



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0098597
 (43) 공개일자 2008년11월11일

- (51) Int. Cl.
C07D 209/64 (2006.01) *C07D 209/66* (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01) *A61P 25/02* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2008-7018902
 (22) 출원일자 2008년07월31일
 심사청구일자 없음
 번역문제출일자 2008년07월31일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2007/050991
 국제출원일자 2007년02월01일
 (87) 국제공개번호 WO 2007/088189
 국제공개일자 2007년08월09일
- (30) 우선권주장
 0602238.8 2006년02월03일 영국(GB)
 0615094.0 2006년07월28일 영국(GB)
- (71) 출원인
글락소 그룹 리미티드
 영국 유비6 0엔엔 미들섹스 그린포우드 버클리 애비뉴 글락소 웰컴 하우스
- (72) 발명자
힐리, 마크, 패트릭
 영국 씨엠19 5에이더블유 에섹스 할로우 씨드 애비뉴 뉴프론티어즈 사이언스 파크 사우스 글락소 스미스클라인
기블린, 제라드, 마틴, 폴
 영국 씨엠19 5에이더블유 에섹스 할로우 씨드 애비뉴 뉴프론티어즈 사이언스 파크 사우스 글락소 스미스클라인
프라이스, 헬렌, 수잔느
 영국 씨엠19 5에이더블유 에섹스 할로우 씨드 애비뉴 뉴프론티어즈 사이언스 파크 사우스 글락소 스미스클라인
- (74) 대리인
김영, 장수길

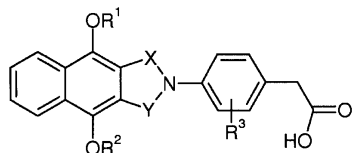
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 통증의 치료를 위한 벤조이소인돌 유도체

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 상기 화합물의 제조 방법; 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물; 및 의약에서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

<화학식 I>



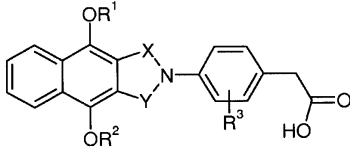
식 중, R¹, R², R³, X 및 Y는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체.

<화학식 I>



식 중,

R¹ 및 R²는 독립적으로 C₁₋₄ 알킬 또는 디플루오로메틸을 나타내되, 단 R¹ 및 R² 중 하나 이상은 디플루오로메틸을 나타내고;

R³은 H, F, Cl 또는 Br을 나타내고;

X 및 Y는 독립적으로 C=O 또는 CH₂를 나타내되, 단 X 및 Y 중 하나 이상은 C=O를 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, R¹ 및 R² 중 하나가 C₁₋₄ 알킬을 나타내고, 나머지 하나가 디플루오로메틸을 나타내는 화학식 I의 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R¹ 및 R²가 둘 다 디플루오로메틸인 화학식 I의 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X 및 Y가 둘 다 C=O를 나타내는 화학식 I의 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 H, F 또는 Cl인 화학식 I의 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서,

(4-{4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)아세트산;

(4-{4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-3-클로로페닐)아세트산;

(4-{4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-3-플루오로페닐)아세트산;

(4-{4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-2-플루오로페닐)아세트산;

(4-{4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-3-플루오로페닐)아세트산;

(4-{4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-3-클로로페닐)아세트산;

(4-{4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-2-플루오로페닐)아세트산;

(4-{4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-[(1-메틸에틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)

아세트산;

{4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(에틸옥시)-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세트산;

{4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(메틸옥시)-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세트산;

{4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(에틸옥시)-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-3-플루오로페닐}아세트산;

{3-클로로-4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(에틸옥시)-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세트산;

{4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(에틸옥시)-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-2-플루오로페닐}아세트산;

{4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-1,3-디옥소-9-(프로필옥시)-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-3-플루오로페닐}아세트산;

{3-클로로-4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-1,3-디옥소-9-(프로필옥시)-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세트산;

{4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-1,3-디옥소-9-(프로필옥시)-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-2-플루오로페닐}아세트산;

{4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-[(1-메틸에틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-3-플루오로페닐}아세트산;

{3-클로로-4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-[(1-메틸에틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세트산;

{4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-[(1-메틸에틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-2-플루오로페닐}아세트산;

{3-클로로-4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(에틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세트산;

{3-클로로-4-[9-[(디플루오로메틸)옥시]-4-(에틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세트산;

{4-[9-[(디플루오로메틸)옥시]-4-(메틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세트산;

{4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(메틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세트산;

{4-[9-[(디플루오로메틸)옥시]-4-(에틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-3-플루오로페닐}아세트산;

{4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(에틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-3-플루오로페닐}아세트산;

{4-[9-[(디플루오로메틸)옥시]-4-(에틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-2-플루오로페닐}아세트산;

{4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(에틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-2-플루오로페닐}아세트산;

{3-클로로-4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-1-옥소-9-(프로필옥시)-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세트산;

{4-[9-[(디플루오로메틸)옥시]-1-옥소-4-(프로필옥시)-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-3-플루오로페닐}아세트산;

{4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-1-옥소-9-(프로필옥시)-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-3-플루오로페닐}아세트산;

{4-[9-[(디플루오로메틸)옥시]-1-옥소-4-(프로필옥시)-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-2-플루오로페닐}아세트산;

{4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-1-옥소-9-(프로필옥시)-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-2-플루오로페닐}아세트산;

(3-클로로-4-{9-[(디플루오로메틸)옥시]-4-[(1-메틸에틸)옥시]-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)아세트산;

(3-클로로-4-{4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-[(1-메틸에틸)옥시]-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)아세트산;

(4-{9-[(디플루오로메틸)옥시]-4-[(1-메틸에틸)옥시]-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-3-플루오로페닐)아세트산;

(4-{4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-[(1-메틸에틸)옥시]-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-3-플루오로페닐)아세트산;

(4-{9-[(디플루오로메틸)옥시]-4-[(1-메틸에틸)옥시]-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-2-플루오로페닐)아세트산;

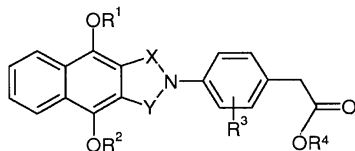
(4-{4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-[(1-메틸에틸)옥시]-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-2-플루오로페닐)아세트산;

또는 이들의 제약상 허용되는 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 I의 화합물.

청구항 7

하기 화학식 II의 화합물을 적합한 염기와 반응시키고, 임의로 그 후 생성된 화합물의 제약상 허용되는 유도체를 형성하고/거나, 화학식 I의 화합물을 또다른 것으로 전환시키는 단계를 포함하는, X 및 Y 중 하나가 C=O를 나타내고 나머지 하나가 CH₂를 나타내고, R¹, R² 및 R³이 제1항에 정의된 바와 같은 제1항에 따른 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법.

<화학식 II>

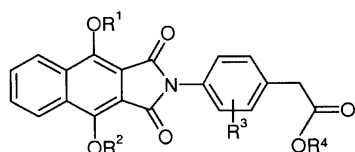


식 중, X 및 Y 중 하나는 C=O를 나타내고, 나머지 하나는 CH₂를 나타내고; R¹, R² 및 R³은 제1항에 정의된 바와 같고; R⁴는 C₁₋₆ 알킬을 나타낸다.

청구항 8

하기 화학식 III의 화합물을 적합한 산 또는 산의 혼합물에 첨가하고, 임의로 그 후 생성된 화합물의 제약상 허용되는 유도체를 형성하고/거나, 화학식 I의 화합물을 또다른 것으로 전환시키는 단계를 포함하는, X 및 Y가 C=O를 나타내고, R¹, R² 및 R³이 제1항에 정의된 바와 같은 제1항에 따른 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법.

<화학식 III>



식 중, R¹, R² 및 R³은 제1항에 정의된 바와 같고, R⁴는 C₁₋₆ 알킬이다.

청구항 9

제1항에 있어서, 인간 의약 또는 수의약에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, EP₄ 수용체에서 PGE₂의 작용 또는 작용의 상실에 의해 매개되는 증상의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물.

청구항 11

EP₄ 수용체에서 PGE₂의 작용 또는 작용의 상실에 의해 매개되는 증상을 앓고 있는 인간 또는 동물 대상체에게 유효량의 제1항에 따른 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, EP₄ 수용체에서 PGE₂의 작용 또는 작용의 상실에 의해 매개되는 증상을 앓고 있는 인간 또는 동물 대상체를 치료하는 방법.

청구항 12

EP₄ 수용체에서 PGE₂의 작용에 의해 매개되는 증상의 치료용 의약을 제조하기 위한 제1항에 따른 화학식 I의 화합물의 용도.

청구항 13

제1항에 따른 화학식 I의 화합물, 및 그에 대한 하나 이상의 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제를 포함하는 제약 조성물.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 나프탈렌 유도체, 그의 제조 방법, 그를 함유하는 제약 조성물, 및 의약에서의 그의 용도에 관한 것이다.

배경기술

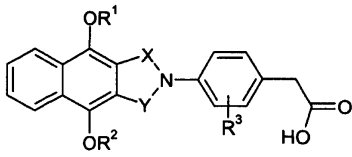
- <2> 본 발명의 화합물은 EP₄ 수용체 효능제이다.
- <3> 수많은 검토 논문에 프로스타노이드 수용체 및 가장 통상적으로 사용되는 선택적 효능제 및 길항제인 에이코사노이드(Eicosanoid)의 특성 분석 및 치료 적합성이 기재되어 있다 (문헌 [Biotechnology to Therapeutic Applications, Folco, Samuelsson, Maclouf, and Velo eds, Plenum Press, New York, 1996, chap. 14, 137-154] 및 문헌 [Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling, 1996, 14, 83-87] 및 문헌 [Prostanoid Receptors, Structure, Properties and Function, S Narumiya et al, Physiological Reviews 1999, 79(4), 1193-126]).
- <4> EP₄ 수용체는 7-막횡단 수용체이고, 그의 천연 리간드는 프로스타글란딘 PGE₂이다. PGE₂는 또한 여타 EP 수용체 (유형 EP₁, EP₂ 및 EP₃)에 대해서도 친화도를 갖는다. 프로스타노이드 EP₄ 수용체는 세포내 시클릭 아데노신 모노포스페이트 (cAMP) 수준의 상승과 통상적으로 관련되는 일군의 수용체로 분류된다. EP₄ 수용체는 평활근 이완, 안내압, 통증 (특히 염증성, 신경병증성 및 내장 통증), 염증, 신경보호(neuroprotection), 림프구 분화, 골 대사 과정, 알레르기성 활성화, 수면 촉진, 신장 조절, 위 또는 장 점액 분비, 및 심이지장 비카르보네이트 분비와 관련된다. EP₄ 수용체는 문헌 [Narumiya in Prostaglandins & Other Lipid Mediators 2002, 68-69 557-73]에서 검토된 바와 같이 동맥관의 폐쇄, 혈관운동억제(vasodepression), 염증 및 골 리모델링에 있어서 중요한 역할을 한다.

- <5> 수많은 간행물에서 EP₄ 수용체 아형을 통한 PGE₂ 작용으로, 그리고 EP₄ 효능제 단독으로 염증성 자극 후에 염증성 사이토카인을 조절할 수 있다는 것이 입증되었다. 문헌 [Takayama et al in the Journal of Biological Chemistry 2002, 277(46), 44147-54]에는 PGE₂가 EP₄ 수용체를 통해 대식세포 유래 케모카인 생성을 억제함으로써, 염증성 질환 중에 염증을 조절한다는 것이 밝혀졌다. 문헌 [Bioorganic & Medicinal Chemistry 2002, 10(7), 2103-2110]에서, Maruyama 등은 선택적 EP₄ 수용체 효능제 (ONO-AE1-437)가 IL-10 수준을 증가시키면서, 인간 전혈 중에서 LPS 유도 TNF- α 를 억제한다는 것을 입증하였다. 문헌 [Anesthesiology, 2002, 97, 170-176]에서는 선택적 EP₄ 수용체 효능제 (ONO-AE1-329)가 기계적 및 열적 통각과민, 및 급성 및 만성 단일관절염에서의 염증성 반응을 효과적으로 억제한다는 것을 시사한다.
- <6> 문헌 [Sakuma et al in Journal of Bone and Mineral Research 2000, 15(2), 218-227] 및 문헌 [Miyaura et al in Journal of Biological Chemistry 2000, 275(26), 19819-23]에서, EP₄ 수용체 녹아웃(knock-out) 마우스로부터 배양된 세포에서 파골세포 형성 부전이 보고되었다. 문헌 [Yoshida et al in Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2002, 99(7), 4580-4585]에서, PGE₂ 수용체 EP 아형 각각이 결핍된 마우스를 사용하여, PGE₂ 투여에 대한 반응으로 골 형성을 매개하는 수용체로서 EP₄를 동정하였다. 이들에서 또한 선택적 EP₄ 수용체 효능제 (ONO-4819)가 야생형 마우스에서 골 형성을 일관되게 유도한다는 것이 입증되었다. 추가적으로, 문헌 [Terai et al in Bone 2005, 37(4), 555-562]에서 선택적 EP₄ 수용체 효능제 (ONO-4819)의 존재가 골 형성을 유도할 수 있는 치료적 사이토카인인 rhBMP-2의 골-유도 능력을 증진시킨다는 것이 밝혀졌다.
- <7> Larsen 등에 의한 추가 연구에서 인간 십이지장의 제2 부에서의 분비에 대한 PGE₂의 효과가 EP₄ 수용체를 통해 매개된다는 것이 밝혀졌다 (Acta. Physiol. Scand. 2005, 185, 133-140). 또한, 선택적 EP₄ 수용체 효능제 (ONO-AE1-329)가 래트에서 대장염에 대항하여 보호할 수 있다는 것이 밝혀졌다 (Nitta et al in Scandinavian Journal of Immunology 2002, 56(1), 66-75).
- <8> 문헌 [Dore et al in The European Journal of Neuroscience 2005, 22(9), 2199-206]에서 PGE₂가 EP₂ 및 EP₄ 수용체 상에서 작용하여 아밀로이드 베타 펩티드 독성에 대항하여 뉴런을 보호할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 또한, Dore는 문헌 [Brain Research 2005, 1066(1-2), 71-77]에서 EP₄ 수용체 효능제 (ONO-AE1-329)가 뇌에서의 흥분독성 급성 모델에서 신경독성에 대항하여 보호할 수 있다는 것을 입증하였다.
- <9> 문헌 [Woodward et al in Journal of Lipid Mediators 1993, 6(1-3), 545-53]에서 안내압이 선택적 프로스타노이드 효능제를 사용하여 낮추어질 수 있다는 것이 발견되었다. 문헌 [Investigative Ophthalmology & Visual Science]의 두 논문에서, 프로스타노이드 EP₄ 수용체가 인간 수정체 상피 세포에서 발현된다는 것이 밝혀졌고 ([Mukhopadhyay et al 1999, 40(1), 105-12]), 눈의 지주 프레임워크(trabecular framework)의 유동(flow) 조절에 있어서의 프로스타노이드 EP₄ 수용체에 대한 생리학적 역할이 제시되었다 ([Hoyng et al 1999, 40(11), 2622-6]).
- <10> EP₄ 수용체 결합 활성을 나타내는 화합물 및 그들의 용도는, 예를 들어 WO 98/55468, WO 00/18744, WO 00/03980, WO 00/15608, WO 00/16760, WO 00/21532, WO 01010426, EP 0855389, EP 0985663, WO 02/047669, WO 02/50031, WO 02/50032, WO 02/50033, WO 02/064564, WO 03/103604, WO 03/077910, WO 03/086371, WO 04/037813, WO 04/067524, WO 04/085430, US 04/142969, WO 05/021508, WO 05/105733, WO 05/105732, WO 05/080367, WO 05/037812, WO 05/116010 및 WO 06/122403에 기재되어 있다.
- <11> 인도프로펜의 유도체, 예컨대 [4-(1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)페닐]-2-프로피온산 나트륨 염은 문헌 [Rufer et. al. in Eur. J. Med. Chem. - Chimica Therapeutica, 1978, 13, 193]에 기재되어 있다.

발명의 상세한 설명

- <12> 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 유도체를 제공한다.

화학식 I



- <13>
- <14> 식 중,
- <15> R¹ 및 R²는 독립적으로 C₁₋₄ 알킬 또는 디플루오로메틸을 나타내되, 단 R¹ 및 R² 중 하나 이상은 디플루오로메틸을 나타내고;
- <16> R³은 H, F, Cl 또는 Br을 나타내고;
- <17> X 및 Y는 독립적으로 C=O 또는 CH₂를 나타내되, 단 X 및 Y 중 하나 이상은 C=O를 나타낸다.
- <18> 본 발명의 한 실시양태에서, R¹ 및 R² 중 하나는 C₁₋₄ 알킬을 나타내고, 나머지 하나는 디플루오로메틸을 나타낸다. 본 발명의 한 실시양태에서, R¹ 및 R² 중 하나는 메틸을 나타내고, 나머지 하나는 디플루오로메틸을 나타낸다. 본 발명의 한 실시양태에서, R¹ 및 R² 중 하나는 에틸을 나타내고, 나머지 하나는 디플루오로메틸을 나타낸다. 본 발명의 한 실시양태에서, R¹ 및 R² 중 하나는 n-프로필을 나타내고, 나머지 하나는 디플루오로메틸을 나타낸다. 본 발명의 한 실시양태에서, R¹ 및 R² 중 하나는 이소-프로필을 나타내고, 나머지 하나는 디플루오로메틸을 나타낸다. 본 발명의 다른 실시양태에서, R¹ 및 R² 둘 다는 디플루오로메틸을 나타낸다.
- <19> 본 발명의 한 실시양태에서, R³은 F를 나타낸다. 본 발명의 다른 실시양태에서, R³은 Cl을 나타낸다. 본 발명의 다른 실시양태에서, R³은 H를 나타낸다. 본 발명의 다른 실시양태에서, R³은 H, F 또는 Cl을 나타낸다. 본 발명의 다른 실시양태에서, R³은 F 또는 Cl을 나타낸다.
- <20> 본 발명의 한 실시양태에서, X는 CH₂를 나타내고, Y는 C=O를 나타낸다. 본 발명의 다른 실시양태에서, X는 C=O를 나타내고, Y는 CH₂를 나타낸다. 본 발명의 다른 실시양태에서, X 및 Y 둘 다는 C=O를 나타낸다.
- <21> 본 발명의 다른 실시양태에서,
- <22> (4-{4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)아세트산;
- <23> (4-{4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-3-클로로페닐)아세트산;
- <24> (4-{4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-3-플루오로페닐)아세트산;
- <25> (4-{4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-2-플루오로페닐)아세트산;
- <26> (4-{4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-3-플루오로페닐)아세트산;
- <27> (4-{4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-3-클로로페닐)아세트산;
- <28> (4-{4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-2-플루오로페닐)아세트산;
- <29> (4-{4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-[(1-메틸에틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)아세트산;
- <30> {4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(에틸옥시)-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐}아세트산;
- <31> {4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(메틸옥시)-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐}아세트산;

- <32> {4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(에틸옥시)-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-3-플루오로페닐}아세트산;
- <33> {3-클로로-4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(에틸옥시)-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세트산;
- <34> {4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(에틸옥시)-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-2-플루오로페닐}아세트산;
- <35> {4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-1,3-디옥소-9-(프로필옥시)-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-3-플루오로페닐}아세트산;
- <36> {3-클로로-4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-1,3-디옥소-9-(프로필옥시)-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세트산;
- <37> {4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-1,3-디옥소-9-(프로필옥시)-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-2-플루오로페닐}아세트산;
- <38> (4-{4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-[(1-메틸에틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-3-플루오로페닐)아세트산;
- <39> (3-클로로-4-{4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-[(1-메틸에틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)아세트산;
- <40> (4-{4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-[(1-메틸에틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-2-플루오로페닐)아세트산;
- <41> {3-클로로-4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(에틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세트산;
- <42> {3-클로로-4-[9-[(디플루오로메틸)옥시]-4-(에틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세트산;
- <43> {4-[9-[(디플루오로메틸)옥시]-4-(메틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세트산;
- <44> {4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(메틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세트산;
- <45> {4-[9-[(디플루오로메틸)옥시]-4-(에틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-3-플루오로페닐}아세트산;
- <46> {4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(에틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-3-플루오로페닐}아세트산;
- <47> {4-[9-[(디플루오로메틸)옥시]-4-(에틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-2-플루오로페닐}아세트산;
- <48> 4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(에틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-2-플루오로페닐}아세트산;
- <49> {3-클로로-4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-1-옥소-9-(프로필옥시)-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세트산;
- <50> {4-[9-[(디플루오로메틸)옥시]-1-옥소-4-(프로필옥시)-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-3-플루오로페닐}아세트산;
- <51> {4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-1-옥소-9-(프로필옥시)-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-3-플루오로페닐}아세트산;
- <52> {4-[9-[(디플루오로메틸)옥시]-1-옥소-4-(프로필옥시)-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-2-플루오로페닐}아세트산;
- <53> {4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-1-옥소-9-(프로필옥시)-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-2-플루오로페닐}아세트산;

- <54> (3-클로로-4-{9-[(디플루오로메틸)옥시]-4-[(1-메틸에틸)옥시]-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)아세트산;
- <55> (3-클로로-4-{4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-[(1-메틸에틸)옥시]-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)아세트산;
- <56> (4-{9-[(디플루오로메틸)옥시]-4-[(1-메틸에틸)옥시]-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-3-플루오로페닐)아세트산;
- <57> (4-{4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-[(1-메틸에틸)옥시]-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-3-플루오로페닐)아세트산;
- <58> (4-{9-[(디플루오로메틸)옥시]-4-[(1-메틸에틸)옥시]-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-2-플루오로페닐)아세트산;
- <59> (4-{4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-[(1-메틸에틸)옥시]-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-2-플루오로페닐)아세트산;
- <60> 또는 이들의 제약상 허용되는 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- <61> 본 발명은 본원에 기재된 특정하고 바람직한 실시양태들의 모든 조합을 포괄한다.
- <62> 본원에 사용된 용어 'C₁₋₄ 알킬'은 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄형 및 분지쇄형 알킬기를 포함하고, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, 부틸 및 이소-부틸이 있다. 용어 'C₁₋₆ 알킬'은 이에 따라 해석될 수 있다.
- <63> 본원에 사용된 용어 디플루오로메틸은 -CHF₂를 의미한다.
- <64> 본원에 사용된 F는 플루오로를 의미하고, Cl은 클로로를 의미하고, Br은 브로모를 의미한다.
- <65> 제약상 허용되는 유도체는 화학식 I의 화합물의 임의의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르, 또는 상기 에스테르의 염 또는 용매화물을 의미하거나, 또는 수용자에게 투여시 화학식 I의 화합물 또는 그의 활성 대사물질 또는 잔류물을 (직접적으로 또는 간접적으로) 제공할 수 있는 임의의 여타 화합물을 의미한다. 본 발명의 한 실시양태에서, 제약상 허용되는 유도체는 염, 용매화물 또는 에스테르, 또는 상기 에스테르의 염 또는 용매화물을 의미한다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 제약상 허용되는 유도체는 염 또는 에스테르, 또는 상기 에스테르의 염을 의미한다.
- <66> 제약적 용도를 위해, 상기에 나타낸 염은 제약상 허용되는 염일 것이나, 여타 염도, 예를 들어 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염의 제조에 사용될 수 있다는 것을 알 것이다.
- <67> 제약상 허용되는 염에는 문헌 [Berge, Bighley and Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19]에 기재된 것들이 있다. 용어 "제약상 허용되는 염"은 무기 염기 및 유기 염기를 비롯한 제약상 허용되는 염기로부터 제조된 염을 나타낸다. 무기 염기로부터 유래된 염에는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 망간 염, 2가 망간, 칼륨, 나트륨, 아연 등의 염이 있다. 제약상 허용되는 유기 염기로부터 유래된 염에는 1급, 2급 및 3급 아민; 천연 치환 아민을 비롯한 치환 아민; 및 시클릭 아민의 염이 있다. 특정 제약상 허용되는 유기 염기에는 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸-모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 등이 있다. 염은 또한 염기성 이온 교환 수지, 예를 들어 폴리아민 수지로부터 형성될 수 있다.
- <68> 화학식 I의 화합물이 적합한 전구약물의 대사에 의해 생체내에서 제조될 수 있다는 것을 알 것이다. 상기 전구약물은, 예를 들어 화학식 I의 화합물의 생리학상 허용되는 대사적으로 불안정한 에스테르일 수 있다. 이들은, 적절한 경우 분자에 존재하는 임의의 여타 반응성 기를 사전에 보호한 후에, 필요시 탈보호시키는 것을 수반하는, 화학식 I의 모 화합물의 카르복실산 기의 에스테르화에 의해 형성될 수 있다. 상기 대사적으로 불안정한 에스테르의 예로는 C₁₋₄ 알킬 에스테르, 예를 들어 메틸, 에틸 또는 t-부틸 에스테르, C₃₋₆ 알케닐 에스테르, 예를 들어 알릴 치환되거나 치환되지 않은 아미노알킬 에스테르 (예를 들어, 아미노에틸, 2-(N,N-디에틸아미노)에틸, 또는 2-(4-모르폴리노)에틸 에스테르 또는 아실옥시알킬 에스테르, 예컨대 아실옥시메틸 또는 1-아실옥시

에틸, 예를 들어 피바로일옥시메틸, 1-피발로일옥시에틸, 아세톡시메틸, 1-아세톡시에틸, 1-(1-메톡시-1-메틸)에틸카르보닐옥시메틸, 1-벤조일옥시메틸, 이소프로폭시카르보닐옥시메틸, 1-이소프로폭시카르보닐옥시메틸, 시클로헥실카르보닐옥시메틸, 1-시클로헥실카르보닐옥시메틸 에스테르, 시클로헥실옥시카르보닐옥시메틸, 1-시클로헥실옥시카르보닐옥시메틸, 1-(4-테트라히드로피라닐옥시)카르보닐옥시메틸 또는 1-(4-테트라히드로피라닐)카르보닐옥시메틸이 있다.

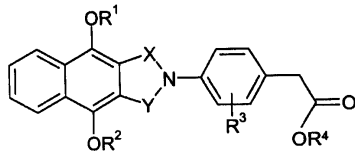
- <69> 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 유도체의, 모든 기하이성질체, 호변이성질체 및 광학이성질체, 및 이들의 혼합물 (예를 들어, 라세미체 혼합물)을 비롯한 모든 이성질체를 포함한다고 이해해야 한다.
- <70> 본 발명의 화합물, 특히 화학식 I의 화합물이 제약 조성물로의 용도를 의도하기 때문에, 이들 각각은 실질적으로 순수한 형태, 예를 들어 50% 이상의 순도, 보다 적합하게는 75% 이상의 순도, 그리고 바람직하게는 95% 이상의 순도 (%는 중량/중량 기준임)로 제공된다고 이해될 것이다. 화학식 I의 화합물의 순수하지 않은 제제는 제약 조성물에 사용되는 보다 순수한 형태를 제조하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 중간체 화합물의 순도가 덜 중요하다 하더라도, 실질적으로 순수한 형태가 화학식 I의 화합물로서 바람직하다는 것은 쉽게 이해될 것이다. 바람직하게는, 가능하다면 언제든지 본 발명의 화합물은 결정질 형태로 얻어진다.
- <71> 일부 본 발명의 화합물이 유기 용매로부터 결정화되거나 재결정화되는 경우, 결정화 용매는 결정질 생성물로 존재할 수 있다. 본 발명은 그의 범주내에 상기 용매화물을 포함한다. 유사하게, 일부 본 발명의 화합물은 물을 함유하는 용매로부터 결정화되거나 재결정화될 수 있다. 그러한 경우에, 수화로 물이 형성될 수 있다. 본 발명은 그의 범주내에 화학량론적인 수화물, 및 가변량의 물을 함유하는 화합물 (예컨대 동결건조 과정에 의해 제조될 수 있음)을 포함한다. 또한, 다양한 결정화 조건들은 결정질 생성물의 다양한 다형적 형태의 형성을 유도할 수 있다. 본 발명은 그의 범주내에 화학식 I의 화합물의 모든 다형적 형태를 포함한다.
- <72> 본 발명은 또한 그의 범주내에 화학식 I의 모든 동위원소-표지 화합물을 포함한다. 상기 화합물은, 그 안의 하나 이상의 원자가 자연계에서 일반적으로 발견되는 원자량 또는 질량수와는 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된 것을 제외하고는 화학식 I에 언급된 것과 동일하다. 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 유도체에 포함될 수 있는 동위원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대 2H, 3H, 11C, 13C, 14C, 15N, 17O, 18O, 18F 및 36Cl이 있다.
- <73> 본 발명의 동위원소-표지 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소, 예컨대 3H, 14C가 포함된 것들은 약물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 삼중수소화된 동위원소, 즉 3H, 및 탄소-14 동위원소, 즉 14C는 제조 및 검출감도의 용이성 덕분에 특히 바람직하다. 11C 및 18F 동위원소는 PET (양전자 방출 단층촬영)에 특히 유용하고, 뇌 조영에 유용하다. 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소, 즉 2H로의 추가 치환은 보다 양호한 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여 요구량으로부터 기인하는 특정 치료적 이점을 제공할 수 있고, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 화학식 I의 동위원소 표지 화합물은 비-동위원소 표지 시약을 입수가 용이한 동위원소 표지 시약으로 치환함으로써, 하기 반응식 및/또는 실시예에 개시된 합성 절차를 수행하여 제조될 수 있다.
- <74> 본 발명의 화합물은 EP₄ 수용체 효능제이고, 이에 따라 EP₄ 수용체 매개 질환을 치료하는데 유용할 수 있다.
- <75> 특히 화학식 I의 화합물은 통증, 예를 들어 질환 변형 및 관절 구조 보존의 특성을 포함하는 만성 관절 통증 (예를 들어, 류마티스성 관절염, 골관절염, 류마티스성 척추염, 통풍 관절염 및 소아 관절염); 근골격성 통증; 하배부 및 경부 통증; 염좌 및 접질림; 신경병증성 통증; 교감신경성 지속 통증; 근육염; 암 및 섬유근육통과 관련된 통증; 편두통과 관련된 통증; 인플루엔자 또는 여타 바이러스성 감염, 예컨대 감기와 관련된 통증; 류마티스열; 기능성 장 장애, 예컨대 비-궤양 소화불량, 비-심장 가슴 통증 및 과민성 장 증후군과 관련된 통증; 심근 허혈과 관련된 통증; 수술 후 통증; 두통; 치통; 및 월경통의 치료에 유용할 수 있다.
- <76> 화학식 I의 화합물은 신경병증성 통증 및 그와 관련된 징후의 치료에 특히 유용할 수 있다. 신경병증성 통증 증후군에는 당뇨병 신경병증; 좌골신경통; 비-특이적 하배부 통증; 다발성 경화증 통증; 섬유근육통; HIV-관련 신경병증; 헤르페스 후 신경통; 3차 신경통; 물리적 외상, 절단, 암, 독소 또는 만성 염증성 증상으로부터 기인한 통증이 있다. 신경병증성 통증의 징후에는 자발통, 전격통 및 난자통, 또는 지속통, 작열통이 있다. 또한, 통상적인 비-통증 감각과 관련된 통증, 예컨대 "따끔거림(pins and needles)" (감각이상 및 감각장애), 촉각에 대한 증가된 민감도 (감각과민), 무해 자극 후 통증 감각 (동적, 정적 또는 열적 이질통), 유해 자극에 대한 증가된 민감도 (열적, 저온적, 기계적 통각과민), 자극의 제거 후 지속적인 통증 감각 (통각과민), 또는 선택적 감각 경로의 결여 또는 결핍 (통각감퇴)이 있다.

- <77> 화학식 I의 화합물은 또한 염증의 치료, 예를 들어 피부 증상 (예를 들어, 일광화상, 화상, 습진, 피부염, 건선); 안구 질환, 예컨대 녹내장, 망막염, 망막병증, 포도막염 및 안구 조직에 대한 급성 손상 (예를 들어, 결막염); 폐 장애 (예를 들어, 천식, 기관지염, 폐기종, 알레르기성 비염, 호흡 곤란 증후군, 비둘기 사육가 질환 (pigeon fancier's disease), 농부 폐(farmer's lung), COPD; 위장관 장애 (예를 들어, 아프타성 궤양, 크론 질환(Crohn's disease), 아토피성 위염, 두창형 위염(gastritis varialoforme), 궤양성 대장염, 복강 질환, 국한성 회장염, 과민성 장 증후군, 염증성 장 질환, 위장관 역류 질환, 설사, 변비); 장기 이식; 염증성 요소를 수반한 여타 증상, 예컨대 혈관 질환, 편두통, 결절성 동맥주위염, 갑상선염, 무형성 빈혈, 호지킨 질환 (Hodgkin's disease), 피부경화증, 중증 근무력증, 다발성 경화증, 사르코이드증, 신 증후군(nephrotic syndrome), 베세 증후군(Bechet's syndrome), 다발근육염, 치은염, 심근 허혈, 발열, 전신성 홍반성 루푸스, 다발근육염, 건염, 율활낭염 및 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome)의 치료에 유용할 수 있다.
- <78> 화학식 I의 화합물은 또한 면역 질환, 예컨대 자가면역 질환, 면역 결핍 질환 또는 장기 이식의 치료에 유용할 수 있다. 화학식 I의 화합물은 또한 HIV 감염의 잠복기를 증가시키는데 효과적일 수 있다.
- <79> 화학식 I의 화합물은 또한 과다 또는 원치않는 혈소판 활성화의 질환, 예컨대 간혈성 파행, 불안정성 협심증, 뇌졸중 및 급성 관상동맥 증후군 (예를 들어, 폐색성 혈관 질환)의 치료에 유용할 수 있다.
- <80> 화학식 I의 화합물은 또한 이노 작용을 갖는 약물로서 유용할 수 있거나, 또는 과활동성 방광 증후군을 치료하는데 유용할 수 있다.
- <81> 화학식 I의 화합물은 또한 발기부전 또는 발기 기능장애의 치료에 유용할 수 있다.
- <82> 화학식 I의 화합물은 또한 비정상적 골 대사 또는 재흡수의 특징을 갖는 골 질환, 예컨대 골다공증 (특히 폐경 후 골다공증), 고칼슘혈증, 부갑상선항진증, 파젯 골 질환 (Paget's bone disease), 골용해, 골 전이를 수반하거나 수반하지 않는 악성 고칼슘혈증, 류마티스성 관절염, 치주염, 골관절염, 골통증, 골감소증, 결석, 결석증 (특히 요석증), 통풍 및 강직성 척추염, 건염 및 율활낭염의 치료에 유용할 수 있다.
- <83> 화학식 I의 화합물은 또한 골 리모델링 및/또는 골 생성 촉진 및/또는 골절 치유 촉진에 유용할 수 있다.
- <84> 화학식 I의 화합물은 또한 NSAID 및 COX-2 억제제의 혈류역학적 부작용을 감소시키는데 유용할 수 있다.
- <85> 화학식 I의 화합물은 또한 심혈관 질환, 예컨대 고혈압 또는 심근 허혈; 기능성 또는 기질성 정맥 부전; 정맥류 요법; 치질; 및 혈압의 현저한 저하와 관련된 쇼크 상태 (예를 들어, 패혈성 쇼크)의 치료에 유용할 수 있다.
- <86> 화학식 I의 화합물은 또한 신경퇴행성 질환, 예컨대 치매, 특히 퇴행성 치매 (노인성 치매, 알츠하이머 질환 (Alzheimer's disease), 피크 질환(Pick's disease), 헌팅턴 무도병(Huntington's chorea), 파킨슨 질환 (Parkinson's disease) 및 크로이츠펠트-야콥 질환(Creutzfeldt-Jakob disease), 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 운동 뉴런 질환 포함); 혈관 치매 (다발-경색 치매 포함); 및 두개내 공간 점유성 병변을 수반한 치매; 외상; 감염 및 관련 증상 (HIV 감염 포함); 대사; 독소; 무산소증 및 비타민 결핍; 및 노화와 관련된 경도 인지 장애, 특히 연령 관련 기억 장애의 치료에 유용할 수 있다.
- <87> 화학식 I의 화합물은 또한 신경계 장애의 치료에 유용할 수 있고, 신경보호제로 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 뇌졸중, 심장 정지, 폐 우회술, 외상성 뇌 손상, 척수 손상 등 이후의 신경퇴행의 치료에 유용할 수 있다.
- <88> 화학식 I의 화합물은 또한 유형 1 당뇨병의 합병증 (예를 들어, 당뇨병 미세혈관병증, 당뇨병 망막병증, 당뇨병 신장병증, 황반 변성, 녹내장), 신 증후군, 무형성 빈혈, 포도막염, 가와사키 질환(Kawasaki disease) 및 사르코이드증의 치료에 유용할 수 있다.
- <89> 화학식 I의 화합물은 또한 신장 기능장애 (신장염, 특히 혈관간세포 증식 사구체신염, 신염성 증후군), 간 기능장애 (간염, 경화증) 및 위장관 기능장애 (설사)의 치료에 유용할 수 있다.
- <90> 치료에 대한 언급이, 확립된 징후의 치료 및 예방적 처치 모두를 포함한다고 이해해야 한다.
- <91> 본 발명의 추가 실시양태에 따라, 인간 의약 또는 수의약에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체를 제공한다.
- <92> 본 발명의 다른 실시양태에 따라, EP₄ 수용체에서 PGE₂의 작용 또는 작용의 상실에 의해 매개되는 증상의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체를 제공한다.

- <93> 본 발명의 추가 실시양태에 따라, EP₄ 수용체에서 PGE₂의 작용 또는 작용의 상실에 의해 매개되는 증상을 앓고 있는 인간 또는 동물 대상체에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체를 투여하는 것을 포함하는, EP₄ 수용체에서 PGE₂의 작용 또는 작용의 상실에 의해 매개되는 증상을 앓고 있는 인간 또는 동물 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.
- <94> 본 발명의 추가 실시양태에 따라, 통증, 또는 염증성, 면역 또는 골 질환, 신경퇴행성 질환 또는 신장 기능장애를 앓고 있는 인간 또는 동물 대상체에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 통증, 또는 염증성, 면역 또는 골 질환, 신경퇴행성 질환 또는 신장 기능장애를 앓고 있는 인간 또는 동물 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.
- <95> 본 발명의 다른 실시양태에 따라, EP₄ 수용체에서 PGE₂의 작용에 의해 매개되는 증상의 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체의 용도를 제공한다.
- <96> 본 발명의 다른 실시양태에 따라, 증상, 예컨대 통증, 또는 염증성, 면역, 골, 신경퇴행성 또는 신장 장애의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체의 용도를 제공한다.
- <97> 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 유도체는 제약 조성물의 형태로 편리하게 투여된다. 상기 조성물은 하나 이상의 생리학상 허용되는 담체 또는 부형제와 혼합 상태로 통상적인 방식으로 사용하기 위해 편리하게 존재할 수 있다.
- <98> 따라서, 본 발명의 다른 측면에서, 인간 의약 또는 수의약으로 사용하기에 적합한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- <99> 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체가 가공하지 않은 화학물질(raw chemical)로 투여되는 것이 가능하지만, 제약 제제로 존재하는 것이 바람직하다. 본 발명의 제제는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체를 하나 이상의 허용되는 담체 또는 희석제, 및 임의로 여타 치료 성분과 함께 포함한다. 담체(들)은 제제의 나머지 다른 성분들과 상용가능하다는 인식에서 "허용되어야" 하고, 그의 수용자에게 유해하지 않아야 한다.
- <100> 가장 적합한 경로는 예를 들어 수용자의 증상 및 장애에 따라 달라질 수 있지만, 경구, 비경구 (피하 (예를 들어, 주사 또는 데포 정제로), 피부내, 경막내, 근육내 (예를 들어, 데포로) 및 정맥내 포함), 직장내 및 국소 (피부, 구강내 및 설하 포함) 투여에 적합한 제제가 포함된다. 제제는 단위 투여형으로 편리하게 존재할 수 있고, 약학 분야에 잘 알려진 임의의 방법으로 제조될 수 있다 (예를 들어, 문헌 ['Remington - The Science and Practice of Pharmacy', 21st Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, USA, 2005] 및 그 안의 참고문헌에 개시된 방법 참조). 모든 방법들은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체 ("활성 성분")를 하나 이상의 부성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제제는 균일하게 그리고 긴밀하게 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘 다와 회합시키고, 이후에 필요한 경우 생성물을 원하는 제제로 성형하여 제조된다.
- <101> 경구 투여에 적합한 본 발명의 제제는 소정량의 활성 성분을 각각 함유하는 개별적인 단위, 예컨대 캡슐, 카세 (cachet) 또는 정제 (예를 들어, 특히 소아 투여용 씹는 정제); 분말 또는 과립; 수성 액체 또는 비-수성 액체 중 용액 또는 현탁액; 또는 수중유 액체 에멀션 또는 유중수 액체 에멀션으로 존재할 수 있다. 활성 성분은 또한 볼루스, 연질제(electuary) 또는 페이스트로 존재할 수 있다.
- <102> 정제는 임의로 하나 이상의 부성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는, 임의로 결합제, 윤활제, 비활성 희석제, 윤활제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합된 자유-유동성 형태, 예컨대 분말 또는 과립의 활성 성분을 적합한 기계로 압축시켜 제조될 수 있다. 성형 정제는 비활성 액체 희석제로 습윤화시킨 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계로 성형함으로써 제조될 수 있다. 정제는 임의로 코팅되거나, 흡이 새겨질 수 있고, 그 안의 활성 성분의 서방형 방출 또는 제어된 방출을 제공하기 위해 제제화될 수 있다.
- <103> 비경구 투여용 제제에는, 항산화제, 완충제, 정균제, 및 제제를 의도한 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 주사 용액; 및 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액이 있다. 제제는 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알 중에 존재할 수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용-물을 첨가하기만 하면 되는 동결-건조된 조건에 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 상기 기재된 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

- <104> 직장내 투여용 제제는 일반적인 담체, 예컨대 코코아 버터, 경화유 또는 폴리에틸렌 글리콜을 사용한 좌약으로 존재할 수 있다.
- <105> 입 안 국소 투여, 예를 들어 구강내 또는 설하용 제제에는, 수크로스 및 아카시아와 같은 착향 기재 또는 트라가칸트 중에 활성 성분을 포함하는 로젠지제, 및 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아와 같은 기재 중에 활성 성분을 포함하는 파스틸이 있다.
- <106> 본 발명의 화합물은 또한 데포 제제로 제제화될 수 있다. 상기 장기 작용 제제는 이식 (예를 들어, 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사로 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어 본 발명의 화합물은 적합한 중합체성 또는 소수성 물질 (예를 들어, 허용되는 오일 중 에멀션) 또는 이온 교환 수지와 함께, 또는 난용성 유도체, 예를 들어 난용성 염으로 제제화 될 수 있다.
- <107> 상기에 특히 언급된 성분 이외에도, 제제는 해당 유형의 제제를 고려하여 당업계에 통상적인 여타 제제를 포함할 수 있고, 예를 들어 경구 투여에 적합한 제제는 착향제를 포함할 수 있다.
- <108> 본 발명에 사용하기 위한 EP₄ 수용체 화합물은 여타 치료제, 예를 들어 COX-2 억제제, 예컨대 셀레콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브 또는 파레콕시브; 5-리폭시게나제 억제제; 진통제, 예컨대 파라세타몰; NSAID, 예컨대 디클로페낙, 인도메타신, 나부메톤, 나프록센 또는 이부프로펜; 류코트리엔 수용체 길항제; DMARD, 예컨대 메토티렉세이트; 나트륨 채널 차단제, 예컨대 라모트리진; N-형 칼슘 채널 길항제; NMDA 수용체 조절제, 예컨대 글리신 수용체 길항제; 가바펜틴, 프레가바린 및 관련 화합물; 트리스클릭 항우울제, 예컨대 아미트립틸린; 뉴린 안정화 항간질성 약물; 모노-아민성 흡수 억제제, 예컨대 벤라팍신; 아편유사 진통제; 국소 마취제; 5HT₁ 효능제, 예컨대 트립탄, 예를 들어 수마트립탄, 나라트립탄, 졸미트립탄, 엘레트립탄, 프로바트립탄, 알모트립탄 또는 리자트립탄; EP₁ 수용체 리간드; EP₂ 수용체 리간드; EP₃ 수용체 리간드; EP₁ 길항제; EP₂ 길항제 및 EP₃ 길항제; 칸나바노이드 수용체 효능제; VR1 길항제와 함께 사용될 수 있다. 화합물이 여타 치료제와 함께 사용되는 경우, 화합물은 임의의 통상적인 경로로 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다.
- <109> 따라서, 추가의 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체를 추가의 치료제 또는 치료제들과 함께 포함하는 조합물을 제공한다.
- <110> 상기에 나타난 조합물은 제약 제제의 형태로 사용하기 위해 편리하게 존재할 수 있고, 따라서 상기 정의된 조합물을 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 포함하는 제약 제제는 본 발명의 추가의 측면을 포함한다. 상기 조합물의 개별 성분들은 별도의 또는 조합된 제약 제제로 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다.
- <111> 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체가 동일한 질환에 대해 활성인 제2 치료제와 함께 사용되는 경우, 각 화합물의 용량은 화합물이 단독으로 사용되었을 때와는 다를 수 있다. 적절한 용량은 당업자가 쉽게 알 것이다.
- <112> 인간의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제안된 1일 투여량은 1일, 체중 1 kg 당 0.001 내지 30 mg이고, 보다 특히 1일, 체중 1 kg 당 0.1 내지 3 mg이고 (유리산으로 계산됨), 이는 단일 또는 분할된 용량 (예를 들어, 1일 1 내지 4회)으로 투여될 수 있다. 성인에 대한 용량 범위는 일반적으로 1일 당 0.1 내지 1000 mg, 예컨대 1일 당 10 내지 800 mg, 바람직하게는 1일 당 10 내지 200 mg이다 (유리산으로 계산됨).
- <113> 숙주, 특히 인간 환자에게 투여되는 화학식 I의 화합물의 정확한 양은 담당 의사의 책임일 것이다. 그러나, 이용되는 용량은 환자의 연령 및 성별, 치료되는 정확한 증상 및 그의 중증도, 투여 경로, 및 착수될 수 있는 임의의 가능한 조합 요법을 비롯한 수많은 인자들에 따라 달라질 것이다.
- <114> 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 유도체를 제조하는 방법을 제공한다.
- <115> 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물을 적합한 염기, 예컨대 나트륨 히드록시드와 반응시키고, 임의로 그 후 생성된 화합물의 제약상 허용되는 유도체를 형성하고/거나, 화학식 I의 화합물을 또다른 것으로 전환시키는 단계를 포함하는, X 및 Y 중 하나가 C=O를 나타내고 나머지 하나가 CH₂를 나타내고, R¹, R² 및 R³이 화학식 I에 대해 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

화학식 II



<116>

<117>

식 중, X 및 Y 중 하나는 C=O를 나타내고 나머지 하나는 CH₂를 나타내고; R¹, R² 및 R³은 화학식 I에 대해 상기 정의된 바와 같고; R⁴는 C₁₋₆ 알킬을 나타낸다.

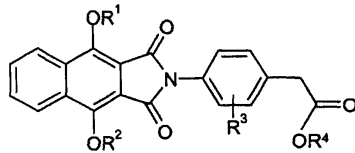
<118>

한 실시양태에서, 화학식 II의 화합물을 포함하는 상기 언급된 반응은 환류하에 적합한 용매, 예컨대 에탄올 중에서 수행된다.

<119>

다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 III의 화합물을 염산의 존재하에 적합한 산 또는 산의 혼합물, 예컨대 빙초산에 첨가하고, 임의로 그 후 생성된 화합물의 제약상 허용되는 유도체를 형성하고/거나, 화학식 I의 화합물을 또다른 것으로 전환시키는 단계를 포함하는, X 및 Y가 C=O를 나타내고, R¹, R² 및 R³이 화학식 I에 대해 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

화학식 III



<120>

<121>

식 중, R¹, R² 및 R³은 화학식 I에 대해 상기 정의된 바와 같고, R⁴는 C₁₋₆ 알킬을 나타낸다.

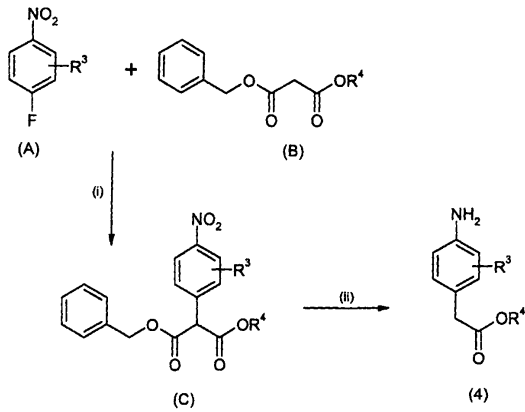
<122>

한 실시양태에서, 화학식 III의 화합물을 포함하는 상기 언급된 반응은 약 50 내지 110°C 범위의 온도에서 약 2 내지 70시간 범위의 시간 동안 수행한다. 한 실시양태에서, 반응 혼합물에 존재하는 빙초산 대 산, 예컨대 염산의 몰 비는 1:1이다.

<123>

화학식 II 및 III의 화합물은 하기 반응식 1에 따라 제조될 수 있다:

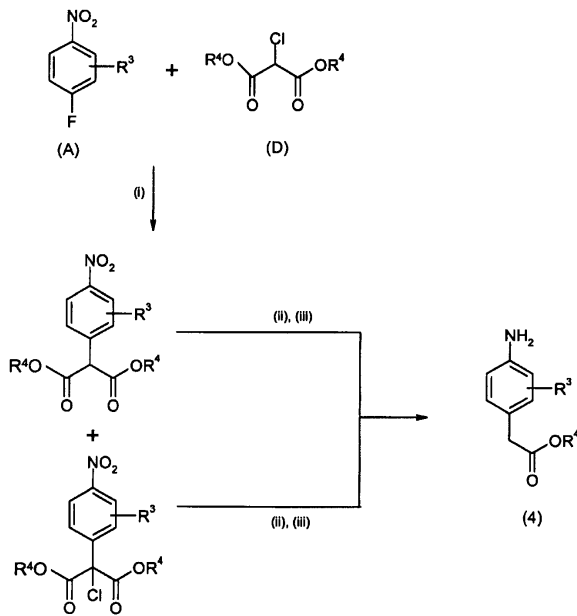
반응식 2



(i) NaH, 무수 DMF; (ii) NH₄CO₂H, EtOH, Pd/C.

<128>

반응식 3

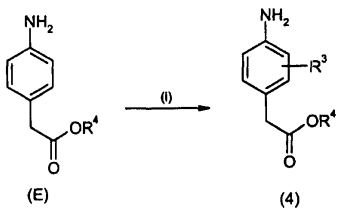


(i) NaOH, 무수 DMF; (ii) NH₄CO₂H, EtOH, Pd/C; (iii) NaOH, H₂O, EtOH.

<129>

<130> R³이 Br 또는 Cl이고, R⁴가 화학식 II 및 III에 대해 상기 정의된 바와 같은 화학식 (4)의 화합물은 하기 반응식 4에 따라 제조될 수 있다:

반응식 4



(i) N-클로로숙신아미드 또는 N-브로모숙신아미드

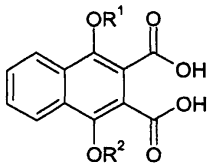
<131>

<132> 화학식 (A)의 화합물은 시판중이거나, 또는 당업계에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다 (예를 들어, 3,4-디플

루오로니트로벤젠은 시그마-알드리치 사(Sigma-Aldrich Co. Ltd.)로부터 구입할 수 있음).

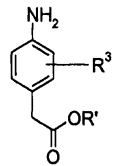
- <133> 화학식 (B)의 화합물은 시판중이거나, 또는 당업계에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다 (예를 들어, 벤질 에틸 말로네이트는 시그마 알드리치 사로부터 구입할 수 있음).
- <134> 화학식 (D)의 화합물은 시판중이거나, 또는 당업계에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다 (예를 들어, 디에틸클로로말로네이트는 시그마 알드리치 사로부터 구입할 수 있음).
- <135> 화학식 (E)의 화합물은 시판중이거나, 또는 당업계에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다 (예를 들어, 에틸 4-아미노페닐 아세테이트는 아보카도 리서치(Avocado Research)로부터 구입할 수 있음).
- <136> 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IV의 화합물을 하기 화학식 V의 화합물과 반응시키고, 임의로 그 후 생성된 화합물의 제약상 허용되는 유도체를 형성하고/거나, 화학식 I의 화합물을 또다른 것으로 전환시키는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체를 제조하는 방법을 제공한다.

화학식 IV



- <137>
- <138> 식 중, R¹ 및 R²는 화학식 I에 대해 상기 정의된 바와 같다.

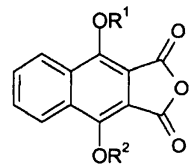
화학식 V



- <139>
- <140> 식 중, R³은 화학식 I에 대해 상기 정의된 바와 같고, R'은 H 또는 C₁₋₆ 알킬을 나타낸다.

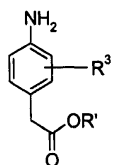
<141> 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 VI의 화합물을 하기 화학식 V의 화합물과 반응시키고, 임의로 그 후 생성된 화합물의 제약상 허용되는 유도체를 형성하고/거나, 화학식 I의 화합물을 또다른 것으로 전환시키는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체를 제조하는 방법을 제공한다.

화학식 VI



- <142>
- <143> 식 중, R¹ 및 R²는 화학식 I에 대해 상기 정의된 바와 같다.

<144> <화학식 V>



- <145>
- <146> 식 중, R³은 화학식 I에 대해 상기 정의된 바와 같고, R'은 H 또는 C₁₋₆ 알킬을 나타낸다.

<147> 화학식 IV, V 및 VI의 화합물은 시판중이거나, 또는 당업계에서 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

실시예

<148> 하기 설명에 및 실시예는 본 발명의 화합물의 제조를 예시한다. 설명에는 중간체 화합물을 나타낸다.

<149> **약어**

- <150> DCM 디클로로메탄
- <151> DMF 디메틸포름아미드
- <152> DMSO 디메틸설폭사이드
- <153> EtOH 에탄올
- <154> LC/MS 액체 크로마토그래피/질량 분광법
- <155> MDAP 질량 지향 자가 제조
- <156> MeOH 메탄올
- <157> TFA 트리플루오로아세트산

<158> **분석 절차**

<159> **LC/MS**

<160> **컬럼**

<161> 워터스 아틀란티스(Waters Atlantis) (4.6 mm × 50 mm). 고정상 입자 크기, 3 μm.

<162> **용매**

- <163> A: 수성 용매 = 물 + 0.05% 포름산
- <164> B: 유기 용매 = 아세토니트릴 + 0.05% 포름산

<165> **방법**

<166>

시간 / 분	%B
0	3
0.1	3
4	97
4.8	97
4.9	3
5.0	3

- <167> · 유속, 3 ml/분.
- <168> · 주입 부피, 5 μl.
- <169> · 컬럼 온도, 30℃.
- <170> · UV 검출 범위, 220 내지 330 nm.

<171> 모든 체류 시간은 분 단위로 측정하였다.

<172> **NMR**

<173> ¹H NMR 스펙트럼을 브루커(Bruker) AVANCE 400 NMR 분광계 또는 브루커 DPX250 NMR 분광계 상에서 기록하였다. 화학적 이동을 백만 당 부 (ppm, δ 단위)로 나타내었다. 커플링 상수 (J)를 헤르츠 (Hz) 단위로 나타내었다. 스플릿 패턴은 겹보기 다중도를 설명하고, s (단일피크), d (2중피크), t (3중피크), q (4중피크), dd (2중의 2중피크), ddd (3중의 2중피크), dt (2중의 3중피크), m (다중피크), br (넓은 피크)로 나타내었다.

- <174> **정제 기술**
- <175> 실시예에서의 정제는 통상적인 방법, 예컨대 크로마토그래피 및/또는 적합한 용매를 사용한 재결정화에 의해 수행될 수 있다. 크로마토그래피 방법으로는 컬럼 크로마토그래피, 플래시 크로마토그래피, HPLC (고성능 액체 크로마토그래피), SFC (초임계 유체 크로마토그래피) 및 MDAP (질량 지향 자가 제조)가 있다.
- <176> 본원에 사용된 용어 "바이오티지(Biotage)"는 시판중인 예비패킹된 실리카 겔 카트리지를 나타낸다.
- <177> **질량 지향 자가 제조 (MDAP)**
- <178> **컬럼**
- <179> 위터스 아틀란티스: 19 mm × 100 mm (소형 스케일); 및 30 mm × 100 mm (대형 스케일).
- <180> 고정상 입자 크기, 5 μm.
- <181> **용매**
- <182> A: 수성 용매 = 물 + 0.1% 포름산
- <183> B: 유기 용매 = 아세트니트릴 + 0.1% 포름산
- <184> 메이크업(make up) 용매 = 메탄올:물 80:20
- <185> 바늘 세정 용매 = 메탄올
- <186> **방법**
- <187> 관심있는 화합물의 분석적 체류 시간에 따라 다섯 가지 방법을 사용하였다:
- <188> (1) 대형/소형 스케일 1.0 내지 1.5 = 5 내지 30% B
- <189> (2) 대형/소형 스케일 1.5 내지 2.2 = 15 내지 55% B
- <190> (3) 대형/소형 스케일 2.2 내지 2.9 = 30 내지 85% B
- <191> (4) 대형/소형 스케일 2.9 내지 3.6 = 50 내지 99% B
- <192> 수행시간, 13.5분 (10분의 구배, 이후 3.5분의 컬럼 플러쉬 및 재평형 단계 포함).
- <193> (5) 대형/소형 스케일 3.6 내지 5.0 = 80 내지 99% B
- <194> 수행시간, 13.5분 (6분의 구배, 이후 7.5분의 컬럼 플러쉬 및 재평형 단계 포함).
- <195> **유속**
- <196> 20 ml/분 (소형 스케일) 또는 40 ml/분 (대형 스케일).
- <197> **HPLC 정제 시스템의 상세 목록:**
- <198> · 컬럼: 슈펠코(Supelco) LCABZ++, 100 mm × 20 mm ID, 입자 크기 5 μm
- <199> · 유속: 20 ml/분
- <200> · 주입 부피: 0.5 ml
- <201> · 온도: RT
- <202> · 용매: A - 수성 용매 = 물 + 0.1% 포름산; B - 유기 용매 = MeCN/물 95:5 + 0.05% 포름산
- <203> · 수행 시간: 9분의 구배, 이후 5분의 컬럼 플러쉬 및 재평형
- <204> · 구배: 30 내지 80% B
- <205> **SFC (초임계 유체 크로마토그래피)**
- <206> 컬럼: 키랄셀(Chiralcel) OD-H S.F.C. (250 mm × 21.2 mm ID; 5 μm 입자 크기) 또는
- <207> 에틸-피리딘 컬럼 (150 mm 길이 × 21.2 mm ID; 6 μm 입자 크기) 또는

- <208> 키랄팩(Chiralpak) AD (355 및 438) (250 mm 길이 × 21.2 mm ID; 10 μm 입자 크기)
- <209> 이동상: A = 이산화탄소 (초임계)
- <210> B = 메탄올
- <211> A:B (70:30에서 85:15로의 w/w 등용매)
- <212> 유속: 39.4 g/분 (= 대략 50 ml/분)
- <213> 온도: 40℃
- <214> 배압: 100 bar
- <215> 검출: U.V. 흡광도 (215 nm)
- <216> 수행시간: 25분 또는 20분
- <217> 샘플 농도: 100 mg/ml (디메틸포름아미드 중)
- <218> 주입 부피: 가변적

<219> **HPLC 정제 1**

- <220> 고정상: 키랄셀 OD
- <221> (250 mm 길이 × 21.2 mm ID; 10 μm 입자 크기)
- <222> 이동상: 헵탄:에탄올
- <223> (50:50 v/v 등용매에서 90:10 v/v 등용매로의 범위)
- <224> 320 = 50:50 v/v
- <225> 353 = 70:30 v/v
- <226> 354 = 90:10 v/v
- <227> 356 = 70:30 v/v
- <228> 유속: 17 ml/분
- <229> 온도: 상온
- <230> 검출: U.V. 흡광도 (215 nm)
- <231> 주입 부피: 0.9 ml

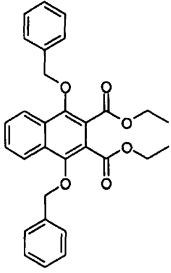
<232> **HPLC 정제 2**

- <233> 컬럼: 페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) C18 (2) (50 mm × 21.2 mm ID; 10 μm 입자 크기)
- <234> 이동상: A = 아세트ونی트릴 + 0.1% v/v 트리플루오로아세트산
- <235> B = 물 + 0.1% v/v 트리플루오로아세트산
- <236> (구배 및 등용매 방법론)
- <237> 유속: 대략 20 ml/분
- <238> 온도: 상온
- <239> 검출: U.V. 흡광도 (215 nm) (0 nm 밴드-폭)
- <240> 샘플 농도: 100 mg/ml (디메틸포름아미드 중)
- <241> 주입 부피: 가변적

<242> ID = 내부 직경

<243> **설명예 1**

<244> 디에틸 1,4-비스[(페닐메틸)옥시]-2,3-나프탈렌디카르복실레이트

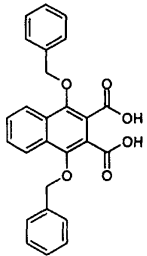


<245>

<246> 벤질브로마이드 (2.95 ml, 24.7 mmol)를 아세톤 (100 ml) 중 디에틸 1,4-디히드록시-2,3-나프탈렌디카르복실레이트 (3 g, 9.87 mmol) 및 칼륨 카르보네이트 (3.40 g, 24.7 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 대기하에 18시간 동안 환류시켰다. 생성된 혼합물을 증발시키고, 반응 혼합물을 물로 분쇄하였다. 생성된 황갈색 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척한 후에, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 얻었다 (5.23 g, 10.8 mmol). LC/MS: $R_t=4.13$, $[MH]^+$ 485.

<247> **실명예 2**

<248> 1,4-비스[(페닐메틸)옥시]-2,3-나프탈렌디카르복실산

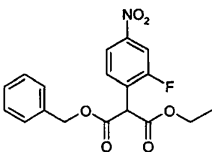


<249>

<250> 디에틸 1,4-비스[(페닐메틸)옥시]-2,3-나프탈렌디카르복실레이트 (4.78 g, 9.88 mmol), 에탄올 (75 ml) 및 2 N 나트륨 히드록시드 수용액 (75 ml)의 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 증발시켰다. 이를 HCl (2 N)로 산성화시키고, 생성된 크림 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하였다. 이를 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 얻었다 (3.79 g, 8.86 mmol). LC/MS: $R_t=3.15$, $[MH]^-$ 427.

<251> **실명예 3**

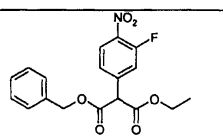
<252> 에틸 페닐메틸 (2-플루오로-4-니트로페닐)프로판디오에이트



<253>

<254> 나트륨 하이드라이드 (504 mg, 12.6 mmol)를 무수 DMF (20 ml) 중 벤질 에틸 말로네이트 (2.9 g, 12.6 mmol)의 얼음조 냉각된 용액에 조금씩 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 실온에서 3,4-디플루오로니트로벤젠 (2 g, 12.6 mmol)을 첨가하고, 아르곤 하에 교반하였다. 100°C에서 20분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 2 N 염산 (75 ml)과 에틸 아세테이트 (75 ml) 사이에 분배시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트 (2×75 ml)로 추출하고, 합한 유기물을 황색 오일로 증발시켰다. 에틸 아세테이트/헥산 (1:4)으로 용리시키는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서의 표제 화합물을 얻었다 (3.86 g, 10.6 mmol). LC/MS: $R_t=3.40$, $[MH]^+$ 362.

<255> 하기 화합물은 적절한 출발 물질을 사용하여 에틸 페닐메틸 (2-플루오로-4-니트로페닐)프로판디오에이트와 유사한 방식으로 제조하였다.

	명칭	LC/MS
	에틸 페닐메틸 (3-플루오로-4- 니트로페닐)프로판 디오에이트	Rt=3.30 [MH] ⁺ 362

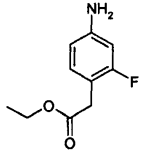
<256>

<257>

설명예 4

<258>

에틸 (4-아미노-2-플루오로페닐)아세테이트



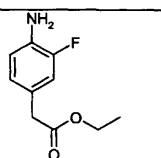
<259>

<260>

에탄올 중에 용해된 에틸 페닐메틸 (2-플루오로-4-니트로페닐)프로판디오에이트 (3.86 g, 10.6 mmol)를 암모늄 포르메이트 (6.7 g, 10.6 mmol)로 처리하고, 10% 탄소 상 팔라듐 페이스트 (380 mg)를 아르곤 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 환류시키고, 냉각시키고, 여과시켰다. 증발시키고, 에틸 아세테이트/헥산 (1:1)으로 용리시키는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서의 표제 화합물을 얻었다 (1.26 g). LC/MS: Rt=2.10, [MH]⁺ 198.

<261>

하기 화합물은 적절한 출발 물질을 사용하여 에틸 (4-아미노-2-플루오로페닐)아세테이트와 유사한 방식으로 제조하였다.

	명칭	LC/MS
	에틸 (4-아미노-3- 플루오로페닐) 아세테이트	Rt=2.20 [MH] ⁺ 198

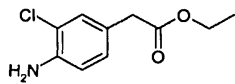
<262>

<263>

설명예 5

<264>

에틸 (4-아미노-3-클로로페닐)아세테이트



<265>

<266>

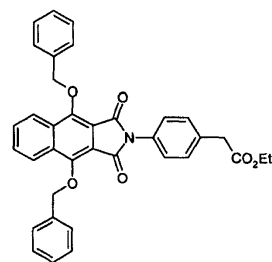
에틸-4-아미노페닐아세테이트 (20 g, 112 mmol)를 클로로포름 (300 ml) 중에 용해시키고, N-클로로숙신이미드 (14.92 g, 112 mmol)로 처리하고, 실온에서 아르곤 하에 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시켰다. 갈색 오일로 증발시키고, 헥산 중 에틸 아세테이트 (0에서 45%)로 용리시키는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 오렌지색 오일로서의 표제 화합물을 얻었다 (10.12 g, 47.4 mmol). LC/MS: Rt=2.59, [MH]⁺ 214.

<267>

설명예 6

<268>

에틸 (4-{1,3-디옥소-4,9-비스[(페닐메틸)옥시]-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)아세테이트



<269>

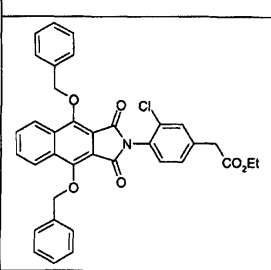
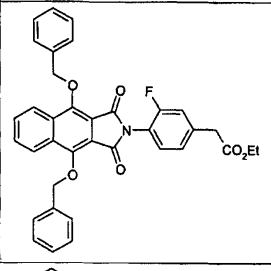
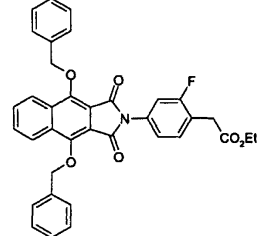
<270>

1,4-비스[(페닐메틸)옥시]-2,3-나프탈렌디카르복실산 (2.0 g, 4.67 mmol) 및 에틸 (4-아미노페닐)아세테이트

(1.67 g, 9.35 mmol)의 혼합물을 아세트산 (30 ml) 중에서 2시간 동안 120℃로 가열하였다. 혼합물을 밤새 실온에 방치하여 고체화시켰다. 물을 첨가하고, 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하였다. 이를 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 얻었다 (2.65 g, 4.64 mmol). LC/MS: Rt=4.24, [MH]⁺ 572.

<271>

하기 화합물은 적절한 출발 물질을 사용하여 에틸 (4-{1,3-디옥소-4,9-비스[(페닐메틸)옥시]-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)아세테이트와 유사한 방식으로 제조하였다.

	명칭	LC/MS
	에틸 (3-클로로-4-{1,3-디옥소-4,9-비스[(페닐메틸)옥시]-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)아세테이트	Rt=4.15 [MH] ⁺ 606
	에틸 (4-{1,3-디옥소-4,9-비스[(페닐메틸)옥시]-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-3-플루오로페닐)아세테이트	Rt=4.08 [MH] ⁺ 590
	에틸 (4-{1,3-디옥소-4,9-비스[(페닐메틸)옥시]-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-2-플루오로페닐)아세테이트	Rt=4.10 [MH] ⁺ 590

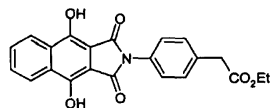
<272>

<273>

실명예 7

<274>

에틸 [4-(4,9-디히드록시-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)페닐]아세테이트



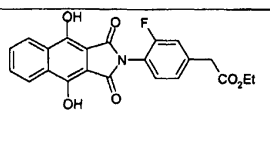
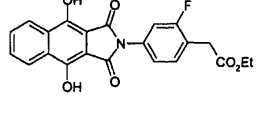
<275>

<276>

10% 탄소 상 팔라듐 (0.265 g)을 에탄올 (250 ml) 중에 현탁시키고, 여기에 에틸 (4-{1,3-디옥소-4,9-비스[(페닐메틸)옥시]-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)아세테이트 (2.65 g, 4.64 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 수소 대기하에 3시간 동안 교반하였다. 이를 아르곤 블랭킷 하에 셀라이트 층을 통해 여과시키고, 디클로로메탄으로 세척하였다. 여액을 증발시켜 황갈색 고체를 얻었다 (1.52 g, 3.89 mmol). LC/MS: Rt=3.25, [MH]⁺ 392.

<277>

하기 화합물은 적절한 출발 물질을 사용하여 에틸 [4-(4,9-디히드록시-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)페닐]아세테이트와 유사한 방식으로 제조하였다.

	명칭	LC/MS
	에틸 [4-(4,9- 디히드록시-1,3- 디옥소-1,3-디히드로 -2H-벤조[f]이소인돌 -2-일)-3-플루오로 페닐]아세테이트	Rt=3.16 [MH] ⁺ 410
	에틸 [4-(4,9- 디히드록시-1,3- 디옥소-1,3-디히드로 -2H-벤조[f]이소인돌 -2-일)-2-플루오로 페닐]아세테이트	Rt=3.24 [MH] ⁺ 410

<278>

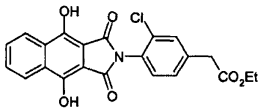
<279>

설명예 8

<280>

에틸 [3-클로로-4-(4,9-디히드록시-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)페닐]아세테이트

<281>



<282>

아르곤 대기하에 -78℃로 냉각된 DCM (30 ml) 중 에틸 (3-클로로-4-(1,3-디옥소-4,9-비스[(페닐메틸)옥시]-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)페닐]아세테이트 (0.505 g, 0.84 mmol)의 용액에 보론 트리브로마이드 (0.24 ml, 2.50 mmol)를 적가하였다. -78℃에서 25분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 킨칭하고, 실온으로 가온하였다. 이를 소수성 프리트를 사용하여 DCM으로 2회 추출하였다. 유기상을 오렌지색 고체로 증발시켰다. DCM 중에서 고온 분쇄하여 황색 고체를 얻었고, 이를 여과에 의해 수집하였다 (0.189 g, 0.44 mmol). 여액을 헥산 중 에틸 아세테이트 (0에서 70%)로 용리시키는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다 (0.035 g, 0.082 mmol). LC/MS: Rt=3.22, [MH]⁺ 426.

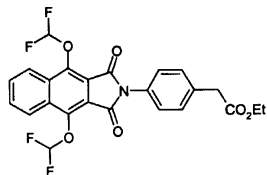
<283>

설명예 9

<284>

에틸 (4-(4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)페닐]아세테이트

<285>

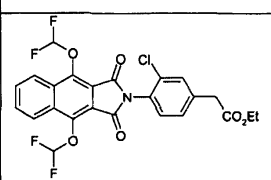
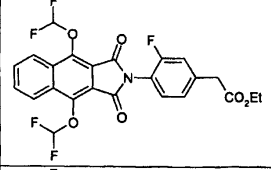
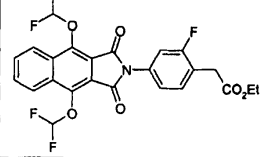


<286>

디메틸포름아미드 (7 ml) 중 에틸 [4-(4,9-디히드록시-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)페닐]아세테이트 (0.200 g, 0.51 mmol)의 용액에 나트륨 카르보네이트 (0.163 g, 1.53 mmol)를 첨가한 후에, 나트륨 클로로디플루오로아세테이트 (0.233 g, 1.53 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2.5시간 동안 100℃로 가열하였다. 추가의 나트륨 카르보네이트 (0.054 g, 0.51 mmol) 및 나트륨 클로로디플루오로아세테이트 (0.078 g, 0.51 mmol)를 첨가하고, 1시간 동안 가열을 계속하고, 동일한 양을 다시 첨가하고, 30분 동안 가열을 계속하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하였다. 생성된 갈색 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하였다. 이를 헥산 중 에틸 아세테이트 (0에서 30%)로 용리시키는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다 (0.032 g, 0.065 mmol). LC/MS: Rt=3.61, [MH]⁺ 492.

<287>

하기 화합물은 적절한 출발 물질을 사용하여 에틸 (4-(4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)페닐]아세테이트와 유사한 방식으로 제조하였다.

	명칭	LC/MS
	에틸 (4-(4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)-3-클로로페닐)아세테이트	Rt=3.64 [MH] ⁺ 526
	에틸 (4-(4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)-3-플루오로페닐)아세테이트	Rt=3.61 [MH] ⁺ 510
	에틸 (4-(4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)-2-플루오로페닐)아세테이트	Rt=3.63 [MH] ⁺ 510

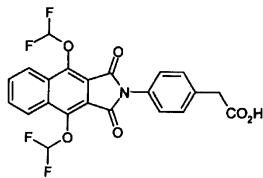
<288>

<289>

<290>

실시예 1

(4-(4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)페닐)아세트산



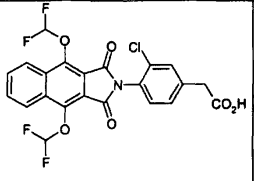
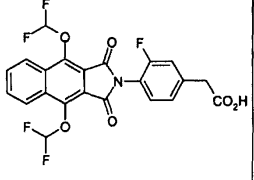
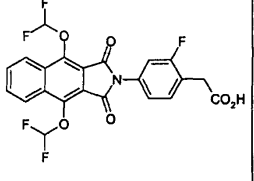
<291>

<292>

에틸 (4-(4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)페닐)아세테이트 (0.03 g, 0.061 mmol)를 아세트산:2 N 수성 염산의 1:1 혼합물 (4 ml) 중에서 2시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응물을 실온을 냉각시켰다. 물을 첨가하는 동안, 생성된 백색 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하였다. 이를 MDAP에 의해 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.017 g, 0.037 mmol). LC/MS: Rt=3.28, [MH]⁺464.

<293>

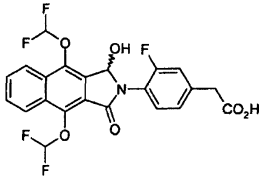
하기 화합물은 적절한 출발 물질을 사용하여 (4-(4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)페닐)아세트산과 유사한 방식으로 제조하였다.

	명칭	LC/MS
실시예 2 	(4-(4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)-3-클로로페닐)아세트산	Rt=3.23 [MH] ⁺ 498
실시예 3 	(4-(4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)-3-플루오로페닐)아세트산	Rt=3.15 [MH] ⁺ 482
실시예 4 	(4-(4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)-2-플루오로페닐)아세트산	Rt=3.18 [MH] ⁺ 482

<294>

<295> 설명예 10

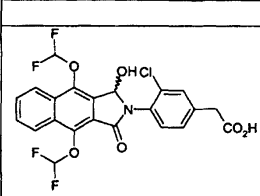
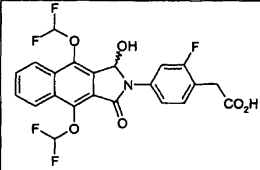
<296> (4-{4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1-히드록시-3-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-3-플루오로페닐)아세트산



<297>

<298> 에탄올 (2 ml) 및 테트라히드로푸란 (4 ml) 중 (4-{4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-3-플루오로페닐)아세트산 (0.041 g, 0.085 mmol)의 용액에, 나트륨 보로하이드라이드 (0.019 g, 0.51 mmol)를 첨가하였다. 이를 0°C에서 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시킨 후에, 포화 암모늄 클로라이드 수용액으로 혼합물이 pH 7이 될 때까지 켄칭하였다. 이를 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 증발시켜 조질의 생성물을 얻었다 (0.035 g, 0.072 mmol). LC/MS: Rt=2.88, [MH]⁺ 484.

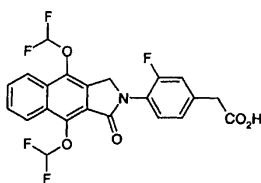
<299> 하기 화합물은 적절한 출발 물질을 사용하여 (4-{4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1-히드록시-3-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-3-플루오로페닐)아세트산과 유사한 방식으로 제조하였다.

	명칭	LC/MS
	(4-{4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1-히드록시-3-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-3-클로로페닐)아세트산	Rt=2.95 [MH] ⁺ 500
	(4-{4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1-히드록시-3-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-2-플루오로페닐)아세트산	Rt=3.03 [MH] ⁺ 484

<300>

<301> 실시예 5

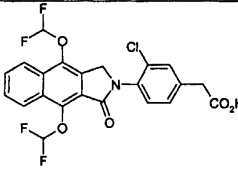
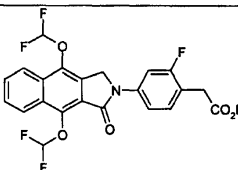
<302> (4-{4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-3-플루오로페닐)아세트산



<303>

<304> 0°C로 냉각된 트리플루오로아세트산 (2 ml) 중 (4-{4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1-히드록시-3-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-3-플루오로페닐)아세트산 (0.035 g, 0.072 mmol)의 용액에 트리에틸실란 (0.019 ml, 0.110 mmol)을 첨가하였다. 0°C에서 5분 동안 교반을 계속한 후에, 혼합물을 증발시켰다. 조질의 혼합물을 MDAP를 사용하여 정제하였다. 깨끗한 분획물을 증발시켜 표제 화합물을 얻었다 (0.015 g, 0.033 mmol). LC/MS: Rt=3.15, [MH]⁺ 468.

<305> 하기 화합물은 적절한 출발 물질을 사용하여 (4-{4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}-3-플루오로페닐)아세트산과 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예	구조식	명칭	LC/MS
실시예 6		(4-(4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)-3-클로로페닐)아세트산	Rt=3.21 [MH] ⁺ 484
실시예 7		(4-(4,9-비스[(디플루오로메틸)옥시]-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)-2-플루오로페닐)아세트산	Rt=3.27 [MH] ⁺ 468

<306>

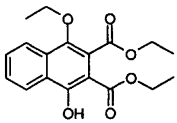
<307>

설명예 11

<308>

디에틸 1-(에틸옥시)-4-히드록시-2,3-나프탈렌디카르복실레이트

<309>



<310>

브로모에탄 (0.359 g, 3.29 mmol)을 아세톤 (25 ml) 중 디에틸 1,4-디히드록시-2,3-나프탈렌디카르복실레이트 (1 g, 3.29 mmol) 및 칼륨 카르보네이트 (0.454 g, 3.29 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 대기하에 24시간 동안 환류시켰다. 생성된 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 2× 에틸아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 합한 유기물을 물로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시켰다. 오렌지색 오일을 헥산 중 에틸 아세테이트 (0에서 10%)로 용리시키는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 투명한 오일로서의 표제 화합물을 얻었다 (0.661 g, 1.99 mmol). LC/MS: Rt=3.63, [MH]⁻ 331.

<311>

하기 화합물은 적절한 출발 물질을 사용하여 디에틸 1-(에틸옥시)-4-히드록시-2,3-나프탈렌디카르복실레이트와 유사한 방식으로 제조하였다.

<312>

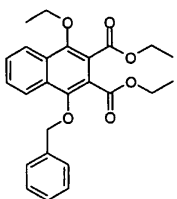
<313>

설명예 12

<314>

디에틸 1-(에틸옥시)-4-[(페닐메틸)옥시]-2,3-나프탈렌디카르복실레이트

<315>

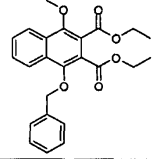
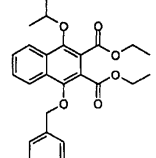
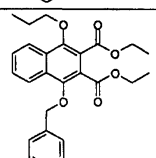


<316>

벤질 브로마이드 (1.32 ml, 11.1 mmol)를 아세톤 (50 ml) 중 디에틸 1-(에틸옥시)-4-히드록시-2,3-나프탈렌디

카르복실레이트 (2.45 g, 7.38 mmol) 및 칼륨 카르보네이트 (1.53 g, 11.1 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 대기하에 1시간 동안 환류시켰다. 생성된 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 2× 에틸아세테이트와 염수 사이에 분배시켰다. 합한 유기물을 물로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시켰다. 투명한 오일을 헥산 중 에틸 아세테이트 (0에서 40%)로 용리시키는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 투명한 오일로서의 표제 화합물을 얻었다 (3.05 g, 7.23 mmol). LC/MS: Rt=3.77, [MH]⁺ 423.

<317> 하기 화합물은 적절한 출발 물질을 사용하여 디에틸 1-(에틸옥시)-4-[(페닐메틸)옥시]-2,3-나프탈렌디카르복실레이트와 유사한 방식으로 제조하였다.

	명칭	LC/MS
	디에틸 1-(에틸옥시)-4-[(페닐메틸)옥시]-2,3-나프탈렌디카르복실레이트	Rt=3.80 [MH] ⁺ 409
	디에틸 1-[(메틸에톡시)-4-[(페닐메틸)옥시]-2,3-나프탈렌디카르복실레이트	Rt=3.83 [MNH ₄] ⁺ 454
	디에틸 1-[(페닐메틸)옥시]-4-(프로필옥시)-2,3-나프탈렌디카르복실레이트	Rt=3.98 [MH] ⁺ 436.9 8

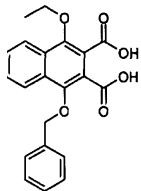
<318>

<319>

실명예 13

<320>

1-(에틸옥시)-4-[(페닐메틸)옥시]-2,3-나프탈렌디카르복실산



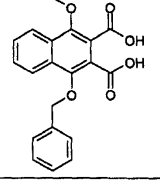
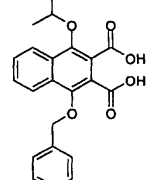
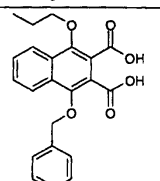
<321>

<322>

디에틸 1-(에틸옥시)-4-[(페닐메틸)옥시]-2,3-나프탈렌디카르복실레이트 (3.05 g, 7.23 mmol), 에탄올 (30 ml) 및 2 N 나트륨 히드록시드 수용액 (35 ml)의 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 증발시켰다. 이를 HCl (2 N)로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기물을 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 용매를 증발시켜 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다 (2.55 g, 6.97 mmol). LC/MS: Rt=2.76, [MH]⁻ 365.

<323>

하기 화합물은 적절한 출발 물질을 사용하여 1-(에틸옥시)-4-[(페닐메틸)옥시]-2,3-나프탈렌디카르복실산과 유사한 방식으로 제조하였다.

	명칭	LC/MS
	1-(메틸옥시)-4- [(페닐메틸)옥시]-2,3- 나프탈렌디카르복실산	Rt=2.62 [MH] ⁺ 351
	1-[메틸에톡시]-4- [(페닐메틸)옥시]-2,3- 나프탈렌디카르복실산	Rt=2.87 [MH] ⁺ 381
	1-[(페닐메틸)옥시]-4- (프로필옥시)-2,3- 나프탈렌디카르복실산	Rt=2.95 [MH] ⁺ 379

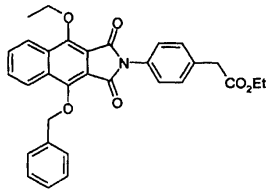
<324>

<325>

설명예 14

<326>

에틸 (4-{4-(에틸옥시)-1,3-디옥소-9-[(페닐메틸)옥시]-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)아세테이트



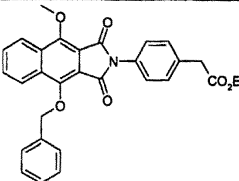
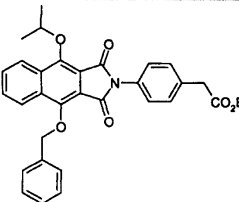
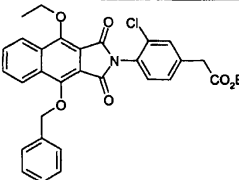
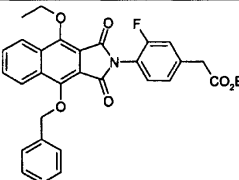
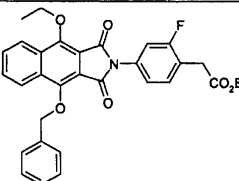
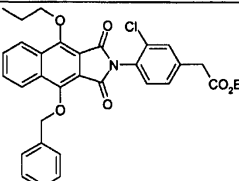
<327>

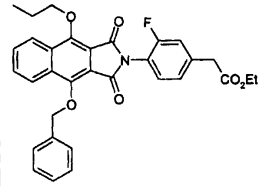
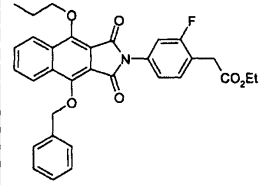
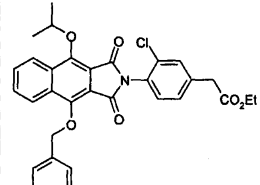
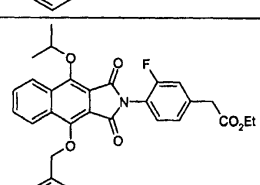
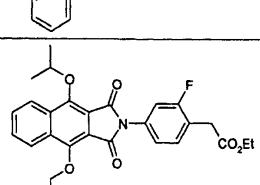
<328>

1-(에틸옥시)-4-[(페닐메틸)옥시]-2,3-나프탈렌디카르복실산 (2.55 g, 6.97 mmol) 및 에틸 (4-아미노페닐)아세테이트 (2.49 g, 13.9 mmol)의 혼합물을 아세트산 (20 ml) 중에서 18시간 동안 120°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 염수로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기물을 물로 세척한 후에, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 용매를 갈색 오일로 증발시켰다. 이를 헥산 중 에틸 아세테이트 (0에서 30%)로 용리시키는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 복숭아색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다 (2.63 g, 5.17 mmol). LC/MS: Rt=3.95, [MH]⁺ 510.

<329>

하기 화합물은 적절한 출발 물질을 사용하여 에틸 (4-{4-(에틸옥시)-1,3-디옥소-9-[(페닐메틸)옥시]-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)아세테이트와 유사한 방식으로, 때때로 MDAP를 포함하여 (*로 나타냄) 제조하였다.

	명칭	LC/MS
	에틸 (4-(4-(메틸옥시)-1,3-디옥소-9-[(페닐메틸)옥시]-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)페닐)아세테이트	Rt=3.94 [MH] ⁺ 496
	에틸 (4-(4-[(메틸에톡시)-1,3-디옥소-9-[(페닐메틸)옥시]-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)페닐]아세테이트	Rt=3.96 [MH] ⁺ 524
	에틸 (3-클로로-4-(4-(메틸옥시)-1,3-디옥소-9-[(페닐메틸)옥시]-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)페닐)아세테이트*	Rt=4.04 [MH] ⁺ 544
	에틸 (4-(4-(4-(메틸옥시)-1,3-디옥소-9-[(페닐메틸)옥시]-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)-3-플루오로페닐)아세테이트*	Rt=3.95 [MH] ⁺ 528
	에틸 (4-(4-(4-(메틸옥시)-1,3-디옥소-9-[(페닐메틸)옥시]-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)-2-플루오로페닐)아세테이트*	Rt=3.96 [MH] ⁺ 528
	에틸 (3-클로로-4-[1,3-디옥소-4-[(페닐메틸)옥시]-9-(프로필옥시)-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐)아세테이트	Rt=4.07 [MH] ⁺ 558

	에틸 {4-[1,3-디옥소-4-[(페닐메틸)옥시]-9-(프로필옥시)-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-3-플루오로페닐}아세테이트	Rt=4.11 [MH] ⁺ 542
	에틸 {4-[1,3-디옥소-4-[(페닐메틸)옥시]-9-(프로필옥시)-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-2-플루오로페닐}아세테이트	Rt=4.13 [MH] ⁺ 542
	에틸 (3-클로로-4-{4-[(1-메틸에틸)옥시]-1,3-디옥소-9-[(페닐메틸)옥시]-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)아세테이트*	Rt=4.13 [MH] ⁺ 558
	에틸 (3-플루오로-4-{4-[(1-메틸에틸)옥시]-1,3-디옥소-9-[(페닐메틸)옥시]-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)아세테이트*	Rt=3.98 [MH] ⁺ 542
	에틸 (2-플루오로-4-{4-[(1-메틸에틸)옥시]-1,3-디옥소-9-[(페닐메틸)옥시]-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)아세테이트*	Rt=4.01 [MH] ⁺ 542

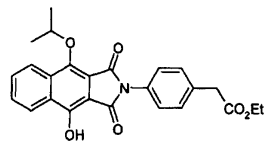
<331>

<332>

실명예 15

<333>

에틸 (4-{4-히드록시-9-[메틸에톡시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)아세테이트



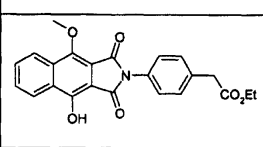
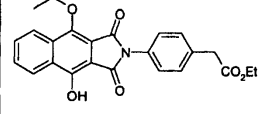
<334>

<335>

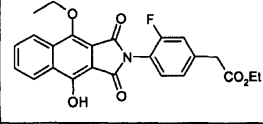
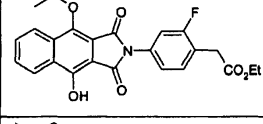
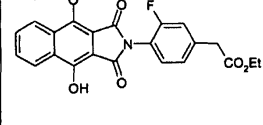
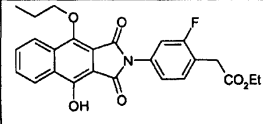
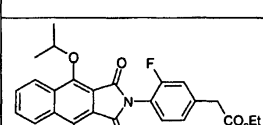
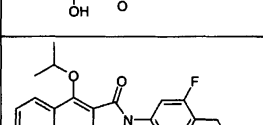
10% 탄소 상 팔라듐 (0.365 g)을 에탄올 (500 ml) 중에 현탁시키고, 여기에 에틸 (4-{4-[메틸에톡시]-1,3-디옥소-9-[(페닐메틸)옥시]-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)아세테이트 (3.65 g, 6.98 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 수소 대기하에 3시간 동안 교반하였다. 이를 아르곤 블랭킷 하에 셀라이트 층을 통해 여과시키고, 에탄올 및 디클로로메탄으로 세척하였다. 여액을 증발시켜 오렌지색 고체를 얻었다 (3.05 g, 7.04 mmol). LC/MS: Rt=3.72, [MH]⁺ 434.

<336>

하기 화합물은 적절한 출발 물질을 사용하여 에틸 (4-{4-히드록시-9-[메틸에톡시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)아세테이트와 유사한 방식으로 제조하였다.

	명칭	LC/MS
	에틸 {4-[4-(4-히드록시-9-(에틸옥시)-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세테이트	Rt=3.51 [MH] ⁺ 406
	에틸 {4-[4-(4-(에틸옥시)-9-히드록시-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세테이트	Rt=3.56 [MH] ⁺ 420

<337>

	에틸 {4-[4-(4-(에틸옥시)-9-히드록시-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)-3-플루오로페닐}아세테이트	Rt=3.50 [MH] ⁺ 437.99
	에틸 {4-[4-(4-(에틸옥시)-9-히드록시-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)-2-플루오로페닐}아세테이트	Rt=3.63 [MH] ⁺ 438
	에틸 {3-플루오로-4-[4-(4-히드록시-1,3-디옥소-9-(프로필옥시)-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세테이트	Rt=3.76 [MH] ⁺ 450
	에틸 {2-플루오로-4-[4-(4-히드록시-1,3-디옥소-9-(프로필옥시)-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세테이트	Rt=3.81 [MH] ⁺ 450
	에틸 {3-플루오로-4-[4-(4-히드록시-9-[(1-에틸에틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세테이트	Rt=3.69 [MH] ⁺ 450
	에틸 {2-플루오로-4-[4-(4-히드록시-9-[(1-에틸에틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세테이트	Rt=3.74 [MH] ⁺ 452

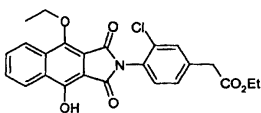
<338>

<339>

실명예 16

<340>

에틸 {3-클로로-4-[4-(4-(에틸옥시)-9-히드록시-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세테이트



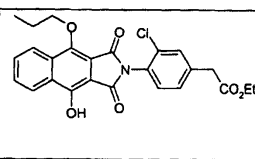
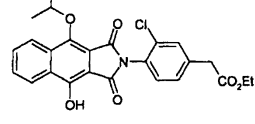
<341>

<342>

아르곤 대기하에 -78°C로 냉각된 DCM (40 ml) 중 에틸 {3-클로로-4-[4-(4-(에틸옥시)-1,3-디옥소-9-[(페닐메틸)옥시]-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세테이트 (1.75 g, 3.22 mmol)의 용액에 보론 트리브로마이드 (0.31 ml, 3.22 mmol)를 적가하였다. -78°C에서 12분 동안 교반하였다. 추가의 보론 트리브로마이드 (0.31 ml, 3.22 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 물로 킨칭하고, 실온으로 가온하였다. 이를 소수성 프리팅을 사용하여 DCM으로 2회 추출하였다. 유기상을 황색 고체로 증발시켰다. 이를 헥산 중 에틸 아세테이트 (0에서 60%로)로 용리시키는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 오렌지색 오일상 고체로서의 표제 화합물을 얻었다 (0.920 g, 2.03 mmol). LC/MS: Rt=3.65, [MH]⁺ 454.

<343>

하기 화합물은 적절한 출발 물질을 사용하여 에틸 {3-클로로-4-[4-(4-(에틸옥시)-9-히드록시-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세테이트와 유사한 방식으로 제조하였다.

	명칭	LC/MS
	에틸 {3-클로로-4-[4-히드록시-1,3-디옥소-9-(프로필옥시)-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세테이트	Rt=3.80 [MH] ⁺ 468
	에틸 (3-클로로-4-(4-히드록시-9-(1-메틸에틸)옥시)-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)페닐}아세테이트	Rt=3.77 [MH] ⁺ 468

<344>

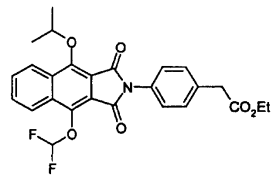
<345>

설명예 17

<346>

에틸 (4-{4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-[메틸에톡시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)아세테이트

<347>



<348>

디메틸포름아미드 (10 ml) 중 에틸 (4-{4-히드록시-9-[메틸에톡시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)아세테이트 (0.25 g, 0.577 mmol)의 용액에 칼륨 카르보네이트 (0.120 g, 0.866 mmol)를 첨가한 후에, 칼륨 요오다이드 (0.048 g, 0.289 mmol)를 첨가하였다. 클로로(디플루오로)메탄을 80℃에서 2시간 동안 용액을 통해 버블링시켰다. 버블링을 중지하고, 25시간 동안 가열을 계속하였다. 냉각된 혼합물을 2× 에틸 아세테이트와 염수 사이에 분배시키고, 합한 유기물을 물로 세척하고, 나트륨 술페이트로 건조시키고, 황색 오일로 증발시켰다. 이를 핵산 중 에틸 아세테이트 (0에서 30%)로 용리시키는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다 (0.142 g, 0.294 mmol). LC/MS: Rt=3.82, [MH]⁺ 484.

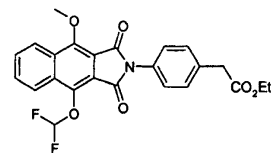
<349>

설명예 18

<350>

에틸 {4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(메틸옥시)-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세테이트

<351>

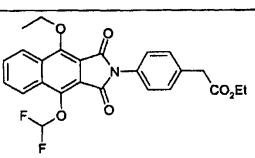
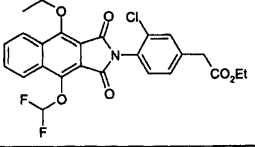
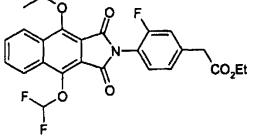


<352>

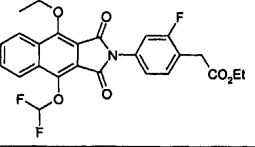
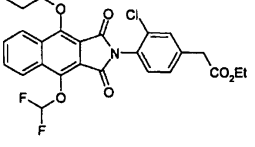
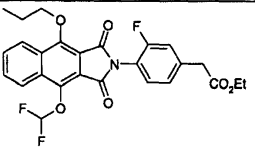
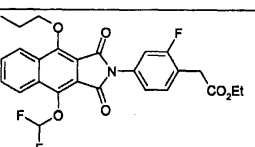
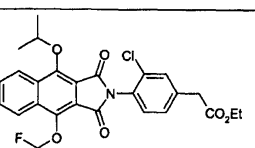
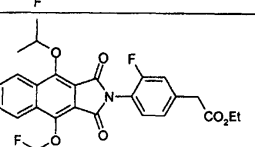
디메틸포름아미드 (25 ml) 중 에틸 {4-[4-히드록시-9-(메틸옥시)-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세테이트 (0.700 g, 1.73 mmol)의 용액에 나트륨 카르보네이트 (0.220 g, 2.07 mmol)를 첨가한 후에, 나트륨 클로로디플루오로아세테이트 (0.315 g, 2.07 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 100℃로 가열하였다. 추가의 나트륨 카르보네이트 (0.220 g, 2.07 mmol) 및 나트륨 클로로디플루오로아세테이트 (0.315 g, 2.07 mmol)를 첨가하고, 2시간 동안 가열을 계속하고, 동일한 양을 다시 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하였다. 생성된 베이지색 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하였다. 이를 진공하에 건조시켰다 (0.680 g, 1.49 mmol). LC/MS: Rt=3.62, [MH]⁺ 456.

<353>

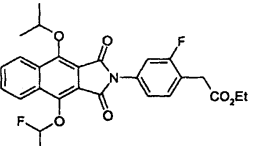
하기 화합물은 적절한 출발 물질을 사용하여 에틸 {4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(메틸옥시)-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세테이트와 유사한 방식으로 제조하였다.

	명칭	LC/MS
	에틸 {4-[4- [(디플루오로메틸)옥시]- 9-(에틸옥시)-1,3-디옥소- 1,3-디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2- 일]페닐}아세테이트	Rt=3.77 [MH] ⁺ 470
	에틸 {3-클로로-4-[4- [(디플루오로메틸)옥시]- 9-(에틸옥시)-1,3-디옥소- 1,3-디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2- 일]페닐}아세테이트	Rt=3.69 [MH] ⁺ 503.89
	에틸 {4-[4- [(디플루오로메틸)옥시]- 9-(에틸옥시)-1,3-디옥소- 1,3-디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2-일]- 3-플루오로페닐}아세테이트	Rt=3.73 [MH] ⁺ 488

<354>

	에틸 {4-[4- [(디플루오로메틸)옥시]- 9-(에틸옥시)-1,3-디옥소- 1,3-디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2-일]- 2-플루오로페닐} 아세테이트	Rt=3.62 [MH] ⁺ 488
	에틸 {3-클로로-4-[4- [(디플루오로메틸)옥시]- 1,3-디옥소-9- (프로필옥시)-1,3- 디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2- 일]페닐}아세테이트	Rt=3.86 [MH] ⁺ 516
	에틸 {4-[4- [(디플루오로메틸)옥시]- 1,3-디옥소-9- (프로필옥시)-1,3- 디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2-일]- 3-플루오로페닐} 아세테이트	Rt=3.83 [MH] ⁺ 502
	에틸 {4-[4- [(디플루오로메틸)옥시]- 1,3-디옥소-9- (프로필옥시)-1,3- 디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2-일]- 2-플루오로페닐}아세테이트	Rt=3.85 [MH] ⁺ 502
	에틸 {3-클로로-4-[4- [(디플루오로메틸)옥시]- 9-[(1-메틸)에틸]옥시]- 1,3-디옥소-1,3-디히드로- 2H-벤조[f]이소인돌-2- 일]페닐}아세테이트	Rt=3.84 [MH] ⁺ 516
	에틸 {4-[4- [(디플루오로메틸)옥시]- 9-[(1-메틸)에틸]옥시]- 1,3-디옥소-1,3-디히드로- 2H-벤조[f]이소인돌-2- 일]-3- 플루오로페닐}아세테이트	Rt=3.76 [MH] ⁺ 502

<355>

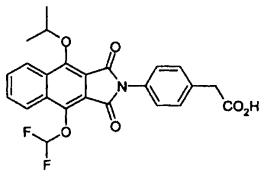
	에틸 {4-[4- [(디플루오로메틸)옥시]- 9-[(1-메틸)에틸]옥시]- 1,3-디옥소-1,3-디히드로- 2H-벤조[f]이소인돌-2- 일]-2- 플루오로페닐}아세테이트	Rt=3.75 [MH] ⁺ 502
---	--	----------------------------------

<356>

<357>

실시예 8

<358> (4-{4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-[(1-메틸에틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)아세트산



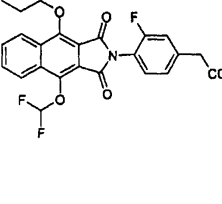
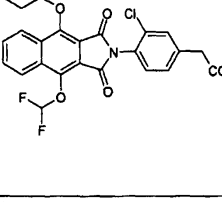
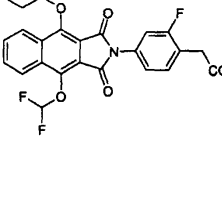
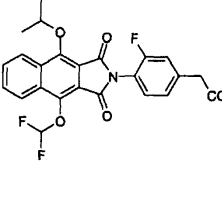
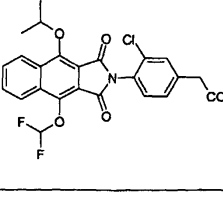
<359>

<360> 에틸 (4-{4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-[(1-메틸에틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)아세테이트 (0.14 g, 0.289 mmol)를 아세트산:2 N 수성 염산의 1:1 혼합물 (8 ml) 중에서 1시간 동안 100 °C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 물을 첨가하는 동안, 생성된 백색 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하였다. 이를 진공 오븐에서 건조시켜 표제 화합물을 얻었다 (0.120 g, 0.026 mmol). LC/MS: Rt=3.36, [MH]⁺ 456.

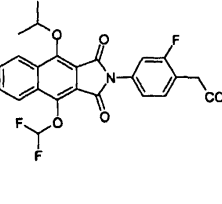
<361> 하기 화합물은 적절한 출발 물질을 사용하여 (4-{4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-[(1-메틸에틸)옥시]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)아세트산과 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예	구조식	명칭	LC/MS
실시예 9		{4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(에틸옥시)-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)아세트산	Rt=3.29 [MH] ⁺ 442
실시예 10		{4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(메틸옥시)-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)아세트산	Rt=3.14 [MH] ⁺ 428
실시예 11		{4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(에틸옥시)-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-3-플루오로페닐)아세트산	Rt=3.33 [MH] ⁺ 460
실시예 12		{3-클로로-4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(에틸옥시)-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일}페닐)아세트산	Rt=3.33 [MH] ⁺ 476
실시예 13		{4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(에틸옥시)-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-2-플루오로페닐)아세트산	Rt=3.25 [MH] ⁺ 460

<362>

<p>실시예 14</p>		<p>{4-[4- [(디플루오로메틸)옥시]- 1,3-디옥소-9- (프로필옥시)-1,3- 디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2-일]- 3-플루오로페닐}아세트산</p>	<p>Rt=3.39 [MH]⁺474</p>
<p>실시예 15</p>		<p>{3-클로로-4-[4- [(디플루오로메틸)옥시]- 1,3-디옥소-9- (프로필옥시)-1,3- 디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2- 일]페닐}아세트산</p>	<p>Rt=3.51 [MH]⁺490</p>
<p>실시예 16</p>		<p>{4-[4- [(디플루오로메틸)옥시]- 1,3-디옥소-9- (프로필옥시)-1,3- 디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2-일]- 2-플루오로페닐}아세트산</p>	<p>Rt=3.41 [MH]⁺474</p>
<p>실시예 17</p>		<p>{4-(4- [(디플루오로메틸)옥시]- 9-[(1-메틸에틸)옥시]- 1,3-디옥소-1,3-디히드로- 2H-벤조[f]이소인돌-2- 일)-3- 플루오로페닐}아세트산</p>	<p>Rt=3.34 [MH]⁺474</p>
<p>실시예 18</p>		<p>{3-클로로-4-[4- [(디플루오로메틸)옥시]- 9-[(1-메틸에틸)옥시]- 1,3-디옥소-1,3-디히드로- 2H-벤조[f]이소인돌-2- 일]페닐}아세트산</p>	<p>Rt=3.41 [MH]⁺490</p>

<363>

<p>실시예 19</p>		<p>{4-(4- [(디플루오로메틸)옥시]- 9-[(1-메틸에틸)옥시]- 1,3-디옥소-1,3-디히드로- 2H-벤조[f]이소인돌-2- 일)-2- 플루오로페닐}아세트산</p>	<p>Rt=3.36 [MH]⁺474</p>
-------------------	---	--	--

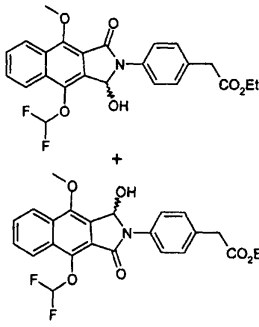
<364>

<365>

설명예 19

<366>

에틸 {4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-1-히드록시-9-(메틸옥시)-3-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세테이트 및 에틸 {4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-3-히드록시-9-(메틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세테이트



<367>

<368>

에탄올 (4 ml) 및 테트라히드로푸란 (8 ml) 중 에틸 {4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(메틸옥시)-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐]아세테이트 (0.455 g, 1.00 mmol)의 용액에 나트륨 보로하이드라이드 (0.114 g, 3.0 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 후에, 추가량의 나트륨 보로하이드라이드 (0.114 g, 3.0 mmol)를 첨가하고, 1시간 동안 실온에서 교반을 계속하였다. 혼합물을 포화 암모늄 클로라이드 수용액으로 킨칭한 후에, 증발시켰다. 이를 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 증발시켜 조질의 생성물을 얻었다 (0.515 g, 1.13 mmol). LC/MS: Rt=3.21 및 3.26, [MH]⁺ 457.97.

<369>

하기 화합물은 적절한 출발 물질을 사용하여 에틸 {4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-1-히드록시-9-(메틸옥시)-3-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐]아세테이트 및 에틸 {4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-3-히드록시-9-(메틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐]아세테이트와 유사한 방식으로 제조하였다.

	명칭	LC/MS
	<p>에틸 {4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(메틸옥시)-1-히드록시-3-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-3-플루오로페닐]아세테이트</p> <p>에틸 {4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(메틸옥시)-3-히드록시-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-3-플루오로페닐]아세테이트</p>	<p>Rt=3.35, 3.38 [MH]⁺490</p>
	<p>에틸 {3-클로로-4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(메틸옥시)-1-히드록시-3-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐]아세테이트</p> <p>에틸 {3-클로로-4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(메틸옥시)-3-히드록시-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐]아세테이트</p>	<p>Rt=3.43, 3.47 [MH]⁺506</p>

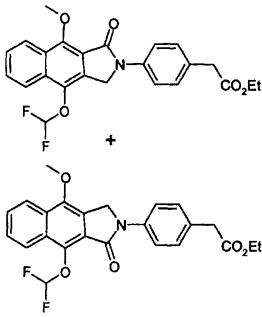
<370>

	<p>에틸 {4-[4- [(디플루오로메틸)옥시]-9- (에틸옥시)-1-히드록시-3- 옥소-1,3-디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2-일]-2- 플루오로페닐}아세테이트</p> <p>에틸 {4-[4- [(디플루오로메틸)옥시]-9- (에틸옥시)-3-히드록시-1- 옥소-1,3-디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2-일]-2- 플루오로페닐}아세테이트</p>	<p>Rt=3.43 [MH]⁺490</p>
	<p>에틸 {3-클로로-4-[4- [(디플루오로메틸)옥시]-1- 히드록시-3-옥소-9- (프로필옥시)-1,3-디히드로- 2H-벤조[f]이소인돌-2- 일]페닐}아세테이트</p> <p>에틸 {3-클로로-4-[4- [(디플루오로메틸)옥시]-3- 히드록시-1-옥소-9- (프로필옥시)-1,3-디히드로- 2H-벤조[f]이소인돌-2- 일]페닐}아세테이트</p>	<p>Rt=3.60 [MH]⁺520</p>
	<p>에틸 {4-[4- [(디플루오로메틸)옥시]-1- 히드록시-3-옥소-9- (프로필옥시)-1,3-디히드로- 2H-벤조[f]이소인돌-2-일]- 3-플루오로페닐}아세테이트</p> <p>에틸 {4-[4- [(디플루오로메틸)옥시]-3- 히드록시-1-옥소-9- (프로필옥시)-1,3-디히드로- 2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-3- 플루오로페닐}아세테이트</p>	<p>Rt=3.52 [MH]⁺504</p>

	<p>에틸 {4-[4- [(디플루오로메틸)옥시]-1- 히드록시-3-옥소-9- (프로필옥시)-1,3-디히드로- 2H-벤조[f]이소인돌-2-일]- 2-플루오로페닐]아세테이트</p> <p>에틸 {4-[4- [(디플루오로메틸)옥시]-3- 히드록시-1-옥소-9- (프로필옥시)-1,3-디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2-일]-2- 플루오로페닐]아세테이트</p>	<p>Rt=3.64 [MH]⁺504</p>
	<p>에틸 (3-클로로-4-(4- [(디플루오로메틸)옥시]-1- 히드록시-9-[(1- 메틸에틸)옥시]-3-옥소-1,3- 디히드로-2H-벤조[f]이소인돌- 2-일)페닐]아세테이트</p> <p>에틸 (3-클로로-4-(4- [(디플루오로메틸)옥시]-3- 히드록시-9-[(1- 메틸에틸)옥시]-1-옥소-1,3- 디히드로-2H-벤조[f]이소인돌- 2-일)페닐]아세테이트</p>	<p>Rt=3.53 [MH]⁺520</p>
	<p>에틸 (4-(4- [(디플루오로메틸)옥시]-1- 히드록시-9-[(1- 메틸에틸)옥시]-3-옥소-1,3- 디히드로-2H-벤조[f]이소인돌- 2-일)-3-플루오로페닐) 아세테이트</p> <p>에틸 (4-(4- [(디플루오로메틸)옥시]-3- 히드록시-9-[(1- 메틸에틸)옥시]-1-옥소-1,3- 디히드로-2H-벤조[f]이소인돌- 2-일)-3-플루오로페닐) 아세테이트</p>	<p>Rt=3.44 [MH]⁺504</p>
	<p>에틸 (4-(4- [(디플루오로메틸)옥시]-1- 히드록시-9-[(1- 메틸에틸)옥시]-3-옥소-1,3- 디히드로-2H-벤조[f]이소인돌- 2-일)-2-플루오로페닐) 아세테이트</p> <p>에틸 (4-(4- [(디플루오로메틸)옥시]-3- 히드록시-9-[(1- 메틸에틸)옥시]-1-옥소-1,3- 디히드로-2H-벤조[f]이소인돌- 2-일)-2-플루오로페닐) 아세테이트</p>	<p>Rt=3.57 [MH]⁺504</p>

실명예 20

에틸 {4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(메틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐]아세테이트 및 에틸 {4-[9-[(디플루오로메틸)옥시]-4-(메틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐]아세테이트



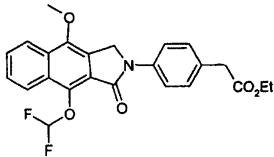
<376>

<377>

0℃로 냉각된 트리플루오로아세트산 (5 ml) 중 에틸 {4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-3-히드록시-9-(메틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세테이트 및 에틸 {4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-1-히드록시-9-(메틸옥시)-3-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세테이트 (0.457 g, 1.00 mmol)의 용액에 트리에틸실란 (0.089 ml, 0.561 mmol)을 첨가하였다. 0℃에서 15분 동안 교반을 계속한 후에, 혼합물을 증발시켰다. 조질의 혼합물을 헥산 중 에틸 아세테이트 (0에서 30%로)로 용리시키는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하였다. 이후에, 이성질체들을 초임계 유체 크로마토그래피를 사용하여 분리시켰다.

<378>

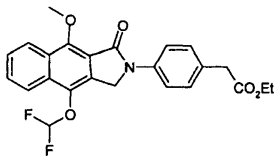
에틸 {4-[9-[(디플루오로메틸)옥시]-4-(메틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세테이트 (0.036 g, 0.082 mmol). LC/MS: Rt=3.75, [MH]⁺ 442



<379>

<380>

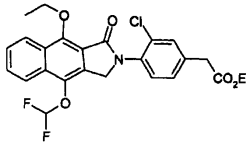
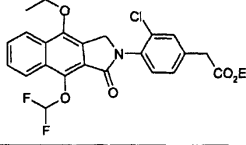
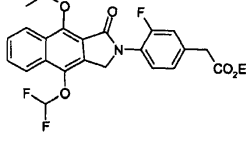
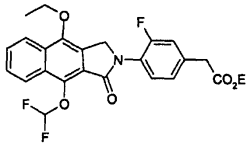
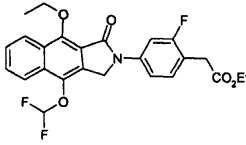
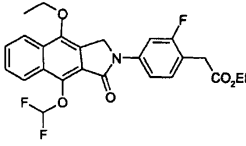
에틸 {4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(메틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세테이트 (0.036 g, 0.082 mmol). LC/MS: Rt=3.60, [MH]⁺ 442

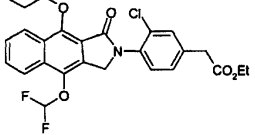
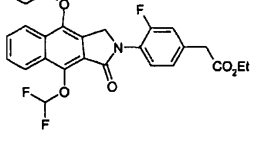
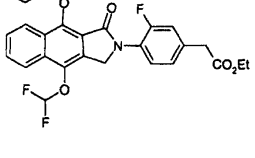
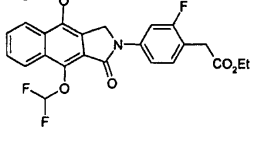
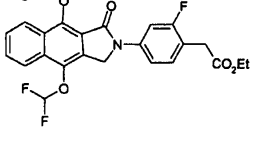
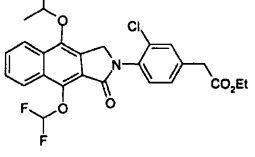


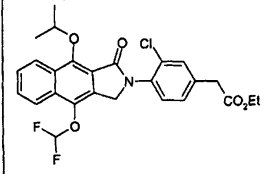
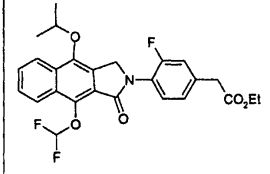
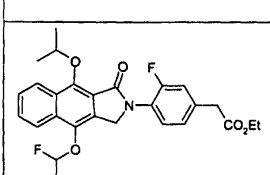
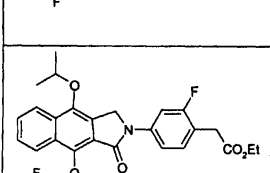
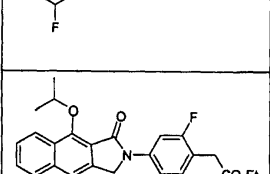
<381>

<382>

하기 화합물은 적절한 출발 물질을 사용하여 에틸 {4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(메틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세테이트 및 에틸 {4-[9-[(디플루오로메틸)옥시]-4-(메틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세테이트와 유사한 방식으로 제조하였고, 이성질체들은 고성능 액체 크로마토그래피 또는 초임계 유체 크로마토그래피를 사용하여 분리시켰다.

	명칭	LC/MS
	에틸 {3-클로로-4-[4- [(디플루오로메틸)옥시]- 9-(에틸옥시)-1-옥소- 1,3-디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2- 일]페닐}아세트레이트	Rt=3.69 [MH] ⁺ 490
	에틸 {3-클로로-4-[9- [(디플루오로메틸)옥시]- 4-(에틸옥시)-1-옥소- 1,3-디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2- 일]페닐}아세트레이트	Rt=3.75 [MH] ⁺ 490
	에틸 {4-[4- [(디플루오로메틸)옥시]- 9-(에틸옥시)-1-옥소- 1,3-디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2- 일]-3- 플루오로페닐}아세트레이트	Rt=3.60 [MH] ⁺ 474
	에틸 {4-[9- [(디플루오로메틸)옥시]- 4-(에틸옥시)-1-옥소- 1,3-디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2- 일]-3-플루오로페닐} 아세트레이트	Rt=3.65 [MH] ⁺ 474
	에틸 {4-[4- [(디플루오로메틸)옥시]- 9-(에틸옥시)-1-옥소- 1,3-디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2- 일]-2-플루오로페닐} 아세트레이트	Rt=3.70 [MH] ⁺ 474
	에틸 {4-[9- [(디플루오로메틸)옥시]- 4-(에틸옥시)-1-옥소- 1,3-디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2- 일]-2-플루오로페닐} 아세트레이트	Rt=3.73 [MH] ⁺ 474

	<p>에틸 {3-클로로-4-[(4- [(디플루오로메틸)옥시]- 1-옥소-9-(프로필옥시)- 1,3-디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2- 일]페닐}아세테이트</p>	<p>Rt=3.83 [MH]⁺504</p>
	<p>에틸 {4-[(9- [(디플루오로메틸)옥시]- 1-옥소-4-(프로필옥시)- 1,3-디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2- 일]-3- 플루오로페닐}아세테이트</p>	<p>Rt=3.89 [MH]⁺488</p>
	<p>에틸 {4-[(4- [(디플루오로메틸)옥시]- 1-옥소-9-(프로필옥시)- 1,3-디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2- 일]-3- 플루오로페닐}아세테이트</p>	<p>Rt=3.84 [MH]⁺488</p>
	<p>에틸 {4-[(9- [(디플루오로메틸)옥시]- 1-옥소-4-(프로필옥시)- 1,3-디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2- 일]-2- 플루오로페닐}아세테이트</p>	<p>Rt=3.93 [MH]⁺488</p>
	<p>에틸 {4-[(4- [(디플루오로메틸)옥시]- 1-옥소-9-(프로필옥시)- 1,3-디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2- 일]-2- 플루오로페닐}아세테이트</p>	<p>Rt=3.93 [MH]⁺488</p>
	<p>에틸 {3-클로로-4-[(9- [(디플루오로메틸)옥시]- 4-[(1- 메틸에틸)옥시]-1- 옥소-1,3-디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2- 일]페닐}아세테이트</p>	<p>Rt=3.81 [MH]⁺504</p>

	에틸 (3-클로로-4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-[(1-메틸에틸)옥시]-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐)아세테이트	Rt=3.76 [MH] ⁺ 504
	에틸 (4-(9-[(디플루오로메틸)옥시]-4-[(1-메틸에틸)옥시]-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)-3-플루오로페닐)아세테이트	Rt=3.77 [MH] ⁺ 488
	에틸 (4-(4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-[(1-메틸에틸)옥시]-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)-3-플루오로페닐)아세테이트	Rt=3.73 [MH] ⁺ 488
	에틸 (4-(9-[(디플루오로메틸)옥시]-4-[(1-메틸에틸)옥시]-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)-2-플루오로페닐)아세테이트	Rt=3.88 [MH] ⁺ 488
	에틸 (4-(4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-[(1-메틸에틸)옥시]-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일)-2-플루오로페닐)아세테이트	Rt=3.91 [MH] ⁺ 488

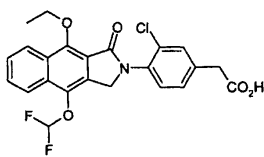
<385>

<386>

실시예 20

<387>

{3-클로로-4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(에틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세트산



<388>

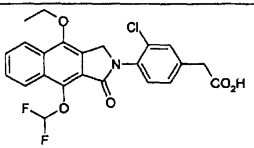
<389>

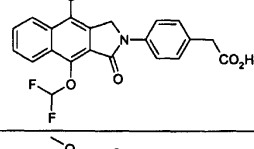
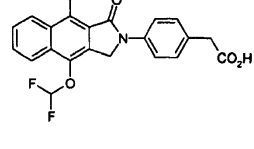
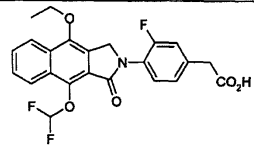
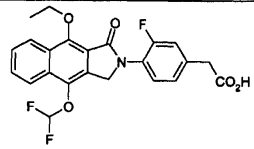
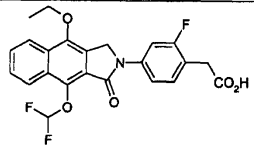
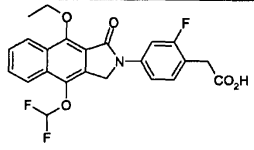
에틸

{3-클로로-4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(에틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세트산 (0.141 g, 0.288 mmol)를 2 N 나트륨 히드록시드:에탄올의 1:1 혼합물 (6 ml) 중에서 1.5시간 동안 가열 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 에탄올을 증발시키고, 혼합물을 2 N 수성 염산으로 산성화시켰다. 생성된 백색 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 얻었다 (0.125 g, 0.271 mmol). LC/MS: Rt=3.19, [MH]⁺ 462.

<390>

하기 화합물은 적절한 출발 물질을 사용하여 {3-클로로-4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(에틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세트산과 유사한 방식으로 제조하였다. 일부 화합물에 에틸 아세테이트 추출을 수반한 별도의 수성 후처리를 수행한 후에, MDAP에 의해 정제하거나 (*로 나타냄), 또는 디에틸 에테르로 분쇄함으로써 정제하였다 (#로 나타냄).

실시예	명칭	LC/MS
21	 <p>{3-클로로-4-[9-[(디플루오로메틸)옥시]-4-(에틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세트산</p>	Rt=3.28 [MH] ⁺ 462

실시예 22	 <p>{4-[9-[(디플루오로메틸)옥시]-4-(메틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세트산</p>	Rt=3.16 [MH] ⁺ 414
실시예 23	 <p>{4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(메틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]페닐}아세트산</p>	Rt=3.11 [MH] ⁺ 414
실시예 24	 <p>{4-[9-[(디플루오로메틸)옥시]-4-(에틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-3-플루오로페닐}아세트산</p>	Rt=3.20 [MH] ⁺ 446
실시예 25	 <p>{4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(에틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-3-플루오로페닐}아세트산</p>	Rt=3.10 [MH] ⁺ 446
실시예 26	 <p>{4-[9-[(디플루오로메틸)옥시]-4-(에틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-2-플루오로페닐}아세트산*</p>	Rt=3.31 [MH] ⁺ 446
실시예 27	 <p>{4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(에틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-2-플루오로페닐}아세트산#</p>	Rt=3.28 [MH] ⁺ 446

<391>

<392>

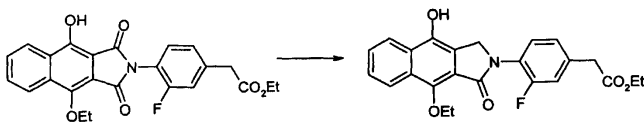
실시예 34		(3-클로로-4-(4- [(디플루오로메틸)옥시]- 9-[(1-메틸에틸)옥시]-1- 옥소-1,3-디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2- 일)페닐)아세트산*	Rt=3.32 [MH] ⁺ 476
실시예 35		(4-{9- [(디플루오로메틸)옥시]- 4-[(1-메틸에틸)옥시]- 1-옥소-1,3-디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2-일}- 3-플루오로페닐)아세트산*	Rt=3.32 [MH] ⁺ 460
실시예 36		(4-{4- [(디플루오로메틸)옥시]- 9-[(1-메틸에틸)옥시]- 1-옥소-1,3-디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2-일}- 3-플루오로페닐)아세트산*	Rt=3.36 [MH] ⁺ 460
실시예 37		(4-{9- [(디플루오로메틸)옥시]- 4-[(1-메틸에틸)옥시]- 1-옥소-1,3-디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2-일}- 2-플루오로페닐)아세트산*	Rt=3.44 [MH] ⁺ 460
실시예 38		(4-{4- [(디플루오로메틸)옥시]- 9-[(1-메틸에틸)옥시]- 1-옥소-1,3-디히드로-2H- 벤조[f]이소인돌-2-일}- 2-플루오로페닐)아세트산*	Rt=3.41 [MH] ⁺ 460

<394>

<395> {4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(에틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-3-플루오로페닐}아세트산 [실시예 25]은 또한 위치선택적 방법론을 사용하여 하기와 같이 편리하게 제조하였다:

<396> **설명예 21**

<397> 에틸 {4-[9-(에틸옥시)-4-히드록시-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-3-플루오로페닐}아세테이트

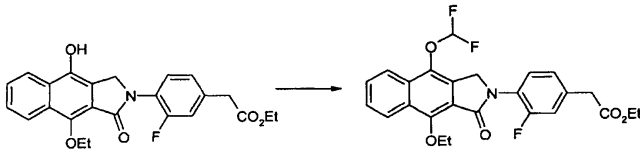


<398>

<399> 아르곤 대기하에 THF (50 ml) 중 에틸 {4-[4-(에틸옥시)-9-히드록시-1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-3-플루오로페닐}아세테이트 (2.50 g, 5.72 mmol)의 용액에 나트륨 보로하이드라이드 (0.217 g, 5.72 mmol)를 첨가한 후에, 보란 THF 복합체 용액 (THF 중 1.0 M, 5.72 ml, 5.72 mmol)을 첨가하였다. 이를 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 추가 5.72 mmol의 나트륨 보로하이드라이드 및 보란 THF 복합체를 반응 혼합물에 첨가하고, 2시간 동안 교반을 계속하였다. 최종적으로, 추가 2.86 mmol의 나트륨 보로하이드라이드 및 보란 THF 복합체를 첨가하고, 반응이 완료될 때까지 1.5시간 동안 교반을 계속하였다. 이를 에틸 아세테이트 (100 ml) 및 메탄올 (3 ml)로 킨칭한 후에, 2 N HCl (100 ml)로 세척하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (200 ml)로 재추출하였다. 합한 유기물을 염수 (200 ml)로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 얻은 황색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다 (2.45 g, 5.79 mmol). LC/MS: Rt=3.04, [MH]⁺ 424.

<400> **설명예 22**

<401> 에틸 {4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(에틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-3-플루오로페닐}아세테이트



<402>

<403>

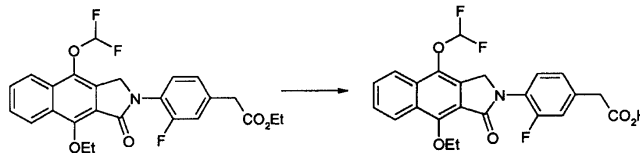
DMF (30 ml) 중 에틸 {4-[9-(에틸옥시)-4-히드록시-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-3-플루오로페닐}아세테이트 (2.40 g, 5.67 mmol)의 용액에 나트륨 클로로디플루오로아세테이트 (1.72 g, 11.34 mmol) 및 나트륨 카르보네이트 (1.20 g, 11.34 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 100°C로 가열하였다. 추가의 나트륨 클로로디플루오로아세테이트 (1.72 g, 11.34 mmol)를 첨가하고, 1.5시간 동안 가열을 계속하고, 동일한 양을 다시 첨가하고, 30분 동안 가열을 계속하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 ×2와 물 사이에 분배시켰다. 합한 유기물을 물 ×3 및 염수로 세척하였다. 이를 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과시키고, 갈색 오일로 증발시켰다. 이를 헥산 중 에틸 아세테이트 (5에서 40%)로 용리시키는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다 (0.60 g, 1.27 mmol). LC/MS: Rt=3.49, [MH]⁺ 474.

<404>

실시예 25

<405>

{4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(에틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-3-플루오로페닐}아세트산



<406>

<407>

에틸 {4-[4-[(디플루오로메틸)옥시]-9-(에틸옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[f]이소인돌-2-일]-3-플루오로페닐}아세테이트 (0.60 g, 1.27 mmol)를 아세트산:2 N 수성 염산의 1:1 혼합물 (20 ml) 중에서 50분 동안 100°C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 물을 첨가하는 동안, 생성된 백색 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 얻었다 (0.516 g, 1.09 mmol). LC/MS: Rt=3.13, [MH]⁺ 446.

¹H-NMR (DMSO) 88.42 (1H, ddd, J=8.4,1.1,0.6Hz), 88.12 (1H, d, J=8.5Hz), 87.84 (1H, ddd, J=8.2,6.9,1.3Hz), 87.74 (1H, ddd, J=8.4, 6.8, 1.2Hz), 87.63 (1H, t, J=8.1Hz), δ 7.32 (1H, dd, 11.5,1.9Hz), 87.22 (1H, dd, 8.1,1.8Hz), 87.30 (1H, t, 73.6Hz), 85.06 (2H, s), δ 4.50 (2H, q, J=7.0Hz), 83.67 (2H, s), 81.44 (3H, t, 7.0Hz).

<408>

<409>

생물학적 데이터

<410>

재조합 인간 프로스타노이드 EP₄ 수용체 (HEK-EP₄ 세포)를 발현시키는 HEK-293(T) 세포를 사용하여 연구를 수행하였다. 세포를 글루타맥스(glutamax) II (김코(Gibco))를 함유하고 10% 소 태아 혈청 및 0.4 mg/ml의 G418 이 보강된 DMEM-F12/F12 중에서 단층 배양으로 성장시켰다. 실험하기 전에 24시간 30분 동안 HEK-EP₄ 세포를 10 μM 인도메타신으로 전처리시키고, 10 μM 인도메타신을 함유하는 버신(Versene)을 사용하여 수확하였다. 세포를 1×10⁶ 세포/ml에서 분석 완충액 (DMEM:F12, 10 μM 인도메타신 및 200 μM IBMX) 중에 재현탁시키고, 37°C에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 이후에, 50 μl의 세포를 50 μl의 효능제 (화학식 I의 화합물)에 첨가하고, 37°C에서 4분 동안 인큐베이션한 후에, 100 μl의 1% 트리톤(triton) X-100으로 반응을 중지시켰다. 세포 용해물 중의 cAMP 수준을 경쟁 결합 분석을 사용하여 측정하였다. 이 분석에서, 단백질 키나제 A의 결합 서브 유닛에 결합하는 3H-cAMP (아머삼(Amersham))을 억제하는 세포 용해물의 능력을 측정하고, 표준 곡선으로부터 cAMP 수준을 계산하였다. 각 화합물에 대한 데이터를 10 nM 최대 농도의 표준 효능제 PGE2에 대한 반응의 백분율(%)로 나타내었다. 각 화합물에 대하여, 그 최대 반응의 50%를 유도하는 화합물의 최대 반응 및 농도를 계산하였다. 고유 활성은 PGE2에 대한 최대 반응에 대해 나타내었다. 달리 나타내지 않는다면, 시약들은 시그마(Sigma)로부터 상업적으로 구입하였다.

<411> 본 발명의 실시예는 상기 언급된 분석으로 시험되었고, 6.1 이상의 pEC₅₀ 값을 나타내었다. 특정 실시예에서는 7 이상의 pEC₅₀ 및 50% 이상의 고유 활성을 나타내었다.