



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2013년10월21일  
(11) 등록번호 10-1320810  
(24) 등록일자 2013년10월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 417/12 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)  
A61K 47/40 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2008-7000009  
(22) 출원일자(국제) 2006년06월02일  
심사청구일자 2011년06월02일  
(85) 번역문제출일자 2008년01월02일  
(65) 공개번호 10-2008-0016926  
(43) 공개일자 2008년02월22일  
(86) 국제출원번호 PCT/JP2006/311084  
(87) 국제공개번호 WO 2006/129788  
국제공개일자 2006년12월07일  
(30) 우선권주장  
JP-P-2005-00164458 2005년06월03일 일본(JP)  
(56) 선행기술조사문헌  
W02003074483 A1\*  
W02004089411 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
오노 야쿠형 교교 가부시킴가이샤  
일본국오사카후오사카시츄오쿠도쇼마치2 쯔메1반 5고  
(72) 발명자  
오오모토, 가즈유키  
일본 618-8585 오사카후 미시마군 시마모토쵸 사쿠라이 3-1-1오노 야쿠형 교교 가부시킴가이샤 나이  
기노시타, 아키히로  
일본 618-8585 오사카후 미시마군 시마모토쵸 사쿠라이 3-1-1오노 야쿠형 교교 가부시킴가이샤 나이  
마츠야, 히데카즈  
일본 618-8585 오사카후 미시마군 시마모토쵸 사쿠라이 3-1-1오노 야쿠형 교교 가부시킴가이샤 나이  
(74) 대리인  
강승욱, 송승필

전체 청구항 수 : 총 9 항

심사관 : 김정아

(54) 발명의 명칭 **신경 재생 및/또는 보호제**

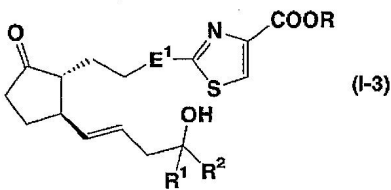
**(57) 요약**

EP3 아고니스트 작용을 가질 수 있는 EP2 아고니스트는 신경 재생 및/또는 보호 작용을 갖기 때문에 예컨대 하위 및 상위 운동뉴런질환, 신경근질환, 신경총질환, 흉곽출구압박증후군, 말초신경장해, 신경선유종증, 신경근전달 질환 등의 말초신경계질환 치료제로서 유효하다. 또한, EP3 아고니스트 작용을 갖는 EP2 아고니스트는 순환기에 거의 영향을 주지 않는 안전하면서 유효한 신경 재생 및/또는 보호제이다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 화학식 I-3으로 표시되는 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드, 이의 S-옥사이드, 또는 이의 용매화물:



상기 식에서, E<sup>1</sup>은 산소 원자 또는 -S-, -SO- 또는 SO<sub>2</sub>-를, R은 수소 원자 또는 C1-8의 지방족 탄화수소기를 나타내며, R<sup>1</sup>은 수소 원자 또는 C1-4의 지방족 탄화수소기를, R<sup>2</sup>는 치환기를 가질 수 있는 C1-8의 지방족 탄화수소기, 또는 치환기를 가질 수 있는 (C3-8시클로알킬)-(C1-4의 지방족탄화수소)기를 나타내고,

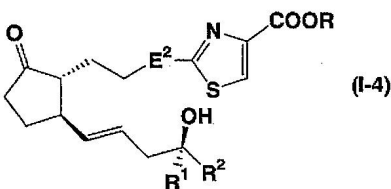
상기 치환기는, (1) 아미노기, 술포기, 할로젠 원자, 카르복실기, 시아노기, 니트로기, 옥소기, 티옥소기, 수산기, C1-8 알콕시기, 트리플루오로메틸기 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택되는 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기, (2) 탄화수소기, 아미노기, 술포기, 할로젠 원자, 카르복실기, 시아노기, 니트로기, 옥소기, 티옥소기, 수산기, 메톡시기, 트리플루오로메틸기, 트리플루오로메톡시기 또는 아세틸기로부터 선택되는 치환기를 가질 수 있는 복소환기, (3) 아미노기, (4) C1-6 아실아미노, (5) C1-4 알콕시, 옥소, 아미노, 카르바모일로 치환될 수 있는 탄화수소기로 치환된 제1 또는 제2 아미노기, (6) C1-4 알킬술폰닐아미노기, (7) 페닐술폰닐아미노기, (8) C1-4 알킬술폰닐기, (9) 페닐술폰닐기, (10) 할로젠 원자, (11) 카르복실기, (12) 시아노기, (13) 니트로기, (14) 옥소기, (15) 티옥소기, (16) 수산기, (17) 할로젠 원자로 치환될 수 있는 C1-8 알콕시기, (18) 할로젠 원자로 치환될 수 있는 C3-8 시클로알킬옥시기, (19) 메틸기, 할로젠 원자로 치환될 수 있는 페녹시기, (20) 메르캅토기, (21) C1-4 알킬티오기, (22) 페닐티오기, (23) 카르바모일기, (24) 탄화수소기로 치환된 아미노카르보닐기, (25) 술포카모일기, (26) 탄화수소기로 치환된 아미노술폰닐기, (27) 아미노기로 치환된 탄화수소기에 의해 치환된 아미노술폰닐기, (28) C1-6 알콕시카르보닐기, (29) 술포기, (30) 술폰노기, (31) 포스포노기, (32) 아미디노기, (33) 이미노기, (34) -B(OH)<sub>2</sub>기, (35) C1-4 알킬술폰피닐기, (36) C1-6 아실기, (37) 벤조일기, (38) 히드록시이미노기 또는 (39) 알킬옥시이미노기로부터 선택되는 1~5개의 치환기를 나타내고, 치환기의 수가 2 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일하거나 상이할 수 있으며,

는 β-배치를 나타내며,

는 α-배치를 나타낸다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 하기 화학식 I-4로 표시되는 화합물:



상기 식에서, E<sup>2</sup>는 -S-, -SO- 또는 SO<sub>2</sub>-를 나타내고, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, R<sup>1</sup>이 수소 원자 또는 C1-4 알킬기이며, R<sup>2</sup>가 치환기를 가질 수 있는 C1-8의 지방족

탄화수소기, 또는 치환기를 가질 수 있는 (C3-8 시클로알킬)-(C1-4의 지방족 탄화수소) 기인 화합물.

**청구항 4**

제3항에 있어서, R<sup>1</sup>이 C1-4 알킬기이며, R<sup>2</sup>가 1~5개의 할로겐 원자로 치환될 수 있는 C1-8의 지방족 탄화수소기인 화합물.

**청구항 5**

제1항에 있어서,

2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-5-시클로헥실-4-히드록시-4-메틸-1-펜텐-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산,

2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-히드록시-4-메틸-1-노넨-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산,

2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-히드록시-4,8-디메틸-1-노넨-5-인-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산,

2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-히드록시-4,7-디메틸-1-옥텐-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산,

2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-6-시클로부틸-4-히드록시-4-메틸-1-헥센-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산,

2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-히드록시-4-메틸-1-데센-5-인-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산,

2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-히드록시-7-메틸-1,7-옥타디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산,

2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-6-시클로부틸-4-히드록시-1-헥센-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산, 및

2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-히드록시-4-메틸-1-노넨-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산

으로부터 선택되는 화합물.

**청구항 6**

제1항에 있어서,

2-[(2-((1R,5R)-2-옥소-5-[(1E)-8,8,8-트리플루오로-4-히드록시-4-메틸-1-옥테닐]시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산,

2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-5-시클로펜틸-4-히드록시-4-메틸-1-펜테닐]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산,

2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-8-플루오로-4-히드록시-4-메틸-1-옥텐-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산,

2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4,8-디메틸-1-노넨-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산,

2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4,8-디메틸-1,7-노나디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산,

2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4,7-디메틸-1,7-옥타디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산,

2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-7-메톡시-4-메틸-1-헵텐-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-

4-카르복실산,

2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-9-플루오로-4-히드록시-4-메틸-1-노넨-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산,

2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4-메틸-1,7-옥타디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산,

2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-6-시클로프로필-4-히드록시-4-메틸-1-헥센-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산,

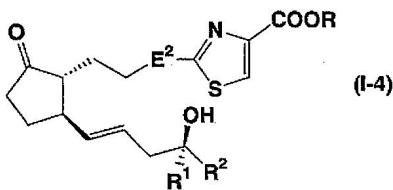
2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4-메틸-1-옥텐-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산, 및

2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,6E)-4-히드록시-4-메틸-1,6-노나디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산

으로부터 선택되는 화합물, 또는 비대칭탄소의 존재에 의한 이의 이성체.

**청구항 7**

하기 화학식 I-4로 표시되는 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드, 이의 S-옥사이드, 또는 이의 용매화물:



상기 식에서, E<sup>2</sup>는 황 원자를, R은 수소 원자를, R<sup>1</sup>은 메틸기를, R<sup>2</sup>는 1~5개의 할로겐 원자로 치환될 수 있는 C2-8의 알케닐기를 나타내고,

- ▲ 는 β-배치를 나타내며,
- ▨ 는 α-배치를 나타낸다.

**청구항 8**

2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-히드록시-4-메틸-1-노넨-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산, 이의 염, 이의 N-옥사이드, 이의 S-옥사이드, 또는 이의 용매화물.

**청구항 9**

2-[(2-((1R,5R)-2-옥소-5-[(1E)-8,8,8-트리플루오로-4-히드록시-4-메틸-1-옥테닐]시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산, 및

2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4-메틸-1,7-옥타디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산

으로부터 선택되는 화합물, 비대칭탄소의 존재에 의한 이의 이성체, 이의 염, 이의 N-옥사이드, 이의 S-옥사이드, 또는 이의 용매화물.

**청구항 10**

삭제

**청구항 11**

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 신경 재생 및/또는 보호제에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, EP3 아고니스트 작용을 가질 수 있는 EP2 아고니스트를 함유하여 이루어지는 신경 재생 및/또는 보호제에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 신경계는 중추신경계, 말초신경계로 대별되며, 그 중에서도 말초신경계는 뇌 및 척수와 신체 말초를 연락하며, 신경전달을 담당한다. 말초신경계는 체성신경계(뇌척수신경계)와 자율신경계로 분류된다. 또한, 체성신경계는 뇌신경과 척수신경으로 나누어진다. 또한, 체성신경계를 기능적으로 분류하면, 감각수용기로부터 발생한 신경신호(흥분)를 중추신경에 전달하는 것은 구심성(求心性) 또는 감각성의 신경섬유로 분류되며, 그것에 대하여, 뇌·척수로부터 근(筋)이나 선(腺) 등의 효과기를 향하는 신경신호를 전달하는 것은 원심성(遠心性) 또는 운동성의 신경섬유로 분류된다. 뇌신경은 뇌로부터 나오는 말초신경으로 12쌍이 알려져 있고, 어떤 것은 감각성, 어떤 것은 운동성, 또는 어떤 것은 혼합성의 신경섬유로 이루어져 있다. 제1~제12 신경쌍은 각각 후신경, 시신경, 동안신경, 활차신경, 삼차신경, 외전신경, 안면신경, 내이신경, 설인신경, 미주신경, 부신경, 설하신경이라 불린다. 이들 중, 감각성 또는 혼합성의 신경섬유로 이루어진 신경은 후신경, 시신경, 삼차신경, 안면신경, 내이신경, 설인신경, 미주신경이 알려져 있다. 척수신경은 척수로부터 발생하는 말초신경으로 좌우 31쌍이 알려져 있고, 8쌍의 경신경, 12쌍의 흉신경, 5쌍의 요신경, 5쌍의 선골신경과 1쌍의 미골신경이 알려져 있다. 척수신경은 전부 혼합성의 신경섬유로 이루어지고, 피부 등으로 가는 감각섬유(후근)와 골격근으로 가는 운동섬유(전근)를 포함하고 있다.

[0003] 감각성의 신경섬유, 즉 감각신경은 시각기, 청각기, 후각기, 미각기 및 피부 등의 감각 수용기가 수취한 빛, 소리, 온도나 접촉 등의 자극을 중추신경계에 정확히 전달하는 기능을 담당하고 있다. 중추신경계에 전해진 신경신호는 최종적으로는 대뇌피질의 각 감각야(感覺野), 예컨대, 시각야, 청각야 등에 전달되며, 정상적으로 감각이 인식된다. 그러나, 이들 감각신경이 예컨대 바이러스감염, 종양, 암, 당뇨병, 허혈, 외상, 압박, 약물이나 방사선 요법 등에 의해 축색(軸索), 미엘린 수초(myelin sheath) 또는 슈완 세포 등이 침범되어 세포사나 탈수 등의 여러 가지 신경장해가 야기되는 경우가 있다. 그 결과, 장해가 발생한 감각신경에서는 정확한 신경전달이 행해지지 않기 때문에, 예컨대, 난청이나 신경장해성 동통 등의 질환이 발증한다. 이들 이외에 특정한 감각신경 뿐만 아니라 감각신경을 포함하는 여러 가지 말초신경이, 예컨대, 대사질환, 자기면역질환 등의 질환, 외상, 약물중독 등의 원인에 의해 동시에 장해를 받는 말초신경장해가 있다. 본 병은 단일신경, 각각의 영역에 있는 2개 이상의 신경 또는 다수의 신경이 동시에 장해를 받는 경우가 있다. 그 증상은 말초부의 자통, 저림, 작열감, 관절의 고유각(固有覺) 저하, 진동각 저하, 동통(신경장해성 동통도 포함함), 이상감각, 냉기 또는 화끈거림 등을

들 수 있으며, 매우 복잡하게 다방면에 걸쳐 있다.

- [0004] 또한, 운동 단위는 전각세포, 그 원심성 축색, 그 축색에 의해 지배되는 모든 근선유(筋線維)가 포함된다. 이 운동 단위가 어떠한 장애를 입으면, 근육(골격근 등)의 위축, 쇠약 또는 소모를 비롯한 운동기능장애를 수반하는 여러 가지 말초 신경계 질환이 발생하는 것이 알려져 있다. 이 말초신경계 질환은 신경원성질환과 근원성질환 및 이들 복합형 질환으로 분류되며, 신경원성질환으로서는 운동단위 중, 운동신경세포로부터 신경근 접합부까지의 어디인가가 장애됨으로써 발생하는 질환 등을 들 수 있다. 신경원성질환은 특히 운동 단위의 세포체, 축색 또는 신경근 접합부가 장애됨으로써 발생하며, 대부분의 경우, 사지의 말초에서 증상이 나타난다.
- [0005] 말초신경계 질환으로서는 예컨대 하위 및 상위 운동뉴런질환(예컨대, 근위축성측색경화증, 신생물수반증후군, 진행성구마취, 진행성근위축증, 원발성측색경화증, 진행성위구성마비, 폴리오후증후군, 유전성척수성근위축증(I형 척수성근위축증(베르드니히-호프만병), II형(중간형) 척수성근위축증, III형 척수성근위축증(보르하르트-쿠겔베르그-벨란더병), IV형 척수성근위축증) 등); 신경근질환(예컨대, 추간판헤르니아, 척주관협착증, 경추증 등); 신경총질환(예컨대, 급성완신경총염 등); 흉곽출구압박증후군; 말초신경장애(예컨대, 단일신경변증(mononeuropathy), 다발성단일신경변증, 다발신경변증, 기란·발레증후군, 유전성신경변증(예컨대, 비골근위축(샤르코-마리-투스병), 비후성간질성신경변증(데제린-소타스병), 당뇨병성말초신경장애, 신경선유종증(예컨대, 말초신경선유종(랙클링하우젠병), 중추신경선유종 등), 프로테우스증후군 등) 등); 또는 신경근전달질환(예컨대, 중증근무력증, 선천성근무력증증후군, 이튼-램버트증후군, 보틀리누스중독, 전신성경직증후군, 아이작증후군 등) 등을 들 수 있다.
- [0006] 그러나, 상기한 바와 같은 말초신경계질환은 그 발생 기서가 불명확한 질환이거나 신경의 물리적인 손상이기 때문에, 이들의 치료에 있어서는, 주로 증상 개선 등을 목적으로 한 대증요법이 행해지고 있고, 장애를 받은 신경계에 직접 작용하는 근본 치료가 되는 임상상 유용한 약제는 거의 알려져 있지 않다.
- [0007] 한편, 프로스타글란딘은 아라키돈산 캐스케이드의 중앙 대사산물로서 알려져 있고, 그 작용은 세포보호작용, 자궁수축, 발통작용, 소화관의 연동운동촉진, 각성작용, 위산분비억제작용, 혈압강하작용 또는 이노작용 등을 갖고 있는 것이 알려져 있다.
- [0008] 최근의 연구 중에서 PGE 수용체에는 각각 역할이 다른 서브 타입이 존재하는 것을 알 수 있게 되었다. 현시점에서 알려져 있는 서브 타입은 대별하여 4개이며, 각각, EP1, EP2, EP3 및 EP4라 불리고 있다(Negishi M. et al, J. Lipid Mediators Cell Signaling 12, 379-391(1995)).
- [0009] 유럽 특허 출원 공개 제860430호 명세서에 기재한 프로스타글란딘과 같은 화합물은 EP2 아고니스트 작용을 갖는 것이 알려져 있고, 면역질환, 천식, 골형성이상, 신경세포사, 간장해, 조산, 유산, 녹내장 등의 망막신경장해 등에 대한 예방 및/또는 치료에 유용한 것이 개시되어 있다(특허 문헌 1 참조).
- [0010] 국제 공개 제98/34916호 팜플렛에 기재한 프로스타글란딘과 같은 화합물은 EP3 아고니스트 작용을 갖는 것이 알려져 있고, 간질환, 신장질환, 체장염, 심근경색 등에 대한 예방 및/또는 치료에 유용한 것이 개시되어 있다(특허 문헌 2 참조).
- [0011] 국제 공개 제03/074483호 팜플렛에 기재한 프로스타글란딘과 같은 화합물은 EP2 아고니스트 작용을 갖는 것이 알려져 있고, 면역질환, 알레르기성질환, 신경세포사, 월경곤란증, 조산, 유산, 독두증(禿頭症), 망막신경장해, 발기부전, 관절염, 폐상해, 폐선유증, 폐기종, 기관지염, 만성폐색성호흡기질환, 간상해, 급성간염, 간경변, 쇼크, 신장염, 신부전, 순환기계질환, 전신성염증반응증후군, 패혈증, 혈구빈식증후군, 대식세포활성화증후군, 스틸병, 가와사키병, 열상, 전신성육아증, 궤양성대장염, 크론병, 투석시의 고(高)사이토카인혈증, 다장기부전, 골질환의 예방 및/또는 치료에 유용한 것이 개시되어 있다(특허 문헌 3 참조).
- [0012] 또한, 국제 공개 제04/089411호 팜플렛에는 EP2 아고니스트 작용을 갖는 화합물 및 EP3 아고니스트 작용을 갖는 화합물의 조합이 척주관협착증에 유효하다는 것이 기재되어 있다(특허 문헌 4 참조).
- [0013] 국제 공개 제05/053707호 팜플렛에는 프로스타글란딘과 같은 화합물이 마미(馬尾) 신경조직 혈류증가제로서 유효하다는 것이 기재되어 있다(특허 문헌 5 참조).
- [0014] 한편, PGE<sub>2</sub> 수용체의 서브 타입인 EP2 수용체가 대뇌의 신경보호작용에 관여하는 것이 알려져 있다(비특허 문헌 1).
- [0015] 그러나, EP3 아고니스트 작용을 가질 수 있는 EP2 아고니스트가 말초 신경의 신경 재생 작용 또는 신경보호작용

을 갖는 것은 시사도 기재도 되어 있지 않다.

[0016] 특허 문헌 1: 유럽 특허 출원 공개 제860430호 명세서.

[0017] 특허 문헌 2: 국제 공개 제98/34916호 팜플렛.

[0018] 특허 문헌 3: 국제 공개 제03/074483호 팜플렛.

[0019] 특허 문헌 4: 국제 공개 제04/089411호 팜플렛.

[0020] 특허 문헌 5: 국제 공개 제05/053707호 팜플렛.

[0021] 비특허 문헌 1: 뉴로바이오로지·오브·데지즈(Nurobiology of Disease), 제24권, 1호, 257-268페이지, 2004년

**발명의 상세한 설명**

[0022] **발명이 해결하고자 하는 과제**

[0023] 말초신경계질환에 있어서, 장애를 입은 신경에 직접 작용하며, 안전성이 높으면서 유효한 신경 재생 및/또는 보호제가 갈망되고 있다.

[0024] **과제를 해결하기 위한 수단**

[0025] 본 발명자들은 예의 연구한 결과, EP3 아고니스트 작용을 가질 수 있는 EP2 아고니스트가 신경 재생작용 및 신경보호작용을 갖는 것을 발견하였다. 또한, EP3 아고니스트 작용을 가질 수 있는 EP2 아고니스트는 혈압 및 심박수 등에 미치는 영향이 거의 없고, 순환기계에 대한 작용이 적으며, 안전성이 높으면서 유효한 말초신경계질환 예방 및/또는 치료제가 될 수 있는 것을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

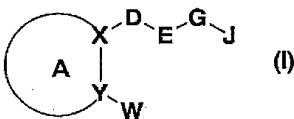
[0026] 즉 본 발명은 하기 1 내지 17에 관한 것이다.

[0027] 1. EP3 아고니스트 작용을 가질 수 있는 EP2 아고니스트를 함유하여 이루어지는 신경 재생 및/또는 보호제.

[0028] 2. EP3 아고니스트 작용을 갖는 EP2 아고니스트를 함유하여 이루어지는 상기 1에 기재한 신경 재생 및/또는 보호제.

[0029] 3. EP3 아고니스트 작용을 갖는 EP2 아고니스트는 하기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드, 이의 S-옥사이드, 이의 용매화물 또는 이의 프로드러그, 또는 이의 시클로텍스트린 포접 화합물인 상기 2에 기재한 신경 재생 및/또는 보호제.

[0030] [화학식 I]

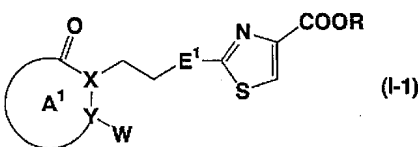


[0031]

[0032] 상기 식에서 고리 A는 X 및 Y 이외에 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 1~3개의 헤테로 원자를 함유할 수 있고 치환기를 더 가질 수 있는 5원 또는 6원 환형기를, X 및 Y는 각각 독립적으로 질소 원자 또는 탄소 원자를, D는 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기를, E는 결합손, 산소 원자 또는 산화될 수 있는 황 원자를, G는 결합손, 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기 또는 치환기를 가질 수 있는 복소환기를, J는 보호될 수 있는 산성기를, W는 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기를 나타낸다.

[0033] 4. 화학식 I로 표시되는 화합물은 하기 화학식 I-1로 표시되는 화합물인 상기 3에 기재한 신경 재생 및/또는 보호제.

[0034] [화학식 I-1]

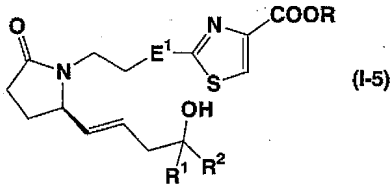


[0035]

[0036] 상기 식에서 고리 A<sup>1</sup>은 X 및 Y 이외에 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 1~3개의 헤테로 원자를 함유할 수 있고 치환기를 더 가질 수 있는 5원 또는 6원 환형기를 나타내며, E<sup>1</sup>은 산소 원자 또는 산화될 수 있는 황 원자를, R은 수소 원자 또는 C1-8의 지방족 탄화수소기를 나타내며, 그 밖의 기호는 상기 3에 기재한 것과 동일한 의미를 나타낸다.

[0037] 5. 화학식 I-1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 I-5로 표시되는 화합물인 상기 4에 기재한 신경 재생 및/또는 보호제.

[0038] [화학식 I-5]



[0039]

[0040] 상기 식에서 R<sup>1</sup>은 수소 원자 또는 C1-4의 지방족 탄화수소기를, R<sup>2</sup>는 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기를 나타내고,

[0041]

[0042] 는 β-배치를 나타내며, 그 밖의 기호는 상기 4에 기재한 것과 동일한 의미를 나타낸다.

[0043] 6. EP3 아고니스트 작용을 갖는 EP2 아고니스트와, EP2 아고니스트 및 EP3 아고니스트로부터 선택되는 1종 이상을 조합하여 이루어지는 의약.

[0044] 7. 신경 재생 및/또는 보호가 말초신경계질환의 예방 및/또는 치료인 상기 1에 기재한 신경 재생 및/또는 보호제.

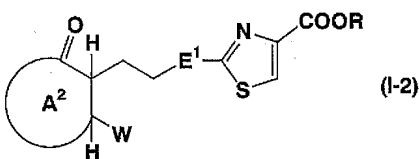
[0045] 8. EP3 아고니스트 작용을 가질 수 있는 EP2 아고니스트와, 프로스타글란딘류, 프로스타글란딘 유도체, 비스테로이드계 항염증약, 비타민류, 근이완약, 항울약, 일산화질소 합성효소 저해약, 알도오스 환원효소 저해약, 폴리ADP-리보오스폴리머라제 저해약, 흥분성 아미노산 수용체 길항약, 라디칼 스캐빈저(radical scavenger), 아스트로사이트 기능 개선약, 포스포디에스테라제 저해약 및 면역 억제약으로부터 선택되는 1종 이상을 조합하여 이루어지는 의약.

[0046] 9. EP3 아고니스트 작용을 가질 수 있는 EP2 아고니스트의 유효량을 포유동물에게 투여하는 것을 특징으로 하는 신경 재생 및/또는 보호 방법.

[0047] 10. 신경 재생 및/또는 보호제를 제조하기 위한, EP3 아고니스트 작용을 가질 수 있는 EP2 아고니스트의 용도.

[0048] 11. 하기 화학식 I-2로 표시되는 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드, 이의 S-옥사이드, 이의 용매화물 또는 이의 프로드러그, 또는 이의 시클로텍스트린 포접 화합물.

[0049] [화학식 I-2]



[0050]

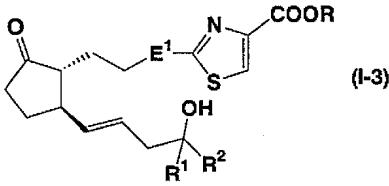
[0051] 상기 식에서 고리 A<sup>2</sup>는 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 1~3개의 헤테로 원자를 함유할 수 있고 치환기를 더 가질 수 있는 5원 또는 6원 환형기를 나타내며, 그 밖의 기호는 상기 4에 기재한 것과 동일한 의미를 나타낸다. 단, 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,3S,5S)-3-히드록시-5-메틸-1-노네닐]-5-옥소시클로펜틸)에틸)술폰과닐-1,3-티아졸-4-카르복실산, 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,3R)-3-히드록시-4,4-디메틸-1-옥테닐]-5-옥소시클로펜틸)에틸)술폰과닐]-1,3-티아졸-4-카르복실산, 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4-메틸-1-노네닐]-5-옥소시클



로펜틸}에틸}술폰닐]-1,3-티아졸-4-카르복실산, 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-5-시클로헥실-4-히드록시-4-메틸-1-펜테닐]-5-옥소시클로펜틸}에틸}술폰닐]-1,3-티아졸-4-카르복실산 및 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-5-시클로헥실-4-히드록시-4-메틸-1-펜테닐]-5-옥소시클로펜틸}에틸}술폰닐)-1,3-티아졸-4-카르복실산을 제외한다.

[0052] 12. 하기 화학식 I-3으로 표시되는 상기 11에 기재한 화합물.

[0053] [화학식 I-3]



[0054]

[0055] 상기 식에서

[0056]

[0057] 는 α-배치를 나타내고, 그 밖의 기호는 상기 4 및 상기 5에 기재한 것과 동일한 의미를 나타낸다.

[0058] 13. R<sup>1</sup>이 수소 원자 또는 C1-4 알킬기이며, R<sup>2</sup>가 치환기를 가질 수 있는 C1-8의 지방족 탄화수소기, 또는 치환기를 가질 수 있는 (C3-8 시클로알킬)-(C1-4의 지방족 탄화수소)기인 상기 12에 기재한 화합물.

[0059] 14. 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-5-시클로헥실-4-히드록시-4-메틸-1-펜텐-1-일]-5-옥소시클로펜틸}에틸}티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 17), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4,8-디메틸-1,7-노나디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸}에틸}티오)-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-5), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4,7-디메틸-1,7-옥타디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸}에틸}티오)-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-6), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-히드록시-4-메틸-1-노넨-1-일]-5-옥소시클로펜틸}에틸}티오)-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 17-1), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4-메틸-1,7-옥타디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸}에틸}티오)-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 32), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-히드록시-4,8-디메틸-1-노넨-5-인-1-일]-5-옥소시클로펜틸}에틸}티오)-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 25-2a), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-히드록시-4,7-디메틸-1-옥텐-1-일]-5-옥소시클로펜틸}에틸}티오)-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 25-3a), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-6-시클로부틸-4-히드록시-4-메틸-1-헥센-1-일]-5-옥소시클로펜틸}에틸}티오)-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 25-4a), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-히드록시-4-메틸-1-데센-5-인-1-일]-5-옥소시클로펜틸}에틸}티오)-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 25-5a), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-히드록시-7-메틸-1,7-옥타디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸}에틸}티오)-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 31a) 및 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-6-시클로부틸-4-히드록시-1-헥센-1-일]-5-옥소시클로펜틸}에틸}티오)-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 31-1)으로부터 선택되는 상기 11에 기재한 화합물.

[0060] 15. 2-[(2-((2R)-2-[(1E)-5-시클로헥실-4-히드록시-4-메틸-1-펜테닐]-5-옥소-1-피롤리디닐}에틸}티오)-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 24-1), 2-[(2-((2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4,7-디메틸-1-옥텐-1-일]-5-옥소-1-피롤리디닐}에틸}티오)-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 24-2), 2-[(2-((2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4-메틸-1-데센-5-인-1-일]-5-옥소-1-피롤리디닐}에틸}티오)-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 24-3), 2-[(2-((2R)-2-[(1E,4R)-4-히드록시-4-메틸-1-데센-5-인-1-일]-5-옥소-1-피롤리디닐}에틸}티오)-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 34), 2-[(2-((2R)-2-[(1E,4S)-4-히드록시-4,7-디메틸-1-옥텐-1-일]-5-옥소-1-피롤리디닐}에틸}티오)-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 34-1) 또는 2-[(2-((2R)-2-[(1E,4S)-4-히드록시-4,7-디메틸-1,7-옥타디엔-1-일]-5-옥소-1-피롤리디닐}에틸}티오)-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 34-2), 이의 염, 이의 N-옥사이드, 이의 S-옥사이드, 이의 용매화물 또는 이의 프로드러그, 또는 이의 시클로텍스트린 포접 화합물.

[0061] 16. 화학식 I-2로 표시되는 화합물 또는 상기 15에 기재한 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드, 이의 S-옥사이드, 이의 용매화물 또는 이의 프로드러그, 또는 이의 시클로텍스트린 포접 화합물을 함유하여 이루어지는 신경 재생 및/또는 보호제, 또는 마미신경 혈류증가제.

[0062] 17. 척추관협착증 또는 경추증 예방 및/또는 치료제인 상기 16에 기재한 신경 재생 및/또는 보호제, 또는 마미신경 혈류증가제.

[0063] 고리 A로 표시되는 「5원 또는 6원 환」은 X 및 Y 이외에 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 1~3개의 헤테로 원자를 더 함유할 수 있다. 고리 A로 표시되는 「5원 또는 6원 환」으로서의 예컨대 「5원 또는 6원 단환식 탄소환」 또는 「5원 또는 6원 단환식 복소환」 등을 들 수 있다. 「5원 또는 6원 단환식 탄소환」으로서, 예컨대, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로펜텐, 시클로헥센, 시클로펜타디엔, 시클로헥사디엔 또는 벤젠 고리 등을 들 수 있다. 「5원 또는 6원 단환식 복소환」은 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 1~5개의 헤테로 원자를 함유하는 5원 또는 6원 단환식 복소환을 나타내고, 예컨대, 피롤, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 트리아진, 푸란, 티오펜, 옥사졸, 이소옥사졸, 티아졸, 이소티아졸, 푸라잔, 옥사디아졸, 티아디아졸, 피란, 티오피란, 옥사진, 옥사디아진, 티아진, 티아디아진, 피롤린, 이미다졸린, 트리아졸린, 테트라졸린, 피라졸린, 디히드로피리딘, 테트라히드로피리딘, 디히드로피라진, 테트라히드로피라진, 디히드로피리미딘, 테트라히드로피리미딘, 디히드로피리다진, 테트라히드로피리다진, 테트라히드로트리아진, 디히드로푸란, 디히드로피란, 디히드로티오펜, 디히드로티오피란, 디히드로옥사졸, 디히드로이소옥사졸, 디히드로티아졸, 디히드로이소티아졸, 디히드로푸라잔, 디히드로옥사디아졸, 디히드로옥사진, 디히드로옥사디아진, 디히드로티아디아졸, 디히드로티아진, 디히드로티아디아진, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 트리아졸리딘, 테트라졸리딘, 피라졸리딘, 피페리딘, 피페라진, 피히드로피리미딘, 피히드로피리다진, 테트라히드로푸란, 테트라히드로피란, 피히드로옥세핀, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로티오피란, 테트라히드로옥사졸(옥사졸리딘), 테트라히드로이소옥사졸(이소옥사졸리딘), 테트라히드로티아졸(티아졸리딘), 테트라히드로이소티아졸(이소티아졸리딘), 테트라히드로푸라잔, 테트라히드로옥사디아졸(옥사디아졸리딘), 테트라히드로옥사진, 테트라히드로옥사디아진, 테트라히드로티아디아졸(티아디아졸리딘), 테트라히드로티아진, 테트라히드로티아디아진, 모르폴린, 티오모르폴린 또는 옥사티안 고리 등을 들 수 있다. 또한, 예컨대 (1R,5S)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산 등의 5원 또는 6원의 가교한 이환식 복소환도 「5원 또는 6원 환」에 포함된다.

[0064] 고리 A로서 바람직하게는, 예컨대, 시클로펜탄, 시클로펜텐, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 테트라히드로옥사졸, 테트라히드로티아졸 또는 (1R,5S)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산 고리 등을 들 수 있으며, 더욱 바람직하게는, 시클로펜탄 또는 피롤리딘 등을 들 수 있다.

[0065] 고리 A는 임의의 치환기를 가질 수 있다. 임의의 치환기는 고리 A의 치환 가능한 위치에 1~5개, 바람직하게는 1~3개 도입될 수 있고, 치환기의 수가 2 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 또한, 고리 A의 치환기의 수가 2 이상인 경우, 예컨대, 고리 A 상의 2개의 치환기가 고리 A의 원자와 함께 고리를 형성할 수 있다. 형성되는 고리로서는 예컨대, C3-7 시클로알칸(예컨대, 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헵탄 등) 등을 들 수 있다.

[0066] 고리 A의 치환기로서는, 예컨대, (1) 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기, (2) 치환기를 가질 수 있는 복소환기, (3) 보호기를 가질 수 있는 아미노기, (4) 메틸술폰닐, 에틸술폰닐 등의 C1-4 알킬술폰닐기, (5) 페닐술폰닐기, (6) 불소, 염소, 브롬, 요오드의 할로겐 원자, (7) 카르복실기, (8) 시아노기, (9) 니트로기, (10) 옥소기, (11) 티옥소기, (12) 보호기를 가질 수 있는 수산기, (13) 보호기를 가질 수 있는 메르캡토기, (14) 치환기를 가질 수 있는 카르바모일기, (15) 치환기를 가질 수 있는 술포아모일기, (16) 알콕시카르보닐기(예컨대, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐 등의 C1-6 알콕시카르보닐기), (17) 술포기(-SO<sub>2</sub>H), (18) 술폰피노기, (19) 포스포노기, (20) 아마디노기, (21) 이미노기, (22) -B(OH)<sub>2</sub>기 또는 (23) 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴 등의 C1-6 아실기 등을 들 수 있다.

[0067] 고리 A의 치환기로서의 「(1) 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」에 있어서의 「탄화수소기」로서는 예컨대 직쇄형 또는 분지쇄형의 지방족 탄화수소기; 환상 탄화수소기; 벤질, 페닐에틸 등의 C7-16 아랄킬기; 시클로헥실메틸, 시클로헥실에틸, 시클로헥실프로필, 1-메틸-1-시클로헥실메틸, 시클로부틸메틸, 시클로부틸에틸, 시클로부틸프로필, 시클로부틸프로페닐, 시클로부틸부테닐, 시클로펜틸메틸, 시클로펜틸에틸, 시클로펜틸프로필, 시클로펜틸프로페닐, 시클로프로필메틸, 시클로프로필에틸 등의 (C3-8 시클로알킬)-(C1-8의 지방족 탄화수소)기 등을 들 수 있다. 「직쇄형 또는 분지쇄형의 지방족 탄화수소기」로서는 예컨대 「C1-12의 지방족 탄화수소기」 등을 들 수 있고, 「C1-12의 지방족 탄화수소기」로서는 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실 기 등의 C1-12 알킬기; 비닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 옥테닐, 노네닐, 데세닐, 운데세닐, 도데세닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 헥사디에닐, 헵타디에닐, 옥타디에닐, 노나디에닐, 데카디에닐, 운데카디에닐, 도데카디에닐, 헥사트리에닐, 헵타트리에닐, 옥타트리에닐, 노나트리에닐, 데카트리에닐, 운데카트리에닐, 도데카트리에닐 기 등의 C2-12 알케닐기;

또는, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 헵타닐, 옥티닐, 노니닐, 데시닐, 운데시닐, 도데시닐, 부타다이닐, 펜타다이닐, 헥사다이닐, 헵타다이닐, 옥타다이닐, 노나다이닐, 데카다이닐, 운데카다이닐, 도데카다이닐, 헥사트리이닐, 헵타트리이닐, 옥타트리이닐, 노나트리이닐, 데카트리이닐, 운데카트리이닐, 도데카트리이닐 기 등의 C2-12 알킬기 등을 들 수 있다. 「환상 탄화수소기」에 있어서의 「환상 탄화수소」로서는 「포화 환상 탄화수소」 또는 「불포화 환상 탄화수소」 등을 들 수 있다. 「포화 환상 탄화수소」로서는 예컨대 3-15원 포화 환상 탄화수소를 들 수 있고, 예컨대, 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헵탄, 시클로옥탄, 시클로노난, 시클로데칸, 시클로운데칸, 시클로도데칸, 시클로트리데칸, 시클로테트라데칸, 시클로펜타데칸 등의 3-15원 시클로알칸; 또는, 퍼히드로펜탈렌, 퍼히드로아줄렌, 퍼히드로인덴, 퍼히드로나프탈렌, 퍼히드로헵탈렌, 스피로[4.4]노난, 스피로[4.5]데칸, 스피로[5.5]운데칸, 비시클로[2.2.1]헵탄, 비시클로[3.1.1]헵탄, 비시클로[2.2.2]옥탄, 아다만탄, 노르아다만탄 등의 3-15원 다환식 포화 환상 탄화수소 등을 들 수 있다. 「불포화 환상 탄화수소」로서는 예컨대 3-15원 불포화 환상 탄화수소를 들 수 있고, 예컨대, 시클로펜텐, 시클로헥센, 시클로헵텐, 시클로옥텐, 시클로펜타디엔, 시클로헥사디엔, 시클로헵타디엔, 시클로옥타디엔 등의 3-8원 시클로알켄; 벤젠, 아줄렌, 나프탈렌, 페난트렌, 안트라센 등의 3-15원 방향족 탄화수소; 또는, 펜탈렌, 인덴, 인단, 디히드로나프탈렌, 테트라히드로나프탈렌, 헵탈렌, 비페닐렌, as-인다센, s-인다센, 아세나프텐, 아세나프틸렌, 플루오렌, 페날렌, 비시클로[2.2.1]헵타-2-엔, 비시클로[3.1.1]헵타-2-엔, 비시클로[2.2.2]옥타-2-엔 등의 3-15원 다환식 불포화 환상 탄화수소 등을 들 수 있다.

[0068]

고리 A의 치환기로서의 「치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」에 있어서의 「치환기」로서는 예컨대 (1) 치환기(예컨대, 아미노기, 술폰기, 할로젠 원자, 카르복실기, 시아노기, 니트로기, 옥소기, 티옥소기, 수산기, C1-8 알콕시기(예컨대, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 시클로헥실메틸옥시, 벤질옥시 등), 트리플루오로메틸기, 트리플루오로메톡시기 등)을 가질 수 있는 탄화수소기(여기서, 이 「탄화수소기」는 상기한 고리 A의 치환기로서의 「(1) 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」에 있어서의 「탄화수소기」와 동일한 의미를 나타냄), (2) 치환기(예컨대, 탄화수소기(여기서, 이 「탄화수소기」는 상기한 고리 A의 치환기로서의 「(1) 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」에 있어서의 「탄화수소기」와 동일한 의미를 나타냄), 아미노기, 술폰기, 할로젠 원자, 카르복실기, 시아노기, 니트로기, 옥소기, 티옥소기, 수산기, 메톡시기, 트리플루오로메틸기, 트리플루오로메톡시기, 아세틸기 등)를 가질 수 있는 복소환기(여기서, 이 「복소환」은 후기의 고리 A의 치환기로서의 「(2) 치환기를 가질 수 있는 복소환」에 있어서의 「복소환」과 동일한 의미를 나타냄) (3) 아미노기, (4) 아세틸아미노, 프로피오닐아미노 등의 C1-6 아실아미노, (5) 탄화수소기(이 「탄화수소기」는 상기한 고리 A의 치환기로서의 「(1) 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」에 있어서의 「탄화수소기」와 동일한 의미를 나타내고, C1-4 알콕시(예컨대, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시 등), 옥소, 아미노, 카르바모일 등으로 치환될 수 있음)로 치환된 제 1 또는 제 2 아미노기(예컨대, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 이소프로필아미노, 부틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 시클로헥실아미노, 1-카르바모일-2-시클로헥실에틸아미노, N-부틸-N-시클로헥실메틸아미노, 페닐아미노, 부톡시페닐아미노), (6) 메틸술폰닐아미노, 에틸술폰닐아미노 등의 C1-4 알킬술폰닐아미노기, (7) 페닐술폰닐아미노기, (8) 메틸술폰닐, 에틸술폰닐 등의 C1-4 알킬술폰닐기, (9) 페닐술폰닐기, (10) 할로젠 원자(불소, 염소, 브롬, 요오드), (11) 카르복실기, (12) 시아노기, (13) 니트로기, (14) 옥소기, (15) 티옥소기, (16) 수산기, (17) 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 시클로헥실메틸옥시, 벤질옥시 등의 C1-8 알콕시기(여기서, 이 알콕시기는 할로젠 원자 등으로 치환될 수 있음), (18) 시클로헥실옥시 등의 C3-8 시클로알킬옥시기(이 C3-8 시클로알킬옥시기는 할로젠 원자 등으로 치환될 수 있음), (19) 메틸기, 할로젠 원자 등으로 치환될 수 있는 폐녹시기, (20) 메르캡토기, (21) C1-4 알킬티오기(예컨대, 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 부틸티오, tert-부틸티오), (22) 페닐티오기, (23) 카르바모일기, (24) 탄화수소기(이 「탄화수소기」는 상기한 고리 A의 치환기로서의 「(1) 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」에 있어서의 「탄화수소기」와 동일한 의미를 나타냄)로 치환된 아미노카르보닐기(예컨대, N-부틸아미노카르보닐, N-시클로헥실메틸아미노카르보닐, N-부틸-N-시클로헥실메틸아미노카르보닐, N-시클로헥실아미노카르보닐, 페닐아미노카르보닐), (25) 술폰아미노기, (26) 탄화수소기(이 「탄화수소기」는 상기한 고리 A의 치환기로서의 「(1) 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」에 있어서의 「탄화수소기」와 동일한 의미를 나타냄)로 치환된 아미노술폰닐기(예컨대 메틸아미노술폰닐 등), (27) 아미노기로 치환된 탄화수소기(여기서, 이 「탄화수소기」는 상기한 고리 A의 치환기로서의 「(1) 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」에 있어서의 「탄화수소기」와 동일한 의미를 나타냄)에 의해 치환된 아미노술폰닐기(예컨대, 디메틸아미노에틸아미노술폰닐, 디메틸아미노프로필아미노술폰닐), (28) 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐 등의 C1-6 알콕시카르보닐기, (29) 술폰기(-SO<sub>2</sub>H), (30) 술폰노기, (31) 포스포노기, (32) 아미디노

기, (33) 이미노기, (34) -B(OH)<sub>2</sub>기, (35) 메틸술폰, 에틸술폰 등의 C1-4 알킬술폰, (36) 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴 등의 C1-6 아실기, (37) 벤조일기, (38) 히드록시이미노기 또는 (39) 메틸옥시이미노, 에틸옥시이미노 등의 알킬옥시이미노기 등을 들 수 있다. 「치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」는 상기 (1) 내지 (39)로부터 선택된 1~5개의 치환기를 가질 수 있고, 치환기의 수가 2 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다. 또한, 치환기의 수가 2 이상인 경우, 예컨대 2개의 치환기가 탄화수소기 상의 탄소 원자와 함께 고리를 형성할 수 있다.

[0069] 고리 A의 치환기로서의 「(2) 치환기를 가질 수 있는 복소환」에 있어서의 「복소환」으로서는, 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 1~7개의 헤테로 원자를 함유할 수 있는 단환, 이환 또는 삼환식 복소환 등을 들 수 있다. 「복소환」으로서는 예컨대 「3-15원 불포화 단환, 이환 또는 삼환식 복소환」, 「3-15원 포화 단환, 이환 또는 삼환식 복소환」 등을 들 수 있다.

[0070] 「3-15원 불포화 단환, 이환 또는 삼환식 복소환」으로서는 예컨대, 피롤, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 트리아진, 푸란, 티오펜, 옥사졸, 이소옥사졸, 티아졸, 이소티아졸, 푸라잔, 옥사디아졸 또는 티아디아졸 고리 등의 방향족 단환식 복소환, 예컨대, 인돌, 이소인돌, 벤조푸란, 이소벤조푸란, 벤조티오펜, 이소벤조티오펜, 인다졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 푸린, 프탈라진, 프테리딘, 나프틸리딘, 퀴놀살린, 퀴나졸린, 신놀린, 벤조옥사졸, 벤조티아졸, 벤조이미다졸, 벤조푸라잔, 벤조티아디아졸, 벤조트리아졸, 카르바졸, β-카르볼린, 아크리딘, 페나진, 디벤조푸란, 디벤조티오펜, 페난트리딘, 페난트롤린 또는 페리미딘 고리 등의 방향족 축합 복소환, 예컨대, 아제핀, 디아제핀, 피란, 옥세핀, 티오피란, 티에핀, 옥사진, 옥사디아진, 옥사제핀, 옥사디아제핀, 티아진, 티아디아진, 티아제핀, 티아디아제핀, 인돌리진, 디티아나프탈렌, 퀴놀린, 크로멘, 벤조옥세핀, 벤조옥사제핀, 벤조옥사디아제핀, 벤조티에핀, 벤조티아제핀, 벤조티아디아제핀, 벤조아제핀, 벤조디아제핀, 크산텐, 페노티아진, 페녹사진, 페녹사티인, 티안트렌, 피롤린, 이미다졸린, 트리아졸린, 테트라졸린, 피라졸린, 디히드로피리딘, 테트라히드로피리딘, 디히드로피라진, 테트라히드로피라진, 디히드로피리미딘, 테트라히드로피리미딘, 디히드로피리다진, 테트라히드로피리다진, 테트라히드로트리아진, 디히드로아제핀, 테트라히드로아제핀, 디히드로디아제핀, 테트라히드로디아제핀, 디히드로푸란, 디히드로피란, 디히드로옥세핀, 테트라히드로옥세핀, 디히드로티오펜, 디히드로티오피란, 디히드로티에핀, 테트라히드로티에핀, 디히드로옥사졸, 디히드로이소옥사졸, 디히드로티아졸, 디히드로이소티아졸, 디히드로푸라잔, 디히드로옥사디아졸, 디히드로옥사진, 디히드로옥사디아진, 디히드로옥사제핀, 테트라히드로옥사제핀, 디히드로옥사디아제핀, 테트라히드로옥사디아제핀, 디히드로티아디아졸, 디히드로티아진, 디히드로티아디아진, 디히드로티아제핀, 테트라히드로티아제핀, 디히드로티아디아제핀, 테트라히드로티아디아제핀, 인돌린, 이소인돌린, 디히드로벤조푸란, 디히드로이소벤조푸란, 디히드로벤조티오펜, 디히드로이소벤조티오펜, 디히드로인다졸, 디히드로퀴놀린, 테트라히드로퀴놀린, 디히드로이소퀴놀린, 테트라히드로이소퀴놀린, 디히드로프탈라진, 테트라히드로프탈라진, 디히드로나프틸리딘, 테트라히드로나프틸리딘, 디히드로퀴놀살린, 테트라히드로퀴놀살린, 디히드로퀴나졸린, 테트라히드로퀴나졸린, 디히드로신놀린, 테트라히드로신놀린, 벤조옥사티안, 디히드로벤조옥사진, 디히드로벤조티아진, 피라지노모르폴린, 디히드로벤조옥사졸, 디히드로벤조티아졸, 디히드로벤조이미다졸, 디히드로벤조아제핀, 테트라히드로벤조아제핀, 디히드로벤조디아제핀, 테트라히드로벤조디아제핀, 벤조디옥세판, 디히드로벤조옥사제핀, 테트라히드로벤조옥사제핀, 디히드로카르바졸, 테트라히드로카르바졸, 디히드로-β-카르볼린, 테트라히드로-β-카르볼린, 디히드로아크리딘, 테트라히드로아크리딘, 디히드로디벤조푸란, 디히드로디벤조티오펜, 테트라히드로디벤조푸란, 테트라히드로디벤조티오펜, 디옥사인단, 벤조디옥산, 크로만, 벤조디티오란, 벤조디티안, 6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-b]피리딘, 2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌 또는 6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[3',4':4,5]피롤로[2,3-b]피리딘 고리 등의 비방향족 불포화 복소환 등을 들 수 있다. 또한, 「3-15원 포화 단환, 이환 또는 삼환식 복소환」으로서는 예컨대 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 트리아졸리딘, 테트라졸리딘, 피라졸리딘, 피페리딘, 피페라진, 퍼히드로피리미딘, 퍼히드로피리다진, 퍼히드로아제핀, 퍼히드로디아제핀, 퍼히드로아조신, 옥시란, 옥세탄, 테트라히드로푸란, 테트라히드로피란, 퍼히드로옥세핀, 티이란, 티에탄, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로티오피란, 퍼히드로티에핀, 테트라히드로옥사졸(옥사졸리딘), 테트라히드로이소옥사졸(이소옥사졸리딘), 테트라히드로티아졸(티아졸리딘), 테트라히드로이소티아졸(이소티아졸리딘), 테트라히드로푸라잔, 테트라히드로옥사디아졸(옥사디아졸리딘), 테트라히드로옥사진, 테트라히드로옥사디아진, 퍼히드로옥사제핀, 퍼히드로옥사디아제핀, 테트라히드로티아디아졸(티아디아졸리딘), 테트라히드로티아진, 테트라히드로티아디아진, 퍼히드로티아제핀, 퍼히드로티아디아제핀, 모르폴린, 티오모르폴린, 옥사티안, 퍼히드로벤조푸란, 퍼히드로이소벤조푸란, 퍼히드로벤조티오펜, 퍼히드로이소벤조티오펜, 퍼히드로인다졸, 퍼히드로퀴놀린, 퍼히드로이소퀴놀린, 퍼히드로프탈라진, 퍼히드로나프틸리딘, 퍼히드로퀴놀살린, 퍼히드로퀴나졸린, 퍼히드로신놀린, 퍼히드로벤조옥사졸, 퍼히드로벤조티아졸, 퍼히드로벤조이미다졸, 퍼히드로카

르바졸, 퍼히드로-β-카르볼린, 퍼히드로아크리딘, 퍼히드로디벤조푸란, 퍼히드로디벤조티오펜, 디옥솔란, 디옥산, 디티오란 또는 디티안 고리 등을 들 수 있다.

[0071] 고리 A의 치환기로서의 「(2) 치환기를 가질 수 있는 복소환」에 있어서의 「치환기」로서는 예컨대 탄화수소기(이 「탄화수소기」는 상기한 고리 A의 치환기로서의 「(1) 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」에 있어서의 「탄화수소기」와 동일한 의미를 나타냄), 아미노기, 술포기, 할로겐 원자, 카르복실기, 시아노기, 니트로기, 옥소기, 티옥소기, 수산기, 메톡시기, 트리플루오로메틸기, 트리플루오로메톡시기 또는 아세틸기 등을 들 수 있다. 「(2) 치환기를 가질 수 있는 복소환」은 상기 「치환기」로부터 선택된 1~5개를 가질 수 있고, 치환기의 수가 2 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0072] 고리 A의 치환기로서의 「(3) 보호기를 가질 수 있는 아미노기」에 있어서의 「보호기」로서는 예컨대 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기, 술포기 또는 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기와 결합한 술포닐기 등을 들 수 있다. 여기서의 「치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」는 상기 고리 A의 치환기로서의 「(1) 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」와 동일한 의미를 나타낸다. 「(3) 보호기를 가질 수 있는 아미노기」는 상기 「보호기」로부터 선택된 보호기를 1 또는 2개를 가질 수 있고, 보호기의 수가 2개인 경우, 각각의 보호기는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0073] 고리 A의 치환기로서의 「(12) 보호기를 가질 수 있는 수산기」 또는 「(13) 보호기를 가질 수 있는 메르캡토기」에 있어서의 「보호기」로서는 예컨대 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기 등을 들 수 있다. 여기서의 「치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」는 상기 고리 A의 치환기로서의 「(1) 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」와 동일한 의미를 나타낸다.

[0074] 고리 A의 치환기로서의 「(14) 치환기를 가질 수 있는 카르바모일기」 또는 「(15) 치환기를 가질 수 있는 술포모일기」에 있어서의 「치환기」로서는 예컨대 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기 등을 들 수 있다. 여기서의 「치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」는 상기 고리 A의 치환기로서의 「(1) 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」와 동일한 의미를 나타낸다.

[0075] 고리 A의 치환기로서 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 등의 C1-4 알킬기, 옥소기, 수산기 또는 할로겐 원자를 들 수 있다.

[0076] 고리 A<sup>1</sup>로 표시되는 「5원 또는 6원 환」은 X 및 Y 이외에 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 1~3개의 헤테로 원자를 더 함유할 수 있다.

[0077] 고리 A<sup>1</sup>로 표시되는 「5원 또는 6원 환」으로서의 예컨대 「5원 또는 6원 단환식 탄소환」 또는 「5원 또는 6원 단환식 복소환」 등을 들 수 있다. 「5원 또는 6원 단환식 탄소환」으로서의 예컨대 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로펜텐, 시클로헥센, 시클로펜타디엔 또는 시클로헥사디엔 고리 등을 들 수 있다. 「5원 또는 6원 단환식 복소환」으로서의 예컨대 피롤린, 이미다졸린, 트리아졸린, 테트라졸린, 피라졸린, 테트라히드로피리딘, 테트라히드로피라진, 테트라히드로피리미딘, 테트라히드로피리다진, 테트라히드로트리아진, 디히드로푸란, 디히드로피란, 디히드로티오펜, 디히드로티오피란, 디히드로이소옥사졸, 디히드로이소티아졸, 디히드로옥사진, 디히드로옥사디아진, 디히드로티아진, 디히드로티아디아진, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 트리아졸리딘, 테트라졸리딘, 피라졸리딘, 피페리딘, 피페라진, 퍼히드로피리미딘, 퍼히드로피리다진, 테트라히드로푸란, 테트라히드로피란, 퍼히드로옥세핀, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로티오피란, 테트라히드로옥사졸(옥사졸리딘), 테트라히드로이소옥사졸(이소옥사졸리딘), 테트라히드로티아졸(티아졸리딘), 테트라히드로이소티아졸(이소티아졸리딘), 테트라히드로푸라잔, 테트라히드로옥사디아졸(옥사디아졸리딘), 테트라히드로옥사진, 테트라히드로옥사디아진, 테트라히드로티아디아졸(티아디아졸리딘), 테트라히드로티아진, 테트라히드로티아디아진, 모르폴린, 티오모르폴린 또는 옥사티안 고리 등을 들 수 있다. 또한, (1R,5S)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산 등의 5원 또는 6원의 가교한 이환식 복소환도 「5원 또는 6원 환」에 포함된다.

[0078] 또한, 고리 A<sup>1</sup>은 화학식 I-1에 표시되어 있는 치환기(예컨대, 옥소기) 이외에 1~3개의 임의의 치환기를 더 가질 수 있다. 이 임의의 치환기는 고리 A<sup>1</sup>의 치환 가능한 위치에 도입될 수 있고, 치환기의 수가 2 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다. 또한, 고리 A<sup>1</sup>의 치환기의 수가 2 이상인 경우, 예컨대, 고리 A<sup>1</sup>상의 2개의 치환기가 고리 A<sup>1</sup>의 원자와 함께 고리를 형성할 수 있다.

[0079] 형성되는 고리로서는 예컨대 C3-7 시클로알킬기(예컨대, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실,

시클로헥틸) 등을 들 수 있다. 고리 A<sup>1</sup>의 치환기로서는 예컨대 상기 고리 A의 치환기로서 든 치환기를 들 수 있다.

[0080] 고리 A<sup>1</sup>로서 바람직하게는 예컨대 시클로펜탄, 시클로펜텐, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 테트라히드로옥사졸, 테트라히드로티아졸, 또는 (1R,5S)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산 고리 등을 들 수 있고, 더욱 바람직하게는, 시클로펜탄 또는 피롤리딘 등을 들 수 있다.

[0081] 고리 A<sup>1</sup>의 화학식 I-1에 표시되어 있는 치환기 이외의 치환기로서 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 등의 C1-4 알킬기, 수산기 또는 할로젠 원자를 들 수 있다.

[0082] 고리 A<sup>2</sup>로 표시되는 「5원 또는 6원 환」은 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 1~3개의 헤테로 원자를 함유할 수 있다.

[0083] 고리 A<sup>2</sup>로 표시되는 「5원 또는 6원 환」으로서는 예컨대 「5원 또는 6원 단환식 탄소환」 또는 「5원 또는 6원 단환식 복소환」 등을 들 수 있다. 「5원 또는 6원 단환식 탄소환」으로서는 예컨대 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로펜텐, 시클로헥센, 시클로펜타디엔 또는 시클로헥사디엔 고리 등을 들 수 있다. 「5원 또는 6원 단환식 복소환」으로서는 예컨대 피란, 티오피란, 옥사진, 티아진, 피롤린, 피라졸린, 디히드로피리딘, 테트라히드로피리딘, 디히드로피리미딘, 테트라히드로피리미딘, 디히드로피리다진, 테트라히드로피리다진, 테트라히드로트리아진, 디히드로푸란, 디히드로피란, 디히드로티오펜, 디히드로티오피란, 디히드로이소옥사졸, 디히드로이소티아졸, 디히드로옥사진, 디히드로티아진, 피롤리딘, 피라졸리딘, 피페리딘, 퍼히드로피리미딘, 퍼히드로피리다진, 테트라히드로푸란, 테트라히드로피란, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로티오피란, 테트라히드로이소옥사졸(이소옥사졸리딘), 테트라히드로이소티아졸(이소티아졸리딘), 테트라히드로옥사진 또는 테트라히드로티아진 고리 등을 들 수 있다.

[0084] 또한, 고리 A<sup>2</sup>는 화학식 I-2에 표시되어 있는 치환기(예컨대, 옥소기) 이외에 1~3개의 임의의 치환기를 더 가질 수 있다. 이 임의의 치환기는 고리 A<sup>2</sup>의 치환 가능한 위치에 도입될 수 있고, 치환기의 수가 2 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다. 또한, 고리 A<sup>2</sup>의 치환기의 수가 2 이상인 경우, 예컨대, 고리 A<sup>2</sup>상의 2개의 치환기가 고리 A<sup>2</sup>의 원자와 함께 고리를 형성할 수 있다. 형성되는 고리로서는 예컨대 C3-7 시클로 알킬기(예컨대, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥틸) 등을 들 수 있다. 고리 A<sup>2</sup>의 화학식 I-2에 표시되어 있는 치환기 이외의 치환기로서는 예컨대 상기 고리 A의 치환기로서 든 치환기를 들 수 있다.

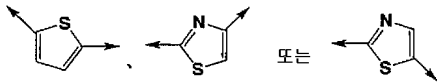
[0085] 고리 A<sup>2</sup>로서 바람직하게는 예컨대 시클로펜탄 또는 시클로펜텐을 들 수 있다. 고리 A<sup>2</sup>의 화학식 I-2에 표시되어 있는 치환기 이외의 치환기로서 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 등의 C1-4 알킬기, 수산기 또는 할로젠 원자를 들 수 있다.

[0086] D 및 G로 표시되는 「치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」의 「탄화수소기」로서는 예컨대 2가의 직쇄형 또는 분지쇄형의 지방족 탄화수소기 등을 들 수 있다. 「2가의 직쇄형 또는 분지쇄형의 지방족 탄화수소기」로서는 예컨대 「2가의 C1-8의 지방족 탄화수소기」 등을 들 수 있다. 「2가의 C1-8의 지방족 탄화수소기」로서는 예컨대 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 이소프로필렌, 부틸렌, sec-부틸렌, tert-부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌, 헵틸렌 또는 옥틸렌 기 등의 C1-8 알킬렌기, 예컨대 비닐렌, 프로페닐렌, 부테닐렌, 펜테닐렌, 헥세닐렌, 헵테닐렌, 옥테닐렌, 부타디에닐렌, 펜타디에닐렌, 헥사디에닐렌, 헵타디에닐렌, 옥타디에닐렌, 헥사트리에닐렌, 헵타트리에닐렌 또는 옥타트리에닐렌 기 등의 C2-8 알케닐렌기, 예컨대 에티닐렌, 프로피닐렌, 부티닐렌, 펜티닐렌, 헥시닐렌, 헵티닐렌, 옥티닐렌, 부타다이닐렌, 펜타다이닐렌, 헥사다이닐렌, 헵타다이닐렌, 옥타다이닐렌, 헥사트리아닐렌, 헵타트리아닐렌 또는 옥타트리아닐렌 기 등의 C2-8 알키닐렌기 등을 들 수 있다. 이 「탄화수소기」는 상기 고리 A의 치환기로서의 「(1) 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」에 있어서의 「치환기」로 치환될 수 있다.

[0087] D로서 바람직하게는 예컨대 C1-6 알킬렌기 또는 C2-6 알케닐렌기 등을 들 수 있다.

[0088] G로 표시되는 「치환기를 가질 수 있는 복소환기」는 상기 고리 A의 치환기로서의 「(2) 치환기를 가질 수 있는 복소환기」와 동일한 의미를 나타내고, 바람직하게는, 예컨대 5원 또는 6원 단환식 복소환(이 「5원 또는 6원

단환식 복소환」은 상기 고리 A에 있어서의 「5원 또는 6원 단환식 복소환」과 동일한 의미를 나타냄을 들 수 있고, 더욱 바람직하게는



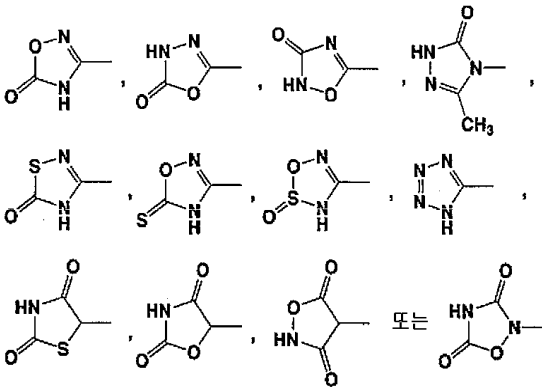
[0089]

[0090] (화살표는 E 및 J와의 결합 부위를 나타냄) 등을 들 수 있다.

[0091] E, E<sup>1</sup> 및 E<sup>2</sup>로 표시되는 「산화될 수 있는 황 원자」로서는 예컨대 -S-, -SO- 또는 -SO<sub>2</sub>- 등을 들 수 있다.

[0092] E, E<sup>1</sup> 및 E<sup>2</sup>로서 바람직하게는 산화될 수 있는 황 원자를 들 수 있고, 더욱 바람직하게는 -S- 또는 -SO<sub>2</sub>-를 들 수 있다.

[0093] J로 표시되는 「보호될 수 있는 산성기」의 「산성기」로서는 「보호기」에 의해 보호될 수 있는 「산성기」를 나타내고, 「산성기」로서는 예컨대 카르복시(-COOH), 술포(-SO<sub>3</sub>H), 술피노(-SO<sub>2</sub>H), 술폰아미드(-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), -NR<sup>101</sup>SO<sub>3</sub>H(R<sup>101</sup>은 수소 원자 또는 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기를 나타냄. 여기서, 「치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」는 상기 고리 A의 치환기로서의 「(1) 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」를 나타냄), 포스포노(-PO(OH)<sub>2</sub>), 페놀(-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH) 또는 탈양성자화할 수 있는 수소 원자를 갖는 질소 함유 고리 잔기 등의 각종 브린스 테드산을 나타낸다. 「브린스 테드산」이란 다른 물질에 수소 이온을 부여하는 물질인 것을 나타낸다. 「탈양성자화할 수 있는 수소 원자를 갖는 질소 함유 고리 잔기」로서는 예컨대 하기 화학식 등을 들 수 있다. 바람직한 「산성기」로서는 예컨대 카르복시기 등을 들 수 있다.



[0094]

[0095] 또한, 「보호기」로서는 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기, 보호기를 가질 수 있는 아미노기, 보호기를 가질 수 있는 수산기 등을 들 수 있다. 여기서, 「치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」, 「보호기를 가질 수 있는 아미노기」 및 「보호기를 가질 수 있는 수산기」는 각각 상기 고리 A의 치환기로서의 「(1) 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」, 「(3) 보호기를 가질 수 있는 아미노기」 및 「(12) 보호기를 가질 수 있는 수산기」와 동일한 의미를 나타낸다. 바람직한 보호기로서는 「치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」를 들 수 있고, 구체적으로는, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 또는 tert-부틸 등을 들 수 있다.

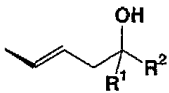
[0096] J로서 바람직하게는 예컨대 보호될 수 있는 카르복시기 등을 들 수 있고, 더욱 바람직하게는 -COOR(식 중, R은 수소 원자 또는 C1-8의 지방족 탄화수소기를 나타냄)을 들 수 있고, 더욱 바람직하게는 -COOH를 들 수 있다.

[0097] R로 표시되는 「C1-8의 지방족 탄화수소기」로서는 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 또는 옥틸 기 등의 C1-8 알킬기, 예컨대 비닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 옥테닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 헥사디에닐, 헵타디에닐, 옥타디에닐, 헥사트리에닐, 헵타트리에닐 또는 옥타트리에닐 기 등의 C2-8 알케닐기, 예컨대 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 헵티닐, 옥티닐, 부타다이닐, 펜타다이닐, 헥사다이닐, 헵타다이닐, 옥타다이닐, 헥사트리아닐, 헵타트리아닐 또는 옥타트리아닐 기 등의 C2-8 알키닐기 등을 들 수 있다.

[0098] W로 표시되는 「치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」는 상기 고리 A의 치환기로서의 「(1) 치환기를 가질 수 있

는 탄화수소기」와 동일한 의미를 나타낸다.

[0099] W로서 바람직하게는 예컨대 하기 화학식을 들 수 있다.



[0100]

[0101] 상기 식에서 R<sup>1</sup>은 수소 원자 또는 C1-4의 지방족 탄화수소기를, R<sup>2</sup>는 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기를 나타내며,



[0102]

[0103] 은 β-배치를 나타낸다.

[0104] R<sup>1</sup>으로 표시되는 C1-4의 지방족 탄화수소기로서는 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸 기 등의 C1-4 알킬기; 비닐, 프로페닐, 부테닐 또는 부타디에닐 기 등의 C2-4 알케닐기; 에티닐, 프로피닐 또는 부티닐 기 등의 C2-4 알키닐기 등을 들 수 있다. R<sup>1</sup>으로서 바람직하게는 수소 원자 또는 C1-4 알킬기 등을 들 수 있고, 구체적으로는, 예컨대 수소 원자, 메틸 또는 에틸 등을 들 수 있다.

[0105] R<sup>2</sup>로 표시되는 「치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」는 상기 고리 A의 치환기에 있어서의 「(1) 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」와 동일한 의미를 나타낸다.

[0106] R<sup>2</sup>로서 바람직하게는, 치환기를 가질 수 있는 C1-8의 지방족 탄화수소기(이 「C1-8의 지방족 탄화수소기」는 상기 고리 A의 치환기로서의 「(1) 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」에 있어서의 「탄화수소기」로서 정의된 「C1-12의 지방족 탄화수소기」의 정의 중에서 탄소수가 1-8인 것을 선택할 수 있음), 치환기를 가질 수 있는 3-8원 포화 환상 탄화수소기(이 「3-8원 포화 환상 탄화수소기」는 상기 고리 A의 치환기로서의 「(1) 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」에 있어서의 「탄화수소기」로서 정의된 「3-15원 포화 환상 탄화수소기」의 정의 중에서 탄소수가 3-8인 것을 선택할 수 있음), 치환기를 가질 수 있는 페닐 또는 치환기를 가질 수 있는 (C3-8 시클로알킬)-(C1-4의 지방족 탄화수소)기(여기서, 「C3-8 시클로알킬」로서는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 또는 시클로옥틸을 들 수 있고, 「C1-4의 지방족 탄화수소」로서는 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸을 들 수 있음)를 들 수 있고, 더욱 바람직하게는, C1-8의 지방족 탄화수소기 또는 치환기를 가질 수 있는 (3-8 시클로알킬)-(C1-4의 지방족 탄화수소)기를 들 수 있다. R<sup>2</sup>로서의 「치환기를 가질 수 있는 탄화수소기」에 있어서의 「치환기」로서 바람직하게는 (1) 치환기(예컨대, C1-4 알킬기, 아미노기, 술포기, 할로젠 원자, 카르복실기, 시아노기, 니트로기, 옥소기, 티옥소기, 수산기, 메톡시기, 트리플루오로메틸기, 트리플루오로메톡시기, 아세틸기 등)를 가질 수 있는 환상 탄화수소기, (2) 치환기(예컨대, C1-4 알킬기, 아미노기, 술포기, 할로젠 원자, 카르복실기, 시아노기, 니트로기, 옥소기, 티옥소기, 수산기, 메톡시기, 트리플루오로메틸기, 트리플루오로메톡시기, 아세틸기 등)를 가질 수 있는 복소환기, (10) 할로젠 원자(불소, 염소, 브롬, 요오드), (11) 카르복실기, (14) 옥소기, (16) 수산기, (17) 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 시클로헥실메틸옥시, 벤질옥시 등의 C1-8 알콕시기(여기서, 이 알콕시기는 할로젠 원자 등으로 치환될 수 있음), (18) 시클로헥실옥시 등의 C3-8 시클로알킬옥시기(이 C3-8 시클로알킬옥시기는 할로젠 원자 등으로 치환될 수 있음), (19) 메틸기, 할로젠 원자 등으로 치환될 수 있는 페녹시기, (28) 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐 등의 C1-6 알콕시카르보닐기, (36) 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴 등의 C1-6 아실기 또는 (37) 벤조일기를 들 수 있다.

[0107] 본 명세서에서 EP3 아고니스트 작용을 가질 수 있는 EP2 아고니스트란 EP2 아고니스트 작용 이외에 EP3 아고니스트 작용을 가질 수 있는 화합물로서, EP3 아고니스트 작용을 갖지 않는 EP2 아고니스트 및 EP3 아고니스트 작용을 갖는 EP2 아고니스트를 포함하며, EP3 아고니스트 작용을 갖는 EP2 아고니스트가 바람직하다.

[0108] 또한, 본 발명의 EP3 아고니스트 작용을 가질 수 있는 EP2 아고니스트를 함유하여 이루어지는 신경 재생 및/또는 보호제(이하, 본 발명의 제라고 약기하는 경우가 있음)에 있어서는, 1종 이상의 (i) EP3 아고니스트 작용을 가질 수 있는 EP2 아고니스트와, (ii) EP2 아고니스트 및 (iii) EP3 아고니스트로부터 선택되는 1종 이상을 조합하여 이용할 수 있다. 상기 (i) EP3 아고니스트 작용을 가질 수 있는 EP2 아고니스트로서는 EP3 아고니스트



작용을 갖는 EP2 아고니스트가 바람직하다. 상기 (ii) EP2 아고니스트로서는 EP2에 선택적으로 작용하는 화합물이 바람직하고, EP3 아고니스트 작용을 가져도 좋고 갖지 않아도 좋다. 상기 (iii) EP3 아고니스트로서는, EP3에 선택적으로 작용하는 화합물이 바람직하고, EP2 아고니스트 작용을 가져도 좋고 갖지 않아도 좋다. 예컨대, 1종 이상의 (i) EP3 아고니스트 작용을 가질 수 있는 EP2 아고니스트와, 1종 이상의 (ii) EP2 아고니스트 및/또는 1종 이상의 (iii) EP3 아고니스트를 동일 제제 속에 함유할 수 있고, 1종 이상의 (i) EP3 아고니스트 작용을 가질 수 있는 EP2 아고니스트와, 1종 이상의 (ii) EP2 아고니스트 및/또는 1종 이상의 (iii) EP3 아고니스트를 각각의 제제 투여, 즉 병용 투여의 형태를 취할 수 있다. 이 병용 투여는 동시 투여, 또한 시간차에 의한 투여도 포함한다. 시간차에 의한 투여는 예컨대 (i) EP3 아고니스트 작용을 가질 수 있는 EP2 아고니스트를 먼저 투여하고, (ii) EP2 아고니스트 및/또는 (iii) EP3 아고니스트를 나중에 투여할 수 있다. 또한, (ii) EP2 아고니스트 및/또는 (iii) EP3 아고니스트를 먼저 투여하고, (i) EP3 아고니스트 작용을 가질 수 있는 EP2 아고니스트를 나중에 투여할 수 있다. 각각의 투여 방법은 동일하거나 상이할 수 있다. 또한, 1종 이상의 (i) EP3 아고니스트 작용을 가질 수 있는 EP2 아고니스트와, 1종 이상의 (ii) EP2 아고니스트 및/또는 1종 이상의 (iii) EP3 아고니스트가 동일 제제 중에 함유될 수 있다.

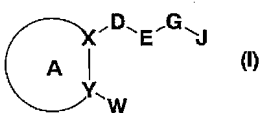
[0109] 또한, (i) EP3 아고니스트 작용을 가질 수 있는 EP2 아고니스트, (ii) EP2 아고니스트 및 (iii) EP3 아고니스트로서는 기지의 화합물뿐만 아니라 금후 신규로 발견되는 것도 전부 포함한다.

[0110] (ii) EP2 아고니스트로서는 예컨대 유럽 특허 출원 공개 제860430호에 기재된 화합물, 국제 공개 제99/33794호 팜플렛에 기재된 화합물, 유럽 특허 출원 공개 제974580호에 기재된 화합물, 국제 공개 제95/19964호 팜플렛에 기재된 화합물, 미국 특허 제5698598호에 기재된 화합물, 미국 특허 제6376533호에 기재된 화합물, 국제 공개 제98/28264호 팜플렛에 기재된 화합물, 국제 공개 제99/19300호 팜플렛에 기재된 화합물, 유럽 특허 출원 공개 제0911321호에 기재된 화합물, 국제 공개 제98/58911호 팜플렛에 기재된 화합물, 국제 공개 제2003/074483호 팜플렛, 국제 공개 제2004/078103호 팜플렛, 국제 공개 제2005/012232호 팜플렛에 기재된 화합물 및 ONO-8815Ly, AH-13205, CP-533536, 부타프로스트, 리오프로스트, 미소프로스톨 또는 AY23626 등을 들 수 있다.

[0111] (iii) EP3 아고니스트로서는 예컨대 국제 공개 제98/34916호 팜플렛에 기재된 화합물, 일본 특허 공개 평성 제 07-233145호에 기재된 화합물, 일본 특허 공개 평성 제10-168056호에 기재된 화합물, 일본 특허 공개 평성 제 11-012249호에 기재된 화합물, 국제 공개 제99/25358호 팜플렛에 기재된 화합물, 일본 특허 공개 평성 제7-215929호에 기재된 화합물, 일본 특허 공개 평성 제8-239356호에 기재된 화합물, 국제 공개 제97/05091호 팜플렛에 기재된 화합물 및 TEI-3356, M&B-28767, GR63799X, SC-46275, 엔프로스틸 또는 술프로스톤 등을 들 수 있다.

[0112] EP3 아고니스트 작용을 갖는 EP2 아고니스트로서는 예컨대 하기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드, 이의 S-옥사이드, 이의 용매화물 또는 이의 프로드러그, 또는 이의 시클로텍스트린 포접 화합물 등을 들 수 있다.

[0113] [화학식 I]

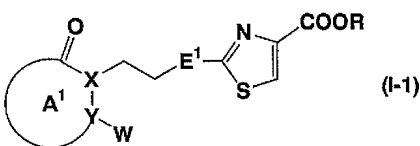


[0114]

[0115] 상기 식에서 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

[0116] 화학식 I로 표시되는 화합물로서 바람직하게는 하기 화학식 I-1로 표시되는 화합물, 더욱 바람직하게는, 하기 화학식 I-2로 표시되는 화합물, 더욱 바람직하게는 하기 화학식 I-3으로 표시되는 화합물 등을 들 수 있다.

[0117] [화학식 I-1]

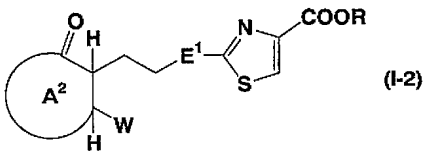


[0118]

[0119] 상기 식에서 고리 A<sup>1</sup>은 X 및 Y 이외에 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 1~3개의 헤테로 원자

를 함유할 수 있고, 또한 치환기를 가질 수 있는 5원 또는 6원 환형기를, E<sup>1</sup>은 산소 원자 또는 산화될 수 있는 황 원자를, R은 C1-8의 지방족 탄화수소기를 나타내며, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

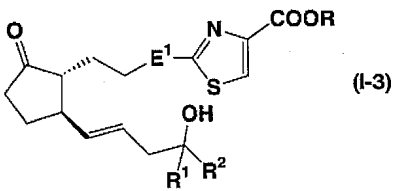
[0120] [화학식 I-2]



[0121]

상기 식에서 고리 A<sup>2</sup>는 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 1~3개의 헤테로 원자를 함유할 수 있고 치환기를 더 가질 수 있는 5원 또는 6원 환형기를 나타내며, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

[0123] [화학식 I-3]



[0124]

상기 식에서 R<sup>1</sup>은 수소 원자 또는 C1-4의 지방족 탄화수소기를, R<sup>2</sup>는 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기를 나타내고,

[0126]



는 α-배치를 나타내며,

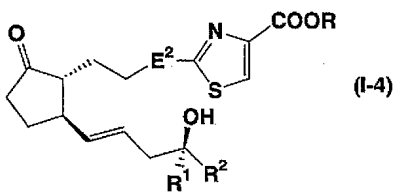
[0128]



는 β-배치를 나타내고, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

또한, 화학식 I-3으로 표시되는 화합물로서, 더욱 바람직하게는, 하기 화학식 I-4로 표시되는 화합물을 들 수 있다.

[0131] [화학식 I-4]

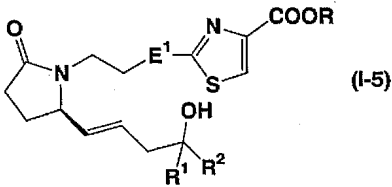


[0132]

상기 식에서 E<sup>2</sup>는 산화될 수 있는 황 원자를 나타내고, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

또한, 화학식 I-1로서는 하기 화학식 I-5로 표시되는 화합물도 바람직하다.

[0135] [화학식 I-5]



[0136]

[0137] 상기 식에서 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

[0138]

화학식 I로 표시되는 화합물로서, 바람직하게는, 실시예에 기재한 화합물, 이의 염, 이의 N-옥사이드, 이의 S-옥사이드, 이의 용매화물 또는 이의 프로드러그, 또는 이의 시클로헥스틴 포접 화합물 등을 들 수 있다. 더욱 바람직하게는, 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-5-시클로헥실-4-히드록시-4-메틸-1-펜텐-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 17), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-히드록시-4-메틸-1-노넨-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 17-1), 2-[(2-((1R,5R)-2-옥소-5-[(1E)-8,8,8-트리플루오로-4-히드록시-4-메틸-1-옥테닐]시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-1), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-5-시클로펜틸-4-히드록시-4-메틸-1-펜테닐]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-2), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-8-플루오로-4-히드록시-4-메틸-1-옥텐-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-3), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4,8-디메틸-1-노넨-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-4), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4,8-디메틸-1,7-노나디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-5), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4,7-디메틸-1,7-옥타디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-6), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-7-메톡시-4-메틸-1-헵텐-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-10), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-9-플루오로-4-히드록시-4-메틸-1-노넨-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-12), 2-[(2-((2R)-2-[(1E)-5-시클로헥실-4-히드록시-4-메틸-1-펜테닐]-5-옥소-1-피롤리디닐)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 24-1), 2-[(2-((2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4,7-디메틸-1-옥텐-1-일]-5-옥소-1-피롤리디닐)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 24-2), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4-메틸-1,7-옥타디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 32), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-히드록시-4,8-디메틸-1-노넨-5-인-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 25-2a), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-히드록시-4,7-디메틸-1-옥텐-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 25-3a), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-6-시클로부틸-4-히드록시-4-메틸-1-헥센-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 25-4a), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-히드록시-4-메틸-1-데센-5-인-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 25-5a), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-히드록시-7-메틸-1,7-옥타디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 31a), 또는 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-6-시클로부틸-4-히드록시-1-헥센-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 31-1) 등을 들 수 있다. 특히 바람직하게는, 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-5-시클로헥실-4-히드록시-4-메틸-1-펜텐-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 17), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4,8-디메틸-1,7-노나디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-5), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4,7-디메틸-1,7-옥타디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-6), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-히드록시-4-메틸-1-노넨-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 17-1), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4-메틸-1,7-옥타디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 32), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-히드록시-4,8-디메틸-1-노넨-5-인-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 25-2a), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-히드록시-4,7-디메틸-1-옥텐-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 25-3a), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-6-시클로부틸-4-히드록시-4-메틸-1-헥센-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 25-4a), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-히드록시-4-메틸-1-데센-5-인-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 25-5a), 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-히드록시-7-메틸-1,7-옥타디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 31a) 또는 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-6-시클로부틸-4-히드록시-1-헥센-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-

4-카르복실산(화합물 31-1) 등을 들 수 있다.

[0139] 또한, 화학식 I로 표시되는 화합물로서는, 2-{[2-((4S)-4-{(1E,3R)-3-[1-(4-플루오로부틸)시클로부틸]-3-히드록시-1-프로페닐]-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)에틸]술폰닐}-1,3-티아졸-4-카르복실산(이하, 화합물 A라 함), 2-[(2-((4S)-4-{(1E,3R)-8-플루오로-3-히드록시-4,4-디메틸-1-옥테닐]-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산, (2E)-7-((1R,2R)-2-[(1E,3S,5S)-3-히드록시-5-메틸-1-노네닐]-5-옥소시클로헥센)-2-헵텐산, 2-{[2-((4S)-4-{(1E,3R)-3-히드록시-3-[1-(3-메톡시프로필)시클로부틸]-1-프로페닐]-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)에틸]술폰닐}-1,3-티아졸-4-카르복실산, 2-{[2-((4S)-4-{(1E,3R)-3-[1-(2-시클로헥실)에틸]시클로부틸]-3-히드록시-1-프로페닐]-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)에틸]술폰닐}-1,3-티아졸-4-카르복실산, 2-{[2-((4S,5S)-4-{(1E)-3-히드록시-3-[1-(3-메톡시프로필)시클로부틸]-1-프로페닐]-5-메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)에틸]술폰닐}-1,3-티아졸-4-카르복실산, 2-[(2-((4S,5S)-4-[(1E)-4-히드록시-4-메틸-1-노네닐]-5-메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)에틸)술폰닐]-1,3-티아졸-4-카르복실산 또는 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-5-시클로헥실-4-히드록시-4-메틸-1-펜테닐]-5-옥소시클로헥센)에틸)술폰닐]-1,3-티아졸-4-카르복실산 등도 바람직하다.

[0140] 본 발명에 있어서는, 특별히 거절되지 않는 한, 당업자에게 있어서 분명한 바와 같이 기호



[0142] 는 지면의 반대쪽(즉 α-배치)에 결합되어 있는 것을 나타내고,



[0144] 는 지면의 앞쪽(즉 β-배치)에 결합되어 있는 것을 나타내며,



[0146] 는 α-배치, β-배치 또는 이들의 임의의 혼합물인 것을 나타낸다.

[0147] 예컨대, 화학식 I 중, X-D의 결합 또는 Y-W의 결합은 상기한 α-배치, β-배치 또는 이들의 임의의 혼합물을 나타낼 수 있다.

[0148] 본 발명에 있어서는, 특별히 지시하지 않는 한 이성체는 이것을 전부 포함한다. 예컨대, 알킬기, 알케닐기, 알킬닐기, 알콕시기, 알킬티오기, 알킬렌기, 알케닐렌기, 알킬닐렌기에는 직쇄인 것 및 분지쇄인 것이 포함된다. 또한, 이중 결합, 고리, 축합환에 있어서의 이성체(E, Z, 시스, 트랜스체), 비대칭탄소의 존재 등에 의한 이성체(R, S체, α, β 배치, 거울상이성질체, 부분입체이성질체), 선광성을 갖는 광학활성체(D, L, d, l체), 크로마토그래프 분리에 의한 극성체(고극성체, 저극성체), 평형화합물, 회전이성체, 이들 임의의 비율의 혼합물, 라세미 혼합물은 전부 본 발명에 포함된다.

[0149] 염으로서, 약리학적으로 허용되는 염이 바람직하며, 또한 수용성인 것이 바람직하다. 적당한 염으로서 알칼리 금속(칼륨, 나트륨 등)의 염, 알칼리 토류 금속(칼슘, 마그네슘 등)의 염, 암모늄염, 약학적으로 허용되는 유기 아민(예컨대 테트라메틸암모늄, 트리에틸아민, 메틸아민, 디메틸아민, 시클로헥틸아민, 벤질아민, 페네틸아민, 피페리딘, 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 리신, 아르기닌, N-메틸-D-글루카민 등)의 염 또는 산부가염 등을 들 수 있다.

[0150] 산부가염은 수용성인 것이 바람직하다. 적당한 산부가염으로서 예컨대 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 황산염, 인산염 혹은 질산염과 같은 무기산염, 또는 아세트산염, 유산염, 타르타르산염, 안식향산염, 시트르산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, 톨루엔술폰산염, 이세티온산염, 글루쿠론산염 혹은 글루콘산염과 같은 유기산염을 들 수 있다.

[0151] 본 발명 화합물 및 이들의 염은 용매화물로 변환할 수도 있다.

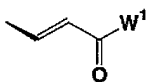
[0152] 용매화물은 비독성 또한 수용성인 것이 바람직하다. 적당한 용매화물로서는, 예컨대 물 또는 알코올계의 용매(예컨대, 에탄올 등)와 같은 용매화물 등을 들 수 있다.

[0153] 본 발명 화합물 또는 이들의 약리학적으로 허용되는 염은 전부 바람직하다. 구체적으로는, 실시예에 기재한 화합물 또는 이들의 약리학적으로 허용되는 염 등을 들 수 있다.

[0154] 또한 염에는 4급 암모늄염도 포함된다. 4급 암모늄염으로서 본 발명 화합물의 질소 원자가 R<sup>0</sup>기에 의해 4급화

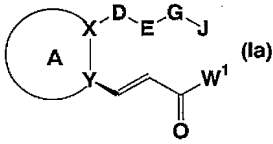
된 것 등을 들 수 있다.

- [0155] R<sup>0</sup>기는 C1-8 알킬기, 페닐기에 의해 치환된 C1-8 알킬기를 나타낸다.
- [0156] 본 발명 화합물은 임의의 방법에 의해 N-옥사이드로 할 수 있다. N-옥사이드로서는 본 발명 화합물의 질소 원자가 산화된 것 등을 들 수 있다.
- [0157] 본 발명 화합물은 임의의 방법에 의해 S-옥사이드로 할 수 있다. S-옥사이드로서는 본 발명 화합물의 황 원자가 산화된 것 등을 들 수 있다.
- [0158] 본 발명 화합물은 α-, β- 혹은 γ-시클로텍스트린, 혹은 이들 혼합물을 이용하여 일본 특허 공고 소화 제50-3362호, 동 52-31404호 또는 동 61-52146호 명세서에 기재된 방법을 이용함으로써 시클로텍스트린 포접 화합물로 변환할 수 있다. 시클로텍스트린 포접 화합물로 변환함으로써, 안정성이 증대하고, 또한 수용성이 커지기 때문에, 약제로서 사용할 때 안정맞춤이다.
- [0159] 또한, 본 발명 화합물의 프로드러그로서는, 생체 내에서 효소나 위산 등에 의한 반응에 의해 본 발명 화합물로 변환하는 화합물 등을 들 수 있다. 본 발명 화합물의 프로드러그로서는, 본 발명 화합물이 아미노기를 갖는 경우, 이 아미노기가 아실화, 알킬화 또는 인산화된 화합물(예, 본 발명 화합물의 아미노기가 에이코사노일화, 알라닐화, 펜틸아미노카르보닐화, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메톡시카르보닐화, 테트라히드로푸라닐화, 피롤리딘메틸화, 피발로일옥시메틸화, 아세톡시메틸화, tert-부틸화된 화합물 등); 본 발명 화합물이 수산기를 갖는 경우, 이 수산기가 아실화, 알킬화, 인산화 또는 붕산화된 화합물(예, 본 발명 화합물의 수산기가 아세틸화, 팔미토일화, 프로파노일화, 피발로일화, 숙시닐화, 푸마릴화, 알라닐화, 디메틸아미노메틸카르보닐화된 화합물 등); 본 발명 화합물이 카르복시기를 갖는 경우 이 카르복시기가 에스테르화 또는 아마이드화된 화합물(예, 본 발명 화합물의 카르복시기가 에틸에스테르화, 페닐에스테르화, 카르복시메틸에스테르화, 디메틸아미노메틸에스테르화, 피발로일옥시메틸에스테르화, 에톡시카르보닐옥시에틸에스테르화, 프탈리딜에스테르화, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메틸에스테르화, 시클로헥실옥시카르보닐에틸에스테르화, 메틸아미드화된 화합물 등) 등을 들 수 있다. 이들 화합물은 자체 공지의 방법에 의해 제조할 수 있다. 또한, 본 발명 화합물의 프로드러그는 수화물 및 비수화물 중 어느 하나일 수 있다. 또한, 본 발명 화합물의 프로드러그는 히로가와쇼텐 1990년 간행 「의약품의 개발」 제7권 「분자 설계」 163~198 페이지에 기재되어 있는 바와 같은 생리적 조건에 의해 본 발명 화합물로 변화되는 것이어도 좋다. 또한, 본 발명 화합물은 동위원소(예컨대 <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>35</sup>S, <sup>125</sup>I 등) 등으로 표지되어 있어도 좋다.
- [0160] [본 발명 화합물의 제조 방법]
- [0161] 화학식 I로 표시되는 화합물은 공지의 방법, 예컨대, 일본 특허 공개 소화 제52-27753호 명세서, 일본 특허 공개 소화 제55-100360호 명세서, 국제 공개 제03/074483호 명세서, 국제 공개 제05/053707호 명세서, 문헌 [Synlett 2002, No. 1, 239-242] 또는 문헌[Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2<sup>nd</sup> Edition(Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)]에 기재된 방법, 이하에 도시된 방법 또는 실시예에 도시된 방법 등을 적절하게 개량하고, 조합하여 이용함으로써 제조할 수 있다.
- [0162] 화학식 I로 표시되는 화합물 중, -W가 하기 화학식인 화합물, 즉 하기 화학식 Ia로 표시되는 화합물은 하기 화학식 II로 표시되는 화합물과, 하기 화학식 III으로 표시되는 화합물을 하기의 반응으로 처리하고, 추가로 필요에 따라 보호기의 탈보호 반응으로 처리함으로써 제조할 수 있다.



- [0163]
- [0164] 상기 식에서 W<sup>1</sup>은 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기를 나타낸다.

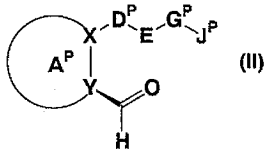
[0165] [화학식 Ia]



[0166]

[0167] 상기 식에서 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

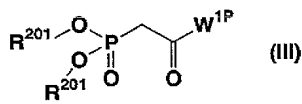
[0168] [화학식 II]



[0169]

[0170] 상기 식에서 고리 A<sup>P</sup>, D<sup>P</sup>, G<sup>P</sup> 및 J<sup>P</sup>는 각각 고리 A, D, G 및 J와 동일한 의미를 나타낸다. 단, 고리 A<sup>P</sup>, D<sup>P</sup>, G<sup>P</sup> 및 J<sup>P</sup>가 카르복실기, 수산기, 아미노기 또는 티올기를 함유하고 있는 경우, 이들 기는 보호가 필요한 경우에는 보호되어 있는 것으로 한다. 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

[0171] [화학식 III]



[0172]

[0173] 상기 식에서 R<sup>201</sup>은 C1-4 알킬을 나타내고, W<sup>1P</sup>는 W<sup>1</sup>과 동일한 의미를 나타낸다. 단, W<sup>1P</sup>가 카르복실기, 수산기, 아미노기 또는 티올기를 함유하고 있는 경우, 이들 기는 보호가 필요한 경우에는 보호되어 있는 것으로 한다.

[0174] 이 반응은 공지되어 있으며, 예컨대, 유기 용매(예컨대, 무수 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드, 디옥산 등) 중, 수소화나트륨의 존재 하에 -15~30℃의 온도에서 행해진다.

[0175] 보호기의 탈보호 반응은 공지되어 있으며, 이하의 방법에 의해 행할 수 있다.

[0176] 카르복실기의 보호기로서는 예컨대 메틸기, 에틸기, 알릴기, tert-부틸기, 트리클로로에틸기, 벤질(Bn)기 또는 페나실기 등을 들 수 있다.

[0177] 수산기의 보호기로서는, 예컨대, 메틸기, 트리틸기, 메톡시메틸(MOM)기, 1-에톡시에틸(EE)기, 메톡시에톡시메틸(MEM)기, 2-테트라히드로피라닐(THP)기, 트리메틸실릴(TMS)기, 트리에틸실릴(TEs)기, tert-부틸디메틸실릴(TBDMS)기, tert-부틸디페닐실릴(TBDPS)기, 아세틸(Ac)기, 피발로일기, 벤조일기, 벤질(Bn)기, p-메톡시벤질기, 알릴옥시카르보닐(Alloc)기 또는 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐(Troc)기 등을 들 수 있다.

[0178] 아미노기의 보호기로서는 예컨대 벤질옥시카르보닐기, tert-부톡시카르보닐기, 알릴옥시카르보닐(Alloc)기, 1-메틸-1-(4-비페닐)에톡시카르보닐(Bpoc)기, 트리플루오로아세틸기, 9-플루오레닐메톡시카르보닐기, 벤질(Bn)기, p-메톡시벤질기, 벤질옥시메틸(BOM)기 또는 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸(SEM)기 등을 들 수 있다.

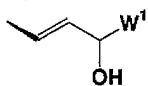
[0179] 티올기의 보호기로서는 예컨대 벤질기, 메톡시벤질기, 메톡시메틸(MOM)기, 2-테트라히드로피라닐(THP)기, 디페닐메틸기 또는 아세틸(Ac)기 등을 들 수 있다.

[0180] 카르복실기, 수산기, 아미노기 또는 티올기의 보호기로서는 상기한 것 이외에도 용이하게 또한 선택적으로 이탈할 수 있는 기라면 특별히 한정되지 않는다. 예컨대, 문헌[T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999]에 기재된 것이 이용된다.

[0181] 카르복실기, 수산기, 아미노기 또는 티올기의 보호기의 탈보호 반응은 잘 알려져 있고, 예컨대, 하기 (1) 내지 (6) 등을 들 수 있다.

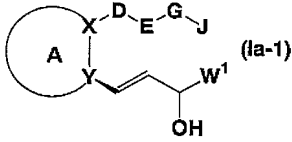
[0182] (1) 알칼리 가수분해

- [0183] (2) 산성 조건 하에 있어서의 탈보호 반응
- [0184] (3) 가수소분해에 의한 탈보호 반응
- [0185] (4) 실릴기의 탈보호 반응
- [0186] (5) 금속을 이용한 탈보호 반응
- [0187] (6) 금속 착체를 이용한 탈보호 반응
- [0188] 이들 방법을 구체적으로 설명하면,
- [0189] (1) 알칼리 가수분해에 의한 탈보호 반응은 예컨대 유기 용매(예컨대, 메탄올, 테트라히드로푸란, 디옥산 등) 중, 알칼리 금속의 수산화물(예컨대, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬 등), 알칼리 토류 금속의 수산화물(예컨대, 수산화바륨, 수산화칼슘 등) 또는 탄산염(예컨대, 탄산나트륨, 탄산칼륨 등) 혹은 그 수용액 혹은 이들 혼합물을 이용하여 약 0~40℃의 온도에서 행해진다.
- [0190] (2) 산 조건 하에서의 탈보호 반응은 예컨대 유기 용매(예컨대, 디클로로메탄, 클로로포름, 디옥산, 아세트산에틸, 아니솔 등) 중, 유기산(예컨대, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄술폰산, p-토실산 등) 또는 무기산(예컨대, 염산, 황산 등) 또는 이들 혼합물(예컨대, 브롬화수소/아세트산 등) 중 약 0~100℃의 온도에서 행해진다.
- [0191] (3) 가수소분해에 의한 탈보호 반응은 예컨대 용매(예컨대, 에테르계(테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄, 디에틸에테르 등), 알코올계(예컨대, 메탄올, 에탄올 등), 벤젠계(예컨대, 벤젠, 톨루엔 등), 케톤계(예컨대, 아세톤, 메틸에틸케톤 등), 니트릴계(예컨대, 아세트니트릴 등), 아마이드계(예컨대, 디메틸포름아미드 등), 물, 아세트산에틸, 아세트산 또는 이들 2 이상의 혼합 용매 등) 중, 촉매(예컨대, 팔라듐-탄소, 팔라듐블랙, 수산화팔라듐, 산화백금, 라니-니켈 등)의 존재 하, 상압 또는 가압 하의 수소 분위기 하 또는 포름산암모늄 존재 하, 약 0~200℃의 온도에서 행해진다.
- [0192] (4) 실릴기의 탈보호 반응은 예컨대 물과 혼화할 수 있는 유기 용매(예컨대, 테트라히드로푸란, 아세트니트릴 등) 중, 테트라부틸암모늄플루오라이드를 이용하여 약 0~40℃의 온도에서 행해진다.
- [0193] (5) 금속을 이용한 탈보호 반응은 예컨대 산성 용매(예컨대, 아세트산, pH 약 4.2~7.2의 완충액 또는 이들 용액과 테트라히드로푸란 등의 유기 용매와의 혼합액) 중, 분말 아연의 존재 하, 필요한 경우 초음파를 걸면서 약 0~40℃의 온도에서 행해진다.
- [0194] (6) 금속 착체를 이용하는 탈보호 반응은 예컨대 유기 용매(예컨대, 디클로로메탄, 디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 아세트산에틸, 아세트니트릴, 디옥산, 에탄올 등), 물 또는 이들 혼합 용매 중, 트랩 시약(예컨대, 수소화트리부틸주석, 트리에틸실란, 디메돈, 모르폴린, 디에틸아민, 피롤리딘 등), 유기산(예컨대, 아세트산, 포름산, 2-에틸헥산산 등) 및/또는 유기산염(예컨대, 2-에틸헥산산나트륨, 2-에틸헥산산칼륨 등)의 존재하, 포스핀계 시약(예컨대, 트리페닐포스핀 등)의 존재 하 또는 비존재 하, 금속 착체(예컨대, 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(0), 이염화비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II), 아세트산팔라듐(II), 염화트리스(트리페닐포스핀)로듐(I) 등)를 이용하여 약 0~40℃의 온도에서 행해진다.
- [0195] 또한, 상기 이외에도 예컨대 문헌[T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999]에 기재된 방법에 의해 탈보호 반응을 행할 수 있다.
- [0196] 당업자는 용이하게 이해할 수 있는 것이기는 하지만, 이들 탈보호 반응을 적절하게 사용함으로써, 목적으로 하는 본 발명 화합물을 용이하게 제조할 수 있다.
- [0197] 화학식 I로 표시되는 화합물 중, -W가 하기 화학식인 화합물, 즉, 하기 화학식 Ia-1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 IV로 표시되는 화합물을 환원 반응으로 처리하고, 추가로 필요에 따라 보호기의 탈보호 반응으로 처리함으로써 제조할 수 있다.



- [0198]
- [0199] 상기 식에서 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

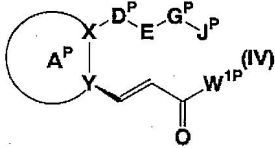
[0200] [화학식 Ia-1]



[0201]

[0202] 상기 식에서 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

[0203] [화학식 IV]



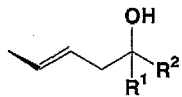
[0204]

[0205] 상기 식에서 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

[0206] 이 반응은 공지되어 있으며, 예컨대, 유기 용매(예컨대, 무수 테트라히드로푸란, 메탄올, 디클로로메탄 등) 중, (R)-2-메틸-CBS-옥사자보로리딘 또는 (S)-2-메틸-CBS-옥사자보로리딘의 존재 하 또는 비존재 하에, 염화세륨의 존재 하 또는 비존재 하에, 환원제(수소화붕소나트륨, 보란-테트라히드로푸란 착체, 보란-디메틸술피드 착체 등)를 이용하여 약 -78~30℃의 온도에서 행해진다.

[0207] 보호기의 탈보호 반응은 상기와 같은 방법에 의해 행할 수 있다.

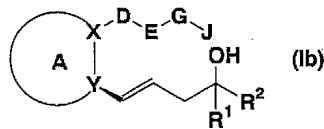
[0208] 화학식 I로 표시되는 화합물 중, -W가 하기 화학식인 화합물, 즉, 하기 화학식 Ib로 표시되는 화합물은 하기 화학식 II로 표시되는 화합물과 하기 화학식 V로 표시되는 화합물을 하기의 반응으로 처리하고, 추가로 필요에 따라 보호기를 탈보호 반응으로 처리함으로써 제조할 수 있다,



[0209]

[0210] 상기 식에서 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

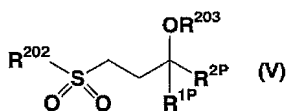
[0211] [화학식 Ib]



[0212]

[0213] 상기 식에서 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

[0214] [화학식 V]



[0215]

[0216] 상기 식에서 R<sup>202</sup>는 아릴기(예컨대, 1-페닐-1H-테트라졸릴기, 페닐기 등)를, R<sup>203</sup>은 보호기(예컨대, 트리메틸실릴기, tert-부틸디메틸실릴기 등)를 나타내고, R<sup>1P</sup> 및 R<sup>2P</sup>는 각각 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>와 동일한 의미를 나타낸다. 단, R<sup>1P</sup> 및 R<sup>2P</sup>가 카르복실기, 수산기, 아미노기 또는 티올기를 함유하고 있는 경우, 이들 기는 보호가 필요한 경우에는 보호되어 있는 것으로 한다.

[0217] 이 반응은 공지되어 있으며, 예컨대, 유기 용매(예컨대, 무수 테트라히드로푸란, 디메톡시에탄, 톨루엔, 디메틸

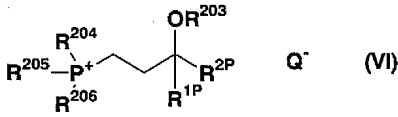


포름아미드 등) 중, 염기(예컨대, 칼륨헥사메틸디실라지드, 리튬다이소프로필아미드, 부틸리튬 등)의 존재 하, 약 -100~-20℃의 온도에서 행해진다.

[0218] 보호기의 탈보호 반응은 상기와 같은 방법에 의해 행할 수 있다.

[0219] 또한, 화학식 Ib로 표시되는 화합물은 화학식 II로 표시되는 화합물과 하기 화학식 VI로 표시되는 화합물을 하기의 반응으로 처리하고, 추가로 필요에 따라 보호기의 탈보호 반응으로 처리함으로써 제조할 수 있다.

[0220] [화학식 VI]

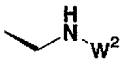


[0221]

[0222] 상기 식에서 R<sup>204</sup>, R<sup>205</sup>, R<sup>206</sup>은 각각 독립적으로 아릴기(예컨대, 페닐기 등)를 나타내고, Q<sup>-</sup>는 할로젠 이온이며, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

[0223] 이 반응은 공지되어 있으며, 예컨대, 유기용매(예컨대, 무수 테트라히드로푸란, 디메톡시에탄, 톨루엔, 디메틸포름아미드 등) 중, 염기(예컨대, 리튬다이소프로필아미드, 부틸리튬, 수소화나트륨 등)의 존재 하, 약 -100~-20℃의 온도에서 행해진다.

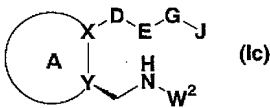
[0224] 화학식 I로 표시되는 화합물 중, -W가 하기 화학식인 화합물, 즉, 하기 화학식 Ic로 표시되는 화합물은 화학식 II로 표시되는 화합물과, 하기 화학식 VII로 표시되는 화합물을 환원적 아미노화 반응으로 처리하고, 추가로 필요에 따라 보호기의 탈보호 반응으로 처리함으로써 제조할 수 있다.



[0225]

[0226] 상기 식에서 W<sup>2</sup>는 치환기를 가질 수 있는 탄화수소기를 나타낸다.

[0227] [화학식 Ic]



[0228]

[0229] 상기 식에서 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.

[0230] [화학식 VII]



[0231]

[0232] 상기 식에서 W<sup>2P</sup>는 W<sup>2</sup>와 동일한 의미를 나타낸다. 단, W<sup>2P</sup>가 카르복실기, 수산기, 아미노기 또는 티올기를 함유하고 있는 경우, 이들 기는 보호가 필요한 경우에는 보호되어 있는 것으로 한다.

[0233] 이 환원적 아미노화 반응은 공지되어 있으며, 예컨대, 유기용매(예컨대, 메탄올, 에탄올, 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, 디메톡시에탄, 디에틸에테르 등) 중, 환원제(예컨대, 시아노수소화붕소나트륨, 수소화붕소나트륨, 수소화트리아세톡시붕소화나트륨, 피리딘보란 등)의 존재 하, 약 0~100℃에서 반응시킴으로써 행할 수 있다.

[0234] 보호기의 탈보호 반응은 상기와 같은 방법에 의해 행할 수 있다.

[0235] 본 발명 화합물 중, 상기에 나타난 것 이외의 화합물에 대해서는 공지의 방법, 예컨대 일본 특허 공개 소화 제 52-27753호 명세서, 일본 특허 공개 소화 제 55-100360호 명세서, 국제 공개 제 2003/74483호 명세서, 국제 공개 제 05/053707호 명세서, 문헌[Synlett 2002, No. 1, 239-242] 또는 문헌[Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2<sup>nd</sup> Edition(Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)]에 기재된 방법 또는 일부 개변한 방법 등을 조합하여 이용함으로써 제조할 수 있다.

- [0236] 그 밖의 출발 원료 또는 시약으로서 이용하는 화합물은 그 자체 공지되어 있거나 또는 공지의 방법, 예컨대, 일본 특허 공개 소화 제52-27753호 명세서, 일본 특허 공개 소화 제55-100360호 명세서, 국제 공개 제2003/074483호 명세서, 국제 공개 제05/053707호 명세서, 문헌[Synlett 2002, No. 1, 239-242] 또는 문헌[Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2<sup>nd</sup> Edition(Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)] 또는 문헌[Elmer J. Rauckman et. al., J. Org. Chem., vol. 41, No. 3, 1976, p564-565] 등에 기재된 방법 등을 조합하여 이용함으로써 용이하게 제조할 수 있다. 또한, 출발 원료는 염으로서 이용할 수 있다. 이러한 염으로서의 상기한 본 발명 화합물의 염으로서 기재한 것을 들 수 있다.
- [0237] 본 명세서 안의 각 반응에 있어서, 가열을 수반하는 반응은 당업자에게 분명한 바와 같이, 워터배스(water bath), 오일배스(oil bath), 샌드배스(sand bath) 또는 마이크로웨이브 등을 이용하여 행할 수 있다.
- [0238] 본 명세서 안의 각 반응에 있어서, 적절하게, 고분자 폴리머(예컨대, 폴리스티렌, 폴리아크릴아미드, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌글리콜 등)에 담지시킨 고상 담지 시약을 이용할 수 있다.
- [0239] 본 명세서 안의 각 반응에 있어서, 반응 생성물은 통상의 정제 수단, 예컨대, 상압 하 또는 감압 하에 있어서의 증류, 실리카겔 또는 규산마그네슘을 이용한 고속 액체 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피, 이온교환수지, 스케빈저 수지 또는 칼럼 크로마토그래피 또는 세정, 재결정 등의 방법에 의해 정제할 수 있다. 정제는 각 반응마다 행하여도 좋고, 몇 개의 반응 종료 후에 행하여도 좋다.
- [0240] [독성]
- [0241] 본 발명의 제의 독성은 매우 낮은 것으로서, 의약으로서 사용하기에 충분히 안전하다.
- [0242] [의약품에의 적용]
- [0243] EP3 아고니스트 작용을 가질 수 있는 EP2 아고니스트는 신경 재생 및/또는 보호 작용을 갖기 때문에, 말초신경계 질환, 예컨대, 하위 및 상위 운동뉴런질환(예컨대, 근위축성측색경화증, 신생물수반증후군, 진행성구마취, 진행성근위축증, 원발성측색경화증, 진행성위구성마비, 폴리오후증후군, 유전성척수성근위축증(I형 척수성근위축증(베르드니히-호프만병), II형(중간형) 척수성근위축증, III형 척수성근위축증(보르하르트-쿠겔베르그-벨란더병), IV형 척수성근위축증) 등), 신경근질환(예컨대, 추간관헤르니아, 척주관협착증, 경추증 등), 신경총질환(예컨대, 급성완신경총염 등), 흉곽출구압박증후군, 말초신경장해(예컨대, 단일신경변증, 다발성단일신경변증, 다발신경변증, 기란·발레증후군, 유전성신경변증(예컨대, 비골근위축(샤르코-마리-투스병), 비후성간질성신경변증(데제린-소타스병), 당뇨병성말초신경장해 등), 신경선유종증(예컨대, 말초신경선유종(백클링하우젠병), 중추신경선유종 등), 프로테우스증후군 등), 신경근전달질환(예컨대, 중증근무력증, 선천성근무력증증후군, 이튼-램버트증후군, 보툴리누스중독, 전신성경직증후군, 아이작증후군 등) 등의 예방 및/또는 치료에 유효하다. 또한, EP3 아고니스트 작용을 갖는 EP2 아고니스트는 혈압 및 심박수의 영향이 거의 없고, 순환기계에서의 위독한 부작용의 가능성이 작다.
- [0244] 또한, 본 발명의 제는 마미신경 혈류 증가 작용도 갖기 때문에, 예컨대 요통, 하지의 동통, 하지의 저림, 간헐과행, 방광장해, 직장장해, 또는 성기능부전 등의 예방 및/또는 치료에 유효하고, 예컨대, 척주관협착증 또는 경추증의 예방 및/또는 치료제로서 이용할 수 있다.
- [0245] 본 명세서에서 신경보호작용에는 신경기능저하방지작용 및 신경괴사방지작용 등을 포함시킨다.
- [0246] 본 발명의 제는 1) 그 화합물의 예방 및/또는 치료 효과의 보완 및/또는 증강, 2) 그 화합물의 동태·흡수개선, 투여량의 저감 및/또는 3) 그 화합물의 부작용의 경감을 위해 다른 약제와 조합하여 병용제로서 투여할 수 있다.
- [0247] 본 발명의 제와 다른 약제의 병용제는 하나의 제제 속에 양 성분을 배합한 배합제의 형태로 투여할 수 있고, 또한 각각의 제제로 하여 투여하는 형태를 취할 수 있다. 이 각각의 제제로 하여 투여하는 경우에는, 동시 투여 및 시간차에 의한 투여가 포함된다. 또한, 시간차에 의한 투여는 본 발명의 제를 먼저 투여하고, 다른 약제를 나중에 투여할 수 있으며, 다른 약제를 먼저 투여하고, 본 발명의 제를 나중에 투여하여도 상관없으며, 각각의 투여 방법은 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0248] 상기 병용제에 의해 예방 및/또는 치료 효과를 발휘하는 질환은 특별히 한정되지 않고, 본 발명의 제의 예방 및/또는 치료 효과를 보완 및/또는 증강하는 질환이라면 좋다.
- [0249] 본 발명의 제의 척주관협착증의 예방 및/또는 치료 효과를 보완 및/또는 증강하기 위한 다른 약제로서는 예컨대 프로스타글란딘류, 프로스타글란딘 유도체, 비스테로이드계 항염증약(nonsteroidal anti-inflammatory drug:



- [0259] 다른 약제는 임의의 동종의 또는 이종의 2종 이상을 조합하여 투여할 수 있다.
- [0260] 또한, 본 발명의 제의 예방 및/또는 치료 효과를 보완 및/또는 증강시키는 다른 약제에는 상기한 메카니즘에 기초하여 현재까지 발견되어 있는 것뿐만 아니라 금후 발견될 것도 포함된다.
- [0261] 본 발명의 제를 상기한 목적으로 이용하기 위해서는 통상 전신적 또는 국소적으로, 경구 또는 비경구의 형태로 투여한다.
- [0262] 투여량은 본 발명에 이용하는 약물에 따라 다른 동시에 연령, 체중, 증상, 치료 효과, 투여 방법 또는 처리 시간 등에 따라 다르지만, 통상, 성인 1인당, 1회에 대해 1 ng~100 mg의 범위에서 1일 1회~수회 경구 투여되거나 또는 성인 1인당, 1회에 대해, 0.1 ng~10 mg의 범위에서 1일 1회~수회 비경구 투여되거나 또는 1일 1시간~24시간의 범위에서 정맥 내에 지속적으로 투여한다.
- [0263] 물론 상기한 바와 같이, 투여량은 여러 가지 조건에 따라 변동하기 때문에, 상기 투여량보다 적은 양으로 충분한 경우도 있고, 또한 범위를 초과하여 투여가 필요한 경우도 있다.
- [0264] 본 발명의 제, 또는 본 발명의 제와 다른 약제의 병용제를 투여할 때에는 경구 투여를 위한 내복용 고형제, 내복용 액제 및 비경구 투여를 위한 주사제, 외용제, 좌제, 점안제 또는 흡입제 등으로서 이용된다.
- [0265] 경구 투여를 위한 내복용 고형제에는 정제, 환제, 캡슐제, 산제 및 과립제 등이 포함된다. 캡슐제에는 경질 캡슐 및 연질 캡슐이 포함된다.
- [0266] 이러한 내복용 고형제에 있어서는, 하나 또는 그 이상의 활성물질은 그대로나 또는 예컨대 부형제(예컨대, 락토오스, 만니톨, 글루코오스, 미결정질 셀룰로오스, 전분 등), 결합제(예컨대, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 메타규산알루미늄산마그네슘 등), 붕괴제(예컨대, 섬유소 글리콜산칼슘 등), 활택제(예컨대, 스테아르산마그네슘 등), 안정제, 용해보조제(예컨대, 글루타민산, 아스파라긴산 등) 등과 혼합되어 통상적인 방법에 따라 제제화하여 이용된다. 또한, 필요에 따라 코팅제(예컨대, 백당, 젤라틴, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 등)로 피복될 수 있고, 또한 2 이상의 층으로 피복될 수 있다. 또한 젤라틴과 같은 흡수될 수 있는 물질의 캡슐도 포함된다.
- [0267] 경구 투여를 위한 내복용 액제는 약제적으로 허용되는 수제, 현탁제, 유제, 시럽제, 엘릭시르제 등을 포함한다. 이러한 액제에 있어서는, 하나 또는 그 이상의 활성물질이, 일반적으로 이용되는 희석제(예컨대, 정제수, 에탄올 또는 이들의 혼합 등)에 용해, 현탁 또는 유화된다. 이 액제는 예컨대 흡윤제, 현탁화제, 유화제, 감미제, 풍미제, 방향제, 보존제, 완충제 등을 더 함유할 수 있다.
- [0268] 비경구 투여를 위한 외용제의 제형태에는 예컨대 연고제, 겔제, 크림제, 찜질제, 패치제, 리니먼트제, 분무제, 흡입제, 스프레이제, 점안제 및 점비제 등이 포함된다. 이들은 하나 또는 그 이상의 활성물질을 포함하여, 공지의 방법 또는 통상 사용되고 있는 처방에 의해 제조된다.
- [0269] 연고제는 공지되거나 통상 사용되고 있는 처방에 의해 제조된다. 예컨대, 하나 또는 그 이상의 활성물질을 기체에 연화(levigation) 또는 용융시켜 조제된다. 연고 기체는 공지되거나 통상 사용되고 있는 것으로부터 선택된다. 예컨대, 고급지방산 또는 고급지방산 에스테르(예컨대, 아디프산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 올레산, 아디프산에스테르, 미리스트산에스테르, 팔미트산에스테르, 스테아르산에스테르, 올레산에스테르 등), 납류(예컨대, 밀랍, 경랍, 세레신 등), 계면활성제(예컨대, 폴리옥시에틸렌알킬에테르인산에스테르 등), 고급알코올(예컨대, 세타놀, 스테아릴알코올, 세토스테아릴알코올 등), 실리콘유(예컨대, 디메틸폴리실록산 등), 탄화수소류(예컨대, 친수 바셀린, 백색 바셀린, 정제 라놀린, 유동 파라핀 등), 글리콜류(예컨대, 에틸렌글리콜, 디에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 마크로콜 등), 식물유(예컨대, 피마자유, 올리브유, 참기름, 테레핀유 등), 동물유(예컨대, 밍크유, 난황유, 스쿠알란, 스쿠알렌 등), 물, 흡수촉진제 및 염증방지제로부터 선택되는 단독 또는 2종 이상을 혼합하여 이용된다. 보습제, 보존제, 안정화제, 향산화제, 착향제 등을 더 함유할 수 있다.
- [0270] 겔제는 공지되거나 통상 사용되고 있는 처방에 의해 제조된다. 예컨대, 하나 또는 그 이상의 활성물질을 기체에 용융시켜 조제된다. 겔 기체는 공지되거나 통상 사용되고 있는 것으로부터 선택된다. 예컨대, 저급알코올(예컨대, 에탄올, 이소프로필알코올 등), 겔화제(예컨대, 카르복시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 에틸셀룰로오스 등), 중화제(예컨대, 트리에탄올아민, 디이소프로판올아민 등), 계면활성제(예컨대, 모노스테아르산폴리에틸렌글리콜 등), 검류, 물, 흡수촉진제 및 염증방지제로부터 선택되는 단독 또는 2종 이상을 혼합하여 이용된다. 보존제, 향산화제, 착향제 등을 더 함유할 수 있다.

- [0271] 크립제는 공지되거나 통상 사용되고 있는 처방에 의해 제조된다. 예컨대, 하나 또는 그 이상의 활성물질을 기체에 용융 또는 유화시켜 조제된다. 크립 기체는 공지되거나 통상 사용되고 있는 것으로부터 선택된다. 예컨대, 고급지방산 에스테르, 저급알코올, 탄화수소류, 다가알코올(예컨대, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜 등), 고급알코올(예컨대, 2-헥실데칸올, 세탄올 등), 유화제(예컨대, 폴리옥시에틸렌알킬에테르류, 지방산 에스테르류 등), 물, 흡수촉진제 및 염증방지제로부터 선택되는 단독 또는 2종 이상을 혼합하여 이용된다. 보존제, 향산화제, 착향제 등을 더 함유할 수 있다.
- [0272] 찜질제는 공지되거나 통상 사용되고 있는 처방에 의해 제조된다. 예컨대, 하나 또는 그 이상의 활성물질을 기체에 용융시켜, 혼련물로 하여 지지체 상에 전연(展延) 도포하여 제조된다. 찜질 기체는 공지되거나 통상 사용되고 있는 것으로부터 선택된다. 예컨대, 증점제(예컨대, 폴리아크릴산, 폴리비닐피롤리돈, 아라비아고무, 전분, 젤라틴, 메틸셀룰로오스 등), 습윤제(예컨대, 요소, 글리세린, 프로필렌글리콜 등), 충전제(예컨대, 카올린, 산화아연, 탈크, 칼슘, 마그네슘 등), 물, 용해보조제, 점착부여제 및 염증방지제로부터 선택되는 단독 또는 2종 이상을 혼합하여 이용된다. 보존제, 향산화제, 착향제 등을 더 함유할 수 있다.
- [0273] 패치제는 공지되거나 통상 사용되고 있는 처방에 의해 제조된다. 예컨대, 하나 또는 그 이상의 활성물질을 기체에 용융시켜, 지지체 상에 전연 도포하여 제조된다. 패치제용 기체는 공지되거나 통상 사용되고 있는 것으로부터 선택된다. 예컨대, 고분자 기체, 유지, 고급지방산, 점착부여제 및 염증방지제로부터 선택되는 단독 또는 2종 이상을 혼합하여 이용된다. 보존제, 향산화제, 착향제 등을 더 함유할 수 있다.
- [0274] 리니먼트제는 공지되거나 통상 사용되고 있는 처방에 의해 제조된다. 예컨대, 하나 또는 그 이상의 활성물질을 물, 알코올(예컨대, 에탄올, 폴리에틸렌글리콜 등), 고급지방산, 글리세린, 비누, 유화제 및 현탁화제 등으로부터 선택되는 단독 또는 2종 이상으로 용해, 현탁 또는 유화시켜 조제된다. 보존제, 향산화제, 착향제 등을 더 함유할 수 있다.
- [0275] 분무제, 흡입제 및 스프레이제는 일반적으로 이용되는 희석제 이외에 아황산수소나트륨과 같은 안정제와 등장성을 부여하는 완충제, 예컨대 염화나트륨, 시트르산나트륨 또는 시트르산과 같은 등장제를 함유할 수 있다.
- [0276] 비경구 투여를 위한 주사제로서는 용액, 현탁액, 유탁액 및 용시용제(用時溶劑)에 용해 또는 현탁시켜 이용하는 고형의 주사제를 포함한다. 주사제는 하나 또는 그 이상의 활성물질을 용제에 용해, 현탁 또는 유화시켜 이용된다. 용제로서 예컨대 주사용 증류수, 생리식염수, 식물유, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 에탄올과 같은 알코올류 등 및 이들의 조합이 이용된다. 이 주사제는 안정제, 용해보조제(예컨대, 글루타민산, 아스파라긴산, 폴리소르베이트 80(등록상표) 등), 현탁화제, 유화제, 무통화제, 완충제, 보존제 등을 더 함유할 수 있다. 이들은 최종 공정에서 멸균시키거나 무균 조작법에 의해 제조된다. 또한 무균의 고형제, 예컨대 동결 건조품을 제조하고, 그 사용 전에 무균화 또는 무균의 주사용 증류수 또는 다른 용제에 용해하여 사용할 수도 있다.
- [0277] 비경구 투여를 위한 점안제에는 점안액, 현탁형 점안액, 유탁형 점안액, 용시 용해형 점안액 및 안연고가 포함된다.
- [0278] 이들 점안제는 공지된 방법에 따라 제조된다. 예컨대, 하나 또는 그 이상의 활성물질을 용제에 용해, 현탁 또는 유화시켜 이용된다. 점안제의 용제로서는 예컨대 멸균정제수, 생리식염수, 그 밖의 수성 용제 또는 주사용 비수성 용제(예컨대, 식물유 등) 등 및 이들의 조합이 이용된다. 점안제는 등장화제(예컨대, 염화나트륨, 농축 글리세린 등), 완충화제(예컨대, 인산나트륨, 아세트산나트륨 등), 계면활성화제(예컨대, 폴리소르베이트 80(상표명), 스테아르산폴리옥실 40, 폴리옥시에틸렌 경화피마자유 등), 안정화제(예컨대, 시트르산나트륨, 에데트산나트륨 등), 방부제(예컨대, 염화벤잘코늄, 파라벤 등) 등을 필요에 따라 적절하게 선택하여 함유할 수 있다. 이들은 최종 공정에서 멸균시키거나 무균 조작법에 의해 제조된다. 또한 무균의 고형제, 예컨대 동결 건조품을 제조하고, 그 사용 전에 무균화 또는 무균의 멸균정제수 또는 다른 용제에 용해하여 사용할 수도 있다.
- [0279] 비경구 투여를 위한 흡입제로서는 에어로졸제, 흡입용 분말제 또는 흡입용 액제가 포함되고, 이 흡입용 액제는 용시에 물 또는 다른 적당한 매체에 용해 또는 현탁시켜 사용하는 형태이어도 좋다.
- [0280] 이들 흡입제는 공지의 방법에 따라 제조된다.
- [0281] 예컨대, 흡입용 액제의 경우에는, 방부제(예컨대, 염화벤잘코늄, 파라벤 등), 착색제, 완충화제(예컨대, 인산나트륨, 아세트산나트륨 등), 등장화제(예컨대, 염화나트륨, 농축 글리세린 등), 증점제(예컨대, 카르복시비닐폴리머 등), 흡수촉진제 등을 필요에 따라 적절하게 선택하여 조제된다.
- [0282] 흡입용 분말제의 경우에는, 활택제(예컨대, 스테아르산 및 그의 염 등), 결합제(예컨대, 전분, 텍스트린 등),

부형제(예컨대, 젓당, 셀룰로오스 등), 착색제, 방부제(예컨대, 염화벤잘코늄, 파라벤 등), 흡수촉진제 등을 필요에 따라 적절하게 선택하여 조제된다.

[0283] 흡입용 액제를 투여할 때에는 통상 분무기(예컨대, 아토마이저, 네블라이저 등)가 사용되며, 흡입용 분말제를 투여할 때에는 통상 분말 약제용 흡입 투여기가 사용된다.

[0284] 비경구 투여를 위해 기타 조성물로서는 하나 또는 그 이상의 활성물질을 포함하며, 통상적인 방법에 의해 처방되는 직장내 투여를 위한 좌제 및 질내 투여를 위한 페서리 등이 포함된다.

[0285] 본 발명의 제는 인간 이외에, 인간 이외의 포유동물(예컨대, 원숭이, 소, 말, 돼지, 양, 개, 고양이, 래트, 마우스 등)에게도 적용할 수 있다.

[0286] **발명의 효과**

[0287] 본 발명의 제는 신경 재생 및/또는 보호 작용을 갖기 때문에, 말초신경계질환의 근본 치료에 유용하다.

**실시예**

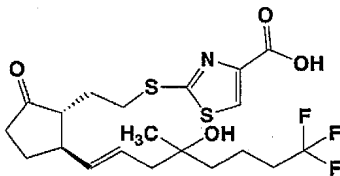
[0288] 이하, 실시예에 의해 본 발명을 상세히 설명하지만, 본 발명은 이들에 한정되지 않는다.

[0289] 크로마토그래피에 의한 분리의 개소 및 TLC로 표시되어 있는 괄호 안의 용매는 사용한 용출 용매 또는 전개 용매를 나타내며, 비율은 체적비를 나타낸다.

[0290] NMR 데이터는 특별히 기재하지 않는 한, <sup>1</sup>H-NMR의 데이터이다.

[0291] NMR의 개소에 표시되어 있는 괄호 안은 측정에 사용한 용매를 나타낸다.

[0292] 본 명세서 안에서 사용한 화합물명은 일반적으로 IUPAC의 규칙에 따라 명명을 행하는 컴퓨터 프로그램, ACD/Name 배치(등록상표)를 이용하거나 또는 IUPAC 명명법에 따라 명명한 것이다. 예컨대, 하기 화학식으로 표시되는 화합물은 2-[(2-((1R,5R)-2-옥소-5-[(1E)-8,8,8-트리플루오로-4-히드록시-4-메틸-1-옥테닐]시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산으로 명명되었다.



[0293] **실시예 1: 에틸 4-시클로헥실-3-히드록시-3-메틸부타노에이트(화합물 1)**

[0295] 1-시클로헥실아세트(10 g)의 1,4-디옥산(70 ml) 용액에 실온에서 브로모아세트산에틸(11 ml), 아연(9.1 g) 및 요오드(1.7 g)를 첨가하여 초음파 처리하였다. 2시간 후, 반응 용액에 1 N 염산을 적하하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켜 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(n-헥산:아세트산에틸=15:1)에 의해 정제하고, 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(15.8 g)을 얻었다.

[0296] TLC: Rf 0.15(n-헥산:아세트산에틸=10:1);

[0297] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 0.84-1.92, 2.37-2.58, 4.18.

[0298] **실시예 2: 4-시클로헥실-3-메틸-1,3-부탄디올(화합물 2)**

[0299] 수소화리튬알루미늄(3.68 g)의 테트라히드로푸란(70 ml) 현탁액에 0℃에서 화합물 1(15.8 g)의 테트라히드로푸란(30 ml) 용액을 적하하여 교반하였다. 35분 후, 반응 용액에 0℃에서 아세트산에틸을 발포가 없어질 때까지 첨가하고, 5 N 염산(10 ml)을 적하하였다. 반응 용액을 실온까지 승온시켜 밤새도록 교반하였다. 반응 용액을 무수 황산마그네슘으로 건조시켜 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(n-헥산:아세트산에틸=1:1)에 의해 정제하여 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(9.0 g)을 얻었다.

[0300] TLC: Rf 0.24(n-헥산:아세트산에틸=2:1);

- [0301] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 0.84-2.13, 3.77-3.98.
- [0302] **실시예 3: 1-시클로헥실-2-메틸-4-[(1-페닐-1H-테트라졸-5-일)티오]-2-부탄올(화합물 3)**
- [0303] 화합물 2(5.95 g)의 톨루엔(60 ml) 용액에, 0℃에서 브롬화테트라부틸암모늄(1.1 g) 및 5 N 수산화나트륨(27 ml)을 첨가하고, 토실클로라이드(6.7 g)의 톨루엔(20 ml) 현탁액을 적하하였다. 반응 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1-페닐-1H-테트라졸-5-티올(6.8 g)을 첨가하여 60℃에서 3시간 30분간 교반하였다. 반응 용액을 tert-부톡시메틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켜 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(n-헥산:아세트산에틸=17:3)로 정제하여 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(9.56 g)을 얻었다.
- [0304] TLC: Rf 0.45(톨루엔:아세트산에틸=4:1);
- [0305] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 0.84-1.87, 1.92-2.11, 3.40-3.56, 7.45-7.67.
- [0306] **실시예 4: 1-시클로헥실-2-메틸-4-[(1-페닐-1H-테트라졸-5-일)술포닐]-2-부탄올(화합물 4)**
- [0307] 화합물 3(9.56 g)의 염화메틸렌(138 ml) 용액에 0℃에서 메타클로로과벤조산(16.7 g)을 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여 농축하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시켜 농축하여 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(10.4 g)을 얻었다.
- [0308] TLC: Rf 0.50(n-헥산:아세트산에틸=2:1);
- [0309] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 0.88-1.89, 1.96-2.20, 3.82-3.95, 7.55-7.74.
- [0310] **실시예 5: 5-({4-시클로헥실-3-메틸-3-[(트리메틸실릴)옥시]부틸}술포닐)-1-페닐-1H-테트라졸(화합물 5)**
- [0311] 화합물 4(10.4 g)의 염화메틸렌(28 ml) 용액에 0℃에서 이미다졸(3.8 g) 및 트리메틸실릴클로라이드(5.3 ml)를 첨가하여 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 물을 넣고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켜 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(n-헥산:아세트산에틸=9:1)에 의해 정제하여 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(10.2 g)을 얻었다.
- [0312] TLC: Rf 0.67(n-헥산:아세트산에틸=4:1);
- [0313] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 0.13, 0.84-1.81, 1.90-2.15, 3.72-3.88, 7.54-7.76.
- [0314] **실시예 6: 에틸 2-({2-[(1R,2S,5S)-2-({tert-부틸(디페닐)실릴}옥시)메틸]-5-히드록시시클로펜틸}에틸)티오)-1,3-티아졸-4-카르복실레이트(화합물 6)**
- [0315] (3aR,4S,6aS)-4-({tert-부틸(디페닐)실릴}옥시)메틸)헥사히드로-2H-시클로펜타[b]푸란-2-온(1.00 g)의 무수 테트라히드로푸란(9.00 ml) 용액에 수소화리튬알루미늄(97.0 mg)을 0℃에서 첨가하여 20분간 교반하였다. 반응 용액에 0℃에서 물을 첨가하여 아세트산에틸로 추출하였다. 반응 용액을 포화 타르타르산나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켜 농축하였다. 얻어진 잔류물 및 디이소프로필에틸아민(1.29 ml)의 무수 테트라히드로푸란(9.00 ml) 용액을, 메탄술포닐클로라이드(0.23 ml)의 무수 테트라히드로푸란(5.00 ml) 용액에 -5℃에서 첨가하여 20분간 교반하였다. 반응 용액에 무수 메탄올(43.0 μl)을 -5℃에서 첨가하여 15분간 교반하였다. 반응 용액에 트리메틸실릴클로라이드(0.49 ml)를 -5℃에서 첨가하여 실온에서 10분간 교반하였다. 반응 용액에 탄산칼륨(1.10 g), 티오아세트산칼륨(578 mg) 및 무수 디메틸포름아미드(20.0 ml)를 첨가하여 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 얼음물에 부어 tert-부틸메틸에테르로 추출하고, 물 및 포화 식염수로 세정하여 무수 황산나트륨으로 건조시켜 농축하였다. 얻어진 잔류물의 에탄올(13.0 ml) 용액에 트리-n-부틸포스핀(0.07 ml), 에틸 2-브로모-1,3-티아졸-4-카르복실레이트(657 mg) 및 탄산칼륨(770 mg)을 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 50℃에서 하룻밤 더 교반하였다. 반응 용액을 아세트산에틸로 희석하고, 포화 염화암모늄 수용액, 물 및 포화 식염수로 세정하였다. 반응 용액을 무수 황산나트륨으로 건조시켜 농축하였다. 얻어진 잔류물을 테트라히드로푸란(8.60 ml)에 용해하고, 1 N 염산(1.86 ml)을 0℃에서 첨가하여 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 용액을 아세트산에틸로 희석하고, 물 및 포화 식염수로 세정하여 무수 황산나트륨으로 건조시켜 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(n-헥산:아세트산에틸=4:1)로 정제하여 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(624 mg)을 얻었다.

- [0316] TLC: Rf 0.36(헥산:아세트산에틸=2:1);
- [0317] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 1.05, 1.38, 1.77, 2.82, 3.20, 3.58, 4.41, 7.41, 7.65, 7.96.
- [0318] **실시예 7: 에틸 2-({2-[(1R,2S,5S)-2-(아세틸옥시)-5-(히드록시메틸)시클로펜틸]에틸}티오)-1,3-티아졸-4-카르복실레이트(화합물 7)**
- [0319] 화합물 6(42.2 g)의 피리딘(75 ml) 용액에 무수 아세트산(13 ml)을 0℃에서 첨가하고, 4-N,N-디메틸아미노피리딘(453 mg)을 더 첨가하여 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 아세트산에틸로 희석하여, 1 N 염산 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켜 농축하였다. 얻어진 잔류물의 테트라히드로푸란(140 ml) 용액에 1 M 불화테트라부틸암모늄의 테트라히드로푸란 용액(110 ml)을 0℃에서 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 물을 첨가하여 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켜 농축하여 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(n-헥산:아세트산에틸=7:3)로 정제하여 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(20.2 g)을 얻었다.
- [0320] TLC: Rf 0.48(n-헥산:아세트산에틸=1:1);
- [0321] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 1.39, 1.44-2.16, 3.16-3.37, 3.53-3.75, 4.40, 5.23-5.35, 8.02.
- [0322] **실시예 8: 에틸 2-({2-[(1R,2S,5S)-2-(아세틸옥시)-5-포르밀시클로펜틸]에틸}티오)-1,3-티아졸-4-카르복실레이트(화합물 8)**
- [0323] 화합물 7(2.95 g)의 디메틸술폭시드(20 ml)/아세트산에틸(30 ml) 용액에 트리에틸아민(7.8 ml) 및 삼산화황·피리딘 착체(4.5 g)를 10℃에서 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 1 N 염산을 첨가하여 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켜 농축하여 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(2.93 g)을 얻었다.
- [0324] TLC: Rf 0.27(헥산:아세트산에틸=2:1);
- [0325] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 1.32-1.49, 1.78-2.15, 2.35-2.51, 2.69-2.84, 3.10-3.31, 4.32-4.48, 5.29-5.37, 8.02, 9.67.
- [0326] **실시예 9: 에틸 2-{{2-((1R,2S,5R)-2-(아세틸옥시)-5-((1E)-5-시클로헥실-4-메틸-4-[(트리메틸실릴)옥시]-1-펜텐일)시클로펜틸]에틸}티오)-1,3-티아졸-4-카르복실레이트(화합물 9)**
- [0327] 화합물 5(7.20 g)의 디메톡시에탄(40.0 ml) 용액에 -78℃에서 칼럼 헥사메틸디실라지드(0.5 M 톨루엔 용액, 32.0 ml)를 천천히 적하하여 -78℃에서 60분간 교반하였다. 반응 용액에 화합물 8(2.93 g)의 디메톡시에탄(40.0 ml) 용액을 천천히 적하하여 -78℃에서 25분간 교반하였다. 반응 온도를 0℃까지 승온시켜 50분간 교반하였다. 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켜 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(n-헥산:아세트산에틸=9:1)로 정제하여 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(2.23 g)을 얻었다.
- [0328] TLC: Rf 0.63(n-헥산:아세트산에틸=2:1);
- [0329] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 0.08-0.11, 0.79-2.24, 2.30-2.45, 3.11-3.37, 4.40, 5.16-5.32, 5.35-5.53, 8.02.
- [0330] **실시예 10: 에틸 2-[(2-{{(1R,2S,5R)-2-(아세틸옥시)-5-[(1E)-5-시클로헥실-4-히드록시-4-메틸-1-펜텐일]시클로펜틸}에틸}티오)-1,3-티아졸-4-카르복실레이트(화합물 10)**
- [0331] 화합물 9(2.23 g)의 아세트산에틸(10 ml) 용액에 0℃에서 4 N 염화수소/아세트산에틸용액(9.4 ml)을 천천히 적하하여 10분간 교반하였다. 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 천천히 첨가하여 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켜 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(n-헥산:아세트산에틸=3:1)로 정제하여 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(1.41 g)을 얻었다.
- [0332] TLC: Rf 0.33(n-헥산:아세트산에틸=2:1);
- [0333] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 0.81-2.23, 2.31-2.50, 3.16-3.35, 4.40, 5.19-5.40, 5.42-5.62, 8.02.
- [0334] **실시예** 11:



**2-[(2-((1R,2R,5S)-2-[(1E)-5-시클로헥실-4-히드록시-4-메틸-1-펜테닐]-5-히드록시시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 11)**

[0335] 화합물 10(1.32 g)의 메탄올(25 ml) 용액에 0℃에서 2 N 수산화나트륨 수용액(6.4 ml)을 적하하였다. 반응 용액을 실온에서 45분간 교반하였다. 반응 용액을 0℃로 냉각하고, 반응 용액에 2 N 염산을 첨가하여 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 농축하여 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(1.14 g)을 얻었다.

[0336] TLC: Rf 0.39(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);

[0337] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 0.84-2.25, 2.33-2.53, 2.77-3.92, 4.48-4.57, 5.28-5.40, 5.42-5.57, 8.08.

**실시예 12: 2-[(2-((1R,2S,5R)-2-(아세틸옥시)-5-[(1E)-5-시클로헥실-4-히드록시-4-메틸-1-펜테닐]시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 12)**

[0339] 화합물 11(486 mg)을 피리딘(6.00 ml)에 용해하고, 무수 아세트산(0.21 ml)을 0℃에서 첨가하여 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 용액을 아세트산에틸로 희석하고, 1 N 염산 수용액 및 포화 식염수로 세정하며, 황산나트륨으로 건조시켜 농축하여 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(540 mg)을 얻었다.

[0340] TLC: Rf 0.72(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);

[0341] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 0.83-2.28, 2.31-2.51, 3.06-3.53, 5.27-5.44, 5.45-5.62, 8.09.

**실시예 13: (10S,12E,13aR,16S,16aR)-10-(시클로헥실메틸)-10-메틸-8-옥소-1,10,11,13a,14,15,16,16a-옥타히드로-2H,8H-7,4-(아제노)시클로펜타[j][1,5,7]옥사디티아시클로펜타데신-16-일 아세테이트(화합물 13)**

[0343] 화합물 12(531 mg)의 무수 테트라히드로푸란(11 ml) 용액에 트리에틸아민(0.18 ml) 및 2,4,6-트리클로로벤조일 클로라이드(0.19 ml)를 0℃에서 첨가하여 1시간 동안 교반한 후, 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 용액에 무수 톨루엔(90 ml)을 첨가하여 여과하였다. 얻어진 여액을 4-(디메틸아미노)피리딘(654 mg)의 무수 톨루엔(100 ml) 용액에 100℃에서 첨가하여 실온까지 방냉하였다. 반응 용액을 1 N 염산에 첨가하여 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켜 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(n-헥산:아세트산에틸=19:1)로 정제하여 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(225 mg)을 얻었다.

[0344] TLC: Rf 0.48(n-헥산:아세트산에틸=4:1);

[0345] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 0.84-2.30, 2.38, 2.59-2.99, 3.25-3.42, 5.24-5.37, 5.37-5.53, 5.54-5.73, 7.92.

**실시예 14: 2-[(2-((1R,2R,5S)-2-[(1E,4S)-5-시클로헥실-4-히드록시-4-메틸-1-펜테닐]-5-히드록시시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 14)**

[0347] 화합물 13(225 mg)의 메탄올 및 테트라히드로푸란의 혼합 용액(8.00 ml)에 2 N 수산화나트륨 수용액(0.71 ml)을 0℃ 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 2 N 염산(2.0 ml)을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하여 물 및 포화 식염수로 세정하였다. 반응 용액을 무수 황산나트륨으로 건조시켜 농축하여 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(214 mg)을 얻었다.

[0348] TLC: Rf 0.39(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);

[0349] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 0.85-2.26, 2.34-2.56, 2.83-3.01, 3.18-3.69, 4.49-4.56, 5.34, 5.40-5.56, 8.07.

**실시예 15: 에틸 2-[(2-((1R,2R,5S)-2-[(1E,4S)-5-시클로헥실-4-히드록시-4-메틸-1-펜테닐]-5-히드록시시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복시레이트(화합물 15)**

[0351] 화합물 14(214 mg)의 N,N-디메틸포름아미드(3.0 ml) 용액에 탄산칼륨(261 mg) 및 요오드화에탄(0.08 ml)을 0℃에서 첨가하여 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 포화 염화나트륨 수용액을 첨가하여 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켜 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(n-헥산:아세트산에틸=3:2)로 정제하여 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(225 mg)을 얻었다.

[0352] TLC: Rf 0.18(n-헥산:아세트산에틸=2:1);

[0353] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 0.83-2.12, 2.16, 2.30-2.46, 2.82-2.95, 3.52-3.67, 4.39, 4.44-4.51, 5.24-5.52, 7.97.

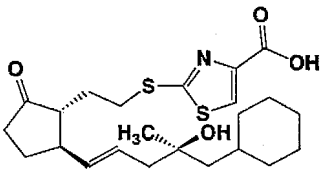
[0354] 실시예 16: 에틸 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-5-시클로헥실-4-히드록시-4-메틸-1-펜텐-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복시레이트(화합물 16)

[0355] 화합물 15(225 mg)의 디메틸술폭시드(2.0 ml)/아세트산에틸(4.0 ml) 용액에 디이소프로필에틸아민(0.65 ml) 및 삼산화황·피리딘 착체(298 mg)를 10℃에서 첨가하여 30분간 교반하였다. 반응 용액에 물을 첨가하여 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 1 N 염산, 물 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켜 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(n-헥산:아세트산에틸=7:3)로 정제하여 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(188 mg)을 얻었다.

[0356] TLC: Rf 0.26(n-헥산:아세트산에틸=2:1);

[0357] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 0.81-2.28, 2.31-2.61, 3.37-3.47, 4.41, 5.47, 5.60-5.76, 8.01.

[0358] 실시예 17: 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-5-시클로헥실-4-히드록시-4-메틸-1-펜텐-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 17): 이하, 화합물 17이라 약칭한다.



[0359]

[0360] 화합물 16(188 mg)의 디메틸술폭시드(20 ml)/인산 완충액(20 ml) 용액에 돼지 간 에스테라아제(1.1 ml)를 첨가하여 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 용액을 아세트산에틸로 희석하고, 포화 황산암모늄 수용액, 1 N 염산, 물 및 포화 식염수로 세정하였다. 반응 용액을 무수 황산나트륨으로 건조시켜 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸)로 정제하여 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(156 mg)을 얻었다.

[0361] TLC: Rf 0.61(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);

[0362] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 0.85-1.87, 1.90-2.30, 2.32-2.58, 3.36, 5.52, 5.62-5.77, 8.11.

[0363] 실시예 17(1): 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-히드록시-4-메틸-1-노넨-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 17-1)

[0364] 화합물 5 대신에 5-((3-메틸-3-[(트리메틸실릴)옥시]옥틸)술포닐)-1-페닐-1H-테트라졸을 이용하여 실시예 9→실시예 10→실시예 11→실시예 12→실시예 13→실시예 14→실시예 15→실시예 16→실시예 17과 동일한 조작으로 처리함으로써, 하기 물성치를 갖는 표제 화합물을 얻었다.

[0365] TLC: Rf 0.60(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);

[0366] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 0.84-0.95, 1.09-1.79, 1.86-2.62, 3.36, 5.52, 5.62-5.77, 8.11.

[0367] 실시예 18(1) 내지 실시예 18(19)

[0368] 화합물 5 대신에 해당하는 화합물을 이용하여 실시예 9→실시예 10→실시예 11→실시예 15→실시예 16→실시예 17과 동일한 조작으로 처리함으로써, 이하의 화합물을 얻었다.

[0369] 실시예 18(1): 2-[(2-((1R,5R)-2-옥소-5-[(1E)-8,8,8-트리플루오로-4-히드록시-4-메틸-1-옥테닐]시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-1)

[0370] TLC: Rf 0.66(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);

[0371] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 1.19, 1.43-1.76, 1.85-2.61, 3.10, 3.30-3.45, 5.53, 5.61-5.79, 8.11.

[0372] 실시예 18(2): 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-5-시클로펜틸-4-히드록시-4-메틸-1-펜텐-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-2)

[0373] TLC: Rf 0.55(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);

- [0374] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 0.99-2.62, 3.36, 5.51, 5.60-5.78, 8.10.
- [0375] 실시예 18(3): 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-8-플루오로-4-히드록시-4-메틸-1-옥텐-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-3)
- [0376] TLC: Rf 0.42(아세트산에틸:메탄올:물=40:10:1);
- [0377] NMR (CDC<sub>13</sub>): δ 1.18, 1.39-2.33, 2.33-2.58, 3.36, 4.34-4.40, 4.47-4.60, 5.46-5.60, 5.60-5.76, 8.10.
- [0378] 실시예 18(4): 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4,8-디메틸-1-노넨-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-4)
- [0379] TLC: Rf 0.63(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);
- [0380] NMR (CDC<sub>13</sub>): δ 0.73-0.96, 0.99-1.77, 1.83-2.62, 2.62-3.62, 3.19-3.48, 5.45-5.60, 5.61-5.78, 8.11.
- [0381] 실시예 18(5): 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4,8-디메틸-1,7-노나디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-5)
- [0382] TLC: Rf 0.50(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);
- [0383] NMR (CDC<sub>13</sub>): δ 1.17-1.21, 1.44-1.56, 1.62, 1.68, 1.91-2.32, 2.36-2.53, 3.36, 5.03-5.15, 5.53, 5.62-5.77, 8.11.
- [0384] 실시예 18(6): 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4,7-디메틸-1,7-옥타디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-6)
- [0385] TLC: Rf 0.53(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);
- [0386] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 1.18-1.22, 1.54-1.70, 1.73-1.75, 1.92-2.31, 2.35-2.58, 3.36, 4.66-4.75, 5.53, 5.63-5.78, 8.11.
- [0387] 실시예 18(7): 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-6-시클로부틸-4-히드록시-4-메틸-1-헥센-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-7)
- [0388] TLC: Rf 0.49(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);
- [0389] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 1.12-1.21, 1.22-2.83, 3.26-3.45, 5.44-5.60, 5.60-5.77, 8.11.
- [0390] 실시예 18(8): 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4,7-디메틸-1-옥텐-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-8)
- [0391] TLC: Rf 0.47(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);
- [0392] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 0.83-0.93, 1.11-1.31, 1.39-1.57, 1.57-1.78, 1.90-2.30, 2.34-2.59, 3.36, 5.52, 5.59-5.78, 8.10.
- [0393] 실시예 18(9): 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-6-시클로프로필-4-히드록시-4-메틸-1-헥센-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-9)
- [0394] TLC: Rf 0.30(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);
- [0395] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ -0.21-0.15, 0.30-0.54, 0.52-0.73, 0.80-4.57, 1.02-1.39, 1.46-1.77, 1.85-2.34, 2.33-2.59, 3.21-3.47, 5.43-5.58, 5.59-5.79, 8.10.
- [0396] 실시예 18(10): 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-7-메톡시-4-메틸-1-헵텐-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-10)
- [0397] TLC: Rf 0.33(염화메틸렌:메탄올=4:1);
- [0398] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 1.16, 1.46-2.61, 3.26-3.56, 5.43-5.57, 5.60-5.80, 8.07.
- [0399] 실시예 18(11): 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4-메틸-1-옥텐-5-인-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-

**1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-11)**

[0400] TLC: Rf 0.40(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);

[0401] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 1.02-1.18, 1.40-1.53, 1.58-1.79, 1.89-2.61, 3.28-3.45, 5.57, 5.68-5.85, 8.11.

[0402] 실시예 18(12): 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-9-플루오로-4-히드록시-4-메틸-1-노넨-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-12)

[0403] TLC: Rf 0.59(아세트산에틸:메탄올:물=40:10:1);

[0404] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 1.17, 1.32-2.63, 3.37, 4.36, 4.52, 5.46-5.59, 5.61-5.80, 8.11.

[0405] 실시예 18(13): 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4-메틸-1-노넨-7-인-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-13)

[0406] TLC: Rf 0.35(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);

[0407] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 1.18, 1.56-1.74, 1.77, 1.88-2.60, 3.36, 3.70-4.00, 5.51, 5.68, 8.10.

[0408] 실시예 18(14): 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-10-플루오로-4-히드록시-4-메틸-1-데센-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-14)

[0409] TLC: Rf 0.50(아세트산에틸:메탄올:물=40:10:1);

[0410] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 1.18, 1.22-2.61, 3.26-3.46, 4.35, 4.51, 5.43-5.60, 5.59-5.78, 8.10.

[0411] 실시예 18(15): 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4-메틸-1-옥텐-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-15)

[0412] TLC: Rf 0.38(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);

[0413] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 0.78-1.00, 1.15-1.20, 1.22-1.54, 1.57-1.80, 1.84-2.35, 2.34-2.61, 2.68-4.99, 3.17-3.52, 5.44-5.60, 5.61-5.79, 8.11.

[0414] 실시예 18(16): 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-5-시클로부틸-4-히드록시-4-메틸-1-펜텐-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-16)

[0415] TLC: Rf 0.55(염화메틸렌:메탄올=4:1);

[0416] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 1.09, 1.49-2.60, 3.22-3.48, 5.50, 5.59-5.79, 8.10.

[0417] 실시예 18(17): 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,5E)-4-히드록시-4-메틸-1,5-노나디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-17)

[0418] TLC: Rf 0.62(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);

[0419] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 0.81-0.96, 1.19-1.45, 1.57-1.75, 1.86-2.59, 3.28-3.45, 5.42-5.68, 8.08-8.14.

[0420] 실시예 18(18): 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4-메틸-1-데센-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-18)

[0421] TLC: Rf 0.53(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);

[0422] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 0.23-4.53, 0.74-1.00, 1.03-1.55, 1.55-1.78, 1.84-2.64, 3.15-3.54, 5.43-5.59, 5.60-5.77, 8.09.

[0423] 실시예 18(19): 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,6E)-4-히드록시-4-메틸-1,6-노나디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 18-19)

[0424] TLC: Rf 0.48(아세트산에틸:메탄올:물=40:10:1);

[0425] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 0.99, 1.12-1.19, 1.56-1.77, 1.89-2.61, 3.36, 5.23-5.90, 8.09.

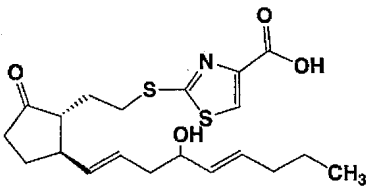
[0426] 실시예 19: 에틸 2-({2-[(1R,2R)-2-((1E,5E)-4-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]-1,5-노나디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸}에틸)티오)-1,3-티아졸-4-카르복실레이트(화합물 19)

[0427] 화합물 5 대신에 1-페닐-5-({(4E)-3-[(트리메틸실릴]옥시]-4-옥텐-1-일}술포닐)-1H-테트라졸을 이용하여 실시예 9→실시예 11→실시예 15→실시예 16과 동일한 조작으로 처리함으로써, 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(210 mg)을 얻었다.

[0428] TLC: Rf 0.50(n-헥산:아세트산에틸=2:1);

[0429] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ -0.03-0.08, 0.83-0.96, 1.33-1.46, 1.56-1.70, 1.82-2.54, 3.21-3.54, 3.96-4.14, 4.40, 5.23-5.69, 8.02.

[0430] 실시예 20: 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,5E)-4-히드록시-1,5-노나디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸}에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 20)



[0431]

[0432] 화합물 19(119 mg) 및 p-톨루엔술포산 1수화물(97 mg)의 메탄올(4.0 ml) 용액을 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 용액을 아세트산에틸로 희석한 후, 물 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켜 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:n-헥산=1:2→1:1)로 정제하였다. 얻어진 화합물을 화합물 16 대신에 이용하여 실시예 17과 동일한 조작으로 처리하여 하기 물성치를 갖는 표제 화합물을 얻었다.

[0433] TLC: Rf 0.58(염화메틸렌:메탄올=4:1);

[0434] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 0.89, 1.30-1.48, 1.54-1.77, 1.88-2.58, 3.21-3.55, 3.98-4.29, 5.26-5.86, 8.10.

[0435] 실시예 20(1) 내지 실시예 20(3)

[0436] 화합물 5 대신에 해당하는 화합물을 이용하여 실시예 9→실시예 11→실시예 15→실시예 16→실시예 20과 동일한 조작으로 처리하여 이하의 화합물을 얻었다.

[0437] 실시예 20(1): 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-6-시클로부틸-4-히드록시-1-헥센-1-일]-5-옥소시클로펜틸}에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 20-1)

[0438] TLC: Rf 0.51(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);

[0439] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 1.30-2.34, 2.36-2.55, 3.27-3.42, 3.59-3.71, 5.54, 5.59-5.71, 8.08-8.14.

[0440] 실시예 20(2): 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,5E)-4-히드록시-5-메틸-1,5-노나디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸}에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 20-2)

[0441] TLC: Rf 0.55(염화메틸렌:메탄올=4:1);

[0442] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 0.89, 1.30-1.43, 1.53-1.74, 1.86-2.60, 3.22-3.49, 3.99-4.09, 5.37, 5.43-5.64, 8.09.

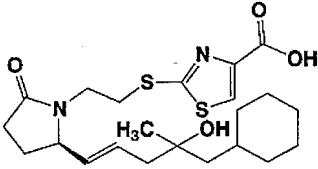
[0443] 실시예 20(3): 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-1-노넨-5-인-1-일]-5-옥소시클로펜틸}에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 20-3)

[0444] TLC: Rf 0.26(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);

[0445] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 0.90-1.06, 1.41-1.59, 1.60-2.27, 2.34-2.60, 3.14-3.51, 4.28-4.55, 5.57, 5.63-5.80,

8.09-8.12.

- [0446] 실시예 21: (5R)-5-({[tert-부틸(디메틸실릴)옥시]메틸}-1-(2-히드록시에틸)-2-피롤리딘논(화합물 21)
- [0447] (5R)-5-(히드록시메틸)-2-피롤리딘논(50 g)의 디메틸포름아미드(434 ml) 용액에 빙냉 하에서 이미다졸(35 g) 및 tert-부틸디메틸실릴클로라이드(68.7 g)를 첨가하여 실온에서 1시간 30분간 교반하였다. 반응 용액을 냉수에 부어 아세트산에틸로 추출하였다. 얻어진 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켜 농축하였다. 얻어진 잔류물의 무수 테트라히드로푸란(869 ml) 용액에 빙냉 하에서 tert-부톡시칼륨(53.6 g)을 첨가하여 10분간 교반하였다. 반응 용액에 브로모아세트산에틸(53 ml)을 적하하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 0℃로 식힌 포화 염화암모늄 수용액에 부어 아세트산에틸로 추출하였다. 얻어진 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켜 농축하였다. 얻어진 잔류물의 테트라히드로푸란/에탄올(7:1) 용액(869 ml)에 빙냉 하, 수소화붕소나트륨(49 g) 및 메탄올(30 ml)을 첨가하여 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 0℃로 식힌 포화 염화암모늄 수용액에 부어 아세트산에틸로 추출하였다. 얻어진 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켜 농축하여 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(118.8 g)을 얻었다. 이 화합물은 정제하지 않고 다음 반응에 이용하였다.
- [0448] TLC: Rf 0.15(아세트산에틸);
- [0449] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 0.07, 0.89, 1.60, 1.75-1.94, 2.06-2.24, 2.24-2.58, 3.21-4.07.
- [0450] 실시예 22: S-(2-[(2R)-2-({[tert-부틸(디메틸실릴)옥시]메틸}-5-옥소-1-피롤리딘닐)에틸]에탄디오에이트(화합물 22)
- [0451] 화합물 21(118.8 g) 및 트리에틸아민(72.6 ml)의 테트라히드로푸란(869 ml) 용액에 메탄술포닐클로라이드(37 ml)를 빙냉 하에서 적하하여 0℃에서 5분간 교반하였다. 반응 용액에 디메틸포름아미드(1.2 l), 탄산칼륨(90 g) 및 티오아세트산칼륨(99 g)을 첨가하여 50℃에서 50분간 교반하였다. 냉수에 반응 용액을 부어 아세트산에틸로 추출하였다. 얻어진 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켜 농축하여 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(143.99 g)을 얻었다. 이 화합물은 정제하지 않고 다음 반응에 이용하였다.
- [0452] TLC: Rf 0.66(아세트산에틸);
- [0453] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 0.05, 0.06, 0.88, 1.77-1.94, 1.99-2.19, 2.19-2.57, 2.93-3.14, 3.14-3.32, 3.40-3.96.
- [0454] 실시예 23: 부틸 2-((2-[(2R)-2-(히드록시메틸)-5-옥소-1-피롤리딘닐)에틸]티오)-1,3-티아졸-4-카르복실레이트(화합물 23)
- [0455] 화합물 22(143.99 g)의 n-부탄올(869 ml) 용액에 빙냉 하에서 에틸-2-브로모-1,3-티아졸-4-카르복실레이트(102.53 g), 트리부틸포스핀(10.7 ml) 및 탄산칼륨(96 g)을 첨가하여 80℃에서 하룻밤 교반하였다. 반응 용액을 냉수에 부어 아세트산에틸로 추출하였다. 얻어진 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켜 농축하였다. 얻어진 잔류물(205.75 g)의 아세트산에틸 용액(489 ml)에 빙냉 하, 4 N 염산/아세트산에틸 용액(244 ml) 및 n-부탄올(400 ml)을 첨가하여 45℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 톨루엔을 첨가하여 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:메탄올=9:1)를 이용하여 절반씩 2회에 나누어 정제함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(143 g)을 얻었다.
- [0456] TLC: Rf 0.58(아세트산에틸:메탄올=9:1);
- [0457] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 0.35-4.75, 0.97, 1.35-1.54, 1.65-1.81, 1.82-1.98, 2.06-2.23, 2.23-2.57, 3.30-3.96, 4.33, 7.99.
- [0458] 실시예 24(1) 내지 실시예 24(3)
- [0459] 화합물 5, 또는 그 대신에 5-({3,6-디메틸-3-[(트리메틸실릴)옥시]헵틸}술포닐)-1-페닐-1H-테트라졸 또는 5-({3-메틸-3-[(트리메틸실릴)옥시]-4-노닌-1-일}술포닐)-1-페닐-1H-테트라졸을 이용하고, 화합물 7 대신에 화합물 23을 이용하여 실시예 8→실시예 9→실시예 10→실시예 11과 동일한 조작으로 처리함으로써, 이하의 화합물을 얻었다.
- [0460] 실시예 24(1): 2-[(2-((2R)-2-[(1E)-5-시클로헥실-4-히드록시-4-메틸-1-펜테닐]-5-옥소-1-피롤리딘닐)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 24-1)



[0461]

[0462] TLC: Rf 0.30(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);

[0463] NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 0.81-1.89, 2.11-2.60, 3.23-3.44, 3.44-3.62, 3.72-3.90, 4.04-4.22, 5.36, 5.71-5.97, 8.09.

[0464] 실시예 24(2): 2-[(2-((2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4,7-디메틸-1-옥텐-1-일]-5-옥소-1-피롤리딘)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 24-2)

[0465] TLC: Rf 0.28(아세트산에틸:메탄올:아세트산=8:1:1);

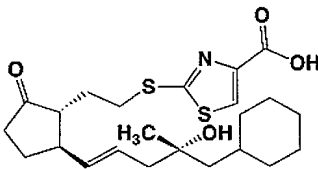
[0466] NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 0.67-1.01, 1.03-1.32, 1.34-1.58, 1.62-1.88, 2.10-2.59, 3.00-4.95, 3.18-3.43, 3.43-3.59, 3.71-3.90, 4.05-4.22, 5.19-5.48, 5.70-5.97, 8.09.

[0467] 실시예 24(3): 2-[(2-((2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4-메틸-1-데센-5-인-1-일]-5-옥소-1-피롤리딘)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 24-3)

[0468] TLC: Rf 0.50(아세트산에틸:메탄올:아세트산=8:1:1);

[0469] NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 0.78-0.99, 1.28-1.57, 1.65-1.89, 2.08-2.61, 2.75-4.84, 3.19-3.46, 3.44-3.67, 3.68-3.94, 4.01-4.25, 5.20-5.58, 5.71-6.06, 8.08.

[0470] 실시예 25: 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4R)-5-시클로헥실-4-히드록시-4-메틸-1-펜텐-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 25)



[0471]

[0472] 화합물 13 대신에 실시예 13과 동일한 방법으로 얻어진 (10R,12E,13aR,16S,16aR)-10-(시클로헥실메틸)-10-메틸-8-옥소-1,10,11,13a,14,15,16,16a-옥타히드로-2H,8H-7,4-(아제노)시클로펜타[*j*][1,5,7]옥사디티아시클로펜타데신-16-일 아세테이트(고극성체)를 이용하여 실시예 14→실시예 15→실시예 16→실시예 17과 동일한 조작으로 처리함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물을 얻었다.

[0473] TLC: Rf 0.61(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);

[0474] NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 0.77-1.87(m, 18H), 1.86-2.59(m, 8H), 3.24-3.47(m, 4H), 5.52(dd, J=15.40, 7.70Hz, 1H), 5.61-5.76(m, 1H), 8.11(s, 1H).

[0475] 실시예 25(1) 내지 실시예 25(9)

[0476] 화합물 5 대신에 해당하는 화합물을 이용하여 실시예 9→실시예 10→실시예 11→실시예 12→실시예 13→실시예 14→실시예 15→실시예 16→실시예 17과 동일한 조작으로 처리함으로써, 이하의 화합물을 얻었다.

[0477] 실시예 25(1): 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-히드록시-4-메틸-1-노넨-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 25-1)

[0478] TLC: Rf 0.60(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);

[0479] NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 0.89(t, J=6.68Hz, 3H), 1.11-1.78(m, 12H), 1.86-2.61(m, 9H), 3.24-3.47(m, 4H), 5.53(dd, J=15.00, 8.25Hz, 1H), 5.62-5.77(m, 1H), 8.11(s, 1H).

[0480] 실시예 25(2):

- [0481] 저극성체: 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-히드록시-4,8-디메틸-1-노넨-5-인-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 25-2a)
- [0482] TLC: Rf 0.64(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);
- [0483] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 0.95(d, J=6.60Hz, 6H), 1.46(s, 3H), 1.58-1.88(m, 2H), 1.91-2.26(m, 7H), 2.27-2.57(m, 4H), 3.20-3.53(m, 2H), 4.49-6.26(m, 2H), 5.56(dd, J=15.21, 7.88Hz, 1H), 5.65-5.83(m, 1H), 8.10(s, 1H).
- [0484] 고극성체: 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-히드록시-4,8-디메틸-1-노넨-5-인-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 25-2b)
- [0485] TLC: Rf 0.61(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);
- [0486] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 0.93(d, J=6.97Hz, 6H), 1.48(s, 3H), 1.57-1.84(m, 2H), 1.87-2.26(m, 7H), 2.26-2.62(m, 4H), 3.23-3.54(m, 2H), 3.63-5.17(m, 2H), 5.56(dd, J=15.21, 8.25Hz, 1H), 5.67-5.88(m, 1H), 8.09(s, 1H).
- [0487] 실시예 25(3):
- [0488] 저극성체: 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-히드록시-4,7-디메틸-1-옥텐-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 25-3a)
- [0489] TLC: Rf 0.53(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);
- [0490] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 0.89(d, J=6.59Hz, 6H), 1.11-1.32(m, 5H), 1.39-1.56(m, 3H), 1.56-1.76(m, 1H), 1.88-2.28(m, 7H), 2.35-2.57(m, 2H), 3.36(t, J=7.32Hz, 2H), 5.52(dd, J=15.57, 7.68Hz, 1H), 5.61-5.78(m, 1H), 8.10(s, 1H).
- [0491] 고극성체: 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-히드록시-4,7-디메틸-1-옥텐-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 25-3b)
- [0492] TLC: Rf 0.53(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);
- [0493] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 0.88(d, J=6.59Hz, 6H), 1.09-1.33(m, 5H), 1.36-1.56(m, 3H), 1.56-1.75(m, 1H), 1.90-2.32(m, 7H), 2.32-2.56(m, 2H), 3.35(t, J=7.68Hz, 2H), 5.51(dd, J=15.21, 7.89Hz, 1H), 5.62-5.75(m, 1H), 8.09(s, 1H).
- [0494] 실시예 25(4):
- [0495] 저극성체: 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-6-시클로부틸-4-히드록시-4-메틸-1-헥센-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 25-4a)
- [0496] TLC: Rf 0.64(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);
- [0497] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 1.16(s, 3H), 1.29-2.30(m, 19H), 2.33-2.58(m, 2H), 3.36(t, J=7.50Hz, 2H), 5.52(dd, J=16.08, 8.04Hz, 1H), 5.61-5.80(m, 1H), 8.11(s, 1H).
- [0498] 고극성체: 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4R)-6-시클로부틸-4-히드록시-4-메틸-1-헥센-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 25-4b)
- [0499] TLC: Rf 0.64(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);
- [0500] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 1.17(s, 3H), 1.25-2.32(m, 19H), 2.34-2.60(m, 2H), 3.36(t, J=7.14Hz, 2H), 5.53(dd, J=15.36, 7.86Hz, 1H), 5.60-5.77(m, 1H), 8.11(s, 1H).
- [0501] 실시예 25(5):
- [0502] 저극성체: 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-히드록시-4-메틸-1-데센-5-인-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 25-5a)
- [0503] TLC: Rf 0.63(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);
- [0504] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 0.38-3.85(m, 2H), 0.90(t, J=7.14Hz, 3H), 1.27-1.54(m, 7H), 1.55-1.78(m, 1H), 1.93-



2.62(m, 1H), 3.10-3.60(m, 2H), 5.47-5.65(m, 1H), 5.66-5.86(m, 1H), 8.11(s, 1H).

[0505] **고극성체:** 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-히드록시-4-메틸-1-헥센-5-인-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 25-5b)

[0506] TLC: Rf 0.63(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);

[0507] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 0.35-3.01(m, 2H), 0.89(t, J=7.14Hz, 3H), 1.17-1.54(m, 7H), 1.54-1.76(m, 1H), 1.89-2.65(m, 11H), 3.20-3.53(m, 2H), 5.50-5.64(m, 1H), 5.68-5.88(m, 1H), 8.11(s, 1H).

[0508] **실시예 25(6):** 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-6-시클로펜틸-4-히드록시-4-메틸-1-헥센-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 25-6)

[0509] TLC: Rf 0.47(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);

[0510] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 0.95-1.73(m, 17H), 1.76-2.34(m, 8H), 2.37-2.63(m, 2H), 3.35(t, J=7.68Hz, 1H), 3.52-3.66(m, 2H), 5.53(dd, J=15.18, 7.86Hz, 1H), 5.63-5.80(m, 1H), 8.11(s, 1H).

[0511] **실시예 25(7):** 2-[(2-((1R,5R)-2-옥소-5-[(1E,4S)-9,9,9-트리플루오로-4-히드록시-4-메틸-1-노넨-1-일]시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 25-7)

[0512] TLC: Rf 0.43(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);

[0513] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 1.17(s, 3H), 1.32-1.79(m, 7H), 1.87-2.26(m, 9H), 2.34-2.58(m, 2H), 3.28-3.45(m, 2H), 5.51(dd, J=15.00, 8.04Hz, 1H), 5.60-5.77(m, 1H), 8.09(s, 1H).

[0514] **실시예 25(8):** 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S,7S)-4-히드록시-4,7-디메틸-1-노넨-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 25-8)

[0515] TLC: Rf 0.61(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);

[0516] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 0.76-0.96(m, 6H), 1.04-1.80(m, 11H), 1.91-2.31(m, 7H), 2.33-2.58(m, 2H), 3.36(t, J=7.32Hz, 2H), 5.52(dd, J=15.36, 8.04Hz, 1H), 5.62-5.76(m, 1H), 8.11(s, 1H).

[0517] **실시예 25(9):** 2-[(2-((1R,5R)-2-옥소-5-[(1E,4S)-7,7,7-트리플루오로-4-히드록시-4-메틸-1-헵텐-1-일]시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 25-9)

[0518] TLC: Rf 0.55(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);

[0519] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 1.19(s, 3H), 1.55-1.81(m, 3H), 1.88-2.31(m, 9H), 2.35-2.57(m, 2H), 3.37(t, J=6.77Hz, 2H), 5.53(dd, J=15.18, 7.68Hz, 1H), 5.60-5.75(m, 1H), 8.10(s, 1H).

[0520] **실시예 26:** 에틸 2-((2-[(1R,2S,5R)-2-(아세톡시)-5-((1E)-4-[(1,1-디메틸에틸)(디메틸)실릴]옥시)-7-메틸-1,7-옥타디엔-1-일]시클로펜틸)에틸)티오)-1,3-티아졸-4-카르복실레이트(화합물 26)

[0521] 화합물 5 대신에 5-[(3-((1,1-디메틸에틸)(디메틸)실릴]옥시)-6-메틸-6-헵탄-1-일]술포닐]-1-페닐-1H-테트라졸을 이용하여 실시예 9와 동일한 조작으로 처리함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(389 mg)을 얻었다.

[0522] TLC: Rf 0.51(n-헥산:아세트산에틸=3:1);

[0523] NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 0.01-0.12(m, 6H), 0.80-0.97(m, 9H), 1.30-2.23(m, 22H), 2.24-2.48(m, 1H), 3.07-3.37(m, 2H), 3.57-3.73(m, 1H), 4.39(q, J=7.14Hz, 2H), 4.57-4.74(m, 2H), 5.13-5.34(m, 2H), 5.36-5.55(m, 1H), 8.00(s, 1H).

[0524] **실시예 27:** 2-((2-[(1R,2R, 5S)-2-((1E)-4-[(1,1-디메틸에틸)(디메틸)실릴]옥시)-7-메틸-1,7-옥타디엔-1-일]-5-히드록시시클로펜틸)에틸)티오)-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 27)

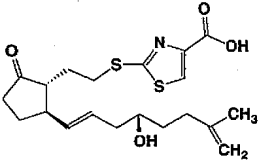
[0525] 화합물 26(389 mg)의 에탄올(3 ml) 용액에 2 N 수산화나트륨 수용액(1.5 ml)을 첨가하여 실온인 채 90분간 교반하였다. 반응 용액을 빙냉하고, 5% 시트르산 수용액을 첨가하여 pH 5로 하며, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켜 농축하여 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(314 mg)을 얻었다.

- [0526] TLC: Rf 0.38(염화메틸렌:메탄올=4:1);
- [0527] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 0.04(s, 6H), 0.88(s, 9H), 1.30-2.24(m, 15H), 2.27-2.50(m, 1H), 2.74-2.97(m, 1H), 3.47-3.78(m, 3H), 4.47-4.59(m, 1H), 4.60-4.75(m, 2H), 5.14-5.32(m, 1H), 5.32-5.54(m, 1H), 8.06(s, 1H).
- [0528] **실시예 28: 에틸 2-({2-[(1R,2R,5S)-2-((1E)-4-[(1,1-디메틸에틸)(디메틸)실릴]옥시)-7-메틸-1,7-옥타디엔-1-일]-5-히드록시시클로펜틸}에틸)티오)-1,3-티아졸-4-카르복시레이트(화합물 28)**
- [0529] 화합물 27(314 mg)의 N,N-디메틸포름아미드(3 ml) 용액에 탄산칼륨(334 mg) 및 요오드화에틸(96 μl)을 첨가하여 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 아세트산에틸로 희석하고, 물 및 포화 식염수로 세정하며, 무수 황산마그네슘으로 건조시켜 농축하여 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(315 mg)을 얻었다.
- [0530] TLC: Rf 0.39(헥산:아세트산에틸=2:1);
- [0531] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 0.04(s, 6H), 0.88(s, 9H), 1.26-2.10(m, 16H), 2.16(t, J=6.50Hz, 2H), 2.23-2.45(m, 1H), 2.76-2.98(m, 1H), 3.48-3.74(m, 3H), 4.38(q, J=7.14Hz, 2H), 4.42-4.51(m, 1H), 4.58-4.73(m, 2H), 5.15-5.30(m, 1H), 5.30-5.50(m, 1H), 7.95(s, 1H).
- [0532] **실시예 29: 에틸 2-({2-[(1R,2R)-2-((1E)-4-[(1,1-디메틸에틸)(디메틸)실릴]옥시)-7-메틸-1,7-옥타디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸}에틸)티오)-1,3-티아졸-4-카르복시레이트(화합물 29)**
- [0533] 워터매스 중, 화합물 28(315 mg)의 아세트산에틸(1.5 ml) 용액에 디메틸술폭시드(1.5 ml), 디이소프로필에틸아민(0.84 ml) 및 삼산화황·피리딘 착체(387 mg)를 첨가하여 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 5% 시트르산 수용액을 첨가하여 격하게 교반하였다. 반응 용액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켜 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=90:10→67:33)로 정제하여 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(279 mg)을 얻었다.
- [0534] TLC: Rf 0.51(n-헥산:아세트산에틸=2:1);
- [0535] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 0.01-0.12(m, 6H), 0.88(s, 9H), 1.39(t, J=7.14Hz, 3H), 1.46-1.68(m, 3H), 1.70(s, 3H), 1.81-2.53(m, 11H), 3.24-3.55(m, 2H), 3.59-3.76(m, 1H), 4.39(q, J=7.14Hz, 2H), 4.58-4.74(m, 2H), 5.32-5.50(m, 1H), 5.50-5.71(m, 1H), 8.02(s, 1H).
- [0536] **실시예 30:**
- [0537] **저극성체: 에틸 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-히드록시-7-메틸-1,7-옥타디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸}에틸)티오)-1,3-티아졸-4-카르복시레이트(화합물 30a)**
- [0538] **고극성체: 에틸 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-히드록시-7-메틸-1,7-옥타디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸}에틸)티오)-1,3-티아졸-4-카르복시레이트(화합물 30b)**
- [0539] 화합물 29(279 mg)의 메탄올(5 ml) 용액을 빙냉하고, p-톨루엔술포산(17.6 mg)을 첨가하여 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 얼음물을 첨가하여 격하게 교반한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 얻어진 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켜 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(n-헥산:아세트산에틸=75:25→55:45)로 정제하여 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(화합물 30a: 57 mg, 화합물 30b: 66 mg)을 얻었다.
- [0540] 화합물 30a:
- [0541] TLC: Rf 0.50(헥산:아세트산에틸=1:1);
- [0542] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 1.39(t, J=7.14Hz, 3H), 1.48-1.69(m, 3H), 1.72(s, 3H), 1.79-1.96(m, 1H), 1.96-2.58(m, 10H), 3.25-3.43(m, 1H), 3.43-3.58(m, 1H), 3.58-3.75(m, 1H), 4.38(q, J=7.14Hz, 2H), 4.60-4.76(m, 2H), 5.51(dd, J=15.20, 8.00Hz, 1H), 5.68(ddd, J=15.20, 7.50, 6.40Hz, 1H), 7.99(s, 1H).
- [0543] 화합물 30b:
- [0544] TLC: Rf 0.46(헥산:아세트산에틸=1:1);
- [0545] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 1.39(t, J=7.14Hz, 3H), 1.48-1.70(m, 3H), 1.72(s, 3H), 1.79-2.60(m, 11H), 3.42(t,

J=7.32Hz, 2H), 3.52-3.71(m, 1H), 4.38(q, J=7.14Hz, 2H), 4.62-4.76(m, 2H), 5.51(dd, J=15.30, 8.00Hz, 1H), 5.68(dt, J=15.30, 6.80Hz, 1H), 8.00(s, 1H).

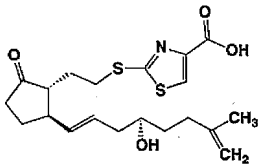
[0546] 실시예 31

[0547] 저극성체 유래: 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-히드록시-7-메틸-1,7-옥타디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 31a)



[0548]

[0549] 고극성체 유래: 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-히드록시-7-메틸-1,7-옥타디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 31b)



[0550]

[0551] 화합물 30a(57 mg)의 에탄올(2 ml) 용액에 인산 완충 용액(10 ml)과 돼지 간 에스테라아제(0.70 ml)를 첨가하여 실온에서 2일간 교반하였다. 반응 용액에 황산암모늄 수용액을 첨가하여 격하게 교반하였다. 반응 용액에 시트르산 수용액을 첨가하여 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켜 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(염화메틸렌:메탄올=9:1)로 정제하여 화합물 31a(52 mg)을 얻었다.

[0552] 화합물 30a 대신에 화합물 30b(66 mg)를 이용하여 상기와 같은 조작으로 처리함으로써 화합물 31b(38 mg)를 얻었다.

[0553] 화합물 31a:

[0554] TLC: Rf 0.40(염화메틸렌:메탄올=4:1);

[0555] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 1.51-1.71(m, 3H), 1.73(s, 3H), 1.84-2.60(m, 11H), 3.22-3.49(m, 2H), 3.59-3.79(m, 1H), 4.64-4.76(m, 2H), 5.53(dd, J=15.20, 7.80Hz, 1H), 5.66(ddd, J=15.20, 7.80, 6.00Hz, 1H), 8.10(s, 1H).

[0556] 화합물 31b:

[0557] TLC: Rf 0.40(염화메틸렌:메탄올=4:1);

[0558] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 1.50-1.82(m, 6H), 1.86-2.59(m, 11H), 3.26-3.47(m, 2H), 3.58-3.78(m, 1H), 4.71(d, J=5.12Hz, 2H), 5.53(dd, J=15.23, 7.80Hz, 1H), 5.67(dt, J=15.23, 6.72, 6.59Hz, 1H), 8.10(s, 1H).

[0559] 실시예 31(1) 내지 실시예 31(5)

[0560] 화합물 5 대신에 해당하는 화합물을 이용하여 실시예 26→실시예 27→실시예 28→실시예 29→실시예 30→실시예 31과 동일한 조작으로 처리함으로써, 이하의 화합물을 얻었다.

[0561] 실시예 31(1):  
2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-6-시클로부틸-4-히드록시-1-헥센-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 31-1)

[0562] TLC: Rf 0.46(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);

[0563] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 1.30-2.59(m, 21H), 3.24-3.45(m, 2H), 3.56-3.75(m, 1H), 5.54(dd, J=15.00, 7.50Hz, 1H), 5.59-5.74(m, 1H), 8.11(s, 1H).

[0564] 실시예 31(2): 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-히드록시-8-메틸-1,8-노나디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 31-2)

[0565] TLC: Rf 0.56(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);

[0566] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 1.38-1.55(m, 4H), 1.54-2.35(m, 13H), 2.36-2.62(m, 2H), 3.23-3.51(m, 2H), 3.56-3.88(m, 3H), 4.69(dd, J=10.06, 0.73Hz, 2H), 5.54(dd, J=15.18, 7.86Hz, 1H), 5.60-5.78(m, 1H), 8.10(s, 1H).

[0567] 실시예 31(3): 2-[(2-((1R,5R)-2-옥소-5-[(1E,4S)-7,7,7-트리플루오로-4-히드록시-1-헵텐-1-일]시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 31-3)

[0568] TLC: Rf 0.46(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);

[0569] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 1.53-1.85(m, 3H), 1.84-2.60(m, 11H), 2.61-3.85(m, 2H), 3.22-3.50(m, 2H), 3.63-3.81(m, 1H), 5.32-5.80(m, 2H), 8.10(s, 1H).

[0570] 실시예 31(4): 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S,7S)-4-히드록시-7-메틸-1-노넨-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 31-4)

[0571] TLC: Rf 0.46(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);

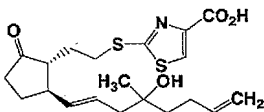
[0572] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 0.79-0.94(m, 6H), 1.01-1.76(m, 8H), 1.83-2.61(m, 9H), 3.22-3.45(m, 2H), 3.57-3.72(m, 1H), 5.54(dd, J=15.00, 7.68Hz, 1H), 5.60-5.76(m, 1H), 8.11(s, 1H).

[0573] 실시예 31(5): 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-히드록시-7-메틸-1,7-옥타디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)술포닐]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 31-5)

[0574] TLC: Rf 0.44(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);

[0575] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 1.55-1.72(m, 3H), 1.74(s, 3H), 1.88-2.50(m, 11H), 3.52-3.89(m, 3H), 4.72(d, J=5.49Hz, 2H), 5.52(dd, J=14.82, 8.04Hz, 1H), 5.59-5.74(m, 1H), 8.58(s, 1H).

[0576] 실시예 32: 2-[(2-((1R,2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4-메틸-1,7-옥타디엔-1-일]-5-옥소시클로펜틸)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 32)



[0577]

[0578] 화합물 5 대신에 5-((3-메틸-3-[(트리메틸실릴)옥시]-6-헵탄-1-일)술포닐)-1-페닐-1H-테트라졸을 이용하여 실시예 9→실시예 10→실시예 11→실시예 15→실시예 16→실시예 17과 동일한 조작으로 처리함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물을 얻었다.

[0579] TLC: Rf 0.60(아세트산에틸:메탄올:아세트산=15:1:1);

[0580] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 1.18(s, 3H), 1.46-1.73(m, 3H), 1.84-2.29(m, 9H), 2.30-2.58(m, 2H), 3.35(t, J=7.50Hz, 2H), 4.89-5.09(m, 2H), 5.51(dd, J=15.75, 6.96Hz, 1H), 5.59-5.92(m, 2H), 8.09(s, 1H).

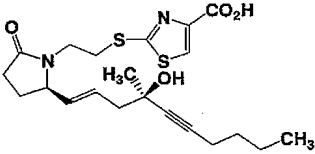
[0581] 실시예 33: (10R,12E,13aR)-10-(1-헥신-1-일)-10-메틸-1,2,11,13a,14,15-헥사히드로-8H-7,4-(아제노)피롤로[1,2-j][1,5,7,10]옥사디티아자시클로펜타데신-8,16(10H)-디온(화합물 33)

[0582] 화합물 24-3(50 mg) 및 4-(디메틸아미노)피리딘(70 mg)의 톨루엔(11.5 ml) 용액에 환류 하, 2,4,6-트리클로로벤조일클로라이드(0.036 ml)를 적하하였다. 1시간 후, 반응 용액을 실온으로 냉각시키고, 1 N 염산을 첨가하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 반응 용액을 셀라이트(상품명)로 여과하고, 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(n-헥산:아세트산에틸=60:40→45:55)로 정제하여 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(18.6 mg)을 얻었다.

[0583] TLC: Rf 0.36(n-헥산:아세트산에틸=2:3);

[0584] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 0.90(t, J=7.14Hz, 3H), 1.31-1.59(m, 4H), 1.62-1.79(m, 1H), 1.81-1.87(m, 3H), 2.09-2.58(m, 6H), 2.92(dd, J=14.27, 11.16Hz, 1H), 3.17-3.33(m, 1H), 3.32-3.48(m, 1H), 3.60-3.87(m, 2H), 4.04-4.18(m, 1H), 5.58(ddd, J=14.91, 8.87, 1.65Hz, 1H), 5.81(ddd, J=14.91, 11.16, 3.29Hz, 1H), 7.97(s, 1H).

[0585] 실시예 34: 2-[(2-((2R)-2-[(1E,4R)-4-히드록시-4-메틸-1-데센-5-인-1-일]-5-옥소-1-피롤리디닐)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 34)



[0586]

[0587] 화합물 33(18.6 mg)의 에탄올(0.44 ml)/디메톡시에탄(0.44 ml) 용액에 실온에서 2 N 수산화나트륨(0.067 ml)을 적하하여 하룻밤 교반하였다. 반응 용액에 1 N 염산(1.0 ml)을 넣어 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켜, 농축하여 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(19.4 mg)을 얻었다.

[0588] TLC: Rf 0.45(아세트산에틸:메탄올:아세트산=8:1:1);

[0589] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 0.90(t, J=7.14Hz, 3H), 1.12-1.57(m, 7H), 1.64-1.88(m, 1H), 2.01-2.65(m, 7H), 3.00-4.93(m, 2H), 3.23-3.44(m, 2H), 3.44-3.60(m, 1H), 3.74-3.96(m, 1H), 4.05-4.23(m, 1H), 5.42(dd, J=15.19, 8.78Hz, 1H), 5.64-6.10(m, 1H), 8.08(s, 1H).

[0590] 실시예 34(1), 실시예 4(2)

[0591] 화합물 24-3 대신에 화합물 24-2 또는 2-[(2-((2R)-2-[(1E)-4-히드록시-4,7-디메틸-1,7-옥타디엔-1-일]-5-옥소-1-피롤리디닐)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산을 이용하여, 실시예 33→실시예 34와 동일한 조작으로 처리함으로써, 이하의 화합물을 얻었다.

[0592] 실시예 34(1): 2-[(2-((2R)-2-[(1E,4S)-4-히드록시-4,7-디메틸-1-옥텐-1-일]-5-옥소-1-피롤리디닐)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 34-1)

[0593] TLC: Rf 0.28(아세트산에틸:메탄올:아세트산=8:1:1);

[0594] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 0.87(d, J=6.59Hz, 6H), 1.06-1.31(m, 5H), 1.33-1.55(m, 3H), 1.65-1.88(m, 1H), 2.13-2.59(m, 5H), 3.15-3.61(m, 3H), 3.71-3.95(m, 1H), 4.02-4.26(m, 1H), 4.32-6.22(m, 2H), 5.37(dd, J=15.19, 8.97Hz, 1H), 5.71-6.01(m, 1H), 8.09(s, 1H).

[0595] 실시예 34(2): 2-[(2-((2R)-2-[(1E,4S)-4-히드록시-4,7-디메틸-1,7-옥타디엔-1-일]-5-옥소-1-피롤리디닐)에틸)티오]-1,3-티아졸-4-카르복실산(화합물 34-2)

[0596] TLC: Rf 0.44(아세트산에틸:메탄올:아세트산=5:1:1);

[0597] NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 1.20(s, 3H), 1.52-1.68(m, 2H), 1.67-1.87(m, 4H), 1.98-2.16(m, 2H), 2.15-2.57(m, 5H), 2.66-4.90(m, 2H), 3.18-3.43(m, 2), 3.42-3.59(m, 1H), 3.72-3.91(m, 1H), 4.02-4.25(m, 1H), 4.51-4.89(m, 2H), 5.38(dd, J=15.28, 9.06Hz, 1H), 5.87(dt, J=15.28, 7.50, 7.32Hz, 1H), 8.09.

[0598] [생물학적 실시예]

[0599] EP3 아고니스트 작용을 가질 수 있는 EP2 아고니스트가 신경 재생 및/또는 보호 작용을 갖는 것은 예컨대 이하의 실험에 의해 증명되었다.

[0600] 전체의 조작은 기본적인 생물학적 수법에 기초하여 통상적인 방법으로 되어 있는 방법을 활용하였다. 또한, 본 발명의 측정 방법은 이하와 같이 본 발명 화합물을 평가하기 위해서, 측정 정밀도의 향상 및/또는 측정 감도의 개량을 더한 것이다. 이하에 상세한 실험 방법을 나타내었다.

[0601] (1) EP2 아고니스트 및 EP3 아고니스트 활성의 측정

- [0602] (1-1) EP2 아고니스트 활성 측정(세포내 시클릭 AMP(cAMP) 농도의 측정(cAMP assay))
- [0603] <세포 배양>
- [0604] 래트 EP2 수용체 강제 발현세포(rEP2-CHO 세포)는 10% 소 태아 혈청(FBS, JRH사) 및 Penicillin Streptomycin Glutamine(GIBCO사, 10378-016)를 전량의 100분의 1량 더한 Minimum Essential Medium Eagle(Sigma사, M4526)을 이용하여 37℃의 인큐베이터(5% CO<sub>2</sub>) 안에서 배양하였다. 융합(confluent)에 도달한 세포를, 트립신을 이용하여 박리하고, 1 ml당 2.0 x 10<sup>5</sup>개의 세포수가 되도록 배지(10% FBS 함유 MEM 배지)에 현탁시켰다. 조제한 현탁액을 1웰당 1.0 x 10<sup>5</sup>개의 세포수가 되도록 24구멍 플레이트에 파종하여 48시간 배양하였다.
- [0605] <화합물 처리>
- [0606] 배양한 후, 플레이트의 각 웰을 Minimum Essential Medium Alpha Medium(α-MEM 배지; GIBCO사, 41061-029(500 μl))으로 세정하고, 디클로페낙나트륨(2 μmol/l)을 함유하는 α-MEM 배지(500 μl)를 첨가하여 37℃의 인큐베이터(5% CO<sub>2</sub>) 안에서 10분간 배양하였다. 그 후, 배지를 제거하고, 플레이트의 각 웰에 분석 버퍼(디클로페낙나트륨(2 μmol/l) 및 이소부틸메틸크산틴(IBMX, 1 mmol/l)을 함유하는 1% 소 혈청 알부민(BSA) 함유 α-MEM 배지)를 450 μl씩 첨가하여 재차 10분간 배양하였다. 플레이트의 각 웰에 중농도의 10배 농도가 되도록 분석 버퍼로 조제한 화합물 용액(5% DMSO)을 50 μl 첨가하여 37℃의 인큐베이터(5% CO<sub>2</sub>) 안에서 10분간 배양함으로써 화합물 처리를 행하였다. 화합물 처리 후, 각 웰에 10% 트리클로로아세트산(500 μl)을 첨가함으로써 반응을 정지시키고, -80℃에서 동결시켰다.
- [0607] <cAMP 농도의 측정>
- [0608] 동결시킨 샘플을 해동하여 미량 원심 튜브에 옮겨 원심(15,000 rpm, 4℃, 3분간)한 후, 상청(500 μl)을 회수하였다. 이 상청에 추출 용액(트리-n-옥틸아민(0.5 mol/l) 함유 클로로포름 용액)을 500 μl 첨가하여 재차 원심(15,000 rpm, 4℃, 3분간)한 후, 상층(100 μl)을 회수하였다. 이 상층을 샘플로 하고, cAMP EIA 시스템(cAMP Enzyme Immunoassay System, Amersham Biosciences)을 이용하여 cAMP 농도를 측정하였다.
- [0609] <데이터 해석>
- [0610] 각 화합물의 작용 강도는 EC<sub>50</sub>값을 산출함으로써 비교하였다. EC<sub>50</sub>값은 화합물 대신에 PGE<sub>2</sub>(1 μmol/l)를 첨가했을 때의 cAMP 농도의 변화량을 최대 변화량으로 하여 그 절반의 변화량을 부여하는 화합물의 농도로서 산출하였다.
- [0611] (1-2) EP3 아고니스트 활성 측정(세포내 칼슘 농도 리얼 타임 이미징(Ca<sup>2+</sup> assay))
- [0612] <세포 배양>
- [0613] 래트 EP3 수용체 강제 발현세포(rEP3-CHO 세포)는 10% 소 태아 혈청(FBS, JRH사) 및 Penicillin Streptomycin Glutamine(GIBCO사, 10378-016)을 전량의 100분의 1량 더한 Minimum Essential Medium Eagle(Sigma사, M4526)을 이용하여 37℃의 인큐베이터(5% CO<sub>2</sub>) 안에서 배양하였다. 융합에 도달한 세포를 트립신을 이용하여 박리하고, 1 ml당 1.0 x 10<sup>5</sup>개의 세포수가 되도록 배지(10% FBS 함유 MEM 배지)에 현탁시켰다. 조제한 현탁액을 1웰당 100 μl씩 FDSS-3000(하마마쯔 포토닉스) 대응 96구멍 플레이트에 첨가하여 48시간 배양하였다.
- [0614] <세포내 칼슘 농도의 측정>
- [0615] 배양한 후, 플레이트의 각 웰로부터 배양액을 제거하고, Fura2 로딩 버퍼(Fura2-AM(5 μmol/l), HEPES(10 mmol/l), 프로베네시드(probenecid, 2.5 mmol/l) 및 인도메타신(indomethacin, 20 μmol/l)을 함유하는 10% FBS 함유 MEM 배지)를 첨가하여 37℃의 인큐베이터(5% CO<sub>2</sub>) 안에서 1시간 배양하였다. 그 후, Fura2 로딩 버퍼를 제거하고, 워시 버퍼(프로베네시드(probenecid, 2.5 mmol/l) 및 인도메타신(indomethacin, 2 μmol/l)을 함유하는 0.1% BSA 함유 Hanks-HEPES 버퍼)를 이용하여 각 웰을 2회(100 μl×2) 세정하고, 분석 버퍼(프로베네시드(probenecid, 2.5 mmol/l) 및 인도메타신(indomethacin, 2 μmol/l)을 함유하는 1% BSA 함유 Hanks-HEPES 버퍼)를 120 μl 첨가한 후에 37℃의 인큐베이터(5% CO<sub>2</sub>) 안에서 30분간 배양하였다. 이 플레이트를 실온·암소에서 15분간 더 정치시킨 후, FDSS-3000을 이용한 세포내 칼슘 농도 리얼 타임 이미징으로 처리하였다. 화합물 용액(5% DMSO)은 각각 중농도의 5배 농도가 되도록 조제하고, 플레이트를 5분 30초간 프리 인큐베이션한 후에,

웰 내에 직접 30 μl 첨가하였다. 형광 강도의 측정은 화합물 첨가 후 3분간 계속하여 행하였다.

[0616] <데이터 해석>

[0617] 각 화합물의 작용 강도는 EC<sub>50</sub>값을 산출함으로써 비교하였다. EC<sub>50</sub>값은 화합물 대신에 PGE<sub>2</sub>(100 nmol/l)를 첨가했을 때의 칼슘 농도의 변화량의 평균을 최대 변화량으로 하여 그 절반의 변화량을 부여하는 화합물의 농도로서 산출하였다. 또한, 칼슘 농도의 변화량은 화합물 또는 매체를 첨가한 후 3분간의 「380 nm의 여기광에 의한 500 nm의 형광 강도」와 「340 nm의 여기광에 의한 500 nm의 형광 강도」와의 비(Ex340/Ex380)의 피크값으로부터, 화합물 또는 매체의 첨가전 10~20초간의 Ex340/Ex380을 뺀으로써 산출하였다.

[0618] <결과>

[0619] 이상의 방법을 이용하여 화학식 I로 표시되는 화합물의 EP2 아고니스트 활성 및 EP3 아고니스트 활성을 측정하였다. 예컨대, 화합물 A의 EP2 아고니스트 및 EP3 아고니스트의 EC<sub>50</sub>값은 각각 0.016 μM 및 0.099 μM이고, 화합물 17의 EP2 아고니스트 및 EP3 아고니스트의 EC<sub>50</sub>값은 각각 0.011 μM 및 0.031 μM이었다.

[0620] (2) 마미신경 수복 촉진 작용 측정

[0621] 래트 마미신경 압박 보행 장애 모델은 다케노부 연구진 등의 방법(J. Neurosci. Methods 104(2) 191-198, 2002)에 의해 제작하였다. 즉, 래트를 펜토발비탈나트륨에 의해 마취하고, 등 부위를 제모한 후, 엎드린 자세로 고정하였다. 글루콘산클로르헥시딘(5% 히비덴액; 스미토모 세이야꾸)에 의해 등 부위를 소독한 후, 허리부를 정중양을 따라 절개하여 척추를 노출시켰다. 제5 요추극돌기를 절제한 후, 미니 드릴로 추궁(椎弓)상의 작은 구멍으로부터, 제4 요추 및 제6 요추척주관 내에 1×4×1.25 mm(높이×길이×폭)의 실리콘 고무를 삽입하였다. 감염증의 예방을 목적으로서 벤질페니실린칼륨(결정 페니실린 G 칼륨 메이지; 메이지 세이카)을 개창부(開創部)에 적하 및 대퇴부에 근육 주사하였다. 개창부의 근육 및 피부를 수술실로 봉합하고, 요오드팅크를 봉합부에 도포하였다. 가짜 수술군의 동물도 상기한 방법에 따라 제작하였지만, 실리콘 고무의 삽입은 행하지 않았다. 수술후, 화학식 I로 표시되는 화합물인 화합물 A 및 생리식염수를 정맥내에 지속적으로 투여(2시간×2회/1일, 2주일)하였다. 피검 물질 투여 종료 후의 래트 척수 표본을 이온교환수지법으로 탈회(脫灰)한 후, 제5 요추부의 마미신경을 잘라내어 두께 약 4 μm의 파라핀 세그먼트를 제작하고, 헤마톡실린 & 에오진(hematoxylin & eosin) 염색을 행하여 병리조직학적 검사를 행하였다. 세그먼트 중의 신경선유다발을 하기의 조건 분류에 따라 분류하고, 재생 신경선유다발의 출현율을 산출하였다.

**표 1**

[0622] 조건	설명
재생	수반 관 형성 단계의 신경선유다발
식세포 작용 및 제거	수반 세포 및 대식 세포에 의한 파편의 식세포 작용 및 제거 단계의 신경선유다발
변성	축삭 변성 단계의 신경선유다발
정상	정상 신경선유다발

[0623] 그 결과, 화합물 A 투여군은 생리식염수 투여군에 비하여 유의하게 재생 신경선유다발의 출현율이 높았다. 이상의 것으로부터, 본 발명의 제는 신경조직재생 작용을 갖는 것이 시사되었다.

[0624] (3) 마미 혈류 및 혈압 측정

[0625] 래트에게 우레탄 1.5 g/kg을 복강 내에 투여하여 마취하고, 누운 자세로 좌측 경동맥(혈압 및 심박수 측정용)에 카테터를 유치하였다. 이어서, 래트를 복위로 반전시켜 요부를 정중양을 따라서 절개하여 제5 요추에 추궁 절제술을 행하여 척수(마미)를 노출시켰다. 마미 혈류량은 비접촉용 프로브(ST-N형, OMEGA WAVE Inc.)를 통해 레이저 도플러 혈류계(OMEGAFLD FLO-NI 및 ADVANCE LASER FLOWMETER ALF21N, OMEGA WAVE Inc.)로 측정하여 LINEARCORDER(그라프텍)로써 기록하였다. 전신혈압 및 심박수는 좌측 경동맥으로부터 압 트랜스듀서를 통해 압력 측정용 증폭기(GOULD)로 측정하여 LINEARCORDER(그라프텍)로써 기록하였다. 혈압, 심박수 및 혈류량의 각 파라미터가 안정되어 있는 것을 확인한 후, 피검 물질은 미정맥 내에 유치한 날개가 달린 바늘을 통해 30분간 정맥 내에 지속적으로 투여하였다. 투여 종료 후 30분까지 관찰하여 마미 혈류 증가율을 산출하였다.

**수학식 1**

$$\text{마미혈류증가율(\%)} = \frac{B-A}{A} \times 100$$

[0626]

[0627] A: 피검 물질 투여 전의 마미 혈류량

[0628] B: 피검 물질 투여 후의 마미 혈류량

[0629] 그 결과, 화학식 I로 표시되는 화합물은 혈압 강하 작용이 약하고 또한 마미 혈류를 증가시켰다. 예컨대, 화학식 I로 표시되는 화합물 중, 화합물 17은 마미 혈류를 33% 증가시킨 데 비하여, 혈압은 5 mmHg밖에 강하하지 않았다.

[0630] [제제예]

[0631] 제제예 1

[0632] 화합물 17(5.0 g), 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘(20 g), 스테아르산마그네슘(10 g) 및 미결정질 셀룰로오스(920 g)를 통상적인 방법에 의해 혼합한 후, 타정하여 1정 중에 0.5 mg의 활성성분을 함유하는 정제 1만정을 얻었다.

[0633] 제제예 2

[0634] 화합물 17(2.0 g), 만니톨(500 g) 및 증류수(10 l)를 통상적인 방법에 의해 혼합한 후, 용액을 통상적인 방법에 의해 멸균하여 1 ml씩 바이알에 충전하고, 통상적인 방법에 의해 동결 건조시켜 1바이알 중에 0.2 mg의 활성성분을 함유하는 바이알 1만개를 얻었다.

**산업상 이용 가능성**

[0635] EP3 아고니스트 작용을 가질 수 있는 EP2 아고니스트는 신경 재생 및/또는 보호 작용을 갖기 때문에, 말초신경 계질환 등의 치료에 유용하다. 또한, EP3 아고니스트 작용을 갖는 EP2 아고니스트는 순환기계에 거의 영향이 없고, 안전하면서 유효한 신경 재생 및/또는 보호제로서 유용하다.