



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2007년12월21일
(11) 등록번호 10-0787072
(24) 등록일자 2007년12월12일

(51) Int. Cl.
C07C 309/66 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2002-7007057
(22) 출원일자 2002년06월01일
심사청구일자 2005년11월29일
번역문제출일자 2002년06월01일
(65) 공개번호 10-2002-0067537
(43) 공개일자 2002년08월22일
(86) 국제출원번호 PCT/SE2000/002385
국제출원일자 2000년11월29일
(87) 국제공개번호 WO 2001/40172
국제공개일자 2001년06월07일
(30) 우선권주장
9904421-6 1999년12월03일 스웨덴(SE)
(56) 선행기술조사문헌
WO 9962871A1
WO 9962872A1
WO 9962870A1

(73) 특허권자
아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제
(72) 발명자
뷔제마리아
스웨덴 에스-43183 뢰른달아스트라제네카알앤드디뢰른달
페게르하그조나스
스웨덴 에스-43183 뢰른달아스트라제네카알앤드디뢰른달
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
강승옥, 김성기

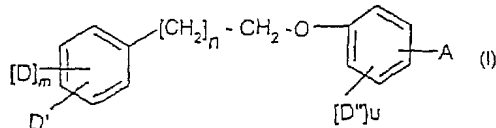
전체 청구항 수 : 총 4 항

심사관 : 강영진

(54) 3개의 치환기가 있는 신규 페닐 유도체 및 그 유사체

(57) 요약

본 발명은 3개의 치환기가 있는(tri-substituted) 하기 화학식 (I)의 특정 페닐 유도체 및 그 유사체, 인슐린 내성과 연관된 임상 질환(clinical condition)에 유용한 상기 화합물의 제조 방법, 인슐린 내성과 연관된 임상 질환의 치료용으로 상기 화합물을 사용하는 방법, 및 상기 화합물을 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.



(72) 발명자

린드스테트알스터마르크에바-룻데

스웨덴에스-43183필른달아스트라제네카알앤디필
른달

울손벵크트

스웨덴에스-43183필른달아스트라제네카알앤디필
른달

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리제, 모잠비크, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 인도네시아

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아, 모잠비크

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

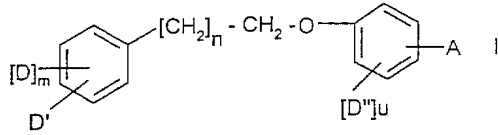
EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터어키

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우

특허청구의 범위

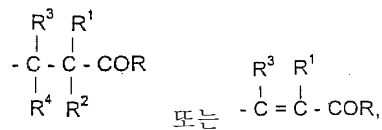
청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물; 상기 화합물의 입체 이성질체, 광학 이성질체 및 라세미체(racemate); 및 상기 화합물의 약학적 허용 염:



상기 화학식 (I) 중,

A는 오르토, 메타 또는 파라 위치에 있으며, 하기 화학식으로 나타내고;



[R은 수소;

$-\text{OR}^a$ (R^a 는 수소, 알킬, 아릴 또는 알킬아릴을 나타냄);

$-\text{NR}^a\text{R}^b$ (R^a 및 R^b 는 동일하거나 상이하고, R^a 는 상기 정의한 바와 같으며, R^b 는 수소, 알킬, 아릴, 알킬아릴, 시아노, $-\text{OH}$, $-\text{O}$ 알킬, $-\text{O}$ 아릴, $-\text{O}$ 알킬아릴, $-\text{COR}^c$ 또는 $-\text{SO}_2\text{R}^d$ (R^c 는 수소, 알킬, 아릴 또는 알킬아릴을 나타내고, R^d 는 알킬, 아릴 또는 알킬아릴을 나타냄))이고;

R^1 은 알킬, 아릴, 알켄, 알킨, 시아노;

$-\text{OR}^e$ (R^e 는 알킬, 아실, 아릴 또는 알킬아릴임);

$-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^f$ (R^f 는 수소, 알킬, 아실, 아릴 또는 알킬아릴을 나타내고, p 는 1-8의 정수를 나타냄);

$-\text{CONR}^a\text{R}^c$ (R^a 및 R^c 는 상기 정의한 바와 같음);

$-\text{SR}^d$ (R^d 는 상기 정의한 바와 같음);

$-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^f$ (R^a 및 R^f 는 상기 정의한 바와 같음);

$-\text{SO}_2\text{OR}^a$ (R^a 는 상기 정의한 바와 같음);

$-\text{COOR}^d$ (R^d 는 상기 정의한 바와 같음)이며;

R^2 는 수소, 할로젠, 알킬, 아릴 또는 알킬아릴이고;

R^3 및 R^4 는 동일하거나 상이하며, 각각 수소, 알킬, 아릴, 알킬아릴 또는 할로젠을 나타냄];

m 은 0-1의 정수이며;

n 은 1-6의 정수이고;

D는 오르토, 메타 또는 파라 위치에 있고,

$-\text{OSO}_2\text{R}^d$ (R^d 는 상기 정의한 바와 같음);

$-\text{CONR}^f\text{R}^a$ (R^f 및 R^a 는 상기 정의한 바와 같음);

$-\text{NR}^c\text{COOR}^d$ (R^c 및 R^d 는 상기 정의한 바와 같음);

$-\text{NR}^c\text{COR}^a$ (R^c 및 R^a 는 상기 정의한 바와 같음);

$-\text{NR}^c\text{R}^d$ (R^c 및 R^d 는 상기 정의한 바와 같음);

$-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^d$ (R^c 및 R^d 는 상기 정의한 바와 같음);

$-\text{NR}^c\text{CONR}^a\text{R}^k$ (R^a , R^c 및 R^k 는 동일하거나 상이하고, 각각 수소, 알킬, 아릴 또는 알킬아릴을 나타냄);

$-\text{NR}^c\text{CSNR}^a\text{R}^k$ (R^a , R^c 및 R^k 는 동일하거나 상이하고, 각각 수소, 알킬, 아릴 또는 알킬아릴을 나타냄);

$-\text{SO}_2\text{R}^d$ (R^d 는 상기 정의한 바와 같음);

$-\text{SOR}^d$ (R^d 는 상기 정의한 바와 같음);

$-\text{SR}^c$ (R^c 는 상기 정의한 바와 같음);

$-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^f$ (R^f 및 R^a 는 상기 정의한 바와 같음);

$-\text{SO}_2\text{OR}^a$ (R^a 는 상기 정의한 바와 같음);

$-\text{CN}$;

$-\text{CONR}^c\text{R}^a$ (R^c 및 R^a 는 상기 정의한 바와 같음)를 나타내고;

D'는 오르토, 메타 또는 파라 위치에 있으며,

수소, 알킬, 아실, 아릴, 알킬아릴, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^f\text{R}^b$ (R^f 및 R^b 는 상기 정의한 바와 같음);

$-\text{OR}^f$ (R^f 는 상기 정의한 바와 같음);

$-\text{OSO}_2\text{R}^d$ (R^d 는 상기 정의한 바와 같음)를 나타내거나; 또는 대안으로 D'는 시클로알킬, CF_3 , 또는 R^f 에 의해 치환된 아릴을 나타낼 수 있고;

D''는 오르토, 메타 또는 파라 위치에 있고, 각각의 D''는 독립적으로 알킬, 아실, 아릴, 알킬아릴, 할로젠, $-\text{CN}$,

$-\text{NR}^f\text{R}^b$ (R^f 및 R^b 는 상기 정의한 바와 같음);

$-\text{OR}^f$ (R^f 는 상기 정의한 바와 같음);

$-\text{OSO}_2\text{R}^d$ (R^d 는 상기 정의한 바와 같음)를 나타내며;

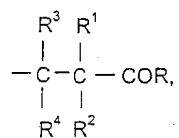
u는 1 또는 2의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (I)은 다음과 같이 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물:

화학식 (I) 중,

A는 메타 또는 파라 위치에 있으며, 하기 화학식으로 나타내고;



[R은 수소;

$-\text{OR}^a$;

$-\text{NR}^a \text{R}^b$ (R^b 는 수소, 알킬, 아릴, 알킬아릴, 시아노, $-\text{OH}$, $-\text{O}$ 알킬 또는 $-\text{O}$ 알킬아릴을 나타냄)이고;

R^1 은 시아노;

$-\text{OR}^d$;

$-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^a$ 이며;

R^2 는 수소 또는 알킬이고;

R^3 은 수소 또는 알킬이며;

R^4 는 수소이고;

n은 1-3의 정수이며;

u는 1 또는 2의 정수이고;

m은 0-1의 정수이며;

D는 오르토, 메타 또는 파라 위치에 있고,

$-\text{OSO}_2\text{R}^d$;

$-\text{OCONR}^a \text{R}^c$;

$-\text{NR}^c \text{COOR}^d$;

$-\text{NR}^c \text{COR}^a$;

$-\text{NR}^c \text{R}^d$;

$-\text{NR}^c \text{SO}_2\text{R}^d$;

$-\text{NR}^c \text{CONR}^k \text{R}^c$;

$-\text{NR}^c \text{CSNR}^a \text{R}^k$;

$-\text{SO}_2\text{R}^d$;

$-\text{CN}$;

$-\text{CONR}^a \text{R}^c$ 이며;

D'는 오르토, 메타 또는 파라 위치에 있으며,

수소, 알킬, 알킬아릴, 할로젠, $-\text{CN}$ 또는 $-\text{NO}_2$;

$-OR^h$ 이고;

D"는 오르토 또는 메타 위치에 있고, 알킬, 알킬아릴, 할로겐 또는 $-CN$; 및 $-OR^h$ 를 나타내고;

여기서, R^a , R^b , R^c , R^d 및 p는 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 3

제2항에 있어서, 화학식 (I)은 다음과 같이 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물:

화학식 (I) 중,

A는 메타 또는 파라 위치에 있고;

R은 $-OR^a$ (R^a 는 수소, 알킬 또는 알킬아릴임);

$-NHR^b$ (R^b 는 수소, 알킬, 알킬아릴, 시아노, $-O$ 알킬, $-O$ 알킬아릴임)이며;

R^1 은 $-O$ 알킬이고;

R^2 는 수소 또는 알킬이며;

R^3 은 수소 또는 알킬이고;

R^4 는 수소이며;

n은 1-3의 정수이고;

u는 1 또는 2의 정수이며;

D는 오르토, 메타 또는 파라 위치에 있으며,

$-NR^cCOOR^d$;

$-OSO_2R^d$ 를 나타내고;

D'는 수소이며;

D"는 오르토 또는 메타 위치에 있으며, 알킬, 알킬아릴, 할로겐 또는 $-CN$ 을 나타내며, 여기서 R^c 및 R^d 는 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 4

제3항에 있어서, 화학식 (I)은 다음과 같이 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물:

화학식 (I) 중,

A는 파라 위치에 있고;

R은 $-OH$, $-O$ 알킬 또는 $-O$ 알킬아릴;

$-NH_2$, $-NHO$ 알킬아릴 또는 $-NHCN$ 이며;

R^1 은 $-O$ 알킬이고;

R^2 는 수소이며;

R^3 은 수소이고;

m은 정수 1이며;

n은 정수 1이고;

u는 정수 1이며;

D"는 오르토 위치에 있고, 알킬, 알킬아릴, 할로겐 또는 -CN이다.

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 3개의 치환기가 있는(tri-substituted) 특정 페닐 유도체 및 그 유사체, 인슐린 내성과 연관된 임상 질환(clinical condition)에 유용한 상기 화합물의 제조 방법, 인슐린 내성과 연관된 임상 질환의 치료용으로 상기 화합물을 사용하는 방법, 및 상기 화합물을 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.

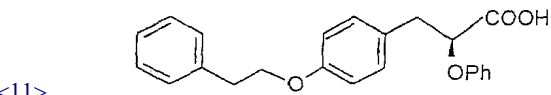
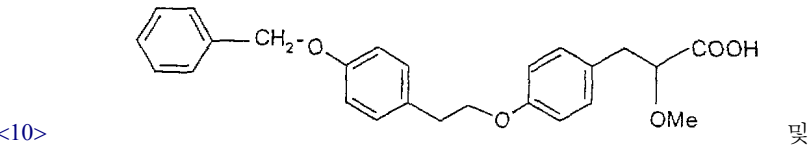
배경기술

- <2> 전신(全身; whole body) 또는 개별 조직(예컨대, 골격근, 심근, 지방 및 간)에서의 인슐린 작용에 대한 감소된 감응성(感應性)으로 정의되는 인슐린 내성은 당뇨병이 있거나 없는 다수의 개체 내에서 만연한다. 인슐린 내성 증후군(insulin resistance syndrome; IRS)은 과인슐린혈증; 제2형일 가능성이 있는 당뇨병; 동맥성 고혈압; 중심성 (내장) 비만증; 및 일반적으로 상승된 VLDL(초저밀도 지단백질) 및 감소된 HDL(고밀도 지단백질) 농축물, 작고 조밀한 LDL(저밀도 지단백질) 입자의 존재 및 감소된 섬유소 용해에 의해 특징지어지는 비정상적인(deranged) 지단백질 레벨로서 관찰되는 이상지질혈증을 비롯한 증상 군(群)을 의미한다.
- <3> 최근의 역학(疫學) 조사 보고서에 따르면, 인슐린 내성이 있는 개체는 심혈관계의 이환율(morbidity) 및 사망율(mortality)이 매우 증가될 위험을 안고 있으며, 특히 심근경색 및 뇌졸중(stroke)에 걸릴 위험이 매우 크다. 인슐린 비의존성 당뇨병에 있어서, 아테롬성 동맥경화증 관련 질환은 모든 사망 원인의 최대 80%에 이른다. 임상 의학에 있어서, IRS에서 인슐린 감응성을 증가시키고, 따라서 아테롬성 동맥경화증의 급속한 진전을 야기시키는 것으로 여겨지는 이상지질혈증을 치료할 필요성에 대한 제한된 인식이 현재 존재한다.
- <4> 더욱이, IRS와 연관된 대사성 질환을 충분히 치료하는데 이용가능한 약물치료법은 현재 존재하지 않는다. 최근 까지, 제2형 당뇨병의 치료는 상기 질병과 연관된 탄수화물 대사의 비정상적인 조절의 치료에 초점을 맞추어 왔다. 설포닐우레아와 같은 분비촉진제(secretagogue)에 의한 내인성 인슐린 분비의 자극, 및 필요한 경우의 외인성 인슐린 투여는 혈당을 정상화시키는데 종종 사용되는 방법인데, 만일 혈당을 정상화시키지 않는다면, 인슐린 내성을 더 증강시킬 수 있고, 다른 IRS 증상을 치료할 수 없으며, 심혈관계 이환율 및 사망율을 감소시킬 수 없다. 또한, 상기 치료는 연관된 합병증을 갖는 저혈당증의 중대한 위험을 포함한다.
- <5> 비구아니드(예: 메트포르민) 또는 글루코시다제 저해제(예: 아카르보스)를 비롯한 다른 치료 전략은 글루코스 대사 또는 흡수에 있어서의 이상(異常)에 초점을 맞추어 왔다. 이들 제제가 어느 정도 효험이 있다 할지라도, 그 한정된 임상적 효과는 부작용과 연관되어 있다.
- <6> 신규 치료 전략은 적어도 부분적으로 핵 수용체에 대한 항진 작용에 의한 영향을 매개하는 인슐린 감작제(sensitising agent)(예: 티아졸리디논)의 사용을 포함한다. 시글리타존은 이 유형의 원형(原型; prototype)이다. IRS의 동물 모델에 있어서, 이들 화합물은 지질 수송에 대한 영향에 의해 인슐린 감응성을 개선시키고, 주로 지방세포(adipocyte)를 조작하며, 골격근, 간 및 지방 조직에서의 증강된 인슐린 작용을 야기시킴으로써, 인슐린 내성, 및 이와 연관된 파트리글리세리드혈증 및 과인슐린혈증뿐만 아니라 당뇨병에 있어서의 고혈당증을 치료하는 것으로 보인다.

<7> 후술하는 티아졸리딘디온뿐만 아니라 시글리타존은 용인될 수 없는 독성이 있다는 보고로 인하여 임상 개발이 중단되거나 또는 임상 개발되더라도 부적당한 역가(力價)를 나타내었다. 따라서, 인슐린 감작 특성을 갖는 신규하고 보다 우수한 화합물을 필요로 한다.

<8> 선행 기술

<9> US 5 306 726 및 WO 91/19702에 기재되어 있는 하기 화학식의 화합물들과 이들의 특정 유도체는 저혈당 제제 및 고혈당 제제로서 유용하다고 하며, US 5 232 945에 기재되어 있는 화합물은 고혈압 치료에 유용하다고 한다.



<12> AU 650 429에는 상기 화합물과 구조적으로 관련된 화합물들이 기재되어 있으나, 특허청구범위에는 다음과 같은 상이한 특성을 갖는다고 기재되어 있다: 이뇨, 항고혈압, 혈소판 항응집 및 항-리폭시게나제(anti-lipoxygenase) 특성.

<13> EP 139 421에는 혈지질 및 혈당 레벨을 저하시킬 수 있는 성능을 보유하는 화합물들이 기재되어 있다. 이들 화합물 중에는 NIDDM 치료 또는 감소된 글루코스 내성을 위해 시판되는 화합물, 즉 트로글리타존이 있다.

<14> WO 97/31907의 특허청구범위에는 혈중 글루코스 레벨을 저하시키는 우수한 활성을 나타내고, 따라서 저혈당증 또는 이상지질혈증의 치료 및/또는 예방에 유용하고, 특히 제2형 당뇨병의 치료에 유용한 화합물들이 기재되어 있다.

<15> 또한, WO 97/31907의 특허청구범위에는 상기 화합물들이 제1형 당뇨병, 과트리글리세리드혈증, X 증후군(syndrom X), 인슐린 내성, 심부전, 당뇨병성 이상지질혈증, 특히 아테롬성 동맥경화증의 치료 및/또는 예방에 유용하다고 기재되어 있다.

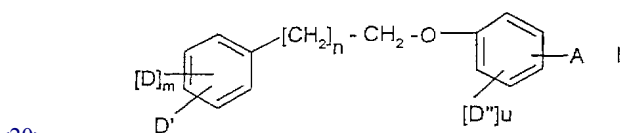
<16> EP 0 428 423에는 항고혈압제 또는 항혈소판응집제로서 유용한 특정 치환 1-페닐-2-페녹시-에탄 화합물들이 기재되어 있다.

<17> WO 93/25521에는 12-리폭시게나제 저해제로서 유용한 특정 1-치환-4-(페닐메틸옥시메틸)벤젠 화합물들이 기재되어 있다.

발명의 상세한 설명

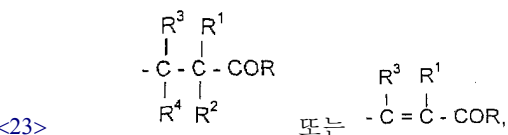
<18> 발명의 개요

<19> 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체 이성질체 및 광학 이성질체뿐만 아니라 이의 약학적 허용 염, 용매화물 및 프로드럭(prodrug)에 관한 것이다:



<21> 상기 화학식 중,

<22> A는 오르토, 메타 또는 파라 위치에 있으며, 하기 화학식으로 나타내고;



- <24> [R은 수소;
- <25> $-OR^a$ (R^a 는 수소, 알킬, 아릴 또는 알킬아릴을 나타냄);
- <26> $-NR^aR^b$ (R^a 및 R^b 는 동일하거나 상이하고, R^a 는 상기 정의한 바와 같으며, R^b 는 수소, 알킬, 아릴, 알킬아릴, 시아노, $-OH$, $-O$ 알킬, $-O$ 아릴, $-O$ 알킬아릴, $-COR^c$ 또는 $-SO_2R^d$ (R^c 는 수소, 알킬, 아릴 또는 알킬아릴을 나타내고, R^d 는 알킬, 아릴 또는 알킬아릴을 나타냄))이고;
- <27> R^1 은 알킬, 아릴, 알켄, 알킨, 시아노;
- <28> $-OR^e$ (R^e 는 알킬, 아실, 아릴 또는 알킬아릴임);
- <29> $-O-[CH_2]_p-OR^f$ (R^f 는 수소, 알킬, 아실, 아릴 또는 알킬아릴을 나타내고, p 는 1-8의 정수를 나타냄);
- <30> $-CONR^aR^c$ (R^a 및 R^c 는 상기 정의한 바와 같음);
- <31> $-SR^d$ (R^d 는 상기 정의한 바와 같음);
- <32> $-SO_2NR^aR^f$ (R^f 및 R^a 는 상기 정의한 바와 같음);
- <33> $-SO_2OR^a$ (R^a 는 상기 정의한 바와 같음);
- <34> $-COOR^d$ (R^d 는 상기 정의한 바와 같음)이며;
- <35> R^2 는 수소, 할로젠, 알킬, 아릴 또는 알킬아릴이고;
- <36> R^3 및 R^4 는 동일하거나 상이하며, 각각 수소, 알킬, 아릴, 알킬아릴 또는 할로젠을 나타냄];
- <37> m 은 0-1의 정수, 바람직하게는 1이며;
- <38> n 은 1-6의 정수이고;
- <39> D 는 오르토, 메타 또는 파라 위치에 있고,
- <40> $-OSO_2R^d$ (R^d 는 상기 정의한 바와 같음);
- <41> $-OCONR^fR^a$ (R^f 및 R^a 는 상기 정의한 바와 같음);
- <42> $-NR^cCOOR^d$ (R^c 및 R^d 는 상기 정의한 바와 같음);
- <43> $-NR^cCOR^a$ (R^c 및 R^a 는 상기 정의한 바와 같음);
- <44> $-NR^cR^d$ (R^c 및 R^d 는 상기 정의한 바와 같음);
- <45> $-NR^cSO_2R^d$ (R^c 및 R^d 는 상기 정의한 바와 같음);
- <46> $-NR^cCONR^aR^k$ (R^a , R^c 및 R^k 는 동일하거나 상이하고, 각각 수소, 알킬, 아릴 또는 알킬아릴을 나타냄);
- <47> $-NR^cCSNR^aR^k$ (R^a , R^c 및 R^k 는 동일하거나 상이하고, 각각 수소, 알킬, 아릴 또는 알킬아릴을 나타냄);
- <48> $-SO_2R^d$ (R^d 는 상기 정의한 바와 같음);
- <49> $-SOR^d$ (R^d 는 상기 정의한 바와 같음);

- <50> $-\text{SR}^c$ (R^c 는 상기 정의한 바와 같음);
- <51> $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^f$ (R^f 및 R^a 는 상기 정의한 바와 같음);
- <52> $-\text{SO}_2\text{OR}^a$ (R^a 는 상기 정의한 바와 같음);
- <53> $-\text{CN}$;
- <54> $-\text{CONR}^c\text{R}^a$ (R^c 및 R^a 는 상기 정의한 바와 같음)를 나타내거나; 또는 대안으로 D는 $-\text{OR}^a$ (R^a 는 상기 정의한 바와 같음)이며;
- <55> D'는 오르토, 메타 또는 파라 위치에 있으며,
- <56> 수소, 알킬, 아실, 아릴, 알킬아릴, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NR}^f\text{R}^b$ (R^f 및 R^b 는 상기 정의한 바와 같음);
- <57> $-\text{OR}^f$ (R^f 는 상기 정의한 바와 같음);
- <58> $-\text{OSO}_2\text{R}^d$ (R^d 는 상기 정의한 바와 같음)를 나타내거나; 또는 대안으로 D'는 시클로알킬, CF_3 , 또는 R^f 에 의해 치환된 아릴을 나타낼 수 있고;
- <59> D"는 오르토, 메타 또는 파라 위치에 있고(바람직하게는 D"는 오르토 위치에 있음), 각각의 D"는 독립적으로 알킬, 아실, 아릴, 알킬아릴, 할로젠, $-\text{CN}$,
- <60> $-\text{NR}^f\text{R}^b$ (R^f 및 R^b 는 상기 정의한 바와 같음);
- <61> $-\text{OR}^f$ (R^f 는 상기 정의한 바와 같음);
- <62> $-\text{OSO}_2\text{R}^d$ (R^d 는 상기 정의한 바와 같음)를 나타내며;
- <63> u는 1 또는 2의 정수이다.
- <64> 참고의 편의상, 이제부터는 상기 화학식 I의 정의는 카테고리 A에 정의된 바와 같다고 칭한다. 특별한 언급이 없는 한, 본원 전반에 걸쳐 각종 치환기의 정의는 카테고리 A 하에 정의된 바와 같다.
- <65> 의심의 여지없이, D'는 페닐 고리에 부착된 -O-에 대하여 오르토, 메타 또는 파라 위치에 치환된다.
- <66> 화학식 I의 화합물들은 인슐린 내성과 연관된 질환에 놀라운 효험이 있다.
- <67> 카테고리 A2: 본 발명의 바람직한 화합물들은 화학식 I의 화합물들이다:
- <68> 상기 화학식 중,
- <69> A는 메타 또는 파라 위치에 있으며, 하기 화학식으로 나타내고;
- $$\begin{array}{c} \text{R}^3 \quad \text{R}^1 \\ | \quad | \\ -\text{C}-\text{C}-\text{COR}, \\ | \quad | \\ \text{R}^4 \quad \text{R}^2 \end{array}$$
- <70>
- <71> [R은 수소;
- <72> $-\text{OR}^a$ (R^a 는 카테고리 A에서 정의한 바와 같음);
- <73> $-\text{NR}^a\text{R}^b$ (R^a 및 R^b 는 동일하거나 상이하고, R^a 는 카테고리 A에서 정의한 바와 같으며, R^b 는 수소, 알킬, 아릴, 알킬아릴, 시아노, $-\text{OH}$, $-\text{O알킬}$ 또는 $-\text{O알킬아릴}$ 을 나타냄)이고;
- <74> R^1 은 시아노;

- <75> $-OR^d$ (R^d 는 카테고리 A에서 정의한 바와 같음);
- <76> $-O-[CH_2]_p-OR^a$ (p 및 R^a 는 카테고리 A에서 정의한 바와 같음)이며;
- <77> R^2 는 수소 또는 알킬이고;
- <78> R^3 은 수소 또는 알킬이며;
- <79> R^4 는 수소이고;
- <80> n 은 1-3의 정수이며;
- <81> u 는 1 또는 2의 정수이고;
- <82> m 은 0-1의 정수, 바람직하게는 1이며;
- <83> D 는 오르토, 메타 또는 파라 위치에 있고,
- <84> $-OSO_2R^d$ (R^d 는 카테고리 A에서 정의한 바와 같음);
- <85> $-OCONR^aR^c$ (R^a 및 R^c 는 카테고리 A에서 정의한 바와 같음);
- <86> $-NR^cCOOR^d$ (R^c 및 R^d 는 카테고리 A에서 정의한 바와 같음);
- <87> $-NR^cCOR^a$ (R^c 및 R^a 는 상기 정의한 바와 같음);
- <88> $-NR^cR^d$ (R^c 및 R^d 는 카테고리 A에서 정의한 바와 같음);
- <89> $-NR^cSO_2R^d$ (R^c 및 R^d 는 카테고리 A에서 정의한 바와 같음);
- <90> $-NR^cCONR^kR^a$ (R^a , R^c 및 R^k 는 카테고리 A에서 정의한 바와 같음);
- <91> $-NR^cCSNR^aR^k$ (R^a , R^c 및 R^k 는 카테고리 A에서 정의한 바와 같음);
- <92> $-SO_2R^d$ (R^d 는 카테고리 A에서 정의한 바와 같음);
- <93> $-CN$;
- <94> $-CONR^aR^c$ (R^a 및 R^c 는 카테고리 A에서 정의한 바와 같음)를 나타내거나; 또는 대안으로 D 는 $-OR^a$ (R^a 는 카테고리 A에서 정의한 바와 같음)이며;
- <95> D' 는 오르토, 메타 또는 파라 위치에 있으며,
- <96> 수소, 알킬, 알킬아릴, 할로젠, $-CN$ 또는 $-NO_2$;
- <97> $-OR^h$ (R^h 는 수소 또는 알킬임)이고;
- <98> D'' 는 오르토 또는 메타 위치에 있고(바람직하게는 D'' 는 오르토 위치에 있음), 알킬, 알킬아릴, 할로젠 또는 $-CN$;
- <99> $-OR^h$ (R^h 는 상기 정의한 바와 같음)이다.
- <100> 카테고리 A3: 본 발명의 더 바람직한 화합물들의 카테고리 A2 범위 내의 화합물들이다:
- <101> A 는 메타 또는 파라 위치에 있고;
- <102> R 은 $-OR^a$ (R^a 는 수소, 알킬 또는 알킬아릴임);

- <103> -NHR^b (R^b 는 수소, 알킬, 알킬아릴, 시아노, -O알킬, -O알킬아릴이며;
- <104> R^1 은 -O알킬이고;
- <105> R^2 는 수소 또는 알킬이며;
- <106> R^3 은 수소 또는 알킬이고;
- <107> R^4 는 수소이며;
- <108> n은 1-3의 정수이고;
- <109> u는 1 또는 2의 정수이며;
- <110> D는 오르토, 메타 또는 파라 위치에 있으며,
- <111> $\text{-NR}^c\text{COOR}^d$ (R^c 및 R^d 는 카테고리 A에서 정의한 바와 같음);
- <112> -OSO_2R^d (R^d 는 카테고리 A에서 정의한 바와 같음)를 나타내고;
- <113> D'는 수소이며;
- <114> D"는 오르토 또는 메타 위치에 있으며(바람직하게는 D"는 오르토 위치에 있음), 알킬, 알킬아릴, 할로젠 또는 -CN을 나타낸다.
- <115> 카테고리 A4: 본 발명의 더 바람직한 화합물들은 카테고리 A3 범위 내의 화합물들이다:
- <116> A는 파라 위치에 있고;
- <117> R은 -OH, -O알킬 또는 -O알킬아릴;
- <118> -NH_2 , -NHO알킬아릴 또는 -NHCN 이며;
- <119> R^1 은 -O알킬, 바람직하게는 -O저급알킬이고;
- <120> R^2 는 수소이며;
- <121> R^3 은 수소이고;
- <122> m은 정수 1이며;
- <123> n은 정수 1이고;
- <124> u는 정수 1이며;
- <125> D"는 오르토 위치에 있고, 알킬 알킬아릴, 할로젠 또는 -CN이다.
- <126> 카테고리 A5: 본 발명의 더 바람직한 화합물들은 카테고리 A4 범위 내의 화합물들이다:
- <127> D"는 오르토 위치에 있고, 알킬 또는 알킬아릴을 나타낸다.
- <128> 카테고리 A6: 본 발명의 더 바람직한 화합물들은 카테고리 A4 범위 내의 화합물들이다:
- <129> D는 오르토 위치에 있고, 알킬을 나타낸다.
- <130> 카테고리 A7: 본 발명의 더 바람직한 화합물은 가능한 거울상 이성질체 중 하나인 화합물들이다.
- <131> "약학적 허용 염"(상기 염은 가능하다)은 약학적 허용 산 및 염기 부가 염을 포함한다. 화학식 I의 화합물의 적당한 약학적 허용 염은 예를 들어 충분히 염기성인 화학식 I의 화합물의 산 부가 염, 예컨대 염산, 브롬산, 황산, 트리플루오로아세트산, 시트르산 또는 말레산과 같은 무기산 또는 유기산을 보유하는 산 부가 염; 또는 예를 들어 충분히 산성인 화학식 I의 화합물의 염기 부가 염, 예컨대 나트륨 염, 칼슘 염 또는 마그네슘 염과 같은 알칼리 금속 염 또는 알칼리 토금속 염, 또는 암모늄 염, 또는 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 피페리

딘, 모르폴린 또는 트리스-(2-히드록시에틸)아민과 같은 유기 염기를 보유하는 염이다.

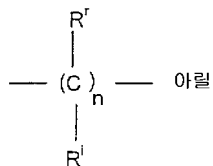
- <132> 화학식 I의 화합물의 생체내 가수분해 가능 에스테르는 모(母) 분자의 프로드럭의 한 가지 유형이다. 모 분자의 다른 프로드럭은 아마이드 프로드럭과 같은 것이라고 예견되고, 당업자에게 주지되어 있는 관용적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 프로드럭은 본 발명의 범위 내이다. 각종 프로드럭은 당업계에 공지되어 있다. 상기 프로드럭 유도체의 예에 대하여는 하기 문헌들을 참조하기 바란다.
- <133> a) [Design of Prodrugs, H. Bundgaard이 편집(Elsevier, 1985)] 및 [Methods in Enzymology. 42:309-396, K. Widder 등이 편집, (Academic Press, 1985)];
- <134> b) [A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen과 H. Bundgaard가 편집, 제5장 "Design and Application of Prodrugs", H. Bundgaard이 편집, pp 113-191 (1991)];
- <135> c) [H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992)];
- <136> d) [H. Bundgaard 등, Journal of Pharmaceutical Science, 77:285 (1988)]; 및
- <137> e) [N. Kakeya 등, Chem Pharm Bull, 32:692 (1984)].
- <138> 프로드럭의 바람직한 예로는 화학식 I의 화합물의 생체내 가수분해 가능 에스테르를 들 수 있다. 카르복시에 대한 적당한 약학적 허용 에스테르는 C₁₋₈알킬 에스테르, C₅₋₈시클로알킬 에스테르, 시클릭 아민 에스테르, C₁₋₆알콕시메틸 에스테르(예: 메톡시메틸), C₁₋₆알카노일옥시메틸 에스테르(예: 피발로일옥시메틸, 프탈리딜 에스테르), C₃₋₈시클로알콕시카르보닐옥시C₆알킬 에스테르(예: 1-시클로헥실카르보닐옥시에틸); 1,3-디옥솔렌-2-오닐메틸 에스테르(예: 5-메틸-1,3-디옥솔렌-2-오닐메틸); 및 C₁₋₆알콕시카르보닐옥시에틸 에스테르(예: 1-메톡시카르보닐옥시에틸)를 포함하고(여기서, 알킬기, 시클로알킬기 및 시클릭아미노기는 예컨대 페닐, 헤테로시클릴, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시 또는 벤질옥시에 의해 임의로 치환됨), 본 발명의 화합물 중 임의의 카르복시기에서 형성될 수 있다.
- <139> 또한, 본 발명의 특정 화합물은 용매화된 형태(예컨대, 수화된 형태)뿐만 아니라 용매화되지 않은 형태로 존재할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 본 발명은 모든 상기 용매화된 형태를 포함한다는 것을 이해해야 한다.
- <140> 치환기 OR^a가 알킬기를 나타내는 경우, 바람직한 알킬아릴은 벤질이다.
- <141> 본원 명세서 및 특허청구범위 전반에 걸쳐, 소정의 화학식 또는 화학명은 이의 모든 입체 이성질체, 광학 이성질체 및 라세미체뿐만 아니라, 분리된 거울상 이성질체가 상이한 비율로 존재하는 거울상 이성질체의 혼합물을 포함한다[상기 이성질체 및 거울상 이성질체뿐만 아니라, 이들의 약학적 허용 염 및 이들의 용매화물(예: 수화물)도 존재한다]. 종래의 기법(예: 크로마토그래피 또는 분별 결정)을 사용하여 이성질체를 분리할 수 있다. 예컨대, 분별 결정, 분할(resolution) 또는 HPLC에 의한 라세미체의 분리에 의해 광학 이성질체를 단리(單離)할 수 있다. 예컨대, 분별 결정, HPLC 또는 플래시(flash) 크로마토그래피에 의한 이성질체 혼합물의 분리에 의해 부분입체 이성질체를 단리할 수 있다. 대안으로, 라세미화 또는 에피머화를 야기시키지 않는 조건 하에 키랄(chiral) 출발 물질로부터의 키랄 합성에 의해, 또는 키랄제(chiral agent)를 사용하는 유도체화에 의해 입체 이성질체를 제조할 수 있다. 모든 부분입체 이성질체는 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- <142> 하기 정의는 본 명세서 및 첨부되는 특허청구범위 전반에 걸쳐 적용될 수 있다.
- <143> 특별히 언급하거나 지시하지 않는 한, 용어 "알킬"은 1개 내지 6개의 탄소 원자를 보유하는 포화 또는 불포화 형태의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 또는 3개 내지 6개의 탄소 원자를 보유하는 포화 또는 불포화 형태의 시클릭 알킬기를 의미한다. 용어 "저급 알킬"은 1개 내지 3개의 탄소 원자를 보유하는 포화 또는 불포화 형태의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 또는 3개의 탄소 원자를 보유하는 포화 또는 불포화 형태의 시클릭 알킬기를 의미한다. 상기 알킬 및 저급 알킬의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 직쇄 및 분지쇄 펜틸 및 헥실, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 들 수 있다. 알킬은 1개 내지 3개의 탄소 원자를 보유하는 포화 또는 불포화 형태의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기임이 바람직하다. 바람직한 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 터셔리(tertiary) 부틸이다.
- <144> 특별히 언급하거나 지시하지 않는 한, 용어 "알콕시"는 O-알킬기(알킬은 상기 정의한 바와 같음)를 의미한다.
- <145> 특별히 언급하거나 지시하지 않는 한, 용어 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 바람직하게는 불소를 의

미한다.

<146> 특별히 언급하거나 지시하지 않는 한, 용어 "아릴"은 치환 또는 비치환 페닐기, 푸릴기, 티에닐기 또는 피리딜기, 또는 임의의 이들 작용기의 접합 고리계(예: 나프틸)를 의미한다.

<147> 특별히 언급하거나 지시하지 않는 한, 용어 "치환(된)"은 하나 이상의 알킬기, 알콕시기, 할로젠기, 아미노기, 티올기, 니트로기, 히드록시기, 아실기, 아릴기 또는 시아노기에 의해 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬기 또는 아릴기를 의미한다.

<148> 특별히 언급하거나 지시하지 않는 한, 용어 "알킬아릴"은 하기 화학식의 작용기를 의미한다:



<149>

<150> 상기 화학식 중, n은 1 내지 6의 정수이고; R^f 및 Rⁱ는 동일하거나 상이하고, 각각 상기 정의한 바와 같은 수소, 알킬기 또는 아릴기이다.

<151> 특별히 언급하거나 지시하지 않는 한, 용어 "아실"은 하기 화학식의 작용기를 의미한다:



<152>

<153> 상기 화학식 중, R^j는 상기 정의한 바와 같은 수소, 알킬, 알콕시, 아릴, 및 알킬아릴이다.

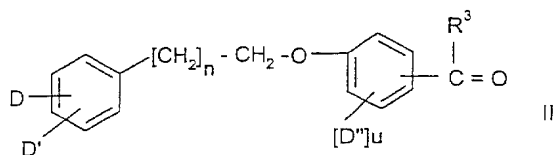
<154> 특별히 언급하거나 지시하지 않는 한, 용어 "알케닐" 및 "알키닐"은 1개 이상의 이중 또는 삼중 결합을 보유하고, 최대 6개의 탄소 원자, 바람직하게는 3개의 탄소 원자를 보유하는 직쇄 또는 분지쇄의 포화 또는 불포화 탄화수소기를 의미한다.

<155> 특별히 언급하거나 지시하지 않는 한, 용어 "보호기" (R^p)는 표준 문헌["Protecting groups in Organic Synthesis", 제2판 (1991), Greene 및 Wuts]에 기재되어 있는 바와 같은 보호기를 의미한다. 보호기는 왕(Wang) 수지 또는 2-클로로트리틸 클로라이드 수지와 같은 중합체 수지일 수도 있다.

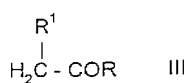
<156> 제조 방법

<157> 개략적으로 후술하는 바와 같이, A-J 방법 중 어느 하나의 방법에 따라 본 발명의 화합물을 제조할 수 있다. 그러나, 본 발명은 이들 방법에 한정되는 것은 아니며, 선행 기술에서 구조적으로 관련된 화합물의 제법에 대해 기술되어 있는 바와 같이 본 발명의 화합물들을 제조할 수 있다.

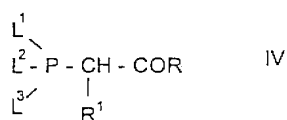
<158> A. 하기 화학식 II의 카르보닐 화합물의 축합 반응[예컨대, 크뇌베나겔(Knoevenagel) 또는 비티히(Wittig) 유형의 반응], 필요한 경우 상기 축합 반응 후 수득된 이중 결합의 환원 및 보호기의 제거에 의해 하기 화학식 III 또는 IV의 화합물로 본 발명의 화학식 I의 화합물(화학식 I 중, R² 및 R⁴는 수소임)을 제조할 수 있다:



<159>



<160>



<161>

<162> 상기 화학식 II-IV 중, D, D', D'', u, n, R, R¹ 및 R³은 카테고리 A에서 정의한 바와 같고; L¹=L²=L³은 페닐이거나, 또는 L¹=L²은 OR^d(R^d는 카테고리 A에서 정의한 바와 같음)이고 R³은 =O이다.

<163> A1. 축합 공정에 있어서, 염기(예: 아세트산나트륨, 피페리딘 아세테이트, LDA 또는 칼륨 tert-부톡시드)의 존재하에 대략 같은 몰량의 시약을 혼합하여, 화학식 I(여기서, A는 불포화 부분임)의 화합물을 제공한다. 비활성 용매의 존재하에, 또는 온도가 적어도 반응 혼합물의 부분적 용융을 야기시키도록 충분히 높아야 할 경우의(바람직한 온도는 110 °C 내지 250 °C 범위임) 용매의 존재하에, 축합 공정을 수행하였다.

<164> 때로는, 탈수제(예: p-톨루엔설폰산)를 첨가하여 이중 결합을 형성시킬 필요가 있다.

<165> 전형적인 상기 반응에 있어서, 대략 같은 몰량 및 몰 과량(바람직하게는 1-5배)의 무수 아세트산나트륨 중에서 알데히드 또는 케톤 출발 물질과 화학식 III의 화합물을 배합하고, 혼합물이 용해될 때까지 가열한다(필요하다면, 진공 하에 가열한다). 이어서, 화학식 I(여기서, A는 불포화 부분임)의 화합물은 물 및 아세트산과 혼합 후, 형성된 침전물의 여과에 의해 분리시킬 수 있다. 원한다면, 재결정법 또는 표준 크로마토그래피법에 의해 조생성물을 정제할 수 있다.

<166> 피페리딘 아세테이트의 존재하에 용매(예: 톨루엔) 중에서 편리하게 상기 반응을 수행할 수 있다. 딘-스타크(Dean-Stark) 장치 내에서 반응 혼합물을 환류하여 물을 제거한다. 이어서, 용액을 냉각시키고, 표준 방법에 의해 올레핀 생성물을 분리 및 정제한다.

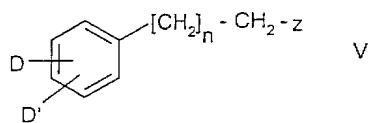
<167> 또한, 20 °C에서 칼륨 tert-부톡시드를 서서히 첨가하고, 아세트산으로 반응물을 급랭시키면서, 무수 테트라히드로푸란 중에서 알데히드 또는 케톤과 화학식 III의 화합물을 혼합함으로써 반응을 수행할 수 있다. 조생성물을 분리시킨 후, 톨루엔 중에 용해시키고, 딘-스타크 장치 내에서 p-톨루엔설폰산으로 환류하여, 물을 제거한다. 이어서, 표준 방법에 의해 생성물을 분리 및 정제한다.

<168> A2. 또한, 비활성 용매(예: 클로로포름) 중의 염화티탄(IV) 및 피리딘의 존재하에 반응을 수행할 수 있다.

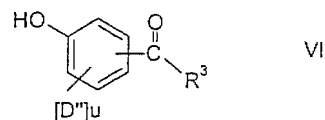
<169> A3. 또한, 비티히(Wittig)형 반응(문헌[Comprehensive Organic Synthesis, vol. 1, pp 755-781, Pergamon Press] 참조)으로서 또는 실험 부분에 기재되어 있는 바와 같이 축합 공정을 수행할 수 있다.

<170> 염기(예: 테트라메틸구아니딘 또는 탄산칼륨)의 존재하에 대략 같은 몰량의 시약 II 및 IV를 1-5배의 몰 과량으로 혼합하였다. 적당한 온도(-10 °C 내지 +60 °C)에서 충분히 오랜 기간 동안 비활성 용매(예: 디클로로메탄 또는 이소프로판올)의 존재하에 이 반응을 수행할 수 있다.

<171> 예컨대 알킬화 조건에서 또는 미쯔노부(Mitsunobu) 반응(Tsunoda, Tetr. Lett. 34, 1639-1642 (1993)), 필요한 경우 이어서 D 작용기의 변형에 의해 하기 화학식 VI의 화합물과 하기 화학식 V의 화합물을 커플링시킴으로써, 화학식 II의 화합물을 제조한다:



<172>



<173>

<174> 상기 화학식 IV 및 V 중, D, D', D'', u, n 및 R³은 카테고리 A에서 정의한 바와 같다.

<175> Z 작용기는 -OH 또는 이탈기(예: 할로젠, 설포네이트 또는 트리플레이트)일 수 있다.

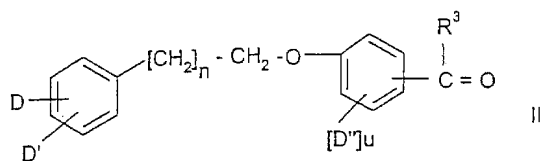
<176> 화학식 III, IV, V 또는 VI의 화합물은 시판되는 것을 구입하거나, 또는 시판되는 출발 물질로부터 당업자에게 공지된 표준 방법에 의해 제조할 수 있다.

<177> 적당한 촉매(예: 메탄올과 같은 저급 알콜 중의 마그네슘 또는 나트륨 아말감) 또는 수소 전이 시약(예: 디에틸-2,5-디메틸-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트)의 존재하에 탄소-탄소 이중 결합을 환원시키는 것으로 공지된 매우 다양한 방법(예: 촉매 수소화)을 사용함으로써 올레핀 환원을 수행할 수 있다.

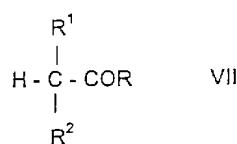
<178> 단독으로 또는 혼합물로 사용되는 알콜, 셀로솔브(cellosolve), 양성자성 극성 유기 용매, 에테르, 저급 지방족 산, 그리고 특히 메탄올, 에탄올, 메톡시에탄올, 디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄, 에틸 아세테이트 또는 아세트산 중에서 촉매 수소화 반응을 수행할 수 있다. 사용되는 촉매의 예로는 팔라듐 블랙, 활성탄 상의 팔라듐, 산화백금 또는 윌킨슨 촉매(Wilkinson's catalyst)를 들 수 있다. 의도하는 반응의 반응성에 따라 달라지겠지만 상이한 온도 및 압력에서 반응을 진행시킬 수 있다.

<179> 디에틸-2,5-디메틸-1,4-디히드로피리딘-3,5-디카르복실레이트로 수소 전이 반응을 수행하는 경우, 같은 몰량의 반응물을 혼합하고, 불활성 대기 또는 진공 하에서 용융 온도(140 °C-250 °C)까지 데운다.

<180> B. 하기 화학식 VII의 화합물과 하기 화학식 II의 카르보닐 화합물을 반응시킨 후, 탈히드록시화 및 필요한 경우 보호기의 제거를 수행함으로써, 본 발명의 화학식 I(A= $\text{CR}^3\text{R}^4\text{-CR}^1\text{R}^2\text{-COR}$ 이고, R^4 는 수소임)의 화합물을 제조할 수 있다:



<181>



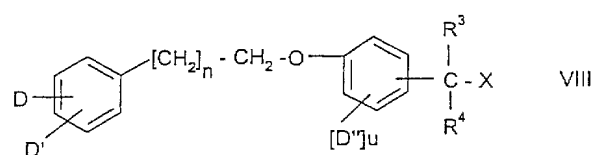
<182>

<183> 상기 화학식 II 및 VII 중, D, D', D'', u, n, R^1 및 R^3 은 상기 카테고리 A에서 정의한 바와 같고, R^2 는 알킬, 아릴 또는 알킬아릴이다.

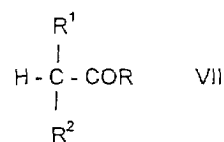
<184> 상기 반응에서, 비활성 용매 중의 강염기(예: LDA)의 존재하에 화학식 VII의 화합물과 화학식 II의 화합물을 반응시킨 후, 탈히드록실화제의 첨가를 수행한다. 적당한 반응 조건 및 시약은 문헌[Synthetic Communications, Smonou I 등, (1988) 18, 833], 문헌[Synthesis, Olag G 등, (1991) 407], 문헌[J. Heterocyclic Chemistry, Georgiadis, M. P. 등, (1993), 23(16), 2331-2335], 및 문헌[Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998) 8(2), 175-178]에 기재되어 있다. 실험 섹션에 기재되어 있는 바와 같이, 또는 당업자에게 공지된 표준 방법에 의해 반응을 수행할 수 있다.

<185> 화학식 IV의 화합물은 시판되는 것을 구입하거나 표준 방법에 의해 제조할 수 있다.

<186> C. 하기 화학식 VII의 화합물 상에서 하기 화학식 VIII의 화합물과의 알킬화 반응 후 보호기의 제거 및 필요한 경우 보호기의 제거에 의해 본 발명의 화학식 I(여기서, A= $\text{CR}^3\text{R}^4\text{-CR}^1\text{R}^2\text{-COR}$)의 화합물을 제조할 수 있다:



<187>



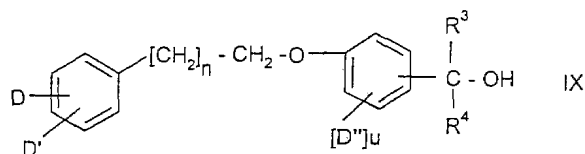
<188>

<189> 상기 화학식 VIII 중, X는 이탈기(예: 할로젠, 설포네이트 또는 트리플레이트)이고, 상기 화학식 VII 및 VIII 중, D, D', D'', m, n, R, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 카테고리 A에서 정의한 바와 같다.

<190> 알킬화 공정에 있어서, 적당한 온도 및 시간에서 하나 이상의 염기(예: 탄산칼륨, 염화트리에틸벤질암모늄, 수소화나트륨, LDA, 부틸리튬 또는 LHMDs)의 존재하에 비활성 용매(예: 아세트니트릴, DMF 또는 디클로로메탄) 중에서 화학식 VIII의 화합물과 화학식 VII의 화합물을 반응시킨다.

<191> 실시예에 기재되어 있는 바와 같이, 또는 문헌[Synth. Comm. 19(788) 1167-1175 (1989)]에 공지되어 있는 표준 방법에 의해 반응을 수행할 수 있다.

<192> 표준 방법을 사용하여, 하기 화학식 IX의 알콜로부터 화학식 VIII의 화합물을 제조할 수 있다:

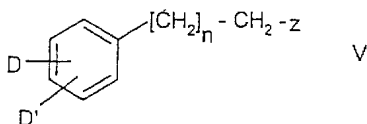


<193>

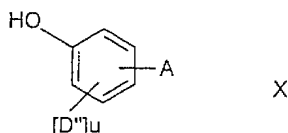
<194> 상기 화학식 IX 중, D, D', D'', u, n, R³ 및 R⁴는 카테고리 A에서 정의한 바와 같다.

<195> 카르보닐기를 히드록시기로 전환시키는 것으로 공지된 환원제(예: 수소화붕소리튬 또는 수소화붕소나트륨)에 의해, 또는 표준 방법에 의한 유기 금속 화합물(예: 유기 리튬) 또는 그리나드(Grignard) 시약과의 반응에 의해 화학식 II의 화합물로부터 화학식 IX의 화합물을 제조할 수 있다.

<196> D, 알킬화 반응 또는 미쯔노부 반응(필요하다면 그 후 보호기의 제거)에 의한 하기 화학식 X의 화합물과 하기 화학식 V의 화합물의 반응에 의해 본 발명의 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다:



<197>

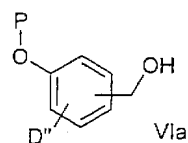


<198>

<199> 상기 화학식 V 및 X 중, D, D', D'', u, n 및 A는 카테고리 A에서 정의한 바와 같고, Z는 -OH 또는 이탈기(예: 할로젠, 설포네이트 또는 트리플레이트)이다.

<200> 화학식 III의 화합물 및 화학식 VI(여기서, R³은 수소임)의 화합물로부터 A에 기재되어 있는 방법에 따라 화학식 X의 화합물을 제조할 수 있는데, 전자의 경우 히드록시기를 보호하고(예컨대, 벤질 보호기로 보호), 후자의 경우 보호기로 보호 후, 보호기를 제거한다.

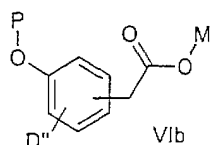
<201> 하기 화학식 VIa의 화합물의 산화에 의해 화학식 VI(여기서, R³은 수소임)의 화합물을 제조할 수 있다:



<202>

<203> 상기 화학식 VIa 중, D''는 카테고리 A에서 정의한 바와 같고, P는 적당한 보호기이다. 알콜을 알데히드로 전환시키기 위해 임의의 적당한 산화제, 예컨대 피리디늄 클로로크로메이트를 사용할 수 있다.

<204> 에스테르 화합물(하기 화학식 VIb)를 알콜 화합물(화학식 VIa)로 환원시킴으로써 화학식 VIa의 화합물을 형성시킬 수 있다:



<205>

<206> 상기 화학식 VIb 중, M은 알콜에 대한 에스테르의 형성에 적당한 임의의 작용기이다. 에스테르를 알콜로 전환시키는데 적당한 임의의 환원제, 예컨대 LiAlH₄를 사용할 수 있다. 공지된 출발 물질로부터 또는 예컨대 문헌[J. Amer. Chem. Soc. (1974), 96, 2121-2129]에 기재되어 있는 루트(route)로부터 화학식 VIb의 화합물을 제

조할 수 있다. 알킬화 반응에 있어서, 이탈기 R^1 은 설포네이트(예: 메실레이트, 노실레이트, 토실레이트) 또는 할로젠(예: 브롬 또는 요오드)일 수 있다. 염기(예: 탄산칼륨 또는 탄산세슘)의 존재하에 비활성 용매(예: 이소프로판올 또는 아세토니트릴) 중에서 환류 온도로 화학식 V의 화합물 및 화학식 X의 화합물(대략 같은 몰량이거나 또는 그 중 하나의 화합물이 과량임)을 가열한다.

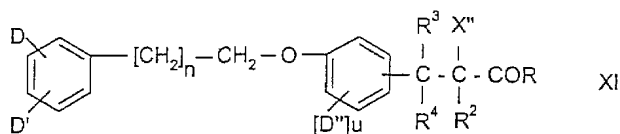
<207> 혼합물을 필요한 시간 동안, 일반적으로 0.5 시간 내지 24 시간 동안 환류하고, 반응 마무리(work up) 방법은 통상 고체 염의 제거를 위한 여과, 증발, 및 물과 유기 용매(예: 디클로로메탄 또는 디에틸 에테르)로 추출하는 방법을 포함한다.

<208> 원한다면, 예컨대 분별 결정법 또는 표준 크로마토그래피법에 의해 조생성물을 정제한다.

<209> D2. 표준 방법에 따라 미쯔노부 반응을 수행할 수 있다.

<210> 전형적인 미쯔노부 반응에 있어서, 비활성 용매(예: 클로로포름, 디클로로메탄 또는 테트라히드로푸란) 중에서 화학식 V(여기서, R^1 기는 히드록실기임)의 화합물과 화학식 X의 화합물(대략 같은 몰량이거나 또는 그 중 하나의 화합물이 과량임)을 혼합한다. 약간의 물 과량의 아조디카르복실레이트(1-4 당량)[예: DEAD 또는 ADDP] 및 포스핀(1-4 당량)[예: 트리부틸포스핀 또는 트리페닐포스핀]을 첨가하고, 충분히 높은 온도, 예컨대 실온에서 충분히 오랜 시간 동안(1-24 시간) 반응 혼합물을 교반하여 조생성물을 수득하는데, 표준 문헌의 방법에 따라 상기 조생성물을 반응 마무리하고, 원한다면 예컨대 표준 크로마토그래피법에 의해 정제할 수 있다.

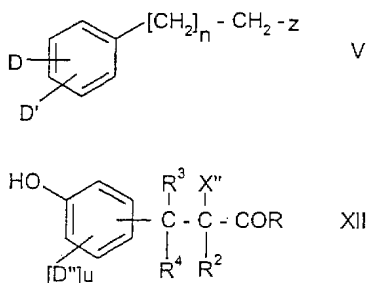
<211> E. 하기 화학식 XI의 화합물을 전환시킴으로써(필요하다면, 상기 전환 후 보호기를 제거함으로써), 본 발명의 화학식 I[여기서, A는 $-CR^3R^4-CR^1R^2-COR(R, R^2, R^3$ 및 R^4 는 카테고리 A에서 정의한 바와 같고, R^1 은 $-OR^e$ (R^e 는 카테고리 A에서 정의한 바와 같음), $-O-[CH_2]_m-OR^f$ (m 및 R^f 는 카테고리 A에서 정의한 바와 같음), 또는 $-OCONR^aR^c$ (R^a 및 R^c 는 카테고리 A에서 정의한 바와 같음)]의 화합물을 제조할 수 있다:



<212> 상기 화학식 XI 중, D, D', D'', u, n, R, R^2 , R^3 및 R^4 는 카테고리 A에서 정의한 바와 같고, X''는 -OH이다.

<214> 알킬화 반응, 미쯔노부 반응 또는 에스테르화 반응으로서, 또는 이소시아네이트와의 반응에 의해 상기 반응을 수행할 수 있다. 각종 알킬화제(예: 알킬 할라이드)를 사용하여, 알킬화 반응을 수행할 수 있다. 각종 아실화제[예: Cl-CO-R^d (R^d 는 카테고리 A에서 정의한 바와 같음)]를 사용하여 에스테르화 반응을 수행하며, 알콜 또는 페놀을 사용하여 미쯔노부 반응을 수행할 수 있다. 당업자에게 공지된 방법에 따라 반응을 수행할 수 있다.

<215> 하기 화학식 XII의 화합물과 하기 화학식 V의 화합물의 반응(필요하다면, 상기 반응 후 보호기의 제거)에 의해 화학식 XI의 화합물을 제조할 수 있다:

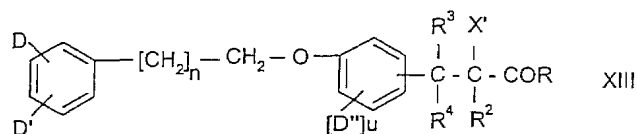


<218> 상기 화학식 V 및 XII 중, D, D', D'', u, n, R, R^2 , R^3 및 R^4 는 카테고리 A에서 정의한 바와 같고, Z는 -OH 또는 이탈기(예: 할로젠, 설포네이트 또는 트리플레이트)이며, X''는 -OH이다.

<219> 전술한 바와 같이, 또는 당업자에게 공지된 표준 방법에 의해 반응을 수행할 수 있다.

<220> 시판되는 출발 물질로부터 문헌의 방법에 따라 화학식 XII의 화합물을 제조할 수 있다.

<221> F. 치환 반응에서 하기 화학식 XIII의 화합물을 반응시킴으로써, 화학식 I[여기서, A는 $-\text{CR}^3\text{R}^4-\text{CR}^1\text{R}^2-\text{COR}(\text{R}, \text{R}^2, \text{R}^3 \text{ 및 } \text{R}^4 \text{는 카테고리 A에서 정의한 바와 같고, } \text{R}^1 \text{은 } -\text{SR}^d(\text{R}^d \text{는 카테고리 A에서 정의한 바와 같음}))]$ 의 화합물을 제조할 수 있다:

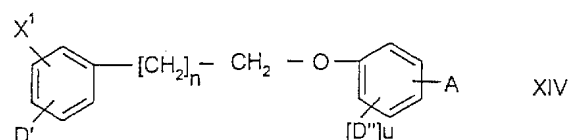


<222>

<223> 상기 화학식 XIII 중, D, D', D'', u, n, R, R², R³ 및 R⁴는 카테고리 A에서 정의한 바와 같고, X'는 할로젠 또는 티올이다. 당업자에게 공지된 방법에 따라 반응을 수행할 수 있다.

<224> 시판되는 출발 물질로부터, 또는 시판되는 출발 물질로부터 표준 방법에 의해 제조된 출발 물질로부터 방법 D에 따라 화학식 XIII의 화합물을 제조할 수 있다.

<225> G. 비활성 용매(예: 디클로로메탄 또는 톨루엔) 중에서, 그리고 필요한 경우 염기(예: 트리에틸아민 또는 피리딘) 존재 하에 적당한 시약(예: 설포닐할라이드, 이소시아네이트, 아실할라이드, 클로로포름에이트, 무수물 또는 알킬할라이드)로 하기 화학식 XIV의 화합물을 반응시키고, 중국적으로 보호기를 제거함으로써, 본 발명의 화학식 I[여기서, D는 $-\text{OSO}_2\text{R}^d, -\text{SR}^c, -\text{CONR}^f\text{R}^a, -\text{NR}^c\text{COOR}^d, -\text{NR}^c\text{COR}^a, -\text{NR}^c\text{R}^d, -\text{NR}^c\text{CONR}^a\text{R}^k, -\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^d \text{ 및 } -\text{NR}^c\text{CSNR}^a\text{R}^k(\text{R}^a, \text{R}^c, \text{R}^d, \text{R}^f \text{ 및 } \text{R}^k \text{는 카테고리 A에서 정의한 바와 같음}))]$ 의 화합물을 제조할 수 있다.



<226>

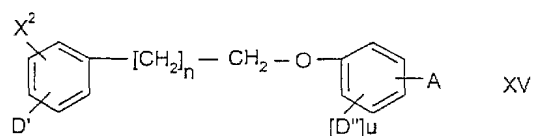
<227> 상기 화학식 XIV 중, D', D'', u, n 및 A는 카테고리 A에서 정의한 바와 같고, X'은 -OH, -SH 또는 -NR^cH이다.

<228> 당업자에게 공지된 방법에 따라 또는 실시예에 기재되어 있는 바와 같이 반응을 수행할 수 있다.

<229> H. 화학식 I[여기서, R은 $-\text{OR}^p(\text{R}^p \text{는 보호기(예: 알킬기, 아릴기, 알킬아릴기) 또는 중합체 수지(왕 수지 또는 2-클로로트리틸 클로라이드 수지)})]$ 의 화합물로부터 가수분해에 의한 보호기의 제거에 의해 화학식 I(여기서, R은 -OH임)의 화합물을 제조할 수 있다. 염기성 또는 산성 조건 하에서 표준 방법에 따라 가수분해를 수행할 수 있다.

<230> I. 당업자에게 공지된 방법에 따라 또는 실시예에 기재되어 있는 바와 같이, 펩티드 커플링 시스템(예: EDC, DCC, HBTU, TBTU 또는 PyBop 또는 DMF 중의 옥살릴클로라이드), 적당한 염기(예: 피리딘, DMAP, TEA 또는 DIPEA) 및 적당한 유기 용매(예: 디클로로메탄, 아세트ونی트릴 또는 DMF)의 존재 하에 화학식 HNR^aR^b 의 화합물과 화학식 I(여기서, R은 -OH임)의 화합물을 반응시킴으로써, 본 발명의 화학식 I(여기서, R은 NR^aR^b 임)의 화합물을 제조할 수 있다.

<231> J. 비활성 용매(예: 디클로로메탄) 중에서 산화제(예: m-클로로퍼옥시벤조산 또는 과산화수소)로 하기 화학식 XV의 화합물을 산화시킨 후, 최종적으로 보호기를 제거함으로써, 본 발명의 화학식 I[여기서, D는 $-\text{SO}_2\text{R}^d$ 또는 $-\text{SOR}^d(\text{R}^d \text{는 카테고리 A에서 정의한 바와 같음})]$ 의 화합물을 제조할 수 있다:



<232>

<233> 상기 화학식 XV 중, D', D'', u, n 및 A는 카테고리 A에서 정의한 바와 같고, X²는 $-\text{SOR}^d$ 또는 $-\text{SOR}^d(\text{R}^d \text{는 카테고리 A에서 정의한 바와 같음})]$ 이다. 표준 방법에 따라 반응을 수행할 수 있다.

- <234> 종래의 기법을 사용하여 반응 혼합물로부터 본 발명의 화합물을 분리시킬 수 있다.
- <235> 당업자는, 대안으로 그리고 일부 경우에 본 발명의 화합물을 수득하기 위하여 상이한 순서로 보다 편리한 방법, 개별 공정 단계를 수행할 수 있고/있거나, 전체 경로 중 상이한 단계에서 개별 반응을 수행할 수 있다(예: 특정 반응과 연관된 전술한 것과 상이한 중간체에 대한 화학적 변환을 수행할 수 있다)는 것을 이해할 수 있을 것이다.
- <236> 전술한 제조 방법 A-J 중 어느 하나에 있어서, 필요한 경우 Greene와 Wuts의 표준 문헌["Protective Groups in Organic Synthesis", 제2판(1991)]에 기재되어 있는 바와 같이 보호기 R^p 를 사용하여 히드록시기, 아미노기 또는 기타 반응성기를 보호할 수 있다. 또한, 보호기 R^p 는 수지(예: 왕 수지 또는 2-클로로트리틸 클로라이드 수지)일 수 있다. 전술한 임의의 반응 공정 전후에 작용기의 보호 및 탈보호가 일어날 수 있다. 당업자에게 주어진 기법에 따라 보호기를 제거할 수 있다.
- <237> 용어 "비활성 용매(inert solvent)"란 소정의 생성물의 수율에 악영향을 미치지 않는 방법으로 출발 물질, 시약, 중간체 또는 생성물과 반응하지 않는 용매를 의미한다.
- <238> 약제 제조
- <239> 본 발명의 화합물은 정상적으로 경구 투여, 비경구 투여, 정맥 주사, 근육 주사, 피하 주사 또는 기타 주사가 가능 방법, 박칼(buccal) 투여, 직장 투여, 질(vaginal) 투여, 경피 투여 및/또는 점막 투여 및/또는 흡입 투여에 의해, 약학적 허용 제형 내에 유리 산 또는 약학적 허용 유기 또는 무기 염기 부가 염으로서 활성 성분을 포함하는 약학 제제의 형태로 투여할 수 있다. 치료되어야 할 질환과 환자, 및 투여 경로에 따라, 다양한 용량으로 상기 약학 조성물을 투여할 수 있다.
- <240> 또한, 아테롬성 동맥경화증(예: 고혈압), 과지질혈증, 이상지질혈증, 당뇨병 및 비만증의 발육(development) 및 진행(progress)과 연관된 질환의 치료에 유용한 다른 치료제와 본 발명의 화합물을 배합할 수 있다. 인간의 치료에 적당한 본 발명의 화합물의 일일 용량은 약 0.001-10 mg/kg 체중, 바람직하게는 0.01-1 mg/kg 체중이다.
- <241> 본 발명의 또 다른 실시양태에 따라, 약학적 허용 보조제(adjuvant), 희석제 및/또는 담체와의 혼합물로서, 본 발명의 화합물 중 어느 하나 또는 이의 약학적 허용 유도체를 포함하는 약학 제제를 제공한다.
- <242> 약리적 특성
- <243> 본 발명의 화학식 (I)의 화합물은 인슐린에 대한 감소된 감응성 및 관련된 대사성 질환과 연관된 임상 질환의 예방 및/또는 치료에 유용하다. 상기 임상 질환으로는 인슐린 내성과 함께 나타나는 것을 특징으로 하는 복부 비만증, 동맥성 고혈압, 과인슐린혈증, 과혈당증, 제2형 당뇨병, 및 이상지질혈증을 들 수 있으나, 이들에 한정되는 것은 아니다. 아테롬형성성 지단백질 프로필, 표현형 B로 알려진 상기 이상지질혈증은 적당하게 상승된 비에스테르화 지방산, 상승된 초저밀도 지단백질(VLDL) 트리글리세리드가 풍부한 입자, 낮은 고밀도 지단백질(HDL) 입자 레벨 콜레스테롤, 및 작고 조밀한 저밀도 지단백질(LDL) 입자의 존재에 의해 특징지어진다. 본 발명의 화합물로 치료하면, 아테롬성 동맥경화증과 연관된 심혈관계 이환율 및 사망율이 저하될 것으로 기대된다. 상기 심혈관계 질병은 심근경색, 대뇌혈관 질환, 하지(lower extremity)의 말초 동맥 부전을 야기시키는 거대 혈관병증(macro-angiopathy)을 포함한다. 인슐린 감작 효과때문에, 본 발명의 화학식 I의 화합물은 또한 제2형 당뇨병의 발육을 저지하거나 지연시키고, 따라서 신장 질환, 망막 손상 및 사지의 말초혈관 질환을 야기시키는 거대 혈관병증과 같은 제1형 당뇨병에 있어서의 만성 과혈당증과 연관된 임상 질환의 진행을 감소시킬 것으로 기대된다. 더욱이, 본 발명의 화합물은 인슐린 내성과 연관된 심혈관계 이외의 각종 질환(예: 다낭성 난소 증후군)의 치료에 유용할 수 있다.

실시예

- <244> 각각 300, 400, 500 및 600 MHz의 ^1H 주파수, 및 각각 75, 100, 125 및 150 MHz의 ^{13}C 주파수에서 작동시켜, VARINA MERCURY 300 또는 Varian UNITY 플러스 400, 500 또는 600 분광계 상에서 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR 측정을 수행하였다. 델타(δ) 저울(scale) 상에서 측정하였다.
- <245> 특별히 언급하지 않는 한, 화학적 이동은 내부 표준물질로서의 용매와 함께 ppm으로 나타내었다.
- <246> IRS: 인슐린 내성 증후군

- <247> LDA: 리튬 디이소프로필아미드
- <248> LHMS: 리튬 헥사메틸디실릴아민
- <249> DMF: 디메틸포름아미드
- <250> DMAP: 디메틸아미노피리딘
- <251> DEAD: 디에틸 아조디카르복실레이트
- <252> ADDP: 아조디카르보닐 디피페리딘
- <253> EDC: 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드
- <254> DCC: 디시클로헥실카르보디이미드
- <255> HBTU: 0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
- <256> TBTU: 0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트
- <257> PyBop: 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트
- <258> TEA: 트리에틸아민
- <259> DIPEA: 디이소프로필에틸아민
- <260> TLC: 박층 크로마토그래피
- <261> THF: 테트라히드로푸란
- <262> Pd/C: 활성탄 상의 팔라듐
- <263> HOBt·xH₂O: 1-히드록시벤조트리아졸-수화물
- <264> DIBAH: 수소화다이소부틸알루미늄

<265> **실시예 1**

<266> **3-[4-벤질-3-({4-[(메틸설포닐)옥시]페네틸}옥시)페닐]-2-에톡시프로파노산**

<267> 반응 플라스크에 에틸 3-[4-벤질-3-({4-[(메틸설포닐)옥시]페네틸}옥시)페닐]-2-에톡시프로파노에이트(0.48g), LiOH(0.024 g), THF(10 ml), 에탄올(2 ml) 및 물(2 ml)을 가하였다. 실온에서 4시간 동안 용액을 교반하였다. 반응 플라스크에 황산수소칼륨 의 수용액(2 ml) 1M을 가하였다. 에틸 아세테이트에 의해 잔류물을 2회 추출하였다. 황산마그네슘에 의해 유기 상(相)을 건조시키고, 여과하였다. 용매를 증발시키고, 생성물을 단리시켰다(0.4 g).

<268> ¹³C-NMR(150 MHz, CDCl₃): 15.0, 35.2, 35.7, 37.2, 38.7, 65.8, 66.7, 68.2, 112.6, 121.6, 121.8, 125.7, 128.1, 128.2, 130.3, 130.5, 136.2, 138.1, 140.9, 147.7, 156.1, 175.5

<269> **실시예 2**

<270> **에틸 3-[4-벤질-3-({4-[(메틸설포닐)옥시]페네틸}옥시)페닐]-2-에톡시프로파노에이트**

<271> 반응 플라스크에 에틸 3-(4-벤질-3-히드록시페닐)-2-에톡시프로파노에이트(0.43 g), PEG 400(0.40 g) 및 2-부타논(25 ml)을 가하였다. 환류하면서, 반응 플라스크에 4시간 이상 2-(4-메틸설포닐옥시페닐)에틸메탄설포네이트(1.1 g)을 소량씩 가하였다. 용매를 증발시켰다. 디에틸 에테르와 물 사이에 잔류물을 분배시켰다. 물로 유기 상을 세척하고, 용매를 증발시켰다. 디에틸 에테르-석유 에테르의 혼합물로 조생성물을 플래시 크로마토그래피하고, 25-75 내지 50-50의 그라디언트 (gradient)로 생성물을 단리시켰다(0.5 g, 수율 46%).

<272> ¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃): 1.20(t, 3H), 1.25(t, 3H), 3.00(m, 2H), 3.10(m, 2H), 3.14(s, 3H), 3.39(m, 1H), 3.64(m 1H), 3.93(s, 2H), 4.03(m, 1H), 4.20(m, 4H), 6.80(m, 2H), 7.02(d, 1H), 7.17(m, 2H), 7.22(m, 3H), 7.29(m, 4H).

<273> **출발 물질 (a) 2-(4-메틸설포닐옥시페닐)에틸메탄설포네이트**

- <274> 디클로로메탄 중에 4-히드록시페닐 알콜(15 g; 0.108 몰)을 용해시켰다. 0 °C에서 트리에틸아민(27.3 g; 0.27 몰)을 가한 후, 디클로로메탄 중의 메탄설폰일 클로라이드(27.2 g; 0.239 몰)의 용액을 가하였다. 반응 혼합물의 온도를 실온이 되도록 한 후, 실온에서 교반하고, 이어서 TLC를 수행하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 물로 여과물을 세척하고, 상을 분리시키고, 황산나트륨으로 유기 상을 건조시키고, 진공에서 증발시켜 28 g(수율 88%)의 소정의 생성물을 수득하였다.
- <275> ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 2.85(s, 3H), 3.05(t, 2H), 3.15(s, 3H), 4.35(s, 2H), 7.2(dm, 2H), 7.25(dm, 2H).
- <276> ¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃): 34.8, 37.3, 69.6, 122.2, 130.5, 135.8, 148.1.
- <277> **실시예 3**
- <278> **이소프로필 3-[4-벤질-3-(4-메틸설폰닐)옥시]페닐]-2-에톡시프로판노에이트**
- <279> 반응 용기에 이소프로필 3-(4-벤질-3-히드록시페닐)-2-에톡시프로판노에이트(0.37 g), PEG 400(0.25 g) 및 2-부타논(5 ml)을 가하였다. 환류하면서, 5시간 이상 반응 혼합물에 2-(4-메틸설폰닐옥시페닐)에틸메탄설폰네이트(0.7 g) 및 탄산칼륨(0.44 g)을 소량씩 가하였다. 환류하면서 추가로 1시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 물과 에틸 에테르 사이에 용액을 분배시켰다. 황산나트륨으로 유기 상을 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 증발시켰다. 디에틸 에테르 및 석유 에테르로 크로마토그래피를 수행하여 0.34 g(수율 58%)의 생성물을 분리시켰다.
- <280> **출발 물질: 에틸 3-(4-벤질-3-히드록시페닐)-2-에톡시프로판노에이트**
- <281> 반응 플라스크에 에틸 (Z)-3-[4-벤질-3-(벤질옥시)페닐]-2-에톡시-2-프로판노에이트(2.1g), 활성탄 상의 팔라듐(0.1 g), 및 에틸 아세테이트(100 ml)를 가하였다. 실온 및 1 기압에서 밤새도록 수소화 반응을 수행하였다. 조생성물을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 디에틸 에테르 및 석유 에테르로 조물질을 크로마토그래피하고, 5-95 내지 20-80의 그래디언트로 용리하여 2개의 분획물(fraction)을 수득하였다. 분획물 1은 이소프로필 3-(4-벤질-3-히드록시페닐)-2-에톡시프로판노에이트를 함유하였고, 분획물 2는 0.67 g의 생성물을 함유하였다.
- <282> ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): 1.18(t, 3H), 1.22(t, 3H), 2.96(m, 2H), 3.39(m, 1H), 3.62(m, 1H), 3.96-4.05(m, 3H), 4.18(q, 2H), 6.70-6.80(m, 2H), 7.03(d, 1H), 7.17-7.34(m, 5H).
- <283> **(a) 에틸 (Z)-3-[4-벤질-3-(벤질옥시)페닐]-2-에톡시-2-프로판노에이트**
- <284> 반응 용기에 화합물 (b)(2.0 g), (1,2-디에톡시-2-옥소에틸)(트리페닐)포스포늄 클로라이드(3.4 g), 탄산칼륨(1.37 g) 및 이소프로필 알콜(60 ml)을 가하였다. 질소 대기 하에서 반응 혼합물을 환류시켰다. 고체 물질을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 디에틸 에테르 중에 조생성물을 용해시키고, 황산수소칼륨(1 M)으로 2회 세척하였다. 황산나트륨으로 에테르성(etheral) 용액을 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 디에틸 에테르 및 석유 에테르로 크로마토그래피를 행하고, HPLC 및 ¹H NMR에 따라서 몇몇 물질을 함유하는 분리된 생성물을 수득하였다. 그것은 시스 및 트랜스 이성질체, 및 일부 이소프로필 에스테르 화합물의 혼합물이었다. 다음 반응 단계로 조생성물(2.1 g)의 수소화 반응(실시예 4 참조)을 수행하였다.
- <285> ¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃): 1.37(t, 3H), 1.41(t, 3H), 4.01(q, 2H), 4.08(s, 2H), 4.34(q, 2H), 5.14(s, 2H), 5.18(s, 1H), 7.00(s, 1H), 7.15(d, 1H), 7.2-7.5(m, 10H), 7.61(s, 1H).
- <286> **(b) 4-벤질-3-(벤질옥시)벤즈알데히드**
- <287> 염화메틸렌(300 ml) 중에 피리디늄 클로로크로메이트(5.3 g)를 용해시켰다. 반응 용기에 염화메틸렌(25 ml) 중의 화합물 (c)(5.0 g)의 용액을 적가하였다. 실온에서 3시간 동안 용액을 교반하였다. 디에틸 에테르를 가하고, 형성된 침전물을 여과하였다. 용매를 증발시키고, 디에틸 에테르 및 석유 에테르로 조생성물을 크로마토그래피하고, 20-80의 그래디언트로 용리하여 5.0 g(수율 89%)의 생성물을 수득하였다.
- <288> ¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃): 4.11(s, 2H), 5.16(s, 2H), 7.20-7.27(m, 3H), 7.28-7.33(m, 3H), 7.34-7.45(m, 6H), 7.48(s, 1H), 9.26(s, 1H).
- <289> **(c) [4-벤질-3-(벤질옥시)페닐]메탄올**

- <290> 디에틸 에테르(100 ml) 중에 리튬 알루미늄 하이드라이드(1.56 g)을 용해시켰다. 실온에서 반응 용기에 디에틸 에테르(25 ml) 중의 화합물 (d)(6.2 g)의 용액을 적가하고, 1시간 동안 교반하였다. 30분 이상 물(1.5 ml), 수산화나트륨(10%, 1.5 ml) 및 물(4.5 ml)를 가하여 반응 혼합물을 급랭시켰다. 1시간 동안 반응 용기를 추가로 교반하였다. 고체 물질을 여과하고, 용매를 증발시키고, 생성물(5.07 g, 수율 89%)을 단리시켰다.
- <291> $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 4.04(s, 2H), 4.67(s, 2H), 5.09(s, 2H), 6.90(d, 1H), 7.00(s, 1H), 7.13(d, 1H), 7.18-7.42(m, 10H).
- <292> **(d) 메틸 4-벤질-3-(벤질옥시)벤조에이트**
- <293> 반응 플라스크에 메틸 4-벤질-3-히드록시벤조에이트(3.95 g), 브롬화벤질 (3.35 g), N-에틸-N,N-디이소프로필아민(3.2 g), 요오드화테트라부틸암모늄(0.6 g) 및 아세토니트릴(100 ml)을 가하였다. 질소 대기 하에서 밤새도록 용액을 환류시켰다. 반응을 완결하기 전에 브롬화벤질(1.0 g) 및 디이소프로필아민(1.0 g)을 가하고, 질소 대기 하에서 밤새도록 다시 환류시켰다. 용액을 증발시키고, 디에틸 에테르와 물 사이에 잔류물을 분배시켰다. 황산 나트륨으로 유기 상을 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발시켜 생성물(5.2 g, 수율 96%)을 수득하였다.
- <294> $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 3.94(s, 3H), 4.10(s, 2H), 5.15(s, 2H), 7.19-7.26(m, 3H), 7.44(m, 8H), 7.62-7.66(m, 2H).
- <295> 문헌[Erin Campbell, John J. Martin 및 Edward F. Kleinman, J. Org. Chem., 61, 4806 (1996)]에 기재되어 있는 방법에 따라 화합물 메틸 4-벤질-3-히드록시벤조에이트를 제조하였다. 사용된 석유 에테르의 끓는점은 40-60 °C이었다.
- <296> **실시예 4**
- <297> **3-[3-벤질-4-({4-[(메틸설포닐)옥시]페네틸}옥시)페닐]-2-에톡시프로파노산**
- <298> THF와 물의 혼합 용매(2:1) 중에 에틸 3-[3-벤질-4-({4-[(메틸설포닐)옥시]페네틸}옥시)페닐]-2-에톡시프로파노에이트(실시예 5)(0.23 g; 0.42 밀리몰)을 용해시키고, 수산화리튬(0.014 g; 0.59 밀리몰)을 가하고, 밤새도록 반응 혼합물을 교반하였다. 물을 가하고, THF를 증발시켰다. 묶은 염산으로 남아있는 물을 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 황산마그네슘으로 유기 상을 건조시켰다. 증발하여 0.15 g(70% 수율)의 생성물을 수득하였다.
- <299> $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.15(t, 3H), 2.90-2.97(m, 1H), 3.00-3.10(m, 3H), 3.12(s, 3H), 3.35-3.42(m, 1H), 3.56-3.65(m, 1H), 3.94(d, 2H), 4.03(q, 1H), 4.16(t, 2H), 6.79(d, 1H), 7.03(d, 1H), 7.07-7.11(m, 1H), 7.17-7.32(m, 9H), 9.36(bs, -COOH).
- <300> $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 15.3, 35.6, 36.3, 37.5, 38.2, 67.0, 68.7, 71.6, 80.0, 111.5, 122.4, 126.1, 128.5, 128.6, 129.1, 129.7, 130.9, 132.1, 138.5, 141.3, 148.1, 155.6, 176.8.
- <301> **실시예 4a**
- <302> **(2S 또는 2R)3-[3-벤질-4-({4-[(메틸설포닐)옥시]페네틸}옥시)페닐]-2-에톡시프로파노산**
- <303> THF와 물의 혼합 용매(2:1) 중에 에틸 (2S 또는 2R)3-[3-벤질-4-({4-[(메틸설포닐)옥시]페네틸}옥시)페닐]-2-에톡시프로파노에이트(0.044 g; 0.084 밀리몰)을 용해시키고, 1M 수산화리튬(1 ml)을 가하고, 밤새도록 반응 혼합물을 교반하였다. 물을 가하고, THF를 증발시켰다. 묶은 염산으로 남아있는 물을 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 황산마그네슘으로 유기 상을 건조시켰다. 증발하여 0.047 g(98% 수율)의 생성물을 수득하였다.
- <304> $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.14(t, 3H), 2.89-2.97(m, 1H), 3.00-3.10(m, 3H), 3.13(s, 3H), 3.35-3.44(m, 1H), 3.54-3.63(m, 1H), 3.93(d, 2H), 4.02(q, 1H), 4.16(t, 2H), 6.78(d, 1H), 7.01(d, 1H), 7.05-7.10(m, 1H), 7.13-7.22(m, 5H), 7.24-7.32(m, 4H).
- <305> $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 15.3, 35.6, 36.3, 37.5, 38.1, 67.1, 68.6, 80.0, 111.5, 122.2, 126.1, 128.5, 128.6, 129.0, 129.1, 129.8, 130.9, 132.1, 138.5, 141.3, 148.1, 155.6, 176.8.

<306> 실시예 4b

<307> (2R, 2S) 3-[3-벤질-4-({4-[(메틸설포닐)옥시]페네틸}옥시)페닐]-2-에톡시프로파노산

<308> THF와 물의 혼합 용매(2:1) 중에 에틸 (2R, 2S) 3-[3-벤질-4-({4-[(메틸설포닐)옥시]페네틸}옥시)페닐]-2-에톡시프로파노에이트(0.047 g; 0.090 밀리몰)을 용해시키고, 1M 수산화리튬(1 ml)을 가하고, 밤새도록 반응 혼합물을 교반하였다. 물을 가하고, THF를 증발시켰다. 물은 염산으로 남아있는 물을 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 황산마그네슘으로 유기 상을 건조시켰다. 증발하여 0.039 g(83% 수율)의 생성물을 수득하였다.

<309> $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.15(t, 3H), 2.90-2.97(m, 1H), 3.01-3.10(m, 3H), 3.13(s, 3H), 3.35-3.43(m, 1H), 3.56-3.65(m, 1H), 3.93(d, 2H), 4.03(q, 1H), 4.16(t, 2H), 6.79(d, 1H), 7.03(d, 1H), 7.06-7.11(m, 1H), 7.14-7.23(m, 5H), 7.25-7.33(m, 4H).

<310> $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 15.3, 35.8, 36.3, 37.5, 38.2, 67.0, 68.7, 80.1, 111.5, 122.2, 126.1, 128.5, 128.6, 129.1, 129.2, 129.7, 130.9, 132.1, 138.5, 141.3, 148.1, 155.6, 176.8.

<311> 실시예 5

<312> 에틸 3-[3-벤질-4-({4-[(메틸설포닐)옥시]페네틸}옥시)페닐]-2-에톡시프로파노에이트

<313> 2-부탄논(20 ml) 중에 에틸 3-(3-벤질-4-히드록시페닐)-2-에톡시프로파노에이트(0.50 g, 3.73 밀리몰) 및 4-{2-[(메틸설포닐)옥시]에틸}페닐 메탄설포네이트 (2.20 g, 7.46 밀리몰)을 용해시켰다. 혼합물에 폴리에틸렌글리콜 400(0.20 g) 및 무수 탄산칼륨(0.78 g, 5.59 밀리몰)을 가하였다. 16시간 동안 환류하면서 교반 후, HPLC를 사용하여 모든 출발 물질이 소비되었는지 검사하였다. 물로 혼합물을 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 암모늄 아세테이트 완충액 (pH 7) 중의 아세토니트릴(60-80%)을 이동상으로 사용하여 제조용 HPLC(Kromasil C8, 10 μm , 50 \times 500 mm)로 조생성물을 정제하여 0.71 g(36% 수율)의 소정의 생성물을 수득하였다.

<314> $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.17(t, 3H), 1.24(t, 3H), 2.93-2.97(m, 2H), 3.08(t, 2H), 3.12(s, 3H), 3.32-3.40(m, 1H), 3.57-3.65(m, 1H), 3.90-4.00(m, 3H), 4.12-4.20(m, 4H), 6.79(d, 1H), 7.02(d, 1H), 7.07-7.11(m, 1H), 7.15-7.33(m, 9H).

<315> $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 14.5, 15.4, 35.6, 36.3, 37.5, 38.8, 61.0, 66.4, 68.7, 71.3, 80.6, 111.5, 122.2, 126.1, 128.5, 128.6, 129.1, 129.5, 129.6, 130.9, 132.0, 138.5, 141.4, 148.1, 155.5, 172.8.

<316> 출발 물질 (a): 에틸 3-(3-벤질-4-히드록시페닐)-2-에톡시프로파노에이트

<317> Pd/C(5%)를 촉매로 사용하여 대기압에서 메탄올(50 ml) 중에 화합물 (b)(0.88 g, 2.11 밀리몰)을 수소화하였다. 셀라이트를 통해 혼합물을 여과하고, 진공에서 증발시켜 0.61 g(86% 수율)의 소정의 생성물을 수득하였다.

<318> $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.19(t, 3H), 1.23(t, 3H), 2.97(d, 2H), 3.35-3.45(m, 1H), 3.59-3.69(m, 1H), 4.00(s, 2H), 4.03(t, 1H), 4.11-4.21(m, 2H), 5.93(bs, -OH), 6.70(d, 1H), 6.95-7.02(m, 2H), 7.19-7.35(m, 5H).

<319> $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 14.5, 15.3, 36.3, 38.8, 61.3, 66.5, 80.8, 115.8, 126.3, 127.4, 128.6, 128.7, 128.9, 129.1, 132.1, 140.9, 153.1, 173.3.

<320> (b) 에틸 (E)-3-[3-벤질-4-(벤질옥시)페닐]-2-에톡시-2-프로파노에이트

<321> 이소프로판올(100 ml) 중에 화합물 (c) 및 (1,2-디에톡시-2-옥소에틸)(트리페닐)포스포늄 클로라이드(2.89 g, 6.74 밀리몰)를 용해시키고, 무수 탄산칼륨 (1.24 g, 9.00 밀리몰)을 가하고, 밤새도록 혼합물을 환류시켰다. 침전물을 여과하고, 진공에서 용매를 증발시켰다. 암모늄 아세테이트 완충액 (pH 7) 중의 아세토니트릴(50-70%)을 이동상으로 사용하여 제조용 HPLC(Kromasil C8, 10 μm , 50 \times 500 mm)로 조생성물을 정제하여 0.88 g(46% 수율)의 소정의 생성물을 수득하였다.

<322> $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.29(t, 3H), 1.37(t, 3H), 3.93(q, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.29(q, 2H), 5.11(s, 2H), 6.90-6.95(m, 2H), 7.18-7.41(m, 10H), 7.62-7.66(m, 2H).

<323> **(c) 3-벤질-4-(벤질옥시)벤즈알데히드**

<324> 디클로로메탄(100 ml) 중의 피리디늄 클로로크로메이트 혼합물에 화합물 (d) (2.27 g, 7.46 밀리몰)을 가하였다. 1시간 동안 반응 혼합물을 교반한 후, 에테르로 급랭시켰다. 침전물을 여과하고, 진공에서 용매를 증발시켰다. 디클로로메탄을 용리액으로 사용하여 크로마토그래피를 수행함으로써 2.1 g(84% 수율)의 소정의 생성물을 수득하였다.

<325> $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.07(s, 2H), 5.17(s, 2H), 7.03(d, 1H), 7.18-7.42(m, 7H), 7.71(d, 1H), 7.73-7.78(m, 1H), 9.87(s, 1H).

<326> **(d) [3-벤질-4-(벤질옥시)페닐]메탄올**

<327> 에테르(100 ml) 중의 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.75 g, 19.87 밀리몰) 혼합물에 디에틸 에테르(20 ml) 중의 화합물 (e)(2.25 g, 6.08 밀리몰)을 적가하였다. 1시간 동안 혼합물을 교반한 후, 5M NaOH(2 ml)와 물(1 ml)로 급랭시켰다. 10분 동안 혼합물을 환류시킨 후, 침전물을 여과하고, 황산마그네슘으로 용매를 건조시키고, 진공에서 증발시켜 1.67 g(81% 수율)의 소정의 생성물을 수득하였다.

<328> $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.47(bs, -OH), 4.06(s, 2H), 4.60(s, 2H), 5.09(s, 2H), 6.93(d, 1H), 7.15-7.40(m, 12H).

<329> **(e) 메틸 3-벤질-4-(벤질옥시)벤조에이트**

<330> 아세토니트릴(10 ml) 중에 메틸 3-벤질-4-히드록시벤조에이트(J. Amer의 문헌[Chem. Soc.(1974) 96, 22120-22129]에 기재되어 있는 방법에 따라 제조함)를 용해시키고, 브롬화벤질(1.22 g, 7.12 밀리몰)과 무수 탄산칼륨(1.34 g, 9.70 밀리몰)을 가하였다. 밤새도록 혼합물을 교반하고, 침전물을 여과시키고, 진공에서 용매를 증발시켰다. 에틸 아세테이트 중에 잔류물을 용해시켰다. 황산마그네슘으로 유기 상을 건조시켰다. 증발하여 2.25 g(94% 수율)의 소정의 생성물을 수득하였다.

<331> $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.88(s, 2H), 4.05(s, 2H), 5.12(s, 2H), 6.94(d, 1H), 7.17-7.39(m, 10H), 7.88-7.95(m, 2H).

<332> **실시예 5a**

<333> **에틸 (2S 또는 2R)-3-[3-벤질-4-({4-[(메틸설포닐)옥시]페네틸}옥시)페닐]-2-에톡시프로파노에이트**

<334> 92:6:2 비율의 이소헥산, 이소프로판올 및 메탄올을 이동상으로 사용하는 키랄 제조용 HPLC(Chiralpak AD 250 × 50 mm)를 사용하여, 에틸 3-[3-벤질-4-({4-[(메틸설포닐)옥시]페네틸}옥시)페닐]-2-에톡시프로파노에이트(0.40 g; 0.76 밀리몰)의 라세미체를 분리함으로써, 0.11 g(28% 수율)의 순수한(97% ee) 거울상 이성질체 생성물을 수득하였다.

<335> $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.16(t, 3H), 1.23(t, 3H), 2.91-2.97(m, 2H), 3.08(t, 2H), 3.14(s, 3H), 3.31-3.40(m, 1H), 3.57-3.65(m, 1H), 3.88-4.00(m, 3H), 4.12-4.21(m, 4H), 6.79(d, 1H), 7.02(d, 1H), 7.06-7.11(m, 1H), 7.14-7.34(m, 9H).

<336> $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 14.5, 15.4, 35.6, 36.3, 37.5, 38.8, 61.1, 66.4, 68.7, 80.7, 111.5, 122.2, 126.1, 128.5, 128.6, 129.1, 129.5, 129.6, 130.9, 132.0, 138.5, 141.4, 148.1, 155.5, 172.8.

<337> **실시예 5b**

<338> **에틸 (2R 또는 2S)-3-[3-벤질-4-({4-[(메틸설포닐)옥시]페네틸}옥시)페닐]-2-에톡시프로파노에이트**

<339> 92:6:2 비율의 이소헥산, 이소프로판올 및 메탄올을 이동상으로 사용하는 키랄 제조용 HPLC(Chiralpak AD 250 × 50 mm)를 사용하여, 에틸 3-[3-벤질-4-({4-[(메틸설포닐)옥시]페네틸}옥시)페닐]-2-에톡시프로파노에이트(0.40 g; 0.76 밀리몰)의 라세미체를 분리함으로써, 0.11 g(30% 수율)의 순수한(99% ee) 거울상 이성질체 생성

물을 수득하였다.

<340> $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.17(t, 3H), 1.24(t, 3H), 2.91-2.97(m, 2H), 3.08(t, 2H), 3.13(s, 3H), 3.30-3.40(m, 1H), 3.57-3.65(m, 1H), 3.89-4.00(m, 3H), 4.12-4.20(m, 4H), 6.79(d, 1H), 7.02(d, 1H), 7.06-7.11(m, 1H), 7.14-7.23(m, 5H), 7.24-7.33(m, 4H).

<341> $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 14.5, 15.4, 35.6, 36.3, 37.5, 38.8, 61.0, 66.4, 68.7, 80.6, 111.5, 122.2, 126.1, 128.5, 128.6, 129.1, 129.5, 129.6, 130.9, 132.0, 138.5, 141.4, 148.1, 155.5, 172.8.

<342> 실시예 6

<343> **3-[3-tert-부틸-4-(2-{4-[(메틸설포닐)옥시]페닐}에톡시)페닐]-2-에톡시프로파노산**

<344> THF와 물(2:1)의 혼합 용매 중에 에틸 3-[3-tert-부틸-4-(2-{4-[(메틸설포닐)옥시]페닐}에톡시)페닐]-2-에톡시프로파노산을 용해시키고, 0.1M 수산화리튬(2 ml)을 가하고, 밤새도록 반응 혼합물을 교반하였다. 물을 가하고, THF를 증발시켰다. 묽은 염산으로 남아있는 물을 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 황산마그네슘으로 유기 상을 건조시켰다. 증발하여 0.019 g(80% 수율)의 생성물을 수득하였다.

<345> $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.20(t, 3H), 1.31(s, 9H), 2.94-3.00(m, 1H), 3.05-3.10(m, 1H), 3.14(s, 3H), 3.20(t, 2H), 3.40-3.48(m, 1H), 3.59-3.67(m, 1H), 4.05(dd, 1H), 4.24(t, 2H), 6.80(d, 1H), 7.06(dd, 1H), 7.17(d, 1H), 7.25-7.29(m, 2H), 7.38(d, 2H).

<346> $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 15.4, 30.0, 35.0, 35.7, 37.5, 38.4, 67.1, 68.6, 80.2, 112.0, 122.3, 128.0, 128.4, 128.6, 130.9, 138.4, 148.2, 156.6, 173.0.

<347> 실시예 7

<348> **에틸 3-[3-tert-부틸-4-(2-{4-[(메틸설포닐)옥시]페닐}에톡시)페닐]-2-에톡시프로파노에이트**

<349> 2-부탄논(4 ml) 중에 에틸 3-(3-tert-부틸-4-히드록시페닐)-2-에톡시프로파노에이트(0.15 g, 0.44 밀리몰) 및 4-{2-[(메틸설포닐)옥시]에틸}페닐 메탄설포네이트(0.26 g, 0.89 밀리몰)를 용해시켰다. 혼합물에 폴리에틸렌글리콜 400(0.05 g) 및 무수 탄산칼륨(0.092 g, 0.67 밀리몰)을 가하였다. 16시간 동안 환류하면서 교반 후, HPLC를 사용하여 모든 출발 물질이 소비되었는지를 검사하였다. 물로 혼합물을 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 암모늄 아세테이트 완충액(pH 7) 중의 아세토니트릴(40-80%)을 이동상으로 사용하는 제 조용 HPLC(Kromasil C8, 7 μm , 50 \times 250 mm)로 조생성물을 정제함으로써, 0.048 g(22%의 수율)의 소정의 생성물을 수득하였다.

<350> $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.18(t, 3H), 1.24(t, 3H), 1.30(s, 9H), 2.94(d, 2H), 3.12(s, 3H), 3.18(t, 2H), 3.30-3.42(m, 1H), 3.56-3.67(m, 1H), 4.17(t, 2H), 4.22(t, 2H), 6.77(d, 1H), 7.04(dd, 1H), 7.15(d, 1H), 7.23-7.29(m, 2H), 7.34-7.40(m, 2H).

<351> $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 14.6, 15.5, 30.1, 35.1, 35.8, 37.5, 39.1, 61.1, 66.5, 68.8, 80.8, 111.9, 122.2, 127.7, 128.3, 129.1, 130.8, 137.8, 138.4, 148.1, 156.4, 172.9.

<352> **출발 물질: 에틸 3-(3-tert-부틸-4-히드록시페닐)-2-에톡시프로파노에이트**

<353> Pd/C(5%)를 촉매로 사용하여 대기압 하의 에틸 아세트(10 ml) 중에서 에틸 (2Z)-3-[4-(벤질옥시)-3-tert-부틸페닐]-2-에톡시아크릴레이트(0.24 g, 0.56 밀리몰)를 수소화하였다. 셀라이트를 통해 혼합물을 여과하고, 진공에서 증발시켜 0.15 g(81% 수율)의 소정의 생성물을 수득하였다.

<354> $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.19(t, 3H), 1.24(t, 3H), 1.41(s, 9H), 2.95(d, 2H), 3.33-3.43(m, 1H), 3.58-3.67(m, 1H), 4.00(t, 1H), 4.11-4.22(m, 2H), 5.30(-OH), 6.59(d, 1H), 6.94(dd, 1H), 7.13(d, 1H).

<355> **에틸 (2Z)-3-[4-(벤질옥시)-3-tert-부틸페닐]-2-에톡시아크릴레이트**

<356> 무수 테트라히드로푸란(10 ml) 중에 4-(벤질옥시)-2-tert-부틸벤즈알데히드(0.66 g, 2.44 밀리몰) 및 에틸 에

톡시아세테이트(0.39 g, 2.93 밀리몰)을 용해시키고, -20 °C로 냉각시켰다. 무수 테트라히드로푸란(1 ml) 중에 용해된 tert-부톡시드(0.33 g, 2.93 밀리몰)을 서서히 가하고, -20 °C에서 밤새도록 반응 혼합물을 교반하였다. 아세트산(0.19 g, 3.18 밀리몰)으로 반응 혼합물을 급랭시켰다. 조생성물을 분리하고, 톨루엔 중에 재용해시키고, 딘-스타크 장치 내에서 p-톨루엔설폰산 (0.05 g, 3.18 밀리몰)과 함께 밤새도록 환류시켜 물을 분리하였다. 용액을 냉각시키고, 탄산수소나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 암모늄 아세테이트 완충액(pH 7) 중의 아세트니트릴(50-100%)을 이동상으로 사용하는 제조용 HPLC(Kromasil C8, 7 μ m, 50 \times 250 mm)로 조생성물을 정제함으로써, 0.26 g(25%의 수율)의 에틸 (2Z)-3-[4-(벤질옥시)-3-tert-부틸페닐]-2-에톡시아크릴레이트를 수득하였다.

<357> $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.40(t, 3H), 1.42(t, 3H), 1.45(s, 9H), 4.01(q, 2H), 4.32(q, 2H), 5.18(s, 2H), 6.96(d, 1H), 7.01(s, 1H), 7.33-7.51(m, 5H), 7.66(dd, 1H), 7.85(d, 1H).

<358> 실시예 8

<359> 3-[3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-(2-{4-[(메틸설포닐)옥시]페닐}에톡시)페닐]-2-에톡시프로파노산

<360> THF와 물(2:1)의 혼합 용매 중에 에틸 3-[3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-(2-{4-[(메틸설포닐)옥시]페닐}에톡시)페닐]-2-에톡시프로파노에이트(0.036 g, 0.100 밀리몰)을 용해시키고, 0.1 M 수산화리튬(1 ml)을 가하고, 밤새도록 반응 혼합물을 교반하였다. 물을 가하고, THF를 증발시켰다. 묶은 염산으로 남아있는 물을 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 황산마그네슘으로 유기 상을 건조시켰다. 증발시켜 0.012 g(52% 수율)의 생성물을 수득하였다.

<361> $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.19(t, 3H), 1.55(s, 9H), 2.90-2.98(m, 1H), 3.05-3.11(m, 1H), 3.12-3.17(m, 1H), 3.42-3.52(m, 1H), 3.56-3.65(m, 1H), 4.08(q, 1H), 4.21(t, 2H), 6.74(d, 1H), 6.83(dd, 1H), 6.92(s, 1H), 7.24-7.29(m, 2H), 7.31(m, 2H), 7.99(-NH).

<362> 실시예 9

<363> 에틸 3-[3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-(2-{4-[(메틸설포닐)옥시]페닐}에톡시)페닐]-2-에톡시프로파노에이트

<364> 2-부타논(10 ml) 중에 에틸 3-{3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-히드록시페닐}-2-에톡시프로파노에이트(0.16 g, 0.44 밀리몰) 및 4-{2-[(메틸설포닐)옥시]에틸}페닐 메탄설포네이트(0.26 g, 0.88 밀리몰)를 용해시켰다. 혼합물에 폴리에틸렌글리콜 400(0.05 g) 및 무수 탄산칼륨(0.092 g, 0.66 밀리몰)을 가하였다. 16시간 동안 환류 하면서 교반 후, HPLC를 사용하여 모든 출발 물질이 소비되었는지를 검사하였다. 물로 혼합물을 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 암모늄 아세테이트 완충액(pH 7) 중의 아세트니트릴(60-80%)을 이동상으로 사용하는 제조용 HPLC(Kromasil C8, 7 μ m, 50 \times 250 mm)로 조생성물을 정제함으로써, 0.052 g(21%의 수율)의 소정의 생성물을 수득하였다.

<365> $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.17(t, 3H), 1.24(t, 3H), 2.93-2.97(m, 2H), 3.08(t, 2H), 3.12(s, 3H), 3.32-3.40(m, 1H), 3.57-3.65(m, 1H), 3.90-4.00(m, 3H), 4.12-4.20(m, 4H), 6.79(d, 1H), 7.02(d, 1H), 7.07-7.11(m, 1H), 7.15-7.33(m, 9H).

<366> $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 14.5, 15.4, 28.7, 35.4, 37.6, 39.2, 61.1, 66.4, 69.1, 80.5, 80.6, 111.1, 119.2, 122.5, 123.7, 128.3, 130.5, 137.9, 145.4, 148.3, 152.9, 172.8.

<367> 표준 물질: 에틸 3-[3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-히드록시페닐]-2-에톡시프로파노에이트

<368> THF(10 ml) 중에 에틸 3-(3-아미노-4-히드록시페닐)-2-에톡시프로파노에이트(0.25 g, 0.92 밀리몰)을 용해시키고, 0 °C로 냉각시켰다. 디-tert-부틸디카르보네이트(0.22 g, 1.01 밀리몰)을 가하고, 반응 혼합물의 온도가 실온이 되도록 한 후, 실온에서 밤새도록 교반하였다. 물을 가하고, THF를 증발시키고, 에틸 아세테이트로 수상(水相)을 추출하였다. 황산마그네슘으로 유기 상을 건조시켰다. 메탄올과 염화에틸렌의 혼합 용매를 0-4%로 그 래디언트 용리시켜 조생성물의 크로마토그래피를 수행함으로써, 0.16 g(46% 수율)의 생성물을 수득하였다.

<369> $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.21(t, 3H), 1.27(t, 3H), 1.57(s, 9H), 2.90-3.00(m, 2H), 3.34-3.44(m, 1H),

3.60-3.68(m, 1H), 4.01(t, 1H), 4.20(q, 2H), 6.74(s, 1H), 6.85-6.95(dd, 2H), 7.09(s, 1H), 8.07(-NH).

<370> **에틸 3-(3-아미노-4-히드록시페닐)-2-에톡시프로파노에이트**

<371> Pd/C(5%)를 촉매로 사용하여 대기압 하의 에틸 아세테이트(10 ml) 중에서 에틸 (2Z)-3-[4-(벤질옥시)-3-니트로페닐]-2-에톡시아크릴레이트(0.83 g, 1.57 밀리몰)을 수소화하였다. 셀라이트를 통해 혼합물을 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 암모늄 아세테이트 완충액(pH 7) 중의 아세토니트릴(0-60%)을 이동상으로 사용하는 제조용 HPLC(Kromasil C8, 7 μ m, 50 \times 250 mm)로 조생성물을 정제함으로써, 0.052 g(13%의 수율)의 소정의 생성물을 수득하였다.

<372> $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.17(t, 3H), 2.87(d, 2H), 3.33-3.43(m, 1H), 3.53-3.66(m, 1H), 4.00(t, 1H), 4.10-4.22(m, 1H), 4.58(-NH₂), 6.47-6.52(m, 1H), 6.56-6.68(m, 2H).

<373> **에틸 (2Z)-3-[4-(벤질옥시)-3-니트로페닐]-2-에톡시아크릴레이트**

<374> 무수 테트라히드로푸란(20 ml) 중에 4-(벤질옥시)-3-니트로벤즈알데히드(4.12 g, 14.4 밀리몰) 및 에틸 에톡시아세테이트(2.29 g, 17.3 밀리몰)을 용해시키고, -20 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시켰다. 무수 테트라히드로푸란(10 ml) 중에 용해된 칼륨 tert-부톡사이드(1.94 g, 17.3 밀리몰)을 서서히 가하고, -20 $^{\circ}\text{C}$ 에서 밤새도록 반응 혼합물을 교반하였다. 아세트산(1.3 g, 21.7 밀리몰)으로 반응 혼합물을 급랭시켰다. 조생성물을 분리하고, 톨루엔 중에서 재용해시키고, 딘-스타크 장치 내에서 p-톨루엔설폰산(0.25 g, 1.44 밀리몰)과 함께 밤새도록 환류시켜 물을 분리하였다. 용액을 냉각시키고, 탄산수소나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 염화메틸렌으로 조생성물을 크로마토그래피하여 0.85 g(11% 수율)의 에틸 (2Z)-3-[4-(벤질옥시)-3-니트로페닐]-2-에톡시아크릴레이트를 수득하였다.

<375> $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.25(t, 3H), 1.30(t, 3H), 3.56-3.70(m, 1H), 3.70-3.85(m, 1H), 4.20-4.32(m, 2H), 4.93(s, 1H), 5.39(s, 2H), 7.18(d, 1H), 7.35-7.50(m, 5H), 8.31(dd, 1H), 8.65(d, 1H).

<376> **실시예 10**

<377> **2-에톡시-3-{4-[2-(4-히드록시페닐)에톡시]-3-메틸페닐}프로파노산**

<378> THF 중에 에틸 2-에톡시-3-[3-메틸-4-(2-{4-[(메틸설포닐)옥시]페닐}에톡시)페닐]프로파노에이트(0.150 g, 0.330 밀리몰)을 용해시켰다. 5 M 수산화나트륨(10 당량)을 가하고, 밤새도록 반응 혼합물을 교반하였다. 물을 가하고, THF를 증발시켰다. 묽은 염산으로 남아있는 물을 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 황산마그네슘으로 유기 상을 건조시켰다. 암모늄 아세테이트 완충액(pH 7) 중의 아세토니트릴(20-100%)을 이동상으로 사용하는 제조용 HPLC(Kromasil C8, 7 μ m, 50 \times 250 mm)로 조생성물을 정제함으로써, 0.012 g(8%의 수율)의 소정의 생성물을 수득하였다.

<379> $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.21(t, 3H), 2.20(s, 3H), 2.91-2.98(m, 1H), 3.02-3.09(m, 3H), 3.43-3.51(m, 1H), 3.59-3.67(m, 1H), 4.08(q, 1H), 4.13(t, 2H), 6.73(d, 1H), 6.81(d, 2H), 7.00-7.05(m, 2H), 7.16-7.20(d, 2H).

<380> **실시예 11**

<381> **에틸 2-에톡시-3-[3-메틸-4-(2-{4-[(메틸설포닐)옥시]페닐}에톡시)페닐]프로파노에이트**

<382> 2-부타논(10 ml) 중에 에틸 2-에톡시-3-(4-히드록시-3-메틸페닐)프로파노에이트(0.27 g, 1.05 밀리몰) 및 4-{2-[(메틸설포닐)옥시]에틸}페닐 메탄설포네이트(0.62 g, 2.11 밀리몰)를 용해시켰다. 혼합물에 폴리에틸렌글리콜 400(0.20 g) 및 무수 탄산칼륨(0.22 g, 1.58 밀리몰)을 가하였다. 16시간 동안 환류하면서 교반 후, HPLC를 사용하여 모든 출발 물질이 소비되었는지를 검사하였다. 물로 혼합물을 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 암모늄 아세테이트 완충액(pH 7) 중의 아세토니트릴(60-80%)을 이동상으로 사용하는 제조용 HPLC(Kromasil C8, 7 μ m, 50 \times 250 mm)로 조생성물을 정제함으로써, 0.28 g(54%의 수율)의 소정의 생성물을 수득하였다.

<383> $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.18(t, 3H), 1.24(t, 3H), 2.16(s, 3H), 2.92(d, 2H), 3.08-3.14(m, 5H), 3.32-3.42(m, 1H), 3.55-3.65(m, 1H), 3.98(t, 3H), 4.10-4.21(m, 4H), 6.68-6.73(m, 1H), 6.98-7.03(m, 2H),

7.19-7.26(m, 2H), 7.32-7.38(m, 2H).

<384> ^{13}C -NMR(100 MHz, CDCl_3): δ 14.5, 15.4, 16.5, 35.6, 37.5, 38.8, 61.0, 66.4, 68.5, 80.7, 111.0, 122.1, 126.7, 127.8, 129.3, 130.9, 132.1, 138.6, 148.2, 155.8, 172.9.

<385> **표준 물질: 에틸 2-에톡시-3-(4-히드록시-3-메틸페닐)프로파노에이트**

<386> Pd/C(5%)를 촉매로 사용하여 대기압 하의 메탄올 중에서 에틸 (2Z)-3-[4-(벤질옥시)-3-메틸페닐]-2-에톡시아크릴레이트(0.83 g, 2.40 밀리몰)을 수소화하였다. 셀라이트를 통해 혼합물을 여과하고, 진공에서 증발시켜 0.54 g(88% 수율)의 소정의 생성물을 수득하였다.

<387> ^1H -NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 1.19(t, 3H), 1.25(t, 3H), 2.24(s, 3H), 2.93(d, 2H), 3.33-3.42(m, 1H), 3.57-3.67(m, 1H), 3.98(t, 1H), 4.18(q, 2H), 6.69(d, 1H), 6.96(dd, 1H), 7.01(s, 1H).

<388> **에틸 (2Z)-3-[4-(벤질옥시)-3-메틸페닐]-2-에톡시아크릴레이트**

<389> 무수 THF(10 ml) 중에 4-(벤질옥시)-3-메틸벤즈알데히드(2.36 g, 10.2 밀리몰) 및 에틸 에톡시아세테이트(1.62 g, 12.3 밀리몰)을 용해시키고, -20 °C로 냉각시켰다. 무수 테트라히드로푸란(1 ml) 중에 용해된 칼륨 tert-부톡시드(1.38 g, 12.3 밀리몰)을 서서히 가하고, -20 °C에서 밤새도록 반응 혼합물을 교반하였다. 아세트산(0.80 g, 13.3 밀리몰)으로 반응 혼합물을 급랭시켰다. 조생성물을 분리하고, 톨루엔 중에서 재용해시키고, 딤-스타크 장치 내에서 p-톨루엔설폰산(0.18 g, 1.0 밀리몰)과 함께 밤새도록 환류시켜 물을 분리하였다. 용액을 냉각시키고, 탄산수소나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 암모늄 아세테이트 완충액(pH 7) 중의 아세토니트릴(50-100%)를 이동상으로 사용하는 제조용 HPLC(Kromasil C8, 10 μm , 50 \times 250 mm)로 조생성물을 정제함으로써, 0.86 g(25% 수율)의 에틸 (2Z)-3-[4-(벤질옥시)-3-메틸페닐]-2-에톡시아크릴레이트를 수득하였다.

<390> ^1H -NMR(500 MHz, CDCl_3): δ 1.41(t, 3H), 1.43(t, 3H), 2.34(s, 3H), 4.03(q, 2H), 4.34(q, 2H), 5.17(s, 2H), 6.92(d, 1H), 7.00(s, 1H), 7.36-7.52(m, 5H), 7.66-7.71(m, 2H).

<391> **실시예 12**

<392> **3-[3-벤질-4-(2-{4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]페닐}에톡시)페닐]-2-에톡시프로파노산**

<393> THF(10 ml), 에탄올(2 ml) 및 물(2 ml)의 혼합물에 에틸 3-[3-벤질-4-(2-{4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]페닐}에톡시)페닐]-2-에톡시프로파노에이트(0.3g, 0.5 밀리몰) 및 수산화리튬(0.015 g, 0.6 밀리몰)을 가하였다. 실온에서 5시간 동안 교반 후, 포화 황산수소칼륨으로 pH 3으로 혼합물을 산성화하였다. 물을 가하고, 에틸 아세테이트로 혼합물을 추출하였다. 유기층을 분리하고 증발시켰다. 이소옥탄/에틸 아세테이트/메탄올(10:10:1)을 사용하여 실리카 겔 상에서 잔류물을 정제하였다. 이로써, 70 mg(0.1 밀리몰)의 표제 화합물을 수득하였다.

<394> ^1H -NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 1.12(t, 3H), 1.53(s, 9H), 2.9(m, 1H), 3.02(m, 3H), 3.35(m, 1H), 3.57(m, 1H), 3.92(m, 1H), 4.0(m, 2H), 4.11(t, 2H), 6.58(bs, 1H), 7.0(s, 1H), 7.04(d, 1H), 7.13-7.31(m, 9H).

<395> ^{13}C -NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 15.2, 28.6, 35.5, 36.2, 38.1, 67.0, 69.1, 80.1, 125.9, 128.4, 128.8, 129.1, 129.7, 129.9, 131.8, 133.5, 136.9, 141.3, 175.5.

<396> **실시예 13**

<397> **에틸 3-[3-벤질-4-(2-{4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]페닐}에톡시)페닐]-2-에톡시프로파노에이트**

<398> 2-부타논(30 ml) 중에 에틸 3-(3-벤질-4-히드록시페닐)-2-에톡시프로파노에이트(2 g, 6 밀리몰) 및 2-{4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]페닐}에틸 4-메틸벤젠설포네이트(3.6 g, 9 밀리몰)를 용해시켰다. PEG 400(0.8 g) 및 탄산칼륨(2.6 g, 19 밀리몰)을 가하고, 8시간 동안 혼합물을 환류시켰다. 물을 가하고, 유기층을 분리하고, 증발시켰다. 이소옥탄/에틸 아세테이트(2:1)을 사용하여 실리카 겔 상에서 잔류물을 정제함으로써, 0.38 g(0.7 밀리몰)의 표제 생성물을 수득하였다.

<399> ^1H -NMR(600 MHz, CDCl_3): δ 1.12(t, 3H), 1.18(t, 3H), 1.5(s, 9H), 2.88(m, 2H), 2.98(m, H), 3.31(m, 1H),

3.55(m, 1H), 3.9(m, 3H), 4.09(m, 3H), 4.26(m, 1H), 6.45(bs, 1H), 6.73(d, 1H), 6.96(s, 1H), 7.04(d, 1H), 7.14-7.32(m, 9H).

<400> ^{13}C -NMR(600 MHz, CDCl_3): δ 14.4, 15.3, 25.7, 28.6, 30.3, 34.6, 35.5, 36.2, 38.7, 61.0, 66.4, 69.1, 80.6, 111.4, 118.9, 125.9, 127.4, 128.4, 129.1, 131.8, 133.4, 136.9, 141.4, 155.5, 172.8.

<401> 실시예 14

<402> 2-에톡시-3-[4-메톡시-3-(2-{4-[(메틸설포닐)옥시]페닐}에톡시)페닐]프로파노산

<403> 둥근 바닥 플라스크 내의 THF(5.0 ml) 중에 에틸 2-에톡시-3-[4-메톡시-3-(2-{4-[(메틸설포닐)옥시]페닐}에톡시)페닐]프로파노에이트(0.483 g, 1.04 밀리몰)을 용해시켰다. H_2O (2.0 ml) 중에 LiOH (0.027 g, 1.14 밀리몰)을 용해시키고, 0 °C에서 플라스크에 상기 용액을 적가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반 후, 2 M HCl (3 ml)로 반응 혼합물을 산성화하고, 층을 분리하고, EtOAc (3 × 30 ml)로 수층을 추출하였다. MgSO_4 로 혼합 유기층을 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 무색 오일(0.286 g)을 수득하였다. $\text{EtOAc}/\text{NaHCO}_3(\text{aq}, \text{포화})$ (30 ml) 중에 용해된 오일을 가하고, 층을 분리하고, 2 M HCl (20 ml)로 수층을 산성화하고, EtOAc (3 × 30 ml)로 추출하였다. 생성물이 유기층 내에 있도록 하기 위해 CH_2Cl_2 를 가하고, 감압 하에 수층을 농축시키고, CH_3OH (20 ml)를 가하고, 진한 CH_2Cl_2 (20 ml)를 가하고, H_2O (10 ml) 및 CH_2Cl_2 (20 ml)를 가하였다. 층을 분리하고, 감압 하에 유기층을 농축시켜 갈색빛의 연회색 오일(0.217 g)을 수득하였다. NMR에 의해 생성물 및 디메실레이트 불순물 둘다를 확인하였다. 소량의 EtOAc (5 ml) 중에 오일을 용해시켰다. NaHCO_3 (10 ml)를 가하였다. 층을 분리하고, 2 M HCl (15 ml)로 수층을 산성화하고, EtOAc (3 × 20 ml)로 추출하였다. MgSO_4 로 혼합 유기 추출물을 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 담황색 오일(0.046 g, 10%)로서의 생성물을 수득하였다.

<404> ^1H -NMR(500 MHz, CDCl_3): 1.18(t, 3H), 2.93(dd, 1H), 3.06(dd, 1H), 3.16(t, 2H), 3.45(m, 1H), 3.61(m, 1H), 3.85(s, 3H), 4.05(m, 1H), 4.21(t, 2H), 6.78-6.83(m, 3H), 7.21-7.29(m, 3H), 7.34-7.39(m, 2H).

<405> 출발 물질: 에틸 2-에톡시-3-[4-메톡시-3-(2-{4-[(메틸설포닐)옥시]페닐}에톡시)페닐]프로파노에이트

<406> Ar 대기 하에 60 °C에서 CH_3CN (2 ml) 중의 4-{2-[(메틸설포닐)옥시]에틸}페닐 메탄설포네이트(0.625 g, 2.12 밀리몰) 용액에 K_2CO_3 (0.352 g, 2.55 밀리몰)을 가하였다. CH_3CN (0.5 ml) 중에 용해된 에틸 2-에톡시-3-(3-히드록시-4-메톡시페닐)프로파노에이트(0.570 g, 2.12 밀리몰)를 적가하였다. Ar 대기 하에 60 °C에서 26시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 오렌지빛 적색 슬러리(orange-red slurry)를 여과하고, 감압 하에 농축시켜 적색 조(粗)오일(0.896 g)을 수득하였다. 3일 동안 냉장고(freezer)에 저장 후, 극소량의 CH_2Cl_2 중에 오일을 용해시키고, 플래시-크로마토그래피(헵탄/ EtOAc , 1:0-1:1)을 사용하여 정제하였다. 수득된 0.517 g의 불순(不純) 생성물 및 약간의 4-{2-[(메틸설포닐)옥시]에틸}페닐 메탄설포네이트가 잔류하였다.

<407> ^1H -NMR(400 MHz, CDCl_3): 1.16(t, 3H), 1.24(t, 3H), 2.93(m, 2H), 3.14(s, 3H), 3.16(m, 2H), 3.35(m, 1H), 3.61(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.97(m, 1H), 4.14-4.23(m, 4H), 6.81(m, 3H), 7.24(d, 2H), 7.37(d, 2H).

<408> 실시예 15

<409> 2-에톡시-3-[3-메톡시-4-(2-{4-[(메틸설포닐)옥시]페닐}에톡시)페닐]프로파노산

<410> 에틸 2-에톡시-3-[3-메톡시-4-(2-{4-[(메틸설포닐)옥시]페닐}에톡시)페닐]프로파노에이트(0.365 g, 0.78 밀리몰)의 합성으로부터 유래한 조(粗)물질을 THF(3.5 ml) 중에 용해시키고, 0 °C에서 H_2O (1.5 ml) 중의 LiOH (0.021 g, 0.86 밀리몰) 용액을 적가하였다. 2개의 상(相)을 분리하고, 수층을 EtOAc (3 × 30 ml)로 세척하고, 2 M HCl (5 ml)로 산성화하고, EtOAc (3 × 30 ml)로 추출하였다. 혼합 유기 상을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 무색 오일(0.306 g, 89%)을 수득하였다.

<411> ^1H -NMR(500 MHz, CDCl_3): 1.19(t, 3H), 2.96(dd, 1H), 3.07(dd, 1H), 3.14(s, 3H), 3.15(t, 2H), 3.43(m, 1H), 3.64(m, 1H), 3.85(s, 3H), 4.06(m, 1H), 4.20(m, 1H), 6.78(m, 2H), 6.83(m, 1H), 7.23(d, 2H), 7.36(d,

2H).

<412> **출발 물질: 에틸 2-에톡시-3-[3-메톡시-4-(2-{4-[(메틸설포닐)옥시]페닐}에톡시)페닐]프로파노에이트**

<413> Ar 대기 하에 60 °C에서 CH₃CN(2 ml) 중의 4-{2-[(메틸설포닐)옥시]에틸}페닐 메탄설포네이트(0.625 g, 2.12 밀리몰) 용액에 K₂CO₃(0.352 g, 2.55 밀리몰)을 가하였다. CH₃CN(0.5 ml) 중에 용해된 에틸 2-에톡시-3-(4-히드록시-3-메톡시페닐)프로파노에이트(0.570 g, 2.12 밀리몰)를 적가하였다. Ar 대기 하에 60 °C에서 26시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 담황색 슬러리를 여과하고, 감압 하에 농축시켜 황색 조(粗)오일(1.008 g)을 수득하였다. 3일 동안 냉장고(freezer)에 저장 후, 극소량의 CH₂Cl₂ 중에 오일을 용해시키고, 플래시-크로마토그래피(헵탄/EtOAc, 1:0-1:1)을 사용하여 정제하였다. 4-{2-[(메틸설포닐)옥시]에틸}페닐 메탄설포네이트와 무색 오일(0.363 g)을 분리시켰다.

<414> ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 1.16(t, 3H), 1.23(t, 3H), 2.94(m, 2H), 3.11(s, 3H), 3.12(m, 2H), 3.35(m, 1H), 3.60(m, 1H), 3.83(s, 3H), 3.97(m, 1H), 4.14-4.20(m, 4H), 6.76(m, 2H), 6.82(m, 1H), 7.91(d, 2H), 7.34(d, 2H).