

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 31/33

(11) 공개번호 특1999-0077751

(43) 공개일자 1999년 10월 25일

(21) 출원번호 10-1999-0007925
(22) 출원일자 1999년 03월 10일
(30) 우선권 주장 60/077,699 1998년 03월 12일 미국(US)
(71) 출원인 화이자 프로덕츠 인코포레이티드 실버스타인 아써 에이.
미국 코네티컷주 06340 그로튼 이스턴 포인트 로드
(72) 발명자 쇼웰헨리제임즈
미국 코네티컷주 06498 웨스트브루크시 사이드 애비뉴 231
웨링거엘로라진느
미국 메릴랜드주 21779 로러스 빌 메인 스트리트 4256
(74) 대리인 김창세

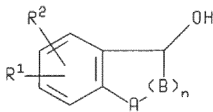
심사청구 : 있음

(54) 동종 이식거부 반응을 억제하기 위한 약학 조성물

요약

본 발명은 유효량의 하기 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염과 사이클로스포린 A 또는 FK506의 조합을 포함하는, 포유류의 동종이식 거부반응을 억제하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

화학식 1



상기 식에서,

n , A , B , R^1 및 R^2 는 명세서에서 정의되는 바와 같다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 사람을 비롯한 포유류의 동종이식 거부반응을 방지하기 위한, 특정 벤조피란 및 벤조-접합된 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 산 부가염을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

혈관신생된 기관, 피부 또는 조직의 동종이식 거부반응은 T 림프구가 중추적인 핵심 역할을 하는 고도로 복합적인 일련의 체액성 상호작용을 특징으로 한다. T 세포가 이식 거부반응을 개시하고 조절하지만, 이식 실패의 원인은 세포 및 작동물질 메카니즘의 혼합된 분포이다. 이러한 이식 파괴를 유도하는 광범위한 배열의 작동물질 메카니즘은 동종항체 의존성 메카니즘(B-림프구) 항원-특이성 세포독성 T-세포 및 대식세포를 비롯한 다양한 비특이성 작동물질 세포, 자살(natural killer, NK) 세포, 다형핵 백혈구(polymorphonuclear leukocyte(PMN), 예를 들면 호중구, 호산구), 및 림포카인-활성화된 살인(lymphokine-activated killer, LAK) 세포를 포함한다. 이식 거부반응을 매개하는 세포 경로는 다중적이고 복합적이다.

급성 세포 거부반응은 이식편 안으로 면역세포가 이식된 결과이다. 림프구는 외부 항원을 인식하고 증식성 팽창을 겪게되며 체액성 물질, 즉 항체, 시토키닌, 및 증식성 매개체와 반응한다. 또한, 비특이적으로 단핵세포/대식세포 결합의 각종 세포를 보강하고/활성화하며 이식 조직을 침윤

시키고 파괴한다. 또한, 이러한 점에서 많은 입상 림프구 및 PMN이 이식중에 발견될 수 있다.

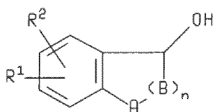
또한, 대부분의 이식은 차가운 허혈성 시기 및 공여체 동맥의 혈관수축에 기인하여 허혈성 손상을 입은 후 재관류 및 이식 직후 높은 투여량의 면역억제를 경험하게 된다. 이러한 현상은 염증성 세포, 일차적으로 단핵세포, 대식세포 및 PMN에 의한 이식의 침윤을 특징으로 한다. 공여체 동맥성 내피 세포는 허혈성-재관류 상해의 일차적인 목표가 되기 매우 쉽다. 이러한 병소는 계속해서 면역/염증성 반응을 증폭시키고 영속시키는 T-세포 및 대식세포로 이루어진 내피의 국부적 만성 세포성 면역 반응, 및 결과적으로 만성 면역 손상과 결합된 순수한 내피 및 기능의 손상을 특징으로 한다.

이식 조직 관련된 동맥경화증의 영향은 생존 시간이 증가함에 따라 증가한다. 병소는 신속하게 (3개월 안에) 발전되고 이식편의 동맥류를 통해 발생한다. 만성 거부반응은 이식편 기능의 점진적인 손상을 유도하고 이식된 기관의 장기간 생존을 상당히 위협한다.

발명이 이루고자하는 기술적 과제

본 발명은 유효량의 하기 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 산 부가염과 사이클로스포린 A 또는 FK506의 결합된 처방제를 포함하는, 사람을 비롯한 포유류의 동종이식 거부 반응을 억제하기 위한 약학 조성물을 제공한다:

화학식 1



상기 식에서,

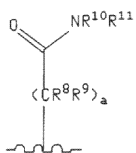
n은 1, 2 또는 3이고,

A는 산소, 황, CH₂, NH 또는 N(C₁-C₆) 알킬이고,

B는 CR⁴R⁵[여기서, R⁴ 및 R⁵는 각각 수소, (C₁-C₆) 알킬, R⁶R⁷(C₁-C₅) 알킬 및 R⁶R⁷(C₁-C₆) 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₆) 알킬, (C₃-C₈) 사이클로알킬, (C₆-C₁₀)아릴 또는 (C₄-C₉) 헤테로아릴(이때, 아릴 및 헤테로아릴 치환체는 플루오로, 클로로, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, 퍼플루오로(C₁-C₆)알킬, 퍼플루오로(C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)알킬설퍼닐, (C₆-C₁₀)아릴설퍼닐, (C₁-C₆) 알킬설폰닐, (C₆-C₁₀)아릴설폰닐 및 R¹⁴(C₆-C₁₀)아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 선택적으로 치환된다)이고, 이때 R¹⁴는 수소, 플루오로, 클로로, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, 퍼플루오로(C₁-C₆)알킬, 퍼플루오로(C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)알킬설퍼닐 또는 (C₁-C₆)알킬설폰닐이거나; 또는 R⁴ 및 R⁵는 이들이 부착된 탄소원자와 함께 (C₄-C₇)사이클로알킬기를 형성할 수도 있다]이고,

R¹은 테트라졸릴, 카복시, 1 또는 2개의 (C₁-C₆)알킬기에 의해 치환된 카복시(C₂-C₆)알케닐; (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₇)사이클로알킬, (C₃-C₇)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬(이때, 상기 알킬 또는 사이클로알킬기는 하이드록시, 카복시 또는 테트라졸릴에 의해 선택적으로 치환된다); 또는 하기 화학식 2의 기:

화학식 2



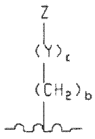
[여기서, a는 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₆) 알킬이고,

R¹⁰ 및 R¹¹은 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, (C₁-C₆)알킬, 퍼플루오로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆) 알킬설퍼닐, (C₆-C₁₀)아릴설퍼닐, R¹⁵설폰닐(이때, R¹⁵는 (C₁-C₆)알킬, 퍼플루오로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬, (C₆-C₁₀)아릴 또는 (C₄-C₉)헤테로아릴이다), 또는 (C₆-C₁₀)아릴(이때, 각각의 아릴 또는 헤테로아릴 치환체는 플루오로, 클로로, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, 퍼플루오로(C₁-C₆)알킬, 퍼플

루오로(C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)알킬설피닐, (C₁-C₆)알킬설포닐 및 (C₆-C₁₀)아릴설포닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 선택적으로 치환된다)이다]; 또는 하기 화학식 3의 기:

화학식 3



[여기서, b는 0, 1, 2 또는 3이고,

c는 0 또는 1이고,

Y는 산소, 황, CH₂, NH 또는 N(C₁-C₆)알킬이고,

Z는 (C₆-C₁₀)아릴 또는 (C₄-C₉)헤테로아릴(이때, 아릴 또는 헤테로아릴 치환체는 플루오로, 클로로, 하이드록시에 의해 치환될 수 있는 (C₁-C₆)알킬, R¹²SO₂NH(이때, R¹²는 (C₁-C₆)알킬 또는 퍼플루오로(C₁-C₆)알킬이다), R¹³SO₂NHCO(이때, R¹³은 (C₁-C₆)알킬, (C₆-C₁₀)아릴 또는 (C₄-C₉)헤테로아릴이고, 이들 아릴 또는 헤테로아릴 치환체는 R¹⁴, (C₆-C₁₀)아릴 또는 R¹⁴(C₆-C₁₀)아릴(이때, R¹⁴는 상기 정의한 바와 같다)에 의해 선택적으로 치환된다), (R¹⁵SO₂)NH, (R¹⁵CO)NH, (R¹⁵CO₂)NH(이때, R¹⁵는 상기 정의한 바와 같다), (C₁-C₆)알콕시, 퍼플루오로(C₁-C₆)알킬, 퍼플루오로(C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)알킬설피닐, (C₁-C₆)알킬설포닐, 카복시, 테트라졸릴 또는 상기 화학식 2의 기로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 선택적으로 치환된다)이다]이고,

R²는 수소, 플루오로, 클로로, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, 퍼플루오로(C₁-C₆)알킬, 퍼플루오로(C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)알킬설피닐, (C₆-C₁₀)아릴설피닐, (C₁-C₆)알킬설포닐 또는 (C₆-C₁₀)아릴설포닐이다.

발명의 구성 및 작용

본원에서 사용된 바와 같은 '알킬'이란 용어는 달리 지시되지 않으면, 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭 잔기 또는 이들의 조합을 갖는 포화된 1가 탄화수소 라디칼을 포함한다.

본원에서 사용된 바와 같은 '알콕시'란 용어는 '알킬'이 상기 정의한 바와 같은 0-알킬기를 포함한다.

본원에 사용된 '아릴'이란 용어는 달리 나타내지 않는 한, 방향족 탄화수소로부터 1개의 수소가 제거됨으로써 유도된 유기 라디칼(예: 플루오로, 클로로, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, (C₁-C₆)알콕시, (C₆-C₁₀)아릴옥시, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시 및 (C₁-C₆)알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환된 페닐 또는 나프틸)을 포함한다.

본원에 사용된 '헤테로아릴'이란 용어는 달리 나타내지 않는 한, 방향족 헤테로사이클릭 화합물로부터 1개의 수소가 제거됨으로써 유도된 유기 라디칼(예: 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, (C₁-C₆)알콕시, (C₆-C₁₀)아릴옥시, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시 및 (C₁-C₆)알킬로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환된 피리딜, 푸릴, 피로일, 티에닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 테트라졸릴, 피라지닐, 피리미딜, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조푸릴, 이소벤조푸릴, 벤조티에닐, 피라졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 퓨리닐, 카바졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 벤즈티아졸릴 또는 벤족사졸릴)을 포함한다.

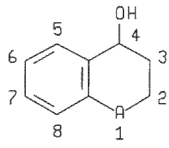
본원에서 사용되는 '결합된 처방제'란 용어는 화합물 P 또는 화학식 1의 화합물을 FK-506 또는 사이클로스포린 A와 조합하여 일차 면역억제제 양생법에 추가의 제제로서 사용하는 것을 말한다. 2가지 활성 제제는 동일한 투여 형태의 일부로서 투여될 수 있으나, 꼭 필수적인 것은 아니다.

화합물 P는 (+)-2-[3,4-디하이드로(3S,4R)-4-하이드록시-3-(4-페닐-페닐메틸)-7-(2H,1-벤조피란)]사이클로펜탄 카복실산으로서 정의된다.

FK506은 [3S-[3R*[E(1S*,3S*,4S*)], 4S*, 5R*, 8S*, 9E, 12R*, 14R*, 15S*, 16R*, 18S*, 19S*, 26aR*]]-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-헥사데스하이드로-5,19-디하이드록시-3-[2-(4-하이드록시-3-[2-(4-하이드록시-3-메톡시사이클로헥실)-1-메틸-에테닐]-14,16-디메톡시-4,10,12,18-테트라메틸-8-(2-프로페닐)-15,19-에폭시-3H-피리도[2,1-c][1,4]옥사아자사이클로트리코신-1,7,20,21(4H,23H)-테트론으로서 정의된다.

본원에서 CSA로서 정의되는 바와 같은 사이클로스포린 A는 사이클로[[(E) -(2S,3R,4R)-하이드록시-4-메틸-2-(메틸아미노)-6-옥테노일]-L-2-아미노부틸릴-N-메틸글리실-N-메틸-L-로이실-L-발릴-N-메틸-L-로이실-L-알라닐-D-알라닐-N-메틸-L-로이실-N-메틸-L-로이실-N-메틸-L-발릴]로서 정의된다.

본원에서 사용된 바와 같은, n이 2인 화학식 1의 환상에서 위치는 다음과 같이 정의된다:



화학식 1의 화합물은 키랄 중심을 가질 수 있고 따라서 상이한 에난티오머 형태로 존재한다. 본 발명은 화학식 1의 화합물의 모든 광학 이성질체 및 거울상 이성질체 및 이들의 혼합물에 관한 것이다.

본 발명의 바람직한 실시양태는 투여된 화합물이 n이 2인 화합물인 상기 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태는 투여된 화합물이 A가 산소인 화합물인 상기 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태는 투여된 화합물이 n이 2이고 B가 3-위치에서 CR^4R^5 (이때, R^4 는 수소이고 R^5 는 벤질, 4-플루오로벤질, 4-페닐벤질, 4-(4-플루오로페닐)벤질 또는 페녹시이다)인 상기 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태는 투여된 화합물이 R^2 가 수소 또는 플루오로인 화합물인 상기 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태는 투여된 화합물이 n이 2이고 R^1 이 7-위치에서 2-카복시페닐, 2-카복시-5-클로로페닐, 2-카복시-4-클로로페닐, 2-카복시-3-플루오로페닐, 2-카복시-5-플루오로페닐, 2-카복시-5-클로로페닐, 2-카복시-5-트리플루오로메틸페닐, 2-트리플루오로메틸설포닐아민-5-플루오로페닐, 2-카복시-4-플루오로페닐, 2-카복시-6-플루오로페닐, 2-테트라조일-5-플루오로페닐 또는 3-카복시페닐인 조성물이다.

본 발명의 또 다른 실시양태는 투여된 화합물이 n이 2이고 A가 산소이고, B가 3-위치에서 CR^4R^5 (이때, R^4 는 수소이고 R^5 는 벤질, 4-플루오로벤질, 4-페닐벤질, 4-(4-플루오로페닐)벤질 또는 페녹시이다)이고, R^2 는 수소 또는 플루오로이고, R^1 이 7-위치에서 2-카복시페닐, 2-카복시-5-클로로페닐, 2-카복시-4-클로로페닐, 2-카복시-3-플루오로페닐, 2-카복시-5-플루오로페닐, 2-카복시-5-트리플루오로메틸페닐, 2-트리플루오로메틸설포닐아민-5-플루오로페닐, 2-카복시-4-플루오로페닐, 2-카복시-6-플루오로페닐, 2-테트라조일-5-플루오로페닐 또는 3-카복시페닐인 조성물이다.

본 발명의 특히 바람직한 실시양태는 투여된 화합물이

(3S,4R)-7-(2-카복시페닐)-4-하이드록시-3-벤질-2H-1-벤조피란;

(3S,4R)-7-(2-카복시-5-클로로페닐)-4-하이드록시-3-벤질-2H-1-벤조피란;

(3S,4R)-7-(2-카복시-4-클로로페닐)-4-하이드록시-3-벤질-2H-1-벤조피란;

(3S,4R)-7-(2-카복시-3-플루오로페닐)-4-하이드록시-3-벤질-2H-1-벤조피란;

(3S,4R)-7-(2-카복시-4-플루오로페닐)-4-하이드록시-3-벤질-2H-1-벤조피란;

(3S,4R)-7-(2-카복시-5-플루오로페닐)-4-하이드록시-3-벤질-2H-1-벤조피란;

(3S,4R)-7-(2-카복시-5-트리플루오로메틸페닐)-4-하이드록시-3-벤질-2H-1-벤조피란;

(3S,4R)-7-(2-트리플루오로메틸설포닐아민-5-플루오로페닐)-4-하이드록시-3-벤질-2H-1-벤조피란;

(3S,4R)-7-(2-테트라조일-5-플루오로페닐)-4-하이드록시-3-벤질-2H-1-벤조피란; 및

(3S,4R)-7-(3-카복시페닐)-4-하이드록시-3-벤질-2H-1-벤조피란

으로 이루어진 군으로부터 선택된 상기 조성물이다.

화학식 1의 벤조피란 및 벤조-접합된 화합물은 미국 특허 제 5,552,435 호 및 PCT 국제특허번호 제 PCT/IB95/00397 호에 기술되고 언급된 합성 방법중 하나 이상에 의해 제조될 수 있다. 미국 특허 제 5,552,435 호 및 PCT 국제특허출원 제 PCT/IB95/00397 호는 그 전문이 본원에서 참조로서 인용된다.

본 발명의 화합물은 좌제 및 관장제를 사용하여 경구, 비경구 및 국부적 경로를 비롯한 다양한 경로를 통해 사람에게 투여될 수 있다. 경구 투여시, 약 0.5 내지 1000 mg/일, 유리하게는 약 5 내지 500 mg/일의 투여량이 단일 투여량으로 또는 3회로 나눈 투여량으로 투여될 수 있다. 정맥내 투여에 있어서, 투여량은 약 0.1 내지 500 mg/일, 유리하게는 약 1.0 내지 100 mg/일이다. 정맥내 투여는 연속 적하를 포함할 수 있다. 치료할 대상의 연령, 체중 및 상태 및 당해 기술분야의 숙련인들에게 잘 공지된 선택된 특정 투여경로에 따라 변형이 다양하게 발생할 것이다.

FK506(타크롤리무스(Tacrolimus))는 수술 후 처음 48시간 안에 매 12시간 마다 0.10 내지 0.15

mg/체중 kg으로 경구적으로 투여된다. 투여량은 눈금을 통해 혈청 타크로리무스에 의해 모니터링된다.

사이클로스포린 A(샌드문 오랄(Sandimmune oral) 또는 정맥내 제형 또는 네오랄(Neoral), 경구 용액 또는 캡슐)이 수술후 48시간 안에 매 12시간 마다 5 mg/kg/체중으로 경구적으로 투여된다.

본 발명의 화합물은 단독으로 투여될 수 있으나, 일반적으로 의도된 투여 경로 및 표준 약학적 실행을 고려하여 선택된 약학적 담체와 혼합된 형태로 투여될 것이다. 예를 들면, 본 발명의 조성물은 전분 또는 락토오스와 같은 부형제를 함유하는 정제 형태로, 또는 단독 또는 부형제와 혼합된 형태로 캡슐로 경구적으로, 또는 향미제 또는 착색제를 함유하는 엘릭시르제 또는 현탁액 형태로 투여될 수 있다. 상기 조성물은 예를 들면 근육내로, 정맥내로 또는 피하로 주입될 수 있다. 비경구 투여에 있어서, 상기 조성물은 용액 등장액을 제조하기 위해 예를 들면, 충분한 염 또는 글루코즈를 함유할 수 있는 살균 수용액 형태로 가장 잘 사용된다.

생체내 이식술의 쥐 심장 컷바퀴 모델

방법: 비-혈관신생된 심장 조직 이식술의 신속하고 용이한 2-주 쥐 생체시험, 즉 급성 동종 거부 반응의 쥐 심장 컷바퀴 모델을 사용하여 동종이식 거부반응상에 면역억제성 의약의 투여량-반응 관계를 측정한다. 이러한 모델에서, 공여체 BALB/C(H²^d) 신생아 심장을 혈관 문합술 없이 수용체 C3H/HeN(H²^k) 컷바퀴 낭 안으로 이식한다. 생존 심장은 재혈관신생되고 통상적으로 날짜 3 내지 6에 박동하는 것으로 가정한다. 미처리된 동종이식은 날짜 12 전에 실패한다(MST = 10.5 ± 0.9 d, n = 13). 동종이식은 계속해서 생존하였다. 모든 화합물은 날짜 0 내지 17에 투여된다. 화합물 P[(+)-2-[3,4-디하이드로(3S,4R)-4-하이드록시-3-(4-페닐-페닐메틸)-7-(2H,1-벤조피란)]사이클로펜탄 카복실산]을 0.5% 메틸셀룰로즈중에서 경구적으로 투여하였다. CSA 및 FK506을 염수중에 복강내 주입에 의해 투여하였다. 이식을 다른 날짜(6 내지 18)에 수축을 위해 육안 시험에 의해 평가하고 이식 생존은 수축이 멈추는 이식 후 날짜로서 정의한다. 날짜 6 내지 18의 효과 데이터를 평균 생존일(±SD)로서 나타내고 로그 랭크 분석(Log Rank Analysis)에 의해 분석하였다. 이식 생존 값을 날짜 18일에 결정하였다. 날짜 18에서 임의의 이식 생존율을 통계용으로 검열하였다.

결과: 이러한 연구에서, 화합물 P 및 사이클로스포린 A 또는 FK506과의 결합된 처방의 효과를 단일 처방에서 투여된 날짜 18의 이식 생존율로서 평가하였다. 연구를 매릴랜드주 소재의 랜달 모리스(Randall Morris)와 공동연구하는 스탠포드 메디칼 센터(Stanford Medical Center)에서 수행하였다. 급성 거부반응에서 단일제제로서 화합물 P의 효과는 가장 높은 투여량, 즉 300 mg/kg/일에서 상당하였다(p<0.01); 단 낮은 시험 투여량에서(200, 100 및 30 mg/kg)에서 그렇지 않았다. CSA의 하위 적정량과 조합된 100 및 30 mg/kg에서 화합물 P는 효과적이고 추가의 면역억제성을 나타내는 것으로 나타났다. 하위 최적 투여량의 FK506(0.4 mg/kg)과 조합된 30, 100 및 300 mg/kg에서 화합물 P는 또한 동종이식 생존시 추가의 효과를 나타냈다(하기 표 1 및 표 2 참조).

[표 1]

이식 생존율에 발휘되는 단일 처방의 효과

처리	평균 ± 표준편차	로그 랭크 p 값 (vs No Rx)	n
화합물 P (30 mg/kg/d)	11.0 ± 1.1	0.2534	6
화합물 P (100 mg/kg/d)	10.3 ± 0.7	0.5586	8
화합물 P (200 mg/kg/d)	10.3 ± 0.7	0.5586	8
화합물 P (300 mg/kg/d)	11.8 ± 1.1	0.0045	11
CSA (5 mg/kg/d)	10.4 ± 0.8	0.8623	10
CSA (10 mg/kg/d)	>15.3 ± 3.0	0.0001	9
CSA (20 mg/kg/d)	>17.8 ± 0.7	<0.0001	9
FK506 (0.2 mg/kg/d)	11.6 ± 1.3	0.0220	10
FK506 (0.4 mg/kg/d)	12.4 ± 0.9	0.0005	9
FK506 (0.6 mg/kg/d)	>16.9 ± 1.8	<0.0001	9
FK506 (0.8 mg/kg/d)	>17.8 ± 0.6	>0.0001	12
MPA (100 mg/kg/d)	13.6 ± 1.9	0.0001	9
MPA (150 mg/kg/d)	16.6 ± 1.9	<0.0001	9
처리 안함	10.5 ± 0.9	NA	13

[표 2]

이식 생존율에 발휘되는 결합된 처방으로서 화합물 P의 효과

처 리 (T1), 처 리(T2)	평균 ± 표준편차	로그 랭크 p 값 (vs T1)	로그 랭크 p 값 (vs T2)	n
화 합 물 P (30 mg/kg), CSA (5 mg/kg)	12.2 ± 1.1	0.0555	0.0020	10
화 합 물 P (30 mg/kg), CSA (10 mg/kg)	>17.2 ± 1.7	<0.0001	0.1934	10
화 합 물 P (30 mg/kg), FK506 (0.4 mg/kg)	14.5 ± 2.1	0.0024	0.0156	8
화 합 물 P (100 mg/kg), CSA (5 mg/kg)	13.3 ± 1.4	0.0003	0.0003	9
화 합 물 P (100 mg/kg), CSA (10 mg/kg)	>17.8 ± 0.6	<0.0001	0.1356	10
화 합 물 P (100 mg/kg), FK506 (0.4 mg/kg)	>14.9 ± 2.7	0.0002	0.0179	9
화 합 물 P (100 mg/kg), FK506 (0.6 mg/kg)	>18.0 ± 0.0	<0.0001	0.2381	9
화 합 물 P (300 mg/kg), CSA (5 mg/kg)	15.1 ± 1.3	<0.0001	<0.0001	13
화 합 물 P (300 mg/kg), CSA (10 mg/kg)	>16.9 ± 1.6	<0.0001	0.5589	13
화 합 물 P (300 mg/kg), FK506 (0.4 mg/kg)	>17.4 ± 1.0	<0.0001	<0.0001	10
화 합 물 P (300 mg/kg), FK506 (0.6 mg/kg)	>17.6 ± 0.9	<0.0001	0.2930	9

결론: 따라서, CSA 또는 FK506의 하위 최적 투여량과 조합된 30, 100 및 300 mg/kg으로서 화합물 P는 이러한 유력한 이식 모델에서 CSA 및 FK506과 함께 투여량을 낮추는 추가의 또는 상승적인 효과를 갖는다.

본 발명은 하기 실시예로 예시되며, 단 이들 실시예로 한정되는 것은 아니다.

실시예 1

A. 2',4'-디하이드록시-3-클로로프로피오페논

레소르시놀(200 g, 1.82 mol) 및 3-클로로프로피온산(200 g, 1.84 mol)의 교반된 혼합물에 트리플루오로메탄 설폰산(1 kg)을 한 번에 첨가하였다. 용액을 서서히 45분에 걸쳐 80°C에서 가열한 후 실온까지 15분 동안 냉각시키고 클로로포름(4.0 L) 안으로 부어넣었다. 유기 부분을 서서히 물 속으로 부어넣고(4.0 L) 층을 분리하였다. 수성층을 클로로포름(2 × 2.0 L)으로 추출하였다. 결합된 유기층을 염수로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 배기시 농축하여 오렌지색 반고체(244.1 g)를 수득하고 이를 다음 단계에서 조질로 사용하였다.

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): 12.56(1H, s), 7.63(1H, d, J=7.6Hz), 6.37-6.46(2H, m), 3.92(2H, t, J=6.3Hz), 3.41(2H, t, J=6.3Hz).

B. 7-하이드록시벤조피란-4-온

2N-수산화나트륨(10.0L)의 냉각된(5°C) 용액에 단계 A(244.1 g)의 화합물을 한 번에 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 더운 수조를 사용하여 데우고 5°C까지 다시 냉각하고 pH를 2까지 6M 황산(1.2 L)로 조절하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 3.0 L로 3회 추출하고 염수(1 × 2.0L)로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 배기시 농축하여 갈색 고체를 수득하였다. 헥산으로 연마하고 여과하여 표제화합물 173.7 g(58% 수율)을 수득하였다. M.P.(융점) 136 - 137 °C

C. 7-[(트리플루오로메틸설포닐)옥시]-벤조피란-4-온

메틸렌 클로라이드(3.0L)중 단계 B의 화합물(173.7 g, 1.05 mol)의 교반된 용액에 -78°C에서 트리 에틸아민(320 g, 3.16 mol) 및 디메틸아미노피리딘(2.5 g)을 첨가하였다. 완전히 용해한 후, 트리플루오로메탄 설폰산(327 g, 1.16 mol)을 20분에 걸쳐 적가하고, 물질을 30분 동안 -78 °C에서 교반한 후 실온까지 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 포화된 암모늄 클로라이드 용액(2.5 L) 안으로 부어 넣고 층을 분리하였다. 수성층을 메틸렌 클로라이드 2 × 2.0 L으로 추출 하였다. 결합된 유기 분획을 물(1 × 1.0 L)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 여과하였다. 진공중 농축하여 붉은색 오일을 수득하였다. (8:1) 헥산:에틸 아세테이트로 용리하면서 실리카겔(1 kg)상에서 크로마토그래피하여 용매 제거 후 표제생성물 211.1 g을 수득하였다(69% 수율). M.P.: 43 -44 °C

D. 7-[(트리플루오로메틸설포닐)옥시]-3-페닐메틸-벤조피란-4-온

메탄올 183 mL중 단계 C의 생성물(27 g, 91.2 mmol)의 생성물의 교반된 용액에 벤즈알데히드(11.1 mL, 109 mmol)을 첨가하고 피롤리딘(9.1 mL, 109 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였고 0°C까지 냉각시키고 여과하였다. 고체를 1회 빙냉 메탄올 50 mL로 세척하고 진공중에 건조시켰다; 표제화합물 35.2 g(75% 수율)을 회수하였다. M.P.: 133-135 °C

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): 8.11(1H, d, J=8.7Hz), 7.91(1H, bs), 7.40-7.51(2H, m), 7.24-7.38(3H, m),

6.97(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 6.91(1H, d, J=2.4Hz), 5.40(1H, bs).

E. 7-[(트리플루오로메틸설포닐)옥시]-3-페닐에틸-벤조피란-4-온

파르 진탕 플라스크 500 mL 안에 에틸 아세테이트 250 mL 중 단계 D의 화합물(26.6 g, 69.2 mmol)의 용액에 탄소 촉매상의 10% 팔라듐(1.3 g)을 첨가하였다. 혼합물을 약 3시간 후 수소 흡입이 멈출 때까지 40 psi에서 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트(규조토의 상표명)를 통해 여과하고 팔라듐 촉매를 제거하고, 실리카겔(헥산-에테르)상에서 크로마토그래피하여, 표제화합물 25.1 g(94% 수율)을 수득하였다. M.P.: 56 - 58°C.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): 8.01(1H, d, J=8.5Hz), 7.20-7.35(5H, m), 6.981-6.96(2H, m), 4.42(1H, dd, J=11.6, 4.4Hz), 4.22(1H, dd, J=11.6Hz, 8.7Hz), 3.26(1H, dd, J=14.0, 4.4Hz), 2.90-3.05(1H, m), 2.70(1H, dd, J=14.0, 8.7Hz).

F. 7-[(트리메틸스타닐)-3-페닐에틸-벤조피란-4-온

디옥산 200 mL 중 단계 E의 화합물(9.20 g, 25.0 mmol)의 교반된 용액에 리튬 클로라이드(3.20, 75.0 mmol), Pd(PPh₃)₄(1.15 g, 1.0 mmol), 부틸화 하이드록시톨루엔 3 결정 및 헥사메틸디틴(9.0 g, 27.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 가열하여 약 1.5시간 동안 환류하고 실온까지 냉각시키고 포화된 수성 암모늄 클로라이드 용액 150 mL 안으로 부어넣었다. 혼합물을 디에틸 에테르 3 × 150 mL로 추출하고 결합된 유기 분획을 염수로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 진공중 증발시켜 황색 반고체를 수득하고, 이를 실리카겔상에서 크로마토그래피(5:1 헥산:에테르)하여 표제화합물 8.90 g(89% 수율)을 수득하였다. M.P.: 84 - 86°C

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): 7.85(1H, d, J=8.7Hz), 7.18-7.37(5H, m), 7.14(1H, d, J=8.7Hz), 7.11(1H, s), 4.38(1H, dd, J=11.6, 4.5Hz), 4.17(1H, dd, J=11.6Hz, 8.4Hz), 3.28(1H, dd, J=14.0, 4.4Hz), 2.84-2.95(1H, m), 2.71(1H, dd, J=14Hz, J=11.0Hz), 0.31(9H, s)

G. 7-(3-카보메톡시페닐)-3-페닐에틸-벤조피란-4-온

디메틸포름아미드(DMF)(35 mL) 중 단계 F(7.0 g, 17.5 mmol)의 화합물의 교반된 용액에 Pd(PPh₃)₂Cl₂(490 mg, 0.7 mmol), BHT 3 결정 및 메틸-3-요오도벤조에이트(5.0 g, 19.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 환류하에 교반하고 실온까지 냉각시키고 포화된 수성 암모늄 클로라이드 용액 150 mL을 부어 넣었다. 혼합물을 디에틸 에테르 3 × 150 mL로 추출하고 결합된 추출물을 물 2 × 100 mL 및 이어서 염수로 세척하였다. 상기 용액을 황산나트륨상에서 건조시키고 여과하고 진공중에 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 실리카겔상에서 크로마토그래피(4:1 헥산:에테르 용리)하여 표제화합물을 점성 오일로서 6.51 g 수득하였다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): 8.29(1H, t, J=1.6Hz), 8.06(1H, dd, J=7.6, 1.6Hz), 8.00(1H, d, J=8.2Hz), 7.79(1H, dd, J=7.6Hz, 1.6Hz), 7.53(1H, t, J=7.6Hz), 7.22-7.36(7H, m), 4.41(1H, dd, J=11.6, 4.5Hz), 4.21(1H, dd, J=11.6, 8.5Hz), 3.94(3H, s), 3.31(1H, dd, J=14.0, 4.4Hz), 2.91-2.99(1H, m), 2.73(1H, dd, J=14.0, 11.1Hz)

H. 7-(3-카보메톡시페닐)-4-하이드록시-3-페닐에틸-벤조피란

메탄올 35 mL 중 단계 G의 화합물(6.50 g, 17.5 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 보로하이드라이드(940 mg, 26.0 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 어두운 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 포화된 수성 암모늄 클로라이드 용액(75 mL) 안에 부어넣고 디에틸 에테르 3 × 75 mL로 추출하였다. 결합된 추출물을 염수로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시키고 여과하고 진공중에 농축하여 황색 오일을 수득하였다. 4:1 헥산:에테르로 용리하면서 실리카겔상에서 크로마토그래피하여 표제화합물의 시스 환 이성질체 3.26 g을 일단 수득한 후 표제화합물의 트랜스 이성질체 1.98 g을 점성 오일로서 수득하였다. 총 수율 81%

시스 환 이성질체: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.26 (1H, t, J=1.7Hz), 8.02 (1H, dt, J=7.8, 1.7Hz), 7.76 (1H, dt, J=7.8, 1.7Hz), 7.50 (H, t, J=7.8Hz), 7.41 (1H, d, J=7.9Hz), 7.31 (1H, d, 7.3Hz), 7.14-7.25 (6H, m), 4.58 (1H, t, J=7.2Hz), 4.28 (1H, dd, J=9.1, 2.5Hz), 4.03 (1H, dd, J=9.1, 5.4Hz), 3.93 (3H, s), 2.78 (1H), 2.77 (1H, dd, J=13.7, 6.2Hz), 2.58 (1H, dd, J=13.7, 9.1Hz), 2.20-2.29 (1H, m), 1.83 (1H, d, J=7.2Hz).

트랜스 환 이성질체: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.23 (1H, t, J=1.7Hz), 7.98 (1H, dt, J=7.8Hz), 7.74 (1H, t, J=7.8Hz, 1.7Hz), 7.48 (1H, t, J=7.8Hz), 7.20-7.36 (6H, m), 7.15 (1H, dd, J=8.0, 1.8Hz), 7.09 (1H, d, J=1.8Hz), 4.56 (1H, dt, J=4.7, 3.8Hz), 4.12-4.19 (2H, m), 3.92 (3H, s), 2.90 (1H, dd, J=13.6, 8.4Hz), 2.70 (1H, dd, J=13.6, 7.2Hz), 2.36-2.39 (1H, m), 1.75 (1H, d, J=4.7Hz).

I. N-α-t-부톡시카보닐-L-트립토판-7-[(3-카보메톡시페닐)-3-페닐에틸]-크로만-4-일-에스테르

CH₂Cl₂ 70 mL 중 단계 H(2.5 g, 6.7 mmol)의 화합물의 교반된 용액에 DMAP(897 mg, 7.34 mmol, 1.1 당량), DCC(1.51 g, 7.34 mmol, 1.1 당량) 및 N-t-Boc-L-트립토판(2.4 g, 8.01 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 여과하고 1M HCl 및 염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 진공중에 농축하였다. 크로마토그래피(실리카겔-3:1 사이클로헥산:에테르)로 덜 극성인 부분입체 이성질체(R_f = 0.3) 860 mg 및 더욱 극성인 이동 부분

입체 이성질체($R_f = 0.2$) 700 mg을 수득하였다.

극성이 더 낮은 생성물(3S,4R) : $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.29 (1H, s), 8.03 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.77-7.83 (2H, m), 7.52 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.02-7.33 (5H, m), 6.64 (1H, s), 5.65 (1H, s), 5.06 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 4.58-4.62 (1H, m), 3.95 (3H, s), 3.73-3.85 (2H, m), 3.18-3.28 (2H, m), 2.45-2.61 (2H, m), 2.09-2.15 (1H, brd s), 1.39 (9H, s). 극성이 더 큰 생성물(3R,4S) : $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.25 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.94 (1H, brd s), 7.74 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=11.9$ Hz), 7.48 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.09-7.38 (H, m), 6.95 (1H, s), 5.61 (1H, s), 5.08 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 4.55-4.60 (1H, m), 3.94 (3H, s), 3.73-3.76 (2H, m), 3.22-3.35 (2H, m), 2.42-2.60 (2H, m), 1.90-1.96 (1H, m), 1.39 (9H, s).

J. 3S,4R-7-(3-카복시페닐)-4-하이드록시-3-페닐메틸-2H-1-벤조피란

메탄올 10 mL중 단계 K의 덜 극성인 4R,3S 트립토판 에스테르의 교반된 용액(840 mg, 1.08 mmol)에 2M NaOH 용액 10 mL를 첨가하였다. 혼합물을 8시간 동안 환류하고 냉각시키고 1M HCl로 pH 4까지 산성화하였다. 부연 유화액을 에틸 아세테이트 3 × 20 mL로 추출하였고 결합된 유기 분획을 염수로 세척하고 MgSO_4 상에서 건조하였다. 여과 및 용매를 진공중에 제거하여 황색 발포체를 수득하였다. 크로마토그래피(실리카겔-에틸 아세테이트:헥산:아세트산 -35:75:1)하여 생성물 210 mg을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3CN): 8.22 (1H, t, 1.7Hz), 7.97 (1H, dt, $J=7.8$, 1.7Hz), 7.87 (1H, dt, $J=7.8$, 1.7Hz), 7.55 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.15-7.36 (6H, m), 7.10 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 4.44 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 4.19 (1H, dd, $J=9.1$, 2.5Hz), 3.97 (1H, dd, $J=9.1$, 5.4Hz), 2.72 (1H, dd, $J=13.7$, 6.2Hz), 2.51 (1H, dd, $J=13.7$, 9.1Hz), 2.04-2.20 (3H, m). $[\alpha]_D^{+11.1}$, $C=1.00$ (메탄올). M.P.=210-212°C.

극성이 더 큰 3R,4S 트립토판-에스테르(700 mg)를 상기과 같이 비누화반응시켜 3R,4S 예난타오머를 수득한다: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN): 8.22 (1H, t, 1.7Hz), 7.97 (1H, dt, $J=7.8$, 1.7Hz), 7.87 (1H, dt, $J=7.8$, 1.7Hz), 7.55 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.15-7.36 (6H, m), 7.10 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 4.44 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 4.19 (1H, dd, $J=9.1$, 2.5Hz), 3.97 (1H, dd, $J=9.1$, 5.4Hz), 2.72 (1H, dd, $J=13.7$, 6.2Hz), 2.51 (1H, dd, $J=13.7$, 9.1Hz), 2.04-2.20 (3H, m). $[\alpha]_D=-11.0$ at $c=1.01$ (메탄올). M.P.=209-211°C.

K. 트랜스-3-페닐메틸-4-하이드록시-7-(3-카복시페닐)-2H-1-벤조피란

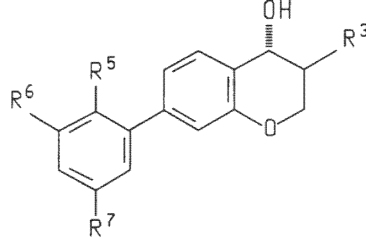
단계 H의 트랜스 환 이성질체를 단계 J에서와 같이 비누화하여 상응하는 산을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3CN): 8.22 (1H, t, 1.7Hz), 7.97 (1H, dt, $J=7.8$, 1.7Hz), 7.87 (1H, dt, $J=7.8$, 1.7Hz), 7.55 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.15-7.36 (6H, m), 7.10 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 4.44 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 4.19 (1H, dd, $J=9.1$, 2.5Hz), 3.97 (1H, dd, $J=9.1$, 5.4Hz), 2.72 (1H, dd, $J=13.7$, 6.2Hz), 2.51 (1H, dd, $J=13.7$, 9.1Hz), 2.04-2.20 (3H, m). M.P. 210-212°C.

실시예 2

상기 실시예 1에 따라 비누화에 의해 하기 표 3a 및 표 3b의 화합물을 제조하였다. 융점의 단위는 °C이다.

[표 3a]

				
R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	생성물
4-페닐벤질	CO ₂ H	H	Cl	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): 7.61-7.67 (4H, m), 7.29-7.46 (6H, m), 6.93 (1H, brd d, J=7.9Hz), 6.80 (1H, br s.), 4.38 (1H, d, J=4.9Hz), 4.16 (1H, brd d, J=11.0Hz), 4.02 (1H, dd, J=11.0, 5.6Hz), 2.96 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.26 (1H, m).
벤질	CO ₂ H	H	OCH ₃	시스 ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): 7.96 (1H, d, J=8.7Hz), 7.24-7.38 (5H, m), 7.16 (1H, d, J=8.0Hz), 6.88 (1H, dd, J=8.7, 2.6Hz), 6.75-6.83 (3H, m), 4.51 (1H, d, J=2.9Hz), 4.06-4.15 (2H, m), 3.84 (3H, s), 2.90 (1H, dd, J=13.6, 8.2Hz), 2.70 (1H, dd, J=13.6, 7.2Hz), 2.27-2.39 (1H, m).
벤질	CO ₂ H	H	OCH ₃	트랜스 ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): 7.97 (1H, d, J=8.7Hz), 7.17-7.31 (6H, m), 6.85 (2H, dt, J=14.3, 2.8Hz), 6.81-6.85 (2H, m), 4.50 (1H, d, J=4.1Hz), 4.20 (1H, dd, J=11.2, 2.6Hz), 3.94 (1H, dd, J=11.2, 4.8Hz), 3.86 (3H, s), 2.76 (1H, dd, J=13.8, 6.2Hz), 2.52 (1H, dd, J=13.2, 9.4Hz), 2.22-2.30 (1H, m).
벤질	CO ₂ H	H	Cl	시스 ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): 7.83 (1H, d, J=8.4Hz), 7.16-7.38 (7H, m), 7.09 (1H, d, J=8.9, 1.1Hz), 6.72-6.84 (2H, m), 4.47 (1H, d, J=2.8Hz), 4.02-4.12 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J=13.6, 8.1Hz), 2.62 (1H, 13.6, 7.4Hz), 2.22-2.38 (1H, m).

[표 3b]

벤질	CO ₂ H	H	Cl	트랜스 ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): 7.86 (1H, d, J=8.3Hz), 7.14-7.42 (8H, m), 6.76-6.84 (2H, m), 4.48 (1H, d, J=4.2Hz), 4.12 (1H, dd, J=11.7, 2.6Hz), 3.92 (1H, dd, J=11.7, 4.4Hz), 2.73 (1H, dd, J=13.7, 6.1Hz), 2.50 (1H, dd, J=13.7, 9.5Hz), 2.14-2.26 (1H, m).
벤질	CO ₂ H	H	H	시스 ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): 7.88 (1H, dd, J=7.7, 1.2Hz), 7.49 (1H, t, J=7.7Hz), 7.11-7.39 (8H, m), 6.82-6.89 (2H, m), 4.49 (1H, d, J=3.0Hz), 4.06-4.11 (2H, m), 2.87 (1H, dd, J=13.6, 8.0Hz), 2.63 (1H, dd, J=13.6, 7.4Hz), 2.28-2.38 (1H, m).
벤질	CO ₂ H	H	H	트랜스 ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): 7.88 (1H, dd, J=7.7, 1.2Hz), 7.52 (1H, t, J=7.7Hz), 7.10-7.41 (8H, m), 6.83-6.90 (2H, m), 4.43 (1H, d, J=4.2Hz), 4.12 (1H, dd, J=11.2, 2.9Hz), 3.88 (1H, dd, J=11.2, 4.5Hz), 2.75 (1H, dd, J=13.7, 5.8Hz), 2.51 (1H, dd, J=13.7, 9.5Hz), 2.14-2.25 (1H, m), MP 82-84°C.
4-페닐벤질	CO ₂ H	H	F	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO d ₆): 7.8 (1H, dd), 7.01-7.67 (3H, m), 7.29-7.46 (6H, m), 6.93 (1H, brd d), 6.80 (1H, d), 4.38 (1H, d), 4.16 (1H, brd d), 4.01 (1H, dd), 2.96 (1H, m), 2.54 (1H, m), 2.22 (1H, m).

실시예 3

실시예 11에 따라 상응하는 에스테르의 비누화에 의해, 7-(4-하이드록시-3-카복시페닐)-4-하이드록시-3-페닐메틸-2H-1-벤조피란을 제조하고 융점은 158 내지 160°C (시스) 및 173 내지 175 °C (트

랜스)이다.

실시예 4

A. 7-[5-플루오로-(2-(4,4-디메틸-2-옥사졸리닐)페닐)]-3-페닐메틸렌-1-벤조피란-4-온

N₂하에서 -78℃에서 2-(4-플루오로페닐)-4,4-디메틸-2-옥사졸린(테트라하이드로푸란 중 1.0 당량, 5M 농도)의 교반된 용액에 hexanone n-부틸리튬(1.1 당량, 2.5 M 용액)을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 -78℃에서 교반한 후 ZnCl₂(에테르 중 1M 용액, 1.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간에 걸쳐 10℃까지 가열하여 2-(4-플루오로페닐-2-클로로아연)-4,4-디메틸-2-옥사졸린(단리되지 않음)을 수득하였다. 이러한 용액에 7-[(트리플루오로메틸)설폰]옥시]-3-페닐메틸렌-1-벤조피란-4-온(1.0 당량) 및 Pd(PPh₃)₄(0.02 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 환류하고(68℃) 실온까지 냉각시키고 NH₄Cl 용액 안으로 부어 넣었다. 용액을 디에틸에테르로 3회 추출하고 결합된 유기 분획을 MgSO₄상에서 건조하였다. 여과한 후 용매를 진공중에 제거하고 칼럼 크로마토그래피(실리카겔-2:1 hexan:에테르)하여 표제화합물을 황색 고체로서 수득하였다. 65% 수율, M.P.: 110-112℃. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): 8.04(1H,d), 7.91(1H,s), 7.78(1H,dd), 7.41-7.52(3H,m), 7.31(2H,d), 7.06-7.18(3H,m), 7.02(1H,s), 5.40(2H,s), 3.86(2H,s), 1.31(6H,s).

B. (3S*,4R*)-7-[5-플루오로-(2-(4,4-디메틸-2-옥사졸리닐)페닐)]-4-하이드록시-3-페닐메틸-2H-1-벤조피란

THF(0.1 M)중 단계 A의 화합물의 교반된 용액에 LiAlH₄(에테르 중 1M, 2.2 당량)을 10분 동안 적가하였다. 혼합물을 실온까지 가열하고 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃까지 냉각하고 로셸(Rochelle) 염으로 급냉시키고 구조도를 통해 여과하였다. 수성층을 에틸아세테이트로 2회 추출하고 결합된 유기층을 염수로 세척하고 MgSO₄상에서 건조하였다. 용매를 여거하여 황색 오일을 수득하였다. 실리카겔(에틸아세테이트:hexan)상에서 크로마토그래피하여 백색 고체의 60% 수율을 수득하였다. M.P.: 65 내지 70℃(분해됨). C₂₇H₂₆N₂O₃F에 대한 분석치: C, 75.15; H, 6.07; N, 3.25. 실측치: C, 74.75, H, 6.02, N, 3.09. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): 7.70(1H,dd), 7.02-7.37(8H,m), 6.96(1H,dd), 7.91(1H,d), 4.51(1H,d), 4.23(1H,dd), 4.39(1H,dd), 3.87(2H,dd), 2.74(1H,dd), 2.55(1H,dd), 2.18-2.28(1H,m), 1.31(6H,d).

C. (3S*,4R*)-7-(2-카복시-5-플루오로페닐)-4-하이드록시-3-페닐메틸-2H-1-벤조피란

단계 B로부터의 화합물을 실온에서 메틸 요오드화물(0.5 M)중에 용해하고 24시간 동안 교반하였다. 메틸 요오드화물을 진공중에 제거하였고, 오일성 고체를 CH₂Cl₂중에 용해시키고 용매를 진공중에 제거하였다. 이러한 작업을 반복하여 흔적량의 메틸 요오드화물을 제거하였다. 고체를 메탄올(0.5M)중에 용해시키고 2M NaOH(0.5 M)를 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 환류하고 실온까지 냉각시키고 pH 2까지 1M HCl을 사용하여 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고 염수로 세척하고 MgSO₄상에서 건조시켰다. 용매를 진공중 여거한 후 크로마토그래피(실리카겔, 10:1 메틸렌 클로라이드:메탄올)하여 목적하는 산을 수득하였다. 93% 수율. ¹H-NMR(300 MHz, CD₃COCD₃): 7.80(1H,dd), 7.48(1H,d), 7.18(7H,m), 7.13(1H,dd), 6.91(1H,dd), 6.80(1H,d), 4.52(1H,d), 4.23(1H,dd), 3.96(1H,dd), 2.89(1H,dd), 2.54(1H,dd), 2.19-2.30(1H,m).

D1. (3S,4R)-7-(2-카복시-5-플루오로페닐)-4-하이드록시-3-페닐메틸-2H-1-벤조피란

단계 C로부터 화합물을 디에틸에테르(0.1 M)중에 용해하고 가열하여 환류하였다. 용액에 디에틸에테르(0.1 M)중의 S(-)메틸벤질아민(1 당량)을 적가하고 10분 동안 적가하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 48시간 동안 교반하였다. 침적된 염을 여과한 후 디에틸 에테르(0.1 M)중 환류시 2회 24시간 동안 다시 교반하였다. 염(M.P. = 170 - 173 °C)을 메틸렌 클로라이드중에 취하고 1M HCl로 3회 세척한 후 염수로 세척하고 MgSO₄상에서 건조시키고 여과하였다. 진공중 용매를 제거하고 재결정화하고(1:1-hexan:에테르) 백색 미세 결정을 수득하고 99.8% 이상의 에난티오머 과량을 HPLC 분석에 의해 수득하였다. [α]_D²⁵ = +23.8, c = 0.6(CHCl₃). M.P. = 119 내지 121 °C. C₂₃H₁₉O₄F에 대한 분석치: C, 73.01; H, 5.06, 실측치: C, 72.88; H, 4.76

D2. (3R,3S)-7-(2-카복시-5-플루오로페닐)-4-하이드록시-3-페닐메틸-2H-1-벤조피란

단계 D1중 결합된 염 슬러리로부터 여과물을 1M HCl로 3회 세척하고 염수로 1회 세척하고 MgSO₄상에서 건조하였다. 용매를 여거하여 황색 고체를 수득하였다. R(+) 메틸벤질 아민을 사용하여 단계 D1에서 기술한 바와 유사한 절차를 수행하여 목적하는 생성물을 수득하였다. [α]_D²⁵ = -23.4(c=0.6(CHCl₃)), M.P. = 118 - 120 °C, C₂₃H₁₉O₄F에 대한 분석치: C, 73.01; H, 5.06. 실측치: C, 73.03; H, 4.84

실시예 5

(3S,4R)-7-(2-트리플루오로메탄설폰닐아민-5-플루오로페닐)-4-하이드록시-3-페닐메틸-2H-1-벤조피란

A. 2',4'-디하이드록시-3-클로로프로피오페논

레소르시놀(200 g, 1.82 mol) 및 3-클로로프로피온산(200 g, 1.84 mol)의 교반된 혼합물에 트리플

루오로메탄 설펜산(1 kg)을 한 번에 첨가하였다. 용액을 서서히 약 45분 동안 약 80℃에서 가열한 후 실온까지 약 15분 동안 냉각시키고 클로로포름(4.0 L) 안으로 부어 넣었다. 유기부분을 물(4.0L) 안으로 서서히 부어 넣고 층을 분리하였다. 수성층을 클로로포름(2 × 2.0 L)으로 추출하였다. 결합된 유기층을 염수로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 진공중에 농축하여 오렌지색 반고체(244.1 g)를 수득하고 이를 다음 단계에 조질로서 사용하였다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): 12.56(1H,s), 7.63(1H,d,J=7.6Hz), 6.37-6.46(2H,m), 3.92(2H,t,J=6.3Hz), 3.41(2H,t,J=6.3Hz).

B. 7-하이드록시벤조피란-4-온

2N 수산화나트륨(10.0L)의 냉각된(약 5℃) 용액에 실시예 1A의 화합물(244.1 g)을 한 번에 첨가하였다. 용액을 실온까지 약 2시간에 걸쳐 더운 수조를 사용하여 가열한 후 약 5℃까지 다시 냉각시키고 pH를 2까지 6M 황산(1.2 L)을 사용하여 조절하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 3 × 3.0 L로 추출하고 염수(1 × 2.0 L)로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 진공중 농축하여 갈색 고체를 수득하였다. 헥산으로 분쇄하고 여과하여 이러한 실시예 1B의 화합물 173.7 g(58% 수율)을 수득하였다. M.P.: 136 - 137 °C

C. 7-[(트리플루오로메틸설포닐옥시)-벤조피란-4-온

메틸렌 클로라이드(3.0L)중 실시예 1B(173.7 g, 1.05 mol)의 화합물의 교반된 용액에 트리에틸아민(320 g, 3.16 mol) 및 디메틸아미노피리딘(2.5 g)을 첨가하였다. 완전히 용해한 후, 트리플루오로메탄 설펜산 무수물(327 g, 1.16 mol)을 약 20분에 걸쳐 적가하고, 물질을 약 30분 동안 약 -78℃에서 교반한 후 실온까지 약 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 포화된 암모늄 클로라이드 용액(2.5 L) 안으로 부어 넣고 층을 분리하였다. 수성층을 메틸렌 클로라이드 2 × 2.0L로 추출하였다. 결합된 유기 분획을 물(1 × 10 L)로 세척하고 황산마그네슘으로 건조하고 여과하였다. 진공중 농축하여 붉은색 오일을 수득하였다. 헥산:에틸 아세테이트(8:1)로 용리하면서 실리카겔(1 kg)상에서 크로마토그래피하여 용매 제거 후 표제화합물 211.1 g(69% 수율)을 수득하였다. M.P.: 43 내지 44 °C

D. 7-[(트리플루오로메틸설포닐)옥시]-3-페닐-메틸렌-벤조피란-4-온

메탄올 183 mL중 실시예 1C의 생성물의 교반된 용액(27 g, 91.2 mmol)에 벤즈알데히드(11.1 mL, 109 mmol)을 첨가하고 피롤리딘(9.1 mL, 109 mmol)을 수득하였다. 혼합물을 실온에서 방해 교반하고 약 0℃까지 냉각시키고 여과하였다. 고체를 빙냉 메탄올 50 mL로 1회 세척하고 이어서 진공중에 건조시켰다. 이러한 실시예 1D의 표제화합물 35.2 g(75% 수율)을 회수하였다. M.P.: 133 - 135℃, ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): 8.11(1H,d,J=8.7Hz), 7.91(1H,bs), 7.40(-7.51(2H,m), 7.24-7.38(3H,m), 6.97(1H,dd,J=8.7Hz,2.4Hz), 6.91(1H,d,J=2.4Hz), 5.40(1H,bs)

E. 7-[5-플루오로-(2-(4,4-디메틸-2-옥사졸리닐)페닐)]-3-페닐메틸렌-1-벤조피란-4-온

2-(4-플루오로페닐)-4,4-디메틸-2-옥사졸린(테트라하이드로푸란중 1.0 당량, 0.5M 농도)의 교반된 용액에 헥산중 n-부틸리튬(1.1 당량, 2.5 M 용액)을 첨가하였다. 혼합물을 약 -78℃에서 약 1시간 동안 교반한 후, ZnCl₂(에테르중 1M 용액, 1.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 약 10℃까지 약 1시간에 걸쳐 가열하고 2-(4-플루오로페닐)-2-클로로진크)-4,4-디메틸-2-옥사졸린(단리되지 않음)을 수득하였다. 이러한 용액에 7-[(트리플루오로메틸)설포닐옥시]-3-페닐메틸렌-1-벤조피란-4-온(1.0 당량) 및 Pd(PPh₃)₄(0.02 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 약 3시간 동안 재환류(약 68℃)하고 실온까지 냉각시키고 NH₄Cl 용액 안으로 부어 넣었다. 용액을 디에틸 에테르로 3회 추출하고 결합된 유기 분획을 MgSO₄상에서 건조시켰다. 용매를 진공중에 여거하고 칼럼 크로마토그래피(실리카겔-2:1 헥산:에테르)로 이러한 실시예 1F의 표제화합물을 황색 고체로서 수득하였다. 65% 수율. M.P. 110 - 112℃. ¹H-NMR(300MHz,CDCl₃): 8.04(1H,d), 7.91(1H,s), 7.78(1H,dd), 7.41-7.52(3H,m), 7.31(2H,d), 7.06-7.18(3H,m), 7.02(1H,s), 5.40(2H,s), 3.86(2H,s), 1.31(6H,s).

F. (3S*,4R*)-7-[5-플루오로-(2-(4,4-디메틸-2-옥사졸리닐)페닐)]-4-하이드록시-3-페닐메틸-2H-1-벤조피란

THF(0.1M)중 실시예 1E로부터의 화합물의 교반된 용액에 약 0℃에서 LiAlH₄(에테르중 1M, 2.2 당량)을 약 10분 동안 적가하였다. 혼합물을 실온에서 가열하고 약 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 약 0℃까지 가열하였고 로셀 염으로 급냉하고 규조토를 통해 여과하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고 결합된 유기층을 염수 및 MgSO₄상에서 건조시켰다. 용매를 여거하여 황색 오일을 수득하였다. 실리카겔상에서 크로마토그래피(에틸 아세테이트:헥산)하여 백색 고체를 60% 황색으로서 수득하였다. M.P.: 65 - 70℃(분해). C₂₇H₂₆NO₃F에 대한 계산치: C, 75.15, H, 6.07; N, 3.25, 실측치: C, 74.75, H, 6.02, N, 3.09. ¹H-NMR(300MHz,CDCl₃): 7.70(1H,dd), 7.02-7.37(8H,m), 6.96(1H,dd), 7.91(1H,d), 4.51(1H,d), 4.23(1H,dd), 4.39(1H,dd), 3.87(2H,dd), 2.74(1H,dd), 2.55(1H,dd), 2.18-2.28(1H,m), 1.31(6H,d).

G. (3S*,4R*)-7-(2-카복시-5-플루오로페닐)-4-하이드록시-3-페닐메틸-2H-1-벤조피란

단계 1F로부터의 화합물을 실온에서 메틸 요오드화물(0.5 M)중에 용해하고 약 24시간 동안 교반하였다. 메틸 요오드화물을 진공중에 제거하고 오일상 고체를 CH₂Cl₂중에 용해시키고 용매를 진공중에 제거하였다. 이러한 조작을 반복하여 흔적량의 메틸 요오드화물을 제거하였다. 고체를 메탄

올(0.5 M)중에 용해하고 2M NaOH(0.5 M)을 첨가하고 혼합물을 약 5 시간 동안 환류하였고, 실온까지 냉각시키고 pH 2까지 1M HCl로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고 염수로 세척하고 MgSO₄상에서 건조시켰다. 진공중에 용매를 여거하고 크로마토그래피(실리카겔, 10:1 메틸렌 클로라이드:메탄올)에 의해 목적하는 산을 수득하였다. 93% 수율. ¹H-NMR(300MHz, CD₃COCD₃): 7.80(1H, dd), 7.48(1H, d), 7.18(7H, m), 7.13(1H, dd), 6.91(1H, dd), 6.80(1H, d), 4.52(1H, d), 4.23(1H, dd), 3.96(1H, dd), 2.89(1H, dd), 2.54(1H, dd), 2.19-2.30(1H, m).

H1. (3S,4R)-7-(2-카복시-5-플루오로페닐)-4-하이드록시-3-페닐메틸-2H-1-벤조피란

단계 1G로부터의 화합물을 디에틸 에테르(0.1 M)중에 용해시키고 가열하여 환류하였다. 이러한 용액에 디에틸 에테르(0.1 M)중의 S(-) 메틸벤질아민(1당량)을 적가하고 약 10분 동안 적가하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 약 48 시간 동안 교반하였다. 침전된 염을 여과하고 이어서 디에틸 에테르(0.1 M)중 환류하에 다시 약 24시간 동안 교반하고 여과하였다. 염(M.P. = 170 내지 173 °C)을 메틸렌 클로라이드중에 취하고 1 M HCl로 3회 세척한 후 염수로 1회 세척하고 MgSO₄상에서 건조시키고 여과하였다. 진공중에 용매를 제거하고 재결정화하여(1:1-헥산:에테르) 미세한 백색 결정을 수득하고, HPLC 분석에 의해 99.8% 에난티오머 과량을 수득하였다. $[\alpha]_D^{25} = +23.8$, $c=0.6$ (CHCl₃), M.P.: 119 - 121 °C. C₂₃H₁₉O₄F에 대한 계산치: C, 73.01; H, 5.06. 실측치: C, 72.88; H, 4.76

H2. (3R,4S)-7-(2-카복시-5-플루오로페닐)-4-하이드록시-3-페닐메틸-2H-1-벤조피란

실시에 1D중 결합된 염 슬러리로부터 여과액을 1M HCl로 3회 세척하고 염수로 1회 세척하고 MgSO₄상에서 건조시켰다. 용매를 여거하고 황색 고체를 수득하였다. 실시에 1D와 유사한 절차를 R(+) 메틸벤질 아민을 사용하여 수행하여 목적하는 생성물을 수득하였다. $[\alpha]_D^{25} = -23.4$ ($c=0.6$ (CHCl₃)), M.P. = 118 - 120 °C. C₂₃H₁₉O₄F에 대한 분석치: C, 73.01; H, 5.06, 실측치: C, 73.03; H, 4.84

I. (3S,4R)-7-(2-카보벤질옥시아미노-5-플루오로)-4-하이드록시-3-페닐메틸-2H-1-벤조피란

1,4-디옥산 10 mL중 실시에 1H(1 mmol)중에 제조된 화합물의 용액에 디페닐포스포릴아자이드 1.05 당량, 벤질 알콜 1.1 당량 및 트리에틸아민 2.2 당량을 첨가하였다. 혼합물을 약 16시간 동안 환류하였고, 용매를 진공하에 제거하고 잔사물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하여(1:1-헥산:EtOAc) N-CBZ 생성물을 수득하였다(68% 수율). ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): 8.10(1H, bs), 7.48-7.28(11H, m), 7.05(1H, dt, J=7.1, 2.0Hz), 6.97-6.83(3H, m), 6.67(1H, s), 5.17(2H, s), 4.56(1H, s), 4.27(1H, dd, J=13.1, 1.8Hz), 4.01(1H, dd, J=13.2, 5.0Hz), 2.80(1H, dd, J=14.2, 7.0Hz), 2.58(1H, dd, J=14.2, 9.1Hz), 2.40-2.22(1H, m).

J. (3S,4R)-7-(2-트리플루오로메탄설폰아미노-5-플루오로)-4-하이드록시-3-페닐메틸-2H-1-벤조피란

EtOH 10 mL중 실시에 1에서 제조된 화합물의 용액에 Pd(OH₂) 0.05 당량을 첨가하고 슬러리를 1 Atm에서 파르(등록상표) 진탕기에서 약 3시간 동안 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트(등록상표)를 통해 여과하고 여과물을 증발하였다. 황색 오일을 CH₂Cl₂(10 mL)중에 재용해하고 약 0°C까지 냉각시키고 트리에틸아민(2.2 당량)을 첨가한 후 트리플루오로메탄설폰산 무수물(1.1 당량)을 첨가하였다. 약 2시간 동안 교반한 후, 고체 NaOMe 2 당량을 첨가하고, 반응을 약 15분 동안 교반하고 H₂O를 첨가하였다(10 mL). 혼합물을 pH까지 0.1 M HCl로 조절하고 3 × 10 mL EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기층을 염수로 세척하고 MgSO₄상에서 건조하고, 여과하고 용매를 진공하에 제거하여 황색 반고체를 수득하였다. 크로마토그래피를 실리카겔(1:1-10:1 EtOAc-헥산)상에서 수행하여 목적하는 설폰아미드를 수득하였다. M.P.: 63 내지 65°C.

발명의 효과

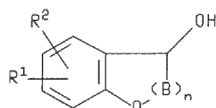
본 발명에 따르는 조성물에 의해 포유류의 동종이식 거부반응을 효율적으로 억제할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

유효량의 하기 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 산 부가염과 사이클로스포린 A 또는 FK506의 결합된 처방제 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유류의 동종이식 거부반응을 억제하기 위한 약학 조성물:

화학식 1



상기 식에서,

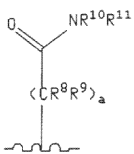
n은 1, 2 또는 3이고,

A는 산소, 황, CH₂, NH 또는 N(C₁-C₆) 알킬이고,

B는 CR⁴R⁵ [여기서, R⁴ 및 R⁵는 각각 수소, (C₁-C₆) 알킬, R⁶R⁷(C₁-C₅) 알킬 및 R⁶R⁷(C₁-C₆) 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₆) 알킬, (C₃-C₈) 사이클로알킬, (C₆-C₁₀) 아릴 또는 (C₄-C₉) 헤테로아릴(이때, 아릴 및 헤테로아릴 치환체는 플루오로, 클로로, (C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 알콕시, 퍼플루오로(C₁-C₆) 알킬, 퍼플루오로(C₁-C₆) 알콕시, (C₁-C₆) 알킬티오, (C₁-C₆) 알킬설퍼닐, (C₆-C₁₀) 아릴설퍼닐, (C₁-C₆) 알킬설폰닐, (C₆-C₁₀) 아릴설폰닐 및 R¹⁴(C₆-C₁₀) 아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 선택적으로 치환된다)이고, 이때 R¹⁴는 수소, 플루오로, 클로로, (C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 알콕시, 퍼플루오로(C₁-C₆) 알킬, 퍼플루오로(C₁-C₆) 알콕시, (C₁-C₆) 알킬티오, (C₁-C₆) 알킬설퍼닐 또는 (C₁-C₆) 알킬설폰닐이거나; 또는 R⁴ 및 R⁵는 이들이 부착된 탄소원자와 함께 (C₄-C₇) 사이클로알킬기를 형성할 수도 있다]이고,

R¹은 테트라졸릴, 카복시, 1 또는 2개의 (C₁-C₆) 알킬기에 의해 치환된 카복시(C₂-C₆) 알케닐; (C₁-C₆) 알킬, (C₃-C₇) 사이클로알킬, (C₃-C₇) 사이클로알킬(C₁-C₆) 알킬(이때, 상기 알킬 또는 사이클로알킬기는 하이드록시, 카복시 또는 테트라졸릴에 의해 선택적으로 치환된다); 또는 하기 화학식 2의 기:

화학식 2

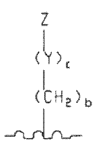


[여기서, a는 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₆) 알킬이고,

R¹⁰ 및 R¹¹은 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, (C₁-C₆) 알킬, 퍼플루오로(C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 알킬설퍼닐, (C₆-C₁₀) 아릴설퍼닐, R¹⁵ 설폰닐(이때, R¹⁵는 (C₁-C₆) 알킬, 퍼플루오로(C₁-C₆) 알킬, (C₃-C₈) 사이클로알킬, (C₆-C₁₀) 아릴 또는 (C₄-C₉) 헤테로아릴이다), 또는 (C₆-C₁₀) 아릴(이때, 각각의 아릴 또는 헤테로아릴 치환체는 플루오로, 클로로, (C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 알콕시, 퍼플루오로(C₁-C₆) 알킬, 퍼플루오로(C₁-C₆) 알콕시, (C₁-C₆) 알킬티오, (C₁-C₆) 알킬설퍼닐, (C₁-C₆) 알킬설폰닐 및 (C₆-C₁₀) 아릴설폰닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 선택적으로 치환된다)이다]; 또는 하기 화학식 3의 기:

화학식 3



[여기서, b는 0, 1, 2 또는 3이고,

c는 0 또는 1이고,

Y는 산소, 황, CH₂, NH 또는 N(C₁-C₆) 알킬이고,

Z는 (C₆-C₁₀) 아릴 또는 (C₄-C₉) 헤테로아릴(이때, 아릴 또는 헤테로아릴 치환체는 플루오로, 클로로, 하이드록시에 의해 치환될 수 있는 (C₁-C₆) 알킬, R¹²SO₂NH(이때, R¹²는 (C₁-C₆) 알킬 또는 퍼플루오로(C₁-C₆) 알킬이다), R¹³SO₂NHCO(이때, R¹³은 (C₁-C₆) 알킬, (C₆-C₁₀) 아릴 또는 (C₄-C₉) 헤테로아릴이고, 이들 아릴 또는 헤테로아릴 치환체는 R¹⁴, (C₆-C₁₀) 아릴 또는 R¹⁴(C₆-C₁₀) 아릴(이때, R¹⁴는 상기 정의한 바와 같다)에 의해 선택적으로 치환된다), (R¹⁵SO₂)NH, (R¹⁵CO)NH, (R¹⁵CO₂)NH(이때, R¹⁵는 상기 정의한 바와 같다), (C₁-C₆) 알콕시, 퍼플루오로(C₁-C₆) 알킬, 퍼플루오로(C₁-C₆) 알콕시, (C₁-C₆) 알킬티오, (C₁-C₆) 알킬설퍼닐, (C₁-C₆) 알킬설폰닐, 카복시, 테트라졸릴 또는 상기 화학식 2의 기로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 선택적으로 치환된다)이다]이고,

R²는 수소, 플루오로, 클로로, (C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 알콕시, 퍼플루오로(C₁-C₆) 알킬, 퍼플루오로(C₁-

C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)알킬설퍼닐, (C₆-C₁₀)아릴설퍼닐, (C₁-C₆)알킬설퍼닐 또는 (C₆-C₁₀)아릴설퍼닐이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,
화합물의 식중 n이 2인 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,
화합물의 식중 A가 산소인 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,
화합물의 식중 n이 2이고 B가 3-위치에서 CR⁴R⁵(이때, R⁴는 수소이고 R⁵는 벤질, 4-플루오로벤질, 4-페닐벤질, 4-(4-플루오로페닐)벤질 또는 페녹시이다)인 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서,
화합물의 식중 R²가 수소 또는 플루오로인 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서,
화합물의 식중 n이 2이고, R¹이 7-위치에서 2-카복시페닐, 2-카복시-5-클로로페닐, 2-카복시-4-클로로페닐, 2-카복시-3-플루오로페닐, 2-카복시-5-플루오로페닐, 2-카복시-5-클로로페닐, 2-카복시-5-트리플루오로메틸페닐, 2-트리플루오로메틸설퍼닐아민-5-플루오로페닐, 2-카복시-4-플루오로페닐, 2-카복시-6-플루오로페닐, 2-테트라조일-5-플루오로페닐 또는 3-카복시페닐인 조성물.

청구항 7

제 1 항에 있어서,
화합물의 식중 n이 2이고, A가 산소이고, B가 3-위치에서 CR⁴R⁵(이때, R⁴는 수소이고 R⁵는 벤질, 4-플루오로벤질, 4-페닐벤질, 4-(4-플루오로페닐)벤질 또는 페녹시이다)이고, R²가 수소 또는 플루오로이고, R¹이 7-위치에서 2-카복시페닐, 2-카복시-5-클로로페닐, 2-카복시-4-클로로페닐, 2-카복시-3-플루오로페닐, 2-카복시-5-플루오로페닐, 2-카복시-5-트리플루오로메틸페닐, 2-트리플루오로메틸설퍼닐아민-5-플루오로페닐, 2-카복시-6-플루오로페닐, 2-테트라조일-5-플루오로페닐 또는 3-카복시페닐인 조성물.

청구항 8

제 1 항에 있어서,
화합물이
(3S,4R)-7-(2-카복시페닐)-4-하이드록시-3-벤질-2H-1-벤조피란;
(3S,4R)-7-(2-카복시-5-클로로페닐)-4-하이드록시-3-벤질-2H-1-벤조피란;
(3S,4R)-7-(2-카복시-4-클로로페닐)-4-하이드록시-3-벤질-2H-1-벤조피란;
(3S,4R)-7-(2-카복시-3-플루오로페닐)-4-하이드록시-3-벤질-2H-1-벤조피란;
(3S,4R)-7-(2-카복시-4-플루오로페닐)-4-하이드록시-3-벤질-2H-1-벤조피란;
(3S,4R)-7-(2-카복시-5-플루오로페닐)-4-하이드록시-3-벤질-2H-1-벤조피란;
(3S,4R)-7-(2-카복시-5-트리플루오로메틸페닐)-4-하이드록시-3-벤질-2H-1-벤조피란;
(3S,4R)-7-(2-트리플루오로메틸설퍼닐아민-5-플루오로페닐)-4-하이드록시-3-벤질-2H-1-벤조피란;
(3S,4R)-7-(2-테트라조일-5-플루오로페닐)-4-하이드록시-3-벤질-2H-1-벤조피란; 및
(3S,4R)-7-(3-카복시페닐)-4-하이드록시-3-벤질-2H-1-벤조피란으로 이루어진 군으로부터 선택된 조성물.