

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 311/56
A61K 31/35
C07C 39/14
C07D 311/22

(45) 공고일자 2000년07월01일
(11) 등록번호 10-0232341
(24) 등록일자 1999년09월04일

(21) 출원번호 10-1997-0702392 (65) 공개번호 특1997-0706270
(22) 출원일자 1997년04월12일 (43) 공개일자 1997년11월03일
번역문제출일자 1997년04월12일
(86) 국제출원번호 PCT/IB 95/00401 (87) 국제공개번호 WO 96/11920
(86) 국제출원일자 1995년05월26일 (87) 국제공개일자 1996년04월25일
(81) 지정국 EA 유라시아특허 : 러시아
EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스
영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴
핀란드
국내특허 : 아일랜드 오스트레일리아 캐나다 중국 체코 헝가리 일본
대한민국 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 미국

(30) 우선권주장 8/322,876 1994년10월13일 미국(US)

(73) 특허권자 화이자 인코포레이티드 디. 제이. 우드
미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235화이자 인코포레이티드
스피겔 알렌 제이
미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235

(72) 발명자 돔브로스키 마크 에이
미국 코네티컷주 06340 그로톤 메리디안 스트리트 익스텐션 600 아파트먼트
209
코흐 케빈
미국 코네티컷주 06355 미스틱 린다 애비뉴 34
피스코피오 안토니 다니엘
미국 코네티컷주 06355 미스틱 페이어 라인 196

(74) 대리인 김창세, 장성구

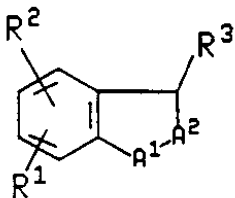
심사관 : 이수형

(54) 류코트리엔 B₄(LTB₄) 길항물질로서의 벤조피란 및 벤조-축합된 화합물

요약

본 발명은 하기 화학식 I의 신규한 벤조피란 및 다른 벤조-축합된 류코트리엔 B₄(LTB₄) 길항물질 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이런 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 약학 조성물 및 LTB₄ 길항물질로서 이런 화합물을 이용하는 방법에 관한 것이다:

화학식 I

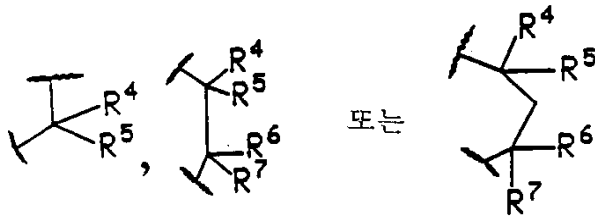


(1)

상기 식에서,

A¹은 O, CH₂, S, NH 또는 N(C₁-C₆)알킬이고;

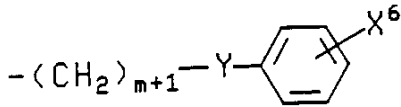
R³는 수소 또는 하이드록시이고;



A²는 하기

이고;

R¹은 테트라졸릴, 카복시, 시스 또는 트랜스 $-(CH_2)_m-CX^1=CX^2-CO_2H$, $-(CH_2)_m-CX^3X^4X^5$, $-CO-NG^1G^2$,



및 O, S 및 N으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로원자 하나 또는 두 개를 선택적으로 갖는 치환된 5원 또는 6원 방향족 고리이고;

R²는 수소, 플루오로, 클로로, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₄)퍼플루오로알킬, (C₁-C₄)퍼플루오로알콕시, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)알킬설피닐, 페닐설피닐, (C₁-C₆)알킬설포닐 또는 페닐 설포닐이다:

본 발명의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 LTB₄의 활성을 억제하여 염증성 질환, 예컨대, 류마티스성 관절염, 골관절염, 염증성 대장 질환, 건선 및 다른 피부 질환, 예컨대, 습진, 홍반, 소양증 및 여드름, 발작 및 다른 형태의 재관류 손상, 이식 거부, 자가면역 질환, 천식 및 호중구 침윤이 두드러진 기타 질환과 같은 LTB₄ 유도성 질환의 치료에 유용하다.

명세서

기술분야

본 발명은 신규한 벤조피란 및 다른 벤조-축합된 류코트리엔 B₄(LTB₄) 길항물질 및 이 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 이런 화합물을 함유하는 약학 조성물 및 LTB₄ 길항물질로서 이런 화합물을 이용하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

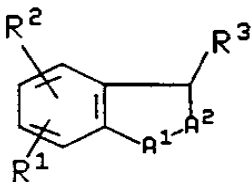
본 발명의 화합물은 LTB₄의 활성을 억제하여 염증성 질환, 예컨대, 류마티스성 관절염, 골관절염, 염증성 대장 질환, 건선 및 다른 피부 질환, 예컨대, 습진, 홍반, 소양증 및 여드름, 발작 및 다른 형태의 재관류 손상, 이식 거부, 자가면역 질환, 천식 및 호중구 침윤이 두드러진 기타 질환과 같은 LTB₄ 유도성 질환의 치료에 유용하다.

류코트리엔 B₄ 길항물질은 유럽 특허 공개 제 276064 호 및 제 292 977 호에 개시되어있고, 이는 각각 디페닐에테르, 벤조페논 및 두 개의 페닐 기를 함유하는 다른 화합물, 및 7-(3-알콕시-4-알카노일-페녹시)알콕시 벤조피란 유도제를 언급한다.

발명의 요약

본 발명은 하기 화학식 1의 신규한 벤조피란 및 다른 벤조-축합된 류코트리엔 B₄(LTB₄) 길항물질 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

화학식 1

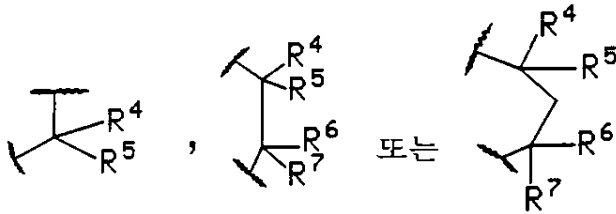


(1)

상기 식에서,

A¹은 O, CH₂, S, NH 또는 N(C₁-C₆)알킬이고;

R³는 수소 또는 하이드록시이고;



A^2 는

이고;

R^4 는 수소 또는 하이드록시이고;

R^5 는 $-(CH_2)_n-CHX^9X^{10}$, $-(CH_2)_nX^{10}$ 및 $CH(OH)X^{10}$ 으로 구성된 군에서 선택되고;

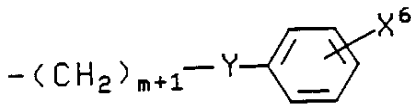
n 은 0, 1, 2 또는 3이고;

X^9 는 수소, (C_1-C_6) 알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐(이때, 선택적으로 치환된 페닐은 플루오로, 클로로, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_4) 퍼플루오로알킬, (C_1-C_4) 퍼플루오로알콕시, (C_1-C_6) 알킬티오, (C_1-C_6) 알킬설피닐, 페닐설피닐, (C_1-C_6) 알킬설포닐 및 페닐 설포닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 선택적으로 치환된다)이고;

X^{10} 은 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_8) 사이클로알킬, 또는 페닐, 티에닐, 피리딜, 푸릴, 나프틸, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 피리미디닐 및 피라지닐중 하나의 선택적으로 치환된 고리(이때, 선택적으로 치환된 고리는 플루오로, 클로로, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_4) 퍼플루오로알킬, (C_1-C_4) 퍼플루오로알콕시, (C_1-C_6) 알킬티오, (C_1-C_6) 알킬설피닐, 페닐설피닐, (C_1-C_6) 알킬설포닐, 페닐 설포닐 및 선택적으로 치환된 페닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 선택적으로 치환되고; 선택적으로 치환된 페닐은 플루오로, 클로로, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_4) 퍼플루오로알킬, (C_1-C_4) 퍼플루오로알콕시, (C_1-C_6) 알킬티오, (C_1-C_6) 알킬설피닐, 페닐설피닐, (C_1-C_6) 알킬설포닐 및 페닐 설포닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 선택적으로 치환된다)이고;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4) 알킬이거나, 또는 R^6 및 R^7 은 이들에 결합된 탄소 원자와 함께 (C_4-C_7) 사이클로알킬을 형성하고;

R^1 은 테트라졸릴, 카복시, 시스 또는 트랜스 $-(CH_2)_m-CX^1=CX^2-CO_2H$, $-(CH_2)_m-CX^3X^4X^5$, $-CO-NG^1G^2$,



원자 하나 또는 두 개를 선택적으로 갖는, 및 0, S 및 N 으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자 하나 또는 두 개를 선택적으로 갖는, 치환된 5원 또는 6원 방향족 고리로 구성된 군에서 선택되고;

m 은 0, 1 또는 2이고;

Y 는 0, CH_2 , S, NH 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬이고;

X^1 및 X^2 는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬이고;

X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬이거나, 또는 X^3 및 X^4 는 이들에 결합된 탄소 원자와 함께 (C_3-C_7) 사이클로알킬을 형성하고;

X^5 는 하이드록시, 카복시, 테트라졸릴 또는 $-CO-NG^3G^4$ 이고;

X^6 은 카복시, 테트라졸릴, CH_2OH 또는 $-CO-NG^5G^6$ 이고;

G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , G^5 및 G^6 은 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_4) 퍼플루오로알킬, (C_1-C_6) 알킬설피닐, 페닐설피닐, (C_1-C_6) 알킬설포닐, 페닐설포닐, 하이드록시, 페닐 및 $(Q^1)_a$ -치환된 페닐(이때, a 는 1 또는 2이고, 각각의 경우 Q^1 은 플루오로, 클로로, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_4) 퍼플루오로알킬, (C_1-C_4) 퍼플루오로알콕시, (C_1-C_6) 알킬티오, (C_1-C_6) 알킬설피닐, 페닐설피닐, (C_1-C_6) 알킬설포닐 및 페닐 설포닐에서 독립적으로 선택된다)로 구성된 군에서 선택되고;

치환된 5원 또는 6원 방향족 고리는 카복시, 테트라졸릴, $-CO-N(H)(SO_2-X^7)$, $-N(H)(SO_2-X^7)$, $-N(H)(CO-X^7)$ 및 $-N(H)(CO-OX^7)$ 로 구성된 군에서 선택된 하나의 치환체, 및 플루오로, 클로로, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_4) 퍼플루오로알킬, (C_1-C_4) 퍼플루오로알콕시, (C_1-C_6) 알킬티오, (C_1-C_6) 알킬설피닐, 페닐설피닐, (C_1-C_6) 알킬설포닐 및 페닐 설포닐로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택된 두 개의 치환체로 치환되고;

X^7 은 수소, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_8) 사이클로알킬, 또는 페닐, 티에닐, 피리딜, 푸릴, 나

프틸, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 피리미디닐 또는 피라지닐의 선택적으로 치환된 고리중의 하나(이때, 선택적으로 치환된 고리는 플루오로, 클로로, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₄)퍼플루오로알킬, (C₁-C₄)퍼플루오로알콕시, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)알킬설피닐, 페닐설피닐, (C₁-C₆)알킬설폰닐, 페닐 설폰닐 및 선택적으로 치환된 페닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 선택적으로 치환되고; 선택적으로 치환된 페닐은 플루오로, 클로로, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₄)퍼플루오로알킬, (C₁-C₄)퍼플루오로알콕시, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)알킬설피닐, 페닐설피닐, (C₁-C₆)알킬설폰닐 및 페닐 설폰닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 선택적으로 치환된다)이고;

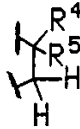
R²는 수소, 플루오로, 클로로, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₄)퍼플루오로알킬, (C₁-C₄)퍼플루오로알콕시, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)알킬설피닐, 페닐설피닐, (C₁-C₆)알킬설폰닐 또는 페닐 설폰닐이고;


단, G¹ 및 G²는 동시에 둘모두가 하이드록시는 아니고;

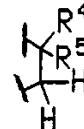
G³ 및 G⁴는 동시에 둘모두가 하이드록시는 아니고;

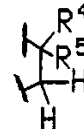
G⁵ 및 G⁶는 동시에 둘모두가 하이드록시는 아니고;

R³가 하이드록시이고 R⁴가 수소이면 R⁵는 -CH(OH)X¹⁰이다.




화합물의 바람직한 군은 R³가 하이드록시이고, A²가  이고, R¹, R², A¹, R⁴ 및 R⁵가 상기 화학식 I에서 정의된 바와 같은, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.




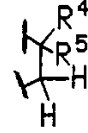
화합물의 보다 바람직한 군은 R³가 하이드록시이고; A¹이 0 또는 CH₂이고; A²가  이고; R¹, R², R⁴ 및 R⁵가 상기 화학식 I에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

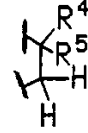


조금 더 바람직한 화합물의 군은 R³가 하이드록시이고; A¹이 0 또는 CH₂이고; A²가  이고; R¹이 -(CH₂)_mCX³X⁴X⁵ 또는 치환된 5원 또는 6원 방향족 고리이고, 이때, 치환된 5원 또는 6원 방향족 고리는 카복시, 테트라졸릴, -CO-N(H)(SO₂-X⁷), -N(H)(SO₂-X⁷), -N(H)(CO-X⁷) 및 -N(H)(CO-OX⁷)로 구성된 군에서 선택된 하나의 치환체 및 플루오로, 클로로, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₄)퍼플루오로알킬, (C₁-C₄)퍼플루오로알콕시, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)알킬설피닐, 페닐설피닐, (C₁-C₆)알킬설폰닐 및 페닐 설폰닐로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 치환되고; m, X³, X⁴, X⁵, X⁷, R², R⁴ 및 R⁵가 상기 화학식 I에서 정의된 바와 같은, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

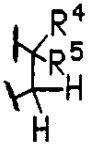


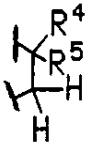
보다 더 바람직한 화합물의 군은 R³가 하이드록시이고; A¹이 0 또는 CH₂이고; A²가  이고; R¹이 치환된 페닐이고, 이때 치환된 페닐은 카복시, -N(H)(SO₂-X⁷), -N(H)(CO-X⁷) 및 -N(H)(CO-OX⁷)로 구성된 군에서 선택된 하나의 치환체, 및 플루오로, 클로로, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₄)퍼플루오로알킬, (C₁-C₄)퍼플루오로알콕시, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)알킬설피닐, 페닐설피닐, (C₁-C₆)알킬설폰닐 및 페닐 설폰닐로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 치환되고; X⁷, R², R⁴ 및 R⁵가 상기 화학식 I에서 정의된 바와 같은, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.



가장 바람직한 화합물의 군은 R³가 하이드록시이고; A¹이 O 또는 CH₂이고; A²가  이고; R¹이 치환된 페닐이고, 이때 치환된 페닐은 카복시, -N(H)(SO₂-X⁷), -N(H)(CO-X⁷) 및 -N(H)(CO-OX⁷)로 구성된 군에서 선택된 하나의 치환체, 및 플루오로, 클로로, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₄)퍼플루오로알킬, (C₁-C₄)퍼플루오로알콕시, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)알킬설피닐, 페닐설피닐, (C₁-C₆)알킬설포닐 및 페닐 설포닐로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 치환되고; R⁴가 하이드록시이고 R³ 하이드록시가 R⁴ 하이드록시와 시스 또는 트랜스이고; X⁷, R² 및 R⁵가 상기 화학식 I에서 정의된 바와 같은, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다. 가장 바람직한 화합물의 전술한 군 중에서 R³ 및 R⁴의 하이드록시 기가 서로에 대해 시스인 화합물이 보다 더 바람직한 군이다.

또다른 가장 바람직한 화합물의 군은 R³가 하이드록시이고; R⁴가 하이드록시이고; A¹이 O 또는 CH₂이고; A²



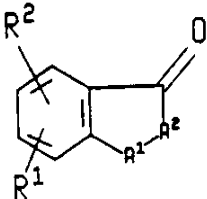
가  이고; R¹이 치환된 페닐이고, 이때 치환된 페닐은 카복시 및 -N(H)(SO₂-X⁷)로 구성된 군에서 선택된 하나의 치환체, 및 플루오로, 클로로, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₄)퍼플루오로알킬, (C₁-C₄)퍼플루오로알콕시, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)알킬설피닐, 페닐설피닐, (C₁-C₆)알킬설포닐 및 페닐 설포닐로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 치환되고; R³ 하이드록시와 R⁴ 하이드록시가 서로에 대해 시스이고; R⁵가 -(CH₂)_nCHX⁹X¹⁰이고, 이때 X⁹는 수소이고 X¹⁰은 상기 화학식 I에서 정의된 선택적으로 치환된 고리중의 하나이고; n, X⁷ 및 R²가 상기 화학식 I에서 정의된 바와 같은, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다. 막 전술한 화합물의 군내에서 보다 바람직한 군은 n이 1이고 X¹⁰이 파라 위치에서 페닐로 치환된 페닐인 화합물들이다. 그리고 R¹이 치환된 페닐이고, 이 치환된 페닐은 카복시 및 -N(H)(SO₂-X⁷)로 구성된 군에서 선택된 하나의 치환체, 및 플루오로, 클로로 및 (C₁-C₄)퍼플루오로알킬로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 치환된 화합물이 이중에서 가장 바람직한 군이다.

본 발명은 또한 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 효과량 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는, LTb₄ 유도성 질병의 치료를 위한 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 습진, 홍반, 소양증, 여드름, 발작, 이식 거부, 자가면역 질병 및 천식을 치료하기에 충분한 양의 상기 정의된 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 담체 및 희석제를 포함하는 이들 질병의 치료를 위한 약학 조성물에 관한 것이다. 바람직한 조성물은 화학식 I의 화합물이 바람직한 화합물인 경우이다.

본 발명은 또한 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염의 효과량을 억제할 필요가 있는 대상에게 투여함으로써 LTb₄의 수용체 결합 억제, 기능적 활성 억제 및 생체내 억제하는 방법을 포함한다. 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료가 필요한 대상에게 투여함으로써 염증성 질병, 습진, 홍반, 소양증, 여드름, 발작, 이식 거부, 자가면역 질병 및 천식을 치료하는 방법을 포함한다. 본 발명에 따른 바람직한 방법은 화학식 I의 화합물이 바람직한 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염인 방법이다.

본 발명은 또한 하기 화학식 IA의 중간 화합물에 관한 것이다:

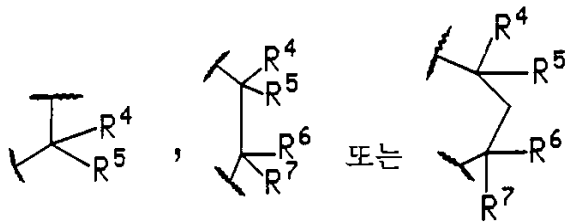
화학식 IA



(IA)

상기 식에서,

A¹은 O, CH₂, S, NH 또는 N(C₁-C₆)알킬이고;



A^2 는

이고;

R^4 는 수소 또는 하이드록시이고;

R^5 는 $-(CH_2)_nCHX^9X^{10}$, $-(CH_2)_nX^{10}$ 및 $-CH(OH)X^{10}$ 으로 구성된 군에서 선택되고;

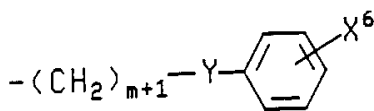
n 은 0, 1, 2 또는 3이고;

X^9 는 수소, (C_1-C_6) 알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐(이때, 선택적으로 치환된 페닐은 플루오로, 클로로, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_4) 퍼플루오로알킬, (C_1-C_4) 퍼플루오로알콕시, (C_1-C_6) 알킬티오, (C_1-C_6) 알킬설피닐, 페닐설피닐, (C_1-C_6) 알킬설포닐 및 페닐 설포닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 선택적으로 치환된다)이고;

X^{10} 은 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_8) 사이클로알킬, 또는 페닐, 티에닐, 피리디닐, 푸릴, 나프틸, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 피리미디닐 및 피라지닐중 하나의 선택적으로 치환된 고리(이때, 선택적으로 치환된 고리는 플루오로, 클로로, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_4) 퍼플루오로알킬, (C_1-C_4) 퍼플루오로알콕시, (C_1-C_6) 알킬티오, (C_1-C_6) 알킬설피닐, 페닐설피닐, (C_1-C_6) 알킬설포닐, 페닐 설포닐 및 선택적으로 치환된 페닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 선택적으로 치환되고; 선택적으로 치환된 페닐은 플루오로, 클로로, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_4) 퍼플루오로알킬, (C_1-C_4) 퍼플루오로알콕시, (C_1-C_6) 알킬티오, (C_1-C_6) 알킬설피닐, 페닐설피닐, (C_1-C_6) 알킬설포닐 및 페닐 설포닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 선택적으로 치환된다)이고;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4) 알킬이거나, 또는 R^6 및 R^7 은 이들에 결합된 탄소 원자와 함께 (C_4-C_7) 사이클로알킬을 형성하고;

R^1 은 테트라졸릴, 카복시, 시스 또는 트랜스 $-(CH_2)_m-CX^1=CX^2-CO_2H$, $-(CH_2)_m-CX^3X^4X^5$, $-CO-NG^1G^2$,



및 0, S 및 N으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로원자 하나 또는 두 개를 선택적으로 갖는 치환된 5원 또는 6원 방향족 고리로 구성된 군에서 선택되고;

m 은 0, 1 또는 2이고;

Y 는 0, CH_2 , S, NH 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬이고;

X^1 및 X^2 는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬이고;

X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬이거나 또는 X^3 및 X^4 는 이들에 결합된 탄소 원자와 함께 (C_3-C_7) 사이클로알킬을 형성하고;

X^5 는 하이드록시, 카복시, 테트라졸릴 또는 $-CO-NG^3G^4$ 이고;

X^6 은 카복시, 테트라졸릴, CH_2OH 또는 $-CO-NG^5G^6$ 이고;

G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , G^5 및 G^6 은 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_4) 퍼플루오로알킬, (C_1-C_6) 알킬설피닐, 페닐설피닐, (C_1-C_6) 알킬설포닐, 페닐설포닐, 하이드록시, 페닐 및 $(Q^1)_a$ -치환된 페닐(이때, a 는 1 또는 2이고, 각각의 경우 Q^1 은 플루오로, 클로로, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_4) 퍼플루오로알킬, (C_1-C_4) 퍼플루오로알콕시, (C_1-C_6) 알킬티오, (C_1-C_6) 알킬설피닐, 페닐설피닐, (C_1-C_6) 알킬설포닐 및 페닐 설포닐에서 독립적으로 선택된다)로 구성된 군에서 선택되고;

치환된 5원 또는 6원 방향족 고리는 카복시, 테트라졸릴, $-CO-N(H)(SO_2-X^7)$, $-N(H)(SO_2-X^7)$, $-N(H)(CO-X^7)$ 및 $-N(H)(CO-OX^7)$ 로 구성된 군에서 선택되는 하나의 치환체, 및 플루오로, 클로로, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_4) 퍼플루오로알킬, (C_1-C_4) 퍼플루오로알콕시, (C_1-C_6) 알킬티오, (C_1-C_6) 알킬설피닐, 페닐설피닐, (C_1-C_6) 알킬설포닐 및 페닐 설포닐로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 치환되고;

X^7 은 수소, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_8) 사이클로알킬, 또는 페닐, 티에닐, 피리딜, 푸릴, 나프틸, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 피리미디닐 및 피라지닐의 선택적으로 치환된 고리중의 하나(이때, 선택적으로 치환된 고리는 플루오로, 클로로, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_4) 퍼플루오로알킬, (C_1-C_4) 퍼플루오로알콕시, (C_1-C_6) 알킬티오, (C_1-C_6) 알킬설피닐, 페닐설피닐, (C_1-C_6) 알킬설포닐, 페닐 설포닐 및 선택적으로 치환된 페닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 선택적으로 치환되고; 선택적으로 치환된 페닐은 플루오로, 클로로, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_4) 퍼플루오로알킬, (C_1-C_4) 퍼플루오로알콕시, (C_1-C_6) 알킬티오, (C_1-C_6) 알킬설피닐, 페닐설피닐, (C_1-C_6) 알킬설포닐 및 페닐 설포닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 선택적으로 치환된다)이고;

R^2 은 수소, 플루오로, 클로로, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_4) 퍼플루오로알킬, (C_1-C_4) 퍼플루오로알콕시, (C_1-C_6) 알킬티오, (C_1-C_6) 알킬설피닐, 페닐설피닐, (C_1-C_6) 알킬설포닐 또는 페닐 설포닐이고;

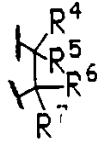
단, G^1 및 G^2 는 동시에 둘모두가 하이드록시는 아니고;

G^3 및 G^4 는 동시에 둘모두가 하이드록시는 아니고;

G^5 및 G^6 는 동시에 둘모두가 하이드록시는 아니다.

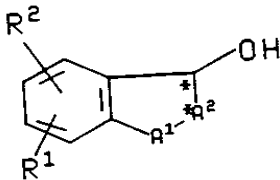
발명의 상세한 설명

본원에서 사용되는 ' C_1-C_6 알킬'은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 포화 1가 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소 라디칼을 의미하고, 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, t-부틸, 헥실 등이다. 유사하게, C_3-C_7 사이클로알킬 및 C_3-C_8 사이클로알킬은 각각 3 내지 7개 또는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬기를 의미하고, 예를 들면 사이클로프로필, 사이클로헥실, 사이클로옥틸 등이다.



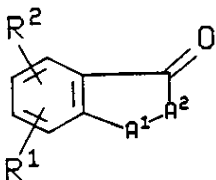
화학식 I의 화합물에서 A^1 이 산소이고, A^2 가 R^2 이면, 화합물은 3,4-디하이드로벤조피란 또는 크로만으로 개시될 수 있다.

R^3 가 아인 본 발명의 화합물은 하기 화학식에서 *로 표시되는 2개의 비대칭 탄소를 갖는다:



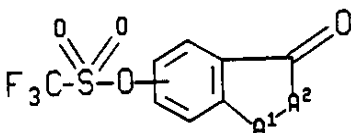
입체이성질체는 표준 명명법에 따라 R 및 S 회전을 참고하여 명명될 수 있다. S, R 또는 R, S로 언급되면 단일 에난티오머성 순수한 화합물을 의미하는 반면, S^* , R^* 및 R^* , S^* 는 라세미 혼합물을 의미한다. 본 발명은 라세미 혼합물 및 화학식 I의 광학 이성질체를 포함한다.

화학식 II

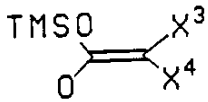


(II)

화학식 III



(III)

화학식 IV

(IV)

본 발명의 특정한 방법에 따라, R^1 이 $-(CH_2)_mX^3X^4X^5$ (이때, m 은 0이고, X^5 는 카복시 또는 그의 에스테르이다)인, 화학식 I의 중간 화합물인 상기 화학식 II의 화합물은 상기 화학식 III 및 화학식 IV의 화합물을 반응시켜 화학식 V의 화합물(도시되지 않음)을 형성한 후 화학식 I의 화합물을 형성하도록 환원시켜 제조된다.

화학식 III 및 IV의 반응은 일반적으로 용매중에서 수행된다. 적합한 용매는 테트라하이드로푸란, 디에틸 에테르, 에틸렌 글리콜, 디메틸 에테르 및 1,4-디옥산과 같은 에테르 용매; 디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 아세트니트릴, 디메틸 설펝사이드, 헥사메틸포스포르아미드, N,N-디메틸프로필렌 우레아와 같은 이극성 비양성자성 용매; 크실렌, 벤젠, 클로로벤젠 및 톨루엔과 같은 비극성 방향족 용매; 및 염화 메틸렌, 클로로포름 및 디클로로에탄과 같은 할로겐화된 용매이다. 특히 적합한 용매는 크실렌, 또는 동일한 부피의 에틸렌 글리콜, 디메틸에테르 및 디메틸 포름아미드의 혼합물이다. 반응 온도는 사용하는 용매의 비등점에 따라 -78°C 내지 200°C 이고, 일반적으로는 약 80°C 내지 약 150°C 의 범위이다.

반응은 염화 아연, 염화 알루미늄, 브롬화 마그네슘, 염화 주석 및 염화 티탄과 같은 루이스 산의 존재하에서 수행될 수 있다. 존재하는 경우, 루이스산의 양은 화학식 III의 화합물의 몰당 약 0.05 내지 약 2 당량이다.

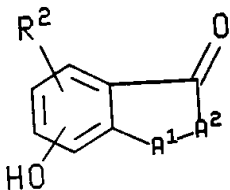
반응은 일반적으로 팔라듐 촉매와 함께 수행된다. 적합한 팔라듐 촉매는 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐, 비스-벤조니트릴 팔라듐 클로라이드, 알릴 팔라듐 클로라이드 이량체, 염화 팔라듐, 아세트산 팔라듐, 탄소상 팔라듐 및 비스아세트니트릴 팔라듐 클로라이드이다. 특히 촉매는 5중량%의 알릴 팔라듐 클로라이드 이량체 또는 5중량%의 비스벤조니트릴 팔라듐 클로라이드를 포함한다. 일반적으로 기질 몰당 약 0.001 당량 내지 1 당량의 촉매가 사용된다.

반응은 일반적으로 사용되는 기질 몰 당 약 0.1 내지 약 5, 바람직하게는 1 내지 2 몰 당량의 양으로 트리페닐포스핀, 트리-*o*-톨릴포스핀 또는 트리-2-푸릴포스핀과 같은 포스핀 리간드의 존재하에 수행된다.

화학식 V의 화합물의 환원은 주위 온도에서 알콜 용매중의 나트륨 보로하이드라이드로 종래 방식으로 수행되어 비누화반응후에 화학식 I의 화합물을 형성한다.

R^5 가 $-(CH_2)_nCHX^9X^{10}$ 또는 $-(CH_2)_nX^{10}$ 인 화학식 III의 화합물을 하기와 같이 제조할 수 있다.

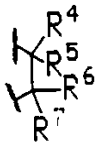
하기 화학식 VI의 화합물을 트리에틸아민의 존재중의 염화 메틸렌과 같은 적합한 용매중에서 트리플루오로메탄 설펝산 무수물(또는 트리플산 무수물로 명명된다)과 반응시켜 상응하는 트리플레이트 유사체를 형성한다:

화학식 VI

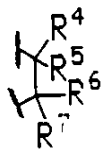
(VI)

$-(CH_2)_nCHX^9X^{10}$ 또는 $-(CH_2)_nX^{10}$ (이때 n , X^9 및 X^{10} 은 화학식 I의 경우 상기 정의되는 바와 같다)으로 정의되는 기 R^5 는 화학식 $X^9X^{10}CH(CH_2)_{q-1}CHO$ 또는 $X^{10}(CH_2)_{q-1}CHO$ 의 알데하이드와 반응시켜 R^5 가 각각 $CH(CH_2)_{q-1}CHX^9X^{10}$ 또는 $=CH(CH_2)_{q-1}X^{10}$ (이때, q 는 각각 1, 2, 3 또는 4이다)인 상응하는 알켄 유사체를 형성한후, 수소화시킴을 포함하는 2단계 방법에 의해 트리플레이트 유사체로 도입될 수 있다. 알데하이드와의 반응은 피롤리딘 촉매의 존재하에, 또는 아세트산중의 염산 촉매와 함께 수행된다. 수소화는 수소 및 팔라듐 촉매를 이용하여 종래 방법으로 수행된다.

화학식 VI의 화합물은 일반적으로 시판된다. 그렇지 않은 경우, 이들은 당분야에 공지된 방법으로 수득될



수 있다. 예를 들면 A^1 이 산소이고, A^2 가 인 화학식 VI의 화합물은 수산화 나트륨으로 환화시켜 R^2 -치환된 2',4'-디하이드록시-3-클로로프로피오페논(이후로는 화학식 I)으로부터 수득될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 산, 바람직하게는 트리플루오로메탄설폰산의 존재하에 R^2 -치환된 레소시놀 및 3-클로로



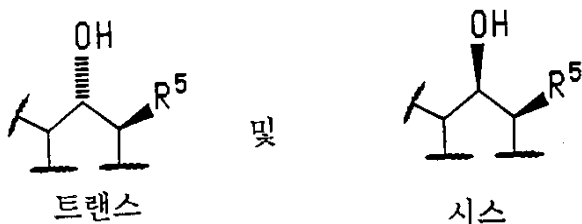
프로피오산으로부터 제조될 수 있다. A^1 이 황이고 A^2 가 인 화학식 VI의 화합물은 유사하게 R^2 -치환된 4' 또는 5'-하이드록시-2'-설피하이드릴-3-클로로-프로피오페논으로부터 수득될 수 있고, 이는 R^2 -치환된 3-하이드록시티오페놀로부터 수득될 수 있다.



A^2 가 이고, A^1 이 O 또는 S인 화학식 VI의 화합물은 각각 R^2 -치환된 레소시놀 또는 3-하이드록시티오페놀과 4-클로로부티르산(및 그의 유도체)을 반응시키고 수산화 나트륨으로 환화시켜 유사하게 수득할 수 있다.

R^1 이 $-(CH_2)_m-CX^1=CX^2-CO_2H$ 인 화학식 I의 화합물은 화학식 III 및 IV의 화합물의 반응에 대해 상기 개시된 바와 같이 포스핀 리간드의 존재중에 $(CH_3)_3SnSn(CH_3)_3$ 및 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐($Pd(PPh_3)_4$)과 같은 팔라듐 촉매와 화학식 III의 화합물을 반응시켜 상응하는 트리에틸린 유사체를 수득하여 합성될 수 있다. 트리에틸린 유사체를 Z^1 이 알킬 또는 사이클로알킬이고 Z^2 가 요도, 브로모 또는 CF_3SO_3 인 화학식 $Z^1O_2CX^2C=CX^1-(CH_2)_mZ^2$ 의 에스테르 보호된 화합물로 전환시킨다. 커플링 반응은 상기 개시된 바와 같이, 비스트리페닐 포스핀 팔라듐 클로라이드와 같은 팔라듐 촉매의 존재하에 진행된다. 케톤 에스테르는 먼저 상응하는 하이드록실 화합물로 환원된후 화학식 I의 상응하는 산으로 가수분해된다. 환원은 나트륨 보로 하이드라이드를 이용하여 진행된다. 일반적으로 환원은 용매중에서 진행된다. 적합한 용매는 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 저급 알콜, 테트라하이드로푸란 또는 디옥산과 같은 유기 용매와 저급 알콜의 혼합물, 및 수-혼성 저급 알콜 또는 다른 수 혼성 유기 용매와 물과의 혼합물이다. 용매는 바람직하게는 메탄올 또는 에탄올과 같은 저급알콜이다. 반응 온도는 일반적으로 약 $-78^\circ C$ 내지 약 $100^\circ C$, 일반적으로 약 $0^\circ C$ 내지 약 $25^\circ C$ 이다.

환원 단계는 하기 구조를 갖는 화학식 I의 에스테르 화합물의 입체이성질체 혼합물을 수득한다:



이들 시스 및 트랜스 이성질체는 종래의 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다.

시스 및 트랜스 이성질체를 분리한후 에난티오머 혼합물의 분리는 당분야에 공지된 방법으로 수행될 수 있다. 한 방법에서는, R^1 이 카복실 기($COOH$)를 함유한 화학식 I의 화합물을 에테르와 같은 극성 용매중의 d -에페드린과 같은 키랄 염기와 반응시켜 부분입체이성질체 염을 형성시키고, 이를 분리한후 수성 또는 메탄올성 염화 수소와 같은 산으로 처리하여 광학적으로 순수한 산으로 전환시킨다. 다른 방법에서는, R^1 이 카복실 산 에스테르 기인 화학식 I의 화합물을 R -만델산 또는 N - t -부톡시카보닐- D -트립토판과 같은 광학적 활성 산과 반응시켜 하이드록실 기가 있는 부분입체이성질체 에스테르를 형성하고 이를 분리한후 메탄올 또는 에탄올중의 수산화 나트륨과 같은 염기로 처리하여 광학적으로 순수한 산으로 전환시킨다. 분리된 에스테르 기의 제거 및 R^1 의 카복실산 에스테르 기의 가수분해는 수산화 나트륨과 같은 알칼리 금속 수산화물과 같은 수성 염기를 사용하여 실온 내지 사용되는 용매 또는 용매의 혼합물의 환류 또는 비등 온도의 범위에서 수행된다. 반응은 메탄올, 에탄올 또는 테트라하이드로푸란과 같은 조용매의 존재하에서 수행될 수 있다.

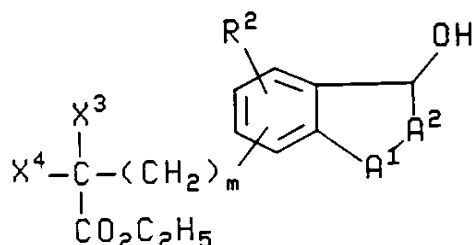
R^1 이 카복시이고 R^2 가 수소인 화학식 I의 화합물은 먼저 CF_3SO_3 기를 메톡시카보닐로 치환한 후 가수분해하여 화학식 III의 중간 화합물로부터 제조될 수 있다. 치환 반응은 팔라듐 아세테이트, 1,1'-비스(디페닐포스핀)페로센(DPPF), 메탄올 및 트리에틸아민의 존재하에서 일산화 탄소를 사용하여 진행된다. 가수분

해는 이전에 개시된 바와 같다.

R^1 이 $-(CH_2)_mCX^3X^4X^5$ (이때, m , X^3 , X^4 및 X^5 는 화학식 I에 대해 상기 정의된 바와 같다)인 화학식 I의 화합물은 이후부터는 화학식 XXI의 화합물(도시되지않음)로 명명될 것이다. 비록 하기 화학이 R^1 이 $-(CH_2)_mCX^3X^4XCO_2C_2H_5$ 인 화학식 XVI의 화합물의 제조를 개시하지만, 동일한 화학을 하기 명시된 반응 조건하에서 불활성인, 화학식 I을 참고로 정의된 바와 같은 상이한 R^1 을 갖는 화학식 XVI의 화합물에 응용할 수 있음이 이해된다.

X^5 가 테트라졸릴인 화학식 XXI의 화합물은 하기 화학식 XVI의 화합물로부터 제조될 수 있다:

화학식 XVI

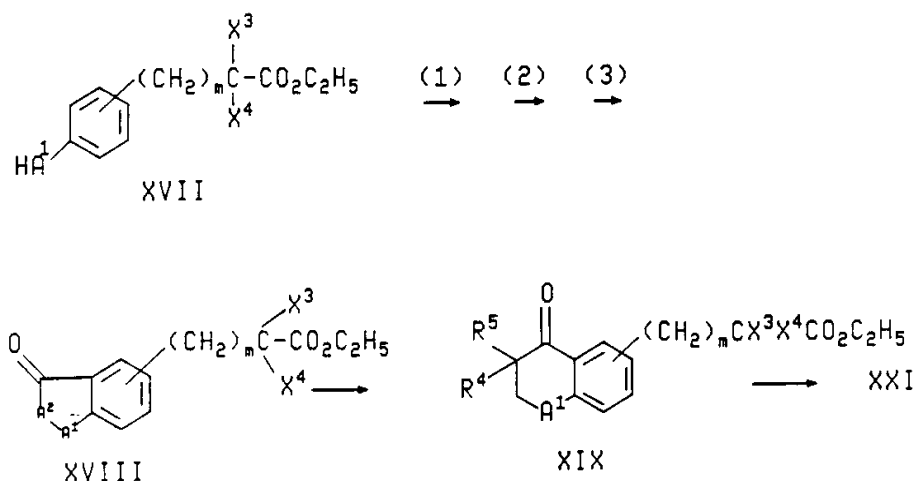


(XVI)

이 방법에 따르면, 화학식 XVI의 화합물을 먼저 당분야에 공지된 바와 같이 하이드록실 기를 보호하기 위해 이미다졸 및 디메틸포름아미드의 존재하에 *t*-부틸디메틸실릴클로라이드와 반응시킨다. 보호된 화합물을 크실렌중의 암모니아 및 트리에틸알루미늄과 반응시켜 $-CO_2C_2H_5$ 기를 시아노로 치환한다. 시아노기를 톨루엔중의 트리메틸스태닐아지드와 반응시킴으로써 트리메틸스태닐-테트라졸릴로 치환한다. 테트라하이드로푸란중의 테트라부틸암모늄 불화물과 반응시켜 테트라졸릴로 전환시키고 실릴 보호기를 제거한다.

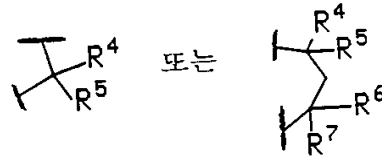
화학식 XVI의 출발 물질은 R^1 이 $-(CH_2)_mCX^3X^4X^5$ (X^5 는 카복시 에틸 에스테르이고 m 은 0이다)인 화학식 II의 상기 화합물과 동일하다. 이 출발 물질의 제조는 상기 개시된다.

반응식 1



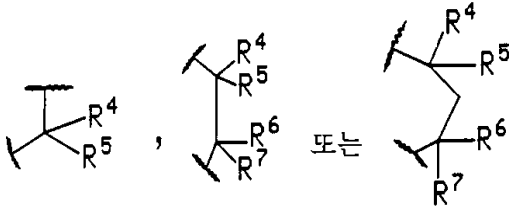
화학식 XVII의 화합물은 (1)아크릴로니트릴과 반응되고, (2)농축 염산으로 가수분해되고 (3) 다중인산으로 환화되는 후속적인 반응에 의해 화학식 XVIII의 화합물을 형성하도록 전환된다. 기 R^5 를 도입하여 화학식 XIX의 화합물을 형성하는 것은 화학식 VI의 화합물에 개시된 바와 같다. 화학식 XIX의 화합물의 수소화 및 가수분해는 상기 본원에 개시된 바와 같다.

화학식 XVII의 화합물은 공지된 방법에 의해 기 X^3 및 X^4 를 도입함으로써 3-하이드록시페닐 아세트산으로부터 제조될 수 있다.



m 이 0, 1 또는 2이고, A^2 가 이고, A^1 이 0, S, NH 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬인 출발 물질 XVI는 반응식 1의 단계 (1)에서 화학식 XVII의 화합물을 $BrCH_2CN$ 또는 $BrCH_2CH_2CH_2CN$ 과 반응시키고 반응식 1을 참고하여 개시된 바와 같이 더욱 전환시켜 제조될 수 있다.

A^1 이 CH_2 이고, m 이 0, 1 또는 2이고, A^2 가



이고, R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 이 화학식 I에서 정의된 바와 같은 출발 물질 XVI는 하기 개시된 바와 같이 제조될 수 있다.

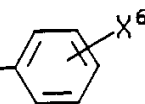
$-(CH_2)_mCX^3X^4CO_2C_2H_5$ 으로 치환된 벤젠을 염화 알루미늄과 같은 프리델 크래프츠 촉매의 존재중에 말론산, 숙신산 또는 글루타르산의 1가 산 염화물 모노 에스테르와 반응시킨다. 결과의 케톤을 프로필렌 디티올 및 삼불화 붕소 촉매를 이용하여 상응하는 프로필렌 디티올로 전환시킨다. 형성된 화합물을 다시 라니 니켈로 환원시킨후 비누화시킨다. 고리가 다중인산을 이용하여 비사이클 환상 화합물 19를 제조하도록 형성된다. 기 R^5 의 도입은 상기 개시된 바와 같다.

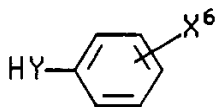
X^5 가 CO_2H 인 화학식 XXI의 화합물은 상기 개시된 바와 같은 R^1 이 $-(CH_2)_mCX^3X^4CO_2CH_3$ 인 화학식 I의 화합물의 비누화에 의해 제조된다.

X^5 가 OH 이고, m 이 0, 1 또는 2이고, X^3 및 X^4 가 각각 수소인 화학식 XXI의 화합물은 R^1 이 $-(CH_2)_mCO_2CH_3$ (m 은 0, 1 또는 2이다)인 화학식 I의 화합물을 종래의 리튬 알루미늄 수소화물 수소화하여 제조될 수 있다.

X^5 가 OH 이고, m 이 0, 1 또는 2이고, X^3 및 X^4 가 각각 알킬인 화학식 XXI의 화합물은 X^3 및 X^4 가 각각 수소인 상응하는 화합물을 기 X^3 을 함유하는 1 당량의 그리냐르 시약(예를 들면 X^3MgCl)과 반응시킨후, 기 X^4 를 함유하는 1 당량의 그리냐르 시약(예를 들면 X^4MgCl)과 반응시켜 제조될 수 있다.

X^5 가 OH 이고, m 이 0, 1 또는 2이고, X^3 및 X^4 가 함께 C_3-C_7 사이클로알킬을 형성하는 화학식 XXI의 화합물은 X^3 및 X^4 가 수소인 상응하는 화합물을 C_3-C_7 디할로 알칸에서 유래된 그리냐르 시약(예를 들면 $ClMg(C_3-C_7 알카닐)MgCl$)과 반응시켜 유사하게 제조될 수 있다.

R^1 이 $-(CH_2)_{m+1}-Y-$  (이때 X^6 은 카복시, 테트라졸릴, $-CONG^5G^6$ 또는 CH_2OH 이고, Y 는 0, S, NH 또는 $NH(C_1-C_6)$ 알킬)이고, m 은 0, 1 또는 2이다)인 화학식 I의 화합물은 화학식



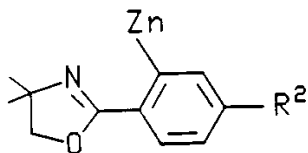
의 화합물을 반응 불활성 용매중의 트리에틸아민 또는 수산화 나트륨과 같은 염기의 존재중의 R^1 이 $CF_3SO_3CH_2(CH_2)_m$ -인 화학식 I의 화합물의 트리플레이트와 반응시켜 제조될 수 있다.

트리플레이트는 m 이 0, 1 또는 2이고, X^3 및 X^4 가 수소이고, X^5 가 하이드록실인 화학식 XXI의 화합물과 트리플산 무수물을 반응시켜 제조될 수 있고, 이의 함성은 상기 개시된다.

R^1 이 $-CONG^1G^2$ 인 화학식 I의 화합물은 R^1 이 카복시인 상응하는 화합물로부터 화학식 NHG^1G^2 의 아민과 반응시켜 제조될 수 있다.

본 발명의 구체적인 방법에 따르면, R^1 이 CF_3-SO_2-O- 인 상기 화학식 II의 중간 화합물은 상기 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물과 하기 화학식 IB의 화합물을 반응시켜 제조될 수 있다:

화학식 1B

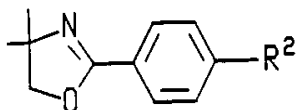


(1B)

상기 식에서, R²는 화학식 1에서 정의된 바와 같다. 이 반응은 일반적으로 테트라하이드로푸란, 디에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 1,4-디옥산과 같은 에테르 용매, 바람직하게는 테트라하이드로푸란과 같은 용매중에서 수행된다. 반응은 촉매, 구체적으로 반응 조건하에서 팔라듐(Pd⁰)을 제공하는 임의의 팔라듐 촉매인 팔라듐 촉매, 예를 들면 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐의 촉매량의 존재하에서 진행된다. 반응은 일반적으로 사용되는 용매의 환류 온도 근처, 바람직하게는 약 78°C에서 수행된다. 반응 시간은 일반적으로 약 1 내지 24시간, 예를 들면 약 3시간이다.

화학식 1B의 화합물은 하기 화학식 1C의 화합물을 약 -78°C의 저온에서 핵산중의 n-부틸리튬 또는 sec-부틸리튬과 반응시킨후, 일반적으로 약 0°C 내지 약 78°C에서 1 내지 4시간동안 ZnCl₂ 또는 ZnBr₂와 반응시켜 화학식 1C의 화합물로부터 즉석에서 제조된다:

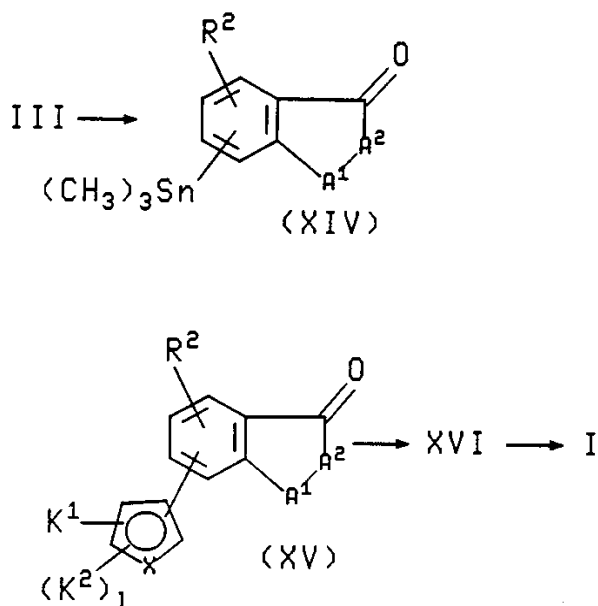
화학식 1C



(1C)

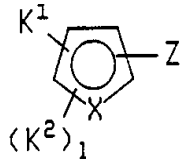
A¹, A², R¹ 및 R²가 화학식 1에서 언급된 바와 같은 화학식 11의 케톤은 나트륨 보로하이드라이드로 반응시켜 화학식 1의 상응하는 하이드록실 화합물로 환원될 수 있다. 일반적으로, 환원은 용매중에서 수행된다. 적합한 용매는 1 내지 6개의 탄소원자를 갖는 저급 알킬; 테트라하이드로푸란 또는 디옥산과 같은 유기 용매와 저급 알콜의 혼합물; 및 수-혼성 저급 알콜 또는 다른 수-혼성 유기 용매와 물의 혼합물이다. 용매는 바람직하게는 메탄올 또는 에탄올과 같은 저급 알콜이다. 반응 온도는 일반적으로 약 -78°C 내지 약 100°C, 일반적으로 약 0°C 내지 약 25°C의 범위이다.

반응식 2



화학식 XIV의 화합물은 화학식 111의 화합물을 사용하는 기질의 몰당 약 0.1 내지 약 5몰 당량의 양인 트리페닐 포스핀과 같은 포스핀 리간드의 존재중의 (CH₃)₃SnSn(CH₃)₃ 및 팔라듐 촉매, 예를 들면 테트라키스

트리페닐포스핀 팔라듐 ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) 또는 비스-벤조트릴 팔라듐 클로라이드와 반응시켜 형성된다. 화학식 XIV의 화합물은 하기 화학식의 에스테르-보호된 화합물과 반응시켜 화학식 XV의 화합물로 전환된다:



상기 식에서,

X는 C, CH, N, O 또는 S이고,

K^1 은 에스테르, 테트라졸릴, $-\text{CO}-\text{N}(\text{H})(\text{SO}_2-\text{X}^7)$, $-\text{N}(\text{H})(\text{SO}_2-\text{X}^7)$, $-\text{N}(\text{H})(\text{CO}-\text{X}^7)$ 또는 $-\text{N}(\text{H})(\text{CO}-\text{OX}^7)$ (이 기는 에스테르로 전환되기 전에 산으로 제조된다)와 같이 카복시 보호되고;

K^2 는 F, Cl, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_4) 퍼플루오로알킬, (C_1-C_4) 퍼플루오로알콕시, (C_1-C_6) 알킬티오, (C_1-C_6) 알킬설피닐, 페닐설피닐, (C_1-C_6) 알킬설포닐 또는 페닐 설포닐이고,

l은 1 또는 2이고,

Z는 요오도, 브로모 또는 CF_3SO_3 이다.

커플링 반응은 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 또는 비스트리페닐포스핀 팔라듐 클로라이드와 같은 팔라듐 촉매의 존재하에서 수행된다.

화학식 XV의 케톤 에스테르는 먼저 상응하는 하이드록실로 환원된 후 화학식 I의 상응하는 산으로 가수분해된다. 환원은 화학식 II의 케톤의 환원을 참고하여 상기 개시된 바와 같이 나트륨 보로하이드라이드로 진행된다. 산으로의 가수분해는 수산화 나트륨과 같은 알칼리 금속 수산화물과 같은 수성 염기와 함께 실온 내지 사용되는 용매의 환류 또는 비등 온도의 온도 범위에서 선택적으로 메탄올 또는 에탄올과 같은 조용매중에서 수행될 수 있다.

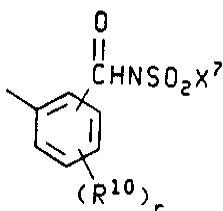
R^3 및 R^4 가 하이드록시인 화학식 I의 화합물은 하이드록실기를 제거하여 올레핀을 형성함으로써 화학식 I의 에스테르로부터 제조될 수 있다. 이는 약 25°C 내지 환류 온도에서 약 0.5 내지 5시간동안 벤젠, 아세트산, 디옥산 또는 바람직하게는 톨루엔과 같은 용매중의 염산, 황산, 트리플산 또는 바람직하게는 톨루엔 설포산과 같은 산으로 처리하여 당분야에서 사용되는 방법으로 수행된다.

제조되는 알켄은 물과 혼합된 에테르, THF 또는 바람직하게는 아세톤과 같은 용매중에서 촉매적 사산화 오소늄 및 모르폴린-N-옥사이드 등과 같은 산화제를 이용하여 하이드록실화될 수 있다. 모든 출발 물질이 소비될 때까지 혼합물을 실온에서 교반하고, 이는 1 내지 5시간 걸린다.

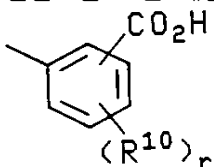
이는 배타적으로 시스-디하이드록시 화합물을 제공한다. 트랜스-디하이드록시 유사체는 동일한 반응 조건하에서 약 10 내지 24시간동안 연장 산화시키고, THF, 바람직하게는 MeOH와 같은 용매중에서 LiAlH_4 또는 LiBH_4 와 같은 수소화물 환원제로 3-하이드록시-4-케토 생성물을 환원시켜 제조될 수 있다.

하이드록실화된 에스테르는 산 생성물을 수득하기 위해 낮은 비등점을 갖는 알콜, 바람직하게는 에탄올과 같은 조용매와 함께 알칼리 금속 염기를 사용하여 비누화시킨다.

알켄은 또한 THF 또는 바람직하게는 디클로로에탄과 같은 과산화물, 바람직하게는 메타클로로퍼벤조산으로 0°C 내지 실온, 바람직하게는 0°C 에서 1 내지 5시간동안 처리하여 에폭사이드를 수득할 수 있다. 에폭사이드는 에틸 아세테이트와 같은 불활성 용매중에 H_2 및 10% Pd/C로 가수분해되어 3-하이드록시 에스테르(R^3 는 H이고, R^4 는 OH이다)를 수득할 수 있다.



R^1 이 (이때 R^{10} 은 독립적으로 플루오로, 클로로, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_4) 퍼플루오로알킬, (C_1-C_4) 퍼플루오로알콕시, (C_1-C_6) 알킬티오, (C_1-C_6) 알킬설피닐, 페닐설피닐, (C_1-C_6) 알킬설포닐 또는 페닐 설포닐이고 r은 1 또는 2이다)인 화학식 I의 화합물은 R^1 이



(이때, R^{10} 및 r은 상기 정의된 바와 같다)인 화학식 I의 화합물을 1,3-디사이클로헥

실카보디이미드 또는 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸 카보디이미드와 같은 커플링제의 존재 및 피리딘, 디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아미노 또는 디아조비스아클로[5.4.0]운데크-7-엔과 같은 유기 염기의 존재중에 화학식 $X^7SO_2NH_2$ 의 설폰아미드와 반응시켜 수득될 수 있다. 반응은 테트라하이드로푸란, 디에틸 에테르, 톨루엔 및 클로로벤젠과 같은 용매중에서 실온 내지 사용되는 반응 용매의 비등점 범위의 온도에서 수행된다.

R^1 의 X^6 또는 방향족 치환기가 $NHCO-X^7$, $NHSO_2-X^7$ 또는 $NHCO-OR^7$ 인 화학식 I의 화합물은 R^1 상의 X^5 또는 X^6 이 카복시 또는 치환된 방향족 또는 헤테로방향족산인 화학식 I의 화합물을 벤질 알콜의 존재중의 톨루엔, DME, THF 또는 디클로로에탄과 같은 용매중의 디페닐포스포릴 아지드, 및 피리딘, 디이소프로필에틸 아민, 피롤리딘 또는 바람직하게는 트리에틸 아미드와 같은 아민 염기와 사용되는 용매의 비등점 온도에서 5 내지 48 시간, 바람직하게는 16시간동안 반응시켜 수득될 수 있다. 이 반응으로부터의 생성물은 팔라듐 촉매, 바람직하게는 $Pd(OH)_2/C$ 존재중의 저급 알콜 용매중에서 수소화된후 적절한 산 염화물, 염화 카바모일 또는 염화 설포닐을 이용하여 아실화된다.

하기 실시예와 함께 상기 개시된 합성 방법은 본 발명의 화합물을 제조하는데 이용되었고 이용될 수 있다.

본 명세서에서 이용할 수 있는 당분야에 숙련된 이들에게 명확한 바와 같은 본 발명의 일종의 화합물의 약학적으로 허용가능한 양이온 염은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, N,N'-디벤질에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 에탄올아민 및 디에탄올아민을 포함하지만 이에 한정되지않는다. 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 양이온 염은 화학식 I의 화합물을 1 당량의 아민 염기 또는 알칼리 금속 염기와 혼합하여 제조될 수 있다.

본 발명의 화합물은 좌약 및 장관의 용도를 포함하는 경우, 비경구 및 국소를 포함하는 다양한 경로에 의해 LTB_4 유도성 질병의 치료를 위해 인간을 포함하는 포유동물에 투여될 수 있다. 경구 투여의 경우, 약 0.5 내지 1000mg/일, 보다 바람직하게는 약 5 내지 500mg/일의 투여량이 단일 투여 또는 3회이하의 분할 투여로 투여될 수 있다. 정맥 투여의 경우, 투여량은 약 0.1 내지 500mg/일, 보다 바람직하게는 약 1.0 내지 100mg/일이다. 정맥 투여는 연속 적하를 포함할 수 있다. 치료받는 환자의 연령, 체중 및 질병에 의존하여 필수적으로 변화되고, 당분야에 숙련된 이들에게 공지된 바와 같이 특정한 투여 경로의 선택은 본원에서 이용할 수 있다.

본 발명의 화합물은 단독으로 투여될 수 있지만, 일반적으로는 당분야에 숙련된 이들에게 공지된 의도된 투여 경로 및 표준 약학 관행에 대해 선택된 약학 담체 또는 희석제와 혼합되어 투여될 수 있다. 예를 들면, 이들은 전분 또는 락토즈와 같은 부형제, 또는 단독으로 또는 부형제와 혼합된 캡슐, 또는 향료 또는 착색제를 포함하는 엘릭시르 또는 현탁액의 형태로 경구 투여될 수 있다. 이들은 비경구, 예를 들면 근육내, 정맥 또는 피하 주사될 수 있다. 비경구 투여의 경우, 최적으로는 이들은 다른 용질, 예를 들면 용액이 등장성이 되기에 충분한 염 또는 글루코즈를 함유할 수 있는 멸균 수용액의 형태로 이용된다.

본 발명의 화합물의 LTB_4 활성은 기니아 피그 지라 멤브레인상의 특정한 LTB_4 수용체 부위에 대해 방사성-표지된 LTB_4 와 경쟁하는 본 발명의 화합물의 능력을 비교하여 결정할 수 있다. 기니아 피그 지라 멤브레인은 쉹(Cheng) 등의 문헌[J. Pharmacology and Experimental Therapeutics 232:80, 1985]에 개시된 바와 같이 제조된다. $^3H-LTB_4$ 결합 분석법은 50 mM 트리스 pH 7.3, 10mM $MgCl_2$, 9% 메탄올, 0.7nM $^3H-LTB_4$ (NEN, 약 200Ci/mole)을 함유하는 150 μ l 및 0.33mg/ml 기니아 피그 지라 멤브레인에서 수행된다. 표지하지않은 LTB_4 는 비-특이 결합을 결정하기위해 5 μ M의 농도로 첨가된다. $^3H-LTB_4$ 결합에 대한 효과를 평가하기위해 농도를 다양하게하여 화합물을 첨가한다. 반응물을 4 $^{\circ}$ C에서 30분동안 항온처리하였다. 멤브레인에 결합된 $^3H-LTB_4$ 는 유리 섬유 여과지를 통해 여과하여 수집하고 결합량은 신틸레이션 카운팅에 의해 결정된다. 화합물에 대한 IC_{50} 값은 특정한 $^3H-LTB_4$ 결합이 50% 억제되는 농도이다.

본 발명의 화합물의 기능 활성은 생분석법을 이용하여 여러 방법으로 결정될 수 있다. LTB_4 수용체의 고친화형 및 저친화형 둘 모두는 각각 백혈구 주화성 및 정착 분자의 업레귤레이션(upregulation)을 상이하게 커플링하는 것으로 개시되어왔다(스터먼(Sterman J. W.); 글로에츨(Gloetzi, E. J.)의 문헌[J. Immun., 1988, 140, 3900-3904]). 인간의 호중구 주화성은 호바쓰(Horvath, L.) 등의 문헌[J. Immunol. 1987, 139, 3055]에 개시된 바와 같이 측정된다. 인간의 호중구 CD11b의 업레귤레이션은 마더(Marder, P) 등의 문헌[Prostaglandins, Leukotriene Essent. Fatty Acids, 1991, 46, 265-278]에 개시된 바와 같이 측정된다.

또한, 화학식 I의 화합물은 페티플러(Pettiplier, E. R.) 등의 문헌[Brit. J. Pharmacology, 1993, 423-427]에 개시된 방법과 유사한 방법에 따라 기니아 피그의 진피로 LTB_4 를 주사하고, 화학식 I의 화합물의 경구 투여에 의해 호중구가 피부로 이동하는 것을 차단함을 측정하여 생체내 시험될 수 있다.

하기 실시예는 본 발명의 화합물의 제조를 예시하지만 어떤 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하고자하는 아니다.

실시예

실시예 1

(5S*, 6S*)2-(6-벤질-5,6-디하이드록시-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-4-플루오로벤조산

A. 2-(4-플루오로페닐)-4,4-디메틸-4,5-디하이드로-옥사졸

약 0°C에서 염화 메틸렌 300ml중의 2-아미노-메틸프로판올(0.378몰, 33.64g)의 교반되는 용액을 100ml의 염화 메틸렌중의 염화 4-플루오로벤조일의 용액에 약 0.5시간동안 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고 약 3시간동안 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 물에 붓고 층을 분리하였다. 유기상을 2부분의 10% HCl, 1부분의 포화 염화 나트륨 용액으로 세척하고 무수 MgSO₄상에서 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 무색 고형물을 수득하고 이동한 SOCl₂(0.567몰, 41ml)를 약 30분동안 적가하면서 교반하였다. 결과로 생성된 용액을 약 0.5시간동안 교반시키고, 이때 디에틸 에테르를 첨가하고 이동한 용액을 빠른 속도로 교반하였다. 이 과정동안 무색의 침전물이 생성되었다. 슬러리를 여과하고 고형물을 3회의 250ml의 디에틸 에테르로 세척하였다. 그런다음 고형물을 300ml의 3N KOH에 용해시키고 결과로 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고 MgSO₄상에서 건조시켰다.

용매를 진공에서 제거하여 실시예 1A의 표제 화합물 32g을 수득하였다: ¹HNMR (250MHz., CDCl₃) δ: 8.00 - 7.91 (m, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 1.39 (s, 6H).

B. 2-벤질리덴-6-메톡시-3,4-디하이드로-2H-나프탈렌-1-온

450ml의 메탄올중의 6-메톡시-1-테트라올(0.227몰, 40g) 및 벤즈알데하이드(0.272몰, 27.5ml)의 교반되는 용액에 피롤리딘(0.272몰, 23.6ml)을 첨가하였다. 혼합물을 TLC가 더 이상의 출발 테트라올이 존재하지 않음을 나타낼 때까지 약 4일동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시킨후 EtOAc에서 용해시키고 4부분의 10% HCl, 2부분의 포화 NaHCO₃ 용액 및 1부분의 염수로 세척하였다. 용매를 진공에서 제거하고 조질 오일을 디에틸 에테르로 저작하여 38g의 실시예 1B의 표제 화합물을 수득하였다. 융점: 100 - 102°C. C₁₈H₁₆O₂에 대한 분석계산치: 264.1146. 실측치: 264.1149.

C. 2-벤질-6-메톡시-3,4-디하이드로-2H-나프탈렌-1-온

파(Parr^R) 수소화 병에 크로멘온(15g), 에틸 아세테이트(150ml) 및 1g의 차콜상의 10% 팔라듐을 부하시켰다. 혼합물을 파(Parr^R) 진탕기에서 20psi의 수소하에서 약 15시간동안 수소화시켰다. 결과로 생성된 혼합물을 셀라이트^R 패드를 통해 여과시키고 진공에서 농축하여 적색 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(3:1 헥산/디에틸 에테르)로 정제하여 이 실시예 1C를 14.1g 수득하였다. 융점: 50 - 51°C. C₁₈H₁₆O₂에 대한 분석계산치: 266.1302. 실측치: 266.1308.

D. 2-벤질-6-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-나프탈렌-1-온

약 -78°C에서 염화 메틸렌(40ml)중의 실시예 1C의 화합물(벤질 테트라올)(5g, 19mmole)의 교반되는 용액에 삼브롬화 붕소(1.95ml, 21mmole)를 첨가하였다. 냉각 욕을 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반한후, 추가의 1.5ml의 삼브롬화 붕소를 첨가하였다. 실온에서 4시간동안 실온에서 계속 교반하고 혼합물을 빙수에 붓고 약 0.5시간동안 교반하였다. 수성 혼합물을 염화 나트륨으로 포화시키고 염화 메틸렌 4부분으로 추출하였다. 층을 분리하고 유기상을 물로 세척하고 무수 황산 나트륨상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 진공에서 제거하여 갈색 고형물을 수득하고 이를 플래시 크로마토그래피(3:2 헥산/에테르)로 정제하여 실시예 1D의 화합물 3g을 수득하였다. 융점: 160 - 162°C. C₁₇H₁₆O₂에 대한 분석계산치: 252.1146. 실측치: 252.1144.

E. 트리플루오로메탄설폰산 6-벤질-5-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일 에스테르

약 -78°C에서 염화 메틸렌(100ml)중의 실시예 1D의 화합물(2.75g, 11mmole), 트리에틸아민(4.56ml, 33mmole) 및 DMAP(0.05g)의 교반되는 용액에 트리플루오로메탄설폰산 무수물(2ml, 12mmole)을 첨가하였다. 냉각욕을 제거하고 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 하룻밤 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 빙수에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 결과로 생성된 유기 층을 물로 세척하고 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하고 용매를 진공에서 제거하였다. 조질 생성물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 실시예 1E의 화합물 3.9g을 수득하였다. 융점: 52 - 53.7°C. C₁₈H₁₅O₄SF₃에 대한 분석계산치: 384.0638. 실측치: 384.0602.

F. 2-벤질-6-[2-(4,4-디메틸-4,5-디하이드로-옥사졸-2-일)-5-플루오로페닐]-3,4-디하이드로-2H-나프탈렌-1-온

약 -40 °C에서 톨루엔(10ml)중의 n-부틸리튬(헥산중의 2.5M 용액 3.6ml, 9mmole)의 교반되는 용액에 톨루엔(5ml)중의 아릴 옥사졸린(1.76g, 9mmole)의 용액을 캐놀라를 통해 적가하였다. 혼합물을 약 -40°C에서 약 0.5시간동안 교반한 후 약 -25°C로 가온시키고 약 1시간더 교반하였다. 이 혼합물에 염화 아연(디에틸 에테르중의 1M 용액 9ml)을 첨가하였다. 냉각욕을 제거하고 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 약 1시간동안 교반하였다. 결과로 생성된 혼합물을 캐놀라를 통해 테트라하이드로푸란(15ml)중의 테트라올 트리플레이트(3.5g, 9mmole) 및 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀(0.5mmole, 0.63g)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 2시간동안 환류 가열하고 실온으로 냉각시키고 포화 수성 염화 암모늄 용액에 부었다. 수성 혼합물을 3부분의 각각의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 1M HCl, 포화 수성 중탄산 나트륨 및 염수의 3부분으로 세척하였다. 그런 다음 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 용매를 진공에서 제거하였다. 조질 생성물을 플래시 크로마토그래피(2:1 디에틸에테르/헥산)로 정제하여 실시예 1F의 화합물 2.07g을 수득하였다. 융점: 114 - 115°C. C₂₈H₂₆NO₂F에 대한 분석계산치: 427.1948. 실측치: 427.1956.

G. 2-벤질-6-[2-(4,4-디메틸-4,5-디하이드로-옥사졸-2-일)-5-플루오로페닐]-1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-올

메탄올(35ml)중의 실시예 1F의 화합물(1.5g, 3.5mmole)의 교반되는 용액에 나트륨 보로하이드라이드(0.20g, 5.25mmole)를 첨가하였다. 결과로 생성된 갈색 혼합물을 실온에서 약 1 시간동안 교반한 후 염수에 붓고 에틸 아세테이트 3부분으로 추출하였다. 유기상을 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 용매를

진공에서 제거하여 1.20g의 시스 및 트랜스 알코올의 1:1 혼합물을 수득하였다. 융점: 88 - 89°C. $C_{28}H_{28}NO_2F$ 에 대한 분석계산치: 429.2087. 실측치: 429.2067.

H. 2-(6-벤질-5-하이드록시-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-4-플루오로벤조산

화학식 1G의 화합물(1.0g, 2.34mmole)을 5ml의 요오드화 메틸에 용해시키고 약 2일동안 실온에서 교반시키고, 이때 요오드화 메틸을 진공에서 제거하였다. 잔사를 염화 메틸렌중에 취하고 잔류한 요오드화 메틸의 흔적량을 제거하기 위해 농축하였다. 양적색 잔사를 메탄올(5ml)에 용해시키고 2N NaOH(5ml)를 첨가하였다. 결과로 생성된 혼합물을 환류 가열시키면서 약 5시간동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 3N HCl로 산성화시켰다. 결과로 생성된 슬러리를 3부분의 에틸 아세테이트로 추출하고 혼합된 유기상을 염수로 세척하였다. 유기상을 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 용매를 진공에서 제거하여 이 실시예 1H의 화합물 0.80g을 수득하였다.

$^1\text{HNMR}$ (250 MHz., 메탄올- d_4) δ : 7.83 (dd, 1H, J= 7.0, 7.5), 7.50 (d, 1H, J= 7.0), 7.30-7.00 (m, 9Hx2), 4.50 (d, 1H, J= 2.0), 4.41 (d, 1H, J= 8.0), 3.15 (dd, 1H, J= 5.4, 13.9), 3.00-2.57 (m, 4H), 2.42 (dd, 1H, J= 11.4, 13.5), 2.09-1.35 (m, 5Hx2).

I. 2-(6-벤질-5-하이드록시-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-4-플루오로벤조산 에틸 에스테르

아세트니트릴(20ml)중의 실시예 1H의 화합물(0.80g, 2.13mmole) 및 요오드화 에틸(0.34ml, 4.26mmole)의 교반되는 용액에 탄산 칼륨(1.03g, 1.45mmole)을 첨가하였다. 결과로 생성된 슬러리를 약 60°C로 약 24시간동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디소프로필 에테르로 희석시키고 셀라이트를 통해 여과하였다. 진공 농축하여 1:1 시스/트랜스 혼합물로서 실시예 1I의 화합물을 0.72g을 수득하였다. 부분입체이성질체에 대한 자료는 하기와 같다:

$^1\text{HNMR}$ (250 MHz., 클로로포름- d) δ : 7.88 (dd, 1H, J= 7.0, 7.5), 7.53 (d, 1H, J= 7.0), 7.39-7.70 (m, 9Hx2), 4.58-4.52 (m, 1Hx2), 4.12 (q, 2H, J= 7.0), 4.11 (q, 2H, J= 7.0), 3.13 (dd, 1H, J= 6.1, 14.2), 3.00 (8Hx1, 14Hx2), 2.92-2.70 (m, 2H), 2.55 (dd, 1H, J= 9.4, 14.2), 2.11-1.40 (m, 5Hx2), 1.08 (t, 3H, J= 7.0), 1.07 (t, 3H, J= 7.0).

J. 2-(6-벤질-7,8-디하이드로-나프탈렌-2-일)-4-플루오로벤조산 에틸 에스테르

벤젠(50ml)중의 실시예 1I의 화합물(0.70g)을 함유한 한자 플라스크에 p-톨루엔설폰산(0.09g)을 첨가하였다. 플라스크를 맨-스타크 트랩으로 꼭 막아서 반응중의 물을 제거하였다. 혼합물을 약 16시간동안 환류 가열한 후 실온으로 냉각시키고 감압하에서 농축하였다. 클로로포름중에 잔사를 취하고 포화 수성 중탄산 나트륨으로 세척하였다. 클로로포름 추출물을 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 용매를 진공 제거하여 황색 오일을 수득하고 이를 플래시 크로마토그래피(6:1 헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 이 실시예 1J의 화합물 0.56g을 수득하였다. $C_{28}H_{28}O_2F$ 에 대한 분석계산치: 386.1676. 실측치: 386.1713.

K. 시스-(5S*, 6S*)-2-(6-벤질-5,6-디하이드록시-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-4-플루오로벤조산 에틸 에스테르

3:1 아세톤/물(6ml)중의 실시예 1J의 화합물(0.50g, 1.3mmole)의 교반되는 용액에 N-메틸모르폴린-N-산화물(0.168g, 1.4mmole) 및 이어서 사산화 오스뮴(물중의 4% 요액 0.79ml, 0.1mmole)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고 출발 물질이 사라지는지를 TLC를 통해 모니터링하였다. 그런 다음 혼합물을 클로로포름으로 희석시키고 10% 수성 NaHSO_3 용액으로 세척하였다. 클로로포름 추출물을 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(1:1 헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 실시예 1K의 화합물 0.34g을 수득하였다. 융점: 59 - 60°C. $C_{28}H_{28}O_4F$ 에 대한 분석계산치: 420.1736. 실측치: 420.1722.

L. (5S*, 6S*)-2-(6-벤질-5,6-디하이드록시-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-2-일)-4-플루오로벤조산

3:1 아세톤/물(12ml)중의 실시예 1K의 화합물(0.30g, 0.71mmole)의 교반되는 용액에 수산화 리튬 단수화물(0.15g, 3.6mmole)을 첨가하였다. 결과로 생성된 혼합물을 약 4시간동안 환류 가열하였다. 그런 다음 혼합물을 실온으로 냉각시키고 1N HCl로 산성화시켰다. 수성 슬러리를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 용매를 감압하에서 제거하여 실시예 1L의 화합물(표제 생성물) 0.24g을 수득하였다. 융점: 127 - 130°C. $C_{24}H_{24}O_4F$ 에 대한 분석계산치: 392.1423. 실측치: 392.1948.

실시예 2

7-(2-카복시-5-트리플로오로메틸페닐)-3-페닐메틸-3-하이드록시-3,4-디하이드로벤조피란

A. 2',4'-디하이드록시-3-클로로프로피오펜온

레소시놀(200g, 1.82mmole) 및 3-클로로프로피온산(200g, 1.84mol)의 교반되는 혼합물에 1부분으로 트리플루오로메탄 설폰산(1kg)을 첨가하였다. 용액을 약 45분동안 서서히 약 80°C로 가열한 후 약 15분동안 실온으로 냉각시키고 클로로포름(4.0 l)에 부었다. 유기 부분을 서서히 물(4.0 l)에 붓고 층을 분리하였다. 수성층을 클로로포름(2x 2.0 l)으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 염수로 세척하고 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 진공에서 농축하여 오렌지색 반 고형물(244.1g)으로서 수득하고 이를 다음 단계의 원료로 사용하였다. ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): 12.56(1H, s), 7.63(1H, d, J=7.6Hz), 6.37 - 6.46(2H, m), 3.92(2H, t, J = 6.3Hz), 3.41(2H, t, J=6.3Hz).

B. 7-하이드록시벤조피란-4-온

2N 수산화 나트륨(10.0 l)의 냉각된(약 5°C) 용액에 실시예 2A의 화합물(244.1g)을 한 부분으로 첨가하였다. 용액을 약 2시간동안 따뜻한 수욕을 사용하여 실온으로 가온시키고 약 5°C로 재냉각시키고 6M 황산(1.2 l)을 이용하여 pH 2로 적정하였다. 혼합물을 3x 3.0 l의 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수(1 x 2.0 l)로 세척하고 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 진공에서 농축하여 갈색 고형물을 수득하였다. 헥산으로 저장하고 여과하여 이 실시예 2B의 화합물 173.7g(58% 수율)을 수득하였다. 융점 136-137°C.

C. 7-[트리플루오로메틸설포닐옥시]-벤조피란-4-온

약 -78°C에서 영화 메틸렌(3.0 l)중의 실시예 2B의 화합물(173.7g, 1.05mole)의 교반되는 용액에 트리에틸아민(320g, 3.16mmole) 및 디메틸아미노피리딘(2.5g)을 첨가하였다. 모두 용해시킨 후에, 트리플루오로메탄 설폰산 무수물(327g, 1.16몰)을 약 20분동안 적가하여, 물질을 약 -78°C에서 약 30분동안 교반하고 약 2시간동안 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 포화 영화 암모늄 용액(2.5 l)에 붓고 층을 분리하였다. 수성층을 2x 2.0 l의 영화 메틸렌으로 추출하였다. 혼합된 유기 분획을 물(1x1.0 l)로 세척하고 황산 마그네슘상에서 건조시키고 여과시켰다. 진공에서 농축하여 적색 오일을 수득하였다. (8:1) 헥산:에틸 아세테이트로 용출시켜 실리카 겔(1kg)상에서 크로마토그래피하여 용매를 제거한후 이 실시예 2C의 표제 생성물을 211.1g(69% 수율) 수득하였다. 융점: 43 -44°C.

D. 7-[(트리플루오로메틸설포닐)옥시]-3-페닐-메틸렌-벤조피란-4-온

183ml의 메탄올중의 실시예 2C의 생성물(27g, 91.2mmole)의 교반되는 용액에 벤즈알데하이드(11.1ml, 109mmole) 및 이어서 피롤리딘(9.1ml, 109mmole)을 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 실온에서 교반하고 약 0°C로 냉각시키고 여과하였다. 고형물을 50ml의 얼음같이 찬 메탄올로 1회 세척한 후 진공 건조시켰다; 35.2g(75% 수율)의 실시예 2D의 표제 생성물을 수득하였다.

융점 133-135°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.11 (1H, d, J= 8.7), 7.91

(1H, bs), 7.40-7.51 (2H, m), 7.24-7.38 (3H, m), 6.97 (1H, dd, J= 8.7, 2.4), 6.91 (1H, d,

J= 2.4), 5.40 (1H, bs).

E. 7-[(트리플루오로메틸설포닐)옥시]-3-페닐메틸-벤조피란-4-온

500ml 들이 파^R 진탕 플라스크내의 250ml의 에틸 아세테이트중의 실시예 2D의 화합물(26.6g, 69.2mmole)의 용액에 탄소상의 10% 팔라듐 촉매(1.3g)를 첨가하였다. 약 3시간후에 수소 섭취가 중단될 때까지 40psi에서 혼합물을 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트^R(규조토의 상표명)를 통해 여과시켜 팔라듐 촉매를 제거하고 실리카 겔(헥산-에테르)상에서 크로마토그래피하였다; 실시예 2E의 표제 생성물 25.1g(94% 수율)을 수득하였다.

융점 56-58°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.01 (1H, d, J= 8.5), 7.20-7.35

(5H, m), 6.81-6.96 (2H, m), 4.42 (1H, dd, J= 11.6, 4.4), 4.22 (1H, dd, J= 11.6, 8.7),

3.26 (1H, dd, J= 14.0, 4.4), 2.90-3.05 (1H, m), 2.70 (1H, dd, J= 14.0, 8.7).

F. 7-(2-카보에톡시-5-트리플루오로메틸페닐)-3-페닐메틸-3,4-디하이드로벤조피란

2-(4-트리플루오로메틸페닐)-4,4-디메틸-4,5-디하이드로-옥사졸을 반응물로서 이용하고 실시예 1F-1J에 개시된 방법을 이용하여 실시예 2F의 바람직한 생성물을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.87 (1H, d, J= 8.0), 7.68-7.61 (2H, m),

7.41-7.22 (5H, m), 6.97 (1H, d, J= 7.8), 6.85-6.73 (2H, m), 6.21 (1H, s), 4.71 (2H, s),

4.20 (2H, q, J= 7.2), 3.48 (2H, s), 1.15 (4H, t, J= 7.2).

G. 7-(2-카보에톡시-5-트리플루오로메틸페닐)-3-페닐메틸-3,4-옥시라노벤조피란

약 0°C에서 영화 메틸렌중의 실시예 2F(230mg, 0.53mmole)의 올레핀 용액에 m-CPBA(89mg, 0.53mmole)를 첨가하였다. 약 1 시간후에, 혼합물을 에테르로 희석하고 1N NaOH 용액 및 염수로 세척하였다. 유기층

을 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(3:1 헥산-에틸 아세테이트로 용출)하여 실시예 2G의 상응하는 에폭사이드(209mg, 87%)를 수득하였다. 생성물은 곧 다음 단계에서 사용되었다.

H. 7-(2-카보에톡시-5-트리플루오로메틸페닐)-3-페닐메틸-3-하이드록시-벤조피란

에틸 아세테이트중의 실시예 2G의 에폭사이드(150mg, 0.33mmole)의 용액에 탄소상의 10% Pd(100mg)를 첨가하였다. 시스템을 H₂를 함유한 풍선으로 꼭 막고 플라스크를 여러 번 퍼징하였다. 약 16시간동안 교반한 후에 용액을 여과하고 농축하였다. 5:1 헥산-에틸 아세테이트로 용출한 플래시 크로마토그래피는 이 실시예 2H의 바람직한 알콜(80mg, 53%)를 수득하였다.

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.89 (1H, d, J= 8.0), 7.70-7.62 (2H, m), 7.42-7.25 (5H, m), 7.07 (1H, d, J= 7.8), 6.90-6.80 (2H, m), 3.95 (2H, s), 4.19 (2H, q, J= 7.1), 3.04-2.72 (4H, m).

I. 7-(2-카복시-5-트리플루오로메틸페닐)-3-페닐메틸-3-하이드록시벤조피란

실시에 1L에 개시된 방법과 유사한 실시예 2H의 화합물의 비누화로 실시예 2의 바람직한 생성물을 수득하였다.

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.98 (1H, d, J= 7.8), 7.67-7.64 (2H, m), 7.38-7.26 (5H, m), 7.06 (1H, d, J= 7.8), 6.88-6.85 (2H, m), 2.99-2.72 (4H, m).

실시에 3

(3S*, 4R*)-7-(2-카복시-5-트리플루오로메틸-3,4-디하이드록시페닐)-3-페닐메틸-3,4-디하이드로벤조피란

A. 7-(카보에톡시-5-트리플루오로메틸페닐)-3-페닐메틸-3-하이드록시벤조피란-4-온

아세트-물중의 실시예 2F(3.7g, 8.44mmole)의 올레핀의 용액에 N-메틸모르폴린-N-옥사이드(3.0g, 25.3mmole) 및 이어서 OsO₄를 첨가하였다. 하룻밤동안 교반한 후에, 용액을 물로 희석시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 혼합된 추출물을 건조시키고 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여 실시예 3A의 상응하는 하이드록시 케톤(3.0g, 76%)을 수득하였다. 용점: 85 - 87°C.

B. (3S*, 4R*)-7-(2-카보에톡시-5-트리플루오로메틸페닐)-3,4-디하이드록시-3-페닐메틸-벤조피란

실온에서 메탄올(50ml)중의 실시예 3A의 케톤(3.0g, 6.4mmole)의 용액에 NaBH₄(250mg, 6.4mmole)을 첨가하였다. 약 30분후에, 반응물을 급냉(NH₄Cl 용액)시키고 추출(에틸 아세테이트)하고 건조(MgSO₄)하고 여과하고 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(2:1 헥산-에틸 아세테이트로 용출)하여 실시예 3B의 바람직한 트랜스-디올(2.9g, 97%)을 수득하였다.

¹HNMR (300 MHz,

CDCl₃) δ: 7.89 (1H, d, J= 8.0), 7.69-7.55 (2H, m), 7.42-7.20 (5H, m), 6.90-6.82 (2H, m), 4.43 (1H, s), 4.15 (1H, d, J= 12.1), 3.90 (1H, d, J= 12.1), 3.79 (3H, s), 3.13 (1H, d, J= 13.5), 2.85 (1H, d, J= 13.5).

C. (3S*, 4R*)-7-(2-카복시-5-트리플루오로메틸-3,4-디하이드록시)-3-페닐메틸-벤조피란

실시에 1L에 개시된 방법과 유사하게 실시예 3B의 화합물을 비누화시켜 이 실시예 3의 바람직한 산을 수득하였다. 용점: 100 - 102°C.

실시에 4

(3S*, 4S*)-7-(2-트리플루오로메탄설포닐아미노-5-플루오로)-3,4-디하이드로-3-하이드록시-3-페닐메틸-2H-1-벤조피란

A. 7-[(5-플루오로-(2-(4,4-디메틸-2-옥사졸리닐)페닐)]-3-페닐메틸렌-1-벤조피란-4-온

N₂ 하에서 약 -78°C에서 2-(4-플루오로페닐)-4,4-디메틸-2-옥사졸린(테트라하이드로푸란중의 1.0 당량, 0.5M 농도)의 교반되는 용액에 헥산중의 n-부틸리튬(1.1 당량, 2.5M 용액)을 첨가하였다. 혼합물을 약 -78°C에서 약 1시간동안 교반한 후 ZnCl₂(1.1 당량, 에테르중의 1M 용액)을 첨가하였다. 혼합물을 약 10°C에서 약 1시간동안 가온시켜 2-(4-플루오로페닐-2-클로로징크)-4,4-디메틸-2-옥사졸린(단리되지않음)을 수득하였다. 이 용액에 7-[(트리플루오로메틸)설포닐]옥시]-3-페닐메틸렌-1-벤조피란-4-온(1.0 당량)

및 Pd(PPh₃)₄(0.02 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 약 3시간동안 환류(약 68℃)하고, 실온으로 냉각시키고 NH₄Cl용액으로 부었다. 용액을 디에틸 에테르로 3회 추출하였고 혼합된 유기 분획을 MgSO₄상에서 건조시켰다. 여과하고 진공에서 용매를 제거하고, 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔 -2:1 헥산:에테르)하여 황색 고형물로서 실시예 4A의 표제 화합물을 수득하였다. 65% 수율.

용점 110-112°C. ¹H-NMR

(300 MHz, CDCl₃): 8.04 (1H, d), 7.91 (1H, s), 7.78 (1H, dd), 7.41-7.52 (3H, m), 7.31 (2H, d), 7.06-7.18 (3H, m), 7.02 (1H, s), 5.40 (2H, s), 3.86 (2H, s), 1.31 (6H, s).

B. (3S*,4R*)-7-[5-플루오로-(2-(4,4-디메틸-2-옥사졸리닐)페닐)]-4-하이드록시-3-페닐메틸-2H-1-벤조피란
 약 0℃의 THF(0.1M)중의 실시예 4A의 화합물의 교반되는 용액에 LiAlH₄(에테르중의 1M, 2.2 당량)을 약 10분동안 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 약 12시간동안 교반하였다. 혼합물을 약 0℃로 냉각시키고 로첼레스 염으로 급냉시키고 규조토를 통해 여과하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고 혼합된 유기 층을 염수로 세척하고 MgSO₄상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 제거하여 황색 오일을 수득하였다. 실리카 겔(에틸 아세테이트:헥산)상에서 크로마토그래피하여 백색 고형물로서 실시예 4B의 표제 화합물을 60% 수율로 수득하였다. 용점 65 - 70℃(분해).

C₂₇H₂₆NO₃F에 대한 분석계산치: C, 75.15; H,

6.07; N, 3.25. 실험치: C, 74.75; H, 6.02; N, 3.09. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.70 (1H, dd), 7.02-7.37 (8H, m), 6.96 (1H, dd), 7.91 (1H, d), 4.51 (1H, d), 4.23 (1H, dd), 4.39 (1H, dd) 3.87 (2H, dd), 2.74 (1H, dd), 2.55 (1H, dd), 2.18-2.28 (1H, m) 1.31 (6H, d).

C. (3S*,4R*)-7-(2-카복시-5-플루오로페닐)-4-하이드록시-3-페닐메틸-2H-1-벤조피란

실시에 4B의 화합물을 실온에서 요오드화 메틸(0.5M)에 용해시키고 약 24시간동안 교반시켰다. 요오드화 메틸을 진공에서 제거하고 오일 고형물을 CH₂Cl₂에 용해시키고 용매를 진공 제거하였다. 이 조작을 요오드화 메틸의 흔적량을 제거하기위해 반복하였다. 고형물을 메탄올(0.5M)에 용해시키고 2M NaOH (0.5M)를 첨가하였다. 혼합물을 약 5시간동안 환류하고 실온으로 냉각시키고 1M HCl을 이용하여 pH 2로 산성화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고 염수로 세척하고 MgSO₄상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 진공에서 제거한 후 크로마토그래피(실리카 겔, 10:1 염화 메틸렌:메탄올)하여 원하는 실시예 4C의 산을 93% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃COCD₃) δ: 7.80 (1H, dd), 7.48 (1H, d), 7.18 (7H, m), 7.13 (1H, dd), 6.91 (1H, dd), 6.80 (1H, d), 4.52 (1H, d), 4.23 (1H, dd), 3.96 (1H, dd), 2.89 (1H, dd), 2.54 (1H, dd), 2.19-2.30 (1H, m).

D. (3S*,4S*)-7-(2-카복시-5-플루오로페닐)-3,4-디하이드록시-3-페닐메틸-2H-1-벤조피란

실시에 11 내지 1L의 방법을 이용하여 실시예 4D의 표제 화합물을 실시예 4C의 화합물로부터 제조하였다.

E. (3S*,4S*)-7-(2-카보벤질옥시아미노-5-플루오로)-3,4-디하이드록시-3-페닐메틸-2H-1-벤조피란

10ml의 1,4-디옥산중의 실시예 4D에서 제조된 화합물(1mmole)의 용액에 1.05 당량의 디페닐포스포릴아지드, 1.1당량의 벤질 알콜 및 2.2 당량의 트리에틸아민을 첨가하였다. 혼합물을 약 16 시간동안 환류하고, 용매를 진공하에서 제거하고 잔사를 실리카 겔(1:1 헥산:EtOAc)상에서 크로마토그래피하여 실시예 4E의 N-CBZ 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (300

MHz, CDCl₃) δ: 8.02 (1H, s), 7.39-7.22 (1H, m), 7.03 (1H, dt, J= 7, 2), 6.95-6.87 (2H, m), 6.83 (1H, s), 5.11 (2H, s), 4.48 (1H, s), 3.98 (1H, d, J= 10.1), 3.80 (1H, d, J= 10.1), 2.89 (2H, s).

F. (3S*,4S*)-7-(2-트리플루오로메탄설포닐아미노-5-플루오로)-3,4-디하이드록시-3-하이드록시-3-페닐메틸-2H-1-벤조피란

10ml의 EtOH중의 실시예 4E에서 제조된 화합물의 용액에 0.05 중량 당량의 Pd(OH)₂를 첨가하고, 슬러리를 파^R 진탕기구, 1Atm에서 약 3시간동안 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트^R를 통해 여과시키고 여액을 증발시켰다. 황색 오일을 CH₂Cl₂(10ml)중에 재용해시키고 약 0°C로 냉각시키고 트리에틸아민(2.2 당량)을 첨가한후 트리플루오로메탄설폰산 무수물(1.1 당량)을 첨가하였다. 약 2시간동안 교반한 후에 2 당량의 고형 NaOMe를 첨가하고, 반응물을 약 15분동안 교반시키고 H₂O(10ml)를 첨가하였다. 혼합물을 0.1M HCl을 이용하여 pH 2로 적정하고 3x10ml EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기층을 염수로 세척하고 MgSO₄상에서 건조시키고 여과하고 진공하에서 용매를 제거하여 황색 반고형물을 수득하였다. 실리카 겔(1:1 내지 10:1 EtOAc-헥산)상에서 크로마토그래피하여 실시예 4F의 바람직한 설폰아미드를 수득하였다. 용점: 55 - 57°C.

실시예 5

1-(3S,4S)-((3-(4-페닐-페닐메틸)-3-하이드록시)-4-하이드록시)-크로만-7-일)사이클로펜탄 카복실산

A. 에틸 1-(3-(4-페닐-페닐메틸)-4-크로만온-7-일)사이클로펜탄-카복실레이트

실시예 2D 및 실시예 2E의 방법을 사용하여 비페닐 알데하이드를 이용하여 실시예 2C의 생성물로부터 제조된 3-(4-페닐-벤질)-7-트리플루오로메틸설폰닐옥시-4-크로만온(35.0g, 91.0mmole)을 디메틸포름아미드(230ml) 및 디메톡시에탄(230ml)의 혼합물에 용해시켰다. 이 용액에 하기 순서로 트리스(2-메틸페닐)포스핀 (7.48g, 24.6mmole), 비스(벤조니트릴)팔라듐(II) 염화물(2.44g, 6.37mmole), 에틸 사이클로펜탄카복실레이트의 트리메틸실릴 케텐 아세탈(29.26g, 136.5mmole) 및 1.0M의 염화 아연의 에테르 용액(25ml, 25mmole)을 첨가하였다. 결과로 생성된 맑은 황색 용액을 약 1 시간동안 환류하였다. 추가의 트리메틸실릴 케텐 아세탈(9.75g, 45.5mmole)을 이 시점에서 첨가하고 1시간더 환류하였다. 냉각된 혼합물을 물(1 l)로 희석한 후 에테르로 추출하였다. 혼합된 에테르 추출물을 물(1 l)로 세척한 후 황산 마그네슘상에서 건조시켰다. 추출물을 여과 및 건조시켜 황색 오일을 수득하고 이를 실리카 겔(8:92 에틸 아세테이트/헥산)상에서 크로마토그래피하였다. 이는 백색 고형물로서 실시예 5A의 표제 화합물 22.13g(64%)을 수득하였다:

용점 50-56 °C; ¹H NMR (CDCl₃): 1.23 (3H, t, J= 7.0),

1.75 (4H, m), 1.9 (2H, m), 2.6 (2H, m), 2.70 (1H, dd, J= 10.5, 13.8), 2.9 (1H, m), 3.26 (1H, dd, J= 4.3, 13.8), 4.08 (2H, d, J= 7.0), 4.15 (1H, dd, J= 8.2, 11.5), 4.35 (dd, J= 4.3, 11.5), 6.95 (1H, d, J= 1.7), 7.02 (1H, dd, J= 1.7, 8.3), 7.2-7.4 (5H, m), 7.84 (1H, d, J= 8.3).

B. 에틸 2-(4-하이드록시-3-(4-페닐-페닐메틸)크로만-7-일)-사이클로펜탄 카복실레이트

실시예 5A의 화합물(111.99g, 295.9mmole)을 에탄올(2.5 l)중에 용해시키고 실온에서 나트륨 보로하이드라이드(12.3g, 325.5mmole)로 조심스럽게 처리하였다. 약 3시간후에, 반응 혼합물을 소량으로 농축하고 에테르로 희석하였다. 에테르를 포화 중탄산 나트륨 용액으로 세척하고 황산 나트륨상에서 건조시켰다. 추출물을 여과시키고 오일로 농축하고 이를 실리카 겔(20:80 - 에틸 아세테이트/헥산)상에서 크로마토그래피하였다. 이는 더 높은 R_f 생성물, 즉, 3R*, 4R* 63.4g(56%)을 오일로서 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (t, J= 7.1, 3H), 1.7 (m, 4H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.5-2.6 (m, 2H), 2.66 (dd, J= 7.2, 13.6, 1H), 2.86 (dd, J= 8.4, 13.6, 1H), 4.0-4.1 (m, 4H), 4.47 (br t, 1H), 6.85 (d, J= 1.8, 1H), 6.88 (dd, J= 1.8, 7.9, 1H), 7.12 (d, J= 7.9, 1H), 7.1-7.35 (m, 5H); 및 43.3g(38%)의 오일로서의 더 낮은 R_f 생성물, 즉 3R*, 4R*
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.17 (t, J= 7.0, 3H), 1.7 (m, 4H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.52 (dd, J= 9.3, 13.7, 1H), 2.6 (m, 2H), 2.70 (dd, J= 6.3, 13.7, 1H), 3.95 (dd, J= 3.7, 11.2, 1H), 4.07 (q, J= 7.0, 2H), 4.18 (dd, J= 2.6, 11.2, 1H), 4.47 (br t, 1H), 6.88 (d, J= 1.8, 1H), 6.94 (dd, J= 1.8, 8.0, 1H), 7.15-7.3 (m, 6H).

C. 1-(3S,4S)-((3-(4-페닐-페닐메틸)-3-하이드록시)-4-하이드록시)-크로만-7-일)사이클로펜탄 카복실산

실시예 1J 내지 1L에서 개시된 방법과 유사하게 실시예 5B의 화합물을 반응시켜 실시예 5의 표제 화합물을 수득함으로써 실시예 5B의 화합물의 시스 및 트랜스 혼합물로부터 원하는 생성물을 수득하였다. 용점 185 - 187°C.

실시예 6

(3S,4S)-7-(카복시-5-트리플루오로메틸페닐)-3,4-디하이드록시-3-페닐메틸-3,4-디하이드로벤조피란

A. 7-(2-카보메톡시-5-트리플루오로메틸페닐)-4-L-t-Boc-트립토판 에스테르-3-하이드록시-3-페닐메틸)벤

조피란

CH₂Cl₂ (6mL) 중의 (3S, 4S)-7-(2-카보메톡시-5-트리플루오로메틸페닐)-3,4-디하이드록시-3-페닐메틸벤조피란 (225mg, 0.49mmole)의 용액에 t-BOC-L-트립토판(223mg, 0.74mmole), DMAP(120mg, 0.98mmole) 및 EDCI(165mg, 0.86mmole)을 첨가하였다. 약 16시간동안 교반한 후에, 용액을 에틸 아세테이트로 희석시키고 1N HCl 및 염수로 세척하고 건조(MgSO₄)시키고 여과시키고 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(헥산-에테르-염화 메틸렌, 3:1:6)로 잔사를 정제하여 137mg의 38%의 실시예 6A의 더 빠른 부분입체이성질체 및 이어서 135mg의 37%의 더 느린 부분입체이성질체를 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: LP 이성질체: 8.98 (1H, s), 8.00 (1H, d, J= 8.0), 7.76-7.67 (2H, m), 7.68 (1H, d, J= 7.5), 7.40 (1H, d, J= 7.6), 7.37-7.09 (9H, m), 6.92-6.86 (2H, m), 6.61 (1H, s), 5.80 (1H, s), 4.93 (1H, d, J= 6.3), 4.57 (1H, dd, J= 6.5, 3.0), 3.91 (2H, s), 3.82 (1H, d, 10.2), 3.72 (1H, d, J= 10.2), 3.50 (1H, dd, J= 15.7, 5.0), 3.25 (1H, dd, J= 15.0, 6.1), 2.84 (2H, s), 1.39 (9H, s). MP 이성질체: 8.72 (1H, s), 8.03 (1H, d, J= 7.9), 7.78-7.71 (2H, m), 7.59 (1H, d, J= 8.0), 7.32-7.05 (9H, m), 6.93-6.80 (2H, m), 6.41 (1H, m), 5.60 (1H, s), 5.17 (1H, d, J= 6.0), 4.68-4.58 (1H, m), 3.95 (2H, s), 3.65 (1H, d, J= 10.3), 3.43 (1H, d, 10.2), 3.30 (1H, dd, J= 15.1, 5.3), 3.13 (1H, dd, J= 15.0, 7.9), 2.72 (2H, s), 1.49 (9H, s).

B. (3S, 4S)-7-(2-카보메톡시-5-트리플루오로메틸페닐)-3,4-디하이드록시-3-페닐메틸-벤조피란

메탄올-THF(7mL, 약 5:2)중의 실시예 6A의 더 높은 R_f t-BOC 트립토판 에스테르(130mg, 0.17mmole)의 용액에 1N NaOH(175mL, 1N)을 첨가하였다. 약 1시간후에 용액을 에틸 아세테이트로 희석시키고 1N HCl 및 염수로 세척하고 건조(MgSO₄)시키고 여과하고 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(헥산-에테르-염화 메틸렌 2:1:6으로 용출)로 정제하여 실시예 6B의 상응하는 알콜(63mg, 80%)을 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.94 (1H, d, J= 7.8), 7.72-7.60 (2H, m), 7.46 (1H, d, J= 8.0), 7.40-7.22 (4H, m), 6.97-6.85 (3H, m), 4.52 (1H, s), 4.02 (1H, d, J= 12.1), 3.86 (1H, d, J= 10.1), 3.72 (3H, s), 2.93 (2H, s), 2.48 (1H, bs).

C. (3S, 4S)-7-(카복시-5-트리플루오로메틸페닐)-3,4-디하이드록시-3-페닐메틸-벤조피란

메탄올(3mL)중의 실시예 6B의 에스테르(60mg, 0.13mmole)의 용액에 NaOH(3mL, 3N)를 첨가하였다. 약 60 °C에서 약 1시간동안 가열한 후에, 혼합물을 냉각시키고 1N HCl로 산성화시켰다. 용액을 에테르로 추출하고 혼합된 추출물을 염수로 세척하고 건조(MgSO₄)시키고 여과하고 농축하여 실시예 6의 본질적으로 순수한 산(46mg, 80%)을 수득하고, 이를 헥산-에틸 아세테이트로부터 재결정시켜 더욱 정제하였다. 용점: 90 - 92°C.

실시예 7

7-(2-카보메톡시-5-플루오로-페닐)-4-하이드록시-3-(4-페닐-페닐메틸)-3,4-디하이드로벤조피란

A. 7-(트리메틸스태닐)-3-(4-페닐-페닐메틸)-벤조피란-4-온

200mL의 디옥산중의 실시예 2E(10.95g, 25.0mmole)에서 제조된 화합물의 교반되는 용액에 염화 리튬(3.20g, 75.0mmole), Pd(PPh₃)₄(1.15g, 1.0mmole), 부틸화된 하이드록시톨루엔의 결정 3 및 헥사메틸디틴(9.0g, 27.5mmole)을 첨가하였다. 혼합물을 약 1.5시간동안 환류 가열하고 실온으로 냉각시키고 150mL의 포화 수성 염화 암모늄 용액에 부었다. 혼합물을 3x 150mL의 디에틸에테르로 추출하고 혼합된 유기 분획을 염수로 세척하고 황산 나트륨상에 건조시키고 여과하였다. 진공에서 증발시켜 황색 반 고형물을 수득하고 이를 실리카 겔(5:1 헥산:에테르)상에 크로마토그래피하여 실시예 7A의 표제 생성물을 9.8g(89% 수율) 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.85 (1H, d, J= 8.7), 7.18-7.37 (9H, m), 7.14 (1H, d, J= 8.7), 7.11 (1H, s), 4.38 (1H, dd, J= 11.6, 4.5), 4.17 (1H, dd, J= 11.6, 8.4), 3.28 (1H, dd, J= 14.0, 4.4), 2.84-2.95 (1H, m), 2.71 (1H, dd, J= 14, 11), 0.31 (9H, s).

B. 7-(2-카보에톡시-5-플루오로-페닐)-3-(4-페닐-페닐메틸)-벤조피란-4-온

디메틸포름아미드(DMF)(35ml)중의 실시예 7A의 화합물(8.28g, 17.5mmole)의 교반되는 용액에 Pd(PPh₃)₂Cl₂(490mg, 0.7mmole), BHT의 결정 3 및 에틸-2-요도-5-플루오로벤조에이트(5.4g, 19.1mmole)를 첨가하였다. 혼합물을 약 1.5시간동안 환류 교반하고 실온으로 냉각시키고 150ml의 포화 수성 염화 암모늄 용액에 부었다. 혼합물을 3x150ml의 디에틸 에테르로 추출하고 혼합된 추출물을 2x100ml의 물 및 이어서 염수로 세척하였다. 용액을 황산 나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 진공 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 실리카 겔(4:1 헥산:에테르 용출)상에서 크로마토그래피하여 끈적끈적한 오일로서 실시예 7B의 표제 화합물을 6.51g을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.95 (2H, m), 7.28-7.65 (9H, m), 6.92-7.22

(4H, m), 4.49 (1H, dd, J= 11.6, 4.5), 4.29 (1H, dd, J= 11.6, 8.5), 4.15 (2H, q), 3.31 (1H,

dd, J= 14.0, 4.4), 2.91-2.99 (1H, m), 2.73 (1H, dd, J= 14.0, 11.1), 1.20 (3H, t).

C. 7-(2-카보에톡시-5-플루오로-페닐)-4-하이드록시-3-(4-페닐-페닐메틸)-벤조피란

실온에서 35ml의 메탄올중의 실시예 7B의 화합물(6.60g, 17.5mmole)의 교반되는 용액에 나트륨 보로하이드라이드(940mg, 26.0mmole)를 한 부분으로 첨가하였다. 어두운 혼합물을 실온에서 약 2시간동안 교반한 다음 포화 수성 염화 암모늄 용액(75ml)에 붓고 3x75ml의 디에틸 에테르로 추출하였다. 혼합된 추출물을 염수로 세척하고 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하여 황색 오일을 수득하였다. 4:1 헥산:에테르로 용출한 실리카 겔상의 크로마토그래피로 실시예 7의 표제 화합물의 시스 고리 이성질체를 먼저 3.26g 수득한후, 끈적끈적한 오일로서 실시예 7의 표제 화합물의 트랜스 이성질체를 1.98g 수득하였다. 총 수율은 81%이다.

시스 고리

이성질체: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.95 (1H, dt), 6.8-7.61 (14H, m), 4.58 (1H, t, J=

7.2), 4.28 (1H, dd, J= 9.1, 2.5), 4.03 (1H, dd, J= 9.1, 5.4), 4.15 (2H, q), 2.78 (1H), 2.77

(1H, dd, J= 13.7, 6.2), 2.58 (1H, dd, J= 13.7, 9.1), 2.20-2.29 (1H, m), 1.83 (1H, d, J=

7.2), 1.1 (3H, t). 트랜스 고리 이성질체: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.95 (1H, dt), 6.8-

7.60 (14H, m), 4.56 (1H, dt, J= 4.7, 3.8), 4.12-4.19 (2H, m), 4.10 (2H, q), 2.90 (1H, dd,

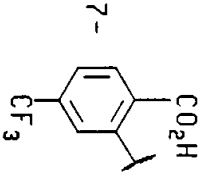
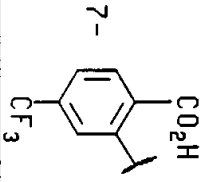
J= 13.6, 8.4), 2.70 (1H, dd, J= 13.6, 7.2), 2.36-2.39 (1H, m), 1.75 (1H, d, J= 4.7), 1.12

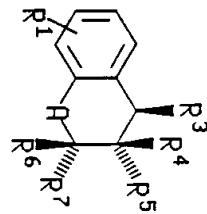
(3H, t).

실시예 8-16

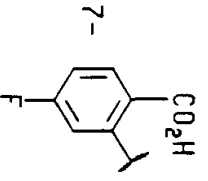
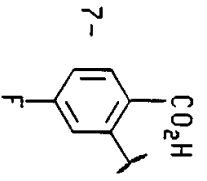
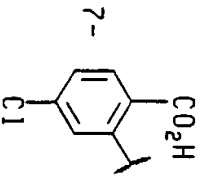
실시예 8-16의 화합물을 하기 표의 적절한 상응하는 출발 물질을 이용하여 명시된 합성 방법과 유사하게 합성하였다.

[표 1a]

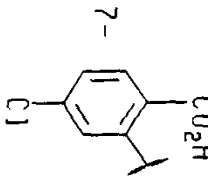
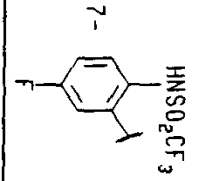
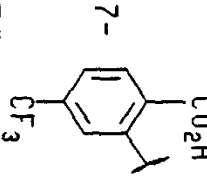
실시예 번호	제조 방법	A	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	지표
8	1L	O		OH	OH	Bn	H	H	용점 : 95-96 °C
9	1L	O		OH	OH	4-페닐-Bn	H	H	용점 : 189-191 °C



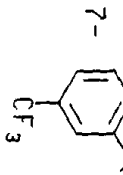
[표 1b]

실시에 번호	제조 방법	A	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	자료
10	1L	O		OH	OH	Bn	H	H	용점 : 90-92 °C
11	1L	O		OH	OH	4-페닐-Bn	H	H	용점 : 160 °C
12	실시에 1	O		OH	OH	Bn	H	H	¹ HNMR (250 MHz, 클로로포름-d ₃): 7.91 (d, 1H, J=8.0), 7.47-7.22 (m, 8H), 6.91 (dd, 1H, J=1.0, 7.0), 6.81 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.98 (d, 1H, J=11.5), 3.81 (d, 1H, J=11.5), 2.91 (s, 2H). m.p. = 102.9-104.5°C.

[표 1c]

실시에 번호	제조 방법	A	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	자료
13	실시에1	O		OH	OH	4-페닐-Bn	H	H	¹ HNMR (300 MHz, DMSO-d ₆)δ: 7.76-7.27 (m, 13H), 6.92 (d, 1H, J=9.3), 6.78 (s, 1H), 5.68 (br s, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.90 (d, 1H, J=13.1), 3.73 (d, 1H, J=13.1), 2.79 (AB quartet, 2H, J=14.6). 용질 = 178.5-179.9°C.
14	4E	O		OH	OH	4-페닐-Bn	H	H	용질 : 70-72 °C
15	1L	O		OH	OH	Bn	Me	Me	용질 : 153-154 °C

[표 1d]

실시에 번호	제조 방법	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	지표
16	*	0		OH	OH	OH	-CH(OH)Bn	H	H	분해 온도 220 °C

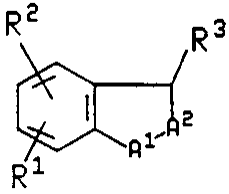
* 본 화합물은 실시예 7B, 이어서 실시예 7C 및 마지막으로 실시예 1K의 단계와 유사하게 합성되었다. Bn은 벤질이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 1

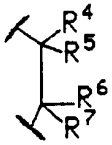


(I)

상기 식에서,

A¹은 0 또는 S이고;

R³는 수소 또는 하이드록시이고;



A²는 이고;

R⁴는 수소 또는 하이드록시이고;

R⁵는 -CH(OH)X¹⁰이고;

X¹⁰은 (C₃-C₈)사이클로알킬, 또는 페닐, 티에닐, 피리딜, 푸릴, 나프틸, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 피리미디닐 및 피라지닐중 하나의 선택적으로 치환된 고리(이때, 선택적으로 치환된 고리는 플루오로, 클로로, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₄)퍼플루오로알킬, (C₁-C₄)퍼플루오로알콕시 및 선택적으로 치환된 페닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 선택적으로 치환되고; 선택적으로 치환된 페닐은 플루오로, 클로로, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₄)퍼플루오로알킬 및 (C₁-C₄)퍼플루오로알콕시로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 선택적으로 치환된다)이고;

R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₄)알킬이거나, 또는 R⁶ 및 R⁷은 이들에 결합된 탄소 원자와 함께 (C₄-C₇)사이클로알킬을 형성하고;

R¹은 테트라졸릴, 카복시, -(CH₂)_m-CX³X⁴X⁵, 및 0, S 및 N 으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자 하나 또는 두 개를 선택적으로 갖는 치환된 5원 또는 6원 방향족 고리로 구성된 군에서 선택되고;

m은 0, 1 또는 2이고;

X³ 및 X⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₆)알킬이거나, 또는 X³ 및 X⁴는 이들에 결합된 탄소 원자와 함께 (C₃-C₇)사이클로알킬을 형성하고;

X⁵는 하이드록시, 카복시 또는 테트라졸릴이고;

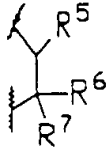
치환된 5원 또는 6원 방향족 고리는 -N(H)(SO₂-X⁷), -N(H)(CO-X⁷) 및 -N(H)(CO-O(C₁-C₆)알킬)로 구성된 군에서 선택된 하나의 치환체로 치환되고;

X⁷은 -CF₃, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬, 또는 페닐, 티에닐, 피리딜, 푸릴, 나프틸, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 피리미디닐 및 피라지닐중 하나의 선택적으로 치환된 고리(이때, 선택적으로 치환된 고리는 플루오로, 클로로, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₄)퍼플루오로알킬, (C₁-C₄)퍼플루오로알콕시 및 선택적으로 치환된 페닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 선택적으로 치환되고; 선택적으로 치환된 페닐은 플루오로, 클로로, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₄)퍼플루오로알킬 및 (C₁-C₄)퍼플루오로알콕시로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 선택적으로 치환된다)이고;

R²는 수소, 플루오로, 클로로, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₄)퍼플루오로알킬, (C₁-C₄)퍼플루오로알콕시, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)알킬설피닐, 페닐설피닐, (C₁-C₆)알킬설포닐 또는 페닐 설포닐이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,



식중 R³가 하이드록시이고 A²가 인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

식중 A¹이 0인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

식중 R¹이 $-(CH_2)_mCX^3X^4X^5$, 또는 $-N(H)(SO_2-X^7)$, $-N(H)(CO-X^7)$ 및 $-N(H)(CO-O(C_1-C_6)\text{알킬})$ 로 구성된 군에서 선택된 하나의 치환체로 치환된 5원 또는 6원 방향족 고리인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

식중 R¹이 $-N(H)(SO_2-X^7)$, $-N(H)(CO-X^7)$ 및 $-N(H)(CO-O(C_1-C_6)\text{알킬})$ 로 구성된 군에서 선택된 하나의 치환체로 치환된 페닐인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

식중 R⁴가 하이드록시이고; R³ 하이드록시가 R⁴ 하이드록시와 시스 또는 트랜스인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

식중 R¹이 $-N(H)(SO_2-X^7)$ 로 치환된 페닐이고; R³ 하이드록시와 R⁴ 하이드록시가 서로에 대해 시스인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

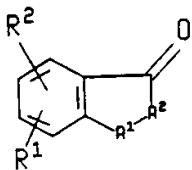
제 7 항에 있어서,

식중 X¹⁰이 페닐, 또는 파라 위치에서 페닐로 치환된 페닐인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

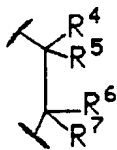
하기 화학식 IA의 화합물:

화학식 IA



상기 식에서,

A¹은 0 또는 S이고;



A²는 이고;

R⁴는 수소 또는 하이드록시이고;

R^5 는 $-(CH_2)_nX^{10}$ 및 $-CH(OH)X^{10}$ 로 구성된 군에서 선택되고;

n 은 0, 1, 2 또는 3이고;

X^{10} 은 (C_3-C_8) 사이클로알킬, 또는 페닐, 티에닐, 피리딜, 푸릴, 나프틸, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 피리미디닐 및 피라지닐중 하나의 선택적으로 치환된 고리(이때, 선택적으로 치환된 고리는 플루오로, 클로로, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_4) 퍼플루오로알킬, (C_1-C_4) 퍼플루오로알콕시 및 선택적으로 치환된 페닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 선택적으로 치환되고; 선택적으로 치환된 페닐은 플루오로, 클로로, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_4) 퍼플루오로알킬 및 (C_1-C_4) 퍼플루오로알콕시로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 선택적으로 치환된다)이고;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4) 알킬이거나, 또는 R^6 및 R^7 은 이들에 결합된 탄소 원자와 함께 (C_4-C_7) 사이클로알킬을 형성하고;

R^1 은 테트라졸릴, 카복시, $-(CH_2)_m-CX^3X^4X^5$, 및 0, S 및 N으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자 하나 또는 두 개를 선택적으로 갖는 치환된 5원 또는 6원 방향족 고리로 구성된 군에서 선택되고;

m 은 0, 1 또는 2이고;

X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬이거나 또는 X^3 및 X^4 는 이들에 결합된 탄소 원자와 함께 (C_3-C_7) 사이클로알킬을 형성하고;

X^5 는 하이드록시, 카복시 또는 테트라졸릴이고;

치환된 5원 또는 6원 방향족 고리는 카복시, 테트라졸릴, $-CO-N(H)(SO_2-X^7)$, $-N(H)(SO_2-X^7)$, $-N(H)(CO-X^7)$ 및 $-N(H)(CO-O(C_1-C_6)알킬)$ 로 구성된 군에서 선택된 하나의 치환체, 및 플루오로, 클로로, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_4) 퍼플루오로알킬 및 (C_1-C_4) 퍼플루오로알콕시로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 치환되고;

X^7 은 $-CF_3$, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_8) 사이클로알킬, 또는 페닐, 티에닐, 피리딜, 푸릴, 나프틸, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 피리미디닐 및 피라지닐중 하나의 선택적으로 치환된 고리(이때, 선택적으로 치환된 고리는 플루오로, 클로로, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_4) 퍼플루오로알킬, (C_1-C_4) 퍼플루오로알콕시 및 선택적으로 치환된 페닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 선택적으로 치환되고; 선택적으로 치환된 페닐은 플루오로, 클로로, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_4) 퍼플루오로알킬 및 (C_1-C_4) 퍼플루오로알콕시로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 선택적으로 치환된다)이고;

R^2 는 수소, 플루오로, 클로로, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_4) 퍼플루오로알킬, (C_1-C_4) 퍼플루오로알콕시, (C_1-C_6) 알킬티오, (C_1-C_6) 알킬설피닐, 페닐설피닐, (C_1-C_6) 알킬설포닐 또는 페닐 설포닐이다.