

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷

C07C 59/66

C07C 59/68

C07C 323/20

A61K 31/44

(11) 공개번호 10-2005-0030624

(43) 공개일자 2005년03월30일

(21) 출원번호 10-2004-7020583

(22) 출원일자 2004년12월17일

번역문 제출일자 2004년12월17일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/006415

국제출원출원일자 2003년06월18일

(87) 국제공개번호 WO 2004/000315

국제공개일자 2003년12월31일

(30) 우선권주장 0214149.7 2002년06월19일 영국(GB)

(71) 출원인 스미스클라인 비참 코포레이션
미국 펜실베니아 필라델피아 프랭클린 플라자 1

(72) 발명자 햄렛, 크리스토퍼, 칼스, 프레드릭

영국 에스지1 2엔와이 허트포드셔 스티버니지 건넬스 우드 로드 클

락소스미스클라인

벨, 리차드

영국 에스지1 2엔와이 허트포드셔 스티버니지 건넬스 우드 로드 클

락소스미스클라인

베스위크, 폴, 존

영국 에스지1 2엔와이 허트포드셔 스티버니지 건넬스 우드 로드 클

락소스미스클라인

고스미니, 로메인, 룩, 마리에

프랑스 에프-91940 레스 울리스 아베뉴 듀 케백 25 채. 아. 드 코우르

타보우프 센트레 드 르체르체스 라베레토리 글락소스미스클라인

킹, 니겔, 폴

영국 씨엠19 5에이더블유 에섹스 할로우 써드 애브뉴 뉴 프론티어스

싸이언스 파크 글락소스미스클라인

파텔, 비풀쿠마르, 칸립헤이

영국 에스지1 2엔와이 허트포드셔 스티버니지 건넬스 우드 로드 클

락소스미스클라인

그리미스, 리차드, 마틴

영국 에스지1 2엔와이 허트포드셔 스티버니지 건넬스 우드 로드 클

락소스미스클라인

(74) 대리인 남상선

심사청구 : 없음

(54) H P P A R 활성화제로서 사용되는 폐닐알칸산 및 폐닐옥시알칸산 유도체

명세서

기술분야

본 발명은 특정한 신규의 화합물에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 사람 폐록시솜 종식제 활성화된 수용체(human peroxisome proliferator activated receptor, "hPPAR")를 활성화시키는 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이의 화합물을 제조하는 방법, 이의 의약적 용도, 이들을 함유하는 약제 조성물 및 PPAR 매개 질병 또는 질환을 예방 또는 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

배경기술

여러가지 독립적인 위험 인자들은 심장혈관 질병과 관련이 있다. 이들은 고혈압, 증가된 피브리노겐 수준, 높은 수준의 트리글리세리드, 상승된 LDL 콜레스테롤, 상승된 총 콜레스테롤, 및 낮은 수준의 HDL 콜레스테롤을 포함한다. HMG CoA 환원효소 억제제 ("스타틴")는 높은 LDL-c 수준을 특징으로 하는 질환을 치료하는데 유용하다. LDL-c 수준을 낮추는 것이 일부 환자들, 특히 정상적인 LDL-c 수준을 가지고 있는 환자들에서는 심장혈관 질병의 위험을 감소시키기에는 충분하지 못하다는 것이 밝혀져 있다. 이런 집단 풀(pool)은 낮은 HDL-c의 독립적인 위험 인자에 의해 확인된다. 낮은 HDL-c 수준과 관련된 심장 혈관 질병의 위험의 증가는 총체적으로 볼 때는 아직은 약물치료에 의해 성공적으로 해결되지 못하고 있다 (Bisgaier, C. L.; Pape, M. E. *Curr. Pharm. Des.* 1998, 4, 53-70).

증후군 X (대사적 증후군을 포함)는 대략적으로 과(過)인슐린증, 비만, 하기의 상승된 수준: 트리글리세리드, 뇨산, 피브리노겐, 저밀도 LDL 입자, 및 플라스미노겐 활성화제 억제제 1 (PAI-1), 및 감소된 수준의 HDL-c를 포함한 비정상의 집합으로서 규정된다.

NIDDM은 인슐린 내성으로서 설명되는데, 그것은 골격근에 의한 변칙적인 글루코스 배설 및 글루코스 흡수의 감소를 유발한다. 이들 인자는 궁극적으로는 손상된 글루코스 내성 (IGT) 및 과인슐린증을 초래한다.

페록시솜 증식제 활성화된 수용체 (PPAR)는 리간드-활성화된 전사 인자들 중 스테로이드/레티노이드 수용체 수퍼페밀리에 속하는 오르판 (orphan) 수용체이다 (참조: Willson T. M. and Wahli, W., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 1, pp235-241 (1997) 및 Willson T. M. et al., *J. Med. Chem.*, 43, p527-549 (2000)). 길항제 리간드의 수용체에 대한 결합은 PPAR 표적 유전자에 의해 코드화된 mRNA의 발현 수준의 변화를 초래한다.

현재 세 개의 포유류 페록시솜 증식제 활성화된 수용체가 분리되어 있고, 각각 PPAR 알파, PPAR 감마, 및 PPAR 베타 (또는 NUC1 또는 PPAR 베타로도 공지됨)로 명명되었다. 이들 PPAR은 PPAR 반응 엘리먼트 (PPRE)로 불리는 DNA 서열 엘리먼트에 대한 결합에 의해 표적 유전자의 발현을 조절한다. 지금까지 PPRE는 지질 대사를 조절하는 단백질을 코드화하는 수많은 유전자의 인핸서에서 확인되었는데, 이것은 PPAR이 지방세포분화 시그널링 캐스케이드 및 지질 항상성에서 중추 역할을 한다는 것을 시사한다 (H. Keller and W. Wahli, *Trends Endocrinol. Metab* 291-296, 4 (1993)).

현재 티아졸리딘디온 부류의 약물이 PPAR 감마의 강력하고 선택적인 활성화제이고 적접 PPAR 감마 수용체에 결합하는 것으로 보고 되었으며 (J. M. Lehmann et al., *J. Biol. Chem.* 12953-12956, 270 (1995)), 이것은 PPAR 감마가 티아졸리딘디온의 치료적 작용에 대한 가능한 표적이라는 증거를 제공한다.

핵 수용체 PPAR γ 의 활성화제, 예컨대 로지클리티온은 임상에서 타입 2 당뇨병에 걸려 있는 환자에게서 인슐린 작용을 증강시키고, 혈청내 글루코스를 감소시키며, 혈청내 트리글리세리드의 수준을 감소시키는데 작지만 중요한 효과를 미치는 것으로 나타났다 (예컨대 D. E. Kelly et al., *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes*, 90-96, 5(2), (1998); M. D. Johnson et al., *Ann. Pharmacother.*, 337-348, 32 (3), (1997); 및 M. Leutenegger et al., *Curr. Ther. Res.*, 403-416, 58(7), (1997)).

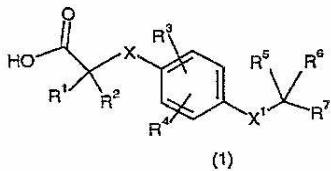
이런 트리글리세리드 저하 효과에 대한 메카니즘은 리포단백질 리파제 (LPL) 유전자 발현의 유도를 통하여 매우 낮은 밀도의 리포단백질 (VLDL)을 우선적으로 점점 더 제거하는 것으로 보여진다 (예컨대 B. Staels et al., *Arterioscler. Thromb., Vasc. Biol.*, 1756-1764, 17(9), (1997)).

피브레이트 (fibrate)는 혈청내 트리글리세리드를 20 내지 50 % 저하시키고, LDLc를 10 내지 15 % 저하시키며, LDL 입자의 크기를 아테롬을 더 발생시킬 수 있는 작은 밀도로부터 정상적인 밀도의 LDL로 이동시키고, HDLc를 10 내지 15 % 증가시킬 수 있는 부류의 약물이다. 혈청 지질에 미치는 피브레이트의 효과는 PPAR α 의 활성화를 통하여 중재되는 것을 나타내는 실험적 증거가 있다 (B. Staels et al., *Curr. Pharm. Des.*, 1-14, 3(1), (1997)). PPAR α 의 활성화는 감소된 트리글리세리드 합성과 VLDL 생성/분비를 유도하도록 지방산 이화작용을 증가시키고 간에서의 새로운 지방산 합성을 감소시키는 효소의 전사를 초래한다. 또한 PPAR α 활성화는 apoC-III의 생성을 감소시킨다. LPL 활성의 억제제인 apoC-III의 생성은 VLDL의 제거를 증강 시킨다 (J. Auwerx et al., *Atherosclerosis*, (Shannon, Ire.), S29-S37, 124, (Suppl), (1996)).

하나 이상의 PPAR을 활성화시키거나 그것과 상호 작용하는 특정 화합물들은 동물 모델에서 트리글리세리드 및 콜레스테롤 수준의 조절에 관련되어 있다 (참조; 미국 특허 5,847,008호 (Doebber et al.) 및 5,859,051호 (Adams et al.) 및 PCT 공보 WO 97/28149 (Leibowitz et al.), WO 99/04815 (Shimokawa et al.) 및 WO 01/00603 (Glaxo Group Ltd.)). 올리버 등은 PPAR 베타 작용제를 투여한 후에 지나치게 살이 찐 붉은털 원숭이에서 HDLc가 상승되고 혈청내 트리글리세리드가 저하되었음을 보고하였다 (*Proc Natl Acad Sci*, 98, 5306-5311 (2001)).

발명의 상세한 설명

따라서 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 및 가수분해성 에스테르를 제공한다:



상기식에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

X는 O 또는 $(CH_2)_n$ 으로, n은 0, 1 또는 2를 나타내며;

R^3 및 R^4 는 독립적으로 H, C_{1-3} 알킬, $-OCH_3$, $-CF_3$, 알릴, 또는 할로겐을 나타내고;

X^1 은 O, S, SO_2 , SO, 또는 CH_2 를 나타내며;

R^5 및 R^6 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬 (분지된 알킬 및 하나 이상의 할로겐 또는 C_{1-6} 알콕시로 치환되거나 치환되지 않는 것도 포함함)을 나타내거나, 또는 이들이 결합되어 탄소 원자와 함께 3원 내지 6원 시클로알킬 고리를 형성하고;

R^7 은 폐닐이거나 1, 2 또는 3개의 질소 원자를 함유하는 6원 헤테로아릴 기를 나타내는데, 이 때 폐닐 또는 헤테로아릴기는 할로겐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, CF_3 , 히드록시, 또는 폐닐(이것은 하나 이상의 C_{1-3} 알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, CN, 아세틸, 히드록시, 할로겐 또는 CF_3 에 의해 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 구성되는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된다.

다른 양태로서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 치료적으로 유효한 양으로 투여하는 것으로 이루어진 하나 이상의 사람 PPAR 알파, 감마 또는 델타 ("hPPARs")에 의해 매개되는 질병 또는 질환을 방지 또는 치료하는 방법을 개시한다. hPPAR 매개 질병 또는 질환으로는 관련된 당뇨병 디스리피데미아 (dyslipidemia) 및 복합 디스리피데미아를 포함한 디스리페데미아, 증후군 X (본원에서 규정된 바와 같이 이것은 대사적 증후군을 포함한다), 심장 마비, 과(過)콜레스테롤혈증, 심장혈관질병, 예컨대 아테로스성 동맥경화증, 동맥경화증, 및 고트리글리세리드 과잉혈증, 타입 II 당뇨병, 타입 I 당뇨병, 인슐린 내성, 지질 과잉혈증, 알츠하이머병 및 다른 인지 장애, 염증, 습진 및 건선을 포함한 상피성 과증식성 질병, 및 비만, 식욕감퇴 폭식증 및 신경성 식욕감퇴와 같은 질환에 걸린 환자에서 폐 및 소화관과 식욕 및 음식물 섭취의 조절과 관련되어 있는 질환이 있다. 특히 본 발명의 화합물은 당뇨 및 심장 혈관 질병 및 아테로스성 동맥경화증, 동맥경화증, 트리글리세리드 과잉혈증, 및 복합 디스리피데미아를 포함하는 질환의 치료 및 예방에 유용하다.

다른 양태로서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 바람직하게는 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와의 결합 상태로 포함하는 약제 조성물을 제공한다.

다른 양태로서, 본 발명은 치료, 특히 인체용 의약에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

다른 양태로서, 본 발명은 hPPAR 매개된 질병 또는 질환의 치료를 위한 약물의 제조에 사용되는 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

본원에서 사용되는 "본 발명의 화합물"은 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 가수분해성 에스테르를 의미한다.

가수분해성 에스테르가 본 발명의 범주에 포함되는 한편, 산도 바람직한데, 이는 에스테르가 유용한 화합물이나 실제로는 가수분해되는 것이 활성 화합물인 산일 수 있음을 데이터가 나타내기 때문이다. 가수분해하는 에스테르는 쉽게 검정 조건 또는 생체내에서 카르복실산을 생성할 수 있다. 일반적으로 카르복실산은 결합 및 일시적인 트랜스페션 검정에서 둘 모두 활성인 반면, 에스테르는 통상적으로 잘 결합하지는 않지만 아마도 가수분해 때문에 일시적인 트랜스페션 검정에서는 활성으로 나타난다. 가수분해되는 바람직한 에스테르는 C_{1-5} 알킬 에스테르로서, 알킬기는 직쇄 또는 분지된 사슬이다. 메틸 또는 에틸 에스테르가 보다 더 바람직하다.

바람직하게는 R^1 및 R^2 는 동시에 H 또는 동시에 메틸이다. 보다 바람직하게는 R^1 및 R^2 는 동시에 H이다.

바람직하게는 R^3 및 R^4 는 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이다. 보다 바람직하게는 R^3 와 R^4 중 하나 이상은 수소이고, R^3 와 R^4 중 하나가 수소일 경우 다른 하나는 수소가 아니며, 그 때 수소가 아닌 것은 바람직하게는 표시된 부분 X에 대하여 오르토 위치에 있다. 가장 바람직한 것은 수소가 아닌 것이 메틸인 경우이다.

바람직하게는 X는 O이다.

바람직하게는 X¹은 O 또는 S이다.

바람직하게는 R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 수소이거나 C₁₋₆ 알킬 (C₁₋₆ 알콕시로 치환되거나 치환되지 않는다)이다. 보다 바람직하게는 R⁵ 및 R⁶ 중 하나가 수소이다. 가장 바람직하게는 R⁵ 및 R⁶ 중 하나가 수소이고 나머지는 부틸하거나 에틸옥시메틸 (CH₃CH₂OCH₂)이다.

바람직하게는 R⁷은 페닐이거나 피리미딘, 피리딘, 피라진으로부터 선택된 6원 헤테로고리이고, 페닐이나 헤테로고리는 각각 페닐 (하나 이상의 C₁₋₃ 알킬, CN, CF₃, 할로겐으로 치환되거나 치환되지 않는다)로 치환된다. 보다 바람직하게는 R⁷은 표시된 부분 X¹에 대해 메타 위치에서 파라-C₆H₄CF₃, 파라-C₆H₄Me, 파라-C₆H₄CN 또는 파라-C₆H₄Cl로 치환되는 페닐 또는 피리딘 고리이다.

바람직한 화학식 (I)의 화합물로는 하기와 같다:

{[2-메틸-4-({[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]메틸}티오)페닐]옥시}아세트산;

{[2-메틸-4-({[4-메틸-4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]메틸}티오)페닐]옥시}아세트산;

3-[2-메틸-4-({[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]메틸}옥시)페닐]프로판산;

[(2-메틸-4-{2-[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]에틸}페닐)옥시]아세트산;

{(2-메틸-4-[({6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}메틸}티오)페닐]옥시}아세트산;

{[2-메틸-4-({1-[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]에틸}티오)페닐]옥시}아세트산;

{[2-메틸-4-({1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]에틸}티오)페닐]옥시}아세트산;

2-메틸-2-({2-메틸-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)프로판산;

{[2-메틸-4-({1-[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]펜틸}옥시)페닐]옥시}아세트산;

[(4-{[1-(4'-클로로-3-비페닐릴)펜틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;

{[2-메틸-4-({1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]펜틸}옥시)페닐]옥시}아세트산;

[(4-{[1-(4'-클로로-4-비페닐릴)펜틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;

{[2-메틸-4-({(1R)-1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]펜틸}티오)페닐]옥시}아세트산;

{[2-메틸-4-({(1S)-1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]펜틸}티오)페닐]옥시}아세트산;

{(2-메틸-4-[(1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)아세트산;

{(2-메틸-4-[(1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)아세트산;

{(2-메틸-4-[(1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)티오]페닐}옥시)아세트산;

{(2-메틸-4-[(1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)티오]페닐}옥시)아세트산;

{(2-메틸-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)술피닐]페닐}옥시)아세트산;

{(2-메틸-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)술포닐]페닐}옥시)아세트산;

{4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}아세트산;

{(2-메틸-{4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}부틸)옥시]페닐}옥시)아세트산;

{(4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)아세트산;

3-{4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

{[4-({1-[6-(4-(클로로페닐)-2-피리디닐]펜틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 ({2-메틸-4-[(1-{6-(4-(메틸옥시)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)아세트산;
 ({4-[(1-{6-(4-(에틸옥시)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세트산;
 {[2-메틸-4-({1-[6-(4-(메틸페닐)-2-피리디닐]펜틸}옥시)페닐]옥시}아세트산;
 {[4-({1-[6-(3,4-디클로로페닐)-2-피리디닐]펜틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 ({2-메틸-4-[(1-{6-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)아세트산;
 [(2-메틸-4-{{1-(6-페닐-2-피리디닐)펜틸}옥시}페닐)옥시]아세트산;
 {[4-({1-[6-(4-아세틸페닐)-2-피리디닐]펜틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 {[4-({1-[6-(4-플루오로페닐)-2-피리디닐]펜틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 {[4-({1-[6-(4-시아노페닐)-2-피리디닐]펜틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 ({2-메틸-4-[(1-{6-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-피리디닐}헥실)옥시]페닐}옥시)아세트산;
 ({2-메틸-4-[(4-메틸-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)아세트산;
 ({2-메틸-4-[(3-메틸-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}부틸)옥시]페닐}옥시)아세트산;
 [(4-{{1-(3-비페닐릴)펜틸}옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 {[4-({1-[4'-(에틸옥시)-3-비페닐릴]펜틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 [(4-{{1-(4'-시아노-3-비페닐릴)펜틸}옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 [(2-에틸-4-{{1-(6-페닐-2-피리디닐)펜틸}옥시}페닐)옥시]아세트산;
 {[4-({1-[6-(4-클로로페닐)-2-피리디닐]펜틸}옥시)-2-에틸페닐]옥시}아세트산;
 ({2-에틸-4-[(1-{6-[4-(에틸옥시)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)아세트산;
 {[4-({1-[6-(4-시아노페닐)-2-피리디닐]펜틸}옥시)-2-에틸페닐]옥시}아세트산;
 ({2-에틸-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)아세트산;
 4-{4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)부탄산;
 {[4-((1R)-1-[6-(4-클로로페닐)-2-피리디닐]펜틸)옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 {[4-((1R)-1-[6-(4-시아노페닐)-2-피리디닐]펜틸)옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 ({2-메틸-4-[(1R)-1-{6-[4-(메틸옥시)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)아세트산;
 {[4-((1R)-1-[6-(4-아세틸페닐)-2-피리디닐]펜틸)옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 ({4-((1R)-1-{6-[4-아세틸-3-(메틸옥시)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시)-2-메틸페닐}옥시)아세트산;
 {[4-((1S)-1-[6-(4-클로로페닐)-2-피리디닐]펜틸)옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 {[4-((1S)-1-[6-(4-시아노페닐)-2-피리디닐]펜틸)옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 ({2-메틸-4-[(1S)-1-{6-(4-(메틸옥시)페닐)-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)아세트산;
 {[4-((1S)-1-[6-(4-아세틸페닐)-2-피리디닐]펜틸)옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산;

({4-[((1S)-1-{6-[4-아세틸-3-(메틸옥시)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세트산;
 ({2-메틸-4-[((1R)-3-(메틸옥시)-1-{6-(4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}프로필)옥시]페닐}옥시)아세트산;
 [(4-{[(1R)-1-[6-(4-클로로페닐)-2-피리디닐]-3-(메틸옥시)프로필]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 ({2-메틸-4-[((1S)-3-(메틸옥시)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}프로필)옥시]페닐}옥시)아세트산;
 [(4-{[(1S)-1-[6-(4-클로로페닐)-2-피리디닐]-3-(메틸옥시)프로필]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 ({4-[((1R)-2-(에틸옥시)-1-{6-(4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}에틸)옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세트산;
 [(4-{[(1R)-1-[6-(4-아세틸페닐)-2-피리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 [(4-{[(1R)-1-[6-(4-시아노페닐)-2-피리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 [(4-{[(1R)-1-[6-(4-클로로페닐)-2-피리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 ({4-[((1S)-2-(에틸옥시)-1-{6-(4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}에틸)옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세트산;
 [(4-{[(1S)-1-[6-(4-아세틸페닐)-2-피리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 [(4-{[(1S)-1-[6-(4-시아노페닐)-2-피리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 [(4-{[(1S)-1-[6-(4-클로로페닐)-2-피리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 {[4-((1R)-2-(에틸옥시)-1-[6-(3-플루오로-4-메틸페닐)-2-피리디닐]에틸)옥시]-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 {[4-((1R)-2-(에틸옥시)-1-[6-(4-메틸페닐)-2-피리디닐]에틸)옥시]-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 ({4-[((1R)-2-(에틸옥시)-1-{6-[4-(1-메틸에틸)페닐]-2-피리디닐}에틸)옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세트산;
 [(4-{[(1R)-1-[6-(4-시아노-3-플루오로페닐)-2-피리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 ({4-[((1R)-2-(에틸옥시)-1-{6-[4-(에틸옥시)페닐]-2-피리디닐}에틸)옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세트산;
 {[4-((1R)-2-(에틸옥시)-1-[6-(2-플루오로-4-메틸페닐)-2-피리디닐]에틸)옥시]-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 {[4-((1R)-2-(에틸옥시)-1-[6-(4-플루오로페닐)-2-피리디닐]에틸)옥시]-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 [(4-{[(1R)-2-(에틸옥시)-1-(6-{4-[(1-메틸에틸)옥시]페닐}-2-피리디닐)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 [(4-{[(1R)-1-[6-(4-클로로-3-메틸페닐)-2-피리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 [{(4-{[(1R)-1-[6-(3-클로로-4-시아노페닐)-2-피리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시}아세트산;
 [(4-{[(1R)-1-[6-(4-시아노-3-메틸페닐)-2-피리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;

[(4-{{(1R)-1-[6-(4-시아노-2-플루오로페닐)-2-파리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 [(4-{{(1R)-1-[6-(4-시아노-2-메틸페닐)-2-파리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 {[4-{{(1S)-2-(에틸옥시)-1-[6-(3-플루오로-4-메틸페닐)-2-파리디닐]에틸}옥시}-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 {[4-{{(1S)-2-(에틸옥시)-1-[6-(4-메틸페닐)-2-파리디닐]에틸}옥시}-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 {[4-{{(1S)-2-(에틸옥시)-1-[6-(4-시아노-3-플루오로페닐)-2-파리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 ({4-[((1S)-2-(에틸옥시)-1-{6-[4-(1-메틸에틸)페닐]-2-파리디닐}에틸)옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세트산;
 {[4-{{(1S)-1-[6-(4-시아노-3-플루오로페닐)-2-파리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 {[4-{{(1S)-2-(에틸옥시)-1-[6-(2-플루오로-4-메틸페닐)-2-파리디닐]에틸}옥시}-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 {[4-{{(1S)-2-(에틸옥시)-1-[6-(4-플루오로페닐)-2-파리디닐]에틸}옥시}-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 {[4-{{(1S)-2-(에틸옥시)-1-(6-{4-[(1-메틸에틸)옥시]페닐}-2-파리디닐)에틸}옥시}-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 {[4-{{(1S)-1-[6-(4-클로로-3-메틸페닐)-2-파리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 {[4-{{(1S)-1-[6-(3-클로로-4-시아노페닐)-2-파리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 {[4-{{(1S)-1-[6-(4-시아노-3-메틸페닐)-2-파리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 ({4-[((1S)-2-(에틸옥시)-1-{6-[3-플루오로-4-(메틸옥시)페닐]-2-파리디닐}에틸)옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세트산;
 {[4-{{(1S)-1-[6-(4-시아노-2-플루오로페닐)-2-파리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 {[4-{{(1S)-1-{6-[4-시아노-3-(메틸옥시)페닐]-2-파리디닐}-2-(에틸옥시)에틸}옥시}-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 3-{2-메틸-4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;
 3-{2-메틸-4-[((1S)-1-{6-[4-(메틸옥시)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;
 3-[4-{{(1S)-1-[6-(4-아세틸페닐)-2-파리디닐]펜틸}옥시}-2-메틸페닐]프로판산;
 3-[4-{{(1S)-1-[6-[4-(시아노페닐)-2-파리디닐]펜틸}옥시}-2-메틸페닐]프로판산;
 3-[4-{{(1S)-1-[6-[4-(클로로페닐)-2-파리디닐]펜틸}옥시}-2-메틸페닐]프로판산;
 3-{2-메틸-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;
 3-{2-메틸-4-[((1R)-1-{6-[4-(메틸옥시)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;
 3-[4-{{(1R)-1-[6-(4-아세틸페닐)-2-파리디닐]펜틸}옥시}-2-메틸페닐]프로판산;
 3-[4-{{(1R)-1-[6-(4-시아노페닐)-2-파리디닐]펜틸}옥시}-2-메틸페닐]프로판산;
 3-[4-{{(1R)-1-[6-(4-클로로페닐)-2-파리디닐]펜틸}옥시}-2-메틸페닐]프로판산;
 3-{3,5-디메틸-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{3-(메틸옥시)-5-프로필-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{3-프로필-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{3-(에틸옥시)-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{3-(메틸옥시)-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

{4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}아세트산;

{3-클로로-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}아세트산;

{3-(메틸옥시)-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{3-(메틸옥시)-4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

{4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}아세트산;

{3-클로로-4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

{3-(메틸옥시)-4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}아세트산;

3-{3-플루오로-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{3-메틸-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{3,5-비스(메틸옥시)-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{2-(메틸옥시)-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{3-플루오로-4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{3-메틸-4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{3,5-비스(메틸옥시)-4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{2-(메틸옥시)-4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{3-클로로-5-(메틸옥시)-4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{3-클로로-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{2-클로로-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{3-클로로-4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{2-클로로-4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

{[2-메틸-4-({1-[2-메틸-4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]펜틸)옥시]페닐}아세트산;

[(4-{[1-(4'-클로로-2-메틸-3-비페닐릴)펜틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;

[(4-{[1-(2,4'-디메틸-3-비페닐릴)펜틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;

[(4-{[1-(4'-시아노-2-메틸-3-비페닐릴)펜틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;

{[2-메틸-4-({1-[2-메틸-4'-(메틸옥시)-3-비페닐릴]펜틸}옥시)페닐]옥시}아세트산;

[(4-{{1-(4'-플루오로-2-메틸-3-비페닐릴)펜틸}옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;

{(2-메틸-4-[(2-(프로필옥시)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}에틸)옥시]페닐}옥시)아세트산;

{(4-[(2-(에틸옥시)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}에틸)티오]-2-메틸페닐}옥시)아세트산.

각 변수에 대한 바람직한 그룹이 일반적으로 상기에서 각 변수에 대해 개별적으로 열거된 한편, 본 발명의 바람직한 화합물은 화학식 (I)에서 여러 개의 또는 각각의 변수가 각 변수에 대하여 바람직한, 보다 바람직한, 또는 가장 바람직한 그룹으로부터 선택되는 것들을 포함한다. 그러므로 본 발명은 바람직한 그룹 및 가장 바람직한 그룹의 모든 조합을 포함하는 것으로 의도된다.

당업자는 화학식 (I)의 화합물에 입체 중심이 존재함을 인지할 것이다. 따라서 본 발명은 화학식 (I)의 가능한 모든 입체 이성질체와 기하학적 이성질체를 포함하고, 라세미 화합물 뿐 아니라 본 발명은 이들 이성질체의 각각을 그것들의 라세미 혼합물, 부화된 형태, 또는 정제된 형태까지도 모두 포함하는 것으로 의도된다. 화학식 (I)의 화합물이 단일 거울상 이성질체로서 요구되는 경우에는, 최종 생성물을 분할하거나, 광학 활성 측매 또는 측매적 시스템을 광학적으로 활성인 리간드 또는 이성질체적으로 순수한 출발 물질 또는 임의의 편리한 중간체와 함께 사용하는 입체 특이적 합성에 의해 수득될 수 있다. 최종 생성물, 중간체 또는 출발 물질의 분할은 당해 기술분야에 공지되어 있는 임의의 적절한 방법에 의해 이루어질 수 있다 (Stereochemistry of Carbon Compounds by E. L. Eliel (Mcgraw Hill, 1962) 및 Tables of Resolving Agents by S. H. Wilen). 또한 화학식 (I)의 화합물의 모든 호변체 (토토미)가 가능한 상황에서는 본 발명은 화합물의 모든 호변체를 포함하는 것으로 의도된다. 특히 본 발명의 바람직한 많은 화합물에서, R⁵ 및 R⁶이 결합된 탄소 원자는 키랄(chiral)이다. 이들 키랄 화합물 중 일부의 화합물에서는 다양한 PPAR 수용체에서의 활성이 S 와 R 이성질체 사이에서 달라진다. 이들 이성질체 중 어떤 것이 바람직한 것인가는 화합물의 원하는 특정 활용성에 따라 좌우된다. 다르게 표현하자면 동일한 화합물을 사용해도 어떤 용도에서는 S 이성질체가 바람직 할 것이고, 다른 용도에 대해서는 R 이성질체가 바람직 할 것이라는 것이 가능하다는 것이다.

화학식 (I)의 hPPAR 길항제는 단지 한 가지 유형의 길항제 ("선택성 길항제"), 두개의 PPAR 서브타입에 대한 길항제 ("이중 길항제"), 또는 세 개의 모든 서브타입에 대한 길항제 ("펜(pan) 길항제")일 수 있다. 본원에서 사용되는 "길항제", 또는 "활성화 화합물", 또는 "활성화제" 등은 관련된 PPAR, 예를 들면 하기에서 기술되는 결합 검정에서 hPPAR δ 에 대하여 6.0 이상, 바람직하게는 7.0 이상의 pKi를 가지며, 하기에서 기술되는 관련된 트랜스펙션 검정에서 10⁻⁵ M 또는 그 이하의 농도에서 표시된 적절한 양성 대조표준에 비교하여 관련된 PPAR을 최소한 50 % 활성화시키는 그런 화합물들을 의미한다. 보다 바람직하게는 본 발명의 길항제는 관련된 트랜스펙션 검정에서 10⁻⁶ M 또는 그 이하의 농도에서 최소한 하나의 사람 PPAR의 활성화를 50 % 달성한다. 바람직하게는 화합물은 hPPAR δ 길항제이다. 보다 바람직하게는 화합물은 선택성 hPPAR δ 길항제이다.

또한 당업자들에게는 본 발명의 화합물이 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 용매화물의 형태에 활용될 수 있음이 인지될 것이다. 화학식 (I)의 화합물의 생리적으로 허용되는 염은 4차 암모늄 산 부가염 외에도 약제학적으로 허용되는 무기 또는 유기 산 또는 염기로부터 형성되는 종래 염을 포함한다. 적절한 산 염의 보다 구체적인 예들로는 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 포름산, 락트산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 팔모산, 말론산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 나프탈렌-2-솔폰산, 벤젠술폰산, 히드록시나프토산, 요오드화수소산, 말산, 스테로산, 탄닌산 등을 포함한다. 그 자체로는 약제학적으로 허용될 수 없는 것이긴 하지만 옥살산과 같은 다른 산도 발명의 화합물 및 그것의 약제학적으로 허용되는 염을 수득할 때 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용될 수 있다. 적절한 염기 염의 보다 구체적인 예들로는 나트륨, 리튬, 칼륨, 마그네슘, 알루미늄, 칼슘, 아연, N,N'-디벤질에틸렌 디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민 및 프로카인 염을 포함한다. 유기 화학 분야의 당업자들은 많은 유기 화합물이 그것들이 그 안에서 반응하게 되는 용매 또는 그것들이 침전을 일으키거나 결정을 형성하게 되는 용매와 복합체를 형성할 수 있음을 인지할 것이다. 이들 복합체는 "용매화물"로 공지된다. 예를 들어 물과의 복합체는 "수화물"로서 공지된다. 화학식 (I)의 화합물의 용매화물은 발명의 범주 내에 있다. 발명에 따르는 화합물에 대한 하기의 언급은 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 포함한다.

발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 유도체는 손쉽게 약제 조성물의 형태로 투여된다. 이러한 조성물은 손쉽게는 종래 방식으로, 하나 이상의 생리적으로 허용되는 담체 또는 부형제와의 혼합 형태로 사용되도록 제공될 수 있다.

본 발명의 화합물이 원래의 화학물질로서 치료적으로 투여될 수 있는 것이 가능한 한편, 약제학적 제형으로서 활성 성분을 제공하는 것도 바람직하다. 담체(들)은 제형의 다른 성분들과 양립할 수 있으며 이의 수용체에 해롭지 않다는 의미에서 "허용될 수" 있어야 한다.

따라서 본 발명은 추가로 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 및, 임의로 다른 치료적 및/또는 예방학적 성분과 함께 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 제형을 제공한다.

제형은 경구, 비경구 (예컨대 주사에 의하거나 소형 정제에 의한 피하, 피내, 수막강내, 예컨대 데포트 및 정맥내에 의한 근육내를 포함함), 직장 및 국소 (피부, 복 및 혀 밑을 포함함) 투여에 적절한 것들을 포함하는데, 가장 적절한 경로는 예를 들면 수용체의 상태 및 장애 정도에 따라 좌우될 수 있다. 제형은 편리하게 단위 용량 형태로 제공될 수 있으며, 약제학 분야에 공지된 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 모든 방법은 화합물 ("활성 성분")을 담체와 결합시

키는 단계를 포함하는데, 담체는 하나 이상의 부속 성분을 구성한다. 일반적으로 제형은 활성 성분을 액체 담체 또는 미세하게 분할된 고체 담체 또는 그 두 가지와 균질하게 및 친밀하게 결합되게 한 후, 필요에 따라 생성물을 원하는 제형으로 형상화함으로써 제조된다.

경구 투여에 적절한 제형은 캡슐, 카세 또는 정제 (예컨대 특히 소아에게 투여하기 위한 씹을 수 있는 정제)와 같이 분리된 단위체로서 제공될 수 있는데, 각각은 예정된 양의 활성 성분을 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비-수성 액체중의 용액 또는 혼탁액으로서; 또는 수-중-유 액체 에멀션 또는 유-중-수 액체 에멀션으로서 함유하고 있다. 활성 성분은 또한 거환, 연약 (electuary) 또는 페이스트로서 제공될 수 있다.

정제는 임의로 하나 이상의 부속 성분과 함께 압착 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압착 정제는 적당한 기계에서 활성 성분을 분말 또는 과립과 같은 자유-유동형 (free-flowing) 형태로 압착함으로써 제조될 수 있는데, 이 때 활성 성분은 임의로 종래의 다른 부형제 예를 들면 결합제 (예컨대 시럽, 아카시아, 젤라틴, 소르비톨, 트리아카란트, 친분의 끈적끈적한 물질 또는 폴리비닐피롤리돈), 충전제 (예컨대 락토스, 당, 미정질 셀룰로스, 옥수수 전분, 인산 칼슘 또는 소르비톨), 윤활제 (예컨대 스테아르산 마그네슘, 스테아르산, 탈크, 폴리에틸렌 글리콜 또는 실리카), 정제 봉해제 (예컨대 감자 전분 또는 글리콜산, 나트륨 전분) 또는 습윤제, 예컨대 라우릴 황산 나트륨과 혼합될 수 있다. 성형된 정제는 비활성 액체 희석제로 축축하게 된 분말화된 화합물과의 혼합물을 적당한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다. 정제는 임의로 코팅되거나 선이 그어질 수 있고 (scored), 제형화될 수 있어서 그 안에 있던 활성 성분이 느리게 또는 조절되어 방출될 수 있다. 정제는 당해 기술 분야에 잘 알려져 있는 방법을 따라 코팅될 수 있다.

대안적으로, 본 발명의 화합물은 예를 들면 수성 또는 유성 혼탁액, 용액, 에멀션, 시럽 또는 엘리서제와 같은 경구용 액체 제제에 혼입될 수도 있다. 더우기 이들 화합물을 함유하고 있는 제형은 사용 전에 물 또는 다른 적절한 비히클로 구성되기 위해 건조한 생성물로서 제공될 수 있다. 그러한 액체 제제는 종래의 첨가제, 예를 들면 혼탁제, 예컨대 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로스, 글루코스/당 시럽, 젤라틴, 히드록시에틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 스테아르산 알루미늄 젤 또는 수소화된 식용 지방; 유화제, 예컨대 레틴, 소르비坦 모노올레이트 또는 아카시아; 비-수성 비히클 (식용 오일을 포함할 수 있다), 예컨대 아몬드 오일, 세분화된 코코넛 오일, 오일성 에스테르, 프로필렌 글리콜 또는 에틸 알코올; 및 보존제, 예컨대 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 소르빈산을 함유할 수 있다. 그러한 제제는 또한 좌제, 예컨대 코코아 버터 또는 다른 글리세리드와 같은 종래의 좌제 기제 (base)를 함유하고 있는 좌제로서 제형될 수 있다.

비경구 투여를 위한 제형으로는 항산화제, 완충제, 세균 발육 저지제 및 제형을 의도된 수용체의 혈액과 등장성으로 만들어주는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 주사액; 및 혼탁제와 증후제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 혼탁액을 포함한다.

제형은 단위-용량, 또는 다수-용량 용기로, 예컨대 밀봉된 병 및 바이알로 제공될 수 있으며, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들면 주사용 물이 첨가될 필요가 있는 냉동-건조된 (동결 건조된) 상태로 제공될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 혼탁액은 앞서 설명된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

직장 투여를 위한 제형은 코코아 버터, 경질 지방 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 통상적인 담체가 첨가된 좌제로서 제공될 수 있다.

입에 국소 투여하기 위한, 예를 들면 볼에 또는 혀 밑에 투여하기 위한 제형으로는 수크로스 및 아카시아 또는 트리아칸트와 같은 풍미를 느낄 수 있는 주성분에 활성 성분을 포함하고 있는 마름모꼴 정제, 및 젤라틴과 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아와 같은 성분에 활성 성분을 포함하고 있는 향정 (pastille)이 있다.

화합물은 또한 데포 제제로서 제형될 수 있다. 이러한 장기간 작용 제형은 이식에 의해 (예컨대 피하로 또는 근육내로) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 그러므로 예를 들면 화합물은 적절한 중합체 또는 소수성 물질 (예컨대 허용될 수 있는 오일 중의 에멀션으로서) 또는 이온 교환 주지와 함께, 또는 가용성이 적은 유도체로서, 예컨대 가용성이 적은 염으로서 제형될 수 있다.

상기에서 구체적으로 언급된 성분 외에 제형은 조심스럽게 제형의 유형에 관련되어 있는 기술 분야의 종래부터 사용되는 다른 제제들을 포함할 수 있는데, 예를 들면 경구 투여에 적절한 것들은 착향제를 포함할 수 있다.

당업자에게는 본원에서 치료에 대한 언급이 정립된 질병 또는 증후군의 치료 뿐 아니라 예방에까지 확대되는 것임이 인지될 것이다. 더우기 치료에 필요한 발명의 화합물의 양은 치료될 질병의 성질 및 환자의 연령과 상태에 따라 달라질 것이고, 궁극적으로는 담당하는 의사 또는 수의사의 재량에 따른다는 것이 인지될 것이다. 그러나 일반적으로 성인 치료에 사용되는 용량은 전형적으로 하루에 0.02 내지 5000 mg 범위, 바람직하게는 1 내지 1500 mg, 범위일 것이다. 원하는 용량은 손쉽게는 단일 용량으로 또는 적절한 간격, 예를 들면 하루에 2, 3, 4회 또는 그 이상으로 나누어 사용되는 것과 같이 분할된 용량으로 제공될 수 있다. 본 발명에 따르는 제형은 0.1 내지 99 %의 활성 성분을 함유할 수 있는데, 편리하게는 정제 및 캡슐용으로는 30 내지 95 %를, 액체 제제용으로는 3 내지 50 %를 함유할 수 있다.

본 발명에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물은 다른 치료적 제제, 예를 들면 스타틴 (statin) 및/또는 다른 지질 저하 약물, 예컨대 MTP 억제제 및 LDLR 상향 조절제와 조합하여 사용될 수 있다. 발명의 화합물은 또한 항당뇨 제제, 예컨대 메트포르민, 술포닐우레아 및/또는 PPAR 감마, PPAR 알파 또는 PPAR 알파/감마 길항제 (예컨대 피오글리타존 및 로지글리타존과 같은 티아졸리딘디온)와 조합되어 사용될 수 있다. 화합물은 또한 안기오텐신 길항제, 예컨대 엘리미사르탄, 칼슘 채널 길항제, 예컨대 라시디핀 및 ACE 억제제, 예컨대 에날라프릴과 같은 항고혈압제와 함께 조합하여 사용될 수 있다. 그러므로 본 발명은 추가의 측면으로 화학식 (I)의 화합물과 함께 hPPAR 매개된 질병의 치료시에 추가의 치료제를 포함하는 조합물의 사용을 제공한다.

화학식 (I)의 화합물이 다른 치료제와 조합으로 사용되는 경우, 화합물은 순차적으로 또는 동시에 임의의 편리한 경로에 의해 투여될 수 있다.

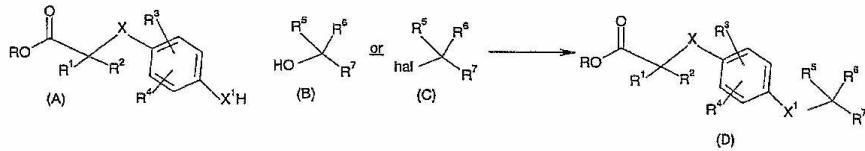
상기에서 언급된 조합은 손쉽게는 약제학적 제형의 형태로 사용하도록 제공될 수 있으며, 따라서 상기에서 규정된 바와 같이 약학적으로 허용될 수 있는 담체 또는 부형제를 가장 적절하게 함께 포함하고 있는 조합을 포함하는 약제학적 제형은 발명의 추가의 양태를 이룬다. 그러한 조합의 개별적인 성분들은 별도의 또는 조합된 약제학적 제형으로 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다.

동일한 제형에 조합되는 경우 두 가지 화합물은 안정해야 하고 상호간에 및 제형의 다른 성분들과도 부합되어야 하며, 투여를 위해 제형될 수 있음이 인지될 것이다. 별도로 제형되는 경우 성분들은 어떠한 사용하기 좋은 제형으로, 손쉽게는 당해 기술 분야에서 그러한 화합물에 대해 공지되어 있는 그런 방식으로 제공될 수 있다.

화학식 (I)의 화합물이 동일한 hPPAR 매개된 질병에 대하여 활성인 2차 치료제와 조합하여 사용되는 경우, 각 화합물의 용량은 화합물이 단독으로 사용될 때와는 다를 수 있다. 적절한 용량은 당업자에 의해 쉽게 인식될 것이다.

본 발명의 화합물은 (A)와 같은 부분이 알코올 (B)에 미쓰노부 프로토콜을 사용하여 커플링되는 일반적인 방법에 의해 (O. Mitsunobu, 1981, *Synthesis* p1) 또는 K_2CO_3 , Cs_2CO_3 또는 NaH 와 같은 적절한 비친핵성 염기를 알킬 할로겐화물 (C)과 함께 사용하여 (A)를 알킬화함으로써 손쉽게 제조될 수 있다.

이 합성은 바람직하게는 R에 의해 보호된 산 그룹을 사용하여 수행되어 중간체 (D)가 형성된다는 것이 주목된다. 바람직하게는 R은 가수분해되어 화학식 (1)의 산을 형성할 수 있는 C_{1-6} 알킬이거나, 또는 만약 가수분해가 쉽다면 그 결과의 에스테르가 투여될 수도 있다. 중간체 (D)의 기 R^1-R^7 및 X^1 은 표준 화학에 의하여 화학식 (1)의 추가의 화합물을 제공하도록 추가로 변형될 수 있다.

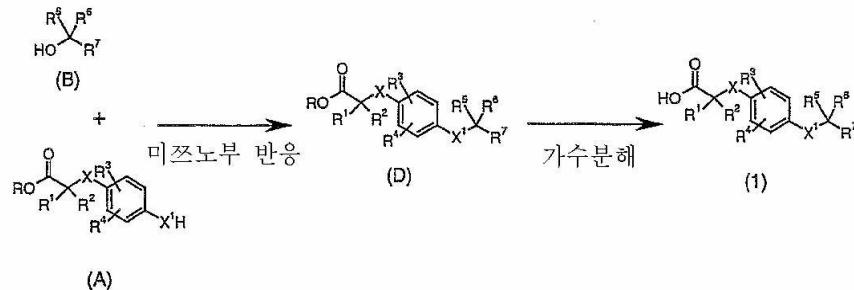


화학식 (A), (B), (C) 및 (D)의 중간체는 구입하거나 하기에서 개략적으로 설명되는 바와 같이 합성될 수 있다. 알코올 (B)는 표준 할로겐화 조건을 사용하여 알킬 할로겐화물 (C)로 전환될 수 있다.

예를 들어 X^1 이 O 또는 S이면, 하기의 합성 반응식이 수행될 수 있다.

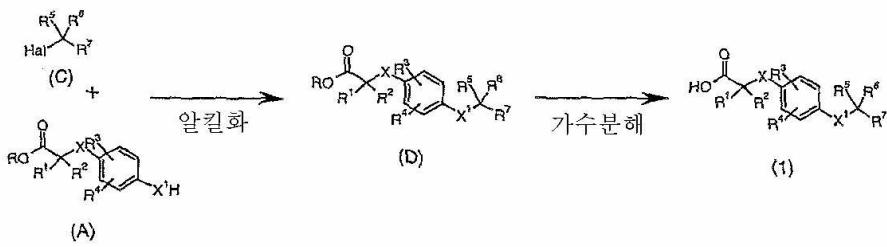
반응식 1

미쓰노부 반응 후에 가수분해 반응이 이어짐



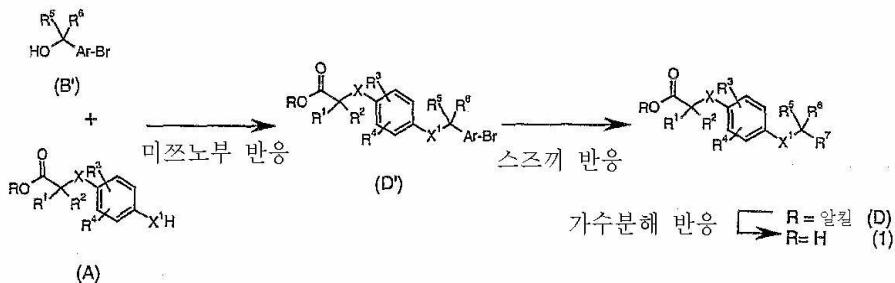
반응식 2

알킬화 후에 가수분해 반응이 이어짐.



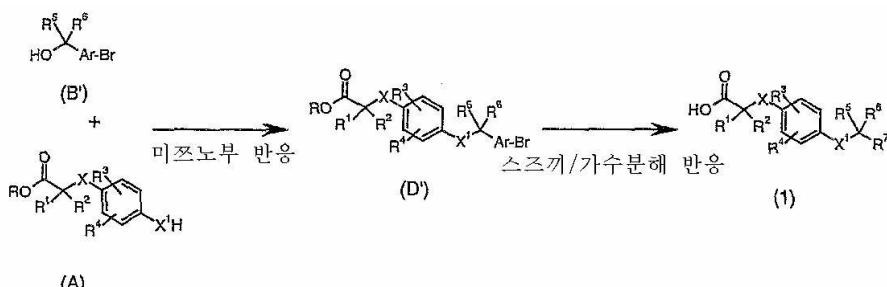
반응식 3

미쓰노부 반응 후에 스스끼 반응 (R^7 을 변형시키기 위한 반응)이 이어진 후 가수분해가 일어난다 (Ar 은 페닐기 또는 1, 2 또는 3개의 질소 원자를 함유하고 있는 6원 헤테로아릴기를 나타낸다).



반응식 4

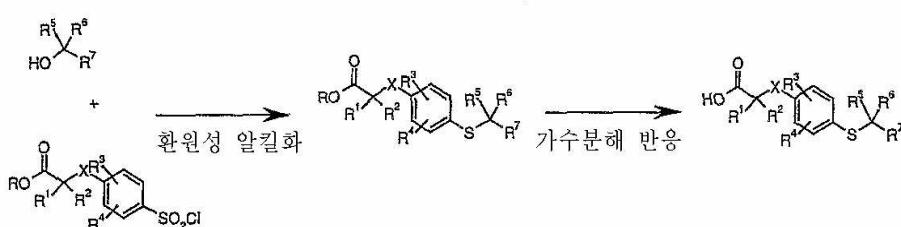
미쓰노부 반응 후에 스스끼 반응 (R^7 을 변형시키기 위한 반응)이 가수분해와 동시에 일어난다.



X^1 이 S를 나타내는 경우에는 다음의 합성 반응식이 또한 수행될 수 있다:

반응식 5

환원성 알킬화 후에 가수분해가 일어난다.

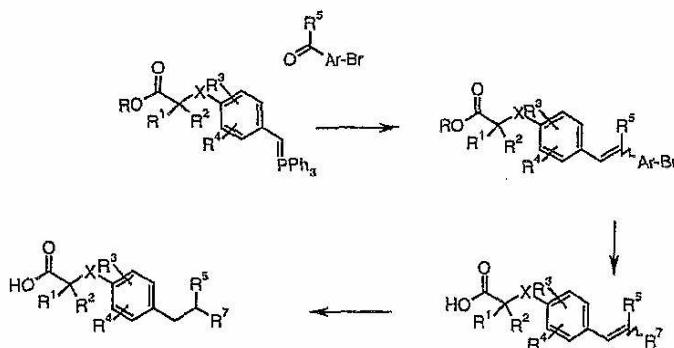


X^1 이 SO 또는 SO_2 를 나타내는 경우에는 이것들은 X^1 이 S인 중간체 (D)를 사용하여 황화물에 대한 표준 산화 조건을 사용하는 산화에 의해 편리하게 제조될 수 있다.

X^1 이 CH_2 를 나타내는 경우에는 다음의 개략이 수행될 수 있다:

반응식 6

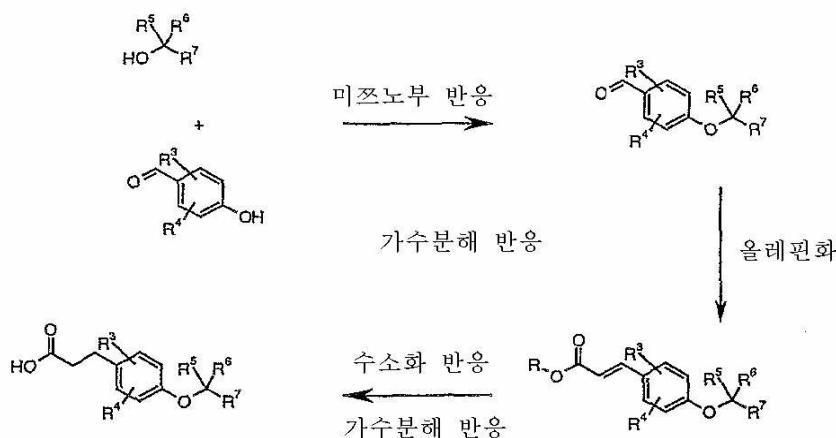
비티그 반응, 스즈끼 반응, 가수분해, 수소화 반응이 일어난다.



X^1 이 O이고 X가 CH_2 를 나타내는 경우에는 하기의 반응식이 수행될 수 있다:

반응식 7

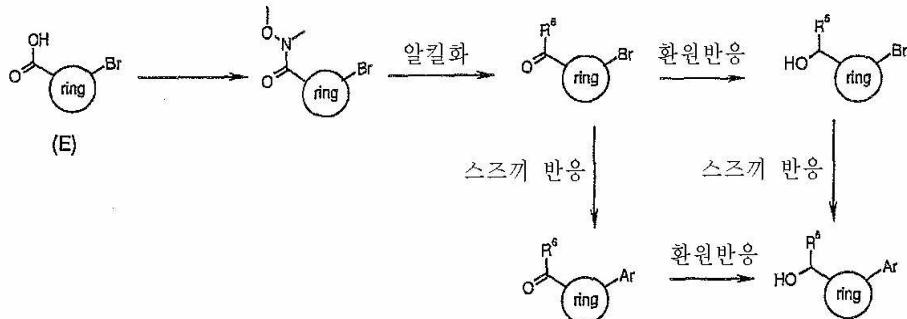
미쓰노부 반응 후에 올레핀화, 수소화 반응 및 가수분해가 이어진다.



하기의 합성 반응식은 R^5 가 H이고 "고리"가 폐널기 또는 1, 2 또는 3개의 질소 원자를 함유하고 있는 6원 헤테로아릴기를 나타내는 경우에 중간체 (B)를 제조하기 위해 수행될 수 있다:

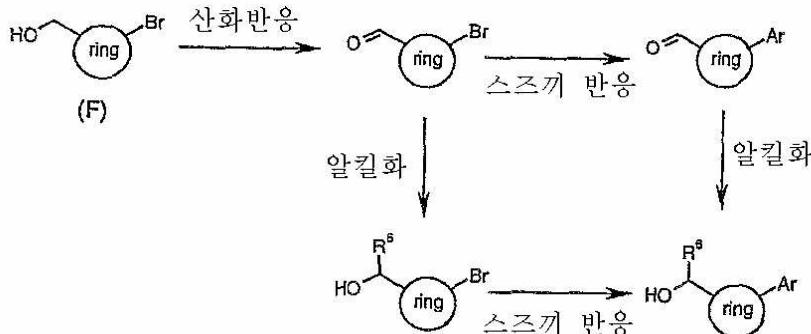
반응식 8

카르복실산 유도체 (E)의 알킬화 후에 스즈끼 반응과 이어서 환원 반응이 일어난다 (또는 환원 반응 후에 스즈끼 반응이 일어난다).



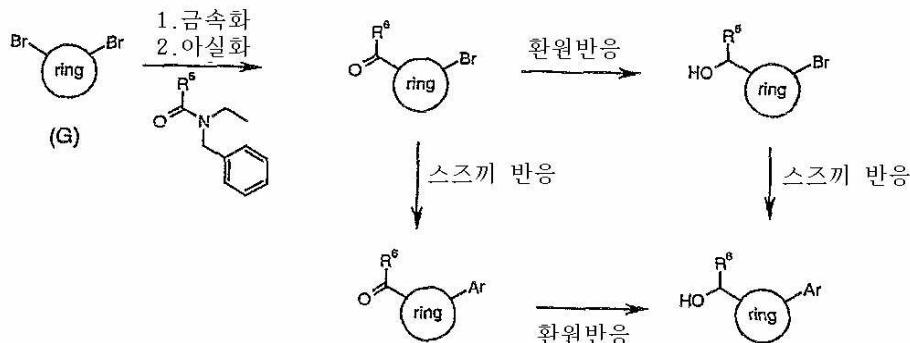
반응식 9

알코올 유도체 (F)의 산화 반응 후에 스즈끼 반응과 이어서 알킬화가 일어난다 (또는 알킬화 후에 스즈끼 반응이 일어난다).



반응식 10

브로모 유도체 (G)의 금속화 및 아실화 후에 환원 반응이 일어나고 스즈끼 반응이 이어진다 (또는 스즈끼 반응 후에 환원이 이어진다).



다른 중간체들은 하기의 명세서에서 설명되는 바와 같이 또는 공개된 문헌, 예컨대 WO 01/00603호에서 설명되는 바와 같이 제조될 수 있으며, 이의 합성은 당업자에게는 명백할 것이다.

다음의 설명은 식 (1)의 중간체 및 실례를 예시하는 것으로, 발명이 그것들에만 한정되는 것으로 해석되어서는 안 된다.

일반적인 정제 및 분석 방법

LC/MS는 Supelcosil LCABZ+ PLUS 칼럼 ($3 \mu\text{m}$, $3.3 \text{ cm} \times 4.6 \text{ mm ID}$)상에서 수행된 분석용 HPLC에 의한 분석을 언급한다. 이 때 물 중의 0.1 %의 HCO_2H 및 0.01 M의 암모늄 아세테이트 (용매 A), 및 물 중의 95 % 아세토니트릴 및 0.05 %의 HCO_2H (용매 B)를 사용하여 용출되고, 하기의 용출 구배를 사용한다: 0에서 0.7 분 동안 0 %의 B, 0.7에서 4.2 분 동안 0에서 100 %의 B, 4.2에서 5.3 분 동안 100 %의 B, 5.3에서 5.5 분 동안 100에서 0 %의 B를 3 ml/분의 유속. 질량 스펙트럼 (MS)은 전기분무 포지티브 이온화 [(ES+ ve가 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 와 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ 분자 이온으로 된다] 또는 전기분무 네가티브 이온화 [(ES- ve가 $[\text{M} - \text{H}]^-$ 분자 이온으로 된다] 방식을 사용하는 Fisons VG 플랫발포체 질량 분광계 상에 기록되었다.

^1H NMR 스펙트럼은 Bruker DPX 400MHz 분광계를 사용하여 기록되었다.

BiotageTM 크로마토그래피는 Dyax Corporation에 의해 시판되는 장비 (Flash 40i 또는 Flash 150i)와 KP-SilTM 실리카로 미리 충전시켜 놓은 카트리지를 사용하여 수행된 정제를 말한다.

OPTIX은 Isco Inc.에 의해 시판되는 CombiFlash Optix 10 장비를 사용하는 정제를 말한다.

질량 특정된 자동-제조용 HPLC는 물 중의 0.1 % HCO_2H 와 95 %의 MeCN, 5 %의 물 (0.5 % HCO_2H)을 사용하고, 하기와 같은 구배 용출 조건을 사용하는 HPLCABZ+ 5 μm 칼럼 (5 cm \times 10 mm i.d.)상에서의 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 물질이 정제된 방법을 말한다: 구배 용출 조건: 0에서 1.0 분 동안 5 %의 B, 1.0에서 8.0 분 동안 5에서 30 %의 B, 8.0에서 8.9 분 동안 30 %의 B, 8.9에서 9.0 분 동안 30에서 95 %의 B, 9.0에서 9.9 분 동안 95 %의 B, 9.9에서 10 분 동안 95에서 0 %의 B, 유속은 8 ml/분. Gilson 202-분획 수집기는 관심의 질량을 검출할 때 VG 플랫밸포체 질량 분광계에 의해 작동이 시작되었다.

소수성 프릿 (frit)은 Whatman에 의해 시판되는 여과 튜브를 말한다.

SPE (고체상 추출)은 International Sorbent Technology Ltd에 의해 시판되는 카트리지의 사용을 언급한다.

TLC (얇은 막 크로마토그래피)는 실리카 젤 60 F₂₅₄로 코팅된, Merck에 의해 시판되는 TLC 플레이트의 사용을 말한다.

약어:

TLC: 얇은 막 크로마토그래피

DMSO-d⁶: 중수소화된 디메틸솔虐시드

CDCl_3 : 중수소화된 클로로포름

MeOD-d⁴: 중수소화된 메탄올

AcOH: 아세트산

ADDM: 1,1'-(아조디카르복실릭)디모르폴리드

ADDP: 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘

CDI: 1,1'-카르보닐디이미다졸

DCM: 디클로로메탄

DIAD: 디이소프로필아조디카르복실레이트

4-DMAP: 4-디메틸아미노피리딘

DMF: N,N-디메틸포름아미드

EDC: 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염

Et_2O : 디에틸 에테르

EtOAc: 에틸 아세테이트

MeCN: 아세토니트릴

MeOH: 메탄올

$n\text{Bu}_3\text{P}$: 트리부틸포스핀

R_t : 잔류 시간

TBAF: 테트라부틸암모늄 플로라이드

THF: 테트라하이드로푸란

br: 넓은

s: 단일선

d: 이중선

dd: 이중선의 이중선

t: 삼중선

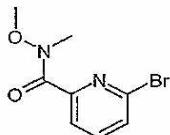
q: 사중선

m: 다중선

rt: 실온

중간체 1

6-브로모-N-메톡시-N-메틸피리딘-2-카르복시아미드

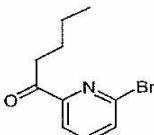


DCM (100 ml) 중의 6-브로모피리딘 (5.44 g, 26.93 mmol) 슬러리에 DCM (70 ml) 중의 CDI (5.67 g, 34.97 mmol) 용액을 15 분에 걸쳐서 질소 하에 한 방울씩 첨가하였다. 용액은 첨가하는 동안 조금 투명해졌지만 대체로 뿐만 아니라 유지되었으며 실온에서 1 시간 후, 혼합물을 15 분에 걸쳐 N,O-디메틸히드록실아민 [N,O-디메틸히드록실아민염 산염 (5.35 g, 53.82 mmol)]을 수성 NaOH (2 M, 100 ml)로 처리한 후 DCM으로 추출 함으로써 (2×100 ml) 제조된 DCM 중의 용액]으로 한 방울씩 처리하였다. 첨가하는 동안 혼합물은 투명해졌고, 그 결과의 투명한 담황색 용액을 질소 하에 20 시간 동안 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 진공 하에 감소시키고 전류물을 EtOAc (125 ml)와 포화 수성 NaHCO₃ (125 ml) 사이에 분배하였다. 다음 단계로 층을 분리하고 유기 층을 염수 (125 ml)로 세척한 후 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감소시켜서 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (5.29 g).

LC/MS: m/z 245.0 [M+ H]⁺, R_t 2.27분.

중간체 2

1-(6-브로모-2-피리디닐)-1-펜타논 (방법 A)

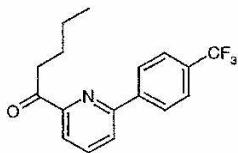


질소 하에 -78 °C (드라이아이스/아세톤 배스(bath))에 있는 건조 THF (120 ml) 중의 6-브로모-N-메톡시-N-메틸피리딘-2-카르복시아미드 (5.29 g, 21.58 mmol) 용액에 nBuMgCl (THF/톨루엔 중의 20 중량 % 용액)으로 15.2 ml, 25.84 mmol)을 15분에 걸쳐 한 방울씩 첨가하였다. 그 결과의 황색 혼합물을 상기 온도에서 1 시간 동안 교반한 후, 1.5 시간에 걸쳐 0 °C (얼음/물 배스)로 서서히 가온한 다음, 18 시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 그런 다음 황색의 뿐만 아니라 혼합물을 수성 HCl (2 M, 200 ml)의 교반된 용액에 일부분씩 첨가하고, 얻어진 혼합물을 EtOAc (200 ml)를 사용하여 분배한 다음 층을 분리하였다. 수성 층을 다시 EtOAc (200 ml)로 추출하고, 유기 층을 조합하여 염수 (300 ml)로 세척한 다음, 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 후 감소시켜서 황색/오렌지색 오일을 얻었다. 그것을 시클로헥산:EtOAc (구배 20:1에서 1:2)를 사용하여 용출하는 BiotageTM 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제함으로써 표제 화합물 (2.51 g)을 얻었다.

LC/MS: m/z 242.0 [M+ H]⁺, R_t 3.57분.

중간체 3

1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}-1-펜타논

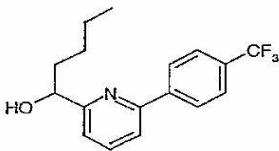


DME (13 ml) 중의 1-(6-브로모-2-페리디닐)-1-펜타논 (2.51 g, 10.37 mmol) 용액을 4-(트리플루오로메틸)벤젠보론산 (2.36 g, 12.43 mmol), Pd (PPh_3)₄ (1.19 g, 1.03 mmol)로 처리한 후, 물 (13 ml) 중의 Na_2CO_3 (3.29 g, 31.04 mmol)의 슬러리로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 환류 온도로 30 분에 걸쳐 가열한 후 그 온도에서 17 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감소시킨 후 잔류물을 EtOAc (200 ml)와 물 (200 ml) 사이에 분배하였다. 수성층을 EtOAc (100 ml)로 다시 추출하고, 유기 층을 조합하여 포화 수성 NaHCO_3 (250 ml)와 염수 (250 ml)로 세척한 다음, 건조시키고 (MgSO_4), 여과한 후 감소시켜서 갈색을 띤 오렌지색 고체 잔류물을 얻었다. 그것을 시클로헥산:EtOAc (구배 1:0에서 10:1)를 사용하여 용출하는 BiotageTM 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (3.02 g).

LC/MS: m/z 308.2 [M+ H]⁺, R_t 4.14 분.

중간체 4

1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}-1-펜타놀 (방법 A)

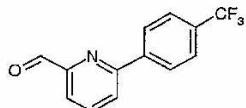


0 °C (얼음/물 배스)에 있는 THF (61 ml) 중의 1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}-1-펜타논 (2.80 g, 9.11 mmol)의 혼합물을 물 (11 ml) 중의 수소화붕소 나트륨 (689 mg, 18.21 mmol)의 혼합물로 5 내지 10 분에 걸쳐서 한 방울씩 점가하는 방식으로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 상기 온도에서 2.5 시간 동안 교반한 후, EtOAc (200 ml)와 물 (200 ml) 사이에 분배하고 층을 분리하였다. 수성층을 EtOAc (200 ml)로 다시 추출하고, 유기 층을 조합하여 염수 (250 ml)로 세척한 다음, 건조시키고 (MgSO_4), 여과한 후 감소시켰다. 그것을 시클로헥산:EtOAc (구배 20:1에서 5:1)를 사용하여 용출하는 BiotageTM 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (2.81 g).

LC/MS: m/z 310.2 [M+ H]⁺, R_t 3.87 분.

중간체 5

6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리딘카바알데히드

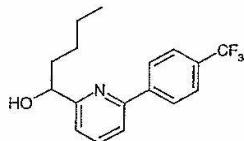


DME (46 ml) 중의 6-브로모-2-페리딘카르복시알데히드 (512 mg, 2.75 mmol)와 4-(트리플루오로메틸)벤젠보론산 (522 mg, 2.75 mmol)의 용액을 물 (23 ml) 중의 Na_2CO_3 (875 mg, 8.26 mmol)의 슬러리로 처리한 후 Pd(PPh_3)₄ (64 mg, 0.06 mmol)로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 질소 하에 30 분에 걸쳐서 환류 온도로 가열하고, 그 온도에서 17 시간 동안 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공 하에 감소시켜서 잔류물을 EtOAc (50 ml)와 물 (50 ml) 사이에 분배하고 층을 분리하였다. 수성층을 EtOAc (100 ml)로 다시 추출하고, 유기 층을 조합하여 염수 (100 ml)로 세척한 다음, 건조시키고 (MgSO_4), 여과한 후 감소시켜서 황색 고체 잔류물을 얻었다. 그것을 시클로헥산:EtOAc (구배 1:0에서 10:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 황색 밸포체로서 얻었다 (565 mg).

LC/MS: m/z 251.9 [M+ H]⁺, R_t 3.57 분.

중간체 4

1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}-1-펜타놀 (방법 B)

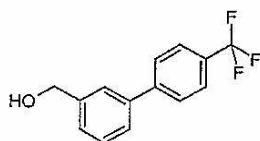


건조 THF (100 ml)중의 6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리딘카바알데히드 (2.50 g, 9.95 mmol) 용액을 0 °C (얼음/물 배스)로 냉각시키고 질소 하에 *n*BuLi(헥산 중의 1.6 M 용액으로 6.8 ml, 10.88 mmol)을 20분에 걸쳐 한 방울씩 첨가함으로써 처리하였다. 얻어진 진한 적색 용액을 0 °C에서 1.5 시간 동안 교반한 후 수성 HCl (2 M, 10 ml)을 첨가함으로써 켄칭한 다음 약 20 분에 걸쳐 실온으로 가온되도록 방치하였다. 그런 다음 용매를 진공 하에 제거하고, 그 잔류물을 EtOAc (150 ml)와 포화 수성 NaHCO₃ (150 ml) 사이에서 분배한 다음 층을 분리하였다. 수성층을 다시 EtOAc (100 ml)로 추출하고, 유기층을 조합하여 물 (200 ml), 염수 (200 ml)로 세척한 다음, 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 후 감소시켜서 담황색 발포체를 얻었다. 그것을 시클로헥산:EtOAc (구배 100:1에서 0:1)를 사용하여 용출하는 BiotageTM 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 담황색 오일로서 얻었다 (1.99 g).

LC/MS: m/z 310.2 [M+ H]⁺, R_t 3.87 분.

중간체 6

[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐]메탄올

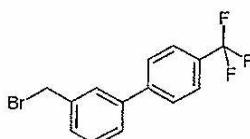


DME (20 ml)와 물 (10 ml)의 혼합물 중의 3-브로모벤질 알코올 (500 mg, 2.70 mmol), 4-(트리플루오로메틸)벤젠보론산 (1.01 g, 5.35 mmol), Pd(PPh₃)₄ (68 mg, 0.06 mmol) 및 Na₂CO₃ (740 mg, 7.02 mmol)의 혼합물을 환류 온도에서 3 시간 동안 가열하였다. 그 혼합물을 실온으로 냉각되도록 방치한 후 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc (2회)로 재추출한 다음, 유기 층을 조합하여 물로 세척한 후 다시 염수로 세척하고, 건조시킨 후 (MgSO₄), 여과하고 감소시켜서 오일을 얻었다. 그것을 시클로헥산:EtOAc (5:2)를 사용하여 용출하는 플래쉬 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을, 방치했을 때 결정이 되는 투명한 오일로서 얻었다 (654 mg).

LC/MS: R_t 3.58 분, 분자 이온은 관찰되지 않았다.

중간체 7

3-(브로모메틸)-4'-(트리플루오로메틸)비페닐

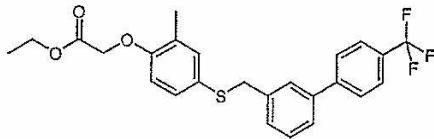


건조 DCM (10 ml)중의 [4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐]메탄올 (177 mg, 0.70 mmol) 용액을 질소 하에 0 °C (얼음/물 배스)로 냉각한 후, CBr₄ (256 mg, 0.77 mmol)를 일부분씩 사용하여 처리하였다. 그런 다음 PPh₃ (202 mg, 0.77 mmol)를 일부분씩 첨가하고, 얻어진 혼합물을 1 시간 동안 이 온도에서 교반한 다음, 실온으로 가온되도록 방치하였다. 얻어진 혼합물을 감소시키고 그 잔류물을 시클로헥산:DCM을 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 10 g 카트리지)에 의해 직접 정제함으로써 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (220 mg).

LC/MS: R_t 3.94 분, 분자 이온은 관찰되지 않았다.

중간체 8

에틸 {[2-메틸-4-({[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]메틸}티오)페닐]옥시}아세테이트

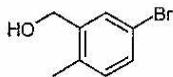


DCM (20 ml)중의 3-(브로모메틸)-4'-(트리플루오로메틸)비페닐 (200 mg, 0.63 mmol), 에틸 (4-메르캅토-2-메틸페녹시)아세테이트 (144 mg, 0.63 mmol) 및 중합체 지지된 디이소프로필에틸아민 (3 mmol/g, 423 mg, 1.27 mmol)의 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 이것의 TLC (시클로헥산:DCM 1:1) 결과 브롬화물이 여전히 남아있었고, 따라서 더 많은 양의 티올 (100 mg, 0.44 mmol)을 첨가하였더니 3시간 후에는 TLC에 의해 더 이상의 변화가 관찰되지 않았다. 그런 다음 혼합물을 여과하고, 환원시킨 후 SPE (실리카, 10 g 카트리지)를 사용하여 정제하였다. 그 잔류물을 DCM (10 ml)에 녹이고, 중합체 지지된 이소시아네이트 수지 (1.43 mmol/g, 2 g, 2.46 mmol)로 처리한 후, 밤새 실온에서 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 여과하고, DCM으로 세척한 후 감소시켜서 표제 화합물을 얻었다 (209 mg).

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ : 1.29 (3H, t, J 7 Hz), 2.25 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.26 (2H, q, J 7 Hz), 4.60 (2H, s), 7.59 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.68 (2H, s, J 8.5 Hz).

중간체 9

(5-브로모-2-메틸페닐)메탄올

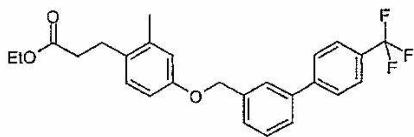


질소 하에 0 °C (얼음물 배스)에 있는 THF (15 ml)중의 5-브로모-2-메틸-벤조산 (116 mg, 0.54 mmol)의 냉각된 용액에 보란 (THF 중의 1 M 용액 10.80 ml, 10.80 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온으로 가온되도록 밤새 방치하였다. 그런 다음 혼합물을 MeOH (10 ml)로 처리하고, 이어서 수성 HCl (2 M, 20 ml)로 처리한 후, 혼합물을 약 15분 동안 교반하고, 진공 하에서 농축한 다음, EtOAc로 분배하였다. 유기 층을 수성 HCl (2 M), 물 및 염수로 세척하고, 건조시킨 후 (MgSO₄), 여과하고, 감소시킴으로써 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (90 mg).

LC/MS: R_t 3.09 분, 분자 이온은 관찰되지 않았다.

중간체 10

에틸 3-[2-메틸-4-({[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]메틸}옥시)페닐]프로파노에이트

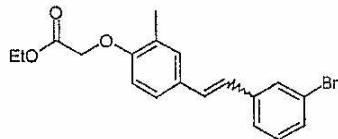


질소 하에 0 °C (얼음/물 배스)에 있는 건조 THF (5 ml)중의 [4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]메탄올 (121 mg, 0.48 mmol) 용액에 *n*Bu₃P (240 μ l, 0.96 mmol)와, 이어서 에틸 3-(4-히드록시-2-메틸페닐)프로파노에이트 (100 mg, 0.48 mmol)를 첨가한 후 ADDM (246 mg, 0.96 mmol)을 일부분씩 첨가하였다. 그 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반한 후 실온으로 가온되도록 21시간 이상 방치한 다음, 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 층을 분리하였다. 그런 다음 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 유기 추출물을 조합하여 물과 염수로 차례로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 진공 하에 제거하였다. 그것을 시클로헥산:EtOAc (15:1)를 사용하여 용출하는 플래쉬 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 투명한 오일로서 얻었다 (141 mg).

LC/MS: R_t 4.43 분, 분자 이온은 관찰되지 않았다.

중간체 11

에틸 ({4-[2-(3-브로모페닐)에테닐]-2-메틸페닐}옥시)아세테이트

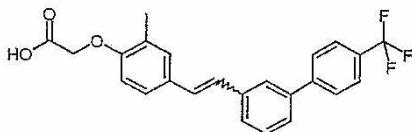


건조 THF (10 ml)중의 [4-(2-에톡시-2-옥소에톡시)-3-메틸벤질](트리페닐)포스포늄 클로라이드 (500 mg, 0.99 mmol)의 혼탁액을 0 °C로 냉각하고 (얼음/물 배스), NaH (미네랄 오일중의 60 % 혼탁액으로 44 mg, 1.10 mmol)를 일부씩 사용하여 5 분에 걸쳐서 처리하였다. 그 결과의 황색 혼탁액을 15분 동안 교반한 후 건조 THF (5 ml)중의 3-브로모벤젠알데히드 (184 mg, 0.99 mmol)로 처리하였다. 그 결과의 백색 혼탁액을 실온으로 가온되도록 3.5 시간 동안 방치한 후 환류 온도에서 1 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 놓아두면서 밤새 교반하고, 진공 하에 감소시켰다. 그런 다음 잔류물을 CHCl₃ (20 ml)와 물 (20 ml) 사이에 분배하고 층을 분리하였다. 뿐영게 된 유기 층을 소수성 프릿을 통하여 건조시킨 후 크림색 검 (700 mg)으로 농축하였다. 이것을 시클로헥산:EtOAc (9:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (E:Z 이성질체의 혼합물) (258 mg).

LC/MS: R_t 4.23 분 및 4.31 분, 분자 이온은 관찰되지 않았다.

중간체 12

[(2-메틸-4-{2-[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]에테닐}페닐)옥시]아세트산

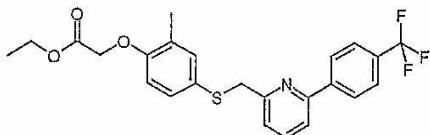


에틸 ({4-[2-(3-브로모페닐)에테닐]-2-메틸페닐}옥시)아세테이트 (150 mg, 0.40 mmol), Na₂CO₃ (106 mg, 1.00 mmol), 4-(트리플루오로메틸)벤젠보론산 (83.5 mg, 0.44 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0.02 mmol)을 DME 및 물 (2:1, 6 ml)에 녹이고, 그 혼합물을 환류 온도에서 4 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 방치한 후 감압하에서 농축하고, 잔류물을 EtOAc (15 ml)와 물 (15 ml) 사이에 분배하였다. 그런 다음 수성층을 수성 HCl (1 N)로 산성화하고, EtOAc로 추출한 후, 유기 층을 조합하여 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 후 감소시켜서 표제 화합물을 얻었다 (94 mg).

LC/MS: m/z 411 [M-H]⁺, R_t 4.45 분 및 4.67 분.

중간체 13

에틸 ({2-메틸-4-[(6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐)메틸]티오}페닐)옥시)아세테이트

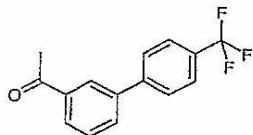


MeCN (5 ml)중의 2-(브로모메틸)-6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘 (238 mg, 0.75 mmol), 에틸 (4-메르캅토-2-메틸페녹시)아세테이트 (84 mg, 0.37 mmol) 및 K₂CO₃ (57 mg, 0.41 mmol)의 용액을 실온에서, 질소 하에 밤새 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배하고 층을 분리하였다. 유기 층을 물과 염수로 세척하고, 건조시킨 후 (MgSO₄), 여과하고 감소시켰다. 그것을 CH₃Cl:시클로헥산 (5:1)을 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 2 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (160 mg).

LC/MS: m/z 462.3 [M+ H]⁺, R_t 4.10 분.

중간체 14

1-[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]에타논

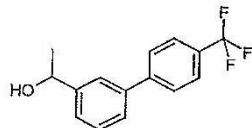


DME (50 ml) 중의 3-브로모아세토페논 (661 μ l, 5.00 mmol) 및 4-(트리플루오로메틸)벤젠보론산 (950 mg, 5.00 mmol)의 용액을 Na_2CO_3 (1.32 g, 12.50 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (283 mg, 0.24 mmol) 및 물 (25 ml)에 첨가하였다. 그런 다음 혼합물을 100 °C에서 20 시간 동안 교반하고, 물로 희석시킨 후 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시킨 후 (Na_2SO_4), 여과하고 감소시켰다. 그것을 휘발유: EtOAc (구배 19:1에서 9:1)를 사용하여 용출하는 플래쉬 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (1.01 g).

LC/MS: R_t 3.62 분, 분자 이온은 관찰되지 않았다.

중간체 15

1-[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]에탄올

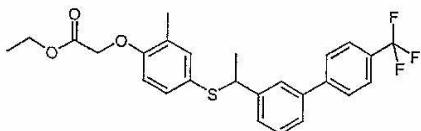


물 (1 ml)과 EtOH (5 ml) 중의 1-[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]에타논 (300 mg, 1.14 mmol)의 혼합물을 수소화붕소나트륨 (57 mg, 1.50 mmol)을 일부분씩 떨어뜨려 첨가하는 방식으로 처리한 후 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 그런 다음 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 을 첨가함으로써 켄칭한 후, CHCl_3 로 희석하고 층을 분리하였다. 유기 층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과한 후 감소시켜서 표제 화합물을 얻었다 (274 mg).

LC/MS: R_t 3.50 분, 분자 이온은 관찰되지 않았다.

중간체 16

에틸 {[2-메틸-4-(1-[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]에틸)티오]페닐]옥시}아세테이트

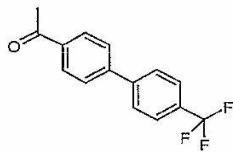


아연 (229 mg, 3.50 mmol)을 EtOAc (10 ml)에 첨가하고, 이어서 AcOH (115 μ l, 2.00 mmol) 및 에틸 [4-(클로로술포닐)-2-메틸페녹시]아세테이트 (293 mg, 1.00 mmol)를 첨가하였다. 2 시간 후에 디클로로디메틸실란 (258 mg, 2.00 mmol)을 첨가하고, 이어서 1-[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]에탄올 (266 mg, 1.00 mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 추가로 1 시간 동안 교반한 다음, 80 °C에서 5 시간 동안 가열하였다. 그런 다음 혼합물을 냉각하고, EtOAc 로 희석한 후 포화 수성 NaHCO_3 , 포화 수성 NH_4Cl , 물 및 염수로 차례로 세척한 후 감소시켰다. 그것을 휘발유: EtOAc (9:1)를 사용하여 용출하는 BiotageTM 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (238 mg).

LC/MS: m/z 492.2 [$\text{M} + \text{NH}_4$]⁺, R_t 4.28 분.

중간체 17

1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]에타논

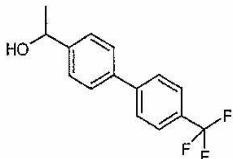


4-브로모아세토페논 (661 μl , 5.00 mmol)으로부터 출발하고, 중간체 14의 제조에 사용된 과정을 따라 제조하고, 휘발유:EtOAc (8:1)를 사용하여 용출하는 BiotageTM 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제한 후에 표제 화합물을 얻었다 (1.10 g).

LC/MS: R_t 3.63 분, 분자 이온은 관찰되지 않았다.

중간체 18

1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]에탄올

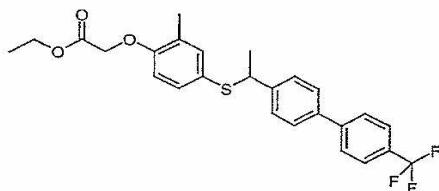


1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]에탄올 (305 mg, 1.15 mmol)으로부터 중간체 15의 제조에 사용된 방법을 따라 제조하여 표제 화합물을 얻었다 (324 mg).

LC/MS: R_t 3.54 분, 분자 이온은 관찰되지 않았다.

중간체 19

에틸 {[2-메틸-4-((1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]에틸)티오)페닐]옥시}아세테이트

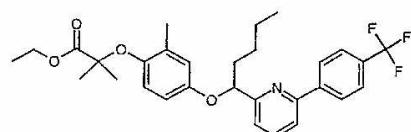


1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]에탄올 (324 mg, 1.15 mmol)로부터 출발하여, 중간체 16의 제조에 사용된 과정을 따르고, 휘발유:EtOAc (8:1)를 사용하여 용출하는 BiotageTM 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (333 mg).

LC/MS: m/z 492.2 [$\text{M} + \text{NH}_4$]⁺, R_t 4.31 분.

중간체 20

에틸 2-메틸-2-((2-메틸-4-[(1-(6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐)펜틸]옥시)페닐)옥시)프로파노에이트



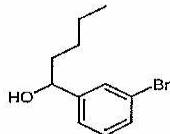
0 °C (얼음/물 배스) 및 질소 하에 있는 건조 THF (2 ml) 중의 $n\text{Bu}_3\text{P}$ (47 μl , 0.19 mmol) 용액에 DIAD (37 ml, 0.19 mmol)를 첨가하였다. 그것을 10분 동안 교반한 후에 1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}-1-

펜탄올 (50 mg, 0.16 mmol)을 첨가하고, 다시 20분 후에 에틸 2-(4-히드록시-2-메틸페녹시)-2-메틸프로파노이트 (39 mg, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 그 혼합물을 실온으로 가온되도록 16시간 이상 방치한 후 진공 하에 감소시키고 그 잔류물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 총을 분리하고 유기 층을 조합하여 물로 2회, 그리고 염수로 세척한 후, 건조시키고 (Na_2SO_4), 환원시켜서 갈색 검을 얻었다. 이것을 시클로헥산:EtOAc (19:1)를 사용하여 용출하는 BiotageTM 크로마토그래피 (실리카, 40 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 무색 검으로서 얻었다 (9 mg).

LC/MS: m/z 530.3 [M+ H]⁺, R_t 4.61 분.

중간체 21

1-(3-브로모페닐)-1-펜타놀

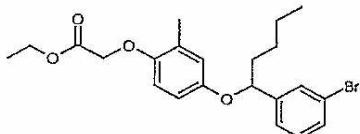


질소 하에 및 -78 °C에 있는 건조 THF (100 ml) 중의 3-브로모벤즈알데히드 (5.00 g, 27.02 mmol)에 *n*BuMgCl (THF 중의 2.0 M 용액으로 16.2 ml, 0.032 mol)을 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 -78 °C에서 교반한 후, 실온으로 가온되도록 밤새 방치하였다. 그런 다음 반응물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출한 다음 총을 분리하였다. 유기 층을 물과 이어서 염수로 세척하고, 건조시킨 후 (Na_2SO_4), 진공 하에 건조시켜서 무색 오일을 얻었다. 이것을 9:1의 시클로헥산:EtOAc를 사용하여 용출하는 BiotageTM 크로마토그래피 (실리카, 90 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (4.07 g).

LC/MS: R_t 3.49 분, 분자 이온은 관찰되지 않았다.

중간체 22

에틸 [(4-{[1-(3-브로모페닐)펜틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트

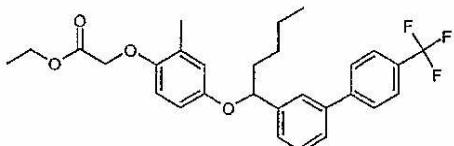


0 °C에 있는 건조 THF (40 ml) 중의 1-(3-브로모페닐)-1-펜타놀 (1.00 g, 4.11 mmol) 용액에 에틸 (4-히드록시-2-메틸페녹시)아세테이트 (865 mg, 4.11 mmol), PPh_3 (1.30 g, 4.94 mmol) 및 ADDP (1.25 g, 4.94 mmol)를 첨가하고, 반응물을 30분 동안 교반한 후 실온으로 가온되도록 밤새 방치하였다. 그런 다음 혼합물을 진공 하에 감소시키고 잔류물을 EtOAc와 물 사이에 분배한 후 총을 분리하였다. 유기 층을 물로 2회 세척하고 염수로 세척한 후 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공 하에 감소시켜서 갈색 오일을 얻었다. 이것을 40 내지 60 °C의 석유 에테르:EtOAc (구배 1:0에서 9:1)를 사용하여 용출하는 BiotageTM 크로마토그래피 (실리카, 90 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (1.15 g).

LC/MS: 454.0/455.1 [M+ NH₄]⁺, R_t 4.28 분.

중간체 23

에틸 {[2-메틸-4-({1-[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]펜틸}옥시)페닐]옥시}아세테이트

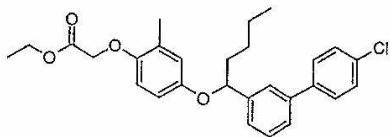


에틸 [(4-{{[1-(3-브로모페닐)펜틸]옥시}-2-메틸페닐}옥시]아세테이트 (200 mg, 0.46 mmol)를 건조 THF (3 ml)에 녹이고, 물 (2 ml)중의 4-(트리플루오로메틸)벤젠보론산 (104 mg, 0.55 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (53 mg, 0.046 mmol) 및 탄산 나트륨 (146 mg, 1.38 mmol)으로 처리하였다. 그런 다음 혼합물을 70 °C에서 3 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각한 다음 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 층을 분리하여 유기층을 염수로 세척하고 건조시킨 후 (Na_2SO_4), 농축시켜서 갈색 오일을 얻었다. 이것을 40 내지 60 °C의 석유 에테르:EtOAc (19:1)를 사용하여 용출하는 BiotageTM 크로마토그래피 (실리카, 40 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 무색 검으로서 얻었다 (142 mg).

LC/MS: m/z 518.2 [M+ NH₄]⁺, R_t 4.55 분.

중간체 24

에틸 [(4-{{[1-(4'-클로로-3-비페닐릴)펜틸]옥시}-2-메틸페닐}옥시]아세테이트

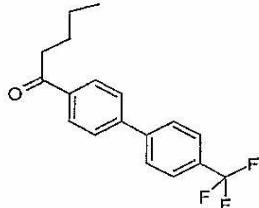


에틸 [(4-{{[1-(3-브로모페닐)펜틸]옥시}-2-메틸페닐}옥시]아세테이트 (200 mg, 0.46 mmol) 및 4-클로로벤젠보론산 (86 mg, 0.55 mmol)으로부터 출발하여, 중간체 23의 제조에 대해 사용된 과정을 따라 제조하고, 40 내지 60 °C의 석유 에테르:EtOAc (19:1)를 사용하여 용출하는 BiotageTM 크로마토그래피 (실리카, 40 카트리지)에 의해 정제한 후 표제 화합물을 얻었다 (137 mg).

LC/MS: m/z 484.2 [M+ NH₄]⁺, R_t 4.55 분.

중간체 25

1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]-1-펜타논

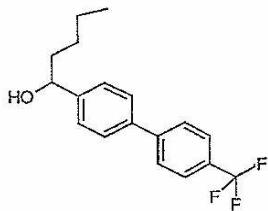


DME (20 ml)와 물 (10 ml)중의 1-(4-메틸페닐)-1-펜타논 (1.00 g, 4.15 mmol) 용액에 4-(트리플루오로메틸)벤젠보론산 (870 mg, 4.57 mmol)과 Na_2CO_3 (1.10 g, 10.38 mmol)를 첨가하였다. 질소 하에서 10분 후에 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (480 mg, 0.42 mmol)를 일부분씩 첨가하고, 혼합물을 환류 온도로 가열한 후 질소 하에서 2 시간 동안 교반하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 방치하고, 용매를 진공 제거하였다. 그 결과의 잔류물을 물과 EtOAc 사이에 분배한 후, 층을 분리하고, 수성층을 다시 EtOAc (3×30 ml)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 분리하여 건조시키고 (MgSO_4), 용매를 진공 하에 제거하였다. 이것을 시클로헥산:EtOAc (19:1)를 사용하여 용출하는 플래쉬 크로마토그래피 (실리카)로 정제함으로써 표제 화합물을 백색 고체 (850 mg)로서 얻었다.

LC/MS: m/z 307.1 [M+ H]⁺, R_t 4.16 분.

중간체 26

1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]-1-펜타논

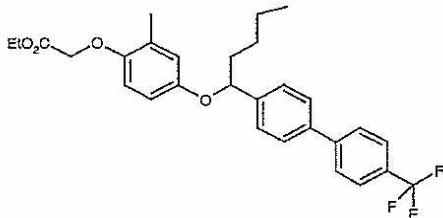


질소 하에 및 0 °C (얼음/물 배스)에 있는 THF (16 ml)와 물 (8 ml) 중의 1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]-1-펜타놀 (500 mg, 1.63 mmol) 용액에 수소화붕소 나트륨 (74 mg, 1.96 mmol)을 일부씩 첨가하였다. 이것을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후 반응물을 물 (30 ml)로 희석하고, EtOAc (3×30 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 조합하여 분리하고, 건조시킨 후 ($MgSO_4$), 진공 하에서 감소시켜서 표제 화합물을 무색 검으로서 얻었다 (490 mg).

LC/MS: R_t 3.96 분, 분자 이온은 관찰되지 않았다.

중간체 27

에틸 {[2-메틸-4-({1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]펜틸}옥시)페닐]옥시}아세테이트

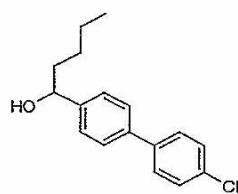


질소 하에 및 0 °C (얼음/물 배스)에 있는 건조 THF (20 ml) 중의 1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]-1-펜타놀 (250 mg, 0.81 mmol) 용액에 nBu_3P (0.41 ml, 1.64 mmol)을 첨가하고, 이어서 에틸 (4-히드록시-2-메틸페녹시)아세테이트 (170 mg, 0.81 mmol) 및 ADDM (420 mg, 1.64 mmol)을 일부씩 첨가하였다. 혼합물을 18 시간 동안 실온에서 질소 하에 교반한 후에 용매를 진공 하에 제거하였다. 그 잔류물을 물과 EtOAc 사이에 분배한 후, 수성 층을 EtOAc로 다시 추출하였다 (3×30 ml). 유기 추출물을 조합하여 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공 하에 감소시켰다. 이것을 시클로헥산:EtOAc (9:1)를 사용하여 용출하는 플래쉬 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 무색 검으로서 얻었다 (310 mg).

LC/MS: m/z 518.2 [M+ NH₄]⁺, R_t 4.55 분.

중간체 28

1-(4'-클로로-4-비페닐릴)-1-펜타놀

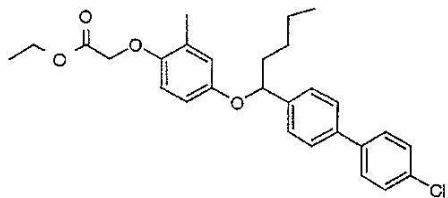


질소 하에 및 -78 °C (드라이아이스/아세톤)에 있는 무수 THF (10 ml) 중의 4'-클로로-4-비페닐카바알데히드 (200 mg, 0.92 mmol) 용액에 $nBuMgCl$ (THF 중의 2 M 용액으로서 550 μ l, 1.10 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78 °C에서 1 시간 동안 교반한 후 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (15 ml)을 조심스럽게 첨가함으로써 켄칭하고 EtOAc로 추출하였다 (3×20 ml). 다음 단계로 유기 추출물을 조합하여 건조시키고 ($MgSO_4$) 진공 하에 감소시켰다. 이것을 시클로헥산:EtOAc (9:1)를 사용하여 용출하는 플래쉬 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 무색 검으로서 얻었다 (140 mg).

LC/MS: R_t 3.98 분, 분자 이온은 관찰되지 않았다.

중간체 29

에틸 [(4-{[1-(4'-클로로-4-비페닐릴)펜틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트

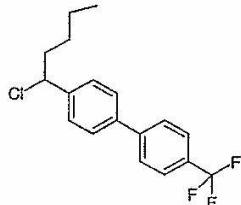


질소 하에 및 0 °C (얼음/물 배스)에 있는 건조 THF (15 ml)중의 1-(4'-클로로-4-비페닐릴)-1-펜타놀 (140 mg, 0.51 mmol) 용액에 $n\text{Bu}_3\text{P}$ (250 μl , 1.02 mmol)을 첨가하고, 이어서 에틸 (4-히드록시-2-메틸페녹시)아세테이트 (110 mg, 0.52 mmol) 및 ADDP (260 mg, 1.03 mmol)를 일부씩 첨가하였다. 그 혼합물을 18 시간 동안 실온에서 질소 하에 교반한 후에 용매를 진공 하에 제거하였다. 그 잔류물을 물과 EtOAc 사이에 분배한 후, EtOAc 로 추출하였다 ($3 \times 30 \text{ ml}$). 유기 추출물을 분리하여 건조시키고 (MgSO_4), 용매를 진공 하에 제거하였다. 이것을 시클로헥산: EtOAc (9:1)를 사용하여 용출하는 플래쉬 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 무색 검으로서 얻었다 (150 mg).

LC/MS: m/z 484.2 [$\text{M} + \text{NH}_4$]⁺, R_t 4.51 분.

중간체 30

4-(1-클로로펜틸)-4'-(트리플루오로메틸)비페닐

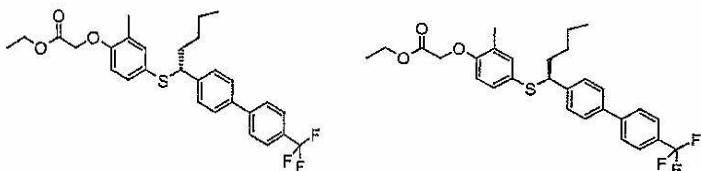


질소하에 및 0 °C (얼음/물 배스)에 있는 건조 DCM (15 ml)중의 1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]-1-펜타놀 (250 mg, 0.81 mmol) 용액에 염화 티오닐 (590 μl , 8.09 mmol)을 한 방울씩 첨가하였다. 그 혼합물을 30분 동안 실온에서 질소 하에 교반한 후, 반응물을 포화 수성 NaHCO_3 (20 ml)를 조심스럽게 첨가함으로써 켄칭하고, DCM으로 추출하였다 ($3 \times 30 \text{ ml}$). 유기 추출물을 분리하고 염수로 세척한 후 건조시킨 다음 (MgSO_4), 용매를 진공 제거하여 표제 화합물을 황색 검으로서 얻었다 (251 mg).

LC/MS: R_t 4.42 분, 분자 이온은 관찰되지 않았다.

중간체 31 및 중간체 32

에틸 {[2-메틸-4-{[(1R)-1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]펜틸}티오]페닐]옥시}아세테이트 및 에틸 {[2-메틸-4-{[(1S)-1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]펜틸}티오]페닐]옥시}아세테이트



중간체 31 중간체 32

질소 하에 있는 무수 MeCN (15 ml)중의 에틸 (4-메르캅토-2-메틸페녹시)아세테이트 (170 mg, 0.75 mmol) 용액에 4-(1-클로로펜틸)-4'-(트리플루오로메틸)비페닐 (500 mg, 1.53 mmol)과 탄산 세슘 (500 mg, 1.53 mmol)을

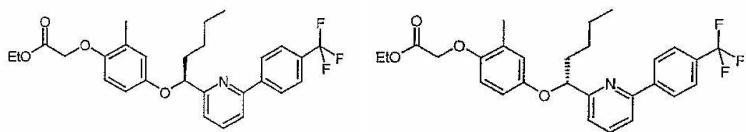
첨가하였다. 이것을 18시간 동안 질소 하에서 및 실온에서 교반한 후 반응 혼합물을 여과하고, 용매를 진공하에서 제거하였다. 이것을 시클로헥산:EtOAc (9:1)를 사용하여 용출하는 플래쉬 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제함으로써 무색 검을 얻었다 (230 mg).

LC/MS: m/z 517.1 [M+ H]⁺, R_t 4.64 분.

20 mg의 샘플을 5 %의 IPA/헵탄, 15 ml/분, 215 nm의 파장을 사용하여 용출하는 키랄 HPLC (2×25 cm chiralpak A)에 의하여 분리함으로써 에틸 {[2-메틸-4-((1R)-1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]페닐)페닐]페닐}옥시}아세테이트를 무색 오일로서 얻고 (10 mg, R_t 8.2 분), 에틸 {[2-메틸-4-((1S)-1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]페닐)페닐]페닐}옥시}아세테이트를 무색 오일로서 얻었다 (9 mg, R_t 9.8 분).

중간체 33 및 중간체 34

에틸 {[2-메틸-4-((1S)-1-[6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐]페닐)페닐]옥시}아세테이트 및 에틸 {[2-메틸-4-((1R)-1-[6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐]페닐)페닐]옥시}아세테이트



중간체 33 중간체 34

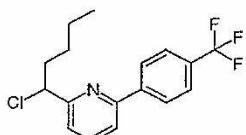
0 °C (얼음/물 배스)에 있는 건조 THF (46 ml)중의 1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}-1-펜타놀 (711 mg, 2.30 mmol) 용액에 에틸 (4-히드록시-2-메틸페녹시)아세테이트 (483 mg, 2.30 mmol)를 첨가하고, 이어서 1분 후에 DDM (1.18 g, 4.60 mmol)을 일부분씩 첨가하였다. 그 결과의 약간 뿐연오렌지색 혼합물을 실온에서 2 내지 3분 동안 교반하고, nBu₃P (1.15 ml, 4.61 mmol)를 약 4분에 걸쳐 한 방울씩 첨가함으로써 처리하여 투명한 담황색 용액을 얻었다. 2시간 동안 서서히 가온한 후에 용액은 약간 뿐옇게 되었고, 그것을 추가로 실온으로 가온되도록 20시간 이상 방치하였다. 그런 다음 그 결과의 뿐연 혼합물을 진공 하에 감소시키고, 잔류물을 EtOAc (150 ml)와 물 (150 ml) 사이에 분배하여 층을 분리하였다. 수성층을 다시 EtOAc (150 ml)로 추출하고, 유기 층을 조합하여 염수 (250 ml)로 세척하고, 건조시킨 후 (MgSO₄), 여과하고 감소시킴으로써 오일을 얻었다. 이것을 시클로헥산:EtOAc (구배 50:1에서 10:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카)에 의해 정제함으로써 담황색 발포체를 얻었다 (827 mg).

LC/MS: m/z 501.9 [M+ H]⁺, R_t 4.45 분.

헵탄:EtOH (98:2), 50 ml/분, 230 nm의 파장을 사용하여 용출하는 키랄 HPLC (2'×20 cm chiralpak)에 의하여 분리함으로써, 에틸 {[2-메틸-4-((1S)-1-[6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐]페닐)페닐]옥시}아세테이트 (367 mg, R_t 8.5 분)와 에틸 {[2-메틸-4-((1R)-1-[6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐]페닐)페닐]옥시}아세테이트 (360 mg, R_t 10.0 분)를 얻었다.

중간체 35

2-(1-클로로펜틸)-6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]페리딘

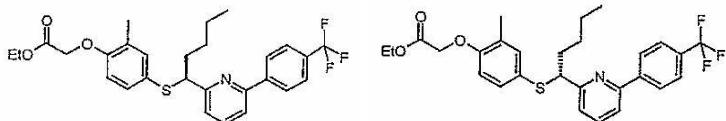


건조 DCM 중의 1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}-1-펜타놀 (1.50 g, 4.85 mmol) 용액에 SOCl₂ (3.53 ml, 48.50 mmol)를 첨가하고, 그 결과의 용액을 질소 하에서 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 진공 하에서 환원시켜 표제 화합물을 오일상의 황색 고체로서 얻었다 (1.65 g).

LC/MS: m/z 328.2 [M+ H]⁺, R_t 4.35 분.

중간체 36 및 중간체 37

에틸 ({2-메틸-4-[(1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}페닐]페닐}옥시)아세테이트 및
에틸 ({2-메틸-4-[(1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}페닐]페닐}옥시)아세테이트



중간체 36 중간체 37

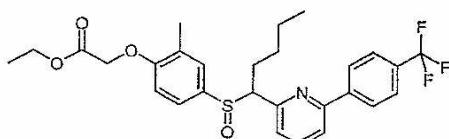
건조 THF (20 ml)중의 2-(1-클로로펜틸)-6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]페리딘 (522 mg, 1.59 mmol) 용액에 탄산 세슘 (621 mg, 1.91 mmol) 및 에틸 (4-메르캅토-2-메틸페녹시)아세테이트 (361 mg, 1.59 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소 하에서 60 시간 동안 실온에서 교반한 후, 66 °C에서 18 시간 동안 교반하였다. 그런 다음 냉각시킨 반응 혼합물을 물 (50 ml)로 희석하고, 건조시킨 후 (Na_2SO_4), 용매를 진공 제거하였다. 이것을 시클로헥산:EtOAc (19:1)를 사용하여 용출하는 BiotageTM 크로마토그래피 (실리카, 40 g 카트리지)에 의해 정제하여 무색 오일을 얻었다 (376 mg).

LC/MS: m/z 518.4 [M+ H]⁺, R_t 4.51 분.

100 mg의 샘플을 5 %의 EtOH/헵탄, 15 ml/분, 215 nm의 파장을 사용하여 용출하는 키랄 HPLC (2 cm×25 cm chiralcel OJ)에 의하여 분리함으로써, 에틸 ({2-메틸-4-[(1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}페닐]페닐}옥시)아세테이트를 무색 오일로서 얻고 (34 mg, R_t 12.4 분), 에틸 ({2-메틸-4-[(1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}페닐]페닐}옥시)아세테이트를 무색 오일로서 (29 mg, R_t 14.7 분)를 얻었다.

중간체 38

에틸 ({2-메틸-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}페닐)페닐]페닐}옥소)아세테이트

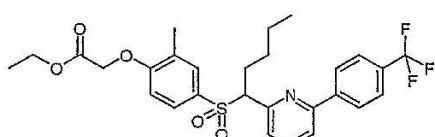


메탄올 (1 ml)중의 중간체 36과 중간체 37의 라세미 혼합물 (130 mg, 0.25 mmol)의 냉각된 (0 °C, 물/얼음 배스) 용액에 물 (1 ml)중의 옥손 (49.5 % KHSO_5 , 204 mg, 0.33 mmol)을 첨가하였다. 15분 후에 반응물을 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (237 mg, 1.24 mmol)를 사용하여 켄칭하고, 물 (10 ml)로 희석하였다. 수성 층을 CHCl_3 로 추출하고 (3×30 ml), 유기 층을 조합하여 염수 (10 ml)로 세척한 다음, 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공 하에 농축하였다. 이것을 시클로헥산:EtOAc (구배 10:1에서 2:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 5 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 이성질체의 혼합물로서 얻었다 (60 mg).

LC/MS: m/z 534.4 [M+ H]⁺, R_t 3.88 분.

중간체 39

에틸 ({2-메틸-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}페닐)페닐]페닐}옥시)아세테이트



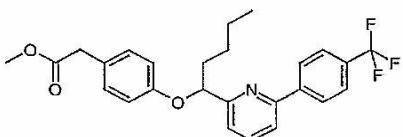
메탄올 (1 ml)중의 중간체 36과 중간체 37의 라세미 혼합물 (43 mg, 0.08 mmol)의 냉각된 0 °C (물/얼음 배스) 용액에 물 (1 ml)중의 옥손 (49.5 % KHSO_5 , 153 mg, 0.25 mmol)을 첨가하였다. 4 시간 10분 후에 반응물을 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (80 mg, 0.42 mmol)를 사용하여 켄칭하고, 물 (10 ml)로 희석하였다. 수성 층을 CHCl_3 로 추출하고

(3×10 ml), 유기 층을 조합하여 염수 (30 ml)로 세척한 다음, 전조시키고 (Na_2SO_4), 진공 하에 놓축하였다. 이것을 시클로헥산:EtOAc (구배 10:1에서 2:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 5 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (26 mg).

LC/MS: m/z 550.2 [M+ H]⁺, R_t 4.09 분.

중간체 40

메틸 {4-[1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}페닐]옥시]페닐}아세테이트

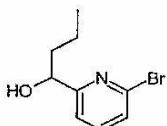


0 °C (얼음/물 배스) 및 질소 하에 있는 전조 THF (22.5 ml)중의 1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}-1-펜타놀 (349 mg, 1.13 mmol) 용액에, 메틸-4-히드록시페닐아세테이트 (187 mg, 1.13 mmol)을 첨가하고, 이어서 1분 후에 ADDM (578 mg, 2.25 mmol)을 일부분씩 첨가하였다. 그 결과의 오렌지색의 뿐연 혼합물을 3분 동안 교반한 후, $n\text{Bu}_3\text{P}$ (562 μl , 2.26 mmol)를 1분에 걸쳐 한 방울씩 떨어뜨려 처리하였다. 그 결과의 담황색/오렌지색 혼합물을 서서히 실온으로 가온되도록 64 시간 이상 방치하였다. 뿐연 혼합물을 전공 하에 감소시키고, 그 잔류물을 EtOAc (50 ml)와 물 (50 ml) 사이에 분배하여 층을 분리하였다. 그런 다음 수성층을 다시 EtOAc (50 ml)로 추출하고, 유기 층을 조합하여 염수 (100 ml)로 세척한 다음, 전조시키고 (MgSO_4), 여과하여 환원시킨으로써 오일을 얻었고, 그것을 시클로헥산:EtOAc (구배 100:1에서 5:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (330 mg).

LC/MS: m/z 457.9 [M+ H]⁺, R_t 4.32 분.

중간체 41

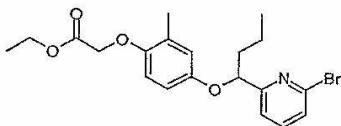
1-(6-브로모-2-피리디닐)-1-부탄올



THF (40 ml)중의 2,6-디브로모피리딘 용액을 -78 °C로 냉각하고 (드라이아이스/아세톤 배스), $n\text{BuLi}$ (헥산 중의 1.6 M 용액으로 2.64 ml, 4.22 mmol)을 10분에 걸쳐 질소 하에서 한 방울씩 첨가하였다. 30분 후에 이 온도에서 담황색/녹색 용액에 부티르알데히드 (400 μl , 4.44 mmol)를 한 방울씩 5분 동안 떨어뜨려 처리한 후 그 결과의 오렌지색/적색 용액을 그 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 그런 다음 용액을 서서히 0 °C (얼음/물 배스)로 가온되도록 20분 동안 방치하고, 수성 HCl (2 M, 4 ml)을 한 방울씩 첨가함으로써 켄칭하였다. 그 결과의 담황색 용액을 오일로 환원시킨 다음, EtOAc (100 ml)와 수성 HCl (2 M, 100 ml) 사이에 분배하여 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc로 다시 추출하고 (100 ml), 유기 층을 조합하여 물 (150 ml)과 염수 (150 ml)로 세척한 후 전조시키고 (MgSO_4), 여과하여 오렌지색/황색 오일로 환원시켰다. 이것을 시클로헥산:EtOAc (구배 100:1에서 2:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (626 mg).

중간체 42

에틸 [(4-{[1-(6-브로모-2-피리디닐)부틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트



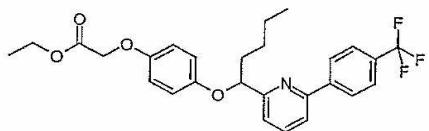
0 °C (얼음/물 배스) 및 질소 하에 있는 전조 THF (51 ml)중의 1-(6-브로모-2-피리디닐)-1-부탄올 (626 mg, 2.72 mmol)과 에틸(4-히드록시-2-메틸페녹시)아세테이트 (539 mg, 2.56 mmol)의 교반된 용액에, ADDM (1.32 g, 5.13 mmol)과 이어서 $n\text{Bu}_3\text{P}$ (1.28 ml, 4.95 mmol)을 한 방울씩 첨가하였다. 그 혼합물을 실온으로 서서히 가온

하면서 18 시간 동안 교반한 후, 진공 하에 농축하고, EtOAc (150 ml)로 희석한 다음 물로 세척하고 (3×75 ml), 전조시킨 후 (Na_2SO_4), 여과하고 환원시켜서 황색 오일을 얻었다. 이것을 시클로헥산:EtOAc (구배 20:1에서 10:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 20 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (388 mg).

LC/MS: m/z 423.8 [M+ H]⁺, R_t 3.92 분.

중간체 43

에틸 ({4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)아세테이트

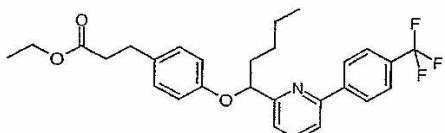


0 °C (얼음/물 배스) 및 질소 하에 있는 건조 THF (6.4 ml)중의 1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}-1-펜타놀 (99 mg, 0.32 mmol) 용액에, 에틸 (4-히드록시페녹시)아세테이트 (63 mg, 0.32 mmol)를 첨가하고, 이어서 1분 후에 ADDM (164 mg, 0.64 mmol)을 일부분씩 첨가하였다. 그 결과의 오렌지색 슬러리를 2분 동안 교반한 후, $n\text{Bu}_3\text{P}$ (159 μl , 0.64 mmol)를 1분에 걸쳐 한 방울씩 떨어뜨려 처리하였다. 그 결과의 담황색/오렌지색 혼합물을 실온으로 서서히 가온되도록 69 시간 이상 방치하였다. 그런 다음 뿐옇게 된 혼합물을 진공 하에 감소시키고, 그 잔류물을 시클로헥산:EtOAc (구배 100:1에서 1:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (42 mg).

LC/MS: m/z 487.9 [M+ H]⁺, R_t 4.33 분.

중간체 44

에틸 3-{4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로파노에이트

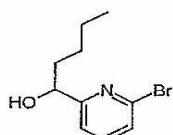


질소 하에 및 0 °C (얼음/물 배스)에 있는 무수 THF (3.2 ml)중의 1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}-1-펜타놀 (50 mg, 0.16 mmol)과 에틸 3-(4-히드록시페닐)프로파노에이트 (31 mg, 0.16 mmol)의 교반된 용액에, ADDM (83 mg, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 수분이 지난 후, $n\text{Bu}_3\text{P}$ (81 μl , 0.32 mmol)를 (한 방울씩) 첨가하고, 용액을 0 °C에서 실온으로 가온하면서 밤새 교반하였다. 17.5 시간이 지난 후, 용매를 진공 하에 농축하고, 고체 잔류물을 DCM (5 ml)에 녹인 후 소수성 프리를 사용하여 물 (5 ml)로 세척하였다. 수성 층을 다시 DCM (5 ml)로 추출한 후, 유기 층을 조합하여 진공 하에 농축하였다. 그 결과의 고체 잔류물을 시클로헥산:EtOAc (구배 100:1에서 1:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 5 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (29 mg).

LC/MS: m/z 486.1 [M+ H]⁺, R_t 4.33 분.

중간체 45

1-(6-브로모-2-페리디닐)-1-펜타놀



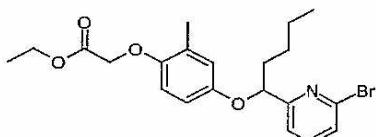
-78 °C (드라이아이스/아세톤 배스)에 있는 THF (25 ml)중의 $n\text{BuLi}$ (헥산 중의 1.6 M 용액으로 26.40 ml, 42.24 mmol) 용액에, THF (60 ml)중의 2,6-디브로모페리딘 (10.00 g, 42.21 mmol) 용액을 45분에 걸쳐 질소 하에 한 방울씩 첨가하였다. 그 결과의 진한 녹색 용액을 -78 °C에서 15분 동안 교반한 후, 발레르알데히드 (6.70 ml, 63.01 mmol)를 한 방울씩 1분에 걸쳐 첨가하였다. 그 결과의 진한 자주색 용액을 -78 °C에서 15분 동안 교반한 후, 메탄올 (42 ml)과 AcOH (2.70 ml, 47.16 mmol)의 혼합물로 일부분씩 처리하였다. 그 결과의 담황색 용액을 실온으로

서서히 가온되도록 1 시간 이상 방치하였다. 그런 다음 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (200 ml)로 희석하고, 그 생성물을 EtOAc 로 추출하였다 (2×200 ml). 유기 층을 조합하여 염수 (250 ml)로 세척하고, 건조시킨 후 (MgSO_4), 여과하고 감소시켜서 오렌지색 오일을 얻었다 (10.31 g, 100%). 이 물질중 7.14 g을 시클로헥산: EtOAc (구배 100:1에서 1:1)를 사용하여 용출하는 BiotageTM 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 투명한 담황색 오일로서 얻었다 (4.48 g).

LC/MS: m/z 246.0 [M+ H]⁺, R_t 3.03 분.

중간체 46

에틸 [(4-{{[1-(6-브로모-2-피리디닐)펜틸]옥시}-2-메틸페닐}옥시]아세테이트

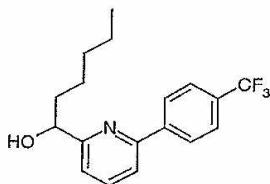


0 °C (얼음/물 베스) 및 질소 하에 있는 건조 THF (160 ml)중의 1-(6-브로모-2-피리디닐)-1-펜타놀 (2.00 g, 8.19 mmol)과 에틸 (4-히드록시-2-메틸페녹시)아세테이트 (1.89 g, 8.99 mmol)의 교반된 용액에, ADDP (4.13 g, 16.37 mmol)를 5분에 걸쳐 일부분씩 첨가한 후, 이어서 $n\text{Bu}_3\text{P}$ (1.07 ml, 4.30 mmol)를 1 내지 2분에 걸쳐 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 서서히 실온으로 가온하면서 21 시간 이상 교반한 후 진공 하에 농축하고, EtOAc (300 ml)로 희석한 후, 물 (200 ml)로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc (300 ml)로 다시 추출하고, 유기 층을 조합하여 염수 (350 ml)로 세척하고, 건조시킨 후 (MgSO_4), 여과하고 감소시켜서 오렌지색 고체 잔류물을 얻었다. 이것을 시클로헥산: EtOAc (구배 1:0에서 1:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 20 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (2.31 g).

LC/MS: m/z 438.0 [M+ H]⁺, R_t 3.99 분.

중간체 47

1-(6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐)-1-헥사놀

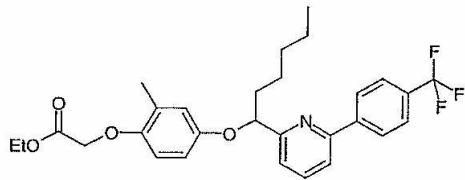


질소 하에 있는 건조 톨루엔 (12 ml)중의 6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리딘카바알데히드 (300 mg, 1.19 mmol) 용액을 0 °C (얼음/물 베스)로 냉각하고, n -펜틸마그네슘 브로마이드 (Et_2O 중의 2 M 용액으로 0.66 ml, 1.31 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 0 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 그런 다음 수성 HCl (2 M, 2 ml)을 조심스럽게 첨가함으로써 반응물을 켄칭하고, 용매를 진공 하에 제거한 다음 잔류물을 EtOAc (2×50 ml)와 수성 HCl (2 M, 50 ml) 사이에 분배하였다. 유기 용액을 물 (60 ml)로 세척한 후 염수 (60 ml)로 세척하고, 건조시킨 후 (MgSO_4) 감소시켰다. 이것을 시클로헥산: EtOAc (구배 99:1에서 19:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 20 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (131 mg).

LC/MS: m/z 324.1 [M+ H]⁺, R_t 3.88 분.

중간체 48

에틸 ({2-메틸-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}헥실)옥시]페닐}옥시)아세테이트

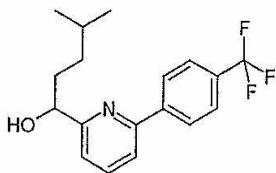


질소 하에 있는 건조 THF (15 ml)중의 1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}-1-헥사놀 (131 mg, 0.41 mmol) 용액을 0 °C로 냉각시키고, 에틸(4-히드록시-2-메틸페녹시)아세테이트 (85 mg, 0.41 mmol), ADDM (210 mg, 0.82 mmol) 및 *n*Bu3P (204 μ l, 0.82 mmol)로 처리하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온되도록 22 시간 이상 방치하였다. 용매를 진공 하에 제거하고 잔류물을 EtOAc (2×30 ml)와 물 (30 ml) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 건조시킨 후 (Na2SO4) 감소시켰다. 이것을 시클로헥산:EtOAc (49:1에서 24:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 20 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (80 mg).

LC/MS: m/z 516.1 [M+ H]⁺, R_t 4.37 분.

중간체 49

4-메틸-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}-1-펜타놀

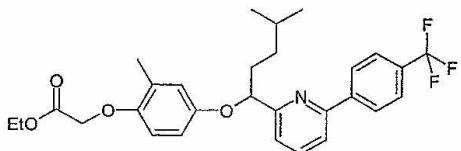


Et₂O (14 ml) 중의 6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리딘카바알데히드 (350 mg, 1.39 mmol) 용액을 0 °C로 냉각하였다. 이것에 건조 Et₂O (16.5 ml)중의 마그네슘 터닝 (500 mg, 0.02 mmol)과 1-브로모-3-메틸 부탄 (2.34 ml, 0.02 mmol)으로부터 새롭게 제조된 그리냐르 시약 (1.26 ml, 1.53 mmol)을 서서히 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소 하에 및 0 °C에서 교반하였다. 1.5 시간 후에, 더 많은 그리냐르 시약 (0.3 ml, 0.36 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 0 °C에서 다시 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 HCl (2 M, 3 ml)을 조심스럽게 첨가함으로써 켄칭하고 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (30 ml)와 물 (20 ml) 사이에 분배하고, 층을 분리한 다음, 수성 층을 다시 EtOAc (30 ml)로 추출하였다. 유기 층을 조합하여 염수 (50 ml)로 세척하고, 건조시킨 후 (MgSO₄), 진공 하에 감소시켰다. 이것을 시클로헥산:EtOAc (구배 99:1에서 1:1)와 이어서 EtOAc 및 MeOH를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 20 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (179 mg).

LC/MS: m/z 324.1 [M+ H]⁺, R_t 3.8 분.

중간체 50

에틸 ({2-메틸-4-[(4-메틸-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)아세테이트

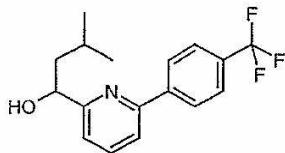


4-메틸-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}-1-펜타놀 (80 mg, 0.25 mmol)로부터, 중간체 48의 제조에 대해 사용된 과정을 따르고, 시클로헥산:EtOAc (구배 99:1에서 1:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 10 g 카트리지)에 의해 정제한 후에 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (13.2 mg).

LC/MS: m/z 516.2 [M+ H]⁺, R_t 4.42 분.

중간체 51

3-메틸-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}-1-부탄올

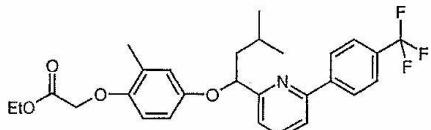


건조 Et_2O (20 ml)중의 6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리딘카바알데히드 (500 mg, 1.99 mmol)와 이소부틸 마그네슘 브로마이드 (Et_2O 중의 2 M 용액으로 1.1 ml, 2.2 mmol)로부터, 중간체 47의 제조에 대해 사용된 과정을 따르고, 시클로헥산:EtOAc (구배 99:1에서 1:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 10 g 카트리지)에 의해 정제한 후에 표제 화합물을 결정 고체로서 얻었다 (215 mg).

LC/MS: m/z 310.1 [M+ H]⁺, R_t 3.74 분.

중간체 52

에틸 ({2-메틸-4-[3-메틸-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}부틸]옥시}페닐)옥시)아세테이트

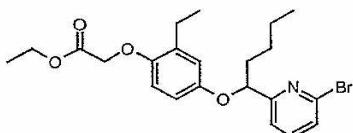


질소 하에 있는 건조 THF (12 ml)중의 3-메틸-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}-1-부탄올 (180 mg, 0.58 mmol) 용액을 에틸 (4-히드록시-2-메틸페녹시)아세테이트 (122 mg, 0.58 mmol)로 처리하고 0 °C로 냉각시켰다. 이것을 ADDP (0.3 g, 1.2 mmol)를 일부분씩 사용하여 처리한 후, $n\text{Bu}_3\text{P}$ (0.29 ml, 1.2 mmol)을 한 방울씩 떨어뜨려 처리하였다. 그 결과의 담황색 혼탁액을 서서히 실온으로 가온되도록 16 시간 이상 방치하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc (60 ml)와 물 (60 ml) 사이에 분배하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 다시 EtOAc (60 ml)로 추출하고, 유기 층을 조합하여 건조시킨 후 (Na_2SO_4), 감소시켰다. 이것을 시클로헥산:EtOAc (구배 99:1에서 49:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 10 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (137 mg).

LC/MS: m/z 502.1 [M+ H]⁺, R_t 4.31 분.

중간체 53

에틸 [(4-{[1-(6-브로모-2-페리디닐)펜틸]옥시}-2-에틸페닐)옥시]아세테이트

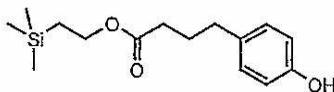


0 °C (얼음/물 배스) 및 질소하에 있는 건조 THF (21 ml)중의 1-(6-브로모-2-페리디닐)-1-펜타놀 (250 mg, 1.02 mmol) 및 에틸 (4-히드록시-2-에틸페녹시)아세테이트 (230 mg, 1.02 mmol)의 교반된 용액에 ADDP (517 mg, 2.04 mmol)과, 이어서 $n\text{Bu}_3\text{P}$ (510 μl , 2.04 mmol)를 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 가온하면서 18 시간 이상 교반한 후, 진공 하에 농축하고, EtOAc (150 ml)로 희석한 다음, 물로 세척하고 (3×75 ml), 건조시킨 후 (MgSO_4), 여과하고 감소시켜서 오일을 얻었다. 이것을 시클로헥산:EtOAc (구배 20:1에서 5:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 10 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (307 mg).

LC/MS: m/z 452.0 [M+ H]⁺, R_t 4.03 분.

중간체 54

2-(트리메틸실릴)에틸 4-(4-히드록시페닐)부타노에이트

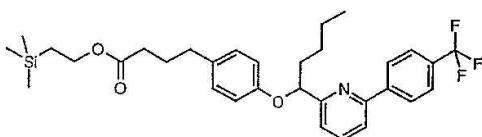


실온에서 질소 하에 있는 THF (1 ml)중의 2-(트리메틸실릴) 에탄올 (0.56 ml 3.91 mmol)의 교반된 용액에 4-DMAP (113 mg, 0.92 mmol)를 첨가하고, 이어서 EDC (177 mg, 0.92 mmol)를 첨가하였다. 약 1분 후에 Et₃N (170 μ l, 1.22 mmol)을 첨가하고, 이어서 THF (4 ml)중의 4-(4-히드록시페닐)부탄산 (150 mg, 0.83 mmol)을 한방울씩 첨가한 다음, 그 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 Et₂O (25 ml)와 수성 HCl (2 M, 30 ml) 사이에 분배하고 층을 분리하였다. 수성층을 Et₂O (20 ml)로 다시 추출하고, 유기 층을 조합하여 염수 (50 ml)로 세척한 후, 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 농축하여 '초크-화이트 (chalk-white)' 유백색 오일을 얻었다. 이것을 시클로헥산:EtOAc (구배 25:1에서 1:2)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 5 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (55 mg).

LC/MS: m/z 298.2 [M+ NH₄]⁺, R_t 3.63 분.

중간체 55

2-(트리메틸실릴)에틸 4-{(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시}페닐}부타노에이트

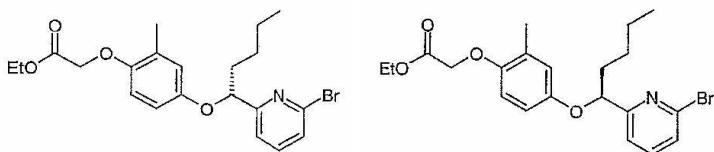


0 °C (얼음/물 배스) 및 질소 하에 있는 전조 THF (4 ml)중의 1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}-1-펜타닐 (62 mg, 0.20 mmol)과 2-(트리메틸실릴)에틸 4-(4-히드록시페닐)부타노에이트 (55 mg, 0.20 mmol)의 교반된 용액에 ADDP (102 mg, 0.40 mmol)를 첨가하고, 이어서 nBu₃P (100 μ l, 0.40 mmol)를 첨가한 후, 혼합물을 서서히 실온으로 가온하면서 64.5 시간에 걸쳐 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 진공 하에 농축하고 고체 잔류물을 DCM (5 ml)과 물 (5 ml) 사이에 소수성 브릿을 사용하여 분배하였다. 층을 분리하고 수성층을 다시 DCM (5 ml)으로 추출하여 유기 층을 조합하여 감소하였다. 이것을 시클로헥산:EtOAc (구배 50:1에서 7.5:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 5 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (42 mg).

LC/MS: m/z 572.2 [M+ H]⁺, R_t 4.75 분.

중간체 56 및 중간체 57

에틸 [(4-{[(1R)-1-(6-브로모-2-파리디닐)펜틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트 및 에틸 [(4-{[(1S)-1-(6-브로모-2-파리디닐)펜틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트

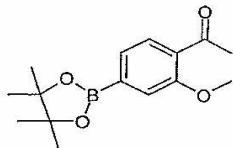


중간체 56 중간체 57

헵탄중의 2 % IPA, 15 ml/분의 f를 사용하여 용출하는 제조용 키랄 HPLC (1"×25 cm Chiralpak AD)에 의해 에틸 [(4-{[(1R)-1-(6-브로모-2-파리디닐)펜틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트 (중간체 46; 2.31 g, 5.29 mmol)를 분리함으로써, 에틸 [(4-{[(1R)-1-(6-브로모-2-파리디닐)펜틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트를 담황색 오일로서 얻었다 (962 mg, R_t 10.0 분). 헵탄중의 10 % IPA, 1.0 ml/분의 f, 파장 215 nm, R_t 5.3 분 (96.3 %ee)을 사용하여 용출하는 분석용 키랄 HPLC (25 cm Chiralpak AD)에 의해 에틸 [(4-{[(1S)-1-(6-브로모-2-파리디닐)펜틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트를 담황색 오일로서 얻었다 (901 mg, R_t 14.5 분). 분석용 키랄 HPLC (25 cm Chiralpak AD)는 헵탄중의 10 % IPA, 1.0 ml/분의 f, 파장 215 nm, R_t 6.0 분 (96.2 %ee)을 사용하여 용출하였다.

중간체 58

1-[2-(메틸옥시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]에타논

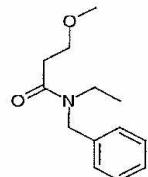


DMF (5.3 ml)중의 1-[4-브로모-2-(메틸옥시)페닐]에타논 (205 mg, 0.89 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비-1,3,2-디옥사보롤란 (250 mg, 0.98 mmol), 아세트산 칼륨 (263 mg, 2.68 mmol) 용액에 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (73 mg, 0.09 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 질소 하에서 85 °C에서 밤새 가열하였다. 그런 다음 혼합물을 진공 하에 감소시키고 잔류물을 최상부에 셀라이트 층을 가지고 있고, 시클로헥산:EtOAc (구배 50:1에서 1:2)를 사용하여 용출하는 SPE (Si)에 의해 정제함으로써, 표제 화합물을 고체로서 얻었다 (146 mg).

LC/MS: m/z 277.1 [M+ H]⁺, R_t 3.28 분.

중간체 59

N-에틸-3-(메틸옥시)-N-(페닐메틸)프로판아미드

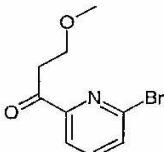


건조 DCM (240 ml)중의 1,1'-카르보닐디이미다졸 (23.20 g, 0.14 mol)의 혼탁액을, 질소하에 실온에서 DCM (100 ml)중의 3-메톡시프로파온산 (10.00 ml, 0.11 mol) 용액에 15분에 걸쳐 일부분씩 첨가하였다. 그 결과의 용액을 질소 하에 1시간 동안 교반한 후 건조 DCM (140 ml)중의 N-에틸벤질아민 (32.70 ml, 0.22 mol) 용액을 50분에 걸쳐 한 방울씩 적가함으로써 처리하였다. 그 결과의 담갈색 용액을 질소 하에 실온에서 16시간 동안 교반한 후 진공중에 감소시켰다. 오렌지색 잔류물을 EtOAc (500 ml)와 포화 수성 NaHCO_3 (500 ml) 사이에 분배하고, 통을 분리한 후, 유기 층을 수성 HCl (2 M, 500 ml)와 염수 (350 ml)로 세척하였다. 그런 다음 수성 세척물을 각각을 다시 EtOAc (250 ml)로 추출하고, 유기 층을 조합하여 건조시킨 다음 (MgSO_4), 여과하고 진공중에 환원시켜서 황색 오일을 얻었다. 이것을 시클로헥산:EtOAc를 처음엔 95:5로, 나중엔 3:2로 사용하여 용출하는 Biotage (실리카, 5×90 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 담황색 오일로서 얻었다 (20.39 g).

LC/MS: m/z 222.2 [M+ H]⁺, R_t 2.54 분.

중간체 60

1-(6-브로모-2-피리디닐)-3-(메틸옥시)-1-프로파논

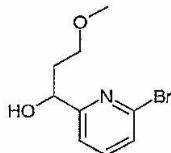


질소 하에 -78 °C에 있는 무수 THF (4.0 ml)중의 n-부틸리튬 (헥산 중의 1.6 M, 4.06 ml, 6.50 mmol) 용액에 무수 THF (9.5 ml)중의 2,6-디브로모피리딘 (1.54 g, 6.50 mmol) 용액을 45분에 걸쳐 한 방울씩 첨가하였다. 그 결과의 진한 녹색 용액을 -78 °C에서 15분 동안 교반한 후, 무수 THF (3.0 ml)로 세척한 N-에틸-3-(메톡시)-N-(페닐메틸)프로판아미드 (2.16 g, 9.76 mmol)로 처리하였다. 그 결과 형성된 녹색 용액을 -78 °C에서 15분 동안 교반하고, MeOH (6.60 ml)중의 AcOH (0.40 ml) 용액으로 처리함으로써 담갈색 용액을 얻었다. 이 혼합물을 냉각 배스로부터 취하여, 실온으로 가온되도록 방치하였다가 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (40 ml)로 처리하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다 (2×50 ml). 유기층을 조합하여 염수 (60 ml)로 세척하고, 건조시킨 후 (MgSO_4), 진공중에 감소시켜서 오렌지색 오일을 얻었다. 이것을 시클로헥산:EtOAc (10:1)를 사용하여 용출하는 Biotage (실리카, 90 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (547 mg).

LC/MS: m/z 244.1/246.1 [M+ H]⁺, R_t 2.65 분.

중간체 61

1-(6-브로모-2-피리디닐)-3-(메틸옥시)-1-프로판올

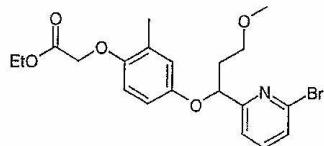


질소 하에 0 °C에 있는 무수 MeOH (15 ml)중의 1-(6-브로모-2-피리디닐)-3-(메틸옥시)-1-프로파논 (547 mg, 2.24 mmol) 용액에 수소화 봉소 나트륨 (127 mg, 3.36 mmol)을 10분에 걸쳐 일부분씩 사용하여 처리하였다. 그 결과의 용액을 질소 하에 교반하고, 점차로 실온으로 가온되도록 2 시간에 걸쳐 방치하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 수성 HCl (0.5 M, 20 ml)로 희석하고, 얻어진 혼합물을 EtOAc (2×50 ml)로 추출하였다. 유기 층을 조합하여 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 감소시켜서 표제 화합물을 회색이 도는 백색의 검으로서 얻었다 (551 mg).

LC/MS: m/z 246.0/248.0 [M+ H]⁺, R_t 2.22 분.

중간체 62

에틸 [(4-{[1-(6-브로모-2-피리디닐)-3-(메틸옥시)프로필]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트

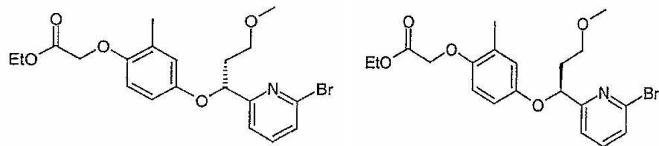


건조 THF (50 ml)중의 디이소프로필아조디카르복실레이트 (1.44 ml, 7.31 mmol) 용액을, 질소 하에서 1.5 시간에 걸쳐 (주사 펌프를 사용함), 0 °C에 있는 건조 THF (50 ml)중의 에틸 (4-히드록시-2-메틸페녹시)아세테이트 (1.10 g, 5.21 mmol), 1-(6-브로모-2-피리디닐)-3-(메틸옥시)-1-프로판올 (1.29 g, 5.24 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.92 g, 7.32 mmol) 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소 하에 교반하고, 점차로 실온으로 가온되도록 19 시간에 걸쳐 방치하였다. 그런 다음 용매를 진공 제거하고, 산류물을 시클로헥산:EtOAc 85:15를 사용하여 용출하는 Biotage (실리카, 90 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 담황색 오일로서 얻었다 (1.32 g).

LC/MS: m/z 438.1/440.1 [M+ H]⁺, R_t 3.47 분.

중간체 63 및 중간체 64

에틸 [(4-{[(1R)-1-(6-브로모-2-피리디닐)-3-(메틸옥시)프로필]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트 및 에틸 [(4-{[(1S)-1-(6-브로모-2-피리디닐)-3-(메틸옥시)프로필]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트



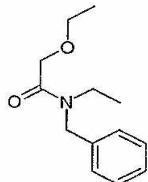
중간체 63 중간체 64

헵탄중의 5 % EtOH, 40 ml/분의 f를 사용하여 용출하는 제조용 키랄 HPLC (2"×20 cm Chiralpak AD)에 의해 에틸 [(4-{[(1R)-1-(6-브로모-2-피리디닐)-3-(메틸옥시)프로필]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트 (1.32 g, 3.01 mmol)를 분리함으로써 에틸 [(4-{[(1R)-1-(6-브로모-2-피리디닐)-3-(메틸옥시)프로필]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트를 무색 오일로서 얻었다 (556 mg, R_t 10.0 분). 분석용 키랄 HPLC (25 cm Chiralpak AD)는 헵탄 중의 5 % EtOH, 1.0 ml/분의 f, 215 nm의 파장, 9.9 분의 R_t (98.2 %ee)를 사용하여 용출하고, 그 결과 에틸 [(4-

{[(1S)-1-(6-브로모-2-피리디닐)-3-(메틸옥시)프로필]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트를 무색 오일로서 얻었다 (566 mg, R_t 12.5 분). 분석용 키랄 HPLC (25 cm Chiralpak AD)는 햅탄중의 5 % EtOH, 1.0 ml/분의 f, 파장 215 nm, R_t 11.7 분 (94.9 %ee)을 사용하여 용출하였다.

중간체 65

N-에틸-2-(에틸옥시)-N-(페닐메틸)아세트아미드

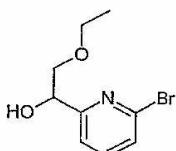


건조 DCM (15 ml)중의 1,1'-카르보닐디이미다졸 (4.68 g, 28.86 mmol)의 혼탁액을 15분에 걸쳐서, 질소 하에 및 실온에 있는 DCM (30 ml)중의 에톡시아세트산 (2.09 ml, 22.12 mmol)의 용액에 일부분씩 첨가하였다. 그 결과의 용액을 질소 하에 1시간 동안 교반한 후, 건조 디클로로메탄 (30 ml)중의 N-에틸벤질아민 (6.60 ml, 44.37 mol)의 용액으로 15분에 걸쳐 한 방울씩 떨어뜨림으로서 처리하였다. 그 결과의 용액을 질소 하에 실온에서 18시간 동안 교반한 다음 수성 HCl (2 M, 2×75 ml)로 분배한 후, 유기 층을 조합하여 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하여 진공중에서 감소시킴으로써 오일을 얻었다. 이것을 시클로헥산: EtOAc 구배 15:1에서 1:1을 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 2×50 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 담황색 오일로서 얻었다 (4.36 g).

LC/MS: m/z 222.2 [M+ H]⁺, R_t 2.59 분.

중간체 66

1-(6-브로모-2-피리디닐)-2-(에틸옥시)에탄올

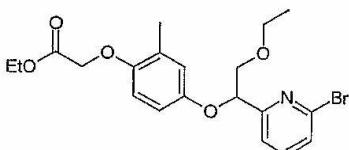


질소 하에 및 -78 °C에 있는 무수 THF (4.0 ml)중의 n-부틸리튬 (헥산중의 1.6 M, 4.19 ml, 6.70 mmol) 용액에 무수 THF (9.5 ml)중의 2,6-디브로모피리딘 (1.59 g, 6.71 mmol) 용액을 1시간에 걸쳐 한 방울씩 첨가하였다. 그 결과의 진한 녹색 용액을 -78 °C에서 15분 동안 교반한 후 N-에틸-2-(에틸옥시)-N-(페닐메틸)아세트아미드 (1.93 g, 8.70 mmol)로 처리한 다음, 무수 THF (1.0 ml)중에서 세척하였다. 그 결과의 녹색 용액을 -78 °C에서 15분 동안 교반한 후 MeOH (7.00 ml)중의 AcOH (0.42 ml)로 처리하여 오렌지색 용액을 얻고, 이것을 다시 NaBH4 (0.38 g, 10.04 mmol)로 처리하였다. 이 혼합물을 냉각 배스로부터 취하여 실온으로 가온되도록 2시간 이상 방치하였다. 그런 다음 혼합물을 포화 수성 NH4Cl (50 ml)로 처리하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다 (2×50 ml). 유기층을 조합하여 염수로 세척하고 (100 ml), 건조킨 후 ($MgSO_4$), 진공중에서 감소시켜 황색 오일을 얻었다. 이것을 시클로헥산:EtOAc (구배 50:1에서 1:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 20 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (612 mg).

LC/MS: m/z 246.0/248.0 [M+ H]⁺, R_t 2.30 분.

중간체 67

에틸 [{(4-{{[1-(6-브로모-2-피리디닐)-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트



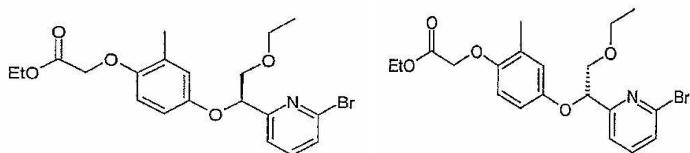
건조 THF (35 ml)중의 디이소프로필아조디카르복실레이트 (0.96 ml, 4.89 mmol) 용액을, 질소 하에 (주사 펌프를 사용하여) 2시간에 걸쳐서, 0 °C에 있는 건조 THF (35 ml)중의 에틸 (4-히드록시-2-메틸페녹시)아세테이트 (735

mg, 3.50 mmol), 1-(6-브로모-2-피리디닐)-2-(에틸옥시)에탄올 (860 mg, 3.49 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.28 g, 4.88 mmol) 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소 하에 교반하고 실온으로 서서히 가온되도록 21 시간 이상 방치하였다. 그런 다음 용매를 전공 제거하고 잔류물을 시클로헥산:EtOAc (구배 20:1에서 1:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 2×50 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 오일로서 얻었다 (966 mg).

LC/MS: m/z 438.1/440.0 [M+ H]⁺, R_t 3.67 분.

중간체 68 및 중간체 69

에틸 [(4-{{[(1R)-1-(6-브로모-2-피리디닐)-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트 및 에틸 [(4-{{[(1S)-1-(6-브로모-2-피리디닐)-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트

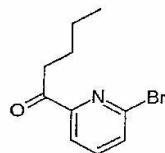


중간체 68 중간체 69

헵탄중의 5 % IPA, 50 ml/분의 f를 사용하여 용출하는 제조용 키랄 HPLC (2"×20 cm Chiralcel OD)에 의해 [(4-{{[(1R)-1-(6-브로모-2-피리디닐)-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트를 분리함으로써 에틸 [(4-{{[(1S)-1-(6-브로모-2-피리디닐)-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트를 무색 오일로서 얻었다 (284 mg, R_t 14.0 분). 분석용 키랄 HPLC (25 cm Chiralcel ODH)는 헵탄중의 5 % IPA, 1.0 ml/분의 f, 215 nm의 파장, 12.1 분의 R_t (94.7 %ee)를 사용하여 용출하고, 그 결과 에틸 [(4-{{[(1S)-1-(6-브로모-2-피리디닐)-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트를 무색 오일로서 얻었다 (273 mg, R_t 16.0 분). 분석용 키랄 HPLC (25 cm Chiralcel ODH)는 헵탄중의 5 % EtOH, 1.0 ml/분의 f, 파장 215 nm, R_t 14.0 분 (99.3 %ee)을 사용하여 용출하였다.

중간체 2

1-(6-브로모-2-피리디닐)-1-펜타논 (방법 B)

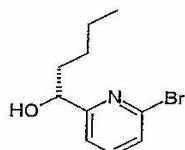


클로로포름 (27 ml)중의 1-(6-브로모-2-피리디닐)-1-펜타놀 (1.01 g, 4.15 mmol)의 교반중인 용액에 산화 망간 (14.24 g, 0.16 mmol)을 4시간에 걸쳐서 일부씩 첨가하였다. 그 혼합물을 추가로 3.5 시간 동안 교반되도록 방치하였다가 SPE (실리카, 20 g 카트리지)의 최상부에 직접 놓여 있는 셀라이트를 통하여 여과하고, SPE를 클로로포름으로 용출하였다. 여과물을 전공 하에 감소시킨 후, 시클로헥산:EtOAc (구배 100:1에서 5:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 20 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 오일로서 얻었다 (625 mg).

LC/MS: m/z 242.1/244.1 [M+ H]⁺, R_t 3.50 분.

중간체 70

(1R)-1-(6-브로모-2-피리디닐)-1-펜타놀



THF (3 ml)중의 (S)-(-)- α,α -디페닐-2-페롤리딘메탄올 (α,α -디페닐-L-프롤리놀) (840 mg, 3.32 mmol)의 교반 중인 용액에 주변 온도 및 질소 하에 있는 트리메틸보레이트 (0.45 ml, 3.97 mmol)를 한 방울씩 첨가하였다. 그 온

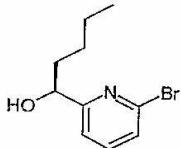
도에서 1 시간 동안 교반한 후 보란 디메틸су페드 (THF 중의 2 M, 2.5 ml, 5.00 mmol)를 3 내지 4분에 걸쳐 한 방울씩 첨가하였다. 거품발생이 중지된 후 THF (3.6 ml)중의 1-(6-브로모-2-피리디닐)-1-펜타놀 (797 mg, 3.29 mmol)을 주사 펌프를 사용하여 1 시간에 걸쳐 첨가하였다. 그 혼합물을 추가로 5분 동안 교반한 후 반응물을 수성 HCl (2 N, 5 ml)로 켄칭한 다음 반응 혼합물을 주변 온도에서 밤새 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 진공 하에 감소시키고 잔류물을 EtOAc (30 ml)와 물 (30 ml) 사이에 분배하여 층을 분리하였다. 수성 층을 다시 EtOAc (30 ml)로 추출하고, 유기 층을 조합하여 염수 (50 ml)로 세척한 후 진공 하에 감소시켜서 오일을 얻었다. 이것을 시클로헥산:EtOAc (구배 100:1에서 3:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 20 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 오일로서 얻었다 (712 mg).

LC/MS: m/z 244.1/246.1 [M+ H]⁺, R_t 3.01 분.

분석용 키랄 HPLC (25 cm Chiralpak AD)는 헵탄중의 2 % EtOH, 1.0 ml/분의 f, 파장 215 nm, R_t 11.7 분 (97 %ee)을 사용하여 용출하였다.

중간체 71

(1S)-1-(6-브로모-2-피리디닐)-1-펜타놀



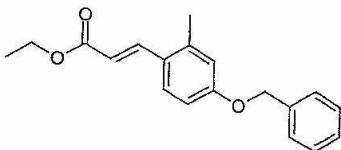
건조 시클로헥산 (100 ml)중의 1-(6-브로모-2-피리디닐)-1-펜타놀 (1.00 g, 4.10 mmol)의 부드럽게 진동하고 있는 용액에 리파제 PS-C "Amano" (슈도모나스 세파시아) (9.97 g)와 이어서 비닐 아세테이트 (1.5 ml, 16.27 mmol)를 첨가하였다. 키랄 HPLC에 의해 계속 모니터하면서 진동을 7.5 시간 동안 계속하였다. 그런 다음 혼합물을 여과하고, 그 여과물을 진공 하에 감소시켜서 오일을 얻었고, 그것을 시클로헥산:EtOAc (구배 50:1에서 2:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 20 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 (1R)-1-(6-브로모-2-피리디닐)펜틸 아세테이트를 오일로서 얻었다 (737 mg, 63 %). LC/MS: m/z 286.1/288.1 [M+ H]⁺, R_t 3.38 분. 분석용 키랄 HPLC (25 cm Chiralpak AD)는 헵탄중의 2 % EtOH, 1.0 ml/분의 f, 파장 215 nm, (S)-R_t 5.1 분 및 (R)-R_t 5.4 분 (43 %ee)을 사용하여 용출하였고, 표제 화합물을 오일로서 얻었다 (349 mg).

LC/MS: m/z 244.1/246.1 [M+ H]⁺, R_t 3.01 분.

분석용 키랄 HPLC (25 cm Chiralpak AD)는 헵탄중의 2 % EtOH, 1.0 ml/분의 f, 파장 215 nm, R_t 12.7 분 (95 %ee)을 사용하여 용출하였다.

중간체 72

에틸 (2E)-3-{2-메틸-4-[(페닐메틸)옥시]페닐}-2-프로페노에이트

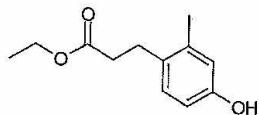


THF (40 ml)중의 트리에틸 포스포노아세테이트 (1.40 ml, 7.06 mmol)의 교반된 용액에 NaH (미네랄 오일 중의 60 % 분산액, 399 mg, 9.98 mmol)를 일부분씩 2 내지 3 분에 걸쳐 첨가하였다. 거품발생이 중지된 후에 2-메틸-4-벤질옥시벤즈알데히드 (1.50 g, 6.62 mmol)를 첨가하고, THF (4 ml)를 사용하여 세척한 다음, 얻어진 혼합물을 환원 온도로 가열하였다. 그 온도에서 4 시간 후에 혼합물을 서서히 주변 온도로 냉각되도록 밤새 방치하였다. 그런 다음 포화 수성 NH₄Cl (45 ml)을 조심스럽게 첨가하고, 유기 용매를 진공 하에 제거하였다. 그 결과의 수성 혼합물을 DCM으로 (2×40 ml) 추출하고, 유기 층을 조합하여 염수 (60 ml)로 세척한 다음 진공 하에 농축하여 크림색의 고체를 얻었다. 이것을 시클로헥산:EtOAc (구배 210:1에서 0:1)와 이어서 EtOAc:MeOH (구배 95:5에서 90:10)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 50 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 오일로서 얻었다 (1.22 g).

LC/MS: m/z 297.2 [M+ H]⁺, R_t 3.80 분.

중간체 73

에틸 3-(4-히드록시-2-메틸페닐)프로파노에이트

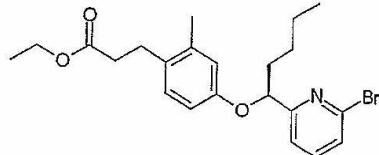


질소 하에 10 % Pd/C 촉매가 들어있는 플라스크에 더 많은 EtOH (2×4 ml)로 세척한 EtOH (15 ml)중의 에틸(2E)-3-{2-메틸-4-[(페닐메틸)옥시]페닐}-2-프로페노에이트 (1.22 g, 4.12 mmol)를 첨가하였다. 반응 용기를 수소 대기 하에 놓고 주변 온도에서 19 시간 동안 빠르게 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 EtOH로 세척하면서 여과하고, 여과물을 진공 하에 감소시켰다. 그 잔류물을 시클로헥산:EtOAc (구배 10:1에서 2:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 20 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (548 mg).

LC/MS: m/z 436.2 [M+ H]⁺, R_t 4.07 분.

중간체 74

에틸 3-{[(1S)-1-(6-브로모-2-피리디닐)펜틸]옥시}-2-메틸페닐)프로파노에이트



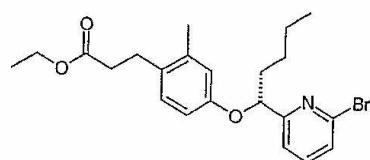
0 °C에 및 질소 하에 있는 THF (13 ml)중의 (1R)-1-(6-브로모-2-피리디닐)-1-펜타놀 (261 mg, 1.07 mmol)과 에틸 3-(4-히드록시-2-메틸페닐)프로파노에이트 (329 mg, 1.58 mmol)의 교반중인 용액에 ADDP (531 mg, 2.10 mmol)와 이어서 트리-N-부틸포스핀 (0.525 ml, 2.10 mmol)을 한 방울씩 첨가하였다. 엄어진 혼합물을 서서히 주변 온도로 가온하면서 15 시간 이상 교반하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 진공 하에 농축하고, 고체 잔류물을, 최상부에 셀라이트 패드가 있고, 시클로헥산:EtOAc (구배 100:1에서 20:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 10 g 카트리지)에 의해 직접 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (350 mg).

LC/MS: m/z 434.1/436.1 [M+ H]⁺, R_t 4.07 분.

분석용 키랄 HPLC (25 cm Chiralcel OD-H)는 햅탄중의 2 % IPA, 1.0 ml/분의 f, 파장 215 nm, R_t 5.7 분 (96 %ee)을 사용하여 용출하였다.

중간체 75

에틸 3-{[(1R)-1-(6-브로모-2-피리디닐)펜틸]옥시}-2-메틸페닐)프로파노에이트



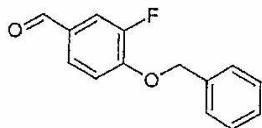
중간체 74에 대해 설명된 과정을 따라 제조하여, 단 (1S)-1-(6-브로모-2-피리디닐)-1-펜타놀 (237 mg, 0.97 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 오일로서 얻었다 (237 mg).

LC/MS: m/z 434.1/436.1 [M+ H]⁺, R_t 4.07 분.

분석용 키랄 HPLC (25 cm Chiralcel OD-H)는 햅탄중의 2 % IPA, 1.0 ml/분의 f, 파장 215 nm, R_t 6.7 분 (96 %ee)을 사용하여 용출하였다.

중간체 76

3-플루오로-4-[(페닐메틸)옥시]벤즈알데히드



질소 하에 및 주변 온도에 있는 건조 MeCN (5.6 ml)중의 3-플루오로-4-히드록시벤즈알데히드 (508 mg, 3.63 mmol) 및 CsCO_3 (1.25 g, 3.84 mmol)의 교반중인 용액에 염화 벤질 (0.45 ml, 3.91 mmol)을 첨가하고, 그 혼합물을 40 °C에서 27 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 방치하였다가, 수성 NaOH (2 N, 30 ml)를 첨가함으로써 켄칭하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다 ($2 \times 50 \text{ ml}$). 유기 층을 조합하여 염수 (80 ml)로 세척하고, 진공 하에 감소시켰다. 그 잔류물을 시클로헥산:EtOAc (구배 50:1에서 0:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 10 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 무색 고체로서 얻었다 (623 mg).

LC/MS: m/z 231.1 [$\text{M} + \text{H}]^+$, R_t 3.26 분.

중간체 77

에틸 (2E)-3-{3-플루오로-4-[(페닐메틸)옥시]페닐}-2-프로페노에이트

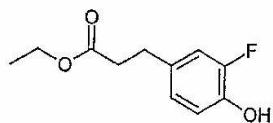


3-플루오로-4-[(페닐메틸)옥시]벤즈알데히드 (620 mg, 2.69 mmol)로부터 출발하여 중간체 72를 제조하기 위해 사용한 과정을 따라 제조하였다. 단 1.5 당량의 트리에틸 포스포노아세테이트를 사용하고 18 시간 동안 가열하였다. 생성물을 분리하여 중간체 72에 대해 설명한 것과 같이 정제하였는데, 알데히드 출발 물질의 일부가 함유되었다. 따라서 그 미정제 물질에 대해 다시 상기의 반응 조건을 수행하였고, 분리하여 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (605 mg).

LC/MS: m/z 301.2 [$\text{M} + \text{H}]^+$, R_t 3.66 분.

중간체 78

에틸 3-(3-플루오로-4-히드록시페닐)프로파노에이트

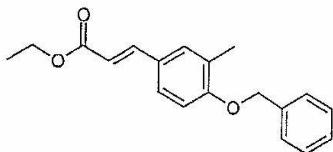


EtOH (4 ml)중의 에틸 (2E)-3-{3-플루오로-4-[(페닐메틸)옥시]페닐}-2-프로페노에이트 (205 mg, 0.68 mmol)와 10 % Pd/C 촉매 (40 mg)의 혼합물을 수소 분위기 하에서 및 주변 온도에서 16.5 시간 동안 교반하였다. 그런 다음 이 혼합물을 SPE (실리카, 5 g 카트리지)의 최상부에 직접 놓여 있는 셀라이트를 통해 여과하고 EtOH로 용출하였다. 여과물을 진공 하에 감소시키고 잔류물을 추가로 시클로헥산:EtOAc (구배 25:1에서 3:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 5 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (140 mg).

LC/MS: m/z 213.1 [$\text{M} + \text{H}]^+$, R_t 2.80 분.

중간체 79

에틸 (2E)-3-{3-메틸-4-[(페닐메틸)옥시]페닐}-2-프로페노에이트

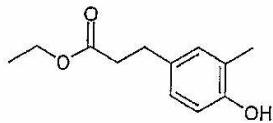


3-메틸-4-[(페닐메틸)옥시]벤즈알데히드 (1.00 g, 4.44 mmol)로부터 출발하여 중간체 77을 제조하기 위해 사용된 과정을 따라 제조하되, 단 반응을 최종 정제 단계 전에 반응 조건으로 2회 수행하였다. 표제 화합물은 크림색의 고체로서 분리하였다 (1.10 g).

LC/MS: m/z 297.2 [M+ H]⁺, R_t 3.86 분.

중간체 80

에틸 3-(4-하드록시-3-메틸페닐)프로파노에이트

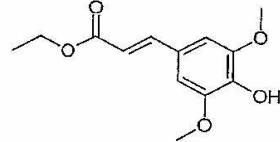


에틸 (2E)-3-{3-메틸-4-[(페닐메틸)옥시]페닐}-2-프로페노에이트 (202 mg, 0.68 mmol)로부터 출발하여 중간체 78을 제조하기 위해 사용한 과정을 따라 제조함으로써 표제 화합물을 얻었다 (136 mg).

LC/MS: m/z 209.1 [M+ H]⁺, R_t 2.91 분.

중간체 81

에틸 (2E)-3-[4-하드록시-3,5-비스(메틸옥시)페닐]-2-프로페노에이트

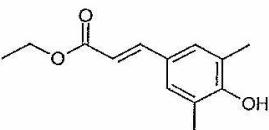


THF (5 ml)중의 트리에틸 포스포노아세테이트 (0.60 ml, 3.02 mmol)의 교반된 용액에 NaH (미네랄 오일중의 60 % 분산액, 360 mg, 9.00 mmol)를 2내지 3분에 걸쳐서 일부분씩 첨가하였다. 거품 발생이 정지된 후 4-하드록시-3,5-디메톡시벤즈알데히드 (547 mg, 3.00 mmol)를 일부분씩 첨가하고, THF (3 ml)로 세척하였다. 더 많은 THF (2×2 ml)를 두꺼운 슬러리에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 환류 온도로 21시간 동안 가열하였다. 그런 다음 혼합물을 주변 온도로 서서히 냉각되도록 방지하고, 반응물을 포화 수성 NH₄Cl (20 ml)을 조심스럽게 첨가함으로써 켄칭하였다. 유기 용매를 진공 하에 제거하고, 그 결과의 수성 혼합물을 소수성 프릿을 사용하여 DCM (10 ml, 5 ml 및 2 ml 순서)으로 추출하였다. 그런 다음 요과물을 중합체 지지된-TsNNHNH₂ 수지 (로딩 3.22 mmol/g, 1.62 g, 5.23 mmol (3 당량 wrt 미반응 알데히드))로 처리하고, 혼합물을 16시간 동안 교반하여 남아있는 미반응 알데히드를 제거하였다. 그런 다음 DCM (5 ml, 10 ml 및 5 ml 순서)으로 여과 세척함으로써 수지를 제거하고 그 여과물을 진공 하에 감소시켜서 표제 화합물을 얻었다 (221 mg).

LC/MS: m/z 253.2 [M+ H]⁺, R_t 2.76 분.

중간체 82

에틸 (2E)-3-(4-하드록시-3,5-디메틸페닐)-2-프로페노에이트

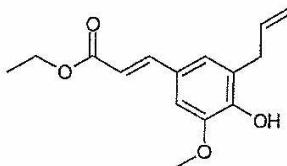


3,5-디메틸-4-히드록시벤즈알데히드 (450 mg, 3.00 mmol)로부터 출발하여 중간체 81의 제조 과정을 따라 제조함으로써 표제 화합물을 얻었다 (347 mg).

LC/MS: m/z 221.2 [M+ H]⁺, R_t 3.22 분.

중간체 83

에틸 (2E)-3-[4-히드록시-3-(메틸옥시)-5-(2-프로펜-1-일)페닐]-2-프로페노에이트

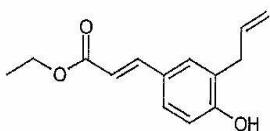


4-히드록시-3-(메틸옥시)-5-(2-프로페인-1-일)벤즈알데히드 (577 mg, 3.00 mmol)로부터 출발하여 중간체 81의 제조 과정을 따라 제조함으로써 표제 화합물을 얻었다 (436 mg, 55%).

LC/MS: m/z 263.2 [M+ H]⁺, R_t 3.31 분.

중간체 84

에틸 (2E)-3-[4-헵타드록시]-3-(2-프로펜-1-일)페닐]-2-프로페노에이트

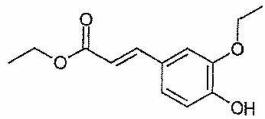


4-히드록시-3-(2-프로페인-1-일)벤즈알데히드 (324 mg, 2.00 mmol)로부터 출발하여 중간체 81의 제조 과정을 따라 제조함으로써 표제 화합물을 얻었다 (159 mg).

LC/MS: m/z 233.2 [M+ H]⁺, R_t 3.33 분.

중간체 85

에틸 (2E)-3-[3-(에틸옥시)-4-히드록시페닐]-2-프로페노에이트

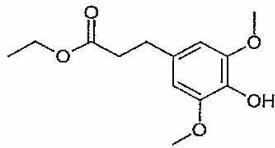


3-에톡시-4-히드록시벤즈알데히드 (500 mg, 3.00 mmol)로부터 출발하여 중간체 81에 대한 제조 과정을 따라 제조함으로써 표제 화합물을 얻었다 (557 mg).

LC/MS: m/z 237.2 [M+ H]⁺, R_t 3.03 분.

중간체 86

에틸 3-[4-히드록시-3,5-비스(메틸옥시)페닐]프로파노에이트

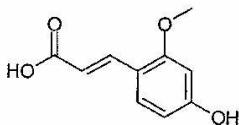


에틸 (2E)-3-{3-메틸-4-[(페닐메틸)옥시]페닐}-2-프로페노에이트 (130 mg, 0.52 mmol)로부터 출발하여 중간체 78의 제조에 사용된 과정을 따라 제조함으로써 표제 화합물을 얻었다 (80 mg).

LC/MS: m/z 255.1 [M+ H]⁺, R_t 2.58 분.

중간체 87

(2E)-3-[4-히드록시-2-(메틸옥시)페닐]-2-프로펜산

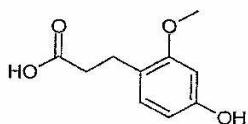


주변 온도에서 질소 하에 있는 피리딘 (9.2 ml)중의 4-히드록시-2-메톡시벤즈알데히드 (1.02 g, 6.70 mmol) 및 말론산 (728 mg, 7.00 mmol)의 교반중인 용액에 피페리딘 (0.20 ml, 2.02 mmol)을 한 방울씩 첨가하였다. 그 혼합물을 20분에 걸쳐 80 °C로 가열한 후 그 온도에서 2 시간 동안 가열하였다. 그런 다음 반응물을 물 (50 ml)로 켄칭하고, 농축 HCl을 사용하여 pH 1로 산성화한 다음 EtOAc (50 ml)로 분배하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (50 ml)로 다시 추출하고, 유기 층을 조합하여 염수 (80 ml)로 세척한 후 진공 하에 농축하여 밝은 황색 고체를 얻었다. 이것을 시클로헥산:EtOAc (구배 25:1에서 0:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 20 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (674 mg).

LC/MS: m/z 195.1 [M+ H]⁺, R_t 2.48 분.

중간체 88

3-[4-히드록시-2-(메틸옥시)페닐]프로판산

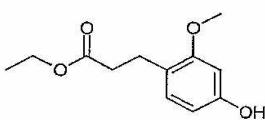


(2E)-3-[4-히드록시-2-(메틸옥시)페닐]-2-프로펜산 (335 mg, 1.73 mmol)으로부터 출발하여 중간체 78의 제조에 사용된 과정을 따라 제조함으로써 표제 화합물을 얻었다 (225 mg).

LC/MS: m/z 197.2 [M+ H]⁺, R_t 2.25 분.

중간체 89

에틸 3-[4-히드록시-2-(메틸옥시)페닐]프로파노에이트



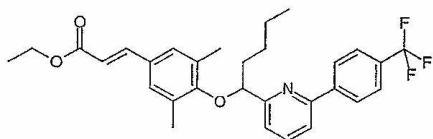
EtOH (14 ml)중의 3-[4-히드록시-2-(메틸옥시)페닐]프로판산 (229 mg, 1.17 mmol)의 교반중인 용액에 농축 H₂SO₄ (0.031 ml, 0.58 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 환류 온도에서 질소 하에 1 시간 동안 가열하였다. 그 혼합물을 얼음 (약 30 ml)에 부어 주변 온도로 냉각한 다음 포화 수성 Na₂CO₃ (60 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로

추출하고 (2×50 ml), 유기 총을 조합하여 염수 (70 ml)로 세척한 후 진공 하에 농축하였다. 그 잔류물을 시클로헥산:EtOAc (구배 10:1에서 2:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 5 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (217 mg).

LC/MS: m/z 225.2 [M+ H]⁺, R_t 2.83 분.

중간체 90

에틸 (2E)-3-{3,5-디메틸-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸)옥시]페닐}-2-프로페노에이트

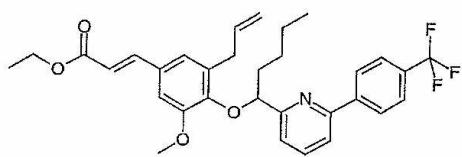


0 °C에 질소 하에 있는 THF (4 ml)중의 1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}-1-펜타놀 (62 mg, 0.20 mmol) 및 에틸 (2E)-3-(4-히드록시-3,5-디메틸페닐)-2-프로페노에이트 (79 mg, 0.36 mmol)의 교반된 용액에 ADDP (101 mg, 0.40 mmol)과 이어서 트리-N-부틸포스핀 (0.100 ml, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 주변 온도로 서서히 가온되도록 밤새 방치하였다. 66 시간 후, 용매를 진공 하에 제거하고 (Genevac), 그 결과의 고체를 DCM (5 ml)과 물 (5 ml) 사이에 분배하고, 총을 분리한 후, 수성 총을 다시 DCM (5 ml)로 추출하였다. 유기 총을 조합하여 진공 하에 감소시키고 그것을 시클로헥산:EtOAc (구배 20:1에서 1:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 10 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (35 mg).

LC/MS: m/z 512.2 [M+ H]⁺, R_t 4.53 분.

중간체 91

에틸 (2E)-3-{3-(메틸옥시)-5-(2-프로펜-1-일)-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸)옥시]페닐}-2-프로페노에이트

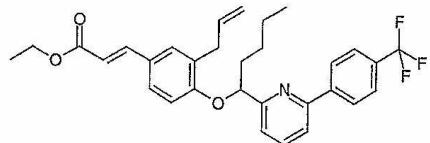


에틸 (2E)-3-[4-히드록시-3-(메틸옥시)-5-(2-프로펜-1-일)페닐]-2-프로페노에이트 (94 mg, 0.36 mmol)로부터 출발하여 중간체 90의 제조에 사용된 과정을 따라 제조함으로써 표제 화합물을 얻었다 (102 mg).

LC/MS: m/z 554.2 [M+ H]⁺, R_t 4.51 분.

중간체 92

에틸 (2E)-3-{3-(2-프로펜-1-일)-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸)옥시]페닐}-2-프로페노에이트

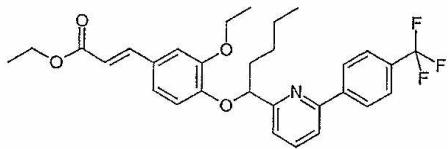


에틸 (2E)-3-[4-히드록시-3-(2-프로펜-1-일)페닐]-2-프로페노에이트 (116 mg, 0.50 mmol)로부터 출발하여 중간체 90의 제조에 사용된 과정을 따라 제조함으로써 표제 화합물을 얻었다 (103 mg).

LC/MS: m/z 524.2 [M+ H]⁺, R_t 4.60 분.

중간체 93

에틸 (2E)-3-{3-(에틸옥시)-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸)옥시]페닐}-2-프로페노에이트

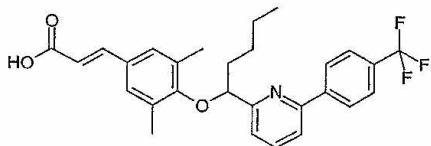


에틸 (2E)-3-{3-(에틸옥시)-4-히드록시페닐}-2-프로페노에이트 (557 mg, 2.36 mmol)로부터 출발하여 중간체 90의 제조에 사용된 과정을 따라 제조함으로써 표제 화합물을 얻었다 (479 mg).

LC/MS: m/z 528.2 [M+ H]⁺, R_t 4.41 분.

중간체 94

(2E)-3-{3,5-디메틸-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸)옥시]페닐}-2-프로펜산

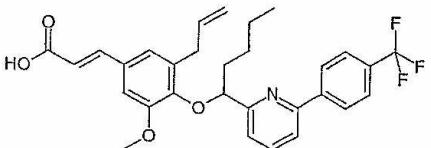


주변 온도에 있는 THF (5 ml)와 MeOH (5 ml) 중의 에틸 (2E)-3-{3,5-디메틸-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸)옥시]페닐}-2-프로페노에이트 (35 mg, 0.07 mmol)의 교반중인 용액에 NaOH (2 N, 5 ml)를 첨가하고, 그 혼합물을 2 시간 동안 교반한 후 밤새 방치하였다. 그런 다음 HCl (2 N, 5 ml)을 첨가하고 그 혼합물을 진공 하에 감소시켰다. 잔류물을 시클로헥산:EtOAc (구배 3:1에서 10:1)와 EtOAc:MeOH (구배 95:5에서 0:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 5 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (28 mg).

LC/MS: m/z 484.2 [M+ H]⁺, R_t 4.40 분.

중간체 95

(2E)-3-{3-(메틸옥시)-5-(2-프로펜-1-일)-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸)옥시]페닐}-2-프로펜산

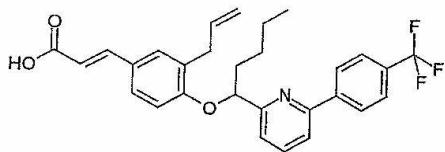


에틸 (2E)-3-{3-(메틸옥시)-5-(2-프로펜-1-일)-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸)옥시]페닐}-2-프로페노에이트 (102 mg, 0.18 mmol)로부터 출발하여 중간체 94의 제조에 사용된 과정을 따라 제조함으로써 표제 화합물을 얻었다 (82 mg).

LC/MS: m/z 526.2 [M+ H]⁺, R_t 4.30 분.

중간체 96

(2E)-3-{3-(2-프로펜-1-일)-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸)옥시]페닐}-2-프로펜산

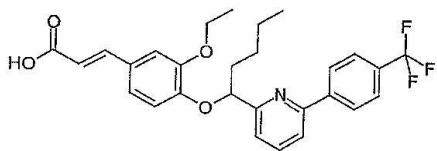


에틸 (2E)-3-{3-(2-프로펜-1-일)-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}페닐)옥시]-2-프로페노에이트 (103 mg, 1.97 mmol)로부터 출발하여 중간체 94의 제조에 사용된 과정을 따라 제조함으로써 표제 화합물을 얻었다 (39 mg).

LC/MS: m/z 496.2 [M+ H]⁺, R_t 4.45 분.

중간체 97

(2E)-3-{3-(에틸옥시)-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}페닐)옥시]-2-프로페노산

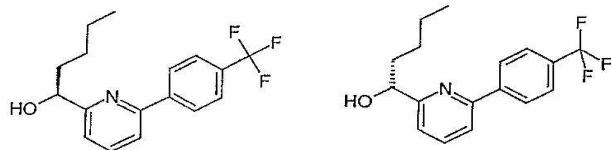


에틸 (2E)-3-{3-(에틸옥시)-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}페닐)옥시]-2-프로페노에이트 (479 mg, 0.91 mmol)로부터 출발하여 중간체 94의 제조에 사용된 과정을 따라 제조함으로써 표제 화합물을 얻었다 (407 mg).

LC/MS: m/z 500.2 [M+ H]⁺, R_t 4.21 분.

중간체 98 및 중간체 99

(1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}-1-펜타놀 및 (1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}-1-펜타놀

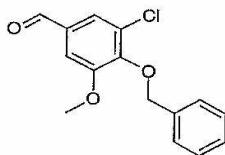


중간체 98 중간체 99

헵탄중의 5 % IPA, 60 ml/분의 f를 사용하여 용출하는 제조용 키랄 HPLC (2"×20 cm Chiralpak AD)에 의해 1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}-1-펜타놀 (2.50 g, 8.08 mmol)을 분리함으로써 (1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}-1-펜타놀을 담황색 오일로서 얻었다 (1.03 g, R_t 15.5 분). 분석용 키랄 HPLC (25 cm Chiralpak AD)는 헵탄중의 10 % EtOH, 1.0 ml/분의 f, 215 nm의 파장, 8.7 분의 R_t (95.2 %ee)를 사용하여 용출하고, 그 결과 (1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}-1-펜타놀을 담황색 오일로서 얻었다 (0.94 g, R_t 23 분). 분석용 키랄 HPLC (25 cm Chiralpak AD)는 헵탄중의 10 % EtOH, 1.0 ml/분의 f, 파장 215 nm, R_t 7.7 분 (97.1 %ee)을 사용하여 용출하였다.

중간체 100

3-클로로-5-(메틸옥시)-4-[(페닐메틸)옥시]벤즈알데히드

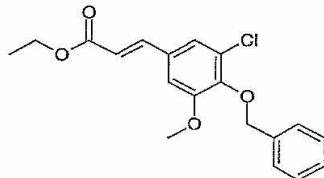


질소 하에 있는 DMF (5 ml)중의 3-클로로-4-히드록시-5-메톡시벤즈알데히드 (599 mg, 3.21 mmol)의 교반중인 용액에 Cs_2CO_3 (1.10 g, 3.38 mmol)와 이어서 염화 벤질 (0.40 ml, 3.48 mmol)을 첨가하고, 그 혼합물을 환류온도에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각시킨 후 반응물을 수성 NaOH (2 N, 30 ml)를 첨가함으로써 켄칭한 후 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 그런 다음 잔류물을 NaOH (2 N, 30 ml)와 EtOAc (50 ml) 사이에 분배하고, 총을 분리하였다. 수성 층을 다시 EtOAc (50 ml)로 추출한 후 총을 분리하고, 유기 층을 조합하여 염수로 세척한 다음 진공 하에 농축하였다. 그것을 시클로헥산:EtOAc (구배 50:1에서 10:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 20 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (632 mg).

LC/MS: m/z 277.1 [$\text{M} + \text{H}$]⁺, R_t 3.47 분.

중간체 101

에틸 (2E)-3-{3-클로로-5-(메틸옥시)-4-[(페닐메틸)옥시]페닐}-2-프로페노에이트

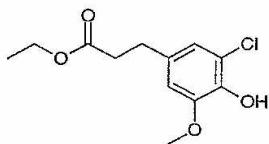


주변 온도에 및 질소 하에 있는 건조 THF (12 ml)중의 트리에틸포스포노아세테이트 (530 μl , 2.67 mmol)의 교반중인 용액에 NaH (미네랄 오일중의 60 % 분산액, 107 mg, 2.68 mmol)를 첨가하였다. 그것을 추가로 수분 동안 교반한 후에 THF (10 ml)중의 3-클로로-5-(메틸옥시)-4-[(페닐메틸)옥시]벤즈알데히드 (495 mg, 1.79 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 80 °C에서 21시간 동안 가열하였다. 그런 다음 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 반응물에 포화 수성 NH_4Cl (12 ml)을 첨가하여 켄칭하고, 그 결과의 생성물을 EtOAc (2×30 ml)로 추출한 후, 유기 층을 조합하여 염수 (50 ml)로 세척하고, 진공 하에 감소시켰다. 그것을 시클로헥산:EtOAc (구배 50:1에서 5:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 10 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (515 mg). 이 혼합물에 대해 상기에서 설명된 조건을 적용하여 반응을 추가로 진행시켜 설명된 바와 같이 수행하였다. 그리고 시클로헥산:EtOAc (구배 50:1에서 1:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 10 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (535 mg).

LC/MS: m/z 364.2 [$\text{M} + \text{NH}_4$]⁺, R_t 3.84 분.

중간체 102

에틸 3-[3-클로로-4-히드록시-5-(메틸옥시)페닐]프로파노에이트

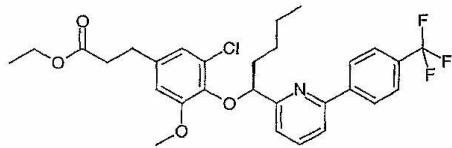


질소 하에 주변 온도에 있는 EtOAc (9 ml)중의 에틸 (2E)-3-{3-클로로-5-(메틸옥시)-4-[(페닐메틸)옥시]페닐}-2-프로페노에이트 (441 mg, 1.27 mmol)의 교반중인 용액에 PtO_2 (20 중량 %, 88 mg)를 첨가하고, 그 혼합물을 수소 분위기하에서 18시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 최상부에 셀라이트 패드가 있고, 시클로헥산:EtOAc (구배 20:1에서 3:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 10 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (287 mg).

LC/MS: m/z 276.1 [$\text{M} + \text{NH}_4$]⁺, R_t 2.97 분.

중간체 103

에틸 3-[3-클로로-5-(메틸옥시)-4-[(1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸]페닐]프로파노에이트

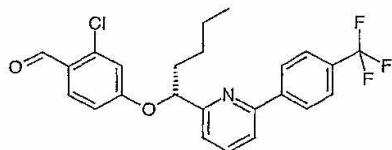


0 °C에 및 질소 하에 있는 THF (4 ml)중의 (1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}-1-펜타놀 (66 mg, 0.21 mmol) 및 에틸 3-[3-클로로-4-히드록시-5-(메틸옥시)페닐]프로파노에이트 (78 mg, 0.30 mmol)의 교반중인 용액에 ADDP (100 mg, 0.40 mmol)를 첨가하고, 이어서 n Bu₃P (0.10 ml, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0 °C에서 교반하면서 19 시간 이상 주변 온도로 서서히 가온되도록 한 후, 진공 하에 감소시켰다 (Genevac). 그 잔류물을 최상부에 셀라이트 패드가 있고, 시클로헥산:EtOAc (구배 100:1에서 3:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 10 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (118 mg).

LC/MS: m/z 550.1 [M+ H]⁺, R_t 4.41 분.

중간체 104

2-클로로-4-[(1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸]옥시]벤즈알데히드

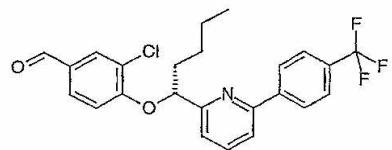


(1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}-1-펜타놀 (208 mg, 0.67 mmol) 및 2-클로로-4-히드록시벤즈알데히드 (140, 0.89 mmol)로부터 출발하여 중간체 103의 제조에 사용된 제조 과정을 따라 제조함으로써 표제 화합물을 얻었다 (103 mg).

LC/MS: m/z 448.0 [M+ H]⁺, R_t 4.38 분.

중간체 105

3-클로로-4-[(1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸]옥시]벤즈알데히드

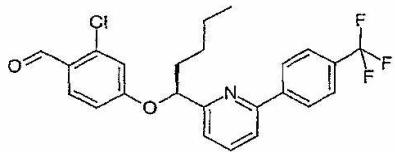


(1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}-1-펜타놀 (196 mg, 0.63 mmol) 및 3-클로로-4-히드록시벤즈알데히드 (141, 0.90 mmol)로부터 출발하여 중간체 103의 제조에 사용된 제조 과정을 따라 제조함으로써 표제 화합물을 얻었다 (55 mg).

LC/MS: m/z 448.0 [M+ H]⁺, R_t 4.33 분.

중간체 106

2-클로로-4-[(1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸]옥시]벤즈알데히드

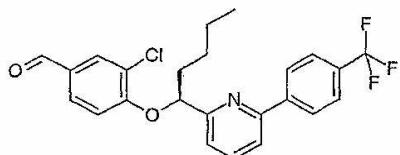


(1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}-1-펜타놀 (202 mg, 0.65 mmol) 및 2-클로로-4-히드록시벤즈알데히드 (140, 0.89 mmol)로부터 출발하여 중간체 103의 제조에 사용된 제조 과정을 따라 제조함으로써 표제 화합물을 얻었다 (102 mg).

LC/MS: m/z 448.0 [M+ H]⁺, R_t 4.40 분.

중간체 107

3-클로로-4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]벤즈알데히드

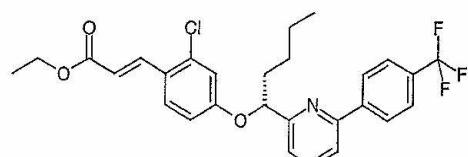


(1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}-1-펜타놀 (208 mg, 0.67 mmol) 및 3-클로로-4-히드록시벤즈알데히드 (141, 0.90 mmol)로부터 출발하여 중간체 103의 제조에 사용된 제조 과정을 따라 제조함으로써 표제 화합물을 얻었다 (59 mg).

LC/MS: m/z 448.1 [M+ H]⁺, R_t 4.33 분.

중간체 108

에틸 (2E)-3-{2-클로로-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}-2-프로페노에이트

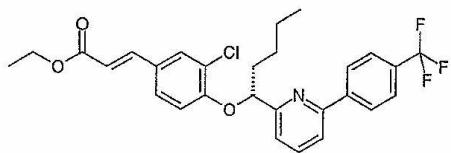


주변 온도에 및 질소 하에 있는 건조 THF (0.20 ml)중의 트리에틸포스포노아세테이트 (64 μ l, 0.32 mmol)의 교반 중인 용액에 NaH (미네랄 오일중의 60 % 분산액, 13 mg, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 그것을 추가로 수분 동안 교반한 후 THF (0.8 ml)중의 2-클로로-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]벤즈알데히드 (103 mg, 0.23 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 80 °C에서 17 시간 동안 가열하였다. 그런 다음 혼합물을 주변 온도로 냉각되도록 방지하였다가 반응물을 포화 수성 NH₄Cl (3 ml)로 켄칭하고, 생성물을 EtOAc (2×20 ml)로 추출한 후, 유기 층을 조합하여 염수 (50 ml)로 세척하고, 진공 하에 감소시켰다. 그런 다음 미정제 반응 혼합물에 대해 상기에서 설명된 조건을 적용하여 추가의 반응을 설명한 바와 같이 계속 진행시켰다. 시클로헥산:EtOAc (구배 50:1에서 15:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 5 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (103 mg).

LC/MS: m/z 518.1 [M+ H]⁺, R_t 4.58 분.

중간체 109

에틸 (2E)-3-{3-클로로-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}-2-프로페노에이트

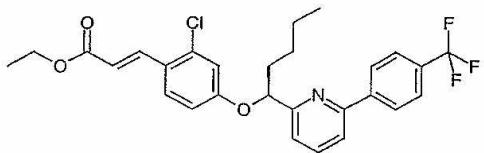


3-클로로-4-[(1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸]벤즈알데히드 (55 mg, 0.12 mmol)로부터 출발하여 중간체 108의 제조에 사용된 제조 과정을 따라 제조함으로써 표제 화합물을 얻었다 (54 mg).

LC/MS: m/z 518.2 [M+ H]⁺, R_t 4.54 분.

중간체 110

에틸 (2E)-3-{2-클로로-4-[(1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸]페닐}-2-프로페노에이트

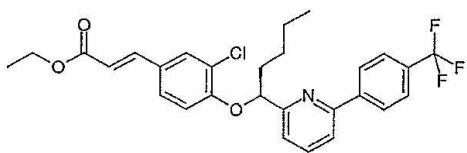


2-클로로-4-[(1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸]벤즈알데히드 (102 mg, 0.23 mmol)로부터 출발하여 중간체 108의 제조에 사용된 제조 과정을 따라 제조함으로써 표제 화합물을 얻었다 (111 mg).

LC/MS: m/z 518.1 [M+ H]⁺, R_t 4.58 분.

중간체 111

에틸 (2E)-3-{3-클로로-4-[(1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸]페닐}-2-프로페노에이트

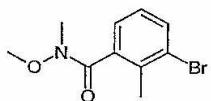


3-클로로-4-[(1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸]벤즈알데히드 (58 mg, 0.13 mmol)로부터 출발하여 중간체 108의 제조에 사용된 제조 과정을 따라 제조함으로써 표제 화합물을 얻었다 (41 mg).

LC/MS: m/z 518.1 [M+ H]⁺, R_t 4.53 분.

중간체 112

3-브로모-N,2-디메틸-N-(메틸옥시)벤즈아미드



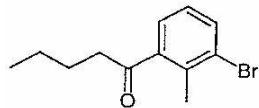
질소 하에 및 주변 온도에 있는 무수 DCM중의 3-브로모-2-메틸 벤조산 (430 mg, 2.00 mmol)의 용액에 N,O-디메틸히드록실아민 염산염 (215 mg, 2.20 mmol), 피리딘 (0.18 ml, 2.23 mmol) 및 CBr₄ (662 mg, 2.00 mmol)를

첨가하였다. 거기에 트리부틸 포스핀 (576 mg, 2.20 mmol)을 10분에 걸쳐 일부씩 첨가하고, 얻어진 혼합물을 주변 온도에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 진공 하에 감소시키고 시클로헥산:EtOAc (구배 99:1에서 4:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 10 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (310 mg).

LC/MS: m/z 258.0/260.0 [M+ H]⁺, R_t 2.73 분.

중간체 113

1-(3-브로모-2-메틸페닐)-1-펜타논

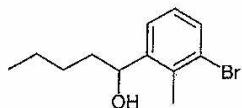


질소 하에 및 -78 °C에 있는 무수 THF (28 ml)중의 3-브로모-N,2-디메틸-N-(메틸옥시)벤즈아미드 (2.55 g, 9.88 mmol)의 용액에 염화 부틸마그네슘 (THF/톨루엔중의 20 중량 %, 6.94 ml, 11.90 mmol)을 15분에 걸쳐 한 방울씩 첨가하였다. 그 결과의 용액을 -78 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 0 °C로 가온되도록 방지한 후, 서서히 주변 온도로 가온시키면서 20 시간 이상 교반하였다. 그런 다음 반응물을 물 (50 ml)을 사용하여 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다 (2×60 ml). 약간의 포화 수성 NH₄Cl을 첨가하여 형성된 에멀션을 분산시켰다. 그 결과의 유기 층을 염수 (100 ml)로 세척하고, 건조시킨 후 (Na₂SO₄), 여과하고 진공 하에 감소시켰다. 그것을 시클로헥산:EtOAc (구배 49:1에서 9:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 50 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (706 mg).

LC/MS: m/z 272.1/274.0 [M+ NH₄]⁺, R_t 3.71 분.

중간체 114

1-(3-브로모-2-메틸페닐)-1-펜타놀

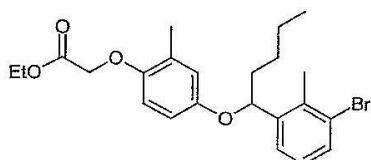


질소 하에 및 0 °C에 있는 무수 THF (12 ml)중의 1-(3-브로모-2-메틸페닐)-1-펜타논 (706 mg, 2.77 mmol)의 용액에 물 (8 ml)중의 수소화붕소 나트륨 (209 mg, 5.53 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 0 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 추가로 수소화붕소 나트륨 (105 mg, 2.77 mmol)을 더 많은 THF (40 ml)와 함께 첨가하고, 얻어진 혼합물을 0 °C에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 EtOAc (50 ml)와 물 (50 ml) 사이에 분배하고 층을 분리한 후, 수성 층을 다시 EtOAc로 추출하였다 (50 ml). 유기 용액을 조합하여 건조시킨 후 (Na₂SO₄), 여과하고 진공 하에 감소시켰다. 그것을 시클로헥산:EtOAc (구배 99:1에서 19:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 20 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (495 mg).

LC/MS: m/z 274.1/276.1 [M+ NH₄]⁺, R_t 3.55 분.

중간체 115

에틸 [(4-{{[1-(3-브로모-2-메틸페닐)펜틸]옥시}-2-메틸페닐}옥시]아세테이트



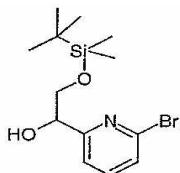
질소 하에 0 °C에 있는 무수 THF (40 ml)중의 1-(3-브로모-2-메틸페닐)-1-펜타놀 (495 mg, 1.92 mmol)의 용액에 에틸 (4-히드록시-2-메틸페녹시)아세테이트 (405 mg, 1.93 mmol)를 첨가하고, 이어서 ADDP (971 mg, 3.85 mmol)를 서서히 (25분에 걸쳐) 첨가한 후, 트리부틸 포스핀 (0.96 ml, 3.85 mmol)을 한 방울씩 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 16 시간 동안 교반하면서 주변 온도로 서서히 가온되도록 하였다. 그런 다음 용매를 진공 하에 제거하고

잔류물을 EtOAc (100 ml)와 물 (150 ml) 사이에 분배하고 층을 분리한 후, 수성 층을 다시 EtOAc로 추출하였다 (100 ml). 유기 층을 조합하여 건조시킨 후 (Na_2SO_4), 여과하고 진공 하에 감소시키고, 그 결과의 잔류물을 시클로헥산:EtOAc (구배 99:1에서 4:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 50 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (495 mg).

LC/MS: m/z 466.0/468.1 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$, R_t 4.25 분.

중간체 116

1-(6-브로모-2-피리디닐)-2-{{[(1,1-디메틸에틸)(디메틸)실릴]옥시}에탄올

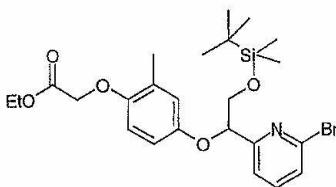


THF (7.6 ml)중의 $n\text{BuLi}$ (헥산중의 1.6 M 용액으로 7.90 ml, 12.64 mmol) 용액을 질소 하에 -78°C (드라이아이스/아세톤 배스)로 냉각한 후, THF (17.8 ml)중의 2,6-디브로모피리딘 (3.00 g, 12.66 mmol) 용액으로 30분에 걸쳐 한 방울씩 떨어뜨림으로써 처리하였다. 그 결과의 녹색 용액을 -78°C 에서 20분 동안 교반하고 {{[(1,1-디메틸에틸)(디메틸)실릴]옥시}아세트알데히드 (3.00 ml, 15.75 mmol)로 1분에 걸쳐 처리함으로써 진한 자주/갈색의 용액을 얻었고, 이것을 상기 온도에서 15분 동안 교반하였다. 그런 다음 반응물을 MeOH (12.5 ml)와 AcOH (0.8 ml, 13.90 mmol)의 1부씨의 혼합물을 첨가함으로써 켄칭한 후, 그 결과의 투명한 담황색의 용액을 서서히 주변 온도로 가온되도록 1.25 시간 동안 방치하였다. 그런 다음 혼합물을 EtOAc (100 ml)와 포화 수성 NH_4Cl (100 ml) 사이에 분배하고 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (100 ml)로 다시 추출하고, 유기 층을 조합하여 염수 (200 ml)로 세척하고, 건조시킨 후 (MgSO_4), 여과하고 환원시켜서 표제 화합물을 투명한 담황색의 오일로서 얻었고, 그것을 더 이상 정제하지 않고 직접 사용하였다 (4.61 g).

LC/MS: m/z 332.0/334.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$, R_t 3.64 분.

중간체 117

에틸 {{4-[1-(6-브로모-2-피리디닐)-2-{{[(1,1-디메틸에틸)(디메틸)실릴]옥시}에틸]옥시}-2-메틸페닐}옥시)아세테이트



건조 THF (30 ml)중의 Ph_3P (1.10 g, 4.19 mmol) 용액에 에틸 [(4-히드록시)-2-메틸페닐]옥시]아세테이트 (696 mg, 3.31 mmol) 및 1-(6-브로모-2-피리디닐)-2-{{[(1,1-디메틸에틸)(디메틸)실릴]옥시}에탄올 (1.00 g, 3.01 mmol)로 처리하고, 그 결과의 용액을 질소 하에 0°C (얼음/물 배스)로 냉각시켰다. 그런 다음 THF (30 ml)중의 DIAD (0.829 ml, 4.21 mmol)를 주사 펌프를 사용하여 2 시간에 걸쳐 한 방울씩 첨가하였다. 염여진 혼합물을 주변 온도로 가온되도록 22.5 시간 이상 방치하였다가 진공 하에 감소시켜서 오렌지색 오일 잔류물을 얻었다. 그것을 시클로헥산:EtOAc (구배 1:1에서 0:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 10 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (429 mg).

LC/MS: m/z 524.1/526.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, R_t 4.37 분.

중간체 118

에틸 {{4-[2-{{[(1,1-디메틸에틸)(디메틸)실릴]옥시}-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}에틸]옥시}-2-메틸페닐}옥시)아세테이트



DME (2.3 ml)중의 에틸 ({4-[1-(6-브로모-2-피리디닐)-2-{[(1,1-디메틸에틸)(디메틸]실릴]옥시}에틸]옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세테이트 (273 mg, 0.52 mmol)의 교반된 용액에 4-(트리플루오로메틸)벤젠보론산 (129 mg, 0.68 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (60 mg, 0.052 mmol) 및 Na_2CO_3 (165 mg, 1.56 mmol) 및 물 (1.13 ml)을 첨가하고, 그 것을 45 °C에서 21 시간 동안 가열한 후 주변 온도로 냉각되도록 방치하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에서 물 (90 ml)과 EtOAc (100 ml) 사이에 분배한 후 층을 분리하였다. 유기 층을 EtOAc (100 ml)로 다시 추출하고, 유기 층을 조합하여 염수 (100 ml)로 세척한 후 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고 진공 하에 감소시켰다. 잔류물을 시클로헥산:EtOAc (구배 30:1에서 3:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 10 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (208 mg).

LC/MS: m/z 590.6 [M+ H]⁺, R_t 4.59 분.

중간체 119

에틸 ({4-[2-히드록시-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}에틸]옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세테이트

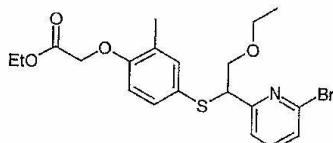


THF (3.5 ml)중의 에틸 ({4-[2-{[(1,1-디메틸에틸)(디메틸]실릴]옥시}-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}에틸]옥시)-2-메틸페닐}옥시)아세테이트 (208 mg, 0.352 mmol)의 교반된 용액에 TBAF (THF중의 1 M, 0.458 ml)를 1분에 걸쳐 한 방울씩 첨가하였다. 그 결과의 용액을 주변 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 그 혼합물을 진공 하에 감소시키고, 잔류물을 시클로헥산:EtOAc (구배 15:1에서 2:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 10 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다 (89 mg).

LC/MS: m/z 476.1 [M+ H]⁺, R_t 3.78 분.

중간체 120

에틸 [(4-{[1-(6-브로모-2-피리디닐)-2-(에틸옥시)에틸]티오}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트

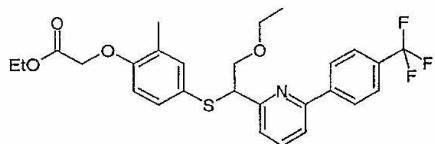


0 °C 및 질소 하에 있는 DCM (17 ml)중의 (에틸 [(4-메르캅토-2-메틸페닐)옥시]아세테이트) (386 mg, 1.71 mmol), 1-(6-브로모-2-피리디닐)-2-(에틸옥시)에탄올 (352 mg, 1.43 mmol) 및 PPh_3 (450 mg, 1.72 mmol)의 용액을 10분 동안 교반한 후 DIAD (0.34 ml, 1.73 mmol)를 한 방울씩 떨어뜨림으로써 처리하였다. 얻어진 혼합물을 교반하면서, 서서히 주변 온도로 가온되도록 18 시간 이상 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 감소시키고, 그 결과의 황색 오일을 시클로헥산:EtOAc (구배 15:1에서 5:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 20 g 카트리지)에 의해 정제하였다. 추가의 정제는 56분에 걸쳐 H_2O (+0.01 %의 HCOOH)중의 60 내지 80 %의 MeCN(+0.05 %의 HCOOH)를 사용하여 용출하는 OPTIX-SPE (C18 카트리지, 50 g)를 사용하여 용출하였고, 그 결과 표제 화합물을 오일로서 얻었다 (232 mg).

LC/MS: m/z 454.1/456.1 [M+ H]⁺, R_t 3.64 분.

중간체 121

에틸 ({4-[2-(에틸옥시)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}에틸]티오]-2-메틸페닐}옥시)아세테이트



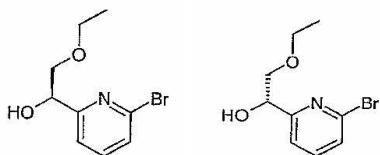
1,4-디옥산 (1 ml)중의 팔라듐 (II) 아세테이트 (6 mg, 0.027 mmol), 1,3-비스(2, 4, 6-트리메틸페닐)이미다졸리움 클로라이드 (9 mg, 0.026 mmol) 및 Cs_2CO_3 (266 mg, 0.816 mmol)의 혼합물에 1,4-디옥산 (1.75 ml)중의 에틸 [{4-[2-(6-브로모-2-피리디닐)-2-(에틸옥시)에틸]티오}-2-메틸페닐]옥시]아세테이트 (125 mg, 0.275 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 질소 하에 주변 온도에서 10분 동안 교반하였다. 그런 다음 2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3,2-디옥사보를란 (69 mg, 0.300 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 85 °C로 가열하여 그 온도에서 16 시간을 유지하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 환원시키고, 그 잔류물을 EtOAc (15 ml)와 포화 수성 NH_4Cl (15 ml) 사이에 분배한 후, 층을 분리하였다. 수성 층을 다시 EtOAc (15ml)로 추출하고, 유기 층을 조합하여 염수 (50 ml)로 세척한 후 건조시키고 (MgSO_4), 여과하였다. 그런 다음 혼합물을 진공 하진공 하시키고 그 결과의 잔류물을 시클로헥산: EtOAc (구배 50:1에서 3:1)를 사용하여 용출하는 SPE (실리카, 10 g 카트리지)에 의해 정제하였다. 질량 특정 자동 예비 HPLC에 의한 추가의 정제로 표제 화합물을 오일로서 얻었다 (35 mg).

LC/MS: m/z 520.2 [$\text{M} + \text{H}$]⁺, R_t 4.04 분.

헵탄중의 30 % EtOH , 15 ml/분의 f를 사용하여 용출하는 제조용 키랄 HPLC (1"×25 cm Chiralcel OJ)에 의해 라세미 혼합 물질 (35 mg, 0.067 mmol)을 분리함으로써 경상 이성질체 1을 오일로서 얻었고 (12 mg, R_t 9.0 분), 분석용 키랄 HPLC (25 cm Chiralcel OJ)는 헵탄중의 30 % IPA, 1.0 ml/분의 f, 215 nm의 파장, 8.4 분의 R_t (>99.9 %ee)를 사용하여 용출하고, 그 결과 경상 이성질체 2를 오일로서 얻었으며 (13.7 mg, R_t 14.4 분), 분석용 키랄 HPLC (25 cm Chiralcel OJ)는 헵탄중의 30 % IPA, 1.0 ml/분의 f, 파장 215 nm, R_t 15.5 분 (99.7 %ee)을 사용하여 용출하였다.

중간체 122 및 중간체 123

(1R)-1-(6-브로모-2-피리디닐)-2-(에틸옥시)에탄올 및 (1S)-1-(6-브로모-2-피리디닐)-2-(에틸옥시)에탄올

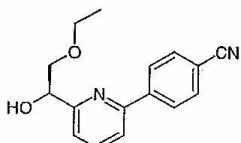


중간체 122 중간체 123

헵탄중의 2 % EtOH , 60 ml/분의 f를 사용하여 용출하는 제조용 키랄 HPLC (2"×20 cm Chiralcel OD)에 의해 1-(6-브로모-2-피리디닐)-2-(에틸옥시)에탄올 (100 g)을 분리함으로써 (1R)-1-(6-브로모-2-피리디닐)-2-(에틸옥시)에탄올을 백색 고체로서 얻었다 (45.9 g, R_t 11.5 분). 분석용 키랄 HPLC (25 cm Chiralcel OD-H)는 헵탄중의 5 % EtOH , 1.0 ml/분의 f, 215 nm의 파장, 6.8 분의 R_t (>99.9 %ee)를 사용하여 용출하고, 그 결과 (1S)-1-(6-브로모-2-피리디닐)-2-(에틸옥시)에탄올을 백색 고체로서 얻었다 (46.8 g, R_t 14.5 분). 분석용 키랄 HPLC (25 cm Chiralcel OD-H)는 헵탄중의 5 % EtOH , 1.0 ml/분의 f, 파장 215 nm, R_t 8.3 분 (96 %ee)을 사용하여 용출하였다.

중간체 124

4-{6-[(1R)-2-(에틸옥시)-1-히드록시에틸]-2-피리디닐}벤조니트릴

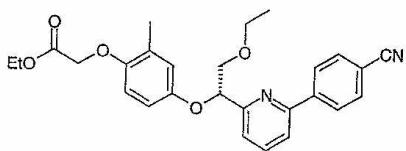


Pd(PPh₃)₄ (187 mg, 0.162 mmol)와 Na₂CO₃ (1.29 g, 12.2 mmol)를 DME (20 ml)로 처리하고 질소 하에서 2분 동안 교반하였다. 거기에 물 (10 ml), (1R)-1-(6-브로모-2-피리디닐)-2-(에틸옥시)에탄올 (1.0 g, 4.1 mmol) 및 (4-시아노페닐)보론산 (656 mg, 4.47 mmol)을 첨가하고, 교반된 반응 혼합물을 80 °C에서 17 시간 동안 가열하였다. 그런 다음 혼합물을 주변 온도로 냉각되도록 방지한 후 그 잔류물을 포화 NH₄Cl (100 ml)과 EtOAc (100 ml) 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고 (2×100 ml), 유기 추출물을 조합하여 염수 (100 ml)로 세척한 다음 건조시키고 (Na₂SO₄), 증발시켜서 황색 오일을 얻었다 (1.43 g). 그것을 시클로헥산:EtOAc (4:1)을 사용하여 용출하는 BiotageTM 크로마토그래피 (실리카, 40 g 카트리지)에 의해 정제함으로서 표제 화합물을 담황색 오일로서 얻었다 (945 mg).

LC/MS: m/z 269.2 [M+ H]⁺, R_t 2.83 분.

중간체 125

에틸 [(4-{[(1S)-1-[6-(4-시아노페닐)-2-피리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트

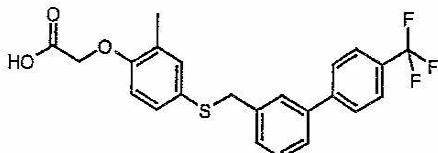


건조 DCM (35 ml) 중의 에틸 [(4-히드록시-2-메틸페닐)옥시]아세테이트 (664 mg, 3.16 mmol), 4-{6-[(1R)-2-(에틸옥시)-1-히드록시에틸]-2-피리디닐}벤조니트릴 (719 mg, 2.68 mmol) 및 트리페닐포스핀 (857 mg, 3.27 mmol)의 교반된 혼합물을 질소 하에 0 °C로 냉각하였다. 거기에 DIAD (633 μl, 3.21 mmol)를 10분에 걸쳐 한 방울씩 첨가하고, 반응 혼합물을 0 °C에서 추가로 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 DCM (120 ml)을 첨가하고, aq 1 M NaOH (50 ml) 및 물 (100 ml)로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 증발시켜서 황색 오일을 얻었다. 그것을 시클로헥산:EtOAc (8:1)을 사용하여 용출하는 BiotageTM 크로마토그래피 (실리카, 90 g 카트리지)에 의해 정제함으로써 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (765 mg).

LC/MS: m/z 461.2 [M+ H]⁺, R_t 3.67 분.

실시예 1

{[2-메틸-4-{[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]메틸}티오]페닐]옥시}아세트산



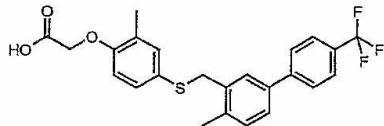
THF (20 ml) 중 에틸 {[2-메틸-4-{[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]메틸}티오]페닐]옥시}아세테이트 (209 mg) 용액 및 수성 NaOH (2M, 20 ml)를 실온에서 하룻밤 동안 교반한 후 60°C에서 2시간 동안 가열하였다. 이후 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공하에서 THF를 제거하였다. 이후 얻어진 수성 혼합물을 EtOAc (3 ×)로 산성화시키고 추출하고 유기층을 염수로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 여과하고, 감소시켰다. 질량 특정된 자동-제조용 HPLC로 정제하여 백색 고형물의 표제 화합물 (24 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 431.0 [M-H]⁺, Rt 4.80 분.

¹H NMR (400MHz; CDCl₃) δ: 2.22 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.66 (2H, s), 6.63 (1H, d, J 8.5 Hz),
7.14 (1H, dd, J 8.5, 2.5 Hz), 7.16, (1H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.34-7.41 (2H, m), 7.46 (1H, m),
7.60 (2H, d, J 8.0 Hz), 7.67 (2H, d, J 8.0 Hz).

실시예 2

{[2-메틸-4-{[4-메틸-4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]메틸}티오]페닐]옥시}아세트산



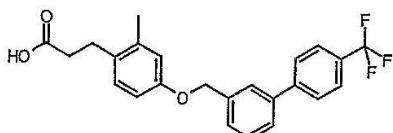
DME (20 ml) 및 물 (10 ml)의 혼합물 중 (5-브로모-2-메틸페닐)메탄올 (90 mg, 0.45 mmol), 4-(트리플루오로메틸)벤zen보로닉 (94 mg, 0.49 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mg, 0.004 mmol) 및 Na_2CO_3 (123 mg, 1.16 mmol)의 혼합물을 환류 온도에서 7 시간 동안 가열한 후 실온으로 냉각시켰다. 이후 얻어진 혼합물을 진공하에서 갑소시키고, 물과 EtOAc 간에 분별하고 층들을 분리하였다. 이후 유기층을 염수로 세척하고, 진공하에서 갑소시킨 후 SPE (실리카, 10 g 카트리지)를 이용하여 시클로헥산: CHCl_3 이후 시클로헥산: EtOAc 로 용출하면서 정제하여 (5-브로모-2-메틸페닐)메탄올 및 생성물의 혼합물을 함유하는 미정제 생성물을 수득하였다. 이후 혼합물을 DCM (10 ml)에 용해시킨 후 티오닐 클로리드 ($200 \mu\text{l}$, 2.74 mmol)로 처리하고, 혼합물을 5 시간 동안 교반하였다. 이후 추가로 티오닐 클로리드 ($200 \mu\text{l}$, 2.74 mmol)를 첨가하고, 2 시간 후에 수성 K_2CO_3 (1N)를 조심스럽게 첨가하여 켄칭하고 얻어진 층들을 소수성 프릿을 사용하여 분리하였다. 유기층을 갑소시키고 얻어진 미정제 혼합물 (98 mg)을 MeCN (20 ml)에 용해시키고 에틸(4-미 кап토-2-메틸페녹시)아세테이트 (92 mg, 0.41 mmol) 및 K_2CO_3 (55 mg, 0.40 mmol)로 처리하였다. 이후 얻어진 혼합물을 질소하에서 72 시간에 걸쳐 교반하고 얻어진 혼합물을 물과 EtOAc 간에 분별하고 층들을 분리하였다. 수성층을 EtOAc 로 재추출하고 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 건조하고(MgSO_4), 여과하고 갑소시켰다. SPE (실리카)를 이용하여 시클로헥산: CHCl_3 (1:1)로 용출하면서 정제하여 맑은 오일의 미정제 에스테르 (125 mg)를 수득하였다. THF (10 ml) 및 수성 NaOH (2M, 10 ml) 중 에스테르 용액을 60°C 에서 1 시간 동안 가열한 후 실온에서 하룻밤 동안 냉각시켰다. 이후 THF를 진공하에서 제거한 후 얻어진 수성 혼합물을 EtOAc ($2\times$)로 산성화시키고 추출하였다. 이후 유기층을 염수로 세척하고, 건조하고(MgSO_4), 여과하고, 갑소시켰다. 질량 특정된 자동-제조용 HPLC로 정제하여 백색 고형물의 표제 화합물 (41 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 445.0 [M-H]⁺, Rt 4.32 분.

¹H NMR (400MHz; DMSO-d⁶) δ : 2.07 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.64 (2H, s), 6.74 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.09 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J 8.0, 2.5 Hz), 7.24-7.30 (2H, m), 7.46 (1H, dd, J 8.0, 2.0 Hz), 7.64 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.67 (2H, d, J 8.5 Hz).

실시 예 3

3-[2-메틸-4-({[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]메틸}옥시)페닐]프로판산



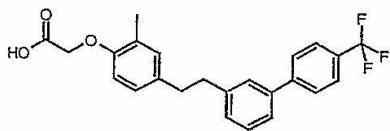
THF (4 ml) 중 에틸 3-[2-메틸-4-({[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]메틸}옥시)페닐]프로파노에이트 (135 mg, 0.31 mmol) 용액을 실온에서 수성 NaOH (2M, 4 ml)로 처리하고 얻어진 용액을 75°C 에서 7 시간 동안 가열한 후 실온에서 21 시간에 걸쳐 냉각시켰다. 이후 혼합물을 갑소시키고 잔류물을 CHCl_3 와 물 간에 분별시키고 수성층을 분리하고 수성 HCl (2N)로 pH 2까지 산성화시켰다. 이후 혼합물을 CHCl_3 ($3\times$)로 추출하고 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 갑소시켜 백색 결정성 고형물의 표제 화합물 (123 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 413.0 [M-H]⁺, Rt 4.21 분.

¹H NMR (400MHz; CDCl_3) δ : 2.31 (3H, s), 2.62 (2H, m), 2.91 (2H, m), 5.10 (2H, s), 6.79 (1H, dd, J 8.5, 3.0 Hz), 6.83 (1H, d, 3.0 Hz), 7.08 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.44-7.53 (2H, m), 7.56 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.70 (4H, s).

실시 예 4

[(2-메틸-4-{2-[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]에틸}페닐)옥시]아세트산



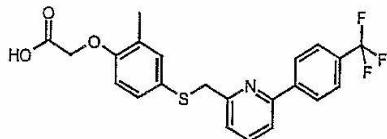
EtOH (10 ml) 중 [(2-메틸-4-{2-[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]에틸}페닐)옥시]아세트산 (90 mg, 0.22 mmol) 혼탁액을 Pd/C (Degussa type E101 NE/N) (10 mg, 11 중량%)에 첨가하고 얻어진 혼합물을 수소 분위기 하에서 6 시간 동안 교반하였다. 이후 혼합물을 셀라이트 J2를 통하여 충분한 양의 EtOH로 세척하면서 여과하고 여과물을 진공하에서 감소시키고 질량 특정된 자동-제조용 HPLC로 정제하여 모호한 백색 고형물의 표제 화합물 (25 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 413.1 [M-H]⁺, Rt 4.48 분.

¹H NMR (400MHz; MeOD-d⁴) δ: 2.21 (3H, s), 2.85 (2H, m), 2.95 (2H, m), 4.62 (2H, s), 6.70 (1H, d, J 8.0 Hz), 6.91-6.95 (2H, m), 7.22 (1H, dt, J 7.5, 1.0 Hz), 7.35 (1H, m), 7.37 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.46 (1H, ddd, J 7.5, 2.0, 1.0 Hz), 7.72 (4H, s).

실시예 5

({2-메틸-4-[(6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐)메틸]티오}페닐)옥시]아세트산



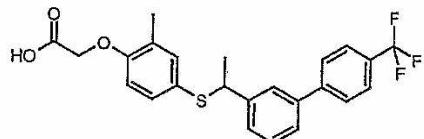
THF (5 ml) 중 에틸 ({2-메틸-4-[(6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐)메틸]티오}페닐)옥시]아세테이트 (367 mg, 0.80 mmol) 용액을 수성 NaOH (2M, 5 ml)로 처리하고 얻어진 용액을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 HCl (2M) 및 EtOAc의 혼합물에 끊고 충들을 분리하였다. 이후 유기층을 물과 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과한 후 진공하에서 감소시켰다. 질량 특정된 자동-제조용 HPLC로 정제하여 오일의 표제 화합물을 수득하였다.

LC/MS:m/z 434.2 [M-H]⁺, Rt 3.97 분.

¹H NMR (400MHz; CDCl₃) δ: 2.22 (3H, s), 4.24 (2H, s), 4.63 (2H, s), 6.61 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.16 (1H, dd, J 8.5, 2.0 Hz), 7.22-7.28 (2H, m), 7.60 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.68-7.74 (3H, m), 8.02 (2H, d, J 8.0 Hz).

실시예 6

{[2-메틸-4-({1-[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]에틸}티오}페닐)옥시]아세트산



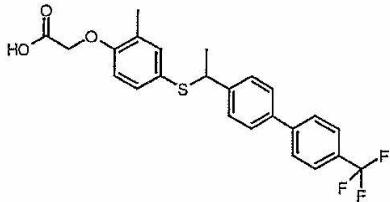
디옥산 (6 ml) 중 에틸 {[2-메틸-4-({1-[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]에틸}티오)페닐]옥시}아세테이트 (235 mg, 0.50 mmol)의 혼합물을 수성 NaOH (0.5 N, 2.0 ml, 1.00 mmol)로 처리하고 혼합물을 환류 온도에서 1 시간 동안 가열하였다. 이후 얻어진 혼합물을 냉각시키고 Dowex 50WX2 (디옥산으로 미리 세척함)로 처리하고, 여과하고, 추가 디옥산으로 세척하고 감소시켜 무색 겹의 표제 화합물 (220 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 445.2 [M-H]⁺, Rt 4.20 분.

¹H NMR (400MHz; CDCl₃) δ: 1.65 (3H, d, J 7.0 Hz), 2.18 (3H, s), 4.25 (1H, q, J 7.0 Hz), 4.64 (2H, s), 6.57 (1H, d, J 9.0 Hz), 7.08-7.13 (2H, m), 7.29 (1H, m), 7.33-7.41 (2H, m), 7.43 (1H, m), 7.59 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.67 (2H, m, J 8.5 Hz).

실시예 7

{[2-메틸-4-({1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]에틸}티오)페닐]옥시}아세트산



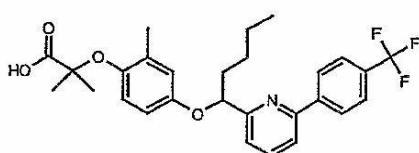
실시예 6을 제조하는데 사용된 절차에 따라 에틸 {[2-메틸-4-({1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]에틸}티오)페닐]옥시}아세테이트 (333 mg, 0.70 mmol)으로부터 제조하여 백색 고형물의 표제 화합물 (283 mg)을 제조하였다.

LC/MS:m/z 445.2 [M-H]⁺, Rt 4.28 분.

¹H NMR (400MHz; CDCl₃) δ: 1.63 (3H, d, J 7.0 Hz), 2.19 (3H, s), 4.24 (1H, q, J 7.0 Hz), 4.65 (2H, s), 6.58 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.08-7.14 (2H, m), 7.33 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.50 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.67 (4H, m).

실시예 8

2-메틸-2-({2-메틸-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)프로판산



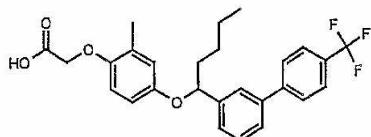
에틸 2-메틸-2-({2-메틸-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)프로파노이트 (9 mg, 0.02 mmol)를 THF (0.75 ml), 물 (0.25 ml) 및 수성 NaOH (2M, 35 μl, 0.07 mmol)에 용해시키고, 혼합물을 80°C에서 16 시간 동안 가열하였다. 이후 추가의 수성 NaOH (2M, 420 μl, 0.84 mmol)를 첨가하고 추가로 24 시간 동안 계속 가열하였다. 이후 혼합물을 냉각시키고, 수성 HCl (2M)로 중화시키고, EtOAc와 물간에 분별하고, 층들을 분리하였다. 이후 유기층을 염수로 세척하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감소시켜 얇은 황색 오일을 수득하였다. SPE (아미노프로필, 1 g 카트리지)를 이용하여 CHCl₃로 로딩하고 디옥산 이후 디옥산 중 10% 수성 암모니아로 용출하면서 정제하여 무색 겹의 표제 화합물 (4.5 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 502.3 [M-H]⁺, Rt 4.49 분.

¹H NMR (400MHz; CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.50 (6H, s), 1.32-1.61 (4H, m), 2.00 (2H, m), 2.15 (3H, s), 5.23 (1H, t, J 6.0 Hz), 6.57 (1H, dd, J 8.5, 3.0 Hz), 6.69 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.76 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.37 (1H, dd, J 8.0, 1.0 Hz), 7.62 (1H, dd, J 8.0, 1.0 Hz), 7.73 (1H, t, J 8.0 Hz), 7.74 (2H, d, J 8.0 Hz), 8.12 (2H, d, J 8.0 Hz).

실시 예 9

{[2-메틸-4-({1-[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]펜틸}옥시)페닐]옥시}아세트산



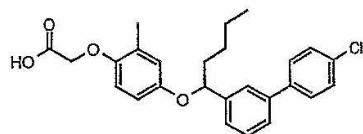
에틸 {[2-메틸-4-({1-[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]펜틸}옥시)페닐]옥시}아세테이트 (138 mg, 0.28 mmol)를 THF (1.5 ml), 물 (0.5 ml) 및 수성 NaOH (2 M, 0.52 ml, 1.04 mmol)에 용해시키고 혼합물을 70°C에서 2 시간 동안 교반하고 실온으로 냉각시키고 수성 염산 (2M)으로 pH 4까지 산성화시켰다. 이후 혼합물을 EtOAc와 물간에 분별시키고 층들을 분리하고 유기층을 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 농축하여 무색 겸의 표제 화합물 (130 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 471.2 [M-H]⁺, Rt 4.57 분.

¹H NMR (400MHz; CDCl₃) δ: 0.90 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.31-1.45 (3H, m), 1.45-1.60 (1H, m), 1.76-1.90 (1H, m), 1.93-2.07 (1H, m), 2.20 (3H, s), 4.55 (2H, s), 5.03 (2H, dd, J 8.0, 5.0 Hz), 6.55 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.58 (1H, dd, J 9.0, 2.5 Hz), 6.75 (1H, 2.5 Hz), 7.36 (1H, m), 7.42 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.48 (1H, dt, J 7.5, 1.5 Hz), 7.5 (1H, m), 7.67 (4H, m).

실시 예 10

[(4-{[1-(4'-클로로-3-비페닐릴)펜틸}옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산



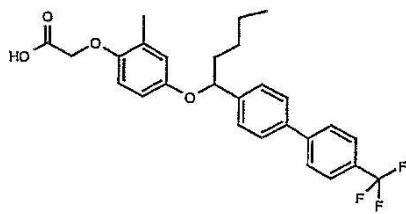
실시 예 9를 제조하는데 사용되는 절차에 따라 에틸 [(4-{[1-(4'-클로로-3-비페닐릴)펜틸}옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트 (137 mg, 0.29 mmol)로부터 제조하여 표제 화합물 (130 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 456.1 [M-NH₄]⁺, Rt 4.55 분.

¹H NMR (400MHz; CDCl₃) δ: 0.90 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.30-1.44 (3H, m), 1.44-1.59 (1H, m), 1.76-1.88 (1H, m), 1.94-2.06 (1H, m), 2.21 (3H, s), 4.51 (2H, s), 5.02 (2H, dd, J 8.0, 5.0 Hz), 6.53 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.56 (1H, dd, J 9.0, 2.5 Hz), 6.74 (1H, 2.5 Hz), 7.32 (1H, dt, J 7.5, 1.5 Hz), 7.36-7.41 (3H, m), 7.43 (1H, dt, J 7.5, 1.5 Hz), 7.47-7.53 (4H, m).

실시 예 11

{[2-메틸-4-({1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]펜틸}옥시)페닐]옥시}아세트산



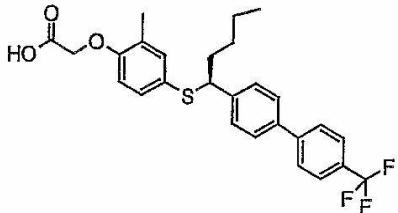
디옥산 (6 ml) 및 물 (3 ml) 중 {[2-메틸-4-({1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]펜틸}옥시)페닐]옥시}아세테이트 (310 mg, 0.62 mmol) 용액에 수성 NaOH (2M, 2.43 ml, 1.22 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 디옥산을 진공하에서 제거하고 염수 (5 ml)를 잔류물에 첨가하였다. 여과시켜 침전물을 합친 후 진공하에서 건조하여 백색 고형물의 표제 화합물 (250 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 471.3 [M-H]⁺, Rt 4.57 분.

¹H NMR (400MHz; MeOD-d⁴) δ: 0.91 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.37 (2H, m), 1.39 (1H, m), 1.49 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.95 (1H, m), 2.17 (3H, s), 4.26 (2H, s), 5.11 (1H, dd, J 5.5, 5.5 Hz), 6.55 (1H, dd, J 8.5, 2.0 Hz), 6.58 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.68 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.44 (2H, d, J 8.0 Hz), 7.61 (2H, d, J 8.0 Hz), 7.70 (2H, d, J 8.0 Hz), 7.77 (2H, d, J 8.0 Hz).

실시예 12

[(4-{{1-(4'-클로로-4-비페닐릴)펜틸}옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산



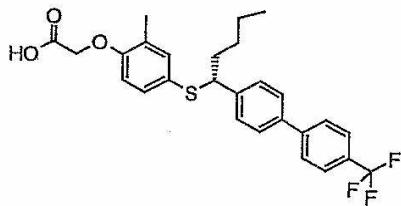
실시예 11을 제조하는데 사용되는 절차에 따라 에틸 [(4-{{1-(4'-클로로-4-비페닐릴)펜틸}옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트 (150 mg, 0.32 mmol)로부터 제조하여 백색 고형물의 표제 화합물 (140 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 437.2 [M-H]⁺, Rt 4.83 분.

¹H NMR (400MHz; MeOD-d⁴) δ: 0.90 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.36 (2H, m), 1.39 (1H, m), 1.49 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.95 (1H, m), 2.16 (3H, s), 4.26 (2H, s), 5.11 (1H, dd, J 7.5, 5.5 Hz), 6.54 (1H, dd, J 9.0, 2.5 Hz), 6.58 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.68 (1H, d, J 2.5 Hz), 7.39 (4H, d, J 8.5Hz), 7.53 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.57(2H, d, J 8.5 Hz).

실시예 13

{[2-메틸-4-({(1R)-1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]펜틸}티오)페닐]옥시}아세트산



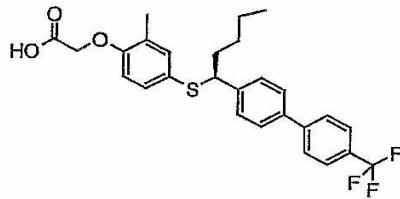
THF (1 ml) 및 MeOH (1 ml) 중 에틸 {[2-메틸-4-((1R)-1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]펜틸)티오]페닐]옥시}아세테이트 (10 mg, 0.02 mmol) 용액에 수성 NaOH (2M, 1 ml)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 이후 혼합물을 진공하에서 감소시키고, 수성 HCl (2M)로 산성화시키고, DCM (2 ml)으로 추출하고 감소시켜 무색 오일의 표제 화합물 (9 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 487.3 [M-H]⁺, Rt 4.84 분.

¹H NMR (400MHz; MeOD-d⁴) δ: 0.85 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.21-1.44 (4H, m), 1.84-2.02 (2H, m), 2.12 (3H, s), 4.06 (1H, dd, J 8.5, 6.5 Hz), 4.62 (2H, s), 6.64 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.01 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.04 (1H, dd, J 8.5, 2.0 Hz), 7.26 (2H, d, J 8.0 Hz), 7.55 (2H, d, J 8.0 Hz), 7.70 (2H, d, J 8.0 Hz), 7.77 (2H, d, J 8.0 Hz).

실시예 14

{[2-메틸-4-((1S)-1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]펜틸)티오]페닐]옥시}아세트산



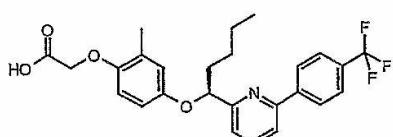
실시예 13을 제조하는데 사용되는 절차에 따라 에틸 {[2-메틸-4-((1S)-1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]펜틸)티오]페닐]옥시}아세테이트 (9 mg, 0.02 mmol)로부터 제조하여 표제 화합물 (8 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 487.3 [M-H]⁺, Rt 4.84 분.

¹H NMR (400MHz; MeOD-d⁴) δ: 0.85 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.21-1.44 (4H, m), 1.84-2.02 (2H, m), 2.12 (3H, s), 4.06 (1H, dd, J 8.5, 6.5 Hz), 4.62 (2H, s), 6.64 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.01 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.04 (1H, dd, J 8.5, 2.0 Hz), 7.26 (2H, d, J 8.0 Hz), 7.55 (2H, d, J 8.0 Hz), 7.70 (2H, d, J 8.0 Hz), 7.77 (2H, d, J 8.0 Hz).

실시예 15

({2-메틸-4-[(1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸]옥시]페닐}옥시)아세트산



THF (9 ml) 및 메탄올 (9 ml) 중 에틸 ({2-메틸-4-[(1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸]옥시]페닐}옥시)아세테이트 (367 mg, 0.73 mmol) 용액을 수성 NaOH (2M, 9 ml)에 적가하여 처리하고 얻어진 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 이후 휘발성 용매를 진공하에서 제거하고 얻어진 수성 잔류물을 물 (100

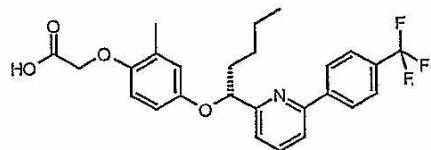
ml)로 희석시킨 후 수성 HCl (2M, 11 ml)로 산성화시켰다. 생성물을 DCM (2×50 ml)으로 추출하였다. 이후 합쳐진 유기층을 염수 (150 ml)로 세척하고, 건조하고($MgSO_4$), 여과한 후 진공하에서 감소시켜 얇은 황색 밸포체 (341 mg)를 수득하였다. SPE(실리카)를 이용하여 햅탄 : EtOAc (구배 10:1 내지 0:1)로 용출하면서 정제하여 얇은 황색 밸포체의 표제 화합물(256 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 473.9 [M+ H]⁺, Rt 4.38 분.

¹H NMR (400MHz; CDCl₃) δ : 0.91 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.32-1.63 (4H, m), 2.00 (2H, m), 4.55 (2H, s), 5.22 (1H, m), 6.53-6.63 (2H, m), 6.79 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.37 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.62 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.73 (3H, m), 8.13 (2H, d, J 8.0 Hz).

실시예 16

({2-메틸-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)아세트산



실시예 15를 제조하는데 사용되는 절차에 따라 에틸 {[2-메틸-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)아세테이트 (360 mg, 0.72 mmol)로부터 제조하여 얇은 황색 밸포체의 표제 화합물(269 mg)을 수득하였다.

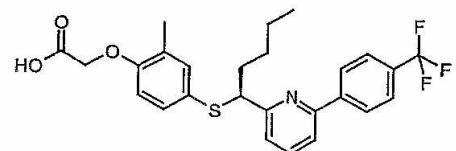
LC/MS:m/z 473.9 [M+ H]⁺, Rt 4.38 분.

¹H NMR (400MHz; CDCl₃) δ : 0.91 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.32-1.63 (4H, m), 2.00 (2H, m), 4.55 (2H, s), 5.22 (1H, m), 6.53-6.63 (2H, m), 6.79 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.37 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.62 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.73 (3H, m), 8.13 (2H, d, J 8.0 Hz).

분석용 키랄 HPLC 25 cm 키랄팩 AD 5% EtOH/헵탄 [0.1%TFA], 1.0 ml/분, 파장 215 nm, Rt 10.87 분.

실시예 17

({2-메틸-4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)티오]페닐}옥시)아세트산



THF (1 ml) 및 MeOH (1 ml) 중 에틸 ({2-메틸-4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)티오]페닐}옥시)아세테이트 (34 mg, 0.07 mmol) 용액에 수성 NaOH (2M, 1 ml)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 이후 혼합물을 진공하에서 감소시키고, 수성 HCl (2M)로 산성화시키고, DCM (2 ml)로 추출하고 감소시켜 무색 오일의 표제 화합물 (31 mg)을 수득하였다.

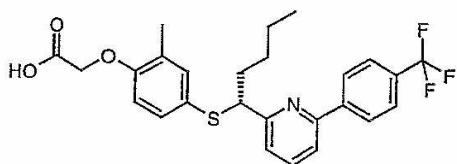
LC/MS:m/z 490.0 [M+ H]⁺, Rt 4.60 분.

¹H NMR (400MHz; MeOD-d⁴) δ: 0.86 (3H, t, 7.0 Hz), 1.23-1.48 (4H, m), 1.95-2.18 (2H, m), 2.08 (3H, s) 4.23 (1H, dd, J 8.5, 6.5 Hz), 4.54 (2H, s), 6.62 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.97 (1H, d, J 1.5 Hz), 7.04 (1H, dd, J 8.5 Hz, 1.5 Hz), 7.26 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.70 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.73 (2H, d, J 8.0 Hz), 7.77 (1H, t, J 8.0 Hz), 8.04 (2H, d, J 8.0 Hz).

분석용 키랄 HPLC; 25 cm 키랄셀 OJ-R, 유속 0.5 ml/분, 파장 215 nm, 50% 아세토니트릴/ H_3PO_4 - KH_2PO_4 [0.2M] pH2, Rt 27.25 분.

실시예 18

({2-메틸-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}페닐)티오]페닐}옥시)아세트산



실시에 17을 제조하는데 사용되는 절차에 따라 에틸 {[2-메틸-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸)티오]페닐}옥시)아세테이트 (29 mg, 0.06 mmol)로부터 제조하여 표제 화합물 (28 mg)을 수득하였다.

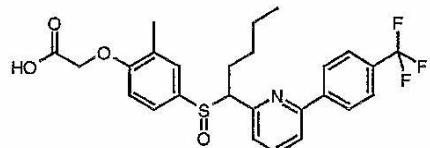
LC/MS: m/z 490.0 [M+ H]⁺, Rt 4.60 분.

¹H NMR (400MHz; MeOD-d⁴) δ: 0.86 (3H, t, 7.0 Hz), 1.23-1.48 (4H, m), 1.95-2.18 (2H, m), 2.08 (3H, s) 4.23 (1H, dd, J 8.5, 6.5 Hz), 4.54 (2H, s), 6.62 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.97 (1H, d, J 1.5 Hz), 7.04 (1H, dd, J 8.5 Hz, 1.5 Hz), 7.26 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.70 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.73 (2H, d, J 8.0 Hz), 7.77 (1H, t, J 8.0 Hz), 8.04 (2H, d, J 8.0 Hz).

분석용 키랄 HPLC; 25 cm 키랄셀 OJ-R, 유속 0.5 ml/분, 파장 215 nm, 50% 아세토니트릴/ H_3PO_4 – KH_2PO_4 [0.2M] pH2, Rt 30.34 분.

실시예 19

({2-메틸-4-[((1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐)펜틸)솔페닐]페닐}옥시)아세트산



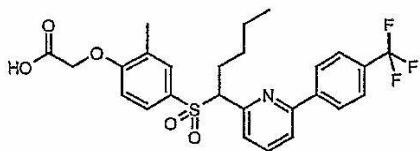
THF (1 ml) 및 MeOH (1 ml) 중 에틸 ({2-메틸-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸)술페닐]페닐}옥시)아세테이트 (27 mg, 0.05 mmol)의 교반된 용액을 수성 NaOH (2M, 1 ml)에 적가하여 혼가하였다. 2 시간 50 분 동안 교반한 후 혼합물을 농축시켜 '초크-화이트(chalk-white)'의 고형물을 제조하고, 이를 물 (2 ml)로 희석시키고, 수성 HCl (2M, 2 ml)로 산성화시켰다. 수성층을 소수성 블렛을 사용하여 DCM (2×2 ml 후 1 ml)으로 추출하고 합쳐진 유기층을 진공하에서 농축하여 두개의 부분입체이성질체의 혼합물로서 표제 화합물 (24 mg)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 506.2 [M+ H]⁺, Rt 4.24 분.

¹H NMR (400MHz; CDCl₃) δ: isomer 1 (70%) 0.83 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.17-1.41 (4H, m), 2.06 (3H, s), 1.97-2.42 (2H, m), 4.07 (1H, dd, J 11.0, 4.0 Hz), 4.48 (1H, d, J 17.0 Hz), 4.53 (1H, d, J 17.0 Hz), 6.49 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.86 (1H, d, J 2.0 Hz), 6.90 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J 8.5, 2.0 Hz), 7.59-7.80 (4H, m), 7.94 (2H, d, 8.0 Hz); isomer 2 (30%) 0.83 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.17-1.41 (4H, m), 2.16 (3H, s), 1.97-2.42 (2H, m), 4.14 (1H, m), 4.44 (1H, d, J 17.0 Hz), 4.53 (1H, d, J 17.0 Hz), 6.51 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.03 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.13 (1H, dd, J 8.5, 2.0 Hz), 7.32 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.59-7.80 (6H, m).

실시예 20

{(2-메틸-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)슬포닐]페닐}옥시)아세트산



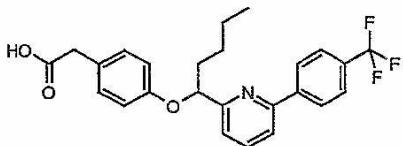
실시예 19를 제조하는데 사용되는 절차에 따라 에틸 {[2-메틸-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)슬포닐]페닐}옥시)아세테이트 (26 mg, 0.05 mmol)로부터 제조하여 투명한 오일의 표제 화합물 (22 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 522.2 [M+ H]⁺, Rt 4.23 분.

¹H NMR (400MHz; CDCl₃) δ: 0.82 (3H, t, 7.0 Hz), 1.12-1.44 (4H, m), 2.11 (3H, s), 2.26-2.47 (2H,m), 4.40 (1H, dd, 11.5, 4.0 Hz), 4.57 (2H, s), 6.56 (1H, d, 8.5 Hz), 7.27 (1H, m), 7.34 (1H, dd, J 8.5 Hz, 2.0 Hz), 7.47 (1H, d, 7.0 Hz), 7.62 (2H, d, J 8.0 Hz), 7.67 (1H, d, 7.0 Hz), 7.73 (2H, d, J 8.0 Hz), 7.81 (1H, dd, J 7.0, 7.0 Hz).

실시예 21

{4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}아세트산



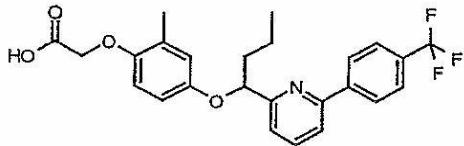
THF (9.5 ml) 및 MeOH (9.5 ml) 중 메틸 {4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}아세테이트 (329 mg, 0.72 mmol) 용액을 수성 NaOH (2M, 9.5 ml)에 적가하여 처리하고, 얻어진 용액을 실온에서 17 시간 동안 교반하였다. 이후 휘발성 용매를 진공하에서 제거하고 얻어진 수성 혼합물을 수성 HCl (2M, 15 ml)로 산성화시키고, 물 (100 ml)로 희석시키고 생성물을 DCM(2×100ml)으로 추출하였다. 이후 합쳐진 유기층을 염수 (100 ml)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 후 진공하에서 감소시켜 얇은 황색 발포체의 표제 화합물 (314 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 443.9 [M+ H]⁺, Rt 4.15 분.

¹H NMR (400MHz; CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.32-1.63 (4H, m), 2.01 (2H, m), 3.52 (2H, s), 5.28 (1H, t, J 6.5 Hz), 6.84 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.09 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.36 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.62 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.72 (1H, dd, J 8.0, 7.5 Hz), 7.74 (2H, d, J 8.0 Hz), 8.14 (2H, d, J 8.0 Hz).

실시예 22

(2-메틸-{4-[1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}부틸]옥시}아세트산



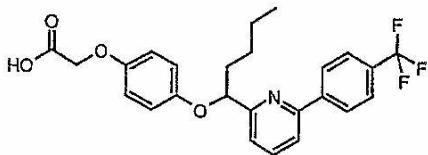
DME (0.5 ml) 중 에틸 [(4-{[1-(6-브로모-2-페리디닐)부틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트 (50 mg, 0.12 mmol)의 교반된 용액을 페닐 4-(트리플루오로메틸)벤젠보론산 (23 mg, 0.12 mmol) 이후 $Pd(PPh_3)_4$ (14 mg, 0.01 mmol) 및 물 (0.5 ml) 중 Na_2CO_3 (38 mg, 0.36 mmol)의 용액으로 처리하고, 얻어진 혼합물을 질소하에서 70°C에서 18 시간 동안 가열하였다. 용매를 진공하에서 제거하고 얻어진 혼합물을 수성 HCl (2M)로 산성화시키고 물 및 EtOAc간에 분별하고, 층들을 분리하고 유기층을 오일이 될때까지 감소시켰다. 질량 특정된 자동-제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (12 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 459.9 [M+ H]⁺, Rt 4.30 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.97 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.56 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.19 (3H, s), 4.53 (2H, s), 5.23 (1H, dd, J 6.5, 6.5 Hz), 6.55 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.59 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.78 (1H, d, 3.0 Hz), 7.37 (1H, d, 7.5 Hz), 7.61 (1H, d, 7.5 Hz), 7.72 (3H, m), 8.13 (2H, d, 8.5 Hz).

실시예 23

(4-{(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}페닐)옥시}아세트산



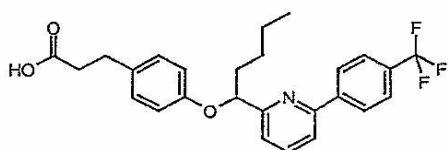
에틸 ((4-{(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}페닐)옥시}페닐)옥시)아세테이트 (42 mg, 0.09 mmol)로부터 실시예 21을 제조하는데 사용되는 절차에 따라 제조하여 겉의 표제 화합물 (40 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 459.9 [M+ H]⁺, Rt 4.31 분.

¹H NMR (400MHz; MeOD-d⁴) δ: 0.92 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.34-1.60 (4H, m), 2.00 (2H, m), 4.51 (2H, s), 5.25 (1H, dd, J 7.5, 5.5 Hz), 6.77 (2H, m), 6.82 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J 7.5, 1.5 Hz), 7.78 (2H, d, J 8.0Hz), 7.78-7.86 (2H, m), 8.13 (2H, d, J 8.0 Hz).

실시예 24

3-{4-{(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}페닐)옥시}프로판산



THF (3 ml) 및 메탄올 (3 ml) 중 에틸 3-{4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로파노에이트 (92 mg, 0.19 mmol)의 교반된 용액에 수성 NaOH (2M, 3 ml)를 적가하여 첨가하였다. 17 시간 후에 혼합물을 진공하에서 농축시키고 고형 잔류물을 수성 HCl (2M, 3.5 ml)로 산성화시키고 물 (10 ml)로 희석시키고, DCM (2×10 ml)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수 (20 ml)로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공하에서 농축하였다. 산을 PE-AX 이솔루트(isolute) SPE 카트리지 (1 컬럼 부피의 메탄올로 미리 조절됨)상에 9 ml의 메탄올 및 몇 방울의 Et_3N 로 로딩하였다. 카트리지를 3 컬럼 부피의 메탄올로 세척한 후 메탄올 (2×5 ml) 중 10% 수성 HCl (2M) 및 메탄올 (2×5 ml) 중 20% 수성 HCl (2M)로 세척하여 표제 화합물 (38 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 458.0 [M+ H]⁺, Rt 4.11 분.

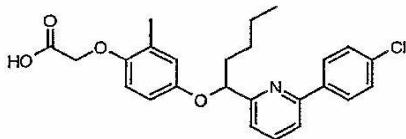
¹H NMR (400MHz; MeOD-d⁴) δ : 0.90 (3H, t, 7.0 Hz), 1.32-1.59 (4H, m), 1.94-2.05 (2H, m), 2.47 (2H, t, 7.5 Hz), 2.76 (2H, t, 7.5 Hz), 5.29 (1H, dd, 6.5, 5.5 Hz), 6.78 (2H, d, 8.5 Hz), 7.01 (2H, d, 8.5 Hz), 7.39 (1H, d, 7.5 Hz), 7.78 (4H, m), 8.21 (2H, d, J 8.0 Hz).

실시예 25-34에 대한 일반적인 절차

DME (0.5 ml) 중 에틸 [(4-{[1-(6-브로모-2-페리디닐)펜틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트 (50 mg, 0.12 mmol)의 교반된 용액을 적당한 아릴 보론산 (0.12 mmol)로 처리한 후 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13 mg, 0.01 mmol) 및 물 (0.25 ml) 중 Na_2CO_3 (37 mg, 0.34 mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소하에서 70°C에서 18 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각한 후 진공(Genevac)하에서 감소시켰다. 잔류물을 SPE (C18 카트리지) (1 컬럼 부피의 메탄올 이후 1 컬럼 부피의 물 중 5% MeCN으로 미리 조절됨) 상에 최소 부피의 메탄올로 로딩하고 물 중 5% MeCN, MeCN 이후 메탄올로 용출하여 미정제 생성물을 수득하였다. 질량 특정된 자동 제조용 HPLC로 추가 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 25

{[4-({1-[6-(4-(클로로페닐)-2-페리디닐]펜틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산

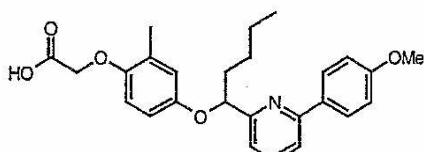


LC/MS:m/z 437.9 [M+ H]⁺, Rt 4.45 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.32-1.61 (4H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.19 (3H, s), 4.53 (2H, s), 5.21 (1H, dd, J 7.5, 5.5 Hz), 6.54 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.58 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.77 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.32 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.44 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.54 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.68 (1H, t, J 8.0 Hz), 7.95 (2H, d, J 8.5 Hz).

실시예 26

{(2-메틸-4-[(1-{6-(4-(메틸옥시)페닐]-2-페리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)아세트산

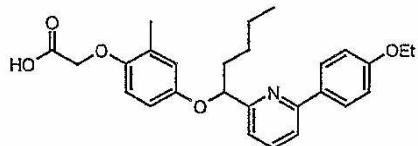


LC/MS:m/z 436.0 [M+ H]⁺, Rt 4.18 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.90 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.31-1.62 (4H, m), 1.90-2.06 (2H, m), 2.19 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.53 (2H, s), 5.21 (1H, dd, J 8.0, 5.0 Hz), 6.55 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.60 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.78 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.01 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.26 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.51 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.66 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.95 (2H, d, J 9.0 Hz).

실시예 27

{(4-[(1-{6-(4-(에틸옥시)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세트산

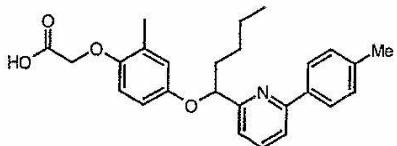


LC/MS:m/z 449.9 [M+ H]⁺, Rt 4.32 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.90 (3H, t, J 7.5 Hz) 1.32-1.62 (4H, m), 1.45 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.90-2.05 (2H, m), 2.17 (3H, s), 4.10 (2H, q, J 7.0 Hz), 4.50 (2H, s), 5.19 (1H, dd, J 8.0, 5.0 Hz), 6.54 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.58 (1H, dd J 9.0, 3.0), 6.77 (1H, d, J 3.0), 6.99 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.23 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.49 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.63 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.94 (2H, d, J 9.0 Hz).

실시예 28

{[2-메틸-4-({1-[6-(4-(메틸페닐)-2-피리디닐]펜틸)옥시]페닐]옥시}아세트산

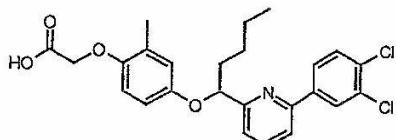


LC/MS:m/z 419.9 [M+ H]⁺, Rt 4.34 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.90 (3H, t, 7.0 Hz), 1.32-1.61 (4H, m), 1.90-2.06 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.41 (3H, s), 4.52 (2H, s), 5.21 (1H, dd, J 8.0, 5.0 Hz), 6.54 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.59 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.78 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.27 (1H, dd, J 8.0, 1.0 Hz), 7.28 (2H, d, J 8.0 Hz), 7.53 (1H, dd, J 8.0, 1.0 Hz), 7.65 (1H, t, J 8.0 Hz), 7.89 (2H, d, J 8.0 Hz).

실시예 29

{[4-({1-[6-(3,4-디클로로페닐)-2-피리디닐]펜틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산

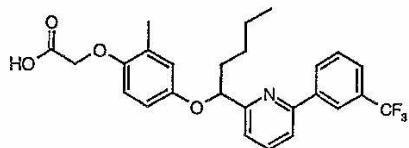


LC/MS:m/z 473.8 [M+ H]⁺, Rt 4.82 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.33-1.61 (4H, m), 1.98 (2H, m), 2.20 (3H, s), 4.54 (2H, s), 5.20 (1H, dd, J 6.5, 6.5 Hz), 6.55 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.58 (1H, d, J 9.0, 2.5 Hz), 6.77 (1H, d, J 2.5 Hz), 7.34 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.54 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.69 (1H, t, J 8.0 Hz), 7.83 (1H, dd, J 8.5, 2.0 Hz), 8.14 (1H, d, J 2.0 Hz).

실시 예 30

({2-메틸-4-[(1-{6-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)아세트산

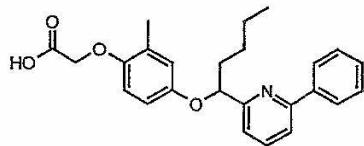


LC/MS:m/z 473.9 [M+ H]⁺, Rt 4.50 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.34-1.62 (4H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.19 (3H, s), 4.54 (2H, s), 5.22 (1H, m), 6.55 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.60 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.78 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.36 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.60 (1H, m), 7.61 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.67 (1H, d, 8.0 Hz), 7.72 (1H, t, J 8.0 Hz), 8.20 (1H, d, J 8.0 Hz), 8.28 (1H, s).

실시 예 31

[(2-메틸-4-{{[1-(6-페닐-2-파리디닐)펜틸]옥시}페닐}옥시]아세트산

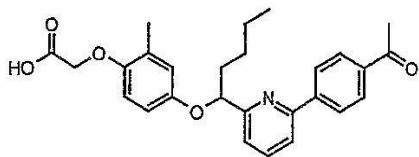


LC/MS:m/z 406.0 [M+ H]⁺, Rt 4.20 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.32-1.62 (4H, m), 1.92-2.06 (2H, m), 2.18 (3H, s), 4.49 (2H, s), 5.21 (1H, dd, J 7.5, 5.0 Hz), 6.53 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.59 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.77 (1H, d, 3.0 Hz), 7.30 (1H, d, 8.0 Hz), 7.41 (1H, m), 7.48 (2H, m), 7.56 (1H, dd, J 8.0, 1.0 Hz), 7.67 (1H, t, J 8.0 Hz), 8.00 (2H, m).

실시 예 32

{[4-({1-[6-(4-아세틸페닐)-2-파리디닐}펜틸)옥시]-2-메틸페닐]옥시}아세트산

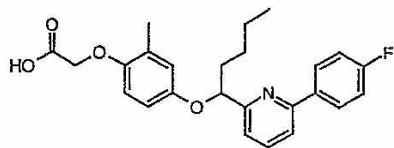


LC/MS:m/z 448.1 [M+ H]⁺, Rt 3.93 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.32-1.63 (4H, m), 2.00 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.66 (3H, s), 4.53 (2H, s), 5.22 (1H, m), 6.55 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.60 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.78 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.36 (1H, dd, J 7.5, 1.0 Hz), 7.63 (1H, dd, J 7.5, 1.0 Hz), 7.72 (1H, t, J 7.5 Hz), 8.07 (2H, d, J 8.5 Hz), 8.12 (2H, d, J 8.5 Hz).

실시예 33

{[4-({1-[6-(4-플루오로페닐)-2-파리디닐]펜틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산

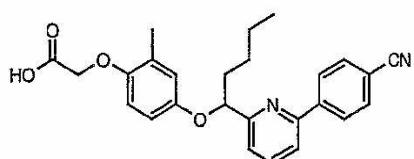


LC/MS:m/z 424.1 [M+ H]⁺, Rt 4.16 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.32-1.61 (4H, m), 1.99 (2H, m), 2.18 (3H, s), 4.51 (2H, s), 5.19 (1H, dd, J 7.5, 5.5 Hz), 6.53 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.58 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.77 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.16 (2H, m), 7.30 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.52 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.67 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.98 (2H, m).

실시예 34

{[4-({1-[6-(4-시아노페닐)-2-파리디닐]펜틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산

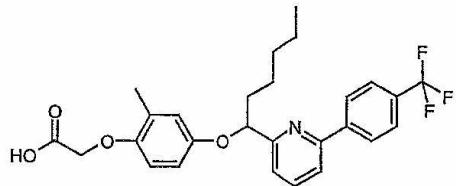


LC/MS:m/z 431.1 [M+ H]⁺, Rt 4.02 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t, 7.0 Hz), 1.32-1.61 (4H, m), 1.99 (2H, m), 2.19 (3H, s), 4.53 (2H, s), 5.21 (1H, dd, J 6.5, 6.5 Hz), 6.54 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.58 (1H, dd, J 9.0, 2.5 Hz), 6.77 (1H, d, J 2.5 Hz), 7.39 (1H, d, J 7.0 Hz), 7.62 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.74 (1H, m), 7.77 (2H, d, J 8.5 Hz), 8.14 (2H, dd, J 8.5 Hz).

실시예 35

({2-메틸-4-[({1-[6-(4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}헥실)옥시]페닐}옥시)아세트산



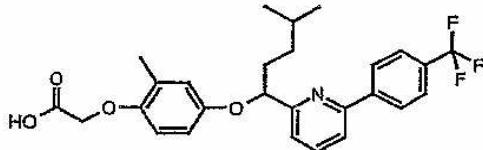
MeOH (2 ml) 및 THF (2 ml) 중 에틸 ({2-메틸-4-[({1-[6-(4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}헥실)옥시]페닐}옥시)아세테이트 (80 mg, 0.16 mmol)의 용액에 실온에서 수성 NaOH (2M, 1 ml, 2.0 mmol)을 첨가하고 얻어진 혼합물을 2.5 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고 잔류물을 DCM (20 ml) 및 수성 HCl (2M, 20 ml)간에 분별하고 층들을 분리하고 수증을 DCM (20 ml)로 다시 추출하였다. 합쳐진 유기용액을 소수성 브릿을 통과시킨 후 감소시켜 무색 오일의 표제 화합물을 (57 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 488.3 [M+ H]⁺, Rt 4.54 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.27-1.40 (4H, m), 1.41-1.64 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.20 (3H, s), 4.55 (2H, s), 5.25 (1H, dd, J 6.5, 6.5 Hz), 6.56 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.60 (1H, dd, J 9.0 Hz, 3.0 Hz), 6.78 (1H, d, J 3 Hz), 7.38 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.62 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.74 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.74 (2H, d, J 8.0 Hz), 8.13 (2H, d, J 8.0 Hz).

실시예 36

({2-메틸-4-[({4-메틸-1-[6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)아세트산



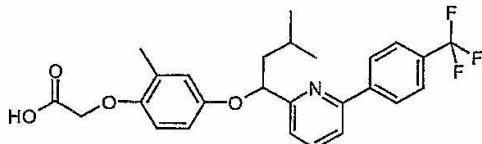
에틸 ({2-메틸-4-[({4-메틸-1-[6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)아세테이트 (15 mg, 0.03 mmol)으로부터 실시예 35를 제조하는데 사용되는 절차에 따라 제조하여 무색 오일의 표제 화합물 (10 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 488.1 [M+ H]⁺, Rt 4.49 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.89 (3H, d, J 6.5 Hz), 0.90 (3H, d, J 6.5 Hz), 1.31-1.42 (1H, m), 1.43-1.54 (1H, m), 1.55-1.56 (1H, m), 2.00 (2H, m), 2.20 (3H, s), 4.55 (2H, s), 5.26 (1H, m), 6.56 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.61 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.79 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.40 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.63 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.75 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.76 (1H, m), 8.13 (2H, d, J 8.5 Hz).

실시예 37

({2-메틸-4-[({3-메틸-1-[6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}부틸)옥시]페닐}옥시)아세트산



에틸 ({2-메틸-4-[3-메틸-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}부틸]옥시]페닐}옥시)아세테이트 (132 mg, 0.26 mmol)으로부터 실시예 35를 제조하는데 사용되는 절차에 따라 제조하여 얇은 오렌지색 고형물의 표제 화합물을 (124 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 474.1 [M+ H]⁺, Rt 4.25 분.

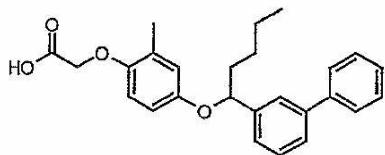
¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1.03 (6H, m), 1.71-2.05 (3H, m), 2.20 (3H, s), 4.55 (2H, s), 5.57 (1H, m), 6.57 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.66 (1H, dd, J 8.5 Hz, 3.0 Hz), 6.81 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.47 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.66 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.77 (2H, d, J 8.0 Hz), 7.83 (1H, t, J 8.0 Hz), 8.16 (2H, d, J 8.0 Hz).

실시예 38-40에 대한 일반적인 절차

DME (0.5 ml) 중 에틸 [{4-([1-(3-브로모페닐)펜틸]옥시)-2-메틸페닐]옥시]아세테이트 (50 mg, 0.11 mmol)의 교반된 용액을 적당한 아릴 보론산 (0.11 mmol)으로 처리한 후 Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 0.01 mmol) 및 물 (0.25 ml) 중 Na₂CO₃ (37 mg, 0.33 mmol) 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소하에서 70°C에서 18 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 후 진공(Genevac)하에서 감소시켰다. 잔류물을 SPE (C18 카트리지) (1 컬럼 부피의 메탄올 이후 1 컬럼 부피의 물 중 5% MeCN으로 미리 조정됨) 상에 최소 부피의 메탄올로 로딩하고 물 중 5% MeCN, MeCN 이후 메탄올로 용출하여 미정제 생성물을 수득하였다. 질량 특정된 자동 제조용 HPLC로 추가 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 38

[(4-{{[1-(3-비페닐릴)펜틸]옥시}-2-메틸페닐]옥시}아세트산

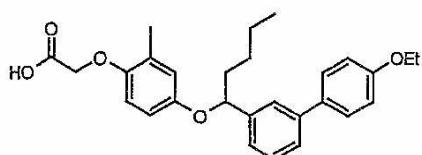


LC/MS:m/z 422.1 [M+ H]⁺, Rt 4.24 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.89 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.29-1.42 (3H, m), 1.44-1.57 (1H, m), 1.75-1.87 (1H, m), 1.93-2.05 (1H, m), 2.09 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.99 (1H, dd, J 8.0, 5.0 Hz), 6.46 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.53 (1H, d, 9.0, 3.0 Hz), 6.69 (1H, d, 3.0 Hz), 7.24-7.46 (6H, m), 7.51-7.58 (3H, m).

실시예 39

{[4-({1-[4'-(에틸옥시)-3-비페닐릴]펜틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산

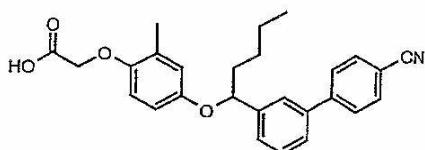


LC/MS:m/z 466.1 [M+ NH₄]⁺, Rt 4.29 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.89 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.35 (3H, m), 1.42 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.46-1.58 (1H, m), 1.75-1.86 (1H, m), 1.92-2.03 (1H, m), 2.10 (3H, s), 4.05 (2H, q, J 7.0 Hz), 4.38 (2H, s), 4.98 (1H, dd, J 8.0, 5.5 Hz), 6.47 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.54 (1H, dd, J 9.0, 2.5 Hz), 6.70 (1H, d, J 2.5 Hz), 6.93 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.23 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.32 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.40 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.47 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.49 (1H, m).

실시예 40

[(4-{{[1-(4'-시아노-3-비페닐릴)펜틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산



LC/MS:m/z 447.3 [M+ NH₄]⁺, Rt 4.20 분.

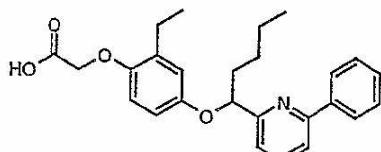
¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.90 (3H, t, 7.0 Hz), 1.36 (3H, m), 1.45-1.57 (1H, m), 1.81 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.11 (3H, s), 4.39 (2H, s), 5.02 (1H, dd, J 8.0, 5.0 Hz), 6.48 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.52 (1H, dd, J 9.0, 2.5 Hz), 6.70 (1H, d, J 2.5 Hz), 7.34-7.47 (3H, m), 7.53 (1H, s), 7.62 (2H, d, J 8.0 Hz), 7.68 (2H, d, J 8.0 Hz).

실시예 41-45에 대한 일반적인 절차

DME (0.5 ml) 중 에틸 [(4-{{[1-(6-브로모-2-피리디닐)펜틸]옥시}-2-에틸페닐)옥시]아세테이트 (50 mg, 0.11 mmol)의 교반된 용액을 적당한 아릴 보론산 (0.11 mmol)로 처리한 후 Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 0.01 mmol) 및 물 (0.25 ml) 중 Na₂CO₃ (37 mg, 0.33 mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소하에서 70°C에서 18 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 후 진공(Genevac)하에서 감소시켰다. 잔류물을 SPE (C18 카트리지) (1 컬럼 부피의 메탄올 이후 1 컬럼 부피의 물 중 5% MeCN으로 사전 조정됨) 상에 최소 부피의 메탄올로 로딩하고 물 중 5% MeCN, MeCN 이후 메탄올로 용출하여 미정제 생성물을 수득하였다. 질량 특정된 자동 제조용 HPLC로 추가 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 41

[(2-에틸-4-{{[1-(6-페닐-2-피리디닐)펜틸]옥시}페닐)옥시]아세트산

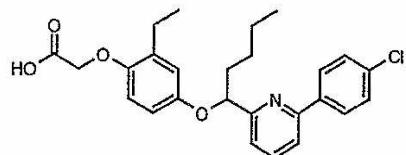


LC/MS:m/z 420.2 [M+ H]⁺, Rt 4.33 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.90 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.07 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.32-1.62 (4H, m), 1.99 (2H, m), 2.51 (2H, q, J 7.5 Hz), 4.37 (2H, s), 5.21 (1H, m), 6.48 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.55 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.76 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 7.28 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.40 (1H, m), 7.46 (2H, m), 7.53 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.62 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.99 (2H, m).

실시 예 42

{[4-({1-[6-(4-클로로페닐)-2-페리디닐]펜틸}옥시)-2-에틸페닐]옥시}아세트산

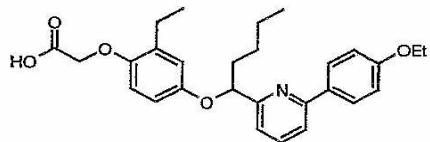


LC/MS:m/z 454.1 [M+ H]⁺, Rt 4.55 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.90 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.10 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.32-1.61 (4H, m), 1.99 (2H, m), 2.55 (2H, q, J 7.5 Hz), 4.45 (2H, s), 5.20 (1H, dd, J 6.5, 6.5 Hz), 6.51 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.56 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.78 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.30 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.44 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.52 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.65 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.95 (2H, d, J 8.5 Hz).

실시 예 43

{(2-에틸-4-[(1-{6-[4-(에틸옥시)페닐]-2-페리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)아세트산

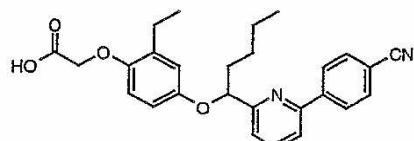


LC/MS:m/z 464.2 [M+ H]⁺, Rt 4.39 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.90 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.08 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.44 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.32-1.61 (4H, m), 1.98 (2H, m), 2.53 (2H, q, J 7.5 Hz), 4.09 (2H, q, J 7.0 Hz), 4.41 (2H, s), 5.19 (1H, dd, J 7.5, 5.0 Hz), 6.49 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.56 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.77 (1H, d, J 3.0 Hz), 6.98 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.22 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.47 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.59 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.94 (2H, d, J 9.0 Hz).

실시 예 44

{[4-({1-[6-(4-시아노페닐)-2-페리디닐]펜틸}옥시)-2-에틸페닐]옥시}아세트산

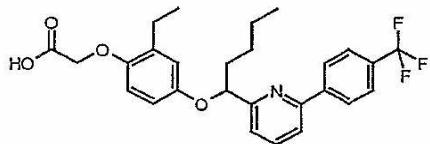


LC/MS:m/z 445.0 [M+ H]⁺, Rt 4.09 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.90 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.09 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.32-1.62 (4H, m), 1.99 (2H, m), 2.54 (2H, q, J 7.5 Hz), 4.43 (2H, s), 5.21 (1H, dd, J 6.0 Hz), 6.50 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.54 (1H, dd, J 9.0, 2.5 Hz), 6.77 (1H, d, J 2.5 Hz), 7.38 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.60 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.71 (1H, t, J 8.0 Hz), 7.70 (2H, d, J 8.5 Hz), 8.13 (2H, d, J 8.5 Hz).

실시 예 45

({2-에틸-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}페닐)옥시]페닐}옥시)아세트산

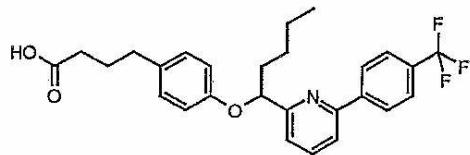


LC/MS:m/z 488.1 [M+ H]⁺, Rt 4.51 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.13 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.32-1.63 (4H, m), 2.00 (2H, m), 2.59 (2H, q, J 7.5 Hz), 4.52 (2H, s), 5.23 (1H, dd, J 6.5, 6.5 Hz), 6.54 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.58 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.80 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.37 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.61 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.72 (1H, t, J 8.0 Hz), 7.73 (2H, d, J 8.0 Hz), 8.13 (2H, d, J 8.0 Hz).

실시 예 46

4-{4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}페닐)옥시]페닐}부탄산



THF 중 2-(트리메틸실릴)에틸 4-{4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}페닐)옥시]페닐}부타노에이트 (42 mg, 0.07 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 TBAF (70 μl의 THF 중 1.0M 용액, 0.07 mmol)를 적가하여 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 추가로 TBAF (35 μl의 THF 중 1.0M 용액, 0.04 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 17.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에서 농축시키고 잔류물을 SEP (실리카, 1g 카트리지)를 이용하여 시클로헥산:EtOAc (구배 25:1 내지 0:1) 후 EtOAc:MeOH (구배 10:1 내지 0:1)로 용출하면서 정제하여 미정제 생성물을 수득하고 이를 추가로 질량 특정된 자동제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 (6.4 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 472.15 [M+ H]⁺, Rt 4.21 분.

¹H NMR (400MHz; MeOD-d⁴) δ: 0.92 (3H, t, 7.0 Hz), 1.34-1.61 (4H, m), 1.80 (2H, m), 2.00 (2H, m), 2.22 (2H, t, 7.5 Hz), 2.51 (2H, t, 7.5 Hz), 5.29 (1H, dd, 7.0, 6.0 Hz), 6.79 (2H, d, 9.0 Hz), 7.00 (2H, d, 9.0 Hz), 7.40 (1H, dd, J 7.0, 1.5 Hz), 7.75-7.85 (4H, m), 8.23 (2H, d, J 8.5 Hz).

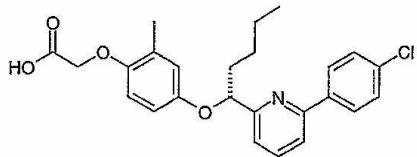
실시 예 47-50에 대한 일반적인 절차

에틸 [(4-{[(1R)-1-(6-브로모-2-페리디닐)페닐]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트 (50 mg, 0.11 mmol)를 DME (0.50 ml)에 용해시킨 후 적당한 아릴 보론산 (0.15 mmol)로 처리한 후 Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 0.01 mmol) 및

물 (0.25 ml) 중 Na_2CO_3 (36.5 mg, 0.34 mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소하에서 70°C에서 18시간 동안 가열하였다. 용매를 진공(Genevac)하에서 제거하고 잔류물을 OPTIX-SPE (C18 카트리지, 5g)을 이용하여 H_2O (+ 0.01% HCOOH) 중 10–95% MeCN (+ 0.01% HCOOH)로 15분에 걸쳐 용출하면서 정제하고, 적절한 경우, 추가로 질량 특정된 자동 제조용 HPLC로 추가 정제하여 요망되는 생성물을 수득하였다.

실시예 47

{[4-((1R)-1-[6-(4-클로로페닐)-2-페리디닐]펜틸)옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산

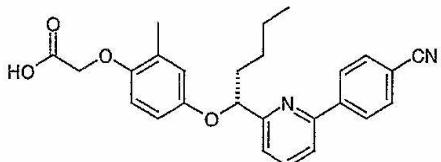


LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 25에 기술한 것과 같음.

0.1% TFA, $f=1.0 \text{ ml}/\text{분}$ 을 지닌 햅탄 중 15 % IPA로 용출하는 분석용 키랄 HPLC (25 cm 키랄팩 AD), 파장 215 nm, Rt 6.6 분 (>99%ee).

실시예 48

{[4-((1R)-1-[6-(4-시아노페닐)-2-페리디닐]펜틸)옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산

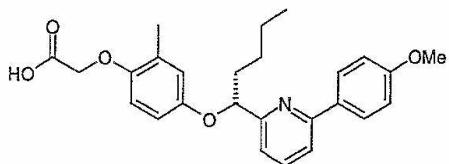


LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 34에 기술한 것과 같음.

0.1% TFA, $f=1.0 \text{ ml}/\text{분}$ 을 지닌 햅탄 중 15 % IPA로 용출하는 분석용 키랄 HPLC (25 cm 키랄팩 AD), 파장 215 nm, Rt 9.8 분 (98.9%ee).

실시예 49

{(2-메틸-4-[(1R)-1-{6-[4-(메틸옥시)페닐]-2-페리디닐}펜틸)옥시]페닐}아세트산

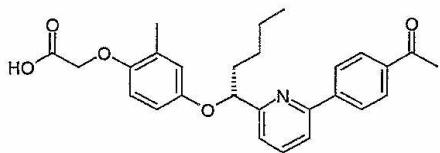


LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 26에 기술한 것과 같음.

0.1% TFA, $f=1.0 \text{ ml}/\text{분}$ 을 지닌 햅탄 중 15 % IPA로 용출하는 분석용 키랄 HPLC (25 cm 키랄팩 AD), 파장 215 nm, Rt 7.5 분 (98.5%ee).

실시예 50

{[4-((1R)-1-[6-(4-아세틸페닐)-2-페리디닐]펜틸)옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산

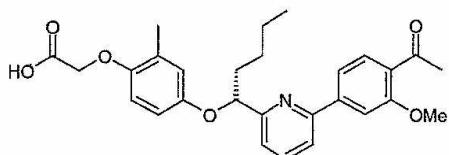


LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 32에 기술한 것과 같음.

0.1% TFA, $f=1.0$ ml/분을 지닌 햅탄 중 15 % IPA로 용출하는 분석용 키랄 HPLC (25 cm 키랄팩 AD), 파장 215 nm, Rt 9.5 분 (99.3%ee).

실시예 51

{(4-[((1R)-1-{6-[4-아세틸-3-(메틸옥시)페닐]-2-페리디닐}페닐)옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세트산



에틸 [(4-[(1R)-1-(6-브로모-2-페리디닐)페닐]옥시]-2-메틸페닐)옥시]아세테이트 (50 mg, 0.11 mmol)를 DME (0.76 ml)에 용해시킨 후 1-[2-(메틸옥시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)페닐]에타논 (41 mg, 0.46 mmol)로 처리한 후 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13 mg, 0.01 mmol)로 처리하고 물 (0.42 ml) 중 Na_2CO_3 (49 mg, 0.46 mmol) 용액으로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 질소하에 방치시키고 80°C에서 18 시간 동안 가열하였다. 용매를 진공(Genevac)하에서 제거하고 잔류물을 질량 특정된 자동제조용 HPLC로 정제하여 오일의 표제 화합물 (39 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 478.1 [M+ H] $^+$, Rt 4.04 분.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.33-1.44 (2H, m), 1.44-1.61 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.66 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.53 (2H, s), 5.22 (1H, dd, J 6.5, 6.5 Hz), 6.55 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.58 (1H, dd, J 9.0, 2.5 Hz), 6.78 (1H, d, J 2.5 Hz), 7.36 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.55 (1H, dd, J 8.0, 1.5 Hz), 7.61 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.71 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.71 (1H, d, J 1.5 Hz), 7.85 (1H, d, J 8.0 Hz).

실시예 52-55에 대한 일반적인 절차

하기 화합물을 에틸 [(4-[(1S)-1-(6-브로모-2-페리디닐)페닐]옥시]-2-메틸페닐)옥시]아세테이트로부터 개시 함을 제외하고 실시예 47-50에 기술된 바와 같이 제조하였다.

실시예 52

{[4-((1S)-1-[6-(4-클로로페닐)-2-페리디닐]페닐)옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세트산

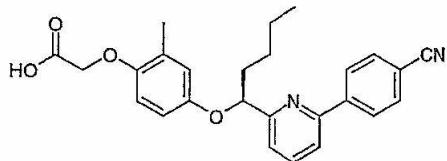


LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 25에 기술한 것과 같음.

0.1% TFA, $f=1.0$ ml/분을 지닌 햅탄 중 15 % IPA로 용출하는 분석용 키랄 HPLC (25 cm 키랄팩 AD), 파장 215 nm, Rt 8.0 분 (92.9%ee).

실시예 53

{[4-((1S)-1-[6-(4-시아노페닐)-2-피리디닐]펜틸)옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산

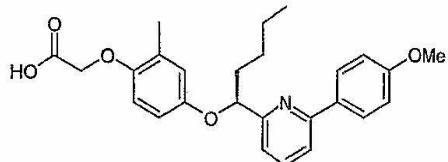


LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 34에 기술한 것과 같음.

0.1% TFA, $f=1.0$ ml/분을 지닌 햅탄 중 15 % IPA로 용출하는 분석용 키랄 HPLC (25 cm 키랄팩 AD), 파장 215 nm, Rt 12.4 분 (95.9%ee).

실시예 54

({2-메틸-4-[((1S)-1-{6-(4-(메틸옥시)페닐)-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)아세트산

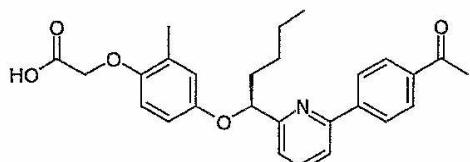


LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 26에 기술한 것과 같음.

0.1% TFA, $f=1.0$ ml/분을 지닌 햅탄 중 15 % IPA로 용출하는 분석용 키랄 HPLC (25 cm 키랄팩 AD), 파장 215 nm, Rt 8.6 분 (95.1%ee).

실시예 55

{[4-((1S)-1-[6-(4-아세틸페닐)-2-피리디닐]펜틸)옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산

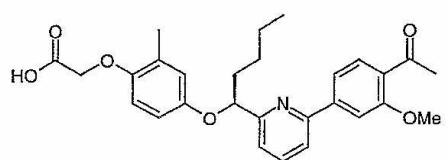


LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 32에 기술한 것과 같음.

0.1% TFA, $f=1.0$ ml/분을 지닌 햅탄 중 15 % IPA로 용출하는 분석용 키랄 HPLC (25 cm 키랄팩 AD), 파장 215 nm, Rt 11.9 분 (96.6%ee).

실시예 56

({4-[((1S)-1-{6-[4-아세틸-3-(메틸옥시)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세트산



에틸 [(4-{{(1S)-1-(6-브로모-2-피리디닐)펜틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트 (50 mg, 0.11 mmol)로부터 개시하여 실시예 51을 제조하는데 사용된 절차에 따라 제조하여 표제 화합물 (27 mg)을 수득하였다.

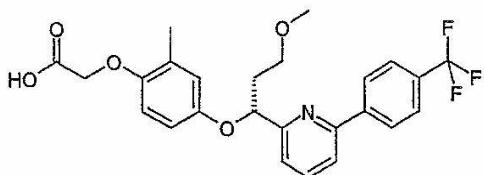
LC/MS 및 ¹H NMR은 실시예 51에 기술한 것과 같음.

실시예 57-58에 대한 일반적인 절차

DME (0.75 ml) 중 에틸 [(4-{{(1R)-1-(6-브로모-2-피리디닐)-3-(메틸옥시)프로필]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트 (50 mg, 0.11 mmol)의 교반된 용액을 적당한 아릴 보론산 (0.15 mmol)로 처리한 후 Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 0.01 mmol) 및 물 (0.25 ml) 중 Na₂CO₃ (37 mg, 0.35 mmol) 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소하에서 80°C에서 17 시간 동안 가열한 후 실온으로 냉각시킨 후 진공(Genevac)하에서 감소시켰다. 잔류물을 OPTIX-SPE (C18 카트리지, 5g)를 사용하여 20-75% (또는 20-60%)의 H₂O (+ 0.01% HCOOH) 중 MeCN (+ 0.05% HCOOH)로 20 분에 걸쳐 용출하면서 정제하고, 적절한 경우 질량 특정된 자동-제조용 HPLC로 추가 정제하여 요망되는 타겟 분자를 수득하였다.

실시예 57

((2-메틸-4-[((1R)-3-(메틸옥시)-1-{6-(4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}프로필)옥시]페닐)옥시)아세트산

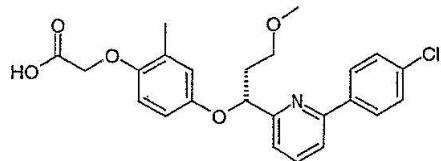


LC/MS:m/z 476.2 [M+ H]⁺, Rt 3.83 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.17-2.28 (1H, m), 2.28-2.40 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.58 (1H, m), 3.68 (1H, m), 4.51 (2H, br.s), 5.39 (1H, dd, J 9.0, 4.0 Hz), 6.54 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.60 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.78 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.37 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.62 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.72 (2H, d, J 8.0 Hz), 7.72 (1H, t, J 7.5 Hz), 8.14 (2H, d, J 8.0 Hz).

실시예 58

((4-{{(1R)-1-[6-(4-클로로페닐)-2-피리디닐]-3-(메틸옥시)프로필]옥시}-2-메틸페닐)옥시)아세트산



LC/MS:m/z 442.2 [M+ H]⁺, Rt 3.84 분.

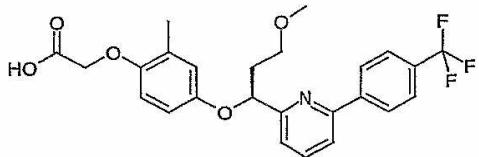
¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 2.18 (3H, s), 2.14-2.26 (1H, m), 2.27-2.39 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.57 (1H, m), 3.67 (1H, m), 4.51 (2H, br.s), 5.36 (1H, dd, J 9.0, 4.0 Hz), 6.53 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.59 (1H, dd, J 9.0, 2.5 Hz), 6.78 (1H, d, J 2.5 Hz), 7.32 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.43 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.55 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.68 (1H, t, J 8.0 Hz), 7.96 (2H, d, J 8.5 Hz).

실시예 59-60에 대한 일반적인 절차

하기] 화합물을 에틸 [(4-{{(1S)-1-(6-브로모-2-파리디닐)-3-(메틸옥시)프로필]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트로부터 개시함을 제외하고 실시예 57-58에 기술된 바와 같이 제조하였다.

실시예 59

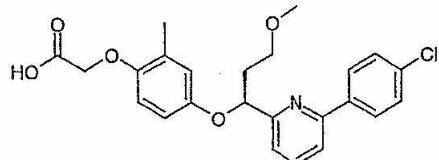
[({2-메틸-4-[((1S)-3-(메틸옥시)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}프로필)옥시]페닐}옥시)아세트산



LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 57과 기술한 것과 같음.

실시예 60

[(4-{{(1S)-1-[6-(4-클로로페닐)-2-파리디닐]-3-(메틸옥시)프로필]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산



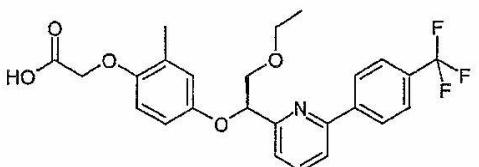
LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 58에 기술한 것과 같음.

실시예 61-65에 대한 일반적인 절차

DME (0.50 ml) 중 에틸 [(4-{{(1R)-1-(6-브로모-2-파리디닐)-3-(메틸옥시)프로필]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트 (50 mg, 0.11 mmol)의 교반된 용액을 적당한 아릴 보론산 (0.15 mmol)로 처리한 후 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13 mg, 0.01 mmol) 및 물 (0.25 ml) 중 Na_2CO_3 (37 mg, 0.35 mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소하에서 70°C 에서 16 시간 동안 가열한 후 실온으로 냉각시키고 실온에서 7 시간 동안 교반하였다. LC/MS 분석으로 요망되는 산 및 에틸 에스테르의 혼합물 임을 확인하였고, MeOH (1 ml), THF (1 ml) 및 수성 나트륨 히드록시드 (2M, 1 ml)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 수성 HCl (2N, 2 ml)를 첨가하여 켄칭하고 용매를 진공(Genevac)하에서 제거하였다. 잔류물을 $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ (1:2, 1.8 ml)에 용해시키고 2 칼럼 부피의 MeOH로 사전 조절한 후 20%의 H_2O (+ 0.01% HCOOH) 중 MeCN (+ 0.05% HCOOH)로 평형을 유지시킨 SPE (C18 카트리지, 5g)상에 로딩하였다. 20-75% (또는 20-60%)의 H_2O (+ 0.01% HCOOH) 중 MeCN (+ 0.05% HCOOH)로 20 분에 걸쳐 용출하고, 적절한 경우 질량 특정된 자동-제조용 HPLC로 추가 정제하여 요망되는 타겟 분자를 수득하였다.

실시예 61

[({4-[((1R)-2-(에틸옥시)-1-{6-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-파리디닐}에틸)옥시}-2-메틸페닐}옥시)아세트산



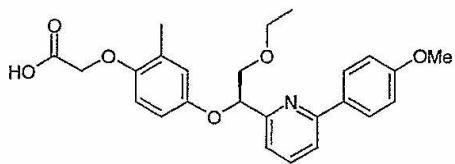
LC/MS:m/z 476.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, Rt 4.01 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1.20 (3H, t, J 7.0 Hz), 2.20 (3H, s), 3.62 (2H, m), 3.91 (1H, dd, J 11.0, 7.0 Hz), 3.98 (1H, dd, J 11.0, 3.0 Hz), 4.53 (2H, s), 5.45 (1H, dd, J 7.0, 3.0 Hz), 6.55 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.64 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.83 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.42 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.65 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.73 (2H, d, J 8.0 Hz), 7.74 (1H, t, J 8.0 Hz), 8.14 (2H, d, J 8.0 Hz).

0.1% TFA, f=1.0 ml/분을 지닌 헵탄 중 20 % EtOH로 용출하는 분석용 키랄 HPLC (25 cm 키랄셀 OJ), 파장 215 nm, Rt 9.5 분 (>99.9%ee).

실시예 62

[{4-[((1R)-2-(에틸옥시)-1-{6-(4-(메틸옥시)페닐]-2-파리디닐}에틸)옥시]-2-메틸페닐}옥시]아세트산



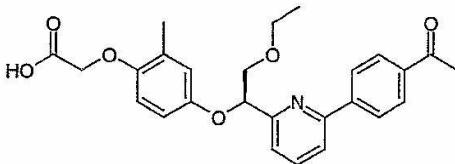
LC/MS:m/z 438.2 [M+ H]⁺, Rt 3.70 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1.19 (3H, t, J 7.0 Hz), 2.19 (3H, s), 3.62 (2H, m), 3.89 (1H, dd, J 11.0, 7.5 Hz), 3.97 (1H, dd, J 11.0, 3.0 Hz), 4.51 (2H, s), 5.43 (1H, dd, J 7.5, 3.0 Hz), 6.54 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.63 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.82 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.00 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.29 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.54 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.65 (1H, t, J 8.0 Hz), 7.97 (2H, d, J 9.0 Hz).

0.1% TFA, f=1.0 ml/분을 지닌 헵탄 중 10 % EtOH로 용출하는 분석용 키랄 HPLC (25 cm 키랄페 AD), 파장 215 nm, Rt 13.9 분 (>99.9%ee).

실시예 63

[(4-{{(1R)-1-[6-(4-아세틸페닐)-2-파리디닐]-2-(에틸옥시)에틸}옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산

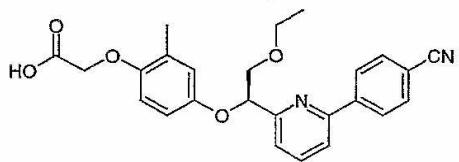


LC/MS:m/z 450.1 [M+ H]⁺, Rt 3.45 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1.19 (3H, t, J 7.0 Hz), 2.19 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.62 (2H, m), 3.91 (1H, dd, J 11.0, 7.0 Hz), 3.99 (1H, dd, J 11.0, 3.0 Hz), 4.52 (2H, s), 5.45 (1H, dd, J 7.0, 3.0 Hz), 6.55 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.64 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.83 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.41 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.67 (1H, dd, J 7.5, 1.0 Hz), 7.73 (1H, t, J 7.5 Hz), 8.07 (2H, d, J 8.5 Hz), 8.13 (2H, d, J 8.5 Hz).

실시예 64

[(4-{{(1R)-1-[6-(4-시아노페닐)-2-파리디닐]-2-(에틸옥시)에틸}옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산

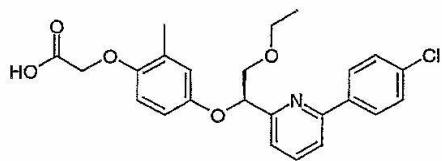


LC/MS:m/z 433.2 [M+ H]⁺, Rt 3.64 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1.19 (3H, t, J 7.0 Hz), 2.19 (3H, s), 3.62 (2H, m), 3.90 (1H, dd, J 11.0, 7.0 Hz), 3.97 (1H, dd, J 11.0, 3.0 Hz), 4.51 (2H, s), 5.43 (1H, dd, J 7.0, 3.0 Hz), 6.55 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.63 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.82 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.44 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.65 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.75 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.77 (2H, d, J 8.5 Hz), 8.15 (2H, d, J 8.5 Hz).

실시예 65

[(4-{[(1R)-1-[6-(4-클로로페닐)-2-피리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]-2-메틸페닐]옥시]아세트산



LC/MS:m/z 442.1 [M+ H]⁺, Rt 3.95 분.

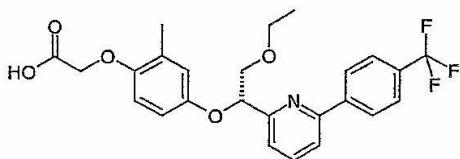
¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1.19 (3H, t, J 7.0 Hz), 2.19 (3H, s), 3.62 (2H, m), 3.90 (1H, dd, J 11.0, 7.0 Hz), 3.97 (1H, dd, J 11.0, 3.0 Hz), 4.52 (2H, s), 5.43 (1H, dd, J 7.0, 3.0 Hz), 6.54 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.63 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.82 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.37 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.44 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.57 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.69 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.96 (2H, d, J 8.5 Hz).

실시예 66-70에 대한 일반적인 절차

하기 화합물을 에틸 [(4-{[(1S)-1-(6-브로모-2-피리디닐)-3-(메틸옥시)프로필]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트로부터 개시함을 제외하고 실시예 61-65에 기술된 바와 같이 제조하였다.

실시예 66

((4-[((1S)-2-(에틸옥시)-1-{6-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-피리디닐}에틸)옥시]-2-메틸페닐)옥시)아세트산

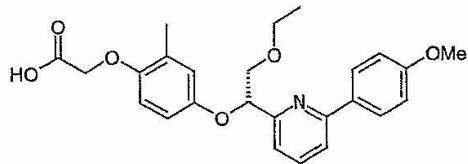


LC/MS 및 ¹H NMR은 실시예 61에 기술한 것과 같음.

0.1% TFA, f=1.0 ml/분을 지닌 헵탄 중 20 % EtOH로 용출하는 분석용 키랄 HPLC (25 cm 키랄팩 AD), 파장 215 nm, Rt 13.5 분 (>99.9%ee).

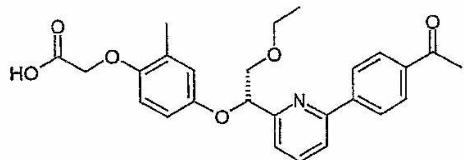
실시예 67

[(4-[((1S)-2-(에틸옥시)-1-{6-(4-(메틸옥시)페닐]-2-페리디닐}에틸)옥시]-2-메틸페닐)옥시]아세트산

LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 62에 기술한 것과 같음.0.1% TFA, $f=1.0$ ml/분을 지닌 헵탄 중 10 % EtOH로 용출하는 분석용 키랄 HPLC (25 cm 키랄팩 AD), 파장 215 nm, Rt 16.2 분 (>99.9%ee).

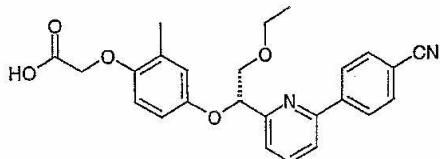
실시예 68

[(4-{{[(1S)-1-[6-(4-아세틸페닐)-2-페리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산

LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 63에 기술한 것과 같음.

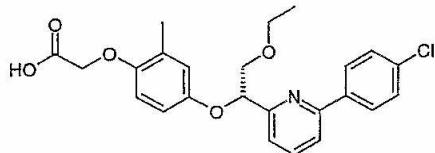
실시예 69 (방법 A)

[(4-{{[(1S)-1-[6-(4-시아노페닐)-2-페리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산

LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 64에 기술한 것과 같음.

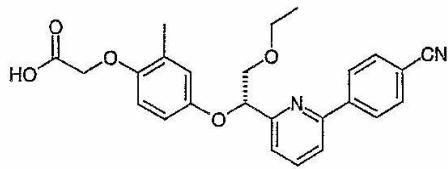
실시예 70

[(4-{{[(1S)-1-[6-(4-클로로페닐)-2-페리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산

LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 65에 기술한 것과 같음.

실시예 69(방법 B)

[(4-{{[(1S)-1-[6-(4-시아노페닐)-2-페리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산



에틸 [(4-{{[1S]-1-[6-(4-시아노페닐)-2-피리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트 (0.886 g)을 THF (8.8 ml)에 용해하였다. 물 (8.8 ml) 및 수성 2N NaOH (1.8 ml)를 첨가하고 혼합물을 주변 온도에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 2M HCl을 첨가하여 pH 1로 산성화시키고 EtOAc (2×10 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 염수 (20 ml)로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 증발시켜 백색 발포체의 표제 화합물 (729 mg)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 433.2 [M+ H]⁺, Rt 3.57 分.

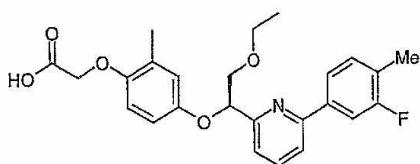
¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1.20 (3H, t, J 7.0 Hz), 2.21 (3H, s), 3.63 (2H, m), 3.92 (1H, dd, J 11.0, 7.0 Hz), 3.99 (1H, dd, J 11.0, 3.0 Hz), 4.56 (2H, s), 5.45 (1H, dd, J 7.0, 3.0 Hz), 6.57 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.65 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.84 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.45 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.67 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.77 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.78 (2H, d, J 8.5 Hz), 8.17 (2H, d, J 8.5 Hz).

실시예 71-84에 대한 일반적인 절차

온실내에서 8 ml 시험관에 보론산(또는 에스테르) (0.09 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7.5 mg, 0.006 mmol)의 혼합물을 질소로 페징한 후 DME (1.5 ml) 중 에틸 [(4-{{[1\text{R}]-1-(6-브로모-2-파리디닐)-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세테이트 (30 mg, 0.068 mmol)의 용액으로 처리한 후 수성 Na_2CO_3 (1M, 1.0 ml)로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 60°C에서 2 시간 동안 격렬하게 교반하면서 가열한 후 80°C에서 추가로 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각시킨 후 용매를 Genevac에서 증발시켰다. 잔류물을 수성 HCl (2M, 1.5 ml)로 조심스럽게 처리한 후 생성물을 DCM (2×3 ml)로 추출하였다. 합쳐진 유기 용액을 증발시키고 생성물을 질량 특정된 자동 제조용 HPLC 또는 Optix (C18 SPE)를 사용하여 정제하였다.

실시예 71

{[4-((1R)-2-(에틸옥시)-1-[6-(3-플루오로-4-메틸페닐)-2-페리디닐]에틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트
산

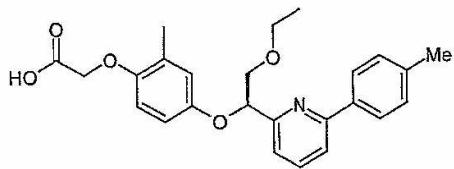


LC/MS:m/z 440.3 [M+ H]⁺, Rt 3.86 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1.19 (3H, t, J 7.0 Hz), 2.19 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.62 (2H, m), 3.90 (1H, dd, J 11.0, 7.5 Hz), 3.98 (1H, dd, J 11.0, 3.0 Hz), 4.52 (2H, s), 5.43 (1H, dd, J 7.0, 3.0 Hz), 6.54 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.63 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.82 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.27 (1H, dd, J 8.0, 8.0 Hz), 7.35 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.56 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.68 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.67 (1H, dd, J 8.0, 1.5 Hz), 7.71 (1H, dd, J 11.0, 1.5 Hz).

실시예 72

{[4-((1R)-2-(에틸옥시))-1-[6-(4-메틸페닐)-2-페리디닐]에틸]옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산

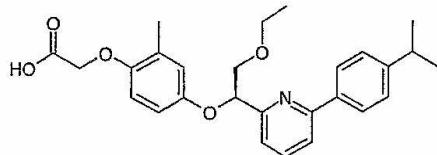


LC/MS:m/z 422.4 [M+ H]⁺, Rt 3.75 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1.19 (3H, t, J 7.0 Hz), 2.17 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.61 (2H, m), 3.90 (1H, dd, J 11.0, 7.5 Hz), 3.97 (1H, dd, J 11.0, 3.0 Hz), 4.47 (2H, s), 5.44 (1H, dd, J 7.0, 3.0 Hz), 6.52 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.62 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.81 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.28 (2H, d, J 8.0 Hz), 7.32 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.56 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.65 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.90 (2H, d, J 8.0 Hz).

실시예 73

((4-[((1R)-2-(에틸옥시)-1-{6-[4-(1-메틸에틸)페닐]-2-파리디닐}에틸)옥시]-2-메틸페닐)옥시)아세트산

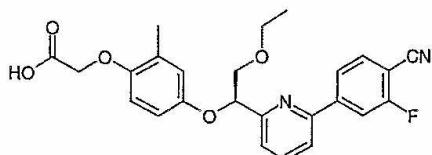


LC/MS:m/z 450.4 [M+ H]⁺, Rt 4.04 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1.19 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.29 (6H, d, J 7.0 Hz), 2.18 (3H, s), 2.97 (1H, sept, J 7.0 Hz), 3.62 (2H, m), 3.90 (1H, dd, J 11.0, 7.5 Hz), 3.98 (1H, dd, J 11.0, 3.0 Hz), 4.50 (2H, s), 5.45 (1H, dd, J 7.5, 3.0 Hz), 6.53 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.63 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.81 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.33 (3H, m), 7.57 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.66 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.93 (2H, d, J 8.5 Hz).

실시예 74

[(4-{{[(1R)-1-[6-(4-시아노-3-플루오로페닐)-2-파리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산

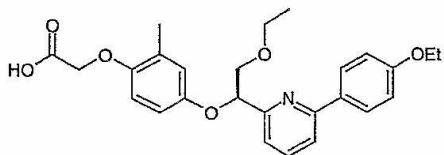


LC/MS:m/z 451.3 [M+ H]⁺, Rt 3.63 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1.19 (3H, t, J 7.0 Hz), 2.18 (3H, s), 3.62 (2H, m), 3.91 (1H, dd, J 11.0, 7.0 Hz), 3.97 (1H, dd, J 11.0, 3.5 Hz), 4.50 (2H, s), 5.43 (1H, dd, J 7.0, 3.5 Hz), 6.53 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.61 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.80 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.47 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.65 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.71 (1H, dd, J 8.0, 7.0 Hz), 7.76 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.91 (1H, dd, J 8.0, 1.5 Hz), 7.96 (1H, dd, J 10.5, 1.5 Hz).

실시예 75

{(4-[((1R)-2-(에틸옥시)-1-{6-[4-(에틸옥시)페닐]-2-페리디닐}에틸)옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세트산



LC/MS:m/z 452.4 [M+ H]⁺, Rt 3.71 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1.19 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.45 (3H, t, J 7.0 Hz), 2.18 (3H, s), 3.62 (2H, m), 3.89 (1H, dd, J 11.0, 7.5 Hz), 3.97 (1H, dd, J 11.0, 3.0 Hz), 4.09 (2H, q, J 7.0 Hz), 4.49 (2H, s), 5.43 (1H, dd, J 7.0, 3.0 Hz), 6.53 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.62 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.81 (1H, d, J 3.0 Hz), 6.99 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.29 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.52 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.64 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.94 (2H, d, J 9.0 Hz).

실시예 76

{[4-((1R)-2-(에틸옥시)-1-[6-(2-플루오로-4-메틸페닐)-2-페리디닐]에틸)옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세트산

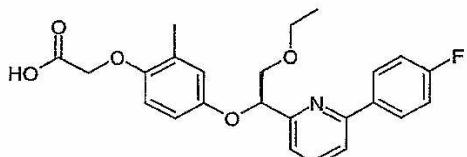


LC/MS:m/z 440.3 [M+ H]⁺, Rt 3.80 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1.19 (3H, t, J 7.0 Hz), 2.20 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.61 (2H, m), 3.89 (1H, dd, J 11.0, 7.0 Hz), 3.96 (1H, dd, J 11.0, 3.5 Hz), 4.53 (2H, s), 5.44 (1H, dd, J 7.0, 3.0 Hz), 6.56 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.64 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.83 (1H, d, J 3.0 Hz), 6.98 (1H, d, J 13.0 Hz), 7.08 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.35 (1H, dd, J 7.0, 1.5 Hz), 7.62 -7.71 (2H, m), 7.90 (1H, t, J 8.0 Hz).

실시예 77

{[4-((1R)-2-(에틸옥시)-1-[6-(4-플루오로페닐)-2-페리디닐]에틸)옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세트산

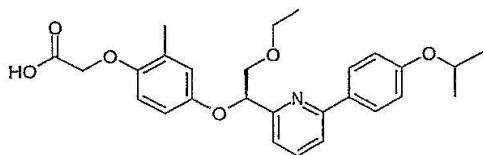


LC/MS:m/z 426.3 [M+ H]⁺, Rt 3.67 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1.19 (3H, t, J 7.0 Hz), 2.18 (3H, s), 3.62 (2H, m), 3.90 (1H, dd, J 11.0, 7.0 Hz), 3.97 (1H, dd, J 11.0, 3.0 Hz), 4.49 (2H, s), 5.43 (1H, dd, J 7.0, 3.0 Hz), 6.52 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.62 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.81 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.16 (2H, dd, J 8.5, 8.5 Hz), 7.35 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.55 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.68 (1H, t, J 8.0 Hz) 7.99 (2H, dd, J 8.5, 6.0 Hz).

실시예 78

[(4-{{[(1R)-2-(에틸옥시)-1-(6-{4-[(1-메틸에틸)옥시]-2-파리디닐}에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산

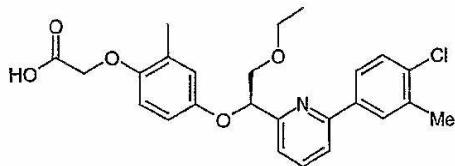


LC/MS:m/z 466.4 [M+ H]⁺, Rt 3.86 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1.19 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.37 (6H, d, J 6.0 Hz), 2.18 (3H, s), 3.61 (2H, m), 3.89 (1H, dd, J 11.0, 7.5 Hz), 3.97 (1H, dd, J 11.0, 3.0 Hz), 4.49 (2H, s), 4.63 (1H, sept, J 6.0 Hz), 5.43 (1H, dd, J 7.0, 3.0 Hz), 6.53 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.62 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.81 (1H, d, J 3.0 Hz), 6.98 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.28 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.52 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.64 (1H, t, J 8.0 Hz), 7.94 (2H, d, J 9.0 Hz).

실시예 79

[(4-{{[(1R)-1-[6-(4-클로로-3-메틸페닐)-2-파리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산

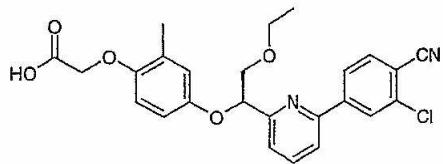


LC/MS:m/z 456.3 [M+ H]⁺, Rt 4.06 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1.19 (3H, t, J 7.0 Hz), 2.19 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.62 (2H, m), 3.89 (1H, dd, J 11.0, 7.5 Hz), 3.97 (1H, dd, J 11.0, 3.5 Hz), 4.51 (2H, s), 5.43 (1H, dd, J 7.5, 3.0 Hz), 6.54 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.62 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.82 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.35 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.43 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.56 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.68 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.75 (1H, dd, J 8.5, 2.0 Hz), 7.89 (1H, d, J 2.0 Hz).

실시예 80

[(4-{{[(1R)-1-[6-(3-클로로-4-시아노페닐)-2-파리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산

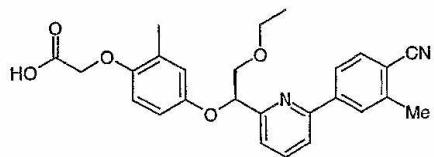


LC/MS:m/z 467.2 [M+ H]⁺, Rt 3.76 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1.19 (3H, t, J 7.0 Hz), 2.18 (3H, s), 3.62 (2H, m), 3.90 (1H, dd, J 11.0, 7.0 Hz), 3.97 (1H, dd, J 11.0, 3.5 Hz), 4.51 (2H, s), 5.43 (1H, dd, J 7.0, 3.5 Hz), 6.53 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.61 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.81 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.47 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.65 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.76 (1H, d, J 8.0 Hz), 8.01 (1H, dd, J 8.0, 1.5 Hz), 8.23 (1H, d, J 1.5 Hz).

실시예 81

[(4-{{(1R)-1-[(6-(4-시아노-3-메틸페닐)-2-파리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산

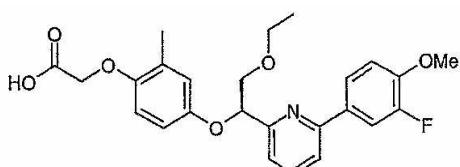


LC/MS:m/z 447.3 [M+ H]⁺, Rt 3.65 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1.19 (3H, t, J 7.0 Hz), 2.18 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.62 (2H, m), 3.90 (1H, dd, J 11.0, 7.0 Hz), 3.97 (1H, dd, J 11.0, 3.5 Hz), 4.50 (2H, s), 5.44 (1H, dd, J 7.0, 3.5 Hz), 6.54 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.62 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.81 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.43 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.63 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.70 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.73 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.89 (1H, dd, J 8.0, 1.0 Hz), 7.99 (1H, d, J 1.0 Hz).

실시예 82

{(4-[((1R)-2-(에틸옥시)-1-{6-[3-플루오로-4-(메틸옥시)페닐]-2-파리디닐}에틸)옥시]-2-메틸페닐}옥시]아세트산

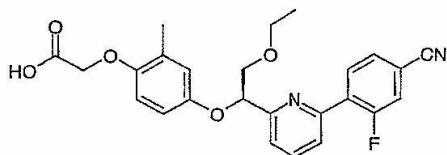


LC/MS:m/z 456.3 [M+ H]⁺, Rt 3.63 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1.20 (3H, t, J 7.0 Hz), 2.19 (3H, s), 3.62 (2H, m), 3.90 (1H, dd, J 11.0, 7.0 Hz), 3.95 (3H, s), 3.94-3.99 (1H, m), 4.52 (2H, s), 5.42 (1H, dd, J 7.5, 3.0 Hz), 6.54 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.63 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.82 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.04 (1H, dd, J 8.5, 8.5 Hz), 7.32 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.53 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.66 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.74 (1H, bd, J 8.5 Hz) 7.82 (1 H, dd, J 13.0, 2.0 Hz).

실시예 83

[(4-{[(1R)-1-[6-(4-시아노-2-플루오로페닐)-2-페리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산

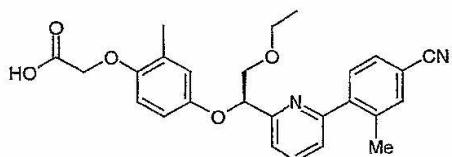


LC/MS: m/z 451.3 [M+ H]⁺, Rt 3.56 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1.19 (3H, t, J 7.0 Hz), 2.19 (3H, s), 3.61 (2H, m), 3.90 (1H, dd, J 11.0, 7.0 Hz), 3.96 (1H, dd, J 11.0, 3.5 Hz), 4.52 (2H, s), 5.43 (1H, dd, J 7.0, 3.5 Hz), 6.55 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.62 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.81 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.44-7.51 (2H, m), 7.58 (1H, dd, J 8.0, 1.5 Hz), 7.71-7.79 (2H, m), 8.21 (1H, t, J 8.0 Hz).

실시예 84

[4-(1R)-[6-(4-시아노-2-메틸페닐)-2-페리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시]-2-메틸페닐)옥시]아세트산



LC/MS: m/z 447.3 [M+ H]⁺, Rt 3.49 분.

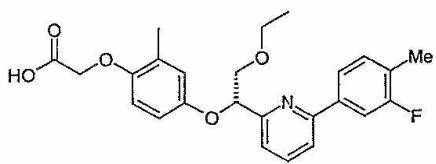
¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1.17 (3H, t, J 7.0 Hz), 2.18 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.59 (2H, m), 3.90 (2H, m), 4.52 (2H, s), 5.44 (1H, dd, J 5.0, 5.0 Hz), 6.55 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.62 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.79 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.29 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.47 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.48 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.54-7.62 (2H, m), 7.76 (1H, t, J 7.5 Hz).

실시예 85-98에 대한 일반적인 절차

하기 화합물을 에틸 [(4-([(1S)-1-(6-브로모-2-피리디닐)-2-(에틸옥시)에틸]옥시)-2-메틸페닐)옥시]아세테이트 브로마이드로부터 개시됨을 제외하고 실시예 71-84에 기술된 바와 같이 제조하였다.

실시예 85

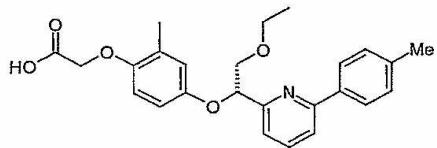
{[4-((1S)-2-(에틸옥시)-1-[6-(3-플루오로-4-메틸페닐)-2-페리디닐]에틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산



LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 71에 기술한 것과 같음.

실시예 86

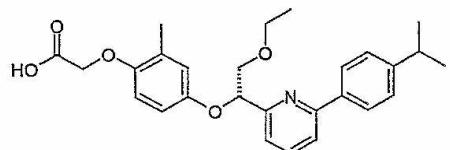
{[4-((1S)-2-((에틸옥시)-1-[6-(4-메틸페닐)-2-파리디닐]에틸)옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산



LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 72에 기술한 것과 같음.

실시예 87

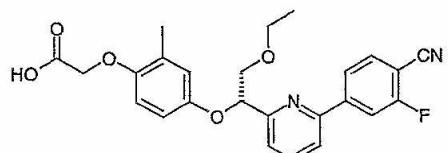
({4-[((1S)-2-((에틸옥시)-1-{6-[4-(1-메틸에틸)페닐]-2-파리디닐]에틸)옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세트산



LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 73에 기술한 것과 같음.

실시예 88

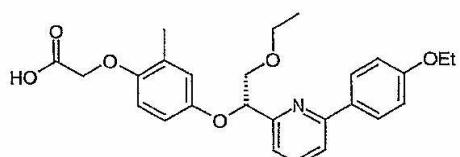
[((4-{{(1S)-1-[6-(4-시아노-3-플루오로페닐)-2-파리디닐]-2-(에틸옥시)에틸}옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산



LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 74에 기술한 것과 같음.

실시예 89

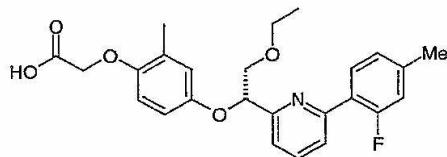
({4-[((1S)-2-((에틸옥시)-1-{6-[4-(에틸옥시)페닐]-2-파리디닐]에틸)옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세트산



LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 75에 기술한 것과 같음.

실시예 90

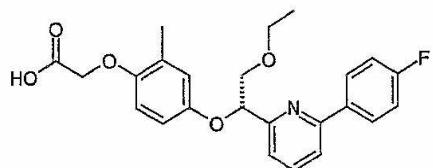
{[4-({(1S)-2-(에틸옥시)-1-[6-(2-플루오로-4-메틸페닐)-2-파리디닐]에틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산



LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 76에 기술한 것과 같음.

실시예 91

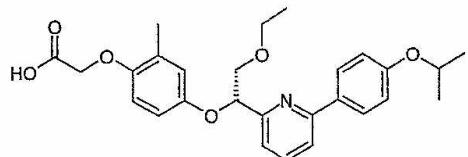
{[4-({(1S)-2-(에틸옥시)-1-[6-(4-플루오로페닐)-2-파리디닐]에틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산



LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 77에 기술한 것과 같음.

실시예 92

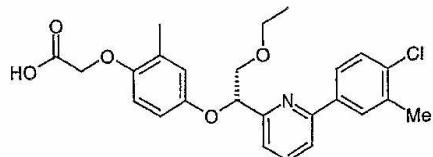
{(4-{{(1S)-2-(에틸옥시)-1-(6-{4-[(1-메틸에틸)옥시]페닐}-2-파리디닐)에틸}옥시}-2-메틸페닐)옥시}아세트산



LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 78에 기술한 것과 같음.

실시예 93

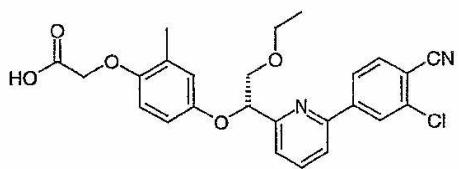
{(4-{{(1S)-1-[6-(4-클로로-3-메틸페닐)-2-파리디닐]-2-(에틸옥시)에틸}옥시}-2-메틸페닐)옥시}아세트산



LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 79에 기술한 것과 같음.

실시예 94

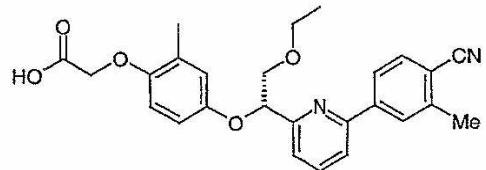
{(4-{{(1S)-1-[6-(3-클로로-4-시아노페닐)-2-파리디닐]-2-(에틸옥시)에틸}옥시}-2-메틸페닐)옥시}아세트산



LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 80에 기술한 것과 같음.

실시예 95

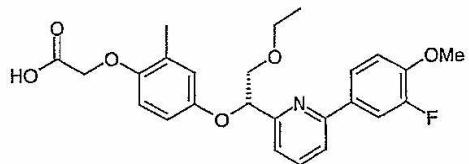
[(4-{{(1S)-1-[(6-(4-시아노-3-메틸페닐)-2-페리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산



LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 81에 기술한 것과 같음.

실시예 96

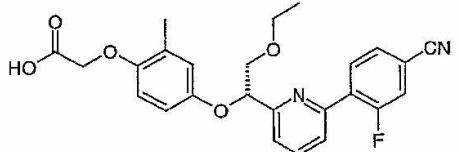
({4-[((1S)-2-(에틸옥시)-1-{6-[3-플루오로-4-(메틸옥시)페닐]-2-페리디닐}에틸)옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세트산



LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 82에 기술한 것과 같음.

실시예 97

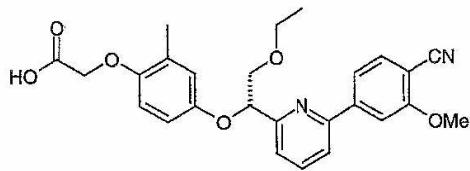
[(4-{{(1S)-1-[(6-(4-시아노-2-플루오로페닐)-2-페리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산



LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 83에 기술한 것과 같음.

실시예 98

[(4-{{(1S)-1-[(6-[4-시아노-3-(메틸옥시)페닐]-2-페리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산



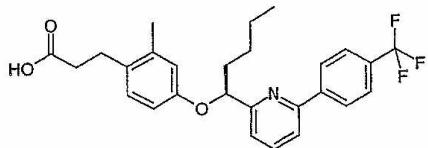
LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 84에 기술한 것과 같음.

실시예 99-103에 대한 일반적인 절차

DME (1.2 ml) 중 에틸 3-((1S)-1-(6-브로모-2-피리디닐)펜틸]옥시)-2-메틸페닐프로파노에이트 (76 mg, 0.17 mmol)의 교반된 용액을 적당한 아릴 보론산 (0.23 mmol)으로 처리한 후 물 (0.7 ml) 중 Na_2CO_3 (74 mg, 0.70 mmol) 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소하에서 73°C에서 21 시간 동안 가열하고 실온으로 냉각시킨 후 진공하에서 감소시켰다 (Genevac). 이후 잔류물을 THF (2 ml), MeOH (2 ml)로 처리한 후 수성 NaOH (2N, 2 ml)로 처리하고 얻어진 혼합물을 주변 온도에서 4 시간 동안 교반하였다. 이후 용매를 진공하에서 제거하고 잔류물을 OPTIX-SPE (C18 카트리지, 5g)을 사용하여 H_2O (+ 0.01% HCOOH) 중 25-100% MeCN (+ 0.05 % HCOOH)으로 18 분에 걸쳐 용출하면서 정제하여 요망되는 생성물을 수득하였다. 적절한 경우, 추가로 질량 특정된 자동제조용 HPLC로 정제하였다.

실시예 99

3-{2-메틸-4-[(1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸]옥시]페닐}프로판산



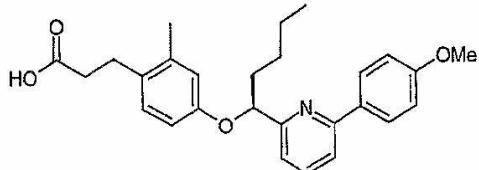
LC/MS:m/z 472.2 [M+ H] $^+$, Rt 4.26 분.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.34-1.45 (2H, m), 1.45-1.64 (2H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.55 (2H, m), 2.83 (2H, m), 5.28 (1H, dd, J 7.5, 5.5 Hz), 6.64 (1H, dd, J 8.5, 2.5 Hz), 6.77 (1H, d, J 2.5 Hz), 6.95 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.38 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.62 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.72 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.75 (2H, d, J 8.5 Hz), 8.14 (2H, d, J 8.5 Hz).

0.1% TFA, $f=1.0$ ml/분을 지닌 햅탄 중 20 % IPA로 용출하는 분석용 키랄 HPLC (25 cm 키랄팩 AD), 파장 215 nm, Rt 7.5 분 (94%ee).

실시예 100

3-{2-메틸-4-[(1S)-1-{6-[4-(메틸옥시)페닐]-2-피리디닐}펜틸]옥시]페닐}프로판산

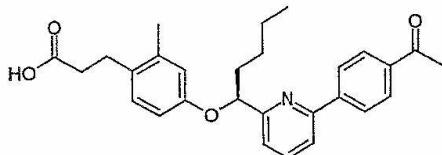


LC/MS:m/z 434.3 [M+ H] $^+$, Rt 4.05 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.92 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.33-1.44 (2H, m), 1.44-1.64 (2H, m), 1.94-2.09 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.54 (2H, m), 2.82 (2H, m), 3.88 (3H, s), 5.25 (1H, dd, J 8.0, 4.5 Hz), 6.65 (1H, dd, J 8.5, 2.5 Hz), 6.77 (1H, d, J 2.5 Hz), 6.94 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.02 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.25 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.51 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.63 (1H, t, J 8.0 Hz), 7.98 (2H, d, J 0.0 Hz).

실시 예 101

3-[4-((1S)-1-[6-(4-օ-세틸페닐)-2-파리디닐]펜틸}옥시)-2-메틸페닐]프로판산

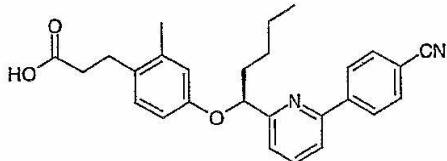


LC/MS:m/z 446.3 [M+ H]⁺, Rt 3.93 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.92 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.45-1.65 (2H, m), 1.94-2.09 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.55 (2H, m), 2.66 (3H, s), 2.82 (2H, m), 5.29 (1H, dd, J 7.5, 5.5 Hz), 6.64 (1H, dd, J 8.5, 2.5 Hz), 6.77 (1H, d, J 2.5 Hz), 6.95 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.37 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.64 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.71 (1H, t, J 7.5 Hz), 8.08 (2H, d, J 8.5 Hz), 8.14 (2H, d, J 8.5 Hz).

실시 예 102

3-[4-((1S)-1-[6-[4-(시아노페닐)-2-파리디닐]펜틸}옥시)-2-메틸페닐]프로판산

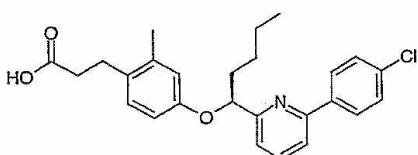


LC/MS:m/z 429.3 [M+ H]⁺, Rt 3.97 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.33-1.43 (2H, m), 1.43-1.63 (2H, m), 1.94-2.07 (2H, m), 2.54 (2H, m), 2.82 (2H, m), 5.27 (1H, m), 6.62 (1H, d, J 8.5, 2.5 Hz), 6.75 (1H, d, J 2.5 Hz), 7.94 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.40 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.62 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.74 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.78 (2H, d, J 8.5 Hz), 8.16 (2H, d, J 8.5 Hz).

실시 예 103

3-[4-((1S)-1-[6-[4-(클로로페닐)-2-파리디닐]펜틸}옥시)-2-메틸페닐]프로판산



LC/MS:m/z 438.2 [M+ H]⁺, Rt 4.28 분.

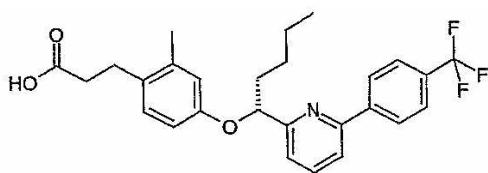
¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.32-1.44 (2H, m), 1.44-1.63 (2H, m), 1.92-2.07 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.54 (2H, m), 2.82 (2H, m), 5.25 (1H, dd, J 8.0, 5.0 Hz), 6.63 (1H, dd, J 8.5, 2.5 Hz), 6.75 (1H, d, J 2.5 Hz), 6.94 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.32 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.45 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.54 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.67 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.97 (2H, d, J 8.5 Hz).

실시예 104-108에 대한 일반적인 절차

하기 화합물을 에틸 3-{(1R)-1-{6-[(1R)-1-{4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}페닐]-2-페리디닐}프로파노에이트로부터 개시됨을 제외하고 실시예 99-103에 기술된 바와 같이 제조하였다.

실시예 104

3-{2-메틸-4-[(1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}페닐]-2-페리디닐}페닐]프로판산

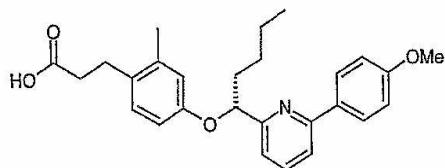


LC/MS 및 ¹H NMR은 실시예 99에 기술한 것과 같음.

0.1% TFA, f=1.0 ml/분을 지닌 햅탄 중 20 % IPA로 용출하는 분석용 키랄 HPLC (25 cm 키랄팩 AD), 파장 215 nm, Rt 4.2 분 (99%ee).

실시예 105

3-{2-메틸-4-[(1R)-1-{6-[4-(메틸옥시)페닐]-2-페리디닐}페닐]-2-페리디닐}페닐]프로판산

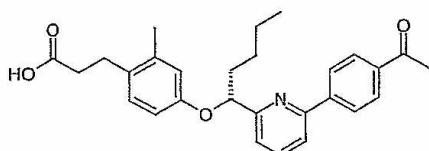


LC/MS 및 ¹H NMR은 실시예 100에 기술한 것과 같음.

0.1% TFA, f=1.0 ml/분을 지닌 햅탄 중 2 % EtOH로 용출하는 분석용 키랄 HPLC (25 cm 키랄셀 OD), 파장 254 nm, Rt 17.2 분 (>99%ee).

실시예 106

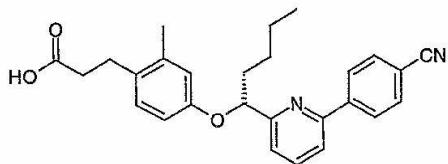
3-{4-[(1R)-1-{6-(4-아세틸페닐)-2-페리디닐}페닐]-2-페리디닐}페닐]프로판산



LC/MS 및 ¹H NMR은 실시예 101에 기술한 것과 같음.

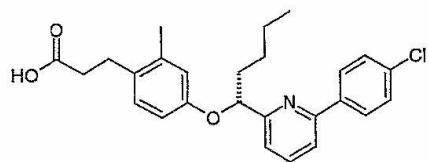
실시예 107

3-[4-((1R)-1-[6-(4-시아노페닐)-2-파리디닐]펜틸)옥시]-2-메틸페닐]프로판산

LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 102에 기술한 것과 같음.

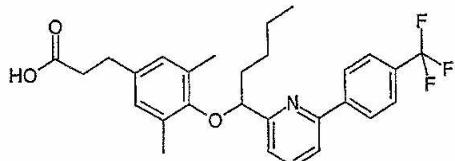
실시예 108

3-[4-((1R)-1-[6-(4-클로로페닐)-2-파리디닐]펜틸)옥시]-2-메틸페닐]프로판산

LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 103에 기술한 것과 같음.

실시예 109

3-{3,5-디메틸-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]-2-프로페닐}프로판산



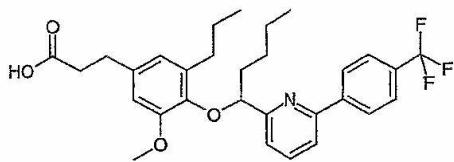
(2E)-3-{3,5-디메틸-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]-2-프로페닐}-2-프로페닐 (28 mg, 0.06 mmol)로부터 개시하여 중간체 73을 제조하는데 사용되는 절차에 따라 제조한 후 추가로 질량 특정된 자동제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (15 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 486.3 [M+ H] $^+$, Rt 4.20 분.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ : 0.85 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.18-1.39 (4H, m), 2.11 (6H, s), 2.14-2.28 (2H, m), 2.62 (2H, m), 2.83 (2H, m), 4.96 (1H, dd, J 7.5, 6.0 Hz), 6.79 (2H, s), 7.40 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.68 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.71 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.77 (1H, t, J 7.5 Hz), 8.10 (2H, d, J 8.5 Hz).

실시예 110

3-{3-(메틸옥시)-5-프로필-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]-2-프로페닐}프로판산



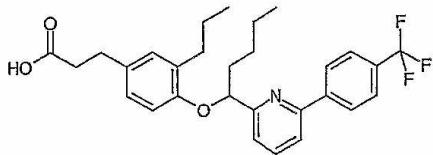
(2E)-3-{3-(메틸옥시)-5-(2-프로펜-1-일)-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}페닐)옥시]-2-프로펜산 (68 mg, 0.13 mmol)로부터 개시하여 중간체 73을 제조하는데 사용되는 절차에 따라 제조한 후 추가로 질량 특정된 자동제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (36 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 430.2 [M+ H]⁺, Rt 4.24 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.83 (3H, t, J 7.5 Hz), 0.87 (3H, m), 1.26-1.38 (4H, m), 1.38-1.59 (2H, m), 2.03-2.14 (1H, m), 2.16-2.28 (1H, m), 2.43 (2H, t, J 8.0 Hz), 2.63 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J 7.0, 5.5 Hz), 6.55 (2H, s), 7.46 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.64 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.70 (2H, d, J 8.0 Hz), 7.75 (1H, t, J 7.5 Hz), 8.10 (2H, d, J 8.0 Hz).

실시예 111

3-{3-프로필-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}페닐)옥시]-2-프로판산



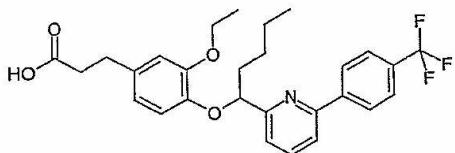
(2E)-3-{3-(2-프로펜-1-일)-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}페닐)옥시]-2-프로펜산 (39 mg, 0.08 mmol)로부터 개시하여 중간체 73을 제조하는데 사용되는 절차에 따라 제조한 후 추가로 질량 특정된 자동제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (25 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 500.2 [M+ H]⁺, Rt 4.37 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.92 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.02 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.34-1.45 (2H, m), 1.46-1.59 (2H, m), 1.71 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.59 (2H, m), 2.71 (2H, t, J 8.0 Hz), 2.81 (2H, m), 5.30 (1H, dd, J 6.5, 6.5 Hz), 6.54 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.78 (1H, dd, J 8.5, 2.5 Hz), 6.97 (1H, d, J 2.5 Hz), 7.31 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.62 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.71 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.75 (2H, d, J 8.0 Hz), 8.15 (2H, d, J 8.0 Hz).

실시예 112

3-{3-(에틸옥시)-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}페닐)옥시]-2-프로판산



(2E)-3-{3-(에틸옥시)-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}페닐)옥시]-2-프로펜산 (305 mg, 0.61 mmol)로부터 개시하여 중간체 73을 제조하는데 사용되는 절차에 따라 제조한 후 추가로 질량 특정된 자동제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (26 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 502.2 [M+ H]⁺, Rt 4.10 분.

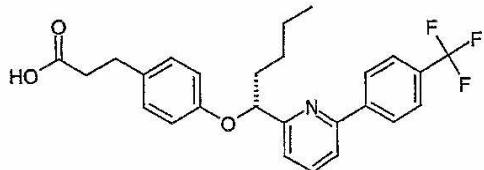
¹H NMR (400 MHz; MeOD-d⁴) δ: 0.87 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.30-1.58 (4H, m), 1.36 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.90-2.09 (2H, m), 2.46 (2H, t, J 7.5 Hz), 2.72 (2H, t, J 7.5 Hz), 4.03 (2H, d, J 7.0 Hz), 5.23 (1H, dd, J 7.5, 5.0 Hz), 6.52 (1H, dd, J 8.5, 2.0 Hz), 6.64 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.78 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.46 (1H, dd, J 7.5, 1.0 Hz), 7.72 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.73 (1H, dd, J 7.5, 1.0 Hz), 7.78 (1H, t, J 7.5 Hz), 8.16 (2H, d, J 8.5 Hz).

실시 예 113-117에 대한 일반적인 절차

THF (4 ml) 중 알코올 (1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}-1-펜탄올 (65 mg, 0.21 mmol) 및 적당한 페놀 (0.33 mmol)의 교반된 용액을 질소하에서 0°C에서 ADDP (106 mg, 0.42 mmol)을 첨가한 후 트리-N-부틸포스핀 (0.105 ml, 0.42 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 주변 온도로 하룻밤 동안 친천히 가온시켰다. 21 시간 후에 용매를 진공(Genevac)하에서 제거하고 고형 잔류물을 THF (2 ml), MeOH (2 ml)에 용해시키고 수성 NaOH (2N, 2 ml)로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2-3 시간 동안 교반하고 수성 HCl (2N, 2 ml)로 처리하고 용매를 진공(Genevac)하에서 제거하였다. 잔류물을 OPTIX-SPE (C18 카트리지, 5g)을 사용하여 H₂O(+ 0.01% HCOOH) 중 25-100% MeCN (+ 0.05 % HCOOH)으로 15 분에 걸쳐 용출하면서 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 얻어진 미반응된 알코올을 함유한 미정제 생성물을 추가로 SPE (실리카, 2 또는 5 g 카트리지)를 사용하여 시클로헥산:EtOAc (구배 50:1 또는 20:1 내지 0:1)로 용출하면서 정제하여 요망되는 생성물을 수득하였다.

실시 예 113

3-{4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산

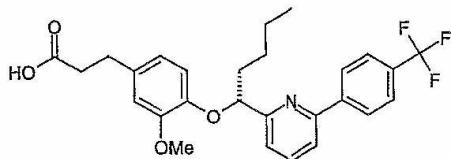


LC/MS:m/z 458.2 [M+ H]⁺, Rt 4.17 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.93 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.36-1.46 (2H, m), 1.46-1.64 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.60 (2H, t, J 7.5 Hz), 2.84 (2H, t, J 7.5 Hz), 5.30 (1H, dd, J 6.5, 6.5 Hz), 6.83 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.04 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.38 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.62 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.72 (1H, t, J 8.0 Hz), 7.75 (2H, d, J 8.0 Hz), 8.15 (2H, d, J 8.0 Hz),

실시 예 114

3-{3-(메틸옥시)-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산

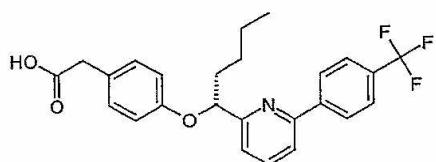


LC/MS:m/z 488.2 [M+ H]⁺, Rt 4.02 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.92 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.34-1.46 (2H, m), 1.45-1.55 (1H, m), 1.55-1.68 (1H, m), 2.01-2.20 (2H, m), 2.61 (2H, t, J 7.5 Hz), 2.84 (2H, t, J 7.5 Hz), 3.89 (3H, s), 5.29 (1H, dd, J 7.0, 6.0 Hz), 6.56 (1H, dd, J 8.0, 1.5 Hz), 6.68 (1H, dd, J 8.0 Hz), 6.74 (1H, d, J 1.5 Hz), 7.48 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.61 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.70-7.77 (3H, m), 8.14 (2H, d, J 8.0 Hz).

실시 예 115

{4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}아세트산

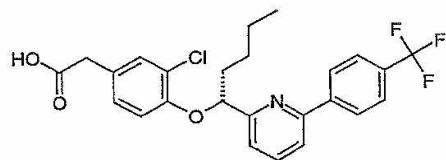


LC/MS:m/z 444.2 [M+ H]⁺, Rt 4.09 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.92 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.34-1.45 (2H, m), 1.45-1.65 (2H, m), 2.03 (2H, m), 3.51 (2H, s), 5.30 (1H, dd, J 6.5, 6.5 Hz), 6.86 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.10 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.37 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.62 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.72 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.75 (2H, d, J 8.0 Hz), 8.14 (2H, d, J 8.0 Hz),

실시 예 116

{3-클로로-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}아세트산

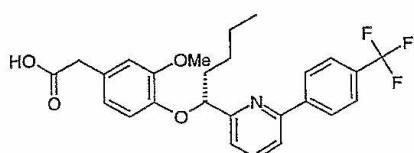


LC/MS:m/z 478.1 [M+ H]⁺, Rt 4.23 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.92 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.34-1.46 (2H, m), 1.46-1.68 (2H, m), 2.01-2.16 (2H, m), 3.49 (2H, s), 5.36 (1H, dd, J 7.5, 5.0 Hz), 6.74 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.92 (1H, dd, J 8.5, 2.0 Hz), 7.30 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.42 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.64 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.75 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.75 (2H, d, J 8.0 Hz), 8.14 (2H, d, J 8.0 Hz).

실시 예 117

{3-(메틸옥시)-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산



LC/MS:m/z 474.2 [M+ H]⁺, Rt 3.96 분.

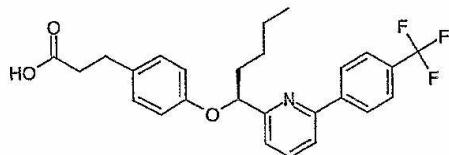
¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.34-1.44 (2H, m), 1.44-1.54 (1H, m), 1.54-1.67 (1H, m), 2.00-2.18 (2H, m), 3.51 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.29 (1H, dd, J 8.0, 5.0 Hz), 6.62 (1H, dd, J 8.0, 1.5 Hz), 6.70 (1H, d, J 8.0 Hz), 6.81 (1H, d, J 1.5Hz), 7.46 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.61 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.69-7.77 (3H, m), 8.13 (2H, d, J 8.0 Hz).

실시예 118-121에 대한 일반적인 절차

하기 화합물을 알코올 (1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}-1-펜탄올로부터 개시됨을 제외하고 실시예 113-117에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 118

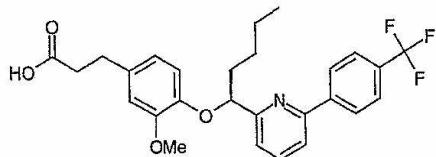
3-{4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산



LC/MS 및 ¹H NMR은 실시예 113에 기술한 것과 같음.

실시예 119

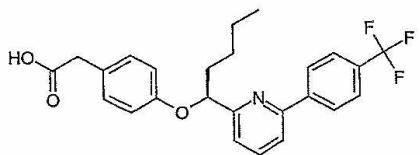
3-{3-(메틸옥시)-4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산



LC/MS 및 ¹H NMR은 실시예 114에 기술한 것과 같음.

실시예 120

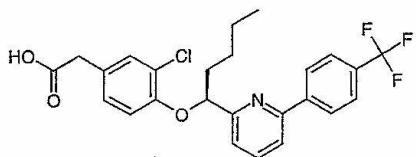
{4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸)옥시]페닐}아세트산



LC/MS 및 ¹H NMR은 실시예 115에 기술한 것과 같음.

실시예 121

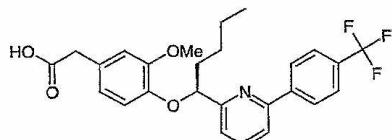
{3-클로로-4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸)옥시]페닐}아세트산



LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 116에 기술한 것과 같음.

실시예 122

{3-(메틸옥시)-4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸)옥시]페닐}아세트산



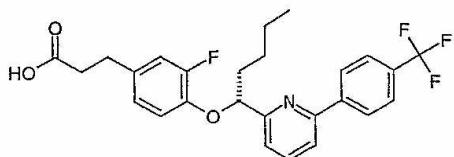
LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 117에 기술한 것과 같음.

실시예 123-126에 대한 일반적인 절차

하기 화합물을 혼합물을 미쓰노부 반응 후에 감소시키지 않고 MeOH (2 ml) 및 수성 NaOH (2 ml)로 직접 처리하고, 3시간 동안 교반한 후 수성 HCl (2N, 2 ml)로 켄칭하고 감소시키는 것을 제외하고 실시예 113-117과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 이후 잔류물을 DCM (ca. 1 ml)에 혼탁시키고 DCM (2×0.5 ml)로 세척하면서 SPE (실리카, 5g 카트리지)상에서 직접적으로 본드 엘루트 (bond elut) 카트리지를 통과시켜 여과하였다. 카트리지를 건조시키고 화합물을 OPTIX-SPE (Si 카트리지, 5g)를 사용하여 15 분에 걸쳐 시클로헥산:EtOAc (구배 85:15 내지 0:1)로 용출하면서 정제하고 추가로 반복된 SPE 또는 적당한 질량 특정된 자동제조용 HPLC로 정제하여 요망되는 생성물을 수득하였다.

실시예 123

3-{3-플루오로-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산

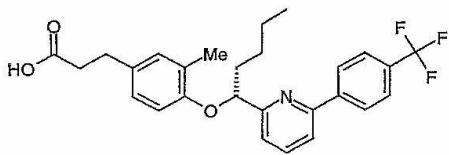


LC/MS:m/z 476.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, Rt 4.14 분.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.45-1.54 (1H, m), 1.54-1.66 (1H, m), 1.99-2.16 (2H, m), 2.58 (2H, t, J 7.5 Hz), 2.82 (2H, t, J 7.5 Hz), 5.31 (1H, dd, J 8.0, 5.0 Hz), 6.72 (1H, dd, J 8.5, 2.0 Hz), 6.75 (1H, dd, J 16.0, 8.5 Hz), 6.93 (1H, dd, J 12.0, 2.0 Hz), 7.45 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.64 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.74 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.76 (1H, t, J 8.5 Hz), 8.13 (2H, d, J 8.5 Hz).

실시예 124

3-{3-메틸-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산

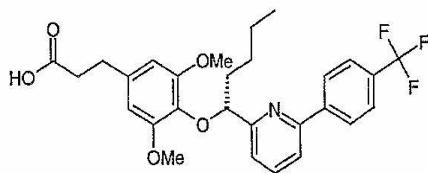


LC/MS:m/z 472.2 [M+ H]⁺, Rt 4.30 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.92 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.35-1.46 (2H, m), 1.46-1.65 (2H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.59 (2H, t, J 7.5 Hz), 2.81 (2H, t, J 7.5 Hz), 5.31 (1H, dd, J 6.5, 6.5 Hz), 6.56 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.79 (1H, dd, J 8.5, 2.0 Hz), 7.00 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.34 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.62 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.72 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.75 (2H, d, J 8.5 Hz), 8.16 (2H, d, J 8.5 Hz).

실시 예 125

3-{(3,5-비스(메틸옥시))-4-[(1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸]옥시}프로판산

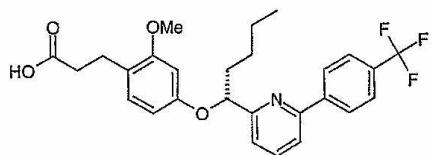


LC/MS:m/z 518.2 [M+ H]⁺, Rt 3.99 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.89 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.30-1.41 (2H, m), 1.41-1.52 (2H, m), 1.97-2.09 (1H, m), 2.09-2.22 (1H, m), 2.63 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.71 (6H, s), 5.28 (1H, dd, J 6.5, 6.5 Hz), 6.35 (2H, s), 7.60 (1H, dd, J 7.5, 1.5 Hz), 7.68 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.71 (1H, dd, J 7.5, 1.5 Hz), 7.76 (1H, t, J 7.5 Hz), 8.06 (2H, d, J 8.5 Hz).

실시 예 126

3-{(2-(메틸옥시))-4-[(1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸]옥시}프로판산



LC/MS:m/z 488.2 [M+ H]⁺, Rt 4.15 분.

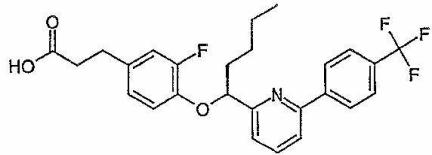
¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.92 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.34-1.46 (2H, m), 1.46-1.53 (1H, m), 1.53-1.65 (1H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.56 (2H, m), 2.80 (2H, m), 3.72 (3H, s), 5.30 (1H, dd, J 6.5, 6.5 Hz), 6.32 (1H, dd, J 8.5, 2.5 Hz), 6.52 (1H, d, J 2.5 Hz), 6.90 (1H, d, J 8.5, Hz), 7.38 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.62 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.70-7.76 (3H, m), 8.15 (2H, d, J 8.5 Hz).

실시 예 127-130에 대한 일반적인 절차

하기 화합물을 알코올 (1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}-1-펜타놀로부터 개시됨을 제외하고 실시예 123-126에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 127

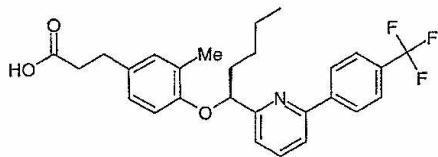
3-{3-플루오로-4-[(1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸]옥시]페닐}프로판산



LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 123에 기술된 바와 같음.

실시예 128

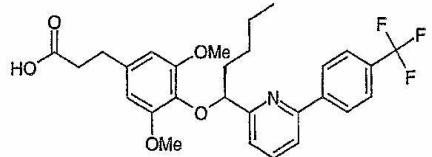
3-{3-메틸-4-[(1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸]옥시]페닐}프로판산



LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 124에 기술된 바와 같음.

실시예 129

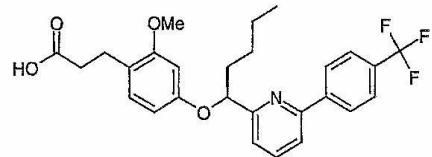
3-{3,5-비스(메틸옥시)-4-[(1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸]옥시]페닐}프로판산



LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 125에 기술된 바와 같음.

실시예 130

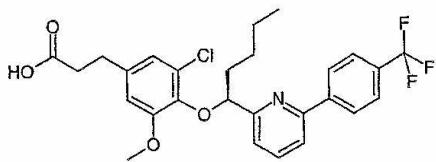
3-{2-(메틸옥시)-4-[(1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸]옥시]페닐}프로판산



LC/MS 및 ^1H NMR은 실시예 126에 기술된 바와 같음.

실시예 131

3-{3-클로로-5-(메틸옥시)-4-[(1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸]옥시]페닐}프로판산



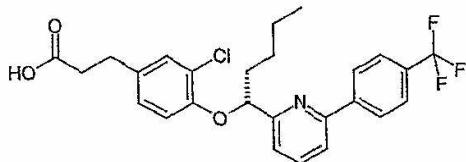
THF (3 ml) 및 MeOH (3 ml) 중 에틸 3-{3-클로로-5-(메틸옥시)-4-[(1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}페닐]옥시]페닐}아세테이트 (118 mg, 0.20 mmol)의 용액을 주변 온도에서 NaOH (2N, 3 ml)를 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반한 후 하룻밤 동안 방치시켰다. 이후 HCl (2N, 3 ml)을 첨가하고, 혼합물을 진공하에서 감소시켰다. 이후 잔류물을 상부에 셀라이트 패트를 구비한 SPE (실리카, 5g 카트리지)를 사용하여 시클로헥산:EtOAc (구배 20:1 내지 0:1)로 용출시키면서 표제 화합물 (94 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 522.1 [M+ H]⁺, Rt 4.20 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.29-1.47 (4H, m), 2.02-2.14 (1H, m), 2.16-2.29 (1H, m), 2.63 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.69 (3H, s), 5.42 (1H, dd, J 6.5, 6.5 Hz), 6.59 (1H, d, J 2.0 Hz), 6.77 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.64 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.65 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.69 (2H, d, J 8.0 Hz), 7.78 (1H, t, J 7.5 Hz), 8.07 (2H, d, J 8.0 Hz).

실시 예 132

3-{3-클로로-4-[(1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}페닐]옥시}프로판산



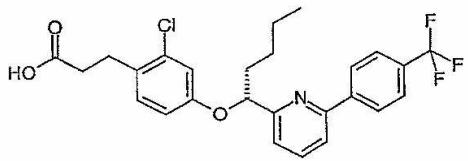
질소 하에서 주변 온도에서 EtOAc (4 ml) 중 에틸 (2E)-3-{3-클로로-4-[(1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}페닐]-2-프로페노에이트 (54 mg, 0.10 mmol) 용액에 PtO₂ (20 중량%, 11 mg)을 첨가하고 혼합물을 수소 분위기 하에서 5 시간 동안 교반하였다. 이후 얻어진 혼합물을 상부에 셀라이트 패드를 구비한 SPE (실리카, 5g 카트리지)를 사용하여 EtOAc를 용출시키면서 정제하였다. 이후 여과물을 감소시키고 SPE (실리카, 5g 카트리지)를 사용하여 시클로헥산:EtOAc (구배 50:1 내지 20:1)으로 용출하면서 요망되는 물질 및 일부 탈-클로린화된 화합물을 함유한 분리되지 않는 혼합물 (51 mg)을 수득하였다. 이후 이러한 물질을 주변 온도에서 THF (2 ml) 및 MeOH (2 ml)에 용해시키고 NaOH (2N, 2ml)로 처리하였다. 이후 얻어진 혼합물을 2 시간 동안 교반한 후 하룻밤 동안 방치하였다. 이후 HCl (2N, 2ml)를 첨가하고 혼합물을 진공하에서 감소시켰다. 이후 잔류물을 상부에 셀라이트 패트를 구비한 SPE (실리카, 5g 카트리지)를 사용하여 시클로헥산:EtOAc (구배 20:1 내지 0:1)로 용출하면서 정제하고 추가로 질량 특정된 자동제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (30 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 492.2 [M+ H]⁺, Rt 4.28 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.46-1.65 (2H, m), 2.03-2.15 (2H, m), 2.58 (2H, t, J 7.5 Hz), 2.80 (2H, t, J 7.5 Hz), 5.38 (1H, dd, J 7.5, 5.0 Hz), 6.71 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.86 (1H, dd, J 8.5, 2.0 Hz), 7.21 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.45 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.64 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.74 (2H, d, J 8.0 Hz), 7.78 (1H, t, J 7.5 Hz), 8.12 (2H, d, J 8.0 Hz).

실시 예 133

3-{2-클로로-4-[(1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}페닐]옥시}프로판산



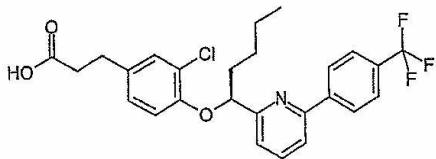
에틸 (2E)-3-{2-클로로-4-[(1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}페닐]-2-프로페노에이트 (53 mg, 0.10 mmol)로부터 개시하여 실시예 132를 제조하는데 사용되는 절차를 따라 제조하여 표제 화합물 (29 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 492.1 [M+ H]⁺, Rt 4.35 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.33-1.43 (2H, m), 1.43-1.62 (2H, m), 1.96-2.06 (2H, m), 2.61 (2H, m), 2.93 (2H, m), 5.26 (1H, dd, J 6.5, 6.5 Hz), 6.71 (1H, dd, J 8.5, 2.5 Hz), 6.97 (1H, d, J 2.5 Hz), 7.05 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.35 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.64 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.74 (1H, t, J 8.0 Hz), 7.75 (2H, d, J 8.0 Hz), 8.14 (2H, d, J 8.0 Hz).

실시예 134

3-{3-클로로-4-[(1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}페닐]-2-프로판산

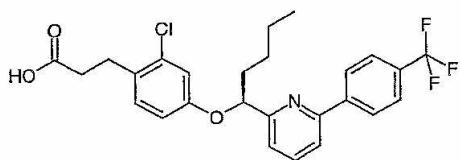


에틸 (2E)-3-{3-클로로-4-[(1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}페닐]-2-프로페노에이트 (41 mg, 0.08 mmol)로부터 개시하여 실시예 132를 제조하는데 사용되는 절차를 따라 표제 화합물 (29 mg)을 수득하였다.

LC/MS 및 ¹H NMR은 실시예 132에 기술된 바와 같음.

실시예 135

3-{2-클로로-4-[(1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}페닐]-2-프로판산



에틸 (2E)-3-{2-클로로-4-[(1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-페리디닐}페닐]-2-프로페노에이트 (111 mg, 0.21 mmol)로부터 개시하여 실시예 132를 제조하는데 사용되는 절차를 따라 표제 화합물 (42 mg)을 수득하였다.

LC/MS 및 ¹H NMR은 실시예 133에 기술된 바와 같음.

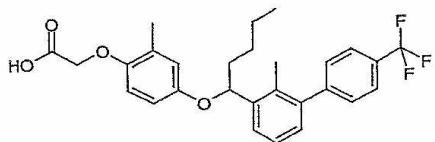
실시예 136-141에 대한 일반적인 절차

질소하에서 실온에서 DME (4 ml) 중 에틸 [(4-{[1-(3-브로모-2-메틸페닐)페닐]-2-메틸페닐]-2-페리디닐}페닐]아세테이트 (75 mg, 0.17 mmol)의 용액에 적당한 보론산 (0.20 mmol), 물 (2 ml) 및 나트륨 카보네이트 (46 mg, 0.43 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 질소를 흘리면서 세척하고, Pd(PPh₃)₄ (4 mg, 0.003 mmol)를 첨가하고 얻어진

혼합물을 80°C 로 가열하고 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 용매를 진공 (Genevac) 하에서 제거하고 잔류물을 SPE (10 g, C₁₈ 카트리지)를 사용하여 MeCN:H₂O 구배 (1:19 대비 9:1)로 용출시키면서 정제하였다. UV 활성 물질을 함유한 분획물을 합치고 Genevac으로 농축하였다. 또한 SPE (10 g, 아미노프로필 카트리지)를 사용하여 DCM, CHCl₃, Et₂O, EtOAc, MeOH 및 NH₃:MeOH (1:9)로 용출하면서 정제하였다. NH₃:MeOH 분획을 실온에서 2 시간 동안 2M HCl (4.5 ml) 및 DCM (10 ml)와 함께 흔들어 주고, 소수성 브릿을 통과시키고, MeOH 분획을 합치고 진공하에서 농축시킨 후 추가로 질량 특정된 자동제조용 HPLC를 적당히 사용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시 예 136

{[2-메틸-4-({1-[2-메틸-4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]펜틸}옥시)페닐]옥시}아세트산

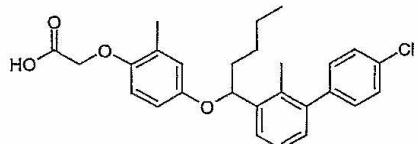


LC/MS:m/z 504.2 [M+ NH₄]⁺, Rt 4.32 분.

¹H NMR (400 MHz; MeOD-d⁴) δ : 0.93 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.32-1.54 (3H, m), 1.54-1.66 (1H, m), 1.73-1.83 (1H, m), 1.83-1.96 (1H, m), 2.17 (3H, s), 2.23 (3H, s), 4.37 (2H, s), 5.30 (1H, dd, 8.5, 4.0 Hz), 6.47 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.59 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.65 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.06 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.19 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.42 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.46 (2H, d, J 8.0 Hz), 7.71 (2H, d, J 8.0 Hz).

실시 예 137

[(4-{{[1-(4'-클로로-2-메틸-3-비페닐릴)펜틸}옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산

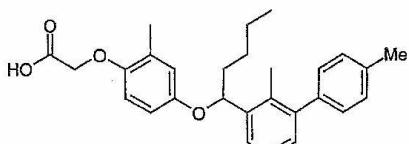


LC/MS:m/z 470.3 [M+ NH₄]⁺, Rt 4.41 분.

¹H NMR (400 MHz; MeOD-d⁴) δ : 0.92 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.32-1.53 (3H, m), 1.53-1.66 (1H, m), 1.72-1.83 (1H, m), 1.83-1.96 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.23 (3H, s), 4.51 (2H, s), 5.29 (1H, dd, 8.5, 4.0 Hz), 6.47 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.60 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.66 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.04 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.16 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.24 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.39 (3H, m).

실시 예 138

[(4-{{[1-(2,4'-디메틸-3-비페닐릴)펜틸}옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산

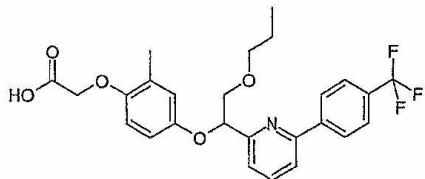


LC/MS:m/z 450.3 [M+ NH₄]⁺, Rt 4.34 분.

¹H NMR (400 MHz; MeOD-d⁴) δ: 0.92 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.30-1.52 (3H, m), 1.52-1.65 (1H, m), 1.70-1.81 (1H, m), 1.81-1.93 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.37 (3H, s), 4.39 (2H, s), 5.27 (1H, dd, J 8.5, 4.0), 6.46 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.59 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.64 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.01 (1H, d, J 7.5, 1.0 Hz), 7.12 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.12 (2H, d, J 8.0 Hz), 7.20 (2H, d, J 8.0 Hz), 7.33 (1H, dd, J 7.5, 1.0 Hz).

실시예 139

[(4-{[1-(4'-시아노-2-메틸-3-비페닐릴)펜틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산

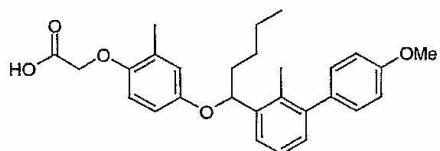


LC/MS:m/z 461.3 [M+ NH₄]⁺, Rt 4.07 분.

¹H NMR (400 MHz; MeOD-d⁴) δ: 0.93 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.34-1.53 (3H, m), 1.53-1.66 (1H, m), 1.74-1.84 (1H, m), 1.84-1.96 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.23 (3H, s), 4.53 (2H, s), 5.31 (1H, dd, J 8.5, 4.0 Hz), 6.48 (1H, dd, J 9.0 Hz, 3.0 Hz), 6.61 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.67 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.06 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.21 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.43 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.47 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.78 (2H, d, J 8.5 Hz).

실시예 140

{[2-메틸-4-({1-[2-메틸-4'-(메틸옥시)-3-비페닐릴]펜틸}옥시)페닐]옥시}아세트산

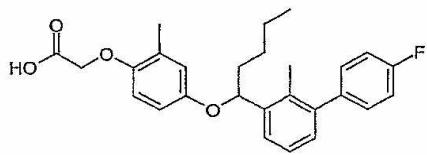


LC/MS:m/z 466.3 [M+ NH₄]⁺, Rt 4.18 분.

¹H NMR (400 MHz; MeOD-d⁴) δ: 0.92 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.30-1.52 (3H, m), 1.52-1.65 (1H, m), 1.71-1.81 (1H, m), 1.81-1.93 (1H, m), 2.17 (3H, s), 2.22 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.34 (2H, s), 5.27 (1H, dd, J 8.5, 4.0 Hz), 6.45 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.59 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.64 (1H, d, J 3.0 Hz), 6.95 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.02 (1H, dd, J 7.5, 1.0 Hz), 7.11 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.16 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.33 (1H, dd, J 7.5, 1.0 Hz).

실시예 141

[(4-{[1-(4'-플루오로-2-메틸-3-비페닐릴)펜틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산

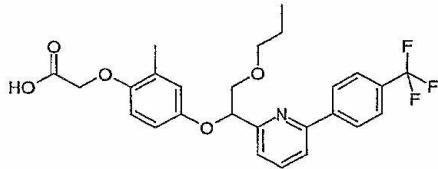


LC/MS:m/z 454.3 [M+ NH₄]⁺, Rt 4.22 분.

¹H NMR (400 MHz; MeOD-d⁴) δ: 0.92 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.30-1.52 (3H, m), 1.52-1.65 (1H, m), 1.70-1.82 (1H, m), 1.82-1.95 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.22 (3H, s), 4.39 (2H, s), 5.28 (1H, dd, J 8.5, 4.0 Hz), 6.46 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.59 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.64 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J 7.5, 1.0 Hz), 7.09-7.17 (3H, m), 7.22-7.29 (2H, m), 7.37 (1H, d, J 7.5, 1.0 Hz).

실시예 142

({2-메틸-4-[(2-(프로필옥시)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}에틸)옥시]페닐}옥시)아세트산



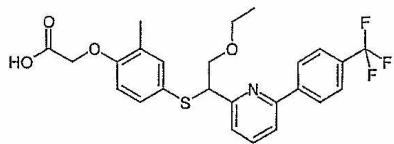
NaH (미네랄 오일 중에 60% 분산물, 9.6 mg, 0.241 mmol)를 질소하에서 시클로헥산 (3×1 ml)으로 세척하고 얻어진 분말의 잔류물을 THF (1 ml)로 처리하고 얻어진 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. THF (1.85 ml) 중 에틸 ({4-[(2-하드록시-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}에틸)옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세테이트 (88 mg, 0.185 mmol)를 2 분에 걸쳐 적가하여 첨가한 후 1-요오도프로판 (0.024 ml, 0.241 mmol)을 첨가하고 얻어진 혼합물을 18 시간에 걸쳐 주변 온도로 가온시켰다. 반응은 알킬화 반응이 아닌 에스테르 가수분해 반응을 유발되어 혼합물을 감소시키고 SPE (실리카, 5g 카트리지)를 사용하여 시클로헥산:EtOAc (+ 1% HCOOH) (구배 10:1 내지 1:10) 후 EtOAc:MeOH (1:1)로 용출하면서 정제하여 산 (66 mg, 0.148 mmol)을 수득하였다. 이러한 물질을 NaH (미네랄 오일 중 60% 분산물, 15.4 mg, 0.384 mmol) 및 1-요오도프로판 (0.037 ml, 0.384 mmol)을 사용하여 상기 기술된 조건에서 재처리하고 얻어진 용액을 진공하에서 감소시켰다. 이후 잔류물을 EtOAc (30 ml) 및 NH₄OH (50 ml) 포화수용액 간에 분별하고 층들을 분리하였다. 수성층을 EtOAc (30 ml)로 재추출하고 합쳐진 유기층을 염수 (30 ml)로 세척하고 감소시켜 오일을 수득하였다. SPE (실리카, 5g 카트리지)를 사용하여 시클로헥산:EtOAc(+ 1% HCOOH) (구배 10:1 내지 1:10) 후 EtOAc:MeOH (1:1)로 용출하면서 정제하여 오일을 수득하고 추가로 질량 특정된 자동제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (5 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 490.1 [M+ H]⁺, Rt 4.25 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0.86 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.58 (2H, m), 2.19 (3H, s), 3.51 (2H, m), 3.91 (1H, dd, J 11.0, 7.0 Hz), 3.98 (1H, dd, J 11.0, 3.0 Hz), 4.52 (2H, s), 5.44 (1H, d, J 7.0, 3.0 Hz), 6.56 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.64 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz), 6.83 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.42 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.65 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.73 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.73 (2H, d, J 8.0 Hz), 8.14 (2H, d, J 8.0 Hz).

실시예 143

({4-[(2-(에틸옥시)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}에틸)티오]-2-메틸페닐}옥시)아세트산 (거울상 이성질체 1)



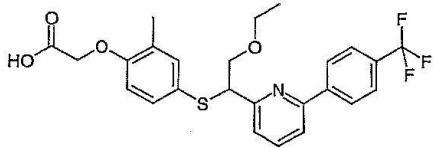
THF (1 ml) 및 MeOH (1 ml) 중 에틸 ({4-[2-(에틸옥시)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}에틸)티오]-2-메틸페닐)옥시)아세테이트 (거울상 이성질체 1) (12 mg, 0.023 mmol) 용액에 수성 NaOH (2N, 1ml)로 처리하고 얻어진 혼합물을 주변 온도에서 15 시간 동안 교반하였다. 수성 HCl (2N, 1ml)를 첨가하고 유기 용매를 진공하여 Genevac을 이용하여 제거하였다. 잔류물을 물을 첨가하여 2 ml로 만든 후 소수성 브릿에서 DCM (3×3 ml)를 사용하여 추출하였다. 잔류물을 감소시킨 후 추가로 질량 특정된 자동제조용 HPLC로 정제하여 오일의 표제 화합물 (7 mg)을 수득하였다.

LC/MS:m/z 492.2 [M+ H]⁺, Rt 4.09 분.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1.12 (3H, t, J 7.0 Hz), 2.17 (3H, s), 3.50 (2H, m), 3.93 (1H, dd, J 10.0, 6.0 Hz), 4.11 (1H, dd, J 10.0, 8.0 Hz), 4.44 (1H, dd, J 8.0, 6.0 Hz), 4.60 (2H, s), 6.56 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.15 (1H, dd, J 8.5, 2.0 Hz), 7.18 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.27 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.61 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.67-7.73 (3H, m), 8.04 (2H, d, J 8.0 Hz).

실시예 144

((4-[2-(에틸옥시)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}에틸)티오]-2-메틸페닐)옥시)아세트산 (거울상 이성질체 2)



에틸 ({4-[2-(에틸옥시)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}에틸)티오]-2-메틸페닐)옥시)아세테이트 (거울상 이성질체 2) (13.7 mg, 0.026 mmol)으로부터 개시하여 실시예 143 (거울상 이성질체 1)을 제조하는 절차에 따라 제조하고 추가로 질량 특정된 자동제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (9.1 mg)을 수득하였다.

LC/MS 및 ¹H NMR은 실시예 143에 기술된 바와 같음.

하기 중간체 및 리간드를 하기에 기술된 결합 및 트랜스펙션 검정을 위해 제조하였다:

(i) ((2-메틸-4[({4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-티아졸-5-일}메틸)티오]페닐)옥시)아세트산.

이러한 화합물은 하기에 기술된 트랜스펙션 검정에서 PPAR델타 기준물질로서 사용하였으며 WO 200100603-A1에서 보고된 방법에 따라 제조하였다.

(ii) 2-메틸-2-[4-{[({4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-티아졸-5-일}카르보닐)아미노]메틸}페닐]옥시]프로판산.

이러한 화합물은 하기에 기술된 트랜스펙션 검정에서 PPAR델타 기준물질로서 사용하였으며 WO 200100603-A1에서 보고된 방법에 따라 제조하였다.

(iii) 5-{[4-({2-[메틸(2-피리디닐)아미노]에틸}옥시)페닐]메틸}-1,3-티아졸리딘-2,4-디온.

이러한 화합물은 하기에 기술된 트랜스펙션 검정에서 PPAR 감마 기준물질로서 사용하였으며 문헌 [J.Med.Chem. 1994, 37(23), 3977]에 보고된 방법에 따라 제조하였다.

결합 검정:

불꽃 근접 검정 (SPA)을 이용하여 hPPAR 감마, hPPAR 알파 또는 hPPAR 델타에 결합하는 화합물의 능력에 대해 측정하였다. PPAR 리간드 결합 도메인 (LBD)은 E.coli에서 polyHis 표지 융합 단백질로서 발현되었으며 이를 정제하였다. 이후 LBD를 비오틴으로 표지하였으며 스트렙타비딘-개질 불꽃 근접 비드 상에 고정시켰다. 비드를 PPAR

감마에 대한 일정량의 적절한 방사성리간드(^{3H}-BRL 49653) 및 PPAR 알파 및 PPAR 델타에 대한 표지된 GW 2433 (상기 리간드의 구조 및 합성에 대해서는 문헌 [Brown, P.J. et al. Chem.Biol., 4, 909-918 (1997)] 참조) 및 가변 농도의 시험 화합물을 인큐베이션하고, 비드에 결합된 방사성활성도가 평형이 된 후 불꽃 카운터로 측정하였다. 측정된 각각의 화합물에 대해, 리간드 농도 대 결합된 방사성리간드의 CPM의 플롯이 작성되었으며, 명확한 Ki 값이 단순한 경쟁적 결합을 가정하여 데이터의 적절한 비선형 최소자승법으로부터 평가되었다. 이러한 검정의 상세한 설명은 다른 문헌에 보고되었다 (참조: Blanchard, S.G. et.al. Development of a Scintillation Proximity Assay for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Ligand Binding Domain. Anal.Biochem., 257, 112-119 (1998)).

트랜스펙션 검정:

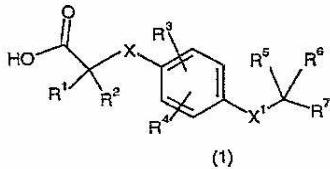
PPAR 서브타입을 활성화시키는 화합물의 능력에 대한 CV-1 세포에서 과도 트랜스펙션 검정에서 다중 효력에 대해 스크리닝하였다 (트랜스활성화 검정). 상기에서 입증된 키메라 수용체 시스템을 이용하여 동일한 타겟 유전자 상에 수용체 서브타입의 상대적인 전사 활성도를 비교하였으며, 결과의 해석을 복잡하게는 내성 수용체 활성을 방지하였다 (예를 들어, Lehmann, J.M.; Moore, L.B.; Smith-Oliver, T.A.; Wilkison, W.O.; Wilson, T.M.; Kliewer, S.A., An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ), J.Biol.Chem., 270, 12953-6 (1995)). 뮤린 (murine) 및 사람 PPAR 알파, PPAR 감마 및 PPAR 델타에 대한 리간드 결합 도메인을 효모 전사 인자 GAL4 DNA 결합 도메인에 각각 융합하였다. CV-1 세포는 분비된 태반 알칼리성 프로파타제 (SPAP) 및 베타-갈락토시다제의 발현을 유도하는 5개 카페의 GAL4 DNA 결합 사이트를 함유한 수용체 구조물을 따라 각각의 PPAR 키메라에 대한 발현 벡터와 함께 일시적으로 트랜스펙션되었다. 16 시간 후에, 배양액을 10% 탈지질화된 송아지 혈청 및 적절한 농도의 시험 화합물이 보충된 DME 배양액으로 교환하였다. 추가 24 시간 후에, 세포 주출물을 제조하고 알칼리성 포스파타제 및 베타-갈락토시다제 활성도에 대해 검정하였다. 내부 표준으로서 베타-갈락토시다제 활성도를 사용하여 알칼리성 포스파타제 활성도를 트랜스펙션 효율에 대해 보정되었다. 로시글리타존 (Rosiglitazone (BRL 49653))은 hPPAR 감마 검정에서 양성 대조군으로 사용되었다. PPAR 델타 검정에 대한 양성 대조군은 ({2-메틸-4-[({4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-티아졸-5-일}메틸)티오]페닐}옥시)아세트산이다.

상기 모든 산 실시에는 10^{-7} M 이하의 농도에서 양성 대조군에 비해 50% 이상의 PPAR δ 활성을 나타내었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 가수분해성 에스테르:



상기식에서,

R¹ 및 R²는 독립적으로 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

X는 O 또는 (CH₂)_n이며, n은 0, 1 또는 2를 나타내고;

R³ 및 R⁴는 독립적으로 H, C₁₋₃ 알킬, -OCH₃, -CF₃, 알릴, 또는 할로겐을 나타내고;

X¹은 O, S, SO₂, SO, 또는 CH₂를 나타내며;

R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬 (분지된 알킬 및 하나 이상의 할로겐 또는 C₁₋₆ 알콕시로 치환되거나 치환되지 않는 것도 포함함)을 나타내거나, 또는 이들이 결합되어 탄소 원자와 함께 3원 내지 6원 시클로알킬 고리를 형성하고;

R⁷은 페닐이거나 1, 2 또는 3개의 질소 원자를 함유하는 6원 헤테로아릴 기를 나타내며, 이 때 페닐 또는 헤테로아릴기는 할로겐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, CF₃, 히드록시, 또는 페닐(이것은 하나 이상의 C₁₋₃ 알킬, -OC₁₋₃ 알킬, CN, 아세틸, 히드록시, 할로겐 또는 CF₃에 의해 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 구성되는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된다.

청구항 2.

제 1항에 있어서, R^1 및 R^2 가 동시에 H 이거나 동시에 메틸임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3.

제 2항에 있어서, R^1 및 R^2 가 동시에 H 임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4.

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, X가 O 임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5.

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 및 R^4 가 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6.

제 5항에 있어서, R^3 와 R^4 중 하나는 수소이고, 다른 하나는 수소가 아님을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7.

제 7항에 있어서, 수소가 아닌 치환기가 X 부분에 대하여 오르토로 위치함을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8.

제 6항 또는 제 7항에 있어서, R^3 와 R^4 중 하나가 메틸임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9.

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 이 O 또는 S임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10.

제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 및 R^6 가 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 알킬 (C_{1-6} 알콕시로 치환되거나 치환되지 않는다)임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11.

제 10항에 있어서, R^5 및 R^6 중 하나는 수소이고, 나머지 하나는 수소가 아님을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12.

제 11항에 있어서, R^5 및 R^6 중 하나는 수소이고, 나머지 하나는 부틸이거나 에틸옥시메틸임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13.

제 1항 내지 제 12항 중 어느 한 항에 있어서, R⁷이 폐닐이거나 피리미딘, 피리딘, 피리다진, 피라진으로부터 선택된 6원 헤테로고리이고, 이때 폐닐이나 헤테로고리는 각각 폐닐 (하나 이상의 CF₃, C₁₋₃ 알킬, 할로겐, CN으로 치환되거나 치환되지 않음) 및 추가의 C₁₋₃ 알킬 치환기로 치환되거나 치환되지 않음을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14.

제 13항에 있어서, R⁷이 표시된 부분 X¹에 대해 메타 위치에서 파라-C₆H₄CF₃, 파라-C₆H₄Me, 파라-C₆H₄CN 또는 파라-C₆H₄Cl로 치환되는 폐닐 또는 피리딘 고리임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15.

제 1항에 있어서, 화합물이

{[2-메틸-4-({[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]메틸}티오)페닐]옥시}아세트산;

{[2-메틸-4-({[4-메틸-4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]메틸}티오)페닐]옥시}아세트산;

3-[2-메틸-4-({[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]메틸}옥시)페닐]프로판산;

[(2-메틸-4-{2-[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]에틸}페닐)옥시]아세트산;

({2-메틸-4-[({6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}메틸}티오]페닐}옥시)아세트산;

{[2-메틸-4-({1-[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]에틸}티오)페닐]옥시}아세트산;

{[2-메틸-4-({1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]에틸}티오)페닐]옥시}아세트산;

2-메틸-2-({2-메틸-4-[({1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸}옥시]페닐}옥시)프로판산;

{[2-메틸-4-({1-[4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]펜틸}옥시)페닐]옥시}아세트산;

[(4-{[1-(4'-클로로-3-비페닐릴)펜틸}옥시]-2-메틸페닐)옥시]아세트산;

{[2-메틸-4-({1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]펜틸}옥시)페닐]옥시}아세트산;

[(4-{[1-(4'-클로로-4-비페닐릴)펜틸}옥시]-2-메틸페닐)옥시]아세트산;

{[2-메틸-4-({(1R)-1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]펜틸}티오)페닐]옥시}아세트산;

{[2-메틸-4-({(1S)-1-[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]펜틸}티오)페닐]옥시}아세트산;

({2-메틸-4-[({(1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸}옥시]페닐}옥시)아세트산;

({2-메틸-4-[({(1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸}옥시]페닐}옥시)아세트산;

({2-메틸-4-[({(1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸}티오]페닐}옥시)아세트산;

({2-메틸-4-[({(1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸}티오]페닐}옥시)아세트산;

({2-메틸-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)술피닐]페닐}옥시)아세트산;

({2-메틸-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)술포닐]페닐}옥시)아세트산;

{4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}아세트산;

({2-메틸-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}부틸}옥시]페닐}옥시)아세트산;

({4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)아세트산;

3-{4-[1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐]펜틸}옥시]페닐}프로판산;
 {[4-({1-[6-(4-(클로로페닐)-2-피리디닐]펜틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 ({2-메틸-4-[1-{6-(4-(메틸옥시)페닐]-2-피리디닐}펜틸}옥시]페닐}옥시)아세트산;
 ({4-[1-{6-(4-(에틸옥시)페닐]-2-피리디닐}펜틸}옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세트산;
 {[2-메틸-4-({1-[6-(4-(메틸페닐)-2-피리디닐]펜틸}옥시)페닐]옥시}아세트산;
 {[4-({1-[6-(3,4-디클로로페닐)-2-피리디닐]펜틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 ({2-메틸-4-[1-{6-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸}옥시]페닐}옥시)아세트산;
 [(2-메틸-4-{{1-(6-페닐-2-피리디닐)펜틸}옥시}페닐]옥시)아세트산;
 {[4-({1-[6-(4-아세틸페닐)-2-피리디닐]펜틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 {[4-({1-[6-(4-플루오로페닐)-2-피리디닐]펜틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 {[4-({1-[6-(4-시아노페닐)-2-피리디닐]펜틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 ({2-메틸-4-[1-{6-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-피리디닐}헥실}옥시]페닐}옥시)아세트산;
 ({2-메틸-4-[(4-메틸-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)아세트산;
 ({2-메틸-4-[(3-메틸-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}부틸)옥시]페닐}옥시)아세트산;
 [(4-{{1-(3-비페닐릴)펜틸}옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 {[4-({1-[4'-(에틸옥시)-3-비페닐릴]펜틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 [(4-{{1-(4'-시아노-3-비페닐릴)펜틸}옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 [(2-에틸-4-{{1-(6-페닐-2-피리디닐)펜틸}옥시}페닐]옥시)아세트산;
 {[4-({1-[6-(4-클로로페닐)-2-피리디닐]펜틸}옥시)-2-에틸페닐]옥시}아세트산;
 ({2-에틸-4-[(1-{6-[4-(에틸옥시)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)아세트산;
 {[4-({1-[6-(4-시아노페닐)-2-피리디닐]펜틸}옥시)-2-에틸페닐]옥시}아세트산;
 ({2-에틸-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)아세트산;
 4-{4-[1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}펜틸}옥시]페닐}옥시)부탄산;
 {[4-((1R)-1-{6-(4-클로로페닐)-2-피리디닐}펜틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 {[4-((1R)-1-{6-(4-시아노페닐)-2-피리디닐}펜틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 ({2-메틸-4-[(1R)-1-{6-[4-(메틸옥시)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)아세트산;
 {[4-((1R)-1-{6-(4-아세틸페닐)-2-피리디닐}펜틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 ({4-((1R)-1-{6-[4-아세틸-3-(메틸옥시)페닐]-2-피리디닐}펜틸)옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세트산;
 {[4-((1S)-1-{6-(4-클로로페닐)-2-피리디닐}펜틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 {[4-((1S)-1-{6-(4-시아노페닐)-2-피리디닐}펜틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 ({2-메틸-4-[(1S)-1-{6-(4-(메틸옥시)페닐)-2-피리디닐}펜틸)옥시]페닐}옥시)아세트산;

{[4-((1S)-1-[6-(4-아세틸페닐)-2-피리디닐]페닐)옥시)-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 ({4-[((1S)-1-{6-[4-아세틸-3-(메틸옥시)페닐]-2-피리디닐}페닐)옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세트산;
 ({2-메틸-4-[((1R)-3-(메틸옥시)-1-{6-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-피리디닐}프로필)옥시]페닐}옥시)아세트산;
 [(4-{[(1R)-1-[6-(4-클로로페닐)-2-피리디닐]-3-(메틸옥시)프로필]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 ({2-메틸-4-[((1S)-3-(메틸옥시)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}프로필)옥시]페닐}옥시)아세트산;
 [(4-{[(1S)-1-[6-(4-클로로페닐)-2-피리디닐]-3-(메틸옥시)프로필]옥시)-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 ({4-[((1R)-2-(에틸옥시)-1-{6-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-피리디닐}에틸)옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세트산;
 ({4-[((1R)-2-(에틸옥시)-1-{6-(4-(메틸옥시)페닐)-2-피리디닐}에틸)옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세트산;
 [(4-{[(1R)-1-[6-(4-아세틸페닐)-2-피리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 [(4-{[(1R)-1-[6-(4-시아노페닐)-2-피리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 [(4-{[(1R)-1-[6-(4-클로로페닐)-2-피리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 ({4-[((1S)-2-(에틸옥시)-1-{6-(4-(메틸옥시)페닐)-2-피리디닐}에틸)옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세트산;
 [(4-{[(1S)-1-[6-(4-아세틸페닐)-2-피리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 [(4-{[(1S)-1-[6-(4-시아노페닐)-2-피리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 [(4-{[(1S)-1-[6-(4-클로로페닐)-2-피리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 {[4-((1R)-2-(에틸옥시)-1-[6-(3-플루오로-4-메틸페닐)-2-피리디닐]에틸)옥시]-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 {[4-((1R)-2-(에틸옥시)-1-[6-(4-메틸페닐)-2-피리디닐]에틸)옥시]-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 ({4-[((1R)-2-(에틸옥시)-1-{6-[4-(1-메틸에틸)페닐]-2-피리디닐}에틸)옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세트산;
 [(4-{[(1R)-1-[6-(4-시아노-3-플루오로페닐)-2-피리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 ({4-[((1R)-2-(에틸옥시)-1-{6-[4-(에틸옥시)페닐]-2-피리디닐}에틸)옥시]-2-메틸페닐}옥시)아세트산;
 {[4-((1R)-2-(에틸옥시)-1-[6-(2-플루오로-4-메틸페닐)-2-피리디닐]에틸)옥시]-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 {[4-((1R)-2-(에틸옥시)-1-[6-(4-플루오로페닐)-2-피리디닐]에틸)옥시]-2-메틸페닐]옥시}아세트산;
 [(4-{[(1R)-2-(에틸옥시)-1-(6-{4-[(1-메틸에틸)옥시]페닐}-2-피리디닐)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 [(4-{[(1R)-1-[6-(4-클로로-3-메틸페닐)-2-피리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 [(4-{[(1R)-1-[6-(3-클로로-4-시아노페닐)-2-피리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;
 [(4-{[(1R)-1-[6-(4-시아노-3-메틸페닐)-2-피리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;

(({4-[((1R)-2-(에틸옥시))-1-{6-[3-플루오로-4-(메틸옥시)페닐]-2-파리디닐}에틸)옥시]-2-메틸페닐}옥시)
아세트산;

[[(4-{[(1R)-1-[6-(4-시)아노-2-플루오로페닐]-2-파리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]
아세트산;

[(4-{[(1R)-1-[6-(4-시)아노-2-메틸페닐]-2-파리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]
아세트산;

{[4-({(1S)-2-(에틸옥시)}-1-[6-(3-플루오로-4-메틸페닐)-2-파리디닐]에틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}
아세트산;

{[4-({(1S)-2-(에틸옥시)}-1-[6-(4-메틸페닐)-2-파리디닐]에틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}
아세트산;

[[(4-{[(1S)-1-[6-(4-시)아노-3-플루오로페닐]-2-파리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]
아세트산;

{(4-{[(1S)-2-(에틸옥시)}-1-{6-[4-(에틸옥시)페닐]-2-파리디닐]에틸}옥시)-2-메틸페닐}옥시)
아세트산;

{[4-({(1S)-2-(에틸옥시)}-1-[6-(2-플루오로-4-메틸페닐)-2-파리디닐]에틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}
아세트산;

{[4-({(1S)-2-(에틸옥시)}-1-[6-(4-플루오로페닐)-2-파리디닐]에틸}옥시)-2-메틸페닐]옥시}
아세트산;

[[(4-{[(1S)-2-(에틸옥시)}-1-(6-{4-[(1-메틸에틸)옥시]페닐}-2-파리디닐)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]
아세트산;

[[(4-{[(1S)-1-[6-(4-클로로-3-메틸페닐)-2-파리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]
아세트산;

[[(4-{[(1S)-1-[6-(3-클로로-4-시)아노페닐]-2-파리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]
아세트산;

[[(4-{[(1S)-1-[6-(4-시)아노-3-메틸페닐)-2-파리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]
아세트산;

{(4-{[(1S)-2-(에틸옥시)}-1-{6-[3-플루오로-4-(메틸옥시)페닐]-2-파리디닐}에틸}옥시)-2-메틸페닐}옥시)
아세트산;

[[(4-{[(1S)-1-[6-(4-시)아노-2-플루오로페닐)-2-파리디닐]-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]
아세트산;

[[(4-{[(1S)-1-{6-[4-시)아노-3-(메틸옥시)페닐]-2-파리디닐}-2-(에틸옥시)에틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]
아세트산;

3-{2-메틸-4-[(1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸}프로판산;

3-{2-메틸-4-[(1S)-1-{6-[4-(메틸옥시)페닐]-2-파리디닐}펜틸}프로판산;

3-[4-({(1S)-1-[6-(4-아세틸페닐)-2-파리디닐]펜틸}옥시)-2-메틸페닐]프로판산;

3-[4-({(1S)-1-[6-[4-(시)아노페닐]-2-파리디닐]펜틸}옥시)-2-메틸페닐]프로판산;

3-[4-({(1S)-1-[6-[4-(클로로페닐)-2-파리디닐]펜틸}옥시)-2-메틸페닐]프로판산;

3-{2-메틸-4-[(1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸}프로판산;

3-{2-메틸-4-[(1R)-1-{6-[4-(메틸옥시)페닐]-2-파리디닐}펜틸}프로판산;

3-[4-({(1R)-1-[6-(4-아세틸페닐)-2-파리디닐]펜틸}옥시)-2-메틸페닐]프로판산;

3-[4-({(1R)-1-[6-(4-시)아노페닐)-2-파리디닐]펜틸}옥시)-2-메틸페닐]프로판산;

3-[4-({(1R)-1-[6-(4-클로로페닐)-2-파리디닐]펜틸}옥시)-2-메틸페닐]프로판산;

3-{3,5-디메틸-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{3-(메틸옥시)-5-프로필-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{3-프로필-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{3-(에틸옥시)-4-[(1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{3-(메틸옥시)-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

{4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}아세트산;

{3-클로로-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}아세트산;

{3-(메틸옥시)-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{3-(메틸옥시)-4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

{4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}아세트산;

{3-클로로-4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

{3-(메틸옥시)-4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}아세트산;

3-{3-플루오로-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{3-메틸-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{3,5-비스(메틸옥시)-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{2-(메틸옥시)-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{3-플루오로-4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{3-메틸-4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{3,5-비스(메틸옥시)-4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{2-(메틸옥시)-4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{3-클로로-5-(메틸옥시)-4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{3-클로로-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{2-클로로-4-[((1R)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{3-클로로-4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

3-{2-클로로-4-[((1S)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-파리디닐}펜틸)옥시]페닐}프로판산;

{[2-메틸-4-({1-[2-메틸-4'-(트리플루오로메틸)-3-비페닐릴]펜틸}옥시]페닐}아세트산;

[(4-{[1-(4'-클로로-2-메틸-3-비페닐릴)펜틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;

[(4-{[1-(2,4'-디메틸-3-비페닐릴)펜틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;

[(4-{{1-(4'-시아노-2-메틸-3-비페닐릴)펜틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;

{[2-메틸-4-({1-[2-메틸-4'-(메틸옥시)-3-비페닐릴]펜틸}옥시)페닐]옥시}아세트산;

[(4-{{1-(4'-플루오로-2-메틸-3-비페닐릴)펜틸]옥시}-2-메틸페닐)옥시]아세트산;

({2-메틸-4-[(2-(프로필옥시)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}에틸)옥시]페닐}옥시)아세트산; 및

({4-[(2-(에틸옥시)-1-{6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-피리디닐}에틸)티오]-2-메틸페닐}옥시)아세트산으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16.

제 1항 내지 제 15항 중 어느 한 항에 있어서, 치료에 사용하기 위한 것임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17.

제 1항 내지 제 15항에 따른 화합물을 포함하는 약제 조성물.

청구항 18.

제 1항 내지 제 15항에 따른 화합물의 hPPAR 질병 또는 질환의 치료용 약물을 제조하기 위한 용도.

청구항 19.

제 18항에 있어서, hPPAR 매개 질병 또는 질환이 디스리페데미아, 증후군 X, 심장 마비, 과(過)콜레스테롤혈증, 심장혈관 질병, 비만, 타입 II 당뇨병, 타입 I 당뇨병, 인슐린 내성, 지질 과잉혈증, 비만, 식욕감퇴 폭식증 및 신경성 식욕감퇴임 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 20.

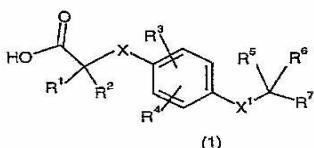
hPPAR 매개 질병 또는 질환에 걸린 환자에게 치료학적으로 유효량의 제 1항 내지 제 15항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는 치료방법.

청구항 21.

제 20항에 있어서, hPPAR 매개 질병 또는 질환이 디스리페데미아, 증후군 X, 심장 마비, 과(過)콜레스테롤혈증, 심장혈관 질병, 비만, 타입 II 당뇨병, 타입 I 당뇨병, 인슐린 내성, 지질 과잉혈증, 비만, 식욕감퇴 폭식증 및 신경성 식욕감퇴임을 특징으로 하는 방법.

요약

본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물을 제공한다:



상기식에서, R1 및 R2는 독립적으로 H 또는 C1-3 알킬이고; X는 O 또는 (CH₂)_n를 나타내며(여기에서, n은 0, 1 또는 2임); R3 및 R4는 독립적으로 H, C1-3 알킬, -OCH₃, -CF₃, 알릴, 또는 할로겐을 나타내며; X'는 O, S, SO₂, SO 또는 CH₂를 나타내며; R5 및 R6은 독립적으로 수소, C1-6 알킬(분지된 알킬 및 하나 이상의 할로겐 또는 C1-6 알콕시로 치환되거나 치환되지 않는 것도 포함함)을 나타내거나, 이들이 결합되어 탄소 원자와 함께 3원

내지 6원 시클로알킬 고리를 형성하며; R7은 페닐이거나 1, 2 또는 3개의 질소 원자를 함유하는 6원 헤테로아릴기를 나타내며(여기에서, 페닐 또는 헤�테로아릴기는 할로겐, C1-6 알콕시, C1-6 알킬, CF3, 히드록시, 또는 페닐 (이것은 하나 이상의 C1-3 알킬, -OC1-3 알킬, CN, 아세틸, 히드록시, 할로겐 또는 CF3로 치환되거나 치환되지 않을 수 있음)로 구성된 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된다.