



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.	(45) 공고일자	2007년04월02일
<i>C07D 207/27</i> (2006.01)	(11) 등록번호	10-0702368
<i>A61P 19/10</i> (2006.01)	(24) 등록일자	2007년03월27일

(21) 출원번호	10-2004-7000756	(65) 공개번호	10-2004-0017317
(22) 출원일자	2004년01월16일	(43) 공개일자	2004년02월26일
심사청구일자	2004년01월16일		
번역문 제출일자	2004년01월16일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2002/007733	(87) 국제공개번호	WO 2003/007941
국제출원일자	2002년07월11일	국제공개일자	2003년01월30일

(30) 우선권주장 60/305,762 2001년07월16일 미국(US)

(73) 특허권자 에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124

(72) 발명자 엘위시토드리처드
미국95033캘리포니아주로스가토스오크릿지로드300

로펠마이클개럿
미국94110캘리포니아주샌프란시스코엘리트스트리트38

스미스데이비드버나드
미국94403캘리포니아주산마테오웨스트40번애브뉴218

(74) 대리인 특허법인코리아나

(56) 선행기술조사문헌 EP1097922 A *

DE2618341 A *
* 심사관에 의하여 인용된 문헌

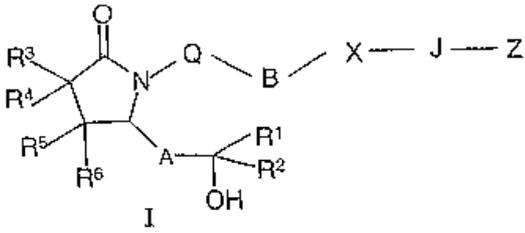
심사관 : 성선영

전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 프로스타노이드 작용제로서의 2 피롤리돈 유도체

(57) 요약

본 발명은 일반적으로 EP₄ 수용체 작용제이고, 화학식 I 로 나타내는 8-아자프로스타노이드 유사체, 이들의 합성 및 골다공증 치료 및 골 밀도 증가용 용도에 관한 것이다:

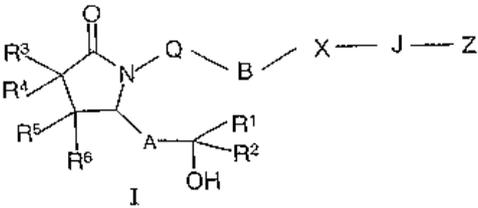


(식 중, Q, B, X, J, Z, A 및 R¹-R⁶ 은 상세한 설명에 정의된 바와 같다).

특허청구의 범위

청구항 1.

화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 카르바메이트:



[식 중:

Q 는 CH₂이고;

B 는 -CH₂-, -(CH₂)₂-, 또는 -(CH₂)₃-이고;

X 는 -NR^a- (R^a 는 수소, 할로젠, (C₁-C₆)알킬 또는 (C₁-C₆)아실임),

-O-,

-S-,

-SO-, 또는

-SO₂-이고;

J 는 -(CR^bR^c)_n- (식 중, n 은 1 내지 4 의 정수이고, R^b 및 R^c 는 둘 다 수소이거나, R^b 및 R^c 중 하나 또는 둘은 (C₁-C₆)알킬이고, 나머지는 수소이고, 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 경우, R^b 및 R^c 는 C₂-C₅-폴리메틸렌기를 형성함) 또는 -CH₂-CH=CH- 이고;

A 는 -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, 또는 -C≡C- 이고;

Z 는 CH₂OH, -C(O)OR', -C(O)NR'R'', -C(O)NSO₂R', -P(C₁-C₆)알킬(O)(OR'), (-PO(OR')₂), 또는 테트라졸-5-일이고; 여기서 R' 및 R'' 는 서로 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₆)알킬이고;

R^1 은 $-(CH_2)_pR^7$ 또는 $-(CH_2)_qOR^8$ (식 중, R^7 및 R^8 은 각각 서로 독립적으로 (C_1-C_6) 알킬; 할로 (C_1-C_6) 알킬; (C_3-C_8) 시클로알킬; 1 또는 2 개의 고리 원자는 N, O, 또는 $S(O)_{0-2}$ 로부터 선택된 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자는 C (여기서, 1 또는 2 개의 C 원자는 카르보닐기로 임의로 대체될 수 있음) 인, 고리 원자가 3 내지 8 개인 포화 또는 불포화 비-방향족 시클릭 라디칼인 헤테로시클릭; 페닐, 클로로페닐, 메톡시페닐, 메톡시메틸페닐, 페닐옥시페닐, 1-나프틸 및 2-나프틸로 이루어진 군에서 선택된 아릴; 또는 피리디닐, 푸라닐, 티에닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 피리미디닐, 벤조푸라닐, 테트라히드로벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀리닐, 이소퀴놀릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이속사졸릴 또는 벤조티에닐, 이미다조[1,2-a]-피리디닐, 및 이미다조[2,1-b]티아졸릴로 이루어진 군에서 선택된 헤테로아릴임) 이고;

p 및 q 는 각각 서로 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5 이고;

R^2 는 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알케닐, 또는 (C_1-C_6) 알키닐이고;

R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 서로 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬이다].

청구항 2.

제 1 항에 있어서, R^1 이 $-(CH_2)_pR^7$ 이고, R^2 가 수소인 화합물.

청구항 3.

제 2 항에 있어서, R^7 이 (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_3-C_8) 시클로알킬인 화합물.

청구항 4.

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, p 가 4 이고, R^7 이 메틸인 화합물.

청구항 5.

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, Z 가 COOH 인 화합물.

청구항 6.

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 페닐, 클로로페닐, 메톡시페닐, 메톡시메틸페닐, 페닐옥시페닐, 1-나프틸, 및 2-나프틸로 이루어진 군에서 선택된 아릴; 피리디닐, 푸라닐, 티에닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 피리미디닐, 벤조푸라닐, 테트라히드로벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀리닐, 이소퀴놀릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이속사졸릴 또는 벤조티에닐, 이미다조[1,2-a]-피리디닐, 및 이미다조[2,1-b]티아졸릴로 이루어진 군에서 선택된 헤테로아릴; 또는 1 또는 2 개의 고리 원자는 N, O, 또는 $S(O)_{0-2}$ 로부터 선택된 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자는 C (여기서, 1 또는 2 개의 C 원자는 카르보닐기로 임의로 대체될 수 있음) 인, 고리 원자가 3 내지 8 개인 포화 또는 불포화 비-방향족 시클릭 라디칼인 헤테로시클릭인 화합물.

청구항 7.

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 (C_1-C_6) 알킬, 트리플루오로메틸, 할로젠, $-Y-R^9$, $-Y-OR^9$, 및 $-Y-C(O)R^9$ (식 중, Y 는 없거나 (C_1-C_3) 알킬렌기이고; R^9 는 (C_1-C_6) 알킬; 페닐, 클로로페닐, 메톡시페닐, 메톡시메틸페닐, 페닐옥시페닐, 1-나프틸, 및 2-나프틸로 이루어진 군에서 선택된 아릴; 피리딜, 푸라닐, 티에닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 피리미디닐, 벤조푸라닐, 테트라히드로벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀리닐, 이소퀴놀릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이속사졸릴 또는 벤조티에닐, 이미다조[1,2-a]-피리디닐, 및 이미다조[2,1-b]티아졸릴로 이루어진 군에서 선택된 헤테로아릴; 또는 1 또는 2 개의 고리 원자는 N, O, 또는 $S(O)_{0-2}$ 로부터 선택된 헤테로 원자이고, 나머지 고리 원자는 C (여기서, 1 또는 2 개의 C 원자는 카르보닐기로 임의로 대체될 수 있음) 인, 고리 원자가 3 내지 8 개인 포화 또는 불포화 비-방향족 시클릭 라디칼인 헤테로시클릴임) 로 이루어지는 군으로부터 선택된 치환기로 임의 치환된 페닐인 화합물.

청구항 8.

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, p 가 0 인 화합물.

청구항 9.

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, Q 가 $-CH_2-$ 이고, B 가 $-CH_2-$ 이고, X 가 $-NH-$, $-O-$ 또는 $-S-$ 인 화합물.

청구항 10.

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, J 가 $-(CHR^a)_3-$ 이고, R^a 중 하나가 (C_1-C_6) 알킬이고, 나머지가 수소인 화합물.

청구항 11.

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, J 가 $CH_2-CH=CH-$ 인 화합물.

청구항 12.

제 5 항에 있어서,

Q 가 $-CH_2-$ 이고;

B 가 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, 또는 $-(CH_2)_3-$ 이고;

X 가 $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$ 또는 $-SO_2-$ 인 화합물.

청구항 13.

제 12 항에 있어서, R^7 이 (C_1-C_6) 알킬, 트리플루오로메틸, 할로, $-Y-R^9$ 또는 $-Y-OR^9$ (식 중, Y 는 결합이고, R^9 는 (C_1-C_6) 알킬; 할로; 또는 서로 독립적으로, (C_1-C_6) 알킬, 히드록시, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_1-C_6) 할로알콕시, 할로, 니트로, 시아노, 아미노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 및 아실로 이루어지는 군으로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된 페닐임) 로 이루어지는 군으로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된 페닐인 화합물.

청구항 14.

제 13 항에 있어서, p 가 0 인 화합물.

청구항 15.

제 13 항에 있어서, J 가 $-(CHR^{a1})-(CHR^{a2})-(CHR^{a3})-$ 이고, R^{a1} , R^{a2} 또는 R^{a3} 중 하나가 (C_1-C_6) 알킬이고, 나머지가 수소인 화합물.

청구항 16.

제 13 항에 있어서, J 가 $CH_2-CH=CH-$ 인 화합물.

청구항 17.

제 13 항에 있어서, J 가 $-(CH_2)_3-$ 인 화합물.

청구항 18.

제 15 항에 있어서, p 가 0 또는 1 인 화합물.

청구항 19.

제 12 항에 있어서, A 가 $CH=CH$ 이고, R^1 이 펜틸인 화합물.

청구항 20.

제 12 항에 있어서, A 가 CH_2-CH_2- 이고, R^1 이 펜틸인 화합물.

청구항 21.

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 하기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물:

a) 4-[(2-((2R)-2-[(1E,3S)-3-히드록시-옥트-1-에닐]-5-옥소-피롤리딘-1-일)에틸)티오]부탄산 메틸 에스테르;

- b) 4-[(2-((2R)-2-[(1E,3S)-3-히드록시-옥트-1-에닐]-5-옥소-피롤리딘-1-일)에틸)티오]부탄산;
- c) {4-[2[R-(3-히드록시-옥트-1E-에닐)5-옥소-피롤리딘-1-일]부틸술폰]아세트산;
- d) {4-[2[R-(1E-3S-3-히드록시-옥트-1-에닐)5-옥소-피롤리딘-1-일]부틸술폰]아세트산;
- e) {4-[(R)-2-((E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-부톡시}-아세트산;
- f) (4-((R)-2-[(E)-3-히드록시-3-(5-트리플루오로메틸-푸란-2-일)-프로페닐]-5-옥소-피롤리딘-1-일)-부틸술폰)-아세트산;
- g) 4-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에탄술폰}-부티르산;
- h) 4-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에탄술폰}-부티르산;
- i) {(Z)-4-[(R)-2-((E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-부트-2-에닐옥시}-아세트산;
- j) {4-[(R)-2-((E)-(S)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-부톡시}-아세트산;
- k) (4-((R)-2-[(S)-(E)-3-히드록시-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-부트-1-에닐]-5-옥소-피롤리딘-1-일)-부톡시)-아세트산;
- l) (4-((R)-2-[(E)-3-히드록시-3-(2'-메틸-비페닐-3-일)-프로페닐]-5-옥소-피롤리딘-1-일)-부톡시)-아세트산;
- m) (4-((R)-2-[(E)-3-(4'-클로로-비페닐-3-일)-3-히드록시-프로페닐]-5-옥소-피롤리딘-1-일)-부톡시)-아세트산;
- n) 4-{2-[(R)-2-((E)-3-히드록시-3-펜틸-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술폰}-부티르산;
- o) 4-{2-[(R)-2-((E)-3-히드록시-3-메틸-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술폰}-부티르산;
- p) 4-[2-((S)-2-((R)-3-[3-(3-플루오로-페녹시)-페닐]-3-히드록시-프로필)-5-옥소-피롤리딘-1-일)-에틸술폰]-부티르산;
- q) 4-[2-((S)-2-((R)-3-[3-(4'-클로로-2'-메틸페닐)-페닐]-3-히드록시-프로필)-5-옥소-피롤리딘-1-일)-에틸술폰]-부티르산;
- r) 4-[2-((S)-2-((S)-3-[3-(4'-클로로-2'-메틸페닐)-페닐]-3-히드록시-프로필)-5-옥소-피롤리딘-1-일)-에틸술폰]-부티르산;
- s) 4-[2-((S)-2-((R)-3-[3-(3-(2',4'-디플루오로페닐)-페닐]-3-히드록시-프로필)-5-옥소-피롤리딘-1-일)-에틸술폰]-부티르산;
- t) 4-[2-((S)-2-((R)-3-[3-(3-(4'-메톡시-2'-메틸페닐)-페닐]-3-히드록시-프로필)-5-옥소-피롤리딘-1-일)-에틸술폰]-부티르산;
- u) 4-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술폰}-4-메틸-부티르산;
- v) 4-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술폰}-3-메틸-부티르산;
- w) 4-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술폰}-2-메틸-부티르산;
- x) 4-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술폰}-2-부테니르산;

y) (1-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술파닐메틸}-시클로프로필)-아세트산;

z) 5-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술파닐}-아세트산;

aa) 3-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술파닐}-프로피온산;

bb) 5-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술파닐}-펜탄산; 및

dd) 3-{3-[2-(3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-프로필술파닐}-프로피온산.

청구항 22.

하나 이상의 적합한 담체 희석제 또는 부형제와 부가혼합된, 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 정의된 화합물의 치료적 유효량을 함유하는 골다공증 치료용 약학 조성물.

청구항 23.

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 정의된 화합물을 골다공증 치료용 약제 제조에 사용하는 방법.

청구항 24.

삭제

청구항 25.

삭제

청구항 26.

선택적 EP₄ 프로스타글란딘 작용제의 투여에 의해 치료가능한, 포유류에서의 골다공증과 연관된 질환을 치료하기 위하여, 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항의 화합물의 치료적 유효량을 함유하는 약학 조성물.

청구항 27.

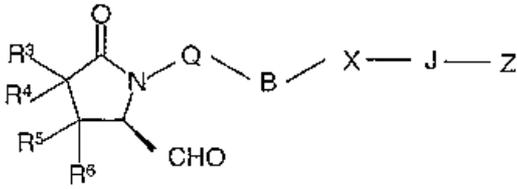
삭제

청구항 28.

삭제

청구항 29.

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 정의된 화합물 (R² 는 수소임) 의 제조 방법에 있어서, 화학식 ㄱ 의 화합물을 화학식 R¹-C(O)-CH₂PO(OCH₃)₂ (식 중, R¹ 은 제 1 항에서 정의한 바와 같음) 의 포스포네이트와 반응시킨 후, 환원 및 가수분해시키는 것을 포함하는 방법:

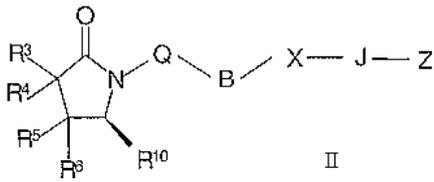


d

(식 중, Q, B, X, J, Z, R³, R⁴, R⁵, 및 R⁶ 은 제 1 항에서 정의한 바와 같다).

청구항 30.

제 1 항의 화합물 (R² 는 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알케닐, 또는 (C₁-C₆)알키닐임) 의 제조 방법에 있어서, 화학식 **d** 의 화합물을 화학식 R¹-C(O)-CH₂PO(OCH₃)₂ (식 중, R¹ 은 제 1 항에서 정의한 바와 같음) 의 포스포네이트와 반응시킨 후, 화학식 R²M (식 중, M 은 금속 또는 마그네슘 할라이드임) 의 유기금속성 화합물과 반응시킨 후, 가수분해시키는 것을 포함하는 방법:

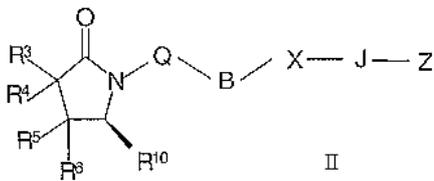


II

(식 중, Q, B, X, J, Z, R³, R⁴, R⁵, 및 R⁶ 은 제 1 항에서 정의한 바와 같다).

청구항 31.

화학식 **II** 의 화합물:



II

[식 중:

Q, B, X, J, R¹, R³, R⁴, R⁵, 및 R⁶ 은 제 1 항에서 정의한 바와 같고,

Z 는 C(O)OR' (식 중, R' 는 수소 또는 (C₁-C₆)알킬임) 이고;

R¹⁰ 은 -CH₂OH, -CHO, -CH=CH-C(O)R¹ 이다].

청구항 32.

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물의 카르바메이트인 화합물.

청구항 33.

삭제

명세서

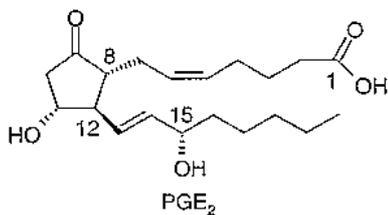
발명의 상세한 설명

본 발명은 특정 2-피롤리돈 유도체, 및 연관된 약학적 조성물, 선택적 프로스타글란딘 EP₄ 작용제 (agonist) 로서의 사용 방법 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

프로스타글란딘, 또는 천연 및 합성 프로스타글란딘 및 프로스타글란딘-유사 화합물에 속하는 용어인 프로스타노이드 (PG) 에 대하여 문헌에 많은 참고물이 있고, 이들의 화학적 구조 또는 입체화학적 배열에서의 근소한 차이조차도 이들의 생물학적 활성에 깊은 영향을 준다는 것은 잘 공지되어 있다.

프로스타글란딘 또는 프로스타노이드 (PG) 는 막 (membrane) 인지질로부터 유도된 생활성 화합물 군이고, 탄소수 20 의 필수 지방산으로부터 형성되고, 시클로펜탄 고리를 포함한다. 이들은 문헌에 의해 명시된 몇몇 주요 부류로 나뉘고, 시클로펜탄 고리에 대한 치환기에 의해 구별된다. 주요 부류는 이들의 지방산 전구체를 반영하는 하위부류 (subscript) 1, 2, 또는 3 으로 추가로 세분된다.

프로스타글란딘 E 의 특정 종의 예는 하기의 구조를 가지는 PGE₂ 이다:



현재 PGE₂ 의 4 개의 상이한 수용체 특수형이 공지되어 있고, 이들을 EP₁, EP₂, EP₃, 및 EP₄ 로 명시한다.

PGE₂ 수용체에 대하여 강한 결합 활성을 보유하는 화합물의 용도로는 면역성 질환 (자가면역 질환, 장기 이식 등), 천식, 비정상적 골 형성, 신경세포사, 혈전증 및 발작, 간질환, 유산, 남성 및 여성 성 기능 장애, 조산, 류머티스성 관절염과 같은 염증 또는 녹내장과 같은 망막 신경 장애의 예방 및/또는 치료가 포함된다.

프로스타글란딘 및 이들의 연관된 수용체는, 예를 들어, M. Abramovitz 등, The Utilization of Recombinant Prostanoid Receptors to Determine the Affinities and Selectivities of Prostaglandins and Related Analogs, *Biochimica et Biophysica Acta* 2000, 1483, 285-293 에 더욱 완전하게 기술되어 있다.

골 재흡수에서의 프로스타글란딘 E 수용체 작용제의 연관성은, 예를 들어, T. Suzawa 등, The Role of Prostaglandin E Receptor Subtypes in Bone Resorption: An Analysis Using Specific Agonists for the Respective EPs, *Endocrinology* 2000, 141, 1554-1559; K. Ono 등, Important Role of EP₄, a Subtype of Prostaglandin (PG) E Receptor, in Osteoclast-like Cell Formation from Mouse Bone Marrow Cells Induced by PGE₂, *J. of Endocrinology* 1998, 158, R1-R5; M. Suda 등, Prostaglandin E Receptor Subtypes in Mouse Osteoblastic Cell Line, *Endocrinology* 1996, 137, 1698-1705 에 기술되어 있다.

이러한 선택적 프로스타글란딘 E 수용체 작용제는 또한 위장 병소의 치료에 유용하다 (예를 들어, H. Araki 등, The Roles of Prostaglandin E Receptor Subtypes in the Cytoprotective Action of Prostaglandin E₂ in Rat Stomach, *Aliment.*

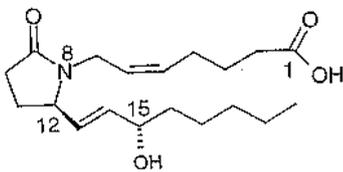
Pharmacol. Ther. 2000, 14 (Suppl. 1), 116-124; T. Kunikata 등, E Type Prostaglandin Inhibits Indomethacin-Induced Small Intestinal Lesions Through EP₃ and EP₄ Receptors: A Study Using Rats and Knockout Mice, *Gastroenterology* 118, abstract #3787 참고).

프로스타글란딘 E 수용체 작용제의 다른 용도는, 예를 들어, M. D. Breyer 등, Prostaglandin E Receptors and the Kidney, *Am. J. Physiol.* 2000, 279, F12-F23, 및 K. E. Purdy 등, EP₁ and EP₄ Receptors Mediate Prostaglandin E₂ Actions in the Microcirculation of Rat Kidney, *Am. J. Physiol.* 2000, 279, F755-F764 에 기술되어 있는 바와 같은, 신장 기능의 개선; 예를 들어, B. Z. S. Paul 등, Distribution of Prostaglandin IP and EP Receptor Subtypes and Isoforms in Platelets and Human Umbilical Artery Smooth Muscle Cells, *Br. J. Haematol.* 1998, 102, 1204-1211 에 기술되어 있는 바와 같은, 혈소판 응집의 억제; 예를 들어, K. K. Meja 등, Characterization of prostanoid receptor(s) on human blood monocytes at which prostaglandin E₂ inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α generation, *Br. J. Pharmacol.* 1997, 122, 149-157, 및 A. Eigler 등, Anti-inflammatory activities of cAMP-elevating agent: enhancement of IL-10 synthesis and concurrent suppression of TNF production, *J. Leukoc. Biol.* 1998, 63, 101-107 에 기술되어 있는 바와 같은, TNF- α 의 생성 억제를 통한 항염증 효과; 또는, 예를 들어, M. Takamatsu 등, Localization of Prostaglandin E Receptor Subtypes in The Ciliary Body of Mouse Eye, *Exp. Eye Res.* 2000, 70, 623-628, 및 D. F. Woodward 등, Molecular Characterization and Ocular Hypotensive Properties of the Prostanoid EP₂ Receptor, *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 1995, 11, 447 에 기술되어 있는 바와 같은 녹내장을 위한 것이다.

선택적 EP₂ 및/또는 EP₄ 수용체 리간드인 프로스타글란딘의 사용에 의한 생식불능 및/또는 발기 장애의 치료가 Pharmacia & Upjohn AB. 에 양도된 국제 출원 공보 제 WO 99/02164 호에 기재되어 있다.

프로스타글란딘 및 이들의 수용체에 관한 추가의 정보가 *Goodman & Gillman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ninth edition, McGraw-Hill, New York, 1996, Chapter 26, pages 601-616 에 기술되어 있다.

PGE₂ 에 해당하는 8-아자-11-테옥시-프로스타글란딘 유사체는 하기의 구조를 가질 것이다:

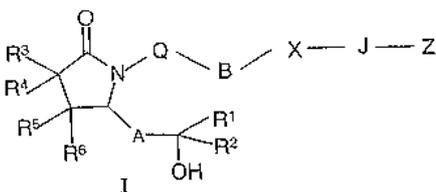


8-아자-11-테옥시-프로스타글란딘

C-8 에서의 탄소에 질소를 치환시키면, 생성된 프로스타글란딘의 3차원 배열이 변하고, 구조는 생물학적 활성에 연관되어 있기 때문에, 이같은 배열의 변화는 생물학적 활성에 상당한 효과를 줄 것이다. 천연 측면 사슬을 가지는 8-아자-11-테옥시 프로스타글란딘 E 는 문헌에 보고되어 있다 (예를 들어, Syntex USA, Inc. 에 양도된 BE 841,165 참고).

본 발명의 화합물은, 생성된 유사체의 배열을 추가로 바꾸는 헤테로원자를 포함하는 비(non)-천연 N-치환 측면 사슬을 가지는 8-아자프로스타글란딘 유사체이다. 이러한 화합물은 이들의 EP₄ 수용체 작용제 활성에서의 선택성이 높다. 선택성이 증가하면 하기의 비-선택적 프로스타글란딘 작용제의 투여에서 빈번히 관찰되는 심각한 부작용이 완화될 것이다. 따라서, 본 발명의 화합물은 바람직하다.

본 발명은 화학식 I 로 나타내는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



[식 중:

Q 는 $-\text{CH}_2-$ 또는 산소이고;

B 는 $-\text{CH}_2-$,

$-(\text{CH}_2)_2-$,

$-(\text{CH}_2)_3-$,

$-(\text{CH}_2)_4-$,

$-(\text{CH}_2)_5-$,

$-\text{CH}=\text{CH}-$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$,

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, 또는

$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 이고, 단 B 가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 또는 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 인 경우, Q 는 $-\text{CH}_2-$ 이고;

X 는 $-\text{NR}^a-$ (R^a 는 수소, 할로젠, (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_1-C_6) 아실임),

$-\text{O}-$,

$-\text{S}-$,

$-\text{SO}-$ 또는

$-\text{SO}_2-$ 또는 단일 결합이고, 단 X 가 단일 결합인 경우, Q 는 산소이고;

J 는 $-(\text{CR}^b\text{R}^c)_n-$ (n 은 1 내지 4 의 정수이고, R^b 및 R^c 는 둘 다 수소이거나, R^b 및 R^c 중 하나 또는 둘은 저급 알킬이고, 나머지는 수소이고, 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 경우, R^b 및 R^c 는 C_2-C_5 -폴리메틸렌기를 형성함), 또는 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고;

A 는 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, 또는 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 이고;

Z 는 CH_2OH , $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{NSO}_2\text{R}'$, $-\text{P}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}(\text{O})(\text{OR}')$, $-\text{PO}(\text{OR}')_2$, 또는 테트라졸-5-일이고; 여기서 R' 및 R'' 는 서로 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬이고;

n 은 1, 2, 3 또는 4 이고;

R^1 은 $-(\text{CH}_2)_p\text{R}^7$ 또는 $-(\text{CH}_2)_q\text{OR}^8$ (식 중, R^7 및 R^8 은 각각 서로 독립적으로 (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_8) 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴임) 이고;

p 및 q 는 각각 서로 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5 이고;

R^2 는 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알케닐, 또는 (C_1-C_6) 알키닐이고;

R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 서로 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬이다].

상기 화합물에는 이의 용매화물, 프로드러그, 단일 이성질체, 또는 이성질체의 라세믹 또는 비-라세믹 혼합물이 포함된다.

또다른 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 적합한 담체, 희석제 또는 부형제와 부가혼합된, 하나 이상의 화학식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 프로드러그, 단일 이성질체, 또는 이성질체의 라세믹 또는 비-라세믹 혼합물의 치료적 유효량을 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

또다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 프로스타글란딘 EP₄ 수용체 작용제의 투여에 의해 치료가능한 포유류에서의 질환, 특히 골 질환의 치료 방법을 제공한다.

또다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I 의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

달리 지시하지 않는다면, 명세서 및 청구항에 사용된 하기의 용어는 하기에 제시된 의미를 가진다:

"알콕시" 는 라디칼 -OR (R 은 본원에 정의된 바와 같은 알킬임) 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시 등을 의미한다.

"알킬" 은 탄소 원자가 1 내지 6 개인 선형 포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 탄소 원자가 3 내지 6 개인 분지형 포화 1가 탄화수소 라디칼, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 2-프로필, *n*-부틸, *iso*-부틸, *tert*-부틸, 펜틸 등을 의미한다.

"알킬렌" 은 탄소 원자가 1 내지 6 개인 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 탄소 원자가 3 내지 6 개인 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼, 예를 들어, 메틸렌, 에틸렌, 2,2-디메틸에틸렌, 프로필렌, 2-메틸프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌 등을 의미한다.

"알킬티오" 는 라디칼 -SR (R 은 상기 정의된 바와 같은 알킬임), 예를 들어, 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 부틸티오 등을 의미한다.

"아릴" 은 서로 독립적으로 알킬, 할로알킬, 할로, 니트로, 시아노, 아미노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, Y-임의 치환 페닐, Y-헤테로아릴, Y-시클로알킬, -Y-헤테로시클릴, -Y-OR', -Y-NR'R'', -Y-C(O)-R', -Y-S(O)₀₋₂-R'; -Y-N-SO₂-R', -Y-SO₂-NR'R'', -Y-N-C(O)-NR'R'' (Y 는 결합 또는 C₁-C₃ 알킬렌기이고, R' 및 R'' 는 각각 서로 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, 임의 치환 페닐, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴임) 로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의 치환된 1가 모노시클릭 (monocyclic) 또는 비시클릭 (bicyclic) 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 더욱 구체적으로 아릴이라는 용어에는 페닐, 클로로페닐, 메톡시페닐, 메톡시메틸페닐, 페닐옥시페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 및 이들의 유도체가 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다.

"시클로알킬" 은 고리 탄소가 3 내지 7 개인 포화 1가 시클릭 탄화수소 라디칼, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실, 4-메틸-시클로헥실 등을 가리킨다.

"할로" 는 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오도, 바람직하게는 플루오로 및 클로로를 의미한다.

"할로알킬" 은 하나 이상의 동일 또는 상이한 할로 원자로 치환된 알킬, 예를 들어, -CH₂Cl, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃ 등을 의미한다.

"헤테로아릴" 은 N, O, 또는 S 로부터 선택된 1, 2, 또는 3 개의 고리 헤테로원자를 포함하고, 나머지 고리 원자는 C 인 하나 이상의 방향족 고리를 가지는, 고리 원자가 5 내지 12 개인 1가 모노시클릭 또는 비시클릭 라디칼을 의미하고, 헤테로아릴 라디칼의 부착점은 방향족 고리 상일 것이다. 헤테로아릴 고리는 서로 독립적으로, 알킬, 할로알킬, 할로, 니트로, 시

아노, 아미노, 메틸렌디옥시, Y-임의 치환 페닐, Y-시클로알킬, -Y-헤테로시클릴, -Y-OR', -YNR'R'', -Y-C(O)-R', -Y-O-C(O)-R', -Y-S(O)₀₋₂-R'; -Y-N-SO₂-R', -Y-SO₂-NR'R'', -Y-N-C(O)-N-R'R'' (식 중, Y 는 부재 또는 C₁-C₃ 알킬렌기이고, R' 및 R'' 는 각각 서로 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, 임의 치환 페닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴) 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기, 바람직하게는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된다. 더욱 구체적으로는, 헤테로아릴이라는 용어에는 피리딜, 푸라닐, 티에닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 피리미디닐, 벤조푸라닐, 테트라히드로벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀리닐, 이소퀴놀릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이속사졸릴 또는 벤조티에닐, 이미다조[1,2-a]-피리디닐, 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 및 이들의 유도체가 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다.

"헤테로시클릴" 은 1 또는 2 개의 고리 원자는 N, O, 또는 S(O)₀₋₂ 로부터 선택된 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자는 C (여기서, 1 또는 2 개의 C 원자는 카르보닐기로 임의로 대체될 수 있음) 인, 고리 원자가 3 내지 8 개인 포화 또는 불포화 비-방향족 시클릭 라디칼을 의미한다. 헤테로시클릴 고리는 서로 독립적으로, 알킬, 할로알킬, 할로, 니트로, 시아노, -Y-임의 치환 페닐, Y-헤테로아릴, Y-시클로알킬, -Y-OR', -YNR'R'', -Y-C(O)-R', -Y-S(O)₀₋₂-R'; -Y-N-SO₂-R', -Y-SO₂-NR'R'', -Y-N-C(O)-N-R'R'' (식 중, Y 는 부재 또는 C₁-C₃ 알킬렌기이고, R' 및 R'' 는 각각 서로 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, 임의 치환 페닐, 헤테로아릴 또는 시클로알킬임) 로부터 선택되는 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의 치환될 수 있다. 더욱 구체적으로는, 헤테로시클릴이라는 용어에는 테트라히드로피라닐, 피페리디닐, N-메틸피페리딘-3-일, 피페라지닐, N-메틸피롤리딘-3-일, 3-피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리노-1-옥시드, 티오모르폴리노-1,1-디옥시드, 피롤리닐, 이미다졸리닐, N-메탄술폰닐-피페리딘-4-일, 및 이들의 유도체가 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다.

"이탈기" 는 합성 유기 화학에서의 것, 즉, 친핵원자에 의해 치환될 수 있는 원자 또는 기와 통상적으로 연관된 의미를 가지고, 할로 (예컨대, 클로로, 브로모, 및 요오도), 알킬술폰닐옥시, 아릴술폰닐옥시, 알킬카르보닐옥시 (예를 들어, 아세트옥시), 아릴카르보닐옥시, 메실옥시, 토실옥시, 트리플루오로메탄술폰닐옥시, 아릴옥시 (예를 들어, 2,4-디니트로페녹시), 메톡시, N,O-디메틸히드록실아미노 등이 포함된다.

"임의 치환 페닐" 은 서로 독립적으로, 알킬, 히드록시, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 할로, 니트로, 시아노, 아미노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 및 아실로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기, 바람직하게는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된 페닐 고리를 의미한다.

"이성 (isomerism)" 은 분자식은 동일하지만, 성질 또는 이들의 원자의 결합 순서, 또는 공간에서의 이들의 원자 배열이 상이한 화합물을 의미한다. 공간에서의 이들의 원자 배열이 상이한 이성질체는 "입체이성질체" 라고 칭한다. 서로의 거울상이 아닌 입체이성질체를 "부분입체이성질체" 라고 칭하고, 포개지지 않는 거울상인 입체이성질체를 "거울상이성질체" 또는 때때로 광학 이성질체라고 칭한다. 4 개의 동일하지 않은 치환기에 결합되어 있는 탄소 원자를 "키랄 중심" 이라고 칭한다.

"키랄 이성질체" 는 1 개의 키랄 중심을 가지는 화합물을 의미한다. 이것은 키랄성이 반대인 2 개의 거울상이성질체 형태를 가지고, 각각의 거울상이성질체로서 또는 거울상이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 키랄성이 반대인 각각의 거울상이성질체 형태의 동량을 포함하는 혼합물을 "라세믹 혼합물" 이라고 칭한다. 키랄 중심이 1 개를 초과하는 화합물은 2ⁿ⁻¹ (n 은 키랄 중심의 개수임) 개의 거울상이성질체 쌍을 가진다. 키랄 중심이 1 개를 초과하는 화합물은 각각의 부분입체이성질체로서, 또는 "부분입체이성질체 혼합물" 이라고 칭하는, 부분입체이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 키랄 중심이 1 개 존재하는 경우, 입체이성질체는 키랄 중심의 절대적 배열 (R 또는 S) 을 특징으로 할 수 있다. 절대적 배열은 키랄 중심에 부착되어 있는 치환기의, 공간에서의 배열을 나타낸다. 고려중인 키랄 중심에 부착되어 있는 치환기는 *Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelog*. (Cahn 등, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn 등, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn 및 Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (런던), 612; Cahn 등, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116) 에 따라 순위가 매겨진다.

"기하학적 이성질체" 는 이중 결합 주의에서의 방해되는 회전으로 인해 존재하는 부분입체이성질체를 의미한다. 이러한 배열은 접두사 시스 및 트랜스, 또는 Cahn-Ingold-Prelog 규칙에 따라, 기들이 분자 내의 이중 결합의 동일 또는 반대 면에 있음을 나타내는 Z 및 E 에 의해 이들의 명칭이 구별된다.

"위축성 (atropic) 이성질체" 는 중심 결합 주위에서 큰 기의 회전이 방해됨으로써 제한된 회전으로 인해 존재하는 이성질체를 의미한다.

본 발명의 화합물은 입체이성질성 형태로 존재할 수 있으므로, 이들을 각각의 입체이성질체로서 또는 혼합물로서 제조할 수 있다.

"약학적으로 허용가능한 부형제" 는 일반적으로 안전하고, 비독성이며, 생물학적으로도 그 외로도 바람직한 약학적 조성물의 제조에 유용한 부형제를 의미하고, 가축용 용도 뿐만 아니라 인간의 약학적 용도에 허용가능한 부형제가 포함된다. 명세서 및 청구항에 사용된 바와 같은 "약학적으로 허용가능한 부형제" 로는 하나 이상의 이같은 부형제가 포함된다.

화합물의 "약학적으로 허용가능한 염" 은 약학적으로 허용가능하고, 기원 (parent) 화합물의 원하는 약리학적 활성을 보유하는 염을 의미한다. 이같은 염으로는 하기가 포함된다:

(1) 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기 산으로 형성된; 또는 아세트산, 프로피온산, 핵산산, 시클로펜탄 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄-디술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, 4-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-톨루엔술폰산, 캄포술폰산, 4-메틸비시클로[2,2,2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 무콘산 등과 같은 유기 산으로 형성된 산 부가 염; 또는

(2) 기원 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어, 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온, 또는 알루미늄 이온으로 대체되거나; 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등과 같은 유기 염기로 배위될 때 형성되는 염.

약학적으로 허용가능한 염에 대한 모든 언급은 본원에 정의된 바와 같이, 동일한 산 부가 염의 용매 첨가 형태 (용매화물) 또는 결정 형태 (다형체) 를 포함하는 것으로 이해해야 한다.

"결정 형태" (즉, 다형체) 는 화합물이, 모두 동일한 원자 조성을 가지는 상이한 결정 패킹 (packing) 배열로 결정화될 수 있는 결정 구조를 의미한다. 상이한 결정 형태는 보통 X-선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 용점, 밀도 경도, 결정 형상, 광학적 및 전기적 특성, 안정성 및 용해도가 상이하다. 재결정화 용매, 결정화 속도, 보관 온도, 및 기타 요인들은 한가지 결정 형태가 우세하도록 할 수 있다.

"용매화물" 은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 포함하는 용매 부가 형태를 의미한다. 일부 화합물은 결정질 고체 상태에서 용매 분자의 특정 몰비를 포함하여 용매화물을 형성하는 경향이 있다. 용매가 물인 경우, 형성된 용매화물은 수화물이고, 용매가 알콜인 경우, 형성된 용매화물은 알콜레이트이다. 한 분자 이상의 물과 그 안에서 물이 H₂O 로서 그 분자 상태로 유지되는 물질 중 하나의 조합에 의해 수화물이 형성되고, 이같은 조합은 하나 이상의 수화물을 형성할 수 있다.

"프로-드러그" 및 "프로드러그" 라는 용어는 본원에서 교대로 사용되고, 이같은 프로드러그를 포유류 대상체에게 투여한 경우, 생체 내에서 화학식 I 에 따른 활성 기원 약물을 방출하는 임의의 화합물을 가리킨다. 화학식 I 의 화합물의 프로드러그는 화학식 I 의 화합물에 존재하는 하나 이상의 작용기(들)를, 변형물(들)이 생체 내에서 쪼개져서 기원 화합물을 방출할 수 있는 방식으로 변형시킴으로써 제조된다. 프로드러그에는 화학식 I 의 화합물 중 히드록시, 아미노, 술프히드릴, 카르복시 또는 카르보닐기가, 생체 내에서 쪼개져서 유리 히드록실, 아미노, 또는 술프히드릴기를 각각 재생성시킬 수 있는 임의의 기에 결합되어 있는 화학식 I 의 화합물이 포함된다. 프로드러그의 예로는 화학식 I 의 화합물 중 히드록시 관능기의 에스테르 (예를 들어, 아세테이트, 디알킬아미노아세테이트, 포르메이트, 포스페이트, 술페이트, 및 벤조에이트 유도체) 및 카르바메이트 (예를 들어, N,N-디메틸아미노카르보닐), 카르복실 관능기의 에스테르기 (예를 들어, 에틸 에스테르, 모르폴리노에탄올 에스테르), 아미노 관능기의 N-아실 유도체 (예를 들어, N-아세틸) N-만니히 (Mannich) 염기, 시프 (Schiff) 염기 및 에나미논 (enaminone), 케톤 및 알데히드 관능의 옥심, 아세탈, 케탈 및 에놀 에스테르 등이 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다 (Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985) 참고)

"보호기"는 분자 내의 반응성기에 부착되었을 때, 반응성을 가리거나, 감소시키거나 방해하는 원자군을 가리킨다. 보호기의 예는 T. W. Green 및 P. G. M. Futs, *Protective Groups on Organic Chemistry*, (Wiley, 3rd ed. 1999) 및 Harrison 및 Harrison 등, *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996) 에서 발견할 수 있다. 대표적인 아미노 보호기로는 포르밀, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤질, 벤질옥시카르보닐 (CBZ), *tert*-부톡시카르보닐 (Boc), 트리메틸 실릴 (TMS), 2-트리메틸실릴-에탄술포닐 (SES), 트리틸 및 치환 트리틸기, 알릴옥시카르보닐, 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc), 니트로-베라트릴옥시카르보닐 (NVOC) 등이 포함된다. 대표적인 히드록시 보호기로는 벤질, 및 트리틸 에테르 뿐만 아니라 알킬 에테르, 테트라히드로피라닐 에테르, 트리알킬실릴 에테르 및 알릴 에테르와 같이, 히드록시기가 아실화 또는 알킬화된 것들이 포함된다.

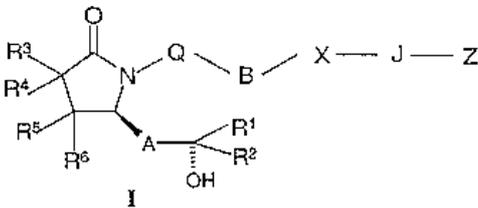
질환의 "처리" 또는 "치료" 로는 하기가 포함된다: (1) 질환을 예방함, 즉, 질환에 노출될 수 있거나 걸릴 수 있지만, 아직 질환에 걸리지 않거나 질환의 증상을 나타내지 않는 포유류에서 질환의 임상적 증상이 일어나지 않도록 함; (2) 질환을 억제함, 즉, 질환 또는 이의 임상적 증상의 발병을 억제 또는 감소시킴; 또는 (3) 질환을 덜어줌, 즉, 질환 또는 이의 임상적 증상을 퇴보시킴.

"치료적 유효량"은 질환을 치료하기 위하여 포유류에 투여한 경우, 질환을 치료하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. "치료적 유효량"은 화합물, 질환 및 이의 심각성, 및 치료할 포유류의 나이, 체중 등에 따라 변할 것이다.

"프로스타글란딘 유사체"는 구조적으로 프로스타글란딘에 유사한 비-천연-발생 화합물이다.

"프로스타글란딘 수용체" 또는 "프로스타노이드 수용체"는, 결합되었을 때, 세포의 기능을 변경시키는, 프로스타글란딘에 결합하는 천연-발생 단백질이다. 프로스타글란딘 수용체는 흥분성 또는 이완성인 것을 특징으로 할 수 있다. 이같은 수용체로는 EP₁, EP₂, EP₃, EP₄, DP, FP, IP, TP₁, 및 TP₂ 가 포함되지만, 여기에 한정되지는 않는다. 이러한 수용체는 추가로 *Pharmacological Reviews*, 1994, Volume 6, No. 2, pages 205-229 에서 Coleman 등에 의해 논의된다.

본 발명의 화합물의 명명법 및 번호체계를 하기에 설명한다:



일반적으로, 본 출원에 사용된 명명법은 IUPAC 체계 명명법 생성용 Beilstein Institute 전산화 시스템인 AUTONOMTM v.4.0 에 기초한 것이다.

예를 들어, Q 가 -CH₂- 이고; B 가 -(CH₂)- 이고; X 가 -S- 이고; J 가 -(CH₂)₃- 이고; Z 가 -COOH 이고; R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 이 수소이고; A 가 -CH=CH- 이고; R¹ 이 n-펜틸인 화학식 I 의 화합물을 4-[(2-((2R)-2-[(1E,3S)-3-히드록시옥트-1-에닐]-5-옥소피롤리딘-1-일)에틸)티오]-부탄산으로 명명한다.

Z 가 -C(O)OR', CH₂OH 또는 테트라졸-5-일인 화합물이 바람직하고, Z 가 COOH 인 것이 특히 바람직하다.

Q 및 B 가 함께 -(CH₂)_n- (식 중, n 은 2 내지 5 의 정수임) 을 형성하는 화합물이 바람직하고, n 이 2 또는 3 인 것이 특히 바람직하다.

X 가 -O- 또는 -S- 인 화합물이 바람직하다.

J 가 -(CH₂)₃-; -(CHR^a)₃ (식 중, R_a 중 하나는 저급 알킬임); 또는 -CH₂-CH=CH- 인 화합물이 바람직하다.

A 가 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 또는 $\text{CH}=\text{CH}$ 인 화합물이 바람직하다.

$\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ 및 R^6 이 수소인 화합물이 바람직하다.

R^7 이 아릴 또는 헤테로아릴인 화합물이 바람직하고, R^7 이 알킬, 트리플루오로메틸, 할로, $-\text{Y}-\text{R}^9$ 또는 $-\text{Y}-\text{OR}^9$ (식 중, Y 는 결합이고, R^9 는 (C_1-C_6) 알킬, 할로, 또는 임의 치환 페닐임) 로 임의 치환된 페닐인 것이 특히 바람직하다.

제 1 구현예에서, Q, B, X, J, Z, A, $\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ 및 R^6 은 본 발명의 개요에서 정의한 바와 같고, R^1 은 $-(\text{CH}_2)_p\text{R}^7$ 이고, R^7 은 알킬 또는 (C_3-C_8) 시클로알킬이다. 바람직하게는, R^7 은 메틸이고, p 는 4 이다.

제 2 구현예에서, Q, B, X, J, Z, A, $\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ 및 R^6 은 본 발명의 개요에서 정의한 바와 같고, R^1 은 $-(\text{CH}_2)_p\text{R}^7$ (식 중, R^7 은 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴임) 이다. 바람직하게는, R^7 은 하나 이상의 치환기가 (C_1-C_6) 알킬, 트리플루오로메틸, 할로, $-\text{Y}-\text{R}^9, -\text{Y}-\text{OR}^9$, 및 $-\text{Y}-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ (식 중, Y 는 결합 또는 (C_1-C_3) 알킬렌기이고, R^9 는 (C_1-C_6) 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴임) 로부터 선택되는 임의 치환 페닐이다. 더욱 바람직하게는, R^7 은 아릴 또는 헤테로아릴이고, p 는 0 이다. 더욱 더 바람직하게는, R^7 은 아릴 또는 헤테로아릴이고, p 는 1 이다.

제 3 구현예에서, $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$ A, J 및 Z 는 본 발명의 개요에서 정의한 바와 같고, Q-B 는 함께 $-(\text{CH}_2)_{2-6}$ 이고, X 는 $-\text{NH}-, -\text{O}-$ 또는 $-\text{S}-$ 이다. 바람직하게는, Q-B 는 함께 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 이다. 더욱 바람직하게는, 이 구현예에서는, R^1 은 $-(\text{CH}_2)_p\text{R}^7$ (식 중, R^7 은 아릴 또는 헤테로아릴임) 이다.

제 4 구현예에서, $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$ A, B, J 및 Z 는 본 발명의 개요에서 정의한 바와 같고, Q 는 산소이다.

제 5 구현예에서, $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$ A, Q, B, X 및 Z 는 본 발명의 개요에서 정의한 바와 같고, J 는 $-(\text{CH}_2)_3-$ 또는 $-(\text{CHR}^a)_3$ (식 중, R^a 중 하나는 저급 알킬임) 이다.

화학식 I 의 대표적인 화합물은 하기이다:

4-[(2-((2R)-2-[(1E,3S)-3-히드록시-옥트-1-에닐]-5-옥소-피롤리딘-1-일)에틸)티오]부탄산,

{4-[2[R-(3-히드록시-옥트-1E-에닐)5-옥소-피롤리딘-1-일]부틸술폰]아세트산 (Ro3308721),

{4-[2[R-(1E-3S-3-히드록시-옥트-1-에닐)5-옥소-피롤리딘-1-일]부틸술폰]아세트산,

{4-[(R)-2-((E)-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-부톡시}아세트산,

(4-((R)-2-[(E)-3-히드록시-3-(5-트리플루오로메틸-푸란-2-일)-프로페닐]-5-옥소-피롤리딘-1-일)-부틸술폰]아세트산,

4-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에탄술폰}부티르산,

4-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에탄술폰}부티르산,

{(Z)-4-[(R)-2-((E)-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-부트-2-에닐옥시}아세트산,

{4-[(R)-2-((E)-(S)-3-히드록시-옥트-1-에틸)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-부톡시}-아세트산,

- (4-{{(R)-2-[(S)-(E)-3-히드록시-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-부트-1-에닐]-5-옥소-피롤리딘-1-일}-부톡시)-아세트산,
- (4-{{(R)-2-[(E)-3-히드록시-3-(2'-메틸-비페닐-3-일)-프로페닐]-5-옥소-피롤리딘-1-일}-부톡시)-아세트산,
- (4-{{(R)-2-[(E)-3-(4'-클로로-비페닐-3-일)-3-히드록시-프로페닐]-5-옥소-피롤리딘-1-일}-부톡시)-아세트산,
- 4-{2-[(R)-2-((E)-3-히드록시-3-펜틸-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술폰아닐}-부티르산,
- 4-{2-[(R)-2-((E)-3-히드록시-3-메틸-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술폰아닐}-부티르산,
- 4-[2-((S)-2-{{(R)-3-[3-(3-플루오로-페녹시)-페닐]-3-히드록시-프로필}-5-옥소-피롤리딘-1-일)-에틸술폰아닐]-부티르산,
- 4-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술폰아닐}-3-메틸-부티르산,
- 4-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술폰아닐}-2-메틸-부티르산,
- 4-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술폰아닐}-4-메틸-부티르산,
- (1-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술폰아닐메틸}-시클로프로필)-아세트산,
- 5-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술폰아닐}-아세트산,
- 3-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술폰아닐}-프로피온산,
- 5-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술폰아닐}-펜탄산,
- 4-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술폰아닐}-2-부테니르산,
- 4-[2-((S)-2-{{(R)-3-[3-(4'-클로로-2'-메틸페닐)-페닐]-3-히드록시-프로필}-5-옥소-피롤리딘-1-일)-에틸술폰아닐]-부티르산,
- 4-[2-((S)-2-{{(S)-3-[3-(4'-클로로-2-메틸페닐)-페닐]-3-히드록시-프로필}-5-옥소-피롤리딘-1-일)-에틸술폰아닐]-부티르산,
- 4-[2-((S)-2-{{(R)-3-[3-(3-(2',4'-디플루오로페닐)-페닐]-3-히드록시-프로필}-5-옥소-피롤리딘-1-일)-에틸술폰아닐]-부티르산,
- 4-[2-((S)-2-{{(R)-3-[3-(3-(4'-메톡시-2'-메틸)-페닐]-3-히드록시-프로필}-5-옥소-피롤리딘-1-일)-에틸술폰아닐]-부티르산,
- 6-[2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일옥시]-헥산산, 및
- 3-{3-[2-(3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-프로필술폰아닐}-프로피온산.

화학식 I의 화합물의 구조로는 상기 구조의 광학 이성질체, 부분입체이성질체, 또는 거울상이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 생가수분해성 아미드, 에스테르, 또는 이미드가 포함될 수 있다. 바람직한 입체화학은 자연발생 PGE₂의 것과 닮았다.

본 발명의 화합물은 비용매화 형태 뿐만 아니라 수화 형태를 포함하는 용매화 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 수화 형태를 포함하는 용매화 형태는 비용매화 형태와 동등하고, 본 발명의 범주에 포함된다.

화학식 I의 화합물은 추가로 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염을 형성할 수 있다. 이러한 모든 형태는 본 발명의 범주 내이다.

본 발명의 화합물은 하기에 나타내는 반응식에 나타난 방법에 의해 제조될 수 있다. 당업자는 반응식에 대한 특정 변형이, 예를 들어, 특정 반응 조건과 모순되는 관능기에 대하여 보호기의 사용을 포함하는 특정 단계로서 본 발명의 범주 내라는 것을 이해할 것이다.

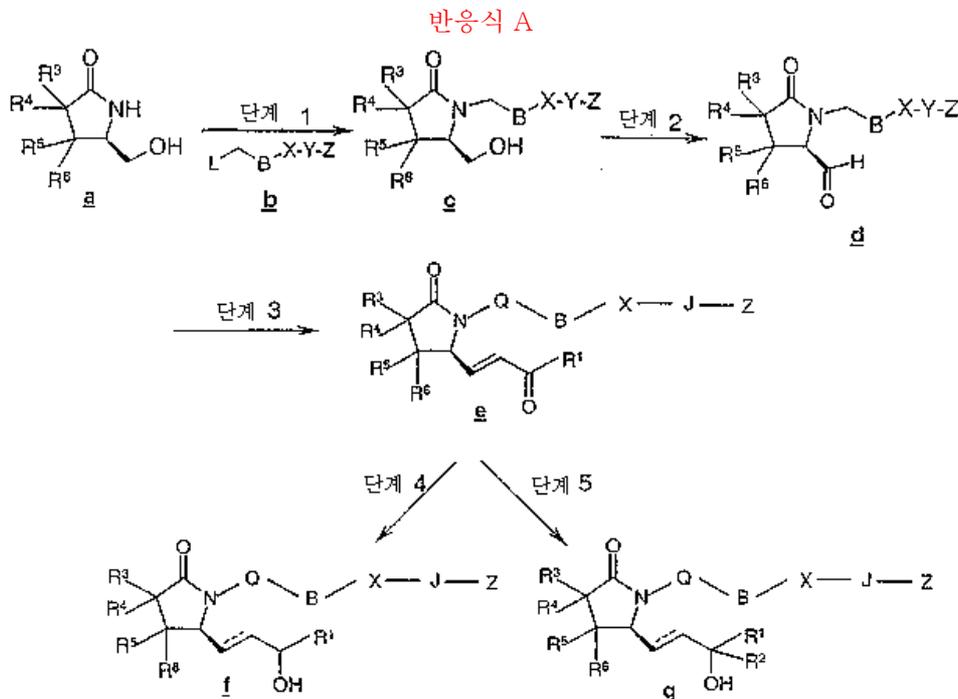
이러한 화합물을 제조하는데 사용하는 출발 물질 및 시약은 시판되거나 당업자에게 공지되어 있는 방법에 의해 제조된다. 이러한 반응식은 본 발명의 화합물을 합성할 수 있는 일부 방법의 단지 예시이고, 이러한 반응식에 대한 다양한 변형이 행해질 수 있고, 이 기재를 참고로 당업자에게 제안될 것이다.

역으로 명시하지 않는다면, 본원에 기술된 반응은 약 -78°C 내지 약 150°C, 더욱 바람직하게는 약 0°C 내지 약 125°C 의 온도 범위, 가장 바람직하게는 약 실온 (또는 상온), 예를 들어, 약 20°C 에서, 대기압 하에 일어난다.

반응식 A

반응식 A 는 Q 가 -CH₂- 인 화학식 I 의 화합물을 제조하는 방법을 약술한다.

화학식 a (반응식 A) 의 화합물은 업계에 공지되어 있다. 예를 들어, R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 이 수소인 (R)-5-(히드록시메틸)-2-피롤리디논은 시판 제품이고, 이것의 제조는 S. Saijo 등, *Chem. Pharm. Bull.* 1980, 28, 1449-1458 에 기술되어 있고; R³ 및 R⁴ 가 메틸이고, R⁵ 및 R⁶ 이 수소인 (R)-3,3-디메틸-5-(히드록시메틸)-2-피롤리디논은 Y. Nakagawa 등, *Tetrahedron* 1998, 54, 10295-10307 에 따라 제조될 수 있고; R³ 및 R⁴ 가 수소이고, R⁵ 및 R⁶ 이 메틸인 4,4-디메틸-5-(히드록시메틸)-2-피롤리디논은 R. L. Mackman 등, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1997, 2111-2122 에 따라 제조될 수 있다.



초기 단계로서, 화합물 a 의 히드록실기를, 업계에 공지되어 있고, 상기 본원에 기술되어 있는 방법에 의해 보호한다. 아세탈로서 a 에서의 히드록실 보호 방법은 S. Saijo 등, *Chem. Pharm. Bull.* 1980, 28, 1449-1458 에 기술되어 있다. 대안적인 보호기는 실릴 에테르이다. 실릴 에테르는 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, 또는 N,N-디메틸포름아미드와 같은, 그리

나 여기에 한정되지는 않는 비활성 유기 용매와 이미다졸, 트리에틸아민, 또는 피리딘과 같은 약 염기 내에서, 예를 들어, 클로로트리이소프로필실란, 클로로디메틸페닐실란, 또는 *t*-부틸클로로디메틸 실란과 같은 임의의 할로트리알킬실란으로 제조할 수 있다.

O-보호 5-히드록시메틸-2-피롤리디논을 테트라히드로푸란, *N*-메틸-2-피롤리디논, 또는 *N,N*-디메틸포름아미드와 같은 극성 용매에 용해시키고, 나트륨 히드라이드, 칼륨 헥사메틸디실라지드, 또는 칼륨 *tert*-부톡시드와 같은 염기로 처리하여 음이온을 생성하고, L 이 이탈기, 바람직하게는 할로겐이고, Z 가 상기 정의한 바와 같은 에스테르인 화학식 **b** 의 알킬 유도체와 반응시킨다. 메탄올, 에탄올 또는 2-프로판올과 같은 알콜성 용매 및 트리플루오로아세트산, 파라-톨루엔 술폰산, 또는 염산과 같은 촉매량의 산 내에서 보호 히드록시기를 탈보호시켜 화합물 **c** 를 수득한다.

화합물 **c** 를 알데히드에서 전환을 멈출 산화 시약으로 산화시켜 화학식 **d** 의 알데히드를 수득한다. 사용할 수 있는 산화제는, 예를 들어, 1,2-디클로로에탄, 디클로로메탄 또는 벤젠과 같은 비활성 유기 용매 내에서, CeliteTM 과 같은 비활성 지지체의 존재 하의, 디메틸술폭시드-트리플루오로아세트산 무수물에 이어 트리에틸아민의 순서, 촉매성 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리딘일옥시 라디칼이 있는 나트륨 하이포클로라이트, 1,1,1-트리아세톡시-1,1-디히드로-1,2-벤즈요오드옥술-3-(1*H*)-온, 촉매성 테트라프로필암모늄 퍼루테네이트가 있는 *N*-메틸 모르폴린-*N*-옥시드, 또는 피리디늄 클로로코로메이트이다.

테트라히드로푸란, 1,2-디메톡시에탄, 또는 *t*-부틸메틸에테르와 같은 비활성 에테르성 용매 내에서, 예를 들어, 나트륨 히드라이드, 칼륨 *t*-부톡시드, 칼륨 헥사메틸디실라지드, 또는 3차 아민이 있는 리튬 클로라이드와 같은 염기의 존재 하에, 화합물 **d** 와 화학식 R¹-C(O)-CH₂PO(OCH₃)₂ 의 β-케토포스포네이트 (**k**, 이의 제조에 대하여 반응식 C 참고) 를 반응시켜 화학식 **e** 의 케톤을 수득한다.

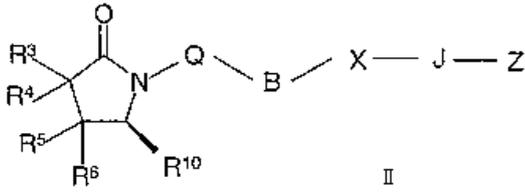
단계 4 에서, 디클로로메탄, 톨루엔, 에탄올, 또는 테트라히드로푸란과 같은 용매 내에서, 히드라이드, 예를 들어 나트륨 보로히드라이드로 케톤 **e** 를 환원시켜 R² 가 수소인 화학식 **f** 의 알콜의 부분입체이성질성 혼합물을 수득한다. R¹ 이 정상 알킬인 *S*-히드록실 이성질체와 같은, 부분입체이성질체 중 하나의 우선 형성이 바람직한 경우, R. Noyori 등, *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 6717-6725 에 기술되어 있는 바와 같은 리튬 알루미늄 히드라이드-에탄올-(*S*)-(-)-비나프톨의 화학량론적 조합물을 사용할 수 있고; 또는 R-히드록실 이성질체가 바람직한 경우, E. J. Corey 등, *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 7925-7926 에 기술되어 있는 바와 같은 촉매량의 (*R*)-2-메틸-"CBS"-옥사자보롤리딘과 화학량론적 보란-디메틸 술피드의 조합물; 또는 M. M. Midland 등, *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 867-869 에 기술되어 있는 바와 같은 화학량론적 양의 (*R*)-3-피나닐-9-보라비시클로[3.3.1]노난을 사용한다. 탄소 상의 라니 Ni 또는 Pd 로 이중 결합을 촉매성 수소화시켜, 측면 사슬이 포화된 화학식 **f** 의 화합물을 수득한다.

대안적으로는, 단계 5 에서의 화합물 **e** 와, 금속 또는 화학식 R²M 의 마그네슘 할라이드, 더욱 바람직하게는 화학식 R²MgBr (식 중, M 은 금속이고, R² 는 상기 정의한 바와 같음) 의 그리나드 (Grignard) 시약을 반응시켜 화학식 **g** 를 수득한다. 포화 측면 사슬이 있는 화합물이 바람직한 경우, 상기 기술한 방법에 의해 이중 결합을 환원시킬 수 있다.

원한다면, 당업자에게 잘 공지되어 있는 절차, 예를 들어, 물을 함유하는 에테르성 또는 양성자성 용매 내에서 리튬, 칼륨 히드록시드의 나트륨과 같은 염기, 또는 황산 또는 염산과 같은 산의 첨가를 사용하는 가수분해에 의해, 또는 C. Luthy 등, *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 6211-6217 에 기술되어 있는 바와 같이 pH 6.8 의 0.05 M 인산염 완충 수용액 내의 VII 형 리파아제를 사용함으로써 에스테르기 Z 를 -C(O)OH 로 가수분해한다.

Z 가 C(O)OR' 이외의 것인 화합물의 제조하기 위한 알킬 유도체 **b** 는 업계에 공지되어 있는 절차에 의해 제조할 수 있다. 예를 들어, 화학식 **b** 의 알킬 유도체를 W. S. Marshall 등, *J. Med Chem.* 1987, 30, 682-689 에 기술되어 있는 바와 같이 테트라졸-5-일로서 반응시킨 후, Z 로 전환시킬 수 있다.

본 발명의 또다른 구현에는 화학식 II 의 중간체 화합물이다:



[식 중:

Q, B, X, J, R³, R⁴, R⁵, 및 R⁶ 은 상기 정의한 바와 같고

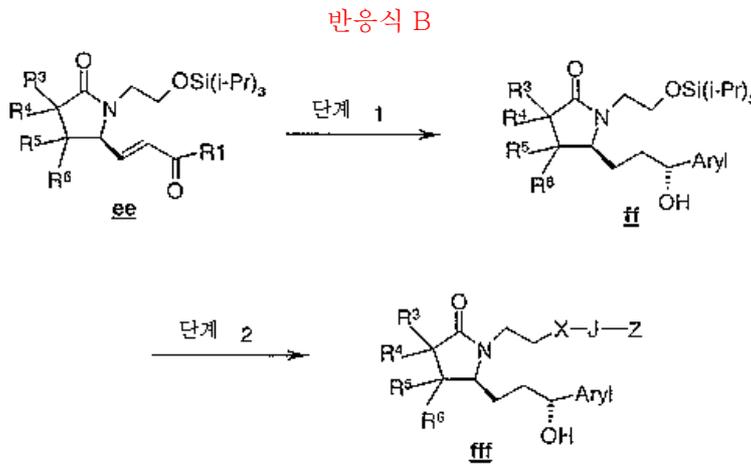
Z 는 C(O)OR' (식 중, R' 는 수소 또는 (C₁-C₆)알킬임) 이고;

R¹⁰ 은 -CH₂OH, -CHO, -CH=CH-C(O)R¹ 이다].

화학식 II 의 본 화합물은 반응식 A 의 중간체 화합물의 화학식이다.

반응식 B

반응식 B 는 Q 가 -CH₂- 이고, B 가 -CH₂- 이고, R¹ 이 아릴이고, R² 가 H 인 화학식 I 의 화합물의 제조 방법을 기술한다.



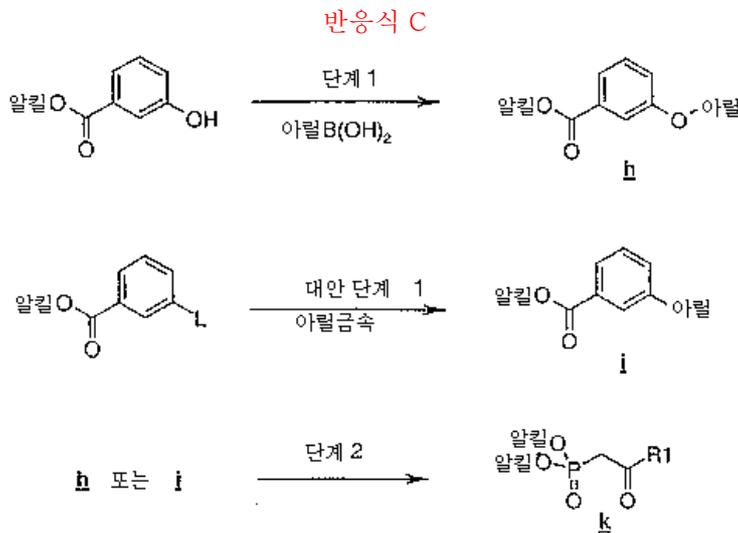
화학식 ee 의 화합물은 *N*-알킬화 단계에서, β-브로모 에탄올 트리알킬실릴 에테르와 같은 알킬 할라이드를 사용하고, 올레핀화 단계에서 화합물 k 의 β-케토포스포네이트를 사용함으로써 반응식 A 에 따라 제조된다. 화학식 ff 의 화합물은 [CuH(Ph₃P)]₆, 또는 리튬 또는 칼륨 (*sec*-부틸)₃보로히드라이드와 같은 히드라이드 원으로의 처리에 의해 또는 탄소 상의 팔라듐 또는 산화백금과 같은 금속 표면을 가지는 수소 기체에 노출시켜 화합물 ee 의 이중 결합을 초기 환원시킴으로써 제조된다. 화학식 ff 의 부분입체이성질성 알콜은 디클로로메탄, 톨루엔, 에탄올, 또는 테트라히드로푸란과 같은 용매 내에서 히드라이드, 예를 들어, 나트륨 보로히드라이드로 제조된다. 15-부분입체이성질체 중 하나의 우세한 형성을 원하는 경우, 예를 들어, R¹ 이 아릴인 *R*-히드록실 이성질체를 제조하는 것이 바람직한 경우; R. Noyori 등, *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 6717-6725 에 기술된 바와 같은 리튬 알루미늄 히드라이드-에탄올-(*R*)-(-)-비나프톨의 화학량론적 조합을 사용한다. 그러나, *S*-히드록실 이성질체를 제조하는 것이 바람직한 경우, E. J. Corey 등, *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 7925-7926 에 기술된 바와 같이 촉매량의 (*S*)-2-메틸-"CBS"-옥사자보롤리딘과 화학량론적 부란-디메틸 술피드의 조합; 또는 M. M. Midland 등, *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 867-869 에 기술되어 있는 바와 같은 화학량론적 양의 (*S*)-3-피나닐-9-보라비시클로[3.3.1]노난을 사용한다.

메탄올 수용액 중 나트륨 히드록시드 또는 테트라히드로푸란 중 테트라부틸암모늄 플루로라이드와 같이 상기 인용된 표준 조건에 의해 화합물 ff에서의 히드록실기를 탈보호시킨다. 생성된 디올은 -25 내지 0℃에서 트리에틸아민과 같은 트리알킬아민의 존재 하에, 벤젠술포닐 클로라이드 또는 메탄술포닐 클로라이드와 일차 히드록실기에서 선택적으로 유도되어 해당 모노술포네이트를 수득할 수 있다.

이어서, 상기 모노술포네이트를 테트라히드로푸란 또는 1,2-디메톡시에탄과 같은 비활성 에테르성 용매 내에서, 칼륨 메톡시드를 γ -티오부티로락톤으로 처리함으로써 생성된 칼륨 티올레이트와 같은 친핵성 리튬 또는 칼륨-X-J-Z와 반응시켜 X가 S인 화합물 fff를 제조한다. 원한다면, 에스테르기 Z를 상기 기술한 절차를 사용하는 가수분해에 의해 -C(O)OH로 가수분해시킨다.

반응식 C

반응식 C는 R¹이 아릴인 저급 측면-사슬을 도입하기 위한, 상기 반응식 A에서 또한 사용된 화학식 k의 포스포네이트 제조 방법을 기술한다.

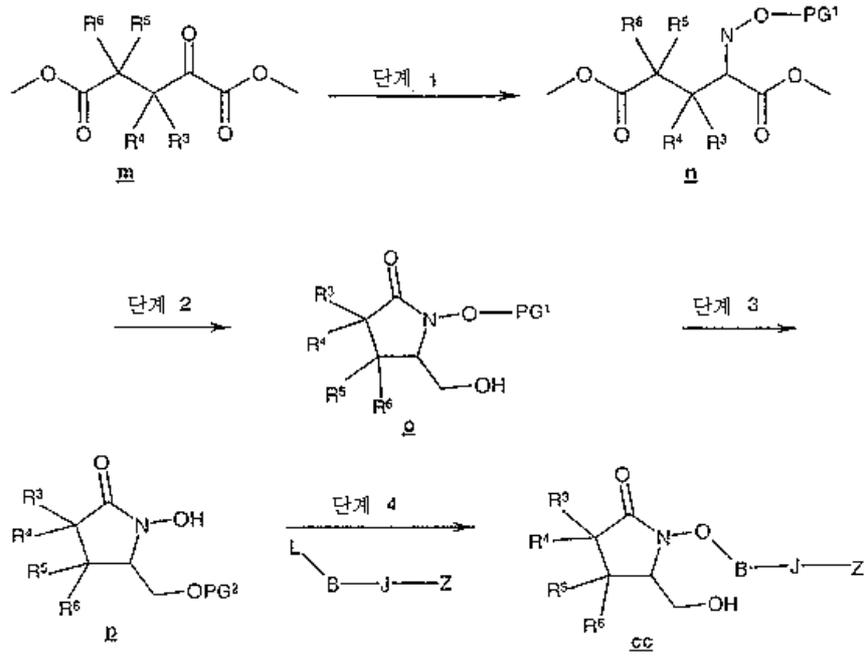


출발 물질로서, L이 상기 정의한 바와 같은 이탈기인 벤조산 유도체는 시판되거나, 당업자에 의해 합성되고, 화학식 h 및 i의 화합물로 각각 전환된다. 화학식 h의 화합물의 제조 조건은 D. A. Evans 등, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2937에 기술되어 있다. 화학식 k의 화합물의 제조 방법은 A. M. Echavarren 및 J. K. Stille *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 5478-5486, N. Miyaura 및 A. Suzuki *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483, 및 A. F. Littke 등, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 4020-4028에 기술되어 있다. 화합물 h 및 i는 디알킬 메틸 포스포네이트에 노출시킴으로써 화합물 k로 전환되고, 이것을 테트라히드로푸란, 또는 *t*-부틸메틸 에테르와 같은 비활성 에테르 용매 내에서 초기에 정상 부틸리튬 또는 리튬 디이소프로필아미드와 같은 염기로 처리한다.

반응식 D

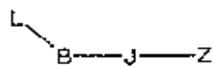
반응식 D는 Q가 -O-이고, X가 결합인 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 기술한다.

반응식 D



화학식 **m**의 출발 화합물은 업계에 공지되어 있다. 예를 들어, R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶이 수소인 디메틸 2-옥소글루타레이트는 시판 제품이다. 피리딘 또는 나트륨 아세테이트와 같은 순한 염기의 존재 하에, 히드록시아민, 예를 들어, *O*-벤질히드록실아민으로 **m**을 처리한 후, 보란-피리딘 착물 또는 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드와 같은 환원제에 연속적으로 노출시키면 보호기¹ (protective group: PG¹)이 벤질인 화합물 **n**이 수득된다. *i*/소-프로필마그네슘 브로마이드 또는 칼륨 *tert*-부톡시드와 같은 염기로 화합물 **n**을 처리한 후, 나트륨 보로히드라이드와 같은 환원제로 처리하면 펜던트 (pendent) 에스테르를 전환시켜 락탐 **o**를 제조한다. 단계 3에서, 적당히, PG¹이 PG²의 존재 하에 제거될 수 있도록, 생성된 화합물 **o**의 히드록실을 일차로 보호한다. 락탐 **p**는, 예를 들어 PG¹이 벤질이고, PG²가 *t*-부틸디메틸실릴인 경우, 탄소 상의 팔라듐 또는 산화백금과 같은 촉매 및 수소 기체를 사용하여 생성한다.

N-히드록실 락탐 **p**를 테트라히드로푸란, *N*-메틸-2-피롤리돈, 또는 *N,N*-디메틸포름아미드와 같은 극성 용매에 용해시키고, 나트륨 히드라이드, 칼륨 헥사메틸디실라지드, 또는 칼륨 *tert*-부톡시드와 같은 염기로 처리하여 음이온을 생성하

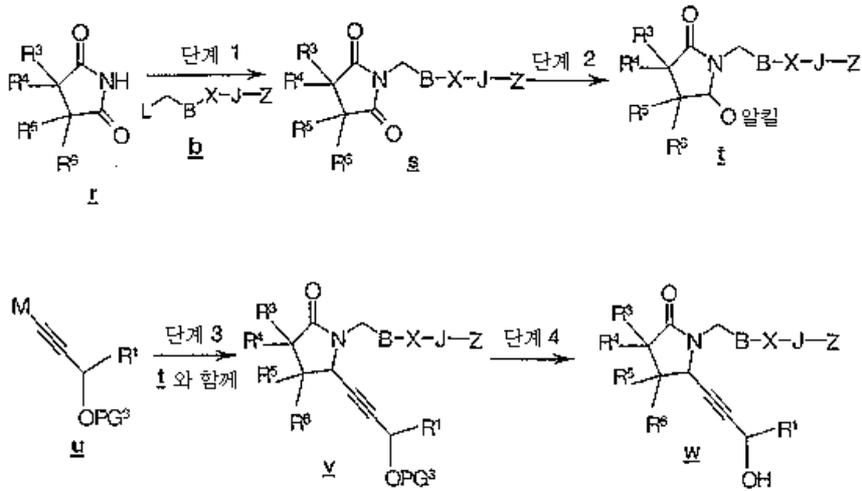


고, 이것을 이어서 화학식 **cc** (L은 이탈기, 바람직하게는 할로젠임)의 알킬 유도체와 반응시킨 후, 예를 들어, 칼륨 또는 테트라부틸암모늄 플루오라이드로 탈보호시켜 화학식 **cc**의 화합물을 제공한다. 화학식 **cc**의 화합물은 상기 반응식 A에 기술되어 있는 방법에 따라 화학식 **g**의 화합물로 전환된다.

반응식 E

반응식 E는 A가 탄소 대 탄소 삼중 결합인 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 기술한다.

반응식 E



일반적으로, 나트륨 메톡시드, 칼륨 카르보네이트, 또는 칼륨 *t*-부톡시드와 같은 약염기의 존재 하에, *N*-메틸-2-피롤리디논, *N,N*-디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 또는 아세트니트릴과 같은 극성 비양성자성 용매 내에서, L, B 및 Z가 상기 정의된 바와 같고, Q가 -CH₂-인 화학식 b의 알킬 할라이드로 r을 알킬화시키면 화학식 s의 시클릭 이미드가 생성된다. 화학식 t의 알콕시-락탐은 J. C. Hubert 등, *Tetrahedron* 1975, 31, 1437-1441에 기술되어 있는 바와 같이, 시트르산, 트리플루오로아세트산, 염산, 또는 브롬화수소산의 존재 하에, 알콜성 용매 내에서, 리튬 또는 나트륨 보로히드라이드로 화합물 s를 환원시킴으로써 제조된다.

전형적으로, 마그네슘 할라이드, 보론 트리할라이드, 티타늄(IV) 염, 또는 주석(IV) 염과 같은 루이스 산의 존재 하에, PG³이 예를 들어, 실릴 에테르와 같은 보호기이고, M이 금속인 화학식 u의 유기주석알킬닐 유도체 시약과 화합물 t를 반응시킨 후, 탈보호시키면 화합물 w가 제공된다.

Z가 -C(O)OH인 화합물 w는 반응식 A에 기술된 바와 같이 가수분해에 의해 에스테르로부터 제조될 수 있다.

본 발명은 또한 하나 이상의 적합한 담체 희석제 또는 부형제와 부가혼합된, 본 발명의 화합물의 치료적 유효량을 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 화합물은 약제의 제조에 사용할 수 있다. 특히, 골 장애와 연관된 질환, 더욱 바람직하게는 골다공증 치료용 약제의 제조에 관한 것이다.

본 발명의 화합물은 선택적 EP₄ 프로스타글란딘 작용제이고, 낮은 골 질량 및 골 조직의 악화와 함께, 골 파손성의 증가 및 부서지기 쉬움을 특징으로 하는, 프로스타글란딘 EP₄ 수용체-매개 질환과 연관된 수 개의 질환 상태, 특히 골 장애와 연관된 질환 상태, 특히, 골 질량, 골 부피, 또는 골 강도의 상당한 증가를 요하는 것들을 치료하는데 사용할 수 있다. 낮은 골 질량과 연관된 상태는 골 질량 수준이 나이별 표준 미만인 상태를 가리킨다. 아동기 특발성 및 일차 골다공증 또한 포함된다. 골다공증의 치료에는, 등뼈의 휨, 신장 손실, 보철 수술, 골절 치료, 및 전립선 기능장애의 예방과 같은 장기간의 합병증의 예방 또는 완화가 포함된다. 당업자는 골 질량이라는 용어가 실제로, 때때로 골밀도로서 칭해지는, 단위 면적 당 골 질량을 가리킨다는 것을 인식할 것이다. 본 발명의 8-아자-11-데옥시 프로스타글란딘 유사체가 골 장애 치료에 유용하다는 것이 발견되었다.

이러한 화합물의 기타 용도로는, 알레르기, 치조농양, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증 (Amyotrophic lateral sclerosis: ALS), 관절염, 천식, 아토피, 기관지염, 화상, 암, 심혈관 질환, 크론병, 만성 폐색성 호흡기 질환, 울혈성 심부전, 치은염, 사구체신염, 간염, 간 손상, 급성 간염, 고혈압, 하이퍼사이토키네미아 (hypercytokinemia), 면역 장애, 염증성 장 질환, 가와사키 (Kawasaki) 병, 간 부전, 간 질환, 폐 부전, 대식세포 활성화 증후군 (macrophage activation syndrome), 다기관 부전, 다발성 경화증, 심근 허혈, 신염, 신경퇴화, 신경세포사, 장기 이식 거부, 치주염, 혈소판 응집, 폐

손상, 폐 섬유증, 폐 기종, 신부전, 신장 기능부전, 신장 장애, 호흡기 질환, 패혈증, 부패증, 쇼크, 수면 및 혈소판 응집 장애, 스틸병 (Still disease), 전신성 육아종, 혈전증, 폐양성 대장염 및 요독증의 예방 및/또는 치료 또는 골형성 프로모터 (promotor)로서의 용도가 포함된다.

화학식 I의 화합물은 PGE₂ 수용체의 특수형인 EP₄ 수용체에 결합하고, 작용한다. 본 발명의 화합물의 효과는 실시예 10에 더욱 상세하게 기술하는 프로스타노이드 수용체 특수형을 발현하는 세포를 사용하는 결합 분석으로 측정할 수 있다. 이러한 화합물의, 의도하는 표적에 대한 길항적 결합 활성은 실시예 11에서 기술하는 바와 같이 측정할 수 있다. 본 발명의 화합물은 실시예 12에 더욱 상세하게 기술하는 바와 같이, Gunness-Hey and Hock, *Metab. Bone Dis.* 5, 177-181 (1984)의 절차에 따라, 골 질량 밀도에 대한 이들의 효과에 대하여 평가할 수 있다.

일반적으로, 본 발명의 화합물은 유사한 효능을 제공하는 약품 (agent)의 투여에 허용되는 임의의 양식으로 치료적 유효량으로 투여될 것이다. 본 발명의 화합물, 즉 활성 성분의 실제량은 치료할 질환의 심각성, 환자의 나이 및 상대적인 건강, 사용하는 화합물의 약효, 투여 경로 및 형태와 같은 수많은 요인, 및 기타 요인에 따를 것이다.

화학식 I의 화합물의 치료적 유효량은 대략 0.0005 - 10 mg/수령인의 체중 kg/1일, 바람직하게는 약 0.001 - 1 mg/kg/1일의 범위일 수 있다. 따라서, 70 kg의 환자에 투여하기 위하여, 투약량은 바람직하게는 약 0.1 mg 내지 70 mg/1일 일 것이다.

일반적으로, 본 발명의 화합물은 하기의 경로 중 임의의 하나에 의해 약학적 조성물로서 투여될 것이다: 경구, 전신 (예를 들어, 경피, 비강내 또는 좌약에 의해), 또는 비경구 (예를 들어, 근육내, 정맥내 또는 피하) 투여. 바람직한 투여 방식은 통상적인 1일 투약법을 사용하는 경구이고, 이것은 통증의 정도에 따라 조절될 수 있다. 조성물은 정제, 알약, 캡슐, 반고체, 분말, 서방성 제형물, 용액, 현탁액, 엘릭서 (elixir), 에어로졸, 또는 임의의 기타 적당한 조성물의 형태일 수 있다.

제형물의 선택은 약물 투여 양식 (예를 들어, 경구 투여에 대하여, 정제, 알약 또는 캡슐 형태의 제형물이 바람직함) 및 약물 성분의 생체이용성과 같은 다양한 요인에 따른다. 최근, 약학적 제형물은 표면적을 증가시키므로써, 즉, 입자 크기를 감소시키므로써 생체이용성을 증가시킬 수 있다는 원리에 기초하여, 특히 불량한 생체이용성을 나타내는 약물에 대하여 발전해왔다. 예를 들어, 미국 특허 제 4,107,288 호에는 활성 물질이 거대분자의 가교 매트릭스 상에 지지된, 크기가 10 내지 1,000 nm 범위인 입자를 가지는 약학적 조성물이 기술되어 있다. 미국 특허 제 5,145,684 호에는 표면 개질제의 존재 하에, 약물 성분을 나노입자 (평균 입자 크기는 400 nm)로 분쇄시킨 후, 액체 매질에 분산시켜, 현저하게 높은 생체이용성을 나타내는 약학적 제형물을 제공하는, 약학적 제형물의 제조가 기술되어 있다.

조성물은 일반적으로, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제와 조합된 화학식 I의 화합물을 포함한다. 허용가능한 부형제는 비독성이고, 투여를 보조하며, 화학식 I의 화합물의 치료적 이익에 역효과를 주지 않는다. 이같은 부형제는, 일반적으로 당업자에게 사용가능한, 임의의 고체, 액체, 반고체 또는, 에어로졸 조성물의 경우, 기체성 부형제일 수 있다.

약학적 고체 부형제로는 전분, 셀룰로스, 탈크, 글루코스, 락토스, 수크로즈, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 초크 (chalk), 실리카 겔, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 나트륨 클로라이드, 건조 탈지 (skim) 우유 등이 포함된다. 액체 및 반고체 부형제는 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 물, 에탄올, 및 석유, 동물성, 식물성 또는 합성 기원의 것들을 포함하는 다양한 오일, 예를 들어, 땅콩 오일, 대두 오일, 미네랄 오일, 참깨 오일 등으로부터 선택될 수 있다. 특히 주사액에 있어서, 바람직한 액체 담체로는 물, 염수, 텍스트로스 수용액, 및 글리콜이 포함된다.

압축 기체를 사용하여 본 발명의 화합물을 에어로졸 형태로 분산시킬 수 있다. 이 목적에 적합한 비활성 기체는 질소, 이산화탄소 등이다.

기타 적합한 약학적 부형제 및 이들의 제형물은 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, edited by E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990)에 기술되어 있다.

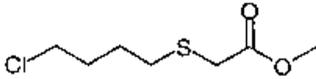
제형물 중 화합물의 수준은 당업자에 의해 사용되는 전 범위 내에서 변할 수 있다. 전형적으로, 제형물은, 중량% (wt%) 기준으로, 총 제형물을 기준으로 약 0.01 - 99.99 wt%의 화학식 I의 화합물을 함유할 것이고, 나머지는 하나 이상의 적합한 약학적 부형제일 것이다. 바람직하게는, 상기 화합물은 약 1-80 wt%의 수준으로 존재한다. 화학식 I의 화합물을 함유하는 대표적인 약학적 제형물을 실시예 8에 기술한다.

실시예

하기 제조에 및 실시에는 당업자가 본 발명을 더욱 명확하게 이해하고 실행하기 위해 제공되었다. 이들은 본 발명의 범주를 한정하는 것으로 이해되어서는 안되고, 단지 이를 설명하고 대표하는 것으로 이해해야 한다.

제조예 1

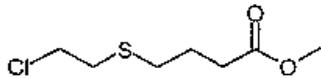
[(4-클로로부틸)티오]아세트산 메틸 에스테르



아르곤 대기 하에 -78℃ 에서 테트라히드로푸란 (200 ml) 중 메틸 티오글리콜레이트 (10.0 ml, 113 mmol) 의 용액을 n-부틸리튬 (2.5 M 헥산 용액, 45 ml, 113 mmol) 으로 적하하여 처리하였다. -78℃ 에서 1 시간 후, 흐린 용액을 1-브로모-4-클로로부탄 (13.0 ml, 113 mmol) 으로 급속하게 처리하고, 하룻밤 동안 실온으로 가온시켰다. 이것을 물 및 헥산에 붓고, 냉나트륨 히드록시드 수용액 (0.1 M) 에 이어 포화 암모늄 클로라이드 수용액으로 세척하고, 유기층을 무수 나트륨 술페이트 상에 보관하였다. 휘발성 물질을 제거하였고, 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하고, 8:1 헥산:에틸 아세테이트로 용출시켜 [(4-클로로부틸)티오]아세트산 메틸 에스테르 (10.7 g, 54.5 mmol) 를 무색 액체로서 수득하였다: EIMS *m/z* 198 (³⁷Cl 이 있는 M⁺), 196 (³⁵Cl 이 있는 M⁺).

제조예 2

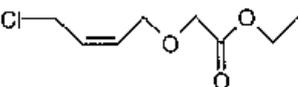
메틸 4-[(2-클로로에틸)티오]부타노에이트



4-메르캅토부티르산 (3.85 g, 20 mmol) 의 0℃ 이소프로판올 (70 ml) 용액을 나트륨 히드라이드로, 20 분에 걸쳐 4 회 (95%, 총 1.56 g, 65 mmol) 로 처리한 후, 실온으로 가온시켰다. 1-브로모-2-클로로에탄 (11 ml, 128 mmol) 을, 2 일 동안 격렬하게 교반한 생성 현탁액과 함께 급속하게 첨가한 후, 휘발성 물질을 제거하였고, 잔류물을 5% 아세트산 수용액 및 에틸 아세테이트 사이에 분획화시켰다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에 보관하였다. 추출물을 여과하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 메탄올 (60 ml) 에 용해시키고, 아르곤 대기 하에 0℃ 로 냉각시켰다. 티오닐 클로라이드 (5 ml, 69 mmol) 를 적하하고, 용액을 실온에서 교반하였다. 2 ~ 3 시간 후, 휘발성 물질을 제거하였고, 톨루엔을 첨가하고, 휘발성 물질을 다시 제거하였다. 크로마토그래피하여 메틸 4-[(2-클로로에틸)티오]부타노에이트를 무색의 오일로서 수득하였다 (2.93 g, 14 mmol): MS (NH₃) *m/z* 199 (³⁷Cl 이 있는 M + 1⁺), 197 (³⁵Cl 이 있는 M + 1⁺).

제조예 3

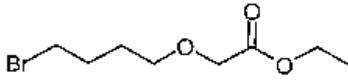
Z-4-클로로-부트-2-에닐옥시)-아세트산 에틸 에스테르



질소 하에 0℃ 에서 50 ml DMF 중 나트륨 히드라이드 (1.17 g, 48 mmol) 의 용액에, 에틸 글리콜레이트 (4.5 ml, 48 mmol) 를 첨가하고, 반응물을 1 시간 동안 교반하였다. Z-1,4-디클로로-2-부텐 (7.6 ml, 72 mmol) 을 빨리 첨가하고, 반응물을 실온에 이르게 하고, 하룻밤 동안 교반하였다. 물에 부은 후, 혼합물을 디에틸 에테르로 추출하고, 건조시키고 농축시켰다. 생성된 생성물을 크로마토그래피로 정제하여 2.7 g 의 Z-4-클로로-부트-2-에닐옥시)-아세트산 에틸 에스테르를 조 오일로서 제공하였다.

제조예 4

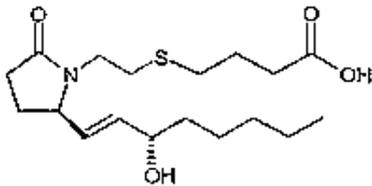
(4-브로모-부톡시)-아세트산 에틸 에스테르



0°C 에서 교반한 40 ml DMF 중 나트륨 히드라이드의 용액에 에틸 글리콜레이트 (5 g, 48 mmol) 를 천천히 첨가하였다. 1 시간 후, 1,4-디브로모부탄 (8.6 ml, 72 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 추가로 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 추가로 3 시간 동안 실온으로 가온시켰다. 나트륨 비카르보네이트 용액을 첨가하고, 유기층을 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축시키고 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색의 오일을 제공하였다.

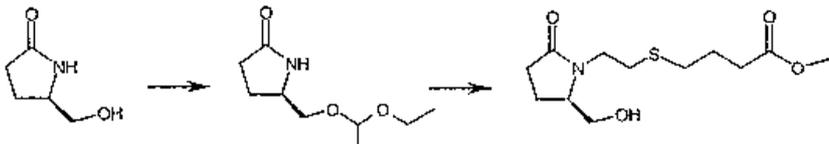
실시예 1

4-[(2-((2R)2-[1E,3S)-3-히드록시옥트-1-에닐]-5-옥소피롤리딘-1-일)에틸]티오]부탄산



단계 1:

메틸 4-((2-[(5R)-5-(히드록시메틸)-2-옥소 피롤리딘-1-일]에틸)티오)부타노에이트



아르곤 대기 하에 실온에서 70 ml 클로로포름 중 (5R)-5-(히드록시메틸)피롤리딘-2-온 (Aldrich, 8.86 g, 77 mmol) 의 용액에 에틸 비닐 에테르 (10.4 ml, 108 mmol) 및 촉매성 무수 트리플루오로아세트산 (0.2 ml) 을 첨가하였다. 3 시간 동안 교반한 후, 반응물을 메틸렌 클로라이드 (150 ml) 및 나트륨 비카르보네이트 수용액 (150 ml) 사이에 분획화시키고, 상들을 분리하였다. 유기상을 건조 (K₂CO₃) 시키고 여과하였다. 여액을 감압 하에 증발시켜 14.7 g 의 (5R)-5-(1-에톡시에톡시메틸)피롤리딘-2-온을 제공하였다.

아르곤 대기 하에 0°C 에서 50 ml 무수 디메틸포름아미드 중 (5R)-5-(1-에톡시에톡시메틸)피롤리딘-2-온 (3.31 g, 17.7 mmol) 의 용액에, 칼륨 요오다이드 (3.22 g, 19.4 mmol) 및 나트륨 히드라이드 (95%, 0.44 g, 17.7 mmol) 를 첨가하였다. 냉각 수조 (bath) 를 제거하고, 반응물을 30 분 동안 교반하였다. 5 ml 무수 디메틸포름아미드 중 메틸 4-[(2-클로로에틸)티오]부타노에이트 (3.46 mg, 17.7 mmol) 의 용액을 첨가하고, 반응 용액을 50°C 로 가온시키고, 40 시간 동안 교반하였다. 진공 하에 간단한 증류를 통해 휘발성 물질을 제거하였다. 이어서, 에틸 아세테이트 (150 ml) 및 암모늄 클로라이드 수용액 (50 ml) 을 조 잔류물에 첨가하였다. 2 개의 상들로 분리한 후, 에틸 아세테이트 용액을 건조 (무수 Na₂SO₄) 시키고, 감압 하에 증발시켰다. 아르곤 대기 하에 실온에서 70 ml 무수 메탄올 중 보호 에스테르 (17.7 mmol) 의 용액에 p-톨루엔술포산 모노히드레이트 (0.34 g, 1.8 mmol) 를 첨가하였다. 5 시간 동안 교반한 후, 나트륨 비카르보네이트 수용액 (50 ml) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 에탄올 (50 ml) 을 첨가하고, 용액을 다시 증발시켰다. 생성된 물질을 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제시켜 메틸 4-((2-[(5R)-5-(히드록시메틸)-2-옥소 피롤리딘-1-일]에틸)티오)부타노에이트 를 황갈색 오일로서 수득하였다 (0.17 g, 질량 스펙트럼 M⁺ = 275).

단계 2:

메틸 4-((2-[(2*R*)-2-포르밀-5-옥소피롤리딘-1-일]에틸)티오)부타노에이트



아르곤 대기 하에 5 ml 메틸렌 클로라이드 중 무수 디메틸술폭시드 (0.21 ml, 2.7 mmol) 의 용액을 -70°C 로 냉각시키고, 1 ml 메틸렌 클로라이드 중 트리플루오로아세트산 무수물 (0.17 ml, 1.2 mmol) 을 적하하였다. 반응물을 온도를 유지하면서 15 분 동안 교반한 후, 2 ml 메틸렌 클로라이드 중 메틸 4-((2-[(5*R*)-5-(히드록시메틸)-2-옥소 피롤리딘-1-일]에틸)티오)부타노에이트 (0.15 g, 0.55 mmol) 를 첨가하였다. 용액을 교반하고, -70°C 에서 20 분 동안 유지한 후, 트리에틸아민 (0.27 ml, 1.9 mmol) 을 첨가하였다. 반응물을 실온에 이르게 하고, 30 분 동안 교반한 후, 인산 수용액 (2%, 50 ml) 및 메틸렌 클로라이드 (25 ml) 를 첨가하여 급냉시켰다. 반응물 상들을 분리시키고, 조합된 유기층을 건조 (Na₂SO₄) 시키고, 감압 하에 증발시켜 메틸 4-((2-[(2*R*)-2-포르밀-5-옥소피롤리딘-1-일]에틸)티오)부타노에이트를 수득하였고, 이것을 다음 단계에 사용하였다.

단계 3:

메틸 4-[(2-[(5*R*)-2-옥소-5-[(1*E*)-3-옥소옥트-1-에닐]피롤리딘-1-일]에틸)티오]-부타노에이트



아르곤 대기 하에 0°C 에서 3 ml 무수 1,2-디메톡시에탄 중 나트륨 히드라이드 (95%, 14 mg, 0.58 mmol) 의 용액에 디메틸 2-옥소헵틸포스포네이트 (ACROS, 0.13 ml, 0.61 mmol) 를 첨가하였다. 냉각 수조를 제거하고, 반응물을 2 시간 동안 교반 하였다. 이 기간 후, 혼합물을 0°C 로 냉각시키고, 무수 1,2-디메톡시에탄 중 메틸 4-((2-[(2*R*)-2-포르밀-5-옥소피롤리딘-1-일]에틸)티오)부타노에이트 (0.55 mmol) 의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에 이르게 하고, 2 시간 동안 교반한 후, 포화 암모늄 클로라이드 수용액으로 급냉시켰다. 이어서, 에틸 아세테이트 (50 ml) 를 첨가하고, 혼합물을 2 개의 상들로 분획화시켰다. 유기 용액을 건조 (염수, Na₂SO₄) 시키고, 감압을 통해 증발시키고, 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, EtOAc/헥산 - 1/1) 로 정제시켜 메틸 4-[(2-[(5*R*)-2-옥소-5-[(1*E*)-3-옥소옥트-1-에닐]피롤리딘-1-일]에틸)티오]-부타노에이트를 오일로서 수득하였다. 이 물질을 다음 단계에 직접 사용하였다.

단계 4:

4-[(2-[(2*R*)-2-[(1*E*,3*S*)-3-히드록시옥트-1-에닐]-5-옥소피롤리딘-1-일]-에틸)티오]부탄산 메틸 에스테르



2 ml 무수 톨루엔 중 메틸 4-[(2-[(5*R*)-2-옥소-5-[(1*E*)-3-옥소옥트-1-에닐]피롤리딘-1-일]에틸)티오]-부타노에이트 (0.039 g, 0.1 mmol) 의 용액을 (*R*)-2-메틸-CBS-옥사자보롤리딘 (톨루엔 중 1 M, 0.05 ml, 0.05 mmol) 및 보란-메틸 술폰드 착물 (10 M, 0.01 ml, 0.1 mmol) 의 -30°C 용액에 적하하였다. 반응물을 -30°C 에서 7 시간 동안 교반한 후, 메탄올

중 염산 용액 (2 M, 1 ~ 2 ml) 을 첨가하였다. 용액을 실온으로 가온시키고, 용매를 감압을 통해 제거하였다. 조 잔류물을 크로마토그래피를 통해 정제하여 11 mg 의 4-[(2-((2R)-2-[(1E,3S)-3-히드록시옥트-1-에닐]-5-옥소피롤리딘-1-일)에틸)티오]부탄산 메틸 에스테르를 오일로서 수득하였다. 이것을 다음 단계에 직접 사용하였다.

단계 5:

4-[(2-((2R)-2-[(1E,3S)-3-히드록시옥트-1-에닐]-5-옥소 피롤리딘-1-일)에틸)티오]부탄산



아르곤 대기 하에 실온에서 2 ml 메탄올 중 4-[(2-((2R)-2-[(1E,3S)-3-히드록시옥트-1-에닐]-5-옥소피롤리딘-1-일)에틸)티오]부탄산 메틸 에스테르 (0.011 g, 0.03 mmol) 의 용액에 나트륨 히드록시드 수용액 (1 M, 4 ~ 5 방울) 을 첨가하였다. 반응물을 4 시간 동안 교반하고, 감압 하에 증발시키고, 산성이 될 때까지 염산 수용액 (1 M) 으로 처리하였다. 잔류물을 물 (10 ml) 로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 용액을 건조 (염수, Na₂SO₄) 시키고, 증발시켜 7.5 mg 의 4-[(2-((2R)-2-[(1E,3S)-3-히드록시옥트-1-에닐]-5-옥소피롤리딘-1-일)에틸)티오]부탄산을 수득하였다:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 부분 스펙트럼 5.74 (dd, 1 H, J = 5.7, 15.6 Hz), 5.53 (dd, 1 H, J = 8.2, 15.6 Hz), 4.11-4.20 (명백한 q 가 있는 m, 2 H, J = 6.0 Hz), 3.62-3.81 (dd 가 있는 m, 2 H, J = 2.4, 10.2 Hz), 3.08-3.20 (m, 1 H); MS *m/z* (M⁺), 357.

유사하게는, 실시예 1 의 절차를 따르지만, 적당한 시약 및 단계를 대체하여 화학식 I 의 화합물을 제공할 것이다:

단계 1 에서, 메틸 4-[(2-클로로에틸)티오]부타노에이트를 메틸 [(4-클로로부틸)티오]아세테이트로 대체하고, 단계 4 에서 나트륨 보로히드라이드로 환원시키면 {4-[2[R-(3-히드록시-옥트-1E-에닐)5-옥소-피롤리딘-1-일]부틸술폰과닐}아세트산, (2) 가 제공되고, ESMS: *m/z* (M⁺), 357,

단계 1 에서, [(4-클로로부틸)티오]아세트산 메틸 에스테르로 대체하면 {4-[2[R-(1E-3S-3-히드록시-옥트-1-에닐)5-옥소-피롤리딘-1-일]부틸술폰과닐}아세트산, (3) 이 제공되고, ESMS: *m/z* (M⁺), 357,

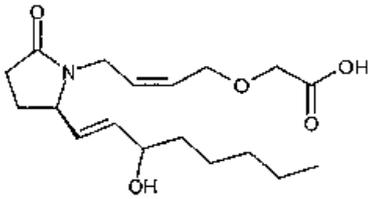
단계 1 에서, (4-브로모-부틸옥시)-아세트산 에틸 에스테르로 대체하면 {4-[(R)-2-((E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-부톡시}-아세트산, (4) 가 제공되고, MS: *m/z* (M⁺), 341, 단계 3 에서, 디메틸 2-옥소헵틸포스포네이트를 [2-(5-트리플루오로메틸-푸란-2-일)-2-옥소-에틸]포스포산 디메틸 에스테르 (또한 실시예 5 에 따라 제조) 로 대체하면 (4-((R)-2-[(E)-3-히드록시-3-(5-트리플루오로메틸-푸란-2-일)-프로페닐]-5-옥소-피롤리딘-1-일)-부틸술폰과닐)-아세트산, (5) 가 제공되고, MS: *m/z* (M⁺) 422,

단계 5 로서, 3-클로로퍼벤조산의 -20°C 디클로로메탄 용액 중에서 4-[(2-((2R)-2-[(1E,3S)-3-히드록시-옥트-1-에닐]-5-옥소피롤리딘-1-일)-에틸)티오]부탄산 메틸 에스테르를 노출 및 가수분해시키면 4-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에탄술폰과닐}-부티르산, (6) 이 제공되고, MS: *m/z* (M⁺) 374,

OXONE[®] 의 0°C 메탄올 현탁 수용액에 4-[(2-((2R)-2-[(1E,3S)-3-히드록시-옥트-1-에닐]-5-옥소피롤리딘-1-일)-에틸)티오]부탄산 메틸 에스테르를 노출시키면 4-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에탄술폰과닐}-부티르산, (7) 이 제공된다, MS: *m/z* (M⁺) 390.

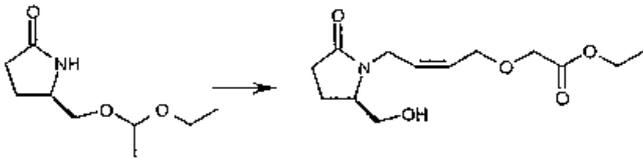
실시예 2

[(Z)-4-[(R)-2-[(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐]-5-옥소-피롤리딘-1-일]-부트-2-에닐옥시]-아세트산



단계 1

[(Z)-4-((R)-2-히드록시메틸-5-옥소-피롤리딘-1-일)-부트-2-에닐옥시]-아세트산 에틸 에스테르

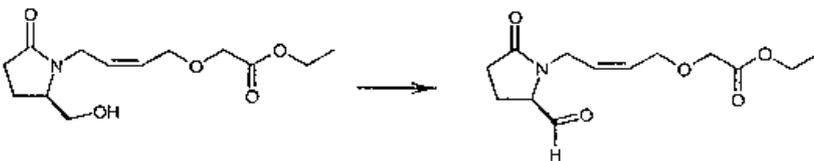


아르곤 대기 하에 0°C 에서 10 ml 무수 디메틸포름아미드 (DMF) 중 (5R)-5-(1-에톡시에톡시메틸)피롤리딘-2-온 (2.5 g, 13.4 mmol) 의 용액에 40 ml DMF 중 나트륨 히드라이드 (95%, 0.32 g, 13.4 mmol) 의 용액을 첨가하였다. 냉각 수조를 제거하고, 반응물을 60 분 동안 교반하였다. 5 ml DMF 중 칼륨 요오다이드 (2.2 g, 13.4 mmol) 및 Z-4-클로로-부트-2-에닐옥시]-아세트산 에틸 에스테르 (2.7 g, 21.3 mmol) 의 용액을 첨가하고, 반응 용액을 실온에 이르게 하고, 하룻밤 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃ 용액을 첨가하고, 용액을 추출하고, 건조 (염수 세척, 무수 Na₂SO₄) 시키고, 감압 하에 증발시켰다.

아르곤 대기 하에 실온에서 20 ml 무수 메탄올 중 보호 에스테르 (1.8 g, 5.24 mmol) 의 용액에 p-톨루엔술폰산 모노히드레이트 (0.1 g, 5.5 mmol) 를 첨가하였다. 하룻밤 동안 교반한 후, 나트륨 비카르보네이트 수용액 (50 ml) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 추출하고, 건조시키고, 농축시키고, 크로마토그래피에 의해 정제하여 [(Z)-4-((R)-2-히드록시메틸-5-옥소-피롤리딘-1-일)-부트-2-에닐옥시]-아세트산 에틸 에스테르를 수득하였다.

단계 2:

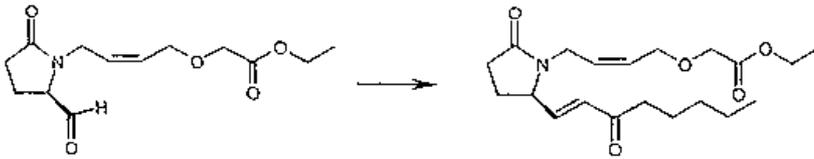
[(Z)-4-((R)-2-포르밀-5-옥소-피롤리딘-1-일)-부트-2-에닐옥시]-아세트산 에틸 에스테르



질소 대기 하에 5 ml 메틸렌 클로라이드 중 무수 디메틸술폭시드 (0.45 ml, 5.7 mmol) 의 용액을 -78°C 로 냉각시키고, 2 ml 메틸렌 클로라이드 중 트리플루오로아세트산 무수물 (0.68 ml, 4.8 mmol) 을 적하하였다. 반응물을 온도를 유지하면서 15 분 동안 교반한 후, 20 ml 메틸렌 클로라이드 중 [(Z)-4-((R)-2-히드록시메틸-5-옥소-피롤리딘-1-일)-부트-2-에닐옥시]-아세트산 에틸 에스테르 (0.62 g, 2.3 mmol) 를 첨가하였다. 용액을 교반하고 20 분 동안 -70°C 에서 유지시킨 후, 트리ethyl아민 (0.96 ml, 6.9 mmol) 을 첨가하였다. 반응물을 실온에 이르게 하고, 30 분 동안 교반한 후, 암모늄 클로라이드 수용액을 첨가하여 급냉시켰다. 반응물 상들을 분리하고, 유기층을 건조 (염수, Na₂SO₄) 시키고, 농축시키고, 크로마토그래피에 의해 정제하여 [(Z)-4-((R)-2-포르밀-5-옥소-피롤리딘-1-일)-부트-2-에닐옥시]-아세트산 에틸 에스테르를 수득하였고, 이것을 다음 단계에 사용하였다.

단계 3:

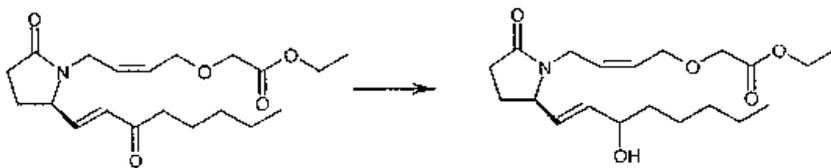
{(Z)-4-[(R)-2-옥소-5-((E)-3-옥소-옥트-1-에닐)-피롤리딘-1-일]-부트-2-에닐옥시}-아세트산 에틸 에스테르



질소 대기 하에 0°C 에서 10 ml 무수 1,2-디메톡시에탄 중 나트륨 히드라이드 (95%, 0.02 g, 0.78 mmol) 의 용액에 디메틸 2-옥소헵틸포스포네이트 (0.17 ml, 0.78 mmol) 를 첨가하고, 반응물을 1 시간 동안 교반하였다. 2 ml 무수 1,2-디메톡시에탄 중 [(Z)-4-((R)-2-포르밀-5-옥소-피롤리딘-1-일)-부트-2-에닐옥시]-아세트산 에틸 에스테르 (0.21 g, 0.78 mmol) 의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에 이르게 하고, 3 시간 동안 교반한 후, 포화 암모늄 클로라이드 수용액으로 급냉시켰다. 에틸 아세테이트로 추출한 후, 유기 용액을 건조 (염수, Na₂SO₄) 시키고, 증발시키고, 크로마토그래피에 의해 정제시켜 {(Z)-4-[(R)-2-옥소-5-((E)-3-옥소-옥트-1-에닐)-피롤리딘-1-일]-부트-2-에닐옥시}-아세트산 에틸 에스테르를 오일로서 수득하였다. 이 물질을 다음 단계에 직접 사용하였다.

단계 4:

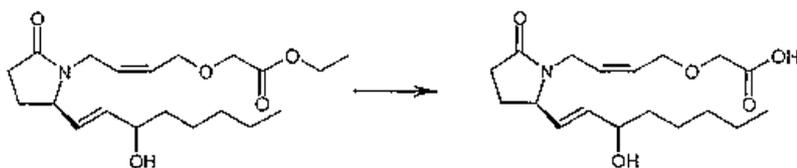
{(Z)-4-[(R)-2-((E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-부트-2-에닐옥시}-아세트산 에틸 에스테르



15 ml 에탄올 중 {(Z)-4-[(R)-2-옥소-5-((E)-3-옥소-옥트-1-에닐)-피롤리딘-1-일]-부트-2-에닐옥시}-아세트산 에틸 에스테르 (0.7 g, 1.97 mmol) 의 용액을 0°C 에서 교반하고, 0.082 g NaBH₄ 를 첨가하였다. 반응물을 실온에 이르게 하고, 7 시간 동안 교반한 후, 메탄올 중 염산 용액 (2 M, 1 ~ 2 ml) 을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 건조시키고, 농축시키고, 크로마토그래피를 통해 정제하여 {(Z)-4-[(R)-2-((E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-부트-2-에닐옥시}-아세트산 에틸 에스테르를 수득하였고, 다음 단계에 직접 사용하였다.

단계 5:

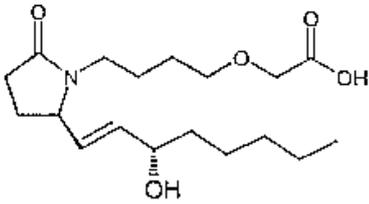
{(Z)-4-[(R)-2-((E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-부트-2-에닐옥시}-아세트산



질소 대기 하에 실온에서 5 ml 메탄올 및 5 ml THF 의 혼합물 중 {(Z)-4-[(R)-2-((E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-부트-2-에닐옥시}-아세트산 에틸 에스테르 (0.22 g, 0.6 mmol) 의 용액에 3 ml 물 중 리튬 히드록시드 수용액 (0.1 g, 2.4 mmol) 을 첨가하였다. 반응물을 45°C 에서 하룻밤 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 산성이 될 때까지 염산 수용액 (1 M) 으로 처리하였다. 잔류물을 물 (10 ml) 로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 용액을 건조 (염수, Na₂SO₄) 시키고, 증발시켜 {(Z)-4-[(R)-2-((E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-부트-2-에닐옥시}-아세트산을 수득하였다; ESMS *m/z* M⁺, 339.

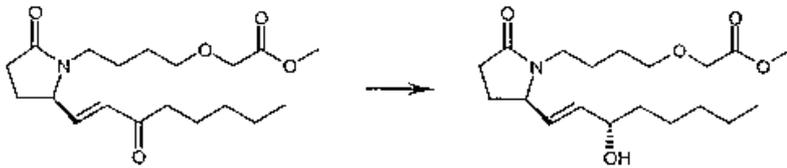
실시예 3

{4-[(R)-2-((E)-(S)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-부톡시}-아세트산



단계 1:

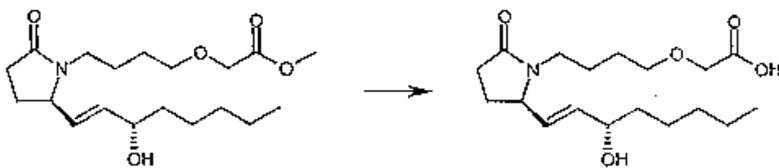
{4-[(R)-2-((E)-(S)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-부톡시}-아세트산 메틸 에스테르



10 ml 무수 톨루엔 중 실시예 1 에서 제조된 {4-[(R)-2-옥소-5-((E)-3-옥소-옥트-1-에닐)-피롤리딘-1-일]-부톡시}-아세트산 메틸 에스테르 (250 mg, 0.71 mmol) 의 용액을 (R)-2-메틸-CBS-옥사자보롤리딘 (Aldrich, 톨루엔 중 1 M, 0.35 ml) 및 보란-메틸 술폰드 착물 (10 M, 0.07 ml) 의 -26°C 용액에 적하하였다. 반응물을 질소 하에 7 시간 동안 -26°C 에서 교반한 후, 메탄올 중 염산 용액 (2 M, 1 ~ 2 ml) 을 첨가하였다. 용액을 실온으로 가온시키고, 용매를 감압을 통해 제거하였다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 11 mg 의 {4-[(R)-2-((E)-(S)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-부톡시}-아세트산 메틸 에스테르를 오일로서 수득하였다. 이것을 다음 단계에 직접 사용하였다.

단계 2:

{4-[(R)-2-((E)-(S)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-부톡시}-아세트산



질소 대기 하에 실온에서 2 ml 메탄올 및 2 ml THF 의 혼합물 중 {4-[(R)-2-((E)-(S)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-부톡시}-아세트산 메틸 에스테르 (0.14 g, 0.4 mmol) 의 용액에 1 ml 물 중 리튬 히드록시드 수용액 (0.066 g, 1.6 mmol) 을 첨가하였다. 반응물을 하룻밤 동안 45°C 에서 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 산성이 될 때까지 염산 수용액 (1 M) 으로 처리하였다. 잔류물을 물 (10 ml) 로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 용액을 건조 (염수, Na₂SO₄) 시키고, 증발시키고, 크로마토그래피에 의해 정제시켜 28 mg 의 {4-[(R)-2-((E)-(S)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-부톡시}-아세트산을 수득하였다; ESMS: *m/z* (M⁺) 341.

유사하게는, 실시예 3 의 절차를 따르지만, 적당한 시약을 대체하여 화학식 I 의 화합물을 제공할 것이다:

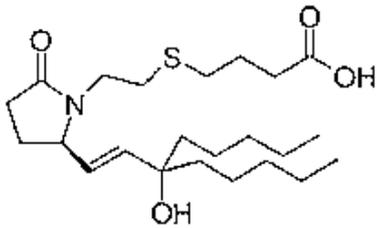
단계 1 에서, {4-[(*R*)-2-옥소-5-[(*E*)-3-옥소-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-부트-1-에닐]-피롤리딘-1-일]-부톡시}-아세트산 에틸 에스테르로 대체하면 (4-[(*R*)-2-[(*S*)-(*E*)-3-히드록시-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-부트-1-에닐]-5-옥소-피롤리딘-1-일]-부톡시)-아세트산이 제공되고, MS: m/z (M^{+1}) 430,

단계 1 에서, {4-[(*R*)-2-옥소-5-[(*E*)-3-(2'-메틸-비페닐-3-일)-3-옥소-프로프-1-에닐]-피롤리딘-1-일]-부톡시}-아세트산 에틸 에스테르로 대체하고 (*R*)-2-메틸-CBS-옥사자보롤리딘/보란-디메틸 술폰드를 나트륨 보로히드라이드-세륨 (III) 클로라이드로 대체하면, (4-[(*R*)-2-[(*E*)-3-히드록시-3-(2'-메틸-비페닐-3-일)-프로페닐]-5-옥소-피롤리딘-1-일]-부톡시)-아세트산이 제공되고, MS: m/z (M^{+1}) 438,

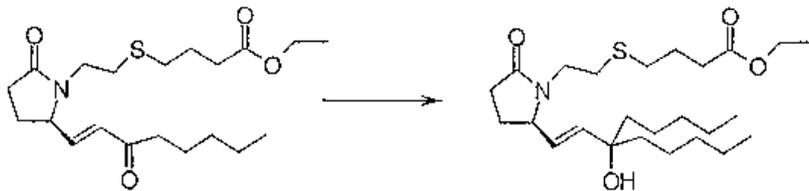
단계 1 에서, {4-[(*R*)-2-옥소-5-[(*E*)-3-(4'-클로로-비페닐-3-일)-3-옥소-프로-1-에닐]-피롤리딘-1-일]-부톡시}-아세트산 에틸 에스테르를 대체하면 (4-[(*R*)-2-[(*E*)-3-(4'-클로로-비페닐-3-일)-3-히드록시-프로페닐]-5-옥소-피롤리딘-1-일]-부톡시)-아세트산, (12) 가 제공된다, MS: m/z (M^{+1}) 459.

실시예 4

4-[(2-[(*R*)-2-[(*E*)-3-히드록시-3-펜틸-옥트-1-에닐]-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술폰)-부티르산



단계 1:



에논 (실시예 1, 단계 3, 1.52 g) 의 -24°C 테트라히드로푸란 (38 ml) 용액에 n-펜틸마그네슘 브로마이드 (1.8 ml, Aldrich 로부터의 2 M 에테르 용액) 로 처리하였다. 1 시간 후, 혼합물을 암모늄 클로라이드 수용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이어서 건조 및 여과하고, 실리카 겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 중 5% 메탄올로 용출) 한 후 원하는 알콜 (780 mg) 을 수득하였다.

단계 2:



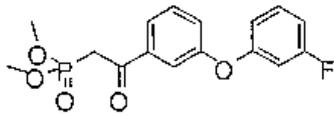
에스테르 (273 mg) 를 테트라히드로푸란 (6 ml) 및 물 (1.2 ml) 에 용해시키고, LiOH H₂O (126 mg) 로 처리하였다. 상온에서 16 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물 및 에틸 에테르 사이에 분획화하였다. 수층을 빙초산으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 조합하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하였다. 표제 산 (215 mg) 을 오일로서 수득하였다, MS: *m/z* (M⁺) 428.

유사하게는, 실시예 4 의 절차를 따르지만, 적당한 시약 및 단계를 대체시켜 화학식 I 의 화합물을 제공할 것이다:

단계 1 에서, 정상-펜틸마그네슘 브로마이드를 메틸마그네슘 브로마이드로 대체하면 4-{2-[(*R*)-2-((*E*)-3-히드록시-3-메틸-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술폰일}-부티르산이 제공된다, MS: *m/z* (M⁺) 372.

제조예 5

{2-[3-(3-플루오로페닐)-페닐]-2-옥소-에틸}포스포산 디메틸 에스테르



단계 1



디클로로메탄 (220 ml) 중 메틸 3-히드록시벤조산 (5.4 g, 35.5 mmol), 3-플루오로페닐붕산 (5.5 g, 35.5 mmol), 구리 아세테이트 (7.1 g, 35.5 mmol), 3 A 분자체 (9 g), 피리딘 (12 ml, 145 mmol) 의 현탁액을 주변 대기 하에 상온에서 교반하였다. 11 일 후, 혼합물을 Celite® 를 통해 여과하고, 휘발성 물질을 여액으로부터 제거하였다. 원하는 에스테르 (3.68 g) 를 5:1 헥산:에틸 아세테이트로 실리카 겔 칼럼으로부터 용출시켰고, 다음 단계에 사용하였다.

단계 2

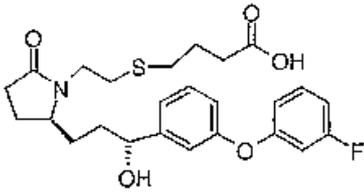


디메틸 메틸포스포네이트 (4.0 ml, 37.5 mmol) 의 테트라히드로푸란 (100 ml) 용액을 아르곤 하에 -78°C 로 냉각시키고, 정상 부틸리튬 (15.0 ml, 2.5 M 헥산 용액, 37.5 mmol) 으로 처리하고, 45 분 동안 교반하였다. 단계 1 로부터 수득한 에스테르 (4.62 g, 18.7 mmol) 를 테트라히드로푸란 (15 ml) 에 용해시키고, 상기 용액에 -78°C 에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 0°C 에서 1 시간 동안 교반하였다. 이 때, 황색 용액이 암모늄 클로라이드 수용액 (100 ml) 및 에틸 에테르 (200 ml) 사이에 분획화되었다. 유기 부분을 신선한 물 (3 × 30 ml), 이어서 염수로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에 보관하였다. 이어서, 여과하고 진공에서 휘발성 물질을 제거하여, 원하는 β-케토포스포네이트 (5.8 g) 를 점성 오일로서 수득하였다:

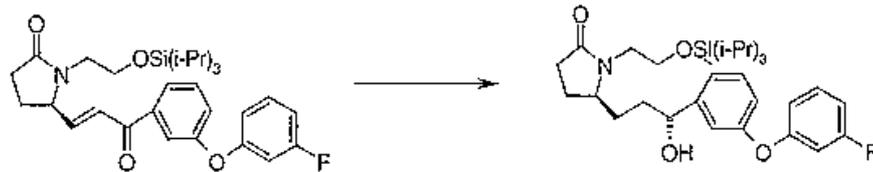
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (δτ, *J* = 0.6, 0.9, 7.8 Hz, 1 H), 7.63 (t, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.48 (t, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.32-7.26 (m, 2 H), 6.90-6.78 (m, 2 H), 6.70 (dt, *J* = 2.4, 9.9 Hz, 1 H), 3.80 (d, *J* = 11.2 Hz, 6 H), 3.61 (d, *J* = 22.6 Hz, 2 H).

실시예 5

4-[2-((S)-2-((R)-3-[3-(3-플루오로-페녹시)-페닐]-3-히드록시-프로필)-5-옥소-피롤리딘-1-일)-에틸술폰피닐]-부티르산

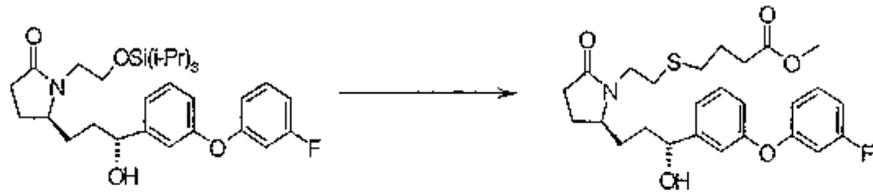


단계 1



에는 (950 mg, 1.8 mmol) 의 상온 에틸 아세테이트 (70 ml) 용액을 탄소 상의 10% 팔라듐 (150 mg) 으로 처리하고, 수소 기체의 상압 하에 격렬하게 교반하였다. 90 분 후, 현탁액을 Celite® 를 통해 여과하고, 진공에서 여액으로부터 휘발성 물질을 제거하였다. 잔류물 (945 mg) 을 무수 톨루엔 (10 ml) 에 용해시키고, (S)-2-메틸-CBS-옥사자보롤리딘 (0.20 ml, Aldrich) 로부터의 1 M 톨루엔 용액, 무수 톨루엔 (20 ml), 및 보란 디메틸 술폰드 착물 (0.25 ml, 5 M 에틸 에테르 용액) 의 예비혼합 0°C 용액에 첨가하였다. 황색 용액을 0°C 에서 1.3 시간 동안 교반하고, 염산 (1 ml, 2 M 메탄올 용액) 으로 처리하였다. 회전 증발기로 휘발성 물질을 제거하고, 10 ml 의 메탄올을 첨가하였다. 휘발성 물질을 다시 제거하고, 20 ml 의 톨루엔으로 대체하고 다시 제거하였다. 생성된 백색 페이스트를 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 원하는 알콜 (620 mg, 1.2 mmol) 을 2:1 헥산:에틸 아세테이트 중 2-프로판올 (2 ~ 4%) 구배로 용출시켰다.

단계 2



실릴 에테르 (620 mg, 1.2 mmol) 의 상온 테트라히드로푸란 (5 ml) 용액을 테트라부틸암모늄 플루오라이드 히드레이트 (443 mg, 1.4 mmol) 로 처리하였다. 용액을 2.5 시간 동안 교반하고, 10 ml 헥산으로 희석시키고, 실리카 패드 (pad) 상에 놓았다. 원하는 디올 (380 mg) 을 에틸 아세테이트 중 5 ~ 10% 에탄올로 용출시키고, 유리로서 수득하였다. 디올 (375 mg) 을 테트라히드로푸란 (10 ml) 에 용해시키고, 아르곤 하에 -20°C 로 냉각시켰다. 이어서, 트리에틸아민 (0.17 ml) 및 메탄술폰닐 클로라이드 (0.08 ml) 로 처리하였고, 현탁액이 생성되었다. 별도의 용기에서, 아르곤 하에 무수 메탄올 (1 ml) 및 무수 테트라히드로푸란 (5 ml) 의 용액을 칼륨 *t*-부톡사이드 (3.0 ml, 1 M 테트라히드로푸란 용액, Aldrich) 로 처리하고, 약간 따뜻한 용액을 10 분 동안 교반하였다. γ -티오부티로락톤 (0.21 ml, 2.5 mmol, Aldrich) 을 1 회로 첨가하고, 상온에서 5 분 동안 교반하고, 메실레이트의 현탁액을 캐눌러 (cannula) 를 통해 칼륨 티올레이트 용액에 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 상온에서 교반한 후, 암모늄 클로라이드 수용액 및 에틸 아세테이트 (4 × 25 ml) 사이에 분획화시켰다. 조합된 유기 추출물을 무수 나트륨 술포이트 상에 보관하였고, 회전 증발기로 휘발성 물질을 제거하였다. 원하는 에스테르 (350 mg) 를 4:1 에틸 아세테이트:헥산으로 실리카 겔 크로마토그래피로부터 용출시켜 오일로서 수득하였다: ESMS: m/z M⁺, 490.

단계 3



에스테르 (350 mg, 0.72 mmol) 의 메탄올 (10 ml) 용액을 나트륨 히드록시드 (0.5 ml, 5 M 수용액) 로 처리하고, 상온에서 4 ~ 5 시간 동안 교반하였다. 질소 흐름 하에 휘발성 물질을 제거하고, 혼합물을 물 및 에틸 에테르 사이에 분획화시켰다. 수층을 염산 (12 M 수용액) 으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (4 × 15 ml) 로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 나트륨 술페이트 상에 보관하였다. 여과 및 휘발성 물질의 제거 후에, 원하는 산 (299 mg) 을 오일로서 수득하였다:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 부분 스펙트럼 δ 7.39-7.20 (m, 2 H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.03 (t, J = 1.2 Hz, 1 H), 6.83-6.76 (m, 2 H), 6.67 (dt, J = 2.4, 10.2 Hz, 1 H), 4.75 (dd, J = 6.7, 12.5 Hz, 1 H), 3.78-3.52 (m, 2 H), 2.46 (t, J = 6.9 Hz, 2 H); MS: m/z M⁺, 476.

유사하게는, 실시예 5 의 절차를 따르지만, 적당한 시약 및 단계를 대체하여 화학식 I 의 화합물을 제공할 것이다:

단계 1 에서, (R)-5-((E)-3-옥소-옥트-1-에닐)-1-(2-트리 이소-프로필실릴옥시-에틸)-피롤리딘-2-온으로 대체하고, 촉매성 수소화를 배제하고, (S)-2-메틸-CBS-옥사자보롤리딘을 (R)-2-메틸-CBS-옥사자보롤리딘으로 대체하고, 연속하여 단계 2 에서, 메틸 4-메르캅토-3-메틸 부티레이트를 사용하면, 4-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술폰아닐}-3-메틸-부티르산; (16) 이 제공되고, MS: m/z (M⁺) 372;

단계 1 에서, (R)-5-((E)-3-옥소-옥트-1-에닐)-1-(2-트리 이소-프로필실릴옥시-에틸)-피롤리딘-2-온을 사용하고, 단계 2 에서, 메틸 4-메르캅토-2-메틸 부티레이트를 사용하면, 4-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술폰아닐}-2-메틸-부티르산, (17) 이 제공되고, MS: m/z (M⁺) 372;

단계 1 에서, (R)-5-((E)-3-옥소-옥트-1-에닐)-1-(2-트리 이소-프로필실릴옥시-에틸)-피롤리딘-2-온을 사용하고, 단계 2 에서, 메틸 4-메르캅토-4-메틸 부티레이트를 사용하면, 4-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술폰아닐}-4-메틸-부티르산, (18) 이 제공되고, MS: m/z (M⁺) 372;

단계 1 에서, (R)-5-((E)-3-옥소-옥트-1-에닐)-1-(2-트리 이소-프로필실릴옥시-에틸)-피롤리딘-2-온을 사용하고, 단계 2 에서, 메틸 4-메르캅토-2-부테니레이트를 사용하면, 4-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술폰아닐}-2-부테니르산, (19) 가 제공되고, MS: m/z (M⁺) 356;

단계 1 에서, (R)-5-((E)-3-옥소-옥트-1-에닐)-1-(2-트리 이소-프로필실릴옥시-에틸)-피롤리딘-2-온, 및 단계 2 에서, 메틸 2-[1-(메르캅토메틸)시클로프로필]아세테이트를 사용하면, (1-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술폰아닐메틸}-시클로프로필)-아세트산, (20) 이 제공되고, MS: m/z (M⁺) 384;

(R)-5-((E)-3-옥소-옥트-1-에닐)-1-(2-트리 이소-프로필실릴옥시-에틸)-피롤리딘-2-온, 및 단계 2 에서, 메틸 티오글리콜레이트를 사용하면, 5-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술폰아닐}-아세트산, (21) 이 제공되고, MS: m/z (M⁺) 330,

단계 2 에서, (R)-5-((E)-3-옥소-옥트-1-에닐)-1-(2-트리 이소-프로필실릴옥시-에틸)-피롤리딘-2-온과 메틸 3-메르캅토프로피오네이트를 사용하고, 단계 3 에서, 리파아제 유형을 사용하면, 3-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술폰아닐}-프로피오산, (22) 가 제공되고, MS: m/z (M⁺) 344,

(R)-5-{(E)-3-옥소-옥트-1-에닐}-1-(2-트리 이소-프로필실릴옥시-에틸)-피롤리딘-2-온, 및 단계 2 에서, 메틸 5-메르캅토펜타노에이트를 사용하면, 5-{2-[(R)-2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술폰과닐}-펜탄산, (23) 이 제공되고, MS: m/z (M^{+1}) 372,

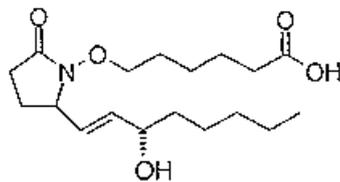
단계 1 에서, (R)-5-{(E)-3-[3-(4'클로로-2'-메틸페닐)-페닐]-3-옥소-프로필}-1-(2-트리 이소-프로필실릴옥시-에틸)-피롤리딘-2-온을 사용하면, 4-[2-((S)-2-{(R)-3-[3-(4'클로로-2'-메틸페닐)-페닐]-3-히드록시-프로필}-5-옥소-피롤리딘-1-일)-에틸술폰과닐]-부티르산 (24) 가 제공되고, MS: m/z (M^{+1}) 491;

단계 1 에서, (R)-5-{(E)-3-[3-(4'클로로-2'-메틸페닐)-페닐]-3-옥소-프로필}-1-(2-트리 이소-프로필실릴옥시-에틸)-피롤리딘-2-온 및 (R)-2-메틸-CBS-옥사자보롤리딘을 사용하면 4-[2-((S)-2-{(S)-3-[3-(4'-클로로-2'-메틸페닐)-페닐]-3-히드록시-프로필}-5-옥소-피롤리딘-1-일)-에틸술폰과닐]-부티르산 (25) 이 제공되고, MS: m/z (M^{+1}) 491,

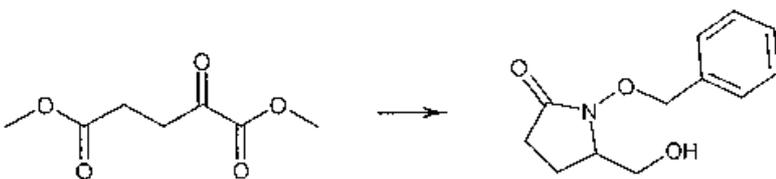
단계 1 에서, (R)-5-{(E)-3-[3-(2',4'-디플루오로페닐)-페닐]-3-옥소-프로필}-1-(2-트리 이소-프로필실릴옥시-에틸)-피롤리딘-2-온 및 (S)-2-메틸-CBS-옥사자보롤리딘을 사용하면, 4-[2-((S)-2-{(R)-3-[3-(3-(2',4'-디플루오로페닐)-페닐]-3-히드록시-프로필}-5-옥소-피롤리딘-1-일)-에틸술폰과닐]-부티르산 (26) 이 제공되고, MS: m/z (M^{+1}) 478, 단계 1 에서, (R)-5-{(E)-3-[3-(4'-메톡시-2'-메틸페닐)-페닐]-3-옥소-프로필}-1-(2-트리 이소-프로필실릴옥시-에틸)-피롤리딘-2-온 및 (S)-2-메틸-CBS-옥사자보롤리딘을 사용하면 4-[2-((S)-2-{(R)-3-[3-(3-(4'-메톡시-2'-메틸페닐)-페닐]-3-히드록시-프로필}-5-옥소-피롤리딘-1-일)-에틸술폰과닐]-부티르산 (27) 이 제공된다, MS: m/z (M^{+1}) 486.

실시예 6

6-[2-((S)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에틸)-5-옥소-피롤리딘-1-일옥시]-헥산산



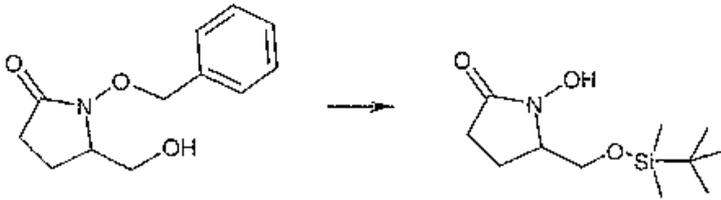
단계 1



디메틸 2-(O-벤질옥시아미노)글루타레이트 (4.7 g, 16.7 mmol, C. Fuganti 등, *J. Org. Chem.*, 49, 543-546 에 기술되어 있는 방법을 사용하여 디메틸 2-옥소글루타레이트로부터 제조) 를 건조 테트라히드로푸란 (170 ml) 에 용해시키고, 빙수조에서 냉각시켰다. 이소-프로필마그네슘 클로라이드 (2 M 테트라히드로푸란 용액 8.35 ml) 를 천천히 첨가하였다. 반응물을 16 시간에 걸쳐 실온으로 가온하면서 교반하였다. 포화 암모늄 클로라이드 용액 및 물을 첨가하여 반응물을 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 분획화시켰다. 층들을 분리하고, 수층을 1 회 더 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 30% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 실리카 겔 (230-400 메쉬) 상에서 잔류물을 크로마토그래피하였다. 생성물 분획을 수집하여 2.85 g 의 에틸 1-벤질옥시-5-피롤리딘-2-카르복실레이트를 백색 고체로서 제공하였다. 이 방법은 이미 분자내 아미드화에 대하여 기술되어 있었다: J.M.

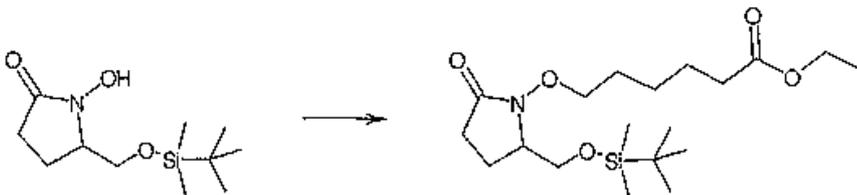
Williams 등, *Tet. Lett.*, 36(31), 5461-5464. M. Miller 등, *J. Org. Chem.*, 47, 4928-4933 에 기술되어 있는 바와 같이 에틸 1-벤질옥시-5-피롤리디논-2-카르복실레이트를 선택적 환원시키면, 1-벤질옥시-5-히드록시메틸-2-피롤리디논이 제공된다, MS: m/z 222 (M^+); mp 121-123°C.

단계 2



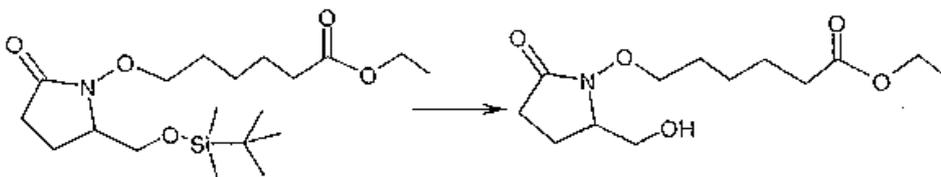
1-벤질옥시 락탐 (1.1 g, 4.97 mmol) 을 건조 DMF (12 ml) 에 용해시키고, 빙수조에서 냉각시켰다. 이미다졸 (0.37 g, 5.5 mmol) 에 이어 *tert*-부틸디메틸실릴클로라이드 (0.97 g, 6.46 mmol) 를 첨가하였다. 빙수조를 제거하고, 반응물을 실온에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하고, 층들을 분리하였다. 유기층을 0.5 M HCl 로 2 회, 물 및 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하였다. 유기층을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 25% - 35% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 실리카 겔 (230-400 메쉬) 상에서 잔류물을 크로마토그래피하였다. 생성물 분획을 농축시켜 1.54 g 의 오일을 수득하였다. 상기 오일을 20% 테트라히드로푸란/에탄올 (20 ml) 에 용해시키고, 1.9 g 의, 탄소 상의 10% Pd 을 첨가하고, 반응물을 수소 대기 (1 atm) 하에 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 질소로 퍼지 (purge) 하고, Celite 를 통해 여과시키고, 농축시켜 1.1 g 의 원하는 히드록시메이트 락탐을 제공하였고: MS m/z 246 (M^+), 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

단계 3



칼륨 요오다이드 (분쇄, 0.89 g, 1.2 mmol) 및 나트륨 히드라이드 (미네랄 오일 중 60% 분산액, 0.2 g, 1.1 mmol) 을 건조 DMF (11 ml) 에 첨가하였다. 혼합물을 빙수조에서 냉각시키고, 6 ml DMF 중 히드록시메이트 락탐 (1.1 g, 4.47 mmol) 의 용액을 적하하였다. 반응물을 10 분 동안 교반하고, 5 ml DMF 중 에틸 6-브로모헥사노네이트 (Aldrich, 0.95 ml, 1.2 mmol) 의 용액을 천천히 첨가하였다. 빙수조를 제거하고, 반응물을 50°C 수조에 16 시간 동안 놓았다. 포화 암모늄 클로라이드 용액, 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 분리하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 1 회 더 추출하고, 조합된 유기층을 물 및 염수 용액으로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축시켰다. 40% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 1.45 g 의 에틸 에스테르를 맑은 오일로서 제공하였다: MS: m/z 388(M^+).

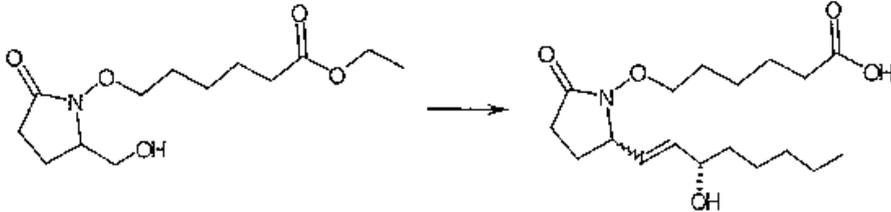
단계 4



18 ml 의 건조 테트라히드로푸란 중 실릴 에테르 (1.4 g, 1.44 mmol) 의 빙냉 용액에, 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (1 M THF 용액 9.3 ml) 를 첨가하였다. 반응물을 10 분 동안 교반하고, 빙수조를 제거하고, 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교

반하였다. 반응물을 빙수조에서 냉각시키고, 에틸 아세테이트, 암모늄 클로라이드 용액 및 물을 첨가하였다. 층들을 분리하고, 수층을 에틸 아세테이트로 1 회 더 추출하였다. 조합된 유기층을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 증발시키고, 3% 메탄올/디클로로메탄을 사용하여 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 히드록시메틸 화합물 (970 mg) 을 맑은 오일로서 제공하였다: MS m/z 274(M^{+1}).

단계 5

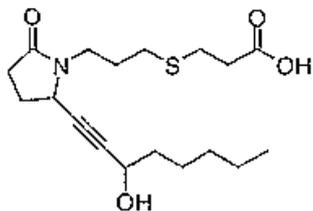


각각의 부분입체이성질체를 하기의 예는 환원 단계 (실시예 3, 단계 1 (*R*-2-메틸 CBS 시약을 사용한 후, 실리카 겔 크로마토그래피 함) 에서 기술된 바와 같음. 더 극성인 12-부분입체이성질체: 6-[2-((3*S*)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일옥시]-헥산산: 백색 고체, MS: m/z 340(M^{-1}), mp 87.9-89.4°C, 분석. $C_{18}H_{31}NO_5$ 에 대한 계산치: C, 63.32%; H, 9.15%; N, 4.10%. 실측치: C, 63.08%; H, 9.11%; N, 4.25%.

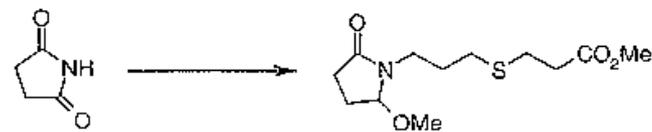
덜 극성인 12-에피머 6-[2-((3*S*)-(E)-3-히드록시-옥트-1-에닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일옥시]-헥산산: 백색 왁스성 고체: MS: m/z 340(M^{-1}), mp 54.7-60°C) 에 따라 분리하였다.

실시예 7

3-{3-[2-(3-히드록시-옥트-1-이닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]-프로필술폰닐}-프로피온산

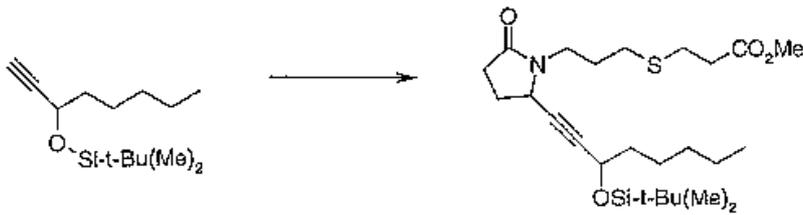


단계 1 및 2



칼륨 카르보네이트 (5.9 g), 숙신이미드 (3.7 g), 테트라부틸암모늄 요오다이드 (500 mg), 및 메틸 7-클로로-4-티아헵타노에이트 (6.7 g) 의 디메틸 포름아미드 (100 ml) 현탁액을 상온에서 44 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (400 ml) 및 1:1 에테르:헥산 (4 × 100 ml) 사이에 분획화시키고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시켰다. 이어서, 회전 증발기로 휘발성 물질을 제거하고, 조 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 원하는 생성물 (4.7 g) 을 오일로서의 3:2 헥산:에틸 아세테이트로 용출시켰다. 숙신이미드 (4.4 g, 17 mmol) 를 메탄올 (100 ml) 에 용해시키고, 아르곤 하에 -5°C 로 냉각시켰다. 나트륨 보로히드라이드 (911 mg, 24 mmol) 를 1 회로 첨가하고, 염산 (2 M, 메탄올) 을 3 시간에 걸쳐 적하하였고, 내부 온도는 +5°C 를 초과하지 않도록 하였다. 추가의 나트륨 보로히드라이드를 첨가하고 (275 mg, 7.2 mmol), 총 4 시간 동안 교반을 계속하고, 추가의 HCl/MeOH 로 pH 를 3-5 로 조절하였다. 혼합물로부터 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 트리메틸 오르토포스페이트 (15 ml) 및 p-톨루엔 술폰산 히드레이트 (700 mg) 로 처리하고, 실온에서 약 18 시간 동안 교반하였다. 회전 증발기로 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 원하는 5-메톡시락탐 (1.14 g) 을 3:1 헥산:아세톤으로 용출시켰다: ESMS: m/z M^{+} (OMe 손실), 245.

단계 3, 4, 및 5



3-*t*-부틸디메틸실릴옥시-1-옥틴 (4.0 g, 16.7 mmol) 의 테트라히드로푸란 (50 ml) 용액을 -78°C 로 냉각시키고, *n*-부틸리튬 (7.4 ml, Aldrich 로부터의 2.5 M 헥산 용액) 으로 처리하고, 0°C 로 가온시켰다. 30 분 후, 용액을 -78₀ 로 재냉각시키고, 트리-*n*-부틸주석 클로라이드 (4.8 ml, Aldrich) 로 처리하였다. 냉각 수조를 제거하고, 황색 용액을 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 암모늄 클로라이드 수용액 및 헥산 (3 × 100 ml) 사이에 분획화시키고, 나트륨 술페이트 상에 보관하였다. 원하는 스테난 (stannane) (8.06 g, 15.2 mmol) 을 수득한 후, 회전 증발기로 진공 (2 mmHg, 실온, 2 시간) 에서 휘발성 물질을 제거하였다. 5-메톡시락탐 (670 mg) 및 스테난 (3.2 g) 을 무수 디클로로메탄 (10 ml) 에 용해시키고, 아르곤 하에 0°C 로 냉각시켰다. 붕소 트리플루오라이드 에테레이트 (1.2 ml, 9.6 mmol) 를 2 회로 첨가하고, 생성된 현탁액을 상온에서 교반하였다. 18 시간 후, 혼합물을 pH 4 완충액 및 디클로로메탄 (2 × 50 ml) 사이에 분획화시킨 후, 나트륨 술페이트 상에 보관하였다. 원하는 알킨 (77 mg) 을 3:2 헥산:에틸 아세테이트로 용출시킨 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 분리시켰다.

단계 6 및 7



실릴 에테르 (77 mg) 를 테트라히드로푸란 (5 ml) 및 아세트산 (0.03 ml) 에 상온에서 용해시키고, 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (0.24 ml, 1 M THF 용액, Aldrich) 로 처리하고, 16 시간 동안 교반하였다. 용액을 헥산 (10 ml) 으로 희석시키고, 실리카 패드 상에 놓았다. 3:1 에틸 아세테이트:헥산으로 용출시킨 알콜 (40 mg) 을 상온에서 10 mM 인산염 완충액 (pH 6.5) 10 ml 에 현탁시켰다. 현탁액을 VII 형 리파아제 (*c. rugosa* 로부터 50 mg, Sigma) 로 처리하고, 4-5 시간 동안 격렬하게 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (15 ml) 및 아세트산 (0.5 ml) 으로 희석시키고, Celite 상에 놓았다. 여과 케이크를 에틸 아세테이트 (40 ml) 로 세척하였다. 여액으로부터 휘발성 물질을 제거한 후, 표제 산을 오일로서 수득하였다 (5.9 mg):

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 부분 스펙트럼) δ 4.44-4.37 (m, 1 H), 2.81 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.65 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), MS: *m/z* (M⁺) 356.

실시예 8

하기는 화학식 I 의 화합물을 함유하는 대표적인 약학적 제형물이다.

정제 제형물

하기의 성분을 친밀하게 혼합하고, 단일 금 (scored) 정제 속에 압축시켰다.

성분	정제 당 양, mg

본 발명의 화합물	400
옥수수전분	50
크로스카르멜로스 나트륨	25
락토스	120
마그네슘 스테아레이트	5

캡슐 제형물

하기의 성분을 친밀하게 혼합하고, 경질-외피 젤라틴 캡슐에 놓았다.

성분	캡슐 당 양, mg
본 발명의 화합물	200
분무-건조 락토스	148
마그네슘 스테아레이트	2

현탁액 제형물

하기의 성분을 혼합하여 경구 투여용 현탁액을 형성하였다.

성분	양
본 발명의 화합물	1.2 g
푸마르산	0.5 g
나트륨 클로라이드	2.0 g
메틸 파라벤	0.15 g
프로필 파라벤	0.05 g
과립 당	25.5 g
소르비톨 (70% 용액)	12.85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g
풍미제	0.035 ml
착색제	0.5 mg
증류수	잔량 (100 ml 가 되도록)

주사액 제형물

하기의 성분을 혼합하여 주사액 제형물을 형성하였다.

성분	양
본 발명의 화합물	0.4 mg
나트륨 아세테이트 완충 용액, 0.4 M	2.0 ml
HCl (1 N) 또는 NaOH (1 N)	잔량 (적합한 pH 까지)
물 (증류, 멸균)	잔량 (20 ml 까지)

실시예 9

루시페라아제 (Luciferase) 분석에 의한 EP₄ (또는 EP₂) 수용체의 관능적 활성

안정하게 트랜스펙션된 (transfected) EP4-루시페라아제 클론 (clone) 의 생성

전장 암호화 서열 (full-length coding sequence) 에 해당하는 프로스타노이드 수용체 EP4 cDNA 를 포유류 발현 벡터 pcDNA 3.1(+)/Zeo (인비트로젠 (Invitrogen)) 의 적당한 부위에 서브클론 (subclone) 시켰다. 추가로, CAMP 반응 요소 (CAMP responsive element: CRE) 및 루시페라아제 유전자를 포함하는 서열을 pXP1 벡터에 클론시켰다. pXP1 을 포함하는 CRE-루시페라아제 및 pcDNA 를 포함하는 EP4R 로, CHO 세포의 공-트랜스펙션을, 10% 가열 비활성화된 소 태아 혈청 (Gibco) 으로 채운 F-12 배지 (Gibco) 중 푸젠 (Fugene) (Roche Molecular) 에 의해 5 대 1 의 DNA 비로 수행하였다. 트랜스펙션 후, 배양액을 Zeocin 을 포함하는 신선한 배지로 대체하였다. 배양액을, 안정한 클론이 생성될 때까지 1 달 동안 유지하였다.

c-AMP 의존 루시페라아제 유전자 분석

EP4 작용성 리간드가 수용체에 결합할 때의 관능적 활성을 세포내부 c-AMP의 생성에 의해 측정하였다. EP4-루시페라아제 클론 중 수용체 유전자인 루시페라아제의 번역에 의해 간접적으로 c-AMP의 수준을 측정하였다. 96-웰 플레이트 (Packard) 에 40,000 세포/웰의 밀도로 25 mM HEPES, 및 10% FBS (Gibco, BRL) 를 포함하는 F12 (Gibco, BRL) 배지 200 ul 에서 EP4-루시페라아제 클론 세포를 2차배양 (subculture) 하였다. 37°C, 5% CO₂, 95% 공기에서 하룻밤 동안 배양한 후, 배양액 배지를 다음날 아침에 제거하였다. 세포를 100 ul Hanks 완충액으로 2 회 세척하고, 0.1% BSA 를 포함하는 90 ul F12 배지를 제공하였다. 37°C, 5% CO₂, 95% 공기에서 1 시간 30 분 내지 3 시간 동안 배양액을 예비배양한 후, 관심있는 화합물 10 ul 을 원하는 농도의 10 배로 배양액에 첨가하고, 37°C 에서 추가로 3 시간 동안 계속하여 배양하였다. 전체 작용제 대조군으로서의 0.1 uM PGE₂ 를 각각의 분석에 관계적으로 포함시켜 EP4 수용체를 통해 매개되는 루시페라아제의 최대 자극을 측정하였다.

배양의 마지막에, 배양액 배지를 폐기하고, 빨아들여 건조시켰다. 이어서 플레이트는 루시페라아제에 대한 분석에 대비시켰다.

루시페라아제 활성의 정량화

Packard 로부터 구입한 분석 키트인 LucLite 를 사용하여 루시페라아제 활성을 정량화하였다. 배양의 마지막 30 분 전에, LucLite 기질 및 기질 완충액 (Packard) 을 실온으로 평형을 이루게 하였다. 기질을 기질 완충액에 용해시키고, 전도 (inversion) 에 의해 혼합하였다. 이어서, 1 mM MgCl₂ 및 1 mM CaCl₂ 를 포함하는, 동일한 용량의 Dulbecco's 인산염 완충 염수 (DPBS, Gibco BRL) 를 다음 단계에 사용하기 위해 재구성한 기질 용액과 혼합하였다. 100 ul 의 혼합 용액을 96-웰 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 플레이트 진탕기 상에서 300 rpm 으로 3 분 동안 진탕하였다. 플레이트 덮개를 제거하고, 신틸레이션 (scintillation) 계수기로 계수하기 위해 플레이트 밀봉기 (Packard) 로 대체하였다. 이어서, KaleidaGraph 의 4-변수 커브핏 (curvefit) 프로그램에 의해 화합물의 EC₅₀ 을 측정하였다.

실시예 10

rEP₁, rEP₂, rEP₃ 및 rEP₄ 수용체에 대한 [³H]PGE₂의 길항적 결합 분석

세포 배양 및 트랜스펙션

EP3 을 발현하는, 안정하게 트랜스펙션된 세포를, 10% 가열 비활성화된 공인 소 태아 혈청 (GIBCO) 을 채운 F-12 배지 (GIBCO) 에서 배양시키고, 펠렛화하였다. 전장 암호화 서열에 해당하는 프로스타노이드 수용체 EP2 또는 EP4 cDNA 를 포유류 발현 벡터 pcDNA 3.1(+)/Zeo (인비트로젠) 의 적당한 부위에 서브클론시켰다. Qiagen Endo-Free Plasmid Maxi Kit 를 사용하여 트랜스펙션-규모의 양의 벡터를 제조하고, 제조자 (Roche) 의 지시에 따라 푸젠 6 (Roche Molecular) 을 사용하여 COS-7 세포로 트랜스펙션시켰다. COS-7 세포를 10% 가열 비활성화된 공인 소 태아 혈청 (GIBCO) 및 젠타마이신 (GIBCO) 이 채워진 DMEM (GIBCO) 에서 배양시키고, 트랜스펙션 72 시간 후 채취하였다. 셀을 원심분리에 의해 펠렛화하고, PBS (GIBCO) 로 세척하고, 다시 펠렛화한 후, 건식-빙/에탄올 중에서 플래쉬 (flash)-동결시키거나 직접 막 제조에 사용하였다.

막 제조

막 제조를 위한 모든 절차를 4°C 에서 수행하였다. 프로스타노이드 수용체-트랜스펙션된 COS-7 세포 또는 안정하게 트랜스펙션된 CHO 세포를, Polytron 균질화기 (Brinkman) 를 사용하여 분석 완충액 (하기의 방법 참고) 에 균질화시키고, 30 분 동안 48,000 xg 로 원심분리시켰다. 펠렛을 분석 완충액에 재현탁시키고, Branson 초음파세포파쇄기 (sonifier) 를 사용하는 초음파분해에 의해 재현탁시켰다. 제조자의 지시에 따라 BioRad DC 단백질 분석기를 사용하여 단백질 농도를 측정하고, -80°C 에서 보관하였다.

프로스타노이드 수용체 결합 분석

EP2, EP3 및 EP4 의 길항적 친화성 결합 분석 방법을 M. Abramovitz 등, "The utilization of recombinant prostanoid receptors to determine the affinities and selectivities of prostaglandins and related analogs" *Biochimica et*

Biophysica Acta 1483 (2000) 285-293 에 기술되어 있는 것으로부터 유도하였다. 결합 분석은 하기의 분석 완충액 중 0.2 ml 의 최종 배양 용량으로 수행하였다: 20 mM HEPES, 1 mM EDTA, 및 10 mM MgCl₂ (pH 7.4) (EP3) 또는 10 mM MES, 10 mM MnCl₂, 및 1 mM EDTA (NaOH 로 pH 6.0 으로) (EP2 및 EP4) 및 방사리간드 (radioligand) {2.25 nM (EP3) 또는 2.5 nM (EP2) [³H]-PGE₂ (200 Ci/mmol, NEN)}. 막 단백질 (대략 50 ug/EP3 반응, EP2 및 EP4 에 있어서는 100 ug) 을 첨가함으로써 반응을 개시하였다. 모든 배양에서 디메틸설폭시드 (Sigma) 농도를 1% (v/v) 로 일정하게 유지하였고, 100 uM - 0.3 nM 의 최종 농도로 화합물을 분석하였다. 10 μM 의 비-방사성 PGE₂ (Cayman Chemical) 의 존재 하에, 비-특정 결합을 측정하였다. 30°C 에서 60 분 동안 (EP3) 또는 23°C 에서 45 분 동안 (EP2 및 EP4) 배양을 수행하였다. Filtermate 196 96-웰 반자동 세포 채취기 (Packard) 를 사용하여 4°C 에서 96-웰 Unifilter GF/B (Packard) (10 mM MES 에 예비가습시킴, 0.01% BSA, EP2 에 있어서 pH 6.0) 를 통해 급속 여과하여 배양을 종결하였다. 필터를 3-4 ml 세척 완충액 (EP3 에 있어서, pH 7.4 인 20 mM HEPES, EP2 및 EP4 에 있어서, pH 6.0 인 10 mM MES, 0.01% BSA) 으로 세척하고, 적어도 1 시간 동안 실온에서 건조시키고, Packard TopCount 마이크로플레이트 신틸레이션 계수기를 사용하고 37.5 uL 의 Microscint 20 (Packard) 을 첨가하여 신틸레이션 계수에 의해 각각의 필터에 붙어 있는 잔류 방사능을 측정하였다. Prism v 3.0 소프트웨어 (GraphPad) 를 사용하여 결합의 통계치를 결정하였다.

화합물	EP ₁ , K _i (nM)	EP ₂ , K _i (nM)	EP ₃ , K _i (nM)	EP ₄ , K _i (nM)
4-[(2-[(2 <i>R</i>)-[(1 <i>E</i> ,3 <i>S</i>)-3-히드록시옥트-1-에닐]-5-옥소피롤리딘-1-일}에틸)티오]부탄산	> 10,000	1,600	2,600	5
{(2)-4-[(<i>R</i>)-2-[(<i>E</i>)-3-히드록시-옥트-1-에닐]-5-옥소-피롤리딘-1-일]-부트-2-에닐옥시}-아세트산	NT	> 10,000	NT	NT
(4-[(<i>R</i>)-2-[(<i>S</i>)-(<i>E</i>)-3-히드록시-4-(3-트리플루오로 메틸-페닐)-부트-1-에닐]-5-옥소-피롤리딘-1-일]-부톡시)-아세트산	> 10,000	66,000	> 10,000	7
4-[2-[(<i>R</i>)-2-[(<i>E</i>)-3-히드록시-3-메틸-옥트-1-에닐]-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸술파닐]-부티르산	NT	18,000	NT	90
4-[2-[(<i>S</i>)-2-[(<i>R</i>)-3-[3-(3-플루오로-페녹시)-페닐]-3-히드록시-프로필]-5-옥소-피롤리딘-1-일]-에틸 술파닐]-부티르산	NT	7,800	49,000	8
6-[2-[(<i>S</i>)-(<i>E</i>)-3-히드록시-옥트-1-에닐]-5-옥소-피롤리딘-1-일옥시]-헥산산	NT	> 10,000	> 10,000	60

NT = 시험하지 않음

실시예 11

골 질량 밀도 분석

난소를 적출한 래트에서의 골 질량에 대한 효과에 대하여 본 발명의 화합물을 평가하였다.

Sprague-Dawley 또는 Wistar Hanover 성체 암컷 래트를 Charles River 에 의해 난소적출 또는 허위 (sham) 수술시켰다. 돌러받자마자, 래트를 환경적으로 조절된 방에 쌍으로 수용하고, 적어도 1 주 동안 적응시켰다. 동물들을 현장에서 수용하면서 쌍으로 먹이를 주었다.

10% EtOH/염수 또는 20 mM 인산염 완충액 중 시험 화합물을 수술 20 일 후로부터 시작하여 5 주 동안 1 일 1 회 피하로 투여하였다.

처리 전 및 처리 마지막에, Hologic QDR-4500 골 밀도계 (Bone Densitometer) 상에서 고해상도 소프트웨어 패키지를 사용하여 래트를 정밀검사하여 골 미네랄 밀도 (bone mineral density: BMD) 를 측정하였다. 이어서, 하기에 명시한 바와 같이 관심있는 부위를 사용하여 정밀검사를 분석하였다: 전체 대퇴부, 중앙에 가까운 대퇴부, 대퇴부 골간, 말초 대퇴부, 말초 대퇴부 골간단부, 중앙에 가까운 경골, 중앙에 가까운 경골 골간단부, L2-L4 척추, L5 척추.

골 질량에 대한 난소적출술의 효과의 검증에 있어서, 유사 운반체 군의 허위 및 OVX 를 t-시험 (student's t-test) 을 사용하여 비교하였다. 전체 효과가 통계적으로 중요한 경우, OVX 군을 변화의 1원 분석 (ANOVA) 에 이어 Fisher's LSD 에 의해 비교하여, 운반체에 대하여 각각의 처리 군을 비교하였다. 상기 분석에 앞서 데이터의 순위를 정할 수 있었고, 해당하는 비(non)-변수 분석을 수행하였다 (Wilcoxon rank-sum test 또는 Kruskal-Wallis).

난소적출술은 소주골 (trabecular bone) 로부터 일차적으로, 상당한 총 골 손실을 유발하였다. 총 BMD 는 허위 수술한 대조군에서보다 5-20% 더 낮았다.