케닐 라디칼을 지칭한다(예 : 페닐에테닐 등).

본원에서 사용되는 '아릴알콕시'라는 용어는 $R_{42}O$-(여기서, R_{42}는 아릴알킬 그룹이다)를 지칭한다(예 : 벤질옥시 등).

본원에서 사용되는 '아릴알콕시알킬'이란 용어는 아릴알콕시 그룹이 부가된 저급알킬 라디칼을 지칭한다(예 : 벤질옥시메틸 등).

본원에서 사용되는 '아릴알킬'이란 용어는 저급알킬 라디칼에 부가된, 위에서 정의한 바와 같은 아릴 그룹을 지칭한다(예 : 벤질 등).

본원에서 사용되는 '아릴옥시'라는 용어는 $R_{45}O$-(여기서, R_{45}는 아릴 그룹이다)를 지칭한다(예 : 페녹시 등).

본원에서 사용되는 '아릴알킬카보닐옥시알킬'이란 용어는 아릴알킬카보닐옥시 그룹(즉, $R_{62}C(O)O$-(여기서, R_{62}는 아릴알킬 그룹이다))이 부가된 저급알킬 라디칼을 지칭한다.

본원에서 사용되는 '아릴옥시알킬'이란 용어는 알킬 라디칼에 부가된, 위에서 정의한 바와 같은 아릴옥시 그룹을 지칭한다. 아릴옥시알킬의 예에는 페녹시메틸 및 2-페녹시에틸 등이 포함된다.

본원에서 사용되는 '카복스알데히드'라는 용어는 포름알데히드 라디칼(-C(O)H)을 지칭한다.

본원에서 사용되는 '카복시'라는 용어는 카복실산 라디칼(-C(O)OH)을 지칭한다.

본원에서 사용되는 '카복시알케닐'이란 용어는 위에서 정의한 바와 같은 알케닐 라디칼에 부가된, 위에서 정의한 바와 같은 카복시 그룹을 지칭한다. 카복시알케닐의 예에는 2-카복시에테닐 및 3-카복시-1-에테닐 등이 포함된다.

본원에서 사용되는 '카복시알콕시'라는 용어는 위에서 정의한 바와 같은 알콕시 라디칼에 부가된, 위에서 정의한 바와 같은 카복시 그룹을 지칭한다. 카복시알콕시의 예에는 카복시메톡시 및 카복시에톡시 등이 포함된다.

본원에서 사용되는 '시아노알콕시'라는 용어는 시아노 그룹(-CN)이 부가된, 위에서 정의한 바와 같은 알콕시 라디칼을 지칭한다. 시아노알콕시의 예에는 3-시아노프로폭시 및 4-시아노부톡시 등이 포함된다.

본원에서 사용되는 '사이클로알카노일옥시알킬'이란 용어는 사이클로알카노일옥시 그룹(즉, R_{60}-C(O)-O-(여기서, R_{60}은 사이클로알킬 그룹이다))이 부가된 저급알킬 라디칼을 지칭한다.

본원에서 사용되는 '사이클로알킬'이란 용어는 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 노르보르닐 및 아다만틸 등되 포함되지만, 이로 한정되지는 않으며, 탄소수 3 내지 10이고, 1 내지 3환인 지방족 환 시스템을 지칭한다. 사이클로알킬 그룹은 독립적으로 저급알킬, 할로알킬, 알콕시, 티오알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 하이드록시, 할로, 머캅토, 니트로, 카복스알데히드, 카복시, 알콕시카보닐 및 카복스아미드로로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나, 둘 또는 3개의 치환체로 치환되지 않거나 치환될 수 있다.

본원에서 사용되는 '사이클로알킬알킬'이란 용어는 사이클로헥실메틸이 포함되지만, 이로 한정되지는 않으며, 저급알킬 라디칼에 부가된 사이클로알킬 그룹을 지칭한다.

본원에서 사용되는 '디알킬아미노'라는 용어는 $R_{56}R_{57}N$-(여기서, R_{56}과 R_{57}은 독립적으로 저급알킬로부터 선택된다)을 지칭한다(예 : 디에틸아미노 및 메틸프로필아미노 등).

본원에서 사용되는 '디알킬아미노알킬'이란 용어는 디알킬아미노 그룹이 부가된 저급알킬 라디칼을 지칭한다.

본원에서 사용되는 '디알킬아미노카보닐'이란 용어는, 위에서 정의한 바와 같이, 카보닐 결합(-C(O)-)을 통하여 모 분자 잔기에 부가된 디알킬아미노 그룹을 지칭한다. 디알킬아미노카보닐의 예에는 디메틸아미노카보닐 및 디에틸아미노카보닐 등이 포함된다.

본원에서 사용되는 '디알킬아미노카보닐알케닐'이란 용어는 디알킬아미노카보닐 그룹이 부가된 알케닐 라디칼을 지칭한다.

본원에서 사용되는 '디알킬아미노카보닐알킬'이란 용어는 R_{50}-C(O)-R_{51}-(여기서, R_{50}은 디알킬아미노 그룹이고, R_{51}은 알킬렌 그룹이다)을 지칭한다.

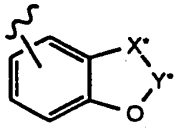
본원에서 사용되는 '할로' 또는 '할로겐'이란 용어는 요오드, 브롬, 염소 또는 불소를 지칭한다.

본원에서 사용되는 '할로알케닐'이란 용어는 하나 이상의 할로겐 치한체가 부가된 알케닐 라디칼을 지칭한다.

본원에서 사용되는 '할로알콕시'라는 용어는 하나 이상의 할로겐 치환체를 갖는, 위에서 정의한 바와 같은 알콕시 라디칼을 지칭한다(예 : 2-플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 트리플루오로메톡시 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시 등).

본원에서 사용되는 '할로알콕시알킬'이란 용어는 할로알콕시 그룹이 부가된 저급알킬 라디칼을 지칭한다.

본원에서 사용되는 '할로알킬'이란 용어는, 위에서 정의한 바와 같이, 하나 이상의 할로겐 치환체가 부가된 저급알킬 라디칼을 지칭한다(예 : 클로로메틸, 플루오로에틸, 트리플루오로메틸 또는 펜타플루오로에틸 등).

본원에서 사용되는 '헤테로사이클릭 환', '헤테로사이클릭' 또는 '헤테로사이클'이란 용어는 산소, 질소 및 황으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 헤테로원자를 함유하는 3- 또는 4-원 환이거나, 하나, 둘 또는 세 개의 질소 원자를 함유하는 5-, 6- 또는 7-원 환이거나, 하나의 산소 원자이거나, 하나의 황 원자이거나, 하나의 질소 원자와 하나의 황 원자이거나, 하나의 질소 원자와 하나의 산소 원자이거나, 인접 위치에 있지 않은 두 개의 산소 원자이거나, 인접 위치에 있지 않은 하나의 산소 원자와 하나의 황 원자이거나, 인접 위치에 있지 않은 두 개의 황 원자를 지칭한다. 5-원 환은 0 내지 2개의 이중결합을 가지며 6- 및 7-원 환은 0 내지 3개의 이중결합을 갖는다. 질소 헤테로원자는 임의로 4급화될 수 있다. '헤테로사이클릭'이란 용어는 상기 헤테로사이클릭 환의 어느 하나가 벤젠 환, 사이클로헥산 환 또는 기타 헤테로사이클릭 환(예 : 인돌릴, 디하이드로인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 테트라하이드로퀴놀릴, 테트라하이드로이소퀴놀릴, 데카하이드로퀴놀릴, 데카하이드로이소퀴놀릴, 벤조푸릴, 디하이드로벤조푸릴 또는 벤조티에닐 등)에 융합된 비사이클릭 그룹이 포함되기도 한다. 헤테로사이클릭은 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피리딜, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피라지닐, 피페라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이스옥사졸릴, 이스옥사졸리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤지미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 옥세타닐, 푸릴, 테트라하이드로푸라닐, 티에닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이스옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피롤릴, 피리미딜 또는 벤조티에닐이 포함된다. 헤테로사이클릭은 화학식  의 화합물{여기서, X^*는 $-CH_2-$ 또는 -O-이고, Y^*는 -C(O)- 또는 $[-C(R^N)_2-]_v$(여기서, R^N은 수소 또는 C_1-C_4-알킬이고, v는 1, 2 또는 3이다)이다}이 포함되기도 한다(예 : 1,3-벤조디옥솔릴 및 1,4-벤조디옥사닐 등). 헤테로사이클릭은 비사이클릭 환이 포함되기도 한다(예 : 퀴누클리디닐 등).

헤테로사이클릭은 독립적으로 하이드록시, 할로, 옥소(=O), 알킬이미노(R^*N= (여기서, R^*은 저급알킬 그룹이다)), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 알콕시알콕시, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 페닐, 아릴알킬, -COOH, $-SO_3H$, 알콕시카보닐, 니트로, 시아노 및 저급알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 치환체로 치환되지 않거나 일치환되거나 이치환되거나 삼치환될 수 있다. 또한, 질소 함유 헤테로사이클은 N-보호될 수 있다.

본원에서 사용되는 '(헤테로사이클릭)알콕시'라는 용어는 위에서 정의한 바와 같은 알콕시 라디칼에 부가된, 위에서 정의한 바와 같은 헤테로사이클릭 그룹을 지칭한다. (헤테로사이클릭)알콕시의 예에는 4-피리딜메톡시 및 2-피리딜메톡시 등이 포함된다.

본원에서 사용되는 '(헤테로사이클릭)알킬'이란 용어는 위에서 정의한 바와 같은 저급알킬 라디칼에 부가된, 위에서 정의한 바와 같은 헤테로사이클릭 그룹을 지칭한다.

본원에서 사용되는 '헤테로사이클릭(아미노)'라는 용어는 R_{77}-NH-(여기서, R_{77}은 아미노 그룹이 부가된, 위에서 정의한 바와 같은 방향족 헤테로사이클릭 그룹이다)를 지칭한다. 방향족 헤테로사이클은 둘 다가 질소에 직접 부가된 방향족 헤테로사이클의 원자에 결합된 치환체인 R_{75}와 R_{76}으로 치환된다. R_{75}와 R_{76}은 독립적으로 하이드록시, 할로, 옥소(=O), 알킬이미노(R^*N= (여기서, R^*은 저급알킬 그룹이다)), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 알콕시알콕시, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 페닐, 아릴알킬, -COOH, $-SO_3H$, 알콕시카보닐, 니트로, 시아노 및 저급알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 치환체이다.

방향족 헤테로사이클은 임의로 하이드록시, 할로, 옥소(=O), 알킬이미노(R^*N= (여기서, R^*은 저급알킬 그룹이다)), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 알콕시알콕시, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 페닐, 아릴알킬, -COOH, $-SO_3H$, 알콕시카보닐, 니트로, 시아노 및 저급알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 3차 치환체로 치환될 수 도 있다.

본원에서 사용되는 '헤테로사이클릭카보닐옥시알킬'이란 용어는 R_{46}-C(O)-O-R_{47}-(여기서, R_{46}은 헤테로사이클릭 그룹이고, R_{47}은 알킬렌 그룹이다)을 지칭한다.

본원에서 사용되는 '하이드록시'라는 용어는 -OH를 지칭한다.

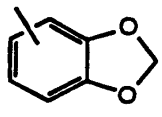
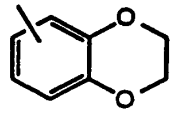
본원에서 사용되는 '하이드록시알케닐'이란 용어는 하이드록시 그룹이 부가된 알케닐 라디칼을 지칭한다.

본원에서 사용되는 '하이드록시알콕시'라는 용어는 하이드록시 그룹(-OH)이 부가된 위에서 정의한 바와 같은 알콕시 라디칼을 지칭한다. 하이드록시알콕시의 예에는 3-하이드록시프로폭시 및 4-하이드록시부톡시 등이 포함된다.

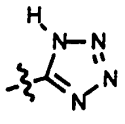
본원에서 사용되는 '하이드록시알킬'이란 용어는 하이드록시 그룹이 부가된 저급알킬 라디칼을 지칭한다.

본원에서 사용되는 '머캅토'라는 용어는 -SH를 지칭한다.

본원에서 사용되는 '메틸렌디옥시'와 '에틸렌디옥시'라는 용어는 두 개의 산소 원자를 통하여 모 분자 잔기에 결합된 하나 또는 두 개의 탄소 쇄를 지칭한다. 메틸렌디옥시의 경우에는, 융합된 5-원 환이 형성

된다. 에틸렌디옥시의 경우에는, 융합된 6-원 환이 형성된다. 페닐 환에서 메틸렌디옥시 치환이 일어나면, 화학식  의 벤조디옥솔릴 라디칼이 형성된다. 페닐 환에서 에틸렌디옥시 치환이 일어나면, 화학식  의 벤조디옥사닐 라디칼이 형성된다.

본원에서 사용되는 '사실상 순수한'이란 용어는 특정 화합물의 95% 이상을 의미한다.

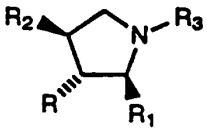
본원에서 사용되는 '테트라졸릴'이란 용어는 화학식  의 라디칼 또는 이의 토오토머를 지칭한다.

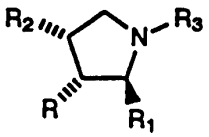
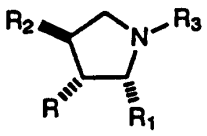
본원에서 사용되는 '테트라졸릴알콕시'라는 용어는 위에서 정의한 바와 같은 알콕시 그룹에 부가된, 위에서 정의한 바와 같은 테트라졸릴 라디칼을 지칭한다. 테트라졸릴알콕시의 예에는 테트라졸릴메톡시 및 테트라졸릴에톡시 등이 포함된다.

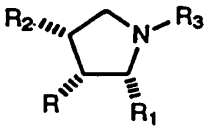
본원에서 사용되는 '티오알콕시'라는 용어는 $R_{70}S$-(여기서, R_{70}은 저급알킬이다)를 지칭한다. 티오알콕시의 예에는 메틸티오 및 에틸티오 등이 포함되지만, 이로 한정된지는 않는다.

본원에서 사용되는 '티오알콕시알콕시'라는 용어는 $R_{80}S$-$R_{81}O$-(여기서, R_{80}은 위에서 정의한 바와 같은 저급알킬이고, R_{81}은 알킬렌이다)를 지칭한다. 알콕시알콕시 그룹의 대표적인 예에는 CH_3SCH_2O-, $EtSCH_2O$- 및 3급-$BuSCH_2O$- 등이 포함되다.

본원에서 사용되는 '티오알콕시알콕시알킬'이란 용어는 알킬 라디칼에 부가된 티오알콕시알콕시를 지칭한다. 알콕시알콕시알킬 그룹의 대표적인 예에는 $CH_3SCH_2CH_2OCH_2CH_2$- 및 $CH_3SCH_2OCH_2$- 등이 포함된다.

본원에서 사용되는 '트랜스, 트랜스'라는 용어는 화학식  에 도시된 바와 같은, 중심 치환체 R에 대한 치환체(R_1 및 R_2)의 배향을 지칭한다.

본원에서 사용되는 '트랜스, 시스'라는 용어는 화학식  또는  에 도시된 바와 같은, 중심 치환체 R에 대한 치환체(R_1과 R_2)의 배향을 지칭한다. 이러한 정의는 R과 R_2가 시스이고, R과 R_1이 트랜스인 경우와, R_2와 R이 트랜스이고, R과 R_1이 시스인 둘 다의 경우를 포함한다.

본원에서 사용되는 '시스, 시스'라는 용어는 화학식  로 도시되는 바와 같은, 중심 치환체 R에 대한 치환체(R_1과 R_2)의 배향을 지칭한다.

본 발명의 대표적인 화합물은,

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,4,6-트리메틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,4,6-트리메틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스,
트랜스-2-(4-프로폭시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,4,6-트리메틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(4-프로폭시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보

닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(3-플루오로-4-에톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-(7-메톡시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸페닐)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(4-에톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸페닐)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸페닐)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(4-프로폭시페닐)-4-(7-메톡시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸페닐)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)-4-(7-메톡시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸페닐)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디브로모)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

[2R,3R,4S]2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디메톡시)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((4-브로모-2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2-에틸-6-메틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,4,6-트리에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

[2R,3R,4S]2-(4-프로폭시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스,
트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디이소프로필)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸-4-메틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

(2R,3R,4S)-2-(4-에톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((4-카복시-2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((4-니트로-2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2-이소프로필-6-메틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산 및

트랜스,
트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(2-에틸-6-메톡시)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산으로 이루어진 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함한다.

본 발명의 바람직한 화합물은,

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(4-프로폭시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(3-플루오로-4-에톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-(7-메톡시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아

미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(4-에톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(4-프로폭시페닐)-4-(7-메톡시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)-4-(7-메톡시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

[2R,3R,4S]2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

[2R,3R,4S]2-(4-프로폭시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산 및

(2R,3R,4S)-2-(4-에톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

트랜스, 트랜스-2-(4-프로폭시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

[2R,3R,4S]2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

[2R,3R,4S]2-(4-프로폭시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산 및

(2R,3R,4S)-2-(4-에톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 가장 바람직하다.

본 발명의 화합물을 제조하는 방법은 반응식 I 내지 VII에 도시되어 있다.

반응식 I은, m이 0이고, W가 $-CO_2H$인 경우, 본 발명의 화합물을 제조하는 일반적 방법을 예시한다. β-케토에스테르 1(여기서, E는 저급알킬 또는 카복시 보호 그룹이다)을 불활성 용매(예 : 톨루엔, 벤젠, 테트라하이드로푸란 또는 에탄올 등) 중의 염기(예 : 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU) 또는 나트륨 에톡사이드 또는 수소화나트륨 등)의 존재하에, 니트로 비닐 화합물(2)와 반응시킨다. 축합 생성물(3)을 환원시킨다(예 : 라니 니켈 또는 백금 촉매를 사용한 수소화 반응). 생성된 아민을 폐환시켜 디하이드로 피롤(4)을 수득한다. 디하이드로 피롤(4)를 THF 용매 등에서 환원시켜(예 : 시아노붕소화수소나트륨 또는 촉매에 의한 수소화반응 등), 피롤리딘 화합물(5)를 시스-시스, 트랜스-트랜스 및 시스-트랜스 생성물의 혼합물로서 수득한다. 크로마토그래피에 의하여, 추가로 가공되는 트랜스-트랜스 및 시스-트랜스 이성체의 혼합물은 남겨두고서 시스-시스 이성체를 분리한다. 시스-시스 이성체를 에피머화하여(예 : 에탄올 중의 나트륨 에톡사이드를 사용함), 트랜스-트랜스 이성체를 수득한 후, 다음과 같이 수행될 수 있다. 피롤리딘 질소를 R_3-X{여기서, R_3은 R_4-C(O)- 또는 R_6-S(O)$_2$-이고, X는 이탈 그룹, 예를 들면, 할라이드(Cl이 바람직함)이거나, X는 R_4-C(O)- 또는 R_6-S(O)$_2$-와 포름산 및 아세트산 등으로부터 유도된 에스테르 또는 무수물, 알콕시카보닐 할라이드, N-하이드록시석신이미드, N-하이드록시프탈이미드, N-하이드록시벤조트리아졸, N-하이드록시-5-노르보르넨-2,3-디카복스아미드 및 2,4,5-트리클로로페놀 등을 포함하는 활성화된 에스테르를 형성한다}로 아실화 또는 설포닐화시키거나(1), 염기(예 : 디이소프로필 에틸아민 또는 트리에틸아민 등)의 존재하에, R_3-X{여기서, X는 이탈 그룹, 예를 들면, 할라이드(예: 염소, 브롬 또는 요오드)이거나, X는 이탈 그룹, 예를 들면, 설포네이트(예: 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트 등)이다}로 알킬화시킴으로써(2), 여전히 트랜스-트랜스 및 시스-트랜스 이성체의 혼합된 상태로 있는 N-유도된 피롤리딘(6)을 수득한다. 에스테르(6)을 가수분해하면, 예를 들면, 염기(예: EtOH/$H_2$0중의 수산화나트륨)를 사용하여, 트랜스-트랜스 에스테르를 선택적으로 가수분해시켜, 쉽게 분리되는(7)과 (8)이 혼합된 상태로 수득된다.

본 발명의 화합물의 제조시에 사용되는 다수의 β-케토에스테르 출발 물질은 시판되고 있다. 당해 물질은 반응식 VIII에 제시되는 방법을 사용하여 제조되기도 한다. 반응식 VIII(a)의 방법에서, 방향족, 헤테로방향족 또는 α-4급 메틸 케톤을, 예를 들면, 수소화나트륨 또는 리튬 디이소프로필아미드에 의해 탈양성자화하고, 카보알콕시 그룹(예: 디에틸 카보네이트, 메틸클로로포르메이트 또는 디-3급-부틸디카보네이트)을 전이시킬 수 있는 반응물로 처리한다. 또는, 반응식 VIII(b)에 제시된 바와 같이, 카복실산을, 예를 들면, 카보닐디이미다졸 또는 옥살릴 클로라이드에 의해 활성화시키고, 아세테이트 등가물, 예를 들면, 에틸 리티오아세테이트, 메틸말론산마그네슘 또는 멜드럼산으로 처리한다음, 열 알콜분해시킨다.

바람직한 실시 양태는 반응식 II와 III에 제시되어 있다. 톨루엔 중의 염기로서 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU)을 사용하여 벤조일 아세테이트(26)을 니트로 비닐 벤조디옥솔일 화합물(27)과 반응시켜 화합물(28)을 수득한다. 라니 니켈을 사용하여 촉매적 수소화하여 니트로 그룹을 아민으로 환원시킨 후 폐환시켜 디하이드로피롤(29)를 수득한다. 이중 결합을 시아노붕소화수소나트륨으로 환원시켜 피롤리딘 화합물(30)을 시스-시스, 트랜스-트랜스 및 시스-트랜스 이성체의 혼합물로서 수득한다. 크로마토그래피로 시스-시스 이성체를 분리해내고, 트랜스-트랜스 및 시스-트랜스 이성체의 혼합물(31)을 잔류시킨다.

반응식 III은 트랜스-트랜스 이성체의 추가의 변형방법을 예시한다. 반응식 IV에 기술된 트랜스-트랜스 및 시스-트랜스 피롤리딘의 혼합물(31)을 에틸디이소프로필아민의 존재하에 아세토니트릴 중의 Br-$CH_2C(O)NHR_4$와 반응시켜 알킬화 피롤리딘 화합물(32)을 여전히 트랜스-트랜스 및 시스-트랜스 이성체의 혼합물로서 수득한다. 에탄올-물 중의 수산화나트륨은 트랜스-트랜스 화합물의 에틸에스테르를 가수분해하지만, 시스-트랜스 화합물의 에틸 에스테르는 그대로 남겨두므로, 트랜스트랜스 카복실산(33)이 시스-트랜스 에스테르(34)로부터 분리된다.

반응식 IV는 화합물(여기서, W는 카복실산이 아니다)의 제조방법을 예시한다. 반응식 IV에 기술된 방법에 의해 제조될 수 있는 화합물(55)를, 예를 들면, 암모니아 또는 그밖의 아미드를 형성시키는 반응물의 존재하에 펩타이드 커플링 조건(예: N-메틸모르폴린, EDCI 및 HOBt)을 사용하여 전환시켜, 카복스아미드(56)을 수득한다. 카복스아미드를, 예를 들면, 피리딘 중의 옥시염화인을 사용하여 탈수시켜, 니트릴(57)을 수득한다. 테트라졸을 형성시키는 표준 조건(아지드나트륨 및 트리에틸아민 하이드로클로라이드 또는 트리메틸실릴아지드 및 산화주석)하에 니트릴(57)을 반응시켜 테트라졸(58)을 수득한다. 또한, 니트릴(57)을 DMF, DMSO 또는 디메틸아세트아미드와 같은 용매 중의 염기(예: 탄산칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 트리에틸아민, 나트륨 메톡사이드 또는 수소화나트륨)의 존재하에 하이드록실아민 하이드로클로라이드와 반응시켜, 아미드옥심(59)를 수득한다. 아미드옥심(59)를, 염기(예: 트리에틸아민, 피리딘, 탄산칼륨 및 탄산나트륨)의 존재하에 통상의 유기 용매(예: 클로로포름, 메틸렌 클로라이드, 디옥산, THF, 아세토니트릴 또는 피리딘) 중의 메틸 또는 에틸 클로로포르메이트와 반응시켜, O-아실 화합물을 수득한다. 불활성 용매(예: 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 디옥산, THF, 디클로로에탄 또는 클로로포름 등) 중에서 O-아실 아미드옥심을 가열하여 화합물(60)으로 폐환시킨다. 또한, 아미드옥심(59)를 불활성 용매(예: 클로로포름, 디클로로메탄, 디옥산 및 THF 등) 중에서 티오닐 클로라이드와 반응시켜 옥사티아디아졸(61)을 수득한다.

반응식 V는, 아크릴레이트에 아조메틴 일리드계 [3+2]-환부가(cycloaddition)에 의해 피롤리딘을 합성하는 방법을 예시한다. 일반적인 구조, 예를 들면, 화합물(70)을 불포화 에스테르(예: 화합물(71))에 첨가시켜 피롤리딘(예: 화합물(72))을 수득하는 것으로 공지되어 있다(참조: O. Tsuge, S. Kanemasa, K. Matsuda, Chem. Lett. 1131-4(1983), O. Tsuge, S. Kanemasa, T. Yamada, K. Matsuda, J. Org. Chem. 52 2523-30(1987), 및 S. Kanemasa, K. Skamoto, O. Tsuge, Bull. Chem. Soc. Jpn. 62 1960-68(1989)). 실릴이민(73)을 트리메틸실릴 트리플레이트와 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 존재하에 아크릴레이트(74)와 반응시켜, 목적하는 피롤리딘(75)를 이성체의 혼합물로서 수득한다. 상기한 방법을 요오드화테트라부틸암모늄 및 불화세슘의 존재하에 (73)과 (74)를 적합한 브로모아세트아미드(예: 디부틸 브로모아세트아미드)와 직접 반응시킴으로써, N-아세트아미도 유도체를 수득하도록 변형시켜, 화합물(76)을 수득할 수 있다.

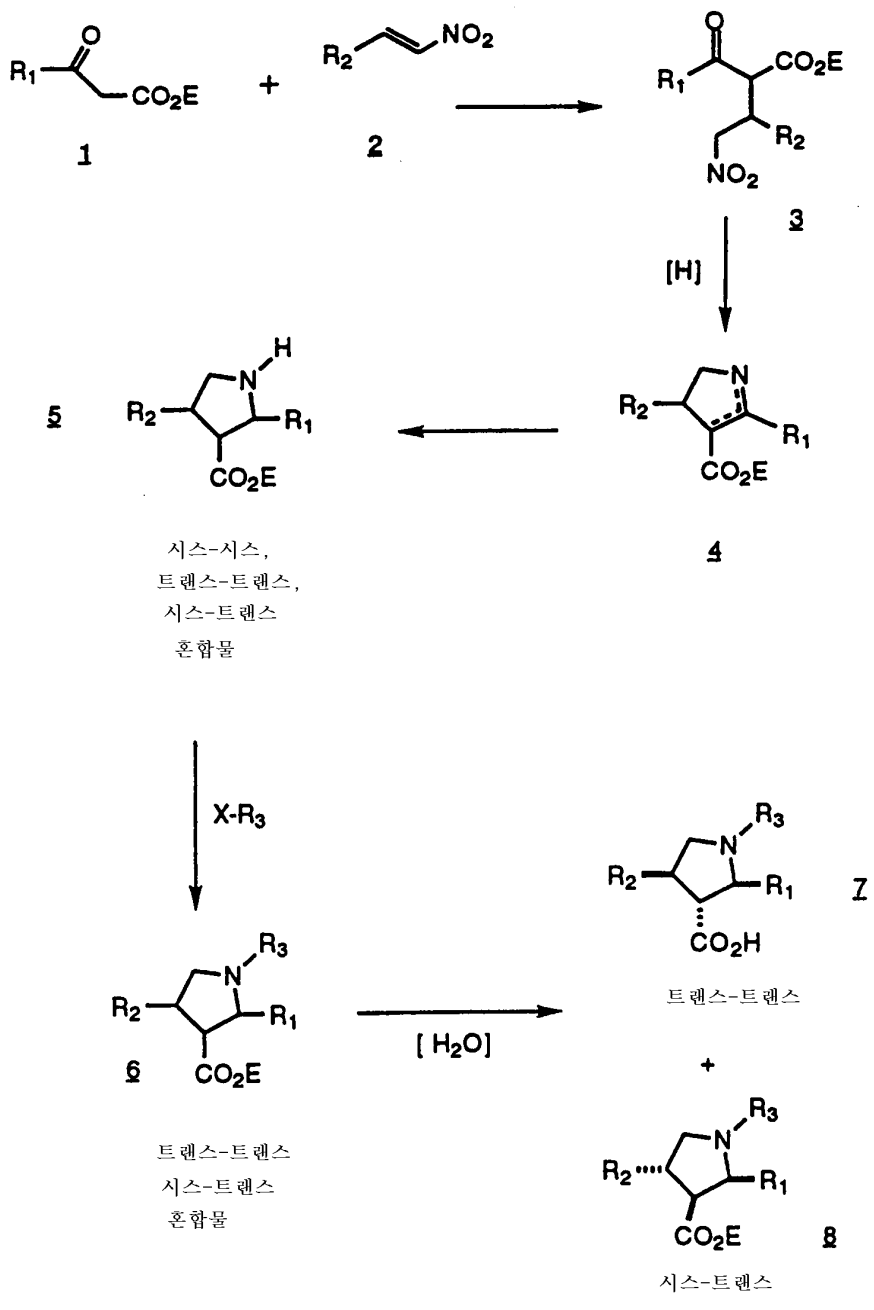
반응식 VI은, 피롤리딘 질소상에서 추가로 변형될 수 있는, 정제된 에난티오머의 피롤리딘(80)을 제조하는 방법을 예시한다. 예를 들면, 반응식 V에 기술된 방법에 의해 제조된 중간체인 라세미 피롤리딘 에스테르(77)을 Boc-질소로 보호하고(예: Boc2O로 처리함) 이어서 상기의 에스테르를 가수분해하여(예: 에탄올과 물 중의 수산화나트륨 또는 수산화리튬을 사용함), 3급-부틸 카바모일 피롤리딘 카복실산(78)을 수득한다. 상기의 카복실산을 이의 (+)-α-메틸벤질아민 염으로 전환시키고, 이를 재결정화시켜(예: 에틸 아세테이트와 헥산 또는 클로로포름과 헥산으로부터 재결정화시킴), 정제된 부분입체이성체의 염을 수득할 수 있다. 상기한 정제된 부분입체이성체의 염을, 예를 들면, 탄산나트륨 또는 시트르산을 사용하여 중화시켜 정제된 에탄티오머의 카복실산(79)를 수득할 수 있다. 피롤리딘 질소를 탈보호하고(예: 트리플루오로아세트산을 사용함), 에스테르를 에탄올계 염산을 사용하여 재형성시켜 염(80)을 수득한다. 또는, 에탄올계 염산을 사용하여 보호 그룹을 분해하고, 에스테르를 1 단계로 형성할 수 있다. 피롤리딘 질소를, 예를 들면, 디이소프로필에틸아민의 존재하에 아세토니트릴 중의 브로모아세트아미드의 디부틸 아미드로 처리함으로써, 추가로 가공하여 광학적 활성 화합물(81)을 수득한다. (-)-α-메틸벤질아민을 사용하면, 반대 방향의 에난티오머를 수득할 것이다.

바람직한 방법은 반응식 VII에 예시되어 있다. 니트로 비닐 화합물(88)을 불활성 용매(예: THF, 톨루엔, DMF, 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트 또는 메틸렌 클로라이드 등) 중에서 염기(예: 나트륨 에톡사이드 등), 트리알킬아민(예: 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민 등) 또는 아미딘(예: DBU 등)의 존재하에 약 0 내지 약 100℃의 온도에서 약 15분 내지 밤새 베타-케토 에스테르(89)와 반응시켜, 화합물(90)을 수득한다. 예를 들면, 수소화 촉매[예: 라니 니켈, 탄소상 팔라듐, 백금 촉매(예: 산화백금, 탄소상 백금 또는 알루미나상 백금 등) 또는 로듐 촉매(예: 탄소상 로듐 또는 알루미나상 로듐 등)] 등을 사용하여, 화합물(90)을 불활성 용매(예: THF, 에틸 아세테이트, 톨루엔, 에탄올, 이소프로판올, DMF 또는 아세토니트릴 등)에서 대략 대기압 내지 300p.s.i의 수소압으로 약 1시간 내지 약 하루에 걸쳐 촉매 수소화함으로써, 니트로 그룹을 환원시킨 다음 폐환시켜, 중간체인 니트론(91a) 또는 니트론(91a)와 이민(91b)의 혼합물을 수득한다. 니트론 또는 니트론/이민 혼합물을 포함하는 반응 혼합물을 트리플루오로아세트산, 아세트산, 황산, 인산 또는 메탄설폰산 등과 같은 산으로 처리하고, 수소화를 계속하여, 피롤리딘 화합물(92)를 시스, 시스-이성체로서 수득한다. 화합물(92)를 불활성 용매(예: 에탄올, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, THF, 톨루엔 또는 DMF 등)에서 약 -20 내지 약 120℃의 온도에서 염기(예: 나트륨 에톡사이드, 칼륨 3급-부톡사이드, 리튬 3급-부톡사이드 또는 칼륨 3급-아밀옥사이드 등), 트리알킬아민(예: 트리에틸아민이나 디이소프로필에틸아민 등) 또는 아미딘(예: DBU 등)으로 처리하여 C-3에서 에피머화시켜, 트랜스-트랜스 화합물(93)을 수득한다. 화합물(93)을 X-R_3과 반응시키기 전에, 화합물(93) 자체를 임의로 에난티오머에 용해시킬 수 있다. 화합물(93)의 (+)-이성체와 (-)-이성체의 혼합물을 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 에탄올 또는 이소프로판올 등과 같은 용매에서 S-(+)-만델산, D-타르타르산 또는 D-디벤조일 타르타르산 등으로 처리함으로써, 현저하게 정제(즉, 순도가 목적하는 이성체의 95% 이상)된 광학적으로 활성인 화합물(93)의 (+)-이성체를 수득한다. 화합물(93)의 (+)-이성체는 염으로서 선택적으로 결정화므로 용액 중에는 화합물(93)의 (-)-이성체가 남겨진다. 또한, 현저하게 정제(즉, 순도가 목적하는 이성체의 95% 이상)된 광학적으로 활성인 화합물(93)의 (-)-이성체는 화합물(93)의 (+)-이성체와 (-)-이성체의 혼합물을 L-타르타르산, L-디벤조일 타르타르산 또는 L-피로글루탐산 등과 반응시킴으로써 선택적으로 결정화될 수 있으며, 이로 인해

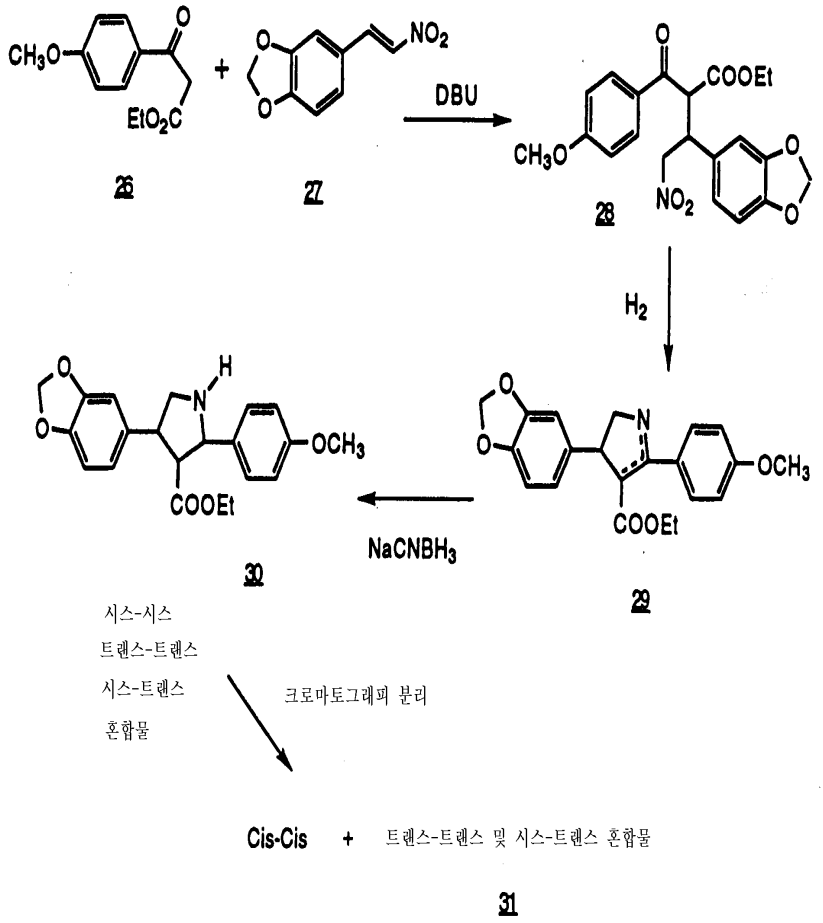
용액 중에는 화합물(93)의 목적하는 (+)-이성체가 남겨진다.

화합물(93)(라세미 또는 광학적으로 활성인)을 불활성 용매(예: 아세토니트릴, THF, 톨루엔, DMF 또는 에탄올 등) 중의 염기(예: 디이소프로필에틸아민, 트리에틸아민, 중탄산나트륨 또는 탄산칼륨 등)를 사용하여 약 0 내지 약 100℃에서 X-R_3[여기서, X는 이탈 그룹(예: 할라이드 또는 설포네이트)이고, R_3은 위에서 정의한 바와 같다]과 반응시켜, 중간체 에스테르(94)를 수득한다. 에스테르를 동일 반응계 내에서 에탄올-물 또는 THF-에탄올 등과 같은 용매 중의 염기(예: 수산화나트륨, 수산화리튬 또는 수산화칼륨 등)와 같은 가수분해 조건을 사용하여 카복실산(95)으로 분리시키거나 전환시킬 수 있다.

반응식 I

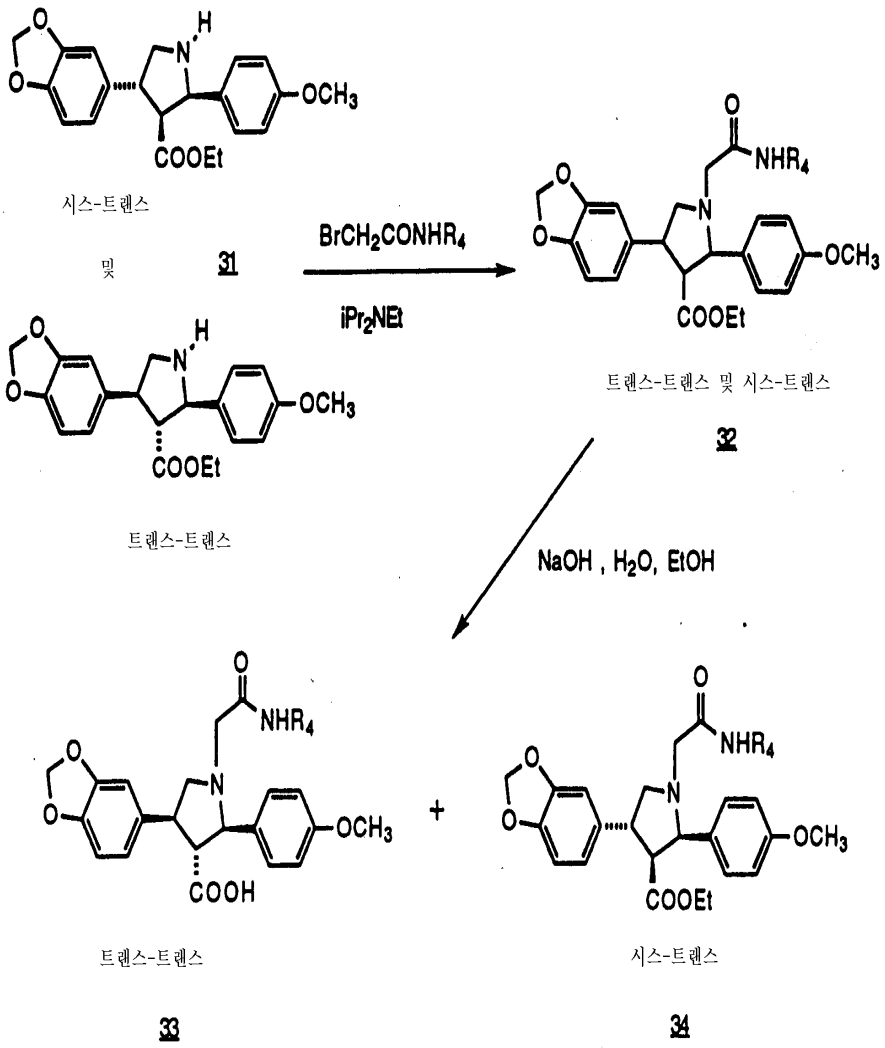


반응식 II

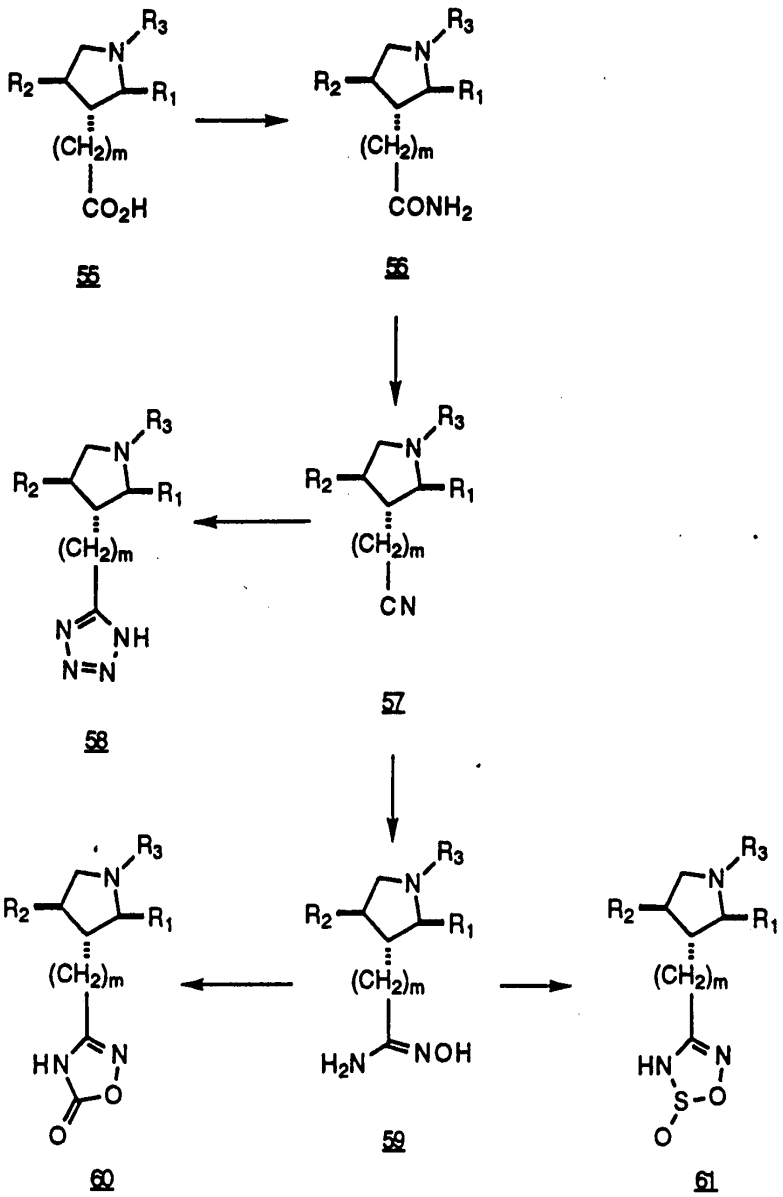


26 27 28 29 30 31

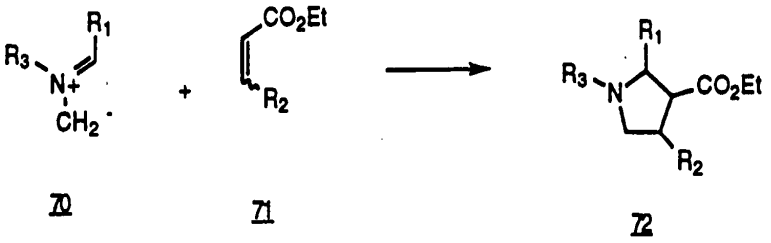
반응식 III


시스-트랜스
및
31
BrCH2CONHR4
iPr2NEt
트랜스-트랜스 및 시스-트랜스
32
트랜스-트랜스
NaOH , H2O, EtOH
트랜스-트랜스
33
+
시스-트랜스
34

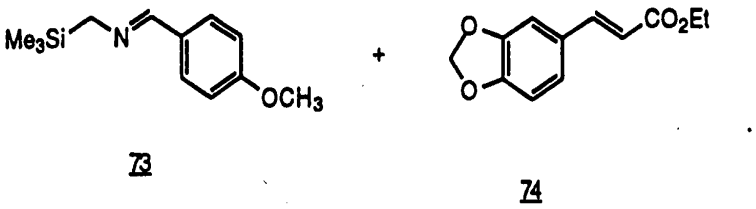
반응식 IV


R3
N
R2
R1
(CH2)m
CO2H
55
CONH2
56
CN
57
NH
N=N
58
NOH
H2N
59
HN
O
60
S
61

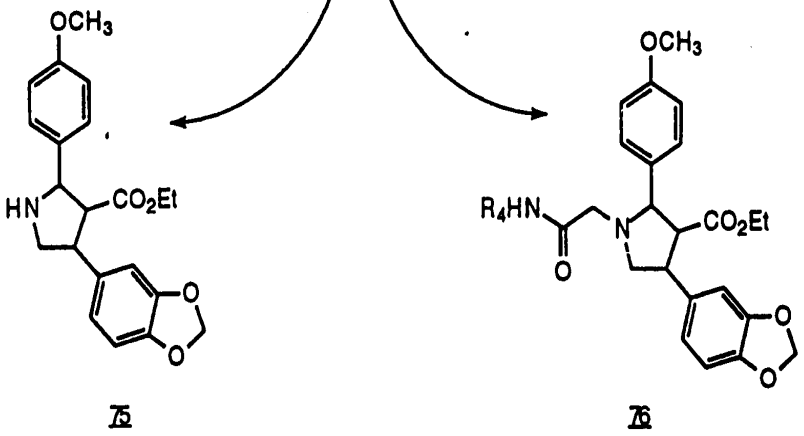
반응식 V



70 71 72

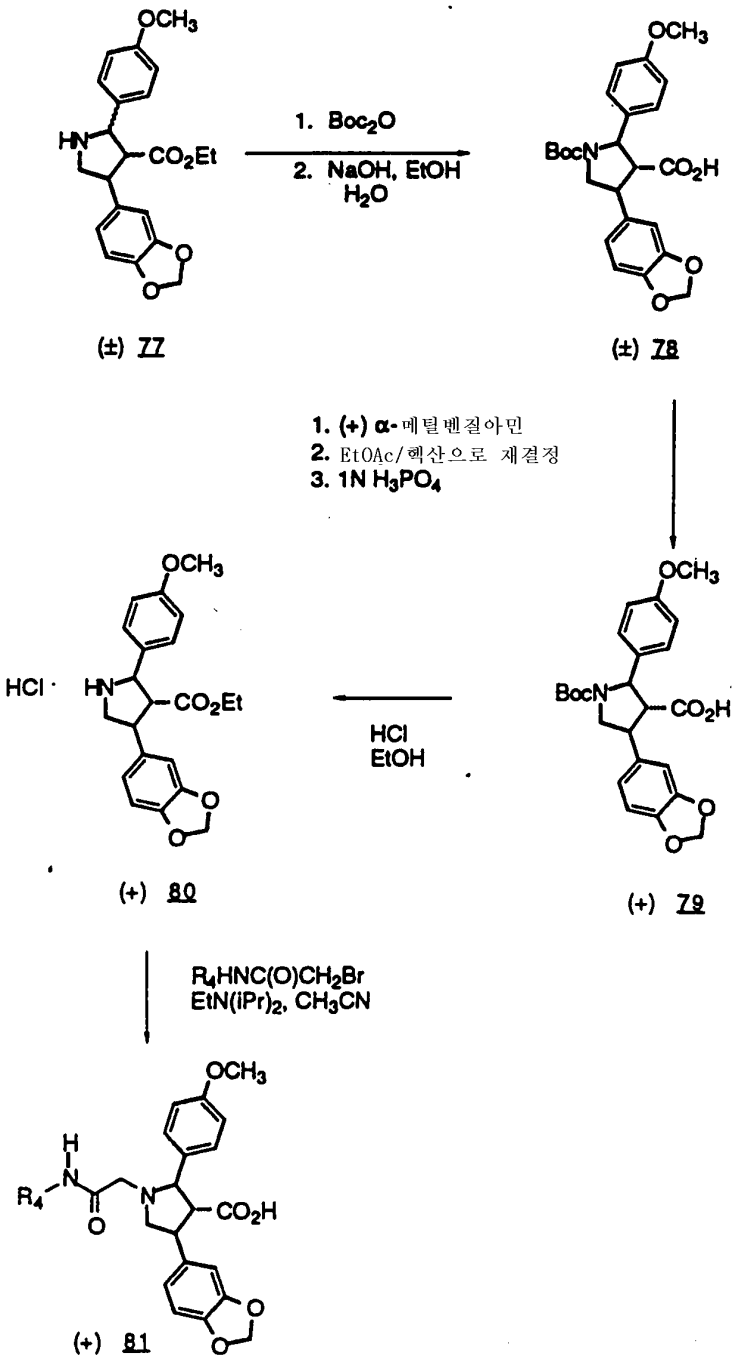


73 74

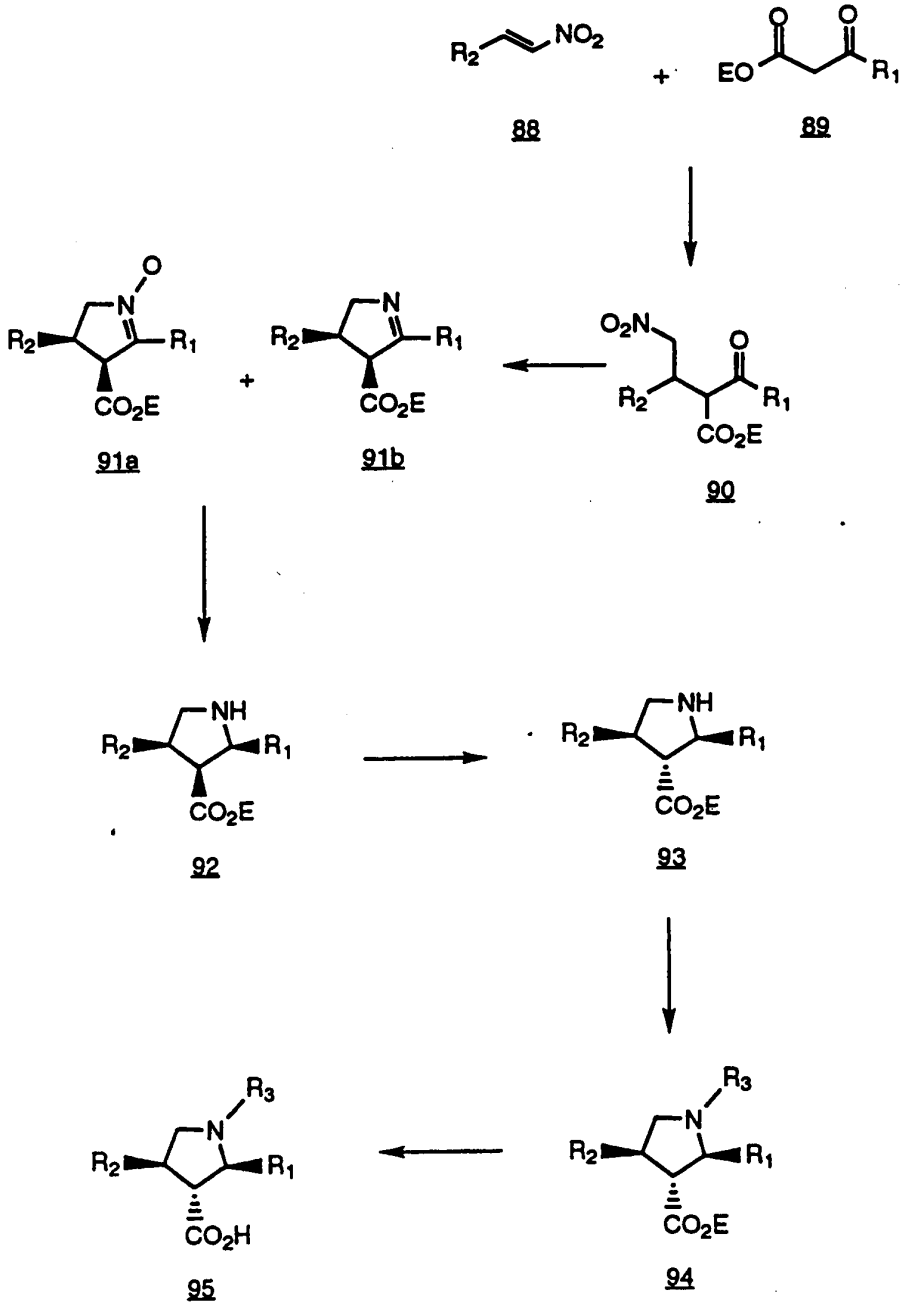


75 76

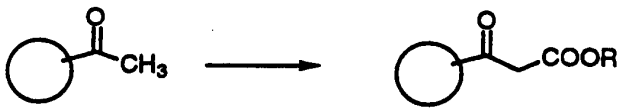
반응식 VI


OCH3
HN
CO2Et
1. Boc2O
2. NaOH, EtOH
H2O
BocN
CO2H
(±) 77
(±) 78
1. (+) α-메틸벤질아민
2. EtOAc/헥산으로 재결정
3. 1N H3PO4
HCl
HCl
EtOH
(+) 80
(+) 79
R4HNC(O)CH2Br
EtN(iPr)2, CH3CN
R4
(+) 81

반응식 VII



반응식 VIIIa



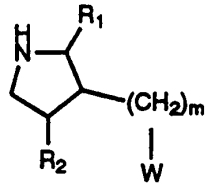
아릴, 헤테로아릴 또는

α- 4급

반응식 VIIIb

본 발명의 화합물의 제조를 위한 중간체로서 유용한 화합물은 화학식 III의 화합물이나 이의 염과 화학식 IV 또는 화학식 V의 화합물이나 이의 염이다.

화학식 III



위의 화학식 III에서,

m은 0 내지 6이고,

W는,

(a) $-C(O)_2-G$(여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다),

(b) $-PO_3H_2$,

(c) $-P(O)(OH)E$(여기서, E는 수소, 저급알킬 또는 아릴알킬이다),

(d) -CN,

(e) $-C(O)NHR_{17}$(여기서, R_{17}은 저급알킬이다),

(f) 알킬아미노카보닐,

(g) 디알킬아미노카보닐,

(h) 테트라졸릴,

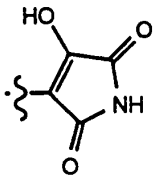
(i) 하이드록시,

(j) 알콕시,

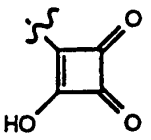
(k) 설폰아미도,

(l) $-C(O)NHS(O)_2R_{16}$(여기서, R_{16}은 저급알킬, 할로알킬, 페닐 또는 디알킬아미노이다),

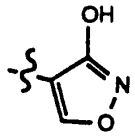
(m) $-S(O)_2NHC(O)R_{16}$,

(n) 

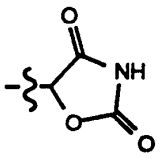
,

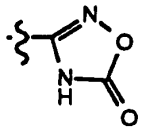
(o) 

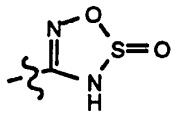
,

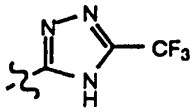
(p) 

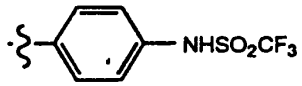
,

(q)  ,

(r)  ,

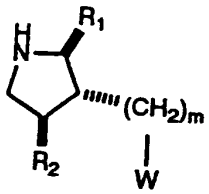
(s)  ,

(t)  또는

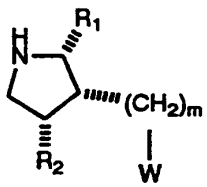
(u)  이다}이고,

R_1과 R_2는 독립적으로 수소, 저급알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시알킬, 알콕시카보닐알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시알콕시알킬, 티오알콕시알콕시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아미노카보닐알킬, 알킬아미노카보닐알킬, 디알킬아미노카보닐알킬, 아미노카보닐알케닐, 알킬아미노카보닐알케닐, 디알킬아미노카보닐알케닐, 하이드록시알케닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시알킬, 아릴알콕시알킬, 헤테로사이클릭, (헤테로사이클릭)알킬 및 $(R_{aa})(R_{bb})N-R_{cc}-$(여기서, R_{aa}는 아릴 또는 아릴알킬이고, R_{bb}는 수소 또는 알카노일이고, R_{cc}는 알킬렌이다)로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 단 R_1과 R_2 중의 하나 또는 둘 다는 수소가 아니다.

화학식 IV



화학식 V



위의 화학식 IV 및 V에서,

n은 0 또는 1이고,

W는,

(a) $-C(O)_2-G$(여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다),

(b) $-PO_3H_2$,

(c) -P(O)(OH)E(여기서, E는 수소, 저급알킬 또는 아릴알킬이다),

(d) -CN,

(e) $-C(O)NHR_{17}$(여기서, R_{17}은 저급알킬이다),

(f) 알킬아미노카보닐,

(g) 디알킬아미노카보닐,

(h) 테트라졸릴,

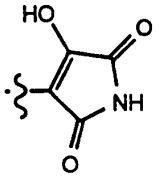
(i) 하이드록시,

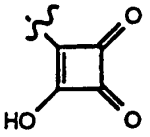
(j) 알콕시,

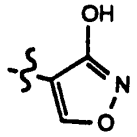
(k) 설폰아미도,

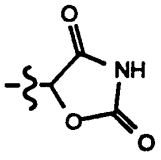
(l) $-C(O)NHS(O)_2R_{16}$(여기서, R_{16}은 저급알킬, 할로알킬, 페닐 또는 디알킬아미노이다),

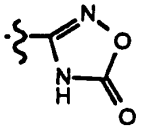
(m) $-S(O)_2NHC(O)R_{16}$,

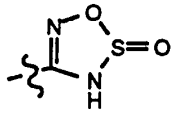
(n)  ,

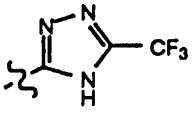
(o)  ,

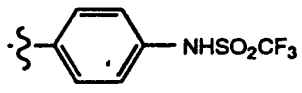
(p)  ,

(q)  ,

(r)  ,

(s)  ,

(t)  또는

(u)  이다}이고,

R_1과 R_2는 독립적으로 수소, 저급알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시알킬, 알콕시카보닐알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시알콕시알킬, 티오알콕시알콕시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아미노카보닐알킬, 알킬아미노카보닐알킬, 디알킬아미노카보닐알킬, 아미노카보닐알케닐, 알킬아미노카보닐알케닐, 디알킬아미노카보닐알케닐, 하이드록시알케닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시알킬, 아릴알콕시알킬, 헤테로사이클릭, (헤테로사이클릭)알킬 및 $(R_{aa})(R_{bb})N-R_{cc}$-(여기서, R_{aa}는 아릴 또는 아릴

알킬이고, R_{bb}는 수소 또는 알카노일이고, R_{cc}는 알킬렌이다)로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 단 R_1과 R_2 중의 하나 또는 둘 다는 수소가 아니다.

바람직한 중간체에는 화학식 III, IV 및 V의 화합물[여기서, m은 0 또는 1이고, W는 $-CO_2-G$(여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다)이고, R_1과 R_2는 위에서 정의한 바와 같다] 또는 사실상 순수한 이의 (+)- 또는 (-)-이성체를 포함한다.

특히 바람직한 중간체에는 화학식 III, IV 및 V의 화합물[여기서, m은 0이고, W는 $-CO_2-G$(여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다)이고, R_1은 (i) 알콕시알킬알킬, (ii) 사이클로알킬, (iii) 페닐, (iv) 피리딜, (iv) 푸라닐 또는 (vi) 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-에폭시페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 3-플루오로-4-에톡시페닐, 4-프로폭시페닐, 3-플루오로-4-프로폭시페닐, 3-메톡시-4-프로폭시페닐, 4-펜타플루오로에틸페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 7-메톡시-1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 또는 디하이드로벤조푸라닐(여기서, 치환체는 알콕시, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택된다)이고, R_2는 1,3-벤조디옥솔일, 1,4-벤조디옥사닐, 디하이드로벤조푸라닐, 벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이다] 또는 사실상 순수한 이의 (+)- 또는 (-)-이성체이다.

상술한 내용은 다음의 실시예를 참고로 하여 더욱 쉽게 이해될 수 있을 것이며, 상기 실시예는 설명을 위하여 제공된 것이지 본 발명의 개념의 범주를 한정하기 위한 것은 아니다. 다음의 약어, 3급-부틸옥시카보닐에 대하여는 Boc, 벤질옥시카보닐에 대하여는 Cbz, 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔에 대하여는 DBU, 1-(3-디메틸아미노프로필-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드에 대하여는 EDCI, 에틸 아세테이트에 대하여는 EtOAc, 에탄올에 대하여는 EtOH, 1-하이드록시벤조트리아졸에 대하여는 HOBt, 트리에틸아민에 대하여는 Et_3N, 트리플루오로아세트산에 대하여는 TFA, 및 테트라하이드로푸란에 대하여는 THF가 사용된다.

실시예 1

트랜스, 트랜스-2-(4-(메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,4,6-트리메틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

실시예 1A

에틸 2-(4-메톡시벤조일)-4-니트로메틸-3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)부티레이트

1,8-디아자비사이클로[5,4,0]운데크-7-엔(DBU, 0.65g)을 크랍쵸 등(Krapcho et al.)의 방법[문헌: Org. Syn. 47, 20(1967)]으로 제조된 에틸(4-메톡시벤조일)아세테이트(23.0g, 0.104mol)와 톨루엔 180㎖에 용해시켜 80℃로 가열한 5-(2-니트로비닐)-1,3-벤조디옥솔(17.0g, 0.088mol)에 첨가하면서 교반한다. 혼합물을 니트로 출발 물질이 전부 용해될때까지 가열한다. 용액을 가열하지 않으면서 30분간 교반한 후, DBU 0.65g을 추가로 가한다. 45분간 추가로 교반한 후, 박층 크로마토그래피(메틸 클로라이드 중의 5% 에틸 아세테이트)로 분리한 결과, 니트로 출발 물질의 부재를 나타낸다. 톨루엔(200㎖)을 첨가하고, 유기 층을 희석된 염산과 염화나트륨 용액으로 세척한다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하에 농축시킨다. 생성된 잔사를 3:1 헥산-에틸 아세테이트로 용출시켜 실리카 겔 크로마토그래피하여, 목적하는 생성물을 이성체의 혼합된 상태로 21.22g 수득하고 회수된 에틸(4-메톡시벤조일)아세테이트를 9.98g 수득한다.

실시예 1B

에틸 2-(4-메톡시페닐-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4,5-디하이드로-3H-피롤-3-카복실레이트

에탄올 500㎖ 중의 실시예 1A로부터 생성된 화합물(21g)을 4 수소기압하에 라니 니켈 2800 촉매(51g)을 사용하여 수소화한다(라니 니켈은 사용 전에 에탄올로 3회 세척한다). 촉매를 여과하여 제거하고, 용액을 감압하에 농축시킨다. 생성된 잔사를 메틸렌 클로라이드 중의 8.5% 에틸 아세테이트로 용출시켜 실리카 겔 크로마토그래피하여 목적하는 생성물을 12.34g 수득한다.

실시예 1C

시스-시스, 트랜스-트랜스 및 시스-트랜스 이성체 혼합물로서의 에틸 2-(4-메톡시페닐-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-피롤리딘-3-카복실레이트

실시예 1B로부터 생성된 화합물(11,89g, 0.324㏖)을 테트라하이드로푸란 27㎖와 에탄올 54㎖ 중에 용해시킨다. 시아노붕소화수소나트륨(2.35g, 0.374㏖)과 녹색의 브로모크레솔을 5㎎ 가한다. 에탄올 중의 1:2 농축된 염산 용액을 상기의 푸른색 용액에 밝은 황녹색을 유지하는 비율로 적가한다. 염산을 추가하지 않고 황색을 유지시킨 후, 용액을 20분 동안 추가로 교반한다. 용액을 시험관내에서 농축시킨 후, 클로로포름과 중탄산칼륨 수용액으로 분리시킨다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 85:15 에틸 아세테이트-헥산으로 용출시켜 실리카 겔 크로마토그래피하여, 64% 트랜스, 트랜스 화합물과 34% 시스, 트랜스 화합물을 혼합된 상태로 5.96g 수득한다. 정제된 에틸 아세테이트로 추가로 용출시켜 무정형 고체 상태로 0.505g 수득한 다음 정제된 시스, 시스 화합물을 3.044g 수득한다.

실시예 1D

N-(2,4,6-트리에틸페닐)브로로아세트아미드

N,N-디이소프로필에틸아민(1.58㎖, 8.14㎜㏖, 1.1eq)과 브로로아세틸 브로마이드(0.72㎖, 7.40㎜㏖)를 메틸렌 클로라이드(25㎖) 중의 2,4,6-트리메틸아닐린(1g, 7.40㎜㏖)의 교반된 용액에 연속해서 가하고, 온도는

-40℃를 초과하지 않도록 한다. 첨가를 완결한 후, 냉욕을 분리시키고, 반응 혼합물을 실온으로 가온한다. 30분 동안 추가로 교반한 후, 혼합물을 에테르(70㎖)로 희석하고 1N 중탄산나트륨 용액으로 중화시킨다. 상을 분리한 후, 상층을 물과 염수로 연속해서 세척한다. 유기 상을 건조시키고(황산나트륨) 용매를 반 체적이 되도록 증발시킬 때, 생성물이 결정화된다. 결정을 진공하에 여과시켜 제거하여 표제 화합물을 수득한다(1.51g, 80%).

실시예 1E

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,4,6-트리메틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

64% 트랜스, 트랜스- 및 34% 시스, 트랜스- 피롤리딘의 혼합물(실시예 1C로부터 생성된 혼합물)(5.72g, 15.50mmol), 에틸디이소프로필아민(4.20g, 32.56mmol) 및 아세토니트릴 30㎖ 중의 실시예 1D로부터 생성된 화합물(19.0mmol)을 50℃에서 1 시간동안 가열시킨다. 용액을 진공하에 농축시킨다. 잔사를 톨루엔에 용해시키고, 중탄산칼륨 용액으로 진탕시키고, 황산나트륨으로 건조시키고 진공하에 농축시켜, 생성물을 트랜스, 트랜스- 및 시스, 트랜스- 에틸 에스테르의 혼합된 상태로 수득한다.

혼합물을 에탄올 50㎖와 수산화나트륨 5.00g을 함유하는 물 15㎖의 용액에서 용해시키고 실온에서 3시간 동안 교반한다. 용액을 진공하에 농축시키고 물을 60㎖ 가한다. 혼합물을 에테르로 추출하여, 반응하지 않은 시스, 트랜스- 에틸 에스테르를 분리시킨다. 액상을 염산으로 약간 혼탁해질 때까지 처리한다. 이를 아세트산으로 추가로 중화시켜, 조 산성 생성물을 수득한다. 조 생성물을 여과시키고 테트라하이드로푸란에서 이를 용해시켜 정제하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시키고, 에테르로부터 결정화시켜, 표제 화합물을 수득한다.

^{1}H NMR(300Hz, $CDCl_3$) δ 8.22(1H, bs), 7.78(2H, d, J=8Hz), 6.95(5H, m), 6.82(1H, bd, J=8Hz), 6.77(1H, d, J=8Hz), 5.96(2H, s), 3.97(1H, bd, J=10Hz), 3.81(3H, s), 3.70(1H, ddd, 6, 5&3Hz), 3.57(bdd, 10&3Hz), 3.45(1H, d, J=16Hz, 3.13(2H, m), 2.2.4(3H, s), 2.06(6H, s), MS(DCI, NH_3) m/e 517($M+H^+$).

$C_{30}H_{32}N_2O_6 \cdot 0.5\ H_2O$에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 68.56, H, 6.33, N, 5.33

실측치 : C, 68.84, H, 6.20, N, 5.31

실시예 2

트랜스, 트랜스-2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,4,6-트리메틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

표제 화합물을 실시예 1에 기술된 방법으로 수득한다.

^{1}H NMR(300Hz, $CDCl_3$) δ 8.22(1H, bs), 7.21(1H, dd, J=12&2Hz), 7.12(1H, bd, J=8Hz), 6.95(1H, t, 8Hz), 6.90(2H, bs), 6.84(1H, d, J=2Hz), 6.80(1H, dd, J=8&3Hz), 6.76(1H, d, J=8Hz), 5.93(2H, s), 3.96(1H, d, J=10Hz), 3.89(3H, s), 3.70(1H, ddd, 6, 5&3Hz), 3.56(1H, dd, 11&5Hz), 3.45(1H, d, J=16Hz), 3.10(1H, t, J=10Hz), 3.07(1H, dd, 8&6Hz), 3.02(1H, d, J=16Hz), 2.17(3H, s), 2.07(6H, s). MS(DCI, NH_3) m/e 535($M+H^+$).

$C_{30}H_{31}FN_2O_6 \cdot 0.75\ H_2O$에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 65.74, H, 5.98, N, 5.11

실측치 : C, 65.96, H, 5.88, N, 5.16

실시예 3

트랜스,
트랜스-2-(4-프로폭시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,4,6-트리메틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

표제 화합물을 실시예 1에 기술된 방법으로 수득한다.

^{1}H NMR(300Hz, $CDCl_3$) δ 8.21(1H, bs), 7.38(2H, d, J=8Hz), 6.90(2H, d, J=8Hz), 6.89(2H, d, 3Hz), 7.83(1H, dd, J=8&2Hz), 6.75(1H, d, J=8Hz), 5.94(1H, d, J=3Hz), 5.93(1H, d, J=3Hz), 3.96(1H, d, J=10Hz), 3.85(2H, q, J=7Hz), 3.70(1H, ddd, 6, 5&3Hz), 3.58(1H, dd, 11&5Hz), 3.48(1H, d, J=16Hz), 3.15(1H, dd, 8&6Hz), 3.13(1H, t, J=10Hz), 2.99(1H, d, J=16Hz), 2.25(3H, s), 2.05(6H, s), 1.81(2H, sext, J=7Hz), 1.04(3H, t, J=7Hz). MS(DCI, NH_3) m/e 545($M+H^+$).

$C_{32}H_{36}N_2O_6 \cdot 0.33\ H_2O$에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 69.79, H, 6.71, N, 5.09

실측치 : C, 69.78, H, 6.73, N, 4.81

실시예 4

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤

리딘-3-카복실산

표제 화합물을 실시예 1에 기술된 방법으로 수득한다.

^{1}H NMR(300Hz, $CDCl_3$) δ 8.24(1H, bs), 7.39(2H, d, J=8Hz), 7.21(1H, dd, 8&6Hz), 7.11(2H, d, J=8Hz), 6.92(2H, d, 8Hz), 7.89(1H, d, J=3Hz), 7.82(1H, dd, J=8&2Hz), 6.75(1H, d, J=8Hz), 5.94(1H, d, J=3Hz), 5.93(1H, d, J=3Hz), 3.96(1H, d, J=10Hz), 3.82(3H, s), 3.70(1H, ddd, 6, 5&3Hz), 3.56(1H, dd, 11&5Hz), 3.45(1H, d, J=16Hz), 3.15(1H, dd, 8&6Hz), 3.13(1H, t, J=10Hz), 3.01(1H, d, J=16Hz), 2.42(4H, q, J=7Hz), 1.08(6H, t, J=7Hz), MS(DCI, NH_3) m/e 559($M+H_4^+$), 531($M+H^+$).

$C_{31}H_{34}N_2O_6$에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 70.17, H, 6.46, N, 5.28

실측치 : C, 69.88, H, 6.42, N, 5.09

실시예 5

트랜스, 트랜스-2-(4-프로폭시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

표제 화합물을 실시예 1에 기술된 방법으로 수득한다.

^{1}H NMR(300Hz, $CDCl_3$) δ 8.27(1H, bs), 7.37(2H, d, J=8Hz), 7.21(1H, dd, 8&6Hz), 7.11(2H, d, J=8Hz), 6.90(2H, d, 8Hz), 7.86(1H, d, J=3Hz), 7.83(1H, dd, J=8&2Hz), 6.75(1H, d, J=8Hz), 5.93(1H, d, J=3Hz), 5.92(1H, d, J=3Hz), 3.96(1H, d, J=10Hz), 3.85(2H, q, J=7Hz), 3.70(1H, ddd, 6, 5&3Hz), 3.55(1H, dd, 11&5Hz), 3.48(1H, d, J=16Hz), 3.15(1H, dd, 8&6Hz), 3.13(1H, t, J=10Hz), 3.01(1H, d, J=16Hz), 2.43(4H, q, J=7Hz), 1.82(2H, sext, J=7Hz), 1.08(6H, t, J=7Hz), 1.04(3H, t, J=7Hz). MS(DCI, NH_3) m/e 559($M+H^+$).

$C_{33}H_{38}N_2O_6 \cdot 0.25\ H_2O$에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 70.38, H, 6.89, N, 4.97

실측치 : C, 70.49, H, 6.85, N, 4.68

실시예 6

트랜스, 트랜스-2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

표제 화합물을 실시예 1에 기술된 방법으로 수득한다.

^{1}H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 8.21(1H, bs), 7.22(1H, dt, J=8&2Hz), 7.20(1H, d, J=8Hz), 7.17(1H, dt, J=8&2Hz), 7.10(2H, d, J=8Hz), 6.96(1H, t, J=8Hz), 6.83(1H, dd, J=8&2Hz), 6.80(1H, d, J=3Hz), 6.76(1H, d, J=8Hz), 5.94(1H, d, J=3Hz), 5.93(1H, d, J=3Hz), 3.97(1H, d, J=10Hz), 3.90(3H, s), 3.72(1H, ddd, 6, 5&3Hz), 3.58(1H, dd, 11&5Hz), 3.46(1H, d, J=16Hz), 3.14(1H, t, J=10Hz), 3.12(1H, dd, 8&6Hz), 3.05(1H, d, J=16Hz), 2.45(4H, q, J=7Hz), 1.09(6H, t, J=7Hz). MS(DCI, NH_3) m/e 549($M+H^+$).

$C_{31}H_{33}FN_2O_6 \cdot 0.5\ H_2O$에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 66.78, H, 6.15, N, 5.02

실측치 : C, 66.81, H, 5.89, N, 4.87

실시예 7

트랜스, 트랜스-2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

표제 화합물을 실시예 1에 기술된 방법으로 수득한다.

^{1}H NMR(300Hz, $CDCl_3$) δ 8.23(1H, bs), 7.23(1H, d, J=2Hz), 7.20(1H, dd, J=8&3Hz), 7.11(3H, m), 6.96(1H, t, J=8Hz), 6.83(1H, dd, J=8&2Hz), 6.80(1H, d, J=3Hz), 6.76(1H, d, J=8Hz), 5.93(1H, d, J=3Hz), 5.92(1H, d, J=3Hz), 4.11(2H, t, J=7Hz), 3.97(1H, d, J=10Hz), 3.72(1H, ddd, 6, 5&3Hz), 3.55(1H, dd, 11&5Hz), 3.47(1H, d, J=16Hz), 3.14(1H, t, J=10Hz), 3.12(1H, dd, 8&6Hz), 3.04(1H, d, J=16Hz), 2.45(4H, q, J=7Hz), 1.47(3H, t, J=7Hz), 1.09(6H, t, J=7Hz). MS(DCI, NH_3) m/e 563($M+H^+$).

$C_{32}H_{35}FN_2O_6 \cdot 0.15$ TFA에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 66.92, H, 6.11, N, 4.83

실측치 : C, 67.19, H, 5.75, N, 4.69

실시예 8

트랜스, 트랜스-2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-(7-메톡시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

표제 화합물을 실시예 1에 기술된 방법으로 수득한다.

^{1}H NMR(300Hz, $CDCl_3$) δ 8.24(1H, s), 7.25(1H, t, J=3Hz), 7.21(1H, bd) 7.14(1H, m), 7.08(2H, d, J=8Hz), 6.96(1H, t, J=8Hz), 6.56(1H, d, J=3Hz), 6.50(1H, d, J=3Hz), 5.93(1H, d, J=2Hz), 5.91(1H, d, J=2Hz), 3.97(1H, d, J=10Hz), 3.90(3H, s), 3.72(1H, ddd, 6, 5&3Hz), 3.58(1H, dd, 11&5Hz), 3.46(1H, d, J=16Hz), 3.14(1H, t, J=10Hz), 3.12(1H, dd, 8&6Hz), 3.05(1H, d, J=16Hz), 2.45(4H, q, J=7Hz), 1.09(6H, t, J=7Hz). MS(DCI, NH_3) m/e 579($M+H^+$).

$C_{32}H_{35}FN_2O_7 \cdot 1.5\ H_2O$에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 63.65, H, 6.31, N, 4.64

실측치 : C, 64.00, H, 6.29, N, 4.26

실시예 9

트랜스, 트랜스-2-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

표제 화합물을 실시예 1에 기술된 방법으로 수득한다.

^{1}H NMR(300Hz, $CDCl_3$) δ 8.22(1H, s), 7.21(1H, m), 7.12(2H, d, J=10Hz), 7.02(1H, dd, J=9&3Hz), 6.93(1H, d, J=2Hz), 6.88(1H, d, J=2Hz), 6.85(1H, m), 6.82(1H, d, J=2Hz), 6.75(1H, d, J=9Hz), 5.95(1H, d, J=2Hz), 5.93(1H, d, J=2Hz), 3.97(2H, q, J=9Hz), 3.84(3H, s), 3.72(2H, m), 3.60-3.45(2H, m), 3.15(2H, m), 3.03(1H, d, J=18Hz), 2.43(4H, q, J=9Hz), 1.87(2H, m), 1.08(6H, t, J=9Hz), 1.04(3H, t, J=9Hz). MS(DCI, NH_3) m/e 589($M+H^+$).

$C_{34}H_{40}N_2O_7 \cdot 0.45\ H_2O$에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 68.43, H, 6.91, N, 4.69

실측치 : C, 68.45, H, 6.91, N, 4.62

실시예 10

트랜스, 트랜스-2-(4-에톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

표제 화합물을 실시예 1에 기술된 방법으로 수득한다.

^{1}H NMR(300Hz, $CDCl_3$) δ 8.26(1H, bs), 7.36(2H, d, J=9Hz), 7.21(1H, m), 7.11(2H, d, J=10Hz), 6.90(2H, d, J=9Hz), 6.86(1H, d, J=2Hz), 6.83(1H, dd, J=8&2Hz), 6.73(1H, d, J=9Hz), 5.94(1H, d, J=2Hz), 5.92(1H, d, J=2Hz), 4.10-3.90(3H, m), 3.71(1H, m), 3.60-3.40(2H, m), 3.15(2H, m), 3.02(1H, d, J=18Hz), 2.43(4H, q, J=9Hz), 1.42(3H, t, J=9Hz), 1.08(6H, t, J=9Hz). MS(DCI, NH_3) m/e 545(MH^+).

$C_{32}H_{36}N_2O_6 \cdot 0.5\ H_2O$에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 69.42, H, 6.74, N, 5.06

실측치 : C, 69.52, H, 6.52, N, 4.89

실시예 11

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디메틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

표제 화합물을 실시예 1에 기술된 방법으로 수득한다.

^{1}H NMR(300Hz, $CDCl_3$) δ 8.32(1H, bs), 7.37(2H, d, J=9Hz), 7.08(3H, m) 6.91(2H, d, J=9Hz), 6.88(1H, d, J=2Hz), 6.82(1H, dd, J=8&2Hz), 6.75(1H, d, J=9Hz), 5.95(1H, d, J=2Hz), 5.93(1H, d, J=2Hz), 3.95(1H, d, J=10Hz), 3.81(3H, s), 3.72(1H, m), 3.55(1H, dd, J=10&5Hz), 3.46(1H, d, J=18Hz), 3.13(2H, m), 3.00(1H, d, J=18Hz), 2.10(6H, s). MS(DCI, NH_3) m/e 502(MH^+).

$C_{29}H_{30}N_2O_6 \cdot 0.5\ H_2O$에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 68.09, H, 6.11, N, 5.48

실측치 : C, 67.98, H, 6.02, N, 5.33

실시예 12

트랜스, 트랜스-2-(4-프로폭시페닐)-4-(7-메톡시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

표제 화합물을 실시예 1에 기술된 방법으로 수득한다.

^{1}H NMR(300Hz, $CDCl_3$) δ 8.30(1H, bs), 7.36(2H, d, J=9Hz), 7.21(1H, m) 7.09(2H, d, J=10Hz), 6.91(2H, d, J=9Hz), 6.59(1H, d, J=2Hz), 6.51(1H, d, J=2Hz), 5.93(1H, d, J=2Hz), 5.91(1H, d, J=2Hz), 3.93(3H, m), 3.80(3H, s), 3.72(1H, m), 3.60-3.50(2H, m), 3.15(2H, m), 3.02(1H, d, J=18Hz), 2.43(4H, q, J=9Hz), 1.82(2H, m), 1.08(6H, t, J=9Hz), 1.05(3H, t, J=9Hz). MS(DCI, NH_3) m/e 589(MH^+).

$C_{34}H_{40}N_2O_7 \cdot 0.25\ H_2O$에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 68.84, H, 6.88, N, 4.72

실측치 : C, 68.80, H, 6.59, N, 4.52

실시예 13

트랜스, 트랜스-2-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)-4-(7-메톡시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

표제 화합물을 실시예 1에 기술된 방법으로 수득한다.

^{1}H NMR(300Hz, $CDCl_3$) δ 8.22(1H, s), 7.21(1H, m), 7.09(2H, d, J=10Hz) 7.02(1H, dd, J=9&3Hz), 6.93(1H, d, J=2Hz), 6.87(1H, d, J=9Hz), 6.61(1H, d, J=2Hz), 6.53(1H, d, J=2Hz), 5.93(1H, d, J=2Hz), 5.91(1H, d, J=2Hz), 3.97(3H, q, J=9Hz), 3.84(3H, s), 3.82(3H, s), 3.70(1H, m), 3.60-3.45(2H, m), 3.15(2H, m), 3.02(1H, d, J=18Hz), 2.42(4H, q, J=9Hz), 1.85(2H, m), 1.08(6H, t, J=9Hz), 1.05(3H, t, J=9Hz). MS(DCI, NH_3) m/e 619(MH^+).

$C_{35}H_{42}N_2O_8$에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 67.94, H, 6.84, N, 4.53

실측치 : C, 67.65, H, 6.98, N, 4.44

실시예 14

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디브로모)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

표제 화합물을 실시예 1에 기술된 방법으로 수득한다.

^{1}H NMR(300Hz, $CDCl_3$) δ 8.58(1H, bs), 7.58(2H, d, J=9Hz), 7.40(2H, bd, J=10Hz) 7.02(1H, t, J=9Hz), 6.91(2H, d, J=9Hz), 6.86(1H, m), 6.76(1H, d, J=9Hz), 5.93(2H, s), 3.98(1H, bd, J=10Hz), 3.81(3H, s), 3.73(2H, m), 3.55(1H, bd, J=15Hz), 3.13(2H, m), 3.01(1H, bd, J=18Hz). MS(DCI, NH_3) m/e 633(MH^+).

$C_{27}H_{24}Br_2N_2O_6 \cdot 0.3\ H_2O$에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 50.85, H, 3.89, N, 4.39

실측치 : C, 50.45, H, 3.48, N, 4.22

실시예 15

[2R,3R,4S]2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산, 염산염

실시예 15A 내지 15E

에틸 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-피롤리딘-3-카복실레이트의 기타 제조법

실시예 15A

5-(2-니트로비닐)-1,3-벤조디옥솔

암모늄 아세테이트(13.4kg, 173.8mol), 아세트산(45.2kg) 및 니트로메탄(18.4kg, 301.4mol)을 질소하에 기계적으로 교반하여 피페로날(15.55kg, 103.5mol)에 연속적으로 가한다. 혼합물을 70℃로 가온한다. 약 30분 후, 황색 생성물이 결정화되기 시작한다. 반응 온도를 80℃로 승온시키고 극소량의 피페로날이 잔류할 때까지 약 10시간 동안 교반한다. 다소 진한 반응 혼합물을 10℃로 냉각시키고 여과한다. 침전물을 아세트산(8kg)으로 2회 세척한 후, 물(90kg)로 2회 세척한다. 생성물을 질소 충전하에 건조한 후, 진공 오븐에서 50℃에서 2일 동안 건조시켜, 표제 화합물을 담황색 고체 상태로서 15.94kg(80%) 수득한다.

실시예 15B

에틸 (4-메톡시벤조일)아세테이트

톨루엔 중의 4-메톡시아세토페논(6.755kg, 44.98mol)과 디에틸 카보네이트(6.40kg, 54.18mol)의 혼합물을 질소하에 기계적으로 교반하여 5℃로 냉각시킨 톨루엔(15.2kg) 중의 칼륨 3급-아밀레이트(25중량%, 50.8kg, 99.26mol)에 10℃ 미만의 온도를 유지시키면서 1시간에 걸쳐 가한다. 반응 혼합물을 4-메톡시아

세토페논이 HPLC에 의해 검출되지 않을 때까지 60℃에서 8시간 동안 가열시킨다. 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 온도를 20℃ 미만으로 유지시키면서 아세트산(8kg)과 물(90kg)의 혼합물을 30분에 걸쳐 가함으로써 급냉한다. 층을 분리한 후, 유기 층을 5% 중탄산나트륨 용액(41kg)으로 세척하고 14.65kg으로 농축시킨다. 증류하는 도중에 온도를 50℃ 미만으로 유지시킨다. 황색 생성물 농축액을 외부표준에 대하여 HPLC에 의해 분석하였으며 수율은 9.40kg(94%)인 것으로 밝혀졌다.

실시예 15C

에틸 2-(4-메톡시벤조일)-4-니트로메틸-3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)부티레이트

실시예 15B(8.4kg, 37.9mol)로부터 생성된 화합물을 질소하에 기계적으로 교반하여 THF(56kg) 중에 현탁되어 실시예 15A(7.5kg, 37.9mol)로부터 생성된 화합물에 가한다. 혼합물을 17℃로 냉각시키고, 나트륨 에톡사이드(6.4g, 0.095mol)를 가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반한다. 약 15분 후, 니트로스타이렌을 완전히 용해시킨다. 나트륨 에톡사이드(6.4g, 0.095mol)를 가하고, 혼합물을 HPLC에 의해 1용적% 케토에스테르가 잔류함이 측정될 때까지 25℃에서 교반한다. 반응 혼합물이 32.2kg으로부터 14.9kg(95%)이 되도록 농축되었음은 HPLC 분석에 의해 측정되었다.

실시예 15D

에틸 시스, 시스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-피롤리딘-3-카복실레이트

물을 경사 여과한 라니 니켈(20.0g)을 열전대가 장비된 교반식 수소화기에 충전시킨다. THF(20㎖), 실시예 15C로부터 생성된 조 생성물(40.82g, 0.0482mol) 및 아세트산(2.75㎖, 0.0482mol)을 연속적으로 가한다. 혼합물을 수소흡수율이 극히 저하될 때까지 60psi에서 수소 대기하에 공급한다. TFA를 가하고, 혼합물을 HPLC에 의해 잔사 이민이 부재하고 2 용적% 미만의 니트론이 측정될 때까지 200psi에서 수소화시킨다. 촉매 부재로 여과시키고 메탄올 100㎖로 세척한다. 여액을 HLPC에 의해 분석한 결과, 시스, 시스-피롤리딘 화합물을 13.3 g(75% 수율) 포함하는 것으로 밝혀졌다. 여액을 농축시키고 추가로 THF(200㎖)를 사용하여 체이싱(chase)하고, 최종 용적 100㎖를 수득한다. 혼합물을 2N 수산화나트륨 용액(50㎖)으로 중화시키고, 물(200㎖)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100㎖)로 2회 추출한다. 합한 거의 무색의 에틸 아세테이트 층을 HPLC에 의해 외부표준에 대해 분석한 결과, 표제 화합물을 13.0g(73%) 수득하였다.

실시예 15E

에틸 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-피롤리딘-3-카복실레이트

실시예 15D(38.1g, 0.103mol)로부터 생성된 화합물의 용액을 에탄올(200㎖)을 사용하여 최종 용적 100㎖로 분리시키고 나트륨 에톡사이드(3.40g, 0.050mol)를 가한다. 혼합물을 75℃로 가열시킨다. HPLC에 의해 시스, 시스 이성체가 3% 미만 잔류하는 것으로 측정될 때, 혼합물을 실온으로 냉각시킨다. 생성물을 외부표준에 대해 HPLC에 의해 분석한 결과, 표제 화합물을 34.4g(90% 수율) 포함하는 것으로 밝혀졌다. 조 생성물 용액을 농축시켜, 잔사를 이소프로필 아세테이트(400㎖)에서 용해시킨다. 유기 층을 물(150㎖)로 2회 세척한 후, 0.25M 인산 용액(400㎖)으로 2회 추출한다. 합한 포스페이트 층을 에틸 아세테이트(200㎖)로 교반하고 고체 중탄산나트륨(21g)을 사용하여 pH 7로 중화시킨다. 유기 층을 분리한 결과, 표제 화합물을 32.9g(87%) 수득하였음이 밝혀졌다.

실시예 15F

[2R,3R,4S]2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-피롤리딘-3-카복실산

실시예 1로부터 생성된 라세미 아미노 에스테르(32.9g)를 아세토니트릴 50㎖에 용해시킨다. (S)-(+)-만델산(2.06g, 0.0136mmol)을 가하여 용해시킨다. 혼합물을 생성물을 사용하여 씨딩하고 실온에서 16시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 5시간 동안 교반한다. 생성물을 여과시키고 질소 충전하에 진공 오븐에서 50℃에서 하루 동안 건조시킨다. 생성된 염(20.0g, 0.0383mol)을 에틸 아세테이트(150㎖)와 5% 중탄산나트륨 용액(150㎖)에서 현탁시킨다. 혼합물을 실온에서 염이 용해될 때까지 교반하고 이산화탄소 방출을 중단시킨다. 유기 층을 분리하고 농축시킨다.

실시예 15G

[2R,3R,4S]2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

표제 화합물을 실시예 1E에 기술된 방법을 사용하여 실시예 15F의 화합물로부터 수득한다.

실시예 15H

[2R,3R,4S]2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산, 염산염

실시예 15G(450mg)의 화합물을 이소프로판올 10㎖에 용해시킨다. 에탄올 중의 포화 염산을 약간 과량 가하고, 생성된 용액을 10분 동안 교반한다. 용매를 진공하에 제거하고, 과량의 염산을 이소프로판올로 체이싱(chase)한다. 잔사를 에테르에서 용해시키고 여과하여, 백색 고체의 표제 화합물을 448mg 수득한다.

MS(DCI/NH_3) m/e 531$(M+H)^+$.

$C_{31}H_{35}N_2O_6Cl$에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 65.66, H, 6.22, N, 4.94

실측치 : C, 65.72, H, 6.39, N, 4.65

실시예 16

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디메톡시)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

실시예 16A

2,6-디메톡시아닐린

N-메틸모르폴린(1.45㎖, 13.2mmol)과 디페닐포스포릴 아지드(2.60㎖, 12.1mmol)을 주위 온도에서 1,2-디클로로에탄(45㎖) 중의 2,6-디메톡시벤조산(2.00g, 11.0mmol)의 교반된 용액에 연속적으로 가한다. 혼합물을 75℃에서 2시간 동안 가열시킨 후, 요오드화구리(150mg)와 벤질 알콜(2.27㎖, 22.0mmol)을 가하고 가열을 밤새 계속한다. 용매를 진공하에 제거하고 잔사를 4:1 헥산-에틸 아세테이트로 용출시켜 실리카겔 크로마토그래피하여, 중간체 카바메이트를 백색의 결정성 고체로서 수득한다(1.50g, 48% 수율). 고체를 메탄올(15㎖)에서 용해시키고 질소 함유 10% 탄소상 팔라듐(500mg)으로 충전된 플라스크에 가한다. 혼합물을 풍선형 수소 기구하에 공급하고 주위 온도에서 4시간 동안 교반한다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통과시켜 여과시키고 용매를 진공하에 제거하여, 표제 화합물을 수득한다.(800mg, 48% 수율).

실시예 16B

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디메톡시)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

실시예 16A의 화합물을 실시예 1D의 2,4,6-트리메틸아닐린으로 대체하여, 표제 화합물을 실시예 1E에 기술된 방법으로 수득한다.

^{1}H NMR(300Hz, $CDCl_3$) δ 8.18(1H, bs), 7.39(2H, bd, J=9Hz), 7.17(1H, t, J=9Hz), 6.99(1H, d, J=2Hz), 6.90(2H, d, J=9Hz), 6.86(1H, d, J=2Hz), 6.75(1H, d, J=9Hz), 6.56(2H, d, J=9Hz), 5.93(2H, s), 3.88(1H, bd, J=10Hz), 3.81(3H, s), 3.71(6H, s), 3.70(2H, m), 3.49(1H, bd, J=15Hz), 3.03(2H, m), 2.85(1H, bd, J=18Hz). NMR(DCI, NH_3) m/e 535(MH^+).

$C_{29}H_{30}N_2O_8 \cdot 0.75$ AcOH에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 63.20, H, 5.74, N, 4.83

실측치 : C, 63.18, H, 5.34, N, 4.79

실시예 17

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((4-브로모-2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

실시예 17A

4-브로모-2,6-디에틸아닐린

브롬(10.4㎖, 201mmol)을 주위 온도에서 아세트산 중의 2,6-디에틸아닐린(10.0g, 67.0mmol)의 교반된 용액에 가한다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르(200㎖)로 희석하고 5% 중탄산나트륨(50㎖)으로 4회 세척하고 염수로 세척한다. 유기 층을 중탄산나트륨으로 건조시키고 용매를 진공하에 제거한다. 잔사를 9:1 헥산-에틸 아세테이트로 용출시켜 실리카 겔 크로마토그래피하여, 표제 화합물을 수득한다(3.28g, 21% 수율).

실시예 17B

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((4-브로모-2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

실시예 17A의 화합물을 실시예 1D의 2,4,6-트리메틸아닐린으로 대체하여, 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 방법으로 수득한다.

^{1}H NMR(300Hz, $CDCl_3$) δ 8.21(1H, bs), 7.38(2H, d, J=9Hz), 7.23(2H, s) 6.92(2H, d, J=9Hz), 6.88(1H, d, J=2Hz), 6.82(1H, dd, J=8&2Hz), 6.75(1H, d, J=9Hz), 5.93(1H, d, J=2Hz), 5.91(1H, d, J=2Hz), 3.95(1H, d, J=9Hz), 3.82(3H, s), 3.72(1H, m), 3.52(1H, m), 3.45(1H, d, J=18Hz), 3.14(2H, m), 3.00(1H, d, J=18Hz), 2.39(4H, q, J=9Hz), 1.07(6H, t, J=9Hz). MS(DCI, NH_3) m/e 609(MH^+).

$C_{31}H_{33}BrN_2O_6$에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 61.09, H, 5.46, N, 4.60

실측치 : C, 60.80, H, 5.35, N, 4.54

실시예 18

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2-에틸-6-메틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

표제 화합물을 실시예 1에 기술된 방법으로 수득한다.

^{1}H NMR(300Hz, $CDCl_3$) δ 8.32(1H, bs), 7.38(2H, d, J=9Hz), 7.20-7.10(3H, m), 6.92(2H, d, J=9Hz),

6.87(1H, d, J=2Hz), 6.82(1H, dd, J=8&2Hz), 6.76(1H, d, J=9Hz), 5.94(1H, d, J=2Hz), 5.92(1H, d, J=2Hz), 3.95(1H, d, J=9Hz), 3.82(3H, s), 3.73(1H, m), 3.55(1H, dd, J=12&6), 3.47(1H, d, J=18Hz), 3.14(2H, m), 3.02(1H, d, J=18Hz), 2.44(2H, q, J=9Hz), 2.10(3H, s), 1.10(3H, t, J=9Hz). MS(DCI, NH_3) m/e 517(MH^+).

$C_{30}H_{32}N_2O_6 \cdot 0.5\ H_2O$에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 68.56, H, 6.33, N, 5.33

실측치 : C, 68.58, H, 6.29, N, 5.13

실시예 19

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,4,6-트리에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

실시예 19A

에틸 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,4,6-트리에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실레이트

무수 테트라하이드로푸란(8㎖) 중의 에틸 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(4-브로모-2,6-디에틸페닐)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실레이트(실시예 17에서 제조된 200mg, 0.314mmol)를 주위 온도에서 무수 N,N-디메틸포름아미드(2㎖) 중의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(디클로로메탄과 1:1 착물)(13mg)과 세슘 카보네이트(307mg, 0.942mmol)의 혼합물(질소로 충전됨)에 가한다. 혼합물을 주위 온도에서 10분 동안 교반한 후, 테트라하이드로푸란 중의 1.0M 트리에틸보란(0.471㎖, 0.471mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 질소하에 65℃에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100㎖)로 희석하고 물(30㎖)로 2회 세척하고 염수로 세척한다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거한다. 잔사를 3:1 헥산-에틸 아세테이트로 용출시켜 실리카 겔 크로마토그래피하여, 표제 화합물을 수득한다(110mg, 60% 수율).

실시예 19B

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,4,6-트리에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

표제 화합물을 실시예 1에 기술된 방법으로 수득한다.

^{1}H NMR(300Hz, $CDCl_3$) δ 8.22(1H, bs), 7.38(2H, d, J=9Hz), 6.95(2H, s), 6.91(2H, d, J=9Hz), 6.84(1H, d, J=2Hz), 6.82(1H, dd, J=8&2Hz), 6.75(1H, d, J=9Hz), 5.93(1H, d, J=2Hz), 5.91(1H, d, J=2Hz), 3.95(1H, d, J=10Hz), 3.82(3H, s), 3.71(1H, m), 3.52(1H, dd, J=9&2Hz), 3.46(1H, d, J=18Hz), 3.13(2H, m), 3.00(1H, d, J=18Hz), 2.60(2H, q, J=9Hz), 2.40(4H, q, J=9Hz), 1.22(3H, t, J=9Hz), 1.08(6H, t, J=9Hz). MS(DCI, NH_3) m/e 559(MH^+).

$C_{33}H_{38}N_2O_6 \cdot 0.25\ H_2O$에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 70.38, H, 6.89, N, 4.97

실측치 : C, 70.18, H, 7.14, N, 4.63

실시예 20

[2R,3R,4S]2-(4-프로폭시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

실시예 20A

[2R,3R,4S]2-(4-프로폭시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-3급-부톡시카보닐-피롤리딘-3-카복실산

실시예 3으로부터 생성된 라세미 아미노 에스테르(8.00g)를 THF 100㎖ 중의 디-3급-부틸디카보네이트 4.45g과 반응시키고, 트리에틸아민 10㎖를 가하고, 생성된 용액을 주위 온도에서 3시간 동안 교반한다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 1N 인산 수용액, 비카보네이트 및 염수로 후속적으로 세척한다. 조 생성물을 에탄올 30㎖에 용해시키고, 2.5N 수산화나트륨 용액을 12㎖ 가하고, 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반한 후, 50℃에서 2시간 동안 가온시킨다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 물과 에테르에 분리시킨다. 수성 추출물을 1N 인산 수용액으로 산화시키고 에틸 에테르로 2회 추출한다. 유기 추출물을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켜, 트랜스, 트랜스-2-(4-프로폭시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-3급-부톡시카보닐-피롤리딘-3-카복실산을 9.2g 수득한다. 상기한 물질을 에틸 아세테이트 30㎖에 용해시키고, (R)-(+)-α-메틸벤질아민을 1.3㎖ 가한다. 용액을 10분 동안 교반하고, 용매를 진공하에 제거하고, 에테르를 50㎖ 가하고, 생성된 용액을 씨딩한다. 밤새 정치시킨 후, 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 에테르 70㎖에서 용해시키고 여과한다. 고체 생성물을 에틸 아세테이트/에테르로부터 재결정화한다. 결정성 물질을 1N 인산과 에틸 아세테이트의 2-상 혼합물에서 완전히 교반하고, 유기 층을 경사 여과한 후, 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시킨다.

실시예 20B

에틸[2R,3R,4S]2-(4-프로폭시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-피롤리딘-3-카복실레이트

실시예 20A로부터 생성된 화합물을 에탄올에서 용해시키고 빙욕에서 냉각시킨다. 기체 염산은 포화될 때

까지 용액을 버블링시키고, 생성된 용액을 주위 온도로 가온시키고, 질소 블랭킷(blanket)하에 밤새 교반한다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 디카보네이트에서 용해시키고 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 층을 경사 여과한 후, 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시킨다.

실시예 20C

[2R,3R,4S]2-(4-프로폭시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(2,6-디에틸페닐)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

표제 화합물을 실시예 1E에 기술된 방법으로 실시예 20B의 화합물로부터 수득한다.

M/S(DCI/NH_3) m/e 559 $(M+H)^+$.

$C_{33}H_{38}N_2O_6 \cdot 0.2\ H_2O$에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 70.49, H, 6.88, N, 4.98

실측치 : C, 70.52, H, 6.78, N, 4.85.

실시예 21

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디이소프로필)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

표제 화합물을 실시예 1에 기술된 방법으로 수득한다.

^{1}H NMR(300Hz, $CDCl_3$) δ 8.29(1H, bs), 7.39(2H, d, J=9Hz), 7.29(1H, m) 7.15(2H, d, J=9Hz), 6.93(2H, d, J=9Hz), 6.85(1H, d, J=2Hz), 6.83(1H, dd, J=8&2Hz), 6.74(1H, d, J=9Hz), 5.93(1H, d, J=2Hz), 5.91(1H, d, J=2Hz), 3.96(1H, d, J=10Hz), 3.83(3H, s), 3.73(1H, m), 3.55(1H, dd, J=12&6), 3.50(1H, d, J=18Hz), 3.14(2H, m), 3.01(1H, d, J=18Hz), 2.84(2H, m), 1.16(6H, d, J=8Hz), 1.05(6H, d, J=8Hz).

MS(DCI, NH_3) m/e 559(MH^+).

$C_{33}H_{38}N_2O_6 \cdot 0.5\ H_2O$에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 69.82, H, 6.92, N, 4.93

실측치 : C, 69.69, H, 6.63, N, 4.89.

실시예 22

트랜스,
트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸-4-메틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

표제 화합물을 실시예 1에 기술된 방법으로 수득한다.

^{1}H NMR(300Hz, $CDCl_3$) δ 8.20(1H, bs), 7.38(2H, d, J=9Hz), 6.92(4H, m), 6.86(1H, d, J=2Hz), 6.82(1H, dd, J=8&2Hz), 6.75(1H, d, J=9Hz), 5.93(1H, d, J=2Hz), 5.91(1H, d, J=2Hz), 3.95(1H, d, J=10Hz), 3.81(3H, s), 3.72(1H, m), 3.55(1H, dd, J=9&2Hz), 3.45(1H, d, J=18Hz), 3.13(2H, m), 3.00(1H, d, J=18Hz), 2.39(4H, q, J=9Hz), 2.28(3H, s), 1.07(6H, t, J=9Hz),

NMR(DCI,NH_3) 545 m/e (MH^+).

$C_{32}H_{36}N_2O_6 \cdot 0.5\ H_2O$에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 69.42, H, 6.74, N, 5.06

실측치 : C, 69.43, H, 6.57, N, 4.94.

실시예 23

(2R,3R,4S)-2-(4-에톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

표제 화합물을 실시예 20에 기술된 방법으로 실시예 10의 라세미 아미노 에스테르로부터 수득한다.

^{1}H NMR(300Hz, $CDCl_3$) δ 8.32(1H, bs), 7.38(2H, d, J=9Hz), 7.21(1H, m) 7.12(2H, d, J=10Hz), 6.90(3H, m), 6.83(1H, dd, J=8&2Hz), 6.74(1H, d, J=9Hz), 5.94(1H, d, J=2Hz), 5.92(1H, d, J=2Hz), 4.05(2H, m), 3.96(1H, d, J=10Hz), 3.72(1H, m), 3.53(1H, dd, J=10&3Hz), 3.47(1H, d, J=18Hz), 3.13(2H, m), 3.02(1H, d, J=18Hz), 2.44(4H, q, J=9Hz), 1.42(3H, t, J=9Hz), 1.08(6H, t, J=9Hz).

MS(DCI,NH_3) m/e 545 (MH^+).

$C_{32}H_{36}N_2O_6 \cdot 0.5\ H_2O$에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 69.42, H, 6.74, N, 5.06

실측치 : C, 69.67, H, 6.73, N, 4.98.

실시예 24

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((4-카복시-2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

표제 화합물을 실시예 19에 기술된 방법으로 수득한다.

^{1}H NMR(300Hz, DMSO) δ 7.68(2H, bs), 7.54(2H, d, J=9Hz), 7.27(2H, m), 6.93(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, m), 5.98(2H, s), 3.92(1H, d, J=9Hz), 3.76(3H, s), 3.62(1H, m), 3.45-3.00(2H, m), 3.00-2,80(3H, m), 2.44(4H, q, J=9Hz), 1.04(6H, t, J=9Hz).

NMR(DCI,NH_3) m/e 575 (MH^+).

$C_{32}H_{34}N_2O_8 \cdot 0.5\ H_2O$에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 65.85, H, 6.04, N, 4.80

실측치 : C, 66.03, H, 5.84, N, 4.67.

실시예 25

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((4-니트로-2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

실시예 25A

2,6-디에틸-4-니트로아닐린

농축 질산(15.9M, 2.10㎖, 34mmol)을 농축 황산(30㎖) 중의 2,6-디에틸아닐린(5.0g, 34mmol)의 교반된 용액에 적가한다. 냉욕을 분리시키고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 얼음에 주입한 후, 용액을 4N 수산화나트륨을 사용하여 중화시키고 메틸렌 클로라이드(50㎖)로 3회 추출한다. 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여, 표제 화합물을 수득한다.

실시예 25B

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((4-니트로-2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

실시예 25A의 화합물을 실시예 1D의 2,4,6-트리메틸아닐린으로 대체하여, 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 방법으로 수득한다.

^{1}H NMR(300Hz, $CDCl_3$) δ 8.38(1H, bs), 7.77(1H, d, J=9Hz), 7.38(2H, d, J=9Hz), 7.24(1H, d, J=9Hz), 6.92(2H, d, J=9Hz), 6.88(1H, dd, J=2Hz), 6.82(1H, dd, J=8&2Hz), 6.75(1H, d, J=9Hz), 5.93(1H, d, J=2Hz), 5.91(1H, d, J=2Hz), 3.97(1H, d, J=9Hz), 3.83(3H, s), 3.74(1H, m), 3.48(2H, m), 3.18(2H, m), 3.04(1H, d, J=18Hz), 2.63(2H, m), 2.44(2H, q, J=9Hz), 1.10(3H, t, J=9Hz), 1.08(3H, t, J=9Hz). MS(DCI, NH_3) m/e 576(MH^+).

$C_{31}H_{33}N_3O_8 \cdot 0.75\ H_2O$에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 63.20, H, 5.90, N, 7.13

실측치 : C, 63.30, H, 5.81, N, 7.14

실시예 26

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2-이소프로필-6-메틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

표제 화합물을 실시예 1에 기술된 방법으로 수득한다.

^{1}H NMR(300Hz, $CDCl_3$) δ 8.35(1H, bs), 7.39(2H, d, J=9Hz), 7.18(2H, m), 7.07(1H, dd, J=9&2Hz), 6.92(2H, d, J=9Hz), 6.86(1H, d, J=2Hz), 6.82(1H, dd, J=8&2Hz), 6.75(1H, d, J=9Hz), 5.94(1H, d, J=2Hz), 5.92(1H, d, J=2Hz), 3.96(1H, d, J=10Hz), 3.83(3H, s), 3.72(1H, m), 3.50(2H, m), 3.15(2H, m), 3.02(1H, d, J=18Hz), 2.86(1H, m), 2.09(3H, s), 1.16(3H, t, J=8Hz), 1.07(3H, t, J=8Hz). MS(DCI, NH_3) m/e 531(MH^+).

$C_{31}H_{34}N_2O_6 \cdot 0.5\ H_2O$에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 69.00, H, 6.54, N, 5.19

실측치 : C, 69.27, H, 6.67, N, 5.21.

실시예 27

트랜스,
트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(2-에틸-6-메톡시)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

실시예 27A

에틸 3-옥소-4-(3-메톡시-2-니트로페닐)-프로피오네이트

칼륨 에틸말로네이트(3.68g)을 DMF 12㎖ 중의 염화마그네슘 2.29g과 반응시키고, 반응 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 가열시킨다. 생성된 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨다. 동시에, 3-메톡시-2-니트로벤조산(3.4g)을 DMF 12㎖에 용해시키고, 1,1-카보닐디이미다졸 3.06g을 가하고(가스 방출), 생성된 용액을(주위 온도에서 4시간 동안 교반한 후) 말로네이트 혼합물에 가한다. 생성된 슬러리를 주위 온도에서 14시간 동안 교반한다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고 1N 인산, 비카보네이트 및 염수로 후속적으로 세척하고, 진공하에 농축시킨다.

실시예 27B

2-니트로-3-(1-하이드록시에틸)-아니솔

실시예 27A로부터 생성된 화합물(3.2g)을 농축 황산 50㎖에 용해시키고 주위 온도에서 48시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 얼음 300㎖에 주입하고 에틸 아세테이트로 2회 추출한다. 유기 추출물을 물, 중탄산염 및 염수로 후속적으로 세척하고, 진공하에 농축시킨다. 조 생성물을 160℃에서 3시간 동안 정확하게 가열시킨다. 생성된 암갈색 잔사를 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 추출물을 농축시킨다. 조 생성물을 에탄올 15㎖에 용해시키고, 붕소화수소나트륨(450mg)을 가하고, 생성된 용액을 주위 온도에서 2시간 동안 교반한다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 10% 수성 염산에 용해시키고 15분 동안 교반한다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 비카보네이트와 염수로 후속적으로 세척하고, 진공하에 농축시킨다. 조 생성물을 1:1 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시켜 실리카 겔 섬광 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 무색 오일로서 1.08g(전체 32%) 수득한다.

실시예 27C

2-에틸-6-메톡시아닐린

실시예 27B로부터 생성된 화합물(310mg)을 THF 10㎖에 용해시키고, 인산 1.5㎖를 가한 후, 10% 탄소상 팔라듐 50mg을 가한다. 생성된 혼합물을 질소로 충전시킨 후, 풍선형 수소 기구하에 공급하고, 밤새 교반한다. 비카보네이트를 주의해서 가하고, 혼합물을 셀라이트 패드를 통과시켜 여과시킨다. 여액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 비카보네이트와 염수로 세척하고, 진공하에 농축시킨다. 조 생성물을 1:1 에테르/헥산으로 용출시켜 실리카 겔 섬광 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 무색 오일로서 102mg(43% 수율) 수득한다.

실시예 27D

트랜스,
트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(2-에틸-6-메톡시)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

실시예 27C의 화합물을 2,4,6-트리메틸아닐린으로 대체하여, 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 방법으로 수득한다.

^{1}H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 1.10(t, J=8Hz, 3H), 2.48(d, J=8Hz, 2H), 3.4-3.9(m, 7H), 3.73(s, 3H), 3.84(s, 3H), 5.93(s, 2H), 6.80(d, J=8Hz, 1H), 6.86(d, J=8Hz, 2H), 6.93(dd, J=2,8Hz, 1H), 7.03(bd d, J=9Hz, 2H), 7.07(d, J=2Hz, 1H), 7.23(t, J=8Hz, 1H), 7.53(bd d, J=9Hz, 2H). MS(APCI) m/e 533$(M+H)^+$.

$C_{30}H_{32}N_2O_7 \cdot 0.7$ TFA에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 61.59, H, 5.38, N, 4.57

실측치 : C, 61.27, H, 5.44, N, 4.61.

본원에 기술된 화합물이 엔도텔린 수용체에 결합됨으로써 작용한다는 것을 보여주는 지표로서, 화합물은 엔도텔린을 이의 수용체로부터 치환시킬 수 있는 효능에 대하여 평가되어 왔다.

결합 분석

ET_B 수용체

돼지 소뇌로부터의 막의 제조 :

돼지 소뇌를 10초 간격으로 13,500rpm에서 3 내지 10초 폴리트론(polytron)에 의해 0.25M 수크로즈와 프로테아제 억제제(3mM EDTA, 0.1mM PMSF 및 5㎍/㎖ 펩스타틴(Pepstatin) A)를 함유하는 10mM 헵스(Hepes)(pH 7.4) 25 용량(w/v)에서 균질화시킨다. 혼합물을 1000xg로 10분간 원심분리한다. 상청액을 수거하고 30,000xg로 30분 동안 원심분리한다. 침전물을 상술한 프로테아제 억제제를 함유하는 완충액 A(Bufer A)(20mM Tris, 100mM 염화나트륨, 10mM 염화마그네슘, pH 7.4)에서 재현탁시키고 다시 원심분리한다. 최종 펠릿을 프로테아제 억제제를 함유하는 완충액 A에서 재현탁시키고 사용할 때까지 -80℃에서 보관한다. 단백질 함량을 생-방사성 염색-결합 단백질 분석(Bio-Rad dye-binding protein assay)에 의해 측정한다.

막에 대한 [^{125}I]ET-3의 결합

결합 분석을 0.1% BSA와 예비처리한 96-웰 미세적정 접시에서 수행한다. 세포로부터 제조한 막을 완충액 B[0.2% BSA를 함유하는 20mM Tris, 100mM 염화나트륨, 10mM 염화마그네슘(pH 7.4), 0.1mM PMSF, 펩스타틴 A 5㎍/㎖, 0.025% 바시트라신 및 3mM EDTA]에서 100배까지 희석시켜 단백질의 최종 농도 0.2mg/㎖를 수득한다. 경쟁 연구에서, 막(0.02mg)을 표지되지 않은 ET-3이나 시험 화합물의 농도를 증가시키면서 완충액 B(최종 용량 : 0.2㎖) 중의 0.1nM [^{125}I]ET-3과 함께 25℃에서 4시간 동안 배양한다. 배양 후, 결합되지

않은 리간드를 PHD 세포 수거기(메사추세츠주, Cambridge Technology, Inc.) 중의 유리-섬유 필터 압착을 사용하여 진공 여과법에 의해 결합 리간드로부터 분리시킨 후, 필터 스트립을 식염수(1㎖)로 3회 세척한다. 비특이성 결합을 1μM EF-1의 존재하에 측정한다. 당해 데이타는 표 1에 제시되어 있다. 1μM 농도에서의 억제율(%)이 제시되어 있다. 당해 데이타는 본 발명의 화합물이 엔도텔린 수용체에 결합된다는 것을 제시하고 있다.

[표 1]

결합 데이타

실시예	1μM에서의 ET_B의 억제율(%)	실시예	1μM에서의 ET_B의 억제율(%)
1	96.4	2	91.5
3	82.1	4	94.0
5	96.5	6	92.9
7	94.5	8	93.6
9	94.8	10	95.2
11	96.0	12	96.7
13	91.3	14	96.6
15	93.4	16	92.3
17	97.1	18	94.9
19	94.9	20	95.5
21	97.1	22	95.3
23	99.1	24	93.3
25	95.7	26	98.0
27	98.8		

본 발명의 화합물의 저혈압에 대한 효능은 문헌[참조 : Matsumura, et al., Eur. J. Pharmacol. 185 103 (1950) 및 Takata, et al., Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10 131 (1983)]에 기재된 방법에 따라 입증될 수 있다.

본 발명의 화합물의 울혈성 심부전을 치료하기 위한 효능은 문헌[참조 : Margulies, et al., Circulation 82 2226 (1990)]에 기재된 방법에 따라 입증될 수 있다.

본 발명의 화합물의 심근 허혈을 치료하기 위한 효능은 문헌[참조 : Watanabe, et al., Nature 344 144 (1990)]에 기재된 방법에 따라 입증될 수 있다.

본 발명의 화합물의 관상 협심증을 치료하기 위한 효능은 문헌[참조 : Heistad, et al., Circ. Res. 54 711 (1984)]에 기재된 방법에 따라 입증될 수 있다.

본 발명의 화합물의 뇌 혈관경련을 치료하기 위한 효능은 문헌[참조 : Nakugomi, et al., J. Neurosurg. 66 915 (1987) 또는 Matsumura, et al., Life Sci. 49 841-848 (1991)]에 기재된 방법에 따라 입증될 수 있다.

본 발명의 화합물의 뇌 허혈을 치료하기 위한 효능은 문헌[참조 : Hara et al., European. J. Pharmacol. 197: 75-82, (1991)]에 기재된 방법에 따라 입증될 수 있다.

본 발명의 화합물의 급성 신부전증을 치료하기 위한 효능은 문헌[참조 : Kon, et al., J. Clin. Invest. 83 1762 (1989)]에 기재된 방법에 따라 입증될 수 있다.

본 발명의 화합물의 만성 신부전증을 치료하기 위한 효능은 문헌[참조 : Benigni, et al., Kidney Int. 44 440-444 (1993)]에 기재된 방법에 따라 입증될 수 있다.

본 발명의 화합물의 위궤양을 치료하기 위한 효능은 문헌[참조 : Wallace, et al., Am. J. Physiol. 256 G661 (1989)]에 기재된 방법에 따라 입증될 수 있다.

본 발명의 화합물의 사이클로스포린 유발 신독성을 치료하기 위한 효능은 문헌[참조 : Kon, et al., Kidney Int. 37 1487 (1990)]에 기재된 방법에 따라 입증될 수 있다.

본 발명의 화합물의 엔도톡신 유발 독성(쇼크)을 치료하기 위한 효능은 문헌[참조 : Takahashi, et al., Clinical Sci. 79 619 (1990)]에 기재된 방법에 따라 입증될 수 있다.

본 발명의 화합물의 천식을 치료하기 위한 효능은 문헌[참조 : Potvin 및 Varma, Can. J. Physiol. 및 Pharmacol. 67 1213 (1989)]에 기재된 방법에 따라 입증될 수 있다.

본 발명의 화합물의 이식 유발 아테롬성 동맥경화증을 치료하기 위한 효능은 문헌[참조 : Foegh, et al., Atherosclerosis 78 229-236 (1989)]에 기재된 방법에 따라 입증될 수 있다.

본 발명의 화합물의 아테롬성 동맥경화증을 치료하기 위한 효능은 문헌[참조 : Bobik, et al., Am. J. Physiol. 258 C408 (1990) 및 Chobanian, et al., Hypertension 15 327 (1990)]에 기재된 방법에 따라 입증될 수 있다.

본 발명의 화합물의 LPL 관련 지단백 장애를 치료하기 위한 효능은 문헌[참조 : Ishida, et al., Biochem. Pharmacol. 44 1431-1436 (1992)]에 기재된 방법에 따라 입증될 수 있다.

본 발명의 화합물의 증식성 질환을 치료하기 위한 효능은 문헌[참조 : Burchman ET 및 CA Brookshire, Transplantation Proceed. 23 967-968 (1991), Yamagishi, et al., Biochem. Biophys Res. Comm. 191 840-846 (1993) 및 Shichiri, et al., J. Clin. Invest. 87 1867-1871 (1991)]에 기재된 방법에 따라 입증될 수 있다. 증식성 질환에는 평활근 증식, 전신 경화증, 간경변, 성인 호흡 곤란 증후군, 특발성 심근증, 전신성 홍반성 낭창, 당뇨병성 망막증 또는 기타 망막증, 건선, 공피증, 전립선 비대증, 심장 비대증, 동맥 손상을 수반하는 재발협착증 또는 혈관의 기타 병리학적 협착증이 포함된다.

본 발명의 화합물의 급성 또는 만성 폐 고혈압을 치료하기 위한 효능은 문헌[참조 : Bonvallet et al., Am. J. Physiol. 266 H 1327 (1994)]에 기재된 방법에 따라 입증될 수 있다. 폐 고혈압은 울혈성 심부전, 승모판 협착증, 폐기종, 폐 섬유증, 만성 폐색성 폐 질환(COPD), 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 고도병, 화학물 노출과 관련에 있을 수 있으며, 특발성일 수 있다.

본 발명의 화합물의 혈소판 응집 및 혈전증을 치료하기 위한 효능은 문헌[참조 : McMurdo et al. Eu. J. Pharmacol. 259 51 (1994)]에 기재된 방법에 따라 입증될 수 있다.

본 발명의 화합물의 암을 치료하기 위한 효능은 문헌[참조 : Shichiri, et al., J. Clin. Invest. 87 1867 (1991)]에 기재된 방법에 따라 입증될 수 있다.

본 발명의 화합물의 IL-2(및 기타 시토킨) 매개된 심장독성 및 혈관투과성 장애를 치료하기 위한 효능은 문헌[참조 : Klemm et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 92 2691 (1995)]에 기재된 방법에 따라 입증될 수 있다.

본 발명의 화합물의 외상수용성을 치료하기 위한 효능은 문헌[참조 : Yamamoto et al., J. Pharmacol. Exp. Therap. 271 156 (1994)]에 기재된 방법에 따라 입증될 수 있다.

본 발명의 화합물의 대장염을 치료하기 위한 효능은 문헌[참조 : Hogaboam et al(EUR. J. Pharmacol. 1996, 309, 261-269)]에 기재된 방법에 따라 입증될 수 있다.

본 발명의 화합물의 신장 이식시의 허혈성 재관류 손상을 치료하기 위한 효능은 문헌[참조 : Aktan et al(Transplant Int 1996, 9, 201-207)]에 기재된 방법에 따라 입증될 수 있다.

본 발명의 화합물의 협심증, 폐 고혈압, 레이나드 병 및 편두통을 치료하기 위한 효능은 문헌[참조 : Ferro 및 Webb(Drugs 1996, 51, 12-27)]에 기재된 방법에 따라 입증될 수 있다.

본 발명의 화합물은 무기 또는 유기산으로부터 유도된 염의 형태로 사용될 수 있다. 상기한 염에는 다음이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다 : 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 디글루코네이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락테이트, 말레에이트, 메탄설포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트 및 운데카노에이트. 또한, 염기성 질소 함유 그룹은 저급 알킬 할라이드(예: 메틸 클로라이드, 에틸 클로라이드, 프로필 클로라이드, 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드), 디알킬 설페이트(예: 디메틸 설페이트, 디에틸 설페이트, 디부틸 설페이트 및 디아밀 설페이트), 장쇄 할라이드(예: 데실 클로라이드, 라우릴 클로라이드, 미리스틸 클로라이드, 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드) 및 아르알킬 할라이드(예: 벤질 및 펜에틸 브로마이드) 등과 같은 시약으로 4급화될 수 있다. 이로 인하여, 수 또는 오일 가용성 또는 분산성 생성물이 수득된다.

약제학적으로 허용되는 산 부가염을 형성시키는데 사용될 수 있는 산의 예에는 염산, 황산 및 인산과 같은 무기산과 옥살산, 말레산, 석신산 및 시트르산과 같은 유기산이 포함된다. 염기성 부가염을 화학식 I의 화합물을 최종 분리하고 정제하는 동안에 동일 반응계 내에서 제조하거나, 카복실산 작용기를 적합한 염기(예: 약제학적으로 허용되는 금속 양이온의 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염)와 반응시키거나, 암모니아, 유기 1급 아민, 유기 2급 아민 또는 유기 3급 아민과 반응시켜 개별적으로 제조할 수 있다. 이러한 약제학적으로 허용되는 염에는 알칼리 및 알칼리 토금속계 양이온(예: 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄 염 등)이 포함되지만, 이로 한정되지는 않으며, 또한 비독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온(예: 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민 및 에틸아민 등)이 포함되지만, 이로 한정되지는 않는다. 염기성 부가염의 형성에 유용한 기타 대표적인 유기 아민에는 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민 및 피페라진 등이 포함된다.

본 발명의 화합물은 사람 또는 기타 포유동물의 엔도텔린을 길항하는 데 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은(사람 및 기타 포유동물의) 고혈압, 급성 또는 만성 폐 고혈압, 레이나드병, 울혈성 심부전, 심근 허혈, 재관류(reperfusion) 손상, 관상 협심증, 뇌허혈, 뇌 혈관경련, 만성 또는 급성 신부전, 비스테로이드성 항염제 유발 위궤양, 사이클로스포린 유발 신독성, 엔도톡신 유발 독성, 천식, 평활근 증식, 전신성 경화증, 간경변, 성인 호흡 곤란 증후군, 특발성 심근증, 홍반성 남창, 당뇨병성 망막증 또는 기타 망막증, 건선, 공피증, 전립선 비대증, 심장 비대증, 동맥 손상을 수반하는 재발협착증 또는 혈관의 기타 병리학적 협착증을 포함하는 섬유성 또는 증식성 질환, LPL 관련 지단백 장애, 이식 유발 아테롬성 동맥경화증 또는 일반적 아테롬성 동맥경화증, 혈소판 응집, 혈전증, 암, 전립선 암, IL-2 및 기타 사이토킨 매개 심장독성 및 투과성 장애 및 외상수용의 치료에 유용하며, 특히 골암(bone cancer) 관련 골 통증의 치료에 유용하다.

숙주에 단일용량 또는 분복량으로 투여되는 총 1일 투여량은, 예를 들면, 1일당 0.001 내지 1000mg/kg(체중), 보다 통상적으로는 경구 투여의 경우 0.1 내지 100mg/kg(체중) 또는 비경구 투여의 경우 0.01 내지 10mg/kg(체중)의 양이다. 투여 단위 조성물은 1일 투여량을 분취량으로 함유할 수 있다.

담체 물질과 배합되어 단일 투여 형태를 제조할 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정한 투여

방식에 따라 다양할 것이다.

그러나, 특정 환자에 대한 구체적인 투여 용량은 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적 건강 상태, 성별, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설율, 약제 배합 및 치료해야할 특정 질환의 중증도를 포함하여 각종 인자에 따라 달려있는 것으로 이해된다.

본 발명의 화합물은 바람직하게는 통상적인 무독성의 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 및 부형제를 함유하는 목적하는 투여량 단위 제형을 경구 투여, 비경구 투여, 설하 투여, 흡입 분무식 투여, 직장 투여 또는 국소 투여할 수 있다. 국소 투여는 경피용 패치 또는 전리요법 장치와 같은 경피 투여방법의 사용을 포함하기도 한다. 본원에서 사용되는 '비경구'라는 용어는 피하 주사, 정맥내, 근육내, 흉골내 주사 또는 주입 기술을 포함한다.

주사용 제제, 예를 들면, 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액을 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화할 수 있다. 멸균 주사용 제제는 무독성 비경구적으로 허용되는 희석액 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액, 예를 들면, 1,3-프로판디올 중의 용액일 수도 있다. 사용될 수 있는 허용되는 부형제 및 용매에는 물, 링거(Ringer) 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 비휘발성유는 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이를 위해, 합성 모노글리세리드 또는 디글리세리드와 같은 완화성 고착유가 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산을 주사용 제제로 사용하는 것으로 밝혀졌다.

약제의 직장 투여용 좌제는 약제를, 일상 온도에서 고체이지만 직장 온도에서 액체이므로 직장 내에서 용융시켜 약제를 분비하는 적합한 무자극성 부형제(예: 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜)와 혼합함으로써 제조되는 표제 화합물일 수 있다.

경구 투여용 고체 투여 형태에는 캡슐제, 정제, 환제, 산제 및 입제가 포함된다. 상기한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 하나 이상의 불활성 희석액(예: 수크로즈, 락토즈 또는 전분)과 혼합될 수 있다. 상기한 투여 형태는 일반적으로 행해지는 바와 같이, 불활성 희석액 이외의 추가 물질, 예를 들면, 윤활제(예: 스테아르산마그네슘)를 포함할 수도 있다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태에 완충제가 포함될 수도 있다. 장용 피복된 정제 및 환제가 추가로 제조될 수 있다.

경구 투여용 액체 투여 형태에는 약제학적으로 허용되는 유제, 액제, 현탁제, 시럽제 및 당해 분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제(예: 물) 함유 엘릭서제가 포함될 수 있다. 상기한 조성물은 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향미제 및 방향제와 같은 보조제를 포함할 수도 있다.

본 발명의 화합물은 리포좀의 형태로 투여될 수도 있다. 당해 분야에 공지되어 있는 바와 같이, 리포좀은 일반적으로 인지질 또는 기타 지질 물질로부터 유도된다. 리포좀은 수성 매질에 분산되는 단층 또는 다층 수화 액정에 의해 형성된다. 무독성이고, 생리학적으로 허용되고, 대사가능하며, 리포좀을 형성할 수 있는 지질이 사용될 수 있다. 리포좀 형태의 당해 조성물은 안정화제, 방부제 및 부형제 등이 본 발명의 화합물에 추가로 함유될 수 있다. 바람직한 지질은 둘 다 천연 및 합성 인지질 및 포스파티딜 콜린(레시틴)이다.

리포좀을 형성하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들면, 문헌[참조 : Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y. (1976), p. 33 et seq.]을 참고로 한다.

대표적인 고체 투여 형태(예: 정제 또는 캡슐제)는 다음을 포함한다:

본 발명의 화합물 : 35%(중량/중량)

전분, 예비젤라틴화, NF : 50%(중량/중량)

미세결정성 셀룰로즈, NF : 10%(중량/중량)

활석, 산제, USP : 5%(중량/중량)

본 발명의 화합물이 단독 활성 약제로서 투여될 경우, 이들은 독립적으로 이뇨제, 아드레날린성 봉쇄제, 혈관 확장제, 칼슘 채널 봉쇄제, 레닌 억제제, 안지오텐신 전환효소(ACE) 억제제, 안지오텐신 II 길항제 및 칼륨 채널 활성화제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 심혈관제 및 기타 심혈관제와 배합되어 사용될 수 있다.

대표적인 이뇨제에는 하이드로클로로티아지드, 클로로티아지드, 아세트아졸아미드, 아밀로라이드, 부메타니드, 벤즈티아지드, 에트아크린산, 푸로세미드, 인다크리논, 메톨라존, 스피로노락톤, 트리암테렌 및 클로탈리돈 등 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 포함된다.

대표적인 아드레날린성 봉쇄제에는 펜톨아민, 페녹시벤즈아민, 프라조신, 테트라조신, 톨아진, 아테놀롤, 메토프롤롤, 나돌롤, 프로프라놀롤, 티몰롤 및 카르테올롤 등 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 포함된다.

대표적인 혈관확장제에는 하이드랄아진, 미녹시딜, 디아즈옥사이드 및 니트로프루시드 등 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 포함된다.

대표적인 칼슘 채널 봉쇄제에는 암리논, 벤사이클란, 딜티아젬, 펜딜린, 플루나리진, 니카르디핀, 니모디핀, 페르헥실렌, 베라파밀, 갈로파밀 및 니페디핀 등 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 포함된다.

대표적인 레닌 억제제에는 엔알키렌, 잔키텐, RO 42-5892 및 PD-134672 등 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 포함된다.

대표적인 안지오텐신 II 길항제에는 DUP 753 및 A-81988 등이 포함된다.

대표적인 ACE 억제제에는 캅토프릴, 엔알라프틸 및 리시노프릴 등 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 포함된다.

대표적인 칼륨 채널 활성화제에는 피나시딜 등 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 포함된다.

기타 대표적인 심혈관제에는 메틸도파, 클로니딘, 구아나벤즈 및 레제르핀 등 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 포함된다.

본 발명의 화합물 및 심혈관제는 최대 임상학적 권장량 이하의 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물 중의 활성 화합물의 투여 용량은 투여 경로, 질환의 중증도 및 환자의 반응에 따라서 목적하는 치료 반응을 얻을 수 있도록 변경될 수도 있다. 배합물은 개별적인 조성물로서 또는 시약을 둘 다 함유하는 단일용량 형태로서 투여될 수 있다.

배합물로서 투여될 경우, 치료제는 동시에 또는 개별적으로 투여되는 분별 조성물로 제형화될 수 있거나, 치료제는 단일 조성물로서 수득될 수 있다.

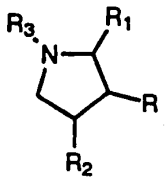
상술한 내용은 단지 본 발명을 설명하는 것이며 본 발명을 본원에 기술된 화합물, 공정, 조성물 및 방법으로 한정하는 것은 아니다. 첨부된 청구범위에서 정의된 본 발명의 범주와 취지내에서, 다양한 변화와 변형이 가능하다는 사실은 당해 기술 분야의 숙련가에게는 명백할 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 1



위의 화학식 1에서,

R은 $-(CH_2)_m-W$ {여기서, m은 0 내지 6의 정수이고, W는,

(a) $-C(O)_2-G$(여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다),

(b) $-PO_3H_2$,

(c) $-P(O)(OH)E$(여기서, E는 수소, 저급알킬 또는 아릴알킬이다),

(d) -CN,

(e) $-C(O)NHR_{17}$(여기서, R_{17}은 저급알킬이다),

(f) 알킬아미노카보닐,

(g) 디알킬아미노카보닐,

(h) 테트라졸릴,

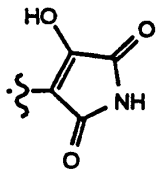
(i) 하이드록시,

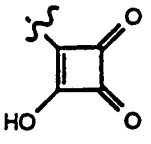
(j) 알콕시,

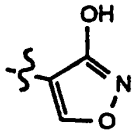
(k) 설폰아미도,

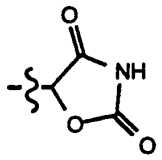
(l) $-C(O)NHS(O)_2R_{16}$(여기서, R_{16}은 저급알킬, 할로알킬, 아릴 또는 디알킬아미노이다),

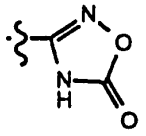
(m) $-S(O)_2NHC(O)R_{16}$(여기서, R_{16}은 위에서 정의한 바와 같다),

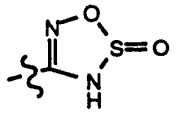
(n)  ,

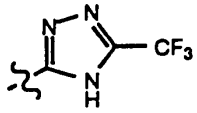
(o)  ,

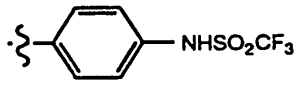
(p)  ,

(q)  ,

(r)  ,

(s)  ,

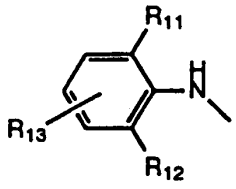
(t)  또는

(u)  이다}이고,

R_1과 R_2는 독립적으로 수소, 저급알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시알킬, 알콕시카보닐알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시알콕시알킬, 티오알콕시알콕시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아미노카보닐알킬, 알킬아미노카보닐알킬, 디알킬아미노카보닐알킬, 아미노카보닐알케닐, 알킬아미노카보닐알케닐, 디알킬아미노카보닐알케닐, 하이드록시알케닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시알킬, 아릴알콕시알킬, 헤테로사이클릭, (헤테로사이클릭)알킬 및 $(R_{aa})(R_{bb})N-R_{cc}-$(여기서, R_{aa}는 아릴 또는 아릴알킬이고, R_{bb}는 수소 또는 알카노일이고, R_{cc}는 알킬렌이다)으로부터 선택되며, 단 R_1과 R_2 중의 하나 또는 둘 다는 수소가 아니고,

R_3은 $R_4-C(O)-R_5-$ 또는 $R_6-S(O)_2-R_7-${여기서, R_5는 (1) 공유결합, (2) 알킬렌, (3) 알케닐렌, (4) $-N(R_{20})-R_8-$ 또는 $-R_{8a}-N(R_{20})-R_8-$(여기서, R_8과 R_{8a}는 독립적으로 알킬렌 및 알케닐렌으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_{20}은 수소, 저급알킬, 알케닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬이다), 또는 (5) $-O-R_9-$ 또는 $-R_{9a}-O-R_9-$(여기서, R_9와 R_{9a}는 독립적으로 알킬렌이다)이고,

R_7은 (1) 공유결합, (2) 알킬렌, (3) 알케닐렌, 또는 (4) $-N(R_{21})-R_{10}-$ 또는 $-R_{10a}-N(R_{21})-R_{10}-$(여기서, R_{10}과 R_{10a}는 독립적으로 알킬렌 및 알케닐렌으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_{21}은 수소, 저급알킬, 알케닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 아릴 또는 아릴알킬이다)이고,

R_4와 R_6은 (1) 

(여기서, R_{11}과 R_{12}는 독립적으로 저급알킬, 시아노, 알콕시, 할로, 할로알킬 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_{13}은 수소, 저급알킬, 할로, 카복시, 니트로 또는 시아노이다), 또는 (2) 헤테로사이클릭(아미노)이다}이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_3이 $R_4-C(O)-R_5-$(여기서, R_4는 제1항에서 정의한 바와 같고, R_5는 알킬렌이다) 또는 $R_6-S(O)_2-R_7-$(여기서, R_7은 알킬렌이고, R_6은 제1항에서 정의한 바와 같다)인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

R이 $-C(O)_2-G$(여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다), 테트라졸릴 또는 $-C(O)-NHS(O)_2R_{16}$(여기서, R_{16}은 저급알킬, 할로알킬 또는 아릴이다)이고,

R_1과 R_2가 독립적으로 (1) 저급알킬, (2) 사이클로알킬, (3) 치환된 아릴(여기서, 아릴은 독립적으로 저급알킬, 알콕시, 할로, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된 페닐이다), (4) 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭이고,

R_3이 $R_4-C(O)-R_5-$(여기서, R_4는 제1항에서 정의한 바와 같고, R_5는 알킬렌이다) 또는 $R_6-S(O)_2-R_7-$(여기서, R_7은 알킬렌이고, R_6은 제1항에서 정의한 바와 같다)인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

R이 $-C(O)_2-G$(여기서, G는 수소, 카복시 보호 그룹이다), 테트라졸릴 또는$-C(O)-NHS(O)_2R_{16}$(여기서, R_{16}은 저급알킬, 할로알킬 또는 아릴이다)이고,

R_1이 (1) 알콕시알킬, (2) 사이클로알킬, (3) 페닐, (4) 피리딜, (5) 푸라닐 또는 (6) 알콕시, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로부터 선택된 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-에톡시페닐, 4-프로폭시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-펜타플루오로에틸페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 3-플루오로-4-에톡시페닐, 3-플루오로-4-프로폭시페닐, 3-메톡시-4-프로폭시페닐, 2-플루오로페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 또는 디하이드로벤조푸라닐이고,

R_2가 치환되거나 치환되지 않은 1,3-벤조디옥솔릴, 7-메톡시-1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 8-메톡시-1,4-벤조디옥사닐, 디하이드로벤조푸라닐, 벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,

R_3이 $R_4-C(O)-R_5-$(여기서, R_4는 제1항에서 정의한 바와 같고, R_5는 알킬렌이다) 또는 $R_6-S(O)_2-R_7-$(여기서, R_7은 알킬렌이고, R_6은 제1항에서 정의한 바와 같다)인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

R이 $-C(O)_2-G$(여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다), 테트라졸릴 또는 $-C(O)-NHS(O)_2R_{16}$(여기서, R_{16}은 저급알킬, 할로알킬 또는 아릴이다)이고,

R_1이 (1) 알콕시알킬, (2) 사이클로알킬, (3) 페닐, (4) 피리딜, (5) 푸라닐 및 (6) 알콕시, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로부터 선택된 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-에톡시페닐, 4-프로폭시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-펜타플루오로에틸페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 3-플루오로-4-에톡시페닐, 3-플루오로-4-프로폭시페닐, 3-메톡시-4-프로폭시페닐, 2-플루오로페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 및 디하이드로벤조푸라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

R_2가 치환되거나 치환되지 않은 1,3-벤조디옥솔릴, 7-메톡시-1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 8-메톡시-1,4-벤조디옥사닐, 디하이드로벤조푸라닐, 벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,

R_3이 $R_4-C(O)-R_5-$(여기서, R_4는 제1항에서 정의한 바와 같고, R_5는 알킬렌이다)인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서,

R이 $-C(O)_2-G$(여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다), 테트라졸릴 또는 $-C(O)-NHS(O)_2R_{16}$(여기서, R_{16}은 저급알킬 또는 할로알킬이다)이고,

R_1이 알콕시, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로부터 선택된 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 4-에톡시페닐, 4-프로폭시페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 3-플루오로-4-에톡시페닐, 3-플루오로-4-프로폭시페닐, 3-메톡시-4-프로폭시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-펜타플루오로에틸페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 또는 디하이드로벤조푸라닐이고,

R_2가 1,3-벤조디옥솔릴, 7-메톡시-1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 디하이드로벤조푸라닐, 벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,

R_3이 $R_4-C(O)-R_5-$(여기서, R_4는 제1항에서 정의한 바와 같고, R_5는 알킬렌이다)인 화합물.

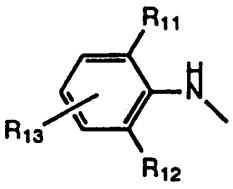
청구항 7

제1항에 있어서,

R이 $-C(O)_2-G$(여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다)이고,

R_1이 알콕시, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로부터 선택된 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로-4-에톡시페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 4-에톡시페닐, 4-프로폭시페닐, 3-플루오로-4-프로폭시페닐, 3-메톡시-4-프로폭시페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-에틸페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 또는 디하이드로벤조푸라닐이고,

R_2가 1,3-벤조디옥솔릴, 7-메톡시-1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 디하이드로벤조푸라닐, 벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,



R_3이 R_4-C(O)-R_5-{여기서, R_4는

(여기서, R_{11}과 R_{12}는 독립적으로 저급알킬이고, R_{13}은 수소, 저급알킬, 할로, 카복시, 니트로 또는 시아노이다)이고, R_5는 메틸렌이다}인 화합물.

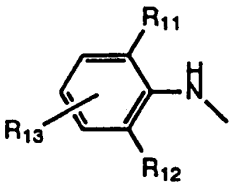
청구항 8

제1항에 있어서,

R이 $-C(O)_2$-G(여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다)이고,

R_1이 알콕시, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로부터 선택된 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로-4-에톡시페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 4-에톡시페닐, 4-프로폭시페닐, 3-플루오로-4-프로폭시페닐, 3-메톡시-4-프로폭시페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-에틸페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 또는 디하이드로벤조푸라닐이고,

R_2가 1,3-벤조디옥솔릴, 7-메톡시-1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 디하이드로벤조푸라닐, 벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,



R_3이 R_4-C(O)-R_5-{여기서, R_4는 ,

(여기서, R_{11}과 R_{12}는 독립적으로 메틸, 에틸 및 이소프로필로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_{13}은 수소, 저급알킬, 할로, 카복시, 니트로 또는 시아노이다)이고, R_5는 메틸렌이다}인 화합물.

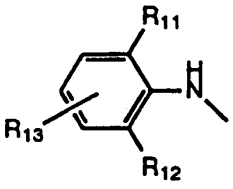
청구항 9

제1항에 있어서,

R이 $-C(O)_2$-G(여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다)이고,

R_1이 알콕시, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로부터 선택된 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로-4-에톡시페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 4-에톡시페닐, 4-프로폭시페닐, 3-플루오로-4-프로폭시페닐, 3-메톡시-4-프로폭시페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-에틸페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 또는 디하이드로벤조푸라닐이고,

R_2가 1,3-벤조디옥솔릴, 7-메톡시-1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 디하이드로벤조푸라닐, 벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,



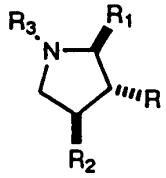
R_3이 R_4-C(O)-R_5-{여기서, R_4는 ,

(여기서, R_{11}과 R_{12}는 독립적으로 할로 및 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_{13}은 수소, 저급알킬, 할로, 카복시, 니트로 또는 시아노이다)이고, R_5는 메틸렌이다}인 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, 화학식 2의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 2



위의 화학식 2에서,

R은 $-(CH_2)_m-W$[여기서, m은 0 내지 6의 정수이고, W는,

(a) $-C(O)_2-G$(여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다),

(b) $-PO_3H_2$,

(c) $-P(O)(OH)E$(여기서, E는 수소, 저급알킬 또는 아릴알킬이다),

(d) -CN,

(e) $-C(O)NHR_{17}$(여기서, R_{17}은 저급알킬이다),

(f) 알킬아미노카보닐,

(g) 디알킬아미노카보닐,

(h) 테트라졸릴,

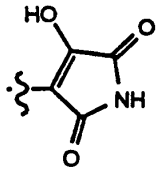
(i) 하이드록시,

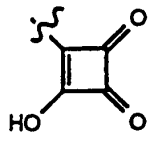
(j) 알콕시,

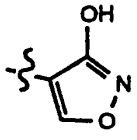
(k) 설폰아미도,

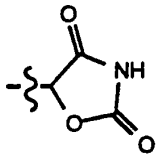
(l) $-C(O)NHS(O)_2R_{16}$(여기서, R_{16}은 저급알킬, 할로알킬, 아릴 또는 디알킬아미노이다),

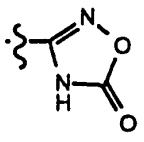
(m) $-S(O)_2NHC(O)R_{16}$(여기서, R_{16}은 위에서 정의한 바와 같다),

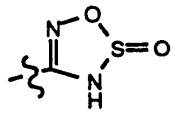
(n)  ,

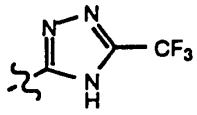
(o)  ,

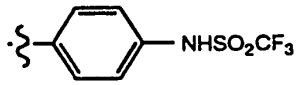
(p)  ,

(q)  ,

(r)  ,

(s)  ,

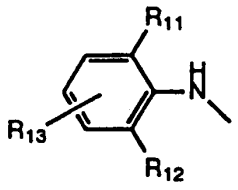
(t)  또는

(u)  이다}이고,

R_1과 R_2는 독립적으로 수소, 저급알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시알킬, 알콕시카보닐알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시알콕시알킬, 티오알콕시알콕시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아미노카보닐알킬, 알킬아미노카보닐알킬, 디알킬아미노카보닐알킬, 아미노카보닐알케닐, 알킬아미노카보닐알케닐, 디알킬아미노카보닐알케닐, 하이드록시알케닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시알킬, 아릴알콕시알킬, 헤테로사이클릭, (헤테로사이클릭)알킬 및 $(R_{aa})(R_{bb})N-R_{cc}-$(여기서, R_{aa}는 아릴 또는 아릴알킬이고, R_{bb}는 수소 또는 알카노일이고, R_{cc}는 알킬렌이다)으로부터 선택되며, 단 R_1과 R_2 중의 하나 또는 둘 다는 수소가 아니고,

R_3은 $R_4-C(O)-R_5-$ 또는 $R_6-S(O)_2-R_7-${여기서, R_5는 (1) 공유결합, (2) 알킬렌, (3) 알케닐렌, (4) $-N(R_{20})-R_8-$ 또는 $-R_{8a}-N(R_{20})-R_8-$(여기서, R_8과 R_{8a}는 독립적으로 알킬렌 및 알케닐렌으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_{20}은 수소, 저급알킬, 알케닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬이다), 또는 (5) $-O-R_9-$ 또는 $-R_{9a}-O-R_9-$(여기서, R_9와 R_{9a}는 독립적으로 알킬렌이다)이고,

R_7은 (1) 공유결합, (2) 알킬렌, (3) 알케닐렌, 또는 (4) $-N(R_{21})-R_{10}-$ 또는 $-R_{10a}-N(R_{21})-R_{10}-$(여기서, R_{10}과 R_{10a}는 독립적으로 알킬렌 및 알케닐렌으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_{21}은 수소, 저급알킬, 알케닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 아릴 또는 아릴알킬이다)이고,

R_4와 R_6은 (1)  ,

(여기서, R_{11}과 R_{12}는 독립적으로 저급알킬, 시아노, 알콕시, 할로, 할로알킬 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_{13}은 수소, 저급알킬, 할로, 카복시, 니트로 또는 시아노이다), 또는 (2) 헤테로사이클릭(아미노)이다}이다.

청구항 11

제10항에 있어서, R_3이 $R_4-C(O)-R_5-$(여기서, R_4는 제1항에서 정의한 바와 같고, R_5는 알킬렌이다) 또는 $R_6-S(O)_2-R_7-$(여기서, R_7은 알킬렌이고, R_6은 제1항에서 정의한 바와 같다)인 화합물.

청구항 12

제10항에 있어서,

R이 $-C(O)_2-G$(여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다), 테트라졸릴 또는 $-C(O)-NHS(O)_2R_{16}$(여기서, R_{16}은 저급알킬, 할로알킬 또는 아릴이다)이고,

R_1과 R_2가 독립적으로 (1) 저급알킬, (2) 사이클로알킬, (3) 치환된 아릴(여기서, 아릴은 독립적으로 저급알킬, 알콕시, 할로, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된 페닐이다), (4) 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭이고,

R_3이 $R_4-C(O)-R_5-$(여기서, R_4는 제1항에서 정의한 바와 같고, R_5는 알킬렌이다) 또는 $R_6-S(O)_2-R_7-$(여기서, R_7은 알킬렌이고, R_6은 제1항에서 정의한 바와 같다)인 화합물.

청구항 13

제10항에 있어서,

R이 $-C(O)_2-G$(여기서, G는 수소, 카복시 보호 그룹이다), 테트라졸릴 또는$-C(O)-NHS(O)_2R_{16}$(여기서, R_{16}은 저급알킬, 할로알킬 또는 아릴이다)이고,

R_1이 (1) 알콕시알킬, (2) 사이클로알킬, (3) 페닐, (4) 피리딜, (5) 푸라닐 또는 (6) 알콕시, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로부터 선택된 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 3-

플루오로페닐, 4-에톡시페닐, 4-프로폭시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-펜타플루오로에틸페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 3-플루오로-4-에톡시페닐, 3-플루오로-4-프로폭시페닐, 3-메톡시-4-프로폭시페닐, 2-플루오로페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 또는 디하이드로벤조푸라닐이고,

R_2가 치환되거나 치환되지 않은 1,3-벤조디옥솔릴, 7-메톡시-1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 8-메톡시-1,4-벤조디옥사닐, 디하이드로벤조푸라닐, 벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,

R_3이 R_4-C(O)-R_5-(여기서, R_4는 제1항에서 정의한 바와 같고, R_5는 알킬렌이다) 또는 R_6-$S(O)_2$-R_7-(여기서, R_7은 알킬렌이고, R_6은 제1항에서 정의한 바와 같다)인 화합물.

청구항 14

제10항에 있어서,

R이 $-C(O)_2$-G(여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다), 테트라졸릴 또는 $-C(O)-NHS(O)_2R_{16}$(여기서, R_{16}은 저급알킬, 할로알킬 또는 아릴이다)이고,

R_1이 (1) 알콕시알킬, (2) 사이클로알킬, (3) 페닐, (4) 피리딜, (5) 푸라닐 및 (6) 알콕시, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로부터 선택된 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-에톡시페닐, 4-프로폭시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-펜타플루오로에틸페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 3-플루오로-4-에톡시페닐, 3-플루오로-4-프로폭시페닐, 3-메톡시-4-프로폭시페닐, 2-플루오로페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 및 디하이드로벤조푸라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

R_2가 치환되거나 치환되지 않은 1,3-벤조디옥솔릴, 7-메톡시-1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 8-메톡시-1,4-벤조디옥사닐, 디하이드로벤조푸라닐, 벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,

R_3이 R_4-C(O)-R_5-(여기서, R_4는 제1항에서 정의한 바와 같고, R_5는 알킬렌이다)인 화합물.

청구항 15

제10항에 있어서,

R이 $-C(O)_2$-G(여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다), 테트라졸릴 또는 $-C(O)-NHS(O)_2R_{16}$(여기서, R_{16}은 저급알킬 또는 할로알킬이다)이고,

R_1이 알콕시, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로부터 선택된 치환체로 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 4-에톡시페닐, 4-프로폭시페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 3-플루오로-4-에톡시페닐, 3-플루오로-4-프로폭시페닐, 3-메톡시-4-프로폭시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-펜타플루오로에틸페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 또는 디하이드로벤조푸라닐이고,

R_2가 1,3-벤조디옥솔릴, 7-메톡시-1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 디하이드로벤조푸라닐, 벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,

R_3이 R_4-C(O)-R_5-(여기서, R_4는 제1항에서 정의한 바와 같고, R_5는 알킬렌이다)인 화합물.

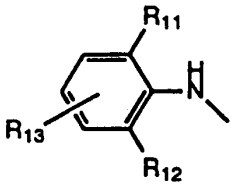
청구항 16

제10항에 있어서,

R이 $-C(O)_2$-G(여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다)이고,

R_1이 알콕시, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로부터 선택된 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로-4-에톡시페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 4-에톡시페닐, 4-프로폭시페닐, 3-플루오로-4-프로폭시페닐, 3-메톡시-4-프로폭시페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-에틸페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 또는 디하이드로벤조푸라닐이고,

R_2가 1,3-벤조디옥솔릴, 7-메톡시-1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 디하이드로벤조푸라닐, 벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,



R_3이 R_4-C(O)-R_5-{여기서, R_4는

(여기서, R_{11}과 R_{12}는 독립적으로 저급알킬이고, R_{13}은 수소, 저급알킬, 할로, 카복시, 니트로 또는 시아노

이다)이고, R_5는 메틸렌이다}인 화합물.

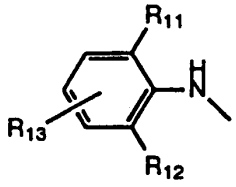
청구항 17

제10항에 있어서,

R이 $-C(O)_2-G$(여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다)이고,

R_1이 알콕시, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로부터 선택된 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로-4-에톡시페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 4-에톡시페닐, 4-프로폭시페닐, 3-플루오로-4-프로폭시페닐, 3-메톡시-4-프로폭시페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-에틸페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 또는 디하이드로벤조푸라닐이고,

R_2가 1,3-벤조디옥솔릴, 7-메톡시-1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 디하이드로벤조푸라닐, 벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,

R_3이 $R_4-C(O)-R_5-${여기서, R_4는 

,

(여기서, R_{11}과 R_{12}는 독립적으로 메틸, 에틸 및 이소프로필로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_{13}은 수소, 저급알킬, 할로, 카복시, 니트로 또는 시아노이다)이고, R_5는 메틸렌이다}인 화합물.

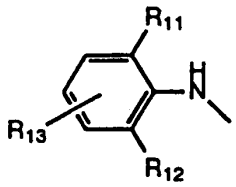
청구항 18

제10항에 있어서,

R이 $-C(O)_2-G$(여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다)이고,

R_1이 알콕시, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로부터 선택된 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로-4-에톡시페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 4-에톡시페닐, 4-프로폭시페닐, 3-플루오로-4-프로폭시페닐, 3-메톡시-4-프로폭시페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-에틸페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 또는 디하이드로벤조푸라닐이고,

R_2가 1,3-벤조디옥솔릴, 7-메톡시-1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 디하이드로벤조푸라닐, 벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,

R_3이 $R_4-C(O)-R_5-${여기서, R_4는 

,

(여기서, R_{11}과 R_{12}는 독립적으로 할로 및 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_{13}은 수소, 저급알킬, 할로, 카복시, 니트로 또는 시아노이다)이고, R_5는 메틸렌이다}인 화합물.

청구항 19

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(4-프로폭시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(3-플루오로-4-에톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-(7-메톡시-1,3-벤조디옥솔- 5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(4-에톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(4-프로폭시페닐)-4-(7-메톡시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

트랜스, 트랜스-2-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)-4-(7-메톡시-1,3-벤조디옥솔-5 -일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

[2R,3R,4S]2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산,

[2R,3R,4S]2-(4-프로폭시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산 및

(2R,3R,4S)-2-(4-에톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 20

제19항에 있어서, 트랜스, 트랜스-2-(4-프로폭시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인 화합물.

청구항 21

제19항에 있어서, [2R,3R,4S]2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인 화합물.

청구항 22

제19항에 있어서, [2R,3R,4S]2-(4-프로폭시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인 화합물.

청구항 23

제19항에 있어서, (2R,3R,4S)-2-(4-에톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((2,6-디에틸)페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인 화합물.

청구항 24

치료학적 유효량의 제1항의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 엔도텔린 길항용 약제학적 조성물.

청구항 25

치료학적 유효량의 제10항의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 엔도텔린 길항용 약제학적 조성물.

청구항 26

엔도텔린으로 인한 질환을 앓고 있는 포유동물에게 제1항의 화합물을 치료학적 유효량 투여함을 포함하여, 엔도텔린을 길항하는 방법.

청구항 27

엔도텔린으로 인한 질환을 앓고 있는 포유동물에게 제10항의 화합물을 치료학적 유효량 투여함을 포함하여, 엔도텔린을 길항하는 방법.

청구항 28

동맥 손상, 대뇌 허혈, 심근 허혈 또는 아테롬성 동맥 경화증을 수반하는 고혈압, 울혈성 심부전, 재발협착증으로 인한 질환을 앓고 있는 포유동물에게 제1항의 화합물을 치료학적 유효량 투여함을 포함하여, 고혈압, 울혈성 심부전 및 재발협착증을 치료하는 방법.

청구항 29

동맥 손상, 대뇌 허혈, 심근 허혈 또는 아테롬성 동맥 경화증을 수반하는 고혈압, 울혈성 심부전, 재발협착증으로 인한 질환을 앓고 있는 포유동물에게 제10항의 화합물을 치료학적 유효량 투여함을 포함하여, 고혈압, 울혈성 심부전 및 재발협착증을 치료하는 방법.

청구항 30

관상 협심증, 뇌 혈관경련, 급성 및 만성 폐 고혈압, 급성 및 만성 신부전, 위궤양, 사이클로스포린 유발 신독성, 엔도톡신 유발 독성, 천식, LPL 관련 지단백질 장애, 증식성 질환, 혈소판 응집, 혈전증, IL-2 매개 심장독성, 외상수용, 대장염, 혈관 투과성 질환, 허혈성 재관류 손상, 레이나드병, 암 또는 편두통으로 인한 질환을 앓고 있는 포유동물에게 제1항의 화합물을 치료학적 유효량 투여함을 포함하여, 관상 협심증, 뇌 혈관경련, 급성 및 만성 폐 고혈압, 급성 및 만성 신부전, 위궤양, 사이클로스포린 유발 신독성, 엔도톡신 유발 독성, 천식, LPL 관련 지단백질 장애, 증식성 질환, 혈소판 응집, 혈전증, IL-2 매개 심장독성, 외상수용, 대장염, 혈관 투과성 질환, 허혈성 재관류 손상, 레이나드병, 암 및 편두통을 치료하는 방법.

청구항 31

관상 협심증, 뇌 혈관경련, 급성 및 만성 폐 고혈압, 급성 및 만성 신부전, 위궤양, 사이클로스포린 유발

신독성, 엔도톡신 유발 독성, 천식, LPL 관련 지단백질 장애, 증식성 질환, 혈소판 응집, 혈전증, IL-2 매개 심장독성, 외상수용, 대장염, 혈관 투과성 질환, 허혈성 재관류 손상, 레이나드병, 암 또는 편두통으로 인한 질환을 앓고 있는 포유동물에게 제10항의 화합물을 치료학적 유효량 투여함을 포함하여, 관상협심증, 뇌 혈관경련, 급성 및 만성 폐 고혈압, 급성 및 만성 신부전, 위궤양, 사이클로스포린 유발 신독성, 엔도톡신 유발 독성, 천식, LPL 관련 지단백질 장애, 증식성 질환, 혈소판 응집, 혈전증, IL-2 매개 심장독성, 외상수용, 대장염, 혈관 투과성 질환, 허혈성 재관류 손상, 레이나드병, 암 및 편두통을 치료하는 방법.

청구항 32

동맥 손상, 대뇌 허혈, 심근 허혈 또는 아테롬성 동맥 경화증을 수반하는 고혈압, 울혈성 심부전, 재발협착증으로 인한 질환을 앓고 있는 포유동물에게 제1항의 화합물 치료학적 유효량을 하나 이상의 심혈관제와 배합된 상태로 투여함을 포함하여, 고혈압, 울혈성 심부전 및 재발협착증을 치료하는 방법.

청구항 33

동맥 손상, 대뇌 허혈, 심근 허혈 또는 아테롬성 동맥 경화증을 수반하는 고혈압, 울혈성 심부전, 재발협착증으로 인한 질환을 앓고 있는 포유동물에게 제10항의 화합물 치료학적 유효량을 하나 이상의 심혈관제와 배합된 상태로 투여함을 포함하여, 고혈압, 울혈성 심부전 및 재발협착증을 치료하는 방법.