



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.

C07D 207/33 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

(45) 공고일자

2006년11월24일

(11) 등록번호

10-0649304

(24) 등록일자

2006년11월16일

(21) 출원번호

10-2002-7009273

(65) 공개번호

10-2002-0075888

(22) 출원일자

2002년07월19일

(43) 공개일자

2002년10월07일

심사청구일자

2003년11월19일

번역문 제출일자

2002년07월19일

(86) 국제출원번호

PCT/IN2001/000005

(87) 국제공개번호

WO 2001/53257

국제출원일자

2001년01월17일

국제공개일자

2001년07월26일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 텐마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니아드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리제, 모잠비크, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 텐마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터키,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장

57/MUM/2000

2000년01월19일

인도(IN)

(73) 특허권자

카딜라 헬스케어 리미티드

지두스 타워, 세터라이트 크로스 로드, 간드하나가-사크해지 하이웨이, 아메다바드 380015, 구자라트, 인도

(72) 발명자

로레이브라지부산

지두스타워, 세터라이트크로스로드, 간드하나가-사크해지하이웨이, 아메다바드380115, 구자라트, 인도

로레이비다부산

지두스타워, 세터라이트크로스로드, 간드하나가-사크해지하이웨이, 아메
다바드380115, 구자라트, 인도

바로트비자이쿠마르가주바이
지두스타워, 세터라이트크로스로드, 간드하나가-사크해지하이웨이, 아메
다바드380115, 구자라트, 인도

(74) 대리인

박종만

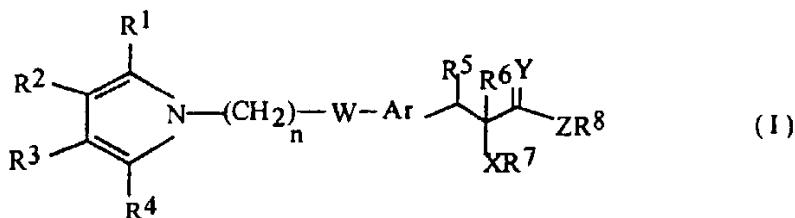
심사관 : 성선영

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 저지방혈증, 저콜레스테롤혈증 활성을 가지는 신규화합물, 그 제조방법 및 이를 포함하는 제약학적 조성물

(57) 요약

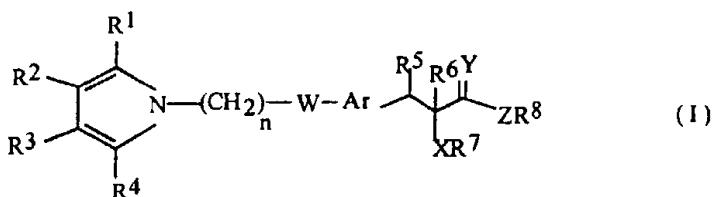
본 발명은 신규한 치환 피롤 화합물, 그 유도체, 그 유사물, 그 호변이성체, 그 입체이성질체, 그 동질이성질체, 그들의 약학적으로 적용가능한 염, 그들의 약학적으로 적용가능한 용매화물 그리고 이들을 포함하는 약학적으로 적용가능한 조성물들에 관한 것이다. 본 발명은 특히 일반식 (I)의 치환 피롤 화합물, 그 유사물, 그 유도체, 그 호변이성체, 그 입체이성질체, 그 동질이성질체, 그들의 약학적으로 적용가능한 염, 그들의 약학적으로 적용가능한 용매화물 그리고 이들을 포함하는 약학적으로 적용가능한 조성물들에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 화합물들의 제조방법, 이러한 화합물을 함유하고 있는 조성물, 그리고 이러한 화합물 및 조성물의 의학적 이용에 관한 것이다.



특허청구의 범위

청구항 1.

다음의 식 (I)로 표시되는 화합물 및 그들의 약학적으로 적용가능한 염 그리고 약학적으로 적용가능한 용매화물,



여기서, 하나 또는 그 이상의 그룹 R¹, R², R³, R⁴는 같거나 다를 수 있으며, 수소, 선형 또는 분기된 (C₁–C₁₂)알킬, 페닐, 할로겐 또는 (C₁–C₆)알콕시 그룹으로 치환된 페닐, 페닐아미노카보닐, 카복실산 또는 그 (C₁–C₆)알킬에스테르 그룹으로

부터 선택되는 그룹을 나타내고; n은 1-4의 정수이며; W는 O를 나타내고; Ar은 비치환 페닐기를 나타내고; R⁵ 및 R⁶는 모두 수소를 나타내고; X는 O를 나타내고; R⁷은 (C₁-C₆)알킬을 나타내고; Y는 O를 나타내고; Z는 O를 나타내고; R⁸은 수소 또는 (C₁-C₆)알킬을 나타낸다.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

제1항에 있어서, 상기 화합물이 다음으로부터 선택되는 화합물:

(±)에틸 3-{4-[2-(파롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노에이트

(+)에틸 3-{4-[2-(파롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노에이트

(-)에틸 3-{4-[2-(파롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노에이트

(±)에틸 3-{4-[2-(2,5-디메틸파롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노에이트

(+)에틸 3-{4-[2-(2,5-디메틸파롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노에이트

(-)에틸 3-{4-[2-(2,5-디메틸파롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노에이트

(±)에틸 3-{4-[2-(2,5-디이소프로필-3-페닐파롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노에이트

(+)에틸 3-{4-[2-(2,5-디이소프로필-3-페닐파롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노에이트

(-)에틸 3-{4-[2-(2,5-디이소프로필-3-페닐파롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노에이트

(±)에틸 3-(4-{2-[2-이소프로필-5-(4-메톡시페닐)파롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(+)에틸 3-(4-{2-[2-이소프로필-5-(4-메톡시페닐)파롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(-)에틸 3-(4-{2-[2-이소프로필-5-(4-메톡시페닐)파롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(±)에틸 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필파롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(+)에틸 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필파롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(-)에틸 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필파롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(±)에틸 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐파롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(+)에틸 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐파롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(-)에틸 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(±)에틸 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-페닐피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(+)에틸 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-페닐피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(-)에틸 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-페닐피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시로파노에이트

(±)에틸 3-(4-2-[2-페닐-3-카르보에톡시-5-(4-플루오로페닐)피롤-1-일]에톡시페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(+)에틸 3-(4-2-[2-페닐-3-카르보에톡시-5-(4-플루오로페닐)피롤-1-일]에톡시페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(-)에틸 3-(4-2-[2-페닐-3-카르보에톡시-5-(4-플루오로페닐)피롤-1-일]에톡시페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(±)에틸 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-페닐카바모일피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(+)에틸 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-페닐카바모일피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(-)에틸 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-페닐카바모일피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(±)에틸 3-(4-{3-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-페닐카바모일피롤-1-일]프로폭시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(+)에틸 3-(4-{3-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-페닐카바모일피롤-1-일]프로폭시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(-)에틸 3-(4-{3-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-페닐카바모일피롤-1-일]프로폭시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(±)에틸 3-{4-[2-(2-이소프로필-5-메틸피롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노에이트

(+)에틸 3-{4-[2-(2-이소프로필-5-메틸피롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노에이트

(-)에틸 3-{4-[2-(2-이소프로필-5-메틸피롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노에이트

(±)3-{4-[2-(2-피롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(+)3-{4-[2-(2-피롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(-)3-{4-[2-(2-피롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(±)3-{4-[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(+)3-{4-[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(-)3-{4-[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(±)3-{4-[2-(2,5-디이소프로필-3-페닐피롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(+) 3-{4-[2-(2,5-디이소프로필-3-페닐피롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(-) 3-{4-[2-(2,5-디이소프로필-3-페닐피롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(±) 3-(4-{2-(2-이소프로필-5-(4-메톡시페닐)피롤-1-일)에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(+) 3-(4-{2-[2-이소프로필-5-(4-메톡시페닐)피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(-) 3-(4-{2-(2-이소프로필-5-(4-메톡시페닐)피롤-1-일)에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(±) 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(+) 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(-) 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(±) 3-(4-(2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐피롤-1-일]에톡시)페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(+) 3-(4-(2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐피롤-1-일]에톡시)페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(-) 3-(4-(2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐피롤-1-일]에톡시)페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(±) 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-페닐피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(+) 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-페닐피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(-) 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-페닐피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(±) 3-[4-[2-(2-페닐-3-카보에톡시)-5-(4-플루오로페닐)피롤-1-일]에톡시]페닐]-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(+) 3-[4-[2-(2-페닐-3-카보에톡시)-5-(4-플루오로페닐)피롤-1-일]에톡시]페닐]-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(-) 3-[4-[2-(2-페닐-3-카보에톡시)-5-(4-플루오로페닐)피롤-1-일]에톡시]페닐]-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(±) 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-페닐카바모일피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(+)3-(4-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-페닐카바모일피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(-)3-(4-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-페닐카바모일피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(±)3-(4-[3-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-페닐카바모일피롤-1-일]프로폭시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(+)3-(4-[3-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-페닐카바모일피롤-1-일]프로폭시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(-)3-(4-[3-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-페닐카바모일피롤-1-일]프로폭시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(±)에틸 3-[4-[2-(2-이소프로필-5-메틸피롤-1-일)에톡시]페닐]-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(+)에틸 3-[4-[2-(2-이소프로필-5-메틸피롤-1-일)에톡시]페닐]-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(-)에틸 3-[4-[2-(2-이소프로필-5-메틸피롤-1-일)에톡시]페닐]-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.

약제를 제조하기 위한 제1항의 일반식 (I)의 화합물, 그들의 약학적으로 적용가능한 염 및 약학적으로 적용가능한 용매화물.

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

삭제

청구항 12.

삭제

청구항 13.

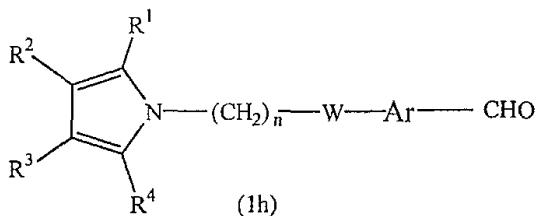
삭제

청구항 14.

작제

청구항 15.

다음의 식 (1h)로 표시되는 신규한 중간체,



여기서, R^1, R^2, R^3, R^4, n, w 및 Ar 은 제1항에 정의된 것과 같다.

청구항 16.

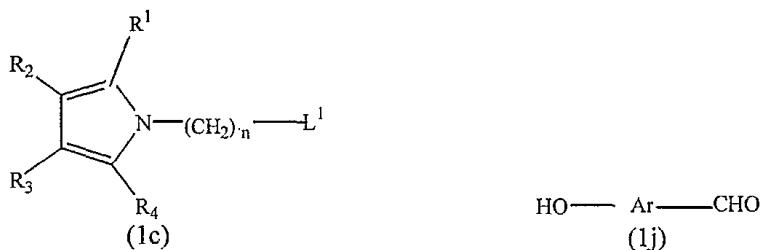
작제

청구항 17.

작제

청구항 18.

일반식 (1c)의 화합물을 일반식 (1j)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 제15항의 일반식 (1h)의 신규한 중간체를 제조하는 방법.



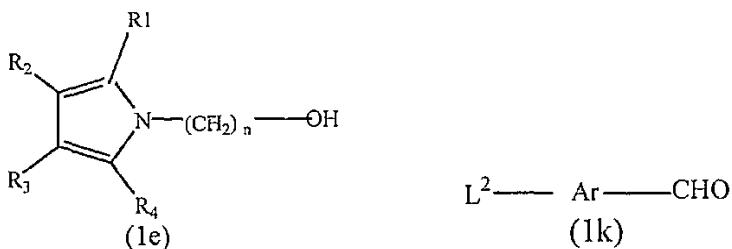
여기서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n 및 Ar 은 제1항에 정의된 것과 같고, L^1 은 염소, 브롬 또는 요오드와 같은 할로겐원자 또는 메탄
설포네이트, 트리플루오로메탄설포네이트, p -톨루엔설포네이트와 같은 이탈그룹이다.

청구항 19.

작제

청구항 20.

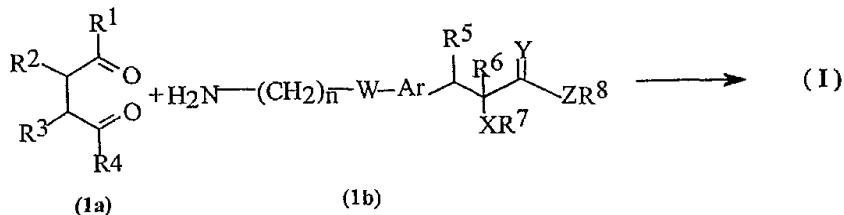
일반식 (1e)의 화합물을 L^2 가 불소, 염소, 브롬 또는 요오드와 같은 할로겐원자인 일반식 (1k)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 제15항의 일반식 (1h)의 신규한 중간체를 제조하는 방법.



여기서, R^1, R^2, R^3, R^4, n 및 Ar 은 제1항에 정의된 것과 같다.

청구항 21.

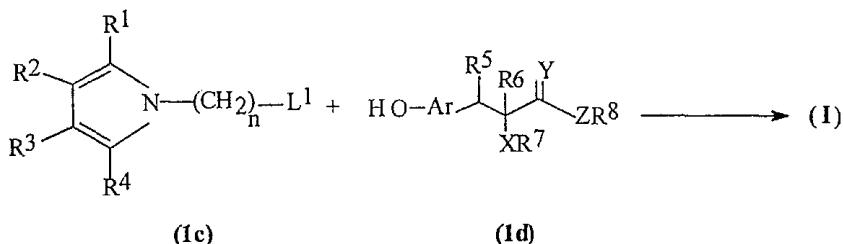
일반식 (1a)의 화합물을 라세믹 또는 키랄로 이루어질 수 있는 일반식 (1b)의 화합물과 반응시켜 제1항의 일반식 (I) 화합물을 제조하는 방법.



여기서, 모든 기호들은 제1항에 정의된 것과 같다.

청구항 22.

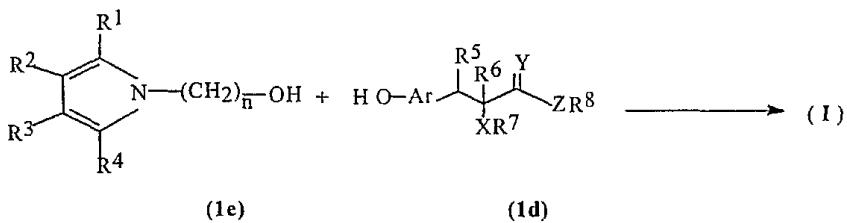
L^1 은 이탈그룹을 나타내는 일반식 (1c)의 화합물을 라세믹 또는 키랄로 이루어질 수 있는 일반식 (1d)의 화합물과 반응시켜 제1항의 일반식 (I) 화합물을 제조하는 방법.



여기서, 모든 기호들은 제1항에 정의된 것과 같고, L^1 은 염소, 브롬 또는 요오드와 같은 할로겐원자 또는 메탄설포네이트, 트리플루오로메탄설포네이트, p -톨루엔설포네이트와 같은 이탈그룹이다.

청구항 23.

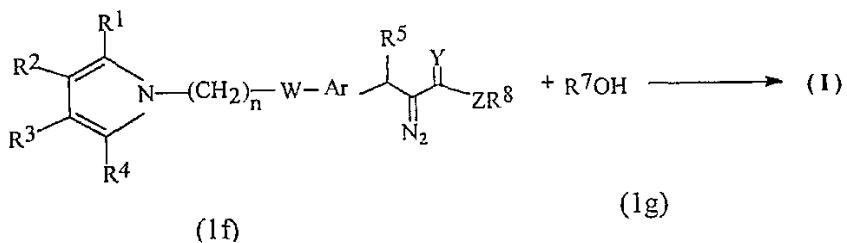
일반식 (1e)의 화합물을 라세믹 또는 키랄로 이루어질 수 있는 일반식 (1d)의 화합물과 반응시켜 제1항의 일반식 (I) 화합물을 제조하는 방법.



여기서, 모든 기호들은 제1항에 정의된 것과 같다.

청구항 24.

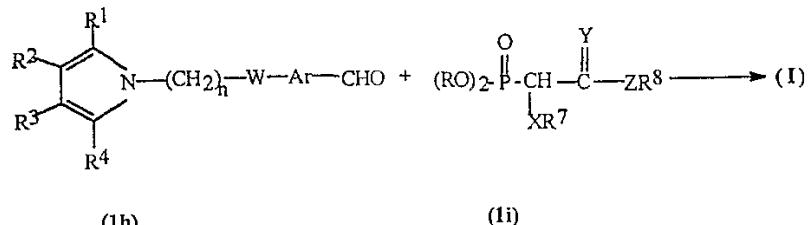
일반식 (1f)의 화합물을 R^7 이 H 를 제외하고는 제1항에서 정의된 바와 같은 일반식 (1g)의 알콜과 반응시켜 제1항의 일반식 (I) 화합물(X 는 O 원자)을 제조하는 방법.



여기서, 모든 기호들은 제1항에 정의된 것과 같다.

청구항 25.

일반식 (1h)의 화합물을 라세미 또는 키랄로 이루어질 수 있고, R 은 (C_1-C_8) 알킬을 나타내는 일반식 (1i)와 반응시켜 R^5 와 R^6 가 함께 결합을 형성하는 제1항의 일반식 (I) 화합물을 제조하는 방법.



여기서, 모든 기호들은 제1항에 정의된 것과 같다.

청구항 26.

제21항 내지 제25항 중의 어느 한 항에 있어서,

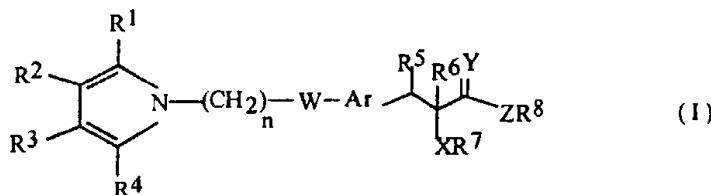
- 식 (I)의 화합물을 식 (I)의 다른 화합물로 변화하는 단계;
- 모든 보호그룹을 제거하는 단계;
- 알려진 방식에 의하여 라세미 혼합물을 순수 거울상 이성질체로 분해하는 단계; 그리고

iv. 식 (I)의 화합물의 약학적으로 적용가능한 염 및/또는 약학적으로 적용가능한 용매화물을 제조하는 단계중 하나 이상의 임의의 단계를 수행하는 것을 포함하는 일반식 (I) 화합물을 제조하는 방법.

명세서

기술분야

본 발명은 저지방혈증, 저콜레스테롤혈증 화합물들, 이들의 유도체, 이들의 유사물들, 이들의 호변이성체들, 이들의 입체이성질체들, 이들의 동질이성질체들, 이들의 약학적으로 적용가능한 염, 이들의 약학적으로 적용가능한 용매화물 그리고 이들을 포함하는 약학적으로 적용가능한 조성물에 관한 것이다.



특히 본 발명은 상기 일반식 (I)로 이루어지는 신규한 β -아릴- α -치환 프로파노익산들, 이들의 유도체, 이들의 유사물들, 이들의 호변이성체들, 이들의 입체이성질체들, 이들의 동질이성질체들, 이들의 약학적으로 적용가능한 염, 이들의 약학적으로 적용가능한 용매화물, 이들을 포함하는 약학적으로 적용가능한 조성물, 이들의 제조방법, 이들의 제조중에 얻어지는 신규한 중간체들 그리고 이들 화합물의 의약으로의 이용에 관한 것이다.

본 발명은 또한 상기 신규한 화합물, 이들의 유도체, 이들의 유사물들, 이들의 호변이성체들, 이들의 입체이성질체들, 이들의 동질이성질체들, 이들의 약학적으로 적용가능한 염, 이들의 약학적으로 적용가능한 용매화물, 신규한 중간체 및 이들을 포함하는 약학적으로 적용가능한 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

상기 일반식 (I)의 화합물은 전체 콜레스테롤(TC), 저밀도 지질단백질 (LDL), 트리글리세라이드 및 무지방산을 낮추며 그리고 고밀도 지질단백질을 증가시킨다. 상기 일반식 (I)의 화합물은 증후군-X로 구별되는 대사장해의 치료에 매우 유용하다. 증후군-X의 특징적 증상은 과인슐린증 및 지질이상증(dyslipidemia)의 원인이 되는 초기 인슐린 저항증상 및 감소된 글루코오스 내성증상을 포함하는데, 이는 당뇨 합병증의 원인이 되는 과혈당증으로 특징지우는 비인슐린 의존형 당뇨병(타입 2의 당뇨병)으로 진행될 수 있다.

상기 일반식 (I)의 화합물은 비만증, 지방과다혈증, 과혈당증, 특히 타입 2의 당뇨병, 고혈압, 심장혈관증, 특히 아테로마성 동맥경화증의 치료 및/또는 예방에 유용하다. 또한, 상기 일반식 (I)의 화합물은 타입 2 당뇨병, 예를 들어, 당뇨성 신장장애, 사구체신염, 사구체 경화증, 신증후군, 고혈압성 신경화증 및 말기 신장병과 관련된 신장병의 치료에 유효하고, 미량의 단백뇨에서 단백뇨로의 진행의 방지 및 지연에 유용하다.

본 발명의 화합물은 마른버짐, 다낭난소 증후군, 골다공증, 염증 및 염증성 장염, 동맥경화, 황색종, 췌장염, 강직성 근위축증, 내피세포 활동에 의한 장애, 그리고 지방과다혈증의 치료 및 예방에 유용하다. 본 발명의 화합물은 스타틴스(statins), 글리타존스(glitazones), 설포닐우레아, 섬유산 유도체, α -글리코시다제 억제제 또는 산화방지제 등과 같은 하나 또는 그 이상의 저혈당, 항과혈당, 저지방혈증, 저지질단백질 약제들과 결합하여 상기에서 언급한 질병들의 치료에 유용하다.

배경기술

본 발명은 저콜레스테롤혈증, 저지방혈증, 저지질단백질, 항비만 및 항과혈당 약제로서의 유용한 특성을 가지는 일반식 (I)로 나타내는 화합물 및 그 제조방법, 이들의 이용방법 그리고 이들을 함유하고 있는 약학 조성물에 관한 것이다.

지방과다혈증은 아테로마성 동맥경화증으로 인한 심혈관증의 원인이 되는 매우 위험한 요소로서 인식되어 왔다. 아테로마성 동맥경화증 및 다른 그 범주의 혈관증은 많은 세계인구의 삶의 질에 영향을 미친다. 치료 동안에, 심혈관증의 발생을 방지하기 위한 중요한 단계로서 증가된 플라즈마 콜레스테롤, 저밀도 지질단백질 그리고 플라즈마 트리글리세라이드를 낮추는데 초점을 두고 있다.

아테로마성 동맥경화증 및 관상동맥증의 병인학에 대해서는 로스(Ross)와 글롬셋(Glomset)에 의해서 상세히 논의 되었다 [New Engl J. Med. 295권, 369-377쪽 (1976)]. 플라즈마 콜레스테롤은 일반적으로 다양한 유장(serum) 지질단백질로 에스테르화되며, 다양한 연구들은 유장 HDL-콜레스테롤 농축액과 심혈관 질병 사이의 역관계를 제안한다. 다양한 연구들은 증가된 LDL 및 VLDL-콜레스테롤 수치로 인하여 동맥질환의 발생 위험의 증가를 지적하고 있다 [스템퍼 등, N. Engl. J. Med. 325권, 373-381쪽 (1991)]. 다른 연구들은 아테로마성 동맥경화증의 진전에 대한 HDL의 방지효과를 설명하고 있다. 따라서, 콜레스테롤 수치가 증가되는 병을 치료함에 있어서 HDL은 매우 중요한 요소이다 [밀러 등의 Br. Med. J. 282권, 1741-1744쪽 (1981); 피카르도 등의, 아테로마성 동맥경화증, 6권, 434-441쪽 (1986); 맥카논 등의 J. Biol. Chem. 261권, 2548-2552쪽 (1986)].

많은 사람들이 당뇨병으로 고생하고 있으며, 또한 이병은 다른 많은 합병증을 불러 일으키고 있다. 보통 이 당뇨병은 비만, 지방과다혈증, 고혈압 그리고 편도염과 같은 다른 질병의 상태와 연관되어 있다. 부적절한 치료는 악화된 글루코오스 내성 및 인슐린저항을 더욱 악화시킨다. 현재, 인슐린과 함께 설폰아마이드 및 비구아나이드는 당뇨병 치료의 약제로서 쓰이고 있다. 그러나, 이러한 치료요법은 만족치 못한 혈당 조절로 인하여 가벼운 증상의 환자를 혼수상태나 죽음으로 까지 이끌 수 있는 저혈당을 심화시킨다는 한계를 가지고 있다. 최근에는, 트로글리타존(troglitazone), 로시글리타존(rosiglitazone) 그리고 피오글리타존(pioglitazone) 등을 포함하는 인슐린 민감성 치아졸리딘디온 류의 약물이 다른 항당뇨 약제와 결합하여 사용되고 있다.

이들은 당뇨병의 치료에 유용하며 물질대사에 영향을 미친다. 인슐린저항성 및 타입 2의 당뇨질환을 가지는 환자들은 때때로 트리글리세라이드 및 저 HDL-콜레스테롤 농도가 증가하곤 하여 심혈관질환의 위험이 매우 높다. 치아졸리딘디온은 악성종양을 발생시키는 잠재적위험과 간장의 이상증상의 원인이 되어 간부전을 일으키는 것으로 발표되고 있다. 따라서, 인슐린저항, 당뇨병 및 지방과다혈증의 치료를 위하여 안전하고 효과적인 약제의 필요가 대두되고 있다.

비만증은 환자증가율 및 사망률과 관련하여 또 다른 중요한 건강상의 문제가 되고 있다. 이것은 대사이상으로서, 과도한 지방이 체내에 쌓이는 것을 말한다. 비록, 비만증의 병인학은 분명하지 않지만, 소비되는 칼로리보다 흡수하는 칼로리가 더 많아 발생하는 것이 일반적인 이유이다. 식사요법, 운동, 식욕억제, 지방 흡수의 억제 등과 같은 요법들이 비만증을 치료하기 위하여 이용되어 왔다. 그러나, 이 비만증이 관상동맥성 심장질환, 뇌졸증, 당뇨병, 통풍, 변성관절질환, 지방과다혈증 그리고 생식력 저하 등과 같은 몇가지 질병과 밀접히 관계함에 따라 이러한 비정상적인 질환의 치료를 위한 보다 효과적인 치료법이 반드시 필요하다. 또한, 이러한 질환은 사회적 정신적 문제를 야기하기도 한다.

페옥시솜 증식 활성 수용체는 (PPAR)는 스테로이드/레티노이드/ 갑상성 호르몬 수용체의 멤버이다. PPAR α , PPAR γ 및 PPAR δ 가 PPARs의 아류로서 확인되었다. PPAR γ 작용은 지방세포 분화 (Endocrinology 135권, 798-800쪽, (1994)) 및 에너지 생체항상성 [Cell, 83권, 803-812쪽, (1995)]을 초기화하고 조절하는 역할을 하는 것으로 알려졌다. 지방세포 분화 동안에, 몇몇 매우 특별한 단백질들이 생성되는데, 이는 지질의 저장 및 물질대사에 관계하고 있다. 그러나, 글루코오스 대사의 변화 및 근육내에서 인슐린저항의 감소와 관련하여 PPAR γ 로부터의 정확한 연결관계는 아직도 분명하지 않다. PPAR α 는 지방산의 β -산화를 자극하는데 관계하며 [트렌즈 엔도크린 메타볼리즘, 4권, 291-296쪽 (1993)], 이는 플라즈마 순환 무지방산 환원의 결과를 초래한다 [Current. Biol. 5권, 618-621 (1995)]. 최근에는, 지방세포 전구체의 터미널 분화에 있어서 PPAR γ 의 역할이 암의 치료에 관련되고 있다 [Cell, 79권, 1147-1156쪽 (1994); Cell, 79권, 377-389 (1996); Molecular Cell, 465-470쪽, (1998); Carcinogenesis, 1949-1953 (1998); Proc. Natl. Acad. Sci., 94권, 237-241쪽 (1997); Cancer Research, 58, 3344-3352쪽, (1998)]. 몇몇 세포에서 PPAR γ 가 계속적으로 나타난 이후, PPAR γ 아고니스트(agonists)는 비독성 화학치료제가 되었다.

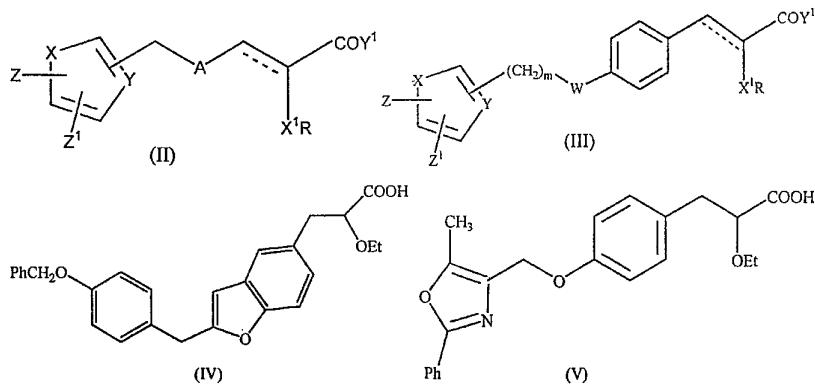
렙틴(Leptin)은 단백질이며, 렙틴수용체와 결합하였을 때 포만(satiety)신호를 시상하부로 전달하는데 관여한다. 따라서, 렙틴저항은 과도한 음식물의 섭취, 감소된 에너지 소비, 비만증, 악화된 글루코스 내성 그리고 당뇨병의 원인이 된다. 인슐린 민감제는 플라즈마 렙틴 농도를 저하시킨다는 것이 발표되었다 [Proc. Natl. Acad. Sci. 93쪽, 5793-5796, (1996); WO 98/021590].

PPAR α 아고니스트는 비만증의 치료에 유용함이 발견되었다(WO 97/36579). 이중 PPAR α 및 PPAR γ 아고니스트는 증후군-X에 유용한것으로 제안되었다(WO 97/25042). PPAR γ 아고니스트 및 HMG-CoA 환원효소 억제제는 상승효과를 일으키며 아테로마성 동맥경화증 및 황색종(xanthoma)의 치료에 결합하면 유용한 것으로 발표되었다(EP 0753 298).

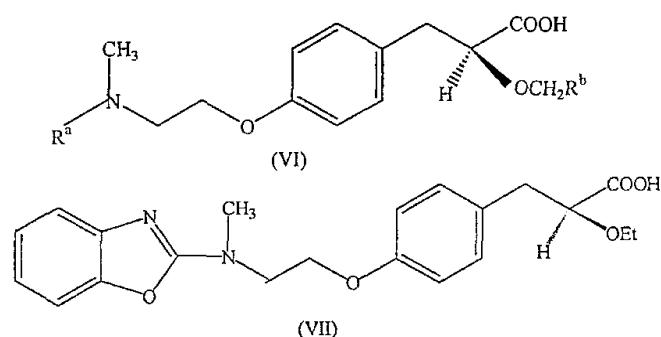
많은 화합물들이 지방과다혈증, 과콜레스테롤혈증 및 과혈당증의 치료에 유용한 것으로 보고되고 있다 [US 5,306,726, US 5,985,884, US 6,054,453, EP 90 3343, PCT공개번호 WO 91/19702, WO 94/01420, WO 94/13650, WO 95/03038, WO 95/17394, WO 96/04260, WO 96/04261, WO 96/33998, WO 97/25042, WO 97/36579, WO 98/28534, WO 99/08501, WO 99/16758, WO 99/19313, WO 99/20614, WO 00/23417, WO 00/23445, WO 00/23451].

몇몇 β -아릴- α -하이드록시프로파노익산들 및 이들의 유도체 그리고 이들의 유사물들이 과혈당증 및 과콜레스테롤혈증의 치료에 유용한 것으로 발표되었다. 이러한 화합물의 일부는 아래와 같이 종래기술에서 설명되어 있다:

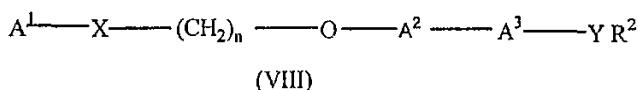
1. 미국특허 5,306,726호 및 WO 91/19702는 저지방혈증과 저혈당증 약제로서 일반식 (II)와 (III)의 몇개의 3-아릴-2-하이드록시 프로피온산 유도체를 개시한다. 이들 화합물의 예가 식(IV) 및 (V)에 나타나 있다.



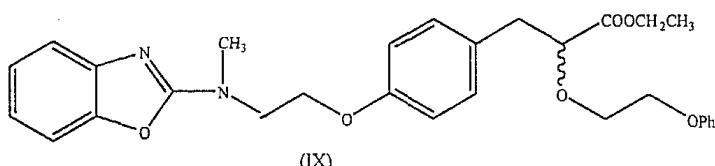
2. 국제출원 WO 95/03038 및 WO 96/04260은 식(VI) 화합물을 개시한다. 여기서, R^a 는 2-벤즈옥사졸릴 또는 2-피리딜 그리고 R^b 는 CF_3 , CH_2OCH_3 또는 CH_3 를 나타낸다. 전형적인 예는 (S)-3-[4-[2-[N-(2-벤즈옥사졸릴)N-메틸아미노]에톡시]페닐]-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)프로파노익산(VII)이다.



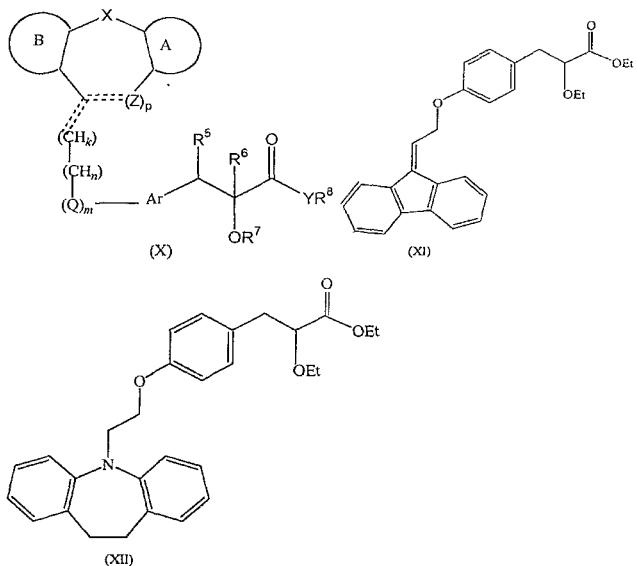
3. 국제출원 WO 94/13650, WO 94/01420 및 WO 95/17394는 일반식(VIII) 화합물을 개시한다.



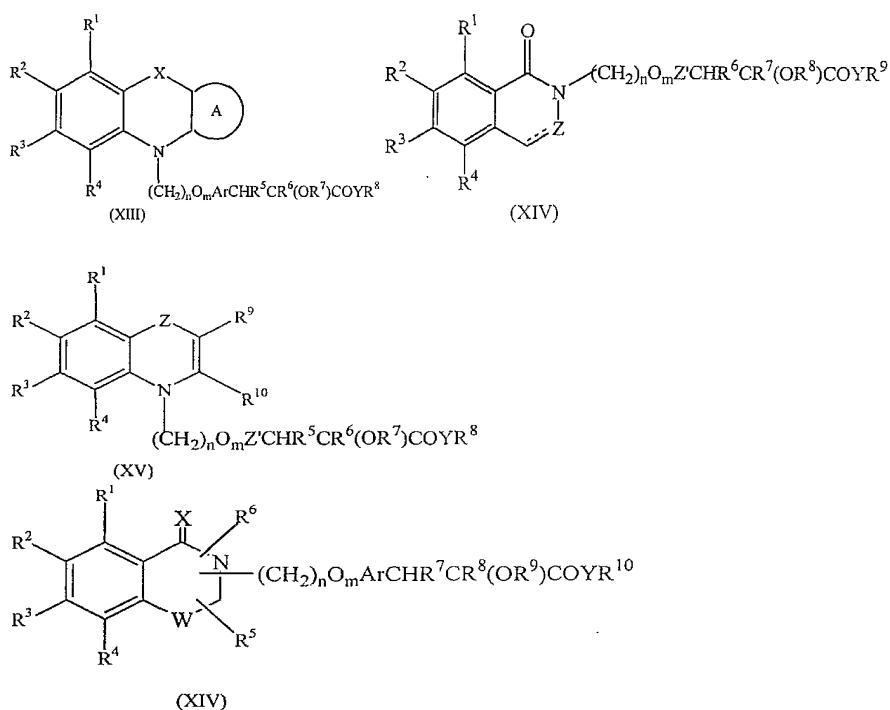
A^1 은 방향족 해테로사이클 성분, A^2 는 치환된 벤젠링 그리고 A^3 는 식 $(CH_2)_m-CH-(OR^1)$ 성분을 나타내고, 여기서 R^1 은 알킬그룹, m 은 1-5의 정수; X 는 치환 또는 비치환 N; Y는 C=O 또는 C=S, R^2 는 OR³를 나타내며, R^3 는 수소, 알킬, 아랄킬 또는 아릴그룹이고 n 은 2-6의 정수이다. 이들 화합물의 예는 식(IX)에 나타내었다.



4. 국제출원 WO 00/23445, WO 00/23417 및 WO 00/23451는 당뇨증 및 비만증 처리에 유효한 식(X)의 사이클릭 화합물을 개시한다. 이들 화합물의 전형적인 예로 식(X I) 및 (X II)를 나타낸다.



5. WO 00/540414, WO 99/16758 및 WO 99/19313는 글루코오스, 콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 감소시키는 일반식 (X III),(X IV),(X V) 및 (X VI) 화합물을 보고한다.



발명의 상세한 설명

본 발명의 목적은 저콜레스테롤혈증, 저지방혈증, 저지질단백질, 항비만 및 항과혈당증의 약제로서 유효한 특성을 가지며, 부가로 몸무게를 줄이는 효과를 가지며 또한 지방과다혈증, 관상동맥질화, 중후군 X로 분류되는 질병들 그리고 아테로마성 동맥경화증에 의해서 원인되어 지는 질병들을 치료 및 예방하는데 효과가 있는 일반식 (I)로 표현되는 신규한 화합물의 개발에 있다.

본 발명의 주 목적은 일반식 (I)의 신규한 β -아릴- α -치환 프로파노익산 및 이들의 유도체, 이들의 유사물, 이들의 호변이성체, 이들의 입체이성질체, 이들의 동질이성질체, 이들의 약학적으로 이용가능한 염, 이들의 약학적으로 이용가능한 용매화물, 그리고 이들 및 이들 혼합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공함에 있다.

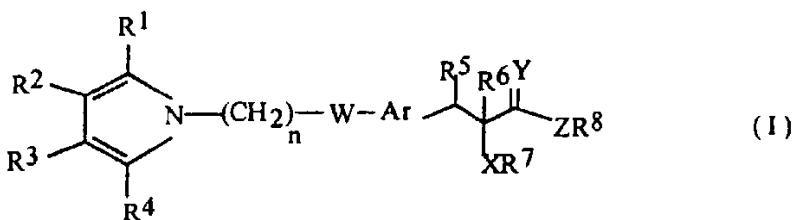
본 발명의 또 다른 목적은 독성효과가 없거나 낮은 독성효과를 가지며, 일반식 (I)의 신규한 β -아릴- α -치환 프로파노익산 및 이들의 유도체, 이들의 유사물, 이들의 호변이성체, 이들의 입체이성질체, 이들의 동질이성질체, 이들의 약학적으로 이용가능한 염, 이들의 약학적으로 이용가능한 용매화물, 그리고 이들 및 이들 혼합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공함에 있다.

본 발명의 또 다른 목적은 일반식 (I)의 신규한 β -아릴- α -치환 프로파노익산 및 이들의 유도체, 이들의 유사물, 이들의 호변이성체, 이들의 입체이성질체, 이들의 동질이성질체, 이들의 약학적으로 이용가능한 염, 이들의 약학적으로 이용가능한 용매화물의 제조방법을 제공함에 있다.

본 발명의 또 다른 목적은 일반식 (I)의 β -아릴- α -치환 프로파노익산 및 이들의 유도체, 이들의 유사물, 이들의 호변이성체, 이들의 입체이성질체, 이들의 동질이성질체, 이들의 약학적으로 이용가능한 염, 이들의 약학적으로 이용가능한 용매화물 또는 그들의 혼합물을 포함하며, 적절한 담체, 용제, 희석제, 그리고 다른 매체와 결합되어 있는 약학적 조성물을 제공함에 있다.

본 발명의 또 다른 목적은 신규한 중간체들 및 이를 제조하는 방법을 제공함에 있다.

따라서, 본 발명은 일반식 (I) 화합물에 관한 것이다.



여기서, 하나 또는 그 이상의 그룹 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 는 같거나 다를 수 있으며, 수소, 할로겐, 퍼할로알킬, 하이드록시, 치오, 아미노, 니트로, 시아노, 포밀, 아미디노, 구아니디노, 선형 또는 분기된 (C_1-C_{12})알킬, (C_2-C_{12})알케닐, (C_3-C_7)사이클로알킬, (C_3-C_7)사이클로알케닐, 비사이클로알킬, 비사이클로알케닐, (C_1-C_{12})알콕시, 사이클로(C_3-C_7)알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아랄킬, 아랄콕시, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아랄킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아랄콕시, 헤�테로사이클릴알킬옥시, 아실, 아실옥시, 아실아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 아랄킬아미노, 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 아랄콕시카보닐, 헤�테로사이클로알콕시카보닐, 헤�테로아릴옥시카보닐, 헤�테로아랄콕시카보닐, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 모노알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 알콕시알킬, 아릴옥시알킬, 아랄콕시알킬, 알킬치오, 치오알킬, 알콕시카보닐아미노, 아릴옥시카보닐아미노, 아랄킬옥시카보닐아미노, 아미노카보닐아미노, 알킬아미노카보닐아미노, 알킬아미디노, 알킬구아니디노, 디알킬구아니디노, 하이드록실아미노, 카복실산 및 그 유도체, 셀폰산 및 그 유도체, 인산 및 그 유도체로부터 선택되는 치환 또는 비치환 그룹; 또는 인접 그룹 R^2 및 R^3 는 함께 5 또는 6원 링을 형성할 수 있고, 선택적으로 하나 또는 그 이상의 이중결합을 포함하고 또한 O, N 또는 S로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 이종원자를 포함하고; n 은 1-8의 정수이며; W는 O, S 또는 NR^9 을 나타내고, R^9 는 알킬 또는 아릴; Ar은 치환 또는 비치환 2가의 싱글 또는 휴즈된(fused) 방향족, 헤테로방향족 또는 헤�테로사이클릭 그룹; R^5 및 R^6 는 모두 수소 또는 함께 결합을 나타내고; R^5 및 R^6 는 또한 하이드록시, 알킬, 알콕시, 할로겐, 아실, 치환 또는 비치환 아랄킬그룹을 나타내고; X는 O 또는 S를 나타내고; R^7 은 수소, 퍼플루오로알킬 또는 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤�테로아릴, 헤테로아랄킬, 헤�테로사이클릴, 알콕시알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 사이클로알킬옥시카보닐, 알킬아미노카보닐, 아릴아미노카보닐, 아실그룹으로부터 선택되는 치환 또는 비치환 그룹; Y는 O 또는 S; Z는 산소 또는 NR^{10} , 여기서 R^{10} 은 수소 또는 알킬, 아릴, 아랄킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아랄킬 그룹으로부터 선택되는 치환 또는 비치환 그룹; R^8 은 수소 또는 알킬, 아릴, 아랄킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아랄킬, 헤�테로사이클릴, 헤테로

사이클릴알킬, 하이드록시알킬, 일록시알킬, 알킬아미노알킬 그룹으로부터 선택되는 치환 또는 비치환 그룹; R^{10} 및 R^8 는 함께 탄소원자를 포함하는 또는 O, N 및 S로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 이종원자를 포함하는 치환 또는 비치환 5 또는 6원 사이클릭 링구조를 형성할 수 있다.

R^1, R^2, R^3, R^4 로 나타내는 적절한 그룹들은 수소, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드와 같은 할로겐 원자로부터 선택될 수 있고; 퍼할로알킬, 특히 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 플루오로에틸, 디플루오로에틸 등과 같은 퍼할로(C_1-C_6)알킬; 하이드록시, 치오, 아미노, 니트로, 시아노, 포밀, 아미디노, 구아니디노 그룹; 치환 또는 비치환 (C_1-C_{12})알킬 그룹, 특히 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소-펜틸, 헥실, 이소-헥실, 헵틸, 옥틸 등과 같은 선형 또는 분기된 (C_1-C_8)알킬 그룹; 사이클로알킬 그룹이 치환될 수 있는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 등과 같은 사이클로(C_3-C_7)알킬 그룹; 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐, 사이클로헵타디에닐, 사이클로헵타트리에닐 등과 같은 사이클로알케닐 그룹이 치환가능한 사이클로(C_3-C_7)알케닐 그룹; (C_1-C_{12})알록시, 특히 메톡시, 에톡시, 프로필옥시, 부틸옥시, 이소-프로필옥시 등과 같은 치환가능한 (C_1-C_6)알록시 그룹; 사이클로프로필옥시, 사이클로부틸옥시, 사이클로펜틸옥시, 사이클로헥실옥시, 사이클로헵틸옥시 등과 같은 사이클로알록시 그룹이 치환가능한 사이클로(C_3-C_7)알록시 그룹; 페닐 또는 나프틸과 같은 치환가능한 아릴 그룹; 페녹시, 나프틸옥시와 같은 치환가능한 아릴옥시 그룹; 벤질, 페네틸, $C_6H_5CH_2CH_2CH_2$, 나프틸메틸 등과 같은 치환가능한 아랄킬 그룹, 치환된 아랄킬은 $CH_3C_6H_4CH_2$, $Hal-C_6H_4CH_2$, $CH_3OC_6H_4CH_2$, $CH_3OC_6H_4CH_2CH_2$ 와 같은 그룹이며; 벤질옥시, 페네틸옥시, 나프틸메틸옥시, 페닐프로필옥시 등과 같은 치환가능한 아랄록시 그룹; 아지리디닐, 퍼롤리디닐, 모르포리닐, 퍼페리디닐, 퍼페라지닐 등과 같은 치환가능한 헤테로사이클 그룹; 퍼리딜, 치에닐, 푸릴, 퍼롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 벤조페라닐, 벤조푸라닐 등과 같은 치환가능한 헤테로아릴 그룹; 퍼롤리딘알킬, 퍼페리딘알킬, 모르폴린알킬, 치오모르폴린알킬, 옥사졸린알킬 등과 같은 치환가능한 헤테로사이클로(C_1-C_6)알킬 그룹; 푸란메틸, 퍼리딘메틸, 옥사졸메틸, 옥사졸에틸 등과 같은 치환가능한 헤테로아릴 그룹; 헤테로아랄킬옥시, 헤테로아랄킬알록시, 헤테로사이클로알록시, 여기서 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 헤테로사이클로알킬 및 헤�테로사이클로알킬 성분은 위에서 이미 정의되었으며 치환가능하며; 아세틸, 프로피오닐 또는 벤조일과 같은 치환가능한 아실 그룹; $MeCOO$, $EtCOO$, $PhCOO$ 등과 같은 선택적으로 치환가능한 아실옥시 그룹; CH_3CONH , C_2H_5CONH , C_3H_7CONH , C_6H_5CONH 와 같은 치환가능한 아실아미노 그룹; CH_3NH , C_2H_5NH , C_3H_7NH , $C_6H_{13}NH$ 등과 같은 치환가능한 (C_1-C_6)모노알킬아미노 그룹; $N(CH_3)_2$, $CH_3(C_2H_5)N$ 등과 같은 치환가능한 (C_1-C_6)디알킬아미노 그룹; C_6H_5HN , $CH_3(C_6H_5)N$, $C_6H_4(CH_3)NH$, NHC_6H_4-Hal 등과 같은 치환가능한 아릴아미노 그룹; $C_6H_5CH_2NH$, $C_6H_5CH_2CH_2NH$, $C_6H_5CH_2NCH_3$ 등과 같은 치환가능한 아랄킬아미노 그룹; 치환가능한 하이드록시(C_1-C_6)알킬; 치환가능한 아미노(C_1-C_6)알킬; 치환가능한 모노(C_1-C_6)알킬아미노(C_1-C_6)알킬, 디(C_1-C_6)알킬아미노(C_1-C_6)알킬 그룹; 메톡시메틸, 에톡시메틸, 에톡시에틸, 에톡시에틸 등과 같은 치환가능한 알록시알킬 그룹; $C_6H_5OCH_2$, $C_6H_5OCH_2CH_2$, 나프틸옥시메틸 등과 같은 치환가능한 아릴옥시알킬 그룹; $C_6H_5CH_2OCH_2$, $C_6H_5CH_2OCH_2CH_2$ 등과 같은 치환가능한 아랄록시알킬 그룹; 치환가능한 (C_1-C_6)알킬치오, 치오(C_1-C_6)알킬; 치환가능한 C_2H_5OCONH , CH_3OCONH 등과 같은 치환가능한 알록시카보닐아미노 그룹; C_6H_5OCONH , $C_6H_5OCONCH_3$, $C_6H_5OCONC_2H_5$, $C_6H_4CH_3OCONH$, $C_6H_4(OCH_3)OCONH$ 등과 같은 치환가능한 아릴옥시카보닐아미노 그룹; $C_6H_5CH_2OCONH$, $C_6H_5CH_2CH_2OCONH$, $C_6H_5CH_2OCON(CH_3)$, $C_6H_5CH_2OCON(C_2H_5)$, $C_6H_4CH_3CH_2OCONH$, $C_6H_4OCH_3CH_2OCONH$ 등과 같은 치환가능한 아랄록시카보닐아미노 그룹; 아미노카보닐아미노 그룹; (C_1-C_6)알킬아미노카보닐아미노 그룹, 디(C_1-C_6)알킬아미노카보닐아미노 그룹, (C_1-C_6)알킬아미디노 그룹, (C_1-C_6)알킬구아니디노, 디(C_1-C_6)알킬구아니디노 그룹들, 하이드라지노 및 하이드록실아미노 그룹들; $CONH_2$ 와 같은 아마이드, $MeNHCO$, Me_2NCO , $EtNHCO$, Et_2NCO 와 같은 알킬아미노카보닐, $PhNHCO$, $NaphNHCO$ 등과 같은 아릴아미노카보닐, $PhCH_2NHCO$, $PhCH_2CH_2NHCO$ 등과 같은 아랄킬아미노카보닐, 헤테로아릴 그룹이 이미 정의된 헤테로아릴아미노카보닐 및 헤테로아랄킬아미노 카보닐 그룹들, 헤테로사이클릴 그룹이 이미 정의된 헤�테로사이클릴 아미노카보닐;

에스테르 성분이 메톡시카보닐 또는 에톡시카보닐과 같은 알록시카보닐인 에스테르와 같은 치환가능한 카복실산 유도체; 비치환 또는 치환된 페녹시카보닐, 나프틸옥시카보닐 등과 같은 아릴옥시카보닐 그룹; 벤질옥시카보닐, 페네틸옥시카보닐, 나프틸메톡시카보닐 등과 같은 아랄록시카보닐 그룹; 앞서 정의된 바와 같은 헤테로아릴 그룹을 가지는 헤테로아릴옥시카보닐 및 헤�테로아랄록시카보닐과, 헤테로사이클이 앞서 정의되고 카복실산 유도체가 치환가능한 헤테로사이클록시카

보닐; SO_2NH_2 , SO_2NHMe , SO_2NMe_2 , SO_2NHCF_3 , $\text{SO}_2\text{NHCO(C}_1\text{--C}_6\text{)}$ 알킬, $\text{SO}_2\text{NHCO아릴}$ 과 같은 아릴 그룹이 앞서 정의되고 치환가능한 셀폰산 또는 그 유도체; P(O)(OH)_2 , $\text{P(O)(OC}_1\text{--C}_6\text{ 알킬)}_2$, P(O)(O아릴)_2 등과 같은 인산 및 그 유도체로 이루어지는 그룹에서 선택될수 있다.

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 로 나타내는 그룹들이 치환될 경우, 그 치환체는 할로젠, 하이드록시, 니트로 또는 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 사이클로알콕시, 아릴, 아랄킬, 아랄콕시알킬, 헤테로사이클, 헤테로아랄킬, 아실, 아실옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아미노, 아릴아미노, 아미노알킬, 아릴옥시, 아랄콕시, 알킬아미노, 알콕시알킬, 알킬치오, 치오알킬 그룹으로부터 선택되는 치환 또는 비치환 그룹, 카복실산 또는 그 유도체 또는 셀폰산 또는 그 유도체 또는 인산 또는 그의 유도체들로부터 선택된다.

바람직하게는, 괴를 주로 R^1 내지 R^4 에 대한 치환체는 불소, 염소, 브롬과 같은 할로겐 원자; 하이드록시 그룹, 선택적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필 또는 n-부틸과 같은 알킬 그룹으로부터 선택된 할로겐화된 그룹; 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실과 같은 치환가능한 사이클로알킬 그룹; 페닐과 같은 치환가능한 아릴 그룹; 벤질과 같은 치환가능한 아랄킬 그룹; $(\text{C}_1\text{--C}_3)$ 알콕시, 벤질옥시, 아실 또는 아실옥시 그룹들; 치에닐, 괴를릴, 푸릴, 퍼리딜, 괴리미디닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 옥사졸릴과 같은 치환가능한 헤테로아릴; 카복실산 및 그 유도체를 나타낸다.

상기 인접하는 그룹 R^2 및 R^3 와 이들이 부착되는 탄소원자들과 함께 형성되는 적절한 사이클릭 구조는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 이중원자를 포함하고 하나 또는 그 이상의 이중결합을 가지고 있는 5-6의 링원자를 포함한다. 상기 사이클릭 구조는 페닐, 괴리딜, 푸라닐, 치에닐, 괴를릴, 이미다졸릴, 괴리미디닐, 괴라지닐 등으로 선택적으로 치환될 수 있다. 상기 R^2 및 R^3 와 이들이 부착되는 인접 탄소원자들과 함께 형성되는 사이클릭 구조의 치환체는 옥소, 하이드록시, 불소, 염소, 브롬 및 요오드와 같은 할로겐 원자; 니트로, 시아노, 아미노, 포밀, $(\text{C}_1\text{--C}_3)$ 알킬, $(\text{C}_1\text{--C}_3)$ 알콕시, 치오알킬, 알킬치오, 페닐 또는 베질 그룹들을 포함한다.

n 은 1-8의 정수범위이며, 더욱 바람직하게는 1-4이다.

Ar로 나타내는 적절한 그룹은 이가 페닐렌, 나프칠렌, 괴리딜, 퀴노리닐, 벤조푸릴, 디하이드로벤조푸릴, 벤조페라닐, 인돌릴, 인돌리닐, 아자인돌릴, 아자인돌리닐, 괴라졸릴, 벤조치아졸릴, 벤조옥사졸릴 등으로부터 선택된 치환 또는 비치환 그룹들을 포함한다. 상기 Ar로 표시되는 그룹에 대한 치환체는 치환 또는 비치환 선형 또는 분기된 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 알킬, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 알콕시, 할로젠, 할로알킬, 할로알콕시, 아실, 아미노, 아실아미노, 치오 또는 카복실산 또는 셀폰산 그리고 그들의 유도체 또는 인산 및 그 유도체로부터 선택될 수 있다.

Ar은 치환 또는 비치환된 2가의 페닐렌, 나프칠렌, 벤조푸릴, 인돌릴, 인돌리닐, 퀴놀리닐, 아자인돌릴, 아자인돌리닐, 벤조치아졸릴 또는 벤즈옥사졸릴 그룹들로 표시되는 것이 바람직하다.

Ar은 할로겐, 메틸, 할로메틸, 메톡시 또는 할로메톡시 그룹에 의하여 치환 또는 비치환되는 2가의 페닐렌 또는 나프칠렌으로 표시되는 것이 더욱 바람직하다.

적절한 R^5 는 수소, 메틸, 에틸 또는 프로필과 같은 저급알킬그룹; 하이드록시, $(\text{C}_1\text{--C}_3)$ 알콕시, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드와 같은 할로겐 원자; 치환 또는 치환되거나 R^5 는 R^6 와 함께 결합할 수 있는 벤질, 페네틸과 같은 아랄킬을 포함한다.

적절한 R^6 는 수소, 메틸, 에틸 또는 프로필과 같은 저급알킬그룹; 하이드록시, $(\text{C}_1\text{--C}_3)$ 알콕시, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드와 같은 할로겐 원자; 아세틸, 프로파노일, 부타노일, 펜타노일, 벤조일 등과 같은 선형 또는 분기된 $(\text{C}_2\text{--C}_{10})$ 아실그룹; 그리고 비치환 또는 치환되거나 또는 R^5 와 함께 결합을 형성하는 벤질, 페네틸과 같은 아랄킬이 될 수 있다.

R^5 또는 R^6 가 치환된 아랄킬을 나타낼 경우, 바람직한 치환체는 하이드록시, 할로겐, 알킬 그리고 알콕시이다.

R^5 또는 R^6 는 수소원자를 나타내거나 R^5 와 R^6 가 함께 결합을 나타내는 것이 바람직하다.

R^7 로 표시되는 적절한 그룹들은 수소, 치환 또는 비치환된 선형 또는 분기된 (C_1-C_{16})알킬, 바람직하게는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 펜틸, 헥실, 옥틸 등과 같은 (C_1-C_{12})알킬 그룹; 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등과 같은 치환가능한 (C_3-C_7)사이클로알킬 그룹; 페닐, 나프틸과 같은 치환가능한 아릴그룹; 피리딜, 치에닐, 푸릴 등과 같은 치환가능한 헤테로아릴 그룹; 푸란메틸, 피리딘메틸, 옥사졸메틸, 옥사졸에틸 등과 같은 치환가능한 헤테로아랄킬 그룹; 알킬 성분이 벤질 및 페네틸과 같은 (C_1-C_6)원자들을 포함하고 있으며 아릴 성분이 치환가능한 아랄킬 그룹; 아지리디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 등과 같은 치환가능한 헤테로사이크릴 그룹; 메톡시메틸, 에톡시메틸, 메톡시에틸, 에톡시프로필 등과 같은 치환가능한 (C_1-C_6)알콕시(C_1-C_6)알킬 그룹; 아세틸, 프로파노일, 부타노일, 벤조일, 옥타노일, 데카노일 등과 같은 치환 또는 비치환 선형 또는 분기된 (C_2-C_{16})아실 그룹; 알킬그룹이 치환가능한 (C_1-C_6)알콕시카보닐 그룹; 폐녹시카보닐, 나프틸옥시카보닐과 같은 아릴 그룹이 치환가능한 아릴옥시카보닐; 알킬그룹이 치환가능한 (C_1-C_6)알킬아미노카보닐; 아릴 성분이 치환가능한 PhNHCO와 같은 아릴아미노카보닐 또는 나프틸아미노카보닐로부터 선택될 수 있다. 상기 치환체는 할로겐, 하이드록시, 니트로기 또는 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 사이클로알콕시, 아릴, 아랄킬, 아랄콕시알킬, 헤�테로사이클릴, 헤�테로아릴, 헤테로아랄킬, 아실, 아실옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아미노, 아릴아미노, 아미노알킬, 아릴옥시, 알콕시카보닐, 알킬아미노, 알콕시알킬, 알킬치오, 치오알킬그룹으로부터 선택되는 비치환/치환 그룹, 카복실산 또는 그 유도체, 또는 셀론산 또는 그 유도체로 이루어지는 그룹으로부터 선택될 수 있다.

R^8 로 표시되는 적절한 그룹들은 수소, 치환 또는 비치환된 선형 또는 분기된 (C_1-C_{16})알킬, 바람직하게는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 펜틸, 헥실, 옥틸 등과 같은 (C_1-C_{12})알킬 그룹; 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등과 같은 치환가능한 (C_3-C_7)사이클로알킬 그룹; 페닐, 나프틸과 같은 치환가능한 아릴 그룹; 피리딜, 치에닐, 푸릴 등과 같은 치환가능한 헤�테로아릴 그룹; 푸란메틸, 피리딘메틸, 옥사졸메틸, 옥사졸에틸 등과 같은 치환가능한 헤�테로아랄킬 그룹; 벤질 및 페네틸과 같은 치환가능한 아랄킬 그룹; 아지리디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 등과 같은 치환가능한 헤�테로사이크릴 그룹으로부터 선택될 수 있다. R^8 의 치환체는 할로겐, 하이드록시, 니트로 또는 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 사이클로알콕시, 아릴, 아랄킬, 아랄콕시알킬, 헤�테로사이클릴, 헤�테로아릴, 헤�테로아랄킬, 아실, 아실옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아미노, 아릴아미노, 아미노알킬, 아릴옥시, 아랄콕시, 알콕시카보닐, 알킬아미노, 알콕시알킬, 알킬치오, 치오알킬그룹으로부터 선택되는 비치환/치환 그룹, 카복실산 또는 그 유도체, 또는 셀론산 또는 그 유도체로 이루어지는 그룹으로부터 선택될 수 있다.

Z 은 산소 또는 NR^{10} 을 나타낸다.

R^{10} 로 표시되는 적절한 그룹은 수소, 치환 또는 비치환된 선형 또는 분기된 (C_1-C_{16})알킬, 바람직하게는 (C_1-C_{12})알킬; 하이드록시(C_1-C_6)알킬; 페닐, 나프틸과 같은 아릴 그룹; 벤질 및 페네틸과 같은 아랄킬 그룹; 아지리디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 등과 같은 헤�테로사이클릴 그룹; 피리딜, 치에닐, 푸릴 등과 같은 헤�테로아릴 그룹; 푸란메틸, 피리딘메틸, 옥사졸메틸, 옥사졸에틸 등과 같은 헤�테로아랄킬 그룹으로부터 선택될 수 있다.

R^8 및 R^{10} 가 붙어 있는 탄소원자들과 함께 형성되는 사이클릭 구조는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택되는 하나 또는 둘의 이종원자를 선택적으로 포함하고 탄소원자를 포함하는 치환 또는 비치환 5 또는 6 멤버의 사이클릭 구조가 될 수 있다. 상기 사이클릭 구조는 하나 이상의 이종결합을 포함할 수 있다.

R^8 및 R^{10} 에 의하여 형성되는 적절한 링구조는 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르포리닐, 피페라지닐, 옥사졸리닐, 디아졸리닐 등으로부터 선택될 수 있다. R^8 및 R^{10} 에 의하여 형성되는 사이클릭 구조에 대한 적절한 치환체는 할로겐, 하이드록시, 알킬, 옥소, 아랄킬 등으로부터 선택될 수 있다.

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ 및 Ar 은 치환될 수 있으며, 상기 치환체는 본 명세서 어느곳에서나 정의된 것으로 한다.

적절한 n 은 1-6의 정수이며, 바람직하게 2-4의 정수이다.

본 발명의 일부를 형성하는 약학적으로 적용가능한 염을 Li, Na 및 K 염과 같은 알카리금속염; Ca 및 Mg 염과 같은 알카리토금속염; 라이신, 알기닌, 구아니딘, 디에타놀아민, 콜린, 트로메타민 등과 같은 유기염; 암모늄 또는 치환 암모늄염 및 알루미늄염과 같은 카르복실산 성분의 염으로 정의하나 이에 한정되는 것은 아니다: 염들은 설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 퍼클로레이트, 보레이트, 하이드로할라이드, 아세테이트, 타트레이트, 말레이트, 사이트레이트, 석시네이트, 팔모에이트, 메탄설포네이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 하이드록시나프토에이트, 벤젠설포네이트, 아스코베이트, 글리세로포스페이트, 케토글루타레이트 등의 산부가염이 될 수 있지만 이에 한정하는 것은 아니다. 약학적으로 적용가능한 용매화물은 하이드레이트이거나 또는 알콜과 같은 다른 결정용매를 포함할 수 있다.

본 발명에 따른 특히 유용한 화합물은 다음을 포함한다:

(±)에틸 3-{4-[2-(피롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노에이트

(+)에틸 3-{4-[2-(피롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노에이트

(-)에틸 3-{4-[2-(피롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노에이트

(±)에틸 3-{4-[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노에이트

(+)에틸 3-{4-[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노에이트

(-)에틸 3-{4-[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노에이트

(±)에틸 3-{4-[2-(2,5-디이소프로필-3-페닐피롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노에이트

(+)에틸 3-{4-[2-(2,5-디이소프로필-3-페닐피롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노에이트

(-)에틸 3-{4-[2-(2,5-디이소프로필-3-페닐피롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노에이트

(±)에틸 3-(4-{2-[2-이소프로필-5-(4-메톡시페닐)피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(+)에틸 3-(4-{2-[2-이소프로필-5-(4-메톡시페닐)피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(-)에틸 3-(4-{2-[2-이소프로필-5-(4-메톡시페닐)피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(±)에틸 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(+)에틸 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(-)에틸 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(±)에틸 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(+)에틸 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(-)에틸 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(±)에틸 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-페닐피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(+)에틸 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-페닐피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(-)에틸 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-페닐피롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(±)에틸 3-[4-[2-[2-(2-페닐-3-카보에톡시)-5-(4-플루오로페닐)피롤-1-일]에톡시]페닐]-2-에톡시프로파노에이트

(+)에틸 3-[4-[2-[2-(2-페닐-3-카보에톡시)-5-(4-플루오로페닐)페롤-1-일)에톡시]페닐-2-에톡시프로파노에이트

(-)에틸 3-[4-[2-[2-(2-페닐-3-카보에톡시)-5-(4-플루오로페닐)페롤-1-일)에톡시]페닐-2-에톡시프로파노에이트

(\pm)에틸 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-페닐카바모일페롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(+)에틸 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-페닐카바모일페롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(-)에틸 3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-페닐카바모일페롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(\pm)에틸 3-(4-{3-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-페닐카바모일페롤-1-일]프로폭시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(+)에틸 3-(4-{3-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-페닐카바모일페롤-1-일]프로폭시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(-)에틸 3-(4-{3-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-페닐카바모일페롤-1-일]프로폭시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

(\pm)에틸 3-{4-[2-(2-이소프로필-5-메틸페롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노네이트

(+)에틸 3-{4-[2-(2-이소프로필-5-메틸페롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노네이트

(-)에틸 3-{4-[2-(2-이소프로필-5-메틸페롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노네이트

(\pm)3-{4-[2-(2-페롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(+)3-{4-[2-(2-페롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(-)3-{4-[2-(2-페롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(\pm)3-{4-[2-(2,5-디메틸페롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(+)3-{4-[2-(2,5-디메틸페롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(-)3-{4-[2-(2,5-디메틸페롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(\pm)3-{4-[2-(2,5-디이소프로필-3-페닐페롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(+)3-{4-[2-(2,5-디이소프로필-3-페닐페롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(-)3-{4-[2-(2,5-디이소프로필-3-페닐페롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(\pm)3-(4-{2-(2-이소프로필-5-(4-메톡시페닐)페롤-1-일)에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(+)3-(4-{2-[2-이소프로필-5-(4-메톡시페닐)페롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(-)3-(4-{2-(2-이소프로필-5-(4-메톡시페닐)페롤-1-일)에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(±)3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필페롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(+)3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필페롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(-)3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필페롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(±)3-(4-(2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐페롤-1-일]에톡시)페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(+)3-(4-(2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐페롤-1-일]에톡시)페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(-)3-(4-(2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐페롤-1-일]에톡시)페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(±)3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-페닐페롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(+)3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-페닐페롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(-)3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-페닐페롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(±)3-[4-[2-(2-페닐-3-카보에톡시-5-(4-플루오로페닐)페롤-1-일)에톡시]페닐]-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(+)3-[4-[2-(2-페닐-3-카보에톡시-5-(4-플루오로페닐)페롤-1-일)에톡시]페닐]-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(-)3-[4-[2-(2-페닐-3-카보에톡시-5-(4-플루오로페닐)페롤-1-일)에톡시]페닐]-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(±)3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-페닐카바모일페롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 에틸에스테르 및 그 제약학적으로 가능한 염

(+)3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-페닐카바모일페롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 에틸에스테르 및 그 제약학적으로 가능한 염

(-)3-(4-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-페닐카바모일페롤-1-일]에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 에틸에스테르 및 그 제약학적으로 가능한 염

(±)3-(4-{3-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-페닐카바모일페롤-1-일]프로폭시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 에틸에스테르 및 그 제약학적으로 가능한 염

(-3-(4-{3-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-페닐카바모일페롤-1-일]프로록시}페닐)-2-에톡시프로파노익산 에틸에스테르 및 그 제약학적으로 가능한 염

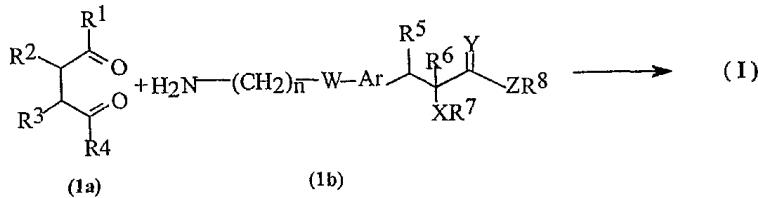
(±)3-[4-{2-[2-(2-이소프로필-5-메틸파롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(+)3-{4-[2-(2-이소프로필-5-메틸파롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

(-3-{4-[2-(2-이소프로필-5-메틸페롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노익산 및 그 제약학적으로 가능한 염

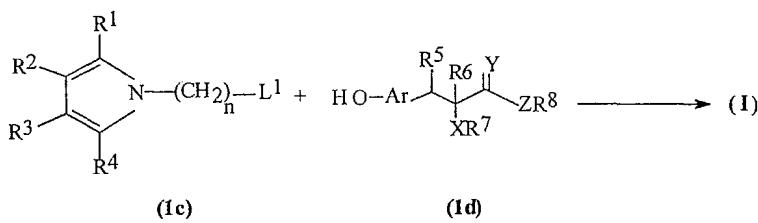
본 발명은 상기 일반식 (I)의 신규한 화합물, 이들의 호변이성체, 이들의 유도체, 이들의 유사물, 이들의 입체이성질체, 이들의 동질이성질체, 이들의 의학적으로 이용가능한 염 그리고 이들의 의학적으로 적용가능한 용매화물을 제조하는 방법을 제공하며, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, W, X, Y, Z, Ar 및 n은 앞서 정의하였고 이하 설명하는 방법중 어느 방법에 의해서 제조가 가능하다.

방법 1:



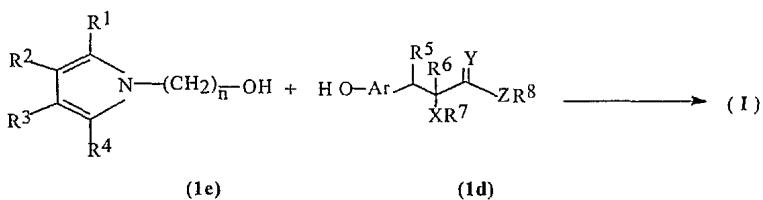
카랄 또는 라세믹으로 이루어질 수 있는 식(1b)와 일반식(1a)의 화합물은 그 기호가 앞서 모두 정의되어 있으며, 팔-크노르(Paal-Knorr) 고리화(Paal C. Ber., 1885, 18, 367; Knorr, L., Ber., 1885, 18, 299)를 이용하여 그 기호들이 앞서 정의된 일반식 (I)의 화합물을 얻기 위하여 상호 반응한다. 상기 반응은 용매없이 또는 테트라하이드로푸란, 헥산, 톨루엔, 에탄올, 헵탄, 퍼트로리움 에테르, 자일린, 벤젠, 에틸아세테이트, t-부틸아세테이트, 1,2-디클로르에탄, 이소-프로파놀, 디옥산, 사이클로헥산 등과 같은 용매 또는 그 혼합물의 존재하에 수행될 수 있다. 상기 반응온도는 0 °C에서 사용되는 용매의 역류온도까지 될 수 있다. 생성되는 물은 딘스타크(Dean Stark) 물분리기 또는 분자체(molecular sieves)와 같은 물정소기에 의해서 제거될 수 있다. 상기 반응은 N₂, He 또는 Ar과 같은 불활성 분위기 내에서 수행될 수 있다. 상기 반응은 아세트산, 프로파노익산, 부티릭산, 이소부티릭산, 피발릭산, p-톨루엔설폰산, 카포설폰산, 벤젠설폰산, 트리플루오로아세트산, 클로르아세트산, 클로로프로파노익산, 페닐아세트산, 페닐프로파이산, 말로닉산, 석신산, 벤조익산, 할로겐화 벤조익산, 톨루익산 등에서 이루어 질 수 있다. 반응시간은 5분에서 72시간이며, 바람직하게는 1시간에서 48시간이다.

방법 2:



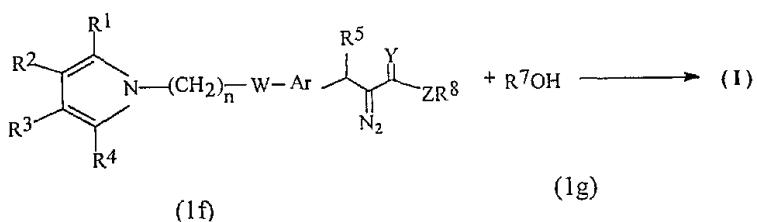
키랄 또는 라세믹으로 이루어지는 식(1d)과 일반식(1c)의 화합물은 그 기호가 앞서 모두 정의되어 있으며, L^1 은 할로겐원자, p-톨루엔설포네이트, 메탄설포네이트, 트리플루오로메탄설포네이트 등과 같은 이탈그룹을 나타낸다. 상기 식(1c) 및 (1d)의 화합물의 반응은 아세톤, THF, DMSO, 디옥산, DMF, DME 등의 용매 및 이들 혼합물내에서 이루어질 수 있다. K_2CO_3 와 Na_2CO_3 와 같은 알카리금속 탄산염 및 NaH 와 KH 와 같은 알카리금속 수소화물과 같은 염기가 이용될 수 있다. 상기 반응은 약 0-150 °C에서 이루어질 수 있으며 반응시간은 1-48시간 정도 될 수 있다.

방법 3:



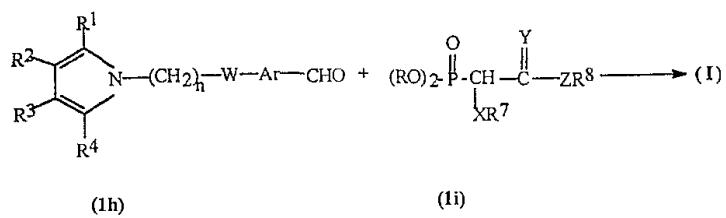
키랄 또는 라세믹으로 이루어질 수 있는 식(1e)과 일반식(1f)의 화합물은 그 기호가 앞서 모두 정의되어 있으며, 이들의 반응은 DCC, EDC, PPh_3/DEAD 또는 PPh_3/DIAD 와 같은 트리아릴포스핀/디알킬 아자디카복실레이트 등과 같은 결합제를 이용하여 이루어진다. N_2 , Ar 또는 He를 이용하여 불활성 분위기가 유지된다. THF, 디옥산, DME, 톨루엔, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , CCl_4 , 아세토니트릴 등의 용매가 이용될 수 있다. DMAP, HOBT와 같은 화합물들이 0.05 내지 2 범위의 등량으로 이용된다. 반응온도는 0 °C에서 사용되는 용매의 역류온도까지 될 수 있는데, 바람직하게는 20-80 °C이다. 반응 시간은 0.5-24 시간이며, 바람직하게는 0.5-12 시간이다.

방법 4:



식(1f)의 화합물의 기호는 앞서 모두 정의 되었으며, 식(1g)의 화합물의 경우는 H만을 제외하고는 R⁷은 앞서 모두 정의 되었으며, 식(1f)와 (1g)의 화합은, 기호가 모두 앞서 정의된 식(I)의 화합물을 생성하기 위하여 반응한다. 반응은 로디움(II) 아세테이트와 같은 로디움염에서 이루어질 수 있다. 식 (I)의 화합물에서 X는 산소원자를 나타낸다. 벤젠, 톨루엔, 에테르, THF, 디옥산 등과 같은 용매가 이용될 수 있다. R⁷OH는 반응율을 높이기 위하여 용매로서 이용될 수 있다. N₂, Ar 또는 He를 이용하여 불활성 분위기가 유지될 수 있다. 반응 시간은 0.25-48 시간이며, 바람직하게는 0.25-8 시간이다.

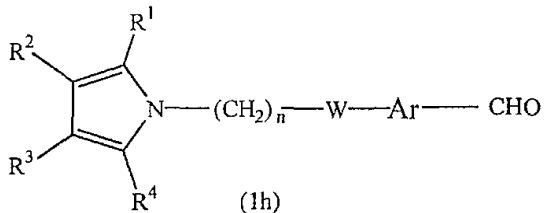
방법 5:



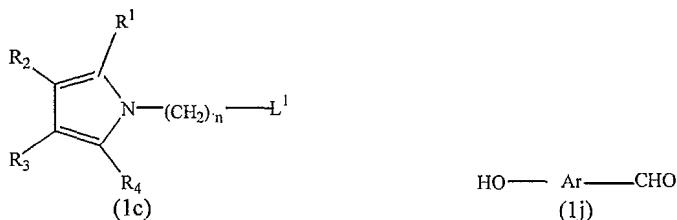
식(1h)의 화합물의 기호는 앞서 모두 정의 되었으며, 식(1i)의 화합물도 기호가 모두 앞서 모두 정의되어 있으며, R은, R^5 와 R^6 가 결합을 나타내며 다른 기호는 앞서 정의되어 있는 식 (I)의 화합물을 제공하기 위하여 (C_1-C_8) 알킬을 나타낸다. 상기 식(1h)와 (1i)는 위티그 호르너(Wittig Horner) 반응 조건 하에서, NaH 또는 KI와 같은 알카리 금속 하이드라이드, NaOMe, NaOEt, $K^+t\text{-BuO}^-$ 와 같은 알카리 금속 알콕사이드와 같은 염기 또는 CH_3Li , $BuLi$, $sec\text{-}BuLi$, LDA 등과 같은 오가노리티움의 혼합물의 존재 하에 이루어진다. THF, 디옥산, DMF, DMSO, DME 등 또는 그 혼합물과 같은 비양성성자성 (aprotic) 용매가 이용될 수 있다. HMPA가 반응을 진행시키는데 좋으나 반드시 필요한 것은 아니다. 반응은 $-80\sim50\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 이루어질 수 있으며, 바람직하게는 $0\sim30\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 이루어질 수 있다. 반응은 무수상태에서 보다 효과적으로 이루어진다.

R^5 와 R^6 가 결합을 나타내는 식 (I)의 화합물은 5-10%의 Pd/C, Rh/C, Pt/C, 라니Ni 등과 같은 촉매 또는 그 5-100% w/w의 혼합물내에서 수소가스와 반응하여, R^5 와 R^6 가 각각 수소원자를 나타내는 일반식 (I)의 화합물로 환원될 수 있다. 수소가스의 압력은 대기압에서 80 psi까지 될 수 있다. 적절한 용매로서는 에탄올, 메탄올 등과 같은 알콜, 에틸 아세테이트, 아세트산 등이 있다. 알콜내의 마그네슘과 또는 알콜내의 소디움 아밀감과 같은 금속용매도 이용될 수 있다.

본 발명의 특징에 따르면, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , W, N 및 Ar이 앞서 정의된 일반식(1h)의 신규한 중간체가 제공된다.



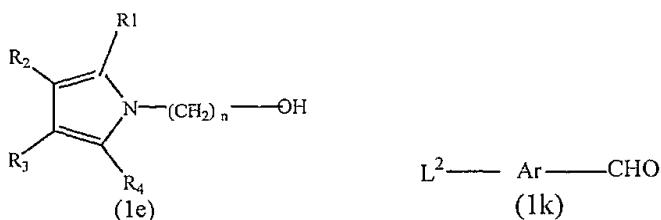
본 발명의 다른 특징에 따르면, 다음의 일반식 (1c)의 화합물과 반응하는 것을 포함하는 앞서 정의된 일반식 (1h)의 신규한 중간체의 생성방법을 제공한다.



여기서, $R^1 - R^4$, n 은 앞서 정의된 바와 같으며, L^1 은 염소, 브롬 또는 요오드와 같은 할로겐원자 또는 메탄설포네이트, 트리플루오로메탄설포네이트, p -톨루엔설포네이트등과 같은 이탈그룹이 될 수 있으며, 식(1c)의 화합물은 Ar^1 이 앞서 정의된 바와 같은 식(1j)의 화합물과 반응하여 식(1h)의 화합물을 생성한다.

상기 반응은 THF, DMF, DMSO, DME 등과 같은 용매에서 이루어진다. 혼합용매도 이용될 수 있다. N_2 , Ar 또는 He를 이용하여 불활성 분위기가 유지된다. 상기 반응은 K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaH 또는 이들의 혼합물과 같은 염기의 존재하여 수행될 수 있다. 반응온도는 20-150 °C이며, 바람직하게는 30-100 °C이다. 반응시간은 1-24 시간이며, 바람직하게는 2-6 시간이다.

또 다른 방법으로, 일반식 (1h)의 신규화 초간체는 다음의 일반식 (1e)의 화합물과 반응하여 제조될 수 있다.

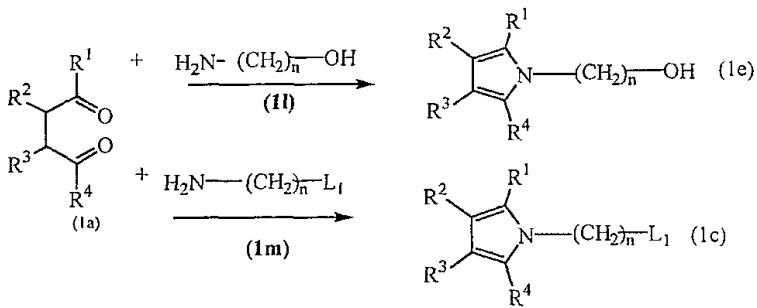


여기서, $R^1 - R^4$, n은 앞서 정의된 바와 같으며, Ar이 앞서 정의된 바와 같으며, L^2 는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드와 같은 할로겐원자인 식(1k)의 화합물과 반응하여 식(1h)의 화합물을 생성한다. 상기 반응은 THF, DMF, DMSO, DME 등과 같은 용매에서 이루어진다. 혼합용매도 이용될 수 있다. N_2 , Ar 또는 He를 이용하여 불활성 분위기가 유지된다. 상기 반응은 K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaH 또는 이들의 혼합물과 같은 염기의 존재하여 수행될 수 있다. 반응온도는 20-150 °C이며, 바람직하게는 30-100 °C이다. 반응시간은 1-24 시간이며, 바람직하게는 2-6 시간이다

상기에서 정의된 식 (1h)의 신규한 중간체는 앞서 정의한 식 (1e)의 화합물과 식 (1j)의 화합물의 반응에 의해서도 얻어질 수 있다.

일반식 (1e)의 화합물과 식 (1j)의 화합물의 반응은 디사이클로헥실우레아, PPh_3/DEAD 와 같은 트리아릴포스핀/디알킬아자디카복실레이트 등과 같은 적절한 결합제를 사용하여 이루어질 수 있다. 상기 반응은 THF, DME, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , 톨루엔, 아세토니트릴, 카본테트라클로라이드 등과 같은 용매에서 이루어 질 수 있다. N_2 , Ar 또는 He를 이용하여 불활성 분위기가 유지된다. 상기 반응은 DMAP 및 HOBT의 존재하에 수행될 수 있으며, 이들은 0.05-2 등량비위내, 바람직하게는 0.25-1의 등량비위내에서 이용되어야 한다. 반응온도는 0-100 °C이며, 바람직하게는 20-80 °C이다. 반응시간은 0.5-24시간이며, 바람직하게는 6-12 시간이다.

본 발명의 또 다른 실시예는 일반식 (1c) 및 (1e)의 화합물을, 일반식 (1a)의 화합물과 반응하여 생성하는 방법을 제공한다.



여기서, R^1 ~ R^4 은 앞서 정의된 바와 같으며, n 이 앞서 정의한 바와 같은 치환된 아미노알콜(1l)과 또는 n 및 L^1 이 앞서 정의한 바와 같은 치환 아민(1m)과 반응하여 일반식 (1c) 또는 (1e)의 중간체를 얻는다. 상기 반응은 무수상태 또는 테트라하이드로푸란, 헥산, 톨루엔, 에탄올, 헵탄, 퍼트로리움 에테르, 크실렌, 벤젠, 에틸아세테이트, *t*-부틸아세테이트, 1,2-디클로로에탄, 이소-프로파놀, 디옥산, 사이클로헥산 등의 용매 또는 이들 혼합물에서 이루어진다. 상기 반응 온도는 0 °C에서 사용되는 용매의 역류온도까지 될 수 있다. 생성되는 물은 딘스타크(Dean Stark) 물분리기 또는 분자체(molecular sieves)와 같은 물청소기에 의하여 제거될 수 있다. 상기 반응은 N_2 , He 또는 Ar과 같은 불활성 분위기 내에서 수행될 수 있다. 상기 반응은 아세트산, 프로파노익산, 부티릭산, 이소부티릭산, 피발릭산, *p*-톨루엔설폰산, 카포설폰산, 벤젠설폰산, 트리플루오로아세트산, 클로로아세트산, 클로로프로파노익산, 페닐아세트산, 페닐프로파노익산, 말로닉산, 석신산, 벤조익산, 할로겐화 벤조익산, 톨루익산 등에서 이루어질 수 있다.

본 발명의 화합물들은 하나 이상의 키랄 센타를 포함함으로 입체이성질체로서 존재한다. 본 발명의 화합물의 입체이성질체는 다음과 같은 하나 이상의 방식에 의해서 생성될 수 있다.

- 하나 이상의 반응물이 이들 단일 이성질체 품에 이용될 수 있다. 예를 들면, 화합물 (1b)과 (1d)가 순수한 입체이성질체가 될 수 있다.
- 금속촉매제와 함께 광학적 순수 촉매제 또는 키랄 리간드가 환원과정에서 이용될 수 있다. 금속촉매제는 로디움, 루테늄, 인디움 등이 될 수 있다. 상기 키랄 리간드는 바람직하게 키랄 포스핀이다(Principles of Asymmetric synthesis J E Baldwin Ed. Tetrahedron series, 14권, 311-315쪽).
- 입체이성질체의 혼합물은 키랄산 또는 키랄염기와 함께 형성되는 부분입체이성질체염을 분해하는 미생물분해법과 같은 통상의 방법에 의해서 분해될 수 있다. 키랄산들은 타타릭산, 만델릭산, 락틱산, 카포설폰산, 아미노산 등이 될 수 있다. 키랄 염기는 기나(cinchona)알카로이드, 부루신(brucine) 또는 라이신, 알기닌 등과 같은 기본 아미노산 등이 될 수 있다.
- 입체이성질체 혼합물의 분해는 키랄아민, 키랄산, 키랄 아미노알콜과 같은 키랄 화합물을 부분입체이성질체와 1:1로 혼합하는 화학적 방법에 의해서도 이루어 질 수 있으며, 상기 부분입체이성질체는 통상의 분별결정 및 클로마토그래피등의 방법에 의해서 분리된 후 유도체를 분리할 수 있다(Jaques 등의 Enantiomers, Racemates 및 Resolution, Wiley Interscience, 1981).

본 발명의 일부를 형성하는 약학적으로 적용가능한 염들은, 식 (I)의 화합물을 소디움 하이드라이드, 소디움 메톡사이드, 소디움 에톡사이드, 소디움 하이드록사이드, 포타시움 *t*-부톡사이드, 칼슘 하이드록사이드, 칼슘 아세테이트, 칼슘 클로라이드, 마그네슘하이드록사이드, 마그네슘 클로라이드 등과 같은 염기 1-6 등량으로 처리하여 생성될 수 있다. 물, 아세톤,

에테르, THF, 메탄올, 에탄올, t-부탄올, 디옥산, 이소프로파놀, 이소프로필에테르 또는 이들의 혼합물과 같은 용매가 이용될 수 있다. 라이신, 알기닌, 메틸벤질아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트로메타민, 콜린, 구아니딘 및 이들의 유도체와 같은 유기염기가 이용될 수 있다. 어디든 적용될 수 있는 산부가염들이 타타릭산, 만델릭산, 푸마르산, 말레익산, 락틱산, 살리실릭산, 시트릭산, 아스코르빅산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 하이드록시나프토익산, 메탄설폰산, 말릭아세트산, 벤조익산, 석신산, 팔미틱산, 하이드로클로릭산, 하이드로브로믹산, 설퍼릭산, 니트릭산 등과 같은 산들을 물, 알콜, 에테르, 에틸아세테이트, 디옥산, DMF 또는 아세톤과 같은 저급 알킬케톤 또는 이들의 혼합물과 같은 용매에서 처리하여 생성될 수 있다.

결정화동안에 느린 냉각, 빠른 냉각, 또는 매우 빠른 냉각 또는 점차적인 냉각과 같은 결정화의 다양한 방법, 결정화를 위한 다양한 비의 다른 용매 또는 용매 혼합물과 같은 다른 조건하에서 식(I)의 화합물을 결정화함으로서 다른 동질이성질체가 생성될 수 있다. 이 다른 동질이성질체는 화합물을 가열하고, 녹이고 점차적으로 또는 빠르게 냉각함으로써 고형화하고, 진공상태에서 가열 또는 용융하고, 진공 또는 불활성 분위기에서 냉각함에 의해서도 얻어질 수 있다. 다양한 동질이성질체들은 시차주사열량법, 파우더 X-레이 희절, IR 분광 또는 고체탐침 NMR 분광에 의해서 확인될 수 있다.

본 발명의 또 다른 실시예는 약학적으로 적용되는 담체 및 희석제 등과 함께 활성성분으로서 상기 일반식(I)의 화합물과, 이들의 유도체, 이들의 유사물, 이들의 호변이성체, 이들의 입체이성질체, 이들의 동질이성질체, 이들의 약학적으로 적용 가능한 염, 이들의 약학적으로 적용 가능한 용매화물 중 하나 이상을 포함하는 약학조성물에 관한 것이다.

본 발명의 화합물을 포함하는 약학조성물은 종래의 기술, 예를 들어, 약학과학일반, 1995년도 19판인 레밍턴에 설명되어 있는 종래의 기술에 의해서 생성될 수 있다. 상기 조성물은 캡슐, 정제, 파우터, 용액, 혼탁액, 시럽, 에어졸 또는 국소적용 용 등과 같이 통상의 형태로 이루어질 수 있다. 이들은 주입할 수 있는 용액 또는 혼탁액으로 형성하기 위하여 적절한 고체 또는 유체 담체 또는 적절한 무균 매체를 포함할 수 있다. 상기 조성물은 0.5-20%, 바람직하게는 0.5-10% 중량의 확활성화합물을 포함할 수 있으며, 나머지는 약학적으로 적용 가능한 담체들, 부형제, 희석제, 용매 등으로 이루어져 있다.

식(I)의 화합물을 포함하는 전형적인 조성물 또는 약학적으로 적용 가능한 산부가염은 약학적으로 적용 가능한 부형제와 결합되는데, 이 부형제는 담체 또는 희석제로 이루어질 수 있으며 또는 담체에 의해서 희석될 수 있다. 또한 상기 조성물 또는 염은 담체에 의해서 싸여질 수 있는데, 이 담체는 캡슐, 주머니, 종이 또는 다른 용기의 형태로 이루어 질 수 있다. 상기 담체가 희석제 역할을 할 경우, 이는 고형, 또는 반고형, 또는 유체로 이루어져, 활성화합물을 위한 이동체, 부형제 또는 매체로서 작용한다. 상기 활성화합물은 예를 들어 주머니와 같은 과립상의 고형 용기상에 흡수된다. 적절한 담체 중 일부로는 물, 소금물, 알콜, 폴리에틸렌글리콜, 폴리하이드록시에톡시레이트 카스토르 오일, 땅콩 오일, 올리브 오일, 젤라틴, 락토스, 테라 알바, 슈쿠로오스, 사이클로덱스트린, 아미로오스, 마그네슘스테아레이트, 탈크, 젤라틴, 아가, 팩틴, 아카시아, 스테아릭산 또는 셀루오로스의 저급 알킬에테르, 살리식산, 지방산, 지방산 아민, 지방산 모로글리세라이 및 디글리세라이드, 펜타에리스리톨 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌, 하이드록시메틸셀룰로오스 및 폴리비닐파롤리돈이 있다. 유사하게, 상기 담체 또는 희석제는 왁스와 혼합되거나 그 자체로서 그 글리세릴모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같이 당해 기술분야에서 잘 알려진 모든 서방형 물질을 포함한다. 조성제는 습화제, 에멀젼 및 현가제, 방부제, 단맛 및 방향제를 포함한다. 본 발명의 조성제는 당해 기술분야에서 잘 알려진 방법을 채택하여 확자에게 투여한수 활성성분의 흡수를 연장시키거나, 유지시키거나 빠르게 하거나 할 수 있도록 조성될 수 있다.

상기 의약적 조성물들은 살균처리되며, 필요할 경우, 보조약제, 에멀젼제, 완충 및/또는 색소물질 등과 혼합될 수 있는데, 이는 활성화합물의 반응을 저하시키지 말아야 한다.

투여방법은 활성약제를 구강, 코, 폐 또는 몸체, 예를 들어 직장, 위장을 통해서 또는 안과용액 또는 연고의 형태로 피하지방, 요도내, 근육내, 비강내 등 적합하고 바람직한 작용위치로 효과적으로 전달할 수 있는 방법이면 어느 것이든 좋으나, 바람직하게는 구강을 통한 전달이 좋다.

만약 고형 담체가 구강투여를 위해서 이용된다면, 제조는 분말 또는 펠레트의 형태로 단단한 젤라틴 캡슐내에 위치하는 정제형태로 이루어 지거나, 구내정 또는 드롭프스 형태로 이루어질 수 있다. 만약 유체 담체가 이용된다면, 제조는 시럽, 에멀젼, 부드러운 젤라틴 캡슐 또는 수용성 또는 비수용성 액체 혼탁액 또는 용액과 같은 살균 주입성 액체로 이루어질 수 있다.

코를 통한 투여를 위해서, 제제는 분사투여를 위하여 액체 담체, 특히 수용성 담체내에 분해되거나 혼탁액화되어 있는 식(I)의 화합물을 포함할 수 있다. 상기 담체는 프로필렌글리콜 및 계면활성제와 같은 용해제, 레시틴(포스파티딜콜린) 또는 사이클로덱스트린과 같은 흡수강화제, 또는 파라벤과 같은 방부제와 같은 첨가물을 포함할 수 있다.

비경구 투여를 위해서, 주입이 가능한 용액 또는 혼탁액, 바람직하게 폴리하이드록시 캐스터 오일내에 용해되어 있는 활성 화합물을 가지는 수용성 용액이 적합하다.

타르크 및/또는 카보하이드레이트 담체 또는 결합제 등을 가지는 정제, 당의정 또는 캡슐은 구강을 통한 투여에 특히 적합하다. 바람직하게는, 정제, 당의정 또는 캡슐용 담체는 락토오스, 옥수수 녹말 및/또는 토마토 녹말을 포함한다. 달콤한 담체가 적용될 경우 시럽 또는 엘릭시르가 이용될 수 있다.

통상의 정제생산 기술에 의해 제조될 수 있는 전형적인 정제는 다음을 포함할 수 있다.

코어부:

활성 화합물 (자유 화합물 또는 그 염) 5.0 mg

콜로이달 실리콘 디옥사이드 (Aerosil) 1.5 mg

셀룰로오스, 미결정 (Avicel) 70.0 mg

변형된 셀룰로오스 검 (Ac-Di-Sol) 7.5 mg

마그네슘 스테아레이트 ad.

코팅부:

HPMC approx. 9.0 mg

* Mywacett 9-40 T approx 0.9 mg

* 필름 코팅을 위한 가소제로 이용되는 아크릴화된 모노글리세라이

일반식 (I)의 화합물 또는 이의 조성물은 자방과다혈증, 인슐린 저항, 렙틴n 저항, 과혈당증, 비만증 또는 염증과 같은 대사 이상에 의해서 원인이 되는 질병의 치료 및 예방에 유용하다.

이 화합물들은 고콜레스테롤혈증, 가족성 고콜레스테롤혈증, 고트리글리세라이드증, 타입 2 당뇨병, 이상지질증, 그리고 고혈압, 비만증, 인슐린 저항, 관상심장질환, 아테로마성 동맥경화증, 황색종, 뇌졸증, 말초혈관질환 및 관련 장애와 같은 증후군 X와 관련된 이상질환, 당뇨합병증 그리고 막성사구체신염, 사구체경화증, 신장장애 증후군, 고혈압성 신증, 망막 염, 신장장애, 건선, 다낭난소 증후군, 염증성 대장질환, 강직성 디스트로피증, 아테로마성 동맥경화증, 황색종, 췌장염과 같은 신장질환의 치료 및 암의 치료에 유용하다.

본 발명의 화합물은 포유동물, 특히 상기와 같은 질병의 치료, 방지, 제거, 경감 또는 개선을 필요로 하는 사람에게 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물은 복용량의 범위가 넓으나, 정확한 복용량, 투여방식 및 조성물의 형태는 치료에 따라 달라지며 그러한 치료에 책임을 가지는 의사에 의해서 결정된다. 일반적으로, 하루에 약 0.025-200 mg, 바람직하게는 약 0.1-100 mg이 이용된다. 일반적으로 단위 복용량의 형태는 약학적으로 적용가능한 담체와 함께 활성성분으로서 식 (I)의 화합물 약 0.01-100 mg을 포함한다. 통상, 코, 구강, 경피 또는 폐를 통한 투여를 위한 적절한 복용양 형태는 약학적으로 적용가능한 담체 또는 희석제와 혼합된 활성성분 약 0.001-100 mg, 바람직하게는 0.01-50 mg 정도이다.

본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 상기에서 언급한 질병들의 치료 및/또는 예방 방법이 제공된다.

본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 명세서에서 언급된 질병들의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조를 위하여 상기 일반식 (I)의 하나 이상의 화합물 또는 약학적으로 적용 가능한 염들의 용도를 제공한다.

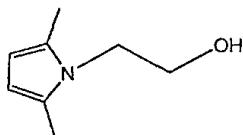
본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 스타틴, 글리타존, 설포닐우레아, 섬유산 유도체, α -글리코시다제 억제제 또는 산화방지제와 함께 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

이하 본 발명을 하기의 예들에서 상세히 설명하나, 본 발명의 권리범위를 한정하는 것은 아니다.

실시예

제조예 1:

1-(2-하이드록시에틸)-2,5-디메틸-1H-피롤의 제조(화합물 번호 2):



(화합물 번호 2)

헥산-2,5-디온(5g), 에탄올아민(26.7g), 피발릭산(23.26g), 그리고 n-헵탄:테트라하이드로푸란:톨루엔(4:1:1, 5 mL)을 함유하는 용매혼합물로 이루어지는 혼합물을 110~120 °C에서 교반하면서 환류하였다. 반응 동안에 생성된 물은 3~4 시간에 걸쳐서 완전히 제거하였다. 상기 혼합물을 냉각한 후 용매를 제거하였다. 얻어진 잔류물을 디클로로메탄(30 mL)에 용해한 후, 포화 소디움바이카보네이트 용액(30 mL)과 물(30 mL) 및 간수(30 mL)를 차례로 이용하여 세정하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 용매를 증발시켰다. 기름덩어리로서 얻어진 원화합물을 목적 화합물을 얻기 위한 용리제로서 에틸아세테이트:헥산(2:8)을 이용하여 칼럼크로마토그래피(실리카겔 100~200)를 이용하여 정제하였다.

제조예 1에서 설명한 것과 같은 방식으로, 다음의 식 (1e)의 화합물(표 1 참조)이 적절히 치환된 디케톤으로부터 제조되었다. 상기 디케톤은 문헌에서 발견된 다양한 방법을 이용하여 합성될 수 있다.

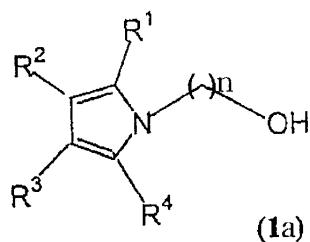


표 1

화합물 번호	피롤링(1e)의 치환체				n =	분자량 (mp°C)	수율 (%w/w)	¹ H NMR (300 MHz, δ, CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
1.	H	H	H	H	2	111	98	---
2.	CH ₃	H	H	CH ₃	2	139	65	2.21 (6H, s); 3.70-3.72 (2H, m); 3.89 (2H, t, J = 5.8 Hz); 5.76 (2H, s).
3.	i-Pr		H	i-Pr	2	271	42	1.25 (12H, 4d, J=6.5 Hz); 2.97 (1H, sept, J = 6.7 Hz); 3.24 (1H, sep, J = 6.7 Hz); 3.85 (2H, m); 4.1 (2H, t, J = 7 Hz); 5.87 (1H, s); 7.19-7.32 (5H, m)
4.	i-Pr	H	H		2	259	84	1.27 (6H, d, J = 6.5 Hz); 2.99-3.04 (1H, m); 3.53 (2H, t, J = 6.15 Hz); 3.82 (3H, s); 4.09 (2H, t, J = 6.2 Hz); 5.96 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.67 (1H, d, J = 3.48 Hz); 6.91 (2H, d, J = 8.9 Hz); 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz)
5.	i-Pr	H	H		2	247	---	1.27 (6H, d, J = 6.0 Hz); 2.97-3.06 (1H, m); 3.53 (2H, t, J = 6.0 Hz); 4.08 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.99 (1H, d, J = 3.60 Hz); 6.10 (1H, d, J = 3.3 Hz); 7.05-7.1 (2H, t, J = 8.8 Hz); 7.34-7.37 (2H, m)
6.	i-Pr	H			2	323.2 (109°C)	55	1.34 (6H, d, J = 7 Hz); 3.09 (1H, sep, J = 7 Hz); 3.57 (2H, t, J = 4.5 Hz); 4.02 (2H, t, J = 4.5 Hz); 7.03-7.30 (9H, m)
7.	i-Pr				2	442 (175 – 178°C)	52	1.47 (6H, d, J = 7.2 Hz); 3.5 – 3.6 (1H, m); 3.59 (2H, t, J = 6.2 Hz); 3.99 (2H, t, J = 6.6 Hz); 6.79 (1H, s); 6.91 – 7.0 (3H, m); 7.08 – 7.19 (10H, m)
8.	i-Pr				3	456 (58 – 62°C)	50	---
9.		-H	H		2	281	79	1.55 (1H, s); 3.3 (2H, dd, J = 6.0 Hz); 4.2 (2H, t, J = 6.0 Hz); 6.25 (2H, dd, J = 3.6 Hz); 7.1 (2H, t, J = 7.0 Hz); 7.4 (1H, m, J = 9.0 Hz); 7.42 – 7.47 (6H, m)

화합물 번호	피롤링(1e)의 치환체				N =	분자량 (mp°C)	수율 (%w/w)	¹ H NMR (300 MHz, δ, CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
10.		-COOEt	H		2	353	55	1.10 (3H, t, J = 7.0 Hz); 1.60 (1H, s, OH); 3.35 (2H, t, J = 6.0 Hz); 4.00 (2H, t, J = 6.0 Hz); 4.10 (2H, t, J = Hz); 6.69 (1H, s); 7.10 (2H, t, J = 9.9 Hz); 7.39 – 7.46 (7H, m)
11.	i-Pr	H	H	CH ₃	2	167	68	1.2 (6H, d, J = 8 Hz); 2.2 (3H, s); 2.94 (1H, septet); 3.77 (2H, t, J = 6.9 Hz); 3.97 (2H, t, J = 6.9 Hz)

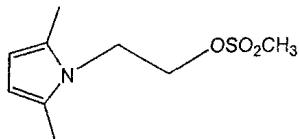
제조례 2:

표 1에 설명된 화합물 8은 대응하는 알데히드를 이용하여 또 다른 방식에 의해서 좋은 수율로 제조될 수 있다. 방법은 다음과 같다:

대응하는 알데히드(2g)과 소디움 보로하이드라이드(0.167g)을 포함하는 혼합물을 절대 알콜(20 mL)내에서 용해한 후, 약 2시간동안 0-5 °C에서 교반하였다. 얻어진 고형 생성물을 엘음물(40 mL)로 희석하고, 15분 동안 교반하고, 여과하여 물(2x10 mL)로 세정하고, 포스포로스 펜톡사이드(2g, 100%)에 의하여 진공건조기 내에서 건조하였다.

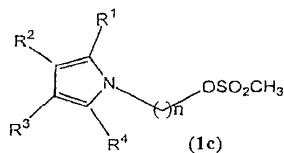
제조예 3:

메틸 2-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)에틸 설포네이트 (화합물 번호 13)의 제조:



제조예 1에서 얻어진 화합물 2(3.0g)의 용액에, 0 °C에서 트리에틸아민(11 mL), 메탄설포닐클로라이드(5g)를 첨가하고, 질소분위기 하에서 1시간 동안 0 °C에서 교반하였다. 혼합물은 약 20-50 °C 까지 온도를 상승하고, 이 온도에서 약 2시간동안 저어주었다(TLC). 반응이 완료된 후, 물(30 mL)을 첨가한 후 유기층을 분리하였다. 상기 혼합물을 포화 소디움바이카보네이트 용액(20 mL)과 물(20 mL) 그리고 간수(20 mL)를 차례로 이용하여 세정한 후, Na₂SO₄로 건조하였다. 상기 유기층은 감압하에서 증발시켰다. 원물질은 정제하지 않고 다음 단계에서 이용하였다. 제조예 3에서 설명한 바와 같은 방법으로 다음의 식 (1c)의 화합물들(표 2 참조)을 표 1에서 설명된 치환된 피롤 유도체(1a)로부터 제조하였다.

[표 2]

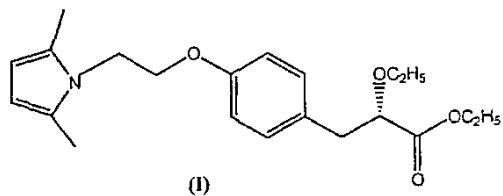


화합물 번호	피롤링(1c)의 치환체				n =	분자량 (mp°C)	수율 (%w/w)	¹ H NMR (300 MHz, δ, CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
12.	H	H	H	H	2	189	26	2.7 (3H, s); 4.43 (2H, t, J = 5.2 Hz); 6.17 (2H, t, J = 2.1 Hz); 6.7 (2H, t, J = 2.1 Hz);
13.	CH ₃	H	H	CH ₃	2	217	64	2.23 (6H, s); 2.68 (3H, s); 4.08 (2H, t, J = 5.8 Hz); 4.34 (2H, t, J = 5.8 Hz); 5.78 (2H, s)
14.	i-Pr		H	i-Pr	2	349	97	---
15.	i-Pr	H	H		2	337	99	---
16.	i-Pr	H	H		2	325	72	1.29 (6H, d, J = 6.0 Hz); 2.69 (3H, s); 2.92 – 2.99 (1H, m); 4.05 (2H, t, J = 6.0 Hz); 4.27 (2H, t, J = 6.0 Hz); 6.00 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.4 Hz); 7.07 – 7.1 (2H, t, J = 6.0 Hz); 7.30 – 7.35 (2H, m)
17.	i-Pr	H			2	369	61	1.35 (6H, d, J = 7 Hz); 2.76 (3H, s); 3.0 – 3.05 (1H, m); 4.05 (2H, t, J = 6.2 Hz); 4.15 (2H, t, J = 6 Hz); 6.22 (1H, s); 7.07 – 7.30 (9H, m)
18.	i-Pr				2	520 (160 – 162 °C)	85	---
19.	i-Pr				3	534	100	---
20.		H	H		2	359	98	---

화합물 번호	피롤링(1c)의 치환체				n =	분자량 (mp°C)	수율 (%w/w)	¹ H NMR (300 MHz, δ, CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
21.		-COOEt	H		2	431	98.3	---
22.	i-Pr	H	H	CH ₃	2	245	97.1	1.28 (6H, d, J = 7.7 Hz); 2.25 (3H, s); 2.83 – 2.92 (1H, m); 4.14 (2H, t, J = 6.9 Hz); 4.34 (2H, t, J = 6.9 Hz); 5.83 (2H, s).

실시예 2:

에틸 3-{4-[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노에이트의 제조

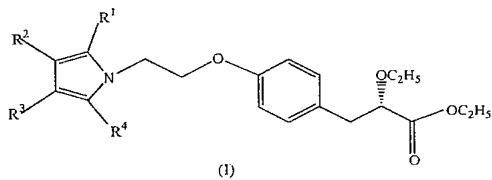


디메틸 포름아마이드(20 mL)에 혼합된 에틸 3-(4-하이드록시페닐)-2-에톡시프로파노에이트(1.12g)과 포타시움 탄산염(2.37g)의 혼합물을 70-80 °C에서 10분 동안 교반한 후, 디메틸 포름아마이드(10 mL)의 메실레이트(화합물 번호 13)(2.3g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70-80 °C에서 5 시간 동안 저은 후, 25-30 °C에서 밤새 놓아두었다(ca. 16h). 상기 반응 혼합물을 물(40 mL)을 이용하여 희석시키고 에틸아세테이트(2x100 mL)로 석출하였다. 유기층을 포화 소디움바이카보네이트 용액(65 mL)과 물(2x80 mL) 및 간수(80 mL)를 차례로 이용하여 세정한 후, 소디움설페이트로 건조하였다. 에틸아세테이트는 감압하에서 증발되어 기름상 생성물을 얻었다.

원생성물(3g)을 용리제로서 클로로포름:에틸아세테이트(9:1)를 이용하여 실리카겔로 클로마토크래프시켜 순수한 목적 화합물(2.6g. 89%)을 얻었다.

상기의 예에서 설명한 바와 같은 방식으로 다음의 식 (I)의 화합물들(표 3 참조)을 표 2에서 설명된 치환된 피롤 유도체로부터 제조하였다.

표 3



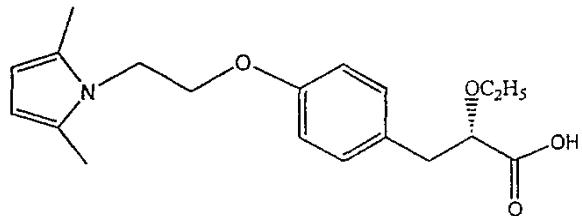
실시예	피롤링(I)의 치환체				n = (mp°C)	분자량 (%w/w)	¹ H NMR (300 MHz, δ, CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴			
1.	H	H	H	H	2	331	37 1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.22 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.94 (2H, dd); 3.33 – 3.38 (1H, m); 3.54 – 3.65 (1H, m); 3.95 (1H, dd); 4.12 – 4.26 (6H, m); 6.16 (2H, t, J = 2.1Hz); 6.7 (2H, t, J = 2.1Hz); 6.8 (2H, d, J = 8.5Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5Hz).
2	CH ₃	H	H	CH ₃	2	359	57 1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.25 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.27 (6H, s); 2.91–2.94 (2H, m); 3.32 – 3.60 (2H, m); 3.97 – 4.2 (7H, m); 5.78 (2H, s); 6.78(2H, d, J = 8.5Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5Hz).
3	i-Pr		H	i-Pr	2	491	35 1.16 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.2 – 1.3 (15H, m); 2.94 – 2.96 (3H, m); 3.31 – 3.34 (2H, m); 3.96 (2H, t, J = 6.9 Hz); 4.1 – 4.2 (4H, m); 4.3 (2H, t, J = 6.9); 5.89 (1H, s); 6.8 (2H, d, J = 8.5Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5Hz). 7.2 – 7.33 (5H, m)
4	i-Pr	H	H		2	479	33 1.1 (3H, t, J = 7 Hz); 1.2 (3H, t, J = 7 Hz); 1.31 (6H, d, J = 6 Hz); 3.0 – 3.1 (1H, m); 2.90 (2H, dd); 3.33 (2H, m); 3.8 (3H, s); 3.85 (2H, t,); 3.92 (1H, t); 4.12 – 4.16 (2H, q, J = 7.14 Hz); 4.28 (2H, t, J = 6.8 Hz); 5.98 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.07 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.56 (2H, d, J = 8.6 Hz); 6.93 (2H, d, J = 8.7 Hz) 7.32 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.05 (2H, d, J = 8.5 Hz);

실 시 예	파롤링(I)의 치환체				n =	분자량 (mp°C)	수율 (%w/ w)	^1H NMR (300 MHz, δ , CDCl_3)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
5	i-Pr	H	H		2	467	51	1.15 (3H, t, $J=6.9$ Hz); 1.22 (3H, t, $J=7.1$ Hz); 1.31 (6H, d, $J=6$ Hz); 2.90 (2H, dd); 3.33-3.35 (1H, m); 3.84 (2H, t, $J=6.6$ Hz); 3.33 - 3.58 (2H,m); 3.91 - 3.95 (1H, dd); 4.12-4.19 (2H, q, $J=7.0$ Hz); 4.29 (2H, t, $J=6.6$ Hz); 6.55 (2H, d, $J=8.6$ Hz); 6.10 (1H, d, $J=3.5$ Hz); 5.98 (1H, d, $J=3.4$ Hz); 7.0 ~ 7.1 (4H, m); 7.3 - 7.38 (2H, m)
6	i-Pr	H			2	543	48	1.1 (3H, t, $J=6.99$ Hz); 1.2 (3H, t, $J=7.1$ Hz); 1.36 (6H, d, $J=7$ Hz); 2.9 (2H, d, $J=6.29$ Hz); 3.0 - 3.1 (1H, m); 3.3 - 3.58 (2H, m); 3.8 (2H, t, $J=6.8$ Hz); 3.9 (2H, t, $J=7$ Hz); 4.1 - 4.2 (4H, m); 6.2 (1H, s); 6.5 - 7.3 (13H, m)
7	i-Pr				2	662	44	1.08 (3H, t, $J=7.0$ Hz); 1.16 (3H, t, $J=7.0$ Hz); 1.49 (6H, d, $J=7$ Hz); 2.85 (2H, dd); 3.26 (1H, m); 3.5 (2H, m); 3.87 (2H, t); 3.9 (1H, t); 4.09 (2H, q); 4.19 (2H, t); 6.53 (2H, d, $J=8.5$ Hz); 6.79 (1H, s); 6.90 - 7.18 (16H, m)
8	i-Pr				3	676	89	1.14 (2H, t, $J=6.9$ Hz); 1.22 (3H, t, $J=7$ Hz); 1.53 (6H, d, $J=7$ Hz); 1.97 (2H, m); 2.91 (2H, dd); 3.32 (1H, m); 3.56 (2H, m); 3.76 (2H, t); 3.93 (1H, t); 4.07 (2H, t); 4.15 (2H, q, $J=7$ Hz); 6.62 - 6.65 (2H, d); 6.84 (1H, s); 6.9 - 6.98 (3H, m); 7.03 - 7.05 (2H, d); 7.09 - 7.18 (10H, m)
9		H	H		2	501	15	1.12 (3H, t, $J=7.0$ Hz); 1.21 (3H, t, $J=7.0$ Hz); 2.88 (2H, d, $J=6.0$ Hz); 3.3 (1H, m); 3.6 (1H, m); 3.61 (2H, t); 3.9 (1H, m); 4.1 (2H, t, $J=7.9$ Hz); 4.37 (2H, t, $J=6.0$ Hz); 6.26 (2H, dd, $J=3.3$ Hz); 6.9 (2H, d, $J=9.0$ Hz); 7.1 (2H, m); 7.41 - 7.49 (9H, m)

실시예	피롤링(I)의 치환체				n =	분자량 (mp°C)	수율 (%w/w)	¹ H NMR (300 MHz, δ, CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
10		-COOEt	H		2	573	13.5	1.1 - 1.25 (9H, m); 2.8 (2H, d, J = 6.3 Hz); 3.3 (1H, m); 3.6 (1H, m); 3.61 (2H, m); 3.9 (1H, t); 4.1 - 4.21 (6H, m); 6.3 (1H, s); 6.9 (2H, d, J = 9.0 Hz); 7.1 (2H, m); 7.42 - 7.47 (9H, m)
11	i-Pr	H	H	CH ₃	2	387	32.4	1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.2 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.25 (6H, d, J = 6.7 Hz); 2.27 (3H, s); 2.9 - 3.0 (3H, m); 3.3 - 3.63 (2H, m); 3.96 (1H, dd,); 4.06 (2H, t, J = 6.9 Hz); 4.14 - 4.24 (4H, m); 5.83 (2H, s); 6.73 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz).

실시예 13:

3-{4-[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노익산의 제조

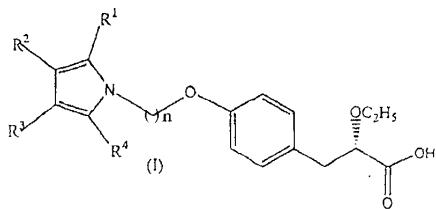


화합물 번호 13

메탄올(20 mL)내의 치환된 에스테르(실시예 2에서 제조된)(1.38g)과 소디움 하이드록사이드(3.0%, 15mL)의 혼합물을 20-25 °C에서 10 시간 동안 교반하였다. 감압하에서 메탄올을 증발시켰다. 잔류물은 물(20 mL)을 이용하여 희석시키고 둡은 하이드로클로릭산으로 산성화시켰다. 생성물을 에틸아세테이트(3x20 mL)로 석출하였다. 유기층을 포화 소디움바이카보네이트 용액(65 mL)과 물(2x80 mL) 및 간수(80 mL)를 차례로 이용하여 세정한 후, 소디움 세레이트로 건조하여 기름상 생성물(1.2g, 94%)를 얻었다. 원생성물(3g)을 용리제로서 헥산:에틸아세테이트(9:1)를 이용하여 실리카겔에 의하여 컬럼 클로마토크라파시켜 순수한 목적 화합물(0.75g, 59%)을 얻었다.

상기 실시예 13에서 설명한 바와 같은 방식으로 다음의 식 (I)의 화합물들(표 4 참조)을 적절히 치환된 피롤 유도체로부터 제조하였다.

[표 4]



실험 시 례	피롤링 (I)의 치환체				n =	분자량 (mp°C)	수율 (%w/w)	1H NMR (300 MHz, δ, CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
12	H	H	H	H	2	303	79	1.16 (3H, t, J = 6.9Hz); 2.97 (1H, dd); 3.0 (1h, dd); 3.36 - 3.6 (2H, m); 4.01 (1H, dd); 4.17 - 4.28 (4H, m); 6.16 (2H, t, J = 2.1Hz); 6.75 - 6.80 (4H, m); 6.7 (2H, t, J = 2.1Hz); 6.8 (2H, d, J = 8.5Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5Hz).
13	CH ₃	H	H	CH ₃	2	331.2 (102)	59	1.18 (3H, t, J = 7 Hz); 2.28 (6H, s); 2.93 - 3.08 (2H, m); 3.45 - 3.59 (2H, m); 4.03 - 4.18 (5H, m); 5.79 (1H, s); 6.78 (2H, d, J = 8.5Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5Hz).
14	i-Pr		H	i-Pr	2	463	48	1.12 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.2-1.3 (12H, m); 2.96 - 3.76 (7H, m); 4.03 - 4.05 (2H, m); 4.30 (2H, t, J = 6.9 Hz); 5.89 (1H, s); 6.80 (2H, d, J = 8.5Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5Hz); 7.2 - 7.33 (5H, m).
15	i-Pr	H	H		2	451	84	1.2 (3H, t, J = 7 Hz); 1.29 (6H, d, J = 6 Hz); 2.90 (2H, dd); 3.04 - 3.06 (1H, m); 3.33 - 3.59 (2H, m); 3.8 (3H, s); 4.0 (1H, t); 3.84 (2H, t, J = 6 Hz); 4.28 (2H, t, J = 6.7 Hz); 5.98 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.56 (2H, d, J = 8.6 Hz); 6.68 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.93 (2H, d, J = 8.7Hz); 7.03 (2H, t, J = 8.5Hz); 7.32 (2H, d, J = 8.5Hz).

실 시 예	피롤링(I)의 치환체				n =	분자량 (mp°C)	수율 (%w/w)	¹ H NMR (300 MHz, δ, CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
16	i-Pr	H	H		2	439	36	1.17 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.31 (6H, d, J = 6.9 Hz); 2.93 (2H, dd); 3.03 - 3.1 (1H, m); 3.33 - 3.58 (2H, m); 3.84 (2H, t, J = 6.5 Hz); 4.0 (1H, m); 4.29 (2H, t, J = 6.6 Hz); 6.56 (2H, d, J = 8.6 Hz); 6.10 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.00 (1H, d, J = 3.5 Hz); 7.0 - 7.1 (4H, m); 7.3 - 7.38 (2H, m).
17	i-Pr	H			2	515 (127- 128)	53	1.19 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.36 (6H, d, J = 7 Hz); 2.95 (2H, dd, J = 7.1 Hz); 3.0 - 3.1 (1H, m); 3.45 - 3.57 (2H, m); 3.83 (2H, t, J = 6.5 Hz); 4.0 - 4.04 (1H, m); 4.2 (2H, t, J = 6.7 Hz); 6.2 (1H, s); 6.5 - 7.28 (13H, m).
18	i-Pr				2	634 (112- 114)	61	0.91 (3H, t, J = 6.7 Hz); 1.45 (6H, d, J = 6.8 Hz); 2.91 (2H, dd); 3.13 (1H, m); 3.32 - 3.49 (2H, m); 3.80 (3H, m); 4.15 (2H, t, J = 6.5 Hz); 6.46 (2H, d); 6.78 (1H, s); 6.86 - 7.18 (16H, m).
19	i-Pr				3	648 (114- 116)	24	1.1 (3H, t, J = 7 Hz); 1.47 (6H, d, J = 7 Hz); 1.91 (2H, m); 3.01 (2H, dd); 3.41 (1H, m); 3.98 (1H, t); 3.71 (2H, t, J = 6 Hz); 4.02 (2H, t, J = 7.2 Hz); 6.59 (1H, t); 6.78 (1H, s); 6.9 (2H, m); 7.1 (10H, m).
20		-H	H		2	473	60.3	0.9 (3H, t); 2.6 (1H, t); 2.9 (2H, d); 3.2 (1H, m); 3.5 (2H, t); 3.6 (1H, m); 6.21 (2H, dd, J = 3 Hz); 6.9 (2H, d); 7.0 (2H, t, J = 9.0 Hz); 7.31 - 7.6 (9H, m).

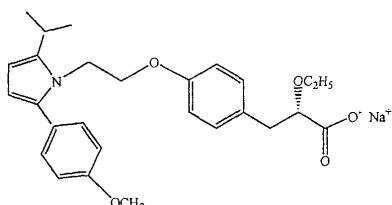
실시예	피롤링(I)의 치환체				n =	분자량 (mp°C)	수율 (%w/w)	1H NMR (300 MHz, δ, CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
21		-COOEt	H		2	545	83	0.9 (3H, t); 2.6 (1H, t); 2.9 (2H, d); 3.2 (1H, m); 3.5 (2H, t); 3.6 (1H, m); 6.7 (1H, s); 6.9 (2H, d); 7.1 (2H, t); 7.29 – 7.6 (9H, m).
22	i-Pr	H	H	CH ₃	2	359	20	1.17 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.26 (6H, d, J = 6.7 Hz); 2.27 (3H, s); 2.9 – 3.0 (1H, m); 3.07 (1H, dd); 3.42 – 3.58 (2H, m); 4.02 – 4.08 (3H, m); 4.2 (2H, t, J = 6.3 Hz); 5.83 (2H, s); 6.7 (2H, d, J = 8 Hz); 7.15 (2H, d, J = 8 Hz).

실시예 23-33

실시예 23-33은 다음 방법에 의하여 얻어지는 실시예 12-22에서 산의 대응하는 소디움염이다.

실시예 26:

3-{4-[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노익산 소듐염의 제조

실시예 번호 26

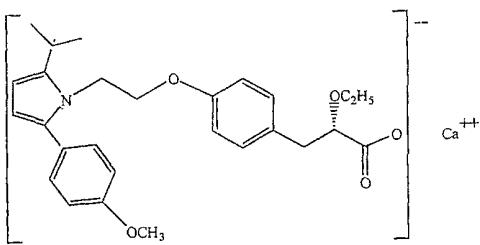
20 mL 메탄올에 취해진 산 화합물(상기 실시예 15에서 제조된)(0.64g)에 소디움하이드록사이드(0.056g)을 가하고 3 시간 동안 20-25 °C에서 교반하였다. 다음, 메탄올은 감압하에 증류되어 목적화합물을 얻었다(0.5g).

실시예 34-44

실시예 34-44은 다음 방법에 의하여 얻어지는 실시예 12-22에서 산의 대응하는 칼슘염이다.

실시예 37:

3-{4-[2-(2,5-디메틸피롤-1-일)에톡시]페닐}-2-에톡시프로파노익산 칼슘염의 제조



소디움염(실시예 26에서 얻어진)(0.5g)을 메탄올(20 mL)에 용해시키고 20~25 °C에서 칼슘아세테이트(0.195g)으로 처리하였다. 또한 산의 칼슘염이 침전하여 나왔을 때 물(50 mL)를 부가하였다. 상기 침전물을 여과한 후 물 및 디-이소프로필에테르(2x20 mL)로 세정하여 목적 화합물을 얻었다.

다른 약학적으로 적용가능한 염들도 적절한 산/염기를 이용하여 위에서 설명한 유사한 방법 또는 문헌에서 알려진 방법에 따라 제조될 수 있다.

본 발명의 화합물은 불규칙 혈당치, 트리글리세라이드, 총콜레스테롤치, LDL, VLDL을 감소시켰으며 HDL은 증가시켰다. 이는 생체내(*in vivo*) 동물실험에 의해서 나타났다.

화합물들의 생체내 효용성의 증명

1. 스위스 알비노쥐에 있어서 플라즈마 트리글리세라이드 및 총콜레스테롤치의 강하 작용:

수컷의 스위스 알비노쥐(SAM)를 인도의 NIN, Hyderabad에서 구하여 Zydus 동물가옥에 보관하였다. 모든 동물들을 25±1 °C에서 12 시간 간격으로 빛과 어둠에 노출 유지시켰다. 동물들은 무제한으로(ad libitum) 표준실험식(인도 NIN, Hyderabad) 및 물을 공급받았다. 20~25 g 무게의 SAM을 이용하였다.

실험 화합물을 6일 동안 0.3~50 mg/kg/일 투여량을 스위스 알비노 쥐에게 구강을 통하여 투여하였다. 조절 쥐들은 부형 약(0.25%의 카르복시메틸셀룰로오스; 용량 10 mL/kg)으로 처리되었다.

0일에서 6일 동안 약을 투여한 후, 식사상태 1 시간후에 혈액 샘플을 채취하였다. 혈액은 레트로 오비탈 시너스(retro-orbital sinus)로부터 비해파리나이즈드 모세혈관을 통하여 채취하였으며, 트리글리세라이드 및 총콜레스테롤의 측정을 위해 혈청을 분석하였다(Wieland, O. Methods of Enzymatic analysis. Bergermeyer, H., O., Ed., 1963. 211~214; Trinder, P. Ann Clin. Biochem. 1969. 6: 24~27). 상업용 키트(인도, Zydus-Cadila, Pathline, Ahmedabad)을 이용하여 플라즈마 트리글리세라이드 및 총콜레스테롤을 측정하였다.

계산을 위한 등식

트리글리세라이드/총콜레스테롤의 감소비율(Percentage reduction)은 다음과 같은 등식에 따라 계산된다.

$$\text{Percentage reduction (\%)} = 1 - \frac{\left[\frac{\text{TT/TO}}{\text{TC/OC}} \right] \text{TT}}{\text{TC/OC}} \times 100$$

OC = 0 일째 조절그룹 값 OT = 0 일째 처리그룹 값

TC = 실험날 조절그룹 TT = 실험날 처리그룹

2. 고콜레스테롤혈증 생쥐 모델들의 콜레스테롤 강하 작용

Zidus 동물가옥에서 양육된 수컷의 스프라그 더우리 쥐들을 25±1 °C에서 12 시간 간격으로 빛과 어둠에 노출 유지시켰다. 실험에는 180~200g 무게가 나가는 쥐들이 이용되었다. 생쥐들에게 15일 동안 표준실험식(인도 NIN, Hyderabad) 및 물과 혼합된 2% 콜레스테롤과 1% 소디움 콜레이트를 무제한으로 공급하여 고콜레스테롤혈증으로 만들었다. 실험기간 동

안에 생쥐들은 동일한 식이요법을 유지하였다 (Petit, D., Bonnefis, M.T., Rey, C and Infante, R. Effects of ciprofibrate on liver lipids and lipoprotein synthesis in normal and hyperlipidemic rats. Atherosclerosis. 1998. 74: 215-225)

실험 화합물을 6일 동안 0.1-50 mg/kg/day 용량으로 구강을 통하여 투여하였다. 조절그룹은 부형약(0.25%의 카르복시 메틸셀룰로오스; 용량 10 ml/kg) 만으로 처리하였다.

0일에서 6일 동안 약을 투여한 후, 식사상태 1 시간후에 혈액 샘플을 채취하였다. 혈액은 레트로 오비탈 시너스로부터 비 혈파리나이즈드 모세혈관을 통하여 채취하였으며, 트리글리세라이드 및 총콜레스테롤의 측정을 위해 혈청을 분석하였다 (Wieland, O. Methods of Enzymatic analysis. Bergermeyer, H., O., Ed., 1963. 211-214; Trinder, P. Ann Clin. Biochem. 1969. 6: 24-27). 상업용 키트(인도, Zydus-Cadila, Pathline, Ahmedabad)을 이용하여 플라즈마 트리글리세라이드 및 총콜레스테롤을 측정하였다.

LDL과 VLDL 콜레스테롤 수치는 상기 등식을 통하여 이용하여 계산하였다.

LDL 콜레스테롤 mg/dl = 총콜레스테롤 - HDL 콜레스테롤 - 트리글리세라이드

VLDL 콜레스테롤 mg/dl = 총콜레스테롤 - HDL 콜레스테롤 - LDL 콜레스테롤