(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 233/58
C07D 233/70
C07D 403/06
C07D 401/06
A61K 31/415

(45) 공고일자 1999년02월18일
(11) 등록번호 특0165837
(24) 등록일자 1998년09월19일

(21) 출원번호	특1990-008739	(65) 공개번호	특1991-000658
(22) 출원일자	1990년06월14일	(43) 공개일자	1991년01월29일
(30) 우선권주장	7/366079 1989년06월14일 미국(US) 7/506412 1990년04월06일 미국(US)		
---	---
(73) 특허권자	스미스클라인 비참 코포레이션 스튜아트 알. 슈터 미합중국 펜실바니아 필라델피아 원 프랭클린 플라자
(72) 발명자	조셉 알란 핀켈스타인 미합중국 펜실바니아 필라델피아 브렌트우드 로우드 7549 조셉 와인스톡 미합중국 펜실바니아 패닉스빌 포트하우스 로우드 1234 리챠드 맥쿨로치 키이난 미합중국 펜실바니아 맬베른 캐롤레인 60
(74) 대리인	황주명

심사관 : 정진수

(54) 이미다졸릴-알켄산 및 이의 제조방법 및 약제학적 조성물

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

이미다졸릴-알켄산, 및 이의 제조방법 및 약제학적 조성물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 안지오텐신(angiotensin)II 수용체 길항제이며 안지오텐신II에 의해 유발되거나 악화된 고혈압증을 조절하고 울형성 심부전(heart failure), 신장병(renal failure) 및 녹내장을 치료하는데 유용한 신규한 이미다졸릴-알켄산에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이들 화합물을 함유하는 약제학적 조성물 및 이들 화합물을 안지오텐신II의 길항제로서, 고혈압억제제로서 및 울혈성 심부전, 신장병 및 녹내장의 치료제로서 사용하는 방법에 관한 것이다.

안지오텐신으로 공지된 펩티드 승압제 호르몬류는 인간의 고혈압증의 병인과 관련되어 있는 혈관승압제 작용을 유발시킨다. 레닌(renin)-안지오텐신 계의 부적절한 활성은 중대한 고혈압증, 즉 울혈성 심부전 및 특정한 형태의 신장병에 있어서 주요한 요인인 것 같다. 동맥 및 세동맥(arterioles)에 대한 직접적인 작용외에도, 공지된 가장 유력한 내인성 혈관수축신경 중의 하나인 안지오텐신II (AII)은 부신피질로부터의 알도스테론의 방출에 대하여 자극을 발휘한다. 그러므로, 레닌-안지오텐신 계는 신장의 나트륨 처리를 조정하는데 관여함으로써 심장혈관의 울혈에 중요한 역할을 한다.

카프토프릴(captopril)과 같은 효소억제제를 전환시켜 레닌-안지오텐신 계를 억제하는 것은 고혈압증 및 울혈성 심부전의 치료에 임상적으로 유용한 것으로 판명되었다[참조: Abrams, W. B. 등의 (1984), Federation Proc., 43, 1314]. 레닌-안지오텐신 계를 억제하기 위한 가장 직접적인 방법은 수용체에서 AII의 작용을 억제하는 것이다. 강력한 증거에 의하여 AII는 또한 신장 혈관수축에 기여하며 심부전증, 견변증 및 임신 합병증과 같은 많은 질병을 특징으로 하는 나트륨정체의 유발 원인이 된다[참조: Hollenberg, N.K., (1984), J. Cardiovas, Pharmacol., 6, S176]. 또한, 최근의 동물연구는 레닌-안지오텐신 계에 대한 억제작용이 만성 신장병의 진행을 정지시키거나 느리게 하는데 유익할 수 있음을 시사한다[참조: Anderson, S. 등 (1985), J. Clin, Invest., 76, 612]. 또한, 최근의 특허출원(남아프리카 공화국 특허원 제87/01,653호)에서는 AII 길항제가 포유동물에 있어서 상승된 안내암을 강하 및 조절하기 위한 물질로서, 특히 녹내장의 치료에 유용하다고 청구하고 있다.

본 발명의 화합물은 호르몬 AII의 작용을 억제, 차단 및 길항시키며, 그러므로, 안지오텐신 유발된 고혈압증, 울혈성 심부전증, 신장병 및 기타 AII의 작용으로 초래된 질병을 조절 및 완화시키는 데에 유용하다. 본 발명의 화합물을 포유동물에 투여할 경우, AII로 인해 상승한 혈압이 강하되고, AII의 작용에

원인이 있는 기타 증세는 최소화되고 조절된다. 본 발명의 화합물은 또한 이뇨제 활성을 나타내는 것으로 예상된다.

AII의 작용을 차단 및 억제하는 중요성의 인식으로 AII의 길항제를 합성시키기 위한 다른 노력이 고무되어 왔다. 다음과 같은 문헌들에는 AII 차단 활성을 가지며 혈압강하제로서 유용한 것으로 기재된 이미다졸 유도체들이 기재되어 있다:

후루까와(Furukawa) 등의 미합중국 특허 제4,340,598호에는 이미다졸-5-일-아세트산 및 이미다졸-5-일-프로판산이 기재되어 있다. 특정적으로, 기재내용에는 1-벤질-2-n-부틸-5-클로로아미다졸-4-아세트산 및 1-벤질-2-페닐-5-클로로이미다졸-4-프로판산이 포함되어 있다.

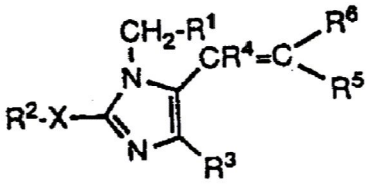
후루까와 등의 미합중국 특허 제4,355,040호에는 치환된 이미다졸-5-아세트산 유도체가 기재되어 있다. 특정적으로 기재된 화합물은 1-(2-클로로벤질)-2-n-부틸-4-클로로이미다졸-5-아세트산이다.

카리니(Carini) 등은 유럽 특허 제253,310호에 특정한 이미다졸릴 프로펜산을 기재하고 있다 본 특허에 기재된 2개의 중간체는 에틸 3-[1-(4-니트로벤질)-2-부틸-4-클로로이미다졸-5-일]프로페노에이트 및 에틸 3-[2-부틸-4-클로로-1-(4-아미노벤질)이미다졸-5-일]프로페노에이트이다.

또한, 웨어잉(Wareing)은 PCT/EP86/00297에서 특정한 이미다졸릴프로페노에이트 화합물을 중간체로서 기재하였다. 62쪽에서 일반식(CX)는 에틸 3-[1-(4-플루오로페닐)-4-이소프로필-2-페닐-1H-이미다졸-5-일]-2-프로페노에이트이다.

안지오텐신II 수용체의 차단체인 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 다음 일반식(I)로서 표시된다:

화학식 1



(I)

상기식에서, R^1은 비치환되거나, Cl, Br, F, I, C_1-C_4알킬, 니트로, CO_2R^7, 테트라졸-5-일, 알콕시, 하이드록시, SC_1-C_4알킬, SO_2NHR^7, SO_3H, $CONR^7R^7$, CN, SO_2C_1 -C_4알킬 및 C_nF_{2n+1}(여기에서 n은 1내지 3이다) 중에서 선택된 1개 내지 3개의 치환체에 의해 치환된, 페닐, 비페닐, 나프틸, 또는 아다만틸메틸이고; R^2는 비치환되거나, C_1-C_4알킬, 니트로, Cl, Br, F, I, 하이드록시, C_1-C_4알콕시, NR^7R^7, CO_2R^7, CN 및 $CONR^7R^7$ 중에서 선택된 1개 내지 3개의 치환체에 의해 치환된 C_2-C_{10}알킬, C_3-C_{10}알케닐, C_3-C_{10}알키닐, C_3-C_6사이크로알킬 또는 $(CH_2)_{0-8}$ 페닐이며; X는 단일결합, S 또는 O이고; R^3는 수소, Cl, Br, F, I CHO, 하이드록시메틸, $COOR^7$, $COOR^7R^7$, NO^2 또는 C_nF_{2n+1}(여기에서 n은 1 내지 3이다)이며; R^4 및 R^5는 독립적으로 수소, C_1-C_6알킬, 티에닐-Y-, 푸릴-Y-, 피라졸릴-Y-, 이미다졸릴-Y-, 피롤릴-Y-, 트리아졸릴-Y-, 옥사졸릴-Y-, 이속사졸릴-Y-, 티아졸릴-Y-, 피리딜-Y- 또는 테트라졸릴-Y-이고, 단, R^4 및 R^5는 모두 수소 및 C_1-C_6알킬 중에서 선택되어서는 안되며 각 헤테로사이클릭 환은 비치환되거나 C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, Cl, Br, F, I, NR^7R^7, CO_2R^7, SO_2NHR^7, SO_3H 또는 $CONR^7R^7$에 의해 치환되어야 하고; Y는 단일결합, O또는 S이거나 직쇄 또는 측쇄이거나 페닐 또는 벤질로 임의 치환된 C_1-C_6알킬이며, 여기에서 각 아릴그룹은 비치환되거나 할로, NO_2, CF_3, C_1-C_4알킬, 알콕시, CN, 또는 CO_2R^7에 의해 치환되고; R^6는 -Z-$COOR^8$ 또는 -Z-$CONR^7R^7$이며; Z는 단일결합, 비닐, $-CH_2-O-CH_2-$, C_1-C_4알킬, 1개 또는 2개의 벤질그룹, 티에닐메틸 또는 푸릴메틸에 의해 임의 치환된 메틸렌, 또는 $-C(O)NHCHR^9-$(여기에서 R^9는 수소, C_1-C_4알킬, 페닐, 벤질, 티에닐메틸 또는 푸릴메틸이다)이고; R^7은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4알킬 또는 $(CH_2)_m$페닐(여기에서 m은 0 내지 4이다)이며; R^8은 수소, C_1-C_6알킬, 또는 2-디(C_1-C_4알킬)아미노-2-옥소에틸이다.

R^4 및 R^5 중 하나는 수소 또는 C_1-C_6알킬인 것이 바람직하다.

본 발명의 바람직한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 기의 정의가 다음과 같은 일반식(I)로서 표시된다:

R^1은 비치환되거나, 클로로, 플루오로, 트리플루오로메틸, 니트로, 메틸, 메톡시, 하이드록시, 설폰아미도, 카복시, 카보-C_1-C_4알콕시, 카바모일, 시아노 및 테트라졸-5-일 중에서 선택된 1개 내지 3개의 치환

체에 의해 치환딘 페닐이고; x는 단일결합이며; R^2는 C_2-C_8알킬이고; R^3는 수소, 클로로, 플루오로 또는 트리플루오로메틸이며; R^4는 수소 또는 C_1-C_4알킬이고; R^5는 티에닐메틸, 푸릴메틸, 이미다졸릴메틸 또는 피리딜메틸이며 이의 각각은 메틸 또는 메톡시에 의해 임의로 치환되며; R^6는 COOH, $COOC_1$-C_2알킬 또는 $CONH_2$이다.

E 이성체(카복시 및 이미다졸 그룹의 트랜스 입체화학)은 일반적으로 더욱 활성이 있으며 그러므로 Z 이성체(시스)에 비하여 바람직하다.

본 발명에서 사용되는 용어 알킬, 알케닐, 알콕시 및 알키닐은 상기된 쇄의 길이를 갖는 측쇄 또는 비측쇄의 탄소를 의미한다.

본 발명의 특정화합물에는 다음 화합물들이 포함되며, 이로서 제한되지 않는다.

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산,

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-푸릴)메틸-2-프로펜산,

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(4-피리딜)메틸-2-프로펜산,

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(3-티에닐)메틸-2-프로펜산,

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(5-메틸-2-티에닐)메틸-2-프로펜산,

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(4-아미다졸릴)메틸-2-프로펜산,

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-카복시페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산,

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-니트로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산,

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-시아노페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산,

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-메톡시-3-메틸페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산,

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-플로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(5-메톡시-2-티에닐)메틸-2-프로펜산,

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2,3-디클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산,

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-카복시-2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산,

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-카복시-3-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산,

(E)-3-[2-n-헥실-1-{(4-카복시페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산,

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-카보메톡시페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산, 및

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-트리플루오로메틸페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

본 발명은 또한 약제학적 담체 및 유효량의 일반식(I)의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것

이다.

또한, 본 발명에는 환자에게 유효량의 일반식(I) 화합물을 투여함을 특징으로 하여 안지오텐신II 수용체를 길항시키는 방법이 포함된다. 이들 화합물을 투여함으로써 고혈압 억제활성을 생성시키는 방법 및 울혈성 심부전증, 녹내장 및 신장병을 치료하는 방법도 또한 본 발명에 포함된다.

본 발명의 화합물은 본 명세서에 기재된 절차 및 실시예에 예시된 절차에 의해 제조한다. 이미다졸에 대한 시약, 보호그룹 및 작용기 및 기타 이 분자의 부분은 제안된 화학적 변형방법과 일치해야 한다. 합성단계는 이미다졸상의 작용기 및 보호그룹 및 기타 그 분자의 부분과 상충해야 한다.

출발물질 2-R^2X-이미다졸은 본 분야에 공지되어 있거나(참조: J. Org. Chem. 45: 4038, (1980) 공지된 절차에 의해 합성된다. 예를들면, 이미다졸을 트리에틸오르토포르메이트 및 P-톨루엔설폰산과 반응시켜 1-디에톡시오르토아미드 이미다졸을 생성시킨후 이를 n-부틸리튬으로 처리하여 오르토아미드의 2-리튬 유도체를 생성시키고 이를 테트라하이드로푸란(THF)과 같은 적절한 용매중에서 n-부틸요오다이드로 알킬화시킴으로써 이미다졸을 2-n-부틸이미다졸로 전환시킨다.

다음절차는 특히 R^1이 2-클로로페닐이고 R^2가 n-부틸이며 R^3가 수소, 클로로 또는 CF_3이고 R^4가 수소이며 R^5가 상기 일반식(I)에 대하여 정의한 바와 같고 R^6가 $COOR^8$이며 R^8이 수소, 메틸 또는 에틸인 일반식(I)의 화합물을 제조하는데 유용하다.

1-$R^{I}CH_2$-그룹을 공지된 절차에 의해, 예를들면 디메틸포름아미드(DMF)와 같은 적절한 용매중에서 나트륨 알킬레이트, 탄산칼륨, 탄산나트륨 또는 금속수소화물, 바람직하게는 수소화 나트륨의 존재하에 25℃ 내지 100℃, 바람직하게는 50℃의 반응온도에서 2-클로로벤질 브로마이드와 같은$R^{I}CH_2$ 할라이드, 메실레이트 또는 아세테이트와 반응시켜 2-R^2X-이미다졸상에 도입시킨다. 생성된 1-$R^{I}CH_2$-2-R^2X 이미다졸은 예를들면 아세트산 중에서 나트륨아세테이트의 존재하에 포름알데히드와 반응시킴으로써 5-위치를 하이드록시메틸화시켜 1-$R^{I}CH_2$-2-R^2X-5-하이드록시메틸이미다졸 중간체를 제조한다.

또한, 1-$R^{I}CH_2$-2-R^2X-5-하이드록시메틸이미다졸 중간체는 발레르아미딘 메틸에테르와 같은 이미도 에테르, R^2-C(=NH)-O-알킬을 액체암모니아중에서 가압하에 디하이드록시아세톤과 반응시켜 2-R^2-5-하이드록시메틸이미다졸을 수득함으로써 제조한다. 이러한 중간체를 아세트산 무수물과 반응시켜 1-아세틸-5-아세톡시메틸-2-R^2-이미다졸을 수득한다. 디아세테이트 중간체를 예를들면 2-클로로벤질 트리플레이트를 사용하여 N-알킬화시키고, 생성된 1-$R^{I}CH_2$-2-R^2-5-아세톡시메틸이미다졸을 10% 수산화나트륨 용액과 같은 수성염기로 처리하여 1-$R^{I}CH_2$-2-R^2X-5-하이드록시메틸이미다졸 중간체를 수득한다.

또한, 2-R^1S-이미다졸 화합물은 다음절차에 의하여 제조한다. 할로, C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, CN, NO_2, CF_3, CO_2C_1-C_6알킬, SC_1-C_4알킬 및 SO_2C_1-C_4알킬중에서 선택된 1개 내지 3개의 치환체에 의해 치환된 벤질아민을 트리에틸아민과 같은 염기의 존재하에 디메틸포름아미드와 같은 적절한 용매중에서 C_1-C_6알킬클로로아세테이트, 예를들면 메틸 클로로아세테이트로 알킬화시킨다. 생성된 알킬아미노알킬 에스테르 화합물을 크실렌과 같은 적절한 용매의 존재하에 포름산으로 N-포르뮬화시키고, 이어서 아미노그룹 및 에스테르그룹 양쪽에 대하여 알파 위치에 있는 탄소를 C-포르뮬화시킨다. 이러한 중간체를 C_1-C_4알킬 알콜과 같은 불활성 유기용매중에서 산성 티오시아네이트, 바람직하게는 칼륨 티오시아네이트와 반응시켜 1-RCH_2-2-머캅토-5-알카노에이트 에스테르 이미다졸 화합물을 제조한다. 에스테르 이미다졸의 유리된 티오그룹을 탄산나트륨과 같은 적절한 염기의 존재하에 에틸아세테이트와 같은 적절한 용매 중에서 할로-R^{10}화합물 (여기에서 R^{10}은 C_2-C_{10}알케닐, C_3-C_{10}알케닐, C_3-C_{10}알키닐, C_3-C_6사이클로알킬 또는 임의로 치환된$(CH_2)_{0-8}$Ph, 바람직하게는 프로필브로마이드이다)과 반응시킨다. 에스테르를 테트라하이드로푸란과 같은 적절한 용매중에서 -78℃ 내지 25℃, 바람직하게는 -10℃ 미만의 온도에서 적절한 시약, 바람직하게는 디이소부틸 알루미늄 하이드라이드로 환원시킴으로써 하이드록시 메틸이미다졸 중간체로 만든다.

상기 제조된 중간체의 하이드록시메틸 그룹을 25℃ 내지 140℃, 바람직하게는 25℃의 온도에서 테트라하이드로푸란중에서 무수크롬산-실리카겔과 같은 적절한 시약으로 처리하거나 바람직하게는 벤젠 또는 톨루엔, 또는 바람직하게는 메틸렌클로라이드와 같은 적절한 용매 중에서 활성화된 이산화망간으로 처리함으로써 알데히드로 산화시킨다. 1-$R^{I}CH_2$-2-R^2X-이미다졸-5-카복스알데히드를 표1에 열거된 것과 같은 적절한 포스포네이트와 반응시킨다(실시예2-5). 포스포네이트는 예를 들면 트리알킬 포스포노아세테이트를 수소화나트륨과 같은 적절한 염기의 존재하에 적절한 용매, 바람직하게는 글라임(glyme)중에서 25℃ 내지 110℃의 반응온도에서 바람직하게는 55℃에서 적절한 할라이드, 메실레이트 또는 아세테이트로 알킬화시켜 예를 들면 표I에 열거된 포스포네이트를 생성시킴으로써 제조한다. 이미다졸-5-카복스알데히드와 포스포네이트와의 반응은 금속 알콕사이드, 수소화리튬 또는 바람직하게는 수소화나트륨과 같은 적절한 염기의 존재하에 에탄올, 메탄올, 에테르, 디옥산, 테트라하이드로푸란 또는 바람직하게는 글라임과 같은 적절한 용매중에서 10℃ 내지 50℃의 반응온도에서, 바람직하게는 25℃에서 수행하여 트랜스와 시스의 여러 가지 혼합물, 예를 들면 (E) 및 (Z)의 1-$R^{I}CH_2$-2-R^2X-5-CH=C(R^5)-(COO-알킬)-이미다졸을 제조한다. 이들 이성체는 적절한 용매계, 바람직하게는 에틸아세테이트 혼합물중의 헥산 중에서 실리카겔상에서 크로마토그라피하여 쉽게 분리한다. 수성알콜 또는 디글라임과 같은 적절한 용매계 중에서 수산화

칼륨, 수산화리튬 또는 수산화나트륨과 같은 염기를 사용하여 에스테르를 가수분해시켜 산 1-R^1CH_2-2-R^2X-5-CH=C(R^5)COOH-이미다졸을 수득한다. 산의 트랜스 및 시스 구조는, 일반적으로 트랜스 (E) 이성체 산이 더욱 효능적인 이성체이기 때문에, NMR, NOE 프로토콜 및 생물학적 활성에 의해 용이하게 측정된다.

또한, 1-R^1CH_2-2-R^2X-이미다졸-5-카복스알데히드는 다음절차에 의하여 제조한다. 출발물질인 2-R^2X-이미다졸-5-카복스알데히드를 탄산칼륨과 같은 염기의 존재하에 디메틸포름아미드와 같은 적절한 용매중에서 20℃ 내지 50℃의 온도, 바람직하게는 25℃에서 클로로메틸 피발레이트(POM-C1)와 같은 N-알킬화 보호시약과 반응시켜 이미다졸 핵의 최소 차단된 질소원자 상에 N-알킬화(예 POM-유도체화)를 유도한다. 상기 제조된 알데히드를 80℃ 내지 125℃의 온도에서 바람직하게는 100℃에서 메틸 4-브로모메틸-3-클로로벤조에이트와 같은 할로메틸벤젠 화합물로 N-알킬화시킴으로써 1-R^1CH_2-그룹을 이미다졸상에 도입한다. 이미다졸 환의 3-질소에 있는 보호그룹의 예를 들면 에틸아세테이트과 수성 탄산나트륨의 2상 혼합물을 사용하여 염기 가수분해시킴으로써 제거시켜 1-R^1CH_2-2-R^2X-이미다졸-5-카복스알데히드 화합물을 수득한다. 일반식(I)의 화합물은 전술한 방법에 의하여 이들 5-카복스알데히드 화합물로부터 제조할 수 있다.

R^6가 $COOR^8$이고 R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5가 일반식(I)에서 정의한 바와 같고, R^8,이 수소, 메틸 또는 에틸인 일반식(I)의 화합물은 또한 다음 절차에 의해 제조한다.

2-R^2X-이미다졸 출발물질을 트리메틸실릴에톡시메틸(SEM) 클로라이드와 반응시켜 1-(트리메틸실릴)에톡시메틸-2-R^2-이미다졸을 수득한다. 이 반응은 예를 들면 수소화나트륨의 존재하에 디메틸 포름아미드와 같은 용매중에서 수행한다. 이를 예를 들면 적절한 용매, 바람직하게는 디에틸에테르 중에서 부틸리튬으로 리튬화시키고, 이어서 리튬화 이미다졸 유도체를 -10℃ 내지 35℃, 바람직하게는 25℃에서 트리부틸틴할라이드, 바람직하게는 트리-N-부틸틴 클로라이드로 처리하여 5-트리부틸틴 유도체를 제조한다. 1-SEM-2-R^2-5-트리부틸틴이미다졸을 비스(디페닐포스피노)프로판 또는 트리페닐포스핀과 같은 포스핀 리간드 및 팔라듐(II)화합물, 또는 바람직하게는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재하에서 트리부틸 아민과 같은 염기의 존재 또는 부재하에 50℃ 내지 150℃의 온도에서, 바람직하게는 120℃에서 β-위치에 할라이드와 같은 이탈그룹을 함유하는 α,β-불포화된 산 에스테르 또는 트리플루오로메탄설포닐옥시그룹, 예를 들면 $BrCR^4$=C(R^5)(COO알킬)과 연결시킨다. 이러한 절차에 의해서 (E) 및 (Z) 올레핀성 이성체를 제조하고 이성체 에스테르를 실리카겔상에서 크로마토그라피하여 쉽게 분리한다. (E) 및 (Z)이성체로부터의 1-SEM그룹을 메탄올 또는 에탄올과 같은 적절한 알콜성 용매중에서 산, 예를 들면 염산으로 가수분해시키고, 1-비치환된 이미다졸유도체를 디-t-부틸카보네이트를 사용하여 1-t-부톡시카보닐(t-BOC) 이미다졸로 전환시킨다[참조: Hoppe-Seyler의 Z. Physiol. Chem., (1976), 357, 1651]. t-BOC 에스테르를 적절한 염기, 바람직하게는 디이소프로필에틸아민의 존재하에 적절한 용매, 바람직하게는 메틸렌 클로라이드중에서 예를 들면 2-클로로벤질-O-트리플레이트를 사용하여 알킬화 및 가수분해시켜 1-(2-클로로페닐)메틸이미다졸 유도체(에스테르)를 수득한다. (E) 및 (Z) 이성체를 전술한 방법에 의해 (E) 및 (Z) 산으로 가수분해시킨다.

일반식(I)의 화합물은 또한 다음 절차에 의헤 제조한다. 전술한 바와 같이 제조된 1-R^1CH_2-2-R^2X-이미다졸-5-카복스알데히드를 피페리딘과 같은 염기의 존재하에 톨루엔과 같은 적절한 용매중에서 80℃ 내지 110℃의 온도, 바람직하게는 100℃하에 에틸-2=카복시-3-(2-티에닐)프로피오네이트와 같은 말로네이트의 치환된 반산반에스테르 유도체와 반응시킨다. 생성된 1-R^1CH_2-2-R^2X-5-CH=C(R^5)COO알킬이미다졸을 전술한 바와 같이 알카리 산가수분해에 의해 상응하는 일반식(I)의 산 화합물로 가수분해시킨다.

R^1이 2-클로로페닐이고, R^2가 n-부틸이며, R^3가 수소, C1 또는CF_3이고, R^4가 메틸이며, R^5가 일반식(I)에서 기술된 바와 같고, R^6가 $COOR^8$이며, 기타 파라메터가 전술한 바와 같은 일반식(I)의 화합물은 다음과 같이 제조한다. 전술한 바와 같이 제조한 1-R^1CH_2-2-R^2X-이미다졸-5-카복스알데히드를 테트라하이드로푸란과 같은 적절한 용매 중에서 유기-금속 유도체 또는 그리나드 시약, 바람직하게는 메틸리튬을 사용하여 상응하는 알콜로 전환시킨다. 알콜을 예를 들면 이산화망간으로 산화시켜 케톤을 수득한다. 올레핀성 에스테르는 케톤을 적절한 포스포네이트와 반응시켜 용이하게 분리되는 (E) 및/또는 (Z) 이성체를 생성시킴으로써 제조한다. 산은 에스테르를 전술한 바와 같이 알카리 가수분해시켜 제조한다.

R^3가 수소, Cl, CH_2OH 또는CF_3인 일반식(I)의 화합물은 다음과 같이 제조한다. 1-R^1CH_2-2-R^2X-이미다졸-5-카복스알데히드를 치환된 에틸 또는 메틸 에스테르의 리튬유도체로 처리한다. 이들 리튬화 유도체는 적절한 용매, 바람직하게는 테트라하이드로푸란 중에서 -78℃ 내지 -10℃, 바람직하게는 -78℃에서 리튬 디이소프로필아미드를 ROOC-CH_2-Y-(2-티에닐)과 같은 산에스테르와 반응시켜 α-리튬화 유도체를 생성시킨 후, 이를 이미다졸-카복스알데히드로 처리함으로써 제조한다. 중간체 이미다졸 에스테르의 β-하이드록시그룹을 메실레이트 또는 아세테이트로 전환시키고, 메실레이트 또는 아세테이트를 톨루엔과 같은 적절한 용매중에서 50 내지 110℃에서, 바람직하게는 80℃에서 1 또는 2 당량의 1,8-디아조-비사이클로[5,4,0]운데스-7-엔을 사용하여 가열하면 3-(이미다졸-5-일)-2-(2-티에닐) 메틸-2-프로페노산 에스테르와 같은 일반식(I)의 에스테르화합물이 수득된다. (E)이성체는 유력한 올레핀성 이성체이다. 산은 에스테르로부터 전술한 방법에 의하여 제조한다.

R^1이 2-클로로페닐이고, R^2가 n-부틸이며, R^3가 수소, Cl, CF_3 또는 CH_2OH이고, R^4가 수소이며, R^3가 일반

식(I)에서 정의된 바와 같은 헤테로 사이클릭 또는 치환된 헤테로사이클릭 그룹이고, R^6가 COOH인 일반식(I)의 화합물은 1-R^1CH_2-2-R^2X-이미다졸-5-카복스알데히드를 50℃ 내지 180℃에서, 바람직하게는 140℃에서 적절한 치환된 헤테로 사이클릭 아세트산과 함께 가열하고 아세트산 무수물 및 탄산칼륨과 함께 가열하여 3-[2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-일]-2-R^5-2-프로펜산과 같은 일반식(I)의 불포화산을 생성시킴으로써 제조할 수 있다. 트랜스 올레핀산은 주요한 생성물이다.

R^6가 Z-$COOR^8$이고 Z가 임의로 치환된 메틸렌 그룹인 일반식(I)의 화합물은 3-(미이다졸-5-일)-2-프로펜산 에스테르의 트랜스 또는 (E)이성체 (전술한 바와 같이 제조됨)를 테트라하이드로푸란과 같은 적절한 용매중에서 적절한 수소화물 시약, 바람직하게는 디이소부틸 알루미늄 하이드라이드에 의해 환원시켜 불포화알콜 화합물을 생성시킴으로써 제조한다. 이들 화합물을 예를 들면 테트라 하이드로푸란과 같은 적절한 용매중에서 염기, 바람직하게는 트리에틸아민을 사용하여 에틸클로로포르메이트와 반응시키면 5-$EtOOCOCH_2CR^5$+CR^4-이미다졸이 수득되고, 이를 적절한 용매 바람직하게는 테트라하이드로푸란중에서 25℃ 내지 100℃의 온도에서, 바람직하게는 40℃에서 포스핀 리간드, 바람직하게는 팔라듐(II) 아세테이트를 함유하는 트리페닐포스핀의 존재하에 일산화탄소와 반응시키면 5-$EtOOCOCH_2CR^5$+CR^4-이미다졸이 수득된다. 상응하는 산은 이들 에틸에스테르로부터 전술한 바와 같은 염기가수분해에 의해 제조한다.

Z가 카복실레이트 그룹에 대하여 α위치의 탄소 상에 추가의 치환체를 갖는 -CH_2COOR^8인 일반식(I)의 화합물은5-$EtOOCOCH_2CR^5$+CR^4-이미다졸을 리튬디알킬아미드, 바람직하게는 리튬 디이소프로필아미드에 의해 에스테르의 리튬유도체로 전환시킨 후 메틸할라이드, 벤질브로마이드 또는 헤테로사이클릭 메틸할라이드와 같은 알킬화제로 처리하여 모노알킬화된 생성물 화합물 또는 디알킬화된 생성물 화합물을 수득함으로써 제조한다. 산 화합물은 에스테르로부터 염기 가수분해에 의해 제조한다.

R^6가 Z-$COOR^8$이고 Z가 -CH_2-O-CH_2-인 일반식(I)의 화합물은 일반식(I)의 프로펜산 에스테르를 환원시켜 수득한 불포화 알코올 화합물로부터 제조한다. 알코올을 글라임과 같은 적절한 용매중에서 수소화나트륨과 같은 적절한 수소화물 시약과 반응시키고 이어서 메틸브로모아세테이트와 같은 알킬화제와 반응시키면 5-$MeOOCCH_2$-O-CH_2CR^5=CR^4-이미다졸이 수득된다. 상응하는 산은 이들 에스테르로부터 전술한 바와 같은 염기 가수분해에 의해 제조한다.

R^6가 Z-$COOR^8$이고 Z가 -C(O)$NHCHR^9$-인 일반식(I)의 화합물은 일반식(I)의 프로펜산 화합물로부터 제조한다. 이들 산을 N-하이드록시 석신이미드 및 디사이클로 헥실카보이미드와 같은 아미드형성제의 존재하 및 염기, 예를 들면 트리에틸아민의 존재하에 테트라하이드로푸란과 같은 적절한 용매중에서 20℃ 내지 50℃의 온도, 바람직하게는 35℃에서 글리신 메틸 에스테르 염산염 또는 페닐알라닌 메틸에스테르 염산염과 같은 적절히 치환된 아미노산과 반응시킨다. 5-C_1-C_4알킬 $OOCCHR^9NHC(O)$-CH_2CR^5=CR^4-이미다졸을 전술한 바와 같은 염기 가수분해에 의해 상응하는 산으로 전환시킨다.

R^1치환체가 하이드록시에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물은 R^1그룹이 C_1-C_4알콕시에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물로부터 삼브롬화붕소 또는 브롬화 수소산과 같은 에테르 분해제를 사용하여 생성시킨다.

R^1치환체가 카복시에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물은 R^1그룹이 CO_2C_1-C_4알킬에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물로부터, 메탄올 또는 에탄올 중에서 수성 수산화나트륨 또는 칼륨과 같은 염기에 의한 염기성 가수분해를 사용하거나 염산과 같은 산에 의한 산성가수분해를 사용하여 생성시킨다.

R^1치환체가 테트라졸-5-일 그룹에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물은 상응하는 카복시 화합물로부터 제조한다. 예를 들면 일반식(I)의 산화합물을 적절한 용매, 예를 들면 벤젠 중에서 티오닐 클로라이드와 같은 할로겐화제와 반응시키면 상응하는 산할라이드 화합물이 생성된다. 그후 산할라이드를 진한 암모니아와 반응시켜 1급 아미드화합물로 전환시킨다. 이어서 아세토니트릴/디메틸포름아미드 중에서 옥살릴 크로라이드/디메틸/포름아미드를 사용하여 아미드를 탈수시키면 니트릴 화합물이 생성되며, 이는 일반식(I)의 테트라졸 화합물에 대한 직접적인 전구체이다. 테트라졸 생성 반응은 니트릴을 적절한 용매, 예를 들면 테트라하이드로푸란 중에서 아지드, 바람직하게는 나트륨 아지드를 동일반응계 내에서 염화알루미늄과 반응시켜 제조한 알루미늄아지드와 반응시킴으로써 수행한다. R^6가 -Z-CO_2H인 일반식(I)의 화합물은 전술한 바와 같이 이들 일반식(I)의 테트라졸 에스테르 화합물로부터 염기성 가수분해에 의해 제조한다.

일반식(I)화합물의 약제학적으로 허용되는 산부가염은 적절한 유기 또는 무기산을 사용하여 본 분야에 공지된 방법에 의해 생성한다. 예를 들면, 염기를 에탄올과 같은 혼화성인 수성용매 중에서 적절한 무기 또는 유기산과 반응시키고, 용매를 제거하여 염을 분리시키거나, 에틸에테르 또는 클로로포름과 같이 산이 그 중에 용해될 수 있는 비혼화성인 수성용배중에서 목적하는 염을 직접 분리시키거나 용매를 제거하여 분리시킨다. 적절한 산에 대한 대표적인 예로는 말레산, 푸마르산, 벤조산, 아스코르브산, 파모산, 석신산, 비스메틸렌 살리실산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 아세트산, 프로피온산, 타타르산, 살리실산, 구연산, 글루콘산, 아스파르트산, 스테아르산, 팔미트산, 이타콘산, 클리콜산, P-아미노벤조산, 글루탐산, 벤젠설폰산, 염산, 브롬화수소산, 황산, 사이클로헥실 설팜산, 인산 및 질산을 들수 있다.

R^8이 수소인 일반식(I)화합물의 약제학적으로 허용되는 염기 부가염은 무독성 알카리금속 및 알카리 토금

속 염기, 예를 들면 수산화칼슘, 수산화리튬, 수산화나트륨 및 수산화갈륨; 수산화암모늄; 및 트리에틸아민, 부틸아민, 피페라진 및 (트리하이드록시메틸) 메틸아민과 같은 무독성 유기염기를 포함하는 유기 및 무기 염기로부터 공지된 방법에 의해 제조한다.

일반식(I)의 화합물의 안지오텐신II 길항제 활성은 시험관내 및 생체내 방법에 의해 평가한다. 시험관내 길항제 활성은 혈관의 아지오텐신II수용체에 결합할 경우 ^{125}I-안지오텐신II와 경쟁하는 화합물의 능력 및 단리된 토끼 대동맥중의 안지오텐신 II에 대한 수축반응을 길항시키는 이들 화합물의 능력에 의하여 측정한다. 생체내 활성은 의식있는 래트(rats)에 있어서 외인성 안지오텐신II에 대한 승압제 반응을 억제하며, fp닌에 의한 고혈압증의 래트 모델에 있어서 혈압을 저하시키는 화합물의 효력에 의하여 평가한다.

[결합]

방사성리간드 검정법은 상세하게 이미 기재되어있는 방법(참조: Gunther등의 Circ. Res. 47:278, 1980)의 변형법이다. 래트 장간막 동맥으로부터 얻은 특정한 부분을 80PM의 125I-안지오텐신II를 함유하는 트리스 완충액에서 안지오텐신II 길항제의 존재 또는 부재하에 25℃에서 1시간 동안 배양한다. 급송 여과시켜 배양을 중지시키고, 여과지상에 붙잡힌 수용체 결합된 ^{125}I-안지오텐신II를 감마측정기로서 정량한다. 안지오텐신II 길항제의 효능은 특이하게 결합된 총 안지오텐신II의 50%를 치환시키는데 필요한 길항제의 농도인 IC_{50}으로서 표시된다. 본 발명 화합물(E이성체)의 IC_{50}에 대한 예를 들면 약 0.1㎚ 내지 약 100㎛이다.

[대동맥]

안지오텐신II 유발된 혈관수축작용을 길항시키는 화합물의 능력은 토끼의 대동맥에서 시험한다. 환단편을 토끼의 흉부 대동맥으로부터 절단하고, 생리 염수를 함유하는 기관욕(organ baths)중에 현탁시킨다. 환단편을 금속지지체상에 위치시키고, 기록계에 연결된 치환변환기(displacement transducers)를 가압하여 부착시킨다. 안지오텐신II에 대한 누적 농도반응곡선은 길항제의 부재하에 수득하거나 길항제를 사용하여 30분동안 배양시킨 후 수득한다. 길항제 해리상수(K_B)는 평균 유효농도를 사용하여 용량비법(dose ratiomethod)에 의하여 계산한다. 본 발명 화합물(E 이성체)의 K_B에 대한 예를 들면 약 0.1 ㎚ 내지 약 30㎛이다.

[의식있는 래트에 있어서 안지오텐신II에 대한 승압제 반응의 억제작용]

래트에 내재하는 대퇴골 동맥 및 정맥 카테테르 및 위관을 설치한다. (참조: Gellai 등의 Kideny Int. 15:419, 1979). 수술한지 2 내지 3일 후 래트를 감금장치(restrainer)내에 넣고, 동맥, 카테테르로부터 압력변환기를 사용하여 계속적으로 혈압을 모니터하로 혈압기록장치에 기록한다. 250㎎/㎏의 안지오텐신II를 정맥내 투여한 후 평균 동맥혈압의 변화를 화합물의 0.1 내지 300㎎/㎏의 용량으로 정맥내 또는 경구투여 하기 전 및 후 여러 시점에서 비교한다. 안지오텐신II에 대한 조정반응을 50% 억제하는데 필요한 화합물의 용량을 사용하여 화합물의 효능을 측정한다. (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메닐-2-프로펜산의 IC_{50}은 정맥내 투여시 3.60㎎/㎏이고, 경구 투여시 44.00㎎/㎏이다.

[고혈압증 억제 활성]

화합물의 고혈압증 억제 활성은 왼쪽신장 동맥의 결찰로 fp닌에 의존하는 고혈압성이된 의식있는 래트에서 평균 동맥혈압을 감소시키는 화합물의 능력에 의해 측정한다(참조: Cangiano 등의 J.Pharmacol. Exp. Ther. 208: 310, 1979). 신장동맥 결찰된 래트에 전술한 바와 같이 내재하는 카테테르를 설치한다. 신장 동맥 결찰시킨지 7 내지 8일 후인, 혈장 레닌 농도가 가장 높은 시점에 의식 있는 래트를 감금장치에 넣고, 화합물을 정맥내 또는 경구투여 하기 전 또는 후에 연속적으로 평균 동맥 혈압을 기록한다. 평균 동맥혈압을 300㎜Hg 로 저하하는데 필요한 화합물의 용량(IC_{30})은 효능의 계산치로서 사용된다. (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메닐-2-프로페노산의 IC_{30}는 정맥내 투여시 1.80㎎/㎏이고, 경구투여시는 8.0㎎/㎏이다.

본 발명에서 사용되는 안내압 저하효과는 문헌 [Watkins등의 J. Ocular Pharmacol. 1(2) : 161 내지 168 (1985)]에 기재된 절차에 의해 측정할 수 있다.

일반식(I)의 화합물을 주사용 제제 또는 경구활성 화합물의 경우에는 캅셀제 또는 정제와 같은 편리한 투여형태 중에 혼입시킨다. 고체 또는 액체 약제학적 담체를 사용한다. 고체 담체에는 전분, 락토오스, 황산칼슘 2수화물, 배도토, 자당, 활석, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아카시아, 마그네슘스테아레이트 및 스테아르산이 포함된다. 액체담체로는 시럽, 땅콩유, 올리브유, 염수 및 물이 있다. 유사하게, 담체 또는 희석제에는 글리세릴 모노 스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 특정 서방성 물질이 단독으로 또는 왁스와 함께 함유될 수 있다. 고체 담체의 양은 광범위하게 변동되지만, 바람직하게는 투여단위당 약 25㎎ 내지 약 1g 일 수 있다. 액체 담체를 사용할 경우에, 제제는 시럽제, 엘릭서제, 유제, 연질 젤라틴 캅셀제, 앰플제와 같은 멸균 주사액제 또는 수성 또는 비수성의 액체 현탁제의 형태일 수 있다.

국부적인 안과투여시 사용되는 약제학적 조성물에는 용액제, 현탁제, 연고제 및 고체 삽입제가 포함된다. 약제학적으로 허용되는 대표적인 담체로는 예를 들면 물: 물 및 저급 알칸올 또는 식물성 오일과 같은 수혼화성 용매의 혼합물; 및 안과학적으로 허용되는 수용성 무독성 중합체, 예를들면 메틸셀룰로스와 같은 셀룰로스 유도체가 있다. 약제학적 제제는 또한 유화제, 보존제, 습윤제, 및 성형제(bodying agent) (예: 폴리에틸렌글리콜)와 같은 무독성 보조제; 4급 암모늄화합물과 같은 항박테리아성분; 알카리 금속 염화물과 같은 완충화성분; 메타아황산나트륨과 같은 항산화제; 및 소르비탄 모노라우레이트와

같은 기타 통상적인 성분을 함유할 수 있다.

또한, 적절한 안과용 비히클은 통상적인 인산염 완충제 비히클 계를 함유하는 담체 매질로서 본 발명용으로 사용할 수 있다.

약제학적 제제는 또한 고체 삽입제의 형태일 수 있다. 예를 들면 수용성 고체 중합체를 약제용 담체로서 사용할 수 있다. 에틸렌비닐 아세테이트 공중합체로부터 제조된 것과 같은 수불용성 고체 삽입제 또한 사용할 수 있다.

약제학적 제제는 정제 형태의 경우에는 필요할 경우 혼합, 과립화 및 압축공정을 포함하며, 필요에 따라 성분을 혼합, 충전 및 용해시키는 공정을 포함하는 약제학자에게 통상적인 방법에 따라 목적하는 경구, 비경구 또는 국부 생성물을 수득함으로써 제조한다.

전술한 바와 같은 약제투여단위 내의 일반식(I) 화합물의 용량은 0.01 내지 200㎎/㎏, 바람직하게는 1 내지 100㎎/㎏ 범위의 활성화합물 중에서 선택된 용량을 안지오텐신II수용체 길항작용을 필요로 하는 인간환자에게 1일 1 내지 6회 경구적으로, 직장내에, 국부적으로 주사로 또는 연속적인 주입에 의해 투여한다. 인체 투여용 경구 투여단위는 1 내지 500㎎의 활성화합물을 함유하는 것이 바람직하다. 바람직하게는, 비경구 투여시 저용량을 사용한다. 그러나 보다 고용량의 경구 투여는 또한 환자에 대하여 안전하고 편리할 경우 사용할 수 있다. 국부제형은 활성화된 양으로 함유한다. 국부 투여단위 형태로서, 50㎎ 내지 0.05㎎, 바람직하게는 50㎎ 내지 5㎍의 양의 활성화합물을 인간의 눈에 적용시킨다.

인간을 포함하는 포유동물에 있어서 안지오텐신II 수용체를 길항시키는 본 발명의 방법은 이러한 길항작용을 필요로 하는 환자에게 유효량의 일반식(I) 화합물을 투여함을 특징으로 한다. 고혈압억제 활성을 생성시키는 본 발명의 방법 및 울혈성 심부전증, 녹내장 및 신장병을 치료하는 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 일반식(I)의 화합물을 상기 활성을 나타낼 수 있도록 유효량을 투여함을 특징으로 한다.

일반식(I) 화합물의 균등체는 이들 화합물이 일반식(I)화합물의 약제학적 유용성을 갖는 한 일반식(I) 화합물의 비치환위치의 어느위치에 치환체를 가한, 이에 상응하는 다른 화합물이다.

다음 실시예는 본 발명의 화합물 및 약제학적 조성물의 제조방법을 예시한다. 이들 실시예는 본 발명의 범위를 상기 정의한 바 및 후술하는 특허청구범위로서 제한하려는 것은 아니다.

[실시예 1]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

(i) 2-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸

이미다졸을 문헌[Curtis 및 Brown의 J. Org. Chem., (1980), 45, 20]의 방법에 의해 1-디에톡시 오르토아미드 유도체로 전환시켰다. 12.8g(0.19몰)의 이미다졸 및 118.4g(0.8몰)의 트리에틸 오르토포르메이트를 1g의 p-톨루엔설폰산의 존재하에서 반응시켜 20.6g(61%)의 1-디에톡시 오르토아미드 이미다졸[비점 : 65 내지 70℃(0.1㎜)]을 수득하였다. 이 생성물(24.0g, 0.14몰)을 무수테트라하이드로푸란(250㎖)중에 용해시키고, -40℃로 냉각시키고, n-부틸리튬(헥산중 2.5M, 56.4㎖,0.14몰)을 -40℃내지 -35℃에서 첨가했다. 15분후, n-부틸요오다이드(31.1g, 0.169몰)를 -40℃에서 가하고, 반응물을 주위온도에서 밤새 교반시켰다. 반응물을 에테르와 0.3N 염산사이에 분할시키고, 유기층을 묽은 염산으로 반복하여 추출하였다. 합한 수성추출물을 중탄산나트륨 용액으로 중화시키고, 메틸렌 클로라이드로 추출하고 황산마그네슘상에서 건조시키고 농축시켰다. 쿠겔로르(kugelrohr) 장치에서 섬광 증류시켜 14.8g(85%)의 2-n-부틸 이미다졸을 수득하였다.

2-n-부틸이미다졸(9.7g, 0.078몰)을 메탄올(50㎖)중에 용해시키고 나트륨 메톡사이트[메탄올(250㎖)중의 수소화나트륨(2/31g, 0.0934몰)으로부터]의 용액에 적가하였다. 1시간 후, 이 용액을 증발건조시키고, 나트륨 염을 무수 디메틸 포름 아미드(150㎖) 중에 용해시키고, 2-클로로벤질 브로마이드(16.3g,0.079몰)를 가하였다. 이 혼합물을 50℃에서 17시간동안 아르곤하에 가열하고 빙수에 붓고, 생성물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출물을 세척하고 건조시키고 농축시켜 18.5g의 조 생성물을 수득하고, 이를 실리카겔상에서 2:1 에틸아세테이트/헥산으로 크로마토그라피시켜 11.9g(61%)의 2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸을 오일로서 수득하였다. 실리카겔상에서 4:1 에틸아세테이트/헥산으로 박층크로마토그라피시켜 0.59의 Rf치를 얻었다.

(ii) 2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-5-하이드록시메틸-1H-이미다졸

[방법 1]

2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸(95.5g,0.384몰), 37%포름알데히드(500㎖), 나트륨아세테이트(80g) 및 아세트산(60㎖)의 혼합물을 아르곤하에서 40시간 동안 환류 가열하였다. 반응물을 진공농축시키고, 잔사를 500㎖의 20%수산화나트륨 용액과 함께 4시간 동안 교반시키고, 물로 희석시키고 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 추출물을 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물(117g)을 600g의 실리카겔 상에서 에틸아세테이트 내지 에틸아세테이트중 10%메탄올의 구배로 섬광크로마토그라피시켜 8.3g의 출발물질, 출발물질과 생성물의 혼합물 24.5g, 44g(41%)의 2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-5-하이드록시메틸-1H-이미다졸 (융점; 86 내지 88℃)(에틸아세테이트로부터)이 수득하였다. 추가용출시켜 비스(4,5-하이드록시메틸) 유도체 (융점: 138 내지 140℃)(에틸아세테이트로부터)를 수득하였다.

[방법2]

발레르아미딘 메틸에테르 염산염(250g, 1.66몰) 및 디하이드록시 아세톤(150g, 0.83몰)을 액체 암모니아중에 용해시킨 혼합물을 실온에서 가압용기 중에 밤새 방치한 후, 65℃, 375psi에서 4시간 동안 가열하였다. 암모니아가 증발되도록하고, 잔사를 메탄올(3ℓ)중에 용해시켰다. 생성된 슬러리를 첨가된 아세토니트릴(1ℓ)로 재환류시켰다. 이 용액을 뜨거울 동안 고체염화암모늄으로부터 경사시켰다. 이 절차

를 반복하고, 합한 아세토니트릴 추출물을 목탄으로 처리하고 고운 여과시키고, 여액을 진공농축시켜 흑색오일의 2-n-부틸-5-하이드록시 메틸이미다졸(253g, 1.63몰, 98%)을 수득하였다.

이 조 알콜(253g)을 -15℃에서 아세트산무수물(400㎖)로 처리한 후, 교반 시키면서 주위온도로 가온시킨 후 19시간 동안 추가 교반하였다. 아세트산 무수물을 감압하에 증발시키고, 잔사를 메틸렌 클로라이드중에 용해시키고, 유기상을 5% 중탄산나트륨 용액 및 물로 세척하였다. 추출물을 환산나트륨으로 건조시키고 농축시켜 323g(83%)의 1-아세틸-4-아세톡시메틸-2-N-부틸이미다졸을 수득하였다.

이러한 디아세테이트를 다음 절차에 의해 n-알킬화시켰다. 메틸렌클로라이드(200㎖)중에 트리플산 무수물(120㎖, 0.71몰)을 용해시킨 용액에 디이소프로필 에틸아민(128㎖, 0.73몰) 및 2-클로로벤질알콜(104g, 0.72몰)을 메틸렌 클로라이드(350㎖)중에 용해시킨 용액에 -78℃에서 추가 20분 동안 교반시킨 후, 이 용액을 메틸렌클로라이드(300㎖) 중에 용해시킨 1-아세틸-4-아세톡시메틸-2-n-부틸이미다졸(146g, 0.61몰)로 20분 간격으로 처리하였다. 그후, 이 혼합물을 주위온도에서 18시간 동안 교반시키고, 용매를 증발시켰다. 잔사 2-n-부틸-5-아세톡시메틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸을 정제하지 않고 아세테이트그룹을 가수분해시키기 위해 사용하였다.

조 2-n-부틸-5-아세톨시메틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸(250g)을 메탄올(200㎖)중에 용해시킨 용액을 10% 수산화나트륨 용액(700㎖)으로 처리하고, 이 혼합물을 4시간 동안 스팀욕으로 가열하였다. 냉각시킨 후 메틸렌 클로라이드를 가하고, 유기상을 분리시키고 물로 세척한 후 건조·농축시켰다. 잔사를 에테르중에 용해시키고 냉각시키고 시딩하여 조생성물을 수득하였다. 에틸아세테이트로 재결정화하여 176g의 2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메칠-5-하이드록시메틸-1H-이미다졸(융점:138 내지 140℃)을 수득하였다. 이 물질은 모든 관점에서 방법 1에 의해 제조된 생성물과 동일하다.

(iii) 2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-카복스알데히드

2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-5-하이드록시메틸-1H-이미다졸(5.4g, 0.0194몰)을 톨루엔(25㎖)중에 가한 현탁액에 첨가하였다. 이 현탁액을 실온에서 17시간동안 교반시켰다. 고체를 여과시키고, 여액을 농축시키고 실리카겔상에서 6:4 헥산/에틸아세테이트로 섬광크로마토그라피시켜 4.16g(78%)의 2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-카복스알데히드를 오릴로서 수득하였다. NMR 및 IR은 그 구조와 일치하였다.

(iv) (E)-3-[2-n-부팅-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

[방법 A]

(a) 트리메틸 3-(2-티에닐)-2-포스포노프로피오네이트

2-티오펜메탄올(2.28g, 0.02몰)을 사염화탄소(25㎖)중에 용해시킨 용액에 트리페닐포스핀(6.81g, 0.026몰)을 가하고, 이 용액을 3시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 반응 혼합물을 헥산(60㎖)으로 희석시키고, 냉각시키고 여과하였다. 농축시킨 여액(4.6g)을 실리카겔상에서 7:3 헥산/에틸아세테이트로 섬광 크로마토그라피시켜 2-클로로메틸티오펜(1.52g,57%)을 오일로서 수득하였다.

수소화나트륨(0.271g, 11.3밀리몰)을 무수 글라임(40㎖)중에 가한 현탁액을 아르곤하에 글라임(5㎖) 중에서 트리메틸 포스포노아세테이트(1.87g, 10.3밀리몰)로 적가하여 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1.5시간동안 교반시켰다. 그후, 2-클로로메틸 티오펜(1.5g, 11.3밀리몰)을 가하고, 이 혼합물을 65℃에서 18시간동안 교반시켰다. 반응물을 물과 에틸아세트사이에 분할시키고 유기층을 물 및 염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고 농축시켜 1.9g의 오일을 얻었다. 이를 실리카겔상에서 4:1 에틸아세테이트/헥산으로 크로마토그라피시켜 800㎎(28%)의 트리메틸 3-(2-티에닐)-2-포스포노프로피오네이트를 수득하였다.

(b) 메틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로페노에이트

수소화나트륨(69㎎, 2.87밀리몰)을 글라임(5㎖)중에 가한 현탁액에 아르곤 대기하에서 글라임(3㎖)중에 트리메틸 3-(2-티에닐)-2-프스포노프로피오네이트를 가한 용액을 적가하였다. 기체발생이 진정될 때 이 혼합물을 50℃로 15분 동안 가열하였다. 2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-카복스알데히드(0.53g, 1.92밀리몰)를 글라임(3㎖)중에 용해시킨 용액을 가하고, 이 혼합물을 60 내지 65℃에서 5시간 동안 교반시켰다. 냉각시킨 반응물을 물과 에틸아세테이트 사이에 분할시키고 유기상을 물로 세척하고 건조·농축시킨 후 실리카겔상에서 섬광 크로마토그라피시켜 336㎎(46%)의 메틸(E)-3-[2-n-부틸-1-[(2-클로로페닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로페노에이트를 오일로서 수득하고, 이의 NMR은 올레핀의 트랜스 또는 E형과 완전히 일치하였다.

(c) (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

메틸(E)-3-[2-n-부틸-1-[(2-클로로페닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로페노이트(336㎎, 0.783밀리몰)을 에탄올(10㎖)중에 용해시킨 용액을 10% 수산화 나트륨용액(4㎖)으로 처리하고, 이 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반시켰다. pH를 5로 조절하여 고체를 침전시켰다. 이 혼합물을 물로 희석시키고 냉각시킨 후 여과하여 309㎎의 고체를 수득하였다. 에틸 아세테이트로 결정화시켜 195㎎(60%)의 (E)-3-[2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로페노산(융점:177 내지 179℃)을 수득하였다.

[방법 B]

(a) (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-3-하이드록시-2-(2-티에닐)메틸프로파노에이트

디이소프로필아민(1.96g, 0.0194몰)을 무수 테트라하이드로푸란(40㎖)중에 용해시킨 용액에 -78℃에서 아르곤하에 n-부틸 리튬(7.3㎖, 0.0183몰의 톨루엔중 2.5M)을 가하고, 이 혼합물을 10분동안 교반시켰다. 그후, 테트라하이드로푸란(2㎖)주의 메틸 2-(2-티에닐) 프로파노에이트(2.83g, 0.0166몰)를 가하고, 이 혼합물을 -78℃에서 30분동안 교반시켰다. 2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-카복스알데히드93g, 0.0111몰)를 테트라하이드로푸란(4㎖)중에 용해시킨 용액을 가하고, 생성된 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반시켰다. 반응물을 포화 염화암모늄용액과 에테르 사이에 분할시키고 유기추출물을 염수로 세척하고 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 6.67g의 조생성물을 수득하였다. 이를 70g의 실리카겔 상에서 1:1 에틸아세테이트/헥산으로 섬광 크로마토그라피시켜 4.03g(81%)의 메틸 3-[2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-일]-3-하이드록시-2-(2-티에닐)메틸프로파노에이트를 수득하였다.

(b) 메틸 3-아세톡시-3-[2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸프로파노에이트

메틸 3-[2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-일]-3-하이드록시-2-(2-티에닐)메틸프로파노에이트(4.03g, 9.02밀리몰)을 메틸렌 클로라이드(100㎖)중에 용해시킨 용액을 4-메틸아미노피리딘(0.386g, 3.16밀리몰)으로 처리하였다. 그후, 아세트산 무수물(8.5㎖, 9.02밀리몰)을 교반 혼합물에 적가하였다. 이 혼합물을 18시간 동안 교반시키고, 물(35㎖)을 가하고, 이 혼합물을 1시간동안 교반시킨후 에테르 및 포화 중탄산나트륨용액으로 희석시켰다. 에테르층을 염수로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 증발시켜 표제의 3-아세톡시 유도체를 오일(4.37g, 99%)로서 수득하였다.

(c) 메틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로페노에이트

메틸
3-아세톡시-3-[2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸프로파노에이트(4.36g, 8.92밀리몰)을 무수 톨루엔(80㎖)중에 가한 혼합물을 1.8-디아자비사이클로[5,4,0]운데스-9-엔(DBU)(3.2㎖, 21.4밀리몰)로 처리하고, 생성된 용액을 80℃에서 아르곤하에 3시간동안 가열하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 에테르로 처리하고 활성목탄을 가했다. 여과후, 여액을 농축시켜 6.29g의 오일을 얻고, 이를 실리카겔 상에서 65:35 헥산/에틸아세테이트로 크로마토그라피시켜 2.89g(76%)의 메틸(E)-3-[2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로페노에이트 수득하였다. 이의 NMR 및 TLC(실리카겔상에서 헥산중 50% 에틸아세테이트)은 방법 A에 의해 제조된 생성물과 동일하였다.

(d) 메틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

이 에테르(2.88g, 6.71몰)를 방법A(iii)에 따라 염기성 가수분해하여 2.59g(93%)의 메틸(E)-3-[2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산(융점: 175내지 177℃)을 수득하였다. 이는 방법A로부터 제조된 생성물과 융점이 같다.

[실시예 2 내지 5]

표 I에는 2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-카복스알데히드로부터 실시예1(방법A)에 기재된 방법에 의해 제조된 알켄산의 다른 실시예들이 열거되어 있다 시약 및 생성물은 표I에 표시되어 있다.

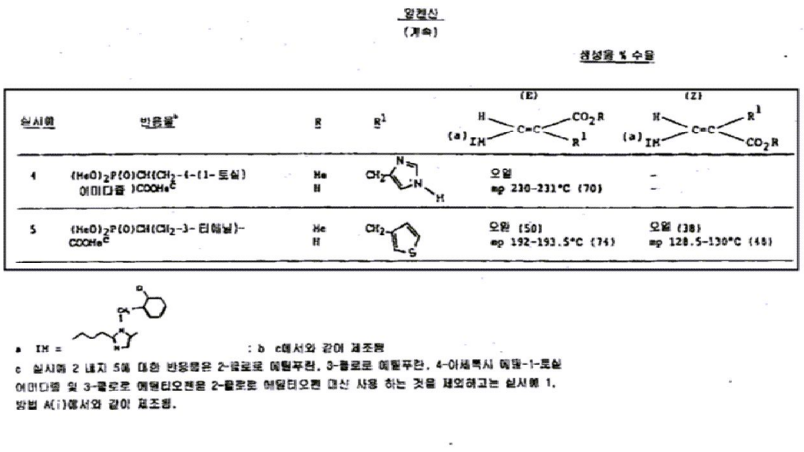
[표 1a]

알켄산

생성물 및 수율

실시예	반응물*	R	R^1	(E)	(Z)
1	$(MeO)_2P(O)CH(CH_2$-2-티에닐)-$COOMe^E$	Me H	CH_2-(2-티에닐)	오일 mp 177-179°C (70)	- -
2	$(MeO)_2P(O)CH(CH_2$-2-푸란)-$COOMe^E$	Me H	CH_2-(2-푸란)	오일(38) mp 180.5-182°C (73)	오일 (21) mp 134.5-136°C (38)
3	$(MeO)_2P(O)CH(CH_2$-3-푸란)-$COOMe^E$	Me H	CH_2-(3-푸란)	오일(39) mp 167.5-169°C (57)	오일 (24) -

[표 1b]



실시예	반응물[a]	R	R^1	(E)	(Z)
4	$(MeO)_2P(O)CH(CH_2$-1-(1-토실)이미다졸$)COOMe^c$	Me H	CH_2	오일 mp 230-231°C (70)	- -
5	$(MeO)_2P(O)CH(CH_2$-3-티에닐$)$-$COOMe^c$	Me H	CH_2	오일 (50) mp 192-193.5°C (74)	오일 (38) mp 128.5-130°C (48)

a IH = : b c에서와 같이 제조됨

c 실시예 2 내지 5에 대한 반응물은 2-클로로 메틸푸란, 3-클로로 메틸푸란, 4-아세톡시 메틸-1-토실 이미다졸 및 3-클로로 메틸티오펜을 2-클로로 메틸티오펜 대신 사용 하는 것을 제외하고는 실시예 1, 방법 A(i)에서와 같이 제조됨.

[실시예 6]

(E 및 Z)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(5-메틸-2-푸릴)메틸-2-프로펜산

[방법 A]

수소화나트륨(0.02몰)을 글라임(30㎖)중에 가한 현탁액에 아르곤하에 트리메틸 2-(5-메틸-2-푸릴)-2-포스포노프로피오네이트(0.02몰)을 적가하였다. 주위 온도에서 1시간 후, 2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-카복스알데히드(0.0137몰)을 가하고, 이 혼합물을 40℃에서 1시간동안 교반시켰다. 반응물을 빙수로 급냉시키고 생성물을 에테르로 추출하고 용매를 증발시켜 메틸(E)-3-[2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-일]-2-(5-메틸-2-푸릴)메틸-2-프로페노이트를 수득하였다. (E)에스테르를 에탄올(4㎖)중에 용해시키고 10% 염산용액을 가하여 pH 3.5가 되게하고, 고체를 여과하로 물로 세척하고 40℃에서 진공건조시켜 (E)-3-[2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-일]-2-(5-메틸-2-푸릴)메틸-2-프로펜을 수득하였다.

[방법 B]

(i) 2-n-부틸-1-(트리메틸실릴)에톡시메틸이미다졸

디메틸포름아미드(80㎖)중의 헥산-세척된 80% 수소화나트륨(1.45g, 0.0483몰)을 디메틸 포름아미드(14㎖)중에 2-n-부틸이미다졸(5.45g, 0.0439몰)을 가한 용액으로 25℃에서 아르곤하에 적가 처리하고, 반응물을 추가 1시간 동안 교반시켰다. 그후, 2-(트리메틸실릴)에톡시 메틸클로라이드(SEM-C1)(7.68g, 0.0461몰)를 가하고, 이 혼합물을 주위온도에서 18시간 동안 교반시킨 후, 빙수와 에틸아세테이트 사이에 분할시켰다. 세척하고, 건조시킨 농 유기용액을 실리카겔상에서 1:1 헥산:에틸아세테이트로 크로마토그라피시켜 10.8g(96%)의 2-n-부틸-1-(트리메틸실릴)에톡시 메틸이미다졸을 수득하였다.

(ii) 2-n-부틸-5-트리부틸주석-1-(트리메틸실릴)에톡시메틸이미다졸

2-n-부틸-1-SEM 이미다졸(상기에서 제조됨)(6.37g, 0,025몰)을 에틸에테르(125㎖)중에 용해시킨 용액을 아르곤하에 실온에서 n-부틸리튬(0.0255몰, 10.2㎖의 헥산 중 2.5M)으로 적가하여 처리하였다. 추가로 45분 동안 교반시킨후, 트리부틸주석 클로라이드(8.83g, 7.4㎖, 0.026몰)를 적가하였다. 현탁액을 밤새 교반하고, 포화 염화암모늄 용액을 가하고 에테르층을 분리시키고 농축시킨후 실리카겔상의 3:1 헥산 에틸아세테이트로 섬광 크로마토그라피시켜 11.3g(83%)의 2-n-부틸-5-트리부틸주석-1-(트리메틸실릴)에톡시메틸 이미다졸을 수득하였다.

(iii) 에틸(E 및 Z)-3-[2-n-부틸-1{(트리메틸실릴)에톡시메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(5-메틸-2-푸릴)메틸-2-프로페노에이트

n-부틸-5-트리부틸주석--1(트리메틸실릴)에톡시메틸이미다졸(0.0208몰)을 m-크실렌(150㎖)중에 용해시킨 용액에 에틸 3-브로모-2-(5-메틸-2-푸릴)메틸-2-프로페노에이트(0.0233몰)를 가하고, 이어서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.416밀리몰)을 가했다. 반은 혼합물을 120℃에서 아르곤하에 18시간 동안 가여하였다. 냉각시킨 혼합물을 물, 10% 수산화 암모늄용액 및 염수로 세척하였다. 이 용액을 목탄 및 황산나트륨으로 처리하고, 여과, 농축시키고 실리카겔상에서 9:1 헥산:에틸아세테이트로 크로마토그라피시켜 에틸(Z)-3-[2-n-부틸-1(트리메틸실릴)에톡시메틸-1H-이미다졸-5-일]-2-(5-메틸-2-푸릴)메틸-2-프로페노에이트를 수득하였다.

(iv) 에틸(E 및 Z)-3-[2-n-부틸-1-t-부톡시카보닐-1H-이미다졸-5-일]-2-(5-메틸-2-푸릴)메틸-2-프로페노에이트

에틸(E 및 Z)-3-[2-n-부틸-1(트리메틸실릴)에톡시메틸-1H-이미다졸-5-일]-2-(5-메틸-2-푸릴)메틸-2-프로페노에이트(1.24g, 3.52nmol)를 에탄올(10㎖)중에 용해시킨 용액을 60℃에서 5N 염산용액(20㎖)과 함께 3.5시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 반응물을 10% 수산화나트륨용액으로 염기성화하고 에틸아세테이트로 추출하고 물로 세척하고 건조·농축시켰다. 잔사를 메탄올(15㎖)중에 용해시키고, 트리에틸아민(1.5㎖, 10.6밀리몰) 및 디-3급-부틸디카보네이트(2.3g, 10.5밀리몰)을 가하고, 이 혼합물을 주위온도에서

18시간동안 교반시켰다. 이 혼합물을 진공농축시키고, 실리카겔 상에서 4:1 헥산/에틸아세테이트로 크로마토그라피시켜 에틸(Z)-3-[2-n-부틸-1-t-부톡시카보닐-1H-이미다졸-5-일]-2-(5-메틸-2-푸릴)메틸-2-프로페노에이트를 오일로서 수득하였다. (E)-이성체는 (Z)-이성체에 대해 기술한 것과 같은 절차에 의해 제조하였다.

(v) 에틸(E 및 Z)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(5-메틸-2-푸릴)메틸-2-프로페노에이트

트리플루오로 메탄설폰산 무수물(387㎎, 1.37밀리몰)을 메틸렌클로라이드(1㎖)중에 용해시킨 교반용액에 -75℃에서 아르곤하에, 2-클로로벤질알콜(196㎎, 1.37밀리몰) 및 디이소프로필 에틸아민(177㎎, 1.37밀리몰)을 메틸렌 클로라이드(4㎖)중에 용해시킨 용액을 가했다. -75℃, 20분 동안 교반시킨후, 에틸(Z)-3-[2-n-부틸-1-t-부톡시카보닐-1H-이미다졸-5-일]-2-(5-메틸-2-푸릴)메틸-2-프로페노에이트를 메틸렌 클로라이드(2㎖)중에 용해시킨 용액을 25℃에서 밤새 교반시켰다. 5% 중탄산나트륨의 용액을 교반시키면서 가하고, 층을 분리시키고 세척하고 건조시켰다. 반응혼합물을 증발, 건조시키고, 잔사를 1:1 헥산/에틸아세테이트로 처리하고 고체를 여과시켜 제거하고 여액을 농축시키고 실리카겔상에서 7:3 헥산/에틸아세테이트로 크로마토그라피시켜 표제화합물을 수득하였다. 표제의 (E)-이성체는 (Z)-이성체에 대하여 기술한 바와 같은 절차에 의해 제조하였다.

(vi) (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(5-메틸-2-푸릴)메틸-2-프로판산

표제화합물을 실시예6, 방법A에 기술된 절차에 따라 상응하는 에틸에스테르를 염기성 가수분해시켜 제조하였다.

[실시예 7]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(5-메틸-2-티에닐)메틸-2-부텐산

(i) 2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-5-(α-하이드록시)에틸-1H-이미다졸

2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-카복스알데히드[실시예 1(iii)](1.1g, 3.97밀리몰)을 무수테트라하이드로푸란(15㎖)중에 용해시키고, 이 용액을 아르곤하에 -78℃로 냉각시키고, 메틸리튬의 용액(3.64㎖의 디에틸에테르중 1.2M, 4.57밀리몰)을 적가하였다. 이 혼합물을 1.5시간 동안 교반시키고 염화암모늄 용액으로 급냉시키고 주위온도로 가온시킨후 에틸아세테이트로 추출하였다. 세척하고 건조 농축시킨 생성물을 실리카겔상에서 에틸아세테이트로 섬광 크로마트그라피시켜 1.07g(92%)의 2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-5-(α-하이드록시)에틸-1H-이미다졸을 수득하였다.

(ii) [2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-메틸케톤

2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-5-α-하이드록시)에틸-1H-이미다졸(1,07g, 3.65밀리몰), 활성이산화망간(6g) 및 톨루엔(75㎖)의 혼합물을 90내지 100℃에서 약간의 진공하에 딘 스타크(Dean Stark)수분리장치를 사용하여 17시간동안 가여하였다. 무기물을 여과하고, 농축된 여액을 섬광실리카겔 칼럼에 적용시키고, 이 생성물을 3:7 헥산/에틸아세테이트로 용출시켜 0.628g(59%)의 [2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-메틸케톤을 수득하였다.

(iii) 메틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(3-티에닐)메틸-2-부테노에이트

무수에탄올(3㎖)에 갓절단된 나트륨(55㎎)을 가했다. 그후, 트리메틸 2-(3-티에닐)-2-포스포노프로피오네이트(2.16밀리몰) 및 [2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-메틸케톤(0.628g, 2.16밀리몰)을 가하고, 이 혼합물을 70℃에서 17시간동안 교반시켰다. 반응물을 농축시키고 에틸아세테이트와 물 사이에 분할시키고 유기층을 물로 세척하고 건조·농축시치고 크로마토그라피시켜 표제화합물을 수득하였다.

(iv) (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(3-티에닐)메틸-2-부텐산

표제화합물은 실시예1(방법A, iii)에 따라 메틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-프로페노에이트 대신에 메틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(3-티에닐)메틸-2-부테노에이트를 사용하여 제조하였다.

[실시예 8]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로-6-플루오로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

(i) 2-n-부틸-1-(2-클로로-6-플루오로페닐)메틸-1H-이미다졸

2-n-부틸이미다졸(3.75g, 0.03몰)을 무수디메틸포름아미드(4㎖)중에 용해시킨 용액을 디메틸포름아미드(18㎖)중의 수소화나트륨(0.95g)에 가했다. 기체발생이 진정된후, 이 혼합물을 아르곤하에 1시간동안 교반시키고, 디메틸포름아미드(7㎖)혼합물을 주위온도에서 17시간 동안 교반시키고 빙수로 희석하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 세척, 건조·농축시켜 7.63g(94%)의 표제화합물을 수득하였다. 이의 NMR은 그 구조와 일치하였다. 이 물질은 추가 정제하지 않고 사용하였다.

(ii) 2-n-부틸-1-(2-클로로-6-플루오로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-카복스알데히드

실시예1(ii 내지 iii)의 절차를 사용하였다. 7.36㎎의 조 2-n-부틸-1-(2-클로로-6-플루오로페닐)메틸-1H-이미다졸 및 비례하는 양의 기타 시약으로부터 실리카겔상에서 메틸렌 클로라이드중의 3% 메탄올로 크로마토그라피시켜 2.8g의 2-n-부틸-1-(2-클로로-6-플루오로페닐)메틸-5-하이드록시메틸-1H-이미다졸(융점:106 내지 108℃)(에틸아세테이트로부터)를 수득하였다. 이 물질을 이산화망간으로 산화시키고 전술한 바와 같이 처리하여 0.88g(63%)의 2-n-부틸-1-(2-클로로-6-플루오로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-카복

스알데히드(융점: 88 내지 90℃)(에틸아세테이트로부터)를 수득하였다.

(iii) (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로-6-플루오로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(3-티에닐)메틸-2-프로펜산

실시예1, 방법 A의 절차를 사용하였다. 2-n-부틸-1-(2-클로로-6-플루오로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-카복스알데히드, 트리메틸 3-(2-티에닐)-2-포스포노프로피오네이트, 수소화나트륨 및 글라임을 사용하여 60℃에서 1시간 동안 반응시키고 실리카겔상에서 50%에틸아세테이트중 헥산으로 크로마토그라피시켜 메틸(E)-[2-n-부틸-1-{(2-클로로-6-플루오로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로페노에이트 및 상응하는 시스 또는 (Z)-이성체를 수득하였다. (E)-이성체를 가수분해시켜 (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로-6-플루오로페닐)메틸}1H-이미다졸-5-일]-2-(3-티에닐)메틸-2-프로페노산을 수득하였다.

[실시예 9]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(3-티에닐)-2-프로펜산

2-n-부틸-1-(클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-카복스알데히드(2밀리몰), 2-티에닐아세트산(2.3밀리몰), 탄산칼륨(0.91밀리몰) 및 아세트산 무수물(1㎖)의 혼합물을 점점 140℃로 가열하고, 이 온도에서 6시간 동안 유지하였다. 냉각시킨 반응물을 물로 희석하고 고체를 분리하고 에테르로 수회처리하고, 고체를 결정화시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[실시예 10]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-푸릴)-2-프로펜산

이 화합물은 실시예9에 따라 2-티에닐 아세트산 대신에 2-푸릴 아세트산을 사용하여 제조하였다.

[실시예 11]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-헵텐산

(i) 에틸 3-트리플루오로메탄설포닐옥시-2-헵테노에이트

에틸3-케토헵타노에이트(2.07g, 12밀리몰)를 디메틸포름아미드(60㎖)중에 아르곤하에 용해시키고 수소화나트륨(357㎎, 14.4밀리몰)을 가했다. 실온에서 30분후 고체 N-페닐 트리플루오로메탄설폰아미드[참조: Tetra, Letters, (1983), 24, 979] (4.97g, 13.8밀리몰)를 가했다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반시키고 에테르/물로 희석시키고 통상적으로 처리하고 5:95 에테르/헥산으로 크로마토그라피시켜 3.45g(94%)의 에틸3-트리플루오로메탄설포닐옥시-2-헵테노에이트를 수득하였다.

(ii) 에틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{(트리메틸실릴)에톡시메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-헵테노에이트

2-n-부틸-5-트리부틸주석-1-(트리메틸실릴)에톡시메틸이미다졸 [실시예6, 방법B(ii)] (3.63밀리몰) 및 에틸 3-트리플루오로메탄설포닐옥시-2-(2-티에닐)-메틸-2-헵테노에이트(3.62밀리몰)를 테트라하이드로푸란(5㎖) 중에 용해시킨 용액을 염화리튬(11.1밀리몰) 및 테트라키스(트리페닐 포스핀)팔라듐 (0)(0.076밀리몰)을 테트라하이드로푸란(10㎖) 중에 가한 혼합물에 가했다. 이 반응물을 아르곤하에 5시간동안 환류가열하고, 냉각시키고 에테르로 희석시키고 에테르층을 물, 10%수산화 암모늄용액 및 염수로 세척하였다. 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 상에서 에틸아세테이트중 헥산의 구배로 크로마토그라피시켜 표제화합물을 수득하였다.

(iii) 에틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-헵테노에이트

에틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{(트리메틸실릴)에톡시메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(5-메틸-2-푸릴)메틸-2-헵타노에이트 대신에 에틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{(트리메틸실릴)메톡시메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-헵테노에이트를 사용하여 실시예 6, 방법(iv, v)의 절차를 따라 행하여 표제화합물을 수득하였다.

(iv) (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-헵텐산

상기와 같이 제조된 에틸에스테르를 에탄올 중에 용해시키고 10% 수산화나트륨용액을 가했다. 추가 1㎖의 염기를 수 시간에 걸쳐 중량적으로 가하고, 이 혼합물은 실온에서 밤새 교반시켰다. 냉각시킨 반응물을 묽은 염산용액으로 산성화시켜 pH 5가 되게하고 메틸렌 클로라이드로 추출하고, 생성된 잔사를 에테르/헥산으로 분쇄하여 표제화합물을 수득하였다.

[실시예 12]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-4-(3-티에닐)-2-부텐산

(i) 에틸 4-(3-티에닐)-트리플루오로메탄설포닐옥시-2-부테노에이트

이 화합물은 실시예11(i)에 따라 에틸 3-케토헵타노에이트 대신에 에틸 4-(3-티에닐)-3-케토부타오네이트를 사용사여 제조하였다.

(ii) 에틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{(트리메틸실릴)에톡시메틸}-1H-이미다졸-5-일]-4-(3-티에닐)-2-부테노에이트

2-n-부틸-1-SEM-이미다졸[실시예6, 방법B(i)](5.32밀리몰)을 에틸에테르(16㎖)중에 용해시킨 용액에 느린 속력으로 헥산중의 n-부틸리튬(6.5밀리몰)을 가했다. 25℃에서 추가 1시간동안 교반시킨후, 염화아연을 에테르중에 용해시킨 용액(96.5㎖의 1.0M)을 가하고, 이어서 테트라하이드로푸란(15㎖)을 가했다.

75분 동안 추가 교반시킨 후, 염화아연 이미다졸 부가물용액을 에틸 4-(3-티에닐)-3-트리플루오로메탄설포닐옥시부테노에이트(6.41밀리몰) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(317㎎)을 테트라하이드로푸란(㎖)중에 용해시킨 용액에 아르곤하에서 이동시켰다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 20시간동안 교반시키고, 실시예12(ii)에서와 같이 처리하여 에틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{(트리메틸실릴)에톡시-메틸}-1H-이미다졸-5-일]-4-(3-티에닐)-2-부테노에이트를 수득하였다.

(iii) 에틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-4-(3-티에닐)-2-부테노에이트

에틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{(트리메틸실릴)메톡시메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(5-메틸-2-푸릴)메틸-2-프로페노에이트 대신 에틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{(트리메틸실릴)에톡시메틸}-1H-이미다졸-5-일]-4-(3-티에닐)-2-부테노에이트를 사용하여 실시예 6,방법B(iv, v)의 절차에 따라 표제화합물을 제조하였다. 표제화합물은 오일이다.

(iv) (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-4-(3-티에닐)-2-부텐산

상기 에틸에스테르(520㎎)를 에탄올(5㎖) 및 5N 염산용액(40㎖)중에 용해시키고, 이 용액을 100℃에서 서서히 가열하여 알콜을 증발시켰다. 100℃에서 6시간동안 가열한 후, 반응물을 냉각시키고 백색침전을 회수하여 공기건조시킨 후 에테르/메탄올로 분쇄하여 에틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-4-(3-티에닐)-2-부텐산 염산염을 생성하였다.

[실시예 13]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-3-(5-메틸-2-푸릴)메틸-3-부텐산

(i) 에틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(5-메틸-2-푸릴)메틸-2-프로페놀

메틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(5-메틸-2-푸릴)메틸-2-프로페노에이트(실시예6, 방법A)(1.5밀리몰)을 무수테트라하이드로푸란(10㎖)중에 용해시킨 용액을 -78℃에서 아르곤하에 디이소부틸 알루미늄 하이드라이드를 톨루엔중에 용해시킨 용액(3.30밀리몰, 2.2㎖의 1.5M)으로 적가하여 처리하였다. 이 혼합물을 주위온도로 가온시키고 추가 17시간동안 교반시켰다. 과량의 환원제를 메탄올 및 물로 냉각시키고, 묽은 아세트산 및 메틸렌 클로라이드를 가하고, 유기층을 중탄산나트륨 용액으로 세척하고 건조·농축시켜 표제화합물을 수득하였다.

(ii) 에틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(5-메틸-2-푸릴)메틸-2-프로페닐 카보네이트

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(5-메틸-2-푸릴)메틸-2-프로페놀(6.86밀리몰)을 메틸렌클로라이드(20㎖) 및 트리에틸아민(12.4밀리몰)중에 가한 용액을 아르곤하에 0℃로 냉각하고, 에틸클로로포르메이트(1.34g, 1.18㎕, 12밀리몰)를 적가하였다. 그후, 반응물을 주위온도에서 밤새 교반시켰다. 에틸아세테이트를 가하고 침전을 여과시키고, 농축시킨 여액을 실리카겔상에서 3:7 헥산/에틸아세테이트로 섬광 크로마토그라피시켜 표제화합물을 수득하였다.

(iii) 에틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-3-(5-메틸-2-푸릴)메틸-3-프로페놀

에틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(5-메틸-2-푸릴)메틸-2-프로페닐카보네이트(3.77밀리몰)을 테트라하이드로푸란(12㎖)중에 용해시킨 용액을 일산화탄소의 대기하에 트리페닐포스핀(0.188밀리몰) 및 팔라듐 디아세테이트로 처리하고, 이 혼합물을 40℃에서 2.5시간 동안 가열하였다. 농축된 반응 혼합물을 실리카겔의 섬광칼럼에 적용시켜 1:1헥산/에틸아세테이트로 용출시켜 표제화합물 수득하였다.

(iv) (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-3-(5-메틸-2-푸릴)메틸-2-부텐산

이 화합물은 에틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로페노에이트 대신 상기 제조된 에틸에스테르를 사용하여 실시예1, 방법A (iii)의 절차에 따라 제조하였다.

[실시예 14]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-메틸- 및 -2,2-디메틸-3-(2-티에닐)메틸-3-부텐산

(i) 에틸(E)-4-[2-n-부틸-1-{(클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-메틸-3-(2-티에닐)메틸-3-부테노에이트

리튬디이소프로필아미드(0.85밀리몰, 테트라하이드로푸란중 1M)를 아르곤하에 -78℃로 냉각시키고, 메틸(E)-3-[2-n-부틸-1[(2-클로로페닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로페노에이트(실시예1)를 사용하여 실시예 13에서와 같이 제조된 에틸(E)-4-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-3-(2-티에닐)메틸)-3-부테노에이트(0.709밀리몰)을 테트라하이드로푸란(5㎖)중에 용해시킨 용액을 가했다. 10분후 메틸요오다이드(0.71밀리몰)를 가했다. 이 혼합물을 그후 실온에서 밤새 교반시키고 10% 염화암모늄으로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 건조·농축시킨 생성물을 실리카겔상에서 6:4 헥산/에틸아세테이트로 크로마토그라피시켜 표제화합물을 생성하였다.

(ii) (E)-4-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-메틸-3-(2-티에닐)메틸-3-부텐산

상기 제조된 에틸에스테르를 에탄올중에 용해시킨 용액을 10% 수산화나트륨 용액으로 2시간 동안 환류가열하였다. 에탄올을 증발시키고, 물을 가하고, 수성층을 에테르로 추출하였다. 수층을 묽은 염산용액으로 산성화시켜 pH 1이 되게하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 건조 및 농축시켜 고체를 수득하였다.

이를 에테르로 분쇄시켜 표제화합물의 염산염을 수득하였다.

(iii) (E)-4-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2, 2-디메틸-3-(2-티에닐)메틸-3-부텐산

이 화합물은 2당량의 메틸요오다이드를 사용하여 실시예 14(i, ii)의 절차에 따라 제조하였다.

[실시예 15]

(E)-4-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-3-(2-티에닐)메틸-3-부텐산

이 화합물은 메틸요오다이드 대신에 1당량 미만의 2-클로로메틸티오펜을 사용하여 실시예 14(i, ii)의 절차에 따라 제조하였다.

[실시예 16]

(E)-4-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-벤질-3-(2-티에닐)메틸-3-부텐산

이 화합물은 1당량 미만의, 용매희석도가 높은 벤질 브로마이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 14(i, ii)에 따라 제조하였다.

[실시예 17]

(E,E)-5-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-4-(2-티에닐)메틸-2, 4-펜타디엔산

(i) (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로페놀

실시예 1에서 제조된 메틸(E)-3-[2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-일]-2(2-티에닐메틸-2-프로페노에이트(2.60g, 6.06밀리몰)를 35㎖의 테트라하이드로푸란중에 용해시킨 용액에 -78℃에서 아르곤하에 디이소부틸알루미늄하이드라이드의 용액(1.5M, 8.9㎖, 3.3밀리몰)을 가했다. 첨가가 완료된 후, 반응혼합물을 1시간 동안 계속 교반시키면서 실온으로 가온시켰다. 반응혼합물을 메탄올을 서서히 가하고, 이어서 빙초산을 가한 후, 4방울의 10% 염산용액을 가하여 처리하였다. 물(10㎖)을 가하고, 반응혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 이 혼합물에 40㎖의 물을 가한 후 이 생성물을 에틸아세테이트(3×75㎖)로 추출하였다. 합한 추출물을 황산마그네슘무수물로 건조시키고 진공 중에서 용매를 제거하였다. 잔사를 디에틸에테르로 분쇄시켰다. 생성된 고체를 여과하여 1.72g(71%)의 생성물(융점 : 114 내지 115℃)을 수득하였다.

(ii) (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로피온알데히드

80㎖의 벤젠에 8.0g의 이산화망간을 가한 현탁액에 (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로페놀(1.61g, 4.02밀리몰)을 가했다. 반응혼합물을 0.5시간 동안 격렬히 교반시켰다. 고체를 여과하고 에틸아세테이트로 세척하였다. 여액을 농축시켜 거의 건조시킨 후 잔사를 헥산으로 분쇄시켰다. 생성된 고체를 여과하여 0.669g의 생성물(융점 : 163.5 내지 164.6℃)을 수득하였다.

여과케이크를 10분 동안 에틸아세테이트와 함께 가열하고 고체를 여과하였다. 여액을 빙수로 냉각시키고 생성된 고체를 여과하여 0.712g의 추가 생성물(융점: 163.5 내지 164.5℃)을 수득하였다.

(iii) 에틸(E,E)-5-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5]-4-(2-티에닐)메틸-2, 4-펜타디에노에이트

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-플로피온알데히드를 8㎖의 톨루엔에 가한 현탁액에 (카브에톡시메틸)트리페닐포스포란을 가했다. 반응혼합물을 40℃에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨후, 고체를 여과시켜 0.181㎎의 조생성물을 수득하였다. 실리카겔상에서 헥산/에틸아세테이트(6:4)로 용출시켜 크로마토그라피시켜 0.2345g(50%)의 표제화합물을 오일로서 수득하였다.

(iv) (E,E)-5-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-4-(2-티에닐)메틸-2, 4-펜타디엔산

표제화합물은 상기 제조된 에틸에스테르 염산염(융점 : 191 내지 192.5℃)을 사용하여 실시예 1(iv), 방법A(C)의 절차에 따라 제조하였다.

또한, 산의 나트륨염을 중화전에 반응혼합물로부터 직접 분리하였다. 조염기성 반응용액을 물로 평형시킨 역상 섬광칼럼에 적용시켰다. 유기물을 칼럼으로부터 물(3배의 공간용적)로 세척한 후, 생성물을 수중 아세토니트릴의 50:50 혼합물로 용출시켰다. 아세토니트릴을 진공 중에 제거한 후, 목적하는 나트륨염을 동결건조 후 수득하였다.

[실시예 18]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산, 2-(NN-디에틸아미노)-2-옥소에틸에스테르

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산(실시예 1)(5밀리몰)을 무수디메틸포름아미드(10㎖)중에 용해시킨 용액을 2-클로로-N,N-디에틸아세트아미드(5.51밀리몰)로 처리한 후 탄산칼륨분말을 가했다. 이 혼합물을 70℃에서 7시간 동안 가열하고, 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수세하고 건조·농축시킨 생성물을 고화하고 에테르/헥산으로 분쇄하여 표제의 에스테르(융점 : 139 내지 140℃)를 수득하였다.

[실시예 19]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-4-하이드록시메틸-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

(i) 2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-4-(t-부틸-디메틸실릴옥시)메틸-1H-이미다졸-5-카복스알데히드

2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-4, 5-비스(하이드록시)메틸-1H-이미다졸[실시예 1(ii)] (310㎎, 1밀리몰)을 메틸렌클로라이드(5㎖)중에 용해시킨 용액을 4-디메틸아미노피리딘(5.2㎎), 트리에틸아민(1.5밀리몰) 및 t-부틸디메틸 실릴클로라이드(192㎎, 1.24밀리몰)로 처리하였다. 이 혼합물을 25℃에서 20시간 동안 교반시키고 물로 희석시키고, 유기층을 물로 잘 세척하고 건조시키고 농축시킨 후 실리카겔상에서 에틸아세테이트/메탄올 구배로 크로마토그라피시켜 127㎎(24%)의 비스(4, 5-t-부틸메틸실릴)에테르 및 252㎎(59%)의 2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-4-t-부틸디메틸실릴옥시메틸-5-하이드록시메틸-1H-이미다졸을 수득하였다. 이러한 모노에테르(252㎎)를 실시예 1(iii)에 기재된 바와 같이 이산화망간을 사용하여 5-카복스알데히드로 산화시켜 170㎎의 2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-4-(t-부틸디메틸실릴옥시)메틸-1H-이미다졸-5-카복스알데히드를 오일로서 수득하였다.

(ii) 에틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸]-4-(t-부틸디메틸실릴옥시)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로페노에이트

테트라하이드로푸란(80㎖)중에 n-부틸리튬(헥산중 15.5밀리몰)을 가한후, -78℃에서 아르곤하에 디이소프로필아민(2.5㎖, 17.1밀리몰)을 가했다. 메틸 3-(2-티에닐)프로파노에이트(15.3밀리몰)을 순수한 상태로 5 내지 6분간에 걸쳐 가하고, 이 혼합물을 추가로 30분동안 -78℃에서 교반시켰다. 2-n-부틸-1-(2-클로로-1-페닐메틸-4-(t-부틸디메틸실릴옥시)메틸-1H-이미다졸-5-카복스알데히드(10.2밀리몰)를 테트라하이드로푸란(10㎖)중에 용해시킨 용액을 캐뉼러를 통해 가하고, 반응 혼합물을 15ns 동안 교반시켰다. 반응혼합물을 포화염화암모늄 용액과 에테르사이에 분할시키고, 에테르층을 물로 세척하고 건조·농축시켜 조생성물을 수득하였다. 이를 실리카겔상에서 20 내지 150%의 헥산 중 에틸아세테이트로 크로마토그라피시켜 이성체 β-하이드록시에스테르 생성물의 혼합물을 수득하였다. 이 혼합물(8.54밀리몰)을 메틸렌클로라이드(100㎖)중에 가한 용액을 4-디메틸아미노피리딘(3밀리몰)으로 처리하고, 이어서 아세트산 무수물(84밀리몰)로 처리한 후, 이 용액을 실온에서 5시간동안 교반시켰다. 반응혼합물을 물 중에 붓고, 20분 동안 교반시키고 생성물을 에테르 중에서 추출시켰다. 에테르추출물을 묽은염산 용액, 물, 중탄산나트륨용액 및 염수로 세척하였다. 건조·농축시킨 β-아세톡시에스테르 생성물의 혼합물을 직접 제거 반응에서 사용하였다. β-아세톡시에스테르 생성물(4.5밀리몰)을 톨루엔(60㎖)중에 용해시킨 용액에 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데스-7-엔(DBU)(10.9밀리몰)을 가하고, 이 혼합물을 90℃에서 24시간 동안 가열하였다. 반응물을 10㎖로 농축시키고, 에테르로 희석시키고, 14×3㎝ 플러그의 실리카겔상에서 에틸 아세테이트/헥산 구배로 크로마토그라피시켜 균질의 에틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸]-4-t-부틸디메틸실릴옥시메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로페노에이트를 수득하였다. DBU를 사용하여 아세테이트를 제거하여 트랜스(E)이성체를 주로 생성하였다.

(iii) (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-4-t-하이드록시메틸-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

에틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸-4-t-부틸디메틸실릴옥시메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로페노에이트(0.287밀리몰)를 무수에탄올(3㎖)중에 용해시킨 용액을 10% 수산화나트륨용액(3×1㎖)으로 6시간 간격으로 조금씩 가하여 처리하였다. 25℃에서 밤새 교반시킨 후, 반응 혼합물을 4시간 동안 50℃로 가열한 후 진공농축시켰다. 잔류생성물을 물 중에 용해시키고 산성화시켜 pH 5 내지 6이 되게하고 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 분리한 건조·농축시킨 생성물을 메탄올/에테르로 분쇄하여 표제화합물을 수득하였다.

[실시예 20]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(4-피리딜)메틸-2-프로펜산

(i) 메틸 3-[2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-일]-3-하이드록시-2-(4-피리딜)메틸프로파노에이트

-78℃에서 아르곤하에 디이소프로필아민(3.58㎖, 25.6밀리몰)을 무수테트라하이드로푸란(50㎖)중에 용해시킨 용액에 n-부틸리튬(10.2㎖, 25.6밀리몰의 톨루엔 중 2.5M)을 가하고, 이 혼합물을 10분동안 교반시켰다. 그후, 메틸3-(4-피리딜)프로파노에이트 [4-피리딘카복스알데히드를 수소화나트륨의 존재하에 에틸렌 글리콜디메틸에테르 중에서 트리메틸 포스포노아세테이트와 반응시키고, 이어서 이중결합을 탄소상 10% 팔라듐을 사용하여 에틸아세테이트 용액(98%)중에서 3기압의 수소대기하에서 촉매적 수소화반응시켜 포화에스테르를 생성시킴으로써 제조함] (4.22g, 25.6밀리몰)를 테트라하이드로푸한(40㎖)중에 가하고 이 혼합물을 -78℃에서 30분동안 교반시켰다. 2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-카복스알데히드(5.9g, 21.3밀리몰)을 테트라하이드로푸란(10㎖)중에 용해시킨 용액을 가하고 -78℃에서 30분동안 계속 교반시켰다. 반응혼합물을 염화암모늄포화용액과 에테르사이에 분할시키고 유기 추출물을 염수로 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시키고, 농축시킨 후 실리카겔상에서 에틸아세테이트 중 5%메탄올로 섬광 크로마토그라피시켜 3.22g(30%)의 메틸3-[2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-일]-3-하이드록시-2(4-피리딜)메틸프로파노에이트를 수득하였다. 실리카겔상에서 에틸아세테이트 중 5% 메탄올로 TLC하면 Rf치 0.79의 균질 생성물이 나타난다.

(ii) 메틸 3-아세톡시-3-[2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-일]-2-(4-피리딜)프로파노에이트

메틸3-[2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-일]-3-하이드록시-2-(4-피리딜)메틸-프로파노에이트(3.32g, 7.5밀리몰)을 메틸렌클로라이드(50㎖), 4-디메틸 아미노피리딘(150㎎, 1.3밀리몰) 및 아세트산 무수물(7.1㎖, 75밀리몰)중에 용해시킨 용액을 주위온도에서 18시간동안 교반시켰다. 물(5㎖)을 가

하고, 이 혼합물을 2시간 동안 교반시킨 후, 메틸렌클로라이드 및 5% 중탄산나트륨용액으로 희석시켰다. 유기상을 5% 중탄산나트륨용액 및 염수로 세척하고 건조·농축시켜 4g의 표제의 조화합물을 수득하였다. 실리카겔상에서 5% 메탄올 에틸아세테이트로 TLC하면 Rf가 0.86인 점의 물질을 필수적으로 나타난다. 어떤 출발물질도 검출되지 않았다. 이 물질은 추가로 정제하지 않는다.

(iii) 메틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(4-피리딜)메틸-2-프로페노에이트

메틸
3-아세톡시-3-[2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-일]-2-(4-피리딜)-프로페노에이트(7.5밀리몰), 톨루엔(50㎖) 및 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]-운데스-7엔(DBU)(3.4㎖, 22.5밀리몰)의 혼합물을 아르곤하에 18시간동안 90℃에서 가열하였다. 냉각시킨 혼합물을 에테르로 희석하고 염수로 세척하고 건조·농축시켜 3.1g(97%)의 표제화합물을 수득하였다. NMR로 트랜스 또는 E이성체가 주생성물임을 알 수 있다.

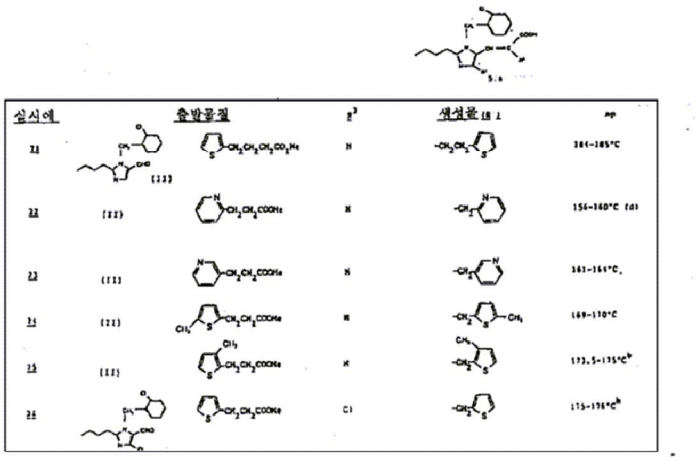
(iv) (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(4-피리딜)메틸-2-프로펜산

메틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(4-피리딜)메틸-2-프로페노에이트(3.1g, 7.3밀리몰)를 에탄올(16㎖)중에 용해시킨 용액을 10% 수산화나트륨 용액으로 처리하고, 이 혼합물 25℃에서 18시간 동안 교반시켰다. 이 용액을 진공 중에 농축시키고 물을 가하고 pH를 6.5로 조정하고 생성된 고체를 여과시키고 물로 세척하고 메탄올/에테르로 결정화시켜 0.48g의 (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(4-피리딜)메틸-2-프로펜산 [융점 : 178 내지 182℃(d)]을 생성하였다.

[실시예 21 내지 26]

표 II에는 실시예 20(i 내지 iv)에 기재된 방법에 의해 제조된 알켄산의 기타 실시예들이 열거되어 있다. 출발물질 및 생성물은 표II에 표시되어 있다.

[표 2]



a. 실시예 20에 기재된 단계 4의 합성경로에 의해 제조된 생성물. 두 번째 올리펀산 에스테르는 필요한 경우, 실리카겔상에서 에틸아세테이트/역산 또는 메탄올/에틸아세테이트 혼합물로 크로마토그라피시켜 정제한다.

b. 염산염

[실시예 27]

실시예 20(i 내지 iv)의 절차에 의해 메틸 3-(4-피리딜)프로파노에이트 대신에 메틸 3-(4-티아졸릴)프로파노에이트, 메틸3-(1,2,3,4-테트라졸-5-일)프로파노에이트, 및 메틸 3-(1-토실피라졸-3-일)프로파노에이트를 사용하여 다음 생성물을 수득하였다 :

3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(4-티아졸릴)메틸-2-프로펜산,

3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(1, 2, 3, 4-테트라졸-5-일)메틸-2-프로펜산, 및

3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(4-피라졸릴)메틸-2-프로펜산

[실시예 28]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-4-플루오르-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

무수염산(20.5g, 0.562몰)을 발레로니트릴(31.8g, 40.0㎖, 0.383몰)을 메탄올(13.47g, 17㎖, 0.421몰)중에 용해시킨 교반 용액 중에 기포를 일으키면서 가하고, 이를 얼음/아세톤욕으로 냉각시켰다. 반응물을 단단히 병마개로 막은 후 10℃에서 밤새 보관하였다. 이 고체 혼합물에 10℃에서 아르곤하에 100㎖의 t-부틸 메틸 에테르를 가했다. 일단 유동성 결정성 혼합물이 형성되면 고체가 회수되며, 이를 400㎖의 t-부틸 메틸 에테르로 세척하였다. 고체를 즉시 진공 데시케이터내의 인산무수물 및 수산화나트륨상에

투입하여 50.50g(96%)의 발레르아미딘 메틸에테르염산염(융점 : 103 내지 105℃)을 수득하였다.

문헌[W. Lwosski의 Synthesis, 263(1971)]의 절차를 따랐다. 발레르아미딘메틸 에테르 염산염(37.91g, 0.25몰) 및 50% 수성 시안아미드(13.53g, 25㎖, 0.322몰)의, 빙욕으로 냉각시킨 혼합물에 무수인산 디나트륨(12.01g, 0.0846몰)을 조금씩 가했다. 첨가 완료후 빙욕을 제거하면, 오일 및 고체가 용액으로부터 나타나기 시작한다. 추가로 30분 동안 교반시킨 후 오일을 고체로부터 경사시켰다. 고체를 물과 에틸 에테르사이에 분할시키고, 오일을 또한 디에틸에테르 중에 용해시켰다. 합한 유기추출물을 염산나트륨 포화용액으로 세척한 후, 무수황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공 중에 제거하여 33.06g(94%)의 발레르시안아미딘 메틸에테르를 수득하였다.

상기와 같이 제조된 아미딘 메틸 에테르(33.06g, 0.236몰)을 225㎖의 무수에탄올 중에 용해시킨 용액에 2-클로로벤질아민(33.39g, 0.236몰)을 한번에 가했다. 반응을 실온에서 2시간 동안 교반시킨 후 용매를 진공 중에 제거하여 55.4g(94%)의 고체가 수득되며, 이의 NMR는 메틸에테르 작용기가 부재함을 나타낸다.

2급 아민을 다음 절차를 사용하여 알킬화시켰다. 상기 제조된 생성물(35.0g, 0.14몰) 및 탄산칼륨(67.72g, 0.49몰)을 200㎖의 디메틸포름아미드 중에 가한 혼합물을 60℃에서 아르곤하에 15분 동안 교반시켰다. 이 혼합물에 10분간 걸쳐 에틸브로모 아세테이트(24.56g, 0.143몰)를 가했다. 첨가 완료 후, 반응온도를 75 내지 80℃로 상승시켰다. 30분 후, 반응혼합물을 여과하였다. 여액을 진공 농축시켰다. 잔사를 에틸아세테이트와 물 사이에 분할시켰다. 유기 추출물을 물 (5x) 및 염화나트륨 포화용액으로 세척하였다. 유기추출물을 황산나트륨 무수물로 건조시킨 후, 용매를 진공 중에 제거하였다. 조생성물을 실리카겔상에서 헥산 중 에틸아세테이트로 용출시켜 크로마토그라피시켜 37.15g(79%)의 오일을 수득하였다.

2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-4-아미노-5-카보에톡시이미다졸은 다음절차에 의해 제조하였다. 나트륨금속(2.54g, 0.110g원자)를 무수에탄올 중에 아르곤하에 용해시켰다. 이 용액에 상기 제조된 생성물을 175㎖의 무수에탄올 중에 용해시킨 용액을 15분간 걸쳐 가했다. 첨가완료 후, 반응혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 생성된 고체를 회수하고, 물로 세척하고 공중 건조시켜 25g의 생성물(융점 : 120 내지 121℃)을 수득하였다.

4-아미노 생성물을 문헌[K. L. Kirk 및 L. J. Cohen, JACS, 95(14), 4619(1973)]의 절차를 사용하여 플루오르화시켰다. 플루오로붕산(48%, 150㎖)을 석영 플라스크 중에서 2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-4-아미노-5-카보에톡시이미다졸(10.75g, 0.032몰)에 가했다. 생성된 고체덩어리를 초음파 처리하고 격렬하게 교반시키면 현탁액이 형성된다. 이 현탁액을 0℃로 냉각시킨 후, 5㎖의 물 중에서 아질산 나트륨(2.80g, 0.0406몰)을 서서히 가했다. 빙욕을 제거한 후, 반응 혼합물을 20시간 동안 450와트 수은 증기램프로 조사시키고, 석영 액침웰 중에 투입시키고 순환수에 의해 냉각시켰다. 반응혼합물을 -20℃로 냉각시키고, 50% 수성 수산화나트륨으로 pH를 6.4로 조정하였다. 이 생성물을 에틸아세테이트(3x) 중에서 추출시키고, 합한 추출물을 물 및 염화나트륨 포화용액으로 세척하였다. 유기추출물을 무수황산 나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 8.43g의 조생성물을 수득하고, 이를 실리카겔 상에서 클로로포름으로 용출시켜 크로마토그라피시켜 4.31g의 2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-4-플루오로-5-카보에톡시이미다졸을 수득하였다.

이 카보에톡시 화합물이 실시예 17(i 및 ii)의 절차에 따라 상응하는 5-포르밀유도체로 전환시킨다.

실시예 20(i 내지 iv)의 절차에 따라 메틸 3-(4-피리딜)프로파노에이트 대신에 메틸 3-(2-티에닐)-프로파노에이트(융점 : 126 내지 127℃)를 사용하여 2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-4-플루오로-5-포르밀이미다졸을 (E)-3-2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-4-플루오로-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산으로 전환시켰다(융점 : 126 내지 127℃).

[실시예 29]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-4-브로모-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

실시예 28의 절차에 따라, 상응하는 4-브로모 출발물질(미합중국 특허 제 4,340,598호에 기재된 방법에 따라 제조됨)을 사용하여 표제화합물을 제조하였다.

[실시예 30]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-4-트리플루오로메틸-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

실시예 20의 절차로 2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-4-트리플루오로에틸-1H-이미다졸-5-카복스알데히드(상응하는 4-브로모화합물을 트리플루오로메틸 요오다이드 및 구리로 처리하여 제조함)를 사용하면 표제화합물이 수득된다.

[실시예 31]

실시예 1의 절차에 의해, 2-클로로벤질 브로마이드 대신에 2-메틸벤질 브로마이드, 4-메톡시벤질브로마이드 및 4-페닐벤질 브로마이드를 사용하고 실시예 1의 포스포노프로피오네이트, (MeO)P(O)CH(CH-2-티에닐)COOMe를 사용하여 다음 생성물이 수득하였다 :

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-메톡시페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산 및

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-페닐페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

[실시예 32]

다음의 프로페노에이트의 메틸에스테르는 실시예 31에서와 같이 제조한다:

메틸(E)-3-[2-n-부틸-1-(4-메톡시페닐)메틸-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로페노에이트

이를 메틸렌 클로라이드 중에서 실온하에서 6시간동안 3브롬화붕소로 처리한후, 반응혼합물을 응축시키고 에틸아세테이트 및 물의 혼합물로 처리한다. 세척된 에틸아세테이트층을 증발시켜 (E)-3-[2-n-부틸-1-(2-하이드록시페닐)메틸-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산을 수득하였다.

[실시예 33]

(E)-3-[2-(1-부테닐)-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-카복시알데히드 및 N-브로모숙신이미드를 4 염화탄소 중에 가한 혼합물을 조사시키면 2-(1-브로모부틸)이미다졸이 수득되며, 이를 테트라하이드로푸란 중에서 1.8-디아자비사이클로[4,5,0]운데스-1-엔으로 처리하여 탈브롬화수소시켜 2-(1-부테닐)-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-카복스알데히드가 수득하였다.

상기 제조된 중간체 및 실시예 1의 3-(2-티에닐)프로페노에이트를 실시예 1의 절차에 따라 사용하여 표제화합물(융점 : 224 내지 226℃)을 수득하였다.

[실시예 34]

(E)-3-[2-페닐-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

실시예 1(ii)방법 2의 절차에 의해 발레르아미딘 디메틸에테르 대신에 벤즈아미딘 메틸에스테르를 사용하여, 2-페닐-5-하이드록시메틸 이미다졸을 제조하고, 이를 2-페닐-1-(2-클로로페닐)메틸-5하이드록시메틸-1H-이미다졸로 전환시킨다. 신시예 1(iii)의 절차에 의해 2산화망간을 사용하여 5-하이드록시메틸 그룹을 산화시킨다. 생성된 2-페닐-1-(2-클로로페닐)메틸-1H-이미다졸-5-카복스알데히드를 실시예 21의 절차에 의해 메틸3-(2-티에닐)프로파노에이트와 함께 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[실시예 35]

실시예 34의 절차에 따라 아미딘메틸에테르인 CHC=NH(OCH) 및 CHC=NH(OCH)를 사용하면 다음과 같은 생성물이 제조된다 :

(E)-3-[2-데실-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산, 및

(E)-3-[2-에틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

[실시예 36]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-4-포르밀-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제화합물은 실시예 20(ii)에서와 같이 제조된 에틸3-[2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-4-(t-부틸디메틸-실리옥시)메틸]-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로페노에이트의 4-t-부틸디메틸실릴옥시그룹을 묽은염산 가수분해시키고, 이어서 4-하이드록시 메틸그룹을 카복스알데히드로 이산와망간 산화시킴으로써 제조하였다.

[실시예 37]

3-[1-(2-아다만틸)에틸-2-n-부틸-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

2-(1-아다만틸)에탄올(10.7g) 및 디이소프로필에틸아민(11㎖)를 메틸렌 클로라이드(70㎖)중에 가한 혼합물을 -78℃에서 아르곤하에 메틸렌 클로라이드(70㎖)중의 트리플산 무수물(16.75)에 가한다. 이 혼합물을 -78℃에서 45분 동안 교반시킨후, 메틸렌 클로라이드(50㎖)중의 1-아세틸-2-n-부틸-5-(아세톡시메틸)이미다졸을 가하고, 이 혼합물을 실온에서 4일 동안 정치시킨후, 10% 수산화나트륨(250㎖)을 사용하여 스팀욕으로 가열하고, 300㎖의 물로 희석시키고, 메틸렌 클로라이드로 추출하고, 건조시키고 여과, 농축시키면 오일이 수득된다. 메탄올-클로로포름 중에서 크로마토그라피(실리카겔)시켜 5-아세톡시메틸-1-[2-(1-아다만틸)에틸]-2-n-부틸이미다졸을 수득하였다.

상기 제조된 화합물(5.4g)을 실온하에 에탄올(200㎖)중에서 1시간동안 수산화칼륨(5.2g)과 함께 교반시킨다. 이 혼합물을 농축시키고 물 중에 붓고 교반 및 여과시키면 1-[(2-(1-아다만틸)에틸]-2-n-부틸-5-하이드록시메틸이미다졸이 수득된다. 하이드록시그룹은 이미다졸화합물(51.1g)을 톨루엔(200㎖)중에서 이산화망간(20.3g)과 함께 환류시켜 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-2-n-부틸-아미다졸-5-카복스알데히드를 제조함으로써 산화한다.

디이소프로필 아민(0.563g)을 5㎖의 테트라하이드로푸란으로 덮고, 헥산 중의 2.5M n-부틸리듐 2㎖을 -78℃에서 가한다. 이 혼합물을 15시간동안 교반시킨후, 3㎖의 테트라하이드로푸란 중의 메틸3-(2-티에닐)프로파노에이트(0.89)을 가한다. 20분후, 3㎖의 테트라하이드로푸란 중의 1.04g의 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-2-n-부틸-이미다졸-5-카복스알데히드를 가하고, 이 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반시킨다. 이 혼합물을 물 중의 40㎖의 포함염화 암모늄 중에 붓고, 에테르를 추출하고 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과·농축시키고, 실리카겔상에서 70%의 에틸아세테이트 및 30%의 헥산으로 용출시키면 메틸3-[1-(2-(1-아다말틸)에틸)-2-n-부틸-1H-이미다졸-5-일]-3-하이드록시-2(2-티에닐 메틸)프로파노 에이트가 수득된다. 메틸렌 클로라이드(25㎖)중의 이 화합물 1.27g에 4-디메틸아미노피리딘(1.25g)을 가한 후, 아세트산 무수물(2.75g)을 적가한다. 이 혼합물을 1시간 동안 교반시킨후, 물 중에 붓고 용해시켜 3-아세톡시-3-[1-(2-(1-아다만틸)에틸)-2-n-부틸-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐메닐)프로파노에이트를 수득하였다.

상기 제조된 화합물(1.2g)을 80℃하에 1시간 동안 교반시키면서 톨루엔(20㎖)중에서 1.8-디이자비사이클

로[5, 4, 0]운데스-7-엔(1㎖)와 함께 가열한다. 이 혼합물을 농축한 후 에테르로 여과시킨다. 에테르층을 경사하고, 건조시키고, 여과시킨 후 농축 및 크로마토그라피시켜 메틸 3-[1-(2-(1-아다만틸)에틸-2-n-부틸-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐메닐)프로페노에이트를 수득하였다.

이 에스테르(0.63g)를 에탄올(10㎖)중에서 수산화 칼륨(0.18g)을 사용하여 가수분해시켜 표제화합물(융점 : 218 내지 220℃)을 수득하였다.

[실시예 38]

(E)-3-[2-n-부틸-1-[(2-클로로페닐)메틸]-4-카복시-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

실시예 19에서와 같이 제조된 (E)-3-[2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-4-하이드록시메틸-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로페노산을 4-메톡시-벤질알콜로 에스테르화 시키면 P-메톡시벤질 프로페노에이트가 수득된다. 아세돈중 4-하이드록시 메틸크롬을 크롬산을 함유하는 산성수용액(존스시약)을 사용하여 산화시키고, 에스테를 10% 수산화나트륨을 사용하여 가수분해시켜 표제화합물을 수득하였다.

[실시예 39]

(E)-3-[2-n-부틸-1-[(2-클로로페닐)메틸]-4-카바모일-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

실시P 38에서와 같이 제조된 4-메톡시벤질(E)-3-[2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-4-카복시-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로페노에이트를 메틸렌 클로라이드 중에서 0℃하에 옥살릴클로라이드로 처리하여 산할라이드를 수득하고, 이를 수산화암모늄으로 처리하고, 에스테르를 가수분해시켜 표제화합물을 수득하였다.

[실시예 40]

(E)-3-[2-n-부틸-1-[(2-클로로페닐)메틸]-4-디메틸카바모일-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

실시예 39에서와 같이 제조한 4-클로로포르밀이미다졸을 수산화암모늄 대신에 디메틸아민으로 처리하면 표제화합물이 수득된다.

[실시예 41]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-카복시페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

실시예 1[(ii) 방법2, (iii) 및 (iv) 방법B]의 절차에 의하여 2-클로로벤질알코올 대신에 4-카보메톡시벤질알코올을 사용하면 표제화합물(융점 : 250 내지 253℃)이 수득된다.

[실시예 42]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-카복시-2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

2-부틸이미다졸-5-알데히드(16.92g, 0.111몰, 실시예 1방법 2에서 제조된 알콜을 이산화망간산화시켜 제조함), 클로로메틸비발레이트(21.77g, 0.145몰) 및 탄산칼륨(20.07g, 0.145몰)을 200㎖의 디메틸포름아미드 중에 가한 현탁액을 주위온도에서 아르곤하에 4시간 동안 교반시킨다. 이 고체를 여과시켜 제거하고 에테르로 세척한다. 합한 여액을 디에틸에테르와 물사이에 분할시킨다. 에테르상을 물 및 염수로 연속적으로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시키고 진공하에 농축시켜 23.6g의 2-n-부틸-부틸-1-피발릴옥시메틸이미다졸-5-알데히드를 수득하였다.

에틸 4-브로모메틸-3-클로로벤조에이트(5.28g, 0.020몰, 미합중국 특허 제 4,837,333호) 및 2-n-부틸-1-피발로일옥시메틸-이미다졸-5-알데히드(4.45g, 0.0167몰)의 혼합물을 100℃에서 아르곤하에 18시간 동안 가열하였다. 에테르로 반복하여 분쇄하면 6.38g의 결정성염이 수득된다. 이 염을 100㎖의 에틸아세테이트 중에 가한 현탁액을 100㎖의 5% 탄산나트륨 수용액과 함께 0.5시간 동안 교반시킨다. 층을 분리시키고, 수성층을 에틸아세테이트로 세척하고, 합한 유기층을 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시키고 농축시키면 오일이 수득된다. 이 오일을 실리카겔상에서 에틸아세테이트/헥산(1:1)으로 용출시켜 크로마토그라피시켜 1.02g의 2-n-부틸-1-[(4-카보에톡시-2-클로로페닐)메틸]이미다졸-5-알데히드를 수득하였다.

디에틸 2-티에닐 말로네이트(16.8g, 0.0655몰) 및 수산화칼륨(4.41g, 0.0786몰)을 200㎖의 에탄올 중에 가한 용액을 실온에서 아르곤하에 12시간동안 교반시킨후, 진공 중에서 용매를 제거하여 정제하고, 잔사를 물중에 용해시키고 수성층을 염산 및 디에틸에테르로 세척하여 에틸 2-카복시-3-(2-티에닐)프로피오네이트(14g, 0.061몰(을 제조하였다.

5㎖의 톨루엔중에 반-산, 반-에스테르(1.05g, 4.62밀리몰)을 가한 용액을 2-n-부틸-1-(4-카보에톡시-2-클로로페닐)이미다졸-5-알데히드(1.03g, 3.07밀리몰) 및 피페리딘(0.26g, 3.08밀리몰)을 60㎖의 톨루엔중에 용해시킨 환류용액에 가한다. 1시간 간격으로 2회 1g의 반-산, 반-에스테르를 추가하고, 그 후 용액을 17시간 동안 환류시킨다. 톨루엔을 증발시키고 잔사를 실리카겔상에서 2:3 에틸아세테이트-헥산을 사용하여 용출시켜 크로마토그라피시키면 0.39g의 표제화합물의 디에스테르가 수득된다. 이를 2:1 에탄올-물 중에 18시간 동안 5당량의 수산화칼륨으로 가수분해시키고 통상적인 방법으로 처리하여 0.260g의 최종생성물 (융점 : 234 내지 236℃)을 수득하였다. 이 생성물의 NMR은 그의 구조와 일치한다.

[실시예 43]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-설폰아미도페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

실시예 42의 절차에 따라 메틸 4-브로모메틸-3-클로로벤조에이트 대신에 4-브로모메틸벤젠설폰아미드[Braselton등의 Anal. Chem., 48, 1386(1976)]을 사용하면 표제화합물이 수득된다.

[실시예 44]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-카복시-2-니트로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

실시예 42의 절차에 따라 메틸 4-브로모메틸-3-니트로벤조에이트(4-메틸-3-니트로벤조산을 기상의 염산-메탄올로 에스테르화시키고, 이어서 N-브로모석신이미드로 메틸브롬화시켜 제조함)를 사용하면 표제화합물이 수득된다.

[실시예 45]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-카복시-2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

실시예 42의 절차에 따라 에틸 4-브로모메틸-2-클로로벤조에이트(미합중국 특허 제4,837,333호)를 에틸 4-브로모메틸-3-클로로벤조에이트 대신에 사용하면 표제화합물(융점 : 245 내지 246℃)이 수득된다.

[실시예 46]

(E)-3-[1-{(2-클로로페닐)메틸}-2-프로필티오-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

(i) 5-카복시메틸-1-(2-클로로페닐)메틸-2-티오-1H-이미다졸

2-크로로벤질아민(14.2g, 0.1몰) 및 트리에틸아민(13.9㎖, 0.1몰)을 디메틸포름아미드(100㎖)중에 용해시킨 용액을 메틸클로로아세테이트(10.9g, 0.1몰)로 처리하고, 이 혼합물을 50℃에서 3.5시간 동안 가열한다. 냉각된 반응혼합물을 에테르로 희석하고, 고체를 여과시키고, 농축시킨 여액을 실리카겔상에서 6:5 헥산/에틸아세테이트로 섬광 크로마토그라피시키면 15.3g(71%)의 균질의 메틸 2-[N-(2-클로로페닐)메틸]-아미노아세테이트가 생성된다. 이 생성물(15.2g, 0.071몰)을 혼합된 크실렌(100㎖)중에서 98%의 포름산(2.74㎖, 0.0711몰)으로 처리하고, 이 혼합물을 2.5시간동안 딘-스타크(Dean Stark)수분리장치로 환류시킨다. 증발시키면 17.1g(99%)의 메틸 2-[N-(클로로페닐)메틸-N-포르밀)아미노아세테이트가 수득된다. 이러한 포르밀화된 생성물(17.0g, 0.071몰)을 메틸포르메이트(13.3㎖, 0.216몰)중에 용해시키고 나트륨금속(1.79g, 00778g원자)를 테트라 하이드로푸란(325㎖)에 가하고, 이어서 메탄올(3.15㎖, 0.0778몰)을 서서히 가하여 제조한 나트륨메톡사이드 혼합물에 적가한다. 합한 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시킨 후, 증발·건고시킨다. 이러한 조생성물을 50%의 수성메탄올(200㎖)중에 용해시키고, 목탄으로 처리하고 여과시킨후, 용액을 얼음으로 냉각시킨다. 진한 염산을 가하고, 이어서 나트륨 티오시아네이트(8.6g, 0.0885몰)를 물(20㎖)중에 용해시킨 용액을 가한다. 이 혼합물을 90℃에서 유지되는 오일욕으로 2.5시간 동안 가열한 후, 10℃로 냉각시킨다. 침천된 고체를 여과시키고 냉각된 에탄올-물로 세척하고 60℃에서 건조시켜 14.7g(74%)의 5-카복시메틸-1-(2-클로로페닐)메틸-2-티오-1H-이미다졸(융점 : 72 내지 74℃)을 수득하였다.

(ii)1-(2-클로로페닐)메틸-5-카복시메틸-2-프로필티오-1H-이미다졸

5-카복시메틸-1-(클로로페닐)메틸-2-티오-1H-이미다졸(2g, 7.,08몰), 에틸아세테이트(20㎖), 5% 탄산나트륨용액(40㎖) 및 프로필브로마이드(4㎖, 44밀리몰)의 혼합물을 60℃에서 18시간 동안 가열한다. 유기층을 분리시키고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 농축시켜 2.23g의 조생성물을 수득한다. 에테르로 분쇄시켜 1.63g(71%)의 5-카복시메틸-1(2-클로로페닐)메틸-2-프로필티오-1H-이미다졸(융점 : 68 내지 71℃)(헥산으로부터)를 수득하였다.

(iii) (E)-3-[1-(2-클로로페닐)메틸-2-프로필티오-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

무수테트라하이드로푸란(50㎖)중에
5-카복시메틸-1-(2-클로로페닐)메틸-2-프로필티오-1H-이미다졸(3.74g, 11.5밀리몰)을 용액시킨 용액을 -78℃로 아르곤하에 냉각시키고, 톨루엔중에 디이소부틸알루미늄 하이드라이를 용해시킨 용액(1M, 30㎕)을 적가한다. 이 혼합물을 -78℃로 1.5시간동안 교반시킨 후 서서히 실온으로 가온시킨다. 반응혼합물을 동결시킨 묽은 아세트산에 부어 냉각시키고, 생성물을 메틸렌 클로라이드를 추출하고 유기추출물을 물, 5% 탄사나트륨요액 염수로 세척한다. 건조·농축생성물은 연황갈색고체(3.32g)이다. 에탄올/물로 결정화시켜 1-(2-클로로페닐)메틸-5-하이드록시메틸-2-프로필티오-1H-이미다졸(융점 : 98 내지 101℃)을 수득하였다.

표제화합물을 실시예 1(iii 및 iv)의 절차에 의해 2-n-부틸-1-(2-클로로페닐)메틸-5-하이드록시메틸-1H-이미다졸(융점 : 161 내지 162℃) 대신에 1-(2-클로로페닐)메틸-5-하이드록시메틸-2-프로필티오-1H-이미다졸을 사용하여 제조하였다(융점 : 161 내지 162℃).

[실시예 47]

(E)-3-[1-{(2-클로로페닐)메틸}-2-프로페닐티오-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제 화합물은 실시예 46의 절차에 따라 프로필브로마이드 대신에 알릴브로마이드를 사용하여 제조하였다.

[실시예 48]

(E)-3-[{1-(2-클로로페닐)메틸}-2-펜틸티오-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제 화합물은 실시예 46의 절차에 따라 프로필브로마이드 대신에 1-브로모펜탄을 사용하여 제조하였다.

[실시예 49]

(E)-3-[{1-(2-클로로페닐)메틸}-2-벤질티오-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제 화합물은 실시예 46의 절차에 따라 프로필브로마이드 대신에 벤질브로마이드를 사용하여 제조하였

다.

[실시예 50]

(E)-3-[{1-(2-클로로페닐)메틸}-2-사이클로헥실티오-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제 화합물은 실시예 46의 절차에 따라 프로필브로마이드 대신에 사이클로헥실브로마이드를 사용하여 제조하였다.

[실시예 51]

(E)-3-[{1-(2-클로로페닐)메틸}-2-헵틸티오-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제 화합물은 실시예 46의 절차에 따라 프로필브로마이드 대신에 1-브로모헵탄을 사용하여 제조하였다.

[실시예 52]

(E)-3-[{1-(2-클로로페닐)메틸}-2-헥실티오-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제 화합물은 실시예 46의 절차에 따라 프로필브로마이드 대신에 6-블로모-1헥센을 사용하여 제조하였다.

[실시예 53]

(E)-3-[{1-(2-클로로페닐)메틸}사이클로프로필티오-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제 화합물은 실시예 46의 절차에 따라 프로필브로마이드 대신에 사이클로프로필 브로마이드를 사용하여 제조하였다.

[실시예 54]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로-4-(1H-테트라졸-5-일)페닐]메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

실시예 42의 절차에 따라 에틸 4-브로모에틸-3-클로로벤조에이트 대신에 t-부틸 4-브로모메틸-3-클로로벤조에이트(3-클로로-4--메틸벤조산을 진한황산의 존재하에서 2-메틸프로펜으로 에스테르화시키고, 이어서 N-브로모 석신이미드로 메틸브롬화시켜 제조함)을 사용하면 에틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{[2-클로로-4-(카보-t-부톡시)페닐]페틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로페노에이트가 수득된다. t-부틸에스테르를 트리플루오로아세트산을 사용하여 상응하는 산화합물로 전환시켰다.

에틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로-4-카복시페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로페노에이트를 벤젠 중에 가한 현탁액에 티오닐클로라이드를 가한다. 생성된 혼합물을 50℃로 90분 동안 가열한 후, 증발시켜 오일상 잔사로 되게한다. 이 잔사를 헥산 중에 용해시키고 다시 증발시킨다. 산클로라이드를 진한 수산화암모늄으로 처리한후 반응혼합물을 실온에서 16시간동안 교반시킨다. 고체를 여과시키고, 물로 세척하고 50℃에서 진공 중에 건조시키면 1급 아미드유도체가 생성된다.

디메틸 포름아미드를 아세토니트릴 중에 용해시킨 용액에 0℃에서 아르곤하에 옥살릴클로라이드를 가한다. 3분후, 상기 제조된 아미드를 디메틸포름아미드중에 가한 용액을 캐뉼러에 의해 가한다. 5분 후 피리딘을 가하고; 반응혼합물을 0℃에서 5분 동안 추가로 교반시킨 후 에틸아세테이트와 50% 수성염화암모늄 사이에 분할시킨다. 에틸아세테이트층을 물 및 염수로 세척한다. 에틸아세테이트 추출물을 무수황산나트륨으로 건조시키고, 증발시키면 상응하는 니트릴유도체가 수득된다.

상기 제조된 니트릴 및 염화암모늄의 혼합물에 아르곤하에서 교반시키면서 테트라하이드로 푸란을 가한다. 나트륨아지드를 즉시 가하고, 이어서 테트라하이드로푸란으로 세척하고, 반응혼합물을 65℃로 22시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시킨다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 희석시키고, 5분 동안 격렬히 교반시키면서 10% 염사용액으로 처리한다. 에틸아세테이트층을 물 및 염수로 세척한다. 에틸아세테이트층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시켜 에틸(E)-3-[2-n-부틸-1-{[2-클로로-4-(1H-테트라졸-5-일)페닐]메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로페노에이트를 수득했다.

표제의 프로펜산 화합물은 상기 에틸에스테르를 메탄올 중에서 수성염기를 사용하여 염기성 가수분해시켜 제조했다.

[실시예 55]

(E)-[2-n-부틸-1-{(2-니트로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제화합물은 실시예 1의 절차에 따라 2-클로로벤질 브로마이드 대신에 2-니트로벤질 브로마이드를 사용하여 제조했다(융점 : 205 내지 206℃).

[실시예 56]

(E)-[2-n-부틸-1-{(3-니트로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제화합물은 실시예 1의 절차에 따라 2-클로로벤질 브로마이드 대신에 3-니트로벤질 알콜을 사용하여 제조했다(융점 : 182 내지 184℃).

[실시예 57]

(E)-[2-n-부틸-1-{(4-니트로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제화합물은 실시예 42의 절차에 따라 에틸4-브로모메틸-3-클로로벤조에이트 대신에 4-니트로벤질브로마이드를 사용하여 제조했다(융점 : 198 내지 220℃).

[실시예 58]

(E)-[2-n-부틸-1-{(2-트리플루오로메틸페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제화합물은 실시예 1의 절차에 따라 2-클로로벤질 알콜 대신에 2-트리플루오로메틸벤질 알콜을 사용하여 제조했다(융점 : 202 내지 203℃).

[실시예 59]

(E)-[2-n-부틸-1-{(2,3-디클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제화합물은 실시예 1의 절차에 따라 2-클로로벤질 알콜 대신에 2, 3-디클로로벤질을 사용하여 제조했다(융점 : 184 내지 185℃).

[실시예 60]

(E)-[2-n-부틸-1-{(3-메톡시-2-니트로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제화합물은 실시예 20의 절차에 따라 에틸 4-브로모메틸-3-클로로벤조에이트 대신에 3-메톡시-2-니트로벤질 브로마이드를 사용하여 제조했다(융점 : 213 내지 215℃).

[실시예 61]

(E)-[2-n-부틸-1-{(2-사이노페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제화합물은 실시예 1의 절차에 따라 에틸 4-브로모메틸-3-클로로벤조에이트 대신에 2-시아노벤질브로마이드를 사용하여 제조했다(융점 : 210 내지 212℃).

[실시예 62]

(E)-[2-n-부틸-1-{(4-메톡시-3-메틸페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제화합물은 실시예 42의 절차에 따라 에틸 4-브로모메틸-3-클로로벤조에이트 대신에 4-메톡시-3-메틸벤질 브로마이드를 사용하여 제조했다(융점 : 140 내지 141℃).

[실시예 63]

(E)-[2-n-부틸-1-{(3-메톡시페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제화합물은 실시예 1의 절차에 따라 2-클로로벤질 알콜 대신에 3-메톡시벤질알콜을 사용하여 제조했다(융점 : 170 내지 171℃).

[실시예 64]

(E)-[2-n-부틸-1-{(2-메톡시페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제화합물은 실시예 1의 절차에 따라 2-클로로벤질 알코올 및 트리플산 무수물 대신에 2-메톡시벤질 알코올 및 메탄설폰산 무수물을 사용하여 제조했다.(융점 : 186 내지 187℃).

[실시예 65]

(E)-[2-n-부틸-1-{(2-하이드록시페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제화합물은 실시예 64의 절차에 따라 2-메톡시 화합물을 출발물질로 하여 메틸렌 클로라이드 중에서 3 브롬화붕소를 사용하여 제조했다.(융점 : 181 내지 183℃).

[실시예 66]

(E)-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제화합물은 실시예 1의 절차에 의해 3-(2-티에닐)-2-포스포노프로피오네이트 대신에 3-(5-메톡시-2-티에닐)-2-포스포노프로피오네이트를 사용하여 제조했다(융점 : 184 내지 185.5℃).

[실시예 67]

(E)-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(4-메톡시-2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제화합물은 실시예 1의 절차에 의해 3-(2-티에닐)-2-포스포노프로피오네이트 대신에 3-(4-메톡시-2-티에닐)-2-포스포노프로피오네이트를 사용하여 제조했다(융점 : 170 내지 171℃).

[실시예 68]

(E)-3-[2-n-헥실-1-{4-카복시페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제화합물은 실시예 1의 절차에 따라 발레르아미딘메틸에테르 염산염 대신에 카프로일아미딘메틸에테르를 사용하고 2-클로로 벤질 알콜 대신에 4-카보메톡시 벤질 알콜을 사용하여 제조했다(융점 : 210 내지 212℃).

[실시예 69]

(E)-3-[2-n-프로필-1-{2-니트로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제화합물은 실시예 1의 절차에 따라 발레르아미딘메틸에테르 염산염 대신에 부티르아미딘 메틸에테르 염산염을 사용하고 2-클로로 벤질 알콜 대신에 2-니트로벤질알콜을 사용하여 제조했다(융점 : 223℃).

[실시예 70]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-[1-페닐-1-(2-티에닐)메틸]-2-프로펜산

표제화합물은 실시예 1(i, ii, iii, iv [방법B])의 절차에 따라 메틸 3-(2-티에닐)프로파노에이트 대신에 메틸 3-페닐-3-(2-티에닐)프로파노에이트 [Tetra. 44(7) 2055 (1988)에서와 같이 제조됨]을 사용하여 제조했다.(융점 : 204 내지 206℃).

[실시예 71]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-[2-페닐-1-(2-티에닐)에틸]-2-프로펜산

표제화합물은 실시예 1(i, ii, iii, iv [방법B])의 절차에 따라 메틸 3-(2-티에닐)프로파노에이트 대신에 메틸 3-벤질-3-(2-티에닐)프로파노에이트 [Tetra. 44(7) 255 (1988)에서와 같이 제조됨]을 사용하여 제조했다.(융점 : 220 내지 202℃).

[실시예 72]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-{[1-(2-티에닐)펜틸}-2-프로펜산

표제화합물은 실시예 1(i, ii, iii, iv [방법B])의 절차에 따라 메틸 3-(2-티에닐)프로파노에이트 대신에 메틸 3-벤질-3-(2-티에닐)헵타노에이트 [Tetra. 44(7) 2055 (1988)에서와 같이 제조됨]을 사용하여 제조했다.(융점 : 200 내지 202℃).

[실시예 73]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-카복시페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제화합물은 실시예 42의 절차에 따라 에틸 4-브로모메틸-3-클로로벤조에이트 대신에 에틸 2-브로모메틸 벤조에이트를 사용하여 제조했다(융점 : 201 내지 202℃).

[실시예 74]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(3-카복시페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제화합물은 실시예 1(iv, 방법B)의 절차에 따라 2-n-부틸-1-[(4-카보메톡시페닐)메틸]이미다졸-5-알데히드(실시예 42에서 2-n-부틸-1[(4-카보에톡시-2-클로로페닐)메틸]이미다졸-5-알대히드를 제조하기 위해 기재한 방법에 의해 제조됨) 및 메틸 3-(2-티에닐)프로파노에이트를 사용하여 제조했다(융점 : 243 내지 244℃).

[실시예 75]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-하이드록시-3-메틸페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제화합물은 실시예 62에서 제조된 (E)-2-n-부틸-1-(4-메톡시-3-메틸페닐)메틸-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산을 메틸렌 클로라이드 중에서 3브롬화붕소에 의해 탈메틸화시켜 제조했다(융점 : 150 내지 152℃).

[실시예 76]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-카보메톡시페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제화합물은 염기성가수분해 대신에 t-부틸에스테르를 트리플루오로 아세트산 가수분해를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1(iv, 방법B)의 절차에 따라 2-n-부틸-1-[4-카보메톡시페닐)메틸]이미다졸-5-알데히드(실시예 42에서 2-n-부틸-1-[(4-카보에톡시-2-클로로페닐)메틸]이미다졸-5-알데히드를 제조하기 위해 기재한 방법으로 제조함) 및 t-부틸-3-(2-티에닐)프로파노에이트를 사용하여 제조했다(융점 : 217 내지 220℃).

[실시예 77]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-시아노페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제화합물은 염기성가수분해 대신에 탄산나트륨가수분해를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1의 절차에 따라 2-n-부틸-1-[(4-시아노페닐)메틸]이미다졸-5-알데히드(2-n-부틸-1-[(4-카보에톡시-2-클로로페닐)메틸]이미다졸-5-알데히드를 제조하는 방법을 기재한 실시예 42의 방법에 의해 제조함) 및 메틸 3-(2-티에닐)프로파노에이트를 사용하여 제조했다(융점 : 190 내지 192℃)

[실시예 78]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-카바모일페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

실시예 77에서 제조된 메틸(E)-3-[2-n-부틸-1-(4-시아노페닐)메틸-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로파노에이트를 진한 염산으로 가수분해시키면 표제화합물(융점 : 210 내지 212℃)이 수득된다.

[실시예 79]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{[4-(1H-테트라졸-5-일)페닐]메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

실시예 77에서 제조된 메틸(E)-3-[2-n-부틸-1-(4-시아노페닐)메틸-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로파노에이트를 출발물질로 하여 실시예 54에 기재된 절차에 사용하여 제조했다(융점 : 246 내지

248℃).

[실시예 80]

(E)-3-[2-n-프로필-1-{(4-카복시페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제화합물은 실시예 1의 절차에 따라 발레르아미딘 메틸에테르 대신에 부티르아미딘 메틸에테르 염산염을 사용하고 2-클로로벤질 알콜 대신에 4-카보메톡시 벤질 알콜을 사용하여 제조했다(융점 : 250℃(d)).

[실시예 81]

(E)-3-[2-n-프로필-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제화합물은 실시예 1의 절차에 따라 발레르아미딘 메틸에테르 염산염 대신에 부티르아미딘 메틸에테르 염산염을 사용하여 제조했다(융점 : 200℃).

[실시예 82]

(E)-3-[2-n-헥실-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제화합물은 실시예 1의 절차에 따라 발레르아미딘 메틸에테르 염산염 대신에 카프로일아미딘 메틸에테르 염산염을 사용하여 제조했다(융점 : 161 내지 163℃).

[실시예 83]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-카복시-2,3-디클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제화합물은 실시예 42의 절차에 따라 에틸 4-브로모메틸-3-클로로벤조에이트 대신에 메틸 4-브로모메틸-2,3-디클로로벤조에이트(2,3-디클로로-P-크실렌을 질산으로 산화시키고, 이어서 메탄올/염산으로 에스테르화시키고 N-브로모석신이미드로 메틸 브롬화시켜 제조함)을 사용하여 제조하였다.

[실시예 84]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-카복시-2,5-디클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제화합물은 실시예 42의 절차에 따라 에틸 4-브로모메틸-3-클로로벤조에이트 대신에 메틸 4-브로모메틸-3,6-디클로로벤조에이트(2,5-디클로로-P-크실렌을 질산을 사용하여 산화시키고, 이어서 메탄올/염산으로 에스테르화시키고 N-브로모숙신이미드로 메틸 브롬화시켜 제조함)을 사용하여 제조하였다.

[실시예 85]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-카복시나프틸)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산

표제화합물은 실시예 42의 절차에 따라 에틸 4-브로모메틸-3-클로로벤조에이트 대신에 메틸 4-브로모메틸카보메톡시나프탈렌(1,4-디메틸 나프탈렌을 질산으로 산화시키고, 이어서 메탄올/염산으로 에스테르화시키고 N-브로모석신이미드로 메틸 브롬화시켜 제조함)을 사용하여 제조하였다.

[실시예 86]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2,3-디클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜아미드

실시예 59에서 제조된 (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2,3-디클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산을 실시예 54에 기재된 바와 같이 티오닐클로라이드로 처리한 후, 수산화암모늄으로 처리하면 표제화합물(융점 : 185 내지 187℃)이 수득된다.

[실시예 87]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-카바오일페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜아미드

실시예 41에서 제조된 (E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-카복시페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산을 실시예 54에 기재된 바와 같이 티오닐클로라이드로 처리한 후, 수산화암모늄으로 처리하면 표제화합물(융점 : 204 내지 206℃)이 수득된다.

[실시예 88]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-니트로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜아미드

실시예 55에서 제조된 (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-니트로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산을 실시예 54에 기재된 바와 같이 티오닐클로라이드로 처리한 후, 수산화암모늄으로 처리하면 표제화합물(융점 : 183 내지 185℃)이 수득된다.

[실시예 89]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로페녹시 아세트산

5㎖의 글라임중에 수소화나트륨(53㎎, 2.3밀리몰)을 가한 현탁액에 (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로페놀(0.082㎎, 2.0밀리몰, 실시예 17에 기재된 바와 같이 제조됨)을 조금씩 가한다. 30분간 교반시킨 후, 메틸 브로모아세테이트(3.3.5㎎, 2.2밀리몰)를 적가한다. 반응혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨 후, 혼합물을 빙수 중에 붓는다. 생성물을 에틸아세테이트로 3회 추출한다. 합한 유기추출물을 물 및 염수로 세척하고 황산마그네슘 무수물로 건조시킨다. 용매를 진공 중에서 제거한다. 잔사를 실리카겔상에서 헥산/에틸아세테이트(4:6)로 용출시켜 크로마토그라피시키면 2.44㎎(26%)의 표제화합물의 에스테르가 오일로서 수득된다.

이 에스테르를 실시예 1, iv, 방법A(C)에 기재된 바와 같이 비누화시킨다. 융점 : 141 내지 142℃(에틸 아세테이트/메탄올).

[실시예 90]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로페닐글리신

실시예 1에서 제조된 (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산(0.5g, 1.2밀리몰)을 테트라하이드로푸란(12㎖)중에 용해시킨 용액에 N-하이드록시석신이미드(0.153g, 1.33밀리몰)을 가하고, 이어서 5㎖의 테트라하이드로푸한 중의 디사이클로헥실카보디이미드(0.249g, 1.2밀리몰)를 가한다. 반응 혼합물을 35℃에서 1시간동안 가열한 후, 글리신메틸에스테르 염산염(0.197g, 1.57밀리몰) 및 트리에틸아민(0.22㎖, 1.57밀리몰)을 가한다. 반응혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨다. 이 혼합물을 20㎖의 에틸아세테이트로 희석시키고, 고체를 여과시킨다. 여액을 농축, 건고시키고, 잔사를 실리카겔상에서 에틸아세테이트/헥산(4:6)으로 용출시켜 크로마토그라피시키면 0.258g(44%)의 에스테르-아미드가 오일로서 수득된다.

에스테르를 실시예 1(iv, 방법A(C))에 기재된 바와 같이 염기에 의해 비누화 시키면 표제의 산화합물(융점 : 175 내지 177℃)이 수득된다.

[실시예 91]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜아미드

실시예 1에서 제조된 (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산을 실시예 54에 기재된 바와 같이 티오닐클로라이드로 처리한 후 수산화암모늄으로 처리하면 표제화합물(융점 : 184 내지 185℃)이 수득된다.

[실시예 92]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-트리플루오로메틸페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜아미드

실시예 58에서 제조된 (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-트리플루오로메틸페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산을 실시예 54에 기재된 바와 같이 티오닐클로라이드로 처리한 후 수산화암모늄으로 처리하면 표제화합물(융점 : 207 내지 208℃)이 수득하였다.

[실시예 93]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-카보메톡시페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로파노에이트

표제화합물은 실시예 1(iv, 방법B)의 절차에 따라 실시예 42에서 2-n-부틸-1-[(4-카보에톡시-2클로로페닐)메틸]이미다졸-5-알데히드를 제조하기 위해 기재한 방법에 의해 제조된 2-n-부틸-1-[(4-카보메톡시페닐)메틸]이미다졸-5-알데히드 및 에틸 3-(2-티에닐)프로파노에이트를 사용하여 제조하였다(융점 : 130 내지 132℃).

[실시예 94]

일반식(I)의 활성화합물을 경구투여하기 위한 경구투여형태는 하기 성분들을 하기한 바와 같이 비율로 선별, 혼합시키고 경질젤라틴캅셀 중에 충전시킴으로써 제조했다:

성분	양
(E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-카복시페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산	100mg
마그네슘스테아레이트	10mg
락토오스	100mg

[실시예 95]

자당, 황산칼슘 2수화물 및 경구적으로 활성있는 일반식(I)의 화합물을 혼합시키고 10% 젤라틴 용액으로 과립화시킨다. 습윤과립을 선별하고 건조시킨 후 전분, 활석 및 스테아르산과 혼합하고 선별하고 정제

로 압축시킨다.

성분	양
(E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-카복시-2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산	75mg
황산칼슘 2수화물	100mg
자 당	15mg
전 분	8mg
활 석	4mg
스테아르산	2mg

[실시예 96]

(E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-카복시-3-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산(50㎎)을 25㎖의 정상적인 염수 중에 분산시켜 주사 가능한 제제를 제조했다.

[실시예 97]

일반식(I)의 화합물을 투여하기 위한 국부 안과용 액제는 하기성분을 후술하는 비율로 멸균조건하에서

혼합시켜 제조했다.

성분	양(mg/mℓ)
(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산	1.0
2염기성 인산나트륨	10.4
1염기성 인산나트륨	2.4
클로로부탄올	5.0
하이드록시 프로판올 메틸셀룰로오스	5.0
멸균수를 적당량 가하여	1.0mℓ가 되게한다.
1.0N수산화나트륨을 적당량 가하여	PH7.4가 되게한다.

[독성 실험]

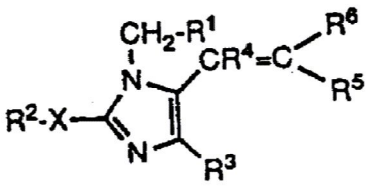
1회 용량 및 용량-범위 연구에서 실시예 41의 화합물은 CD-1 마우스에 경구투여시 3,000 mg/kg까지의 용량에서, 스프라그-돌리 랫트(Sprague-Dawley rats)에서, 비그 개(Beagle dogs)에 경구투여시 1,000mg/kg까지의 용량에서 정맥투여시는 300mg/kg까지의 용량에서 이상이 없었다. 또한, 실시예 41의 화합물은 의식이 있는 개에게 1000mg/kg까지의 용량을 일회로 경구투여했을 때 심장, 호흡 및/또는 신장 기능에 부작용을 전혀 일으키지 않았다. 랫트 및 개를 대상으로한 30일간 경구투여 및 14일간 정맥주사 독성 연구에서, 경구로 일일당 1000mg/kg까지의 용량 및 정맥내주사로 일일당 300mg/kg까지의 용량에서 고려할만한 약물-유도된 독성이 전혀 관찰되지 않았다. 마우스를 대상으로한 3개월간의 경구투여, 마우스를 대상으로한 6개월간의 정구투여 및 개를 대상으로한 6개월간의 경구투여의 독성 연구에서, 각각 일일당 2000, 1000 및 1000mg/kg까지의 용량에서 고려할만한 약물-유도된 독성이 전혀 관찰되지 않았다. 실시예 41의 시험관내에서 박테리아 또는 포유류세포에서 돌연변이원으로 작용하지 않았고 시험관내에서 사람의 혈액에 대하여 용혈성으로 작용하지 않았다.

이들 연구는, 실시예 41의 화합물에 대한 약물학적으로 유효한 경구용량이 고혈압증의 랫트 및 개 모델에서 10mg/kg이기 때문에, 랫트 및 개에 대해 100배 이상의 안전성을 입증하는 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



(I)

상기식에서, R^1은 비치환되거나, Cl, Br, F, I, C_1-C_4알킬, 니트로, CO_2R^7, 테트라졸-5-일, C_1-C_4알콕시,

하이드록시, SC_1-C_4알킬, SO_2NHR^7, SO_3H, $CONR^7R^7$, CN, SO_2C_1-C_4알킬 및 C_nF_{2n+1}(여기에서 n은 1 내지 3이다)중에서 선택된 하나 내지 3개의 치환체에 의해 치환된, 페닐, 비페닐, 나프틸, 또는 아다만틸메틸이고; R^2는 비치환되거나, C_1-C_4 알킬, 니트로, Cl, Br, F, I, 하이드록시, C_1-C_4 알콕시, NR^7R^7, CO_2R^7, CN 및$CONR^7R^7$ 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해 치환된, C_2-C_{10}알킬, C_3-C_{10}알케닐, C_3-C_{10}알키닐, C_3-C_6사이크로알킬 또는$(CH_2)_{0-8}$페닐이며; X는 단일결합, S 또는 O이고; R^3는 수소, Cl, Br, F, I, CHO, 하이드록시메틸, $COOR^7$, $CONR^7R^7$, NO_2, 또는 C_nF_{2n+1}(여기에서 n은 1 내지 3이다)이며; R^4 및 R^5는 독립적으로 수소, C_1-C_6알킬, 티에닐-Y-, 피라졸릴-Y-, 이미다졸릴-Y-, 트리아졸릴-Y-, 푸릴-Y-, 피롤릴-Y-, 트리아졸릴-Y-, 옥사졸릴-Y-, 이속사졸릴-Y-, 피리딜-Y- 또는 테트라졸릴-Y-이고, 단, R^4 및 R^5는 모두 수소 및 C_1-C_4알킬 중에서 선택되어서는 안되며, 헤테로사이클릭 환은 각각 비치환되거나 C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, Cl, Br, F, I, NR^7R^7, CO_2R^7, SO_2NHR^7, SO_3H 또는 $CONR^7R^7$에 의해 치환되어야 하고; Y는 단일결합, S, O 또는 직쇄 또는 측쇄이거나 임의로 페닐 또는 벤질로 치환된 C_1-C_6 알킬이며, 여기에서 아릴 그룹은 각각 비치환되거나 할로, NO_2, CF_3, C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, CN, 또는 CO_2R^7에 의해 치환되고; R^6는 -Z-$COOR^8$ 또는 -Z-$CONR^7R^7$이며; Z는 단일결합; 비닐; $-CH_2-O-CH_2$; C_1 -C_4알킬, 하나 또는 2개의 벤질 그룹, 티에닐메틸 또는 푸릴메틸에 의해 임의 치환된 메틸렌; 또는 $-C(O)NHCHR^9$-(여기에서 R^9는 수소, C_1-C_4알킬, 페닐, 벤질, 티에닐메틸 또는 푸릴메틸이다)이고; R^7은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4알킬 또는 $(CH_2)_m$페닐(여기에서 m은 0 내지 4이다)이며; R^8은 수소, C_1-C_6알킬, 또는 2-디(C_1-C4알킬)아미노-2-옥소에틸이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1이 비치환되거나, 클로로, 플루오로, 트리플루오로메틸, 니트로, 메틸, 메톡시, 하이드록시, 설폰아미도, 시아노, 카복시, 카보-C_1-C_4알콕시, 카바모일 및 테트라졸-5-일 중에서 선택된 하나 내지 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐이고; X가 단일결합이며; R^2가 C_2-C_8 알킬이고; R^3가 수소, 클로로, 플루오로 또는 트리플루오로메틸이며; R^4가 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; R^5가 각각 메틸 또는 메톡시에 의해 임의로 치환된 티에닐메틸, 푸릴메틸, 이미다졸릴메틸 또는 피리딜메틸이며; R^6가 COOH, $COOC_1$-C_2 알킬 또는$CONH_2$인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, E(트랜스)이성체인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, (E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-카복시페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 5

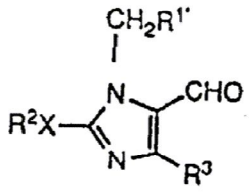
제1항에 있어서, (E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-카복시-3-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산, (E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-카복시-2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산, (E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-카보메톡시페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산, (E)-3-[2-n-헥실-1-{(4-카복시페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산, (E)-3-[2-n-프로필-1-{(4-카복시페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산, (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-니트로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산, (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-푸릴)메틸-2-프로펜산, (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(4-이미다졸릴)메틸-2-프로펜산, (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(3-티에닐)메틸-2-프로펜산, (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(5-메틸-2-티에닐)메틸-2-프로펜산, (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-시아노페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산, (E)-3-[2-n-부틸-1-{(4-메톡시-3-메틸페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산,
(E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(4-피리딜)메틸-2-프로펜산, (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(5-메톡시-2-티에닐)메틸-2-프로펜산, (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2,3-디클로로페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산, 또는 (E)-3-[2-n-부틸-1-{(2-트리플루오로메틸페닐)메틸}-1H-이미다졸-5-일]-2-(2-티에닐)메틸-2-프로펜산; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 7

일반식(II)의 화합물을 염기의 존재하에서 일반식 (A)의 화합물과 반응시켜 제1항에서 정의한 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법:



(II)

$(C_1-C_4$알콕시$)_2P(O)CH(R^5)COOC_1-C_6$알킬 (A)

상기식에서, R^2, R^3, R^5 및 X는 제1항에서 정의한 바와 같고; $R^{1'}$은 $R^{1'}$ 상의 치환체로서 테트라졸-5-일, 하이드록시 또는 COOH가 포함되지 않음을 단서로하여 제1항에서 정의된 R^1과 동일하다.

청구항 8

제1항에 따른 일반식(I)의 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 함유하여 안지오텐신 II 수용체 길항작용이 병인인 질병을 치료하는데 유용한 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항에 따른 일반식(I)의 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 함유하여 고혈압증을 치료하는데 유용한 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항에 따른 일반식(I)의 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 함유하여 울혈성 심부전증을 치료하는데 유용한 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항에 따른 일반식(I)의 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 함유하여 신장병을 치료하는데 유용한 약제학적 조성물.

청구항 12

제7항에 있어서, 제조된 일반식(I)의 에스테르 화합물을 환원시킨다음 C_1-C_6알킬할로아세테이트와 반응시켜 Z가 $-CH_2-O-CH_2-$인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 13

제7항에 있어서, 제조된 일반식(I)의 에스테르 화합물을 가수분해시킨다음 아미노-생성 시약의 존재 하에서 적절히 치환된 아미노산과 반응시켜 Z가 $-C(O)NHCHR^9-$이고 R^9가 수소, C_1-C_4알킬, 페닐, 벤질, 티에닐메틸, 또는 푸릴메틸인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 14

제7항에 있어서, 제조된 일반식(I)의 에스테르 화합물을 환원시킨다음 C_1-C_6알킬클로로포르메이트와 반응시킨 후 포스핀 리간드의 존재하에서 일산화탄소와 반응시켜 Z가 메틸렌 그룹인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 15

제7항에 있어서, Z가 메틸렌 그룹인 제조된 일반식(I)의 에스테르 화합물을 리튬, 디알킬아미드 및 알킬화제와 차례로 반응시켜 Z가 C_1-C_4알킬, 벤질, 티에닐메틸 또는 푸릴메틸에 의해 치환된 메틸렌 그룹인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 16

제7항에 있어서, R^1 그룹이 C_1-C_4알콕시에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 탈보호시켜 R^1 그룹이 하이드록시에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 17

제7항에 있어서, R^1 그룹이 $CO_2C_1-C_4$알킬에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 가수분해시켜 R^1 그룹이 카복시에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 18

제7항에 있어서, R^1 그룹이 카복시에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 할로겐화제로 처리하고, 이어서 암모니아와 반응시켜 1급 아미드로 전환시킨다음, 옥살릴클로라이드 및 디메틸포름아미드로 탈수시키고, 아지드와 반응시켜, R^1 그룹이 테트라졸-5-일 그룹에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 19

제7항에 있어서, R^6가 -Z-$COOC_1$-C_6알킬인 일반식(I)의 화합물을 가수분해시켜 R^6가 -Z-COOH인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 20

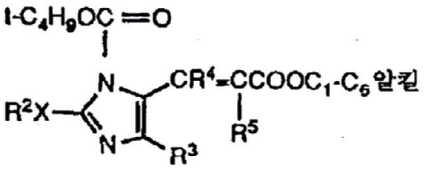
제7항에 있어서, R^6가 -Z-COOH인 일반식(I)의 화합물을 할로겐화제로 처리한다음 적절히 치환된 아민과 반응시켜 R^6가 -Z-$CONR^7R^7$이고 R^7가 수소, C_1-C_4알킬 또는 $(CH_2)_{0-4}$페닐인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 21

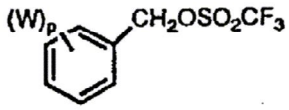
제7항에 있어서, 제조된 일반식(I)의 화합물을 산 또는 염기와 반응시켜 일반식(I) 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법.

청구항 22

일반식(III)의 화합물을 일반식(IV)의 화합물과 반응시켜 제1항에서 정의한 일반식 (I)의 화합물을 제조하는 방법:



(III)



(IV)

상기식에서, R^2, R^3, R^4, R^5 및 X는 제1항에서 정의한 바와 같고; W는 Cl, Br, F, I, C_1-C_4알킬, 니트로, CO_2C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시 SC_1-C_4알킬, CN, SO_2C_1-C_4알킬, SO_2NHR^7, $NHSO_2C_1$-C_4알킬 또는 C_nF_{2n+1}(여기서, n은 1 내지 3이다), p는 0 내지 3이고, R^7은 수소, C_1-C_4 알킬 또는 $(CH_2)_{0-4}$페닐이다.

청구항 23

제22항에 있어서, 제조된 일반식(I)의 에스테르 화합물을 환원시킨다음 C_1-C_6알킬할로아세테이트와 반응시켜 Z가 -CH_2-O-CH_2-인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 24

제22항에 있어서, 제조된 일반식(I)의 에스테르 화합물을 가수분해시킨다음 아미노-생성 시약의 존재 하에서 적절히 치환된 아미노산과 반응시켜 Z가 -C(O)NHCHR^9-이고 R^9가 수소, C_1-C_4알킬, 페닐, 벤질, 티에닐메틸, 또는 푸릴메틸인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 25

제22항에 있어서, 제조된 일반식(I)의 에스테르 화합물을 환원시킨다음 C_1-C_4알킬클로로포르메이트와 반응시킨 후 포스핀 리간드의 존재 하에서 일산화탄소와 반응시켜 Z가 메틸렌 그룹인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 26

제22항에 있어서, Z가 메틸렌 그룹인 제조된 일반식(I)의 에스테르 화합물을 리튬 디알킬아미드 및 알킬화제와 차례로 반응시켜 Z가 C_1-C_4알킬, 벤질, 티에닐메틸 또는 푸릴메틸에 의해 치환된 메틸렌 그룹인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 27

제22항에 있어서, R^1 그룹이 C_1-C_4알콕시에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 탈보호시켜 R^1 그룹이 하이드록시에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 28

제22항에 있어서, R^1 그룹이 CO_2C_1-C_4알킬에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 가수분해시켜 R^1 그룹이 카복시에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 29

제22항에 있어서, R^1 그룹이 카복시에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 할로겐화제로 처리하고, 이어서 암모니아와 반응시켜 1급 아미드로 전환시킨다음, 옥살릴클로라이드 및 디메틸포름아미드로 탈수시키고, 아지드와 반응시켜, R^1 그룹이 테트라졸-5-일 그룹에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 30

제22항에 있어서, R^6가 -Z-$COOC_1$-C_6알킬인 일반식(I)의 화합물을 가수분해시켜 R^6가 -Z-COOH인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 31

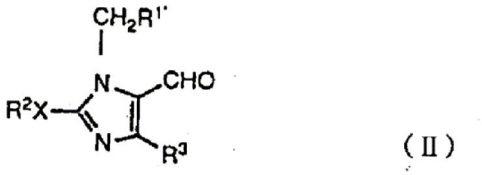
제22항에 있어서, R^6가 -Z-COOH인 일반식(I)의 화합물을 할로겐화제로 처리한다음 적절히 치환된 아민과 반응시켜 R^6가 -Z-$CONR^7R^7$이고 R^7가 수소, C_1-C_4알킬 또는 $(CH_2)_{0-4}$페닐인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 32

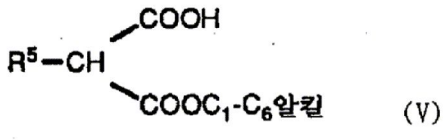
제22항에 있어서, 제조된 일반식(I)의 화합물을 산 또는 염기와 반응시켜 일반식(I) 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법.

청구항 33

일반식(II)의 화합물을 염기의 존재하에서 일반식(V)의 화합물과 반응시켜 제1항에서 정의한 일반식(I) 화합물을 제조하는 방법:



(II)



(V)

상기식에서, R^2, R^3, R^5 및 X는 제1항에서 정의한 바와 같고; $R^{1'}$은 R^1 상의 치환체로서 테트라졸-5-일, 하이드록시 또는 COOH가 포함되지 않음을 단서로하여 제1항에서 정의된 R^1과 동일하다.

청구항 34

제33항에 있어서, 제조된 일반식(I)의 에스테르 화합물을 환원시킨다음 C_1-C_6알킬할로아세테이트와 반응시켜 Z가 -CH_2-O-CH_2-인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, 제조된 일반식(I)의 에스테르 화합물을 가수분해시킨 다음 아미노-생성 시약의 존재하에서 적절히 치환된 아미노산과 반응시켜 Z가 -C(O)NHCHR^9-이고 R^9가 수소, C_1-C_4알킬, 페닐, 벤질, 티에닐메틸, 또는 푸릴메틸인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 36

제33항에 있어서, 제조된 일반식(I)의 에스테르 화합물을 환원시킨다음 C_1-C_6

알킬클로로포르메이트와 반응시킨 후 포스핀 리간드의 존재 하에서 일산화탄소와 반응시켜 Z가 메틸렌

그룹인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 37

제33항에 있어서, Z가 메틸렌 그룹인 제조된 일반식(I)의 에스테르 화합물을 리튬 화합물을 리튬 디알킬 아미드 및 알킬화제로와 차례로 반응시켜 Z가 C_1-C_4알킬, 벤질, 티에닐메틸 또는 푸릴메틸에 의해 치환된 메틸렌 그룹인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 38

제33항에 있어서, R^1 그룹이 C_1-C_4알콕시에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 탈보호시켜 R^1 그룹이 하이드록시에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 39

제33항에 있어서, R^1 그룹이 CO_2C_1-C_4알킬에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 가수분해시켜 R^1 그룹이 카복시에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 40

제33항에 있어서, R^1 그룹이 카복시에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 할로겐화제로 처리하고, 이어서 암모니아와 반응시켜 1급 아미드로 전환시킨다음, 옥살릴클로라이드 및 디메틸포름아미드로 탈수시키고, 아지드와 반응시켜, R^1 그룹이 테트라졸-5-일 그룹에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 41

제33항에 있어서, R^6가 -Z-$COOC_1$-C_6알킬인 일반식(I)의 화합물을 가수분해시켜 R^6가 -Z-COOH인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 42

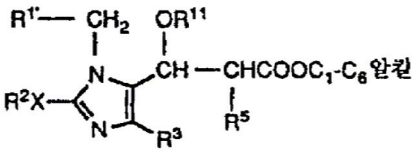
제33항에 있어서, R^6가 -Z-COOH인 일반식(I)의 화합물을 할로겐화제로 처리한다음 적절히 치환된 아민과 반응시켜 R^6가 -Z-$CONR^7R^7$이고 수소, C_1-C_4알킬 또는 $(CH_2)_{0-4}$페닐인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 43

제33항에 있어서, 제조된 일반식(I)의 화합물을 산 또는 염기와 반응시켜 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법:

청구항 44

일반식(VI)의 화합물을 염기와 반응시켜 제1항에서 정의한 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법:



(VI)

상기식에서, R^2, R^3, R^5 및 X는 제1항에서 정의한 바와 같고; $R^{1'}$은 $R^{1'}$ 상의 치환체로서 테트라졸-5-일, 하이드록시 또는 COOH가 포함되지 않음을 단서로하여 제1항에서 정의된 R^1과 동일하며; R^{11}은 $COCH_3$ 또는 SO_2CH_3이다.

청구항 45

제44항에 있어서, 제조된 일반식(I)의 에스테르 화합물을 환원시킨다음 C_1-C_6알킬할로아세테이트와 반응시켜 Z가 $-CH_2-O-CH_2-$인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 46

제44항에 있어서, 제조된 일반식(I)의 에스테르 화합물을 가수분해시킨다음 아미노-생성 시약의 존재하에서 적절히 치환된 아미노산과 반응시켜 Z가 $-C(O)NHCHR^9-$이고 R^9-이고 R^9가 수소, C_1-C_4알킬, 페닐, 벤질, 티에닐메틸, 또는 푸릴메틸인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 47

제44항에 있어서, 제조된 일반식(I)의 에스테르 화합물을 환원시킨다음 C_1-C_6알킬클로로포르메이트와 반응시킨 후 포스핀 리간드의 존재하에서 일산화탄소와 반응시켜 Z가 메틸렌 그룹인 일반식(I)의 화합물을

제조하는 방법.

청구항 48

제44항에 있어서, Z가 메틸렌 그룹인 제조된 일반식(I)의 에스테르 화합물을 리튬 디알킬아미드 및 알킬화제와 차례로 반응시켜 Z가 C_1-C_4알킬, 벤질, 티에닐메틸 또는 푸릴메틸에 의해 치환된 메틸렌 그룹인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 49

제44항에 있어서, R^1 그룹이 C_1-C_4알콕시에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 탈보호시켜 R^1 그룹이 하이드록시에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 50

제44항에 있어서, R^1 그룹이 CO_2C_1-C_4알킬에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 가수분해시켜 R^1 그룹이 카복시에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 51

제44항에 있어서, R^1 그룹이 카복시에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 할로겐화제로 처리하고, 이어서 암모니와 반응시켜 1급 아미드로 전환시킨다음, 옥살릴클로라이드 및 디메틸포름아미드로 탈수시키고, 아지드와 반응시켜, R^1 그룹이 테트라졸-5-일 그룹에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 52

제44항에 있어서, R^6가 -Z-$COOC_1$-C_6알킬인 일반식(I)의 화합물을 가수분해시켜 R^6 가 -Z-COOH인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 53

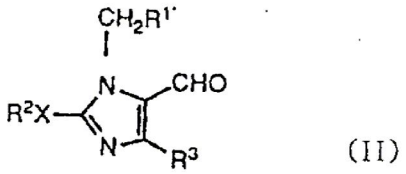
제44항에 있어서, R^6가 -Z-COOH인 일반식(I)의 화합물을 할로겐화제로 처리한 다음 적절히 치환된 아민과 반응시켜 R^6가 -Z-$CONR^7R^7$이고 R^7가 수소, C_1-C_4알킬 또는 $(CH_2)_{0-4}$페닐인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 54

제44항에 있어서, 제조된 일반식(I)의 화합물을 산 또는 염기와 반응시켜 일반식(I) 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법.

청구항 55

일반식(II)의 화합물을 염기의 존재하에서 아세트산 무수물중의 적절한 헤테로사이클릭 아세트산과 반응시켜 제1항에서 정의 한 일반식(I) 화합물을 제조하는 방법:



(II)

상기식에서, R^2, R^3 및 X는 제1항에서 정의한 바와 같고; $R^{1'}$은 R^1 상의 치환체로서 테트라졸-5-일, 하이드록시 또는 COOH가 포함되지 않음을 단서로하여 제1항에서 정의된 R^1과 동일하다.

청구항 56

제55항에 있어서, 제조된 일반식(I)의 에스테르화물을 환원시킨다음 C_1-C_6알킬할로아세테이트와 반응시켜 Z가 -CH_2-O-CH_2-인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 57

제55항에 있어서, 제조된 일반식(I)의 에스테르 화합물을 가수분해시킨다음 아미노-생성 시약의 존재하에서 적절히 치환된 아미노산과 반응시켜 Z가 -C(O)NHCHR^9-이고 R^9가 수소, C_1-C_4알킬, 페닐, 벤질, 티에닐메틸, 또는 푸릴메틸인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 58

제55항에 있어서, 제조된 일반식(I)의 에스테르 화합물을 환원시킨다음, C_1-C_6알킬클로로포르메이트와 반

응시킨 후 포스핀 리간드의 존재하에서 일산화탄소와 반응시켜 Z가 메틸렌 그룹인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 59

제55항에 있어서, Z가 메틸렌 그룹인 제조된 일반식(I)의 에스테르 화합물을 리튬 디알킬아미드 및 알킬화제와 차례로 반응시켜 Z가 C_1-C_4 알킬, 벤질, 티에닐메틸 또는 푸릴메틸에 의해 치환된 메틸렌 그룹인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 60

제55항에 있어서, R^1 그룹이 C_1-C_4알콕시에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 탈보호시켜 R^1 그룹이 하이드록시에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 61

제55항에 있어서, R^1 그룹이 CO_2C_1-C_4알킬에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 가수분해시켜 R^1 그룹이 카복시에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 62

제55항에 있어서, R^1 그룹이 카복시에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 할로겐화제로 처리하고, 이어서 암모니와 반응시켜 1급 아미드로 전환시킨다음, 옥살릴클로라이드 및 디메틸포름아미드로 탈수시키고, 아지드와 반응시켜, R^1 그룹이 테트라졸-5-일 그룹에 의해 치환된 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 63

제55항에 있어서, R^6가 -Z-COOC_1-C_6알킬인 일반식(I)의 화합물을 가수분해시켜 R^6가 -Z-COOH인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 64

제55항에 있어서, R^6가 -Z-COOH인 일반식(I)의 화합물을 할로겐화제로 처리한다음, 적절히 치환된 아민과 반응시켜 R^6가 -Z-CONR^{7}R^{7}이고 R^7가 수소, C_1-C_4알킬 또는 $(CH_2)_{0-4}$페닐인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 65

제55항에 있어서, 제조된 일반식(I)의 화합물을 산 또는 염기와 반응시켜 일반식(I) 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법.