



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년03월15일
(11) 등록번호 10-1111475
(24) 등록일자 2012년01월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 59/70 (2006.01) C07C 317/22 (2006.01)
C07C 323/20 (2006.01) C07D 333/28 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2006-7007358
(22) 출원일자(국제) 2004년09월16일
심사청구일자 2009년09월09일
(85) 번역문제출일자 2006년04월17일
(65) 공개번호 10-2007-0018804
(43) 공개일자 2007년02월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/030375
(87) 국제공개번호 WO 2005/042478
국제공개일자 2005년05월12일
(30) 우선권주장
60/504,146 2003년09월19일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W01997027847 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
안센 파마슈티카 엔.브이.
벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
(72) 발명자
쿠오 기홍
미국 뉴저지 07076 스코치 플레인스 트래블러 웨이 3
장 루이
미국 뉴저지 08502 벨레 메드 매튜스 팜 로드 155
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
최규팔, 이은선

전체 청구항 수 : 총 56 항

심사관 : 김종호

(54) 발명의 명칭 4-((페녹시알킬)티오)-페녹시아세트산 및 유사체

(57) 요약

본 발명은 4-((페녹시알킬)티오)-페녹시아세트산 및 유사체, 이들을 포함하는 조성물, 및 이들을 예컨대 고지질혈증의 진행을 저해하거나 치료하기 위한 PPAR 델타 조절제로 사용하는 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

왕 아이후아

미국 펜실바니아 18929 제이미슨 폭스우드 드라이
브 1723

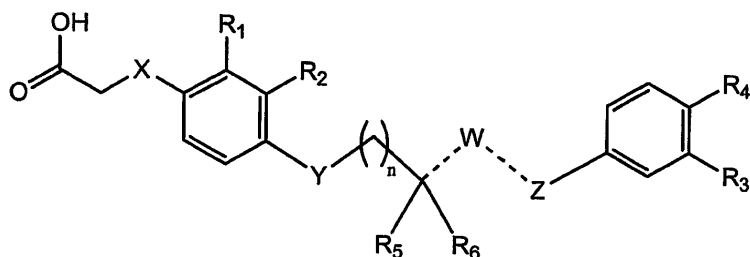
덩겔리스 알렌 알.

미국 뉴저지 08534 페닝턴 루트 31 사우스 108

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:



(I)

상기 식에서,

X는 공유결합 또는 O 이고;

Y는 S 또는 O이고;

----- W -----는 -CH=, -CH₂- 및 -CH=CH-중에서 선택된 그룹을 나타내고;

Z는 O, CH 및 CH₂ 중에서 선택되나, Y가 O이면 Z는 O이고;

R₁ 및 R₂는 독립적으로 H, C₁₋₃알킬 및 할로 중에서 선택되고;

R₃ 및 R₄는 독립적으로 H, C₁₋₅알킬 및 CF₃ 중에서 선택되고;

R₅는 페녹시, CF₃로 치환된 페녹시, (페닐)C₁₋₅알콕시, 클로로 치환된 티오펜-C₁₋₈알콕시, C₁₋₉알킬, 시아노-C₁₋₉알킬, C₁₋₈알콕시, C₂₋₉알케닐, 시아노-C₂₋₉알케닐, C₂₋₉알케닐옥시, C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬, C₁₋₅알콕시-C₁₋₅알콕시, CH₃-S-C₁₋₈알콕시 및 HO(O)C-C₁₋₈알콕시 중에서 선택되고;

R₆은 H이고;

n은 1이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, X가 O인 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, X가 공유결합인 화합물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, Y가 O인 화합물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, Y가 S인 화합물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, Z가 O인 화합물.

청구항 7

제 1 항에 있어서, Z가 CH 또는 CH₂인 화합물.

청구항 8

제 9 항에 있어서, -----W-----가 -CH₂-인 화합물.

청구항 9

제 1 항에 있어서, R₃ 및 R₄가 독립적으로 H 또는 CF₃ 인 화합물.

청구항 10

제 1 항에 있어서, R₁ 및 R₂가 독립적으로 H, C₁₋₃ 알킬, F, Cl 및 Br 중에서 선택되는 화합물.

청구항 11

제 1 항에 있어서, R₁ 및 R₂가 독립적으로 H, 메틸, F 및 Cl 중에서 선택되는 화합물.

청구항 12

제 1 항에 있어서, R₅가 C₁₋₇알킬, C₁₋₆알콕시, C₂₋₇알케닐, C₂₋₇알케닐옥시, C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬 및 C₁₋₅알콕시-C₁₋₅알콕시 중에서 선택되는 화합물.

청구항 13

제 1 항에 있어서, R₃이 H 또는 메틸이고, R₄는 메틸 또는 트리플루오로메틸인 화합물.

청구항 14

제 1 항에 있어서, R₁이 H 또는 메틸이고, R₂가 H, Cl 및 메틸 중에서 선택되는 화합물.

청구항 15

제 14 항에 있어서, X가 공유결합인 화합물.

청구항 16

제 14 항에 있어서, X가 공유결합이고, Y는 S이고, Z는 O인 화합물.

청구항 17

제 1 항에 있어서, X가 O이고, Y는 O인 화합물.

청구항 18

제 1 항에 있어서, X가 O이고, Y는 S인 화합물.

청구항 19

제 1 항에 있어서, Y가 O이고, Z는 O인 화합물.

청구항 20

제 1 항에 있어서, Y가 S이고, Z는 O인 화합물.

청구항 21

제 1 항에 있어서, R₅가 C₁₋₅알킬, C₁₋₄알콕시, C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알케닐옥시 및 C₁₋₅알콕시-C₁₋₅알콕시중에서 선택되는 화합물.

청구항 22

제 1 항에 있어서, R₅가 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알콕시, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알케닐옥시 및 C₁₋₃알콕시-C₁₋₃알콕시중에서 선택되는 화합물.

청구항 23

제 1 항에 있어서, R₅가 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 프로페닐옥시, 이소프로페닐옥시, 에톡시-메톡시, 메톡시-메톡시, 메톡시-메틸, 메톡시에틸, 에톡시메틸 및 에톡시-에틸 중에서 선택되는 화합물.

청구항 24

제 1 항에 있어서,

X가 0이고;

Y는 0이고;

R₅는 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알콕시, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알케닐옥시 및 C₁₋₃알콕시-C₁₋₃알콕시중에서 선택되고;

R₆은 H인 화합물.

청구항 25

제 1 항에 있어서,

X가 0이고;

Y는 S이고;

R₅는 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알콕시, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알케닐옥시 및 C₁₋₃알콕시-C₁₋₃알콕시중에서 선택되고;

R₆은 H인 화합물.

청구항 26

제 1 항에 있어서,

[4-[[2-에톡시-3-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로필]티오]-2-메틸페녹시]-아세트산,

[4-[[[(2R)-2-에톡시-3-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로필]티오]-2-메틸페녹시]-아세트산 및

[4-[[[(2S)-2-에톡시-3-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로필]티오]-2-메틸페녹시]-아세트산 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 27

제 26 항에 있어서, [4-[[2-에톡시-3-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로필]티오]-2-메틸페녹시]-아세트산인 화합물.

청구항 28

제 26 항에 있어서, [4-[[[(2R)-2-에톡시-3-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로필]티오]-2-메틸페녹시]-아세트산인 화합물.

청구항 29

제 26 항에 있어서, [4-[[[(2S)-2-에톡시-3-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로필]티오]-2-메틸페녹시]-아세트산인 화합물.

청구항 30

제 1 항에 있어서,

{2-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-부틸설파닐]-페녹시}-아세트산;

{2-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-펜틸설파닐]-페녹시}-아세트산;

{4-[4-시아노-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-부틸설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;

(R)-{4-[2-알릴옥시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;

(R)-{4-[2-메톡시메톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;

{4-[2-에톡시-4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-부틸설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;

{3-클로로-4-[2-에톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-페닐}-아세트산;

{4-[2-에톡시메틸-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;

{4-[4-에톡시-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-부틸설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산; 및

{4-[2-(5-클로로-티오펜-2-일메톡시)-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 31

제 1 항에 있어서,

{4-[3-시아노-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;

{4-[5-시아노-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-펜트-4-에닐설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;

{3-클로로-4-[2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-부틸설파닐]-페닐}-아세트산;

{2-메틸-4-[3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-프로필설파닐]-페녹시}-아세트산;

{4-[2-벤질옥시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;

{4-[2-(4-부틸-페녹시)-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;

{2-메틸-4-[2-메틸설파닐메톡시-4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-부틸설파닐]-페녹시}-아세트산; 및

{4-[2-에톡시-4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-부트-3-에닐설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 32

제 1 항에 있어서,

{4-[2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-부틸설파닐]-페녹시}-아세트산;

{2-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-헵틸설파닐]-페녹시}-아세트산; 및

{4-[4-메톡시-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-부틸설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 33

제 1 항에 있어서,

2-(2-메틸-4-((2-메틸-3-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)프로필)티오)페녹시)아세트산;

{4-[2-메톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;

{2-메틸-4-[2-프로폭시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)프로필설파닐]-페녹시}-아세트산;

{4-[2-부톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;

{4-[2-알릴옥시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;
 (S)-{4-[2-메톡시메톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;
 {4-[2-메톡시메톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;
 {2-메틸-4-[2-메틸설파닐메톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)프로필설파닐]-페녹시}-아세트산;
 {4-[2-카복시메톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산; 및
 2-(4-(2-에톡시-3-(4-트리플루오로메틸)페녹시)프로폭시)-2-메틸페녹시)아세트산 중에서 선택되는 화합물 또는
 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 34

{2-메틸-4-[4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-부트-3-에닐설파닐]-페녹시}-아세트산;
 {2-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-페녹시}-아세트산;
 2-(2-메틸-4-((3-(p-톨일옥시)프로필)티오)페녹시)-아세트산;
 {4-[2-(4-메톡시-페녹시)-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;
 2-(4-((4,4-디에톡시-2-((4-트리플루오로메틸)페녹시)메틸)부틸)티오)-2-메틸페녹시)아세트산; 및
 2-(2-메틸-4-((3-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)프로필)티오)페녹시)아세트산 중에서 선택되는 화합물 또는 그의
 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 35

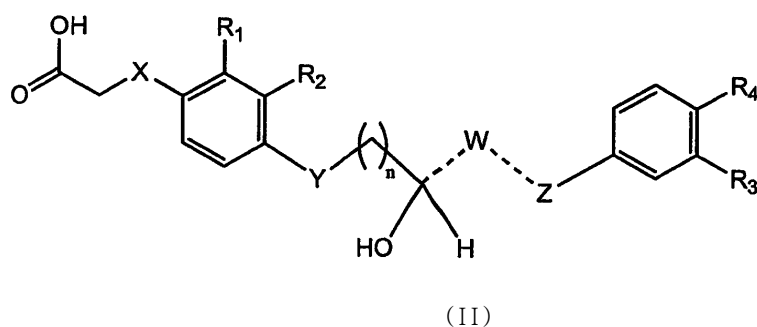
제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 당뇨병, 심혈관계 질환, 대사성 X 증후군, 고콜레스테롤혈증, 하이포-HDL-콜레스테롤증, 하이퍼-LDL-콜레스테롤혈증, 고지혈증, 죽상동맥경화증 및 비만으로 이루어진 군에서 선택되는 퍼옥시좀 증식제-활성화 수용체(PPAR-델타) 매개 질환의 치료 또는 진행 저해용 약제학적 조성물.

청구항 36

제35항의 조성물을 인간을 제외한 동물에 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병, 심혈관계 질환, 대사성 X 증후군, 고콜레스테롤혈증, 하이포-HDL-콜레스테롤증, 하이퍼-LDL-콜레스테롤혈증, 고지혈증, 죽상동맥경화증 및 비만으로 이루어진 군에서 선택되는 퍼옥시좀 증식제-활성화 수용체(PPAR-델타) 매개 질환의 진행을 저해하거나 치료하는 방법.

청구항 37

화학식 (II)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,
 X는 공유결합 또는 O이고;
 Y는 S 또는 O이고;

----- W -----는 $-CH=$, $-CH_2-$ 및 $-CH=CH-$ 중에서 선택된 그룹을 나타내고;

Z는 0, CH 및 CH_2 중에서 선택되나, Y가 0이면 Z는 0이고;

R_1 는 및 R_2 는 독립적으로 H, C_{1-3} 알킬 및 할로 중에서 선택되고;

R_3 및 R_4 는 독립적으로 H, C_{1-5} 알킬 및 CF_3 중에서 선택되고, 여기에서 R_3 및 R_4 는 둘다 H일 수 없고;

n은 1 이다.

청구항 38

제 37 항에 있어서, X가 0인 화합물.

청구항 39

제 37 항에 있어서, X가 공유결합인 화합물.

청구항 40

제 37 항에 있어서, Y가 0인 화합물.

청구항 41

제 37 항에 있어서, Y가 S인 화합물.

청구항 42

제 37 항에 있어서, Z가 0인 화합물.

청구항 43

제 37 항에 있어서, Z가 CH 또는 CH_2 인 화합물.

청구항 44

제 37 항에 있어서, -----W-----가 $-CH_2-$ 인 화합물.

청구항 45

제 37 항에 있어서, R_3 및 R_4 가 독립적으로 H, 또는 C_{1-4} 알킬인 화합물.

청구항 46

제 37 항에 있어서, R_1 이 H, C_{1-3} 알킬, F, Cl 및 Br 중에서 선택되는 화합물.

청구항 47

제 37 항에 있어서, R_1 이 H, 메틸, F 및 Cl 중에서 선택되는 화합물.

청구항 48

제 37 항에 있어서, X가 공유결합이고, Y는 S이고, Z는 0인 화합물.

청구항 49

제 37 항에 있어서, X가 0이고, Y는 0인 화합물.

청구항 50

제 37 항에 있어서, X가 0이고, Y는 S인 화합물.

청구항 51

제 37 항에 있어서, Y가 0이고, Z는 0인 화합물.

청구항 52

제 37 항에 있어서, Y가 S이고, Z는 0인 화합물.

청구항 53

{4-[(2R)-2-하이드록시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸페녹시}-아세트산;

{4-[(2S)-2-하이드록시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸페녹시}-아세트산; 및

{4-[2-에톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로폭시]-2-메틸-페녹시}-아세트산 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 54

제37항에 있어서,

2-(4-((2-하이드록시-3-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)프로필)티오)-2-메틸페녹시)아세트산;

2-(4-((2-하이드록시-3-(p-톨일옥시)프로필)티오)-2-메틸페녹시)아세트산;

(E)-2-(4-((2-하이드록시-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)부트-3-에-1-닐)티오)-2-메틸페녹시)-아세트산; 및

2-(4-(2-하이드록시-3-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)프로폭시)-2-메틸페녹시)-아세트산 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 55

제37항 내지 제54항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 당뇨병, 심혈관계 질환, 대사성 X 증후군, 고콜레스테롤혈증, 하이포-HDL-콜레스테롤증, 하이퍼-LDL-콜레스테롤혈증, 고지혈증, 죽상동맥경화증 및 비만으로 이루어진 군에서 선택되는 피옥시즘 증식제-활성화 수용체(PPAR-델타) 매개 질환의 치료 또는 진행 저해용 약제학적 조성물.

청구항 56

제55항의 조성물을 인간을 제외한 동물에 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병, 심혈관계 질환, 대사성 X 증후군, 고콜레스테롤혈증, 하이포-HDL-콜레스테롤증, 하이퍼-LDL-콜레스테롤혈증, 고지혈증, 죽상동맥경화증 및 비만으로 이루어진 군에서 선택되는 피옥시즘 증식제-활성화 수용체(PPAR-델타) 매개 질환의 진행을 저해하거나 치료하는 방법.

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

명세서

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 그의 전체내용이 본 원에 참고로 인용되는 2003년 9월 19일 출원된 미국 가특허출원 제 60/504146호를 우선권으로 주장한다.

[0003] 정부 지원 연구 또는 개발에 관한 진술

[0004] 후술하는 본 발명의 연구 또는 개발은 정부 지원을 받지 않았다.

배경 기술

[0005] 심혈관계 질환 (CVD)은 세계적으로 널리 퍼져있으며, 종종 당뇨 및 비만증을 비롯한 다른 질환 상태를 수반하기도 한다. CVD에 대한 위험 인자를 동정하려는 시도가 다양하게 행해져 왔으며; 이중에서도 고혈장 수준의 저밀도 리포프로테인 콜레스테롤 (LDL-C), 고혈장 수준의 트리글리세라이드 (>200 mg/dl) 및 저수준의 고밀도 리포프로테인 콜레스테롤 (HDL-C)이 가장 중요한 것으로 여겨진다. 현재, 저 HDL-C 및 트리글리세라이드에 초점을 맞춘 치료법은 거의 없다.

[0006] 퍼옥시좀 증식제-활성화 수용체 (PPARs)는 글루코스 및 리피드 항상성에 관여하는 유전자 발현을 조절하는 대사 센서이다. 예컨대 LOPID[?] (젬피브로질) 및 TRICOR[?] (페노피브레이트)과 같은 PPAR α 아형 작용제 및 AVANDIA[?] (로시글리타존 말레에이트)와 같은 PPAR γ 아형 작용제가 각각 고지혈증 및 당뇨를 치료하는데 사용되고 있다. 이와 같은 핵 수용체 패밀리의 다른 일원, 퍼옥시좀 증식제-활성화 수용체 델타 (PPAR 델타 또는 PPAR γ)가 또한 리피드 대사 및 에너지 소비에 연루된 유전자 조절에 관여한다고 보고된 필수 전사 인자이다. PPAR 델타는 다른 PPARs의 발현을 조절하는 "관문" 수용체로 작용하는 것으로 알려졌다(Shi et al., 2002, Proc Natl. Acad. Sci USA, 99 (5): 2613-2618). 각 수용체 아형은 다음과 같이 상이한 조직 분포를 가진다: 1) PPAR α 는 간에서 가장 많이 발현되고, 2) PPAR γ 는 주로 지방 조직에서 나타나며, 3) PPAR δ 는 성숙 래트 (Braissant et al., 1996, Endocrinology 137(1): 354-366) 및 지금까지 시험된 모든 인간 조직 (Auboeuf et al., 1997, Diabetes 46 (8): 1319-1327)에서 간, 신장, 복부 지방 및 골격근을 비롯하여 가장 널리 도처에 분포되어 있다

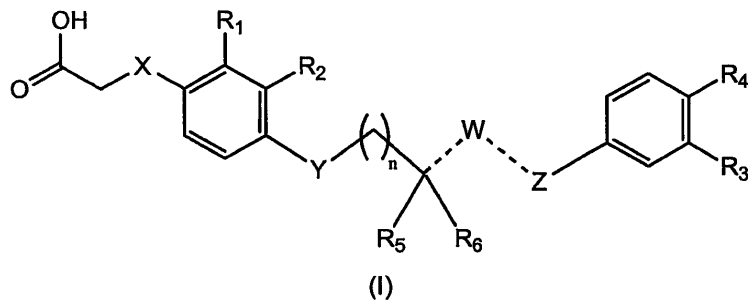
[0007] 최근, PPAR δ 에 대한 유효 리간드가 공지되었으며, 리피드 대사에서 그의 기능을 좀 더 잘 이해하게 되었다. db/db 마우스 (Leibowitz et al., 2000, FEBS Lett. 473 (3): 333-336) 및 비만 붉은털 원숭이 (Oliver et al., 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98 (9): 5306-5311)에서 이들 화합물의 주 효과는 고밀도 리포프로테인 콜레스테롤 (HDL-C) 증가 및 트리글리세라이드 감소이며, 글루코스에는 거의 영향이 없다 (인슐린 수준이 원숭이에서 감소되었다 하더라도). HDL-C는 역 콜레스테롤 운반이라 불리는 과정을 통해 말초 세포로부터 콜레스테롤을 제거한다. 제 1 및 속도-조절 단계인 세포 콜레스테롤 및 포스포리피드를 HDL의 아포리포프로테인 A-1 성분으로 전달하는 과정은 ATP 결합 카세트 트랜스포터 A1(ABCA1)에 의해 매개된다 (Lawn et al., 1999, J. Clin. Investigation 104 (8): R25-R31). PPAR δ 활성화는 ABCA1 전사를 조절하여 HDL-C 수준을 증가시키는 것으로 나타났다 (Oliver et al., 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98 (9): 5306-5311). 대식세포에서 ABCA1 mRNA 발현을 유도하여, PPAR δ 작용제는 환자에서 HDL-C 수준을 증가시키고 리피드-적재 대식세포로부터 과다 콜레스테롤을 제거하여 죽상경화 병변의 발현을 저해할 수 있다. 기존의 고콜레스테롤혈증 요법은 LDL-C를 감소시키나 HDL-C에는 영향을 거의 미치지 않는 스타틴 약물 및 적당한 HDL-C 상승만을 유도하는 저효능 피브레이트, PPAR α 작용제를 포함한다. 또한, 피브레이트와 마찬가지로, PPAR δ 작용제는 또한 심혈관계 질환 및 당뇨의 위험 요소인 트리글리세라이드를 감소시킬 수 있다. 우리 지방산 수준의 상승은 인슐린 내성 및 당뇨 진행

에 기여하는 것으로 나타났다 (Boden, G. PROCEEDINGS OF THE ASSOCIATION OF AMERICAN PHYSICIANS (1999 May-Jun), 111 (3), 241-8).

[0008] 고지질혈증, 당뇨 또는 죽상동맥경화증에 다방면으로 유용한 공지된 PPAR 델타 작용제의 예로서 L-165041 (Leibowitz et al., 2000) 및 GW501516 (Oliver et al., Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2001), 98(9), 5306-5311)이 포함된다. GW501516로 분화된 THP-1 단핵세포를 처리하면 ABCA1 mRNA 발현을 유도하고, 이들 세포로부터 콜레스테롤 유출을 증가시키게 된다.

[0009] 발명의 요약

[0010] 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 특징으로 한다:



- [0011]
- [0012] 상기 식에서,
- [0013] X는 공유결합, S 및 O중에서 선택되고;
- [0014] Y는 S 또는 O이며;
- [0015] ----- W -----는 =CH-, -CH=, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, =CH-CH₂-, -CH₂-CH=, =CH-CH= 및 -CH=CH-중에서 선택된 그룹을 나타내고;
- [0016] Z는 O, CH 및 CH₂중에서 선택되나, Y가 O이면 Z는 O이며;
- [0017] R₁는 및 R₂는 독립적으로 H, C₁₋₃알킬, C₁₋₃알콕시, 할로 및 NR_aR_b중에서 선택되고, 여기에서 R_a 및 R_b는 독립적으로 H 또는 C₁₋₃알킬이며;
- [0018] R₃ 및 R₄는 독립적으로 H, 할로, 시아노, 하이드록시, 아세틸, C₁₋₅알킬, C₁₋₄알콕시 및 NR_cR_d중에서 선택되고, 여기에서 R_c 및 R_d는 독립적으로 H 또는 C₁₋₃알킬이나, R₃ 및 R₄는 둘다 H일 수 없고;
- [0019] R₅는 할로, 페닐, 페녹시, (페닐)C₁₋₅알콕시, (페닐)C₁₋₅알킬, C₂₋₅헤테로아릴옥시, C₂₋₅헤테로아릴C₁₋₅알콕시, C₂₋₅헤테로사이클릴옥시, C₁₋₉알킬, C₁₋₈알콕시, C₂₋₉알케닐, C₂₋₉알케닐옥시, C₂₋₉알키닐, C₂₋₉알키닐옥시, C₃₋₇사이클로알킬, C₃₋₇사이클로알콕시, C₃₋₇사이클로알킬-C₁₋₇알킬, C₃₋₇사이클로알킬-C₁₋₇알콕시, C₃₋₇사이클로알킬옥시-C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬, C₁₋₅알콕시-C₁₋₅알콕시 및 C₃₋₇사이클로알킬옥시-C₁₋₇알콕시중에서 선택되며;
- [0020] R₆은 H이고, 이 경우 ----- W -----는 -CH=, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH= 및 -CH=CH-중에서 선택된 그룹을 나타내거나, 또는 R₆은 존재하지 않고, 이 경우 ----- W -----는 =CH-, =CH-CH₂- 및 =CH-CH=중에서 선택된 그룹을 나타내고;
- [0021] n은 1 또는 2이다.
- [0022] 본 발명은 또한 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물 및 약제학적 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물을 특징으로 한다.
- [0023] 이들 조성물 및 이후 방법은 리피드-강화제 또는 혈압 강화제, 또는 이 둘다와 같은 추가의 약제학적 활성제를

추가로 포함할 수 있다.

- [0024] 본 발명의 다른 특징은 PPAR 델타에 의해 직간접적으로 매개된 증상의 치료, 예방 또는 진행을 저해하는 다양한 방법에서 개시된 화합물 또는 조성물을 사용하는 방법을 포함한다. 이와 같은 증상으로는 당뇨, 심혈관계 질환, 대사성 X 증후군, 고콜레스테롤혈증, 하이포-HDL-콜레스테롤혈증, 하이퍼-LDL-콜레스테롤혈증, 고지혈증, 죽상동맥경화증 및 비만증이 포함되나, 이들에만 국한되지 않는다.
- [0025] 본 발명의 한 구체예는 치료적으로 유효한 양의 본 원에 개시된 화합물 또는 조성물을 치료를 요하는 환자에 투여하는 것을 포함하여, PPAR-델타 매개 증상을 치료하는 방법을 특징으로 한다.
- [0026] 본 발명의 다른 구체예는 치료적으로 유효한 양의 본 원에 개시된 화합물 또는 조성물을 치료를 요하는 환자에 투여하는 것을 포함하여, PPAR-델타 매개 증상의 개시를 저해하고/하거나 진전을 저해하는 방법을 특징으로 한다.
- [0027] PPAR 델타-작용제로 치료될 수 있는 증상의 예에는 당뇨, 심혈관계 질환, 대사성 X 증후군, 고콜레스테롤혈증, 하이포-HDL-콜레스테롤혈증, 하이퍼-LDL-콜레스테롤혈증, 고지혈증, 죽상동맥경화증 및 비만증이 포함되나, 이들에만 국한되지 않는다. 고지혈증은 고중성지방혈증 및 혼합 고지질혈증을 포함한다. 예를 들어, 고지혈증 (고지질혈증 포함)은 하나 이상의 하기 조건을 가질 수 있다: 저 HDL (< 35 또는 40 mg/dl), 고 트리글리세라이드 (> 200 mg/dl) 및 고 LDL (> 150 mg/dl).
- [0028] 본 발명의 추가의 특징 및 이점은 이후 상세한 설명, 실시예 및 청구범위로부터 알 수 있을 것이다.
- [0029] 발명의 상세한 설명
- [0030] 본 발명은 상기 요약부의 화학식 (I) 화합물을 함유하는 조성물 및 이들의 사용방법을 특징으로 한다.
- [0031] 본 발명의 바람직한 화합물은 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 저-HDL-C, 비만증, 당뇨 및/또는 대사성 X 증후군을 보유한 환자에 투여하는 경우 적어도 하나 및 바람직하게는 둘 또는 세개의 하기 특성을 가지는 강력한 PPAR 델타 길항제이다: 1) HDL-C 수준 증가, 2) 트리글리세라이드 강하, 3) 유리 지방산 강하 및 4) 인슐린 수준 감소. HDL-C 및 트리글리세라이드 수준의 향상은 심혈관 건강에 유익하다. 또한, 트리글리세라이드 및 유리 지방산 수준 감소는 비만증을 감소시키고, 당뇨를 경감 또는 예방하는데 기여한다.
- [0032] 도처에서 발견되는 PPAR 델타는 다른 PPARs와 같은 다른 핵 수용체의 발현/활성을 조절하는 관문 수용체로 작용할 수 있다. 예를 들어, PPAR 델타는 PPAR γ -매개 지방형성 및 아실-CoA 옥시다제 발현을 봉쇄하고; 또한 핵 수용체 보조억제제 SMRT (레티노이드 및 티로이드 호르몬 수용체 억제 매개체), SHARP (SMART 및 히스톤 데아세틸라제-관련 보조억제제 단백질) 및 HDACs (히스톤 데아세틸라제)와 관련이 있는 것으로 나타났다. 따라서, 비만증 및 타입 II 당뇨와 같이 이들 핵 수용체에 의해 직접 매개된 증상은 PPAR 델타에 의해 간접적으로 매개될 수 있다 (참조예: Shi et al., 2002, Proc Natl. Acad. Sci USA, 99 (5): 2613-2618).
- [0033] 본 발명의 일부 측면은 고중성지방혈증 치료, HDL 수준 상승, LDL 수준 강하 및/또는 총 콜레스테롤 강하에 관한 것이다. 바람직하게, 치료방법은 다른 기존의 치료제로 보통 수반되는 부종과 같은 부작용의 범위, 기간 또는 정도를 개선시키는 것과 관련이 있다.
- [0034] 이하, 본 발명을 좀 더 상세히 설명하기로 하겠다. 명세서에는 다음 순서로 기술되어 있다: A) 용어; B) 화합물; C) 합성; D) 제제 및 투여; E) 용도; F) 생물학적 실험; G) 기타 구체예; 및 청구범위.
- [0035] A. 용어
- [0036] 본 원에 사용된 용어 "대상"은 치료, 관찰 또는 실험 대상인 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간을 말한다.
- [0037] 본 원에 사용된 용어 "치료적 유효량"은 치료하고자 하는 질환 또는 장애의 증상의 경감, 예방, 치료, 또는 발병 또는 진전의 지연을 포함하여 연구원, 의사, 또는 기타 임상직에 의해 판단되는 동물 또는 인간 조직계에 있어서의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 말한다.
- [0038] PPAR 델타에 의해 직간접적으로 매개되는 증상으로는 당뇨, 심혈관계 질환, 대사성 X 증후군, 고콜레스테롤혈증, 하이포-HDL-콜레스테롤혈증, 하이퍼-LDL-콜레스테롤혈증, 고지혈증, 죽상동맥경화증 및 비만

중이 포함되나, 이들로만 국한되지 않는다.

- [0039] 치료 목적의 경우, 본 원에 사용된 용어 "공동으로 유효한 양"은 각 활성 화합물 또는 약제의 양이 단독으로 또는 결합하여 치료 질환 또는 장애의 증상을 경감시키는 것을 포함하여 연구원, 의사, 의사 또는 다른 임상가 판단으로 동물 또는 인간의 조직계에서 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어 내는 것을 의미한다. 예방 목적 (즉, 질환의 개시 또는 진전 저해)의 경우, 본 원에 사용된 용어 "공동으로 유효한 양"은 각 활성 화합물 또는 약제의 양이 단독으로 또는 결합하여 연구원, 의사, 의사 또는 다른 임상가 판단으로 질환의 개시 또는 진전을 저해하거나, 치료함을 의미한다. 따라서, 본 발명은 예를 들어 (a) 각 약제가 독립적으로 치료적으로 또는 예방적으로 유효한 양으로 투여되거나; (b) 배합물중 적어도 하나의 약제가 단독으로 투여되는 경우 치료 수준 아래(sub-therapeutic) 또는 예방 수준 아래(sub-prophylactic)이지만, 본 발명에 따른 제 2 또는 추가의 약제와 함께 투여되는 경우, 치료 또는 예방적인 양으로 투여되거나; (c) 두(또는 그 이상의) 약제가 단독으로 투여되는 경우 치료 수준 아래 또는 예방 수준 아래이지만, 함께 투여되는 경우, 치료 또는 예방적인 양으로 투여되는 2 이상의 약제 배합물을 제공한다.
- [0040] 달리 명시되지 않으면, 본 원에서 단독으로 또는 치환체 그룹의 일부로 사용되는 경우, "알킬" 및 "알콕시"는 탄소원자수 1 내지 8, 예컨대 C₁₋₆, C₁₋₄, C₃₋₈, C₂₋₅ 또는 다른 범위의 직쇄 및 측쇄를 포함하며, 달리 언급이 없으면 치환 및 비치환 부분을 모두 포함한다. 예를 들어, C₁₋₆알킬 래디칼은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, 3-(2-메틸)부틸, 2-펜틸, 2-메틸부틸, 네오펜틸, n-헥실, 2-헥실 및 2-메틸펜틸을 포함한다. 알콕시 래디칼은 상기 언급된 직쇄 또는 측쇄 알킬 그룹으로부터 형성된다. "알킬" 및 "알콕시"는 하나 이상의 치환체, 예를 들어 1 내지 5, 1 내지 3, 또는 2 내지 4개의 치환체에 의해 치환되거나 비치환된 부분을 포함한다. 치환체는 동일하거나 (디하이드록시, 디메틸), 유사하거나 (클로로, 플루오로), 또는 상이할 수 있다 (클로로벤질- 또는 아미노메틸-치환). 치환된 알킬의 예에는 할로알킬 (예: 플루오로메틸, 클로로메틸, 디플루오로메틸, 페클로로메틸, 2-브로모에틸, 트리플루오로메틸 및 3-요오도사이클로펜틸), 하이드록시알킬 (예: 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 2-하이드록시프로필), 아미노알킬 (예: 아미노메틸, 2-아미노에틸, 3-아미노프로필 및 2-아미노프로필), 알콕실알킬, 니트로알킬, 알킬알킬, 시아노알킬, 페닐알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴알킬, 페녹시알킬, 헤테로아릴옥시알킬 (예: 2-피리딜옥시알킬), 헤테로사이클릴옥시-알킬 (예: 2-테트라하이드로피라논옥시-알킬), 티오알킬알킬 (예: MeS-알킬), 티오펜알킬 (예: phS-알킬), 카복실알킬 등이 포함된다. 디(C₁₋₃ 알킬)아미노 그룹은 예를 들어, 메틸프로필아미노 및 이소프로필메틸아미노, 또한 디메틸아미노 또는 디에틸아미노와 같이 두개의 동일한 알킬 그룹을 가지는 디알킬아미노 그룹을 형성하기 위하여 독립적으로 선택된 알킬 그룹을 포함한다.
- [0041] 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합(sp²)을 가지는 상기 임의로 치환된 직쇄 및 측쇄 탄화수소 래디칼을 포함한다. 알케닐은 에테닐 (또는 비닐), 프로프-1-에닐, 프로프-2-에닐 (또는 알릴), 이소프로페닐 (또는 1-메틸비닐), 부트-1-에닐, 부트-2-에닐, 부타디에닐, 펜테닐, 헥사-2,4-디에닐 등을 포함한다. 2-펜텐-4-이닐과 같이 이중결합과 삼중결합의 혼합물을 가지는 탄화수소 래디칼은 본 원에서 알키닐로 분류된다. 알케닐은 사이클로알케닐을 포함한다. 시스 및 트랜스 또는 (E) 및 (Z) 형태가 본 발명에 포함된다. "알케닐"은 하나 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있으며, 시아노알케닐 및 티오알케닐이 예시되나 이에만 한정되지 않는다.
- [0042] 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합(sp)을 가지는 상기 임의로 치환된 직쇄 및 측쇄 탄화수소 래디칼을 포함한다. 알키닐은 에티닐, 프로피닐, 부티닐 및 펜티닐을 포함한다. 2-펜텐-4-이닐과 같이 이중결합과 삼중결합의 혼합물을 가지는 탄화수소 래디칼은 본 원에서 알키닐로 분류된다. 알키닐은 사이클로알키닐을 포함한다.
- [0043] 본 원에서 사용된 용어 "Ac"는 단독으로 또는 치환체 그룹의 일부로 사용되는 경우, 아세틸 (CH₃CO-)을 의미한다.
- [0044] 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 요오도, 브로모, 클로로 및 플루오로를 포함할 것이다.
- [0045] 본 원에서 사용된 용어 "아릴" 또는 "Ar"은 비치환되거나 치환된 방향족 탄화수소 환 시스템, 예컨대 페닐 및 나프틸을 의미한다. Ar 또는 아릴 그룹이 치환된 경우, 이는 C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알콕시, 불소화 C₁-C₈ 알킬 (예: 트리플루오로메틸), 불소화 C₁-C₈ 알콕시 (예: 트리플루오로메톡시), 할로젠, 시아노, C₁-C₈ 알킬카보닐, 이를테면 아세틸, 카복실, 하이드록시, 아미노, 니트로, C₁-C₄ 알킬아미노(즉, -NH-C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄

디아킬아미노(즉, $-N-[C_1-C_4 \text{ 알킬}]_2$ (여기에서, 알킬 그룹은 동일하거나 상이할 수 있다) 및 비치환되거나, 일-, 이- 또는 삼치환된 페닐 (여기에서, 페닐상의 치환체는 독립적으로 C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, 불소화 C_1-C_8 알킬, 불소화 C_1-C_8 알콕시, 할로젠, 시아노, 아세틸, 카복실, 하이드록시, 아미노, 니트로, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 N, O 및 S중에서 선택된 1-3개의 헤테로 원자를 가지는 5 또는 6 원 헤테로아릴중에서 선택된다)중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체를 가질 수 있다.

[0046] 본 원에서 사용된 용어 "헤테로아릴"은 탄소 원자 및 N, O 및 S중에서 선택된 1-3개의 헤테로 원자로 구성된 안정한 비치환되거나 치환된 5 또는 6 원 모노사이클릭 또는 비사이클릭 방향족 환 시스템을 나타낸다. 헤테로아릴 그룹은 안정한 구조를 야기하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다. 헤테로아릴 그룹의 예에는 벤즈이미다졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조피라졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤조트리아졸릴, 벤조사졸릴, 푸라닐, 푸라자닐, 푸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌리지닐, 인돌리닐, 인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소인돌릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 퓨리닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 퀴놀릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오펜일 또는 트리아졸릴이 포함되나, 이들에만 한정되지 않는다. 헤테로아릴 그룹이 치환된 경우, 헤테로아릴 그룹은 C_1-C_8 알킬, 할로젠 및 아릴을 포함하나, 이들에만 한정되지 않는 1 내지 3개의 치환체를 가질 수 있다.

[0047] 용어 "헤테로사이클릴"은 탄소 원자 및 환에 적어도 하나 헤테로원자(O, S, N) 또는 헤테로원자 부분(SO_2 , CO, CONH, COO)을 가지는 임의로 치환된 비방향족 환을 포함한다. 헤테로사이클릴은 포화, 부분 포화, 비방향족 또는 융합될 수 있다. 헤테로사이클릴의 예에는 사이클로헥실이미노, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리딜, 피리딜, 피라닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피롤리디닐, 피롤리닐 및 티에닐을 포함한다.

[0048] 달리 명시되지 않으면, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴은 예컨대 3-푸릴 또는 2-이미다졸릴과 같이 탄소 원자를 통해 또는 예컨대 N-피페리딜 또는 1-피라졸릴과 같이 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 연결되는 원자를 가질 수 있다. 바람직하게, 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 5 내지 7 환 원자 또는 5 내지 6 환 원자를 가지며; 환에 1 내지 5개의 헤테로원자 또는 헤테로원자 부분, 바람직하게 1 내지 3 또는 1 내지 2개의 헤테로원자 또는 헤테로원자 부분을 가질 수 있다.

[0049] 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 또한 임의로 치환된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 5- 또는 6-원 방향족 환과 임의로 융합된 것과 같이, 융합된, 예를 들어 비사이클릭 환을 포함한다. 예를 들어, "헤테로아릴"은 임의로 치환된 5- 또는 6-원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 방향족 환과 융합된 1, 2 또는 3개의 질소 원자를 가지는 임의로 치환된 6-원 헤테로방향족 환을 포함한다. 5- 또는 6-원 방향족 환과 융합된 상기 헤테로사이클릴 5- 또는 6-원 방향족 환은 6-원환의 경우, 1, 2 또는 3개의 질소 원자, 또는 5-원환의 경우, 산소, 질소 및 황중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함할 수 있다.

[0050] 분자내 특정 위치에서의 임의의 치환체 또는 변수의 정의는 분자내 모든 위치에서 독립적인 의미를 가지는 것으로 의도된다. 본 발명의 화합물상의 치환체 및 치환 패턴은 화학적으로 안정하고 당업계에 공지된 기술 뿐만 아니라 본 원에 기술된 방법으로 용이하게 합성될 수 있는 화합물을 제공하도록 당업자들에 의해 선택될 수 있다.

[0051] 에톡시메틸 또는 페닐에틸에서와 같이 화학적 부분이 결합된 경우, 용어는 말단부에서부터 분자의 나머지 결합점 방향 순으로 기술된다. 예를 들어 에톡시메틸은 $CH_3CH_2OCH_2-$ 이고, 페닐에틸은 $-CH_2CH_2-$ 에 의해 분자의 나머지 부분에 연결된 페닐 그룹 (페닐상에 치환체로서 CH_3CH_2 그룹을 가지는 분자에 연결된 페닐 그룹이 아니다)이다. 괄호가 사용되는 경우, 이는 주변부가 치환되었음을 의미한다.

[0052] 본 원에 사용된 용어 "조성물"은 특정 성분을 특정된 양으로 포함하는 생성물 및 특정 성분을 특정된 양으로 배합시 직 간접적으로 형성되는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0053] 이하, 본 발명의 화합물을 설명하도록 하겠다.

[0054] B. 화합물

[0055] 본 발명은 상술된 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 조성물 및 그의 사용방법을 특징으로 한다. 달리 명시되지

않으면, 화학식 (I)에서, 각 하이드로카빌 (알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐 등) 또는 헤테로카빌 (헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로원자 부분, 예컨대 설폰릴, 아미노, 아미도 등)은 치환되거나 비치환될 수 있으며, 예를 들어, "알킬"은 치환 및 비치환된 알킬을 포함하고, "헤테로사이클릴" 및 "아릴" 및 "알콕시" 등은 또한 치환되거나 비치환될 수 있다.

- [0056] 본 발명의 예로서
- [0057] (a) X는 S 또는 O이고;
- [0058] (b) X는 공유결합이고;
- [0059] (c) X는 O이고;
- [0060] (d) Y는 O이고;
- [0061] (e) Y는 S이고;
- [0062] (f) Z는 O이고;
- [0063] (g) Z는 CH 또는 CH₂이고;
- [0064] (h) -----W-----는 -CH₂- 또는 -CH₂-CH₂-이고;
- [0065] (i) -----W-----는 -CH₂-이고;
- [0066] (j) -----W-----는 =CH-, -CH=, =CH-CH₂-, -CH₂-CH=, =CH-CH= 또는 -CH=CH-이고;
- [0067] (k) R₁ 및 R₂는 독립적으로 H, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, F, Cl 및 Br 중에서 선택되고;
- [0068] (l) R₃ 및 R₄는 독립적으로 H, 할로, 시아노, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₃ 알콕시 중에서 선택되고;
- [0069] (m) R₁ 및 R₂는 독립적으로 H, 메틸, 메톡시, F 및 Cl 중에서 선택되고;
- [0070] (n) R₃ 및 R₄는 독립적으로 H, 할로, 시아노, 하이드록시, C₂₋₄ 아실, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₃ 알콕시 중에서 선택되고;
- [0071] (o) R₃은 독립적으로 H, F, Cl, 메틸 및 메톡시 중에서 선택되고;
- [0072] (p) R₄는 독립적으로 F, Cl, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 클로로디플루오로메틸, 디클로로플루오로메틸, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 클로로디플루오로메톡시, 디클로로플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시 중에서 선택되고;
- [0073] (q) R₃은 메틸, 메톡시, H, Cl, Br, I, OH, -CH(CF₃)₂, CF₃, -OCF₃, -N(CH₃)₂, -O-CH₂COOH 및 -COCH₃ 중에서 선택되고, R₄는 H, Cl 및 메틸 중에서 선택되고;
- [0074] (r) R₅는 C₁₋₇ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₂₋₇ 알케닐, C₂₋₇ 알케닐옥시, C₂₋₇ 알키닐, C₂₋₇ 알키닐옥시, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₃₋₇ 사이클로알콕시, C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬, C₁₋₅ 알콕시-C₁₋₅ 알콕시 및 C₃₋₇ 사이클로알킬옥시-C₁₋₇ 알콕시 중에서 선택되고;
- [0075] (s) R₅는 페녹시, (페닐)C₁₋₅ 알콕시, (페닐)C₁₋₅ 알킬, C₂₋₅ 헤테로아릴옥시, C₂₋₅ 헤테로아릴C₁₋₅ 알콕시, C₂₋₅ 헤테로사이클릴옥시, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₇ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₇ 알콕시 및 C₃₋₇ 사이클로알킬옥시-C₁₋₆ 알킬 중에서 선택되고;
- [0076] (t) R₆은 H이고;
- [0077] (u) R₃은 H, F, Cl, 메틸 및 메톡시 중에서 선택되고, R₄는 F, Cl, 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 및 메톡시 중에서 선택되고;
- [0078] (v) R₁은 H, CF₃, 메틸, Cl 및 메톡시 중에서 선택되고, R₂는 H, Cl 및 메틸 중에서 선택되고;
- [0079] (w) R₁은 H, CF₃, 메틸, Cl 및 메톡시 중에서 선택되고, R₂는 H, Cl 및 메틸 중에서 선택되고, X는 공유결합이고;

- [0080] (x) R₁은 H, CF₃, 메틸, Cl 및 메톡시중에서 선택되고, R₂는 H, Cl 및 메틸중에서 선택되고, X는 공유결합이고, Y는 S이고, Z는 O이고;
- [0081] (y) X는 O이고, Y는 O이고;
- [0082] (z) X는 O이고, Y는 S이고;
- [0083] (aa) Y는 O이고, Z는 O이고;
- [0084] (bb) Y는 S이고, Z는 O이고;
- [0085] (cc) R₆은 H이고, R₅는 C₁₋₇알킬, C₁₋₆알콕시, C₂₋₇알케닐, C₂₋₇알케닐옥시, C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬 및 C₁₋₅알콕시-C₁₋₅알콕시중에서 선택되고;
- [0086] (dd) R₆은 H이고, R₅는 C₁₋₅알킬, C₁₋₄알콕시, C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알케닐옥시 및 C₁₋₅알콕시-C₁₋₅알콕시중에서 선택되고;
- [0087] (ee) R₆은 H이고, R₅는 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알콕시, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알케닐옥시 및 C₁₋₃알콕시-C₁₋₃알콕시중에서 선택되고;
- [0088] (ff) R₆은 H이고, R₅는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 프로페닐옥시, 이소프로페닐옥시, 에톡시-메톡시, 메톡시-메톡시, 메톡시-메틸, 메톡시에틸, 에톡시메틸 및 에톡시-에틸중에서 선택되고;
- [0089] (gg) R₁은 H, CF₃, 메틸, Cl 및 메톡시중에서 선택되고, R₂는 H, Cl 및 메틸중에서 선택되고, R₃은 H, F, Cl, 메틸 및 메톡시중에서 선택되고; R₄는 F, Cl, 메틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 플루오로메틸, 플루오로메톡시, 디플루오로메틸, 디플루오로메톡시 및 메톡시중에서 선택되고;
- [0090] (hh) X는 O이고, Y는 O이고, R₃은 H, F, Cl, 메틸 및 메톡시중에서 선택되고; R₄는 F, Cl, 메틸, CF₃, OCF₃ 및 메톡시중에서 선택되고;
- [0091] (ii) X는 O이고, Y는 S이고, R₃은 H, F, Cl, 메틸 및 메톡시중에서 선택되고, R₄는 F, Cl, 메틸, CF₃, OCF₃ 및 메톡시중에서 선택되고;
- [0092] (jj) X는 공유결합이고, Y는 S이고, R₃은 H, F, Cl, 메틸 및 메톡시중에서 선택되고, R₄는 F, Cl, 메틸, CF₃, OCF₃ 및 메톡시중에서 선택되고;
- [0093] (kk) Y는 O이고, Z는 O이고, R₃은 H, F, Cl, 메틸 및 메톡시중에서 선택되고, R₄는 F, Cl, 메틸, CF₃, OCF₃ 및 메톡시중에서 선택되고;
- [0094] (ll) Y는 S이고, Z는 O이고, R₃은 H, F, Cl, 메틸 및 메톡시중에서 선택되고, R₄는 F, Cl, 메틸, CF₃, OCF₃ 및 메톡시중에서 선택되고;
- [0095] (mm) R₃은 H, F, Cl, 메틸 및 메톡시중에서 선택되고, R₄는 F, Cl, 메틸, CF₃, OCF₃ 및 메톡시중에서 선택되고, R₅는 C₁₋₇알킬, C₁₋₆알콕시, C₂₋₇알케닐, C₂₋₇알케닐옥시, C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬 및 C₁₋₅알콕시-C₁₋₅알콕시중에서 선택되고, R₆은 H이고;
- [0096] (nn) X는 O이고, Y는 O이고, R₅는 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알콕시, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알케닐옥시 및 C₁₋₃알콕시-C₁₋₃알콕시중에서 선택되고, R₆은 H이고;
- [0097] (oo) X는 O이고, Y는 S이고, R₅는 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알콕시, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알케닐옥시 및 C₁₋₃알콕시-C₁₋₃알콕시중에서 선택되고, R₆은 H이고;
- [0098] (pp) X는 O이고, Y는 O이고, R₁은 H, CF₃, 메틸, Cl 및 메톡시중에서 선택되고, R₂는 H, Cl 및 메틸중에서 선택되고, R₃은 H, F, Cl, 메틸 및 메톡시중에서 선택되고, R₄는 F, Cl, 메틸, CF₃, OCF₃ 및 메톡시중에서 선택되고, n은 1이고;
- [0099] (qq) X는 O이고, Y는 S이고, R₁은 H, CF₃, 메틸, Cl 및 메톡시중에서 선택되고, R₂는 H, Cl 및 메틸중에서 선택

되고, R₃은 H, F, Cl, 메틸 및 메톡시중에서 선택되고, R₄는 F, Cl, 메틸, CF₃, OCF₃ 및 메톡시중에서 선택되고;

[0100] (rr) X는 O이고, Y는 S이고, R₁은 H, CF₃, 메틸, Cl 및 메톡시중에서 선택되고, R₂는 H, Cl 및 메틸중에서 선택되고, R₃은 H, F, Cl, 메틸 및 메톡시중에서 선택되고, R₄는 F, Cl, 메틸, CF₃, OCF₃ 및 메톡시중에서 선택되고, n은 1이고; 또는

[0101] (ss) X는 O이고, Y는 S이고, R₁은 H, CF₃, 메틸, Cl 및 메톡시중에서 선택되고, R₂는 H, Cl 및 메틸중에서 선택되고, R₃은 H, F, Cl, 메틸 및 메톡시중에서 선택되고, R₄는 F, Cl, 메틸, CF₃, OCF₃ 및 메톡시중에서 선택되고, R₅는 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알콕시, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알케닐옥시 및 C₁₋₃알콕시-C₁₋₃알콕시중에서 선택되고, R₆은 H이고, n = 1이고; 또는

[0102] 이들의 조합중에서 선택되는 화합물이 포함된다.

[0103] 본 발명의 다른 측면에 따라, 화학식 (I)은

[0104] -----W-----가 또한 공유결합일 수 있고,

[0105] R₆은 H이고, 이 경우 -----W-----는 공유결합, -CH=, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH= 및 -CH=CH-중에서 선택된 그룹을 나타내거나, R₆은 존재하지 않고, 이 경우 -----W-----는 =CH-, =CH-CH₂- 및 =CH-CH=중에서 선택된 그룹을 나타내도록 변형된다.

[0106] 특히, 화학식 (I)의 예로서

[0107] (a) X는 O이고, Y는 O이고;

[0108] (b) X는 공유결합이고, R₁은 H, CF₃, 메틸, Cl 및 메톡시중에서 선택되고, R₂는 H, Cl 및 메틸중에서 선택되고;

[0109] (c) X는 O이고, Y는 S이고;

[0110] (d) X는 공유결합이고, Y는 S이고 및 Z는 O이고;

[0111] (e) Y는 S이고, Z는 O이고;

[0112] (f) Y는 O이고, Z는 O이고;

[0113] (g) R₁은 H, CF₃, 메틸, Cl 및 메톡시중에서 선택되고, R₂는 H, Cl 및 메틸중에서 선택되고;

[0114] (h) R₁ 및 R₂는 독립적으로 H, 메틸, 메톡시, F 및 Cl중에서 선택되고;

[0115] (i) R₃은 독립적으로 H, F, Cl, 메틸 및 메톡시중에서 선택되고;

[0116] (j) R₄는 독립적으로 F, Cl, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 클로로디플루오로메틸, 디클로로플루오로메틸, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 클로로디플루오로메톡시, 디클로로플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시중에서 선택되고;

[0117] (k) R₃은 메틸, 메톡시, H, Cl, Br, I, OH, -CH(CF₃)₂, CF₃, -OCF₃, -N(CH₃)₂, -O-CH₂COOH 및 -COCH₃중에서 선택되고, R₄는 H, Cl 및 메틸중에서 선택되고;

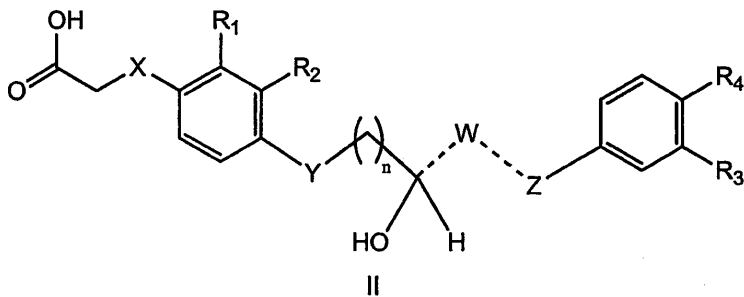
[0118] (l) R₃은 H, F, Cl, 메틸 및 메톡시중에서 선택되고, R₄는 F, Cl, 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 및 메톡시중에서 선택되고;

[0119] (m) R₅는 C₁₋₇알킬, C₁₋₆알콕시, C₂₋₇알케닐, C₂₋₇알케닐옥시, C₂₋₇알키닐, C₂₋₇알키닐옥시, C₃₋₇사이클로알킬, C₃₋₇사이클로알콕시, C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬, C₁₋₅알콕시-C₁₋₅알콕시 및 C₃₋₇사이클로알킬옥시-C₁₋₇알콕시중에서 선택되고;

[0120] (n) R₆은 H이고, R₅는 C₁₋₇알킬, C₁₋₆알콕시, C₂₋₇알케닐, C₂₋₇알케닐옥시, C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬 및 C₁₋₅알콕시-C₁₋₅알콕시중에서 선택되고;

[0121] (o) R₆은 H이고, R₅는 C₁₋₅알킬, C₁₋₄알콕시, C₂₋₅알케닐, C₂₋₅알케닐옥시 및 C₁₋₅알콕시-C₁₋₅알콕시중에서 선택되고;

- [0122] (p) R₆은 H이고, R₅는 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알콕시, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알케닐옥시 및 C₁₋₃알콕시-C₁₋₃알콕시중에서 선택되고;
- [0123] (q) R₆은 H이고, R₅는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 프로페닐옥시, 이소프로페닐옥시, 에톡시-메톡시, 메톡시-메톡시, 메톡시-메틸, 메톡시에틸, 에톡시메틸 및 에톡시-에틸중에서 선택되고; 또는
- [0124] -----W-----는 공유결합을 나타내고; 또는
- [0125] 이들의 조합중에서 선택되는 화합물이 포함된다.
- [0126] 다른 예로, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다:



- [0127] 상기 식에서,
- [0128] X는 공유결합, S 및 O중에서 선택되고;
- [0129] Y는 S 또는 O이고;
- [0130] ----- W -----는 -CH=, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH= 및 -CH=CH-중에서 선택된 그룹을 나타내고;
- [0131] Z는 O, CH 및 CH₂중에서 선택되나, Y가 O이면 Z는 O이고;
- [0132] R₁는 및 R₂는 독립적으로 H, C₁₋₃알킬, C₁₋₃알콕시, 할로 및 NR_aR_b중에서 선택되고, 여기에서 R_a 및 R_b는 독립적으로 H 또는 C₁₋₃알킬이고;
- [0133] R₃ 및 R₄는 독립적으로 H, 할로, 시아노, 하이드록시, 아세틸, C₁₋₅알킬, C₁₋₄알콕시 및 NR_cR_d중에서 선택되고, 여기서 R_c 및 R_d는 독립적으로 H 또는 C₁₋₃알킬이나, R₃ 및 R₄는 둘다 H일 수 없고;
- [0134] n은 1 또는 2이다.
- [0135] 본 발명의 화합물은 또한
- [0136] 아세트산, [4-[[2-에톡시-3-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로필]티오]-2-메틸페녹시]-, 및
- [0137] 아세트산, [4-[[2-에톡시-3-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로필]티오]-2-메틸페녹시]- 및
- [0138] 아세트산, [4-[[2-에톡시-3-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로필]티오]-2-메틸페녹시]-중에서 선택될 수 있다.
- [0139] 구체적으로, 본 발명의 화합물은 또한
- [0140] {2-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-부틸설파닐]-페녹시}-아세트산;
- [0141] {2-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-펜틸설파닐]-페녹시}-아세트산;
- [0142] {4-[4-시아노-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-부틸설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;
- [0143] (R)-{4-[2-알릴옥시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;
- [0144] (R)-{4-[2-메톡시메톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;
- [0145] {4-[2-에톡시-4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-부틸설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;

- [0147] {3-클로로-4-[2-에톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-페닐}-아세트산;
- [0148] {4-[2-에톡시메틸-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;
- [0149] {4-[4-에톡시-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-부틸설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;
- [0150] {4-[2-(5-클로로-티오펜-2-일메톡시)-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;
- [0151] {4-[3-시아노-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;
- [0152] {4-[5-시아노-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-펜트-4-에닐설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;
- [0153] {3-클로로-4-[2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-부틸설파닐]-페닐}-아세트산;
- [0154] {2-메틸-4-[3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-프로필설파닐]-페녹시}-아세트산;
- [0155] {4-[2-벤질옥시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;
- [0156] {4-[2-(4-부틸릴-페녹시)-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;
- [0157] {2-메틸-4-[3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로페닐설파닐]-페녹시}-아세트산;
- [0158] {2-메틸-4-[2-메틸설파닐메톡시-4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-부틸설파닐]-페녹시}-아세트산;
- [0159] [4-[2,4-디에톡시-4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-부틸설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;
- [0160] {4-[2-에톡시-4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-부트-3-에닐설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;
- [0161] {4-[2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-부틸설파닐]-페녹시}-아세트산;
- [0162] {2-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-헵틸설파닐]-페녹시}-아세트산;
- [0163] {4-[4-메톡시-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-부틸설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;
- [0164] {2-메틸-4-[3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-페녹시}-아세트산;
- [0165] {2-메틸-4-[4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-3,6-디하이드로-2H-피란-2-일메틸설파닐]-페녹시}-아세트산;
- [0166] {2-메틸-4-[4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-부트-3-에닐설파닐]-페녹시}-아세트산;
- [0167] (R)-{4-[2-에톡시-3-(4-트리플루오로메톡시-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;
- [0168] (R)-{4-[3-(4-클로로-페녹시)-2-에톡시-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;
- [0169] (R)-{4-[3-(4-tert-부틸-페녹시)-2-에톡시-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;
- [0170] (R)-{2-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메톡시-페녹시메틸)-부틸설파닐]-페녹시}-아세트산;
- [0171] (R)-{4-[2-(4-클로로-페녹시메틸)-부틸설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;
- [0172] (R)-{4-[2-(4-tert-부틸-페녹시메틸)-부틸설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산;
- [0173] (R)-{3-클로로-4-[2-에톡시-3-(4-트리플루오로메톡시-페녹시)-프로필설파닐]-페닐}-아세트산;
- [0174] (R)-{3-클로로-4-[3-(4-클로로-페녹시)-2-에톡시-프로필설파닐]-페닐}-아세트산;
- [0175] (R)-{4-[2-에톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페닐설파닐}-아세트산;
- [0176] (R)-{4-[2-에톡시-3-(4-트리플루오로메톡시-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페닐설파닐}-아세트산;
- [0177] (R)-{2-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-부틸설파닐]-페닐설파닐}-아세트산;
- [0178] (R)-{2-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메톡시-페녹시메틸)-부틸설파닐]-페닐설파닐}-아세트산;
- [0179] 아세트산, {4-[(2R)-2-하이드록시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-;
- [0180] 아세트산, {4-[(2S)-2-하이드록시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-; 및
- [0181] {4-[2-에톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로폭시]-2-메틸-페녹시}-아세트산을 포함한다.

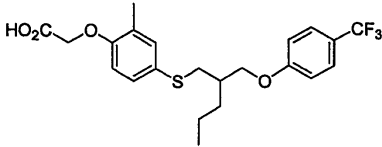
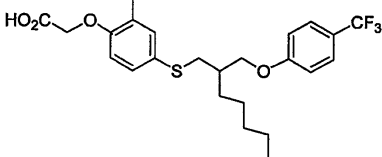
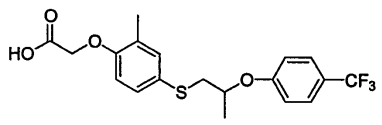
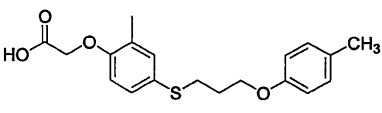
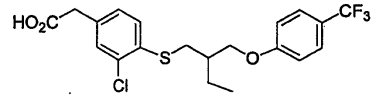
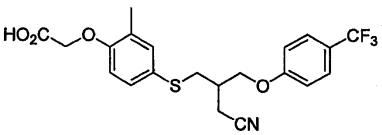
[0182] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 조성물 및 그의 사용방법을 제공한다. 특히, 본 발명은 상기 예시된 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 조성물 및 그의 사용방법을 제공한다.

[0183] 바람직한 화합물의 예는 하기 표 1에 열거된 화합물을 포함한다.

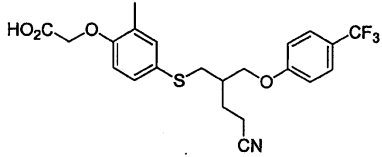
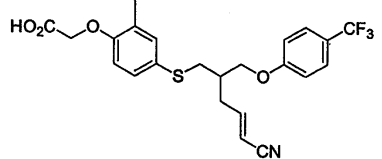
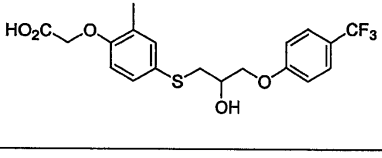
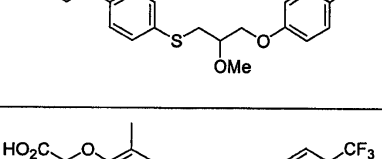
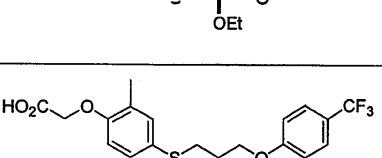
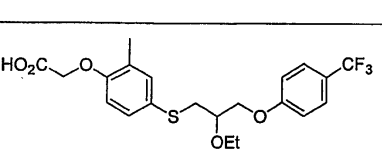

[0184] ¶ 1

화합물 번호	구 조
1	<chem>CC(C)C(CSC1=CC=C(OC(=O)O)C=C1)COc2ccc(OC(F)(F)F)cc2</chem>
2	<chem>CC(C)C(CSC1=CC=C(OC(=O)O)C=C1)COc2ccc(OC(F)(F)F)cc2</chem>
3	<chem>CC(C)C(CSC1=CC=C(OC(=O)O)C=C1)COc2ccc(OC(F)(F)F)cc2</chem>
4	<chem>CC(C)C(CSC1=CC=C(OC(=O)O)C=C1)COc2ccc(OC(F)(F)F)cc2</chem>

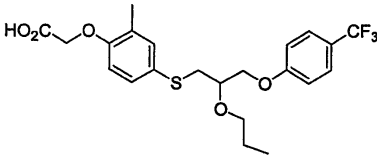
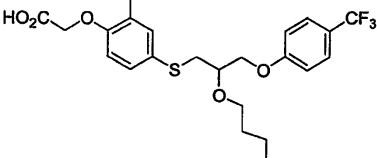
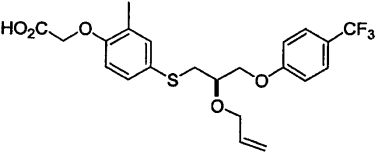
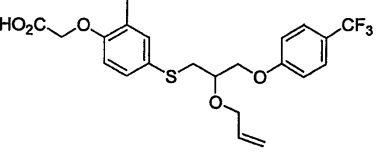
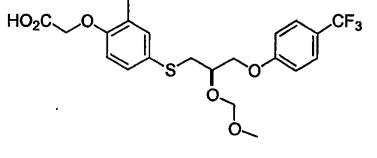
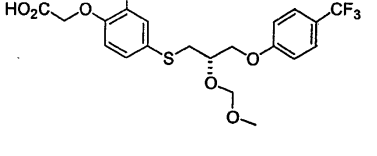
[0185]

5	
6	
7	
8	
9	
10	

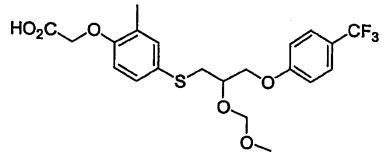
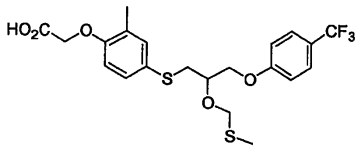
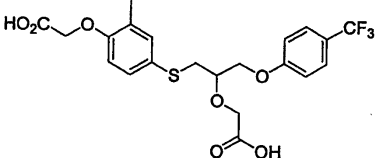
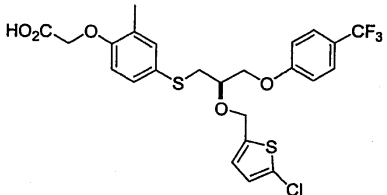
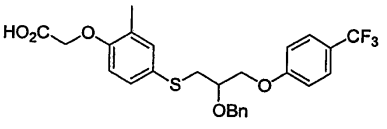
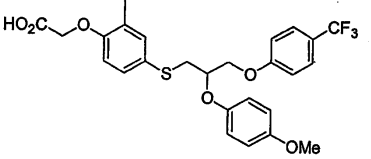
[0186]

11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	

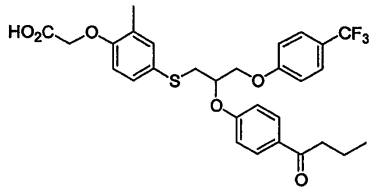
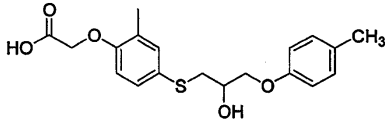
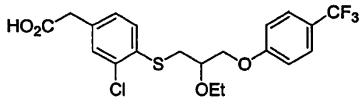
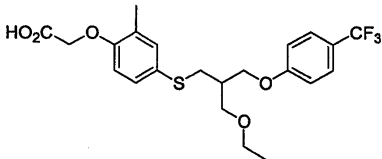
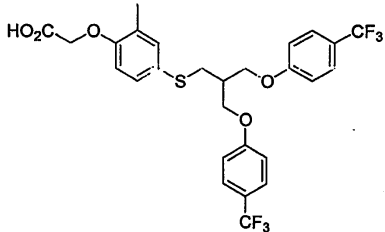
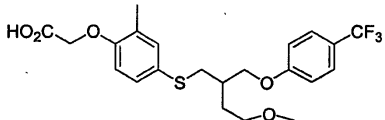
[0187]

18	
19	
20	
21	
22	
23	

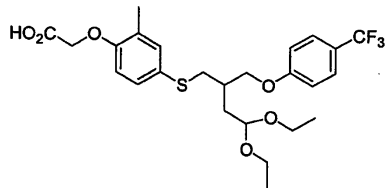
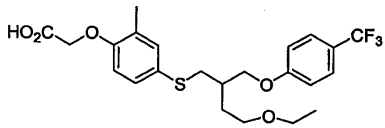
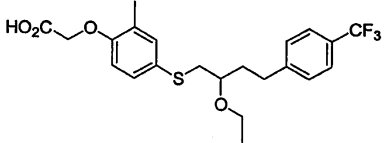
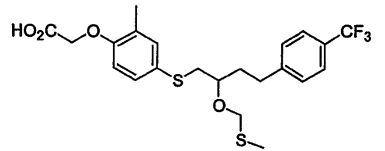
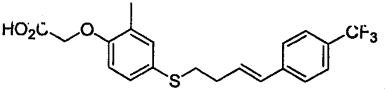
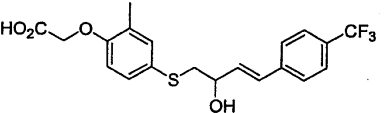
[0188]

24	
25	
26	
27	
28	
29	

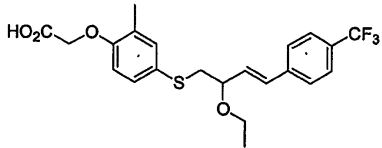
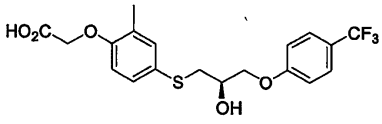
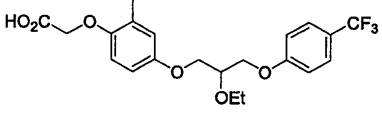
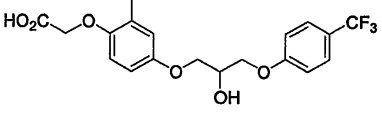
[0189]

30	
31	
32	
33	
34	
35	

[0190]

36	
37	
38	
39	
40	
41	

[0191]

42	
43	
44	
45	

[0192]

- [0193] 본 발명에 따른 화합물이 적어도 하나의 키랄 중심을 가지는 경우, 이는 에난티오머로 존재할 수 있다. 화합물이 두개 이상의 키랄 중심을 가지는 경우, 이는 디아스테레오머로 존재할 수 있다. 이러한 모든 이성체 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범주내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 화합물의 결정성 형태의 일부가 다형체로 존재할 수 있으며 그 자체로 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다. 또한, 일부 화합물은 물(즉, 하이드레이트) 또는 통상의 유기 용매와 솔베이트를 형성할 수 있으며, 이러한 솔베이트도 본 발명의 범주내에 포함하고자 한다.
- [0194] 본 발명은 개시된 화합물 및 밀접한 관련이 있는 개시된 화합물의 약제학적으로 허용되는 형태, 예컨대 이들의 염, 에스테르, 아마이드, 하이드레이트 또는 솔베이트 형태; 마스크 또는 보호된 형태; 및 라세미 혼합물 또는 에난티오머적으로 또는 광학적으로 순수한 형태를 제공한다.
- [0195] 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르 및 아마이드는 적당한 유익/위험 비율 범위내에 있고, 약리학적으로 유효하며, 과도한 독성, 자극 또는 알러지 반응없이 환자 조직과 접촉하기에 적합한 카복실레이트 염 (예: C₁₋₈알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 비방향족 헤테로사이클릭) 아마노산 부가염, 에스테르 및 아마이드를 포함한다. 대표적인 염은 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 설페이트, 비설페이트, 니트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 말레이트, 올레이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 라우레이트, 보레이트, 벤조에이트, 락테이트, 포스페이트, 토실레이트, 시트레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 나프틸레이트, 메실레이트, 글루코헵토네이트, 락티오비오네이트 및 라우릴설포네이트를 포함한다. 이들은 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 양이온, 예를 들어 소듐, 포타슘, 칼슘 및 마그네슘, 및 비독성 암모늄, 사차 암모늄 및 아민 양이온, 예컨대 테트라메틸 암모늄, 메틸아민, 트리메틸아민 및 에틸아민을 포함할 수 있다. 참조예: 본 원에 참고로 인용되는 S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts, "J. Pharm. Sci., 1977, 66: 1-19. 본 발명의 대표적인 약제학적으로 허용되는 아마이드는 암모니아, 일차 C₁₋₆알킬 아민 및 이차 디(C₁₋₆알킬)아민으로부터 유도된 것을 포함한다. 이차 아민은 적어도 하나의 질소 원자 및 임의로 1 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 헤테로사이클릭 또는 헤테로방향족 환 부분을 포함한다. 바람직한 아마이드는 암모니아, C₁₋₃알킬 일차 아민 및 디(C₁₋₂알킬)아민으로부터 유도된 것을 포함한다. 본 발명의 대표적인 약제학적으로 허용되는 에스테르는 C₁₋₇알킬, C₅₋₇사이클로알킬, 페닐 및 페닐(C₁₋₆)알킬 에스테르를 포함한다. 바람직한 에스테르는 메틸 에스테르를 포함한다.
- [0196] 본 발명 또한 보호 그룹에 의해 마스크된 하나 이상의 작용기(예: 아미노 또는 카복실)를 가지는 개시된 화합물을 포함한다. 이들 마스크되거나 보호된 화합물중 일부는 약제학적으로 허용되며; 다른 것은 중간체로 유용할 것이다. 본 원에 개시된 합성 중간체 및 방법, 이들의 소수 변형체가 또한 본 발명의 범주내에 포함된다.
- [0197] 하이드록실 보호 그룹
- [0198] 하이드록실 그룹에 대한 보호는 메틸 에테르, 치환된 메틸 에테르, 치환된 에틸 에테르, 치환된 벤질 에테르 및 실릴 에테르를 포함한다.
- [0199] 치환된 메틸 에테르
- [0200] 치환된 메틸 에테르의 예는 메톡시메틸, 메틸티오메틸, t-부틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡시메틸, 벤질옥시메틸, p-메톡시벤질옥시메틸, (4-메톡시페녹시)메틸, 구아이아콜메틸, t-부톡시메틸, 4-펜테닐옥시메틸, 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸, 2,2,2-트리클로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 테트라하이드로피라닐, 3-브로모테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 1-메톡시사이클로헥실, 4-메톡시테트라하이드로피라닐, 4-메톡시테트라하이드로티오피라닐, 4-메톡시테트라하이드로티오피라닐 S,S-디옥시도, 1-((2-클로로-4-메틸)페닐)-4-메톡시피페리딘-4-일, 1,4-디옥산-2-일, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오푸라닐 및 2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타하이드로-7,8,8- 트리메틸-4,7-메타노벤조푸란-2-일을 포함한다.
- [0201] 치환된 에틸 에테르
- [0202] 치환된 에틸 에테르의 예는 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸, t-부

틸, 알릴, p-클로로페닐, p-메톡시페닐, 2,4-디니트로페닐 및 벤질을 포함한다.

[0203] 치환된 벤질 에테르

[0204] 치환된 벤질 에테르의 예는 p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, p-시아노벤질, p-페닐벤질, 2- 및 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴 N-옥시도, 디페닐메틸, p,p'-디니트로벤즈하이드릴, 5-디벤조수베릴, 트리페닐메틸, α-나프틸디페닐메틸, p-메톡시페닐디페닐메틸, 디(p-메톡시페닐)페닐메틸, 트리(p-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모페나크릴옥시)페닐디페닐메틸, 4,4',4"-트리스(4,5-디클로로프탈이미도페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(레불리노일옥시페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 3-(이미다졸-1-일메틸)비스(4',4"-디메톡시페닐)메틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피레닐메틸, 9-안트릴, 9-(9-페닐)크산테닐, 9-(9-페닐-10-옥소)안트릴, 1,3-벤조디티올란-2-일 및 벤즈이소티아졸릴 S,S-디옥시도를 포함한다.

[0205] 실릴 에테르

[0206] 실릴 에테르의 예는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리아소프로필실릴, 디메틸이소프로필실릴, 디에틸이소프로필실릴, 디메틸헥실실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 트리페닐실릴, 트리-p-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴 및 t-부틸메톡시페닐실릴을 포함한다.

[0207] 에스테르

[0208] 에테르 이외에, 하이드록실 그룹은 에스테르로 보호될 수 있다. 에스테르의 예는 포르메이트, 벤조일포르메이트, 아세테이트, 클로로아세테이트, 디클로로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메톡시아세테이트, 페녹시아세테이트, p-클로로페녹시아세테이트, p-P-페닐아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트(레불리네이트), 4,4-(에틸렌디옥)펜타노에이트, 피발로에이트, 아다만토에이트, 크로토네이트, 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, p-페닐벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트(메시토에이트)를 포함한다.

[0209] 카보네이트

[0210] 카보네이트의 예는 메틸, 9-플루오레닐메틸, 에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-(페닐설폰)에틸, 2-(트리페닐포스포니오)에틸, 이소부틸, 비닐, 알릴, p-니트로페닐, 벤질, p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, S-벤질 티오카보네이트, 4-에톡시-1-나프틸 및 메틸 디티오카보네이트를 포함한다.

[0211] 보조 절단

[0212] 보조 절단의 예는 2-요오도벤조에이트, 4-아지도부티레이트, 4-니트로-4-메틸펜타노에이트, o-(디브로모메틸)벤조에이트, 2-포르밀벤젠설폰에이트, 2-(메틸티오메톡시)에틸카보네이트, 4-(메틸티오메톡시)부티레이트 및 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조에이트를 포함한다.

[0213] 기타 에스테르

[0214] 기타 에스테르의 예는 2,6-디클로로-4-메틸페녹시아세테이트, 2,6-디클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페녹시아세테이트, 2,4-비스(1,1-디메틸프로필)페녹시아세테이트, 클로로디페닐아세테이트, 이소부티레이트, 모노숙시노에이트, (E)-2-메틸-2-부테노에이트(티글로에이트), o-(메톡시카보닐)벤조에이트, p-P-벤조에이트, α-나프토에이트, 니트레이트, 알킬 N,N,N',N'-테트라메틸포스포로디아미데이트, N-페닐카바메이트, 보레이트, 디메틸포스피노티오일 및 2,4-디니트로페닐설폰에이트를 포함한다.

- [0215] 설포네이트
- [0216] 설포네이트의 예는 설페이트, 메탄설포네이트(메실레이트), 벤질설포네이트 및 토실레이트를 포함한다.
- [0217] 아미노 보호 그룹
- [0218] 아미노 그룹 보호는 카바메이트, 아마이드 및 특정 -NH 보호 그룹을 포함한다.
- [0219] 카바메이트의 예는 메틸 및 에틸 카바메이트, 치환된 에틸 카바메이트, 보조 절단 카바메이트, 광분해 절단 카바메이트, 우레아형 유도체 및 기타 카바메이트를 포함한다.
- [0220] 카바메이트
- [0221] 메틸 및 에틸 카바메이트의 예는 메틸 및 에틸, 9-플루오레닐메틸, 9-(2-설포)플루오레닐메틸, 9-(2,7-디브로모)플루오레닐메틸, 2,7-디-*t*-부틸-{9-(10,10-디옥소-10,10,10,10-테트라하이드로티오키산틸)}메틸 및 4-메톡시페나실을 포함한다.
- [0222] 치환된 에틸
- [0223] 치환된 에틸 카바메이트의 예는 2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-페닐에틸, 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸, 1,1-디메틸-2-할로에틸, 1,1-디메틸-2,2-디브로모에틸, 1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에틸, 1-메틸-1-(4-비페닐틸)에틸, 1-(3,5-디-*t*-부틸페닐)-1-메틸에틸, 2-(2'- 및 4'-피리딜)에틸, 2-(N,N-디사이클로헥실카복사미도)에틸, *t*-부틸, 1-아다만틸, 비닐, 알릴, 1-이소프로필알릴, 신나밀, 4-니트로신나밀, 8-퀴놀릴, N-하이드록시피페리디닐, 알킬디티오, 벤질, *p*-메톡시벤질, *p*-니트로벤질, *p*-브로모벤질, *p*-클로로벤질, 2,4-디클로로벤질, 4-메틸설피닐벤질, 9-안트릴메틸 및 디페닐메틸을 포함한다.
- [0224] 보조 절단
- [0225] 보조 절단의 예는 2-메틸티오에틸, 2-메틸설포닐에틸, 2-(*p*-톨루엔설포닐) 에틸, {2-(1,3-디티아닐)}메틸, 4-메틸티오페닐, 2,4-디메틸티오페닐, 2-포스포니오에틸, 2-트리페닐포스포니오이소프로필, 1,1-디메틸-2-시아노에틸, *m*-클로로-*p*-아실옥시벤질, *p*-(디하이드록시보틸)벤질, 5-벤즈이속사졸릴메틸 및 2-(트리플루오로메틸)-6-크로모닐메틸을 포함한다.
- [0226] 광분해 절단
- [0227] 광분해 절단의 예는 *m*-니트로페닐, 3,5-디메톡시벤질, *o*-니트로벤질, 3,4-디메톡시-6-니트로벤질 및 페닐 (*o*-니트로페닐)메틸을 포함한다.
- [0228] 우레아형 유도체
- [0229] 우레아형 유도체의 예는 페노티아지닐-(10)-카보닐 유도체, N'-*p*-톨루엔설포닐아미노카보닐 및 N'-페닐아미노티오카보닐을 포함한다.
- [0230] 기타 카바메이트
- [0231] 기타 카바메이트의 예는 *t*-아밀, S-벤질 티오카바메이트, *p*-시아노벤질, 사이클로부틸, 사이클로헥실, 사이클로헥틸, 사이클로프로필메틸, *p*-데실옥시벤질, 디이소프로필메틸, 2,2-디메톡시카보닐비닐, *o*-(N,N-디메틸카복사미도)벤질, 1,1-디메틸-3-(N,N-디메틸카복사미도)프로필, 1,1-디메틸프로피닐, 디(2-피리딜)메틸, 2-푸라닐메틸, 2-요오도에틸, 이소보닐, 이소부틸, 이소니코티닐, *p*-(*p*'-메톡시페닐아조)벤질, 1-메틸사이클로부틸, 1-메틸사이클로헥실, 1-메틸-1-사이클로프로필메틸, 1-메틸-1-(3,5-디메톡시페닐)에틸, 1-메틸-1-(*p*-페닐

아조페닐)에틸, 1-메틸-1-페닐에틸, 1-메틸-1-(4-피리딜)에틸, 페닐, p-(페닐아조)벤질, 2,4,6-트리-t-부틸페닐, 4-(트리메틸암모늄)벤질 및 2,4,6-트리메틸벤질을 포함한다.

[0232] 아미드의 예에는 다음과 같은 화합물이 포함된다:

[0233] 아미드

[0234] N-포르밀, N-아세틸, N-클로로아세틸, N-트리클로로아세틸, N-트리플루오로아세틸, N-페닐아세틸, N-3-페닐프로피오닐, N-피콜리노일, N-3-피리딜카복사미드, N-벤조일페닐알라닐 유도체, N-벤조일, N-p-페닐벤조일.

[0235] 보조 절단

[0236] N-o-니트로페닐아세틸, N-o-니트로페녹시아세틸, N-아세토아세틸, (N'-디티오벤질옥시카보닐아미노)아세틸, N-3-(p-하이드록시페닐)프로피오닐, N-3-(o-니트로페닐)프로피오닐, N-2-메틸-2-(o-니트로페녹시)프로피오닐, N-2-메틸-2-(o-페닐아조페녹시)프로피오닐, N-4-클로로부티릴, N-3-메틸-3-니트로부티릴, N-o-니트로신나모일, N-아세틸메티오닌 유도체, N-o-니트로벤조일, N-o-(벤조일옥시메틸)벤조일 및 4,5-디페닐-3-옥사졸린-2-온.

[0237] 사이클릭 이미드 유도체

[0238] N-프탈이미드, N-디티아숙시노일, N-2,3-디페닐말레오일, N-2,5-디메틸피롤릴, N-1,1,4,4-테트라메틸디실릴아자사이클로펜탄 부가물, 5-치환된 1,3-디메틸-1,3,5-트리아자사이클로헥산-2-온, 5-치환된 1,3-디벤질-1,3,5-트리아자사이클로헥산-2-온 및 1-치환된 3,5-디니트로-4-피리도닐.

[0239] 특정 -NH 보호 그룹

[0240] 특정 NH 보호 그룹의 예에는 다음과 같은 화합물이 포함된다:

[0241] N-알킬 및 N-아릴 아민

[0242] N-메틸, N-알릴, N-{2-(트리메틸실릴)에톡시}메틸, N-3-아세톡시프로필, N-(1-이소프로필-4-니트로-2-옥소-3-피롤린-3-일), 사급 암모늄염, N-벤질, N-디(4-메톡시페닐)메틸, N-5-디벤조수메틸, N-트리페닐메틸, N-(4-메톡시페닐)디페닐메틸, N-9-페닐플루오레닐, N-2,7-디클로로-9-플루오레닐메틸렌, N-페로세닐메틸 및 N-2-피콜릴아민 N'-옥사이드.

[0243] 이민 유도체

[0244] N-1,1-디메틸티오메틸렌, N-벤질리덴, N-p-메톡시벤질리덴, N-디페닐메틸렌, N-{(2-피리딜)메시틸}메틸렌 및 N-(N',N'-디메틸아미노메틸렌).

[0245] 카복실 그룹의 보호

[0246] 에스테르

[0247] 에스테르의 예는 포르메이트, 벤조일포르메이트, 아세테이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 페녹시아세테이트, p-클로로페녹시아세테이트, 벤조에이트를 포함한다.

[0248] 치환된 메틸 에스테르

[0249] 치환된 메틸 에스테르의 예는 9-플루오레닐메틸, 메톡시메틸, 메틸티오메틸, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 메톡시에톡시메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 벤질옥시메틸, 페나실, p-브로모페나실, α-메틸

페나실, p-메톡시페나실, 카복사미도메틸 및 N-프탈이미도메틸을 포함한다.

[0250] 2-치환된 에틸 에스테르

[0251] 2-치환된 에틸 에스테르의 예는 2,2,2-트리클로로에틸, 2-할로에틸, ω -클로로알킬, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-메틸티오에틸, 1,3-디티아닐-2-메틸, 2-(p-니트로페닐설폰)에틸, 2-(p-톨루엔설폰)에틸, 2-(2'-피리딜)에틸, 2-(디페닐포스포노)에틸, 1-메틸-1-페닐에틸, t-부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 알릴, 3-부텐-1-일, 4-(트리메틸실릴)-2-부텐-1-일, 신나밀, α -메틸신나밀, 페닐, p-(메틸머캅토)페닐 및 벤질을 포함한다.

[0252] 치환된 벤질 에스테르

[0253] 치환된 벤질 에스테르의 예는 트리페닐메틸, 디페닐메틸, 비스(o-니트로페닐)메틸, 9-안트릴메틸, 2-(9,10-디옥소)안트릴메틸, 5-디벤조수베릴, 1-피레닐메틸, 2-(트리플루오로메틸)-6-크로밀메틸, 2,4,6-트리메틸벤질, p-브로모벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, p-메톡시벤질, 2,6-디메톡시벤질, 4-(메틸설폰)벤질, 4-설폰벤질, 피페로닐, 4-피콜릴 및 p-P-벤질을 포함한다.

[0254] 실릴 에스테르

[0255] 실릴 에스테르의 예는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴, i-프로필디메틸실릴, 페닐디메틸실릴 및 디-t-부틸메틸실릴을 포함한다.

[0256] 활성화 에스테르

[0257] 활성화 에스테르의 예는 티올을 포함한다.

[0258] 기타 유도체

[0259] 기타 유도체의 예는 옥사졸, 2-알킬-1,3-옥사졸린, 4-알킬-5-옥소-1,3-옥사졸리딘, 5-알킬-4-옥소-1,3-디옥솔란, 오르토 에스테르, 페닐 그룹 및 펜타아미노코발트 (III) 착물을 포함한다.

[0260] 스타닐 에스테르

[0261] 스타닐 에스테르의 예는 트리에틸스타닐 및 트리-n-부틸스타닐을 포함한다.

[0262] C. 합성

[0263] 본 발명은 통상적인 유기합성 방법 및 매트릭스 또는 조합 화학 방법에 따라 개시된 화합물을 제조하는 방법을 제공한다. 반응식 1 내지 3은 제안된 합성경로를 나타낸다. 이들 반응식, 하기 지침 및 실시예에서, 당업자들이 이라면 본 발명내에서 주어진 화합물에 대한 동일 또는 유사한 방법을 개발할 수 있다. 이들 방법은 바람직한 합성 반응식의 대표적인 예일 뿐이며, 본 발명을 한정하는 것으로 이해하여서는 안된다.

[0264] 당업자들은 본 발명의 화합물의 합성이 본 원에 개시된 반응식에 기재된 중간체 또는 보호된 중간체 화합물을 구입하여 수행될 수 있으리라는 것을 알고 있다. 당업자들은 추가로 본 발명의 화합물의 제조과정중에, 관련 분자상의 민감 또는 반응성 그룹을 보호하는 것이 필요하고/하거나 바람직할 수 있음을 알 수 있을 것이다. 이는 "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, 1991에 기술된 바와 같이 통상적인 보호 그룹으로 수행될 수 있다. 보호 그룹은 당업계에 공지된 방법을 이용하여 편리한 후속 단계에서 제거될 수 있다.

[0265] 본 발명에 따른 화합물의 제조방법에 의해 입체이성체의 혼합물이 발생하는 경우, 이들 이성체는 분취용 크로마

토그래피와 같은 통상적인 기술로 분리될 수 있다. 화합물은 라세미 형태로 제조될 수 있거나, 개별 에난티오머가 에난티오머 특이적 합성 또는 분할에 의해 제조될 수 있다. 화합물은, 예를 들어 염 형성에 의한 디아스테레오머 쌍의 형성과 같은 표준 기술에 의해 그의 성분의 에난티오머로 분할될 수 있다. 화합물은 또한 디아스테레오머 에스테르 또는 아마이드 형성후, 크로마토그래피 분리 및 키랄 보조제의 제거에 의해 분할될 수 있다. 또한, 화합물은 키랄 HPLC 칼럼을 사용하여 분할될 수 있다.

[0266] 기술된 합성 경로의 예는 실시예 1 내지 9를 포함한다. 이들 실시예의 표적 화합물과 유사한 화합물은 유사 경로에 따라 제조될 수 있다. 기술된 화합물은 기본적인 연구와 다음 섹션에 설명되는 약제학적 제제로서 유용하다.

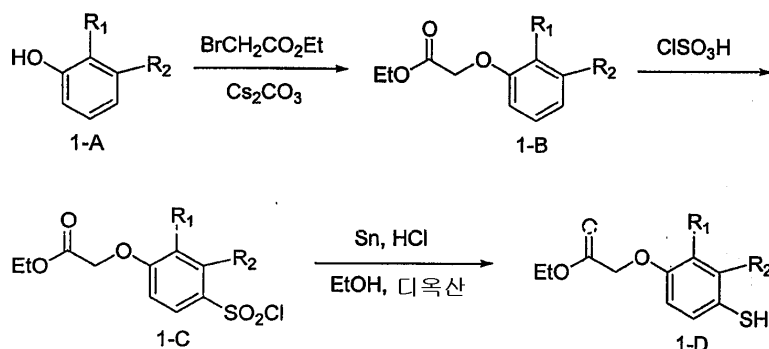
[0267] 일반적인 지칭

[0268] 화학식 (I)의 바람직한 합성을 반응식 1-9에 예시한다.

[0269] 본원에 유용한 약어 또는 약성어는 다음과 같다:

[0270] AcOH (빙초산); DCC (1,3-디사이클로헥실카보디이미드); DCE (1,2-디클로로에탄); DIC (2-디메틸아미노이소프로필 클로라이드 하이드로클로라이드); DIEA (디이소프로필에틸아민); DMAP(4-(디메틸아미노)피리딘); DMF (디메틸포름아미드); EDC(1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드); EtOAc (에틸 아세테이트); IaH (리튬 알루미늄 하이드라이드); mCPBA (3-클로로퍼옥시벤조산); NMI (1-메틸이미다졸); TEA (트리에틸아민); TFA (트리플루오로아세트산); THF (테트라하이드로푸란); TMEDA (N,N,N',N'-테트라메틸-에틸렌디아민).

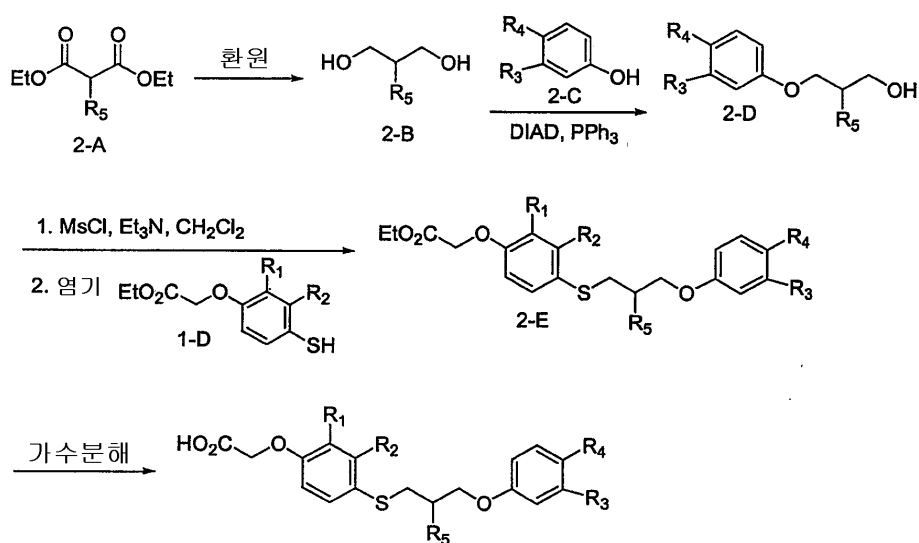
[0271] 반응식 1. 중간체 1-D의 합성



[0272]

[0273] 반응식 1에 따라, 여러 종류가 상업적으로 입수가능한 페놀 1-A (예: 3-메틸페놀, 2-에틸페놀, 2-프로필페놀, 2,3-디메틸페놀, 2-클로로페놀, 2,3-디클로로페놀, 2-브로모페놀 및 2-아미노페놀)를 적절한 염기, 예를 들어 Cs_2CO_3 , K_2CO_3 또는 NaH 의 존재하에 적합한 용매, 예를 들어 CH_3CN 또는 THF중에서 적합한 할로아세트산 에스테르, 예를 들어 브로모아세트산 에틸 에스테르로 알킬화하여 페녹시아세트산 에틸 에스테르 1-B를 형성한다. 적절한 설폰화제, 예를 들어 클로로설폰산에 의한 페녹시아세트산 에틸 에스테르 1-B의 설폰화는 파라 위치에서 선택적으로 일어나 4-클로로설폰페녹시아세트산 에틸 에스테르 1-C를 제공한다. 설포닐클로라이드 1-C의 벤젠티올 1-D로의 변형은 환원제로서 금속, 예를 들어 주석 또는 아연을 산성 매질, 예를 들어 에탄올 또는 디옥산에서 사용하여 수행된다.

[0274] 반응식 2. 화합물 Ia의 합성



[0275]

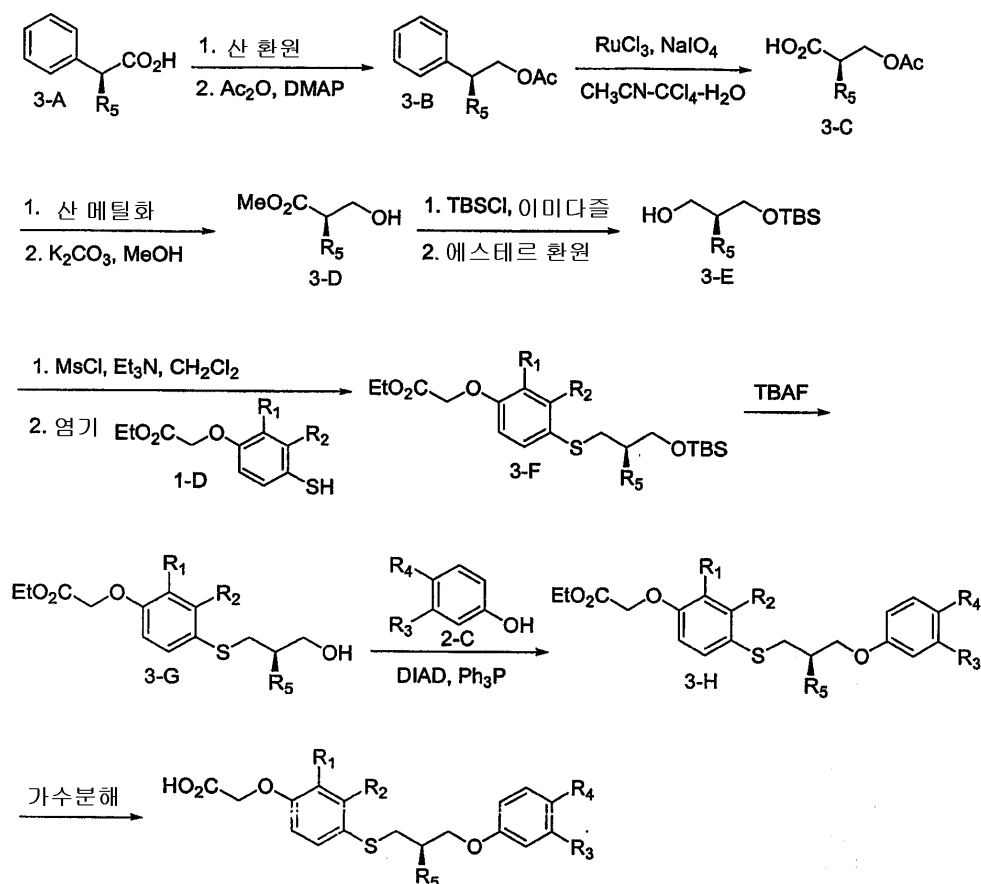
[0276]

[0277]

반응식 2에서, R₅ 치환된 디에틸 말로네이트 2-A를 적합한 환원제, 예를 들어 리튬 알루미늄 하이드라이드 또는 디이소부틸알루미늄 하이드라이드를 사용하여 프로판-1,3-디올 2-B로 환원시킨다. 트리아릴포스핀, 예를 들어 트리페닐포스핀 및 아조디카보닐 시약, 예를 들어 디이소프로필 아조디카복실레이트를 적합한 용매, 예를 들어 THF중에서 사용하여 2-B를 페놀 2-C와 미츠노부(Mitsunobu) 반응시켜 화합물 2-D를 제공한다. 페녹시아세트산 에틸 에스테르 2-E를 다음과 같은 2 단계로 수득한다: (1) 메탄설폰일 클로라이드 및 트리에틸아민을 적절한 용매, 예를 들어 CH₂Cl₂에서 사용하여 표준조건하에서 알콜 2-D를 메실레이트로 전환하는 단계 및 (2) 적합한 염기, 예를 들어 Cs₂CO₃, K₂CO₃ 또는 NaH를 적절한 용매, 예를 들어 CH₃CN 또는 THF에서 질소하에 사용하여 상기 반응식 1에 따라 제조된 벤젠티올 1-D를 메실레이트 중간체로 알킬화하는 단계. 표준 비누화 조건하에서 페녹시아세트산 에틸 에스테르 2-E를 질소하에 산 Ia로 전환시킨다. 바람직한 가수분해 조건은 수성 알콜 용매 시스템, 예를 들어 물-메탄올중에서 NaOH를 염기로 사용하거나 또는 온화한 물-THF 시스템에서 LiOH를 염기로 사용하는 것을 포함한다.

[0278]

반응식 3. 화합물 Ia1의 합성



[0279]

[0280]

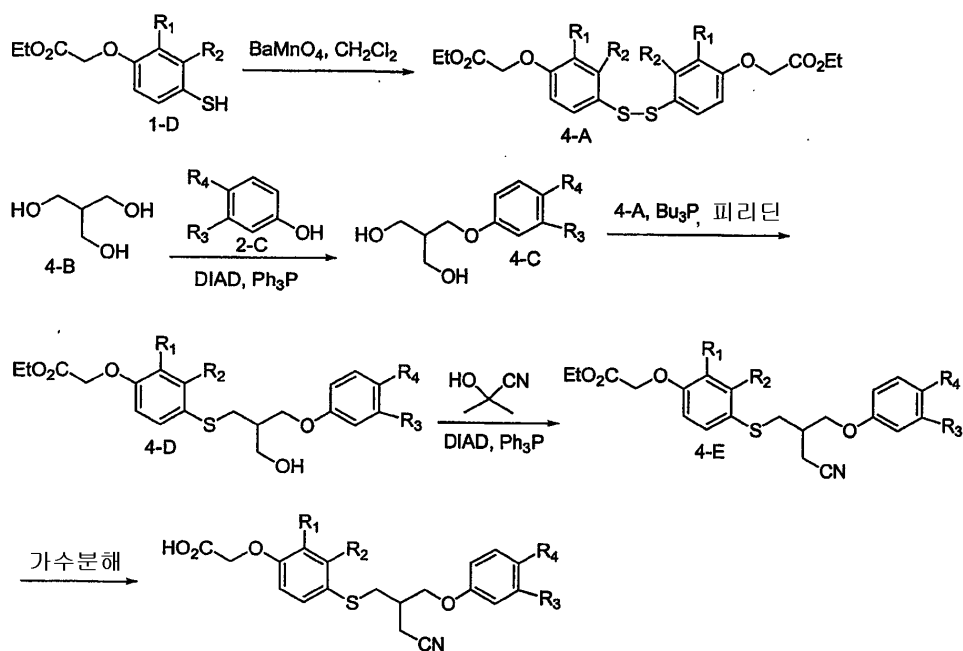
[0281]

여러 종류가 상업적으로 입수가가능한 에난티오머적으로 순수한 페닐아세트산 3-A(예: (S)-(+)-2-페닐프로피온산, (R)-(-)-2-페닐프로피온산, (S)-(+)-2-페닐부티르산, (R)-(-)-2-페닐부티르산, (+)-3-메틸-2-페닐부티르산, (S)-(+)-2-페닐숙신산 및 (R)-(-)-2-페닐숙신산)를 보란을 사용하여 알콜로 환원시키고, 알콜을 당업계에 공지된 표준조건하에서 아세테이트 3-B로 보호한다. 혼합 용매 시스템, 예를 들어 CH₃CN-CCl₄-H₂O에서 촉매량의 루테늄 클로라이드 및 상당한 과량의 소듐 퍼이오데이트를 사용하여 3-B의 페닐 그룹을 산 3-C로 산화시킨다. 산 3-C를 다음과 같은 4 단계로 알콜 3-E로 전환시킨다: (1) 메틸화제로 (트리메틸실릴)디아조메탄을 사용하여 산 3-C를 메틸화하는 단계, (2) 및 (3) 하이드록실 보호 그룹을 당업계에 널리 공지된 통상적인 조건하에서 3-C의 아세테이트로부터 3-E의 tert-부틸디메틸 실릴옥시로 교환하는 단계 및 (4) 메틸 에스테르를 적절한 환원제, 예를 들어 디이소부틸알루미늄 하이드라이드를 사용하여 환원시키는 단계.

[0282]

페녹시아세트산 에틸 에스테르 3-F를 다음과 같은 2 단계로 수득한다: (1) 알콜 3-E를 표준조건하에서 적절한 용매, 예를 들어 CH₂Cl₂중에서 메탄설폰일 클로라이드 및 트리에틸아민을 사용하여 메실레이트로 전환시키는 단계 및 (2) 적합한 염기, 예를 들어 Cs₂CO₃, K₂CO₃ 또는 NaH를 적절한 용매, 예를 들어 CH₃CN 또는 THF에서 질소하에 사용하여 상기 반응식 1에 따라 제조된 벤젠티올 1-D를 메실레이트 중간체로 알킬화하는 단계. 3-F의 tert-부틸디메틸 실릴옥시 그룹을 제거하여 하이드록실 그룹을 노출시킨 후, 알콜 3-G를 미츠노부 조건하에서 페놀 2-C와 반응시켜 3-H로 변환시킨다. 바람직한 조건은 적절한 용매, 예컨대 THF중에서 트리아릴포스핀, 예컨대 트리페닐포스핀 및 아조디카보닐 시약, 예컨대 디이소프로필 아조디카복실레이트를 사용하는 것을 포함한다. 표준 비누화 조건하에서 페녹시아세트산 에틸 에스테르 3-H를 질소하에 산 Ia1으로 전환시킨다. 바람직한 가수분해 조건은 수성 알콜 용매 시스템, 예를 들어 물-메탄올중에서 NaOH를 염기로 사용하거나 또는 온화한 물-THF 시스템에서 LiOH를 염기로 사용하는 것을 포함한다.

[0283] 반응식 4. 화합물 Ia2의 합성



[0284]

[0285]

Ia2

[0286]

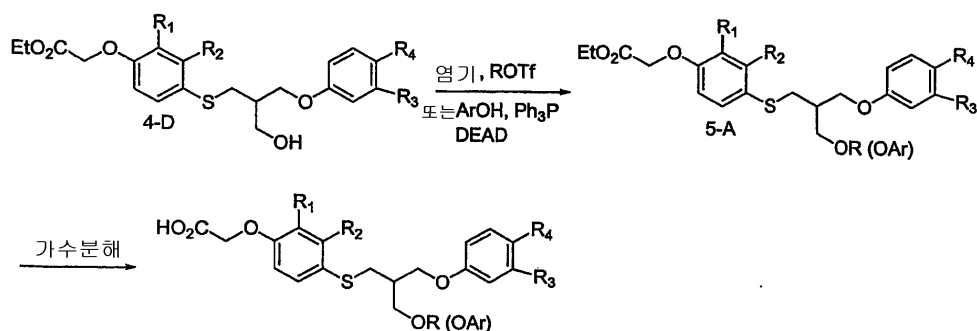
반응식 4에서, 벤젠티올 1-D를 적절한 산화제, 예를 들어 바륨 망가네이트의 존재하에서 페닐 디설파이드 4-A로 이량체화한다.

[0287]

트리아릴포스핀, 예를 들어 트리페닐포스핀 및 아조디카보닐 시약, 예를 들어 디이소프로필 아조디카복실레이트를 적합한 용매, 예를 들어 THF에서 사용하여 2-하이드록시메틸프로판-1,3-디올 4-B를 페놀 2-C와 미츠노부 반응시켜 화합물 4-C를 제공한다. 화합물 4-D의 탄소-황 결합 형성은 트리-n-부틸포스핀 및 피리딘을 사용하여 디올 4-C를 페닐 디설파이드 4-A와 미츠노부 반응시켜 수행한다. 4-D를 아세톤 시아노히드린과 3차 미츠노부 반응시켜 알콜 4-D를 표준 미츠노부 반응 조건하에서 시아노 화합물 4-E로 전환시킨다. 페녹시아세트산 에틸 에스테르 4-E를 일반적으로 염기성 가수분해하여 산 Ia2를 제공한다.

[0288]

반응식 5. 화합물 Ia3의 합성



[0289]

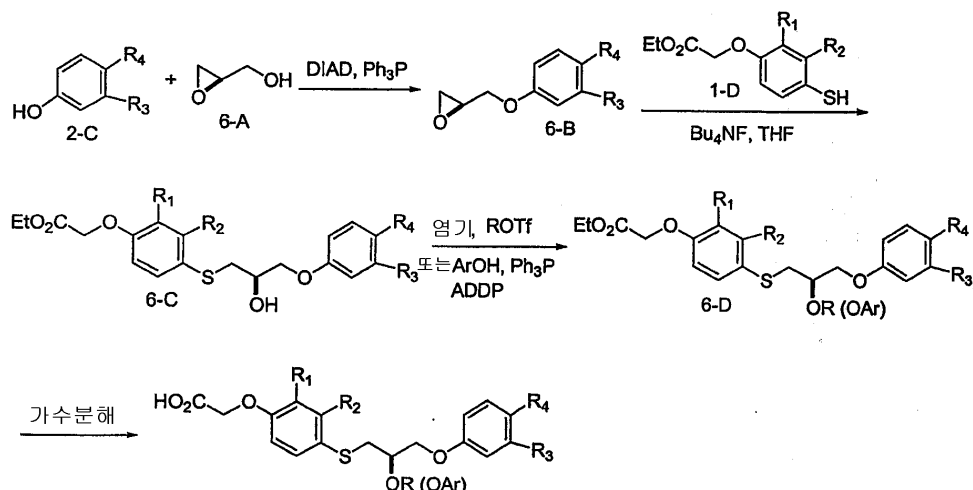
[0290]

Ia3

[0291]

반응식 5에 보여진 바와 같이, R이 알킬 또는 아릴인 경우, 상기 반응식 4에서 제조한 중간체, 알콜 4-D를 적합한 염기, 예를 들어 소듐 하이드라이드 또는 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드의 존재하에서 다양한 알킬화제, 예를 들어 알킬트리플루오로메탄설포네이트 또는 알킬 할라이드로 알킬화하여 알킬 에테르 화합물 5-A를 제조할 수 있다. 마찬가지로, 4-D를 많은 입수가 가능한 상이한 치환된 페놀과 미츠노부 반응시켜 아릴 에테르를 합성할 수 있다. 마지막으로, 에틸 에스테르 5-A를 표준조건하에서 비누화하여 산 Ia3를 제공한다.

[0292] 반응식 6. 화합물 Ia4의 합성



[0293]

[0294]

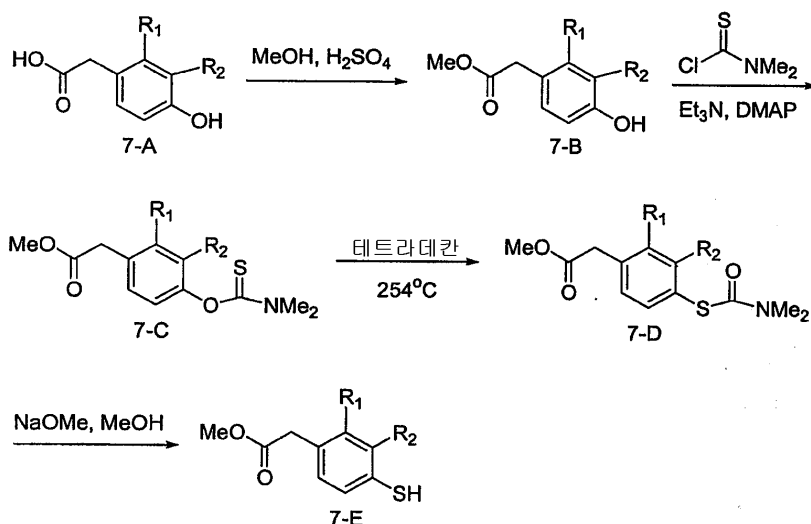
Ia4

[0295]

반응식 6에 따라, 트리알킬포스핀, 예를 들어 트리페닐포스핀 및 아조디카보닐 시약, 예를 들어 디이소프로필 아조디카복실레이트를 적합한 용매, 예를 들어 THF에서 사용하여 (R)-(+)-글리시돌 또는 (S)-(-)-글리시돌, 또는 라세미 글리시돌 6-A를 페놀 2-C와 미즈노부 반응시켜 에폭사이드 6-B를 제공한다. 6-B를 촉매량의 테트라 부틸암모늄 플루오라이드의 존재하에 벤젠티올 1-D로 에폭사이드 개환하여 알콜 6-C를 제공한다. 알콜 6-C를 적합한 염기, 예를 들어 소듐 하이드라이드 또는 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드의 존재하에 적합한 용매, 예를 들어 THF 또는 DMF에서 다양한 알킬화제, 예를 들어 알킬트리플루오로메탄설포네이트 또는 알킬 할라이드로 알 킬화하여 알킬 에테르 화합물 6-D를 제조할 수 있다. 마찬가지로, 6-C를 트리페닐포스핀 및 적절한 아조디카보 닐 시약, 예를 들어 1,1'-(아조디카보닐)디피페리딘 또는 디에틸 아조디카복실레이트를 사용하여 많은 입수가능 한 상이한 치환된 페놀과 미즈노부 반응시켜 아릴 에테르 6-D를 합성할 수 있다. 마지막으로, 에틸 에스테르 6-D를 표준조건하에서 비누화하여 산 Ia4를 제공한다.

[0296]

반응식 7. 중간체 7-E의 합성



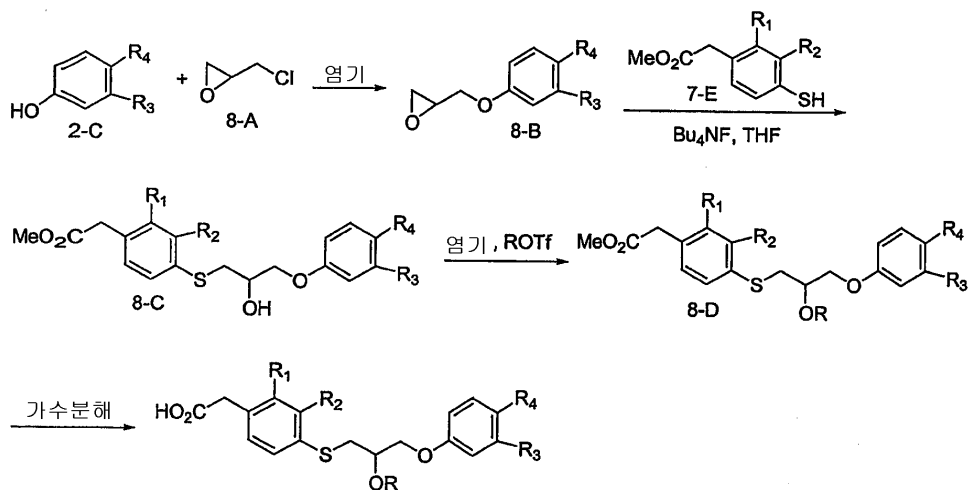
[0297]

[0298]

반응식 7에 따라, 여러 종류가 상업적으로 입수가능한 (4-하이드록시페닐)아세트산 7-A (예: 3-브로모-4-하이드 록시페닐 아세트산, 3-클로로-4-하이드록시페닐 아세트산, 3-플루오로-4-하이드록시페닐 아세트산, 4-하이드록 시-3-메톡시페닐 아세트산 및 4-하이드록시-3-니트로페닐 아세트산)를 메탄올중에 촉매량의 적절한 산, 예를 들 어 황산 또는 염산의 존재하에서 메틸화하여 (4-하이드록시페닐)아세트산 메틸 에스테르 7-B를 형성한다. 페놀 7-B를 특정의 적절한 염기, 예를 들어 트리에틸아민 및 4-(디메틸아미노)피리딘의 존재하에서 디메틸티오카바모

일 클로라이드와 반응시켜 (4-디메틸티오카바모일옥시페닐)아세트산 메틸 에스테르 7-C로 전환시킨다. 7-C를 고비점 용매, 예를 들어 테트라에칸에서 고온, 250 내지 300 °C의 바람직한 범위하에 (4-디메틸카바모일설파닐페닐)아세트산 메틸 에스테르 7-D로 재배열시킨다. 적합한 염기, 예를 들어 소듐 메톡사이드로 처리하여, 7-D를 (4-머캅토편)아세트산 메틸 에스테르 7-E로 변환시킨다.

[0299] 반응식 8. 화합물 Ib1의 합성



[0300]

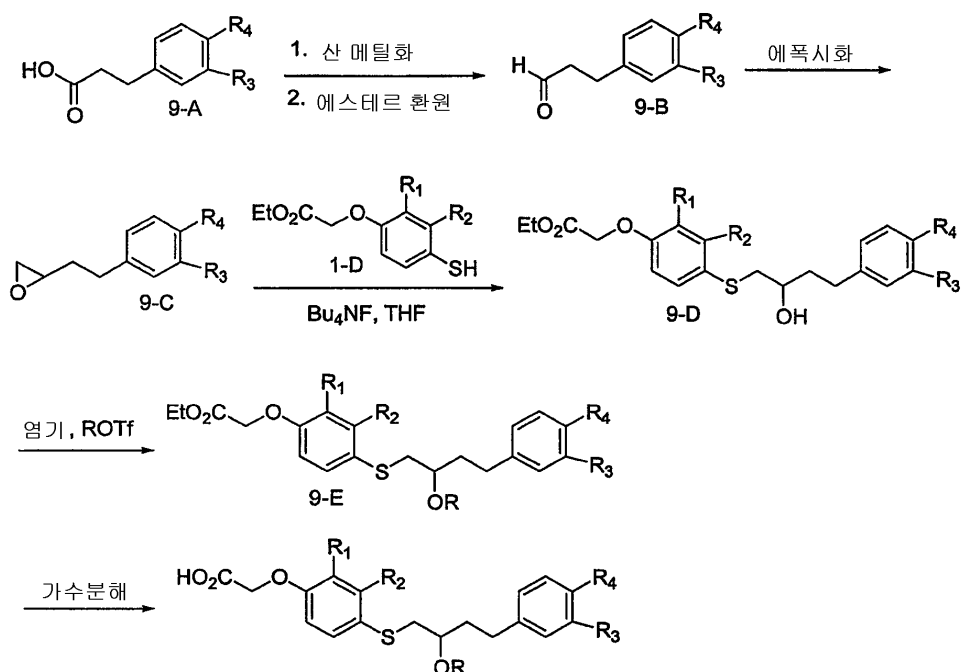
[0301]

[0302]

반응식 8에 따라, R이 알킬인 경우, 페놀 2-C를 적절한 염기, 예컨대 탄산세슘으로 처리한 후, 2-클로로메틸-옥시란 8-A로 알킬화하여 에폭사이드 8-B를 수득한다. 8-B를 촉매량의 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 존재하에 반응식 7에서 제조된 벤젠티올 7-E로 에폭사이드 개환하여 알콜 8-C를 제공한다. 알콜 8-C를 적절한 염기, 예를 들어 소듐 하이드라이드 또는 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드의 존재하에 적절한 용매, 예를 들어 THF 또는 DMF에서 다양한 알킬화제, 예를 들어 알킬트리플루오로메탄설포네이트 또는 알킬 할라이드로 알킬화하여 알킬 에테르 화합물 8-D를 제조할 수 있다. 마지막으로, 메틸 에스테르 8-D를 표준조건하에서 비누화하여 산 Ib1을 제공한다.

[0303]

반응식 9. 화합물 Ic1의 합성



[0304]

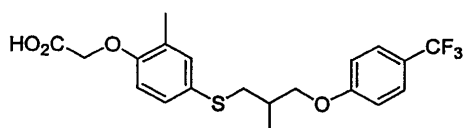
[0305]

Ic1

[0306] 반응식 9에서, R이 상기 언급된 바와 같은 경우, 메틸화제로 (트리메틸실릴)디아조메탄을 사용하여 산 9-A를 메틸화한 후, 메틸 에스테르 중간체를 적합한 환원제, 예를 들어 디이소부틸알루미늄 하이드라이드로 환원시켜 알데하이드 9-B를 2 단계로 제조할 수 있다. 알데하이드 9-B를, 트리메틸실�포늄 요오다이드를 강 염기, 예를 들어 DMSO 음이온으로 처리하여 동일계에서 생성된 디메틸실�포늄 메틸라이드와 반응시켜 에폭사이드 9-C로 전환시킨다. 9-C를 촉매량의 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 존재하에 벤젠티올 1-D로 에폭사이드 개환하여 알콜 9-D를 제공한다. 알콜 9-D를 적합한 염기, 예를 들어 소듐 하이드라이드 또는 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드의 존재하에 적합한 용매, 예를 들어 THF 또는 DMF에서 다양한 알킬화제, 예를 들어 알킬트리플루오로메탄설포네이트 또는 알킬 할라이드로 알킬화하여 알킬 에테르 화합물 9-E를 제조할 수 있다. 마지막으로, 메틸 에스테르 9-E를 표준조건하에서 비누화하여 산 1c1을 제공한다.

[0307] 실시예

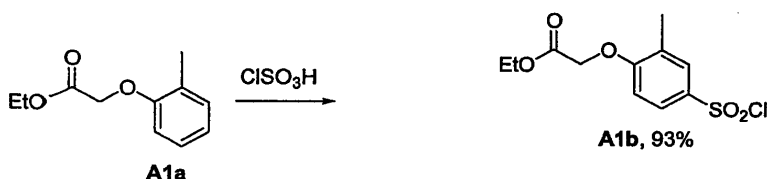
[0308] 실시예 A



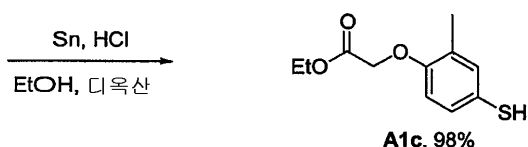
[0309] 화합물 1

[0311] {2-메틸-4-[2-메틸-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설폰일]-페녹시}-아세트산

[0312] 반응식 A1



[0313] (4-클로로설폰일-2-메틸-페녹시)-아세트산 에틸 에스테르



[0314] (4-머캅토-2-메틸-페녹시)-아세트산 에틸 에스테르

[0317] 반응식 A1에 따라, 4 °C에서 클로로설폰산 (15.0 mL, 226 mmol)을 함유하는 플라스크에 에틸 (2-메틸페녹시)아세테이트 A1a (10.0 g, 51.6 mmol)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 4 °C에서 30 분 및 이어서 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 빙수에 부었다. 침전된 백색 고체를 여과하고, 물로 세척한 후, 진공하에 밤새 건조시켜 14.0 g (93%)의 A1b을 백색 고체로 수득하였다;

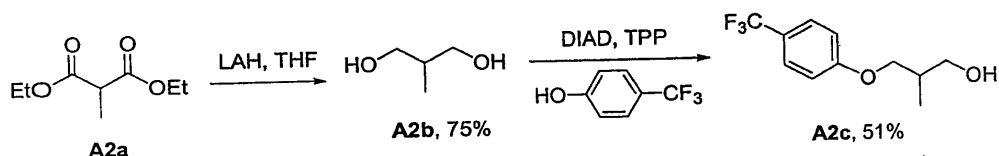
[0318] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.87-7.84 (m, 2 H), 6.80 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 315 (M+Na+).

[0319] EtOH (20 mL)중의 A1b 용액 (4.70 g, 16.1 mmol)에 디옥산 (20 mL)중의 4.0 M HCl 용액을 첨가한 다음, 100 메쉬 주석 분말 (9.80 g, 82.6 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 환류시키고, CH₂Cl₂/얼음 (100 mL)에 부은 후, 여과하였다. 여액을 분리하고, 수성층을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기상을 합해 물로 세척하고,

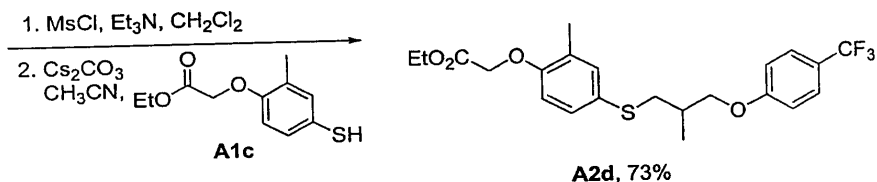
건조시킨 후, 농축하여 3.56 g (98%)의 A1c을 황색 오일로 수득하였다;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.14-7.03 (m, 2 H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

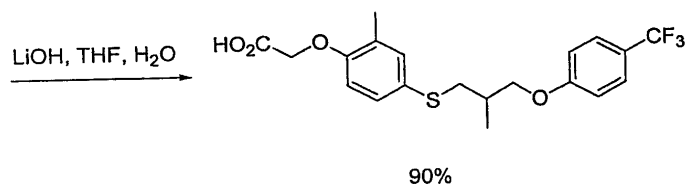
반응식 A2



2-메틸-프로판-1,3-디올



{2-메틸-4-[2-메틸-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르



화합물 1

반응식 A2에 따라, 0 °C에서 THF (3 mL)중의 리튬 알루미늄 하이드라이드 (152 mg, 4.00 mmol)의 현탁액에 디에틸 메틸말로네이트 A2a (348 mg, 2.00 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간동안 교반한 후, 물 (0.2 mL) 및 5N NaOH (0.2 mL)로 킁치고, 물 (0.6 mL)로 희석하였다. 20 분동안 교반한 후, 침전된 고체를 셀라이트를 통해 여과하고, MeOH/ CH_2Cl_2 로 세척하였다. 여액을 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 135 mg (75%)의 A2b를 수득하였다;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.68 (dd, J = 10.7, 4.5 Hz, 2 H), 3.58 (dd, J = 10.7, 7.6 Hz, 2 H), 3.50 (s, 2 H), 1.96-1.89 (m, 1 H), 0.86 (d, J = 7.0 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 113 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

0 °C에서 THF (3 mL)중의 A2b (113 mg, 1.26 mmol), 트리플루오로메틸페놀 (156 mg, 0.963 mmol) 및 트리페닐포스핀 (252 mg, 0.962 mmol)의 혼합물에 디이소프로필 아조디카복실레이트 (195 mg, 0.965 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 149 mg (51%)의 A2c를 수득하였다;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53

(d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 3.98 (m, 2 H), 3.71 (m, 2 H), 2.24-2.16 (m, 1 H), 1.80 (s, 1 H), 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 235 (M+H⁺).

[0331]

[0332]

티오에테르를 형성하는 일반적인 방법 1

[0333]

0 °C에서 CH₂Cl₂ (3 mL)중의 A2c (135 mg, 0.577 mmol) 용액에 Et₃N (0.162 mL, 1.16 mmol) 및 메탄설폰닐 클로라이드 (93 mg, 0.81 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 30 분동안 및 이어서 실온에서 1 시간동안 교반한 후, 포화 NaHCO₃로 희석시켰다. 유기층을 분리하고, 수성층을 CH₂Cl₂(x 3)로 추출하였다. 유기상을 합해 건조시킨 후, 농축하여 메실레이트를 제공하였다.

[0334]

CH₃CN (5 mL)중의 상기 메실레이트, (4-머캅토-2-메틸-페녹시)아세트산 에틸 에스테르 A1c (197 mg, 0.872 mmol) 및 Cs₂CO₃ (472 mg, 1.45 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 시간동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 Et₂O로 추출하였다. 유기층을 합해 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피하여(EtOAc/헥산: 1/10) 187 mg (73%, 2 단계)의 A2d를 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.20 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.94 (dd, J = 5.7, 2.7 Hz, 2 H), 3.04 (dd, J = 13.6, 6.6 Hz, 1 H), 2.86 (dd, J = 13.3, 6.5 Hz, 1 H), 2.24-2.16 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 465 (M+Na⁺).

[0335]

[0336]

에틸 및 메틸 에스테르를 가수분해하는 일반적인 방법 2:

[0337]

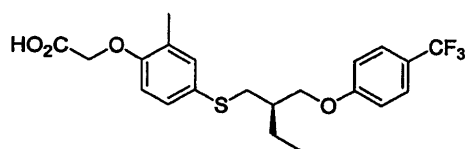
THF (2 mL)중의 A2d (130 mg, 0.294 mmol) 용액에 1.0M LiOH (0.58 mL, 0.58 mmol)를 N₂하에 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 교반한 후, 1M HCl로 산성화하고, EtOAc (x 3)로 추출하였다. 추출물을 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (CH₂Cl₂/MeOH: 10/1) 109 mg (90%)의 화합물 1을 수득하였다;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.18 (s, 1 H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 3.92 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.04 (dd, J = 13.3, 6.5 Hz, 1 H), 2.85 (dd, J = 13.2, 6.5 Hz, 1 H), 2.24-2.15 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 415 (M+H⁺).

[0338]

[0339]

실시예 B



[0340]

[0341]

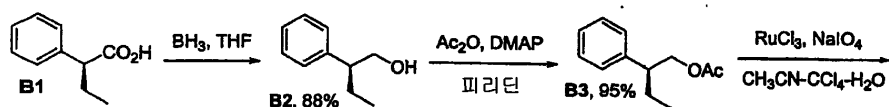
화합물 2

[0342]

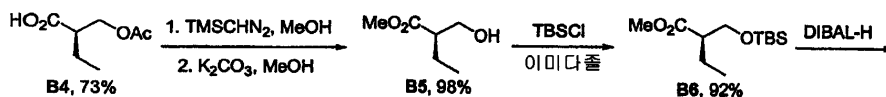
{2-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-부틸설파닐]-페녹시}-아세트

산

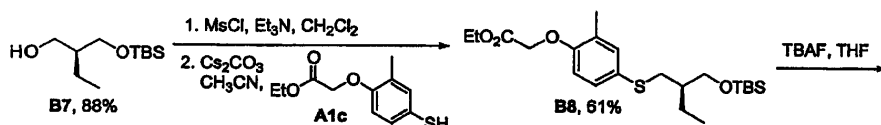
반응식 B



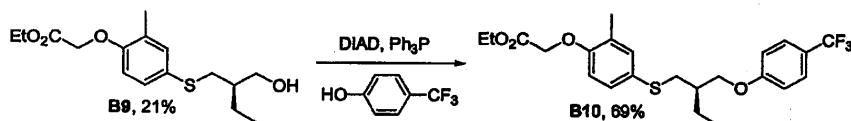
2-페닐-부탄-1-올 아세트산 2-페닐-부틸 에스테르



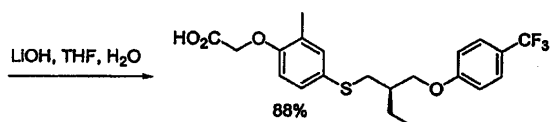
2-아세톡시메틸부티르산 2-하이드록시메틸부티르산 2-(tert-부틸디메틸실
메틸 에스테르 라닐옥시메틸)부티르산
메틸 에스테르



2-(tert-부틸디메틸- 4-[2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)부틸
실라닐옥시메틸)-부탄-1-올 설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산 에틸 에스
테르



[4-(2-하이드록시메틸-부틸설파닐)-2-메틸-페녹시]-아세트산 에틸 에스테르	{2-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸페녹시메틸)부틸설파닐]페녹시}-아세트산 에틸 에스테르
---	---



화합물 2

[0343]

[0344]

0 °C에서 THF (3 mL)중의 (S)-(+)-2-페닐부티르산 B1 (352 mg, 2.14 mmol) 용액에 THF (2.14 mL, 2.14 mmol)중의 1.0M BH₃·THF 복합체 용액을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 실온에서 밤새 교반한 후, 물 및 이어서 1.0N HCl로 킨치한 다음, Et₂O (x 3)로 추출하였다. 추출물을 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피하여 283 mg (88%)의 B2를 수득하였다;

 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.29

(m, 2 H), 7.24-7.16 (m, 3 H), 3.70 (m, 2 H), 2.65 (m, 1 H), 1.79-1.67 (m, 1 H), 1.63-1.48 (m, 2 H), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 173 (M+Na+).

[0345]

[0346]

0 °C에서 CH₂Cl₂ (3 mL)중의 B2 (283 mg, 1.88 mmol), 피리딘 (0.76mL, 9.4 mmol) 및 DMAP (23mg, 0.19 mmol)의 혼합물에 아세틸 클로라이드 (369 mg, 4.70 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 교반한 후, 1.0 NHC1로 희석하고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기상을 합해 1.0N HCl (x 3) 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축한

후, 칼럼 크로마토그래피하여 343 mg (95%)의 B3를 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.28 (m, 2 H), 7.25-7.17 (m, 3 H), 4.21 (m, 2 H), 2.86-2.77 (m, 1 H), 1.98 (s, 3 H), 1.86-1.73 (m, 1 H), 1.68-1.53 (m, 1 H), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 215 (M+Na⁺).

[0347]

[0348]

CCl₄ (2 mL), CH₃CN (2 mL) 및 물 (3 mL)의 혼합 용매중의 B3 (160 mg, 0.833 mmol) 용액에 NaIO₄ (3.55 g, 16.6 mmol) 및 RuCl₃ (12 mg, 0.058 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 물과 CH₂Cl₂ 사이에 분배시켰다. 유기층을 합해 건조시키고, 여과한 후, 농축하였다. 잔사를 Et₂O에 재용해시킨 후, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 건조시킨 후, 칼럼 크로마토그래피하여 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1) 97 mg (73%)의 B4를 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.24 (d, J = 6.7 Hz, 2 H), 2.67 (m, 1 H), 2.06 (s, 3 H), 1.77-1.56 (m, 2 H), 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 183 (M+Na⁺).

[0349]

[0350]

Et₂O (4 mL) 및 MeOH (2 mL)중의 B4 (218 mg, 1.36 mmol) 용액에 Et₂O중의 2.0M TMSCHN₂ (2.08 mL, 4.16 mmol)를 천천히 첨가하였다. 실온에서 3 시간동안 교반한 후, 용매를 감압하에 제거하여 메틸 에스테르를 수득하였다. MeOH (2 mL)에 용해시킨 잔사에 K₂CO₃ (188 mg, 1.36 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 분동안 교반하였다. 저온에서 용매를 제거한 후, 잔사를 Et₂O와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피하여 (EtOAc/헥산: 1/2) 176 mg (98%)의 B5를 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.82-3.73 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 2.53 (m, 1 H), 2.41 (brs, 1 H), 1.73-1.55 (m, 2 H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 155 (M+Na⁺).

[0351]

[0352]

DMF (1.7 mL)중의 B5 (225 mg, 1.70 mmol), tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (334 mg, 2.22 mmol) 및 이미다졸 (290 mg, 4.26 mmol)의 혼합물을 14 시간동안 교반하고, 물과 Et₂O 사이에 분배시켰다. 유기층을 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피하여 385 mg (92%)의 B6를 수득하였다;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.77 (dd, J = 9.7, 7.8 Hz, 1 H), 3.70-3.66 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 2.52 (m, 1 H), 1.64-1.51 (m, 2 H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 0.03 (s, 6 H); MS (ES) m/z: 269 (M+Na⁺).

[0353]

[0354]

-78 °C에서 CH₂Cl₂ (5 mL)중의 B6 (350 mg, 1.42 mmol) 용액에 1.0M DIBAL-H (3.55 mL, 3.55 mmol)를 적가하였다. -78 °C에서 15 분동안 교반한 후, 혼합물을 0 °C로 서서히 가온하고, 동일한 온도에서 10 분동안 교반한 후, MeOH로 킨치하였다. 실온에서 1 시간동안 교반한 후, 침전된 고체를 여과하고, 셀라이트를 통해 여과한 다음, CH₂Cl₂/MeOH로 세척하였다. 여액을 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피하여 273 mg (88%)의 B7을 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.82 (dd, J = 9.9, 4.0 Hz, 1 H), 3.75 (dd, J = 11.0, 3.3 Hz, 1 H), 3.67-3.58 (m, 2 H), 2.78 (brs, 1 H), 1.68-1.61 (m, 1 H), 1.33-1.23 (m, 2 H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.08 (s, 6 H); MS (ES) m/z: 219 (M+H⁺).

[0355]

[0356] B8(61 %)을 실시예 A의 일반적인 방법 1에 따라 제조하였다;

¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.67 (dd, J = 10.0, 4.7 Hz, 1 H), 3.57 (dd, J = 10.0, 5.5 Hz, 1 H), 2.97 (dd, J = 12.9, 6.8 Hz, 1 H), 2.79 (dd, J = 12.9, 6.0 Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 1.62-1.56 (m, 1 H), 1.44 (m, 2 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.03 (s, 6 H); MS (ES) m/z: 449 (M+Na⁺).

[0357]

[0358] CH₂Cl₂ (2 mL)중의 B8 (213 mg, 0.500 mmol) 용액을 THF중의 1.0M 테트라부틸 암모늄 플루오라이드(1.50 mL, 1.50 mmol) 용액으로 3 시간동안 처리하고, 물과 CH₂Cl₂ 사이에 분배시켰다. 유기층을 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피하여 33 mg(21 %)의 B9를 수득하였다;

¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.72 (dd, J = 10.9, 4.7 Hz, 1 H), 3.64 (dd, J = 11.0, 5.8 Hz, 1 H), 2.92 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.73-1.63 (m, 2 H), 1.45 (m, 2 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 335 (M+Na⁺).

[0359]

[0360] 0 °C에서 THF (3 mL)중의 B9 (120 mg, 0.385 mmol), 트리플루오로메틸페놀 (93 mg, 0.57 mmol) 및 트리페닐포스핀 (150 mg, 0.573 mmol)의 혼합물에 디이소프로필 아조디카복실레이트 (115 mg, 0.569 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 2회 정제하여 (EtOAc/헥산: 1/10; CH₂Cl₂/헥산: 2/1) 121 mg (69%)의 B10을 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.19 (d, J = 1.8

Hz, 1 H), 7.15 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.01 (m, 2 H), 3.00 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 1.96 (m, 1 H), 1.59 (m, 2 H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 479 (M+Na⁺).

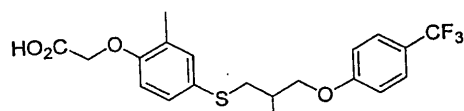
[0361]

[0362] 화합물 2 (88%)를 실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 제조하였다;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.53 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 4.03-3.95 (m, 2 H), 3.00-2.98 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.95 (m, 1 H), 1.57 (m, 2 H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 429 (M+H⁺).

[0363]

[0364] 실시예 C



[0365]

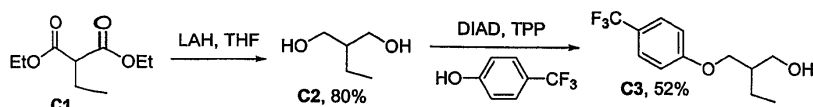
화합물 3

[0366]

[0367] {2-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-부틸설파닐]-페녹시}-아세트 산

산

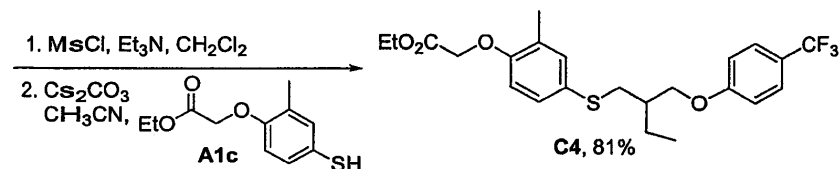
[0368] 반응식 C



[0369]

[0370] 2-에틸-프로판-1,3-디올 2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)

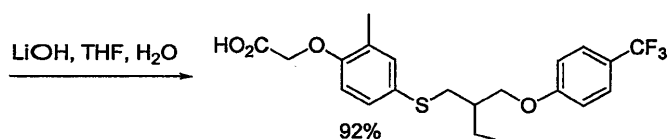
[0371] -부탄-1-올



[0372]

[0373] {2-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-

[0374] 부틸설파닐]-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르



[0375]

[0376] 화합물 3

[0377] 0 °C에서 THF (3 mL)중의 리튬 알루미늄 하이드라이드 (101 mg, 2.66 mmol)의 현탁액에 디에틸 에틸말로네이트 C1 (250 mg, 1.33 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반하고, 물 (0.1 mL) 및 5N NaOH (0.2 mL)로 퀀치한 후, 물 (0.6 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과한 다음, 고체를 MeOH/CH₂Cl₂로 세척하였다. 여액을 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 110 mg (80%)의 C2를 수득하였다;

[0378] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.79 (dd, J = 10.7, 3.9 Hz, 2 H), 3.64 (dd, J = 10.7, 7.5 Hz, 2 H), 3.27 (s, 2 H), 1.67 (m, 1 H), 1.29 (m, 2 H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 127 (M+Na⁺).

[0379] 0 °C에서 THF (3 mL)중의 C2 (108 mg, 1.04 mmol), 트리플루오로메틸페놀 (130 mg, 0.802 mmol) 및 트리페닐포스핀 (210 mg, 0.802 mmol)의 혼합물에 디이소프로필 아조디카복실레이트 (162 mg, 0.802 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 물로 희석한 후, Et₂O (x 3)로 추출하였다. 추출물을 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피하여 134 mg (52%)의 C3를 수득하였다;

[0380] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.05 (m, 2 H), 3.80 (dd, J = 10.8, 4.4 Hz, 1 H), 3.74 (dd, J = 10.8, 6.5 Hz, 1 H), 1.94 (m, 1 H), 1.50 (m, 2 H), 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 249 (M+Na⁺).

C4 (81 %)를 실시예 A의 일반적인 방법 1에 따라 제조하였다;

¹H NMR

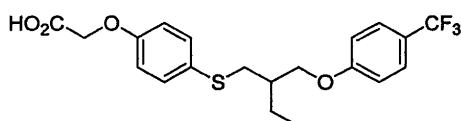
(300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.19 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.01 (m, 2 H), 3.00 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 1.96 (m, 1 H), 1.59 (m, 2 H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 479 (M+Na⁺).

C₂₃H₂₇F₃O₄S에 대한 계산치: C, 60.51; H, 5.96. 실측치: C, 60.69; H, 5.56.

화합물 3 (92%)을 실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 제조하였다;

¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.18 (s, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.66 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 4.04 (m, 2 H), 3.00 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.92 (m, 1 H), 1.58 (m, 2 H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 451 (M+Na⁺).

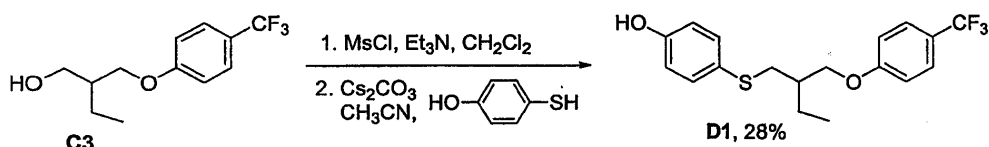
실시예 D



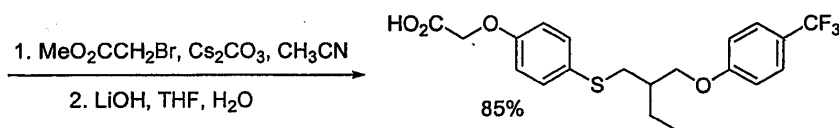
화합물 4

{4-[2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-부틸설파닐]-페녹시}-아세트산

반응식 D



4-[2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-부틸설파닐]-페놀

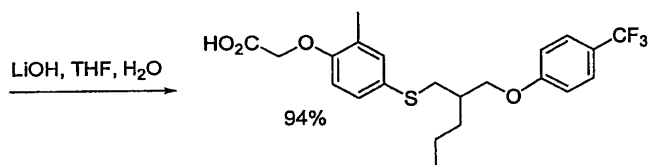


화합물 4

(4-머캅토-2-메틸-페녹시)아세트산 에틸 에스테르 A1c을 4-머캅토-페놀로 대체하고 실시예 A의 일반적인 방법 1에 따라 D1 (28%)을 수득하였다;

[0409]

아세트산 에틸 에스테르



[0410]

[0411]

화합물 5

[0412]

-78 °C에서 CH_2Cl_2 중의 1.0M 디이소부틸알루미늄 하이드라이드 (50 mL, 50 mmol) 용액에 디에틸 프로필말로네이트 E1 (2.02 g, 10.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 서서히 가온하고, 0 °C에서 30 분동안 교반한 후, MeOH로 킨치하였다. 침전된 고체를 셀라이트를 통해 여과한 다음, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 로 세척하였다. 여액을 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피하여 (EtOAc) 709 mg (60%)의 E2를 수득하였다;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.80 (dd, J = 10.7, 3.8 Hz, 2 H), 3.63 (dd, J = 10.7, 7.7 Hz, 2 H), 2.82 (s, 2 H), 1.84-1.71 (m, 1 H), 1.42-1.28 (m, 2 H), 1.24-1.17 (m, 2 H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 141 (M+Na+).

[0413]

[0414]

0 °C에서 CH_2Cl_2 (5 mL)중의 E2 (300 mg, 2.54 mmol) 용액에 Et_3N (1.06 mL, 7.62 mmol) 및 메탄설폰일 클로라이드 (729 mg, 6.36 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 2 시간동안 교반한 후, 포화 NaHCO_3 로 희석하였다. 유기층을 분리하여 수성층을 CH_2Cl_2 (x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하여 건조시킨 후, 농축하고, 칼럼 크로마토그래피하여 (EtOAc/헥산: 1/1) 655 mg (94%)의 E3를 수득하였다;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.29 (dd, J = 10.0, 4.3 Hz, 2 H), 4.20 (dd, J = 10.0, 6.4 Hz, 2 H), 3.05 (s, 6 H), 2.22-2.15 (m, 1 H), 1.42 (m, 4 H), 0.97-0.93 (m, 3 H); MS (ES) m/z : 297 (M+Na+).

[0415]

[0416]

THF (2 mL)중의 NaH (80 mg, 2.0 mmol; 광유중 60%)의 현탁액에 THF (2 mL)중의 4-트리플루오로메틸페놀 (324 mg, 2.0 mmol) 용액을 첨가하였다. 실온에서 30 분동안 교반한 후, THF (3 mL)중의 E3 (659 mg, 2.40 mmol) 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 6 시간동안 환류시켰다. 물을 첨가하고, 혼합물을 Et_2O 로 추출하였다. 추출물을 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피하여 (EtOAc/헥산: 1/4) 170 mg (25%)의 E4를 수득하였다;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.37 (dd, J = 9.9, 4.9 Hz, 1 H), 4.32 (dd, J = 9.9, 6.0 Hz, 1 H), 4.04 (dd, J = 9.4, 4.6 Hz, 1 H), 3.98 (dd, J = 9.3, 6.4 Hz, 1 H), 2.97 (s, 3 H), 2.25 (m, 1 H), 1.53-1.39 (m, 4 H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 363 (M+Na+).

[0417]

[0418]

티오에테르를 형성하는 일반적인 방법 3

[0419]

CH_3CN (5 mL)중의 E4 (165 mg, 0.485 mmol) 용액에 Cs_2CO_3 (391 mg, 1.20 mmol)를 첨가한 후, 이어서 CH_3CN (3 mL)중의 (4-머캅토-2-메틸-페녹시)아세트산 에틸 에스테르 A1c (163 mg, 0.721 mmol) 용액을 첨가하였다. 실온에서 5 시간동안 교반한 후, 물을 첨가하고, 혼합물을 Et_2O 로 추출하였다. 유기층을 합해 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피하여 (EtOAc/헥산: 1/10) 158 mg (70%)의 E5를 수득하였다;

[0421]

[0422]

[0423]

[0425]

[0426]

[0427]

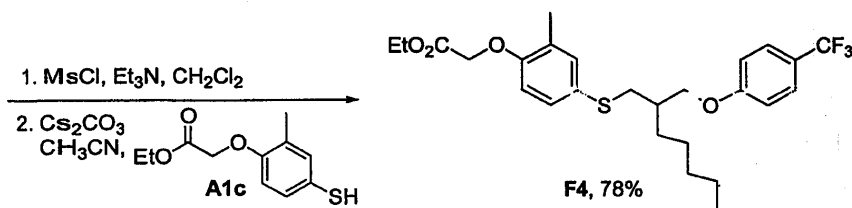
[0429]

[0430]

[0431]

[0432]

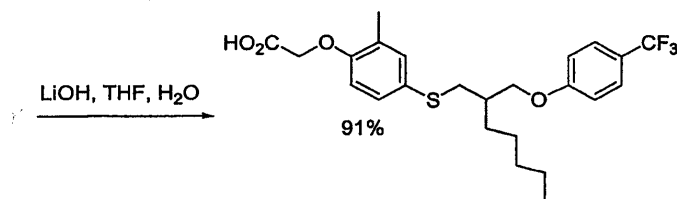
메틸)-헵탄-1-올



[0433]

[0434]

{2-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-헵틸설파닐]-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르



[0435]

[0436]

화합물 6

[0437]

0 °C에서 THF (3 mL)중의 리튬 알루미늄 하이드라이드 (114 mg, 3.00 mmol)의 현탁액에 2-펜틸말론산 디에틸 에스테르 F1 (346 mg, 1.50 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반하고, 물 (0.1 mL) 및 5N NaOH (0.2 mL)로 0 °C에서 킨치한 후, 물 (0.6 mL)로 희석하였다. 침전된 고체를 셀라이트를 통해 여과하고, MeOH/CH₂Cl₂로 세척하였다. 여액을 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (EtOAc/헥산: 1/1) 181 mg(82%)의 F2를 수득하였다;

 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.79

(dd, $J = 10.7, 3.8$ Hz, 2 H), 3.62 (dd, $J = 10.7, 7.7$ Hz, 2 H), 3.16 (s, 2 H), 1.75 (m, 1 H), 1.34-1.18 (m, 8 H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 169 ($M+Na^+$).

[0438]

[0439]

0 °C에서 THF (3 mL)중의 F2 (176 mg, 1.21 mmol), 트리플루오로메틸페놀 (292 mg, 1.80 mmol) 및 트리페닐포스핀 (472 mg, 1.80 mmol)의 혼합물에 디이소프로필 아조디카복실레이트 (195 mg, 1.80 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 30 분동안 교반한 후, 실온에서 6 시간동안 교반하고, 물로 희석한 다음, Et₂O로 추출하였다. 추출물을 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 108 mg(31 %)의 F3를 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2 H),

6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.03 (m, 2 H), 3.75 (m, 2 H), 2.04-1.95 (m, 1 H), 1.44-1.36 (m, 4 H), 1.31-1.25 (m, 4 H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 313 (M+Na+).

[0440]

[0441]

실시예 A의 일반적인 방법 1에 따라 F4 (78%)를 수득하였다;

¹H NMR (300

MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.19 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H), 7.14 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.00 (m, 2 H), 3.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.03 (m, 1 H), 1.56-1.49 (m, 2 H), 1.37-1.22 (m, 6 H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 521 (M+Na⁺).

[0442]

해 정제하여 1.79 g (94%)의 G1을 백색 고체로 수득하였다;

¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.43-7.33 (m, 5 H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.73 (s, 2 H), 4.37 (s, 2 H).

[0460]

[0461]

-78 °C에서 THF (20 mL)중의 G1 (1.20 g, 3.87 mmol) 용액에 톨루엔중의 0.5M Tebbe 시약 (9.3 mL, 4.7 mmol) 용액을 도입하였다. 혼합물을 -78 °C 내지 2 °C에서 2 시간동안 교반하고, 물을 적가하여 퀀치하였다. 형성된 고체를 여과하고, Et₂O로 세척하였다. 여액을 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 890 mg(75%)의 G2를 맑은 오일로 수득하였다;

¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.36-7.29 (m, 5 H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.70 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.39 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 4.12 (s, 2 H).

[0462]

[0463]

EtOH (10 mL) 및 THF (5 mL)중의 G2 (870 mg, 2.82 mmol) 및 10% Pd/C (100 mg)의 혼합물을 탈기시키고, H₂를 3회 충전하였다. 1 atm하에서 밤새 수소화한 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피하여 563 mg(91 %)의 G3를 맑은 오일로 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.57 (m, 1 H), 3.76 (m, 2 H), 1.93 (t, J = 6.3 Hz, 1 H), 1.30 (d, J = 6.2 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 243 (M+Na⁺).

[0464]

[0465]

실시예 A의 일반적인 방법 1에 따라 G4 (11 %, 맑은 오일)를 수득하였다;

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.21 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1 H), 6.76 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 6.63 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 4.46 (dd, J = 12.0, 6.1 Hz, 1 H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.16 (dd, J = 13.8, 5.3 Hz, 1 H), 2.90 (dd, J = 13.8, 6.9 Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 1.43 (d, J = 5.9 Hz, 3 H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 451 (M+Na⁺).

[0466]

[0467]

실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 7 (62%, 고체)을 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.21 (m, 2 H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.54 (dd, J = 11.8, 6.0 Hz, 1 H), 3.12 (dd, J = 13.9, 5.6 Hz, 1 H), 2.96 (dd, J = 14.0, 6.2 Hz, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 1.41 (d, J = 6.2 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 423 (M+Na⁺); FAB-HRMS (M⁺).

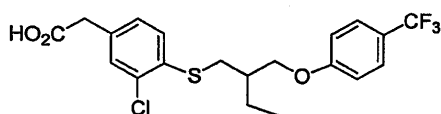
[0468]

[0469]

계산치 400.0956, 실측치 400.0944.

[0470]

실시예 H



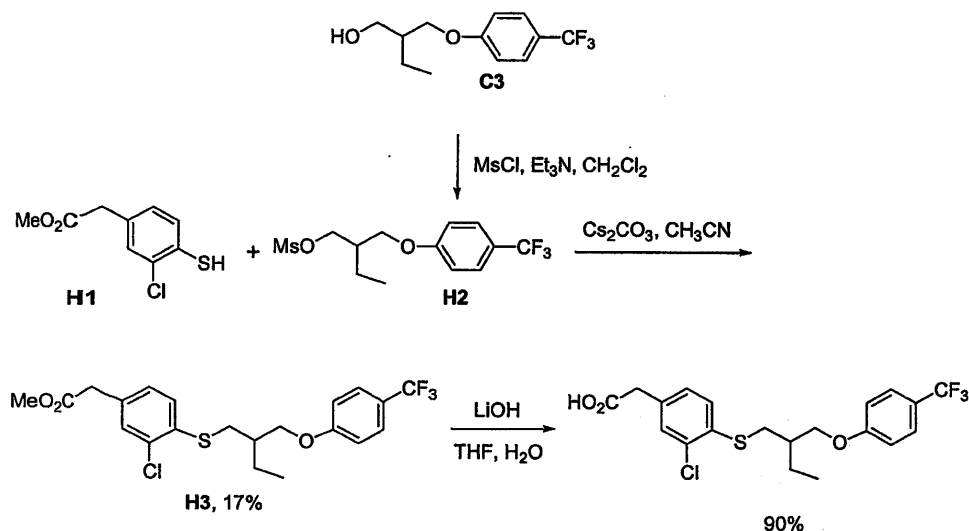
[0471]

[0472]

화합물 9

[0473] {3-클로로-4-[2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-부틸설파닐]-페닐}-아세트 산

[0474] 반응식 H



[0476] {3-클로로-4-[2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-

[0477] 부틸설파닐]-페닐}-아세트산 메틸 에스테르

[0478] 화합물 9

[0479] CH_3CN (8 mL) 중의 (3-클로로-4-머캅토펜일)아세트산 메틸 에스테르 H1 (758 mg, 3.48 mmol; Sahoo, S. P., 퍼 옥시좀 증식제 활성화 수용체의 작용체로서 아릴티아졸리딘디온의 제조, W099/32465), 메탄설폰산 2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸) 펜틸 에스테르 H2 (880 mg, 2.70 mmol) 및 Cs_2CO_3 (2.64 g, 8.10 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 교반하고, 물로 희석한 후, Et_2O 로 추출하였다. 유기층을 합해 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토 그래피하여 (EtOAc /헥산: 1/7) 205 mg (17%)의 H3를 수득하였다;

¹H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.08 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 4.09 (dd, $J = 9.3, 4.7$ Hz, 1 H), 4.00 (dd, $J = 9.3, 5.8$ Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.53 (s, 2 H), 3.14 (dd, $J = 13.0, 7.0$ Hz, 1 H), 3.06 (dd, $J = 13.0, 5.7$ Hz, 1 H), 2.06 (m, 1 H), 1.69-1.61 (m, 2 H), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H).

[0480]

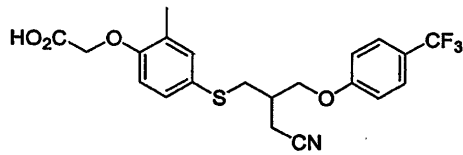
[0481] 실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 9 (90%)를 수득하였다;

¹H

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.26 (m, 2 H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 4.08 (dd, $J = 9.3, 4.6$ Hz, 1 H), 3.99 (dd, $J = 9.3, 5.8$ Hz, 1 H), 3.54 (s, 2 H), 3.14 (dd, $J = 13.0, 7.0$ Hz, 1 H), 3.05 (dd, $J = 13.0, 5.7$ Hz, 1 H), 2.06 (m, 1 H), 1.64 (m, 2 H), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 455 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

[0482]

[0483] 실시예 I

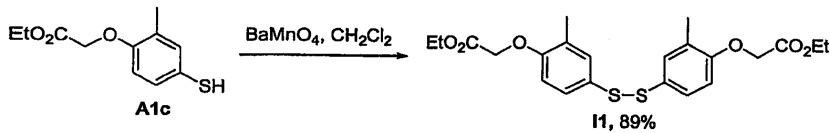


[0484]

[0485] 화합물 10

[0486] {4-[3-시아노-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-프로필설파닐]-2-메틸-페

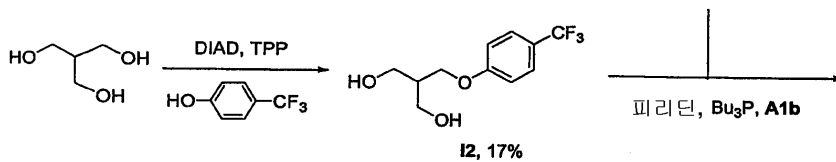
[0487] 반응식 I



[0488]

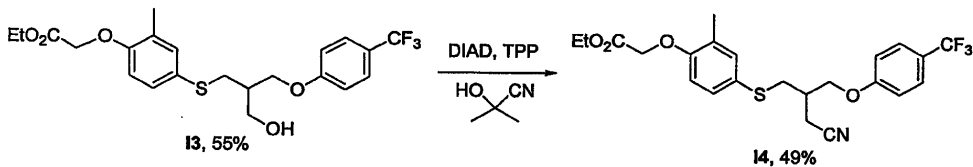
[0489] [4-(4-에톡시카보닐메톡시-3-메틸-페닐디설파닐)

[0490] -2-메틸-페녹시]-아세트산 에틸 에스테르



[0491]

[0492] 2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-프로판-1,3-디올

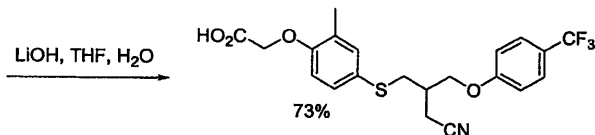


[0493]

[0494] {4-[2-하이드록시메틸-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-프로필설파닐]-2-메틸-페

[0495] -페녹시]-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-

[0496] 아세트산 에틸 에스테르



[0497]

[0498] 화합물 10

[0499] CH₂Cl₂ (5 mL)중의 (4-머캅토-2-메틸페녹시)아세트산 에틸 에스테르 A1c (453 mg, 2.00 mmol) 및 바륨 망가네이트 (513 mg, 2.00 mmol)의 혼합물을 실온에서 20 분동안 교반하고, 실리카겔을 통해 여과한 후, EtOAc/헥산 (1/3)으로 세척하였다. 여액을 농축하여 802 mg(89%)의 I1을 수득하였다;

1H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (s, 1 H), 7.23 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1 H), 6.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 473 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0500]

[0501]

DMF (1.5 mL) 및 THF (3 mL) 중의 2-하이드록시메틸프로판-1,3-디올 (500 mg, 4.71 mmol)의 혼합물에 트리플루오로메틸페놀 (822 mg, 5.07 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.02 g, 3.90 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0 °C로 냉각한 후, 디이소프로필 아조디카복실레이트 (789 mg, 3.91 mmol)를 도입하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반한 후, 농축하고, 칼럼 크로마토그래피하여 200 mg(17%)의 I2를 수득하였다;

1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50

(d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 4.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 3.90-3.80 (m, 4 H), 3.42 (brs, 2 H), 2.20 (m, 1 H); MS (ES) m/z : 273 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0502]

[0503]

피리딘 (0.2 mL)중의 I1 (97 mg, 0.22 mmol) 및 I2 (81 mg, 0.32 mmol)의 혼합물에 트리부틸포스핀 (44 mg, 0.22 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반한 후, 1N HCl로 희석하여 Et_2O 로 추출하였다. 추출물을 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피하여 (EtOAc /헥산: 2/5) 54 mg (55%)의 I3을 수득하였다;

1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.22 (d, $J = 2.2$ Hz,

1 H), 7.18 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 4.16-4.09 (m, 2 H), 3.86 (d, $J = 5.3$ Hz, 2 H), 3.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 2.26-2.20 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 481 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0504]

[0505]

0 °C에서 THF (2 mL)중의 I3 (114 mg, 0.249 mmol) 및 트리페닐포스핀 (98 mg, 0.37 mmol)의 혼합물에 디이소프로필 아조디카복실레이트 (75 mg, 0.37 mmol) 및 아세톤 시아노히드린 (32 mg, 0.38 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피하여 57 mg (49%)의 I4를 수득하였다;

1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.20

(dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 4.13 (dd, $J = 9.5, 4.6$ Hz, 1 H), 4.08 (dd, $J = 9.5, 6.0$ Hz, 1 H), 3.08 (dd, $J = 14.0, 6.9$ Hz, 1 H), 3.00 (dd, $J = 13.9, 7.0$ Hz, 1 H), 2.73 (dd, $J = 6.3, 1.8$ Hz, 2 H), 2.37 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 490 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0506]

[0507]

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ 에 대한 계산치: C, 59.09; H, 5.17; N, 3.00. 실측치: C, 59.11; H, 5.12; N, 2.93.

[0508]

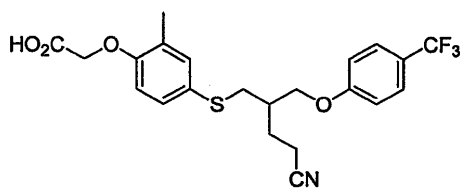
실시에 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 10 (73%)을 수득하였다;

1H

NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.23 (m, 2 H), 7.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 4.12 (d, $J = 5.2$ Hz, 2 H), 3.11 (dd, $J = 14.0, 7.0$ Hz, 1 H), 3.01 (dd, $J = 14.0, 6.7$ Hz, 1 H), 2.78 (d, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 2.33 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 462 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0509]

[0510] 실시예 J

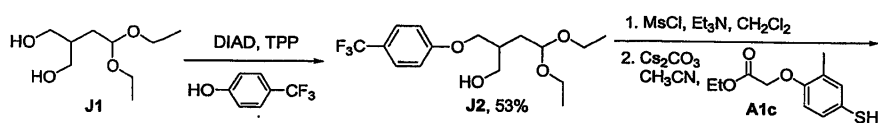


[0511]

[0512] 화합물 11

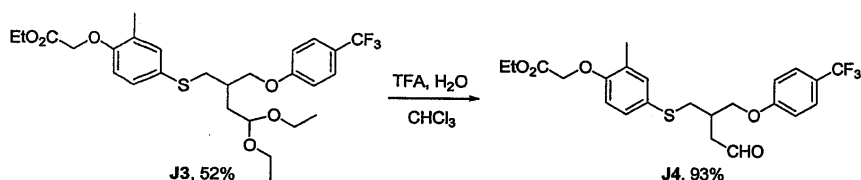
[0513] {4-[4-시아노-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-부틸설파닐]-2-메틸-페녹

[0514] 반응식 J



[0515]

[0516] 4,4-디에톡시-2-(4-트리플루오로메틸페녹시메틸)-부탄-1-올

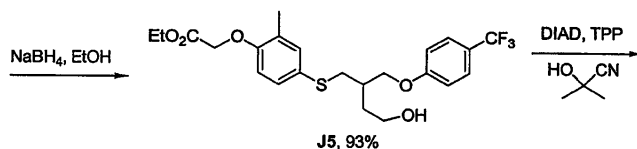


[0517]

[0518] {4-[4,4-디에톡시-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-부틸설파닐]-2-메틸-페녹시}

[0519] -아세트산 에틸 에스테르

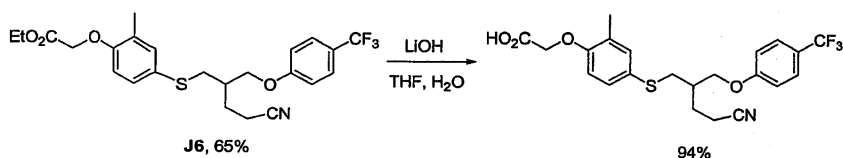
[0520] {4-[4-하이드록시-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-부틸설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르



[0521]

[0522] {4-[4-하이드록시-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-

[0523] 부틸설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르



[0524]

[0525] {4-[4-시아노-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-

[0526] 부틸설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르

[0527] 0 °C에서 THF (5 mL)중의 2-(2,2-디에톡시에틸)-1,3-프로판디올 J1 (500 mg, 2.60 mmol), 트리플루오로메틸페놀 (357 mg, 2.20 mmol) 및 트리페닐포스핀 (525 mg, 2.00 mmol)의 혼합물에 디이소프로필 아조디카복실레이트 (384 mg, 1.90 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반한 후, 물로 희석하고, Et₂O로 추출하였다. 유기층을 합해 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피하여 (EtOAc/헥산: 1/4) 436 mg (53%)의 J2를 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.94 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 2 H), 5.18 (m, 1 H), 4.15-4.03 (m, 2 H), 3.92-3.88 (m, 1 H), 3.85-3.78 (m, 1 H), 3.77-3.67 (m, 2 H), 3.49-3.43 (m, 1 H), 2.95-2.86 (m, 1 H), 2.28-2.18 (m, 1 H), 2.15-2.07 (m, 1 H), 1.88-1.79 (m, 1 H), 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 6 H); MS (ES) m/z: 359 (M+Na⁺).

[0528]

[0529] 실시예 A의 일반적인 방법 1에 따라 J3 (56%)를 수득하였다;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.19 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.59 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.11 (dd, J = 9.3, 4.6 Hz, 1 H), 4.00 (dd, J = 9.3, 5.6 Hz, 1 H), 3.65-3.58 (m, 2 H), 3.48-3.43 (m, 2 H), 3.06-3.04 (m, 2 H), 2.26-2.20 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 1.88 (m, 2 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 567 (M+Na⁺).

[0530]

[0531] C₂₇H₃₅F₃O₆S에 대한 계산치: C, 59.54; H, 6.48. 실측치: C, 59.75; H, 6.45.

[0532] 트리플루오로아세트산 (1.5 mL), 물 (1.5 mL) 및 CHCl₃ (6 mL)중의 J3 (130 mg, 0.239 mmol) 혼합물을 실온에서 3 시간동안 교반한 후, 물로 희석하고, CHCl₃로 추출하였다. 유기상을 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피하여 (CH₂Cl₂) 105 mg (93%)의 J4를 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.78 (s, 1 H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.04 (d, J = 4.9 Hz, 2 H), 3.07 (dd, J = 13.7, 6.6 Hz, 1 H), 2.97 (dd, J = 13.7, 6.1 Hz, 1 H), 2.77-2.64 (m, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 493 (M+Na⁺).

[0533]

[0534] 0 °C에서 EtOH (1.2 mL)중의 J4 (100 mg, 0.213 mmol) 용액에 NaBH₄ (48 mg, 1.3 mmol)를 첨가하였다. 동일한 온도에서 15 분동안 교반한 후, 혼합물을 Et₂O로 희석하고, 1N HCl로 산성화한 다음, Et₂O로 추출하였다. 유기층을 합해 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피하여 93 mg (93%)의 J5를 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.20 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.05 (m, 2 H), 3.73 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.03 (m, 2 H), 2.29-2.21 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 1.82 (q, J = 6.5 Hz, 2 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 495 (M+Na⁺).

[0535]

[0536] C₂₃H₂₇F₃O₅S에 대한 계산치: C, 58.46; H, 5.76. 실측치: C, 58.39; H, 5.53.

[0537] I3을 J5로 대체하고 실시예 I의 I4와 동일한 방법에 따라 J6 (65%)를 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.05–4.02 (m, 2 H), 3.00 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.44 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.26–2.16 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.00–1.92 (m, 2 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 504 (M+Na⁺).

[0538]

[0539] C₂₄H₂₆F₃NO₄S에 대한 계산치: C, 59.86; H, 5.44; N, 2.91. 실측치: C, 59.85; H, 5.31; N, 2.93.

[0540] 실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 I1 (94%)을 수득하였다;

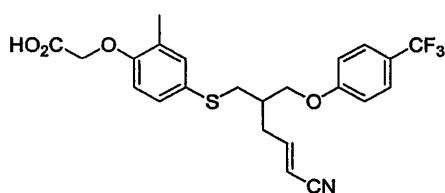
¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.58 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.53 (s, 2 H), 4.02 (m, 2 H), 2.98 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.42 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.18 (m, 4 H), 1.97–1.90 (m, 2 H); MS (ES) m/z: 476 (M+Na⁺).

[0541]

[0542] C₂₂H₂₂F₃NO₄S + 0.3 H₂O에 대한 계산치: C 57.58; H, 4.96; N, 3.05. 실측치: C, 57.40; H, 4.73; N, 2.96.

[0543] 실시예 K

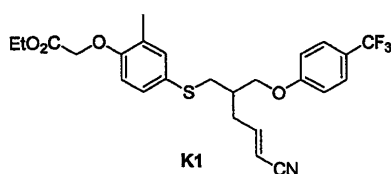


[0544]

[0545] 화합물 12

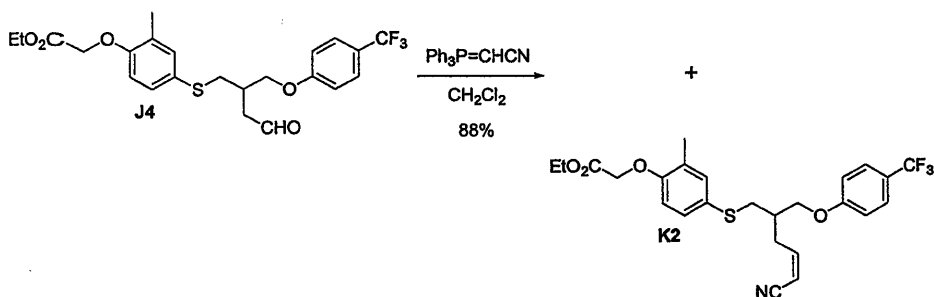
[0546] {4-[5-시아노-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-펜트-4-에닐설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산

[0547] 반응식 K

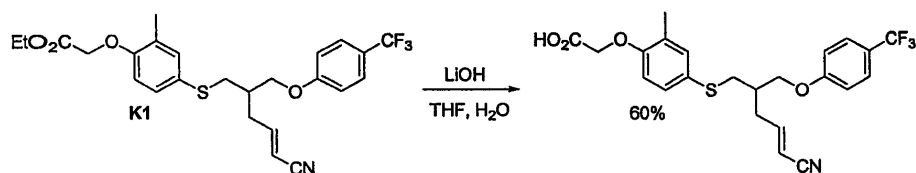


[0548]

[0549] {4-[5-시아노-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-펜트-4-에닐설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르



[0550]



[0551]

[0552]

화합물 12

[0553]

CH₂Cl₂ (1 mL)중의 J4 (47 mg, 0.10 mmol) 및 (트리페닐포스포라닐리덴)아세트니트릴 (181 mg, 0.601 mmol)의 혼합물을 밤새 환류시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (EtOAc/헥산: 1/9) K1과 K2의 혼합물을 수득하였다.

K1: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.20 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.72-6.61 (m, 1 H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.33 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.99 (d, J = 5.1 Hz, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.51 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.24-2.17 (m, 1 H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 516 (M+Na⁺); K2: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.17 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.49 (dt, J = 10.9, 7.8 Hz, 1 H), 5.40 (d, J = 10.9 Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.03-4.00 (m, 2 H), 2.98 (m, 2 H), 2.73 (m, 2 H), 2.22 (m, 4 H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 516 (M+Na⁺).

[0554]

[0555]

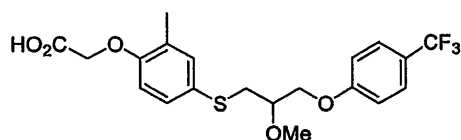
출발물질로 K1을 사용하고 실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 12를 수득하였다 (60%);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 7.13 (dd, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.67-6.57 (m, 2 H), 5.28 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 3.98 (d, J = 5.0 Hz, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 2.49 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.19-2.13 (m, 1 H); MS (ES) m/z: 488 (M+Na⁺).

[0556]

[0557]

실시예 L



[0558]

[0559]

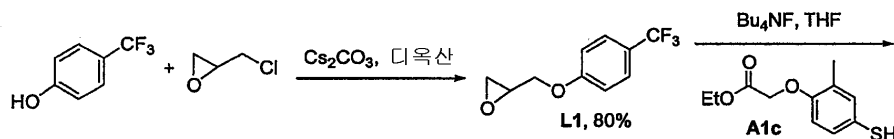
화합물 14

[0560]

{4-[2-메톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}

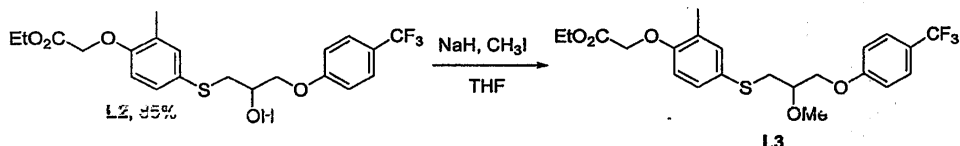
-아세트산

[0561] 반응식 L



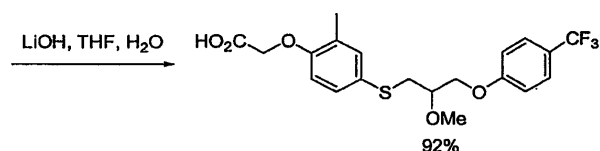
[0562]

[0563] 2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-옥시란



[0564]

[0565] {4-[2-메톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르



[0566]

[0567] 화합물 14

[0568] 디옥산 (8 mL) 중의 4-트리플루오로메틸페놀 (7.80 g, 48.1 mmol), 2-클로로메틸옥시란 (11.2 g, 121 mmol) 및 CS_2CO_3 (15.7 g, 48.2 mmol)의 혼합물을 3-4 시간동안 환류시킨 후, 실온으로 냉각하였다. 물 및 Et_2O 를 첨가하고, 유기상을 분리한 후, 수성상을 Et_2O 로 추출하였다. 유기층을 합해 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피하여 (CH_2Cl_2 /헥산: 1/1) 8.40 g (80%)의 L1을 수득하였다;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55

(d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.29 (dd, J = 11.1, 3.0 Hz, 1 H), 3.98 (dd, J = 11.1, 5.8 Hz, 1 H), 3.37 (m, 1 H), 2.93 (m, 1 H), 2.77 (dd, J = 4.9, 2.6 Hz, 1 H).

[0569]

[0570] THF (20 mL)중의 L1 (2.57 g, 11.8 mmol) 및 (4-머캅토-2-메틸-페녹시)아세트산 에틸 에스테르 A1c (4.00 g, 17.7 mmol)의 혼합물에 THF (0.44 mL, 0.44 mmol)중의 1.0M 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간동안 교반한 후, 60 °C에서 1 시간동안 가열하고, 농축한 다음, 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4.45 g (85%)의 L2를 수득하였다;

^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.05-4.00 (m, 3 H), 3.13 (dd, J = 13.7, 5.1 Hz, 1 H), 3.04 (dd, J = 13.9, 6.5 Hz, 1 H), 2.92 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 467 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0571]

[0572] 알콜을 알킬화하기 위한 일반적인 방법 4:

[0573] THF(1 mL)중의 NaH (20 mg, 0.50 mmol, 광유중 60%)의 현탁액에 THF (1 mL)중의 L2 (222 mg, 0.500 mmol) 용액을 실온에서 첨가하였다. 30 분후, CH₃I (213 mg, 1.50 mmol)를 도입하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 후, 물로 희석하고, Et₂O로 추출하였다. 추출물을 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (EtOAc/헥산: 1/6) L3을 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.24 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.16 (dd, J = 10.0, 4.0 Hz, 1 H), 4.09 (dd, J = 10.0, 5.0 Hz, 1 H), 3.67 (m, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 3.13 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 481 (M+Na⁺).

[0574]

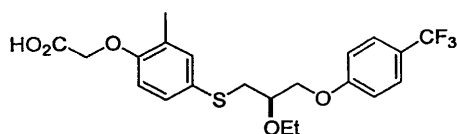
[0575] 실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 14 (92%)를 수득하였다;

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.21 (brs, 1 H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 4.16 (dd, J = 10.0, 3.9 Hz, 1 H), 4.09 (dd, J = 9.9, 4.9 Hz, 1 H), 3.68 (m, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 3.14 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 453 (M+Na⁺).

[0576]

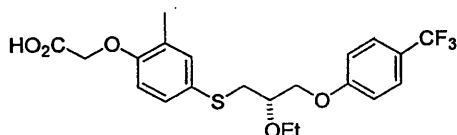
[0577] 실시예 M



[0578]

[0579] 화합물 15

[0580] (R)-{4-[2-에톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산

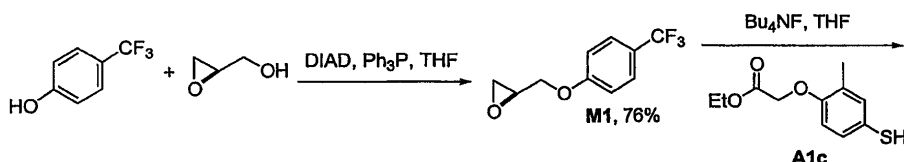


[0581]

[0582] 화합물 16

[0583] (S)-{4-[2-에톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산

[0584] 반응식 M



[0585]

[0586] (S)-2-(4-트리플루오로메틸-

[0600] $[\alpha]_D +38.9^\circ$ (c 1.0, CHCl_3);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.24 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 4.15 (dd, $J = 9.9, 4.3$ Hz, 1 H), 4.07 (dd, $J = 9.9, 5.1$ Hz, 1 H), 3.76 (m, 1 H), 3.61 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 3.13-3.11 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 495 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0601]

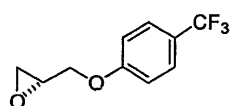
[0602] $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$ 에 대한 계산치: C, 58.46; H, 5.76. 실측치: C, 58.83; H, 5.55.

[0603] 실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 15를 수득하였다;

[0604] $[\alpha]_D +39.2^\circ$ (c 1.0, CHCl_3);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.20 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 4.14 (dd, $J = 9.9, 4.4$ Hz, 1 H), 4.08 (dd, $J = 9.9, 5.0$ Hz, 1 H), 3.77 (m, 1 H), 3.61 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 3.20-3.07 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 1.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 467 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0605]



M4

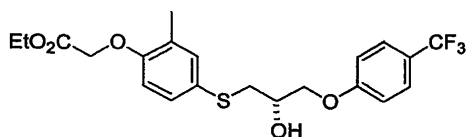
[0606]

[0607] (R)-2-(4-(트리플루오로메틸-페녹시메틸)-옥시란

[0608] M1의 제조방법과 동일한 방식에 따라 M4 (74%)를 수득하였다;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 6.98 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 4.29 (dd, $J = 11.1, 2.9$ Hz, 1 H), 3.96 (dd, $J = 11.1, 5.8$ Hz, 1 H), 3.37 (m, 1 H), 2.92 (m, 1 H), 2.76 (dd, $J = 4.8, 2.6$ Hz, 1 H); MS (ES) m/z : 241 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0609]



M5

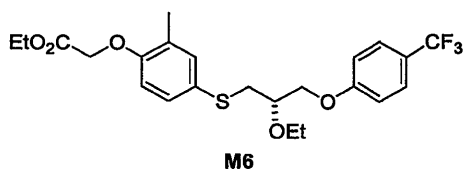
[0610]

[0611] (S)-{4-[2-하이드록시-3-(4-(트리플루오로메틸-페녹시))-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르

[0612] M2의 제조방법과 동일한 방식에 따라 M5 (88%)를 수득하였다;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.22 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 4.07-4.01 (m, 3 H), 3.17-3.01 (m, 2 H), 2.72 (brs, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 467 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0613]



M6

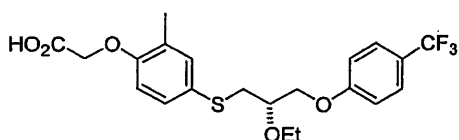
(S)-{4-[2-하이드록시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르

실시예 L의 일반적인 방법 4에 따라 M6을 수득하였다;

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.15 (dd, J = 9.9, 4.3 Hz, 1 H), 4.08 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1 H), 3.76 (m, 1 H), 3.61 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.13-3.11 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 495 (M+Na⁺).

C₂₃H₂₇F₃O₅S에 대한 계산치: C, 58.46; H, 5.76. 실측치: C, 58.82; H, 5.37.



화합물 16

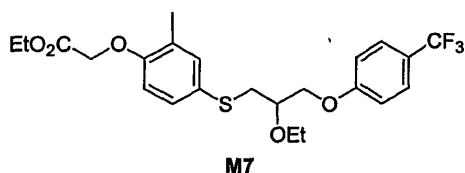
(S)-{4-[2-에톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페

녹시}-아세트산

실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 16을 수득하였다;

¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 4.14 (dd, J = 9.9, 4.4 Hz, 1 H), 4.08 (dd, J = 9.9, 4.9 Hz, 1 H), 3.77 (m, 1 H), 3.61 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.13 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 467 (M+Na⁺).



M7

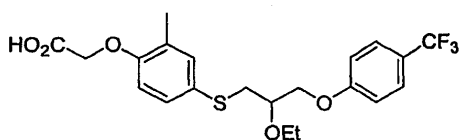
{4-[2-에톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르

실시예 L의 일반적인 방법 4에 따라 M7 (59%)을 수득하였다;

¹H NMR (300

MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.24 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.15 (dd, J = 9.9, 4.3 Hz, 1 H), 4.07 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1 H), 3.76 (m, 1 H), 3.60 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.13-3.11 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 495 (M+Na⁺).

[0628] $C_{23}H_{27}F_3O_5S$ 에 대한 계산치: C, 58.46; H, 5.76. 실측치: C, 57.62; H, 5.52.



[0629]

[0630] 화합물 17

[0631] {4-[2-에톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설패닐]-2-메틸-페녹시} -아세트산

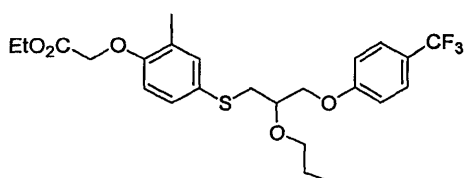
[0632] 실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 17 (94%)을 수득하였다;

1H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.14 (dd, J = 9.9, 4.3 Hz, 1 H), 4.07 (dd, J = 9.8, 5.0 Hz, 1 H), 3.77 (m, 1 H), 3.61 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.18-3.08 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 467 ($M+Na^+$).

[0633]

[0634] $C_{21}H_{23}F_3O_5S + 0.2 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 56.29; H, 5.26. 실측치: C, 56.23; H, 5.27.



M8

[0635]

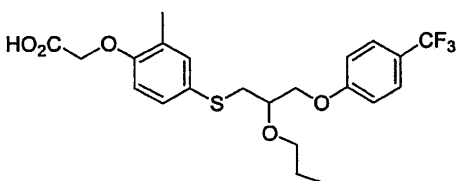
[0636] {2-메틸-4-[2-프로폭시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설패닐]-페놀} -아세트산 에틸 에스테르

[0637] 용매로서 THF를 DMF로 대체하고 실시예 L의 일반적인 방법 4에 따라 M8 (12%)을 수득하였다;

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2 H),

7.23 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.15 (dd, J = 9.9, 4.3 Hz, 1 H), 4.07 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1 H), 3.75 (m, 1 H), 3.50 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 3.12 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.63-1.51 (m, 2 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 509 ($M+Na^+$).

[0638]



[0639]

[0640] 화합물 18

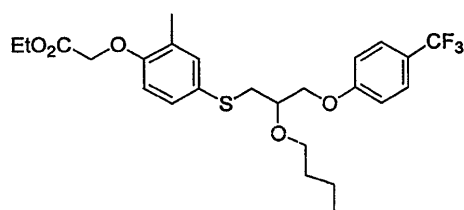
[0641] {2-메틸-4-[2-프로폭시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설패닐]-페놀} -아세트산

[0642] 실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 18 (92%)을 수득하였다;

1H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.15 (dd, J = 9.8, 4.3 Hz, 1 H), 4.08 (dd, J = 9.8, 5.1 Hz, 1 H), 3.76 (m, 1 H), 3.51 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.15-3.13 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 1.57 (m, 2 H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 481 (M+Na⁺).

[0643]



M9

[0644]

[0645] {4-[2-부톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}

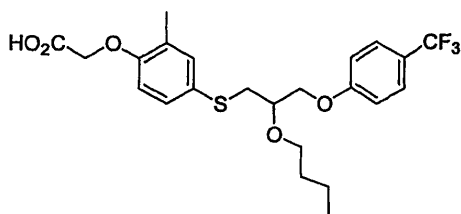
-아세트산 에틸 에스테르

[0646] 용매로서 THF를 DMF로 대체하고 실시예 L의 일반적인 방법 4에 따라 M9 (10%)를 수득하였다;

1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2 H),

7.23 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.15 (dd, J = 9.9, 4.4 Hz, 1 H), 4.07 (dd, J = 9.9, 5.2 Hz, 1 H), 3.75 (m, 1 H), 3.54 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.12 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.58-1.48 (m, 2 H), 1.41-1.34 (m, 2 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 523 (M+Na⁺).

[0647]



화합물 19

[0648]

[0649]

[0650] {4-[2-부톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}

-아세트산

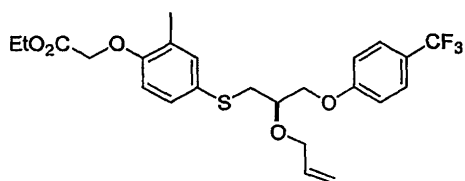
[0651] 실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 19 (92%)를 수득하였다;

1H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (m, 2 H), 7.25-7.23 (m, 1 H), 7.13-7.12 (m, 1 H), 6.87 (m, 2 H), 6.52 (m, 1 H), 4.37 (s, 2 H), 4.08-4.05 (m, 2 H), 3.71 (m, 1 H), 3.52-3.50 (m, 2 H), 3.08 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 1.49 (m, 2 H), 1.32-1.25 (m, 2 H), 0.87 (m, 3 H); MS (ES) m/z: 495 (M+Na⁺).

[0652]

[0653] $C_{23}H_{27}F_3O_5S + 0.3 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 57.80; H, 5.82. 실측치: C, 57.78; H, 6.00.



[0654]

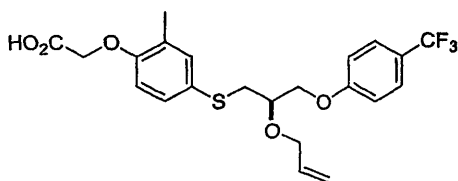
[0655] (R)-{4-[2-알릴옥시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르

[0656] 실시예 L의 일반적인 방법 4에 따라 M10을 수득하였다;

1H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.93-5.83 (m, 1 H), 5.23 (dd, J = 17.2, 1.5 Hz, 1 H), 5.16 (dd, J = 10.3, 1.0 Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.17 (dd, J = 9.9, 4.1 Hz, 1 H), 4.13-4.05 (m, 3 H), 3.82 (m, 1 H), 3.13 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 507 (M+Na⁺).

[0657]



[0658]

[0659] 화합물 20

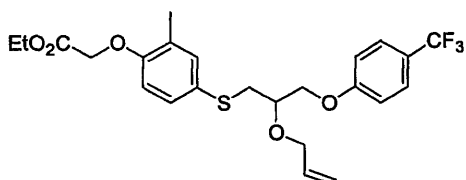
[0660] (R)-{4-[2-알릴옥시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산

[0661] 실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 20을 수득하였다;

1H NMR

(300 MHz, MeOH- d_4) δ 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.21 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.70 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.93-5.80 (m, 1 H), 5.20 (dd, J = 17.2, 1.6 Hz, 1 H), 5.10 (dd, J = 10.4, 1.3 Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.19 (dd, J = 10.3, 4.0 Hz, 1 H), 4.11 (dd, J = 10.3, 5.1 Hz, 1 H), 4.09-4.06 (m, 2 H), 3.81 (m, 1 H), 3.12 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.18 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 479(M+Na⁺).

[0662]



[0663]

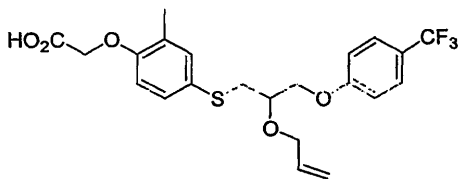
[0664] {4-[2-알릴옥시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르

[0665] 염기로서 NaH를 NaHMDS로 대체하고 실시예 L의 일반적인 방법 4에 따라 M11 (58%)을 수득하였다;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.93-5.83 (m, 1 H), 5.23 (dd, J = 17.2, 1.5 Hz, 1 H), 5.16 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.16 (dd, J = 10.0, 4.1 Hz, 1 H), 4.11-4.08 (m, 3 H), 3.82 (m, 1 H), 3.13 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

[0666]

[0667] C₂₄H₂₇F₃O₅S에 대한 계산치: C, 59.49; H, 5.62. 실측치: C, 59.76; H, 5.71



[0668]

[0669] 화합물 21

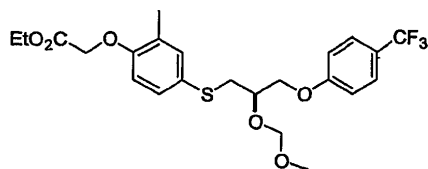
[0670] {4-[2-알릴옥시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산

[0671] 실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 21 (90%)을 수득하였다;

1H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.18 (s, 1 H), 7.14 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.53 (m, 1 H), 5.91-5.82 (m, 1 H), 5.21 (d, J = 17.2, 1 H), 5.15 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 4.13 (dd, J = 9.8, 4.2 Hz, 1 H), 4.09-4.06 (m, 3 H), 3.82 (m, 1 H), 3.11 (d, J = 4.5 Hz, 2 H), 2.15 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 455 (M-H⁺).

[0672]



M12

[0673]

[0674] (R)-{4-[2-메톡시메톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설펜]-2-메틸-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르

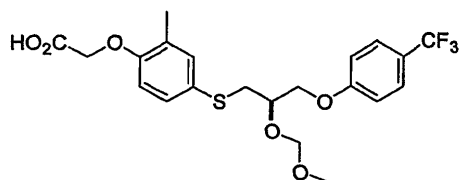
[0675] 염기로서 NaH를 $i\text{Pr}_3\text{NEt}$ 로 대체하고 실시예 L의 일반적인 방법 4에 따라 M12 (79%)를 수득하였다;

[0676] $[\alpha]_D^{+47.8^\circ}$ (c 1.0, CHCl_3);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

7.51 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.19-4.10 (m, 2 H), 4.05 (m, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.18-3.16 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 511 (M+Na⁺).

[0677]



[0678]

[0679]

화합물 22

[0680]

(R)-{4-[2-메톡시메톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산

[0681]

실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 22 (95%)를 수득하였다;

[0682]

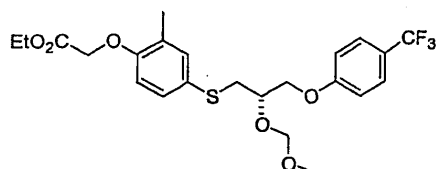
$[\alpha]_D^{20} +49.2^\circ$ (c 1.0, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.74 (s, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 4.19-4.17 (m, 2 H), 4.05 (m, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.19-3.17 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 483 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0683]

[0684]

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_6\text{S}$ 에 대한 계산치: C, 54.78; H, 5.03. 실측치: C, 54.51; H, 4.90.



[0685]

[0686]

M13

[0687]

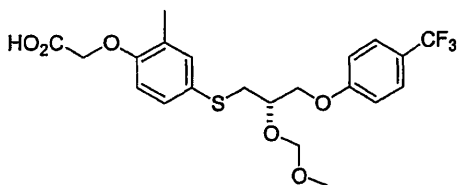
(S)-{4-[2-메톡시메톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르

[0688]

염기로서 NaH를 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ 로 대체하고 일반적인 방법 4에 따라 M13 (73%)을 수득하였다;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 7.18 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.18-4.13 (m, 1 H), 4.09-4.03 (m, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.17 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 511 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0689]



[0690]

[0691]

화합물 23

[0692]

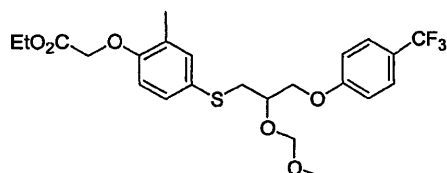
(S)-{4-[2-메톡시메톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산

[0693] 실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 23 (91%)을 수득하였다;

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.74 (s, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 4.19-4.10 (m, 2 H), 4.08-4.04 (m, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.19-3.17 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 483 (M+Na⁺).

[0694]



M14

[0695]

[0696] {4-[2-메톡시메톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르

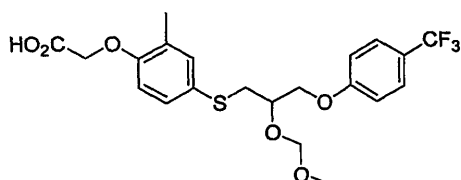
[0697] 실시예 L의 일반적인 방법 4에 따라 M14 (84%)를 수득하였다;

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.19-4.10 (m, 2 H), 4.05 (m, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.18-3.16 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 511 (M+Na⁺).

[0698]

[0699] C₂₃H₂₇F₃O₆S에 대한 계산치: C, 56.55; H, 5.57. 실측치: C, 56.68; H, 5.38.



[0700]

[0701] 화합물 24

[0702] {4-[2-메톡시메톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산

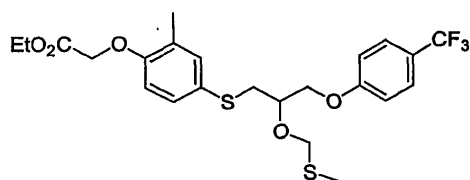
[0703] 실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 24 (91%)를 수득하였다;

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.74 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 4.18-4.10 (m, 2 H), 4.06 (m, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.19-3.17 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 483 (M+Na⁺).

[0704]

[0705] C₂₁H₂₃F₃O₆S + 0.2 H₂O에 대한 계산치: C, 54.35; H, 5.08. 실측치: C, 54.25; H, 5.13.



M15

[0706]

[0707]

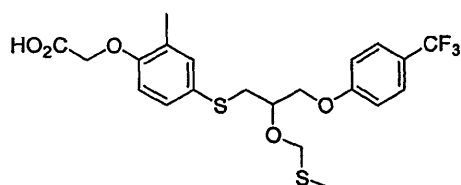
{2-메틸-4-[2-메틸설파닐메톡시]-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐}-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르

[0708]

L1b (1.08 g, 2.43 mmol), Ac₂O (2.56 mL, 27.2 mmol) 및 DMSO (3.84 mL)의 반응 혼합물을 실온에서 24 시간동안 교반하고, 포화 NaHCO₃ 및 Et₂O로 희석하였다. 유기상을 분리하여 물 (x 3)로 세척하고, 건조시킨 후, 칼럼 크로마토그래피하여 (EtOAc/헥산: 1/4) 61 mg (5%)의 M15를 부산물로 수득하였다;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.74 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.21-4.10 (m, 3 H), 3.15 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 527 (M+Na⁺).

[0709]



[0710]

[0711]

화합물 25

[0712]

{2-메틸-4-[2-메틸설파닐메톡시]-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)프로필설파닐}-페녹시}-아세트산

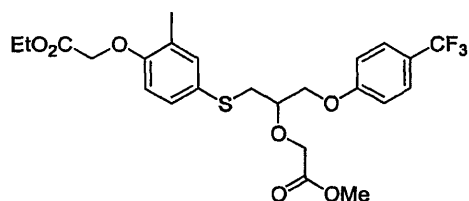
[0713]

실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 25 (92%)를 수득하였다;

¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.45 (brs, 1 H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.74 (d, J = 3.0 Hz, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 4.19-4.10 (m, 3 H), 3.16 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 499 (M+Na⁺).

[0714]



M16

[0715]

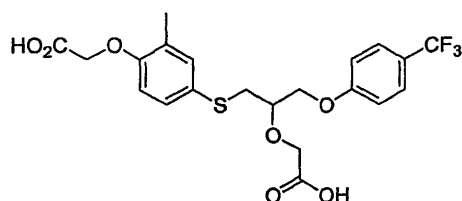
[0716]

{4-[2-메톡시카보닐메톡시]-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐}-2-메틸-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르

실시예 L의 일반적인 방법 4에 따라 M16을 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.24 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.28-4.23 (m, 5 H), 4.19-4.13 (m, 2 H), 3.89-3.86 (m, 1 H), 3.69 (s, 2 H), 3.25-3.14 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 539 (M+Na⁺).



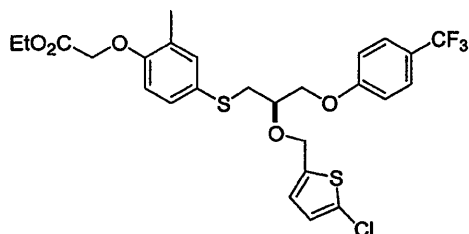
화합물 26

{4-[2-카복시메톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산

실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 26 (97%)을 수득하였다;

1H

NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.22 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 4.24 – 4.15 (m, 4 H), 3.88 – 3.84 (m, 1 H), 3.20 – 3.16 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 497 (M+Na⁺).



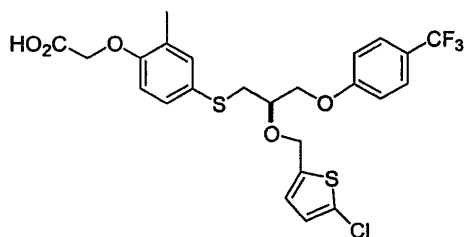
M17

{4-[2-(5-클로로-티오펜-2-일메톡시)-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필 설페닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르

NaH를 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드로 대체하고 일반적인 방법 4에 따라 M17 (26%)을 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2 H),

7.20 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.72 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.67 (d, J = 1.5 Hz, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.18 (dd, J = 10.1, 3.9 Hz, 1 H), 4.09 (dd, J = 10.1, 5.5 Hz, 1 H), 3.92-3.85 (m, 1 H), 3.09 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 597 (M+Na+).

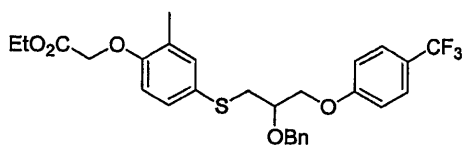


화합물 27

{4-[2-(5-클로로-티오펜-2-일메톡시)-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산

실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 27 (93%)을 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.11 (s, 1 H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.68 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 6.62 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 6.50 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 4.36 (s, 2 H), 4.13-4.02 (m, 2 H), 3.89-3.84 (m, 1 H), 3.05 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 2.11 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 545 (M-H⁺).

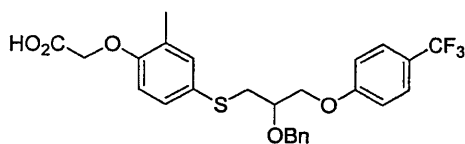


M18

{4-[2-벤질옥시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르

실시예 L의 일반적인 방법 4에 따라 M18 (78%)을 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.31-7.25 (m, 5 H), 7.19 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.55 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.62 (d, J = 4.9 Hz, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.20-4.11 (m, 2 H), 3.87 (m, 1 H), 3.14 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 557 (M+Na⁺).



화합물 28

{4-[2-벤질옥시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산

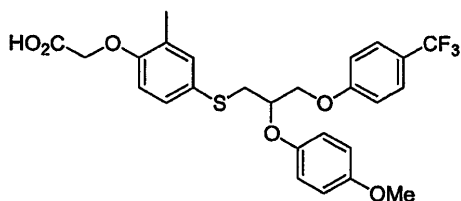
[0740] 실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 28 (93%)을 수득하였다;

¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.31-7.25 (m, 5 H), 7.19 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.63 (m, 4 H), 4.20-4.08 (m, 2 H), 3.88 (m, 1 H), 3.15 (d, J = 6.7 Hz, 2 H), 2.19 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 529 (M+Na⁺).

[0741]

[0742] 실시예 N

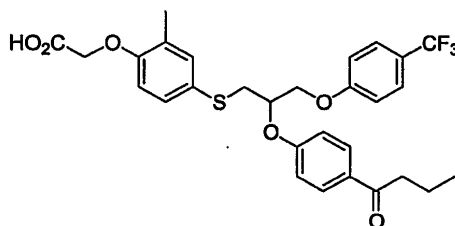


[0743]

[0744] 화합물 29

[0745] {4-[2-(4-메톡시-페녹시)-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-

메틸-페녹시}-아세트산



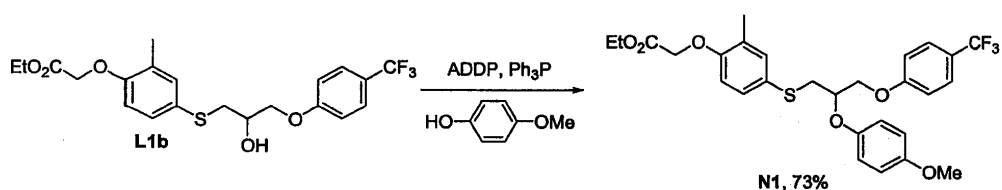
[0746]

[0747] 화합물 30

[0748] {4-[2-(4-부틸릴-페녹시)-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-

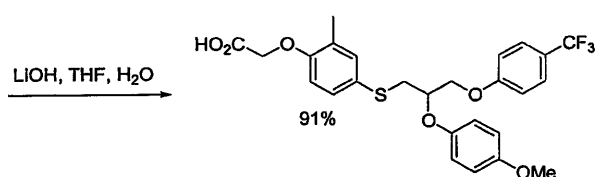
메틸-페녹시}-아세트산

[0749] 반응식 N



[0750]

[0751] {4-[2-(4-메톡시-페녹시)-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르



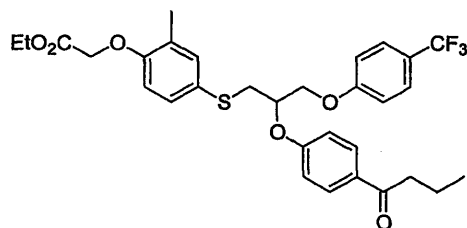
[0752]

[0753]

화합물 29

[0754]

0 °C에서 CH₂Cl₂ (3 mL)중의 L1b (122 mg, 0.275 mmol) 및 4-메톡시페놀 (51 mg, 0.41 mmol)의 혼합물에 1,1'-(아조디카보닐)디피페리딘 (104 mg, 0.412 mmol) 및 CH₂Cl₂ (3 mL)중의 트리페닐포스핀 (108 mg, 0.412 mmol)을 차례로 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 동일한 온도에서 밤새 교반한 후, 여과하였다. 여액을 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피하여 (EtOAc/헥산: 1/7) 110 mg (73%)의 N1을 수득하였다; MS (ES) m/z: 573 (M+Na⁺). 실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 29 (91%)를 수득하였다; MS (ES) m/z: 545 (M+Na⁺).



N2

[0755]

[0756]

{4-[2-(4-부틸-페녹시)-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹실-아세트산 에틸 에스테르

[0757]

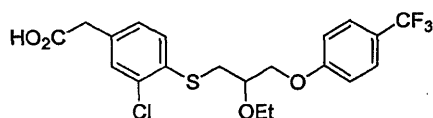
0 °C에서 CH₂Cl₂ (3 mL)중의 L1b (105 mg, 0.236 mmol) 및 1-(4-하이드록시페닐)-부탄-1-온 (59 mg, 0.36 mmol)의 혼합물에 1,1'-(아조디카보닐)디피페리딘 (91 mg, 0.36 mmol) 및 CH₂Cl₂ (3 mL)중의 트리페닐포스핀 (94 mg, 0.36 mmol) 용액을 차례로 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 동일한 온도에서 밤새 교반한 후, 여과하였다. 여액을 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피하여 (EtOAc/헥산: 1/7) 95 mg (68%)의 N2를 수득하였다; MS (ES) m/z: 613 (M+Na⁺).

[0758]

실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 30 (95%)을 수득하였다; MS (ES) m/z: 585 (M+Na⁺).

[0759]

실시예 0



[0760]

화합물 32

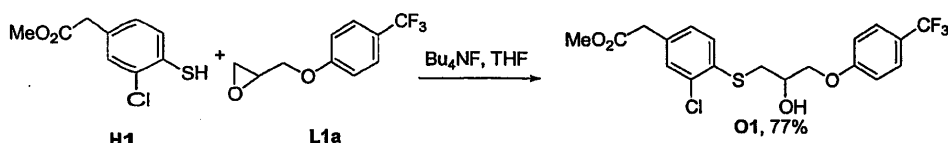
[0761]

[0762]

{3-클로로-4-[2-에톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-페닐}-아세트산

[0763]

반응식 0

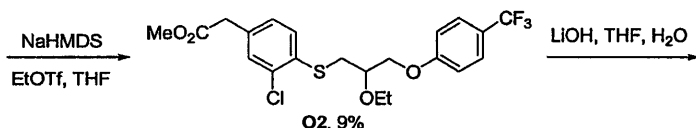


[0764]

[0765]

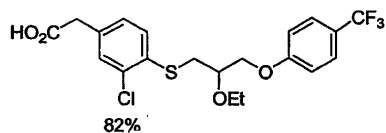
{3-클로로-4-[2-하이드록시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-페닐}-아세트산 메틸 에스

테르



[0766]
[0767] {3-클로로-4-[2-에톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설퍼트산 메틸 에스테르

닐]-페닐}-아세



화합물 32

[0770] THF (3 mL)중의 L1a (171 mg, 0.784 mmol) 및 3-(클로로-4-머캅토펜일)아세트산 메틸 에스테르 H1 (170 mg, 0.787 mmol; WO 99/32465)의 혼합물에 THF (0.12 mL, 0.12 mmol)중의 1.0M 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (EtOAc/헥산: 1/3) 261 mg (77 %)의 O1을 수득하였다;

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.38 (dd, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.15-4.09 (m, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.55 (s, 2 H), 3.27 (dd, J = 13.8, 5.4 Hz, 1 H), 3.16 (dd, J = 13.7, 6.5 Hz, 1 H), 2.75 (brs, 1 H); MS (ES) m/z: 457 (M+Na⁺).

[0772] C₁₉H₁₈ClF₃O₄S에 대한 계산치: C, 52.48; H, 4.17. 실측치: C, 52.50; H, 4.27.

[0773] THF (2.4 mL)중의 O1 (368 mg, 0.848 mmol) 용액을 -78 °C에서 15 분동안 THF중의 1.0M NaHMDS (0.85 mL, 0.85 mmol)로 처리하였다. 혼합물에 EtOTf (151 mg, 0.849 mmol)를 첨가하고, 냉각조를 제거하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반하고, 포화 NaHCO₃로 희석한 후, Et₂O로 추출하였다. 추출물을 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피하여 (EtOAc/헥산) 37 mg (9%)의 O2를 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz,

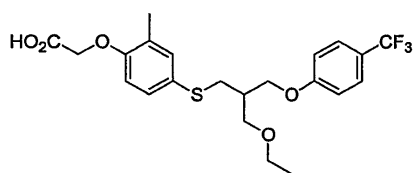
CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.36 (dd, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 4.14 (dd, J = 4.9, 1.4 Hz, 2 H), 3.85 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.66 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.54 (s, 2 H), 3.28 (dd, J = 13.6, 6.2 Hz, 1 H), 3.19 (dd, J = 13.6, 5.8 Hz, 1 H), 1.20 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 485 (M+Na⁺).

[0775] 실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 32 (82%)를 수득하였다;

1H

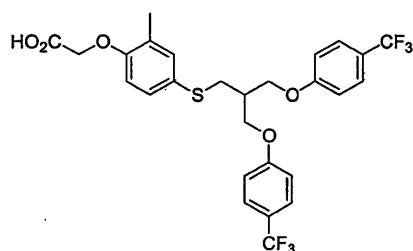
NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.22-4.14 (m, 2 H), 3.86 (m, 1 H), 3.65 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 3.30-3.28 (m, 1 H), 3.22 (dd, J = 13.8, 6.1 Hz, 1 H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 471 (M+Na+).

실시예 P



화합물 33

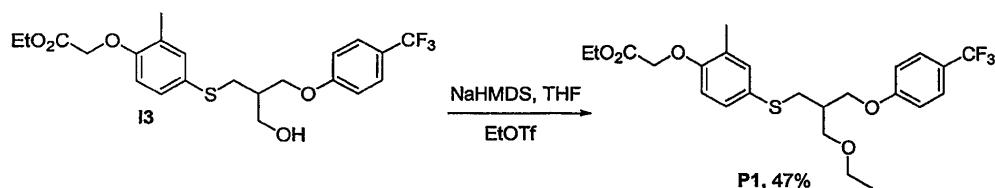
{4-[2-에톡시메틸-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페
녹시}-아세트산



화합물 34

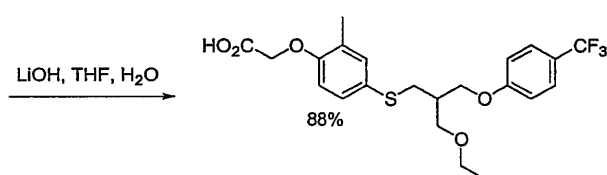
{2-메틸-4-[3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-프로필설파닐]-페녹시}-아세트산

반응식 P



{4-[2-에톡시메틸-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산 에틸 에스

테르

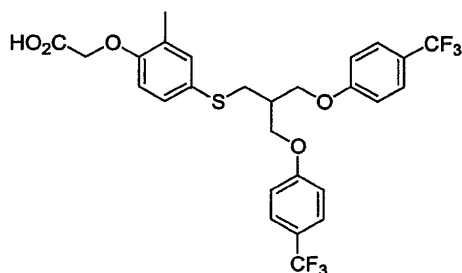


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ

7.52 (d, J = 8.6 Hz, 4 H), 7.22 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 4 H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.21-4.16 (m, 4 H), 3.14 (d, J = 6.7 Hz, 2 H), 2.54 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 625 (M+Na+).

[0797]

C₂₉H₂₈F₆O₅에 대한 계산치: C, 57.80; H, 4.68. 실측치: C, 57.92; H, 4.52.



[0799]

[0800]

화합물 34

{2-메틸-4-[3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-프로필설파닐]-페녹시}-아세트산

실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 34 (84%)를 수득하였다;

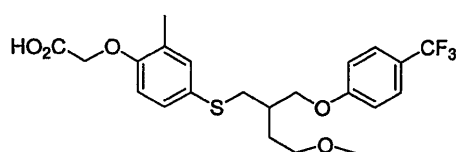
1H

NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 4 H), 7.22 (m, 2 H), 7.01 (d, J = 8.1 Hz, 4 H), 6.66 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.22 (m, 4 H), 3.16 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.50 (m, 1 H), 2.14 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 597 (M+Na⁺).

[0803]

C₂₇H₂₄F₆O₅S에 대한 계산치: C, 56.44; H, 4.21. 실측치: C, 56.08; H, 4.01.

실시예 Q



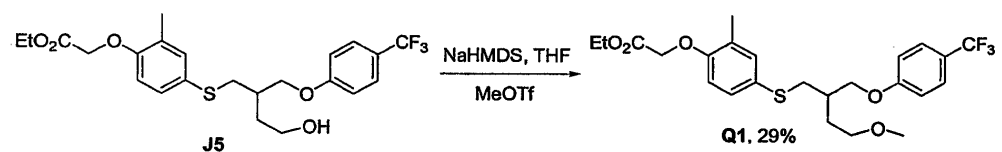
[0806]

[0807]

화합물 35

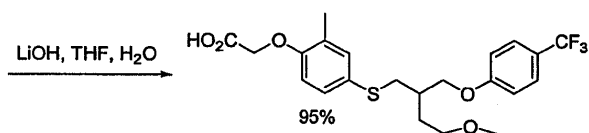
{4-[4-메톡시]-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-부틸설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산

반응식 Q



[0810]

[0811] {4-[4-메톡시-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)메틸-부틸설페닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르



[0812]

[0813]

화합물 35

[0814]

-78 °C에서 THF (2 mL)중의 J5 (117 mg, 0.248 mmol) 용액에 THF중의 1.0M 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드 (0.25 mL, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 5 분동안 교반한 후, 메틸 트리플루오로메탄설포네이트 (41 mg, 0.25 mmol)를 도입하고, 냉각조를 제거하였다. 온도를 실온으로 상승시킨 후, 혼합물을 물로 킁치하고, Et₂O (x 3)로 추출하였다. 추출물을 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (EtOAc/헥산: 1/6) 35 mg (29%)의 Q1을 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.19 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.55 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.08 (dd, J = 9.3, 4.7 Hz, 1 H), 3.99 (dd, J = 9.3, 5.5 Hz, 1 H), 3.45 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 3.04 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.26-2.18 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 1.82 (q, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 509 (M+Na⁺).

[0815]

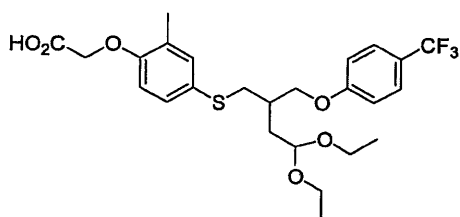
[0816]

실시에 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 35 (95%)를 수득하였다;

¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.19-7.12 (m, 2 H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.55 (m, 1 H), 4.51 (s, 2 H), 4.07 (m, 1 H), 3.97 (m, 1 H), 3.45 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.03 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.21-2.17 (m, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 1.82 (q, J = 6.3 Hz, 2 H); MS (ES) m/z: 481 (M+Na⁺).

[0817]



[0818]

[0819]

화합물 36

[0820]

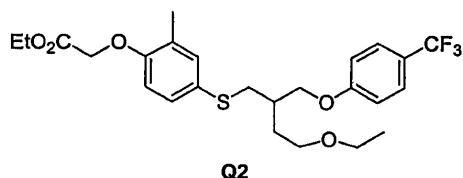
{4-[4,4-디에톡시-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-부틸설폰아닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산

[0821]

출발물질로 J3를 사용하여 실시에 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 36 (85%)을 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.55 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.60 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 4.10 (dd, J = 9.3, 4.5 Hz, 1 H), 3.99 (dd, J = 9.3, 5.7 Hz, 1 H), 3.68-3.56 (m, 2 H), 3.51-3.40 (m, 2 H), 3.05-3.00 (m, 2 H), 2.25-2.17 (m, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 1.89-1.84 (m, 2 H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), MS (ES) m/z: 539 (M+Na⁺).

[0822]

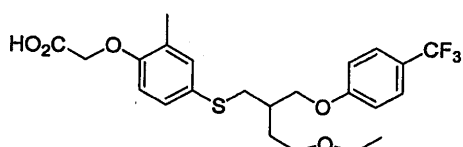


[0823]

[0824] {4-[4-에톡시-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-부틸설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르

[0825] 메틸 트리플루오로메탄설포네이트를 에틸 트리플루오로메탄설포네이트로 대체하고 Q1의 제조방법과 동일한 방식에 따라 표제 화합물 Q2 (23%)를 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.19 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.55 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.10 (dd, J = 9.3, 4.6 Hz, 1 H), 4.00 (dd, J = 9.3, 5.6 Hz, 1 H), 3.51–3.40 (m, 4 H), 3.04 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 2.27–2.21 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 1.82 (q, J = 6.5 Hz, 2 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 523 (M+Na⁺).



화합물 37

[0827]

[0828]

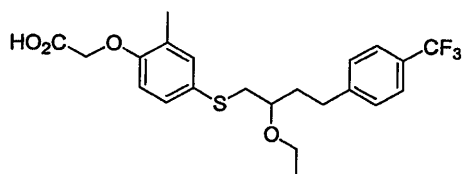
[0829] {4-[4-에톡시-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-부틸설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산

[0830] 실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 37 (92%)을 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.17 (m, 1 H), 7.14 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.66 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.12 (dd, J = 9.5, 4.8 Hz, 1 H), 4.03 (dd, J = 9.5, 5.5 Hz, 1 H), 3.52–3.40 (m, 4 H), 3.00 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.17–2.11 (m, 1 H), 1.83–1.76 (m, 2 H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 495 (M+Na⁺).

[0831]

[0832] 실시예 R



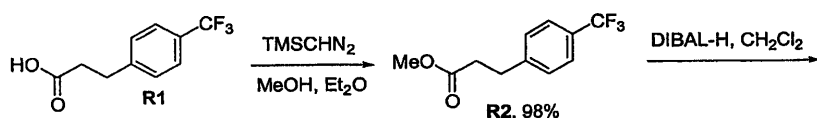
화합물 38

[0833]

[0834]

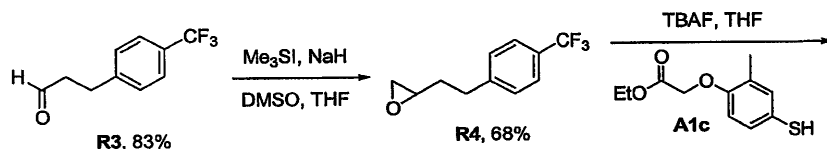
[0835] {4-[2-에톡시-4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-부틸설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산

[0836] 반응식 R



[0837]

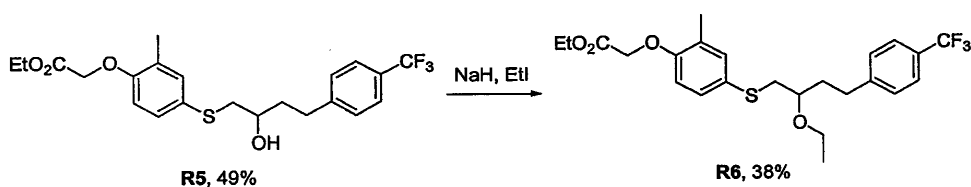
[0838] 3-(4-트리플루오로메틸페닐)프로피온산 메틸 에스테르



[0839]

[0840] 3-(4-트리플루오로메틸-페닐)- 2-[2-(4-트리플루오로메틸-

[0841] 프로피온알데하이드 페닐)-에틸]-옥시란

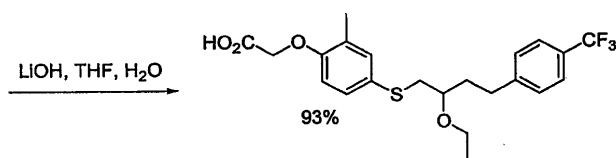


[0842]

[0843] {4-[2-하이드록시-4-(4-트리플루오로메틸 {4-[2-에톡시-4-(4-트리플루오로

[0844] -페닐)-부틸설파닐]-2-메틸-페녹시}- 메틸-페닐)-부틸설파닐]-2-메틸

[0845] 아세트산 에틸 에스테르 -페녹시}-아세트산 에틸 에스테르



[0846]

[0847] 화합물 38

[0848] Et₂O (20 mL) 및 MeOH (10 mL)중의 R1 (1.00 g, 4.59 mmol) 용액에 헥산중의 1.0M (트리메틸실릴)디아조메탄 (9.16 mL, 9.16 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1 시간동안 교반한 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 Et₂O에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척한 후, 건조시키고, 농축하여 1.04 g (98%)의 R2를 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.01 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 2.65 (t, J = 7.7 Hz, 2 H); MS (ES) m/z: 255 (M+Na⁺).

[0849]

[0850] -78 °C에서 CH₂Cl₂ (20 mL)중의 R2 (1.10 g, 4.74 mmol) 용액에 1.0M 디이소부틸알루미늄 하이드라이드 (4.74 mL, 4.74 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -78 °C에서 10 분동안 교반한 후, MeOH중의 10% HCl (5 mL)로 퀀치하였다. 실온으로 가온한 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 농축한 다음, 칼럼 크로마토그래피하여 796 mg (83%)의 R3를 수득하였다;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.82

(d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.01 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.82 (t, J = 7.3 Hz, 2 H).

[0851]

[0852]

DMSO (15 mL)중의 NaH (52 mg, 1.3 mmol; 광유중 60%) 혼합물을 70 °C에서 30 분동안 가열하고, 실온으로 냉각하였다. THF (10 mL)로 희석한 후, 0 °C에서 혼합물에 DMSO (10 mL)중의 트리메틸설포늄 요오다이드 (306 mg, 1.50 mmol) 용액을 천천히 첨가하였다. 0 °C에서 10 분동안 교반한 후, THF (10 mL)중의 R3 (202 mg, 1.00 mmol) 용액을 도입하였다. 0 °C에서 1 시간동안 교반을 계속한 후, 혼합물을 물로 희석하고, Et₂O로 추출하였다. 추출물을 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피하여 (EtOAc/헥산: 1/7) 147 mg (68%)의 R4를 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ

7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.97-2.90 (m, 1 H), 2.88-2.78 (m, 2 H), 2.75 (m, 1 H), 2.47 (dd, J = 4.9, 2.7 Hz, 1 H), 1.98-1.73 (m, 2 H).

[0853]

[0854]

THF (5 mL)중의 R4 (251 mg, 1.16 mmol), (4-머캅토-2-메틸페녹시)아세트산 에틸에스테르 Alc (394 mg, 1.74 mmol) 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드(0.12 mL, 0.12 mmol; THF중 1.0M)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (EtOAc/헥산: 1/5) 250 mg (49%)의 R5를 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51

(d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1 H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.63-3.55 (m, 1 H), 3.01 (dd, J = 13.6, 3.4 Hz, 1 H), 2.91-2.81 (m, 1 H), 2.79-2.66 (m, 2 H), 2.56 (brs, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 1.84-1.76 (m, 2 H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 465 (M+Na⁺).

[0855]

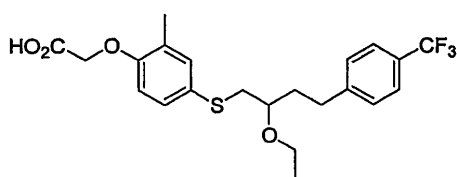
[0856]

THF (0.5 mL)중의 R5 (44 mg, 0.10 mmol) 용액을 NaH (4.4mg, 0.11 mmol; 광유중 60%)로 30 분동안 처리하고, EtI (86 mg, 0.55 mmol)를 도입하였다. 밤새 교반한 후, 혼합물을 물로 희석하고, Et₂O로 추출하였다. 추출물을 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여(EtOAc/헥산) 18 mg (38%)의 R6를 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.19 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.58-3.50 (m, 1 H), 3.40-3.31 (m, 2 H), 3.06 (dd, J = 13.3, 4.8 Hz, 1 H), 2.85 (dd, J = 13.3, 7.3 Hz, 1 H), 2.79-2.64 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.06-1.96 (m, 1 H), 1.92-1.79 (m, 1 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 493 (M+Na⁺).

[0857]



[0858]

[0859]

[0860]

{4-[2-에톡시-4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-부틸설폰닐]-2-메틸-페녹시}-아

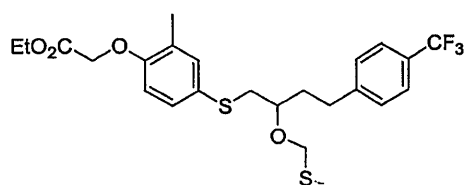
세트산

[0861] 실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 38 (93%)을 수득하였다;

¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (brs, 1 H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.17 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 6.58 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 3.61-3.51 (m, 1 H), 3.42-3.31 (m, 2 H), 3.05 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1 H), 2.84 (dd, J = 13.2, 7.1 Hz, 1 H), 2.80-2.63 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.05-1.94 (m, 1 H), 1.92-1.81 (m, 1 H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 441 (M-H⁺).

[0862]



R7

[0863]

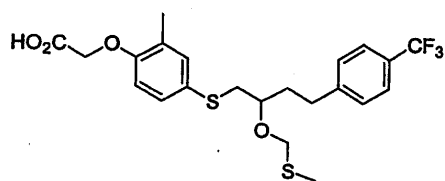
[0864] {2-메틸-4-[2-메틸설파닐메톡시-4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-부틸설파닐]-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르

[0865] Ac₂O (2.5 mL) 및 DMSO (4 mL)중의 R5 (370 mg, 0.837 mmol) 혼합물을 실온에서 24 시간동안 교반한 후, 물로 희석하고, Et₂O로 추출하였다. 추출물을 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 51 mg(12%)의 표제 화합물 R7을 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 8.1 Hz,

2 H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.22 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 6.61 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.67-4.58 (m, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.78 (m, 1 H), 3.10 (dd, J = 13.4, 4.9 Hz, 1 H), 2.91 (dd, J = 13.4, 6.9 Hz, 1 H), 2.84-2.64 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.09-1.86 (m, 2 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 525 (M+Na⁺).

[0866]



화합물 39

[0867]

[0868] {2-메틸-4-[2-메틸설파닐메톡시-4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-부틸설파닐]-페녹시}-아세트산

[0869] {2-메틸-4-[2-메틸설파닐메톡시-4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-부틸설파닐]-페녹시}-아세트산

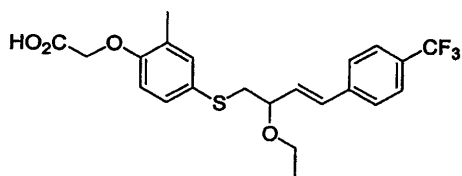
[0870] 실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 39 (90%)를 수득하였다;

¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.04 (m, 2 H), 6.46 (m, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 3.76 (m, 1 H), 2.98 (m, 1 H), 2.88 (m, 1 H), 2.80-2.63 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 1.89 (m, 2 H); MS (ES) m/z: 473 (M-H⁺).

[0871]

[0872] 실시예 S

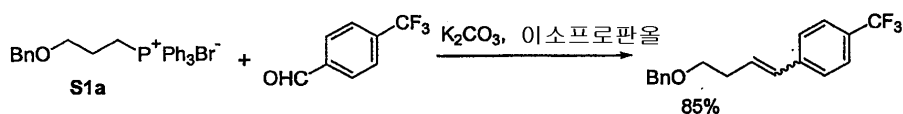


[0873]

[0874] 화합물 42

[0875] {4-[2-에톡시-4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-부트-3-에닐설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산

[0876] 반응식 S1



[0877]

[0878] (트랜스/시스: 3/1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53

(d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.35-7.27 (m, 5 H), 6.49 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 6.35 (dt, J = 15.9, 6.7 Hz, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 3.61 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 2.55 (m, 2 H).

[0886]

[0887]

0 °C에서 Ac₂O (0.8 mL)중의 S1b (50 mg, 0.16 mmol) 용액을 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트 (142 mg, 0.640 mmol)로 15 분동안 처리하고, 포화NaHCO₃로 원치하였다. 혼합물을 Et₂O로 추출하고, 추출물을 건조시킨 후, 농축한 다음, 칼럼 크로마토그래피하여 아세테이트를 혼합물 트랜스와 시스 생성물의 혼합물로 수득하였다.

[0888]

THF (10 mL)중의 트랜스 및 시스 아세테이트 (390 mg, 1.51 mmol) 용액을 1.0M LiOH (3 mL, 3.0 mmol)로 실온에서 밤새 처리하고, Et₂O로 추출하였다. 추출물을 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피하여 S1c를 트랜스 및 시스 알코올의 혼합물로 수득하였다. 트랜스:

¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 6.53 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 6.33 (dt, J = 15.9, 7.1 Hz, 1 H), 3.79 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.54-2.49 (m, 2 H); MS (ES) m/z: 239 (M+Na⁺).

[0889]

[0890]

실시에 A의 일반적인 방법 1에 따라 S1d (81%)을 순수한 화합물 및 트랜스와 시스의 혼합물로 수득하였다. 트랜스:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53

(d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.43 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 6.35-6.25 (m, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.96 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.51 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 447 (M+Na⁺).

[0891]

[0892]

C₂₂H₂₃F₃O₃에 대한 계산치: C, 62.26; H, 5.46. 실측치: C, 62.43; H, 5.33.

[0893]

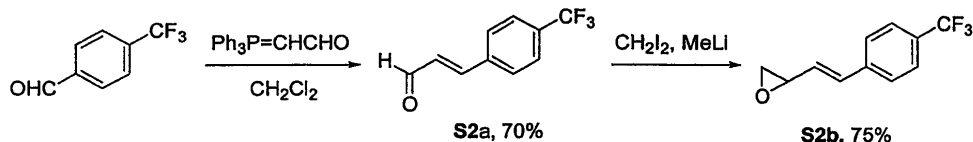
실시에 A의 일반적인 방법 2에 따라 S1e 화합물 40 (92%)을 수득하였다:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.78 (brs, 1 H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.43 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 6.35-6.25 (m, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 2.97 (m, 2 H), 2.52 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.25 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 419 (M+Na⁺).

[0894]

[0895]

반응식 S2



[0896]

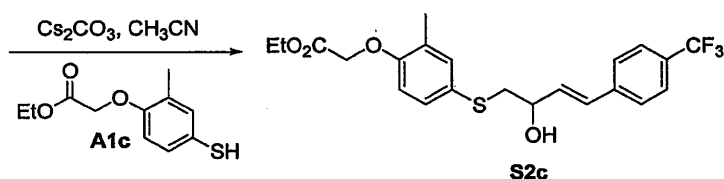
[0897]

3-(4-트리플루오로메틸페닐)- 2-[2-(4-트리플루오로메틸-

[0898]

프로펜알

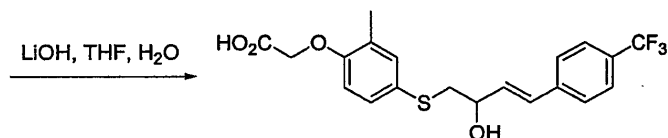
페닐)-비닐]-옥시란



[0899]

[0900]

{4-[2-하이드록시-4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-부트-3-에닐설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르



[0901]

[0902]

화합물 41

[0903]

CH₂Cl₂ (6 mL)중의 4-트리플루오로메틸벤즈알데하이드 (174 mg, 1.00 mmol) 및 (트리페닐포스포라닐리덴)아세트알데하이드 (396 mg, 1.30 mmol)의 혼합물을 실온에서 20 시간동안 교반하고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피하여 (EtOAc/헥산: 1/8) 182 mg (70%)의 S2a를 수득하였다;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76

(d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.69 (m, 4 H), 7.51 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 6.78 (dd, J = 16.0, 7.5 Hz, 1 H); MS (ES) m/z: 223 (M+Na+).

[0904]

[0905]

-78 °C에서 THF (6 mL)중의 S2a (425 mg, 2.13 mmol) 용액에 CH₂I₂ (627 mg, 2.34 mmol) 및 1.5M MeLi (1.56 mL, 2.34 mmol; Et₂O중의 LiBr와의 복합물)를 연달아 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 가온한 후, 포화 NH₄Cl로 퀀치하고, Et₂O로 추출하였다. 추출물을 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피하여 (CH₂Cl₂/헥산: 2/3) 341 mg (75%)의 S2b를 수득하였다;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 2 H),

7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 6.84 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 5.99 (dd, J = 16.0, 7.8 Hz, 1 H), 3.55-3.52 (m, 1 H), 3.08 (dd, J = 5.1, 4.3 Hz, 1 H), 2.79 (dd, J = 5.2, 2.6 Hz, 1 H); MS (ES) m/z: 213 (M-H+).

[0906]

[0907]

실시에 E의 일반적인 방법 3에 따라 S2c를 수득하였다;

¹H NMR (400 MHz,

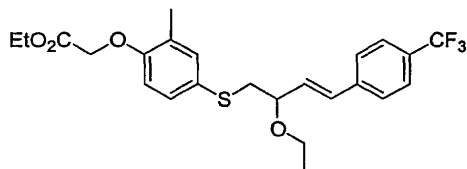
CDCl₃) δ 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.26-7.24 (m, 1 H), 6.68-6.62 (m, 2 H), 6.24 (dd, J = 16.0, 5.8 Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.32 (m, 1 H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.13 (dd, J = 13.7, 3.9 Hz, 1 H), 2.92 (dd, J = 13.7, 8.5 Hz, 1 H), 2.75 (brs, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 463 (M+Na+).

[0908]

[0909] 실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 S2d 화합물 41 (91%)을 수득하였다;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.28-7.25 (m, 2 H), 6.68-6.63 (m, 2 H), 6.24 (dd, J = 16.0, 5.7 Hz, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 4.34 (m, 1 H), 3.14 (m, 1 H), 2.99-2.95 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 411 (M-H⁺).

[0910]



S3

[0911]

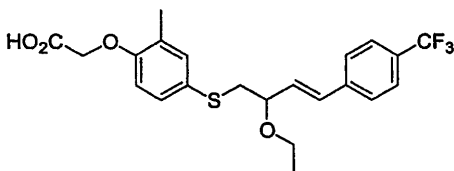
[0912] {4-[2-에톡시-4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-부트-3-에닐설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르

[0913] 실시예 L의 일반적인 방법 4에 따라 S3 (35%)을 수득하였다;

^1H NMR (300

MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.57 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.17 (dd, J = 16.0, 7.3 Hz, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.99 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 3.60-3.52 (m, 1 H), 3.48-3.38 (m, 1 H), 3.16 (dd, J = 13.3, 6.3 Hz, 1 H), 2.99 (dd, J = 13.3, 6.5 Hz, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 491 (M+Na⁺).

[0914]



[0915]

[0916] 화합물 42

[0917] {4-[2-에톡시-4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-부트-3-에닐설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산

[0918] 실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 42 (93%)를 수득하였다;

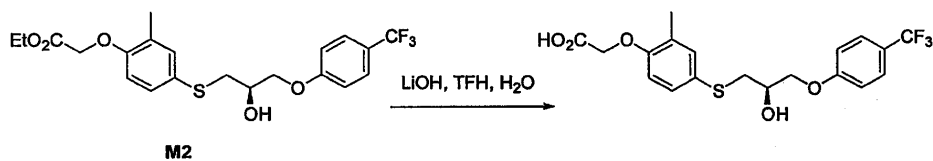
^1H

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.64-6.56 (m, 2 H), 6.21 - 6.09 (dd, J = 16.0, 7.3 Hz, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 4.00 (q, J = 6.6 Hz, 1 H), 3.61-3.53 (m, 1 H), 3.49-3.39 (m, 1 H), 3.16-2.97 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 463 (M+Na⁺).

[0919]

[0920] 실시예 T

[0921] 반응식 T



[0922]

[0923]

화합물 43

[0924]

M2를 사용하여 실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 43 (90%)을 수득하였다; $[\alpha]_D^{25} +54.5^\circ$ (c 1.0, MeOH);

[0925]

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.23 (m, 2 H), 6.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 3.96-4.12 (m, 3 H), 3.13 (dd, $J = 6.5, 13.8$ Hz, 1 H), 3.02 (dd, $J = 5.8, 13.8$ Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 439 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0926]

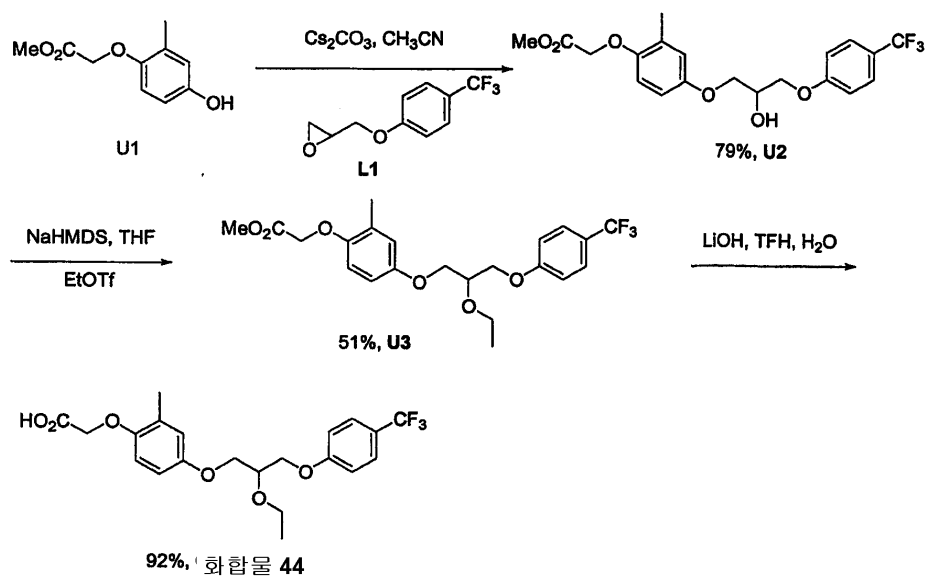
$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$ 에 대한 계산치: C, 54.80; H, 4.60. 실측치: C, 54.94; H, 4.51.

[0927]

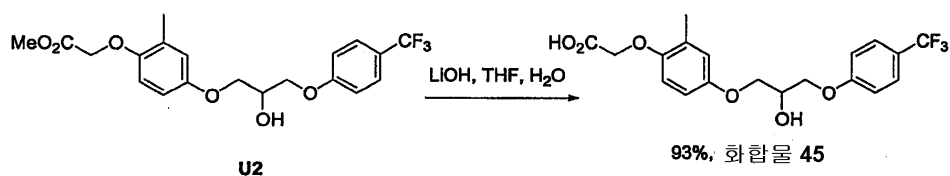
실시예 U

[0928]

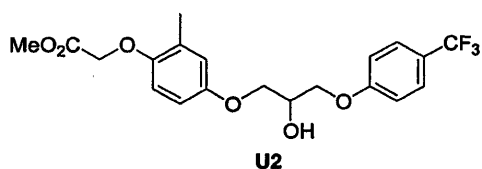
반응식 U



[0929]



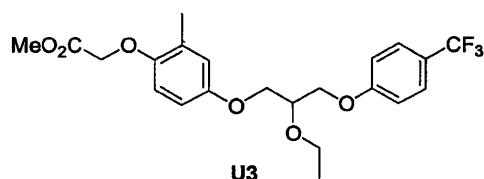
[0930]



[0931]

[0932] 아세트오니트릴 (4 mL)중의 예를 들어, Sznajdman 등에 의한 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 1517-1521에 따라 용이하게 제조될 수 있는 (4-하이드록시-2-메틸-페녹시)-아세트산 메틸 에스테르 U1 (196.2 mg, 1.0 mmol), L1 (327.3 mg, 1.5 mmol) 및 Cs₂CO₃ (488.8 mg, 1.5 mmol)의 혼합물을 4 시간동안 환류시켰다. 물 및 에테르를 첨가하고, 유기층을 분리한 후, 수성층을 에테르로 추출하였다. 추출물을 모아 건조시키고, 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피하여 (EtOAc/헥산: 1/2) 327.4 mg (79%)의 U2를 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 6.67 (m, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 4.37 (m, 1 H), 4.18 (m, 2 H), 4.10 (m, 2 H), 3.79 (s, 3H), 2.56 (br. s, 1 H), 2.27 (s, 3 H); MS (ES) *m/z*: 437 (M+Na⁺).

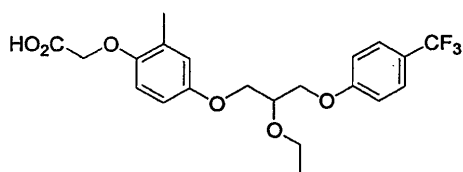


[0934]

[0935] O1을 U2로 대체하고 실시예 0의 02 제조방법에 따라 U3 (51%)를 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 6.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 6.66 (m, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 4.23 (m, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 4.09 (m, 2 H), 4.01 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (q, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 465 (M+Na⁺).

[0936]



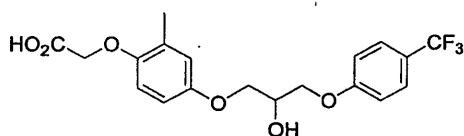
[0937]

[0938] 화합물 44

[0939] 실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 화합물 44 (92%)를 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 6.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 6.68 (m, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 4.23 (m, 1 H), 4.17 (m, 1 H), 4.09 (m, 2 H), 4.01 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 427 (M-H⁺).

[0940]



[0941]

[0942] 화합물 45

[0943] 실시예 A의 일반적인 방법 2에 따라 U2를 가수분해하여 화합물 45 (93%)를 수득하였다;

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 6.72 (m, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 4.26 (m, 1 H), 4.11-4.21 (m, 2 H), 4.06 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 423 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0944]

[0945] D. 제제 및 투여

[0946] 본 발명의 화합물은 PPAR 델타 작용제이며, 따라서 PPAR 델타 매개 증상, 예를 들어 당뇨, 심혈관계 질환, 대사성 X 증후군, 고콜레스테롤혈증, 하이포-HDL-콜레스테롤혈증, 하이퍼-LDL-콜레스테롤혈증, 고지혈증, 죽상동맥경화증, 비만증 및 이들의 합병증의 진행을 저해하거나 치료하는데 유용하다. 예를 들어, 당뇨 합병증은 신경병증, 신장병증 및 망막병증과 같은 증상을 포함한다.

[0947] 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 치료적으로 유효한 양의 약제학적 조성물을 대상에 투여하는 것을 특징으로 하여, PPAR 델타 매개 증상을 치료하는 방법을 특징으로 한다. 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 치료적으로 유효한 양의 약제학적 조성물을 대상에 투여하는 것을 특징으로 하여, 대상에서 글루코스 내성 부전 또는 당뇨 진행을 저해하거나 치료하는 방법을 특징으로 한다.

[0948] 본 발명의 화합물은 투여 목적상 다양한 약제학적 형태로 제형화될 수 있다. 이들 약제학적 조성물을 제조하기 위해서는 활성 성분으로서, 염기 또는 산 부가염 형태의 유효량의 특정 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와의 완전 혼합물로 배합시킨다.

[0949] 담체는 투여에 바람직한 제제 형태에 따라 각종 형태를 취할 수 있다. 약제학적 조성물은 바람직하게는 경구투여 또는 비경구 주사에 적합한 단위투여형인 것이 바람직하다. 예를 들어, 조성물을 경구 투여형으로 제조하는 경우에, 임의의 통상적인 약제학적 매질이 사용될 수 있다. 이들은 예를 들어, 현탁제, 시럽제, 엘릭서르 및 용액과 같은 경구용 액체 제제의 경우에는 물, 글리콜, 오일, 알콜 등; 또는 산제, 환제, 캡셀제 및 정제인 경우에는 전분, 당, 카올린, 윤활제, 결합제, 붕해제 등의 고체 담체를 포함한다. 투여의 용이함 때문에, 정제 및 캡셀제가 가장 유리한 경구 복용 단위형을 나타내는데, 이 경우에는 고형의 약제학적 담체가 일반적으로 사용된다. 비경구용 조성물의 경우에 담체는 예를 들어 용해를 돕는 성분과 같은 다른 성분들이 포함될 수도 있지만, 일반적으로는 적어도 대부분을 멸균수로 함유한다. 예를 들어 주사용 용액은 생리식염수 용액, 글루코스 용액 또는 생리식염수와 글루코스 용액의 혼합물을 포함하는 담체를 사용하여 제조할 수 있다. 주사용 현탁제도 또한 제조될 수 있으며 이 경우 적절한 액체 담체, 현탁화제 등이 사용될 수 있다. 경피 투여에 적합한 조성물에 있어서, 담체는 임의로, 피부에 매우 유해한 영향을 끼치지 않는 특성의 특성을 갖는 소량의 적합한 첨가제와 임의로 배합된, 침투 촉진제 및/또는 적합한 습윤제를 포함한다. 상기 첨가제는 피부에의 투여를 용이하게 할 수 있고/있거나 목적하는 조성물을 제조하는데 도움이 될 수 있다. 이러한 조성물은 다양한 방식으로, 예를 들면, 경피적 패취로서, 스폿-온제(spot-on)로서 또는 연고로서 투여될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 산 부가염은 상응하는 염기형에 비해 수용해성이 높기 때문에 수성 조성물 제제에 보다 적합하다.

[0950] 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 상기 언급된 약제학적 조성물을 투여 단위 형태로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본 명세서에 사용된 투여 단위 형태는 단위 투여량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 말하며, 각 단위는 필요한 약제학적 담체에 관련하여 원하는 치료학적 효과를 내도록 계산된 소정량의 활성성분을 함유한다. 그러한 투여단위 형태의 예로는 정제(스코어(scored) 또는 피복 정제 포함), 캡셀제, 환제, 분말 팩, 웨이퍼, 주사용 용액제 또는 현탁액, 티스푼형, 테이블스푼형 등 및 이들의 분할된 복수형(segregated multiples)이 있다.

[0951] 약제학적으로 허용되는 산부가염은 개시된 화합물의 치료적으로 활성인 비독성 산부가염을 포함한다. 후자는 염기 형태를 적절한 산으로 처리하여 편리하게 수득할 수 있다. 적절한 산에는 예를 들어 염산 또는 브롬화수소산과 같은 할로젠화수소산, 황산, 질산, 인산 등의 무기산; 또는 예를 들어 아세트산, 프로판산, 하이드록시 아세트산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 사이클람산, 살리실산, p-아미노살리실산, 파모산 등과 같은 유기산이 포함된다. 용어 부가염은 또한 개시된 화합물 또는 이들의 염이 형성할 수 있는 솔베이트를 포함한다. 이러한 솔베이트는 예를 들어 하이드레이트, 알콜레이트 등이다. 반대로, 염 형태를 알칼리로 처리

하여 유리 염기 형태로 전환시킬 수 있다.

[0952] 입체이성체는 화학식 (I)의 화합물이 가질 수 있는 모든 가능한 이성체를 의미한다. 달리 언급되거나 표시되지 않는다면, 본 화합물의 화학적 표기는 모든 가능한 입체화학적 이성체의 혼합물을 나타내며, 이 혼합물은 기본 분자 구조의 모든 디아스테레오머(diastereomer) 및 에난티오머(enantiomer)를 포함한다. 더욱 특히, 입체 중심(stereogenic center)은 R- 또는 S-배열을 가질 수 있으며, 이가 사이클릭 포화 래디칼상의 치환체는 시스- 또는 트랜스-배열을 가질 수 있다. 본 발명은 디아스테레오머를 포함한 입체이성체 및 개시된 화합물이 임의 비로 존재하는 이들의 혼합물을 포함한다. 개시된 화합물은 또한 토토머 형태로 존재할 수 있다. 이러한 형태를 상기 및 이후 화학식에 별도로 나타내지는 않았지만 본 발명의 범주에 들어가는 것으로 한다.

[0953] PPAR 델타에 의해 매개된 질환 또는 증상을 치료하는데 당업자들은 이후 기술된 시험 결과 및 다른 정보로부터 1일 유효량을 용이하게 결정할 수 있다. 일반적으로, 치료 유효량은 체중 1 kg당 0.001 내지 5 mg; 보다 바람직하게는 체중 1 kg당 0.01 내지 0.5 mg이다. 치료 유효량은 일일 2, 3, 4 또는 그 이상의 서브 투여량으로 적절한 간격으로 투여하는 것이 적절할 수 있다. 이러한 서브 투여량은 단위 투여형당 0.05 mg 내지 250 mg 또는 750 mg 및 특히 0.5 내지 50 mg의 활성 성분을 함유하는 단위 투여형으로 제형화될 수 있다. 예로서 2 mg, 4 mg, 7 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg 및 35 mg의 투여형이 포함된다. 본 발명의 화합물은 또한 서방성 또는 피하 또는 경피 패치제로 제조될 수 있다. 개시된 화합물은 또한 스프레이 또는 다른 국소 또는 흡입제로 제형화될 수 있다.

[0954] 정확한 투여량 및 투여 빈도는 당업자들에게 널리 알려진 바와 같이, 사용되는 화학식 (I)의 특정 화합물, 특정 치료 증상, 치료 증상의 중증성, 특정 환자의 연령, 체중 및 일반적인 물리적 상태뿐 아니라 환자가 취할 수 있는 다른 약물치치에 따라 달라진다. 또한, 상기 1일 유효량은 치료 환자의 반응 및/또는 본 발명의 화합물을 처방하는 의사의 평가기준에 따라 증감될 수 있다. 따라서, 본 원에 언급된 1일 유효량 범위는 단지 지침으로 주어졌을 뿐이다.

[0955] 이하, 개시된 화합물 및 조성물의 용도에 관한 정보를 상세히 설명하도록 하겠다.

[0956] E. 용도

[0957] 본 발명의 화합물은 예컨대 PPAR 델타 작용제로서 약제학적으로 활성적이다. 본 발명의 한 측면에 따라, 화합물은 바람직하게는 10 이상 및 바람직하게는 15, 25, 30, 50 또는 100 또는 그 이상의 활성 지수 (예: PPAR 알파/감마 효능에 대한 PPAR 델타 효능)를 가지는 선택적 PPAR 델타 작용제이다.

[0958] 본 발명에 따라, 개시된 화합물 및 조성물은 다음과 같은 증상 및 질환의 치료 및 예방과 관련하여 나타나는 증후를 개선하는데 유용하다: 제 I 상 고지질혈증, 임상전 고지질혈증, 제 II 상 고지질혈증, 고혈압, CAD (관상동맥 질환), 관상동맥심 질환 및 고중성지방혈증. 본 발명의 바람직한 화합물은 저밀도 리포프로테인 (LDL), 중밀도 리포프로테인 (IDL) 및/또는 소-밀도 LDL 및 다른 죽종형성 분자, 또는 죽상경화 합병증을 유발하는 분자의 혈청 수준을 저하시켜 심혈관 합병증을 감소키는데 유용하다. 바람직한 화합물은 고밀도 리포프로테인 (HDL)의 혈청 수준을 상승시키고, 트리글리세라이드, LDL 및/또는 유리 지방산의 혈청 수준을 저하시키는데 유용하다. 공복 혈장 글루코스 (FPG)/HbA1c를 저하시키는 것이 또한 바람직하다.

[0959] 본 발명은 또한 하나 이상의 개시된 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 제한없이 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다.

[0960] 1. 투여량

[0961] 당업자들은 연령, 체중, 일반적인 건강, 치료를 요하는 증상 형태 및 다른 투약의 존재유무와 같은 요인을 고려하여 공지된 방법에 따라 환자에 적절한 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 일반적으로, 유효량은 보통 체중의 성인 대상에 대해 체중 1 kg당 0.1 내지 1,000 mg, 바람직하게는 1 내지 300 mg일 것이며, 1일 투여량은 10 내지 5,000 mg일 것이다. 캡슐제, 정제 또는 다른 제형 (예: 액제 및 필름-코팅 정제)은 5 내지 200 mg일 수 있으며, 예를 들어 10, 15, 25, 35, 50 mg, 60 mg 및 100 mg이 개시된 방법에 따라 투여될 수 있다.

[0962] 2. 제제

- [0963] 투여 단위형은 정제, 캡슐제, 알약, 산제, 과립제, 수성 및 비수성 경구용 용액 및 현탁액, 및 개별 투여량으로 분할하기에 적합한 컨테이너에 패키징된 비경구용 용액을 포함한다. 투여 단위형은 또한 피하 이식물과 같은 서방성 제제를 포함하여 다양한 투여 방법으로 응용될 수 있다. 투여 방법은 경구, 직장, 비경구 (정맥, 근육내, 피하), 수조내, 질내, 복막내, 방광내, 국소 (점적제, 산제, 연고, 젤 또는 크림) 및 흡입 (협착 또는 비강내 스프레이)을 포함한다.
- [0964] 비경구 제제는 약제학적으로 허용되는 수성 또는 비수성 용액, 분산제, 현탁제, 유제 및 이들 제제의 멸균 분말을 포함한다. 담체의 예로서 물, 에탄올, 폴리올 (프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 식물성 오일 및 주사 가능한 유기 에스테르, 예를 들어 에틸 올레에이트가 포함된다. 레시틴과 같은 코팅, 계면활성제를 사용하거나 적절한 입자 크기를 유지하여 유동성을 유지할 수 있다. 고형 투여형 담체로는 (a) 충전제 또는 증량제, (b) 결합제, (c) 보습제, (d) 붕해제, (e) 용해 지연제, (f) 흡수 촉진제, (g) 흡착제, (h) 활택제, (i) 완충제 및 (j) 추진제가 포함된다.
- [0965] 조성물은 또한 보조제, 예를 들어 방부제, 습윤제, 유화제 및 분산제; 항균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 및 소르브산; 등장제, 예를 들어 당 또는 염화나트륨; 흡수-연장제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴; 및 흡수 증강제를 함유할 수 있다.
- [0966] 3. 배합 요법
- [0967] 본 발명의 화합물은 다른 약제학적 활성제와 함께 사용될 수 있다. 이들 제제는 리피드 강하제 및 혈압강하제, 예를 들어 스타틴 약제 및 피브레이트를 포함한다.
- [0968] 동일한 조성물로 제제화되거나 그렇지 않은 것에 상관없이, 개시된 약제 조성물 또는 개시된 약제 배합물의 치료 및 예방 목적에 유효한 양을 결정하는 방법은 당업계에 공지되었다. 치료 목적의 경우, 본원에 사용된 용어 "공동으로 유효한 양"은 각 활성 화합물 또는 약제의 양이 단독으로 또는 결합하여 치료 질환 또는 장애의 증상을 경감시키는 것을 포함하여 연구원, 의사, 또는 다른 임상가 판단으로 동물 또는 인간의 조직계에서 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어 내는 것을 의미한다. 예방 목적(즉, 질환의 개시 또는 진전 저해)의 경우, 본원에 사용된 용어 "공동으로 유효한 양"은 각 활성 화합물 또는 약제의 양이 단독으로 또는 결합하여 연구원, 의사, 또는 다른 임상가 판단으로 질환의 개시 또는 진전을 저해하거나, 치료함을 의미한다. 따라서, 본 발명은 예를 들어 (a) 각 약제가 독립적으로 치료적으로 또는 예방적으로 유효한 양으로 투여되거나; (b) 배합물중 적어도 하나의 약제가 단독으로 투여되는 경우 치료 수준 아래 또는 예방 수준 아래이지만, 본 발명에 따른 제 2 또는 추가의 약제와 함께 투여되는 경우, 치료 또는 예방적인 양으로 투여되거나; (c) 두(또는 그 이상) 약제가 단독으로 투여되는 경우 치료 수준 아래 또는 예방 수준 아래이지만, 함께 투여되는 경우, 치료 또는 예방적인 양으로 투여되는 2 이상의 약제 배합물을 제공한다.
- [0969] 해당노제는 표적 기관 및 조직에서 인슐린 효력을 증가시켜 말초 인슐린 내성을 감소시키는 티아졸리딘디온 및 비티아졸리딘디온 인슐린 민감제를 포함한다.
- [0970] 하기 제제중 일부가 특정 인슐린-반응 유전자의 전사를 증가시키는 핵 수용체 피옥시즘 증식제-활성화 수용체-감마(PPAR γ)를 결합시키고 활성화시키는 것으로 알려졌다. PPAR-감마 작용제의 예로서 다음과 같은 티아졸리딘디온이 있다:
- [0971] (1) 로시글리타존 (2,4-티아졸리딘디온, 5-((4-(2-(메틸-2-피리디닐아미노)에톡시)페닐)메틸)-, (Z)-2-부텐디오에이트 (1:1) 또는 5-((4-(2-(메틸-2-피리디닐아미노)에톡시)페닐)메틸)-2,4-티아졸리딘디온, AVANDIA로 공지; 또한 BRL 49653, BRL 49653C, BRL 49653c, SB 210232, 또는 로시글리타존 말레에이트로도 공지되었음);
- [0972] (2) 피오글리타존 (2,4-티아졸리딘디온, 5-((4-(2-(5-에틸-2-피리디닐)에톡시)페닐)메틸)-, 모노하이드로클로라이드, (+)- 또는 5-((4-(2-(5-에틸-2-피리디닐)에톡시)페닐)메틸)-2,4-티아졸리딘디온, ACTOS, ZACTOS 또는 GLUSTIN으로 공지; 또한 AD 4833, U 72107, U 72107A, U 72107E, 피오글리타존 하이드로클로라이드 (USAN)로도 공지되었음);
- [0973] (3) 트로글리타존 (5-((4-((3,4-디하이드로-6-하이드록시-2,5,7,8-테트라메틸-2H-1-벤조피란-2-일)메톡시)페닐)메틸)-2,4-티아졸리딘디온, NOSCAL, REZULIN, ROMOZIN 또는 PRELAY로 공지; 또한 C1 991, CS 045, GR 92132, GR 92132X로도 공지되었음);
- [0974] (4) 이사글리타존 ((+)-5-[[6-[(2-플루오로페닐)메톡시]-2-나프탈레닐]메틸]-2,4-티아졸리딘디온 또는 5-((6-

((2-플루오로페닐)메톡시)-2-나프탈레닐)메틸-2,4-티아졸리딘디온 또는 5-(6-(2-플루오로벤질옥시)나프탈렌-2-일메틸)티아졸리딘-2,4-디온, 또한 MCC-555 또는 네오글리타존으로도 공지되었음); 및

- [0975] (5) 5-BTZD.
- [0976] 또한, 인슐린 민감제로 작용하는 비티아졸리딘디온은 하기의 것을 포함하나, 이들로만 한정되지 않는다:
- [0977] (1) JT-501 (JTT 501, PNU-1827, PNU-716-MET-0096 또는 PNU 182716: 이속사졸리딘-3,5-디온, 4-((4-(2-페닐-5-메틸)-1,3-옥사졸릴)에틸페닐-4)메틸-);
- [0978] (2) KRP-297 (5-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)-2-메톡시-N-(4-(트리플루오로메틸)벤질)벤즈아미드 또는 5-((2,4-디옥소-5-티아졸리딘)메틸)-2-메톡시-N-((4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)벤즈아미드); 및
- [0979] (3) 파글리타자르(Farglitazar) (L-티로신, N-(2-벤조일페닐)-o-(2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)에틸)- 또는 N-(2-벤조일페닐)-0-(2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)에틸)-L-티로신, 또는 GW2570 또는 GI-262570).
- [0980] 예를 들어 PPAR 감마, SPPAR 감마 및/또는 PPAR 델타/감마 작용제 활성 등의 PPAR 조절 활성을 가지는 다른 제제가 또한 알려져 있다. 이로 다음과 같은 것들이 예시된다:
- [0981] (1) AD 5075;
- [0982] (2) R 119702 ((+)-5-(4-(5-메톡시-1H-벤즈이미다졸-2-일메톡시)벤질)티아졸린-2,4-디온 하이드로클로라이드, 또는 CI 1037 또는 CS 011);
- [0983] (3) CLX-0940 (퍼옥시좀 증식제-활성화 수용체 알파 작용제/ 퍼옥시좀 증식제-활성화 수용체 감마 작용제);
- [0984] (4) LR-90 (2,5,5-트리스(4-클로로페닐)-1,3-디옥산-2-카복실산, PPAR 델타/γ 작용제);
- [0985] (5) Tularik (PPAR γ 작용제);
- [0986] (6) CLX-0921 (PPAR γ 작용제);
- [0987] (7) CGP-52608 (PPAR 작용제);
- [0988] (8) GW-409890 (PPAR 작용제);
- [0989] (9) GW-7845 (PPAR 작용제);
- [0990] (10) L-764406 (PPAR 작용제);
- [0991] (11) LG-101280 (PPAR 작용제);
- [0992] (12) LM-4156 (PPAR 작용제);
- [0993] (13) Risarestat (CT-112);
- [0994] (14) YM 440 (PPAR 작용제);
- [0995] (15) AR-H049020 (PPAR 작용제);
- [0996] (16) GW 0072 (4-(4-((2S,5S)-5-(2-(비스(페닐메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-헵틸-4-옥소-3-티아졸리닐)부틸)벤조산);
- [0997] (17) GW 409544 (GW-544 또는 GW-409544);
- [0998] (18) NN 2344 (DRF 2593);
- [0999] (19) NN 622 (DRF 2725);
- [1000] (20) AR-H039242 (AZ-242);
- [1001] (21) GW 9820 (피브레이트);
- [1002] (22) GW 1929 (N-(2-벤조일페닐)-0-(2-(메틸-2-피리디닐아미노)에틸)-L-티로신, GW 2331로 공지, PPAR 알파/γ 작용제);
- [1003] (23) SB 219994 ((S)-4-(2-(2-벤족사졸릴메틸아미노)에톡시)-알파-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤젠프로판산 또는 3-(4-(2-(N-(2-벤족사졸릴)-N-메틸아미노) 에톡시)페닐)-2(S)-(2,2,2-트리플루오로에톡시)프로피온산 또는

벤젠프로판산, 4-(2-(2-벤조사졸릴메틸아미노)에톡시)-알파-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-, (알파S)-, PPAR 알파 / γ 작용제);

- [1004] (24) L-796449 (PPAR 알파/ γ 작용제);
- [1005] (25) 페노피브레이트 (프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-, 1-메틸에틸 에스테르, TRICOR, LIPCOR, LIPANTIL, LIPIDIL MICRO PPAR 알파 작용제로 공지);
- [1006] (26) GW-9578 (PPAR 알파 작용제);
- [1007] (27) GW-2433 (PPAR 알파/ γ 작용제);
- [1008] (28) GW-0207(PPAR γ 작용제);
- [1009] (29) LG-100641 (PPAR γ 작용제);
- [1010] (30) LY-300512 (PPAR γ 작용제);
- [1011] (31) NID525-209 (NID-525);
- [1012] (32) VDO-52 (VDO-52);
- [1013] (33) LG 100754 (피옥시좀 증식제-활성화 수용체 작용제);
- [1014] (34) LY-510929 (피옥시좀 증식제-활성화 수용체 작용제);
- [1015] (35) 백사로텐 (4-(1-(3,5,5,8,8-펜타메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-2-나프탈레닐)에테닐)벤조산, TARGRETIN, TARGRETYN, TARGREXIN으로 공지; LGD 1069, LG 100069, LG 1069, LDG 1069, LG 69, RO 264455로서 또한 공지); 및
- [1016] (36) GW-1536 (PPAR 알파/ γ 작용제).
- [1017] (B) 그밖의 다른 인슐린 민감제는 다음의 것들을 포함하나, 이들로만 한정되는 것은 아니다:
- [1018] (1) INS-1 (D-키로 이노시톨 또는 D-1,2,3,4,5,6-헥사하이드록시사이클로헥산);
- [1019] (2) 프로테인 티로신 포스파타제 1B (PTP-1B) 저해제;
- [1020] (3) 글리코겐 신타제 키나제-3 (GSK3) 저해제;
- [1021] (4) 베타 3 아드레날린 수용체 작용제, 예를 들어 ZD 2079 ((R)-N-(2-(4-(카복시메틸)페녹시)에틸)-N-(2-하이드록시-2-펜에틸)암모늄 클로라이드, ICI D 2079로서 또한 공지) 또는 AZ 40140;
- [1022] (5) 글리코겐 포스포릴라제 저해제;
- [1023] (6) 프럭토스-1,6-비스포스파타제 저해제;
- [1024] (7) 크롬 피콜리네이트, 바나딜 설페이트 (바나듐 옥시설페이트);
- [1025] (8) KP 102 (유기-바나듐 화합물);
- [1026] (9) 크롬 폴리니코티네이트;
- [1027] (10) 칼륨 채널 작용제 NN 414;
- [1028] (11) YM 268 (5,5'-메틸렌-비스(1,4-페닐렌)비스메틸렌비스(티아졸리딘-2,4-디온);
- [1029] (12) TS 971;
- [1030] (13) T 174 ((+)-5-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)-2-(2-나프틸메틸)벤조사졸);
- [1031] (14) SDZ PGU 693 ((+)-트랜스-2(S-((4-클로로페녹시)메틸)-7알파-(3,4-디클로로페닐)테트라하이드로피롤로 (2,1-b)옥사졸-5(6H)-온);
- [1032] (15) S 15261 ((-)-4-(2-((9H-플루오렌-9-일아세틸)아미노)에틸)벤조산 2-((2-메톡시-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)아미노)에틸 에스테르);

- [1033] (16) AZM 134 (Alizyme);
- [1034] (17) ARIAD;
- [1035] (18) R 102380;
- [1036] (19) PNU 140975 (1-(히드라지노이미노메틸)히드라지노)아세트산;
- [1037] (20) PNU 106817 (2-(히드라지노이미노메틸)히드라지노)아세트산;
- [1038] (21) NC 2100 (5-((7-(페닐메톡시)-3-퀴놀리닐)메틸)-2,4-티아졸리딘디온;
- [1039] (22) MXC 3255;
- [1040] (23) MBX 102;
- [1041] (24) ALT 4037;
- [1042] (25) AM 454;
- [1043] (26) JTP 20993 (2-(4-(2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)에톡시)벤질)-말론산 디메틸 디에스테르);
- [1044] (27) 텍슬리포탐(Dexlipotam) (5(R)-(1,2-디티올란-3-일)펜탄산, (R) 알파 리포산 또는 (R)-티옥트산으로 또한 공지);
- [1045] (28) BM 170744 (2,2-디클로로-12-(p-클로로페닐)도데칸산);
- [1046] (29) BM 152054 (5-(4-(2-(5-메틸-2-(2-티에닐)옥사졸-4-일)에톡시)벤조티엔-7-일메틸)티아졸리딘-2,4-디온);
- [1047] (30) BM 131258 (5-(4-(2-(5-메틸-2-페닐옥사졸-4-일)에톡시)벤조티엔-7-일메틸)티아졸리딘-2,4-디온);
- [1048] (31) CRE 16336 (EML 16336);
- [1049] (32) HQL 975 (3-(4-(2-(5-메틸-2-페닐옥사졸-4-일)에톡시)페닐)-2(S)-(프로필아미노)프로피온산);
- [1050] (33) DRF 2189 (5-((4-(2-(1-인돌릴)에톡시)페닐)메틸)티아졸리딘-2,4-디온);
- [1051] (34) DRF 554158;
- [1052] (35) DRF-NPCC;
- [1053] (36) CLX0100, CLX0101, CLX 0900 또는 CLX0901;
- [1054] (37) 이카파B 키나제 (IKK B) 저해제;
- [1055] (38) 미토겐-활성화 단백질 키나제 (MAPK) 저해제 p38 MAPK 자극제;
- [1056] (39) 포스파티딜-이노시타이드 트리포스페이트;
- [1057] (40) 인슐린 재순환 수용체 저해제;
- [1058] (41) 글루코스 트랜스포터 4 조절제;
- [1059] (42) TNF- α 길항제;
- [1060] (43) 혈장 세포 분화 항원-1 (PC-1) 길항제;
- [1061] (44) 지방세포 리피드-결합 단백질 (ALBP/aP2) 저해제;
- [1062] (45) 포스포글리칸;
- [1063] (46) 갈파란(Galparan);
- [1064] (47) 레셉트론(Receptron);
- [1065] (48) 섬 세포 조절 인자;
- [1066] (49) 인슐린 강화 인자 (IPF 또는 인슐린 강화 인자-1);
- [1067] (50) 결합 단백질과 커플링된 소마토메딘 C (IGF-BP3, IGF-BP3, SomatoKine으로서 또한 공지);

- [1068] (51) Diab II (V-411로 공지) 또는 글루카닌, Biotech Holdings Ltd. 또는 Volque Pharmaceutical 제품;
- [1069] (52) 글루코스-6 포스파타제 저해제;
- [1070] (53) 지방산 글루코스 전사 프로테인;
- [1071] (54) 글루코코르티코이드 수용체 길항제; 및
- [1072] (55) 글루타민:프럭토스-6-포스페이트 아미도트랜스페라제 (GFAT) 조절제.
- [1073] (C) 간 글루코스 생산을 감소시키고 글루코스 흡수를 증가시키는 비구아나이드. 이들의 예로 다음과 같은 메트포르민이 포함된다:
- [1074] (1) 1,1-디메틸비구아나이드 (예: 메트포르민 - DepoMed, 메트포르민 - Biovail Corporation 또는 METFORMIN GR (메트포르민 위 체류 폴리머)); 및
- [1075] (2) 메트포르민 하이드로클로라이드 (N,N-디메틸이미도디카본이미드 디아미드 모노하이드로클로라이드, LA 6023, BMS 207150, GLUCOPHAGE 또는 GLUCOPHAGE XR 로서 또한 공지).
- [1076] (D) 알파-글루코시다제를 저해하는 알파-글루코시다제 저해제. 알파-글루코시다제는 프럭토스를 글루코스로 전환시켜 탄수화물의 소화를 지연시킨다. 이어서소화되지 않은 탄수화물을 장에서 분해하여 식후 글루코스 피크를 감소시킨다. 이들의 예로 다음의 것들이 포함되나, 이들에만 한정되지 않는다:
- [1077] (1) 아카보스 (D-글루코스, 0-4,6-디데옥시-4-(((1S-(1알파,4알파,5베타,6알파))-4,5,6-트리하이드록시-3-(하이드록시메틸)-2-사이클로헥센-1-일)아미노)-알파-D-글루코피라노실-(1-4)-0-알파-D-글루코피라노실-(1-4)-, AG-5421, Bay-g-542, BAY-g-542, GLUCOBAY, PRECOSE, GLUCOR, PRANDASE, GLUMIDA, 또는 ASCAROSE로서 또한 공지);
- [1078] (2) 미글리톨 (3,4,5-피페리딘트리올, 1-(2-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)-, (2R(2알파,3베타,4알파,5베타))- 또는 (2R,3R,4R,5S)-1-(2-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸-3,4,5-피페리딘트리올, BAY 1099, BAY M 1099, BAY-m-1099, BAYGLITOL, DIASTABOL, GLYSET, MIGLIBAY, MITOLBAY, PLUMAROL로서 또한 공지);
- [1079] (3) CKD-711 (0-4-데옥시-4-((2,3-에폭시-3-하이드록시메틸-4,5,6-트리하이드록시사이클로헥산-1-일)아미노)-알파-b-글루코피라노실-(1-4)-알파-D-글루코피라노실-(1-4)-D-글루코피라노스);
- [1080] (4) 에미글리테이트 (4-(2-((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-트리하이드록시-2-(하이드록시메틸)-1-피페리딘)에톡시)벤조산 에틸 에스테르, BAY o 1248 또는 MKC 542로서 또한 공지);
- [1081] (5) MOR 14 (3,4,5-피페리딘트리올, 2-(하이드록시메틸)-1-메틸-, (2R-(2알파,3베타,4알파,5베타))-, N-메틸데옥시노지리마이신 또는 N-메틸모라놀린으로서 또한 공지); 및
- [1082] (6) 보글리보스 (3,4-디데옥시-4-((2-하이드록시-1-(하이드록시메틸)에틸)아미노)-2-C-(하이드록시메틸)-D-에피-이노시톨 또는 D-에피-이노시톨, 3,4-디데옥시-4-((2-하이드록시-1-(하이드록시메틸)에틸)아미노)-2-C-(하이드록시메틸)-, A 71100, AO 128, BASEN, GLUSTAT, VOGLISTAT로서 또한 공지).
- [1083] (E) 인슐린은 규칙 또는 단기-작용, 중간-작용 및 장기-작용 인슐린, 비주사용 또는 흡입 인슐린, 조직 선택적 인슐린, 글루코포스포키닌 (D-키로이노시톨), 인슐린 유사체, 예를 들어 천연 아미노산 서열과의 차이가 적은 인슐린 분자 및 인슐린의 소형 분자 모방체 (인슐린 모방체) 및 엔도쥔 조절제를 포함한다. 이들의 예로 다음의 것들이 포함되나, 이들에만 한정되지 않는다:
- [1084] (1) 비오타(Biota);
- [1085] (2) LP 100;
- [1086] (3) (SP-5-21)-옥소비스(1-피롤리딘카보디티오에이트-S,S')바나듐,
- [1087] (4) 인슐린 아스파르트 (인간 인슐린(28B-L-아스파르트산) 또는 B28-Asp-인슐린, 인슐린 X14, INA-X14,

NOVORAPID, NOVOMIX 또는 NOVOLOG로서 또한 공지);

- [1088] (5) 인슐린 데테미르(detemir) (인간 29B-(N6-(1-옥소테트라데실)-L-라이신)-(1A-21A), (1B-29B)-인슐린 또는 NN 304);
- [1089] (6) 인슐린 리스프로(lispro) ("28B-L-라이신-29B-L-프롤린 인간 인슐린 또는 Lys(B28), Pro(B29) 인간 인슐린 유사체, lys-pro 인슐린, LY 275585, HUMALOG, HUMALOG MIX75/25 또는 HUMALOG MIX 50/50으로서 또한 공지);
- [1090] (7) 인슐린 글라르긴 (인간 (A21-글리신, B31-아르기닌, B32-아르기닌)인슐린 HOE 901, LANTUS, OPTISULIN으로서 또한 공지);
- [1091] (8) 확장 인슐린 아연 현탁액 (Ultralente), HUMULIN U 또는 ULTRALENTE로서 또한 공지;
- [1092] (9) 인슐린 아연 현탁액 (Lente), 70% 결정성 및 30% 무정형 인슐린 현탁액, LENTE ILETIN II, HUMULIN L 또는 NOVOLIN L로서 또한 공지;
- [1093] (10) HUMULIN 50/50 (50% 이소판 인슐린 및 50% 인슐린 주사);
- [1094] (11) HUMULIN 70/30 (70% 이소판 인슐린 NPH 및 30% 인슐린 주사), NOVOLIN 70/30, NOVOLIN 70/30 PenFill, NOVOLIN 70/30 (예비충전)으로서 또한 공지;
- [1095] (12) 인슐린 이소판 현탁액, 예를 들어 NPHILETIN II, NOVOLIN N, NOVOLIN N PenFill, NOVOLIN N (예비충전), HUMULIN N;
- [1096] (13) 예컨대 ILETIN II Regular, NOVOLIN R, VELOSULIN BR, NOVOLIN R PenFill, NOVOLIN R (예비충전), HUMULIN R 또는 Regular U-500 (농축)과 같은 규칙적인 인슐린 주사;
- [1097] (14) ARIAD;
- [1098] (15) LY 197535;
- [1099] (16) L-783281; 및
- [1100] (17) TE-17411.

- [1101] (F) 인슐린 분비 조절제, 예를 들어:
- [1102] (1) 글루카곤-유사 펩타이드-1 (GLP-1) 및 그의 모방체;
- [1103] (2) 글루코스-인슐린자극 펩타이드 (GIP) 및 그의 모방체;
- [1104] (3) 엑센딘 및 그의 모방체;
- [1105] (4) 디펩티딜 프로테아제 (DPP 또는 DPPIV) 저해제, 예를 들어 (4a) DPP-728 또는 LaF 237 (2-피롤리딘카보닐 트릴, 1-(((2-((5-시아노-2-피리디닐)아미노)에틸)아미노)아세틸), NVP-DPP-728로 공지, DPP-728A, LAF-237);
- [1106] (4b) P 3298 또는 P32/98 (디-(3N-((2S,3S)-2-아미노-3-메틸-펜타노일)-1,3-티아졸리딘)푸마레이트);
- [1107] (4c) TSL 225 (트립토판-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-카복실산);
- [1108] (4d) 발린 피롤리다이드 (발피르(valpyr));
- [1109] (4e) 1-아미노알킬이소퀴놀리논-4-카복실레이트 및 그의 유사체;
- [1110] (4f) SDZ 272-070 (1-(L-발릴)피롤리딘);
- [1111] (4g) TMC-2A, TMC-2B 또는 TMC-2C;
- [1112] (4h) 디펩타이드 니트릴 (2-시아노피롤로다이드);
- [1113] (4i) CD26 저해제; 및
- [1114] (4j) SDZ 274-444;
- [1115] (5) 글루카곤 길항제, 예를 들어 AY-279955; 및

- [1116] (6) 프람린타이드 (AC-137, Symlin, 트리프로-아밀린 또는 프람린타이드 아세테이트)를 포함하나 이에만 한정되지 않는 아밀린 작용제.
- [1117] 본 발명의 화합물은 또한 기존의 PAR 감마 작용제를 사용하여 얻어진 것보다 체중을 거의 또는 전혀 증가시키지 않고 인슐린 민감성을 증가시킬 수 있다. 경구용 항-당뇨제는 인슐린, 설폰닐우레아, 비구아나이드, 메글리티아니드, AGI's, PPAR 알파 작용제 및 PPAR 감마 작용제 및 이중 PPAR 알파/감마 작용제를 포함할 수 있다.
- [1118] 본 발명의 화합물은 또한 지방 및/또는 리피드 대사를 증가시켜 체중을 감량시키거나, 지방 중량을 감소시키거나, 신체 질량 수치를 저하시키거나, 리피드를 강하시키거나 (예: 트리글리세라이드 감소) 또는 비만증 또는 과체중 상태를 치료하는 방법을 제공할 수 있다. 리피드 강하제의 예에는 담즙산 결합제(sequesterant), 피브르산 유도체, 니코틴산 및 HMGCoA 리덕타제 저해제가 포함된다. 특정 예로 스타틴, 예컨대 LIPITOR[?], ZOCOR[?], PRAVACHOL[?], LESCOL[?] 및 MEVACOR[?] 및 피타바스타틴 (니스바스타틴) (Nissan, Kowa Kogyo, Sankyo, Novartis) 및 그의 지효성 형태, 예를 들어 ADX-159 (지효성 로바스타틴), 및 Colestid, Locholest, Questran, Atromid, Lopid 및 Tricor가 포함된다.
- [1119] 혈압강하제의 예에는 항고혈압제, 예컨대 안지오텐신-전환 효소 (ACE) 저해제 (Accupril, Altace, Captopril, Lotensin, Mavik, Monopril, Prinivil, Univasc, Vasotec 및 Zestril), 아드레날린 봉쇄제 (예: Cardura, Dibenzyliline, Hylorel, Hytrin, Minipress 및 Minizide) 알파/베타 아드레날린 봉쇄제 (예: Coreg, Normodyne 및 Trandate), 칼슘 채널 봉쇄제 (예: Adalat, Calan, Cardene, Cardizem, Covera-HS, Dilacor, DynaCirc, Isoptin, Nimotop, Norvace, Plendil, Procardia, Procardia XL, Sula, Tiazac, Vascor 및 Verlan), 이뇨제, 안지오텐신 II 수용체 길항제 (예: Atacand, Avapro, Cozaar 및 Diovan), 베타 아드레날린 봉쇄제 (예: Betapace, Blocadren, Brevibloc, Cartrol, Inderal, Kerlone, Lavatol, Lopressor, Sectral, Tenormin, Toprol-XL 및 Zebeta), 혈관확장제 (예: Deponit, Dilatrate, SR, Imdur, Ismo, Isordil, Isordil Titrados, Monoket, Nitro-Bid, Nitro-Dur, Nitrolingual Spray, Nitrostat 및 Sorbitrate) 및 이들의 배합물 (예: Lexxel, Lotrel, Tarka, Teczem, Lotensin HCT, Prinzide, Uniretic, Vaseretic, Zestoretic)이 포함된다.
- [1120] F. 생물학적 실시예
- [1121] PPAR 수용체의 형질전환 어세이 방법
- [1122] HEK293 세포를 10% FBS 및 글루타민 (GIBCOBRL)이 보충된 DMEM/F-12 배지에서 증식시켰다. 세포를 DMRIE-C 시약을 사용하여 PPAR-Gal4(PPAR α , γ 또는 δ) 수용체의 DNA 및 Gal4-루시페라제 수용체로 동시 형질전환시켰다. 하루가 지난 후, 배지를 5% 차콜 처리된 FBS 증식 배지로 교환하였다. 6 시간후, 세포를 트립신화하고, 96 웰 플레이트에 50,000 세포/웰의 밀도로 시딩한 다음, 5% CO₂ 인큐베이터에서 37 °C로 밤새 인큐베이션하였다. 그후, 세포를 시험 화합물 또는 비히클로 처리하고, 5% CO₂ 인큐베이터에서 37 °C로 24 시간동안 인큐베이션하였다. Promega 제품의 Steady-Glo 루시페라제 어세이 키트로 루시페라제 활성을 분석하였다. DMRIE-C 시약은 GIBCO Cat. No. 10459-014로 시판되는 제품이었다. OPTI-MEM I Reduced Serum Medium은 GIBCO Cat. No. 31985로 시판되는 제품이었다. Steady-Glo 루시페라제 어세이 키트는 Promega Part#; E254B로 시판되는 제품이었다.
- [1123] 다양한 실시예 화합물을 제조하여 시험하고 여러 시험관내 결과를 얻었다. 이하 대표적인 화합물 및 데이터를 나타내었으며; 일부의 경우 여러개의 EC₅₀이 나타난 것은 여러번의 측정치를 취한 것이다. 일반적으로, 상이한 화학식 (I)의 화합물은 하기 임의의 한 화합물과 동일한 활성을 갖지 않을 수 있다.

[1124] 표 2

시험관내 데이터

화합물 번호	EC ₅₀ (PPAR 델타) nM
1	9.2, 5.6
2	0.02, 0.33, 0.03, 0.47, 1.5
3	0.08, 0.04
4	29.6

[1125]

5	0.02, 0.08, 0.04 0.01, 0.36, 0.36
6	3.3, 3.7, 3.3
7	211
8	215
9	16.6, 18.5
10	29, 56
11	5.7
12	19.9
13	79
14	16.2, 21.5
15	0.76, 0.56, 0.88, 3.4, 5.0, 1.1
16	22.4, 27.5
17	4.2, 3.2, 1.5, 4.5, 0.69, 2.7
18	4.3, 4.3
19	7.5, 6.5
20	3.4, 14.6, 1.4
21	3.7, 4.2
22	1.3, 2.6, 1.4, 2.1, 4.2, 2.3
23	70

[1126]

24	6.3, 6.6, 5.1, 6.6, 6.4, 3.7
25	25.2, 8.9, 8.8
26	126
27	11.9, 18.5
28	57.3, 67.8
29	62.1
30	23.9
31	>1000
32	11.2, 11.2
33	4.7, 4.6
34	16.3, 17.7
35	2.3, 4.1
36	52.9
37	1.9, 2.9
38	6.9, 7.7, 19.7, 6.5, 4.6
39	12.5, 17.9
40	39.3, 43.7
41	144
42	8.0, 7.9

[1127]

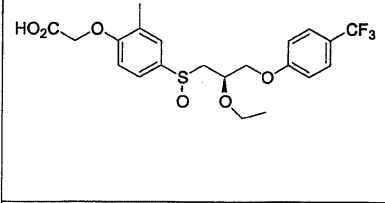
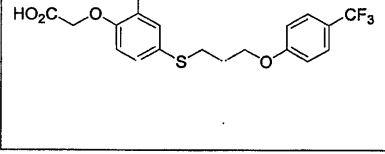
43	43.2
44	24.3
45	618.3

[1128]

[1129] 표 3의 화합물이 또한 관심의 대상이며, 마찬가지로 제조되어 시험되었다.

[1130] 표 3

대상이 되는 화합물

구조	물리적 데이터	EC ₅₀ (PPAR 델타) nM
	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.50-7.58 (m, 8 H), 6.98-7.08 (m, 6 H), 4.74 (s, 2 H), 4.73 (s, 2 H), 4.06-4.22 (m, 4 H), 3.84 (m, 2 H), 3.73 (m, 1 H), 3.58 (m, 1 H), 3.46 (m, 1 H), 3.23-3.36 (m, 3 H), 3.13 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.31 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.12 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 459 (M-H ⁺).	>3000
	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.19 (m, 2 H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 2 H), 4.07 (t, J = 5.3 Hz, 2 H), 3.01 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.06 (m, 2 H); MS (ES) m/z: 423 (M+Na ⁺).	17.6

[1131]

[1132] G. 기타 구체예

[1133] 본 발명의 특징 및 원리가 본 발명에 관한 설명, 실시예 및 청구범위로 설명되었다. 본 발명이 다양하게 개작 및 변형가능한 것이 당업자들에게는 자명할 것이며, 이와 같은 다른 구체예 또한 본 발명의 범주내에 포함된다. 본 원에 인용된 문헌은 그의 전체내용이 참고로 포함된다.