

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
C07D 405/04  
A61K 31/40  
C07D 405/14

(45) 공고일자 2004년12월10일  
(11) 등록번호 10-0447000  
(24) 등록일자 2004년08월25일

(21) 출원번호	10-1997-0701079	(65) 공개번호	10-1997-0705561
(22) 출원일자	1997년02월19일	(43) 공개일자	1997년10월09일
번역문제출일자	1997년02월19일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1995/009924	(87) 국제공개번호	WO 1996/06095
(86) 국제출원일자	1995년08월04일	(87) 국제공개일자	1996년02월29일
(81) 지정국	국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 일본 대한민국 멕시코 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐슈타인 사이프러스 독일 덴마크 스페인 핀란드 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴		

(30) 우선권주장	08/293,349 1994년08월19일 미국(US) 08/334,717 1994년11월04일 미국(US) 08/442,575 1995년05월30일 미국(US) 08/497,998 1995년08월02일 미국(US)
(73) 특허권자	아보트 러보러터리즈
(72) 발명자	미국, 일리노이 60064-6050, 아보트 파크, 아보트 파크 로드 100 원 마틴 미국 일리노이주 60015 디어필드 칼라일 플레이스 1263 보이드 스티븐 에이 미국 일리노이주 60060 문델라인 레이크뷰 드라이브 410 허친스 찰스 더블유 미국 일리노이주 60031 거니 오글레스비 4120 재환수 미국 일리노이주 60022 글렌코에 우들랜드 애비뉴 477 타스커 앤드류 에스 미국 일리노이주 60031 거니 이글 릿지 드라이브 6251 본겔데른 토마스 더블유 미국 일리노이주 60071 리치몬드 더블유 솔론 로드 4209 케스터 제프리 에이 미국 일리노이주 60015 디어필드 사플링 680 소렌센 브라이언 케이 미국 일리노이주 60087 와우케간 노쓰 루이스 애비뉴 2620
(74) 대리인	이병호

심사관 : 백경업

(54) 엔도텔린길항제

명세서

<1> 본 출원은, 1994년 8월 19일에 출원된 미국 특허원 제08/293,349호의 부분연속 출원인, 1994년 11월 4일에 출원된 미국 특허원 제08/334,717호의 부분연속 출원인, 1995년 5월 30일에 출원된 미국 특허원 제08/442,575호의 부분연속 출원이다.

기술분야

<2> 본 발명은 엔도텔린 길항제인 화합물, 이러한 화합물의 제조방법, 이 제조과정중에 사용된 합성 중간체 및 엔도텔린의 길항 방법 및 이를 위한 조성물에 관한 것이다.

배경기술

<3> 엔도텔린(ET)은 내피세포에 의해 생산되는 21 아미노산 펩타이드이다. ET는 전구체 펩타이드 거대 엔도텔린(거대 ET)내의 Trp-Val 결합을 효소적으로 절단함으로써 생산된다. 이 절단은 엔도텔린 전환 효소(ECE)에 의해 야기된다. 엔도텔린은 동맥 및 정맥을 수축시키고, 평균 동맥 혈압을 증가시키고, 심장

박동을 감소시키고, 시험관내 심근 수축을 증가시키고, 시험관내 혈관 평활근에서의 유사분열을 자극하고, 시험관내 기니 피그 기관, 사람 방광 스트립 및 래트 자궁을 포함한 비-혈관 평활근을 자극하고, 생체내 기도 저항성을 증가시키고, 위 궤양의 형성을 유발하고, 시험관내 및 생체내 심방 나트륨이노성 인자의 방출을 자극하고, 바소프레신, 알도스테론 및 카테콜아민의 혈장 수준을 증가시키고, 시험관내 레닌의 방출을 억제하고, 시험관내 성선자극호르몬의 방출을 자극한다.

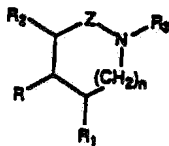
<4> 혈관수축은 혈관 평활근상의 수용체에 엔도텔린의 결합에 의해 야기된다는 것이 밝혀졌다(Nature 322 411 (1988), FEBS Letters 231 440 (1988) 및 Biochem. Biophys. Res. Commun. 154 868 (1988)). 엔도텔린 생산을 억제하는 시약 또는 엔도텔린에 결합하거나 엔도텔린 수용체에 대한 엔도텔린의 결합을 억제하는 시약은 다양한 치료분야에 유익한 결과를 가져올 것이다. 사실, 항-엔도텔린 항체는, 신장내 주입시, 신장 혈관 저항성 및 사구체 여과율에 대한 신장허혈의 부작용을 개선시키는 것으로 밝혀졌다(Kon, et al., J. Clin. Invest. 83 1762 (1989)) 추가로, 항-엔도텔린 항체는 정맥내로 투여된 사이클로스포린의 신세포독성 효과를 약화시켰고(Kon, et al., Kidney Int. 37 1487 (1990)) 관상동맥 연결-유도성 심근 경색 모델에서 경색 크기를 약화시켰다(Watanabe, et al., Nature 344 114 (1990)).

<5> 클로젤(Clozel) 등은 Ro 46-2005, 비펩타이드 ET-A/B 길항제가 경구로 투여시, 래트에서의 후기-허혈성 신장 혈관수축을 방지하고, 래트에서의 지주막하 출혈(SAH)로 인한 뇌의 혈액 유동의 감소를 방지하고, 나트륨이 고갈된 다람쥐 원숭이에서 MAP를 감소시킨다는 것을 보고한다(Nature 365: 759-761 (1993)). SAH 후동맥 직경에 대한 선행 트리펩타이드-유사체 ET-A 길항제, BQ-485의 유사한 효과가 최근에 보고되었다(S. Itoh, T. Ide, K. Ishikawa, M. Nishikibe, 및 M. Yano, Biochem. Biophys. Res. Comm., 195: 969-75 (1993)). 이러한 결과는, ET/ET 수용체 결합을 길항시키는 시약이 상기 질환 상태에서 치료 이점을 제공할 것이라는 것을 보여준다.

### 발명의 상세한 설명

<6> 본 발명에 따르면 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염이 제공된다.

<7> [화학식 I]



<9> 상기식에서,

<10> Z는  $-C(R_{18})(R_{19})-$  또는  $-C(O)-$ (여기서,  $R_{18}$  및  $R_{19}$ 는 수소 및 저급알킬로부터 독립적으로 선택된다)이고;

<11> n은 0 또는 1이고;

<12> R은  $-(CH_2)_m-W$ (여기서, m은 0 내지 6의 정수이고 W는

<13> (a)  $-C(O)_2-G$ (여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다),

<14> (b)  $-PO_3H_2$ ,

<15> (c)  $-P(O)(OH)E$ (여기서, E는 수소, 저급알킬 또는 아릴알킬이다),

<16> (d)  $-CN$ ,

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

<18> (f) 알킬아미노카보닐,

<19> (g) 디알킬아미노카보닐,

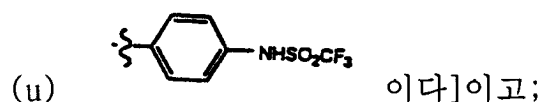
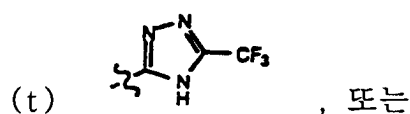
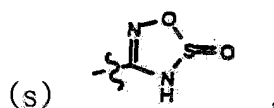
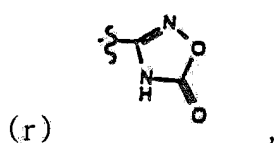
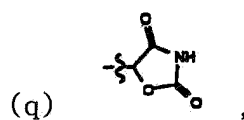
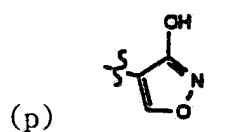
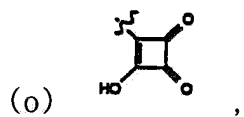
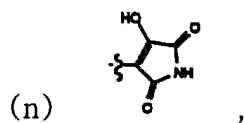
<20> (h) 테트라졸릴,

<21> (i) 하이드록시,

<22> (j) 알콕시,

<23> (k) 설포아미도,

&lt;24&gt;

(l)  $-C(O)NHS(O)_2R_{16}$  (여기서,  $R_{16}$ 은 저급알킬, 할로알킬, 페닐 또는 디알킬아미노이다),(m)  $-S(O)_2NHC(O)R_{16}$ ,

&lt;28&gt;

$R_1$  및  $R_2$ 는 수소, 저급알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시알킬, 알콕시카보닐알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알콕시알킬, 티오알콕시알콕시알킬, 사이클로알킬, 아미노카보닐알킬, 알킬아미노카보닐알킬, 디알킬아미노카보닐알킬, 아미노카보닐알케닐, 알킬아미노카보닐알케닐, 디알킬아미노카보닐알케닐, 하이드록시알케닐, 아릴, 아릴알콕시알킬, 헤테로사이클릭 및  $(R_{aa})(R_{bb})N-R_{cc}$ - (여기서,  $R_{aa}$ 는 아릴 또는 아릴알킬,  $R_{bb}$ 는 수소 또는 알카노일이고  $R_{cc}$ 는 알킬렌이다)로부터 독립적으로 선택되는데, 단,  $R_1$  및  $R_2$  중의 하나는 수소 이외의 것이며;

&lt;29&gt;

$R_3$ 은 (a)  $R_4-C(O)-R_5$ -,  $R_6-S(O)_2-R_7$ - 또는  $R_{26}-S(O)-R_{27}$ - [여기서,  $R_5$ 는 (i)공유결합, (ii)알킬렌, (iii)알케닐렌, (iv)- $N(R_{20})-R_8$ - 또는  $-R_{8a}-N(R_{20})-R_8$ - (여기서,  $R_8$  및  $R_{8a}$ 는 알케닐로부터 독립적으로 선택

되고  $R_{20}$  은 수소, 저급알킬, 알케닐, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬이다) 또는 (v)  $-O-R_9-$  또는  $-R_{9a}-O-R_9-$ (여기서,  $R_9$  및  $R_{9a}$ 는 알킬렌으로부터 독립적으로 선택된다)이고;

<30>  $R_7$ 은 (i) 공유결합, (ii) 알킬렌, (iii) 알케닐렌 또는 (iv)  $-N(R_{21})-R_{10}-$ (여기서,  $R_{10}$ 은 알킬렌이고  $R_{21}$ 은 수소 또는 저급알킬이다)이고;

<31>  $R_4$  및  $R_6$ 은 (i)  $(R_{11})(R_{12})N-$ (여기서,  $R_{11}$  및  $R_{12}$ 은 (1) 수소, (2) 저급알킬, (3) 알콕시알킬, (4) 알케닐, (5) 알키닐, (6) 사이클로알킬, (7) 사이클로알킬알킬, (8) 아릴, (9) 헤테로사이클릭, (10) 아릴알킬, 및 (11) (헤테로사이클릭)알킬로부터 독립적으로 선택된다), (ii) 저급알킬, (iii) 알케닐, (iv) 알키닐, (v) 사이클로알킬, (vi) 사이클로알킬알킬, (vii) 아릴, (viii) 아릴알킬, (ix) 헤테로사이클릭, (x) (헤테로사이클릭)알킬 및 (xi) 알콕시알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

<32>  $R_{26}$ 은 (i) 저급알킬, (ii) 할로알킬, (iii) 알케닐, (iv) 알키닐, (v) 사이클로알킬, (vi) 사이클로알킬알킬, (vii) 아릴, (viii) 아릴알킬, (ix) 헤테로사이클릭, (x) (헤테로사이클릭)알킬, (xi) 알콕시알킬 또는 (xii) 알콕시로 치환된 할로알킬이고;

<33>  $R_{27}$ 은 알킬렌 또는 알케닐렌이다];

<34> (b)  $R_{22}-O-C(=O)-R_{23}-$ [여기서,  $R_{22}$ 는 카복시 보호 그룹이거나 헤테로사이클릭이고  $R_{23}$ 은 (i) 공유결합, (ii) 알킬렌, (iii) 알케닐렌 또는 (iv)  $-N(R_{24})-R_{25}-$ (여기서,  $R_{25}$ 는 알킬렌이고  $R_{24}$ 는 수소 또는 저급알킬이다)이다],

<35> (c) 저급알킬,

<36> (d) 알케닐,

<37> (e) 알키닐,

<38> (f) 사이클로알킬,

<39> (g) 사이클로알킬알킬,

<40> (h) 아릴,

<41> (i) 아릴알킬,

<42> (j) 아릴옥시알킬,

<43> (k) 헤테로사이클릭,

<44> (l) (헤테로사이클릭)알킬,

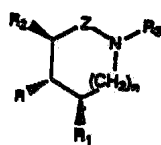
<45> (m) 알콕시알킬,

<46> (n) 알콕시알콕시알킬, 또는

<47> (o)  $R_{13}-C(=O)-CH(R_{14})-$ [여기서,  $R_{13}$ 은 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노이고  $R_{14}$ 는 아릴 또는  $R_{15}-C(=O)-$ (여기서,  $R_{15}$ 는 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노이다)이다]이다.

<48> 본 발명의 바람직한 구체에는 화학식 II의 화합물이다.

<49> [화학식 II]



<51> 상기식에서,

<52> 치환기  $-R_2$ ,  $-R$  및  $R_1$ 은 트랜스, 트랜스 관계로 존재하고 Z, n, R,  $R_1$ ,  $R_2$  및  $R_3$ 은 상기한 바와 같다.

<53> 본 발명의 다른 바람직한 구체에는, n이 0이고 Z가  $-CH_2-$ 인 화학식 I 또는 II의 화합물이다.

<54> 본 발명의 다른 바람직한 구체에는, n이 1이고 Z가  $-CH_2-$ 인 화학식 I 또는 II의 화합물이다.

<55> 본 발명의 다른 바람직한 구체에는, n이 0이고, Z가  $-CH_2-$ 이고,  $R_3$ 이 상기한 바와 같은  $R_4-C(=O)-R_5-$ ,  $R_6-S(O)_2-R_7-$  또는  $R_{26}-S(O)-R_{27}-$ 인 화학식 I 또는 II의 화합물이다.

<56> 본 발명의 다른 바람직한 구체에는, n이 0이고, Z가  $-CH_2-$ 이고  $R_3$ 이 알콕시알킬 또는 알콕시알콕시알킬인 화학식 I 또는 II의 화합물이다.

<57> 본 발명의 더욱 바람직한 구체에는, n이 0이고, Z가  $-CH_2-$ 이고,  $R_3$ 이  $R_4-C(=O)-R_5$ (여기서,  $R_4$ 는 상기한 바와 같은  $(R_{11})(R_{12})N-$ 이고  $R_5$ 는 알킬렌이다)이거나  $R_3$ 이  $R_6-S(O)_2-R_7-$  또는  $R_{26}-S(O)-R_{27}-$ (여기서,  $R_7$ 은 알킬렌이고,  $R_{27}$ 은 알킬렌이고  $R_6$  및  $R_{26}$ 은 상기한 바와 같다)인 화학식 I 또는 II의 화합물이다.

&lt;58&gt;

본 발명의 더욱 바람직한 다른 구체예는,  $n$ 이 0이고,  $Z$ 가  $-\text{CH}_2-$ 이고,  $R_3$ 이  $R_4-\text{C}(O)-N(R_{20})-R_8-$  또는  $R_6-\text{S}(O)_2-N(R_{21})-R_{10}-$ (여기서,  $R_8$  및  $R_{10}$ 은 알킬렌이고  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_{20}$  및  $R_{21}$ 은 상기한 바와 같다)인 화학식 I 또는 II의 화합물이다.

&lt;59&gt;

본 발명의 더더욱 바람직한 구체예는,  $n$ 이 0이고,  $R$ 이 테트라졸릴 또는  $-\text{C}(O)_2-G$ (여기서,  $G$ 는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다)이거나  $R$ 이  $-\text{C}(O)-\text{NHS}(O)_2R_{16}$ (여기서,  $R_{16}$ 은 저급알킬 또는 아릴이다)이고,  $Z$ 가  $-\text{CH}_2-$ 이고,  $R_1$  및  $R_2$ 가 (i) 저급알킬, (ii) 사이클로알킬, (iii) 치환된 아릴(여기서, 아릴은 저급알킬, 알콕시, 할로, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 치환된 페닐이다) 및 (iv) 치환된 헤테로사이클릭 또는 치환되지 않은 헤테로사이클릭으로부터 독립적으로 선택되고,  $R_3$ 이  $R_4-\text{C}(O)-R_5-$ (여기서,  $R_4$ 는  $(R_{11})(R_{12})N-$ (여기서,  $R_{11}$  및  $R_{12}$ 은 저급알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택된다)이고  $R_5$ 는 알킬렌이다)이거나,  $R_3$ 이  $R_4-\text{C}(O)-N(R_{20})-R_8-$  또는  $R_6-\text{S}(O)_2-N(R_{21})-R_{10}-$ (여기서,  $R_4$ 는 저급알킬, 아릴, 알콕시, 알킬아미노, 아릴옥시 또는 아릴알콕시이고  $R_6$ 은 저급알킬, 할로알킬, 알콕시알킬, 아릴 또는 아릴알킬이고,  $R_8$  및  $R_{10}$ 은 알킬렌이고  $R_{20}$  및  $R_{21}$ 은 저급알킬이다)이거나;  $R_3$ 이  $R_6-\text{S}(O)_2-R_7-$  또는  $R_{26}-\text{S}(O)-R_{27}-$ (여기서,  $R_6$ 은 저급알킬이고,  $R_7$ 은 알킬렌이고,  $R_{26}$ 은 저급알킬이고  $R_{27}$ 은 알킬렌이다)인 화학식 I 또는 II의 화합물이다.

&lt;60&gt;

본 발명의 더더욱 바람직한 구체예는,  $n$ 이 0이고,  $R$ 이  $-\text{C}(O)_2-G$ (여기서,  $G$ 는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다)이고,  $Z$ 가  $-\text{CH}_2-$ 이고,  $R_1$ 이 (i) 저급알킬, (ii) 사이클로알킬, (iii) 페닐, (iv) 피리딜, (v) 푸라닐 또는 (vi) 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-*t*-부틸페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 또는 디하이드로벤조푸라닐(여기서, 치환기는 알콕시, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로부터 선택된다)이고,  $R_2$ 가 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 디하이드로벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,  $R_3$ 이  $R_4-\text{C}(O)-N(R_{20})-R_8$  또는  $R_6-\text{S}(O)_2-N(R_{21})-R_{10}-$ (여기서,  $R_8$  및  $R_{10}$ 은 알킬렌이고,  $R_{20}$  및  $R_{21}$ 은 저급알킬이고,  $R_4$ 는 저급알킬, 아릴, 알콕시, 알킬아미노, 아릴옥시 또는 아릴알콕시이고  $R_6$ 은 저급알킬, 할로알킬, 알콕시알킬, 아릴 또는 아릴알킬이다)인 화학식 I 또는 II의 화합물이다.

&lt;61&gt;

본 발명의 더더욱 바람직한 다른 구체예는,  $n$ 이 0이고,  $R$ 이  $-\text{C}(O)_2-G$ (여기서,  $G$ 는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다)이고,  $Z$ 가  $-\text{CH}_2-$ 이고,  $R_1$ 이 (i) 저급알킬, (ii) 사이클로알킬, (iii) 페닐, (iv) 피리딜, (v) 푸라닐 또는 (vi) 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-*t*-부틸페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 또는 디하이드로벤조푸라닐(여기서, 치환기는 알콕시, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로부터 선택된다)이고,  $R_2$ 가 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 디하이드로벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,  $R_3$ 이  $R_4-\text{C}(O)-R_5-$ (여기서,  $R_5$ 는 알킬렌이고,  $R_4$ 는  $(R_{11})(R_{12})N-$ (여기서  $R_{11}$  및  $R_{12}$ 은 저급알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택된다)이다)인 화학식 I 또는 II의 화합물이다.

&lt;62&gt;

본 발명의 더더욱 바람직한 다른 구체예는,  $n$ 이 0이고,  $R$ 이  $-\text{C}(O)_2-G$ (여기서,  $G$ 는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다)이고,  $Z$ 가  $-\text{CH}_2-$ 이고,  $R_1$ 이 (i) 페닐 또는 (ii) 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-*t*-부틸페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 또는 디하이드로벤조푸라닐(여기서, 치환기는 알콕시, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로부터 선택된다)이고,  $R_2$ 가 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 디하이드로벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,  $R_3$ 이  $R_6-\text{S}(O)_2-N(R_{21})-R_{10}-$ (여기서,  $R_{10}$ 은 알킬렌이고,  $R_6$ 은 저급알킬, 아릴 또는 아릴알킬이고  $R_{21}$ 은 저급알킬, 아릴 또는 아릴알킬이다)인 화학식 I 또는 II의 화합물이다.

&lt;63&gt;

본 발명의 가장 고도로 바람직한 구체예는,  $n$ 이 0이고,  $R$ 이  $-\text{C}(O)_2-G$ (여기서,  $G$ 는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다)이고,  $Z$ 가  $-\text{CH}_2-$ 이고,  $R_1$ 이 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-*t*-부틸페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 또는 디하이드로벤조푸라닐(여기서, 치환기는 알콕시, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로부터 선택된다)이고,  $R_2$ 가 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 디하이드로벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,  $R_3$ 이  $R_4-\text{C}(O)-R_5-$ (여기서,  $R_5$ 는 알킬렌이고,  $R_4$ 는  $(R_{11})(R_{12})N-$ (여기서  $R_{11}$  및  $R_{12}$ 은 저급알킬, 아릴 또는 아릴알킬로부터 독립적으로 선택된다)이다)인 화학식 I 또는 II의 화합물이다.

&lt;64&gt;

본 발명의 가장 고도로 바람직한 다른 구체예는,  $n$ 이 0이고,  $R$ 이  $-\text{C}(O)_2-G$ (여기서,  $G$ 는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다)이고,  $Z$ 가  $-\text{CH}_2-$ 이고,  $R_1$ 이 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-*t*-부틸페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 또는 디하이드로벤조푸라닐(여기서, 치환기는 알콕시, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로부터 선택된다)이고,  $R_2$ 가 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 디하이드로벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,  $R_3$ 이  $R_4-\text{C}(O)-R_5-$ (여기서,  $R_5$ 는 알킬렌이고,  $R_4$ 는  $(R_{11})(R_{12})N-$ (여기서  $R_{11}$  및  $R_{12}$ 은 저급알킬로부터 독립적으로 선택된다)이다)인 화학식 I 또는 II의 화합물이다.

&lt;65&gt;

본 발명의 가장 고도로 바람직한 다른 구체예는,  $n$ 이 0이고,  $R_1$ 이  $-C(=O)_2-G$ (여기서,  $G$ 는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다)이고,  $Z$ 가  $-CH_2-$ 이고,  $R_2$ 가 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-*t*-부틸페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 또는 디하이드로벤조푸라닐(여기서, 치환기는 알콕시, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로부터 선택된다)이고,  $R_3$ 가 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 디하이드로벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,  $R_4$ 가  $R_6-S(O)_2-N(R_{21})-R_{10}-$ (여기서,  $R_{10}$ 은 알킬렌이고,  $R_6$ 는 저급알킬이고  $R_{21}$ 는 저급알킬이다)인 화학식 I 또는 II의 화합물이다.

&lt;66&gt;

본 발명은 또한 화학식 I 및 II의 화합물의 제조방법 및 이 제조방법중에 사용되는 합성 중간체에 관한 것이다.

&lt;67&gt;

본 발명은 또한 치료학적으로 유효한 양의 화학식 I 또는 II의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료가 필요한 포유동물(바람직하게는, 사람)내의 엔도텔린을 길항시키는 방법에 관한 것이다.

&lt;68&gt;

본 발명은 또한 약제학적 담체 및 치료학적으로 유효한 양의 화학식 I 또는 II의 화합물을 포함하는, 엔도텔린을 길항시키는 조성물에 관한 것이다.

&lt;69&gt;

본 발명의 화합물은 비대칭적으로 치환된 탄소원자를 두 개 이상 포함한다. 결과적으로, 본 발명의 화합물의 단일 부분입체이성체 뿐만 아니라, 라세믹 혼합물, 부분입체이성체의 혼합물이 본 발명에 포함된다. "S" 및 "R" 형태란 용어는 섹션 E, 기초 입체화학(Section E, Fundamental Stereochemistry)을 위한 IUPAC 1974 권고안(Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-30)에 규정된 바와 같다.

&lt;70&gt;

본원에서 사용된 "카복시 보호그룹"이란 용어는 카복실산 기능성을 봉쇄하거나 보호하면서도 상기 화합물의 다른 기능 부위와 관련있는 반응이 진행될 수 있도록 사용된 카복실산 보호 에스테르 그룹을 지칭한다. 카복시 보호그룹은, 본원에 참고문헌으로서 기입된 문헌[참조: Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" pp. 152-186 (1981)]에 기술되어 있다. 추가로, 카복시 보호그룹은 프로드럭으로서 사용될 수 있는데, 이는 카복시 보호그룹이 예를 들면 효소적 가수분해에 의해 생체내에서 쉽게 절단되어 생물학적 활성 모체를 방출할 수 있기 때문이다. 티. 히구치(T. Higuchi) 및 브이 스텔라(V. Stella)는, 참고문헌으로서 본원에 기입된 문헌[참조: "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series의 Vol 14, American Chemical Society(1975)]에서 프로드럭의 철저한 논의를 제공한다. 이러한 카복시 보호그룹은 당업자에게 잘 공지되어 있고, 페니실린 및 세팔로스포린 분야에서 카복시 그룹의 보호에 널리 사용되고 있는데, 이는 참고문헌으로서 본원에 기입된 미국특허 제3,840,556호 및 제3,719,667호에 기술된 바와 같다. 카복시 그룹을 함유한 화합물을 위한 프로드럭으로서 유용한 에스테르의 예는 참고문헌으로서 본원에 기입된 문헌[참조: E.B. Roche, Pergamon Press, New York(1987) 발행, "Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application"의 14-21 페이지]에서 찾아볼 수 있다. 대표적 카복시 보호그룹은  $C_1$  내지  $C_8$  저급알킬(예, 메틸, 에틸 또는 3급 부틸 등); 할로알킬; 알케닐; 사이클로헥실, 사이클로펜틸 등과 같은 사이클로알킬 및 이의 치환 유도체; 사이클로헥실메틸, 사이클로펜틸메틸 등과 같은 사이클로알킬알킬 및 이의 치환 유도체; 아릴알킬, 예를 들면, 페닐메틸 또는 벤질 및 알콕시벤질 그룹 또는 니트로벤질 그룹 등과 같은 이의 치환 유도체; 아릴알케닐, 예를 들면, 페닐에테닐 등; 아릴 및 이의 치환 유도체, 예를 들면, 5-인다닐 등; 디알킬아미노알킬(예, 디메틸아미노에틸 등); 아세톡시메틸, 부티록시메틸, 발레릴옥시메틸, 이소부티록시메틸, 이소발레릴옥시메틸, 1-(프로피오닐옥시)-1-에틸, 1-(피발로일옥시)-1-에틸, 1-메틸-1-(프로피오닐옥시)-1-에틸, 피발로일옥시메틸, 프로피오닐옥시메틸 등과 같은 알카노일옥시알킬 그룹; 사이클로프로필카보닐옥시메틸, 사이클로부틸카보닐옥시메틸, 사이클로펜틸카보닐옥시메틸, 사이클로헥실카보닐옥시메틸 등과 같은 사이클로알카노일옥시알킬 그룹; 벤조일옥시메틸, 벤조일옥시메틸 및 이의 치환 유도체; 아릴옥시알킬, 2-벤질카보닐옥시메틸 등과 같은 아릴알킬카보닐옥시알킬; 메톡시카보닐메틸, 사이클로헥실옥시카보닐메틸, 1-메톡시카보닐-1-에틸 등과 같은 알콕시카보닐알킬; 메톡시카보닐옥시메틸, *t*-부틸옥시카보닐옥시메틸, 1-메톡시카보닐옥시-1-에틸, 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시-1-에틸 등과 같은 알콕시카보닐옥시알킬; *t*-부틸옥시카보닐아미노메틸 등과 같은 알콕시카보닐아미노알킬; 메틸아미노카보닐아미노메틸 등과 같은 알킬아미노카보닐아미노알킬; 아세틸아미노메틸 등과 같은 알카노일아미노알킬; 4-메틸피페라지닐카보닐옥시메틸 등과 같은 헤테로사이클릭카보닐옥시알킬; 디메틸아미노카보닐메틸, 디에틸아미노카보닐메틸 등과 같은 디알킬아미노카보닐알킬; (5-*t*-부틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메틸 등과 같은 (5-(저급알킬)-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)알킬; 및 (5-페닐-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메틸 등과 같은 (5-페닐-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)알킬이다.

&lt;71&gt;

본원에서 사용된 "H-보호 그룹" 또는 "N-보호된"이란 용어는 아미노산 또는 펩타이드의 N-말단을 보호하거나 합성 공정동안 원하지 않는 반응으로부터 아미노 그룹을 보호하도록 의도된 그룹을 지칭한다. 통상적으로 사용되는 N-보호그룹은, 참고문헌으로서 본원에 기입된, 문헌[참조: Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", (John Wiley & Sons, New York (1981))]에 개시되어 있다. N-보호그룹은 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, *t*-부틸아세틸, 2-클로로아세틸, 2-브로모아세틸, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, 프탈릴, *o*-니트로페녹시아세틸,  $\alpha$ -클로로부티릴, 벤조일, 4-클로로벤조일, 4-브로모벤조일, 4-니트로벤조일 등과 같은 아실 그룹; 벤젠설포닐, *p*-톨루엔설포닐 등과 같은 설포닐 그룹; 벤질옥시카보닐, *p*-클로로벤질옥시카보닐, *p*-메톡시벤질옥시카보닐, *p*-니트로벤질옥시카보닐, 2-니트로벤질옥시카보닐, *p*-브로모벤질옥시카보닐, 3,4-디메톡시벤질옥시카보닐, 3,5-디메톡시벤질옥시카보닐, 2,4-디메톡시벤질옥시카보닐, 4-메톡시벤질옥시카보닐, 2-니트로-4,5-디메톡시벤질옥시카보닐, 3,4,5-트리메톡시벤질옥시카보닐, 1-(*p*-비페닐릴)-1-메틸메톡시카보닐,  $\alpha$ ,  $\alpha$ -디메틸-3,5-디메톡시벤질옥시카보닐, 벤즈하이드릴옥시카보닐, *t*-부틸옥시카보닐, 디이소프로필메톡시카보닐, 이소프로필옥시카보닐, 메톡시카보닐, 메톡시카보닐, 알릴옥시카보닐, 2,2,2-트리클로로메톡시카보닐, 페녹시카보닐, 4-니트로펜옥시카보닐, 플루오르에닐-9-메톡시카보닐, 사이클로펜틸옥시카보닐, 아다만틸옥시카보닐, 사이클로헥실옥시카보닐, 페닐티오카보닐 등과 같은 카바메이트 형성 그룹; 벤질, 트리페닐메틸, 벤질옥시메틸 등과 같은 알킬 그룹; 및 트리메틸실릴 등과 같은 실릴 그룹을 포함한다. 바람직한 N-

보호그룹은 포르밀, 아세틸, 벤조일, 피발로일, t-부틸아세틸, 페닐설폰일, 벤질, t-부틸옥시카보닐(Boc) 및 벤질옥시카보닐(Cbz)이다.

- <72> 본원에서 사용된 "저급알킬" 또는 "알킬"이란 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 2급-부틸, t-부틸, n-펜틸, 1-메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 2-메틸펜틸, 2,2-디메틸프로필 및 n-헥실 등을 포함하지만 이에 국한되지 않는, 1 내지 10개의 탄소원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 지칭한다.
- <73> 본원에서 사용된 "알킬아미노"란 용어는  $R_{51}NH-$ (여기서,  $R_{51}$ 은 저급알킬 그룹, 예를 들면, 에틸아미노, 부틸아미노 등이다)을 지칭한다.
- <74> 본원에서 사용된 "알킬아미노카보닐"이란 용어는 카보닐( $-C(=O)-$ )연결을 통해 모 분자 잔기에 부가된, 앞서 규정된 바와같은, 알킬아미노 그룹을 지칭한다. 알킬아미노카보닐의 예로는 메틸아미노카보닐, 에틸아미노카보닐, 이소프로필아미노카보닐 등이 포함된다.
- <75> 본원에서 사용된 "아미노카보닐알킬"이란 용어는 아미노카보닐( $NH_2C(=O)-$ ) 그룹이 부가된 저급알킬 라디칼을 지칭한다.
- <76> 본원에서 사용된 "아미노카보닐알케닐"이란 용어는 아미노카보닐( $NH_2C(=O)-$ )그룹이 부가된 알케닐 라디칼을 지칭한다.
- <77> 본원에서 사용된 "알킬아미노카보닐알킬"이란 용어는 알킬아미노카보닐 그룹이 부가된 저급알킬 라디칼을 지칭한다.
- <78> 본원에서 사용된 "알킬아미노카보닐알케닐"이란 용어는 알킬아미노카보닐 그룹이 부가된 알케닐 라디칼을 지칭한다.
- <79> 본원에서 사용된 "알킬아미노카보닐아미노알킬"이란 용어는  $R_{40}-C(=O)-NH-R_{41}-$ (여기서,  $R_{40}$ 은 알킬아미노 그룹이고  $R_{41}$ 은 알킬렌 그룹이다)을 지칭한다.
- <80> 본원에서 사용된 "디알킬아미노"란 용어는  $R_{56}R_{57}N-$ (여기서,  $R_{56}$  및  $R_{57}$ 은 저급알킬, 예를 들면, 디에틸아미노, 메틸 프로필아미노 등으로부터 독립적으로 선택된다)을 지칭한다.
- <81> 본원에서 사용된 "디알킬아미노카보닐"이란 용어는 카보닐( $-C(=O)-$ ) 연결을 통해 모(parent) 분자 잔기에 부가된, 앞서 규정된 바와 같은, 디알킬아미노 그룹을 지칭한다. 디알킬아미노카보닐의 예로는 디메틸아미노카보닐, 디에틸아미노카보닐 등이 포함된다.
- <82> 본원에서 사용된 "디알킬아미노카보닐알킬"이란 용어는  $R_{50}-C(=O)-R_{51}-$ (여기서,  $R_{50}$ 은 디알킬아미노 그룹이고  $R_{51}$ 은 알킬렌 그룹이다)을 지칭한다.
- <83> 본원에서 사용된 "디알킬아미노카보닐알케닐"이란 용어는 디알킬아미노카보닐 그룹이 부가된 알케닐 라디칼을 지칭한다.
- <84> 본원에서 사용된 "알킬설폰아미노"란 용어는 설폰아미노( $-S(=O)_2-NH-$ ) 그룹을 통해 모 분자 잔기에 부가된, 앞서 규정된 바와 같은 알킬 그룹을 지칭한다. 알킬설폰아미노의 예로는 메틸설폰아미노, 에틸설폰아미노, 이소프로필설폰아미노 등이 포함된다.
- <85> 본원에서 사용된 "알카노일"이란 용어는 카보닐( $-C(=O)-$ ) 그룹을 통해 모 분자 잔기에 부가된, 앞서 규정된 바와 같은 알킬 그룹을 지칭한다. 알카노일의 예로는 아세틸, 프로피오닐 등이 포함된다.
- <86> 본원에서 사용된 "알카노일아미노"란 용어는 아미노 그룹에 부가된, 앞서 규정된 바와 같은 알카노일 그룹을 지칭한다. 알카노일아미노의 예로는 아세트아미노, 프로피오닐아미노 등이 포함된다.
- <87> 본원에서 사용된 "알카노일아미노알킬"이란 용어는  $R_{43}-NH-R_{44}-$ (여기서,  $R_{43}$ 은 알카노일 그룹이고  $R_{44}$ 은 알킬렌 그룹이다)을 지칭한다.
- <88> 본원에서 사용된 "알카노일옥시알킬"이란 용어는  $R_{30}-O-R_{31}-$ (여기서,  $R_{30}$ 은 알카노일 그룹이고  $R_{31}$ 은 알킬렌 그룹이다)을 지칭한다. 알카노일옥시알킬의 예로는 아세톡시메틸, 아세톡시에틸 등이 포함된다.
- <89> 본원에서 사용된 "알케닐"이란 용어는 2 내지 10개의 탄소원자를 함유하고 또한 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알케닐 그룹에는, 예를 들면, 비닐(에테닐), 알릴(프로페닐), 부테닐, 1-메틸-2-부텐-1-일 등이 포함된다.
- <90> 본원에서 사용된 "알케닐옥시"란 용어는 산소( $-O-$ ) 연결을 통해 모분자 잔기에 연결된, 앞서 규정된 바와 같은, 알케닐 그룹을 지칭한다. 알케닐옥시의 예로는 알릴옥시, 부테닐옥시 등이 포함된다.
- <91> 본원에서 사용된 "알킬렌"이란 용어는 두 개의 수소원자의 제거를 통해 1 내지 10개의 탄소원자를 지닌 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소로부터 파생된 2가 그룹, 예를 들면,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$  등을 지칭한다.
- <92> 본원에서 사용된 "알케닐렌"이란 용어는 2 내지 10개의 탄소원자를 함유하고 또한 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소로부터 파생된 2가 그룹을 지칭한다. 알케닐렌의 예로는  $-CH=CH-$ ,  $-CH_2CH=CH-$ ,  $-C(CH_3)=CH-$ ,  $-CH_2CH=CHCH_2-$  등이 포함된다.
- <93> 본원에서 사용된 "알콕시"란 용어는  $R_{41}O-$ (여기서,  $R_{41}$ 은, 상기 규정된 바와 같은, 저급알킬 그룹

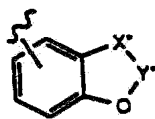


이다)을 지칭한다. 알콕시의 예로는 에톡시, 3급-부톡시 등이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다.

- <94> 본원에서 사용된 "알콕시알킬"이란 용어는 앞서 규정된 바와 같은 알킬 라디칼에 부가된, 앞서 규정된 바와 같은 알콕시 그룹을 지칭한다. 알콕시알킬의 예로는 메톡시메틸, 메톡시에틸, 이소프로폭시메틸 등이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다.
- <95> 본원에서 사용된 "알콕시알콕시"란 용어는  $R_{80}O-R_{81}O-$ (여기서,  $R_{80}$ 은 상기 규정된 바와 같은 저급 알킬이고  $R_{81}$ 은 알킬렌이다)을 지칭한다. 알콕시알콕시 그룹의 대표적 예로는 메톡시메톡시, 에톡시메톡시, t-부톡시메톡시 등이 포함된다.
- <96> 본원에서 사용된 "알콕시알콕시알킬"이란 용어는 알킬 라디칼에 부가된, 앞서 규정된 바와 같은 알콕시알콕시 그룹을 지칭한다. 알콕시알콕시알킬 그룹의 대표적 예로는 메톡시메톡시에틸, 메톡시메톡시메틸 등이 포함된다.
- <97> 본원에서 사용된 "알콕시카보닐"이란 용어는 카보닐 그룹을 통해 모분자 잔기에 부가된, 앞서 규정된 바와 같은, 알콕시 그룹을 지칭한다. 알콕시카보닐의 예로는 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 이소프로폭시카보닐 등이 포함된다.
- <98> 본원에서 사용된 "알콕시카보닐아미노알킬"이란 용어는  $R_{38}-C(O)-NH-R_{39}-$ (여기서,  $R_{38}$ 은 알콕시 그룹이고  $R_{39}$ 은 알킬렌이다)을 지칭한다.
- <99> 본원에서 사용된 "알콕시카보닐알케닐"이란 용어는 알케닐 라디칼에 부가된, 앞서 규정된 바와 같은 알콕시카보닐 그룹을 지칭한다. 알콕시카보닐알케닐의 예로는 메톡시카보닐에테닐, 에톡시카보닐에테닐 등이 포함된다.
- <100> 본원에서 사용된 "알콕시카보닐알킬"이란 용어는  $R_{34}-C(O)-R_{35}-$ (여기서,  $R_{34}$ 은 알콕시 그룹이고  $R_{35}$ 은 알킬렌 그룹이다)을 지칭한다. 알콕시카보닐알킬의 예로는 메톡시카보닐메틸, 메톡시카보닐에틸, 에톡시카보닐메틸 등이 포함된다.
- <101> 본원에서 사용된 "알콕시카보닐옥시알킬"이란 용어는  $R_{36}-C(O)-O-R_{37}-$ (여기서,  $R_{36}$ 은 알콕시 그룹이고  $R_{37}$ 은 알킬렌 그룹이다)을 지칭한다.
- <102> 본원에서 사용된 "(알콕시카보닐)티오알콕시"란 용어는 티오알콕시 라디칼에 부가된, 앞서 규정된 바와 같은 알콕시카보닐 그룹을 지칭한다 (알콕시카보닐)티오알콕시의 예로는 메톡시카보닐티오메톡시, 에톡시카보닐티오메톡시 등이 포함된다.
- <103> 본원에서 사용된 "알킬닐"이란 용어는 2 내지 10개의 탄소원자를 함유하고 또한 하나 이상의 탄소-탄소 삼중결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알킬닐의 예로는  $-C\equiv C-H$ ,  $H-C\equiv C-CH_2-$ ,  $H-C\equiv C-CH(CH_3)-$  등이 포함된다.
- <104> 본원에서 사용된 "알킬닐렌"이란 용어는 2 내지 10개의 탄소원자를 함유하고 또한 하나의 탄소-탄소 삼중결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄의 비사이클릭 탄화수소 그룹으로부터 두 개의 수소원자를 제거함으로써 파생된 2가 그룹을 지칭한다. 알킬닐렌의 예로는  $-C\equiv C-$ ,  $-C\equiv C-CH_2-$ ,  $-C\equiv C-CH(CH_3)-$  등이 포함된다.
- <105> 본원에서 사용된 "아미노카보닐"이란 용어는  $H_2N-C(O)-$ 을 지칭한다.
- <106> 본원에서 사용된 "아미노카보닐알콕시"란 용어는 앞서 규정된 바와 같은 알콕시 그룹에 부가된  $H_2N-C(O)-$ 을 지칭한다. 아미노카보닐알콕시의 예로는 아미노카보닐메톡시, 아미노카보닐에톡시 등이 포함된다.
- <107> 본원에서 사용된 "아릴"이란 용어는 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 인데닐 등을 포함하지만 이에 국한되지 않는, 하나 또는 두 개의 방향족환을 지닌 모노- 또는 바이사이클릭 카보사이클릭 한 시스템을 지칭한다. 아릴 그룹은 치환되지 않거나 저급알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알케닐옥시, 알콕시, 알콕시알콕시, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알케닐, (알콕시카보닐)티오알콕시, 티오알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카보닐, 아미노카보닐알콕시, 알카노일아미노, 아릴알콕시, 아릴옥시, 머캅토, 니트로, 카복시알데하이드, 카복시, 카복시알케닐, 카복시알콕시, 알킬설폰아미노, 시아노알콕시, (헤테로사이클릭)알콕시, 하이드록시, 하이드록스알콕시 및 테트라졸릴알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있다. 추가로, 치환된 아릴 그룹에는 테트라플루오로페닐 및 펜타플루오로페닐이 포함된다.
- <108> 본원에서 사용된 "아릴알콕시"란 용어는  $R_{42}O-$ (여기서,  $R_{42}$ 은 아릴알킬 그룹이다), 예를 들면, 벤질옥시 등을 지칭한다.
- <109> 본원에서 사용된 "아릴알킬"이란 용어는 저급알킬 라디칼, 예를 들면, 벤질등에 부가된, 앞서 규정된 바와 같은 아릴 그룹을 지칭한다.
- <110> 본원에서 사용된 "아릴옥시"란 용어는  $R_{45}O-$ (여기서,  $R_{45}$ 은 아릴 그룹이다), 예를 들면, 페녹시 등을 지칭한다.
- <111> 본원에서 사용된 "아릴옥시알킬"이란 용어는 알킬 라디칼에 부가된, 앞서 규정된 바와 같은 아릴옥시 그룹을 지칭한다. 아릴옥시알킬의 예로는 페녹시메틸, 2-페녹시에틸 등이 포함된다.
- <112> 본원에서 사용된 "아릴알콕시알킬"이란 용어는 아릴알콕시 그룹, 예를 들어 벤질옥시메틸 등이 부가된 저급알킬 라디칼을 지칭한다.



- <113> 본원에서 사용된 "아로일옥시알킬"이란 용어는  $R_{32}-C(0)-O-R_{33}$ -(여기서,  $R_{32}$ 은 아릴 그룹이고  $R_{33}$ 은 알킬렌 그룹이다)을 지칭한다. 아로일옥시알킬의 예로는 벤조일옥시메틸, 벤조일옥시에틸 등이 포함된다.
- <114> 본원에서 사용된 "카복살데하이드"란 용어는 포름알데하이드 라디칼,  $-C(0)H$ 를 지칭한다.
- <115> 본원에서 사용된 "카복시"란 용어는 카복실산 라디칼,  $-C(0)OH$ 를 지칭한다.
- <116> 본원에서 사용된 "카복시알콕시"란 용어는 앞서 규정된 바와 같은 알콕시 라디칼에 부가된, 앞서 규정된 바와 같은 카복시 그룹을 지칭한다. 카복시알콕시의 예로는 카복시메톡시, 카복시에톡시 등이 포함된다.
- <117> 본원에서 사용된 "카복시알케닐"이란 용어는 앞서 규정된 바와 같은 알케닐라디칼에 부가된, 앞서 규정된 바와 같은 카복시 그룹을 지칭한다. 카복시알케닐의 예로는 2-카복시에테닐, 3-카복시-1-에테닐 등이 포함된다.
- <118> 본원에서 사용된 "시아노알콕시"란 용어는 시아노( $-CN$ ) 그룹이 부가된, 앞서 규정된 바와 같은 알콕시 라디칼을 지칭한다. 시아노알콕시의 예로는 3-시아노프로콕시, 4-시아노부콕시 등이 포함된다.
- <119> 본원에서 사용된 "사이클로알킬"이란 용어는 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 노보르닐, 아다만틸 등을 포함하지만 이에 국한되지 않는, 3 내지 10개의 탄소원자 및 1 내지 3개의 환을 지닌 지방족 환 시스템을 지칭한다. 사이클로알킬 그룹은 치환되지 않거나 저급알킬, 할로알킬, 알콕시, 티오알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 하이드록시, 할로, 머캅토, 니트로, 카복살데하이드, 카복시, 알콕시카보닐 및 카복시아미드로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있다.
- <120> 본원에서 사용된 "사이클로알킬알킬"이란 용어는 사이클로헥실메틸을 포함하지만 이에 국한되지 않는, 저급알킬 라디칼에 부가된 사이클로알킬 그룹을 지칭한다.
- <121> 본원에서 사용된 "할로겐" 또는 "할로"란 용어는 I, Br, Cl 또는 F를 지칭한다.
- <122> 본원에서 사용된 "할로알킬"이란 용어는 하나 이상의 할로겐 치환기를 지닌, 상기 규정된 바와 같은 저급알킬 라디칼, 예를 들면, 클로로메틸, 플루오로에틸 또는 트리플루오로에틸 등을 지칭한다.
- <123> 본원에서 사용된 "할로알콕시"란 용어는 하나 이상의 할로겐 치환기를 지닌, 상기 규정된 바와 같은 저급알콕시 라디칼, 예를 들면, 2-플루오로에톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시 등을 지칭한다.
- <124> 본원에서 사용된 "헤테로사이클릭 환" 또는 "헤테로사이클릭"이나 "헤테로사이클"이란 용어는 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 함유하는 3- 또는 4-원 환; 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 5-, 6- 또는 7-원 환; 하나의 산소 원자; 하나의 황 원자; 하나의 질소와 하나의 황 원자; 하나의 질소와 하나의 산소 원자; 인접 위치에 있지 않은 두 개의 산소 원자; 인접 위치에 있지 않은 하나의 산소와 하나의 황 원자, 또는 인접 위치에 있지 않은 두 개의 황 원자중 어느 하나를 지칭한다. 5-원 환은 0-2개의 이중결합을 가지며 6- 및 7-원 환은 0-3개의 이중결합을 가진다. 질소 헤테로원자는 선택적으로 4급화될 수 있다. "헤테로사이클릭"이란 용어는 상기 헤테로사이클릭 환의 어느 하나가 벤젠 환이나 사이클로헥산 환 또는 다른 헤테로사이클릭 환(예를 들면, 인돌릴, 디하이드로인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 테트라하이드로퀴놀릴, 테트라하이드로이소퀴놀릴, 데카하이드로퀴놀릴, 데카하이드로이소퀴놀릴, 벤조푸릴, 디하이드로벤조푸릴 또는 벤조티에닐 등)에 융합된 바이사이클릭 그룹도 또한 포함한다. 헤테로사이클릭은 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피리디닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피라지닐, 피페라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤즈옥사졸릴, 옥세타닐, 푸릴, 테트라하이드로푸라닐, 티에닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피롤릴, 피리미딜 및 벤조티에닐을 포함한다. 헤테로사이클릭은 또한 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 등과 같은 하기 식의 화합물을 포함한다.



- <126> [여기서,  $X^*$ 는  $-CH_2-$  또는  $-O-$ 이고  $Y^*$ 는  $-C(0)-$  또는  $[-C(R'')_2-]_v$ (여기서,  $R''$ 은 수소 또는  $C_1-C_4$ -알킬이고  $v$ 는 1, 2 또는 3이다)이다]. 헤테로사이클릭은 또한 퀴누클리디닐 등과 같은 바이사이클릭 환을 포함한다.
- <127> 헤테로사이클릭은 치환되지 않거나 하이드록시, 할로, 옥소(=O), 알킬이미노(= $R^*N$ , 여기서  $R^*$ 은 저급알킬 그룹이다), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 알콕시알콕시, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬,  $-COOH$ ,  $-SO_3H$  및 저급알킬로부터 독립적으로 선택된 치환기로 일치환되거나 이치환될 수 있다. 추가로, 헤테로사이클을 함유하는 질소는 N-보호될 수 있다.
- <128> 본원에서 사용된 "(헤테로사이클릭)알킬"이란 용어는 상기 규정된 바와 같은 저급알킬 라디칼에 부가된, 상기 규정된 바와 같은 헤테로사이클릭 그룹을 지칭한다.
- <129> 본원에서 사용된 "(헤테로사이클릭)알콕시"란 용어는 상기 규정된 바와 같은 알콕시 라디칼에 부가된, 상기 규정된 바와 같은 헤테로사이클릭 그룹을 지칭한다. (헤테로사이클릭)알콕시의 예로는 4-피리딜메톡시, 2-피리딜메톡시 등이 포함된다.

<130> 본원에서 사용된 "헤테로사이클릭카보닐옥시알킬"이란 용어는  $R_{46}-C(=O)-O-R_{47}$ -(여기서,  $R_{46}$ 은 헤테로사이클 그룹이고  $R_{47}$ 은 알킬렌 그룹이다)을 지칭한다.

<131> 본원에서 사용된 "하이드록시"란 용어는 -OH를 지칭한다.

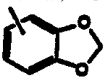
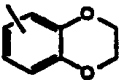
<132> 본원에서 사용된 "하이드록시알콕시"란 용어는 하이드록시(-OH) 그룹이 부가된, 앞서 규정된 바와 같은 알콕시 라디칼을 지칭한다. 하이드록시알콕시의 예로는 3-하이드록시프로폭시, 4-하이드록시부톡시 등이 포함된다.

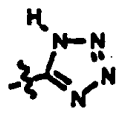
<133> 본원에서 사용된 "하이드록시알킬"이란 용어는 하이드록시 그룹이 부가된 저급알킬 라디칼을 지칭한다.

<134> 본원에서 사용된 "하이드록시알케닐"이란 용어는 하이드록시 그룹이 부가된 알케닐 라디칼을 지칭한다.

<135> 본원에서 사용된 "머캅토"란 용어는 -SH를 지칭한다.

<136> 본원에서 사용된 "메틸렌디옥시" 및 "에틸렌디옥시"란 용어는 2개의 산소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 하나 또는 두 개의 탄소 사슬을 지칭한다. 메틸렌디옥시의 경우에, 융합된 5-원 환이 형성된다. 에틸렌디옥시의 경우에, 융합된 6-원 환이 형성된다. 페닐 환에서 메틸렌디옥시 치환이 일어나면

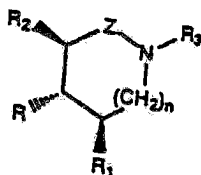
벤조디옥솔릴 라디칼  이 형성된다. 페닐 환에서 에틸렌디옥시 치환이 일어나면 벤조디옥사닐 라디칼  이 형성된다.

<137> 본원에서 사용된 "테트라졸릴"이란 용어는 화학식  의 라디칼 또는 이의 토토머를 지칭한다.

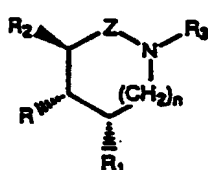
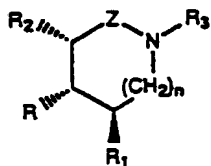
<138> 본원에서 사용된 "테트라졸릴알콕시"란 용어는 앞서 규정된 바와 같은 알콕시 그룹에 부가된, 앞서 규정된 바와 같은 테트라졸릴 라디칼을 지칭한다. 테트라졸릴알콕시의 예로는 테트라졸릴메톡시, 테트라졸릴에톡시 등이 포함된다.

<139> 본원에서 사용된 "티오알콕시"란 용어는  $R_{70}S$ -(여기서,  $R_{70}$ 은 저급알킬이다)을 지칭한다. 티오알콕시의 예에는 메틸티오, 에틸티오 등이 포함되지만 이에 국한되지 않는다.

<140> 본원에서 사용된 "트랜스, 트랜스"란 용어는 아래에 도시된 바와 같은, 중심 치환기 R에 대한 치환기( $R_1$  및  $R_2$ )의 방향을 지칭한다.

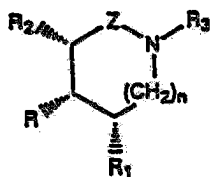


<142> 본원에서 사용된 "트랜스, 시스"란 용어는 아래에 도시된 바와 같은, 중심 치환기 R에 대한 치환기( $R_1$  및  $R_2$ )의 방향을 지칭한다.



<143> R 및  $R_1$ 이 트랜스인 경우와  $R_2$  및 R이 트랜스이고 R 및  $R_1$ 이 시스인 경우 모두를 포함한다. 이러한 정의는 R 및  $R_2$ 가 시스이고

<144> 본원에서 사용된 "시스, 시스"란 용어는 아래에 도시된 바와 같은, 중심 치환기 R에 대한 치환기( $R_1$  및  $R_2$ )의 방향을 지칭한다.



<146> 본 발명의 대표적 화합물에는

- <147> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <148> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <149> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(4-플루오로벤질)-피롤리딘-3-카복실산;
- <150> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-에톡시에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <151> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-프로폭시에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <152> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(2-메톡시에톡시)에틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <153> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(2-피리딜)에틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <154> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(4-모르폴리닐카보닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <155> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(부틸아미노카보닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <156> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(4-메톡시페닐아미노카보닐)-3-피롤리딘-3-카복실산;
- <157> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-아세틸피롤리딘-3-카복실산;
- <158> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-푸로일)-피롤리딘-3-카복실산;
- <159> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(페닐아미노카보닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <160> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(알릴아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <161> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(n-부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <162> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-n-부틸-N-메틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <163> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(피롤리딘-1-일카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <164> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(이소부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <165> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(사이클로펜틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <166> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(모르폴린-4-일아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <167> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-페녹시에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <168> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-메톡시에틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <169> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-부톡시에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <170> 트랜스, 트랜스-2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-(4-메톡시페닐)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <171> 트랜스, 트랜스-2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-(4-메톡시페닐)-1-(2-프로폭시에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <172> 트랜스, 트랜스-2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-(4-메톡시페닐)-1-[2-(2-메톡시에톡시)에틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <173> 트랜스, 트랜스-2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-(4-메톡시페닐)-1-(2-부톡시에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <174> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,4-벤조디옥산-6-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <175> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,4-벤조디옥산-6-일)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)

-피롤리딘-3-카복실산;

- <176> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <177> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시-2-메톡시메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <178> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(3-에톡시프로필)-피롤리딘-5-온-3-카복실산;
- <179> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(3-메톡시벤질)-피롤리딘-5-온-3-카복실산;
- <180> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디이소아밀아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <181> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디펜틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <182> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(2-메톡시메톡시)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <183> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-헥시닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <184> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-사이클로프로필메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <185> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-펜틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <186> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디이소부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <187> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-N-메틸-(N-(2-프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <188> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-(n-헥실)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <189> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <190> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디에틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <191> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <192> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-사이클로헥실아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <193> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <194> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-이소부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <195> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(t-부틸옥시카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <196> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1-나프틸)-1-(N-메틸-N-프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <197> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1-(N-메틸-N-프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <198> 트랜스, 트랜스-2,4-비스(4-메톡시페닐)-1-(N-메틸-N-프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <199> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(3,4-디메톡시페닐)-1-(N-메틸-N-프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <200> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(3-메톡시페닐)-1-(N-메틸-N-프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <201> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(2-나프틸)-1-(N-메틸-N-프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <202> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(에틸설피닐)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <203> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(이소프로필설폰아미노)에틸)

-피롤리딘-3-카복실산;

- <204> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(이소부톡시)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <205> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(부틸설포닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <206> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-메틸-N-이소부티릴아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <207> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-메틸-N-프로피오닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <208> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-벤질아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <209> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <210> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-(2,2-디메틸프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <211> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-메틸-N-부틸설포닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <212> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-메틸-N-프로필설포닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <213> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(프로필설포닐)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <214> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-N-(트랜스-5-메틸헥스-2-에닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <215> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-N-(트랜스-3,5-디메틸헥스-2-에닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <216> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(4-헵틸카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <217> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(발레릴메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <218> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(3,4-디메톡시벤질)-N-메틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <219> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(3,4-디메톡시벤질)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <220> (2R,3R,4S)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((1R)-1-(N,N-디프로필아미노카보닐)-1-부틸)피롤리딘-3-카복실산;
- <221> (2S,3S,4R)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((1R)-1-(N,N-디프로필아미노카보닐)-1-부틸)피롤리딘-3-카복실산;
- <222> (2S,3S,4R)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((1S)-1-(N,N-디프로필아미노카보닐)-1-부틸)피롤리딘-3-카복실산;
- <223> (2R,3R,4S)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((1S)-1-(N,N-디프로필아미노카보닐)-1-부틸)피롤리딘-3-카복실산;
- <224> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-3-(5-테트라졸릴)피롤리딘;
- <225> 트랜스, 트랜스-2-(4-플루오로페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)피롤리딘-3-카복실산;
- <226> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노메틸카보닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <227> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-n-부틸)-N-(n-프로필)아미노카보닐메틸)피롤리딘-3-카복실산;
- <228> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N,N-디(n-프로필)아미노카보닐)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <229> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <230> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)피롤리딘-3-카복실산 나트륨 염;
- <231> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐)에틸]피롤리딘-3-카복실산;

- <232> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-{2-[N-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐)-N-메틸아미노]에틸}피롤리딘-3-카복실산;
- <233> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노메틸카보닐)에틸}피롤리딘-3-(N-메탄설폰일)카복스아미드;
- <234> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐)메틸}피롤리딘-3-(N-벤젠설폰일)카복스아미드;
- <235> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N,N-디(n-부틸)아미노설폰일메틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <236> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[(N,N-디부틸아미노)카보닐-1-(RS)-에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <237> 트랜스, 트랜스-2-(펜틸)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[(N,N-디부틸아미노)카보닐메틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <238> 트랜스, 트랜스-2-(펜틸)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-프로필설폰일아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <239> 트랜스, 트랜스-2-(프로필)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[(N,N-디부틸아미노)카보닐메틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <240> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(3급-부틸옥시카보닐-아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <241> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-부틸아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <242> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-(에틸아미노카보닐)아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <243> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-부틸-N-부틸아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <244> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-에톡시카보닐아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <245> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-메틸-N-(2-에틸부틸)아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <246> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-메틸-N-(2-프로필발레릴)아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <247> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-(3급-부틸옥시카보닐메틸)아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <248> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-(n-프로필아미노카보닐메틸)아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <249> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-(4-메톡시페녹시카보닐)아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <250> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-(4-메톡시벤조일)아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <251> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-벤조일아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <252> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-벤질옥시카보닐아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <253> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-(4-메톡시벤질옥시카보닐)아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <254> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-부틸-N-에톡시카보닐아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <255> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-부틸-N-프로폭시카보닐아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <256> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-프로폭시카보닐아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <257> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐)메틸-2,4-디(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <258> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-(n-부틸)-N-프로필설폰일아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,4-벤조디옥산-6-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <259> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)



피롤리딘-3-카복실산;

- <260> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-프로필설폰아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <261> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-부틸-N-부틸설폰아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <262> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <263> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-하이드록시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산 하이드로클로라이드 염;
- <264> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-이소부틸-N-프로필설폰아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <265> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-벤젠설폰-N-프로필아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <266> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-(4-메톡시벤젠설폰)-N-프로필아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <267> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-2-(2-메톡시에톡시-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <268> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(2,4-디메틸벤젠설폰)아미노)-에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <269> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(3-클로로프로필설폰)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <270> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(2-메톡시에틸설폰)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <271> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(2-에톡시에틸설폰)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <272> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(5-디메틸아미노-1-나프틸설폰)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <273> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(에틸설폰)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <274> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(4-메틸벤젠설폰)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <275> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-2-(3-피리딜)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <276> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(n-부틸설폰)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <277> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(4-클로로벤젠설폰)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <278> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(벤질설폰)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <279> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(4-플루오로벤젠설폰)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <280> 트랜스, 트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(4-벤조푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <281> 트랜스, 트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(6-벤조푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <282> 트랜스, 트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(6-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <283> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(4-벤조푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <284> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(4-벤조푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <285> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(6-벤조푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <286> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(6-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;

- <287> 트랜스, 트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(5-인다닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <288> 트랜스, 트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(6-인돌릴)피롤리딘-3-카복실산;
- <289> 트랜스, 트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <290> 트랜스, 트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-페닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <291> 트랜스, 트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(4-하이드록시페닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <292> 트랜스, 트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(2,4-디메톡시페닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <293> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(5-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <294> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(4-메톡시페닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <295> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <296> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(2,4-디메톡시페닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <297> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-페닐-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <298> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-페닐-4-(5-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <299> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-t-부틸페닐)-4-(5-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <300> 트랜스, 트랜스-2-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(4-플루오로페닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <301> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(3-푸릴)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <302> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(이소프로필)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <303> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-t-부틸페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <304> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-t-부틸페닐)-4-(5-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <305> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(안티-4-메톡시사이클로헥실)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <306> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(신-4-메톡시사이클로헥실)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <307> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2,4-디(5-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <308> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(3-푸릴)-4-(5-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <309> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(3-플루오로페닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <310> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(3-피리딜)피롤리딘-3-카복실산;
- <311> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(2-플루오로페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <312> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(3-플루오로페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <313> 트랜스, 트랜스-1-(4-N,N-디부틸아미노페닐)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <314> 트랜스, 트랜스-1-(2-N,N-디부틸아미노피리미딘-4-일)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-

일)피롤리딘-3-카복실산;

- <315> 트랜스,트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피페리딘-4-카복실산;
- <316> 트랜스,트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(아미노카보닐메틸)-피페리딘-4-카복실산;
- <317> 트랜스,트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(4-플루오로벤질)-피페리딘-4-카복실산;
- <318> 트랜스,트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-에톡시에틸)-피페리딘-4-카복실산;
- <319> 트랜스,트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-프로폭시에틸)-피페리딘-4-카복실산;
- <320> 트랜스,트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(2-메톡시에톡시)에틸]-피페리딘-4-카복실산;
- <321> 트랜스,트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(2-피리딜)에틸]-피페리딘-4-카복실산;
- <322> 트랜스,트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(모르폴린-4-일카보닐)-피페리딘-4-카복실산;
- <323> 트랜스,트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(부틸아미노카보닐)-피페리딘-4-카복실산;
- <324> 트랜스,트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(4-메톡시페닐아미노카보닐)-3-피페리딘-4-카복실산;
- <325> 트랜스,트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-아세틸피페리딘-3-카복실산;
- <326> 트랜스,트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-푸로일)-피페리딘-3-카복실산;
- <327> 트랜스,트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(페닐아미노카보닐)-피페리딘-4-카복실산;
- <328> 트랜스,트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(알릴아미노카보닐메틸)-피페리딘-4-카복실산;
- <329> 트랜스,트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(n-부틸아미노카보닐메틸)-피페리딘-4-카복실산;
- <330> 트랜스,트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-n-부틸-N-메틸아미노카보닐메틸)-피페리딘-4-카복실산;
- <331> 트랜스,트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(피롤리딘-1-일카보닐메틸)-피페리딘-4-카복실산;
- <332> 트랜스,트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(이소부틸아미노카보닐메틸)-피페리딘-4-카복실산;
- <333> 트랜스,트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(사이클로펜틸아미노카보닐메틸)-피페리딘-4-카복실산;
- <334> 트랜스,트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(모르폴린-4-일아미노카보닐메틸)-피페리딘-4-카복실산;
- <335> 트랜스,트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-페녹시에틸)-피페리딘-4-카복실산;
- <336> 트랜스,트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-메톡시에틸아미노카보닐메틸)-피페리딘-4-카복실산;
- <337> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(이소프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <338> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(에틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <339> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(1-메틸프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <340> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <341> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(피페리디닐카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <342> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(1-(프로필아미노카보닐)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;

- <343> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-( $\alpha$ -(프로필아미노카보닐)벤질)-피롤리딘-3-카복실산;
- <344> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(비스-(프로필아미노카보닐)메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <345> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(프로필아미노카보닐)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <346> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(프로필아미노설포닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <347> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-펜에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <348> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(펜타노일메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <349> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(벤조일메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <350> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(헥실)-피롤리딘-3-카복실산;
- <351> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-헥시닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <352> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(프로폭시메틸카보닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <353> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(펜아실)-피롤리딘-3-카복실산;
- <354> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(아닐리닐카보닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <355> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-아세틸아미노에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <356> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-페녹시에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <357> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-벤조디옥사닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <358> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-테트라하이드로푸라닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <359> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-프로필아미노카보닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <360> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(프로필아미노카보닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <361> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(3-옥소헥스-1-에닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <362> 트랜스, 트랜스-2-(2,4-디메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <363> 트랜스, 트랜스-2-(2-카복시-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <364> 트랜스, 트랜스-2-(2-카복시아미도-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <365> 트랜스, 트랜스-2-(2-메탄설폰아미도-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <366> 트랜스, 트랜스-2-(2-카바오일메톡시-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <367> 트랜스, 트랜스-2-(2-메톡시에톡시-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <368> 트랜스, 트랜스-2-(2-카복시에톡시-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <369> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시-2-테트라졸릴메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <370> 트랜스, 트랜스-2-(2-알릴옥시-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <371> 트랜스, 트랜스 2,4-비스(4-메톡시페닐)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <372> 트랜스, 트랜스 2,4-비스(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

- <373> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <374> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-부틸아미노카보닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <375> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-(4-메톡시페닐)아미노카보닐)-3-피롤리딘-3-카복실산;
- <376> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-페닐아미노카보닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <377> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-알릴아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <378> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-이소부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <379> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-사이클로펜틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <380> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-메톡시에틸아미노카보닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <381> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-부톡시에틸아미노카보닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <382> 트랜스, 트랜스-2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-(4-메톡시페닐)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <383> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,4-벤조디옥산-6-일)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <384> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-이소프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <385> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-에틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <386> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-(1-메틸프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <387> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <388> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <389> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-( $\alpha$ -(N-메틸-N-프로필아미노카보닐)벤질)-피롤리딘-3-카복실산;
- <390> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <391> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-부틸아미노카보닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <392> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-(4-메톡시페닐)아미노카보닐)-3-피롤리딘-3-카복실산;
- <393> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-페닐아미노카보닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <394> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-알릴아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <395> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-(n-부틸)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <396> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-이소부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <397> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-사이클로펜틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <398> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-메톡시에틸아미노카보닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <399> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-부톡시에틸아미노카보닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <400> 트랜스, 트랜스-2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-(4-메톡시페닐)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)

-피롤리딘-3-카복실산;

- <401> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,4-벤조디옥산-6-일)-1-(N-에틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-  
-피롤리딘-3-카복실산;
- <402> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-에틸-N-이소프로필아미노카보닐  
메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <403> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디에틸아미노카보닐메틸)-피  
롤리딘-3-카복실산;
- <404> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-에틸-N-(1-메틸프로필)아미노카  
보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <405> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-에틸-N-페닐아미노카보닐메틸)-  
피롤리딘-3-카복실산;
- <406> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(1-(N-에틸-N-프로필아미노카보닐)  
에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <407> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-( $\alpha$ -(N-에틸-N-프로필아미노카보  
닐)벤질)-피롤리딘-3-카복실산;
- <408> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-이소부틸아미노카보닐메  
틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <409> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-사이클로헥실아미노카보  
닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <410> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디프로필아미노카보닐메틸)-  
피롤리딘-3-카복실산;
- <411> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(이소부틸옥시메틸)-피롤리딘-3-카  
복실산;
- <412> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(부틸설포닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <413> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(이소프로필설포닐아미노에틸)-피  
롤리딘-3-카복실산;
- <414> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(메톡시메틸카보닐메틸)-피롤리딘-  
3-카복실산;
- <415> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-에틸부티릴메틸)-피롤리딘-3-카  
복실산;
- <416> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-(3,4-디메톡시벤질)아미  
노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <417> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[(1R)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카  
보닐)부틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <418> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[(1S)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카  
보닐)부틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <419> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(3-이소프로폭시프로필)-피롤리딘-  
3-카복실산;
- <420> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(5-메틸헥실)-피롤리딘-3-카복실산;
- <421> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(5-메틸-2-헥세닐)-피롤리딘-3-카  
복실산;
- <422> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(5-메틸-4-헥세닐)-피롤리딘-3-카  
복실산;
- <423> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(3,5-디메틸-2-헥세닐)-피롤리딘-  
3-카복실산;
- <424> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-메틸-N-이소부티릴아미노)에  
틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <425> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-(2,2-디메틸프로필)아미  
노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <426> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-벤질아미노카보닐메틸)-  
피롤리딘-3-카복실산;
- <427> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(5-인다일)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-  
3-카복실산;
- <428> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카  
보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;



- <429> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1-메틸인돌-5-일)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <430> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(2-나프틸)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <431> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-부틸-N-페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <432> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,2-디메톡시-4-페닐)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <433> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1-메톡시-3-페닐)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <434> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[데카하이드로이소퀴놀린-2-카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <435> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[3,3-디메틸피페리디닐-카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <436> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-이소부톡시카보닐아미노)에틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <437> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <438> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-디메틸아미노카보닐아미노)에틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <439> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-프로필-N-(4-니트로벤젠설포닐)아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <440> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-프로필-N-n-펜탄설포닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <441> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-프로필-N-(4-트리플루오로메톡시벤젠설포닐)아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <442> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-프로필-N-(2-메틸-2-프로펜설포닐)아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <443> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-에틸피페리디닐카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <444> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-프로필-N-(2-메틸프로판설포닐)아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <445> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-프로필-N-헵탄설포닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <446> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-에톡시카보닐아미노)에틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <447> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-프로필-N-헥산설포닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <448> 트랜스, 트랜스-2-(4-에틸페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <449> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-(2-클로로에톡시)카보닐아미노)에틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <450> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시에틸)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <451> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-에틸-N-n-펜탄설포닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <452> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N,N-디사이클로헥실아미노카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <453> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-3급-부톡시카보닐아미노)에틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <454> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시-3-플루오로페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <455> 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(프로필)-1-(2-(N-프로필펜탄설포닐아미노)에틸)피롤리딘-3-카복실산;
- <456> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-프로필-N-디메틸설파모일아

미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;

- <457> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-[4-메톡시페닐]설폰아미노)프로필]-피롤리딘-3-카복실산;
- <458> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-프로필설폰아미노)프로필]-피롤리딘-3-카복실산;
- <459> 트랜스, 트랜스-2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-프로필-N-펜탄설폰아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <460> 트랜스, 트랜스-2-(4-피리디닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <461> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-디에틸아미노카보닐아미노)에틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <462> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[3,5-디메틸피페리디닐-카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <463> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N,N-디(s-부틸)아미노카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <464> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N-(2-메틸페닐)-N-부틸아미노카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <465> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N-(3-메틸페닐)-N-부틸아미노카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <466> 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(벤질옥시메틸)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-3-카복실산;
- <467> 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(하이드록시메틸)-1-((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸피롤리딘-3-카복실산;
- <468> 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(N-메틸프로펜아미드-3-일)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-3-카복실산;
- <469> 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(1-하이드록스-2-프로펜-3-일)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-3-카복실산;
- <470> 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(N-벤질아미노메틸)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-3-카복실산;
- <471> 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(N-아세틸-N-벤질아미노메틸)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-3-카복실산;
- <472> 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(에티닐)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-3-카복실산;
- <473> 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(1-펜티닐)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-3-카복실산;
- <474> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(2,6-디옥소피페리디닐)에틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <475> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N,N-디페닐아미노카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <476> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N,N-디이소프로필아미노카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산; 및
- <477> 트랜스, 트랜스-2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-N-프로필-N-부탄설폰아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산; 또는 억제학적으로 허용가능한 이의 염이 포함된다.
- <478> 본 발명의 바람직한 화합물은
- <479> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <480> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-프로폭시메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <481> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(n-프로필)-N-메틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <482> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(이소부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <483> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(사이클로펜틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <484> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시-2-메톡시메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-부틸아

미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

- <485> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디이소아밀아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <486> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디펜틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <487> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(2-메톡시에틸)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <488> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-사이클로프로필메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <489> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디이소부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <490> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-(2-프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <491> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-(n-헥실)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <492> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <493> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디에틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <494> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-사이클로헥실아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <495> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <496> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-이소부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <497> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(에틸설피닐)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <498> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-메틸-N-이소프로필카보닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <499> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-메틸-N-프로피오닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <500> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-벤질아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <501> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-에틸-N-부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <502> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-메틸-N-프로필설포닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <503> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(3,4-디메톡시벤질)-N-메틸아미노카보닐메틸)피롤리딘-3-카복실산;
- <504> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(3,4-디메톡시벤질)아미노카보닐메틸)피롤리딘-3-카복실산;
- <505> (2R,3R,4S)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((1R)-1-(N,N-디프로필아미노카보닐)-1-부틸)피롤리딘-3-카복실산;
- <506> (2S,3S,4R)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((1R)-1-(N,N-디프로필아미노카보닐)-1-부틸)피롤리딘-3-카복실산;
- <507> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-3-(5-테트라졸릴)피롤리딘;
- <508> 트랜스, 트랜스-2-(4-플루오로페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)피롤리딘-3-카복실산;
- <509> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-n-부틸)-N-(n-프로필)아미노카보닐메틸)피롤리딘-3-카복실산;
- <510> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N,N-4 (n-프로필)아미노카보닐)에틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <511> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐)메틸)피롤리딘-3-(N-메탄설포닐)카복스아미드;

- <512> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐)메틸]피롤리딘-3-(N-벤젠설포닐)카복시아미드;
- <513> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[(N,N-디부틸아미노)카보닐-1-(RS)-에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <514> 트랜스, 트랜스-2-(펜틸)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[(N,N-디부틸아미노)카보닐메틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <515> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-부티릴아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <516> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-(에틸아미노카보닐)아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <517> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-부틸-N-부티릴아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <518> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-에톡시카보닐아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <519> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-메틸-N-(2-프로필발레릴)아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <520> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-(4-메톡시페녹시카보닐)아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <521> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-(4-메톡시벤조일)아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <522> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-벤조일아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <523> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-벤질옥시카보닐아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <524> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-부틸-N-에톡시카보닐아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <525> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-부틸-N-프로폭시카보닐아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <526> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-프로폭시카보닐아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산;
- <527> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐)메틸-2,4-디(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <528> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-(n-부틸)-N-프로필설포닐아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <529> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <530> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-프로필설포닐아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <531> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-부틸-N-부틸설포닐아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <532> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <533> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-하이드록시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산 하이드로클로라이드 염;
- <534> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-이소부틸-N-프로필설포닐아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <535> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-벤젠설포닐-N-프로필아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <536> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-4-메톡시벤젠설포닐)-N-프로필아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <537> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-2-(2-메톡시에톡시-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <538> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(2,4-디메틸벤젠설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <539> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(3-클로로프로필설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-

(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

- <540> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(2-메톡시에틸설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <541> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(2-메톡시에틸설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <542> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(5-디메틸아미노-1-나프틸설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <543> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(에틸설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <544> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(4-메틸벤젠설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <545> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-2-(3-피리딜)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <546> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(n-부틸설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <547> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(4-클로로벤젠설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <548> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(벤질설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <549> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(4-플루오로벤젠설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <550> 트랜스, 트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(6-벤조푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <551> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(4-벤조푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <552> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(4-벤조푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <553> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(6-벤조푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <554> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(6-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <555> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(5-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <556> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(4-메톡시페닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <557> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <558> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(2,4-디메톡시페닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <559> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-페닐-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <560> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-페닐-4-(5-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <561> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-t-부틸페닐)-4-(5-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <562> 트랜스, 트랜스-2-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(4-플루오로페닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <563> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(3-푸릴)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <564> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(이소프로필)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <565> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-t-부틸페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <566> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-t-부틸페닐)-4-(5-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;

- <567> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(안티-4-메톡시사이클로헥실)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <568> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(신-4-메톡시사이클로헥실)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <569> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2,4-디(5-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <570> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(3-푸릴)-4-(5-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <571> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(3-플루오로페닐)피롤리딘-3-카복실산;
- <572> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-부틸-N-페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <573> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(2-플루오로페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <574> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(3-플루오로페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <575> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-에틸페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <576> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <577> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-n-펜틸설포닐)아미노)에틸)-2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;
- <578> (2R,3R,4S)-(+)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산; 및
- <579> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(3-플루오로페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- <580> 특히 바람직한 화합물은 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산; 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염이다.
- <581> 특히 가장 바람직한 화합물은 (2R,3R,4S)-(+)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산; 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염이다.
- <582> 본 발명의 화합물을 제조하는 방법은 반응식 I 내지 XIV에 도시되어 있다.
- <583> 반응식 I은, n 및 m이 0이고, Z가  $-CH_2-$ 이고 W가  $-CO_2H$ 인 경우의 본 발명의 화합물을 제조하는 일반적 방법을 도해한다.  $\beta$ -케토에스테르 1(여기서, E는 저급알킬 또는 카복시 보호 그룹이고 R<sub>1</sub>은 아릴 또는 헤테로사이클릭이다)을, 톨루엔, 벤젠, 테트라하이드로푸란 또는 에탄올 등과 같은 불활성 용매중의 염기(예를 들면, 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]옥텐-7-엔(DBU) 또는 나트륨 에톡사이드 또는 수소화나트륨 등)의 존재하에서, 니트로 비닐 화합물 2(여기서, R<sub>2</sub>는 아릴 또는 헤테로사이클릭이다)와 반응시킨다. 축합 산물 2을 환원(예를 들면, 라니 니켈 또는 백금 촉매를 사용하는 수소화)시킨다. 그 결과로 수득한 아민을 폐환하여 디하이드로 피롤 4를 수득한다. 에탄올 또는 메탄올 등과 같은 양성자성 용매에서 4를 환원(예를 들면, 나트륨 시아노보로하이드리드 또는 촉매에 의한 수소화 등)시켜 시스-시스, 트랜스, 트랜스 및 시스, 트랜스 산물의 혼합물로서 피롤리딘 화합물 5을 수득한다. 크로마토그래피로 분리하여 시스-시스 이성체를 제거하고 트랜스, 트랜스 및 시스, 트랜스 이성체의 혼합물은 남겨두고 더 가공한다. 시스-시스 이성체를 에피머화(예를 들면, 에탄올중의 나트륨 에톡사이드를 사용함)하여 트랜스, 트랜스 이성체를 수득할 수 있고 이어서 하기와 같이 수행할 수 있다. 피롤리딘 질소를 (1) R<sub>3</sub>-X(R<sub>3</sub>은 R<sub>4</sub>-C(O)- 또는 R<sub>6</sub>-S(O)<sub>2</sub>-이고, X는 할로겐화물(Cl이 바람직하다)과 같은 이탈 그룹이거나 X는, R<sub>4</sub>-C(O)- 또는 R<sub>6</sub>-S(O)<sub>2</sub>-와 함께, 포름산, 아세트산 등으로부터 유도된 에스테르 또는 무수물, 알콕시카보닐 할로겐화물, N-하이드록시석신이미드, N-하이드록시프탈이미드, N-하이드록시벤조트리아졸, N-하이드록시-5-노르보르넨-2,3-디카복사미드, 2,4,5-트리클로로페놀 등을 포함하는 활성화된 에스테르를 형성한다)로 아실화 또는 설포닐화시키거나 (2) R<sub>3</sub>-X(여기서, X는 이탈 그룹(예를 들면, X는 할로겐화물(예를 들면, Cl, Br 또는 I)이거나 X는 설포네이트(예를 들면, 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트 등)와 같은 이탈 그룹이다)으로, 디이소프로필 에틸아민 또는 트리에틸아민 등과 같은 염기의 존재하에서, 알킬화시킴으로써 여전히 트랜스, 트랜스 및 시스, 트랜스 이성체의 혼합물인 N-유도체화된 피롤리딘 6을 수득한다. 에스테르 6의 가수분해(예를 들면, EtOH/H<sub>2</sub>O중의 수산화나트륨과 같은 염기를 사용함)는 트랜스, 트랜스 에스테르를 선택적으로 가수분해하여 쉽게 분리되는 7 및 8의 혼합물을 수득케 한다.
- <584> 반응식 II는, n이 1이고, m이 0이고, Z가  $-CH_2-$ 이고 W가  $-CO_2H$ 인 경우의 본 발명의 화합물을 제조하는 일반적 방법을 도해한다. 치환된 벤질 클로라이드 9을, THF 또는 디메톡시에탄과 같은 불활성 용매중의 리티오 디티안 10과 반응시켜 알킬화된 부가물 11을 수득한다. 화합물 11의 음이온을, n-부틸리튬과 같은 염기를 사용하여 형성시킨 다음 R<sub>1</sub>-CH<sub>2</sub>-X'(X는 할라이드 또는 설포네이트와 같은 이탈 그룹이다)와 반응시켜 화합물 12을 수득한다. 디티안 보호 그룹을 절단(예를 들면, 수중에서 수은 염을 사용함)하여 케토 화합물 13을 수득한다. 케톤 13을 벤질 아민 및 포름알데하이드와 반응시켜 케토 피페리딘 화합



물 14를 수득한다. 화합물 14을 트리메틸실릴 시아나이드와 같은 활성 니트릴로 처리하고 이어서 인 옥시 클로라이드와 같은 탈수제로 처리하여 이성체 엔 니트릴 15를 수득한다. 이중결합을 환원시켜(예를 들어, 수소화붕소나트륨을 사용) 피페리딘 니트릴 16을 수득한다. 카복시 보호 시약(예를 들면, 알킬알코올)의 존재하에 염산을 사용하여 니트릴을 가수분해하면 에스테르 17(여기서, E는 카복시 보호 그룹이다)을 수득할 수 있다. 산성 상태에서 촉매적 수소화에 의해 탈벤질화하면 유리 피페리딘 화합물 18을 수득할 수 있다. 화합물 18을, 화합물 5에 대해 반응식 I에 기술된 방법에 의해 더욱 가공하여 최종 산물인 화합물 19를 수득한다.

&lt;585&gt;

반응식 III은, m 및 n이 0이고, Z가 -C(0)-이고, W가 -CO<sub>2</sub>H인 경우의 본 발명의 화합물을 제조하는 일반적 방법을 도해한다. β-케토 에스테르 20(여기서, E는 저급 알킬 또는 카복시 보호 그룹이다)을, 불활성 용매(예: THF 또는 디메톡시에탄)중의 NaH 또는 칼륨 3급-부톡사이드 또는 리튬 디이소프로필아미드와 같은 염기의 존재하에서, α-할로에스테르 21(여기서, J는 저급알킬 또는 카복시 보호 그룹이고 할로겐은 브롬, 요오드 또는 염소이다)와 반응시켜 디에스테르 22을 수득한다. 화합물 22을 R<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>로 처리하고 아세트산중에서 가열하여 사이클릭 화합물 23을 수득한다. 이중결합을 환원시켜(예를 들면, 탄소상 팔라듐 촉매를 사용한 촉매적 수소화 또는 나트륨 시아노보로하이드리드 환원) 피롤리돈 24을 수득한다. 에탄올중의 나트륨 에톡사이드로 에피머화하여 목적하는 트랜스, 트랜스 형태를 수득하고, 이어서 상기 에스테르를 수산화나트륨으로 가수분해하여 목적하는 트랜스, 트랜스 카복실산 25을 수득할 수 있다.

&lt;586&gt;

반응식 IV는, n이 0이고, m이 1이고, Z가 -CH<sub>2</sub>-이고 W가 -CO<sub>2</sub>H인 경우의 본 발명의 화합물을 제조하는 일반적 방법을 도해한다. 반응식 I에서 제조된 트랜스, 트랜스 화합물 7을 아른트-아이스테르트(Arndt-Eistert) 합성에 의해 호모로게이션(homologation)한다. 상기 카복시 말단을 활성화시켜(예를 들면, 티오닐 클로라이드를 사용하여 산 클로라이드를 제조함으로써) 화합물 52(여기서, L은 이탈 그룹(산 클로라이드의 경우, L은 Cl이다)이다)을 수득한다. 화합물 52을 디아조메탄으로 처리하여 디아조 케톤 53을 수득한다. 화합물 53을 재배열시켜(예를 들면, 물 또는 알코올 및 산화은 또는 벤조산은 및 트리메틸아민을 사용하거나, 물 또는 알코올의 존재하에 가열 또는 광분해시킴으로써) 아세트산 화합물 54 또는 에스테르를 수득할 수 있는데 이는 가수분해될 수 있다. m이 2 내지 6인 화합물은 상기 방법을 반복하여 수득할 수 있다.

&lt;587&gt;

바람직한 구체예는 반응식 V 및 VI에 도시되어 있다. 벤조일 아세테이트 26을, 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]온덱-7-엔(DBU)을 톨루엔중의 염기로서 사용하여, 니트로 비닐 벤조디옥솔릴 화합물 27과 반응시켜 화합물 28을 수득한다. 라니니켈을 사용하여 촉매적 수소화하여 니트로 그룹의 아민으로의 환원 및 후속적 폐환을 유발시켜 디하이드로피롤 29을 수득한다. 이중결합을 나트륨 시아노보로하이드리드로 환원시켜 시스-시스, 트랜스-트랜스 및 시스-트랜스 이성체의 혼합물로서 피롤리딘 화합물 30을 수득한다. 크로마토그래피로 시스-시스 이성체를 분리해 내고, 트랜스-트랜스 및 시스-트랜스 이성체의 혼합물(31)을 잔류시킨다.

&lt;588&gt;

반응식 VI은 트랜스, 트랜스 이성체의 추가의 가공을 도해한다. 반응식 IV에 기술된 트랜스, 트랜스 및 시스, 트랜스 피롤리딘의 혼합물(31)을 에틸디이소프로필아민의 존재하에서 아세트니트릴중의 N-프로필 브로모아세테아미드와 반응시켜 여전히 트랜스, 트랜스 및 시스, 트랜스 이성체의 혼합물로서 알킬화된 피롤리딘 화합물 32을 수득한다. 에탄올-물중의 수산화나트륨은 트랜스, 트랜스 화합물의 에틸에스테르를 가수분해하지만 시스, 트랜스 화합물의 에틸에스테르는 그대로 남겨두므로, 트랜스, 트랜스 카복실산 33과, 시스, 트랜스 에스테르 34를 분리시켜 준다.

&lt;589&gt;

반응식 VII은 특정한 피페리딘 화합물의 제조를 도해한다. 벤조디옥솔릴메틸 클로라이드 35을 리티오 디티안 36과 반응시켜 알킬화된 화합물 37을 수득한다. 화합물 37을, 리튬 디이소프로필아미드의 존재하에서 4-메톡시벤질 클로라이드로 처리하여 화합물 38을 수득한다. 수용액중의 수은염을 사용하여 디티안 보호그룹을 절단하여 케톤 39을 수득한다. 39을 벤질아민 및 포름알데하이드로 처리하여 케토 피페리딘 40을 수득한다. 화합물 40을 트리메틸실릴 시아나이드로 처리하고 이어서 옥시염화인으로 처리하여 이성체 41의 혼합물로서 엔 니트릴을 수득한다. 이중결합을 수소화붕소나트륨으로 환원시켜 피페리딘 니트릴 42을 수득한다. 에탄올의 존재하에서 염산으로 가수분해하여 에틸 에스테르 43을 수득한다. N-벤질 보호 그룹을 촉매적 수소화에 의해 제거하여 유리 피페리딘 화합물 44을 수득한다. 화합물 44을, 화합물 31에 대해 반응식 V에 기술된 방법에 의해 더 가공하여 N-유도체화된 카복실산 45을 형성한다.

&lt;590&gt;

반응식 III에 도시된 공정의 바람직한 구체예가 반응식 VIII에 도시되어 있다. 4-메톡시벤조일 아세테이트 46(여기서, E는 저급알킬 또는 카복시 보호 그룹이다)을, THF중의 NaH의 존재하에서 벤조디옥솔릴 α-브로모아세테이트 47(여기서, E는 저급알킬 또는 카복시 보호 그룹이다)과 반응시켜 디에스테르 48을 수득한다. 화합물 48을 에톡시프로필아민으로 처리하고 아세트산중에서 가열하여 사이클릭 화합물 49을 수득한다. 이중결합을, 탄소상 팔라듐 촉매를 사용하는 촉매적 수소화에 의해 환원시켜 피롤리돈 50을 수득한다. 에탄올중의 나트륨 에톡사이드로 에피머화하여 목적하는 트랜스, 트랜스 형태를 수득하고 이어서 상기 에스테르를 수산화나트륨으로 가수분해하여 목적하는 트랜스, 트랜스 카복실산 51을 수득한다.

&lt;591&gt;

반응식 IX는, n이 0이고, Z가 -CH<sub>2</sub>-이고, W가 카복실산 이외의 것인 화합물의 제조를 도해한다. 반응식 IV에 기술된 공정에 의해 제조될 수 있는 화합물 55를 전환시켜(예를 들면, 암모니아 또는 그밖의 아미드를 형성시키는 반응물의 존재하에 펩티드를 결합시키는 조건, 예로서 N-메틸모르폴린, EDCI 및 HOBt를 사용함)카복사아미드 56을 수득한다. 카복사아미드를 탈수시켜(예를 들면, 피리딘중의 옥시염화인을 사용함) 니트릴 57을 수득한다. 테트라졸을 형성시키는 표준적인 상태(나트륨 아지드 및 트리메틸아민 하이드로클로라이드 또는 트리메틸실릴아지드 및 산화주석)하에 니트릴 57을 반응시켜 테트라졸 58을 수득한다. 또는, 니트릴 57을, DMF, DMSO 또는 디메틸아세트아미드와 같은 용매중의 염기(예를 들면, 탄산 칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 트리메틸아민, 나트륨 에톡사이드 또는 NaH)의 존재하에서 하이드록실아민 하이드로클로라이드와 반응시켜 아미독심 59을 수득한다. 아미독심 59을, 염기(예를 들면, 트리메틸아민, 피리딘, 탄산칼륨 및 탄산나트륨)의 존재하에서 종래의 유기 용매(예를 들면, 클로로포름, 메틸렌 클로라이드, 디옥산, THF, 아세트니트릴 또는 피리딘)중의 메틸 또는 에틸 클로로포르메이트와 반응시켜 O-아실 화합물을 수득할 수 있다. 불활성 용매(예를 들면, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 디옥산, THF, 디클로로

에탄 또는 클로로포름 등)중에서 0-아실 아미독심을 가열하여 환화시켜 화합물 60을 수득한다. 또는, 아미독심 59를 불활성 용매(예를 들면, 클로로포름, 디클로로에탄, 디옥산 및 THF 등)중의 티오닐 클로라이드와 반응시켜 옥사티아디아졸 61을 수득할 수 있다.

<592>

반응식 X은,  $R_3$ 가 아실메틸렌 그룹인 화합물의 제조를 도해한다. 카복실산 62(여기서,  $R_4$ 는 본원에서 앞서 규정한 바와 같다)을, N,N-디메틸포름아미드의 촉매량을 함유하는 메틸렌 클로라이드의 용액중에서 옥살릴 클로라이드와 반응시켜 산 클로라이드를 수득한다. 산 클로라이드를 과량의 에테르성 디아조메탄으로 처리하여 디아조케톤을 수득하고, 이어서 디옥산중의 무수 HCl로 처리하여  $\alpha$ -클로로케톤 63을 수득한다. 반응식 I에서 제조된 피롤리딘 에스테르 5(여기서, E는 저급알킬 또는 카복시 보호 그룹이다)를  $\alpha$ -클로로케톤 63으로 알킬화시켜 알킬화된 피롤리딘 64을 수득한다. 카복시를 탈보호시켜(예를 들면, 에탄올-물중의 수산화리튬 또는 수산화나트륨을 사용하여 알킬 에스테르를 가수분해함) 알킬화된 피롤리딘 산 65을 수득한다.

<593>

반응식 XI은 "역 아미드 및 설폰아미드"의 제조를 도해한다. 반응식 I에서 제조된, 카복시 보호된 피롤리딘 5을 이작용성 화합물  $X-R_6-X$ (여기서,  $R_6$ 는 알킬렌이고 X는 이탈 그룹(예를 들면, 할로겐화물, 이중에서도 Br이 바람직함)이다)와 반응시켜 N-알킬화된 화합물 66을 수득한다. 66을 아민( $R_{20}NH_2$ )로 처리하여 2급 아민 67을 수득할 수 있다. 상기 아민(67)을 활성화된 아실 화합물(예를 들면,  $R_4-C(0)-Cl$ )과 반응시킨 다음, 카복시를 탈보호시켜(예를 들면, 에스테르의 가수분해 또는 벤질 잔기의 수소화에 의한) 아미드 68을 수득한다. 또는, 아민 67을 활성화된 설폰닐 화합물(예를 들면,  $R_6-S(O)_2-Cl$ )과 반응시키고 나서 카복시를 탈보호시켜(예를 들면, 에스테르의 가수분해 또는 벤질 잔기의 수소화에 의한) 설폰아미드 69을 수득할 수 있다.

<594>

반응식 XII은, 아크릴레이트에 아조메틴 일리드를 유형[3+2]-고리화 첨가시켜 피롤리딘을 합성하는 방법을 도해한다. 화합물 70과 같은 일반적인 구조가 71과 같은 불포화 에스테르에 첨가되어 화합물 72와 같은 피롤리딘이 수득된다는 것이 공지되어 있다(참조: O. Tsuge, S. Kanemasa, K. Matsuda, Chem. Lett. 1131-4(1983), O. Tsuge, S. Kanemasa, T. Yamada, K. Matsuda, J. Org. Chem. 52 2523-30(1987), 및 S. Kanemasa, K. Skamoto, O. Tsuge, Bull. Chem. Soc. Jpn. 62 1960-68(1989)). 구체적인 예는 또한 반응식 XII에 도시되어 있다. 실릴이민 73을 트리메틸실릴 트리플레이트 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 존재하에 아크릴레이트 74와 반응시켜 목적하는 피롤리딘 75을 이성체의 혼합물로서 수득한다. 상기 방법을 변형시켜 테트라부틸암모늄 요오다이드 및 세슘 플루오라이드의 존재하에서 적당한 브로모아세트아미드(예를 들면, 디부틸 브로모아세트아미드)로 73 및 74를 직접적으로 반응시켜 N-아세트아미도 유도체를 제공하여 화합물 76을 수득할 수 있다.

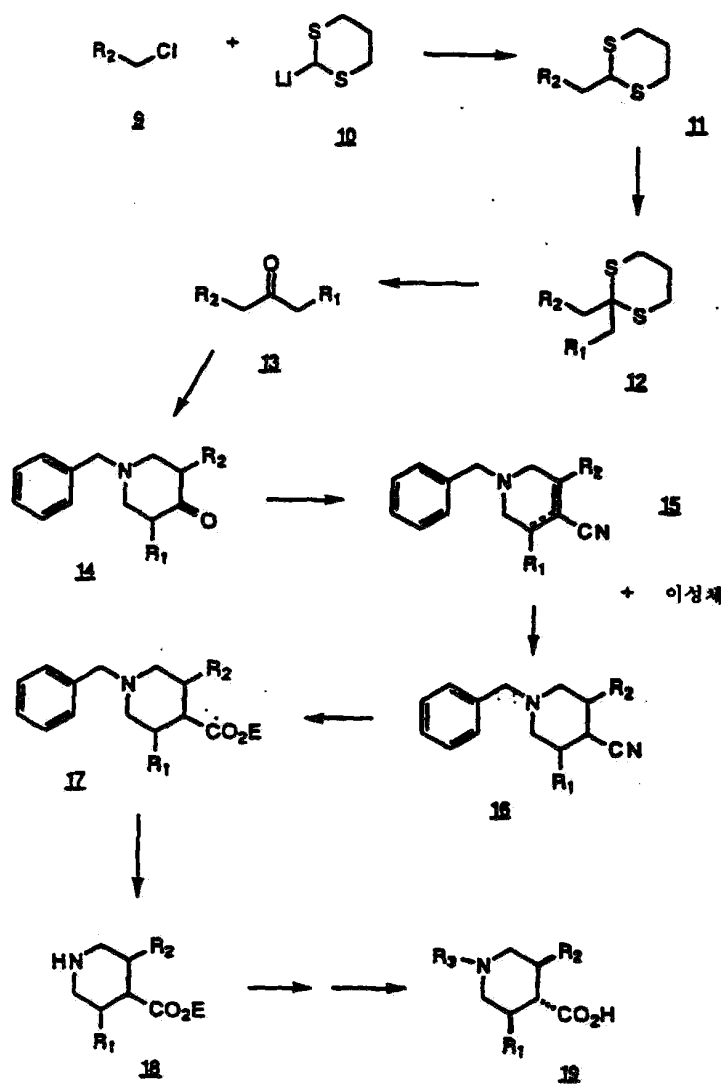
<595>

반응식 XIII은, 피롤리딘 질소가 더 가공될 수 있는 순수한 에난티오머의 피롤리딘 80을 제조하는 방법을 도해한다. 중간체인 라세미 피롤리딘 에스테르 77(예를 들면, 반응식 V에 기술된 공정에 의해 제조됨)를 Boc-질소로 보호하고(예를 들면,  $Boc_2O$ 로 처리함) 이어서 상기 에스테르를 가수분해하여(예를 들면, 에탄올 및 물중에서 수산화나트륨 또는 수산화리튬을 사용함) t-부틸 카바모일 피롤리딘 카복실산 78을 수득한다. 상기 카복실산을 이의 (+)-신코닌 염으로 전환시키고, 이를 재결정화시켜(예를 들면, 에틸 아세테이트 및 헥산 또는 클로로포름 및 헥산으로부터 재결정화시킴) 순수한 부분입체이성질체의 염을 수득할 수 있다. 상기 순수한 부분입체이성질체의 염을 중화시켜(예를 들면, 탄산나트륨 또는 시트르산을 사용함) 순수한 에난티오머의 카복실산 79을 수득할 수 있다. 상기 피롤리딘 질소를 탈보호시키고(예를 들면, 트리플루오로아세트산을 사용함) 상기 에스테르를 에탄올성 염산을 사용하여 재형성시켜 염 80을 수득한다. 또는, 에탄올 HCl을 사용하여 보호 그룹을 절단하고 한번의 단계로 상기 에스테르를 형성할 수 있다. 상기 피롤리딘 질소를 더 가공하여(예를 들면, 디이소프로필에틸아민의 존재하에서 아세토니트릴중의 브로모아세트아미드의 디부틸 아미드로 처리함) 광학적으로 활성인 화합물 81을 수득한다. (-)-신코닌을 사용하면 반대 에난티오머를 수득할 것이다.

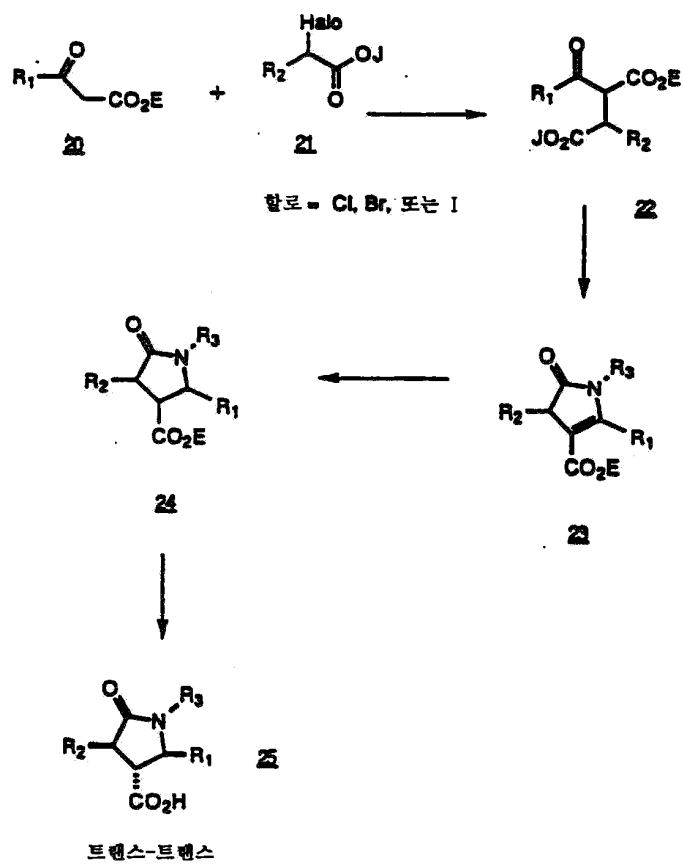
<596>

반응식 XIV는 피롤리딘의 제조를 위한 다른 공정을 기술하고 있다. 피롤리딘을, 아크릴레이트 유도체에 아조메틴 일리드를 고리화 첨가시켜 합성할 수도 있는데, 이는 문헌[참조: Cottrell, I. F., et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 5:1091-97(1991)]에 기술된 바와 같다. 따라서, 산성 상태에서 아조메틴 일리드 전구체 82(여기서,  $R_{65}$ 는 수소 또는 메틸이다)을 치환된 아크릴레이트 83(여기서,  $R_2$ 는 본원에 기술된 바와 같고  $R_{66}$ 는 저급알킬이다)와 축합시켜 치환된 피롤리딘 84을 수득할 수 있다. N-보호 그룹을 제거하여(예를 들면, N-벤질 그룹의 가수분해에 의한) 85을 수득하고, 이를 상기한 조건하에서 알킬화시켜 N-치환된 피롤리딘 86을 수득할 수 있다. 86을 전형적으로 에스테르 가수분해하여 목적하는 피롤리딘 카복실산 87을 제조한다.

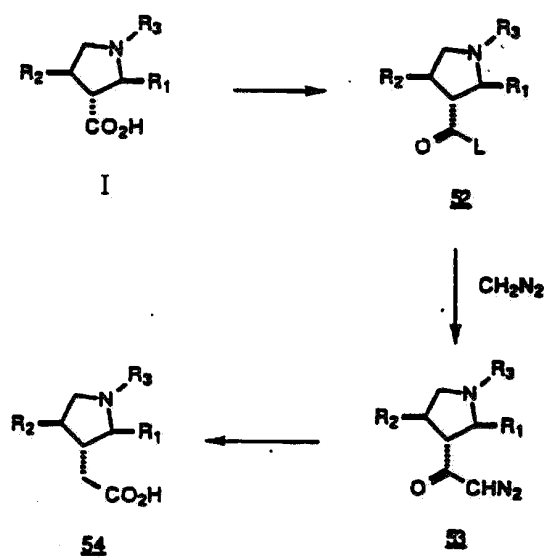




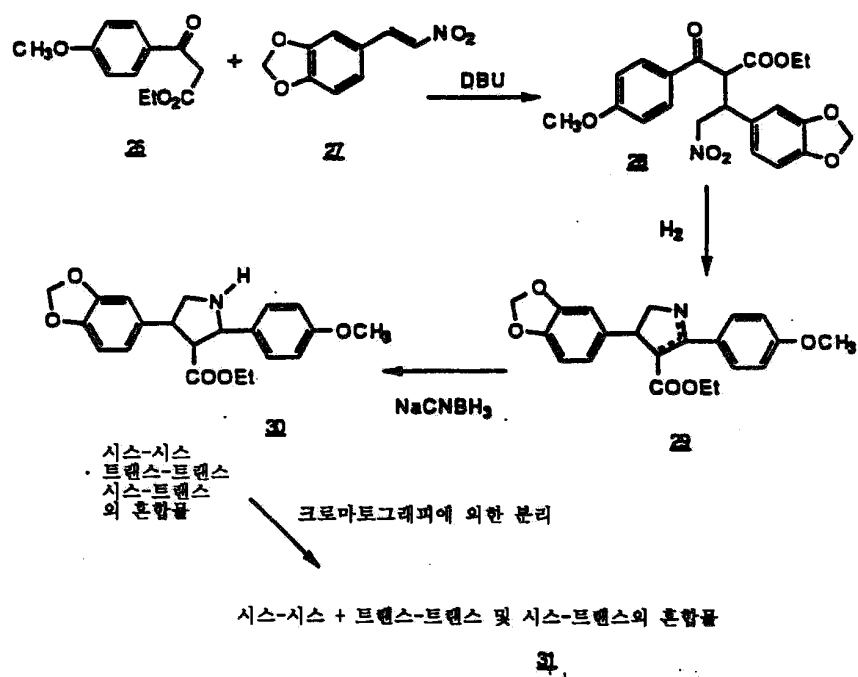
## &lt;601&gt; [반응식 III]



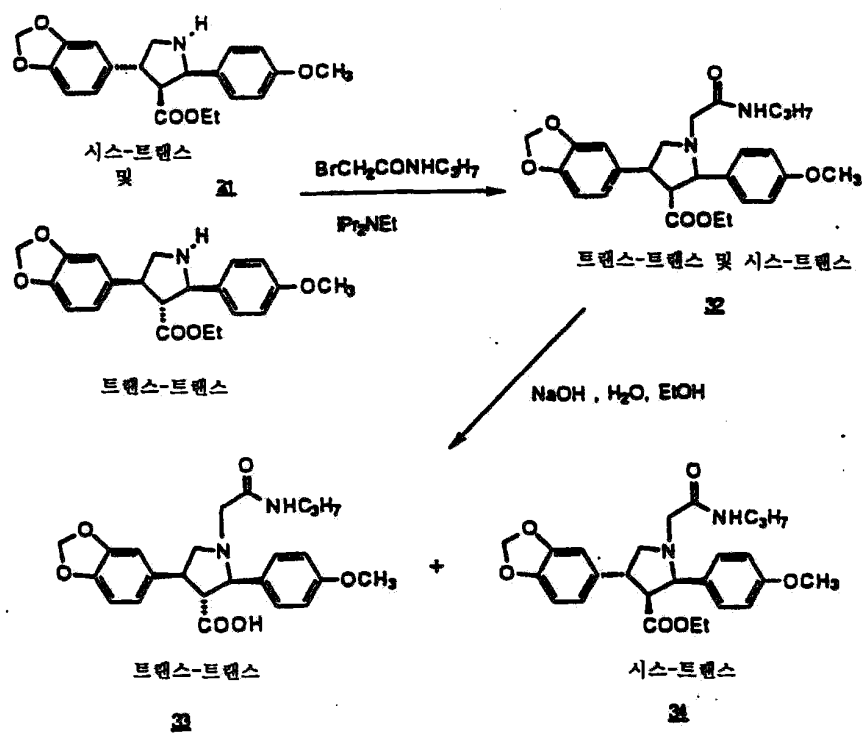
## &lt;603&gt; [반응식 IV]



## &lt;605&gt; [반응식 V]

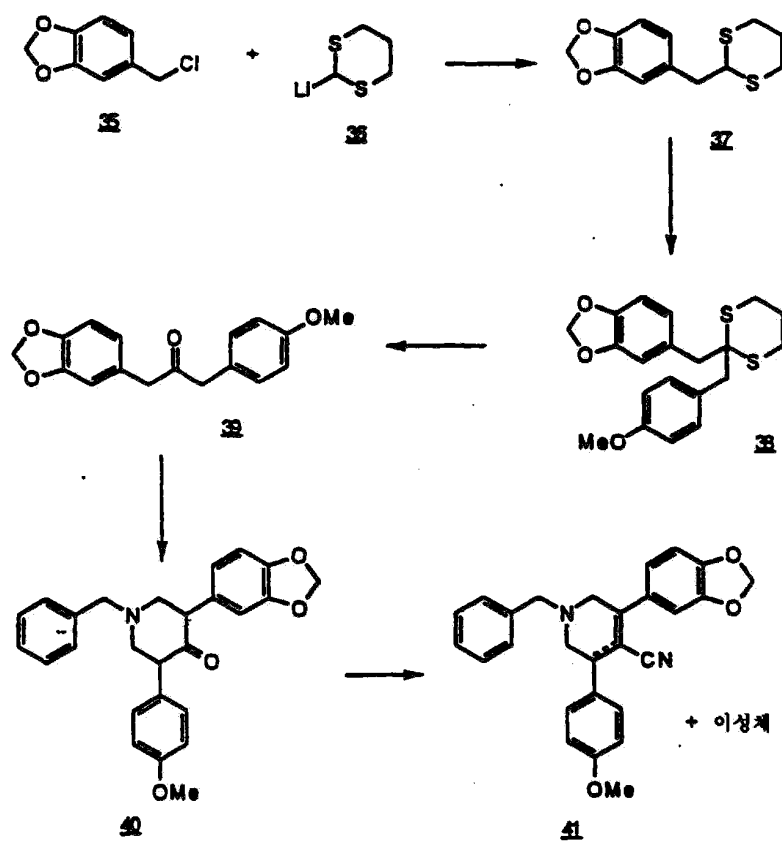


## &lt;607&gt; [반응식 VI]

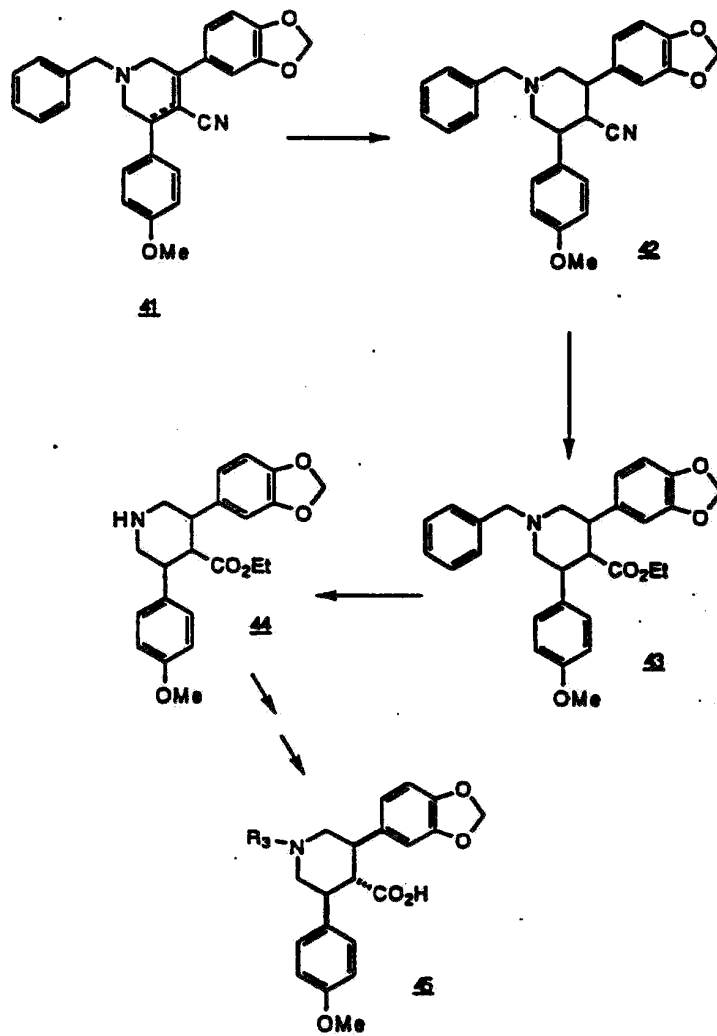




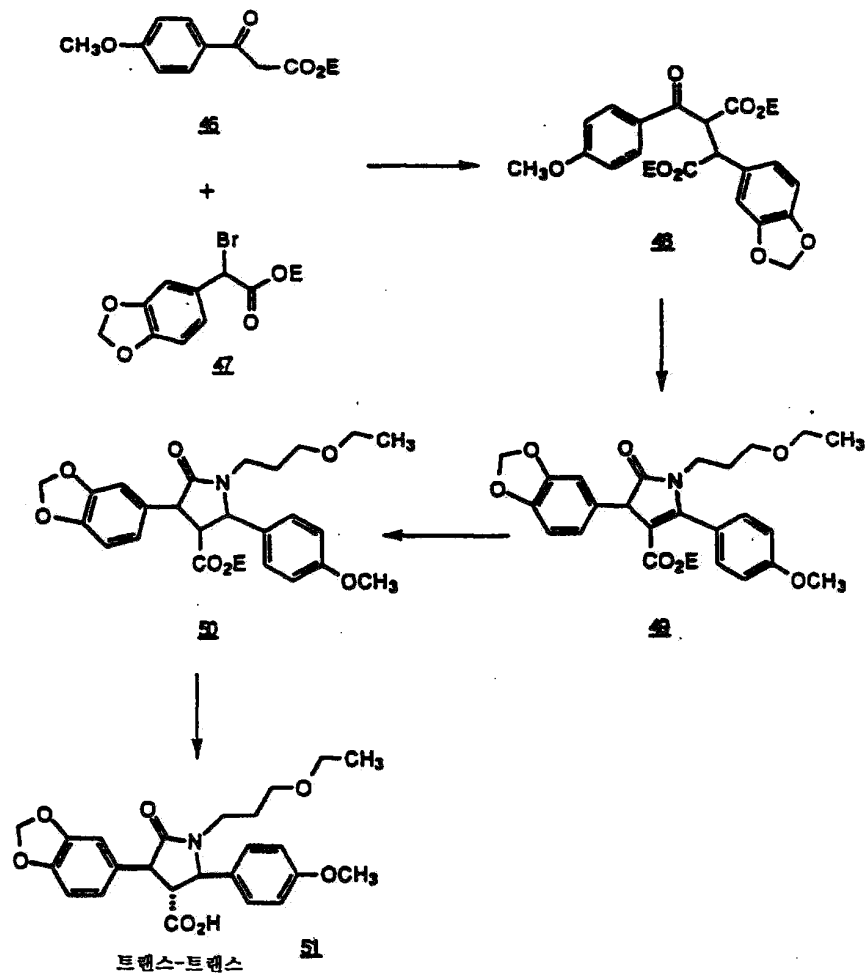
&lt;609&gt; [반응식 VII]



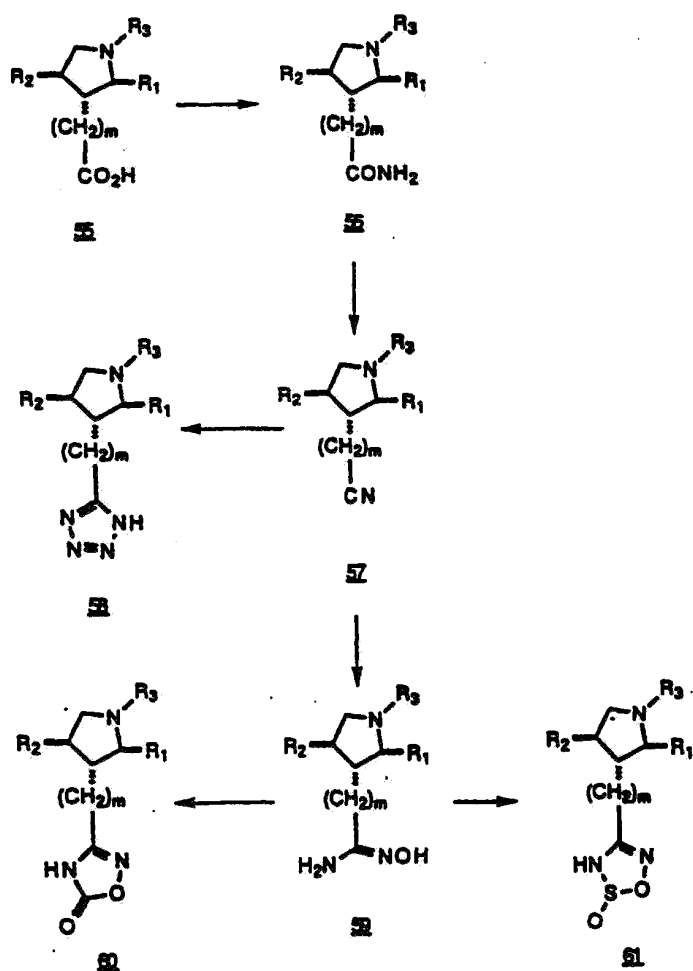
&lt;611&gt; [반응식 VII 계속]



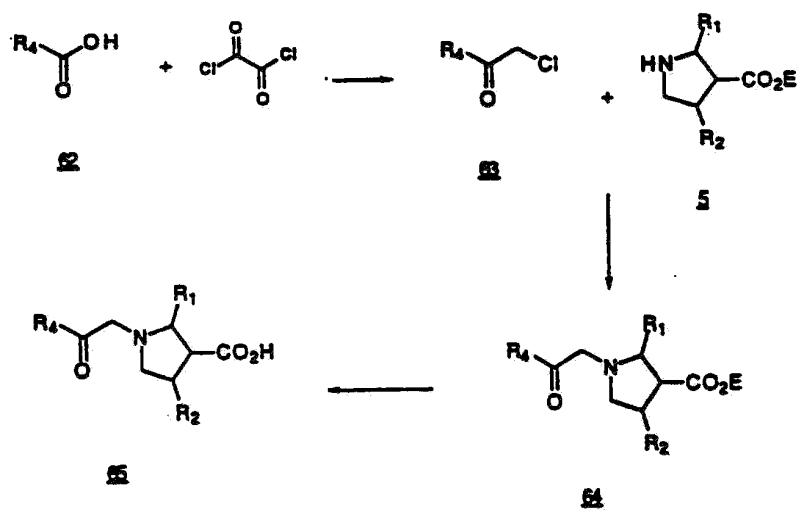
&lt;613&gt; [반응식 VIII]



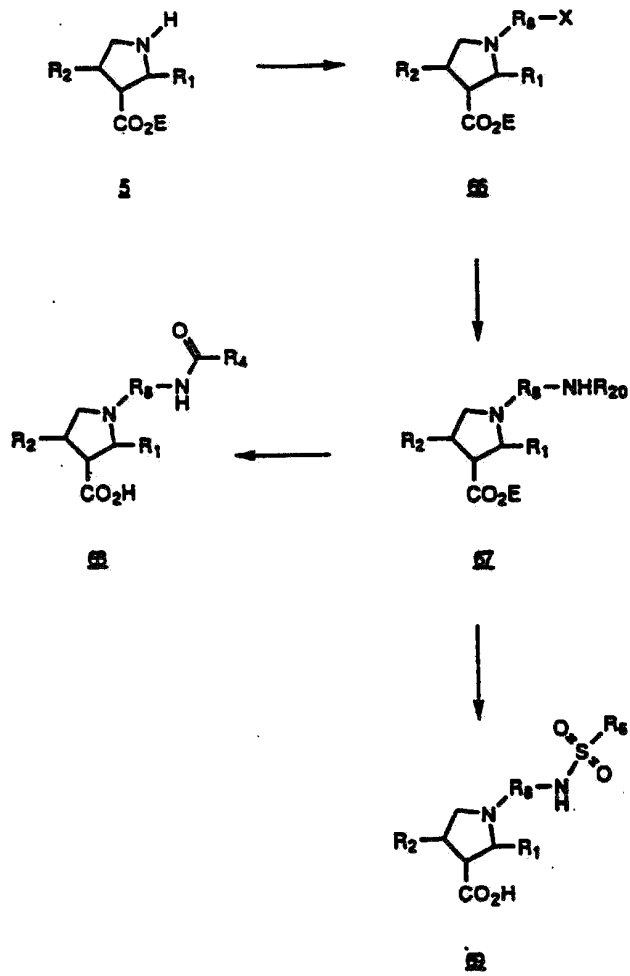
&lt;615&gt; [반응식 IX]



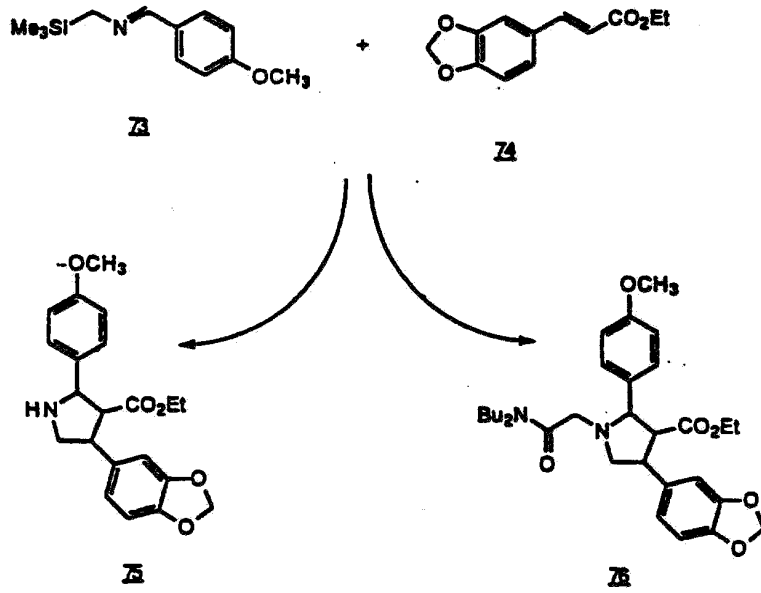
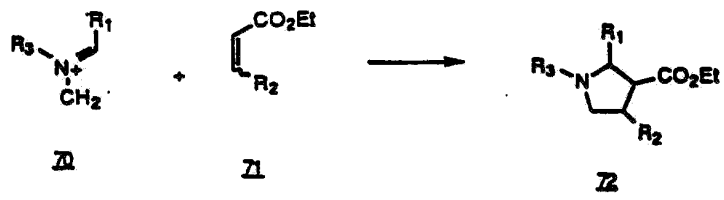
&lt;617&gt; [반응식 X]



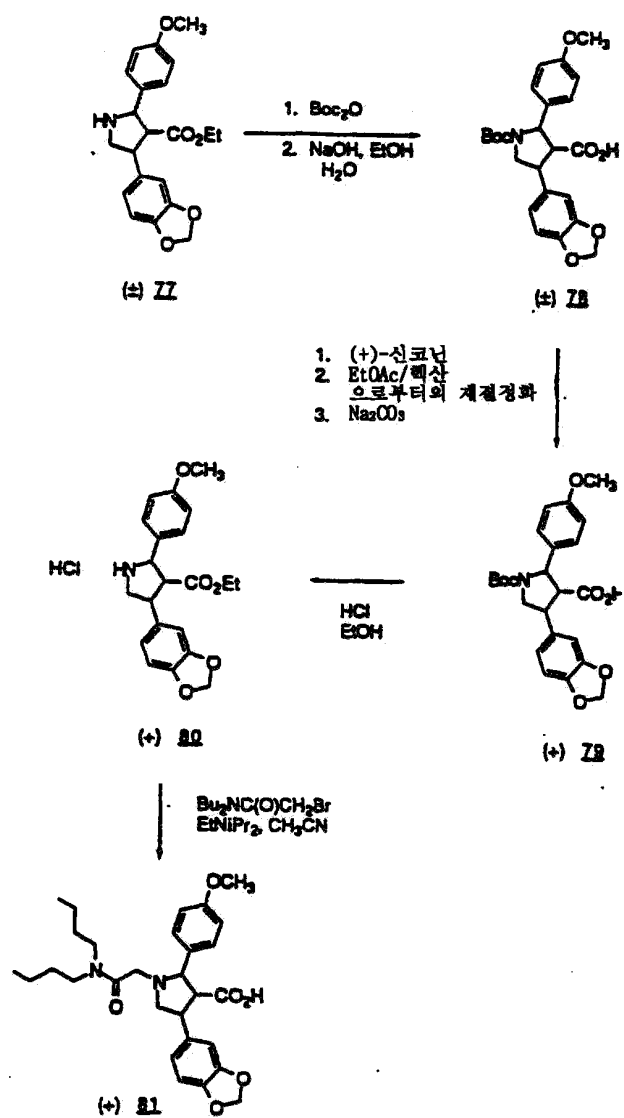
&lt;619&gt; [반응식 XI]



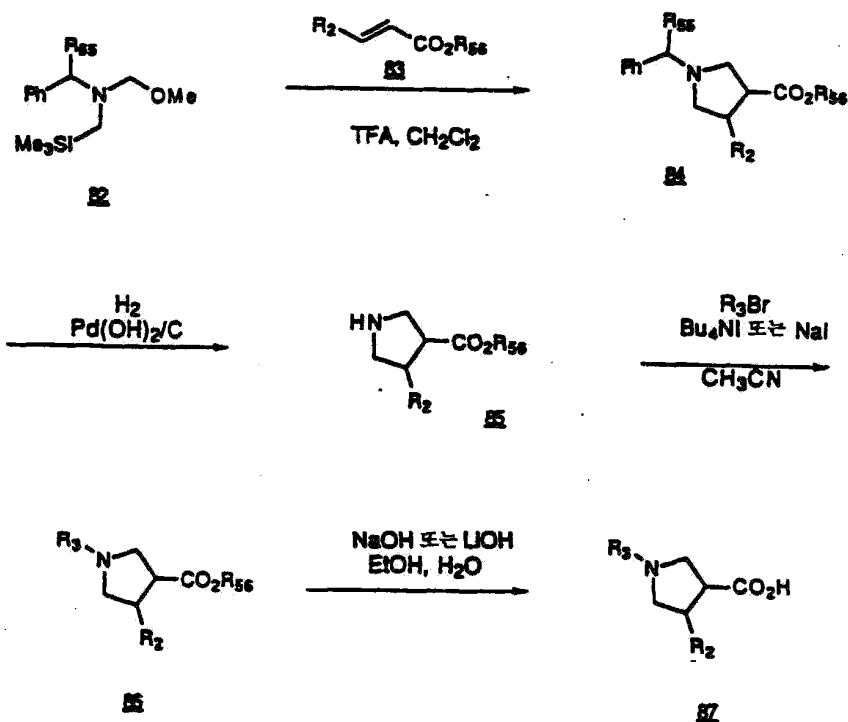
&lt;621&gt; [반응식 XII]





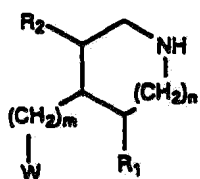


&lt;625&gt; [반응식 XIV]

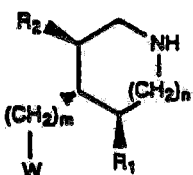


<627> 본 발명의 화합물의 제조를 위한 중간체로서 유용한 것은 화학식 III의 화합물 또는 이의 염 및 화학식 IV 또는 화학식 V의 화합물 또는 이의 염이다.

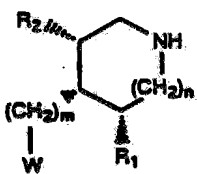
&lt;628&gt; [화학식 III]



&lt;630&gt; [화학식 IV]



&lt;632&gt; [화학식 V]

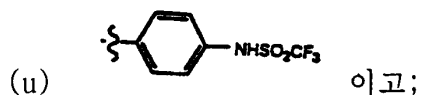
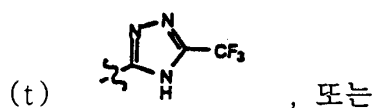
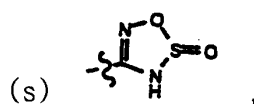
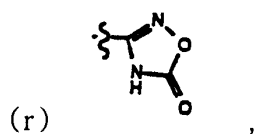
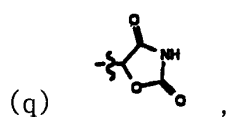
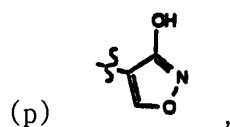
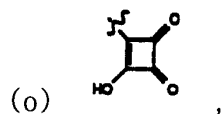
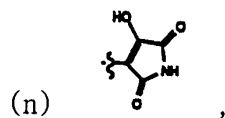


&lt;634&gt; 상기식에서,

&lt;635&gt; n은 0 또는 1이고;

&lt;636&gt; m은 0 내지 6이고;

<637> W는 (a)  $-C(O)_2-G$  (여기서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다), (b)  $-PO_3H_2$ , (c)  $-P(O)(OH)E$  (여기서, E는 수소, 저급알킬 또는 아릴알킬이다), (d)  $-CN$ , (e)  $-C(O)NHR_{17}$  (여기서,  $R_{17}$ 은 저급알킬이다), (f) 알킬아미노카보닐, (g) 디알킬아미노카보닐, (h) 테트라졸릴, (i) 하이드록시, (j) 알콕시, (k) 설펜아미도, (l)  $-C(O)NHS(O)_2R_{16}$  (여기서,  $R_{16}$ 은 저급알킬, 할로알킬, 페닐 또는 디알킬아미노이다), (m)  $-S(O)_2NHC(O)R_{16}$ .



<639>

$R_1$  및  $R_2$ 는 수소, 저급알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시알킬, 알콕시카보닐알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알콕시알킬, 티오알콕시알콕시알킬, 사이클로알킬, 아미노카보닐알킬, 알킬아미노카보닐알킬, 디알킬아미노카보닐알킬, 아미노카보닐알케닐, 알킬아미노카보닐알케닐, 디알킬아미노카보닐알케닐, 하이드록시알케닐, 아릴, 아릴알콕시알킬, 헤테로사이클릭 및  $(R_{aa})(R_{bb})N-R_{cc}$ -(여기서,  $R_{aa}$ 는 아릴 또는 아릴알킬이고,  $R_{bb}$ 는 수소 또는 알카노일이고,  $R_{cc}$ 는 알킬렌이다)로부터 독립적으로 선택되는데, 단  $R_1$  및  $R_2$ 중 하나는 수소이외의 것이다.

<640>

바람직한 중간체에는 화학식 IV 및 화학식 V[여기서,  $m$ 은 0 또는 1이고;  $W$ 는  $-CO_2-G$ (여기서,  $G$ 는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다)이고;  $R_1$  및  $R_2$ 는 상기한 바와 같다]의 화합물이 포함된다.

<641>

특히 바람직한 중간체는 화학식 IV 및 화학식 V[여기서,  $n$  및  $m$ 은 둘다 0이고;  $W$ 는  $-CO_2-G$ (여기

서, G는 수소 또는 카복시 보호 그룹이다)이고; R<sub>1</sub>은 (i) 저급알킬, (ii) 사이클로알킬, (iii) 페닐, (iv) 피리딜, (v) 푸라닐 또는 (vi) 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-t-부틸페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 또는 디하이드로벤조푸라닐(여기서, 치환기는 알콕시, 알콕시알콕시 및 카복시알콕시로부터 선택된다)이고 R<sub>2</sub>는 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 디하이드로벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이다]의 화합물이다.

&lt;642&gt;

전술한 내용은 다음의 실시예를 참조함으로써 쉽게 이해될 수 있을 것이며, 상기 실시예에는 설명을 위하여 제공된 것이지만 본 발명 개념의 범위를 한정하기 위한 것은 아니다. 다음의 약어가 사용된다: 3-급-부틸옥시카보닐에 대하여는 Boc, 벤질옥시카보닐에 대하여는 Cbz, 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔에 대하여는 DBU, 1-(3-디메틸아미노프로필-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드에 대하여는 EDCI, 에틸 아세테이트에 대하여는 EtOAc, 에탄올에 대하여는 EtOH, 1-하이드록시벤조트리아졸에 대하여는 HOBt, 트리에틸아민에 대하여는 Et<sub>3</sub>N, 그리고 테트라하이드로푸란에 대하여는 THF가 사용된다.

### 실시예

&lt;643&gt;

실시예 1

&lt;644&gt;

트랜스,트랜스-2-(4-(메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

&lt;645&gt;

실시예 1A

&lt;646&gt;

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

&lt;647&gt;

크랍초(Krapcho) 등의 방법[참조문헌: Org. Syn. 47, 20(1967)]에 의해 제조된 에틸(4-메톡시벤조일)아세테이트(23.0g, 0.104mol), 및 톨루엔 180mL에 용해되고 80℃까지 가열된 5-(2-니트로비닐)-1,3-벤조디옥솔(17.0g, 0.088mol)에 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU, 0.65g)을 교반하면서 첨가한다. 상기 혼합물을, 니트로 출발 물질이 전부 용해될 때까지, 가열한다. 상기 용액을 가열하지 않으면서 30분간 교반한 다음 DBU 0.65g을 추가로 첨가한다. 45분간 추가로 교반한후, 박층 크로마토그래피(메틸 클로라이드중의 5% 에틸아세테이트)는 니트로 출발 물질의 부재를 보여준다. 톨루엔(200mL)을 첨가하고, 유기상을 묶은 염산 및 NaCl 용액으로 세척한다. 유기상을 황산나트륨으로 건조한 다음 감압하에서 농축시킨다. 수득한 잔류물을 실리카 겔에서 3:1 헥산-에틸아세테이트로 용출시켜 크로마토그래피하여 이성체의 혼합물로서 목적하는 산물 21.22g 및 회수된 에틸(4-메톡시벤조일)아세테이트 9.98g을 수득한다.

&lt;648&gt;

실시예 1B

&lt;649&gt;

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

&lt;650&gt;

에탄올 500mL중의 실시예 1A(21g)으로부터 수득한 화합물을 수소대기압 4하에서 라니 니켈 2800 촉매(51g)을 사용하여 수소화한다(라니 니켈을 사용전에 에탄올로 3회 세척한다). 상기 촉매를 여과하여 제거하고, 상기 용액을 감압하에 농축한다. 수득된 잔류물을 실리카 겔에서 메틸렌 클로라이드중의 8.5% 에틸 아세테이트로 용출시켜 크로마토그래피하여 목적하는 산물 12.34g을 수득한다.

&lt;651&gt;

실시예 1C

&lt;652&gt;

시스-시스; 트랜스,트랜스; 및 시스,트랜스-이성체의 혼합물로서 에틸 2-(4-메톡시페닐-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-피롤리딘-3-카복실레이트

&lt;653&gt;

실시예 1B로부터 수득한 화합물(11.89g, 0.324mol)을 테트라하이드로푸란 27mL 및 에탄올 54mL에 용해시킨다. 나트륨 시아노보로하이드리드(2.35g, 0.374mol) 및 보로모크레졸 그린 5mg을 첨가한다. 상기 청색 용액의 색이 밝은 황녹색 상태로 유지될 정도의 비율로 에탄올중에 1.2로 농축된 HCl 용액을 상기 청색 용액에 적가한다. HCl을 추가함이 없이 황색이 지속된후, 상기 용액을 20분간 추가로 교반한다. 상기 용액을 진공하에서 농축한 다음 클로로포름과 중탄산칼륨 수용액으로 분배한다. 상기 유기상을 분리하고, 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에서 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔에서 85:15 에틸 아세테이트-헥산으로 용출시켜 크로마토그래피하여 트랜스,트랜스 화합물 64% 및 시스,트랜스 화합물 34%의 혼합물 5.96g을 수득한다. 순수한 에틸 아세테이트로 다시금 용출시켜 미지의 고형물 0.505g에 이어 순수한 시스-시스-화합물 3.044g을 수득한다.

&lt;654&gt;

실시예 1D

&lt;655&gt;

트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

&lt;656&gt;

트랜스,트랜스 64% 및 시스,트랜스-피롤리딘 34%의 혼합물(실시예 1C로부터 수득한 혼합물)(5.72g, 15.50mol), 에틸디이소프로필아민(4.20g, 32.56mmol) 및 문헌[참조: Weaver, W. E. 및 Whaley, W. M., J. Amer. Chem. Soc., 69:515(1947)]에 기술된 방법에 의해 제조된 N-프로필 브로모아세트아미드(3.42g, 19.0mmol)을 50℃의 아세트니트릴 30mL 중에서 1시간 동안 가열한다. 용액을 진공하에 농축한다. 잔류물을 톨루엔에 용해시키고, 중탄산칼륨 용액으로 진탕시키고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에서 농축하여 트랜스,트랜스- 및 시스,트랜스-에틸 에스테르의 혼합물로서 산물 7.16g을 수득한다.

&lt;657&gt;

상기 혼합물을, 에탄올 50mL 및 수산화나트륨 5.00g을 함유하는 물 15mL의 용액에 용해시키고 3시간 동안 실온에서 교반한다. 상기 용액을 진공하에 농축하고 물 60mL을 첨가한다. 상기 혼합물을 에테르로 추출하여 반응하지 않은 시스,트랜스-에틸 에스테르를 제거한다. 수상을, 다소 탁해질때까지 염산으로 처리한다. 이어서, 이를 아세트산으로 중화시켜 조 산 산물을 수득한다. 조 산물을 여과하고, 이를 테트라하이드로푸란에 용해시키고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에서 농축하고, 에테르로부터 결정화

하여 정제함으로써 표제 화합물 3.230g을 수득한다.

융점: 151-153°C.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  0.87(t, J=7Hz, 3H), 1.49(6중선, J=7Hz, 2H), 2.84(d, J=16Hz, 1H), 2.95-3.20(m, 4H), 3.20(d, J=16Hz, 1H), 3.34-3.42(m, 1H), 3.58-3.66(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.88(d, J=10Hz, 1H), 5.92(s, 2H), 6.75(d, J=8Hz, 1H), 6.86(dd, J=8Hz, J=1Hz, 1H), 6.90(d, J=9Hz, 2H), 7.02(d, J=1Hz, 1H), 7.40(d, J=9Hz, 2H).

<659>

실시예 2

<660>

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

<661>

실시예 1D에 기술된 방법을 사용하여, 트랜스, 트랜스-피롤리딘 64% 및 시스, 트랜스-피롤리딘 34%의 혼합물(실시예 1C로부터 수득한 혼합물) 300mg, 디이소프로필에틸아민 220mg 및 요오도아세트아마이드 184mg을 45°C의 아세트ونی트릴 1mL에서 반응시켜 트랜스, 트랜스- 및 시스, 트랜스-N-알킬화된 에스테르의 혼합물 291mg을 수득한다. 일부(270mg)를 물 1mL 및 에탄올 3mL 중의 NaOH 200mg으로 가수분해한다; 클로로포름 추출을 사용하여 반응되지 않은 시스, 트랜스-에틸 에스테르를 제거한다. 실시예 1D에 기술된 분리 및 정제 공정을 사용하여 표제 화합물 134mg을 수득한다.

융점: 246-248°C.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  2.61(d, J=16Hz, 1H), 2.71(t, J=9Hz, 1H), 2.90(t, J=9Hz, 1H), 2.98(d, J=16Hz, 1H), 3.25-3.35(m, 1H), 3.45-3.55(m, 1H), 3.71(s, 3H), 3.75(d, J=10Hz, 1H), 6.00(s, 2H), 6.81(s, 2H), 6.90(d, J=8Hz, 2H), 7.10(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.38(d, J=8Hz, 2H).

<663>

실시예 3

<664>

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(4-플루오로벤질)-피롤리딘-3-카복실산

<665>

실시예 1D에 기술된 방법을 사용하여, 트랜스, 트랜스-피롤리딘 64% 및 시스, 트랜스-피롤리딘 34%의 혼합물(실시예 1C로부터 수득한 혼합물) 300mg, 디이소프로필에틸아민 220mg 및 4-플루오로벤질 브로마이드 185mg을 실온의 아세트ونی트릴 1mL에서 3시간 동안 반응시켜 트랜스, 트랜스- 및 시스, 트랜스-N-알킬화된 에스테르의 혼합물 387mg을 수득한다. 일부(360mg)를 물 1mL 및 에탄올 4mL 중의 NaOH 250mg으로 가수분해하여 무정형 분말로서 표제 화합물 160mg을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  2.74(t, J=9Hz, 1H), 2.95(t, J=7Hz, 1H), 2.98(d, J=14.1H), 3.07(dd, J=9Hz, 1Hz, 1H), 3.42-3.53(m, 1H), 3.70(d, J=9Hz, 1H), 3.78(d, J=14, 1H), 3.81(s, 3H), 5.92(s, 2H), 6.70(d, J=8Hz, 1H), 6.77(dd, J=8Hz, 1Hz, 1H), 6.91(d, J=9Hz, 2H), 6.94-7.00(m, 3H), 7.20-7.25(M, 1H), 7.44(d, J=9Hz, 2H).

<667>

실시예 4

<668>

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-에톡시에틸)-피롤리딘-3-카복실산

<669>

실시예 1D에 기술된 방법을 사용하여, 트랜스, 트랜스-피롤리딘 64% 및 시스, 트랜스-피롤리딘 34%의 혼합물(실시예 1C로부터 수득한 혼합물) 300mg, 디이소프로필에틸아민 220mg 및 2-브로모에틸에틸에테르 152mg을 아세트ونی트릴 1.5mL에서 3시간 동안 환류시켜 트랜스, 트랜스- 및 시스, 트랜스-에스테르의 혼합물 346mg을 수득한다. 물 1mL 및 에탄올 3mL 중의 NaOH 250mg으로 가수분해하여 표제 화합물 140mg을 수득할 수 있다.

용점: 88-90℃.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  1.25(t, J=7Hz, 3H), 2.21-2.32(m, 1H), 2.70-2.80(m, 1H), 2.85-2.94(m, 2H), 3.38-3.55(m, 6H), 3.67(d, J=10Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 5.94(s, 2H), 6.72(d, J=8Hz, 1H), 6.84(m, 1H), 6.84(d, J=9Hz, 2H), 7.08(d, J=1Hz, 1H), 7.33(d, J=9Hz, 2H)

<671> 실시예 5

<672> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-프로폭시에틸)-피롤리딘-3-카복실산

<673> 실시예 10에 기술된 방법을 사용하여, 실시예 10로부터 수득한 혼합물 520mg, 디이소프로필에틸아민 364mg, 칼륨 요오다이드 50mg, 및 2-클로로에틸프로필에테르 350mg을 125℃의 아세트니트릴 0.5mL에서 4시간 동안 반응시켜 트랜스, 트랜스- 및 시스, 트랜스-에스테르의 혼합물 517mg을 수득한다. 일부(500mg)을 물 1mL 및 에탄올 4mL 중의 NaOH 315mg으로 가수분해하여 무정형 분말로서 표제 화합물 225mg을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.87(t, J=7Hz, 3H), 1.53(6중선, J=7Hz, 2H), 2.28-2.41(m, 1H), 2.71-2.83(m, 1H), 2.92-3.08(m, 2H), 3.30(t, J=7Hz, 2H), 3.40-3.60(m, 4H), 3.72-3.83(m, 1H), 3.76(s, 3H), 5.92(s, 2H), 6.71(d, J=8Hz, 2H), 6.74(dd, J=8Hz, 1Hz), 6.71(d, J=9Hz, 2H), 7.07(d, J=9Hz, 2H), 7.73(d, J=9Hz, 2H).

<675> 실시예 6

<676> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(2-메톡시에톡시)에틸]-피롤리딘-3-카복실산

<677> 실시예 6A

<678> 에틸 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실레이트

<679> 에탄올 10mL 중에 용해된, 실시예 10로부터 수득한 순수한 시스, 시스-화합물(3.02g)에 에탄올중의 21% 나트륨 에톡사이드 용액 20방울을 적가한다. 상기 반응혼합물을, 에틸 아세테이트중의 박층 크로마토그래피가 출발물질의 부재를 지시해 줄때까지 방해 환류시킨다. 상기 NaOEt을 에탄올중의 HCl로 중화시키고, 상기 용액을 진공하에서 농축한다. 잔류물을 톨루엔에 용해시키고 물중의 중탄산칼륨으로 추출한다. 상기 톨루엔을 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에 농축하여 표제 화합물 2.775g을 수득하고 TLC(에틸 아세테이트)로 정제한다.

<680> 실시예 6B

<681> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(2-메톡시에톡시)에틸]-피롤리딘-3-카복실산

<682> 실시예 10에 기술된 방법을 사용하여, 실시예 6A로부터 수득한 화합물 250mg, 2-(2-메톡시에톡시)에틸 브로마이드 150mg 및 디이소프로필-에틸아민 175mg을 아세트니트릴 1mL에서 100℃로 3시간 동안 가열하여 트랜스, 트랜스-에스테르 229mg을 수득한다. 일부(200mg)을 물 1mL 및 에탄올 2mL 중의 NaOH 125mg으로 가수분해하여 무정형 분말로서 표제 화합물 151mg을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  2.9-3.9(m, 13H), 3.81(s, 3H), 4.49(d, J=10Hz, 1H), 5.94(s, 2H), 6.79(d, J=8Hz, 1H), 6.89(dd, J=8Hz, 1Hz, 1H), 7.00(d, J=9Hz, 2H), 7.05(d, J=1Hz, 1H), 7.49(d, J=9Hz, 2H).

<685> 실시예 7

<686> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(2-피리딜)에틸]-피롤리딘-3-카복실산

<687> 실시예 6A로부터 수득한 화합물(250mg), 2-비닐 피리딘(355mg) 및 아세트산 한방울을 2-메톡시 에탄올에 용해시키고 100℃에서 2.5시간 동안 교반한다. 톨루엔을 첨가하고, 상기 용액을 중탄산칼륨 용



액으로 세척한다. 상기 용액을 중탄산칼륨으로 건조시키고 진공하에 농축시킨다. 톨루엔을 첨가하고 상기 용액을 재농축시킨다. 이를, 2-비닐피리딘의 냄새가 사라질때까지, 수행한다. 잔류물을 고온의 헵탄에 용해시키고, 여과하여 소량의 불용성 불순물을 제거하고, 진공하에서 농축하여 중간체 에스테르 225mg을 수득한다. 상기 에스테르를 실시예 10에 기술된 방법에 의해 가수분해하여 이수화물로서 표제 화합물 202mg을 수득한다.

용점: 77-80℃.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  2.8-3.3(m, 6H), 3.55-3.70(m, 2H), 3.76(s, 3H), 3.99(d, J=10Hz, 1H), 5.92(d, J=1Hz, 2H), 6.72(d, J=8Hz, 1H), 6.80(dd, J=8Hz, 1Hz), 6.85(d, J=9Hz, 2H), 6.92(d, J=1Hz, 1H), 7.20(d, J=9Hz, 2H), 7.20-7.32(m, 2H), 7.70-7.80(m, 2H), 8.40(d, J=4Hz, 1H).

<689> 실시예 8

<690> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(모르폴린-4-일카보닐)-피롤리딘-3-카복실산

<691> 실시예 6A로부터 수득한 화합물(300mg) 및 트리에틸아민(164mg)을 메틸렌클로라이드 2mL에 용해시키고 빙욕에서 냉각시킨 다음 여기에 1-모르폴리노카보닐클로라이드 146mg을 첨가한다. 상기 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 톨루엔을 첨가하고, 상기 용액을 중탄산칼륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 진공하에서 농축시켜 중간체 에스테르를 수득한다. 상기 에스테르를 실시예 10에 기술된 방법에 의해 가수분해하여 표제 화합물 288mg을 수득한다.

용점: 244-246℃.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  2.96(dd, J=12Hz, 13Hz, 1H), 3.03-3.13(m, 2H), 3.20-3.30(m, 2H), 3.40-3.60(m, 5H), 3.74(s, 3H), 3.70-3.85(m, 3H), 5.10(d, J=10Hz, 1H), 5.99(d, J=1Hz, 2H), 6.80-6.90(m, 2H), 6.87(d, J=9Hz, 2H), 7.07(s, 1H), 7.25(d, J=9Hz, 2H).

<693> 실시예 9

<694> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(부틸아미노카보닐)-피롤리딘-3-카복실산

<695> 테트라하드로푸란 2mL에 용해시키고 빙욕에서 냉각시킨 실시예 6A로부터 수득한 화합물(300mg)에 부틸이소시아네이트 88mg을 첨가한다. 실온에서 40분이 지난후, 톨루엔을 첨가하고, 상기 용액을 진공하에서 농축시켜 중간체 에스테르를 수득한다. 상기 에스테르를 실시예 10에 기술된 방법에 의해 가수분해하여 표제 화합물 232mg을 수득한다.

용점: 220-221℃.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  0.78(t, J=7Hz, 3H), 1.10(6중선, J=7Hz, 2H), 1.22(4중선, J=7Hz, 2H), 2.78-3.05(m, 3H), 3.40-3.56(m, 2H), 3.74(s, 3H), 3.95-4.05(m, 1H), 4.93(d, J=9Hz, 1H), 5.80(t, 브로드, J=7Hz, 1H), 5.99(s, 2H), 6.78-6.86(m, 2H), 6.88(d, J=9Hz, 2H), 7.00(d, J=1Hz, 1H), 7.12(d, J=9Hz, 2H).

<697> 실시예 10

<698> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(4-메톡시페닐아미노카보닐)-3-카복실산

<699> 실시예 6A로부터 수득한 화합물(300mg)을 실시예 9에 기술된 공정에 따라 4-메톡시페닐 이소시아네이트 133mg으로 처리한다. 그 결과로 수득한 에스테르를 실시예 10에 기술된 방법을 사용하여 NaOH로 가수분해하여 표제 화합물 279mg을 수득한다.

용점: 185-187°C  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  3.23(dd, J=12Hz, 13Hz, 1H), 3.55-3.68(m, 2H), 3.72(s, 3H), 3.83(s, 3H), 4.50-4.65(m, 1H), 5.06(d, J=10Hz, 1H), 5.90(s, 1H), 5.95(s, 1H), 6.72(d, J=9Hz, 2H), 6.7-6.8(m, 3H), 6.92(d, J=9Hz, 2H), 6.97(d, J=9Hz, 2H), 7.37(d, J=9Hz, 2H).

<701> 실시예 11

<702> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-아세틸피롤리딘-3-카복실산

<703> 톨루엔 0.5mL 중의, 실시예 6A로부터 수득한 화합물(250mg)을 아세트산 무수물 200mg으로 처리한다. 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 물을 첨가하고 상기 아세트산을 중탄산칼륨으로 중화시킨다. 상기 혼합물을 톨루엔으로 추출하여 중간체 에스테르 273mg을 수득한다. 상기 에스테르의 일부(200mg)를 실시예 10의 방법을 사용하여 가수분해하여 표제 화합물 211mg을 수득한다. 용점: 248-250°C. 회전 이성체는 NMR로 알 수 있다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  1.55 및 2.00(s, 3H), 2.94 및 3.03(dd, J=12Hz, 13Hz, 1H), 3.3-3.6(m, 2H), 3.72 및 3.76(s, 3H), 4.12 및 4.28(dd, J=12Hz, 7Hz, 1H), 4.95 및 5.04(d, J=10Hz, 1H), 6.00(s, 2H), 6.75-6.87(m, 3H), 6.95 및 7.04(d, J=9Hz, 2H), 7.18 및 7.32(d, J=9Hz, 2H).

<705> 실시예 12

<706> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-푸로일)-피롤리딘-3-카복실산

<707> 메틸렌 클로라이드 2mL에 용해시키고 빙욕에서 냉각시킨, 실시예 6A로부터 수득한 화합물(300mg) 및 트리에틸아민 164mg에 2-푸로일 클로라이드 138mg을 첨가한다. 상기 혼합물을 실온에서 30분간 교반한 다음 실시예 8에 기술된 공정으로 후처리하여 중간체 에스테르를 수득한다. 상기 에스테르를 실시예 10에 기술된 방법에 의해 가수분해하여 무정형 분말로서 표제 화합물 269mg을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  3.06(dd, J=12Hz, 13Hz, 1H), 3.3-3.6(m, 2H), 4.25(m, 1H), 5.19(d, J=10Hz, 1H), 6.67.4(m, 8H), 7.8-7.9(m, 1H).

<709> 실시예 13

<710> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(페닐아미노카보닐)-피롤리딘-3-카복실산

<711> 실시예 6A로부터 수득한 화합물, 페닐이소시아네이트, 실시예 9에 기술된 방법을 사용하여, 표제 화합물을 제조한다.

용점: 209-211°C.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  3.03(dd, 1H), 3.55(m, 1H), 3.70(m, 1H), 3.72(s, 3H), 4.15(m, 1H), 5.13(d, 1H), 6.00(s, 2H), 6.88(m, 5H), 7.07-7.20(m, 3H), 7.30(d, 2H), 7.38(d, 2H), 8.20(bs, 1H).

<713> 실시예 14

<714> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(알릴아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<715> 실시예 1에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

용점: 138-140℃.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  2.84(d, 1H), 2.90-3.10(dt, 2H), 3.28(d, 1H), 3.35(dd, 1H), 3.62(m, 1H), 3.72-3.97(m, 3H), 3.80(s, 3H), 5.13(bd, 2H), 5.80(m, 1H), 5.97(s, 2H), 6.74-6.97(m, 5H), 7.38(d, 2H)

<717> 실시예 15

<718> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(n-부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<719> 실시예 1에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

용점: 105-107℃.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.90(t, 3H), 1.30(m, 2H), 1.45(m, 2H), 2.80(d, 1H), 2.87-3.35(m, 6H), 3.62(m, 1H), 3.80(s, 3H), 5.97(s, 2H), 6.75-6.92(m, 5H), 7.28(d, 2H).

<721> 실시예 16

<722> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(n-프로필)-N-메틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<723> 실시예 1에 기술된 방법을 사용하여 무정형 고형물로서 표제 화합물을 제조한다. 회전 이성체는 NMR로 알 수 있다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.73, 0.84(2t, 3H), 1.49(m, 2H), 2.80(dd, 1H), 2.85(2s, 3H), 2.95-3.20(m, 3H), 3.20-3.40(m, 1H), 3.40(d, 1H), 3.60(m, 1H), 3.79(s, 3H), 5.93(s, 2H), 6.73(d, 1H), 6.86(m, 2H), 7.03(m, 1H), 7.32(d, 2H)

<725> 실시예 17

<726> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(피롤리딘-1-일카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<727> 실시예 1에 기술된 방법을 사용하여 무정형 고형물로서 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  1.40-1.70(m, 6H), 2.80(d, 1H), 3.00(m, 2H), 3.24-3.43(m, 5H), 3.60(m, 2H), 3.73(d, 1H), 3.80(s, 3H), 5.95(s, 2H), 6.74(d, 1H), 6.80-6.90(m, 3H), 7.04(d, 1H), 7.30(d, 2H)

<729> 실시예 18

<730> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(이소부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<731> 실시예 1에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

용점: 175-177℃.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  0.87(dd, 6H), 1.75(7중선, 1H), 2.85(d, 1H), 2.90-3.10(m, 4H), 3.23(d, 1H), 3.40(m, 1H), 3.58-3.67(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.89(d, 1H), 5.92(s, 2H), 6.76(d, 1H), 6.86(dd, 1H), 6.91(d, 2H), 7.02(d, 1H), 7.40(d, 2H).

- <733> 실시예 19
- <734> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(사이클로펜틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산
- <735> 실시예 10에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.
- 용점:137-139℃.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)δ 1.34(m, 2H), 1.62(m, 4H), 1.90(m, 2H), 2.76(d, 1H), 2.90(t, 1H), 3.04(dd, 1H), 3.22(d, 1H), 3.28(dd, 1H), 3.40(m, 1H), 3.80(s, 3H), 4.15(m, 1H), 5.97(d, 2H), 6.75-6.95(m, 5H), 7.27(m, 2H).
- <738> 실시예 20
- <739> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(모르폴린-4-일아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산
- <740> 실시예 10에 기술된 방법을 사용하여 무정형 고형물로서 표제 화합물을 제조한다.
- $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)δ 2.82(d, 1H), 3.00(m, 2H), 3.24(m, 1H), 3.30-3.52(m, 4H), 3.52-3.75(m, 8H), 3.80(s, 3H), 5.95(s, 2H), 6.75(d, 1H), 6.84(d, 3H), 7.00(s, 1H), 7.28(d, 2H).
- <742> 실시예 21
- <743> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-페녹시에틸)-피롤리딘-3-카복실산
- <744> 실시예 4에 기술된 방법을 사용하여 무정형 고형물로서 표제 화합물을 제조한다.
- $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)δ 2.82(m, 1H), 2.96(dd, 1H), 3.13(m, 1H), 3.32(m, 1H), 3.51-3.70(m, 2H), 3.77(s, 3H), 4.00(d, 1H), 4.07(m, 2H), 5.91(s, 2H), 6.72(d, 1H), 6.80-6.95(m, 6H), 7.03(d, 1H), 7.22(dd, 2H), 7.39(d, 2H).
- <746> 실시예 22
- <747> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-메톡시에틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산
- <748> 실시예 10에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.
- 용점:107-109℃.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)δ 2.82(d, 1H), 2.97(q, 2H), 3.21(d, 1H), 3.38(m, 1H), 3.32(s, 3H), 3.44(m, 4H), 3.62(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.86(d, 1H), 5.93(s, 2H), 6.76(d, 1H), 6.85(dd, 1H), 6.91(d, 2H), 7.01(d, 1H), 7.38(d, 2H)
- <750> 실시예 23
- <751> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-부톡시에틸)-피롤리딘-3-카복실산

<752> 실시예 4에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

용점: 53-55℃.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.88(t, J=7Hz, 3H), 1.32(6중선 J=7Hz, 2H), 1.50(오중선, J=7Hz, 2H), 2.27(tt, J=6Hz, 1H), 2.92(q, J=10Hz, 2H), 3.35(t, J=7Hz, 2H), 3.42-3.56(m, 4H), 3.68(d, J=10Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 5.94(s, 2H), 6.73(d, J=8Hz, 1H), 6.83(d, J=9Hz, 2H), 6.82-6.87(m, 1H), 7.06(d, J=2Hz, 1H), 7.32(d, J=9Hz, 2H), MS m/e 442(M+H) $^+$ .

<754> 실시예 24

<755> 트랜스, 트랜스-2-(1,3-벤조디옥솔-5-일-4-(4-메톡시페닐))-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<756> 실시예 1에 기술된 방법을 사용하고 에틸(4-메톡시벤조일)아세테이트를 에틸(1,3-벤조디옥솔-5-일카보닐)아세테이트로 치환하고 5-(2-니트로비닐)-1,3-벤조디옥솔-5-일을 4-(2-니트로비닐)아니솔로 치환하여 표제 화합물을 수득할 수 있다.

용점: 97-99℃.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.78(t, J=7Hz, 3H), 1.39(6중선, J=7Hz, 2H), 2.72(d, J=16Hz, 1H), 2.74(t, J=10Hz, 1H), 2.80-3.10(m, 4H), 3.26-3.38(m, 1H), 3.53(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.80(d, J=10Hz, 2H), 7.80(t, J=6Hz, 1H), MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 441(M+H) $^+$ .

<758> 실시예 25

<759> 트랜스, 트랜스-2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-(4-메톡시페닐)-1-(2-프로폭시에틸)-피롤리딘-3-카복실산

<760> 실시예 5에 기술된 방법을 사용하고 에틸(4-메톡시벤조일)아세테이트를 에틸(1,3-벤조디옥솔-5-일카보닐)아세테이트로 치환하고 5-(2-니트로비닐)-1,3-벤조디옥솔-5-일을 4-(2-니트로비닐)아니솔로 치환하여 표제 화합물을 수득할 수 있다.

용점: 67-69℃  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.89(t, J=7Hz, 3H), 1.56(6중선, J=7Hz, 2H), 2.33(m, 1H), 2.78-3.00(m, 3H), 3.32(t, J=7Hz, 2H), 3.45-3.57(m, 4H), 3.73(m, 1H), 3.79(s, 3H), 5.93(s, 2H), 6.22(d, J=8Hz, 1H), 6.85(d, J=8Hz, 3H), 6.98(s, 1H), 7.37(d, J=8Hz, 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 428(M+H) $^+$ .

<763> 실시예 26

<764> 트랜스, 트랜스-2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-(4-메톡시페닐)-1-[2-(2-메톡시에톡시)에틸]-피롤리딘-3-카복실산

<765> 실시예 4에 기술된 방법을 사용하고, 실시예 25에 기술된 출발물질을 치환하고, 2-(2-메톡시에톡시)에틸브로마이드를 사용하여 피롤리딘 질소를 알킬화시켜 표제 화합물을 수득한다.

용점: 85-86℃.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  3.18-3.90(m, 15H), 3.79(s, 3H), 4.57(d, J=10Hz, 1H), 6.02(s, 2H), 6.91(d, J=8Hz, 1H), 6.95(d, J=9Hz, 2H), 7.06(dd, J=8Hz, 1H), 7.12(dd, J=1Hz, 1H), 7.37(d, J=9Hz, 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 444 (M+H) $^+$ .

<767> 실시예 27

<768> 트랜스, 트랜스-2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-(4-메톡시페닐)-1-(부톡시에틸)-피롤리딘-3-카복실산

<769> 실시예 4에 기술된 방법을 사용하고, 실시예 25에 기술된 출발물질을 치환하고, 2-에톡시에틸브로마이드를 사용하여 피롤리딘 질소를 알킬화시켜 표제 화합물을 수득할 수 있다.

용점: 54-56°C  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.89(t, J=7Hz, 3H), 1.44(6중선, J=7Hz, 2H), 1.52(오중선, J=7Hz, 2H), 2.40(m, 1H), 2.74-2.98(m, 3H), 3.46(t, J=7Hz, 2H), 3.42-3.56(m, 4H), 3.68(d, J=10Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 5.93(dd, J=6Hz, 1H, 2H), 6.72(d, J=8Hz, 1H), 6.74(dd, J=9Hz, 3H), 6.96(s, 1H), 7.36(d, J=9Hz, 2H).

<772> 실시예 28

<773> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,4-벤조디옥산-6-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<774> 실시예 10에 기술된 방법을 사용하고 5-(2-니트로비닐)-1,3-벤조디옥솔을 6-(2-니트로비닐)-1,4-벤조디옥산으로 치환하여 표제 화합물을 수득할 수 있다.

용점: 80-81°C.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.89(t, J=7Hz, 3H), 1.49(6중선, J=7Hz, 2H), 2.78(d, J=16Hz, 1H), 2.92(t, J=10Hz, 1H), 3.05-3.43(m, 5H), 3.24(d, J=16Hz, 1H), 3.52-3.62(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.80(t, J=10Hz, 1H), 4.27(s, 4H), 6.74-6.93(m, 5H), 7.29(d, J=9Hz, 2H), MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 455(M+H) $^+$ .

<776> 실시예 29

<777> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,4-벤조디옥산-6-일)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<778> 실시예 10에 기술된 방법을 사용하고, 5-(2-니트로비닐)-1,3-벤조디옥솔을 6-(2-니트로비닐)-1,4-벤조디옥산으로 치환하고, N-메틸-N-프로필 브로모아세트아미드를 사용하여 피롤리딘 질소를 알킬화시켜 표제 화합물을 수득할 수 있다. 용점: 74-76°C. 회전 이성체는 NMR로 알 수 있다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.73, 0.83(2t, J=7Hz, 3H), 1.48(m, 2H), 2.78(dd, 1H), 2.85(2s, 3H), 2.96-3.15(m, 3H), 3.27-3.42(m, 3H), 3.52-3.60(m, 1H), 3.75(d, 1H), 3.78(s, 3H), 4.22(s, 4H), 6.80-6.98(m, 5H), 7.32(d, 2H), MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 469(M+H) $^+$ .

<780> 실시예 30

<781> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<782> 실시예 10에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. 회전 이성체는 NMR로 알 수 있다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  0.86(2t, 3H), 1.04-1.50(m, 4H), 2.85(2s, 3H), 2.93-3.20(m, 4H), 3.40(m, 2H), 3.52(dd, 1H), 3.60(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.85(m, 1H), 5.91(s, 2H), 6.74(d, 1H), 6.83-6.95(m, 3H), 7.03(dd, 1H), 7.35(dd, 2H).

- <784> 실시예 31
- <785> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시-2-메톡시메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산
- <786> 실시예 31A
- <787> 에틸 2-(4-메톡시-2-메톡시메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-피롤리딘-3-카복실레이트
- <788> 실시예 1A 및 1B에 기술된 방법을 사용하고 에틸(4-메톡시벤조일)아세테이트를 에틸(4-메톡시-2-메톡시메톡시벤조일)아세테이트로 치환하여 에틸-2-(4-메톡시-2-메톡시메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4,5-디하이드로-3H-피롤-3-카복실레이트를 수득한다.
- <789> 상기 디하이드로 피롤 카복실레이트(3.0g, 7.0mmol)을 메탄올 20mL에 용해시키고, 10% Pd/C 500mg로 처리하고 수소대기하에 32시간 동안 방치한다. 상기 촉매를 여과하여 제거하고 여액을 감압하에 농축하고 실리카 겔에서 에틸아세테이트로 용출시켜 크로마토그래피하여 시스-시스 이성체로서 표제 화합물(1.9g, 63%)을 수득한다.
- <790> 실시예 31B
- <791> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시-2-메톡시메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산
- <792> 실시예 31A로부터 수득한 화합물을 실시예 6A에 기술된 방법으로 에피머화한다. 이어서 생성된 트랜스, 트랜스 화합물(100mg, 0.23mmol)을 실시예 1D에 기술된 방법에 의해 반응시키고 N-프로필브로모아세트아미드를 N-메틸-N-부틸 브로모아세트아미드로 치환하여 표제 화합물(75mg, 62%)을 수득한다. 용점: 65-67%. 회전 이성체는 NMR로 알 수 있다.
- $^1\text{H}$  NMR(CDC $_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0.64, 0.68(2t, J=7Hz, 3H), 1.14, 1.12(2 6중선, J=7Hz, 2H), 1.40-1.48(m, 2H), 2.86, 2.89(2s, 3H), 2.95-3.42(m, 6H), 3.50(s, 3H), 3.43-3.65(m, 2H), 3.78(s, 3H), 4.30(t, J=7Hz, 1H), 5.09(q, J=7Hz, 2H), 5.92(s, 2H), 6.55(dd, J=3Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 6.72(s, 1H), 6.85(2t, J=1Hz, 1H), 7.04(t, J=1Hz, 1H), 7.42(dd, J=3Hz, 1H).
- <794> 실시예 32
- <795> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(3-에톡시프로필)-피롤리딘-5-온-3-카복실산
- <796> 실시예 32A
- <797> 에틸 2-(4-메톡시벤조일)-3-카보메톡시-1,3-벤조디옥솔-5-프로피오네이트
- <798> 무수 THF 20mL에 용해된 에틸(4-메톡시벤조일)아세테이트(4.44g, 0.02mmol)에 NaH 480mg을 나누어 첨가한다. 상기 혼합물을 30분간 질소하 주위 온도에서 교반한다. THF 5mL 중의 메틸(1,3-벤조디옥솔-5-일)브로모아세테이트(5.46g, 0.02mol)을 첨가한다. 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반시키고, EtOAc 200mL로 희석하고, 물 및 염수로 세척한다. 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고 진공하에서 농축시켜 표제 화합물(7.67g, 92%)을 수득하며, 이를 더 정제하지 않고 사용한다.
- <799> 실시예 32B
- <800> 에틸 1-(3-에톡시프로필)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4,5-디하이드로-5-옥소-1H-피롤-3-카복실레이트
- <801> 실시예 32A로부터 수득한 화합물(700mg, 1.69mmol), 3-에톡시프로필아민(348mg, 3.38mmol) 및 밀봉된 튜브내의 아세트산 1mL의 혼합물을 18시간 동안 125°C에서 가열한다. 상기 튜브의 내용물을 주위 온도가까지 냉각시킨후, 물 5mL을 첨가하고 상기 혼합물을 에틸 아세테이트(2 × 100mL)로 추출한다. 합한 유기 추출물을 포화 중탄산나트륨 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에서 농축시킨다. 수득한 잔류물을 실리카겔에서 3:2 헥산-에틸 아세테이트로 용출시켜 크로마토그래피하여 표제 화합물 330mg(42%)을 수득한다.
- <802> 실시예 32C
- <803> 에틸 1-(3-에톡시프로필)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-피롤리딘-5-온-3-카복실레이트
- <804> 메탄올 15mL 중의 실시예 32B로부터 수득한 화합물(300mg, 0.64mmol)을 수소하 주위온도에서 3시간 동안 10% Pd/C 100mg으로 환원시킨다. 상기 촉매를 여과하여 제거하고 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다.
- <805> 실시예 32D
- <806> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(3-에톡시프로필)-피롤리딘-5-온-3-카복실산



&lt;807&gt;

에탄올 1mL에 용해된 실시예 32C로부터 수득한 화합물(100mg, 0.21mmol)에 에탄올중의 21% 나트륨 에톡사이드 용액 3방울을 첨가한다. 상기 혼합물을 70-80℃로 3시간 동안 가열한 다음, 물 1mL 중의 수산화나트륨(100mg) 용액을 첨가하고 추가로 1시간 동안 가열을 계속한다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로까지 냉각하고, 감압하에서 에탄올을 제거하고, 에테르로 세척한 잔류물에 물을 첨가한다. 수성층을 3M HCl로 중화시키고 밤새 방치한다. 백색 결정형 고형물을, 여과에 의해 수거함으로써 표제 화합물(60mg, 64%)을 수득한다.

용점: 134-140℃.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  1.04(t, J=7Hz, 3H), 1.55(6중선, J=7Hz, 2H), 2.48-2.56(m, 1H), 2.93(dd, J=9Hz, 1H), 3.25(t, J=7Hz, 2H), 3.28-3.40(m, 2H), 3.48-3.57(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.88(d, J=10Hz, 1H), 4.72(d, J=10Hz, 1H), 6.02(s, 2H), 6.74(dd, J=8Hz, 1H, 1H), 6.87(d, J=8Hz, 2H), 6.98(d, J=8Hz, 2H), 7.38(d, J=8Hz, 2H). MS(DCl/NH<sub>3</sub>) m/e 442(M+H)<sup>+</sup>.

&lt;809&gt;

실시예 33

&lt;810&gt;

트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(3-메톡시벤질)-피롤리딘-5-온-3-카복실산

&lt;811&gt;

실시예 32에 기술된 방법을 따르고 3-에톡시프로필아민을 3-메톡시벤질아민으로 치환하여 표제 화합물(123mg, 65%)을 수득한다.

용점: 150-152℃.  $^1\text{H}$  NMR(CD<sub>3</sub>OD, 300MHz)  $\delta$  2.96(dd, J=8Hz, 10Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 3.80(s, 3H), 4.06(d, J=10Hz, 1H), 4.58(d, J=8Hz, 1H), 4.92(q, J=16Hz, 2H), 5.92(s, 2H), 6.55-6.63(m, 2H), 6.82(d, J=8Hz, 4H), 6.94(d, J=8Hz, 2H), 7.15-7.22(m, 3H), MS(DCl/NH<sub>3</sub>) m/e 475(M+H)<sup>+</sup>.

&lt;813&gt;

실시예 34

&lt;814&gt;

트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디이소아밀아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

&lt;815&gt;

실시예 1에 기술된 방법을 사용하여 무정형 고형물로서 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  0.70-0.90(m, 12H), 1.10-1.60(m, 10H), 2.75(d, J=13Hz, 1H), 2.90-3.10(m, 4H), 3.15-3.30(m, 2H), 3.40(d, J=10Hz, 1H), 3.40-3.52(m, 2H), 3.55-3.62(m, 1H), 3.75(d, J=12Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 5.93(dd, J=1Hz, 3Hz, 2H), 6.72(d, J=8Hz, 1H), 6.82-6.90(m, 3H), 7.03(d, J=2Hz, 1H), 7.30(d, J=9Hz, 2H).

&lt;817&gt;

실시예 35

&lt;818&gt;

트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디펜틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

&lt;819&gt;

실시에 1에 기술된 방법을 사용하여 무정형 고형물로서 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.82(t, J=7Hz, 6H), 0.95-1.03(m, 2H), 1.10-1.30(m, 8H), 1.40-1.51(m, 2H), 2.72(d, J=13Hz, 1H), 2.90-3.08(m, 4H), 3.25-3.50(m, 3H), 3.37(d, J=13Hz, 1H), 3.52-3.60(m, 1H), 3.70(J=10Hz, 1H), 3.75(s, 3H), 5.92(dd, J=2Hz, 5Hz, 2H), 6.72(d, J=8Hz, 1H), 6.80-6.88(m, 3H), 7.03(d, J=2Hz, 1H), 7.30(d, J=9Hz, 2H).

&lt;821&gt;

실시에 36

&lt;822&gt;

트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(2-메톡시에틸)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

&lt;823&gt;

실시에 1에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

융점: 120-122°C.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  2.82(d, J=13.1H), 2.94-3.08(m, 2H), 3.12(s, 3H), 3.23(s, 3H), 3.20-3.70(m, 11H), 3.73(d, J=10Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 5.92(dd, J=2Hz, 2Hz, 2H), 6.72(d, J=8Hz, 1H), 6.80-6.90(m, 3H), 7.04(d, J=2Hz, 1H), 7.30(d, J=9Hz, 2H).

&lt;825&gt;

실시에 37

&lt;826&gt;

트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-헥시닐)-피롤리딘-3-카복실산

&lt;827&gt;

실시에 4에 기술된 방법을 사용하여, 실시에 6A로부터 수득한 화합물, 순수한 트랜스,트랜스 이성체 200mg을, 문헌[참조: Perkin I., 2004(1987)]에 기술된 방법에 의해 제조된 1-브로모-2-헥신 109mg과 1시간 동안 55°C에서 반응시켜 중간체 에스테르 226mg을 수득한다. 상기 에스테르를 에탄올-물중의 NaOH를 사용하여 3시간 동안 실온에서 가수분해하여 표제 화합물 175mg을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  1.00(t, J=7Hz, 3H), 1.54(m, 2H), 2.14-2.22(m, 2H), 2.96(dd, J=7Hz, 13Hz, 1H), 3.07(dd, J=18Hz, 2Hz, 1H), 3.15(dd, J=9Hz, 2Hz, 1H), 3.26(t, J=9Hz, 1H), 3.36(dd, J=18Hz, 2Hz, 1H), 3.47-3.55(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.88(d, J=9Hz, 1H), 5.95(s, 2H), 6.72(d, J=8Hz, 1H), 6.80-6.88(m, 3H), 7.03(d, J=2Hz, 1H), 7.22(d, J=9Hz, 2H).

&lt;829&gt;

실시에 38

&lt;830&gt;

트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-사이클로프로필메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

&lt;831&gt;

실시에 1에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. 융점: 167-169°C. 회전 이성체를 NMR로 알 수 있다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  -0.1(m), 0.05(m), 0.12-0.25(m), 0.32-0.51(m), 0.67 및 0.74(2 삼중선, 3H), 0.90-1.00(m), 1.20-1.55(m), 2.72(d,  $J=13\text{Hz}$ , 1H), 2.85-3.29(m, 4H), 3.30-3.50(m, 3H), 3.52-3.62(m, 1H), 3.65-3.73(2 이중선,  $J=10\text{Hz}$ , 2Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 5.95(2 단일선, 2H), 6.72(2 이중선, 2H), 6.80-6.90(m, 3H), 7.00 및 7.05(2 이중선,  $J=9\text{Hz}$ , 2H).

<834> 실시예 39

<835> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-펜틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<836> 실시예 1에 기술된 방법을 사용하여 무정형 고형물로서 표제 화합물을 제조한다. 회전 이성체를 NMR로 알 수 있다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.85(t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1.00-1.08(m), 1.13-1.32(m), 1.35-1.50(m), 2.72-2.82(2 이중선,  $J=13\text{Hz}$ , 1H), 2.83 및 2.86(2 단일선, 3H), 2.92-3.20(m, 3H), 3.22-3.45(m, 3H), 3.52-3.62(m, 1H), 3.72(2 이중선, 1H), 3.75 및 3.76(2 단일선, 3H), 5.92(2 단일선, 2H), 6.72(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.80-6.87(m, 3H), 7.03(2 이중선,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7.30(d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H).

<838> 실시예 40

<839> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디이소부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<840> 실시예 1에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

용점: 141-143°C.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.54(d,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 0.70-0.90(3 이중선,  $J=7\text{Hz}$ , 9H), 1.60-1.75(m, 1H), 1.90-2.02(m, 1H), 2.67(d,  $J=13\text{Hz}$ , 1H), 2.70(d,  $J=13\text{Hz}$ , 1H), 2.84(dd,  $J=6\text{Hz}$ , 15Hz, 1H), 2.96-3.06(m, 2H), 3.20(dd,  $J=9\text{Hz}$ , 15Hz, 1H), 3.35(dd,  $J=2\text{Hz}$ , 10Hz, 1H), 3.44-3.60(m, 4H), 3.70(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 3.79(s, 3H), 5.94(dd,  $J=2\text{Hz}$ , 2Hz, 2H), 6.72(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 6.82-6.90(m, 3H), 7.03(d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7.31(d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H).

<843> 실시예 41

<844> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-(2-프로피닐)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<845> 실시예 1에 기술된 방법을 사용하여 무정형 고형물로서 표제 화합물을 제조한다. 회전 이성체를 NMR로 알 수 있다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  2.09 및 2.32(2 삼중선,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 2.80-3.10(m, 3H), 2.90 및 2.99(2 단일선, 3H), 3.35-3.50(m, 2H), 3.52-3.62(m, 1H), 3.78(s, 3H), 4.03(d,  $J=13\text{Hz}$ , 1H), 4.00-4.30(m, 3H), 5.93(s, 2H), 6.72(2 이중선,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.80-6.90(m, 3H), 7.02 및 7.11(2 이중선,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7.30(2 이중선,  $J=9\text{Hz}$ , 2H)

<847> 실시예 42

<848> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-(n-헥실)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<849> 실시예 1에 기술된 방법을 사용하여 무정형 고형물로서 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.85(2 삼중선,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1.00-1.50(m, 8H), 2.72-2.82(2 이중선,  $J=13\text{Hz}$ , 1H), 2.81 및 2.86(2 단일선, 3H), 2.92-3.20(m, 3H), 3.22-3.45(m, 3H), 3.52-3.62(m, 1H), 3.72(2 이중선, 1H), 3.75 및 3.76(2 단일선 3H), 5.94(2 단일선, 2H), 6.72(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.80-6.87(m, 3H), 7.03(2 이중선,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7.30(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H).

<851> 실시예 43

<852> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<853> 실시예 1에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

용점: 123-125°C.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.79(t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 0.85(t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1.00-1.50(m, 8H), 2.74(d,  $J=13\text{Hz}$ , 1H), 2.90-3.09(m, 4H) 3.23-3.50(m, 3H), 3.38(d,  $J=13\text{Hz}$ , 1H), 3.52-3.62(m, 1H), 3.75(d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H), 3.78(s, 3H), 5.93(dd,  $J=2\text{Hz}$ , 4Hz), 6.71(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.81-6.89(m, 3H), 7.03(d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7.30(d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H), MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) $m/e$  511( $M+H$ ) $^+$ .

$\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$ 에 대한 원소분석

계산치 : C, 68.21; H, 7.50; N, 5.49.

실측치 : C, 68.07; H, 7.47; N, 5.40.

<855> 실시예 44

<856> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디에틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<857> 실시예 10에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

용점: 132-134℃.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.98(t, J=7Hz, 3H), 1.06(t, J=7Hz, 3H), 2.78(d, J=13Hz, 1H), 2.95-3.20(m, 4H), 3.30-3.50(m, 4H), 3.55-3.65(m, 1H), 3.76(d, J=12Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 5.93(s, 2H), 6.72(d, J=8Hz, 1H), 6.80-6.90(m, 3H), 7.02(d, J=2Hz, 1H), 7.32(d, J=9Hz, 2H).

<859> 실시예 45

<860> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<861> 실시예 10에 기술된 방법을 사용하여 무정형 고형물로서 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  2.75-2.85(m, 2H), 3.05-3.13(m, 1H), 3.18(s, 3H), 3.40-3.58(m, 2H), 3.78(s, 3H), 3.88(d, J=12Hz, 1H), 5.92(s, 2H), 6.72(d, J=8Hz, 1H), 6.75-6.85(m, 3H), 7.00-7.12(m, 5H), 7.82-7.92(m, 3H).

<863> 실시예 46

<864> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-사이클로헥실아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<865> 실시예 10에 기술된 방법을 사용하여 무정형 고형물로서 표제 화합물을 제조한다. 회전 이성체를 NMR로 알 수 있다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  1.00-1.85(m, 10H), 2.72 및 2.78(2 단일선, 3H), 2.75-2.82(2 이중선, J=12Hz, 1H), 2.96-3.22(m, 3H), 3.40-3.65(m, 3H), 3.68 및 3.82(2 이중선, J=10Hz, 1H), 3.77 및 3.78(2 단일선, 3H), 5.92(s, 2H), 6.72(2 이중선, J=8Hz, 1H), 6.82-6.88(m, 3H), 7.02(2 이중선, J=2Hz, 1H), 7.30-7.40(2 이중선, J=9Hz, 2H).

<867> 실시예 47

<868> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<869> 실시예 10에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

용점: 170-172℃.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.69(t, J=7Hz, 3H), 0.85(t, J=7Hz, 3H), 1.20-1.55(m, 4H), 2.72(d, J=13Hz, 1H), 2.90-3.10(m, 4H), 3.25-3.47(m, 4H), 3.35-3.62(m, 1H), 3.72(d, J=9Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 5.94(s, 2H), 6.72(d, J=8Hz, 1H), 6.80-6.90(m, 3H), 7.02(d, J=2Hz, 1H), 7.30(d, J=9Hz, 2H).

<871> 실시예 48

<872> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-이소부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<873> 실시예 10에 기술된 방법을 사용하여 무정형 고형물로서 표제 화합물을 제조한다. 회전 이성체를 NMR로 알 수 있다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  0.65-0.85(4 이중선,  $J=7\text{Hz}$ , 6H), 1.75-1.95(m, 1H), 2.80 및 2.90(2 단일선, 3H), 2.90-3.10(m, 4H), 3.10-3.65(m, 4H), 3.74(9S, 3H), 3.81 및 3.88(2 이중선,  $J=10\text{Hz}$ , 1H), 5.93(s, 2H), 6.72(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.80-6.90(m, 3H), 7.02(2 이중선,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7.80-7.90(2 이중선,  $J=9\text{Hz}$ , 2H).

<875> 실시예 49

<876> 에틸 2-(4-메톡시벤조일)-4-니트로메틸-3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)부티레이트의 다른 제법

<877> 실시예 49A

<878> E-2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-1-니트로에텐

<879> 메탄올(120mL)중의 피페로날(75g, 500mmol) 용액을  $10^\circ\text{C}$ 에서 교반하고 여기에 니트로메탄(27.1mL, 500mmol, 1 eq)을 첨가하고 이어서 온도를  $10^\circ\text{C}$  내지  $15^\circ\text{C}$ 로 유지하면서 충분한 물중의 수산화나트륨(21g, 525mmol, 1.05eq)을 적가하여 총 용적이 50mL가 되도록 한다. 상기 반응 혼합물은 걸쭉한 반죽이 되어, 탁해진다. 첨가를 마친후 상기 혼합물을 30분간 교반한 다음, 용액이 수득될 때까지 상기 혼합물을,  $5^\circ\text{C}$  미만의 온도를 유지하면서, 빙수( $\sim 350\text{mL}$ )로 희석시킨다. 그 결과로 수득한 용액을 신속하게 교반시킨, 물(150mL)중의 36% 염산(100mL) 용액에 좁은 스트림(stream)으로(상기 용액이 방울로 부서지지 않도록) 넣는다. 침전된 황색 고형물(니트로스티렌), 및 상기 물을 여과하여 수거하고, 여액이 중성이 될 때까지 물(1.5L)로 세척한다. 필터 케이크를 공기로 건조시킨 다음 고온의 에탄올(3L)로부터 재결정화시켜 황색바늘 모양의 E-2-(3,4-메틸렌디옥시)-니트로스티렌(53g, 55%)을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.94(1H, d,  $J=13.5\text{Hz}$ ), 7.47(1H, d,  $J=13.5\text{Hz}$ ), 7.09(1H, dd,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 7.01(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.87(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.06(2H, s).

MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  194( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 211( $\text{M}+\text{H}+\text{NH}_3$ ) $^+$ .

<881> 실시예 49B

<882> 에틸 2-(4-메톡시페닐)-옥소-4-니트로-3-(3,4-메틸렌디옥시페닐)부티레이트

<883> 프로판-2-올(75mL) 및 테트라하이드로푸란(175mL)의 혼합물중의 실시예 49A로부터 수득한 니트로스티렌(14.17g, 73.34mmol, 1.2eq) 용액을 실온에서 교반하고 여기에 THF(50mL)중의 에틸(4-메톡시벤조일)아세테이트(11.5g, 51.7mmol) 용액 및 이어서 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]온덱-7-엔(DBU)(0.45mL, 3.0mmol, 0.05 eq)를 연속적으로 첨가한다. 그 결과로 수득한 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, DBU(0.45mL, 3.0mmol, 0.05 eq)를 추가로 첨가한다. 상기 혼합물을 1시간 동안 더 교반한 다음, 진공하에서 휘발성 물질을 제거하고 잔류물을 500g 실리카겔에서 20% 에틸 아세테이트-헥산으로 용출시켜 성광 크로마토그래피로 정제하여 용출된 산물이 25% 에틸아세테이트-헥산이 된다. 상기 용매를 진공하에서 제거하여 점성 오일로서 니트로 케토에스테르(19.36g, 76%)을 수득한다. 부분임체 이성체를 NMR로 알 수 있다.

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.89(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 6.96(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 6.91(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 6.77(1H, dd,  $J=9\text{Hz}$ , 3Hz), 6.73(1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 6.65(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 5.95(2H, s), 5.89(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.88(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 4.90-4.60(3H, m), 4.39(1H, m), 4.18(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.94(2H, m), 3.80(3H, s), 3.78(3H, s), 1.19(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.99(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  416( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 433( $\text{M}+\text{H}+\text{NH}_3$ ) $^+$ .

<885> 실시예 50

<886> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(t-부틸옥시카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<887> 아세트니트릴(2mL)중의 실시예 1C로부터 수득한 화합물(100mg, 0.27mmol) 용액을 교반시키고 여기에 디이소프로필에틸아민(70  $\mu\text{L}$ , 0.40mmol, 1.5 eq) 및 t-부틸 브로모아세테이트(48  $\mu\text{L}$ , 0.29mmol, 1.1 eq)을 연속적으로 첨가한다. 상기 혼합물을 2시간 동안 교반시킨 다음, 상기 용매를 진공하에서 제거하여

조 디에스테르를 수득한다. 에탄올(1mL)중의 디에스테르 용액을 실온에서 교반하고 여기에 물중의 50% W/W 수산화나트륨(300mg, 3.75mmol)을 첨가한다. 상기 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 휘발성 물질을 진공하에서 제거한다. 상기 잔류물을 물(5mL)에 용해시키고 상기 용액을 에테르로 세척한다. 수상을 아세트산(300  $\mu$ L)으로 산성화시킨 다음, 에틸 아세테이트(2X)로 추출한다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 농축하여 백색 고형물로서 표제 화합물(74mg, 60%)을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.13(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 6.90(1H, dt,  $J=3\text{Hz}$ , 8Hz), 6.88(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.76(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 5.96(2H, s), 3.96(1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 3.81(3H, s), 3.58(1H, ddd,  $J=12$ , 10Hz, 3Hz), 3.52(1H, dd,  $J=9\text{Hz}$ , 3Hz), 3.32(1H, d,  $J=17\text{Hz}$ ), 3.08(1H, t,  $J=10\text{Hz}$ ), 2.92(1H, dd,  $J=9\text{Hz}$ , 7Hz), 2.83(1H, d,  $J=17\text{Hz}$ ). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  456( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}_7 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 65.07; H, 6.48; N, 3.04.

실측치 : C, 65.02; H, 6.42; N, 2.93.

<889> 실시예 51

<890> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1-나프틸)-1-(N-메틸-N-프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<891> 실시예 49A의 피페로닐을 나프탈렌-1-카복스알데하이드로 대체하는 점을 제외하고는 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다. 회전 이성체를 NMR로 알 수 있다.

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.29(1H, bd,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.86(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.75(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.49(3H, m), 7.34(2H, dd,  $J=3\text{Hz}$ , 9Hz), 6.83(2H, dd,  $J=9\text{Hz}$ , 2Hz), 4.50(1H, m), 3.94(1H, dd,  $J=9\text{Hz}$ , 2Hz), 3.78(3H, s), 3.65(1H, m), 3.49(1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 3.40-2.93(5H, m), 2.91, 2.83(3H, s), 1.48(2H, 7중선,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.83, 0.77(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  461( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}_7 \cdot 0.5\text{HOAc}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 71.00; H, 6.99; N, 5.71.

실측치 : C, 70.95; H, 7.00; N, 5.46.

<894> 실시예 52

<895> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1-(N-메틸-N-프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<896> 실시예 52A

<897> 2,3-디하이드로벤조푸란-5-카복스알데하이드

<898> 메틸렌 클로라이드(30mL)중의  $\alpha$ ,  $\alpha$ -디클로로메틸 메틸 에테르(2.15g, 19mmol, 1.35eq) 용액을 -40°C에서 교반시키고, 온도를 -35°C 또는 그 미만으로 유지하면서, 여기에 염화 제2주석(1.65g, 17mmol, 1.2eq)을 첨가하고 연속적으로 15분 후에  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5mL)중의 2,3-디하이드로벤조푸란(1.68g, 14mmol) 용액을 첨가한다. 상기 혼합물을 0°C까지 가온하고, 1시간 동안 교반하고 나서, 빙수에 넣고, 30분간 더 교반한다. 상기 혼합물을 에테르로 희석하고, 상기 상을 분리한다. 상기 유기상을 진공하에서 농축하고, 잔류물을 진공 증류로 정제하여 무색 액체로서 표제 화합물(1.25g, 60%)을 수득한다. 0.3mmHg에서 비점: 119-121°C.



<899> 실시예 52B

<900> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1-(N-메틸-N-프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<901> 실시예 49A의 피페로날을 실시예 52A로부터 수득한 화합물로 대체하는 점을 제외하고는 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다. 회전 이성체를 NMR로 알 수 있다.

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.28(1H, m), 7.19(1H, m), 6.87(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.73(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 4.56(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.83(1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 3.80(3H, s), 3.63(1H, m), 3.4-3.0(9H, m), 2.87, 2.84(3H, s), 1.51(2H, 7중선,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.88, 0.78(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ). MS(DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/e 453(M+H) $^+$ .

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 · C, 68.33; H, 7.17; N, 6.13.

실측치 : C, 68.60; H, 6.88; N, 5.80.

<903> 실시예 53

<904> 트랜스, 트랜스-2,4-비스(4-메톡시페닐)-1-(N-메틸-N-프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<905> 실시예 49A의 피페로날을 4-메톡시벤즈알데하이드로 대체하는 점을 제외하고는 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다. 회전 이성체를 NMR로 알 수 있다.

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37(2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.32(2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.86(4H, m), 3.83(1H, m), 3.81(3H, s), 3.79(3H, s), 3.64(1H, m), 3.48-2.97(6H, m), 2.87, 2.83(3H, s), 2.85(1H, m), 1.45(2H, m), 0.84, 0.74(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ) MS(DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/e 441(M+H) $^+$ .

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 · C, 66.80; H, 7.40; N, 6.23.

실측치 : C, 67.15; H, 7.31; N, 6.00.

<907> 실시예 54

<908> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(3,4-디메톡시페닐)-1-(N-메틸-N-프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<909> 실시예 49A의 피페로날을 3,4-디메톡시벤즈알데하이드로 대체하는 점을 제외하고는 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다. 회전 이성체를 NMR로 알 수 있다.

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33(2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.07(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.98(1H, m), 6.85(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.82(2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.91(3H, s), 3.86(3H, s), 3.83(1H, m), 3.79(3H, s), 3.64(1H, m), 3.50–2.95(6H, m), 2.87(1H, m), 2.85, 2.38(3H, s), 1.45(2H, m), 0.84, 0.74(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  471( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 65.12;H, 7.36;N, 5.84.

실측치 : C, 65.22;H, 7.27; N, 5.59.

<912> 실시예 55

<913> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(3-메톡시페닐)-1-(N-메틸-N-프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<914> 실시예 49A의 피페로날을 3-메톡시벤즈알데하이드로 대체하는 점을 제외하고는 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다. 회전 이성체를 NMR로 알 수 있다.

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33(2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.24(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.05(2H, m), 6.85(2H, dd,  $J=7.5\&2\text{Hz}$ ), 6.76(1H, m), 3.83(1H, m), 3.81(3H, s), 3.79(3H, s), 3.64(1H, m), 3.48–2.97(6H, m), 2.87, 2.83(3H, s), 2.85(1H, m), 1.45(2H, m), 0.84, 0.74(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  441( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 66.80;H, 7.40;N, 6.23.

실측치 : C, 66.76;H, 7.36;N, 6.05.

<916> 실시예 56

<917> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(2-나프틸)-1-(N-메틸-N-프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<918> 실시예 49A의 피페로날을 나프탈렌-2-카복스알데하이드로 대체하는 점을 제외하고는 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다. 회전 이성체를 NMR로 알 수 있다.

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82(4H, m), 7.69(1H, m), 7.47(2H, m), 7.37(2H, dd,  $J=7.5\&2\text{Hz}$ ), 6.85(2H, dd,  $J=7.5\&2\text{Hz}$ ), 3.90(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.78(3H, s), 3.57(1H, m), 3.52–2.97(6H, m), 2.93, 2.85(3H, s), 2.90(1H, m), 1.52(2H, m), 0.86, 0.76(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  461( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석.

계산치 : C, 71.62;H, 7.08;N, 5.97.

실측치 : C, 71.58;H, 7.11;N, 6.01

<920> 실시예 57

<921> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(에틸설파닐)에틸)-피롤리딘-3-카복실산

<922> 아세트니트릴 6mL에 용해된, 실시예 1C로부터 수득한 화합물(100mg, 0.27mmol) 및 2-클로로에틸 에틸 설파이드(67.5mg, 0.5mmol, 2당량)에 KI 10mg 및 디이소프로필에틸아민 0.5mL을 첨가한다. 상기 혼합물을 4시간 동안 환류시킨 다음 진공하에서 농축시킨다. 수득한 잔류물을 실리카 겔에서 4:1 헥산-에틸 아세테이트로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 에틸티오에틸 화합물 93mg(75%)을 수득할 수 있다.

<923> 방목내의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  5mL에 용해된 설파이드(90mg, 0.2mmol)에 3-클로로퍼옥시벤조산 68mg을 첨가한다. 상기 혼합물을 40분간 방목에서 교반하고 3시간 동안 실온에서 교반한다. 10% 수산화나트륨 용액(2mL)을 첨가하고 상기 혼합물을 EtOAc(2 x 50mL)로 추출한다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에서 농축시킨다. 수득한 잔류물을 실리카 겔에서 EtOAc 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 10% MeOH로 용출시켜 크로마토그래피하여 설파이드(62mg, 65%)을 수득할 수 있다.

<924> 에틸 에스테르를 실시예 1D에 기술된 방법에 의해 가수분해하여 부분입체이성체 혼합물로서 표제 화합물을 수득할 수 있다.

<925> 융점 : 61-63°C

MS(DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/e 446(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)δ 1.25, 1.32(t, J=9Hz, 3H), 2.45-2.75(m, 4H), 2.84-2.96(m, 3H), 3.02-3.08(m, 1H), 3.32, 3.36(d, J=3Hz, 1H), 3.47-3.58(m, 2H), 3.65, 3.68(d, J=7.5Hz, 1H), 3.76, 3.80(s, 3H), 5.94(s, 2H), 6.72(d, J=7.5Hz, 1H), 3.84-3.89(m, 3H), 7.02(d, J=6Hz, 1H), 7.30, 7.34(d, J=7.5Hz, 2H).

<927> 실시예 58

<928> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(이소프로필설포닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산

<929> 무수  $\text{CH}_3\text{CN}$ 에 현탁된 2-브로모에틸아민 하이드로브로마이드(1mmol)에  $\text{Et}_3\text{N}$  1당량을 첨가한다. 상기 혼합물을 30분간 교반한 다음 이소프로필 설포닐 클로라이드 1당량 및  $\text{Et}_3\text{N}$  1당량을 첨가한다. 그 결과로 수득한 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 다음  $\text{CH}_3\text{CN}$  3mL중의 실시예 1C로부터 수득한 화합물(185mg, 0.5mmol) 용액에 첨가한다. 상기 혼합물을 50-60°C에서 2시간 동안 가온하고, 실온까지 냉각시키고, 물로 처리하고 EtOAc로 추출한다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 진공하에서 농축시킨다. 수득한 잔류물을 실리카 겔에서 3:2 헥산-EtOAc로 용출시켜 크로마토그래피하여 에틸 에스테르 195mg(75%)을 수득한다. 상기 에틸 에스테르(160mg, 0.31mmol)을 실시예 1D에 기술된 방법에 의해 가수분해하여 표제 화합물(133mg, 88%)을 수득할 수 있다.

융점: 94-96°C. <sup>1</sup>H NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)δ 1.26(d, J=6Hz, 6H), 1.97(s, 1H), 2.38(m, 1H), 2.77(m, 1H), 2.88(t, J=9Hz, 1H), 3.04(m, 1H), 3.14(t, J=7.5Hz, 2H), 3.35(m, 2H), 3.46(m, 1H), 3.58(m, 1H), 3.78(s, 3H), 5.92(s, 2H), 6.74(d, J=9Hz, 1H), 6.86(dd, J=9Hz, 3Hz, 1H), 6.92(d, J=9Hz, 2H), 7.00(d, J=3Hz, 1H), 7.36(d, J=9Hz, 2H). MS(DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/e(M+H)<sup>+</sup>.

<931> 실시예 59

<932> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(이소부톡시)에틸)-피롤리딘-3-카복실산

<933> 실시예 1C로부터 수득한 화합물 및 2-(이소부톡시)에틸 브로마이드를 사용하여 실시예 1D에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

용점: 68-70℃.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.88(d,  $J=6\text{Hz}$ , 6H), 1.82(4중선,  $J=6\text{Hz}$ , 1H), 2.22(m, 2H), 2.72-2.79(m, 1H), 2.86-2.95(m, 2H), 3.13(d,  $J=6\text{Hz}$ , 2H), 3.45-3.56(m, 4H), 3.68(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 3.79(s, 3H), 5.94(s, 2H), 6.72(d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.85(dd,  $J=9\text{Hz}$ ,  $7.5\text{Hz}$ , 3H), 7.08(s, 1H), 7.34(d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H).

MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  442( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

<935> 실시예 60

<936> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(부틸설포닐)-피롤리딘-3-카복실산

<937> THF 10mL에 용해된 실시예 1C로부터 수득한 화합물 100mg(0.271mmol)에 1-부탄설포닐 클로라이드 (46.7mg, 1.1당량) 및 디이소프로필에틸아민(53mg, 1.5당량)을 첨가한다. 그 결과로 수득한 혼합물을 2.5 시간 동안 실온에서 교반한 다음 용매를 증발시킨다. 상기 조 산물을, 실리카 겔에서 3:2 헥산-EtOAc로 용출시켜 섬광 크로마토그래피로 정제하여 에틸 에스테르 120mg(90%)을 수득할 수 있다.

<938> 상기 에스테르(120mg, 0.244mmol)을 EtOH 1mL에 용해시키고, 물 1mL중의 NaOH 100mg 용액을 첨가한다. 상기 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반한 다음 감압하에서 농축시킨다. 물(5mL)을 첨가하고 상기 용액을 에테르로 세척하여 가수분해되지 않은 트랜스-시스 이성체를 전부 제거한다. 수용액을 아세트산으로 pH ~6까지 산성화시킨 다음 EtOAc(2 x 50mL)로 추출한다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조시키고 감압하에서 농축하여 백색 고형물로서 순수한 표제 화합물(60mg, 53%)을 수득할 수 있다.

용점: 67-69℃.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.82(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.20-1.33(m, 2H), 1.58-1.68(m, 2H), 2.48-2.69(m, 2H), 3.28(dd,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 3.49(t,  $J=12\text{Hz}$ , 1H), 3.65(dd,  $J=12\text{Hz}$ , 1H), 3.82(s, 3H), 4.32(dd,  $J=12\text{Hz}$ , 1H), 5.17(d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H), 5.95(s, 2H), 6.70-6.78(m, 3H), 6.92(d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H), 7.35(d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H).

MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  462( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

<940> 실시예 61

<941> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-메틸-N-이소프로필카보닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산

<942> 실시예 61A

<943> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-브로모에틸)-피롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르

<944> 1,2-디브로모에탄 9mL에 용해된, 실시예 1C로부터 수득한 시스, 트랜스 및 트랜스, 트랜스 피롤리딘의 혼합물(400mg)에 디이소프로필에틸아민 0.7mL 및 요오드화나트륨 30mg을 첨가한다. 그 결과로 수득한 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 가열한 다음, 용매를 진공하에서 제거한다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고 물 및 염수로 연속하여 세척하고, 건조시키고 감압하에서 농축시킨다. 상기 조 산물을 실리카 겔에서 4:1 헥산-EtOAc로 용출시켜 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 산물 470mg을 수득한다.

<945> 실시예 61B

<946> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(메틸아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르

<947> EtOH 10mL에 용해된 실시예 61A로부터 수득한 화합물(450mg)에 40% 수성 메틸아민 0.5mL 및 요오드화나트륨 50mg을 첨가한다. 상기 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 가열한 다음, 용매를 진공하에서 제거한다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 물 및 염수로 연속하여 세척하고, 건조시키고 진공하에서 농축시킨다. 그 결과로 수득한 산물은 더이상 정제하지 않고 사용된다.

<948> 실시예 61C

<949> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-메틸-N-이소부틸아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산

<950> 1,2-디클로로에탄 5mL에 용해된 실시예 61B로부터 수득한 화합물(~150mg)에 디이소프로필에틸아민 0.3mL을 첨가한다. 상기 용액을 -40℃까지 냉각시키고, 이소부틸 클로라이드(0.17mL)를 첨가하고,

상기 욕을 제거하고, 상기 용액을 주위온도까지 가온하고 15시간 동안 교반한다. 상기 용액을 진공하에서 제거하고; 잔류물을 EtOAc에 용해시키고 1:1 중탄산나트륨 용액/물 및 염수로 연속하여 세척하고, 건조시키고 진공하에서 농축시킨다. 상기 산물을, 실리카 겔에서 구배 1:1 EtOAc-헥산으로부터 EtOAc로 용출시키고 최종적으로 10% MeOH-EtOAc를 사용하여 용출시켜 섬광 크로마토그래피로 정제한다.

&lt;951&gt;

상기 에스테르를 EtOH 1.5mL에 용해시키고; 17% NaOH 수용액 0.75mL을 첨가하고, 그 결과로 수득한 혼합물을 주위온도에서 3시간 동안 교반한다. 상기 용매를 진공하에서 제거하고; 잔류물을 물에 용해시키고 에테르로 세척한다. 수상을 1N H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>로 pH 3까지 산성화시키고 에테르로 두 번 추출한다. 상기 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨다. 용매를 진공하에서 제거하여 백색 발포체로서 표제 화합물 82mg을 수득한다. 회전이성체를 NMR로 알 수 있다. 주요

회전 이성체의 <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 1.06(d, 3H, J=10Hz), 1.12(d, 3H, J=10Hz), 2.15(m, 1H), 2.5-3.0(m, 3H), 2.91(s, 3H), 3.32(m, 2H), 3.50(m, 2H), 3.65(m, 2H), 3.77(s, 3H), 5.92(s, 2H), 6.73(d, 1H, J=8Hz), 6.75-6.9(m, 4H), 6.96(d, 1H, J=2Hz), 7.29(m, 1H). MS(DCl/NH<sub>3</sub>) m/z 469(M+H)<sup>+</sup>

C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>· 0.3TFA에 대한 원소분석:

계산치 : C, 63.55;H, 6.48;N, 5.57.

실측치 : C, 63.44;H, 6.71;N, 5.24.

&lt;953&gt;

실시예 62

&lt;954&gt;

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

&lt;955&gt;

실시예 61C의 이소부틸릴 클로라이드를 프로피오닐 클로라이드로 대체하는 점을 제외하고는 실시예 61에 기술된 방법에 따라 표제 화합물로 제조한다. 주요

회전이성체의 <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 1.13(t, 3H, J=8Hz), 2.19(m, 1H), 2.30(m, 2H), 2.65-3.0(m, 3H), 2.85(s, 3H), 3.25-3.4(m, 2H), 3.5-3.7(m, 3H), 3.79(s, 3H), 5.92(s, 2H), 6.74(d, 1H, J=8Hz), 6.75-6.9(m, 4H), 7.00(bd s, 1H), 7.29(bd s, 1H). MS(DCl/NH<sub>3</sub>) m/z 455(M+H)<sup>+</sup>.

C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>· 1.0H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석:

계산치 : C, 63.55;H, 6.83;N, 5.93.

실측치 : C, 63.55;H, 6.52;N, 5.73.

&lt;957&gt;

실시예 63

&lt;958&gt;

트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-벤질아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

&lt;959&gt;

실시예 10에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. 주요 회전 이

성체의  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  2.79(s, 3H), 2.8-3.2(m, 2H), 3.48(m, 2H), 3.61(m, 2H), 3.77(s, 3H), 3.78(m, 1H), 4.3-4.5(m, 2H), 5.95(d, 2H,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.7-6.9(m, 4H), 7.00(m, 1H), 7.15-7.35(m, 7H). MS(FAB/NBA)  $m/z$  503( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 68.36;H, 5.74;N, 5.50.

실측치 : C, 68.41;H, 5.74;N, 5.36.

&lt;961&gt;

실시예 64

&lt;962&gt;

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

&lt;963&gt;

실시예 10에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. 주요 회전 이

성체의  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.88(t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.06(t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.27(m, 2H), 1.45(m, 2H), 2.8-3.6(m, 11H), 3.79(s, 3H), 3.80(m, 1H), 5.92(bd s, 2H), 6.75(d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.85(d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.92(d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.03(s, 1H), 7.33(d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z$  483( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.5\text{HOAc}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 65.61;H, 7.08;N, 5.46.

실측치 : C, 65.51;H, 6.70;N, 5.66.

&lt;965&gt;

실시예 65

&lt;966&gt;

트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-(2,2-디메틸프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

&lt;967&gt;

실시예 10에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. 주요 회전 이

성체의  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.90(s, 9H), 2.8-3.1(m, 4H), 2.94(s, 3H), 3.3-3.5(m, 3H), 3.61(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.82(m, 1H), 5.94(bd s, 2H), 6.74(d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.86(d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.87(m, 1H), 7.03(d, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.33(d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z$  483( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

&lt;970&gt;

실시예 66

&lt;971&gt;

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

&lt;972&gt;

$\text{CH}_3\text{CN}$  5mL에 용해된 실시예 61B로부터 수득한 화합물(60mg, 0.13mmol)에  $\text{Et}_3\text{N}$  0.2mL 및 1-부탄설포닐 클로라이드 22mg(0.143mmol, 1.1당량)을 첨가한다. 상기 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 다음 진공하에서 농축시킨다. 상기 조 산물을 실리카 겔에서 1:1  $\text{EtOAc}$ -헥산으로 용출시켜 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 상기 에스테르 64mg(90%)을 수득한다. 실시예 10에 기술된 방법에 의해 에스테르

를 가수분해하여 표제 화합물을 수득할 수 있다. 용점: 64-66°C.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.92(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.39(헥사드,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 1.68-1.76(m, 2H), 2.16-2.25(m, 1H), 2.72(s, 3H), 2.75-2.92(m, 5H), 3.12-3.20(m, 1H), 3.25-3.34(m, 1H), 3.46-3.55(m, 2H), 3.65(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 3.78(s, 3H), 5.53(s, 2H), 6.72(d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.82(dd,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3Hz, 1H), 6.86(d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H), 7.02(d,  $J=3\text{Hz}$ , 1H), 7.34(d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  519( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

<974> 실시예 67

<975> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-메틸-N-프로필설포닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산

<976> 1-부탄설포닐 클로라이드를 1-프로판설포닐 클로라이드로 대체하는 점을 제외하고는 실시예 66에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

용점: 69-70°C.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  1.02(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.78(헥사드,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.18-2.26(m, 1H), 2.72(s, 3H), 2.75-2.95(m, 6H), 3.13-3.22(m, 1H), 3.25-3.35(m, 1H), 3.47-3.58(m, 2H), 3.66(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 3.80(s, 3H), 5.96(s, 2H), 6.74(d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.84(d,d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3Hz, 1H), 6.87(d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H), 7.04(d,  $J=3\text{Hz}$ , 1H), 7.43(d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  505( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

<978> 실시예 68

<979> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-프로필설포닐)에틸)-피롤리딘-3-카복실산

<980> 무수 THF 10mL에 용해된 1-프로판티올(3.5g, 46.05mmol)에 NaH 632mg(26.32mmol)을 질소 대기하에서 일부씩 첨가한다. 상기 혼합물을 60-70°C에서 1시간 동안 가열한다. 상기 혼합물에 THF 2mL중의 실시예 61A로부터 수득한 화합물(180mg, 0.38mmol)을 첨가한다. 60-70°C에서 추가로 2시간 동안 계속 가열한 다음, 휘발성 물질을 감압하에서 제거한다. 상기 조 프로판티오에틸 부가물을, 실리카 겔에서 3:2 헥산-EtOAc로 용출시켜 섬광 크로마토그래피로 정제하여 170mg(95%)을 수득한다.

<981> 아세톤 20mL 및  $\text{H}_2\text{O}$  5mL의 혼합물중의 상기 설파이드 170mg(0.36mmol) 및 N-메틸모르폴린 N-옥사이드(NMO) 93mg(0.8mmol)의 용액에 t-부탄올 0.3mL중의 오스뮴 테트록사이드(10mg) 용액을 첨가한다. 그 결과로 수득한 혼합물을 밤새 실온에서 교반한 다음 감압하에서 농축시킨다. 잔류물을 EtOAc 및  $\text{H}_2\text{O}$ 로 분배시킨다. 상기 유기상을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고 진공하에서 농축시킨다. 섬광 크로마토그래피를 사용하여 상기 에틸 에스테르 177mg(98%)을 수득하며, 이를 실시예 1D에 기술된 방법에 의해 가수분해하여 표제 화합물을 수득한다.

용점: 73-75°C.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  1.04(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.78(헥사드,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.59-2.66(m, 1H), 2.84-3.08(m, 7H), 3.43(dd,  $J=9\text{Hz}$ , 3Hz, 1H), 3.53-3.60(m, 1H), 3.68(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 3.82(s, 3H), 5.96(s, 2H), 6.75(d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.82(dd,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3Hz, 1H), 6.88(d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H), 6.99(d,  $J=3\text{Hz}$ , 1H), 7.32(d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  476( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

<983> 실시예 69

<984> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-N-(트랜스-5-메틸헥스-2-에닐)-피롤리딘-3-카복실산



<985> 실시예 69A

<986> 트랜스-5-메틸헥스-2-에노산 에틸 에스테르

<987> 오일 분산 수소화나트륨(0.85g)을 헥산으로 세척하고 THF(20mL)에 현탁시키고, 상기 혼합물을 빙욕에서 0℃까지 냉각시킨다. 디이소프로필(에톡시카보닐메틸)포스포네이트(5.0mL)을 서서히 첨가하고 상기 혼합물을 20분간 0℃까지 교반한다. THF(5mL)중의 이소발레알데하이드(2.0mL)을 5분동안 적가한다. 빙욕을 제거하고 상기 혼합물을 18시간 동안 주위온도에서 교반한다. 포화 염화암모늄 용액(50mL)을 첨가하고 상기 혼합물을 디에틸에테르(3 x 50mL)로 추출한다. 상기 에테르 추출물을 배합시키고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 증발시켜 무색 오일을 수득하며, 이를 실리카 겔에서 헥산으로 용출시켜 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 무색 오일로서 표제 화합물(2.1g)을 분리한다.

<988> 실시예 69B

<989> 트랜스-5-메틸헥스-2-엔-1-올

<990> 실시예 69A로부터 수득한 화합물(2.0g)을 톨루엔에 용해시키고 빙욕에서 0℃까지 냉각시킨다. 디이소부틸알루미늄 하이드리드(톨루엔중의 1.5N, 2mL)를 적가하고 상기 용액을 0℃에서 2시간 동안 교반한다. 시트르산 용액(25mL)을 냉각시킨 상기 용액에 매우 천천히 첨가한다. 그 결과로 수득한 혼합물을 18시간 동안 주위온도에서 교반한다. 디에틸 에테르(50mL)을 첨가하고, 상기 고형물을 여과하여 제거하고 에테르(2 x 25mL)로 추가로 세척한다. 상기 여액을 에테르(2 x 25mL)로 추출한다. 상기 에테르 추출물 및 세척물을 배합하고, 건조시키고, 증발시켜 무색 오일을 수득하며, 이를, 실리카 겔에서 25% EtOAc-헥산으로 용출시켜 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 무색 오일로서 표제 화합물(1.25g)을 분리한다.

<991> 실시예 69C

<992> 트랜스-1-브로모-메틸헥스-2-엔

<993> 실시예 69B으로부터 수득한 화합물(1.0g)을 디에틸 에테르에 용해시키고 빙욕에서 0℃까지 냉각시킨다. 삼브롬화 인(2.5g, 0.87mL)을 적가하고 상기 용액을 0℃까지 2시간 동안 교반한다. 상기 용액을 얼음위에 붓고, 상기 층을 분리하고, 수층을 에테르(3 x 25mL)로 추가로 추출한다. 상기 에테르 층을 합하고, 건조시키고, 증발시켜 무색 오일(0.95g)을 수득하며, 이는 더이상 정제하지 않고 사용된다.

<994> 실시예 69D

<995> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-N-(트랜스-5-메틸헥스-2-에닐)-피롤리딘-3-카복실산

<996> N-프로필 브로모아세트아미드를 실시예 69C로부터 수득한 화합물로 대체하는 점을 제외하고는 실시예 10에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 합성한다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)δ 0.84 (d, 6H, J=8Hz), 1.57(7중선, 1H, J=8Hz), 1.87(t, 2H, J=6Hz), 2.60 (dd, 1H, J=8Hz, 14Hz), 2.86 (t, 1H, J=10Hz), 2.96 (dd, 1H, J=8Hz, 10Hz), 3.20 (dd, 1H, J=5Hz, 14Hz), 3.29 (dd, 1H, J=3Hz, 10Hz), 3.50 (m, 1H), 3.70 (d, 1H, J=10Hz), 3.78 (s, 3H), 5.47 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 6.71 (d, 1H, J=8Hz), 6.83 (d, 3H, J=9Hz), 7.05 (s, 1H), 7.32 (d, 1H, J=9Hz). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 438 (M+H)<sup>+</sup>.

C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>에 대한 원소분석:

계산치 : C, 71.37;H,7.14;N,3.20

실측치 : C, 71.16;H,7.24;N,3.17

<999> 실시예 70

<1000> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-N-(트랜스-3,5-디메틸헥스-2-에닐)-피롤리딘-3-카복실산

<1001> 실시예 69A의 이소발레알데하이드를 4-메틸-2-펜타논으로 대체하는 점을 제외하고는 실시예 69에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조하는데, 이는 트랜스/시스 올레핀의 ~7:1 혼합물이다. 상기 조산물을 0.1% TFA중의 10-70% 구배의 CH<sub>3</sub>CN으로 용출시켜 예비 HPLC(Vydac μC 18)로 정제한다. 목적하는 분획을 동결건조하여 백색 고형물로서 상기 산물(및 이의 부분임체이성체)을 수득한다. 주요



(트랜스) 이성체의  $^1\text{H}$  NMR:( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) $\delta$  0.83 (d, 6H,  $J=8\text{Hz}$ ), 1.56(s, 3H), 1.74(m, 1H), 1.92 (d, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.3-3.5 (m, 3H), 3.6-3.8 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.9-4.0 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.90 (d, 2H,  $J=12\text{Hz}$ ), 6.63 (m, 1H), 6.78 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 7.45 (d, 3H,  $J=8\text{Hz}$ ), MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  438 ( $M+H$ ) $^+$ .

$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_5$  1.0TFA에 대한 원소분석:

계산치 : C, 61.59;H,6.06;N,2.48

실측치 : C, 61.36;H,6.10;N,2.34

<1003> 실시예 71

<1004> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(4-헵틸카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<1005> 실시예 71A

<1006> 1-클로로-3-프로필-2-헥사논

<1007> 무수 디클로로메탄(2mL)에 용해된 2-프로필펜탄산(156.6  $\mu\text{L}$ , 1.00mmol)에 DMF(3  $\mu\text{L}$ , 4mol%)을 첨가하고, 상기 용액을 질소 대기하에서 0 $^\circ\text{C}$ 까지 냉각시킨다. 상기 용액에 옥살릴 클로라이드(94.3  $\mu\text{L}$ , 1.08mmol)를 수분동안 적가한다. 상기 반응물을, 주위온도까지 가온하면서, 18시간 동안 교반한다. 상기 혼합물을 0 $^\circ\text{C}$ 까지 냉각시키고 과량의  $\sim 0.3\text{M}$  에탄올성 디아조메탄 용액을 첨가한다. 상기 반응혼합물을, 주위 온도까지 가온하면서, 18시간 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 1M 탄산나트륨 수용액(30mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압하에서 농축시킨다. 상기 잔류물을 에테르(2mL)에 용해시키고 질소 대기하에서 0 $^\circ\text{C}$ 까지 냉각시킨다. 디옥산(275  $\mu\text{L}$ , 1.10mmol)중의 4N 용액으로 염화수소를 수분동안 적가한다. 상기 반응물을, 주위 온도까지 가온하면서, 18시간 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고 잔류 오일을 더이상 정제하지 않고 다음 단계에서 사용한다.

<1008> 실시예 71B

<1009> 트랜스,트랜스-에틸 2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(4-헵틸카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<1010> 실시예 71A로부터 수득한 화합물(1.00mmol, 최대 이론적 수율)에 실시예 1C로부터의 트랜스,트랜스 에틸 카복실레이트(295mg, 톨루엔중의 50% 용액으로 0.80mmol) 용액, 디이소프로필에틸아민(700  $\mu\text{L}$ , 4.00mmol) 및 아세트니트릴(4mL)을 첨가한다. 그 결과로 수득한 용액에 요오드화나트륨(12mg, 10mol%)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 질소 대기하의 주위온도에서 18시간 동안 교반한다. 요오드화나트륨(24mg, 20mol%) 및 아세트니트릴(4mL)를 추가로 첨가하고, 상기 반응 혼합물을, 18시간 동안 교반하면서, 45-50 $^\circ\text{C}$ 에서 가열한다. 상기 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고 잔류물을 실리카 겔에서 1:9 에틸 아세테이트-헥산으로 용출시켜 크로마토그래피하여 황색 오일로서 표제 화합물 237mg(46%)을 수득한다.

<1011> 실시예 71C

<1012> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(4-헵틸카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<1013> 에탄올(10mL)에 용해된, 실시예 71B로부터 수득한 화합물(231mg, 0.4532mmol)에 물(2.5mL)중의 수산화리튬(38mg, 0.9065mmol) 용액을 첨가한다. 상기 용액을 질소 대기하에서 18시간 동안 교반하고 물(0.5mL)중의 수산화리튬(19mg, 0.4532mmol)을 추가로 첨가하고, 24시간 동안 계속하여 교반한다. 상기 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켜 상기 에탄올을 제거하고, 상기 수성 잔류물을 물(45mL)로 희석하고 에테르(50mL)로 세척한다. 상기 수성층이 탁해지도록 1N 염산으로 중화시킨 다음 10% 수성 시트르산을 첨가하여 pH를  $\sim 5$ 로 조정한다. 이어서, 상기 용액을 클로로포름(4 x 25mL)중의 10% 에탄올로 추출한다. 상기 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압하에서 농축시킨다. 상기 잔류물을 실리카 겔에서 1:1 에틸 아세테이트-헥산으로 용출시켜 예비 TLC로 정제하여 회백색 분말로서 표제 화합물 86mg(39%)을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0.73-0.97 (m, 6H), 1.03-1.33 (m, 6H), 1.36-1.58 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.80-2.98 (m, 3H), 3.38-3.64 (m, 3H), 3.75-3.90 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 5.94 (s, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.32 (d, 2H). MS (FAB)  $m/e$  482 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_6$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 69.83;H,7.32;N,2.91

실측치 : C,69.57;H,7.41;N,2.73.

<1015> 실시예 72

<1016> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(발레릴메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<1017> 실시예 72A

<1018> 1-클로로-2-헥사논

<1019> 2-프로필펜탄산을 펜탄산으로 대체하는 점을 제외하고는 실시예 71A에 기술된 방법을 사용하여 오일로서 표제 화합물을 수득하며, 이는 더 이상 정제하지 않고 다음 단계에서 사용된다.

<1020> 실시예 72B

<1021> 트랜스,트랜스-에틸 2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(발레릴메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<1022> 요오드화나트륨의 첫번째 첨가단계를 생략하고, 주위 온도에서 18시간 동안 교반하고 3:17 에틸 아세테이트-헥산으로 용출시켜 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하는 점을 제외하고는, 1-클로로-3-프로필-헥사논을 실시예 72A로부터 수득한 화합물로 대체하여 실시예 71B에 기술된 방법을 사용하여, 황색 오일로서 표제 화합물 305mg(65%)을 수득한다.

<1023> 실시예 72C

<1024> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(발레릴메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<1025> 물(3.5mL)중의 수산화리튬(81.5mg, 1.942mmol) 용액만을 첨가하고 이어서 18시간 동안 교반하는 점을 제외하고는, 트랜스,트랜스-에틸 2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(4-헥실카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실레이트를 실시예 72B로부터 수득한 화합물로 대체하여 실시예 71C에 기술된 방법을 사용하여, 회백색 분말로서 표제 화합물 130mg(46%)을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.87 (t, 3H), 1.26 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.79-2.98 (m, 3H), 3.31-3.49 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.77, 3.79 (d,s, 4H), 5.94 (s, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.81-6.93 (m, 3H), 7.09 (d, 2H), 7.33 (d, 2H). MS (FAB)  $m/e$  440 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_6$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 68.32;H,6.65;N,3.19

실측치 : C, 67.95;H,6.64;N,3.05.

<1028> 실시예 73

<1029> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(3,4-디메톡시벤질)-N-메틸아미노카보닐메틸)피롤리딘-3-카복실산

<1030> 실시예 73A

<1031> 트랜스,트랜스- 및 시스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((3,4-디메톡시벤질)아미노카보닐메틸)피롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르

<1032> 디프로필 브로로아세트아미드를 3,4-디메톡시벤질 브로모아세트아미드로 대체하여, 실시예 10, 단락 1의 방법을 사용하여, 백색 발포체로서 목적하는 산물의 혼합물을 81% 수율로 수득한다.

<1033> 실시예 73B

<1034> 트랜스,트랜스- 및 시스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(3,4-디메톡시벤질)-N-메틸아미노카보닐메틸)피롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르

<1035> 실시예 73A로부터 수득한 산물(220mg, 0.404mmol)을 무수 THF 2mL에 용해시키고, 아르곤 대기하에서 교반하고 냉각(0℃)시킨, THF 0.2mL중의 수소화나트륨(미네랄 오일 현탁액 60중량%의 23mg, 16.5mg, 0.69mmol) 현탁액에 적가한다. 그 결과로 수득한 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 메틸 요오다이드(28μL, 64mg, 0.45mmol)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 0℃에서 45분간 교반한다. TLC(Et<sub>2</sub>O)는 반응이 완료되지 않았음을 나타낸다. 메틸 요오다이드(28μL, 64mg, 0.45mmol) 및 무수 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2(1H) 피리미딘(50μL, 0.41mmol)을 추가적으로 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 주위온도에서 2일동안 교반한다. 상기 반응물을 0.5M 수성 시트르산 25mL에 넣고 2 x 25mL EtOAc로 추출한다. 합한 유기 추출물을 물 30mL 및 염수 30mL로 연속하여 세척한 다음, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 감압하에 농축시켜 조 물질 270mg을 수득한다. 실리카 겔에서 Et<sub>2</sub>O로 용출시켜 섬광 크로마토그래피로 분리할 수 없는 혼합물로서 표제 화합물을 43% 수율로 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 2.79 (s) 및 2.81 (s), N-CH<sub>3</sub> 신호용. MS m/z

591(M+H)<sup>+</sup>.

<1037> 실시예 73C

<1038> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(3,4-디메톡시벤질)-N-메틸아미노카보닐메틸)피롤리딘-3-카복실산

<1039> EtOH 1mL에 용해시키고 0℃로 냉각시킨, 실시예 73B로부터 수득한 화합물(98mg, 0.17mmol)에 H<sub>2</sub>O 0.5mL중의 수산화리튬 일수산화물(17mg, 0.41mmol) 용액을 첨가한다. 그 결과로 수득한 용액을 질소 대기하에서 16시간 동안 교반한다. 상기 용액을 진공하에 농축시킨 다음, 잔류물을 H<sub>2</sub>O 15mL와 Et<sub>2</sub>O로 분배시킨다. 수상을 Et<sub>2</sub>O 5mL로 추출한 다음, 수상을 10% 수성 시트르산으로 산성화시킨다. 산성 수상을 NaCl로 포화시키고 3 x 15mL EtOAc로 추출한다. 상기 EtOAc 추출물을 배합시키고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 진공하에서 농축시켜 백색 발포체로서 표제 화합물 40mg(42%)을 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz, 두 개의 회전 이성체형)δ 2.85 (s, 3H), 2.94-3.25 (br m, 3H), 3.35-3.70 (br m) 및 3.64 (s, 4H 총), 3.70-3.97 (br m), 3.74(s), 3.76(s), 3.78(s), 3.79(s), 3.81(s), 및 4.03(br d, J=14 Hz, 8H 총), 4.43 (AB, 1H), 5.91(s) 및 5.93 (s, 2H 총), 6.50-6.60 (m, 1H), 6.67-7.02 (br m, 6H), 7.29 (br d) 및 7.35 (br d, 2H 총). C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>(M+H)<sup>+</sup>에 대한 HRMS 계산치 . 563.2393. 실측치

: 563.2385

<1041> 실시예 74

<1042> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(3,4-디메톡시벤질)아미노카보닐메틸)피롤리딘-3-카복실산

<1043> 실시예 73B로부터 수득한 화합물을 실시예 73A로부터 수득한 화합물로 대체하여, 실시예 73C의 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  2.85 (d,  $J=16\text{Hz}$ , 1H), 2.92 (br t,  $K=9\text{Hz}$ , 1H), 2.98 (br t,  $J=10\text{Hz}$ , 1H), 3.32-3.39 (br m, 2H), 3.54-3.65 (br m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (d,  $J=10\text{ Hz}$ , 1H), 4.21 (d,  $J=15\text{Hz}$ , 1H), 4.41 (d,  $J=15\text{Hz}$ , 1H), 5.91 (s, 2H), 6.67 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.75-6.95 (m, 7H), 7.33-7.40 (m, 2H).  $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8(\text{M}+\text{H})^+$ 에 대한 HRMS 계산치 : 549.2237. 실측치 : 549.2224.

549.2224.

<1045> 실시예 75

<1046> (2R,3R,4R)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((1R)-1-(N,N-디프로필아미노카보닐)-1-부틸)피롤리딘-3-카복실산

<1047> 실시예 75A

<1048> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((1R)-1-(벤질옥시카보닐)부틸)피롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르

<1049> 문헌[참조: Fung, et. al., J. Med. Chem., 35(10): 1722-34(1992)]에 기재된 방법을 변형하여 사용한다. 실시예 6A로부터 수득한 화합물(103mg, 0.279mmol)을 니트로메탄 0.7mL 및  $\text{H}_2\text{O}$  0.7mL에 용해시키고, 탄산암모늄(34mg, 0.35mmol) 및 (2S)-벤질 2-브로모펜타노에이트(78mg, 0.30mmol)을 첨가한다. 상기 반응물을 24시간 동안 환류시킨다. 상기 반응물을 1M 수성  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  15mL 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  25mL로 분배한다. 수상을 2 x 10mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하고, 합한 유기상을 염수 15mL로 세척하고, 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고 감압하에서 농축시켜 갈색 오일(169mg)을 수득한다. 상기 조 산물을 3:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -헥산으로 용출시켜 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 왁스질(waxy) 고형물로서 표제 화합물 106mg(68%)을 수득한다.  $^1\text{H}$  NMR은 두 유형의 부분입체이성체 산물의 존재를 보여준다.

<1050> 실시예 75B

<1051> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((1R)-1-(N,N-디프로필아미노카보닐)-1-부틸)피롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르

<1052> 실시예 75A로부터 수득한 화합물(101mg, 0.180mmol) 및 목탄상의 10% 팔라듐 30mg을  $\text{H}_2$  1기압하의  $\text{EtOAc}$  2mL에서 4시간 동안 교반한다.  $\text{MeOH}$  15mL를 사용하여 상기 촉매를 세척하면서, 상기 반응 혼합물을 셀라이트 플러그를 통해 여과한다. 합한 여액 및 세척물을 진공하에서 농축시켜 백색 고형물로서 조산 81.4mg(96%)을 수득한다.

<1053> 상기 조 산을 무수 DMF 2mL중의  $\text{HOBt}$  수화물(41mg, 0.27mmol), 디프로필아민(26mg, 0.26mmol), 및 4-메틸모르폴린(37mg, 0.37mmol)과 배합한다. 상기 용액을  $-15^\circ\text{C}$ 까지 냉각시킨 다음, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드(44mg, 0.23mmol)을 첨가한다. 상기 혼합물을  $-15^\circ\text{C}$ 에서 교반하고 실온으로 방해 서서히 가온한다. 상기 용매를 감압하의 증류로 제거하고, 잔류물을  $\text{EtOAc}$  20mL 및 1M 수성  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  10mL로 분배시킨다. 유기상을 염수 10mL로 세척하고, 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 이어서 여과하고 감압하에서 농축시킨다. 조 산물을 실리카 겔에서 1:2  $\text{Et}_2\text{O}$ -헥산으로 용출시켜 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 중첩 분획을, 1:2  $\text{Et}_2\text{O}$ -헥산으로 용출시켜 예비 TLC로 더욱 정제하여 약한 극성 산물 32mg(34%) 및 강한 극성 산물 44mg(46%)을 수득한다.

<1054> 실시예 75C

<1055> (2R,3R,4R)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((1R)-1-(N,N-디프로필아미노카보닐)-1-부틸)피롤리딘-3-카복실산

<1056> 실시예 73B로부터 수득한 산물을 실시예 75B로부터 수득한 약한 극성 이성체로 대체하여, 실시예 73C의 방법을 따라 표제 화합물을 94% 수율로 수득한다.

$[\alpha]_D^{25} = -52$ . ( $c=0.235$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  0.55 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 0.87 (t,  $J=7\text{Hz}$ ) 및 0.87-0.94 (m, 6H 총), 1.03-1.25 (br m, 2H), 1.25-1.68 (br m, 4H), 1.90-2.07 (br m, 1H), 2.75-2.94 (br m, 2H), 2.94-3.02 (br m, 2H), 3.20-3.40 (m,  $\text{CD}_2\text{HOD}$  신호에 의한 중첩), 3.40-3.60 (br m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.04 (br d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 5.92 (dd,  $J=3.5\text{Hz}$ , 2H); 6.72 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.79 (dd,  $J=1.5, 8\text{Hz}$ , 1H), 6.92-6.98 (br n, 3H), 7.29-7.39 (m, 2H). MS  $m/z$  525 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

<1058> 실시예 76

<1059> (2S,3S,4S)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((1R)-1-(N,N-디프로필아미노카보닐)-1-부틸)피롤리딘-3-카복실산

<1060> 실시예 73B로부터 수득한 산물을 실시예 75B로부터 수득한 강한 극성 이성체로 대체하여, 실시예 73C의 방법에 따라 표제 화합물을 88% 수율로 수득한다.

$[\alpha]_D^{25} = +58$ . ( $c=0.37$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  0.57 (br t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 0.88-0.98 (m, 6H), 1.08-1.35 (br m, 2H), 1.35-1.68 (br m, 4H), 1.75-1.90 (br m, 1H), 2.75-2.86 (br m, 2H), 3.10-3.30 (br m, 2H), 3.51-3.65 (br m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.03-4.16 (br m, 2H), 5.91 (s, 2H), 6.71-6.83 (m, 2H), 6.86-6.97 (m, 3H), 7.32 (br d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H). MS  $m/z$  525 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

<1062> 실시예 77

<1063> (2S,3S,4S)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((1S)-1-(N,N-디프로필아미노카보닐)-1-부틸)피롤리딘-3-카복실산

<1064> 실시예 77A

<1065> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((1S)-1-(N,N-디프로필아미노카보닐)-1-부틸)피롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르

<1066> (2R)-N,N-디프로필 2-하이드록시펜탄아미드 (106mg, 0.528mmol, 표준방법에 의해 제조됨)을 아르곤 대기하의 THF 2mL에 용해시키고, 디이소프로필에틸아민 (75mg, 0.58mmol)을 첨가한 다음, 상기 용액을  $-20^\circ\text{C}$ 까지 냉각시킨다. 트리플루오로메탄설폰 무수물 (95  $\mu\text{L}$ , 159mg, 0.565mmol)을 냉각시킨 상기 용액에 1분동안 첨가하고, 상기 반응 혼합물을  $-20^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하고, 실온에서 추가로 1시간 동안 교반한다. 그 결과로 수득한 슬러리를  $0^\circ\text{C}$ 까지 재냉각시키고, 실시예 6A로부터 수득한 화합물 (195mg, 0.528mmol)의 용액 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  3mL중의 디이소프로필에틸아민 (10  $\mu\text{L}$ , 75mg, 0.58mmol)을 첨가한다. 상기 반응물을  $0^\circ\text{C}$ 에서 3시간 동안 교반하고 실온에서 추가로 2일동안 교반한다. TLC( $\text{Et}_2\text{O}$ -헥산 1:2)는 출발물질이 잔류한다는 것을 보여주므로, 상기 혼합물을 4시간 동안 가온하여 환류시킨다. 상기 반응물을 냉각시킨 다음, EtOAc 30mL 및 1M 수성  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  15mL로 분배시킨다. 수상을 EtOAc 15mL로 추출한 다음, 합한 유기상을 염수 20mL로 세척하고, 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고 진공하에서 농축시켜 황색 오일을 수득한다. 실리카 겔에서 1:2  $\text{Et}_2\text{O}$ -헥산으로 용출시켜 성광 크로마토그래피로 정제하여 약한 극성 산물 19.9mg(7%) 및 강한 극성 산물 20.1mg(7%)을 수득한다.  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼 및 MS는 실시예 76B의 것과 동일하다.

<1067> 실시예 77B

<1068> (2S,3S,4S)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((1S)-1-(N,N-디프로필아미노카보닐)-1-부틸)피롤리딘-3-카복실산

<1069> 실시예 73B로부터 수득한 산물을 실시예 77A로부터 수득한 약한 극성 이성체로 대체하여, 실시예 73C의 방법에 따라 표제 화합물을 100% 수율로 수득한다.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz) 및 MS는 실시예 75C의 것과 동일하다.

<1070> 실시예 78

<1071> (2R,3R,4R)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((1S)-1-(N,N-디프로필아미노카보닐)-1-부틸)피롤리딘-3-카복실산

<1072> 실시예 73B로부터 수득한 산물을 실시예 77A로부터 수득한 강한 극성 이성체로 대체하여, 실시예 73C의 방법에 따라 표제 화합물을 88% 수율로 수득한다.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz) 및 MS는 실시예 76의 것과 동일하다.

<1073> 실시예 79

<1074> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-3-(5-테트라졸릴)피롤리딘

<1075> 카보닐디이미다졸(510mg, 3.148mmol)을  $\text{TMF}$  2.7mL중의 실시예 43으로부터 수득한 화합물 1.020g(2.00mmol)에 첨가하고, 상기 혼합물을 40분간  $50^\circ\text{C}$ 에서 가열한다. 상기 반응 혼합물을 빙욕에서 냉각시키고, 메탄올중의 25% 암모니아 용액을 첨가한다. 30분후, 이미 형성된 고형물을 여과하고, 메탄올로 세척하고 최종적으로 에테르로 세척하여 3-카복사아미드 화합물 850mg(83%)을 수득한다. 융점:  $194-196^\circ\text{C}$ .

<1076> 옥시염화인(1.06g)을 피리딘 7mL중의 상기 아미드에 첨가하고, 상기 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한다. 디클로로메탄을 첨가하고, 상기 용액을 중탄산칼륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔에서 2:1 헥산-에틸 아세테이트로 용출시켜 크로마토그래피하여 3-카보닐트릴 화합물 790mg(96%)을 수득한다.

<1077> 톨루엔 5mL중의 상기 니트릴에 트리메틸염화주석 385mg 및 나트륨 아지드 126mg을 첨가한다. 상기 혼합물을 20시간 동안  $125^\circ\text{C}$ (욕 온도)에서 가열한다. 냉각시킨 후, 메탄올(5mL)을 첨가하고, 상기 용액을 진공하에서 농축시킨다. 그 결과로 수득한 잔류물에 메탄올 6mL 및 인산 0.2g을 함유하는 물 6mL을 첨가한다. 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 물을 첨가하고 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 추출한다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 농축시키고, 그 결과로 수득한 잔류물을 에테르로부터 결정화시켜 고형물을 수득한다. 상기 고형물을 수산화나트륨 용액에 용해시키고, 불용성 물질로부터 여과하고 아세트산으로 산성화시켜 표제 화합물 532mg(62%)을 수득한다.

융점:  $165-167^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0.85 (t, J=7Hz, 3H), 0.87 (t, J=7Hz,

3H), 1.10-1.50 (m, 8H), 3.0-3.6 (m, 8H), 3.70 (s, 3H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.90

(t, J=9Hz, 1H), 4.37 (d, J=9Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 6.62 (d, J=8Hz, 1H),

6.65-6.73 (m, 3H), 6.95 (d, J=2Hz, 1H), 7.11 (d, J=9Hz, 2H)

<1079> 실시예 80

<1080> 트랜스,트랜스-2-(4-플루오로페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)피롤리딘-3-카복실산

<1081> 실시예 1 및 43에 기술된 방법을 사용하여 메틸(4-플루오로벤조일)아세테이트 및 5-(2-니트로비닐)-1,3-벤조디옥솔로부터 무정형 고형물로서 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0.81 (t, J=7Hz, 3H), 0.90 (t, J=7Hz, 3H), 1.0-1.55

(m, 8H), 2.81 (d, J=13 Hz, 1H), 2.90-3.10 (m, 4H), 3.15-3.30 (m, 1H),

3.32-3.45 (m, 3H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.86 (d, J=10Hz, 1H), 5.94 (dd, J=2Hz,

4Hz, 2H), 6.72 (d, J=8 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8 Hz, 1H), 6.95-7.07 (m, 3H),

7.32-7.45 (m, 2H)

<1083> 실시예 81

<1084> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노메틸카보닐)피롤리딘-3-카복실산

<1085> THF 0.7mL중의, 문헌[참조: Bowman, R.E., J. Chem. Soc. 1346(1950)]에 기술된 방법에 의해 제조된, N,N-디부틸 글리신(150mg, 0.813mmol)을 카보닐디이미다졸 138mg(0.852mmol)로 처리하고 30분간  $50^\circ\text{C}$ 에서 가열한다. 실온까지 냉각시킨 후, 실시예 6A로부터 수득한 화합물, 에틸 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-피롤리딘-3-카복실레이트 250mg(0.678mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을  $45^\circ\text{C}$ 에서 30분간 가열한다. 상기 산물을 실리카 겔에서 1:1 헥산-에틸 아세테이트로 용출시켜 크로마토그

래피하여 중간체 에틸에스테르 306mg를 수득한다.

<1086>

상기 에스테르를 물 및 에탄올중의 수산화나트륨으로 가수분해하여 백색 분말로서 표제 화합물 265mg를 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  회전 이성체 : -0.75 및 0.85 (2t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1.05-1.5 (m, 8H), 2.65-3.20 (m, 6H), 3.43-3.70 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.87 (d,  $J=15\text{Hz}$ , 1H), 4.49 (dd,  $J=12\text{Hz}$ , 6Hz) 및 5.23 (dd,  $J=12\text{Hz}$ , 8Hz) 2H, 5.90 (dd,  $J=2\text{Hz}$ , 4Hz, 2H), 6.63-6.78 (m, 3H), 6.86 및 7.04 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H), 7.22 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H).

<1088>

실시예 82

<1089>

트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-n-부틸)-N-(n-프로필)아미노카보닐메틸 피롤리딘-3-카복실산

<1090>

실시예 10에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

용점: 160-162°C  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 회전 이성체  $\delta$  0.69, 0.80, 0.84, 0.87 (4개 삼중선,  $J=7\text{Hz}$ , 6H), 1.00-1.52 (m, 6H), 2.63 및 2.66 (2개 이중선,  $J=13\text{Hz}$ , 1H), 2.90-3.10 (m, 4H), 3.23-3.61 (m, 5H), 3.71 및 3.75 (2개 이중선,  $J=10\text{Hz}$ , 1H), 3.78 (s, 3H), 5.92-5.96 (m, 2H), 6.72 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.83-6.89 (m, 3H), 7.03 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7.81 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H).

<1092>

실시예 83

<1093>

트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N,N-디(n-프로필)아미노카보닐)에틸]피롤리딘-3-카복실산

<1094>

실시예 6A로부터 수득한 화합물(250mg, 0.677mmol), 디알릴 아크릴아미드(Polysciences, Inc.) 205mg(1.36mmol), 및 아세트산 10mg을 메톡시에탄올 0.75mL에서 1시간 동안 85°C에서 가열한다. 톨루엔을 첨가하고, 상기 용액을 중탄산염 용액으로 세척하고, 건조시키고, 농축시킨다. 실리카 겔에서 3:1 헥산-에틸 아세테이트로 용출시켜 크로마토그래피로 디알릴 화합물 283mg(80%)을 수득한다.

<1095>

상기 디알릴 화합물을, 수소 대기하에서 에틸 아세테이트(25mL)중의 10% Pd/C 촉매(27mg)을 사용하여 수소화한다. 상기 촉매를 여과하여 제거하고, 상기 여액을 농축시켜 디프로필 아미드 에틸 에스테르를 100% 수율로 수득한다.

<1096>

상기 에스테르를 실시예 10의 방법에 의해 가수분해하여 표제 화합물을 83% 수율로 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0.82 및 0.83 (2개 삼중선,  $J=7\text{Hz}$ , 6H), 1.39-1.54 (m, 4H), 2.35-2.60 (m, 3H), 2.80-3.07 (m, 5H), 3.14-3.21 (m, 2H), 3.31-3.38 (m, 1H), 3.51-3.61 (m, 1H), 3.73 (d,  $J=12\text{Hz}$ , 1H), 3.75 (s, 3H), 5.94 (s, 2H), 6.71 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 6.79-6.85 (m, 3H), 7.04 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H) < 7.32 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H)

<1098>

실시예 84

<1099>

트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐)피롤리딘-3-카복실산

<1100>

문헌[참조: Hoshino et al., Syn. Comm., 17:1887-1892(1987)]에 기재된 방법에 의해 제조된 디부틸 카바모일 클로라이드를 출발물질로서 사용하여, 실시예 8에 기술된 방법으로 표제 화합물을 제조한다.



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0.86 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 6H), 1.14–1.28 (m, 4H), 1.35–1.48 (m, 4H), 2.81–2.94 (m, 2H), 3.11 (t,  $J=12\text{Hz}$ , 1H), 3.30–3.41 (m, 2H), 3.59–3.68 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.78–3.85 (m, 1H), 5.81 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 5.94 (s, 2H), 6.73–6.86 (m, 5H), 7.24 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H).

<1102> 실시예 85

<1103> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)피롤리딘-3-카복실산 나트륨염

<1104> MeOH 2mL 중의 수산화나트륨(98.3% 순도의 48.2mg, 1.184mmol)을 MeOH 5mL 중의 실시예 43으로부터 수득한 화합물(610mg, 1.196mmol)에 첨가한다. 상기 용액을 농축시켜 건조시키고, 그 결과로 수득한 분말을 헵탄과 함께 교반한다. 헵탄을 진공하에서 제거하여 분말을 수득하고, 이를 2시간 동안 60°C에서 진공 오븐에서 건조시켜 표제 화합물 627.5mg을 수득한다.

<1105> 실시예 86

<1106> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐)에틸]피롤리딘-3-카복실산

<1107> 에탄올 0.75mL 중의, 실시예 61A로부터 수득한 브로모에틸 화합물(150mg), 디부틸아민(150mg), 및 요오드화나트륨(18mg)의 용액을 80°C에서 1시간 동안 가열한다. 냉각시킨 후, 톨루엔을 첨가시키고, 상기 용액을 중탄산칼륨 용액으로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고 농축시킨다. 톨루엔을 더 첨가하고, 상기 용액을 다시 농축시켜 과잉의 디부틸아민을 제거한다. 상기 잔류물을 가온한 헵탄에 용해시키고 소량의 불용성 물질로부터 여과한다. 상기 헵탄을 진공하에서 제거하여 중간체 에틸에스테르 143mg(87%)을 수득한다.

<1108> 상기 에스테르를 실시예 10의 방법에 의해 가수분해하여 백색 분말로서 표제화합물을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  0.89 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 6H), 1.16–1.30 (m, 4H), 1.44–1.56 (m, 4H), 2.48–2.57 (m, 1H), 2.80–3.08 (m, 8H), 3.14–3.25 (m, 1H), 3.31–3.38 (m, 1H), 3.59–3.60 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.75 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H), 5.89 (s, 2H), 6.71 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 6.81 (dd,  $J=9\text{Hz}$ , 2Hz, 1H), 6.90 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 2H), 6.96 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7.37 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 2H).

<1110> 실시예 87

<1111> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-[N-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐)-N-메틸아미노]에틸]피롤리딘-3-카복실산

<1112> 디부틸 카바모일 클로라이드(135mg)을 디클로로메탄 1mL 중의 실시예 61B로부터 수득한 화합물(250mg) 및 트리에틸아민 150mg에 첨가한다. 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 톨루엔을 첨가하고, 상기 용액을 중탄산칼륨 용액으로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔에서 EtOAc 38% 및 헥산 62%의 혼합물로 용출시켜 크로마토그래피하여 에틸 에스테르 중간체 194mg을 수득한다.

<1113> 상기 에스테르를 실시예 10의 방법으로 가수분해하여 표제 화합물 141mg을 수득할 수 있다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  0.92 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 6H), 1.21–1.32 (m, 4H), 1.42–1.53 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.65–2.76 (m, 1H), 3.00–3.20 (m, 8H), 3.44–3.55 (m, 1H), 3.62–3.78 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.07 (d,  $J=12\text{Hz}$ , 1H), 5.93 (s, 2H), 6.75 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 6.87 (dd,  $J=9\text{Hz}$ , 2Hz, 1H), 6.94 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 2H), 7.04 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 2H)



<1115> 실시예 88

<1116> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐)메틸)피롤리딘-3-(N-메탄설포닐)카복사미드

<1117> 카보닐디이미다졸(75mg, 0.463mmol)을 테트라하이드로푸란 0.4mL 중의 실시예 43으로부터 수득한 화합물 150mg(0.294mmol)에 첨가하고, 상기 용액을 60℃에서 2시간 동안 교반한다. 냉각시킨 후, THF 0.3mL 중의 메탄설포아미드 50mg(0.526mmol) 및 DBU 68mg(0.447mmol)을 첨가한다. 상기 혼합물을 45℃에서 2시간 동안 교반한다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔류물을 물에 용해시킨다. 아세트산 몇 방울을 첨가하고, 상기 용액을 동결건조하여 표제 화합물 121mg(70%)을 수득한다.

용점: 170-173℃.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0.82 (t, J=7Hz, 3H), 0.88 (t, J=7Hz, 3H), 1.05-1.51 (m, 8H), 2.75-2.86 (m, 2H), 2.83-3.25 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 3.32-3.50 (m, 3H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (d, J=10Hz, 1H), 5.96 (dd, J=2Hz, 4Hz, 2H), 6.74 (d, J=9Hz, 1H), 6.84 (dd, J=9Hz, 2H, 1H), 6.90 (d, J=10 Hz, 2H), 7.01 (d, J=2Hz, 1H), 7.34 (d, J=10Hz, 2H).

<1120> 실시예 89

<1121> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐)메틸)피롤리딘-3-(N-벤젠설포닐)카복사미드

<1122> 실시예 43으로부터 수득한 화합물을, 메탄설포아미드를 벤젠설포아미드로 대체한 실시예 88의 방법으로, 표제 화합물로 전환시킨다. 아세트니트릴로부터 재결정화된 샘플의 용점: 169-171℃.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0.81 (t, J=7Hz, 3H), 0.89 (t, J=7Hz, 3H), 1.02-1.50 (m, 8H), 2.65-2.80 (m, 2H), 2.90-3.25 (m, 4H), 3.80-3.95 (m, 3H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.65 (d, J=10Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 5.94 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 6.81-6.90 (m, 3H), 7.17 (d, J=10Hz, 2H), 7.55 (t, J=7 Hz, 2H), 7.66 (t, J=7Hz, 1H), 8.95 (d, J=7Hz, 2H).

<1124> 실시예 90

<1125> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N,N-디(n-부틸)아미노설포닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산

<1126> 문헌[참조: Brintzinger et. al., Chem. Ber. 85: 455-457(1952)]에 기재된 방법에 의해 제조된, 클로로메틸 설페닐 클로라이드를 문헌[참조: E. Vismaier, Liebigs Ann. Chem. 1055-1063(1980)]에 기재된 방법으로 디부틸아민과 반응시켜 N,N-디부틸 클로로메틸 설페닐 클로라이드를 수득한다. 또는, 디메틸(메틸티오)설포늄 테트라플루오로보레이트를 디부틸아민과 반응시켜 N,N-디부틸 메틸설페닐 클로라이드를 수득하고, 이를 상기 참조문헌에 기재된, E. Vilsmaier의 방법에 의해 N-클로로석신이미드로 염소화하여 클로로메틸 설페닐 클로라이드를 수득한다.

<1127> N,N-디부틸 클로로메틸 설페닐 클로라이드를 실시예 6A로부터 수득한 화합물과 반응시켜 메틸 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N,N-디(n-부틸)아미노설페닐메틸]-피롤리딘-3-카복실레이트를 수득한다. 상기 메틸 에스테르의 가수분해후, 이를 문헌[참조: S. Kaldor 및 M. Hammond, Tet Lett, 32: 5043-5045(1991)]에 기재된 방법에 의해 오스뮴 테트록사이드 및 N-메틸 모르폴린 N-옥사이드로 산화시켜 표제 화합물을 수득한다.

<1128> 실시예 91

<1129> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[(N,N-디부틸아미노)카보닐-1-(RS)-에틸]피롤리딘-3-카복실산

<1130> 실시예 91A

<1131> (±)-디부틸 2-브로모프로판아미드

<1132> 2-브로모프로판산(510mg, 3.33mmol) 및 4-메틸모르폴린(0.74mL, 6.73mmol)을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  10mL에 용해시키고, 상기 용액을  $\text{N}_2$  대기하에서 0℃까지 냉각시킨 다음, 이소부틸 클로로포르메이트(0.45mL, 3.5mmol)을 첨가한다. 0℃에서 10분이 지난후, 디부틸아민(0.57mL, 3.4mmol)을 첨가한다. 상기 반응물을 0℃에

서 1시간 동안 교반하고 실온에서 추가로 16시간 동안 교반한다. 상기 혼합물을 1.0M수성  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  용액 25mL로 분배시킨 다음, 상기 유기상을 1M 수성  $\text{NaHSO}_4$  25mL 및 염수 25mL로 연속하여 세척하고, 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 감압하에서 농축시켜 무색 오일로서 조 브로모아미드 698mg(2.64mmol, 79%)을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.93(t, J=7Hz) 및 0.97(t, J=7.5Hz, 6H 총), 1.26-1.60(m, 7H), 1.60-1.78(m, 1H), 1.82(d, J=6Hz, 3H), 3.04-3.27(m, 2H), 3.42-3.64(m, 2H), 4.54(q, J=7H, 1H) MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 264 및 266(M+H) $^+$ .

&lt;1134&gt;

실시에 91B

&lt;1135&gt;

트랜스,트랜스- 및 시스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((N,N-디부틸아미노)카보닐-1-(RS)-에틸)피롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르

&lt;1136&gt;

$\text{CH}_3\text{CN}$  2mL중의 실시에 1C로부터 수득한 트랜스,트랜스 및 시스,트랜스 화합물의 혼합물(232mg, 0.628mmol) 및 실시에 91A로부터 수득한 화합물(183mg, 0.693mmol)의 용액을 디이소프로필에틸아민(0.22mL, 1.3mmol)로 처리한다. 상기 용액을 60-80°C 질소 대기하에서 16시간 동안 교반한다. 상기 반응물을 감압하에서 농축시킨 다음, 잔류물을  $\text{Et}_2\text{O}$  30mL 및 1M 수성  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  용액 10mL로 분배시킨다. 유기상을 물 20mL 및 염수 20mL로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압하에서 농축시켜 갈색 오일로서 조 아미노 아미드(339mg, 98% 조율)를 수득할 수 있다. 상기 산물을 실리카 겔에서 20%  $\text{EtOAc}$ -헥산으로 용출시켜 성광 크로마토그래피로 정제하여 4개의 부분입체이성체의 혼합물로서 표제 화합물 224mg(70%)을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.66-1.55(수개의 m, 19H), 2.63-3.00(m, 3H), 3.05-3.39(m, 2H), 3.40-3.76(m, 4H), 3.78-3.80(4s, 3H), 3.84-4.25(m, 2.6H), 4.38(d, J=10.5Hz, 0.2H) 및 4.58(d, J=10.5Hz, 0.2H), 5.90-5.97(m, 2H), 6.68-6.96(m, 5H), 7.38-7.43(m, 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 553(M+H) $^+$ .

&lt;1138&gt;

실시에 91C

&lt;1139&gt;

트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[(N,N-디부틸아미노)카보닐-1-(RS)-에틸)피롤리딘-3-카복실산

&lt;1140&gt;

실시에 73B로부터 수득한 화합물을 실시에 91B로부터 수득한 화합물로 대체하여, 실시에 73C의 방법을 사용하여 표제 화합물을 61% 수율로 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  0.70-1.05(수개의 m, 8H), 1.14(d, J=6Hz, 2H), 1.17-1.55(m, 6H), 2.79-3.03(m, 3.5H), 3.20-3.65(br m, 4.6H +  $\text{CD}_2\text{HOD}$ ), 3.70-3.78(m, 0.4H), 3.79(s, 3H), 3.98(d, J=8Hz, 0.6H), 4.06(t, J=7.5Hz, 0.4H), 4.25(d, J=8Hz, 0.4H), 5.92(s) 및 5.94(s, 2H 총 6H), 6.73(d, J=2.5Hz) 및 6.75(d, J=3Hz, 1H 총), 6.78-6.85(m, 1H), 6.91-7.00(m, 3H), 7.30-7.38(m, 2H). MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 525 (M+H) $^+$

$\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 67.52; H, 7.74; N, 5.25.

실측치 : C, 67.63; H, 7.65; N, 5.21.

&lt;1143&gt;

실시에 92

<1144> 트랜스,트랜스-2-(펜틸)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[(N,N-디부틸아미노)카보닐메틸]피롤리딘-3-카복실산

<1145> 실시예 92A

<1146> 메틸 2-(4-헥세노일)-4-니트로-3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)부티레이트

<1147> 이소프로판올 10mL중의 메틸 3-옥소-6-옥테노에이트(502mg, 2.95mmol) 용액을 THF 10mL중의 5-(2-니트로비닐)-1,3-벤조디옥솔(712mg, 3.69mmol) 용액에 첨가한 다음, DBU(22  $\mu$ L, 0.15mmol)을 첨가한다. 그 결과로 수득한 적색빛의 용액을 실온에서 20분간 교반한다. TLC(메틸 아세테이트-헥산, 1:3)는, 케토에스테르가 완전히 소비되었음을 보여준다. 상기 용액을 진공하에서 농축시키고 실리카 겔에서 헥산중의 18% 메틸 아세테이트로 용출시켜 섬광 크로마토그래피하여 1:1 비의 부분입체이성체 혼합물로서 표제 화합물 879mg(2.42mmol, 82%)을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  1.55-1.66(m, 3H), 2.02-2.17(br m, 1H), 2.20-2.37(m, 1.5H), 2.49-2.76(m, 1.5H), 3.57(s, 1.5H), 3.74(s, 1.5H), 3.97(d, J=7.5H, 0.5H) 및 4.05 (d, J=8Hz, 0.5H), 4.10-4.20(m, 1H), 4.68-4.82(m, 2H), 5.06-5.52(m, 2H), 5.95(2s, 2H), 6.65(m, 1H), 6.68(br s, 1H), 6.75(d, 7.5Hz, 1H). MS(DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/e 381 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_7$ 에 대한 원소분석.

계산치 : C, 59.50; H, 5.82, N, 3.85.

실측치 : C, 59.32; H, 5.71; N, 3.72.

<1150> 실시예 92B

<1151> 메틸 트랜스,트랜스-2-(펜틸)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

<1152> 실시예 1A로부터 수득한 화합물을 실시예 92A로부터 수득한 화합물로 대체하고, 또한 실시예 1B로부터 수득한 화합물을 상기 수득한 화합물로 대체하면서, 실시예 1B 및 실시예 1C의 방법에 따라, 황색 오일로서 표제 화합물을 조 형태로 수득한다. 이러한 조 화합물을 다음 조건하에서 에피머화한다. 메탄올 3mL중의 조 화합물(660mg, 2.07mmol) 용액을 나트륨 메톡사이드 용액(메탄올 1mL에 금속 나트륨(14mg, 0.61mmol)을 첨가하여 제조함)으로 처리한다. 그 결과로 수득한 용액을 18시간 동안 가열하여 환류시킨다. 상기 반응물을 감압하에서 농축시키고, 상기 잔류물을 물 10mL로 희석시킨 25mL 포화  $\text{NaHCO}_3$  및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  30mL로 분배시킨다. 수상을 추출하고(2 x 30mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 이어서 합한 유기상을 염수 20mL로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 상기 여액을 감압하에서 농축시켜 조 산물을 수득할 수 있다. 실리카 겔에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 중의 3.5% 메탄올로 용출시켜 섬광 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물 336mg(57%)을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.90(br t, 3H), 1.25-1.70(br m, 8H), 1.83-2.02(br s, 2H), 2.58(dd, J=8.9Hz, 1H), 2.99(dd, J=8,14Hz, 1H), 3.34-3.45(m, 2H), 3.53(q, J=9Hz, 1H), 3.66(s, 3H), 5.94(s, 2H), 6.65-6.75(m, 3H). MS(DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/e 320( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 67.69; H, 7.89; N, 4.39.

실측치 : C, 67.39; H, 7.84; N, 4.37.

<1154> 실시예 92C

<1155> 트랜스,트랜스-2-(펜틸)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[(N,N-디부틸아미노)카보닐메틸]피롤리딘-3-카복실산

<1156> 실시예 1B로부터 수득한 화합물을 실시예 92A로부터 수득한 화합물로 대체하여, 실시예 1B-1D의

방법을 사용하여, 백색 발포체로서 표제 화합물을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.87(br t) 및 0.89(br t, 6H 총), 0.97(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.21-1.42(br m, 10), 1.43-1.78(br m, 6H), 2.76(t,  $J=7\text{Hz}$ , 1H), 3.02-3.30(br m, 6H), 3.40-3.60(m, 3H), 3.73(d,  $J=14\text{Hz}$ , 1H), 5.98(AB, 2H), 6.70(d,  $J=7\text{Hz}$ , 1H), 6.77(dd,  $J=1.5$ , 7Hz, 1H), 6.89(d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H).

MS(DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/e$  475( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 · C, 67.05, H, 8.96; N, 5.79.

실측치 · C, 67.30; H, 8.77; N, 5.68.

<1159> 실시예 93

<1160> 트랜스, 트랜스-2-(펜틸)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-프로필설폰아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산

<1161> 실시예 93A

<1162> 메틸 트랜스, 트랜스-2-(펜틸)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-브로모에틸)피롤리딘-3-카복실레이트

<1163> 실시예 1C로부터 수득한 화합물을 실시예 92B로부터 수득한 화합물로 대체하여, 실시예 61A의 방법을 사용하여, 황색 오일로서 표제 화합물을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.89(br t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1.24-1.40(br m, 6H), 1.60-1.80(br m, 2H), 2.61-2.75(m, 2H), 2.76-2.91(m, 2H), 3.10-3.22(m, 2H), 3.36-3.47(m, 2H), 3.68(s, 3H), 5.92(s, 2H), 6.69-6.77(m, 2H), 6.90-6.94(m, 1H). MS(DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/e$  426, 428( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

<1165> 실시예 93B

<1166> 메틸 트랜스, 트랜스-2-(펜틸)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-프로필설폰아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실레이트

<1167> EtOH 1mL중의 실시예 93A로부터 수득한 화합물(102mg, 0.24mmol) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드(6mg, 16  $\mu\text{mol}$ ) 용액을 프로필아민(60  $\mu\text{L}$ , 0.73mmol)로 처리한다. 상기 용액을 80°C까지 4시간 동안 가온한다. 상기 반응물을 감압하에서 농축시킨 다음, 상기 잔류물을 에틸 아세테이트 35mL에 용해시키고 1M 수성  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 x 15mL로 추출한다. 상기 유기상을 염수 15mL로 세척한 다음  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압하에서 농축시켜 황색 오일로서 조 2급아민(94.2mg)을 수득한다. 상기 조 아민을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1mL에 용해하고, 디이소프로필에틸아민(65  $\mu\text{L}$ , 0.373mmol)을 첨가하고 이어서 프로필설폰아미노 클로라이드(29  $\mu\text{L}$ , 0.26mmol)를 첨가한다. 상기 용액을 실온에서 4시간 동안 교반한다. 상기 반응을 10% 수성 시트르산(pH 4까지)으로 중단시키고, 상기 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2 x 3mL로 추출한다. 합한 유기 추출물을 염수 2mL로 세척한 다음,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시킨다. hexan중의 20% 에틸 아세테이트로 용출시켜 성광 크로마토그래피로 정제하여, 왁스질의 고형물로서 표제 화합물 65.0mg(53%)을 수득한다.  $R_f$  = 0.17(20% EtOAc-hexan). MS(DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/e$  511 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

<1168> 실시예 93C

<1169> 트랜스, 트랜스-2-(펜틸)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-프로필설폰아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실레이트

<1170> 실시예 71B로부터 수득한 화합물을 실시예 93B로부터 수득한 화합물로 대체하면서, 실시예 71C의 방법에 따라 백색 발포체로서 표제 화합물(47mg, 80%)을 수득한다.

$R_f=0.14$ (5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  0.88(br t) 및 0.92(t, J=7Hz, 6H 총), 1.22-1.52(br m, 6H), 1.63(6중선, J=8Hz, 2H), 1.75-2.10(br m, 4H), 2.89-2.98(m, 2H), 3.05(br t, J=9Hz, 1H), 3.10-3.30(m, 3H), 3.30-3.80(br m, 7H), 5.94(s, 2H), 6.71(t, J=8Hz, 1H), 6.77(dd, J=1.5, 8Hz, 1H), 6.89(d, J=1.5Hz, 1H). MS(DCl/NH<sub>3</sub>) m/e 497(M+H)<sup>+</sup>.

&lt;1172&gt;

실시에 94

&lt;1173&gt;

트랜스,트랜스-2-(프로필)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[(N,N-디부틸아미노)카보닐메틸]피롤리딘-3-카복실산

&lt;1174&gt;

실시에 94A

&lt;1175&gt;

에틸 2-(4-부타노일)-4-니트로-3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)부티레이트

&lt;1176&gt;

메틸 3-옥소-6-옥테노에이트를 에틸 부티릴 아세테이트로 대체하면서, 실시에 92A의 방법에 따라 트랜스 및 시스 이성체 혼합물로서 표제 화합물(47mg, 80%)을 수득한다.

$R_f=0.28$  (25% EtOAc-헥산). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  0.74(t, J=7.5Hz) 및 0.91(t, J=7.5Hz, 3H 총), 1.08(t, J=7Hz) 및 1.28(t, J=7Hz, 3H 총), 1.45(6중선, J=7Hz, 1.5H), 1.63(6중선, J=7Hz, 약 1.5H), 2.17(t, J=7Hz) 및 2.24(t, J=7Hz, 0.5H 총), 2.40-2.54(m, 1H), 2.60(t, J=7.5Hz) 및 2.67(t, J=7.5Hz, 0.5H 총), 3.93-4.09(m, 2H), 4.10-4.20(br m, 1H), 4.23(q, J=7Hz, 1H), 4.67-4.85 9m, 2H), 5.94(s, 2H), 6.62-6.75(m, 3H). MS(DCl/NH<sub>3</sub>) m/e 369(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub>에 대한 원소분석:

계산치 : C, 58.11; H, 6.02; N, 3.99.

실측치 : C, 58.21; H, 5.98; N, 3.81.

&lt;1179&gt;

실시에 94B

&lt;1180&gt;

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

&lt;1181&gt;

실시에 92A로부터 수득한 화합물을 실시에 94A로부터 수득한 화합물로 대체하면서, 실시에 92B의 방법에 따라, 표제 화합물을 수득한다.

&lt;1182&gt;

MS(DCl/NH<sub>3</sub>) m/e 306(M+H)<sup>+</sup>.

&lt;1183&gt;

실시에 94C

&lt;1184&gt;

트랜스,트랜스-2-(프로필)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[(N,N-디부틸아미노)카보닐]메틸피롤리딘-3-카복실산

&lt;1185&gt;

실시에 92B로부터 수득한 화합물을 실시에 94B로부터 수득한 화합물로 대체하면서 실시에 92C의 방법에 따라, 표제 화합물을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.89(t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 0.92(t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 및 0.97(t,  $J=7.5\text{H}$ , 9H 총), 1.22-1.80(br m, 12H), 2.83(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 3.40-3.55(br m, 2H), 3.55-3.68(m, 1H), 3.78(d,  $J=15\text{Hz}$ , 1H), 5.92(q,  $J=1\text{Hz}$ , 2H), 6.70(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.79(dd,  $J=1\text{Hz}$ , 8Hz, 1H), 6.90(d,  $J=1\text{Hz}$ , H), MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  447 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 65.91; H, 8.63; N, 6.15.

실측치 : C, 65.91; H, 8.68; N, 5.94.

<1188> 실시예 95

<1189> (2R,3R,4S)-(+)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<1190> 실시예 95A

<1191> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[(3급-부틸옥시카보닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<1192> 실시예 1C로부터 수득한 64% 트랜스,트랜스-및 시스,트랜스-피롤리딘의 혼합물을 메틸렌 클로라이드 50mL에 용해시킨다. 여기에 메틸렌 클로라이드 20mL중의 디-3급-부틸디카보네이트(1.96g, 8.97mmol) 용액을 질소 대기하에서 적가하고, 그 결과로 수득한 용액을 30분간 교반하면, 이 시점에, TLC(에틸 아세테이트:헥산, 1:1)는 출발물질 전부가 소비되었음을 보여준다. 상기 반응 혼합물을 높은 진공하에서 농축 및 건조시켜 황갈색 오일로서 에틸 에스테르 3.94g을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.99, 1.07(br t, br t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1.11-1.62(수개의 br m, 9H), 3.05(br m, 1H), 3.44-3.95(m, 3H), 3.81(s, 3H), 4.04(q,  $J=7\text{Hz}$ , 1H), 4.14-4.28(br m, 1H), 4.89-5.24(br m, 1H), 5.94(d,  $J=3\text{Hz}$ , 2H), 6.69-6.90(m, 5H), 7.06-7.20(m, 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  470( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

<1195> 에탄올 170mL에 용해시킨 에틸 에스테르에 물 60mL중의 수산화리튬(1.06g, 25.17mmol) 용액을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 질소 대기하에서 18시간 동안 격렬히 교반한다. 상기 반응 혼합물을 농축시켜 에탄올을 제거하고, 물 250mL로 희석하고 에테르 250mL로 3회 추출한다. 상기 유기상이 다소 탁해질 정도로 이를 1N염산으로 산성화시키고(pH ~7), 이어서 10% 시트르산으로 pH 4까지 산성화시키고, 메틸렌 클로라이드중의 5% 에탄올(3 x 100mL)로 추출한다. 합한 유기층을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 농축하고 높은 진공하에 건조시켜 백색 발포체로서 표제 화합물(2.19g, 60%)을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  1.16(v br s, 9H), 3.11(br m, 1H), 3.50-3.64(m, 2H), 3.81(s, 3H), 4.24(br m, 1H), 4.96(br m, 1H), 5.94(s, 2H), 6.71-6.79(m, 3H), 6.84-6.91(m, 2H), 7.19(d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H) MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  442( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

<1197> 실시예 95B

<1198> (2R,3R,4S)-(+)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(3급-부틸옥시카보닐아미노카보닐메틸)피롤리딘-3-카복실산

<1199> 실시예 95A로부터 수득한 화합물(2.15g, 4.86mmol) 및 (+)-신코닌(1.43g, 4.86mmol)을 메틸렌 클로라이드 100mL에 첨가하고; 상기 현탁액을, 고형물 전부를 용해시키기 위하여 필수적으로 가온하면서 교반한다. 그다음 상기 용액을 농축시키고 높은 진공하에서 건조시켜 백색 발포체를 수득한다. 상기 물질을, 환류성 클로로포름(64mL) 및 헥산(360mL)의 혼합물로부터 결정화시킨다. 그 결과로 수득한 결정을 여과하여 분리하고 동일한 상태하에서 추가로 7회 재결정화시킨다. 매회마다 수득한 결정 및 여액을  $^1\text{H}$

NMR 및 키랄 HPLC로 모니터한다. (2S,3S,4R)-(-)-에난티오머의 양은 먼저 결정에서 감소되고 이어서 여액에서 감소되어, (2S,3S,4R)-(-)-에난티오머가 여액에서 더이상 검출될 수 없을때 소정의 종말점에 이른다. 이렇게 수득된 순수한 (2R,3R,4R)-(+)-에난티오머를 10% 시트르산 100mL 및 에테르 100mL로 분배시킨다. 수층을 에테르 100mL로 두 번 더 추출한다. 합한 에테르 층을 염수로 세척하고, 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 농축시키고 높은 진공하에서 건조시켜 백색 분말(550mg, 이론상 50% 최대량의 55%, >99.5 ee)을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  1.05-1.50(br m, 9H), 3.12(br m, 1H), 3.50-3.65(m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.24(m, 1H), 4.96(br m, 1H), 5.95(s, 2H), 6.70-6.79(m, 3H), 6.86(d, J=9Hz, 2H), 7.19(d, J=9Hz, 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 442(M+H) $^+$ .

<1201> 실시예 95C

<1202> (2R,3R,4S)-(+)-에틸 2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-피롤리딘-3-카복실레이트

<1203> 실시예 95B로부터 수득한 화합물(251mg, 0.568mmol)을 무수 에탄올중의 무수 HCl(g) 포화용액 20mL에 용해시킨다. 생성되는 용액을 18시간 동안 교반하면서 50°C에서 가열하여 침전된 고형물을 전부 용해시킨다. 상기 반응 혼합물을 농축시켜 고형물을 수득하고, 이를 0.8M 수성 탄산나트륨(50mL) 및 메틸렌 클로라이드(50mL)에 분배시킨다. 상기 수층을 메틸렌 클로라이드(2 x 50mL)로 더 추출한다. 합한 유기 층을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고 농축시키고 높은 진공하에서 건조시켜 거의 무색인 오일로서 표제 화합물(158mg, 69%)을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  1.11(t, J=7Hz, 3H), 2.18(v br s, 1H), 2.93(t, J=9Hz, 1H), 3.19, 3.22(dd, J=7Hz, 1H), 3.50-3.69(m, 2H), 3.80(s, 3H), 4.07(q, J=7Hz, 2H), 4.49(d, J=9Hz, 1H), 5.94(s, 2H), 6.73(d, J=2Hz, 2H), 6.81-6.92(m, 3H), 7.34-7.41(m, 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 370(M+H) $^+$ .

<1205> 실시예 95D

<1206> (2R,3R,4S)-(+)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<1207> 실시예 95C로부터 수득한 화합물(131mg, 0.355mmol)에 디이소프로필에틸아민(137mg, 185  $\mu\text{L}$ , 1.06mmol), 아세트니트릴(2mL), N,N-디-(n-부틸)브로모아세트아마이드(133mg, 0.531mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 50°C에서 1.5시간 동안 가열한다. 상기 반응 혼합물을 고형물로 농축시키고, 높은 진공하에서 건조시키고, 실리카 겔에서 1:3 에틸 아세테이트-헥산으로 용출시켜 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 순수한 에스테르를 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.81(t, J=7Hz, 3H), 0.88(t, J=7Hz, 3H), 1.10(t, J=7Hz, 3H), 1.00-1.52(m, 8H), 2.78(d, J=14Hz, 1H), 2.89-3.10(m, 4H), 3.23-3.61(m, 5H), 3.71(d, J=9Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 4.04(q, J=7Hz, 2H), 5.94(dd, J=1.5Hz, 2H), 6.74(d, J=9Hz, 1H), 6.83-6.90(m, 3H), 7.03(d, J=2Hz, 1H), 7.30(d, J=9Hz, 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 539(M+H) $^+$ .

<1209> 에탄올 7mL에 용해된 에틸 에스테르에 물(2.5mL)중의 수산화리튬(45mg, 1.06mmol) 용액을 첨가한다. 상기 혼합물을 1시간 동안 주위 온도에서 교반한 다음 2.5시간 동안 40°C까지 천천히 가온하면 그 시점에, 출발물질은 전부 소비된다. 상기 반응 혼합물을 농축시켜 에탄올을 제거하고 60mL 물로 희석시키고 에테르(3 x 40mL)로 추출한다. 상기 수층을 탁해질때까지 1N 수성 염산으로 처리한 다음, 10% 수성 시트르산으로 pH를 ~4-5로 조정한다. 상기 혼합물을 1:19 에탄올-메틸렌 클로라이드(3 x 50mL)로 추출한다. 합한 추출물을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 농축시키고 높은 진공하에서 건조시켜 백색 발포체로서 표제 화합물(150mg, 83%)을 수득한다.



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.80(t, J=7Hz, 3H), 0.88(t, J=7Hz, 3H), 1.08(m, 2H), 1.28(m, 3H), 1.44(m, 3H), 2.70-3.77(svr br m, 12H), 3.79(s, 3H), 5.95(m, 2H), 6.75(d, J=8Hz, 1H), 6.87(br d, J=8Hz, 3H), 7.05(br s, 1H), 7.33(v br s, 2H).

MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 511(M+H) $^+$ .  $[\alpha]^{22} = +74.42^\circ$ .

$\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 67.03; H, 7.56; N, 5.39.

실측치 : C, 67.03; H, 7.59; N, 5.33.

<1212> 실시예 95E

<1213> (2R,3R,4S)-(+)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(3급-부틸옥시카보닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산의 대안적인 제조방법

<1214> 실시예 95A의 산물(2.858g)을 EtOAc 10mL에 현탁시킨다. 에틸 아세테이트 3mL중의 R(+)-알파 메틸 벤질아민 0.7833g을 첨가한다. 교반하여, 고형물을 전부 용해시킨다. 상기 에틸 아세테이트를 진공하에 제거한다. 에테르(13mL)를 잔류물에 첨가한다. 잔류물이 전부 용해되었을때, 씨드 결정 5mg을 첨가하고 이러한 결정을, 얼음으로 냉각시키면서, 급속 주격으로 분쇄한다. 상기 산물을 매우 천천히 결정화시킨다. 1시간 후 상기 고형물을 여과하고 에테르로 세척하여 1.4213g, 융점: 163-167 $^\circ$ 를 수득한다. 상기 여액을 농축시키고, 냉각시키고 주격으로 긁어내어 두번째 산물 0.1313g, 융점: 164-168 $^\circ$ 를 수득한다. 상기 여액을 다시 농축시키고 냉각고에 넣고 밤새 방치시켜 1.6906g, 융점: 102-110 $^\circ$ 를 수득한다(이를 HPLC로 정제하면, 목적하는 에난티오머가 20%이고 원치않은 에난티오머가 80%라는 것을 알 수 있다).

<1215> 결정화 물질의 처음 두 배치를 배합시키고 디클로로메탄(주의: 원치않은 이성체는 디클로로메탄에서 더 잘 용해된다) 20mL에 현탁시키고 2분간 교반한다. 상기 혼합물을 건조되지 않을 정도로 농축시키고, 에테르(10mL)를 첨가한다. 수분간 교반한 후 상기 결정을 여과한다. 수득량 : 1.401g, 융점: 164-172 $^\circ$ .

<1216> 결정형 산물을, 실시예 95B에 기술된 방법에 따라, 10% 시트르산 및 에테르로 처리하여 표제 화합물을 수득한다.

<1217> 실시예 96

<1218> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-N-프로필-N-부틸아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산

<1219> 실시예 61B의 메틸아민을 프로필아민으로, 그리고 실시예 61C의 이소부틸릴 클로라이드를 부틸릴 클로라이드로 대체하는 점을 제외하고는, 실시예 61에 기술된 방법으로 표제 화합물을 제조한다. 상기 산물을 0.1% TFA중의  $\text{CH}_3\text{CN}$ 의 10-70% 구배로 용출시켜 예비 HPLC(Vydac  $\mu\text{C}$  18)로 정제한다. 목적하는 분획을 동결 건조하여 백색 고형물로서 상기 산물을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.80(m, 3H), 0.90(t, 3H, J=8Hz), 1.42(m, 2H), 1.58(7중선, 2H, J=8Hz), 2.20(t, 3H, J=8Hz), 2.94(br m, 2H), 3.10(br m, 2H), 3.48(br m, 4H), 3.76(br m, 2H), 3.78(s, 3H), 4.30(br s, 1H), 5.95(s, 2H), 6.75(d, 1H, J=8Hz), 6.84(m, 1H), 6.85(d, 2H, J=8Hz), 7.04(d, 1H, J=1Hz), 7.40(d, 2H, J=8Hz). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 497(M+H) $^+$ .

$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1.0\text{TFA}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 58.82, H, 6.42; N, 4.57.

실측치 : C, 58.77; H, 6.30; N, 4.42.



<1221> 실시예 97

<1222> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-(에틸아미노카보닐)아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산

<1223> 실시예 61B의 메틸아민을 프로필아민으로, 그리고 실시예 61C의 이소부틸릴 클로라이드를 에틸 이소시아나이드로 대체하는 점을 제외하고는, 실시예 61에 기술된 방법으로 표제 화합물을 제조한다. 상기 조 산물을 1:1 디에틸 에테르-헥산으로 분쇄하여 정제한다. 그 결과로 수득한 고형물을 CH<sub>3</sub>CN 및 물에 용해시키고 동결 건조하여 백색 고형물로서 상기 산물을 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) 회전 이성체의 혼합물 δ 0.80(t, J=8Hz) 및 1.05(t, J=8Hz) 및 1.20(m) 및 1.42(m), 4개의 피크에 대한 8H 총, 2.35(br s, 1H), 2.70(m, 1H), 3.0(m, 3H), 3.2(m, 3H), 3.25(dq, 1H, J=1.8Hz), 3.42(m, 1H), 3.6(m, 1H), 3.75(m, 1H), 3.78(s, 3H), 4.8(br s, 1H), 5.95(s, 2H), 6.74(d, 1H, J=8Hz), 6.85(m, 3H), 7.00(s, 1H), 7.30(d, 2H, J=8Hz). MS(DCl/NH<sub>3</sub>) m/e 498(M+H)<sup>+</sup>.

C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>· 0.75H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석:

계산치 · C, 63.45; H, 7.20; N, 8.22.

실측치 · C, 63.38; H, 7.29; N, 8.44.

<1225> 실시예 98

<1226> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-부틸-N-부틸아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산

<1227> 실시예 61B의 메틸아민을 부틸아민으로, 그리고 실시예 61C의 이소부틸릴 클로라이드를 부틸릴 클로라이드로 대체하는 점을 제외하고는, 실시예 61에 기술된 방법으로 표제 화합물을 제조한다. 상기 조 산물을 1:1 디에틸 에테르-헥산으로 분쇄하여 정제한다. 그 결과로 수득한 고형물을 CH<sub>3</sub>CN 및 물에 용해시키고 동결 건조하여 백색 고형물로서 상기 산물을 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 0.80(m, 3H), 0.90(t, 3H, J=8Hz), 1.45(m, 4H), 1.6(m, 2H), 2.20(t, 3H, J=8Hz), 2.94(br m, 2H), 3.10(br m, 2H), 3.5(br m, 4H), 3.80(br m, 2H), 3.82(s, 3H), 4.30(br s, 1H), 5.95(s, 2H), 6.75(d, 1H, J=8Hz), 6.84(m, 1H), 6.85(d, 2H, J=8Hz), 7.04(d, 1H, J=1Hz), 7.40(d, 2H, J=8Hz).

MS(DCl/NH<sub>3</sub>) m/e 511 (M+H)<sup>+</sup>. C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>에 대한 HRMS에 대한 원소분석; 계산치:

511.2808. 실측치: 511.2809.

<1229> 실시예 99

<1230> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-N-프로필-N-에톡시카보닐아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산

<1231> 실시예 61B의 메틸아민을 프로필아민으로, 그리고 실시예 61C의 이소부틸릴 클로라이드를 에틸 클로로포르메이트로 대체하는 점을 제외하고는, 실시예 61에 기술된 방법으로 표제 화합물을 제조한다. 상기 조 산물을 1:1 디에틸 에테르-헥산으로 분쇄하여 정제한다. 그 결과로 수득한 고형물을 CH<sub>3</sub>CN 및 물에 용해시키고 동결 건조하여 백색 고형물로서 상기 산물을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.80(t, 3H, J=8Hz), 1.05(m, 2H), 1.22(m, 3H), 1.45(m, 3H), 2.08(br s, 1H), 2.75(m, 1H), 2.88(br q, 2H, J=8Hz), 3.08(br m, 2H), 3.27(br m, 2H), 3.44(m, 1H), 3.54(dt, 1H, J=1.8Hz), 3.63(d, 1H, J=8Hz), 3.78(s, 3H), 4.02(br d, 2H), 5.93(s, 2H), 6.72(d, 1H, J=8Hz), 6.81(dd, 1H, J=1.8Hz), 6.85(d, 2H, J=8Hz), 7.00(s, 1H), 7.30(d, 2H, J=8Hz). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 499(M+H)<sup>+</sup>

$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 63.89; H, 6.95; N, 5.52.

실측치 : C, 64.03; H, 6.71; N, 5.30.

<1233>

실시예 100

<1234>

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-메틸-N-(2-에틸부틸)아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산

<1235>

THF(2mL)에 용해시킨 실시예 61B로부터 수득한 화합물(190mg)에 HOBt(60mg), EDCI(85mg), N-메틸모르폴린(50  $\mu\text{L}$ ) 및 DMF(2mL)를 첨가한다. 2-에틸부티르산을 첨가하고 상기 용액을 주위 온도에서 밤새 교반시킨다. 물(10mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc( $2 \times 25\text{mL}$ )로 추출한다. 합한 유기 추출물을 중탄산나트륨 포화용액, 1N  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , 및 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 증발시켜 오일을 수득하며, 이를 실리카 겔에서 1:3 EtOAc-헥산으로 용출시켜 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 그 결과로 수득한 에틸 에스테르를 실시예 61C에 기술된 방법에 의해 비누화시킨다. 상기 조 산물을  $\text{CH}_3\text{CN}$  및 물에 용해시키고 동결 건조하여 백색 고형물로서 상기 산물을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) (회전 이성체의 혼합물)  $\delta$  0.66, 0.74, 0.80, 0.88(모두 삼중선, 총 6H, J=8Hz), 1.05(m, 2H), 1.25-1.75(m, 5H), 2.16(m, 1H), 2.32(m, 1H), 2.45(m, 1H), 2.70(m, 1H), 2.86, 2.94(s, 3H 총), 2.95(m, 1H), 3.35(m, 1H), 3.52(m, 2H), 3.65(m, 1H), 3.80(s, 3H), 5.94, 5.96(s, 2H 총), 6.73(m, 1H), 6.84(m, 3H), 6.97(m, 1H), 7.30(m, 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 497 (M+H)<sup>+</sup>

$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 67.11; H, 7.34; N, 5.59.

실측치 : C, 67.13, H, 7.24; N, 4.56.

<1237>

실시예 101

<1238>

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-메틸-N-(2-프로필발레릴)아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산

<1239>

2-에틸부티르산을 2-프로필펜탄산으로 대체하는 점을 제외하고는, 실시예 100에 기술된 방법으로 표제 화합물을 제조한다. 상기 조 산물을 0.1% TFA 중의 10-70% 구배  $\text{CH}_3\text{CN}$ 으로 용출시켜 예비 HPLC(Vydac  $\mu\text{C18}$ )로 정제한다. 목적하는 분획을 동결 건조하여 백색 고형물로서 상기 산물을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.79(t, 3H, J=8Hz), 0.82(t, 3H, J=8Hz), 1.10(m, 4H), 1.2-1.5(m, 4H), 2.55(m, 1H), 2.96(s, 3H), 3.15(br m, 1H), 3.32(br m, 1H), 3.56(m, 2H), 3.68(m, 1H), 3.68(s, 3H), 3.70(m, 1H), 3.80(m, 2H), 4.65(br d, 1H), 5.92(s, 2H), 6.75(d, 1H, J=8Hz), 6.84(m, 1H), 6.85(d, 2H, J=8Hz), 7.05(s, 1H), 7.42(d, 2H, J=8Hz). MS(DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/e 525(M+H) $^+$ .

$\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1.25\text{TFA}$ 에 대한 원소분석 :

계산치 : C, 58.51; H, 6.23; N, 4.20.

실측치 : C, 58.52; H, 6.28; N, 4.33.

<1242> 실시예 102

<1243> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-(3급-부틸옥시카보닐메틸)아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산

<1244> 실시예 61B의 메틸아민을 프로필아민으로, 그리고 실시예 61C의 이소부틸릴 클로라이드를 3급-부틸 브로모아세테이트로 대체하는 점을 제외하고는, 실시예 61에 기술된 방법으로 표제 화합물을 제조한다. 상기 조 산물을 1:1 디에틸 에테르-헥산으로 분쇄하여 정제한다. 그 결과로 수득한 고형물을  $\text{CH}_3\text{CN}$  및 물에 용해시키고 동결 건조하여 백색 고형물로서 상기 산물을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.82(t, 3H, J=8Hz), 1.18(m, 2H), 1.19(s, 9H), 2.12(m, 1H), 2.46(m, 2H), 2.70(m, 3H), 2.85(m, 2H), 3.20(s, 2H), 3.40(dd, 1H, J=2.8Hz), 3.50(dt, 1H, J=2.8Hz), 3.62(d, 1H, J=8Hz), 3.78(s, 3H), 5.95(s, 2H), 6.72(d, 1H, J=8Hz), 6.84(m, 1H), 6.85(d, 2H, J=8Hz), 7.05(s, 1H), 7.16(d, 2H, J=8Hz). MS(DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/e 541 (M+H) $^+$ .

$\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 64.50; H, 7.58; N, 5.01.

실측치 : C, 64.75; H, 7.35; N, 4.86.

<1247> 실시예 103

<1248> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필릭-(n-프로필아미노카보닐메틸)아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산

<1249> 실시예 61B의 메틸아민을 프로필아민으로, 그리고 실시예 61C의 이소부틸릴 클로라이드를 N-프로필 브로모아세테이트아미드로 대체하는 점을 제외하고는, 실시예 61에 기술된 방법으로 표제 화합물을 제조한다. 상기 조 산물을 0.1% TFA 중의 10-70% 구배  $\text{CH}_3\text{CN}$ 으로 용출시켜 예비 HPLC(Vydac  $\mu\text{C}18$ )로 정제한다. 목적하는 분획을 동결 건조하여 백색 고형물로서 상기 산물을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.78(t, 3H, J=8Hz), 0.88(t, 3H, J=8Hz), 1.45(m, 2H), 1.48(m, 3H, J=8Hz), 2.55-2.7(m, 2H), 2.90(m, 1H), 3.04(m, 1H), 3.15(m, 3H), 3.28(t, 1H, J=8Hz), 3.45(t, 1H, J=8Hz), 3.60(m, 2H), 3.70(d, 2H, J=8Hz), 3.75(m, 1H), 3.80(s, 3H), 4.25(d, 1H, J=8Hz), 5.95(s, 2H), 6.75(d, 1H, J=8Hz), 6.86(dt, 1H, J=1.8Hz), 6.88(d, 2H, J=8Hz), 7.04(d, 1H, J=1Hz), 7.40(d, 2H, J=8Hz). MS(DC1/ $\text{NH}_3$ ) m/e 526(M+H) $^+$ .

$\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 1.85\text{TFA}$ 에 대한 원소분석.

계산치 : C, 53.32; H, 5.59; N, 5.70.

실측치 : C, 53.45; H, 5.62; N, 5.63.

<1252> 실시예 104

<1253> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-(4-메톡시페녹시카보닐)아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산

<1254> 실시예 61B의 메틸아민을 프로필아민으로, 그리고 실시예 61C의 이소부틸릴 클로라이드를 4-메톡시페닐클로로포르메이트로 대체하는 점을 제외하고는, 실시예 61에 기술된 방법으로 표제 화합물을 제조한다. 상기 조 산물을 1:1 디에틸 에테르-헥산으로 분쇄하여 정제한다. 그 결과로 수득한 고형물을  $\text{CH}_3\text{CN}$  및 물에 용해시키고 동결 건조하여 백색 고형물로서 상기 산물을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz) 회전 이성체의 혼합물  $\delta$  0.88(m, 3H), 1.57(m, 2H), 2.45(br s) 및 2.60(br s, 1H 총), 2.90-3.15(m, 4H), 3.42-3.7(m, 5H), 3.78(s, 3H), 3.80(s, 3H), 3.85(m) 및 4.0(m, 1H 총), 5.95(s) 및 5.98(s, 2H 총), 6.63(m, 1H), 6.72(d, 1H, J=8Hz), 6.81(m, 2H), 6.93(m, 5H), 7.40(m, 2H). MS(DC1/ $\text{NH}_3$ ) m/e 577(M+H) $^+$ .

$\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 64.63; H, 6.44; N, 4.71.

실측치 : C, 64.70; H, 6.38; N, 4.63

<1256> 실시예 105

<1257> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-(4-메톡시벤조일)아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산

<1258> 실시예 61B의 메틸아민을 프로필아민으로, 그리고 실시예 61C의 이소부틸릴 클로라이드를 아니소일 클로라이드로 대체하는 점을 제외하고는, 실시예 61에 기술된 방법으로 표제 화합물을 제조한다. 상기 조 산물을 1:1 디에틸 에테르-헥산으로 분쇄하여 정제한다. 그 결과로 수득한 고형물을  $\text{CH}_3\text{CN}$  및 물에 용해시키고 동결 건조하여 백색 고형물로서 상기 산물을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) 회전 이성체의 혼합물  $\delta$  0.78(m) 및 0.98(t,  $J=8\text{Hz}$ ) 3H  
 총, 1.47(m) 및 1.52(q,  $J=8\text{Hz}$ ) 2H 총, 2.25(br s, 1H), 2.78(br s, 1H), 2.90(br  
 t, 2H), 3.12-3.68(m, 7H), 3.80(s, 3H), 3.82(s, 3H), 5.94(s, 2H), 6.75(d, 1H,  
 $J=8\text{Hz}$ ), 6.83(m, 5H), 6.94(m, 1H), 7.22(m, 4H). MS(FAB)  $m/e$  561 ( $M+H$ ) $^+$ .

$\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 66.94; H, 6.58; N, 4.88.

실측치 : C, 67.00; H, 6.38; N, 4.59.

<1260> 실시예 106

<1261> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-벤조일아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산

<1262> 실시예 61B의 메틸아민을 프로필아민으로, 그리고 실시예 61C의 이소부틸릴 클로라이드를 벤조일 클로라이드로 대체하는 점을 제외하고는, 실시예 61에 기술된 방법으로 표제 화합물을 제조한다. 상기 조 산물을 1:1 디에틸 에테르-헥산으로 분쇄하여 정제한다. 그 결과로 수득한 고형물을  $\text{CH}_3\text{CN}$  및 물에 용해시 키고 동결 건조하여 백색 고형물로서 상기 산물을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) 회전 이성체의 혼합물  $\delta$  0.65 및 0.9(m, 3H 총), 1.4 및  
 1.55(m, 2H 총), 2.05 및 2.15(m, 1H 총), 2.6-3.6(m, 8H), 5.92(s, 2H), 6.70(d,  
 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.82(m, 4H), 7.2-7.4(m, 6H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) $m/e$  531( $M+H$ ) $^+$ .

$\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석.

계산치 : C, 69.46; H, 6.51; N, 5.23.

실측치 : C, 69.48; H, 6.19; N, 4.84.

<1264> 실시예 107

<1265> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-N-프로필-N-벤질옥시카보닐아미노)에틸] 피롤리딘-3-카복실산

<1266> 실시예 61B의 메틸아민을 프로필아민으로, 그리고 실시예 61C의 이소부틸릴 클로라이드를 벤질 클로로포르메이트로 대체하는 점을 제외하고는, 실시예 61에 기술된 방법으로 표제 화합물을 제조한다. 상기 조 산물을 0.1% TFA 중의 10-70% 구배  $\text{CH}_3\text{CN}$ 으로 용출시켜 예비 HPLC(Vydac  $\mu\text{C18}$ )로 정제한다. 목적 하는 분획을 동결 건조하여 백색 고형물로서 상기 산물을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) $\delta$  0.8(m, 3H), 1.45(m, 2H), 2.20(br m, 1H), 2.75(m, 1H),  
 2.93(m, 1H), 3.15(m, 2H), 3.32(m, 3H), 3.52(m, 2H), 3.66(m, 1H), 3.78(s, 3H),  
 5.00(m, 2H), 5.94(s, 2H), 6.72(d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.82(m, 3H), 7.0(br d, 1H,  
 $J=15\text{Hz}$ ), 7.2(s, 4H), 7.30(m, 3H). MS(FAB)  $m/e$  561( $M+H$ ) $^+$ .

$\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot 1.0\text{TFA}$ 에 대한 원소분석 :

계산치 : C, 60.53; H, 5.53; N, 4.15.

실측치 : C, 60.66; H, 5.34; N, 4.28.

<1269> 실시예 108

<1270> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-(4-메톡시벤질옥시카보닐)아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산

<1271> 실시예 61B의 메틸아민을 프로필아민으로, 그리고 실시예 61C의 이소부틸릴 클로라이드를 4-메톡시벤질 클로로포르메이트로 대체하는 점을 제외하고는, 실시예 61에 기술된 방법으로 표제 화합물을 제조한다.

<1272> 실시예 109

<1273> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-부틸-N-에톡시카보닐아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산

<1274> 실시예 61B의 메틸아민을 부틸아민으로, 그리고 실시예 61C의 이소부틸릴 클로라이드를 에틸 클로로포르메이트로 대체하는 점을 제외하고는, 실시예 61에 기술된 방법으로 표제 화합물을 제조한다. 상기 조 산물을 0.1% TFA 중의 10-70% 구배  $\text{CH}_3\text{CN}$ 으로 용출시켜 예비 HPLC(Vydac  $\mu\text{C18}$ )로 정제한다. 목적하는 분획을 동결 건조하여 백색 고형물로서 상기 산물을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.82(t, 3H, J=8Hz), 1.20(m, 5H), 1.34(m, 2H), 3.08(m, 2H), 3.17(m, 2H), 3.52(m, 2H), 3.75(m, 2H), 3.78(s, 3H), 4.06(q, 2H, J=8Hz), 4.35(br s, 1H), 5.94 (s, 2H), 6.76 (d, 1H, J=8Hz), 6.92 (d, 2H, J=8Hz), 7.03 (br s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.77(br s, 2H). MS(FAB) m/e 513(M+H) $^+$ .

$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot 0.5\text{TFA}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 61.15; H, 6.46; N, 4.92.

실측치 : C, 60.99; H, 6.80; N, 4.93.

<1276> 실시예 110

<1277> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-부틸-N-프로폭시카보닐아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산

<1278> 실시예 61B의 메틸아민을 부틸아민으로, 그리고 실시예 61C의 이소부틸릴 클로라이드를 프로필 클로로포르메이트로 대체하는 점을 제외하고는, 실시예 61에 기술된 방법으로 표제 화합물을 제조한다. 상기 조 산물을 1:1 디에틸 에테르-헥산으로 분쇄하여 정제한다. 그 결과로 수득한 고형물을  $\text{CH}_3\text{CN}$  및 물에 용해시키고 동결 건조하여 백색 고형물로서 상기 산물을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ; 300MHz)  $\delta$  0.80(br s, 1H), 0.85(t, 3H, J=8Hz), 0.92(br s, 1H), 1.22(m, 3H), 1.40(m, 3H), 1.62(br m, 1H), 2.15(br s, 1H), 2.72(m, 1H), 2.87(m, 1H), 3.1-3.45(m, 5H), 3.55(m, 1H), 3.64(d, 1H, J=8Hz), 3.79(s, 3H), 3.88(br s, 1H), 3.97(br s, 1H), 5.95(s, 2H), 6.73(d, 1H, J=8Hz), 6.85(m, 3H), 7.0(s, 1H), 7.30(d, 2H, J=8Hz). MS(FAB) m/e 527(M+H) $^+$ .

$\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot 0.15\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 65.80; H, 7.29; N, 5.29.

실측치 : C, 65.79; H, 7.30; N, 5.21.

<1281> 실시예 111

<1282> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-프로폭시카보닐아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산

&lt;1283&gt;

실시에 61B의 메틸아민을 프로필아민으로, 그리고 실시에 61C의 이소부틸릴 클로라이드를 프로필 클로로포르메이트로 대체하는 점을 제외하고는, 실시에 61에 기술된 방법으로 표제 화합물을 제조한다. 상기 조 산물을 1:1 디에틸 에테르-헥산으로 분쇄하여 정제한다. 그 결과로 수득한 고형물을  $\text{CH}_3\text{CN}$  및 물에 용해시키고 동결 건조하여 백색 고형물로서 상기 산물을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.80(t, 3H,  $J=8\text{Hz}$ ), 0.93(m, 3H), 1.43(m, 3H), 1.62(m, 1H), 2.15(br s, 1H), 2.68-3.45(m, 8H), 3.54(m, 1H), 3.66(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.94(m, 2H), 5.94(s, 2H), 6.72(d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.82(m, 1H), 6.84(d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.00(br s, 1H), 7.33(m, 2H) MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) $m/e$ 513( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot 0.15\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 65.26; H, 7.10; N, 5.44.

실측치 : C, 65.22; H, 6.74; N, 5.06.

&lt;1286&gt;

실시에 112

&lt;1287&gt;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐)에틸-2,4-디(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

&lt;1288&gt;

4-메톡시아세토페논 대신 3,4-메틸렌디옥시아세토페논을 출발물질로서 사용하여 문헌[참조: Krapcho et al., Org. Syn. 47, 20(1967)]에 기재된 방법으로 제조된 에틸 (3,4-메틸렌디옥시벤조일)아세테이트를 실시에 10에 기술된 방법에 의해 반응시켜 백색 고형물로서 표제 화합물을 수득한다.

용점: 58-60°C.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.87(4중선  $J=6\text{Hz}$ , 6H), 1.12(6중선,  $J=6\text{Hz}$ , 2H), 1.24-1.51(m, 6H), 2.80(d,  $J=13\text{Hz}$ , 1H), 2.94-3.12(m, 4H), 3.28-3.50(m, 4H), 3.58-3.62(m, 1H), 3.78(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 5.95(s, 4H), 6.73(dd,  $J=8\text{Hz}$ , 3Hz, 2H), 6.84-6.89(m, 2H), 6.92(d,  $J=1\text{Hz}$ , 1H), 7.01(d,  $H=1\text{Hz}$ , 1H).

MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  525( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

&lt;1290&gt;

실시에 113

&lt;1291&gt;

트랜스, 트랜스-1-(2-(N-(n-부틸)-N-프로필설폰아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

&lt;1292&gt;

실시에 66에 기술된 방법을 사용하여, 백색 고형물로서 표제 화합물을 제조

한다. 용점: 64-65°C.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.83(t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 0.98(t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1.12-1.25(m, 2H), 1.32-1.41(m, 2H), 1.75(6중선,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 2.23-2.31(m, 2H), 2.72-3.32(m, 8H), 3.43(dd,  $J=9\text{Hz}$ , 3Hz, 1H), 3.53-3.59(m, 1H), 3.65(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 3.80(s, 3H), 5.95(s, 2H), 6.73(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.83(dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1Hz, 1H), 6.88(d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H), 7.02(d,  $J=1\text{Hz}$ , 1H), 7.33(d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  547( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

&lt;1294&gt;

실시에 114

&lt;1295&gt;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐)에틸-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

&lt;1296&gt;

실시에 28 및 43에 기술된 방법을 사용하여, 백색 고형물로서 표제 화합물을 제조한다.

용점: 74-76°C.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.80(t, J=6Hz, 3H), 0.88(t, J=8Hz, 3H), 1.08(6중선, J=8Hz, 2H), 1.21-1.48(m, 6H), 2.75(d, J=12Hz, 1H), 2.95-3.09(m, 4H), 3.26-3.59(m, 5H), 3.75(d, J=9Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 4.28(s, 4H), 6.78(d, J=9Hz, 1H), 6.85(d, J=9Hz, 2H), 6.91(dd, J=3Hz, 9Hz, 1H), 6.98(d, J=3Hz, 1H), 7.32(d, J=9Hz, 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 525( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

&lt;1298&gt;

실시에 115

&lt;1299&gt;

트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-프로필설포닐아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

&lt;1300&gt;

실시에 66에 기술된 방법을 사용하여, 백색 고형물로서 표제 화합물을 제조한다.

용점: 72-73°C.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.79(t, J=8Hz, 3H), 0.98(t, J=8Hz, 3H), 1.43(6중선, J=8Hz, 2H), 1.75(6중선, J=8Hz, 2H), 2.22-2.32(m, 1H), 2.69-3.32(m, 9H), 3.42(dd, J=3Hz, 12Hz, 1H), 3.52-3.58(m, 1H), 3.64(d, J=12Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 5.95(s, 2H), 6.73(d, J=11Hz, 1H), 6.83(dd, J=1Hz, 11Hz, 1H), 6.87(d, J=11Hz, 2H), 7.0(d, J=2Hz, 1H), 7.32(d, J=11Hz, 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 533( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

&lt;1302&gt;

실시에 116

&lt;1303&gt;

트랜스, 트랜스-1-(2-(N-부틸-N-부틸설포닐아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

&lt;1304&gt;

실시에 66에 기술된 방법을 사용하여, 백색 고형물로서 표제 화합물을 제조한다.

용점: 62-63°C.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.82(t, J=6Hz, 3H), 0.91(t, J=6Hz, 3H), 1.20(6중선, J=6Hz, 2H), 1.33-1.42(m, 4H), 1.68(4중선, J=6Hz, 3H), 2.23-2.32(m, 1H), 2.70-3.28(m, 9H), 3.41(d, J=8Hz, 1H), 3.52-3.58(m, 1H), 3.65(d, J=8Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 5.95(s, 2H), 6.72(d, J=8Hz, 1H), 6.82(d, J=8Hz, 1H), 6.87(d, J=8Hz, 2H), 7.01(s, 1H), 7.32(d, J=8Hz, 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 561( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

&lt;1307&gt;

실시에 117

&lt;1308&gt;

트랜스, 트랜스-1-(2-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(N-메톡시메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

&lt;1309&gt;

4-하이드록시아세트페논을 실온에서 THF 중의 클로로메틸 메틸 에테르 및 트리에틸아민으로 처리하여 에틸 4-메톡시메톡시벤조일아세테이트를 수득하고, 이를 실시에 1에 기술된 방법으로 처리하여 백색 고형물로서 표제 화합물을 수득한다.



용점: 48-49℃.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.81(t, J=7Hz, 3H), 0.88(t, J=7Hz, 3H), 1.06(6중선, J=7Hz, 2H), 1.20-1.35(m, 4H), 1.44(4중선, J=7Hz, 2H), 2.75(d, J=12Hz, 1H), 2.94-3.10(m, 4H), 3.25-3.35(m, 1H), 3.40(d, J=12Hz, 1H), 3.43-3.52(m, 2H), 3.47(s, 3H), 3.55-3.62(m, 1H), 3.77(d, J=9Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 5.94(m, 2H), 6.73(d, J=8Hz, 1H), 6.86(dd, J=1Hz, 8Hz, 1H), 7.0(d, J=8Hz, 2H), 7.04(d, J=1Hz, 1H), 7.32(d, J=8Hz, 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 541(M+H) $^+$ .

<1311> 실시예 118

<1312> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-하이드록시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산 하이드로클로라이드 염

<1313> 실시예 116로부터 수득한 화합물을 1:1 THF:이소프로판올 중의 진한 HCl로 처리하여 백색 고형물로서 표제 화합물을 수득한다.

용점: 211-212℃.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  0.90(t, J=8Hz, 6H), 1.12-1.27(m, 6H), 1.36-1.45(m, 2H), 3.04(bs, 1H), 3.14-3.35(t, J=9Hz, 1H), 3.90(bs, 3H), 4.17(d, J=15Hz, 1H), 5.96(s, 2H), 6.82-6.93(m, 4H), 7.03(d, J=1Hz, 1H), 7.42(bs, 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 497(M+H) $^+$ .

<1315> 실시예 119

<1316> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-이소부틸-N-프로필설폰아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

<1317> 실시예 66에 기술된 방법을 사용하여, 백색 고형물로서 표제 화합물을 제조한다.

용점: 73-74℃.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.80(d, J=6Hz, 6H), 0.98(t, J=8Hz, 3H), 1.62(6중선, J=6Hz, 1H), 1.74(6중선, J=8Hz, 2H), 2.23-2.34(m, 1H), 2.68-2.98(m, 7H), 3.08-3.18(m, 1H), 3.26-3.42(m, 2H), 3.52-3.58(m, 1H), 3.65(d, J=9Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 5.90(s, 2H), 6.74(d, J=8Hz, 1H), 6.82(d, J=8Hz, 1H), 6.86(d, J=8Hz, 2H), 6.98(d, J=1Hz, 1H), 7.33(d, J=8Hz, 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 547(M+H) $^+$ .

<1319> 실시예 120

<1320> 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-벤젠설폰아미노-N-프로필아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

&lt;1321&gt;

실시예 66에 기술된 방법을 사용하여, 백색 고형물로서 표제 화합물을 제조한다.

용점: 89-91°C.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.74(t, J=6Hz, 3H), 1.33(6중선, J=6Hz, 2H), 2.20-2.30(m, 1H), 2.62-2.72(m, 1H), 2.85-3.05(m, 4H), 3.12-3.22(m, 1H), 3.38(dd, J=3Hz, 9Hz, 1H), 3.49-3.57(m, 1H), 3.62(d, J=9Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 5.96(s, 2H), 6.73(d, J=8Hz, 1H), 6.84(dd, J=1Hz, 8Hz, 1H), 6.85(d, J=9Hz, 2H), 7.02(d, J=1Hz, 1H), 7.28(d, J=9Hz, 2H), 7.39-7.54(m, 3H), 7.70(d, J=7Hz, 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 567(M+H) $^+$ .

&lt;1323&gt;

실시예 121

&lt;1324&gt;

트랜스,트랜스-1-(2-(N-(4-메톡시벤젠설폰닐)-N-프로필아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

&lt;1325&gt;

실시예 66에 기술된 방법을 사용하여, 백색 고형물로서 표제 화합물을 제조한다.

용점: 96-97°C  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.73(t, J=7Hz, 3H), 1.34(6중선, J=7Hz, 2H), 2.20-2.30(m, 1H), 2.62-2.71(m, 1H), 2.82-3.03(m, 4H), 3.08-3.18(m, 2H), 3.38(dd, J=3Hz, 9Hz, 1H), 3.48-3.58(m, 1H), 3.62(d, J=9Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 3.86(s, 3H), 5.95(s, 2H), 6.73(d, J=8Hz, 1H), 6.81-6.89 (m 5H), 7.01 (d, J=1Hz, 1H), 7.28 (d, J=8Hz, 2H), 7.62 (d, J=8Hz, 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 597(M+H) $^+$ .

&lt;1327&gt;

실시예 122

&lt;1328&gt;

트랜스,트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-2-(2-메톡시에톡시-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

&lt;1329&gt;

2-하이드록시-5-메톡시아세트페논을 70°C에서 THF 중의 수소화나트륨 및 브로모에틸메틸에테르로 처리하여 에틸 2-메톡시에톡시-4-메톡시벤조일아세테이트를 수득하고, 이를 실시예 1에 기술된 방법으로 처리하여 백색 고형물로서 표제 화합물을 수득한다.

용점: 63 내지 65°C.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.84(t, J=7Hz, 3H), 0.89(t, J=7Hz, 3H), 1.16(6중선, J=7Hz, 2H), 1.28(6중선, J=7Hz, 2H), 1.45-1.52(m, 4H), 2.87-2.94(m, 2H), 3.00-3.16(m, 3H), 3.26-3.36(m, 2H), 3.43(s, 3H), 3.47-3.54(m, 3H), 3.66-3.72(m, 2H), 3.78(s, 3H), 3.76-3.84(m, 1H), 4.02-4.10(m, 2H), 4.25(d, J=9Hz, 1H), 5.92(s, 2H), 6.40(d, J=2Hz, 1H), 6.52(dd, J=2Hz, 9Hz, 1H), 6.70(d, J=8Hz, 1H), 6.83(dd, J=1Hz, 8Hz, 1H), 5.98(d, J=2Hz, 1H), 7.53(d, J=9Hz, 1H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 585(M+H) $^+$ .

&lt;1331&gt;

실시예 123

&lt;1332&gt;

트랜스,트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(2,4-디메틸벤젠설폰닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디

옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

<1333>

실시에 66에 기술된 방법을 사용하여, 백색 고형물로서 표제 화합물을 제조한다.

용점: 88-90°C.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.69(t, J=7Hz, 3H), 1.32(6중선, J=7Hz, 2H), 2.12-2.20(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.47(s, 3H), 2.62-2.69(m, 1H), 2.78(t, J=9Hz, 1H), 2.89(dd, J=8Hz, 1H), 3.02(6중선, J=9Hz, 2H), 3.15-3.32(m, 3H), 3.46-3.55(m, 1H), 3.60(d, J=9Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 5.96(s, 2H), 6.72(d, J=7Hz, 1H), 6.80(dd, J=1Hz, 9Hz, 1H), 6.86(d, J=9Hz, 2H), 6.97(d, J=1Hz, 1H), 7.03(bs, 2H), 7.29(d, J=9Hz, 1H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 595(M+H)<sup>+</sup>

<1335>

실시에 124

<1336>

트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(3-클로로프로필설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

<1337>

실시에 66에 기술된 방법을 사용하여, 백색 고형물로서 표제 화합물을 제조한다.

용점: 75-76°C.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.80(t, J=7Hz, 3H), 1.45(6중선, J=7Hz, 2H), 2.15-2.31(m, 3H), 2.70-2.80(m, 1H), 2.85-3.10(m, 6H), 3.23-3.31(m, 2H), 3.43(bd, J=9Hz, 1H), 3.55-3.66(m, 4H), 3.81(s, 3H), 5.94(s, 2H), 6.73(d, J=8Hz, 1H), 6.82(d, J=8Hz, 1H), 6.86(d, J=8Hz, 2H), 7.00(s, 1H), 7.33(d, J=8Hz, 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 567(M+H)<sup>+</sup>.

<1339>

실시에 125

<1340>

트랜스, 트랜스-1-(2-N-프로필-N-(2-메톡시에틸설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

<1341>

실시에 66에 기술된 방법을 사용하여, 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(비닐설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산을 제조한다. 메탄올 중의 수성 수산화나트륨을 사용하여 에스테르 가수분해하여 백색 고형물로서 표제 화합물을 수득한다.

용점: 62-64°C.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.78(t, J=7Hz, 3H), 1.42(6중선, J=7Hz, 2H), 2.23-2.32(m, 1H), 2.72-2.79(m, 1H), 2.86-3.05(m, 4H), 3.10-3.27(m, 4H), 3.32(s, 3H), 3.43(dd, J=3Hz, 9Hz, 1H), 3.53-3.58(m, 1H), 3.65(d, J=9Hz, 1H), 3.69(t, J=6Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 5.94(s, 2H), 6.73(d, J=8Hz, 1H), 6.82(dd, J=1Hz, 8Hz, 1H), 6.87(d, J=8Hz, 2H), 7.02(d, J=1Hz, 1H), 7.33(d, J=8Hz, 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 549(M+H)<sup>+</sup>.

<1343>

실시에 126

<1344>

트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(2-메톡시에틸설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

&lt;1345&gt;

실시에 66에 기술된 방법을 사용하여, 백색 고형물로서 표제 화합물을 제조한다.

용점: 58-60°C  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.78(t, J=7Hz, 3H), 1.18(t, J=7Hz, 3H), 1.43(6중선, J=7Hz, 2H), 2.24-2.33(m, 1H), 2.70-2.80(m, 1H), 2.87-3.05(m, 4H), 3.13-3.20(m, 2H), 3.22-3.32(m, 2H), 3.42(dd, J=2Hz, 9Hz, 1H), 3.46(q, J=7Hz, 2H), 3.52-3.58(m, 1H), 3.65(d, J=9Hz, 1H), 3.72(t, J=6Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 5.95(s, 2H), 6.73(d, J=7Hz, 1H), 6.83(dd, J=1Hz, 7Hz, 1H), 6.87(d, J=8Hz, 2H), 7.00(d, J=1Hz, 1H), 7.32(d, J=8Hz, 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 563(M+H) $^+$ .

&lt;1348&gt;

실시에 127

&lt;1349&gt;

트랜스,트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(5-디메틸아미노-1-나프틸설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

&lt;1350&gt;

실시에 66에 기술된 방법을 사용하여, 황색 고형물로서 표제 화합물을 제조한다.

용점: 102-104°C.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.62(t, J=7Hz, 3H), 1.28(6중선, J=7Hz, 2H), 2.12-2.20(m, 1H), 2.78(t, 1H), 2.88(s, 6H), 2.72-2.89(m, 1H), 3.05-3.12(m, 2H), 3.26-3.45(m, 3H), 3.45-3.52(m, 1H), 3.58(d, J=9Hz, 1H), 6.97(d, J=1Hz, 1H), 7.13(d, J=7Hz, 1H), 7.26(d, J=8Hz, 1H), 7.42-7.50(m, 2H), 8.08(dd, J=1Hz, 7Hz, 1H), 8.20(d, J=8Hz, 1H), 8.48(d, J=8Hz, 1H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )m/e 660 (M+H) $^+$ .

&lt;1352&gt;

실시에 128

&lt;1353&gt;

트랜스,트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(에틸설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

&lt;1354&gt;

실시에 66에 기술된 방법을 사용하여, 백색 고형물로서 표제 화합물을 제조한다.

용점: 70-72°C  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.79(t, J=8Hz, 3H), 1.28(t, J=7Hz, 3H), 1.43(q, J=8Hz, 2H), 2.22-2.30(m, 1H), 2.71-2.80(m, 1H), 2.82-3.10(m, 6H), 3.18-3.32(m, 2H), 3.43(dd, J=3Hz, 9Hz, 1H), 3.53-3.60(m, 1H), 3.65(d, J=9Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 5.96(s, 2H), 6.73(d, J=7Hz, 1H), 6.82(dd, J=1Hz, 7Hz, 1H), 6.88(d, J=8Hz, 2H), 7.00(d, J=1Hz, 1H), 7.32(d, J=8Hz, 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )m/e 519 (M+H) $^+$ .

&lt;1356&gt;

실시에 129

&lt;1357&gt;

트랜스,트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(4-메틸벤젠설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

&lt;1358&gt;

실시에 66에 기술된 방법을 사용하여, 백색 고형물로서 표제 화합물을 제조한다.

용점. 78-79℃.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.73(t, J=7Hz, 3H), 1.33(6중선, J=7Hz, 2H), 2.20-2.30(m, 1H), 2.40(s, 3H), 2.61-2.72(m, 1H), 2.83-3.05(m, 4H), 3.08-3.19(m, 2H), 3.48(dd, J=3Hz, 9Hz, 1H), 3.49-3.57(m, 1H), 3.62(d, J=9Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 5.95(s, 2H), 6.73(d, J=8Hz, 1H), 6.82(d, J=8Hz, 1H), 6.87(d, J=8Hz, 2H), 7.00(s, 1H), 7.21(d, J=8Hz, 2H), 7.29(d, J=8Hz, 2H), 7.57(d, J=8Hz, 2H) MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )m/e 581 (M+H) $^+$

&lt;1360&gt;

실시에 130

&lt;1361&gt;

트랜스, 트랜스-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-2-(3-피리딜)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

&lt;1362&gt;

문헌[참조: Wenkert, et al., J. Org. Chem. 48:5006(1983)]에 기재된 방법으로 메틸 니코티노일 아세테이트를 제조하고 이를 실시에 1에 기재된 방법으로 처리하여 백색 고형물로서 표제 화합물을 수득한다.

용점. 167-168℃.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.82(t, J=7Hz, 3H), 0.89(t, J=7Hz, 3H), 1.14(6중선, J=7Hz, 2H), 1.23-1.48(m, 6H), 2.86-3.20(m, 6H), 3.34-3.43(m, 2H), 3.57(dd, J=3Hz, 9Hz, 1H), 3.75-3.83(m, 1H), 4.08(d, J=9Hz, 1H), 5.93(s, 2H), 6.73(d, J=8Hz, 1H), 6.90(dd, J=2Hz, 8Hz, 1H), 7.03(d, J=2Hz, 1H), 7.38(dd, J=4Hz, 8Hz, 1H), 8.04(d, J=8Hz, 1H), 8.48(dd, J=2Hz, 4Hz, 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )m/e 482 (M+H) $^+$ .

&lt;1364&gt;

실시에 131

&lt;1365&gt;

트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(n-부틸설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

&lt;1366&gt;

실시에 66에 기술된 방법을 사용하여, 백색 고형물로서 표제 화합물을 제조한다.

용점. 65-66℃.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.78(t, J=7Hz, 3H), 0.92(t, J=7Hz, 3H), 1.31-1.46(m, 4H), 1.68(4중선, J=7Hz, 2H), 2.21-2.32(m, 1H), 2.70-3.08(m, 7H), 3.12-3.23(m, 2H), 3.42(dd, J=2Hz, 9Hz, 1H), 3.52-3.58(m, 1H), 3.64(d, J=9Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 5.96(s, 2H), 6.72(d, J=7Hz, 1H), 6.83(dd, J=1Hz, 7Hz, 1H), 6.86(d, J=8Hz, 2H), 7.00(d, J=1Hz, 1H), 7.32(d, J=8Hz, 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 547(M+H) $^+$ .

&lt;1369&gt;

실시에 132

&lt;1370&gt;

트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(4-클로로벤젠설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

&lt;1371&gt;

실시에 66에 기술된 방법을 사용하여, 백색 고형물로서 표제 화합물을 제조한다.

용점: 105-106℃  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.72(t, J=7Hz, 3H), 1.34(6중선, J=7Hz, 2H), 2.56-2.62(m, 1H), 2.78-2.86(m, 1H), 2.96-3.03(m, 3H), 3.13-3.26(m, 3H), 3.51(dd, J=5Hz, 9Hz, 1H), 3.62-3.68(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.94(d, J=9Hz, 1H), 5.92(s, 2H), 6.75(d, J=8Hz, 1H), 6.84(dd, J=2Hz, 8Hz, 1H), 6.94(d, J=8Hz, 2H), 6.98(d, J=2Hz, 1H), 7.36(d, J=8Hz, 1H), 7.49(d, J=8Hz, 1H), 7.68(d, J=8Hz, 1H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 601 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

&lt;1373&gt;

실시에 133

&lt;1374&gt;

트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(벤질설폰일)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

&lt;1375&gt;

실시에 66에 기술된 방법을 사용하여, 백색 고형물로서 표제 화합물을 제조한다.

용점: 88-89℃.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.72(t, J=7Hz, 3H), 1.32(6중선, J=7Hz, 2H), 2.06-2.16(m, 1H), 2.56-2.67(m, 1H), 2.75-3.10(m, 6H), 3.30(dd, J=2Hz, 9Hz, 1H), 5.95(s, 2H), 6.73(d, J=7Hz, 1H), 6.80(dd, J=1Hz, 7Hz, 1H), 6.86(d, J=8Hz, 2H), 6.97(d, J=1Hz, 1H), 7.27-7.35(m, 7H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 581 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

&lt;1377&gt;

실시에 134

&lt;1378&gt;

트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(4-플루오로벤질설폰일)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

&lt;1379&gt;

실시에 66에 기술된 방법을 사용하여, 백색 고형물로서 표제 화합물을 제조한다.

용점: 91-93℃.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.73(t, J=7Hz, 3H), 1.44(6중선, J=7Hz, 2H), 2.18-2.27(m, 1H), 2.56-2.67(m, 1H), 2.78-2.87(m, 2H), 2.97(7중선, J=8Hz, 2H), 3.11-3.16(m, 2H), 3.33(dd, J=2Hz, 9Hz, 1H), 3.43-3.50(m, 1H), 3.57(d, J=9Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 7.08(t, J=8Hz, 2H), 7.24(d, J=8Hz, 2H), 7.69(dd, J=5Hz, 8Hz, 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 585 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

&lt;1381&gt;

실시에 135

&lt;1382&gt;

트랜스, 트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(4-벤조푸라닐)피롤리딘-3-카복실산

&lt;1383&gt;

실시에 135A

&lt;1384&gt;

벤조푸란-4-카복스알데하이드

&lt;1385&gt;

0℃의 DMF(60mL) 중의 미네랄 오일(4.00g, 100mmol, 1.25eq) 중의 60% 수소화나트륨의 현탁액에 DMF(5mL) 중의 3-브로모페놀(13.8g, 80mmol) 용액을 첨가한다. 10분 후, 브로모아세트알데하이드 디에틸 아세탈(14.9mL, 96.6mmol, 1.24eq)을 첨가한 다음 그 결과로 수득한 혼합물을 120℃에서 2.5시간 동안 가열한다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고 물에 넣고, 에테르로 한번 추출한다. 상기 유기 용액을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 증발시키고 진공 증류하여 무색 액체(17.1g, 74%)를 수득한다. 0.4mmHg에서 비점 160-163℃.

&lt;1386&gt;

가온한 폴리인산(15.3g)에 벤젠(50mL) 중의 상기 화합물(17.1g, 59.3mmol) 용액을 첨가한다. 그 결과로 수득한 화합물을 4시간 동안의 격렬한 교반에 의해 환류시키면서 가열하고, 그후 벤젠 층을 조심

스럽게 따라내고, 아래층을 헥산으로 1회 세척한다. 합한 유기 용액을 진공하에서 농축한 다음, 진공 증류하여 무색 액체(8.13g, 70%)를 수득한다. 0.6mmHg에서 비점 62-72℃.

<1387>

-78℃의 에테르(80mL) 중의 상기 화합물(8.11g, 41.5mmol) 용액에, 상기 온도가 -70℃가 넘지 않을 정도로 1.7M t-부틸리튬(48.8mL, 83mmol, 2eq)을 첨가한다. 15분간 교반한 후, 에테르(20mL) 중의 DMF(6.5mL, 83mmol, 2eq) 용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 2시간 동안 실온까지 가온한다. 상기 혼합물을 물에 넣고 상기 상을 분리한다. 상기 유기 용액을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 진공하에서 농축시킨다. 상기 잔류물을 실리카 겔에서 헥산중의 10% 에테르로 용출시켜 섬광 크로마토그래피로 정제하여 벤조푸란-6-카복스알데하이드(1.22g) 및 벤조푸란-4-카복스알데하이드(1.86g)를 모두 무색 오일로서 수득한다.

<1388>

실시예 135B

<1389>

트랜스, 트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(4-벤조푸라닐)피롤리딘-3-카복실산

<1390>

실시예 49A의 피페로날을 실시예 135A로부터 수득한 화합물로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)(소량 회전 이성체)δ 7.59(1H, t, J=3Hz), 7.4-7.2(6H, m),

6.8(2H, d, J=8Hz), 4.03(1H, m), 3.94(1H, dd, J=8Hz, 3Hz), 3.77(3H, s),

3.61(1H, dd, J=8Hz, 73Hz), 3.42(1H, dd, J=11Hz, 5Hz), 3.40-2.90(5H, m),

2.82(2.81)(3H, s), 1.50(2H, 7중선, J=7Hz), 0.82(0.75)(3H, t, J=7Hz)

MS(DCl/NH<sub>3</sub>)m/e 451 (M+H)<sup>+</sup>.

C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>· AcOH에 대한 원소분석:

계산치 : C, 65.87; H, 6.71, N, 5.49.

실측치 : C, 66.04; H, 6.42, N, 5.60.

<1392>

실시예 136

<1393>

트랜스, 트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(6-벤조푸라닐)피롤리딘-3-카복실산

<1394>

실시예 49A의 피페로날을 실시예 135A로부터 수득한 벤조푸란-6-카복스알데하이드로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)(소량 회전 이성체)δ 7.65(1H, bd), 7.60(1H, d, J=2Hz),

7.55(1H, d, J=8Hz), 7.35(3H, m), 6.85(2H, dd, J=8Hz, 3Hz), 6.75(1H, dd,

J=3Hz, 2Hz), 3.83(2H, m), 3.79(3H, s), 3.60-3.0(7H, m), 2.91(2.83)(s, 3H),

1.51(2H, 7중선, J=7Hz), 0.83(0.78)(3H, t, J=7Hz). MS(DCl/NH<sub>3</sub>)m/e 451 (M+H)<sup>+</sup>.

C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>· 0.5H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석:

계산치 : C, 67.96; H, 6.80; N, 6.10.

실측치 : C, 67.90; H, 6.71; N, 6.07.

<1396>

실시예 137

<1397>

트랜스, 트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(6-벤조-23-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산

<1398>

실시예 136으로부터 수득한 화합물의 촉매적 수소화(예비 hplc가 따르는, AcOH중의 H<sub>2</sub> 4기압)로 표제 화합물을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )(소량 회전 이성체)  $\delta$  7.49(7.47)(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.19(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.00(1H, m), 7.82(3H, m), 5.40(1H, dd,  $J=11\text{Hz}$ , 7Hz), 4.58(2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 4.18(1H, m), 4.10(1H, m), 3.88(1H, m), 3.79(3H, s), 3.60(1H, m), 3.35(1H, m), 3.19(2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.00(4H, m), 2.91(2.78)(s, 3H), 1.53(1.40)(2H, 7중선,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.88(0.78)(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) $m/e$  453 ( $M+H$ ) $^+$ .

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 1.25\text{TFA}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 57.53; H, 5.63; N, 4.71.

실측치 : C, 57.68; H, 5.68; N, 4.70.

<1401> 실시예 138

<1402> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(4-벤조푸라닐)피롤리딘-3-카복실산

<1403> 실시예 49A의 피페로날을 벤조푸란-4-카복스알데하이드로 대체하고 N-메틸-N-프로필브로모아세트아미드를 N,N-디부틸 브로모아세트아미드로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.39(1H, dt,  $J=8\text{Hz}$ , 2Hz), 7.34(3H, m), 7.26(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.23(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.84(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 4.02(1H, ddd,  $J=8$ , 6Hz, 4Hz), 3.89(1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 3.79(3H, s), 3.67(1H, dd,  $J=10\text{Hz}$ , 3Hz), 3.44(2H, m), 3.35-3.15(3H, m), 3.00(2H, m), 2.84(1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 1.43(3H, m), 1.23(3H, m), 1.08(2H, m), 0.87(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.82(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) $m/e$  507 ( $M+H$ ) $^+$

$\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 71.12; H, 7.56; N, 5.53.

실측치 : C, 70.86; H, 7.45; N, 5.24.

<1406> 실시예 139

<1407> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(4-벤조푸라닐)피롤리딘-3-카복실산

<1408> 실시예 49A의 피페로날을, 3-브로모페놀을 4-브로모페놀로 대체한 실시예 135A에 기술된 방법으로 제조한, 벤조푸란-5-카복스알데하이드로 대체하고 N-메틸-N-프로필 브로모아세트아미드를 N,N-디부틸 브로모아세트아미드로 대체하고서, 실시예 1 및 실시예 49에 기술된 방법으로 표제 화합물을 제조한다.



$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64(1H, bd), 7.59(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.43(2H, m), 7.33(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.85(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.73(1H, dd,  $J=3\text{Hz}$ , 1Hz), 3.82(1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 3.89(1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ) 3.79(3H, s), 3.53(1H, dd,  $J=10\text{Hz}$ , 3Hz), 3.44(2H, m), 3.30(1H, m), 3.20-2.95(5H, m), 2.82(1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 1.43(3H, m), 1.23(3H, m), 1.08(2H, m), 0.87(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.82(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) $m/e$  507 ( $M+H$ ) $^+$ .

$\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 71.12; H, 7.56; N, 5.53.

실측치 : C, 70.73; H, 7.45; N, 5.29.

<1411> 실시예 140

<1412> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(6-벤조푸라닐)피롤리딘-3-카복실산

<1413> 실시예 49A의 피페로날을 벤조푸란-6-카복스알데하이드로 대체하고 N-메틸-N-프로필 브로모아세트아미드를 N,N-디부틸 브로모아세트아미드로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63(1H, bd), 7.59(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.53(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.36(3H, m), 6.85(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.73(1H, dd,  $J=3\text{Hz}$ , 1Hz), 3.82(1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 3.89(1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ) 3.79(3H, s), 3.53(1H, dd,  $J=10\text{Hz}$ , 3Hz), 3.44(2H, m), 3.30(1H, m), 3.20-2.95(5H, m), 2.80(1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 1.43(3H, m), 1.23(3H, m), 1.08(2H, m), 0.87(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.82(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) $m/e$  507 ( $M+H$ ) $^+$ .

$\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 69.28; H, 7.65; N, 5.39.

실측치 : C, 69.11; H, 7.33; N, 5.32.

<1415> 실시예 141

<1416> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(6-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산

<1417> 실시예 140로부터 수득한 화합물의 촉매적 수소화(예비 hplc가 따르는, AcOH중의  $\text{H}_2$  4기압)로 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.16(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.97(1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 2Hz), 6.89(3H, m), 5.90(1H, bs) 4.57(2H, t,  $J=9\text{Hz}$ ), 4.93(2H, m), 3.80(3H, s), 3.70-3.58(2H, m), 3.40(1H, m), 3.30-2.90(8H, m), 1.40(2H, m), 1.29(3H, m), 1.08(2H, m), 0.92(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.82(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ).

MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) $m/e$  509 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.85\text{TFA}$ 에 대한 원소분석 :

계산치 : C, 62.88; H, 6.80; N, 4.63.

실측치 : C, 63.04; H, 6.66; N, 4.60.

<1419> 실시예 142

<1420> 트랜스,트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(5-인다닐)피롤리딘-3-카복실산

<1421> 실시예 142A

<1422> 인단-5-카복스알데하이드

<1423> 인단-5-카복스알데하이드를, 실시예 52A의 2,3-디하이드로벤조푸란을 위하여 기술된 조건하에서, 인단을 포말화시켜 제조한다. 그 결과로 수득한 4- 및 5-카복스알데하이드의 혼합물을 하기와 같이 정제하고, 6:1의 인단-4-카복스알데하이드 및 인단-5-카복스알데하이드 혼합물(3.46g, 23mmol)에 아닐린(2.20g, 23mmol, 1eq)을 첨가한다. 그 결과로 수득한 용액을 이민의 혼합물로 천천히 고형화시키고, 이를 고온의 아세토니트릴로부터 재결정화시켜 백색 고형물로서 5-알디민을 수득한다. 상기 알디민(2.65g)을 물(6mL)에 현탁시키고, 4N 하이드로클로릭산(10mL)로 처리한다. 상기 혼합물을 1시간 동안 비등시키고, 실온까지 냉각시키고, 에테르에 넣는다. 상기 유기 용액을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 진공중에 농축시킨다. 상기 잔류물을 진공 증류하여 무색 액체로서 인단-5-카복스알데하이드(1.54g, 88%)를 수득할 수 있다. 0.9mmHg에서 비점 88-90 $^{\circ}\text{C}$ .

<1424> 실시예 142B

<1425> 트랜스,트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(5-인다닐)피롤리딘-3-카복실산

<1426> 실시예 49A의 피페로날을 인단-5-카복스알데하이드로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )(소량 회전 이성체)  $\delta$  7.25-7.1 (5H, m), 6.78 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.89 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.75 (3H, s), 3.50-2.90 (6H, m), 2.88 (6H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.82 (2.80)(3H, s), 2.04 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 1.48 (2H, 7중선,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.83 (0.73)(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ). MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  451 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 473 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 65.44; H, 7.93; N, 5.65.

실측치 : C, 65.36; H, 7.45; N, 5.53.

<1429> 실시예 143

<1430> 트랜스,트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(6-인돌릴)피롤리딘-3-카복실산

<1431> 실시예 49A의 피페로날을, 문헌[참조: Rapoport, J. Org. Chem. 51:5106(1986)]에 기재된 방법에 의해 제조된, 인돌-6-카복스알데하이드로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )(소량 회전 이성체)  $\delta$  8.43 (1H, brs), 7.57 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, s), 7.31 (2H, dd,  $J=6\text{Hz}$ ,  $3\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.1 (1H, t,  $J=3\text{Hz}$ ), 6.78 (2H, dd,  $J=6\text{Hz}$ ,  $3\text{Hz}$ ), 6.45 (1H, m), 3.93 (1H, dd,  $J=6\text{Hz}$ ,  $3\text{Hz}$ ), 3.80 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.60-2.90 (6H, m), 2.86 (2.82)(3H, s), 1.47 (2H, 7중선,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.83 (0.73)(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ).

MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  450 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 67.44; H, 7.07; N, 9.07

실측치 : C, 67.42; H, 7.09; N, 8.91.

<1433> 실시예 144

<1434> 트랜스, 트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘-3-카복실산

<1435> 실시예 49A의 피페로날을 3,4-디플루오로벤즈알데하이드로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )(소량 회전 이성체)  $\delta$  7.60-7.3 (4H, m), 7.13 (1H, q,  $J=9\text{Hz}$ ), 6.90 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.90 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.60-2.95 (6H, m), 2.92 (2.78)(3H, s), 1.55 (2H, 7중선,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.88 (0.73)(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ).

MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  447 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1.80\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 60.19; H, 6.65; N, 5.85.

실측치 : C, 60.13; H, 6.34; N, 5.84.

<1437> 실시예 145

<1438> 트랜스, 트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(페닐)피롤리딘-3-카복실산

<1439> 실시예 49A의 피페로날을 벤즈알데하이드로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )(소량 회전 이성체)  $\delta$  7.53 (4H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.40–7.20 (3H, m), 6.88 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.90 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.70–2.95 (8H, m), 2.90 (2.79)(3H, s), 1.50 (2H, 7중선,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.87 (0.72)(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ).

MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  411 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2.00\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 64.55; H, 7.67; N, 6.27

실측치 : C, 64.37; H, 7.43; N, 6.29.

<1442> 실시예 146

<1443> 트랜스, 트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(4-하이드록시페닐)피롤리딘-3-카복실산

<1444> 실시예 49A의 피페로날을 4-하이드록시벤즈알데하이드로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ )(소량 회전 이성체)  $\delta$  7.35 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.28 (2H, dd,  $J=7\text{Hz}$ , 3Hz), 6.90 (2H, dd,  $J=7\text{Hz}$ , 3Hz), 6.89 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 3.65 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.70–3.00 (8H, m), 2.92 (2.83)(3H, s), 1.50 (2H, 7중선,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.87 (0.77)(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ).

MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  427 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 1.00\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 64.85; H, 7.26; N, 6.30.

실측치 : C, 64.82; H, 7.39; N, 6.46.

<1446> 실시예 147

<1447> 트랜스, 트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(2,4-디메톡시페닐)피롤리딘-3-카복실산

<1448> 실시예 49A의 피페로날을 2,4-디메톡시벤즈알데하이드로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ )(소량 회전 이성체)  $\delta$  7.61 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.30 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.82 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.55 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.45 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 3.90 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.70-2.90 (8H, m), 2.85 (3H, s), 1.50 (2H, 7중선,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.87 (0.77)(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ).

MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  471 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 64.51; H, 7.39; N, 5.79.

실측치 : C, 64.65; H, 7.07; N, 5.75.

<1450> 실시예 148

<1451> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(5-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산

<1452> 실시예 49A의 피페로날을 2,3-디하이드로벤조푸란-5-카복스알데하이드로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, dd,  $J=7\text{Hz}$ , 3Hz), 6.86 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.72 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 4.56 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.78 (3H, s), 3.62 (1H, m), 3.50-3.25 (4H, m), 3.17 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.15-2.90 (5H, m), 2.79 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 1.43 (3H, m), 1.26 (3H, m), 1.08 (2H, m), 0.87 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.81 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ).

MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  509 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석.

계산치 : C, 70.22; H, 7.95; N, 5.46.

실측치 : C, 70.21; H, 7.92; N, 5.36.

<1455> 실시예 149

<1456> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(4-메톡시페닐)피롤리딘-3-카복실산

<1457> 실시예 49A의 피페로날을 4-메톡시벤즈알데하이드로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.30 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.87 (4H, dd,  $J=7\text{Hz}$ , 3Hz), 3.78 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.63 (1H, m), 3.50–3.20 (4H, m), 3.15–2.90 (5H, m), 2.78 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 1.43 (3H, m), 1.27 (3H, m), 1.09 (2H, m), 0.87 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.81 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ).

MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  497 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 원소분석.

계산치 : C, 70.13; H, 8.12; N, 5.64.

실측치 : C, 69.78; H, 8.10; N, 5.54.

<1460> 실시예 150

<1461> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘-3-카복실산

<1462> 실시예 49A의 피페로날을 3,4-디플루오로벤즈알데하이드로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (1H, m), 7.30 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.20–7.00 (2H, m), 6.87 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.78 (3H, s), 3.79 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.50–3.30 (3H, m), 3.23 (1H, m), 3.15–2.90 (4H, m), 2.78 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 1.43 (2H, m), 1.27 (4H, m), 1.08 (2H, m), 0.85 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.80 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ).

MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  503 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석.

계산치 : C, 64.60; H, 7.36; N, 5.38.

실측치 : C, 64.59; H, 7.20; N, 5.35.

<1464> 실시예 151

<1465> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(2,4-디메톡시페닐)피롤리딘-3-카복실산

<1466> 실시예 49A의 피페로날을 2,4-디메톡시벤즈알데하이드로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.92 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.60 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, dd,  $J=6\text{Hz}$ ,  $2\text{Hz}$ ), 5.35 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 4.20 (3H, m), 4.10 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.75 (3H, m), 3.17 (2H, hep,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.05 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.30 (4H, m), 1.07 (4H, m), 0.87 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.80 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ).

MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  527 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1.30\text{TFA}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 58.02; H, 6.47; N, 4.15.

실측치 : C, 57.92; H, 6.43; N, 4.07.

실시예 152

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-페닐-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

실시예 49B의 것을 에틸 벤조일 아세테이트로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50-7.25 (5H, m), 7.04 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, dd,  $J=7\text{Hz}$ ,  $3\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 5.94 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.92 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 3.85 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.64 (1H, m), 3.42 (3H, m), 3.27 (2H, m), 3.20-2.90 (5H, m), 2.81 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 1.43 (2H, m), 1.27 (4H, m), 1.05 (2H, m), 0.85 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.80 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ )

MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  481 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 69.98; H, 7.55; N, 5.83.

실측치 : C, 69.69; H, 7.63; N, 5.71.

실시예 153

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-페닐-4-(5-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산

실시예 49B의 것을 에틸 벤조일 아세테이트로 그리고 실시예 49A의 피페로닐을 2,3-디하이드로벤조푸란-5-카복스알데하이드로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 (2H, m); 7.40 (4H, m), 7.13 (1H, dd,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 6.72 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 5.40 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 4.56 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 4.18 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 4.07 (2H, m), 3.79 (2H, m), 3.48 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 3.35 (1H, m), 3.28 (3H, m), 2.95 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.28 (4H, m), 1.10 (2H, m), 0.93 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.78 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ).

MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  479 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1 \text{ 10TFA}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 62.04; H, 6.52; N, 6.52.

실측치 : C, 61.89; H, 6.44; N, 4.57.

<1478> 실시예 154

<1479> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-*t*-부틸페닐)-4-(5-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산

<1480> 실시예 49B의 것을 4-*t*-부틸아세트페논을 출발물질로 하여 문헌[참조: Krapcho et al., Org. Syn. 47:20(1967)]에 기재된 방법에 의해 제조된 *t*-부틸 벤조일아세테이트로 그리고 실시예 49A의 피페로날을 2,3-디하이드로벤조푸란-5-카복스알데하이드로 대체하고서 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60-7.30 (6H, m), 6.90 (1H, m), 4.50 (2H, m), 3.95 (1H, m), 3.85-2.95 (11H, m), 2.90 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 1.58 (2H, m), 1.50 (7H, m), 1.41 (6H, s), 1.10 (2H, m), 1.00 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.90 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ).

MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  535 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석.

계산치 : C, 73.50; H, 8.69; N, 5.19.

실측치 : C, 73.57; H, 8.58; N, 5.14.

<1482> 실시예 155

<1483> 트랜스, 트랜스-2-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(4-플루오로페닐)피롤리딘-3-카복실산

<1484> 실시예 49A의 피페로날을 4-플루오로벤즈알데하이드로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.



$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 (1H, m), 7.42 (1H, dd,  $J=7\text{Hz}$ , 3Hz), 7.36 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.01 (3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.83 (1H, m), 3.8 (3H, s), 3.67 (1H, m), 3.47 (3H, m), 3.30–2.90 (5H, m), 2.82 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 1.43 (2H, m), 1.28 (4H, m), 1.08 (2H, m), 0.90 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.82 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ).

MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  485 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{FN}_2\text{O}_4$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 69.40; H, 7.70; N, 5.78.

실측치 . C, 69.03; H, 8.00; N, 5.74.

<1486> 실시예 156

<1487> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(3-푸릴)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

<1488> 실시예 49B의 것을  $\beta$ -옥소-3-푸란프로피오네이트로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 (2H, m), 6.97 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, dd,  $J=7\text{Hz}$ , 3Hz), 6.72 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.42 (1H, s), 5.94 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.92 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 3.90 (1H, m), 3.70–3.25 (5H, m), 3.20–2.90 (4H, m), 2.85 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 1.43 (2H, m), 1.40–1.05 (6H, m), 0.90 (6H, m)

MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  471 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 66.36; H, 7.28; N, 5.95.

실측치 : C, 66.09; H, 7.24; N, 5.87.

<1491> 실시예 157

<1492> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(이소프로필)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

<1493> 실시예 49B의 것을 에틸 이소부티릴아세테이트로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.85 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.76 (1H, dd,  $J=6\text{Hz}$ ,  $2\text{Hz}$ ), 6.71 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 5.92 (2H, s), 3.75 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 3.66 (1H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.42 (3H, m), 3.25 (3H, m), 3.11 (2H, m), 2.83 (1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.88 (1H, m), 1.55 (4H, m), 1.32 (4H, m), 0.92 (12H, m).

MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  447 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.50\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 65.91; H, 8.63; N, 6.15.

실측치 : C, 66.07; H, 8.10; N, 6.03.

<1495> 실시예 158

<1496> 트랜스,트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-*t*-부틸페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

<1497> 실시예 49B의 것을 4-*t*-부틸아세토펜을 출발물질로 하여 문헌[참조: Krapcho et al., Org. Syn. 47:20(1967)]에 기재된 방법에 의해 제조된 4-*t*-부틸벤조일아세테이트로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 (4H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $3\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 5.94 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.92 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 3.77 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 3.65-3.25 (5H, m), 3.15-2.85 (4H, m), 2.73 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 1.45 (2H, m), 1.29 (13H, s), 1.00 (2H, m), 0.86 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.76 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ).

MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  537 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 71.61; H, 8.26; N, 5.22

실측치 : C, 71.43; H, 8.09; N, 5.11.

<1499> 실시예 159

<1500> 트랜스,트랜스-1-(N,N-디부틸카보닐메틸)-2-(4-*t*-부틸페닐)-4-(5-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산

<1501> 실시예 49B의 것을 메틸 이소부틸아세테이트로 그리고 실시예 49A의 피페로날을 2,3-디하이드로벤조푸란-5-카복스알데하이드로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (1H, s), 7.13 (1H, dd,  $J=7\text{Hz}$ , 2Hz), 6.82 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 4.68 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 4.48 (1, s), 3.19 (3H, m), 3.80 (3H, m), 3.48 (2H, m), 3.3 (5H, m), 2.41 (1H, m), 1.65 (4H, m), 1.44 (4H, m), 1.21 (3H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 1.17 (3H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 1.05 (6H, m).

MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  445 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1.2\text{TFA}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 58.67; H, 7.14; N, 4.82.

실측치 : C, 58.54; H, 7.25; N, 4.74.

<1503> 실시예 160

<1504> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(안티-4-메톡시사이클로헥실)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

<1505> 실시예 160A

<1506> 신(svn) 및 안티(anti) 메틸 4-메톡시사이클로헥사노일아세테이트

<1507> 신, 안티-4-메톡시사이클로헥산 카복실산(5.00g, 31.6mmol) 및 카보닐디이미다졸(6.15g, 37.9mmol, 1.2eq)을 실온의 무수 테트라하이드로푸란(50mL)에서 6시간 동안 교반한다. 동시에, 염화마그네슘(3.01g, 31.6mmol) 및 에틸 말로네이트 칼륨염(7.52g, 44.2mmol, 1.4당량)을 50°C의 무수 테트라하이드로푸란(75mL)에서 6시간 동안 교반한다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각하고, 상기 이미다졸-산 혼합물을 이곳에 첨가한다. 상기 반응물을 밤새 실온에서 교반한다. 상기 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 클로로포름/물에 용해시킨다. 상기 유기상을 5% 이황산칼륨, 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 감압하에서 농축한다. 잔류물을 175g 실리카 겔에서 헥산 중의 20% 에틸 아세테이트로 용출시켜 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 신 및 안티 메톡시사이클로헥실  $\beta$ -케토 에스테르의 순수한 분획을 수득한다. 용매를 감압하에서 제거하여 무색 오일로서 트랜스-4-메톡시사이클로헥실  $\beta$ -케토 에스테르(914mg) 및 무색 오일로서 시스 4-메톡시사이클로헥실  $\beta$ -케토 에스테르(1.07g)을 수득한다.

<1508> 실시예 160B

<1509> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(안티-4-메톡시사이클로헥실)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

<1510> 실시예 49B의 것을 실시예 160A로부터 수득한 안티 화합물로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.84 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.76 (1H, dd,  $J=7\text{Hz}$ , 2Hz), 6.61

(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 5.92 (2H, s), 3.69 (2H, m), 3.50-3.27 (5H, m), 3.26 (3H, s),

3.25-3.00 (3H, m), 2.88 (1H, m), 1.95 (2H, m), 1.62 (7H, m), 1.33 (9H, m),

0.97 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.92 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ).

MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  517 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.50\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석.

계산치 : C, 66.26; H, 8.63; N, 5.33.

실측치 : C, 66.27; H, 8.50; N, 5.13.

<1513> 실시예 161

<1514> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(신-4-메톡시사이클로헥실)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

<1515> 실시예 49B의 것을 실시예 160A로부터 수득한 신-화합물로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.84 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, dd,  $J=6\text{Hz}$ ,  $2\text{Hz}$ ), 6.61

(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 5.92 (2H, s), 3.65 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.32 (3H, s),

3.30-3.00 (6H, m), 2.82 (1H, m), 2.10 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.52 (6H, m),

1.33 (4H, m), 1.20-1.00 (4H, m), 0.96 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.91 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ).

MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  517 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.30\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 66.72; H, 8.61; N, 5.37.

실측치 : C, 66.76; H, 8.65; N, 5.28

<1517> 실시예 162

<1518> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2,4-디(5-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산

<1519> 실시예 162A

<1520> 5-아세틸-2,3-디하이드로벤조푸란

<1521> 메틸렌 클로라이드(30mL) 중의 아세틸 클로라이드(1.64mL, 23.0mmol, 1.3당량)의 0℃ 용액을 5℃ 미만의 온도로 유지하면서, 이곳에 영화 제2주석 (2.49mL, 21.3mmol, 1.2당량)을 첨가한다. 상기 용액을 15분간 0℃에서 교반하고 나서, 온도를 8℃ 미만으로 유지하면서, 메틸렌 클로라이드(5mL) 중의 2,3-디하이드로푸란(2.00mL, 17.7mmol) 용액을 적가한다. 상기 암적색 용액을 1시간 동안 2℃에서 교반하고 나서 빙수 50mL에 넣는다. 상기 반응물을 30분간 추가로 교반하고, 상기 층을 분리한다. 유기 층을 물 및 수성 중탄산나트륨으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. 잔류물을 150g 실리카 겔에서 hexan 중의 18% 에틸 아세테이트로 용출시켜 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 용매를 감압하에서 제거하여 황색 고형물로서 표제 화합물(2.68g, 93%)을 수득한다.

<1522> 실시예 162B

<1523> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2,4-디(5-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산

<1524> 실시예 49B의 것을 실시예 162A로부터 수득한 화합물로 그리고 실시예 49A의 피페로날을 2,3-디하이드로벤조푸란-5-카복스알데하이드로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.06 (2H, m), 6.75 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.70 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.40 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 4.58 (4H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.16 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 4.09 (2H, m), 3.82 (2H, m), 3.57 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 3.38 (1H, m), 3.30-3.05 (6H, m), 2.95 (2H, q,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.50 (2H, m), 1.30 (4H, m), 1.15 (2H, m), 0.94 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.83 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ).

MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  521 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 1.25\text{TFA}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 60.67; H, 6.27; N, 4.22.

실측치 . C, 60.49; H, 6.18; N, 4.13.

<1526> 실시예 163

<1527> 트랜스,트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(3-푸릴)-4-(5-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산

<1528> 실시예 49B의 것을 메틸  $\beta$ -옥소-3-푸란프로피오네이트로 그리고 실시예 49A의 피페로날을 2,3-디하이드로벤조푸란-5-카복스알데하이드로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.38 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=7\text{Hz}$ , 3Hz), 6.70 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.41 (1H, m), 4.57 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.95 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.63 (1H, m), 3.55 (1H, d,  $J=14$ ), 3.50-3.25 (4H, m), 3.18 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.15-2.95 (3H, m), 2.87 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 1.45 (4H, m), 1.35-1.10 (4H, m), 0.85 (6H, m).

MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  469 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석.

계산치 : C, 68.55; H, 7.78; N, 5.92.

실측치 : C, 68.62; H, 7.68; N, 5.82.

<1530> 실시예 164

<1531> 트랜스,트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(3-플루오로페닐)피롤리딘-3-카복실산

<1532> 실시예 49A의 피페로날을 3-플루오로벤젠카복스알데하이드로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.22 (2H, m), 6.91 (1H, m), 6.86 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.79 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.68 (1H, m), 3.55-3.37 (3H, m), 3.29 (1H, m), 3.15-2.90 (5H, m), 2.78 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 1.43 (2H, m), 1.25 (4H, m), 1.07 (2H, m), 0.87 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.80 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ).

MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  485 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 68.76; H, 7.73; N, 5.73.

실측치 : C, 68.87; H, 7.69; N, 5.67.

<1535> 실시예 165

<1536> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(3-피리딜)피롤리딘-3-카복실산

<1537> 실시예 49A의 피페로날을 3-피리딘카복스알데하이드로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다. 니트로 스티렌을 문헌[참조: Bourguignon, et al., Can. J. Chem. 63:2354(1985)]에 기재된 방법에 의해 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.82 (1H, bs); 8.73 (1H, bd,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.62 (1H, bd,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, bdd,  $J=9\text{Hz}$ , 3Hz), 7.38 (2H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 6.90 (2H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 4.39 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 3.95 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.79 (1H, m), 3.68 (1H, d,  $J=18\text{Hz}$ ), 3.50-3.50 (3H, m), 3.25-2.90 (6H, m), 1.47 (2H, m), 1.31 (4H, m), 1.20 (2H, m), 0.92 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.83 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ).

MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  468 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

$\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1.65\text{TFA}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 55.50; H, 5.94; N, 6.41.

실측치 : C, 55.53; H, 5.90; N, 6.27.

<1539> 실시예 166

<1540> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(2-플루오로페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

<1541> 실시예 49B의 것을 에틸 2-플루오로벤조일아세테이트로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 (1H, dt,  $J=7\text{Hz}$ , 3Hz), 7.25 (1H, m), 7.13 (1H, dt,  $J=7\text{Hz}$ , 3Hz), 7.02 (2H, m), 6.88 (1H, dd,  $J=7\text{Hz}$ , 3Hz), 6.73 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 5.93 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.92 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 4.25 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 3.68 (1H, m), 3.42 (3H, m), 3.39 (1H, m), 3.20-2.95 (4H, m), 2.91 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 1.45 (3H, m), 1.26 (3H, m), 1.08 (2H, m), 0.87 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.81 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ).

MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  499 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{FN}_2\text{O}_5 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 66.85; H, 7.11; N, 5.57.

실측치 : C, 66.51; H, 6.67; N, 5.18.

<1543> 실시예 167

<1544> 트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(3-플루오로페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

<1545> 실시예 49B의 것을 메틸 3-플루오로벤조일아세테이트로 대체하고서, 실시예 1 및 49에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (1H, m), 7.18 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, m), 7.00 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.95 (1H, m), 6.86 (1H, dd,  $J=7\text{Hz}$ , 2Hz), 6.75 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 5.93 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.92 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 3.94 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 3.63 (1H, m), 3.42 (3H, m), 3.35-2.95 (5H, m), 2.87 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 1.44 (3H, m), 1.27 (3H, m), 1.10 (2H, m), 0.88 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.81 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ).

MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  499 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{FN}_2\text{O}_5$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 67.45; H, 7.08; N, 5.62.

실측치 : C, 67.32; H, 7.05; N, 5.40.

<1547> 실시예 168

<1548> 트랜스, 트랜스-1-(4-N,N-디부틸아미노페닐)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산

<1549> 4-니트로-1-플루오로벤젠, 메틸 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-피롤리딘-3-카복실레이트(실시예 6A로부터 수득한 화합물) 및 디이소프로필에틸아민을 디옥산 중에서 가열하여 메틸 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(4-니트로페닐)-피롤리딘-3-카복실레이트를 수득한다. 상기 니트로 화합물을 수소화시켜 상응하는 아미노페닐 화합물을 수득한다. 상기 아미노페닐 화합물을, 문헌[참조: Borch, J. Am Chem. Soc. 93:2897(1971)]에 따라, 부티르알데하이드 및 나트륨 시아노보로하이드라이드와 반응시켜 상응하는 N,N-디부틸아미노페닐 화합물을 수득한다. 실시예 1D의 방법을 사용하여 수산화나트륨으로 가수분해하여 표제 화합물을 수득한다.





피롤리딘-3-카복실산;

- <1578> 192 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-프로필아미노카보닐아미노)에테닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1579> 193 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-프로필아미노카보닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1580> 194 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(3-옥소헥스-1-에닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1581> 195 트랜스, 트랜스-2-(2,4-디메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1582> 196 트랜스, 트랜스-2-(2-카복시-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1583> 197 트랜스, 트랜스-2-(2-아미노카보닐-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1584> 198 트랜스, 트랜스-2-(2-메탄설폰아미도-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1585> 199 트랜스, 트랜스-2-(2-아미노카보닐메톡시-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1586> 200 트랜스, 트랜스-2-(2-메톡시에톡시-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1587> 201 트랜스, 트랜스-2-(2-카복시메톡시-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1588> 202 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시-2-테트라졸릴메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1589> 203 트랜스, 트랜스-2-(2-알릴옥시-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1590> 204 트랜스, 트랜스 2,4-비스(4-메톡시페닐)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1591> 205 트랜스, 트랜스 2,4-비스(1,3-벤조디옥솔-5-일)-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1592> 206 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1593> 207 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1594> 208 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-(4-메톡시페닐)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1595> 209 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-페닐아미노카보닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1596> 210 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-알릴아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1597> 211 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-(n-부틸)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1598> 212 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-이소부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1599> 213 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-사이클로펜틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1600> 214 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-(2-메톡시에틸)아미노카보닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1601> 215 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-부톡시에틸아미노카보닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1602> 216 트랜스, 트랜스-2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-(4-메톡시페닐)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1603> 217 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,4-벤조디옥솔-6-일)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1604> 218 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-이소프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1605> 219 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-에틸아미노카보닐메

틸)-피롤리딘-3-카복실산;

- <1606> 220 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-(1-메틸프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1607> 221 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1608> 222 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1609> 223 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-( $\alpha$ -(N-메틸-N-프로필아미노카보닐)벤질)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1610> 224 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1611> 225 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-부틸아미노카보닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1612> 226 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-(4-메톡시페닐)아미노카보닐)-3-피롤리딘-3-카복실산;
- <1613> 227 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-페닐아미노카보닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1614> 228 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-알릴아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1615> 229 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-이소부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1616> 230 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-사이클로펜틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1617> 231 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-메톡시에틸아미노카보닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1618> 232 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-부톡시에틸아미노카보닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1619> 233 트랜스, 트랜스-2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-(4-메톡시페닐)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1620> 234 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,4-벤조디옥실-6-일)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1621> 235 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-이소프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1622> 236 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디에틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1623> 237 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-(1-메틸프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1624> 238 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-페닐아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1625> 239 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(1-(N-메틸-N-페닐아미노카보닐)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1626> 240 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-( $\alpha$ -(N-메틸-N-페닐아미노카보닐)벤질)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1627> 241 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-이소부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1628> 242 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-사이클로헥실아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1629> 243 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1630> 244 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(이소부틸옥시에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1631> 245 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(부틸설포닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1632> 246 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(이소프로필설포닐아미노에틸)-

피롤리딘-3-카복실산;

- <1633> 247 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(에톡시메틸카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1634> 248 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-에틸부티릴메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1635> 249 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-(3,4-디메톡시벤질)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1636> 250 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[(1R)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐)부틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <1637> 251 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[(1S)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐)부틸]-피롤리딘-3-카복실산;
- <1638> 252 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(3-이소프로폭시프로필)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1639> 253 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(5-메틸헥실)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1640> 254 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(5-메틸-2-헥세닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1641> 255 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(5-메틸-4-헥세닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1642> 256 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(3,5-디메틸-2-헥세닐)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1643> 257 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-메틸-N-이소부티릴아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1644> 258 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-(2,2-디메틸프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1645> 259 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1646> 260 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-벤질아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1647> 261 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(5-인다닐)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1648> 262 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1649> 263 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1-메틸인돌-5-일)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1650> 264 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(2-나프틸)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1651> 265 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,2-디메톡시-4-페닐)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1652> 266 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1-메톡시-3-페닐)-1-(N-메톡시-N-프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;
- <1653> 실시예 267-288
- <1654> 실시예 1 및 반응식 11에 기술된 방법에 따라 다음의 화합물을 제조할 수 있다.
- <1655> 267 트랜스, 트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피페리딘-4-카복실산;
- <1656> 268 트랜스, 트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(아미노카보닐메틸)-피페리딘-4-카복실산;
- <1657> 269 트랜스, 트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(4-플루오로벤질)-피페리딘-4-카복실산;
- <1658> 270 트랜스, 트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-에톡시에틸)-피페리딘-4-카복실산;
- <1659> 271 트랜스, 트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-프로폭시에틸)-피페리딘-4-카복실산;
- <1660> 272 트랜스, 트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(2-메톡시에톡시)에틸]-피페

리딘-4-카복실산;

- <1661> 273 트랜스, 트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(2-피리딜)에틸]-피페리딘-4-카복실산;
- <1662> 274 트랜스, 트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(모르폴린-4-일카보닐)-피페리딘-4-카복실산;
- <1663> 275 트랜스, 트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(부틸아미노카보닐)-피페리딘-4-카복실산;
- <1664> 276 트랜스, 트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(4-메톡시페닐아미노카보닐)-3-피페리딘-4-카복실산;
- <1665> 277 트랜스, 트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-아세틸피페리딘-3-카복실산;
- <1666> 278 트랜스, 트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-푸로일)-피페리딘-3-카복실산;
- <1667> 279 트랜스, 트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(페닐아미노카보닐)-피페리딘-4-카복실산;
- <1668> 280 트랜스, 트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(알릴아미노카보닐메틸)-피페리딘-4-카복실산;
- <1669> 281 트랜스, 트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(n-부틸아미노카보닐메틸)-피페리딘-4-카복실산;
- <1670> 282 트랜스, 트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-n-부틸-N-메틸아미노카보닐메틸)-피페리딘-4-카복실산;
- <1671> 283 트랜스, 트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(피롤리딘-1-일카보닐메틸)-피페리딘-4-카복실산;
- <1672> 284 트랜스, 트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(이소부틸아미노카보닐메틸)-피페리딘-4-카복실산;
- <1673> 285 트랜스, 트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(사이클로펜틸아미노카보닐메틸)-피페리딘-4-카복실산;
- <1674> 286 트랜스, 트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(모르폴린-4-일아미노카보닐메틸)-피페리딘-4-카복실산;
- <1675> 287 트랜스, 트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-페녹시에틸)-피페리딘-4-카복실산;
- <1676> 288 트랜스, 트랜스-3-(4-메톡시페닐)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(메톡시에틸아미노카보닐)-피페리딘-4-카복실산.
- <1677> 실시예 289
- <1678> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(4-디부틸아미노페닐)-피롤리딘-3-카복실산
- <1679> 4-니트로-플루오로벤젠, 에틸 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-피롤리딘-3-카복실레이트(실시예 6A) 및 디이소프로필 에틸아민을 디옥산 중에서 가열하여 에틸 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(4-니트로페닐)-피롤리딘-3-카복실레이트를 수득한다. 이를 보치(Borch)의 방법[참조 : J. Am Chem. Soc., 93, 2897, 1971]에 따라 부티르알데하이드 및 나트륨 시아노보로하이드리드와 반응시켜 상응하는 N,N-디부틸아미노페닐 화합물을 수득하고, 이를 실시예 10의 방법을 사용하여 수산화나트륨으로 가수분해하여 표제 화합물을 수득한다.
- <1680> 실시예 290
- <1681> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-디부틸아미노피리미딘-4-일)피롤리딘-3-카복실산
- <1682> 게르손(GerSon)의 방법[참조 : J. Heterocyclic Chem. 24, 205, 1987]에 따라 2-4-디클로로피리미딘으로부터 2-(디부틸아미노)-4-클로로피리미딘을 제조한다. 상기 화합물 에틸 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-피롤리딘-3-카복실레이트(실시예 6A) 및 디-이소프로필 에틸아민을 디옥산 중에서 가열하여 중간체 에틸 에스테르를 수득하고, 이를 실시예 10의 방법을 사용하여 수산화나트륨으로 가수분해하여 표제 화합물을 수득한다.
- <1683> 실시예 291
- <1684> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-부틸-N-페닐아미노카보닐메틸)피롤리딘-3-카복실산

<1685> 표제 화합물을 실시예 1의 일반적 방법에 따라 제조한다.

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 531 (M+H)<sup>+</sup>.

C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>에 대한 원소분석:

계산치 : C, 70.17; H, 6.46; N, 5.28.

실측치 : C, 70.36; H, 6.52; N, 4.99.

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.87 (t, 3H, J=8); 1.2-1.35 (m, 2H), 1.35-1.5 (m, 2H); 2.78

(m, 2H), 3.10 (t, 1H, J=9); 3.26 (d, 1H, J=15); 3.44 (dd, 1H, J=5.10);

3.5-3.7 (m, 3H); 3.77 (m, 1H); 3.78 (s, 3H); 5.93 (s, 2H); 6.7-6.9 (m, 4H);

7.0-7.2 (m, 5H); 7.4 (m, 3H).

<1687> 실시예 292

<1688> 나트륨 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실레이트

<1689> 실시예 292A

<1690> 에틸 3-(4-메톡시페닐)-3-옥소프로피오네이트

<1691> 동일한 환류 시스템을 지닌, 두개의 65-L 반응기 및 35-L 반응기에서 반응을 동시에 진행시킨다. 질소 대기를 두 곳에서 유지한다. 미네랄오일 중의 60% 수소화나트륨 4.0kg(100mol) 및 톨루엔 32L을 주위 온도의 반응기에 장입한다. 상기 혼합물을 5분 동안 교반하고 침전시킨다. 상기 톨루엔 용액 20L을 흡입(aspiration)시킨다. 톨루엔 28L을 첨가하고, 5분 동안 교반하고, 침전시키고 상기 톨루엔 용액 28L을 흡입시킨다. 톨루엔 68L 및 디에틸 카보네이트 8.4L(69.7mol)을 첨가한다. 교반하기 시작하고 반응기 재킷 내의 실링(Syltherm)(Note 4)의 유동을 개시시킨다. 톨루엔 12L 중의 4-메톡시아세토페논 5.0kg(33.3mol)의 용액을 20분 동안 첨가한다. 첨가가 완료되면, 상기 재킷 온도를 10℃로 감소시키고 16시간 동안 계속하여 교반한다. 탈염수 23L 중의 빙초산 6.7L(117mol) 용액을, 앞서 상기 아세토페논 용액에 대하여 사용되었던 것과 동일한 비율로 공급한다. 첨가가 완료되면, 교반을 중단하고 상기 층을 분리한다. 수층을 톨루엔 13L로 1회 세척한다. 합한 유기 층을 7%(w:w) 수성 중탄산 나트륨 6.7L로 2회 세척한다. 상기 톨루엔 용액을 23%(w:w) 수성 염화나트륨 6.7L로 1회 세척한다. 상기 유기 용액을 황산 나트륨 10kg으로 건조시키고, 여과하고, 상기 용매를 회전식 증발기에서 제거하여 목적하는 산물을 수득한다.

<1692> 실시예 292B

<1693> 3,4-메틸렌디옥시-1-(2-니트로에테닐)-벤젠

<1694> 의도적으로 제작된 앵커 교반기를 구비한 45-L의 저온 반응기내에서, 메탄올 9L 중의 피페로닐 5.537kg(36.9mol) 및 니트로메탄 2.252kg(36.9mol)을 15° -20℃로 용해시킨다. 재킷 온도를 -5℃로 고정시키고 상기 반응 용액을 +3.5℃ 온도까지 냉각시킨다. 물 3.7L로 희석시킨 50%(w:w) 수성 수산화나트륨 3.10kg(38.8mol)의 21℃ 용액을 주입시킨다. 반응 온도를 10° 내지 15℃에서 유지한다. 첨가가 완료되면, 재킷 온도를 1℃로 재고정하고 30분간 계속하여 교반한다. 물 19L 중의 얼음 7kg의 혼합물을 첨가하여 상기 고형물의 대부분을 용해시킨다. 상기 반응 혼합물을 캔버스를 통해 여과시키고 27R10SV 허니콤(Honeycomb) 필터를 통해 여과시킨다. 여과된 용액을 계량하여 탈염수 11.1L 중의 농축 염산 7.4L의 21℃ 혼합물을 수득한다. 최종 반응 온도는 26℃이다. 그 결과로 수득한 산물을 원심분리하고 세척액 pH가 6 이상(pH 지시페이퍼)으로 오를때까지 세척한다. 조 산물을 디클로로메탄 92L에 용해시키고 상기 층을 분리한다. 상기 수층을 디클로로메탄 8L로 1회 세척한다. 합한 유기물을 황산 마그네슘 1.32kg으로 건조시키고 왓트만(Whatman) #1 종이를 통해 여과시킨다. 용적을 20%까지 감소시키고 상기 용액을 4℃까지 냉각시킨다. 왓트만 #1 종이를 통해 여과에 이어, 공기 누출구가 존재하는 진공하에서 주위 온도로 건조하여 첫번째 조 산물 1.584kg(22%)을 수득한다. 상기 MLS를 25%까지 농축시키고 이어서 유사하게 냉각시키고, 여과하고, 건조시켜 두번째 조 산물 0.262kg(4%)을 수득한다. 상기 황색 산물을 빛과 공기가 존재하는 곳에 방치하면, 어두운 색을 띄게 된다.

<1695> 실시예 292C

<1696> 에틸 2-(4-메톡시벤조일)-3-(3,4-메틸렌디옥시-페닐)-4-니트로-부타노에이트

<1697> 주위 온도에서 교반시키는 45-L의 반응기에 3,4-메틸렌디옥시-1-(2-니트로에테닐)-벤젠 5.819kg(30.1mol) 및 에틸 아세테이트 24L을 장입한다. 에틸 아세테이트 16L 중의 에틸 3-(4-메톡시페닐)-3-옥소프로피오네이트 5.355kg(24.1mol) 용액을 첨가한다. 1,8-디아자-바이사이클로[5.4.0]온덱-7-엔 280g(275ml, 1.84mol)을 4등분하여 2.5시간 동안 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 디칼리트를 통해 여과시키고 그 결과로 수득한 여액을 더 이상 정제하지 않고 다음 단계에서 사용한다.

- <1698> 실시예 292D
- <1699> 에틸 2-(4-메톡시페닐)-4-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-4,5-디하이드로-3H-피롤-3-카복실레이트
- <1700> 실시예 292C의 산물(에틸 아세테이트 중의 에틸 2-(4-메톡시벤조일)-3-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-4-니트로부타노에이트 300g으로 구성된 용액 1316ml)을  $\text{RaNi}$  # (300g)을 함유하는 유리 반응기에 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 4기압의 수소환경하의 실온에서 18시간 동안 진탕시키고 나일론 0.20마이크론 47mm밀리포어(millipore)를 통해 여과시킨다.
- <1701> 상기 여액을 농축시켜 암흑색 용액 1.4kg을 수득하고, 이를 85:15, 헥산:에틸 아세테이트로 용출시켜 정상(normal phase) 실리카 겔 크로마토그래피로 정제한다. 결정이 형성될때까지 상기 분획을 배합시키고 농축시킨다(상기와 같다). 상기 용액을 0℃까지 냉각시키고 여과시킨다. 상기 고형물을 85:15, 헥산:에틸 아세테이트 2L(0℃)로 세척한다. 상기 고형물 50℃의 진공하에서 건조시켜 일정 중량의 표제 화합물 193.4g(21% 수율, 융점 80-81℃)을 수득한다. 산물 200g(23% 수율)을 모액으로부터 더 수득한다.
- <1702> 실시예 292E
- <1703> 에틸 2-(4-메톡시페닐)-4-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-피롤리딘-3-카복실레이트
- <1704> 자기 교반기, 적가 깔대기, 온도 탐침 및 질소 유입구를 구비한 12-L 플라스크에 에틸 2-(4-메톡시페닐)-4-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-4,5-디하이드로-3H-피롤-3-카복실레이트 0.460kg(1.25mol)을 장입한다. 상기 반응 용기의 기체를 질소로 제거한다. 무수 에탄올 3.7L 및 THF 1.12L를 첨가한다. 브로모크레졸 그린 31mg 및 나트륨 시아노보로하이드라이드 94.26g(1.5mol)을 첨가한다. 이어서 무수 에탄올 400mL 및 12M HCl 200mL을 함유한 용액을 첨가한다. 첨가를 완료한 후, 상기 반응 혼합물을 30분간 교반한다. 출발 물질이 소비된 후, 7%수성  $\text{NaHCO}_3$  0.5L을 첨가한다. 상기 반응혼합물을 농축시키고 에틸 아세테이트 5L로 희석시킨다. 상기 유기 층을 7% 수성  $\text{NaHCO}_3$  2L로 2회 세척하고 23% 수성 NaCl 2.5L로 1회 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  190g으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 농후한 황색 오일 상태의 표제 화합물 447g을 수득한다.
- <1705> 실시예 292F
- <1706> 에틸 2-(4-메톡시페닐)-4-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)피롤리딘 3-카복실레이트
- <1707> 오버헤드 교반기, 질소 유입구 및 응축기가 구비된 22-L 플라스크에 에틸 2-(4-메톡시페닐)-4-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-피롤리딘-3-카복실레이트(2.233kg, 6.02mol)을 장입한다. 상기 반응 용기의 기체를 질소로 제거한다. 오프아세토니트릴 13.2L, 디이소프로필에틸아민(2.71kg, 20.9mol) 3.66L 및 디부틸아미도메틸브로마이드(6.26mol) 1.567kg을 첨가한다. 상기 혼합물을 98℃에서 17시간 동안 환류시킨다. 출발 물질이 소비된 후, 결정이 형성될 때까지 상기 혼합물을 농축시킨다. 상기 고형물을 여과시키고 에틸렌 아세테이트(0℃) 4L로 세척한다. 휘발성 물질이 전부 제거될때까지, 상기한 바와같이 여액의 농축을 계속한다. 잔류물을 에틸 아세테이트 40L로 희석시키고 탈염수 20L로 세척한다. 상기 유기층을 23% 수성 NaCl 8L로 세척하고  $\text{MgSO}_4$  0.399kg으로 건조시키고 여과시킨다. 상기한 바와 같이 농축하여 암흑색 오일 상태의 표제 화합물 3.112kg(96% 수율)을 수득한다.
- <1708> 실시예 292G
- <1709> 에틸 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(3,4-디옥시페닐)-피롤리딘 3-카복실레이트 및 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(3,4-디옥시페닐)-피롤리딘-3-카복실산의 제조
- <1710> 오버헤드 교반기, 질소 유입구 및 응축기를 구비한 35L-반응기에 에틸 2-(4-메톡시페닐)-4-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-피롤리딘 3-카복실레이트(5.78mol) 3.112kg을 장입한다. 무수 에탄올 16.4L을 첨가하고 반응 용기의 기체를 질소로 제거한다. 나트륨 에톡사이드(1.69mol) 0.115kg을 첨가하고 상기 혼합물을 79℃에서 1시간 동안 환류시킨다. 상기 혼합물을 15℃까지 냉각시키고 7.6M NaOH 용액(38.1mol) 5L를 첨가한다. 상기 혼합물을 15℃에서 18시간 동안 교반한다. 용매를 증발시키고 잔류물을 탈염수 15.8L에 용해시키고 에테르 28L로 추출한다. 상기 에테르 용액을 탈염수 9.5L로 세척한다. 수성 세척물을 에테르 3L로 추출한다. 12M HCl 0.340L을 수층에 첨가한다. 수층을 에틸아세테이트 24L로 추출한다. 유기층을 23% 수성 NaCl 9L로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  0.298kg으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 암흑색 오일 2.132kg을 수득한다. 상기 오일을 에테르 18L로 분쇄시킨다. 원하지 않은 고형물을 여과하고 나중에 사용하기 위하여 보관한다. 모액을 농축시켜 밝은 빛의 발포체 1.102kg을 수득한다. 상기 발포체를 에틸 아세테이트 5.5L에서 65℃까지 가열하여 용해시킨다. 헥산 14L을, 용액의 환류가 유지될 수 있을 정도로 천천히 첨가한다. 상기 혼합물을 10℃까지 냉각시키고 여과시킨다. 결정을 에테르(0℃)로 세척하고 50℃의 진공하에서 건조시켜 일정 중량의 조 산물 0.846kg(43% 수율, 융점 119-120)을 수득하고, 이를 정상 실리카 겔 크로마토그래피로 더 정제한다.
- <1711> 실시예 292H
- <1712> 나트륨 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실레이트
- <1713> 20-L 플라스크에 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산(0.927kg, 1.819mol)을 장입한다. 메탄올 4.65L에 용해시킨 NaOH(1.80mol) 0.0720kg 용액을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 농축시켜 오일을 수득한다. 펜탄(4L)을 첨가하고 용액을 재농축시킨다. 펜탄(4L)을 또 첨가하고 상기 용액을 농축시켜 연한 황갈색 발포체를 수득한다. 상기 발포체를 50℃의 진공하에서 건조시켜 일정 중량의 표제 화합물 0.937kg(97% 수율)을 수득한다.



- <1714> 실시예 293
- <1715> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[데카하이드로이소퀴놀린-2-카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산
- <1716> 실시예 1에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. NMR(CD<sub>3</sub>OD, 300MHz)는 이성체의 혼합물을 나타낸다.

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 521.

C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> · 1.3TFA에 대한 원소분석:

계산치 : C, 58.54; H, 6.62; N, 4.19.

실측치 : C, 58.34; H, 5.58; N, 4.00.

- <1718> 실시예 294
- <1719> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[3,3-디메틸피페리디닐-카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산
- <1720> 실시예 1에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. NMR(CD<sub>3</sub>OD, 300MHz)는 회전 이성체의 존재를 보여준다.

δ 0.84 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 1.35-1.6 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 5.96 (s, 2H),

6.81 (d, 1H, J=8), 6.90 (dd, 1H, J=1, 8), 7.01 (d, 2H, J=9), 7.03 (s, 1H),

7.47 (d, 2H, J=9).

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 495.

C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> · 1.4TFA에 대한 원소분석:

계산치 : C, 56.55; H, 5.45; N, 4.28.

실측치 : C, 56.52; H, 5.83; N, 4.26.

- <1722> 실시예 295
- <1723> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-이소-부톡시카보닐아미노)에틸]-피롤리딘-3-카복실산
- <1724> 실시예 61B의 메틸아민을 프로필아민으로, 그리고 실시예 61C의 이소부틸릴 클로라이드를 이소부틸 클로로포르메이트로 대체하는 점을 제외하고는, 실시예 61에 기술된 방법으로 표제 화합물을 제조한다. 상기 조 산물을 1:1 디에틸 에테르/헥산으로 분쇄하여 정제한다. 그 결과로 수득한 고형물을 CH<sub>3</sub>CN 및 물에 용해시키고 동결건조하여 백색 고형물 상태의 산물을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.80 (t, 3H,  $J=7$ ), 0.92 (m, 3H), 1.43 (h, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.7-1.9 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.7-3.9 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.95 (s, 2H), 6.72 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.82 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.30 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  527 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치 : C, 65.03; H, 7.34; N, 5.23.

실측치 : C, 65.13; H, 6.96, N, 4.95.

<1726> 실시예 296

<1727> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산

<1728> 실시예 10에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,

300MHz)은 회전 이성체의 존재를 나타낸다.  $\delta$  2.97 (m, 2H), 4.68 (s, 3H), 5.97

(s, 2H), 6.83 (d, 1H,  $J=8$ ), 6.9-7.0 (m, 3H), 7.03 (d, 1H,  $J=2$ ), 7.1-7.3 (m,

4H), 7.4-7.5 (m, 2H).

MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  515.

<1730> 실시예 297

<1731> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-디메틸아미노카보닐아미노)에틸]-피롤리딘-3-카복실산

<1732> 실시예 61B의 메틸아민을 프로필아민으로, 그리고 실시예 61C의 이소부틸릴 클로라이드를 디메틸 카바미로 대체하는 점을 제외하고는, 실시예 61에 기술된 방법으로 표제 화합물을 제조한다. 상기 조 산물을 0.1% TFA중의 10-70% 구배  $\text{CH}_3\text{CN}$ 으로 용출시켜 예비 HPLC(Vydac  $\mu\text{C}18$ )로 정제한다. 목적하는 분획을 동결 건조하여 백색 고형물 상태의 상기 산물을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.70(t, 3H,  $J=7$ ), 1.28(m, 2H), 2.75(s, 3H), 2.82(m,

2H), 3.1-3.45(m, 4H), 3.70(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.90(m, 3H), 4.72(m, 1H),

5.95(s, 2H), 6.75(d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.87(m, 3H), 7.05(s, 1H), 7.40(d, 2H,

$J=8\text{Hz}$ ). MS( $\text{CDI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  498( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 1.25 \text{ TFA}$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 55.35; H, 5.71, N, 6.56.

실측치: C, 55.41; H, 5.71; N, 6.41.



<1734> 실시예 298

<1735> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-프로필-N-(4-니트로벤젠설포닐)아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산

<1736> 실시예 66에 기술된 방법을 사용하여, 황색 고형물 상태의 표제 화합물을 제조한다.

용점: 85-87°C.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.77(t, J=7.5Hz, 3H), 1.38(6중선, J=7.5Hz, 2H), 2.20-2.29(m, 1H), 2.57-2.66(m, 1H), 2.82-3.15(m, 4H), 3.22(t, J=7.5Hz, 2H), 3.38(dd, J=3Hz, J=9Hz, 1H), 3.49-3.57(m, 1H), 3.59(d, J=9Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 5.96(s, 2H), 6.73(d, J=8Hz, 1H), 6.82(dd, J=1Hz, J=8Hz, 1H), 6.87(d, J=9Hz, 2H), 6.98(d, J=1Hz, 1H), 7.27(d, J=9Hz, 2H), 7.82(d, J=9Hz, 2H), 8.23(d, J=9Hz, 2H). MS(DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/e 612(M+H) $^+$ .

<1738> 실시예 299

<1739> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-프로필-N-n-펜탄설포닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산

<1740> 실시예 66에 기술된 방법을 사용하여, 백색 고형물 상태의 표제 화합물을 제조한다.

용점 59-61°C  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.79(t, J=7.5Hz, 3H), 0.90(t, J=6Hz, 3H), 1.26-1.32(m, 4H), 1.43(6중선, J=7.5Hz, 2H), 1.67-1.76(m, 2H), 2.23-2.32(m, 1H), 2.70-3.08(m, 7H), 3.15-3.32(m, 2H), 3.42(dd, J=3Hz, J=8Hz, 1H), 3.52-3.57(m, 1H), 3.63(d, J=9Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 5.95(s, 2H), 6.73(d, J=7.5Hz, 1H), 6.83(dd, J=1Hz, J=7.5Hz, 1H), 6.87(d, J=8Hz, 2H), 7.00(d, J=1Hz, 1H), 7.32(d, J=8Hz, 2H). MS(DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/e 561/(M+H) $^+$ .

<1742> 실시예 300

<1743> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-프로필-N-(4-트리플루오로메톡시벤젠설포닐)아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산

<1744> 실시예 10에 기술된 방법을 사용하여, 표제 화합물을 제조한다.

용점 122-124°C  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  0.75(t, J=7.5Hz, 3H), 1.26-1.45(m, 2H), 2.96-3.08(m, 2H), 3.23(bs, 2H), 3.35-3.45(m, 2H), 3.52(t, J=10Hz, 1H), 3.81(d, J=9Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 3.92(t, J=9Hz, 1H), 4.63(d, J=10Hz, 1H), 5.97(s, 2H), 6.82(d, J=9Hz, 1H), 6.93(dd, J=3Hz, J=9Hz, 1H), 7.06-7.08(m, 3H), 7.46(d, J=9Hz, 2H), 7.56(d, J=9Hz, 2H), 7.89(d, J=9Hz, 2H). MS(DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/e 651(M+H) $^+$ .

<1746> 실시예 301

<1747> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-프로필-N-(2-메틸-2-프로펜설포닐)아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산

&lt;1748&gt;

실시예 66에 기술된 방법을 사용하여, 백색 고형물 상태의 표제 화합물을 제조한다.

용점 69-71℃.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.79(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.93(6중선,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 1.92(s, 3H), 2.25-2.35(m, 1H), 2.68-2.77(m, 1H), 2.85-3.28(m, 7H), 3.40(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 3.52-3.68(m, 2H), 3.66(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 3.80(s, 3H), 4.92(s, 1H), 5.07(s, 1H), 5.97(s, 2H), 6.74(d,  $J=7\text{Hz}$ , 1H), 6.82-6.89(m, 3H), 7.01(s, 1H), 7.33(d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ),  $m/e$  545( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

&lt;1750&gt;

실시예 302

&lt;1751&gt;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-에틸피페리딘-3-카복실산

&lt;1752&gt;

실시예 10에 기술된 방법을 사용하여, 표제 화합물을 제조한다. NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,

300MHz)는 이성체의 혼합물을 보여준다.  $\delta$  0.75(t, 3H,  $J=7$ ), 1.4-1.7(m, 8H), 3.84(s, 3H), 5.96(s, 2H), 6.83(d, 1H,  $J=8$ ), 6.91(d, 1H,  $J=8$ ), 7.0-7.1(m, 3H), 7.52(d, 2H,  $J=9$ ). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z$  495.  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ . 1.6 TFA 에 대한 원소분석

계산치: C, 55.35;H, 5.30;N, 4.14.

실측치: C, 55.26;H, 5.37;N, 4.01.

&lt;1754&gt;

실시예 303

&lt;1755&gt;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-프로필-N-(2-메틸프로판설폰닐)아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산

&lt;1756&gt;

실시예 66에 기술된 방법을 사용하여, 백색 고형물 상태의 표제 화합물을 제조한다.

용점 72-73℃.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.82(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.04(d,  $J=6\text{Hz}$ , 6H), 1.44(q,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.15-2.33(m, 2H), 2.57-2.75(m, 2H), 2.84-3.08(m, 3H), 3.12-3.21(m, 1H), 3.23-3.45(m, 1H), 3.43(d,  $J=11\text{Hz}$ , 1H), 3.55-3.62(m, 1H), 3.66(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 3.80(s, 3H), 5.95(s, 2H), 6.75(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 6.83(dd,  $J=1\text{H}$ ,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 6.87(d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H), 7.02(d,  $J=1\text{Hz}$ , 1H), 7.33(d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H), MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/e$  547( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

&lt;1759&gt;

실시예 304

&lt;1760&gt;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-프로필-N-헵탄설폰닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산

&lt;1761&gt;

실시예 66에 기술된 방법을 사용하여, 백색 고형물 상태의 표제 화합물을 제조한다.

용점 58-59°C.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.80(t, J=7.5Hz, 3H), 0.88(t, J=7Hz, 3H), 1.23-1.36(m, 8H), 1.94(q, J=7.5Hz, 2H), 1.71(4중선, J=7Hz, 2H), 2.23-2.32(m, 1H), 2.70-3.09(m, 7H), 3.13-3.32(m, 2H), 3.43(dd, J=3Hz, J=9Hz, 1H), 3.52-3.58(m, 1H), 3.65(d, J=9Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 5.96(s, 2H), 6.73(d, J=7Hz, 1H), 6.83(dd, J=1Hz, J=7Hz, 1H), 6.87(d, J=9Hz, 2H), 7.01(d, J=1Hz, 1H), 7.32(d, J=9Hz, 2H) MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 589(M+H) $^+$ .

&lt;1763&gt;

실시예 305

&lt;1764&gt;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-에톡시카보닐아미노)에틸]-피롤리딘-3-카복실산

&lt;1765&gt;

실시예 61B의 메틸아민을 에틸아민으로, 그리고 실시예 61C의 이소부틸릴 클로라이드를 에틸 클로로포르메이트로 대체하는 점을 제외하고는, 실시예 61에 기술된 방법으로 표제 화합물을 제조한다. 상기 조 산물을 0.1% TFA 중의 10-70% 구배  $\text{CH}_3\text{CN}$ 으로 용출시켜 예비 HPLC(Vydac  $\mu\text{C18}$ )로 정제한다. 목적하는 분획을 동결 건조하여 백색 고형물 상태의 상기 산물을 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.90(t, 3H, J=7), 1.22(m, 3H), 3.0-3.2(m, 4H), 3.42(m, 2H), 3.78(s, 3H), 3.82(m, 4H), 4.10(q, 2H, J=7Hz), 3.5(br s, 1H), 5.97(dd, 2H, J=1.7Hz), 6.72(d, 1H, J=8Hz), 6.84(m, 3H), 7.00(s, 1H), 7.42(d, 2H, J=8Hz) MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 485(M+H) $^+$ .

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot 1.2$  TFA에 대한 원소분석

계산치: C, 54.90; H, 5.39; N, 4.51.

실측치: C, 55.01; H, 5.36; N, 4.56.

&lt;1767&gt;

실시예 306

&lt;1768&gt;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-프로필-N-헥산설포닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산

&lt;1769&gt;

실시예 66에 기술된 방법을 사용하여, 백색 고형물 상태의 표제 화합물을 제조한다.

용점 59-60°C.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.80(t, J=7.5Hz, 3H), 0.89(t, J=7Hz, 3H), 1.25-1.36(m, 6H), 1.53(6중선, J=7.5Hz, 2H), 1.72(4중선, J=7Hz, 2H), 2.23-2.32(m, 1H), 2.72-3.08(m, 7H), 3.15-3.32(m, 2H), 3.43(d, J=9Hz, 1H), 3.55-3.62(m, 1H), 3.65(d, J=10Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 5.96(s, 2H), 6.74(d, J=7.5Hz, 1H), 6.82(d, J=7.5Hz, 1H), 6.87(d, J=9Hz, 2H), 7.01(s, 1H), 7.32(d, J=9Hz, 2H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ), m/e 575(M+H) $^+$

&lt;1772&gt;

실시예 307

&lt;1773&gt;

트랜스, 트랜스-2-(4-에틸페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸]-피롤리딘-

## 3-카복실산

&lt;1774&gt;

실시에 49B의 것을 에틸 4-에틸 벤조일아세테이트(4'-에틸아세토펜을 출발물질로 하여 문헌[참조: Krapcho et al., Org. Syn. 47:20 (1967)]에 기재된 방법에 의해 제조함)로 대체하고서, 실시에 1 및 49에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$  7.31(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.16(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.03(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 6.86(1H, dd,  $J=8\&3\text{Hz}$ ), 6.73(1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 5.94(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.92(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 3.77(1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 3.60(1H, m), 3.53-3.23(5H, m), 3.13-2.90(4H, m), 2.73(1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 2.62(2H, q,  $J=9\text{Hz}$ ), 1.45(2H, m), 1.40-1.10(6H, m), 1.02(2H, m), 0.87(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.78(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ).  $m/e(\text{DCI}, \text{NH}_3)$  509( $\text{MH}^+$ )

$\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$  에 대한 원소분석

계산치: C 70.84, H 7.93, N 5.51.

실측치: C 70.80, H 7.85, N 5.25.

&lt;1776&gt;

실시에 308

&lt;1777&gt;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-(2-클로로에톡시)카보닐아미노)에틸]-피롤리딘-3-카복실산

&lt;1778&gt;

실시에 61B의 메틸아민을 프로필아민으로, 그리고 실시에 61C의 이소부틸릴 클로라이드를 2-클로로에틸 클로로포르메이트로 대체하는 점을 제외하고는, 실시에 61에 기술된 방법으로 표제 화합물을 제조한다. 상기 조 산물을 1:1 디에틸 에테르/헥산으로 분쇄하여 정제한다. 그 결과로 수득한 고형물을  $\text{CH}_3\text{CN}$  및 물에 용해시키고 동결건조하여 백색 고형물 상태의 산물을 수득한다.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$  0.80(t, 3H,  $J=7$ ), 1.22(m, 3H), 2.15(m, 1H), 2.75(m, 1H), 2.85(m, 1H), 3.1(m, 2H), 3.25(m, 2H), 3.5(m, 3H), 3.65(m, 2H), 3.80(s, 3H), 4.18(m, 1H), 4.30(m, 1H), 5.98(s, 2H), 6.72(m, 1H), 6.82(m, 3H), 7.00(m, 1H), 7.30(m, 2H).  $\text{MS}(\text{DCI}/\text{NH}_3)$   $m/e$  533( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_7\text{Cl}$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 60.84;H, 6.24;N, 5.26.

실측치: C, 60.48;H, 6.04;N, 5.10.

&lt;1780&gt;

실시에 309

&lt;1781&gt;

트랜스, 트랜스-2-(2-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산

&lt;1782&gt;

실시에 1A의 에틸 4-메톡시 벤조일아세테이트를 에틸 5-메톡시-3-옥소펜타노에이트로 대체하여 실시에 1에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. 표제 화합물은 황색 발포체이다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.91(t,  $J=7\text{Hz}$ ) 및 0.95(t,  $J=7\text{Hz}$ , 6H 총), 1.28-1.41(br m, 4H), 1.45-1.63(br m, 4H), 2.00-2.20(br m, 2H), 3.06(br t,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 3.30(s) 및 3.20-3.68(br m, 11H 총), 3.72-4.10(br m, 4H), 5.92(s, 2H), 6.72(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.82(dd,  $J=1.5$ ,  $8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.91(d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H); MS(FAB)  $m/e$  463(M+H) $^+$ .

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$  에 대한 원소분석

계산치: C, 62.48; H, 8.39; N, 5.83.

실측치: C, 62.13; H, 8.15; N, 5.69.

<1784> 실시예 310

<1785> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-에틸-N-n-펜탄설폰아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산

<1786> 실시예 66에 기술된 방법을 사용하여, 백색 고형물 상태의 표제 화합물을 제조한다.

용점  $57-58^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.89(t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1.06(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.26-1.37(m, 4H), 1.72(4중선,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.22-2.32(m, 1H), 2.71-2.96(m, 5H), 3.08-3.30(m, 4H), 3.95(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 3.53-3.60(m, 1H), 3.67(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 3.80(s, 1H), 5.97(s, 2H), 6.73(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 6.82(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 6.88(d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H), 7.02(s, 1H), 7.33(d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H). MS( $\text{CDCl}_3/\text{NH}_3$ )  $m/e$  547(M+H) $^+$ .

<1788> 실시예 311

<1789> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N,N-디사이클로헥실아미노카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산

<1790> 실시예 10에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  1.0-2.0(m, 20H), 3.0-3.1(m, 2H), 3.80(s, 3H), 5.95(s, 2H), 6.75(d, 1H,  $J=8$ ), 6.86(dd, 1H,  $J=2,8$ ), 6.95(d, 2H,  $J=9$ ), 7.04(d, 1H,  $J=2$ ), 7.38(d, 2H,  $J=9$ ). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z$  563

$\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$  에 대한 원소분석

계산치: C, 69.33; H, 7.58; N, 4.90.

실측치: C, 69.42; H, 7.29; N, 4.78.

<1792> 실시예 312

<1793> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-3급-부톡시카보닐아미노)에틸]-피롤리딘-3-카복실산

<1794> 실시예 61B의 수성 메틸아민을 프로필아민으로, 그리고 실시예 61C의 이소부틸릴 클로라이드를 디-3급-부틸디카보네이트로 대체하고서, 실시예 61에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)는 회전 이성체의 존

채를 보여준다.  $\delta$  0.81(t, 3H, J=7), 1.2-1.5(m, 11H), 3.78(s, 3H), 5.92(dd, 2H, J=1,2), 6.74(d, 1H, J=8), 6.84(dd, 1H, J=2,8), 6.92(d, 2H, J=9), 6.99(bd s, 1H), 7.35(d, 2H, J=9). MS(DCl/NH<sub>3</sub>) m/z 527.

C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 에 대한 원소분석

계산치: C, 66.14;H, 7.27;N, 5.32

실측치: C, 66.05;H, 7.36;N, 5.15.

<1797> 실시예 313

<1798> 트랜스,트랜스-2-(4-메톡시-3-플루오로페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산

<1799> 4-메톡시 아세토펜을 대신하여 4-메톡시-3-플루오로아세토펜을 사용하면서, 실시예 1 및 43에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

용점 142-143°C. NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) $\delta$  0.82(t, J=7Hz, 3H), 0.88(t, J=7Hz, 3H), 1.03-1.50(m, 8H), 2.82(d, J=13Hz, 1H), 2.90-3.13(m, 4H), 3.20-3.50(m, 3H), 3.39(d, J=13H, 1H), 3.55-3.65(m, 1H), 3.82(d, J=10Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 5.91(dd, J=2Hz, 4Hz, 2H), 6.72(d, J=8Hz, 1H), 6.83-6.91(m, 2H), 6.99(d, J=2Hz, 1H), 7.06(m, 2H).

C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>F 에 대한 원소분석

계산치: C, 65.89;H, 7.06;N, 5.30.

실측치: C, 65.82;H, 7.13;N, 5.29.

<1801> 실시예 314

<1802> 트랜스,트랜스-2-(프로필)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-N-프로필-펜탄설폰아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산

<1803> 실시예 314A

<1804> 프로필 펜탄설폰아미드

<1805> 펜탄 설폰아미드 클로라이드(687mg, 4.03mmol)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5mL에 용해시키고 빙냉시킨 질소 대기하의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5mL 중의 n-프로필아민(0.40mL, 4.82mmol) 및 에틸 디이소프로필아민(0.85mL, 4.88mmol)의 용액에 첨가한다. 상기 반응물을 0°C에서 30분간 교반하고, 이어서 25°C에서 4시간 동안 교반한다. 상기 용액을 1.0M 수성 NaHSO<sub>4</sub> 20mL 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 25mL로 분배시킨다. 유기상을 H<sub>2</sub>O 25mL 및 염수 25mL로 연속하여 세척하고 나서, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과시키고 진공하에서 농축시켜 백색 고형물 상태의 표제 화합물 739mg(3.83mmol, 95%)을 수득한다.

TLC(25% EtOAc-헥산) Rf 0.23; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) $\delta$  0.92(t, J=7Hz, 3H), 0.97(t, J=7Hz, 3H), 1.28-1.50(br m, 4H), 1.52-1.68(m, 2H), 1.75-1.90(br m, 2H), 2.98-3.06(m, 2H), 3.08(q, J=6Hz, 2H), 4.10-4.23(br m, 1H); MS(DCl/NH<sub>3</sub>) m/e 211(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

<1807> 실시예 314B

<1808> 에틸 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-브로모에틸)-2-프로필-피롤리딘-3-카복실레이트

<1809> 피롤리딘 혼합물을 실시예 94B의 화합물로 대체한, 실시예 61A의 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

<1810> 실시예 314C

<1811> 에틸 트랜스, 트랜스-2-(프로필)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-프로필-펜탄설폰아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실레이트

<1812> DMF 0.1mL 중의 실시예 314A의 화합물(6.6mg, 34  $\mu$ mol) 용액을 수소화나트륨(2mg, 60% 오일 분산, 1.2mg NaH, 50  $\mu$ mol)으로 처리한다. 그 결과로 수득한 혼합물을 실온에서 15분간 교반하고 나서, DMF 0.1mL 중의 실시예 189B의 화합물(9.0mg, 22  $\mu$ mol) 용액을 첨가하고, 이어서 테트라-n-부틸암모늄 요오다이드 0.5mg을 첨가한다. 상기 반응물을 아르곤하에 밀봉시키고 60°C에서 밤새 교반한다. 상기 반응물을 높은 진공하에서 농축시키고, 잔류물을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 2mL, 물 1mL 및 EtOAc 5mL로 분배시킨다. 유기상을 염수 1mL로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>의 플러그에 통과시켜 건조시키고, 여액을 진공하에 농축시켜 오일을 수득한다. 상기 조 산물을 20% EtOAc-헥산으로 용출시켜 예비 TLC(실리카 겔, 8 x 20cm, 0.25mm 두께)로 정제하여 왁스 상태의 표제 화합물을 수득한다.

<1813> 실시예 314D

<1814> 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(프로필)-1-(2-(N-프로필-펜탄설폰아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산

<1815> 실시예 71C의 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

<sup>1</sup>H, NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  0.88-1.00(m, 9H), 1.20-1.55(br m, 6H), 1.55-1.68(m, 3H), 1.70-1.85(br m, 2H), 1.90-2.16(br m, 2H), 2.84-3.26(br m, 6H), 3.26-3.90(br m, 6H), 5.95(s, 2H), 6.76(d, J=8Hz, 1H), 6.79(m, 1H), 6.93(br s, 1H);

C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 에 대한 HRMS(FAB)

계산치: 497.2685, 실측치: 497.2679.

<1817> 실시예 315

<1818> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-프로필-N-디메틸설파모일아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산

<1819> 실시예 66에 기술된 방법을 사용하여, 백색 고형물 상태의 표제 화합물을 제조한다.

융점 59-61°C. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  0.79(t, J=7.5Hz, 3H), 1.45(6중선, J=7.5Hz, 2H), 2.22-2.31(m, 1H), 2.65(s, 6H), 2.70-2.79(m, 1H), 2.85-3.04(m, 4H), 3.09-3.32(m, 2H), 3.40(d, J=9Hz, 1H), 3.55(t, J=9Hz, 1H), 3.65(d, J=9Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 5.96(s, 2H), 6.75(d, J=9Hz, 1H), 6.83(d, J=9Hz, 1H), 6.88(d, J=9Hz, 2H), 7.02(s, 1H), 7.34(d, J=9Hz, 2H). MS(DCl/NH<sub>3</sub>) m/e 534(M+H)<sup>+</sup>.

<1821> 실시예 316

<1822> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-[4-메톡시페닐]설폰아미노)프로필]-피롤리딘-3-카복실산

<1823> 실시예 316A

<1824> 에틸 트랜스, 트랜스 및 시스-트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(3-브로모프로필)피롤리딘-3-카복실레이트

<1825> 트랜스-트랜스 및 시스-트랜스 에틸-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-피롤리딘-3-카복실레이트의 2:1 혼합물(4.00g; 실시예 1C에 따라 제조됨), 디브로모프로판 32mL, 및 요오드화나트륨

200mg을 100℃에서 1.25시간 동안 가열한다. 과잉 디브로모프로판을 진공하에 제거하고 잔류물을 톨루엔에 용해시킨다. 중탄산 칼륨과 함께 진탕시킨 후, 상기 용액을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 상기 용액을 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔에서 5:1 헥산:EtOAc로 용출시켜 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5.22g(98%)을 수득한다.

<1826> 실시예 316B

<1827> 에틸 트랜스-트랜스 및 시스-트랜스 2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(3-프로필아미노프로필)-피롤리딘-3-카복실레이트

<1828> 실시예 316A에 기술된 화합물(5.22g)을 에탄올 35ml, 프로필아민 2.5g 및 요오드화 나트륨 35mg과 함께 80℃에서 2시간 동안 가열한다. 용매를 진공하에서 제거한다. 잔류물을 톨루엔에 용해시키고, 중탄산칼륨 용액과 함께 진탕시키고 건조시킨다( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). 상기 용액을 진공하에서 농축시켜 오렌지색 오일 상태의 표제 화합물 4.96g을 수득한다. 이를 정제하지 않고 다음 단계에서 사용한다.

<1829> 실시예 316C

<1830> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-[4-메톡시페닐]설폰아미노)프로필]-피롤리딘-3-카복실산

<1831> 실시예 66에 기술된 방법을 사용하여, 실시예 316B에서 제조된 화합물을 디이소프로필에틸아민을 함유한 아세트니트릴 중의 4-메톡시벤젠설폰일 클로라이드와 반응시킨다. 그 결과로 수득한 산물을 실리카 겔(헥산 중의 30% EtOAc)에서 크로마토그래피하고, 실시예 10의 방법에 의해 가수분해하여 표제 화합물을 수득한다.

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$  0.83(t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1.40-1.52(m, 2H), 1.56-1.70(m, 2H),

2.00-2.11(m, 1H), 2.40-2.51(m, 1H), 2.69-2.78(m, 1H), 2.84-3.03(m, 4H),

3.19-3.34(m, 2H), 3.48-3.59(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.86(s, 3H), 5.95(s, 2H),

6.74(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.85(d,  $J=8\text{Hz}$ , 3H), 6.93(d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7.02(d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H),

7.29(d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7.69(d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H)

$\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$  에 대한 원소분석

계산치: C, 62.93;H, 6.27;N, 4.59.

실측치: C, 62.97;H, 6.39;N, 4.45.

<1833> 실시예 317

<1834> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-프로필설폰아미노)프로필]-피롤리딘-3-카복실산

<1835> 실시예 66에 기술된 방법을 사용하여, 실시예 316B에서 제조된 화합물을 디이소프로필에틸아민을 함유한 아세트니트릴 중의 프로판설폰일 클로라이드와 반응시킨다. 그 결과로 수득한 산물을 실리카 겔(헥산 중의 30% EtOAc)에서 크로마토그래피하고, 실시예 10의 방법에 의해 가수분해하여 표제 화합물을 수득한다.



$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.85(t, J=7Hz, 3H), 1.02(t, J=7Hz, 3H), 1.47-1.60(m, 2H), 1.65-1.85(m, 4H), 2.04-2.16(m, 1H), 2.42-2.57(m, 1H), 2.72-3.11(m, 5H), 3.25-3.41(m, 2H), 3.50-3.62(m, 2H), 3.80(s, 3H), 5.85(s, 2H), 6.72(d, J=8Hz, 1H), 6.80-6.90(m, 3H), 7.02(d, J=2Hz, 1H), 7.30(d, J=9Hz, 2H).

$\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$  에 대한 원소분석

계산치: C, 61.52;H, 7.01;N, 5.12.

실측치: C, 61.32;H, 7.01;N, 5.01.

<1837> 실시예 318

<1838> 트랜스,트랜스-2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-프로필-N-펜탄설폰아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산

<1839> 실시예 313 및 실시예 66에 기술된 방법을 사용하여, 백색 고형물 상태의 표제 화합물을 제조한다.

용점 66-68°C.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.81(t, J=7.5Hz, 3H), 0.89(t, J=7Hz, 3H), 1.26-1.35(m, 4H), 1.45(6중선, J=7.5Hz, 2H), 1.68-1.76(m, 2H), 2.25-2.33(m, 1H), 2.72-2.92(m, 5H), 2.97-3.12(m, 2H), 3.16-3.33(m, 2H), 3.43(dd, J=3Hz, J=9Hz, 1H), 3.53-3.60(m, 1H), 3.66(d, J=10Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 5.95(s, 2H), 6.74(d, J=8Hz, 1H), 6.82(dd, J=1Hz, J=8Hz, 1H), 6.92(t, J=8Hz, 1H), 6.97(d, J=1Hz, 1H), 7.12(d, J=8Hz, 1H), 7.18(dd, J=1Hz, J=12Hz, 1H). MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 579(M+H)<sup>+</sup>.

<1842> 실시예 319

<1843> 트랜스,트랜스-2-(4-피리디닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산

<1844> 메틸 (4-메톡시벤조일)아세테이트를 대신하여 메틸 3-옥소-3-(4-피리딜)프로파노에이트[참조 : J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 11705]를 사용하면서, 실시예 1 및 43에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

<1845> 융점 131-132℃.

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$   $\delta$  0.82(t, J=7Hz, 3H), 0.88(t, J=7Hz, 3H), 1.05-1.50(m, 8H), 2.90(dd, J=7Hz, 9Hz, 1H), 2.97(d, J=13Hz, 1H), 3.00-3.25(m, 4H), 3.32(m, 1H), 3.39(d, J=13Hz, 1H), 3.45-3.52(m, 1H), 3.67-3.78(m, 1H), 4.10(d, J=9Hz, 1H), 5.92(dD, J=2Hz, 4Hz, 2H), 6.75(d, J=9Hz, 1H), 6.90(dD, J=9Hz, 2Hz, 1H), 7.02(d, J=2Hz, 1H), 7.45(d, J=8Hz, 2H), 8.50(d, J=8Hz, 2H).

$\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5$ 에 대한 원소분석

계산치 : C, 67.34; H, 7.33, N, 8.73.

실측치 : C, 67.39; H, 7.45; N, 8.61.

<1848> 실시예 320

<1849> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-디에틸아미노카보닐아미노)에틸]-피롤리딘-3-카복실산

<1850> 실시예 61B의 수성 메틸아민을 프로필아민으로, 그리고 61C의 이소부틸릴 클로라이드를 디에틸카바밀 클로라이드로 대체하면서, 실시예 61에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

$\text{NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$   $\delta$  0.74(t, 3H, J=7), 1.09(t, 6H, J=7), 1.33(m, 2H), 3.17(q, 4H, J=7), 3.78(s, 3H), 4.04(m, 1H), 5.93(s, 2H), 6.86(d, 1H, J=8), 7.06(dd, 1H, J=2.8), 6.94(d, 2H, J=9), 7.04(d, 1H, J=2), 7.40(d, 2H, J=9).

$\text{MS}(\text{DCI}/\text{NH}_3)$  m/z 526.

$\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0.1\text{TFA}$ 에 대한 원소분석

계산치 : C, 65.31; H, 7.34; N, 7.82.

실측치 : C, 65.33; H, 7.43; N, 8.14.

<1852> 실시예 321

<1853> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[3,5-디메틸피페리디닐-카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산

<1854> 실시예 1에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

<1855>  $\text{NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$ 은 이성체의 혼합물을 나타낸다.

$\delta$  0.88(d, 3H, J=7), 0.93(d, 3H, J=7), 3.82(s, 3H), 5.95(s, 2H), 6.82(d, 1H, J=8), 6.89(dd, 1H, J=1.8), 7.00(d, 2H, J=9), 7.03(m, 1H), 7.47(d, 2H, J=9).

$\text{MS}(\text{DCI}/\text{NH}_3)$  m/z 495.

<1857> 실시예 322

<1858> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N,N-디(S-부틸)아미노카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산

<1859> 실시예 1에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.  $\text{NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$ 은 이성체의 혼

합물을 나타낸다.

$\delta$  0.83(t, 6H, J=8), 1.27(d, 6H, J=7), 1.6(m, 2H), 3.79(s, 3H), 5.93(s, 2H),  
6.75(d, 1H, J=8), 6.86(d, 1H, J=8), 6.94(d, 2H, J=9), 7.03(d, 1H, J=2),  
7.35(d, 2H, J=9). MS(DC1/NH<sub>3</sub>)m/z 511.

<1861> 실시예 323

<1862> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N-(2-메틸페닐)-N-부틸아미노카보닐메틸]-  
피롤리딘-3-카복실산

<1863> 실시예 1에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

MS(DC1/NH<sub>3</sub>) m/z 545.

C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>· 0.9H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석

계산치 : C, 68.53; H, 6.79; N, 4.99.

실측치 : C, 68.56; H, 6.62; N, 4.71.

<1866> 실시예 324

<1867> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N-3-메틸페닐)-N-부틸아미노카보닐메틸]-  
피롤리딘-3-카복실산

<1868> 실시예 1에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

NMR(CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) d 0.88(t, 3H, J=7), 1.2-1.5(m, 4H), 2.31(s, 3H), 2.8(m,  
2H), 3.14(t, 1H, J=10), 3.3(m, 1H), 3.44(dd, 1H, J=5,10), 3.53(m, 1H),  
3.60(t, 2H, J=7), 3.79(s, 3H), 3.82(m, 1H), 5.93(s, 2H), 6.74(d, 1H, J=8),  
6.8-6.9(m, 5H), 7.06(d, 1H, J=2), 7.09(d, 2H, J=9), 7.18(d, 1H, J=7), 7.27(t,  
1H, J=7). MS(DC1/NH<sub>3</sub>) m/z 545.

C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>· 0.8H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석

계산치 : C, 68.75; H, 6.78; N, 5.01.

실측치 : C, 68.70; H, 6.67; N, 4.85

<1870> 실시예 325

<1871> 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(벤질옥시메틸)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-  
3-카복실산

<1872> 실시예 325A

<1873> 에틸 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(벤질옥시메틸)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤  
리딘-3-카복실레이트

<1874> 실시예 1A의 4-메톡시벤조일아세테이트를 에틸 4-벤질옥시-3-옥소부티레이트로 대체하고서, 실시  
예 1A-1D의 방법에 따라 무색 오일 상태의 표제 화합물 수득한다. TLC(30% EtOAc-헥산) R<sub>f</sub> 0.18;

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.88(t, J=7Hz, 6H), 1.17(t, J=7Hz, 3H), 1.20-1.34(br m, 4H), 1.40-1.56(br m, 3H), 2.85(t, J=8Hz, 1H), 2.98-3.3C(m, 5H), 3.39-3.60(m, 3H), 3.64-3.75(m, 2H), 3.92(d, J=14Hz, 1H), 4.10(2중첩 q, J=6.5Hz, 2H), 4.53(s, 2H), 5.91(m, 2H), 6.69(d, J=9Hz, 1H), 6.77(dd, J=1.59Hz, 1H), 6.91(d, J=1.5Hz, 1H); MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 553(M+H) $^+$ .

<1876> 실시예 325B

<1877> 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(벤질옥시메틸)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-3-카복실산

<1878> 실시예 71C의 방법에 따라 무색 유리 상태의 표제 화합물을 제조한다.

TLC(5% MeOH· $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) Rf 0.13;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.86(t, J=7Hz) 및 0.90(t, J=7Hz, 6H 총), 1.15-1.52(br m, 8H), 2.96-3.35(br m, 5H), 3.50-3.75(br m, 2H), 3.80(dd, J=3, 13Hz, 1H), 3.88-4.40(br m, 6H), 4.45(AB, 2H), 5.90(s, 2H), 6.70(d, J=8Hz, 1H), 6.84(dd, J=1, 8Hz, 1H), 6.93(d, J=1Hz, 1H), 7.28-7.39(m, 5H), MS( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/e 524(M+H) $^+$ .

<1881> 실시예 326

<1882> 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(하이드록시메틸)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<1883> 실시예 326A

<1884> 에틸 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(하이드록시메틸)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-3-카복실레이트

<1885> EtOH 7mL 중의 실시예 325A로부터 수득한 산물(128mg, 0.232mmol) 및 목탄상의 20% Pd(OH) $_2$  25mg을 1기압 수소하에서 48시간 동안 교반한다. 상기 혼합물을 셀라이트의 플러그를 통해 여과시키고 EtOH 2 x 10mL로 세척하고 나서, 합한 여액 및 세척물을 감압하에서 농축시켜 조 산물을 수득할 수 있다. 섬광 크로마토그래피(40% EtOAc-헥산)으로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

<1886> 실시예 326B

<1887> 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(하이드록시메틸)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-3-카복실산

<1888> 실시예 71C의 방법에 따라 표제 화합물을 제조한다.

<1889> 실시예 327

<1890> 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(N-메틸프로펜아미드-3-일)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-3-카복실산

<1891> 실시예 327A

<1892> 에틸 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(포르밀)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-3-카복실레이트

<1893> 실시예 326A의 화합물을 선택적으로 산화시켜(예를 들면, DMSO, 옥살릴 클로라이드, 에틸디이소프로필아민에 의한 스웬(Swern) 산화를 사용하거나 데스마틴(Dess-Martin) 페리오디난을 사용함) 표제 화합물을 제조한다.

<1894> 실시예 327B

<1895> 에틸 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(0-3급-부틸프로페노아트-3-일)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-3-카복실레이트

<1896>  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  용액에서 3급-부틸 트리페닐포스포르아닐리딘 아세테이트와 실시예 327A의 화합물을 축합시켜 표제 화합물을 제조한다.

- <1897> 실시예 327C
- <1898> 에틸 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(프로펜산-3-일)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)-피롤리딘-3-카복실레이트
- <1899>  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에서 트리플루오아세트산과 실시예 327B의 화합물을 반응(1:1)시켜 표제 화합물을 제조한다.
- <1900> 실시예 327D
- <1901> 에틸 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(N-메틸프로펜아미드-3-일)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-3-카복실레이트
- <1902> 카보디이미드(예 : N-에틸-N-(3-디메틸아미노)프로필카보디이미드, DCC)의 존재하에서 메틸아민 하이드로클로라이드와 실시예 327C의 화합물을 축합시켜 표제 화합물을 제조한다.
- <1903> 실시예 327E
- <1904> 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(N-메틸프로펜아미드-3-일)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-3-카복실산
- <1905> 실시예 71C의 방법에 따라 수산화리튬과 실시예 327D의 화합물을 반응시켜 표제 화합물을 제조한다.
- <1906> 실시예 328
- <1907> 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(1-하이드록시-2-프로펜-3-일)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)-피롤리딘-3-카복실산
- <1908> 실시예 328A
- <1909> 에틸 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(1-하이드록시-2-프로펜-3-일)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-3-카복실레이트
- <1910> 보란 메틸 설파이드 착물과 실시예 327C의 화합물을 반응시켜 표제 화합물을 제조한다.
- <1911> 실시예 328B
- <1912> 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(1-하이드록시-2-프로펜-3-일)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-3-카복실산
- <1913> 실시예 71C의 방법에 따라 수산화리튬과 실시예 328A의 화합물을 축합시켜 표제 화합물을 제조한다.
- <1914> 실시예 329
- <1915> 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(N-벤질아미노메틸)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-3-카복실산
- <1916> 실시예 329A
- <1917> 에틸 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(N-벤질아미노메틸)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-3-카복실레이트
- <1918> 에탄올 중의 나트륨 시아노보로하이드리드의 존재하에서 벤질아민과 실시예 327A의 화합물을 축합시켜 표제 화합물을 제조한다.
- <1919> 실시예 329B
- <1920> 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(N-벤질아미노메틸)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-3-카복실산
- <1921> 실시예 71C의 방법에 따라 수산화리튬과 실시예 329A의 화합물을 반응시켜 표제 화합물을 제조한다.
- <1922> 실시예 330
- <1923> 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(N-아세틸-N-벤질아미노메틸)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-3-카복실산
- <1924> 실시예 330A
- <1925> 에틸 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(N-아세틸-N-벤질아미노메틸)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-3-카복실레이트
- <1926> 트리에틸아민 또는 피리미딘의 존재하에서 아세트 무수물과 실시예 329A의 화합물을 반응시켜 표제 화합물을 제조한다.
- <1927> 실시예 330B
- <1928> 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(N-아세틸-N-벤질아미노메틸)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-3-카복실산
- <1929> 실시예 71C의 방법에 따라 수산화리튬과 실시예 330A의 화합물을 반응시켜 표제 화합물을 제조한다.

다.

<1930> 실시예 331

<1931> 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(에틸닐)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-3-카복실산

<1932> 실시예 331A

<1933> 에틸 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(에틸닐)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-3-카복실레이트

<1934> 실시예 327A의 화합물을 사용하여, 코레이(Corey) 및 푸츠(Fuchs)의 방법[참조 : Tetrahedron Lett. 1972, 3769-72]에 따라 표제 화합물을 제조한다.

<1935> 실시예 331B

<1936> 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(에틸닐)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-3-카복실산

<1937> 실시예 710의 방법에 따라 수산화리튬과 실시예 331A의 화합물을 반응시켜 표제 화합물을 제조한다.

<1938> 실시예 332

<1939> 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(1-펜티닐)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-3-카복실산

<1940> 실시예 332A

<1941> 에틸 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(펜티닐)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)피롤리딘-3-카복실레이트

<1942> 테일러 등(Taylor, et. al.)의 방법[참조 : J. Org. Chem. 1989, 54 (15), 3618-24]에 따라 실시예 206A의 화합물 및 프로필 요오다이드를 팔라듐으로 촉매화시켜 커플링함으로써 표제 화합물을 제조한다.

<1943> 실시예 332B

<1944> 트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(펜티닐)-1-(((N,N-디부틸아미노)카보닐)메틸)-피롤리딘-3-카복실산

<1945> 실시예 710의 방법에 따라 수산화리튬과 실시예 332A의 화합물을 반응시켜 표제 화합물을 제조한다.

<1946> 실시예 333

<1947> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(2,6-디옥소피페리디닐)에틸]-피롤리딘-3-카복실산

<1948> 실시예 61A의 화합물을 디메틸포름아미드 중의 글루타르이미드 나트륨염 용액에 첨가한다. 24시간 동안 교반한 후, 물을 첨가하고 상기 혼합물을 에테르로 추출한다. 그 결과로 수득한 글루타르이미드를 실시예 1D의 방법에 의해 가수분해하여 표제 화합물을 수득한다.

<1949> 실시예 334

<1950> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N,N-디페닐아미노카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산

<1951> 실시예 10에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.83(dd, 1, J=8.1, 9.7), 2.99(d, 1, J=15.4), 3.19(t,

1, J=9.5), 3.49(d, 1, J=15.3), 3.51(dd, 1, J=4.6, 9.5), 3.57(m, 1), 3.79(s,

3), 3.85(d, 1, J=9.5), 5.90(s, 2), 6.71(d, 1, J=8.0), 6.84(m, 3), 7.04(d, 1,

J=1.6), 7.14-7.16(m, 6), 7.19-7.34(m, 6); MS(DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/z 551,

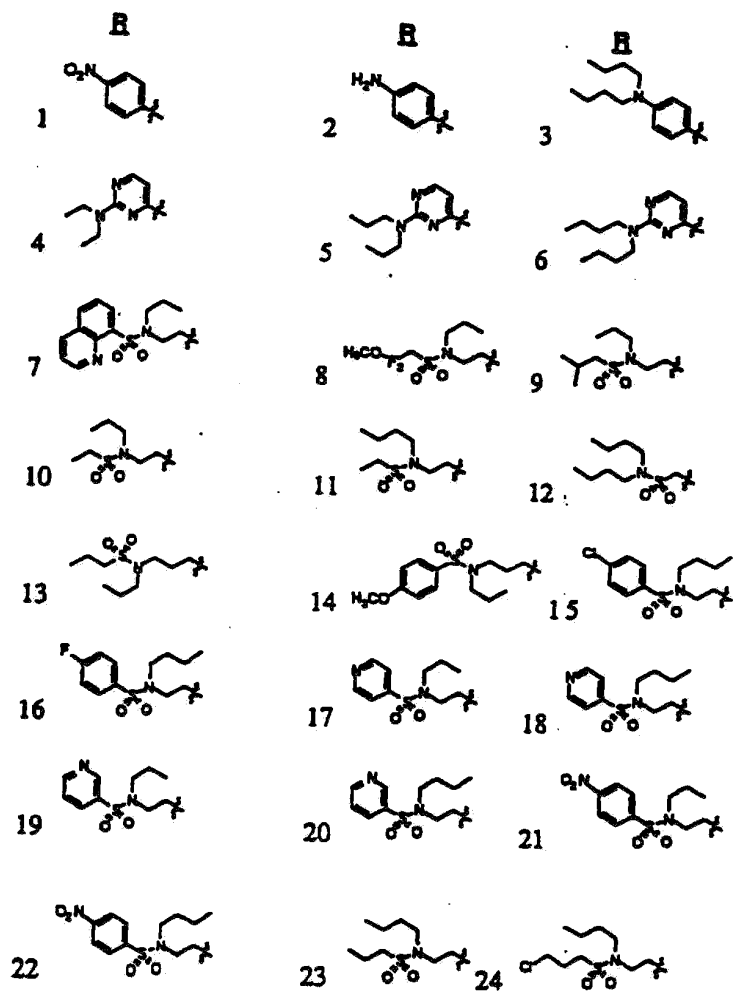
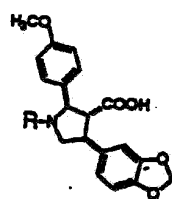
$\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.65\text{H}_2\text{O} \cdot 0.35\text{C}_2\text{H}_5\text{OCOCH}_3$ 에 대한 원소분석

계산치 : C, 69.77 H, 5.77, N, 4.76.

실측치 : C, 69.75, H, 5.55, N, 4.64.

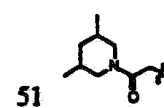
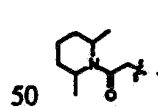
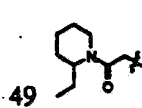
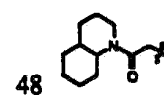
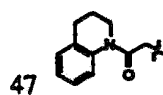
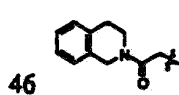
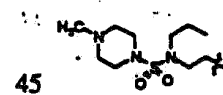
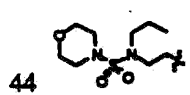
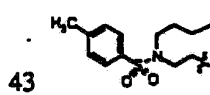
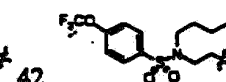
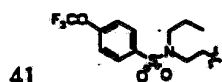
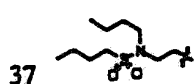
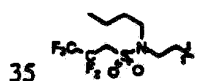
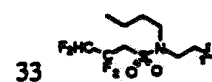
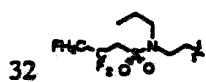
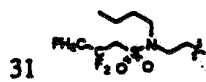
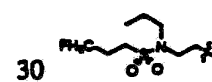
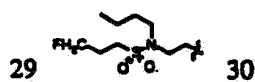
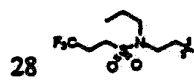
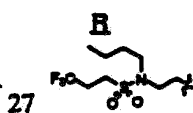
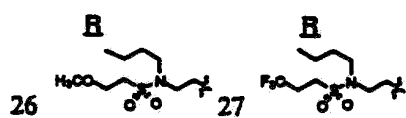
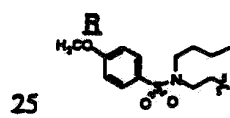
- <1953> 실시예 335
- <1954> 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N,N-디이소프로필아미노카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산
- <1955> 실시예 1에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.
- $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.95(d, 3,  $J=6.5$ ), 1.24(d, 3,  $J=6.4$ ), 1.30(d, 6,  $J=6.8$ ), 2.85(d, 1,  $J=12.5$ ), 3.04(dd, 1,  $J=8.1, 9.8$ ), 3.14(t, 1,  $J=9.7$ ), 3.32-3.55(m, 3), 3.63(m, 1), 5.92(s, 2), 6.75(d, 1,  $J=8.1$ ), 6.85(dd, 1,  $J=17, 8.1$ ), 6.93(m, 2), 7.02(d, 1,  $J=1.7$ ), 7.35(m, 2). MS(DCl/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  483.
- $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.65\text{EtOAc}$ 에 대한 원소분석
- 계산치 : C, 65.86, H, 7.32, N, 5.19.
- 실측치 : C, 5.74, H, 7.26, N, 5.52.
- <1957> 실시예 336
- <1958> 트랜스, 트랜스-2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-N-프로필-N-부탄설폰아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산
- <1959> 실시예 313 및 실시예 66에 기술된 방법을 사용하여, 백색 고형물 상태의 표제 화합물을 제조한다.
- 용점  $65-66^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.82(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H), 0.92(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.34-1.52(m, 4H), 1.72(4중선,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.25-2.35(m, 1H), 2.72-2.94(m, 5H), 2.97-3.12(m, 2H), 3.19-3.46(m, 2H), 3.44(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 3.53-3.60(m, 1H), 3.67(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 3.89(s, 3H), 5.95(s, 2H), 6.74(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.82(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.92(t,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 6.97(s, 1H), 7.12(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 7.18(d,  $J=12\text{Hz}$ , 1H). MS(DCl/ $\text{NH}_3$ )  $m/e$  565( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
- <1961> 실시예 337
- <1962> 상기 실시예에 기술된 방법을 사용하여, 표 1에 기술된 화합물을 제조할 수 있다.

[H 1a]

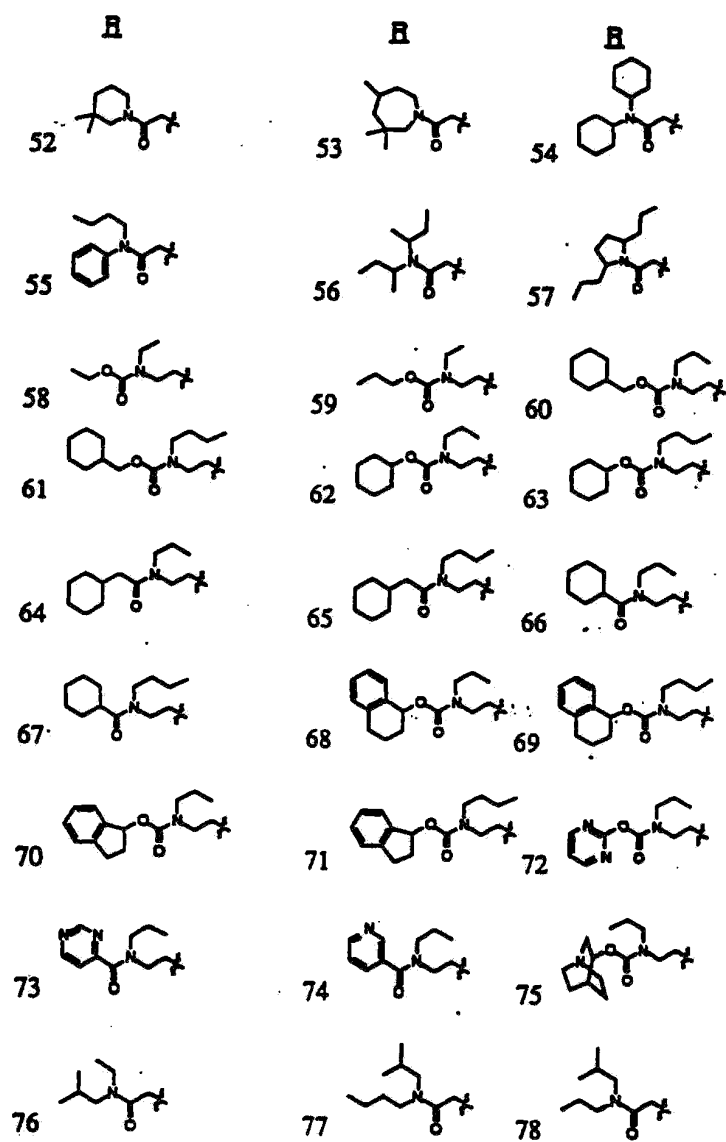




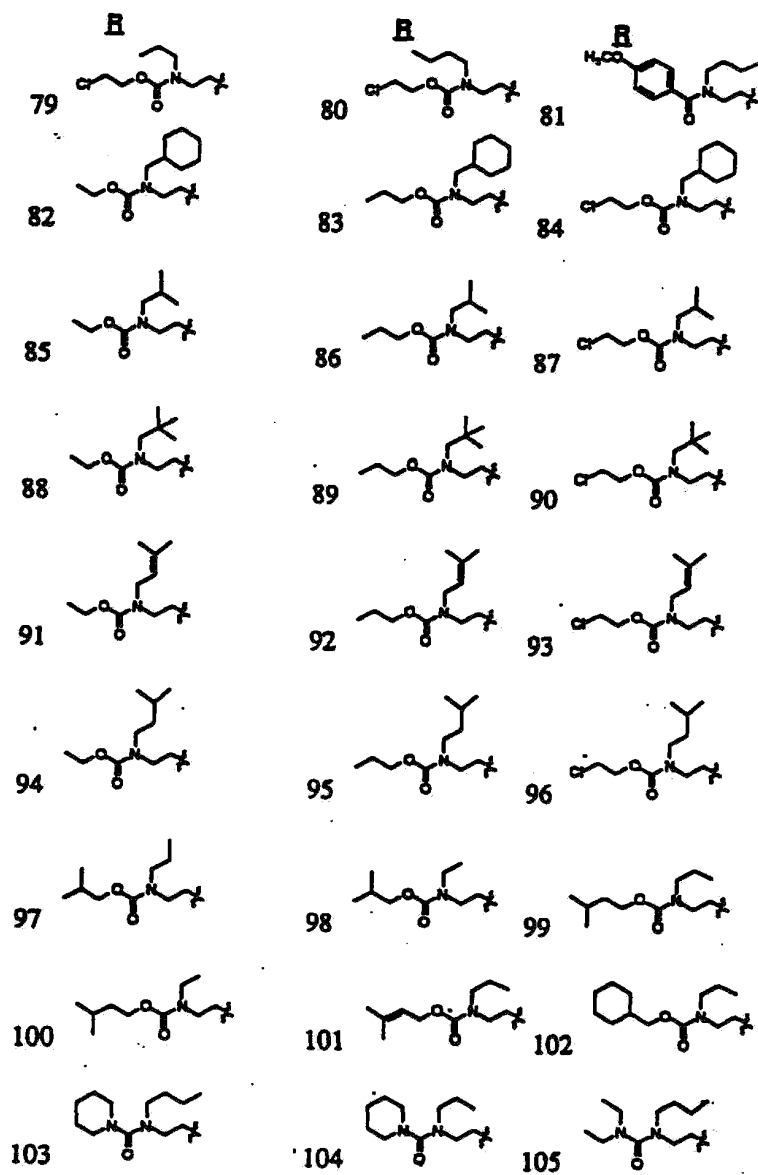
## [H 1b]



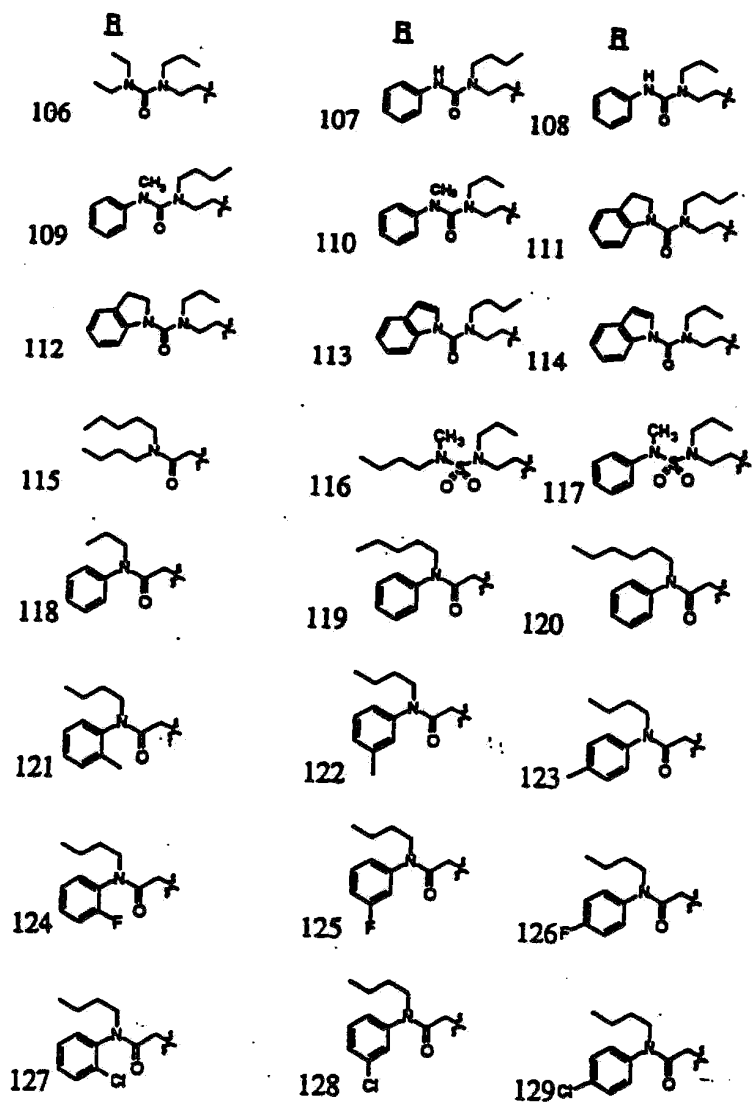
## [H 1c]



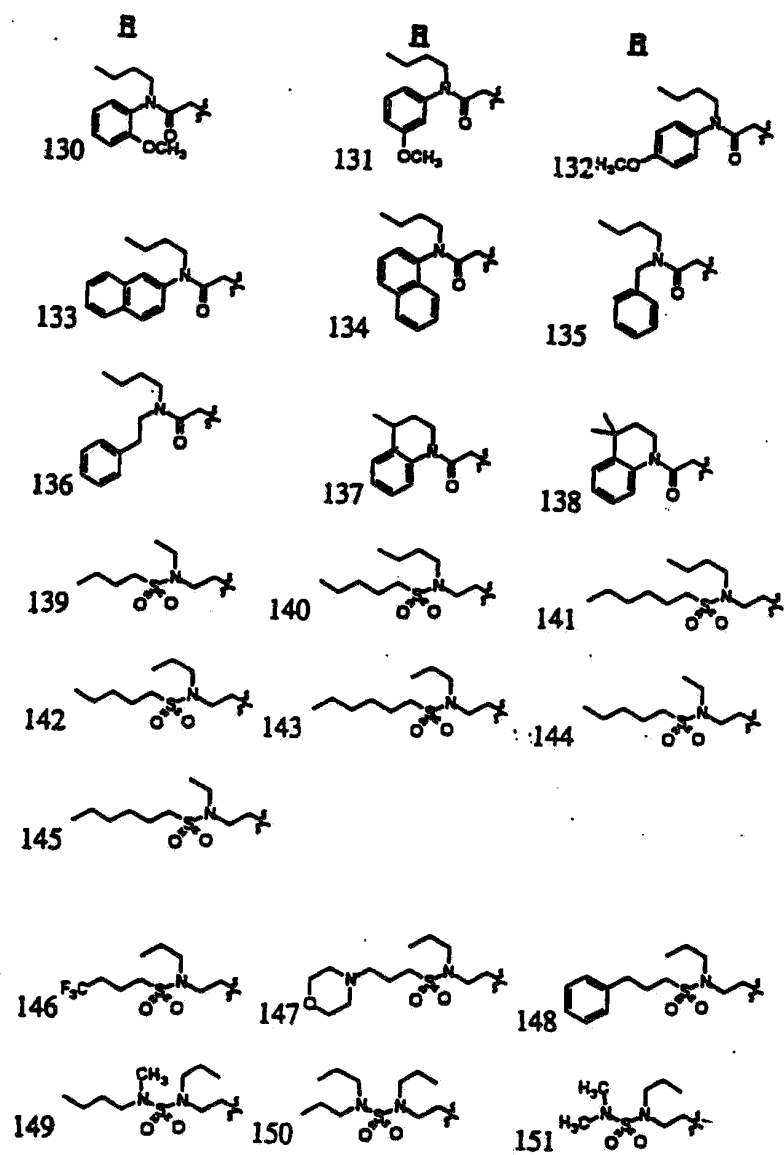
## [H 1d]



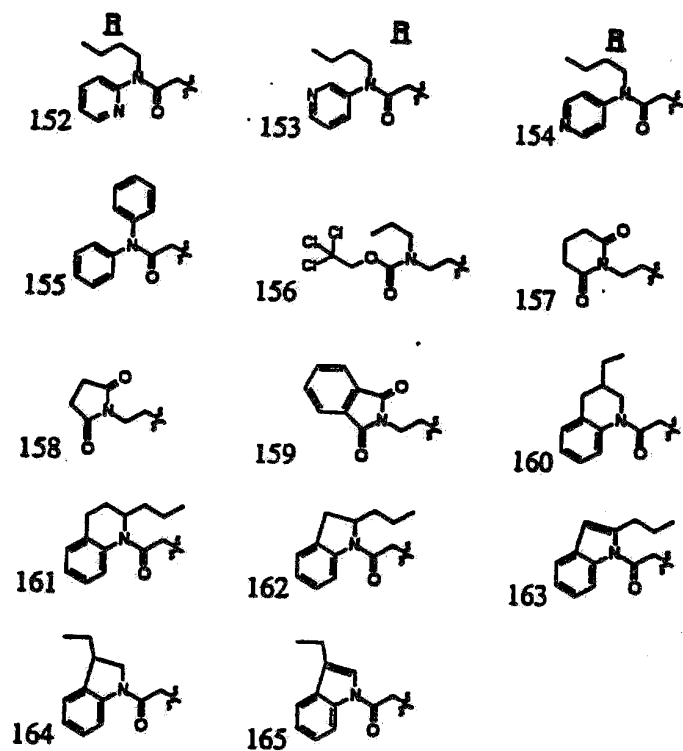
## [H 1e]



## [H 1f]



## [표 1g]



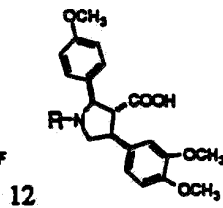
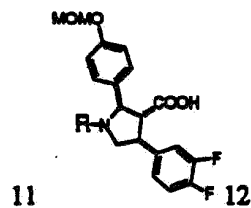
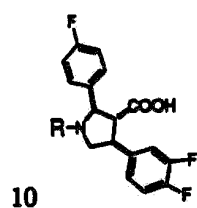
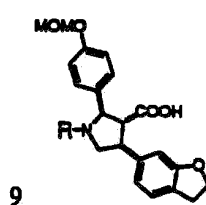
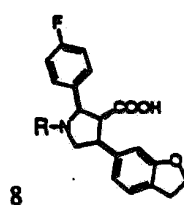
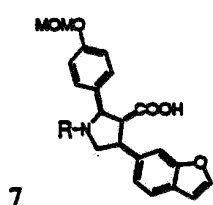
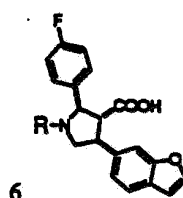
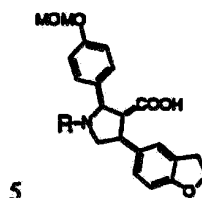
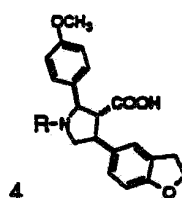
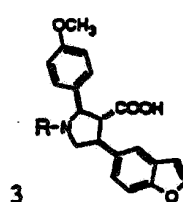
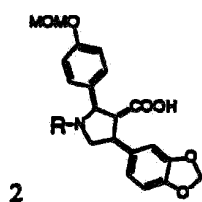
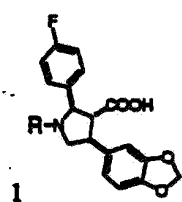
&lt;1970&gt;

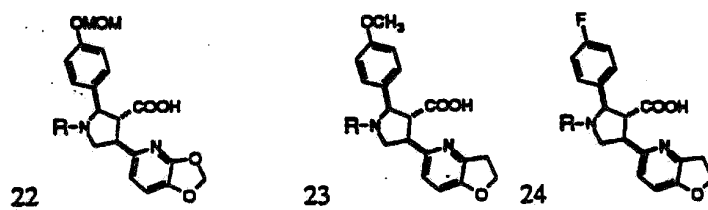
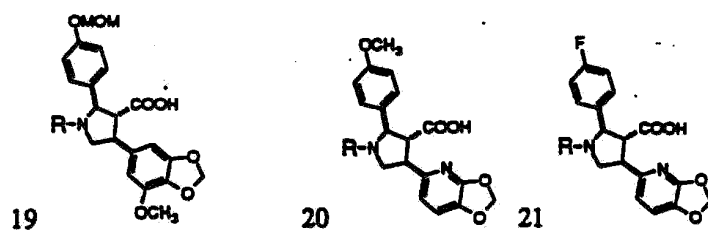
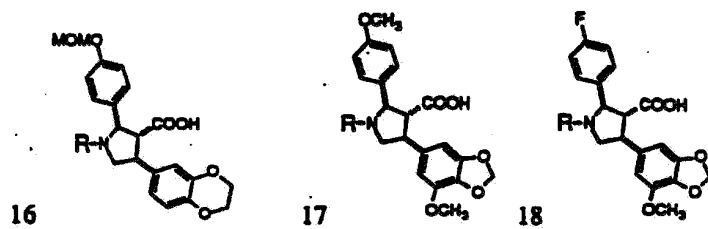
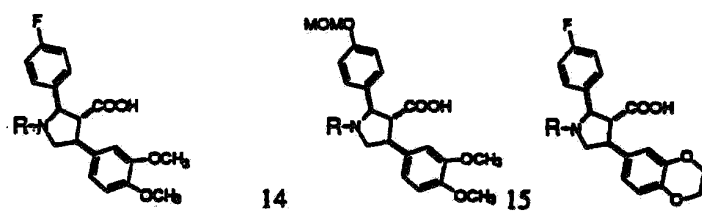
실시예 338

&lt;1971&gt;

상기 실시예들에 기술된 방법을 사용하여, 표 2A에 기술된 것으로 부터 선택된 모(parent) 구조 및 표 2B에 기술된 것으로 부터 선택된 R 치환기를 포함하는 화합물을 제조할 수 있다.

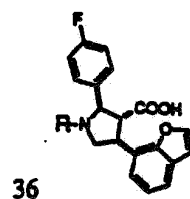
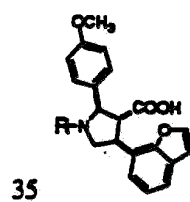
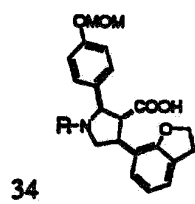
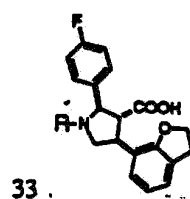
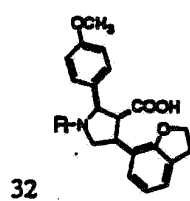
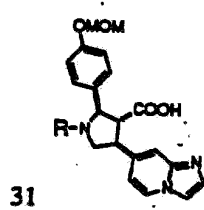
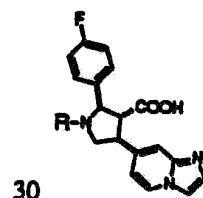
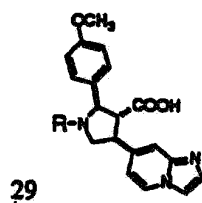
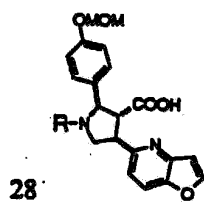
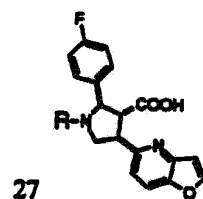
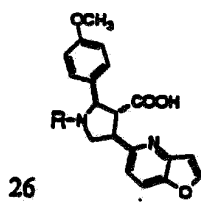
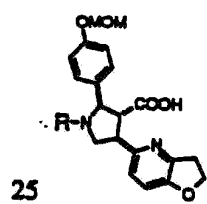
## [II 2Aa]



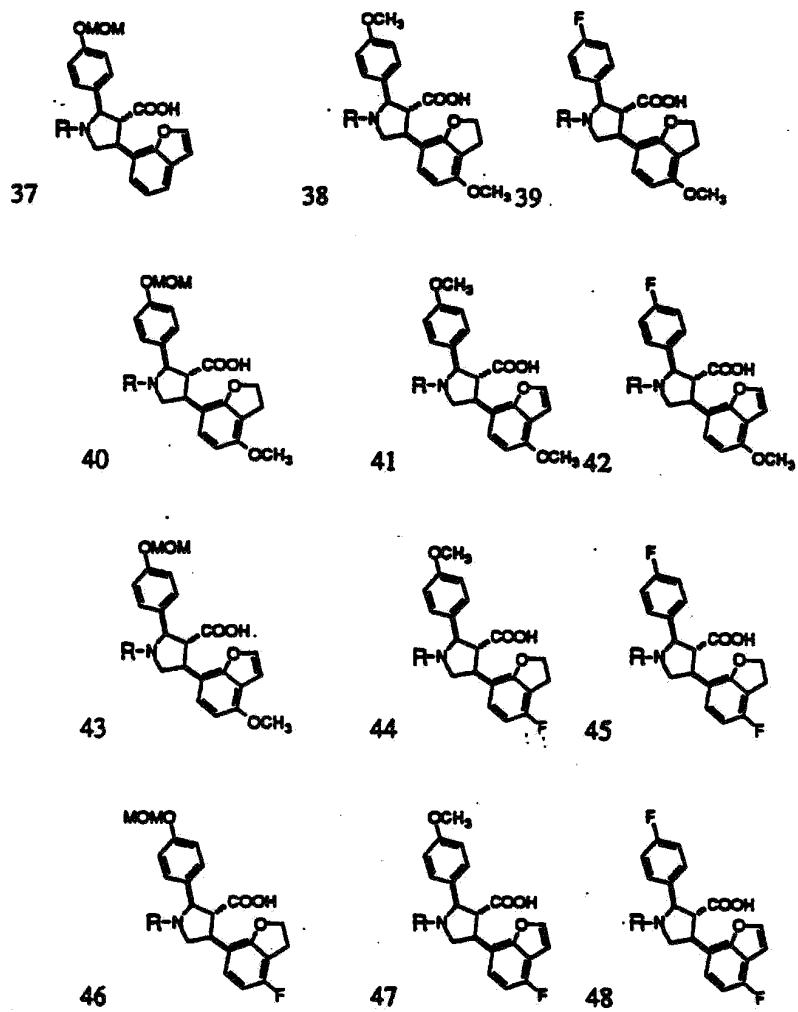
[ $\Xi$  2Ab]



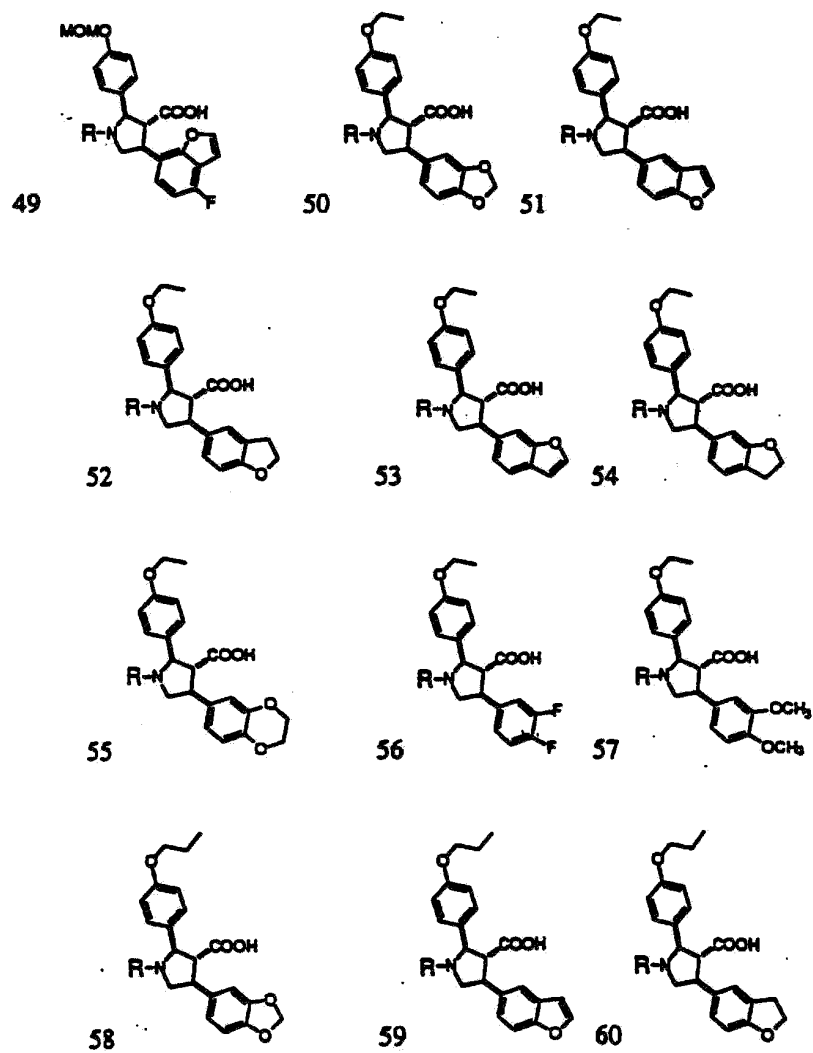
## [H 2Ac]

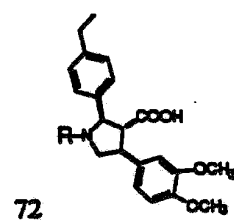
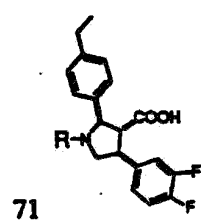
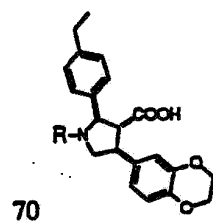
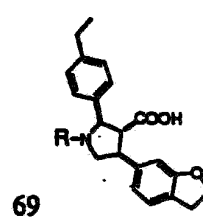
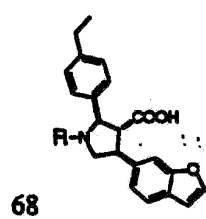
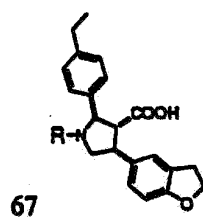
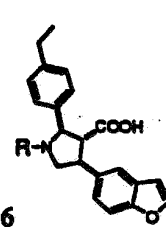
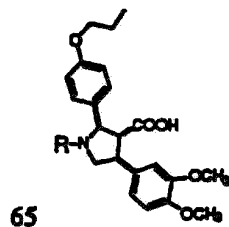
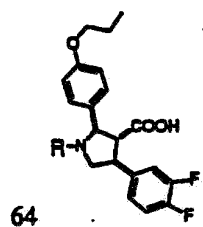
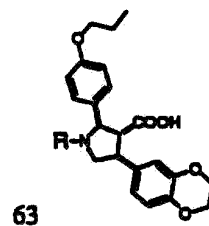
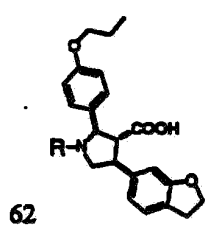
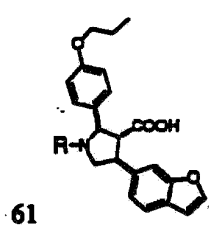


## [II 2Ad]

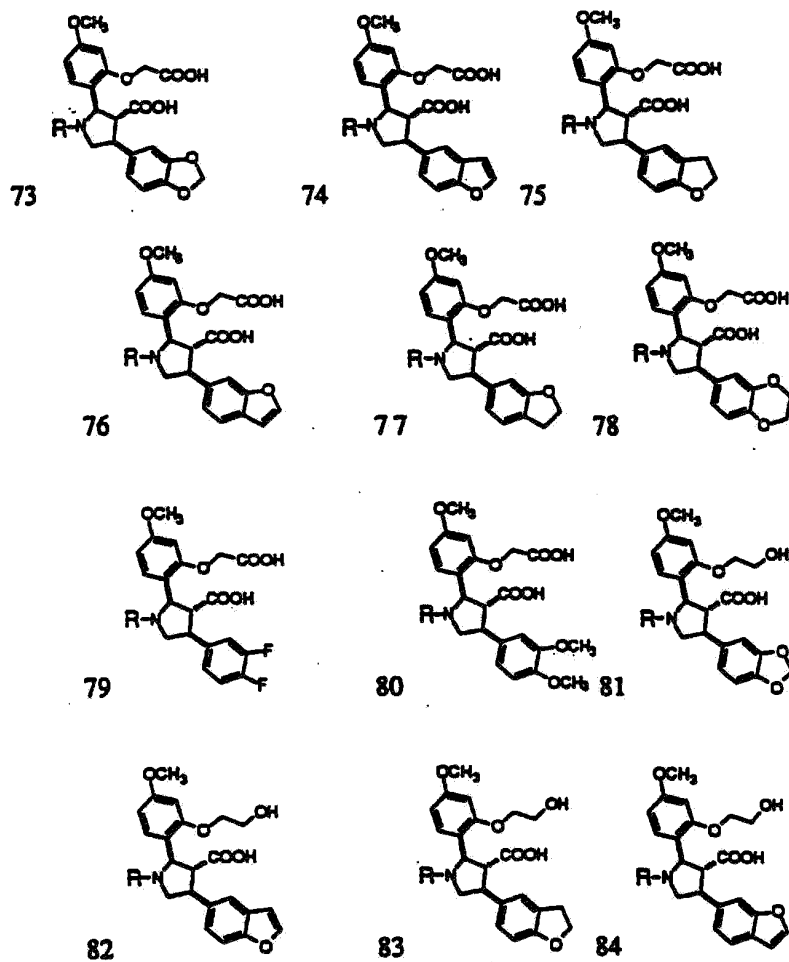


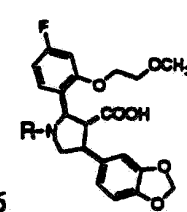
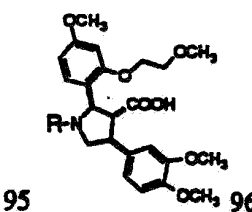
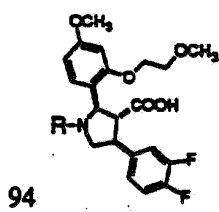
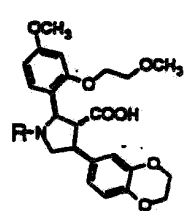
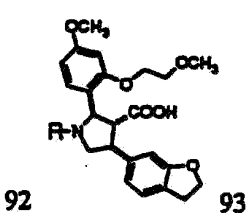
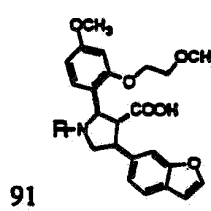
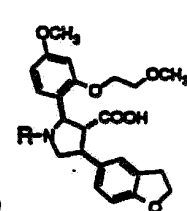
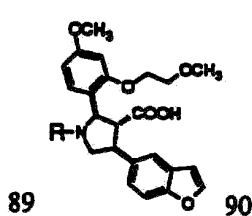
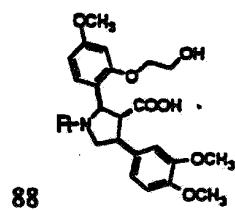
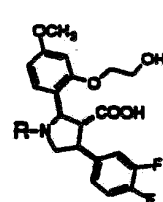
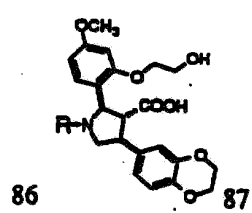
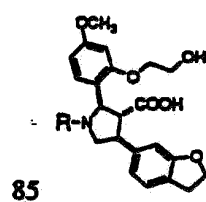
## [II 2Ae]



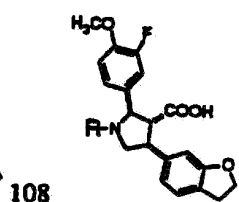
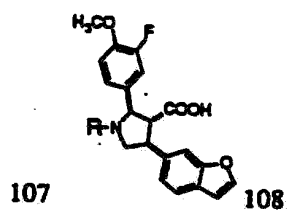
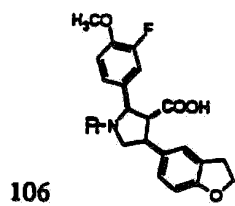
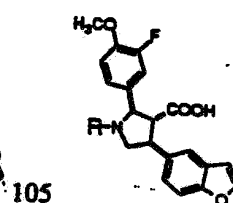
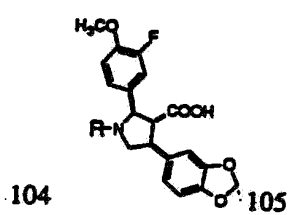
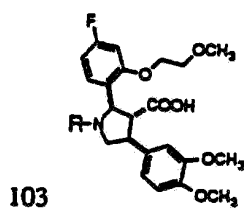
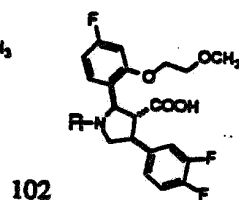
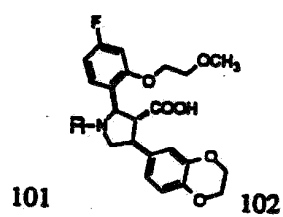
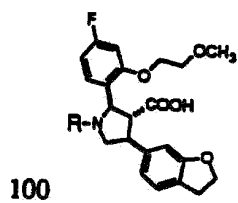
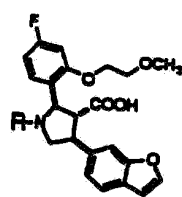
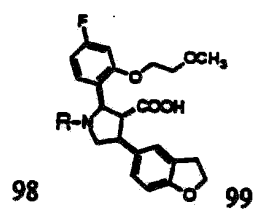
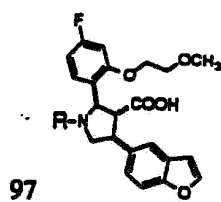
[ $\Sigma$  2Af]

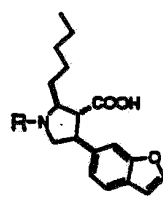
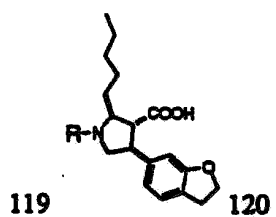
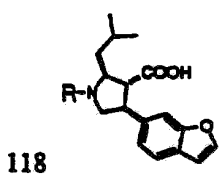
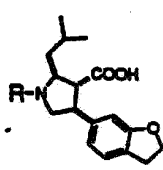
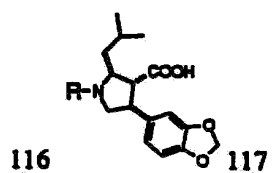
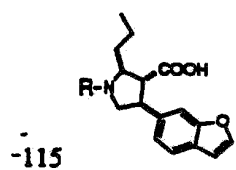
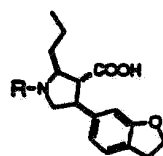
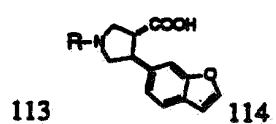
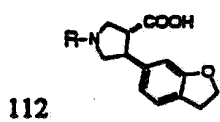
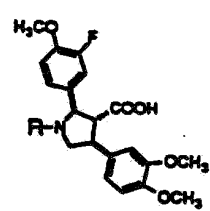
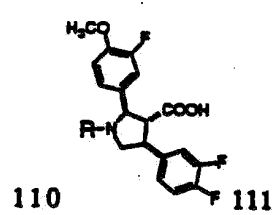
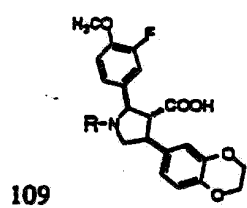
## [II 2Ag]



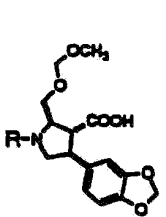
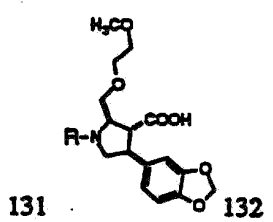
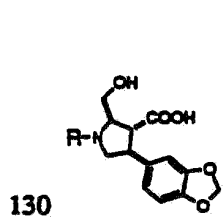
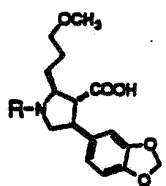
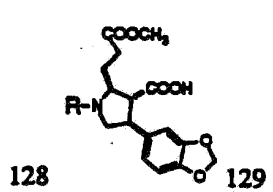
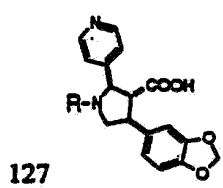
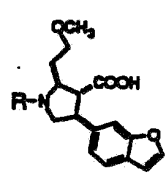
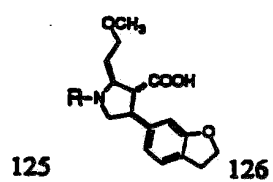
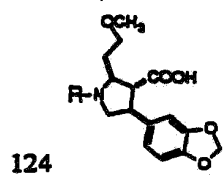
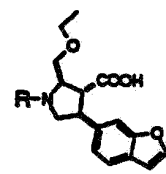
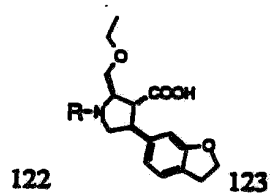
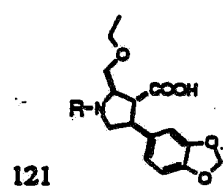
[ $\Xi$  2Ah]

## [表 2A]

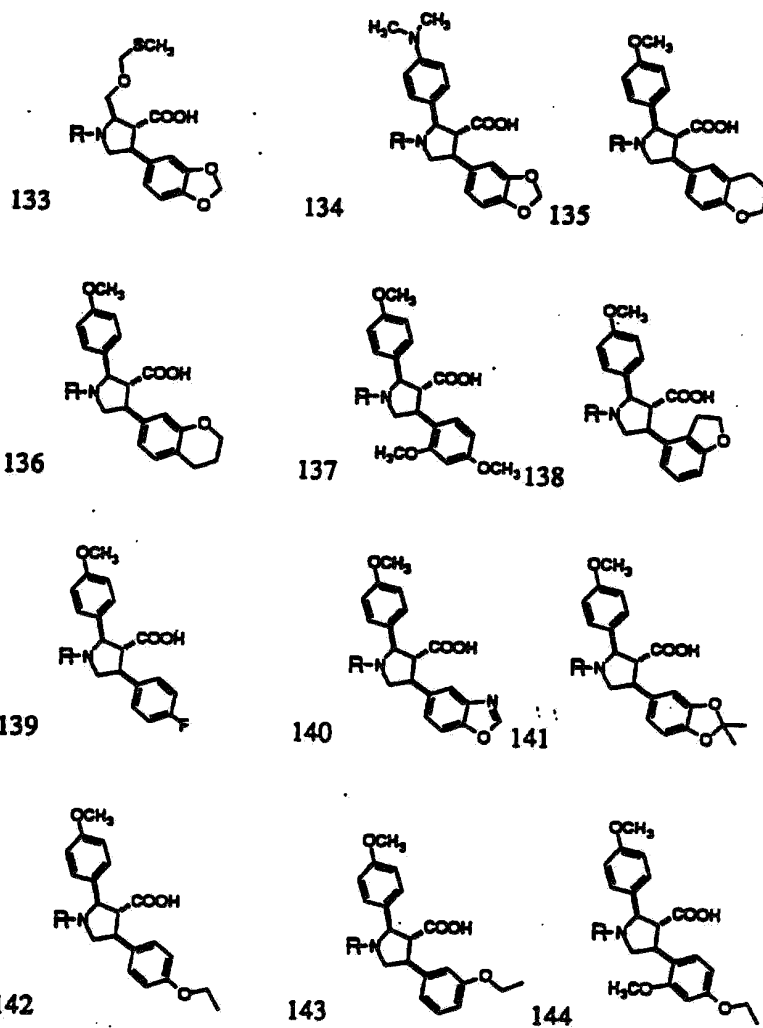


[ $\Sigma$  2Aj]

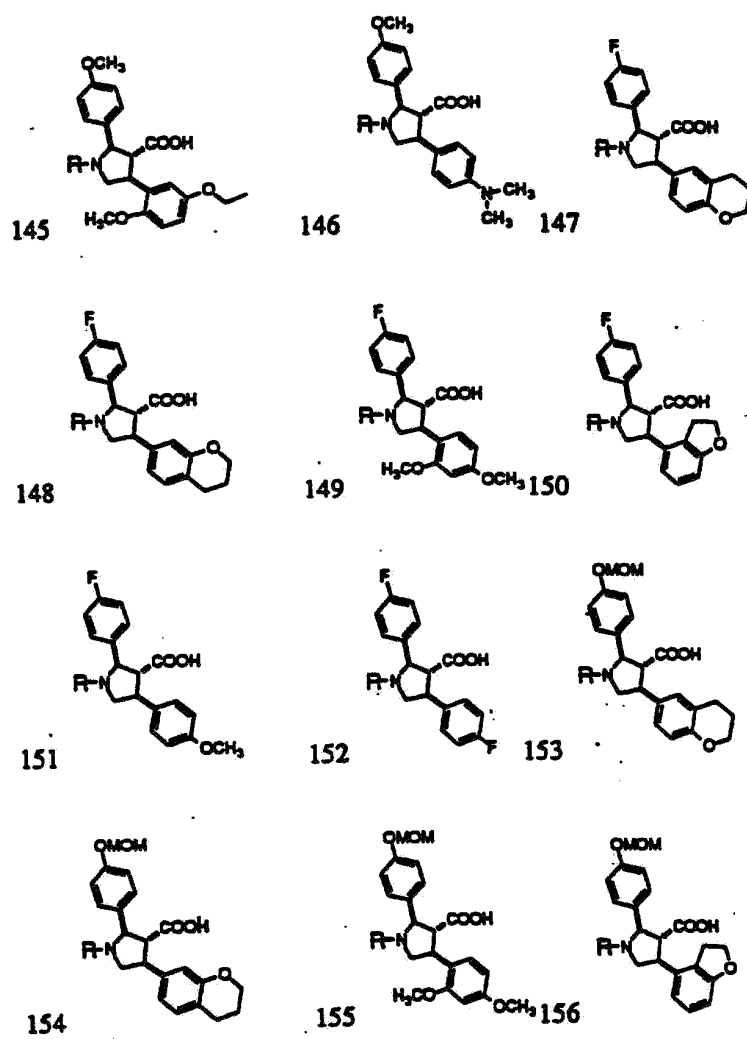


[~~II~~ 2Ak]

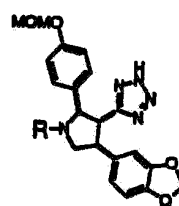
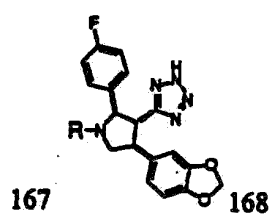
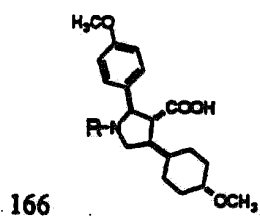
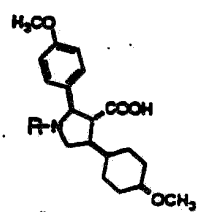
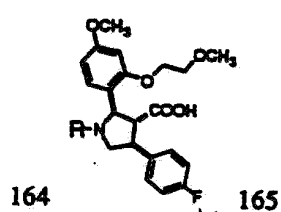
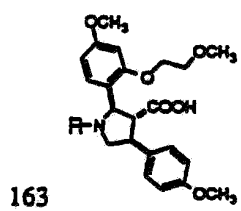
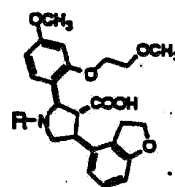
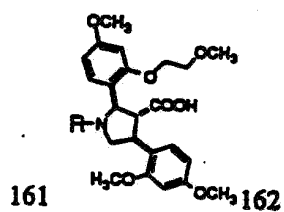
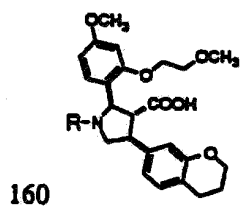
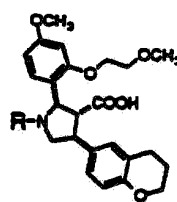
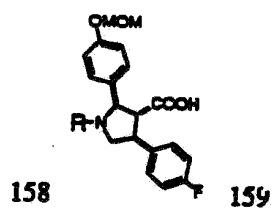
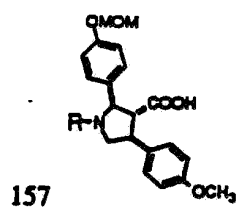
## [表 2A1]



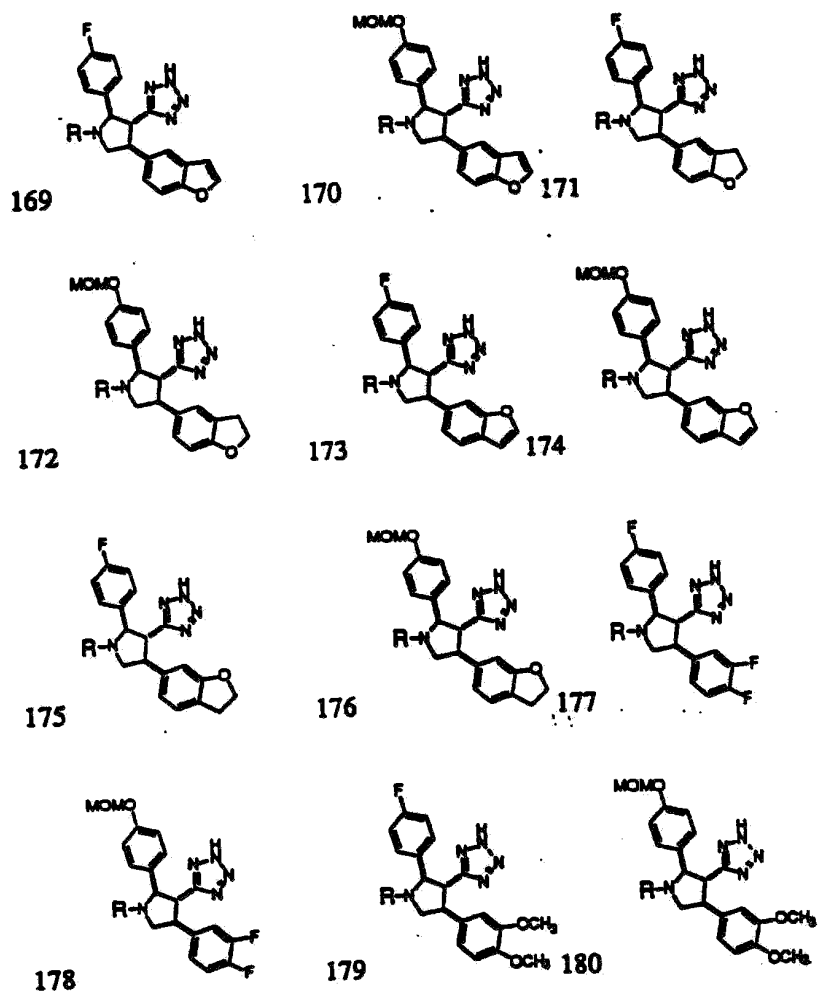
[H 2Am]



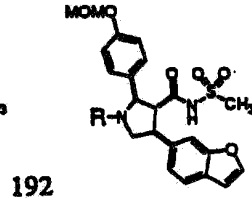
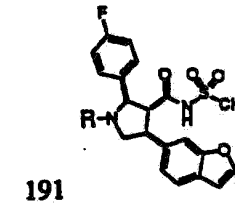
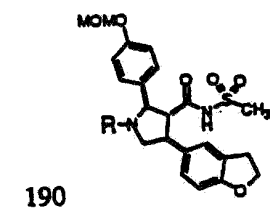
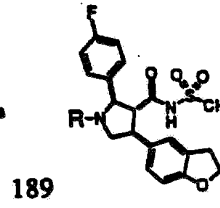
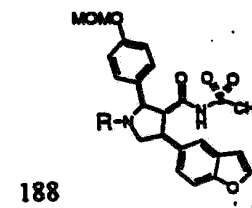
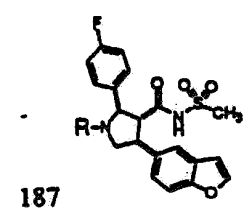
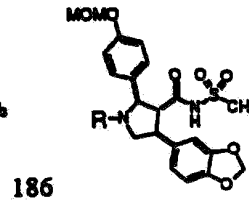
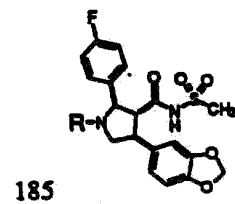
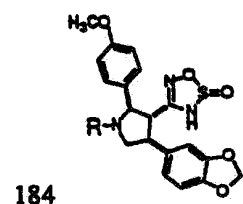
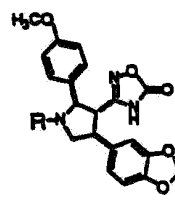
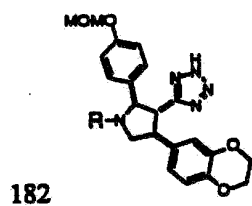
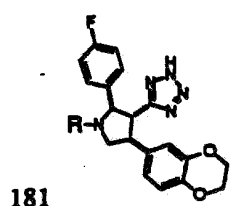
## [H 2An]



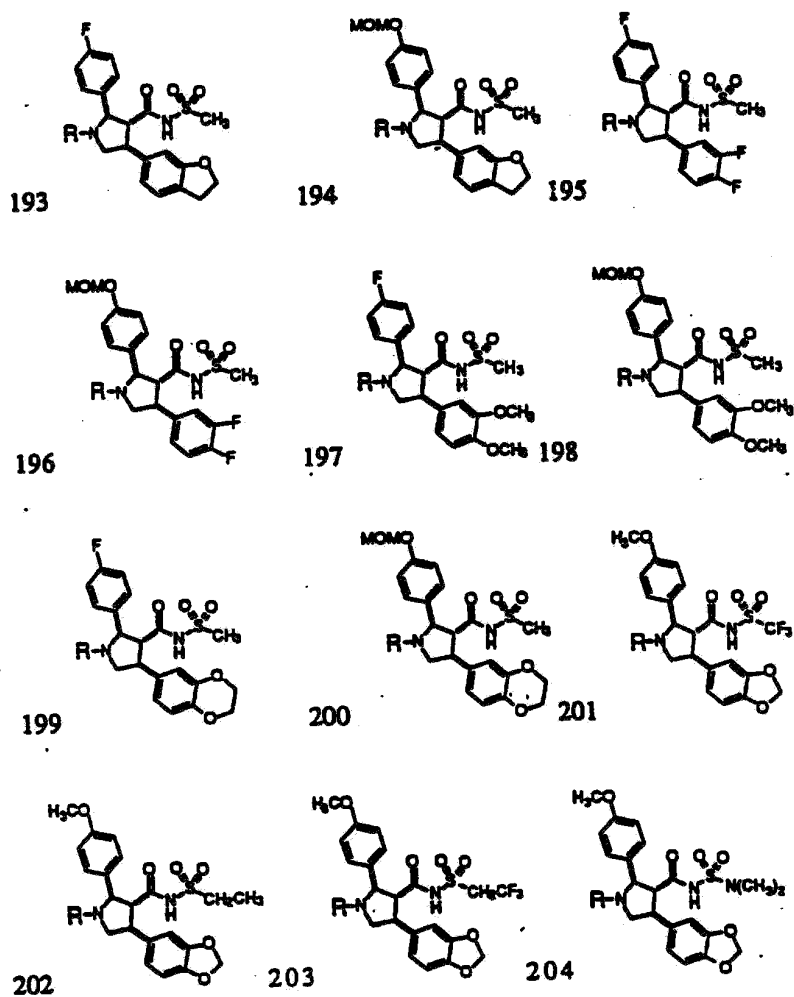
## [H 2Aa]



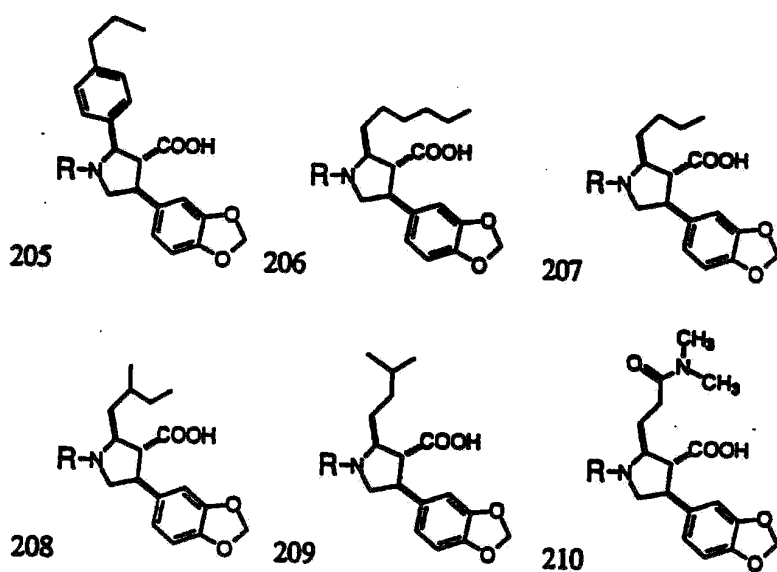
[H 2Ap]



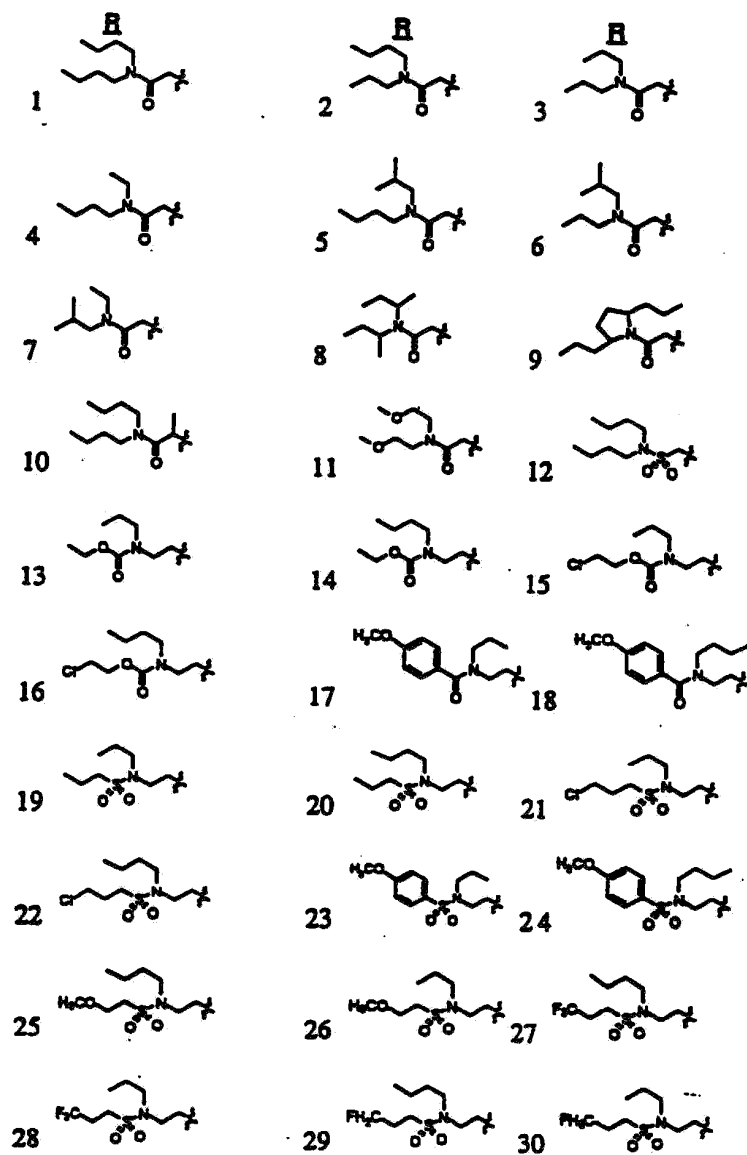
## [II 2Aq]



## [II 2Ar]

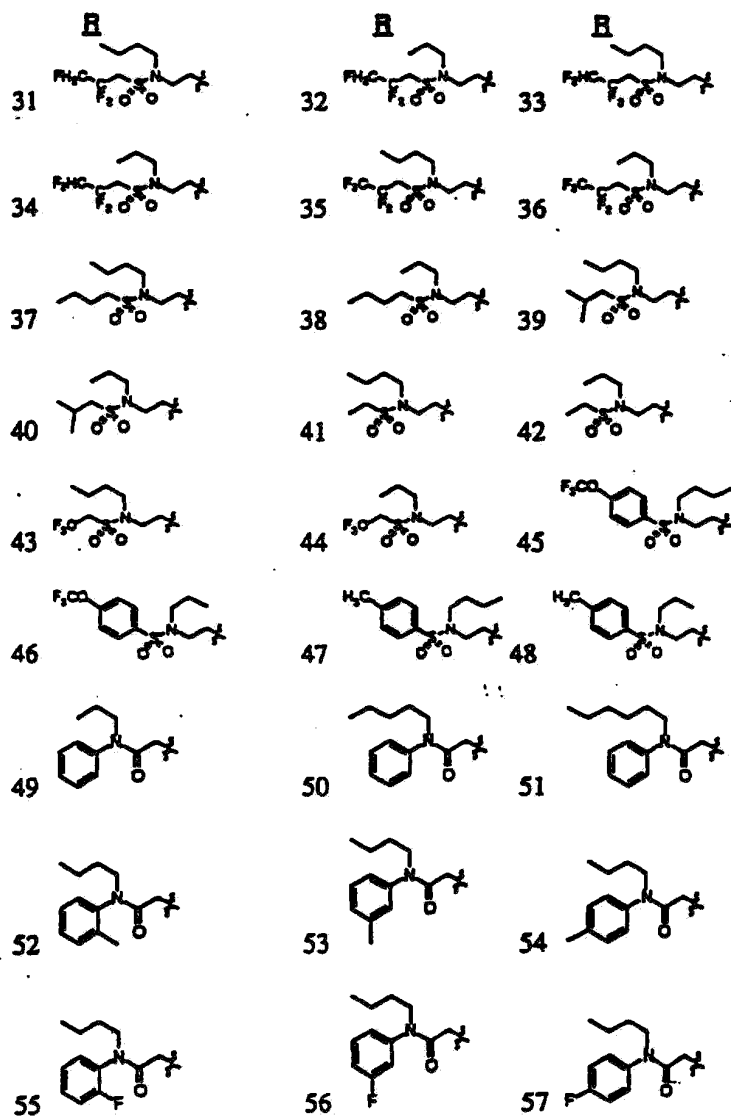


## [H 2Ba]

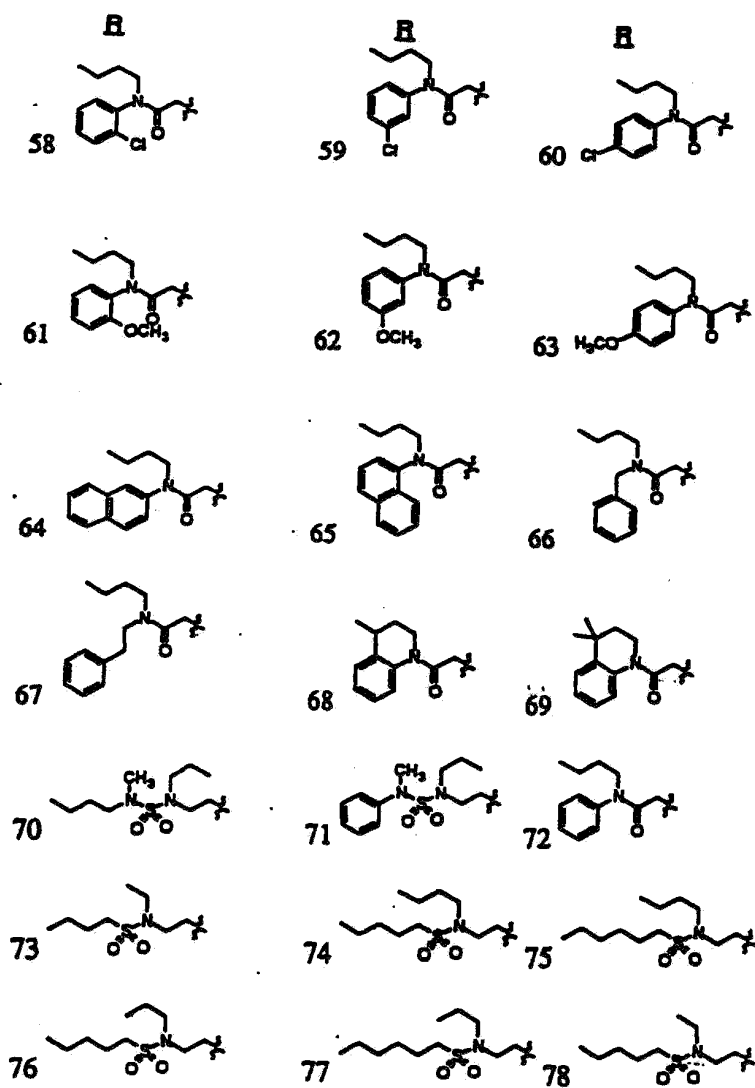




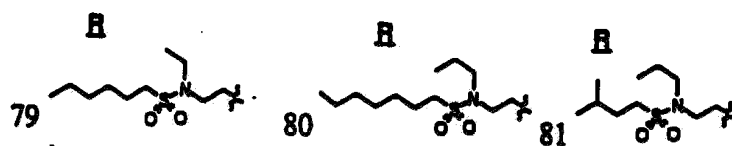
## [H 2Bb]



## [H 2Bc]



## [H 2Bd]



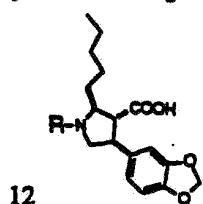
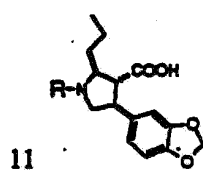
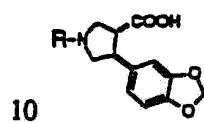
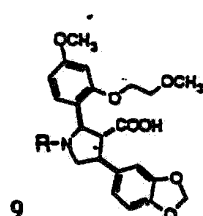
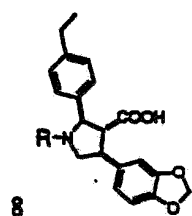
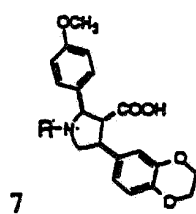
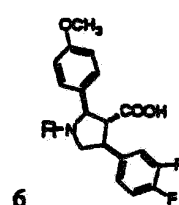
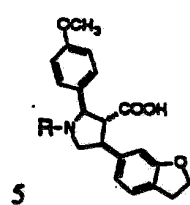
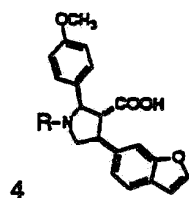
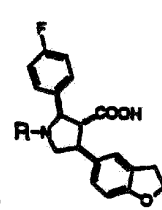
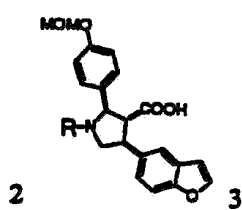
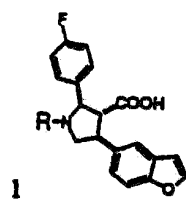
&lt;1994&gt;

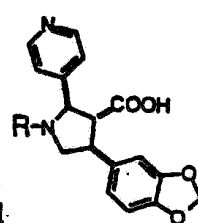
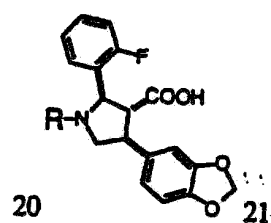
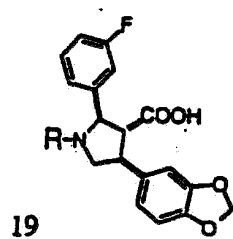
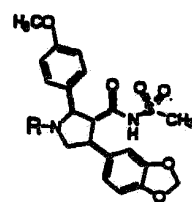
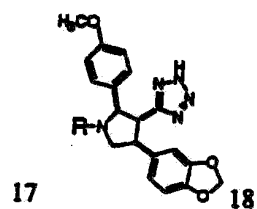
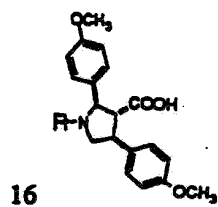
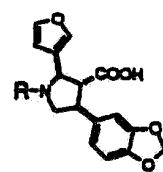
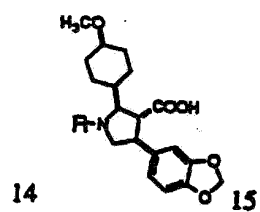
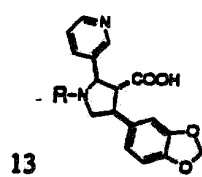
실시예 339

&lt;1995&gt;

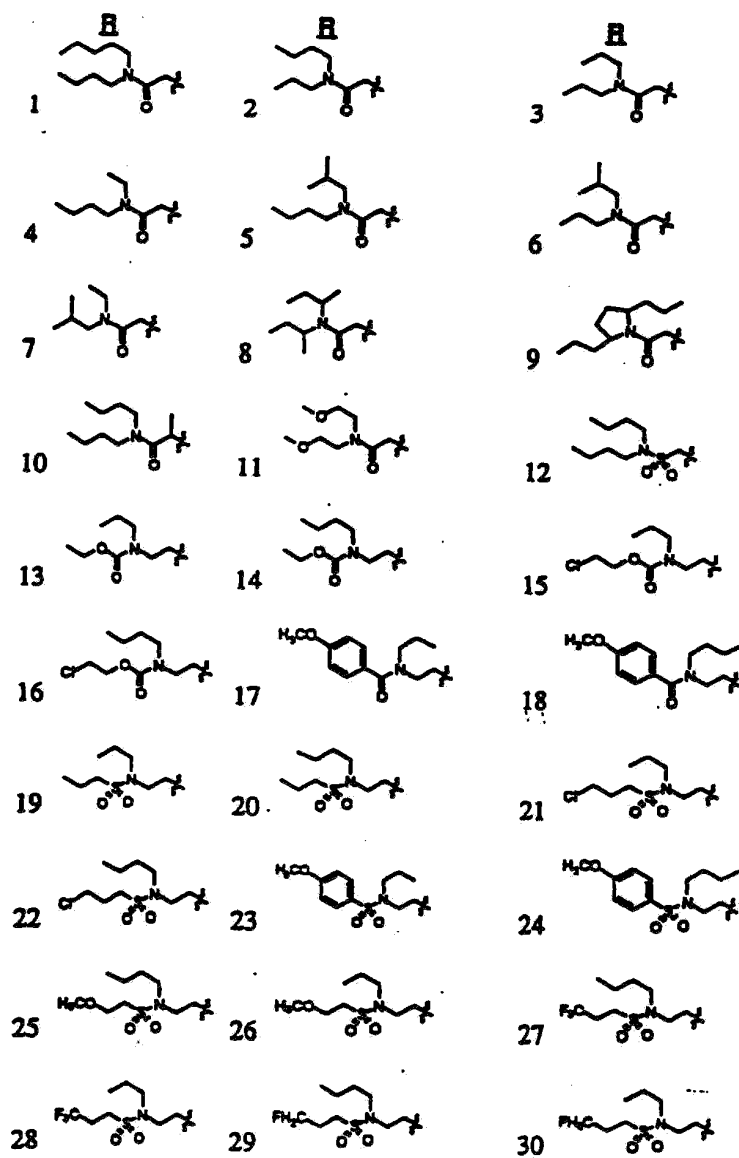
상기 실시예들에 기술된 방법을 사용하여, 표 3A에 기술된 것으로 부터 선택된 모구조 및 표 3B에 기술된 것으로 부터 선택된 R 치환기를 포함하는 화합물을 제조할 수 있다.

## [H 3Aa]

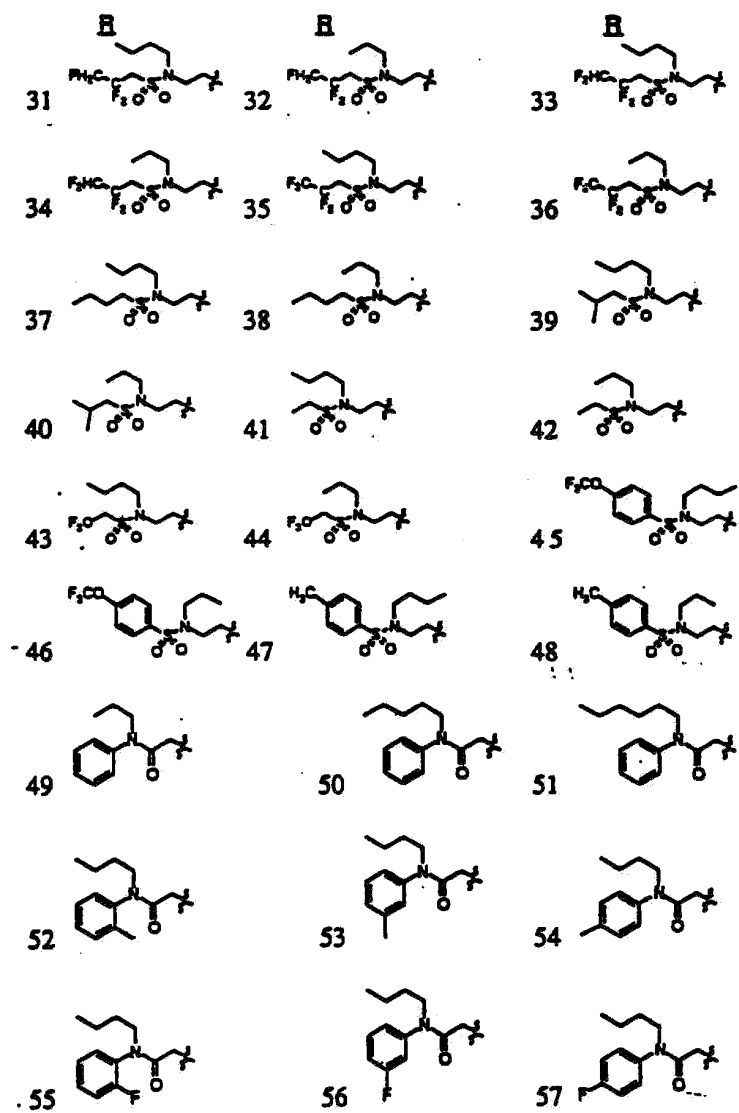


[ $\Xi$  3Ab]

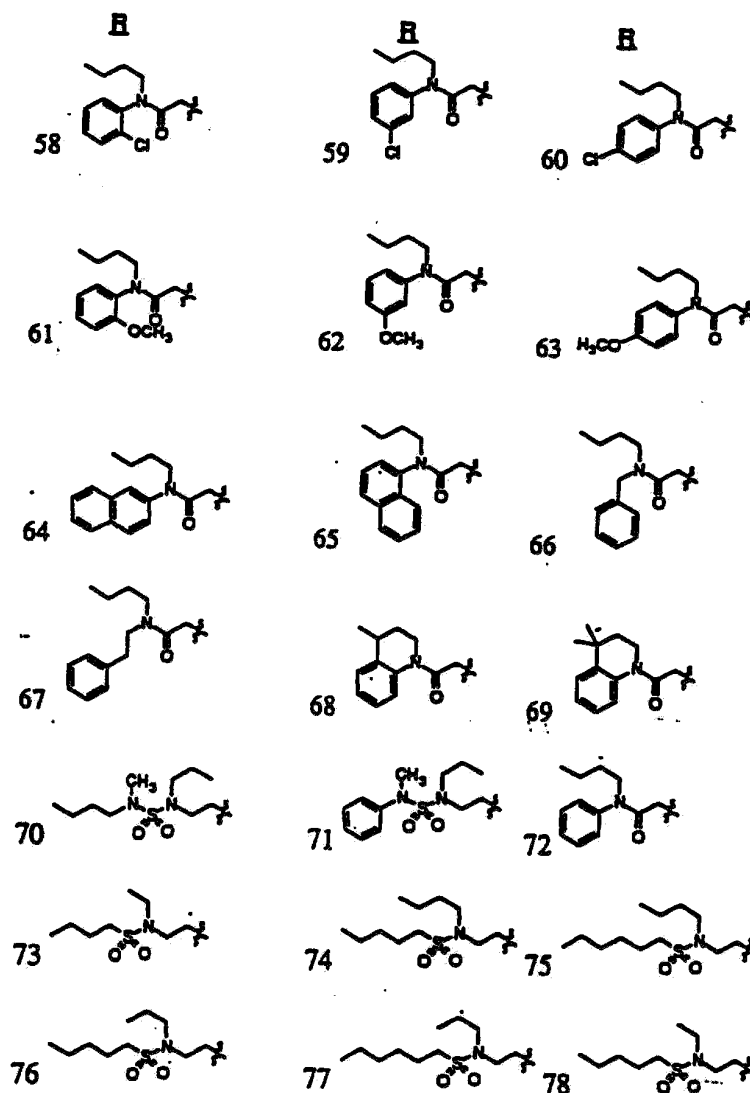
## [H 3Ba]



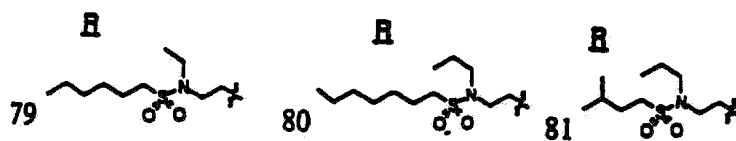
## [H 3b]



## [표 3Bc]



## [표 3Bd]



<2002> 본원에 기술된 화합물이 엔도텔린 수용체에 결합됨으로써 작용한다는 것을 보여주는 지표로서, 엔도텔린을 이의 수용체로부터 치환시킬 수 있는 능력에 대하여 상기 화합물을 평가한다.

<2003> 결합 분석

<2004> ET<sub>A</sub> 수용체

<2005> MMQ 세포로부터 막의 제조 :

<2006> 150mL 배양 플라스크로부터 MMQ[MacLeod/Mac Queen/Login 세포주(프로락틴을 분비하는 래트 뇌하수체 세포)] 세포를 원심분리(10분간 1000xg)에 의해 수거하고 나서, 0.25M 수크로즈 및 프로테아제 억제제[3mM EDTA, 0.1mM PMSF, 및 5μg/mL 펩스타틴(Pepstatin) A]를 함유하는 10mM Hepes(pH 7.4) 25mL에서 미세 초음파 세포분쇄기(Kontes)로 균질화시킨다. 상기 혼합물을 10분간 1000xg로 원심분리한다. 상청액을 수거하고 60분간 60,000xg로 원심분리한다. 침전물을, 상기 프로테아제 억제제를 함유하는 20mM Tris, pH 7.4에서 재현탁시키고 다시 원심분리한다. 최종 펠렛을 프로테아제 억제제를 함유하는 20mM Tris, pH 7.4에서 재현탁시키고 사용할 때까지 -80℃에서 저장한다. 단백질 함량을 Bio-Rad 염료-결합 단백질 분석

에 의해 측정한다.

<2007> 막에 결합하는 [ $^{125}$ ]ET-1

<2008>

결합 분석을, 0.1% BSA로 사전 처리한 96-웰 미량역가 플레이트에서 수행한다. 세포로부터 제조한 막을 완충액 B(20mM Tris, 100mM NaCl, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 0.2% BSA에 의한 pH 7.4, 0.1mM PMSF, 펩스타틴 A 5μg/mL, 0.025% 바시트라신 및 3mM EDTA)에서 ~100배로 희석시켜 단백질의 최종 농도 0.2mg/mL을 수득한다. 경쟁 연구에서, 막(0.02mg)을, 표지되지 않은 ET-1 또는 시험 화합물의 농도를 증가시키면서 완충액 B(최종 용적 : 0.2mL) 중의 [ $^{125}$ ]ET-1 0.1nM과 함께 25℃에서 4시간 동안 배양한다. 배양 후, 결합되지 않은 리간드를, PHD 세포 수거기(Cambridge Technology, Inc., MA) 중의 유리-섬유 필터 스트립을 사용하는 진공 여과법에 의해 결합된 리간드로부터 분리하고, 이어서 식염수(1mL)로 상기 필터 스트립을 3회 세척한다. 비특이적 결합을 1μM EF-1의 존재하에서 측정한다. 상기 결과는 표 4에 보여진다. 1μM 농도에서의 억제율(%)이 보여진다. 상기 결과는, 본 발명의 화합물이 엔도텔린 수용체에 결합된다는 것을 보여준다.

[표 4a]

## 결합자료

실시예	1μM에서의 ET <sub>A</sub> 의 억제율 %	실시예	1μM에서의 ET <sub>A</sub> 의 억제율 %
1D	96.4	30	80.0
2	58.4	31B	93.6
3	42.2	34	95.5
4	78.2	35	91.8
5	95.1	36	94.5
6B	34.9	37	47.9
7	63.4	38	100.0
8	53.7	39	83.6
9	69.2	40	94.8
10	66.1	41	89.9
14	86.6	42	95.2
15	84.8	43	99.2
16	96.0	44	91.3
17	73.9	45	85.4
18	97.3	46	90.4
19	90.3	47	95.1
20	80.9	48	96.3
21	56.3	52	84.0
22	86.3	54	64.6
23	85.9	55	50.5
26	83.0	56	34.3
27	61.2	57	93.2
28	63.8	58	81.9
29	85.3	59	70.8
60	42.8	93C	59.2



[H 4b]

61C	90.6	95D	82.1
62	94.1	96	86.1
63	92.0	97	89.0
64	95.0	98	86.8
65	82.8	99	92.1
66	87.7	100	76.8
67	96.3	101	89.2
68	84.6	102	75.2
69D	37.4	103	69.0
70	62.7	104	98.0
71	81.4	105	98.6
72C	80.7	106	90.0
73C	96.3	107	97.2
74	95.6	109	96.8
75C	95.3	110	94.4
76	93.1	111	101.8
79	100.4	112	94.9
80	89.4	113	94.3
82	90.3	114	86.2
83	85.0	115	88.4
84	65.3	116	79.3
86	52.6	117	95.2
87	62.4	118	93.2
88	84.3	119	86.6
89	84.6	120	99.5
91C	91.6	121	98.6
92C	107.4	122	95.3
123	89.7	146	25.0
124	91.0	147	73.0
125	97.2	148	94.7
126	91.7	149	84.6
127	91.4	150	93.6
128	95.4	151	80.5

[표 4c]

129	100.1	152	86.9
130	91.0	153	97.1
131	89.5	154	80.2
132	90.0	155	92.7
133	88.6	156	92.6
134	92.2	157	83.8
135B	77.7	158	91.8
136	79.4	159	36.2
138	83.0	160B	80.3
139	98.6	161	93.6
140	106.3	162B	91.5
141	92.8	163	90.6
142B	78.7	164	98.6
143	20.6	165	54.1
144	78.2	166	91.6
145	32.4	167	94.4
		291	100.0

[표 4d]

실시예	1 $\mu$ M에서의 ET <sub>A</sub> 의 억제율(%)	실시예	1 $\mu$ M에서의 ET <sub>A</sub> 의 억제율(%)
293	89.8	294	77.7
295	93.0	296	87.1
297	84.4	298	93.3
299	90.4	300	96.1
301	96.7	302	86.6
303	87.2	304	89.7
305	87.4	306	93.3
307	92.2	308	93.0
309	80.7	310	87.1
311	92.3	312	88.2
313	96.3	314	86.0
315	82.7	316	74.0
317	68.5	318	79.0
319	79.0	320	82.2
322	95.6	323	91.3
324	95.0	334	88.0
335	84.1		

&lt;2013&gt;

엔도텔린의 기능적인 길항제로서의 상기 화합물의 효과를 한층 더 증명하기 위하여, ET-1에 의해 유발되는 포스타티딜이노시톨의 가수분해를 억제할 수 있는 상기 화합물의 능력을 측정한다.

<2014> 포스파티딜이노시톨(P1) 가수분해의 측정

<2015> MMQ 세포(0.4 x 10<sup>6</sup> 세포/mL)를 RPMI 중의 [<sup>3</sup>H]미오-이노시톨 10μCi/mL로 16시간 동안 표지한다. 상기 세포를 PBS로 세척하고, 이어서 프로테아제 억제제 및 10mM LiCl를 함유하는 완충액 A와 함께 60분 동안 배양한다. 그리고나서, 상기 세포를 시험 화합물과 함께 5분간 배양하고, 이어서 1nM ET-1를 투여한다. 1:2(v/v) 클로로포름-메탄올 1.5mL를 첨가하면서, ET-1의 투여를 중단한다. 클로로포름 및 물을 첨가한 후 이노시톨 포스테이트를 전부 추출하여, 문헌[참조 : Berridge, Biochem. J. 206 587-595 (1982)]에 기재된 바와 같이, 최종비 1:1:0.9(v/v/v)의 클로로포름-메탄올-물을 수득한다. 상부의 수상(1mL)을 유지하면서 소량(100μL)을 계량한다. 수성 샘플의 나머지를, 음이온-교환 수지 AG1-X8(Bio-Rad)를 사용하는 배취 크로마토그래피로 분석한다. IC<sub>50</sub>은, ET에 의해 유발되는 PI 전환(turnover)의 증가를 50% 억제하는데 요구되는 시험 화합물의 농도이다. 상기 연구의 결과는, 상기 화합물이 기능적 ET 길항제로서 작용한다는 것을 분명하게 보여준다.

### [표 5]

#### 포스파티딜이노시톨 가수분해

실시예	IC <sub>50</sub> μ M
1D	0.025
14	0.017
15	0.010
16	0.009
18	0.009
19	0.024
30	0.001
31B	0.002
43	0.0001
46	0.002
47	0.0005
48	0.0004
291	0.0098
300	0.0012

<2017> 혈압을 낮출 수 있는 본 발명 화합물의 효능은 문헌[참조 : Matsumura, et al., Eur. J. Pharmacol. 185 103 (1990) 및 Takata, et al., Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10 131 (1983)]에 기재된 방법에 따라 증명될 수 있다.

<2018> 울혈성 심장마비를 치료할 수 있는 본 발명 화합물의 효능은 문헌[참조 : Margulies, et al., Circulation 82 2226 (1990)]에 기재된 방법에 따라 증명될 수 있다.

<2019> 심근 허혈을 치료할 수 있는 본 발명 화합물의 효능은 문헌[참조 : Watanabe, et al., Nature 344 144 (1990)]에 기재된 방법에 따라 증명될 수 있다.

<2020> 관상 양기나를 치료할 수 있는 본 발명 화합물의 효능은 문헌[참조 : Heistad, et al., Circ. Res. 54 711 (1984)]에 기재된 방법에 따라 증명될 수 있다.

<2021> 뇌혈관경련을 치료할 수 있는 본 발명 화합물의 효능은 문헌[참조 : Nakagomi, et al., J. Neurosurg. 66 915 (1987) 또는 Matsumura, et al., Life Sci. 49 841-848 (1991)]에 기재된 방법에 따라 증명될 수 있다.

<2022> 뇌허혈을 치료할 수 있는 본 발명 화합물의 효능은 문헌[참조 : Hara et al., European. J. Pharmacol. 197: 75-82, (1991)]에 기재된 방법에 따라 증명될 수 있다.

<2023> 급성 신장부전증을 치료할 수 있는 본 발명 화합물의 효능은 문헌[참조 : Kon, et al., J. Clin. Invest 83 1762 (1989)]에 기재된 방법에 따라 증명될 수 있다.

<2024> 만성 신장부전증을 치료할 수 있는 본 발명 화합물의 효능은 문헌[참조 : Benigni, et al., Kidney Int. 44 440-444 (1993)]에 기재된 방법에 따라 증명될 수 있다.

- <2025> 위궤양을 치료할 수 있는 본 발명 화합물의 효능은 문헌[참조 : Wallace, et al., Am. J. Physiol. 256 G 661 (1989)]에 기재된 방법에 따라 증명될 수 있다. 사이클로스포린에 의해 유발되는 신장중독증을 치료할 수 있는 본 발명 화합물의 효능은 문헌[참조 : Kon, et al., Kidney Int. 37 1487 (1990)]에 기재된 방법에 따라 증명될 수 있다.
- <2026> 내생독소에 의해 유발되는 독성(쇼크)을 치료할 수 있는 본 발명 화합물의 효능은 문헌[참조 : Takahashi, et al., Clinical Sci. 79 619 (1990)]에 기재된 방법에 따라 증명될 수 있다.
- <2027> 천식을 치료할 수 있는 본 발명 화합물의 효능은 문헌[참조 : Potvin 및 Varma, Can. J. Physiol. 및 Pharmacol. 67 1213 (1989)]에 기재된 방법에 따라 증명될 수 있다.
- <2028> 이식에 의해 유발되는 아테롬성 동맥경화증을 치료할 수 있는 본 발명 화합물의 효능은 문헌[참조 : Foegh, et al., Atherosclerosis 78 229-236 (1989)]에 기재된 방법에 따라 증명될 수 있다.
- <2029> 아테롬성 동맥경화증을 치료할 수 있는 본 발명 화합물의 효능은 문헌[참조 : Bobik, et al., Am. J. Physiol. 258 C408 (1990) 및 Chobanian, et al., Hypertension 15 327 (1990)]에 기재된 방법에 따라 증명될 수 있다.
- <2030> LPL에 관련된 지방 단백질 장애를 치료할 수 있는 본 발명 화합물의 효능은 문헌[참조 : Ishida, et al., Biochem. Pharmacol. 44 1431-1436 (1992)]에 기재된 방법에 따라 증명될 수 있다.
- <2031> 증식성 질환을 치료할 수 있는 본 발명 화합물의 효능은 문헌[참조 : Bunchman ET 및 CA Brookshire, Transplantation Proceed. 23 967-968 (1991); Yamagishi, et al., Biochem. Biophys Res. Comm. 191 840-846 (1993); 및 Shichiri, et al., J. Clin. Invest. 87 1867-1871 (1991)]에 기재된 방법에 따라 증명될 수 있다. 증식성 질환에는 평활근 증식, 전신 경화증, 간경변증, 성인 호흡기 통증 증상, 자연발생적 심장흉근증, 흉반성 낭창, 당뇨병성 망막증 또는 기타 망막증, 건선, 공피증, 전립선 과형성, 심장 과형성, 동맥 손상에 따른 재협착증 또는 혈관의 기타 병리학적 협착증이 포함된다.
- <2032> 급성 또는 만성 폐동맥 고혈압증을 치료할 수 있는 본 발명 화합물의 효능은 문헌[참조 : Bonvallet et al., Am. J. Physiol. 266 H 1327 (1994)]에 기재된 방법에 따라 증명될 수 있다. 폐동맥 고혈압증은 울혈성 심장마비, 승모판 협착증, 기종, 폐 섬유증, 만성 폐쇄성 폐동맥 질환(COPD), 급성 호흡기 통증 증상(ARDS), 고도병, 화학물 노출과 관련될 수 있으며, 자연발생적일 수 있다.
- <2033> 혈소판 응집 및 혈전증을 치료할 수 있는 본 발명 화합물의 효능은 문헌[참조 : McMurdo et al. Eu. J. Pharmacol. 259 51 (1994)]에 기재된 방법에 따라 증명될 수 있다.
- <2034> 암을 치료할 수 있는 본 발명 화합물의 효능은 문헌[참조 : Shichiri, et al., J. Clin. Invest. 87 1867 (1991)]에 기재된 방법에 따라 증명될 수 있다.
- <2035> IL-2(및 기타 시토킨)에 의해 매개되는 심장 독성 및 혈관투과성 장애를 치료할 수 있는 본 발명 화합물의 효능은 문헌[참조 : Klemm et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 92 2691 (1995)]에 기재된 방법에 따라 증명될 수 있다.
- <2036> 통증감각(nociception)을 치료할 수 있는 본 발명 화합물의 효능은 문헌[참조 : Yamamoto et al., J. Pharmacol. Exp. Therap. 271 156 (1994)]에 기재된 방법에 따라 증명될 수 있다.
- <2037> 본 발명의 화합물은 무기 또는 유기산으로부터 유도된 염의 형태로 사용될 수 있다. 이러한 염에는 다음의 것이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다 : 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 디글루코네이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말레에이트, 메탄설포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트 및 운데카노에이트. 또한, 염기성 질소-함유 그룹을, 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드와 같은 저급 알킬 할로겐화물; 디메틸, 디에틸, 디부틸, 및 디아밀 설페이트와 같은 디알킬 설페이트, 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드와 같은 장쇄 할로겐화물, 벤질 및 펜에틸 브로마이드와 같은 아르알킬할로겐화물 등과 같은 시약으로 4급화할 수 있다. 이로써, 물 또는 오일에서 용해가능하거나 분산가능한 산물이 획득된다.
- <2038> 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염을 형성시키는데 사용될 수 있는 산의 예에는 염산, 황산 및 인산과 같은 무기산 및 옥살산, 말레산, 석신산 및 시트르산과 같은 유기산이 포함된다. 염기성 부가 염을, 화학식 I 화합물의 최종 분리 및 정제 동안 동일계에서 또는 분리시켜 카복실산 관능기를 약제학적으로 허용가능한 금속 양이온의 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염과 같은 적당한 염기와 반응시키거나 암모니아, 또는 유기 1급, 2급 또는 3급 아민과 반응시켜 제조할 수 있다. 이러한 약제학적으로 허용가능한 염에는 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄 염 등과 같은 알칼리 및 알칼리 토금속을 기본으로 하는 양이온은 물론, 무독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온(암모늄, 테트라메틸 암모늄, 테트라에틸 암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸아민 등을 포함하지만 이에 국한되지 않음)이 포함되지만, 이에 국한되지는 않는다. 염기 부가 염의 형성에 유용한 그 밖의 대표적인 유기 아민에는 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 등이 포함된다.
- <2039> 본 발명의 화합물은 사람 또는 그 밖의 포유동물에서 엔도텔린을 길항시키는데 유용하다. 부수적으로, 본 발명의 화합물은, 고혈압증, 급성 또는 만성 폐동맥 고혈압증, 레이노병, 울혈성 심장마비, 심근허혈, 재관류(perfusion) 손상, 관상 양기나, 뇌허혈, 뇌혈관 경련, 만성 또는 급성 신장 부전증, 비스테로이드계 소염제에 의해 유발되는 위궤양, 사이클로스포린에 의해 유발되는 신장 독성, 내생 독소에 의해 유발되는 독성, 천식, 평활근 증식, 전신 경화증, 간경변증, 성인 호흡기 통증 증상, 자연발생적 심장흉근증, 흉반성 낭창, 당뇨병성 망막증 또는 기타 망막증, 건선, 공피증, 전립선 과형성, 심장 과형성,

동맥 손상에 따른 재협착증 또는 혈관의 기타 병리학적 협착증을 포함하는 섬유성 또는 증식성 질환, LPL에 관련된 지방단백질 장애, 이식에 의해 유발되는 아테롬성 동맥경화증, 또는 일반적 아테롬성 동맥경화증, 혈소판 응집, 혈전증, 암, 전립선 암, IL-2 및 그 밖의 시토킨에 의해 매개되는 심장독성 및 투과성 장애, 및 외상 침해의 치료에 유용하다(사람 및 그 밖의 포유동물의 경우).

<2040> 숙주에 한번에 또는 나누어 투여된 1일량의 총 합계는, 예를 들면, 매일 0.001 내지 1000mg/kg 체중이고 경구 투여의 경우 0.1 내지 100mg/kg 또는 비경구 투여의 경우 0.01 내지 10mg/kg이 더 일반적이다. 조성물의 단위 투여량은, 1일량에 도달할 정도의 약수량을 함유할 수 있다.

<2041> 담체 물질과 배합되어 단일 투여 형태를 이룰 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 투여의 특정 방식에 따라 매우 다양할 것이다.

<2042> 그러나, 어떤 특정한 환자에 대한 구체적인 투여 수준은, 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적 건강 상태, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배설율, 약제 배합, 및 치료중인 특정 질환의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 의존적일 것이다.

<2043> 본 발명의 화합물은, 종래의 약제학적으로 허용가능한 무독성 담체, 보조제, 및 부형제를 목적하는 바 대로 함유하는 단위 투여량의 제제를 경구, 비경구, 설하, 분무에 의한 흡입, 직장, 또는 국소적으로 투여할 수 있다. 국소 투여는 또한 경피 패치 또는 이온토포레시스(iontophoresis) 장치와 같은 경피 투여의 사용과 관련될 수 있다. 본원에서 사용된 비경구란 용어는 피하 주사, 정맥내, 근육내, 흉골내 주사, 또는 주입 기술을 포함한다.

<2044> 주사용 제제, 예를 들면, 멸균한 주사용 수성 또는 유성 현탁액을, 적합한 분산제 또는 습식제 및 현탁제를 사용하는 공지 기술에 따라 제형화할 수 있다. 또한 멸균한 주사용 제제는 비경구적으로 허용가능한 무독성 희석액 또는 용매 중의 멸균한 주사용 용액 또는 현탁액, 예를 들면, 1,3-프로판디올 중의 용액일 수도 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 부형제 및 용매에는 물, 링거(Ringer)액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 부가적으로, 멸균한 비휘발성유는 용매 또는 현탁 매질로서 관례적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세라이드와 같은 임의의 저자극성 지방유가 사용될 수 있다. 부가적으로, 올레산과 같은 지방산이 주사용 제제로 사용될 수 있다.

<2045> 상기 약제의 직장 투여를 위한 좌약은, 상기 약제를 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 무자극성 부형제와 함께 혼합함으로써 제조되는 상기 표제 화합물일 수 있는데, 상기 부형제는 일상 온도에서는 고형상이지만 직장 온도에서는 액체상이므로 직장내에서 용융되어 상기 약제를 방출한다.

<2046> 경구 투여를 위한 고형의 투여형에는 캡슐제, 정제, 환제, 분말제, 및 과립제가 포함된다. 이러한 고형의 투여형에서, 상기 활성 화합물은 수크로스, 락토스 또는 전분과 같은 하나 이상의 불활성 희석제와 혼합될 수 있다. 또한 이러한 투여형은, 일반적으로 행해지는 바와 같이, 불활성 희석제 외에 추가적 물질, 예를 들면 스테아레이트 마그네슘과 같은 윤활제를 포함할 수 있다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우에, 투여형은 완충제도 또한 포함할 수 있다. 추가적으로 장용성 제피를 갖는 정제 및 환제가 제조될 수 있다.

<2047> 경구 투여를 위한 액체 투여형에는 약제학적으로 허용가능한 유제, 용제, 현탁제, 시럽제, 및 물과 같이 당업계에서 통상 사용되는 불활성 희석제를 함유하는 엘릭시르가 포함될 수 있다. 또한 이러한 조성물은 습윤제, 유화 및 현탁제, 감미제, 향미제 및 방향제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

<2048> 본 발명의 화합물은 또한 리포솜의 형태로 투여될 수 있다. 당업계에서 공지된 바와 같이, 리포솜은 일반적으로 인지질 또는 그 밖의 지질 물질로부터 유도된다. 리포솜은, 수성 매질에 분산된 단일-또는 다중의-라멜라(lamellar)의 수화된 액체 결정에 의해 형성된다. 리포솜을 형성할 수 있는, 생리학적으로 허용가능하고 대사가가능한 무독성의 모든 지질이 사용될 수 있다. 리포솜 형태의 본 조성물은, 본 발명의 화합물에 추가하여, 안정화제, 방부제, 부형제 등을 함유할 수 있다. 바람직한 지질은 인지질 및 포스파티딜 콜린(레시틴)이며, 양자는 천연적 및 합성적이다.

<2049> 리포솜을 형성시키는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, 문헌[참조 : Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y. (1976), p. 33 et seq.]을 참조한다.

<2050> 본 발명의 화합물이 유일한 활성 약제로서 투여될 때, 이들은, 이노제, 아드레날린성 봉쇄제, 혈관확장제, 칼슘 채널 봉쇄제, 레닌 억제제, 안지오텐신 전환효소(ACE) 억제제, 안지오텐신 II 길항제, 칼륨 채널 활성화제 및 그 밖의 심장혈관계로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 심장혈관계와 배합되어 사용될 수 있다.

<2051> 대표적인 이노제에는 하이드로클로로티아지드, 클로로티아지드, 아세타졸아미드, 아밀로리드, 부메타니드, 벤즈티아지드, 에트아크린산, 푸로세미드, 인다크리논, 메톨라존, 스피로놀락톤, 트리암테렌, 클로탈리돈 등 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염이 포함된다.

<2052> 대표적인 아드레날린성 봉쇄제에는 펜톨아민, 페녹시벤즈아민, 프라조신, 테라조신, 톨라진, 아테놀롤, 메토프롤롤, 나돌롤, 프로프라놀롤, 티몰롤, 카르테올롤 등 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염이 포함된다.

<2053> 대표적인 혈관확장제에는 하이드랄라진, 미녹시딜, 디아족시드, 니트로프루시드 등 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염이 포함된다.

<2054> 대표적인 칼슘 채널 봉쇄제에는 암리논, 벤시클란, 딜티아젠크, 펜딜린, 플루나리진, 니카르디핀, 니모디핀, 페렉실렌, 베라파밀, 갈로파밀, 니페디핀 등 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염이 포함된다.

<2055> 대표적인 레닌 억제제에는 엔알키렌, 잔키렌, R0 42-5892, PD-134672 등 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염이 포함된다.

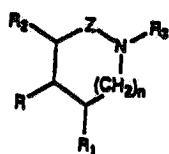
- <2056> 대표적인 안지오텐신 II 길항제에는 DUP 753, A-81988 등이 포함된다.
- <2057> 대표적인 ACE 억제제에는 캅토프릴, 에날라프릴, 리시노프릴 등 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염이 포함된다.
- <2058> 대표적인 칼륨 채널 활성화제에는 피나시딜 등 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염이 포함된다.
- <2059> 그 밖의 대표적인 심장혈관계에는 메틸도파, 클로니딘, 구아나벤즈, 레세르핀 등의 교감신경차단제 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염이 포함된다.
- <2060> 본 발명의 화합물 및 심장혈관계는 권고된 최대 임상학적 투여량 또는 그 보다 적은 투여량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물 중의 활성 화합물의 투여량 수준을 다양하게 함으로써, 투여의 경로, 질환의 중증도 및 환자의 반응에 따라 목적하는 치료 반응을 얻을 수 있다. 상기 배합제를 별도의 조성물로서 또는 두가지 시약을 모두 함유하는 단일 투여형으로서 투여할 수 있다.
- <2061> 배합제로서 투여될 때, 상기 치료제는 동시에 또는 상이한 시간에서 투여되는 별도의 조성물로서 제형화될 수 있거나, 상기 치료제는 단일 조성물로서 제공될 수 있다.
- <2062> 전술한 내용은 단지 본 발명을 설명하기 위한 것이며 본 발명을 상기된 화합물, 공정, 조성물 및 방법으로 한정하기 위한 것은 아니다. 당업자에게 명백한 변경 및 변형은 첨부된 청구범위에서 한정된 본 발명의 범위 및 성질내의 것으로 예정하고 있다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염.

화학식 I



상기식에서,

Z는 -C(R<sub>18</sub>)(R<sub>19</sub>)-(여기서, R<sub>18</sub> 및 R<sub>19</sub>는 수소이다)이고;

n은 0이고;

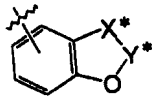
R은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W[여기서, m은 0이고 W는

(a) -C(O)<sub>2</sub>-G(여기서, G는 수소이다),

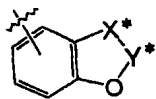
(b) 테트라졸릴 또는

(c) -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>16</sub>(여기서, R<sub>16</sub>은 C<sub>1</sub>-알킬 또는 페닐이다)이다]이고;

R<sub>1</sub>은 (a) C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-알킬, (b) C<sub>1</sub>-알콕시-C<sub>2</sub>-알킬, (c) 하이드록시-C<sub>1</sub>-알킬, (d) C<sub>1</sub>-알콕시로 치환된

C<sub>6</sub>-사이클로알킬, (e) 페닐, (f) 피리딜, (g) 푸라닐, (h) 식  의 화합물(여기서, X\*는 -O-이고, Y\*는 -CH<sub>2</sub>-이다) 및 (i) C<sub>1</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-알콕시, 할로, 하이드록시 및 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R<sub>2</sub>는 (a) 벤조푸라닐, (b) 인다닐, (c) 인돌릴, (d) 페닐, (e) 나프틸, (f) 피리딜, (g) 식



의 화합물 및 (h) C<sub>1</sub>-알콕시, 하이드록시 및 할로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R<sub>3</sub>은 (a) R<sub>4</sub>-C(O)-R<sub>5</sub>-, R<sub>6</sub>-S(O)<sub>2</sub>-R<sub>7</sub>- 또는 R<sub>26</sub>-S(O)-R<sub>27</sub>-(여기서, R<sub>5</sub>는 (i) 공유결합, (ii) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬렌 또는 (iii) -N(R<sub>20</sub>)-R<sub>8</sub>-(여기서, R<sub>8</sub>은 C<sub>2</sub>-알킬렌이고, R<sub>20</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>이다)이고;

R<sub>7</sub>은 (i) 공유결합, (ii) C<sub>2</sub>-알킬렌 또는 (iii) -N(R<sub>21</sub>)-R<sub>10</sub>-(여기서, R<sub>10</sub>은 C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>알킬렌이고 R<sub>21</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬이다)이고;

R<sub>27</sub>은 C<sub>2</sub>-알킬렌이고;

R<sub>4</sub> 및 R<sub>6</sub>은 (i) (R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)N-(여기서, R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>은 (1) 수소, (2) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, (3) C<sub>1</sub>-알콕시-

C<sub>2</sub>-알킬, (4) C<sub>3</sub>-알케닐, (5) C<sub>3</sub>-알키닐, (6) C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>사이클로알킬, (7) C<sub>3</sub>-사이클로알킬-C<sub>1</sub>-알킬, (8) 페닐, (9) C<sub>1</sub>-알콕시로 치환된 페닐, (10) 아릴-C<sub>1</sub>-알킬(여기서, 아릴은 페닐이거나 C<sub>1</sub>-알킬 및 C<sub>1</sub>-알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 페닐이다)], (ii) C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>알킬, (iii) C<sub>4</sub>-알케닐, (iv) 디(C<sub>1</sub>-알킬)아미노로 치환된 나프틸, (v) 페닐, (vi) 아릴-C<sub>1</sub>-알킬(여기서, 아릴은 페닐이다) (vii) 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-알킬 치환기로 치환되는, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 데카하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 푸라닐 및 피페리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 헤테로사이클릭 및 (viii) C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-알콕시-C<sub>2</sub>-알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

R<sub>26</sub>은 C<sub>2</sub>-알킬이다];

(b) R<sub>22</sub>-O-C(=O)-R<sub>23</sub>-(여기서, R<sub>22</sub>는 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-알킬; C<sub>1</sub>-알콕시로 치환된 페닐; 및 아릴-C<sub>1</sub>-알킬(여기서, 아릴은 페닐이다)로 이루어진 그룹으로 선택된 카복시 보호그룹이고, R<sub>23</sub>은 C<sub>1</sub>-알킬렌 또는 -N(R<sub>24</sub>)-R<sub>25</sub>-(여기서, R<sub>25</sub>는 C<sub>2</sub>-알킬렌이고 R<sub>24</sub>는 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-알킬이다)이다],

(c) C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>-알케닐,

(d) C<sub>6</sub>-알키닐,

(e) (디-C<sub>4</sub>-알킬)아미노로 치환된 페닐,

(f) 아릴-C<sub>1</sub>-알킬(여기서, 아릴은 C<sub>1</sub>-알콕시 및 할로로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 치환된 페닐이다),

(g) 아릴옥시-C<sub>1</sub>-알킬(여기서, 아릴은 페닐이다),

(h) (디-C<sub>4</sub>-알킬)아미노로 치환된 피리미디닐,

(i) (헤테로사이클릭)-C<sub>2</sub>-알킬(여기서, 헤테로사이클릭은 피리딜이다),

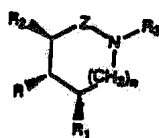
(j) C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-알콕시-C<sub>2</sub>-알킬, 또는

(k) C<sub>1</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-알콕시-C<sub>2</sub>-알킬이다.

## 청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 II의 화합물.

화학식 II



## 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R<sub>3</sub>이 R<sub>4</sub>-C(=O)-R<sub>5</sub>-, R<sub>6</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-R<sub>7</sub>- 또는 R<sub>26</sub>-S(=O)-R<sub>27</sub>-인 화합물.

## 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, R<sub>3</sub>이 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-알콕시-C<sub>2</sub>-알킬 또는 C<sub>1</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-알콕시-C<sub>2</sub>-알킬인 화합물.

## 청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, R<sub>3</sub>이 R<sub>4</sub>-C(=O)-R<sub>5</sub>-(여기서, R<sub>4</sub>는 (R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)N-이고 R<sub>5</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬렌이다), R<sub>6</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-R<sub>7</sub>- 또는 R<sub>26</sub>-S(=O)-R<sub>27</sub>-(여기서, R<sub>7</sub>은 C<sub>2</sub>-알킬렌이다)인 화합물.

## 청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, R<sub>3</sub>이 R<sub>4</sub>-C(=O)-N(R<sub>20</sub>)-R<sub>6</sub>- 또는 R<sub>6</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sub>21</sub>)-R<sub>10</sub>-인 화합물.

## 청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, R<sub>1</sub>이 테트라졸릴, -C(=O)<sub>2</sub>-G 또는 C(=O)-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>16</sub>이고, R<sub>3</sub>이 (a) R<sub>4</sub>-C(=O)-R<sub>5</sub>-(여기서, R<sub>4</sub>는 (R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)N-{여기서, R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 페닐 및 아릴-C<sub>1</sub>-알킬(여기서, 아릴은 페닐이다)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다}이고 R<sub>5</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬렌이다], (b) R<sub>4</sub>-C(=O)-N(R<sub>20</sub>)-R<sub>8</sub>-, (c) R<sub>6</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-M(R<sub>21</sub>)-R<sub>10</sub>-(여기서, R<sub>4</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬, R<sub>6</sub>은 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로-C<sub>3</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-알콕시-C<sub>2</sub>-알킬, 페닐, 아릴-C<sub>1</sub>-알킬(여기서, 아릴은 페닐이다), C<sub>1</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-알콕시, 할로 및 니트로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 페닐, 또는 디(C<sub>1</sub>-알킬)아미노로 치환된

나프틸이고, (d)  $R_6-S(O)_2-R_7-$  또는 (e)  $R_{26}-S(O)-R_{27}-$ (여기서,  $R_6$ 은  $C_3-C_4$ 알킬이고,  $R_7$ 은  $C_2$ -알킬렌이다)인 화합물.

#### 청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서,  $R_{O1}$ 이  $-C(O)_2-G$ 이고,  $R_1$ 이  $C_3-C_5$ -알킬, 페닐, 피리딜, 푸라닐 또는 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-t-부틸페닐, 1,3-벤조디옥솔릴 또는 디하이드로벤조푸라닐이고,  $R_2$ 가 1,3-벤조디옥솔릴, 디하이드로벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,  $R_3$ 이  $R_4-C(O)-N(R_{20})-R_8-$  또는  $R_6-S(O)_2-N(R_{21})-R_{10}-$ {여기서,  $R_4$ 는  $C_1-C_4$ -알킬이고,  $R_6$ 는  $C_2-C_7$ -알킬, 할로- $C_3$ -알킬,  $C_1-C_2$ -알콕시- $C_2$ -알킬, 페닐 또는 아릴- $C_1$ -알킬(여기서 아릴은 페닐이다)}인 화합물.

#### 청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서,  $R_{O1}$ 이  $-C(O)_2-G$ 이고,  $R_1$ 이  $C_3-C_5$ -알킬, 페닐, 피리딜, 푸라닐, 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-t-부틸페닐, 1,3-벤조디옥솔릴 또는 디하이드로벤조푸라닐이고,  $R_2$ 가 1,3-벤조디옥솔릴, 디하이드로벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,  $R_3$ 이  $R_4-C(O)-R_5-$ {여기서,  $R_5$ 는  $C_1-C_4$ -알킬렌이고,  $R_4$ 는  $(R_{11})(R_{12})N-$ (여기서,  $R_{11}$  및  $R_{12}$ 는  $C_1-C_6$ -알킬, 페닐 및 아릴- $C_1$ -알킬(여기서, 아릴은 페닐이다)로부터 독립적으로 선택된다)이다}인 화합물.

#### 청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서,  $R_{O1}$ 이  $-C(O)_2-G$ 이고,  $R_1$ 이 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-t-부틸페닐, 1,3-벤조디옥솔릴 또는 디하이드로벤조푸라닐이고,  $R_2$ 가 1,3-벤조디옥솔릴, 디하이드로벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,  $R_3$ 이  $R_4-C(O)-R_5-$ {여기서,  $R_5$ 는 알킬렌이고,  $R_4$ 는  $(R_{11})(R_{12})N-$ (여기서,  $R_{11}$  및  $R_{12}$ 는  $C_1-C_6$ -알킬, 페닐 또는 아릴- $C_1$ -알킬(여기서, 아릴은 페닐이다)로부터 독립적으로 선택된다)이다}인 화합물.

#### 청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서,  $R_{O1}$ 이  $-C(O)_2-G$ 이고,  $R_1$ 이 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-t-부틸페닐, 1,3-벤조디옥솔릴 또는 디하이드로벤조푸라닐이고,  $R_2$ 가 1,3-벤조디옥솔릴, 디하이드로벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,  $R_3$ 이  $R_4-C(O)-R_5-$ {여기서,  $R_5$ 은  $C_1-C_4$ -알킬렌이고,  $R_4$ 는  $(R_{11})(R_{12})N-$ (여기서,  $R_{11}$  및  $R_{12}$ 는  $C_1-C_6$ -알킬로부터 독립적으로 선택된다)이다}인 화합물.

#### 청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서,  $R_{O1}$ 이  $-C(O)_2-G$ 이고  $R_1$ 이 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-t-부틸페닐, 1,3-벤조디옥솔릴 또는 디하이드로벤조푸라닐이고,  $R_2$ 가 1,3-벤조디옥솔릴, 디하이드로벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,  $R_3$ 이  $R_6-S(O)_2-N(R_{21})-R_{10}-$ (여기서,  $R_6$ 는  $C_2-C_7$ -알킬, 페닐 또는 아릴- $C_1$ -알킬(여기서, 아릴은 페닐이다)인 화합물.

#### 청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서,  $R_{O1}$ 이  $-C(O)_2-G$ 이고,  $R_1$ 이 치환되거나 치환되지 않은 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-t-부틸페닐, 1,3-벤조디옥솔릴 또는 디하이드로벤조푸라닐이고,  $R_2$ 가 1,3-벤조디옥솔릴, 디하이드로벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐이고,  $R_3$ 이  $R_6-S(O)_2-N(R_{21})-R_{10}-$ (여기서,  $R_6$ 는  $C_2-C_7$ -알킬이다)인 화합물.

#### 청구항 14

트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

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

트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(4-플루오로벤질)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-메톡시에틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스,트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-프로폭시에틸)-피롤리딘-3-카복



실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(2-메톡시에톡시)에틸]-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(2-피리딜)에틸]-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(모르폴린-4-일카보닐)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(부틸아미노카보닐)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(4-메톡시페닐아미노카보닐)-3-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-아세틸피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-푸로일)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(페닐아미노카보닐)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(알릴아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(n-부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(n-프로필)-N-메틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(피롤리딘-1-일카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(이소부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(사이클로펜틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(모르폴린-4-일아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-페녹시에틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-메톡시에틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-부톡시에틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-(4-메톡시페닐)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-(4-메톡시페닐)-1-(2-프로폭시에틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-(4-메톡시페닐)-1-[2-(2-메톡시에톡시)에틸]-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-(4-메톡시페닐)-1-(부톡시에틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,4-벤조디옥산-6-일)-1-(프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,4-벤조디옥산-6-일)-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시-2-메톡시메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(3-에톡시프로필)-피롤리딘-5-온-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(3-메톡시벤질)-피롤리딘-5-온-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디이소아밀아미노카보닐메틸)

-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디펜틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(2-메톡시에틸)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-헥실)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-사이클로프로필메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-펜틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디이소부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-(2-프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-(n-헥실)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디에틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

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

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-사이클로헥실아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-이소부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(t-부틸옥시카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1-나프틸)-1-(N-메틸-N-프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1-(N-메틸-N-프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2,4-비스(4-메톡시페닐)-1-(N-메틸-N-프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(3,4-디메톡시페닐)-1-(N-메틸-N-프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(3-메톡시페닐)-1-(N-메틸-N-프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(2-나프틸)-1-(N-메틸-N-프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(에틸설퍼닐)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(이소프로필설퍼닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(이소부톡시)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(부틸설퍼닐)-피롤리딘-3-카복실산; 트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-메틸-N-이소프로필카보닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-메틸-N-프로피오닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-벤질아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-에틸-N-부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-(2,2-디메틸프로필)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-메틸-N-부틸설포닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-메틸-N-프로필설포닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-프로필설포닐)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-N-(트랜스-5-메틸헥스-2-에닐)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-N-(트랜스-3,5-디메틸헥스-2-에닐)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(4-헵틸카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(발레릴메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(3,4-디메톡시벤질)-N-메틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-(3,4-디메톡시벤질)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

(2R,3R,4R)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((1R)-1-(N,N-디프로필아미노카보닐)-1-부틸)피롤리딘-3-카복실산;

(2S,3S,4S)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((1R)-1-(N,N-디프로필아미노카보닐)-1-부틸)피롤리딘-3-카복실산;

(2S,3S,4S)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((1S)-1-(N,N-디프로필아미노카보닐)-1-부틸)피롤리딘-3-카복실산;

(2R,3R,4R)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-((1S)-1-(N,N-디프로필아미노카보닐)-1-부틸)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-3-(5-테트라졸릴)피롤리딘;

트랜스, 트랜스-2-(4-플루오로페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노메틸카보닐)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-n-부틸)-N-(n-프로필)아미노카보닐메틸)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N,N-디(n-프로필)아미노카보닐)에틸]-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)피롤리딘-3-카복실산 나트륨염;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐)에틸]피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-{2-[N,N-디(n-부틸)아미노카보닐]-N-메틸아미노}에틸}피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐)메틸)피롤리딘-3-(N-메탄설포닐)카복사아미드;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐)메틸)피롤리딘-3-(N-벤젠설포닐)카복사아미드;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N,N-디(n-부틸)아미노설포닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N,N-디부틸아미노)카보닐-1-(RS)-에틸]피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(펜틸)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)피롤리딘-3-카복실산];

트랜스, 트랜스-2-(펜틸)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[(2-(N-프로필-N-프로필설포닐아미노)에틸)피롤리딘-3-카복실산];

트랜스, 트랜스-2-(프로필)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[(N,N-디(n-부틸)아미노)카보닐메틸)피롤리딘-3-카복실산];

(2R,3R,4S)-(+)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산];

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-부틸아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산];

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-(에틸아미노카보닐)아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산];

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-부틸-N-부틸아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산];

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-에톡시카보닐아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산];

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-메틸-N-(2-에틸부틸)아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산];

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-메틸-N-(2-프로필발레릴)아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산];

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-(3급-부틸옥시카보닐메틸)아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산];

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-(n-프로필아미노카보닐메틸)아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산];

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-(4-메톡시페녹시카보닐)아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산];

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-(4-메톡시벤조일)아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산];

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-벤조일아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산];

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-벤질옥시카보닐아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산];

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-(4-메톡시벤질옥시카보닐)아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산];

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-부틸-N-에톡시카보닐아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산];

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-부틸-N-프로폭시카보닐아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산];

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-프로폭시카보닐아미노)에틸]피롤리딘-3-카복실산];

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐)메틸-2,4-디(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산];

트랜스, 트랜스-1-(2-(N-(n-부틸)-N-프로필설포닐아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산];

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산];

트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-프로필설포닐아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산];

트랜스, 트랜스-1-(2-(N-부틸-N-부틸설포닐아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산];

트랜스, 트랜스-1-(2-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산 염;

트랜스, 트랜스-1-(2-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-2-(4-하이드록시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산하이드로클로라이드 염;

트랜스, 트랜스-1-(2-(N-이소부틸-N-프로필설포닐아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디

옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(2-(N-벤젠설포닐-N-프로필아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(2-(N-4-메톡시벤젠설포닐)-N-프로필아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-2-(2-메톡시에톡시-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(2,4-디메틸벤젠설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(3-클로로프로필설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(2-메톡시에틸설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(2-메톡시에틸설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(5-디메틸아미노-1-나프틸설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(에틸설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(4-메틸벤젠설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-2-(3-피리딜)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(n-부틸설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(4-클로로벤젠설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(벤질설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(4-플루오로벤젠설포닐)아미노)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(4-벤조푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(6-벤조푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(6-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(4-벤조푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(4-벤조푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(6-벤조푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(6-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(5-인다닐)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(6-인돌릴)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(페닐)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(4-하이드록시페닐)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N-메틸-N-프로필아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(2,4-디메톡시페닐)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(5-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(4-메톡시페닐)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(2,4-디메톡시페닐)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-2-페닐-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-2-페닐-4-(5-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-2-(4-t-부틸페닐)-4-(5-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(4-플루오로페닐)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(3-푸릴)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(이소프로필)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-t-부틸페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-t-부틸페닐)-4-(5-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)카보닐메틸)-2-(4-t-부틸페닐)-4-(5-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(안티-4-메톡시사이클로헥실)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(신-4-메톡시사이클로헥실)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2,4-디(5-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(3-푸릴)-4-(5-벤조-2,3-디하이드로푸라닐)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(3-플루오로페닐)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-2-(4-메톡시페닐)-4-(3-피리딜)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-2-(2-플루오로페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-2-(2-플루오로페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(4-N,N-디(n-부틸)아미노페닐)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(2-N,N-디부틸아미노피리미딘-4-일)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(4-디부틸아미노페닐)피페리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-디부틸아미노피리미딘)피페리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N-부틸-N-페닐아미노카보닐메틸)피롤리딘-3-카복실산;

(2R,3R,4S)-(+)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)

-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(3-플루오로페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[데카하이드로이소퀴놀린-2-카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[3,3-디메틸피페리디닐-카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-이소-부톡시카보닐아미노)에틸]-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-디메틸아미노카보닐아미노)에틸]-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-프로필-N-(4-니트로벤젠설포닐)아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-프로필-N-n-펜탄설포닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-프로필-N-(4-트리플루오로메톡시벤젠설포닐)아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-프로필-N-(2-메틸-2-프로펜설포닐)아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-에틸피페리디닐-카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-프로필-N-(2-메틸프로판설포닐)아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-프로필-N-헵탄설포닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-프로필-N-에톡시카보닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-프로필-N-헥산설포닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(4-에틸페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-(2-클로로에톡시)카보닐아미노)에틸]-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N,N-디((n-부틸)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-(N-에틸-N-n-펜탄설포닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N,N-디사이클로헥실아미노카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-3급-부톡시카보닐아미노)에틸]-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(프로필)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-N-프로필-펜탄설포닐아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-N-프로필-N-디메틸설파모일아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-N-프로필-N-[4-메톡시페닐]설포닐아미노)프로필]-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-프로필설포닐아미노)프로필]-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(n-펜탄설포닐)아미노)에틸)-2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-피리디닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(N-프로필-N-디에틸아미노카보닐아미노)에틸]-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[3,5-디메틸피페리디닐-카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N,N-디(s-부틸)아미노카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N-(2-메틸페닐)-N-부틸아미노카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N-3-메틸페닐)-N-부틸아미노카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(벤질옥시메틸)-1-(((N,N-디부틸아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산);

트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(하이드로시메틸)-1-(((N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산);

트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(N-메틸프로펜아미드-3-일)-1-(((N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산);

트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(1-하이드록시-2-프로펜-3-일)-1-(((N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산);

트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(N-벤질아미노메틸)-1-(((N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산);

트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(N-아세틸-N-벤질아미노메틸)-1-(((N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산);

트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(에틸)-1-(((N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산);

트랜스, 트랜스-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(1-펜틸)-1-(((N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산);

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(2,6-디옥소피페리디닐)에틸]-피페리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N,N-디페닐아미노카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[N,N-디이소프로필아미노카보닐메틸]-피롤리딘-3-카복실산;

트랜스, 트랜스-2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(2-N-프로필-N-부탄설폰아미노)에틸)-피롤리딘-3-카복실산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염.

#### 청구항 15

트랜스, 트랜스-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산인 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염.

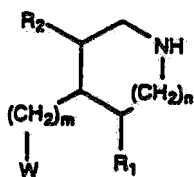
#### 청구항 16

(2R,3R,4S)-(+)-2-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-(N,N-디(n-부틸)아미노카보닐메틸)-피롤리딘-3-카복실산인 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염.

#### 청구항 17

화학식 III의 화합물 또는 이의 염.

화학식 III



상기식에서,

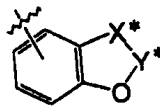


n은 0이고;

m은 0이고;

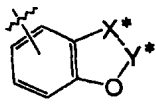
W는 (a)  $-C(O)_2-G$ (여기서, G는 수소이다), (b) 테트라졸릴 또는 (c)  $-C(O)NHS(O)_2R_{16}$ (여기서,  $R_{16}$ 은  $C_1$ -알킬 또는 페닐이다),

$R_1$ 은 (a)  $C_3-C_5$ -알킬, (b)  $C_1$ -알콕시- $C_2$ -알킬, (c) 하이드록시- $C_1$ -알킬, (d)  $C_1$ -알콕시로 치환된



$C_6$ -사이클로알킬, (e) 페닐, (f) 피리딜, (g) 푸라닐, (h) 식  $\text{---}X^* \text{---}Y^*$ 의 화합물(여기서,  $X^*$ 는  $-O-$ 이고,  $Y^*$ 는  $-CH_2-$ 이다) 및 (i)  $C_1$ -알콕시,  $C_1$ -알콕시- $C_1-C_2$ -알콕시, 할로, 하이드록시 및  $C_2-C_4$  알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

$R_2$ 은 (a) 벤조푸라닐, (b) 인다닐, (c) 인돌릴, (d) 페닐, (e) 나프틸, (f) 피리딜, (g) 식

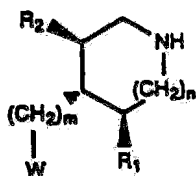


의 화합물 및 (h)  $C_1$ -알콕시, 하이드록시 및 할로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

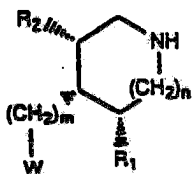
#### 청구항 18

제17항에 있어서, 화학식 IV 또는 화학식 V의 화합물.

화학식 IV



화학식 V



#### 청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서,  $R_1$ 이  $C_3-C_5$ 알킬, 페닐, 피리딜, 푸라닐, 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 4-메톡시메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-t-부틸페닐, 1,3-벤조디옥솔릴 또는 디하이드로벤조푸라닐이고,  $R_2$ 가 1,3-벤조디옥솔릴, 디하이드로벤조푸라닐, 4-메톡시페닐, 디메톡시페닐, 플루오로페닐 또는 디플루오로페닐인 화합물.

#### 청구항 20

화합물 트랜스, 트랜스-1-(2-(N-프로필-N-(n-펜틸설포닐)-아미노)에틸)-2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피롤리딘-3-카복실산 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

#### 청구항 21

치료학적으로 유용한 양의 제1항, 제2항, 제15항, 제16항 및 제19항 중의 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 고혈압증, 울혈성 심장마비, 동맥 손상에 따른 재협착증, 뇌허혈이나 심근허혈 또는 아테롬성 동맥경화증을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

#### 청구항 22

치료학적으로 유효한 양의 제1항, 제2항, 제15항, 제16항 및 제19항 중의 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 암을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

#### 청구항 23

치료학적으로 유효한 양의 제1항, 제2항, 제15항, 제16항 및 제19항 중의 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 전립선 암을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

## 청구항 24

치료학적으로 유효한 양의 제1항, 제2항, 제15항, 제16항 및 제19항 중의 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 통증감각(nociception)을 치료하기 위한 억제학적 조성물.

## 요약

본원에는 화학식 1의 화합물 또는 억제학적으로 허용가능한 이의 염과 이의 제조공정 및 이의 제조공정 중의 중간체, 및 에도틸린을 길항시키는 방법이 기술되어 있다.

[화학식 1]

