



등록특허 10-2636166



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년02월13일
(11) 등록번호 10-2636166
(24) 등록일자 2024년02월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 217/04 (2006.01) *A61K 31/47* (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) *A61K 31/55* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *C07D 401/04* (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 217/04 (2013.01)
A61K 31/47 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7031368
- (22) 출원일자(국제) 2018년03월26일
심사청구일자 2020년12월24일
- (85) 번역문제출일자 2019년10월23일
- (65) 공개번호 10-2019-0140936
- (43) 공개일자 2019년12월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/GB2018/000047
- (87) 국제공개번호 WO 2018/172727
국제공개일자 2018년09월27일
- (30) 우선권주장
1704714.3 2017년03월24일 영국(GB)
- (56) 선행기술조사문현
WO2016105118 A2
WO2008053446 A2
EP02298750 A1

(73) 특허권자
캘단 테라퓨틱스 리미티드
영국 에든버러 이에이치3 7피아 7-11 멜빌 스트리트
(72) 발명자
브라운 제인
영국 노팅엄 엔취1 1취에프 페니풀 스트리트 바이
오시티 시그니처 디스커버리 리미티드 내
코널리 스티븐
영국 에든버러 이에이치3 7피아 7-11 멜빌 스트리트
캘단 테라퓨틱스 리미티드 내
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
특허법인아주김장리

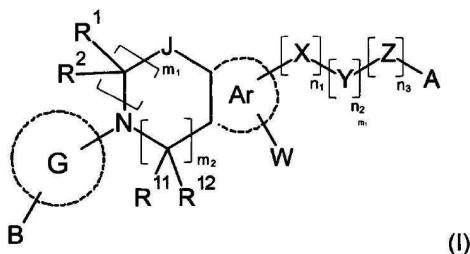
전체 청구항 수 : 총 18 항

심사관 : 성다은

(54) 발명의 명칭 GPR120 조절제로서의 테트라하이드로-벤조[d]아제핀 유도체

(57) 요약

G-단백질-커플링된 수용체 GPR120을 조절할 수 있는 화학식 (I)의 신규 테트라하이드로아이소퀴놀린 및 테트라하이드로벤즈아제핀 화합물, 상기 화합물을 포함하는 조성물, 및 생체내에서 인슐린 수준을 제어하기 위한 이의 사용 방법 및 병태, 예컨대, 당뇨병, 염증, 비만 및 대사 질환의 치료를 위한 이의 사용 방법.



(52) CPC특허분류

A61K 31/4725 (2013.01)

A61K 31/55 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

C07D 401/04 (2013.01)

C07D 405/04 (2013.01)

(72) 발명자

한센 스템폰 브이. 애프.

영국 에든버러 이에이치3 7피이 7-11 멜빌 스트리트 캘단 테라퓨틱스 리미티드 내

밀른 개빈

영국 노팅엄 엔쥐1 1쥐에프 페니폿 스트리트 바이 오시티 시그니처 디스커버리 리미티드 내

쉼푸케이드 바럿

영국 에든버러 이에이치3 7피이 7-11 멜빌 스트리트 캘단 테라퓨틱스 리미티드 내

스미스 돈

영국 노팅엄 엔쥐1 1쥐에프 페니폿 스트리트 바이 오시티 시그니처 디스커버리 리미티드 내

토마스 제라드

영국 에든버러 이에이치3 7피이 7-11 멜빌 스트리트 캘단 테라퓨틱스 리미티드 내

울븐 트론드

영국 에든버러 이에이치3 7피이 7-11 멜빌 스트리트 캘단 테라퓨틱스 리미티드 내

브르바르 마트야스

영국 에든버러 이에이치3 7피이 7-11 멜빌 스트리트 캘단 테라퓨틱스 리미티드

렉비 아론

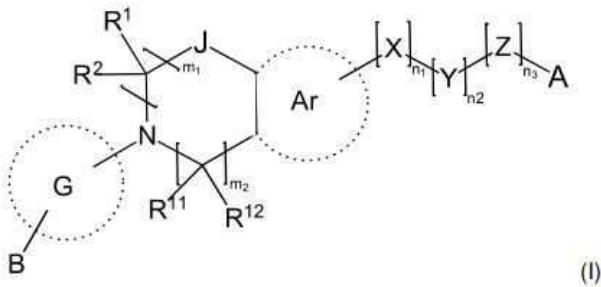
영국 노팅엄 엔쥐1 1쥐에프 페니폿 스트리트 바이 오시티 시그니처 디스커버리 리미티드

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 상응하는 N-옥사이드:



식 중, Ar은 6원의 아릴이고;

m_1 은 1이거나, m_2 는 2이거나, 또는 m_1 은 2이거나, m_2 는 1이며;

J는 $-C(R^{21}R^{22})-$ 이고;

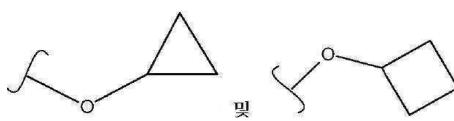
n_1 은 0이며, Y는 $-C(R^{41}R^{42})-$ 이고, Z는 $-C(R^{51}R^{52})-$ 이며, n_2 및 n_3 은 0 또는 1로부터 독립적으로 선택되되, 단, n_2 및 n_3 중 적어도 하나는 1이어야 하고;

R^{41} 및 R^{51} 은 합쳐져서, Y 및 Z와 함께, (C_1-C_3)알킬 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환될 수 있는 (C_3-C_5)사이클로알킬 고리를 형성할 수 있으며;

R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{21} 및 R^{22} 은 수소이고, R^{41} , R^{42} , R^{51} 및 R^{52} 는 수소, 중수소, 할로, 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환된 (C_1-C_3)알킬로부터 독립적으로 선택되며;

A는 $-CO_2H$ 이고;

G는 2- 또는 3- 위치에서 플루오로로 치환된 페닐이고; 또는 5- 위치에서 B로 선택적으로 치환된 페닐이고, 여기서, B는 폐녹시, $-OCF_3$, $-O-CH(CH_3)_2$,



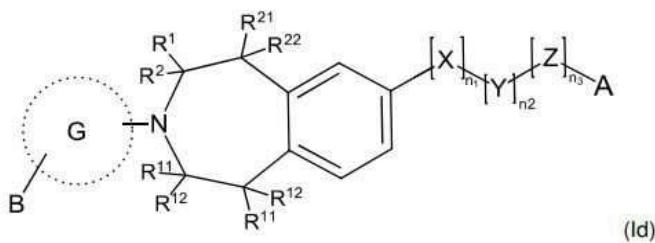
로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, J는 $-C(R^{21}R^{22})-$ 인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 하기 화학식 (Id)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 상응하는 N-옥사이드인, 화합물:



식 중, R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{21} 및 R^{22} 는 수소이고;

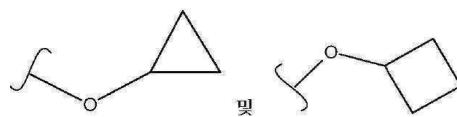
n_1 은 0이고, Y는 $-C(R^{41}R^{42})-$ 이고, Z는 $-C(R^{51}R^{52})-$ 이며, n_2 및 n_3 은 0 또는 1로부터 독립적으로 선택되어되며, 단 n_2 및 n_3 중 적어도 하나는 1이어야 하고;

R^{41} 및 R^{51} 은 합쳐져서, Y 및 Z와 함께, (C_1-C_3)알킬 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환될 수 있는 (C_3-C_6)사이클로알킬 고리를 형성할 수 있으며;

R^{41} , R^{42} , R^{51} 및 R^{52} 는 수소, 중수소, 할로, 또는 할로에 의해서 치환된 (C_1-C_3)알킬로부터 독립적으로 선택되며;

A는 $-CO_2H$ 이고;

G는 2- 또는 3- 위치에서 플루오로로 치환된 페닐이고; 또는 5- 위치에서 B로 선택적으로 치환된 페닐이고, 여

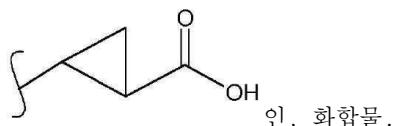


기서, B는 페녹시, $-OCF_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, 로부터 선택된다.

청구항 4

제3항에 있어서, X-Y-Z-A는 2- 또는 3-위치에서 상기 페닐 고리에 연결된, 화합물.

청구항 5



제3항에 있어서, X-Y-Z-A는 $-CH_2-CH_2-COOH$, $-CH_2CH(CH_3)COOH$ 또는

청구항 6

제3항에 있어서, G는 페닐인, 화합물.

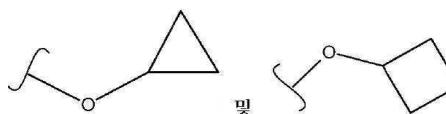
청구항 7

제3항에 있어서, G는 B에 의해서 1, 2 또는 3회 치환된, 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, B는 할로 및 E-M으로부터 선택되어, E는 $-O-$ 이고, M은 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 플루오로(C_1-C_3)알킬 또는 6 내지 10원의 아릴기인, 화합물.

청구항 9

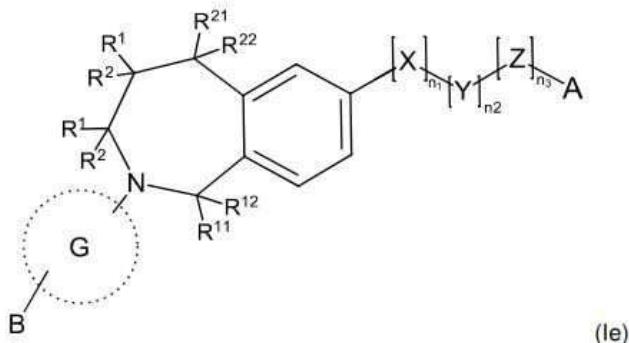


제8항에 있어서, B는 플루오로, 폐녹시, $-OCF_3$, $-O-CH(CH_3)_2$ 및 선택되는, 화합물.

로부터 선

청구항 10

제1항에 있어서, 하기 화학식 (Ie)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 상용하는 N-옥사이드인, 화합물:



식 중, R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{21} 및 R^{22} 는 수소이고;

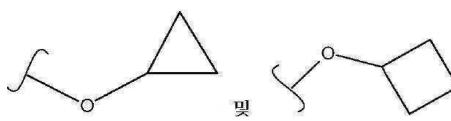
n_1 은 0이며, Y는 $-C(R^{41}R^{42})-$ 이고, Z는 $-C(R^{51}R^{52})-$ 이고, n_2 및 n_3 은 0 또는 1로부터 독립적으로 선택되되, 단 n_2 및 n_3 중 적어도 하나는 1이어야 하고;

R^{41} 및 R^{51} 은 합쳐져서, Y 및 Z와 함께, (C_1-C_3)알킬 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환될 수 있는 (C_3-C_6)사이클로알킬 고리를 형성할 수 있으며;

R^{31} , R^{32} , R^{41} , R^{42} , R^{51} 및 R^{52} 는 수소, 중수소, 할로, 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환된 (C_1-C_3)알킬로부터 독립적으로 선택되며;

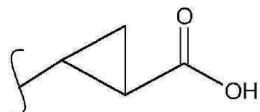
A는 $-CO_2H$ 이고;

G는 2- 또는 3- 위치에서 플루오로로 치환된 폐닐이고; 또는 5- 위치에서 B로 선택적으로 치환된 폐닐이고, 여기서, B는 폐녹시, $-OCF_3$, $-O-CH(CH_3)_2$,



로부터 선택된다.

청구항 11



제10항에 있어서, X-Y-Z-A는 $-CH_2-CH_2-COOH$, $-CH_2CH(CH_3)COOH$ 또는

인, 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:

3-(3-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)프로판산,

3-(3-(5-사이클로부톡시-2-플루오로페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)프로판산,
 3-(3-(5-사이클로프로포시-2-플루오로페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)프로판산,
 3-(3-(3-플루오로-5-아이소프로포시페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)프로판산,
 3-(3-(2-플루오로-5-아이소프로포시페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)프로판산,
 3-(3-(2-플루오로-5-페녹시페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)프로판산,
 (R)-3-(3-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)-2-메틸프로판산,
 2-(3-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)사이클로프로판카복실산,
 3-(3-(5-사이클로부톡시-2-플루오로페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)프로판산, 및
 3-(2-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀-7-일)프로판산;
 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한, 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, GPR120(G-protein coupled receptor 120) 활성과 연관된 질환 또는 병태의 치료에 사용하기 위한, 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서, GPR120(G-protein coupled receptor 120) 활성과 연관된 상기 질환 또는 병태는 제1형 또는 제2형 당뇨병, 비만, 과혈당증, 당 불내성(glucose intolerance), 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 고콜레스테롤 혈증, 고혈압, 고지방단백질혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 대사 증후군, 증후군 X, 심혈관 질환, 죽상경화증, 신장 질환, 케토산증, 혈전성 장애, 신장병증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 망막증, 성기능 장애 및 부종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하고, 제1형 또는 제2형 당뇨병, 비만, 과혈당증, 당 불내성(glucose intolerance), 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 고콜레스테롤 혈증, 고혈압, 고지방단백질혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 대사 증후군, 증후군 X, 심혈관 질환, 죽상경화증, 신장 질환, 케토산증, 혈전성 장애, 신장병증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 망막증, 성기능 장애 또는 부종을 치료하는데 사용되는, 약제학적 조성물.

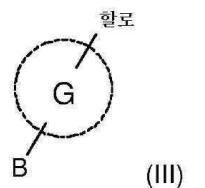
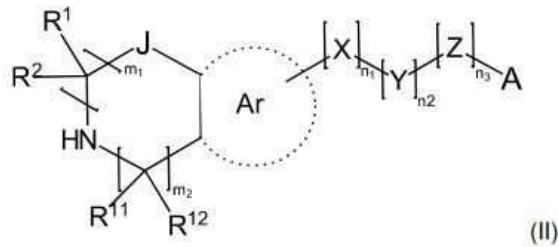
청구항 17

제16항에 있어서, 상기 조성물은 제2형 당뇨병, 비만, 과혈당증, 당 불내성, 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 고콜레스테롤 혈증, 고혈압, 고지방단백질혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 대사 증후군, 증후군 X, 심혈관 질환, 죽상경화증, 신장 질환, 케토산증, 혈전성 장애, 신장병증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 망막증, 성기능 장애, 피부병, 소화불량, 저혈당증, 암, NASH(nonalcoholic steatohepatitis) 및 부종의 치료에 유용한 1종 이상의 추가적인 치료 활성 화합물을 더 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 18

제1항에 따른 화합물의 제조 방법으로서,

하기 화학식 (II)의 화합물을 하기 화학식 (III)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는, 화합물의 제조 방법:



청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 G-단백질-커플링된 수용체 GPR120을 조절할 수 있는 신규 화합물, 상기 화합물을 포함하는 조성물, 및 생체내에서 인슐린 수준을 제어하기 위한 이의 사용 방법 및 병태, 예컨대, 당뇨병, 염증, 비만 및 대사 질환의 치료를 위한 이의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

전세계적으로 3억 5천만명의 당뇨 환자가 존재하며, 그 수는 1980년 이래로 2배를 초과하게 증가되었으며, 당뇨병은 현재 사망의 네 번째의 주요 원인이고, 막대한 사회적 및 경제적 부담을 나타낸다. 제2형 당뇨병은 모든 당뇨병 사례의 90 내지 95%이다. 그것은 비만과 밀접하게 연관되고, 유병률은 적어도 현재 속도로 계속 증가할 것이라고 예측된다. 건강한 식습관 및 운동과 같은 생활 습관 중재가 질환을 예방 및 관리하기 위한 가장 효율적인 수단으로서 간주되지만, 약제학적 중재가 빈번하게 필요하다. 그러나 제2형 당뇨병에 대한 치유법은 존재하지 않고, 현재 치료법은 상당한 단점을 갖는다.

[0003]

GPR120의 활성화는 글루카곤-유사 펩타이드 1(glucagon-like peptide 1: GLP-1) 분비(Hirasawa, et al, Nat. Med. 2005, 11, 90-94), 지방 조직에서의 증가된 인슐린 감응성, 감소된 지방분해 및 감소된 염증(Oh, et al, Cell 2010, 142, 687-698)을 생성한다고 보고되어 있다. 기능장애 GPR120은 비만으로 이어지는데, 이것은 수용체의 효능제가 항비만 치료제로서의 가능성은 가질 수 있다는 것을 의미한다(Ichimura, et al, 2012, doi:10.1038/nature10798). 따라서 GPR120은 제2형 당뇨병의 흥미로운 표적이다. WO2008/066131, WO2008/103500, WO2008/103501, WO2009/038204, WO2009/147990, WO2010/008831, WO2010/048207, WO2010/080537, WO2010/104195, 및 WO2011/072132, WO2014/069963, WO2014/149987, WO2014/151247, WO2014/159054, WO2014/159061, WO2014/159794, WO2014/159802, WO2014/209034, WO2015/125085, WO2015/134038, WO2015/134039, WO2016/012965, WO2016/038540, WO2016/040222, WO2016/040223, WO2016/040225, WO2016/105112 및 WO2016/125182를 비롯한, 몇몇 특허 출원이 GPR120 조절제를 청구한다.

[0004]

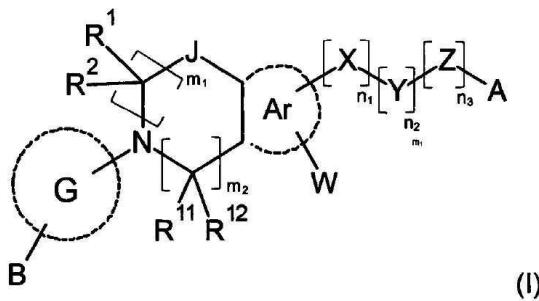
제2형 당뇨병에 대한 치유법은 현재 존재하지 않지만, 다수의 상이한 유형의 약물이 이 질환을 치료하는 데 사용 가능하다. 시장에서 가장 오래된 것 중 하나이고, 빈번한 위장관 부작용을 갖지만, 메트포르민이 가장 일반적으로 처방되는 약물이다. 설포닐우레아(SU)는 제2형 당뇨병의 치료에서 가장 일반적으로 사용되는 인슐린 분비촉진제이지만, 이것은 저혈당증의 위험을 증가시키고, 종종 체중 증가로 이어지는 심각한 문제점을 발생시킨다. 인슐린 치료가 또한 일반적이고, 동일한 부작용을 갖는다. 티아졸리딘다이온 약물(TZD)이 또한 널리 사용되지만, 심장 질환의 증가된 위험에 대한 문제는 이의 사용에 엄격한 제한을 초래하였고, 시장으로부터의 이의 퇴출을 요구하였다. 이와 같이, GLP-1의 장기간 유사체, DPP-4 저해제 또는 소듐-글루코스 코트랜스포터-2(sodium-glucose cotransporter-2: SGLT-2) 저해제에 의한 이러한 인크레tin의 결단의 저해를 기반으로 하는 새로운 부류의 당뇨병 치료 의약이 규제 기관에 의해서 최근 승인되었지만, 새로운 치료제가 긴급하게

요구된다. GPR120 효능제는 단독으로, 또는 상기에 언급된 확립된 치료법 중 임의의 것을 비롯한 다른 치료법과 함께 개선된 제2형 당뇨병 치료법을 제공할 수 있다.

[0005] 본 발명은 GPR120 효능제인 것으로 여겨지는 신규한 화합물의 군을 제공한다. GPR120 효능제는 당뇨병, 및 비알코올성 지방간염(NASH), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 대사 증후군, 이상지질혈증, 인슐린 저항성, 및 당뇨병의 합병증을 비롯한 다른 관련 질환의 치료에 유용하다. 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)은 지방이 간에 축적되는 질환이다. 비알코올성 지방간염(NASH)은 대상체가 간에서 염증 및 간세포 손상뿐만 아니라 지방을 갖는 NAFLD의 유형이다.

발명의 내용

[0006] 본 발명의 제1 양상에 따라서, 하기 일반 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물(예를 들어, 수화물), 또는 상응하는 N-옥사이드 또는 전구약물(예를 들어, 에스터 전구약물)이 제공된다:



[0007]

식 중, Ar은 6원의 아릴, 5 또는 6원의 헤테로아릴 또는 5 또는 6원의 사이클로알킬이고;

[0009]

m_1 및 m_2 는 0, 1 또는 2로부터 독립적으로 선택되되, 단 m_1 또는 $m_2 = 0$ 인 경우 또는 m_1 또는 $m_2 = 2$ 인 경우 $m_1 \neq m_2$ 이며;

[0010]

J는 $-C(R^{21}R^{22})-$, $-O-$, $-N(R^{21})-$ 또는 $-S-$ 이되, 단 J가 $-O-$, $-N(R^{21})-$ 또는 $-S-$ 인 경우, m_1 은 2이고;

[0011]

X는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-C(R^{31}R^{32})-$ 이며, Y는 $-O-$ 또는 $-C(R^{41}R^{42})-$ 이고, Z는 $-C(R^{51}R^{52})-$ 이고, n_1 , n_2 및 n_3 은 0 또는 1로부터 독립적으로 선택되되, 단 n_1 , n_2 및 n_3 중 적어도 하나는 1이어야 하고, X, Y 또는 Z 중 적어도 하나는 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ 또는 $-C(R^{51}R^{52})-$ 여야 하며;

[0012]

X 및 Y가 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$ 및 $-C(R^{41}R^{42})-$ 인 경우, R^{31} 및 R^{41} 은 합쳐져서, X 및 Y와 함께, (C_1-C_3)알킬 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환될 수 있는 (C_3-C_6)사이클로알킬 고리를 형성할 수 있고;

[0013]

Y 및 Z가 각각 $-C(R^{41}R^{42})-$ 및 $-C(R^{51}R^{52})-$ 인 경우, R^{41} 및 R^{51} 은 합쳐져서, Y 및 Z와 함께, (C_1-C_3)알킬 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환될 수 있는 (C_3-C_6)사이클로알킬 고리를 형성할 수 있으며;

[0014]

X, Y 및 Z가 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ 및 $-C(R^{51}R^{52})-$ 인 경우, R^{31} 및 R^{51} 은 합쳐져서, X, Y 및 Z와 함께, (C_1-C_3)알킬 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환될 수 있는 (C_4-C_7)사이클로알킬 고리를 형성할 수 있고;

[0015]

R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{21} , R^{22} , R^{31} , R^{32} , R^{41} , R^{42} , R^{51} 및 R^{52} 는 수소, 중수소, 할로, 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환된 (C_1-C_3)알킬로부터 독립적으로 선택되며;

[0016]

A는 $-CO_2H$, $-CO_2R^3$, $-CH_2OH$, 테트라졸릴, 3-하이드록시아이속사졸-5-일 또는 산 등배전자(bioisostere)이고;

[0017]

R^3 은 (C_1-C_6)알킬 또는 (C_1-C_6)사이클로알킬이며;

- [0018] Ar은 W에 의해서 1, 2 또는 3회 선택적으로 치환되되, W는 (C_1-C_{10})알킬, (C_2-C_{10})알켄일, (C_2-C_{10})알킨일, (C_1-C_{10})알콕시, (C_2-C_{10})다이알킬아미노, (C_1-C_{10})알킬티오, (C_2-C_{10})헵테로알킬, (C_3-C_{10})사이클로알킬, (C_3-C_{10})헵테로사이클로알킬, 할로, (C_1-C_{10})할로알킬, (C_1-C_{10})페할로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헵테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 아릴알킬이고, Ar이 복수의 치환체에 의해서 치환되는 경우, 각각의 치환체는 독립적으로 선택되고;
- [0019] G는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴, 5 내지 10원의 헵테로아릴, 또는 융합된 아릴 또는 헵테로아릴 고리 시스템이며;
- [0020] G는 B에 의해서 1회 이상 선택적으로 치환되되, B는 (C_1-C_{10})알킬, (C_2-C_{10})알켄일, (C_2-C_{10})알킨일, (C_1-C_{10})알콕시, (C_2-C_{10})다이알킬아미노, (C_1-C_{10})알킬티오, (C_2-C_{10})헵테로알킬, (C_3-C_{10})사이클로알킬, (C_3-C_{10})헵테로사이클로알킬, 할로, (C_1-C_{10})할로알킬, (C_1-C_{10})페할로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헵테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 사이아노, 또는 E-M이고, E는 -O-, -S- 또는 $-N(R^4)$ -이고, M은 선택적으로 치환된 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 플루오로(C_1-C_3)알킬, 5 내지 10원의 복소환식기 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기이며, G가 복수의 치환체에 의해서 치환되는 경우, 각각의 치환체는 독립적으로 선택되고;
- [0021] R^4 는 수소, 중수소, 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환된 (C_1-C_3)알킬이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0022] 정의
- [0023] 본 명세서 및 청구범위에 사용되는 바와 같이, 반대로 명시되지 않는 한, 하기 용어는 제시된 의미를 갖는다:
- [0024] 용어 "알킬"은 달리 언급되지 않는 한, 그 자체로 또는 또 다른 치환체의 부분으로서, 완전히 포화되고, 1 내지 12개의 탄소 원자 또는 지정된 탄소 원자의 수를 갖고(예를 들어, C_1-C_{10} 은 1 내지 10개의 원자를 의미함), 단일 결합에 의해서 분자의 나머지에 부착된 직쇄형 또는 분지쇄형 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, t-부틸, 아이소부틸, sec-부틸 및 예를 들어, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸의 유사체 및 이성질체 등을 포함한다. "알킬"은 (C_1-C_{10}), (C_1-C_9), (C_1-C_8), (C_1-C_7), (C_1-C_6), (C_1-C_5), (C_1-C_4) 또는 (C_1-C_3)알킬을 의미할 수 있다. 바람직한 알킬기는 전형적으로 1 내지 6개의 탄소 원자 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0025] 용어 "알켄일"은 그 자체로 또는 또 다른 치환체의 부분으로서, 일치환 또는 다치환되고, 2 내지 12개의 탄소 원자 또는 지정된 탄소 원자의 수(예를 들어, C_2-C_8 은 2 내지 8개의 원자를 의미함) 및 하나 이상의 이중 결합을 갖는, 직쇄형 또는 분지쇄형 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알켄일기의 예는 바이닐, 2-프로펜일, 크로토일, 2-아이소펜텐일, 2-(부타다이엔일), 2,4-펜타다이엔일, 3-(1,4-펜타다이엔일) 및 이의 고급 유사체 및 이성질체를 포함한다. "알켄일"은 (C_2-C_8), (C_2-C_7), (C_2-C_6), (C_2-C_5), (C_2-C_4)알켄일을 의미할 수 있다.
- [0026] 용어 "알킨일"은 그 자체로 또는 또 다른 치환체의 부분으로서, 일치환 또는 다치환될 수 있고, 2 내지 12개의 탄소 원자 또는 지정된 탄소 원자의 수(예를 들어, C_2-C_8 은 2 내지 8개의 원자를 의미함) 및 하나 이상의 삼중 결합을 갖는, 직쇄형 또는 분지쇄형 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알킨일기의 예는 에틴일, 1- 및 2-프로핀일, 3-부틴일 및 이들의 유사체 및 이성질체를 포함한다. "알킨일"은 (C_2-C_8), (C_2-C_7), (C_2-C_6), (C_2-C_5), (C_2-C_4)알킨일을 의미할 수 있다.
- [0027] 용어 "알콕시", "알킬아미노" 및 "알킬티오"(또는 티오알콕시)는 이의 종래의 의미로 사용되며, 각각 산소 원자, 아미노기 또는 황 원자를 통해서 분자의 나머지에 부착된 알킬기를 지칭한다. "알킬"은 상기에 제시된 바와 같이 정의된다. 유사하게, 용어 다이알킬아미노는 2개의 알킬기가 부착된 아미노기를 지칭한다. 다이알킬아미노의 알킬기는 동일하거나 또는 상이할 수 있다.
- [0028] 용어 "헵테로알킬"은 그 자체로 또는 또 다른 용어와 조합하여, 달리 언급되지 않는 한, 탄소 원자 및 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헵테로원자로 이루어진 안정적인 직쇄형 또는 분지쇄형 탄화수소 라디칼 또는 이들의 조합물을 의미하며, 여기서 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헵테로원

자는 선택적으로 4차화될 수 있다. 헤テ로원자(들) O, N 및 S는 헤테로알킬기의 위치에 배치될 수 있다. 예는 $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)CH_3$, $-CH_2SCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 및 $-CH_2CH=N-OCH_3$ 를 포함한다. 치환 위치에서의 원자는 항상 탄소이다. 예를 들어, $-OCH_3$ 또는 $-OCH_2CH_3$ 는 헤테로알킬이 아니다. 최대 2개의 헤테로원자가 연속적일 수 있고, 예를 들어, $-CH_2NH-OCH_3$ 등일 수 있다. 접두사, 예컨대, (C_2-C_8)를 사용하여 헤테로알킬기를 지칭하는 경우, 원자의 수(이러한 예에서, 2 내지 8)는 마찬가지로 헤테로원자를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, C_2 -헤테로알킬기는 예를 들어, $-CH_2OH$ (1개의 탄소 원자 및 탄소 원자를 대체한 1개의 헤테로원자) 및 $-CH_2SH$ 를 포함하는 것을 의미한다.

[0029] 헤테로알킬기의 정의를 추가로 설명하기 위해서, 헤테로원자가 산소인 경우, 헤테로알킬기는 옥시알킬기이다. 예를 들어, (C_2-C_8)옥시알킬은 $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 가 아닌, 예를 들어, $-CH_2O-CH_3$ (2개의 탄소 원자 및 탄소 원자를 대체한 하나의 산소를 갖는 C_3 -옥시알킬기), $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 등을 포함하는 것을 의미한다.

[0030] 용어 "사이클로알킬"은 완전히 포화되고, 단일 결합에 의해서 분자의 나머지에 부착되고, 3개 내지 10개의 탄소 원자 또는 지정된 탄소 원자의 수를 갖는 환식 탄화수소 라디칼을 의미한다. 사이클로알킬의 예는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 1-사이클로헥센일, 3-사이클로헵센일, 사이클로헵틸 등을 포함한다.

[0031] 용어 "헤테로사이클로알킬"은 1 내지 9개의 탄소 원자 및 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어진 3 내지 10원의 환식 탄화수소 라디칼을 의미하고, 여기서 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 원자는 선택적으로 4차화될 수 있다. 헤테로원자(들) O, N 및 S는 헤테로사이클로알킬기의 임의의 위치에 배치될 수 있지만, 치환 위치에서의 원자는 상황 탄소이다. 헤테로사이클로알킬의 예는 1-(1,2,5,6-테트라하이드로페리딜), 1-피페리딘일, 2-피페리딘일, 3-피페리딘일, 4-모폴린일, 3-모폴린일, 테트라하이드로퓨란-2-일, 테트라하이드로퓨란-3-일, 테트라하이드로티엔-2-일, 테트라하이드로티엔-3-일, 1-피페라진일, 2-피페라진일, 4,5-다이하이드로아이속사졸-3-일 등을 포함한다. 용어 "헤테로사이클로알킬"은 완전히 포화된 화합물, 예컨대, 피페리딘 및 방향족이 아닌 부분적으로 포화된 화합물을 포함한다. 이러한 기의 예는 이미다졸린, 옥사졸린 또는 아이속사졸린을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0032] 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 그 자체로 또는 또 다른 치환체의 부분으로서, 달리 언급되지 않는 한, 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘 라디칼을 의미한다. 추가로, 용어, 예컨대, "할로알킬"은 1 내지 $(2m + 1)$ (식 중, m 은 알킬기 내의 탄소 원자의 총 수임)의 범위의 수의, 동일하거나 상이할 수 있는 할로겐 원자로 치환된 알킬을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 "할로(C_1-C_4)알킬"은 트라이플루오로메틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함하는 것을 의미한다.

[0033] 따라서, 용어 "할로알킬"은 모노할로알킬(하나의 할로겐 원자로 치환된 알킬) 및 폴리할로알킬(2 내지 $(2m + 1)$ 개의 할로겐 원자의 범위의 수의 할로겐 원자로 치환된 알킬)을 포함한다. 용어 "퍼할로알킬"은 달리 언급되지 않는 한, $(2m + 1)$ 개의 할로겐 원자로 치환된 알킬을 의미하고, 여기서 m 은 알킬기 내의 탄소 원자의 총 수이다. 예를 들어, 용어 "퍼할로(C_1-C_4)알킬"은 트라이플루오로메틸, 펜타클로로에틸, 1,1,1-트라이플루오로-2-브로모-2-클로로에틸 등을 포함하는 것을 의미한다.

[0034] 유사하게, 용어 "플루오로알킬"은 모노플루오로알킬(하나의 플루오로 원자로 치환된 알킬) 및 폴리플루오로알킬(2 내지 $(2m + 1)$ 개의 플루오로 원자의 범위의 수의 플루오로 원자로 치환된 알킬)을 포함한다. 예를 들어, 용어 "플루오로(C_1)알킬"은 $-CF_3$, $-CF_2H$ 및 $-CH_2F$ 를 포함하는 것을 의미한다.

[0035] 용어 "아릴"은 달리 언급되지 않는 한, 다중불포화된, 전형적으로 방향족, 탄화수소 고리 라디칼을 의미한다. 용어 "헤테로아릴"은 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 아릴기(또는 고리)를 지칭하며, 여기서 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화되고, 질소 원자(들)는 선택적으로 4차화된다. 헤테로아릴기는 헤테로원자를 통해서 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 아릴 및 헤테로아릴기의 비제한적인 예는 페닐, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 1-피라졸릴, 3-피라졸릴, 5-피라졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 퍼라진일, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-아이속사졸릴, 4-아이속사졸릴, 5-아이속사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티엔일, 3-티엔일, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 2-피리미딘일, 4-피리미딘일, 5-피리미딘일, 3-피리다진일 및 4-피리다진일을 포함한다.

[0036] 용어 "융합된 아릴"은 달리 언급되지 않는 한, 또 다른 환식 방향족 또는 비방향족 고리와 융합된 아릴을 의미한다. 용어 "융합된 헤테로아릴"은 달리 언급되지 않는 한, 또 다른 환식 방향족 또는 비방향족 고리와 융합된

헤테로아릴을 의미한다. 융합된 아릴 및 융합된 헤테로아릴기의 예는 이미다조[1,2-a]피리딘, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-바이페닐, 다이벤조퓨릴, 5-벤조티아졸릴, 2-벤족사졸릴, 5-벤족사졸릴, 벤족사다이아졸릴, 퓨린일, 2-벤즈이미다졸릴, 5-인돌릴, 1H-인다졸릴, 카바졸릴, 카볼린일, 1-아이소퀴놀릴, 5-아이소퀴놀릴, 2-퀴녹살린일, 5-퀴녹살린일, 2-퀴놀릴, 3-퀴놀릴, 4-퀴놀릴, 5-퀴놀릴, 6-퀴놀릴, 7-퀴놀릴 및 8-퀴놀릴을 포함한다.

[0037] 바람직하게는, 용어 "아릴"은 비치환된 또는 치환된 페닐기를 지칭한다. 바람직하게는, 용어 "헤테로아릴"은 치환된 또는 비치환된 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피라진일, 옥사졸릴, 옥사다이아졸릴, 아이속사졸릴, 티아졸릴, 퓨릴, 티엔일(티오페닐), 피리딜, 또는 피리미딜을 지칭한다. 바람직하게는, 용어 "융합된 아릴"은 나프틸, 인단일, 인덴일 또는 퀴놀릴을 지칭한다. 바람직하게는, 용어 "융합된 헤�테로아릴"은 비치환된 또는 치환된 퀴놀릴, 벤조티아졸릴, 퓨린일, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 아이소퀴놀릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 또는 퀴녹살린일기를 지칭한다.

[0038] 상기 용어(예를 들어, "알킬", "헤테로알킬", "아릴" 및 "헤테로아릴") 각각은 달리 제시되지 않는 한 언급된 라디칼의 치환된 형태 및 비치환된 형태 둘 모두를 포함하는 것을 의미한다. 라디칼의 각각의 유형에 바람직한 치환체는 하기에 제공된다.

[0039] "선택적인" 또는 "선택적으로"는 후속으로 기술되는 상태가 일어날 수 있거나 또는 일어날 수 없는 것을 의미한다. 예를 들어, "선택적으로 치환된 아릴"은 아릴 라디칼이 하나 이상의 치환체를 가질 수 있거나 또는 비치환될 수 있다는 것을 의미한다. 달리 제시되지 않는 한, "선택적으로 치환된"은 하나 이상의 치환체가 존재할 수 있고, 하나 초과의 치환체가 존재하는 경우, 그러한 치환체는 동일하거나 상이할 수 있다는 것을 의미한다.

[0040] 알킬 또는 헤테로알킬 라디칼, 뿐만 아니라 알켄일, 헤테로알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알켄일 및 헤테로사이클로알켄일로서 지칭되는 그러한 기, 또는 "선택적으로 치환된"으로서 나타낸 다른 기 상에 존재할 수 있는 용어 "치환체"는 1 내지 3개 범위의 수의 -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', 할로겐, -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR'R'', -NR'-SO₂NR'R'', -NR"CO₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -SiR'R'R'', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR"SO₂R, -CN, (C₁-C₆)알킬, -(C₂-C₅)알킨일, 및 -NO₂로부터 선택된 다양한 기일 수 있고, 그러한 기는 1개 또는 2개의 치환체를 갖는 것이 특히 바람직하다. 다른 적합한 치환체는 아릴 및 헤테로아릴기를 포함한다. R', R'' 및 R'''는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 비치환된 (C₁-C₆)알킬 및 (C₂-C₆)헤테로알킬, 비치환된 아릴, 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된 아릴, 비치환된 (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알콕시 또는 (C₁-C₄)-티오알콕시기, 할로(C₁-C₄)알킬 또는 아릴-(C₁-C₄)알킬기를 지칭한다. R' 및 R''가 동일한 질소 원자에 부착된 경우, 이들은 질소 원자와 함께 5-, 6- 또는 7원의 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, -NR'R''는 1-피롤리딘일 및 4-모폴린일을 포함하는 것을 의미한다.

[0041] 전형적으로, 알킬 또는 헤테로알킬기는 0 내지 3개의 치환체를 가질 것이고, 2개 이하의 치환체를 갖는 그러한 기가 본 발명에서 바람직하다. 알킬 또는 헤테로알킬 라디칼은 비치환되거나 일치환될 수 있다. 알킬 또는 헤테로알킬 라디칼은 비치환될 수 있다.

[0042] 알킬 및 헤테로알킬 라디칼에 대해서 바람직한 치환체는 -OR', =O, =NR'R'', -SR', 할로겐, -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR"C(O)R', -NR"CO₂R', -NR'SO₂NR'R'', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR"SO₂R, -CN, -(C₂-C₅)알킨일, -(C₂-C₅)알켄일 및 -NO₂로부터 선택되며, 식 중 R' 및 R''는 상기에 정의된 바와 같다. 추가로 바람직한 치환체는 -OR', =O, =NR'R'', 할로겐, -OC(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR"C(O)R', -NR"CO₂R'', -NR'-SO₂NR'R'', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR"SO₂R', -CN, -(C₂-C₅)알킨일, -(C₂-C₅)알켄일 및 -NO₂로부터 선택된다.

[0043] 유사하게, 아릴 및 헤테로아릴기에 대한 치환체는 다양하고, 0 내지 방향족 고리 시스템 상의 개방 원자가의 총 수의 범위의 수의 -할로겐, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR"C(O)R', -NR"CO₂R', -NR'-C(O)NR'R'', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NHC(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -N₃, -CH(Ph)₂, 퍼플루오로(C₁-C₄)알콕시 및 퍼플루오로(C₁-C₄)알킬로부터 선택되며; 식 중 R', R'' 및 R'''는 수소, 중수소, (C₁-C₄)알킬 및 헤테로알킬, 비치환된 아릴 및 헤테로아릴, (비치환된 아릴)-(C₁-C₄)알킬, (비치환된 아릴)옥시-(C₁-C₄)알킬, -C₂-C₅)알킨일 및 -(C₂-C₅)알켄일로부터 독립적으로

선택된다.

[0044] 중수소가 치환체로서 선택되는 경우, 생성된 화합물은 하나 이상의 수소 원자가 하나 이상의 중수소 원자로 의도적으로 대체된 "중수소화된"화합물이다. 자연 풍부도로 인해서 미량 수준의 중수소 동위원소를 함유하는 화합물은 "중수소화된"것이 아니다. 약물의 중수소는 이의 생물학적 특성, 예를 들어, 대사율에 영향을 미칠 수 있다.

[0045] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 본 명세서에 기술된 화합물 상에서 발견되는 특정 치환체에 따라서, 비교적 비독성인 산 또는 염기로 제조되는 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물이 비교적 산성인 작용기를 함유하는 경우, 이러한 화합물의 중성 형태를 니트(neat)로 또는 적합한 불활성 용매 중에서, 충분한 양의 목적하는 염기와 접촉시킴으로써 염기 부가염이 획득될 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 염기 부가염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 비교적 염기성인 작용기를 함유하는 경우, 이러한 화합물의 중성 형태를 니트로 또는 적합한 불활성 용매 중에서, 충분한 양의 목적하는 산과 접촉시킴으로써 산 부가염이 획득될 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염의 예는 무기 산, 예컨대, 염화수소산, 브로민화수소산, 질산, 탄산, 모노하이드로젠탄산, 인산, 모노하이드로겐인산, 다이하이드로겐인산, 황산, 모노하이드로겐황산, 또는 아인산 등으로부터 유래된 것, 뿐만 아니라 비교적 비독성인 유기산, 예컨대, 아세트산, 프로피온산, 아이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 퓨마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산 등으로부터 유래된 염을 포함한다. 또한 아미노산, 예컨대, 아르기닌 등의 염, 및 유기 산, 예컨대, 글루쿠론산 또는 갈락투론산 등의 염이 포함된다(예를 들어, 문헌[Berge et al (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19] 참고). 본 발명의 특정 구체적인 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가염으로 전환되는 것을 허용하는 염기성 작용기 및 산성 작용기 둘 다를 함유한다.

[0046] 화합물의 중성 형태는 염을 염기 또는 산과 접촉시키고, 종래의 방식으로 모체 화합물을 단리시킴으로써 재생될 수 있다. 화합물의 모체 형태는 특정 물성, 예컨대, 극성 용매 중의 용해도에서 다양한 염 형태와 상이하지만, 달리는 염은 본 발명의 목적을 위해서 화합물의 모체 형태와 동등하다.

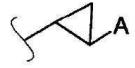
[0047] 염 형태에 더하여, 본 발명은 전구약물 형태로 존재하는 화합물을 제공한다. 본 명세서에 기술된 화합물의 전구약물은 생리 조건 하에서 쉽게 화학적 변화를 겪어서 본 발명의 화합물을 제공하는 화합물이다. 추가로, 전구약물은 생체외 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해서 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 전구약물은 적합한 효소 또는 화학 시약과 함께 경피 패치 저장소에 배치되는 경우 본 발명의 화합물로 서서히 전환될 수 있다. 전구약물이 종종 유용한데, 그 이유는, 일부 경우에, 그것이 모체 약물보다 투여가 더 용이할 수 있기 때문이다. 이것은 예를 들어, 경구 투여에 의해서 생체 이용 가능할 수 있지만, 모체 약물은 경구 투여에 의해서 생체 이용 가능하지 않다.

[0048] 전구약물은 또한 모체 약물보다 약제학적 조성을 중에서 개선된 용해도를 가질 수 있다. 광범위한 전구약물 유도체, 예컨대, 전구 약물의 가수분해 절단 또는 산화적 활성화에 의존되는 것이 관련 기술 분야에 공지되어 있다. 전구약물의 비제한적인 예는 에스터("전구약물")로서 투여되지만, 그 다음 활성 독립체인 카복실산으로 대사적으로 가수분해되는 본 발명의 화합물일 것이다. 추가 예는 화합물의 웨티딜 유도체를 포함한다.

[0049] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 그리고 달리 제시되지 않는 한, 용어 "입체이성질체" 또는 "입체이성질체적으로 순수한"은 그 화합물의 다른 입체이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 화합물의 하나의 입체이성질체를 의미한다. 예를 들어, 하나의 카이럴 중심을 갖는 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 화합물의 반대 거울상이 성질체가 실질적으로 존재하지 않을 것이다. 2개의 카이럴 중심을 갖는 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 화합물의 나머지 부분입체이성질체가 실질적으로 존재하지 않을 것이다. 전형적인 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 약 80중량% 초과의 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 20중량% 미만의 화합물의 나머지 입체이성질체, 보다 바람직하게는 약 90중량% 초과의 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 10중량% 미만의 화합물의 나머지 입체이성질체, 보다 더 바람직하게는 약 95중량% 초과의 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 5중량% 미만의 화합물의 나머지 입체이성질체, 가장 바람직하게는 약 97중량% 초과의 하나의 화합물의 입체이성질체 및 약 3중량% 미만의 화합물의 나머지 입체이성질체를 포함한다. 구조 또는 구조의 일부는 그의 모든 입체이성질체를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 물결선으로 도시된 결합은 두 입체이성질체가 포함된다는 것을 나타낸다.

[0050] 본 발명의 다양한 화합물은 하나 이상의 카이럴 중심을 함유하고, 거울상이성질체의 라세미체 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 거울상이성질체적으로 또는 광학적으로 순수한 화합물로서 존재할 수 있다. 본 발명은

그러한 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 형태의 용도, 뿐만 아니라 이러한 형태의 혼합물의 용도를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 특정 화합물의 동등한 양 또는 동등하지 않은 양의 거울상이성질체를 포함하는 혼합물이 본 발명의 방법 및 조성물에서 사용될 수 있다. 이러한 이성질체는 비대칭적으로 합성될 수 있거나 또는 표준 기술, 예컨대, 카이럴 칼럼 또는 카이럴 분할제를 사용하여 분할될 수 있다(예를 들어, 문헌[Jacques, J., et al, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al (1997) Tetrahedron 33:2725; Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 및 Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (EX. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)] 참고).

- [0051] 본 발명의 제1 양상에 기술된 화학식 (I)의 화합물의 특정 실시형태가 하기에 제시된다. 본 발명은 본 명세서에 지칭되는 치환체의 모든 적절한 조합을 포괄하는 것으로 이해되어야 하고, 임의의 하나의 치환체에 대해서 대안이 제공되면, 본 발명은 이러한 대안의 조합에 의해서 형성될 수 있는 모든 목록을 포괄한다.
- [0052] 특정 실시형태에서, Ar은 6원의 아릴 또는 5 또는 6원의 헤테로아릴이다. Ar은 페닐, 사이클로헥실, 사이클로펜틸, 피롤, 퓨란 또는 티오펜일 수 있다. Ar은 페닐, 사이클로헥실 또는 피롤일 수 있다. Ar은 페닐일 수 있다.
- [0053] 특정 실시형태에서, m_1 및 m_2 는 $m_1+m_2=2$, 즉, $m_1=m_2=1$, 또는 $m_1=2$ 이고 $m_2=0$, 또는 $m_1=0$ 이고 $m_2=2$ 이도록 선택된다.
- [0054] 특정 실시형태에서, m_1 및 m_2 는 1이다.
- [0055] 특정 실시형태에서, m_1 및 m_2 는 1이고, J는 $-C(R^{21}R^{22})-$ 이다.
- [0056] 특정 실시형태에서, n_1 은 0이고, Y는 $-C(R^{41}R^{42})-$ 이고, Z는 $-C(R^{51}R^{52})-$ 이다.
- [0057] 특정 실시형태에서, A는 $-CO_2H$ 이다.
- [0058] 특정 실시형태에서 X 및 Y는 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$ 및 $-C(R^{41}R^{42})-$ 이고, R^{31} 및 R^{41} 은 합쳐져서, X 및 Y와 함께, 사이클로프로필 고리, 예를 들어, 를 형성한다.
- [0059] 특정 실시형태에서 X, Y 및 Z는 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ 및 $-C(R^{51}R^{52})-$ 이고, R^{31} 및 R^{51} 은, X, Y 및 Z와 함께, 사이클로부틸 고리, 예를 들어, 를 형성한다.
- [0060] 특정 실시형태에서, Ar은 6원의 아릴이고, m_1 및 m_2 는 $m_1+m_2=2$ 이도록 선택된다. 이제 X-Y-Z-A는 6- 또는 7-위치에서 Ar에 연결될 수 있다. Ar은 5-, 6-, 7- 또는 8-위치에서 W에 의해서 치환될 수 있다.
- [0061] 특정 실시형태에서, W는 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_6)사이클로알킬, 할로 또는 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알콕시이다. W는 할로일 수 있다. W는 플루오로일 수 있다.
- [0062] 특정 실시형태에서, Ar은 W로 1, 2 또는 3회 치환된다. Ar은 W에 의해서 1 또는 2회 치환될 수 있다.
- [0063] 특정 실시형태에서, G는 선택적으로 치환된 6원의 아릴 또는 6원의 헤테로아릴이다. G는 선택적으로 치환된 페닐 또는 피리딘일 수 있다.
- [0064] 특정 실시형태에서, B는 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_{10})알켄일, (C_2-C_{10})알킨일, (C_1-C_{10})알콕시, (C_2-C_{10})다이알킬아미노, (C_1-C_{10})알킬티오, (C_2-C_{10})헤테로알킬, (C_3-C_{10})사이클로알킬, (C_3-C_{10})헤테로사이클로알킬, 할로, (C_1-C_{10})할로알킬, (C_1-C_{10})페할로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 사이아노, 또는 E-M이고, E는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-N(R^4)-$ 이고, M은 선택적으로 치환된 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 플루오로(C_1-C_3)알킬, 5 내지 10원의 복소환식기 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기이다.
- [0065] M은 K에 의해서 1회 이상 치환될 수 있고, 식 중 K는 (C_1-C_6)알콕시, 할로 또는 $-NR^5$ 이고, R^5 는 수소, 중수소 또

는 할로에 의해서 선택적으로 치환된 (C_1-C_3)알킬이다.

[0066] E가 $-O-$ 인 경우, M은 (C_3-C_7)사이클로알킬, 플루오로(C_1-C_3)알킬 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기 일 수 있고, 바람직하게는 M은 사이클로부틸, $-CF_3$ 또는 할로 및/또는 (C_1-C_3)알킬에 의해서 선택적으로 치환된 페닐일 수 있다.

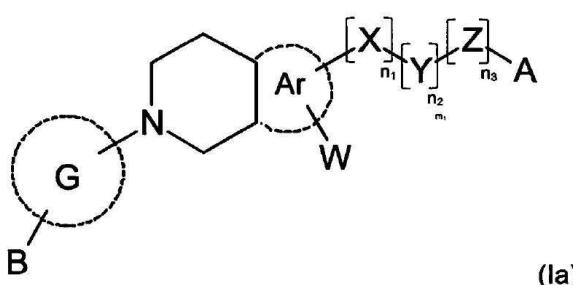
[0067] B는 할로, 할로로 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 할로로 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)사이클로알킬, 할로로 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알콕시 또는 E-M으로부터 선택될 수 있고, 식 중 E는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-N(R^4)-$ 이고, M은 선택적으로 치환된 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 5 내지 10원의 복소환식기 또는 6 내지 10원의 아릴기이다. B는 할로 또는 E-M일 수 있고, 식 중 E는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-N(R^4)-$ 이고, M은 선택적으로 치환된 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 플루오로(C_1-C_3)알킬, 5 내지 10원의 복소환식기 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기이다.

[0068] G는 B로 1, 2, 3, 4 또는 5회 치환될 수 있다. G는 B에 의해서 2 또는 3회 치환될 수 있다.

[0069] G가 B로 1회를 초과하게 치환되는 경우, B는 E-M 및/또는 할로를 포함할 수 있다.

[0070] G가 6원의 아릴 또는 6원의 헤테로아릴인 경우, G는 2,5- 또는 3,5-치환 패턴으로 B에 의해서 2회 치환될 수 있거나, 또는 2,3,5-치환 패턴으로 B에 의해서 3회 치환될 수 있다. G는 2- 및/또는 3-위치에서 할로에 의해서 치환될 수 있고/있거나 5-위치에서 E-M에 의해서 치환될 수 있다.

[0071] 상기에 기술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 일부 바람직한 실시형태는 하기 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물(예를 들어, 수화물), 또는 상응하는 N-옥사이드 또는 전구약물(예를 들어, 에스터 전구약물)이다:



[0072]

[0073] 식 중, Ar은 6원의 아릴, 5 또는 6원의 헤테로아릴 또는 5 또는 6원의 사이클로알킬이고;

[0074] X는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-C(R^{31}R^{32})-$ 이며, Y는 $-O-$ 또는 $-C(R^{41}R^{42})-$ 이고, Z는 $-C(R^{51}R^{52})-$ 이고, n_1 , n_2 및 n_3 은 0 또는 1로부터 독립적으로 선택되되, 단 n_1 , n_2 및 n_3 중 적어도 하나는 1이어야 하고, X, Y 또는 Z 중 적어도 하나는 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ 또는 $-C(R^{51}R^{52})-$ 여야 하며;

[0075] X 및 Y가 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$ 및 $-C(R^{41}R^{42})-$ 인 경우, R^{31} 및 R^{41} 은 합쳐져서, X 및 Y와 함께, (C_1-C_3)알킬 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환될 수 있는 (C_3-C_6)사이클로알킬 고리를 형성할 수 있고;

[0076] Y 및 Z가 각각 $-C(R^{41}R^{42})-$ 및 $-C(R^{51}R^{52})-$ 인 경우, R^{41} 및 R^{51} 은 합쳐져서, Y 및 Z와 함께, (C_1-C_3)알킬 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환될 수 있는 (C_3-C_6)사이클로알킬 고리를 형성할 수 있으며;

[0077] X, Y 및 Z가 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ 및 $-C(R^{51}R^{52})-$ 인 경우, R^{31} 및 R^{51} 은 합쳐져서, X, Y 및 Z와 함께, (C_1-C_3)알킬 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환될 수 있는 (C_4-C_7)사이클로알킬 고리를 형성할 수 있고;

[0078] A는 $-CO_2H$, $-CO_2R^3$, $-CH_2OH$, 테트라졸릴, 3-하이드록시아이속사졸-5-일 또는 산 등배전자이고;

[0079] R^3 은 (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_3-C_6) 사이클로알킬이며;

[0080] Ar은 W에 의해서 1, 2 또는 3회 선택적으로 치환되어, W는 (C_1-C_{10}) 알킬, (C_2-C_{10}) 알켄일, (C_2-C_{10}) 알킨일, (C_1-C_{10}) 알콕시, (C_2-C_{10}) 다이알킬아미노, (C_1-C_{10}) 알킬티오, (C_2-C_{10}) 헵테로알킬, (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, (C_3-C_{10}) 헵테로사이클로알킬, 할로, (C_1-C_{10}) 할로알킬, (C_1-C_{10}) 페할로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헵테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 아릴알킬이고, Ar이 복수의 치환체에 의해서 치환되는 경우, 각각의 치환체는 독립적으로 선택되고;

[0081] G는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴, 5 내지 10원의 헵테로아릴, 또는 융합된 아릴 또는 헵테로아릴 고리 시스템이며;

[0082] G는 B에 의해서 1회 이상 선택적으로 치환되어, B는 (C_1-C_{10}) 알킬, (C_2-C_{10}) 알켄일, (C_2-C_{10}) 알킨일, (C_1-C_{10}) 알콕시, (C_2-C_{10}) 다이알킬아미노, (C_1-C_{10}) 알킬티오, (C_2-C_{10}) 헵테로알킬, (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, (C_3-C_{10}) 헵테로사이클로알킬, 할로, (C_1-C_{10}) 할로알킬, (C_1-C_{10}) 페할로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헵테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 사이아노, 또는 E-M^o이고, E는 -O-, -S- 또는 -N(R⁴)-이고, M은 선택적으로 치환된 (C_1-C_7) 알킬, (C_3-C_7) 사이클로알킬, 플루오로 (C_1-C_3) 알킬, 5 내지 10원의 복소환식기 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기이며, G가 복수의 치환체에 의해서 치환되는 경우, 각각의 치환체는 독립적으로 선택되고;

[0083] R^1 , R^{31} , R^{32} , R^{41} , R^{42} , R^{51} 및 R^{52} 는 수소, 중수소, 할로, 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환된 (C_1-C_3) 알킬로부터 독립적으로 선택되며;

[0084] R^4 및 R^5 는 수소, 중수소, 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환된 (C_1-C_3) 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

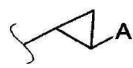
[0085] 상기에 기술된 화학식 (Ia)의 화합물의 특정 실시형태가 하기에 제시된다. 본 발명은 본 명세서에 지칭되는 치환체의 모든 적절한 조합을 포함하는 것으로 이해되어야 하고, 임의의 하나의 치환체에 대해서 대안이 제공되면, 본 발명은 이러한 대안의 조합에 의해서 형성될 수 있는 모든 목록을 포함한다.

[0086] 특정 실시형태에서, Ar은 6원의 아릴 또는 5 또는 6원의 헵테로아릴이다. Ar은 페닐, 사이클로헥실, 사이클로펜틸, 피롤, 퓨란 또는 티오펜일 수 있다. Ar은 페닐, 사이클로헥실 또는 피롤일 수 있다. Ar은 페닐일 수 있다.

[0087] 특정 실시형태에서, n₁은 0이고, Y는 $-C(R^{41}R^{42})-$ 이고, Z는 $-C(R^{51}R^{52})-$ 이다.

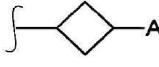
[0088] 특정 실시형태에서, A는 $-CO_2H$ 이다.

[0089] 특정 실시형태에서 X 및 Y는 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$ 및 $-C(R^{41}R^{42})-$ 이고, R^{31} 및 R^{41} 은 합쳐져서, X 및 Y와 함께, 사이클로프로필 고리, 예를 들어,



를 형성한다.

[0090] 특정 실시형태에서 X, Y 및 Z는 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ 및 $-C(R^{51}R^{52})-$ 이고, R^{31} 및 R^{51} 은, X, Y 및 Z와 함께,



를 형성한다.

[0091] 특정 실시형태에서, Ar은 6원의 아릴이다. 이제 X-Y-Z-A는 6- 또는 7-위치에서 Ar에 연결될 수 있다. Ar은 5-, 6-, 7- 또는 8-위치에서 W에 의해서 치환될 수 있다.

[0092] 특정 실시형태에서, W는 선택적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 사이클로알킬, 할로 또는 선택적으로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시이다. W는 할로일 수 있다. W는 플루오로일 수 있다.

[0093] 특정 실시형태에서, Ar은 W로 1, 2 또는 3회 치환된다. Ar은 W에 의해서 1 또는 2회 치환될 수 있다.

[0094] 특정 실시형태에서, G는 선택적으로 치환된 6원의 아릴 또는 6원의 헵테로아릴이다. G는 선택적으로 치환된 페닐 또는 피리딘일 수 있다.

[0095] 특정 실시형태에서, B는 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_{10})알켄일, (C_2-C_{10})알킨일, (C_1-C_{10})알콕시, (C_2-C_{10})다이알킬아미노, (C_1-C_{10})알킬티오, (C_2-C_{10})헵테로알킬, (C_3-C_{10})사이클로알킬, (C_3-C_{10})헵테로사이클로알킬, 할로, (C_1-C_{10})할로알킬, (C_1-C_{10})페할로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헵테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 사이아노, 또는 E-M이고, E는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-N(R^4)-$ 이고, M은 선택적으로 치환된 (C_1-C_7)알킬, (C_1-C_7)사이클로알킬, 플루오로(C_1-C_3)알킬, 5 내지 10원의 복소환식기 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기이다.

[0096] M은 K에 의해서 1회 이상 치환될 수 있고, 식 중 K는 (C_1-C_6)알콕시, 할로 또는 $-N(R^5)$ 이고, R⁵는 수소, 중수소 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환된 (C_1-C_3)알킬이다.

[0097] E가 $-O-$ 인 경우, M은 (C_3-C_7)사이클로알킬, 플루오로(C_1-C_3)알킬 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기일 수 있고, 바람직하게는 M은 사이클로부틸, $-CF_3$ 또는 페닐일 수 있다.

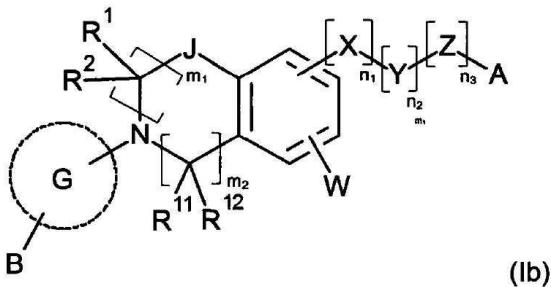
[0098] B는 할로, 할로로 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 할로로 선택적으로 치환된 (C_3-C_6)사이클로알킬, 할로로 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알콕시 또는 E-M으로부터 선택될 수 있고, 식 중 E는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-N(R^4)-$ 이고, M은 선택적으로 치환된 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 플루오로(C_1-C_3)알킬, 5 내지 10원의 복소환식기 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기이다. B는 할로 또는 E-M일 수 있고, 식 중 E는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-N(R^4)-$ 이고, M은 선택적으로 치환된 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 플루오로(C_1-C_3)알킬, 5 내지 10원의 복소환식기 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기이다.

[0099] G는 B로 1, 2, 3, 4 또는 5회 치환될 수 있다. G는 B에 의해서 2 또는 3회 치환될 수 있다.

[0100] G가 B로 1회를 초과하게 치환되는 경우, B는 E-M 및/또는 할로를 포함할 수 있다.

[0101] G가 6원의 아릴 또는 6원의 헵테로아릴인 경우, G는 2,5- 또는 3,5-치환 패턴으로 B에 의해서 2회 치환될 수 있거나, 또는 2,3,5-치환 패턴으로 B에 의해서 3회 치환될 수 있다. G는 2- 및/또는 3-위치에서 할로에 의해서 치환될 수 있고/있거나 5-위치에서 E-M에 의해서 치환될 수 있다.

[0102] 상기에 기술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 일부 추가로 바람직한 실시형태는 하기 화학식 (Ib)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물(예를 들어, 수화물), 또는 상응하는 N-옥사이드 또는 전구약물(예를 들어, 에스터 전구약물)이다:



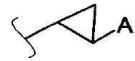
[0103]

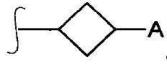
[0104] m_1 및 m_2 는 0, 1 또는 2로부터 독립적으로 선택되어되며, 단 m_1 또는 $m_2 = 0$ 인 경우 또는 m_1 또는 $m_2 = 2$ 인 경우 $m_1 \neq m_2$ 이며;

[0105] J는 $-C(R^{21}R^{22})-$, $-O-$, $-N(R^{21})-$ 또는 $-S-$ 이며, 단 J가 $-O-$, $-N(R^{21})-$ 또는 $-S-$ 인 경우, m_1 은 2이고;

[0106] X는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-C(R^{31}R^{32})-$ 이며, Y는 $-O-$ 또는 $-C(R^{41}R^{42})-$ 이고, Z는 $-C(R^{51}R^{52})-$ 이고, n_1 , n_2 및 n_3 은 0 또는 1로부터 독립적으로 선택되어되며, 단 n_1 , n_2 및 n_3 중 적어도 하나는 1이어야 하고, X, Y 또는 Z 중 적어도 하나는 $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ 또는 $-C(R^{51}R^{52})-$ 여야 하며;

- [0107] X 및 Y가 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$ 및 $-C(R^{41}R^{42})-$ 인 경우, R^{31} 및 R^{41} 은 합쳐져서, X 및 Y와 함께, (C_1-C_3) 알킬 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환될 수 있는 (C_3-C_6) 사이클로알킬 고리를 형성할 수 있고;
- [0108] Y 및 Z가 각각 $-C(R^{41}R^{42})-$ 및 $-C(R^{51}R^{52})-$ 인 경우, R^{41} 및 R^{51} 은 합쳐져서, Y 및 Z와 함께, (C_1-C_3) 알킬 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환될 수 있는 (C_3-C_6) 사이클로알킬 고리를 형성할 수 있으며;
- [0109] X, Y 및 Z가 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ 및 $-C(R^{51}R^{52})-$ 인 경우, R^{31} 및 R^{51} 은 합쳐져서, X, Y 및 Z와 함께, (C_1-C_3) 알킬 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환될 수 있는 (C_4-C_7) 사이클로알킬 고리를 형성할 수 있고;
- [0110] R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{21} , R^{22} , R^{31} , R^{32} , R^{41} , R^{42} , R^{51} 및 R^{52} 는 수소, 중수소, 할로, 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환된 (C_1-C_3) 알킬로부터 독립적으로 선택되며;
- [0111] A는 $-CO_2H$, $-CO_2R^3$, $-CH_2OH$, 테트라졸릴, 3-하이드록시아이속사졸-5-일 또는 산 등배전자이고;
- [0112] R^3 은 (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_3-C_6) 사이클로알킬이며;
- [0113] 페닐 고리는 W에 의해서 1 내지 3회 선택적으로 치환되어, W는 (C_1-C_{10}) 알킬, (C_2-C_{10}) 알켄일, (C_2-C_{10}) 알킨일, (C_1-C_{10}) 알콕시, (C_2-C_{10}) 다이알킬아미노, (C_1-C_{10}) 알킬티오, (C_2-C_{10}) 헤테로알킬, (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, (C_3-C_{10}) 헤테로사이클로알킬, 할로, (C_1-C_{10}) 할로알킬, (C_1-C_{10}) 페할로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 아릴알킬이고, 페닐 고리가 복수의 치환체에 의해서 치환되는 경우, 각각의 치환체는 독립적으로 선택되고;
- [0114] G는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴, 5 내지 10원의 헤테로아릴, 또는 융합된 아릴 또는 헤테로아릴 고리 시스템이며;
- [0115] G는 B에 의해서 1회 이상 선택적으로 치환되어, B는 (C_1-C_{10}) 알킬, (C_2-C_{10}) 알켄일, (C_2-C_{10}) 알킨일, (C_1-C_{10}) 알콕시, (C_2-C_{10}) 다이알킬아미노, (C_1-C_{10}) 알킬티오, (C_2-C_{10}) 헤테로알킬, (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, (C_3-C_{10}) 헤테로사이클로알킬, 할로, (C_1-C_{10}) 할로알킬, (C_1-C_{10}) 페할로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 사이아노, 또는 E-M이고, E는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-N(R^4)-$ 이고, M은 선택적으로 치환된 (C_1-C_7) 알킬, (C_3-C_7) 사이클로알킬, 플루오로 (C_1-C_3) 알킬, 5 내지 10원의 복소환식기 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기이며, G가 복수의 치환체에 의해서 치환되는 경우, 각각의 치환체는 독립적으로 선택되고;
- [0116] R^4 는 수소, 중수소, 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환된 (C_1-C_3) 알킬이다.
- [0117] 상기에 기술된 화학식 (Ib)의 화합물의 특정 실시형태가 하기에 제시된다. 본 발명은 본 명세서에 지정되는 치환체의 모든 적절한 조합을 포괄하는 것으로 이해되어야 하고, 임의의 하나의 치환체에 대해서 대안이 제공되면, 본 발명은 이러한 대안의 조합에 의해서 형성될 수 있는 모든 목록을 포괄한다.
- [0118] 특정 실시형태에서, m_1 및 m_2 는 $m_1+m_2=2$, 즉, $m_1=m_2=1$, 또는 $m_1=2$ 이고 $m_2=0$, 또는 $m_1=0$ 이고 $m_2=2$ 이도록 선택된다.
- [0119] 특정 실시형태에서, m_1 및 m_2 는 1이다.
- [0120] 특정 실시형태에서, m_1 및 m_2 는 1이고, J는 $-C(R^{21}R^{22})-$ 이다.
- [0121] 특정 실시형태에서, n_1 은 0이고, Y는 $-C(R^{41}R^{42})-$ 이고, Z는 $-C(R^{51}R^{52})-$ 이다.
- [0122] 특정 실시형태에서, A는 $-CO_2H$ 이다.
- [0123] 특정 실시형태에서 X 및 Y는 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$ 및 $-C(R^{41}R^{42})-$ 이고, R^{31} 및 R^{41} 은 합쳐져서, X 및 Y와 함께, 사이클

로프로필 고리, 예를 들어,  를 형성한다.

[0124] 특정 실시형태에서 X, Y 및 Z는 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ 및 $-C(R^{51}R^{52})-$ 이고, R^{31} 및 R^{51} 은, X, Y 및 Z와 함께, 사이클로부틸 고리, 예를 들어,  를 형성한다.

[0125] 특정 실시형태에서, m_1 및 m_2 는 $m_1+m_2=2$ 이도록 선택된다. 이제 X-Y-Z-A는 6- 또는 7-위치에서 페닐 고리에 연결될 수 있다. 페닐 고리는 5-, 6-, 7- 또는 8-위치에서 W에 의해서 치환될 수 있다.

[0126] 특정 실시형태에서, W는 선택적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 사이클로알킬, 할로 또는 선택적으로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시이다. W는 할로일 수 있다. W는 플루오로일 수 있다.

[0127] 특정 실시형태에서, 페닐 고리는 W로 1, 2 또는 3회 치환된다. 페닐 고리는 W에 의해서 1 또는 2회 치환될 수 있다.

[0128] 특정 실시형태에서, G는 선택적으로 치환된 6원의 아릴 또는 6원의 헤테로아릴이다. G는 선택적으로 치환된 페닐 또는 피리딘일 수 있다.

[0129] 특정 실시형태에서, B는 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_{10}) 알켄일, (C_2-C_{10}) 알킨일, (C_1-C_{10}) 알콕시, (C_2-C_{10}) 다이알킬아미노, (C_1-C_{10}) 알킬티오, (C_2-C_{10}) 헤테로알킬, (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, (C_3-C_{10}) 헤�ete로사이클로알킬, 할로, (C_1-C_{10}) 할로알킬, (C_1-C_{10}) 피할로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 사이아노, 또는 E-M이고, E는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-N(R^4)-$ 이고, M은 선택적으로 치환된 (C_1-C_7) 알킬, (C_3-C_7) 사이클로알킬, 플루오로(C_1-C_3)알킬, 5 내지 10원의 복소환식기 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기이다.

[0130] M은 K에 의해서 1회 이상 치환될 수 있고, 식 중 K는 (C_1-C_6) 알콕시, 할로 또는 $-N(R^5)$ 이고, R⁵는 수소, 중수소 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환된 (C_1-C_3) 알킬이다.

[0131] E가 -O-인 경우, M은 (C_3-C_7) 사이클로알킬, 플루오로(C_1-C_3)알킬 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기일 수 있고, 바람직하게는 M은 사이클로부틸, -CF₃ 또는 페닐일 수 있다.

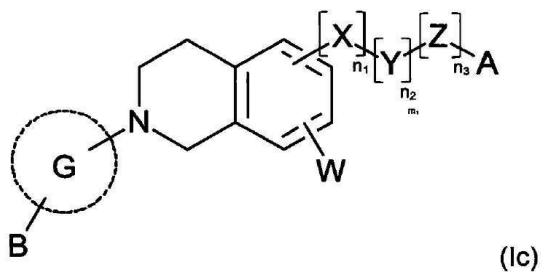
[0132] B는 할로, 할로로 선택적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 할로로 선택적으로 치환된 (C_3-C_6) 사이클로알킬, 할로로 선택적으로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시 또는 E-M으로부터 선택될 수 있고, 식 중 E는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-N(R^4)-$ 이고, M은 선택적으로 치환된 (C_1-C_7) 알킬, (C_3-C_7) 사이클로알킬, 5 내지 10원의 복소환식기 또는 6 내지 10원의 아릴기이다. B는 할로 또는 E-M일 수 있고, 식 중 E는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-N(R^4)-$ 이고, M은 선택적으로 치환된 (C_1-C_7) 알킬, (C_3-C_7) 사이클로알킬, 플루오로(C_1-C_3)알킬, 5 내지 10원의 복소환식기 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기이다.

[0133] G는 B로 1, 2, 3, 4 또는 5회 치환될 수 있다. G는 B에 의해서 2 또는 3회 치환될 수 있다.

[0134] G가 B로 1회를 초과하게 치환되는 경우, B는 E-M 및 할로를 포함할 수 있다.

[0135] G가 6원의 아릴 또는 6원의 헤테로아릴인 경우, G는 2,5- 또는 3,5-치환 패턴으로 B에 의해서 2회 치환될 수 있거나, 또는 2,3,5-치환 패턴으로 B에 의해서 3회 치환될 수 있다. G는 2- 및/또는 3-위치에서 할로에 의해서 치환될 수 있고/있거나 5-위치에서 E-M에 의해서 치환될 수 있다.

[0136] 상기에 기술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 일부 추가로 바람직한 실시형태는 하기 화학식 (Ic)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물(예를 들어, 수화물), 또는 상응하는 N-옥사이드 또는 전구약물(예를 들어, 에스터 전구약물)이다:



[0137]

[0138] X는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-C(R^{31}R^{32})-$ 이며, Y는 $-O-$ 또는 $-C(R^{41}R^{42})-$ 이고, Z는 $-C(R^{51}R^{52})-$ 이고, n_1 , n_2 및 n_3 은 0 또는 1로부터 독립적으로 선택되며, 단 n_1 , n_2 및 n_3 중 적어도 하나는 1이어야 하고, X, Y 또는 Z 중 적어도 하나는 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ 또는 $-C(R^{51}R^{52})-$ 여야 하며;

[0139] X 및 Y가 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$ 및 $-C(R^{41}R^{42})-$ 인 경우, R^{31} 및 R^{41} 은 합쳐져서, X 및 Y와 함께, (C_1-C_3)알킬 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환될 수 있는 (C_3-C_6)사이클로알킬 고리를 형성할 수 있고;

[0140] Y 및 Z가 각각 $-C(R^{41}R^{42})-$ 및 $-C(R^{51}R^{52})-$ 인 경우, R^{41} 및 R^{51} 은 합쳐져서, Y 및 Z와 함께, (C_1-C_3)알킬 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환될 수 있는 (C_3-C_6)사이클로알킬 고리를 형성할 수 있으며;

[0141] X, Y 및 Z가 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ 및 $-C(R^{51}R^{52})-$ 인 경우, R^{31} 및 R^{51} 은 합쳐져서, X, Y 및 Z와 함께, (C_1-C_3)알킬 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환될 수 있는 (C_4-C_7)사이클로알킬 고리를 형성할 수 있고;

[0142] R^{31} , R^{32} , R^{41} , R^{42} , R^{51} 및 R^{52} 는 수소, 중수소, 할로, 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환된 (C_1-C_3)알킬로부터 독립적으로 선택되며;

[0143] A는 $-CO_2H$, $-CO_2R^3$, $-CH_2OH$, 테트라졸릴, 3-하이드록시아이속사졸-5-일 또는 산 등배전자이고;

[0144] R^3 은 (C_1-C_6)알킬 또는 (C_3-C_6)사이클로알킬이며;

[0145] 폐닐 고리는 W에 의해서 1, 2 또는 3회 선택적으로 치환되며, W는 (C_1-C_{10})알킬, (C_2-C_{10})알켄일, (C_2-C_{10})알킨일, (C_1-C_{10})알콕시, (C_2-C_{10})다이알킬아미노, (C_1-C_{10})알킬티오, (C_2-C_{10})헵테로알킬, (C_3-C_{10})사이클로알킬, (C_3-C_{10})헵테로사이클로알킬, 할로, (C_1-C_{10})할로알킬, (C_1-C_{10})페할로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헵테로아릴 또는 선택적으로 치환된 아릴알킬이고, 폐닐 고리가 복수의 치환체에 의해서 치환되는 경우, 각각의 치환체는 독립적으로 선택되고;

[0146] G는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴, 5 내지 10원의 헵테로아릴, 또는 융합된 아릴 또는 헵테로아릴 고리 시스템이며;

[0147] G는 B에 의해서 1회 이상 선택적으로 치환되며, B는 (C_1-C_{10})알킬, (C_2-C_{10})알켄일, (C_2-C_{10})알킨일, (C_1-C_{10})알콕시, (C_2-C_{10})다이알킬아미노, (C_1-C_{10})알킬티오, (C_2-C_{10})헵테로알킬, (C_3-C_{10})사이클로알킬, (C_3-C_{10})헵테로사이클로알킬, 할로, (C_1-C_{10})할로알킬, (C_1-C_{10})페할로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헵테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 사이아노, 또는 E-M이고, E는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-N(R^4)-$ 이고, M은 선택적으로 치환된 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 플루오로(C_1-C_3)알킬, 5 내지 10원의 복소환식기 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기이며, G가 복수의 치환체에 의해서 치환되는 경우, 각각의 치환체는 독립적으로 선택되고;

[0148] R^4 는 수소, 중수소, 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환된 (C_1-C_3)알킬이다.

[0149] 상기에 기술된 화학식 (Ic)의 화합물의 특정 실시형태가 하기에 제시된다. 본 발명은 본 명세서에 지정되는 치환체의 모든 적절한 조합을 포함하는 것으로 이해되어야 하고, 임의의 하나의 치환체에 대해서 대안이

제공되면, 본 발명은 이러한 대안의 조합에 의해서 형성될 수 있는 모든 목록을 포괄한다.

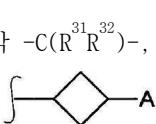
[0150] 특정 실시형태에서, n_1 은 0이고, Y는 $-C(R^{41}R^{42})-$ 이고, Z는 $-C(R^{51}R^{52})-$ 이다.

[0151] 특정 실시형태에서, A는 $-CO_2H$ 이다.

[0152] 특정 실시형태에서 X 및 Y는 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$ 및 $-C(R^{41}R^{42})-$ 이고, R^{31} 및 R^{41} 은 합쳐져서, X 및 Y와 함께, 사이클

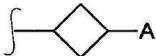


로프로필 고리, 예를 들어,



를 형성한다.

[0153] 특정 실시형태에서 X, Y 및 Z는 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ 및 $-C(R^{51}R^{52})-$ 이고, R^{31} 및 R^{51} 은, X, Y 및 Z와 함



께, 사이클로부틸 고리, 예를 들어,

를 형성한다.

[0154] X-Y-Z-A는 6- 또는 7-위치에서 페닐 고리에 연결될 수 있다. 페닐 고리는 5-, 6-, 7- 또는 8-위치에서 W에 의해서 치환될 수 있다.

[0155] 특정 실시형태에서, W는 선택적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 사이클로알킬, 할로 또는 선택적으로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시이다. W는 할로일 수 있다. W는 플루오로일 수 있다.

[0156] 특정 실시형태에서, 페닐 고리는 W로 1, 2 또는 3회 치환된다. 페닐 고리는 W에 의해서 1 또는 2회 치환될 수 있다.

[0157] 특정 실시형태에서 페닐 고리는 W에 의해서 치환되지 않는다.

[0158] 특정 실시형태에서, G는 선택적으로 치환된 6원의 아릴 또는 6원의 헤테로아릴이다. G는 선택적으로 치환된 페닐 또는 피리딘일 수 있다.

[0159] 특정 실시형태에서, B는 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_{10}) 알켄일, (C_2-C_{10}) 알킨일, (C_1-C_{10}) 알콕시, (C_2-C_{10}) 다이알킬아미노, (C_1-C_{10}) 알킬티오, (C_2-C_{10}) 헤테로알킬, (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, (C_3-C_{10}) 헤테로사이클로알킬, 할로, (C_1-C_{10}) 할로알킬, (C_1-C_{10}) 페할로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 사이아노, 또는 E-M이고, E는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-N(R^4)-$ 이고, M은 선택적으로 치환된 (C_1-C_7) 알킬, (C_3-C_7) 사이클로알킬, 플루오로 (C_1-C_3) 알킬, 5 내지 10원의 복소환식기 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기이다.

[0160] M은 K에 의해서 1회 이상 치환될 수 있고, 식 중 K는 (C_1-C_6) 알콕시, 할로 또는 $-N(R^5)$ 이고, 식 중 R^5 는 수소, 중수소 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환된 (C_1-C_3) 알킬이다.

[0161] E가 $-O-$ 인 경우, M은 (C_3-C_7) 사이클로알킬, 플루오로 (C_1-C_3) 알킬 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기일 수 있고, 바람직하게는 M은 사이클로부틸, $-CF_3$ 또는 할로 및/또는 (C_1-C_3) 알킬에 의해서 선택적으로 치환된 페닐일 수 있다.

[0162] B는 할로, 할로로 선택적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 할로로 선택적으로 치환된 (C_3-C_6) 사이클로알킬, 할로로 선택적으로 치환된 $O-(C_1-C_6)$ 알킬 및 E-M로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고, 식 중 E는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-N(R^4)-$ 이고, M은 선택적으로 치환된 (C_1-C_7) 알킬, (C_3-C_7) 사이클로알킬, 플루오로 (C_1-C_3) 알킬, 5 내지 10원의 복소환식기 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기이다. B는 할로 또는 E-M일 수 있고, 식 중 E는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-N(R^4)-$ 이고, M은 선택적으로 치환된 (C_1-C_7) 알킬, (C_3-C_7) 사이클로알킬, 플루오로 (C_1-C_3) 알킬, 5 내지 10원의 복소환식기 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기이다.

[0163] G는 B로 1, 2, 3, 4 또는 5회 치환될 수 있다. G는 B에 의해서 1, 2 또는 3회 치환될 수 있다.

[0164] G가 B로 1회를 초과하게 치환되는 경우, B는 E-M 및/또는 할로를 포함할 수 있다.

[0165] G가 6원의 아릴 또는 6원의 헤테로아릴인 경우, G는 2,5- 또는 3,5-치환 패턴으로 B에 의해서 2회 치환될 수 있거나, 또는 2,3,5-치환 패턴으로 B에 의해서 3회 치환될 수 있다. G는 2- 및/또는 3-위치에서 할로에 의해서 치환될 수 있고/있거나 5-위치에서 E-M에 의해서 치환될 수 있다.

[0166] 본 발명자들은 본 발명에 따른 다수의 GPR120 효능제가 인간 GPR120 효력에 비해서 마우스 GPR120에서 더 낮은 효력을 갖는 것을 발견하였다. 그러나, G가 패녹시에 의해서 치환된 아릴인 본 발명의 화합물이 마우스 및 인간 GPR120 둘 다에 대해서 대략적으로 동일한 효력을 갖는다. 이러한 크로스오버는 이들 화합물이 인간에서 예상되는 것과 유사한 농도에서 마우스 질환 모델에서 시험되는 것을 가능하게 하여, 따라서 과다복용 없이, 질환의 마우스 모델에서 GPR120 효능제의 효과를 보다 정확하게 검증하게 한다. 중요하게는, 마우스 GPR120 수용체에 대해서 높은 효력을 보유한다는 것은 또한 마우스에서 안전한 독성학 시험을 허용하여 인간 시험 이전에, 감소된 마우스 GPR120 효력을 갖는 화합물에서 놓칠 수 있었을 임의의 표적-관련 독성을 평가할 수 있게 한다.

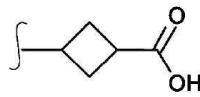
[0167] 따라서, 화학식 (Ic)의 일부 바람직한 화합물에서 G는 B로 1 또는 2회 치환된 페닐이고, 식 중 B는 할로 및/또는 E-M이고, 식 중 E는 -O-이고, M은 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기이다.

[0168] M이 치환된 6 내지 10원의 아릴기인 경우, 그것은 할로 및/또는 (C_1-C_3)알킬에 의해서 치환될 수 있다.

[0169] G가 B로 1회 치환된 경우, B는 E-M일 수 있고, 식 중 E는 -O-이고, M은 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기이다. B는 (할로 및/또는 (C_1-C_3)알킬에 의해서 선택적으로 치환된) 패녹시일 수 있다.

[0170] G가 B로 2회 치환된 경우, B는 E-M일 수 있고, 식 중 E는 -O-이고, M은 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기 및 할로이다. G가 B로 2회 치환된 경우, B는 (할로 및/또는 (C_1-C_3)알킬에 의해서 선택적으로 치환된) 패녹시 및 할로일 수 있다. B는 (할로 및/또는 (C_1-C_3)알킬에 의해서 선택적으로 치환된) 패녹시 및 플루오로일 수 있다.

[0171] B는 2-위치에서 플루오로 그리고 5-위치에서 패녹시에 의해서 치환된 페닐일 수 있다.



[0172] 특정 실시형태에서, X-Y-Z-A는 $-CH_2-CH_2-COOH$ 또는

[0173] 특정 실시형태에서, 페닐 고리는 W에 의해서 치환되지 않거나, 또는 W로 1회 치환되고, 식 중, W는 할로이다. W는 플루오로일 수 있다.

[0174] 화학식 (Ic)의 테트라하이드로아이소퀴놀린 화합물을 조사하는 과정에서, 테트라하이드로아이소퀴놀린 화합물은 불순물로서 소량의 산화된 다이하이드로퀴놀린 이미늄염을 함유할 수 있다는 것을 발견하였다. 이미늄염은 경금 속 또는 미량의 금속에 의해서 촉매되는 공기 산화에 의해서 생성될 가능성이 있고, 두 측접 방향족 고리에 대한 접합에 의해서 안정화될 수 있다. 문헌의 조사는 N-아릴 테트라하이드로아이소퀴놀린 산화의 몇몇 보고 및 내재하는 반응성으로 인해서 합성 중간체로서 생성된 이미늄염의 용도를 제시하였다(Liu Y, et al, Chemistry 2017, 2;23(13):3062-3066; Guo-Qiang Xu, et al, Chem Commun (Camb) 2016, 21;52(6):1190-1193; Junjie Cai, et al, Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. 2017, 192(9), 1068-1073; 및 Yong Zhang, et al, RSC Adv 2017, 7, 1229-123). 공기 산화 또는 산화성 대사에 의한 반응성 이미늄염의 생성은 큰 단점인데, 그 이유는 이러한 가능한 반응성이 특이적 독성(idiosyncratic toxicity)으로 이어진다고 공지되어 있기 때문이다 (Antonia F. Stepan, et al, Res. Toxicol. 2011, 24, 1345-1410). 테트라하이드로-3H-벤즈아제핀은 테트라하이드로아이소퀴놀린과 비교할 때, N-원자와 방향족 고리 사이에 삽입된 추가의 CH_2 기를 갖는데, 이것은 이미늄염을 안정화시키는 방향족 고리에 대한 임의의 친수성이 불가능하게 한다. 테트라하이드로-3H-벤즈아제핀은 에어리얼(aria1) 산화에 대해서 매우 안정적이고, 놀랍게도 GPR120에 대한 우수한 효능작용을 유지하여, 독성을 생성시킬 수 있는 반응성의 관련 위험 없이 GPR120 효능제를 제공하는 것을 발견하였다.

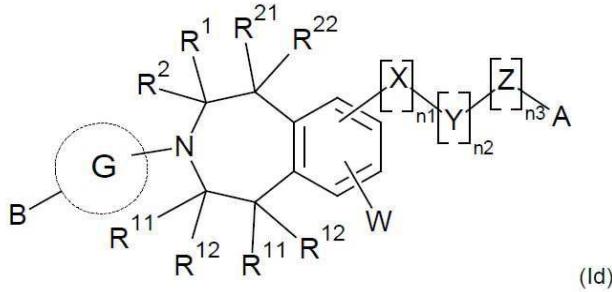
[0175] 따라서, 상기에 기술된 바와 같은, 화학식 (I)의 화합물의 일부 바람직한 실시형태는 m_1 이 1이고, m_2 이 2인 것, 및 m_1 이 2이고, m_2 가 1인, 화학식 (I)의 화합물이다.

[0176] 일부 바람직한 실시형태에서, J는 $-C(R^{21}R^{22})-$ 이고, R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{21} 및 R^{22} 는 수소이다.

[0177] 일부 바람직한 실시형태에서, Ar은 6원의 아릴이다.

[0178]

따라서, 상기에 기술된 바와 같은, 화학식 (I)의 화합물의 일부 추가로 바람직한 실시형태는 하기 화학식 (Id)의 테트라하이드로벤즈아제핀 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물(예를 들어, 수화물), 또는 상응하는 N-옥사이드 또는 전구약물(예를 들어, 에스터 전구약물)이다:



(Id)

[0179]

R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{21} 및 R^{22} 는 수소 및 (C_1-C_3)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0180]

X는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-C(R^{31}R^{32})-$ 이며, Y는 $-O-$ 또는 $-C(R^{41}R^{42})-$ 이고, Z는 $-C(R^{51}R^{52})-$ 이고, n_1 , n_2 및 n_3 은 0 또는 1로부터 독립적으로 선택되어지, 단 n_1 , n_2 및 n_3 중 적어도 하나는 1이어야 하고, X, Y 또는 Z 중 적어도 하나는 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ 또는 $-C(R^{51}R^{52})-$ 여야 하며;

[0181]

X 및 Y가 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$ 및 $-C(R^{41}R^{42})-$ 인 경우, R^{31} 및 R^{41} 은 합쳐져서, X 및 Y와 함께, (C_1-C_3)알킬 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환될 수 있는 (C_3-C_6)사이클로알킬 고리를 형성할 수 있고;

[0182]

Y 및 Z가 각각 $-C(R^{41}R^{42})-$ 및 $-C(R^{51}R^{52})-$ 인 경우, R^{41} 및 R^{51} 은 합쳐져서, Y 및 Z와 함께, (C_1-C_3)알킬 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환될 수 있는 (C_3-C_6)사이클로알킬 고리를 형성할 수 있으며;

[0183]

X, Y 및 Z가 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ 및 $-C(R^{51}R^{52})-$ 인 경우, R^{31} 및 R^{51} 은 합쳐져서, X, Y 및 Z와 함께, (C_1-C_3)알킬 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환될 수 있는 (C_4-C_7)사이클로알킬 고리를 형성할 수 있고;

[0184]

R^{31} , R^{32} , R^{41} , R^{42} , R^{51} 및 R^{52} 는 수소, 중수소, 할로, 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환된 (C_1-C_3)알킬로부터 독립적으로 선택되며;

[0185]

A는 $-CO_2H$, $-CO_2R^3$, $-CH_2OH$, 테트라졸릴, 3-하이드록시아이속사졸-5-일 또는 산 등배전자이고;

[0186]

R^3 은 (C_1-C_6)알킬 또는 (C_3-C_6)사이클로알킬이며;

[0187]

페닐 고리는 W에 의해서 1, 2 또는 3회 선택적으로 치환되어지, W는 (C_1-C_{10})알킬, (C_2-C_{10})알켄일, (C_2-C_{10})알킨일, (C_1-C_{10})알콕시, (C_2-C_{10})다이알킬아미노, (C_1-C_{10})알킬티오, (C_2-C_{10})혜테로알킬, (C_3-C_{10})사이클로알킬, (C_3-C_{10})혜테로사이클로알킬, 할로, (C_1-C_{10})할로알킬, (C_1-C_{10})퍼할로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 혜테로아릴 또는 선택적으로 치환된 아릴알킬이고, 페닐 고리가 복수의 치환체에 의해서 치환되는 경우, 각각의 치환체는 독립적으로 선택되고;

[0188]

G는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴, 5 내지 10원의 혜테로아릴, 또는 융합된 아릴 또는 혜테로아릴 고리 시스템이며;

[0189]

G는 B에 의해서 1회 이상 선택적으로 치환되어지, B는 (C_1-C_{10})알킬, (C_2-C_{10})알켄일, (C_2-C_{10})알킨일, (C_1-C_{10})알콕시, (C_2-C_{10})다이알킬아미노, (C_1-C_{10})알킬티오, (C_2-C_{10})혜테로알킬, (C_3-C_{10})사이클로알킬, (C_3-C_{10})혜테로사이클로알킬, 할로, (C_1-C_{10})할로알킬, (C_1-C_{10})퍼할로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 혜테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 사이아노, 또는 E-M이고, E는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-N(R^4)-$ 이고, M은 선택적으로 치환된

(C_1-C_7) 알킬, (C_3-C_7) 사이클로알킬, 플루오로 (C_1-C_3) 알킬, 5 내지 10원의 복소환식기 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기이며, G가 복수의 치환체에 의해서 치환되는 경우, 각각의 치환체는 독립적으로 선택되고;

[0191] R^4 는 수소, 중수소, 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환된 (C_1-C_3) 알킬이다.

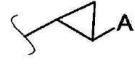
[0192] 상기에 기술된 화학식 (Id)의 화합물의 특정 실시형태가 하기에 제시된다. 본 발명은 본 명세서에 지칭되는 치환체의 모든 적절한 조합을 포함하는 것으로 이해되어야 하고, 임의의 하나의 치환체에 대해서 대안이 제공되면, 본 발명은 이러한 대안의 조합에 의해서 형성될 수 있는 모든 목록을 포함한다.

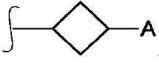
[0193] 특정 실시형태에서, R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{21} 및 R^{22} 는 수소이다.

[0194] 특정 실시형태에서, n_1 은 0이고, Y는 $-C(R^{41}R^{42})-\circ$ 이고, Z는 $-C(R^{51}R^{52})-\circ$ 이다.

[0195] 특정 실시형태에서, A는 $-CO_2H$ 이다.

[0196] 특정 실시형태에서 X 및 Y는 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$ 및 $-C(R^{41}R^{42})-\circ$ 이고, R^{31} 및 R^{41} 은 합쳐져서, X 및 Y와 함께, 사이클

로프로필 고리, 예를 들어,  를 형성한다.

[0197] 특정 실시형태에서 X, Y 및 Z는 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ 및 $-C(R^{51}R^{52})-\circ$ 이고, R^{31} 및 R^{51} 은, X, Y 및 Z와 함께 사이클로부틸 고리, 예를 들어,  를 형성한다.

[0198] X-Y-Z-A는 2- 또는 3-위치에서 페닐 고리에 연결될 수 있다. 페닐 고리는 1-, 2-, 3- 또는 4-위치에서 W에 대해서 치환될 수 있다.

[0199] 특정 실시형태에서, W는 선택적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 사이클로알킬, 할로 또는 선택적으로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시이다. W는 할로일 수 있다. W는 플루오로일 수 있다.

[0200] 특정 실시형태에서, 페닐 고리는 W로 1, 2 또는 3회 치환된다. 페닐 고리는 W에 대해서 1 또는 2회 치환될 수 있다.

[0201] 특정 실시형태에서 페닐 고리는 W에 대해서 치환되지 않는다.

[0202] 특정 실시형태에서, G는 선택적으로 치환된 6원의 아릴 또는 6원의 헤테로아릴이다. G는 선택적으로 치환된 페닐 또는 피리딘일 수 있다.

[0203] 특정 실시형태에서, B는 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_{10}) 알켄일, (C_2-C_{10}) 알킨일, (C_1-C_{10}) 알콕시, (C_2-C_{10}) 다이알킬아미노, (C_1-C_{10}) 알킬티오, (C_2-C_{10}) 헤테로알킬, (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, (C_3-C_{10}) 헤테로사이클로알킬, 할로, (C_1-C_{10}) 할로알킬, (C_1-C_{10}) 페할로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 사이아노, 또는 E-M이고, E는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-N(R^4)-\circ$ 이고, M은 선택적으로 치환된 (C_1-C_7) 알킬, (C_3-C_7) 사이클로알킬, 플루오로 (C_1-C_3) 알킬, 5 내지 10원의 복소환식기 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기이다.

[0204] M은 K에 대해서 1회 이상 치환될 수 있고, 식 중 K는 (C_1-C_6) 알콕시, 할로 또는 $-N(R^5)-\circ$ 이고, 식 중 R⁵는 수소, 중수소 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환된 (C_1-C_3) 알킬이다.

[0205] E가 $-O-$ 인 경우, M은 (C_3-C_7) 사이클로알킬, 플루오로 (C_1-C_3) 알킬 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기 일 수 있고, 바람직하게는 M은 사이클로부틸, $-CF_3$ 또는 할로 및/또는 (C_1-C_3) 알킬에 대해서 선택적으로 치환된 페닐일 수 있다.

[0206] B는 할로, 할로로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 할로로 선택적으로 치환된 (C_3-C_6) 사이클로알킬, 할로로 선택적

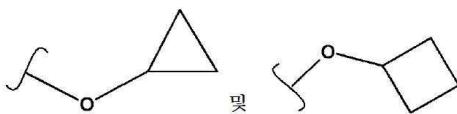
으로 치환된 $O-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 E-M으로부터 선택될 수 있고, 식 중 E는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-N(R^4)-$ 이고, M은 선택적으로 치환된 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 5 내지 10원의 복소환식기 또는 6 내지 10원의 아릴기이다. B는 할로 또는 E-M일 수 있고, 식 중 E는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-N(R^4)-$ 이고, M은 선택적으로 치환된 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 플루오로(C_1-C_3)알킬, 5 내지 10원의 복소환식기 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기이다.

[0207] G는 B로 1, 2, 3, 4 또는 5회 치환될 수 있다. G는 B에 의해서 1, 2 또는 3회 치환될 수 있다.

[0208] G가 B로 1회를 초과하게 치환되는 경우, B는 E-M 및/또는 할로를 포함할 수 있다.

[0209] G가 6원의 아릴 또는 6원의 헤테로아릴인 경우, G는 2,5- 또는 3,5-치환 패턴으로 B에 의해서 2회 치환될 수 있거나, 또는 2,3,5-치환 패턴으로 B에 의해서 3회 치환될 수 있다. G는 2- 및/또는 3-위치에서 할로에 의해서 치환될 수 있고/있거나 5-위치에서 E-M에 의해서 치환될 수 있다.

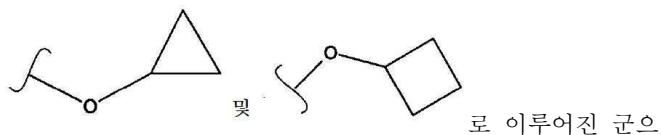
[0210] 특정 바람직한 실시형태에서, G는 B에 의해서 1 또는 2회 치환된 페닐이되, B는 할로 및 E-M으로부터 선택되고, 식 중 E는 $-O-$ 이고, M은 선택적으로 치환된 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 플루오로(C_1-C_3)알킬 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기이다.



[0211] B는 플루오로, 페녹시, $-OCF_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, 및 로부터 선택될 수 있다.

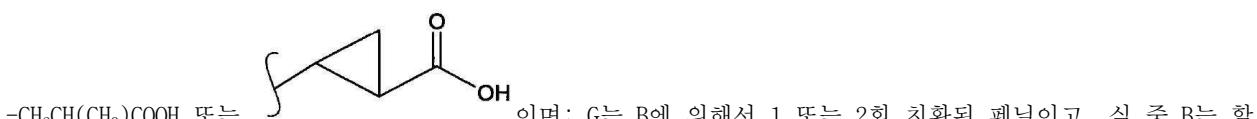
[0212] G가 B로 2회 치환되는 경우, B는 할로 및 E-M일 수 있다.

[0213] 특정 실시형태에서, G는 2- 또는 3-위치에서 할로에 의해서 치환되고, 5-위치에서 E-M에 의해서 치환된 페닐이다. 특정 실시형태에서, G는 2- 또는 3-위치에서 플루오로에 의해서 치환되고, 5-위치에서 E-M에 의해서 치환된



페닐이고, 식 중 E-M은 페녹시, $-OCF_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0214] 화학식 (Id)의 일부 바람직한 화합물에서, R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{21} 및 R^{22} 는 수소이고; X-Y-Z-A는 $-CH_2-CH_2-COOH$,

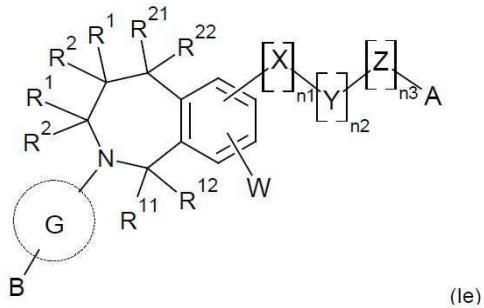


$-CH_2CH(CH_3)COOH$ 또는 이며; G는 B에 의해서 1 또는 2회 치환된 페닐이고, 식 중 B는 할로, 예를 들어, 플루오로 및/또는 E-M이고, 식 중 E-M은 페녹시, $-OCF_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0215] 상기에 논의된 바와 같이, 페녹시아릴 치환체를 함유하는 화합물은 마우스 및 인간 GPR120에서 대량적으로 동등한 효력을 갖는다. 따라서, 화학식 (Id)의 특정 바람직한 화합물에서, G는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기로 적어도 1회 치환된 페닐이다. G는 페녹시로 적어도 1회 치환된 페닐일 수 있다. G는 또한 할로에 의해서 치환될 수 있다. 특정 실시형태에서, G는 B로 1회 치환된 페닐(식 중 B는 페녹시임) 또는 B(식 중 B는 할로 및 페녹시임)로 2회 치환된 페닐일 수 있다. B는 플루오로 및 페녹시일 수 있다.

[0216] 상기에 기술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 일부 추가로 바람직한 실시형태는 하기 화학식 (Ie)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물(예를 들어, 수화물), 또는 상응하는 N-옥사이드 또는 전

구약물(예를 들어, 에스터 전구약물)이다:



[0217]

[0218] R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{21} 및 R^{22} 는 수소 및 (C_1-C_3)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0219] X는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-C(R^{31}R^{32})-$ 이며, Y는 $-O-$ 또는 $-C(R^{41}R^{42})-$ 이고, Z는 $-C(R^{51}R^{52})-$ 이고, n_1 , n_2 및 n_3 은 0 또는 1로부터 독립적으로 선택되되, 단 n_1 , n_2 및 n_3 중 적어도 하나는 1이어야 하고, X, Y 또는 Z 중 적어도 하나는 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ 또는 $-C(R^{51}R^{52})-$ 여야 하며;

[0220] X 및 Y가 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$ 및 $-C(R^{41}R^{42})-$ 인 경우, R^{31} 및 R^{41} 은 합쳐져서, X 및 Y와 함께, (C_1-C_3)알킬 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환될 수 있는 (C_3-C_6)사이클로알킬 고리를 형성할 수 있고;

[0221] Y 및 Z가 각각 $-C(R^{41}R^{42})-$ 및 $-C(R^{51}R^{52})-$ 인 경우, R^{41} 및 R^{51} 은 합쳐져서, Y 및 Z와 함께, (C_1-C_3)알킬 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환될 수 있는 (C_3-C_6)사이클로알킬 고리를 형성할 수 있으며;

[0222] X, Y 및 Z가 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ 및 $-C(R^{51}R^{52})-$ 인 경우, R^{31} 및 R^{51} 은 합쳐져서, X, Y 및 Z와 함께, (C_1-C_3)알킬 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환될 수 있는 (C_4-C_7)사이클로알킬 고리를 형성할 수 있고;

[0223] R^{31} , R^{32} , R^{41} , R^{42} , R^{51} 및 R^{52} 는 수소, 중수소, 할로, 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환된 (C_1-C_3)알킬로부터 독립적으로 선택되며;

[0224] A는 $-CO_2H$, $-CO_2R^3$, $-CH_2OH$, 테트라졸릴, 3-하이드록시아이속사졸-5-일 또는 산 등배전자이고;

[0225] R^3 은 (C_1-C_6)알킬 또는 (C_3-C_6)사이클로알킬이며;

[0226] 폐닐 고리는 W에 의해서 1, 2 또는 3회 선택적으로 치환되되, W는 (C_1-C_{10})알킬, (C_2-C_{10})알켄일, (C_2-C_{10})알킨일, (C_1-C_{10})알콕시, (C_2-C_{10})다이알킬아미노, (C_1-C_{10})알킬티오, (C_2-C_{10})헤테로알킬, (C_3-C_{10})사이클로알킬, (C_3-C_{10})헤테로아이클로알킬, 할로, (C_1-C_{10})할로알킬, (C_1-C_{10})퍼할로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 아릴알킬이고, 폐닐 고리가 복수의 치환체에 의해서 치환되는 경우, 각각의 치환체는 독립적으로 선택되고;

[0227] G는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴, 5 내지 10원의 헤테로아릴, 또는 융합된 아릴 또는 헤테로아릴 고리 시스템이며;

[0228] G는 B에 의해서 1회 이상 선택적으로 치환되되, B는 (C_1-C_{10})알킬, (C_2-C_{10})알켄일, (C_2-C_{10})알킨일, (C_1-C_{10})알콕시, (C_2-C_{10})다이알킬아미노, (C_1-C_{10})알킬티오, (C_2-C_{10})헤테로알킬, (C_3-C_{10})사이클로알킬, (C_3-C_{10})헤�ete로사이클로알킬, 할로, (C_1-C_{10})할로알킬, (C_1-C_{10})퍼할로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�ete로아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 사이아노, 또는 E-M이고, E는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-N(R^4)-$ 이고, M은 선택적으로 치환된 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 플루오로(C_1-C_3)알킬, 5 내지 10원의 복소환식기 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기이며, G가 복수의 치환체에 의해서 치환되는 경우, 각각의 치환체는 독립적으로 선택되고;

[0229] R^4 는 수소, 중수소, 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환된 (C_1-C_3)알킬이다.

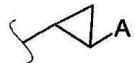
[0230] 상기에 기술된 화학식 (Ie)의 화합물의 특정 실시형태가 하기에 제시된다. 본 발명은 본 명세서에 지칭되는 치환체의 모든 적절한 조합을 포함하는 것으로 이해되어야 하고, 임의의 하나의 치환체에 대해서 대안이 제공되면, 본 발명은 이러한 대안의 조합에 의해서 형성될 수 있는 모든 목록을 포함한다.

[0231] 특정 실시형태에서, R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{21} 및 R^{22} 는 수소이다.

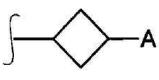
[0232] 특정 실시형태에서, n_1 은 0이고, Y는 $-C(R^{41}R^{42})-$ 이고, Z는 $-C(R^{51}R^{52})-$ 이다.

[0233] 특정 실시형태에서, A는 $-CO_2H$ 이다.

[0234] 특정 실시형태에서 X 및 Y는 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$ 및 $-C(R^{41}R^{42})-$ 이고, R^{31} 및 R^{41} 은 합쳐져서, X 및 Y와 함께, 사이클

로프로필 고리, 예를 들어,  를 형성한다.

[0235] 특정 실시형태에서 X, Y 및 Z는 각각 $-C(R^{31}R^{32})-$, $-C(R^{41}R^{42})-$ 및 $-C(R^{51}R^{52})-$ 이고, R^{31} 및 R^{51} 은, X, Y 및 Z와 함

께, 사이클로부틸 고리, 예를 들어,  를 형성한다.

[0236] X-Y-Z-A는 2- 또는 3-위치에서 페닐 고리에 연결될 수 있다. 페닐 고리는 1-, 2-, 3- 또는 4-위치에서 W에 의해서 치환될 수 있다.

[0237] 특정 실시형태에서, W는 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_6)사이클로알킬, 할로 또는 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알콕시이다. W는 할로일 수 있다. W는 플루오로일 수 있다.

[0238] 특정 실시형태에서, 페닐 고리는 W로 1, 2 또는 3회 치환된다. 페닐 고리는 W에 의해서 1 또는 2회 치환될 수 있다.

[0239] 특정 실시형태에서 페닐 고리는 W에 의해서 치환되지 않는다.

[0240] 특정 실시형태에서, G는 선택적으로 치환된 6원의 아릴 또는 6원의 헤테로아릴이다. G는 선택적으로 치환된 페닐 또는 피리딘일 수 있다.

[0241] 특정 실시형태에서, B는 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_{10})알켄일, (C_2-C_{10})알킨일, (C_1-C_{10})알콕시, (C_2-C_{10})다이알킬아미노, (C_1-C_{10})알킬티오, (C_2-C_{10})헤테로알킬, (C_3-C_{10})사이클로알킬, (C_3-C_{10})헤테로사이클로알킬, 할로, (C_1-C_{10})할로알킬, (C_1-C_{10})퍼할로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 사이아노, 또는 E-M이고, E는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-N(R^4)-$ 이고, M은 선택적으로 치환된 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 플루오로(C_1-C_3)알킬, 5 내지 10원의 복소환식기 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기이다.

[0242] M은 K에 의해서 1회 이상 치환될 수 있고, 식 중 K는 (C_1-C_6)알콕시, 할로 또는 $-N(R^5)-$ 이고, 식 중 R⁵는 수소, 중수소 또는 할로에 의해서 선택적으로 치환된 (C_1-C_3)알킬이다.

[0243] E가 $-O-$ 인 경우, M은 (C_3-C_7)사이클로알킬, 플루오로(C_1-C_3)알킬 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기 일 수 있고, 바람직하게는 M은 사이클로부틸, $-CF_3$ 또는 할로 및/또는 (C_1-C_3)알킬에 의해서 선택적으로 치환된 페닐일 수 있다.

[0244] B는 할로, 할로로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 할로로 선택적으로 치환된 (C_3-C_6)사이클로알킬, 할로로 선택적으로 치환된 0-(C_1-C_6)알킬 또는 E-M으로부터 선택될 수 있고, 식 중 E는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-N(R^4)-$ 이고, M은 선택적으로 치환된 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 5 내지 10원의 복소환식기 또는 6 내지 10원의 아릴기이다. B

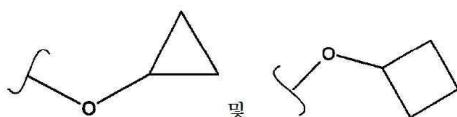
는 할로 또는 E-M일 수 있고, 식 중 E는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-N(R^4)-$ 이고, M은 선택적으로 치환된 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 플루오로(C_1-C_3)알킬, 5 내지 10원의 복소환식기 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기이다.

[0245] G는 B로 1, 2, 3, 4 또는 5회 치환될 수 있다. G는 B에 의해서 1, 2 또는 3회 치환될 수 있다.

[0246] G가 B로 1회를 초과하게 치환되는 경우, B는 E-M 및/또는 할로를 포함할 수 있다.

[0247] G가 6원의 아릴 또는 6원의 헤테로아릴인 경우, G는 2,5- 또는 3,5-치환 패턴으로 B에 의해서 2회 치환될 수 있거나, 또는 2,3,5-치환 패턴으로 B에 의해서 3회 치환될 수 있다. G는 2- 및/또는 3-위치에서 할로에 의해서 치환될 수 있고/있거나 5-위치에서 E-M에 의해서 치환될 수 있다.

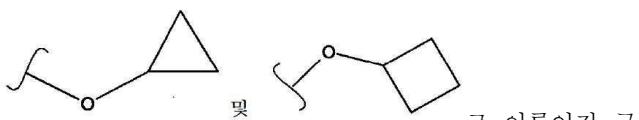
[0248] 특정 바람직한 실시형태에서, G는 B에 의해서 1 또는 2회 치환된 페닐이되, B는 할로 및 E-M으로부터 선택되고, 식 중 E는 $-O-$ 이고, M은 선택적으로 치환된 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 플루오로(C_1-C_3)알킬 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원의 아릴기이다.



[0249] B는 플루오로, 페녹시, $-OCF_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, 및

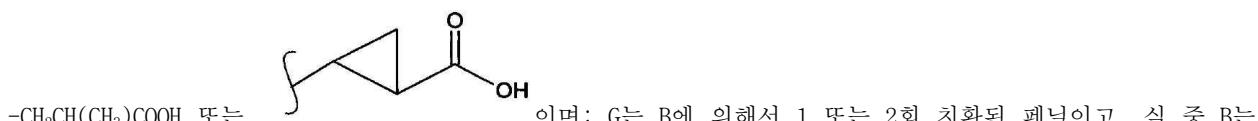
[0250] G가 B로 2회 치환되는 경우, B는 할로 및 E-M일 수 있다.

[0251] 특정 실시형태에서, G는 2- 또는 3-위치에서 할로에 의해서 치환되고, 5-위치에서 E-M에 의해서 치환된 페닐이다. 특정 실시형태에서, G는 2- 또는 3-위치에서 플루오로에 의해서 치환되고, 5-위치에서 E-M에 의해서 치환된



페닐이고, 식 중 E-M은 페녹시, $-OCF_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, 및

[0252] 화학식 (Ie)의 일부 바람직한 화합물에서, R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{21} 및 R^{22} 는 수소이고; X-Y-Z-A는 $-CH_2-CH_2-COOH$,



$-CH_2CH(CH_3)COOH$ 또는

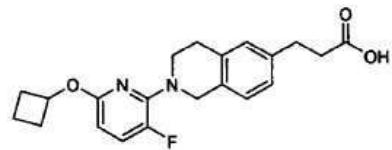
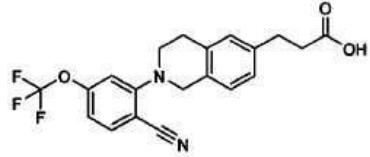
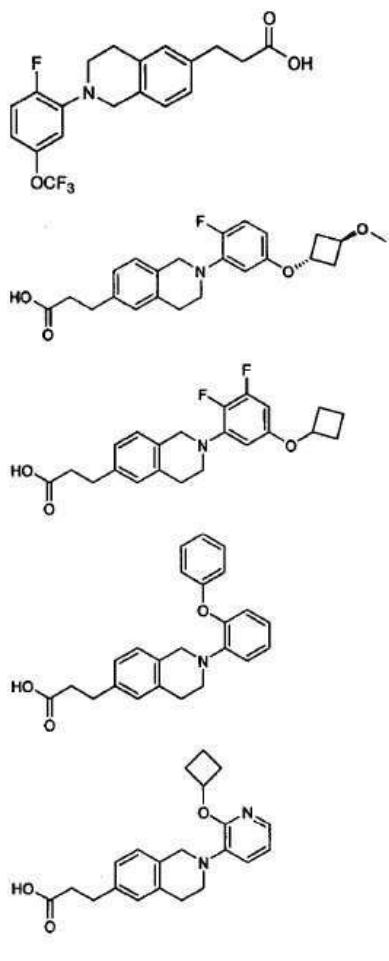
할로, 예를 들어, 플루오로 및/또는 E-M이고, 식 중 E-M은 페녹시, $-OCF_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, 및

로 이루어진 군으로부터 선택된다.

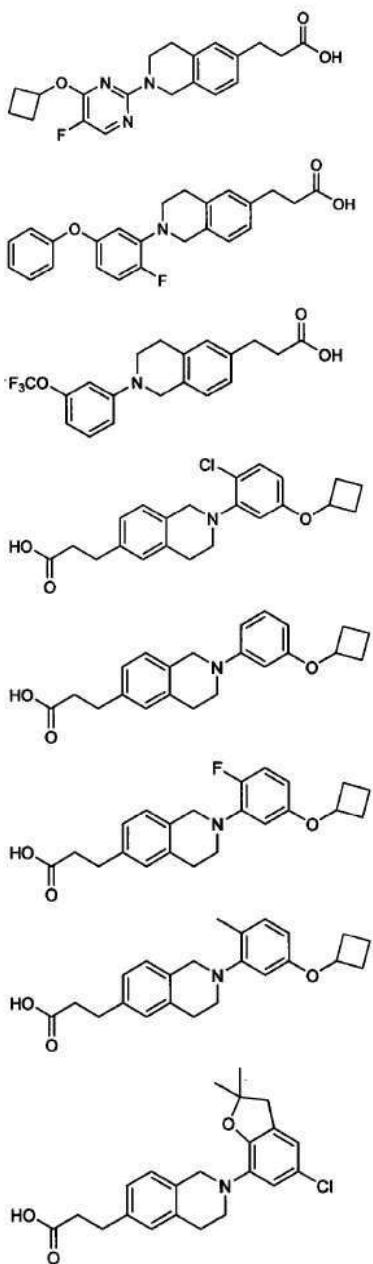
[0253] 특정 실시형태에서, G는 2-위치에서 플루오로 및 5-위치에서 $-OCF_3$ 에 의해서 치환된 페닐이다.

[0254]

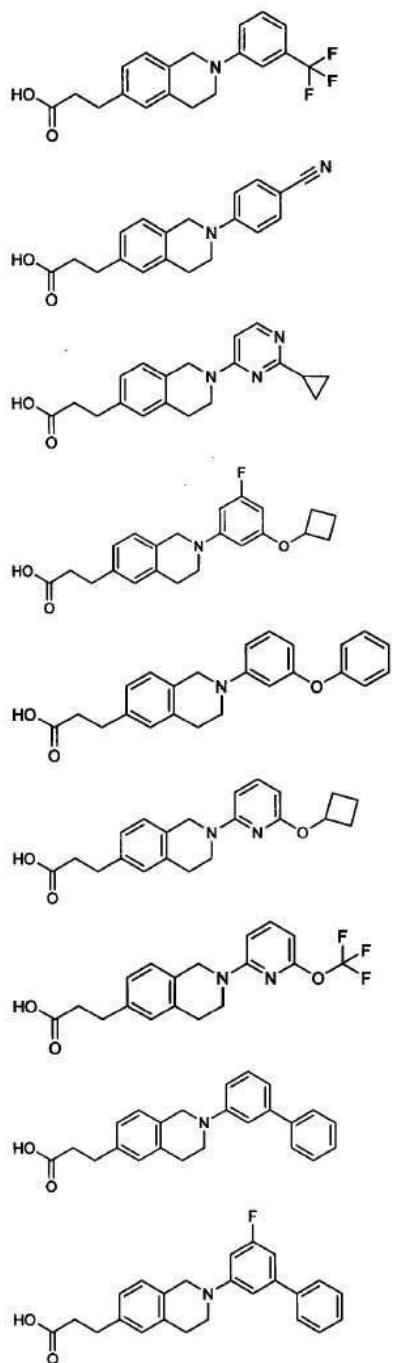
본 발명의 특정 화합물은 하기이다:



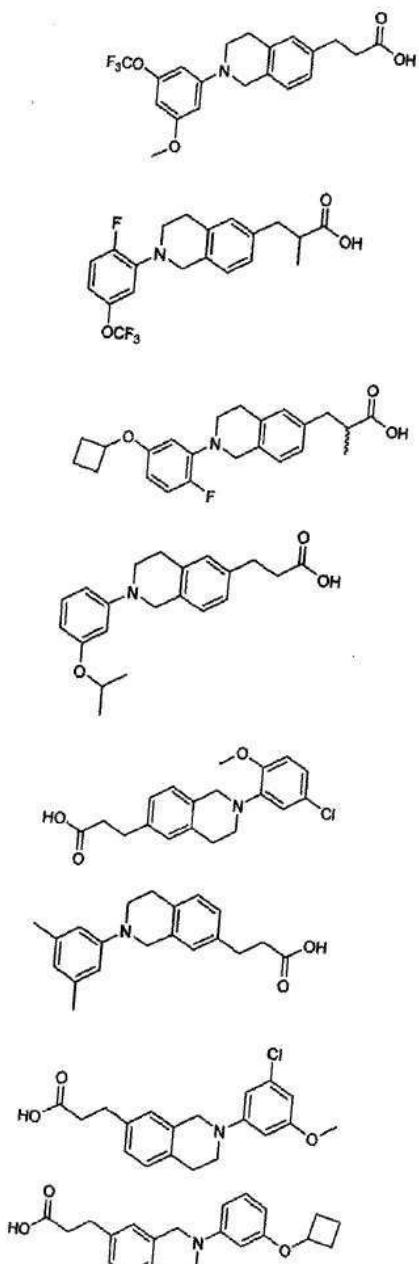
[0255]



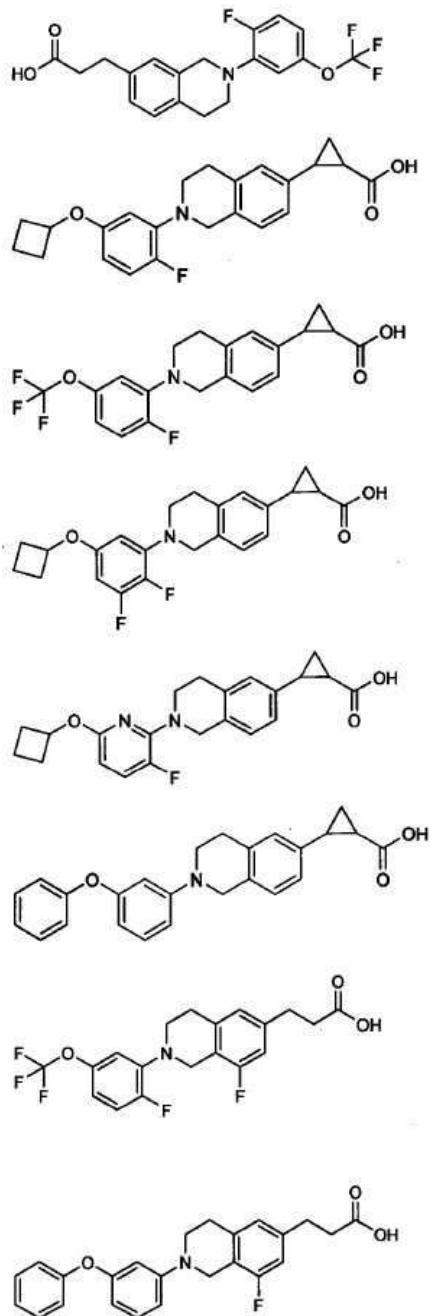
[0256]



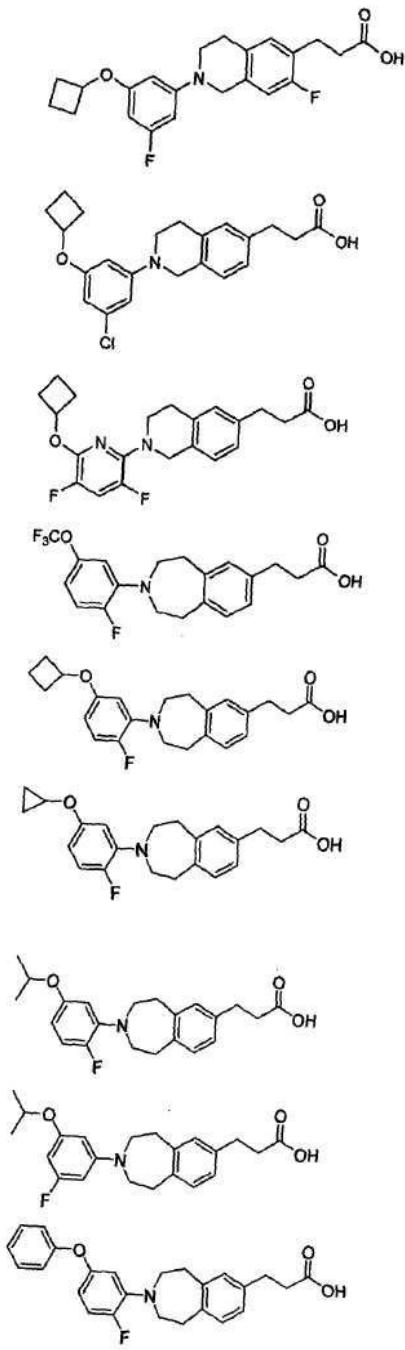
[0257]



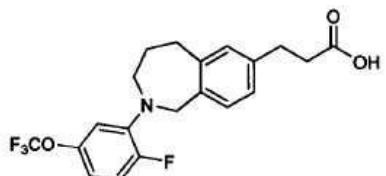
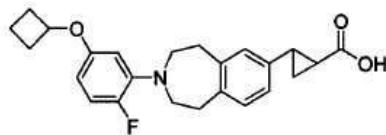
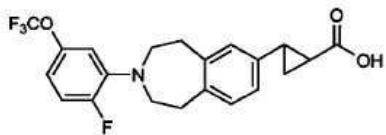
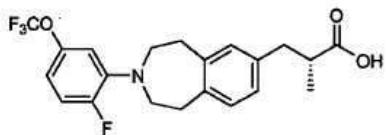
[0258]



[0259]



[0260]

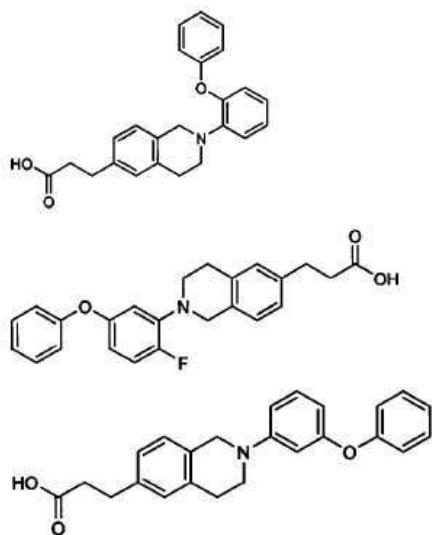


[0261]

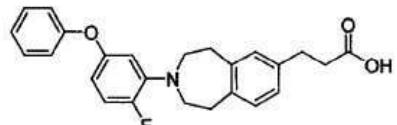
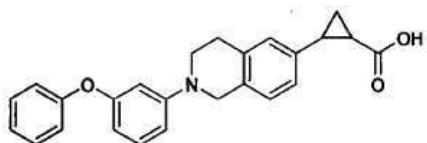
[0262] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물(예를 들어, 수화물), 또는 상응하는 N-옥사이드 또는 전구약물(예를 들어, 에스터 전구약물).

[0263]

일부 바람직한 본 발명의 화합물은 하기이다:



[0264]

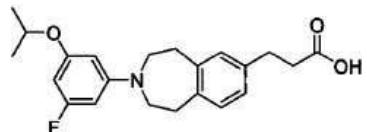
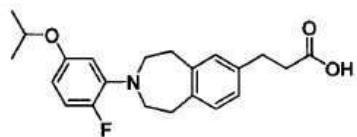
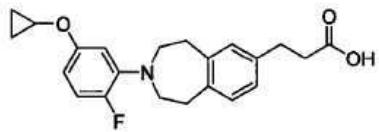
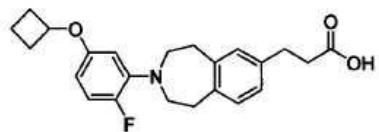
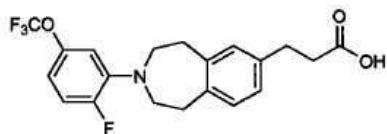


[0265]

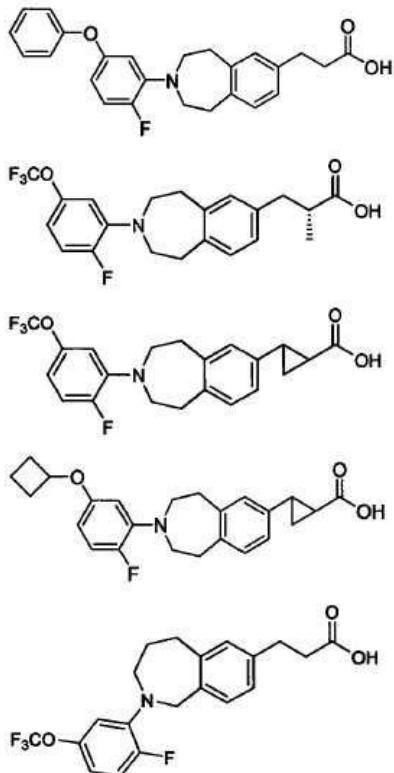
또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물(예를 들어, 수화물), 또는 상응하는 N-옥사이드 또는 전구약물(예를 들어, 에스터 전구약물).

[0266]

일부 바람직한 본 발명의 화합물은 하기이다:



[0268]



[0269]

[0270] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물(예를 들어, 수화물), 또는 상응하는 N-옥사이드 또는 전구약물(예를 들어, 에스터 전구약물).

[0271]

본 발명의 화합물은 하기 군으로부터 선택될 수 있다:

[0272]

3-(2-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,

[0273]

3-(2-(2-플루오로-5((1r,3r)-3-메톡시사이클로부톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,

[0274]

3-(2-(5-사이클로부톡시-2,3-다이플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,

[0275]

3-(2-(2-페녹시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,

[0276]

3-(2-(2-사이클로부톡시피리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,

[0277]

3-(2-(2-사이아노-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,

[0278]

3-(2-(6-사이클로부톡시-3-플루오로피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,

[0279]

3-(2-(4-사이클로부톡시-5-플루오로피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,

[0280]

3-(2-(2-플루오로-5-페녹시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,

[0281]

3-(2-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,

[0282]

3-(2-(2-클로로-5-사이클로부톡시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,

[0283]

3-(2-(3-사이클로부톡시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,

[0284]

3-(2-(5-사이클로부톡시-2-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,

[0285]

3-(2-(5-사이클로부톡시-2-메틸페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,

[0286]

3-(2-(5-클로로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조퓨란-7-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,

[0287]

3-(2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,

- [0288] 3-(2-(4-사이아노페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,
- [0289] 3-(2-(2-사이클로프로필페리미딘-4-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,
- [0290] 3-(2-(3-사이클로부톡시-5-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,
- [0291] 3-(2-(3-페녹시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,
- [0292] 3-(2-(6-사이클로부톡시페리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,
- [0293] 3-(2-(6-(트라이플루오로메톡시)페리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,
- [0294] 3-(2-([1,1'-바이페닐]-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,
- [0295] 3-(2-(5-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,
- [0296] 3-(2-(3-메톡시-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,
- [0297] 3-(2-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-2-메틸프로판산,
- [0298] 3-(2-(5-사이클로부톡시-2-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-2-메틸프로판산,
- [0299] 3-(2-(3-아이소프로포록시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,
- [0300] 3-(2-(5-클로로-2-메톡시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,
- [0301] 3-(2-(3,5-다이메틸페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)프로판산,
- [0302] 3-(2-(3-클로로-5-메톡시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)프로판산,
- [0303] 3-(2-(3-사이클로부톡시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)프로판산,
- [0304] 3-(2-(3,5-다이메틸페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)프로판산,
- [0305] 2-(2-(5-사이클로부톡시-2-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판카복실산,
- [0306] 2-(2-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판-1-카복실산,
- [0307] 2-(2-(5-사이클로부톡시-2,3-다이플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판-1-카복실산,
- [0308] 2-(2-(6-사이클로부톡시-3-플루오로페리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판-1-카복실산,
- [0309] 2-(2-(3-페녹시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판카복실산,
- [0310] 3-(2-(5-사이클로부톡시-2-플루오로페닐)-7-플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,
- [0311] 3-(8-플루오로-2-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,
- [0312] 3-(8-플루오로-2-(3-페녹시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,
- [0313] 3-(2-(3-사이클로부톡시-5-플루오로페닐)-7-플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,
- [0314] 3-(2-(3-클로로-5-사이클로부록시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,
- [0315] 3-(2-(6-사이클로부톡시-3,5-다이플루오로페리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,
- [0316] 3-(2-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,
- [0317] 3-(3-(5-사이클로부톡시-2-플루오로페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)프로판산,
- [0318] 3-(3-(5-사이클로프로포록시-2-플루오로페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)프로판산,
- [0319] 3-(3-(2-플루오로-5-아이소프로포록시페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)프로판산,
- [0320] 3-(3-(3-플루오로-5-아이소프로포록시페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)프로판산,

- [0321] 3-(3-(2-플루오로-5-페녹시페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)프로판산,
- [0322] (R)-3-(3-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)-2-메틸프로판산,
- [0323] 2-(3-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)사이클로프로판카복실산,
- [0324] 3-(3-(5-사이클로부록시-2-플루오로페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)프로판산, 및
- [0325] 3-(2-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀-7-일)프로판산,
- [0326] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물(예를 들어, 수화물), 또는 상응하는 N-옥사이드 또는 전구약물(예를 들어, 에스터 전구약물).
- [0327] 본 발명의 특정 화합물은 하기 군으로부터 선택될 수 있다:
- [0328] 3-(2-(2-페녹시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,
- [0329] 3-(2-(2-플루오로-5-페녹시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,
- [0330] 3-(2-(3-페녹시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산,
- [0331] 2-(2-(3-페녹시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판카복실산,
- [0332] 3-(8-플루오로-2-(3-페녹시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산, 및
- [0333] 3-(3-(2-플루오로-5-페녹시페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)프로판산,
- [0334] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물(예를 들어, 수화물), 또는 상응하는 N-옥사이드 또는 전구약물(예를 들어, 에스터 전구약물).
- [0335] 본 발명의 특정 화합물은 하기 군으로부터 선택될 수 있다:
- [0336] 3-(3-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)프로판산,
- [0337] 3-(3-(5-사이클로부록시-2-플루오로페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)프로판산,
- [0338] 3-(3-(5-사이클로프로포시-2-플루오로페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)프로판산,
- [0339] 3-(3-(3-플루오로-5-아이소프로포시페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)프로판산,
- [0340] 3-(3-(2-플루오로-5-아이소프로포시페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)프로판산,
- [0341] 3-(3-(2-플루오로-5-페녹시페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)프로판산,
- [0342] (R)-3-(3-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)-2-메틸프로판산,
- [0343] 2-(3-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)사이클로프로판카복실산,
- [0344] 3-(3-(5-사이클로부록시-2-플루오로페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)프로판산, 및
- [0345] 3-(2-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀-7-일)프로판산,
- [0346] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물(예를 들어, 수화물), 또는 상응하는 N-옥사이드 또는 전구약물(예를 들어, 에스터 전구약물).
- [0347] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 입체이성질체적으로 순수한 S-거울상이성질체를 포함한다. 다른 실시형태에서, 화합물은 입체이성질체적으로 순수한 R-거울상이성질체를 포함한다. 추가의 다른 실시형태에서, 화합물은 S-거울상이성질체와 R-거울상이성질체의 혼합물을 포함한다.
- [0348] 본 발명의 화합물은 GPR120을 조절(즉, 활성화 또는 저해)한다고 여겨진다. 특히, 본 발명의 화합물은 GPR120 효능제인 것으로 여겨진다.
- [0349] 따라서, 본 발명의 화합물은 GPR120 활성과 연관된 질환 또는 병태를 조절하기 위한 치료제로서 사용된다. 질환

또는 병태는 GPR120과 연관될 수 있는데, 그 이유는 그것이 GPR120의 조절에 반응성이고/이거나, GPR120에 의해 서 매개되고/되거나 췌장 베타-세포에 의해서 매개되기 때문이다.

[0350] GPR120 효능제는 포유동물에서 인슐린, 글루카곤-유사 웨타이드 1(GLP-1) 및 당-의존성 인슐린 분비성 폴리펩타이드(GIP)의 분비를 자극함으로써 혈당 수준을 낮춘다고 여겨진다. 인슐린은 췌장 베타-세포에 의해서 분비된다. 따라서, GPR120을 조절함으로써, 본 발명의 화합물은 대상체의 인슐린 수준, GLP-1 수준, 혈당 수준 및/또는 인슐린 감응성을 조절할 수 있다.

[0351] GPR120 활성과 연관된 질환 또는 병태의 예는 제1형 또는 제2형 당뇨병, 비만, 과혈당증, 당 불내성, 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 고지방단백질혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 대사 증후군, 증후군 X, 심혈관 질환, 죽상경화증, 신장 질환, 케토산증, 혈전성 장애, 신장병증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 망막증, 성기능 장애, 피부병, 소화불량, 저혈당증, 고혈압, 암, NASH 및 부종이다.

[0352] 따라서, GPR120 활성과 연관된 질환 또는 병태의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물이 제공된다. 또한 GPR120 활성과 연관된 질환 또는 병태의 치료를 위한 의약의 제조에서의 화학식 (I)의 화합물의 용도가 제공된다.

[0353] 추가로, 제1형 또는 제2형 당뇨병, 비만, 과혈당증, 당 불내성, 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 고지방단백질혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 대사 증후군, 증후군 X, 심혈관 질환, 죽상경화증, 신장 질환, 케토산증, 혈전성 장애, 신장병증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 망막증, 성기능 장애, 피부병, 소화불량, 저혈당증, 고혈압, 암, NASH 및 부종으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 병태의 치료에 사용하기 위한 상기에 기술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물이 제공된다. 마찬가지로, 상기 목록으로부터 선택된 질환 또는 병태의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 상기에 기술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

[0354] 본 발명은 또한 GPR120 활성과 연관된 질환 또는 병태를 앓고 있거나 또는 이에 민감한 대상체의 치료 방법을 제공하며, 이 방법은 대상체에게 치료적 또는 예방적 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0355] 본 발명은 제1형 또는 제2형 당뇨병, 비만, 과혈당증, 당 불내성, 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 고지방단백질혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 대사 증후군, 증후군 X, 심혈관 질환, 죽상경화증, 신장 질환, 케토산증, 혈전성 장애, 신장병증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 망막증, 성기능 장애, 피부병, 소화불량, 저혈당증, 고혈압, 암, NASH 및 부종으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 병태의 치료 방법을 제공한다. 이러한 방법은 대상체에게 치료적 또는 예방적 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 질환 또는 병태는 제2형 당뇨병일 수 있다.

[0356] 또 다른 양상에서, 본 발명은 대상체에서 순환 인슐린 농도를 조절하는 방법을 제공하며, 이 방법은 대상체에게 치료적 또는 예방적 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0357] 추가로, 이러한 화합물은 이러한 질환 및 병태(예를 들어, 제2형 당뇨병, 성기능 장애, 소화불량 등)의 합병증의 치료 및/또는 예방에 유용할 수 있다.

[0358] GPR 효능제는 문헌[Ichimura et al (Nature; Published online 19 February 2012)]에 의해서 입증된 바와 같이 비만을 치료, 제어 또는 예방하기 위해서 사용될 수 있다. 또한 CNS 및 자가면역 질환이 GPR 효능제로 치료될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물에 의해서 치료될 수 있는 다른 질환은 비만 및 CNS 및 자가면역 질환을 포함한다.

[0359] 문헌[Cartoni et al(The Journal of Neuroscience, June 23, 2010 * 30(25):8376-8382), Matsumura et al (Neuroscience Letters 450(2009) 186-190), 및 Galindo et al (Chem. Senses 37: 123-139, 2012)]은 GPR120 효능제는 지방 미각 연상을 증가시키는 것으로 보인다는 것을 입증한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 또한 식품에서 미각 첨가제로서 유용할 수 있다.

[0360] 본 발명의 화합물은 GPR120과의 상호작용에 의해서 효과를 발휘하는 것으로 여겨지며, 화합물이 작용하는 작용기전은 본 발명의 제한적인 실시형태가 아니다.

[0361] 또 다른 양상에서, 본 발명은 상기에 언급된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 조성물은 또한 약제학적으로 허용 가능한 담체 및/또는

희석제를 포함할 수 있다.

[0362] 용어 "조성물"은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 명시된 성분(그리고 제시된 경우, 명시된 양으로)을 포함하는 생성물뿐만 아니라 명시된 양의 명시된 성분들의 조합물로부터 직접적으로 또는 간접적으로 유래하는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0363] "약제학적으로 허용 가능한"이란, 담체, 부형제 또는 희석제가 제형의 다른 성분과 상용성이고, 수용자에게 유해하지 않는다는 것을 의미한다.

[0364] 조성물 제형은 본 발명의 화합물(본 명세서에서 활성 성분이라고 지칭됨)의 하나 이상의 약동학 특성(예를 들어, 경구 생체 이용률, 막 투과성)을 개선시킬 수 있다.

[0365] 본 발명의 화합물의 투여를 위한 약제학적 조성물은 단위 투여형으로 편리하게 제공될 수 있고, 당업계에 널리 공지된 방법 중 임의의 것에 의해서 제조될 수 있다. 모든 방법은 활성 성분을, 1종 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 약제학적 조성물은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분 고체 담체 또는 둘 다와 균일하고 밀접하게 회합시키고, 그 다음 필요한 경우, 생성물을 목적하는 제형으로 정형화시킴으로써 제조된다. 약제학적 조성물에서, 활성 목적 화합물은 질환의 과정 또는 병태에 목적하는 효과를 생성시키기에 충분한 양으로 포함된다.

[0366] 활성 성분을 함유하는 약제학적 조성물은 경구 사용에 적합한 형태, 예를 들어, 정제, 토로치, 로젠지, 수성 또는 유성 혼탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀션, 경질 또는 연질 캡슐 또는 시럽 또는 엘리시르로서 존재할 수 있다. 경구 사용에 의도되는 조성물은 약제학적 조성물의 제조를 위해서 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라서 제조될 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적으로 품격있고, 맛있는 제제를 제공하기 위해서 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로부터 선택된 1종 이상의 작용제를 함유할 수 있다.

[0367] 정제는 정제의 제조에 적합한 다른 무독성의 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합물로 활성 성분을 함유할 수 있다. 이러한 부형제는 예를 들어, 불활성 희석제, 예컨대, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 붕괴제, 예를 들어, 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어, 전분, 젤라틴 또는 아카시아, 및 윤활제, 예를 들어, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 랠크릴 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 또는 그것은 위장관에서 붕괴 및 흡수를 지연시켜서 장기간에 걸쳐서 지속되는 작용을 제공하기 위해서 공지된 기술에 의해서 코팅될 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디아이스테아레이트가 사용될 수 있다. 이것은 미국 특허 제4,256,108호, 제4,160,452호 및 제4,265,874호에 기술된 기술에 의해서 코팅되어 제어 방출을 위한 삼투성의 치료 정제를 형성할 수 있다.

[0368] 경구 용도를 위한 제형은 또한 경질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있는데, 여기서 활성 성분은 불활성 고체 희석제, 예를 들어, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합되며, 또는 연질 캡슐로서 제공될 수 있는데, 여기서 활성 성분은 물 또는 오일 매질, 예를 들어, 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된다.

[0369] 수성 혼탁액은 수성 혼탁액의 제조에 적합한 부형제와 함께 혼합된 활성 물질을 함유한다. 이러한 부형제는 혼탁제, 예를 들어, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시-프로필메틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 폴리바이닐피롤리돈, 트라가칸트검 및 아카시아검이고; 분산 또는 습윤제는 자연 발생 포스파타이드, 예를 들어, 레시틴 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시-에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예를 들어, 햅타데카에틸렌옥시세탄올, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스터의 축합 생성물, 예컨대, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 모노올레아이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스터의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리에틸렌 솔비탄 모노올레아이트일 수 있다. 수성 혼탁액은 또한 1종 이상의 보존제, 예를 들어, 에틸, 또는 n-프로필, p-하이드록시벤조아이트, 1종 이상의 착색제, 1종 이상의 향미제, 및 1종 이상의 감미제, 예컨대, 수크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다.

[0370] 유성 혼탁액은 활성 성분을 식물성 오일, 예를 들어, 땅콩 오일, 올리브 오일, 참기름 또는 코코넛 오일, 또는 광유, 예컨대, 액체 파라핀 중에 혼탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 유성 혼탁액은 증점제, 예를 들어, 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다.

[0371] 감미제, 예컨대, 상기에 언급된 것 및 향미제를 첨가하여 맛있는 경구 제제를 제공할 수 있다. 이러한 조성물은 항산화제, 예컨대, 아스코르브산의 첨가에 의해서 보존될 수 있다.

[0372] 물의 첨가에 의한 수성 혼탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 분산 또는 습윤제, 혼탁제 및 1종 이상

의 보존제와 혼합된 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산 또는 습윤제 및 혼탁제는 상기에 이미 언급된 것에 의해서 예시된다. 추가 부형제, 예를 들어, 감미제, 향미제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

[0373] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 수중유 에멀션의 형태로 존재할 수 있다. 유성상은 식물성 오일, 예를 들어, 올리브 오일 또는 땅콩 오일, 또는 광유, 예를 들어, 액체 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 자연 발생 검, 예를 들어, 아카시아검 또는 트라가칸트검, 자연 발생 포스파타이드, 예를 들어, 대두, 레시틴 및 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스터 또는 부분 에스터, 예를 들어, 솔비탄 모노올레아이트 및 상기 부분 에스터와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올레아이트일 수 있다. 에멀션은 또한 감미제 및 향미제를 함유할 수 있다.

[0374] 시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 솔비톨 또는 수크로스와 함께 제형화될 수 있다. 이러한 제형은 또한 완화제(demulcent), 보존제, 및 향미제 및 착색제를 함유할 수 있다.

[0375] 약제학적 조성물은 멸균 주사용 수성 또는 유성 혼탁액의 형태로 존재할 수 있다. 이러한 혼탁액은 상기에 언급된 적합한 분산 또는 습윤제 및 혼탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라서 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 예를 들어, 1,3-부탄 다이올 중의 용액으로서의, 무독성의 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 혼탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거 용액, 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정유가 용매 또는 혼탁 매질로서 통상적으로 사용된다.

[0376] 이러한 목적을 위해서, 합성 모노 또는 다이글리세리드를 비롯한 임의의 완하성 지방유(bland fixed oil)가 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예컨대, 올레산이 주사용 제제에서 사용된다.

[0377] 약제학적 조성물은 또한 약물의 직장 투여를 위한 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약물을, 상온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체여서 직장에서 용융되어 약물을 방출할 적합한 비자극성 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 예를 들어, 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0378] 국소 용도를 위해서, 본 발명의 화합물을 함유하는 크림, 연고, 젤리, 용액 또는 혼탁액 등이 사용된다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 국소 응용은 또한 구강 세척액 및 가글의 용도를 포함하는 것을 의미한다.

[0379] 본 발명의 약제학적 조성물은 제2형 당뇨병, 비만, 과혈당증, 당 불내성, 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 고지방단백질혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 대사 증후군, 증후군 X, 심혈관 질환, 죽상경화증, 신장 질환, 케토산증, 혈전성 장애, 신장병증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 망막증, 성기능 장애, 피부병, 소화불량, 저혈당증, 암, NASH 및 부종의 치료에 유용한, 본 명세서에 제시된 바와 같은, 다른 약제학적 활성 조성물을 추가로 포함할 수 있다.

[0380] 제2형 당뇨병의 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물은 다른 당뇨 치료 약물을 추가로 포함할 수 있다.

[0381] 치료하고자 하는 질환 및 대상체 병태에 따라서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 경구, 비경구(예를 들어, 근육내, 복강내, 정맥내, ICV, 수조내(intracisternal) 주사 또는 주입, 피하 주사 또는 이식), 흡입, 비강, 질, 직장, 설하 또는 국소(예를 들어, 경피, 국지적) 투여 경로에 의해서 투여될 수 있고, 각각의 투여 경로에 적절한 무독성의 약제학적으로 허용 가능한 담체, 아주반트 및 비히클을 함유하는 적합한 투여 단위 제형으로, 함께 또는 단독으로 제형화될 수 있다.

[0382] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 및 조성을 데포(depot) 제형으로 투여하는 것을 고려하는데, 여기서 활성 성분은 정의된 시간 기간에 걸쳐서 방출된다.

[0383] 제2형 당뇨병, 비만, 과혈당증, 당 불내성, 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 고지방단백질혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 대사 증후군, 증후군 X, 심혈관 질환, 죽상경화증, 신장 질환, 케토산증, 혈전성 장애, 신장병증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 망막증, 성기능 장애, 피부병, 소화불량, 저혈당증, 암, NASH 및 부종 또는 GPR120과 연관된 다른 병태 또는 장애의 치료 또는 예방에서, 적절한 투여량 수준은 일반적으로 약 0.001 내지 100mg/kg 환자 체중/일일 것이고, 이것은 단회 또는 다회 용량으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 투여량 수준은 약 0.01 내지 약 25mg/kg/일; 보다 바람직하게는 약 0.05 내지 약 10mg/kg/일일 것이다. 적합한 투여량 수준은 약 0.01 내지 25mg/kg/일, 약 0.05 내지 10mg/kg/일, 또는 약 0.1 내지 5mg/kg/일일 수 있다. 이 범위 내에서, 투여량은 0.005 내지 0.05, 0.05 내지 0.5 또는 0.5 내지 5.0 mg/kg/일일 수 있다.

[0384] 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 구체적인 용량 수준 및 투여 빈도는 달라질 수 있고, 사용되는 구체적인 화합물의 활성, 그러한 화합물의 대사 안정성 및 작용 시간, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식습관, 투여 모드

및 시간, 배출률, 약물 조합물, 특정 병태의 중증도 및 요법을 경험하는 숙주에 좌우될 것이라는 것이 이해될 것이다.

[0385] 본 발명의 화합물은, 제2형 당뇨병, 비만, 과혈당증, 당 불내성, 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 고지방단백질혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 대사 증후군, 증후군 X, 심혈관질환, 죽상경화증, 신장 질환, 케토산증, 혈전성 장애, 신장병증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 망막증, 성기능장애, 피부병, 소화불량, 저혈당증, 암, NASH 및 부종을 비롯한, 본 발명의 화합물이 유용한 질환 또는 병태의 치료, 예방, 억제 또는 개선에 유용한 다른 작용제와 조합될 수 있거나 또는 다른 작용제와 조합물로 사용될 수 있다. 이러한 다른 작용제 또는 약물은 본 발명의 화합물과 동시에 또는 순차적으로 일반적으로 사용되는 양으로 그리고 경로에 의해서 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물에 더하여 바람직한 1종 이상의 다른 약물, 이러한 다른 약물을 함유하는 약제학적 조성물과 동시에 사용된다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물에 더하여, 1종 이상의 다른 활성 성분 또는 치료제를 또한 함유하는 것을 포함한다.

[0386] 본 발명의 화합물은 제2 치료제, 예컨대, 본 명세서에 기술된 것과 조합하여 사용될 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, GPR120에 의해서 매개되는 질환 또는 병태를 갖는 대상체의 치료에서 동시에, 별개로 또는 순차적으로 사용하기 위한 조합된 제제로서의 본 발명의 화합물 및 제2 치료제를 포함하는 치료 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, GPR120 활성과 연관된 질환 또는 병태에 대해서 위험이 있는 대상체의 예방적 치료에서 동시에, 별개로 또는 순차적으로 사용하기 위한 조합된 제제로서의 본 발명의 화합물 및 제2 치료제를 포함하는 치료 조성물이 제공된다. 이러한 일부 실시형태에서, 성분은 단일 조성물로서 제공된다. 다른 실시형태에서, 화합물 및 제2 치료제는 키트의 부분으로서 별개로 제공된다.

[0387] 별개로 투여되거나 또는 동일한 약제학적 조성물로 본 발명의 화합물과 조합될 수 있는 다른 치료제의 예는 하기를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다: (a) 콜레스테롤 저하제, 예컨대, HMG-CoA 리덕타제 저해제(예를 들어, 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토바스타틴 및 다른 스타틴), 담즙산 격리제(예를 들어, 콜레스타이라민 및 콜레스티톨), 비타민 B₃(니코틴산 또는 니아신이라고도 지칭됨), 비타민 B₆(피리독신), 비타민 B₁₂(사이아노코발라민), 피브르산 유도체(예를 들어, 챈피브로질, 클로피브레이트, 폐노피브레이트 및 벤자피브레이트), 프로부콜, 나이트로글리세린, 및 콜레스테롤 흡수 저해제(예를 들어, 베타-시토스테롤 및 아실CoA-콜레스테롤 아실트랜스페라제(ACAT) 저해제, 예컨대, 멜린아마이드), HMG-CoA 신타제 저해제, 스쿠알렌 에폭시다제 저해제 및 스쿠알렌 신테타제 저해제; (b) 항혈전제, 예컨대, 혈전 용해제(예를 들어, 스트렙토카니제, 알데플라제, 아니스트레플라제 및 레테플라제), 혼파린, 히루딘 및 와파린 유도체, 베타-차단제(예를 들어, 아테놀롤), 베타-아드레날린성 효능제(예를 들어, 아이소프로테렌올), ACE 저해제 및 혈관확장제(예를 들어, 소듐 나이트로프루사이드, 니카디핀 염산염, 나이트로글리세린 및 엔알로프릴라트); 및 (c) 당뇨병 치료제. 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 DPP-IV 저해제, SGLT-2 저해제 또는 GLP-I 효능제와 함께 투여될 수 있다.

[0388] 본 발명의 화합물 대 제2 치료 성분의 중량비는 달라질 수 있고, 각각의 성분의 유효 용량에 좌우될 것이다. 일반적으로, 각각의 유효 용량이 사용될 것이다. 본 발명의 화합물과 다른 치료 성분의 조합물은 일반적으로 또한 상기에 언급된 범위 이내이지만, 각각의 경우에, 각각의 치료 성분의 유효 용량이 사용되어야 한다.

[0389] 현재 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 1종 이상의 당뇨병 치료제와 조합하여 제2형 당뇨병의 치료에 사용된다.

[0390] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용되는 당뇨병 치료제 또는 치료제들은 관련 기술 분야에 공지된 임의의 적합한 당뇨병 치료제일 수 있다. 특히, 적합한 당뇨병 치료 약물은 하기를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다:

[0391] 인슐린 및 인슐린 모방제, 설포닐우레아(예를 들어, 글리부라이드, 메글리나타이드, 글리메피라이드 및 글리피자이드), 바이구아나이드, 예를 들어, 메트포르민(GLUCOPHAGE(등록상표)), 글루코시다제 저해제(예를 들어, 아카보스, 미글리톨 및 보글리보스), 인슐린 증감제, 예를 들어, 티아졸리딘아이온 화합물, 로지글리타존(Avandia), 트로글리타존(Rezulin), 피오글리타존(ACTOS(등록상표)), 다이펩티딜 펩티다제-4 저해제, 예를 들어, 빌다글립틴(Galvus(등록상표)), 시타글립틴(Januvia), 삭사글립틴, 리나글립틴, 알로글립틴, 셉타글립틴 및 테넬리글립틴, SGLT-2 저해제, 예를 들어, 카나글리플로진(Invokana(등록상표)), 엔파글리플로진(Jardiance(등록상표)) 및 다파글리플로진(Forxiga(등록상표)), GLP-1 유사체, 예를 들어, 엑세나타이드(Byetta), 리라글루타이드, 타스포글루타이드 및 럭시세나타이드, 메글리티나이드, 예를 들어, 나테글리나이드 및 위 저해성 펩타이드 유사체.

[0392] 제2형 당뇨병의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물이 제공되며, 여기서 치료는 1종 이상의 당뇨병 치료

제를 추가로 포함한다. 마찬가지로, 제2형 당뇨병의 치료를 위한 의약의 제조에서의 화학식 (I)의 화합물의 용도가 제공되며, 여기서 치료는 1종 이상의 당뇨병 치료제를 추가로 포함한다.

[0393] 제2형 당뇨병의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)에 대한 화합물, 또는 당뇨병의 치료를 위한 의약의 제조에서의 이러한 화합물의 용도가 제공되며, 여기서 치료는 메트포르민, 및 티아졸리딘다이온 약물, 예컨대, 피오글리타존 및 로지글리타존으로부터 선택된 1종 이상의 당뇨병 치료제를 추가로 포함한다.

[0394] 본 발명의 화합물은 1종 이상의 추가 치료제 이전에, 1종 이상의 치료제와 동시에, 또는 1종 이상의 치료제 이후에 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 조성물은 1종 이상의 다른 치료제와 함께 키트 내에 제공될 수 있다.

[0395] 제2형 당뇨병을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 제공되며, 이 방법은 대상체에게 치료적 또는 예방적 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0396] 제2형 당뇨병을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 1종 이상의 당뇨병 치료제와 조합하여, 치료적 또는 예방적 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0397] 제2형 당뇨병을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 메트포르민, DPPIV 저해제, 예를 들어, 시타글립틴, SGLT-2 저해제, 예를 들어, 다파글리풀로진 및 티아졸리딘다이온 약물, 예컨대, 피오글리타존 및 로지글리타존으로부터 선택된 1종 이상의 당뇨병 치료제와 조합하여, 치료적 또는 예방적 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0398] 본 발명의 방법을 참고로, 하기 용어는 언급된 의미로 사용된다:

[0399] 용어 "치료하는" 또는 질환의 "치료"는 질환을 저해하는 것, 즉, 질환 또는 이의 임상적 증상의 발생을 정지 또는 감소시키는 것, 또는 질환을 완화시키는 것, 즉, 질환 또는 이의 임상적 증상의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다.

[0400] 용어 "치료적 유효량"은 연구자, 수의사, 의사 또는 다른 임상의에 의해서 예상될 조직, 시스템, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 발휘할 대상 화합물의 양을 의미한다. "치료적 유효량"은, 질환을 치료하기 위해서 포유동물에게 투여되는 경우, 질환에 대해서 이러한 치료를 달성하기에 충분한 양을 포함한다. "치료적 유효량"은 화합물, 질환 및 이의 중증도 및 치료하고자 하는 포유동물의 연령, 체중 등에 따라서 달라질 것이다.

[0401] 용어 "포유동물"은 비제한적으로 인간, 가축(예를 들어, 개 또는 고양이), 농장 동물(소, 말 또는 돼지) 및 실험 동물(마우스, 래트, 햄스터, 기니피그, 돼지, 토끼, 개 또는 원숭이)을 포함한다.

[0402] 용어 "인슐린 저항성"은 일반적으로 당 대사의 장애로서 정의된다. 보다 구체적으로, 인슐린 저항성은 광범위한 농도에서 생물학적 작용을 발휘하는 인슐린의 능력 감소로서 정의될 수 있으며, 예상되는 생물학적 효과보다 적은 효과를 생성시킨다(예를 들어, 문헌[Reaven GM, J. Basic & Clin. Phys. & Pharm. (1998) 9:387-406 및 Flie J, Ann. Rev. Med. (1983) 34:145-60] 참고). 인슐린 저항성 인간은 당을 적절하게 대사시키는 능력이 감소되며, 결국 인슐린 요법에 대해서 불량하게 반응한다. 인슐린 저항성의 징후는 당 흡수의 불충분한 인슐린 활성화, 근육에서의 산화 및 저장 및 지방 조직에서의 지방분해 및 간에서의 당 생산 및 분비의 부적절한 인슐린 억압을 포함한다. 인슐린 저항성은 다낭성 난소 증후군, 내당능 장애(impaired glucose tolerance), 임신성 당뇨병, 대사 증후군, 고혈압, 비만, 죽상경화증 및 다양한 기타 장애를 유발하거나 이것에 기여할 수 있다. 결국, 인슐린 저항성 개체는 당뇨병 상태에 도달되는 지점까지 진행될 수 있다.

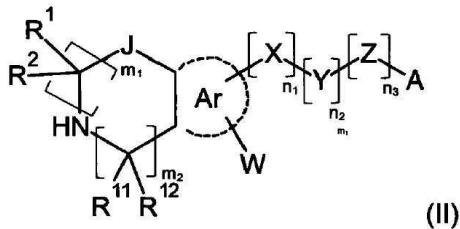
[0403] 용어 "진성 당뇨병" 또는 "당뇨병"은 신체에서 적절한 혈당 수준을 유지하는 데 실패한 당의 생산 및 활용에서의 대사 결함을 일반적으로 특징으로 하는 질환 또는 병태를 의미한다. 이러한 결함의 결과는 "과혈당증"이라고 지칭되는, 혈당 증가이다. 당뇨병의 주요 2가지 형태는 제1형 당뇨병 및 제2형 당뇨병이다. 상기에 기술된 바와 같이, 제1형 당뇨병은 일반적으로 당 활용을 조절하는 호르몬인, 인슐린의 절대적 결핍의 결과이다. 제2형 당뇨병은 종종 정상적인 인슐린에서 또는 심지어는 증가된 인슐린 수준에서도 발생할 수 있고, 인슐린에 대해서 적절하게 반응하는 조직의 무능력으로부터 초래될 수 있다. 대부분의 제2형 당뇨병 환자는, 인슐린 분비가 인슐린에 반응하는 주변 조직의 저항성을 보상할 수 없다는 점에서, 인슐린 저항성이고, 인슐린의 상대적인 결핍을 갖는다. 또는, 다수의 제2형 당뇨병 환자는 비만이다. 당 항상성의 장애의 다른 유형은, 정상 당 항상성과 당뇨병 사이의 중간 대사 상태인 내당능 장애, 및 제1형 또는 제2형 당뇨병의 이전 이력을 갖지 않는 임산부에서의 당 불내성인 임신성 진성 당뇨병을 포함한다.

- [0404] 용어 "대사 증후군"은 비정상적인 비만, 인슐린 저항성, 당 불내성, 당뇨병, 고혈압 및 이상지질혈증을 비롯한, 대사 이상의 부류를 지칭한다. 이러한 이상은 혈관 사례의 증가된 위험과 연관될 것이라고 공지되어 있다.
- [0405] 제2형 당뇨병, 내당능 장애 및 임신성 당뇨병의 진단에 대한 지침은 미국 당뇨병 협회(American Diabetes Association)에 요약되어 있다(예를 들어, 문헌[The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care, (1999) Vol. 2 (Suppl 1):S5-19] 참고).
- [0406] 용어 "분비촉진제"는 분비를 자극하는 물질 또는 화합물을 의미한다. 예를 들어, 인슐린 분비촉진제는 인슐린의 분비를 자극하는 물질 또는 화합물이다.
- [0407] 당뇨병의 "증상"에 대한 언급은 일반적인 사용을 포함하는 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 다뇨증, 다음 및 다식증을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 예를 들어, "다뇨증"은 주어진 기간 동안의 다량의 소변의 통과를 의미하고; "다음"은 만성적인 과도한 갈증을 의미하고; "다식증"은 과도한 섭취를 의미한다. 당뇨병의 다른 증상은 예를 들어, 특정 감염(특히 진균 및 포도상구균 감염)에 대한 증가된 민감성, 구역 및 케토산증(혈액 중의 케톤 물질의 증가된 생산)을 포함한다.
- [0408] 당뇨병의 "합병증"에 대한 언급은 미세혈관 합병증 및 거대혈관(macrovascular) 합병증을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 미세혈관 합병증은 작은 혈관 손상을 일반적으로 초래하는 합병증이다. 이러한 합병증은, 예를 들어, 망막증(눈의 혈관 손상으로 인한 시력 손상 및 손실); 신경병증(신경계에 대한 혈관 손상으로 인한 신경 손상 및 발 문제); 및 신장병증(신장에서의 혈관 손상으로 인한 신장 질환)을 포함한다. 거대혈관 합병증은 큰 혈관 손상으로부터 일반적으로 초래하는 합병증이다. 이러한 합병증은 예를 들어, 심혈관 질환 및 말초 혈관 질환을 포함한다. 심혈관 질환은 심장의 혈관의 질환을 지칭한다(예를 들어, 문헌[Kaplan RM, et al, "Cardiovascular diseases" in Health and Human Behavior, pp. 206-242 (McGraw-Hill, New York 1993) 참고). 심혈관 질환은 일반적으로 예를 들어, 고혈압(높은 혈압이라고도 지칭됨), 관상 동맥심질환, 뇌졸중 및 류마티스성 심장 질환을 비롯한 몇몇 형태 중 하나이다. 말초 혈관 질환은 심장 밖의 혈관 중 임의의 것의 질환을 지칭한다. 그것은 종종 다리 및 팔 근육으로 혈액을 수송하는 혈관의 좁아짐이다.
- [0409] 용어 "죽상경화증"은 관련된 의약 분야에 종사하는 의사에 의해서 인식 및 이해되는 혈관 질환 및 병태를 포함한다. 아테롬성 심혈관 질환, 관상동맥심질환(관상 동맥 질환 또는 허혈성 심질환이라고도 공지됨), 뇌혈관 질환 및 말초 혈관 질환은 모두 죽상경화증의 임상적 징후이고, 따라서 용어 "죽상경화증" 및 "아테롬성 질환"에 포함된다.
- [0410] 용어 "조절한다" 또는 "조절하는"은 기능 또는 병태의 치료, 예방, 억제, 항상 또는 유도를 지칭한다. 예를 들어, 화합물은 인간에서 인슐린을 증가시켜 과혈당증을 억제시킴으로써 제2형 당뇨병을 조절할 수 있다. 화합물은 또한 GPR120 효능제로서 작용함으로써 GPR120을 조절할 수 있다. 용어 "트라이글리세리드(들)"("TG")는, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 그의 일반적인 사용을 포함한다. TG는 글리세롤 분자로 에스터화된 3개의 지방 산 분자로 이루어진다. TG는 에너지 생산을 위해서 근육 세포에 의해서 사용되는 지방산을 저장하는 기능을 하거나 또는 지방 조직에서 흡수 및 저장된다.
- [0411] 콜레스테롤 및 TG는 수 불용성이기 때문에, 그것은 혈장으로 수송되기 위해서 "지방단백질"이라고 공지된 특별한 문자 복합체에 패키징되어야 한다. 지방단백질은 과잉생산 및/또는 부족한 제거로 인해서 혈장에 축적될 수 있다. 크기, 조성, 밀도 및 기능이 상이한 적어도 5종의 상이한 지방단백질이 존재한다. 소장의 세포에서, 식이 지질은, 높은 TG 및 낮은 콜레스테롤 함량을 갖는 "카일로마이크론(chylomicron)"이라고 불리는 큰 지방단백질 복합체 내에 패키징된다. 간에서, TG 및 콜레스테롤 에스터는 패키징되고, 초저밀도 지방단백질("VLDL")이라고 지칭되는 TG-풍부 지방단백질로서 혈장 내로 방출되는데, 이의 주요 기능은 간에서 제조되거나 지방 조직에 의해서 방출된 TG의 내인성 수송이다. 효소 작용을 통해서, VLDL은 간에 의해서 환원 및 흡수될 수 있거나, 또는 중간 밀도 지방단백질("IDL")로 변형될 수 있다. IDL은 결국 간에 의해서 흡수되거나 또는 추가로 변형되어 저밀도 지방단백질("LDL")을 형성한다. LDL은 간에 의해서 흡수 및 절단되거나 또는 간외 조직에 의해서 흡수된다. 고밀도 지방단백질("HDL")은 콜레스테롤 역수송이라고 지칭되는 과정에서 말초 조직으로부터 콜레스테롤을 제거하는 것을 돋는다.
- [0412] 용어 "이상지질혈증"은 지방단백질의 감소된 수준 및/또는 증가된 수준(예를 들어, LDL 및/또는 VLDL의 증가된 수준, 및 HDL의 감소된 수준) 둘 다를 비롯한, 혈장 중의 지방단백질의 비정상적이 수준을 지칭한다.
- [0413] 용어 "고지혈증"은 하기를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다:

- [0414] (1) 지방 분자를 절단하는 LP 리파제인 효소의 결핍을 초래하는 희귀한 유전적 장애인 가족성 과유미지립혈증 (Familial Hyperchylomicronaemia). LP 리파제 결핍은 혈액 중에서 다양한 지방 또는 지방단백질의 축적을 초래할 수 있다;
- [0415] (2) 근본적인 결함이 오작동 LDL 수용체 및/또는 LDL 수용체의 부재를 초래하는 LDL 수용체 유전자에서의 일련의 돌연변이인, 비교적 일반적인 유전적 장애인 가족성 고콜레스테롤혈증. 이것은 LDL 수용체에 의한 LDL의 효과적이지 않은 청소를 유발하여, 혈장에서 증가된 LDL 및 총 콜레스테롤 수준을 초래한다;
- [0416] (3) 다양한 지방단백질-유형의 고지혈증이라고도 공지된 가족성 조합 고지혈증은 유전적 장애인데, 여기서 환자 및 영향을 받은 1차 혈족(first-degree relative)은 다양한 시간에 고콜레스테롤 및 고트라이글리세리드를 나타낼 수 있다. HDL 콜레스테롤의 수준은 종종 적당하게 감소된다;
- [0417] (4) 가족성 결함성 아포지방단백질 B-100은 비교적 일반적인 상염색체 우세한 유전적 이상이다. 이러한 결함은, LDL 수용체에 대한 LDL의 친화도 감소를 초래할 수 있는, 아르기닌 대신 글루타민의 치환을 생성시키는 단일 뉴클레오타이드 돌연변이에 의해서 유발된다. 결론적으로, 이것은 높은 혈장 LDL 및 총 콜레스테롤 수준을 초래할 수 있다;
- [0418] (5) 제3형 고지방단백질혈증이라고도 지칭되는, 가족성 이상베타지방단백질혈증(dysbetalipoproteinaemia)은 비정상적인 아포지방단백질 E 기능을 동반한 혈청 TG 및 콜레스테롤 수준의 중간 내지 극심한 증가를 초래하는 일반적이지 않은 유전적 장애이다. HDL 수준은 통상적으로 정상이다; 그리고 (6) 가족성 과중성지방혈증(hypertriglyceridaemia)은 혈장 VLDL의 농도가 증가되는 일반적인 유전적 장애이다. 이것은 약간 내지 중간 정도의 증가된 TG 수준(및 통상적으로 콜레스테롤 수준은 그렇지 않음)을 초래할 수 있고, 종종 낮은 혈장 HDL 수준과 연관될 수 있다.
- [0419] 고지혈증에 대한 위험 인자는 하기를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다: (1) 질환 위험 인자, 예컨대, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 쿠싱 증후군(Cushing's syndrome), 갑상선기능저하증 및 특정 유형의 신부전의 이력;(2) 피임약(birth control pill); 호르몬, 예컨대, 에스트로겐 및 코티코스테로이드; 특정 이뇨제; 및 다양한 [베타]-차단제를 포함하는 약물 위험 인자; (3) 40%를 초과하는 총 칼로리당 식이 지방 섭취; 10%를 초과하는 총 칼로리당 포화 지방 섭취; 1일당 300mg을 초과하는 콜레스테롤 섭취; 습관적이고 과도한 알코올 섭취; 및 비만을 포함하는 식이 위험 요소.
- [0420] 용어 "비만한" 및 "비만"은 세계 보건 기구에 따라서, 남성의 경우 $27.8\text{kg}/\text{m}^2$ 초과의 체질량 지수("BMI") 및 여성의 경우 $27.3\text{kg}/\text{m}^2$ 초과의 체질량 지수(BMI는 체중(kg)/신장(m^2)임)를 지칭한다. 비만은 당뇨병 및 고지혈증을 비롯한 다양한 의학적 병태와 연관된다. 비만은 또한 제2형 당뇨병의 발생에 대한 공지된 위험 인자이다(예를 들어, 문헌[Barrett-Conner E, Epidemiol. Rev. (1989) 11:172-181; 및 Knowler, et al, Am. J. Clin. Nutr. (1991) 53:1543-1551] 참고).
- [0421] 용어 "인슐린"은 당 대사를 조절하는 폴리펩타이드 호르몬을 지칭한다. 인슐린은 인슐린감응성 세포에서 인슐린 수용체에 결합하여 당 흡수를 매개한다. 인슐린은 제1형 당뇨병을 치료하는 데 사용되고, 제2형 당뇨병을 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [0422] 용어 "GLP-1" 또는 "글루카곤-유사 펩타이드"는 소화관에서 L 세포에 의해서 주로 생산되는 펩타이드 호르몬이다. GLP-1은 인슐린 분비를 증가시키고, 글루카곤 분비를 감소시키고, 베타 세포 질량 및 인슐린 유전자 발현을 증가시키고, 산 분비 및 위에서의 위 배출(gastric emptying)을 저해하고, 포만감을 증가시킴으로써 음식 섭취를 감소시킨다.
- [0423] 용어 "GIP" 또는 "위 저해성 펩타이드" 또는 "당 의존성 인슐린분비성 폴리펩타이드"는 위장에서 K 세포에 의해서 주로 생산되는 펩타이드 호르몬을 지칭한다. GIP는 인슐린 분비를 자극한다. GIP는 또한 지질 대사에 중요한 효과를 갖는다.
- [0424] 용어 "효능제"는 수용체에 결합하여 세포에서 반응을 개시하는 화합물을 지칭한다. 효능제는 내인성 리간드, 예를 들어, 호르몬의 효과를 모방하여 내인성 리간드에 의해서 생성되는 것과 유사한 생리학적 반응을 생성시킨다.
- [0425] 화학식 (I)의 화합물은 당업자에게 친숙하거나 용이하게 자명한 다양한 방법에 의해서 제조될 수 있다.
- [0426] 본 발명의 또 다른 양상에 따라서, 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법이 제공되며, 이 방법은

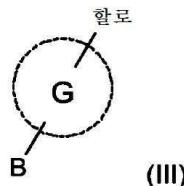
[0427]

하기 화학식 (II)의 화합물을,



[0428]

하기 화학식 (III)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함한다:



[0430]

[식 중, R¹, R², R¹¹, R¹², J, Ar, W, X, Y, Z, A, m₁, m₂, n₁, n₂, n₃, G 및 B는 화학식 (I)과 관련하여 상기에 나타낸 바와 같음].

[0432]

화학식 (II) 또는 화학식 (III)이 화합물은 선택적으로 적절한 보호기와 함께 제공될 수 있는데, 이러한 경우 방법은 생성물을 탈보호시켜 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 추가 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0433]

약어

[0434]

AcOH: 아세트산; APCI: 대기압 화학 이온화; BINAP: (2,2'-비스(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸); CDCl₃: 중수소화된 클로로폼; Cs₂CO₃: 탄산세슘; dba: 디아벤질리덴아세톤; DCM: 디아클로로메탄; DIAD: 디아이아이소프로필 아조다이카복실레이트; DIPEA: N,N-다이아이소프로필에틸아민; DMAP: 4-다이메틸아미노피리딘; DMF: N,N-다이메틸폼아마이드; DMSO: 디아메틸설옥사이드; (ES⁺): 전자분무 이온화 양성 모드; EtOAc: 에틸 아세테이트; EtOH: 에탄올; h: 시간; HCl: 염화수소산; HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피; K₂CO₃: 탄산칼륨; KI: 아이오딘화칼륨; LCMS: 액체 크로마토그래피 - 질량 분광분석법; LiOH: 수산화리튬; M: 몰농도; [M+H]⁺: 양상자화된 분자 이온; MeCN: 아세토나이트릴; MeI: 메틸 아이오다이드; MeOH: 메탄올; min: 분; MgSO₄: 흉산마그네슘; MS: 질량 분광분석법; MTBE: 메틸 *tert*-부틸 에터; m/z: 질량-대-전하 비; NaCl: 염화나트륨; Na₂CO₃: 탄산나트륨; NaH: 소듐 하이드라이드; NaHCO₃: 중탄산나트륨; NaOH: 수산화나트륨; Na₂SO₄: 흉산나트륨; Na₂S₂O₃: 티오흉산나트륨; NH₄Cl: 염화암모늄; NMR: 핵자기 공명; Pd/C: 탄소 상의 팔라듐; Pd-162: (클로로(크로틸)(트라이-*tert*-부틸포스핀)팔라듐(II)); Pd-176: 알릴[(R)-2,2'-비스(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프탈렌]팔라듐(II) 클로라이드; pet.: 석유; Ph₃P: 트라이페닐포스핀; Pt/C: 탄소 상의 백금; RT: 실온(약 20°C); R_t: 체류 시간; RuPhos: 2-다이사이클로헥실포스피노-2',6"-다이아이소프로록시바이페닐; sat: 포화; SCX: 강한 양이온 교환; TBACl: 테트라부틸암모늄 클로라이드; TBAI: 테트라부틸암모늄 아이오다이드; THF: 테트라하이드로퓨란; TFA: 트라이플루오로아세트산; UPLC: 초고성능 액체 크로마토그래피; UV: 자외선.

[0435]

실시예

[0436]

일반적인 실험 조건

[0437]

모든 출발 물질 및 용매는 상업적인 공급원으로부터 입수하였거나 또는 문헌 방법에 따라서 제조하였다.

[0438]

실리카겔 크로마토그래피는 RediSep(등록상표) Rf 또는 Reveleris(등록상표) 또는 GraceResolv(상표명) 사전 충전된 실리카(230 내지 400매시, 40 내지 63μm) 카트리지를 사용하여, 자동 플래시 크로마토그래피 시스템, 예컨대, CombiFlash Companion, CombiFlash Rf 시스템 또는 Reveleris X2 플래시 시스템 상에서 수행하였다.

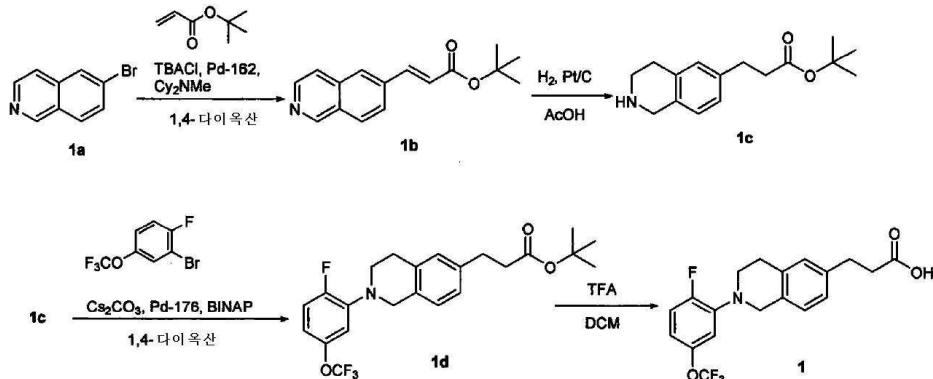
[0439]

체류 시간 및 관련 질량 이온을 결정하기 위한 분석용 LCMS 실험은 하기 중 어느 것을 사용하여 수행하였다:

- [0440] QDa 질량 검출기가 구비된 Waters Acuity H-class UPLC 시스템;
- [0441] Agilent 6110 또는 6120 시리즈 단일 사중극 질량 분석기에 커플링된 Agilent 1200 시리즈 HPLC 시스템; 또는
- [0442] APCI 이온화기를 사용하는 Advion expression CMS에 커플링된 Dionex Ultimate 3000 시리즈 HPLC 시스템.
- [0443] 정제용 HPLC 정제는 MeCN 중의 0.1% 품산 및 0.1% 수성 품산의 구배를 사용하여 Waters X-Select CSH C18, 5 μ m, 19×50mm 칼럼을 사용하여 수행하였다. 분획은 Gilson 215 또는 Varian PrepStar 정제용 HPLC 상의 가변 과장 검출기에 의해서 측정된 단일 과장에서의 UV, 또는 질량 이온에 의한 검출 이후에, 그리고 양성 이온 전자 분무 및 음성 이온 전자분무를 사용한 ZQ 단일 사중극 질량 분광계에 의해서 측정된 단일 과장에서의 UV 검출 및 Waters FractionLynx LCMS 상에서의 이중 과장 검출 이후에 수집하였다.
- [0444] NMR 스펙트럼은 표준물로서 잔류하는 비-중수소화된 용매 또는 테트라-메틸실란을 사용하여 Bruker Avance III 400 MHz 장비 또는 Bruker Avance III HD 500 MHz 장비를 사용하여 기록하였다.
- [0445] 고분해능 질량 스펙트럼(HRMS)을 Bruker microTOF-Q II(ESI) 상에서 획득하였다.
- [0446] pEC50 데이터를 하기 절차에 의해서 획득하였다:
- [0447] 인간 GPR120-β 아레스틴 2 생물-발광 공명 에너지 전달(Bio-luminescence Resonance Energy Transfer: BRET) 효능제 검정 절차
- [0448] HEK293T 세포를 37°C, 5% CO₂에서 10%(v:v) 우태아 혈청(FBS) 및 1%(v:v) 10,000단위의 페니실린/10mgm⁻¹ 스트렙토마이신이 보충된 DMEM L-글루타민 배지로 구성된 성장 배지 중에서 배양하였다. 향상된 황색 형광 단백질(eYFP)을 사용하여 C 말단에서 융합된 hGPR120(FFA1)의 작제물을 암호화하는 플라스미드 및 형질주입 시약으로서 폴리에틸렌이민(PEI)을 사용하여, 레닐라(*Renilla*) 루시퍼라제(RLuc)에 융합된 β-아레스틴 2를 암호화하는 또 다른 것을 형질주입시킴으로써 인간 GPR120(FFA1) 및 b-아레스틴 2를 일시적으로 공동 발현하는 HEK293T 세포를 생성시켰다.
- [0449] 형질주입된 세포를 반복 검정 사이에서의 일관성을 위해서 배치 중에 저온 보존하였다. 형질주입 24시간 후에, 비효소적 세포 해리 완충액을 사용하여 세포를 수거하고, 10% DMSO 및 10% FBS가 보충된 DMEM 배지 중에 재현탁시켰고, 그 다음 먼저 -80°C로 밤새 읊기고, 그 다음 장기간 저장을 위해서 액체 질소로 읊겼다. 검정 전날, 세포를 37°C에서 해동시키고, 성장 배지 중에 재현탁시켰다. 이어서 96웰의 백색 불투명한 바닥의 마이크로타이터 플레이트에 웰당 100 μ l의 성장 배지의 부피로 40,000개의 세포를 시딩하고, 이어서 시딩된 플레이트를 밤새 37°C, 5% CO₂에서 인큐베이션시켰다. BRET 실험일에, 세포를 BRET 검정 완충액(10mM HEPES(pH 7.4)가 보충된 행크스 평형 염 용액(Hanks balanced salt solution: HBSS))으로 2회 세척하고, 이어서 웰당 80 μ l의 BRET 검정 완충액을 첨가하고, 그 다음 플레이트를 30분 동안 37°C, 5% CO₂에서 인큐베이션시켰다. 이어서, 레닐라 루시퍼라제 기질 코엘렌테라진 h(5 μ M)를 세포에 첨가하고, 37°C에서 10분 동안 인큐베이션시키고, 그 다음 GPR120 효능제(TUG-891) 또는 시험 화합물을 추가로 5분 동안 37°C에서 첨가하였다.
- [0450] 이어서, λ 535nm 및 λ 475nm에서의 생물-발광을 Pherastar FsX 장비를 사용하여 측정하고, 이어서 형광 발광의 λ 535/ λ 475 비를 사용하여 BRET 값을 계산하였다. BRET 값을 DMSO 비허클(0% 대조군) 및 TUG-891(100% 대조군)에 대해서 정규화시키고, 이어서 정규화 데이터를 3-파라미터 농도-반응 곡선에 피팅시킴으로써 hGPR120 효능제 효력 값을(pEC₅₀)은 계산하였다.
- [0451] 실험식 1

[0452]

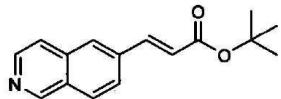
화합물 1 3-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산



[0453]

[0454]

a) 1b의 제조를 위한 절차



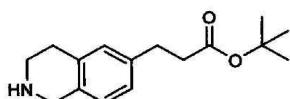
[0455]

[0456]

1,4-다이옥산(100mL) 중의 6-브로모아이소퀴놀린 **1a**(5.0g, 24mmol), 테트라부틸암모늄 클로라이드 수화물(0.71g, 2.4mmol), Pd-162(0.48g, 1.2mmol), *tert*-부틸 아크릴레이트(3.9mL, 26mmol) 및 *N*-사이클로헥실-*N*-메틸사이클로헥산아민(7.7mL, 36mmol)의 혼합물을 80°C에서 20h 동안 교반하였다. 혼합물을 RT까지 냉각시키고, 이어서 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 물(100mL)과 DCM(100mL) 사이에 분배시키고, 생성된 백색 침전물을 여과에 의해서 수집하였다. 고체를 메탄올성 암모니아(1M, 100mL)와 DCM(100mL)의 혼합물 중에 용해시키고, 용액을 물(100mL)로 세척하였다. 잔류 생성물을 DCM(300mL)을 사용하여 수성 용액으로부터 추출하고, 합한 유기상을 소수성 막을 통해 통과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(아이소헥산 중의 0~50% EtOAc)에 의해서 정제시켜 (*E*)-*tert*-부틸 3-(아이소퀴놀린-6-일)아크릴레이트 **1b**를 밝은 갈색 고체로서 제공하였다: m/z 256 [M+H]⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.24 (s, J = 1.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.90 – 7.87 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 5.8, 1.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.56 (s, 9H).

[0457]

b) 1c의 제조를 위한 절차

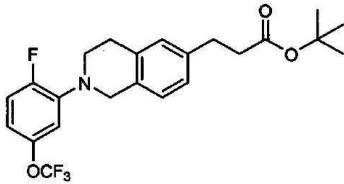


[0458]

[0459]

AcOH(50mL) 중의 (*E*)-*tert*-부틸 3-(아이소퀴놀린-6-일)아크릴레이트 **1b**(1.1g, 4.2mmol)와 탄소 상의 백금(0.82g, 0.21mmol)의 혼합물을 50°C에서 수소(5Bar) 하에서 2h 동안 가열시켰다. 혼합물을 RT까지 냉각시키고, 여과시키고, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. pH가 10을 초과할 때까지 NaOH 용액(2M)을 첨가하고, 이어서 생성물을 EtOAc(600mL)로 추출하였다. 유기 용액을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM 중의 0~10%(0.7M 암모니아/MeOH))에 의해서 정제시켜 *tert*-부틸 3-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판오에이트 **1c**를 무색 고체로서 제공하였다: m/z 262 [M+H]⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.98 – 6.86 (m, 3H), 3.83 (s, 2H), 2.96 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H).

[0460]

c) **1d**의 제조를 위한 절차

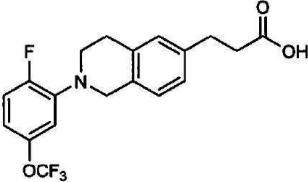
[0461]

[0462]

tert-부틸 3-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판오에이트 **1c**(3.0g, 11mmol), Cs_2CO_3 (6.0g, 18mmol), Pd-176(1.7g, 2.2mmol) 및 BINAP(1.5g, 2.4mmol)를 밀봉된 바이알에 넣고, 이어서 이것을 진공화시키고, 질소로 3회 재충전시켰다. 1,4-다이옥산(50mL) 중의 2-브로모-1-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)벤젠(2mL, 12mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 질소 하에서 105°C에서 교반하였다. 16h 후, Cs_2CO_3 (6.0g, 18mmol) 및 DMF(6mL)를 첨가하고, 혼합물을 115°C에서 3h 동안 교반하고, 이어서 RT까지 냉각시키고, 여과시켰다. 여과액을 EtOAc(200mL)로 희석시키고, 이어서 20% NaCl 용액(200mL)으로 세척하였다. 유기 용액을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(아이소헥산 중의 0~20% EtOAc)에 의해서 정제시켜 *tert*-부틸 3-(2-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판오에이트 **1d**를 제공하였다: m/z 440 [M+H]⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.08 – 6.97 (m, 4H), 6.84 (dd, J = 7.2, 2.7 Hz, 1H), 6.80 – 6.72 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.46 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H).

[0463]

d) **화합물 1** 3-(2-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산의 제조



[0464]

[0465]

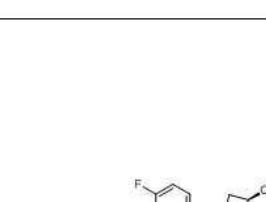
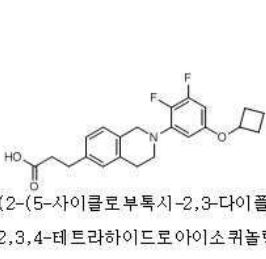
DCM(10mL) 중의 *tert*-부틸 3-(2-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판오에이트 **1d**(3.0g, 6.8mmol)의 용액을 TFA(6.0mL, 78mmol)로 처리하고, 혼합물을 RT에서 2h 동안 교반하고, 이어서 진공 하에서 농축시켰다. 잔류 용매를 툴루엔(10mL)과의 공동 증발에 의해서 제거하고, 이어서 생성물을 역상 플래시 크로마토그래피(물, 0.1% 폼산 중의 15~75% MeCN, C18)에 의해서 정제시켜 3-(2-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산 **1**을 크림색 고체로서 제공하였다: m/z 384 [M+H]⁺ (ES⁺), 382 [M-H]⁻ (ES⁻). ¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.13 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 12.5, 8.8 Hz, 1H), 7.13 – 7.00 (m, 4H), 6.98 – 6.89 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.41 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.56 – 2.51 (m, 2H).

[0466]

인간 GPR120 pEC₅₀: 7.4

[0467]

하기 화합물을 실험식 1에 기술된 것과 유사한 절차로 적절한 출발 물질을 사용하여 제조하였다. 출발 물질이 문헌에 기술되지 않은 경우, 이의 합성을 하기에 기술한다.

화 합 물	구조	[M+ H] ⁺	NMR	hGPR1 20 pEC50
2	 <p>3-(2-(2-플루오로-5-((1r,3r)-3-메톡시사이클로부틸옥시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산</p>	400	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.10 – 7.05 (m, 1H), 7.05 – 6.97 (m, 3H), 6.48 (dd, J = 7.5, 2.9 Hz, 1H), 6.34 (dt, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 4.76 (tt, J = 6.9, 4.4 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.04 (tt, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 3.37 – 3.34 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.84 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.39 – 2.32 (m, 2H), 2.29 – 2.19 (m, 2H).	6.8
3	 <p>3-(2-(5-사이클로부록시-2,3-다이플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산</p>	388	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.13 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 – 6.99 (m, 2H), 6.50 – 6.42 (m, 1H), 6.30 (dt, J = 6.5, 2.5 Hz, 1H), 4.64 (오중향, J = 7.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.40 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.44 – 2.30 (m, 2H), 2.05 – 1.92 (m, 2H), 1.76 (q, J = 10.2 Hz, 1H), 1.68 – 1.54 (m, 1H).	8

[0468]

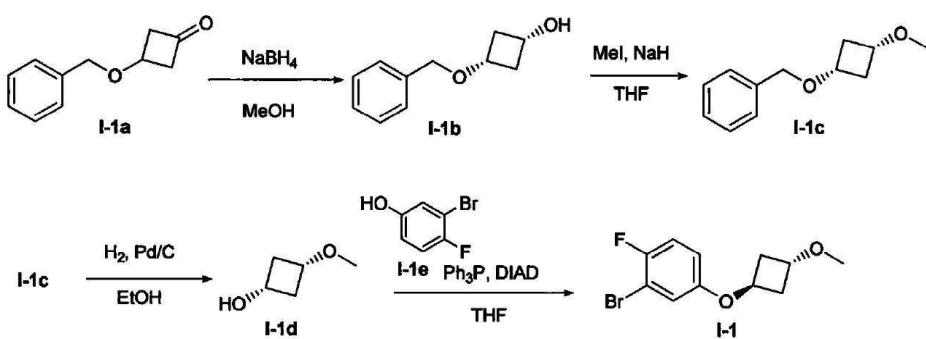
4		374	(페탄올- d_6) δ 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 7.06 - 6.98 (m, 4H), 6.97 - 6.88 (m, 4H), 4.23 (s, 2H), 3.42 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.7 Hz, 2H).	6.8
5		353	(DMSO- d_6) δ 7.72 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.9 - 5.88 (m, 1H), 5.21 - 5.06 (m, 2H), 4.36 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.34 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.50 - 2.45 (m, 2H).	5.1
6		391	(DMSO- d_6) δ 12.13 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 4H), 7.04 - 6.97 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.63 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57 - 2.50 (m, 2H).	7.1

[0469]

7		371	(DMSO- d_6) δ 12.12 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 6.08 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 4.97 (오중항, J = 7.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.72 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.51 - 2.46 (m, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 2H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.84 - 1.70 (m, 1H), 1.73 - 1.57 (m, 1H).	7.8
8		372	(DMSO- d_6) δ 12.12 (s, 1H), 8.19 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.23 (오중항, J = 7.7 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.88 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57 - 2.48 (m, 2H, DMSO 피크와 중첩됨), 2.52 - 2.40 (m, 2H, DMSO 피크와 중첩됨), 2.23 - 2.07 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 1H), 1.80 - 1.63 (m, 1H).	7.2
9		392	(CDCl ₃) δ 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 6H), 6.72 (dd, J = 7.4, 2.9 Hz, 1H), 6.55 - 6.49 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.43 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.01 - 2.88 (m, 4H), 2.67 (t, J = 7.8 Hz, 2H)	7.7

[0470]

[0471] 중간체 1(I-1)



[0472]

[0473]

단계 1: 0°C에서 소듐 테트라하이드로보레이트(0.6g, 16mmol)를 MeOH(50mL) 중의 3-(벤질옥시)사이클로부탄온 I-1a(2.8g, 16mmol)의 용액에 나누어 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 3h 동안 교반하였다. Sat. NaHCO₃ 용액(70mL)을 첨가하고, 생성물을 EtOAc(300mL)로 추출하였다. 유기 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(아이소헥산 중의 0-50% EtOAc)에 의해서 정제시켜 (1s,3s)-3-(벤질옥시)사이클로부탄 온 I-1b를 무색 오일로서 제공하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 - 7.16 (m, 5H), 4.34 (s, 2H), 3.84 (dtd, J = 7.9, 7.2, 6.5 Hz, 1H), 3.56 (tt, J = 7.0, 6.2 Hz, 1H), 2.65 (dtd, J = 9.4, 6.6, 3.0 Hz, 2H), 1.86 (dtd, J = 9.4, 7.6, 2.9 Hz, 2H).

[0474]

단계 2: 0°C에서 NaH(오일 중의 60% w/w, 0.6g, 14mmol)를 THF(30mL) 중의 (1s,3s)-3-(벤질옥시)사이클로부탄 온

I-1b(1.7g, 9.4mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 15min 동안 교반하고, 그 다음 MeI(0.7mℓ, 11mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 추가 15min 동안 교반하고, 이어서 RT까지 가온시키고, 16h 동안 교반하였다. Sat. NaHCO₃ 용액(100mℓ)을 첨가하고, 생성물을 DCM(300mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(아이소헥산 중의 0-50% EtOAc)에 의해서 정제시켜 (((1s,3s)-3-메톡시사이클로부톡시)메틸)벤젠을 I-1c 무색 오일로서 제공하였다: m/z 193 [M+H]⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 - 7.16 (m, 5H), 4.35 (s, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.61 - 2.51 (m, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 2H).

[0475]

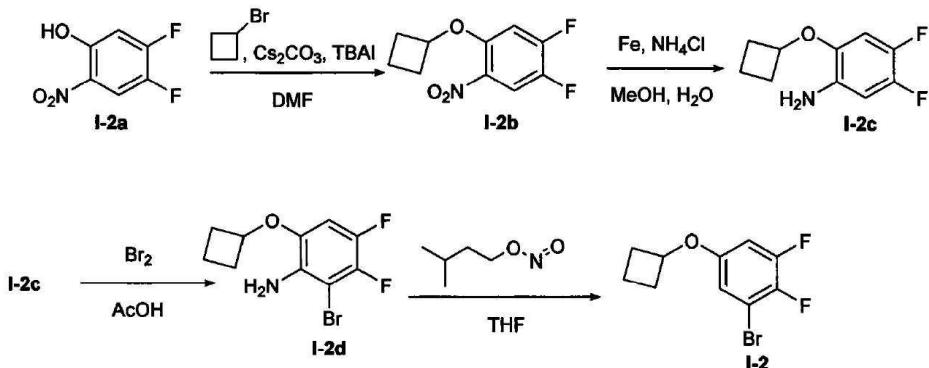
단계 3: EtOH(50mℓ) 중의 (((1s,3s)-3-메톡시사이클로부톡시)메틸)벤젠 I-1c(1.4g, 7.3mmol) 및 Pd/C(JM 탑업 39, 10%, 50% w/w)(0.155g, 0.073mmol)의 혼합물을 RT에서 수소(5Bar)의 분위기 하에서 16h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고, 여과액을 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(아이소헥산 중의 0-60% EtOAc)에 의해서 정제시켜 (1s,3s)-3-메톡시사이클로부탄을 I-1d를 황색 오일로서 제공하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.92 (오중항, J = 7.2 Hz, 1H), 3.46 (오중항, J = 6.8 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.79 - 2.64 (m, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 2H).

[0476]

단계 4: THF(20mℓ) 중의 (1s,3s)-3-메톡시사이클로부탄을 I-1d(0.15g, 1.5mmol), 3-브로모-4-플루오로페놀 I-1e(0.28g, 1.5mmol), Ph₃P(0.39g, 1.5mmol) 및 DIAD(0.286mℓ, 1.469mmol)의 혼합물을 80℃에서 2일 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 RT까지 냉각시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(아이소헥산 중의 0-20% EtOAc)에 의해서 정제시켜 2-브로모-1-플루오로-4-((1r,3r)-3-메톡시사이클로부톡시)벤젠 I-1을 무색 오일로서 제공하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.95 (dd, J = 9.0, 8.1 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 5.6, 3.0 Hz, 1H), 6.62 (ddd, J = 9.0, 3.8, 3.0 Hz, 1H), 4.69 (tt, J = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 4.05 (tt, J = 6.8, 4.5 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.45 - 2.25 (m, 4H).

[0477]

중간체 2(I-2)



[0478]

단계 1: DMF(10mℓ) 중의 4,5-다이플루오로-2-나이트로페놀 I-2a(2.2g, 13mmol), 브로모사이클로부탄(2.4mℓ, 25mmol), TBAI(4.7g, 13mmol) 및 Cs₂CO₃(4.1g, 13mmol)의 혼합물을 90℃에서 16h 동안 교반하였다. 혼합물을 RT까지 냉각시키고, 물(100mℓ)로 희석시키고, 생성물을 TBME(300mℓ)로 추출하였다. 유기 용액을 염수(50mℓ)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(아이소헥산 중의 0-10% EtOAc)에 의해서 정제시켜 1-사이클로부록시-4,5-다이플루오로-2-나이트로벤젠 I-2b를 밝은 황색 고체로서 제공하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (dd, J = 9.6, 8.1 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 11.5, 6.5 Hz, 1H), 4.69 (오중항, J = 7.5 Hz, 1H), 2.56 - 2.42 (m, 2H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 2.01 - 1.86 (m, 1H), 1.81 - 1.66 (m, 1H).

[0480]

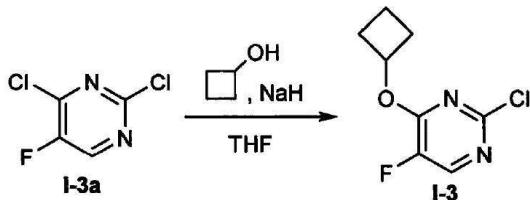
단계 2: MeOH(30mℓ) 중의 1-사이클로부록시-4,5-다이플루오로-2-나이트로벤젠 I-2b(1.3g, 5.6mmol), NH₄Cl(3.0g, 56mmol) 및 철(1.6g, 28mmol)의 혼합물을 90℃에서 1h 동안 교반하고, 이어서 RT까지 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액을 진공 하에서 농축시키고, 잔류물을 EtOAc(50mℓ)와 물(50mℓ) 사이에 분배시켰다. 잔류 생성물을 수성 용액으로부터 EtOAc(100mℓ)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(아이소헥산 중의 0-100% EtOAc)에 의해서 정제시켜 1-사이클로부록시-4,5-다이플루오로-2-나이트로벤젠 I-2를 황색 고체로서 제공하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (dd, J = 9.6, 8.1 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 11.5, 6.5 Hz, 1H), 4.69 (오중항, J = 7.5 Hz, 1H), 2.56 - 2.42 (m, 2H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 2.01 - 1.86 (m, 1H), 1.81 - 1.66 (m, 1H).

c)에 의해서 정제시켜 2-사이클로부톡시-4,5-다이플루오로아닐린 I-2c를 적색 오일로서 제공하였다: m/z 200 [M+H]⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.53 – 6.42 (m, 2H), 4.61 – 4.49 (m, 1H), 3.74 – 3.63 (m, 2H), 2.50 – 2.37 (m, 2H), 2.24 – 2.10 (m, 2H), 1.92 – 1.80 (m, 1H), 1.76 – 1.61 (m, 1H).

[0481] 단계 3: Br₂(0.3mℓ, 6mmol)를 AcOH(35mℓ) 중의 2-사이클로부톡시-4,5-다이플루오로아닐린 I-2c(1.0g, 5mmol)의 용액에 적가하였다. 반응물을 RT에서 16h 동안 교반하고, 이어서 sat. Na₂S₂O₃ 용액(50mℓ)을 첨가하였다. 생성물을 EtOAc(125mℓ)로 추출하고, 유기 용액을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(아이소헥산 중의 0~10% EtOAc)에 의해서 정제시켜 2-브로모-6-사이클로부톡시-3,4-다이플루오로아닐린 I-2d를 황색 고체로서 제공하였다: m/z 278 [M+H]⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.49 (dd, J = 11.4, 7.1 Hz, 1H), 4.57 (오중향, J = 7.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.52 – 2.39 (m, 2H), 2.25 – 2.11 (m, 2H), 1.95 – 1.83 (m, 1H), 1.78 – 1.61 (m, 1H).

[0482] 단계 4: 아이소아밀 나이트라이트(0.73mℓ, 5.4mmol)를 THF(10 mℓ) 중의 2-브로모-6-사이클로부톡시-3,4-다이플루오로아닐린 I-2d(0.75g, 2.7mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 70°C에서 16h 동안 교반하고, 이어서 RT까지 냉각시켰다. 물(50mℓ)을 첨가하고, 생성물을 DCM(150mℓ)으로 추출하였다. 유기 용액을 소수성 막을 통해서 통과시키고, 이어서 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(아이소헥산 중의 0~10% EtOAc)에 의해서 정제시켜 1-브로모-5-사이클로부톡시-2,3-다이플루오로벤젠 I-2를 무색 오일로서 제공하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.74 (ddd, J = 4.9, 3.0, 2.2 Hz, 1H), 6.59 (ddd, J = 11.5, 6.1, 3.0 Hz, 1H), 4.60 – 4.49 (m, 1H), 2.50 – 2.37 (m, 2H), 2.21 – 2.07 (m, 2H), 1.94 – 1.81 (m, 1H), 1.76 – 1.61 (m, 1H).

[0483] 중간체 3(I-3)

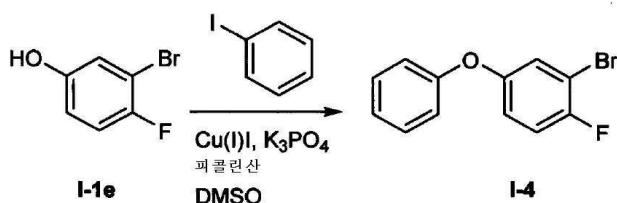


[0484]

[0485] 질소 하에서 무수 THF(1mℓ) 중의 사이클로부탄올(125μℓ, 1.60mmol)의 용액을 무수 THF(5mℓ) 중의 NaH(오일 중의 60% w/w, 65mg, 1.6mmol)의 혼탁액에 적가하였다. 혼합물을 RT에서 10min 동안 교반하고, 그 다음 THF(1mℓ) 중의 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘 I-3a(250mg, 1.5mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 16h 동안 교반하고, 이어서 sat. aq. NH⁴Cl(50mℓ)과 EtOAc(100mℓ) 사이에 분배시켰다. 유기 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(아이소헥산 중의 0~10% EtOAc)에 의해서 정제시켜 2-클로로-4-사이클로부톡시-5-플루오로피리미딘 I-3을 무색 오일로서 제공하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.41 – 5.28 (m, 1H), 2.60 – 2.44 (m, 2H), 2.35 – 2.16 (m, 2H), 1.99 – 1.85 (m, 1H), 1.82 – 1.65 (m, 1H).

[0486]

[0486] 중간체 4(I-4)



[0487]

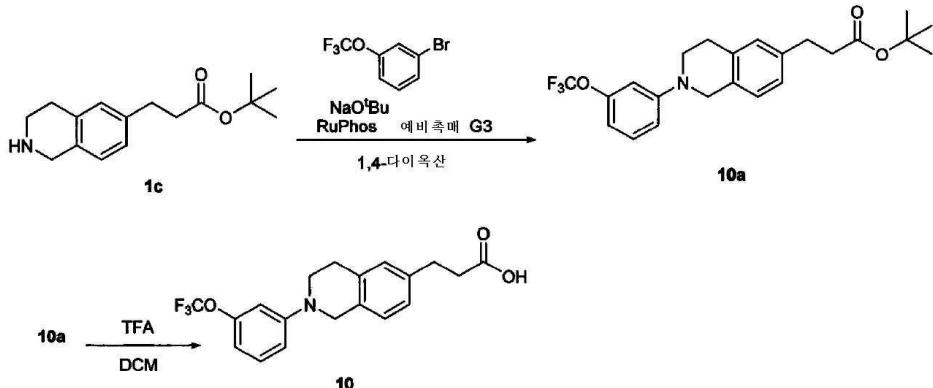
[0488] 바이알에 3-브로모-4-플루오로페놀 I-1e(300mg, 1.57mmol), 아이오딘화구리(I)(30mg, 0.157mmol), 2-피콜린산(39mg, 0.314mmol), 무수 인산칼륨 삼염기성(0.67g, 3.14mmol) 및 무수 DMSO(3.1mℓ)를 충전시켰다. 바이알을 진공화시키고, 아르곤(4×)으로 다시 충전시켰다. 아이오도벤젠(641mg, 3.14mmol)을 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 36h 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 RT까지 냉각시키고, 2mℓ 물로 희석시키고, 생성물을 EtOAc(4×)로 추출하였다.

합한 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔상의 크로마토그래피(석유 에터)에 의해서 정제시켜 2-브로모-1-플루오로-4-페녹시벤젠을 무색 오일로서 제공하였다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 5.7, 2.9 Hz, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 1H), 7.11 – 7.06 (m, 1H), 7.01 – 6.97 (m, 2H), 6.96 – 6.90 (m, 1H).

[0489]

실험식 2

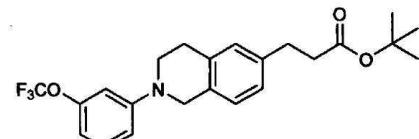
[0490]

화합물 10 3-(2-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산

[0491]

[0492]

a) 10a의 제조를 위한 절차



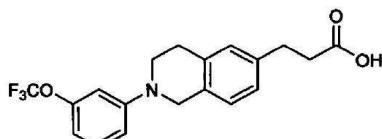
[0493]

[0494]

tert-부틸 3-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판오에이트 **1c**(100mg, 0.4 mmol), $\text{NaO}^\text{t}\text{Bu}$ (60mg, 0.62mmol), 1-브로모-3-(트라이플루오로메톡시)벤젠(100mg, 0.4mmol) 및 RuPhos 예비촉매 G3(10mg, 12 μmol)을 밀봉된 바이알에 넣고, 이어서 이것을 진공화시키고, 질소로 3회 재충전시켰다. 1,4-다이옥산(2ml)을 첨가하고, 바이알을 다시 진공화시키고, 질소로 3회 재충전시켰다. 혼합물을 질소 하에서 85°C에서 30min 동안 교반하고, 이어서 RT까지 냉각시키고, AcOH (50 μl , 0.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 sat. aq. NH_4Cl (5ml)로 희석시키고, 생성물을 EtOAc (5ml)로 추출하였다. 유기 용액을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(아이소헥산 중의 0~50% EtOAc)에 의해서 정제시켜 *tert*-부틸 3-(2-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판오에이트 **10a**를 제공하였다: m/z 422 [M+H] $^+$ (ES $^+$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.12 – 6.99 (m, 3H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.56 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H).

[0495]

b) 화합물 10 3-(2-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산의 제조를 위한 절차



[0496]

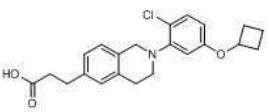
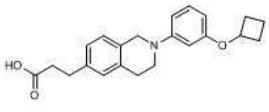
[0497]

DCM(200 μl) 중의 *tert*-부틸 3-(2-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판오에이트 **10a**(60mg, 0.14mmol)의 용액을 TFA(100 μl , 0.14mmol)로 처리하고, 혼합물을 RT에서 2h 동안 교반하고, 이어서 진공 하에서 농축시켰다. 잔류 용매를 DCM 중의 10%(MeOH 중의 7N NH_3)와의 공동 증발에 의해서 제거하고, 이어서 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(아이소헥산 중의 0~50% EtOAc)에 의해서 정제시켜 3-(2-

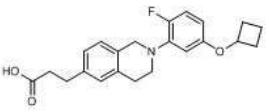
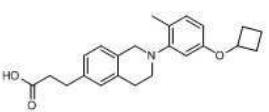
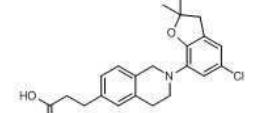
(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산 **10**을 백색 고체로서 제공하였다: m/z 366 [M+H]⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.15 (s, 1H), 7.31 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 – 7.02 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.55 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.56 – 2.51 (m, 2H).

[0498] 인간 GPR120 pEC₅₀: 6.8

[0499] 하기 화합물을 실험식 2에 기술된 것과 유사한 절차로 적절한 출발 물질을 사용하여 제조하였다. 출발 물질이 문헌에 기술되지 않은 경우, 이의 합성을 하기에 기술한다.

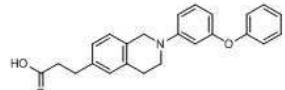
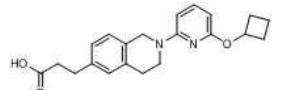
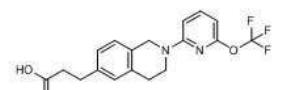
실시 예	구조	[M+ H] ⁺	NMR	hGPR1 20 pEC ₅₀
11		386	(CDCl ₃) δ 7.17 (d, J = 8.7, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 3H), 6.53 (d, J 2.8, 1H), 6.35 (dd, J 8.7, 2.8, 1H), 4.59 – 4.44 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.30 (t, J 5.8, 2H), 2.92 (t, J 5.8, 2H), 2.86 (t, J 7.8, 2H), 2.61 (dd, J 8.4, 7.2, 2H), 2.38 – 2.24 (m, 2H), 2.07 (dtd, J 12.6, 10.0, 7.9, 2H).	7.3
12		352	(CDCl ₃) δ 7.08 (t, J 8.2, 1H), 7.03 – 6.90 (m, 3H), 6.49 (ddd, J 8.3, 2.4, 0.8, 1H), 6.37 (t, J 2.4, 1H), 6.20 (ddd, J 8.1, 2.3, 0.8, 1H), 4.63 – 4.46 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.45 (t, J 5.9, 2H), 2.90 – 2.81 (m, 4H), 2.60 (dd, J 8.4, 7.2, 2H), 2.44 – 2.27 (m, 2H), 2.10 (dtd, J 12.6, 10.0, 7.9, 2H)	6.8

[0500]

13		370	(CDCl ₃) δ 6.97 – 6.90 (m, 3 H), 6.85 (dd, J 12.2, 8.8, 1 H), 6.42 (dd, J 7.4, 2.9, 1 H), 6.23 (dt, J 8.8, 3.1, 1 H), 4.54 – 4.40 (m, 1 H), 4.18 (s, 2 H), 3.35 (t, J 5.8, 2 H), 2.92 – 2.78 (m, 4 H), 2.61 (dd, J 8.4, 7.2, 2 H), 2.33 (ddt, J 9.5, 8.1, 6.8, 2.7, 2 H), 2.15 – 1.99 (m, 2 H), 1.83 – 1.69 (m, 1 H), 1.66 – 1.51 (m, 1 H).	7.7
14		366	(DMSO-d ₆) δ 12.13 (s, 1H), 7.09 – 6.98 (m, 4H), 6.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 4.62 (오중향, J = 7.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.11 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 2.44 – 2.32 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.11 – 1.93 (m, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 1H), 1.70 – 1.55 (m, 1H).	7.3
15		386	(DMSO-d ₆) δ 7.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.42 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.82 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.44 (s, 6H).	6.2

16		350	(DMSO- d_6) δ 12.11 (s, 1H), 7.43 (td, J = 8.0, 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 7.10 - 6.96 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 3.59 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.54 - 2.50 (m, 2H).	6.3
17		307	(DMSO- d_6) δ 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 4H), 4.50 (s, 2H), 3.63 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.6 Hz, 2H).	5.1
18		324	(DMSO- d_6) δ 12.19 (s, 1H), 8.16 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.96 - 2.82 (m, 4H), 2.06 (tt, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 1.10 - 0.95 (m, 4H).	4.6
19		370	(CDCl ₃) δ 7.10 - 7.00 (m, 3H), 6.23 (dt, J = 12.2, 2.2 Hz, 1H), 6.17 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 5.97 (dt, J = 10.5, 2.1 Hz, 1H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.50 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.96 - 2.90 (m, 4H), 2.68 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.49 - 2.39 (m, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 1H)	7.6

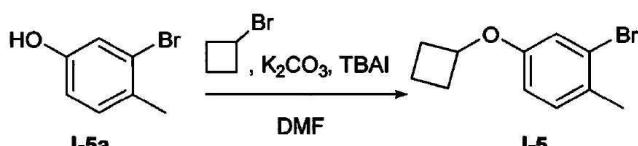
[0502]

20	 <p>3-(2-(3-페녹시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산</p>	374	(DMSO- d_6) δ 12.14 (s, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.21 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 2H), 7.04 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.01 – 6.96 (m, 2H), 6.81 – 6.75 (m, 1H), 6.66 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.30 (ddd, J = 8.0, 2.2, 0.8 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.51 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H).	7.6
21	 <p>3-(2-(6-사이클로부록시피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산</p>	353	(DMSO- d_6) δ 12.11 (s, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08 – 6.99 (m, 2H), 6.33 (dd, J = 8.0, 3.9 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.11 – 5.00 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.76 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.41 (dddt, J = 9.5, 7.9, 6.9, 2.6 Hz, 2H), 2.10 – 1.96 (m, 2H), 1.85 – 1.72 (m, 1H), 1.72 – 1.59 (m, 1H).	7.4
22	 <p>3-(2-(6-(트라이플루오로메톡시)피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산</p>	367	(DMSO- d_6) δ 12.11 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.4, 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.77 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H).	6.5

23		358	(DMSO- d_6) δ 12.12 (s, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 2H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.40 – 7.34 (m, 1H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 7.07 – 6.97 (m, 4H), 4.43 (s, 2H), 3.60 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H).	6.4
24		376	(DMSO- d_6) δ 12.11 (s, 1H), 7.72 – 7.67 (m, 2H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.34 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 2H), 7.02 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.83 – 6.79 (m, 1H), 6.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.62 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.6 Hz, 2H).	6.4
25		396	(DMSO- d_6) δ 12.13 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 6.25 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.54 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57-2.52 (m, 2H, DMSO 피크와 중첩됨)	7.2

[0504]

중간체 5(I-5)

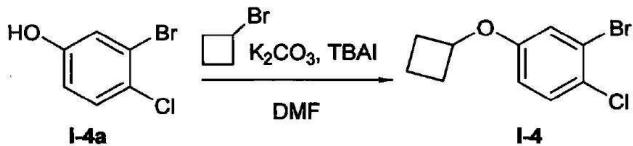


[0506]

DMF(3mℓ) 중의 3-브로모-4-메틸페놀 I-5a(250mg, 1.3mmol), K₂CO₃ (380mg, 2.8mmol), KI(10mg, 60 μ mol) 및 브로모사이클로부탄(0.2mℓ, 2mmol)의 용액의 혼합물을 95℃에서 16h 동안 교반하고, 이어서 RT까지 냉각시키고, 20% w/w NaCl 용액(50mℓ)을 첨가하였다. 생성물을 EtOAc(20mℓ)로 추출하고, 유기 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(아이소헥산 중의 0-10% EtOAc)에 의해 정제시켜 2-브로모-4-사이클로부톡시-1-메틸벤젠 I-5를 무색 오일로서 제공하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 4.66 – 4.54 (m, 1H), 2.52 – 2.39 (m, 2H), 2.33 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 2.24 – 2.08 (m, 2H), 1.94 – 1.80 (m, 1H), 1.78 – 1.61 (m, 1H).

[0508]

중간체 6(I-6)



[0509]

[0510]

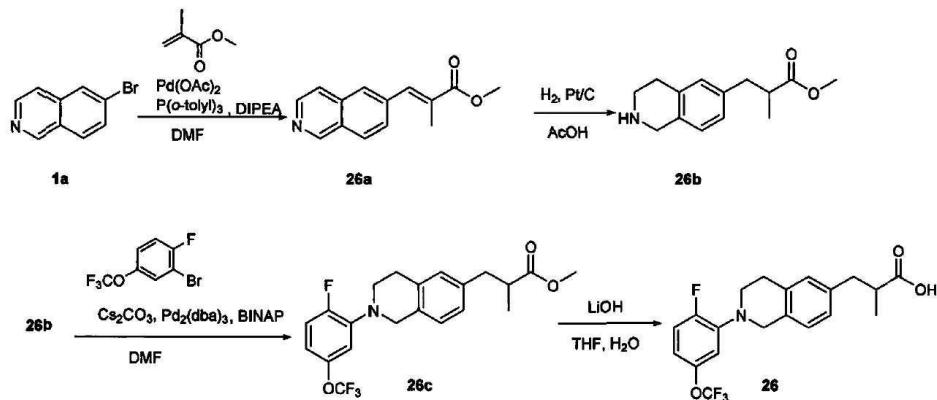
DMF(5mℓ) 중의 3-브로모-4-클로로페놀 **I-4a**(0.3g, 1.446mmol), K_2CO_3 (0.50g, 3.6mmol) 및 브로모사이클로부탄(0.16mℓ, 1.7mmol)의 용액의 혼합물을 100℃에서 16h 동안 교반하고, 이어서 RT까지 냉각시키고, sat. $NaHCO_3$ 용액(15mℓ)을 첨가하였다. 생성물을 MTBE(90mℓ)로 추출하고, 유기 용액을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시켜, 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(아이소헥산 중의 0~10% EtOAc)에 의해서 정제시켜 2-브로모-1-클로로-4-사이클로부톡시벤젠 **I-4**를 무색 오일로서 제공하였다: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 – 7.21 (m, 1H), 7.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.61 – 4.50 (m, 1H), 2.47 – 2.35 (m, 2H), 2.19 – 2.05 (m, 2H), 1.90 – 1.78 (m, 1H), 1.74 – 1.59 (m, 1H).

[0511]

실험식 3

[0512]

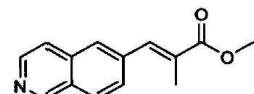
화합물 26 3-(2-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-2-메틸프로판산



[0513]

[0514]

a) **26a**의 제조를 위한 절차

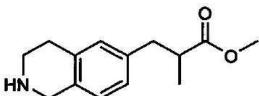


[0515]

[0516]

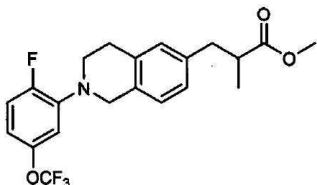
플라스크에 6-브로모아이소퀴놀린 **1a**(500mg, 2.4mmol), $Pd(OAc)_2$ (22mg, 0.10mmol), 트라이(*o*-톨릴)포스핀(52mg, 0.17mmol), DIPEA(0.84mℓ, 4.8mmol) 및 DMF(4.8mℓ)를 충전시켰다. 플라스크를 진공화시키고, 아르곤으로 3회 재충전시키고, 그 다음 메틸 메타크릴레이트(0.5mℓ, 0.2mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2.5h 동안 교반하고, 이어서 RT까지 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 여과시켰다. 여과액을 물로 희석시키고, EtOAc(X3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 셀라이트 상에서 진공 하에서 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(석유 에터 중의 25~50% EtOAc)에 의한 정제는 메틸 3-(아이소퀴놀린-6-일)-2-메틸아크릴레이트 **26a**(소량의 이성질체 메틸 2-(아이소퀴놀린-6-일메틸)아크릴레이트로 오염됨)의 혼합물을 황색 오일로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 7.67 – 7.56 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.18 (d, J = 1.5 Hz, 3H); $C_{14}H_{14}NO_2$ ($M+H^+$)에 대한 ESI-HRMS 계산치 228.1019, 실큐치 228.1024.

[0517] b) 26b의 제조를 위한 절차



[0519] AcOH(12mℓ) 중의 메틸 3-(아이소퀴놀린-6-일)-2-메틸아크릴레이트 및 메틸 2-(아이소퀴놀린-6-일메틸)아크릴레이트 **26a**(278mg, 1.22mmol) 및 5% Pt/C(239.2mg, 61 μ mol Pt)의 혼합물을 H₂의 분위기 하에서 50℃에서 가열시켰다. 22h 후 혼합물을 RT까지 냉각시키고, 셀라이트 플러그를 통해서 여과시키고, EtOAc를 통해서 세척시켰다. 여과액을 진공 하에서 농축시키고, 오일을 EtOAc와 sat. Na₂CO₃(30mℓ) 사이에 분배시켰다. 유기 용액을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 진공 하에서 농축시켜 메틸 2-메틸-3-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판오에이트 **26b**를 황색 오일로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제하지 않고 사용하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.93 – 6.91 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.12 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.01 – 2.93 (m, 1H), 2.76 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.75 – 2.66 (m, 1H), 2.59 (dd, J = 13.3, 7.8 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 3H); C₁₄H₂₀NO₂ (M+H⁺)에 대한 ESI-HRMS 계산치 234.1489, 실측치 234.1494.

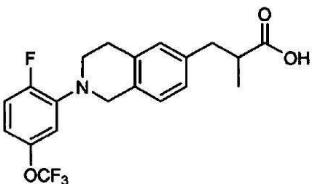
[0520] c) 26c의 제조를 위한 절차



[0521]

[0522] 메틸 2-메틸-3-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판오에이트 **26b**(110 mg, 0.48mmol), Cs₂CO₃(310 mg, 0.96mmol), Pd₂(dba)₃(45mg, 49 μ mol), BINAP(60.9mg, 98 μ mol), 2-브로모-1-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)벤젠(140mg, 0.54mmol) 및 DMF(3.7mℓ)를 밀봉된 바이알에 넣고, 이어서 이것을 진공화시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 혼합물을 90℃에서 24h 동안 가열시켰고, 이어서 실온까지 냉각시키고, 실리카 플러그를 통해서 여과시켰다(용리액으로서의 EtOAc). 여과액을 물로 희석시키고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 용액을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에터 중의 1-5% EtOAc)에 의해서 정제시켜 메틸 3-(2-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-2-메틸프로판오에이트 **26c**를 무색 오일로서 제공하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.06 – 6.94 (m, 4H), 6.85 – 6.80 (m, 1H), 6.79 – 6.73 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.45 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.04 – 2.94 (m, 3H), 2.78 – 2.68 (m, 1H), 2.66 – 2.59 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H); C₂₁H₂₂F₄NO₃ (M+H⁺)에 대한 ESI-HRMS 계산치 412.1530, 실측치 412.1519.

[0523] d) 화합물 **26** 3-(2-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-2-메틸프로판산의 제조를 위한 절차



[0524]

[0525] THF(1.5mℓ) 및 물(1.5mℓ) 중의 메틸 3-(2-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-2-메틸프로판오에이트 **26c** (81mg, 0.20mmol) 및 LiOH·H₂O(35mg, 0.84mmol)의 혼합물을 45℃에서 5h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 RT까지 냉각시키고, 1M HCl(aq)의 첨가에 의해서 산성화시켰다(pH 1).

생성물을 EtOAc로 추출하고, 유기 용액을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에터 중의 0.01% AcOH를 함유한 38% EtOAc)에 의해서 정제시켜 3-(2-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-2-메틸프로판산 **26**을 백색 고체로서 제공하였다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.06 – 6.97 (m, 4H), 6.83 (dd, J = 7.2, 2.7 Hz, 1H), 6.79 – 6.74 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.45 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.09 – 3.01 (m, 1H), 2.98 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.81 – 2.72 (m, 1H), 2.68 – 2.60 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H); $C_{20}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{NO}_3$ ($M+\text{H}^+$)에 대한 ESI-HRMS 계산치 398.1374, 실측치 398.1383.

[0526]

인간 GPR120 pEC₅₀: 7.1

[0527]

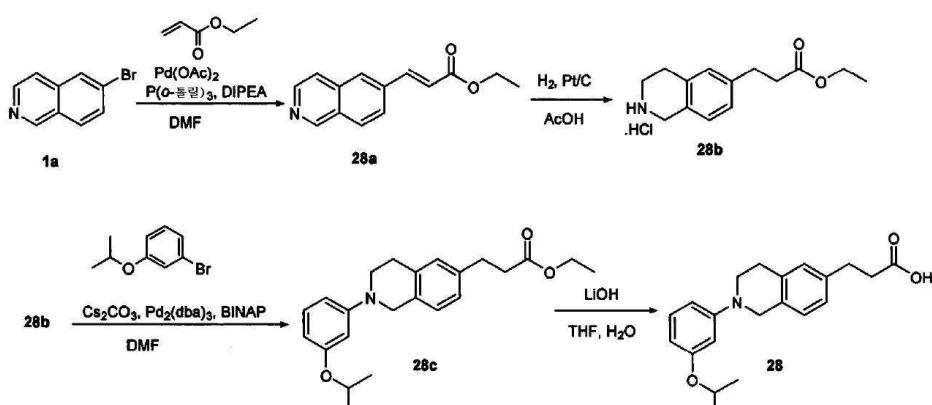
하기 화합물을 실험식 3에 기술된 것과 유사한 절차로 적절한 출발 물질을 사용하여 제조하였다.

실시예	구조	[M+H] ⁺	NMR	hGPR120 pEC ₅₀
27		384	(CDCl_3) δ 7.05–6.88 (m, 4H), 6.52–6.47 (m, 1H), 6.33–6.27 (m, 1H), 4.59–4.50 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.41 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.08–3.00 (m, 1H), 2.94 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.80–2.70 (m, 1H), 2.66–2.58 (m, 1H), 2.44–2.34 (m, 2H), 2.19–2.07 (m, 2H), 1.89–1.78 (m, 1H), 1.72–1.59 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 3H)	7.0

[0528]

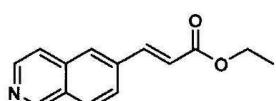
실험식 4

[0530]

화합물 **28** 3-(2-(3-아이소프로포시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산

[0531]

a) 28a의 제조를 위한 절차



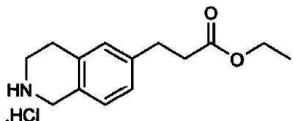
[0533]

플라스크에 6-브로모아이소퀴놀린 **1a**(5.1g, 24mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (58mg, 0.26mmol), 트라이(*o*-톨릴)포스핀 (156mg, 0.513mmol), DMF(33mL) 및 DIPEA(8.4mL, 48mmol)를 충전시켰다. 플라스크를 진공화시키고, 아르곤으로 3회 재충전시키고, 그 다음 에틸 아크릴레이트(3.9mL, 37mmol)를 첨가하고, 90°C에서 18h 동안 가열시켰다. 반응물을 RT까지 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 짙은 실리카 플러그를 통해서 여과시켰다. 여과액을 물로 희석시키고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 용액을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서

농축시켰다. 생성물을 EtOAc로부터의 재결정화에 의해서 정제시켜 에틸 (E)-3-(아이소퀴놀린-6-일)아크릴레이트 **28a**를 밝은 황색 결정으로서 제공하였다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.25 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H); $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$)에 대한 ESI-HRMS 계산치 228.1019, 실측치 228.1024.

[0535]

b) **28b**의 제조를 위한 절차

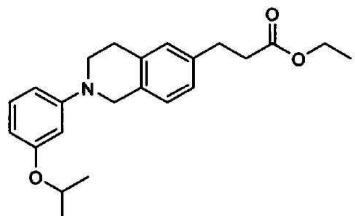


[0536]

에틸 (E)-3-(아이소퀴놀린-6-일)아크릴레이트 **28a**(3.1g, 14mmol)를 AcOH(빙초산)(130mL) 중에 용해시키고, 아르곤 분위기 하에서, 5% Pt/C(2.3g, 0.58mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 진공화시키고, H_2 로 3회 재충전시키고, 혼합물을 50°C에서 H_2 분위기 하에서 교반하였다. 18h 후 혼합물을 RT까지 냉각시키고, 셀라이트 플러그를 통해서 여과시키고, EtOAc를 통해서 세척시켰다. 여과액을 진공 하에서 농축시키고, 이어서 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 오일을 0°C까지 냉각시키고, 다이옥산(12mL) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 혼합물을 5min 동안 교반하였고, 그 이후 백색 침전물이 형성되었다. 고체를 DCM 중에 재현탁시키고, 진공 하에서 농축시켜 에틸 3-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판오에이트 염산염 **28b**를 백색 고체로서 제공하였다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (br s, 2H), 7.13 – 6.96 (m, 3H), 4.27 (br s, 2H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.39 (br s, 2H), 3.09 (br s, 2H), 2.90 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H); $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$)에 대한 ESI-HRMS 계산치 234.1489, 실측치 234.1493.

[0538]

c) **28c**의 제조를 위한 절차

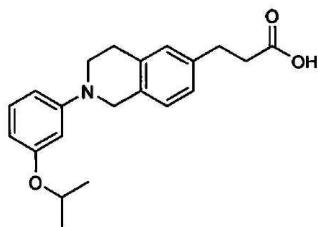


[0539]

에틸 3-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판오에이트 염산염 **28b**(136.2mg, 0.50mmol), Cs_2CO_3 (586 mg, 1.8mmol), XPhos Pd G4 예비촉매(12.4mg, 14.5 μmol), 1-브로모-3-아이소프로포시벤젠(119.5mg, 0.55mmol) 및 다이옥산(2mL)을 밀봉된 바이알에 넣고, 이어서 이것을 진공화시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 혼합물을 90°C에서 18h 동안 교반하고, 이어서 RT까지 냉각시켰다. 혼합물을 실리카 플러그를 통해서 여과시키고, EtOAc를 통해서 세척시켰다. 여과액을 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에터 중의 0-8% EtOAc)에 의해서 정제시켜 에틸 3-(2-(3-아이소프로포시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판오에이트 **28c**를 무색 오일로서 제공하였다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.09 – 6.97 (m, 3H), 6.55 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 4.61 – 4.50 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.97 – 2.87 (m, 4H), 2.60 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.34 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H); $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$)에 대한 ESI-HRMS 계산치 368.2220, 실측치 368.2233.

[0541]

d) 화합물 28 3-(2-(3-아이소프로포시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산의 제조를 위한 절차



[0542]

THF(5mL) 및 물(5mL) 중의 앤틸 3-(2-(3-아이소프로포시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판오에이트 **28c**(120mg, 0.32mmol) 및 LiOH·H₂O(54mg, 1.3mmol)의 혼합물을 RT에서 18h 동안 교반하였다. 혼합물을 1M HCl(aq)의 첨가에 의해서 산성화시키고(pH 4), 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 용액을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에터 중의 0-22%(EtOAc 중의 0.01% AcOH))에 의해서 정제시켜 3-(2-(3-아이소프로포시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산 **28**을 백색 고체로서 제공하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.10 – 6.99 (m, 3H), 6.56 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 4.61 – 4.50 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.53 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 11.9, 6.7 Hz, 4H), 2.68 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.34 (d, J = 6.1 Hz, 6H); C₂₁H₂₆NO₃ (M+H⁺)에 대한 ESI-HRMS 계산치 340.1907, 실측치 340.1917.

[0544]

인간 GPR120 pEC₅₀: 6.3

[0545]

하기 화합물을 실험식 4에 기술된 것과 유사한 절차로 적절한 출발 물질을 사용하여 제조하였다.

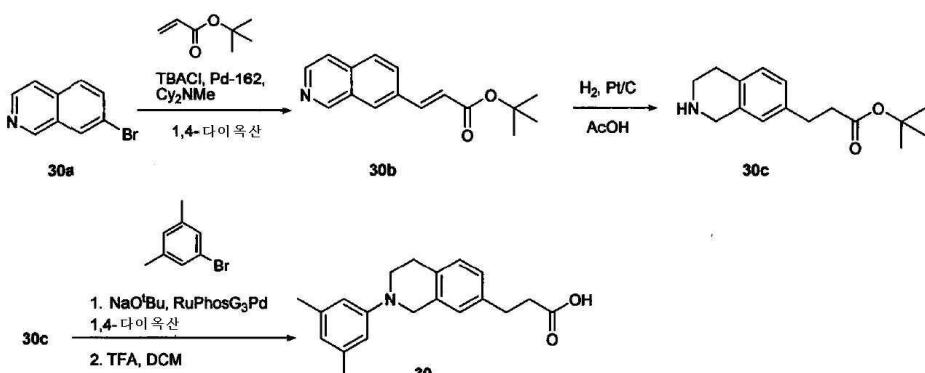
화합물	구조	[M+H] ⁺	NMR	hGPR120 pEC ₅₀
29	 3-(2-(5-클로로-2-메톡시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산	346/348	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.22 – 6.75 (m, 6H), 4.13 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.28 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 7.6 Hz, 2H).	6.0

[0546]

실험식 5

[0548]

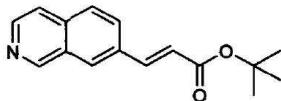
화합물 **30** 3-(2-(3,5-다이메틸페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)프로판산



[0549]

[0550]

a) 24b의 제조를 위한 절차

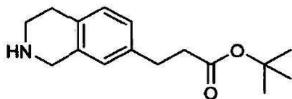


[0551]

화합물 **1a**에 대한 것과 본질적으로 동일한 절차를 사용하여 7-브로모아이소퀴놀린(5g, 24mmol) **30a**로부터 *tert*-부틸 (*E*)-3-(아이소퀴놀린-7-일)아크릴레이트 **30b**를 제조하였다: m/z 256 [M+H]⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 5.8, 1.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.58 (s, 9H).

[0553]

b) 30c의 제조를 위한 절차



[0554]

화합물 **1c**에 대한 것과 본질적으로 동일한 절차를 사용하여 *tert*-부틸 (E)-3-(아이소퀴놀린-7-일)아크릴레이트 **30b**(5g, 19.6mmol)로부터 *tert*-부틸 3-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)프로판오에이트 **30c**를 제조하였다: m/z 262 [M+H]⁺ (ES⁺); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.97 – 6.86 (m, 2H), 6.81 – 6.75 (m, 1H), 3.91 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.48 – 2.39 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

[0556]

c) 화합물 30 3-(2-(3,5-다이메틸페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)프로판산의 제조를 위한 절차



[0557]

RuPhos G3 예비촉매(10mg, 12 μmol) 및 NaO^tBu(75mg, 0.78mmol)를 밀봉된 바이알에 넣고, 이어서 이것을 진공화시키고, 질소로 3회 재충전시켰다. 1,4-다이옥산(2mL) 중의 *tert*-부틸 3-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)프로판오에이트 **30c**(100mg, 0.4mmol) 및 1-브로모-3,5-다이메틸벤젠(55μL, 0.41mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 질소 하에서 90°C에서 교반하였다. 혼합물을 RT까지 냉각시키고, AcOH(55μL, 0.96mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(5mL)와 sat. NH₄Cl 용액(5mL) 사이에 분배시키고, 유기 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(아이소헥산 중의 0-20% EtOAc)에 의해서 정제시켜 표제 화합물과 이의 *tert*-부틸 에스터의 혼합물을 제공하였다. 혼합물을 DCM(2mL) 중에 용해시키고, TFA(1mL, 13mmol)로 16h 동안 처리하고, 이어서 진공 하에서 농축시켰다. 헤테로사이클의 부분 산화가 관찰되었고, 따라서 잔류물을 DCM(5mL) 중에 용해시키고, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(50mg, 0.24mmol)를 첨가하고, 혼합물을 RT에서 10min 동안 교반하고, 이어서 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 역상 플래시 크로마토그래피(0.1% 폼산을 함유한 물 중의 15-75% MeCN)에 의해서 정제시켜 3-(2-(3,5-다이메틸페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)프로판산 **30**을 황색 겉으로서 제공하였다: m/z 310 [M+H]⁺ (ES⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.12 (s, 1H), 7.09 - 6.97 (m, 3H), 6.60 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.46 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 2H), 2.21 (s, 6H).

[0559]

인간 GPR120 pEC₅₀: 5.8

[0560]

하기 화합물을 실험식 5에 기술된 것과 유사한 절차로 적절한 출발 물질을 사용하여 제조하였다.

화합물	구조	[M+H] ⁺	NMR	hGPR12 0 pEC50
31		349/ 348	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.14 (s, 1H), 7.11 – 6.99 (m, 3H), 6.59 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 6.35 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.51 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.55 – 2.51 (m, 2H).	5.6
32		366	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.36 – 7.25 (m, 2H), 6.94 (ddd, J = 7.9, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 8.3, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 4.77 – 4.65 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 7.0, 6.1 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.55 – 2.41 (m, 2H), 2.14 (dtdd, J = 12.5, 9.8, 6.7, 2.7 Hz, 2H), 1.92 – 1.80 (m, 1H), 1.80 – 1.66 (m, 1H) – COOH 관찰되지 않음, 1 CH ₂ DMSO 피크 아래에 존재함	5.2

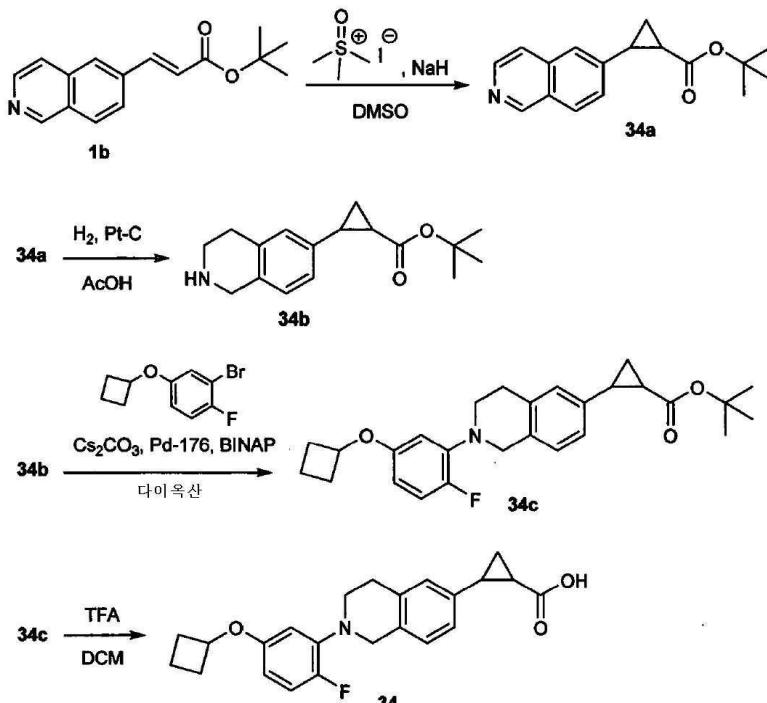
[0561]

33		384	(클로로폼- <i>d</i>) δ 7.12 – 6.94 (m, 4H), 6.86 – 6.72 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.45 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.02 – 2.87 (m, 4H), 2.68 (t, J = 7.7 Hz, 2H).	5.9
----	--	-----	--	-----

[0562]

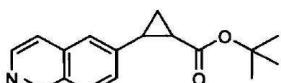
실험식 6

화합물 34 2-(2-(5-사이클로부톡시-2-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판-1-카복실산



[0565]

[0566] a) 34a의 제조를 위한 절차

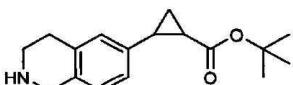


[0567]

[0568]

질소 하에서 DMSO(75mL) 중의 트라이메틸실록소늄 아이오다이드(13g, 59mmol)의 용액을 DMSO(40mL) 중의 NaH(오일 중의 60% w/w, 2.1g, 53mmol)의 혼탁액에 적가하였다. 혼합물을 RT에서 1h 동안 교반하고, 그 다음 DMSO(50mL) 중의 (*E*)-*tert*-부틸 3-(아이소퀴놀린-6-일)아크릴레이트 **1b**(10g, 36mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 RT에서 16h 동안 교반하고, 이어서 20% w/w NaCl 용액(1L)과 TBME(1 L) 사이에 분배시켰다. 유기 용액을 20% w/w NaCl 용액(1L)으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 오일을 실리카겔 크로마토그래피(아이소헥산 중의 10-30% EtOAc)에 의해서 정제시켜 *tert*-부틸 2-(아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판카복실레이트 **34a**를 무색 고체로서 제공하였다: m/z 270 [M+H]⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.21 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 2.68 – 2.59 (m, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.72 – 1.63 (m, 1H), 1.51 – 1.46 (m, 9H), 1.43 – 1.31 (m, 1H).

[0569] b) 34b의 제조를 위한 절차



[0570]

[0571]

AcOH(20mL) 중의 *tert*-부틸 2-(아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판카복실레이트 **34a**(2g, 7.4mmol) 및 Pt-C 5%(물 을 함유한 50% w/w, J&M 타입 117)(500mg, 0.06mmol)의 혼합물을 수소(5Bar)의 분위기 하에서 RT에서 18h 동안 교반하고, 이어서 여과시켰다. 여과액을 진공 하에서 농축시키고, 잔류물을 1N NaOH(50mL)와 EtOAc(100mL) 사이에 분배시켰다. 유기 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켜 *tert*-부틸 2-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판카복실레이트 **34b**를 무색 오일로서 제공하였고, 이것은 정지 시 결정화되었다: m/z 274 [M+H]⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 – 6.80 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.12 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.43 – 2.33 (m, 1H),

1.84 – 1.74 (m, 1H), 1.54 – 1.46 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.23 – 1.14 (m, 1H), -NH 관찰되지 않음.

[0572]

c) 34c의 제조를 위한 절차



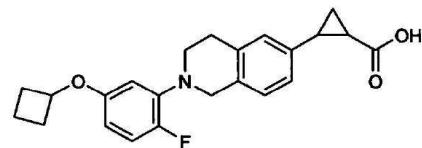
[0573]

[0574]

Cs_2CO_3 (3.7g, 11mmol), BINAP(0.2g, 0.4mmol) 및 Pd-176[BINAP Pd(알릴)]Cl₁ · 0.5C7H8(0.2g, 0.3mmol)를 포함하는 플라스크를 진공화시키고, 질소(3회)로 재충전시켰다. 1,4-다이옥산(25 mL) 중의 *tert*-부틸 2-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판카복실레이트 **34b**(2.1g, 7.5mmol) 및 2-브로모-4-사이클로부톡시-1-플루오로벤젠(2.0g, 8.3mmol)의 용액을 첨가하고, 플라스크를 다시 1회 진공화시키고, 질소(4회)로 재충전시켰다. 생성된 혼합물을 95°C(내부 온도)에서 16h 동안 가열시키고, 이어서 RT까지 냉각시키고, 20% w/w NaCl 용액(100 mL)과 EtOAc(200mL) 사이에 분배시켰다. 유기 용액을 20% w/w NaCl 용액(10mL)으로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(아이소헥산 중의 0~20% EtOAc)에 의해서 정제시켜 *tert*-부틸 2-(2-(5-사이클로부톡시-2-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판카복실레이트 **34c**를 걸쭉한 무색 오일로서 제공하였다: m/z 438 [M+H]⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 – 6.78 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.47 (오중향, J = 7.2 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.36 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.39 – 2.26 (m, 3H), 2.13 – 1.98 (m, 2H), 1.83 – 1.68 (m, 2H), 1.67 – 1.50 (m, 1H), 1.48 – 1.38 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.16 – 1.09 (m, 1H).

[0575]

c) 34 2-(2-(5-사이클로부톡시-2-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판카복실산의 제조를 위한 절차



[0576]

[0577]

DCM(20mL) 중의 *tert*-부틸 2-(2-(5-사이클로부톡시-2-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판카복실레이트 **34c**(2.5g, 5.8mmol)의 용액에 TFA(5mL, 65mmol) 및 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(0.25g, 1.2mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 3h 동안 교반하고, 이어서 DCM(25mL)과 물(50 mL) 사이에 분배시켰다. 잔류 생성물을 수성상으로부터 추가의 DCM(150mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수(50mL)로 세척하고, 소수성 프릿(frit)을 통해서 통과시키고, 이어서 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(아이소헥산 중의 30~100%(1:1 DCM/EtOAc))에 의해서 정제시켜 2-(2-(5-사이클로부톡시-2-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판카복실산 **34**를 회백색 고체 및 트랜스 거울상이성질체의 라세미체 혼합물로서 제공하였다: m/z 382 [M+H]⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 12.6, 8.8 Hz, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 2H), 6.47 (dd, J = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 6.36 (dt, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 4.61 (오중향, J = 7.1 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.34 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.43 – 2.27 (m, 3H), 2.06 – 1.92 (m, 2H), 1.81 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.49 (m, 1H), 1.46 – 1.36 (m, 1H), 1.36 – 1.26 (m, 1H), -COOH 관찰되지 않음.

[0578]

인간 GPR120 pEC₅₀: 6.8

[0579]

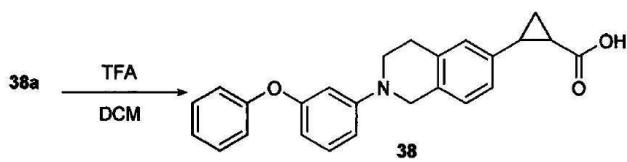
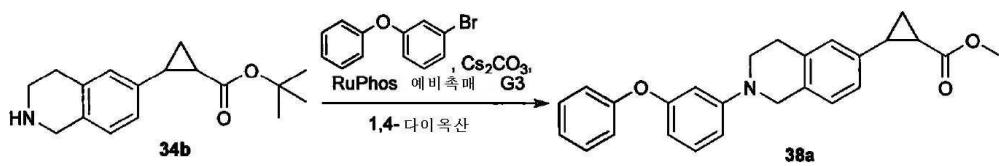
하기 화합물을 실험식 6에 기술된 것과 유사한 절차로 적절한 출발 물질을 사용하여 제조하였다.

[0580]

실험식 7

[0582]

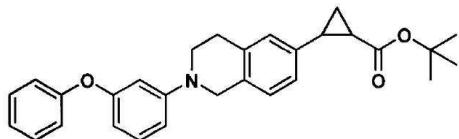
화합물 38 2-(2-(3-페녹시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판-1-카복실산



[0583]

[0584]

a) 38a의 제조를 위한 절차



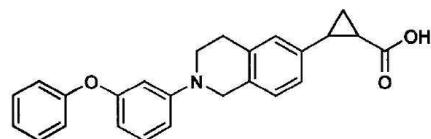
[0585]

[0586]

Cs_2CO_3 (0.21g, 0.64mmol), *tert*-부틸 2-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판카복실레이트 34b(0.12g, 0.42mmol) 및 RuPhos Pd G3(11mg, 0.013mmol)을 포함하는 바이알을 진공 하에서 진공화시키고, 질소(3회)로 재충전시켰다. 1,4-다이옥산(2mL) 중의 1-브로모-3-페녹시벤젠(0.12g, 0.47mmol)의 용액을 첨가하고, 바이알을 진공 하에서 1회 다시 진공화시키고, 질소(3회)로 재충전시켰다. 생성된 혼합물을 90°C에서 16h 동안 가열시키고, 이어서 RT까지 냉각시키고, 물(5mL)을 첨가하였다. 생성물을 DCM(15mL)으로 추출하고, 유기 용액을 소수성 막을 통해서 통과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(아이소헥산 중의 0~20% EtOAc)에 의해서 정제시켜 *tert*-부틸 2-(2-(3-페녹시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판카복실레이트 38a를 결쪽한 무색 오일로서 제공하였다: m/z 422 [M+H]⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.22 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 – 7.00 (m, 4H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.53 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 – 2.36 (m, 1H), 1.86 – 1.73 (m, 1H), 1.52 (dt, J = 9.5, 4.8 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.26 – 1.18 (m, 1H).

[0587]

b) 화합물 38 2-(2-(3-페녹시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판카복실산의 제조를 위한 절차



[0588]

[0589]

DCM(2mL) 중의 *tert*-부틸 2-(2-(3-페녹시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판카복실레이트 38a(125mg, 0.28mmol)의 용액을 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(60mg, 0.28mmol) 및 TFA(1mL, 13mmol)로 처리하고, 혼합물을 RT에서 1h 동안 교반하였다. 물(2mL)을 첨가하고, 생성물을 DCM(15mL)으로 추출하였다. 유기 용액을 소수성 막을 통해서 통과시키고, 이어서 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 역상 플래시 크로마토그래피(0.1% 품산을 함유한 물 중의 25~100% MeCN)에 의해서 정제시켜 2-(2-(3-페녹시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판카복실산 38을 무색 고체로서 제공하였다: m/z 386 [M+H]⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.30 (s, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.20 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.15 – 7.07 (m, 2H), 7.01 – 6.94 (m, 4H), 6.77 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.50 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 1.80 – 1.72 (m, 1H), 1.39 (dt, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 1.35 – 1.26 (m, 1H).

[0590]

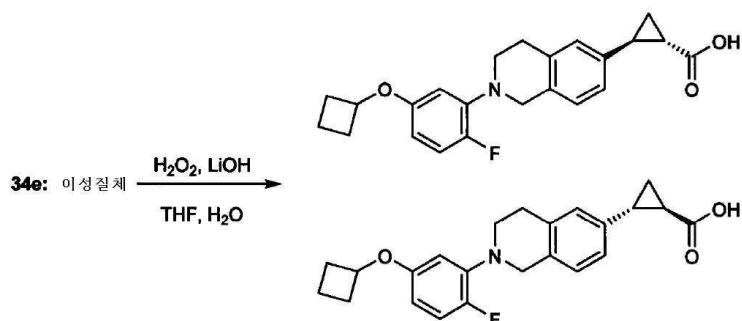
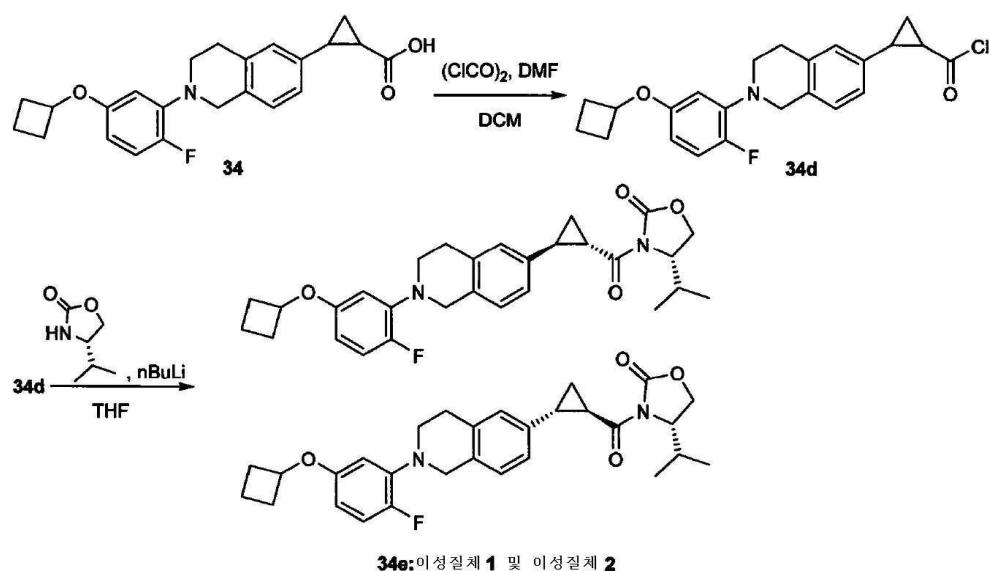
인간 GPR120 pEC₅₀: 7.2

[0591]

실험식 8

[0592]

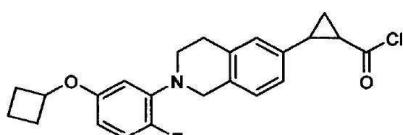
화합물 34-이성질체 1 및 34-이성질체 2 2-(2-(5-사이클로부록시-2-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판-1-카복실산



[0593]

[0594]

a) 34d의 제조를 위한 절차



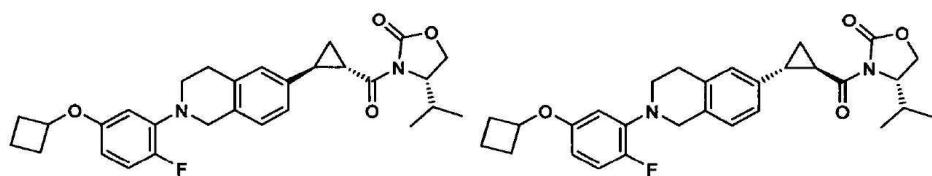
[0595]

[0596]

0°C에서 옥살릴 클로라이드(0.5㎖, 6mmol) 및 DMF(1방울)를 DCM(20㎖) 중의 2-(2-(5-사이클로부트시-2-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판카복실산 34(1.9g, 4.7mmol)의 용액에 순차적으로 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 15min 동안 교반하고, 이어서 RT까지 가온시키고, 추가 2h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 2-(2-(5-사이클로부트시-2-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판카보닐 클로라이드 34d를 황색 밀포체로서 제공하였고, 이것을 정제 또는 분석하지 않고 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0597]

b) 34e: 이성질체 1 및 이성질체 2의 제조를 위한 절차



[0598]

[0599]

THF(20㎖) 중의 (S)-4-아이소프로필옥사졸리딘-2-온(1.3g, 9.9mmol)의 용액을 -78°C까지 냉각시키고, -40°C 미만의 내부 온도를 유지시키면서 n-BuLi(헥산 중의 2.5M, 3.8㎖, 9.5mmol)을 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 30min 동안 교반하고, 0°C까지 가온시키고, 이어서 -78°C까지 다시 냉각시켰다. -55°C 미만의 내부 온도를 유지시키면

서 THF(20mℓ) 중의 2-(2-(5-사이클로부톡시-2-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판카보닐 클로라이드 **34d**(1.9g, 4.7mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 30min 동안 교반하고, 이어서 -40℃에서 60min 동안 교반하였다. 반응물을 sat. NH₄Cl(25mℓ)의 첨가에 의해서 반응정지시키고, 생성물을 EtOAc(100mℓ)로 추출하였다. 유기 용액을 염수(25mℓ)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(아이소헥산 중의 0-35% EtOAc)에 의해서 정제시켜 (S)-3-(2-(2-(5-사이클로부ток시-2-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판카보닐)-4-아이소프로필옥사졸리딘-2-온 **34e** 이성질체 1 및 이성질체 2를 결죽한 무색 오일로서 제공하였다: **이성질체 1:** ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.05 – 6.87 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 6.36 – 6.27 (m, 1H), 4.60 – 4.51 (m, 2H), 4.50 – 4.41 (m, 1H), 4.34 – 4.18 (m, 4H), 3.60 – 3.51 (m, 1H), 3.42 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 2.46 – 2.32 (m, 2H), 2.21 – 2.07 (m, 2H), 1.91 – 1.77 (m, 1H), 1.78 – 1.68 (m, 1H), 1.73 – 1.58 (m, 1H), 1.46 – 1.34 (m, 1H), 0.92 (t, J = 6.8 Hz, 6H).

[0600] **이성질체 2:** m/z 493 [M+H]⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 – 6.87 (m, 4H), 6.58 (s, 1H), 6.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.55 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 4.51 – 4.43 (m, 1H), 4.33 – 4.18 (m, 4H), 3.61 – 3.51 (m, 1H), 3.45 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.47 – 2.30 (m, 2H), 2.22 – 2.07 (m, 2H), 1.84 (q, J = 10.5 Hz, 1H), 1.75 – 1.60 (m, 2H), 1.44 – 1.34 (m, 1H), 0.91 (dd, J = 11.9, 7.0 Hz, 6H).

[0601] c) **34: 이성질체 1 및 이성질체 2의 제조를 위한 절차**

[0602] **이성질체 1:** 과산화수소 27%(w/w) (90μl, 0.793mmol)를 실온에서 물(0.1mℓ) 중의 LiOH(14mg, 0.585mmol)의 용액에 적가하였다. 생성된 용액을 30min 동안 교반하고, 이어서 0℃까지 냉각시켰다. 이러한 냉각된 용액을 THF(0.3mℓ) 중의 (S)-3-(2-(2-(5-사이클로부ток시-2-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판카보닐)-4-아이소프로필옥사졸리딘-2-온 **34e** 이성질체 1(95mg, 0.193mmol)의 냉각된 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 60분 동안 0℃에서 교반하고, 이어서 실온에서 추가 60분 동안 교반하였다. 물(0.3mℓ) 중의 아황산나트륨(100mg, 0.793mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 10min 동안 교반하였다. 혼합물을 1M HCl을 사용하여 pH 5까지 산성화시키고, 생성물을 EtOAc(2×5mℓ)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(5mℓ)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 상의 크로마토그래피(아이소헥산 중의 0-50% EtOAc)에 의해서 정제시켜 **34 이성질체 1**을 무색 고체로서 제공하였다: m/z 382 [M+H]⁺ (ES⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.28 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 12.6, 8.8 Hz, 1H), 6.99 – 6.93 (m, 2H), 6.48 (dd, J = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 6.37 (dt, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 4.61 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.35 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.44 – 2.29 (m, 3H), 2.08 – 1.92 (m, 2H), 1.83 – 1.70 (m, 2H), 1.74 – 1.53 (m, 1H), 1.45 – 1.35 (m, 1H), 1.37 – 1.25 (m, 1H)

[0603] 인간 GPR120 pEC₅₀: 6.8

[0604] **이성질체 2:** **34 이성질체 1**에 대한 것과 본질적으로 동일한 절차를 사용하여 (S)-3-(2-(2-(5-사이클로부ток시-2-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판카보닐)-4-아이소프로필옥사졸리딘-2-온 **34e** 이성질체 2로부터 **34 이성질체 2**를 제조하여 **34 이성질체 2**를 무색 고체로서 제공하였다: m/z 382 [M+H]⁺ (ES⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.23 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 12.6, 8.8 Hz, 1H), 7.00 – 6.92 (m, 2H), 6.48 (dd, J = 7.5, 2.9 Hz, 1H), 6.37 (dt, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 4.61 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.35 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.44 – 2.29 (m, 3H), 2.00 (dtd, J = 12.6, 10.0, 7.9 Hz, 2H), 1.83 – 1.69 (m, 2H), 1.70 – 1.53 (m, 1H), 1.45 – 1.36 (m, 1H), 1.37 – 1.27 (m, 1H).

[0605] 인간 GPR120 pEC₅₀: 7.1

[0606]

하기 화합물을 실험식 8에 기술된 것과 유사한 절차로 적절한 출발 물질을 사용하여 제조하였다.

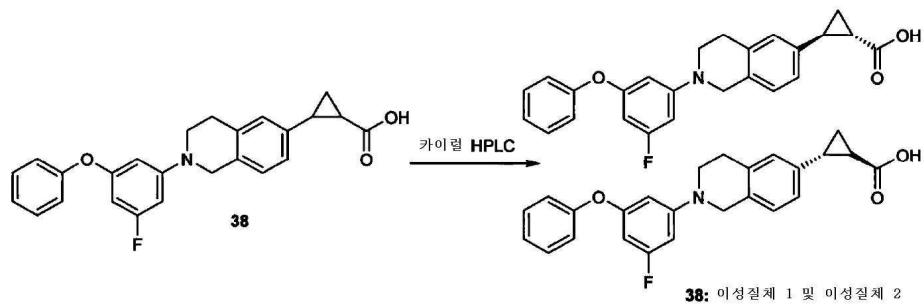
[0607]

[0608]

[0609]

[0610]

화합물 38-이성질체 1 및 38-이성질체 2



[0611]

[0612]

2-(2-(3-페녹시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판카복실산 **38**(55mg, 0.14mmol)을 정제용 HPLC(ChiralPak IA 칼럼, 15mL/min, 아이소헥산(0.2% TFA) 중의 10% EtOH)에 의해서 정제시켜 2-(2-(3-페녹시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)사이클로프로판카복실산 **38** 이성질체 1 및 이성질체 2를 황갈색 고체로서 제공하였다: **이성질체 1:** m/z 386 [M+H]⁺ (ES⁺); ^1H NMR(500 MHz, DMSO) δ 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.20 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 2H), 7.01 – 6.99 (m, 1H), 6.99 – 6.95 (m, 3H), 6.80 – 6.75 (m, 1H), 6.65 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.33 – 6.27 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.50 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.32 (ddd, J = 4.1, 6.4, 9.1 Hz, 1H), 1.77 (ddd, J = 4.1, 5.3, 8.3 Hz, 1H), 1.39 (ddd, J = 4.2, 5.3, 9.2 Hz, 1H), 1.29 (ddd, J = 4.2, 6.4, 8.3 Hz, 1H) -COOH 관찰되지 않음. 인간 GPR120 pEC50: 7.3

[0613]

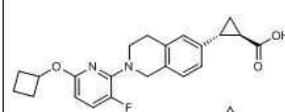
이성질체 2: m/z 386 [M+H]⁺ (ES⁺); ^1H NMR(500 MHz, DMSO) δ 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.20 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 2H), 7.01 – 6.98 (m, 1H), 6.98 – 6.95 (m, 3H), 6.80 – 6.74 (m, 1H), 6.65 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.32 – 6.28 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.50 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.33 (ddd, J = 4.0, 6.4, 9.2 Hz, 1H), 1.77 (ddd, J = 4.1, 5.2, 8.3 Hz, 1H), 1.39 (ddd, J = 4.2, 5.3, 9.2 Hz, 1H), 1.30 (ddd, J = 4.2, 6.4, 8.3 Hz, 1H) -COOH 관찰되지 않음.

[0614]

인간 GPR120 pEC50: 7.4

[0615]

하기 화합물을 실험식 9에 기술된 것과 유사한 절차로 적절한 출발 물질을 사용하여 제조하였다.

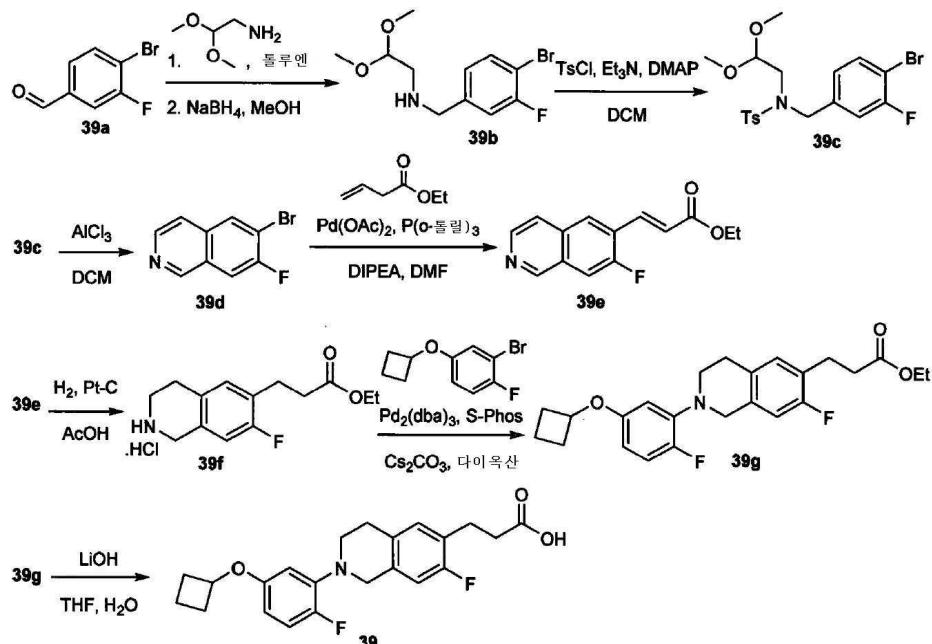
화합물	구조	[M+H] ⁺	NMR	hGPR120 pEC50
37 이성질 체		이성질체 1: [M+H] ⁺ 1: 383 이성질체 2: [M+H] ⁺ 2: 383	이성질체 1: (DMSO-d ₆) δ 7.42 (dd, J = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 2H), 6.08 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 4.96 (오중향, J = 7.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.71 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.45 - 2.27 (m, 3H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.73 - 1.56 (m, 1H), 1.43 - 1.32 (m, 1H), 1.34 - 1.21 (m, 1H), -COOH 관찰되지 않음. 이성질체 2: (DMSO-d ₆) δ 7.41 (dd, J = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.07 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 4.95 (오중향, J = 7.3 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.71 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.43 - 2.21 (m, 3H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 2H), 1.72 - 1.55 (m, 1H), 1.36 (dt, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 1.29 - 1.20 (m, 1H), -COOH 관찰되지 않음.	이성질 체 1: 7.2 이성질 체 1: 7.2

[0616]

[0617] 실험식 10

[0618]

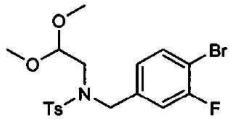
화합물 39 3-(2-(5-사이클로부톡시-2-플루오로페닐)-7-플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산



[0619]

[0620]

a) 39b의 제조를 위한 절차



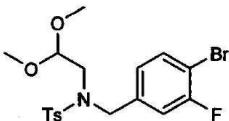
[0621]

[0622]

무수 툴루엔(60mℓ) 중의 4-브로모-3-플루오로벤즈알데하이드 **39a**(5.0g, 25mmol), 2,2-다이메톡시에탄아민(2.7mℓ, 25mmol)의 용액을 딘 스타 장치를 사용하여 2일 동안 135°C에서 가열시켰다. 반응 혼합물을 RT까지 냉각시키고, 진공 하에서 농축시키고, MeOH로 희석시키고, 아르곤 하에서 0°C까지 냉각시켰다. 소듐 보로하이드라이드(2.8g, 74mmol)를 나누어 첨가하고, 혼합물을 30min 동안 0°C에서 교반하고, 이어서 RT까지 가온시키고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 물로 희석시키고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 용액을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켜 *N*-(4-브로모-3-플루오로벤질)-2,2-다이메톡시에탄-1-아민 **39b**를 주황색 오일로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[0623]

b) 39c의 제조를 위한 절차



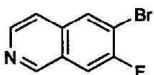
[0624]

[0625]

아르곤 하에서 0°C에서 트라이에틸아민(6.7mℓ, 48mmol) 및 DMAP(150mg, 1.2mmol)를 무수 DCM(70mℓ) 중의 *N*-(4-브로모-3-플루오로벤질)-2,2-다이메톡시에탄-1-아민 **39b**(7.0g, 24mmol)의 용액에 첨가하였다. 10min 후 토실 클로라이드(4.8g, 25mmol)를 첨가하고, 혼합물을 RT까지 가온시키고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 용액을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에터 중의 0-30% EtOAc)에 의해서 정제시켜 *N*-(4-브로모-3-플루오로벤질)-*N*-(2,2-다이메톡시에틸)-4-메틸벤젠설폰아마이드 **39c**를 황색 오일로서 제공하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 – 7.69 (m, 2H), 7.45 (dd, *J* = 8.1, 7.1 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.98 (dd, *J* = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.35 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.25 (s, 6H), 3.22 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H); C₁₈H₂₁BrFNO₄SNa(M+Na⁺)에 대한 ESI-HRMS 계산치 468.0251, 실측치 468.0268.

[0626]

c) 39d의 제조를 위한 절차

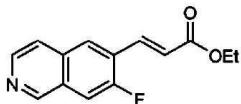


[0627]

[0628]

무수 DCM(100mℓ) 중의 무수 염화알루미늄(10.4g, 78.0mmol)의 혼탁액을 아르곤 하에서 -20°C까지 냉각시키고, 그 다음 무수 디아클로로메탄(100mℓ) 중의 *N*-(4-브로모-3-플루오로벤질)-*N*-(2,2-다이메톡시에틸)-4-메틸벤젠설폰아마이드 **39c**(7.0g, 16mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 RT까지 가온시키고, 2일 동안 교반하고, 이어서 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 0°C까지 냉각시키고, 물, 그 다음 2M 수산화칼륨 용액을 첨가하였다(pH > 10). 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 층을 분리시키고, 잔류 생성물을 EtOAc(3×)로부터 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에터 중의 0-35% EtOAc)에 의해서 정제시켜 6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린 **39d**를 연갈색 고체로서 제공하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.21 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H); C₉H₆BrFN(M+H⁺)에 대한 ESI-HRMS 계산치 225.9668, 실측치 225.9664.

[0629] d) 39e의 제조를 위한 절차

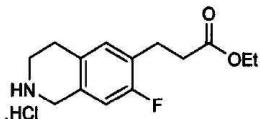


[0630]

[0631] 바이알에 6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린 **39d**(1.2g, 5.3mmol), Pd(OAc)₂ (30mg, 0.1mmol), 트리스(*o*-톨릴)포스핀(8mg, 0.3mmol), 무수 DMF(6mL) 및 DIPEA(6mL)를 충전시켰다. 바이알을 진공화시키고, 질소로 3회 재충전시키고, 그 다음 에틸 아크릴레이트(0.69mL, 6.4mL)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 100°C에서 아르곤 하에서 가열시켰다. 혼합물을 RT까지 냉각시키고, 물을 첨가하였다. 생성물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 용액을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유에터 중의 0~50% EtOAc)에 의해서 정제시켜 에틸 (*E*)-3-(7-플루오로아이소퀴놀린-6-일)아크릴레이트 **39e**를 황색 고체로서 제공하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.21 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); C₁₄H₁₃FNO₂ (M+H⁺)에 대한 ESI-HRMS 계산치 246.0925, 실측치 246.0931.

[0632]

e) 39f의 제조를 위한 절차

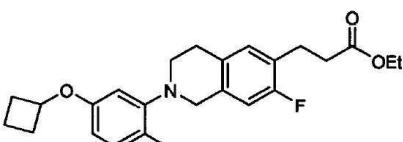


[0633]

[0634] 에틸 (*E*)-3-(7-플루오로아이소퀴놀린-6-일)아크릴레이트 **39e**(1.9g, 7.8mmol), 아세트산 (38mL) 및 Pt-C(0.7g, 0.2mmol, 5% w/w)의 혼합물을 밤새 70°C에서 수소 분위기(풍선) 하에서 가열시켰다. 혼합물을 RT까지 냉각시키고, 셀라이트를 통해서 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc와 첨가된 sat. NaHCO₃ 용액(100mL) 사이에 분배시켰다. 유기 용액을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 0°C에서 다이옥산 용액(4.5mL) 중의 4M HCl로 처리하고, 이어서 진공 하에서 농축시켜 에틸 3-(7-플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판오에이트 염산염 **39f**를 백색 고체로서 제공하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.18 (s, 2H), 7.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.10 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), NH₂⁺ 관찰되지 않음; C₁₄H₁₉FNO₂ (M+H⁺)에 대한 ESI-HRMS 계산치 252.1394, 실측치 252.1400.

[0635]

f) 39g의 제조를 위한 절차



[0636]

[0637] 아르곤 하에서 바이알에 에틸 3-(7-플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판오에이트 염산염 **39f**(100mg, 0.4mmol), Cs₂CO₃(450mg, 1.4mmol), Pd₂(dba)₃(16mg, 0.017mmol), SPhos(20mg, 0.05mmol), 2-브로모-4-사이클로부톡시-1-플루오로벤젠(115mg, 0.470mmol) 및 무수 다이옥산(1.4mL)을 충전시켰다. 바이알을 밀봉하고, 진공화시키고, 아르곤으로 3회 재충전시키고, 이어서 100°C에서 48h 동안 가열시켰다. 혼합물을 RT까지 냉각시키고, 셀라이트를 통해서 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유에터 중의 1~5% EtOAc)에 의해서 정제시켜 에틸 3-(2-(5-사이클로부톡시-2-플루오로페닐)-7-플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판오에이트 **39g**를 무색 오일로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ 6.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 12.2, 8.8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 7.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.31 (dt, $J = 8.8, 3.1$ Hz, 1H), 4.55 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.40 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.91 (dt, $J = 11.5, 6.7$ Hz, 4H), 2.63 – 2.56 (m, 2H), 2.45 – 2.33 (m, 2H), 2.19 – 2.07 (m, 2H), 1.89 – 1.78 (m, 1H), 1.72 – 1.61 (m, 1H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{NO}_3\text{Na}(\text{M}+\text{Na})^+$ 에 대한 ESI-HRMS 계산치 438.1851, 실측치 438.1854.

[0638] g) 39 3-(2-(5-사이클로부톡시-2-플루오로페닐)-7-플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산의 제조를 위한 절차



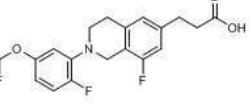
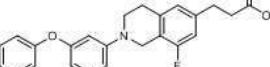
[0639]

[0640] THF(0.6ml) 및 물(0.3ml) 중의 에틸 3-(2-(5-사이클로부ток시-2-플루오로페닐)-7-플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판오에이트 **39g**(36mg, 0.087mmol)과 LiOH· H_2O (11mg, 0.26mmol)의 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 0°C까지 냉각시키고, 혼합물이 pH 1로 산성화될 때까지 1M HCl(aq)을 첨가하였다. 혼합물을 RT까지 가온시키고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 용액을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에터 중의 0-30% EtOAc(1% AcOH 함유))에 의해서 정제시켜 3-(2-(5-사이클로부ток시-2-플루오로페닐)-7-플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산 **39**를 백색 고체로서 제공하였다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 12.2, 8.8$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 7.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.31 (dt, $J = 8.8, 3.1$ Hz, 1H), 4.55 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.40 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.92 (dt, $J = 11.4, 6.7$ Hz, 4H), 2.68 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.44 – 2.35 (m, 2H), 2.19 – 2.07 (m, 2H), 1.89 – 1.78 (m, 1H), 1.74 – 1.59 (m, 1H), -COOH 관찰되지 않음; $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺에 대한 ESI-HRMS 계산치 388.1719, 실측치 388.1715.

[0641]

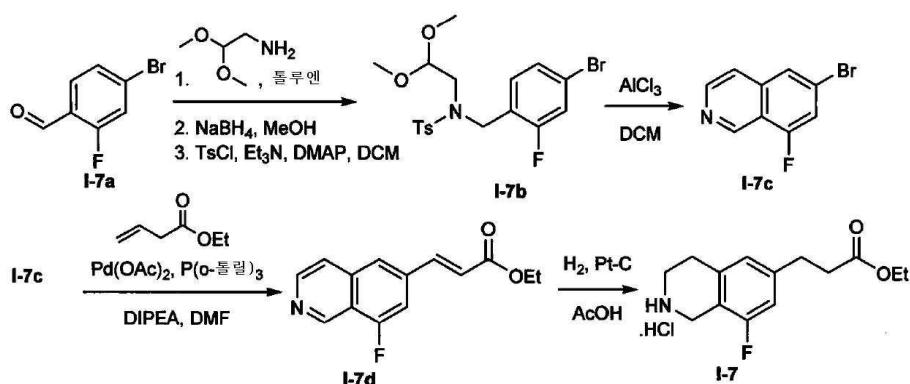
인간 GPR120 pEC₅₀: 7.2

[0642] 하기 화합물을 실험식 13에 기술된 것과 유사한 절차로 적절한 출발 물질을 사용하여 제조하였다. 출발 물질이 문헌에 기술되지 않은 경우, 이의 합성을 하기에 기술한다.

화합물	구조	[M+H] ⁺	NMR	hGPR1 20 pEC50
40	 3-(8-플루오로-2-(2-플루오로메톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산	402	(CDCl ₃) δ 7.04 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 7.1, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.80 - 6.74 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.41 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.7 Hz, 2H)-COOH 관찰되지 않음	7.5
41	 3-(8-플루오로-2-(3-페녹시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산	392	(CDCl ₃) δ 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.22 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.78 - 6.72 (m, 2H), 6.69 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.52 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 4H), 2.66 (t, J = 7.7 Hz, 2H)-COOH 관찰되지 않음	7.5

[0643]

[0644] 중간체 7(I-7)



[0645]

[0646]

단계 1: 39c에 대한 것과 본질적으로 동일한 절차(반응식 10)를 사용하여 4-브로모-2-플루오로벤즈알데하이드 I-7a로부터 N-(4-브로모-2-플루오로벤질)-N-(2,2-다이메톡시에틸)-4-메틸벤젠 설폰아마이드 I-7b를 제조하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 - 7.61 (m, 2H), 7.35 - 7.23 (m, 4H), 7.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.38 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.25 (s, 8H), 2.43 (s, 3H); C₁₈H₂₁BrFNO₄Na(M+Na⁺)에 대한 ESI-HRMS 계산치 468.0251 실측치 468.0262.

[0647]

단계 2: 39d에 대한 것과 본질적으로 동일한 절차(반응식 10)를 사용하여 N-(4-브로모-2-플루오로벤질)-N-(2,2-다이메톡시에틸)-4-메틸벤젠 설폰아마이드 I-7b로부터 6-브로모-8-플루오로아이소퀴놀린 I-7c를 제조하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.48 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 5.8, 1.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.5, 1.6 Hz, 1H); C₉H₆BrFN (M+H⁺)에 대한 ESI-HRMS 계산치 225.9662 실측치 225.9672.

[0648]

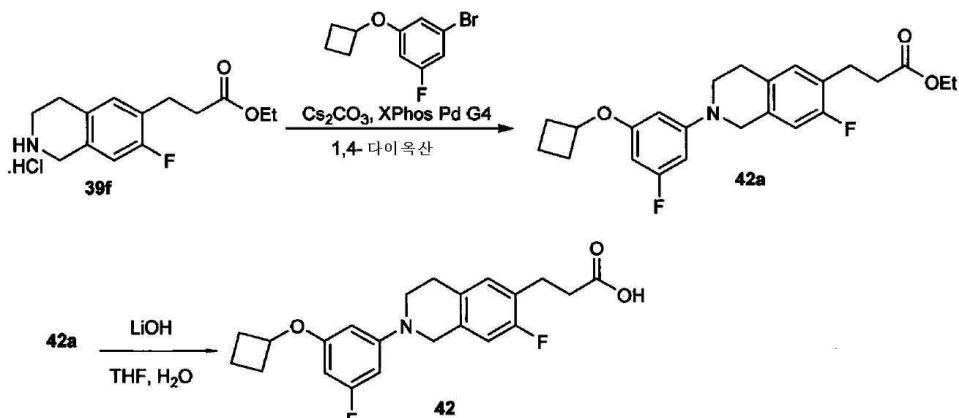
단계 3: 39e에 대한 것과 본질적으로 동일한 절차(반응식 10)를 사용하여 6-브로모-8-플루오로아이소퀴놀린 I-7c로부터 에틸 (E)-3-(8-플루오로아이소퀴놀린-6-일)아크릴레이트 I-7d를 제조하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.52 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 16.0, 1.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (dd, J

= 5.8, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 11.1, 1.3 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H); $C_{14}H_{13}FNO_2$ ($M+H^+$)에 대한 ESI-HRMS 계산치 246.0925 실측치 246.0919.

[0649] 단계 4: 39f에 대한 것과 본질적으로 동일한 절차(반응식 10)를 사용하여 에틸 (E)-3-(8-플루오로아이소퀴놀린-6-일)아크릴레이트 I-7d로부터 에틸 3-(8-플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판오에이트 염산염 I-7을 제조하였다: m/z 252 [$M+H^+$]⁺ (APCI⁺); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.27 (br s, 2H), 6.85 – 6.79 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.49 – 3.41 (m, 2H), 3.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

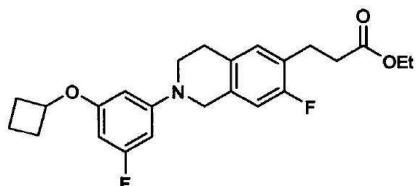
[0650] 실험식 11

[0651] 화합물 42 3-(2-(3-사이클로부톡시-5-플루오로페닐)-7-플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산



[0652]

[0653] a) 42a의 제조를 위한 절차

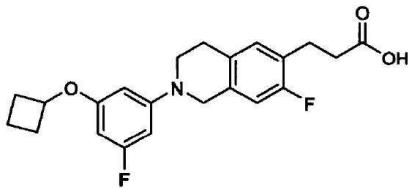


[0654]

[0655] 아르곤 하에서, 바이알에 에틸 3-(7-플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판오에이트 염산염 39f (125mg, 0.43mmol), Cs₂CO₃ (425mg, 1.3mmol), Xphos Pd G4 (10mg, 0.03mmol), 1-브로모-3-사이클로부ток시-5-플루오로벤젠 (120mg, 0.50mmol) 및 무수 다이옥산 (2.2mL)을 충전시켰다. 바이알을 밀봉하고, 진공화시키고, 아르곤으로 3회 재충전시키고, 100°C에서 가열시켰다. 22h 후 혼합물을 RT까지 냉각시키고, 셀라이트를 통해서 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에터 중의 0~10% EtOAc (1% AcOH 함유))에 의해서 정제시켜 에틸 3-(2-(3-사이클로부ток시-5-플루오로페닐)-7-플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판오에이트 42a를 비정질 고체로서 제공하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.97 (dd, J = 12.4, 5.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.22 (dt, J = 12.1, 2.2 Hz, 1H), 6.16 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 5.98 (dt, J = 10.5, 2.1 Hz, 1H), 4.64 – 4.55 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.90 (dt, J = 11.5, 6.7 Hz, 4H), 2.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.47 – 2.38 (m, 2H), 2.21 – 2.10 (m, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.74 – 1.63 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H); $C_{24}H_{28}F_2NO_3$ ($M+H^+$)에 대한 ESI-HRMS 계산치 416.2032 실측치 416.2037.

[0656]

b) 42 3-(2-(3-사이클로부ток시-5-플루오로페닐)-7-플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산의 제조를 위한 절차



[0657]

[0658]

화합물 39에 대한 것과 본질적으로 동일한 절차를 사용하여 에틸 3-(2-(3-사이클로부톡시-5-플루오로페닐)-7-플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판오에이트 **42a**로부터 3-(2-(3-사이클로부톡시-5-플루오로페닐)-7-플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산 **42**를 제조하였다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.02 - 5.95 (m, 1H), 4.60 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.50 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.75 - 1.61 (m, 1H), -COOH 관찰되지 않음; C₂₂H₂₄F₂N₀3 ($M+\text{H}^+$)에 대한 ESI-HRMS 계산치 388.1719 실태치 388.1715.

[0659]

인간 GPR120 pEC_{50} : 6.5

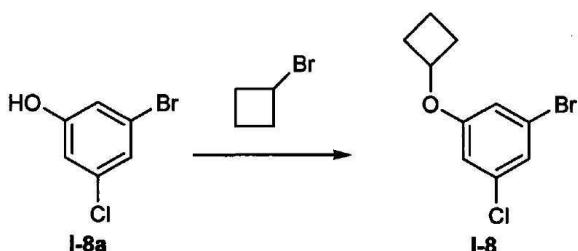
[0660]

하기 화합물을 실험식 11에 기술된 것과 유사한 절차로 적절한 출발 물질을 사용하여 제조하였다. 출발 물질이 문헌에 기술되지 않은 경우, 이의 합성을 하기 위해 기술한다.

화합물	구조	$[\text{M}+\text{H}]^+$	NMR	hGPR1 20 pEC_{50}
43	 3-(2-(3-클로로-5-사이클로부ток시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산	386	(CDCl_3) δ 7.10 - 6.99 (m, 3H), 6.51 (app t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.27 (app t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.23 (app t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.50 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.96 - 2.90 (m, 4H), 2.68 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.75 - 1.61 (m, 1H), -COOH 관찰되지 않음.	7.7

[0661]

중간체 8(I-8)



[0663]

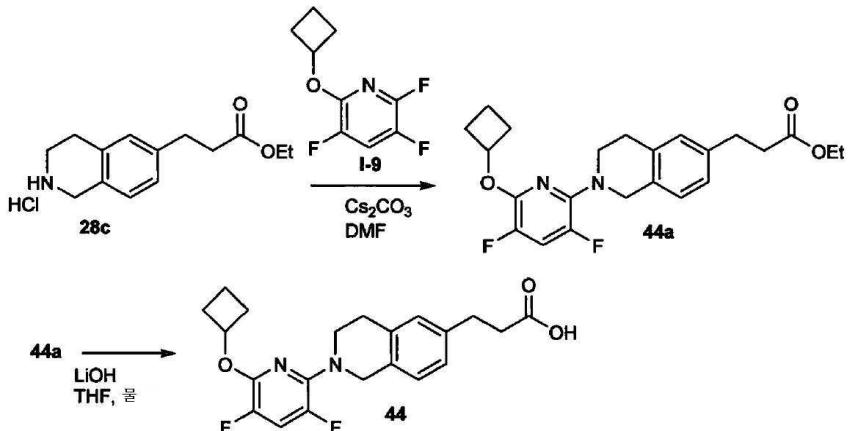
[0664]

바이알에 K_2CO_3 (2.07g, 15mmol), DMF(5mL), 3-브로모-5-클로로페놀 **I-8a**(1.57g, 7.5mmol) 및 KI(620mg, 3.75mmol)를 충전시키고, 혼합물을 RT에서 10min 동안 교반하였다. 브로모사이클로부탄(1.06mL, 11.3mmol)을 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 20h 동안 가열시켰다. 반응물을 RT까지 냉각시키고, 실리카 플리그(EtOAc)를 통해서 여과시키고, 물로 희석시키고, 생성물을 EtOAc(X3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 상의 크로마토그래피(석유-에터)에 의해서 정제시켜 1-브로모-3-클로로-5-사이클로부톡시벤젠 **I-8**을 무색 오일로서 제공하였다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

δ 7.08 – 7.06 (m, 1H), 6.86 – 6.84 (m, 1H), 6.74 – 6.73 (m, 1H), 4.63 – 4.54 (m, 1H), 2.49 – 2.40 (m, 2H), 2.20 – 2.08 (m, 2H), 1.93 – 1.82 (m, 1H), 1.75 – 1.62 (m, 1H)

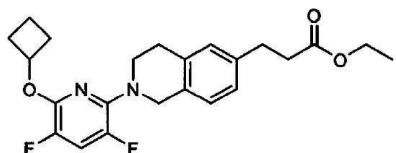
[0665] 실험식 12

[0666] 화합물 44 3-(2-(6-사이클로부톡시-3,5-다이플루오로페리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산



[0667]

[0668] a) 44a의 제조를 위한 절차



[0669]

[0670] 바이알에 에틸 3-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판오에이트 염산염 **28c**(103mg, 0.38mmol), Cs_2CO_3 (259mg, 0.79mmol), 2-사이클로부톡시-3,5,6-트라이플루오로페리딘 **I-9**(116mg, 0.57mmol) 및 DMF(1mL)를 충전시켰다. 혼합물을 100°C에서 20h 동안 가열시켰다. 반응물을 RT까지 냉각시키고, 실리카 플러그를 통해서 여과시켰다(용리액 EtOAc). 여과액을 물로 희석시키고, 생성물을 EtOAc(3X)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 상의 크로마토그래피(석유 에터 중의 0~5% EtOAc)에 의해서 정제시켜 에틸 3-(2-(6-사이클로부톡시-3,5-다이플루오로페리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판오에이트 **44a**를 무색 오일로서 제공하였다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (dd, $J = 11.0, 8.9$ Hz, 1H), 7.08 – 6.96 (m, 3H), 5.16 – 5.05 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.97 – 2.88 (m, 4H), 2.63 – 2.58 (m, 2H), 2.47 – 2.38 (m, 2H), 2.25 – 2.13 (m, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.75 – 1.63 (m, 1H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H);

[0671]

b) 44 3-(2-(6-사이클로부ток시-3,5-다이플루오로페리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산의 제조를 위한 절차



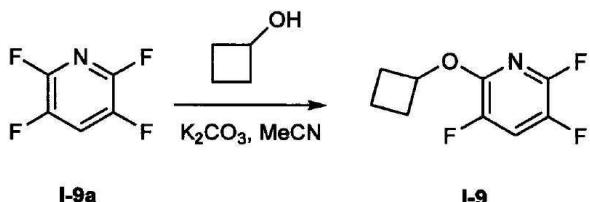
[0672]

[0673] 화합물 **29**에 대한 것과 본질적으로 동일한 절차를 사용하여 에틸 3-(2-(6-사이클로부ток시-3,5-다이플루오로페리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판오에이트 **44a**로부터 3-(2-(6-사이클로부ток시-3,5-다이플루오로페리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산 **44**를 제조하였다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중의 0~25%(EtOAc 중의 0.01% AcOH))에 의해서 정제시켜 3-(2-(6-사이클로부ток시-3,5-다이플루오로페리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산 **44**를 백색 고체로서 제공하

였다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (dd, $J = 11.0, 8.9$ Hz, 1H), 7.09 – 6.97 (m, 3H), 5.16 – 5.05 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.70 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.95 – 2.89 (m, 4H), 2.71 – 2.64 (m, 2H), 2.46 – 2.37 (m, 2H), 2.25 – 2.13 (m, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.75 – 1.62 (m, 1H) – COOH 관찰되지 않음; $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$)에 대한 ESI-HRMS 계산치 389.1671, 실측치 389.1671

[0674] 인간 GPR120 pEC_{50} : 7.6

[0675] 중간체 9(I-9)

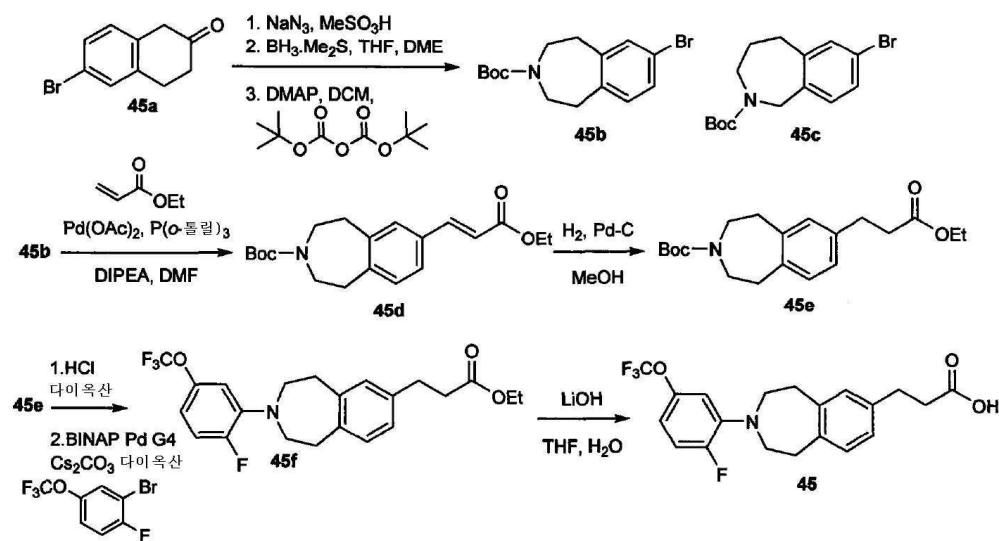


[0676]

[0677] 바이알에 K_2CO_3 (1.10g, 7.94mmol), MeCN(10mL), 2,3,5,6-테트라플루오로피리딘 **I-9a**(0.66mL, 6.6mmol), 사이클로부탄올(0.52mL, 6.6mmol)을 충전시키고, 혼합물을 RT에서 18h 동안 교반하였다. 추가 분획의 사이클로부탄올(0.4 mL, 5.1mmol)을 첨가하고, 혼합물을 120°C에서 3일 동안 가열시켰다. 반응물을 RT까지 냉각시키고, 실리카 플러그(용리액 EtOAc)를 통해서 여과시키고, 진공 하에서 놓축시켰다. 잔류물을 실리카겔 상의 크로마토그래피(석유에터)에 의해서 정제시켜 2-사이클로부톡시-3,5,6-트라이플루오로피리딘 **I-9**를 무색 오일로서 제공하였다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (td, $J = 8.1, 7.2$ Hz, 1H), 5.17 – 5.09 (m, 1H), 2.53 – 2.43 (m, 2H), 2.25 – 2.12 (m, 2H), 1.92 – 1.81 (m, 1H), 1.75 – 1.62 (m, 1H)

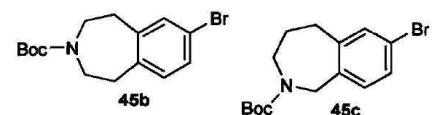
[0678] 실험식 13

[0679] 화합물 45 3-(2-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)프로판산



[0680]

a) 45b 및 45c의 제조를 위한 절차



[0682]

[0683] 단계 1a: 0°C에서 NaN_3 (0.36g, 5.6mmol)를 메탄설폰산(5mL) 중의 6-브로모-3,4-다이하이드로나프탈렌-2(1H)-온 45a(1.0g, 4.4mmol)의 용액에 조심스럽게 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 RT까지 가온시켰다. 혼합물을 1M KOH

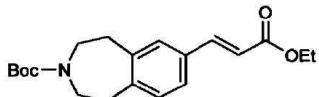
와 얼음의 혼합물 중에 봇고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 용액을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시켰다. 용액을 진공 하에서 농축시켜 7-브로모-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-벤조[d]아제핀-2-온과 7-브로모-1,2,4,5-테트라하이드로-3H-벤조[c]아제핀-3-온의 1:1 혼합물을 제공하였고, 이것을 추가로 정제하지 않고 취하였다.

[0684] 단계 1b: 0°C에서 보란.다이메틸설플파이드 착물(1M, 8.9mL, 8.9mmol)을 DME(5mL) 중의 단계 1a에서 수득된 혼합물의 용액에 적가하였다. 혼합물을 아르곤 하에서 밤새 환류 가열시키고, 이어서 0°C까지 냉각시켰다. 반응물을 MeOH의 첨가에 의해서 반응정지시키고, 용액을 진공 하에서 농축시켜 7-브로모-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀과 7-브로모-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀의 혼합물을 제공하였고, 이것을 정제하지 않고 다음 단계를 위해서 취하였다.

[0685] 단계 1c: 단계 1b로부터의 혼합물을 무수 DCM(10mL) 중에 용해시키고, 용액을 0°C까지 냉각시켰고, 그 다음 Et₃N(1.2g, 12mmol), DMAP(57mg, 0.47mmol) 및 다이-*tert*-부틸 디아카보네이트(1.3g, 6.1mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 밤새 교반하고, 이어서 생성물을 DCM으로 추출하였다. 유기 용액을 1M HCl 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에터 중의 0-10% EtOAc)에 의해서 정제시켜 *tert*-부틸 7-브로모-1,2,4,5-테트라하이드로-3H-벤조[d]아제핀-3-카복실레이트 45b 및 *tert*-부틸 7-브로모-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-벤조[c]아제핀-2-카복실레이트 45c를 투명한 오일로서 수득하였다: 45b: ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 7.27 - 7.23 (m, 2H), 6.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.53 (q, J = 5.4 Hz, 4H), 2.88 - 2.79 (m, 4H), 1.47 (s, 9H); C₁₅H₂₀BrNNaO₂ (M+Na⁺)에 대한 ESI-HRMS 계산치 348.0570 실측치 348.0572.

[0686] 45c: ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (br s, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 4.35 (br s, 2H), 3.70 (br s, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 2H), 1.78 (s, 2H), 1.41 (s, 9H), 3.73-3.61 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.38 (s, 9H); C₁₅H₂₀BrNNaO₂ (M+Na⁺)에 대한 ESI-HRMS 계산치 348.0570, 실측치 348.0558.

[0687] d) 45d의 제조를 위한 절차

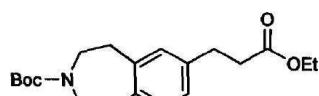


[0688]

tert-부틸 7-브로모-1,2,4,5-테트라하이드로-3H-벤조[d]아제핀-3-카복실레이트 45b(170mg, 0.52mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(2.9mg, 2.5mol%) 및 트라이-o-톨릴포스핀(7.9mg, 5.0 mol%)을 밀봉된 바이알에 넣고, 이어서 이것을 진공화시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 에틸 아크릴레이트(63mg, 0.63mmol) 및 DMF: DIPEA(1:1, 2mL)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 마이크로파 반응기에서 120°C에서 30분 동안 가열시켰다. 반응물을 RT까지 냉각시키고, 물을 첨가하였다. 생성물을 다이에틸에тер으로 추출하였다. 합한 유기상을 1M HCl, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에터 중의 0-20% EtOAc)에 의해서 정제시켜 *tert*-부틸 (E)-7-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-1,2,4,5-테트라하이드로-3H-벤조[d]아제핀-3-카복실레이트 45d를 투명한 오일로서 제공하였다: ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 2.98 - 2.84 (m, 4H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 9H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H); C₂₀H₂₇NNaO₄ (M+Na⁺)에 대한 ESI-HRMS 계산치 368.1832, 실측치 368.1846.

[0690]

e) 45e의 제조를 위한 절차

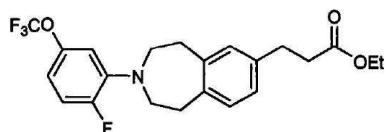


[0691]

Pd/C(110mg, 10mol%)를 MeOH(5mL) 중의 *tert*-부틸 (E)-7-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-1,2,4,5-테트라하

이드로-3H-벤조[d]아제핀-3-카복실레이트 **45d**(712mg, 2.06mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 풀러싱시키고, 수소 분위기 하에서 16h 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고, 여과액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 상의 크로마토그래피(0-20% EtOAc/석유 에터)에 의해서 정제시켜 *tert*-부틸 7-(3-에톡시-3-옥소프로필)-1,2,4,5-테트라하이드로-3H-벤조[d]아제핀-3-카복실레이트 **45e**를 투명한 오일로서 제공하였다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.04-6.99 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 2H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.52 (broad s, 4H), 2.91-2.80 (m, 6H), 2.61-2.56 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NNaO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}^+$)에 대한 ESI-HRMS 계산치 370.1989, 실측치 370.1999

[0693]

f) **45f**의 제조를 위한 절차

[0694]

[0695]

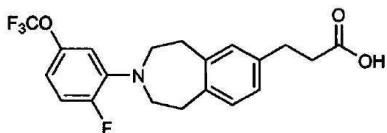
단계 1. *tert*-부틸 7-(3-에톡시-3-옥소프로필)-1,2,4,5-테트라하이드로-3H-벤조[d]아제핀-3-카복실레이트 **45e**(570mg, 1.6mmol)를 1,4-다이옥산 중의 HCl의 용액(4M, 10mL)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16h 동안 교반하고, 이어서 진공하에서 농축시켜 에틸 3-(2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)프로판오에이트 염산염을 제공하였고, 이것을 정제하지 않고 다음 단계를 위해서 취하였다.

[0696]

단계 2. 아르곤 하에서 바이알에 에틸 3-(2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)프로판오에이트 염산염(30mg, 0.11mmol), 2-브로모-1-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)벤젠(41mg, 0.16mmol), 탄산세슘(121mg, 0.37mmol), Pd-BINAP G4 예비촉매(5mg, 4 mol%) 및 무수 다이옥산(2mL)을 충전시켰다. 바이알을 밀봉하고, 진공화시키고, 아르곤으로 3회 재충전시키고, 이어서 100°C에서 48h 동안 가열시켰다. 반응물을 냉각시키고, 물을 첨가하였다. 생성물을 EtOAc(3×)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에터 중의 5% EtOAc)에 의해서 정제시켜 에틸 3-(3-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)프로판오에이트 **45f**를 투명한 오일로서 제공하였다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.08-7.02 (m, 1H), 7.01-6.96 (m, 3H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.74-6.68 (m, 1H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.35-3.29 (m, 4H), 3.06-3.00 (m, 4H), 2.94-2.88 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$)에 대한 ESI-HRMS 계산치 426.1687, 실측치 426.1678.

[0697]

f) **45** 3-(3-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)프로판산의 제조를 위한 절차



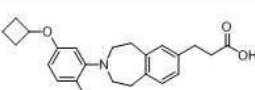
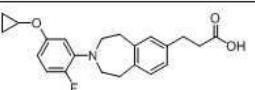
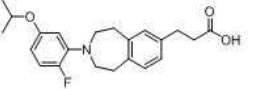
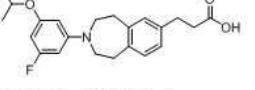
[0698]

[0699]

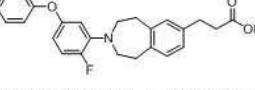
수성 수산화리튬의 용액(0.6 M, 0.5mL)을 THF(1mL) 중의 에틸 3-(3-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)프로판오에이트 **45f**(8mg, 0.02mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 16h 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물이 pH 3으로 산성화될 때까지 1M HCl을 첨가하였다. 생성물을 EtOAc(3×)로 추출하고, 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켜 3-(3-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)프로판산을 비정질 고체로서 제공하였다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.07 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04-6.96 (m, 3H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.74-6.68 (m, 1H), 3.36-3.29 (m, 4H), 3.07-3.00 (m, 4H), 2.93 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), COOH 관찰되지 않음; $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$)에 대한 ESI-HRMS 계산치 398.1374, 실측치 398.1383

[0700] 인간 GPR120 pEC₅₀: 7.6

[0701] 하기 화합물을 실험식 13에 기술된 것과 유사한 절차로 적절한 출발 물질을 사용하여 제조하였다. 출발 물질이 문헌에 기술되지 않은 경우, 이의 합성을 하기에 기술한다.

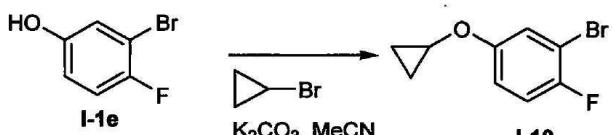
화합물	구조	[M+H] ⁺	NMR	GPR1 20 pEC ₅₀
46		384	(CDCl ₃) δ 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.01–6.97 (m, 2H), 6.92–6.86 (m, 1H), 6.46–6.41 (m, 1H), 6.30–6.24 (m, 1H), 4.59–4.50 (m, 1H), 3.31–3.25 (m, 4H), 3.06–3.00 (m, 4H), 2.96–2.90 (m, 2H), 2.72–2.65 (m, 2H), 2.45–2.36 (m, 2H), 2.20–2.08 (m, 2H), 1.88–1.80 (m, 1H), 1.70–1.60 (m, 1H), COOH 관찰되지 않음	7.1
47		370	(CDCl ₃) δ 7.08–7.03 (m, 1H), 7.03–6.89 (m, 3H), 6.62–6.56 (m, 2H), 3.69–3.63 (m, 1H), 3.32–3.24 (m, 4H), 3.06–2.99 (m, 4H), 2.92 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.71–2.63 (m, 2H), 0.74 (d, J = 4.5 Hz, 4H), COOH 관찰되지 않음	6.8
48		372	(CDCl ₃) δ 7.09–7.04 (m, 1H), 7.02–6.96 (m, 2H), 6.94–6.87 (m, 1H), 6.52–6.46 (m, 1H), 6.41–6.35 (m, 1H), 4.48–4.37 (m, 1H), 3.32–3.24 (m, 4H), 3.07–2.99 (m, 4H), 2.93 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.72–2.65 (m, 2H), 1.31 (d, J = 5.8 Hz, 6H), COOH 관찰되지 않음	6.7
49		372	(CDCl ₃) δ 7.05–7.00 (m, 1H), 6.98–6.93 (m, 2H), 6.20–6.13 (m, 2H), 6.05–5.99 (m, 1H), 4.54–4.44 (m, 1H), 3.63–3.56 (m, 4H), 2.97–2.87 (m, 6H), 2.71–2.63 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6.1 Hz, 6H), COOH 관찰되지 않음.	6.4

[0702]

50		406	(CDCl ₃) δ 7.35–7.27 (m, 2H), 7.11–6.92 (m, 7H), 6.68–6.61 (m, 1H), 6.53–6.45 (m, 1H), 3.34–3.24 (m, 4H), 3.08–2.97 (m, 4H), 2.92 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.8 Hz, 2H), COOH 관찰되지 않음	7.6
----	---	-----	---	-----

[0703]

[0704] 중간체 10(I-10)



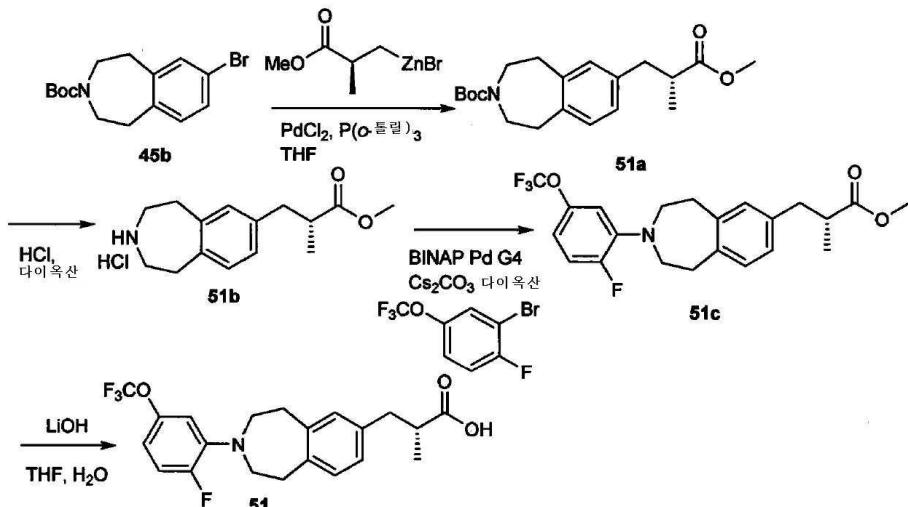
[0705]

[0706] 브로모사이클로프로판(0.94g, 7.8mmol)을 무수 MeCN(5mL) 중의 3-브로모-4-플루오로페놀 I-1e(1g, 5.2mmol) 및 탄산칼륨(904mg, 6.54mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 16h 동안 환류 가열시켰다. 혼합물을 진공 하

에서 농축시키고, 물을 첨가하였다. 생성물을 EtOAc(3×)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에터 중의 0~20% EtOAc)에 의해서 정제시켜 2-브로모-4-사이클로프로파-1-플루오로벤젠 I-10을 투명한 오일로서 제공하였다: m/z 229.9 [M⁷⁹Br] 및 231.9 [M⁸¹Br] (ES⁺); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25–7.21 (m, 1H), 7.05–6.98 (m, 1H), 6.94–6.88 (m, 1H), 3.71–3.65 (m, 1H), 0.82–0.71 (m, 4H);

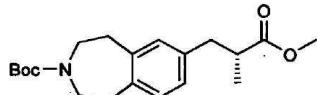
[0707] 실험식 14

화합물 51 (R)-3-(3-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1*H*-벤조[d]아제핀-7-일)-2-메틸프로판산



[0709]

a) 51a의 제조를 위한 절차

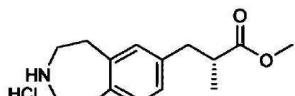


[0711]

tert-부틸 7-브로모-1,2,4,5-테트라하이드로-3*H*-벤조[d]아제핀-3-카복실레이트 45b(130mg, 0.4mmol), PdCl₂(3.5 mg, 0.020mmol), 트라이-O-톨릴포스핀(12mg, 0.040mmol) 및 무수 THF(2.0mℓ)를 밀봉된 바이알에 첨가하였다. 바이알을 진공화시키고, 아르곤으로 3회 다시 충전시켰다. THF 중의 (S)-(3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)징크(II) 브로마이드의 용액(0.5M, 1.6mℓ, 0.8mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류 가열시켰다. 3h 후, 반응 혼합물을 RT까지 냉각시키고, 셀라이트를 통해서 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에터 중의 1~15% EtOAc)에 의해서 정제시켜 *tert*-부틸 (R)-7-(3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)-1,2,4,5-테트라하이드로-3*H*-벤조[d]아제핀-3-카복실레이트 51a를 얻은 황색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.58 – 3.48 (m, 4H), 2.98 (dd, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.90 – 2.80 (m, 4H), 2.76 – 2.66 (m, 1H), 2.60 (dd, *J* = 13.4, 7.8 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); C₂₀H₂₉NO₄Na(M+Na⁺)에 대한 ESI-HRMS 계산치 370.1994, 실측치 370.1991.

[0713]

b) 51b의 제조를 위한 절차



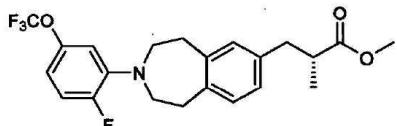
[0714]

0°C에서 다이옥산 중의 HCl의 용액(4M, 0.51mℓ, 2.04mmol)을 무수 다이옥산(0.5mℓ) 중의 *tert*-부틸 (R)-7-(3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)-1,2,4,5-테트라하이드로-3*H*-벤조[d]아제핀-3-카복실레이트 51a(71mg, 0.20mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT까지 16h 동안 가온시켰다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 메틸(R)-

2-메틸-3-(2,3,4,5-테트라하이드로-1*H*-벤조[*d*]아제핀-7-일)프로판오에이트 염산염 **51b**를 백색 고체로서 제공하였다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.97 (s, 2H), 7.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.01 – 6.97 (m, 1H), 6.96 – 6.92 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.43 – 3.29 (m, 4H), 3.28 – 3.14 (m, 4H), 2.98 (dd, $J = 13.3, 6.9$ Hz, 1H), 2.76 – 2.66 (m, 1H), 2.62 (dd, $J = 13.3, 7.5$ Hz, 1H), 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$)에 대한 ESI-HRMS 계산치 248.1645, 실측치 248.1656.

[0716]

c) **51c**의 제조를 위한 절차

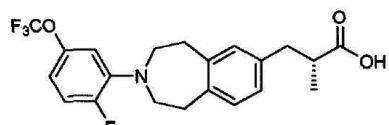


[0717]

[0718] 아르곤 하에서 바이알에 메틸 (*R*)-2-메틸-3-(2,3,4,5-테트라하이드로-1*H*-벤조[*d*]아제핀-7-일)프로판오에이트 염산염 **51b** (53mg, 0.19mmol), 2-브로모-1-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)벤젠 (68mg, 0.26mmol) 탄산세슘 (186mg, 0.57mmol), Pd-BINAP G4 예비촉매 (7mg, 4 mol%) 및 무수 다이옥산 (2mL)을 충전시켰다. 바이알을 밀봉하고, 진공화시키고, 아르곤으로 3회 재충전시키고, 이어서 100°C에서 48h 동안 가열시켰다. 반응물을 냉각시키고, 물을 첨가하였다. 생성물을 $\text{EtOAc}(3\times)$ 로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에터 중의 0-10% EtOAc)에 의해서 정제시켜 메틸 (*R*)-3-(3-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1*H*-벤조[*d*]아제핀-7-일)-2-메틸프로판오에이트 **51c**를 무색 오일로서 제공하였다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 12.2, 8.8$ Hz, 1H), 6.96 – 6.92 (m, 2H), 6.76 (dd, $J = 7.3, 2.6$ Hz, 1H), 6.74 – 6.69 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.32 (dd, $J = 5.2, 2.8$ Hz, 4H), 3.06 – 2.96 (m, 5H), 2.78 – 2.68 (m, 1H), 2.61 (dd, $J = 13.4, 7.8$ Hz, 1H), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$)에 대한 ESI-HRMS 계산치 448.1506, 실측치 448.1510.

[0719]

d) **51** (*R*)-3-(3-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1*H*-벤조[*d*]아제핀-7-일)-2-메틸프로판산의 제조를 위한 절차



[0720]

[0721] 화합물 **45**에 대한 것과 본질적으로 동일한 절차를 사용하여 메틸 (*R*)-3-(3-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1*H*-벤조[*d*]아제핀-7-일)-2-메틸프로판오에이트 **51c**로부터 (*R*)-3-(3-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1*H*-벤조[*d*]아제핀-7-일)-2-메틸프로판산 **51**을 제조하였다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.03 – 6.94 (m, 3H), 6.76 (dd, $J = 7.2, 2.6$ Hz, 1H), 6.74 – 6.68 (m, 1H), 3.36 – 3.27 (m, 4H), 3.08 – 2.99 (m, 5H), 2.81 – 2.71 (m, 1H), 2.66 – 2.58 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), COOH 관찰되지 않음; $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}^+$)에 대한 ESI-HRMS 계산치 412.1530, 실측치 412.1535

[0722]

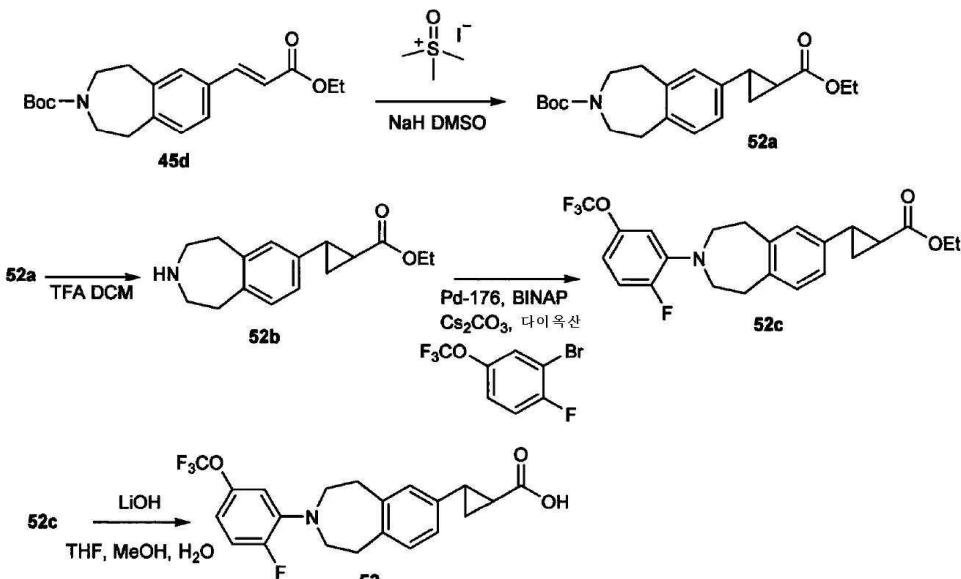
인간 GPR120 pEC₅₀: 6.3

[0723]

실험식 15

[0724]

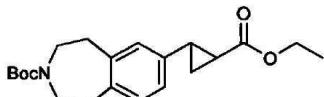
화합물 **52** 2-(3-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1*H*-벤조[*d*]아제핀-7-일)사이클로프로판카복실산



[0725]

[0726]

a) 52a의 제조를 위한 절차



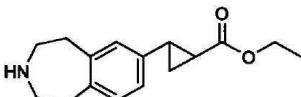
[0727]

[0728]

DMSO(5mℓ) 중의 트라이메틸설폭소늄 아이오다이드(0.22g, 1.0mmol)의 용액에 소듐 하이드라이드(0.04g, 0.89mmol)를 나누어 첨가하였다. 반응물을 RT에서 1h 동안 교반하였다. DMSO(5mℓ) 중의 *tert*-부틸 (*E*)-7-(3-에톡시-3-옥소프로포-1-엔-1-일)-1,2,4,5-테트라하이드로-3*H*-벤조[d]아제핀-3-카복실레이트 45d(0.22g, 0.64mmol)의 용액을 적가하고, 반응물을 RT에서 20h 동안 교반하였다. 개별 플라스크에서 소듐 하이드라이드(0.05g, 1.3mmol)를 DMSO(5mℓ) 중의 트라이메틸설폭소늄 아이오다이드(0.31g, 1.4mmol)의 용액에 나누어 첨가하였다. 이 혼합물을 1h 동안 교반하였고, 그 다음 본래 반응 혼합물에 적가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 20h 동안 교반하였다. 염수(20% w/w, 100mℓ)를 첨가하고, 생성물을 TBME(4×50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20% w/w, 70mℓ)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(0-20% EtOAc/아이소헥산)에 의해서 정제시켜 *tert*-부틸 7-(2-(에톡시카보닐)사이클로프로필)-4,5-다이하이드로-1*H*-벤조[d]아제핀-3(2H)-카복실레이트 52a를 무색 오일로서 제공하였다: m/z 260 [M-CO₂^tBu]⁺ (ES⁺); ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 – 6.85 (m, 2H), 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.55 (s, 4H), 2.87 (s, 4H), 2.49 (ddd, J = 9.2, 6.5, 4.1 Hz, 1H), 1.96 – 1.85 (m, 1H), 1.62 – 1.56 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.31 – 1.28 (m, 4H).

[0729]

b) 52b의 제조를 위한 절차



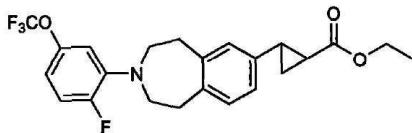
[0730]

[0731]

DCM(5mℓ) 중의 *tert*-부틸 7-(2-(에톡시카보닐)사이클로프로필)-4,5-다이하이드로-1*H*-벤조[d]아제핀-3(2H)-카복실레이트 52a(0.124g, 0.345mmol)의 용액에 TFA(0.266mℓ, 3.45mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 1h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH(20mℓ)로 희석시키고, MP-카보네이트 수지(4.1g, 2.98mmol/g)를 첨가하고, 혼합물을 15min 동안 교반하였다. 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 에틸 2-(2,3,4,5-테트라하이드로-1*H*-벤조[d]아제핀-7-일)사이클로프로판카복실레이트 52b를 무색 오일로서 수득하였다: m/z 260 [M+H]⁺ (ES⁺); ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 7.09 – 7.04 (m, 1H), 6.93 – 6.88 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.21 – 3.10 (m, 4H), 3.10 – 3.03 (m, 4H), 2.49 (ddd, J = 9.1, 6.5, 4.1 Hz, 1H), 1.90 (ddd, J = 8.4, 5.3, 4.1 Hz, 1H), 1.60 (ddd, J = 9.2, 5.3, 4.6 Hz, 1H), 1.34 – 1.26 (m, 4H).

[0732]

c) 52c의 제조를 위한 절차



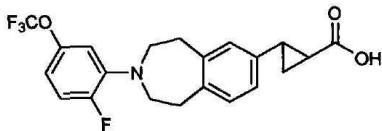
[0733]

[0734]

바이알에 탄산세슘(85mg, 0.26mmol), BINAP(3mg, 5 μ mol) 및 Pd-176(4.35mg, 5.21 μ mol)을 충전시켰다. 바이알을 밀봉하고, 진공화시키고, 질소로 3회 재충전시켰다. 다이옥산(2mL) 중의 에틸 2-(2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)사이클로프로판카복실레이트 52b(0.045g, 0.174mmol) 및 2-브로모-1-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)벤젠(49.4mg, 0.191mmol)의 용액을 첨가하고, 바이알을 진공화시키고, 질소로 3회 재충전시켰다. 반응물을 90°C에서 16h 동안 가열시켰다. 추가 분획의 Pd-176(4mg, 5 μ mol) 및 탄산세슘(85mg, 0.26mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 20h 동안 가열시켰다. 반응물을 냉각시키고, 물(2mL)을 첨가하였다. 생성물을 DCM(3×5mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 소수성 막을 통해서 통과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔상의 크로마토그래피(0-10% EtOAc/아이소헥산)에 의해서 정제시켜 에틸 2-(3-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)사이클로프로판카복실레이트 52c를 무색 오일로서 제공하였다: m/z 438 [M+H]⁺ (ES⁺); ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 7.11 – 7.06 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 12.1, 8.8 Hz, 1H), 6.93 – 6.89 (m, 2H), 6.80 – 6.77 (m, 1H), 6.76 – 6.71 (m, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.39 – 3.29 (m, 4H), 3.09 – 3.00 (m, 4H), 2.51 (ddd, J = 9.2, 6.5, 4.2 Hz, 1H), 1.91 (ddd, J = 8.4, 5.3, 4.2 Hz, 1H), 1.61 (ddd, J = 9.2, 5.3, 4.5 Hz, 1H), 1.34 – 1.31 (m, 1H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0735]

d) 52 2-(3-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)사이클로프로판카복실산의 제조를 위한 절차



[0736]

[0737]

THF(2mL) 및 MeOH(1mL) 중의 에틸 2-(3-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)사이클로프로판카복실레이트 52c(0.03g, 0.069mmol)의 용액에 물(1mL) 중의 수산화리튬(4.93mg, 0.206mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40°C에서 2h 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 물(5mL)을 첨가하고, 1M HCl(0.5mL)을 사용하여 pH를 1로 조정하였다. 조물질을 DCM(2×5mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 소수성 프릿을 통해서 통과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피(C18, 물, 0.1% 폼산 중의 15-75% MeCN)에 의해서 정제시켜 2-(3-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)사이클로프로판카복실산 52를 무색 고체로서 제공하였다: m/z 410.3 [M+H]⁺ (ES⁺); ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.28 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.8, 12.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 – 6.93 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 2.0, 7.7 Hz, 1H), 6.89 – 6.83 (m, 1H), 3.31 – 3.25 (m, 4H), 2.99 – 2.94 (m, 4H), 2.33 (ddd, J = 4.0, 6.5, 9.2 Hz, 1H), 1.77 (ddd, J = 4.0, 5.3, 8.3 Hz, 1H), 1.39 (ddd, J = 4.2, 5.3, 9.2 Hz, 1H), 1.31 (ddd, J = 4.2, 6.5, 8.3 Hz, 1H);

[0738]

인간 GPR120 pEC₅₀: 6.9

[0739]

하기 화합물을 실험식 15에 기술된 것과 유사한 절차로 적절한 출발 물질을 사용하여 제조하였다.

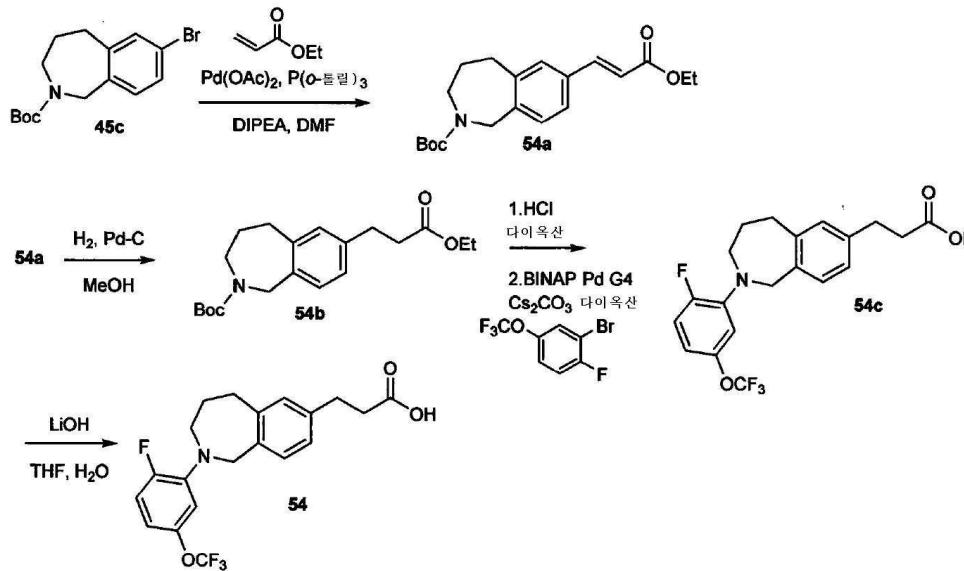
화합물	구조	[M+H] ⁺	NMR	hGPR120 pEC50
53		396	(DMSO-d ₆) δ 12.30 (s, 1H), 7.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.03 – 6.94 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 2.0, 7.7 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 3.0, 7.6 Hz, 1H), 6.32 (dt, J = 3.1, 8.8 Hz, 1H), 4.61 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.25 – 3.14 (m, 4H), 3.02 – 2.88 (m, 4H), 2.43 – 2.29 (m, 3H), 2.08 – 1.94 (m, 2H), 1.76 (ddd, J = 4.1, 5.3, 8.4 Hz, 2H), 1.69 – 1.56 (m, 1H), 1.39 (ddd, J = 4.2, 5.3, 9.3 Hz, 1H), 1.31 (ddd, J = 4.2, 6.4, 8.3 Hz, 1H).	7.0

[0740]

실험식 16

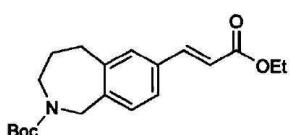
[0742]

화합물 54 3-(2-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀-7-일)프로판산



[0743]

a) 54a의 제조를 위한 절차

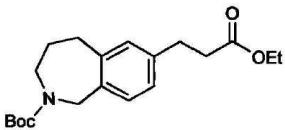


[0745]

화합물 45d에 대한 것과 본질적으로 동일한 절차를 사용하여 *tert*-부틸 7-브로모-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-벤조[c]아제핀-2-카복실레이트 45c로부터 *tert*-부틸 (E)-7-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-벤조[c]아제핀-2-카복실레이트 54a를 제조하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67–7.61 (m, 1H), 7.34–7.29 (m, 2H), 7.21–7.17 (m, 1H), 6.45–6.38 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.75–3.64 (m, 2H), 2.98–2.92 (m, 2H), 1.82–1.73 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H); C₂₀H₂₇NNaO₄ (M+Na⁺)에 대한 ESI-HRMS 계산치 368.1832, 실측치 368.1846.

[0747]

b) 54b의 제조를 위한 절차

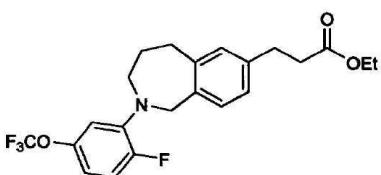


[0748]

Pd/C(14.6mg, 10mol%)를 EtOAc(5mℓ) 중의 *tert*-부틸 (E)-7-(3-에톡시-3-옥소프로필-1-엔-1-일)-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-벤조[c]아제핀-2-카복실레이트 54a(112mg, 0.32mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 풀러싱시키고, 수소 분위기 하에서 16h 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고, 여과액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 상의 크로마토그래피(석유 에터 중의 0-20% EtOAc)에 의해서 정제시켜 *tert*-부틸 7-(3-에톡시-3-옥소프로필)-1,2,4,5-테트라하이드로-3H-벤조[d]아제핀-3-카복실레이트 54b를 무색 오일로서 제공하였다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.04-6.99 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 2H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.52 (s, 4H), 2.91-2.80 (m, 6H), 2.61-2.56 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H); C₂₀H₂₉NNaO₄ (M+Na⁺)에 대한 ESI-HRMS 계산치 370.1989 실측치 370.1999

[0750]

c) 54c의 제조를 위한 절차



[0751]

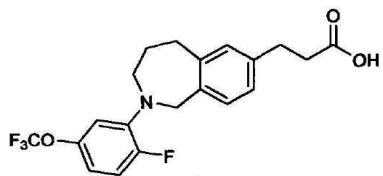
단계 1. *tert*-부틸 7-(3-에톡시-3-옥소프로필)-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-벤조[c]아제핀-2-카복실레이트 54b(60mg, 0.17mmol)를 다이옥산(4M, 2mℓ) 중의 HCl의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 16h 동안 교반하고, 이어서 진공 하에서 농축시켜 에틸 3-(2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀-7-일)프로판오에이트 염산염을 제공하였고, 이것을 정제하지 않고 다음 단계를 위해서 취하였다.

[0753]

단계 2. 아르곤 하에서 바이알에 수득된 에틸 3-(2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀-7-일)프로판오에이트 염산염(20mg, 0.07mmol), 2-브로모-1-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)벤젠(27mg, 0.11mmol), 탄산세슘(68mg, 0.21mmol), Pd-BINAP G4 예비촉매(3mg, 4 mol%) 및 무수 다이옥산(2mℓ)을 충전시켰다. 바이알을 밀봉하고, 진공화시키고, 아르곤으로 3회 재충전시키고, 이어서 100°C에서 48h 동안 가열시켰다. 반응물을 냉각시키고, 물을 첨가하였다. 생성물을 EtOAc(3×)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에터 중의 0-10% EtOAc)에 의해서 정제시켜 에틸 3-(2-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀-7-일)프로판오에이트 54c를 무색 오일로서 제공하였다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.11 (m, 1H), 7.00-6.89 (m, 3H), 6.72-6.67 (m, 1H), 6-57-6.52 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.14-4.07 (m, 2H), 3.69-3.63 (m, 2H), 3.01-2.95 (m, 2H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.61-2.55 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H); C₂₂H₂₄F₄NO₃ (M+H⁺)에 대한 ESI-HRMS 계산치 426.1687, 실측치 426.1676

[0754]

d) 54 3-(2-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀-7-일)프로판산의 제조를 위한 절차



[0755]

화합물 45에 대한 것과 본질적으로 동일한 절차를 사용하여 에틸 3-(2-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀-7-일)프로판오에이트 54c로부터 3-(2-(2-플루오로-5-(트라이플루

오로메톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로-1*H*-벤조[*c*]아제핀-7-일)프로판산 **54**를 제조하였다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.00–6.89 (m, 3H), 6.73–6.68 (m, 1H), 6.58–6.53 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.69–3.63 (m, 2H), 3.01–2.96 (m, 2H), 2.89 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.96–2.61 (m, 2H), 1.98–1.90 (m, 2H); $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$)에 대한 ESI-HRMS 계산치 398.1374 실측치 398.1391

[0757] 인간 GPR120 pEC₅₀: 6.7