



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년03월21일
(11) 등록번호 10-2376248
(24) 등록일자 2022년03월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 311/96 (2006.01) A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01) A61K 31/4406 (2006.01)
C07D 213/56 (2006.01) C07D 231/12 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 311/96 (2013.01)
A61K 31/352 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7018905
(22) 출원일자(국제) 2016년01월08일
심사청구일자 2020년12월24일
(85) 번역문제출일자 2017년07월07일
(65) 공개번호 10-2017-0102885
(43) 공개일자 2017년09월12일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2016/050446
(87) 국제공개번호 WO 2016/111347
국제공개일자 2016년07월14일
(30) 우선권주장
JP-P-2015-002712 2015년01월09일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
JP05222049 A
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
오노 야쿠히 고토 가부시카이가이사
일본국오사카후오사카시츄오쿠도쇼마치2 쯔메1반 5고
(72) 발명자
아사다 마사키
일본 6188585 오사카후 미시마군 시마모토쵸 사쿠라이 3-1-1 오노 야쿠히 고토 가부시카이가이사 나이
다니 코스케
일본 6188585 오사카후 미시마군 시마모토쵸 사쿠라이 3-1-1 오노 야쿠히 고토 가부시카이가이사 나이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 2 항

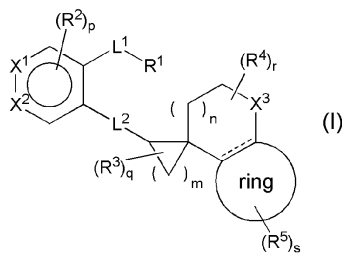
심사관 : 홍미라

(54) 발명의 명칭 삼환성 스피로 화합물

(57) 요약

본 발명은, EP₄ 수용체의 활성화에 기인하는 질환의 예방 및/또는 치료에 있어서, EP₄ 수용체에 대하여 길항 활성을 갖는 화합물을 유효 성분으로 하는 약제를 제공하는 것이다.

일반식 (I)로 표시되는 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드체, 이의 용매화물, 또는 이들의 프로드러그는, EP₄ 수용체의 활성화에 기인하는 질환의 예방 및/또는 치료에 있어서, EP₄ 수용체에 대하여 길항 활성을 갖는 약제 성분으로서 유용하다.



(식 중, 모든 기호는 명세서에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)

(52) CPC특허분류

A61K 31/415 (2013.01)
A61K 31/4406 (2013.01)
C07D 213/56 (2013.01)
C07D 231/12 (2013.01)

(72) 발명자

히로베 마사야

일본 6188585 오사카후 미시마군 시마모토쵸 사쿠
라이 3-1-1 오노 야꾸형 교교 가부시키키가이샤 나이

히구치 사토노리

일본 6188585 오사카후 미시마군 시마모토쵸 사쿠
라이 3-1-1 오노 야꾸형 교교 가부시키키가이샤 나이

후치베 가즈히로

일본 6188585 오사카후 미시마군 시마모토쵸 사쿠
라이 3-1-1 오노 야꾸형 교교 가부시키키가이샤 나이

오이카와 료

일본 6188585 오사카후 미시마군 시마모토쵸 사쿠
라이 3-1-1 오노 야꾸형 교교 가부시키키가이샤 나이

고타니 도루

일본 6188585 오사카후 미시마군 시마모토쵸 사쿠
라이 3-1-1 오노 야꾸형 교교 가부시키키가이샤 나이

다카노 히로츄구

일본 6188585 오사카후 미시마군 시마모토쵸 사쿠
라이 3-1-1 오노 야꾸형 교교 가부시키키가이샤 나이

(56) 선행기술조사문헌

JP2002506851 A
JP2002526517 A
JP2004517099 A
WO2002016311 A1
WO2003016254 A1
WO2004037247 A1

명세서

청구범위

청구항 1

4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(이소프로필카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산, 이의 염, 또는 이의 용매화물.

청구항 2

4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(이소프로필카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

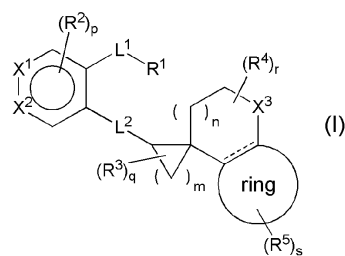
청구항 22

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, EP₄ 수용체 길항제인 삼환성 스피로 화합물 또는 이의 염, 및 이들을 유효 성분으로서 함유하는 의약에 관한 것이다. 상세하게는, 일반식 (I)로 표시되는 삼환성 스피로 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드체, 이의 용매화물, 또는 이들의 프로드러그(이하, 본 발명 화합물이라고 함) 및 이들을 유효 성분으로서 함유하는 의약에 관한 것이다.



[0002]

[0003] (식 중, 모든 기호는 후기와 동일한 의미를 나타낸다.)

배경 기술

[0004] 프로스타글란딘 E₂(PGE₂)는, 아라키돈산 캐스케이드 중의 대사산물로서 알려져 있고, 세포 보호 작용, 자궁 수축, 동통 억제의 저하, 소화관의 연동 운동 촉진, 각성 작용, 위산 분비 억제 작용, 혈압 강하 작용, 이뇨 작용 등을 갖고 있는 것이 알려져 있다.

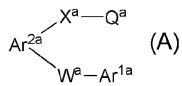
[0005] 최근의 연구 중에서, PGE₂ 수용체에는, 각각 역할이 상이한 서브타입이 존재하는 것을 알게 되었다. 현시점에서 알려져 있는 서브타입은, 크게 나누어 4가지가 있으며, 각각 EP₁, EP₂, EP₃, EP₄라고 불리고 있다(비특허문헌 1).

[0006] 이들 서브타입 중, EP₄ 수용체는, 대식세포로부터의 MCP-1 생성 억제, 림프구로부터의 TNF- α , IL-2 및 IFN- γ 생성 억제, 그리고 IL-10 생성 증가에 따른 항염증, 혈관확장, 혈관신생, 탄성신유의 형성 억제, MMP-9 발현 제어에 관여하고 있다고 생각되고 있다. 또한, EP₄ 수용체는, 골수(미엘로이드) 유래 면역 억제 세포(Myeloid Derived Suppressor Cells), 제어성 T세포 및 내추럴 킬러 세포를 통한 암 면역 제어에도 관여하고 있다고 생각되고 있다.

[0007] 이들로부터, EP₄ 수용체에 강하게 결합하고, 길항 작용을 갖는 화합물은, EP₄ 수용체의 활성화에 의한 질환, 예컨대, 골질환, 암, 전신성 육아종, 면역질환, 알레르기, 아토피, 천식, 치조농루, 치육염, 치주병, 알츠하이머, 가와사키병, 열상, 다장기부전, 만성두통, 동통, 혈관염, 정맥부전, 정맥류, 동맥류, 대동맥류, 치루, 요붕증, 스트레스, 자궁내막증, 자궁선근증, 신생아 동맥관 개존증, 담석증 등의 질환의 예방 및/또는 치료에 유용하다고 생각된다(비특허문헌 2-7).

[0008] 한편, 특허문헌 1에는, 프로스타글란딘 E 수용체에 관련된 질환, 예컨대 동통, 염증 및 암 등의 치료에 이용되는 화합물로서, 하기 일반식 (A)가 사용되는 것이 기재되어 있다.

[0009] 일반식 (A)는,



[0010] (식 중, Ar^{1a}는, 경우에 따라서는 R^{1a} 또는 R^{3a}로 치환된, 아릴 또는 헤테로아릴기이고;

[0011] R^{1a}는 CN, NO₂, 또는 CON(R^{5a})₂ 등이며;

[0012] W^a는 O, N, 및 S로부터 선택된 0~2개의 헤테로 원자를 포함하는 3~6원 결합기를 나타내고, 상기 결합기는 경우에 따라 CO, S(O)_{na}, C=C, 또는 아세틸렌기를 포함하고 있으며;

[0013] Ar^{2a}는, 경우에 따라서는 R^{3a}로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기이고;

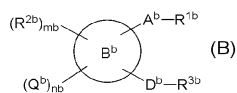
[0014] R^{3a}는 할로젠, 또는 CN 등이며;

[0015] X^a는 W^a의 결합 부위에 대하여 Ar^{2a}의 오르토에 결합한 링커이고;

[0016] Q^a는 COOH 등이다.(기의 정의를 일부 발췌함)이다.

[0017] 또한, 특허문헌 2에는, 하기 일반식 (B)의 화합물은 PGE₂ 수용체, 특히 EP₃ 및/또는 EP₄에 대하여 결합하고, 길항 작용을 갖기 때문에, 동통 및 암 등의 질환의 예방 및/또는 치료에 유용한 것이 기재되어 있다.

[0018] 일반식 (B)는,



[0019] (식 중, R^{1b}는 -COOH 등을 나타내고;

[0020] A^b는 (i) 단결합, (ii) C1~6 알킬렌, (iii) C2~6 알케닐렌, 또는 (iv) C2~6 알키닐렌 등을 나타내며;

[0021] B^b 환은 C3~12의 단환 혹은 이환의 탄소환, 또는 3~12원의 단환 혹은 이환의 복소환을 나타내고;

[0022] R^{2b}는 니트로, 또는 시아노 등을 나타내며;

[0023] Q^b는 C2~6 알케닐, C2~6 알키닐, 1~3개의 할로젠 원자에 의해 치환되어 있는 C1~6 알킬, 시아노, 또는 니트로 등을 나타내고;

[0026] D^b 는 탄소 원자, 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 원자 1 또는 2원으로 이루어진 연결쇄이며, 그쇄 중에 이중 결합 또는 삼중 결합을 포함하고 있어도 좋고, 또한 연결쇄는 1~4개의 R^{40b} 로 치환되어 있어도 좋으며;

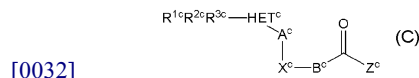
[0027] R^{40b} 는 옥소 또는 할로젠 등을 나타내고;

[0028] R^{3b} 는 (1) C1~6 알킬, 또는 (2) 1~5개의 R^{42b} 로 치환되어 있거나 혹은 무치환의 C3~15의 단환, 이환 혹은 삼환의 탄소환, 또는 3~15원의 단환, 이환 혹은 삼환의 복소환을 나타내며;

[0029] R^{42b} 는 C1~6 알킬, C1~6 알콕시, 할로젠, 시아노, $-NR^{46b}COR^{47b}$, 또는 Cyc10^b를 나타낸다.(기의 정의를 일부 발체함)이다.

[0030] 또한, 특허문헌 3에는, 프로스타글란딘 E 수용체에 관련된 질환, 예컨대 동통, 염증 및 암 등의 치료에 이용되는 화합물로서, 하기 일반식 (C)가 사용되는 것이 기재되어 있다.

[0031] 일반식 (C)는,



[0033] (식 중, HET^c 는 O, $S(O)_{nc}$ 및 $N(O)_{mc}$ 로부터 선택되는 0~3개의 헤테로 원자를 갖는 5~12원의 단환식 또는 이환식의 방향환계를 나타내고, mc는 0 또는 1이며, nc는 0, 1 또는 2이고;

[0034] A^c 는 1원자 또는 2원자 부분으로서, $-W^c-$ 또는 $-C(O)-$ 등으로 이루어진 군으로부터 선택되고, W^c 는 O, $S(O)_{nc}$, 또는 NR^{17c} 이며;

[0035] X^c 는 O, $S(O)_{nc}$ 및 $N(O)_{mc}$ 로부터 선택되는 1~3개의 헤테로 원자를 갖는 5~10원의 단환식 또는 이환식의 아릴 또는 헤테로 아릴기를 나타내고,

[0036] Y^c 는 O, $S(O)_{nc}$, NR^{17c} , 또는 결합 등을 나타내며;

[0037] B^c 는 $-(C(R^{18c})_2)_{pc}-Y^c-(C(R^{18c})_2)_{qc}-$ 이고;

[0038] pc 및 qc는 독립적으로 0~3이며;

[0039] Z^c 는 OH 등이고;

[0040] R^{1c} , R^{2c} 및 R^{3c} 는 독립적으로 할로젠, $-CO_2R^{9c}$, 또는 $-CON(R^{6c})_2$ 등을 나타낸다.(기의 정의를 일부 발체함)이다.

[0041] 또한, 어느 선행 기술 문헌에 있어서도, 본 발명 화합물인 삼환성 스피로 화합물에 대해서 아무런 기재도 시사도 되어 있지 않다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0042] (특허문헌 0001) 특허문헌 1 : 국제 공개 제2000/020371호 팜플렛
- (특허문헌 0002) 특허문헌 2 : 국제 공개 제2003/016254호 팜플렛
- (특허문헌 0003) 특허문헌 3 : 국제 공개 제1999/047497호 팜플렛

비특허문헌

- [0043] (비특허문헌 0001) 비특허문헌 1 : 저널·오브·리피드·메디에이터즈·앤드·셀·시그널링(Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling), 제12권, 379-391 페이지, 1995년
 (비특허문헌 0002) 비특허문헌 2 : 과마콜로지컬·리뷰(Pharmacological Reviews), 제65권, 1010-1052 페이지, 7월, 2013년
 (비특허문헌 0003) 비특허문헌 3 : 제105회 미국암연구회의(American Association for Cancer Research(AACR)), 요지 번호: LB-265, 프레젠테이션 표제: ONO-AE3-208 inhibits myeloid derived suppressor cells and glioma growth, 프레젠테이션 일시: 2014년 4월 8일
 (비특허문헌 0004) 비특허문헌 4 : 펩스·레터스(FEBS Letters), 제364권, 339-341 페이지, 1995년
 (비특허문헌 0005) 비특허문헌 5 : 캔서·사이언스(Cancer Science), 제105권, 1142-1151 페이지, 2014년
 (비특허문헌 0006) 비특허문헌 6 : 캔서·리서치(Cancer Research), 제70권, 1606-1615 페이지, 2010년
 (비특허문헌 0007) 비특허문헌 7 : 캔서·리서치(Cancer Research), 제62권, 28-32 페이지, 2002년

발명의 내용

해결하려는 과제

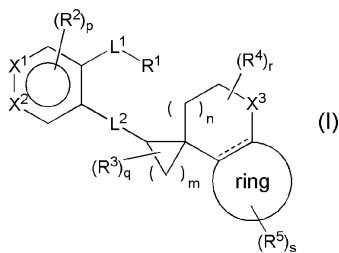
- [0044] 본 발명의 과제는, EP₄ 수용체에 대하여 강력한 길항 활성을 가지며, 양호한 약물 동태를 나타내는 화합물을 창출하고, EP₄ 수용체의 활성화에 기인하는 질환의 예방 및/또는 치료약으로서 유용한 화합물을 발견하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0045] 본 발명자들은, 상기 과제를 해결하기 위해, EP₄ 수용체에 대하여 강력한 길항 활성을 가지며, 양호한 약물 동태를 나타내는 화합물을 발견하기 위해 예의 연구한 결과, 후술하는 일반식 (I)로 표시되는 화합물이, EP₄ 수용체를 강력히 길항하는 것을 발견하여, 본 발명을 완성하였다.

- [0046] 즉, 본 발명은, 하기 [1] 내지 [21]에 관한 것이다.

- [0047] [1] 일반식 (I)로 표시되는 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드체, 이의 용매화물, 또는 이들의 프로드러그:



- [0048]

- [0049] (식 중,

- [0050] R¹은 COOR⁸, 테트라졸, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NHR⁸⁻¹, CONHSO₂R⁸⁻¹, SO₂NHCOR⁸⁻¹, 또는 히드록삼산을 나타내고,

- [0051] R⁸은 수소 원자, C1-4 알킬, 또는 벤질을 나타내며,

- [0052] R⁸⁻¹은 C1-4 알킬, C1-4 할로알킬, C3-10 탄소환, 또는 3-10원 복소환을 나타내고, 각각의 상기 C3-10 탄소환 및 3-10원 복소환은 C1-4 알킬, C1-4 할로알킬, C1-4 알콕시, -O(C1-4 할로알킬), C1-4 알킬티오, -S(C1-4 할로알킬), 할로겐, 또는 니트릴(「-CN」을 나타냄; 이하 동일)로 치환되어 있어도 좋으며,

- [0053] L¹은 C1-5 알킬렌, C2-5 알케닐렌, 또는 C2-5 알키닐렌을 나타내고,

- [0054] R²는 할로겐, C1-4 알킬, C1-4 알콕시, C1-4 알킬티오, C2-4 알케닐, C2-4 알키닐, -O(C1-4 할로알킬), -S(C1-4

할로알킬), -C(O)(C1-4 알킬), -SO₂(C1-4 알킬), -CONH(C1-4 알킬), -CON(C1-4 알킬)₂, -NHC(O)(C1-4 알킬), -N(C1-4 알킬) C(O)(C1-4 알킬), -NHSO₂(C1-4 알킬), -N(C1-4 알킬)SO₂(C1-4 알킬), -SO₂NH(C1-4 알킬), -SO₂N(C1-4 알킬)₂, -NR¹⁷R¹⁷, 니트로, 니트릴, 수산기, 알데히드, 또는 카르복실을 나타내며, 각각의 상기 C1-4 알킬은 할로젠으로 치환되어 있어도 좋고,

[0055] 상기 R²에 있어서의 (C1-4 알킬)₂란, 독립된 2개의 C1-4 알킬을 나타내며, 각각의 C1-4 알킬은 동일하여도 좋고 상이하여도 좋으며,

[0056] X¹은 CR⁶ 또는 질소 원자를 나타내고, R⁶은 수소 원자 또는 R²를 나타내며,

[0057] X²는 CR⁷ 또는 질소 원자를 나타내고, R⁷은 수소 원자, R², 또는 -L³-R⁹를 나타내며, L³은 메틸렌, 산소 원자, 또는 산화되어 있어도 좋은 황 원자를 나타내고, R⁹는 할로젠, C1-4 알킬, 및 C1-4 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 좋은 4-10원 복소환을 나타내며,

[0058] L²는 -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂S-, -SCH₂-, -CH₂S(O)-, -S(O)CH₂-, -CH₂SO₂-, -SO₂CH₂-, -CH₂NH-, -NHCH₂-, -NHCO-, -CONH-, -NHSO₂-, 또는 -SO₂NH-를 나타내고,

[0059] R³은 C1-4 알킬 또는 할로젠을 나타내며,

[0060] R⁴는 할로젠, C1-4 알킬, 또는 C1-4 할로알킬을 나타내고,

[0061] X³은 메틸렌, 산소 원자, 산화되어 있어도 좋은 황 원자, 또는 NR¹⁰을 나타내며, R¹⁰은 C1-4 알킬, -C(O)(C1-4 알킬), -C(O)O(C1-4 알킬), 또는 -SO₂(C1-4 알킬)을 나타내고, 각각의 상기 C1-4 알킬은 할로젠으로 치환되어 있어도 좋으며,

[0062] ring은 벤젠환 또는 5-6원 단환식 방향족 복소환을 나타내고,

[0063] ----

[0064] 는 단결합 또는 이중 결합을 나타내며,

[0065] R⁵는 (1) 할로젠, (2) C1-4 알킬, (3) 카르복실, (4) 니트릴, (5) -CONHR¹¹, (6) -C(O)R¹², (7) -OR¹⁴, (8) -S(O)_tR¹⁵, (9) -CH₂R¹⁶, (10) -NR¹⁷R¹⁷, (11) -NHCOR¹¹, (12) C4-10 탄소환, 또는 (13) 4-10원 복소환을 나타내고, 상기 C4-10 탄소환 또는 4-10원 복소환은 1~3개의 R¹⁸로 치환되어 있어도 좋으며, 상기 R¹⁸이 복수인 경우, R¹⁸은 각각 독립적으로 동일하여도 좋고 상이하여도 좋으며,

[0066] R¹¹은 C1-6 알킬, C3-6 시클로알킬, 페닐, 또는 4-6원 복소환을 나타내고, R¹¹은 1~3개의 R¹³으로 치환되어 있어도 좋으며, 상기 R¹³이 복수인 경우, R¹³은 각각 독립적으로 동일하여도 좋고 상이하여도 좋으며,

[0067] R¹³은 할로젠, C1-6 알킬, C3-6 시클로알킬, C1-4 알콕시, 수산기, -NR²⁰R²¹, 벤젠, 또는 4-6원 복소환을 나타내고,

[0068] R²⁰ 및 R²¹은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C1-4 알킬을 나타내며,

[0069] R¹²는 C1-6 알킬, C3-6 시클로알킬, 벤젠, 또는 4-6원 복소환을 나타내고, 상기 C3-6 시클로알킬, 벤젠, 또는 4-6원 복소환은 각각 독립적으로 할로젠, C1-4 알킬, 또는 C1-4 알콕시로 치환되어 있어도 좋으며,

[0070] R¹⁴는 수소 원자, C1-6 알킬, C3-6 시클로알킬, 벤젠, 또는 벤질을 나타내고, 상기 C1-6 알킬은 1~3개의 R¹⁹로 치환되어 있어도 좋으며, 상기 R¹⁹가 복수인 경우, R¹⁹는 각각 독립적으로 동일하여도 좋고 상이하여도 좋으며,

[0071] R¹⁹는 C1-4 알콕시, -CONH(C1-4 알킬), -CON(C1-4 알킬)₂, 또는 C1-4 알킬 및 C1-4 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 좋은 5-6원 단환식 방향족 복소환을 나타내고,

[0072] 상기 R¹⁹에 있어서의 (C1-4 알킬)₂란, 독립된 2개의 C1-4 알킬을 나타내며, 각각의 C1-4 알킬은 동일하여도 좋고 상이하여도 좋으며,

[0073] R¹⁵는 C1-6 알킬, C3-6 시클로알킬, 벤젠, 또는 벤질을 나타내고,

[0074] R¹⁶은 수산기 또는 C1-4 알콕시를 나타내며,

[0075] R¹⁷은 각각 독립적으로 수소 원자, C1-6 알킬, 또는 C3-6 시클로알킬을 나타내고,

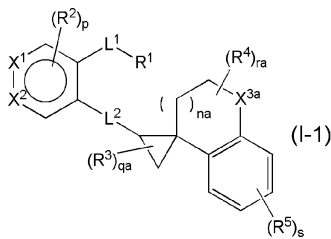
[0076] R¹⁸은 할로젠, C1-6 알킬, C3-6 시클로알킬, C1-4 알콕시, 옥소, 니트릴, 수산기, 히드록시메틸, 1-메틸-1-히드록시메틸, (C1-4 알킬)SO₂-, 4-6원 복소환, (C1-4 알킬)NH-, 또는 (C1-4 알킬)₂N-을 나타내며,

[0077] 상기 R¹⁸에 있어서의 (C1-4 알킬)₂란, 독립된 2개의 C1-4 알킬을 나타내고, 각각의 C1-4 알킬은 동일하여도 좋고 상이하여도 좋으며,

[0078] m은 1~4의 정수를 나타내고, n은 0~4의 정수를 나타내며, p는 0~2의 정수를 나타내고, q는 0~6의 정수를 나타내며, r은 0~6의 정수를 나타내고, s는 0~2의 정수를 나타내고,

[0079] 단, p, q, r 및 s가 각각 2 이상의 정수를 나타내는 경우, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 동일하여도 좋고 상이하여도 좋다.)

[0080] [2] 일반식 (I-1)로 표시되는 상기 [1]에 기재된 화합물:



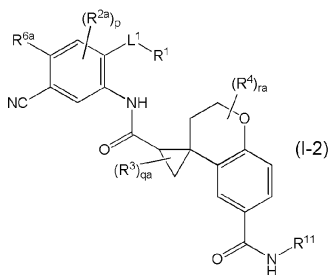
[0081]

[0082] (식 중, na는 0~1의 정수를 나타내고, qa는 0~3의 정수를 나타내며, ra는 0~4의 정수를 나타내고, X^{3a}는 메틸렌 또는 산소 원자를 나타내며, 그 밖의 기호는 상기 [1]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)

[0083] [3] 적어도 하나의 R⁵가 -CONHR¹¹인 상기 [1] 또는 [2]에 기재된 화합물.

[0084] [4] L²가 -NHCO- 또는 -CONH-인 상기 [1] 내지 [3] 중 어느 한 항에 기재된 화합물.

[0085] [5] 일반식 (I-2)로 표시되는 상기 [1] 내지 [4] 중 어느 한 항에 기재된 화합물.



[0086]

[0087] (식 중, R^{2a}는 할로젠을 나타내고, R^{6a}는 수소 원자 또는 할로젠을 나타내며, 그 밖의 기호는 상기 [1] 및 [2]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)

[0088] [6]

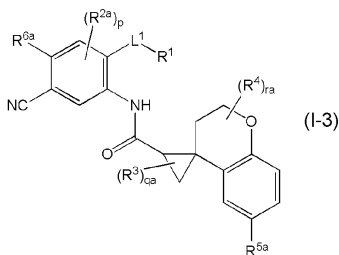
(1)

4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-(메틸카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐}아미노)페닐]부탄산,

- [0089] (2) 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-[(시클로프로필메틸)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0090] (3) 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-[(2-메톡시에틸)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0091] (4) 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-[(2-메틸-2-프로파닐)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0092] (5) 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-[(2S)-1-메톡시-2-프로파닐]카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0093] (6) 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-[(1-메틸-1H-피라졸-3-일)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0094] (7) 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-(시클로프로필카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0095] (8) 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-(이소프로필카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0096] (9) 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-(시클로헥실카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0097] (10) 4-[2-((2'R,4S)-6-[(2S)-2-부타닐카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐}아미노]-4-시아노)페닐]부탄산,
- [0098] (11) 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0099] (12) 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-[(시스-4-히드록시시클로헥실)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0100] (13) 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-(2-피리디닐카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0101] (14) 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-(3-피리다지닐카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0102] (15) 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-(시클로부틸카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0103] (16) 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-[[1-(2-메틸-2-프로파닐)-1H-피라졸-4-일]카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0104] (17) 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-(테트라히드로-2H-피란-4-일)카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0105] (18) 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-(프로필카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0106] (19) 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-[(2-에톡시에틸)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐}아미노)페닐]부탄산, 또는
- [0107] (20) 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-(에틸카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0108] (21) 4-[4-시아노-2-((1R,2R)-6'-(메틸카르바모일)-2',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,1'-인텐]-2-일)카

르보닐}아미노)페닐]부탄산,

- [0109] (22) 4-{4-시아노-2-[(1R,2R)-6'-[(2-메톡시에틸)카르바모일]-2',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,1'-인텐]-2-일}카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0110] (23) 4-{4-시아노-2-[(1R,2R)-6'-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)카르바모일]-2',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,1'-인텐]-2-일}카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0111] (24) 4-[4-시아노-2-[(2'R,4S)-7-플루오로-6-(메틸카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0112] (25) 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-7-플루오로-6-(2-메톡시에틸)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0113] (26) 4-[4-시아노-2-[(2'R,4S)-7-플루오로-6-(이소프로필카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0114] (27) 4-[4-시아노-2-[(2'R,4S)-7-(메틸카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0115] (28) 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-7-(2-메톡시에틸)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0116] (29) 4-[4-시아노-2-[(2'R,4S)-7-메톡시-6-(메틸카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0117] (30) 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-7-메톡시-6-(2-메톡시에틸)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0118] (31) 4-[4-시아노-2-[(2'R,3S)-5-(메틸카르바모일)스피로[1-벤조푸란-3,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0119] (32) 4-{4-시아노-2-[(2'R,3S)-5-(2-메톡시에틸)카르바모일]스피로[1-벤조푸란-3,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0120] (33) 4-[4-시아노-2-[(1S,2R)-6'-[(2-메톡시에틸)카르바모일]-3',3'-디메틸-2',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,1'-인텐]-2-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산, 또는
- [0121] (34) 4-[4-시아노-2-[(1S,2R)-3',3'-디메틸-6'-(메틸카르바모일)-2',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,1'-인텐]-2-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산인 상기 [1]에 기재된 화합물.
- [0122] [7] 적어도 하나의 R⁵가 1~3개의 R¹⁸로 치환되어 있어도 좋은 C4-10 탄소환 또는 4-10원 복소환으로서, 상기 R¹⁸이 복수인 경우, R¹⁸은 각각 독립적으로 동일하여도 좋고 상이하하여도 좋은 상기 [1] 또는 [2]에 기재된 화합물.
- [0123] [8] L²가 -NHCO- 또는 -CONH-인 상기 [7]에 기재된 화합물.
- [0124] [9] 일반식 (I-3)으로 표시되는 상기 [1], [2], [7] 및 [8] 중 어느 한 항에 기재된 화합물:



- [0125]
- [0126] (식 중, R^{5a}는 1~3개의 R¹⁸로 치환되어 있어도 좋은 C4-10 탄소환 또는 4-10원 복소환으로서, 상기 R¹⁸이 복수인

경우, R¹⁸은 각각 독립적으로 동일하여도 좋고 상이하여도 좋으며, 그 밖의 기호는 상기 [1], [2] 및 [5]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)

- [0127] [10] (1) 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0128] (2) 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0129] (3) 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0130] (4) 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(3-피리디닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0131] (5) 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(1H-피라졸-1-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0132] (6) 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(1H-피라졸-5-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0133] (7) 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(4-피리다지닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0134] (8) 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(2-옥소-1-피롤리디닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0135] (9) 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(6-메톡시-3-피리디닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0136] (10) 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[6-(1H-피라졸-1-일)-3-피리디닐]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0137] (11) 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[6-(디메틸아미노)-3-피리디닐]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0138] (12) 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(6-메틸-3-피리디닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0139] (13) 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[6-(메틸아미노)-3-피리디닐]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0140] (14) 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(2-피리디닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0141] (15) 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(1,3-티아졸-2-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0142] (16) 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0143] (17) 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0144] (18) 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(3-피리다지닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산,
- [0145] (19) 4-[4-시아노-2-({[(2'R,3S)-5-(3-피리디닐)스피로[1-벤조푸란-3,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산, 또는

- [0146] (20) 4-[4-시아노-2-({[(1S,2R)-3',3'-디메틸-6'-(3-피리디닐)-2',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,1'-인텐]-2-일]카르보닐)아미노)페닐]부탄산인 상기 [1]에 기재된 화합물.
- [0147] [11] 상기 [1]에 기재된 일반식 (I)로 표시되는 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드체, 이의 용매화물, 또는 이들의 프로드러그를 유효 성분으로서 함유하여 이루어지는 의약 조성물.
- [0148] [12] EP₄ 수용체 길항제인 상기 [11]에 기재된 조성물.
- [0149] [13] EP₄ 수용체의 활성화에 기인하는 질환의 예방 및/또는 치료제인 상기 [11]에 기재된 조성물.
- [0150] [14] EP₄ 수용체의 활성화에 기인하는 질환이, 골질환, 암, 전신성 육아종, 면역질환, 치조농루, 치육염, 치주병, 가와사키병, 다장기부전, 만성두통, 동통, 혈관염, 정맥부전, 정맥류, 동맥류, 대동맥류, 치루, 요붕증, 신생아 동맥관 개존증, 또는 담석증인 상기 [13]에 기재된 조성물.
- [0151] [15] 암이, 유방암, 난소암, 대장암, 폐암, 전립선암, 두경부암, 림프종, 포도막 악성 흑색종, 흉선종, 중피종, 식도암, 위암, 십이지장암, 간세포암, 담관암, 담낭암, 췌장암, 신세포암, 신우·요관암, 방광암, 음경암, 정소암, 자궁암, 질암, 외음암, 피부암, 악성골종양, 연부육종, 연골육종, 백혈병, 골수이형성증후군, 또는 다발성 골수종인 상기 [14]에 기재된 조성물.
- [0152] [16] 상기 [1]에 기재된 일반식 (I)로 표시되는 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드체, 이의 용매화물, 또는 이들의 프로드러그와, 알킬화제, 대사길항제, 항암성 항생물질, 식물성 제제, 호르몬제, 백금 화합물, 토포이소머라아제 저해제, 키나아제 저해제, 항CD20 항체, 항HER2 항체, 항EGFR 항체, 항VEGF 항체, 프로테아솜 저해제, HDAC 저해제 및 면역조절약으로부터 선택되는 적어도 1종 이상과 조합하여 이루어지는 의약.
- [0153] [17] 상기 [1]에 기재된 일반식 (I)로 표시되는 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드체, 이의 용매화물, 또는 이들의 프로드러그와, HMG-CoA 환원효소 저해제, 강압제 및 테트라사이클린계 항생물질로부터 선택되는 적어도 1종 이상과 조합하여 이루어지는 의약.
- [0154] [18] 상기 [1]에 기재된 일반식 (I)로 표시되는 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드체, 이의 용매화물, 또는 이들의 프로드러그와, N형 칼슘채널 저해제, 일산화질소 합성효소(NOS) 저해제 및 칸나비노이드 2 수용체 자극제로부터 선택되는 적어도 1종 이상과 조합하여 이루어지는 의약.
- [0155] [19] 상기 [1]에 기재된 일반식 (I)로 표시되는 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드체, 이의 용매화물, 또는 이들의 프로드러그의 유효량을, EP₄ 수용체의 활성화에 기인하는 질환의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 특징으로 하는 EP₄ 수용체의 활성화에 기인하는 질환의 예방 및/또는 치료 방법.
- [0156] [20] EP₄ 수용체의 활성화에 기인하는 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 상기 [1]에 기재된 일반식 (I)로 표시되는 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드체, 이의 용매화물, 또는 이들의 프로드러그.
- [0157] [21] EP₄ 수용체의 활성화에 기인하는 질환의 예방 및/또는 치료제를 제조하기 위한 상기 [1]에 기재된 일반식 (I)로 표시되는 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드체, 또는 이의 용매화물의 용도.

발명의 효과

- [0158] 본 발명 화합물은, EP₄ 수용체에 대하여 강력한 길항 활성을 가지며, 또한 양호한 약물 동태를 나타내기 때문에, EP₄ 수용체의 활성화에 기인하는 질환의 예방 및/또는 치료약이 된다.

도면의 간단한 설명

- [0159] 도 1은 마우스 대장암 세포주 CT26의 동종 이식 모델에 있어서의 본 발명 화합물의 항종양 효과를 나타낸 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0160] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0161] 본 발명에 있어서, 「C1-4 알킬」이란, 예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부

틸 및 이소부틸이다.

- [0162] 본 발명에 있어서, 「C1-3 알킬」이란, 예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소프로필이다.
- [0163] 본 발명에 있어서, 「C1-5 알킬렌」이란, 예컨대, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌 및 펜틸렌이다.
- [0164] 본 발명에 있어서, 「C2-5 알케닐렌」이란, 예컨대, 에테닐렌, 1-프로페닐렌, 2-프로페닐렌, 1-부테닐렌, 2-부테닐렌, 3-부테닐렌, 1-펜테닐렌, 2-펜테닐렌, 3-펜테닐렌 및 4-펜테닐렌 등이다.
- [0165] 본 발명에 있어서, 「C2-5 알킬닐렌」이란, 예컨대, 에틸닐렌, 1-프로피닐렌, 2-프로피닐렌, 1-부티닐렌, 2-부티닐렌, 3-부티닐렌, 1-펜티닐렌, 2-펜티닐렌, 3-펜티닐렌 및 4-펜티닐렌 등이다.
- [0166] 본 발명에 있어서, 「할로겐」이란, 불소, 염소, 브롬 및 요오드이다.
- [0167] 본 발명에 있어서, 「C1-4 알콕시」란, 예컨대, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 1-메틸프로폭시, tert-부톡시, 이소부톡시 등이다.
- [0168] 본 발명에 있어서, 「C1-4 알킬티오」란, 예컨대, 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 부틸티오, 1-메틸프로필티오, tert-부틸티오, 이소부틸티오 등이다.
- [0169] 본 발명에 있어서, 「C2-4 알케닐」이란, 예컨대, 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 및 3-부테닐 등이다.
- [0170] 본 발명에 있어서, 「C2-4 알킬닐」이란, 예컨대, 에틸닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐 및 3-부티닐 등이다.
- [0171] 본 발명에 있어서, 「C1-4 할로알킬」이란, 할로겐으로 치환된 C1-4 알킬을 나타내고, 예컨대, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 1-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 1,1-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2,2-트리플루오로에틸, 1,1,2-트리플루오로에틸, 1,2,2,2-테트라플루오로에틸, 1,1,2,2-테트라플루오로에틸, 펜타플루오로에틸, 1,2-디브로모-1,2,2-트리플루오로에틸, 1-클로로-1,2,2,2-테트라플루오로에틸, 3-플루오로프로필, 3-클로로프로필, 2-플루오로프로필, 2-클로로프로필, 1-플루오로프로필, 1-클로로프로필, 3,3-디플루오로프로필, 2,3-디플루오로프로필, 1,3-디플루오로프로필, 1,2-디플루오로프로필, 2,2-디플루오로프로필, 1,1-디플루오로프로필, 3,3,3-트리플루오로프로필, 2,3,3-트리플루오로프로필, 1,3,3-트리플루오로프로필, 1,2,2-트리플루오로프로필, 1,1,2-트리플루오로프로필, 1,1,3-트리플루오로프로필, 1,1,2,2-테트라플루오로프로필, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필, 4-플루오로부틸, 4-클로로부틸, 3-플루오로부틸, 3-클로로부틸, 2-플루오로부틸, 2-클로로부틸, 1-플루오로부틸, 1-클로로부틸, 3,3-디플루오로부틸, 2,3-디플루오로부틸, 1,3-디플루오로부틸, 1,2-디플루오로부틸, 2,2-디플루오로부틸, 1,1-디플루오로부틸, 3,3,3-트리플루오로부틸, 2,3,3-트리플루오로부틸, 1,3,3-트리플루오로부틸, 1,2,2-트리플루오로부틸, 1,1,2-트리플루오로부틸, 1,1,3-트리플루오로부틸, 1,1,2,2-테트라플루오로부틸 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로부틸 등이다.
- [0172] 본 발명에 있어서, 「산화되어 있어도 좋은 황」이란, 황(S), 술폭시드(S(O)) 및 술포(SO₂)을 나타낸다.
- [0173] 본 발명에 있어서, 「4-10원 복소환」이란, 산소 원자, 질소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 1~5개의 헤테로 원자를 포함하는 4-10원의 단환 또는 이환식 복소환을 의미하고, 예컨대, 옥세탄, 아제티딘, 피롤리딘, 피롤, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 피라졸, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 아제핀, 디아제핀, 푸란, 피란, 옥세핀, 티오펜, 티오피란, 티오피린, 옥사졸, 이소옥사졸, 티아졸, 이소티아졸, 푸라잔, 옥사디아졸, 옥사진, 옥사디아진, 옥사제핀, 옥사디아제핀, 티아디아졸, 티아진, 티아디아진, 티아제핀, 티아디아제핀, 인돌, 이소인돌, 인돌리진, 벤조푸란, 이소벤조푸란, 벤조티오펜, 이소벤조티오펜, 인다졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴놀리진, 퓨린, 프탈라진, 프테리딘, 나프티리딘, 퀴놀살린, 퀴나졸린, 신놀린, 벤조옥사졸, 벤조티아졸, 벤조이미다졸, 벤조디아옥솔, 벤조옥사티올, 크로멘, 벤조푸라잔, 벤조티아디아졸, 벤조트리아졸, 피롤린, 피롤리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 트리아졸린, 트리아졸리딘, 테트라졸린, 테트라졸리딘, 피라졸린, 피라졸리딘, 디히드로피리딘, 테트라히드로피리딘, 디히드로피라진, 테트라히드로피라진, 디히드로피리미딘, 테트라히드로피리미딘, 퍼히드로피리미딘, 디히드로피리다진, 테트라히드로피리다진, 퍼히드로피리다진, 디히드로아제핀, 테트라히드로아제핀, 퍼히드로아제핀, 디히드로디아제핀, 테트라히드로디아제핀, 퍼히드로디아제핀, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 디히드로피란, 테트라히드로피란, 디히드로옥세핀, 테트라히드로옥세핀, 퍼히드로옥세핀, 디히드로티오펜, 테트라히드로티오펜, 디히드로티오피란, 테트라히드로티오피란, 디히드로티에

핀, 테트라히드로티에핀, 퍼히드로티에핀, 디히드로옥사졸, 테트라히드로옥사졸(옥사졸리딘), 디히드로이소옥사졸, 테트라히드로이소옥사졸(이소옥사졸리딘), 디히드로티아졸, 테트라히드로티아졸(티아졸리딘), 디히드로이소티아졸, 테트라히드로이소티아졸(이소티아졸리딘), 디히드로푸라잔, 테트라히드로푸라잔, 디히드로옥사디아졸, 테트라히드로옥사디아졸(옥사디아졸리딘), 디히드로옥사진, 테트라히드로옥사진, 디히드로옥사디아진, 테트라히드로옥사디아진, 디히드로옥사제핀, 테트라히드로옥사제핀, 퍼히드로옥사제핀, 디히드로옥사디아제핀, 테트라히드로옥사디아제핀, 퍼히드로옥사디아제핀, 디히드로티아디아졸, 테트라히드로티아디아졸(티아디아졸리딘), 디히드로티아진, 테트라히드로티아진, 디히드로티아디아진, 테트라히드로티아디아진, 디히드로티아제핀, 테트라히드로티아제핀, 퍼히드로티아제핀, 디히드로티아디아제핀, 테트라히드로티아디아제핀, 퍼히드로티아디아제핀, 테트라히드로트리아졸로피라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 옥사티안, 인돌린, 이소인돌린, 디히드로벤조푸란, 퍼히드로벤조푸란, 디히드로이소벤조푸란, 퍼히드로이소벤조푸란, 디히드로벤조티오펜, 퍼히드로벤조티오펜, 디히드로이소벤조티오펜, 퍼히드로이소벤조티오펜, 디히드로인다졸, 퍼히드로인다졸, 디히드로퀴놀린, 테트라히드로퀴놀린, 퍼히드로퀴놀린, 디히드로이소퀴놀린, 테트라히드로이소퀴놀린, 퍼히드로이소퀴놀린, 디히드로프탈라진, 테트라히드로프탈라진, 퍼히드로프탈라진, 디히드로나프티리딘, 테트라히드로나프티리딘, 퍼히드로나프티리딘, 디히드로퀴녹살린, 테트라히드로퀴녹살린, 퍼히드로퀴녹살린, 디히드로퀴나졸린, 테트라히드로퀴나졸린, 퍼히드로퀴나졸린, 디히드로신놀린, 테트라히드로신놀린, 퍼히드로신놀린, 벤조옥사티안, 디히드로벤조옥사진, 디히드로벤조티아진, 피라지노모르폴린, 디히드로벤조옥사졸, 퍼히드로벤조옥사졸, 디히드로벤조티아졸, 퍼히드로벤조티아졸, 디히드로벤조이미다졸, 퍼히드로벤조이미다졸, 디옥솔란, 디옥산, 디옥사인단, 벤조디옥산, 티오크로만, 디히드로벤조디옥신, 디히드로벤조옥사티인, 크로만, 피라졸로피리미딘, 이미다조피리다진, 이미다조피리딘, 이미다조피리미딘, 피롤로피리딘, 피롤로피리미딘, 피롤로피리다진, 이미다조피라진, 피라졸로피리딘, 피라졸로피리미딘, 트리아졸로피리딘 및 디히드로피리도옥사진환 등이다.

[0174] 본 발명에 있어서, 「3-10원 복소환」이란, 산소 원자, 질소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 1~5개의 헤테로 원자를 포함하는 3-10원의 단환 또는 이환식 복소환을 의미하고, 예컨대, 아지리딘, 옥시란, 티이란 및 상기 「4-10원 복소환」에서 기재한 복소환 등이다.

[0175] 본 발명에 있어서, 「5-10원 방향족 복소환」이란, 산소 원자, 질소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 1~4개의 헤테로 원자를 포함하는 5-10원의 단환 또는 이환식 방향족 복소환을 의미하고, 예컨대, 피롤, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 피라졸, 푸란, 티오펜, 옥사졸, 이소옥사졸, 티아졸, 이소티아졸, 푸라잔, 옥사디아졸, 티아디아졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌, 이소인돌, 벤조푸란, 이소벤조푸란, 벤조티오펜, 이소벤조티오펜, 인다졸, 퓨린, 벤조옥사졸, 벤조티아졸, 벤조이미다졸, 벤조푸라잔, 벤조티아디아졸, 벤조트리아졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 프탈라진, 프테리딘, 나프티리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린 및 신놀린환 등이다.

[0176] 본 발명에 있어서, 「5-6원 단환식 방향족 복소환」이란, 예컨대, 피롤, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 푸란, 티오펜, 옥사졸, 이소옥사졸, 티아졸, 이소티아졸, 푸라잔, 옥사디아졸 및 티아디아졸환 등이다.

[0177] 본 발명에 있어서, 「C4-10 탄소환」이란, C4~10의 단환 또는 이환식 탄소환을 의미하고, 예컨대, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헥탄, 시클로옥탄, 시클로노난, 시클로데칸, 시클로펜텐, 시클로헥센, 시클로헥텐, 시클로옥텐, 시클로펜타디엔, 시클로헥사디엔, 시클로헥타디엔, 시클로옥타디엔, 벤젠, 펜탈렌, 퍼히드로펜탈렌, 아줄렌, 퍼히드로아줄렌, 인덴, 퍼히드로인덴, 인단, 나프탈렌, 디히드로나프탈렌, 테트라히드로나프탈렌 및 퍼히드로나프탈렌환 등이다.

[0178] 본 발명에 있어서, 「C3-10 탄소환」이란, C3~10의 단환 또는 이환식 탄소환을 의미하고, 예컨대, 시클로프로판 및 상기 「C4-10 탄소환」에서 기재한 탄소환 등이다.

[0179] 본 발명에 있어서, 「C1-6 알킬」이란, 예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 이소부틸, 펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 헥실, 1-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸, 1-메틸-1-에틸프로필, 2-메틸-2-에틸프로필, 1-에틸부틸, 2-에틸부틸 및 1,1-디메틸펜틸 등이다.

[0180] 본 발명에 있어서, 「C3-6 시클로알킬」이란, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실이다.

[0181] 본 발명에 있어서, 「4-6원 복소환」이란, 산소 원자, 질소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 1~4개의 헤테로 원자를 포함하는 4-6원의 단환식 복소환을 의미하고, 예컨대, 옥세탄, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피라진,

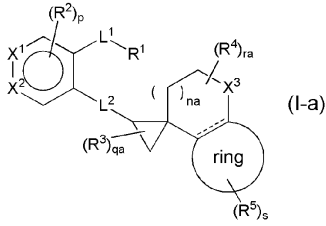
피란, 티오피란, 옥사진, 옥사디아진, 티아진, 티아디아진, 피롤, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 피라졸, 피리딘, 피리미딘, 피리다진, 푸란, 티오펜, 옥사졸, 이소옥사졸, 티아졸, 이소티아졸, 푸라잔, 옥사디아졸 및 티아디아졸환 등이다.

- [0182] 본 발명에 있어서, R^1 로서 바람직하게는 $COOR^8$ 이다.
- [0183] 본 발명에 있어서, R^8 로서 바람직하게는 수소 원자 또는 C1-4 알킬이며, 보다 바람직하게는 수소 원자이다.
- [0184] 본 발명에 있어서, R^{8-1} 로서 바람직하게는 C1-4 알킬, 벤젠 또는 피리딘이며, 상기 벤젠 및 피리딘은 C1-4 알킬, C1-4 할로알킬, C1-4 알콕시, -O(C1-4 할로알킬), C1-4 알킬티오, -S(C1-4 할로알킬), 할로젠, 또는 니트릴로 치환되어 있어도 좋다.
- [0185] 본 발명에 있어서, L^1 로서 바람직하게는 C1-5 알킬렌 또는 C2-5 알케닐렌이고, 보다 바람직하게는 C1-5 알킬렌이며, 특히 바람직하게는 프로필렌이다.
- [0186] 본 발명에 있어서, R^2 로서 바람직하게는 불소이다.
- [0187] 본 발명에 있어서, X^1 로서 바람직하게는 CR^6 이다.
- [0188] 본 발명에 있어서, R^6 으로서 바람직하게는 수소 원자 또는 불소이며, 보다 바람직하게는 수소 원자이다.
- [0189] 본 발명에 있어서, X^2 로서 바람직하게는 CR^7 이다.
- [0190] 본 발명에 있어서, R^7 로서 바람직하게는 불소, 니트릴, $-CH_2R^9$, 또는 $-OR^9$ 이며, 보다 바람직하게는 니트릴이다.
- [0191] 본 발명에 있어서, R^9 로서 바람직하게는 메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환되어 있어도 좋은 4-10원 복소환이고, 상기 4-10원 복소환으로서 바람직하게는 5-10원 방향족 복소환이며, 보다 바람직하게는 5-10원 함질소 방향족 복소환(예컨대, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 피롤로피리딘, 피롤로피리미딘, 피롤로피리다진, 이미다조피리다진, 이미다조피리딘, 이미다조피리미딘, 이미다조피라진, 피라졸로피리딘, 피라졸로피리미딘 등)이다.
- [0192] 본 발명에 있어서, L^2 로서 바람직하게는 $-CH=CH-$, $-NHCO-$, $-CONH-$, $-NHSO_2-$, 또는 $-SO_2NH-$ 이고, 보다 바람직하게는 $-NHCO-$ 또는 $-CONH-$ 이며, 특히 바람직하게는 $-NHCO-$ 이다.
- [0193] 본 발명에 있어서, R^3 으로서 바람직하게는 불소이다.
- [0194] 본 발명에 있어서, R^4 로서 바람직하게는 메틸, 에틸, 또는 트리플루오로메틸이며, 보다 바람직하게는 메틸이다.
- [0195] 본 발명에 있어서, X^3 으로서 바람직하게는 메틸렌 또는 산소 원자이며, 보다 바람직하게는 산소 원자이다.
- [0196] 본 발명에 있어서, R^{10} 으로서 바람직하게는 메틸, 에틸, 메틸카르보닐, 에틸카르보닐, 메틸술포닐, 에틸술포닐, 또는 tert-부톡시카르보닐이다.
- [0197] 본 발명에 있어서, ring으로서 바람직하게는 벤젠, 티오펜, 또는 피라졸환이며, 보다 바람직하게는 벤젠환이다.
- [0198] 본 발명에 있어서, R^5 로서 바람직하게는 $-CONHR^{11}$, 불소, 메톡시, 벤젠환, 또는 4-10원 복소환이며, 상기 4-10원 복소환으로서 바람직하게는 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 옥사졸리딘, 옥사디아졸, 트리아졸, 티오펜, 푸란, 피라졸, 티아졸, 옥사졸, 이미다졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 피라졸로피리미딘, 피롤로피리미딘, 피라졸로피리딘, 피롤로피리딘, 또는 디히드로피리도옥사진환이다.
- [0199] 본 발명에 있어서, R^{11} 로서 바람직하게는 C1-6 알킬, C3-6 시클로알킬, 피란, 피롤리딘, 피페리딘, 피라졸, 티아졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 피리딘, 피리다진, 또는 피리미딘환이며, 보다 바람직하게는 C1-6 알킬이다.
- [0200] 본 발명에 있어서, R^{13} 으로서 바람직하게는, 할로젠, C1-6 알킬, C3-6 시클로알킬, C1-4 알콕시, 수산기,

-NR^{20,21}, 벤젠, 옥세탄, 피리딘, 피라졸, 또는 옥사졸환이며, 보다 바람직하게는 불소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 이소부틸, 시클로펜틸, 시클로부탄, 옥세탄, 수산기, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 디메틸아미노, 벤젠, 피리딘, 피라졸, 또는 옥사졸환이다.

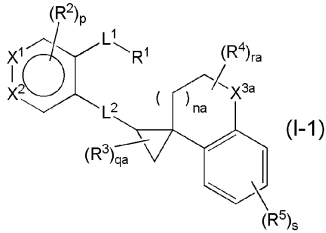
- [0201] 본 발명에 있어서, R²⁰으로서 바람직하게는 수소 원자 또는 메틸이다.
- [0202] 본 발명에 있어서, R²¹로서 바람직하게는 수소 원자 또는 메틸이다.
- [0203] 본 발명에 있어서, R¹²로서 바람직하게는 C1-3 알킬, C3-6 시클로알킬, 벤젠, 또는 4-6원 복소환이다. 상기 4-6원 복소환으로서 바람직하게는 옥세탄, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피라진, 피란, 티오피란, 옥사진, 옥사디아진, 티아진, 티아디아진, 피롤, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 푸란, 티오펜, 옥사졸, 이소옥사졸, 티아졸, 이소티아졸, 푸라잔, 옥사디아졸, 또는 티아디아졸환이다. 상기 4-6원 복소환은 C1-4 알콕시로 치환되어 있어도 좋다.
- [0204] 본 발명에 있어서, R¹⁴로서 바람직하게는 수소 원자, 메틸, 에틸, 벤젠, 또는 벤질이다.
- [0205] 본 발명에 있어서, R¹⁹로서 바람직하게는 메톡시, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 또는 피리딘환이다.
- [0206] 본 발명에 있어서, R¹⁵로서 바람직하게는 메틸, 시클로프로필, 또는 벤젠이다.
- [0207] 본 발명에 있어서, R¹⁶으로서 바람직하게는 수산기이다.
- [0208] 본 발명에 있어서, R¹⁷로서 바람직하게는 메틸, 에틸, 시클로프로필, 또는 벤젠이며, 보다 바람직하게는 메틸이다.
- [0209] 본 발명에 있어서, R¹⁸로서 바람직하게는 불소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 이소부틸, 시클로프로필, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, 옥소, 니트릴, 수산기, 히드록시메틸, 1-메틸-1-히드록시에틸, 메틸술포닐, 피리딘, 디메틸아미노이다.
- [0210] 본 발명에 있어서, m으로서 바람직하게는 1~2의 정수이며, 보다 바람직하게는 1이다.
- [0211] 본 발명에 있어서, n으로서 바람직하게는 0~1의 정수이며, 보다 바람직하게는 1이다.
- [0212] 본 발명에 있어서, p로서 바람직하게는 0이다.
- [0213] 본 발명에 있어서, q로서 바람직하게는 0이다.
- [0214] 본 발명에 있어서, r로서 바람직하게는 0~4의 정수이며, 보다 바람직하게는 0~2의 정수이다.
- [0215] 본 발명에 있어서, s로서 바람직하게는 0~2의 정수이며, 보다 바람직하게는 1 또는 2이다.
- [0216] 본 발명에 있어서, t로서 바람직하게는 0~2의 정수이다.
- [0217] 본 발명에 있어서, X^{3a}로서 바람직하게는 산소 원자이다.
- [0218] 본 발명에 있어서, na로서 바람직하게는 0~1의 정수이다.
- [0219] 본 발명에 있어서, qa로서 바람직하게는 0이다.
- [0220] 본 발명에 있어서, ra로서 바람직하게는 0~2의 정수이다.
- [0221] 본 발명에 있어서, 일반식 (I)로서 바람직하게는, 상기한 ring, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁸⁻¹, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, L¹, L², L³, X¹, X², X³, X^{3a}, m, n, na, p, q, qa, r, ra, s 및 t의 각각의 바람직한 정의의 조합이다.

[0222] 본 발명에 있어서, 일반식 (I)로 표시되는 화합물로서 바람직하게는, 일반식 (I-a)



[0223]

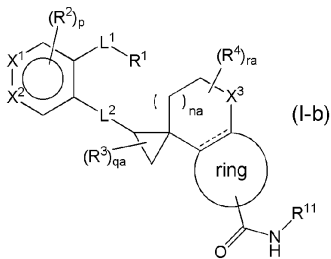
[0224] (식 중, 모든 기호는 상기 [1] 및 [2]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)로 표시되는 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드체, 이의 용매화물, 또는 이들의 프로드러그이며, 보다 바람직하게는 일반식 (I-1)



[0225]

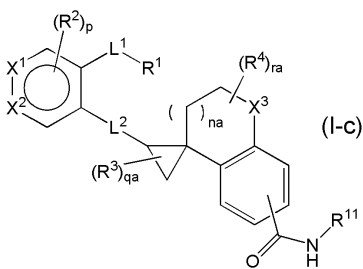
[0226] (식 중, 모든 기호는 상기 [1] 및 [2]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)로 표시되는 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드체, 이의 용매화물, 또는 이들의 프로드러그이다.

[0227] 본 발명에 있어서, 일반식 (I)로 표시되는 화합물의 다른 양태로서, 보다 바람직하게는, 일반식 (I-b)



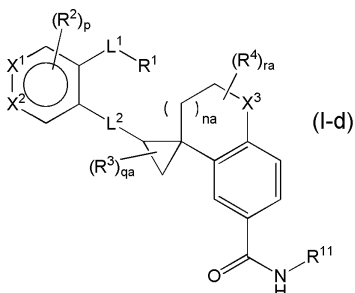
[0228]

[0229] (식 중, 모든 기호는 상기 [1] 및 [2]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)로 표시되는 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드체, 이의 용매화물, 또는 이들의 프로드러그이며, 더욱 바람직하게는 일반식 (I-c)



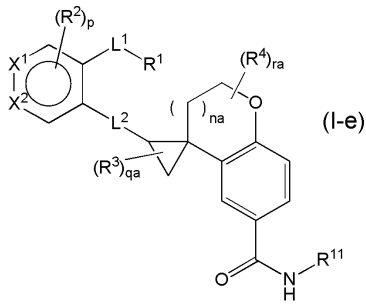
[0230]

[0231] (식 중, 모든 기호는 상기 [1] 및 [2]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)로 표시되는 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드체, 이의 용매화물, 또는 이들의 프로드러그이며, 또한 바람직하게는 일반식 (I-d)



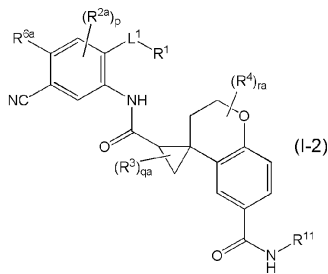
[0232]

[0233] (식 중, 모든 기호는 상기 [1] 및 [2]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)로 표시되는 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드체, 이의 용매화물, 또는 이들의 프로드러그이며, 더욱 더 바람직하게는 일반식 (I-e)



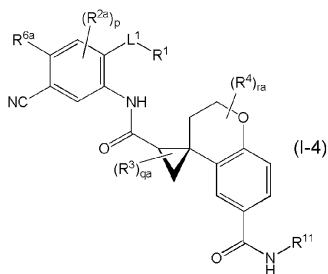
[0234]

[0235] (식 중, 모든 기호는 상기 [1] 및 [2]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)로 표시되는 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드체, 이의 용매화물, 또는 이들의 프로드러그이며, 특히 바람직하게는 일반식 (I-2)



[0236]

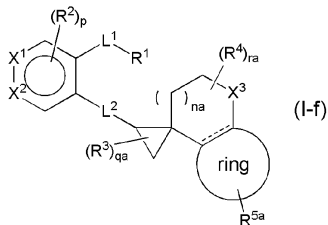
[0237] (식 중, 모든 기호는 상기 [1], [2] 및 [5]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)로 표시되는 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드체, 이의 용매화물, 또는 이들의 프로드러그이며, 가장 바람직하게는 일반식 (I-4)



[0238]

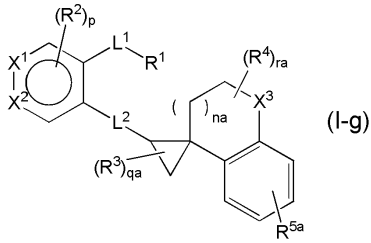
[0239] (식 중, 모든 기호는 상기 [1], [2] 및 [5]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)로 표시되는 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드체, 이의 용매화물, 또는 이들의 프로드러그이다.

[0240] 본 발명에 있어서, 일반식 (I)로 표시되는 화합물의 또 다른 양태로서, 보다 바람직하게는, 일반식 (I-f)



[0241]

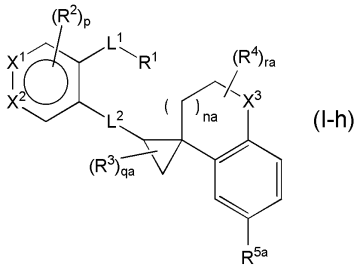
[0242] (식 중, 모든 기호는 상기 [1], [2] 및 [9]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)로 표시되는 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드체, 이의 용매화물, 또는 이들의 프로드러그이며, 더욱 바람직하게는 일반식 (I-g)



[0243]

[0244]

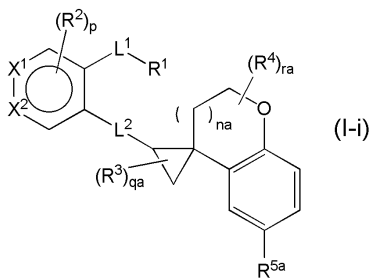
(식 중, 모든 기호는 상기 [1], [2] 및 [9]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)로 표시되는 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드체, 이의 용매화물, 또는 이들의 프로드러그이며, 더욱 바람직하게는 일반식 (I-h)



[0245]

[0246]

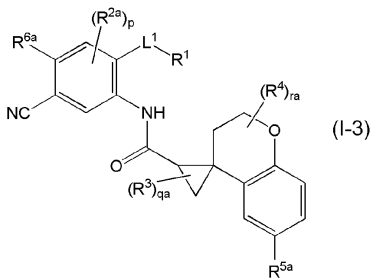
(식 중, 모든 기호는 상기 [1], [2] 및 [9]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)로 표시되는 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드체, 이의 용매화물, 또는 이들의 프로드러그이며, 더욱 더 바람직하게는 일반식 (I-i)



[0247]

[0248]

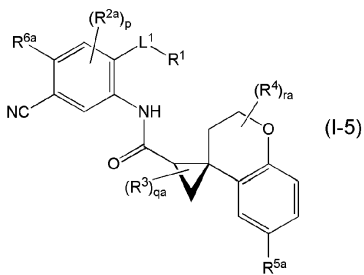
(식 중, 모든 기호는 상기 [1], [2] 및 [9]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)로 표시되는 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드체, 이의 용매화물, 또는 이들의 프로드러그이며, 특히 바람직하게는 일반식 (I-3)



[0249]

[0250]

(식 중, 모든 기호는 상기 [1], [2] 및 [9]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)으로 표시되는 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드체, 이의 용매화물, 또는 이들의 프로드러그이며, 가장 바람직하게는 일반식 (I-5)



[0251]

[0252]

(식 중, 모든 기호는 상기 [1], [2] 및 [9]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)로 표시되는 화합물, 이

의 염, 이의 N-옥사이드체, 이의 용매화물, 또는 이들의 프로드러그이다.

[0253] 본 발명에 있어서, 상기한 일반식 (I-a), 일반식 (I-b), 일반식 (I-c), 일반식 (I-d), 일반식 (I-e), 일반식 (I-f), 일반식 (I-g), 일반식 (I-h), 일반식 (I-i) 및 일반식 (I-1)의 군으로부터 선택되는 일반식에 있어서, 각각 독립적으로 바람직하게는 L^1 이 프로필렌이며, L^2 가 $-CH=CH-$, $-NHCO-$, $-CONH-$, $-NHSO_2-$, 또는 $-SO_2NH-$ 이다. 보다 바람직하게는, L^1 이 프로필렌이며, L^2 가 $-NHCO-$ 또는 $-CONH-$ 이다. 더욱 바람직하게는, L^1 이 프로필렌이며, L^2 가 $-NHCO-$ 이다.

[0254] 본 발명에 있어서, 상기한 일반식 (I-2), 일반식 (I-3), 일반식 (I-4) 및 일반식 (I-5)의 군으로부터 선택되는 일반식에 있어서, 각각 독립적으로 바람직하게는 L^1 이 프로필렌이다.


[0255] 본 발명에 있어서, 일반식 (I)의 다른 양태로서 가장 바람직하게는, 후기의 실시예 1의 본 발명 화합물, 실시예 2-1~실시예 2-47의 본 발명 화합물, 실시예 3의 본 발명 화합물, 실시예 4-1~실시예 4-3의 본 발명 화합물, 실시예 5~6의 본 발명 화합물, 실시예 7-1~실시예 7-28의 본 발명 화합물, 실시예 8~9의 본 발명 화합물, 실시예 10-1~실시예 10-12의 본 발명 화합물, 실시예 11의 본 발명 화합물, 실시예 12-1~실시예 12-3의 본 발명 화합물, 실시예 13~17의 본 발명 화합물, 실시예 18-1~실시예 18-3의 본 발명 화합물, 실시예 19의 본 발명 화합물, 실시예 20-1~실시예 20-5의 본 발명 화합물, 실시예 21~22의 본 발명 화합물, 실시예 23-1~실시예 23-2의 본 발명 화합물, 실시예 24~27의 본 발명 화합물, 실시예 28-1~실시예 28-2의 본 발명 화합물, 실시예 29~30의 본 발명 화합물, 실시예 31-1~실시예 31-2의 본 발명 화합물, 실시예 32의 본 발명 화합물, 실시예 33-1~실시예 33-5의 본 발명 화합물, 실시예 34~36의 본 발명 화합물, 실시예 37-1~실시예 37-2의 본 발명 화합물, 실시예 38-1~실시예 38-2의 본 발명 화합물, 혹은 실시예 39의 본 발명 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드체, 이의 용매화물, 또는 이들의 프로드러그이다.

[0256] 본 발명에 있어서는, 특별히 지시하지 않는 한 이성체는 이것을 전부 포함한다. 예컨대, 알킬기, 알콕시기 및 알킬렌기 등에는 직쇄인 것 및 분지쇄인 것이 포함된다. 또한, 이중 결합, 환, 축합환에 있어서의 이성체(E, Z, 시스, 트랜스체), 비대칭 탄소의 존재 등에 의한 이성체(R, S체, α , β 체, 에난시오머, 다이아스테레오머), 선광성을 갖는 광학 활성체(D, L, d, l체), 크로마토그래프 분리에 의한 극성체(고극성체, 저극성체), 평형 화합물, 회전 이성체, 이들의 임의의 비율의 혼합물, 라세미 혼합물은, 전부 본 발명에 포함된다. 또한, 본 발명에 있어서는, 호변이성에 의한 이성체도 전부 포함한다.

[0257] 본 발명에 있어서는, 특별히 언급하지 않는 한, 당업자에게 있어서 분명한 바와 같이 기호

[0258] 

[0259] 는 지면의 반대쪽(즉 α -배치)에 결합하고 있는 것을 나타내고,

[0260] 

[0261] 는 지면의 앞쪽(즉 β -배치)에 결합하고 있는 것을 나타내며,

[0262] 

[0263] 는 α -배치와 β -배치의 임의의 혼합물인 것을 나타낸다.

[0264] [염]

[0265] 일반식 (I)로 표시되는 화합물은, 공지된 방법에 의해 염으로 변환된다.

[0266] 염으로서는 약학적으로 허용되는 염이 바람직하다.

[0267] 염은, 수용성인 것이 바람직하다.

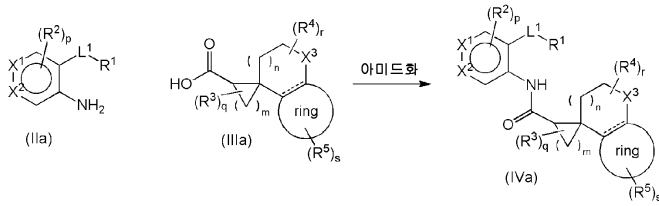
[0268] 약학적으로 허용되는 염으로서는, 예컨대, 산부가염, 알칼리 금속염, 알칼리 토류 금속염, 암모늄염, 또는 아민 염 등을 들 수 있다.

[0269] 산부가염으로서는, 예컨대, 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 황산염, 인산염, 질산염과 같은 무기산염, 또는 아세트산염, 젯산염, 주석산염, 안식향산염, 시트르산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 트리플루오아세트산염, 벤젠술폰산염, 톨루엔술폰산염, 이세티온산염, 글루쿠론산염, 또는 글루콘산염과 같은 유기산염을 들

수 있다.

- [0270] 알칼리 금속염으로서, 예컨대, 칼륨 및 나트륨 등을 들 수 있다.
- [0271] 알칼리 토류 금속염으로서, 예컨대, 칼슘 및 마그네슘 등을 들 수 있다.
- [0272] 암모늄염으로서, 예컨대, 테트라메틸암모늄 등을 들 수 있다.
- [0273] 아민염으로서, 예컨대, 트리에틸아민, 메틸아민, 디메틸아민, 시클로펜틸아민, 벤질아민, 페네틸아민, 피페리딘, 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 리신, 아르기닌 및 N-메틸-D-글루카민 등을 들 수 있다.
- [0274] 또한, 본 발명 화합물은, 임의의 방법에 의해 N-옥사이드체로 할 수 있다. N-옥사이드체란, 일반식 (I)로 표시되는 화합물의 질소 원자가, 산화된 것을 나타낸다.
- [0275] 일반식 (I)로 표시되는 화합물 및 이의 염은, 용매화물로 변환할 수도 있다.
- [0276] 용매화물은 비독성이면서 수용성인 것이 바람직하다. 적당한 용매화물로서는, 예컨대, 물, 또는 알코올계의 용매(예컨대, 에탄올 등)와 같은 용매화물을 들 수 있다.
- [0277] [프로드러그]
- [0278] 일반식 (I)로 표시되는 화합물의 프로드러그란, 생체 내에서 효소나 위산 등에 의한 반응에 의해 일반식 (I)로 표시되는 화합물로 변환되는 화합물을 말한다. 일반식 (I)로 표시되는 화합물의 프로드러그로서는, 예컨대, 일반식 (I)로 표시되는 화합물이 아미노기를 갖는 경우, 상기 아미노기가 아실화, 알킬화, 인산화된 화합물(예컨대, 일반식 (I)로 표시되는 화합물의 아미노기가 에이코사노일화, 알라닐화, 펜틸아미노카르보닐화, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메톡시카르보닐화, 테트라히드로푸라닐화, 피롤리딜메틸화, 피발로일옥시메틸화, 아세톡시메틸화, tert-부틸화된 화합물 등); 일반식 (I)로 표시되는 화합물이 수산기를 갖는 경우, 상기 수산기가 아실화, 알킬화, 인산화, 붕산화된 화합물(예컨대, 일반식 (I)로 표시되는 화합물의 수산기가 아세틸화, 팔미토일화, 프로파노일화, 피발로일화, 숙시닐화, 푸마릴화, 알라닐화, 디메틸아미노메틸카르보닐화된 화합물 등)을 들 수 있고; 일반식 (I)로 표시되는 화합물이 카르복시기를 갖는 경우, 상기 카르복시기가 에스테르화, 아미드화된 화합물(예컨대, 일반식 (I)로 표시되는 화합물의 카르복시기가 에틸에스테르화, 페닐에스테르화, 카르복시메틸에스테르화, 디메틸아미노메틸에스테르화, 피발로일옥시메틸에스테르화, 1-((에톡시카르보닐)옥시)에틸에스테르화, 프탈리딜에스테르화, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메틸에스테르화, 1-((시클로헥실옥시)카르보닐)옥시)에틸에스테르화, 메틸아미드화된 화합물 등) 등을 들 수 있다. 이들 화합물은 그 자체 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다. 또한, 일반식 (I)로 표시되는 화합물의 프로드러그는 수화물 및 비수화물 중 어느 것이어도 좋다. 또한, 일반식 (I)로 표시되는 화합물의 프로드러그는, 히로가와쇼텐 1990년 간행 「의약품의 개발」 제7권 「분자설계」 163~198 페이지에 기재되어 있는 바와 같은, 생리적 조건에서 일반식 (I)로 표시되는 화합물로 변화하는 것이어도 좋다.
- [0279] 또한, 일반식 (I)로 표시되는 화합물을 구성하는 각 원자는, 그 동위원소(예컨대, ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁶N, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁷⁷Br, ¹²⁵I 등) 등으로 치환되어 있어도 좋다.
- [0280] [본 발명 화합물의 제조 방법]
- [0281] 일반식 (I)로 표시되는 본 발명 화합물은, 공지된 방법, 예컨대 이하에 나타내는 방법, 이들에 준하는 방법 또는 실시예에 나타내는 방법에 따라 제조할 수 있다. 또한, 이하의 각 제조 방법에 있어서, 원료 화합물은 염으로서 이용하여도 좋다. 이러한 염으로서, 일반식 (I)로 표시되는 본 발명 화합물의 약학적으로 허용되는 염으로서 기재된 것이 이용된다.
- [0282] 일반식 (I)로 표시되는 본 발명 화합물에 있어서, L²가 -NHC(O)-인 일반식 (IVa)로 표시되는 본 발명 화합물, 또는 L²가 -CONH-인 일반식 (IVb)로 표시되는 본 발명 화합물은, 각각 하기의 반응 공정식 (Ia) 또는 반응 공정식 (Ib)에 나타내는 방법으로 제조할 수 있다.

반응 공정식(Ia)

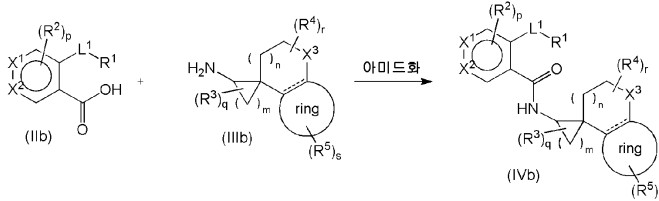


[0283]

[0284] (식 중, 모든 기호는 상기 [1]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)

[0285] 또는

반응 공정식(Ib)



[0286]

[0287] (식 중, 모든 기호는 상기 [1]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)

[0288] 즉, 일반식 (IVa)로 표시되는 본 발명 화합물은, 일반식 (IIa)로 표시되는 화합물 및 일반식 (IIIa)로 표시되는 화합물을 아미드화 반응으로 처리함으로써 제조할 수 있다. 또한, 일반식 (IVb)로 표시되는 본 발명 화합물은, 일반식 (IIb)로 표시되는 화합물 및 일반식 (IIIb)로 표시되는 화합물을 아미드화 반응으로 처리함으로써 제조할 수 있다.

[0289] 아미드화 반응은 공지이며, 예컨대,

- [0290] (1) 산할라이드를 이용하는 방법
- [0291] (2) 혼합산 무수물을 이용하는 방법
- [0292] (3) 축합제를 이용하는 방법 등을 들 수 있다.

[0293] 이들 방법을 구체적으로 설명하면,

[0294] (1) 산할라이드를 이용하는 방법은, 예컨대, 카르복실산을 유기용매(클로로포름, 디클로로메탄, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등) 중 또는 무용매로, 산할라이드화제(옥살릴클로라이드, 티오닐클로라이드 등)와 약 $-20^{\circ}C$ ~ 환류 온도에서 반응시키고, 얻어진 산할라이드를 염기(피리딘, 트리에틸아민, 디메틸아닐린, 디메틸아미노피리딘, 디이소프로필에틸아민 등)의 존재 하, 아민과 유기용매(클로로포름, 디클로로메탄, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등) 중, 약 $0 \sim 40^{\circ}C$ 의 온도에서 반응시킴으로써 행해진다. 또한, 얻어진 산할라이드를 유기용매(디옥산, 테트라히드로푸란 등) 중, 알칼리 수용액(중조수 또는 수산화나트륨 용액 등)을 이용하여, 아민과 약 $0 \sim 40^{\circ}C$ 에서 반응시킴으로써 행할 수도 있다.

[0295] (2) 혼합산 무수물을 이용하는 방법은, 예컨대, 카르복실산을 유기용매(클로로포름, 디클로로메탄, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등) 중 또는 무용매로, 염기(피리딘, 트리에틸아민, 디메틸아닐린, 디메틸아미노피리딘, 디이소프로필에틸아민 등)의 존재 하, 산할라이드(피발로일클로라이드, 토실클로라이드, 메실클로라이드 등), 또는 산유도체(클로로포름산에틸, 클로로포름산이소부틸 등)와, 약 $0 \sim 40^{\circ}C$ 에서 반응시키고, 얻어진 혼합산 무수물을 유기용매(클로로포름, 디클로로메탄, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등) 중, 아민과 약 $0 \sim 40^{\circ}C$ 에서 반응시킴으로써 행해진다.

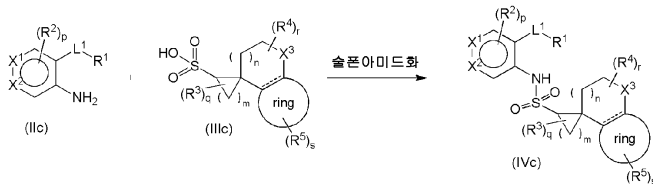
[0296] (3) 축합제를 이용하는 방법은, 예컨대, 카르복실산과 아민을, 유기용매(클로로포름, 디클로로메탄, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등) 중, 또는 무용매로, 염기(피리딘, 트리에틸아민, 디메틸아닐린, 디메틸아미노피리딘 등)의 존재 하 또는 비존재 하, 축합제(1,3-디시클로헥실카르보디이미드(DCC), 1-에틸-3-[3-(디메틸아미노)프로필]카르보디이미드(EDC), 1,1'-카르보닐디이미다졸(CDI), 2-클로로-1-메틸피리디늄요오드, 1-프로필포스폰산 환상 무수물(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride(T3P) 등)을 이용하고, 1-히드록시벤조트리아졸(HOBt)을 이용하거나 이용하지 않고, 약 $0^{\circ}C$ ~ 환류 온도에서 반응시킴으로써

행해진다.

[0297] 이들 (1), (2) 및 (3)의 반응은, 모두 불활성 가스(아르곤, 질소 등) 분위기 하, 무수 조건에서 행하는 것이 바람직하다.

[0298] 일반식 (I)로 표시되는 본 발명 화합물에 있어서, L²가 -NHSO₂-인 일반식 (IVc)로 표시되는 본 발명 화합물, 또는 L²가 -SO₂NH-인 일반식 (IVd)로 표시되는 본 발명 화합물은, 각각 하기의 반응 공정식 (Ic) 또는 반응 공정식 (Id)에 나타내는 방법으로 제조할 수 있다.

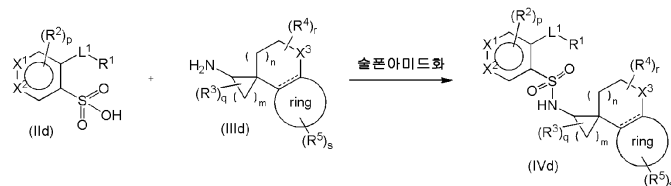
반응 공정식(Ic)



[0299] (식 중, 모든 기호는 상기 [1]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)

[0301] 또는

반응 공정식(Id)



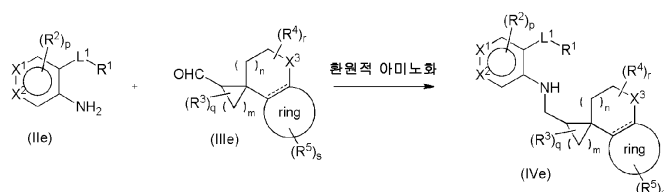
[0302] (식 중, 모든 기호는 상기 [1]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)

[0304] 즉, 일반식 (IVc)로 표시되는 본 발명 화합물은, 일반식 (IIc)로 표시되는 화합물 및 일반식 (IIIc)로 표시되는 화합물을 술폰아미드화 반응으로 처리함으로써 제조할 수 있다. 또한, 일반식 (IVd)로 표시되는 본 발명 화합물은, 일반식 (IIId)로 표시되는 화합물 및 일반식 (IIIId)로 표시되는 화합물을 술폰아미드화 반응으로 처리함으로써 제조할 수 있다.

[0305] 술폰아미드화 반응은 공지이며, 예컨대, 술폰산을 유기용매(클로로포름, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 메틸 t-부틸 에테르 등) 중 또는 무용매로, 산할라이드(옥살릴클로라이드, 티오닐클로라이드, 오염화인, 삼염화인 등)와 -20℃~환류 온도에서 반응시키고, 얻어진 술폰할라이드를 염기(디이소프로필에틸아민, 피리딘, 트리에틸아민, 디메틸아닐린, 디메틸아미노피리딘 등)의 존재 하, 유기용매(클로로포름, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등) 중, 아민과 약 0~40℃에서 반응시킴으로써 행해진다.

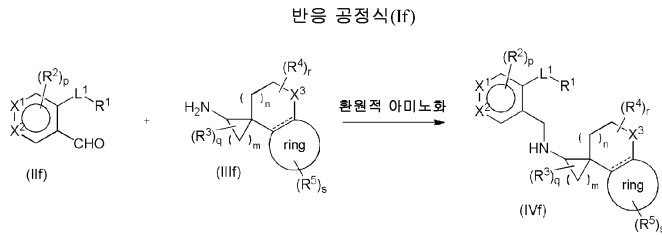
[0306] 일반식 (I)로 표시되는 본 발명 화합물에 있어서, L²가 -NHCH₂-인 일반식 (IVe)로 표시되는 본 발명 화합물, 또는 L²가 -CH₂NH-인 일반식 (IVf)로 표시되는 본 발명 화합물은, 각각 하기의 반응 공정식 (Ie) 또는 반응 공정식 (If)에 나타내는 방법으로 제조할 수 있다.

반응 공정식(Ie)



[0307] (식 중, 모든 기호는 상기 [1]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)

[0309] 또는

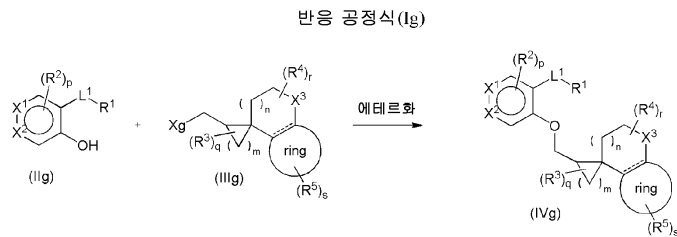


[0310]
 [0311] (식 중, 모든 기호는 상기 [1]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)

[0312] 즉, 일반식 (IVe)로 표시되는 본 발명 화합물은, 일반식 (IIe)로 표시되는 화합물 및 일반식 (IIIe)로 표시되는 화합물을 환원적 아미노화 반응으로 처리함으로써 제조할 수 있다. 또한, 일반식 (IVf)로 표시되는 본 발명 화합물은, 일반식 (IIf)로 표시되는 화합물 및 일반식 (IIIf)로 표시되는 화합물을 환원적 아미노화 반응으로 처리함으로써 제조할 수 있다.

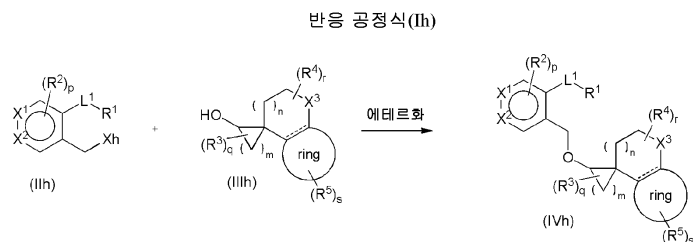
[0313] 환원적 아미노화 반응은 공지이며, 예컨대, 유기용매(디클로로에탄, 디클로로메탄, 디메틸포름아미드, 아세트산 및 이들의 혼합물 등) 중, 환원제(수소화트리아세톡시붕소나트륨, 시아노수소화붕소나트륨, 수소화붕소나트륨 등)의 존재 하, 약 0~40℃의 온도에서 행해진다.

[0314] 화학식 (I)로 표시되는 본 발명 화합물에 있어서, L²가 -OCH₂-인 일반식 (IVg)로 표시되는 본 발명 화합물, 또는 L²가 -CH₂O-인 일반식 (IVh)로 표시되는 본 발명 화합물은, 각각 하기의 반응 공정식 (Ig) 또는 반응 공정식 (Ih)에 나타내는 방법으로 제조할 수 있다.



[0315]
 [0316] (식 중, Xg는 할로젠, 토실레이트, 또는 메실레이트이며, 그 밖의 기호는 상기 [1]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)

[0317] 또는



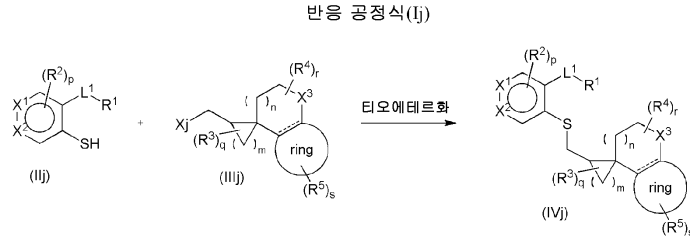
[0318]
 [0319] (식 중, Xh는 할로젠, 토실레이트 또는 메실레이트이며, 그 밖의 기호는 상기 [1]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)

[0320] 즉, 일반식 (IVg)로 표시되는 본 발명 화합물은, 일반식 (IIg)로 표시되는 화합물 및 일반식 (IIIg)로 표시되는 화합물을 에테르화 반응으로 처리함으로써 제조할 수 있다. 또한, 일반식 (IVh)로 표시되는 본 발명 화합물은, 일반식 (IIh)로 표시되는 화합물 및 일반식 (IIIh)로 표시되는 화합물을 에테르화 반응으로 처리함으로써 제조할 수 있다.

[0321] 이 에테르화 반응은 공지이며, 예컨대 유기용매(디메틸포름아미드, 디메틸술폭사이드, 클로로포름, 디클로로메탄, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 메틸 t-부틸에테르 등) 중, 알칼리 금속의 수산화물(수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬 등), 알칼리 토류 금속의 수산화물(수산화바륨, 수산화칼슘 등) 혹은 탄산염(탄산나트륨, 탄산

칼륨 등) 또는 그 수용액 혹은 이들 혼합물의 존재 하, 약 0~100℃에서 반응시킴으로써 행해진다.

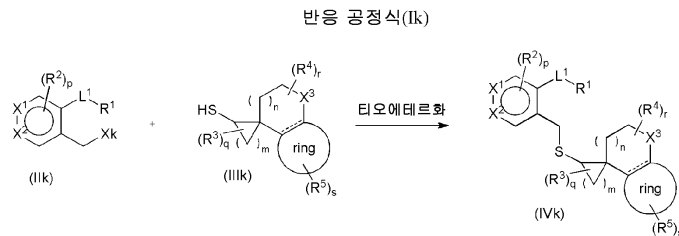
[0322] 일반식 (I)로 표시되는 본 발명 화합물에 있어서, L^2 가 $-SCH_2-$ 인 일반식 (IVj)로 표시되는 본 발명 화합물, 또는 L^2 가 $-CH_2S-$ 인 일반식 (IVk)로 표시되는 본 발명 화합물은, 각각 하기의 반응 공정식 (Ij) 또는 반응 공정식 (Ik)에 나타내는 방법으로 제조할 수 있다.



[0323]

[0324] (식 중, Xj는 할로젠, 토실레이트, 또는 메실레이트이며, 그 밖의 기호는 상기 [1]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)

[0325] 또는



[0326]

[0327] (식 중, Xk는 할로젠, 토실레이트, 또는 메실레이트이며, 그 밖의 기호는 상기 [1]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)

[0328] 즉, 일반식 (IVj)로 표시되는 본 발명 화합물은, 일반식 (IIj)로 표시되는 화합물 및 일반식 (IIIj)로 표시되는 화합물을 티오에테르화 반응으로 처리함으로써 제조할 수 있다. 또한, 일반식 (IVk)로 표시되는 본 발명 화합물은, 일반식 (IIk)로 표시되는 화합물 및 일반식 (IIIk)로 표시되는 화합물을 티오에테르화 반응으로 처리함으로써 제조할 수 있다.

[0329] 이 티오에테르화 반응은 공지이며, 예컨대 유기용매(디메틸포름아미드, 디메틸술폰, 클로로포름, 디클로로메탄, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 메틸 t-부틸 에테르 등) 중, 알칼리 금속의 수산화물(수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬 등), 알칼리 토류 금속의 수산화물(수산화바륨, 수산화칼슘 등) 혹은 탄산염(탄산나트륨, 탄산칼륨 등) 또는 그 수용액 혹은 이들의 혼합물의 존재 하, 0~100℃에서 반응시킴으로써 행해진다.

[0330] 일반식 (I)로 표시되는 본 발명 화합물에 있어서, L^2 가 $-S(O)CH_2-$ 또는 $-SO_2CH_2-$ 인 본 발명 화합물은, 상기한 일반식 (IVj)로 표시되는 본 발명 화합물의 황 원자를 적절하게 산화 반응으로 처리함으로써 제조할 수 있다.

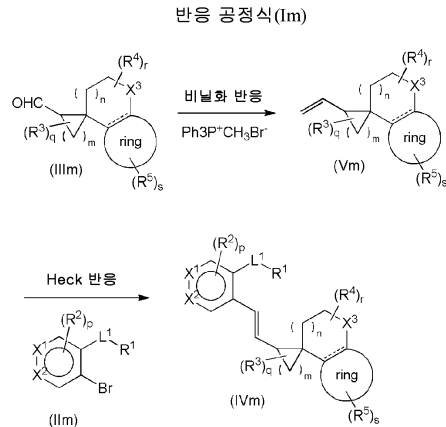
[0331] 일반식 (I)로 표시되는 본 발명 화합물에 있어서, L^2 가 $-CH_2S(O)-$ 또는 $-CH_2SO_2-$ 인 본 발명 화합물은, 상기한 일반식 (IVk)로 표시되는 본 발명 화합물의 황 원자를 적절하게 산화 반응으로 처리함으로써 제조할 수 있다.

[0332] 이 산화 반응(술폰화 반응: $-SCH_2- \rightarrow -S(O)CH_2-$, 또는 $-CH_2S- \rightarrow -CH_2S(O)-$)은 공지이며, 예컨대, 유기용매(디클로로메탄, 클로로포름, 벤젠, 헥산, 메탄올, t-부틸알코올, 아세톤, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란, 아세트산, N,N-디메틸포름아미드 등) 중, 수증 또는 이들의 혼합용매 중에서, 1~1.2 당량의 산화제(과산화수소, 과요오드산나트륨, 아질산아질, 과붕산나트륨, 차아염소산나트륨, 과산(3-클로로과벤조산, 과아세트산 등), 옥손(상품명, 이하, 옥손이라 약기함; 포타슘퍼옥시모노술폰레이트, 과망간산칼륨, 크롬산, 디메틸디옥솔란 등)의 존재 하, 약 -40~0℃의 온도에서 반응시킴으로써 행해진다.

[0333] 이 산화 반응(술폰화 반응: $-SCH_2- \rightarrow -SO_2CH_2-$, 또는 $-CH_2S- \rightarrow -CH_2SO_2-$)은 공지이며, 예컨대, 적당한 유기용매(디클로로메탄, 클로로포름, 벤젠, 헥산, 메탄올, t-부틸알코올, 아세톤, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란, 아

세트산, N,N-디메틸포름아미드 등) 중, 수증 또는 이들의 혼합용매 중에서, 과잉의 산화제(과산화수소, 과요오드산나트륨, 아질산아실, 과붕산나트륨, 차아염소산나트륨, 과산(3-클로로과벤조산, 과아세트산 등), 옥손(상품명; 포타습퍼옥시모노술페이트), 과망간산칼륨, 크롬산, 디메틸디옥솔란 등)의 존재 하, 약 20~60℃의 온도에서 반응시킴으로써 행해진다.

[0334] 일반식 (I)로 표시되는 본 발명 화합물에 있어서, L²가 -CH=CH-인 일반식 (IVm)으로 표시되는 화합물은, 하기의 반응 공정식 (Im)에 나타내는 방법으로 제조할 수 있다.



[0335] (식 중, 모든 기호는 상기 [1]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)

[0337] 즉, 일반식 (IVm)으로 표시되는 본 발명 화합물은, 일반식 (IIIIm)으로 표시된 화합물을 비닐화 반응으로 처리함으로써 제조된 일반식 (Vm)으로 표시된 화합물 및 일반식 (IIIm)으로 표시된 화합물을 Heck화 반응으로 처리함으로써 제조할 수 있다.

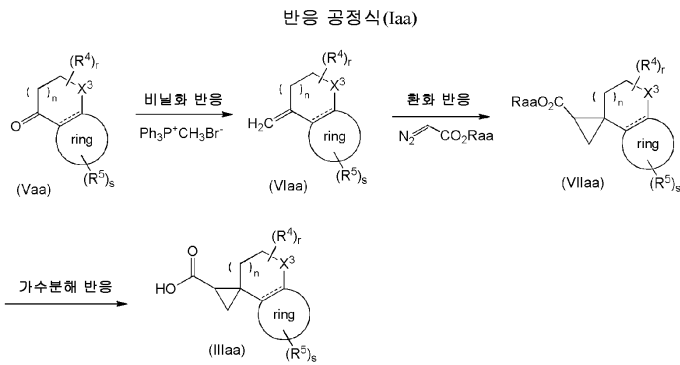
[0338] 이 비닐화 반응은 공지이며, 예컨대, 일반식 (IIIIm)으로 표시된 화합물 및 메틸트리페닐포스포늄브로마이드를 이용하여, 유기용매(예컨대, 아세토니트릴, 염화메틸렌, 테트라히드로푸란, 톨루엔, 벤젠, 또는 이들 유기용매를 적절하게 혼합한 용매 등) 중, 염기(예컨대, 탄산칼륨, 수소화나트륨, 수소화칼륨, n-부틸리튬, tert-부톡시칼륨, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데카-7-엔트리에틸아민(DBU) 등) 존재 하, 약 0℃~120℃의 온도에서 반응시킴으로써 행해진다.

[0339] 이 Heck화 반응은 공지이며, 예컨대, 유기용매(예컨대, 톨루엔, 디에틸에테르, 벤젠, 디클로로벤젠, 디메틸포름아미드, 또는 이들 유기용매를 적절하게 혼합한 용매 등) 중, 염기(예컨대, 인산삼칼륨, 탄산수소나트륨, 트리에틸아민 등) 및 촉매(예컨대, 팔라듐 촉매(예컨대, 염화팔라듐, 아세트산팔라듐, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 등), 니켈 촉매(예컨대, 테트라키스(트리페닐포스핀)니켈, 비스(트리페닐포스핀)니켈(II) 등), 코발트 촉매(예컨대, 염화코발트 등), 구리 촉매(예컨대, 염화구리 등) 아연 촉매(예컨대, 아연 등), 또는 이들의 촉매를 적절하게 혼합한 촉매 등) 존재 하, 또한 인 시약(예컨대, 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판(dppp), $\text{Ph}_2\text{P}-(\text{CH}_2)_6-\text{PPh}_2$ 등) 존재 하 또는 비존재 하, 약 0℃~120℃의 온도에서 반응시킴으로써 행해진다.

[0340] 일반식 (I)로 표시되는 본 발명 화합물에 있어서, L²가 -CH₂CH₂-인 본 발명 화합물은, 상기한 일반식 (IVm)으로 표시되는 본 발명 화합물의 「-CH=CH-」를 적절하게 환원 반응으로 처리함으로써 제조할 수 있다.

[0341] 이 환원 반응은 공지이며, 예컨대, 유기용매(예컨대, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄, 디에틸에테르, 메탄올, 에탄올, 벤젠, 톨루엔, 아세톤, 메틸에틸케톤, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 물, 아세트산에틸, 아세트산, 또는 이들 유기용매를 적절하게 혼합한 용매 등) 중, 수소화 촉매(팔라듐-탄소, 팔라듐 블랙, 팔라듐, 수산화팔라듐, 이산화백금, 백금-탄소, 니켈, 라니-니켈, 염화루테튬 등)의 존재 하, 산(염산, 황산, 차아염소산, 붕산, 테트라플로로붕산, 아세트산, p-톨루엔술폰산, 옥살산, 트리플루오로아세트산, 포름산 등)의 존재 하 또는 비존재 하, 상압 또는 가압 하의 수소 분위기 하, 포름산암모늄 존재 하 또는 히드라진 존재 하, 약 0~200℃의 온도에서 행해진다.

[0342] 반응 공정식 (Ia)에 있어서의 일반식 (IIIa)로 표시되는 화합물에 있어서, q가 0이고, m이 1인 일반식 (IIIaa)로 표시되는 화합물은, 하기의 반응 공정식 (Iaa)에 나타내는 방법으로 제조할 수 있다.



[0343]

[0344]

[0345]

[0346]

[0347]

[0348]

[0349]

[0350]

[0351]

(식 중, Raa는 C1-4 알킬이며, 그 밖의 기호는 상기 [1] 및 [2]에 기재된 기호와 동일한 의미를 나타낸다.)

즉, 일반식 (IIIaa)로 표시되는 화합물은, 일반식 (Vaa)로 표시된 화합물을 비닐화 반응으로 처리함으로써 제조된 일반식 (VIaa)로 표시된 화합물을 환화 반응, 계속해서 가수분해 반응으로 처리함으로써 제조할 수 있다.

이 비닐화 반응은 공지이며, 예컨대, 일반식 (Vaa)로 표시된 화합물 및 메틸트리페닐포스포늄브로마이드를 이용하여, 유기용매(예컨대, 아세토니트릴, 염화메틸렌, 테트라히드로푸란, 톨루엔, 벤젠, 또는 이들 유기용매를 적절하게 혼합한 용매 등) 중, 염기(예컨대, 탄산칼륨, 수소화나트륨, 수소화칼륨, n-부틸리튬, tert-부톡시칼륨, 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운데카-7-엔트리에틸아민(DBU) 등) 존재 하, 약 0℃~120℃의 온도에서 반응시킴으로써 행해진다.

이 환화 반응은 공지이며, 예컨대, 일반식 (VIaa)로 표시된 화합물 및 디아조 화합물을 이용하여, 유기용매(예컨대, 톨루엔, 벤젠, 염화메틸렌, 디클로로에탄, 메탄올, 에탄올, 헥산, 테트라히드로푸란, 물, 또는 이들 유기용매를 적절하게 혼합한 용매 등) 중, 촉매(루테튬 촉매(예컨대, 디클로로(시멘)루테튬다이어머([Ru(p-cymene)Cl₂]₂), RuCl₂(PPh₃)₃, RuCl(Cp)(PPh₃)₂ 등), 로듐 촉매(예컨대, Rh₂(O-CO-hepty)₄, Rh₂(O-CO-tBu)₄, Rh₂(OAc)₄, Rh₂(O-Piv)₄, Rh₂((S)-PTTL)₄, Rh₂((S)-DOSP)₄, Rh₂(esp)₂, Rh₂((S)-NTTL)₄ 등), 은 촉매(예컨대, 테트라플로로보산은(I) 등), 구리 촉매(예컨대, CuOTf, Cu(OAc)₂, [Cu(MeCN)₄]PF₆ 등), 주석 촉매(예컨대, Sn(tpp)(OTf)₂ 등), 철 촉매(예컨대, [Fe(Cp)(CO)₂(thf)]BF₄ 등), 코발트 촉매, 2,6-비스(4-이소프로필-4,5-디히드로옥사졸-2-일)피리딘, 2,6-비스((S)-4-이소프로필-4,5-디히드로옥사졸-2-일)피리딘, 2,6-비스((R)-4-이소프로필-4,5-디히드로옥사졸-2-일)피리딘)의 존재 하, 약 -78℃~120℃의 온도에서 반응시킴으로써 행해진다. 또한, 이 환화 반응에 있어서, 공지된 광학 활성인 비대칭 촉매를 이용함으로써 광학 활성인 삼환성 스피로 화합물(일반식 (VIIaa)로 표시되는 화합물의 광학 활성체)을 제조할 수 있다.

이 가수분해 반응(카르복실기의 탈보호 반응)은 공지이며, 예컨대, 알칼리 가수분해 등을 들 수 있다. 알칼리 가수분해에 의한 탈보호 반응은, 예컨대, 유기용매(메탄올, 테트라히드로푸란, 디옥산 등) 중, 알칼리 금속의 수산화물(수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬 등), 알칼리 토류 금속의 수산화물(수산화바륨, 수산화칼슘 등) 또는 탄산염(탄산나트륨, 탄산칼륨 등) 혹은 그 수용액 혹은 이들의 혼합물을 이용하여, 0~100℃의 온도에서 행해진다.

반응 공정식 (1b)에 있어서의 일반식 (IIIb)로 표시되는 화합물, 반응 공정식 (1d)에 있어서의 일반식 (IIId)로 표시되는 화합물, 또는 반응 공정식 (1f)에 있어서의 일반식 (IIIf)로 표시되는 화합물에 있어서, m이 1인 화합물은, 상기한 반응 공정식 (1aa)에 있어서의 일반식 (IIIaa)로 표시되는 화합물을 공지된 방법, 예컨대, 「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition(Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」에 기재된 방법을 이용하여 제조할 수 있다.

반응 공정식 (1c)에 있어서의 일반식 (IIIc)로 표시되는 화합물에 있어서, m이 1인 정수로 표시되는 화합물은, 상기한 반응 공정식 (1aa)에 있어서의 일반식 (IIIaa)로 표시되는 화합물을 공지된 방법, 예컨대, 「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition(Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」에 기재된 방법을 이용하여 제조할 수 있다.

반응 공정식 (1e)에 있어서의 일반식 (IIIe)로 표시되는 화합물 또는 반응 공정식 (1m)에 있어서의 일반식 (IIIIm)으로 표시되는 화합물에 있어서, m이 1인 화합물은, 상기한 반응 공정식 (1aa)에 있어서의 일반식 (IIIaa)로 표시되는 화합물을 공지된 방법, 예컨대, 「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to

Functional Group Preparations 2nd Edition(Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」에 기재된 방법을 이용하여, 환원 반응으로 처리함으로써 제조할 수 있다.

- [0352] 반응 공정식 (I_g)에 있어서의 일반식 (III_g)로 표시되는 화합물 또는 반응 공정식 (I_j)에 있어서의 일반식 (III_j)로 표시되는 화합물에 있어서, m이 1인 화합물은, 상기한 반응 공정식 (I_{aa})에 있어서의 일반식 (III_{aa})로 표시되는 화합물을 공지된 방법, 예컨대, 「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition(Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」에 기재된 방법을 이용하여, 카르복실산을 환원하여 1급 알코올 유도체로 한 후, 상기 알코올 유도체를 할로겐 유도체, 토실레이트 유도체, 또는 메실레이트 유도체로 변환함으로써 제조할 수 있다.
- [0353] 반응 공정식 (I_h)에 있어서의 일반식 (III_h)로 표시되는 화합물에 있어서, m이 1인 화합물은, 상기한 반응 공정식 (I_{aa})에 있어서의 일반식 (III_{aa})로 표시되는 화합물을 공지된 방법, 예컨대, 「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition(Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」 또는 「테트라헤드론·레터(Tetrahedron Letter), 제28권, 4489-4492 페이지, 1987년」에 기재된 방법을 이용하여 제조할 수 있다.
- [0354] 반응 공정식 (I_k)에 있어서의 일반식 (III_k)로 표시되는 화합물에 있어서, m이 1인 화합물은, 상기한 반응 공정식 (I_{aa})에 있어서의 일반식 (III_{aa})로 표시되는 화합물을 공지된 방법, 예컨대, 「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition(Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」 또는 「테트라헤드론·레터(Tetrahedron Letter), 제28권, 4489-4492 페이지, 1987년」에 기재된 방법을 이용하여, 2급 알코올 유도체로 한 후, 상기 알코올 유도체를 티올 유도체로 변환함으로써 제조할 수 있다.
- [0355] 반응 공정식 중, 출발 원료로서 이용하는 일반식 (III_a), 일반식 (III_b), 일반식 (III_c), 일반식 (III_d), 일반식 (III_e), 일반식 (III_f), 일반식 (III_g), 일반식 (III_h), 일반식 (III_j), 일반식 (III_k), 또는 일반식 (III_m)으로 표시되는 화합물에 있어서, m이 1이며, q가 1~3의 정수인 화합물, 또는 m이 2~4의 정수이고, q가 1~6의 정수인 화합물은, 공지이거나, 혹은 공지된 방법, 예컨대, 「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition(Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」에 기재된 방법을 이용함으로써 용이하게 제조할 수 있다.
- [0356] 반응 공정식 중, 출발 원료로서 이용하는 일반식 (II_a), (II_b), (II_c), (II_d), (II_e), (II_f), (II_g), (II_h), (II_j), (II_k), (II_m) 및 (V_{aa})로 표시되는 화합물은 공지이거나 혹은 공지된 방법, 예컨대, 「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition(Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」에 기재된 방법을 이용함으로써 용이하게 제조할 수 있다.
- [0357] 또한, 아미노기, 카르복실기, 또는 수산기를 갖는 본 발명 화합물은, 필요에 따라, 이들 기에 대하여 범용되는 보호기, 예컨대, 「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition(Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」에 기재된 보호기로 보호된 화합물을 이용하여, 상기한 반응 공정식 (I_a) 혹은 (I_b)에 기재된 아미드화 반응, 상기한 반응 공정식 (I_c) 혹은 (I_d)에 기재된 술폰아미드화 반응, 상기한 반응 공정식 (I_e) 혹은 (I_f)에 기재된 환원적 아미노화 반응, 상기한 반응 공정식 (I_g) 혹은 (I_h)에 기재된 에테르화 반응, 상기한 반응 공정식 (I_j) 혹은 (I_k)에 기재된 티오에테르화 반응, 또는 상기한 반응 공정식 (I_m)에 기재된 Heck 반응까지의 반응을 행한 후 또는 적절한 반응 공정 후, 공지된 탈보호 반응, 혹은, 예컨대, 「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition(Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」에 기재된 탈보호 반응을 행하여 제조할 수 있다.
- [0358] 일반식 (I)로 표시되는 본 발명 화합물 중, 상기에 나타난 것 이외의 화합물에 대해서는 본 명세서 내에 기재된 실시예, 혹은 공지된 방법, 예컨대, 「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition(Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」에 기재된 방법을 조합하여 이용함으로써 제조할 수 있다.
- [0359] 본 발명 화합물 중, 광학 활성을 갖는 화합물은, 광학 활성을 갖는 출발 원료 또는 시약을 이용하여 제조하거나, 라세미체의 제조 중간체를 광학 분할하고, 계속해서 본 발명 화합물로 유도하거나 혹은 라세미체의 본 발명 화합물을 광학 분할함으로써 제조할 수도 있다.
- [0360] 이 광학 분할의 방법은 공지이며, 예컨대, 다른 광학 활성인 화합물과 염·착체 등을 형성시켜, 재결정을 행한

후, 목적으로 하는 화합물을 분리하거나 혹은 직접 키랄 칼럼 등을 이용하여 분리하는 방법 등을 들 수 있다.

- [0361] 본 명세서 내의 각 반응에 있어서, 가열을 수반하는 반응은, 당업자에게 있어서 명백한 바와 같이, 수욕, 유욕, 사욕, 또는 마이크로웨이브를 이용하여 행할 수 있다.
- [0362] 본 명세서 내의 각 반응에 있어서, 적절하게, 고분자 폴리머(예컨대, 폴리스티렌, 폴리아크릴아미드, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌글리콜 등)에 담지시킨 고상 담지 시약을 이용하여도 좋다.
- [0363] 본 명세서 내의 각 반응에 있어서, 반응 생성물은 통상의 정제 수단, 예컨대, 상압 하 또는 감압 하에 있어서의 증류, 실리카겔 또는 규산마그네슘을 이용한 고속 액체 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피, 이온 교환 수지, 스캐빈저 수지 혹은 칼럼 크로마토그래피 또는 세정, 재결정 등의 방법에 의해 정제할 수 있다. 정제는 각 반응마다 행하여도 좋고, 몇 개의 반응 종료 후에 행하여도 좋다.
- [0364] [독성]
- [0365] 본 발명 화합물의 독성은 낮은 것이기 때문에, 의약품으로서 안전하게 사용할 수 있다.
- [0366] [의약품에의 적용]
- [0367] 본 발명의 과제는, EP₄ 수용체에 대하여 강력한 길항 활성을 가지며, 양호한 약물 동태를 나타내는 화합물을 창제하여, EP₄ 수용체의 활성화에 기인하는 질환의 예방 및/또는 치료약으로서 유용한 화합물을 발견하는 것이다.
- [0368] 본 발명 화합물은, EP₄ 수용체에 대하여 길항 활성을 나타내기 때문에, EP₄ 수용체의 활성화에 기인하는 질환, 예컨대, 골질환, 암, 전신성 육아종, 면역질환, 알레르기성 질환, 천식, 치조농루, 치육염, 치주병, 알츠하이머, 가와사키병, 열상, 다장기부전, 만성두통, 동통, 혈관염, 정맥부전, 정맥류, 동맥류, 대동맥류, 치루, 요붕증, 스트레스, 자궁내막증, 자궁선근증, 신생아 동맥관 개존증, 담석증 등의 예방 및/또는 치료제로서 유용하다.
- [0369] 보다 구체적으로는, 골질환으로서, 예컨대, 골다공증, 관절류머티즘, 변형성관절증, 골형성이상 등을 들 수 있다. 암으로서, 예컨대, 유방암, 난소암, 대장암(예컨대, 결장암 등), 폐암(예컨대, 비소세포 폐암 등), 전립선암, 두경부암(예컨대, 구강 편평 상피암, 두경부 편평 상피암, 인두암, 후두암, 설암, 갑상선암, 청신경초종 등), 림프종(예컨대, B세포 림프종, T세포 림프종 등), 포도막 악성 흑색종, 흉선종, 중피종, 식도암, 위암, 십이지장암, 간세포암, 담관암, 담낭암, 췌장암, 신세포암, 신우·요관암, 방광암, 음경암, 정소암, 자궁암, 질암, 외음암, 피부암(예컨대, 악성 흑색종 등), 악성골종양, 연부육종, 연골육종, 백혈병(예컨대, 급성골수성 백혈병, 급성림프성백혈병, 만성골수성백혈병, 만성림프성백혈병 등), 골수이형성증후군, 또는 다발성골수종 등을 들 수 있다. 면역질환으로서, 예컨대, 근위축성 측삭경화증(ALS), 다발성경화증, 웨그렌증후군, 전신성 에리테마토데스, AIDS 등을 들 수 있다. 알레르기성 질환으로서, 예컨대, 알레르기성 결막염, 알레르기성 비염, 접촉성 피부염, 건선 등을 들 수 있다. 만성두통으로서, 예컨대, 편두통, 긴장형 두통 또는 이들의 혼합형 두통, 또는 군발성 두통 등을 들 수 있다.
- [0370] 본 발명 화합물은,
- [0371] 1) 그 화합물의 예방 및/또는 치료 효과의 보완 및/또는 증강,
- [0372] 2) 그 화합물의 동태·흡수 개선, 투여량의 저감, 및/또는
- [0373] 3) 그 화합물의 부작용의 경감을 위해 다른 약제와 조합하여, 병용제로서 투여하여도 좋다.
- [0374] 본 발명 화합물과 다른 약제의 병용제는, 하나의 제제 중에 양 성분을 배합한 배합제의 형태로 투여하여도 좋고, 또한 각각의 제제로 하여 투여하는 형태를 취하여도 좋다. 이 각각의 제제로 하여 투여하는 경우에는, 동시 투여 및 시간차에 의한 투여가 포함된다. 또한, 시간차에 의한 투여는, 본 발명 화합물을 먼저 투여하고, 다른 약제를 나중에 투여하여도 좋으며, 다른 약제를 먼저 투여하고, 본 발명 화합물을 나중에 투여하여도 좋다. 각각의 투여 방법은 동일하여도 좋고, 상이하여도 좋다.
- [0375] 상기 병용제에 의해, 예방 및/또는 치료 효과를 발휘하는 질환은 특별히 한정되지 않고, 본 발명 화합물의 예방 및/또는 치료 효과를 보완 및/또는 증강하는 질환이면 좋다.
- [0376] 본 발명 화합물의 대동맥류에 대한 예방 및/또는 치료 효과의 보완 및/또는 증강을 위한 다른 약제로서는, 예컨대, HMG-CoA 환원효소 저해제, 강압제 및 테트라사이클린계 항생물질 등을 들 수 있다.

- [0377] HMG-CoA 환원효소 저해제로서는, 예컨대, 플라바스타틴(나트륨), 심바스타틴, 플루바스타틴(나트륨), 세리바스타틴(나트륨), 이타바스타틴, 아토르바스타틴(칼슘 수화물), 로바스타틴, 피타바스타틴(칼슘) 등을 들 수 있다.
- [0378] 강압제로서는, 예컨대, 칼슘 길항약, 안지오텐신 II 길항약, 안지오텐신 변환효소 저해약, 포스포디에스테라아제 4 저해약, 이노약, 프로스타글란딘류, 알도스테론 길항약, 교감신경 억제약 등을 들 수 있다.
- [0379] 칼슘 길항약으로서는, 예컨대, 니페디핀, 염산베니디핀, 염산딜티아젠펜, 염산베라파밀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 염산베프리딜, 베실산암로디핀, 염산로메리진, 염산에포니디핀 등을 들 수 있다.
- [0380] 안지오텐신 II 길항약으로서는, 예컨대, 로사르탄(칼륨), 칸데사르탄(실렉세틸), 발사르탄, 이르베사르탄, 올메사르탄(메독소밀), 텔미사르탄 등을 들 수 있다.
- [0381] 안지오텐신 변환효소 저해약으로서는, 예컨대, 알라세프릴, 염산이미다프릴, 염산퀴나프릴, 염산테모카프릴, 염산델라프릴, 염산베나제프릴, 캅토프릴, 트란돌라프릴, 페린도프릴, 엘부민, 말레산에날라프릴, 리시노프릴 등을 들 수 있다.
- [0382] 포스포디에스테라아제 4 저해약으로서는, 예컨대, 실로밀라스트, 로플루밀라스트, 아로피린, 아티조람, 시팜피린, 롤리프람 등을 들 수 있다.
- [0383] 이노약으로서는, 예컨대, 아세타졸라미드, 아미노피린, 이소솔루비도, 디클로르페나미드, 스피로노락톤, 트리클로르메티아지드, 퓨로세마이드, 만니톨, 메타졸라미드, 메프루시드 등을 들 수 있다.
- [0384] 알도스테론 길항약으로서는, 예컨대, 드로스피레논, 메티라폰, 칸레노산칼륨, 칸레논, 에플레레논 등을 들 수 있다.
- [0385] 테트라사이클린계 항생물질로서는, 예컨대, 독시사이클린 등을 들 수 있다.
- [0386] 본 발명 화합물의 암에 대한 예방 및/또는 치료 효과의 보완 및/또는 증강을 위한 다른 약제로서는, 예컨대, 알킬화제, 대사길항제, 항암성 항생물질, 식물성 제제, 호르몬제, 백금 화합물, 토포이소머라아제 저해제, 키나아제 저해제, 항CD20 항체, 항HER2 항체, 항EGFR 항체, 항VEGF 항체, 프로테아솜 저해제, HDAC 저해제 및 면역조정약 등을 들 수 있다.
- [0387] 알킬화제로서는, 예컨대, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 다카르바진, 테모졸로미드, 염산니무스틴, 라니무스틴, 벤다무스틴, 티오테파 및 카르보콘 등을 들 수 있다.
- [0388] 대사길항제로서는, 예컨대, 메토티렉세이트, 페메트렉세드, 플루오로우라실, 테가푸르, 테라푸르·우라실, 테가푸르·기메스타트·오타스타트칼륨, 독시플루리딘, 카페시타빈, 시타라빈, 염산젬시타빈, 플루다라빈, 넬라라빈, 카르모푸르 및 염산프로카르바진 등을 들 수 있다.
- [0389] 항암성 항생물질로서는, 예컨대, 마이토마이신 C, 염산독소루비신, 염산아클라루비신, 염산피라루비신, 에피루비신, 크로모마이신 A3, 블레오마이신, 황산페플로마이신 및 테라루비신 등을 들 수 있다.
- [0390] 식물성 제제로서는, 예컨대, 염산이리노데칸, 에토포시드, 황산빈크리스틴, 황산빈블라스틴, 황산빈테신, 주석산비노렐빈, 도세탁셀 수화물, 에리블린메실산염 및 파클리탁셀 등을 들 수 있다.
- [0391] 호르몬제로서는, 예컨대, 인산에스트라무스틴나트륨, 플루타미드, 비칼타미드, 아세트산고세셀린, 아세트산류프로렐린, 시트르산타목시펜, 시트르산토레미펜, 아나스트로졸, 레트로졸, 액세메스탄, 메피티오스탄, 아세트산메드록시프로게스테론, 에피티오스타놀, 포스페스트롤, 염산파드로졸 수화물, 아비라테론, 플루베스트란트 및 아미노글루테티미드 등을 들 수 있다.
- [0392] 백금 화합물로서는, 예컨대, 카르보플라틴, 시스플라틴, 네다플라틴 및 옥살리플라틴 등을 들 수 있다.
- [0393] 토포이소머라아제 저해제의 예로서는, 예컨대, 토포테칸 및 소부족산 등을 들 수 있다.
- [0394] 키나아제 저해제로서는, 예컨대, EGFR 저해제인 에를로티닙, 제피티닙, 아파티닙, HER2 저해제인 라파티닙, BCR-ABL 저해제인 이마티닙, ALK 저해제인 크리조티닙, 멀티키나아제 저해제인 레고라페닙 및 다사티닙 등을 들 수 있다.
- [0395] 항CD20 항체로서는, 예컨대, 리툭시맙, 이브리투모맙, 이브리투모맙튜세탄 및 오크렐리주맙 등을 들 수 있다.
- [0396] 항HER2 항체로서는, 예컨대, 트라스투주맙, 트라스투주맙·엠탄신 및 퍼투주맙 등을 들 수 있다.

- [0397] 항EGFR 항체로서는, 예컨대, 세특시맙 및 파니투무맙 등을 들 수 있다.
- [0398] 항VEGF 항체로서는, 예컨대, 베바시주맙 등을 들 수 있다.
- [0399] 프로테아솜 저해제로서는, 예컨대, 보르테조밍 등을 들 수 있다.
- [0400] HDAC 저해제로서는, 예컨대, 폴리노스타트 등을 들 수 있다.
- [0401] 면역조정약으로서는, 예컨대, 살리도마이드, 레날리도마이드 및 포말리도마이드 등을 들 수 있다.
- [0402] 본 발명 화합물의 동통에 대한 예방 및/또는 치료 효과의 보완 및/또는 증강을 위한 다른 약제로서는, 예컨대, N형 칼슘채널 저해제, 일산화질소 합성효소(NOS) 저해제 및 칸나비노이드 2 수용체 자극제 등을 들 수 있다.
- [0403] N형 칼슘채널 저해제로서는, 예컨대, 실니디핀 등을 들 수 있다.
- [0404] 일산화질소 합성효소(NOS) 저해제로서는, 예컨대, D-아르기닌 및 N^G-모노메틸-L-아르기닌 등을 들 수 있다.
- [0405] 본 발명 화합물과 다른 약제의 질량비는 특별히 한정되지 않는다.
- [0406] 다른 약제는, 임의의 2종 이상을 조합하여 투여하여도 좋다.
- [0407] 또한, 본 발명 화합물의 예방 및/또는 치료 효과를 보완 및/또는 증강하는 다른 약제에는, 상기한 메커니즘에 기초하여, 현재까지 발견되어 있는 것뿐만 아니라 금후 발견될 것도 포함된다.
- [0408] 본 발명 화합물을 단일제로서, 혹은 본 발명 화합물과 다른 약제를 조합한 병용제로서, 상기한 질환의 예방 및/또는 치료의 목적으로 이용하기 위해서는, 유효 성분인 상기 물질을, 통상, 각종 첨가제 또는 용매 등의 약학적으로 허용되는 담체와 함께 제제화한 후에, 전신적 또는 국소적으로, 경구 또는 비경구의 형태로 투여한다. 여기서, 약학적으로 허용되는 담체란, 일반적으로 의약품의 제제에 이용되는 유효 성분 이외의 물질을 의미한다. 약학적으로 허용되는 담체는, 그 제제의 투여량에 있어서 약리 작용을 나타내지 않아, 무해하며, 유효 성분의 치료 효과를 방해하지 않는 것이 바람직하다. 또한, 약학적으로 허용되는 담체는, 유효 성분 및 제제의 유용성을 높이는, 제제화를 쉽게 하는, 품질의 안정화를 도모하는, 또는 사용성을 향상시키는 등의 목적으로 이용할 수도 있다. 구체적으로는, 약사일보사 2000년 간행 「의약품 첨가물 사전」(일본 의약품 첨가제 협회 편집) 등에 기재되어 있는 물질을, 적절하게 목적에 따라 선택하면 좋다.
- [0409] 투여에 이용되는 제형으로서는, 예컨대, 경구 투여용 제제(예: 정제, 캡슐제, 과립제, 산제, 경구 액제, 시럽제, 경구 젤리제 등), 구강용 제제(예: 구강용 정제, 구강용 스프레이제, 구강용 반고형제, 함유제(含嗽劑) 등), 주사용 제제(예: 주사제 등), 투석용 제제(예: 투석용제 등), 흡입용 제제(예: 흡입제 등), 안과용 제제(예: 점안제, 안연고제 등), 이과용 제제(예: 점이제 등), 비과용 제제(예: 점비제 등), 직장용 제제(예: 좌제, 직장용 반고형제, 관장제(腸注劑) 등), 질용 제제(예: 질정, 질용 좌제 등) 및 피부용 제제(예: 외용 고형제, 외용 액제, 스프레이제, 연고제, 크림제, 젤제, 첩부제 등) 등을 들 수 있다.
- [0410] [경구 투여용 제제]
- [0411] 경구 투여용 제제에는, 예컨대, 정제, 캡슐제, 과립제, 산제, 경구 액제, 시럽제, 경구 젤리제 등이 포함된다. 또한, 경구 투여용 제제에는, 제제로부터의 유효 성분의 방출성을 특별히 조절하지 않는 속방성 제제와, 고유의 제제 설계 및 제법에 의해 방출성을 목적에 맞춰 조절한, 예컨대, 장용성 제제나 서방성 제제 등의 방출 조절 제제가 있다. 장용성 제제는, 유효 성분의 위 내에서의 분해를 막거나 또는 유효 성분의 위에 대한 자극 작용을 저감시키는 등의 목적으로, 유효 성분을 위 내에서 방출하지 않고, 주로 소장 내에서 방출하도록 설계된 제제를 말하며, 통상, 산불용성의 장용성 기제를 이용하여 피막을 행함으로써 제조할 수 있다. 서방성 제제는, 투여 횟수의 감소 또는 부작용의 저감을 도모하는 등의 목적으로, 제제로부터의 유효 성분의 방출 속도, 방출 시간, 방출 부위를 조절한 제제를 말하며, 통상, 적절한 서방화제를 이용함으로써 제조할 수 있다. 경구 투여용 제제 중, 캡슐제, 과립제, 정제 등에서는, 복용을 쉽게 하거나, 또는 유효 성분의 분해를 막는 등의 목적으로, 당류 또는 당알코올류, 고분자 화합물 등 적절한 코팅제로 첩피(劑皮)를 행할 수도 있다.
- [0412] (1) 정제
- [0413] 정제는, 경구적으로 투여되는 일정한 형상을 갖는 고형의 제제로서, 소정(素錠), 필름 코팅정, 당의정, 다층정, 유크정 등의 일반적으로 정제라고 불리는 것 외에, 구강내 속봉정, 츄어블정, 발포정, 분산정, 용해정 등이 포함된다. 소정을 제조할 때에는 통상 하기의 (a), (b), 또는 (c)의 수법:

- [0414] (a) 유효 성분에 부형제, 결합제, 붕괴제 등의 첨가제를 가하여 혼화하여 균질하게 하고, 물 또는 결합제를 포함하는 용액을 이용하여 적절한 방법으로 입상으로 한 후, 활택제 등을 첨가하여 혼화하여, 압축 성형하는 수법;
- [0415] (b) 유효 성분에 부형제, 결합제, 붕괴제 등의 첨가제를 가하여 혼화하여 균질하게 한 것을, 직접 압축 성형하거나 또는 미리 첨가제로 제조한 과립에 유효 성분 및 활택제 등을 첨가하여 혼화하여 균질하게 한 후, 압축 성형하는 수법;
- [0416] (c) 유효 성분에 부형제, 결합제 등의 첨가제를 가하여 혼화하여 균질하게 하고, 용매로 습윤시킨 혼련물을 일정한 몰드에 유입시켜 성형한 후, 적절한 방법으로 건조하는 수법이 이용된다.
- [0417] 필름 코팅정은, 통상, 소정에 고분자 화합물 등의 적절한 코팅제로 얇게 제피를 행함으로써 제조할 수 있다. 당의정은, 통상, 소정에 당류 또는 당알코올을 포함하는 코팅제로 제피를 행함으로써 제조할 수 있다. 다층정은, 적절한 방법에 의해, 조성이 상이한 분립체를 층상으로 겹쳐 쌓아, 압축 성형함으로써 제조할 수 있다. 유핵정은, 내핵정을 조성이 상이한 외층으로 덮음으로써 제조할 수 있다. 또한, 정제는, 공지된 적절한 수법을 이용하여 장용정 또는 서방정으로 할 수도 있다. 구강내 속봉정, 츄어블정, 발포정, 분산정 및 용해정은, 첨가제의 적절한 선택에 의해 정제에 독특한 기능을 부여한 것으로, 상기 정제의 제조 수법에 준하여 제조할 수 있다. 또한, 구강내 속봉정이란, 구강 내에서 신속하게 용해 또는 붕괴시켜 복용할 수 있는 정제를; 츄어블정이란, 저작(咀嚼)하여 복용하는 정제를; 발포정이란, 수중에서 급속히 발포하면서 용해 또는 분산되는 정제를; 분산정이란, 물에 분산하여 복용하는 정제를; 용해정이란, 물에 용해하여 복용하는 정제를 말한다. 발포정은, 적절한 산성 물질, 탄산염, 탄산수소염 등을 첨가제로 이용함으로써 제조할 수 있다.
- [0418] (2) 캡슐제
- [0419] 캡슐제는, 캡슐에 충전 또는 캡슐 기제로 피포 성형한 제제로서, 경질 캡슐제, 연질 캡슐제 등이 포함된다. 경질 캡슐제는, 유효 성분에 부형제 등의 첨가제를 가하여 혼화하여 균질하게 한 것, 또는 적절한 방법으로 입상 혹은 성형물로 한 것을, 캡슐에 그대로, 또는 가볍게 성형하여 충전함으로써 제조할 수 있다. 연질 캡슐제는, 유효 성분에 첨가제를 가한 것을, 글리세린, D-소르비톨 등을 첨가하여 소성을 증가시킨 젤라틴 등의 적절한 캡슐 기체이며, 일정한 형상으로 피포 성형함으로써 제조할 수 있다. 캡슐제는, 공지된 적절한 수법을 이용하여 장용성 캡슐제 또는 서방성 캡슐제로 할 수도 있고, 또한, 캡슐 기체에 착색제 또는 보존제 등을 첨가할 수도 있다.
- [0420] (3) 과립제
- [0421] 과립제는, 입상으로 조립(造粒)한 제제로서, 일반적으로 과립제라고 불리는 것 외에, 발포성 과립제 등도 포함된다. 과립제를 제조할 때에는 통상 하기의 (a), (b) 또는 (c)의 수법:
- [0422] (a) 분말상의 유효 성분에 부형제, 결합제, 붕괴제, 또는 그 밖의 첨가제를 가하여 혼화하여 균질하게 한 후, 적절한 방법에 의해 입상으로 하는 수법;
- [0423] (b) 미리 입상으로 제조한 유효 성분에 부형제 등의 첨가제를 가하여 혼화하여, 균질하게 하는 수법;
- [0424] (c) 미리 입상으로 제조한 유효 성분에 부형제 등의 첨가제를 가하여 혼화하여, 적절한 방법에 의해 입상으로 하는 수법이 이용된다.
- [0425] 과립제에는, 필요에 따라 제피를 행할 수도 있고, 또한, 공지된 적절한 수법을 이용하여 장용성 과립제 또는 서방성 과립제로 할 수도 있다. 발포 과립제는, 적절한 산성 물질, 탄산염, 탄산수소염 등을 첨가제에 이용함으로써 제조할 수 있다. 또한, 발포 과립제란, 수중에서 급속히 발포하면서 용해 또는 분산되는 과립제를 말한다. 과립제는, 입자의 크기를 조절함으로써, 세립제로 할 수도 있다.
- [0426] (4) 산제
- [0427] 산제는, 분말상의 제제로서, 통상, 유효 성분에 부형제 또는 그 밖의 첨가제를 가하여 혼화하여, 균질하게 함으로써 제조할 수 있다.
- [0428] (5) 경구 액제
- [0429] 경구 액제는, 액상 또는 유동성이 있는 점조한 겔상의 제제로서, 일반적으로 경구 액제라고 불리는 것 외에, 엘릭시르제, 현탁제, 유제, 리모나데제 등이 포함된다. 경구 액제는, 통상, 유효 성분에 첨가제 및 정제수를 가하

여, 혼화하여 균질하게 용해, 또는 유화 혹은 현탁시키고, 필요에 따라 여과함으로써 제조할 수 있다. 엘릭시르 제란, 감미 및 방향이 있는 에탄올을 포함하는 맑고 투명한 액상의 경구 액제를 말하며, 통상, 고형의 유효 성분 또는 그 침출액에, 에탄올, 정제수, 착향제 및 백당, 그 밖의 당류, 또는 감미제를 첨가하여 용해하고, 여과 또는 그 밖의 방법에 의해 맑고 투명한 액으로 함으로써 제조할 수 있다. 현탁제란, 유효 성분을 미세 균질하게 현탁시킨 경구 액제를 말하며, 통상, 고형의 유효 성분에 현탁화제 또는 그 밖의 첨가제와 정제수 또는 오일을 첨가하여, 적절한 방법으로 현탁시켜, 전체를 균질하게 함으로써 제조할 수 있다. 유제란, 유효 성분을 미세 균질하게 유화한 경구 액제를 말하며, 통상, 액상의 유효 성분에 유화제와 정제수를 첨가하여, 적절한 방법으로 유화하고, 전체를 균질하게 함으로써 제조할 수 있다. 또한, 리모나데제란, 감미 및 산미가 있는 맑고 투명한 액상의 경구 액제를 말한다.

[0430] (6) 시럽제

[0431] 시럽제는, 당류 또는 감미제를 포함하는 점조성이 있는 액상 또는 고형의 제제로서, 시럽용 제제 등이 포함된다. 시럽제는, 통상, 백당, 그 밖의 당류, 혹은 감미제의 용액, 또는 단일 시럽에 유효 성분을 첨가하여 용해, 혼화, 현탁, 또는 유화하고, 필요에 따라 혼액을 자비(煮沸)한 후, 열시(熱時) 여과함으로써 제조할 수 있다. 시럽용 제제란, 물을 첨가하면 시럽제가 되는 과립상 또는 분말상의 제제를 말하며, 드라이 시럽제라고도 불리는 경우가 있다. 시럽용 제제는, 통상, 당류 또는 감미제를 첨가제로서 이용하여, 상기 과립제 또는 산제의 제조 수법에 준하여 제조할 수 있다.

[0432] (7) 경구 젤리제

[0433] 경구 젤리제는, 유동성이 없는 성형한 겔상의 제제로서, 통상, 유효 성분에 첨가제 및 고분자 겔 기제를 첨가하여 혼화하여, 적절한 방법으로 겔화시켜 일정한 형상으로 성형함으로써 제조할 수 있다.

[0434] [구강용 제제]

[0435] (1) 구강용 정제

[0436] 구강용 정제는, 구강 내에 적용하는 일정한 형상의 고형 제제로서, 트로키제, 설하정, 버칼정, 부착정, 껌제 등이 포함된다. 구강용 정제는, 통상, 상기 정제의 제조 수법에 준하여 제조할 수 있다. 또한, 트로키제란, 구강 내에서 서서히 용해 또는 붕괴시켜, 구강, 인두 등의 국소에 적용하는 구강용 정제를; 설하정이란, 유효 성분을 설하에서 신속하게 용해시켜, 구강 점막으로부터 흡수시키는 구강용 정제를; 버칼정이란, 유효 성분을 어금니와 볼 사이에서 서서히 용해시켜, 구강 점막을 통해 흡수시키는 구강용 정제를; 부착정이란, 구강 점막에 부착시켜 이용하는 구강용 정제를; 껌제란, 저작에 의해 유효 성분을 방출하는 구강용 정제를 말한다.

[0437] (2) 구강용 스프레이제

[0438] 구강용 스프레이제는, 유효 성분을 안개상, 분말상, 포말상, 또는 페이스트상 등으로 분무하는 제제로서, 통상, 용제 등에 유효 성분 및 첨가제를 용해 또는 현탁시키고, 필요에 따라 여과한 후, 액화 가스 또는 압축 가스와의 함께 용기에 충전하거나 혹은 유효 성분 및 첨가제를 이용하여 용액 또는 현탁액을 조제하고, 용기에 충전 후, 스프레이용 펌프를 장착함으로써 제조할 수 있다.

[0439] (3) 구강용 반고형제

[0440] 구강용 반고형제는, 구강 점막에 적용하는 제제로서, 크림제, 겔제, 연고제 등이 포함된다. 구강용 반고형제는, 통상, 유효 성분을 첨가제와 함께 정제수 및 바셀린 등의 유성 성분으로 유화하거나 또는 고분자 겔 혹은 유지를 기제로 하여 유효 성분 및 첨가제와 함께 혼화하여 균질하게 함으로써 제조할 수 있다. 크림제란, 수중유형 또는 유중수형으로 유화한 반고형의 제제를 말하며, 유중수형으로 유화한 친유성의 제제에 대해서는 유성 크림제라고도 불리는 경우가 있다. 크림제는, 통상, 바셀린, 고급 알코올 등을 그대로, 또는 유화제 등의 첨가제를 가하여 유상으로 하고, 별도로, 정제수를 그대로, 또는 유화제 등의 첨가제를 가하여 수상으로 하고, 그 어느 상에 유효 성분을 첨가하여, 각각 가온하고, 유상 및 수상을 합하여 전체가 균질하게 될 때까지 뒤섞어 유화함으로써 제조할 수 있다. 겔제란, 겔상의 제제를 말하며, 수성 겔제, 유성 겔제 등이 포함된다. 수성 겔제는, 유효 성분에 고분자 화합물, 그 밖의 첨가제 및 정제수를 첨가하여 용해 또는 현탁시키고, 가온 및 냉각, 또는 겔화제를 첨가하여 가교시킴으로써 제조할 수 있다. 유성 겔제는, 유효 성분에 글리콜류, 고급알코올 등의 액상의 유성 기제 및 그 밖의 첨가제를 가하여 혼화함으로써 제조할 수 있다. 연고제란, 유효 성분을 기체에 용해 또는 분산시킨 반고형의 제제를 말하며, 유지성 연고제, 수용성 연고제 등이 포함된다. 유지성 연고제는, 통상, 유지류, 납류, 파라핀 등의 탄화수소류 등의 유지성 기제를 가온하여 용해하고, 유효 성분을 첨가하고, 혼화하여 용

해 또는 분산시켜, 전체가 균질해질 때까지 섞어 혼련함으로써 제조할 수 있다. 수용성 연고제는, 통상, 마크로 골 등의 수용성 기제를 가온하여 용해하고, 유효 성분을 첨가하여, 전체가 균질해질 때까지 섞어 혼련함으로써 제조할 수 있다.

[0441] (4) 함수제

[0442] 함수제는, 구강, 인두 등의 국소에 적용하는 액상의 제제로서, 용시 용해하여 이용하는 고흡의 제제 등도 포함된다. 함수제는, 통상, 유효 성분에 용제 및 첨가제를 가하여 혼화하여 균질하게 용해하고, 필요에 따라 여과함으로써 제조할 수 있다. 용시 용해하여 이용하는 고흡의 제제의 경우에는, 통상, 상기 정제 또는 과립제 등의 제조 수법에 준하여 제조할 수 있다.

[0443] [주사용 제제]

[0444] (1) 주사제

[0445] 주사제는 피하, 근육 내, 또는 혈관 등의 체내 조직이나 기관에 직접 투여하는 용액, 현탁액, 혹은 유탁액, 또는 용시 용해 혹은 용시 현탁시켜 이용하는 고흡의 무균 제제로서, 일반적으로 주사제라고 불리는 것 외에, 동결 건조 주사제, 분말 주사제, 프리필드 시린지제, 카트리지제, 수액제, 매립 주사제 및 지속성 주사제 등이 포함된다. 주사제를 제조할 때에는 통상 하기의 (a) 또는 (b)의 수법:

[0446] (a) 유효 성분을 그대로, 또는 유효 성분에 첨가제를 가한 것을 주사용수, 다른 수성 용제, 또는 비수성 용제 등에 용해, 현탁, 혹은 유화하여 균질하게 한 것을 주사제용의 용기에 충전하여 밀봉하고, 멸균하는 수법;

[0447] (b) 유효 성분을 그대로, 또는 유효 성분에 첨가를 가한 것을 주사용수, 다른 수성 용제, 또는 비수성 용제 등에 용해, 현탁, 혹은 유화하여 균질하게 한 것을 무균 여과하거나, 무균적으로 조제하여 균질하게 한 것을 주사제용의 용기에 충전하여 밀봉하는 수법이 이용된다.

[0448] 동결 건조 주사제는, 통상, 유효 성분을 그대로, 또는 유효 성분 및 부형제 등의 첨가제를 주사용수에 용해하고, 무균 여과하여, 주사제용의 용기에 충전한 후에 동결 건조하거나 또는 전용 용기로 동결 건조한 후에 직접의 용기에 충전함으로써 제조할 수 있다. 분말 주사제는, 통상, 무균 여과에 의해 처리한 후, 정석(晶析)에 의해 얻은 분말 또는 그 분말에 멸균 처리한 첨가제를 가하여 주사제용의 용기에 충전함으로써 제조할 수 있다. 프리필드 시린지제는, 통상, 유효 성분을 그대로, 또는 유효 성분 및 첨가제를 이용하여 용액, 현탁액, 또는 유탁액을 조제하여 주사통에 충전함으로써 제조할 수 있다. 카트리지제란, 약액이 충전된 카트리지를 전용의 주사기에 넣어 이용하는 주사제를 말하며, 약액이 충전된 카트리지는, 통상, 유효 성분을 그대로, 또는 유효 성분 및 첨가제를 이용하여 용액, 현탁액, 또는 유탁액을 조제하여 카트리지에 충전함으로써 제조할 수 있다. 수액제란, 정맥 내에 투여되는 통상 100 ml 이상의 주사제를 말한다. 매립 주사제란, 장기간에 걸친 유효 성분의 방출을 목적으로 하여, 피하, 근육 내 등에 매립용 기구를 이용하거나 또는 수술에 의해 적용하는 고흡 또는 겔상의 주사를 말한다. 매립 주사제는, 통상, 생분해성 고분자 화합물을 이용하여, 펠릿, 마이크로스페이 또는 겔상으로 함으로써 제조할 수 있다. 지속성 주사제란, 장기간에 걸친 유효 성분의 방출을 목적으로 하여, 근육 내 등에 적용하는 주사제를 말하며, 통상, 유효 성분을 식물유 등에 용해 혹은 현탁시키거나 또는 생분해성 고분자 화합물을 이용한 마이크로스페어의 현탁액으로 함으로써 제조할 수 있다.

[0449] [투석용 제제]

[0450] (1) 투석용제

[0451] 투석용제는, 복막 투석 또는 혈액 투석에 이용하는 액상 혹은 용시 용해하는 고흡의 제제로서, 복막 투석용제, 혈액 투석용제가 포함된다. 복막 투석용제란, 복막 투석에 이용하는 무균의 투석용제를 말하며, 통상, 유효 성분에 첨가제를 가하여, 용제에 용해하여 일정 용량으로 한 것, 또는 유효 성분에 첨가제를 가한 것을 용기에 충전하고, 밀봉하여, 필요에 따라 멸균 처리를 행함으로써 제조할 수 있다. 용시 용해하는 고흡의 제제의 경우에는, 통상, 상기 정제 또는 과립제 등의 제조 수법에 준하여 제조할 수 있다. 혈액 투석용제란, 혈액 투석에 이용하는 투석용제를 말하며, 통상, 유효 성분에 첨가제를 가하여, 용제에 용해하여 일정 용량으로 한 것, 또는 유효 성분에 첨가제를 가한 것을 용기에 충전함으로써 제조할 수 있다. 용시 용해하는 고흡의 제제의 경우에는, 통상, 상기 정제 또는 과립제 등의 제조 수법에 준하여 제조할 수 있다.

[0452] [흡입용 제제]

[0453] (1) 흡입제

- [0454] 흡입제는, 유효 성분을 에어졸로서 흡입하여, 기관지 또는 폐에 적용하는 제제로서, 분말 흡입제, 흡입 액제, 흡입 에어졸제 등이 포함된다. 분말 흡입제란, 흡입량이 일정해지도록 조제된, 고체 입자의 에어졸로서 흡입하는 제제를 말하며, 통상, 유효 성분을 미세한 입자로 하고, 필요에 따라 젖당 등의 첨가제와 혼화하여 균질하게 함으로써 제조할 수 있다. 흡입 액제란, 네블라이저 등에 의해 적용하는 액상의 흡입제를 말하며, 통상, 유효 성분용 용제 및 적절한 등장화제, pH 조절제 등을 첨가하여, 혼화하여 균질하게 용해 또는 현탁시키고, 필요에 따라 여과함으로써 제조할 수 있다. 흡입 에어졸제란, 용기에 충전한 분사제와 함께, 일정량의 유효 성분을 분무하는 정량 분무식 흡입제를 말한다. 흡입 에어졸제는, 통상, 유효 성분용 용제 및 적절한 분산제, 안정화제 등을 첨가하여, 용액 또는 현탁액으로 하고, 액상의 분사제와 함께 내압성의 용기에 충전하고, 정량 밸브를 장착함으로써 제조할 수 있다.
- [0455] [안과용 제제]
- [0456] (1) 점안제
- [0457] 점안제는, 결막낭 등의 안조직에 적용하는, 액상, 또는 용시 용해 혹은 용시 현탁시켜 이용하는 고형의 무균 제제이다. 점안제는, 통상, 유효 성분용 첨가제를 가하여, 용제 등에 용해 혹은 현탁시켜 일정 용량으로 한 것, 또는 유효 성분용 첨가제를 가한 것을 용기에 충전함으로써 제조할 수 있다.
- [0458] (2) 안연고제
- [0459] 안연고제는, 결막낭 등의 안조직에 적용하는 반고형의 무균 제제로서, 통상, 바셀린 등의 기제와 유효 성분용 용액 또는 미세한 분말을 혼화하여 균질하게 하고, 용기에 충전함으로써 제조할 수 있다.
- [0460] [이과용 제제]
- [0461] (1) 점이제
- [0462] 점이제는, 외이 또는 중이에 투여하는, 액상, 반고형, 또는 용시 용해 혹은 용시 현탁시켜 이용하는 고형의 제제이다. 점이제는, 통상, 유효 성분용 첨가제를 가하여, 용제 등에 용해 혹은 현탁시켜 일정 용량으로 한 것, 또는 유효 성분용 첨가제를 가한 것을 용기에 충전함으로써 제조할 수 있다.
- [0463] [비과용 제제]
- [0464] (1) 점비제
- [0465] 점비제는, 비강 또는 코점막에 투여하는 제제로서, 점비 분말제, 점비 액제 등이 포함된다. 점비 분말제란, 비강에 투여하는 미분상(微粉狀)의 점비제를 말하며, 통상, 유효 성분을 적절하게 미세한 입자로 하여, 필요에 따라 첨가제와 혼화하여 균질하게 함으로써 제조할 수 있다. 점비 액제란, 비강에 투여하는 액상, 또는 용시 용해 혹은 용시 현탁시켜 이용하는 고형의 점비제를 말하며, 통상, 유효 성분용 용제 및 첨가제 등을 가하여, 용해 또는 현탁시키고, 필요에 따라 여과함으로써 제조할 수 있다. 점비 액제의 첨가제로서는, 등장화제, pH 조절제 등을 이용할 수 있다.
- [0466] [직장용 제제]
- [0467] (1) 좌제
- [0468] 좌제는, 직장 내에 적용하는, 체온에 의해 용융하거나 또는 물에 서서히 용해 혹은 분산됨으로써 유효 성분을 방출하는 일정한 형상의 반고형 제제이다. 좌제는, 통상, 유효 성분용 분산제, 유화제 등의 첨가제를 가하여 혼화하여 균일하게 한 것을, 가열하는 등으로 액상화시킨 기제 중에 용해 또는 균일하게 분산시키고, 용기에 일정량 충전하여, 고화/성형함으로써 제조할 수 있다. 좌제의 기제로서는, 통상, 유지성 기제 또는 친수성 기제가 이용된다.
- [0469] (2) 직장용 반고형제
- [0470] 직장용 반고형제는, 항문 주위 또는 항문 내에 적용하는 제제로서, 직장용 크림제, 직장용 겔제, 직장용 연고제 등이 포함된다. 직장용 반고형제는, 통상, 유효 성분용 첨가제와 함께 정제수 및 바셀린 등의 유성 성분으로 유화하거나 또는 고분자 겔 혹은 유지를 기제로 하여 유효 성분 및 첨가제와 함께 혼화하여 균질하게 함으로써 제조할 수 있다. 직장용 크림제는, 통상, 바셀린, 고급알코올 등을 그대로, 또는 유화제 등의 첨가제를 가하여 유상으로 하고, 별도로, 정제수를 그대로, 또는 유화제 등의 첨가제를 가하여 수상으로 하며, 그 어느 하나의 상에 유효 성분을 첨가하여, 각각 가운하고, 유상 및 수상을 합하여 전체가 균질해질 때까지 뒤섞어 유화함으로써

제조할 수 있다. 직장용 겔제란, 겔상의 제제를 말하며, 수성 겔제, 유성 겔제 등이 포함된다. 수성 겔제는, 유효 성분에 고분자 화합물, 그 밖의 첨가제 및 정제수를 첨가하여 용해 또는 현탁시키고, 가온 및 냉각, 또는 겔 화제를 첨가하여 가교시킴으로써 제조할 수 있다. 유성 겔제는, 유효 성분에 글리콜류, 고급알코올 등의 액상의 유성 기재 및 그 밖의 첨가제를 가하여 혼화함으로써 제조할 수 있다. 직장용 연고제란, 유효 성분을 기재에 용해 또는 분산시킨 반고형의 제제를 말하며, 유지성 연고제, 수용성 연고제 등이 포함된다. 유지성 연고제는, 통상, 유지류, 납류, 파라핀 등의 탄화수소류 등의 유지성 기제를 가온하여 용해하고, 유효 성분을 첨가하여, 혼화하여 용해 또는 분산시켜, 전체가 균질해질 때까지 섞어 혼련함으로써 제조할 수 있다. 수용성 연고제는, 통상, 마크로콜 등의 수용성 기제를 가온하여 용해하고, 유효 성분을 첨가하여, 전체가 균질해질 때까지 섞어 혼련함으로써 제조할 수 있다.

[0471] (3) 관장제

[0472] 관장제는, 항문을 통해 적용하는 액상 또는 점조한 겔상의 제제로서, 통상, 정제수 또는 적절한 수성 용제를 이용하고, 유효 성분을 용제 등에 용해 또는 현탁시켜 일정 용량으로 하여, 용기에 충전함으로써 제조할 수 있다. 관장제의 첨가제로서는, 분산제, 안정화제, pH 조절제 등을 이용할 수 있다.

[0473] [질용 제제]

[0474] (1) 질정

[0475] 질정은, 질에 적용하는, 물에 서서히 용해 또는 분산됨으로써 유효 성분을 방출하는 일정한 형상의 고형 제제로서, 통상, 상기 정제의 제조 수법에 준하여 제조할 수 있다.

[0476] (2) 질용 좌제

[0477] 질용 좌제는, 질에 적용하는, 체온에 의해 용융하거나, 또는 물에 서서히 용해 혹은 분산됨으로써 유효 성분을 방출하는 일정한 형상의 반고형 제제로서, 통상, 상기 직장용 좌제 등의 제조 수법에 준하여 제조할 수 있다.

[0478] [피부용 제제]

[0479] (1) 외용 고형제

[0480] 외용 고형제는, 두피를 포함하는 피부 또는 손톱에, 도포 또는 살포하는 고형의 제제로서, 외용 산제 등이 포함된다. 외용 산제란, 분말상의 외용 고형제를 말하며, 통상, 유효 성분에 부형제 등의 첨가제를 가하여 혼화하여 균질하게 한 후, 분말상으로 함으로써 제조할 수 있다.

[0481] (2) 외용 액제

[0482] 외용 액제는, 두피를 포함하는 피부 또는 손톱에 도포하는 액상의 제제로서, 리니먼트제, 로션제 등이 포함된다. 외용 액제는, 통상, 유효 성분에 용제, 첨가제 등을 가하여, 용해, 유화, 또는 현탁시키고, 필요에 따라 여과함으로써 제조할 수 있다. 리니먼트제란, 피부에 발라서 이용하는 액상 또는 이상(泥狀)의 외용 액제를 말한다. 로션제란, 유효 성분을 수성의 액에 용해 또는 유화 혹은 미세하게 분산시킨 외용 액제를 말하며, 통상, 유효 성분, 첨가제 및 정제수를 이용하여, 용액, 현탁액, 또는 유탁액으로서 전체를 균질하게 함으로써 제조할 수 있다.

[0483] (3) 스프레이제

[0484] 스프레이제는, 유효 성분을 안개상, 분말상, 포말상, 또는 페이스트상 등으로 하여 피부에 분무하는 제제로서, 외용 에어졸제, 펌프 스프레이제 등이 포함된다. 스프레이제는, 통상, 유효 성분의 용액 또는 현탁액을 조제하고, 필요에 따라 여과한 후, 용기에 충전함으로써 제조할 수 있다. 외용 에어졸제란, 용기에 충전한 액화 가스 또는 압축 가스와 함께 유효 성분을 분무하는 스프레이제를 말한다. 외용 에어졸제는, 통상, 유효 성분의 용액 또는 현탁액을 조제하여, 액상의 분사제와 함께 내압성의 용기에 충전하고, 연속 분사 밸브를 장착함으로써 제조할 수 있다. 외용 에어졸제에는, 필요에 따라, 분산제, 안정화제 등의 첨가제를 가할 수도 있다. 펌프 스프레이제란, 펌프에 의해 용기 내의 유효 성분을 분무하는 스프레이제를 말한다. 펌프 스프레이제는, 통상, 유효 성분 및 첨가제를 용해 또는 현탁시켜, 충전 후의 용기에 펌프를 장착하여 제조할 수 있다.

[0485] (4) 연고제

[0486] 연고제는, 피부에 도포하는, 유효 성분을 기재에 용해 또는 분산시킨 반고형의 제제로서, 유지성 연고제, 수용성 연고제 등이 포함된다. 유지성 연고제는, 통상, 유지류, 납류, 파라핀 등의 탄화수소류 등의 유지성 기제를

가온하여 용해하고, 유효 성분을 첨가하여, 혼화하여 용해 또는 분산시켜, 전체가 균질하게 될 때까지 섞어 혼련함으로써 제조할 수 있다. 수용성 연고제는, 통상, 마크로골 등의 수용성 기제를 가온하여 용해하고, 유효 성분을 첨가하여, 전체가 균질해질 때까지 섞어 혼련함으로써 제조할 수 있다.

[0487] (5) 크림제

[0488] 크림제는, 피부에 도포하는, 수중유형 또는 유중수형으로 유화한 반고형의 제제로서, 유중수형으로 유화한 친유성의 제제에 대해서는 유성 크림제라고 불리는 경우도 있다. 크림제는, 통상, 바셀린, 고급알코올 등을 그대로, 또는 유화제 등의 첨가제를 가하여 유상으로 하고, 별도로, 정제수를 그대로, 또는 유화제 등의 첨가제를 가하여 수상으로 하고, 그 어느 하나의 상에 유효 성분을 첨가하여, 각각 가온하고, 유상 및 수상을 합하여 전체가 균질해질 때까지 뒤섞어 유화함으로써 제조할 수 있다.

[0489] (6) 겔제

[0490] 겔제는, 피부에 도포하는 겔상의 제제로서, 수성 겔제, 유성 겔제 등이 포함된다. 수성 겔제는, 유효 성분에 고분자 화합물, 그 밖의 첨가제 및 정제수를 첨가하여 용해 또는 현탁시키고, 가온 및 냉각, 또는 겔화제를 첨가하여 가교시킴으로써 제조할 수 있다. 유성 겔제는, 유효 성분에 글리콜류, 고급알코올 등의 액상의 유성 기제 및 그 밖의 첨가제를 가하여 혼화함으로써 제조할 수 있다.

[0491] (7) 첩부제

[0492] 첩부제는, 피부에 첩부하는 제제로서, 테이프제, 파프제 등이 포함된다. 첩부제는, 통상, 고분자 화합물 또는 이들의 혼합물을 기제로 하여, 유효 성분을 기제와 혼화하여 균질하게 하고, 지지체 또는 라이너(박리체)에 전연(展延)하여 성형함으로써 제조할 수 있다. 또한, 방출 조절막을 이용하여 경피 흡수형 제제로 할 수도 있다. 첩부제에는, 필요에 따라, 접착제나 흡수촉진제 등의 첨가제를 이용할 수도 있다. 테이프제란, 거의 물을 포함하지 않는 기제를 이용하는 첩부제를 말하며, 플라스틱제, 경고제 등이 포함된다. 테이프제는, 통상, 수지, 플라스틱, 고무 등의 비수용성의 천연 또는 합성 고분자 화합물을 기제로 하여, 유효 성분을 그대로, 또는 유효 성분에 첨가제를 가하여, 전체를 균질하게 하고, 천에 전연 또는 플라스틱제 필름 등에 전연 혹은 봉입하여 성형함으로써 제조할 수 있다. 또한, 유효 성분과 기제 또는 그 밖의 첨가제로 이루어지는 혼합물을 방출 조절막, 지지체 및 라이너(박리체)로 된 방출체에 봉입하여 성형함으로써 제조할 수도 있다. 파프제란, 물을 포함하는 기제를 이용하는 첩부제를 말하며, 통상, 유효 성분을 정제수, 글리세린 등의 액상의 물질과 혼화하여, 전체를 균질하게 하거나, 수용성 고분자, 흡수성 고분자 등의 천연 또는 합성 고분자 화합물을 정제수와 섞어 혼련하고, 유효 성분을 첨가하여, 전체를 균질하게 하고, 천 등에 전연하여 성형함으로써 제조할 수 있다.

[0493] 그 외에 정의되지 않는 한, 본 명세서 내에서 사용되는 모든 기술적, 과학적 용어 및 약어는, 본 발명의 분야에 속하는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0494] 또한, 본 명세서에 있어서, 명시적으로 인용되는 모든 특허문헌 및 비특허문헌 혹은 참고문헌의 내용은, 전부 본 명세서의 일부로서 여기에 인용할 수 있다.

[0495] 실시예

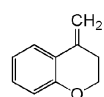
[0496] 이하, 실시예에 의해 본 발명을 상세히 설명하였으나, 본 발명은 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0497] 크로마토그래피에 의한 분리의 개소 및 TLC에 표시되는 괄호 안의 용매는, 사용한 용출용매 또는 전개용매를 나타내고, 비율은 체적비를 나타낸다.

[0498] NMR의 개소에 표시되어 있는 괄호 안의 용매는, 측정에 사용한 용매를 나타내고 있다.

[0499] 본 명세서 내에 이용한 화합물명은, 일반적으로 IUPAC의 규칙에 따라 명명을 행하는 컴퓨터 프로그램, ACD/Name(등록상표)을 이용하거나 Chemdraw Ultra(버전 12.0, Cambridge Soft사 제조)를 이용하거나, 또는 IUPAC 명명법에 준하여 명명한 것이다.

[0500] 참고예 1: 4-메틸렌크로만



[0501]

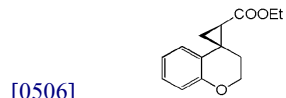
[0502] 질소 기류 하, 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드(435 g)의 테트라히드로푸란(이하, THF라고 함)(1500 ml) 용액

에 리튬비스트리메틸실릴아미드의 THF(1.3 mol/l, 931 ml) 용액을 빙냉 하, 적하한 후, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 4-크로마논(150 g)의 THF(180 ml) 용액을 -5℃에서 적하한 후, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 빙냉 하, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 얻어진 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(75.9 g)을 얻었다.

[0503] TLC: Rf 0.62(헥산:아세트산에틸=9:1);

[0504] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 2.59-2.75, 4.18-4.31, 4.89, 5.51, 6.79-6.94, 7.12-7.20, 7.56.

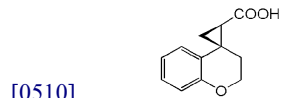
[0505] 참고예 2: 에틸(2'R,4S)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-카르보길레이트



[0507] 질소 기류 하, 참고예 1에서 제조한 화합물(75.9 g)의 디클로로메탄(2500 ml) 용액에 디클로로(p-시멘)루테늄(II)다이머(15.8 g), (S,S)-2,6-비스(4-이소프로필-2-옥사졸린-2-일)피리딘(15.6 g)을 첨가하였다. 디아조아세트산에틸(13% 디클로로메탄 함유, 134 g)의 디클로로메탄(150 ml) 용액을 실온에서 천천히 적하한 후, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가한 후, 디클로로메탄으로 추출하고, 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(91.2 g)을 얻었다.

[0508] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.26, 1.54-1.67, 2.07-2.22, 4.05-4.21, 4.27, 6.68, 6.78-6.89, 7.04-7.12.

[0509] 참고예 3: (2'R,4S)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-카르복실산

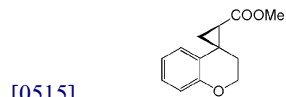


[0511] 참고예 2에서 제조한 화합물(91.2 g)의 메탄올(400 ml) 및 1,2-디메톡시에탄(400 ml) 용액에, 수산화리튬 1수화물(29.6 g)의 물(160 ml) 용액을 첨가하여, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 10% 시트르산 수용액을 첨가한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 얻어진 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄으로 재결정함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(55.2 g)을 얻었다.

[0512] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.59-1.67, 1.68-1.76, 2.15, 2.21-2.29, 4.12-4.23, 4.25-4.36, 6.70, 6.80-6.92, 7.06-7.16;

[0513] HPLC 유지 시간: 6.9분(CHIRALPAK IC 4.6 mm×250 mm 헥산:아세트산에틸:포름산=97:3:1).

[0514] 참고예 4: 메틸(2'R,4S)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-카르보길레이트

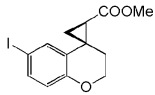


[0516] 질소 기류 하, 참고예 3에서 제조한 화합물(40.0 g)의 N,N-디메틸포름아미드(이하, DMF라 함)(200 ml) 용액에 탄산칼륨(28.5 g)을 첨가한 후, 요오도메탄(31.9 g)을 적하하여, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물에 부어, 헥산-아세트산에틸 혼합 용액으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압 농축함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(40.1 g)을 얻었다.

[0517] TLC: Rf 0.30(헥산:아세트산에틸=9:1);

[0518] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.57-1.69, 2.09-2.22, 3.71, 4.07-4.17, 4.27, 6.68, 6.78-6.90, 7.04-7.14.

[0519] 참고예 5: 메틸(2'R,4S)-6-요오도-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-카르보키레이트



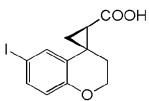
[0520]

[0521] 질소 기류 하, 참고예 4에서 제조한 화합물(40.1 g)의 메탄올(320 ml) 용액에 빙냉 하, 1,3-디요오도-5,5-디메틸히단토인(35.6 g), 진한 황산 3방울을 첨가한 후, 그대로 1.5시간, 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 헥산-아세트산에틸 혼합 용액으로 희석한 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세정하고, 수층을 헥산-아세트산에틸 혼합 용액으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압 농축함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(63.8 g)을 얻었다.

[0522] TLC: Rf 0.33(헥산:아세트산에틸=9:1);

[0523] ¹H-NMR(CDC₁₃): δ 1.60, 2.06-2.19, 3.71, 4.09, 4.20-4.31, 6.59, 6.93, 7.36.

[0524] 참고예 6: (2'R,4S)-6-요오도-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-카르복실산



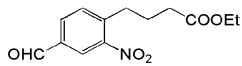
[0525]

[0526] 참고예 5에서 제조한 화합물(15.0 g)의 메탄올(60 ml) 및 1,2-디메톡시에탄(60 ml) 용액에, 수산화나트륨 수용액(2 mol/l, 44 ml)을 첨가하고, 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 염산을 첨가한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 얻어진 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압 농축함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(14.4 g)을 얻었다.

[0527] TLC: Rf 0.42(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[0528] ¹H-NMR(CDC₁₃): δ 1.57-1.74, 2.11, 2.16-2.25, 4.10-4.20, 4.23-4.33, 6.59, 6.94, 7.37.

[0529] 참고예 7: 에틸 4-(4-포르밀-2-니트로페닐)부타노에이트



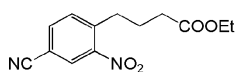
[0530]

[0531] 질소 기류 하, 아연 분말(99.2 g)의 N,N-디메틸아세트아미드(이하, DMA라고 함)(700 ml) 용액에 요오드(26.0 g)를 첨가하여, 10분간 교반하였다. 4-브로모부티르산에틸(200 g)을 적하한 후, 80℃에서 2시간 동안 교반함으로써 아연 시약을 조제하였다. 질소 기류 하, 3-니트로-4-브로모벤즈알데히드(100 g)의 THF(500 ml) 용액에 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐(7.14 g), 아세트산팔라듐(1.96 g)을 첨가한 후, 빙냉 하에서 조제한 아연 시약(500 ml)을 적하하여, 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액, 물을 첨가한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 얻어진 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(91.2 g)을 얻었다.

[0532] TLC: Rf 0.61(헥산:아세트산에틸=2:1);

[0533] ¹H-NMR(CDC₁₃): δ 1.27, 1.97-2.09, 2.42, 3.01, 4.15, 7.57, 8.04, 8.38, 10.03.

[0534] 참고예 8: 에틸 4-(4-시아노-2-니트로페닐)부타노에이트



[0535]

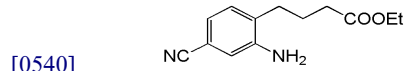
[0536] 참고예 7에서 제조한 화합물(92.0 g)의 DMF(350 ml) 용액에 히드록실아민염산염(26.0 g)을 첨가하여, 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 염화아세틸(30 ml)을 첨가하여, 90℃에서 2시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 얻어진 유기층을 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에

의해 정제함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(81.0 g)을 얻었다.

[0537] TLC: Rf 0.65(헥산:아세트산에틸=2:1);

[0538] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.27, 1.92-2.10, 2.37-2.45, 2.91-3.06, 4.15, 7.55, 7.81, 8.21.

[0539] 참고예 9: 에틸 4-(2-아미노-4-시아노페닐)부타노에이트

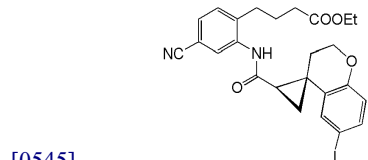


[0541] 참고예 8에서 제조한 화합물(17.0 g)의 에탄올(80 ml) 용액에, 팔라듐탄소(50% wet, 8.0 g)를 첨가하여, 수소 분위기 하, 실온에서 9시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트(상품명)로 여과한 후, 여과액을 농축함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(12.0 g)을 얻었다.

[0542] TLC: Rf 0.56(헥산:아세트산에틸=2:1);

[0543] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.28, 1.79-1.95, 2.38-2.45, 2.50-2.60, 4.09-4.30, 6.89, 6.93-6.98, 7.04-7.10.

[0544] 참고예 10: 에틸 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-요오도-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐]아미노)페닐]부타노에이트

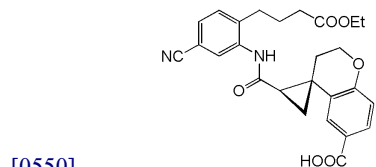


[0546] 참고예 6에서 제조한 화합물(14.4 g) 및 참고예 9에서 제조한 화합물(10.0 g)의 DMA(90 ml) 용액에 4-메틸모르폴린(24.0 ml), 4-디메틸아미노피리딘(5.33 g), 프로필포스포산무수물 환상 트리머(이하, T3P라고 함)(1.7 mol/l, 46.5 ml)를 첨가하여, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 아세트산에틸, 물, 염산 수용액을 첨가하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 얻어진 유기층을 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로써 건조시킨 후, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 헥산-아세트산에틸 혼합 용액으로 세정함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(19.3 g)을 얻었다.

[0547] TLC: Rf 0.42(헥산:아세트산에틸=2:1);

[0548] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.20, 1.61, 1.66-1.79, 1.83, 2.18-2.28, 2.39-2.49, 2.60, 3.66, 3.90, 4.00-4.12, 4.26, 6.58, 7.05, 7.15-7.22, 7.26-7.31, 7.33, 8.72, 9.39.

[0549] 참고예 11: (2'R,4S)-2'-{[5-시아노-2-(4-에톡시-4-옥소부틸)페닐]카르바모일}-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-6-카르복실산

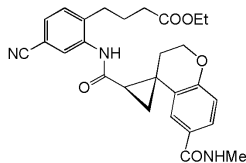


[0551] 참고예 10에서 제조한 화합물(7.40 g)의 DMF(60 ml) 용액에 아세트산나트륨(3.35 g), [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(555 mg)를 첨가하여, 일산화탄소 분위기 하, 80°C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 탄산칼륨 수용액을 첨가하여, 잠시 교반한 후, tert-부틸메틸에테르, 물을 첨가하여, 셀라이트(상품명)로 여과하였다. 여과액에 염산 수용액을 첨가한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 얻어진 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(야마젠 자동정제장치)에 의해 정제함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(6.14 g)을 얻었다.

[0552] TLC: Rf 0.48(디클로로메탄:아세트산에틸:메탄올=8:4:1);

[0553] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.08, 1.65-1.80, 1.83-1.92, 2.25-2.36, 2.37-2.49, 2.55-2.66, 2.71, 3.55, 3.79, 4.12-4.23, 4.37, 6.88, 7.15-7.22, 7.27-7.32, 7.61, 7.83, 8.73, 9.40.

[0554] 참고예 12: 에틸 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-(메틸카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐}아미노]페닐]부타노에이트

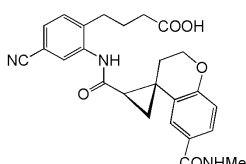


[0555]

[0556] 참고예 6에서 제조한 화합물 대신에 참고예 11에서 제조한 화합물(60.0 mg)을 이용하고, 참고예 9에서 제조한 화합물 대신에 메틸아민염산염(87.5 mg)을 이용하여, 참고예 10과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(53.0 mg)을 얻었다.

[0557] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.07, 1.64-1.79, 1.81-1.89, 2.20-2.35, 2.40, 2.60, 2.69, 2.98, 3.44-3.59, 3.68-3.83, 4.07-4.19, 4.27-4.38, 6.05, 6.82, 7.15-7.22, 7.27-7.32, 7.35-7.44, 8.72, 9.37.

[0558] 실시예 1: 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-(메틸카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐}아미노]페닐]부탄산



[0559]

[0560] 참고예 12에서 제조한 화합물(53 mg)을 이용하고, 메탄올 대신에 에탄올을 이용하여, 참고예 6과 동일한 조작을 행함으로써, 하기 물성치를 갖는 본 발명 화합물(45 mg)을 얻었다.

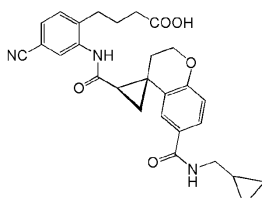
[0561] TLC: Rf 0.45(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[0562] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.21-1.30, 1.55, 1.65-1.82, 2.06-2.26, 2.38-2.67, 2.67-2.76, 3.02, 3.57, 4.33, 4.49-4.58, 6.25, 6.81, 7.19, 7.23-7.30, 7.94, 8.87, 9.93.

[0563] 실시예 2

[0564] 메틸아민염산염 대신에 상응하는 아민 화합물을 이용하여, 참고예 12→실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

[0565] 실시예 2-1: 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-[(시클로프로필메틸)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐}아미노]페닐]부탄산



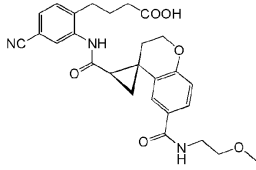
[0566]

[0567] TLC: Rf 0.45(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[0568] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.23-0.31, 0.52-0.63, 0.96-1.14, 1.22-1.30, 1.55, 1.66-1.81, 2.06-2.24, 2.38-2.66, 2.66-2.76, 3.31, 3.57, 4.34, 4.49-4.59, 6.31, 6.83, 7.19, 7.24-7.29, 7.32, 7.95, 8.87, 9.93.

[0569] 실시예 2-2: 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-[(2-메톡시에틸)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클

로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노}페닐}부탄산

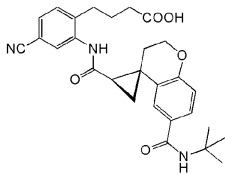


[0570]

[0571] TLC: Rf 0.51(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[0572] ¹H-NMR(CDC₃)₃): δ 1.26, 1.55, 1.67-1.84, 2.06-2.27, 2.39-2.67, 2.67-2.78, 3.39, 3.51-3.78, 4.33, 4.49-4.59, 6.62, 6.82, 7.19, 7.24-7.29, 7.32, 7.92, 8.86, 9.88.

[0573] 실시예 2-3: 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[(2-메틸-2-프로판닐)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노}페닐}부탄산

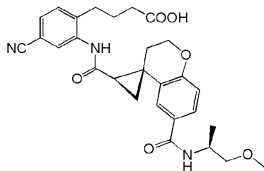


[0574]

[0575] TLC: Rf 0.63(클로로포름:메탄올=19:1);

[0576] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.37, 1.57, 1.64-1.85, 2.04-2.25, 2.42-2.48, 2.60-2.71, 4.01-4.15, 4.24-4.38, 6.80, 7.34-7.45, 7.52-7.66, 7.88, 9.89, 12.11.

[0577] 실시예 2-4: 4-[4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[(2S)-1-메톡시-2-프로판닐)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노}페닐}부탄산



[0578]

[0579] TLC: Rf 0.62(아세트산에틸:메탄올=19:1);

[0580] ¹H-NMR(CD₃OD): δ 1.22, 1.65-1.89, 2.12-2.26, 2.33, 2.62-2.77, 3.30-3.32, 3.37, 3.41, 3.47, 4.21-4.39, 6.82, 7.37-7.51, 7.58, 8.05.

[0581] 실시예 2-5: 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노}페닐}부탄산

[0582] TLC: Rf 0.51(클로로포름:메탄올=9:1);

[0583] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.61, 1.66-1.87, 2.08-2.25, 2.50, 2.59-2.73, 3.81, 4.06-4.19, 4.28-4.42, 6.90, 7.41, 7.49-7.61, 7.73, 7.88, 7.99, 9.91, 10.19, 12.10.

[0584] 실시예 2-6: 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[(3-메톡시-1-아제티딘)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노}페닐}부탄산

[0585] TLC: Rf 0.54(아세트산에틸:메탄올=19:1);

[0586] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.56, 1.67-1.80, 2.04-2.26, 2.45, 2.58-2.72, 3.21, 3.74-3.91, 4.06-4.27, 4.30, 4.37-4.51, 6.83, 7.15, 7.34-7.44, 7.57, 7.88, 9.89, 12.11.

[0587] 실시예 2-7: 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[(1,3-옥사졸-2-일)메틸]카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-

4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노]페닐}부탄산

[0588] TLC: Rf 0.64(클로로포름:메탄올=9:1);

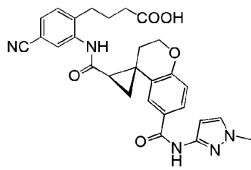
[0589] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.53-1.63, 1.65-1.83, 2.07-2.25, 2.48, 2.58-2.70, 4.03-4.16, 4.27-4.40, 4.47-4.64, 6.87, 7.15, 7.40, 7.48, 7.56, 7.67, 7.87, 8.04, 9.02, 9.90, 12.10.

실시예 2-8: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(1,3-옥사졸-2-일카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노]페닐}부탄산

[0591] TLC: Rf 0.40(클로로포름:메탄올=9:1);

[0592] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.61, 1.66-1.80, 1.86, 2.11-2.25, 2.52, 2.61-2.72, 4.14, 4.38, 6.93, 7.19, 7.42, 7.54-7.65, 7.76, 7.88, 7.96, 9.92, 11.38, 12.10.

실시예 2-9: 4-{4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-[(1-메틸-1H-피라졸-3-일)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노]페닐}부탄산

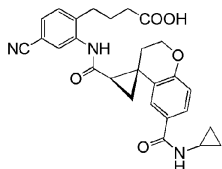


[0594]

[0595] TLC: Rf 0.62(클로로포름:메탄올=9:1);

[0596] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.59, 1.67-1.81, 1.92, 2.10-2.25, 2.54, 2.60-2.72, 3.77, 4.12, 4.35, 6.59, 6.89, 7.42, 7.55-7.62, 7.68, 7.77, 7.88, 9.92, 10.75, 12.10.

실시예 2-10: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(시클로프로필카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노]페닐}부탄산



[0598]

[0599] TLC: Rf 0.65(아세트산에틸:메탄올=19:1);

[0600] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.49-0.59, 0.65-0.75, 1.58, 1.66-1.82, 2.06-2.26, 2.47, 2.61-2.71, 2.81, 4.09, 4.34, 6.83, 7.36-7.45, 7.54-7.65, 7.88, 8.30, 9.89, 12.09.

실시예 2-11: 4-[2-({[(2'R,4S)-6-(부틸카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노]-4-시아노페닐}부탄산

[0602] TLC: Rf 0.79(아세트산에틸:메탄올=19:1);

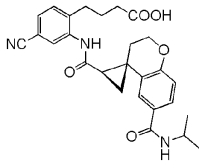
[0603] ¹H-NMR(CDC₁₃): δ 0.93-1.00, 1.21-1.83, 2.06-2.25, 2.37-2.77, 3.41-3.50, 3.51-3.63, 4.33, 4.54, 6.18, 6.81, 7.15-7.31, 7.94, 8.87, 9.93.

실시예 2-12: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(시클로헥실카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노]페닐}부탄산

[0605] TLC: Rf 0.86(아세트산에틸:메탄올=19:1);

[0606] ¹H-NMR(CDC₁₃): δ 1.10-1.87, 1.94-2.26, 2.38-2.79, 3.50-3.64, 3.85-4.04, 4.33, 4.54, 6.04, 6.81, 7.14-7.31, 7.93, 8.87, 9.93.

[0607] 실시예 2-13: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(이소프로필카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐)아미노)페닐]부탄산

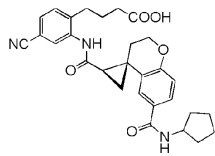


[0608]

[0609] TLC: Rf 0.74(아세트산에틸:메탄올=19:1);

[0610] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.27, 1.34-1.92, 2.01-2.30, 2.38-2.80, 3.50-3.61, 4.18-4.43, 4.54, 6.00, 6.81, 7.15-7.31, 7.94, 8.87, 9.93.

[0611] 실시예 2-14: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(시클로펜틸카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐)아미노)페닐]부탄산



[0612]

[0613] TLC: Rf 0.83(아세트산에틸:메탄올=19:1);

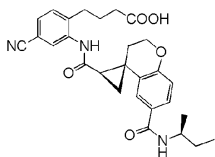
[0614] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.20-1.86, 2.00-2.26, 2.38-2.79, 3.50-3.64, 4.25-4.45, 4.46-4.61, 6.13, 6.81, 7.13-7.31, 7.94, 8.87, 9.93.

[0615] 실시예 2-15: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(이소부틸카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐)아미노)페닐]부탄산

[0616] TLC: Rf 0.83(아세트산에틸:메탄올=19:1);

[0617] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 0.84-1.03, 1.21-2.01, 2.06-2.26, 2.37-2.79, 3.20-3.38, 3.51-3.62, 4.34, 4.49-4.59, 6.18-6.32, 6.82, 7.14-7.32, 7.94, 8.87, 9.93.

[0618] 실시예 2-16: 4-{2-[(2'R,4S)-6-[(2S)-2-부타닐카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐)아미노]-4-시아노페닐}부탄산



[0619]

[0620] TLC: Rf 0.84(아세트산에틸:메탄올=20:1);

[0621] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 0.95, 1.18-1.91, 2.05-2.25, 2.39-2.78, 3.50-3.64, 4.03-4.20, 4.33, 4.48-4.60, 5.97, 6.81, 7.13-7.32, 7.94, 8.87, 9.93.

[0622] 실시예 2-17: 4-{2-[(2'R,4S)-6-[(2R)-2-부타닐카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐)아미노]-4-시아노페닐}부탄산

[0623] TLC: Rf 0.84(아세트산에틸:메탄올=20:1);

[0624] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 0.98, 1.18-1.32, 1.49-1.86, 2.05-2.25, 2.39-2.81, 3.57, 4.11, 4.33, 4.54, 5.95, 6.81, 7.13-7.33, 7.93, 8.81, 8.86, 9.93.

[0625] 실시예 2-18: 4-[2-({[(2'R,4S)-6-(벤질카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카

르보닐}아미노)-4-시아노페닐]부탄산

[0626] TLC: Rf 0.84(아세트산에틸:메탄올=20:1);

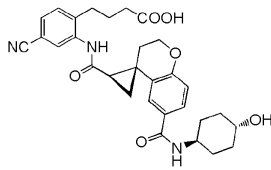
[0627] ¹H-NMR(CDC₁₃): δ 1.20-1.86, 2.06-2.26, 2.40-2.79, 3.58, 4.34, 4.48-4.72, 6.47, 6.80, 7.15-7.42, 7.99, 8.87, 9.92.

[0628] 실시예 2-19: 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[(3R)-테트라히드로-3-푸라닐카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐}아미노}페닐}부탄산

[0629] TLC: Rf 0.56(아세트산에틸:메탄올=19:1);

[0630] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.59, 1.67-1.83, 1.90, 2.07-2.26, 2.46, 2.61-2.71, 3.58, 3.72, 3.82-3.92, 4.10, 4.33, 4.48, 6.85, 7.38-7.48, 7.58, 7.67, 7.88, 8.39, 9.91, 12.11.

[0631] 실시예 2-20: 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐}아미노}페닐}부탄산

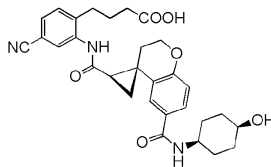


[0632]

[0633] TLC: Rf 0.57(아세트산에틸:메탄올=9:1);

[0634] ¹H-NMR(CDC₁₃): δ 0.77-1.85, 1.95-2.26, 2.38-2.77, 3.48-3.77, 3.83-4.04, 4.33, 4.54, 5.97, 6.81, 7.15-7.35, 7.92, 8.87, 9.92.

[0635] 실시예 2-21: 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[(시스-4-히드록시시클로헥실)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐}아미노}페닐}부탄산



[0636]

[0637] TLC: Rf 0.64(아세트산에틸:메탄올=9:1);

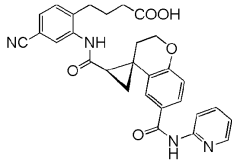
[0638] ¹H-NMR(CDC₁₃): δ 1.20-1.31, 1.51-1.86, 2.05-2.24, 2.38-2.79, 3.51-3.62, 3.94-4.09, 4.33, 4.54, 6.16, 6.82, 7.13-7.31, 7.92, 8.87, 9.92.

[0639] 실시예 2-22: 4-[4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[(2-(디메틸아미노)에틸]카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐}아미노}페닐]부탄산

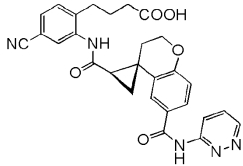
[0640] TLC: Rf 0.17(아세트산에틸:메탄올=9:1, 크로마토렉스 디올 TLC 플레이트(후지실리시아));

[0641] ¹H-NMR(CDC₁₃): δ 1.19-1.34, 1.59, 1.66-1.84, 2.09-3.16, 3.38, 3.62-3.81, 4.33, 4.52, 6.85, 7.15-7.31, 7.52-7.64, 7.87, 8.80, 9.55.

[0642] 실시예 2-23: 4-[4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-(2-피리디닐카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐}아미노}페닐]부탄산



- [0643]
- [0644] TLC: Rf 0.83(아세트산에틸:메탄올=19:1);
- [0645] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.58, 1.73, 1.88-1.99, 2.10-2.24, 2.60-2.70, 4.06-4.18, 4.30-4.40, 6.90, 7.14, 7.41, 7.57, 7.72, 7.77-7.90, 8.18, 8.38, 9.91, 10.78, 12.09.
- [0646] 실시예 2-24: 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[(2-피리디닐메틸)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노}페닐}부탄산
- [0647] TLC: Rf 0.62(아세트산에틸:메탄올=9:1);
- [0648] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.58, 1.63-1.84, 2.01-2.24, 2.59-2.69, 4.04-4.16, 4.27-4.39, 4.55, 6.87, 7.22-7.33, 7.40, 7.55, 7.66-7.80, 7.87, 8.45-8.55, 9.01, 9.90, 12.09.
- [0649] 실시예 2-25: 4-[4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[(2R)-1-메톡시-2-프로파닐]카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노}페닐}부탄산
- [0650] TLC: Rf 0.76(아세트산에틸:메탄올=19:1);
- [0651] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.12, 1.59, 1.67-1.83, 2.08-2.25, 2.47, 2.61-2.70, 3.23-3.31, 3.40, 4.09, 4.20, 4.33, 6.85, 7.39-7.46, 7.58, 7.65, 7.89, 8.09, 9.90, 12.11.
- [0652] 실시예 2-26: 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[(3-옥세타닐메틸)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노}페닐}부탄산
- [0653] TLC: Rf 0.56(클로로포름:메탄올=9:1);
- [0654] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.59, 1.66-1.80, 2.09-2.25, 2.46, 2.61-2.71, 3.15, 3.52, 4.10, 4.28-4.39, 4.63, 6.85, 7.37-7.47, 7.57-7.64, 7.89, 8.50, 9.92, 12.10.
- [0655] 실시예 2-27: 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[(3S)-테트라히드로-3-푸라닐카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노}페닐}부탄산
- [0656] TLC: Rf 0.50(아세트산에틸:메탄올=19:1);
- [0657] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.51-1.63, 1.64-1.97, 2.04-2.28, 2.41-2.47, 2.60-2.70, 3.58, 3.64-3.77, 3.80-3.92, 4.02-4.16, 4.26-4.38, 4.38-4.53, 6.84, 7.36-7.48, 7.58, 7.67, 7.87, 8.37, 9.91, 12.10.
- [0658] 실시예 2-28: 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[(시클로부틸메틸)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노}페닐}부탄산
- [0659] TLC: Rf 0.63(디클로로메탄:메탄올=9:1);
- [0660] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.52-1.62, 1.62-1.88, 1.88-2.06, 2.06-2.24, 2.60-2.70, 3.23-3.30, 4.01-4.14, 4.26-4.37, 6.83, 7.36-7.45, 7.59, 7.88, 8.31, 9.91, 12.10.
- [0661] 실시예 2-29: 4-[4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-(3-피리다지닐카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노}페닐}부탄산



- [0662]
- [0663] TLC: Rf 0.65(디클로로메탄:메탄올=9:1);
- [0664] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.59, 1.72, 1.87-1.99, 2.05-2.24, 2.54-2.70, 4.05-4.23, 4.30-4.44, 6.93, 7.41, 7.57, 7.72, 7.76-7.93, 8.38, 9.00, 9.99, 11.45, 12.11.
- [0665] 실시예 2-30: 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[(1-메틸-4-피페리디닐)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노}페닐}부탄산
- [0666] TLC: Rf 0.21(디클로로메탄:메탄올:28% 암모니아수=4:1:0.1);
- [0667] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.49-1.83, 1.90-2.06, 2.06-2.24, 2.65, 2.81, 3.73, 4.02-4.15, 4.26-4.37, 6.83, 7.37-7.46, 7.56, 7.63, 7.90, 8.14, 10.01.
- [0668] 실시예 2-31: 4-[4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-(1H-피라졸-4-일카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노}페닐}부탄산
- [0669] TLC: Rf 0.45(디클로로메탄:메탄올=9:1);
- [0670] ¹H-NMR(CD₃OD): δ 1.65-1.90, 2.24, 2.35, 2.60-2.80, 4.20-4.42, 6.89, 7.39-7.50, 7.59, 7.70, 7.89, 8.03.
- [0671] 실시예 2-32: 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[(2,2-디플루오로에틸)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노}페닐}부탄산
- [0672] TLC: Rf 0.76(아세트산에틸:메탄올=19:1);
- [0673] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.53-1.81, 2.06-2.25, 2.41-2.47, 2.58-2.71, 3.55-3.78, 4.04-4.17, 4.25-4.40, 5.84-6.36, 6.87, 7.41, 7.48, 7.55, 7.67, 7.87, 8.73, 9.91, 12.10.
- [0674] 실시예 2-33: 4-[4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[(3S)-1-메틸-3-피롤리디닐]카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노}페닐}부탄산
- [0675] TLC: Rf 0.33(디클로로메탄:메탄올=9:1);
- [0676] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.50-1.59, 1.62-1.84, 2.06-2.23, 2.37, 2.64, 2.74-2.84, 4.14, 4.24-4.36, 4.45, 6.83, 7.35-7.48, 7.55, 7.63, 7.98, 8.45, 10.09.
- [0677] 실시예 2-34: 4-[4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-(1,3-티아졸-2-일카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노}페닐}부탄산
- [0678] TLC: Rf 0.68(디클로로메탄:메탄올=9:1);
- [0679] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.56-1.64, 1.65-1.81, 1.86-1.96, 2.10-2.24, 2.60-2.70, 4.07-4.19, 4.32-4.43, 6.94, 7.26, 7.41, 7.53-7.60, 7.79, 7.82-7.90, 9.92, 12.11, 12.53.
- [0680] 실시예 2-35: 4-[4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-(3-피리디닐카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노}페닐}부탄산
- [0681] TLC: Rf 0.53(디클로로메탄:메탄올=9:1);
- [0682] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.58-1.65, 1.72, 1.83, 2.08-2.24, 2.61-2.70, 4.30-4.43, 6.94, 7.35-7.45, 7.57, 7.79, 7.88, 8.11-8.18, 8.30, 8.90, 9.93, 10.24, 12.09.

[0683] 실시예 2-36: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(2-피리미디닐카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

[0684] TLC: Rf 0.56(디클로로메탄:메탄올=9:1);

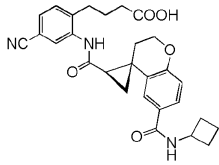
[0685] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.53-1.63, 1.63-1.80, 1.84-1.95, 2.07-2.24, 2.60-2.70, 4.06-4.19, 4.29-4.43, 6.90, 7.24, 7.41, 7.57, 7.64, 7.75, 7.86, 8.72, 9.91, 10.94, 12.08.

[0686] 실시예 2-37: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(1,2-옥사졸-3-일카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

[0687] TLC: Rf 0.65(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[0688] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.36-1.50, 1.62, 1.86-2.15, 2.53-2.68, 2.68-2.89, 4.19-4.37, 6.85, 6.91, 7.31-7.41, 7.41-7.49, 7.62, 7.79, 8.36, 8.75, 11.61, 12.62.

[0689] 실시예 2-38: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(시클로부틸카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

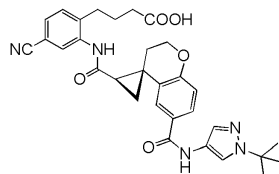


[0690]

[0691] TLC: Rf 0.72(아세트산에틸);

[0692] ¹H-NMR(CD₃OD): δ 1.62-1.90, 2.02-2.44, 2.59-2.80, 4.19-4.30, 4.33, 4.49, 6.82, 7.37-7.51, 7.58, 8.04.

[0693] 실시예 2-39: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-{{[1-(2-메틸-2-프로파닐)-1H-피라졸-4-일]카르바모일}-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

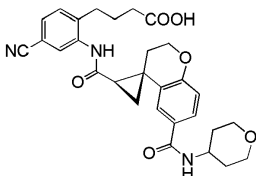


[0694]

[0695] TLC: Rf 0.64(아세트산에틸);

[0696] ¹H-NMR(CD₃OD): δ 1.59, 1.67-1.92, 2.16-2.29, 2.30-2.41, 2.62-2.78, 4.21-4.32, 4.33-4.46, 6.88, 7.37-7.51, 7.58, 7.65-7.74, 8.03, 8.11.

[0697] 실시예 2-40: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(테트라히드로-2H-피란-4-일카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산



[0698]

[0699] TLC: Rf 0.62(아세트산에틸:메탄올=9:1);

[0700] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.44-1.86, 2.02-2.24, 2.59-2.70, 3.35-3.44, 3.80-4.15, 4.25-4.37, 6.84, 7.37-7.46, 7.57, 7.64, 7.87, 8.13, 9.90, 12.09.

[0701] 실시예 2-41: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(1,2-옥사졸-5-일카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시

클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

[0702]

TLC: Rf 0.71(아세트산에틸:메탄올=9:1);

[0703]

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.56-1.66, 1.73, 1.87, 2.06-2.25, 2.60-2.70, 4.06-4.19, 4.31-4.44, 6.39, 6.94, 7.41, 7.57, 7.67, 7.81, 7.87, 8.50, 9.92, 11.90, 12.09.

[0704]

실시예 2-42: 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-(4-피리디닐카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

[0705]

TLC: Rf 0.53(디클로로메탄:메탄올=4:1);

[0706]

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.57-1.66, 1.73, 1.83, 2.09-2.24, 2.60-2.70, 4.08-4.21, 4.31-4.42, 6.95, 7.41, 7.52-7.61, 7.74-7.91, 8.42-8.52, 9.91, 10.38, 12.09.

[0707]

실시예 2-43: 4-{4-시아노-2-(((2'R,4S)-6-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐}아미노)페닐}부탄산

[0708]

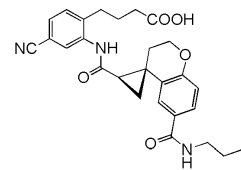
TLC: Rf 0.58(클로로포름:메탄올=9:1);

[0709]

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.55-1.65, 1.66-1.90, 2.06-2.29, 2.50, 2.60-2.74, 3.66, 4.06-4.22, 4.30-4.46, 6.17, 6.93, 7.35-7.45, 7.52-7.61, 7.77, 7.88, 9.91, 10.15, 12.10.

[0710]

실시예 2-44: 4-[4-시아노-2-(((2'R,4S)-6-(프로필카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산



[0711]

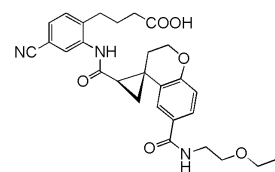
TLC: Rf 0.75(아세트산에틸);

[0713]

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.88, 1.45-1.63, 1.68-1.82, 2.07-2.25, 2.45, 2.61-2.72, 3.15-3.26, 4.10, 4.32, 6.85, 7.39-7.46, 7.57-7.63, 7.88, 8.32, 9.90, 12.11.

[0714]

실시예 2-45: 4-{4-시아노-2-(((2'R,4S)-6-[(2-에톡시에틸)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐}아미노)페닐}부탄산



[0715]

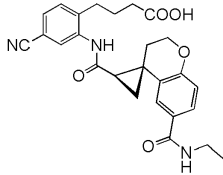
TLC: Rf 0.51(아세트산에틸);

[0717]

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.11, 1.59, 1.67-1.83, 2.07-2.26, 2.47, 2.61-2.71, 3.35-3.52, 4.10, 4.33, 6.85, 7.38-7.48, 7.57-7.64, 7.88, 8.42, 9.90, 12.09.

[0718]

실시예 2-46: 4-[4-시아노-2-(((2'R,4S)-6-(에틸카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산



[0719]

[0720]

TLC: Rf 0.59(아세트산에틸);

[0721]

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.10, 1.58, 1.65-1.80, 2.07-2.24, 2.45, 2.58-2.69, 3.19-3.33, 4.09, 4.32, 6.84, 7.37-7.45, 7.57, 7.62, 7.88, 8.33, 9.89, 12.09.

[0722]

실시예 2-47: 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[(1-메톡시-2-메틸-2-프로파닐)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐}아미노}페닐}부탄산

[0723]

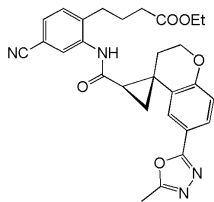
TLC: Rf 0.72(헥산:아세트산에틸=1:3);

[0724]

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.33, 1.57, 1.67-1.86, 2.08-2.25, 2.47, 2.62-2.71, 3.27, 3.53, 4.09, 4.32, 6.82, 7.35-7.45, 7.48, 7.57-7.62, 7.88, 9.89, 12.10.

[0725]

참고예 13: 에틸 4-[4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐}아미노}페닐]부타노에이트



[0726]

[0727]

참고예 11에서 제조한 화합물(50 mg) 및 아세트히드라진(16 mg)의 디클로로메탄(0.5 ml) 용액에, 트리에틸아민(60 μl)과 T3P(1.7 mol/l 아세트산에틸 용액, 95 μl)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(야마젠 자동정제장치)에 의해 정제함으로써 얻은 화합물의 THF(5 ml) 용액에, 버게스 시약(Burgess Reagent: 메틸 N-(트리에틸암모니오술포닐)카르바메이트)(117 mg)을 실온에서 첨가하였다. 마이크로웨이브 반응 장치(바이오타지사 제조)를 이용하여 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 부어, 아세트산에틸로 추출하였다. 얻어진 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(야마젠 자동정제장치)에 의해 정제함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(22 mg)을 얻었다.

[0728]

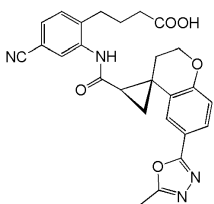
TLC: Rf 0.53(헥산:아세트산에틸=1:3);

[0729]

¹H-NMR(CDC₁₃): δ 0.94, 1.65-1.83, 1.89, 2.26-2.34, 2.35-2.44, 2.56-2.63, 2.66-2.76, 3.12-3.28, 3.36-3.55, 3.58-3.74, 4.07-4.23, 4.30-4.41, 6.92, 7.18, 7.28, 7.54, 7.70, 8.72, 9.39.

[0730]

실시예 3: 4-[4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐}아미노}페닐]부탄산



[0731]

[0732]

참고예 12에서 제조한 화합물 대신에, 참고예 13에서 제조한 화합물을 이용하여, 실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

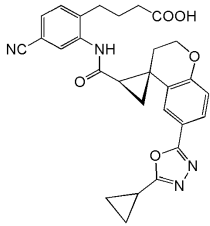
[0733] TLC: Rf 0.93(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[0734] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.27, 1.54, 1.70-1.91, 2.17, 2.32, 2.45-2.90, 3.64, 4.35-4.48, 4.56-4.66, 6.92, 7.20, 7.28, 7.58, 8.15, 8.92, 9.91, 12.68.

[0735] 실시예 4

[0736] 아세틸히드라진 대신에, 상당하는 히드라진 화합물을 이용하여, 참고예 13→실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

[0737] 실시예 4-1: 4-[4-시아노-2-({(2'R,4S)-6-(5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노)페닐]부탄산



[0738]

[0739] TLC: Rf 0.64(아세트산에틸:메탄올=19:1);

[0740] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.14-1.32, 1.78, 2.07-2.41, 2.43-2.91, 3.63, 4.33-4.49, 4.61, 6.86-6.96, 7.16-7.32, 7.54, 8.13, 8.92, 9.91.

[0741] 실시예 4-2: 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[5-(2-메틸-2-프로판일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노}페닐]부탄산

[0742] TLC: Rf 0.83(아세트산에틸:메탄올=19:1);

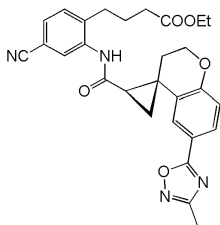
[0743] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.19-1.32, 1.44-1.52, 1.64-1.87, 2.10-2.40, 2.44-2.90, 3.64, 4.35-4.49, 4.56-4.67, 6.93, 7.16-7.35, 7.60, 8.15, 8.92, 9.92.

[0744] 실시예 4-3: 4-[4-시아노-2-({(2'R,4S)-6-(5-에틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노)페닐]부탄산

[0745] TLC: Rf 0.53(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[0746] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.32, 1.60, 1.66-1.82, 2.10-2.24, 2.60-2.70, 2.92, 4.09-4.21, 4.31-4.42, 6.99, 7.41, 7.46, 7.57, 7.71, 7.88, 9.91, 12.08.

[0747] 참고예 14: 에틸 4-[4-시아노-2-({(2'R,4S)-6-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노)페닐]부타노에이트



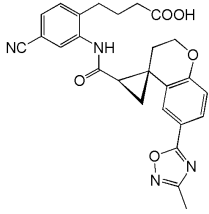
[0748]

[0749] 참고예 11에서 제조한 화합물(80 mg) 및 아세트아미드옥심(32 mg)의 아세트산에틸(0.5 ml) 용액에, 트리에틸아민(0.144 ml)과 T3P(1.7 mol/l 아세트산에틸 용액, 0.380 ml)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 4일간 가열 환류한 후, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아마젠 자동정제장치)에 의해 정제함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(49 mg)을 얻었다.

[0750] TLC: Rf 0.55(헥산:아세트산에틸=1:1);

[0751] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.92, 1.64-1.83, 1.86-1.95, 2.22-2.35, 2.36-2.44, 2.45, 2.54-2.65, 2.72, 3.39-3.54, 3.59-3.73, 4.10-4.23, 4.32-4.44, 6.94, 7.20, 7.28, 7.59, 7.84, 8.74, 9.39.

[0752] 실시예 5: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산



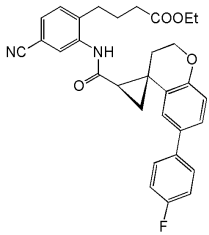
[0753]

[0754] 참고예 12에서 제조한 화합물 대신에, 참고예 14에서 제조한 화합물을 이용하여, 실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

[0755] TLC: Rf 0.74(아세트산에틸:메탄올=20:1);

[0756] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 1.55-1.64, 1.67-1.83, 2.11-2.29, 2.39, 2.51-2.60, 2.61-2.73, 4.11-4.25, 4.31-4.44, 7.02, 7.41, 7.52-7.62, 7.83, 7.88, 9.90, 12.10.

[0757] 참고예 15: 에틸 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(4-플루오로페닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부타노에이트



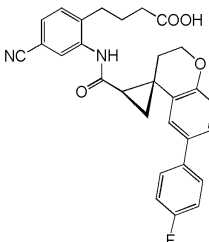
[0758]

[0759] 참고예 10에서 제조한 화합물(70 mg)의 1,2-디메톡시에탄(0.4 ml) 용액에, 실온에서 탄산세슘(84 mg), 4-플루오로페닐보론산(36 mg) 및 정제수(0.4 ml)를 첨가하여 아르곤 치환하였다. [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(5 mg)를 첨가하여, 85°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸로 희석한 후, 물을 첨가하여 아세트산에틸로 추출하였다. 얻어진 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(야마젠 자동정제장치)에 의해 정제함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(54 mg)을 얻었다.

[0760] TLC: Rf 0.48(헥산:아세트산에틸=2:1);

[0761] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.83, 1.64-1.79, 1.82-1.93, 2.29, 2.33-2.43, 2.48-2.74, 3.30, 3.49, 4.06-4.19, 4.26-4.38, 6.84-6.91, 6.97, 7.04-7.15, 7.15-7.22, 7.22-7.32, 7.39-7.51, 8.73, 9.30.

[0762] 실시예 6: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(4-플루오로페닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산



[0763]

[0764] 참고예 12에서 제조한 화합물 대신에, 참고예 15에서 제조한 화합물을 이용하여, 실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

[0765] TLC: Rf 0.58(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[0766] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.50-1.60, 1.72, 1.87, 2.06-2.24, 2.60-2.69, 4.03-4.15, 4.24-4.35, 6.87, 7.11, 7.19-7.29, 7.32-7.44, 7.56, 7.61-7.70, 7.87, 9.88, 12.09.

[0767] 실시예 7

[0768] 4-플루오로페닐보론산 대신에, 상당하는 보론산 화합물 또는 복소환을 이용하여, 참고예 15→실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

[0769] 실시예 7-1: 4-[4-시아노-2-({(2'R,4S)-6-페닐-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

[0770] TLC: Rf 0.53(디클로로메탄:메탄올=9:1)

[0771] ¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.58-1.81, 2.14-2.27, 2.36-2.46, 2.49-2.71, 2.78, 4.22-4.37, 6.92, 7.15, 7.16-7.22, 7.26-7.51, 7.52-7.61, 8.69, 8.95.

[0772] 실시예

7-2:

4-[4-시아노-2-({(2'R,4S)-6-(4-피리디닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

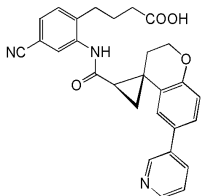
[0773] TLC: Rf 0.36(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[0774] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.52-1.63, 1.64-1.79, 1.87-1.99, 2.08-2.30, 2.43-2.73, 3.99-4.20, 4.25-4.41, 6.93, 7.31, 7.40, 7.56, 7.66-7.71, 7.87, 8.51-8.62, 9.88, 11.90-12.18.

[0775] 실시예

7-3:

4-[4-시아노-2-({(2'R,4S)-6-(3-피리디닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

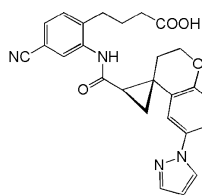


[0776]

[0777] TLC: Rf 0.36(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[0778] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.56, 1.65-1.77, 1.88-2.00, 2.06-2.30, 2.34-2.75, 4.03-4.19, 4.25-4.39, 6.92, 7.22, 7.37-7.51, 7.57, 7.87, 7.99-8.09, 8.48-8.53, 8.87, 9.87.

[0779] 실시예 7-4: 4-[4-시아노-2-({(2'R,4S)-6-(1H-피라졸-1-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산



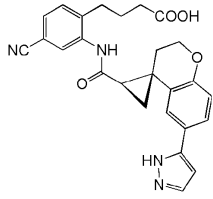
[0780]

[0781] TLC: Rf 0.45(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[0782] ¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.23-1.34, 1.62, 1.66-1.83, 2.05-2.23, 2.40-2.59, 2.61-2.82, 3.37-3.47, 4.22-4.35,

4.44-4.52, 6.49, 6.88, 7.11, 7.20, 7.28, 7.41, 7.71, 8.86, 9.95.

[0783] 실시예 7-5: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(1H-피라졸-5-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

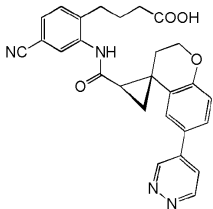


[0784]

[0785] TLC: Rf 0.35(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[0786] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.51-1.62, 1.63-1.86, 2.04-2.33, 2.34-2.75, 3.98-4.14, 4.23-4.35, 6.65, 6.82, 7.29, 7.40, 7.48-7.60, 7.63, 7.87, 9.91, 12.47.

[0787] 실시예 7-6: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(4-피리다지닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산



[0788]

[0789] TLC: Rf 0.40(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[0790] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.53-1.62, 1.63-1.80, 1.95-2.06, 2.09-2.33, 2.34-2.78, 4.01-4.22, 4.28-4.42, 6.97, 7.42, 7.47, 7.57, 7.71, 7.87, 7.94-8.04, 9.20, 9.60, 9.87, 12.1.

[0791] 실시예 7-7: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

[0792] TLC: Rf 0.25(아세트산에틸:메탄올=19:1);

[0793] ¹H-NMR(CDC₁₃): δ 1.44-1.88, 2.22-2.33, 2.48, 2.58-2.76, 3.70, 4.16-4.36, 6.81-6.95, 7.11-7.34, 7.39, 7.56, 8.73, 9.16.

[0794] 실시예 7-8: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(5-피리미디닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

[0795] TLC: Rf 0.44(디클로로메탄:메탄올=9:1);

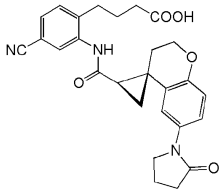
[0796] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.57, 1.65-1.79, 1.92-2.03, 2.06-2.35, 2.36-2.77, 4.01-4.17, 4.27-4.40, 6.94, 7.33, 7.40, 7.50-7.61, 7.87, 9.12, 9.86, 12.08.

[0797] 실시예 7-9: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(2-티에닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

[0798] TLC: Rf 0.44(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[0799] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.51-1.61, 1.65-1.78, 1.79-1.88, 2.05-2.31, 2.40-2.76, 3.98-4.14, 4.23-4.36, 6.83, 7.04-7.16, 7.30-7.49, 7.57, 7.86, 9.90, 12.08.

[0800] 실시예 7-10: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(2-옥소-1-피롤리디닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산



[0801]

[0802] TLC: Rf 0.47(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[0803] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.50-1.59, 1.60-1.80, 1.93-2.12, 2.19, 2.31-2.51, 2.54-2.78, 3.78, 3.93-4.09, 4.19-4.31, 6.78, 7.09, 7.29, 7.40, 7.56, 7.85, 9.91, 12.08.

[0804] 실시예 7-11: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(1,3-티아졸-5-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

[0805] TLC: Rf 0.53(아세트산에틸:메탄올=20:1);

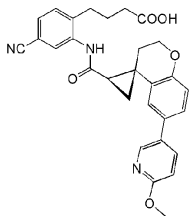
[0806] ¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.20-1.30, 1.58, 1.73-1.90, 2.26-2.37, 2.52, 2.64-2.82, 4.19-4.41, 6.81-6.97, 7.13-7.35, 7.77, 8.60, 8.69, 9.25.

[0807] 실시예 7-12: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

[0808] TLC: Rf 0.40(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[0809] ¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.59-1.70, 1.76-1.84, 2.31, 2.43-2.53, 2.60-2.80, 4.15-4.44, 6.72, 6.89, 6.97, 7.09-7.36, 7.68, 7.89, 8.43, 8.70, 9.15.

[0810] 실시예 7-13: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(6-메톡시-3-피리디닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

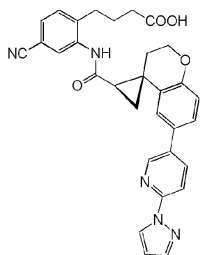


[0811]

[0812] TLC: Rf 0.56(아세트산에틸);

[0813] ¹H-NMR(CD₃OD): δ 1.65-1.93, 2.14-2.29, 2.33, 2.58, 2.67-2.78, 3.92, 4.21, 4.32, 6.80-6.91, 7.06, 7.30, 7.42, 7.48, 7.84-7.95, 8.31.

[0814] 실시예 7-14: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-[6-(1H-피라졸-1-일)-3-피리디닐]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산



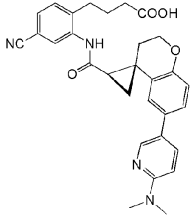
[0815]

[0816] TLC: Rf 0.60(클로로포름:메탄올=9:1);

[0817] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.57, 1.63-1.79, 1.89-2.01, 2.08-2.25, 2.50-2.56, 2.60-2.72, 4.03-4.18, 4.27-4.40,

6.59, 6.93, 7.27, 7.40, 7.47-7.60, 7.80-7.91, 7.96, 8.27, 8.63, 8.76, 9.88, 12.10.

[0818] 실시예 7-15: 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[6-(디메틸아미노)-3-피리디닐]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노}페닐}부탄산

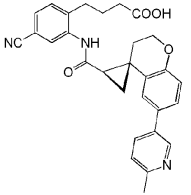


[0819]

[0820] TLC: Rf 0.58(클로로포름:메탄올=9:1);

[0821] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.51-1.62, 1.63-1.80, 1.84-1.95, 2.06-2.25, 2.51-2.57, 2.60-2.75, 3.18, 4.02-4.17, 4.23-4.39, 6.88, 7.01-7.21, 7.35-7.47, 7.55, 7.87, 8.10-8.29, 9.92, 12.10.

[0822] 실시예 7-16: 4-[4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-(6-메틸-3-피리디닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노}페닐}부탄산



[0823]

[0824] TLC: Rf 0.63(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[0825] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.46-1.56, 1.56-1.79, 2.03, 2.16, 2.66, 4.15, 4.22-4.33, 6.86, 7.20, 7.27, 7.33-7.44, 7.44-7.52, 8.08-8.21, 8.70, 11.11.

[0826] 실시예 7-17: 4-[4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-(6-플루오로-3-피리디닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노}페닐}부탄산

[0827] TLC: Rf 0.59(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[0828] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.52-1.60, 1.65-1.79, 1.93, 2.07-2.23, 2.60-2.70, 4.03-4.15, 4.27-4.37, 6.90, 7.19-7.27, 7.40, 7.45, 7.56, 7.87, 8.25, 8.51, 9.87, 12.09.

[0829] 실시예 7-18: 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[6-(메틸술폰닐)-3-피리디닐]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노}페닐}부탄산

[0830] TLC: Rf 0.57(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[0831] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.58, 1.72, 1.92-2.01, 2.09-2.24, 2.60-2.70, 4.06-4.17, 4.30-4.40, 6.96, 7.33-7.45, 7.58, 7.88, 8.06, 8.41, 9.09, 9.90, 12.10.

[0832] 실시예 7-19: 4-[4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노}페닐}부탄산

[0833] TLC: Rf 0.55(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[0834] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.51-1.61, 1.65-1.80, 1.91, 2.09-2.24, 2.60-2.70, 4.09, 4.25-4.36, 6.47, 6.89, 7.18, 7.38-7.45, 7.45-7.50, 7.56, 7.88, 8.17, 8.47, 9.94, 11.65, 12.06.

[0835] 실시예 7-20: 4-[4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-7-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노}페닐}부탄산

- [0836] TLC: Rf 0.65(디클로로메탄:메탄올=9:1);
- [0837] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.48-1.58, 1.65-1.79, 1.88, 2.06-2.14, 2.19, 2.59-2.70, 3.03, 3.40-3.47, 3.99-4.11, 4.19-4.33, 6.81, 7.03, 7.23, 7.29, 7.40, 7.56, 7.86, 7.95, 9.87, 12.08.
- [0838] 실시예 7-21: 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[6-(메틸아미노)-3-피리디닐]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐}아미노}페닐}부탄산
-
- [0839]
- [0840] TLC: Rf 0.53(디클로로메탄:메탄올=9:1);
- [0841] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.52-1.61, 1.72, 1.84-1.94, 2.06-2.23, 2.60-2.70, 2.94, 4.02-4.13, 4.25-4.36, 6.88, 6.99, 7.14, 7.34-7.43, 7.56, 7.86, 8.09-8.21, 9.91, 12.13, 13.60.
- [0842] 실시예 7-22: 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[3-(2-히드록시-2-프로파닐)페닐]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐}아미노}페닐}부탄산
- [0843] TLC: Rf 0.56(디클로로메탄:메탄올=9:1);
- [0844] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.46, 1.54-1.62, 1.72, 1.79-1.88, 2.07-2.24, 2.60-2.70, 4.02-4.15, 4.25-4.36, 5.05, 6.88, 7.09, 7.29-7.46, 7.57, 7.66, 7.87, 9.90, 12.09.
- [0845] 실시예 7-23: 4-[4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-(2-옥소-1-아제티디닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐}아미노}페닐}부탄산
- [0846] TLC: Rf 0.47(디클로로메탄:메탄올=20:1);
- [0847] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.54-1.79, 2.02-2.11, 2.19, 2.39-2.68, 3.01-3.05, 3.55-3.61, 3.95-4.03, 4.20-4.29, 6.77-6.81, 7.16, 7.41, 7.56, 7.85, 9.90, 12.10.
- [0848] 실시예 7-24: 4-[4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐}아미노}페닐}부탄산
- [0849] TLC: Rf 0.47(디클로로메탄:메탄올=20:1);
- [0850] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.54-1.79, 2.05-2.24, 2.39-2.68, 3.96-4.06, 4.23-4.31, 4.36-4.45, 6.81, 7.01, 7.27, 7.41, 7.56, 7.86, 9.92, 12.10.
- [0851] 실시예 7-25: 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[(4R)-4-히드록시-2-옥소-1-피롤리디닐]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐}아미노}페닐}부탄산
- [0852] TLC: Rf 0.40(디클로로메탄:메탄올=20:1);
- [0853] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.53-1.80, 2.06-2.13, 2.19, 2.37-2.81, 3.47-3.55, 4.00-4.08, 4.20-4.39, 5.29-5.37, 6.78, 7.14, 7.25, 7.40, 7.55, 7.87, 9.91, 12.10.
- [0854] 실시예 7-26: 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[4-(메틸술포닐)페닐]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐}아미노}페닐}부탄산
- [0855] TLC: Rf 0.49(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[0856] $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 1.58, 1.72, 1.92, 2.08-2.24, 2.60-2.70, 3.23, 4.05-4.17, 4.27-4.39, 6.93, 7.25, 7.41, 7.50, 7.57, 7.84-7.99, 9.88, 12.09.

[0857] 실시예 7-27: 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-(4-시아노페닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐]아미노)페닐]부탄산

[0858] TLC: Rf 0.58(디클로로메탄:메탄올=9:1);

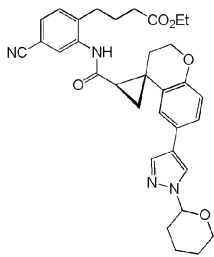
[0859] $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 1.56, 1.72, 1.93, 2.08-2.24, 2.59-2.69, 4.04-4.16, 4.27-4.38, 6.92, 7.25, 7.40, 7.51, 7.56, 7.87, 9.86, 12.08.

[0860] 실시예 7-28: 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐]아미노)페닐]부탄산

[0861] TLC: Rf 0.59(클로로포름:메탄올=9:1);

[0862] $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 1.51-1.61, 1.64-1.88, 2.08-2.28, 2.39-2.46, 2.58-2.71, 3.82, 4.05-4.17, 4.27-4.39, 6.32, 6.90, 7.00, 7.25, 7.37-7.45, 7.55, 7.86, 9.89, 12.10.

[0863] 참고예 16: 에틸 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-[1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐}부타노에이트



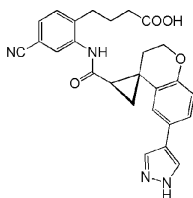
[0864]

[0865] 4-플루오로페닐보론산 대신에, 1-(2-테트라히드로피라닐)-1H-피라졸-4-보론산 피나콜에스테르를 이용하여, 참고예 15와 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물을 얻었다.

[0866] TLC: Rf 0.62(헥산:아세트산에틸=1:2);

[0867] $^1\text{H-NMR(CDCl}_3\text{)}$: δ 0.86, 1.64-1.79, 1.82-1.90, 2.02-2.16, 2.21-2.29, 2.34-2.43, 2.52-2.72, 3.28-3.42, 3.45-3.60, 3.65-3.80, 4.03-4.16, 4.25-4.40, 5.35-5.45, 6.81, 6.90, 7.13-7.23, 7.28, 7.71, 7.76, 8.74, 9.36.

[0868] 실시예 8: 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-(1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐]아미노)페닐]부탄산



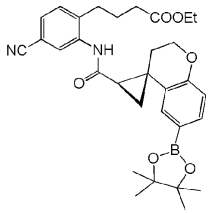
[0869]

[0870] 참고예 16에서 제조한 화합물(30 mg)의 1,4-디옥산(1 ml) 용액에, 염산-1,4-디옥산(4 mol/l, 0.1 ml) 용액을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축한 후, 실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

[0871] TLC: Rf 0.40(아세트산에틸:메탄올=20:1);

[0872] $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 1.55, 1.64-1.79, 1.81-1.92, 2.04-2.27, 2.35-2.47, 2.52-2.74, 4.02, 4.27, 6.76, 7.09, 7.32, 7.40, 7.56, 7.85, 7.99, 9.89.

[0873] 참고예 17: 에틸 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부타노에이트



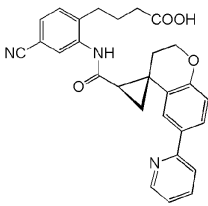
[0874]

[0875] 아르곤 치환 하, 참고예 10에서 제조한 화합물(4.00 g)의 디메틸술폭시드(40 ml) 용액에, 아세트산칼륨(1.44 g), 비스(피나콜라토)디보론(2.43 g) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드 디클로로메탄 착체(300 mg)를 첨가하여, 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸로 희석한 후, 물을 첨가하여 아세트산에틸로 추출하였다. 얻어진 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(야마젠 자동정제장치)에 의해 정제함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(3.54 g)을 얻었다.

[0876] TLC: Rf 0.37(헥산:아세트산에틸=2:1);

[0877] ¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.01, 1.20-1.29, 1.31, 1.63-1.77, 1.84, 2.18-2.27, 2.33-2.42, 2.53-2.60, 3.20-3.34, 3.45-3.60, 4.00-4.10, 4.25-4.37, 6.78, 7.18, 7.28, 7.52, 8.68, 9.37.

[0878] 실시예 9: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(2-피리디닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산



[0879]

[0880] 아르곤 치환 하, 참고예 17에서 제조한 화합물(100 mg)의 1,2-디메톡시에탄(0.3 ml) 용액, 물(0.3 ml) 용액에, 2-브로모피리딘(36 μl), 탄산세슘(120 mg) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드 디클로로메탄 착체(7.5 mg)를 첨가하여, 95℃에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸로 추출하고, 얻어진 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(야마젠 자동정제장치)에 의해 정제함으로써 얻은 에틸 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(2-피리디닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부타노에이트를 이용하여, 실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

[0881] TLC: Rf 0.44(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[0882] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.54-1.66, 1.68-1.88, 2.07-2.29, 2.54-2.76, 4.04-4.17, 4.26-4.38, 6.89, 7.23-7.33, 7.40, 7.52-7.64, 7.77-7.99, 8.61, 9.90, 12.10.

[0883] 실시예 10

[0884] 2-브로모피리딘 대신에, 상당하는 할로겐 함유 복소환을 이용하여, 실시예 9와 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

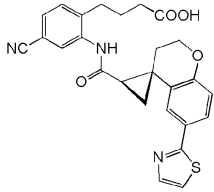
[0885] 실시예 10-1: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(2-피리미디닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

[0886] TLC: Rf 0.45(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[0887] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.54-1.83, 2.07-2.28, 2.35-2.77, 4.05-4.22, 4.26-4.42, 6.93, 7.29-7.45, 7.56, 7.88,

7.94, 8.15, 8.84, 9.93, 12.10.

[0888] 실시예 10-2: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(1,3-티아졸-2-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

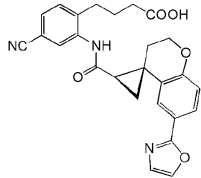


[0889]

[0890] TLC: Rf 0.81(아세트산에틸:메탄올=20:1);

[0891] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.19-1.32, 1.34-1.85, 2.10-2.25, 2.40-2.79, 3.61, 4.35, 4.48-4.62, 6.88, 7.15-7.30, 7.35, 7.38-7.47, 7.68-7.77, 7.85, 8.88, 10.00.

[0892] 실시예 10-3: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

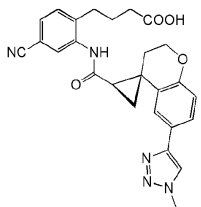


[0893]

[0894] TLC: Rf 0.81(아세트산에틸:메탄올=20:1);

[0895] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.18-1.29, 1.53, 1.68-1.86, 2.09-2.33, 2.43-2.87, 3.60, 4.39, 4.52-4.64, 6.90, 7.15, 7.17, 7.28, 7.67, 7.72, 8.05, 8.92, 9.95.

[0896] 실시예 10-4: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

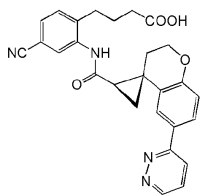


[0897]

[0898] TLC: Rf 0.58(아세트산에틸:메탄올=20:1);

[0899] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.21-1.32, 1.56, 1.69-1.86, 2.14-2.31, 2.44-2.88, 3.64, 4.15-4.20, 4.34, 4.53, 6.86, 7.13-7.31, 7.63, 7.68, 7.79, 8.92, 10.01.

[0900] 실시예 10-5: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(3-피리다지닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산



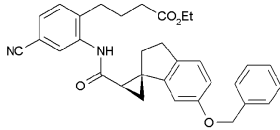
[0901]

[0902] TLC: Rf 0.40(디클로로메탄:메탄올=9:1);

- [0903] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.17-1.31, 1.61, 1.66-1.90, 2.11-2.32, 2.36-2.82, 3.48-3.71, 4.35, 4.54, 6.98, 7.21, 7.28, 7.36, 7.66, 7.83, 7.80-7.83, 8.87, 9.15, 10.07.
- [0904] 실시예 10-6: 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-(2-피라지닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐)아미노]페닐]부탄산
- [0905] TLC: Rf 0.40(디클로로메탄:메탄올=9:1);
- [0906] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.25, 1.61, 1.68-1.88, 2.08-2.29, 2.40-2.87, 3.49, 4.25-4.41, 4.52, 6.97, 7.21, 7.29, 7.46, 7.61, 8.45, 8.62, 8.85, 8.97, 9.93.
- [0907] 실시예 10-7: 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-[5-(메틸술폰닐)-2-피리디닐]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐)아미노]페닐]부탄산
- [0908] TLC: Rf 0.48(디클로로메탄:메탄올=9:1);
- [0909] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1.61, 1.73, 1.80-1.92, 2.07-2.28, 2.38-2.75, 3.34, 4.06-4.20, 4.26-4.44, 6.96, 7.41, 7.57, 7.71, 7.88, 7.97, 8.18-8.36, 9.06, 9.91, 12.08.
- [0910] 실시예 10-8: 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-[5-(히드록시메틸)-2-피리디닐]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐)아미노]페닐]부탄산
- [0911] TLC: Rf 0.42(디클로로메탄:메탄올=9:1);
- [0912] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1.51-1.62, 1.63-1.87, 2.07-2.30, 2.53-2.75, 4.03-4.19, 4.25-4.39, 4.54, 5.29, 6.88, 7.40, 7.52-7.64, 7.70-7.94, 8.53, 9.92, 12.07.
- [0913] 실시예 10-9: 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-(5-플루오로-2-피리디닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐)아미노]페닐]부탄산
- [0914] TLC: Rf 0.64(디클로로메탄:메탄올=9:1);
- [0915] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1.53-1.64, 1.65-1.88, 2.06-2.32, 2.40-2.80, 4.00-4.19, 4.24-4.40, 6.89, 7.40, 7.51-7.65, 7.71-7.84, 7.88, 8.00-8.05, 8.60, 9.92, 12.08.
- [0916] 실시예 10-10: 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-(6-메톡시-2-피리디닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐)아미노]페닐]부탄산
- [0917] TLC: Rf 0.50(디클로로메탄:메탄올=9:1);
- [0918] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1.53-1.64, 1.66-1.79, 1.79-1.91, 2.03-2.30, 2.40-2.79, 3.94, 4.02-4.16, 4.26-4.40, 6.70, 6.89, 7.40, 7.48-7.62, 7.73, 7.80-7.89, 9.89, 12.07.
- [0919] 실시예 10-11: 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-(5-메톡시-2-피리디닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐)아미노]페닐]부탄산
- [0920] TLC: Rf 0.70(디클로로메탄:메탄올=9:1);
- [0921] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.16-1.30, 1.57, 1.70-1.83, 2.04-2.27, 2.52, 2.59-2.73, 2.74-2.92, 3.54, 3.92, 4.30, 4.48, 6.89, 7.19, 7.24-7.31, 7.38, 7.49, 7.52, 8.18, 8.83, 10.06.
- [0922] 실시예 10-12: 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-6-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐)아미노]페닐]부탄산
- [0923] TLC: Rf 0.69(아세트산에틸:메탄올=9:1);
- [0924] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.19-1.31, 1.56, 1.70-1.88, 2.12-2.32, 2.42-2.84, 3.54, 4.37, 4.56, 6.92, 7.16-7.31,

7.71-7.82, 8.91, 9.84.

- [0925] 실시예 11: 4-(4-시아노-2-((2'R,4S)-2,3-디히드로스피로[1-벤조피란-4,1'-시클로프로판]-2'-카르보닐)아미노)페닐)부탄산
- [0926] 참고예 9에서 제조한 화합물과 참고예 3에서 제조한 화합물을 이용하여, 참고예 10→실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.
- [0927] TLC: Rf 0.62(클로로포름:메탄올=9:1);
- [0928] ¹H-NMR(CD₃OD): δ 1.66, 1.77-1.91, 2.08-2.28, 2.34, 2.48, 2.71, 4.16, 4.28, 6.74, 6.82-6.91, 7.06, 7.42, 7.48, 7.91.
- [0929] 참고예 18: (2'R,4S)-2'-([2-(4-에톡시-4-옥소부틸)-5-플루오로페닐]카르바모일)-2,3-디히드로스피로[1-벤조피란-4,1'-시클로프로판]-6-카르복실산
- [0930] 3-니트로-4-브로모벤즈알데히드 대신에 5-플루오로-2-요오도니트로벤젠을 이용하여, 참고예 7→참고예 9→참고예 10→실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물을 얻었다.
- [0931] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.12, 1.52-1.77, 2.12, 2.26, 2.51-2.62, 3.87-4.02, 4.12, 4.34, 6.86, 6.92, 7.20, 7.41, 7.47, 7.68, 9.68, 12.68.
- [0932] 실시예 12
- [0933] 참고예 11에서 제조한 화합물 대신에 참고예 18에서 제조한 화합물을 이용하고, 메틸아민염산염 또는 상당하는 아민 화합물을 이용하여, 참고예 12→실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.
- [0934] 실시예 12-1: 4-[4-플루오로-2-((2'R,4S)-6-(메틸카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐)아미노)페닐]부탄산
- [0935] TLC: Rf 0.69(아세트산에틸:메탄올=19:1);
- [0936] ¹H-NMR(CD₃OD): δ 1.62-1.87, 2.12-2.28, 2.32, 2.56-2.78, 2.90, 4.23, 4.34, 6.76-6.89, 7.20, 7.38-7.51, 7.54.
- [0937] 실시예 12-2: 4-{4-플루오로-2-[(2'R,4S)-6-[(2-메톡시에틸)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐)아미노}페닐]부탄산
- [0938] TLC: Rf 0.67(아세트산에틸:메탄올=19:1);
- [0939] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.51-1.79, 2.06-2.22, 2.41-2.61, 3.25, 3.36-3.46, 4.07, 4.31, 6.83, 6.95, 7.19, 7.33, 7.43, 7.63, 8.42, 9.74, 12.06.
- [0940] 실시예 12-3: 4-{4-플루오로-2-[(2'R,4S)-6-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐)아미노}페닐]부탄산
- [0941] TLC: Rf 0.64(아세트산에틸:메탄올=9:1);
- [0942] ¹H-NMR(CD₃OD): δ 1.66-1.86, 2.12-2.37, 2.57-2.70, 3.88, 4.25, 4.37, 6.81-6.92, 7.21, 7.45, 7.58, 7.63, 7.68, 8.00.
- [0943] 참고예 19: 에틸 4-(2-((1R,2R)-6'-(벤질옥시)-2',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,1'-인텐]-2-카르보닐)아미노)-4-시아노페닐)부타노에이트
- [0944] 4-크로마논 대신에 6-(벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-온을 이용하여, 참고예 1→참고예 2→참고예 3→참고예 10과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물을 얻었다.



[0945]

[0946] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.25, 1.38-1.45, 1.68-1.81, 1.82-1.87, 2.32-2.46, 2.57-2.67, 2.86-3.08, 3.82-3.92, 3.97-4.07, 5.00, 6.46, 6.77, 7.12, 7.17, 7.25-7.31, 7.32-7.43, 8.78, 9.15.

[0947] 실시예 13: 4-[2-({[(1R,2R)-6'-(벤질옥시)-2',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,1'-인덴]-2-일]카르보닐}아미노)-4-시아노페닐]부탄산

[0948] 참고예 12에서 제조한 화합물 대신에 참고예 19에서 제조한 화합물을 이용하여, 실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

[0949] TLC: Rf 0.53(디클로로메탄:메탄올=10:1);

[0950] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.36-1.43, 1.66-1.77, 1.79-1.85, 2.31, 2.42-2.73, 2.84-3.09, 5.05, 6.49, 6.81, 7.13-7.21, 7.24-7.30, 7.32-7.47, 8.72, 8.92.

[0951] 실시예 14: 4-[4-시아노-2-({[(1R,2R)-6'-히드록시-2',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,1'-인덴]-2-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

[0952] 실시예 13에서 제조한 화합물(40 mg)의 아세트산에틸(3 ml) 및 1,4-디옥산(1 ml) 용액에 10% 팔라듐/탄소(12 mg)를 첨가하여, 수소로 치환하고, 실온에서 9시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여과액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제함으로써, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물(32 mg)을 얻었다.

[0953] TLC: Rf 0.40(디클로로메탄:메탄올=10:1);

[0954] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.36-1.43, 1.65-1.85, 2.32, 2.47-2.55, 2.58-2.76, 2.83-3.08, 6.37, 6.62, 7.06, 7.22, 7.25-7.37, 8.74, 8.92.

[0955] 참고예 20: 에틸 4-(4-시아노-2-({[(1R,2R)-6'-히드록시-2',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,1'-인덴]-2-일]카르보닐}아미노)페닐)부타노에이트

[0956] 실시예 13에서 제조한 화합물 대신에 참고예 19에서 제조한 화합물을 이용하여, 실시예 14와 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

[0957] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.24, 1.38-1.43, 1.70-1.87, 2.31-2.49, 2.58-2.67, 2.85-3.07, 3.89-4.01, 4.04-4.16, 4.49, 6.31, 6.58, 7.04, 7.17, 7.26-7.31, 8.78, 9.18.

[0958] 참고예 21: 에틸 4-[4-시아노-2-({[(1R,2R)-6'-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메톡시]-2',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,1'-인덴]-2-일]카르보닐}아미노)페닐]부타노에이트

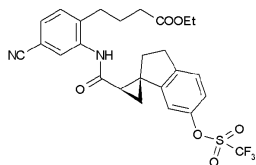
[0959] 질소 기류 하, 참고예 20에서 제조한 화합물(30 mg) 및 (1-메틸피라졸-4-일)메탄올(9.6 mg)의 톨루엔(0.2 ml) 용액에 시아노메틸렌트리부틸포스포란(0.06 ml)을 적하하여, 100°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(7 mg)을 얻었다.

[0960] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.26, 1.39-1.42, 1.68-1.85, 2.28-2.51, 2.55-2.65, 2.83-3.05, 3.87-4.01, 4.04-4.18, 4.89, 6.40, 6.72-6.79, 7.06-7.38, 7.41, 7.51, 8.77, 9.13.

[0961] 실시예 15: 4-{4-시아노-2-[(1R,2R)-6'-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메톡시]-2',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,1'-인덴]-2-일]카르보닐}아미노}페닐]부탄산

[0962] 참고예 12에서 제조한 화합물 대신에 참고예 21에서 제조한 화합물을 이용하여, 실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

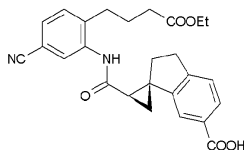
- [0963] TLC: Rf 0.26(디클로로메탄:메탄올=20:1);
- [0964] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.45-1.57, 1.66-1.79, 2.13-2.25, 2.26-2.75, 2.84-2.92, 3.81, 4.90, 6.51, 6.77, 7.09, 7.39, 7.47, 7.55, 7.77, 7.96.
- [0965] 참고예 22: 에틸 4-[4-시아노-2-((1R,2R)-6'-[2-(메틸아미노)-2-옥소에톡시]-2',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,1'-인텐]-2-카르보닐)아미노]페닐]부타노에이트
- [0966] 참고예 20에서 제조한 화합물(50 mg)의 DMF(0.5 ml) 용액에, 탄산칼륨(33 mg)과 테트라부틸암모늄아이오다이드(4.4 mg), 계속해서 2-클로로-N-메틸아세트아미드(25.7 mg)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸로 희석하고, 포화 염화암모늄 수용액과 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 얻어진 유기층을 물, 20% 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(야마젠 자동정제장치)에 의해 정제함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(51 mg)을 얻었다.
- [0967] TLC: Rf 0.26(헥산:아세트산에틸=4:1);
- [0968] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.19, 1.39-1.44, 1.68-1.84, 1.86-1.89, 2.27-2.70, 2.84-3.08, 3.79-3.93, 3.95-4.06, 4.07, 4.44, 6.38, 6.55, 6.70, 7.13-7.20, 7.26-7.30, 8.75, 9.07.
- [0969] 실시예 16: 4-{4-시아노-2-[(1R,2R)-6'-[2-(메틸아미노)-2-옥소에톡시]-2',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,1'-인텐]-2-일}카르보닐)아미노]페닐]부탄산
- [0970] 참고예 12에서 제조한 화합물 대신에 참고예 22에서 제조한 화합물을 이용하여, 실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.
- [0971] TLC: Rf 0.59(아세트산에틸:메탄올=9:1);
- [0972] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.44-1.51, 1.56, 2.07-2.34, 2.66, 2.87, 6.54, 6.76, 7.12, 7.41, 7.56, 7.92, 8.01, 9.75, 12.12.
- [0973] 실시예 17: 4-{4-시아노-2-[(1R,2R)-6'-[2-(디메틸아미노)-2-옥소에톡시]-2',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,1'-인텐]-2-일}카르보닐)아미노]페닐]부탄산
- [0974] 2-클로로-N-메틸아세트아미드 대신에 2-클로로-N,N-디메틸아세트아미드를 이용하여, 참고예 22→실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.
- [0975] TLC: Rf 0.54(아세트산에틸:메탄올=9:1);
- [0976] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.47-1.58, 1.71, 2.08-2.32, 2.33-2.70, 2.82-2.91, 3.00, 4.74, 6.49, 6.70, 7.10, 7.41, 7.57, 7.91, 9.79, 12.16.
- [0977] 참고예 23: 에틸 4-[4-시아노-2-((1R,2R)-6'-[(트리플루오로메탄술포닐)옥시]-2',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,1'-인텐]-2-카르보닐)아미노]페닐]부타노에이트



- [0978]
- [0979] 질소 분위기 하, 참고예 20에서 제조한 화합물(100 mg)의 디클로로메탄(2 ml) 용액에, 트리에틸아민(0.1 ml) 및 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸술포닐)메탄술포나미드(128 mg)를 첨가하여, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응액에 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸술포닐)메탄술포나미드(128 mg)를 더 첨가하여, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(130 mg)을 얻었다.
- [0980] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.22-1.29, 1.39-1.44, 1.70-1.83, 1.86-1.91, 2.34-2.51, 2.60-2.67, 2.95-3.14, 3.90-

4.02, 4.05-4.16, 6.67, 7.03, 7.19, 7.21-7.31, 8.78, 9.19.

[0981] 참고예 24: (1R,2R)-2-([5-시아노-2-(4-에톡시-4-옥소부틸)페닐]카르바모일)-2',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,1'-인덴]-6'-카르복실산



[0982]

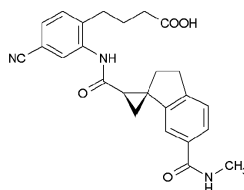
[0983] 참고예 23에서 제조한 화합물(120 mg)을 DMSO(3 ml)에 용해하고, 감압 하에서 초음파에 의해 탈기하였다. 반응액에 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판(dppp)(18 mg), 아세트산팔라듐(II)(10 mg), 염화리튬(92 mg), 포름산나트륨(148 mg), 디이소프로필에틸아민(0.34 ml) 및 무수 아세트산(0.19 ml)을 첨가하고, 일산화탄소로 치환하여 90 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 0.1 N의 염산 수용액을 첨가한 후, 아세트산에틸로 추출하고, 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(40 mg)을 얻었다.

[0984] ¹H-NMR(CDC₁₃): δ 1.18, 1.44-1.51, 1.64-1.79, 1.85-1.90, 2.35-2.48, 2.57-2.78, 2.99-3.17, 3.84-3.91, 4.03-4.11, 7.18, 7.24-7.36, 7.52, 7.89, 8.81, 9.29.

[0985] 실시예 18

[0986] 참고예 11에서 제조한 화합물 대신에 참고예 24에서 제조한 화합물을 이용하고, 메틸아민염산염 또는 상당하는 아민 화합물을 이용하여, 참고예 12→실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

[0987] 실시예 18-1: 4-[4-시아노-2-((1R,2R)-6'-(메틸카르바모일)-2',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,1'-인덴]-2-일]카르보닐]아미노]페닐]부탄산

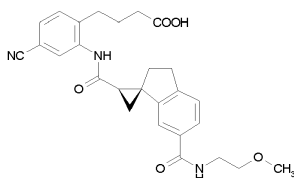


[0988]

[0989] TLC: Rf 0.29(디클로로메탄:메탄올=20:1);

[0990] ¹H-NMR(CDC₁₃): δ 1.26-1.31, 1.66-1.78, 1.82-1.87, 2.23-2.30, 2.34-2.48, 2.52-2.71, 2.91-3.03, 3.04, 3.13-3.27, 6.21-6.29, 7.17, 7.19-7.35, 7.70, 8.82, 9.56.

[0991] 실시예 18-2: 4-{4-시아노-2-[(1R,2R)-6'-(2-메톡시에틸)카르바모일]-2',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,1'-인덴]-2-일}카르보닐]아미노]페닐}부탄산

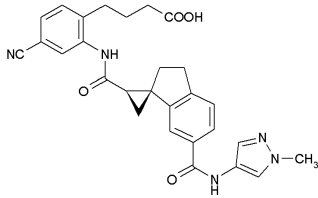


[0992]

[0993] TLC: Rf 0.50(디클로로메탄:메탄올=20:1);

[0994] ¹H-NMR(CDC₁₃): δ 1.25-1.31, 1.65-1.77, 1.81-1.86, 2.23-2.30, 2.35-2.47, 2.51-2.71, 2.91-3.03, 3.13-3.27, 3.41, 3.54-3.78, 6.62-6.67, 7.17, 7.19-7.30, 7.34, 7.66, 8.82, 9.51.

[0995] 실시예 18-3: 4-{4-시아노-2-[(1R,2R)-6'-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)카르바모일]-2',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,1'-인덴]-2-일}카르보닐]아미노]페닐}부탄산



[0996]

[0997] TLC: Rf 0.28(디클로로메탄:메탄올=20:1);

[0998] ¹H-NMR(CDC₁₃): δ 1.26-1.34, 1.68-1.78, 1.81-1.88, 2.25-2.31, 2.43-2.72, 2.95-3.06, 3.17-3.23, 3.92, 7.16-7.33, 7.42, 7.52, 7.75, 7.86, 7.99, 8.83, 9.54.

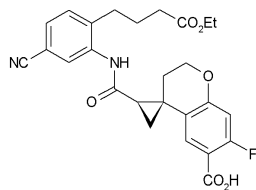
[0999] 실시예 19: 4-[4-시아노-2-((1R,2R)-6'-(3-피리디닐)-2',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,1'-인덴]-2-일)카르보닐}아미노)페닐]부탄산

[1000] 참고예 23에서 제조한 화합물을 이용하고, 4-플루오로페닐보론산 대신에 피리딘-3-보론산을 이용하여, 참고예 15→실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

[1001] TLC: Rf 0.30(디클로로메탄:메탄올=20:1);

[1002] ¹H-NMR(CD₃OD): δ 1.58-1.66, 1.75-1.90, 2.25-2.45, 2.47-2.55, 2.68-2.79, 3.07-3.16, 7.15, 7.34-7.56, 7.98, 8.10, 8.52, 8.78.

[1003] 참고예 25: (2'R,4S)-2'-{[5-시아노-2-(4-에톡시-4-옥소부틸)페닐]카르바모일}-7-플루오로-2,3-디히드로스피로[1-벤조피란-4,1'-시클로프로판]-6-카르복실산



[1004]

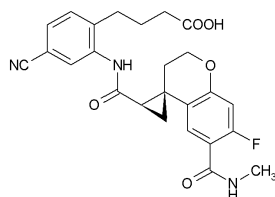
[1005] 4-크로마논 대신에 7-플루오로크로만-4-온을 이용하여, 참고예 1→참고예 2→참고예 3→참고예 4→참고예 5→참고예 6→참고예 10→참고예 11과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물을 얻었다.

[1006] ¹H-NMR(CDC₁₃): δ 1.13, 1.66-1.78, 1.84-1.90, 2.25-2.35, 2.42-2.47, 2.58-2.67, 3.60-3.73, 3.78-3.90, 4.10-4.22, 4.35-4.44, 6.60, 7.19, 7.26-7.33, 7.50, 8.71, 9.37.

[1007] 실시예 20

[1008] 참고예 11에서 제조한 화합물 대신에 참고예 25에서 제조한 화합물을 이용하고, 메틸아민염산염 또는 상당하는 아민 화합물을 이용하여, 참고예 12→실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

[1009] 실시예 20-1: 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-7-플루오로-6-(메틸카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐}아미노)페닐]부탄산



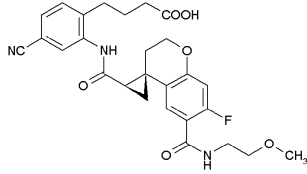
[1010]

[1011] TLC: Rf 0.74(디클로로메탄:메탄올=10:1);

[1012] ¹H-NMR(CDC₁₃): δ 1.18-1.29, 1.50-1.62, 1.70-1.80, 2.05-2.15, 2.20-2.27, 2.44-2.76, 3.03, 3.54-3.60,

4.31-4.40, 4.54-4.59, 6.57, 6.82-6.95, 7.20, 7.24-7.33, 8.06, 8.88, 9.94.

[1013] 실시예 20-2: 4-{4-시아노-2-([{(2'R,4S)-7-플루오로-6-[(2-메톡시에틸)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노]페닐}부탄산



[1014] TLC: Rf 0.49(디클로로메탄:메탄올=10:1);

[1015] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.19-1.26, 1.58-1.64, 1.68-1.84, 2.05-2.29, 2.45-2.77, 3.39, 3.53-3.64, 3.65-3.72, 4.31-4.43, 4.54-4.62, 6.57, 7.17-7.34, 8.05, 8.88, 9.93.

[1016] 실시예 20-3: 4-[4-시아노-2-([{(2'R,4S)-6-(에틸카르바모일)-7-플루오로-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노]페닐]부탄산

[1017] TLC: Rf 0.62(헥산:아세트산에틸=1:3);

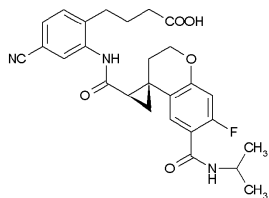
[1018] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.09, 1.55, 1.65-1.78, 2.02-2.28, 2.47, 2.60-2.71, 3.17-3.33, 4.12, 4.33, 6.73, 7.19, 7.41, 7.56, 7.88, 8.07, 9.89, 12.11.

[1019] 실시예 20-4: 4-[4-시아노-2-([{(2'R,4S)-7-플루오로-6-(프로필카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노]페닐]부탄산

[1020] TLC: Rf 0.56(헥산:아세트산에틸=1:2);

[1021] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.87, 1.42-1.58, 1.62-1.78, 2.04-2.23, 2.42, 2.60-2.69, 3.11-3.23, 4.12, 4.31, 6.73, 7.18, 7.41, 7.56, 7.88, 8.06, 9.90, 12.11.

[1022] 실시예 20-5: 4-[4-시아노-2-([{(2'R,4S)-7-플루오로-6-(이소프로필카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노]페닐]부탄산



[1023] TLC: Rf 0.68(헥산:아세트산에틸=1:3);

[1024] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.13, 1.53, 1.63-1.79, 2.02-2.24, 2.46, 2.61-2.69, 3.96-4.18, 4.33, 6.72, 7.14, 7.41, 7.56, 7.80-7.92, 9.89, 12.11.

[1025] 실시예 21: 4-[4-시아노-2-([{(2'R,4S)-6-플루오로-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노]페닐]부탄산

[1026] 4-크로마논 대신에 6-플루오로-4-크로마논을 이용하여, 참고예 1→참고예 2→참고예 3→참고예 10→실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

[1027] TLC: Rf 0.38(디클로로메탄:메탄올=10:1);

[1028] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.46-1.80, 2.18-2.24, 2.48-2.75, 4.09-4.32, 6.55, 6.75-6.87, 7.21, 7.25-7.34, 8.66, 9.00.

[1029] 참고예 26: 에틸 4-(2-([{(2'R,4S)-6-벤조일-2,3-디히드로스피로[1-벤조피란-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아

미노)-4-시아노페닐]부타노에이트

- [1032] 참고예 10에서 제조한 화합물(30 mg)의 아니솔(1 ml) 용액에 페닐보론산(10 mg), 탄산칼륨(22 mg), [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(9 mg)를 첨가하여, 일산화탄소 분위기 하, 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 부어, 아세트산에틸로 추출하였다. 얻어진 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(야마젠 자동정제장치)에 의해 정제함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(18 mg)을 얻었다.
- [1033] TLC: Rf 0.38(헥산:아세트산에틸=1:1);
- [1034] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 0.99, 1.61-1.80, 1.87, 2.27-2.36, 2.37-2.44, 2.61, 2.71, 3.43-3.56, 3.66, 3.81, 4.11-4.23, 4.32-4.42, 6.86, 7.19, 7.27, 7.42-7.62, 7.73, 8.73, 9.38.
- [1035] 실시예 22: 4-[2-({(2'R,4S)-6-벤조일-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐)아미노)-4-시아노페닐]부탄산
- [1036] 참고예 12에서 제조한 화합물 대신에 참고예 26에서 제조한 화합물을 이용하여, 실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.
- [1037] TLC: Rf 0.42(디클로로메탄:메탄올=9:1);
- [1038] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.53-1.64, 1.64-1.78, 2.10-2.30, 2.41-2.75, 3.20-3.49, 4.10-4.23, 4.33-4.45, 6.94, 7.36-7.45, 7.46-7.59, 7.60-7.73, 7.87, 9.89, 12.09.
- [1039] 실시예 23
- [1040] 페닐보론산 대신에 상당하는 보론산을 이용하여, 참고예 26→실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.
- [1041] 실시예 23-1: 4-[4-시아노-2-({(2'R,4S)-6-(시클로프로필카르보닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐)아미노)페닐]부탄산
- [1042] TLC: Rf 0.41(디클로로메탄:메탄올=9:1);
- [1043] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.02-1.38, 1.67-1.83, 2.06-2.38, 2.45-2.78, 4.33-4.45, 4.53-4.67, 6.89, 7.19, 7.25-7.30, 7.87, 7.98, 8.88, 9.85.
- [1044] 실시예 23-2: 4-[2-({(2'R,4S)-6-아세틸-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐)아미노)-4-시아노페닐]부탄산
- [1045] TLC: Rf 0.40(디클로로메탄:메탄올=9:1);
- [1046] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.20-1.31, 1.70-1.85, 2.05-2.20, 2.23-2.33, 2.44-2.83, 4.33-4.45, 4.53-4.65, 6.85, 7.20, 7.28, 7.70, 8.06, 8.89, 9.83.
- [1047] 참고예 27: 에틸 4-(4-시아노-2-({(2'R,4S)-6-(메탄술폰닐)-2,3-디히드로스피로[1-벤조피란-4,1'-시클로프로판]-2'-카르보닐]아미노)페닐]부타노에이트
- [1048] 아르곤 분위기 하, L-프롤린(7 mg)의 DMSO(2 ml) 용액에 수산화나트륨(2.3 mg)을 첨가하여, 실온에서 30분간 교반하였다. 얻어진 반응 혼합물에 참고예 10에서 제조한 화합물(40 mg), 요오드화구리(11 mg), 메탄술폰산나트륨(37 mg)을 첨가하고, 마이크로웨이브 반응 장치(바이오타지사 제조)를 이용하여 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(야마젠 자동정제장치)에 의해 정제함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(33 mg)을 얻었다.
- [1049] TLC: Rf 0.58(헥산:아세트산에틸=1:3);
- [1050] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.13, 1.66-1.80, 1.91, 2.20-2.45, 2.53-2.64, 2.67, 3.01, 3.45-3.60, 3.73-3.86, 4.11-

4.20, 4.40, 6.96, 7.20, 7.30, 7.40, 7.63, 8.71, 9.44.

[1051] 실시예 24: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(메틸술폰닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

[1052] 참고예 12에서 제조한 화합물 대신에 참고예 27에서 제조한 화합물을 이용하여, 실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

[1053] TLC: Rf 0.42(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[1054] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.53-1.64, 1.72, 1.80-1.87, 2.08-2.29, 2.35-2.74, 3.18, 4.05-4.20, 4.32-4.44, 7.02, 7.40, 7.42, 7.57, 7.64, 7.87, 9.95, 12.10.

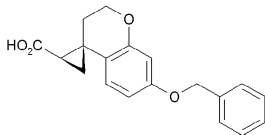
[1055] 실시예 25: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(시클로프로필술폰닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

[1056] 메탄술폰산나트륨 대신에 시클로프로판술폰산나트륨을 이용하여, 참고예 27→실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

[1057] TLC: Rf 0.40(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[1058] ¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.00-1.15, 1.20-1.43, 1.60-1.82, 2.09-2.35, 2.38-2.60, 2.63-2.75, 3.39, 4.35, 4.57, 6.95, 7.20, 7.29, 7.59, 7.71, 8.90, 9.64.

[1059] 참고예 28: (2'R,4S)-7-(벤질옥시)-2,3-디히드로스피로[1-벤조피란-4,1'-시클로프로판]-2'-카르복실산



[1060]

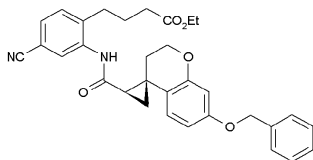
[1061] 4-크로마논 대신에 7-(벤질옥시)-2,3-디히드로-4H-크로멘-4-온을 이용하여, 참고예 1→참고예 2→참고예 3과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물을 얻었다.

[1062] TLC: Rf 0.21(헥산:아세트산에틸=1:1);

[1063] ¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.53-1.70, 2.07, 2.20, 4.20-4.09, 4.23-4.33, 5.01, 6.46, 6.52, 6.60, 7.27-7.44.

[1064] HPLC 유지 시간: 12.2분(CHIRALPAK IC 4.6 mm×250 mm 헥산:아세트산에틸:포름산=97:3:1).

[1065] 참고예 29: 에틸 4-(2-({[(2'R,4S)-7-(벤질옥시)-2,3-디히드로스피로[1-벤조피란-4,1'-시클로프로판]-2'-카르보닐]아미노}-4-시아노페닐)부타노에이트

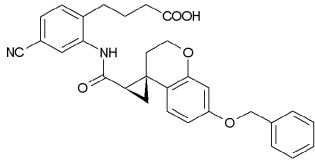


[1066]

[1067] 참고예 6에서 제조한 화합물 대신에 참고예 28에서 제조한 화합물을 이용하여, 참고예 10과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물을 얻었다.

[1068] ¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.13, 1.54-1.61, 1.64-1.81, 2.22, 2.37-2.45, 2.51-2.66, 3.55-3.68, 3.72-3.86, 4.03, 4.16, 4.22-4.32, 4.99, 6.42-6.51, 6.73, 7.18, 7.28, 7.29-7.44, 8.72, 9.28.

[1069] 실시예 26: 4-[2-({[(2'R,4S)-7-(벤질옥시)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)-4-시아노페닐]부탄산



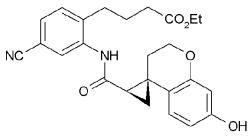
[1070]

[1071] 참고예 12에서 제조한 화합물 대신에 참고예 29에서 제조한 화합물을 이용하여, 실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

[1072] TLC: Rf 0.42(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[1073] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.58, 1.68-1.84, 2.10-2.20, 2.36, 2.46, 2.50-2.75, 4.03-4.16, 4.20-4.32, 5.02, 6.48, 6.54, 6.71, 7.20, 7.27-7.45, 8.54, 8.82.

[1074] 참고예 30: 에틸 4-(4-시아노-2-((2'R,4S)-7-히드록시-2,3-디히드로스피로[1-벤조피란-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐)아미노)페닐]부타노에이트



[1075]

[1076] 참고예 29에서 제조한 화합물(650 mg)의 에탄올(50 ml)과 아세트산에틸(10 ml)의 혼합 용액에, ASCA-2(상품명, 50% wet, 300 mg)를 첨가하여, 수소 분위기 하, 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트(상품명)로 여과한 후, 여과액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(야마젠 자동정제장치)에 의해 정제한 후, tert-부틸메틸에테르 및 헥산으로 세정함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(368 mg)을 얻었다.

[1077] TLC: Rf 0.28(헥산:아세트산에틸=1:1);

[1078] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.16, 1.55-1.62, 1.66-1.80, 2.16-2.25, 2.38-2.47, 2.52-2.66, 3.60-3.73, 3.76-3.87, 4.04-4.15, 4.22-4.32, 4.63, 6.28-6.37, 6.69, 7.18, 7.28, 8.71, 9.28.

[1079] 실시예 27: 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-7-(3-피리디닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐}아미노)페닐]부탄산

[1080] 참고예 20에서 제조한 화합물 대신에 참고예 30에서 제조한 화합물을 이용하고, 4-플루오로페닐보론산 대신에 피리딘-3-보론산을 이용하여, 참고예 23→참고예 15→실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

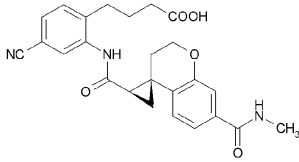
[1081] TLC: Rf 0.39(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[1082] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.55-1.63, 1.65-1.80, 2.09-2.18, 2.21, 2.40-2.47, 2.53-2.77, 4.04-4.16, 4.28-4.38, 7.05, 7.15, 7.25, 7.41, 7.43-7.50, 7.57, 7.88, 8.02-8.08, 8.55, 8.85, 9.90, 12.10.

[1083] 실시예 28

[1084] 참고예 20에서 제조한 화합물 대신에 참고예 30에서 제조한 화합물을 이용하고, 메틸아민염산염 또는 2-메톡시에틸아민을 이용하여, 참고예 23→참고예 24→참고예 12→실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

[1085] 실시예 28-1: 4-[4-시아노-2-((2'R,4S)-7-(메틸카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐}아미노)페닐]부탄산

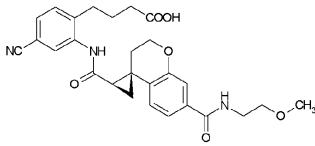


[1086]

[1087] TLC: Rf 0.40(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[1088] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.56, 1.63-1.80, 2.02-2.15, 2.20, 2.42, 2.57-2.69, 2.74, 4.01-4.13, 4.23-4.37, 6.99, 7.24, 7.36, 7.40, 7.56, 7.86, 8.34, 9.89, 12.11.

[1089] 실시예 28-2: 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-7-[(2-메톡시에틸)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐}아미노}페닐}부탄산



[1090]

[1091] TLC: Rf 0.40(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[1092] ¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.63-1.89, 2.00-2.13, 2.25-2.47, 2.48-2.73, 2.78-2.93, 3.24-3.39, 3.51, 3.55-3.65, 3.85-4.06, 6.68, 6.79, 7.06, 7.20, 7.29, 7.98, 8.78, 9.84.

[1093] 실시예 29: 4-[2-[(2'R,4S)-6-(벤질옥시)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐}아미노)-4-시아노페닐]부탄산

[1094] 4-크로마논 대신에 6-(벤질옥시)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-온을 이용하고, 요오도메탄 대신에 요오도에탄을 이용하여, 참고예 1→참고예 2→참고예 3→참고예 4→참고예 6→참고예 10→실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

[1095] TLC: Rf 0.47(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[1096] ¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.46-1.55, 1.62-1.80, 2.12-2.18, 2.43-2.48, 2.51-2.76, 4.18-4.26, 4.95-5.07, 6.62, 6.75-6.80, 7.18, 7.28, 7.31-7.45, 8.68, 9.14.

[1097] 참고예 31: 에틸 4-(4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-히드록시-2,3-디히드로스피로[1-벤조피란-4,1'-시클로프로판]-2'-카르보닐}아미노}페닐]부타노에이트

[1098] 4-크로마논 대신에 6-(벤질옥시)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-온을 이용하여, 참고예 1→참고예 2→참고예 3→참고예 4→참고예 6→참고예 10→참고예 30과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물을 얻었다.

[1099] TLC: Rf 0.66(헥산:아세트산에틸=1:2);

[1100] ¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.16, 1.52-1.58, 1.66-1.83, 2.21, 2.41, 2.55-2.73, 3.65-3.78, 3.84-3.98, 4.02-4.13, 4.17-4.27, 4.54, 6.33, 6.55, 6.68, 7.19, 7.28, 8.74, 9.38.

[1101] 실시예 30: 4-[4-시아노-2-[(2'R,4S)-6-히드록시-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐}아미노}페닐]부탄산

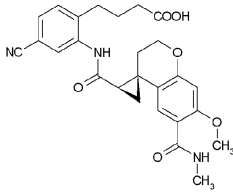
[1102] 참고예 12에서 제조한 화합물 대신에 참고예 31에서 제조한 화합물을 이용하여, 실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

[1103] TLC: Rf 0.38(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[1104] ¹H-NMR(CD₃OD): δ 1.55-1.70, 1.77-1.90, 2.11-2.20, 2.33, 2.40-2.48, 2.67-2.78, 4.04-4.15, 4.17-4.26, 6.28, 6.53, 6.64, 7.41, 7.48, 7.90.

- [1105] 실시예 31
- [1106] 참고예 20에서 제조한 화합물 대신에 참고예 31에서 제조한 화합물을 이용하고, (1-메틸피라졸-4-일)메탄올 대신에 2-옥사졸메탄올 또는 메탄올을 이용하여, 참고예 21→실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.
- [1107] 실시예 31-1: 4-[4-시아노-2-({(2'R,4S)-6-(1,3-옥사졸-2-일메톡시)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노)페닐]부탄산
- [1108] TLC: Rf 0.45(디클로로메탄:메탄올=9:1);
- [1109] ¹H-NMR(CD₃OD): δ 1.58-1.76, 1.77-1.90, 2.09-2.21, 2.33, 2.47, 2.72, 4.08-4.17, 4.18-4.29, 5.11, 6.53, 6.70, 6.77, 7.21, 7.42, 7.48, 7.92, 7.96.
- [1110] 실시예 31-2: 4-(4-시아노-2-{{(2'R,4S)-6-메톡시-2,3-디히드로스피로[1-벤조피란-4,1'-시클로프로판]-2'-카르보닐}아미노}페닐)부탄산
- [1111] TLC: Rf 0.35(아세트산에틸);
- [1112] ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1.50-1.56, 1.65-1.80, 2.00-2.09, 2.20, 2.35-2.47, 2.55-2.60, 2.61-2.69, 2.70-2.75, 3.69, 3.92-4.04, 4.15-4.26, 6.43, 6.71, 7.40, 7.56, 7.85, 9.86, 12.11.
- [1113] 실시예 32: 4-[4-시아노-2-({(2'R,4S)-7-(1,3-옥사졸-2-일메톡시)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노)페닐]부탄산
- [1114] 참고예 20에서 제조한 화합물 대신에 참고예 30에서 제조한 화합물을 이용하고, (1-메틸피라졸-4-일)메탄올 대신에 2-옥사졸메탄올을 이용하여, 참고예 21→실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.
- [1115] TLC: Rf 0.47(디클로로메탄:메탄올=9:1);
- [1116] ¹H-NMR(CDC₁₃): δ 1.58-1.68, 1.68-1.80, 2.03-2.15, 2.18-2.46, 2.41-2.50, 2.50-2.63, 2.64-2.83, 4.00-4.13, 4.20-4.31, 5.05, 5.17, 6.33, 6.48, 6.63, 7.10, 7.20, 7.28, 7.73, 8.62, 8.91.
- [1117] 참고예 32: 에틸 (2'R,4S)-7-메톡시-2,3-디히드로스피로[1-벤조피란-4,1'-시클로프로판]-2'-카르복실레이트
-
- [1118]
- [1119] 참고예 3에서 제조한 화합물 대신에 참고예 28에서 제조한 화합물을 이용하고, 요오도메탄 대신에 요오도에탄올을 이용하여 참고예 4와 동일한 조작을 행하였다. 얻어진 화합물(2.1 g)의 아세트산에틸(5 ml) 용액에, 수산화팔라듐/탄소(10% wet, 0.2 g)를 첨가하여, 수소 분위기 하, 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트(상품명)로 여과한 후, 여과액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사(1.31 g)의 DMF(5 ml) 용액에 탄산칼륨(1.46 g)을 첨가한 후, 요오도메탄(1.5 g)을 적하하여, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물에 부어, 헥산-아세트산에틸 혼합 용액으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압 농축함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(1.38 g)을 얻었다.
- [1120] TLC: Rf 0.69(헥산:아세트산에틸=1:1);
- [1121] ¹H-NMR(CDC₁₃): δ 1.25, 1.55-1.60, 2.05, 2.13-2.20, 3.75, 4.05-4.20, 4.23-4.31, 6.38, 6.45, 6.59.
- [1122] 실시예 33
- [1123] 참고예 4에서 제조한 화합물 대신에 참고예 32에서 제조한 화합물을 이용하고, 메틸아민염산염 또는 상당하는 아민 화합물을 이용하여, 참고예 5→참고예 6→참고예 10→참고예 11→참고예 12→실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

[1124] 실시예 33-1: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-7-메톡시-6-(메틸카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

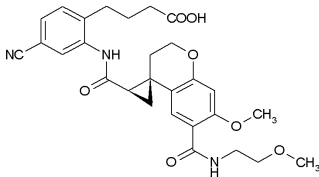


[1125]

[1126] TLC: Rf 0.39(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[1127] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.42-1.60, 1.65-1.79, 2.00-2.29, 2.32-2.74, 2.77, 3.83, 4.05-4.17, 4.24-4.38, 6.54, 7.35-7.45, 7.55, 7.89, 7.98, 9.88, 12.12.

[1128] 실시예 33-2: 4-{4-시아노-2-[(2'R,4S)-7-메톡시-6-[(2-메톡시에틸)카르바모일]-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노}페닐]부탄산



[1129]

[1130] TLC: Rf 0.39(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[1131] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.46-1.60, 1.64-1.81, 2.00-2.29, 2.36-2.76, 3.27, 3.38-3.48, 3.85, 4.06-4.18, 4.25-4.36, 6.56, 7.40, 7.41, 7.55, 7.89, 8.09, 9.87, 12.10.

[1132] 실시예 33-3: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(에틸카르바모일)-7-메톡시-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

[1133] TLC: Rf 0.54(헥산:아세트산에틸=1:3);

[1134] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.09, 1.47-1.58, 1.65-1.78, 2.04-2.23, 2.47, 2.60-2.69, 3.21-3.30, 3.84, 4.11, 4.30, 6.54, 7.35-7.44, 7.56, 7.89, 8.04, 9.88, 12.11.

[1135] 실시예 33-4: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-7-메톡시-6-(프로필카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

[1136] TLC: Rf 0.70(헥산:아세트산에틸=1:3);

[1137] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.87, 1.41-1.58, 1.63-1.76, 2.00-2.23, 2.43, 2.59-2.70, 3.13-3.28, 3.84, 4.11, 4.29, 6.55, 7.32-7.42, 7.56, 7.90, 8.02, 9.88, 12.11.

[1138] 실시예 33-5: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(이소프로필카르바모일)-7-메톡시-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

[1139] TLC: Rf 0.68(헥산:아세트산에틸=1:3);

[1140] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.14, 1.46-1.58, 1.63-1.78, 2.01-2.22, 2.46, 2.58-2.69, 3.84, 3.97-4.16, 4.31, 6.55, 7.34-7.43, 7.56, 7.74, 7.89, 9.87, 12.09.

[1141] 실시예 34: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-7-메톡시-6-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

[1142] 참고예 4에서 제조한 화합물 대신에 참고예 32에서 제조한 화합물을 이용하여, 참고예 5→참고예 6→참고예 10→참고예 11→참고예 13→실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

[1143] TLC: Rf 0.38(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[1144] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.16-1.27, 1.50-1.58, 1.66-1.85, 2.09-2.30, 2.42-2.83, 3.46, 3.85, 4.35, 4.55, 6.48, 7.19, 7.27, 7.68, 8.88, 9.90.

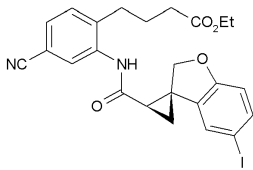
[1145] 실시예 35: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,4S)-6-(4-모르폴리닐)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

[1146] 참고예 10에서 제조한 화합물(72 mg)의 DMF(1 ml) 용액에 탄산세슘(129 mg), [(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II)클로라이드(9 mg), 모르폴린(34 mg)을 첨가하고, 마이크로웨이브 반응 장치(바이오타지사 제조)를 이용하여 110℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 탄산칼륨 수용액을 부어, 아세트산에틸로 추출하였다. 얻어진 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(야마젠 자동정제장치)에 의해 정제하여, 에틸에스테르체(46 mg)를 얻었다. 참고예 12에서 제조한 화합물 대신에 얻어진 에틸에스테르체를 이용하여 실시예 1과 동일한 반응을 행함으로써 본 발명 화합물을 얻었다.

[1147] TLC: Rf 0.36(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[1148] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.45-1.55, 1.62-1.80, 2.00-2.10, 2.16-2.26, 2.32-2.77, 2.89-3.06, 3.65-3.78, 3.90-4.05, 4.13-4.26, 6.39, 6.67, 6.74, 7.40, 7.56, 7.84, 9.87, 12.08.

[1149] 참고예 33: 에틸 4-(4-시아노-2-({[(2'R,3S)-5-요오도-2H-스피로[1-벤조푸란-3,1'-시클로프로판]-2'-카르보닐]아미노}페닐)부타노에이트

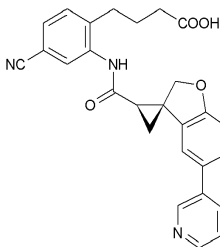


[1150]

[1151] 4-크로마논 대신에 3-쿠마라논을 이용하고, 요오도메탄 대신에 요오도에탄을 이용하여, 참고예 1→참고예 2→참고예 3→참고예 4→참고예 5→참고예 6→참고예 10과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물을 얻었다.

[1152] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.32, 1.57, 1.66-1.82, 2.36-2.70, 2.79, 3.95-4.22, 4.70, 6.60, 7.02, 7.20, 7.24-7.32, 7.38, 8.74, 9.40.

[1153] 실시예 36: 4-[4-시아노-2-({[(2'R,3S)-5-(3-피리디닐)스피로[1-벤조푸란-3,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산



[1154]

[1155] 참고예 10에서 제조한 화합물 대신에 참고예 33에서 제조한 화합물을 이용하고, 4-플루오로페닐보론산 대신에 피리딘-3-보론산을 이용하여, 참고예 15→실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

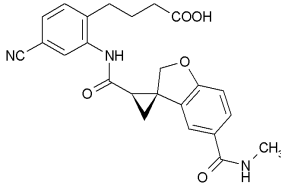
[1156] TLC: Rf 0.42(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[1157] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.06, 1.62-1.92, 2.58, 2.78, 2.94, 4.85, 6.47, 6.87, 7.01-7.40, 8.41, 8.61, 8.79, 9.75.

[1158] 실시예 37

[1159] 참고예 10에서 제조한 화합물 대신에 참고예 33에서 제조한 화합물을 이용하고, 메틸아민염산염 또는 2-메톡시에틸아민을 이용하여, 참고예 11→참고예 12→실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

[1160] 실시예 37-1: 4-[4-시아노-2-((2'R,3S)-5-(메틸카르바모일)스피로[1-벤조푸란-3,1'-시클로프로판]-2'-일)카르보닐]아미노}페닐]부탄산

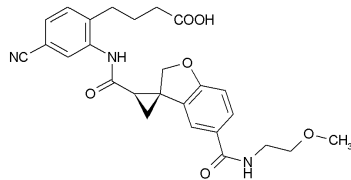


[1161]

[1162] TLC: Rf 0.47(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[1163] ¹H-NMR(CDC₁₃): δ 1.57, 1.61-1.86, 2.30-2.73, 3.02, 3.22, 4.59, 4.73, 6.18, 6.76, 7.18, 7.20-7.32, 7.59, 8.70, 9.51.

[1164] 실시예 37-2: 4-{4-시아노-2-[(2'R,3S)-5-[(2-메톡시에틸)카르바모일]스피로[1-벤조푸란-3,1'-시클로프로판]-2'-일]카르보닐}아미노}페닐]부탄산

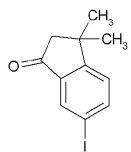


[1165]

[1166] TLC: Rf 0.57(디클로로메탄:메탄올=9:1);

[1167] ¹H-NMR(CDC₁₃): δ 1.58, 1.60-1.85, 2.30-2.75, 3.19, 3.41, 3.50-3.73, 4.61, 4.74, 6.47-6.62, 6.77, 7.19, 7.21-7.40, 7.56, 8.72, 9.47.

[1168] 참고예 34: 6-요오도-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온



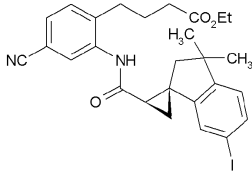
[1169]

[1170] 6-아미노-3,3-디메틸-인단-1-온(2.1 g)의 염산(5 mol/l, 15 ml) 수용액에 아질산나트륨의 수용액(4.5 mol/l, 4 ml)을 빙냉 하, 적하한 후, 30분간 교반하였다. 원료의 소실을 확인한 후, 요오드화칼륨의 수용액(4 mol/l, 6 ml)을 빙냉 하, 적하한 후, 아세트니트릴(20 ml)을 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 빙냉 하, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 얻어진 유기층을 포화 티오황산나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로써 건조시킨 후, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(2.66 g)을 얻었다.

[1171] TLC: Rf 0.86(헥산:아세트산에틸=1:1);

[1172] ¹H-NMR(CDC₁₃): δ 1.38-1.44, 2.59, 7.25-7.30, 7.90, 8.03.

[1173] 참고예 35: 에틸 4-(4-시아노-2-[(1S,2R)-6'-요오도-3',3'-디메틸-2',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,1'-인덴]-2-카르보닐]아미노}페닐]부타노에이트



[1174]

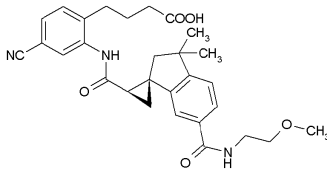
[1175] 4-크로마논 대신에 참고예 34에서 제조한 화합물을 이용하여, 참고예 1→참고예 2→참고예 3→참고예 10과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물을 얻었다.

[1176] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.14-1.35, 1.44, 1.64-1.79, 1.79-1.88, 2.17, 2.28-2.50, 2.50-2.71, 3.83, 4.05, 6.91, 7.11, 7.19, 7.22-7.31, 7.45-7.53, 8.79, 9.28.

[1177] 실시예 38

[1178] 참고예 10에서 제조한 화합물 대신에 참고예 35에서 제조한 화합물을 이용하고, 메틸아민염산염 또는 2-메톡시에틸아민을 이용하여, 참고예 11→참고예 12→실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화합물을 얻었다.

[1179] 실시예 38-1: 4-[4-시아노-2-({[(1S,2R)-6'-[(2-메톡시에틸)카르바모일]-3',3'-디메틸-2',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,1'-인덴]-2-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

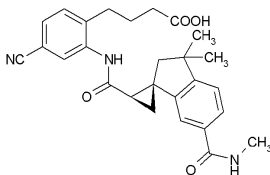


[1180]

[1181] TLC: Rf 0.64(아세트산에틸:메탄올=9:1);

[1182] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.28-1.40, 1.72, 1.86, 2.01-2.10, 2.14-2.23, 2.63, 3.16, 3.40, 3.53-3.81, 6.64, 7.17, 7.22-7.31, 7.33-7.44, 7.70, 8.82, 9.51.

[1183] 실시예 38-2: 4-[4-시아노-2-({[(1S,2R)-3',3'-디메틸-6'-(메틸카르바모일)-2',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,1'-인덴]-2-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산

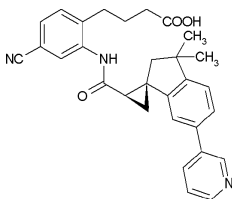


[1184]

[1185] TLC: Rf 0.55(아세트산에틸:메탄올=9:1);

[1186] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.29-1.42, 1.63-1.80, 1.83-1.90, 1.98-2.11, 2.11-2.24, 2.32-2.56, 2.57-2.69, 3.04, 3.19, 6.24, 7.11-7.19, 7.21-7.34, 7.72, 8.82, 9.57.

[1187] 실시예 39: 4-[4-시아노-2-({[(1S,2R)-3',3'-디메틸-6'-(3-피리디닐)-2',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,1'-인덴]-2-일]카르보닐}아미노)페닐]부탄산



[1188]

[1189] 참고예 10에서 제조한 화합물 대신에 참고예 35에서 제조한 화합물을 이용하고, 4-플루오로페닐보론산 대신에 피리딘-3-보론산을 이용하여, 참고예 15→실시예 1과 동일한 조작을 행하여, 이하의 물성치를 갖는 본 발명 화

합물을 얻었다.

[1190]

TLC: Rf 0.62(아세트산에틸:메탄올=9:1);

[1191]

¹H-NMR(CDC1₃): δ 0.59, 1.27-1.43, 1.55-1.69, 1.79, 2.18-2.38, 2.52-2.64, 2.64-2.91, 6.53, 7.16-7.35, 7.54, 8.39-8.50, 8.75-8.84, 9.35.

[1192]

약리 실험예:

[1193]

약리 실험예 1: 프로스타노이드 수용체 서브타입 발현 세포를 이용한 EP₄ 길항 활성 측정 실험

[1194]

니시가키(Nishigaki) 연구진의 방법(비특허문헌 4)에 따라, 래트 EP₄ 수용체 서브타입을 각각 발현시킨 CHO 세포를 조제하여 실험에 제공하였다. 서브 컨플루언트가 될 때까지 배양한 세포를 박리하고, 1x10⁶ cells/ml가 되도록 분석 미디엄(assay medium)(1 mmol/l IBMX를 함유하는 MEM, 1% HSA)에 현탁시켰다. 세포 현탁액(25 μl)을 농도 10 nmol/l의 PGE₂ 단독, 또는 이것과 시험 화합물을 함께 포함하는 용액(25 μl)을 첨가하여 반응을 개시하고, 실온에서 30분간 반응한 후, cAMP 분석 키트(assay kit)(CISBIO사 제조)에 기재되어 있는 방법에 따라, 세포 내의 cAMP량을 정량하였다.

[1195]

또한, 시험 화합물의 안타고니스트 작용(IC₅₀값)은, PGE₂ 단독으로 서브맥시멀(submaximal)한 cAMP 생성 작용을 나타내는 농도인 10 nM의 반응에 대한 억제율로서 산출하여, IC₅₀값을 구하였다.

[1196]

그 결과, 본 발명 화합물이, 강력한 EP₄ 수용체 길항 활성을 갖는 것을 알 수 있었다. 예컨대, 몇 개의 본 발명 화합물의 IC₅₀값은 하기의 표 1에 나타낸 바와 같았다. 한편, 특허문헌 2에 기재된 실시예 8-128의 EP₄ 수용체 길항 활성은, 매우 약하여 2800 nM이었다.

[1197]

[표 1]

| 실시예 | EP ₄ 길항 활성 (IC ₅₀ nM) | 실시예 | EP ₄ 길항 활성 (IC ₅₀ nM) | 실시예 | EP ₄ 길항 활성 (IC ₅₀ nM) |
|------|---------------------------------------------|------|---------------------------------------------|------|---------------------------------------------|
| 1 | 2.5 | 2-41 | 3.4 | 10-5 | 4.1 |
| 2-2 | 5.3 | 2-43 | 3.6 | 10-9 | 6.7 |
| 2-3 | 3.5 | 2-44 | 2.5 | 18-1 | 1.2 |
| 2-4 | 3.3 | 2-45 | 8.3 | 18-2 | 3.0 |
| 2-5 | 1.3 | 2-46 | 3.0 | 18-3 | 2.7 |
| 2-9 | 4.5 | 3 | 2.7 | 20-1 | 8.5 |
| 2-10 | 4.0 | 5 | 2.8 | 20-2 | 1.6 |
| 2-13 | 7.8 | 7-1 | 17 | 20-5 | 9.5 |
| 2-14 | 4.5 | 7-3 | 3.8 | 28-1 | 6.4 |
| 2-23 | 4.5 | 7-4 | 2.4 | 28-2 | 6.9 |
| 2-29 | 2.5 | 7-10 | 8.6 | 33-1 | 10 |
| 2-32 | 3.7 | 7-13 | 3.5 | 33-2 | 8.4 |
| 2-33 | 9.7 | 7-16 | 5.7 | 36 | 4.5 |
| 2-36 | 5.4 | 7-17 | 6.1 | 37-1 | 7.2 |
| 2-37 | 3.4 | 7-19 | 4.5 | 37-2 | 6.2 |
| 2-38 | 4.7 | 7-21 | 10 | 38-1 | 5.4 |
| 2-39 | 3.4 | 10-3 | 5.7 | 38-2 | 4.3 |
| 2-40 | 7.2 | 10-4 | 3.5 | 39 | 5.7 |

[1198]

약리 실험예 2: 약물 동태 시험(간 마이크로솜 안정성 시험)

[1199]

(1) 시험 물질 용액의 조제

[1200]

시험 물질(본 발명 화합물 및 비교 화합물)의 DMSO 용액(10 mmol/l; 5 μl)을 50% 아세토니트릴 수용액(195 μl)으로 희석하여, 250 μmol/l의 시험 물질 용액을 조제하였다.

[1201]

(2) 표준 샘플(반응 개시 직후의 샘플) 조제

[1202]

위터배스에서 미리 37°C로 가온한 반응용 용기에, NADPH-Co-Factor(BD-Bioscience사) 및 1 mg/ml 인간 간 마이크로솜을 포함하는 0.1 mol/l 인산완충액(pH7.4) 245 μl를 첨가하여, 5분간 프리인큐베이션하였다. 거기에 이전의 시험 물질 용액 5 μl를 첨가하여, 반응을 개시하였다(최종 농도 1 μmol/l). 반응 개시 직후에 반응 용액

[1203]

20 μ l를 채취하여, 이 용액을 아세토니트릴(내부 표준 물질 칸테사르탄 함유) 180 μ l에 첨가하여 반응을 정지하였다. 이 반응이 정지된 용액(20 μ l; 반응 개시 직후의 샘플 용액)을 제단백용 필터 플레이트 상에서 50% 아세토니트릴(180 μ l)과 교반한 후, 흡인 여과하여, 여과액을 표준 샘플로 하였다.

[1204] (3) 반응 샘플(반응 60분 후의 샘플) 조제

[1205] 이전의 반응 용액을 37°C에서 60분간 인큐베이션한 후, 이 반응 용액 20 μ l를 채취하여, 아세토니트릴(내부 표준 물질 칸테사르탄 함유) 180 μ l에 첨가하여, 반응을 정지하였다. 이 반응이 정지된 용액(20 μ l; 60분간 반응시킨 샘플 용액)을 제단백용 필터 플레이트 상에서 50% 아세토니트릴(180 μ l)과 교반한 후, 흡인 여과하여, 여과액을 반응 샘플로 하였다.

[1206] (4) 평가 방법

[1207] LC-MS/MS에 의해 얻어진 피크 면적을 이용하여, 표준 샘플의 피험 물질량(X) 및 반응 샘플의 피험 물질량(Y)으로부터, 다음 식에 따라, 피험 물질의 잔존율(%)을 산출하였다.

[1208]
$$\text{잔존율}(\%) = (Y/X) \times 100$$

[1209] X: 표준 샘플의 피험 물질량(Ratio=피험 물질의 피크 면적/내부 표준 물질의 피크 면적)

[1210] Y: 반응 샘플의 피험 물질량(Ratio=피험 물질의 피크 면적/내부 표준 물질의 피크 면적)

[1211] (5) 결과

[1212] 본 발명 화합물은, 인간 간 마이크로솜에 대한 안정성이 높은 것(잔존율(%)의 값이 큰 것)을 알 수 있었다. 예컨대, 몇 개의 본 발명 화합물의 잔존율의 값은, 하기의 표 2에 나타난 바와 같았다. 한편, 특허문헌 2에 기재된 실시예 6-117의 잔존율은 35%였다.

[1213] [표 2]

| 실시예 | 잔존율(%) | 실시예 | 잔존율(%) | 실시예 | 잔존율(%) |
|------|--------|------|--------|------|--------|
| 1 | 94 | 2-41 | 100 | 10-5 | 86 |
| 2-2 | 97 | 2-43 | 100 | 10-9 | 75 |
| 2-3 | 91 | 2-44 | 100 | 18-1 | 90 |
| 2-4 | 86 | 2-45 | 100 | 18-2 | 100 |
| 2-5 | 93 | 2-46 | 90 | 18-3 | 91 |
| 2-9 | 92 | 3 | 100 | 20-1 | 88 |
| 2-10 | 94 | 5 | 80 | 20-2 | 77 |
| 2-13 | 100 | 7-1 | 81 | 20-5 | 100 |
| 2-14 | 96 | 7-3 | 72 | 28-1 | 91 |
| 2-23 | 100 | 7-4 | 71 | 28-2 | 100 |
| 2-29 | 80 | 7-10 | 89 | 33-1 | 98 |
| 2-32 | 85 | 7-13 | 95 | 33-2 | 100 |
| 2-33 | 89 | 7-16 | 80 | 36 | 93 |
| 2-36 | 100 | 7-17 | 82 | 37-1 | 77 |
| 2-37 | 97 | 7-19 | 100 | 37-2 | 87 |
| 2-38 | 100 | 7-21 | 76 | 38-1 | 69 |
| 2-39 | 90 | 10-3 | 87 | 38-2 | 89 |
| 2-40 | 100 | 10-4 | 73 | 39 | 78 |

[1214]

[1215] 약리 실험예 3: 마우스 대장암 세포주 CT26의 동종 이식 모델에 있어서의 항종양 효과

[1216] 마우스 대장암 세포주인 CT26의 동종 이식 모델로써, 본 발명 화합물의 항종양 효과를 평가하였다. CT26은, 10 vol%의 비동화 처리된 소태아 혈청(Fetal Bovine Serum; FBS), 100 units/ml의 페니실린 및 100 μ g/ml의 스트렙토마이신을 포함하는 RPMI-1640 배지로 CO₂ 인큐베이터 내에서 배양하였다. 이식 당일, 배양 상청을 제거하고, CT26을 인산완충액(이하, PBS라 함)으로 세정한 후, 회수하였다. 회수한 CT26을 항크스 완충액에 현탁시켜, 이식용 세포로 하였다. 마취 하에서 자성 Balb/C 마우스(일본 칼스리버 주식회사)의 우측 등부에, 30만 개의 이식용 세포를 피하 이식하였다. 10 mg/kg의 본 발명 화합물을, 이식 당일에 1회의 경구 투여를 행하고, 이식일 이후에 1일 2회의 경구 투여를 행하였다. 또한, 대조군에는 증류수를 본 발명 화합물 투여군과 동일한 기간 투여하였다. 종양 체적(mm³)은, 전자 노기스를 이용하여, 종양의 짧은 직경 및 긴 직경을 측정하고, 이하의 수식 1 및 수식 2에 의해 상대 종양 체적을 산출하였다.

- [1217] [수 1]
- [1218] 종양 체적=[(짧은 직경)²×긴 직경]/2
- [1219] [수 2]
- [1220] 상대 종양 체적=이식 21일째의 각 군의 종양 체적 중앙값/이식 21일째의 대조군의 종양 체적 중앙값
- [1221] 그 결과, 본 발명 화합물은 종양 증식의 억제 작용을 갖고 있었다. 예컨대, 실시예 2-2 및 실시예 2-13의 상대 종양 체적은, 도 1에 도시된 바와 같았다.
- [1222] [제제예]
- [1223] 제제예 1
- [1224] 이하의 각 성분을 통상적인 방법에 의해 혼합한 후 타정하여, 1정 속에 10 mg의 활성 성분을 함유하는 정제 1만정을 얻었다.
- [1225] · 4-[4-시아노-2-({(2'R,4S)-6-(메틸카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노)페닐]부탄산 …… 100 g
- [1226] · 카르복시메틸셀룰로오스칼슘(붕괴제) …… 20 g
- [1227] · 스테아르산마그네슘(윤활제) …… 10 g
- [1228] · 미결정 셀룰로오스 …… 870 g
- [1229] 제제예 2
- [1230] 이하의 각 성분을 통상적인 방법에 의해 혼합한 후, 제진 필터로 여과하여, 5 ml씩 앰플에 충전하고, 오토클레이브로 가열 멸균하여, 1앰플 중 20 mg의 활성 성분을 함유하는 앰플 1만개를 얻었다.
- [1231] · 4-[4-시아노-2-({(2'R,4S)-6-(메틸카르바모일)-2,3-디히드로스피로[크로멘-4,1'-시클로프로판]-2'-일}카르보닐)아미노)페닐]부탄산 …… 200 g
- [1232] · 만니톨 …… 20 g
- [1233] · 증류수 …… 50 ℓ
- [1234] **산업상 이용가능성**
- [1235] 본 발명 화합물은, EP₄ 수용체에 대하여 길항 활성을 가지며, EP₄ 수용체의 활성화에 기인하는 질환의 예방 및/또는 치료에 유효하다.

도면

도면1

