

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
C07D 233/32

(11) 공개번호 10-2005-0044606
(43) 공개일자 2005년05월12일

(21) 출원번호	10-2004-7008021	(87) 국제공개번호	wo 2003/048130
(22) 출원일자	2004년05월27일		
번역문 제출일자	2004년05월27일		
(86) 국제출원번호	PCT/US2002/036128	(87) 국제공개일자	2003년06월12일
국제출원출원일자	2002년11월26일		

(30) 우선권주장 60/334,453 2001년11월30일 미국(US)

(71) 출원인 일라이 릴리 앤드 캄파니
미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코퍼레이트 센터

(72) 발명자 김순, 트레이시, 앤
미국46268인디애나주인디애나폴리스파드라이브4416
존스톤, 리차드, 듀안
미국46140인디애나주그린필드포레스트레인3712
만틀로, 나싼, 브라이언
미국46112인디애나주브라운스버그이스트800노쓰7325
톰슨, 리차드, 크레이그
미국46041인디애나주프랑크포트노쓰900웨스트763
왕, 샤오둥
미국46032인디애나주카멜하니트리드라이브14066
위너로스키, 레오나드, 래리, 주니어
미국46142인디애나주그린우드쏘로우브레드레인587
수, 안핑
미국46038인디애나주피셔스바넷플레이스13832

(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 없음

(54) **피옥시슴 증식제에 의해 활성화된 수용체 아고니스트**

명세서

배경기술

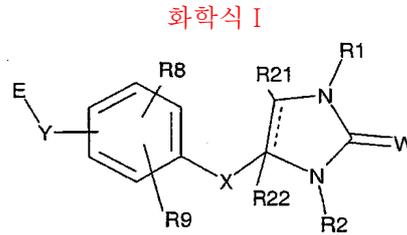
피옥시슴 증식제에 의해 활성화된 수용체 (PPAR)는 유전자 발현을 조절하는 리간드-활성화 전사 인자인 핵 호르몬 수용체 슈퍼 패밀리 (super family)에 속한다. PPAR의 다양한 아형들이 알려져 있다. 이들은 PPAR α , PPAR γ 및 PPAR δ 를 포함한다.

PPAR α , PPAR γ 및 PPAR δ 수용체는 당뇨병, 심혈관 질환, 비만증, X 증후군 및 위장관 질환, 예를 들어, 염증성 장 질환과 연루되어 있다. X 증후군은 고혈압, 체중 증가, 중성지방 증가 및 LDL 증가와 함께 고인슐린혈증을 포함하는 일군의 상태들이다.

X 증후군에 대한 종래의 PPAR 아고니스트 치료법은 티아졸리딘온 (TZD) 또는 다른 인슐린 감수성 증강제 (ISE)를 사용하는 것이다. TZD는 인슐린 민감성 세포의 감수성을 증가시키는 것으로 알려진 일종의 PPAR 감마 아고니스트이다. 혈액 내의 인슐린의 양 보다는 오히려 인슐린 감수성을 증가시켜 저혈당성 혼수 상태의 발생 가능성을 줄인다. 그러나, TZD 및 ISE를 투여할 경우 일반적으로 HDL-콜레스테롤은 증가되는 반면 중성지방 및 LDL-콜레스테롤은 저하되지 않기 때문에, X 증후군 중에서 심혈관 관련 부분을 예방하는 데는 거의 효과가 없었다. 또한, TZD에 의한 치료는 대개 임상적으로 유의한 부작용을 수반한다. 그러므로, 심혈관 질환, 특히 X 증후군과 연관된 심혈관 질환을 치료 또는 예방하는 한편, 체중 증가를 방지하거나 최소화시키고, 더욱 바람직하게는 인슐린 감수성을 향상시키는 신규 제약 제제에 대한 요구가 있다. 본 발명은 원하는 약리학적 활성을 갖는 신규 화합물을 제공한다.

<발명의 개요>

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다.



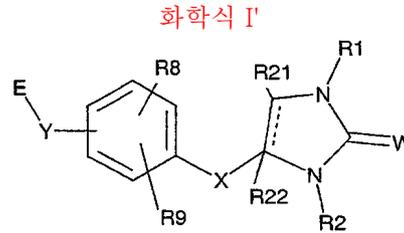
상기 식에서,

- (a) R1은 수소, 또는 C₁-C₈알킬, 아릴-C₀₋₄-알킬, 헤테로아릴-C₀₋₄-알킬, C₃-C₆시클로알킬아릴-C₀₋₂-알킬 및 -CH₂-C(O)-R17-R18 중에서 선택되는 치환 또는 비치환된 기로 구성되는 군으로부터 선택되고, 이 때 R17은 O 또는 NH이고, R18은 임의로 치환된 벤질이고;
- (b) R2는 H, 또는 C₁-C₆알킬, C₁-C₆알케닐, 아릴-C₀₋₄-알킬, 헤테로아릴-C₀₋₄-알킬, C₁-C₄알킬 술폰아미드, C₁-C₄알킬 아마이드, OR10 및 C₃-C₆시클로알킬로 구성되는 군에서 선택되는 치환 또는 비치환된 기이고;
- (c) W는 O 또는 S이고;
- (d) X는 임의로 치환된 C₁-C₅알킬렌 결합기이고, 이 때 상기 결합기의 1개의 탄소 원자가 임의로 O, NH, S로 치환될 수 있고, 임의로 2개의 탄소 원자가 이중 결합을 형성할 수 있고;
- (e) Y는 C, O, S, NH 및 단일 결합으로 구성되는 군에서 선택되고;
- (f) E는 C(R3)(R4)A, A, 및 (CH₂)_nCOOR19로 구성되는 군에서 선택된 치환 또는 비치환된 기로 이루어진 군에서 선택되고; 이 때,
- (i) n은 0, 1, 2 또는 3이고;
- (ii) A는 카르복실, C₁-C₃알킬니트릴, 카르복스아미드, 치환 또는 비치환된 술폰아미드, 치환 또는 비치환된 아실술폰아미드, 치환 또는 비치환된 테트라졸, 및 치환 또는 비치환된 이속사졸로 구성되는 군에서 선택되는 관능기이고;
- (iii) R3은 H, 포화 또는 불포화 C₁-C₅알킬, 아릴C₀-C₂알콕시 및 C₁-C₅알콕시로 구성되는 군에서 선택되고;
- (iv) R4는 H, 할로, 및 C₁-C₅알킬, C₁-C₅알콕시, C₃-C₆시클로알킬, 아릴C₀-C₄알킬, 아릴C₀-C₂알콕시 및 페닐 중에서 선택되는 치환 또는 비치환된 기로 구성되는 군에서 선택되거나; 또는 R3 및 R4가 결합하여 C₃-C₈시클로알킬을 형성하고;
- (v) R19는 수소, 임의로 치환된 아릴메틸 및 임의로 치환된 C₁-C₄알킬로 구성되는 군에서 선택되고;
- (g) R8은 수소, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알킬레닐 및 할로로 구성되는 군에서 선택되고;
- (h) R9는 수소, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알킬레닐, 할로, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴-C₁-C₄알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, C₁-C₆알케닐 및 OR10으로 구성되는 군에서 선택되고;
- (i) R10은 수소 및 C₁-C₄알킬로 구성되는 군에서 독립적으로 선택되고;
- (j) R21은 수소, =O, 및 C₁-C₆알킬, 아릴, C₁-C₄알킬아릴 및 헤테로아릴로 구성되는 군에서 선택되는 치환 또는 비치환된 기로 구성되는 군에서 선택되고;

(k) R22는 수소, 및 C₁-C₆알킬, 아릴, C₁-C₄알킬아릴 및 헤테로아릴로 구성되는 군에서 선택되는 치환 또는 비치환된 기로 구성되는 군에서 선택되고;

(l) ...는 임의의 이중 결합이다.

화학식 I의 화합물 및 제약상 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물은 다음과 같다.



상기 식에서,

(a) R1은 수소, 또는 C₁-C₈알킬, 아릴-C₀₋₄-알킬, 헤테로아릴-C₀₋₄-알킬, C₃-C₆시클로알킬아릴-C₀₋₂-알킬, 및 -CH₂-C(O)-R17-R18 중에서 선택되는 치환 또는 비치환된 기로 구성되는 군에서 선택되고, 이 때 R17은 O 또는 NH이고 R18은 임의로 치환된 벤질이고;

(b) R2는 H, 또는 C₁-C₆알킬, C₁-C₆알케닐, 아릴-C₀₋₄-알킬, 헤테로아릴-C₀₋₄-알킬, C₁-C₄알킬 술폰아미드, C₁-C₄알킬 아마이드, OR10 및 C₃-C₆시클로알킬로 구성되는 군에서 선택되는 치환 또는 비치환된 기이고;

(c) W는 O 또는 S이고;

(d) X는 임의로 치환된 C₁-C₅알킬렌 결합기이고, 이 때 상기 결합기의 1개의 탄소 원자가 임의로 O, NH, S로 치환될 수 있고;

(e) Y는 C, O, S, NH 또는 단일 결합이고;

(f) E는 C(R3)(R4)A, A, 및 (CH₂)_nCOOR19로 구성되는 군에서 선택된 치환 또는 비치환된 기로 이루어진 군에서 선택되고; 이 때,

(i) n은 0, 1, 2 또는 3이고;

(ii) A는 카르복실, C₁-C₃알킬니트릴, 카르복스아미드, 치환 또는 비치환된 술폰아미드, 치환 또는 비치환된 아실술폰아미드 및 치환 또는 비치환된 테트라졸로 구성되는 군에서 선택되는 관능기이고;

(iii) R3은 H, 포화 또는 불포화 C₁-C₅알킬, 아릴C₀₋₂알콕시 및 C₁-C₅알콕시로 구성되는 군에서 선택되고;

(iv) R4는 H, 할로, 및 C₁-C₅알킬, C₁-C₅알콕시, C₃-C₆시클로알킬, 아릴C₀₋₄알킬, 아릴C₀₋₂알콕시 및 페닐 중에서 선택되는 치환 또는 비치환된 기로 구성되는 군에서 선택되거나; 또는 R3 및 R4가 결합하여 C₃-C₈시클로알킬을 형성하고;

(v) R19는 수소, 임의로 치환된 아릴메틸 및 임의로 치환된 C₁-C₄알킬로 구성되는 군에서 선택되고;

(g) R8은 수소, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알킬레닐 및 할로로 구성되는 군에서 선택되고;

(h) R9는 수소, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알킬레닐, 할로, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴-C₁-C₄알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, C₁-C₆알케닐 및 OR10로 구성되는 군에서 선택되고;

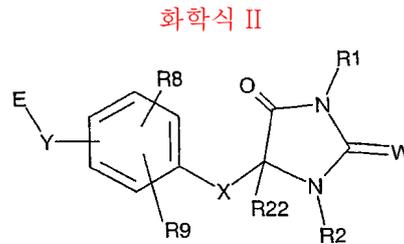
(i) R10은 독립적으로 수소 및 C₁-C₄알킬로 구성되는 군에서 선택되고;

(j) R21은 수소, =O, 및 C₁-C₆알킬, 아릴, C₁-C₄알킬아릴 및 헤테로아릴로 구성되는 군에서 선택되는 치환 또는 비치환된 기로 구성되는 군에서 선택되고;

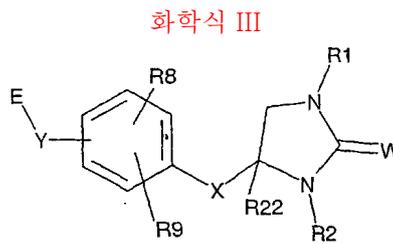
(k) R22는 수소, 및 C₁-C₆알킬, 아릴, C₁-C₄알킬아릴, 및 헤테로아릴로 구성되는 군에서 선택되는 치환 또는 비치환된 기로 구성되는 군에서 선택되고;

(l) ...는 임의의 이중 결합을 나타낸다.

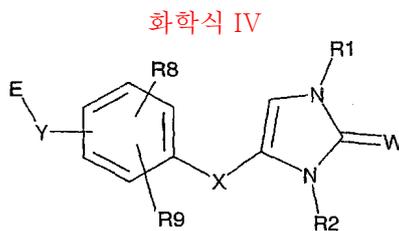
본 발명의 또다른 실시양태는 하기 화학식 II의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물이다.



본 발명의 또다른 실시양태는 화학식 III의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물이다.



본 발명의 또다른 실시양태는 하기 화학식 IV의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물이다.



본 발명의 바람직한 한 실시양태는 2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산 및 2-메틸-3-(4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페닐)-2-페녹시-프로피온산으로 구성되는 군에서 선택되는 화합물이다.

본 발명의 또다른 특징은, 본 발명의 화합물이 방사능표지된다는 것이다.

한 실시양태에서, 본 발명은 또한 하나 이상의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

또다른 실시양태에서는, 본 발명은 하나 이상의 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물을 하나 이상의 PPAR 수용체와 접촉시켜 이 수용체를 조절하는 방법에 관한 것이다.

또다른 실시양태에서는, 본 발명은 본 발명은 하나 이상의 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물을 PPAR 수용체와 접촉시켜 PPAR 수용체를 선택적으로 조절하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 또다른 실시양태는 하나의 PPAR 수용체를 우선적으로 조절하고, 부가적으로 제2의 상이한 PPAR 수용체를 조절하여 원하는 이중 아고니즘을 제공하는 것이다.

또다른 실시양태에서는, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

본 발명의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물은 X 증후군, 유형 II 당뇨병, 고혈당증, 고지혈증, 비만증, 혈액응고장애 (coagulopathy), 고혈압, 죽상경화증, 및 X 증후군 및 심혈관 질환과 연관된 다른 질병을 치료 및 예방하는 데 효과적인 것으로 생각된다. 또한, 본 발명의 화합물은 현재 이러한 상태들을 치료하는 데 사용되는 화합물들에 비해 부작용을 덜 나타낸다. 더욱이, 본 발명의 화합물은 피브리노겐을 저하시키고, HDL 수치를 증가시키며, 신장 질환을 치료하고, 체중을 원하는 대로 조절하고, 탈수초성 질환을 치료하고, 특정 바이러스 감염을 치료하고, 간 질환을 치료하는 데 유용할 수 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명을 기술하는 데 사용하는 용어들은 하기의 의미를 갖는다.

본원에서 사용하는 알킬 기에는 완전히 포화된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소가 포함된다. 상기 분지쇄 탄화수소는 적절하게 1차, 2차, 3차 또는 4차일 수 있다.

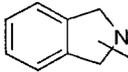
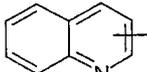
본원에서 사용하는 알킬렌 결합기는 C₁-C₅ 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 기이다. 그러나, "결합기의 1개의 탄소 원자가 임의로 O, NH, S로 치환될 수 있고, 임의로 2개의 탄소가 함께 이중 결합을 형성할 수 있는 알킬렌 결합기"라는 용어는 결합기 중에 O, NH 또는 S를 갖는 알킬렌 결합을 말한다. 2개의 탄소가 함께 이중 결합을 형성하는 알킬렌 결합기는, 예를 들어, -CH-CHCH₂-, -CH₂CHCH-, -CH₂CH₂CHCH- 등을 의미한다. 예를 들어, -CH₂CH₂O-, -CH₂CH₂NH-, -CH₂CH₂S-, -CH₂OCH₂-, -OCH₂CH₂-등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

본원에서 사용하는 시클로알킬 기에는 일부 또는 완전히 포화된 시클릭 탄화수소가 포함된다.

본원에서 사용하는 아릴 기에는 카르보시클릭 방향족 고리 시스템 (예를 들어, 페닐), 융합된 폴리시클릭 방향족 고리 시스템 (예를 들어, 나프틸 및 안트라세닐) 및 카르보시클릭 비-방향족 고리 시스템에 융합된 방향족 고리 시스템 (예를 들어, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸 및 벤조디옥실)이 포함된다.

본원에서 사용하는 헤테로시클릭 기는 질소, 황 또는 산소와 같은 1종 이상의 헤테로원자를 갖는 고리 시스템이다. 헤테로시클릭 기는 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 이소퀴놀릴, 이속사졸릴, 모르폴리노, 옥사디아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피롤릴, 퀴놀릴, 테트라히드로피라닐 및 티에닐을 포함한다.

본원에 사용하는 헤테로아릴 기는 하나 이상의 탄소 원자가 질소, 황 또는 산소와 같은 헤테로 원자로 치환된 방향족 고리 시스템, 융합된 폴리시클릭 방향족 고리 시스템 및 비-방향족 고리 시스템에 융합된 방향족 고리 시스템을 포함한다. 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 헤테로아릴 기가 바람직할 수 있다. 1 내지 2개의 질소 원자를 갖는 헤테로아릴기가 바람직할

수 있다. 바람직한 헤테로아릴 기는  일 수 있다. 또다른 바람직한 헤테로아릴 기는  일 수 있다.

"아릴알킬", "아릴메틸", "아릴C₀-C₂알콕시" 및 "아릴옥시"라는 용어는 아릴 기가 각각 알킬, 메틸 및 옥시를 통해 모 분자에 결합된 치환체를 나타낸다. 또한, "아릴C₀-C₂알콕시"가 아릴C₀알콕시일 경우, 이것은 아릴 기가 옥시 기를 통해 모 분자에 결합되어 있음을 의미한다.

R1, E, R5, R19 및 R9가 C₁-C₈알킬, C₁-C₄알킬, 아릴, 아릴메틸, (CH₂)_nCOOR19, C₁-C₆알케닐, 티오-C₁-C₄알킬, 티오아릴, C₁-C₄알콕시아릴, C₁-C₄알콕시C₁-C₄알킬, 아미노아릴, 아미노C₁-C₄알킬, 아릴-C₀₋₄알킬, 헤테로아릴C₀₋₄알킬, 헤테로시클릭, -CH₂-C(O)-R17-R18, (C₃-C₆)시클로알킬아릴-C₀₋₂알킬 및 시클로알킬로 구성되는 군에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기일 경우, 적합한 치환기로는, 예를 들어, C₁-C₅알킬, C₁-C₅알콕시, C₀-C₅ 할로알킬, C₁-C₅ 트리할로알킬, C₁-C₅트리할로알콕시, C₁-C₅할로알콕시, 니트로, 시아노, CHO, =O, 히드록실, C₁-C₄알칸산, 페닐, 아릴옥시, SO₂R7, SR7, 벤질옥시, 알킬카르복스아미도 또는 COOH가 포함된다. R7은 알킬 또는 할로알킬이다. R1, R5, E, R19 또는 R9가 치환될 경우, 상기 R1, R5, E, R19 또는 R9 기 상에 1 내지 3개의 치환체가 있는 것이 바람직하다. 특히 바람직한 트리할로알킬 기는 트리플루오로C₁-C₅알킬이다.

"임의로 치환된 C₂-C₅알킬렌 결합기"의 적합한 치환체의 예로는 C₁-C₆알킬, 옥소, 치환 또는 비치환된 아릴C₀-C₃알킬, C₁-C₃알콕시, 히드록시, C₃-C₆시클로알킬 및 할로로 구성되는 군에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기가 포함된다. 알킬렌 결합기가 치환될 경우, 1 내지 3개의 독립적인 치환체를 갖는 것이 바람직하다.

치환된 C₁-C₃알킬렌의 적합한 치환체의 예로는, C₁-C₆알킬, 옥소, 아릴C₀-C₃알킬, C₁-C₃알콕시, 히드록시 및 할로 중에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기가 포함된다. 알킬렌 결합기가 치환될 경우, 1 내지 3개의 독립적인 치환체를 갖는 것이 바람직하다.

R₂가 C₁-C₆알킬, C₁-C₆알케닐, 아릴C₀-C₄알킬, 아릴C₀-C₄알킬, C₁-C₄알킬 술폰아미드, C₁-C₄알킬 아마이드, OR₁₀ 또는 C₃-C₆시클로알킬일 경우, 치환된 R₂의 적합한 치환체로는 예를 들어 OH, 알콕시, 할로알킬, 아미노, COOH, 헤테로아릴-0-, 헤테로아릴-C(O)-, 알킬-0-, 알킬-C(O)-, C₃-C₆시클로알킬, 아릴-0-, 아릴-C(O)-, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬-O- 및 헤테로시클로알킬-C(O)-로 구성되는 군에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체가 포함된다. R₂가 치환될 경우, R₂ 기 상에 1 내지 3개의 독립적인 치환체를 갖는 것이 바람직하다.

A가 술폰아미드일 때, A 기의 적합한 치환체의 예로는, C₁-C₄알킬, C₁-C₄할로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 아릴 중에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체가 포함된다. A 기가 치환될 때는, A 기 상에 1 내지 3개의 독립적인 치환체가 있는 것이 바람직하다.

A가 아실술폰아미드 및 테트라졸일 때, A 기의 적합한 치환체의 예로는, C₁-C₄알킬, C₁-C₄할로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 아릴 중에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체가 포함된다.

R₄가 C₁-C₅알킬, C₁-C₅알콕시, C₁-C₆시클로알킬, 아릴C₀-C₄알킬, 아릴C₀-C₂알콕시 또는 페닐일 때, R₄의 적합한 치환체의 예로는, 할로, 페닐, C₁-C₄알콕시, 히드록시 및 아릴C₀-C₂알콕시가 포함된다. R₄가 치환될 때는, R₄ 기 상에 1 내지 4개의 독립적으로 선택된 치환체가 있는 것이 바람직하다.

바람직하게는, 본 발명의 화학식 I의 화합물 및 각각의 제약 조성물에서, W는 산소이다.

화학식 I의 화합물은 1 개 이상의 키랄 중심을 함유할 수 있으며, 임의로는 상이한 광학 활성 형태로 존재한다. 화학식 I의 화합물이 1 개의 키랄 중심을 함유하는 경우, 화합물은 2 개의 거울상 이성질체 형태로 존재하며, 본 발명은 2 개의 거울상 이성질체 모두 및 라세미 혼합물과 같은 거울상 이성질체의 혼합물을 포함한다. 거울상 이성질체는 당업계의 숙련자들에게 공지된 방법, 예를 들어, 결정화에 의해 분리할 수 있는 부분입체 이성질체 염의 형성; 예를 들어, 결정화, 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피에 의해 분리할 수 있는 부분입체 이성질체 유도체 또는 작용의 형성; 예를 들어, 효소에 의한 에스테르화와 같이 1 개의 거울상 이성질체와 거울상 이성질체-특이 시약의 선택적 반응; 또는 키랄 환경, 예를 들어, 키랄 리간드가 결합되어 있는 키랄 지지체 (예를 들어, 실리카) 상에서 결합된 또는 키랄 용매 존재하에서의 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피로 분리할 수 있다. 원하는 거울상 이성질체가 전술한 분리 절차 중 하나에 의해서 다른 화학 물질로 전환되는 경우, 원하는 거울상 이성질체 형태를 유지시키는 데 추가의 단계가 필요함을 알 것이다. 별법으로, 특정 거울상 이성질체는 광학 활성 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 사용하여 비대칭 합성함으로써 또는 1 개의 거울상 이성질체를 비대칭 변형시켜 다른 거울상 이성질체로 전환시킴으로써 합성할 수 있다.

화학식 I의 화합물이 1 개 초과인 키랄 치환기를 갖는 경우, 부분입체 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 부분입체 이성질체 쌍은 당업계의 숙련자들에게 공지된 방법, 예를 들어, 크로마토그래피 또는 결정화로 분리할 수 있으며, 각각의 쌍 중에서 개별 거울상 이성질체는 전술한 바와 같이 분리할 수 있다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 각각의 부분입체 이성질체 및 이들의 혼합물을 포함한다.

화학식 I의 특정 화합물은 분리할 수 있는 상이한 안정한 형태 (conformation form)로 존재할 수 있다. 비대칭 단일 결합에 대한 제한된 회전, 예를 들어, 입체 장애 또는 고리 스트레인 (strain)으로 인한 비틀림 비대칭성은 상이한 이형태체 (conformer)를 분리할 수 있다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 각각의 이형태체 및 이들의 혼합물을 포함한다.

화학식 I의 특정 화합물은 양쪽성 이온 형태로 존재할 수 있으며, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 각각의 양쪽성 이온 형태 및 이들이 혼합물을 포함한다.

화학식 I의 특정 화합물 및 이들의 염은 또한 용매화물 형태, 예를 들어 수화물로 존재할 수 있으며, 본 발명은 각각의 용매 화물 및 이들의 혼합물을 포함한다.

"제약상 허용가능한 염"이란 포유류에게 실질적으로 무독성인 화학식 I의 화합물의 염을 말한다. 전형적인 제약상 허용가능한 염은 본 발명의 화합물을 무기 또는 유기산, 또는 유기 또는 무기 염기와 반응시켜 제조한 염을 포함한다. 이러한 염은 각각 염기 부가 염으로 공지되어 있다. 본 발명의 염이 모두 제약상 허용가능한 한, 그리고 반대이온이 염 전체에 원하지 않는 특성을 부여하지 않는 한, 본 발명의 임의의 염의 일부를 형성하는 특정 반대이온의 특성은 중요하지 않음을 알아야 한다.

산성 부분에 의하여, 화학식 I의 화합물은 제약상 허용가능한 염기와 염을 형성한다. 염기 부가 염의 몇몇 예로는 알루미늄과 같은 금속 염; 리튬, 나트륨 또는 칼륨과 같은 알칼리 금속 염; 및 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리 토금속 염; 및 암모늄 또는 치환된 암모늄 염을 들 수 있다. 치환된 암모늄 염의 예로는 트리메틸아민, 트리에틸아민과 같은 저급 알킬아민; 2-히드록시에틸아민, 비스-(2-히드록시에틸)-아민 또는 트리-(2-히드록시에틸)-아민과 같은 히드록시알킬아민, 비시클로헥실아민 또는 디벤질피페리딘, N-벤질-β-페네틸아민, 데히드로아비에틸아민, N,N'-비스데히드로-아비에틸아민, 글루카민, N-메틸글루카민과 같은 시클로알킬아민; 피리딘, 콜리딘, 퀴닌 또는 퀴놀린과 같은 피리딘 형태의 염기; 및 리신 및 아르기닌과 같은 염기성 아미노산의 염을 들 수 있다.

무기 염기의 예로는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 수산화칼슘, 탄산칼슘 등을 들 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

염기성 기로 치환된 화학식 I의 화합물은 제약상 허용가능한 산과의 염으로서 존재할 수 있다. 본 발명은 이러한 염들을 포함한다. 이러한 염들의 예로는 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 메탄술폰산염, 질산염, 말레산염, 아세트산염, 시트르산염, 푸마르산염, 타르타르산염 (예를 들어, (+)-타르타르산염, (-)-타르타르산염 또는 라세미 혼합물을 포함하는 이들의 혼합물), 숙신산염, 벤조산염 및 글루탐산과 같은 아미노산과의 염을 들 수 있다.

이들 염은 당업계에서 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

화학식 I의 특정 화합물 및 이들의 염은 또한 용매화물의 형태, 예를 들어 수화물로 존재할 수 있으며, 본 발명은 각각의 용매화물 및 이들의 혼합물을 포함한다.

또한, 수용자에 대한 잠재적인 용매의 독성 및 용매의 작용에 따른 제약의 효능 변화로 인하여, 일반적으로 상당량의 유기 용매 (예를 들어, 에틸 아세테이트)를 함유하는 제약을 제제화하는 것은 바람직하지 않다. 더욱이, 제조 관점에서, 또한 일반적으로 제조할 때마다 여과를 통해 최종 생성물을 수거하는 공정을 포함하므로, 비-결정성 물질을 제조하는 것은 덜 바람직하다. 수거된 물질이 비-결정성인 경우, 이러한 여과를 실시하기가 더욱 더 어렵다. 더욱이, 또한 일반적으로 제조 관점에서 수화의 수준은 전형적으로 약이 제조 및 저장될 때의 상대 습도가 얼마간 작용할 것이기 때문에, 상당량의 물을 포함하는 약 (수화물)을 제제화하는 것은 덜 바람직하다. 다시 말해, 전형적으로 무수물 형태보다는 수화물에서 더욱 역가의 변화가 문제된다. 본 발명은 바람직한 결정 형태를 제공한다.

전구약물은 화학적으로 또는 대사적으로 분해되는 기를 갖고, 가용매 분해되거나 생리 조건하에 생체내에서 제약상 활성이 있는 본 발명의 화합물이다. 전구약물은 당업자에게 공지된 산 유도체, 예를 들어 모 산성 화합물을 적합한 알콜과 반응시켜 제조한 에스테르, 또는 모 산성 화합물을 적합한 아민과 반응시켜 제조한 아미드를 포함한다. 바람직한 전구약물은 본 발명의 화합물 상에 달려있는 산 기로부터 유도된 간단한 지방족 또는 방향족 에스테르이다. 몇몇의 경우, (아실옥시)알킬 에스테르 또는 ((알콕시카르보닐)옥시)알킬 에스테르와 같은 2중 에스테르 형태의 전구약물을 제조하는 것이 바람직하다. 전구약물로서 특히 바람직한 에스테르는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 모르폴리노에틸 및 N,N-디에틸글리콜아미도이다.

메틸 에스테르 전구약물은 메탄올과 같은 매질에서 화학식 I의 화합물의 산 형태를 산 또는 염기 에스테르화 촉매 (예를 들어, NaOH, H₂SO₄)와 반응시켜 제조할 수 있다. 에틸 에스테르 전구약물은 메탄올 대신에 에탄올을 사용하여 유사한 방식으로 제조한다.

모르폴리닐에틸 에스테르 전구약물은 화학식 I의 화합물의 나트륨 염 (디메틸포름아미드와 같은 매질에서) 4-(2-클로로에틸)모르핀 히드로클로라이드 (미국 위스콘신주 밀워키 소재 알드리치 케미칼 코. (Aldrich Chemical Co.) 제조, 제품 번호 C4,220-3)와 반응시켜 제조할 수 있다.

"활성 성분"이라는 용어는 일반적으로 화학식 I로 기술한 화합물 뿐 아니라 그의 염, 용매화물 및 전구약물을 의미한다.

"제약상 허용가능한"이라는 용어는 담체, 희석제, 부형제 및 염이 조성물의 다른 성분과 상용성이며, 수용자에게 해롭지 않아야 한다는 것을 의미한다. 본 발명의 제약 조성물은 널리 공지되어 있고, 쉽게 이용가능한 성분을 사용하여 당업계에 공지된 절차에 의해 제조한다.

"예방"은 수용자가 본원에서 기술한 임의의 병리 상태를 일으키거나 발달시킬 가능성을 낮추는 것을 의미한다.

"치료"란 질환 또는 상태를 매개하고, 추가의 진행을 예방 또는 완화시키거나, 또는 질환 또는 상태와 연관된 증후를 개선시키는 것을 말한다.

"제약상 유효량"이란 포유류의 조직 또는 전신의 생물학적 또는 의학적인 반응을 유도해내는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물의 양을 말한다. 이러한 양은 질환 또는 상태가 발달하기 쉽다고 생각되는 환자에게 예방적으로 투여할 수 있다. 환자에게 예방적으로 투여하는 경우 이러한 양은 또한 PPAR에 의해 매개된 상태의 중증도를 예방하거나 경감시키는 데 효과적일 수 있다. 이러한 양은 PPAR 수용체를 조절하거나 질환 또는 상태를 예방 또는 매개하는 데 충분한 양을 의미한다. PPAR 수용체에 의해 예방 또는 치료되는 상태로는 당뇨병, 심혈관 질환, X 증후군, 비만증 및 위장관 질환이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

"포유류"는 분류학상 포유강에 속하는 동물이다. 포유강에는 인간, 원숭이, 침팬지, 고릴라, 소, 돼지, 말, 양, 개, 고양이, 마우스 및 래트가 포함된다.

인간에게 투여하는 것이 가장 바람직하다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 심혈관 질환의 치료 및(또는) 예방, 혈청내 HDL 콜레스테롤 수치의 상승, 혈청내 중성지방 수치의 저하 및 혈청내 LDL 콜레스테롤 수치의 저하에 유용할 수 있다. 중성지방 및 LDL 수치의 증가 및 HDL 수치의 저하는 심장병, 발작 및 순환계 질환 및 장애를 발달시키는 위험 인자로 간주된다.

본 발명의 화합물 및 조성물은 또한 비만증을 치료 및(또는) 예방하는 데 유용하다.

또한, 이들 화합물 및 조성물은 환자의 체중 증가를 감소시키거나 또는 전혀 증가시키지않고 비-인슐린 의존성 당뇨병(NIDDM)을 치료 및(또는) 예방하는 데 유용할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물 및 조성물은 수술, 외상, 심근경색 등에 이어 종종 발생하는 급성 또는 일시적인 인슐린 감수성 질환을 치료 및(또는) 예방하는 데 유용하다. 숙련된 내과의사는 본 발명의 화합물 및 조성물을 투여하는 것이 유리한 사람을 확인할 수 있다.

본 발명은 또한 효과적이고 무독성인 양의 화학식 I의 화합물 또는 그의 호변이성질체 형태 및(또는) 제약상 허용가능한 염 및(또는) 제약상 허용가능한 용매화물을, 고혈당증의 치료 및(또는) 예방을 필요로 하는 고혈당 인간 또는 비인간 포유류에게 투여하는 것을 포함하는 인간 또는 비인간 포유류의 고혈당증의 치료 및(또는) 예방 방법을 제공한다.

이들은 인간 또는 비인간 동물의 X 증후군, 당뇨병 및 이와 관련된 내분비 및 심혈관 장애 및 질환을 예방하거나 치료하는데 있어서 치료 물질로서 유용하다.

본 발명은 또한 PPAR 매개된 상태를 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한, 상기 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

치료적 유효량의 화학식 I의 화합물은 포유류, 특히 인간의 X 증후군, 당뇨병을 치료하고, 비만증을 치료하고, 중성지방 수치를 저하시키고, 혈청내 LDL 수치를 저하시키고, 혈장내 고밀도 지단백질의 수치를 증가시키고, 죽상경화증을 치료, 예방하거나 또는 그의 발달 위험을 저하시키고, 최초 또는 후속 죽상경화성 질환 사건을 가질 위험을 예방하거나 저하시키는 데 유용한 의약의 제조에 사용할 수 있다. 일반적으로, 치료적 유효량의 본 발명의 화합물은 전형적으로 환자의 혈청내 중성지방 수치를 약 20% 이상 저하시키고, 환자의 혈청내 HDL 수치를 증가시킨다. 바람직하게는, HDL 수치가 약 30% 이상 증가할 것이다. 또한, NIDDM을 예방 또는 치료하는 데 사용된 치료적 유효량의 화합물은 전형적으로 환자의 혈청내 글루코스 수치, 더욱 구체적으로는 HbA1c를 약 0.7% 이상 저하시킨다.

유리하게는, 화학식 I의 화합물 및(또는) 그의 염을 함유하는 조성물이 단위 투여량 형태로 제공될 수 있다. 바람직하게는, 각각의 단위 투여량이 약 1 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유한다. 물론, 화학식 I의 화합물 또는 화합물들이 실제로 투여될 양은, 의사가 관련 정황을 모두 고려하여 결정할 것임을 쉽게 이해할 것이다.

본원에서 X 증후군은 당뇨 전 인슐린 내성 증후군 및 이로 인한 합병증, 인슐린 내성, 비-인슐린 의존성 당뇨병, 지질이상혈증, 고혈당증 비만증, 혈액응고장애, 고혈압 및 당뇨병과 연관된 기타 합병증을 포함한다. 본원에서 언급한 방법 및 치료는 상기를 포함하며, 당뇨 전 인슐린 내성 증후군, 이로 인한 합병증, 인슐린 내성, 유형 II 또는 비-인슐린 의존성 당뇨병, 지질이상혈증, 고혈당증, 비만증 및 심혈관 질환, 특히 죽상경화증을 포함하는 당뇨병과 연관된 합병증 중 어느 하나 또는 이들의 임의의 조합의 치료 및(또는) 예방을 포함한다.

본 발명의 화합물은 PPAR에 의해 매개된 상태의 치료 및 연구 도구로서의 용도에 유용할 수 있다. 본 발명의 범위 내의 특정 화합물 및 상태가 바람직하다. 하기 상태, 본 발명의 실시양태 및 하기 표의 형태로 나열된 화합물의 특징은 다양한 바람직한 화합물 및 치료 조건을 조성하기 위해 독립적으로 조합될 수 있다. 하기 나열된 본 발명의 실시양태는 어떤 방식이든 본 발명의 범위를 제한하려는 의도가 아니다.

화학식 I의 화합물의 몇몇 바람직한 특징:

- (a) R3은 메틸;
- (b) R3은 아릴C₀-C₂알콕시;
- (c) R4는 아릴C₀-C₂알콕시;
- (d) R4는 아릴알킬;
- (e) R3 및 R4는 각각 C₁-C₆알킬;
- (f) A는 카르복실;
- (g) W는 O;
- (h) W는 S;
- (i) X는 -CH₂CH₂CH₂-;
- (j) X는 -CH₂CH₂O-;
- (k) R9는 메틸;
- (l) R9는 벤질;

- (m) R9는 헤테로아릴알킬;
- (n) R8은 수소;
- (o) R10은 메틸;
- (p) Y는 CH₂;
- (q) Y는 O;
- (r) R21은 =O;
- (s) R21은 H;
- (t) R22는 H;
- (u) R1은 아릴알킬;
- (v) R1은 치환된 아릴알킬;
- (w) R2는 메틸;
- (x) R2는 H;
- (y) E는 C(R3)(R4)A;
- (z) A는 테트라졸;
- (aa) A는 아실술폰아미드;
- (bb) R21은 아릴알킬;
- (cc) R1 아릴알킬은 CF₃로 치환됨;
- (dd) 아릴은 페닐 기;
- (ee) 헤테로아릴 기는 N을 함유;
- (ff) "...는 본원의 화학식 I에 나타낸 바와 같이 이중 결합을 나타냄;
- (gg) 알파 수용체를 선택적으로 조절하는 화학식 I의 화합물;
- (hh) 알파 수용체 및 감마 수용체를 조절하는 PPAR 코아고니스트인 화학식 I의 화합물; 및
- (ii) 심혈관 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물.
- (jj) 유형 II 당뇨병 및(또는) X 증후군의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물.

조성물은 본원에서 상술한 바와 동일한 일반적인 방법으로 제제화 및 투여된다. 본 발명의 화합물은 원하는 표적 요법에 따라서 단독으로 또는 1종 이상의 추가의 활성 작용제와 조합하여 효과적으로 사용할 수 있다. 조합 요법은 화학식 I의 화합물 및 1종 이상의 추가의 활성 작용제를 함유하는 단독 제약 투여 조성물의 투여 뿐만 아니라 별도의 제약 투여 제제로 된 화학식 I의 화합물과 각각의 활성 작용제의 투여를 포함한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염 및 인슐린 분비촉진물질, 예를 들어, 비구아나이드, 티아졸리딘디온, 술폰닐우레아, 인슐린 또는 α-글루코시도스 억제제)를 함께 정제 또는 캡슐제와 같은 단독 경구 투여 조성물로 환자에게 투여하거나, 또는 별도의 경구 투여 제제로 각각의 제제를 투여할 수 있다. 별도의 투여 제제를 사용하는 경우, 화학식 I의 화합물 및 1종 이상의 추가 활성 작용제를 본질적으로 동시에, 즉, 동시에 투여하거나, 또는 별도로 엇갈린 시간으로, 즉, 순차투여할 수 있고, 조합 요법은 이러한 모든 섭생을 포함하는 것으로 이해된다.

죽상경화증의 조합 치료법 또는 예방법은 예를 들어 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 1종 이상의 활성 작용제, 즉, 고지질혈증 억제제; 혈장내 HDL-상승제; 고콜레스테롤혈증 억제제, 피브린산, 비타민, 아스피린 등과 조합하여 투여하는 것이다. 상기에 밝힌 바와 같이, 화학식 I의 화합물은 1종 이상의 추가의 활성 작용제와 조합하여 투여할 수 있다.

조합 요법의 다른 예로는 화학식 I의 화합물, 그의 염을 예를 들어, 술폰닐우레아, 비구아나이드, 티아졸리딘디온, α-글루코시다제 억제제, 다른 인슐린 분비촉진물질, 인슐린 뿐 아니라 죽상경화증 치료용으로 전술한 활성 작용제와 조합하여 효과적으로 사용할 수 있는 당뇨병 및 관련 질환의 치료에서 볼 수 있다.

본 발명의 화합물, 및 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물은 매우 유용한 약리학적 특성을 가지며, 치료적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 에스테르 또는 전구약물을 1종 이상의 제약상 허용가능한 부형제와 조합하여 함유하는 제약 조성물에 사용할 수 있다. 부형제는 담체, 희석제, 충전제, 향미제, 감미제, 윤활제, 가용화제, 현탁제, 습윤제, 결합제, 붕해제, 캡슐화 물질 및 기타 통상적인 보조제와 같은 불활성 물질을 예로 들 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 적합한 제제는 선택한 투여 경로에 따라 다르다. 제약 조성물은 전형적으로 본 발명의 화합물인 활성 성분을 약 1 내지 약 99 중량% 함유한다.

바람직하게는, 제약 제제는 단위 투여 형태이다. "단위 투여 형태"란 인간 대상 또는 다른 포유류에게 투여하기에 적합한 단위 투여량을 함유하는 물리적으로 나뉘어진 단위이다. 예를 들어, 단위 투여 형태는 1개의 캡슐제 또는 정제 또는 여러 개의 캡슐제 또는 정제를 형성할 수 있다. "단위 투여량"은 1종 이상의 제약상 허용가능한 부형제와 함께, 원하는 치료 효과를 제공할 것으로 계산된 본 발명의 활성 화합물의 예정량이다. 단위 투여량 중의 활성 성분의 양은 관련된 특정 치료법에 따라서 약 0.1 내지 약 1,000 밀리그램 이상으로 변경 또는 조절할 수 있다.

본 발명의 화합물을 이용하는 투여 섭생은 의학 또는 수의학 분야의 숙련자들이 수용자의 종, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태, 치료하고자 하는 상태의 중증도, 투여 경로, 수용자의 대사 및 배설 기능의 수준, 사용되는 투여 형태, 사용되는 특정 화합물 및 그의 염 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 인자를 고려하여 선택한다.

바람직하게는, 본 발명의 화합물을 단독 일일 투여량으로 투여하거나, 또는 전체 일일 투여량을 하루에 2회, 3회 또는 그 이상으로 분할하여 투여할 수 있다. 경피 투여의 경우에는, 물론 연속 투여한다.

본 발명의 제약 조성물의 적합한 투여 경로는 예를 들어, 경구, 점안, 직장, 경점막, 국소 또는 장 투여; 근육내, 피하, 수내 주사 뿐 아니라 척수강내, 직접 뇌실내, 정맥내, 복강내, 비강내, 또는 안내 주사를 포함하는 비경구 투여 (환피 또는 주입)를 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한 표적 약물 운반 시스템, 예를 들어 내피 세포-특이 항체로 코팅된 리포솜으로 투여할 수 있다.

경구 투여의 경우, 활성 화합물을 당업계에 공지된 제약상 허용가능한 담체와 함께 조합하여 쉽게 제제화할 수 있다. 이러한 담체는 본 발명의 화합물을 치료하고자 하는 환자가 경구 섭취할 정제, 환제, 산제, 사세제, 과립, 드라게 (dragee), 캡슐, 액제, 엘릭실제, 틱트, 젤, 에멀전, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로 제제화할 수 있게 한다. 경구용 제약 제제는 활성 화합물을 고체 부형제와 배합하고, 생성된 혼합물을 임의로 분쇄하고, 과립의 혼합물을 가공하고, 원한다면 적합한 보조제를 첨가한 후에 정제 또는 드라게 핵으로서 수득할 수 있다.

정제 또는 캡슐제 형태로 경구 투여하는 경우, 활성 성분은 락토스, 전분, 수크로스, 글루코스, 메틸 셀룰로스, 탄산칼슘, 인산칼슘, 황산칼슘, 탄산나트륨, 만니톨, 소르비톨 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 경구용, 무독성, 제약상 허용가능한 담체; 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 메이즈, 전분, 메틸 셀룰로스, 아가, 벤토나이트, 크산탄 검, 알긴산, 또는 알긴산나트륨과 같은 그의 염 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 붕해제; 및 젤라틴, 아카시아, 천연 당, 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 고무, 아카시아, 트라카칸트, 알긴산나트륨, 카르복시메틸-셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 결합제; 및 스테아르산마그네슘, 스테아르산나트륨, 스테아르산, 올레산나트륨, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 활석 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 윤활제와 함께 조합할 수 있다. 투여 단위 형태가 캡슐인 경우, 투여 단위 형태는 상기 형태의 물질 이외에 지방 오일과 같은 액상 담체를 함유할 수 있다.

고형 제제는 산제, 정제 및 캡슐제를 포함한다. 고형 담체는 향미제, 윤활제, 가용화제, 현탁제, 결합제, 정제, 붕해제 및 캡슐화 물질로서 작용할 수 있는 1종 이상의 물질일 수 있다.

산제의 경우, 담체는 미분된 활성 성분과 혼합한 미분된 고체이다. 정제의 경우, 활성 성분을 필요한 결합 특성을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합하고, 원하는 모양 및 크기로 압착시킨다.

다양한 기타 물질이 코팅으로 존재하거나 또는 투여 단위의 물리적 형태를 변형시킬 수 있다. 예를 들어, 정제는 셀락, 당 또는 톨다로 코팅될 수 있다. 시럽 또는 엘릭실제는 활성 성분 이외에 감미제로서 수크로스, 보존제로서 메틸 및 프로필과 라벤, 염료 및 체리향 또는 오렌지향과 같은 향료를 함유할 수 있다.

멸균 액상 제제는 현탁액, 에멀전, 시럽 및 엘릭실제를 포함한다. 활성 성분은 멸균수, 멸균 유기 용매, 또는 멸균수 및 멸균 유기 용매 둘다의 혼합물과 같은 제약상 허용가능한 담체에 용해시키거나 현탁시킬 수 있다.

활성 성분은 또한 적합한 유기 용매, 예를 들어, 수성 프로필렌 글리콜에 용해시킬 수 있다. 다른 조성물은 전분 또는 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스 수용액 또는 적합한 오일 중에 미분된 활성 성분을 분산시켜 제조할 수 있다.

드라게 핵은 적합하게 코팅하여 제공한다. 이를 위해 당 농축액을 사용할 수 있으며, 액 중에 아라비아 검, 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 카르복시메틸 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 및(또는) 이산화티탄, 래커액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 임의로 함유할 수 있다. 활성 화합물 투여량의 상이한 조합을 확인하거나 또는 특성화하기 위해 정제 또는 드라게 코팅에 염료 또는 안료를 첨가할 수 있다.

경구적으로 사용할 수 있는 제약 제제는 젤라틴으로 제조된 푸쉬-핏 (push-fit) 캡슐 뿐만 아니라, 젤라틴 및 가소제, 예를 들어, 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 밀봉 연결 캡슐을 포함한다. 푸쉬-핏 캡슐은 활성 성분과 충전제, 예를 들어, 락토

스, 결합제, 예를 들어, 전분 및(또는) 윤활제, 예를 들어, 활석 또는 스테아르산마그네슘, 및 임의로 안정화제의 혼합물을 함유할 수 있다. 연질 캡슐의 경우, 활성 화합물을 지방 오일, 액상 파라핀 또는 액상 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 액체에 용해시키거나 또는 현탁할 수 있다. 또한, 안정화제를 첨가할 수 있다.

모든 경우 투여용 제제는 경구 투여 방법에 적합한 제형이어야 한다. 경구 투여에 특히 적합한 조성물은 정제 및 캡슐제와 같은 단위 투여 형태이다.

비경구 투여의 경우, 본 발명의 화합물 또는 그의 염을 멸균 수성 또는 유기 매질과 배합하여 주사액 또는 현탁액을 제조할 수 있다. 주사용 제제는, 보존제를 첨가하여, 앰플과 같은 단위 투여 형태, 또는 다회 투여 용기에 담아 제공할 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있으며, 현탁화제, 안정화제 및(또는) 분산제와 같은 제제화 제제를 함유할 수 있다. 주사용으로 적합한 제형은 멸균 수용액 또는 분산액, 및 멸균 주사액 또는 분산액의 즉석 제조용 멸균 분말을 포함한다. 모든 제형은 멸균되어야 하며, 각각 주사할 수 있도록 유동적이어야 한다. 제조 및 저장 조건하에서 안정해야 하며, 임의의 오염으로부터 보존되어야 한다. 담체는 예를 들어, 물, 바람직하게는 생리학적 상용가능한 완충제, 예를 들어, 헵크 (Hank) 용액, 링거액 또는 생리 식염수 완충액, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액상 폴리에틸렌 글리콜), 이들의 적합한 혼합물, 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 통상적인 저장 및 사용 조건 하에서, 이들 제제는 미생물의 성장을 방지하는 보존제를 함유한다.

상기 방식으로 제조한 주사액은 이후 정맥내, 복강내, 피하 또는 근육내 투여할 수 있으며, 근육내 투여가 인간에게 바람직하다.

경점막 투여의 경우, 투과하고자 하는 장벽에 적합한 투과제를 제제에 사용한다. 이러한 투과제는 일반적으로 당업계에 공지되어 있다. 또한, 활성 화합물은 예를 들어, 액체 점적제 또는 분무제로서 비강내 투여될 수 있다.

협측 투여의 경우, 조성물은 통상적인 방법으로 제제화된 정제 또는 로젠지제의 형태를 취할 수 있다.

흡입 투여의 경우, 본 발명에 따라서 사용하기 위한 화합물은 편리하게는 건조 분말 흡입기, 또는 적합한 분사제, 예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적합한 기체를 사용한 가압 팩 또는 분무기로부터 에어로졸 분무 발사의 형태로 운반된다. 가압 에어로졸의 경우, 투여 단위는 계량된 양을 운반시키기 위한 밸브를 제공함으로써 결정할 수 있다. 흡입기 또는 취입기에 사용하는 젤라틴 캡슐 및 카트리지는 화합물과 락토스 또는 전분과 같은 적합한 분말 기재의 분말 혼합물을 함유하도록 제제화할 수 있다.

본 발명의 제약 조성물은 당업계에 공지된 방법, 예를 들어, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 드라게-제조, 분말화, 에멀전화, 캡슐화, 트랩핑 또는 동결건조 방법에 의해서 제조할 수 있다.

본 발명의 조성물을 제조하는 경우, 활성 성분은 통상적으로 담체와 혼합하거나, 또는 담체로 희석하거나, 또는 캡슐, 사세, 종이 또는 기타 용기 형태일 수 있는 담체에 담길 것이다. 담체가 희석제로서 작용하는 경우, 이는 비히클로 작용하는 고체, 동결건조된 고체 또는 페이스트, 반고체, 또는 액체 물질일 수 있거나, 또는 정제, 환제, 산제, 로젠지제, 엘릭실제, 현탁액, 에멀전, 용액, 시럽, 에어로졸제 (고체 또는 액상 매질 중의 에어로졸제), 또는 연고제의 형태일 수 있으며, 이들은 예를 들어 활성 화합물 10 중량% 이하를 함유한다. 본 발명의 화합물은 투여 전에 제제화하는 것이 바람직하다.

하기 조성물 1 내지 8은 단지 예시를 위한 것이고 어떤 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하려는 의도가 아니다. "활성 성분"은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 말한다.

조성물 1

하기 성분을 사용하여 경질 젤라틴 캡슐을 제조하였다:

양 (mg/캡슐)

활성 성분 250

건조 전분 200

스테아르산마그네슘 10

총량 460 mg

조성물 2

하기 성분을 사용하여 정제를 제조하였다:

양 (mg/정)

활성 성분 250

미세결정질 셀룰로스 400

혼중된 이산화규소 10

스테아르산 5

총량 665 mg

성분들을 혼합하고 압축시켜 1개의 중량이 665 mg인 정제를 형성하였다.

조성물 3

하기 성분을 함유하는 에어로솔 용액을 제조하였다:

중량

활성 성분 0.25

에탄올 25.75

분사제 22 (클로로디플루오로메탄) 74.00

총량 100.00

활성 성분을 에탄올과 혼합하고, 혼합물을 일부 분사제 22에 첨가하고, 30 °C로 냉각시키고 충전 장치로 옮겼다. 이어서, 필요한 양을 스테인레스강 용기에 주입하고 나머지 분사제로 희석하였다. 이어서, 밸브 장치를 용기에 끼웠다.

조성물 4

1개당 활성 성분 60 mg을 함유하는 정제를 하기와 같이 제조하였다:

활성 성분 60 mg

전분 45 mg

미세결정질 셀룰로스 35 mg

폴리비닐피롤리돈 (물 중의 10% 용액) 4 mg

카르복시메틸전분나트륨 4.5 mg

스테아르산마그네슘 0.5 mg

활석 1 mg

총량 150 mg

활성 성분, 전분 및 셀룰로스를 45번 메쉬 U. S. 체에 통과시키고 완전히 혼합하였다. 폴리비닐피롤리돈을 함유하는 수용액을 생성된 분말과 혼합한 후에, 혼합물을 14번 메쉬 U. S. 체에 통과시켰다. 이와 같이 제조된 과립을 50 °C에서 건조시키고 18번 메쉬 U. S. 체에 통과시켰다. 이어서, 미리 60번 메쉬 U. S. 체에 통과시킨 카르복시메틸전분나트륨, 스테아르산마그네슘 및 활석을 과립에 첨가하고, 혼합한 후에, 타정기로 압축하여 1개의 중량이 150 mg인 정제를 수득하였다.

조성물 5

1개당 활성 성분 80 mg을 함유하는 캡슐을 하기와 같이 제조하였다:

활성 성분 80 mg

전분 59 mg

미세결정질 셀룰로스 59 mg

스테아르산마그네슘 2 mg

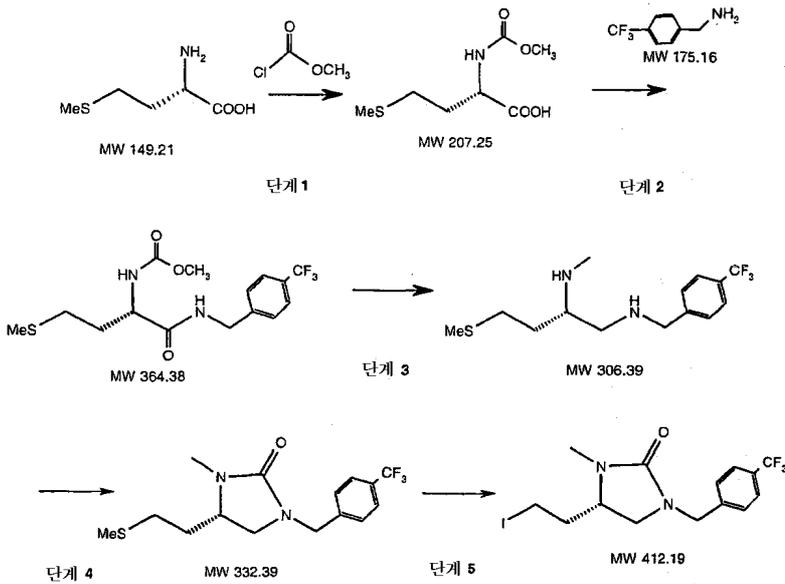
총량 200 mg

활성 성분, 셀룰로스, 전분 및 스테아르산마그네슘을 혼합하고, 45번 메쉬 U. S. 체를 통과시키고, 경질 젤라틴 캡슐에 200 mg의 양으로 충전하였다.

본 발명의 화합물의 또다른 실시양태에서는, 화합물을 탄소-14와 같은 물질로 방사능표지하거나 또는 3중수소화한다. 상기 방사능표지된 화합물은 신규 PPAR α 및(또는) PPAR δ 아고니스트를 확인하는 시험관 내 분석에서 참조될 표준물질로서 유용하다.

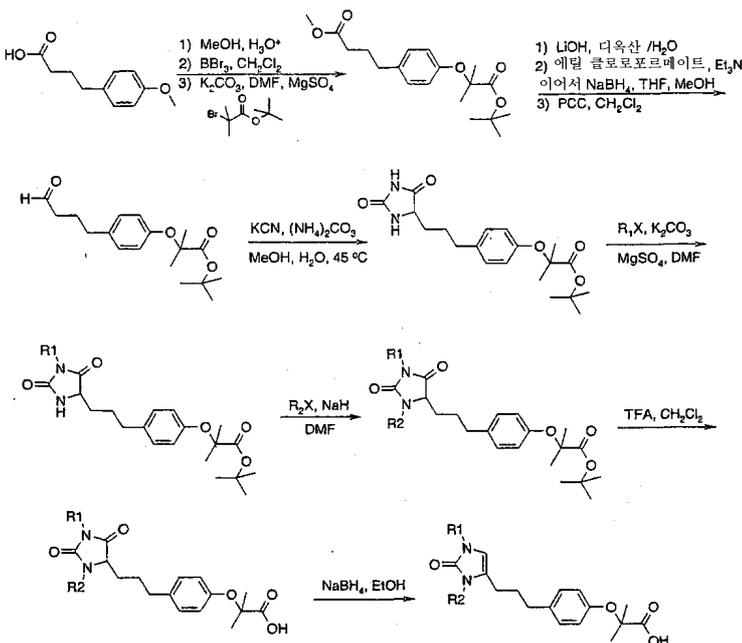
합성

본 발명의 화합물을 실시예에 상세하게 기재된 바와 같이 제조하였다. 또한, 다수의 화합물을 하기 반응식에 보다 일반적으로 나타낸 바와 같이 제조하였다. 다른 합성 방법도 또한 유효할 수 있고 당 업계의 숙련자에게 공지되어 있다.

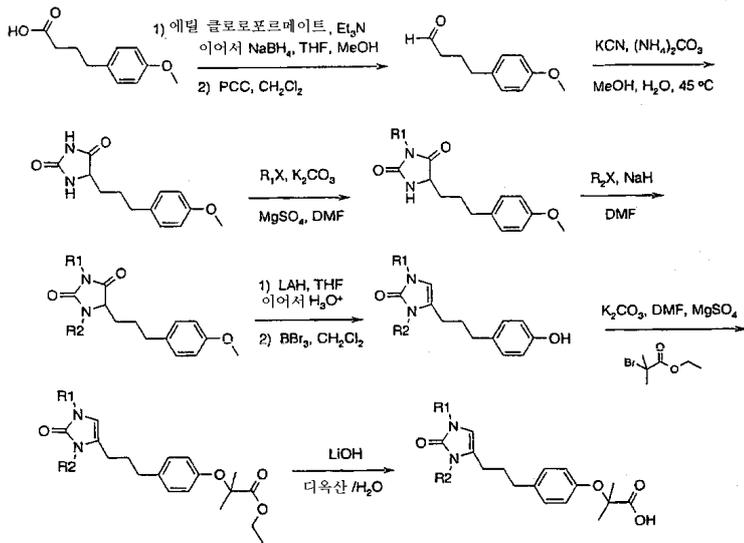


하기 반응식에 나타낸 방법은 본 발명의 특정한 화합물의 제조에 사용될 수 있다:

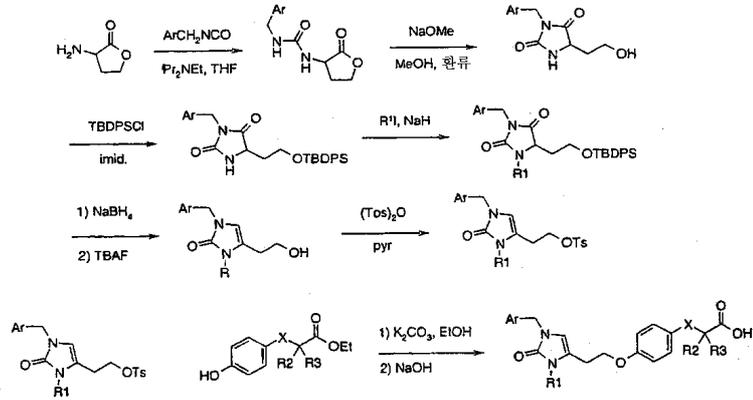
히단트린 및 이미다졸론 합성 -1



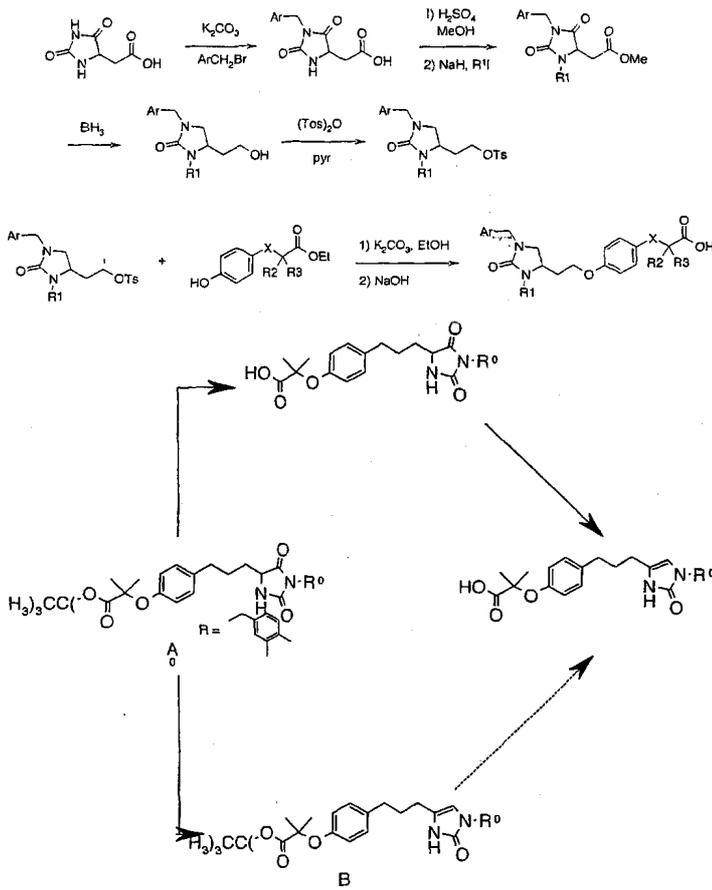
히단토인 및 이미다졸론 합성 - II



히단토인 및 이미다졸론 합성 - III



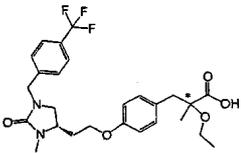
히단토인 및 이미다졸론 합성 - IV



중간체 A와 과량의 트리플루오로아세트산을 상온의 메틸렌 클로라이드 중에서 밤새 반응시켜 피브린산을 제조하였다 (바로 위의 반응식 참조). 조생성물 중에 미량의 트리플루오로아세트산만 남을 때까지 피브린산을 세척한 후에, 피브린산을 사용하여 본 발명에서 청구된 화합물을 제조하였다.

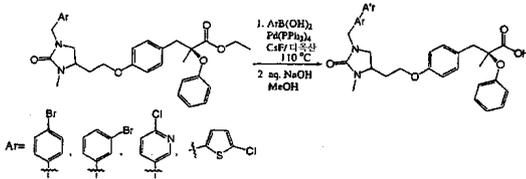
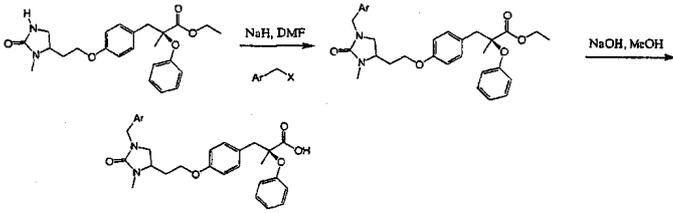
반응 1

일반적인 실시예 A: 2-에톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-[메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐) 프로피온산 에틸 에스테르



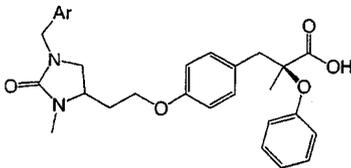
DMF 중의 α -히드록시 에스테르 (0.04 g, 0.08 mmol) 용액에 산화은 (0.28 g, 1.2 mmol) 및 요오드화에틸 (0.07 ml, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후에, 50 °C에서 16시간 동안 더 교반하였다. 이것을 여과하여 여액을 물로 세척하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 증발시키고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시키고, 크로마토그래피 하였다 (실리카겔; 헥산/EtOAc, 1:1 내지 0:1). 오일을 에틸 에스테르 (25 mg, 59%)로서 단리하였다. MS (ESI) m/z 537 (M+H)⁺. 이어서, 에스테르를 60 °C에서 메탄올 중의 5.0 N NaOH로 4시간 동안 가수분해시켰다. 진한 HCl로 산성화시키고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜 표제의 산을 수득하였다. MS (ESI) m/z 509 (M+H)⁺. 이런 종류의 다른 화합물은 동일한 방법 및 적절한 요오드화알킬을 사용하여 제조할 수 있다.

반응 2



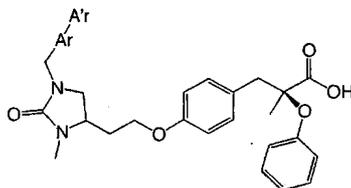
Ar' = 치환된 페닐, 3-피리디닐, 2-치환된-티에페닐.

일반적인 실시예 B:



0 °C, 질소 분위기 하에서 건조 DMF 2 ml 중의 2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 54 mg (0.13 mmol)의 혼합물에 NaH (0.253 mmol) 10 mg를 첨가하였다. 생성된 용액을 20분 동안 실온에 방치하였다. 이어서, 적절한 아릴 할라이드 0.26 mmol을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 방치하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 1 N HCl로 희석하였다. 이어서, 유기층을 1 N HCl (2 × 10 ml), 염수 (2 × 10 ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 에스테르를 플래시 크로마토그래피로 정제하고, 이후의 커플링 반응의 출발 물질로 사용하거나, 또는 가수분해하여 최종 화합물을 수득할 수 있었다: 가수분해하기 위해, 에스테르를 MeOH 2 ml 및 5 N NaOH 0.3 ml 중에 용해시키고, 혼합물을 50 °C로 2 시간 동안 가열하였다. 이어서, 유기 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 CH₂Cl₂ 및 1 N HCl 중에 용해시켰다. 수성층을 CH₂Cl₂ (2 × 10 ml)로 세척하였다. 유기층을 모아서 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조물질을 MS/LC 또는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물을 수득하였다.

일반적인 실시예 C: 스즈키 (Suzuki) 커플링



N₂ 퍼지된 밀봉 튜브 내의 1,4-디옥산 (2 ml) 중의 아릴 브로마이드 (또는 클로라이드) (0.07 mmol)에 아릴 보론산 (0.12 mmol), 세슘 플루오라이드 (0.18 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀) Pd (0) (0.007 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 이것을 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물로 쉐킷하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 60 °C에서 2시간 동안 메탄올 중의 5.0 N NaOH로 가수분해시켰다. 이것을 산성화시키고, EtOAc로 추출하고, 조질의 산을 크로마토그래피하였다 (실리카겔; EtOAc/MeOH, 10:0 내지 10:1).

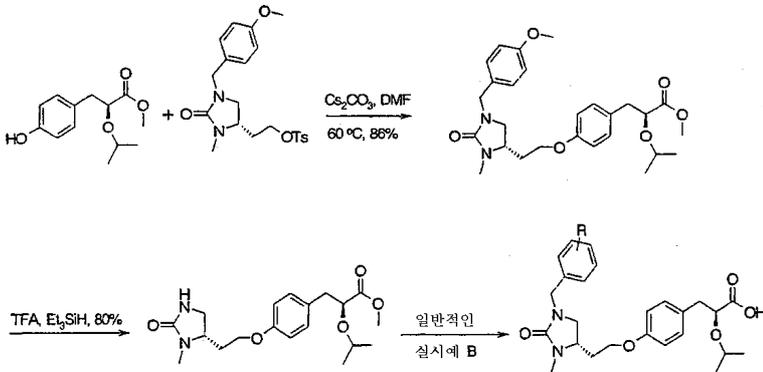
일반적인 실시예 D: 버크왈드 (Buchwald) 커플링

일반적인 절차:

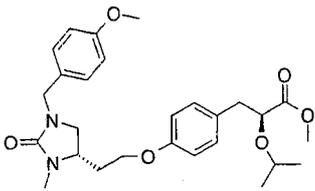
페닐 브로마이드 (0.04 g, 0.067 mmol), 페놀 (12 mg, 0.13 mmol), Cs₂CO₃ (33 mg, 0.1 mmol), (CuOTf)₂·PhH (2 mg), 에틸 아세테이트 (0.0033 mmol, 5.0 mol%) 및 톨루엔을 질소로 퍼지된 밀봉 튜브에 첨가하였다. 혼합물을 LC-MS에 의

해 측정하여 페닐 브로마이드가 소모될 때까지 100 °C에서 가열하였다. 이것을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜 조생성물을 수득하였다. 이어서, 조질의 에스테르를 60 °C에서 2시간 동안 MeOH 중의 5.0 N NaOH로 가수분해하였다. 이것을 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 농축시키고 크로마토그래피하여 (실리카겔; EtOAc/MeOH, 10:0 내지 10:1) 순수한 산을 수득하였다.

반응 4



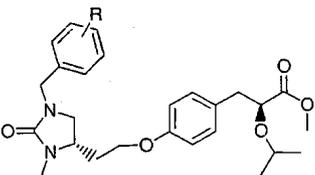
2-이소프로폭시-3-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르



3-(4-히드록시-페닐)-2-이소프로폭시-프로피온산 메틸 에스테르 (1.7 g, 7.3 mmol), 톨루엔-4-술폰산 2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르 (3.4 g, 8.0 mmol) 및 Cs₂CO₃ (3.6 g, 11 mmol)를 DMF 10 ml 중에 배합하고 55 °C에서 18시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후에, 혼합물을 물 100 ml로 희석하고 에틸 아세테이트 3 × 20 ml로 추출하였다. 유기물을 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 7/3 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제의 화합물 3.0 g (86%)을 수득하였다. NMR

일반적인 실시예 E:

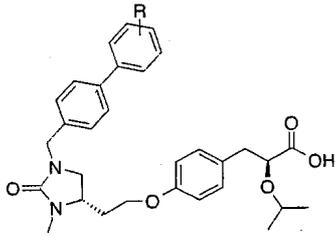
3-(4-[2-(1-치환된 벤질-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-2-이소프로폭시-프로피온산 메틸 에스테르



2-이소프로폭시-3-(4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르 및 적절한 벤질 할라이드를 사용하여 일반적인 실시예 B와 같이 제조하였다. 생성된 에스테르를 플래시 크로마토그래피로 정제하고, 이후의 커플링 반응의 출발 물질로 사용하거나, 또는 가수분해하여 최종 화합물을 수득할 수 있었다: 가수분해하기 위해, 에스테르를 MeOH 2 ml 및 5 N NaOH 0.3 ml 중에 용해시키고, 혼합물을 50 °C로 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 유기 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 CH₂Cl₂ 및 1 N HCl 중에 용해시켰다. 수성층을 CH₂Cl₂ (2 × 10 ml)로 세척하였다. 유기층을 모아서 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조물질을 MS/LC 또는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물을 수득하였다.

일반적인 실시예 F:

3-(4-[2-(1-치환-비페닐-4-일)메틸-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시]-페닐)-2-이소프로폭시-프로피온산



3-(4-{2-[1-(4-브로모-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-이소프로폭시-프로피온산 메틸 에스테르와 적절한 보론산을 커플링시킨 후에 카르복실산으로 가수분해하여, 일반적인 실시예 C와 같이 제조하였다.

본원에 제공된 실시예들은 본원에 청구된 본 발명의 예시이고 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하려는 의도가 아니다.

실시예

기기 분석

적외선 스펙트럼은 퍼킨 엘머 (Perkin Elmer) 781 분광측정계로 기록하였다. ¹H NMR 스펙트럼은 상온에서 바리안 (Varian) 400 MHz 분광측정계로 기록하였다. 데이터를 하기와 같이 보고하였다: δ 스케일 상에서 내부 표준 테트라메틸실란으로부터의 화학적 이동 (ppm 단위), 다중도 (b = 브로드 (broad), s = 단일선, d = 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, qn = 오중선 및 m = 다중선), 적분, 커플링 상수 (Hz) 및 할당. ¹³C NMR은 상온에서 바리안 400 MHz 분광측정계로 기록하였다. 화학적 이동은, 용매 공명을 내부 표준 (77.0 ppm의 CDCl₃ 및 39.5 ppm의 DMSO-d₆)으로 하여 δ 스케일 상에서 테트라메틸실란으로부터 ppm 단위로 보고하였다. 연소 분석은 일라이 릴리 앤드 캄파니 마이크로애널리티칼 래버러토리 (Eli Lilly and Company Microanalytical Laboratory)에 의해 실시되었다. 고해상도 질량 스펙트럼은 VG ZAB 3F 또는 VG 70 SE 분광측정계로 얻었다. 박층 크로마토그래피 분석은 EM 시약 0.25 mm 실리카겔 60-F 플레이트 상에서 실시하였다. UV 광으로 가시화시켰다.

제조예

제조예 1

톨루엔-4-술폰산 2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르의 제조

단계 A

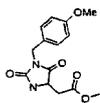
(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일)-아세트산 메틸 에스테르



MeOH (210 ml) 중의 5-히단토인 아세트산 (20.57 g, 0.130 mol)을 진한 H₂SO₄ (7 ml)로 처리하고 N₂ 하에서 2.5시간 동안 환류가열하였다. 생성된 투명한 용액을 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하여 수득한 오일을 물 (65 ml)로 희석하고 EtOAc로 4회 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄) 용매를 진공에서 제거하여 (2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일)-아세트산 메틸 에스테르 19.81 g (88%)을 수득하였다. MS (ES+) C₆H₉N₂O₄에 대한 계산치 (M+1) 173. 실측치 m/z 173 (100%). ¹H NMR.

단계 B

[1-(4-메톡시-벤질)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일]-아세트산 메틸 에스테르

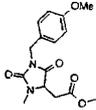


0 °C에서, DMF (500 ml) 중의 (2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일)-아세트산 메틸 에스테르 (26.6 g, 0.155 mol) 용액을 4-메톡시벤질 클로라이드 (26.6 g, 0.170 mol), MgSO₄ (18.6 g, 0.154 mol) 및 이어서 325 메쉬 K₂CO₃ (42.71 g, 0.309 mol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 하에서 실온으로 가온한 후에, 45 °C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과한 후에, 1 N HCl 수용액 (200 ml)을 여액에 첨가하였다. 여액을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 건조시켰다

(MgSO₄). 용매를 진공에서 제거하여 조생성물 11.43 g을 수득하고, 3:1 내지 1:1의 헥산:아세톤 구배를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 [1-(4-메톡시-벤질)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일]-아세트산 메틸 에스테르 9.81 g (22%)을 수득하였다. MS (ES+) C₁₄H₁₇N₂O₅에 대한 계산치 (M+ 1) 293. 실측치 m/z 293 (100%). ¹H NMR.

단계 C

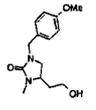
[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일]-아세트산 메틸 에스테르



0 °C의 DMF (30 ml) 중의 화합물 [1-(4-메톡시-벤질)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일]-아세트산 메틸 에스테르 (9.84 g, 33.7 mmol)의 용액을 수소화나트륨 (60% 분산, 1.37 g, 34.3 mmol)으로 처리하고, 실온으로 가온하고, N₂ 하에서 20 분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 0 °C로 냉각시킨 후에, 요오드화메틸 (6.16 g, 43.4 mmol)로 처리한 후에, 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응을 1 N HCl 수용액 (60 ml)으로 켄칭한 후에, EtOAc 및 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 조생성물을 수득하고, 3:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 [1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일]-아세트산 메틸 에스테르 7.46 g (85%)을 수득하였다. MS (ES+) C₁₅H₁₉N₂O₅에 대한 계산치 (M+ 1) 307. 실측치 m/z 307 (100%). ¹H NMR.

단계 D

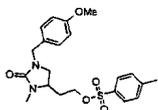
4-(2-히드록시-에틸)-1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-이미다졸리딘-2-온



메탄올 (100 ml) 중의 [1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일]-아세트산 메틸 에스테르 (7.45 g, 24.3 mmol) 용액을 5 N NaOH 수용액 (49 ml)으로 처리하고, 1시간 동안 환류가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 1 N HCl 수용액 (300 ml)으로 산성화시키고 EtOAc 및 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 산 7.73 g (100%)을 수득하고, 정제하지 않고 사용하였다. THF (100 ml) 중의 조질의 산 (7.73 g, 24.3 mmol로 가정) 용액에 THF (146 ml, 0.145 mol) 중의 1 M 보란-THF 복합체 용액을 적가 처리한 후에, 실온 및 N₂ 하에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 메탄올 (100 ml)로 켄칭하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 2:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 4-(2-히드록시-에틸)-1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-이미다졸리딘-2-온 4.76 g (74%)을 수득하였다. MS (ES+) C₁₄H₂₁N₂O₃에 대한 계산치 (M+ 1) 265. 실측치 m/z 265 (100%). ¹H NMR.

단계 E

톨루엔-4-술폰산 2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르

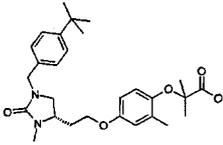


CH₂Cl₂ (200 ml) 중의 4-(2-히드록시-에틸)-1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-이미다졸리딘-2-온 (4.75 g, 18.0 mmol), 피리딘 (4.98 g, 62.9 mmol) 및 4-디메틸 아미노 피리딘 (0.66 g, 5.40 mmol) 용액을 p-톨루엔술폰산 무수물 (9.38 g, 28.7 mmol)로 처리하고, 반응물을 실온 및 N₂ 하에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl 수용액 (140 ml)으로 세척하고, 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 3:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 톨루엔-4-술폰산 2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르 6.93 g (92%)를 수득하였다. MS (ES+) C₂₁H₂₇N₂O₅S에 대한 계산치 (M+ 1) 419. 실측치 m/z 419 (100%). ¹H NMR.

예시된 화합물

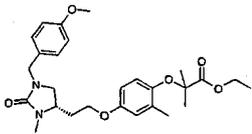
실시예 1

2-(4-{2-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산



단계 A

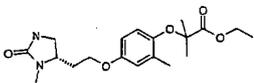
2-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르



무수 DMF (2.0 ml) 중의 톨루엔-4-술폰산 2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르 (0.100 g, 0.239 mmol) 및 2-(4-히드록시-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (0.063 g, 0.262 mmol)의 혼합물에 탄산세슘 (0.093 g, 0.287 mmol)을 첨가하였다. 65 °C에서 약 16시간 동안 가열한 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (5 ml)와 1.0 N HCl 수용액 (5 ml) 사이에 분배하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (2 × 5 ml)로 더 추출하였다. 유기층을 모아서 염수 (3 × 5 ml)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 실리카겔 (0 내지 40% 아세톤/헥산)을 사용하는 크로마토그래피로 무색 오일 (0.107 g, 91%)을 제조하였다. MS [EI+] 485 (M+ H)⁺.

단계 B

2-메틸-2-{2-메틸-4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페녹시}-프로피온산 에틸 에스테르



2-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (0.105 g, 0.217 mmol)를 TFA (8.0 ml) 중의 트리에틸실란 (0.064 g, 0.743 mmol)으로 실온에서 약 6시간 동안 처리하였다. 용매를 증발시킨 후에, 잔류물을 실리카겔 (0 내지 50% 아세톤/헥산)을 사용하여 정제하였다. 무색 오일 (0.041 g, 51%). MS [EI+] 365 (M+ H)⁺, 729 (2M+ H)⁺.

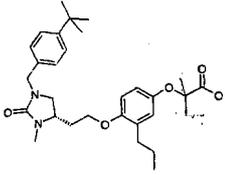
단계 C

2-(4-{2-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산

DMF (2.0 ml) 중의 2-메틸-2-{2-메틸-4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페녹시}-프로피온산 에틸 에스테르 (0.040 g, 0.110 mmol) 용액에 수소화나트륨 (미네랄 오일 중의 60%, 0.0066 g, 0.165 mmol)을 한번에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 후에, 4-tert-부틸-벤질 브로마이드 (0.030 ml, 0.165 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (5 ml)와 포화 NH₄Cl 수용액 (5 ml) 사이에 분배하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (2 × 5 ml)로 더 추출하였다. 유기층을 모아서 염수 (3 × 5 ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조생성물을 실리카겔 (0 내지 40% 아세톤/헥산)로 정제하였다. 상기 수득한 에틸 에스테르를 MeOH (2 ml)/5.0 N NaOH (1 ml)의 혼합물로 실온에서 밤새 처리한 후에, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 물 (2 ml)로 희석하고, 0 °C로 냉각시키고, 진한 HCl을 적가하여 pH = 2로 산성화시켰다. 수성 현탁액을 캄 엘루트 (Chem elut) 1005 튜브에 로딩하여 DCM (50 ml)으로 용출하였다. 메틸렌 클로라이드를 증발시켜 무색 오일로서 표제의 화합물 (0.022 g, 42%)을 수득하였다. MS [EI+] 483 (M+ H)⁺, [EI-] 481 (M-H)⁻.

실시예 2

2-(4-{2-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-3-프로필-페녹시)-2-메틸-프로피온산



단계 A

2-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-3-프로필-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르

톨루엔-4-술폰산 2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르 (0.200 g, 0.478 mmol) 및 2-(4-히드록시-3-프로필-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (0.140 g, 0.526 mmol)를 사용하여, 실시예 1의 단계 A의 절차에 따라 무색 오일로서 표제의 화합물 (0.122 g, 50%)을 제조하였다. MS [EI+] 513 (M+ H)⁺.

단계 B

2-메틸-2-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-3-프로필-페녹시}-프로피온산 에틸 에스테르

2-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-3-프로필-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (0.120 g, 0.234 mmol)를 사용하여, 실시예 1의 단계 B의 절차에 따라 무색 오일로서 표제의 화합물 (0.054 g, 57%)을 제조하였다. MS [EI+] 393 (M+ H)⁺, 785 (2M+ H)⁺.

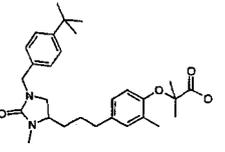
단계 C

2-(4-{2-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-3-프로필-페녹시)-2-메틸-프로피온산

2-메틸-2-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-3-프로필-페녹시}-프로피온산 에틸 에스테르 (0.054 g, 0.138 mmol)를 사용하여, 실시예 1의 단계 B의 절차에 따라 무색 오일로서 표제의 화합물 (0.051 g, 72%)을 제조하였다. MS [EI+] 511 (M+ H)⁺, [EI-] 509 (M- H)⁻.

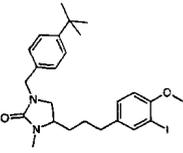
실시예 3

2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산



단계 A

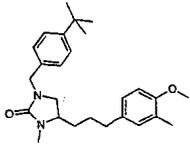
1-(4-tert-부틸-벤질)-4-[3-(3-요오도-4-메톡시-페닐)-프로필]-3-메틸-이미다졸리딘-2-온



에탄올 (15 ml) 중의 1-(4-tert-부틸-벤질)-4-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-3-메틸-이미다졸리딘-2-온 (0.630 g, 1.60 mmol) 용액에 요오드 (0.810 g, 3.20 mmol)에 이어서 황산은 (0.998 g, 3.20 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 침전물을 여과하여 제거하고, 용액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, hexan 중의 아세톤 0 내지 20% 구배 용출)로 정제하여 백색 발포성 고체를 수득하였다 (0.584 g, 70%). MS [EI+] 521 (M+ H)⁺.

단계 B

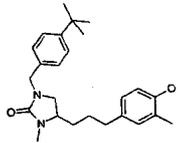
1-(4-tert-부틸-벤질)-4-[3-(4-메톡시-3-메틸-페닐)-프로필]-3-메틸-이미다졸리딘-2-온



디옥산 (6.0 ml) 중에서 1-(4-tert-부틸-벤질)-4-[3-(3-요오도-4-메톡시-페닐)-프로필]-3-메틸-이미다졸리딘-2-온 (0.300 g, 0.580 mmol), 메틸 보론산 (0.069 g, 1.16 mmol) 및 탄산세슘 (0.264 g, 1.74 mmol)을 혼합하였다. 질소로 15분 동안 버블링한 후에, 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센 팔라듐 (II) 클로라이드 (0.060 g, 0.015 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80 °C에서 4시간 동안 가열하였다. 용매를 회전증발기에서 제거하고, 조생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중의 아세톤 0 내지 20% 구배 용출)로 정제하여 황색 오일 (0.153 g, 65%)을 수득하였다. MS [EI+] 409 (M+H)⁺, 817 (M+H)⁺.

단계 C

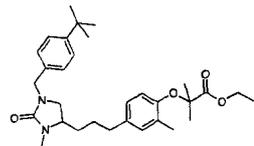
1-(4-tert-부틸-벤질)-4-[3-(4-히드록시-3-메틸-페닐)-프로필]-3-메틸-이미다졸리딘-2-온



-78 °C에서, DCM (2.0 ml) 중의 1-(4-tert-부틸-벤질)-4-[3-(4-메톡시-3-메틸-페닐)-프로필]-3-메틸-이미다졸리딘-2-온 (0.250 g, 0.612 mmol) 용액에 메틸렌 클로라이드 (2.0 ml) 중의 BBr₃ (0.230 ml, 2.44 mmol) 용액을 적가하였다. 반응물을 약 -78 °C에서 30분 동안 방치한 후에, 0 °C로 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 1:1 MeOH/DCM (20 ml)으로 켄칭하고, 0 °C에서 1시간 더 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (25 ml)과 물 (25 ml) 사이에 분배하고, 유기층을 분리하고, 염수 (3 × 25 ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중의 아세톤 0 내지 20% 구배 용출)로 정제하여 황색 오일 (0.126 g, 53%)을 수득하였다. MS [EI+] 395 (M+H)⁺, 789 (M+H)⁺, [EI-] 393 (M-H)⁻.

단계 D

2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르



1-(4-tert-부틸-벤질)-4-[3-(4-히드록시-3-메틸-페닐)-프로필]-3-메틸-이미다졸리딘-2-온 (0.060 g, 0.152 mmol)을 DMF (1.5 ml) 중에 용해시키고, 여기에 에틸 2-브로모이소부티레이트 (0.141 g, 0.760 mmol) 및 이어서 탄산 칼륨 (0.105 g, 0.760 mmol)을 첨가하였다. 50 °C에서 밤새 가열한 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 ml)로 희석하고, 물 (2 ml)로 세척하고, 분리한 유기층을 썸 엘루트 튜브에 통과시키고, 튜브를 추가의 DCM (50 ml)으로 세척하였다. 용매를 증발시킨 후에 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (헥산 중의 에틸 아세테이트 0 내지 40% 구배 용출)하여 오일 (0.068 g, 88%)을 수득하였다. MS [EI+] 510 (M+H)⁺.

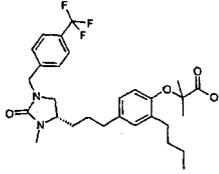
단계 E

2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산

2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (0.065 g, 0.128 mmol)를 3:1 MeOH/5.0 N NaOH (4 ml)로 실온에서 밤새 처리한 후에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 물 (2 ml)로 희석하고, 0 °C로 냉각시키고, 진한 HCl을 적가하여 pH = 2로 산성화시켰다. 수성 현탁액을 썸 엘루트 튜브에 로딩하고 DCM (50 ml)으로 용출하였다. 메틸렌 클로라이드를 증발시켜 오일로서 표제의 화합물 (0.060 g, 98%)을 수득하였다. MS [EI+] 481 (M+H)⁺, [EI-] 479 (M-H)⁻.

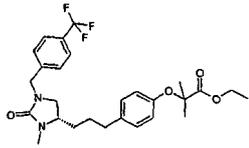
실시예 4

2-(2-부틸-4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산



단계 A

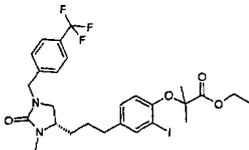
2-메틸-2-(4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-프로피온산 에틸 에스테르



4-[3-(4-히드록시-페닐)-프로필]-3-메틸-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-2-온 (0.445 g, 1.13 mmol) 을 사용하여, 실시예 3의 단계 D의 절차에 따라 오일로서 표제의 화합물 (0.464 g, 85%)을 제조하였다. MS [EI+] 507 (M+H)⁺.

단계 B

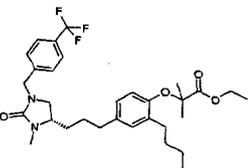
2-(2-요오도-4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르



2-메틸-2-(4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-프로피온산 에틸 에스테르 (0.460 g, 0.960 mmol)를 사용하여, 실시예 3의 단계 A의 절차에 따라 오일로서 표제의 화합물 (0.273 g, 48%)을 제조하였다. MS [EI+] 633 (M+H)⁺.

단계 C

2-(2-부틸-4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르



2-(2-요오도-4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (0.270 g, 0.430 mmol) 및 n-부틸 보론산 (0.218 g, 0.215 mmol)을 사용하여, 실시예 3의 단계 B의 절차에 따라 오일로서 표제의 화합물 (0.115 g, 48%)을 제조하였다. MS [EI+] 563 (M+H)⁺.

단계 D

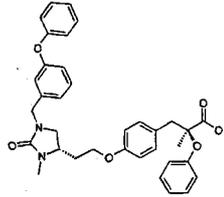
2-(2-부틸-4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산

2-(2-부틸-4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (0.110 g, 0.196 mmol)를 사용하여, 실시예 3의 단계 E의 절차에 따라 오일로서 표제의 화합물 (0.029 g, 28%)을 제조하였다. MS [EI+] 535 (M+ H)⁺, [EI-] 533 (M-H)⁻.

하기의 실시예에서는 실질적으로 상기 본원에 기재된 바와 같이 표제의 화합물을 제조하였다.

실시예 5

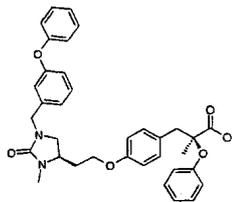
2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-페녹시-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산



수율 (0.135 g, 86%). MS [EI+] 581 (M+ H)⁺, [EI-] 579 (M-H)⁻

실시예 6

2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-페녹시-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산



수율 (0.192 g, 52%). MS [EI+] 581 (M+ H)⁺, [EI-] 579 (M-H)⁻

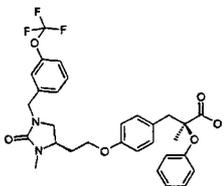
실시예 7

2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메톡시-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산

수율 (0.127 g, 35%). MS [EI+] 573 (M+ H)⁺, [EI-] 571 (M-H)⁻

실시예 8

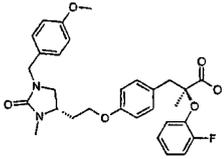
2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메톡시-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산



수율 (0.238 g, 63%). MS [EI+] 573 (M+ H)⁺, [EI-] 571 (M-H)⁻

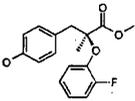
실시예 9

2-(2-플루오로-페녹시)-3-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산



단계 A

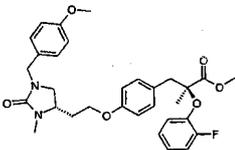
2-(2-(플루오로-페녹시)-3-(4-히드록시-페닐)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르



-78 °C에서 THF (40 ml) 중의 LDA (시클로헥산 중의 1.5 M, 33 ml, 49.5 mmol) 용액에 THF (100 ml) 중의 2-(2-플루오로-페녹시)-프로피온산 에틸 에스테르 (7.70 g, 36.3 mmol)의 용액을 적가하였다. -78 °C에서 30분 동안 교반한 후에, 반응 혼합물에 톨루엔-4-술폰산 4-요오도메틸-페닐 에스테르 (12.8 g, 33.0 mmol) 용액을 주입하였다. 반응물을 -78 °C에서 1시간 동안 교반한 후에, 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 반응물을 메탄올 (200 ml)의 존재 하에서 5.0 N NaOH (50 ml)로 처리하였다. 메탄올을 증발시킨 후에, 수용액을 진한 HCl로 pH = 1이 되도록 산성화시키고 에틸 아세테이트 (2 × 300 ml)로 추출하였다. 유기층을 모아서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (200 ml) 중에 용해시키고, 80 °C에서 진한 황산 (2 ml)으로 밤새 처리하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (500 ml)와 물 (500 ml) 사이에 분배하고, 유기층을 염수 (3 × 500 ml)로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 화합물을 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중의 에틸 아세테이트 0 내지 20% 구배 용출)로 정제하여 오일 (6.02 g, 60%)을 수득한 후에, 이것을 키랄 HPLC로 분별하여 오일 (2.30 g)로서 거울상이성질체를 수득하였다. MS [EI+] 322 (M+NH₄)⁺, [EI-] 303 (M-H)⁻.

단계 B

2-(2-(플루오로-페녹시)-3-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르



톨루엔-4-술폰산 2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르 (0.888 g, 2.12 mmol) 및 2-(2-플루오로-페녹시)-3-(4-히드록시-페닐)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르 (0.645 g, 2.12 mmol)를 사용하여, 실시예 1의 단계 A의 절차에 따라 오일로서 표제의 화합물 (0.95 g, 81%)을 제조하였다. MS [EI+] 551 (M+H)⁺.

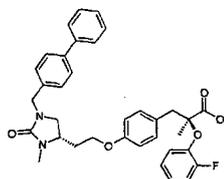
단계 C

2-(2-(플루오로-페녹시)-3-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산

2-(2-(플루오로-페녹시)-3-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르 (0.224 g, 0.406 mmol)를 사용하여, 실시예 3의 단계 E의 절차에 따라 백색 발포성 고체로서 표제의 화합물 (0.199 g, 91%)을 제조하였다. MS [EI+] 537 (M+H)⁺, [EI-] 535 (M-H)⁻.

실시예 10

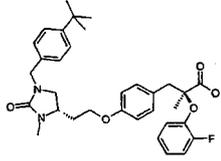
3-4-[2-(1-비페닐-4-일메틸-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산



실질적으로 상기 본원에 기재된 방법을 사용하여 백색 발포성 고체로서 표제의 화합물 (0.0858 g, 40%)을 제조하였다. MS [EI+] 583 (M+ H)⁺, [EI-] 581 (M-H)⁻.

실시예 11

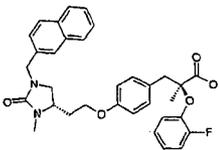
3-(4-{2-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-(2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산



실질적으로 상기 본원에 기재된 방법을 사용하여 백색 발포성 고체로서 표제의 화합물 (0.101 g, 77%)을 제조하였다. MS [EI+] 563 (M+ H)⁺, [EI-] 561 (M-H)⁻.

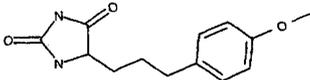
실시예 12

2-(2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-1-나프탈렌-2-일)메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산

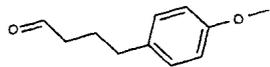


실질적으로 상기 본원에 기재된 방법을 사용하여 표제의 화합물 (0.0753 g, 58%)을 제조하였다. MS [EI+] 543 (M+ H)⁺, [EI-] 541 (M-H)⁻.

실시예 13

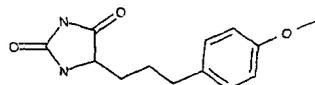


단계 A



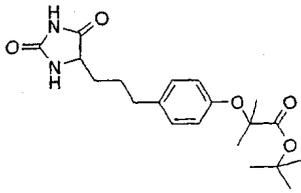
4-(4-메톡시페닐) 부탄올 (10.0 g, 0.055 mol)의 메틸렌 클로라이드 용액 (300 ml)을 0 °C로 냉각시키고 교반하였다. 클로로크롬산피리디늄 (17.8 g, 0.082 mol)을 용액에 서서히 첨가하여 교반하고, 건조 튜브에 넣고 밤새 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 염수로 세척한 후에, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 오일로서 조생성물을 수득하였다. 플래시 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 원하는 알데히드 (6.8 g)를 수득하였다. C₁₁H₁₄O₂ (Mw = 178.23); ¹H NMR

단계 B

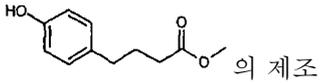


시아노화칼륨 (10.3 g, 0.158 mol) 및 탄산암모늄 (38.1 g, 0.396 mol)을 메탄올 (100 ml) 및 물 (100 ml) 중에서 배합하였다. 실시예 13, 단계 A의 생성물 (6.7 g, 0.038 mol)을 첨가하고, 반응물을 교반하면서 45 °C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 침전물을 여과하고, 물로 세척하였다. 수득된 고체를 THF 중에 용해시키고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 증발시켜 얻은 고체를 에틸 아세테이트:헥산 (50:50)으로 세척한 후에, 공기 건조시켜 원하는 히단토인 (16.6 g)을 수득하였다. C₁₃H₁₆N₂O₃ (Mw = 248.3); ¹H NMR

실시예 14

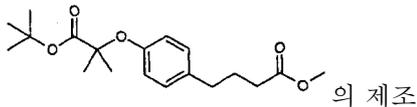


단계 A



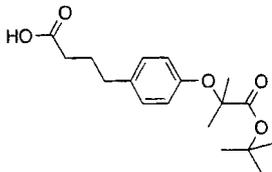
냉각시킨 (0 °C) CH₂Cl₂ (50 ml) 중의 붕소 트리브로마이드 (50 g, 200 mmol) 용액에 CH₂Cl₂ (100 ml) 중의 메틸 4-(4-메톡시페닐) 부티레이트 (15.5 g, 74.4 mmol) 용액을 1시간에 걸쳐 적가하였다. 0 °C에서 1시간 더 교반한 후에, 반응 혼합물을 냉각시키면서 1:1 CH₃OH:CH₂Cl₂ (120 ml)로 처리하고 상온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 얻은 오일을 에틸 아세테이트 (150 ml)와 물 (150 ml) 사이에 분배하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (2 × 50 ml)로 추출하고, 유기 추출물을 모아서 물 (50 ml), 염수 (50 ml)로 세척하고, 건조시킨 후에, 농축시켜 오일로서 원하는 페놀을 수득하였다. C₁₁H₁₄O₃ (Mw = 194.23); MS: m/z (M⁺ + 1) = 195

단계 B



단계 A의 페놀 (18.6 g, 96 mmol)을 DMF (300 ml) 중에 용해시키고, t-부틸 2-브로모이소부티레이트 (50 ml, 288 mmol), 분말화된 K₂CO₃ (53.0 g, 384 mmol) 및 MgSO₄ (1.6 g, 96 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 75 °C에서 밤새 가열하였다. 상온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물의 상청액을 1 N HCl 수용액 (300 ml)에 옮기고 디에틸 에테르 (3 × 150 ml)로 추출하였다. 상청액 분리하고 남은 고체를 디에틸 에테르로 수회 세척하였다. 디에틸 에테르 추출물과 세척물을 모아서 1 N HCl 수용액 (150 ml)으로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 암색의 오일을 수득하였다. 플래시 크로마토그래피 (구배 용출, 헥산에서 95:5 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 오일로서 원하는 에테르를 수득하였다. C₁₉H₂₈O₅ (Mw = 336.43); MS: m/z (M⁺ + 1) = 337

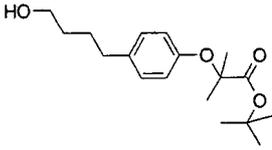
단계 C



단계 B에서 얻은 디에스테르 (10.7 g, 0.032 mol)를 디옥산 (100 ml)에 용해시킨 후에, LiOH (1.5 g, 0.063 mol)의 수용액 (50 ml)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했으며, 이 때 TLC 결과 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매가 대략 10 ml가 되도록 농축시킨 후에, 이것을 H₂O (200 ml)로 희석하고 에테르 (1 × 100 ml)로 세척하였다. 수성 추출물을 5 N HCl (25 ml)로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (2 × 150 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 원하는 카르복실산 (10.6 g, > 99%)을 수득하였다.

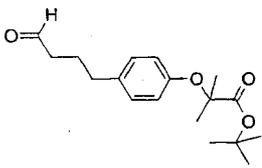
C₁₈H₂₆O₅ (MW = 322.40); 질량 분광 : (M+NH₄⁺) = 340.3,
(M-H) = 321.3

단계 D



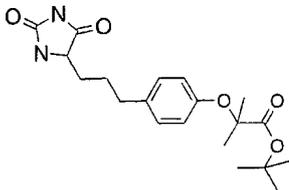
단계 C에서 얻은 카르복실산 (10 g, 0.031 mol)의 THF 용액 (100 ml)을 0 °C로 냉각시키고, 트리에틸아민 (5.6 ml, 0.040 mol) 및 이어서 에틸 클로로포르메이트 (3.8 ml, 0.040 mol)로 처리하였다. 굵은 (thick) 백색 침전물이 거의 즉시 생성되었다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반한 후에 혼합물을 여과하였다. 여액을 0 °C로 냉각시키고, 수소화붕소 나트륨 (3.5 g, 0.092 mol)으로 처리하였다. THF 중의 메탄올 (20 ml) 용액 (40 ml)을 30 내지 40분에 걸쳐 적가한 후에, 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 용액을 다시 0 °C로 냉각시키고, 1 N HCl (100 ml)을 첨가하여 조심스럽게 쉐킹하였다. 혼합물을 물 (400 ml)로 희석하고 CH₂Cl₂ (2 × 300 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조질의 오일을 플래시 크로마토그래피 (5:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 무색 오일로서 원하는 알콜 (8.69 g, 88%)을 얻었다.

단계 E



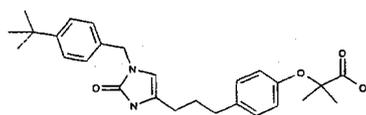
단계 D에서 얻은 알콜 (8.7 g, 0.028 mol)을 CH₂Cl₂ 중에 용해시키고, 0 °C로 냉각시켰다. 이 용액에 클로로크롬산피리디늄 (9.0 g, 0.042 mol)을 나누어 첨가한 후에, 혼합물을 실온으로 가온하였다. 이것을 밤새 교반한 후에, 셀라이트 (celite)를 사용하여 반응 혼합물을 여과하였다. 여액을 농축시키고, 생성된 조질의 오일을 크로마토그래피 (10:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 무색 오일로서 원하는 알데히드 (4.45 g, 52%)를 수득하였다.

단계 F

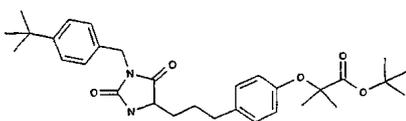


시안화칼륨 (1.1 g, 7.2 mmol) 및 탄산암모늄 (1.7 g, 18.0 mmol)을 메탄올 (15 ml) 및 물 (15 ml) 중에서 배합하였다. 단계 E에서 얻은 알데히드 (1.1 g, 3.6 mmol)를 첨가하고, 반응물을 교반하면서 50 °C로 가열하였다. 3시간 후에, 탄산암모늄 (1.7 g, 18.0 mmol)을 더 첨가하고, 생성된 혼합물을 50 °C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석한 후에, 에틸 아세테이트 (2 ×)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (구배: 10:1 내지 3:1 내지 3:2 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 원하는 히단토인 (0.9 g, 66%)을 수득하였다. C₂₀H₂₈N₂O₅ (Mw = 376.46); 질량 분광:(MH⁺ -t-부틸) = 321.2, (MH⁻) = 375.4

실시예 15

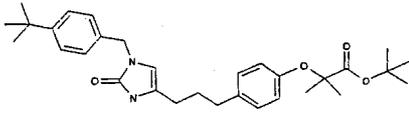


단계 A



실시예 14에서 얻은 히단토인 (1.0 g, 2.66 mmol) 및 4-(tert-부틸) 벤질 브로마이드 (0.63 ml, 2.93 mmol)를 DMF (20 ml) 중에서 함께 교반하였다. 탄산칼륨 (분말, 1.5 g, 10.64 mmol) 및 황산마그네슘 (0.5 g, 4.00 mmol)을 첨가하고 혼합

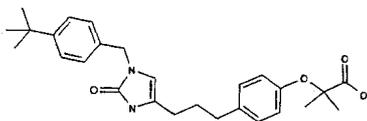
물을 상온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 조심스럽게 1 N 염산 (50 ml)에 첨가하고, 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 모아서 염수로 세척한 후에, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후에, 플래시 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 원하는 생성물 (1.05 g)을 수득하였다. $C_{31}H_{42}N_2O_5$ (MW = 522.7)



단계 B

실시에 15, 단계 A에서 얻은 히단토인 (0.15 g, 0.29 mmol)을 에탄올 중에서 교반하고, 수소화붕소나트륨 (0.11 g, 2.90 mmol)을 서서히 첨가하고, 혼합물을 상온, 건조 튜브 하에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물로 세척하고, 염수로 세척한 후에 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후에, 플래시 크로마토그래피 (에틸 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 원하는 생성물 (0.071 g)을 수득하였다. $C_{31}H_{42}N_2O_4$ (MW = 506.7)

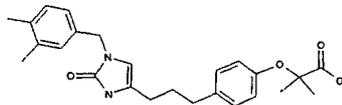
단계 C



실시에 15, 단계 B에서 얻은 생성물 (0.071 g, 0.14 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (0.1 ml, 1.3 mmol)을 건조 튜브 하의 메틸렌 클로라이드 (4 ml) 중에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시킨 후에, 플래시 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산)로 정제하여 원하는 생성물 (0.035 g)을 수득하였다.

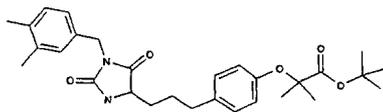
$C_{27}H_{34}N_2O_4$ (MW = 450.6); MS (M+, 451.3)

실시에 16



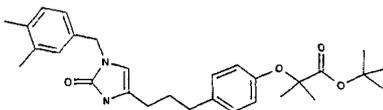
$C_{25}H_{30}N_2O_4$ (MW = 422.5); MS (M+, 423.3)

단계 A



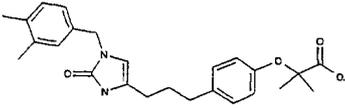
실시에 15, 단계 A의 절차에 따라, 실시에 14에서 얻은 히단토인 (1.0 g, 2.66 mmol) 및 3,4-디메틸벤질 클로라이드 (트랜스월드 (Transworld), 0.42 ml, 2.93 mol)로부터 생성물을 수득하였다. 이 반응물을 50 °C로 가열하여 반응을 완료시킴으로써 생성물 (0.550 g)을 수득하였다. $C_{29}H_{36}N_2O_5$ (MW = 494.6)

단계 B



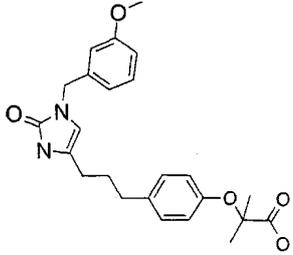
실시에 15, 단계 B의 절차에 따라, 실시에 16, 단계 A에서 얻은 알킬화 히단토인 (0.15 g, 0.3 mmol) 및 수소화붕소나트륨 (0.11 g, 3.00 mmol)을 사용하여 원하는 이미다졸론 (0.032 g)을 수득하였다. $C_{29}H_{36}N_2O_4$ (MW = 478.6)

단계 C



실시에 15, 단계 C의 절차에 따라, 단계 B에서 얻은 이미다졸론 (0.032 g, 0.066 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (0.1 ml)을 사용하여 원하는 생성물 (0.026 g)을 수득하였다. $C_{25}H_{30}N_2O_4$ (MW = 422.5); MS (M^+ , 423.3)

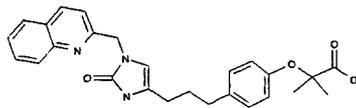
실시에 17



표제의 화합물을 실질적으로 본원에 상기 기재된 절차를 사용하여 제조하였다. 수율: 2 단계에 대해 26%.

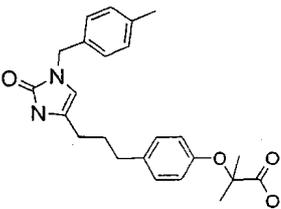
$C_{24}H_{28}N_2O_5$ (MW = 424.50); 질량 분광 : (MH^+) = 425.3

실시에 18



표제의 화합물을 실질적으로 본원에 상기 기재된 절차를 사용하여 제조하였다. $C_{26}H_{27}N_3O_4$ (MW = 445.5); MS (M^+ , 446.3)

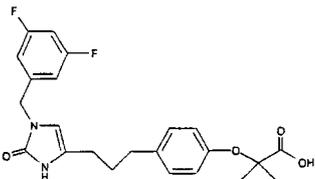
실시에 19



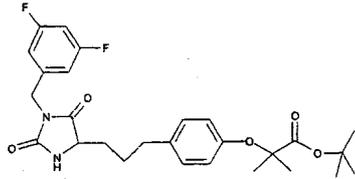
표제의 화합물을 실질적으로 본원에 상기 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

$C_{24}H_{28}N_2O_4$ (MW = 408.50); 질량 분광 : (MH^+) = 409.2

실시에 20



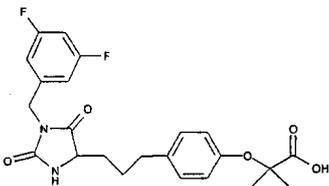
단계 A



실시예 14에서 얻은 히단토인 (0.500 g, 0.0013 mol)을 DMF 중에 용해시키고, 3,5-디플루오로 브로모벤젠 (0.189 g, 0.0015 mol) 및 분말 K_2CO_3 (0.718 g, 0.0052 mol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl에 붓고 에틸 아세테이트와 배합하였다. 유기층을 추출하고, 염수로 세척한 후에, 건조시키고, 농축시켰다. 조질의 물질을 플래시 크로마토그래피 (4:1 헥산:에틸 아세테이트, 1:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 투명한 오일로서 원하는 히단토인 (0.420 g, 64%)을 수득하였다.

$C_{27}H_{32}F_2N_2O_5$ (MW = 502.23); 질량 분광 (MH+) = 447.1

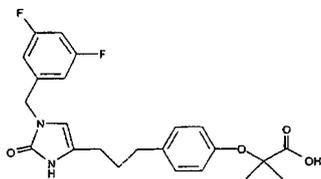
단계 B



단계 A에서 얻은 히단토인 (0.410 g, 0.00082 mol)을 메틸렌 클로라이드 (5 ml) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (0.315 ml, 0.0041 mol)으로 처리하고, 밤새 교반하였다. 용매를 농축시키고, 생성물을 진공건조시켰다.

$C_{23}H_{24}F_2N_2O_5$ (MW = 446.17); 질량 분광 (MH+) = 447.2

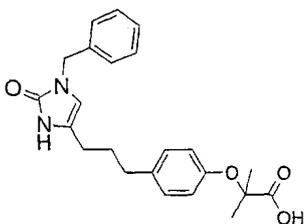
단계 C



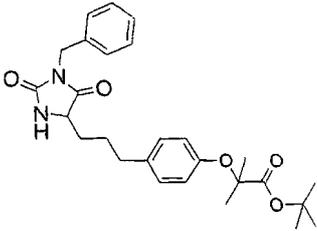
단계 B에서 얻은 산 (0.428 g, 0.00096 mol)을 에탄올 (20 ml) 중에 용해시키고, 수소화붕소나트륨 (0.363 g, 0.0096 mol)으로 처리하였다. 1시간 후에, 수소화붕소나트륨 (0.363 g)을 더 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 5 N HCl 50 ml를 첨가한 후에, 물 (50 ml)을 첨가하였다. 수용액을 에틸 아세테이트 (2 x, 50 ml)로 추출하였다. 유기층을 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 100%)로 정제하여 버건디색 (burgundy) 고체로서 원하는 산 (150 g, 36%)을 수득하였다.

$C_{23}H_{24}F_2N_2O_4$ (MW = 430.17); 질량 분광 (MH+) = 431.1

실시예 21



단계 A



실시에 14에서 얻은 히단토인 (455.2 mg, 1.21 mmol)의 DMF 용액 (20 ml)을 벤질 브로마이드 (160 μ l, 1.35 mmol), K_2CO_3 (0.44 g, 3.2 mmol) 및 $MgSO_4$ (0.48 g, 4.0 mmol)로 순서대로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물에 1 N HCl을 서서히 첨가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 \times 75 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 염수로 세척한 후에, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (2:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고체로서 원하는 알킬화 히단토인 (512.0 mg, 91%)을 수득하였다.

$C_{27}H_{34}N_2O_5$ (MW = 466.58); 질량 분광 : (MH^+ -t-부틸) = 411.1, (MH^+) = 465.3

단계 B

단계 A에서 얻은 에스테르 (495.5 mg, 1.06 mmol)의 CH_2Cl_2 용액 (15 ml)을 0 $^\circ C$ 로 냉각시키고 TFA (2 ml, 26 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 용매를 농축시켜 조질의 산을 수득하였다. 이것을 톨루엔 (3 \times 15 ml)으로부터 농축시켜 미량의 TFA를 제거한 후에, 생성물을 더 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

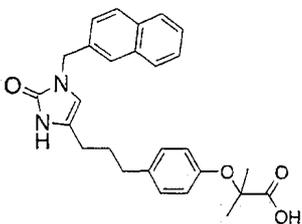
$C_{23}H_{26}N_2O_5$ (MW = 410.47); 질량 분광 : (MH^+) = 411.1, (MH^+) = 409.2

단계 C

단계 B에서 얻은 히단토인을 에탄올 (20 ml) 중에 용해시키고, $NaBH_4$ (400 mg, 10.5 mmol)로 처리하였다. 3시간 후에 반응 혼합물에 추가의 $NaBH_4$ (200 mg, 4.8 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 $NaBH_4$ (370 mg, 9.7 mmol)를 더 첨가하고 약 2일 동안 더 교반하였다. 5 N HCl을 조심스럽게 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후에, H_2O 로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (구배: CH_2Cl_2 100% 내지 CH_2Cl_2 중의 메탄올 5%)로 정제하여 유리상 고체로서 원하는 이미다졸론 (93.2 mg, 2 단계에 대해 22%)을 수득하였다.

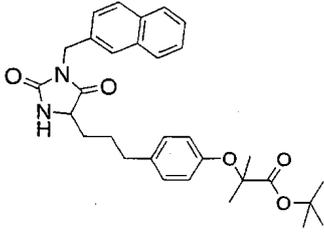
$C_{23}H_{26}N_2O_4$ (MW = 394.47); 질량 분광 : (MH^+) = 395.1, (MH^+) = 393.2

실시에 22



단계 A

상응하는 히단토인은 실질적으로 상기 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.



수율: 84%.

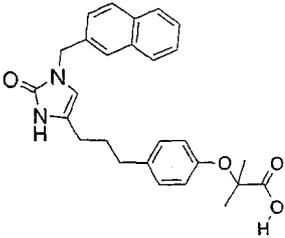
$C_{31}H_{36}N_2O_5$ (MW = 516.64); 질량 분광 : $(MH^+ - t\text{-butyl}) = 461.2$, $(MH^+) = 515.4$

단계 B

단계 A에서 얻은 에스테르 (387.8 mg, 0.751 mmol)의 CH_2Cl_2 용액 (15 ml)을 0 °C로 냉각시키고, TFA (2 ml, 26 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 용매를 농축시켜 조질의 산을 수득하였다. 이것을 톨루엔 (3 × 15 ml)으로부터 농축시켜 미량의 TFA를 제거한 후에, 생성물을 더 정제하지 않고 이후의 반응에 사용하였다.

$C_{27}H_{28}N_2O_5$ (MW = 460.53); 질량 분광 : $(MH^+) = 461.2$,
 $(MH^+) = 459.3$

단계 C

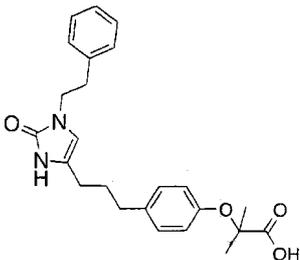


단계 B에서 얻은 히단토인을 에탄올:THF (2:1, 30 ml) 중에 용해시키고, $NaBH_4$ (313 mg, 8.2 mmol)로 처리하였다. 3시간 후에 반응 혼합물에 추가의 $NaBH_4$ (180 mg, 4.7 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 5 N HCl을 조심스럽게 첨가하여 반응을 킨칭하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후에, H_2O (75 ml)로 희석하고 에틸 아세테이트 (2 × 75 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (구배: CH_2Cl_2 100% 내지 CH_2Cl_2 중의 메탄올 5%)로 정제하여 백색 발포체로서 원하는 이미다졸론 (109.0 mg, 2 단계에 대해 33%)을 수득하였다.

$C_{27}H_{28}N_2O_4$ (MW = 444.54); 질량 분광 : $(MH^+) = 445.2$,
 $(MH^+) = 443.1$

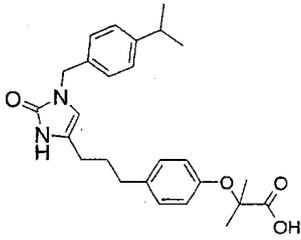
하기 실시예는 실질적으로 상기 본원에 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

실시예 23



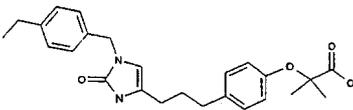
$C_{24}H_{28}N_2O_4$ (MW = 408.50); 질량 분광 : $(MH^+) = 409.2$,
 $(MH^+) = 407.1$

실시예 24

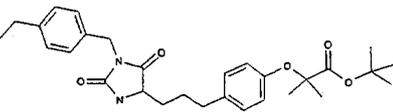


$C_{26}H_{32}N_2O_4$ (MW = 436.56); 질량 분광 : $(MH^+) = 437.2$,
 $(MH^-) = 435.1$

실시예 25



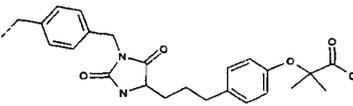
단계 A



실시예 15, 단계 A의 절차에 따라, 실시예 14 에서 얻은 히단토인 (0.5 g, 1.33 mmol) 및 4-에틸벤질 클로라이드 (알드리치, 0.2 ml, 1.46 mol)를 사용하여 생성물을 수득하였다. 이 반응물을 45 °C로 가열하여 반응을 완료시키고, 정제하여, 생성물 (0.41 g)을 수득하였다.

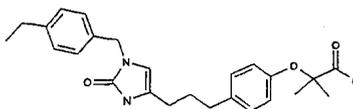
$C_{29}H_{38}N_2O_5$ (MW = 494.6); MS (M^+ , 495.3, $M+18$, 512.3)

단계 B



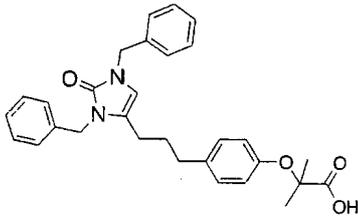
실시예 25, 단계 A에서 얻은 생성물 (0.4 g, 0.8 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (알드리치, 2 ml)을 메틸렌 클로라이드 (10 ml) 중에서 건조 튜브하에 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 수득된 잔류물을 진공에 두어 원하는 카르복실산 (0.36 g)을 수득하였다. $C_{25}H_{30}N_2O_5$ (MW = 438.5); MS (M^- , 437.1)

단계 C

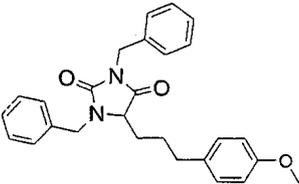


실시예 25, 단계 B에서 얻은 생성물 (0.33 g, 0.75 mmol)을 에탄올 (30 ml) 중에서 교반하고, 수소화붕소나트륨 (0.28 g, 7.5 mmol)을 서서히 첨가하였다. 밤새 교반한 후에, 5 N 염산 (5 ml)을 서서히 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 물 (50 ml)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 모아서 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후에, 플래시 크로마토그래피 (메틸렌 클로라이드:메탄올)로 정제하여 원하는 생성물 (0.120 g)을 수득하였다. $C_{25}H_{30}N_2O_4$ (MW = 422.5); MS (M^+ , 423.3, M^- , 421.1)

실시예 26



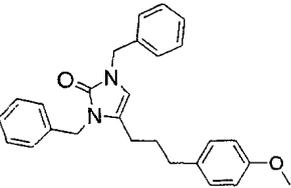
단계 A



실시예 13에서 얻은 히단토인 (1.5 g, 6.0 mmol)의 DMF 용액 (75 ml)을 벤질 브로마이드 (1.8 ml, 15 mmol), K_2CO_3 (3.7 g, 27 mmol) 및 $MgSO_4$ (4.2 g, 35 mmol)의 순서로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 1 N HCl (100 ml)을 서서히 첨가하여 반응을 켜쳤다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2×100 ml). 유기 추출물을 모아서 염수로 세척한 후에, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (5:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 무색 오일로서 원하는 알킬화 히단토인 (1.33 g, 52%)을 수득하였다.

$C_{27}H_{28}N_2O_3$ (MW = 428.21); 질량 분광 : $(MH^+) = 429.2$

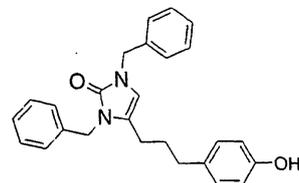
단계 B



0 °C, N_2 하에서 THF (10 ml) 중의 LAH (122 mg, 3.2 mmol)의 슬러리에 THF (10 ml) 중의 단계 A에서 얻은 히단토인 (1.02 g, 2.38 mmol)의 용액을 첨가하였다. 10분 후에, THF (2 ml) 중의 5 N HCl (4 ml)을 첨가하여 반응을 켜치고, 30 분 동안 교반한 후에, H_2O (75 ml)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2×75 ml). 유기 추출물을 모아서 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (구배: 5:1 내지 1:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 무색 오일로서 원하는 이미다졸론 (0.873 g, 89%)을 수득하였다.

$C_{27}H_{28}N_2O_2$ (MW = 412.54); 질량 분광 : $(MH^+) = 413.1$

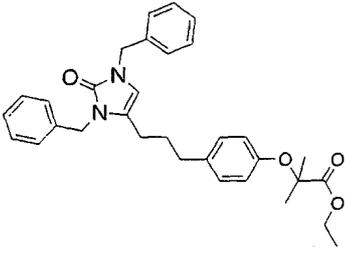
단계 C



단계 B에서 얻은 이미다졸론 (0.81 g, 2.0 mmol)을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, N_2 분위기 하에서 0 °C로 냉각시켰다. 여기에 CH_2Cl_2 (15 ml) 중의 BBr_3 (600 μ l, 6.3 mmol) 용액을 적가한 후에, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 1시간 후에, 다시 용액을 0 °C로 냉각시키고, CH_2Cl_2 (50 ml) 중의 메탄올 (10 ml) 용액을 서서히 첨가하여 반응을 켜쳤다. 생성된 혼합물을 H_2O (150 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 발포체상 고체로서 원하는 페놀 (0.78 g, 98%)을 수득하였다.

$C_{26}H_{26}N_2O_2$ (MW = 398.51); 질량 분광 : $(MH^+) = 399.2$,
 $(MH^-) = 397.3$

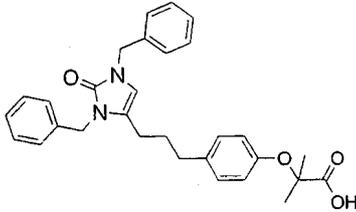
단계 D



단계 C에서 얻은 페놀 (0.78 g, 1.9 mmol)의 에탄올 용액 (40 ml)을 에틸 2-브로모이소부티레이트 (1.5 ml, 10.2 mmol), K_2CO_3 (1.4 g, 10.1 mmol) 및 $MgSO_4$ (1.2 g, 10 mmol)의 순서로 처리하였다. 생성된 혼합물을 50 °C로 2일 동안 가열하였다. 1 N HCl (15 ml)을 서서히 첨가하여 반응을 퀸칭한 후에, 0.5 N HCl (100 ml)에 부었다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 × 70 ml). 유기 추출물을 모아서 세척한 후에, 건조시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (구배: 3:1 내지 1:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 미황색 오일로서 원하는 에스테르 (0.79 g, 81%)를 수득하였다.

$C_{32}H_{36}N_2O_4$ (MW = 512.65); 질량 분광 : $(MH^+) = 513.3$

단계 E

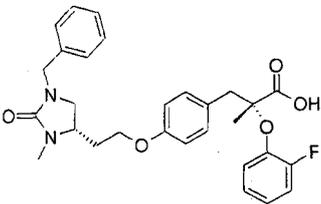


단계 D에서 얻은 에스테르 (0.741, 1.45 mmol)의 디옥산 용액 (15 ml)을 LiOH (120.4 mg, 5.0 mmol)의 수용액 (5 ml)으로 처리하였다. 밤새 교반한 후에, 용매를 농축시키고, 생성된 오일을 H_2O (70 ml)로 희석하고, Et_2O (70 ml)로 추출하였다. 수성 추출물을 1 N HCl로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (2 × 70 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 미황색 발포체상 고체로서 원하는 카르복실산 (0.601 g, 86%)을 수득하였다.

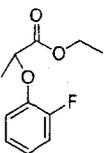
$C_{30}H_{32}N_2O_4$ (MW = 484.60); 질량 분광 : $(MH^+) = 485.3$,
 $(MH^-) = 483.3$

실시예 27

3-{4-[2-(1-벤질-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산



단계 A



2-(2-플루오로-페녹시)-프로피온산 에틸 에스테르: 실온, N_2 분위기 하에서 탄산세슘 (65.69 g, 201.61 mmol)을 무수 DMF (300 ml) 중의 2-플루오로페놀 (9 ml, 100.84 mmol, d = 1.256)의 용액에 첨가하였다. 5분 후에, 에틸 2-브로모프

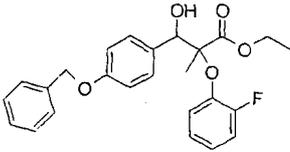
로피오네이트 (13.1 ml, 100.84 mmol, d = 1.394)를 신속히 적가하고, 생성된 혼합물을 90 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 희석한 후에, 1 N HCl로 2회 추출하고, 물로 2회 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 중의 에테르 25%) 표제의 화합물 (20.14 g, 94%)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.07-6.96

(m 2H), 6.93-6.87 (m, 2H), 4.73, 4.71 (ABq, 1H, J = 6.7 Hz) ..4.21-4.15 (m, 2H), 1.61 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.21 (t, 3H, J = 6.7 Hz). MS [EI+] 507 (M+H)⁺.

헥산 중의 아세톤 20%에서 R_f = 0.39.

단계 B



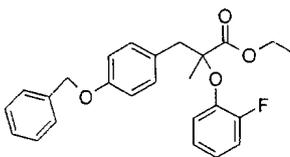
3-(4-벤질옥시-페닐)-2-(2-플루오로-페녹시)-3-히드록시-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르: 무수 THF (150 ml) 중의 LDA (49.6 ml, 99.15 mmol, 시클로헥산 중의 2 M)의 용액을 드라이 아이스/아세톤 조에서 -78 °C로 냉각시키고, N₂ 분위기 하에서 또한 -78 °C로 냉각시킨 무수 THF (150 ml) 중의 2-(2-플루오로-페녹시)-프로피온산 에틸 에스테르의 용액에 첨가하였다. 5분 후에, 4-벤질옥시벤즈알데히드 (10.52 g, 99.15 mmol)를 한번에 첨가하였다. 1분 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 아세트산 (9.5 ml, 165.3 mmol, d = 1.049) 및 포화 NH₄Cl 수용액 (100 ml)으로 켄칭하였다. 2상 혼합물을 실온으로 가온하고, 디에틸 에테르 (1 l)로 희석하였다. 유기층을 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (20% 헥산 중의 아세톤) 3-(4-벤질옥시-페닐)-2-(2-플루오로-페녹시)-3-히드록시-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (16.21 g, 69%)의 부분입체 이성질체의 혼합물을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.33 (m,

7H), 7.09-6.95 (m, 6H), 5.07 (s, 2H), 4.21-4.17 (m, 2H), 3.10 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 1.39 (s, 3H), 1.20 (t, 3H, J = 6.1 Hz)

헥산 중의 아세톤 25%에서 R_f = 0.06

단계 C



3-(4-벤질옥시-페닐)-2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르:

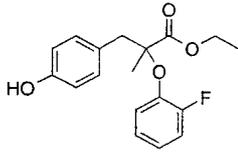
붕소 트리플루오라이드 에테레이트 (21.62 ml, 171.85 mmol, d = 1.128)를 0 °C의 무수 CH₂Cl₂ (150 ml) 중의 3-(4-벤질옥시-페닐)-2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (16.21 g, 38.19 mmol) 및 트리에틸실란 (27.45 ml, 171.85 mmol, d = 0.728)의 용액에 신속히 적가하였다. 혼합물을 90분 동안 교반하고, 서서히 상온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액으로 켄칭하고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고, 진공에서 농축시키고, 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 중의 아세톤 20%) 표제의 화합물 (12.8 g, 82%)을 수득하였다.

¹H

NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.46 (d, 2H, J = 6.7 Hz), 7.42 (d, 2H, J = 6.7 Hz), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.26 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.01-6.93 (m, 5H), 4.23 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.31, 3.21 (ABq, 2H, J = 13.4 Hz), 1.45 (s, 3H), 1.26 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

헥산 중의 아세톤 20%에서 $R_f = 0.25$

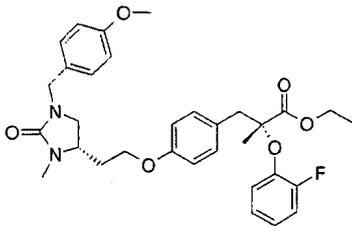
단계 D



2-(2-플루오로-페녹시)-3-(4-히드록시-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르: 3-(4-벤질옥시-페닐)-2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (12.8 g, 31.34 mmol)를 에탄올 (500 ml) 중에 용해시키고, 탄소 상의 10% 팔라듐 (6.0 g)로 처리하고, 수소 분위기 하에서 90분 동안 교반하였다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켜 2-(2-플루오로-페녹시)-3-(4-히드록시-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (9.65 g, 97%)를 수득하였다. 키랄 크로마토그래피 (컬럼 OJ, 헵탄 중의 IPA 40%, 1 ml/분, 240 nm UV)로 표제의 화합물을 분리하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.13 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.98-6.88 (m, 3H), 6.74 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 6.05 (s, 1H), 4.20 (q, 2H, $J = 6.9$ Hz), 3.24, 3.16 (ABq, 2H, $J = 13.4$ Hz), 1.39 (s, 3H), 1.23 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz).

단계 E

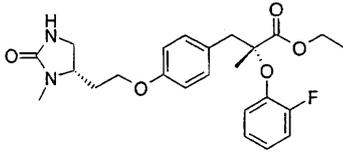


2-(2-플루오로-페녹시)-3-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르: 탄산세슘 (8.23 g, 25.3 mmol)을 DMF (30 ml) 중의 2-(2-플루오로-페녹시)-3-(4-히드록시-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (2.68 g, 8.43 mmol) 및 톨루엔-4-술폰산 2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르 (3.88 g, 9.27 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 65 °C, 질소 분위기 하에서 18시간 동안 교반한 후에, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 1 N HCl, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 진공에서 농축시키고, 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 중의 아세톤 17%) 표제의 화합물 (4.4 g, 93%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ 400MHz, CDCl_3): δ 7.19-7.15 (m, 4H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.97-6.87 (m, 3H), 6.83 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.74 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 4.31, 4.27 (ABq, 2H, $J = 14.8$ Hz), 4.21, 4.17 (ABq, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.96-3.92 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.33 (t, 1H, $J = 8.6$ Hz), 3.25, 3.13 (ABq, 2H, $J = 13.8$ Hz), 2.994-2.83 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.22 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). MS [EI+] 565 (M+H)⁺.

헥산 중의 아세톤 50%에서 $R_f = 0.56$.

단계 F



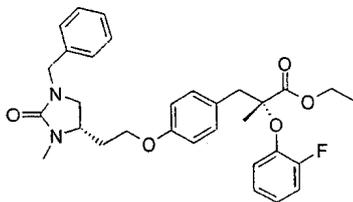
2-(2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-프로피온산 에틸 에스테르: 트리플루오로아세트산 (70 ml)을 트리에틸실란 (2.5 ml, 15.73 mmol, d = 0.728) 및 2-(2-플루오로-페녹시)-3-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (4.44 g, 7.86 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 후에, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석한 후에, 포화 탄산나트륨 수용액, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시켜 표제의 화합물 (3.5 g, 100%)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.20 (d,

2H, J = 8.7 Hz), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.97-6.87 (m, 3H), 6.79 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 5.04-4.98 (m, 1H), 4.20 (q, 2H, J = 6.8 Hz), 4.02 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.55 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 3.26, 3.14 (AB_q, 2H, J = 14.5 Hz), 3.21 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 2.78 (s, 3H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.23 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 0.96 (t, 2H, J = 7.7 Hz). MS [EI+] 445 (M+H)⁺.

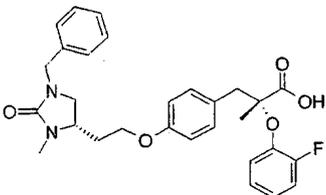
메틸렌 클로라이드 중의 메탄올 10%에서 R_f = 0.50.

단계 G



3-(4-[2-(1-벤질-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-2-(2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르: 벤질 브로마이드 (0.02 ml, 0.172 mmol, d = 1.438) 및 테트라부틸 암모늄 요오다이드 (촉매량)을 상온에서 1시간 동안 미리 교반된 0 °C의 2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-프로피온산 에틸 에스테르 (0.051 g, 0.115 mmol) 및 수소화나트륨 (0.011 g, 0.287 mmol, 미네랄 오일 중의 60% 현탁액)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 1 N HCl, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 진공에서 농축시켜 수득한 표제의 화합물을 다음 단계에 사용하였다. MS [EI+] 535 (M+H)⁺.

단계 H

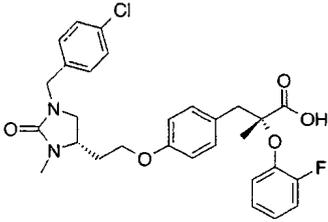


3-(4-[2-(1-벤질-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-2-(2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산: 에탄올 (2 ml) 중의 3-(4-[2-(1-벤질-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-2-(2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 및 5 N NaOH (0.2 ml)의 용액을 질소 하에서 1시간 동안 환류시키고, 상온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 1 N HCl로 희석하고, CH₂Cl₂로 추출하고, 건조시키고, 진공에서 농축시키고, LCMS로 정제하여 표제의 화합물을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.55 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.34-7.21 (m, 6H), 7.10-7.01 (m, 4H), 6.74 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 4.46-3.36 (m, 2H), 3.96 (q, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.28, 3.16 (ABq, 2H, $J = 14.7$ Hz), 3.05 (q, 1H, $J = 8.6$ Hz), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.41 (s, 3H). MS [EI+] 507 (M+H) $^+$.

실시에 28

3-(4-{2-[1-(4-클로로-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산



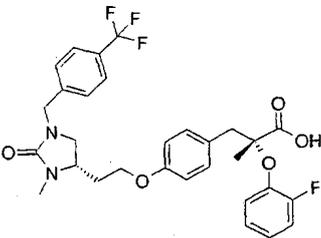
4-클로로벤질 브로마이드 (0.037 g, 0.179 mmol) 및 테트라부틸 암모늄 요오다이드 (촉매량)를 상온에서 1시간 동안 미리 교반된 0 °C의 2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-프로피온산 에틸 에스테르 (0.053 g, 0.119 mmol) 및 수소화나트륨 (0.012 g, 0.298 mmol, 미네랄 오일 중의 60% 현탁액)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 회석하고, 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시키고, LCMS로 정제하여 표제의 화합물을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.31-7.21 (m, 4H), 7.16 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.11-7.00 (m, 4H), 6.74 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 4.33, 4.31 (ABq, 2H, $J = 15.5$ Hz), 3.96 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.39 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz), 3.29, 3.17 (ABq, 2H, $J = 14.3$ Hz), 3.01 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz), 2.84 (s, 3H), 2.25-2.20 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.41 (s, 3H).

MS [ES+] m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 정확한 질량의 계산치 541.1906, 실측치 541.1913.

실시에 29

2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산



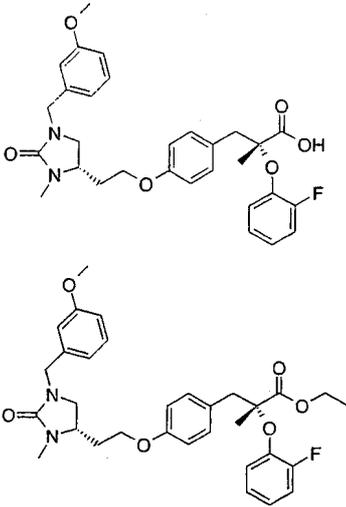
4-트리플루오로메틸벤질 브로마이드 (0.03 ml, 0.169 mmol, $d = 1.546$) 및 테트라부틸 암모늄 요오다이드 (촉매량)를 상온에서 1시간 동안 미리 교반된 0 °C의 2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-프로피온산 에틸 에스테르 (0.050 g, 0.112 mmol) 및 수소화나트륨 (0.011 g, 0.281 mmol, 미네랄 오일 중의 60% 현탁액)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 회석하고, 1 N HCl, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시키고, LCMS로 정제하였다.

MS [ES⁺] m/z C₃₀H₃₁N₂O₅F₄에 대한 정확한 질량의 계산치 575.2169, 실측치 575.2156.

실시예 31

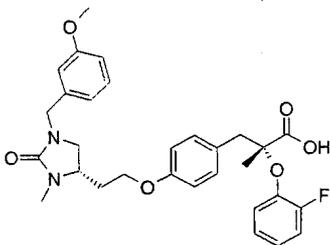
2-(2-플루오로-페녹시)-3-(4-{2-[1-(3-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산

단계 A



2-(2-플루오로-페녹시)-3-(4-{2-[1-(3-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르: 3-메톡시벤질 브로마이드 (0.02 ml, 0.172 mmol, d = 1.436) 및 테트라부틸 암모늄 요오다이드 (촉매량)를 상온에서 1시간 동안 미리 교반된 0 °C의 2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-3-(4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르 (0.051 g, 0.115 mmol) 및 수소화나트륨 (0.011 g, 0.287 mmol, 미네랄 오일 중의 60% 현탁액)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 1 N HCl, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 다음 단계에 사용하였다. MS [EI⁺] 565 (M+H)⁺.

단계 B



2-(2-플루오로-페녹시)-3-(4-{2-[1-(3-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르: 에탄올 (2 ml) 중의 2-(2-플루오로-페녹시)-3-(4-{2-[1-(3-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 및 5 N NaOH (0.2 ml)의 용액을 질소 하에서 1시간 동안 환류시키고, 상온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 1 N HCl로 희석하고, CH₂Cl₂로 추출하고, 건조시키고, 농축시키고, LCMS로 정제하여 표제의 화합물을 수득하였다.

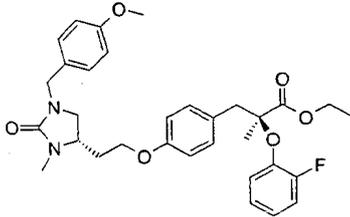
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.33-7.20 (m, 6H), 7.10-7.01 (m, 3H), 6.81-6.73 (m, 3H), 4.36, 4.30 (AB_q, 2H, J = 14.9 Hz), 3.95 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.29, 3.17 (AB_q, 2H, J = 14.0 Hz), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.24-2.20 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.41 (s, 3H).

MS [ES⁺] m/z C₃₀H₃₄N₂O₆에 대한 정확한 질량의 계산치 537.2401, 실측치 537.2418.

실시예 32

3-(4-[2-(1-벤질-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산

단계 A



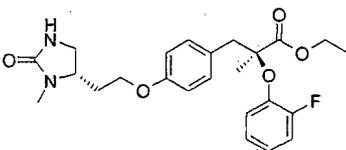
2-(2-플루오로-페녹시)-3-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르: 탄산세슘 (6.12 g, 18.76 mmol)을 DMF (20 ml) 중의 2-(2-플루오로-페녹시)-3-(4-히드록시-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (1.99 g, 6.26 mmol) 및 톨루엔-4-술폰산 2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르 (2.88 g, 6.88 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 65 °C, 질소 하에서 18시간 동안 교반한 후에, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 1 N HCl, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 아세톤 17%)로 정제하여 표제의 화합물 (3.4 g, 97%)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ

7.19 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 7.17 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.97-6.87 (m, 3H), 6.83 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.74 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 4.32, 4.28 (ABq, 2H, J = 14.6 Hz), 4.20 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 3.94 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.33 (t, 1H, J = 8.6 Hz), 3.26, 3.14 (ABq, 2H, J = 14.0 Hz), 2.92 (t, 1H, J = 8.6 Hz), 2.82 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.23 (t, 3H, J = 7.5 Hz). MS [EI+] 565 (M+H)⁺.

헥산 중의 아세톤 50%에서 R_f = 0.48.

단계 B



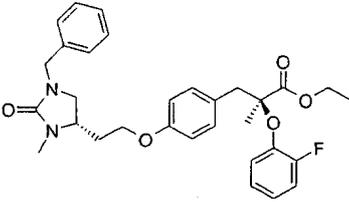
2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-3-(4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르: 트리플루오로아세트산 (55 ml)을 트리에틸실란 (1.95 ml, 12.18 mmol, d = 0.728) 및 2-(2-플루오로-페녹시)-3-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (3.44 g, 6.09 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 상온, 질소 하에서 2시간 동안 교반한 후에, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석한 후에, 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 진공에서 농축시켜 표제의 화합물 (2.7 g, 78%)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.20 (d, 2H, J = 8.7 Hz),

7.06-7.01 (m, 1H), 6.97-6.87 (m, 3H), 6.79 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 5.04-4.98 (m, 1H), 4.20 (q, 2H, J = 6.8 Hz), 4.02 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.55 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 3.26, 3.14 (ABq, 2H, J = 14.5 Hz), 3.21 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 2.78 (s, 3H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.23 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 0.96 (t, 2H, J = 7.7 Hz). MS [EI+] 445 (M+H)⁺.

메틸렌 클로라이드 중의 메탄올 10%에서 $R_f = 0.38$.

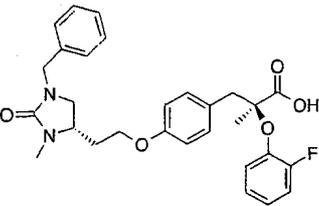
단계 C



3-{4-[2-(1-벤질-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르: 벤질 브로마이드 (0.02 ml, 0.179 mmol, d = 1.438) 및 테트라부틸 암모늄 요오다이드 (촉매량)를 상온에서 1시간 동안 미리 교반된 0 °C의 2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-프로피온산 에틸 에스테르 (0.053 g, 0.119 mmol) 및 수소화나트륨 (0.012 g, 0.298 mmol, 미네랄 오일 중의 60% 현탁액)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 1 N HCl, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 수득한 표제의 화합물을 다음 단계에 사용하였다.

MS [EI+] 535 (M+H)⁺.

단계 H



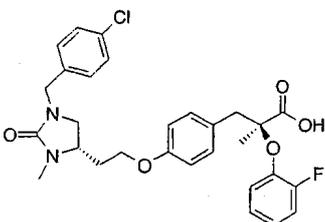
3-{4-[2-(1-벤질-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산: 에탄올 (2 ml) 중의 3-{4-[2-(1-벤질-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 및 5 N NaOH (0.2 ml)의 용액을 질소 하에서 1시간 동안 환류시키고, 상온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 1 N HCl로 희석하고, CH_2Cl_2 로 추출하고, 건조시키고, 농축시키고, LCMS로 정제하여 표제의 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.34-7.21 (m, 6H), 7.10-7.01 (m, 4H), 6.74 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.46-3.36 (m, 2H), 3.96 (q, 2H, J = 6.0 Hz), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.28, 3.16 (ABq, 2H, J = 14.7 Hz), 3.05 (q, 1H, J = 8.6 Hz), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.41 (s, 3H).

MS [ES+] m/z $C_{29}H_{32}N_2O_5F$ 에 대한 정확한 질량의 계산치 507.2295, 실측치 507.2308.

실시에 33

3-(4-{2-[1-(4-클로로-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산



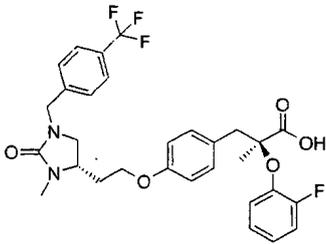
4-클로로벤질 브로마이드 (0.035 g, 0.172 mmol) 및 테트라부틸 암모늄 요오다이드 (촉매량)를 상온에서 1시간 동안 미리 교반된 0 °C의 2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-프로피온산 에틸 에스테르 (0.051 g, 0.115 mmol) 및 수소화나트륨 (0.011 g, 0.287 mmol, 미네랄 오일 중의 60% 현탁액)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 진공에서 농축시키고, LCMS로 정제하여 표제의 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.22 (m, 5H), 7.15-7.01 (m, 5H), 6.74 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 4.34 (d, 2H, J = 14.3 Hz), 3.96 (s, 2H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.28, 3.16 (ABq, 2H, J = 14.3 Hz), 3.08-3.06 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.23-2.20 (m, 1H), 1.91-1.89 (m, 1H), 1.41 (s, 3H).

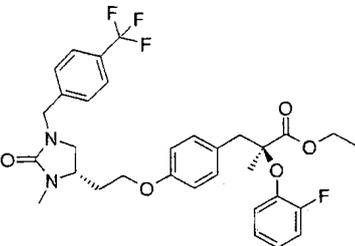
MS [ES⁺] m/z C₂₉H₃₁N₂O₅FCI에 대한 정확한 질량의 계산치 541.1906, 실측치 541.1909.

실시예 34

2-(2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산



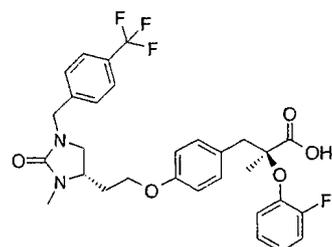
단계 A



2-(2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르: 4-트리플루오로메틸벤질 브로마이드 (0.03 ml, 0.169 mmol, d = 1.546) 및 테트라부틸 암모늄 요오다이드 (촉매량)를 상온에서 1시간 동안 미리 교반된 0 °C의 2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-프로피온산 에틸 에스테르 (0.050 g, 0.113 mmol) 및 수소화나트륨 (0.011 g, 0.281 mmol, 미네랄 오일 중의 60% 현탁액)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 1 N HCl, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 진공에서 농축시켜 다음 단계에 사용하였다.

MS [EI⁺] 603 (M+H)⁺.

단계 B

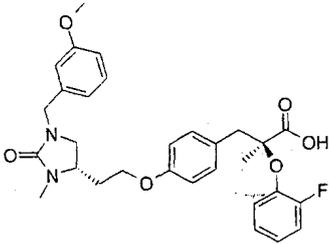


¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.51-7.41 (m, 2H), 7.28-7.19 (m, 3H), 7.09-6.99 (m, 4H), 6.81-6.73 (m, 3H), 4.48-4.28 (m, 2H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.42 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 3.29, 3.15 (ABq, 2H, J = 13.6 Hz), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.85 (d, 3H, J = 5.6 Hz), 2.25-2.21 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.40 (s, 3H).

MS [ES⁺] m/z C₃₀H₃₁N₂O₅F₄에 대한 정확한 질량의 계산치 575.2169, 실측치 575.2172.

실시예 36

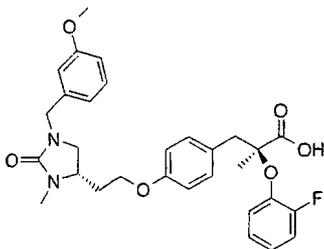
2-(2-플루오로-페녹시)-3-(4-{2-[1-(3-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르



단계 A

2-(2-플루오로-페녹시)-3-(4-{2-[1-(3-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르: 3-메톡시벤질 브로마이드 (0.03 ml, 0.179 mmol, d = 1.436) 및 테트라부틸 암모늄 요오다이드 (촉매량)를 상온에서 1시간 동안 미리 교반된 0 °C의 2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-프로피온산 에틸 에스테르 (0.053 g, 0.119 mmol) 및 수소화나트륨 (0.012 g, 0.298 mmol, 미네랄 오일 중의 60% 현탁액)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시켜 다음 단계에 사용하였다. MS [EI⁺] 565 (M+H)⁺.

단계 B



2-(2-플루오로-페녹시)-3-(4-{2-[1-(3-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르: 에탄올 (2 ml) 중의 2-(2-플루오로-페녹시)-3-(4-{2-[1-(3-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 및 5 N NaOH (0.2 ml)의 용액을 질소 하에서 1시간 동안 환류시키고, 상온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 1 N HCl로 희석하고, CH₂Cl₂로 추출하고, 바리안 캠 엘루트 카트리지로 건조시키고, 진공에서 농축시키고, LCMS로 정제하여 표제의 화합물을 수득하였다.

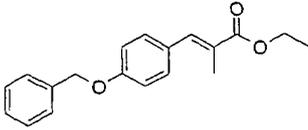
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.26-7.19 (m, 3H), 7.08-6.99 (m, 4H), 6.83-6.78 (m, 3H), 6.74 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.36, 4.30 (ABq, 2H, J = 14.9 Hz), 3.95 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.37 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.28, 3.16 (ABq, 2H, J = 14.4 Hz), 2.97 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 2.83 (s, 3H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.40 (s, 3H).

MS [ES+] m/z C₃₀H₃₄N₂O₆F에 대한 정확한 질량의 계산치 537.2401, 실측치 537.2413.

실시예 37

3-(4-[2-(1-벤질-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-2-부톡시-2-메틸-프로피온산

단계 A

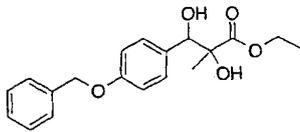


3-(4-벤질옥시-페닐)-2-메틸-아크릴산 에틸 에스테르: 트리에틸-2-포스포노프로피오네이트 (22.2 ml, 103.65 mmol, d = 1.111)를 0 °C의 무수 THF (150 ml) 중의 수소화나트륨 (4.15 g, 103.65 mmol, 미네랄 오일 중의 60% 분산액)의 슬러리에 첨가한 후에, 30분에 걸쳐 상온으로 가온하였다. 슬러리를 다시 0 °C로 냉각시키고, 고체 4-벤질옥시벤즈알데히드 (20 g, 94.23 mmol)를 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반한 후에, 디에틸 에테르로 희석하였다. 유기층을 포화 염화암모늄 수용액, 물 및 염수로 세척한 후에, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물 (24.3 g, 87%)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.67 (s, 1H), 7.46-7.35 (m, 6H), 7.01 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 5.10 (s, 2H), 4.28 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.15 (s, 3H), 1.36 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

헥산 중의 아세톤 20%에서 R_f = 0.31.

단계 B

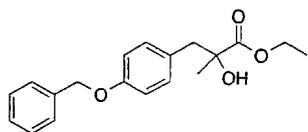


3-(4-벤질옥시-페닐)-2,3-디히드록시-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르: 3-(4-벤질옥시-페닐)-2-메틸-아크릴산 에틸 에스테르 (13.84 g, 46.70 mmol)를 물 (14.7 ml) 중의 아세톤 (235 ml), 4-메틸모르폴린 N-옥사이드 (6.02 g, 51.37 mmol), tert-부틸 알콜 (24 ml) 및 오스튬 테트라옥사이드 4%의 용액에 첨가한 후에, 20시간 동안 교반하였다. 차아황산 나트륨 (4.7 g, 26.81 mmol)으로 반응을 쉐킹하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물 (12.9 g, 83%)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.44-7.32 (m, 7H), 6.82 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 5.06 (s, 2H), 4.78 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 4.32-4.27 (m, 2H), 3.52 (s, 1H), 2.66 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 1.33 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.17 (s, 3H).

헥산 중의 아세톤 50%에서 R_f = 0.48.

단계 C



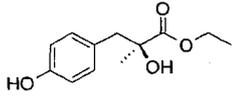
3-(4-벤질옥시-페닐)-2-히드록시-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르: 붕소 트리플루오라이드 에테레이트를 0 °C의 무수 CH₂Cl₂ 중의 3-(4-벤질옥시-페닐)-2,3-디히드록시-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (12.9 g, 38.96 mmol) 및 트리에틸실란 (28 ml, 175.3 mmol, d = 0.728)의 용액에 첨가한 후에, 반응물을 3시간에 걸쳐 서서히 상온으로 가온하였다. 포화 중탄산나트륨 수용액으로 반응을 쉐킹하고, CH₂Cl₂를 더하여 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시키고, 키랄 크로마토그래피로 분리하여 표제의 화합물 (11.7 g, 96%)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz,

CDCl₃): δ 7.44-7.33 (m, 5H), 7.12 (d, 2H, J = 6.85 Hz), 6.90 (d, 2H, J = 6.85 Hz), 5.04 (s, 2H), 4.22-4.14 (m, 2H), 3.03 (d, 1H, J = 13.69 Hz), 2.87 (d, 1H, J = 13.69 Hz), 1.48 (s, 3H), 1.27 (t, 3H, J = 7.34 Hz).

hexan 중의 아세톤 50% R_f = 0.60.

단계 D



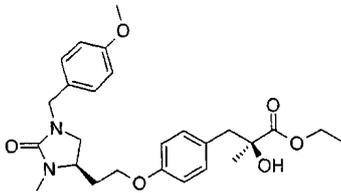
2-히드록시-3-(4-히드록시-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르: 3-(4-벤질옥시-페닐)-2-히드록시-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (5.9 g, 18.77 mmol)를 에탄올 (375 ml) 중에 용해시키고, 탄소 상의 10% 팔라듐 (2.95 g)로 처리하고, 수소 분위기 하에서 2시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 농축시켜 표제의 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.00 (d, 2H, J = 8.3

Hz), 6.69 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 4.18-4.13 (m, 2H), 2.99, 2.83 (ABq, 2H, J = 13.7 Hz), 1.47 (s, 3H), 1.24 (t, 3H, J = 7.34 Hz).

hexan 중의 아세톤 50%에서 R_f = 0.58.

단계 E



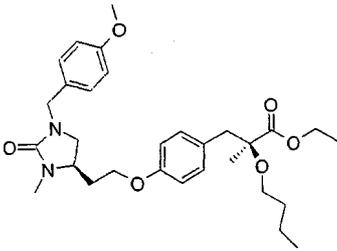
2-히드록시-3-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르: 탄산세슘 (21.9 g, 67.3 mmol)을 DMF (100 ml) 중의 2-히드록시-3-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (5.03 g, 22.4 mmol) 및 톨루엔-4-술폰산 2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르 (10.33 g, 24.7 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 55 °C, 질소 분위기 하에서 18시간 동안 교반한 후에, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물 (735 g, 70%)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz,

CDCl₃): δ 7.16 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.07 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 6.82 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 6.70 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.31, 4.27 (ABq, 2H, J = 15.1 Hz), 4.19-4.11 (m, 2H), 3.91 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.32 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 3.01-2.83 (m, 6H), 2.81 (s, 3H), 2.23-2.15 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.26 (t, 6H, J = 6.65 Hz), 0.87 (t, 3H, J = 6.5 Hz).

hexan 중의 아세톤 50%에서 R_f = 0.41.

단계 F



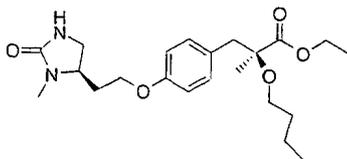
2-부톡시-3-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르: DMF (50 ml) 중의 2-히드록시-3-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (7.35 g, 15.62 mmol) 및 수소화나트륨 (2.5 g, 62.5 mmol, 미네랄 오일 중의 60% 분산액)의 슬러리를 45분 동안 교반한 후에, 0 °C로 냉각시켰다. 여기에 요오도부탄 (36 ml, 312 mmol, d = 1.617) 및 18-크라운-6 (16.5 g, 62.5 mmol)를 첨가한 후에, 반응 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 세척한 후에, 건조시키고, 진공에서 농축시키고, 에탄올 (400 ml) 및 5 N NaOH (40 ml)로 희석하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 환류시키고, 상온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 세척하고, 건조시키고, 농축시키고, 에탄올 (300 ml) 중에 다시 용해시켰다. 진한 H₂SO₄ (30 ml)를 반응 용액에 첨가한 후에, 혼합물을 1시간 동안 환류시키고, 상온으로 냉각시키고, 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 표제의 화합물 (5.3 g, 65%)을 수득하였다.

¹H

NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.17 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.09 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.84 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.70 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.32, 4.28 (ABq, 2H, J = 14.7 Hz), 4.17-4.11 (m, 2H), 3.93 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.61-3.53 (m, 3H), 3.40-3.31 (m, 3H), 2.97-2.89 (m, 3H), 2.97-2.89 (m, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.59-1.49 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.24 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 0.91 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

hexan 중의 아세톤 50%에서 R_f = 0.43.

단계 G



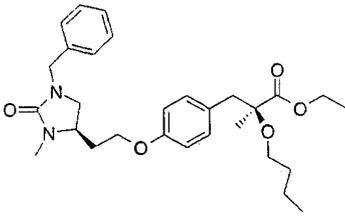
2-부톡시-2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-프로피온산 에틸 에스테르: 트리플루오로아세트산 (110 ml)을 2-부톡시-3-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (5.31 g, 10.1 mmol) 및 트리에틸실란 (3.22 ml, 20.2 mmol, d = 0.728)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 4시간 동안 교반하고, 진공에서 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 용액을 세척한 후에, 건조시키고, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물 (4.1 g, 100%)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz,

CDCl₃): δ 7.09 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.74 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 5.36 (s, 1H), 4.17-4.07 (m, 2H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.76-3.68 (m, 2H), 3.55 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.40-3.31 (m, 2H), 3.20 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 2.95, 2.91 (ABq, 2H, J = 13.6 Hz), 2.76 (s, 3H), 2.24-2.18 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.58-1.51 (m, 2H), 1.41-1.31 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.22 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 0.89 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

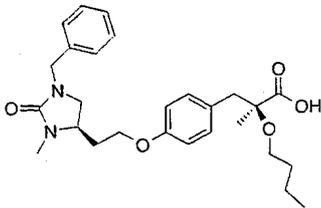
CH₂Cl₂ 중의 CH₃OH 10%에서 R_f = 0.44.

단계 H



3-(4-[2-(1-벤질-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-2-부톡시-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르: 벤질 브로마이드 (0.21 ml, 0.174 mmol, d = 1.438) 및 테트라부틸 암모늄 요오다이드 (촉매량)를 상온에서 1시간 동안 미리 교반된 0 °C의 2-부톡시-2-메틸-3-(4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르 (0.047 g, 0.116 mmol) 및 수소화나트륨 (0.012 g, 0.29 mmol, 미네랄 오일 중의 60% 현탁액)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 48시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 1 N HCl 및 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시켜 다음 단계에 사용하였다. MS [EI+] 497 (M+H)⁺.

단계 I



3-(4-[2-(1-벤질-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-2-부톡시-2-메틸-프로피온산: 에탄올 (3 ml) 중의 3-(4-[2-(1-벤질-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-2-부톡시-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 및 5 N NaOH (0.3 ml) 용액을 질소 하에서 1시간 동안 환류시키고, 상온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 1 N HCl로 희석하고, CH₂Cl₂로 추출하고, 건조시키고, 농축시키고, LCMS로 정제하여 표제의 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.33-7.22 (m, 5H), 7.07 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.71 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 4.39, 4.35 (ABq, 2H, J = 15.3 Hz), 3.94 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.50-3.44 (m, 1H), 3.40 (t, 1H, J = 9.1 Hz), 3.04-3.01 (m, 1H), 3.02, 2.94 (ABq, 2H, J = 13.9 Hz), 2.85 (s, 3H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.42-1.32 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS [EI+] 469 (M+H)⁺, [EI-] 467 (M-H)⁺.

실시예 38

2-부톡시-3-(4-{2-[1-(3-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산

단계 A

2-부톡시-3-(4-{2-[1-(3-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르: 3-메톡시벤질 브로마이드 (0.024 ml, 0.170 mmol, d = 1.436) 및 테트라부틸 암모늄 요오다이드 (촉매량)를 상온에서 1시간 동안 미리 교반된 0 °C의 2-부톡시-2-메틸-3-(4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르 (0.046 g, 0.114 mmol) 및 수소화나트륨 (0.011 g, 0.28 mmol, 미네랄 오일 중의 60% 현탁액)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 48시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 1 N HCl 및 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시켜 다음 단계에 사용하였다. MS [EI+] 527 (M+H)⁺.

단계 B

2-부톡시-3-(4-{2-[1-(3-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산: 에탄올 (3 ml) 중의 2-부톡시-3-(4-{2-[1-(3-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-

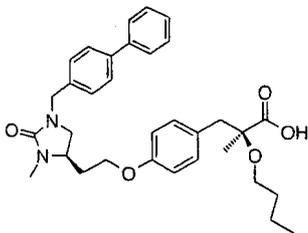
2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 및 5 N NaOH (0.3 ml) 용액을 질소 하에서 1시간 동안 환류시키고, 상온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 1 N HCl로 희석하고, 추출하고, 건조시키고, 농축시키고, LCMS로 정제하여 표제의 화합물을 수득하였다.

¹H NMR

(400MHz, CDCl₃): δ 7.22 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.07 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.83-6.79 (m, 3H), 6.72 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 4.38, 4.30 (AB_q, 2H, J = 15.1 Hz), 3.95 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.40 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 3.03-3.00 (m, 1H), 3.01, 2.95 (AB_q, 2H, J = 14.6 Hz), 2.85 (s, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.42 (m, 2H), 0.93 (t, 3H, J = 7.0 Hz). MS [EI+] 499 (M+H)⁺, [EI-] 497 (M-H)⁺.

실시예 39

2-부톡시-3-(4-{2-[1-(4-클로로-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산

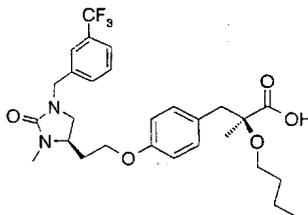


4-페닐벤질 클로라이드 (0.031 g, 0.152 mmol) 및 테트라부틸 암모늄 요오다이드 (촉매량)를 상온에서 1시간 동안 미리 교반된 0 °C의 2-부톡시-2-메틸-3-(4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르 (0.041 g, 0.101 mmol) 및 수소화나트륨 (0.010 g, 0.25 mmol, 미네랄 오일 중의 60% 현탁액)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 48시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 1 N HCl 및 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시키고, LCMS로 정제하여 표제의 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.58-7.53 (m, 5H), 7.43 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.05 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.72 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.44, 4.38 (AB_q, 2H, J = 14.7 Hz), 3.96 (t, 3H, J = 6.3 Hz), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.06, 3.04 (AB_q, 2H, J = 13.7 Hz), 2.99, 2.93 (AB_q, 2H, J = 13.7 Hz), 2.86 (s, 3H), 2.27-2.21 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.40-1.31 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, J = 7.4 Hz). MS [EI+] 545 (M+H)⁺, [EI-] 543 (M-H)⁺.

실시예 40

2-부톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산



단계 A

2-부톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르: 3-트리플루오로메틸벤질 브로마이드 (0.037 g, 0.157 mmol) 및 테트라부틸 암모늄 요오다이드 (촉매량)를 상온에서 1시간 동안 미리 교반된 0 °C의 2-부톡시-2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-프로피온산 에틸 에스테르 (0.043 g, 0.105 mmol) 및 수소화나트륨 (0.010 g, 0.26 mmol, 미네랄 오일 중의 60% 현탁액)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 48시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 1 N HCl 및 물로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 다음 단계에 사용하였다. MS [EI+ 1] 565 (M+H)⁺.

단계 B

2-부톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산: 에탄올 (3 ml) 중의 2-부톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르 및 5 N NaOH (0.3 ml) 용액을 질소 하에서 1시간 동안 환류시키고, 상온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 1 N HCl로 희석하고, CH₂Cl₂로 추출하고, 건조시키고, 농축시키고, LCMS로 정제하여 표제의 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.51-7.38 (m, 4H), 7.04 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.69 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.46, 4.34 (AB_q, 2H, J = 14.9 Hz), 3.94 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.38 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 2.98, 2.92 (AB_q, 2H, J = 14.4 Hz), 2.83 (s, 3H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.59-1.52 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.39-1.30 (m, 2H), 0.91 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS [EI+] 537 (M+H)⁺, [EI-] 535 (M-H)⁺.

실시예 41

2-부톡시-3-(4-{2-[1-(4-클로로-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산: 4-클로로벤질 클로라이드 (0.04 g, 0.174 mmol) 및 테트라부틸 암모늄 요오다이드 (촉매량)를 상온에서 1시간 동안 미리 교반된 0 °C의 2-부톡시-2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-프로피온산 에틸 에스테르 (0.047 g, 0.116 mmol) 및 수소화나트륨 (0.012 g, 0.29 mmol, 미네랄 오일 중의 60% 현탁액)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 48시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 1 N HCl 및 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시키고, LCMS로 정제하여 표제의 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.27 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.17 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.07 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.71 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.34, 4.32 (AB_q, 2H, J = 15.0 Hz), 3.95 (t, 3H, J = 5.9 Hz), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.38 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 3.04-2.93 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.42-1.33 (m, 3H), 0.93 (t, 3H, J = 7.3 Hz). MS [EI+] 503 (M+H)⁺, [EI-] 501 (M-H)⁺.

실시예 42

2-부톡시-3-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산: 에탄올 (2 ml) 중의 2-부톡시-2-메틸-3-(4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르 및 5 N NaOH (0.2 ml)의 용액을 질소 하에서 1시간 동안 환류시키고, 상온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 1 N HCl로 희석하고, CH₂Cl₂로 추출하고, 건조시키고, 농축시키고, LCMS로 정제하여 표제의 화합물 (0.024 g, 84%)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.16 (d, 2H, J = 140.1 Hz), 7.08 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.83 (d, 2H, J = 10.1 Hz), 6.70 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.32, 4.28 (AB_q, 2H, J = 14.7 Hz), 3.92 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.61-3.44 (m, 3H), 3.31 (t, 1H, J = 8.5 Hz), 3.00, 2.92 (AB_q, 2H, J = 14.0 Hz), 2.93 (t, 1H, J = 8.5 Hz), 2.82 (s, 3H), 2.23-2.16 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.61-1.54 (m 2H), 1.43 (s, 3H), 1.41-1.32 (m, 2H), 0.91 (t, 3H, J = 7.3 Hz). MS [EI+] 499 (M+H)⁺, [EI-] 497 (M-H)⁺.

실시에 43

2-에톡시-3-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산 단계 A

2-에톡시-3-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르: DMF (30 ml) 중의 2-히드록시-3-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (3.75 g, 7.97 mmol) 및 수소화나트륨 (1.28 g, 31.88 mmol, 미네랄 오일 중의 60% 분산액)의 슬러리를 45분 동안 교반한 후에, 0 °C로 냉각시켰다. 요오도에탄 (12.75 ml, 159.38 mmol, d = 1.95) 및 18-크라운-6 (8.43 g, 31.88 mmol)을 첨가한 후에, 반응 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반한 후에, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 세척하고, 건조시키고, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 중의 아세톤 20%) 표제의 화합물 (3.23 g, 80%)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.17(d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.08 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.83 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 6.70 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 4.31, 4.27 (AB_q, 2H, J = 14.5 Hz), 4.17-4.11 (m, 2H), 3.93 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.32 (t, 1H, J = 8.6 Hz), 2.98-2.89 (m, 3H), 2.81(s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.25-1.15 (m, 6H).

헥산 중의 아세톤 50%에서 R_f = 0.54.

단계 B

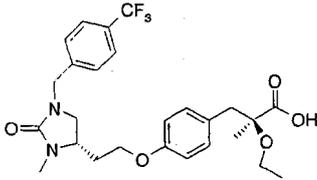
2-에톡시-3-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산: 2-에톡시-3-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (0.038 g, 0.076 mmol) 및 5 N NaOH (0.2 ml)의 용액을 질소 하에서 1시간 동안 환류시키고, 상온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂로 희석하고, 세척하고, 건조시키고, 진공에서 농축시켜 표제의 화합물 (0.027 g, 77%)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.16 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.07 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.83 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.70 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 4.31, 4.27 (AB_q, 2H, J = 14.9 Hz), 3.92 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.59-3.52 (m, 3H), 3.33 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 3.03-2.91 (m, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.20 (t, 3H, J = 7.0 Hz).

MS [ES+] m/z C₂₆H₃₅N₂O₆에 대한 정확한 질량의 계산치 471.2495, 실측치 471.2507.

실시에 44

2-에톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산



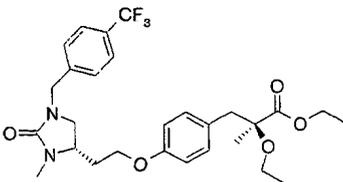
단계 A

2-히드록시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르: 탄산세슘 (8.72 g, 26.76 mmol)을 DMF (50 ml) 중의 2-히드록시-3-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (2.0 g, 8.92 mmol) 및 톨루엔-4-술폰산 2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르 (4.34 g, 9.51 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 55 °C, 질소 분위기 하에서 18시간 동안 교반한 후에, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 세척하고, 건조시키고, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 중의 아세톤 25%) 표제의 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.95 (s, 1H), 7.50 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.32 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.03 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 6.65 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 4.40, 4.32 (ABq, 2H, J = 14.7 Hz), 4.14-4.07 (m, 2H), 3.91 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.33 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 2.96-2.79 (m, 6H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.21 (t, 3H, J = 7.4 Hz).

헥산 중의 아세톤 50%에서 R_f = 0.38.

단계 B



2-에톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르: DMF (3 ml) 중의 2-히드록시-3-(4-히드록시-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (0.509 g, 1.00 mmol) 및 수소화나트륨 (0.16 g, 4.00 mmol, 미네랄 오일 중의 60% 분산액)의 슬러리를 45분 동안 교반한 후에, 0 °C로 냉각시켰다. 요오도에탄 (1.60 ml, 20.02 mmol, d = 1.95) 및 18-크라운-6 (1.06 g, 4.00 mmol)을 첨가한 후에, 반응 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반한 후에, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 세척하고, 건조시키고, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 중의 아세톤 20%) 표제의 화합물 (3.23 g, 80%)을 수득하였다. MS [EI+] 537 (M+H)⁺. 헥산 중의 아세톤 50%에서 R_f = 0.44.

단계 C

2-에톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산: 에탄올 (5 ml) 중의 2-에톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르 (0.19 g, 0.347 mmol) 및 5 N NaOH (0.5 ml)의 용액을 1시간 동안 환류시키고, 상온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂로 희석하고, 세척하고, 건조시키고, 진공에서 농축시켜 표제의 화합물을 수득하였다.

¹H NMR

(400MHz, CDCl₃): δ 7.63 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.44 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.08 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.76 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.37, 4.35 (AB_q, 2H, J = 16.4 Hz), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.63-3.53 (m, 1H), 3.43-3.23 (m, 2H), 2.98 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 2.86, 2.84 (AB_q, 2H, J = 15.4 Hz), 2.71 (s, 3H), 2.51-2.49 (m, 3H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.08 (t, 3H, J = 6.9 Hz).

MS [ES+] m/z C₂₆H₃₂N₂O₅F₃에 대한 정확한 질량의 계산치 509.2263, 실측치 509.2288.

실시예 45

2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-프로폭시-프로피온산

실질적으로 본원에 기재된 절차를 사용하여 표제의 화합물 (0.017 g, 2 단계 후에 34%)을 제조하고 LCMS로 정제하였다.

¹H

NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.48 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.29 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.01 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 6.63 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 4.45, 4.39 (AB_q, 2H, J = 15.4 Hz), 3.96 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 3H), 3.04-2.93 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.28-2.20 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 0.93 (t, 3H, J = 7.4 Hz).

MS [EI+] 523 (M+H)⁺, [EI-] 521 (M-H)⁺.

실시예 46

2-부톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산

실질적으로 본원에 기재된 절차를 사용하여 표제의 화합물 (0.022 g, 2 단계 후에 52%)을 제조하고 LCMS로 정제하였다.

¹H NMR

(400MHz, CDCl₃): δ 7.56 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.36 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.07 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.71 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.46, 4.38 (AB_q, 2H, J = 15.2 Hz), 3.96 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.39 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 3.03-2.92 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.41-1.32 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, J = 6.9 Hz). MS [EI+] 537 (M+H)⁺, [EI-] 535 (M-H)⁺.

실시예 47

2-에톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메톡시-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산

트리플루오로아세트산 (70 ml)을 2-에톡시-2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-프로피온산 에틸 에스테르 (3.19 g, 6.40 mmol) 및 트리에틸실란 (2.04 ml, 12.8 mmol, d = 0.728)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 4시간 동안 교반하고, 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 용액을 세척한 후에, 건조시키고, 진공에서 농축시켜 표제의 화합물 (2.2 g, 92%)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz,

CDCl₃): δ 7.11 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 6.76 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 4.19-4.10 (m, 2H), 4.04-3.98 (m, 2H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.56 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.51-3.38 (m, 2H), 3.22 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 2.96, 2.94 (AB_q, 2H, J = 14.0 Hz), 2.78 (s, 3H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 1H). MS [EI+] 379 (M+H)⁺.

단계 A

2-에톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메톡시-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르: 4-(트리플루오로메톡시)벤질 브로마이드 (0.03 ml, 0.19 mmol) 및 테트라부틸 암모늄 요오다이드 (촉매량)를 상온에서 1시간 동안 미리 교반된 0 °C의 2-에톡시-2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-프로피온산 에틸 에스테르 (0.048 g, 0.127 mmol) 및 수소화나트륨 (0.013 g, 0.32 mmol, 미네랄 오일 중의 60% 현탁액)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 90분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시켜 다음 단계에 사용하였다. MS [EI+] 553 (M+H)⁺.

단계 B

2-에톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메톡시-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산: 에탄올 (3 ml) 중의 2-에톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메톡시-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르 및 5 N NaOH (0.3 ml) 용액을 1시간 동안 환류시키고, 상온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂로 희석하고, 건조시키고, 진공에서 농축시켜 표제의 화합물 (0.022 g, 2 단계 후에 32%)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.24-7.19 (m, 1H), 7.09 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 6.83-6.78 (m, 3H), 6.69 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 4.38, 4.28 (AB_q, 2H, J = 14.8 Hz), 3.94-3.91 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.60-3.53 (m, 3H), 3.36 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 3.04-2.92 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.23 (t, 3H, J = 6.9 Hz). MS [EI+] 525 (M+H)⁺, [EI-] 523 (M-H)⁺.

CH₂Cl₂ 중의 CH₃OH 10%에서 R_f = 0.27.

실시예 48

2-에톡시-3-(4-{2-[1-(3-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산
실질적으로 본원에 기재된 절차를 사용하여 표제의 화합물 (0.022 g, 2 단계 후에 32%)을 제조하고 LCMS로 정제하였다.

¹H NMR

(400MHz, CDCl₃): δ 7.22 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.06 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 6.83-6.79 (m, 3H), 6.72 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 4.37, 4.29 (AB_q, 2H, J = 14.8 Hz), 3.95 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 3.68-3.52 (m, 6H), 3.39 (t, 3H, J = 8.5 Hz), 3.04-2.93 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.26-2.20 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.24 (t, 3H, J = 7.1 Hz). MS [EI+] 471 (M+H)⁺, [EI-] 469 (M-H)⁺.

CH₂Cl₂ 중의 CH₃OH 10%에서 R_f = 0.27.

실시예 49

2-에톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메톡시-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산

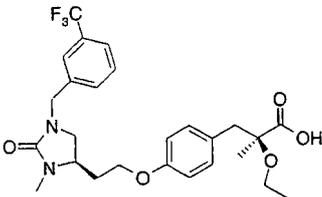
실질적으로 본원에 기재된 절차를 사용하여 표제의 화합물 (0.022 g, 2 단계 후에 32%)을 제조하고 LCMS로 정제하여 표제의 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz,

CDCl₃): δ 7.33 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.13-7.06 (m, 4H), 6.72 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 4.42, 4.34 (m, 3H), 3.41 (t, 1H, J = 8.3 Hz), 3.05-2.93 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.23 (t, 3H, J = 7.3 Hz). MS [EI+] 525 (M+H)⁺, [EI-] 523 (M-H)⁺.

실시예 50

2-에톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산



실질적으로 본원에 기재된 절차를 사용하여 표제의 화합물을 제조하고 LCMS로 정제하여 표제의 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.54-7.42 (m,

4H), 7.07 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 6.70 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 4.47, 4.37 (ABq, 2H, J = 15.3 Hz), 3.96 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.64-3.51 (m, 2H), 3.42 (t, 1H, J = 8.3 Hz), 3.05 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 3.01, 2.95 (ABq, 2H, J = 14.3 Hz), 2.86 (s, 3H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.23 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS [EI+] 509 (M+H)⁺, [EI-] 507 (M-H)⁺.

실시예 51

3-(4-[2-(1-비페닐-4-일메틸-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-2-에톡시-2-메틸-프로피온산

실질적으로 본원에 기재된 절차를 사용하여 표제의 화합물을 제조하고, 크로마토트론 (chromatotron, CH₃OH/CH₂Cl₂ 구배)으로 정제하여 표제의 화합물 (0.033 g, 55%)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz,

CDCl₃): δ 7.58-7.52 (m, 4H), 7.43 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 7.35-7.31 (m, 3H), 7.05 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 6.72 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 4.45, 4.37 (ABq, 2H, J = 14.8 Hz), 3.95 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 3.64-3.52 (m, 3H), 3.40 (t, 1H, J = 8.3 Hz), 3.02-2.91 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.25-2.20 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.23 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

MS [ES+] m/z C₃₁H₃₇N₂O₅에 대한 정확한 질량의 계산치 517.2702, 실측치 517.2711. CH₂Cl₂ 중의 CH₃OH 10%에서 R_f = 0.31.

실시예 52

3-(4-{2-[1-(3,4-디플루오로-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산

실질적으로 본원에 기재된 절차를 사용하여 표제의 화합물을 제조하고, 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물 (0.42 g, 63%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.26-7.23

(m, 3H), 7.19 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.11-7.04 (m, 3H), 6.91 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.75 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 4.21, 4.15 (ABq, 2H, $J = 14.8$ Hz), 3.87 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.30m (t, 1H, $J = 8.2$ Hz), 3.23, 3.03 (ABq, 2H, $J = 13.1$ Hz), 2.91 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz), 2.74 (s, 3H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 1H), 1.42 (s, 3H). MS [EI+] 525 (M+H)⁺, [EI-] 523 (M-H)⁺.

실시에 53

2-에톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산

실질적으로 본원에 기재된 절차를 사용하여 표제의 화합물을 제조하고, 진공에서 농축시켜 표제의 화합물 (0.029 g, 83%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.55 (d, 2H, $J =$

8.6 Hz), 7.36 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.07 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.70 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 4.45, 4.37 (ABq, 2H, $J = 15.6$ Hz), 3.95 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 3.66-3.51 (m, 3H), 3.37 (t, 1H, $J = 8.6$ Hz), 3.03-2.92 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.22 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz). MS [EI+] 509 (M+H)⁺, [EI-] 507 (M-H)⁺.

실시에 54

2-에톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산

실질적으로 본원에 기재된 절차를 사용하여 표제의 화합물을 제조하고, 진공에서 농축시켜 표제의 화합물 (0.036 g, 88%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,

CDCl_3): δ 7.55 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.36 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.07 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.70 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 4.45, 4.37 (ABq, 2H, $J = 15.6$ Hz), 3.95 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 3.66-3.51 (m, 3H), 3.37 (t, 1H, $J = 8.6$ Hz), 3.03-2.92 (s, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.22 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz). MS [EI+] 509 (M+H)⁺, [EI-] 507 (M-H)⁺.

실시에 55

2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산

단계 A

3-(4-{2-[3-(4-메톡시-벤질)-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르: 탄산세슘 (2.18 g, 6.702 mmol)을 DMF (30 ml) 중의 3-(4-히드록시-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (1.55 g, 5.155 mmol) 및 톨루엔-4-술폰산 2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플

루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르 (3.19 g, 5.67 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 55 °C, 질소 분위기 하에서 18시간 동안 교반한 후에, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 세척한 후에, 건조시키고, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 중의 아세톤 17%) 표제의 화합물 (3.46 g, 97%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.57 (d, 2H, $J = 7.01$ Hz), 7.37 (d, 2H, $J = 7.1$ Hz), 7.23-7.19 (m, 4H), 7.13 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.97 (t, 1H, $J = 7.1$ Hz), 6.87-6.80 (m, 4H), 6.67 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 4.79, 4.07 (ABq, 2H, $J = 15.0$ Hz), 4.47, 4.43 (ABq, 2H, $J = 15.0$ Hz), 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.31 (t, 2H, $J = 8.7$ Hz), 3.24, 3.10 (ABq, 2H, $J = 14.2$ Hz), 3.00 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz), 2.21-2.14 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.21 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz). MS [EI+] 691 (M+H)⁺.

헥산 중의 아세톤 50%에서 $R_f = 0.49$.

단계 B

2-메틸-3-(4-{2-[2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르: 트리플루오로아세트산 (60 ml)을 3-(4-{2-[3-(4-메톡시-벤질)-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (3.46 g, 5.01 mmol) 및 트리에틸실란 (1.6 ml, 10.0 mmol, $d = 0.728$)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반하고, 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 용액을 세척한 후에, 건조시키고, 진공에서 농축시켜 표제의 화합물을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.58 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.38 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.23-7.14 (m, 4H), 6.97 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 6.82 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 6.78 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 4.44, 4.38 (ABq, 2H, $J = 15.6$ Hz), 4.20 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz), 4.07-3.99 (m, 2H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.47 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz), 3.27, 3.09 (ABq, 2H, $J = 14.1$ Hz), 3.04, 3.02 (ABq, 1H, $J = 6.7$ Hz), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.21 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz). MS [EI+] 571 (M+H)⁺, [EI-] 569 (M-H)⁺.

헥산 중의 아세톤 33%에서 $R_f = 0.07$.

단계 C

2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르: DMF (10 ml) 중의 2-메틸-3-(4-{2-[2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (0.544 g, 0.953 mmol) 및 수소화나트륨 (0.042 g, 1.05 mmol, 미네랄 오일 중의 60% 분산액)의 슬러리를 1시간 동안 교반한 후에, 0 °C로 냉각시켰다. 요오도메탄 (0.60 ml, 9.53 mmol, $d = 2.28$)을 첨가한 후에, 반응 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반하고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 세척하고, 건조시키고, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.56 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.37 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.15 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 6.97 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.82 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 6.74 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 4.46, 4.38 (ABq, 2H, $J = 15.1$ Hz), 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 3.97 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.78 (t, 1H, $J = 8.9$ Hz), 3.26, 3.10 (ABq, 2H, $J = 14.2$ Hz), 2.99 (t, 1H, $J = 8.9$ Hz), 2.85 (s, 3H), 2.28-2.21 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.21 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz). MS [EI+] 585 (M+H)⁺.

헥산 중의 아세톤 50%에서 $R_f = 0.35$.

단계 D

2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산: 에탄올 (6 ml) 중의 2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 및 5 N NaOH (0.7 ml)의 용액을 1시간 동안 환류시키고, 상온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂로 희석하고, 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 표제의 화합물 (0.186 g, 100%)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz,

CDCl₃): δ 7.54 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.35 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.24-7.17 (m, 4H), 7.00 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 6.89 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 6.73 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 4.45, 4.37 (AB_q, 2H, J = 15.7 Hz), 3.96 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.38 (t, 1H, J = 8.3 Hz), 3.32, 3.10 (AB_q, 2H, J = 12.9 Hz), 3.00 (t, 1H, J = 8.3 Hz), 2.84 (s, 3H), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.39 (s, 3H). MS [EI+] 557 (M+H)⁺, [EI-] 555 (M-H)⁺.

실시에 56

3-(4-{2-[3-에틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산

단계 A

3-(4-{2-[3-(4-메톡시-벤질)-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르: 탄산세슘 (2.49 g, 7.647 mmol)을 DMF (40 ml) 중의 3-(4-히드록시-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (1.77 g, 5.88 mmol) 및 톨루엔-4-술폰산 2-[3-(4-메톡시-벤질)-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르 (3.64 g, 6.47 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 55 °C, 질소 분위기 하에서 18시간 동안 교반한 후에, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 세척한 후에, 건조시키고, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (아세톤/헥산 구배) 표제의 화합물 (3.80 g, 94%)을 수득하였다.

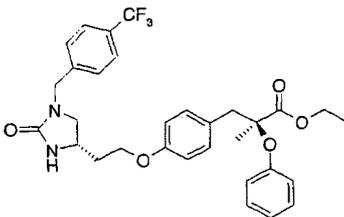
¹H NMR (400MHz,

CDCl₃): δ 7.57 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.37 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.23-7.19 (m, 4H), 7.13 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.97 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.86 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.81 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.67 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 4.66, 4.20 (AB_q, 2H, J = 14.9 Hz), 4.47, 4.43 (AB_q, 2H, J = 15.5 Hz), 4.20 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 3.89-3.85 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.31 (t, 1H, J = 9.1 Hz), 3.26, 3.08 (AB_q, 2H, J = 13.6 Hz), 3.00 (t, 1H, J = 9.1 Hz), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.21 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

MS [EI+] 691 (M+H)⁺.

헥산 중의 아세톤 50%에서 R_f = 0.46.

단계 B



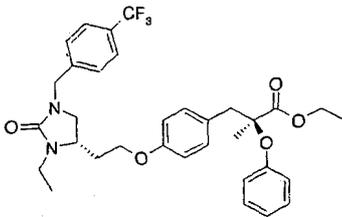
2-메틸-3-(4-{2-[2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르: 트리플루오로아세트산 (60 ml)을 3-(4-{2-[3-(4-메톡시-벤질)-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (3.80 g, 5.50 mmol) 및 트리에틸실란 (1.76 ml, 11.0 mmol, d = 0.728)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 4시간 동안 교반하고, 진공에서 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 용액을 세척한 후에, 건조시키고, 농축시켜 표제의 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz,

CDCl₃): δ 7.58 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 7.38 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 7.22 (t, 2H, J = 9.1 Hz), 7.15 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 6.97 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 6.82 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 6.78 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 4.41 (q, 2H, J = 14.8 Hz), 4.22, 4.18 (AB_q, 2H, J = 7.0 Hz), 4.04-4.01 (m, 2H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.43 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 3.26, 3.10 (AB_q, 2H, J = 14.1 Hz), 3.04, 3.02 (AB_q, 1H, J = 7.0 Hz), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.21 (t, 3H, J = 7.0 Hz). MS [EI+] 571 (M+H)⁺, [EI-] 569 (M-H)⁺.

헥산 중의 아세톤 33%에서 R_f = 0.17

단계 C



3-(4-{2-[3-에틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르: DMF (10 ml) 중의 2-메틸-3-(4-{2-[2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (0.500 g, 0.875 mmol) 및 수소화나트륨 (0.039 g, 0.96 mmol, 미네랄 오일 중의 60% 분산액)의 슬러리를 1시간 동안 교반한 후에, 0 °C로 냉각시켰다. 요오도메탄 (0.70 ml, 8.75 mmol, d = 1.975)을 첨가한 후에, 반응 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반하고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 표제의 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz,

CDCl₃): δ 7.55 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.37 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.21 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 7.15 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.96 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 6.82 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 6.74 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.43, 4.39 (AB_q, 2H, J = 15.2 Hz), 4.22, 4.17 (AB_q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.96 (t, 1H, J = 6.4 Hz), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.35 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.26, 3.12 (AB_q, 2H, J = 13.6 Hz), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.99 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.39(s, 3H), 1.21 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.14 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS [EI+] 599 (M+H)⁺.

단계 D

3-(4-{2-[3-에틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산: 에탄올 (9 ml) 중의 3-(4-{2-[3-에틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (0.31 g, 0.518 mmol) 및 5 N NaOH (1 ml)의 용액을 1시간 동안 환류시키고, 상온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂로 희석하고, 세척하고, 건조시키고, 진공에서 농축시켜 표제의 화합물 (0.256 g, 87%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.54 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.35 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.21-7.17 (m, 4H), 6.97 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.88 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 6.72 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 4.42, 4.38 (AB_q, 2H, $J = 15.1$ Hz), 3.94 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.36 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 3.31, 3.08 (AB_q, 2H, $J = 8.4$ Hz), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.00 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 2.23-2.19 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.13 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz). MS [EI+] 571 (M+H)⁺, [EI-] 569 (M-H)⁺.

실시에 57

3-(4-{2-[3-(2-메톡시-에틸)-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산

실질적으로 본원에 기재된 절차를 사용하여 표제의 화합물을 제조하고, 진공에서 농축시켜 표제의 화합물 (0.139 g, 88%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.54 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 7.35 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.22-7.17 (m, 4H), 6.97 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.88 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 6.72 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 4.42, 4.40 (AB_q, 2H, $J = 15.8$ Hz), 3.95-3.90 (m, 3H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.41-3.23 (m, 3H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.73-2.34 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.38 (s, 3H). MS [EI+] 601 (M+H)⁺, [EI-] 599 (M-H)⁺.

실시에 58

2-부톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산

실질적으로 본원에 기재된 절차를 사용하여 표제의 화합물을 제조하고, 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 중의 아세톤 25%) 표제의 화합물 (0.62 g, 83%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.51-7.38 (m, 4H), 7.04 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.69 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 4.46, 4.34 (AB_q, 2H, $J = 14.9$ Hz), 3.94 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.38 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz), 2.98, 2.92 (AB_q, 2H, $J = 14.4$ Hz), 2.83 (s, 3H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.59-1.52 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.39-1.30 (m, 2H), 0.91 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). MS [EI+] 537 (M+H)⁺, [EI-] 535 (M-H)⁺.

실시에 59

3-(4-[2-(1-비페닐-4-일메틸-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-2-부톡시-2-메틸-프로피온산

실질적으로 본원에 기재된 절차를 사용하여 표제의 화합물을 제조하고, LCMS로 정제하여 표제의 화합물 (5.5 mg, 2 단계에 걸쳐 14%)을 수득하였다.

¹H NMR

(400MHz, CDCl₃): δ 7.56-7.51 (m, 4H), 7.41 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 7.33-7.28 (m, 3H), 7.03 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.70 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.43, 4.35 (AB_q, 2H, J = 15.6 Hz), 3.94 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.01 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 2.97, 2.91 (AB_q, 2H, J = 13.8 Hz), 2.83 (s, 3H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.58-1.51 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.38-1.29 (m, 2H), 0.89 (t, 3H, J = 7.8 Hz). MS [EI+] 545 (M+H)⁺, [EI-] 543 (M-H)⁺.

실시예 60

3-(4-[2-(1-벤질-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-2-부톡시-2-메틸-프로피온산

실질적으로 본원에 기재된 절차를 사용하여 표제의 화합물을 제조하고, LCMS로 정제하여 표제의 화합물 (5.5 mg, 2 단계에 걸쳐 14%)을 수득하였다.

¹H NMR

(400MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.21 (m, 5H), 7.04 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.69 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 3.38, 3.32 (AB_q, 2H, J = 15.7 Hz), 3.92 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.35 (t, 1H, J = 8.6 Hz), 2.99-2.93 (AB_q, 2H, J = 14.1 Hz), 2.99, 2.93 (AB_q, 2H, J = 14.1 Hz), 2.95 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 2.88 (s, 3H), 2.23-2.17 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.38-1.32 (m, 2H), 1.23 (t, 1H, J = 7.1 Hz), 0.91 (t, 3H, J = 7.1 Hz). MS [EI+] 469 (M+H)⁺, [EI-] 467 (M-H)⁺.

실시예 61

2-메톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산

실질적으로 본원에 기재된 절차를 사용하여 표제의 화합물을 제조하고, 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물 (48 mg, 2 단계에 걸쳐 39%)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.53 (d, 2H, J = 8.2

Hz), 7.34 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.07 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 6.64 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 4.40, 4.36 (AB_q, 2H, J = 15.5 Hz), 3.90-3.87 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.35 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 3.26 (s, 3H), 3.04-2.87 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.31 (s, 3H). MS [EI+] 495 (M+H)⁺, [EI-] 493 (M-H)⁺.

실시예 62

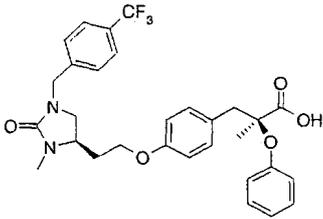
2-메톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산

실질적으로 본원에 기재된 절차를 사용하여 표제의 화합물을 제조하고, 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물 (88 mg, 2 단계에 걸쳐 63%)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.53 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.34 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.07 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 6.64 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 4.40, 4.36 (AB_q, 2H, J = 15.5 Hz), 3.90-3.87 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.35 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 3.26 (s, 3H), 3.04-2.87 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.31 (s, 3H). MS [EI+] 495 (M+H)⁺, [EI-] 493 (M-H)⁺.

실시예 63

2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산



단계 A

3-(4-{2-[3-(4-메톡시-벤질)-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르: 탄산세슘 (2.18 g, 6.702 mmol)을 DMF (30 ml) 중의 3-(4-히드록시-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (1.55 g, 5.155 mmol) 및 톨루엔-4-술폰산 2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르 (3.19 g, 5.67 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 55 °C, 질소 분위기 하에서 18시간 동안 교반한 후에, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 세척한 후에, 건조시키고, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 중의 아세톤 17%) 표제의 화합물 (3.46 g, 97%)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.57 (d, 2H, J = 7.01 Hz), 7.37 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 7.23-7.19 (m, 4H), 7.13 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.97 (t, 1H, J = 7.1 Hz), 6.87-6.80 (m, 4H), 6.67 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.79, 4.07 (AB_q, 2H, J = 15.0 Hz), 4.47, 4.43 (AB_q, 2H, J = 15.0 Hz), 4.20 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.31 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 3.24, 3.10 (AB_q, 2H, J = 14.2 Hz), 3.00 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 2.21-2.14 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.21 (t, 3H, J = 7.1 Hz). MS [EI+] 691 (M+H)⁺.

헥산 중의 아세톤 50%에서 R_f = 0.49.

단계 B

2-메틸-3-(4-{2-[2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르: 트리플루오로아세트산 (60 ml)을 3-(4-{2-[3-(4-메톡시-벤질)-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (3.46 g, 5.01 mmol) 및 트리에틸실란 (1.6 ml, 10.0 mmol, d = 0.728)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반하고, 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 용액을 포화 중탄산나트륨 수용액, 물 및 염수로 세척한 후에, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 표제의 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.58 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.38 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.23-7.14 (m, 4H), 6.97 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 6.82 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 6.78 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 4.44, 4.38 (AB_q, 2H, J = 15.6 Hz), 4.20 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 4.07-3.99 (m, 2H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.47 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 3.27, 3.09 (AB_q, 2H, J = 14.1 Hz), 3.04, 3.02 (AB_q, 1H, J = 6.7 Hz), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.21 (t, 3H, J = 6.7 Hz).

MS [EI+] 571 (M+H)⁺, [EI-] 569 (M-H)⁺. hexan 중의 아세톤 33%에서 R_f = 0.07.

단계 C

2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르: DMF (10 ml) 중의 2-메틸-3-(4-{2-[2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (0.544 g, 0.953 mmol) 및 수소화나트륨 (0.042 g, 1.05 mmol, 미네랄 오일 중의 60% 분산액)의 슬러리를 1시간 동안 교반한 후에, 0 °C로 냉각시켰다. 요오도메탄 (0.60 ml, 9.53 mmol, d = 2.28)을 첨가한 후에, 반응 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반하고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 세척하고, 건조시키고, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.56 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.37 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.15 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 6.97 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 6.82 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.74 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 4.46, 4.38 (AB_q, 2H, J = 15.1 Hz), 4.20 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 3.97 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.78 (t, 1H, J = 8.9 Hz), 3.26, 3.10 (AB_q, 2H, J = 14.2 Hz), 2.99 (t, 1H, J = 8.9 Hz), 2.85 (s, 3H), 2.28-2.21 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.21 (t, 3H, J = 7.1 Hz). MS [EI+] 585 (M+H)⁺.

hexan 중의 아세톤 50%에서 R_f = 0.35.

단계 D

2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산: 에탄올 (6 ml) 중의 2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 및 5 N NaOH (0.7 ml)의 용액을 1시간 동안 환류시키고, 상온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂로 희석하고, 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 표제의 화합물 (0.186 g, 100%)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.54 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.35 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.24-7.17 (m, 4H), 7.00 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 6.89 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 6.73 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 4.45, 4.37 (AB_q, 2H, J = 15.7 Hz), 3.96 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.38 (t, 1H, J = 8.3 Hz), 3.32, 3.10 (AB_q, 2H, J = 12.9 Hz), 3.00 (t, 1H, J = 8.3 Hz), 2.84 (s, 3H), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.39 (s, 3H). MS [EI+] 557 (M+H)⁺, [EI-] 555 (M-H)⁺.

실시예 64

2,2-디메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산

단계 A

2,2-디메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르

DMF (1 ml) 중의 3-(4-히드록시-페닐)-2,2-디메틸프로피온산 메틸 에스테르 (31 mg, 0.15 mmol) 및 톨루엔-4-술폰산 2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르 (75 mg, 0.16 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (64 mg, 0.19 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60 °C에서 15시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 물 (25 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 × 25 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 염수 (25 ml)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 오일을 수득하였다. 바이오타게 (Biotage) 실리카 카트리지 상에서 플래시 크로마토그래피 (구배 용출, 2:1 헥산:에틸 아세테이트 내지 1:4 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 오일 (69 mg, 94%)을 수득하였다. MS [EI+] 493 (M+ H)⁺. ¹H-NMR로 구조를 확인하였다.

단계 B

2,2-디메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산

메탄올 (1.5 ml) 중의 단계 A에서 얻은 에스테르 (66 mg, 0.13 mmol)의 용액에 5 N NaOH (0.3 ml, 1.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 상온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl (20 ml)에 부은 후에, 에틸 아세테이트 (2 × 15 ml)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 모아서 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 말포체 (62 mg, 97%)를 수득하였다. MS [EI+] 479 (M+ H)⁺. ¹H-NMR로 구조를 확인하였다.

실시예 65

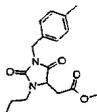
2-메틸-3-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산

단계 A



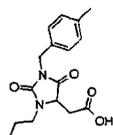
DMF (100 ml) 중의 (2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일)-아세트산 메틸 에스테르 (2.35 g, 13.7 mmol)의 용액을 p-메틸 벤질 브로마이드 (2.90 g, 15.7 mmol), MgSO₄ (3.30 g, 27.4 mmol) 및 이어서 K₂CO₃ (3.77 g, 27.3 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 하의 얼음조 내에서 30분 동안 교반한 후에, 16시간 동안 실온으로 가온하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과한 후에, 1 N HCl 수용액 (150 ml)을 여액에 첨가하였다. 여액을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 건조시키고, 용매를 제거하여 얻은 조생성물 4.11 g을 100% CH₂Cl₂에 이어서 97.5:2.5 CH₂Cl₂:MeOH를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 [1-(4-메틸-벤질)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일]-아세트산 메틸 에스테르 3.67 g (97%)을 수득하였다. ¹H NMR. MS (ES+) C₁₄H₁₇N₂O₄에 대한 계산치 (M+ 1) 277. 실측치 m/z 277 (100%).

단계 B



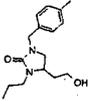
0 °C의 DMF (28 ml) 중의 화합물 [1-(4-메틸-벤질)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일]-아세트산 메틸 에스테르 (1.60 g, 5.8 mmol)의 용액을 수소화나트륨 (60% 분산액, 0.25 g, 6.4 mmol)으로 처리하고, 실온으로 가온하고, N₂ 하에서 15분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 0 °C로 냉각시킨 후에, 1-프로필 요오다이드 (1.08 g, 6.4 mmol)로 처리한 후에, 실온으로 가온하고 30분 동안 교반하였다. 반응을 1 N HCl 수용액 (28 ml)으로 켄칭한 후에, EtOAc 및 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 용매를 제거하여 얻은 조생성물을 10:1 내지 1:1 헥산:EtOAc 구배를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 [1-(4-메틸-벤질)-2,5-디옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-아세트산 메틸 에스테르 1.40 g (76%)을 수득하였다. ¹H NMR. MS (ES+) C₁₇H₂₃N₂O₄에 대한 계산치 (M+ 1) 319. 실측치 m/z 319 (100%).

단계 C



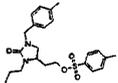
메탄올 (40 ml) 중의 [1-(4-메틸-벤질)-2,5-디옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-아세트산 메틸 에스테르 (1.67 g, 5.20 mmol)의 용액을 5 N NaOH 수용액 (4.4 ml)으로 처리하고 1.5시간 동안 환류가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 제거하였다. 생성된 잔류물을 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조시켜 [1-(4-메틸-벤질)-2,5-디옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-아세트산 1.56 g (98%)을 수득하였다. ¹H NMR. MS (ES⁻) C₁₆H₁₉N₂O₄에 대한 계산치 (M-1) 303. 실측치 m/z 303 (100%).

단계 D



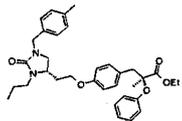
THF (50 ml) 중의 [1-(4-메틸-벤질)-2,5-디옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-아세트산 (3.23 g, 10.6 mmol)의 용액에 THF 중의 1 M 보란-THF 복합체 (53.1 ml, 53.1 mmol)의 용액을 적가 처리한 후에, 실온 및 N₂ 하에서 4시간 동안 교반하였다. 반응을 메탄올 (30 ml)로 켄칭하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하여 얻은 조성물을 97.5/2.5 CH₂Cl₂:MeOH를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 4-(2-히드록시-에틸)-1-(4-메틸-벤질)-3-프로필-이미다졸리딘-2-온 2.46 g (84%)을 수득하였다. ¹H NMR. MS (ES⁺) C₁₆H₂₅N₂O₂에 대한 계산치 (M+1) 277. 실측치 m/z 277 (100%).

단계 E



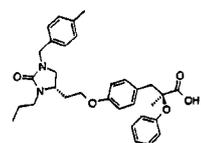
CH₂Cl₂ 중의 4-(2-히드록시-에틸)-1-(4-메틸-벤질)-3-프로필-이미다졸리딘-2-온 (2.46 g, 8.90 mmol), 피리딘 (2.46 g, 31.1 mmol) 및 4-디메틸 아미노 피리딘 (0.33 g, 2.70 mmol)의 용액을 p-톨루엔술폰산 무수물 (4.65 g, 14.2 mmol)로 처리하고, 반응물을 실온 및 N₂ 하에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0.5 N HCl 수용액 (100 ml)으로 세척하고, 유기층을 건조시키고, 용매를 제거하여 얻은 조생성물을 100% CH₂Cl₂에 이어서 97.5:2.5 CH₂Cl₂:MeOH를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 톨루엔-4-술폰산 2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르 3.31 g (86%)를 수득하였다. ¹H NMR. MS (ES⁺) C₂₃H₃₁N₂O₄에 대한 계산치 (M+1) 431. 실측치 m/z 431 (100%).

단계 F



DMF (40 ml) 중의 3-(4-히드록시-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (0.80 g, 2.66 mmol), 톨루엔-4-술폰산 2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르 (1.26 g, 2.93 mmol) 및 Cs₂CO₃ (1.04 g, 3.19 mmol)의 혼합물을 55 °C, N₂ 하에서 17시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 1 N HCl (20 ml)로 켄칭하고, Et₂O 및 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 용매를 제거하여 얻은 조생성물을 7:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-3-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 1.02 g (68%)을 수득하였다. 부분입체 이성질체 생성물을 키랄 HPLC (90:10 헵탄:IPA, 280 ml/분, 220 nm)로 분리하여 생성물을 수득하였다 (> 99%). R_f = 0.49 (1:1 아세톤:헥산). ¹H NMR. MS (ES⁺) C₃₄H₄₃N₂O₅에 대한 계산치 (M+1) 559. 실측치 m/z 559 (100%).

단계 G



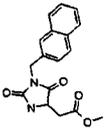
에탄올 (20 ml) 중의 2-메틸-3-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (0.456 g, 0.816 mmol)를 5 N NaOH 수용액 (2 ml)으로 처리하고, 1시간 동안 환류가

열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 제거하였다. 생성된 잔류물을 산성화시키고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 용매를 제거하여 2-메틸-3-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산 0.419 g (97%)을 수득하였다. ¹H NMR. HRMS (ES⁺) m/z C₃₂H₃₉N₂O₅에 대한 정확한 질량의 계산치 (M+ 1) 531.2859. 실측치 m/z 531.2866.

실시에 66

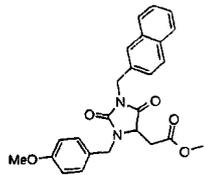
2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐}-2-페녹시-프로피온산의 제조

단계 A



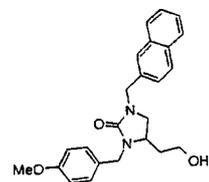
0 °C에서 DMF (250 ml) 중의 (2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일)-아세트산 메틸 에스테르 (6.48 g, 37.6 mmol)의 용액을 2-(브로모메틸)-나프탈렌 (9.15 g, 41.4 mmol), MgSO₄ (4.53 g, 37.6 mmol) 및 이어서 K₂CO₃ (15.61 g, 0.113 mol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고, N₂ 하에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 후에, 1 N HCl 수용액 (300 ml)을 여액에 첨가하였다. 여액을 Et₂O로 추출하고, 유기층을 건조시켰다. 용매를 제거하여 얻은 조질의 오일을 2:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (1-나프탈렌-2-일메틸)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일)-아세트산 메틸 에스테르 6.27 g (53%)을 수득하였다. R_f = 0.32 (1:1 헥산:아세톤). ¹H NMR.

단계 B



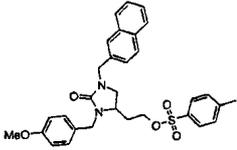
0 °C의 DMF (60 ml) 중의 화합물 (1-나프탈렌-2-일메틸)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일)-아세트산 메틸 에스테르 (6.29 g, 20.1 mmol)의 용액을 수소화나트륨 (60% 분산액, 0.97 g, 24.3 mmol)으로 처리하고, 실온으로 가온하고, N₂ 하에서 20분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 0 °C로 냉각시킨 후에, 4-메톡시벤질 클로라이드 (6.35 g, 40.6 mmol)로 처리한 후에, 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응을 1 N HCl 수용액 (100 ml)으로 켄칭한 후에, Et₂O 및 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 용매를 제거하여 얻은 조생성물을 4:1 헥산:아세톤 구배를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 [3-(4-메톡시-벤질)-1-나프탈렌-2-일메틸)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일]-아세트산 메틸 에스테르 8.31 g (95%)을 수득하였다. R_f = 0.44 (1:1 헥산:아세톤). ¹H NMR.

단계 C



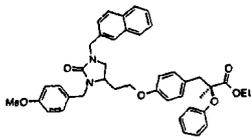
메탄올 (100 ml) 중의 [3-(4-메톡시-벤질)-1-나프탈렌-2-일메틸)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일]-아세트산 메틸 에스테르 (8.31 g, 19.2 mmol)의 용액을 5 N NaOH 수용액 (40 ml)으로 처리하고 1시간 동안 환류가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 1 N HCl 수용액 (300 ml)으로 산성화시키고, Et₂O 및 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 용매를 진공에서 제거하여 산 8.08 g (100%)을 수득하고, 이것을 더 정제하지 않고 사용하였다. THF (100 ml) 중의 조질의 산 (8.08 g, 19.2 mmol로 가정)의 용액에 THF 중의 1 M 보란-THF 복합체 용액 (116.0 ml, 0.116 mol)을 적가 처리한 후에, 실온 및 N₂ 하에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 메탄올 (100 ml)로 켄칭하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하여 얻은 조생성물을 3:1 내지 2:1 헥산:아세톤 구배를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 4-(2-히드록시-에틸)-3-(4-메톡시-벤질)-1-나프탈렌-2-일메틸-이미다졸리딘-2-온 5.10 g (68%)을 수득하였다. ¹H NMR. MS (ES⁺) C₂₄H₂₇N₂O₃에 대한 계산치 (M+ 1) 391. 실측치 m/z 391 (100%).

단계 D



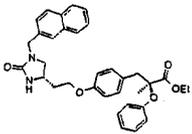
CH₂Cl₂ (100 ml) 중의 4-(2-(4-히드록시-에틸)-3-(4-메톡시-벤질)-1-나프탈렌-2-일메틸-이미다졸리딘-2-온 (5.10 g, 13.1 mmol), 피리딘 (3.62 g, 45.7 mmol) 및 4-디메틸 아미노 피리딘 (0.48 g, 3.92 mmol)의 용액을 p-톨루엔술폰산 무수물 (6.82 g, 20.9 mmol)로 처리하고, 반응물을 실온 및 N₂ 하에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl 수용액 (100 ml)으로 세척하고, 유기층을 건조시키고, 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 3:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 톨루엔-4-술폰산 2-[3-(4-메톡시-벤질)-1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르 6.74 g (95%)를 수득하였다. ¹H NMR, MS (ES⁺) C₃₁H₃₃N₂O₅에 대한 계산치 (M+ 1) 545. 실측치 m/z 545 (100%).

단계 E



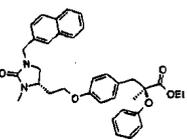
DMF (40 ml) 중의 3-(4-(2-(4-히드록시-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (0.231 g, 0.735 mmol), 2-[3-(4-메톡시-벤질)-1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르 (1.74 g, 3.19 mmol) 및 Cs₂CO₃ (1.14 g, 3.5 mmol)의 혼합물을 65 °C, N₂ 하에서 17시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 1 N HCl (10 ml)로 켄칭하고, Et₂O 및 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 용매를 제거하여 얻은 조생성물을 8:1에 이어서 7:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-(4-(2-[3-(4-메톡시-벤질)-1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 1.53 g (78%)을 수득하였다. R_f = 0.43 (1:1 아세톤:헥산). ¹H NMR, MS (ES⁺) C₄₂H₄₅N₂O₆에 대한 계산치 (M+ 1) 673. 실측치 m/z 673 (100%).

단계 F



트리플루오로아세트산 (40 ml) 중의 3-(4-(2-[3-(4-메톡시-벤질)-1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (1.54 g, 2.29 mmol) 및 트리에틸실란 (0.53 g, 4.56 mmol)의 용액을 실온 및 N₂ 하에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 3:1에 이어서 1:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-3-(4-[2-(1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 1.25 g (100%)를 수득하였다. 부분입체 이성질체의 혼합물을 키랄 HPLC (2:3 IPA:헥탄 이동상, 14 ml/분, 225 nm)로 분리하여 2-메틸-3-(4-[2-(1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (> 99%)를 수득할 수 있었다. R_f = 0.19 (1:1 아세톤:헥산). ¹H NMR, MS (ES⁺) C₃₄H₃₇N₂O₅에 대한 계산치 (M+ 1) 553. 실측치 m/z 553 (100%).

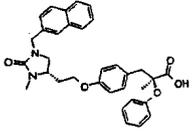
단계 G



DMF (7 ml) 중의 2-메틸-3-(4-[2-(1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (0.275 g, 0.498 mmol)의 부분입체 이성질체 혼합물의 용액을 NaH (60% 오일 현탁액, 0.030 g, 0.750 mmol)로 처리하고, 실온 및 N₂ 하에서 30분 동안 교반하였다. 반응을 0 °C로 냉각시키고, 요오도메탄 (0.141 g, 0.996 mmol)으로 처리한 후에, 실온으로 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응을 1 N HCl (5 ml)로 켄칭하고, Et₂O 및 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 4:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시

크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 0.268 g (95%)을 수득하였다. 부분입체 이성질체 생성물을 키랄 HPLC (8 × 32 cm 키랄팩 (Chiralpak) AD, 100% IPA, 350 ml/분, 270 nm)로 분리하여 생성물 (> 99%)을 수득하였다. ¹H NMR. R_f = 0.35 (1:1 아세톤:헥산). MS (ES⁺) C₃₅H₃₉N₂O₅에 대한 계산치 (M+ 1) 567. 실측치 m/z 567 (100%).

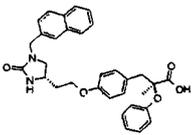
단계 H



에탄올 (8 ml) 중의 2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (0.161 g, 0.284 mmol)를 5 N NaOH 수용액 (0.75 ml)으로 처리하고, 1시간 동안 환류가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 1 N HCl 수용액 (10 ml)으로 산성화시키고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 진공에서 제거하여 2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-페녹시-프로피온산 0.113 g (74%)을 수득하였다. ¹H NMR. HRMS (ES⁺) m/z C₃₃H₃₅N₂O₅에 대한 정확한 질량의 계산치 (M+ 1) 539.2546. 실측치 m/z 539.2548.

실시예 67

2-메틸-3-{4-[2-(1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-페녹시-프로피온산



에탄올 (8 ml) 중의 2-메틸-3-{4-[2-(1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (0.021 g, 0.040 mmol)를 5 N NaOH 수용액 (1 ml)으로 처리하고, 1시간 동안 환류가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 1 N HCl 수용액 (10 ml)으로 산성화시키고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 진공에서 제거하여 2-메틸-3-{4-[2-(1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-페녹시-프로피온산 0.021 g (100%)을 수득하였다. ¹H NMR. HRMS (ES⁺) m/z C₃₂H₃₃N₂O₅에 대한 정확한 질량의 계산치 (M+ 1) 525.2389. 실측치 m/z 525.2382.

실시예 68

3-(4-{2-[1-(3-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산

단계 A

DMF (10 ml) 중의 2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (0.40 g, 0.94 mmol)의 용액을 NaH (60% 오일 현탁액, 0.094 g, 2.35 mmol)으로 처리하고, 실온 및 N₂ 하에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 0 °C로 냉각시키고, 테트라부틸암모늄 요오다이드 (0.040 g, 0.11 mmol) 및 3-메톡시벤질 브로마이드 (0.29 g, 1.43 mmol)로 처리한 후에, 실온으로 가온하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 반응을 1 N HCl (15 ml)로 퀀칭하고, Et₂O 및 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 2:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-(4-{2-[1-(3-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 0.28 g (55%)을 수득하였다. ¹H NMR. R_f = 0.41 (1:1 아세톤:헥산). MS (ES⁺) C₃₂H₃₉N₂O₆에 대한 계산치 (M+ 1) 547. 실측치 m/z 547 (100%).

단계 B

에탄올 (20 ml) 중의 3-(4-{2-[1-(3-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (0.28 g, 0.51 mmol)의 용액을 5 N NaOH 수용액 (2 ml)으로 처리하고, 1시간 동안 환류가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 1 N HCl 수용액 (20 ml)으로 산성화시키고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 진공에서 제거하여 3-(4-{2-[1-(3-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산 0.257 g (97%)을 수득하였다.

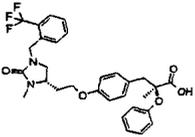
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) □ 7.28-7.20

(m, 3H), 7.18 (d, 2H, J = 8.80 Hz), 7.04 (t, 1H, J = 7.34 Hz), 6.91 (d, 2H, J = 7.83 Hz), 6.82 (t, 1H, J = 7.83 Hz), 6.79-6.78 (m, 2H), 6.73 (d, 2H, J = 8.83 Hz), 4.38, 4.28 (AB_q, 2H, J = 14.92 Hz), 3.95 (t, 2H, J = 5.87 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.60 (ddd, 1H, J = 12.2 Hz, J = 8.40 Hz, J = 3.42 Hz), 3.36 (t, 1H, J = 7.83 Hz), 3.30, 3.10 (AB_q, 2H, J = 13.69 Hz), 2.96 (t, 1H, J = 7.83 Hz), 2.83 (s, 3H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.42 (s, 3H).

HRMS (ES⁺) m/z C₃₀H₃₅N₂O₆에 대한 정확한 질량의 계산치 (M+1) 519.2495. 실측치 m/z 519.2504.

실시예 69

2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(2-트리플루오로메틸벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산

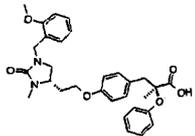


DMF (7 ml) 중의 2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (0.109 g, 0.255 mmol)의 용액을 NaH (60% 오일 현탁액, 0.021 g, 0.525 mmol)으로 처리하고, 실온 및 N₂ 하에서 20분 동안 교반하였다. 반응물을 2-트리플루오로메틸 벤질 브로마이드 (0.092 g, 0.385 mmol)로 처리한 후에, 실온으로 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응을 산으로 켄칭하고, Et₂O 및 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 용매를 제거하여 얻은 조생성물을 에탄올 (20 ml)에 용해시키고, 5 N NaOH 수용액 (1.5 ml)으로 처리하고, 1시간 동안 환류가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 제거하였다. 생성된 잔류물을 1 N HCl 수용액 (20 ml)으로 산성화시키고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조질의 산을 제조 HPLC로 정제하여 2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(2-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산 0.096 g (68%)을 수득하였다.

¹H NMR. HRMS (ES⁺) m/z C₃₀H₃₂N₂O₅F₃에 대한 정확한 질량의 계산치 (M+1) 557.2263. 실측치 m/z 557.2274.

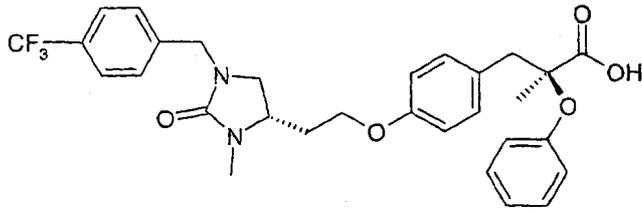
실시예 70

3-(4-{2-[1-(2-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산



DMF (7 ml) 중의 2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (0.12 g, 0.281 mmol)의 용액을 NaH (60% 오일 현탁액, 0.023 g, 0.575 mmol)으로 처리하고, 실온 및 N₂ 하에서 20분 동안 교반하였다. 반응물을 2-메톡시벤질 클로라이드 (0.066 g, 0.421 mmol)로 처리한 후에, 실온으로 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응을 1 N HCl (10 ml)로 켄칭하고, Et₂O 및 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 에탄올 (20 ml)에 용해시키고, 5 N NaOH 수용액 (1.5 ml)으로 처리하고, 1시간 동안 환류가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 1 N HCl 수용액 (20 ml)으로 산성화시키고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조질의 산을 제조 HPLC로 정제하여 3-(4-{2-[1-(2-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산 0.077 g (53%)을 수득하였다. ¹H NMR. HRMS (ES⁺) m/z C₃₀H₃₅N₂O₆에 대한 정확한 질량의 계산치 (M+1) 519.2495. 실측치 m/z 519.2515.

실시예 71



2-메틸-3-(4-(2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-페닐)-2-페녹시-프로피온산

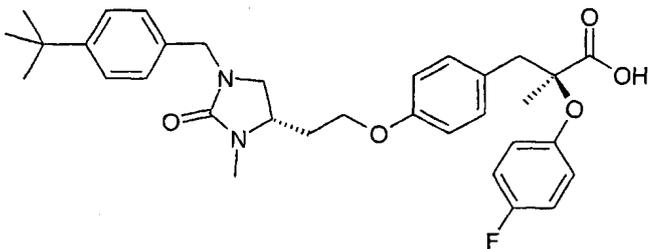
0 °C, 질소 분위기 하에서 건조 DMF 2 ml 중의 2-메틸-3-(4-(2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시)-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 54 mg의 혼합물에 NaH 10 mg (0.253 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 상온에서 20분 동안 방치하였다. 이어서, 4-트리플루오로메틸벤질 브로마이드 61 mg을 첨가하고, 생성된 혼합물을 상온에서 밤새 방치하였다. 반응 혼합물을 Et₂O 및 1 N HCl로 희석하였다. 이어서, 유기층을 1 N HCl (2 × 10 ml), 염수 (2 × 10 ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조물질을 EtOH 5 ml 및 5 N NaOH 0.3 ml에 넣었다. 이 혼합물을 1시간 동안 환류가열하였다. 이어서, 유기 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂ 및 1 N HCl에 용해시켰다. 수성층을 CH₂Cl₂ (2 × 10 ml)로 세척하였다. 유기층을 모아서 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조물질을 MS/LC로 정제하여 표제의 생성물 35 mg (49%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.56 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.35 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.28-7.18 (m, 4H), 7.05 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 6.91 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.74 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 5.49 (bs, 1H), 4.45, 4.39 (ABq, 2H, J = 15.4 Hz), 3.98 (t, 2H, J = 5.8 Hz), 3.77-3.65 (m, 1H), 3.42 (t, 1H, J = 8.5 Hz), 3.28, 3.14 (ABq, 2H, J = 14.0 Hz), 3.05 (t, 1H, J = 8.5 Hz), 2.86 (s, 3H), 2.28-2.20 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.43 (s, 3H).

HRMS (ES⁺) m/z C₃₀H₃₂N₂O₅F₃에 대한 정확한 질량의 계산치 (m+1) 557.2263, 실측치 557.2257.

실시예 72

3-(4-(2-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-페닐)-2-(4-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산



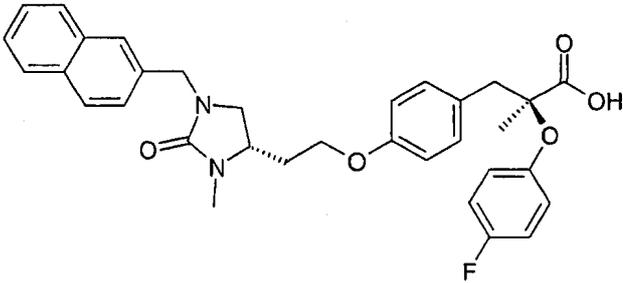
0 °C, 질소 분위기 하에서 건조 DMF 5 ml 중의 2-(4-플루오로-페녹시)-2-메틸-3-(4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르 80 mg의 혼합물에 NaH 18 mg (0.45 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 상온에서 20분 동안 방치하였다. 이어서, 4-tert-부틸벤질 브로마이드 0.08 ml를 첨가하고, 생성된 혼합물을 상온에서 밤새 방치하였다. 반응 혼합물을 Et₂O 및 1 N HCl로 희석하였다. 이어서, 유기층을 1 N HCl (2 × 10 ml), 염수 (2 × 10 ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조물질을 EtOH 5 ml 및 5 N NaOH 0.4 ml에 넣었다. 이 혼합물을 1시간 동안 환류가열하였다. 이어서, 유기 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂ 및 1 N HCl에 용해시켰다. 수성층을 CH₂Cl₂ (2 × 10 ml)로 세척하였다. 유기층을 모아서 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조물질을 MS/LC로 정제하여 표제의 생성물 45 mg (45%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ

7.33 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.18, 7.16 (ABq, 4H, $J = 8.6$ Hz),
6.96-6.92 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 2H), 6.77 (d, 2H, $J = 8.8$
Hz), 4.38, 4.29 (ABq, 2H, $J = 14.8$ Hz), 3.98 (t, 2H, $J = 6.0$
Hz), 3.69 (bs, 1H), 3.73-3.66 (m, 1H), 3.44 (t, 1H, $J = 8.6$
Hz), 3.25, 3.11 (ABq, 2H, $J = 13.8$ Hz), 3.06 (t, 1H, $J = 8.6$
Hz), 2.86 (s, 3H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H),
1.38 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).

HRMS (ES^+) m/z $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}$ 에 대한 정확한 질량의 계산치 ($m+1$) 563.2921, 실측치 563.2917.

실시예 73



2-(4-(플루오로-페녹시)-2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-프로피온산

0 °C, 질소 분위기 하에서 건조 DMF 5 ml 중의 2-(4-(플루오로-페녹시)-2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-프로피온산 에틸 에스테르 80 mg의 혼합물에 NaH 18 mg (0.45 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 상온에서 20분 동안 방치하였다. 이어서, 2-브로모메틸 나프탈렌 99 mg을 첨가하고, 생성된 혼합물을 상온에서 밤새 방치하였다. 반응 혼합물을 Et_2O 및 1 N HCl로 희석하였다. 이어서, 유기층을 1 N HCl (2×10 ml), 염수 (2×10 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조물질을 EtOH 5 ml 및 5 N NaOH 0.4 ml에 넣었다. 이 혼합물을 1시간 동안 환류가열하였다. 이어서, 유기 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 CH_2Cl_2 및 1 N HCl에 용해시켰다. 수성층을 CH_2Cl_2 (2×10 ml)로 세척하였다. 유기층을 모아서 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조물질을 MS/LC로 정제하여 표제의 생성물 51 mg (51%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ

7.82-7.79 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.35 (d,
1H, $J = 8.4$ Hz), 7.14 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.93 (t, 2H, $J =$
8.4 Hz), 6.87-6.83 (m, 2H), 6.71 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 5.11
(bs, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.85-3.70 (m,
1H), 3.46 (t, 1H, $J = 8.7$ Hz), 3.23, 3.09 (ABq, 2H, $J = 14.0$
Hz), 3.07 (t, 1H, $J = 8.7$ Hz), 2.89 (s, 3H), 2.26-2.18 (m,
1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.36 (s, 3H).

HRMS (ES^+) m/z $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}$ 에 대한 정확한 질량의 계산치 ($m+1$) 557.2452, 실측치 557.2439.

실시예 74

3-(4-{2-[1-(3,4-디메틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-(4-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산

0 °C, 질소 분위기 하에서 건조 DMF 5 ml 중의 2-(4-(플루오로-페녹시)-2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-프로피온산 에틸 에스테르 80 mg의 혼합물에 NaH 18 mg (0.45 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 상온에서 20분 동안 방치하였다. 이어서, 3,4-디메틸벤질 클로라이드 0.07 ml를 첨가하고, 생성된 혼합물을 상온에서 밤새 방치하였다. 반응 혼합물을 Et_2O 및 1 N HCl로 희석하였다. 이어서, 유기층을 1 N HCl (2×10 ml), 염수 (2×10 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조물질을 EtOH 5 ml 및 5 N NaOH

0.4 ml에 넣었다. 이 혼합물을 1시간 동안 환류가열하였다. 이어서, 유기 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂ 및 1 N HCl에 용해시켰다. 수성층을 CH₂Cl₂ (2 × 10 ml)로 세척하였다. 유기층을 모아서 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조물질을 MS/LC로 정제하여 표제의 생성물 54 mg (56%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ

7.18 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.00 (s, 1H), 6.97-6.85 (m, 5H), 6.75 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.34, 4.25 (ABq, 2H, J = 15.0 Hz), 4.31 (bs, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.39 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 3.25, 3.11 (ABq, 2H, J = 14.0 Hz), 3.00 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 2.84 (s, 3H), 2.29-2.17 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.37 (s, 3H).

HRMS (ES⁺) m/z C₃₁H₃₆N₂O₅F에 대한 정확한 질량의 계산치 (m+1) 535.2608, 실측치 535.2614.

실시예 75

3-(4-{2-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로피온산

0 °C, 질소 분위기 하에서 건조 DMF 5 ml 중의 2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로피온산 에틸 에스테르 80 mg의 혼합물에 NaH 16 mg (0.40 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 상온에서 20분 동안 방치하였다. 이어서, 4-tert-부틸벤질 브로마이드 0.07 ml를 첨가하고, 생성된 혼합물을 상온에서 밤새 방치하였다. 반응 혼합물을 Et₂O 및 1 N HCl로 희석하였다. 이어서, 유기층을 1 N HCl (2 × 10 ml), 염수 (2 × 10 ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조물질을 EtOH 5 ml 및 5 N NaOH 0.5 ml에 넣었다. 이 혼합물을 1시간 동안 환류가열하였다. 이어서, 유기 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂ 및 1 N HCl에 용해시켰다. 수성층을 CH₂Cl₂ (2 × 10 ml)로 세척하였다. 유기층을 모아서 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조물질을 MS/LC로 정제하여 표제의 생성물 40 mg (40%)을 수득하였다.

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ 7.51 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.16 (t, 4H, J = 8.8 Hz), 6.95 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.76 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.37, 4.28 (ABq, 2H, J = 14.8 Hz), 4.24 (bs, 1H), 3.97 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.44 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 3.31, 3.16 (ABq, 2H, J = 13.8 Hz), 3.07 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 2.85 (s, 3H), 2.27-2.18 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.29 (s, 9H).

HRMS (ES⁺) m/z C₃₄H₄₀N₂O₅F₃에 대한 정확한 질량의 계산치 (m+1) 613.2889, 실측치 613.2872.

실시예 76

2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로피온산

0 °C, 질소 분위기 하에서 건조 DMF 5 ml 중의 2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로피온산 에틸 에스테르 80 mg의 혼합물에 NaH 16 mg (0.40 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 상온에서 20분 동안 방치하였다. 이어서, 2-브로모메틸 나프탈렌 89 mg을 첨가하고, 생성된 혼합물을 상온에서 밤새 방치하였다. 반응 혼합물을 Et₂O 및 1 N HCl로 희석하였다. 이어서, 유기층을 1 N HCl (2 × 10 ml), 염수 (2 × 10 ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조물질을 EtOH 5 ml 및 5 N NaOH 0.5 ml에 넣었다. 이 혼합물을 1시간 동안 환류가열하였다. 이어서, 유기 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂ 및 1 N HCl에 용해시켰다. 수성층을 CH₂Cl₂ (2 × 10 ml)로 세척하였다. 유기층을 모아서 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조물질을 MS/LC로 정제하여 표제의 생성물 51 mg (51%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ

7.81-7.77 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 4H), 7.35 (dd, 1H, J = 8.8, 1.6 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.92 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.69 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.20 (bs, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.92-3.90 (m, 2H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.41 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.29, 3.13 (ABq, 2H, J = 13.8 Hz), 3.03 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 2.86 (s, 3H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.46 (s, 3H).

HRMS (ES⁺) m/z C₃₄H₃₄N₂O₅F₃에 대한 정확한 질량의 계산치 (m+1) 607.2420, 실측치 607.2417.

실시에 77

3-(4-{2-[1-(3,4-디메틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로피온산

0 °C, 질소 분위기 하에서 건조 DMF 5 ml 중의 2-메틸-3-(4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로피온산 에틸 에스테르 80 mg의 혼합물에 NaH 16 mg (0.40 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 상온에서 20분 동안 방치하였다. 이어서, 3,4-디메틸벤질 클로라이드 0.06 ml를 첨가하고, 생성된 혼합물을 상온에서 밤새 방치하였다. 반응 혼합물을 Et₂O 및 1 N HCl로 희석하였다. 이어서, 유기층을 1 N HCl (2 × 10 ml), 염수 (2 × 10 ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조물질을 EtOH 5 ml 및 5 N NaOH 0.5 ml에 넣었다. 이 혼합물을 1시간 동안 환류가열하였다. 이어서, 유기 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂ 및 1 N HCl에 용해시켰다. 수성층을 CH₂Cl₂ (2 × 10 ml)로 세척하였다. 유기층을 모아서 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조물질을 MS/LC로 정제하여 표제의 생성물 54 mg (56%)을 수득하였다.

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ 7.51 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.16 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.99-6.94 (m, 3H), 6.75 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.33, 4.25 (ABq, 2H, J = 14.8 Hz), 4.07 (bs, 1H), 3.97-3.93 (m, 2H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.41 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.32, 3.16 (ABq, 2H, J = 13.8 Hz), 3.03 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 2.85 (s, 3H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.50 (s, 3H).

HRMS (ES⁺) m/z C₃₂H₃₆N₂O₅F₃에 대한 정확한 질량의 계산치 (m+1) 585.2576, 실측치 585.2578.

실시에 79

2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-페녹시-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산
실질적으로 본원에 기재된 절차를 사용하여 표제의 화합물을 제조하였다.

수율 (0.192 g, 52%). MS [EI⁺] 581 (M+H)⁺, [EI⁻] 579 (M-H)⁻.

실시에 80

2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메톡시-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산

실질적으로 본원에 기재된 절차를 사용하여 표제의 화합물을 제조하였다.

수율 (0.127 g, 35%). MS [EI⁺] 573 (M+H)⁺, [EI⁻] 571 (M-H)⁻.

실시에 81

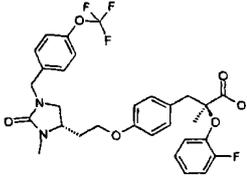
2-메틸-3-(4-(2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메톡시-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-페닐)-2-페녹시-프로피온산

실질적으로 본원에 기재된 절차를 사용하여 표제의 화합물을 제조하였다.

수율 (0.238 g, 63%). MS [EI+] 573 (M+H)⁺, [EI-] 571 (M-H)⁻.

실시예 82

2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-3-(4-(2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메톡시-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-페닐)-프로피온산



실질적으로 본원에 기재된 절차를 사용하여 표제의 화합물을 제조하여 백색 발포성 고체 (0.087 g, 64%)를 수득하였다. MS [EI+] 591 (M+H)⁺, [EI-] 589 (M-H)⁻.

실시예 83

2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-3-(4-(2-[3-메틸-1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-페닐)-프로피온산

실질적으로 본원에 기재된 절차를 사용하여 표제의 화합물을 제조하여 백색 발포성 고체 (0.022 g, 18%)를 수득하였다. MS [EI+] 521 (M+H)⁺, [EI-] 519 (M-H)⁻.

실시예 84

3-(4-(2-[1-(3,4-디클로로-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-페닐)-2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산

실질적으로 본원에 기재된 절차를 사용하여 표제의 화합물을 제조하여 백색 발포성 고체 (0.107 g, 80%)를 수득하였다. MS [EI+] 574, 577 (M+H)⁺, [EI-] 573, 575 (M-H)⁻.

실시예 85

3-(4-(2-[1-(3,4-디플루오로-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-페닐)-2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산

실질적으로 본원에 기재된 절차를 사용하여 표제의 화합물을 제조하여 백색 발포성 고체 (0.107 g, 84%)를 수득하였다. MS [EI+] 543 (M+H)⁺, [EI-] 541 (M-H)⁻.

실시예 86

3-(4-(2-[1-(3,5-디플루오로-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-페닐)-2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산

실질적으로 본원에 기재된 절차를 사용하여 표제의 화합물을 제조하여 백색 발포성 고체 (0.0824 g, 65%)를 수득하였다. MS [EI+] 543 (M+H)⁺, [EI-] 541 (M-H)⁻.

실시예 87

2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐-프로피온산

실질적으로 본원에 기재된 절차를 사용하여 표제의 화합물을 제조하여 백색 발포성 고체 (0.0753 g, 58%)를 수득하였다. MS [EI+] 543 (M+H)⁺, [EI-] 541 (M-H)⁻.

실시예 88

3-(4-[2-(1-비페닐-4-일메틸-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산

실질적으로 본원에 기재된 절차를 사용하고, 오일로 농축시키고, MS/LC로 정제하여 오일로서 표제의 화합물 (25 mg, 25%)을 수득하였다. MS [EI+] 565 (M+H)⁺. ¹H-NMR로 구조를 확인하였다.

실시예 89

2-메틸-3-(4-(2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메톡시-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-페닐)-2-페녹시-프로피온산

NaH (8.8 mg, 0.22 mmol, 미네랄 오일 중 60% w/w)를 냉각된 (0 °C) DMF (1 ml) 중의 2-메틸-3-(4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (78.5 mg, 0.18 mmol)의 용액에 첨가하였다. 5분 후에, 반응 혼합물을 냉각조에서 제거하고, 1시간에 걸쳐 상온으로 가온하면서 교반하였다. 용액을 다시 0 °C로 냉각시킨 후에, 4-(트리플루오로메톡시) 벤질 브로마이드 (59 µl, 0.37 mmol)을 한번에 첨가하고, 냉각조를 제거하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2×). 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 오일로 농축시켰다. 조생성물을 메탄올 (5 ml) 중에 용해시키고, 5 N NaOH (0.5 ml)로 처리하고, 상온에서 14시간 동안 교반하였다. 농축시켜 메탄올을 제거한 후에, 잔류물을 디에틸 에테르와 물 사이에 분배하였다. 진한 HCl로 수성층을 pH 2로 조정 한 후에, 에틸 아세테이트 (2×15 ml)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 모아서 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 오일로 농축시키고, MS/LC로 정제하여 오일 (33 mg, 31%)을 수득하였다. MS [EI+] 573 (M+H)⁺. ¹H-NMR로 구조를 확인하였다.

실시예 90

3-(4-{2-[1-(4-플루오로-3-트리플루오로메틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산

NaH (9.2 mg, 0.23 mmol, 미네랄 오일 중 60% w/w)를 냉각된 (0 °C) DMF (1 ml) 중의 2-메틸-3-(4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (82.0 mg, 0.19 mmol)의 용액에 첨가하였다. 5분 후에, 반응 혼합물을 냉각조에서 제거하고, 1시간에 걸쳐 상온으로 가온하면서 교반하였다. 용액을 다시 0 °C로 냉각시킨 후에, 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸) 벤질 브로마이드 (148 mg, 0.57 mmol)을 한번에 첨가하고, 냉각조를 제거하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2×). 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 오일로 농축시켰다. 조생성물을 메탄올 (5 ml) 중에 용해시키고, 5 N NaOH (0.5 ml)로 처리하고, 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 농축시켜 메탄올을 제거한 후에, 잔류물을 디에틸 에테르와 물 사이에 분배하였다. 진한 HCl로 수성층을 pH 2로 조정 한 후에, 에틸 아세테이트 (2×15 ml)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 모아서 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 오일로 농축시키고, MS/LC로 정제하여 오일 (41 mg, 37%)을 수득하였다. MS [EI+] 575 (M+H)⁺. ¹H-NMR로 구조를 확인하였다.

실시예 91

3-(4-{2-[1-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산

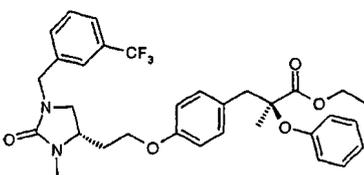
실질적으로 본원에 기재된 절차를 사용하고, 오일로 농축시키고, MS/LC로 정제하여 오일로서 표제의 화합물 (45 mg, 41%)을 수득하였다. MS [EI+] 575 (M+H)⁺. ¹H-NMR로 구조를 확인하였다.

실시예 92

2-메틸-3-(4-(2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-페닐)-2-페녹시-프로피온산

단계 A

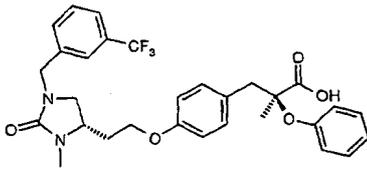
2-메틸-3-(4-(2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르



NaH (34 mg, 0.84 mmol, 미네랄 오일 중 60% w/w)를 냉각된 (0 °C) DMF (1.5 ml) 중의 2-메틸-3-(4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (300 mg, 0.70 mmol)의 용액에 첨가하였다. 5분 후에, 반응 혼합물을 냉각조에서 제거하고, 1.5시간에 걸쳐 상온으로 가온하면서 교반하였다. 용액을 다시 0 °C로 냉각시킨 후에, 3-(트리플루오로메틸) 벤질 브로마이드 (217 mg, 0.91 mmol)을 한번에 첨가하고, 냉각조를 제거하고, 혼합물을 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2×). 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 오일로 농축시켰다. 조생성물을 바이오타게 실리카 카트리지에서 플래시 크로마토그래피 (구배 용출, 5:1 헥산:에틸 아세테이트 내지 1:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 2개의 근접하여 용출되는 화합물인 표제의 화합물 및 상응하는 치환된 벤질 에스테르의 혼합물인 오일 (273 mg)을 수득하였다. MS [EI+] 585 (M+ H)⁺. ¹H-NMR로 구조를 확인하였다.

단계 B

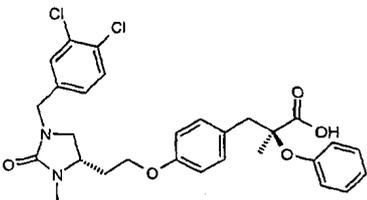
2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산



무수 에탄올 (4.5 ml) 중의 단계 A에서 얻은 에스테르 (270 mg)의 용액에 5 N NaOH (1.9 ml, 9.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 상온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl에 부은 후에, 에틸 아세테이트 (2 × 20 ml)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 모아서 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 오일로 농축시켜 바이오타게 실리카 카트리지에서 플래시 크로마토그래피 (구배 용출, 3:1 헥산:에틸 아세테이트 내지 1:2 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 발포체 (78 mg)를 수득하였다. MS [EI+] 557 (M+ H)⁺. ¹H-NMR로 구조를 확인하였다.

실시예 93

3-(4-{2-[1-(3,4-디클로로-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산



단계 A

3-(4-{2-[1-(3,4-디클로로-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르

NaH (34 mg, 0.84 mmol, 미네랄 오일 중 60% w/w)를 냉각된 (0 °C) DMF (1.5 ml) 중의 2-메틸-3-(4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (300 mg, 0.70 mmol)의 용액에 첨가하였다. 5분 후에, 반응 혼합물을 냉각조에서 제거하고, 1.5시간에 걸쳐 상온으로 가온하면서 교반하였다. 용액을 다시 0 °C로 냉각시킨 후에, 3,4-디클로로벤질 브로마이드 (218 mg, 0.91 mmol)을 한번에 첨가하고, 냉각조를 제거하고, 혼합물을 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2×). 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 오일로 농축시켰다. 조생성물을 바이오타게 실리카 카트리지에서 플래시 크로마토그래피 (구배 용출, 5:1 헥산:에틸 아세테이트 내지 1:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 2개의 근접하여 용출되는 화합물인 표제의 화합물 및 상응하는 치환된 벤질 에스테르의 혼합물인 오일 (320 mg)을 수득하였다. MS [EI+] 586 (M+ H)⁺. ¹H-NMR로 구조를 확인하였다.

단계 B

3-(4-{2-[1-(3,4-디클로로-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산

무수 에탄올 (5.5 ml) 중의 단계 A에서 얻은 에스테르 (320 mg)의 용액에 5 N NaOH (2.2 ml, 10.9 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 상온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl에 부은 후에, 에틸 아세테이트 (2 × 20 ml)로 추출하였다. 에

틸 아세테이트 추출물을 모아서 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 오일로 농축시켜 바이오타게 실리카 카트리 지 상에서 플래시 크로마토그래피 (구배 용출, 3:1 헥산:에틸 아세테이트 내지 1:2 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 발포 체 (180 mg)를 수득하였다. MS [EI+] 558 (M+ H)⁺. ¹H-NMR로 구조를 확인하였다.

실시에 94

3-(4-{2-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페 녹시-프로피온산

표제의 화합물은 실질적으로 본원에 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

실시에 95

3-(4-{2-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페 녹시-프로피온산

단계 A

3-(4-{2-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페 녹시-프로피온산 에틸 에스테르

냉각된 (0 °C) DMF (1.0 ml) 중의 NaH (41 mg, 1.03 mmol, 미네랄 오일 중 60% w/w)의 용액에 DMF (1.5 ml) 중의 2- 메틸-3-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (294 mg, 0.69 mmol)의 용액을 첨가하였다. 5분 후에, 반응 혼합물을 냉각조에서 제거하고, 45분에 걸쳐 상온으로 가온하면서 교반 하였다. 용액을 다시 0 °C로 냉각시킨 후에, 3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질 브로마이드 (423 mg, 1.38 mmol)를 한번에 첨가하고, 냉각조를 제거하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl로 킨칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2×). 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 오일로 농축시켰다. 조생성물을 바이오타게 실리카 카트리 지 상에서 플래시 크로마토그래피 (구배 용출, 5:1 헥산:에틸 아세테이트 내지 1:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 2개의 근접하여 용출되는 화합물인 표제의 화합물 및 상응하는 치환된 벤질 에스테르의 혼합물인 오일 (380 mg)을 수득하였다. MS [EI+] 653 (M+ H)⁺. ¹H-NMR로 구조를 확인하였다.

단계 B

3-(4-{2-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페 녹시-프로피온산

무수 에탄올 (4 ml) 중의 단계 A에서 얻은 에스테르 (378 mg)의 용액에 5 N NaOH (1.5 ml, 7.5 mmol)를 첨가하고, 혼합 물을 상온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl에 부은 후에, 에틸 아세테이트 (2 × 20 ml)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 모아서 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 오일로 농축시켜 바이오타게 실리카 카트리 지 상에서 플래시 크로마토그래피 (구배 용출, 3:1 헥산:에틸 아세테이트 내지 1:2 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 발포체 (266 mg)를 수득하였다. MS [EI+] 625 (M+ H)⁺. ¹H-NMR로 구조를 확인하였다.

실시에 96

3-(4-{2-[1-(4-벤조일-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산

단계 A

3-(4-{2-[1-(4-벤조일-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르

냉각된 (0 °C) DMF (0.5 ml) 중의 NaH (45 mg, 1.1 mmol, 미네랄 오일 중 60% w/w)의 용액에 DMF (1.5 ml) 중의 2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (320 mg, 0.75 mmol)의 용액을 첨가하였다. 5분 후에, 반응 혼합물을 냉각조에서 제거하고, 30분에 걸쳐 상온으로 가온하면서 교반 하였다. 용액을 다시 0 °C로 냉각시킨 후에, 4-(브로모메틸) 벤조페논 (188 mg, 0.68 mmol)을 한번에 첨가하고, 냉각조를 제거하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl로 킨칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2×). 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 오일로 농축시켰다. 조생성물을 바이오타게 실리카 카트리 지 상에서 플래시 크로마토그래피 (구배 용출, 2:1 헥산:에틸 아세테이트 내지 1:2 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 오일 (46 mg, 10%)을 수득하였다. MS [EI+] 621 (M+ H)⁺. ¹H-NMR로 구조를 확인하였다.

단계 B

3-(4-{2-[1-(4-벤조일-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산

무수 에탄올 (2 ml) 중의 단계 A에서 얻은 에스테르 (46 mg, 0.1 mmol)의 용액에 5 N NaOH (0.5 ml, 2.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 상온에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl에 부은 후에, 에틸 아세테이트 (2 × 20 ml)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 모아서 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 오일로 농축시키고, MS/LC로 정제하여 오일 (26 mg, 7%)을 수득하였다. MS [EI+] 593 (M+H)⁺. ¹H-NMR로 구조를 확인하였다.

실시에 97

3-(4-(2-[1-(4-이소프로필-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산

냉각된 (0 °C) DMF (1 ml) 중의 NaH (24 mg, 0.60 mmol, 미네랄 오일 중 60% w/w)의 용액에 DMF (1.5 ml) 중의 2-메틸-3-(4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (128 mg, 0.30 mmol)의 용액을 첨가하였다. 5분 후에, 반응 혼합물을 냉각조에서 제거하고, 45분에 걸쳐 상온으로 가온하면서 교반하였다. 용액을 다시 0 °C로 냉각시킨 후에, 4-이소프로필벤질 클로라이드 (126 mg, 0.75 mmol)를 한번에 첨가하고, 냉각조를 제거하고, 혼합물을 50분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2×). 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 오일로 농축시켰다. 조생성물을 에탄올 (4 ml) 중에 용해시키고, 5 N NaOH (1.5 ml)로 처리하고, 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl에 부은 후에, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 × 20 ml). 에틸 아세테이트 추출물을 모아서 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 오일로 농축시키고, MS/LC로 정제하여 발포체 (110 mg, 69%)를 수득하였다. MS [EI+] 531 (M+H)⁺. ¹H-NMR로 구조를 확인하였다.

실시에 98

2-메틸-3-(4-(2-[3-메틸-1-(6-메틸-나프탈렌-2-일메틸)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-페닐)-2-페녹시-프로피온산

표제의 화합물은 실질적으로 본원에 기재된 바와 같이 제조하고, 오일로 농축시키고, MS/LC로 정제하여 백색 고체 (83 mg, 50%)를 수득하였다. MS [EI+] 553 (M+H)⁺. ¹H-NMR로 구조를 확인하였다.

메탄올 (2 ml) 중의 단계 A에서 얻은 에스테르 (69 mg, 0.1 mmol)의 용액에 5 N NaOH (0.2 ml, 1 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl (20 ml)에 부은 후에, 에틸 아세테이트 (2 × 15 ml)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 모아서 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 발포체 (62 mg, 100%)를 수득하였다. MS [EI+] 625 (M+H)⁺. ¹H-NMR로 구조를 확인하였다.

실시에 99

2-메틸-3-(3-(2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-페닐)-2-페녹시-프로피온산 (부분입체 이성질체 4)

단계 A

2-메틸-3-(3-(2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (부분입체 이성질체 4)

23 °C에서 DMF (1 ml) 중의 3-(3-히드록시-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (이성질체 2) (43 mg, 0.143 mmol) 및 톨루엔-4-술폰산 2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르 (이성질체 2) (72 mg, 0.157 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (61 mg, 0.186 mmol)를 첨가하고 현탁액을 55 °C에서 7시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 여과된 케이크를 DMF (10 ml)로 세척하였다. 여액을 1 N HCl (35 ml)에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 × 20 ml). 유기 추출물을 모아서 물 (25 ml), 염수 (20 ml)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 오일로 농축시켰다. 이것을 바이오타게 실리카 카트리지 상에서 플래시 크로마토그래피 (구배 용출, 4:1 헥산:아세톤 내지 1:1 헥산:아세톤)로 정제하여 오일 (72 mg, 87%) (부분입체 이성질체 4)을 수득하였다. MS [EI+] 585 (M+H)⁺. ¹H-NMR로 구조를 확인하였다.

단계 B

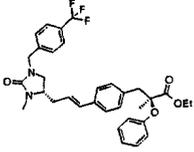
2-메틸-3-(3-(2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-페닐)-2-페녹시-프로피온산 (부분입체 이성질체 4)

메탄올 (2 ml) 중의 단계 A에서 얻은 에스테르 (72 mg, 0.12 mmol)의 용액에 5 N NaOH (0.5 ml, 2.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 상온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl (20 ml)에 부은 후에, 에틸 아세테이트 (2 × 15 ml)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 모아서 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 오일 (64 mg, 94%) (부분입체 이성질체 4)을 수득하였다. MS [EI+] 557 (M+H)⁺. ¹H-NMR로 구조를 확인하였다.

실시예 100

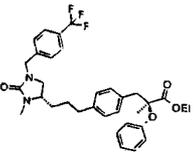
2-메틸-3-(4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페닐)-2-페녹시-프로피온산

단계 A



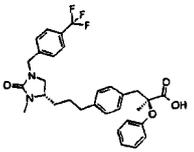
건조 THF (4 ml) 중의 조질의 3-메틸-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-4-[2-(트리페닐-5-포스파닐)-에틸]-이미다졸리딘-2-온 요오다이드 (0.65 g, 0.964 mmol)의 용액을 NaH (60% 오일 현탁액, 0.081 g, 2.02 mmol)로 처리하고, 실온 및 N₂ 하에서 20분 동안 교반하여 일리드 (ylide)를 형성시켰다. 이어서, 실온에서 THF (4 ml) 중의 3-(4-포르밀-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (0.21 g, 0.672 mmol)의 용액을 일리드 혼합물에 적가하고 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 Et₂O로 희석하고, 1 N HCl 및 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 6:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-3-(4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 0.070 g (18%)을 수득하였다. R_f = 0.22 (1:1 아세톤:헥산). ¹H NMR. MS (ES⁺) C₃₃H₃₆N₂O₄F₃에 대한 계산치 (M+1) 581. 실측치 m/z 581 (100%).

단계 B



EtOAc (50 ml) 중의 2-메틸-3-(4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (0.069 g, 0.119 mmol) 및 10% Pd/C (70 mg)의 혼합물을 N₂ 및 이어서 H₂로 퍼지한 후에, 실온 및 H₂ 기구 (balloon) 하에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 하이플로 (hyflo)를 통하여 과하고, 용매를 진공에서 제거하여 2-메틸-3-(4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 0.069 g (100%)을 수득하였다. ¹H NMR. MS (ES⁺) C₃₃H₃₈N₂O₄F₃에 대한 계산치 (M+1) 583. 실측치 m/z 583 (100%).

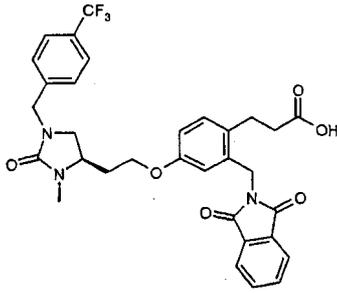
단계 C



에탄올 (8 ml) 중의 2-메틸-3-(4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (0.062 g, 0.106 mmol)의 용액을 5 N NaOH 수용액 (1 ml)으로 처리하고, 1시간 동안 환류가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 1 N HCl 수용액 (20 ml)으로 산성화시키고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 진공에서 제거하여 2-메틸-3-(4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페닐)-2-페녹시-프로피온산 0.062 g (100%)을 수득하였다. ¹H NMR. HRMS (ES⁺) m/z C₃₁H₃₄N₂O₄F₃에 대한 정확한 질량의 계산치 (M+1) 555.2471. 실측치 m/z 555.2459.

실시예 101

3-(2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산



단계 A

3-(2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4-(2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-페닐)-프로피온산 tert-부틸 에스테르

DMF (1 ml) 중의 3-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4-히드록시-페닐]-프로피온산 tert-부틸 에스테르 (57 mg, 0.15 mmol) 및 톨루엔-4-술폰산 2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르 (75 mg, 0.16 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (64 mg, 0.19 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60 °C에서 14시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 물 (25 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 × 25 ml). 유기 추출물을 모아서 염수 (30 ml)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 오일로 농축시켰다. 이것을 바이오타게 실리카 카트리지 상에서 플래시 크로마토그래피 (구배 용출, 5:1 헥산:아세톤 내지 1:1 헥산:아세톤)로 정제하여 오일 (72 mg, 73%)을 수득하였다. MS [EI+] 666 (M+ H)⁺. ¹H-NMR로 구조를 확인하였다.

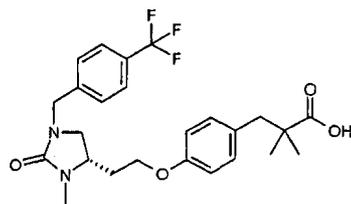
단계 B

3-(2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4-(2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-페닐)-프로피온산

트리플루오로아세트산 (1 ml) 및 메틸렌 클로라이드 (2 ml) 중의 단계 A에서 얻은 에스테르 (70 mg, 0.10 mmol)의 용액을 23 °C에서 7시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 오일로 농축시키고, 에틸 아세테이트 (20 ml)와 물 (25 ml) 사이에 분배하였다. 에틸 아세테이트 층을 물 (15 ml), 염수 (20 ml)로 세척하고, 오일로 농축시키고, 바이오타게 실리카 카트리지 상에서 플래시 크로마토그래피 (구배 용출, 메틸렌 클로라이드 100% 내지 10:1 메틸렌 클로라이드:메탄올)로 정제하여 오일 (31 mg, 48%)을 수득하였다. MS [EI+] 610 (M+ H)⁺. ¹H-NMR로 구조를 확인하였다.

실시에 102

2,2-디메틸-3-(4-(2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-페닐)-프로피온산



단계 A

2,2-디메틸-3-(4-(2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르

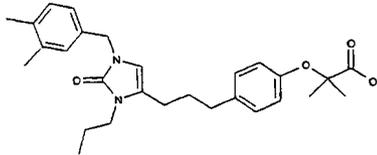
DMF (1 ml) 중의 3-(4-히드록시-페닐)-2,2-디메틸-프로피온산 메틸 에스테르 (31 mg, 0.15 mmol) 및 톨루엔-4-술폰산 2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르 (75 mg, 0.16 mmol)용액에 Cs₂CO₃ (64 mg, 0.19 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60 °C에서 15시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 물 (25 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 × 25 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 염수 (25 ml)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 오일로 농축시켰다. 바이오타게 실리카 카트리지 상에서 플래시 크로마토그래피 (구배 용출, 2:1 헥산:에틸 아세테이트 내지 1:4 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 오일 (64 mg, 88%)을 수득하였다. MS [EI+] 493 (M+ H)⁺. ¹H-NMR로 구조를 확인하였다.

단계 B

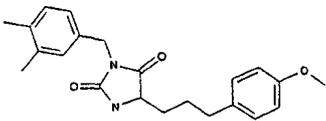
2,2-디메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산

메탄올 (1.5 ml) 중의 단계 A에서 얻은 에스테르 (61 mg, 0.12 mmol)의 용액에 5 N NaOH (0.3 ml, 1.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 상온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl (20 ml)에 부은 후에, 에틸 아세테이트 (2 × 15 ml)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 모아서, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 발포체 (56 mg, 97%)를 수득하였다. MS [EI+] 479 (M+H)⁺. ¹H-NMR로 구조를 확인하였다.

실시에 103



단계 A



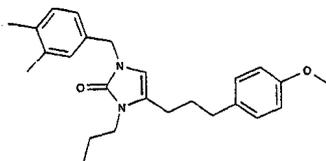
DMF (100 ml) 중에서 실시에 13에서 얻은 히단토인 (4.0 g, 16.1 mmol) 및 3,4-디메틸벤질 클로라이드 (2.5 ml, 17.7 mmol)를 함께 교반하였다. 탄산칼륨 (8.9 g, 64.4 mmol) 및 황산마그네슘 (3.0 g, 25.0 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 45 °C에서 16시간 동안 건조 튜브 하에서 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 서서히 1 N 염산 (300 ml)에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 모아서 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후에, 플래시 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 원하는 알킬화 히단토인 (1.6 g)을 수득하였다. C₂₂H₂₆N₂O₃ (MW = 366.5); MS (M+, 367.3, M-365.4)

단계 B

수소화나트륨 (미네랄 오일 중의 60% 분산액, 0.1 g, 2.4 mmol)을 DMF (25 ml) 중에 현탁하고, 건조 튜브 하에서 0 °C로 냉각시켰다. DMF (5 ml) 중에 용해된 실시에 103, 단계 A에서 얻은 생성물 (0.8 g, 2.2 mmol)을 서서히 첨가하고, 0 °C에서 45분 동안 교반하였다. 요오도프로판 (0.23 ml, 2.4 mmol)을 반응물에 첨가하고, 2.5시간 동안 교반하였다. 염산 (1 N)을 서서히 첨가하고, 반응물을 물에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 모아서 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후에, 플래시 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 원하는 생성물 (0.7 g)을 수득하였다.

C₂₅H₃₂N₂O₃ (MW = 408.6); MS (M+, 409.3)

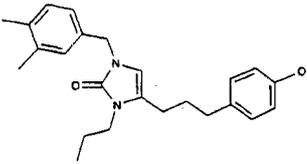
단계 C



THF (10 ml) 중에 수소화알루미늄리튬 (0.084 g, 2.2 mmol)을 현탁하고, 건조 튜브 하에서 0 °C로 냉각시켰다. THF (5 ml) 중에 용해된 실시에 103, 단계 B에서 얻은 생성물 (0.7 g, 1.7 mmol)을 서서히 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 염산 (5 N, 5 ml)을 서서히 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (40 ml)에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 모아서 염수로 세척한 후에, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후에, 플래시 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 원하는 생성물 (0.53 g)을 수득하였다.

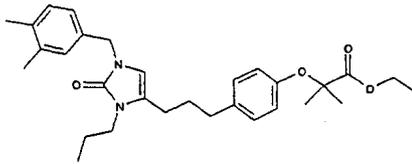
C₂₅H₃₂N₂O₂ (MW = 392.6); MS (M+, 393.2)

단계 D



붕소 트리브로마이드를 메틸렌 클로라이드 중에서 교반하고, 0 °C로 냉각시켰다. 실시예 103, 단계 C에서 얻은 생성물 (0.5 g, 1.3 mmol)을 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 메탄올 (2 ml)을 서서히 첨가하고, 혼합물을 물에 첨가하고, 메틸렌 클로라이드로 2회 추출하였다. 유기층을 모아서 염수로 세척한 후에, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 원하는 조생성물 (0.5 g)을 수득하였다. $C_{24}H_{30}N_2O_2$ (MW = 378.5); MS (M+, 379.3)

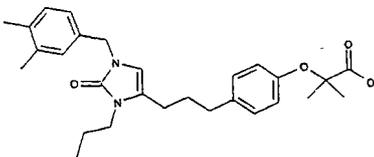
단계 E



실시예 103, 단계 D에서 얻은 생성물 (0.5 g, 1.3 mmol) 및 에틸 2-브로모이소부티레이트 (0.57 ml, 3.9 mmol)을 에탄올 (15 ml) 중에서 함께 교반하였다. 탄산칼륨 (분말, 알드리치, 0.72 g, 5.2 mmol) 및 황산마그네슘 (0.16 g, 1.3 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 조심스럽게 5 N 염산 (30 ml)에 첨가하고, 생성된 용액을 메틸렌 클로라이드로 2회 추출하였다. 유기층을 모아서 염수로 세척한 후에, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후에, 플래시 크로마토그래피 (hexan:에틸 아세테이트)로 정제하여 원하는 생성물 (0.48 g)을 수득하였다.

$C_{30}H_{40}N_2O_4$ (MW = 492.7); MS (M+, 493.3)

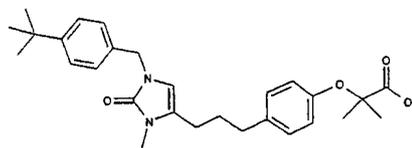
단계 F



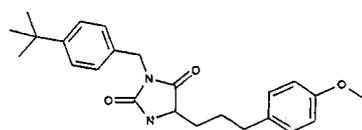
실시예 103, 단계 E에서 얻은 생성물 (0.45 g, 0.91 mmol)을 디옥산 (8 ml) 중에 용해시키고, 수소화리튬 (물 2 ml 중의 0.04 g, 1.8 mmol)을 첨가하고, 상온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물에 첨가하고, 에테르로 세척하였다. 수성층에 5 N 염산을 첨가하여 산성화시킨 후에, 메틸렌 클로라이드로 2회 추출하였다. 이 유기층을 모아서 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 진공에 두어 원하는 생성물 (0.37 g)을 수득하였다.

$C_{28}H_{36}N_2O_4$ (MW = 464.6); MS (M+, 465.3, M-, 463.4)

실시예 104



단계 A

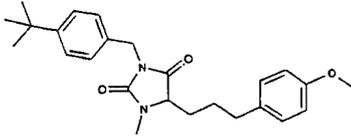


실시예 13에서 얻은 히단토인 (3.0 g, 12.1 mmol) 및 p-tert-부틸벤질 브로마이드 (알드리치, 2.4 ml, 13.3 mmol)를 DMF (75 ml) 중에서 함께 교반하였다. 탄산칼륨 (분말, 알드리치, 6.7 g, 48.4 mmol) 및 황산마그네슘 (1.8 g, 15.0 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50 °C, 건조 튜브 하에서 4시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 5 N 염산

(100 ml)을 서서히 첨가하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 모아서 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후에, 플래시 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 원하는 알킬화 히단토인 (2.8 g)을 수득하였다.

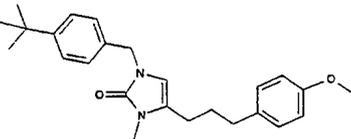
$C_{24}H_{30}N_2O_3$ (MW = 394.5); MS (M+, 395.2, M-, 393.3)

단계 B



수소화나트륨 (미네랄 오일 중의 60% 분산액, 0.1 g, 2.5 mmol)을 DMF (25 ml) 중에 현탁하고, 건조 튜브 하에서 0 °C로 냉각시켰다. DMF (5 ml) 중에 용해된 실시예 104, 단계 A에서 얻은 생성물 (0.9 g, 2.3 mmol)을 서서히 첨가하고, 0 °C에서 90분 동안 교반하였다. 요오도메탄 (0.15 ml, 2.5 mmol)을 반응물에 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 염산 (5 N, 1 ml)을 서서히 첨가하여 반응을 퀘칭한 후에, 물 (75 ml)에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 모아서 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후에, 플래시 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 원하는 생성물 (0.82 g)을 수득하였다. $C_{25}H_{32}N_2O_3$ (MW = 408.6); MS (M+, 409.2)

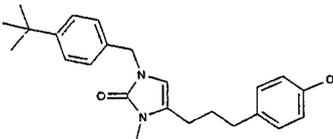
단계 C



실시예 103, 단계 C의 절차에 따라, 실시예 104, 단계 B에서 얻은 생성물 (0.82 g, 2.0 mmol) 및 수소화알루미늄리튬 (0.114 g, 3.00 mmol)을 사용하여 조생성물로서 원하는 이미다졸론 (0.61 g)을 수득하였다.

$C_{25}H_{32}N_2O_2$ (MW = 392.6); MS (M+, 393.1)

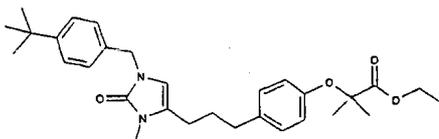
단계 D



실시예 104, 단계 C에서 얻은 생성물 (0.6 g, 1.5 mmol)을 메틸렌 클로라이드 (10 ml) 중에서 교반하고, 붕소 트리브로마이드 (0.28 mol, 3.0 mmol)를 주사기로 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 메탄올을 서서히 첨가하여 퀘칭하였다. 혼합물을 물 (50 ml)에 첨가하고 메틸렌 클로라이드로 2회 추출하였다. 유기층을 모아서 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 원하는 조생성물 (0.51 g)을 수득하였다.

$C_{24}H_{30}N_2O_2$ (MW = 378.5); MS (M+, 379.2)

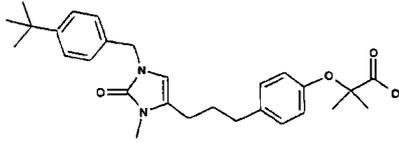
단계 E



실시예 103, 단계 E의 절차에 따라, 실시예 104, 단계 D에서 얻은 생성물 (0.5 g, 1.3 mmol), 에틸 2-브로모이소부티레이트 (0.57 ml, 3.9 mmol), 탄산칼륨 (분말, 알드리치, 0.72 g, 5.2 mmol) 및 황산마그네슘 (0.16 g, 1.3 mmol)을 사용하여 원하는 생성물 (0.13 g)을 수득하였다.

$C_{30}H_{40}N_2O_4$ (MW = 492.7); MS (M+, 493.3)

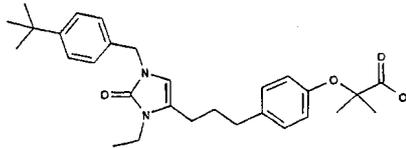
단계 F



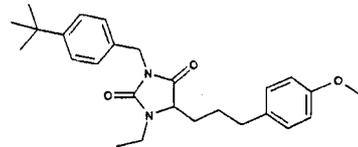
실시예 103, 단계 F의 절차에 따라, 실시예 104, 단계 E에서 얻은 생성물 (0.12 g, 0.24 mmol) 및 수산화리튬 (0.02 g, 0.72 mmol)을 사용하여 제조하고, 진공에서 용매를 증발시켜 원하는 생성물 (0.089 g)을 수득하였다.

$C_{28}H_{36}N_2O_4$ (MW = 464.6); MS (M^+ , 465.1, M^- , 463.2)

실시예 105

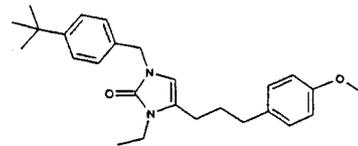


단계 A



실시예 104, 단계 B의 절차에 따라, 실시예 104, 단계 A에서 얻은 생성물 (0.9 g, 2.3 mmol), 수소화나트륨 (미네랄 오일 중의 60% 분산액, 0.1 g, 2.5 mmol) 및 요오도에탄 (0.2 ml, 2.5 mmol)을 사용하여 원하는 생성물 (0.68 g)을 수득하였다. $C_{26}H_{34}N_2O_3$ (MW = 422.6); MS (M^+ , 423.2)

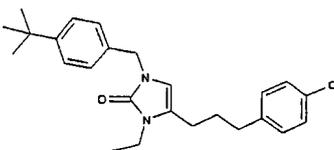
단계 B



실시예 103, 단계 C의 절차에 따라, 실시예 105, 단계 A에서 얻은 생성물 (0.68 g, 1.6 mmol) 및 수소화알루미늄리튬 (0.091 g, 2.4 mmol)을 사용하여 조생성물로서 원하는 이미다졸론 (0.6 g)을 수득하였다.

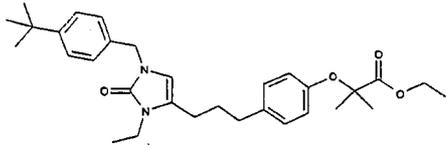
$C_{26}H_{34}N_2O_2$ (MW = 406.6); MS (M^+ , 407.1)

단계 C



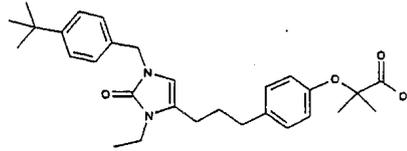
실시예 104, 단계 D의 절차에 따라, 실시예 105, 단계 B에서 얻은 생성물 (0.6 g, 1.5 mmol) 및 붕소 트리브로마이드 (0.28 ml, 3.0 mmol)를 사용하여 조생성물 (0.52 g)을 수득하였다. $C_{25}H_{32}N_2O_2$ (MW = 392.6); MS (M^+ , 393.2)

단계 D



실시예 103, 단계 E의 절차에 따라, 실시예 105, 단계 C에서 얻은 생성물 (0.5 g, 1.3 mmol), 에틸 2-브로모이소부티레이트 (0.57 ml, 3.9 mmol), 탄산칼륨 (분말, 알드리치, 0.72 g, 5.2 mmol) 및 황산마그네슘 (0.16 g, 1.3 mmol)을 사용하여 생성물 (0.31 g)을 수득하였다. $C_{31}H_{42}N_2O_4$ (MW = 506.7); MS (M^+ , 507.1)

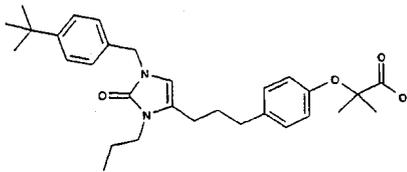
단계 E



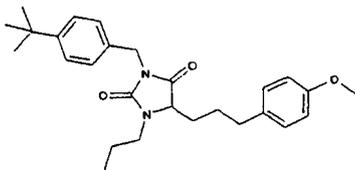
실시예 103, 단계 F의 절차에 따라, 실시예 105, 단계 D에서 얻은 생성물 (0.30 g, 0.59 mmol) 및 수산화리튬 (0.04 g, 1.7 mmol)을 사용하고, 진공에 두어 용매를 증발시킨 후에 발포체로서 원하는 생성물 (0.244 g)을 수득하였다.

$C_{29}H_{38}N_2O_4$ (MW = 478.6); MS (M^+ , 479.1, M^- , 477.2)

실시예 106



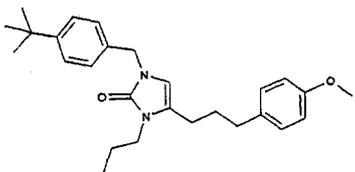
단계 A



실시예 104, 단계 B의 절차에 따라, 실시예 104, 단계 A에서 얻은 생성물 (0.9 g, 2.3 mmol), 수소화나트륨 (미네랄 오일 중의 분산액, 0.1 g, 2.5 mmol) 및 요오도프로판 (0.2 ml, 2.5 mmol)을 사용하여 원하는 생성물 (0.56 g)을 수득하였다.

$C_{27}H_{36}N_2O_3$ (MW = 436.6); MS (M^+ , 437.2)

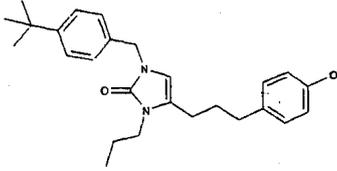
단계 B



실시예 103, 단계 C의 절차에 따라, 실시예 106, 단계 A에서 얻은 생성물 (0.56 g, 1.3 mmol) 및 수소화알루미늄리튬 (알드리치, 0.076 g, 2.0 mmol)을 사용하여 조생성물로서 원하는 이미다졸론 (0.51 g)을 수득하였다.

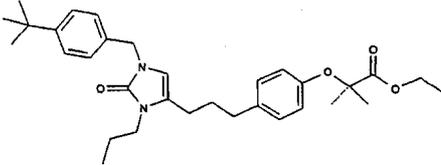
$C_{27}H_{36}N_2O_2$ (MW = 420.6); MS (M^+ , 421.1)

단계 C



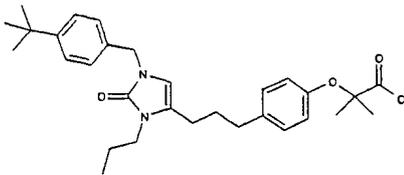
실시예 104, 단계 D의 절차에 따라, 실시예 106, 단계 B에서 얻은 생성물 (0.5 g, 1.2 mmol) 및 붕소 트리브로마이드 (0.23 ml, 2.4 mmol)를 사용하여 조생성물 (0.45 g)을 수득하였다. $C_{26}H_{34}N_2O_2$ (MW = 406.6); MS (M+, 407.3)

단계 D



실시예 103, 단계 E의 절차에 따라, 실시예 106, 단계 C에서 얻은 생성물 (0.45 g, 1.1 mmol), 에틸 2-브로모이소부티레이트 (0.57 ml, 3.9 mmol), 탄산칼륨 (0.72 g, 5.2 mmol) 및 황산마그네슘 (0.16 g, 1.3 mmol)을 사용하여 생성물 (0.26 g). $C_{32}H_{44}N_2O_4$ (MW = 520.7); MS (M+, 521.3)

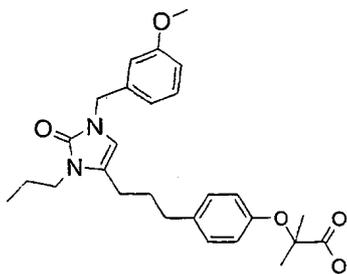
단계 E



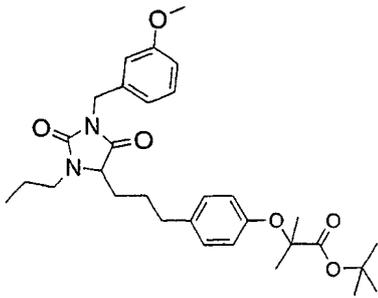
실시예 103, 단계 F의 절차에 따라, 실시예 106, 단계 D에서 얻은 생성물 (0.26 g, 0.50 mmol) 및 수산화리튬 (0.036 g, 1.5 mmol)을 사용하고, 진공에서 용매를 증발시켜 원하는 생성물 (0.184 g)을 수득하였다.

$C_{30}H_{40}N_2O_4$ (MW = 492.7); MS (M+, 493.3, M-, 491.4)

실시예 107



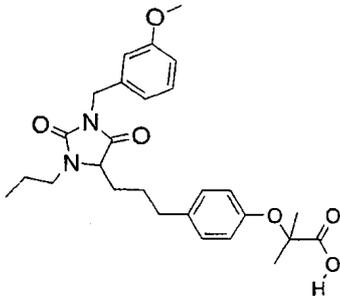
단계 A



실시에 17, 단계 A에서 얻은 히단토인 (490.6 mg, 0.988 mmol)을 DMF (10 ml) 중에 용해시키고, N₂ 분위기 하에서 0 °C로 냉각시켰다. 혼합물을 NaH (오일 중의 60% 분산액, 45.7 mg, 1.14 mmol)로 처리하고, 30분 후에, n-프로필 요오다이드 (112 μ l, 1.15 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반한 후에, 1 N HCl (50 ml)에 부었다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (2 \times 50 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (4:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 무색 오일로서 원하는 생성물 (416.1 mg, 78%)을 수득하였다.

C₃₁H₄₂N₂O₆ (MW = 538.69); 질량 분량 : (M+NH₄⁺) = 556.3

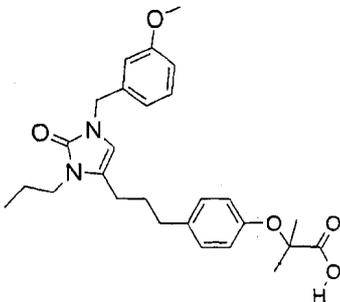
단계 B



단계 A에서 얻은 에스테르 (0.411 g, 0.764 mmol)의 CH₂Cl₂ 용액 (15 ml)을 0 °C로 냉각시키고, TFA (2.0 ml, 26 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 용매를 농축시켜 얻은 조질의 산을 더 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

C₂₇H₃₄N₂O₆ (MW = 482.58); 질량 분량 : (MH⁺) = 483.2,
(MH⁻) = 481.3

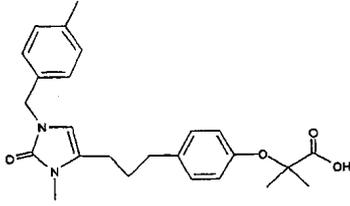
단계 C



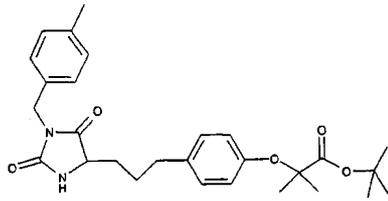
단계 B에서 얻은 히단토인을 에탄올 (15 ml) 중에 용해시키고 NaBH₄ (331 mg, 8.8 mmol)로 처리하였다. 5시간 후에, 반응 혼합물에 NaBH₄ (150 mg, 4.0 mmol)를 더 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에, 5 N HCl (5 ml)을 조심스럽게 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후에, 5 N HCl (50 ml)을 더 첨가하여 희석하고 에틸 아세테이트 (3 \times 50 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (구배: 2:1 에틸 아세테이트:헥산 내지 에틸 아세테이트 100% 내지 9:1 에틸 아세테이트:메탄올)로 정제하여 백색 고체로서 원하는 이미다졸론 (237 mg, 2 단계에 대해 66%)을 수득하였다.

$C_{27}H_{34}N_2O_5$ (MW = 466.58); 질량 분량 : $(MH^+) = 467.3$,
 $(MH^-) = 465.3$

실시에 108



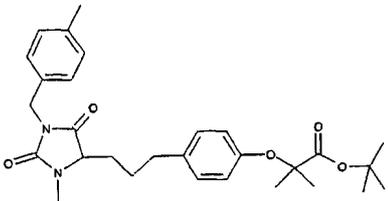
단계 A



실시에 14, 단계 F에서 얻은 에스테르 (1.88 g, 0.0050 mol)를 DMF 중에 용해시키고, a-클로로-p-크실렌 (0.773 g, 0.0055 mol) 및 분말 K_2CO_3 로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl에 붓고, 에틸 아세테이트와 배합하였다. 유기층을 추출하고, 염수로 세척한 후에, 건조시키고, 농축시켰다. 조생성물을 플래시 크로마토그래피 (4:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 원하는 히단토인 (2.10 g, 88%)을 수득하였다.

$C_{28}H_{36}N_2O_5$ (MW = 480.26); 질량 분량 $(MH^+) = 480.1$

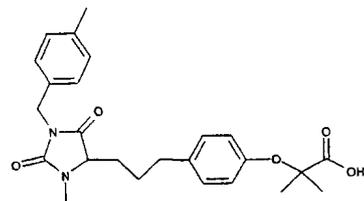
단계 B



수소화나트륨 (0.050 g, 0.0011 mol)을 DMF (5 ml) 중에 용해시키고, 0 °C로 냉각시켰다. 단계 A에서 얻은 히단토인 (0.50 g, 0.0010 mol)을 DMF (10 ml) 중의 용액으로서 첨가하였다. 혼합물을 90분 동안 교반하였다. 요오도메탄 (0.068 ml, 0.0011 mol)을 첨가하고, 반응물을 30분 동안 교반하였다. 염산을 첨가하여 반응을 퀸칭하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 농축시켰다. 생성된 물질을 플래시 크로마토그래피 (10:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 원하는 히단토인 (0.247 g, 0.0010 mol)을 수득하였다.

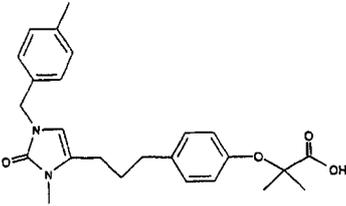
$C_{29}H_{38}N_2O_5$ (MW = 494.28); 질량 분량 $(MH^+) = 494.0$

단계 C



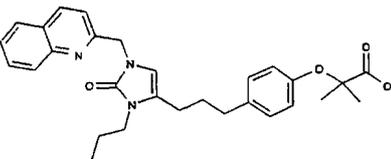
단계 B에서 얻은 히단토인 (0.247 g, 0.00050 mol)을 메틸렌 클로라이드 (5 ml) 중에 용해시키고, 트리플루오로 아세트산 (0.269 ml, 0.0035 mol)으로 처리하고, 밤새 교반하였다. 용매를 농축시키고, 생성물을 진공에서 건조시켰다. $C_{25}H_{30}N_2O_5$ (MW = 438.22); 질량 분광 (MH^+) = 439

단계 D

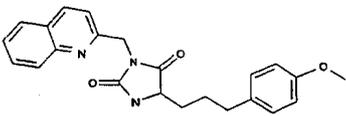


단계 C에서 얻은 산 (0.289, 0.00066 mol)을 에탄올 (10 ml) 중에 용해시키고, 수소화붕소나트륨 (0.249 g, 0.0066 mol)으로 처리하였다. 1시간 후에, 수소화붕소나트륨 (0.249 g)을 더 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 다음날, 수소화붕소나트륨 (0.249 g)을 더 첨가하여 반응을 진행시켰다. 반응물을 계속 교반하였다. 제5일에, 반응 혼합물에 5 N HCl (50 ml)을 첨가한 후에, 물 (50 ml)을 첨가하였다. 수용액을 에틸 아세테이트 (2×, 50 ml)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 100%)로 정제하여 백색 고체로서 원하는 산 (0.062 g, 23%)을 수득하였다. $C_{25}H_{30}N_2O_4$ (MW = 422.53); 질량 분광 (MH^+) = 423.2

실시예 109

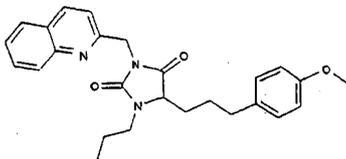


단계 A



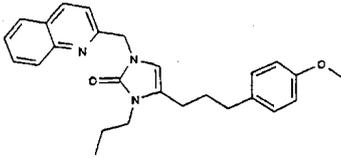
실시예 13 에서 얻은 히단토인 (1.0 g, 4.0 mmol), 2-(클로로메틸) 퀴놀린 히드록로라이드 (0.9 g, 4.4 mmol) 및 트리 에틸아민 (0.4 g, 4.0 mmol)을 DMF (25 ml) 중에 배합하였다. 탄산칼륨 (2.2 g, 16.0 mmol) 및 황산마그네슘 (0.6 g, 5.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50 °C, 건조 튜브 하에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 염산 (1 N, 50 ml)에 첨가하고, 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 유기층을 모아서, 염수로 세척한 후에, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 7:3 헥산/에틸 아세테이트로 세척하여 고체로서 원하는 생성물 (0.8 g)을 수득하였다. $C_{23}H_{23}N_3O_3$ (MW = 389.5); MS (M^+ , 390.2)

단계 B



실시예 104, 단계 B의 절차에 따라, 실시예 109, 단계 A에서 얻은 생성물 (0.5 g, 1.3 mmol), 수소화나트륨 (알드리치, 미네랄 오일 중의 60% 분산액, 0.06 g, 1.4 mmol) 및 요오도프로판 (알드리치, 0.14 ml, 1.4 mmol)을 사용하여 원하는 생성물 (0.41 g)을 수득하였다. $C_{26}H_{29}N_3O_3$ (MW = 431.5); MS (M^+ , 432.1)

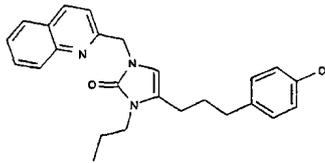
단계 C



실시예 103, 단계 C의 절차에 따라, 실시예 109, 단계 B에서 얻은 생성물 (0.4 g, 0.93 mmol) 및 수소화알루미늄리튬 (0.05 g, 1.4 mmol)을 사용하여 조생성물로서 원하는 이미다졸론 (0.45 g)을 수득하였다.

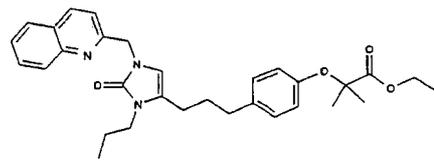
$C_{26}H_{29}N_3O_2$ (MW = 415.5); MS (M+, 416.2)

단계 D



실시예 104, 단계 D의 절차에 따라, 실시예 109, 단계 C에서 얻은 생성물 (0.39 g, 0.93 mmol) 및 붕소 트리브로마이드 (0.19 ml, 2.0 mmol)를 사용하여 조생성물 (0.47 g)을 수득하였다. $C_{25}H_{27}N_3O_2$ (MW = 401.5); MS (M+, 402.2)

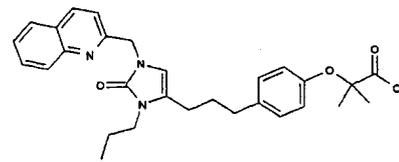
단계 E



실시예 103, 단계 E의 절차에 따라, 실시예 109, 단계 D에서 얻은 생성물 (0.37 g, 0.93 mmol), 에틸 2-브로모이소부티레이트 (0.48 ml, 3.3 mmol), 탄산칼륨 (분말, 알드리치, 0.58 g, 4.2 mmol) 및 황산마그네슘 (0.18 g, 1.5 mmol)을 사용하여 생성물 (0.05 g)을 수득하였다.

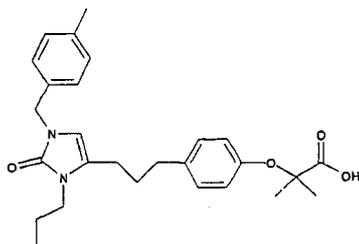
$C_{31}H_{37}N_3O_4$ (MW = 515.7); MS (M+, 516.3)

단계 F

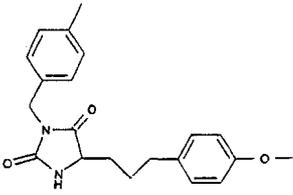


실시예 103, 단계 F의 절차에 따라, 실시예 109, 단계 E에서 얻은 생성물 (0.05 g, 0.1 mmol) 및 수산화리튬 (0.07 g, 0.3 mmol)을 사용하여 원하는 생성물 (0.022 g)을 수득하였다. $C_{29}H_{33}N_3O_4$ (MW = 487.6); MS (M+, 488.3, M-, 486.4)

실시예 110

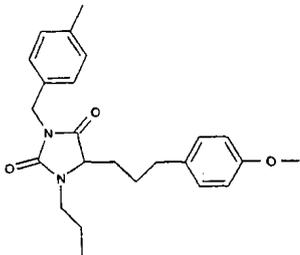


단계 A



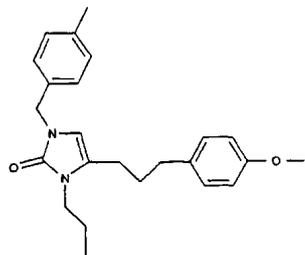
실시에 13에서 얻은 메톡시 에테르 (3.0 g, 0.012 mol)를 DMF 중에 용해시키고, p-메틸 클로로벤젠 (1.87 g, 0.013 mol) 및 분말 K_2CO_3 (6.62 g, 0.048 mol)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl에 붓고, 에틸 아세테이트와 배합하였다. 유기층을 추출하고, 염수로 세척한 후에, 건조시키고, 농축시켰다. 조물질을 플래시 크로마토그래피 (2:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 원하는 히단토인 (3.15 g, 75%)을 수득하였다. $C_{21}H_{24}N_2O_3$ (MW = 352.18); 질량 분광 (MH+) = 353

단계 B



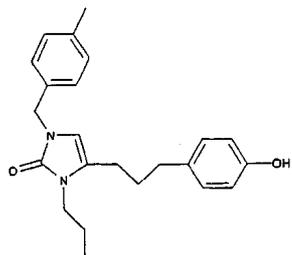
단계 A에서 얻은 히단토인 (0.750 g, 0.0021 mol)을 DMF (5 ml) 중에 용해시키고, NaH (0.091 g, 0.0023 mol)로 처리한 후에, 1-요오도-프로판 (0.228 ml, 0.0023 mol)으로 처리하였다. 반응물을 질소 하에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl에 붓고, 에틸 아세테이트와 배합하였다. 유기층을 추출하고, 염수로 세척한 후에, 건조시키고, 농축시켰다. 조물질을 플래시 크로마토그래피 (4:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 원하는 생성물 (0.454 g, 55%)을 수득하였다. $C_{24}H_{30}N_2O_3$ (MW = 394.52); 질량 분광 (MH+) = 395.2

단계 C



수소화알루미늄리튬 (0.0651 g, 0.0017 mol)을 THF (5 ml) 중에 용해시켰다. 단계 B에서 얻은 히단토인의 THF 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 5 N HCl을 첨가하여 반응을 케칭하였다. 30분 동안 교반한 후에, 물을 첨가하고, 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 추출하고, 염수로 세척한 후에, 건조시키고, 농축시켰다. 더 정제하지 않고 조생성물 (0.400 g, 96%)을 사용하였다. $C_{24}H_{30}N_2O_2$ (MW = 378.23); 질량 분광 (MH+) = 379.2

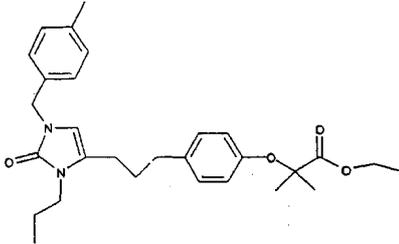
단계 D



단계 C에서 얻은 메톡시 에테르 (0.400 g, 0.001 mol)를 메틸렌 클로라이드 (5 ml) 중에 용해시키고, 0 °C로 냉각시켰다. 이 용액에 메틸렌 클로라이드 (5 ml) 중의 BBr₃ (0.200 ml, 0.002 mol)의 용액을 적가하였다. 약 30분 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 메탄올/메틸렌 클로라이드를 적가하여 켄칭하였다. 용매를 농축시키고, 생성된 물질을 메틸렌 클로라이드에 용해시켰다. 유기층을 물로 추출한 후에, 염수로 추출하였다. 용매를 증발시켜 얻은 페놀 (0.334 g, 92%)을 더 정제하지 않고 사용하였다.

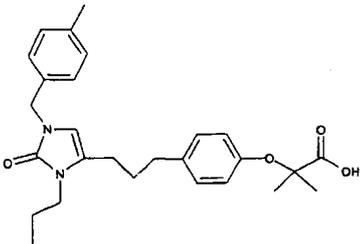
$C_{23}H_{28}N_2O_2$ (MW = 364.22); 질량 분광 (MH⁺) = 365.2

단계 E



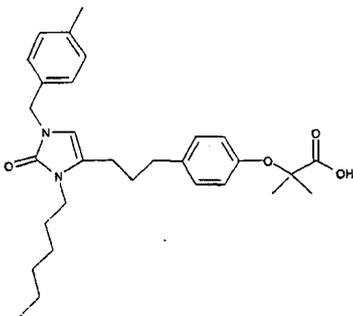
단계 D에서 얻은 페놀 (0.334 g, 0.00092 mol)을 EtOH (5 ml) 중에 용해시키고, 에틸 2-브로모이소부티레이트 (0.404 ml, 0.0028 mol), 분말 K₂CO₃ (0.508 g, 0.0037 mol) 및 MgSO₄ (0.110 g, 0.00092 mol)로 처리하였다. 반응물을 55 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 5 N HCl에 붓고, EtOAc와 배합하였다. 유기층을 물로 추출하고, 염수로 추출한 후에, 농축건조시켰다. 플래시 크로마토그래피 (1:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 에스테르 (0.205 g, 46%)를 수득하였다. $C_{29}H_{38}N_2O_4$ (MW = 478.28); 질량 분광 (MH⁺) = 479.3

단계 F

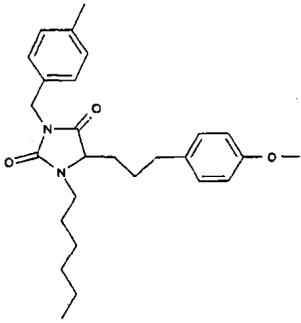


단계 E에서 얻은 에스테르 (0.205 g, 0.00043 mol)를 메탄올 (4 ml) 중에 용해시키고, 물 (1 ml) 중의 LiOH의 용액으로 처리하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 물 (20 ml)을 용액에 첨가하였다. 이어서, 1 N HCl을 사용하여 pH = 3이 되도록 용액을 산성화시킨 후에, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 원하는 카르복실산 (0.128 g, 66%)을 수득하였다. $C_{27}H_{34}N_2O_4$ (MW = 450.58); 질량 분광 (MH⁺) = 451.2

실시예 111

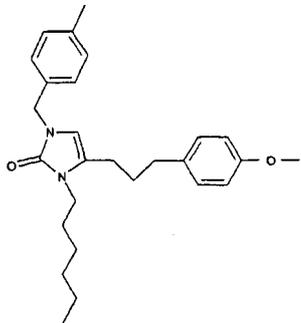


단계 A



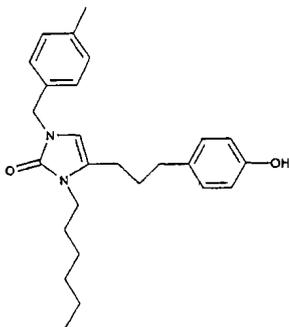
실시에 110, 단계 A에서 얻은 히단토인 (0.748 g, 0.0021 mol)을 DMF (5 ml) 중에 용해시키고, NaH (0.091 g, 0.0023 mol)로 처리한 후에, 1-요오도-헥산 (0.339 ml, 0.0023 mol)으로 처리하였다. 반응물을 질소 하에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl에 붓고, 에틸 아세테이트와 배합하였다. 유기층을 추출하고, 염수로 세척한 후에, 건조시키고, 농축시켰다. 조물질을 플래시 크로마토그래피 (5:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 원하는 생성물 (0.622 g, 68%)을 수득하였다. $C_{27}H_{32}F_2N_2O_5$ (MW = 502.23); 질량 분광 (MH+) = 447.1

단계 B



수소화알루미늄리튬 (0.622 g, 0.0014 mol)을 THF (10 ml) 중에 용해시켰다. 단계 A에서 얻은 히단토인의 THF 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 5 N HCl을 첨가하여 반응을 쉐킷하였다. 30분 동안 교반한 후에, 물을 첨가하고, 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 추출하고, 염수로 세척한 후에, 건조시키고, 농축시켰다. 조생성물 (0.556 g, 95%)을 더 정제하지 않고 사용하였다. $C_{27}H_{32}F_2N_2O_5$ (MW = 502.23); 질량 분광 (MH+) = 447.1

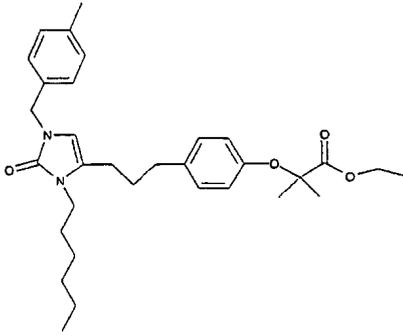
단계 C



단계 B에서 얻은 메톡시 에테르 (0.556 g, 0.0013 mol)를 메틸렌 클로라이드 (7 ml) 중에 용해시키고, 0 °C로 냉각시켰다. 이 용액에 메틸렌 클로라이드 (5 ml) 중의 BBr₃ (0.250 ml, 0.0026 mol)의 용액을 적가하였다. 약 20분 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 메탄올/메틸렌 클로라이드를 적가하여 쉐킷하였다. 용매를 농축시키고, 생성된 물질을 메틸렌 클로라이드에 용해시켰다. 유기층을 물로 추출한 후에, 염수로 추출하였다. 용매를 증발시켜 얻은 페놀 (0.465 g, 88%)을 더 정제하지 않고 사용하였다.

$C_{22}H_{27}N_3O_2$ (MW = 365.48); 질량 분광 (MH+) = 366.3

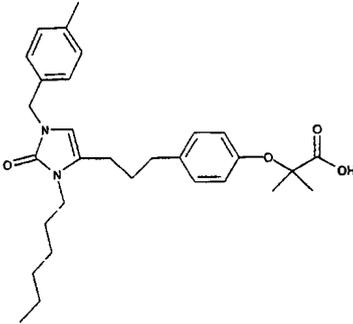
단계 D



단계 C에서 얻은 페놀 (0.465 g, 0.0011 mol)을 EtOH (10 ml) 중에 용해시키고, 에틸 2-브로모이소부티레이트 (0.504 ml, 0.0034 mol), 분말 K_2CO_3 (0.6.7 g, 0.0044 mol) 및 $MgSO_4$ (0.132 g, 0.0011 mol)로 처리하였다. 반응물을 55 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 5 N HCl에 붓고, EtOAc와 배합하였다. 유기층을 물로 추출하고, 염수로 추출한 후에, 농축건조시켰다. 플래시 크로마토그래피 (3:1 헥산:에틸 아세테이트; 2:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 에스테르 (0.241 g, 42%)를 수득하였다.

$C_{28}H_{37}N_3O_4$ (MW = 479.62); 질량 분광 (MH^+) = 480.3

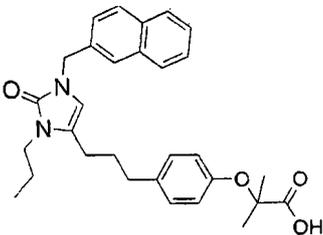
단계 E



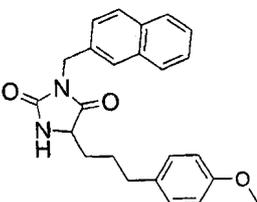
단계 D에서 얻은 에스테르 (0.241 g, 0.00046 mol)를 메탄올 (4 ml) 중에 용해시키고, 물 (1 ml) 중의 LiOH의 용액으로 처리하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 물 (20 ml)을 용액에 첨가하였다. 이어서, 1 N HCl을 사용하여 pH = 3이 되도록 용액을 산성화시킨 후에, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 원하는 카르복실산 (0.089 g, 40%)을 수득하였다.

$C_{26}H_{33}N_3O_4$ (MW = 451.57); 질량 분광 (MH^+) = 452.3

실시예 112



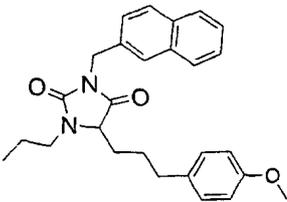
단계 A



실시에 13 에서 얻은 히단토인 (1.92 g, 7.73 mmol)의 DMF 용액 (55 ml)을 2-브로모메틸-1-나프탈렌 (1.87 g, 8.46 mmol), K_2CO_3 (2.2 g, 16 mmol) 및 $MgSO_4$ (2.3 g, 19 mmol)로 순서대로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 1 N HCl (150 ml)을 서서히 첨가하여 반응을 켜쳤다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (2×100 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 염수로 세척한 후에, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (구배: 3:1 내지 1:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고체로서 원하는 알킬화 히단토인 (1.47 g, 49%)을 수득하였다.

$C_{24}H_{24}N_2O_3$ (MW = 388.47); 질량 분광 : (MH^+) = 389.2, (MH^-) = 387.2

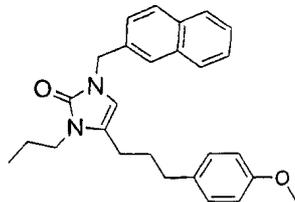
단계 B



단계 A에서 얻은 히단토인 (637 mg, 1.64 mmol)을 DMF (20 ml) 중에 용해시키고, N_2 분위기 하에서 0 °C로 냉각시켰다. 혼합물을 NaH (오일 중의 60% 분산액, 76.3 mg, 1.91 mmol)로 처리하고, 15분 후에, n-프로필 요오다이드 (192 μ l, 1.97 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반한 후에, 1 N HCl (100 ml)에 부었다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (2×75 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (4:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 황색 오일로서 원하는 생성물 (693 mg, 98%)을 수득하였다.

$C_{27}H_{30}N_2O_3$ (MW = 430.55); 질량 분광 : (MH^+) = 431.2

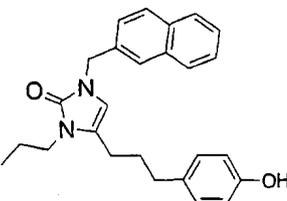
단계 C



0 °C, N_2 하에서 THF (10 ml) 중의 LAH (99.3 mg, 2.6 mmol)의 슬러리에 단계 B에서 얻은 히단토인 (0.693 g, 1.61 mmol)의 THF (10 ml)의 용액을 첨가하였다. 15분 후에, THF (5 ml) 중의 5 N HCl (5 ml)을 첨가하여 반응을 켜치고, 30분 동안 교반한 후에, H_2O (75 ml)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×50 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 원하는 이미다졸론을 수득하였다. 조생성물을 더

정제하지 않고 사용하였다. $C_{27}H_{30}N_2O_2$ (MW = 414.55); 질량 분광 : (MH^+) = 415.2

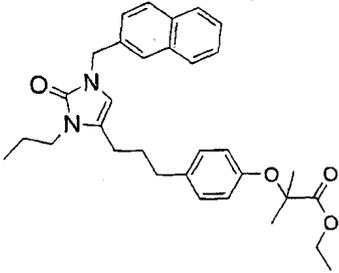
단계 D



단계 C에서 얻은 이미다졸론을 CH_2Cl_2 (15 ml) 중에 용해시키고, N_2 분위기 하에서 0 °C로 냉각시켰다. BBr_3 (475 μ l, 5.0 mmol)를 적가한 후에, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 1시간 후에, 용액을 다시 0 °C로 냉각시키고, CH_2Cl_2 (12 ml) 중의 메탄올 (4 ml)의 용액을 서서히 첨가하여 켜쳤다. 생성된 혼합물을 H_2O (50 ml)로 추출하였다. 수성 추출물을 CH_2Cl_2 (50 ml)로 세척한 후에, 유기 추출물을 모아서 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 오일로서 원하는 페놀을 수득하였다. 조생성물을 더 정제하지 않고 사용하였다.

$C_{26}H_{28}N_2O_2$ (MW = 400.53); 질량 분광 : $(MH^+) = 401.2$,
 $(MH^-) = 399.3$

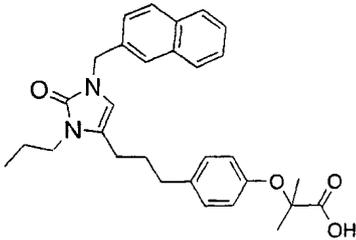
단계 E



단계 D에서 얻은 페놀의 에탄올 용액 (15 ml)을 에틸 2-브로모이소부티레이트 (900 μ l, 6.6 mmol), K_2CO_3 (1.0 g, 7.2 mmol) 및 $MgSO_4$ (1.0 g, 8.3 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 55 내지 65 $^{\circ}C$ 에서 밤새 가열하였다. 1 N HCl (5 ml)을 서서히 첨가하여 반응을 퀸칭한 후에, 추가적인 1 N HCl (50 ml)에 부었다. 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2 (2 \times 50 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 염수로 세척한 후에, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (구배: 2:1 내지 1:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 미황색 오일로서 원하는 에스테르 (536.4 mg, 3 단계에 대해 65%)를 수득하였다.

$C_{32}H_{38}N_2O_4$ (MW = 514.67); 질량 분광 : $(MH^+) = 515.4$

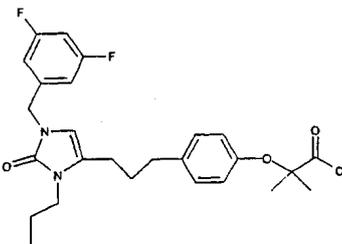
단계 F



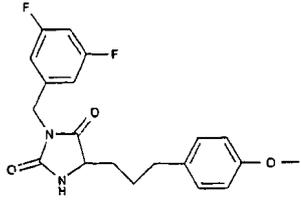
단계 E에서 얻은 에스테르 (516.5 mg, 1.0 mmol)의 디옥산 용액 (10 ml)을 LiOH (88 mg, 3.7 mmol)의 수용액 (5 ml)으로 처리하였다. 혼합물을 50 $^{\circ}C$ 에서 2시간 동안 가열한 후에, 용매를 농축시키고, 생성된 오일을 H_2O (50 ml)로 희석하고, Et_2O (50 ml)로 추출하였다. 수성 추출물을 1 N HCl로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (2 \times 50 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 미황색 발포체상 고체로서 원하는 카르복실산 (392.8 mg, 81%)을 수득하였다.

$C_{30}H_{34}N_2O_4$ (MW = 486.62); 질량 분광 : $(MH^+) = 487.2$, $(MH^-) = 485.4$

실시예 113



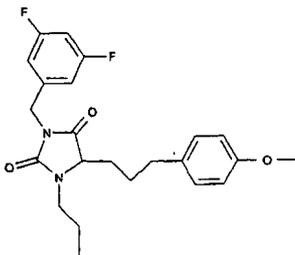
단계 A



실시에 13에서 얻은 메톡시 에테르 (1.0 g, 0.0040 mol)를 DMF 중에 용해시키고, 3,5-디플루오로 브로모벤젠 (0.574 ml, 0.0044 mol) 및 분말 K_2CO_3 (2.20 g, 0.0080 mol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl에 붓고, 에틸 아세테이트와 배합하였다. 유기층을 추출하고, 염수로 세척한 후에, 건조시키고, 농축시켰다. 조물질을 플래시 크로마토그래피 (4:1 헥산:에틸 아세테이트; 4:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 원하는 히단토인 (0.710 g, 46%)을 수득하였다.

$C_{26}H_{20}F_2N_2O_3$ (MW =3664.14); 질량 분광 (MH+) = 375.1

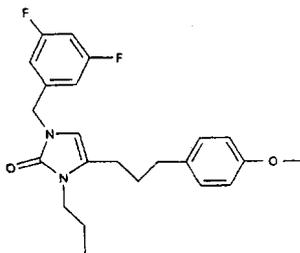
단계 B



단계 A에서 얻은 히단토인 (0.710 g, 0.0019 mol)을 DMF (10 ml) 중에 용해시키고, NaH (0.084 g, 0.0021 mol)로 처리한 후에, 1-요오도-프로판 (0.200 ml, 0.0021 mol)을 처리하였다. 반응물을 질소 하에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl에 붓고, 에틸 아세테이트와 배합하였다. 유기층을 추출하고, 염수로 세척한 후에, 건조시키고, 농축시켰다. 조물질을 플래시 크로마토그래피 (2:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 원하는 생성물 (0.742 g, 94%)을 수득하였다.

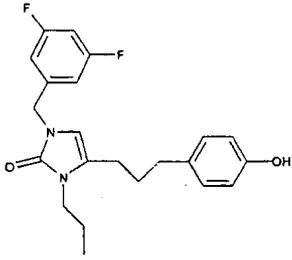
$C_{23}H_{26}F_2N_2O_3$ (MW =416.19); 질량 분광 (MH+) = 417

단계 C



수소화알루미늄리튬 (0.742 g, 0.0018 mol)을 THF (7 ml) 중에 용해시켰다. 단계 B에서 얻은 히단토인의 THF 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 90분 동안 교반하였다. 5 N HCl을 첨가하여 반응을 쉐킷하였다. 30분 동안 교반한 후에, 물을 첨가하고, 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 추출하고, 염수로 세척한 후에, 건조시키고, 농축시켰다. 조생성물 (0.690 g, 96%)을 더 정제하지 않고 사용하였다. $C_{23}H_{26}F_2N_2O_2$ (MW =400.20); 질량 분광 (MH+) = 401

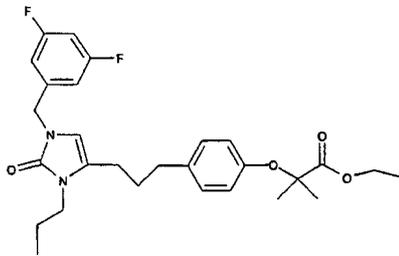
단계 D



단계 C에서 얻은 메톡시 에테르 (0.690 g, 0.0017 mol)를 메틸렌 클로라이드 중에 용해시키고, 0 °C로 냉각시켰다. 이 용액에 메틸렌 클로라이드 중의 BBr₃ (0.326 ml, 0.0035 mol)의 용액을 적가하였다. 약30분 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 메탄올/메틸렌 클로라이드를 적가하여 킨칭하였다. 용매를 농축시키고, 생성된 물질을 메틸렌 클로라이드에 용해시켰다. 유기층을 물로 추출한 후에, 염수로 추출하였다. 용매를 증발시켜 얻은 페놀 (0.550 g, 84%)을 더 정제하지 않고 사용하였다.

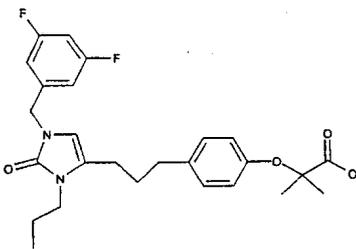
C22H24F2N2O2 (MW = 386.18); 질량 분광 (MH⁺) = 387.2

단계 E



단계 D에서 얻은 페놀 (0.055 g, 0.0014 mol)을 에탄올 (7 ml)에 용해시키고, 에틸 2-브로모이소부티레이트 (0.627 ml, 0.0043 mol), K₂CO₃ (0.773 g, 0.0056 mol) 및 MgSO₄ (0.168 g, 0.0014 mol)로 처리하였다. 반응물을 77 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시킨 후에, 5 N HCl에 붓고, EtOAc와 배합하였다. 유기층을 물로 추출한 후에, 염수로 추출한 후에, 농축건조시켰다. 플래시 크로마토그래피 (1:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 원하는 에스테르 (0.135 g, 19%)를 수득하였다. C28H34F2N2O4 (MW = 500.25); 질량 분광 (MH⁺) = 501.2

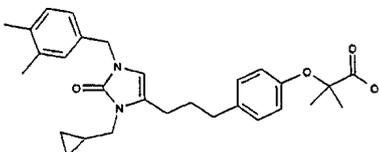
단계 F



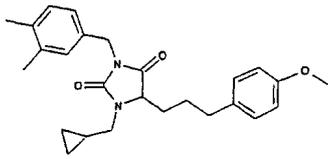
단계 D에서 얻은 에스테르 (0.135 g, 0.00027 mol)를 메탄올 (4 ml) 중에 용해시키고, 물 (1 ml) 중의 LiOH의 용액으로 처리하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 물 (20 ml)을 용액에 첨가하였다. 이어서, 용액을 1 N HCl로 pH = 3이 되도록 산성화시킨 후에, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 원하는 카르복실산을 수득하였다.

C26H30F2N2O4 (MW = 472.22); 질량 분광 (MH⁺) = 473.1

실시예 114



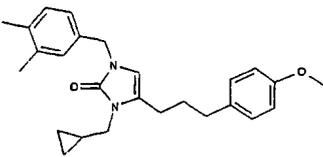
단계 A



실시예 104, 단계 B의 절차에 따라, 실시예 103, 단계 A에서 얻은 생성물 (1.0 g, 2.7 mmol), 수소화나트륨 (알드리치, 미네랄 오일 중의 60% 분산액, 0.12 g, 3.0 mmol) 및 (브로모메틸) 시클로프로판 (알드리치, 0.29 ml, 3.0 mmol)을 사용하여 원하는 생성물 (1.05 g)을 수득하였다.

$C_{26}H_{32}N_2O_3$ (MW = 420.6); MS (M+, 421.2)

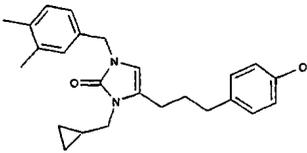
단계 B



실시예 103, 단계 C의 절차에 따라, 실시예 114, 단계 A에서 얻은 생성물 (1.0 g, 2.4 mmol) 및 수소화알루미늄리튬 (알드리치, 0.14 g, 3.6 mmol)을 사용하여 조생성물로서 원하는 이미다졸론 (0.94 g)을 수득하였다.

$C_{26}H_{32}N_2O_2$ (MW = 404.6); MS (M+, 405.2)

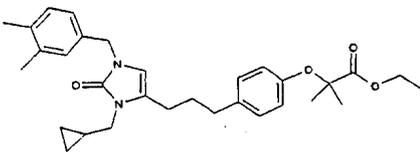
단계 C



실시예 104, 단계 D의 절차에 따라, 실시예 114, 단계 B에서 얻은 생성물 (0.9 g, 2.2 mmol) 및 붕소 트리브로마이드 (알드리치, 0.47 ml, 5.0 mmol)을 사용하여 조생성물 (0.9 g)을 수득하였다.

$C_{25}H_{30}N_2O_2$ (MW = 390.5); MS (M+, 391.2, M-, 389.4)

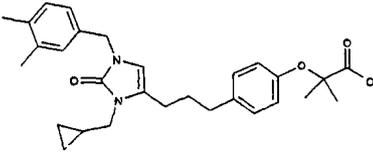
단계 D



실시예 103, 단계 E의 절차에 따라, 실시예 114, 단계 C에서 얻은 생성물 (0.8 g, 2.0 mmol), 에틸 2-브로모이소부티레이트 (알드리치, 0.9 ml, 6.0 mmol), 탄산칼륨 (분말, 알드리치, 1.1 g, 8.0 mmol) 및 황산마그네슘 (말린크로트 (Mallinkrodt), 0.3 g, 2.5 mmol)을 사용하여 생성물 (0.7 g)을 수득하였다.

$C_{31}H_{40}N_2O_4$ (MW = 504.7); MS (M+, 505.4)

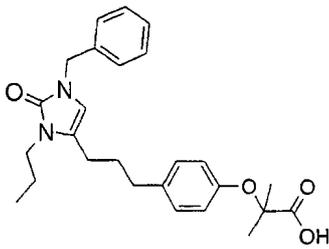
단계 E



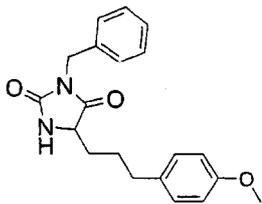
실시에 103, 단계 F의 절차에 따라, 실시에 114, 단계 D에서 얻은 생성물 (0.7 g, 1.4 mmol), 수산화리튬 (0.07 g, 2.8 mmol), 메탄올 (8 ml) 및 물 (2 ml)을 사용하여 제조하고, 진공에 두어 용매를 증발시킨 후에 발포체로서 원하는 생성물 (0.295 g)을 수득하였다.

$C_{29}H_{36}N_2O_4$ (MW = 476.6); MS (M^+ , 477.3, M^- , 475.2)

실시에 115



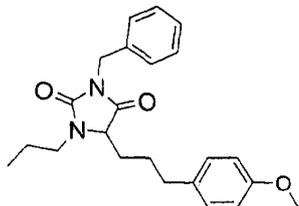
단계 A



실시에 13에서 얻은 히단토인 (960.6 mg, 3.87 mmol)의 DMF 용액 (20 ml)을 벤질 브로마이드 (507 μ l, 4.26 mmol), K_2CO_3 (1.2 g, 8.7 mmol) 및 $MgSO_4$ (1.2 g, 10.0 mmol)로 순서대로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반 하였다. 1 N HCl (55 ml)을 서서히 첨가하여 반응을 쉐킹하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 \times 50 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 염수로 세척한 후에, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (구배: 3:1 내지 2:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고체로서 원하는 알킬화 히단토인 (932.3 mg, 71%)을 수득하였다.

$C_{20}H_{22}N_2O_3$ (MW = 338.41); 질량 분광 : (MH^+) = 339.1,
(MH^-) = 337.2

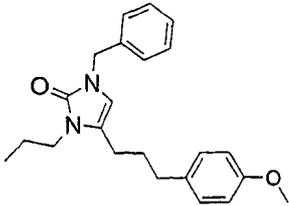
단계 B



단계 A에서 얻은 히단토인 (897.8 mg, 2.65 mmol)을 DMF (15 ml) 중에 용해시키고, N_2 분위기 하에서 0 $^\circ$ C로 냉각시켰다. 혼합물을 NaH (오일 중의 60% 분산액, 125.5 mg, 3.0 mmol)으로 처리하고, 10분 후에, n-프로필 요오다이드 (297 μ l, 3.0 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 45분 동안 교반한 후에, H_2O (0.5 ml)를 첨가하여 쉐킹하였다. 밤새 교반한 후에, 혼합물을 1 N HCl (50 ml)에 부었다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (2 \times 50 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (구배: 5:1 내지 3:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 황색 오일로서 원하는 생성물 (951.7 mg, 94%)을 수득하였다.

$C_{23}H_{28}N_2O_3$ (MW = 380.49); 질량 분광 : $(MH^+) = 381.1$

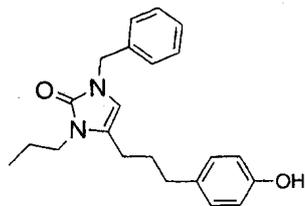
단계 C



단계 B에서 얻은 히단토인 (938.4 mg, 2.47 mmol)을 THF (20 ml) 중에 용해시키고, N_2 분위기 하에서 0 °C로 냉각시켰다. LAH (145.7 mg, 3.8 mmol)를 한번에 첨가하고, 30분 후에, 5 N HCl (5 ml)을 첨가하여 반응을 케칭하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후에, H_2O (150 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3×50 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 원하는 이미다졸론 (871.3 mg, 97%)을 수득하였다. 조생성물을 더 정제하지 않고 사용하였다.

$C_{23}H_{28}N_2O_2$ (MW = 364.49); 질량 분광 : $(MH^+) = 365.3$

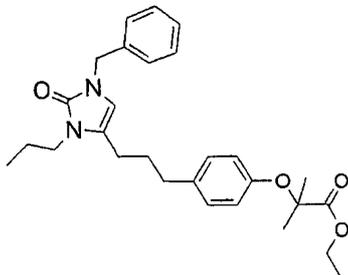
단계 D



단계 C에서 얻은 이미다졸론 (845.6 mg, 2.32 mmol)을 CH_2Cl_2 (20 ml) 중에 용해시키고, N_2 분위기 하에서 0 °C로 냉각시켰다. BBr_3 (1.0 ml, 10.6 mmol)를 적가한 후에, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 30분 후에, 용액을 다시 0 °C로 냉각시키고, CH_2Cl_2 (10 ml) 중의 메탄올 (1 ml)의 용액을 서서히 첨가하여 케칭하였다. 메탄올: CH_2Cl_2 (1:1.10 ml)을 더 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온하였다. 생성된 혼합물을 H_2O (50 ml)로 추출하였다. 수성 추출물을 CH_2Cl_2 (50 ml)로 세척한 후에, 유기 추출물을 모아서 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 발포체로서 원하는 페놀 (782.9 mg, 96%)을 수득하였다. 조생성물을 더 정제하지 않고 사용하였다.

$C_{22}H_{26}N_2O_2$ (MW = 350.46); 질량 분광 : $(MH^+) = 351.3$, $(MH^-) = 349.0$

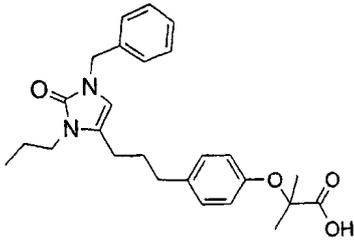
단계 E



단계 D에서 얻은 페놀 (775 mg, 2.21 mmol)의 에탄올 용액 (20 ml)을 에틸 2-브로모이소부티레이트 (900 μ l, 6.6 mmol), K_2CO_3 (1.5 g, 10.9 mmol) 및 $MgSO_4$ (1.6 g, 13.3 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 55 내지 65 °C에서 밤새 교반하였다. 1 N HCl (10 ml)을 서서히 첨가하여 반응을 케칭한 후에, 추가적인 1 N HCl (50 ml)에 부었다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (2×50 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 염수로 세척한 후에, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (구배: 10:1 내지 1:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 미황색 오일로서 원하는 에스테르 (659.0 mg, 64%)를 수득하였다.

$C_{28}H_{36}N_2O_4$ (MW = 464.61); 질량 분광 : $(MH^+) = 465.2$

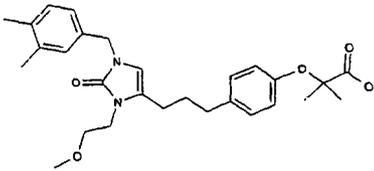
단계 F



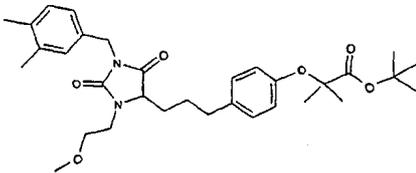
단계 E에서 얻은 에스테르 (633.5 mg, 1.4 mmol)의 디옥산 용액 (15 ml)을 LiOH (100 mg, 4.2 mmol)의 수용액 (5 ml)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 농축시키고, 생성된 오일을 H₂O (50 ml)로 희석하고, Et₂O (50 ml)로 추출하였다. 수성 추출물을 1 N HCl로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (2 × 50 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 미황색 발포체상 고체로서 원하는 카르복실산 (539.9 mg, 91%)을 수득하였다.

C₂₆H₃₂N₂O₄ (MW = 436.56); 질량 분량 : (MH⁺) = 437.3, (MH⁻) = 435.1

실시예 116



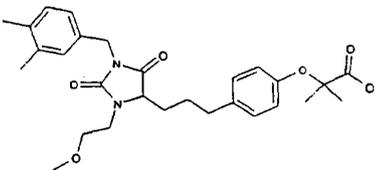
단계 A



실시예 104, 단계 B의 절차에 따라, 실시예 16, 단계 A에서 얻은 생성물 (0.5 g, 1.0 mmol), 수소화나트륨 (알드리치, 미네랄 오일 중의 60% 분산액, 0.05 g, 1.1 mmol) 및 브로모에틸메틸 에테르 (알드리치, 0.1 ml, 1.1 mmol)을 사용하여 원하는 생성물 (0.41 g)을 수득하였다.

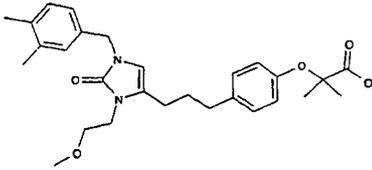
C₃₂H₄₄N₂O₆ (MW = 552.7); ¹H NMR

단계 B



실시예 25, 단계 B의 절차에 따라, 실시예 116, 단계 A에서 얻은 생성물 (0.4 g, 0.72 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (2 ml)을 사용하여 원하는 생성물 (0.36 g)을 수득하였다. C₂₈H₃₆N₂O₆ (MW = 496.6); MS (M⁺, 497.3)

단계 C

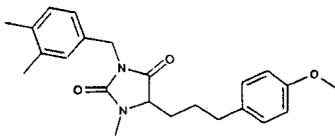


실시예 15, 단계 B의 절차에 따라, 실시예 116, 단계 B에서 얻은 생성물 (0.36 g, 0.72 mmol) 및 수소화붕소나트륨 (0.54 g, 15.4 mmol)을 사용하고, 플래시 크로마토그래피 (메틸렌 클로라이드:메탄올)로 정제한 후에 원하는 생성물 (0.032 g, 22%)을 수득하였다.

$C_{28}H_{36}N_2O_5$ (MW = 480.6); MS (M^+ , 481.1, M^- , 479.0)

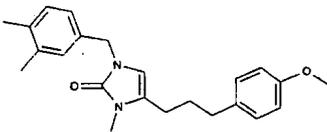
실시예 117

단계 A



실시예 104, 단계 B의 절차에 따라, 실시예 103, 단계 A에서 얻은 생성물 (1.0 g, 2.7 mmol), 수소화나트륨 (미네랄 오일 중의 60% 분산액, 0.12 g, 3.0 mmol) 및 요오도메탄 (0.19 ml, 3.0 mmol)을 사용하여 원하는 생성물 (1.1 g)을 수득하였다. $C_{23}H_{28}N_2O_3$ (MW = 380.5); MS (M^+ , 381.2)

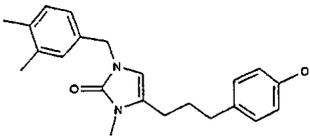
단계 B



실시예 103, 단계 C의 절차에 따라, 실시예 117, 단계 A에서 얻은 생성물 (1.0 g, 2.7 mmol) 및 수소화알루미늄리튬 (0.16 g, 4.1 mmol)을 사용하여 조생성물로서 원하는 이미다졸론 (0.92 g)을 수득하였다.

$C_{23}H_{28}N_2O_2$ (MW = 364.5); MS (M^+ , 365.2)

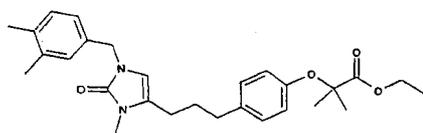
단계 C



실시예 104, 단계 D의 절차에 따라, 실시예 117, 단계 B에서 얻은 생성물 (0.92 g, 2.5 mmol) 및 붕소 트리브로마이드 (0.47 ml, 5.0 mmol)을 사용하여 조생성물 (0.86 g)을 수득하였다.

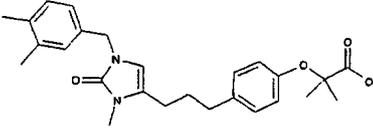
$C_{22}H_{26}N_2O_2$ (MW = 350.5); MS (M^+ , 351.2, M^- , 349.3)

단계 D



실시에 103, 단계 E의 절차에 따라, 실시에 117, 단계 C에서 얻은 생성물 (0.85 g, 2.4 mmol), 에틸 2-브로모이소부티레이트 (1.1 ml, 7.2 mmol), 탄산칼륨 (1.3 g, 9.6 mmol) 및 황산마그네슘 (0.4 g, 3.0 mmol)을 사용하여 생성물 (0.75 g)을 수득하였다. $C_{28}H_{36}N_2O_4$ (MW = 464.6); MS (M+, 465.3)

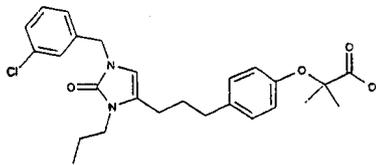
단계 E



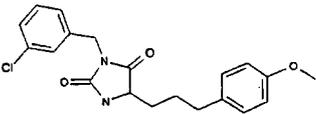
실시에 103, 단계 F의 절차에 따라, 실시에 117, 단계 D에서 얻은 생성물 (0.04 g, 0.04 mmol), 수산화나트륨 (2 N, 1 ml) 및 메탄올 (4 ml)을 사용하고, 진공에 두어 용매를 증발시킨 후에 원하는 생성물 (0.0095 g)을 수득하였다.

$C_{26}H_{32}N_2O_4$ (MW = 436.6); MS (M+, 437.3, M-, 435.1)

실시에 118

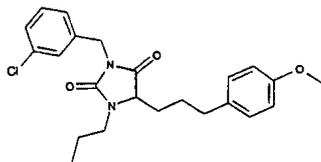


단계 A



실시에 15, 단계 A의 절차에 따라, 실시에 13에서 얻은 히단토인 (1.0 g, 4.0 mmol), 3-클로로벤질브로마이드 (0.67 ml, 4.4 mmol), 탄산칼륨 (2.2 g, 16.0 mmol) 및 황산마그네슘 (0.6 g, 5.0 mmol)을 사용하여 원하는 생성물 (0.8 g)을 수득하였다. $C_{20}H_{21}N_2O_3Cl$ (MW = 372.9); MS (M+, 373.2)

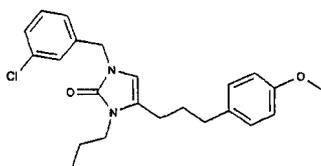
단계 B



실시에 104, 단계 B의 절차에 따라, 실시에 118, 단계 A에서 얻은 생성물 (0.75 g, 2.0 mmol), 수산화나트륨 (0.12 g, 3.0 mmol) 및 요오도프로판 (0.29 ml, 3.0 mmol)을 사용하여 원하는 생성물 (0.55 g)을 수득하였다.

$C_{23}H_{27}N_2O_3Cl$ (MW = 414.9); MS (M+, 415.1)

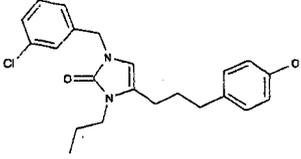
단계 C



실시에 103, 단계 C의 절차에 따라, 실시에 118, 단계 B에서 얻은 생성물 (0.5 g, 1.2 mmol) 및 수소화알루미늄리튬 (0.07 g, 1.8 mmol)을 사용하여 조생성물로서 원하는 이미다졸론 (0.5 g)을 수득하였다.

$C_{23}H_{27}N_2O_2Cl$ (MW = 389.9); MS (M+, 390.2)

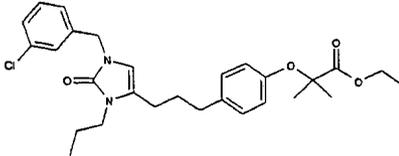
단계 D



실시에 104, 단계 D의 절차에 따라, 실시에 118, 단계 C에서 얻은 생성물 (0.5 g, 1.3 mmol) 및 붕소 트리브로마이드 (0.34 ml, 3.5 mmol)를 사용하여 조생성물 (0.5 g)을 수득하였다.

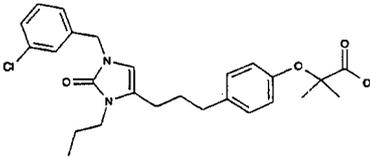
$C_{22}H_{25}N_2O_2Cl$ (MW = 384.9); MS (M+, 385.2)

단계 E



실시에 103, 단계 E의 절차에 따라, 실시에 118, 단계 D에서 얻은 생성물 (0.5 g, 1.3 mmol), 에틸 2-브로모이소부티레이트 (0.57 ml, 3.9 mmol), 탄산칼륨 (0.7 g, 5.2 mmol) 및 황산마그네슘 (0.1 g, 1.5 mmol)을 사용하여 생성물 (0.21 g)을 수득하였다. $C_{28}H_{35}N_2O_4Cl$ (MW = 499.1); MS (M+, 499.2)

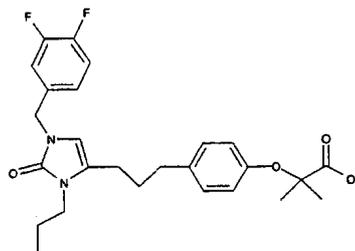
단계 F



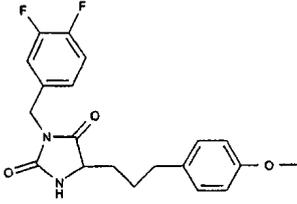
실시에 103, 단계 F의 절차에 따라, 실시에 118, 단계 E에서 얻은 생성물 (0.2 g, 0.4 mmol), 수산화나트륨 (2 N, 4 ml) 및 메탄올 (10 ml)을 사용하고, 진공에서 용매를 증발시켜 원하는 생성물 (0.163 g)을 제조하였다.

$C_{26}H_{31}N_2O_4Cl$ (MW = 471.0); 1H NMR

실시에 119



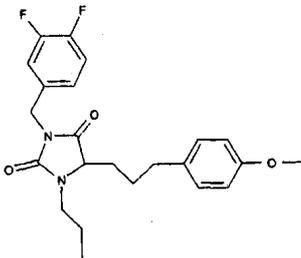
단계 A



실시에 13에서 얻은 메톡시 에테르 (1.0 g, 0.004 mol)를 DMF 중에 용해시키고, 3,4-디플루오로 브로모벤젠 (0.568 ml, 0.0044 mol) 및 분말 K_2CO_3 (2.20 g, 0.0080 mol)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl에 붓고, 에틸 아세테이트와 배합하였다. 유기층을 추출하고, 염수로 세척한 후에, 건조시키고, 농축시켰다. 조물질을 플래시 크로마토그래피 (4:1 헥산:에틸 아세테이트; 1:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 원하는 히단토인 (0.530 g, 35%)을 수득하였다.

$C_{20}H_{20}F_2N_2O_3$ (MW = 374.14); 질량 분광 (MH+) = 375.2

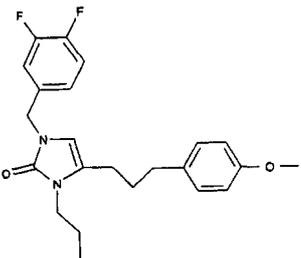
단계 B



단계 A 에서 얻은 히단토인 (0.530 g, 0.00141 mol)을 DMF (5 ml) 중에 용해시키고, NaH (0.062 g, 0.00156 mol)로 처리한 후에, 1-요오도-프로판 (0.152 ml, 0.00156 mol)으로 처리하였다. 반응물을 질소 하에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl에 붓고 에틸 아세테이트와 배합하였다. 유기층을 추출하고, 염수로 세척한 후에, 건조시키고, 농축시켰다. 조물질을 플래시 크로마토그래피 (2:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 원하는 생성물 (0.505 g, 86%)을 수득하였다.

$C_{23}H_{26}F_2N_2O_3$ (MW = 416.19); 질량 분광 (MH+) = 417.2

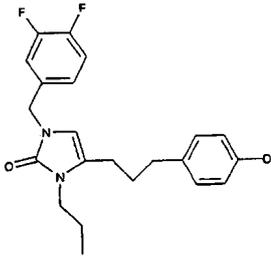
단계 C



수소화알루미늄리튬 (0.0609 g, 0.0018 mol)을 THF (5 ml) 중에 용해시켰다. 단계 B에서 얻은 히단토인 (0.505 g, 0.0012 mol)의 THF 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 5 N HCl을 첨가하여 반응을 켜쳤다. 30분 동안 교반한 후에, 물을 첨가하고, 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 추출하고, 염수로 세척한 후에, 건조시키고, 농축시켰다. 조생성물을 더 정제하지 않고 사용하였다 (0.483 g, 100%).

$C_{23}H_{26}F_2N_2O_2$ (MW = 400.20); 질량 분광 (MH+) = 401

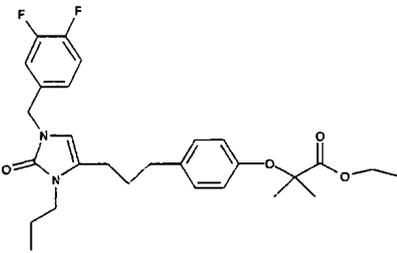
단계 D



단계 C에서 얻은 메톡시 에테르 (0.483 g, 0.0012 mol)을 메틸렌 클로라이드 (5 ml) 중에 용해시키고, 0 °C로 냉각시켰다. 이 용액에 메틸렌 클로라이드 (5 ml) 중의 BBr₃ (0.228 ml, 0.0024 mol)의 용액을 적가하였다. 약 30분 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 메탄올/메틸렌 클로라이드를 첨가하여 킨칭하였다. 용매를 농축시키고, 생성된 물질을 메틸렌 클로라이드에 용해시켰다. 유기층을 물로 추출한 후에, 염수로 추출하였다. 용매를 증발시켜 얻은 페놀 (0.438 g, 95%)을 더 정제하지 않고 사용하였다.

$C_{22}H_{24}F_2N_2O_2$ (MW = 386.18); 질량 분량 (MH⁺) = 387.2

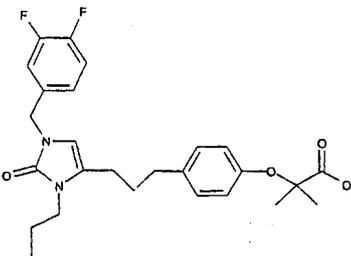
단계 E



단계 D에서 얻은 페놀 (0.438 g, 0.00110 mol)을 EtOH (7 ml) 중에 용해시키고, 에틸 2-브로모이소부티레이트 (0.500 ml, 0.0034 mol), 분말 K₂CO₃ (0.607 g, 0.0044 mol) 및 MgSO₄ (0.132 g, 0.00110 mol)으로 처리하였다. 반응물을 77.7 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 5 N HCl에 붓고, EtOAc와 배합하였다. 유기층을 물로 추출한 후에, 염수로 추출한 후에, 농축건조시켰다. 플래시 크로마토그래피 (1:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 에스테르 (0.267 g, 49%)를 수득하였다.

$C_{28}H_{34}F_2N_2O_4$ (MW = 500.59); 질량 분량 (MH⁺) = 501.3

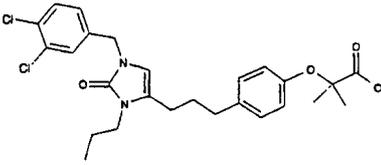
단계 F



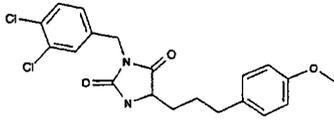
단계 E에서 얻은 에스테르 (0.253 g, 0.00050 mol)를 메탄올 (4 ml) 중에 용해시키고, 물 (1 ml) 중의 LiOH의 용액으로 처리하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 물 (20 ml)을 용액에 첨가하였다. 이어서, 용액을 1 N HCl을 사용하여 pH = 3이 되도록 산성화시킨 후에, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 원하는 카르복실산 (0.112 g, 47%)을 수득하였다.

$C_{26}H_{30}F_2N_2O_4$ (MW = 472.22); 질량 분량 (MH⁺) = 473.2

실시예 120

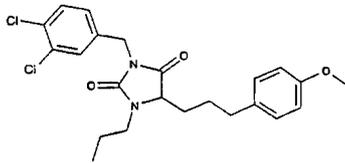


단계 A



실시에 15, 단계 A의 절차에 따라, 실시에 13에서 얻은 히단토인 (1.0 g, 4.0 mmol), 3,4-디클로로벤질브로마이드 (0.8 ml, 4.4 mmol), 탄산칼륨 (2.2 g, 16.0 mmol) 및 황산마그네슘 (0.6 g, 5.0 mmol)을 사용하여 원하는 생성물 (1.03 g)을 수득하였다. $C_{20}H_{20}N_2O_3Cl_2$ (MW = 407.3); 1H NMR

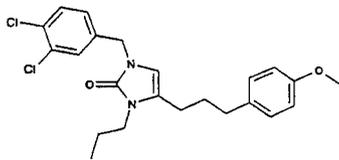
단계 B



실시에 104, 단계 B의 절차에 따라, 실시에 120, 단계 A에서 얻은 생성물 (1.0 g, 2.46 mmol), 수소화나트륨 (0.11 g, 2.7 mmol) 및 요오도프로판 (0.26 ml, 2.71 mmol)을 사용하여 원하는 생성물 (0.91 g)을 수득하였다.

$C_{23}H_{26}N_2O_3Cl_2$ (MW = 449.4); MS (M+, 449.1, 451.1)

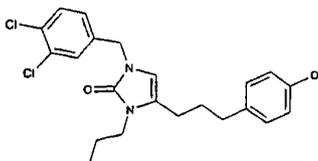
단계 C



실시에 103, 단계 C의 절차에 따라, 실시에 120, 단계 B에서 얻은 생성물 (0.9 g, 2.0 mmol) 및 수소화알루미늄리튬 (0.11 g, 3.0 mmol)을 사용하여 조생성물로서 원하는 이미다졸론 (0.85 g)을 수득하였다.

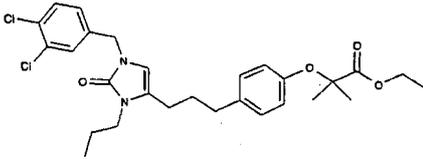
$C_{23}H_{26}N_2O_2Cl_2$ (MW = 433.4); MS (M+, 433.1, 435.1)

단계 D



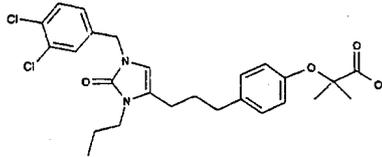
실시에 104, 단계 D의 절차에 따라, 실시에 120, 단계 C에서 얻은 생성물 (0.85 g, 2.0 mmol) 및 붕소 트리브로마이드 (0.6 ml, 6.0 mmol)을 사용하여 조생성물을 수득하였다. $C_{22}H_{24}N_2O_2Cl_2$ (MW = 419.4); MS (M+, 419.1, 421.1)

단계 E



실시예 103, 단계 E의 절차에 따라, 실시예 120, 단계 D에서 얻은 생성물 (0.8 g, 1.9 mmol), 에틸 2-브로모이소부티레이트 (0.83 ml, 5.7 mmol), 탄산칼륨 (1.0 g, 7.6 mmol) 및 황산마그네슘 (0.3 g, 2.5 mmol)을 사용하여 생성물 (0.48 g)을 수득하였다. $C_{28}H_{34}N_2O_4Cl_2$ (MW = 533.5); MS (M+, 533.2, 535.2)

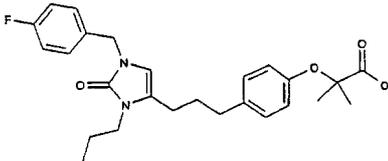
단계 F



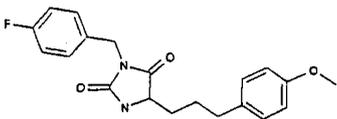
실시예 103, 단계 F의 절차에 따라, 실시예 120, 단계 E에서 얻은 생성물 (0.48 g, 0.9 mmol), 수산화리튬 (0.04 g, 1.8 mmol), 메탄올 (8 ml) 및 물 (2 ml)을 사용하고, 진공에서 용매를 증발시켜 원하는 생성물 (0.45 g)을 수득하였다.

$C_{26}H_{30}N_2O_4Cl_2$ (MW = 505.5); MS (M+, 505.2, 507.2)

실시예 121

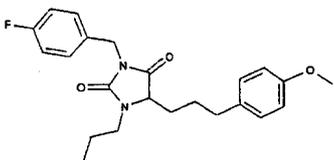


단계 A



실시예 15, 단계 A의 절차에 따라, 실시예 13에서 얻은 히단토인 (1.0 g, 4.0 mmol), 4-플루오로벤질브로마이드 (0.52 ml, 4.4 mmol), 탄산칼륨 (2.2 g, 16.0 mmol) 및 황산마그네슘 (0.6 g, 5.0 mmol)을 사용하여 원하는 생성물 (1.0 g)을 수득하였다. $C_{20}H_{21}N_2O_3F$ (MW = 356.4); MS (M+, 357.2)

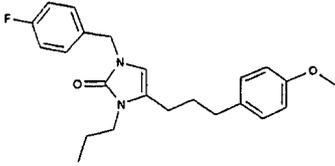
단계 B



실시예 104, 단계 B의 절차에 따라, 실시예 121, 단계 A에서 얻은 생성물 (1.0 g, 2.8 mmol), 수소화나트륨 (0.12 g, 3.1 mmol) 및 요오도프로판 (0.3 ml, 3.1 mmol)을 사용하여 원하는 생성물 (0.85 g)을 수득하였다.

$C_{23}H_{27}N_2O_3F$ (MW = 398.5); MS (M+, 399.2)

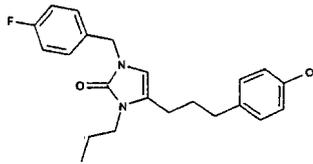
단계 C



실시에 103, 단계 C의 절차에 따라, 실시에 121, 단계 B에서 얻은 생성물 (0.85 g, 2.1 mmol) 및 수소화알루미늄리튬 (0.12 g, 3.2 mmol)을 사용하여 조생성물로서 원하는 이미다졸론 (0.64 g)을 수득하였다.

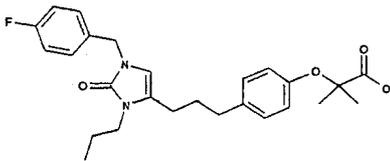
$C_{23}H_{27}N_2O_2F$ (MW = 382.5); MS (M+, 383.2)

단계 D



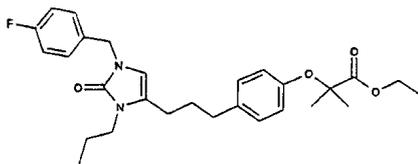
실시에 104, 단계 D의 절차에 따라, 실시에 121, 단계 C에서 얻은 생성물 (0.64 g, 1.7 mmol) 및 붕소 트리브로마이드 (0.49 ml, 5.1 mmol)을 사용하여 조생성물을 수득하였다. $C_{22}H_{25}N_2O_2F$ (MW = 368.5); MS (M+, 369.2)

단계 E



실시에 103, 단계 E의 절차에 따라, 실시에 121, 단계 D에서 얻은 생성물 (0.62 g, 1.7 mmol), 에틸 2-브로모이소부티레이트 (0.74 ml, 5.1 mmol), 탄산칼륨 (0.9 g, 6.8 mmol) 및 황산마그네슘 (0.3 g, 2.5 mmol)을 사용하여 생성물 (0.49 g)을 수득하였다. $C_{28}H_{35}N_2O_4F$ (MW = 482.6); MS (M+, 483.3)

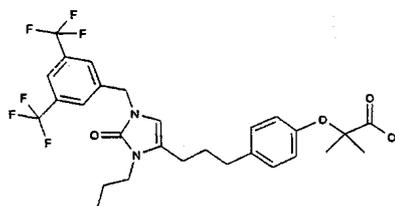
단계 F



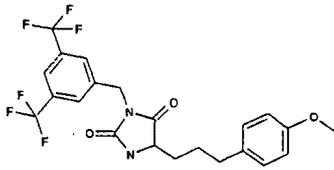
실시에 103, 단계 F의 절차에 따라, 실시에 121, 단계 E에서 얻은 생성물 (0.49 g, 1.0 mmol), 수산화나트륨 (2 N, 2 ml) 및 메탄올 (8 ml)을 사용하고, 진공에서 용매를 증발시켜 원하는 생성물 (0.4 g)을 수득하였다.

$C_{26}H_{31}N_2O_4F$ (MW = 454.6); MS (M+, 455.3, M-, 453.1)

실시에 122



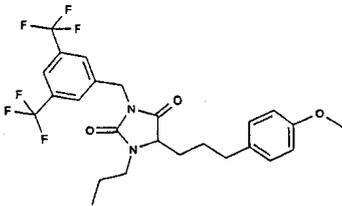
단계 A



실시에 15, 단계 A의 절차에 따라, 실시에 13에서 얻은 히단토인 (1.0 g, 4.0 mmol), 3,5-비스트리플루오로메틸벤질 브로마이드 (0.78 ml, 4.4 mmol), 탄산칼륨 (2.2 g, 16.0 mmol) 및 황산마그네슘 (0.6 g, 5.0 mmol)을 사용하여 원하는 생성물 (0.85 g)을 수득하였다.

$C_{22}H_{20}N_2O_3F_6$ (MW = 474.4); MS (M+, 475.1)

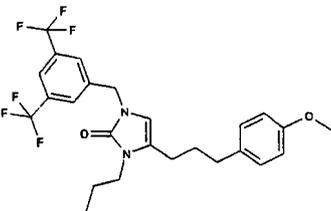
단계 B



실시에 104, 단계 B의 절차에 따라, 실시에 122, 단계 A에서 얻은 생성물 (1.5 g, 3.2 mmol), 수소화나트륨 (0.13 g, 3.5 mmol) 및 요오도프로판 (0.34 ml, 3.5 mmol)을 사용하여 원하는 생성물 (1.0 g)을 수득하였다.

$C_{25}H_{26}N_2O_3F_6$ (MW = 516.5); MS (M+, 517.2)

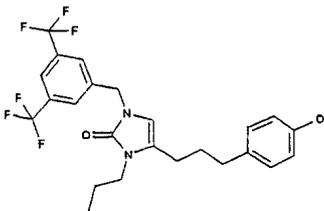
단계 C



실시에 103, 단계 C의 절차에 따라, 실시에 122, 단계 B에서 얻은 생성물 (1.0 g, 1.9 mmol) 및 수소화알루미늄리튬 (0.11 g, 2.9 mmol)을 사용하여 조생성물로서 원하는 이미다졸론 (0.84 g)을 수득하였다.

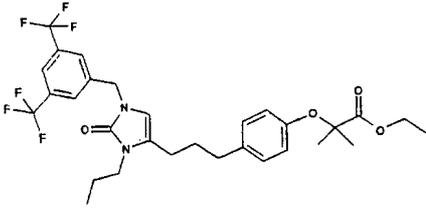
$C_{25}H_{26}N_2O_2F_6$ (MW = 500.5); MS (M+, 501.2)

단계 D



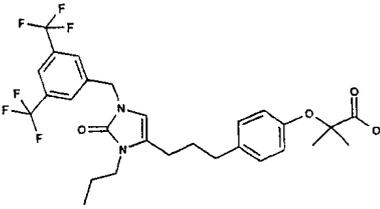
실시에 104, 단계 D의 절차에 따라, 실시에 122, 단계 C에서 얻은 생성물 (0.84 g, 1.7 mmol) 및 붕소 트리브로마이드 (0.49 ml, 5.1 mmol)을 사용하여 조생성물을 수득하였다. $C_{24}H_{24}N_2O_2F_6$ (MW = 486.5); MS (M+, 487.2)

단계 E



실시예 103, 단계 E의 절차에 따라, 실시예 122, 단계 D에서 얻은 생성물 (0.62 g, 1.7 mmol), 에틸 2-브로모이소부티레이트 (0.74 ml, 5.1 mmol), 탄산칼륨 (0.9 g, 6.8 mmol) 및 황산마그네슘 (0.3 g, 2.5 mmol)을 사용하여 생성물 (0.57 g)을 수득하였다. $C_{30}H_{34}N_2O_4F_6$ (MW = 600.6); MS (M^+ , 601.3)

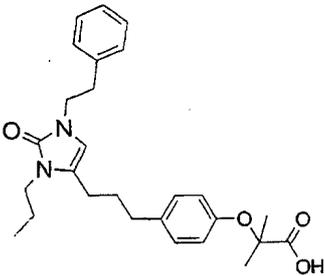
단계 F



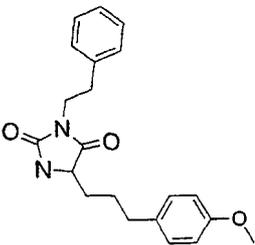
실시예 103, 단계 F의 절차에 따라, 실시예 122, 단계 E에서 얻은 생성물 (0.57 g, 0.9 mmol), 수산화나트륨 (2 N, 2 ml) 및 메탄올 (8 ml)을 사용하고, 진공에서 용매를 증발시켜 원하는 생성물 (0.54 g)을 수득하였다.

$C_{28}H_{30}N_2O_4F_6$ (MW = 572.6); MS (M^+ , 573.3, M^- , 571.1)

실시예 123



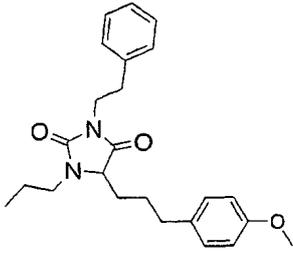
단계 A



실시예 13에서 얻은 히단토인 (1.22 g, 4.2 mmol)의 DMF 용액 (50 ml)을 페네틸 브로마이드 (574 μ l, 4.2 mmol), K_2CO_3 (1.3 g, 9.4 mmol) 및 $MgSO_4$ (1.8 g, 15 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 1 N HCl (200 ml)로 켄칭하고, 디에틸 에테르 (1 \times 200 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척한 후에, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (구배: 2:1 내지 1:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 원하는 백색 고체로서 알킬화 히단토인 (766.6 mg, 52%)을 수득하였다.

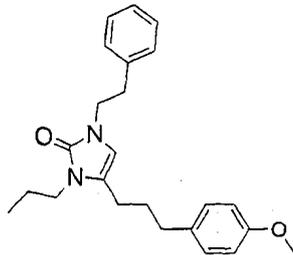
$C_{21}H_{24}N_2O_3$ (MW = 352.44); 질량 분광 : (MH^+) = 353.2, (MH^-) = 351.3

단계 B



단계 A에서 얻은 히단토인 (761.5 mg, 2.16 mmol)을 DMF (15 ml) 중에 용해시키고, N₂ 분위기 하에서 0 °C로 냉각시켰다. 혼합물을 NaH(오일 중의 60% 분산액, 101 mg, 2.52 mmol)로 처리하고, 15분 후에, n-프로필 요오다이드 (243 μ l, 2.49 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반한 후에, 1 N HCl (100 ml)에 부었다. 생성된 용액을 디에틸 에테르로 추출하고, 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (구배: 5:1 내지 3:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 무색 오일로서 원하는 생성물 (720.8 mg, 85%)을 수득하였다. C₂₄H₃₀N₂O₃ (MW = 394.52); 질량 분광 : (MH⁺) = 395.3

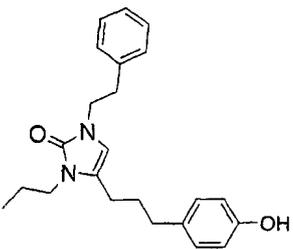
단계 C



단계 B에서 얻은 히단토인 (704.9 mg, 1.79 mmol)을 THF (20 ml) 중에 용해시키고, 0 °C로 냉각시켰다. LAH (68 mg, 1.79 mmol)를 한번에 첨가하고, 45분 후에, 5 N HCl (5 ml)을 첨가하여 반응을 킨칭하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후에, H₂O (100 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 × 50 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 원하는 이미다졸론 (667.6 mg, 99%)을 수득하였다. 조생성물을 더 정제하지 않고 사용하였다.

C₂₄H₃₀N₂O₂ (MW = 378.52); 질량 분광 : (MH⁺) = 379.2

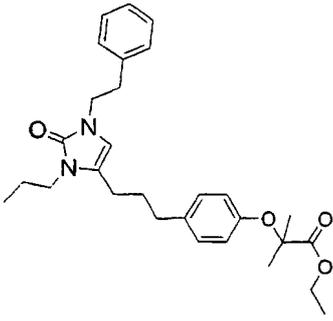
단계 D



단계 C에서 얻은 이미다졸론 (659.4 mg, 1.74 mmol)을 CH₂Cl₂ (20 ml) 중에 용해시키고, 0 °C로 냉각시켰다. BBr₃ (823 μ l, 8.70 mmol)를 적가한 후에, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 1시간 후에, 용액을 다시 0 °C로 냉각시키고, 메탄올:CH₂Cl₂ (1:4) 용액을 서서히 첨가하여 킨칭하였다. 생성된 혼합물을 H₂O (50 ml)로 추출하였다. 수성 추출물을 CH₂Cl₂ (50 ml)로 세척한 후에, 유기 추출물을 모아서 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 발포체로서 원하는 페놀을 수득하였다. 조생성물을 더 정제하지 않고 사용하였다.

C₂₃H₂₈N₂O₂ (MW = 364.49); 질량 분광 : (MH⁺) = 365.3, (MH⁺) = 363.3

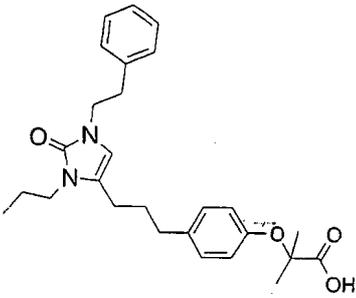
단계 E



단계 D에서 얻은 페놀의 DMF 용액 (20 ml)을 에틸 2-브로모이소부티레이트 (725 μ l, 5.35 mmol), K_2CO_3 (1.2 g, 8.7 mmol) 및 $MgSO_4$ (1.2 g, 10 mmol)로 순서대로 처리하였다. 생성된 혼합물을 55 내지 65 $^{\circ}C$ 로 2일 동안 가열하였다. 1 N HCl (100 ml)로 반응을 퀸칭한 후에, 디에틸 에테르 (2 \times 70 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 염수로 세척한 후에, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (구배: 2:1 내지 1:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 미황색 오일로서 원하는 에스테르 (325.6 mg, 2 단계에 대해 39%)를 수득하였다.

$C_{29}H_{38}N_2O_4$ (MW = 478.64); 질량 분광 : (MH^+) = 479.4

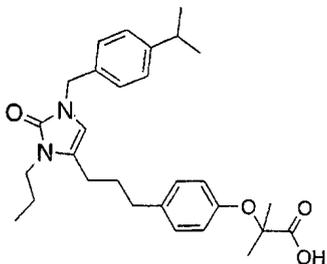
단계 F



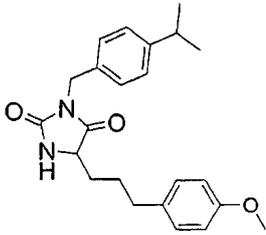
단계 E에서 얻은 에스테르 (317.6 mg, 0.66 mmol)의 디옥산 용액 (10 ml)을 LiOH (53 mg, 2.2 mmol)의 수용액 (5 ml)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 농축시키고, 생성된 오일을 H_2O (50 ml) 및 1 N NaOH (10 ml)로 희석한 후에, Et_2O (50 ml)로 추출하였다. 수성 추출물을 1 N HCl로 산성화시키고 디에틸 에테르 (2 \times 50 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 발포체상 고체로서 원하는 카르복실산 (253.6 mg, 85%)을 수득하였다.

$C_{27}H_{34}N_2O_4$ (MW = 450.58); 질량 분광 : (MH^+) = 451.3, (MH^-) = 449.1

실시예 124



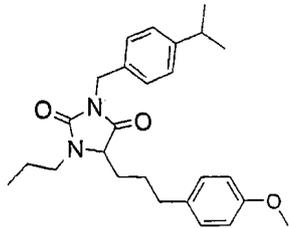
단계 A



실시에 13에서 얻은 히단토인 (1.02 g, 4.1 mmol)의 DMF 용액 (50 ml)을 4-이소프로필벤질 브로마이드 (0.693 g, 4.1 mmol)의 DMF 용액 (10 ml)으로 처리한 후에, K_2CO_3 (1.2 g, 8.7 mmol) 및 $MgSO_4$ (1.2 g, 10 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 1 N HCl (150 ml)에 부은 후에, 에틸 아세테이트 (2×100 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 염수로 세척한 후에, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (구배: 3:1 내지 1:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고체로서 원하는 알킬화 히단토인 (842.5 mg, 54%)을 수득하였다.

$C_{23}H_{28}N_2O_3$ (MW = 380.49); 질량 분광 : (MH^+) = 381.3, (MH^-) = 379.1

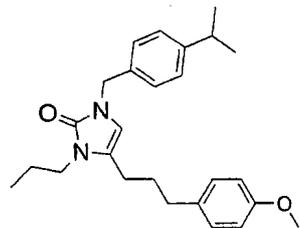
단계 B



단계 A에서 얻은 히단토인 (827.3 mg, 2.17 mmol)을 DMF (15 ml) 중에 용해시키고, 0 °C로 냉각시켰다. 혼합물을 NaH (오일 중의 60% 분산액, 106 mg, 2.65 mmol)으로 처리하고, 15분 후에, n-프로필 요오다이드 (244 μ l, 2.50 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반한 후에, 1 N HCl (100 ml)에 부었다. 생성된 용액을 디에틸 에테르로 추출하고, 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (구배: 5:1 내지 3:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 무색 오일로서 원하는 생성물 (705.3 mg, 77%)을 수득하였다.

$C_{26}H_{34}N_2O_3$ (MW = 422.57); 질량 분광 : (MH^+) = 423.3

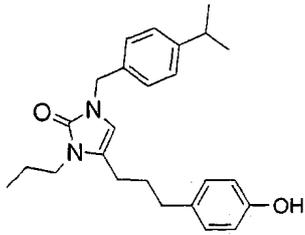
단계 C



단계 B에서 얻은 히단토인 (687.0 mg, 1.63 mmol)을 THF (20 ml) 중에 용해시키고, 0 °C로 냉각시켰다. LAH (63 mg, 1.66 mmol)를 한번에 첨가하고, 45분 후에, THF (10 ml) 중의 5 N HCl (5 ml)을 첨가하여 반응을 퀸칭하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후에, H_2O (100 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2×50 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 원하는 이미다졸론 (640.1 mg, 97%)을 수득하였다. 조생성물을 더 정제하지 않고 사용하였다.

$C_{26}H_{34}N_2O_2$ (MW = 406.57); 질량 분광 : (MH^+) = 407.2

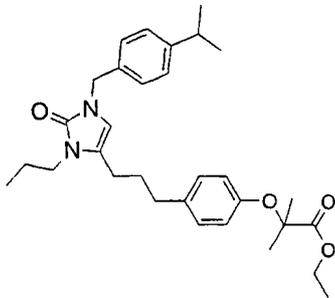
단계 D



단계 C에서 얻은 이미다졸론 (630.8 mg, 1.55 mmol)을 CH₂Cl₂ (20 ml) 중에 용해시키고, 0 °C로 냉각시켰다. BBr₃ (733 μl, 7.75 mmol)를 적가할 후에, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 1시간 후에, 용액을 다시 0 °C로 냉각시켰다. 메탄올:CH₂Cl₂ (1:4) 용액을 서서히 첨가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 H₂O (50 ml)로 추출하였다. 수성 추출물을 CH₂Cl₂ (50 ml)로 세척한 후에, 유기 추출물을 모아서 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 발포체로서 원하는 페놀을 수득하였다. 조생성물을 더 정제하지 않고 사용하였다.

C₂₅H₃₂N₂O₂ (MW = 392.55); 질량 분광 : (MH⁺) = 393.3, (MH⁻) = 391.4

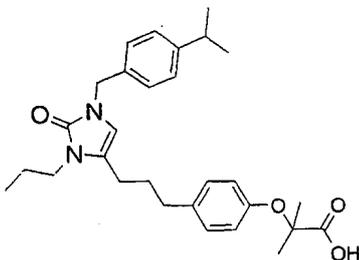
단계 E



단계 D에서 얻은 페놀의 DMF 용액 (20 ml)을 에틸 2-브로모이소부티레이트 (650 μl, 4.8 mmol), K₂CO₃ (1.1 g, 8.0 mmol) 및 MgSO₄ (1.1 g, 9.2 mmol)로 순서대로 처리하였다. 생성된 혼합물을 55 내지 65 °C로 2일 동안 가열하였다. 1 N HCl (100 ml)로 반응을 켄칭한 후에, 디에틸 에테르 (2 × 75 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 염수로 세척한 후에, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (구배: 2:1 내지 1:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 미황색 오일로서 원하는 에스테르 (202.1 mg, 2 단계에 대해 26%)를 수득하였다.

C₂₇H₄₂N₂O₄ (MW = 506.69); 질량 분광 : (MH⁺) = 507.4

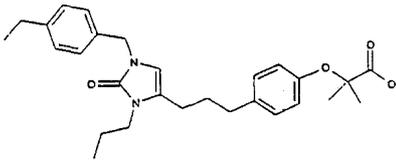
단계 F



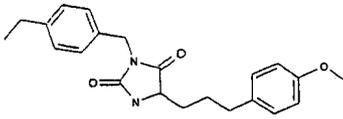
단계 E에서 얻은 에스테르 (194.5 mg, 0.43 mmol)의 디옥산 용액 (10 ml)을 LiOH (45 mg, 1.9 mmol)의 수용액 (5 ml)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 용매를 농축시키고, 생성된 오일을 H₂O (50 ml) 및 1 N NaOH (10 ml)로 희석한 후에, Et₂O (50 ml)로 추출하였다. 수성 추출물을 1 N HCl로 산성화시키고, 디에틸 에테르 (2 × 50 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 발포체상 고체로서 원하는 카르복실산 (163.0 mg, 79%)을 수득하였다.

C₂₉H₃₈N₂O₄ (MW = 478.64); 질량 분광 : (MH⁺) = 479.3, (MH⁻) = 477.1

실시에 125

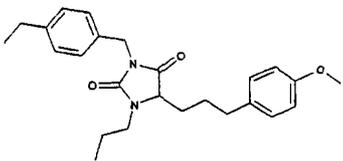


단계 A



실시에 15, 단계 A의 절차에 따라, 실시에 13에서 얻은 히단토인 (1.0 g, 4.0 mmol), 4-에틸벤질 클로라이드 (0.7 ml, 4.4 mmol), 탄산칼륨 (2.2 g, 16.0 mmol) 및 황산마그네슘 (0.6 g, 5.0 mmol)을 사용하여 원하는 생성물 (0.9 g)을 수득하였다. $C_{22}H_{26}N_2O_3$ (MW = 366.5); MS (M⁻, 365.1)

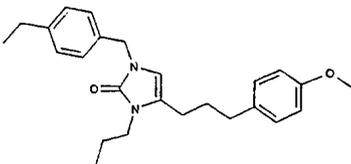
단계 B



실시에 104, 단계 B의 절차에 따라, 실시에 125, 단계 A에서 얻은 생성물 (0.9 g, 2.5 mmol), 수소화나트륨 (0.12 g, 2.8 mmol) 및 요오도프로판 (0.3 ml, 2.8 mmol)을 사용하여 원하는 생성물 (0.77 g)을 수득하였다.

$C_{25}H_{32}N_2O_3$ (MW = 408.6); MS (M⁺, 409.3)

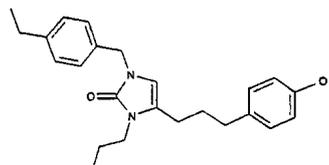
단계 C



실시에 103, 단계 C의 절차에 따라, 실시에 125, 단계 B에서 얻은 생성물 (0.76 g, 1.9 mmol) 및 수소화알루미늄리튬 (0.11 g, 2.9 mmol)을 사용하여 조생성물로서 원하는 이미다졸론 (0.72 g)을 수득하였다.

$C_{25}H_{32}N_2O_2$ (MW = 392.6); MS (M⁺, 393.3)

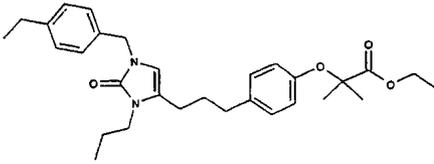
단계 D



실시에 104, 단계 D의 절차에 따라, 실시에 125, 단계 C에서 얻은 생성물 (0.72 g, 1.8 mmol) 및 붕소 트리브로마이드 (알드리치, 0.52 ml, 5.4 mmol)을 사용하여 조생성물을 수득하였다.

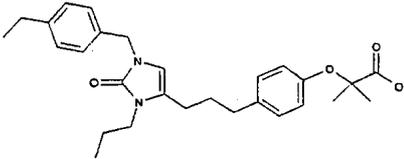
$C_{24}H_{30}N_2O_2$ (MW = 378.5); MS (M⁺, 379.2)

단계 E



실시에 103, 단계 E의 절차에 따라, 실시에 125, 단계 D에서 얻은 생성물 (0.68 g, 1.8 mmol), 에틸 2-브로모이소부티레이트 (0.83 ml, 5.4 mmol), 탄산칼륨 (1.0 g, 7.2 mmol) 및 황산마그네슘 (0.36 g, 3.0 mmol)을 사용하여 생성물 (0.29 g)을 수득하였다. $C_{30}H_{40}N_2O_4$ (MW = 492.7); MS (M+, 493.3)

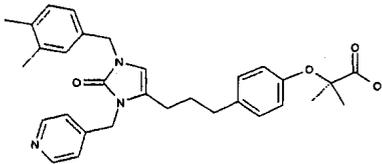
단계 F



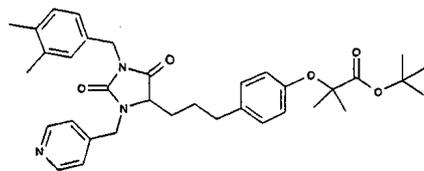
실시에 103, 단계 F의 절차에 따라, 실시에 125, 단계 E에서 얻은 생성물 (0.49 g, 1.0 mmol), 수산화나트륨 (2 N, 1 ml) 및 메탄올 (4 ml)을 사용하고, 진공에서 용매를 증발시켜 원하는 생성물을 수득하였다.

$C_{28}H_{36}N_2O_4$ (MW = 464.6); MS (M+, 465.2, M-, 463.4)

실시에 126



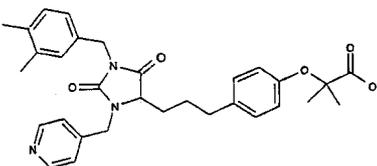
단계 A



실시에 16, 단계 A에서 얻은 생성물 (0.6 g, 1.2 mmol) 및 4-피콜릴 클로라이드 히드록로라이드 (0.2 ml, 1.3 mmol) 및 트리에틸아민 (0.2 ml)을 DMF (20 ml) 중에서 함께 교반하였다. 탄산칼륨 (0.7 g, 4.8 mmol) 및 황산마그네슘 (0.2 g, 1.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N 염산 (50 ml)에 조심스럽게 첨가하고, 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 모아서 염수로 세척한 후에, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후에, 플래시 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 원하는 생성물 (0.42 g)을 수득하였다.

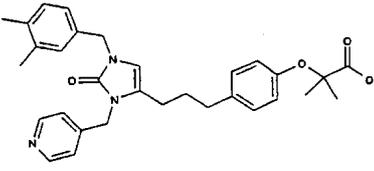
$C_{35}H_{43}N_3O_5$ (MW = 585.8); MS (M+, 586.3)

단계 B



실시에 25, 단계 B의 절차에 따라, 실시에 126, 단계 A에서 얻은 생성물 (0.4 g, 0.7 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (2 ml)을 사용하여 원하는 생성물을 수득하였다. $C_{31}H_{35}N_3O_5$ (MW = 529.6); MS (M+, 530.4)

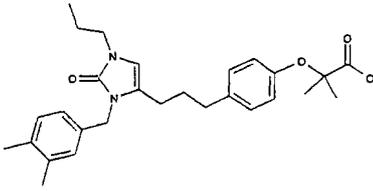
단계 C



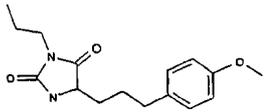
실시예 15, 단계 B의 절차에 따라, 실시예 126, 단계 B에서 얻은 생성물 (0.35 g, 0.7 mmol) 및 수소화붕소나트륨 (0.28 g, 7.5 mmol)을 사용하고, 플래시 크로마토그래피 (메틸렌 클로라이드: 메탄올)로 원하는 생성물을 수득하였다.

$C_{31}H_{35}N_3O_4$ (MW = 513.6); MS (M+, 514.4, M-, 512.2)

실시예 127



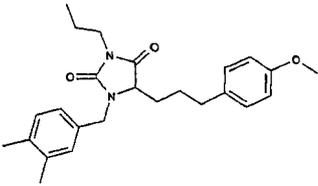
단계 A



실시예 15, 단계 A의 절차에 따라, 실시예 13에서 얻은 히단토인 (1.0 g, 4.0 mmol), 요오도프로판 (0.43 ml, 4.4 mmol), 탄산칼륨 (2.2 g, 16.0 mmol) 및 황산마그네슘 (0.6 g, 5.0 mmol)을 사용하여 원하는 생성물 (0.95 g)을 수득하였다.

$C_{16}H_{22}N_2O_3$ (MW = 290.4); MS (M+, 291.2)

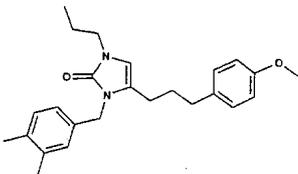
단계 B



실시예 104, 단계 B의 절차에 따라, 실시예 127, 단계 A에서 얻은 생성물 (0.9 g, 3.1 mmol), 수소화나트륨 (0.13 g, 3.4 mmol) 및 3,4-디메틸벤질 클로라이드 (0.5 ml, 3.4 mmol)를 사용하여 원하는 생성물 (1.1 g)을 수득하였다.

$C_{25}H_{32}N_2O_3$ (MW = 408.6); MS (M+, 409.3)

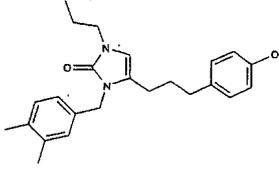
단계 C



실시예 103, 단계 C의 절차에 따라, 실시예 127, 단계 B에서 얻은 생성물 (0.8 g, 1.9 mmol) 및 수소화알루미늄리튬 (0.16 g, 4.1 mmol)을 사용하여 조생성물로서 원하는 이미다졸론 (0.8 g)을 수득하였다.

$C_{25}H_{32}N_2O_2$ (MW = 392.6); MS (M+, 393.3)

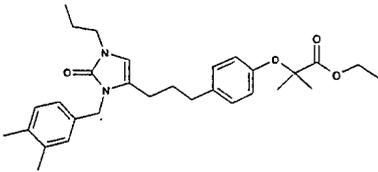
단계 D



실시예 104, 단계 D의 절차에 따라, 실시예 127, 단계 C에서 얻은 생성물 (0.8 g, 2.1 mmol) 및 붕소 트리브로마이드 (0.6 ml, 6.3 mmol)를 사용하여 조생성물 (0.7 g)을 수득하였다.

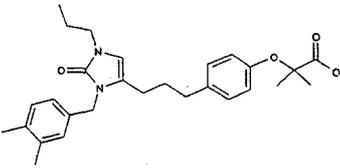
$C_{24}H_{30}N_2O_2$ (MW = 378.5); MS (M+, 379.2)

단계 E



실시예 103, 단계 E의 절차에 따라, 실시예 127, 단계 D에서 얻은 생성물 (0.7 g, 1.8 mmol), 에틸 2-브로모이소부티레이트 (0.8 ml, 5.4 mmol), 탄산칼륨 (1.0 g, 7.2 mmol) 및 황산마그네슘 (0.4 g, 3.0 mmol)을 사용하여 생성물 (0.42 g)을 수득하였다. $C_{30}H_{40}N_2O_4$ (MW = 492.7); MS (M+, 493.3)

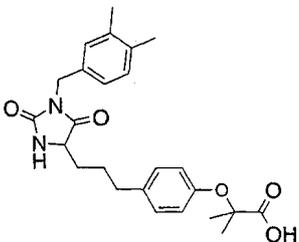
단계 F



실시예 103, 단계 F의 절차에 따라, 실시예 127, 단계 E에서 얻은 생성물 (0.4 g, 1.0 mmol), 수산화나트륨 (2 N, 1.5 ml) 및 메탄올 (5 ml)을 사용하고, 진공에서 용매를 증발시켜 원하는 생성물을 수득하였다.

$C_{28}H_{36}N_2O_4$ (MW = 464.6); MS (M+, 465.3, M-, 463.1)

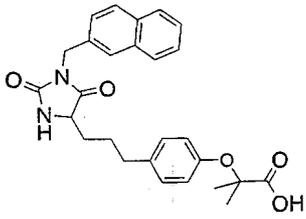
실시예 128



실시예 16, 단계 A에서 얻은 에스테르 (279.9 mg, 0.57 mmol)의 CH_2Cl_2 용액 (15 ml)을 0 °C로 냉각시키고, TFA (1 ml, 13 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 농축시켜 얻은 조질의 산을 1 N NaOH (25 ml) 중에 용해시키고, 디에틸 에테르 (25 ml)로 세척하였다. 이어서, 용액을 5 N HCl로 산성화시키고, 디에틸 에테르 (1×25 ml) 및 에틸 아세테이트 (1×25 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 백색 발포체로서 원하는 카르복실산 (257.3 mg)을 수득하였다.

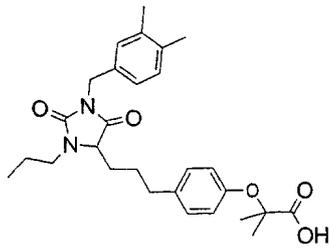
$C_{25}H_{30}N_2O_5$ (MW = 438.53); 질량 분광 : (MH⁺) = 439.1, (MH⁻) = 437.3

실시예 129

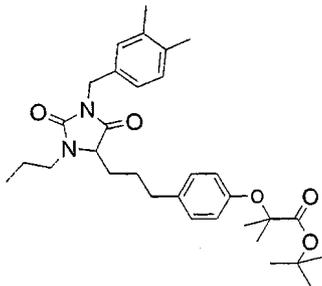


실시예 22, 단계 B 참조.

실시예 130



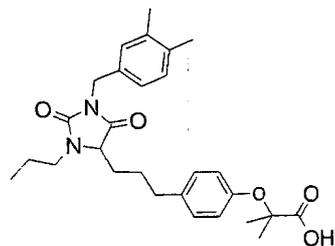
단계 A



실시예 16, 단계 A에서 얻은 히단토인 (234.0 mg, 0.47 mmol)을 DMF (20 ml) 중에 용해시키고, N₂ 분위기 하에서 0 °C 로 냉각시켰다. 혼합물을 NaH (오일 중의 60% 분산액, 25 mg, 0.63 mmol)로 처리하고, 10분 후에, n-프로필 요오다이드 (55 μ l, 0.56 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반한 후에, 1 N HCl (100 ml)에 부었다. 생성된 용액을 디에틸 에테르 (2 \times 70 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (5:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 무색 오일로서 원하는 생성물 (70.8 mg, 28%)을 수득하였다.

C₃₂H₄₄N₂O₅ (MW = 536.72); 질량 분광 : (MH⁺-t-부틸) = 481.4, (M+NH₄⁺) = 554.5

단계 B

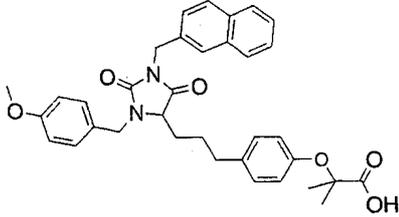


단계 A에서 얻은 에스테르 (65 mg, 0.12 mmol)의 CH₂Cl₂ 용액 (10 ml)을 0 °C 로 냉각시키고, TFA (0.5 ml, 6.5 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 용매를 농축시켜 얻은 조질의 산을 1 N NaOH (50 ml)

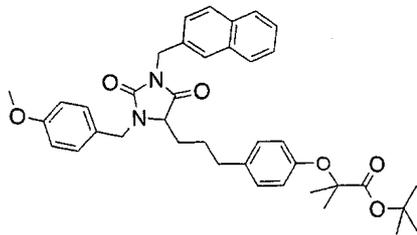
중에 용해시키고, 디에틸 에테르 (50 ml)로 세척하였다. 이어서, 용액을 5 N HCl로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (2 × 25 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 무색 오일로서 원하는 카르복실산 (55.1 mg, 95%)을 수득하였다.

C₂₈H₃₆N₂O₅ (MW = 480.61); 질량 분광 : (MH⁺) = 481.2, (MH⁻) = 479.3

실시예 131



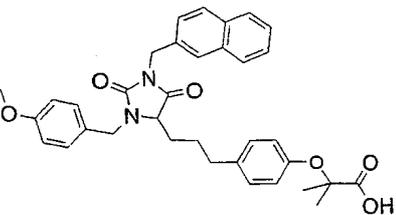
단계 A



실시예 22, 단계 A에서 얻은 히단토인 (1.06 g, 2.05 mmol)을 DMF (25 ml) 중에 용해시키고, N₂ 분위기 하에서 0 °C로 냉각시켰다. 혼합물을 NaH (오일 중의 60% 분산액, 101 mg, 2.5 mmol)로 처리하고, 5분 후에, 약간 과량의 4-메톡시벤질 클로라이드로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반한 후에, 1 N HCl (100 ml)에 부었다. 생성된 용액을 디에틸 에테르 (2 × 100 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (2:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 무색 오일로서 원하는 생성물 (70.8 mg, 28%)을 수득하였다.

C₃₉H₄₄N₂O₆ (MW = 636.80); 질량 분광 : (M+NH₄⁺) = 654.4

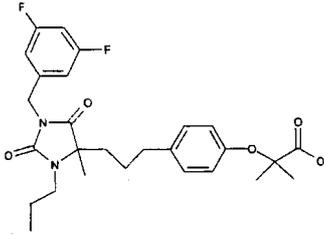
단계 B



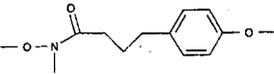
단계 A에서 얻은 에스테르 (55 mg, 0.086 mmol)의 CH₂Cl₂ 용액 (10 ml)을 0 °C로 냉각시키고, TFA (0.5 ml, 6.5 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 용매를 농축시켜 얻은 조질의 산을 1 N NaOH (50 ml) 중에 용해시키고, 디에틸 에테르 (50 ml)로 세척하였다. 이어서, 용액을 5 N HCl로 산성화시키고 및 에틸 아세테이트 (50 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 원하는 카르복실산 (55.4 mg)을 수득하였다.

C₃₅H₃₆N₂O₆ (MW = 580.69); 질량 분광 : (MH⁺) = 581.2, (MH⁻) = 579.4

실시예 132

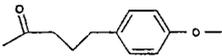


단계 A



4-(4-메톡시페닐) 부티르산 (10.04 g, 0.052 mol) 및 히드록실아민 (5.04 g, 0.052 mol)을 THF 중에서 배합하고, EDAC (11.86 g, 0.062 mol), HOBt (7.0 g, 0.052 mol) 및 디소프로필 에틸 아민 (16.9 ml, 0.124 mol)으로 처리하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 반응물을 원 부피의 절반으로 농축시켰다. 에틸 아세테이트 (100 ml)를 첨가하고, 용액을 1 N HCl로 추출하였다. 유기층을 2 N NaOH로 세척한 후에 농축시켰다. 조물질을 플래시 크로마토그래피 (2:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 와인렙 (Weinreb) 아마이드 (9.77 g, 78%)를 수득하였다.
 $C_{13}H_{19}NO_3$ (MW = 237.14); 질량 분광 (MH+) = 238.0

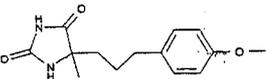
단계 B



단계 A에서 얻은 와인렙 아마이드 (4.7 g, 0.0198 mol)를 에테르 (164 ml) 중에 용해시키고, 0 °C로 냉각시켰다. 메틸 마그네슘 브로마이드 (에테르 중 3.0 M, 33 ml, 99 mmol)를 반응 혼합물에 서서히 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 염산 (1 N, 50 ml)을 첨가하고, 혼합물을 에테르로 추출하였다. 유기층을 제거하여 투명한 오일로서 메틸 케톤 (3.66 g, 96%)을 수득하였다.

$C_{12}H_{16}O_2$ (MW = 192.12); 질량 분광 (MH+) = 192.1

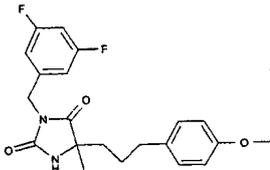
단계 C



단계 B에서 얻은 메틸 케톤 (3.66 g, 0.0190 mol)을 1:1 메탄올:물 (35:35 ml) 중에서 시안화칼륨 (2.73 g, 0.042 mol) 및 탄산암모늄 (9.13 g, 0.095 mol)과 배합하고, 50 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척한 후에, 농축시켰다. 조물질을 플래시 크로마토그래피 (2:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 진하고 투명한 오일로서 원하는 히단토인을 수득하였다.

$C_{14}H_{18}N_2O_3$ (MW = 262.13); 질량 분광 (MH+) = 263.1

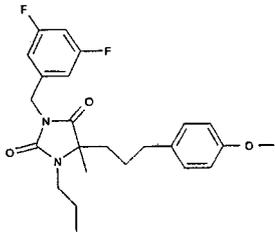
단계 D



단계 C에서 얻은 히단토인 (1 g, 0.0038 mol)을 DMF (20 ml) 중에 용해시키고, K_2CO_3 (2.09 g, 0.0152 mol) 및 황산마그네슘 (0.689 g, 0.0057 mol)으로 처리한 후에, 3,5-디플루오로-브로모벤젠 (0.543 ml, 0.0042 mol)으로 처리하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 염산을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 농축시켰다. 조물질을 플래시 크로마토그래피 (4:1 에틸 아세테이트:헥산)로 정제하여 알킬화 히단토인 (1.12 g, 76%)을 수득하였다.

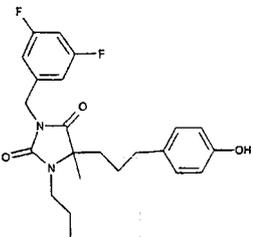
$C_{21}H_{22}F_2N_2O_3$ (MW = 388.16); 질량 분광 (MH+) = 389.2

단계 E



수소화나트륨 (0.121 g, 0.0030 mol)을 DMF (5 ml) 중에 현탁하고, 0 °C로 냉각시켰다. 단계 D에서 얻은 히단토인 (1.07 g, 0.00276 mol)을 DMF (5 ml) 중의 용액으로서 첨가하였다. 요오도프로판 (0.295 ml, 0.0030 mol)을 용액에 주사하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조물질을 플래시 크로마토그래피 (4:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 투명한 오일로서 원하는 생성물 (0.951 g, 80%)을 수득하였다. $C_{24}H_{28}F_2N_2O_3$ (MW = 430.21); 질량 분광 (MH⁺) = 431.2

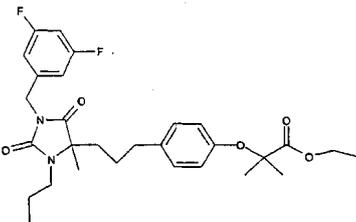
단계 F



단계 E에서 얻은 메톡시 에테르 (0.951 g, 0.0022 mol)를 메틸렌 클로라이드 (5 ml) 중에 용해시키고, 0 °C로 냉각시켰다. 이 용액에 메틸렌 클로라이드 (5 ml) 중의 BBr₃ (0.418 ml, 0.0044 mol)의 용액을 적가하였다. 약 20분 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 메탄올/메틸렌 클로라이드를 적가하여 켄칭하였다. 용매를 농축시키고, 생성된 물질을 메틸렌 클로라이드에 용해시켰다. 유기층을 물로 추출한 후에, 염수로 추출하였다. 용매를 증발시켜 얻은 페놀 (0.910 g, 99%)을 더 정제하지 않고 사용하였다.

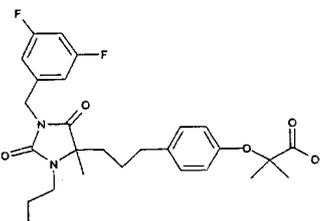
$C_{23}H_{26}F_2N_2O_3$ (MW = 416.19); 질량 분광 (MH⁺) = 417.2

단계 G



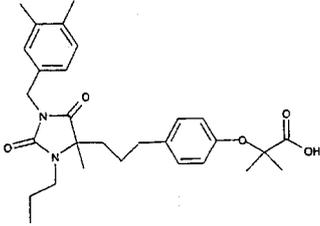
단계 F에서 얻은 페놀 (0.910 g, 0.00220 mol)을 EtOH 중에 용해시키고, 에틸 2-브로모이소부티레이트 (0.963 ml, 0.0066 mol), 분말 K₂CO₃ (1.210 g, 0.0088 mol) 및 MgSO₄ (0.264 g, 0.0022 mol)로 처리하였다. 반응물을 77.7 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 5 N HCl에 붓고, EtOAc와 배합하였다. 유기층을 물로 추출한 후에, 염수로 추출하고, 이어서 농축건조시켰다. 플래시 크로마토그래피 (5:1 헥산:에틸 아세테이트)로 에스테르 (0.850 g, 69%)를 수득하였다. $C_{25}H_{36}F_2N_2O_5$ (MW = 530.26); 질량 분광 (MH⁺) = 531.3

단계 H

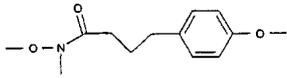


단계 G에서 얻은 에스테르 (0.500 g, 0.00094 mol)를 메탄올 (8 ml) 중에 용해시키고, 물 (2 ml) 중의 LiOH의 용액으로 처리하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 반응물을 냉각시키고 용액에 물을 첨가하였다. 이어서, 용액을 1 N HCl을 사용하여 pH = 3이 되도록 산성화시킨 후에, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 원하는 카르복실산 (0.112 g, 47%)을 수득하였다. 조물질을 역상 크로마토그래피 (7:3 아세토니트릴:물)로 정제하여 원하는 산 (0.033 mg, 7%)을 수득하였다. $C_{27}H_{32}F_2N_2O_5$ (MW = 502.23); 질량 분광 (MH^+) = 503.3

실시예 133



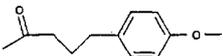
단계 A



4-(4-메톡시페닐) 부티르산 (10.04 g, 0.052 mol) 및 히드록실아민 (5.04 g, 0.052 mol)을 THF 중에서 배합하고, EDAC (11.86 g, 0.062 mol), HOBt (7.0 g, 0.052 mol) 및 디이소프로필 에틸 아민 (16.9 ml, 0.124 mol)으로 처리하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 반응물을 원 부피의 절반으로 농축시켰다. 에틸 아세테이트 (100 ml)를 첨가하고, 용액을 1 N HCl로 추출하였다. 유기층을 2 N NaOH로 세척한 후에 농축시켰다. 조물질을 플래시 크로마토그래피 (2:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 와인렙 아마이드 (9.77 g, 78%)를 수득하였다.

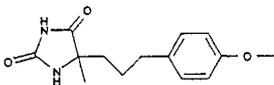
$C_{13}H_{19}NO_3$ (Mw = 237.14); 질량 분광 (MH^+) = 238.0

단계 B



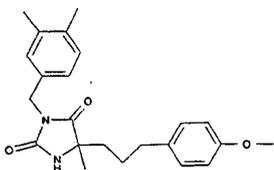
단계 A에서 얻은 와인렙 아마이드 (4.7 g, 0.0198 mol)을 에테르 (164 ml) 중에 용해시키고, 0 °C로 냉각시켰다. 메틸 마그네슘 브로마이드 (에테르 중 3.0 M, 33 ml, 99 mmol)를 반응 혼합물에 서서히 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 염산 (1 N, 50 ml)을 첨가하고, 혼합물을 에테르로 추출하였다. 유기층을 제거하여 투명한 오일로서 메틸 케톤 (3.66 g, 96%)을 수득하였다. $C_{12}H_{16}O_2$ (Mw = 192.12); 질량 분광 (MH^+) = 192.1

단계 C



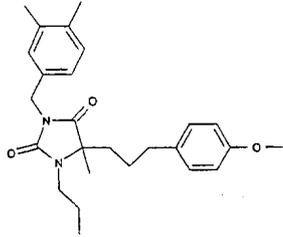
단계 B에서 얻은 메틸 케톤 (3.66 g, 0.0190 mol)을 1:1 메탄올:물 (35:35 ml) 중에서 시안화칼륨 (2.73 g, 0.042 mol) 및 탄산암모늄 (9.13 g, 0.095 mol) 중에서 배합하고, 50 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척한 후에, 농축시켰다. 조물질을 플래시 크로마토그래피 (2:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 진하고 투명한 오일로서 원하는 히단토인을 수득하였다. $C_{14}H_{18}N_2O_3$ (Mw = 262.13); 질량 분광 (MH^+) = 263.1

단계 D



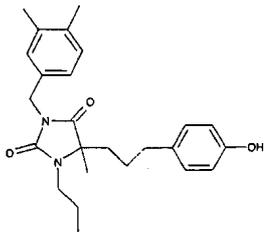
단계 C에서 얻은 히단토인 (1 g, 0.0038 mol)을 DMF (20 ml) 중에 용해시키고, K₂CO₃ (2.09 g, 0.0152 mol) 및 황산마그네슘 (0.689 g, 0.0057 mol)으로 처리한 후에, 3,4-디메틸 클로로벤젠 (0.607 ml, 0.0042 mol)으로 처리하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 염산을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 농축시켰다. 조물질을 플래시 크로마토그래피 (2:1 에틸 아세테이트:헥산)로 정제하여 알킬화 히단토인 (1.30 g, 91%)을 수득하였다. C₂₃H₂₈N₂O₃ (Mw = 380); 질량 분광 (MH⁺) = 381.2

단계 E



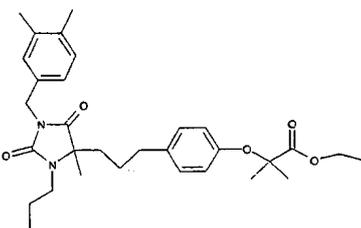
수소화나트륨 (0.150 g, 0.0038 mol) DMF (5 ml) 중에 현탁하고, 0 °C로 냉각시켰다. 단계 D에서 얻은 히단토인 (1.30 g, 0.00340 mol)을 DMF (5 ml) 중의 용액으로서 첨가하였다. 요오도프로판 (0.367 ml, 0.0038 mol)을 용액에 주사하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조물질을 플래시 크로마토그래피 (2:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 투명한 오일로서 원하는 생성물 (1.27 g, 89%)을 수득하였다. C₂₆H₃₄N₂O₃ (Mw = 422.26); 질량 분광 (MH⁺) = 423.2

단계 F



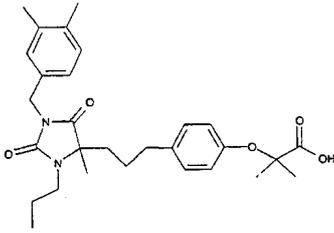
단계 E에서 얻은 메톡시 에테르 (1.27 g, 0.0030 mol)를 메틸렌 클로라이드 (10 ml) 중에 용해시키고, 0 °C로 냉각시켰다. 이 용액에 메틸렌 클로라이드 (5 ml) 중의 BBr₃ (0.569 ml, 0.0060 mol)의 용액을 적가하였다. 약 20분 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 메탄올/메틸렌 클로라이드를 적가하여 킨칭하였다. 용매를 농축시키고, 생성된 물질을 메틸렌 클로라이드에 용해시켰다. 유기층을 물로 추출한 후에, 염수로 추출하였다. 용매를 증발시켜 얻은 페놀 (1.19 g, 98%)을 더 정제하지 않고 사용하였다. C₂₅H₃₂N₂O (Mw = 408.24); 질량 분광 (MH⁺) = 409.2

단계 G



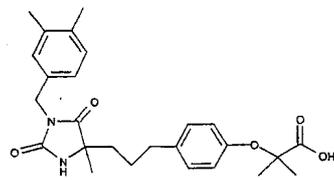
단계 F에서 얻은 페놀 (1.19 g, 0.00290 mol)을 EtOH 중에 용해시키고, 에틸 2-브로모이소부티레이트 (1.28 ml, 0.0087 mol), 분말 K₂CO₃ (1.610 g, 0.0117 mol) 및 MgSO₄ (0.348 g, 0.0029 mol)으로 처리하였다. 반응물을 77.7 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 5 N HCl에 붓고, EtOAc와 배합하였다. 유기층을 물로 추출한 후에, 염수로 추출하고, 이어서 농축건조시켰다. 플래시 크로마토그래피 (5:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 에스테르 (1.26 g, 83%)를 수득하였다. C₃₁H₄₂N₂O₃ (Mw = 522.31); 질량 분광 (MH⁺) =

단계 H

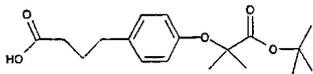


단계 G에서 얻은 에스테르 (0.500 g, 0.00095 mol)를 메탄올 (8 ml) 중에 용해시키고, 물 (2 ml) 중의 LiOH의 용액으로 처리하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 반응물을 냉각시키고 용액에 물을 첨가하였다. 이어서, 용액을 1 N HCl을 사용하여 pH = 3이 되도록 산성화시킨 후에, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 원하는 카르복실산 (0.239 g, 51%)을 수득하였다. 조물질을 역상 크로마토그래피 (7:3 아세토니트릴:물)로 정제하여 원하는 산 (0.033 mg, 7%)을 수득하였다. C₂₉H₃₈N₂O₅ (Mw = 494.28); 질량 분광 (MH⁺) = 495.3

실시예 134

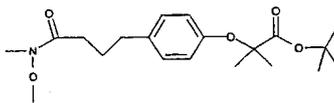


단계 A



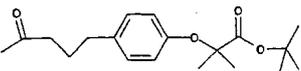
실시예 14, 단계 B에서 얻은 디에스테르 (10 g, 0.032 mol)를 디옥산 중에 용해시켰다. LiOH 수용액을 10분에 걸쳐 적가 하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 용매를 농축시키고, 생성된 잔류물을 물에 재용해시킨 후에, 에테르로 세척하였다. 수용액을 5 N HCl로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (2×)로 추출하였다. 유기층을 모아서 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 황색 오일로서 원하는 산 (9.61 g, 93%)을 수득하였다. C₁₈H₂₆O₅ (Mw = 322.18); 질량 분광 (MH⁺) = 321.0

단계 B



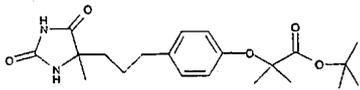
단계 A에서 얻은 산 (9.60 g, 0.0298 mol)을 THF (80 ml) 중에서 N-메틸, O-메틸 히드록실 아민, EDAC (6.83 g, 0.0358 mol), HOBt (4.02 g, 0.0298 mol) 및 DIEA (10 ml, 0.075 mol)와 배합하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 농축시키고, 생성된 물질을 에틸 아세테이트에 재용해시키고, 1 N HCl로 추출한 후에, 염수로 추출하였다. 유기층을 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (4:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 와인랩 아마이드 (7.23 g, 66%)를 수득 하였다. C₂₅H₃₁NO₅ (Mw = 365.22); 질량 분광 (MH⁺) = 366.22

단계 C



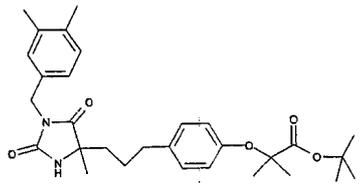
단계 B에서 얻은 와인랩 아마이드 (3.4 g, 0.0093 mol)의 THF 용액 (50 ml)을 -78 °C로 냉각시키고, 메틸 마그네슘 브로마이드 (에테르 중 3.0 M, 15 ml, 0.046 mol)를 용액에 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후에, 1 N HCl을 첨가하여 반응을 퀸칭하였다. 반응 혼합물을 에테르로 추출하였다. 에테르 층을 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (9:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 무색 오일로서 메틸 케톤 (1.77 g, 60%)을 수득하였다. C₁₉H₂₈O₄ (Mw = 320.20); 질량 분광 (MH⁺) = 321.0

단계 D



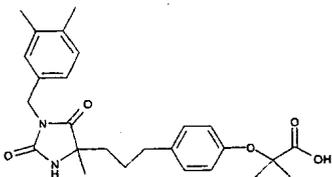
단계 C에서 얻은 메틸 케톤 (1.77 g, 0.0055 mol)을 1:1 메탄올:물 (20:20 ml) 중에서 시안화칼륨 (0.792 g, 0.0122 mol) 및 탄산암모늄 (2.65 g, 0.0277 mol)과 배합하고, 50 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척한 후에, 농축시켜 얻은 백색 고체 형태의 히단토인 (2.11 g, 99%)을 더 정제하지 않고 사용하였다. C₂₁H₃₀N₂O₅ (Mw = 390.22); 질량 분광 (MH⁺) = 391.3

단계 E



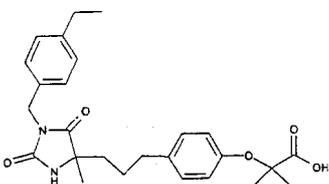
단계 D에서 얻은 히단토인 (0.600 g, 0.0015 mol)을 DMF (10 ml) 중에 용해시키고, K₂CO₃ (0.849 g, 0.0060 mol) 및 황산마그네슘 (0.271 g, 0.0023 mol)으로 처리한 후에, 3,4-디메틸 벤질 클로라이드 (0.245 ml, 0.00169 mol)로 처리하였다. 반응물을 45 °C에서 밤새 교반하였다. 염산 (5 N)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (2×)로 추출하였다. 유기층을 농축시켰다. 조물질을 플래시 크로마토그래피 (4:1 에틸 아세테이트:헥산; 2:1 에틸 아세테이트:헥산)로 정제하여 알킬화 히단토인 (0.560 g, 73%)을 수득하였다. C₃₀H₄₀N₂O₅ (Mw = 508.29); 질량 분광 (MH⁺) = 509.4

단계 F

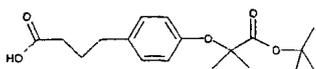


단계 E에서 얻은 에스테르 (0.560 g, 0.0011 mol)를 디클로로메탄 (10 ml) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (0.425 ml)으로 처리하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 용액을 농축시키고, 생성된 잔류물을 물에 재용해시키고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기층을 2 N NaOH로 추출하였다. 층이 분리되도록 허용하는 동안, 용액으로부터 백색 침전물이 형성되었다. 고체를 여과하고; 스펙트럼 데이터는 이 고체가 원하는 카르복실산 (0.170 g, 34%)임을 가리켰다. C₂₆H₃₂N₂O₅ (Mw = 452.23); 질량 분광 (MH⁺) = 453.3

실시에 135

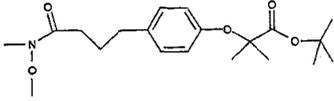


단계 A



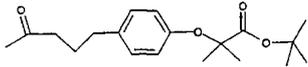
실시에 14, 단계 B에서 얻은 디에스테르 (10 g, 0.032 mol)를 디옥산 중에 용해시켰다. LiOH 수용액을 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 2시간에 걸쳐 교반하였다. 용매를 농축시키고, 생성된 잔류물을 물에 재용해시킨 후에, 에테르로 세척하였다. 수용액을 5 N HCl로 산성화시키고 및 에틸 아세테이트 (2×)로 추출하였다. 유기층을 모아서 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 황색 오일로서 원하는 산 (9.61 g, 93%). C₁₈H₂₆O₅ (Mw = 322.18); 질량 분광 (MH⁻) = 321.0

단계 B



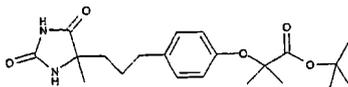
단계 A에서 얻은 산 (9.60 g, 0.0298 mol)을 THF (80 ml) 중에서 N-메틸, O-메틸 히드록실 아민, EDAC (6.83 g, 0.0358 mol), HOBt (4.02 g, 0.0298 mol) 및 DIEA (10 ml, 0.075 mol)와 배합하였다. 반응을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 농축시키고, 생성된 물질을 에틸 아세테이트 중에 재용해시키고, 1 N HCl로 추출한 후에, 염수로 추출하였다. 유기층을 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (4:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 와인랩 아마이드 (7.23 g, 66%)를 수득하였다. $C_{20}H_{31}NO_5$ (Mw = 365.22); 질량 분광 (MH⁺) = 366.22

단계 C



단계 B에서 얻은 와인랩 아마이드 (3.4 g, 0.0093 mol)의 THF 용액 (50 ml)을 -78 °C로 냉각시키고, 메틸 마그네슘 브로마이드 (에테르 중 3.0 M, 15 ml, 0.046 mol)를 용액에 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후에, 1 N HCl을 첨가하여 반응을 캔칭하였다. 반응 혼합물을 에테르로 추출하였다. 에테르 층을 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (9:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 무색 오일로서 메틸 케톤 (1.77 g, 60%)을 수득하였다. $C_{19}H_{28}O_4$ (Mw = 320.20); 질량 분광 (MH⁺) = 321.0

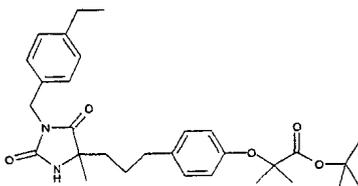
단계 D



단계 C에서 얻은 메틸 케톤 (1.77 g, 0.0055 mol)을 1:1 메탄올:물 (20:20 ml) 중에서 시안화칼륨 (0.792 g, 0.0122 mol) 및 탄산암모늄 (2.65 g, 0.0277 mol)과 배합하고, 50 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척한 후에, 농축시켜 백색 고체로서 얻은 히단토인 (2.11 g, 99%)을 더 정제하지 않고 사용하였다.

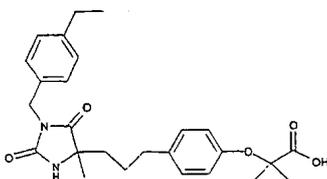
$C_{21}H_{30}N_2O_5$ (Mw = 390.22); 질량 분광 (MH⁺) = 391.3

단계 E



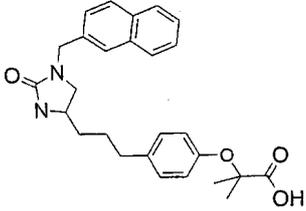
단계 D에서 얻은 히단토인 (0.600 g, 0.0015 mol)을 DMF (10 ml) 중에 용해시키고, K_2CO_3 (0.849 g, 0.0060 mol) 및 황산마그네슘 (0.271 g, 0.0023 mol)으로 처리한 후에, 4-에틸 벤질 클로라이드 (0.252 ml, 0.00169 mol)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 5 N HCl에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2×). 유기층을 농축시켰다. 조물질을 플래시 크로마토그래피 (2:1 에틸 아세테이트:헥산)로 정제하여 무색 오일로서 알킬화 히단토인 (0.752 g, 98%)을 수득하였다. $C_{30}H_{40}N_2O_5$ (Mw = 508.29); 질량 분광 (MH⁺) = 509.3

단계 F

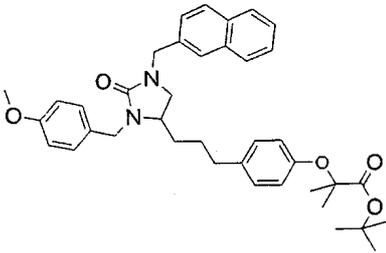


단계 E에서 얻은 에스테르 (0.752 g, 0.00148 mol)를 디클로로메탄 (20 ml) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (0.570 ml, 0.0074 mol)으로 처리하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 용액을 농축시켰다. 조물질을 플래시 크로마토그래피 (2:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고체로서 원하는 생성물 (0.358 g, 54%)을 수득하였다. $C_{26}H_{32}N_2O_5$ (Mw = 452.23); 질량 분광 (MH^+) = 453.3

실시예 136

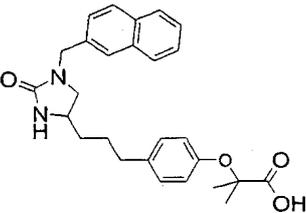


단계 A



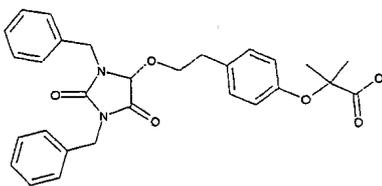
실시예 22, 단계 A에서 얻은 히단토인 (855.1 mg, 1.34 mmol)의 THF (15 ml) 용액을 질소 분위기 하에서 BH_3 -THF (THF 중의 1.0 M, 13.5 ml, 13.5 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후에, 0 °C로 냉각시키고, 조심스럽게 포화 중탄산나트륨 수용액 (25 ml)으로 처리하였다. 2시간 후에, H_2O (100 ml)와 함께 중탄산 (20 ml)을 더 첨가하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2×100 ml). 유기 추출물을 모아서 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (2:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 무색 오일로서 원하는 생성물 (595.4 mg, 71%)을 수득하였다. $C_{39}H_{46}N_2O_5$ (Mw = 622.81); 질량 분광: (MH^+) = 623.3

단계 B

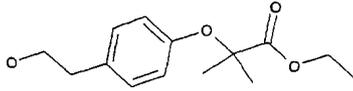


단계 A에서 얻은 생성물 (595.4 mg, 0.956 mmol)의 TFA 용액 (10 ml)을 트리에틸실란 (618 ml, 3.8 mmol)으로 처리하고, 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 0.5 N NaOH (50 ml)로 희석하였다. 수용액을 디에틸 에테르 (50 ml)로 세척하고, 5 N HCl로 산성화시킨 후에, 에틸 아세테이트 (2×50 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아서 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 발포체상 고체로서 원하는 카르복실산 (417.8 mg, 98%)을 수득하였다. $C_{27}H_{30}N_2O_4$ (Mw = 446.55); 질량 분광: (MH^+) = 447.2, (MH^-) = 445.4

실시예 137

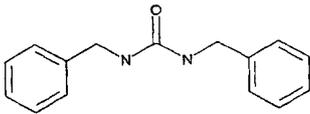


단계 A



4-히드록시페네틸 알콜 (15.0 g, 109 mmol) 및 에틸 2-브로모이소부티레이트 (24 ml, 163.5 mmol)를 DMF (250 ml) 중
에서 함께 교반하였다. 탄산칼륨 (44.9 g, 325 mmol) 및 황산마그네슘 (13.1 g, 109 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 75 °C
에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 셀라이트 상에서 여과하고, 여과된 케이크를 에틸 아세테이트로 세척하
였다. 여액을 모아서 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하고, 2 N 염산으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키
고, 여과하고 농축시켰다. 수득된 잔류물을 에테르 중에 용해시키고, 2 N 수산화나트륨 및 염수로 세척하고, 황산나트륨
상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후에, 플래시 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 원하는 생성물
(11.8 g)을 수득하였다. $C_{14}H_{20}O_4$ (MW = 252.3); MS (M+, 253.1)

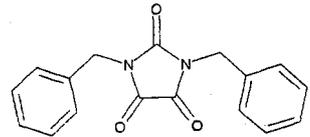
단계 B



카르보닐다이미다졸 (10.0 g, 61.7 mmol)을 메틸렌 클로라이드 (100 ml) 중에서 교반하고, 벤질아민 (CH_2Cl_2 20 ml 중의
13.5 ml, 23.4 mmol)을 적가하였다. 적가하는 동안 플라스크 밑에 얼음조를 두었다. 완전히 적가한 후, 혼합물을 상온에서
밤새 교반하였다. 생성된 고체를 에테르로 세척하고, 여과하여 백색 고체로서 원하는 생성물 (13.9 g)을 수득하였다.

$C_{15}H_{16}N_2O$ (MW = 240.3); MS (M+, 241.0)

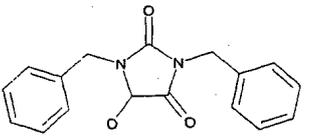
단계 C



실시에 137, 단계 B에서 얻은 생성물 (10.0 g, 41.7 mmol)을 디옥산 중에서 교반하고, 옥살릴 클로라이드 (3.6 ml, 41.7
mmol)를 주사기로 첨가하였다. 혼합물을 75 °C로 밤새 가열하였다. 용매를 증발시켜 얻은 고체를 에테르로 세척하여 백색
고체로서 원하는 생성물 (12.1 g)을 수득하였다.

$C_{17}H_{14}N_2O_3$ (MW = 294.3); 1NMR

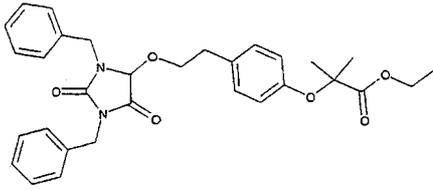
단계 D



실시에 137, 단계 C에서 얻은 생성물 (2.0 g, 6.8 mmol)을 THF (50 ml) 및 메탄올 (30 ml) 중에서 교반하였다. 수소화붕
소나트륨을 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 물 (1 ml) 및 진한 염산 (1 ml)을 첨가한 후에, 밤새 황산나트륨 상에 방치하였
다. 용매를 증발시켜 얻은 잔류물을 물 및 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 층을 분리하고, 유기층을 염수로 세척하고, 황산
나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 원하는 생성물 (2.0 g)을 수득하였다.

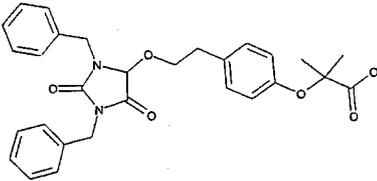
$C_{17}H_{16}N_2O_3$ (MW = 296.3); 1NMR

단계 E



실시예 137, 단계 A에서 얻은 생성물 (1.7 g, 6.8 mmol) 및 단계 D에서 얻은 생성물 (1.0 g, 3.4 mmol)을 아세트니트릴 (10 ml) 및 p-톨루엔술폰산 (0.1 g, 0.5 mmol) 중에서 함께 교반하고, 80 °C로 6시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 농축시키고, 메틸렌 클로라이드를 첨가하였다. 이것을 물로 세척하고, 염수로 세척한 후에, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후에, 플래시 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 원하는 생성물 (0.8 g)을 수득하였다. $C_{31}H_{34}N_2O_6$ (MW = 530.6); ^1NMR

단계 F



실시예 137, 단계 E에서 얻은 생성물 (0.25 g, 0.47 mmol)을 메탄올 (2 ml) 중에 용해시키고, 수산화리튬 (물 5 ml 중의 0.02 g, 1.0 mmol)에 첨가하고, 50 °C로 1시간 동안 가열한 후에, 상온에서 2일 동안 교반하였다. 1시간 동안 환류가열하여 가수분해를 완료시켰다. 반응물을 물에 첨가하고, 에테르로 추출하였다. 수성층을 진한 염산으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 모아서 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 원하는 생성물 (0.19 g)을 수득하였다.

$C_{29}H_{30}N_2O_6$ (MW = 502.6); MS (M-, 501.1)

실시예 138

1-이소시아네이토메틸-4-메틸-벤젠



CH_2Cl_2 (200 ml) 중의 p-메틸 벤질아민 (25 g, 0.21 mol) 및 포화 중탄산나트륨 수용액 (200 ml)의 혼합물을 0 °C로 냉각시킨 후에, 톨루엔 (100 ml) 중의 20% 포스겐 용액으로 적가처리하였다. 반응을 20분 동안 실온에서 교반한 후에, 유기층을 제거하고, 수성층을 CH_2Cl_2 로 역추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 1-이소시아네이토메틸-4-메틸-벤젠 20.6 g 을 정제하지 않고 다음 반응에 직접 사용하였다.

단계 B

1-(4-메틸-벤질)-3-(2-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-우레아



0 °C의 THF (200 ml)중의 α -아미노- γ -부티로락톤 히드로브로마이드 (25 g, 0.137 mol)의 슬러리를 1-이소시아네이토메틸-4-메틸-벤젠 (20.6 g, 0.139 mol)과 배합한 후에, N,N-디이소프로필에틸아민 (19.5 g, 0.151 mol)으로 적가처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조질의 1-(4-메틸-벤질)-3-(2-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-우레아 48.5 g을 정제하지 않고 다음 반응에 직접 사용하였다. MS (ES^+) $C_{13}H_{17}N_2O_3$ 에 대한 계산치 (M+1) 249. 실측치 m/z 249 (100%). $^1\text{H NMR}$.

단계 C

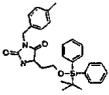
5-(2-히드록시-에틸)-3-(4-메틸-벤질)-이미다졸리딘-2,4-디온



MeOH (1.5 l) 중의 조질 1-(4-메틸-벤질)-3-(2-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-우레아 (48.5 g, 0.137 mol로 가정)의 용액을 나트륨 메톡사이드 (21.1 g, 0.391 mol)로 처리하고, N₂ 하에서 2시간 동안 환류가열한 후에 박층 크로마토그래피 (9:1 CH₂Cl₂:MeOH) 하였다. 반응물을 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하여 얻은 잔류물을 1 N HCl 수용액 (640 ml)과 배합하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 황색 고체로서 조질의 5-(2-히드록시-에틸)-3-(4-메틸-벤질)-이미다졸리딘-2,4-디온 24.72 g (73%)을 얻고, 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. MS (ES⁺) C₁₃H₁₇N₂O₃에 대한 계산치 (M+1) 249. 실측치 m/z 249 (100%). ¹H NMR.

단계 D

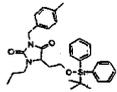
5-[2-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-에틸]-3-(4-메틸-벤질)-이미다졸리딘-2,4-디온



DMF (250 ml) 중의 조질의 5-(2-히드록시-에틸)-3-(4-메틸-벤질)-이미다졸리딘-2,4-디온 (24.68 g, 99.4 mmol) 및 이미다졸 (10.15 g, 0.149 mol)의 용액을 tert-부틸디페닐실릴 클로라이드 (27.37 g, 99.6 mmol)로 적가처리한 후에, N₂ 하의 실온에서 7시간 동안 교반하였다. 반응을 1 N HCl 수용액 (300 ml), 디에틸 에테르 및 염수로 추출하고, 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 5:1 내지 2:1 헥산:EtOAc 구배를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 5-[2-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-에틸]-3-(4-메틸-벤질)-이미다졸리딘-2,4-디온 23.82 g (49%)을 수득하였다. MS (ES⁺) C₂₉H₃₅N₂O₃Si에 대한 계산치 (M+1) 487. 실측치 m/z 487 (100%). ¹H NMR.

단계 E

5-[2-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-에틸]-3-(4-메틸-벤질)-1-프로필-이미다졸리딘-2,4-디온



0 °C의 DMF (250 ml) 중의 5-[2-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-에틸]-3-(4-메틸-벤질)-이미다졸리딘-2,4-디온 (14.26 g, 29.3 mmol)의 용액을 수소화나트륨 (60% 분산액, 1.29 g, 32.2 mmol)으로 처리하고, 실온으로 가온하고, N₂ 하에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 0 °C로 냉각시킨 후에, 1-프로필 요오다이드 (5.47 g, 32.2 mmol)로 처리하고, 이어서 실온으로 가온하고 3시간 동안 교반하였다. 1 N HCl 수용액 (60 ml)으로 반응을 퀸칭한 후에, 디에틸 에테르 및 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 6:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 5-[2-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-에틸]-3-(4-메틸-벤질)-1-프로필-이미다졸리딘-2,4-디온 14.8 g (96%)을 수득하였다. MS (ES⁺) C₃₂H₄₀N₂O₃Si에 대한 계산치 (M+1) 529. 실측치 m/z 529 (100%). ¹H NMR.

단계 F

4-(2-히드록시-에틸)-1-(4-메틸-벤질)-3-프로필-1,3-디히드로-이미다졸-2-온



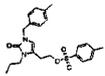
EtOH (500 ml) 중의 5-[2-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-에틸]-3-(4-메틸-벤질)-1-프로필-이미다졸리딘-2,4-디온 (14.71 g, 27.8 mmol)의 용액을 수소화붕소나트륨 (15.78 g, 0.417 mol)을 3 부분으로 나누어 6시간 동안 처리하고, N₂ 하의 실온에서 16시간 동안 더 교반하였다. 진한 반응 혼합물을 얼음조에서 냉각시키고, 1 N HCl 수용액 (약 1 l)으로 1시간에 걸쳐 서서히 퀸칭하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc, 물 및 염수로 추출하고, 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조질의 4-[2-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-에틸]-1-(4-메틸-벤질)-3-프로필-1,3-디히드로-이미다졸-2-온 16.79 g을 즉시 탈실릴화시켰다.

4-[2-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-에틸]-1-(4-메틸-벤질)-3-프로필-1,3-디히드로-이미다졸-2-온 (16.79 g, 27.8 mmol로 가정)을 THF (160 ml) 중에 용해시킨 후에, THF 중의 1 M 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (55.6 ml, 55.5

mmol)의 용액으로 처리하고, 반응물을 N₂ 하의 실온에서 20분 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc 및 물로 추출하고, 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 CH₂Cl₂ 중의 3% MeOH를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 4-(2-히드록시-에틸)-1-(4-메틸-벤질)-3-프로필-1,3-디히드로-이미다졸-2-온 4.65 g (61%)을 수득하였다. MS (ES⁺) C₁₆H₂₃N₂O₂에 대한 계산치 (M+1) 275. 실측치 m/z 275 (100%). ¹H NMR.

단계 G

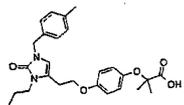
톨루엔-4-술폰산 2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-에틸 에스테르



CH₂Cl₂ (10 ml) 중의 4-(2-히드록시-에틸)-1-(4-메틸-벤질)-3-프로필-1,3-디히드로-이미다졸-2-온 (0.126 g, 0.459 mmol), 피리딘 (0.146 g, 1.85 mmol) 및 4-디메틸 아미노 피리딘 (0.017 g, 0.139 mmol)의 용액을 p-톨루엔술폰산 무수물 (0.240 g, 0.735 mmol)로 처리하고, 반응물을 N₂ 하의 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl 수용액 (4 ml)으로 세척하고, 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 조생성물을 100% CH₂Cl₂에 이어서 CH₂Cl₂ 중의 2.5% MeOH를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 톨루엔-4-술폰산 2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-에틸 에스테르 0.194 g (98%)을 수득하였다. MS (ES⁺) C₂₃H₂₉N₂O₄S에 대한 계산치 (M+1) 429. 실측치 m/z 429 (100%). ¹H NMR.

단계 H

2-메틸-2-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-에톡시}-페녹시)-프로피온산

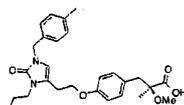


DMF (15 ml) 중의 톨루엔-4-술폰산 2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-에틸 에스테르 (0.194 g, 1.51 mmol), 2-(4-히드록시-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (0.088 g, 0.392 mmol) 및 Cs₂CO₃ (0.156 g, 0.478 mmol)의 혼합물을 55 °C, N₂ 하에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1 N HCl 수용액 (2 ml)으로 켄칭하고, EtOAc 및 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 4:1 내지 1:1 헥산:아세톤 구배를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-2-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-에톡시}-페녹시)-프로피온산 에틸 에스테르 0.036 g (19%)를 수득하였다.

EtOH (5 ml) 중에서 2-메틸-2-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-에톡시}-페녹시)-프로피온산 에틸 에스테르 (0.036 g, 0.075 mmol)를 5 N NaOH 수용액 (0.15 ml)과 배합하고, N₂ 하에서 1 시간 동안 환류가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하여 얻은 잔류물을 1 N HCl 수용액 (1 ml)으로 산성화시켰다. 혼합물을 Et₂O 및 물로 추출하고, 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 2-메틸-2-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-에톡시}-페녹시)-프로피온산 0.024 g (71%)을 수득하였다. HRMS (ES⁺) m/z C₂₆H₃₃N₂O₅에 대한 정확한 질량의 계산치 [M+1] 453.2389, 실측치 453.2387. ¹H NMR.

실시에 139

2-메톡시-2-메틸-3-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산



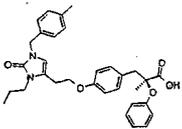
EtOH (8 ml) 중의 톨루엔-4-술폰산 2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-에틸 에스테르 (0.079 g, 0.184 mmol), 3-(4-히드록시-페닐)-2-메톡시-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (0.038 g, 0.169 mmol) 및 K₂CO₃ (0.047 g, 0.340 mmol)의 혼합물을 75 °C, N₂ 하에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 및 1 N HCl 수용액 (1 ml)으로 켄칭하였다. 용매를 진공에서 제거하여 얻은 잔류물을 물로 희석하고, EtOAc

로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 2:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-메톡시-2-메틸-3-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르 0.036 g (44%)을 수득하였다.

2-메톡시-2-메틸-3-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르 (0.015 g, 0.031 mmol)를 EtOH (3 ml) 중의 5 N NaOH 수용액 (0.1 ml)과 배합하고, N₂ 하에서 1시간 동안 환류가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하여 얻은 잔류물을 1 N HCl 수용액 (3 ml)으로 산성화시켰다. 혼합물을 Et₂O 및 물로 추출하고, 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 2-메톡시-2-메틸-3-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산 0.015 g (100%)을 수득하였다. MS (ES⁺) m/z C₂₆H₃₂N₂O₅에 대한 계산치 [M+1] 453, 실측치 453. ¹H NMR.

실시에 140

2-메틸-3-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산



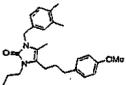
DMF (3 ml) 중의 톨루엔-4-술폰산 2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-에틸 에스테르 (0.029 g, 0.0677 mmol), 3-(4-히드록시-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (0.018 g, 0.0599 mmol) 및 Cs₂CO₃ (0.024 g, 0.0736 mmol)의 혼합물을 55 °C, N₂ 하에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1 N HCl 수용액 (0.3 ml) 으로 켄칭한 후에, 물로 희석하고, Et₂O로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 4:1 내지 헥산:EtOAc 내지 2:1 EtOAc:헥산 구배를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-3-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 0.011 g (32%)을 수득하였다.

2-메틸-3-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (0.011 g, 0.020 mmol)를 EtOH (3 ml) 중의 5 N NaOH 수용액 (0.2 ml)과 배합하고, N₂ 하에서 1시간 동안 환류가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하여 잔류물을 1 N HCl 수용액 (2 ml)으로 산성화시켰다. 혼합물을 Et₂O 및 물로 추출하고, 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 2-메틸-3-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산 0.007 g (67%)을 수득하였다. HRMS (ES⁺) m/z C₃₂H₃₇N₂O₅에 대한 정확한 질량의 계산치 [M+1] 529.2702, 실측치 529.2715. ¹H NMR.

실시에 141

단계 A

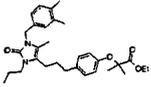
1-(3,4-디메틸-벤질)-4-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-5-메틸-3-프로필-1,3-디히드로-이미다졸-2-온



0 °C의 THF (6 ml) 중의 3-(3,4-디메틸-벤질)-5-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-1-프로필-이미다졸리딘-2,4-디온 (0.155 g, 0.379 mmol)의 용액을 Et₂O 중의 3 M 메틸 마그네슘 브로마이드 용액 (0.76 ml, 2.28 mmol)으로 적가처리한 후에, 0 °C, N₂ 하에서 1시간 동안 교반하였다. 1 N HCl (5 ml)로 반응을 켄칭하고, 실온에서 15분 동안 교반하여 제거한 후에, EtOAc 및 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 1-(3,4-디메틸-벤질)-4-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-5-메틸-3-프로필-1,3-디히드로-이미다졸-2-온 0.155 g (100%)을 정제하지 않고 사용하였다. MS (ES⁺) C₂₆H₃₅N₂O₂에 대한 계산치 (M+1) 407. 실측치 m/z 407 (100%). ¹H NMR.

단계 B

2-(4-{3-[1-(3,4-디메틸-벤질)-5-메틸-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르

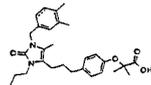


0 °C 의 CH_2Cl_2 (6 ml) 중의 1-(3,4-디메틸-벤질)-4-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-5-메틸-3-프로필-1,3-디히드로-이미다졸-2-온 (0.145 g, 0.357 mmol)의 용액을 BBr_3 (0.10 ml, 1.06 mmol)로 적가처리한 후에, 0 °C, N_2 하에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 Et_2O 로 희석한 후에, 얼음에 이어서 물로 켄칭하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO_4), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 1-(3,4-디메틸-벤질)-4-[3-(4-히드록시-페닐)-프로필]-5-메틸-3-프로필-1,3-디히드로-이미다졸-2-온 0.169 g (100%)을 정제하지 않고 사용하였다.

조질의 1-(3,4-디메틸-벤질)-4-[3-(4-히드록시-페닐)-프로필]-5-메틸-3-프로필-1,3-디히드로-이미다졸-2-온 (0.169 g)을 에탄올 (8 ml) 중의 에틸 2-브로모이소부티레이트 (0.366 g, 1.87 mmol), MgSO_4 (0.043 g, 0.357 mmol) 및 325 메쉬 K_2CO_3 (0.197 g, 1.43 mmol)와 배합하고 75 °C, N_2 하에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 1 N HCl (10 ml)로 산성화시키고, EtOAc 및 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO_4), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 2:1 내지 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-{3-[1-(3,4-디메틸-벤질)-5-메틸-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 0.124 g (69%)을 수득하였다. MS (ES^+) $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 계산치 (M+1) 507. 실측치 m/z 507 (100%). ^1H NMR.

단계 C

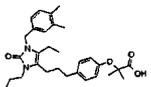
2-(4-{3-[1-(3,4-디메틸-벤질)-5-메틸-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산



EtOH (10 ml) 중의 2-(4-{3-[1-(3,4-디메틸-벤질)-5-메틸-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (0.124 g, 0.244 mmol)를 5 N NaOH 수용액 (0.5 ml)으로 처리하고, N_2 하에서 1시간 동안 환류가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하여 얻은 잔류물을 1 N HCl 수용액으로 산성화시켰다. 혼합물을 Et_2O 및 물로 추출하고, 유기층을 건조시키고 (MgSO_4), 용매를 진공에서 제거하여 2-(4-{3-[1-(3,4-디메틸-벤질)-5-메틸-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 0.104 g (89%)을 수득하였다. HRMS (ES^+) m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 정확한 질량의 계산치 [M+1] 479.2910, 실측치 479.2917. ^1H NMR.

실시예 142

2-(4-{3-[1-(3,4-디메틸-벤질)-5-에틸-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산



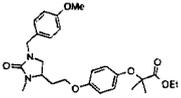
본원에 기재된 절차에 따라, 에틸 마그네슘 브로마이드로부터 2-(4-{3-[1-(3,4-디메틸-벤질)-5-에틸-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산을 수득하였다. HRMS (ES^+) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 정확한 질량의 계산치 [M+1] 493.3066, 실측치 493.3079. ^1H NMR.

시클릭 우레아 실험

일반적인 절차

단계 A

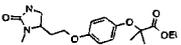
2-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르



DMF (70 ml) 중의 톨루엔-4-술폰산 2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르 (3.10 g, 7.41 mmol), 2-(4-히드록시-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (1.50 g, 6.69 mmol) 및 Cs₂CO₃ (2.62 g, 8.04 mmol)의 혼합물을 65 °C, N₂ 하에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1 N HCl 수용액 (25 ml)으로 켄칭하고, EtOAc 및 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 5:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 2.92 g (93%)을 수득하였다. MS (ES⁺) C₃₆H₄₇N₂O₆에 대한 계산치 (M+ 1) 603. 실측치 m/z 603 (100%). ¹H NMR.

단계 B

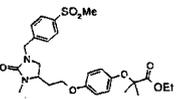
2-메틸-2-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페녹시}-프로피온산 에틸 에스테르



2-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (2.72 g, 5.78 mmol) 및 트리에틸실란 (1.34 g, 11.5 mmol)의 혼합물을 트리플루오로아세트산 (70 ml)으로 처리하고, N₂ 하의 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석한 후에, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 98:2 CH₂Cl₂:MeOH를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-2-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페녹시}-프로피온산 에틸 에스테르 2.40 g (100%)을 수득하였다. R_f = 0.09 (1:1 헥산:아세톤); MS (ES⁺) C₁₈H₂₇N₂O₅에 대한 계산치 (M+ 1) 351. 실측치 m/z 351 (100%). ¹H NMR.

단계 C

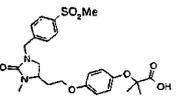
2-(4-{2-[1-(4-메탄술폰닐-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르



건조 DMF (4 ml)중의 2-메틸-2-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페녹시}-프로피온산 에틸 에스테르 (0.143 g, 0.408 mmol)의 용액을 60% NaH (0.033 g, 0.825 mmol) 현탁액으로 처리하고, 생성된 혼합물을 N₂ 하의 실온에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시킨 후에, p-메틸술폰닐벤질 클로라이드로 처리하고, 이어서 실온으로 가온하고 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 1 N HCl 수용액 (4 ml)으로 산성화시키고, 물로 희석하고, Et₂O로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 4:1 내지 1:1 헥산:아세톤 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-{2-[1-(4-메탄술폰닐-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 0.090 g (42%)을 수득하였다. R_f = 0.40 (1:1 헥산:아세톤) MS (ES⁺) C₂₆H₃₅N₂O₇S에 대한 계산치 (M+ 1) 518. 실측치 m/z 518 (100%). ¹H NMR.

단계 D

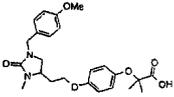
2-(4-{2-[1-(4-메탄술폰닐-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산



에탄올 (8 ml) 중의 2-(4-{2-[1-(4-메탄술폰닐-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (0.087 g, 0.168 mmol)의 용액을 5 N NaOH 수용액 (1 ml)으로 처리하고, 1시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 1 N HCl 수용액 (5 ml)으로 산성화시키고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 2-(4-{2-[1-(4-메탄술폰닐-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 0.043 g (52%)을 수득하였다. HRMS (ES⁺) m/z C₂₄H₃₁N₂O₇S에 대한 정확한 질량의 계산치 491.1852, 실측치 491.1879. ¹H NMR.

실시예 143

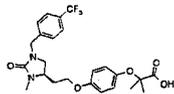
2-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산



에탄올 (10 ml) 중의 2-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (0.198 g, 0.421 mmol)의 용액을 5 N NaOH 수용액 (1 ml)으로 처리하고, 1.5시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 1 N HCl 수용액 (10 ml)으로 산성 화시키고, Et₂O로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 2-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 0.147 g (79%)을 수득하였다. MS (ES⁺) C₂₄H₃₁N₂O₆에 대한 계산치 (M+1) 443. 실측치 m/z 443 (100%). ¹H NMR.

실시예 144

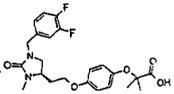
(R)-2-메틸-2-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-프로피온산



본원에 기재된 절차에 따라, 4-트리플루오로메틸벤질 브로마이드를 사용하여 (R)-2-메틸-2-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-프로피온산을 제조하였다. HRMS (ES⁺) m/z C₂₄H₂₈N₂O₅F₃에 대한 정확한 질량의 계산치 481.1950, 실측치 481.1960. ¹H NMR.

실시예 145

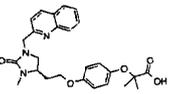
(R)-2-(4-{2-[1-(3,4-디플루오로-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산



본원에 기재된 절차에 따라, 3,4-디플루오로벤질 브로마이드를 사용하여 (R)-2-(4-{2-[1-(3,4-디플루오로-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산을 제조하였다. HRMS (ES⁺) m/z C₂₃H₂₇N₂O₅F₂에 대한 정확한 질량의 계산치 449.1888, 실측치 449.1888. ¹H NMR.

실시예 146

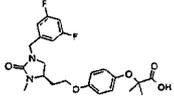
(R)-2-메틸-2-(4-[2-(3-메틸-2-옥소-1-퀴놀린-2-일메틸-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페녹시)-프로피온산



본원에 기재된 절차에 따라, 2-(클로로메틸)퀴놀린을 사용하여 (R)-2-메틸-2-(4-[2-(3-메틸-2-옥소-1-퀴놀린-2-일메틸-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페녹시)-프로피온산을 제조하였다. HRMS (ES⁺) m/z C₂₆H₃₀N₃O₅에 대한 정확한 질량의 계산치 464.2185, 실측치 464.2193. ¹H NMR.

실시예 147

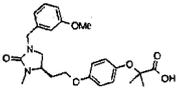
(R)-2-(4-{2-[1-(3,5-디플루오로-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산



본원에 기재된 절차에 따라, 3,5-디플루오로벤질 브로마이드를 사용하여 (R)-2-(4-{2-[1-(3,5-디플루오로-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산을 제조하였다. HRMS (ES^+) m/z $C_{23}H_{27}N_2O_5F_2$ 에 대한 정확한 질량의 계산치 449.1888, 실측치 449.1913. 1H NMR.

실시예 148

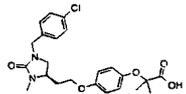
(R)-2-(4-{2-[1-(3-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산



본원에 기재된 절차에 따라, 3-메톡시벤질 브로마이드를 사용하여 (R)-2-(4-{2-[1-(3-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산을 제조하였다. HRMS (ES^+) m/z $C_{24}H_{31}N_2O_6$ 에 대한 정확한 질량의 계산치 443.2182, 실측치 443.2182. 1H NMR.

실시예 149

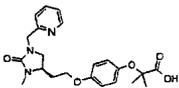
(R)-2-(4-{2-[1-(4-클로로-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산



본원에 기재된 절차에 따라, 4-클로로벤질 브로마이드를 사용하여 (R)-2-(4-{2-[1-(4-클로로-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산을 제조하였다. HRMS (ES^+) m/z 에 대한 정확한 질량의 계산치 $C_{23}H_{28}N_2O_5Cl$ 447.1687, 실측치 447.1667. 1H NMR.

실시예 150

(R)-2-메틸-2-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-1-피리딘-2-일메틸-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페녹시}-프로피온산

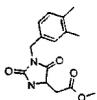


본원에 기재된 절차에 따라, 2-피콜릴 클로라이드 히드로클로라이드를 사용하여 (R)-2-메틸-2-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-1-피리딘-2-일메틸-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페녹시}-프로피온산을 제조하였다. HRMS (ES^+) m/z $C_{22}H_{28}N_3O_5$ 에 대한 정확한 질량의 계산치 414.2029, 실측치 414.2028. 1H NMR.

실시예 151

단계 A

[1-(3,4-디메틸-벤질)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일]-아세트산 메틸 에스테르

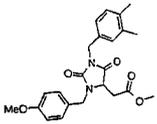


0 °C에서 DMF (240 ml) 중의 (2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일)-아세트산 메틸 에스테르 (6.0 g, 34.8 mmol)의 용액을 3,4-디메틸 벤질 브로마이드 (5.93 g, 38.3 mmol), $MgSO_4$ (8.40 g, 60.8 mmol) 및 이어서 325 메쉬 K_2CO_3 (9.15 g,

66.2 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 하에서 실온으로 가온한 후에, 50 °C에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후에, 여과하고, 이어서 1 N HCl 수용액 (140 ml)을 여액에 첨가하였다. 여액을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 건조시켰다 (MgSO₄). 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물 11.43 g을 3:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 생성물 6.35 g을 수득하고, Et₂O/헥산으로 분쇄하고, 여과하여 [1-(3,4-디메틸-벤질)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일]-아세트산 메틸 에스테르 2.24 g (22%)을 수득하였다. MS (ES⁺) C₁₅H₁₉N₂O₄에 대한 계산치 (M+ 1) 291. 실측치 m/z 291 (100%). ¹H NMR.

단계 B

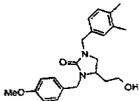
[1-(3,4-디메틸-벤질)-3-(4-메톡시-벤질)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일]-아세트산 메틸 에스테르



0 °C의 DMF (30 ml) 중의 화합물 [1-(3,4-디메틸-벤질)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일]-아세트산 메틸 에스테르 (2.24 g, 7.71 mmol)의 용액을 수소화나트륨 (60% 분산액, 0.37 g, 9.25 mmol)으로 처리하고, 실온으로 가온하고, N₂ 하에서 20분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 0 °C로 냉각시킨 후에, 4-메톡시벤질 클로라이드 (2.41 g, 15.4 mmol)로 처리하고, 이어서 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 1 N HCl 수용액 25 ml로 반응을 켜친 후에, Et₂O 및 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 5:1 헥산:아세톤 구배를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 [1-(3,4-디메틸-벤질)-3-(4-메톡시-벤질)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일]-아세트산 메틸 에스테르 3.23 g (100%)을 수득하였다. MS (ES⁺) C₂₃H₂₆N₂O₅에 대한 계산치 (M+ 1) 411. 실측치 m/z 411 (100%). ¹H NMR.

단계 C

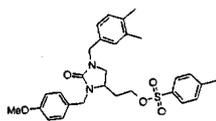
1-(3,4-디메틸-벤질)-4-(2-히드록시-에틸)-3-(4-메톡시-벤질)-이미다졸리딘-2-온



메탄올 (50 ml) 중의 [1-(3,4-디메틸-벤질)-3-(4-메톡시-벤질)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일]-아세트산 메틸 에스테르 (3.22 g, 7.84 mmol)의 용액을 5 N NaOH 수용액 (25.7 ml)으로 처리하고, 1.5시간 동안 환류가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 1 N HCl 수용액 (200 ml)으로 산성화시키고, Et₂O 및 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 산 3.18 g (100%)을 더 정제하지 않고 사용하였다. THF (50 ml) 중의 조질의 산의 용액 (3.18 g, 7.84 mmol로 가정)을 THF 중의 1 M 보란-THF 복합체 용액 (47 ml, 47 mmol)으로 적가처리한 후에, N₂ 하의 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 메탄올 (30 ml)로 켜친하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 3:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1-(3,4-디메틸-벤질)-4-(2-히드록시-에틸)-3-(4-메톡시-벤질)-이미다졸리딘-2-온 1.89 g (65%)을 사용하였다. MS (ES⁺) C₂₂H₂₈N₂O₃에 대한 계산치 (M+ 1) 369. 실측치 m/z 369 (100%). ¹H NMR.

단계 D

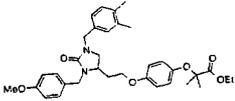
톨루엔-4-술폰산 2-[1-(3,4-디메틸-벤질)-3-(4-메톡시-벤질)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르



CH₂Cl₂ 중의 1-(3,4-디메틸-벤질)-4-(2-히드록시-에틸)-3-(4-메톡시-벤질)-이미다졸리딘-2-온 (1.89 g, 5.13 mmol), 피리딘 (1.42 g, 17.9 mmol) 및 4-디메틸 아미노 피리딘 (0.188 g, 1.54 mmol)의 용액을 p-톨루엔술폰산 무수물 (2.68 g, 8.21 mmol)로 처리하고, 반응물을 N₂ 하의 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0.5 N HCl 수용액 (100 ml)으로 세척하고, 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 3:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 톨루엔-4-술폰산 2-[1-(3,4-디메틸-벤질)-3-(4-메톡시-벤질)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르 2.57 g (96%)을 수득하였다. MS (ES⁺) C₂₉H₃₄N₂O₅S에 대한 계산치 (M+ 1) 523. 실측치 m/z 523 (100%). ¹H NMR.

단계 E

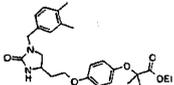
2-(4-{2-[1-(3,4-디메틸-벤질)-3-(4-메톡시-벤질)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르



DMF (60 ml) 중의 톨루엔-4-술폰산 2-[1-(3,4-디메틸-벤질)-3-(4-메톡시-벤질)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르 (2.54 g, 4.86 mmol), 2-(4-히드록시-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (0.99 g, 4.01 mmol) 및 Cs_2CO_3 (1.73 g, 5.31 mmol)의 혼합물을 55 °C, N_2 하에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1 N HCl 수용액 (25 ml)으로 킨칭하고, EtOAc 및 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO_4), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 4:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-{2-[1-(3,4-디메틸-벤질)-3-(4-메톡시-벤질)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 2.51 g (99%)을 수득하였다. MS (ES^+) $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_6$ 에 대한 계산치 ($\text{M}+1$) 575. 실측치 m/z 575 (100%). $^1\text{H NMR}$.

단계 F

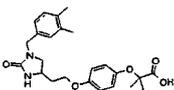
2-(4-{2-[1-(3,4-디메틸-벤질)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르



트리플루오로아세트산 (70 ml) 중의 2-(4-{2-[1-(3,4-디메틸-벤질)-3-(4-메톡시-벤질)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (2.51 g, 4.36 mmol)를 N_2 하의 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고, Et_2O 로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO_4), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 98:2 CH_2Cl_2 :MeOH를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-{2-[1-(3,4-디메틸-벤질)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 1.20 g (60%)을 수득하였다. MS (ES^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 계산치 ($\text{M}+1$) 455. 실측치 m/z 455 (100%). $^1\text{H NMR}$.

단계 G

2-(4-{2-[1-(3,4-디메틸-벤질)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산

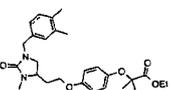


에탄올 (8 ml) 중의 2-(4-{2-[1-(3,4-디메틸-벤질)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (0.087 g, 0.191 mmol)의 용액을 5 N NaOH 수용액 (0.4 ml)으로 처리하고, 1.5시간 동안 환류가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 1 N HCl 수용액 (5 ml)으로 산성화시키고, Et_2O 로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO_4), 용매를 진공에서 제거하여 2-(4-{2-[1-(3,4-디메틸-벤질)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 0.059 g (72%)을 수득하였다. HRMS (ES^+) m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 정확한 질량의 계산치 [$\text{M}+1$] 427.2233, 실측치 427.2232. $^1\text{H NMR}$.

실시에 152

단계 A

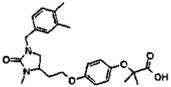
2-(4-{2-[1-(3,4-디메틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르



DMF (4 ml) 중의 2-(4-{2-[1-(3,4-디메틸-벤질)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (0.128 g, 0.280 mmol)의 용액을 NaH의 60% 오일 현탁액 (0.028 g, 0.70 mmol)으로 처리하고, N₂ 하의 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응물을 0 °C로 냉각시키고, 요오도메탄 (0.16 g, 1.13 mmol)으로 처리한 후에, 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 1 N HCl (3 ml)로 반응을 쉐킹하고, Et₂O 및 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 5:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-{2-[1-(3,4-디메틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 0.098 g (74%)을 수득하였다. MS (ES⁺) C₂₇H₃₇N₂O₅에 대한 계산치 (M+1) 469. 실측치 m/z 469 (100%). ¹H NMR.

단계 B

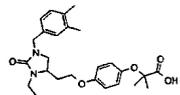
2-(4-{2-[1-(3,4-디메틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산



에탄올 (8 ml) 중의 2-(4-{2-[1-(3,4-디메틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (0.098 g, 0.209 mmol)의 용액을 5 N NaOH 수용액 (0.5 ml)으로 처리하고, 1시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 1 N HCl 수용액 (5 ml)으로 산성화시키고, Et₂O로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 2-(4-{2-[1-(3,4-디메틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 0.050 g (54%)을 수득하였다. HRMS (ES⁺) m/z C₂₅H₃₃N₂O₅에 대한 정확한 질량의 계산치 [M+1] 441.2389, 실측치 441.2390. ¹H NMR.

실시예 153

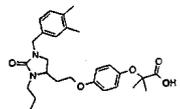
2-(4-{2-[1-(3,4-디메틸-벤질)-3-에틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산



본원에 기재된 절차에 따라, 요오드화에틸을 사용하여 2-(4-{2-[1-(3,4-디메틸-벤질)-3-에틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산을 수득하였다. MS (ES⁺) C₂₆H₃₅N₂O₅에 대한 계산치 (M+1) 455. 실측치 m/z 455 (100%). ¹H NMR.

실시예 154

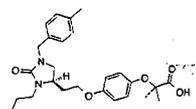
2-(4-{2-[1-(3,4-디메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산



본원에 기재된 절차에 따라, 프로필 요오다이드를 사용하여 2-(4-{2-[1-(3,4-디메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산을 수득하였다. MS (ES⁺) C₂₇H₃₇N₂O₅에 대한 계산치 (M+1) 469. 실측치 m/z 469 (100%). ¹H NMR.

실시예 155

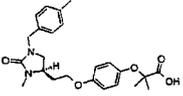
(R)-2-메틸-2-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-프로피온산



본원에 기재된 절차에 따라, 2-메틸-2-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-프로피온산을 제조하였다. HRMS (ES⁺) m/z C₂₆H₃₅N₂O₅에 대한 정확한 질량의 계산치 [M+ 1] 455.2546, 실측치 455.2565. ¹H NMR.

실시예 156

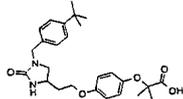
(R)-2-메틸-2-(4-{2-[3-메틸-1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-프로피온산



본원에 기재된 절차에 따라, 2-메틸-2-(4-{2-[3-메틸-1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-프로피온산을 제조하였다. HRMS (ES⁺) m/z C₂₄H₃₁N₂O₅에 대한 정확한 질량의 계산치 [M+ 1] 427.2233, 실측치 427.2233. ¹H NMR.

실시예 157

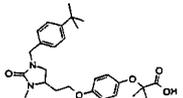
2-(4-{2-[1-(4-tert-부틸-벤질)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산



본원에 기재된 절차에 따라, 2-(4-{2-[1-(4-tert-부틸-벤질)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산을 제조하였다. HRMS (ES⁺) m/z C₂₆H₃₅N₂O₅에 대한 정확한 질량의 계산치 [M+ 1] 455.2546, 실측치 455.2538. ¹H NMR.

실시예 158

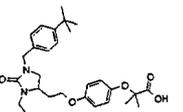
2-(4-{2-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산



본원에 기재된 절차에 따라, 2-(4-{2-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산을 제조하였다. HRMS (ES⁺) m/z C₂₇H₃₇N₂O₅에 대한 정확한 질량의 계산치 [M+ 1] 469.2702, 실측치 469.2690. ¹H NMR.

실시예 159

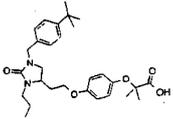
2-(4-{2-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-에틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산



본원에 기재된 절차에 따라, 2-(4-{2-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-에틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산을 제조하였다. MS (ES⁺) C₂₈H₃₉N₂O₅에 대한 계산치 (M+ 1) 483. 실측치 m/z 483 (100%). ¹H NMR.

실시예 160

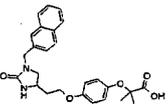
2-(4-{2-[1-(4-tert-부틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산



본원에 기재된 절차에 따라, 2-(4-{2-[1-(4-tert-부틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-2-메틸-프로피온산을 수득하였다. MS (ES⁺) C₂₉H₄₁N₂O₅에 대한 계산치 (M+ 1) 497. 실측치 m/z 497 (100%). ¹H NMR.

실시예 161

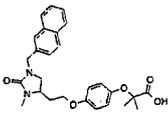
2-메틸-2-{4-[2-(1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페녹시}-프로피온산



본원에 기재된 절차에 따라, 2-메틸-2-{4-[2-(1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)에톡시]-페녹시}-프로피온산을 제조하였다. MS (ES⁺) C₂₆H₂₉N₂O₅에 대한 계산치 (M+ 1) 449. 실측치 m/z 449 (100%). ¹H NMR.

실시예 162

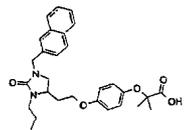
2-메틸-2-{4-[2-(3-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페녹시}-프로피온산



본원에 기재된 절차에 따라, 2-메틸-2-{4-[2-(3-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페녹시}-프로피온산을 제조하였다. MS (ES⁺) C₂₇H₃₁N₂O₅에 대한 계산치 (M+ 1) 463. 실측치 m/z 463 (100%). ¹H NMR.

실시예 163

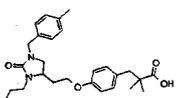
2-메틸-2-{4-[2-(1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페녹시}-프로피온산



본원에 기재된 절차에 따라, 2-메틸-2-{4-[2-(1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페녹시}-프로피온산을 제조하였다. MS (ES⁺) C₂₉H₃₅N₂O₅에 대한 계산치 (M+ 1) 491. 실측치 m/z 491 (100%). ¹H NMR.

실시예 164

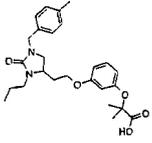
2,2-디메틸-3-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산



본원에 기재된 절차에 따라, 2,2-디메틸-3-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산을 제조하였다. HRMS (ES⁺) m/z C₂₇H₃₇N₂O₄에 대한 정확한 질량의 계산치 [M+ 1] 453.2753, 실측치 453.2754. ¹H NMR.

실시예 165

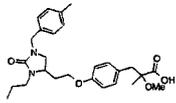
2-메틸-2-(3-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-프로피온산



본원에 기재된 절차에 따라, 2-메틸-2-(3-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-프로피온산을 제조하였다. HRMS (ES⁺) m/z C₂₆H₃₄N₂O₅에 대한 정확한 질량의 계산치 [M+ 1] 455.2546, 실측치 455.2549. ¹H NMR.

실시예 166

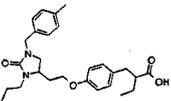
2-메톡시-2-메틸-3-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산



본원에 기재된 절차에 따라, 2-메톡시-2-메틸-3-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산을 제조하였다. HRMS (ES⁺) m/z C₂₇H₃₆N₂O₅에 대한 정확한 질량의 계산치 [M+ 1] 469.2702, 실측치 469.2709. ¹H NMR.

실시예 167

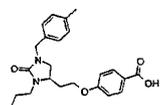
2-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-벤질)-부티르산



본원에 기재된 절차에 따라, 2-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-벤질)-부티르산을 수득하였다. HRMS (ES⁺) m/z C₂₇H₃₆ N₂O₄에 대한 정확한 질량의 계산치 [M+ 1] 453.2753, 실측치 453.2749. ¹H NMR.

실시예 168

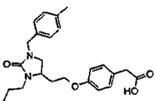
4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-벤조산



본원에 기재된 절차에 따라, 4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-벤조산을 제조하였다. HRMS (ES⁺) m/z C₂₃H₂₉N₂O₄에 대한 정확한 질량의 계산치 [M+ 1] 397.2127, 실측치 397.2112. ¹H NMR.

실시예 169

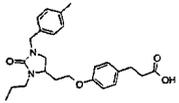
(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-아세트산



본원에 기재된 절차에 따라, 3-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-아세트산을 수득하였다. HRMS (ES⁺) m/z C₂₄H₃₁N₂O₄에 대한 정확한 질량의 계산치 [M+1] 411.2284, 실측치 411.2269. ¹H NMR.

실시예 170

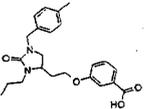
3-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산



본원에 기재된 절차에 따라, 3-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산을 제조하였다. HRMS (ES⁺) m/z C₂₅H₃₃N₂O₄에 대한 정확한 질량의 계산치 [M+1] 425.2440, 실측치 425.2427. ¹H NMR.

실시예 171

3-(2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-벤조산

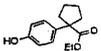


본원에 기재된 절차에 따라, 3-(2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-벤조산을 제조하였다. HRMS (ES⁺) m/z C₂₃H₂₉N₂O₄에 대한 정확한 질량의 계산치 [M+1] 397.2127, 실측치 397.2118. ¹H NMR.

실시예 172

단계 A

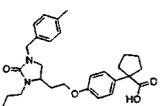
1-(4-히드록시-페닐)-시클로펜탄카르복실산 에틸 에스테르



에탄올 (50 ml) 중의 1-(p-메톡시페닐)-시클로펜탄카르복실산 093909 (5.0 g, 22.7 mmol)을 진한 H₂SO₄ (4.40 g, 44.9 mmol)로 처리하고, N₂ 하에서 12시간 동안 환류가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하여 얻은 잔류물을 EtOAc로 추출하고, 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조질의 에스테르 (100%) 5.93 g를 정제하지 않고 사용하였다. 에스테르 (5.93 g, 22.7 mmol로 가정)를 건조 CH₂Cl₂ (75 ml) 중에 용해시키고, -78 °C로 냉각시킨 후에, BBr₃ (11.4 g, 45.6 mmol)로 적가처리하였다. 반응을 0 °C로 15분 동안 가온한 후에, 메탄올에 이어서 물로 쉐킷하였다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂ 및 물로 추출하고, 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 6:1 헥산:EtOAc를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1-(4-히드록시-페닐)-시클로펜탄카르복실산 에틸 에스테르 4.34 g (79%)을 얻었다. MS (ES⁺) C₁₄H₁₉O₃에 대한 계산치 (M+1) 235. 실측치 m/z 235 (100%). ¹H NMR.

단계 B

1-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-시클로펜탄카르복실산

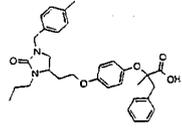


에탄올 (5 ml) 중의 1-(4-히드록시-페닐)-시클로펜탄카르복실산 에틸 에스테르 (0.042 g, 0.179 mmol), 톨루엔-4-술폰산 2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르 (0.085 g, 0.197 mmol) 및 325 메쉬 K₂CO₃ (0.050 g, 0.362 mmol)의 혼합물을 N₂ 하에서 16시간 동안 환류가열하였다. 이어서, 반응물을 5 N NaOH 수용액

(0.5 ml)으로 처리하고, 1.5시간 동안 환류가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 1 N HCl 수용액 (10 ml)으로 산성화시키고, Et₂O로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조질의 산 0.058 g을 제조 HPLC로 정제하여 1-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-시클로펜탄카르복실산 0.033 g (40%)을 수득하였다. MS (ES⁺) C₂₈H₃₇N₂O₄에 대한 계산치 (M+1) 465. 실측치 m/z 465 (100%). ¹H NMR.

실시에 173

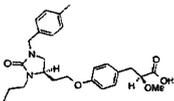
2-메틸-2-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-3-페닐-프로피온산



본원에 기재된 절차에 따라, 2-메틸-2-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페녹시)-3-페닐-프로피온산을 제조하였다. HRMS (ES⁺) m/z C₃₂H₃₈N₂O₅에 대한 정확한 질량의 계산치 [M+1] 531.2859, 실측치 531.2855. ¹H NMR.

실시에 174

2-메톡시-3-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산

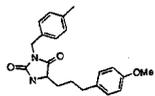


본원에 기재된 절차에 따라, 2-메톡시-3-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산을 제조하였다. MS (ES⁺) C₂₆H₃₅N₂O₅에 대한 계산치 (M+1) 455. 실측치 m/z 455 (100%). ¹H NMR.

실시에 175

단계 A

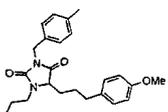
5-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-3-(4-메틸-벤질)-이미다졸리딘-2,4-디온



DMF (80 ml) 중의 5-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-이미다졸리딘-2,4-디온 (2.00 g, 8.05 mmol)의 용액을 p-메틸 벤질 브로마이드 (1.64 g, 8.86 mmol), MgSO₄ (1.94 g, 16.1 mmol)로 처리한 후에, 325 메쉬 K₂CO₃ (2.12 g, 15.3 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 하의 얼음조에서 30분 동안 교반한 후에, 실온으로 16시간 동안 가온하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과한 후에, 1 N HCl 수용액 (40 ml)을 여액에 첨가하였다. 여액을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 건조시켰다 (MgSO₄). 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 3:1 헥산:EtOAc를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 5-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-이미다졸리딘-2,4-디온 2.41 g (85%)을 제조하였다. MS (ES⁺) C₂₁H₂₅N₂O₃에 대한 계산치 (M+1) 353. 실측치 m/z 353 (100%). ¹H NMR.

단계 B

5-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-3-(4-메틸-벤질)-1-프로필-이미다졸리딘-2,4-디온

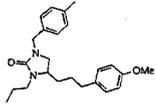


0 °C의 DMF (35 ml) 중의 화합물 5-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-이미다졸리딘-2,4-디온 (2.41 g, 6.84 mmol)의 용액을 수소화나트륨 (60% 분산액, 0.23 g, 5.75 mmol)으로 처리하고, 실온으로 가온하고, N₂ 하에서 15분 동안 교반하였다.

생성된 혼합물을 0 °C로 냉각시킨 후에, 1-프로필 요오다이드 (0.96 g, 5.64 mmol)로 처리하고, 이어서 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 1 N HCl (20 ml)로 반응을 퀘칭한 후에, Et₂O 및 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 6:1 헥산:EtOAc를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 5-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-3-(4-메틸-벤질)-1-프로필-이미다졸리딘-2,4-디온 1.58 g (71%)을 수득하였다. MS (ES⁺) C₂₄H₃₁N₂O₃에 대한 계산치 (M+1) 395. 실측치 m/z 395 (100%). ¹H NMR.

단계 C

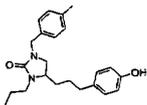
4-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-1-(4-메틸-벤질)-3-프로필-이미다졸리딘-2-온



THF (20 ml) 중의 5-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-3-(4-메틸-벤질)-1-프로필-이미다졸리딘-2,4-디온 (1.26 g, 3.19 mmol)의 용액을 THF 중의 1 M 보란-THF 복합체 용액 (16 ml, 16 mmol)으로 적가처리한 후에, N₂ 하의 실온에서 22시간 동안 교반하였다. 메탄올 (20 ml)로 반응을 퀘칭하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조질의 4-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-1-(4-메틸-벤질)-3-프로필-이미다졸리딘-2-온 1.25 g (100%)을 정제하지 않고 사용하였다. MS (ES⁺) C₂₄H₃₃N₂O₂에 대한 계산치 (M+1) 381. 실측치 m/z 381 (100%). ¹H NMR.

단계 D

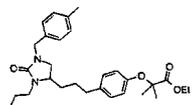
4-[3-(4-히드록시-페닐)-프로필]-1-(4-메틸-벤질)-3-프로필-이미다졸리딘-2-온



4-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-1-(4-메틸-벤질)-3-프로필-이미다졸리딘-2-온 (1.22 g, 3.21 mmol로 가정)을 건조 CH₂Cl₂ (25 ml) 중에 용해시키고, 0 °C로 냉각시킨 후에, BBr₃ (2.41 g, 9.63 mmol)를 적가하였다. 반응물을 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Et₂O 및 물로 희석하고, 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 1:1 헥산:EtOAc을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 4-[3-(4-히드록시-페닐)-프로필]-1-(4-메틸-벤질)-3-프로필-이미다졸리딘-2-온 0.687 g (68%)을 수득하였다. MS (ES⁺) C₂₃H₃₁N₂O₂에 대한 계산치 (M+1) 367. 실측치 m/z 367 (100%). ¹H NMR.

단계 E

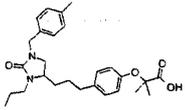
2-메틸-2-(4-{3-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-프로피온산 에틸 에스테르



메탄올 (60 ml) 중의 4-[3-(4-히드록시-페닐)-프로필]-1-(4-메틸-벤질)-3-프로필-이미다졸리딘-2-온 (0.687 g, 1.87 mmol), 에틸 2-브로모이소부티레이트 (2.55 g, 13.1 mmol), MgSO₄ (0.22 g, 1.83 mmol) 및 325 메쉬 K₂CO₃ (0.77 g, 5.57 mmol)의 혼합물을 70 °C, N₂ 하에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하여 얻은 잔류물을 1 N HCl (20 ml)로 산성화시켰다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 5:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-2-(4-{3-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-프로피온산 에틸 에스테르 0.648 g (72%)을 수득하였다. MS (ES⁺) C₂₉H₄₁N₂O₄에 대한 계산치 (M+1) 481. 실측치 m/z 481 (100%). ¹H NMR.

단계 F

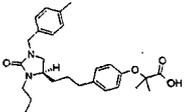
2-메틸-2-(4-{3-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-프로피온산



에탄올 (10 ml) 중의 2-메틸-2-(4-{3-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-프로피온산 에틸 에스테르 (0.191 g, 0.397 mmol)의 용액을 5 N NaOH 수용액 (0.8 ml)으로 처리하고, 1.5시간 동안 환류가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 1 N HCl 수용액 (10 ml)으로 산성화시키고, Et₂O로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 2-메틸-2-(4-{3-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-프로피온산 0.178 g (99%)을 수득하였다. HRMS (ES⁺) m/z C₂₇H₃₇N₂O₄에 대한 정확한 질량의 계산치 [M+1] 453.2753, 실측치 453.2751. ¹H NMR.

실시예 176

(R)-2-메틸-2-(4-{3-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-프로피온산

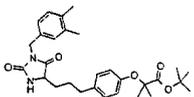


본원에 기재된 절차에 따라, (R)-2-메틸-2-(4-{3-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-프로피온산을 제조하였다. HRMS (ES⁺) m/z C₂₇H₃₇N₂O₄에 대한 정확한 질량의 계산치 [M+1] 453.2753, 실측치 453.2757. ¹H NMR.

실시예 177

단계 A

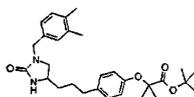
2-(4-{3-[1-(3,4-디메틸-벤질)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 tert-부틸 에스테르



DMF (10 ml) 중의 화합물 2-{4-[3-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-페녹시}-2-메틸-프로피온산 tert-부틸 에스테르 (0.29 g, 0.770 mmol)의 용액을 3,4-디메틸 벤질 클로라이드 (0.131 g, 0.847 mmol), MgSO₄ (0.185 g, 1.54 mmol) 및 이어서 325 메쉬 K₂CO₃ (0.213 g, 1.54 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 50 °C, N₂ 하에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 1 N HCl (8 ml)로 켄칭한 후에, EtOAc로 추출하고, 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 4:1에 이어서 1:1 헥산: EtOAc 구배를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-{3-[1-(3,4-디메틸-벤질)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 tert-부틸 에스테르 0.202 g (53%)을 수득하였다. MS (ES⁺) C₂₉H₃₉N₂O₅에 대한 계산치 (M+1) 495. 실측치 m/z 495 (100%). ¹H NMR.

단계 B

2-(4-{3-[1-(3,4-디메틸-벤질)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 tert-부틸 에스테르

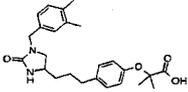


THF (6 ml) 중의 2-(4-{3-[1-(3,4-디메틸-벤질)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 tert-부틸 에스테르 (0.113 g, 0.228 mmol)를 THF 중의 1 M 보란-THF 복합체 (4.4 ml, 4.4 mmol) 용액으로 적가 처리한 후에, N₂ 하의 실온에서 32시간 동안 교반하였다. 메탄올 (6 ml)로 반응을 켄칭하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 97:3 CH₂Cl₂:MeOH를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-

(4-{3-[1-(3,4-디메틸-벤질)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 tert-부틸 에스테르 0.051 g (47%)을 수득하였다. MS (ES⁺) C₂₉H₄₁N₂O₄에 대한 계산치 (M+1) 481. 실측치 m/z 481 (100%). ¹H NMR.

단계 C

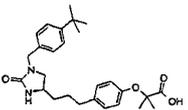
2-(4-{3-[1-(3,4-디메틸-벤질)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산



CH₂Cl₂ (3 ml) 중의 2-(4-{3-[1-(3,4-디메틸-벤질)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 tert-부틸 에스테르 (0.051 g, 0.106 mmol)의 용액을 트리플루오로아세트산 (0.5 ml)으로 처리하고, N₂ 하의 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조질의 산을 94:6 CH₂Cl₂:MeOH를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-{3-[1-(3,4-디메틸-벤질)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 0.011 g (24%)을 수득하였다. MS (ES⁺) C₂₅H₃₃N₂O₄에 대한 계산치 (M+1) 425. 실측치 m/z 425 (100%). ¹H NMR.

실시예 178

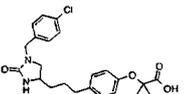
2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산



본원에 기재된 절차에 따라, 2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산을 제조하였다. MS (ES⁺) C₂₇H₃₇N₂O₄에 대한 계산치 (M+1) 453. 실측치 m/z 453 (100%). ¹H NMR.

실시예 179

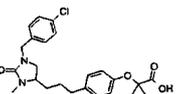
2-(4-{3-[1-(4-클로로-벤질)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산



본원에 기재된 절차에 따라, 2-(4-{3-[1-(4-클로로-벤질)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산을 제조하였다. MS (ES⁺) C₂₃H₂₈ClN₂O₄에 대한 계산치 (M+1) 431. 실측치 m/z 431 (100%).

실시예 180

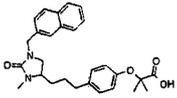
2-(4-{3-[1-(4-클로로-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산



본원에 기재된 절차에 따라, 2-(4-{3-[1-(4-클로로-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산을 제조하였다. MS (ES⁺) C₂₄H₃₀ClN₂O₄에 대한 계산치 (M+1) 445. 실측치 m/z 445 (100%).

실시예 181

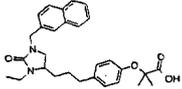
2-메틸-2-4-[3-(3-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-프로피온산



본원에 기재된 절차에 따라, 2-메틸-2-(4-[3-(3-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-페녹시)-프로피온산을 제조하였다. MS (ES⁺) C₂₈H₃₃N₂O₄에 대한 계산치 (M+ 1) 461. 실측치 m/z 461 (100%).

실시예 182

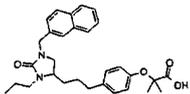
2-(4-[3-(3-에틸-1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-페녹시)-2-메틸-프로피온산



본원에 기재된 절차에 따라, 2-(4-[3-(3-에틸-1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-페녹시)-2-메틸-프로피온산을 제조하였다. MS (ES⁺) C₂₉H₃₅N₂O₄에 대한 계산치 (M+ 1) 475. 실측치 m/z 475 (100%).

실시예 183

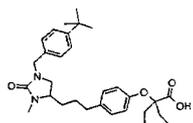
2-메틸-2-(4-[3-(1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-페녹시)-프로피온산



본원에 기재된 절차에 따라, 2-메틸-2-(4-[3-(1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-페녹시)-프로피온산을 제조하였다. MS (ES⁺) C₃₀H₃₇N₂O₄에 대한 계산치 (M+ 1) 489. 실측치 m/z 489 (100%).

실시예 184

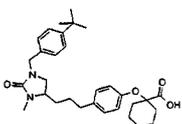
2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-에틸-부티르산



2-메틸-2-프로판올 (8 ml) 중의 1-(4-tert-부틸-벤질)-4-[3-(4-히드록시-페닐)-프로필]-3-메틸-이미다졸리딘-2-온 (0.077 g, 0.202 mmol), 칼륨 tert-부톡사이드 (0.091 g, 0.745 mmol) 및 에틸 α-브로모디에틸아세테이트 (0.361 g, 1.61 mmol)를 100 °C, N₂ 하에서 16시간 동안 가열하였다. 5 N NaOH 수용액 (1.5 ml)을 반응 혼합물에 첨가하고, 1시간 더 환류가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 1 N HCl로 킨칭하였다. 이어서, 혼합물을 물로 희석하고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물 0.288 g을 제조 HPLC로 정제하여 2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-에틸-부티르산 0.014 g (14%)을 수득하였다. ¹H NMR. HRMS (ES⁺) m/z C₃₀H₄₃N₂O₄에 대한 정확한 질량의 계산치 [M+ 1] 495.3223, 실측치 495.3252.

실시예 185

1-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-시클로헥산카르복실산

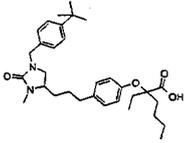


2-메틸-2-프로판올 (8 ml) 중의 1-(4-tert-부틸-벤질)-4-[3-(4-히드록시-페닐)-프로필]-3-메틸-이미다졸리딘-2-온 (0.074 g, 0.194 mmol) 및 칼륨 tert-부톡사이드 (0.044 g, 0.392 mmol)의 혼합물을 N₂ 하에서 60 °C로 가열한 후에,

메틸 1-브로모시클로헥산카르복실레이트 (0.274 g, 1.16 mmol)를 60 °C의 용액에 적가하였다. 칼륨 tert-부톡사이드 (0.044 g, 0.392 mmol) 및 메틸 1-브로모시클로헥산카르복실레이트 (0.274 g, 1.16 mmol)를 반응물에 더 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 1 N HCl로 토크하였다. 이어서, 혼합물을 물로 희석하고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물 0.400 g을 제조 HPLC로 정제하여 1-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-시클로헥산카르복실산 0.059 g (60%)을 수득하였다. ¹H NMR. HRMS (ES⁺) m/z C₃₁H₄₃N₂O₄에 대한 정확한 질량의 계산치 [M+ 1] 507.3223, 실측치 507.3237.

실시예 186

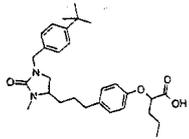
2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-에틸-헥산산



본원에 기재된 절차를 사용하여, 2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-에틸-헥산산을 제조하였다. ¹H NMR. HRMS (ES⁺) m/z C₃₂H₄₇N₂O₄에 대한 정확한 질량의 계산치 [M+ 1] 523.3536, 실측치 523.3555.

실시예 187

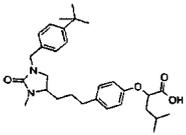
2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-펜탄산



본원에 기재된 절차를 사용하여 2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-펜탄산을 제조하였다. ¹H NMR. HRMS (ES⁺) m/z C₂₉H₄₂N₂O₄에 대한 정확한 질량의 계산치 [M+ 1] 481.3066, 실측치 481.3062.

실시예 188

2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-4-메틸-펜탄산

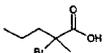


본원에 기재된 절차를 사용하여 2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-4-메틸-펜탄산을 제조하였다. ¹H NMR. HRMS (ES⁺) m/z C₃₀H₄₃N₂O₄에 대한 정확한 질량의 계산치 [M+ 1] 495.3223, 실측치 495.3244.

실시예 189

단계 A

2-브로모-2-메틸-펜탄산

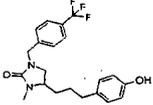


트리플루오로아세트산 (50 ml) 중의 2-메틸펜탄산 (10.0 g, 86.1 mmol), N-브로모숙신이미드 (22.98 g, 129 mmol) 및 진한 H₂SO₄ (2.5 ml)의 혼합물을 N₂ 하에서 16시간 동안 환류가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하

여 얻은 조질의 오일을 진공 증류로 정제하여 (1 mm, 135 내지 140 °C) 서서히 결정화되는 오일을 얻고, 이것을 CH₂Cl₂ 로 희석한 후에 여과하여 고체를 제거하였다. 용매를 진공에서 제거하여 2-브로모-2-메틸-펜탄산 9.08 g (54%)을 수득하였다. ¹H NMR.

단계 B

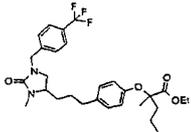
4-[3-(4-히드록시-페닐)-프로필]-3-메틸-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-2-온



건조 CH₂Cl₂ (60 ml) 중의 4-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-3-메틸-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-2-온 (3.51 g, 8.63 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각시킨 후에, BBr₃ (6.49 g, 25.9 mmol)로 적가처리하였다. 반응물을 0 °C로 가온하고, N₂ 하에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 2:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 4-[3-(4-히드록시-페닐)-프로필]-3-메틸-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-2-온 3.01 g (89%)을 수득하였다. ¹H NMR. MS (ES⁺) C₂₁H₂₄N₂O₂F₃에 대한 계산치 (M+ 1) 393. 실측치 m/z 393 (100%).

단계 C

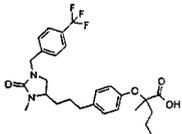
2-메틸-2-(4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-펜탄산 에틸 에스테르



2-메틸-2-프로판올 (10 ml) 중의 4-[3-(4-히드록시-페닐)-프로필]-3-메틸-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-2-온 (0.51 g, 1.30 mmol) 및 2-브로모-2-메틸-펜탄산 (2.54 g, 13.0 mmol)의 혼합물을 N₂ 하에서 45 °C로 가열한 후에, 2-메틸-2-프로판올 중의 1 M 칼륨 tert-부톡사이드 (27.3 ml, 27.3 mmol) 용액을 적가하고, 반응물을 45 °C에서 40분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 1 N HCl (50 ml)로 쉐칭하였다. 이어서, 혼합물을 물로 희석하고, Et₂O로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 EtOH (50 ml) 및 진한 H₂SO₄ (6 ml)와 배합하였다. 혼합물을 3시간 동안 환류가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 5:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-2-(4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-펜탄산 에틸 에스테르 0.491 g (71%)을 수득하였다. 이 물질은 키랄 제조 HPLC (조건)로 정제될 수 있다. ¹H NMR. MS (ES⁺) m/z C₂₉H₃₈N₂O₄F₃에 대한 계산치 [M+ 1] 535. 실측치 535 (100%).

단계 D

2-메틸-2-(4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-펜탄산

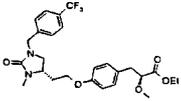


EtOH (6 ml) 중의 2-메틸-2-(4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-펜탄산 에틸 에스테르 (0.020 g, 0.040 mmol) 및 5 N NaOH (0.5 ml)의 혼합물을 1시간 동안 환류가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 1 N HCl로 쉐칭하였다. 이어서, 혼합물을 물로 희석하고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 진공에서 제거하여 2-메틸-2-(4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-펜탄산 0.010 g (53%)을 수득하였다. ¹H NMR. HRMS (ES⁺) m/z C₂₇H₃₄N₂O₄F₃에 대한 정확한 질량의 계산치 [M+ 1] 507.2471, 실측치 507.2459.

실시에 190

단계 A

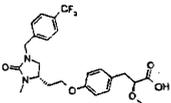
2-메톡시-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르



DMF (4 ml) 중의 3-(4-히드록시-페닐)-2-메톡시-프로피온산 에틸 에스테르 (0.027 g, 0.120 mmol), 톨루엔-4-술폰산 2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르 (0.061 g, 0.133 mmol) 및 Cs_2CO_3 (0.059 g, 0.181 mmol)의 혼합물을 55 °C, N_2 하에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고 1 N HCl (10 ml)로 켄칭하고, Et_2O 및 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO_4), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 4:1에 이어서 3:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-메톡시-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르 0.040 g (64%)을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$. MS (ES^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_3$ 에 대한 계산치 (M+1) 509. 실측치 m/z 509 (100%).

단계 B

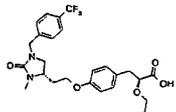
2-메톡시-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산



에탄올 (5 ml) 중의 2-메톡시-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르 (0.040 g, 0.079 mmol)의 용액을 5 N NaOH 수용액 (0.5 ml)으로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 1 N HCl 수용액 (10 ml)으로 산성화시키고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 용매를 진공에서 제거하여 2-메톡시-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산 0.026 g (68%)을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$. MS (ES^+) m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_3$ 에 대한 계산치 (M+1) 481. 실측치 m/z 481.

실시예 191

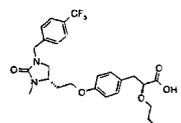
2-에톡시-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산



본원의 절차를 사용하여 2-에톡시-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산을 제조하였다. $^1\text{H NMR}$. MS (ES^+) m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_3$ 에 대한 계산치 (M+1) 495. 실측치 m/z 495.

실시예 192

3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-프로폭시-프로피온산

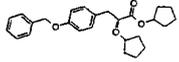


본원의 절차를 사용하여 3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-프로폭시-프로피온산을 제조하였다. ¹H NMR. HRMS (ES⁺) m/z C₂₆H₃₂N₂O₅F₃에 대한 정확한 질량의 계산치 (M+ 1) 509.2263. 실측치 m/z 509.2268.

실시에 193

단계 A

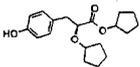
3-(4-벤질옥시-페닐)-2-시클로펜틸옥시-프로피온산 시클로펜틸 에스테르



DMF (15 ml) 중의 3-(4-벤질옥시-페닐)-2-히드록시-프로피온산 (1.0 g, 3.67 mmol), 시클로펜틸 요오다이드 (7.2 g, 36.7 mmol) 및 산화은(I) (4.25 g, 18.3 mmol)의 혼합물을 N₂ 하에서 55 °C로 72시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, Et₂O로 희석하고, 하이플로로 여과하였다. 여액을 물로 추출하고, 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 10:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-(4-벤질옥시-페닐)-2-시클로펜틸옥시-프로피온산 시클로펜틸 에스테르 0.255 g (17%)을 수득하였다. R_f = 0.67 (1:1 헥산:아세톤). ¹H NMR.

단계 B

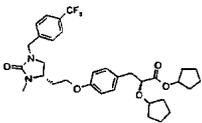
2-시클로펜틸옥시-3-(4-히드록시-페닐)-프로피온산 시클로펜틸 에스테르



EtOAc (70 ml) 중의 3-(4-벤질옥시-페닐)-2-시클로펜틸옥시-프로피온산 시클로펜틸 에스테르 (0.137 g, 0.335 mmol) 및 10% Pd/C (0.14 g)의 혼합물을 N₂에 이어서 H₂로 퍼지한 후에, 실온의 H₂ 기구 분위기 하에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되자마자, MgSO₄를 첨가하고, 혼합물을 하이플로를 통해 여과하였다. 용매를 진공에서 제거하여 2-시클로펜틸옥시-3-(4-히드록시-페닐)-프로피온산 시클로펜틸 에스테르 0.090 g (84%)을 수득하였다. ¹H NMR. MS (ES⁻) C₁₉H₂₅O₄에 대한 계산치 (M-1) 317. 실측치 m/z 317 (100%).

단계 C

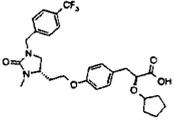
2-시클로펜틸옥시-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산 시클로펜틸 에스테르



DMF (10 ml) 중의 2-시클로펜틸옥시-3-(4-히드록시-페닐)-프로피온산 시클로펜틸 에스테르(0.090 g, 0.283 mmol), 톨루엔-4-술폰산 2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르 (0.140 g, 0.307 mmol) 및 Cs₂CO₃ (0.138 g, 0.423 mmol)의 혼합물을 N₂ 하에서 65 °C로 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 1 N HCl (10 ml)로 켄칭하고, Et₂O 및 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 3:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-시클로펜틸옥시-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산 시클로펜틸 에스테르 0.108 g (64%)을 수득하였다. ¹H NMR. MS (ES⁺) C₃₃H₄₂N₂O₅F₃에 대한 계산치 (M+ 1) 603. 실측치 m/z 603 (100%).

단계 D

2-시클로펜틸옥시-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산

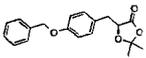


에탄올 (10 ml) 중의 2-시클로헥실옥시-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산 시클로헥실 에스테르 (0.108 g, 0.179 mmol)의 용액을 5 N NaOH 수용액 (1 ml)으로 처리하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 1 N HCl 수용액 (10 ml)으로 산성화시키고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조질의 산 0.106 g을 키랄 HPLC (20×250 mm 키랄팩 AD, 3:2 헵탄:IPA 및 0.1% 트리플루오로아세트산 이동상, 14 ml/분, 225 nm)로 정제하여 100% 2-시클로헥실옥시-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산 0.080 g (83%)을 수득하였다. ¹H NMR. HRMS (ES⁺) m/z C₂₈H₃₄N₂O₅F₃에 대한 정확한 질량의 계산치 (M+1) 535.2420. 실측치 m/z 535.2408.

실시에 194

단계 A

5-(4-벤질옥시-벤질)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-온



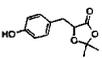
CHCl₃ (80 ml) 중의 3-(4-벤질옥시-페닐)-2-히드록시-프로피온산 (2.0 g, 7.34 mmol), 2,2-디메톡시프로판 (18.63 g, 179 mmol) 및 피리디늄 p-톨루엔 술포네이트 (0.92 g, 3.66 mmol)의 혼합물을 N₂ 하에서 40분 동안 환류가열하였다. 반응물을 냉각시키고, CH₂Cl₂ 및 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 10:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 5-(4-벤질옥시-벤질)-2,2-디메틸-[1,3] 디옥솔란-4-온 2.01 g (88%)을 수득하였다. R_f = 0.53 (1:1 헥산:아세톤).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.35 (m, 4H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.16 (d, 2H, J = 8.80 Hz), 6.91 (d, 2H, J = 8.80 Hz), 5.04 (s, 2H), 4.61 (dd, 1H, J = 6.36 Hz, J = 4.40 Hz), 3.13 (dd, 1H, J = 14.67 Hz, J = 4.40 Hz), 2.99 (dd, 1H, J = 14.67 Hz, J = 4.40 Hz), 1.50 (s, 3H), 1.36 (s, 3H);

MS (ES⁺) C₁₉H₂₀O₄에 대한 계산치 (M+NH₄) 330. 실측치 m/z 330 (100%).

단계 B

5-(4-히드록시-벤질)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-온



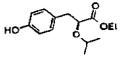
EtOAc (40 ml) 중의 5-(4-벤질옥시-벤질)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-온 (1.0 g, 3.20 mmol) 및 10% Pd/C (0.75 g)의 혼합물을 N₂에 이어서 H₂로 퍼지한 후에, 실온의 H₂ 기구 분위기 하에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되자마자, Na₂SO₄를 첨가하고, 혼합물을 하이플로를 통해 여과하였다. 용매를 진공에서 제거하여 5-(4-히드록시-벤질)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-온 0.747 g (100%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (d, 2H, J = 8.31 Hz), 6.76 (d, 2H, J = 8.31 Hz), 4.92 (bs, 1H), 4.61 (dd, 1H, J = 6.36 Hz, J = 4.40 Hz), 3.11 (dd, 1H, J = 14.67 Hz, J = 4.40 Hz), 2.98 (dd, 1H, J = 14.67 Hz, J = 4.40 Hz), 1.50 (s, 3H), 1.36 (s, 3H);

MS (ES⁻) C₁₂H₁₃O₄에 대한 계산치 (M-1) 221. 실측치 m/z 221 (100%).

단계 C

3-(4-히드록시-페닐)-2-이소프로폭시-프로피온산 에틸 에스테르



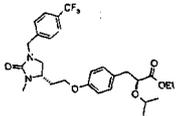
0 °C의 건조 CH₂Cl₂ (10 ml) 중의 5-(4-히드록시-벤질)-2,2-디메틸-[1,3] 디옥솔란-4-온 (0.20 g, 0.900 mmol) 및 트리에틸실란 (1.05 g, 9.0 mmol)의 용액을 N₂ 하에서 CH₂Cl₂ 중의 1 M TiCl₄ 용액 (0.90 ml, 0.900 mmol)으로 적가처리하였다. 생성된 적색 슬러리를 0 °C에서 15분 동안 교반한 후에, 45분 동안 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조질의 산 0.320 g을 그대로 사용하였다. 오일을 EtOH (25 ml) 중에 용해시키고, 진한 H₂SO₄ (1 ml)로 처리한 후에, N₂ 하의 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 오일을 EtOAc로 추출하고, 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 5:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-(4-히드록시-페닐)-2-이소프로폭시-프로피온산 에틸 에스테르 0.158 g (70%)을 수득하였다. R_f = 0.48 (1:1 헥산:아세톤).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (d, 2H, J = 8.80 Hz), 6.73 (d, 2H, J = 8.31 Hz), 4.79 (bs, 1H) 4.20-4.12 (m, 2H), 3.99 (dd, 1H, J = 8.31 Hz, J = 4.89 Hz), 3.49 (hp, 1H, J = 5.87 Hz), 2.95-2.83 (m, 2H), 1.23 (t, 3H, J = 6.85 Hz), 1.14 (d, 3H, J = 6.36 Hz), 0.97 (d, 3H, J = 6.36 Hz);

MS (ES⁻) C₁₄H₁₉O₄에 대한 계산치 (M-1) 251. 실측치 m/z 251 (100%). 키랄 HPLC 분석에서 97.6% ee (키랄셀 (Chiralcel) OJ, 4.6 × 250 mm, 90/10 헵탄/IPA 용리액, 1 ml/분, 266 nm).

단계 D

3-(4-{2-[1-(4-히드록시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-이소프로폭시-프로피온산 에틸 에스테르



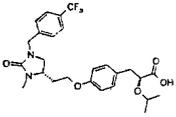
DMF (6 ml) 중의 3-(4-히드록시-페닐)-2-이소프로폭시-프로피온산 에틸 에스테르 (0.034 g, 0.134 mmol), 톨루엔-4-술폰산 2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르 (0.068 g, 0.149 mmol) 및 Cs₂CO₃ (0.066 g, 0.202 mmol)의 혼합물을 N₂ 하에서 65 °C로 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 1 N HCl (10 ml)로 켄칭하고, Et₂O 및 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 4:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-(4-{2-[1-(4-히드록시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-이소프로폭시-프로피온산 에틸 에스테르 0.048 g (67%)을 수득하였다. R_f = 0.36 (1:1 헥산:아세톤).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) □ 7.56 (d, 2H, J = 8.07 Hz), 7.36 (d, 2H, J = 8.07 Hz), 7.13 (d, 2H, J = 8.80 Hz), 6.72 (d, 2H, J = 8.80 Hz), 4.47, 4.36 (AB_q, 2H, J = 15.16 Hz), 4.20-4.12 (m, 2H), 4.00-3.94 (m, 3H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.48 (hp, 1H, J = 5.87 Hz), 3.37 (t, 1H, J = 8.80 Hz), 2.98 (t, 1H, J = 8.80 Hz), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.27-2.23 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.23 (t, 3H, J = 6.85 Hz), 1.14 (d, 3H, J = 5.87 Hz), 0.97 (d, 3H, J = 5.87 Hz).

MS (ES⁺) C₂₈H₃₆N₂O₅F₃에 대한 계산치 (M+1) 537. 실측치 m/z 537 (100%).

단계 E

3-(4-{2-[1-(4-히드록시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-이소프로폭시-프로피온산



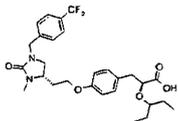
에탄올 (8 ml) 중의 3-(4-{2-[1-(4-히드록시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-이소프로폭시-프로피온산 에틸 에스테르 (0.048 g, 0.089 mmol)의 용액을 5 N NaOH 수용액 (1.5 ml)으로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 1 N HCl 수용액 (15 ml)으로 산성화시키고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 진공에서 제거하여 3-(4-{2-[1-(4-히드록시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-이소프로폭시-프로피온산 0.038 g (84%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, 2H, J = 8.07 Hz), 7.30 (d, 2H, J = 8.07 Hz), 7.06 (d, 2H, J = 8.31 Hz), 6.66 (d, 2H, J = 8.31 Hz), 4.40, 4.31 (AB_q, 2H, J = 15.65 Hz), 4.03-4.01 (m, 1H), 3.90 (t, 2H, J = 5.87 Hz), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.48 (hp, 1H, J = 5.87 Hz), 3.31 (t, 1H, J = 8.80 Hz), 3.12-2.96 (m, 1H), 2.95 (t, 1H, J = 8.80 Hz), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.27-2.23 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.14 (d, 3H, J = 5.87 Hz), 0.97 (d, 3H, J = 5.87 Hz).

HRMS (ES⁺) m/z C₂₆H₃₂N₂O₅F₃에 대한 정확한 질량의 계산치 (M+ 1) 509.2274. 실측치 m/z 509.2263.

실시예 195

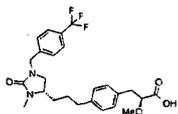
2-(1-에틸-프로폭시)-3-(4-{2-[1-(4-히드록시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산



본원의 절차를 사용하여 2-(1-에틸-프로폭시)-3-(4-{2-[1-(4-히드록시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산을 제조하였다. ¹H NMR. MS (ES⁺) m/z C₂₈H₃₅N₂O₅F₃에 대한 계산치 (M+ 1) 537. 실측치 m/z 537.

실시예 196

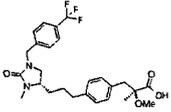
2-메톡시-3-(4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페닐)-프로피온산



본원의 절차를 사용하여 2-메톡시-3-(4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페닐)-프로피온산을 제조하였다. ¹H NMR. HRMS (ES⁺) m/z C₂₅H₃₀N₂O₄F₃에 대한 정확한 질량의 계산치 (M+ 1) 479.2158. 실측치 m/z 479.2171.

실시예 197

2-메톡시-2-메틸-3-(4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페닐)-프로피온산

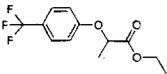


본원의 절차를 사용하여 2-메톡시-2-메틸-3-(4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페닐)-프로피온산을 제조하였다. ¹H NMR. HRMS (ES⁺) m/z C₂₆H₃₂N₂O₄F₃에 대한 정확한 질량의 계산치 (M+1) 493.2314. 실측치 m/z 493.2321.

실시에 198

단계 A

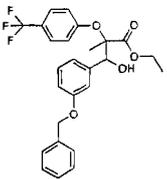
2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로피온산 에틸 에스테르



DMF (450 ml) 중의 트리플루오로메틸-p-크레솔 (9.74 g, 60.1 mmol), 에틸 2-브로모프로피오네이트 (10.9 g, 60.1 mmol) 및 Cs₂CO₃ (39.15 g, 120 mmol)의 혼합물을 N₂ 하에서 90 °C로 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, Et₂O로 고체를 세정하면서 여과하였다. 여액을 1 N HCl (200 ml) 및 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물 19.03 g을 6:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로피온산 에틸 에스테르 13.96 g (89%)을 수득하였다. R_f = 0.63 (1:1 헥산:아세톤). ¹H NMR.

단계 B

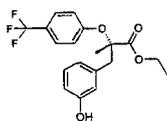
3-(3-벤질옥시-페닐)-3-히드록시-2-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로피온산 에틸 에스테르



-78 °C THF (80 ml) 중의 2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로피온산 에틸 에스테르 (10.0 g, 38.1 mmol)의 용액을 도관을 통해 -78 °C의 THF (80 ml) 중의 1.5 M LDA-THF 복합체 용액 (45.8 ml, 68.7 mmol)으로 옮겼다. 생성된 혼합물을 -78 °C에서 5분 동안 교반한 후에, 3-벤질옥시벤즈알데히드 (7.3 g, 34.4 mmol)를 한번에 첨가하고, 반응 혼합물을 -78 °C에서 5분 동안 교반한 후에, -78 °C의 아세트산의 THF 용액 (6.82 g, 113.5 mmol)으로 쉐킷하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액으로 희석하고, Et₂O로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물 19.84 g을 8:1에 이어서 4:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 부분입체 이성질체의 혼합물로서 3-(3-벤질옥시-페닐)-3-히드록시-2-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로피온산 에틸 에스테르 7.88 g (44%)을 수득하였다. R_f = 0.55 (1:1 헥산:아세톤). ¹H NMR.

단계 C

3-(3-히드록시-페닐)-2-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로피온산 에틸 에스테르

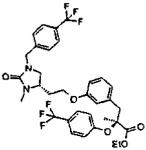


트리플루오로아세트산 무수물 (6.99 g, 33.3 mmol)을 0 °C의 CH₂Cl₂ (150 ml) 중의 3-(3-벤질옥시-페닐)-3-히드록시-2-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로피온산 에틸 에스테르 (7.88 g, 16.6 mmol) 및 피리딘 (13.10 g, 0.166 mol)의 용액에 적가하였다. 반응 용액을 실온으로 가온하고, N₂ 하에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 1 N HCl 수용액 (각각 175 ml)으로 세척하고, 유기층을 건조시켰다 (MgSO₄). 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조질의 3-(3-벤질옥시-페닐)-2-메틸-3-(2,2,2-트리플루오로-아세톡시)-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로피온산 에틸 에스테르 9.03 g (95%)을 즉시 다음 단계에 사용하였다.

3-(3-벤질옥시-페닐)-2-메틸-3-(2,2,2-트리플루오로-아세톡시)-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로피온산 에틸 에스테르 (9.03 g, 15.8 mmol)를 에틸 아세테이트 (200 ml) 중에서 10% Pd/C (9.0 g)와 배합하였다. 혼합물을 N₂에 이어서 H₂로 퍼지한 후에, 실온의 H₂ 기구 하에서 대략 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 하이플로를 통해 여과하여 촉매를 제거하고, 생성된 여액을 건조시켰다 (MgSO₄). 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 3:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-(3-히드록시-페닐)-2-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로피온산 에틸 에스테르 1.96 g (32%)을 수득하였다. 라세미체인 페놀을 제조 키랄 HPLC (키랄셀 OD, 5 × 37 cm, 95:5 헵탄:IPA 이동상, 150 ml/분, 285 nm, GK8-A015150-031)로 정제하였다. R_f = 0.32 (1:1 헥산:아세톤). ¹H NMR. MS (ES⁻) C₁₉H₁₈O₄F₃에 대한 계산치 (M-1) 367. 실측치 m/z 367 (100%).

단계 D

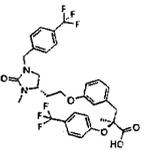
2-메틸-3-(3-(2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-페닐)-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로피온산 에틸 에스테르



DMF (8 ml) 중의 3-(3-히드록시-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르 (0.100 g, 0.271 mmol), 톨루엔-4-술폰산 2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에틸 에스테르 (0.136 g, 0.298 mmol) 및 Cs₂CO₃ (0.133 g, 0.408 mmol)의 혼합물을 65 °C N₂ 하에서 17시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 1 N HCl (10 ml)로 켄칭하고, Et₂O 및 물로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공에서 제거하여 얻은 조생성물을 4:1 헥산:아세톤을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-3-(3-(2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-페닐)-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로피온산 에틸 에스테르 0.113 g (64%)을 수득하였다. ¹H NMR. MS (ES⁺) C₃₃H₃₅N₂O₅F₆에 대한 계산치 (M+ 1) 653. 실측치 m/z 653 (100%).

단계 E

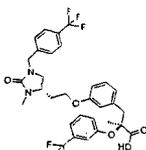
2-메틸-3-(3-(2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-페닐)-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로피온산



에탄올 (12 ml) 중의 2-메틸-3-(3-(2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-페닐)-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로피온산 에틸 에스테르 (0.113 g, 0.173 mmol)의 용액을 5 N NaOH 수용액 (2 ml)으로 처리하고, 1시간 동안 환류가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 1 N HCl 수용액 (15 ml)으로 산성화시키고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 진공에서 제거하여 2-메틸-3-(3-(2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-페닐)-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로피온산 0.108 g (100%)을 수득하였다. ¹H NMR. HRMS (ES⁺) m/z C₃₁H₃₁N₂O₅F₆에 대한 정확한 질량의 계산치 (M+ 1) 625.2137. 실측치 m/z 625.2134.

실시예 199

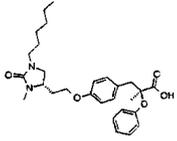
2-메틸-3-(3-(2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시)-페닐)-2-(3-트리플루오로메틸-페녹시)-프로피온산



본원의 절차를 사용하여, 2-메틸-3-(3-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-(3-트리플루오로메틸페녹시)-프로피온산을 제조하였다. $^1\text{H NMR}$. HRMS (ES^+) m/z $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_6$ 에 대한 정확한 질량의 계산치 ($M+1$) 625.2137. 실측치 m/z 625.2128.

실시예 200

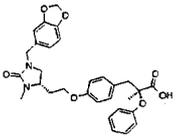
3-{4-[2-(1-헥실-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-메틸-2-페녹시-프로피온산



본원의 절차를 사용하여, 3-{4-[2-(1-헥실-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-메틸-2-페녹시-프로피온산을 제조하였다. $^1\text{H NMR}$. HRMS (ES^+) $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 정확한 질량의 계산치 ($M+1$) 483.2859. 실측치 m/z 483.2882.

실시예 201

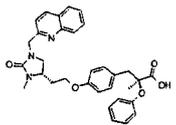
3-{4-[2-(1-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-메틸-2-페녹시-프로피온산



본원의 절차를 사용하여, 3-{4-[2-(1-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-메틸-2-페녹시-프로피온산을 제조하였다. $^1\text{H NMR}$. HRMS (ES^+) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_7$ 에 대한 정확한 질량의 계산치 ($M+1$) 533.2288. 실측치 m/z 533.2305.

실시예 202

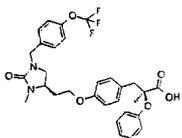
2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-1-퀴놀린-2-일메틸-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-페녹시-프로피온산



본원의 절차를 사용하여, 2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-2-옥소-1-퀴놀린-2-일메틸-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-페녹시-프로피온산을 제조하였다. $^1\text{H NMR}$. HRMS (ES^+) m/z $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5$ 에 대한 정확한 질량의 계산치 ($M+1$) 540.2498. 실측치 m/z 540.2523.

실시예 203

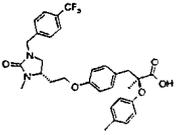
2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메톡시-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산



본원의 절차를 사용하여, 2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메톡시-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산 에틸 에스테르를 제조하였다. $^1\text{H NMR}$. MS (ES^+) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{F}_3$ 에 대한 계산치 ($M+1$) 573. 실측치 m/z 573.

실시예 204

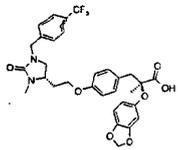
2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-p-톨릴옥시-프로피온산



본원의 절차를 사용하여, 2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-p-톨릴옥시-프로피온산을 제조하였다. ¹H NMR. HRMS (ES⁺) m/z C₃₁H₃₄N₂O₅F₃에 대한 정확한 질량의 계산치 (M+ 1) 571.2420. 실측치 m/z 571.2423.

실시예 205

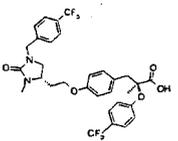
2-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산



본원의 절차를 사용하여, 2-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}페닐)-프로피온산을 제조하였다. ¹H NMR. HRMS (ES⁺) m/z C₃₁H₃₂N₂O₇F₃에 대한 정확한 질량의 계산치 (M+ 1) 601.2162. 실측치 m/z 601.2180.

실시예 206

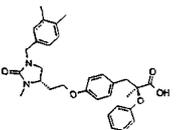
3-(4-{2-[1-(4-히드록시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로피온산



본원의 절차를 사용하여, 3-(4-{2-[1-(4-히드록시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로피온산을 제조하였다. ¹H NMR. HRMS (ES⁺) m/z C₃₁H₃₁N₂O₅F₆에 대한 정확한 질량의 계산치 (M+ 1) 625.2137. 실측치 m/z 625.2144.

실시예 207

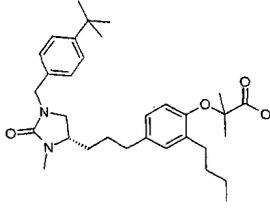
3-(4-{2-[1-(3,4-디메틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산



본원의 절차를 사용하여, 3-(4-{2-[1-(3,4-디메틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산을 제조하였다. ¹H NMR. HRMS (ES⁺) m/z C₃₁H₃₇N₂O₅에 대한 정확한 질량의 계산치 (M+ 1) 517.2702. 실측치 m/z 517.2704.

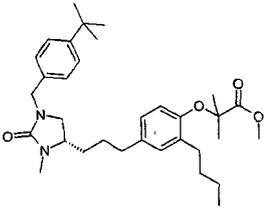
실시예 208

2-(2-부틸-4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산



단계 A

2-(2-부틸-4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르



2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-요오도-페녹시)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르 (0.121 g, 0.200 mmol) 및 n-부틸 보론산 (0.061, 0.600 mmol)을 사용하여 무색 오일로서 표제의 화합물 (0.046 g, 45%)을 제조하였다. MS [EI+] 537 (M+ H)⁺.

단계 B

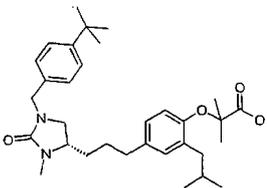
2-(2-부틸-4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산

2-(2-부틸-4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르 (0.043 g, 0.080 mmol)를 사용하여 무색 오일로서 표제의 화합물 (0.033 g, 81%)을 제조하였다.

질량 [EI+] 523 (M+H)⁺, [EI-] 521 (M-H)⁻.

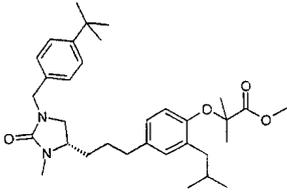
실시예 209

2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-이소부틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산



단계 A

2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-이소부틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르



2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-요오도-페녹시)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르 (0.121 g, 0.200 mmol) 및 이소부틸 보론산 (0.061, 0.600 mmol)을 사용하여 무색 오일로서 표제의 화합물 (0.089 g, 83%)을 제조하였다. MS [EI+] 537 (M+H)⁺.

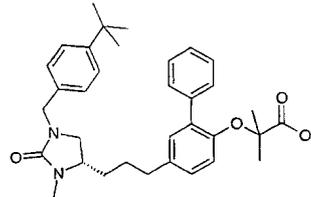
단계 B

2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-이소부틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산

2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-이소부틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르 (0.088 g, 0.164 mmol)를 사용하여 무색 오일로서 표제의 화합물 (0.0747 g, 87%)을 제조하였다. MS [EI+] 523 (M+H)⁺, [EI-] 521 (M-H)⁻.

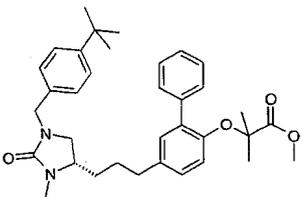
실시예 210

2-(5-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-비페닐-2-일옥시)-2-메틸-프로피온산



단계 A

2-(5-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-비페닐-2-일옥시)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르



2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-요오도-페녹시)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르 (0.121 g, 0.200 mmol) 및 페닐 보론산 (0.073, 0.600 mmol)을 사용하여 무색 오일로서 표제의 화합물 (0.103 g, 93%)을 제조하였다. MS [EI+] 557 (M+H)⁺.

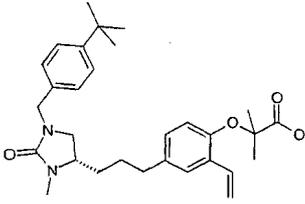
단계 B

2-(5-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-비페닐-2-일옥시)-2-메틸-프로피온산

2-(5-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-비페닐-2-일옥시)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르 (0.103 g, 0.185 mmol)를 사용하여 무색 오일로서 표제의 화합물 (0.0967 g, 97%)을 제조하였다. MS [EI+] 543 (M+H)⁺, [EI-] 541 (M-H)⁻.

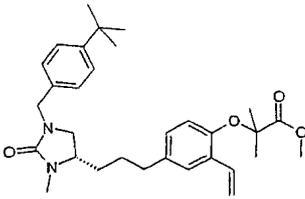
실시예 211

2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-비닐-페녹시)-2-메틸-프로피온산



단계 A

2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-비닐-페녹시)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르



2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-요오도-페녹시)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르 (0.264 g, 0.435 mmol) 및 트리부틸(비닐)주석 (0.207 g, 0.652 mmol)을 톨루엔 (4.0 ml) 중에서 혼합하였다. 질소로 15분 동안 버블링한 후에, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (0.050 g, 0.043 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80 °C에서 밤새 가열하였다. 용매를 회전증발기 상에서 제거하고, 조생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 0 내지 30% 헥산 중의 아세톤 구배 용출)로 정제하여 무색 오일 (0.158 g, 71%)을 수득하였다. MS [EI+] 507 (M+H)⁺.

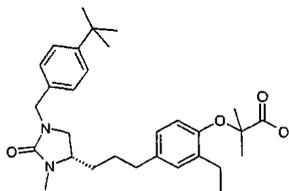
단계 B

2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-비닐-페녹시)-2-메틸-프로피온산

2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-비닐-페녹시)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르 (0.048 g, 0.094 mmol)를 사용하여 오일로서 표제의 화합물 (0.0445 g, 95%)을 제조하였다. MS [EI+] 493 (M+H)⁺, [EI-] 491 (M-H)⁻.

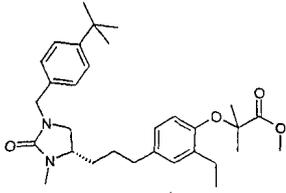
실시예 212

2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-에틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산



단계 A

2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-에틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르



2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-에틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르 (0.110 g, 0.217 mmol)를 무수 에탄올 (4 ml) 중에 용해시켰다. 용액을 N₂로 15분 동안 퍼지한 후에, 10% Pd/C (0.040 g)을 첨가하였다. 실온의 수소 기구 하에서 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하여 제거하고, 용매를 회전증발기 상에서 제거하여 무색 오일 (0.110 g, 100%)을 수득하였다. MS [EI+] 509 (M+ H)⁺.

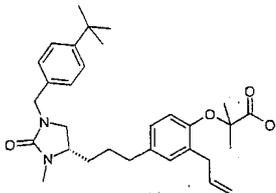
단계 B

2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-에틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산

2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-에틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르 (0.110 g, 0.216 mmol)를 사용하여 오일로서 표제의 화합물 (0.0905 g, 85%)을 제조하였다. MS [EI+] 495 (M+ H)⁺, [EI-] 493 (M- H)⁻.

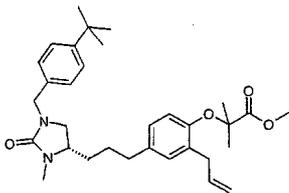
실시예 213

2-(2-알릴-4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산



단계 A

2-(2-알릴-4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르



2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-요오도-페녹시)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르 (0.200 g, 0.330 mmol) 및 알릴 트리부틸주석 (0.218, 0.659 mmol)을 사용하여 무색 오일로서 표제의 화합물 (0.102 g, 59%)을 제조하였다. MS [EI+] 521 (M+ H)⁺.

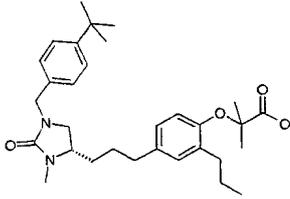
단계 B

2-(2-알릴-4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산

2-(2-알릴-4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르 (0.040 g, 0.076 mmol)를 사용하여 무색 오일로서 표제의 화합물 (0.027 g, 69%)을 제조하였다. MS [EI+] 507 (M+ H)⁺, [EI-] 508 (M- H)⁻.

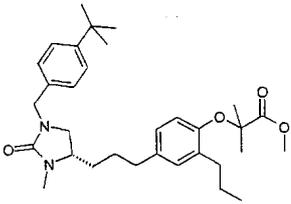
실시예 214

2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-프로필-페녹시)-2-메틸-프로피온산



단계 A

2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-프로필-페녹시)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르



2-(2-알릴-4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르 (0.060 g, 0.115 mmol)를 무수 에탄올 (10 ml) 중에 용해시켰다. 용액을 N₂로 15분 동안 퍼지한 후에, 10% Pd/C (0.030 g)를 첨가하였다. 반응물을 실온의 수소 기구 하에서 2시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하여 제거하고, 용매를 회전증발기 상에서 제거하여 무색 오일 (0.053 g, 88%)을 수득하였다. MS [EI+] 523 (M+H)⁺.

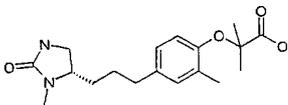
단계 B

2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-프로필-페녹시)-2-메틸-프로피온산

2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-프로필-페녹시)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르 (0.052 g, 0.100 mmol)를 사용하여, 오일로서 표제의 화합물 (0.050 g, 100%)을 제조하였다. MS [EI+] 509 (M+H)⁺, [EI-] 507 (M-H)⁻.

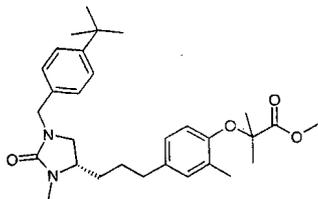
실시예 215

2-메틸-2-{2-메틸-4-[3-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-페녹시}-프로피온산



단계 A

2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르

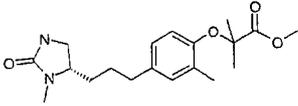


메탄올 (10 ml) 중의 2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산 (0.610 g, 1.27 mmol)의 용액에 진한 황산 15 방울을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반

하였다. 용매를 증발시킨 후에, 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 ml)와 물 (50 ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 포화 중탄산 나트륨 (50 ml)으로 세척한 후에, 염수 (3 × 50 ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 오일 (0.624 g, 99%)을 제조하였다. MS [EI+] 495 (M+ H)⁺.

단계 B

2-메틸-2-{2-메틸-4-[3-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-페녹시}-프로피온산 메틸 에스테르



2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르 (0.620 g, 1.25 mmol)를 EtOAc (50 ml 중의 20% HOAc 중에 용해시켰다. 용액을 N₂로 15분 동안 퍼지한 후에, 10% Pd/C (0.600 g)를 첨가하였다. 반응물을 실온의 수소 기구 하에서 밤새 교반하였다. 촉매를 여과하여 제거하고, 용매를 회전증발기 상에서 제거하여 무색 오일 (0.337 g, 77%)을 수득하였다. MS [EI+] 349 (M+ H)⁺.

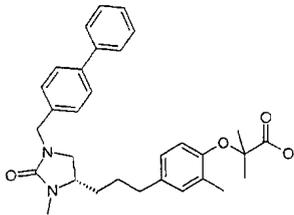
단계 C

2-메틸-2-{2-메틸-4-[3-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-페녹시}-프로피온산

2-메틸-2-{2-메틸-4-[3-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-페녹시}-프로피온산 메틸 에스테르 (0.112 g, 0.322 mmol)를 사용하여 오일로서 표제의 화합물 (0.054 g, 50%)을 제조하였다. MS [EI+] 335 (M+ H)⁺, [EI-] 333 (M- H)⁻.

실시예 216

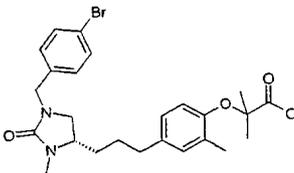
2-(4-[3-(1-비페닐-4-일메틸-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산



2-메틸-2-{2-메틸-4-[3-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-페녹시}-프로피온산 메틸 에스테르 (0.112 g, 0.322 mmol) 및 4-페닐 벤질 클로라이드 (0.078 g, 0.186 mmol)를 사용하여 오일로서 표제의 화합물 (0.054 g, 34%)을 제조하였다. MS [EI+] 501 (M+ H)⁺, [EI-] 499 (M- H)⁻.

실시예 217

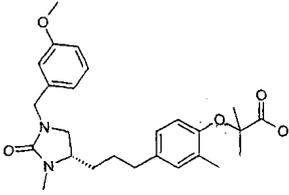
2-(4-[3-[1-(4-브로모-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필]-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산



2-메틸-2-{2-메틸-4-[3-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-페녹시}-프로피온산 메틸 에스테르 (0.100 g, 0.287 mmol) 및 4-브로모 벤질 브로마이드 (0.108 g, 0.431 mmol)를 사용하여 오일 (0.058 g, 40%)로서 표제의 화합물을 제조하였다. MS [EI+] 503, 505 (M+ H)⁺, [EI-] 501, 503 (M- H)⁻.

실시예 218

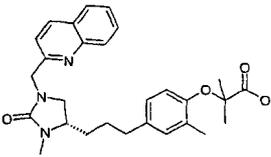
2-(4-[3-[1-(3-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필]-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산



2-메틸-2-(2-메틸-4-[3-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-페녹시)-프로피온산 메틸 에스테르 (0.100 g, 0.287 mmol) 및 3-메톡실 벤질 브로마이드 (0.087 g, 0.431 mmol)를 사용하여 오일로서 표제의 화합물 (0.042 g, 32%)을 제조하였다. MS [EI+] 455 (M+H)⁺, [EI-] 453 (M-H)⁻.

실시예 219

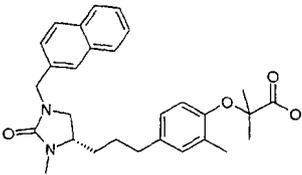
2-메틸-2-(2-메틸-4-[3-(3-메틸-2-옥소-1-퀴놀린-2-일메틸-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-페녹시)-프로피온산



2-메틸-2-(2-메틸-4-[3-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-페녹시)-프로피온산 메틸 에스테르 (0.100 g, 0.287 mmol) 및 2-클로로메틸-퀴놀린 (0.092 g, 0.431 mmol)을 사용하여 오일로서 표제의 화합물 (0.023 g, 17%)을 제조하였다. MS [EI+] 476 (M+H)⁺, [EI-] 474 (M-H)⁻.

실시예 220

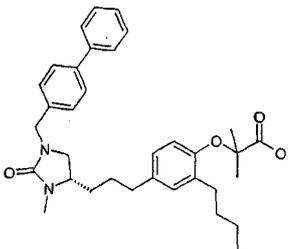
2-메틸-2-(2-메틸-4-[3-(3-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-페녹시)-프로피온산



2-메틸-2-(2-메틸-4-[3-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-페녹시)프로피온산 메틸 에스테르 (0.100 g, 0.287 mmol) 및 2-브로모메틸-나프탈렌 (0.095 g, 0.431 mmol)을 사용하여 오일로서 표제의 화합물 (0.080 g, 59%)을 제조하였다. MS [EI+] 476 (M+H)⁺, [EI-] 474 (M-H)⁻.

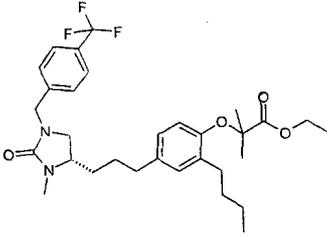
실시예 221

2-(4-[3-(1-비페닐-4-일메틸-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-2-부틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산



단계 A

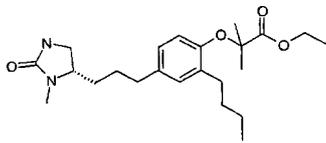
2-(2-부틸-4-[3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필]-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르



4-[3-(3-부틸-4-히드록시-페닐)-프로필]-3-메틸-1-(4-트리플루오로메틸벤질)-이미다졸리딘-2-온 (0.210 g, 0.468 mmol)을 사용하여 오일로서 표제의 화합물 (0.258 g, 98%)을 제조하였다. MS [EI+] 563 (M+H)⁺.

단계 B

2-(2-부틸-4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르



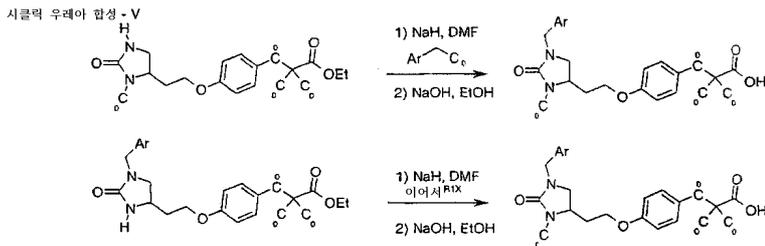
2-(2-부틸-4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (0.215 g, 0.382 mmol)를 사용하여 오일로서 표제의 화합물 (0.049 g, 32%)을 제조하였다. MS [EI+] 405 (M+H)⁺.

단계 C

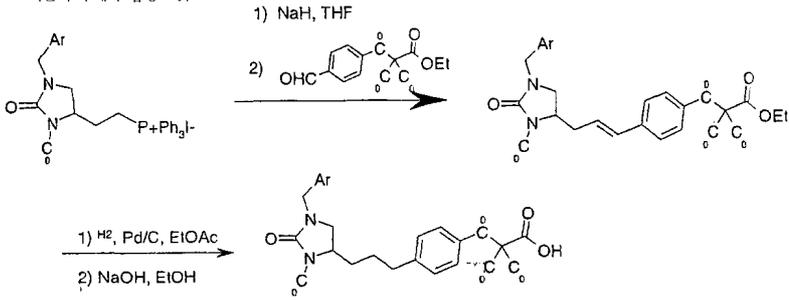
2-(4-[3-(1-비페닐-4-일메틸-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-2-부틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산

2-(2-부틸-4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (0.049 g, 0.120 mmol) 및 4-페닐 벤질 브로마이드 (0.029 g, 0.144 mmol)를 사용하여 오일로서 표제의 화합물 (0.042 g, 65%)을 제조하였다. MS [EI+] 543 (M+H)⁺, [EI-] 541 (M-H)⁻.

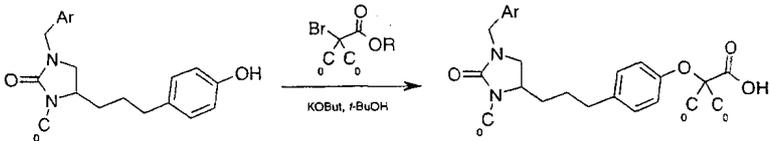
본 발명의 특정 화합물은 하기 반응식에 예시된 방법을 사용하여 제조될 수 있다:



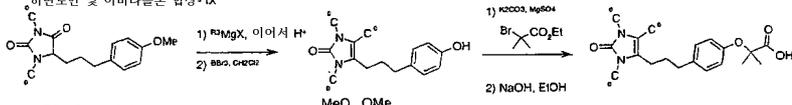
시클릭 우레아 합성 - VI



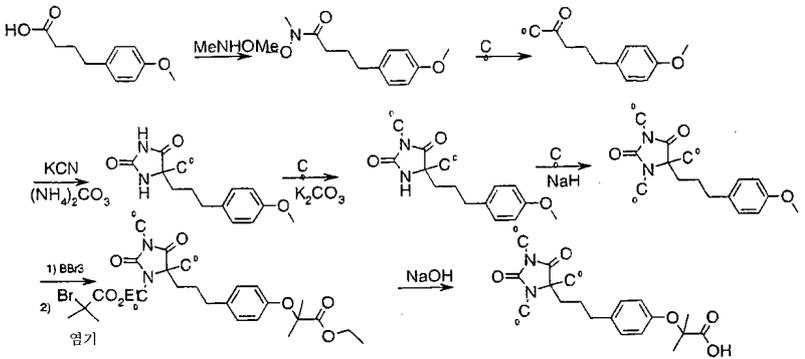
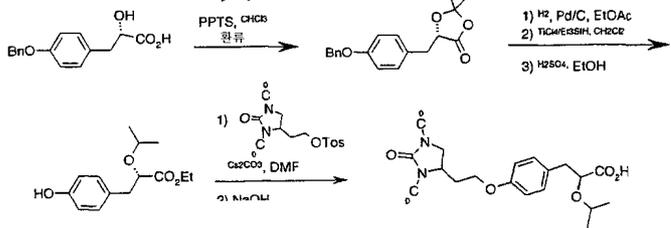
시클릭 우레아 합성 - VII

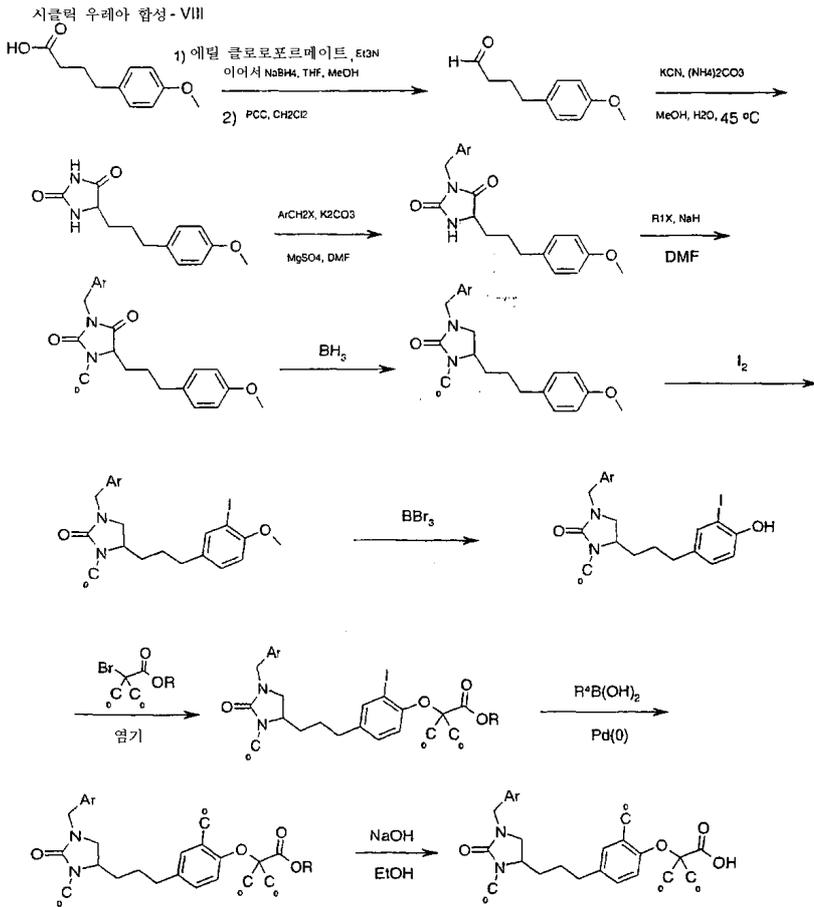


리난토인 및 이미다졸론 합성 - IX



시클릭 우레아 합성 - X





생물학적 분석

결합 및 공형질감염 연구

PPAR γ 및 PPAR α 수용체를 조절하는 화합물의 시험관내 효능을 하기 절차에 따라 측정하였다. SPA 기술을 사용하여 PPAR 수용체의 DNA-의존성 결합 (ABCD 결합)을 실시하였다. 본 발명의 화합물의 치환 곡선 및 IC₅₀ 값을 산출하기 위해 방사리간드로서 삼중수소-표지된 PPAR γ 및 PPAR α 아고니스트를 사용하였다. 공형질감염분석을 CV-1 세포에서 실시하였다. 리포터 플라스미드는 아실CoA 옥시다제 (AOX) PPRE 및 TK 프로모터 상류의 루시페라제 리포터 cDNA를 함유했다. 적절한 PPAR 및 RXR α 를 CV-1 세포의 내인성 PPAR γ 에 의한 간섭이 문제였다. 이러한 간섭을 배제하기 위하여, GAL4 키메라 시스템을 사용하고, 형질감염시킨 PPAR의 DNA 결합 도메인을 GAL4로 대체하고, GAL4 반응 인자를 AOX PPRE 대신에 이용하였다. PPAR α 아고니스트 및 PPAR γ 아고니스트 기준 분자에 대한 공형질감염 효능을 측정하였다. 농도-반응 곡선, 또는 몇몇의 경우 아고니스트의 단일한 최고 농도 (10 μ M)를 컴퓨터로 핏팅하여 효능을 측정하였다. PPAR 이외의 수용체에 대한 결합 또는 공형질감염 연구는 그 특정한 수용체의 적절한 리간드, 수용체, 수용체 구성체 등을 사용하여 유사한 분석을 실시하였다.

이러한 연구를 실시하여 다양한 핵 전사 인자, 특히 huPPAR α ("hu"는 "인간"을 의미함) 및 huPPAR γ 와 결합하고(거나) 이것들을 활성화시키는 본 발명의 화합물의 능력을 평가하였다. 이러한 연구는 본 발명의 화합물의 효능 및 선택성에 관한 시험관내 데이터를 제공하였다. 또한, 본 발명의 화합물에 대한 결합 및 공형질감염 데이터를 huPPAR α 또는 huPPAR γ 에 작용하는 시판 화합물에 대한 상응하는 데이터와 비교하였다.

본 발명의 대표적인 화합물에 대한 결합 및 공형질감염 데이터를 결합을 측정하기 위해 상응하는 기준 데이터와 비교하였다.

본 발명의 화합물 및 PPAR 알파 수용체를 조절하는 데 유용한 본 발명의 화합물에 대해 측정된 결합 및 공형질감염 효능 값은 각각 ≤ 100 nM 및 $\geq 50\%$ 이었다. 코아고니스트 조절제를 원할 경우, 이 값들은 알파, 감마, 델타 또는 또다른 원하는 PPAR 수용체 아형에 대한 선택성과 균형을 이룰 수 있다.

HuapoAI 형질전환시킨 마우스의 중성지방 감소 및 HDL 콜레스테롤 상승의 평가

인간 apoAI 마우스의 HDL 및 중성지방 수치에 대한 본 발명의 화합물의 효과를 평가하는 연구를 실시하였다. 시험할 각각의 화합물에 대한 인간 apoAI로 형질전환시킨 생후 7 내지 8주된 수컷 마우스 (C57BL/6-tgn(apoai)1rub, 미국 마이애미주 바 하버 소재, 잭슨 레버토리 (Jackson Laboratory))를 각각 언제든지 이용할 수 있는 표준 먹이 (퓨리나

5001)와 물을 넣은 우리에서 2 주 동안 순응시켰다. 순응시킨 후, 마우스와 먹이의 무게를 재고, 체중으로 무작위로 시험군 (n = 5)으로 할당하였다. 마우스에 29 게이지, 1 - 1/2 인치의 구부러진 공급 바늘 (포퍼 앤드 선즈 (Popper & Sons))을 이용하여 8 일 동안 매일 경구 위관시켜 투여하였다. 대조군, 시험 화합물 및 양성 대조군 (페노피브린산, 100 mg/kg)을 위한 비히클은 1% 카르복시메틸셀룰로스 (w/v) 및 0.25% 트윈 (Tween) 80 (w/v)였다. 투여 부피를 0.2 ml로 하여 매일 오전 6시와 8시 사이에 모든 마우스에 투여하였다. 끝내기 전에, 동물 및 음식물의 무게를 재고, 체중 변화 및 음식물 소비를 계산하였다. 최종 투여 3 시간 후, CO₂로 마우스를 안락사시키고, 심장 천자를 통해 혈액을 채취하였다 (0.5 내지 1.0 ml). 사망시킨 후, 간, 심장 및 부고환의 지방 패드를 검사하고 칭량하였다. 혈액을 응고시키고, 혈청을 원심분리하여 혈액으로부터 분리해냈다.

상업적으로 제조된 시약 (예를 들어, 중성지방 및 콜레스테롤의 경우, 각각 시그마 (Sigma) #339-1000 및 로슈 (Roche) #450061로 입수가 가능함)를 사용하여 비색법으로 콜레스테롤 및 중성지방을 측정하였다. 절차는 알려진 작업 [McGowan M.W. et al., Clin Chem 29: 538-542, 1983; Allain C.C. et al., Clin Chem 20: 470-475, 1974]으로부터 변형된 것이었다. 중성지방 및 전체 콜레스테롤 각각에 대한 상업적으로 입수가 가능한 표준물, 상업적 품질의 대조군 혈장 및 시료를 200 μ l의 시약을 사용하여 2회 측정하였다. 추가의 시료 분취액을 200 μ l 물을 함유하는 웰에 첨가하여, 각각의 견본에 대한 블랭크를 제공하였다. 플레이트를 플레이트 진탕기에서 실온에서 인큐베이션하고, 전체 콜레스테롤 및 중성지방에 대한 흡광도를 각각 500 nm 및 540 nm에서 판독하였다. 양성 대조군에 대한 값은 항상 기대 범위 이내였고, 시료의 편차 계수는 10% 미만이었다. 실험으로부터 모든 시료들을 동시에 분석하여 실험내 변수를 최소화하였다.

혈청내 지단백질을 분리하고, 인라인 (inline) 탐지 시스템과 연결된 고속 단백질 지질 크로마토그래피 (FPLC)로 콜레스테롤을 정량하였다. 시료를 슈퍼로스 (Superose) 6 HR 크기 배제 컬럼 (아머삼 파마시아 바이오텍)에 넣고, 인산염 완충수-EDTA로 0.5 ml/분으로 용출시켰다. 콜레스테롤 시약 (로슈 다이아그노스틱스 Chol/HP 704036)을 T-연결관을 통해 컬럼 유출물과 0.16 ml/분으로 혼합하고, 37 °C 수조에 담겨진 15 m \times 0.5 mm 직경의 짜여진 튜브 반응기를 통과시켰다. 콜레스테롤의 존재하여 생성된 착색된 생성물을 505 nm에서 유류 중에서 모니터링하고, 모니터에서 아날로그 전압을 수집 및 분석용 디지털 신호로 전환시켰다. 콜레스테롤 농도의 변화에 사용하는 전압의 변화를 시간에 대하여 플롯팅하고, 초저밀도 지단백질 (VLDL), 저밀도 지단백질 (LDL) 및 고밀도 지단백질 (HDL)의 용출에 상응하는 곡선하면적을 퍼킨 엘머 터보크롬 (Perkin Elmer Turbochrome) 소프트웨어를 사용하여 계산하였다.

본 발명의 화합물을 투여한 마우스에서 혈청내 중성지방 수치를 비히클을 수용한 마우스와 비교함으로써, 중성지방을 저하시키는 데 특히 유용할 수 있는 화합물을 식별하였다. 일반적으로, 30 mg/kg 투여 후 중성지방이 대조군에 비하여 30% 이상 감소하면, 이는 그 화합물이 중성지방 수치를 저하시키는 데 특히 유용할 수 있음을 제시한다.

HDLc 수치의 증가에 특히 유용할 수 있는 본 발명의 화합물을 식별하기 위해, 본 발명의 화합물을 투여한 마우스와 비히클을 투여한 마우스의 HDLc 혈청 수치의 증가를 비교하였다. 일반적으로, 30 mg/kg 투여 후 HDLc 수치가 25% 이상 증가하였으면, 이는 본 발명의 화합물이 HDLc 수치를 증가시키는 데 특히 유용할 수 있다는 것을 제시한다.

중성지방 수치를 저하시키는 동시에, HDLc 수치를 증가시키는 본 발명의 화합물을 선택하는 것이 특히 바람직할 수 있다. 그러나, 중성지방 수치만 저하시키거나, 또는 HDLc 수치만 증가시키는 화합물도 또한 바람직할 수 있다.

db/db 마우스에서 글루코스 수치의 평가

본 발명의 화합물을 다양한 투여 수준으로 투여했을 때 혈장내 글루코스에 대한 영향을 하기 방법을 사용하여 연구하였다.

당뇨병에 걸린 (db/db) 5주령의 수컷 마우스 (예를 들어, C57Bl/Ks/j-m +/+ Lepr (db), 미국 마이애미주 바 하버 소재, 잭슨 래버러토리) 또는 굵긴 한배새끼들을 언제든지 이용할 수 있는 먹이와 물을 넣은 우리에서 우리 당 6 마리씩 키웠다. 2 주 동안 동물들을 순응시킨 후, 귀에 표시하여 개별적으로 확인하고, 체중을 재고, 꼬리의 정맥혈에서 최초 글루코스 수치를 측정하였다. 각각의 마우스를 타일로 덮고, 꼬리 끝을 메스로 자르고, 작업대 끝에 균형을 맞춘 해파린처리한 모세관으로 꼬리의 혈액을 짜냄으로써 절식시키지 않은 동물들로부터 혈액 (100 μ l)을 채취하였다. 겔 분리제가 들어 있는 해파린 처리한 마이크로테이너에 시료를 넣고, 얼음 위에 두었다. 4 °C에서 원심분리한 후, 혈장을 수득하고, 글루코스를 즉시 측정하였다. 시험이 완결될 때까지, 즉 모든 시료에서 글루코스 및 중성지방을 분석할 때까지 남은 혈장을 냉동시켰다. 최초 글루코스 수치와 체중을 감안하여 동물들을 그룹으로 나눴다. 다음날 아침 일찍부터 7 일 동안 매일 경구 위관시켜 투여하였다. 시험 화합물 (30 mg/kg), 양성 대조군 작용제 (30 mg/kg) 또는 비히클 [1% 카르복시메틸셀룰로스 (w/v)/0.25% 트윈80 (w/v); 0.3 ml/마우스]로 처리하였다. 7일째에, 마우스의 체중을 재고, 투여 3 시간 후 꼬리 정맥혈을 방혈시켰다. 7 일째 투여 24 시간 후 (즉, 8일째), 동물의 꼬리 정맥혈을 다시 방혈시켰다. 0, 7 및 8일째에 자각상태가 있는 동물로부터 시료를 수득하여 글루코스를 분석하였다. 24 시간 동안 방혈시킨 후, 동물의 체중을 재고, 마지막으로 투여하였다. 8일째 투여 3 시간 후, 이소플루란을 흡입시켜 동물을 마취시키고, 심장 천자를 통해 혈액 (0.5 내지 0.7 ml)을 채취하였다. 전혈을 혈청 분리 튜브에 옮기고, 얼음 위에서 냉각시켜 응혈시켰다. 4 °C에서 원심분리 후, 혈청을 수득하고, 화합물 수치에 대하여 분석할 때까지 냉동시켰다. 경추탈골시켜 사망시킨 후, 간, 심장 및 부고환의 지방 패드를 검사하고, 칭량하였다.

상업적으로 구입한 시약을 사용하여 비색계로 글루코스를 측정하였다. 제조설명서에 따라서, 알려진 작업 [McGowan, M. W., Artiss, J. D., Strandbergh, D. R. & Zak, B. Clin Chem, 20:470-5 (1974) and Keston, A. Specific colorimetric enzymatic analytical reagents for glucose. Abstract of papers 129th Meeting ACS, 31C (1956)]으로부터 절차를 변형하였으며, 분석물 각 1 몰에 대해 과산화수소 1 몰을 방출하는 문헌 [Trinder, P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. Ann Clin Biochem, 6:23 (1969)]에 최초로 기재된 색 반응을 이용했다. 제조한 염료의 흡광도는 시료의 분석물에 대하여 선형 관계를 나타냈다. 본 발명자들의 실험실에서 96 웰 포맷을 사용하기 위해 분석을 더욱 변형시켰다. 상업적으로 입수가 가능한 글루코스에 대한 표준, 상업적으로 입수가 가능한 품질의 대조군 혈장, 및 시료 (2 또는 5 μ l/웰)를 200 μ l의 시약을 사용하여 2회 측정하였다. 시료의 추가 분취액을 제3 웰에 피펫팅하고, 200 μ l의 물로 희석하고, 각 표본에 대한 블랭크로 제조하였다. 플레이트를 실온에서 플레이트 진탕기 (DPC 마이크로믹스 5) 상에서 18 분 동안 인큐베이션하고, 플레이트 판독기 상에서 500 nm에서 흡광도를 판독하였다. 시료 흡광도를 표준 곡선과 비교하였다 (글루코스에 대하여 100 내지 800). 품질 대조군 시료에 대한 값은 항상 기대 범위 이내였으며, 시료에 대한 편차 계수는 10% 미만이었다. 실험한 모든 시료들을 동시에 분석하여 실험내 변수를 최소화하였다.

A^Δ마우스 체중, 지방 체중, 글루코스 및 인슐린 수치에 대한 본 발명의 화합물의 영향에 대한 평가

암컷 A^Δ마우스

암컷 A^Δ마우스를 표준 상태 (22 °C, 12 시간 명암 주기)를 유지시키면서, 연구 기간 동안 먹이와 물에 자유롭게 접근할 수 있도록 하여 단독으로 키웠다. 마우스가 20 주령이 되었을 때, 체중과 DEXA 스캐닝 (N = 6)으로 평가한 체지방 함량을 감안하여 무작위로 비히클 대조군과 처치군으로 할당하였다. 이어서, 마우스에 18 일 동안 비히클 또는 본 발명의 화합물 (50 mg/kg) 중 하나를 병기 (예를 들어, 약 오전 7시)의 개시 1 시간 후에 경구 위관 투여하였다. 연구하는 내내 매일 체중을 측정하였다. 14일 째에, 마우스를 에너지 소비 및 음식물 이용에 대한 간접 열량계 평가용 개별 대사 챔버에 넣었다. 18 일 째에, 처치후의 체내 조성을 측정하기 위해 마우스를 다시 DEXA 스캐닝하였다.

18 일 동안 화합물을 경구 투여하여 체중, 지방 체중 및 근육 체중에 대한 결과를 평가하였는데, 이는 본 발명의 화합물이 바람직한 체중을 유지하고(거나) 바람직한 근육 내지 지방 체중을 개선시키는 데 특히 유용할 수 있음을 제시하였다.

간접 열량계 측정은 암기 동안에 처치한 동물에서 호흡 지수 (RQ)가 상당히 감소되었음을 나타냈다 [0.864 ± 0.013 (대조군) 대 0.803 ± 0.007 (처치군); p < 0.001]. 이러한 RQ의 감소는 동물의 활동 (암기) 동안 지방의 이용이 증가되었음을 지표이다. 또한, 처치 동물은 대조군 동물보다 에너지 소비율도 상당히 높은 것으로 나타났다.

수컷 KK/A^Δ마우스

수컷 KK/A^Δ마우스를 표준 상태 (22 °C, 12 시간 명암 주기)를 유지시키면서, 연구 기간 동안 먹이와 물에 자유롭게 접근할 수 있도록 하여 단독으로 키웠다. 마우스가 22주령이 되었을 때, 혈장내 글루코스 수치를 감안하여 비히클과 처치군으로 무작위로 할당하였다. 이어서, 마우스를 14일 동안 비히클 또는 본 발명의 화합물 (30 mg/kg) 중 하나를 병기 (오전 7 시)의 개시 1 시간 후에 경구 위관 투여하였다. 혈장내 글루코스, 중성지방 및 인슐린 수치를 14일 째에 평가하였다.

14 일 동안 화합물을 경구 투여하여 혈장내 글루코스, 중성지방 및 인슐린에 대한 결과를 평가하여, 본 발명의 화합물이 특히 바람직할 수 있음을 입증하였다.

LDL-콜레스테롤, 전체-콜레스테롤 및 중성지방을 저하시키는 효과를 설명하기 위한 방법

체중이 80 내지 120 g인 수컷 시리아산 햄스터 (할란 스프라그 다울리 (Harlan Sprague Dawley))를 사용하기 전 2 내지 3 주 동안 고지방 고콜레스테롤 먹이를 주었다. 실험 기간 동안 내내 먹이 및 물을 자유롭게 공급하였다. 이러한 조건에서, 햄스터는 혈장내 콜레스테롤 수치가 180 내지 280 mg/dl를 나타내는 고콜레스테롤혈증이었다 (정상적인 먹이를 공급한 햄스터는 전체 혈장내 콜레스테롤 수치가 100 내지 150 mg/dl였음). 높은 혈장내 콜레스테롤 (180 mg/dl 이상)의 햄스터를 GropuOptimizeV211.xls 프로그램을 사용하여 이들의 전체 콜레스테롤 수치를 감안하여 처치군으로 무작위로 뽑았다.

각각의 햄스터가 1일 1회 약 1 ml의 용액을 위관 투여로 체중 1 kg 당 3 및 30 mg 수용하도록, 본 발명의 화합물을 수성 비히클 (트윈 80과 함께 CMC 함유)에 용해시켰다. 블랭크 대조군은 비히클 단독이었다. 14 일 동안 매일 아침 일찍 투여하였다.

혈장내 지질의 정량:

시험의 최종 일에, 투여한 지 2 시간 후 이소플루란 마취시킨 상태에서 안와하 굴에서 채혈 (400 μl)하였다. 빙조에서 냉각시킨 헤파린처리한 마이크로튜브에 혈액 시료를 수집하였다. 간단하게 원심분리하여 혈액으로부터 혈장 시료를 분리하였다. 제조사의 절차에 따라서 모나크 (Monarch) 장비 (인스트루먼테이션 레버러토리 (Instrumentation Laboratory))에서 자동으로 효소 분석을 실시하여 전체 콜레스테롤 및 중성지방을 측정하였다. 실온에서 유지시킨 슈퍼로스 6 HR 10/30 컬럼 (파마시아)을 통해 인산염 완충 식염수로 0.5 ml/분으로 용출시킨 FPLC 시스템에 채취한 혈장 시료 25 μl을 주입하여 혈장내 지단백질 (VLDL, LDL 및 HDL)을 분별하였다. 37 °C로 유지된 짜여진 반응 코일에서 콜레스테롤/HP 시약 (예를 들어, 로슈 랩 시스템; 0.12 ml/분으로 주입)을 유출물과 포스트컬럼 (postcolumn) 인큐베이션하여 단리한 혈장내 지질을 검출하고 특성화하였다. 형성된 색의 강도는 콜레스테롤 농도에 비례하였으며, 광도측정계에 의해 505 nm에서 측정하였다.

본 발명의 화합물을 14 일 동안 투여한 효과를 비히클 군에 대한 LDL 수치의 감소율로 고찰하였다. 본 발명의 특정 화합물의 LDL 저하 효능은 매우 바람직하였다. 비히클에 비하여 30% 이상으로 LDL을 감소시키는 본 발명의 화합물이 특히 바람직할 수 있다.

본 발명의 화합물의 전체 콜레스테롤 및 중성지방 저하 효과를 또한 연구하였다. 14 일 동안 본 발명의 화합물로 처치한 후, 전체 콜레스테롤 및 중성지방 수치의 감소 데이터를 비히클과 비교하였는데, 이는 본 발명의 화합물이 특히 바람직할 수 있음을 제시하였다.

PPAR 조절제의 피브리노겐-저하 효과를 설명하는 방법

주커 지방 래트 모델:

본 발명의 피브리노겐-저하 효과에 대한 연구 기간은 동일한 화합물의 항-당뇨병 연구에 대한 기간의 일부였다. 처리 기간의 최종 일 (14일 째)에, 외과적으로 마취시킨 동물들에서 심장 천자를 통하여 시트르산염 완충수를 함유한 주사기로 약 3 ml의 혈액을 수집하였다. 혈액 시료를 냉장시키고, 4 °C에서 원심분리하여 혈장을 분리하고, 이를 피브리노겐 분석 전까지 -70 °C에서 보관하였다.

랫 혈장 피브리노겐의 정량:

제조사에 의해서 제공된 응혈 장비로 이루어진 상업적인 분석 시스템을 사용하여 랫 혈장 피브리노겐 수치를 정량하였다. 실제로, 혈장 100 µl을 각 견본으로부터 시료화하였고, 1/20 희석물을 완충액으로 제조하였다. 희석시킨 혈장을 37 °C에서 240 초 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 응고 시약 트롬빈 용액 50 µl (제조사에 의해서 제공된 표준 농도로 제조)를 첨가하였다. 이 장비로 응고 시간을 모니터링하고, 피브리노겐 농도 함수를 표준 시료에 대하여 정량하였다.

결과:
본 발명의 화합물은 생체내 피브리노겐 수치를 저하시킬 수 있다. 비히클 보다 훨씬 큰 수치로 피브리노겐 수치를 저하시키는 화합물이 특히 바람직할 수 있다.

본 발명의 화합물의 체중 증가 억제 및 식욕 억제 효과를 설명하기 위한 방법

주커 지방 랫¹ 또는 ZDF 랫² 모델에서 14 일 동안의 연구:

유사한 연령 및 체중의 당뇨병에 걸리지 않은 수컷 주커 지방 랫 (미국 매사추세츠주 윌밍턴 소재 찰스 리버 레버러토리스 (Charles River Laboratories)) 또는 수컷 ZDF 랫 (미국 인디애나주 인디애나폴리스 소재 제네틱 모델즈 인크 (Genetic Models, Inc.))를 치료하기 전 1 주일 동안 순응시켰다. 랫에게 보통의 먹이와 물을 주었고, 실험하는 동안 내내 자유롭게 공급하였다.

각각의 랫가 1일 1회 약 1 ml의 용액을 위관 투여로 체중 1 kg 당 0.1, 0.3, 1 및 3 mg씩 수용하도록, 본 발명의 화합물을 수컷 비히클에 용해시켰다. 공지된 알파 아고니스트인 페노피브린산 (시그마 케미칼, 동일한 비히클 중에 현탁액으로서 제조, 투여량 300 mg/kg) 및 비히클을 대조군으로 하였다. 14 일 동안 매일 아침 일찍 투여하였다. 실험하는 동안, 체중 및 음식물 소비를 모니터링하였다.

이 분석을 사용하여, 본 발명의 화합물이 상당히 체중을 감소시킨다는 것을 알아냈다.

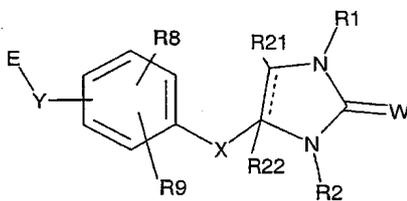
등가물:
본 발명은 본 발명의 바람직한 실시양태로 특히 나타내고 서술하였으며, 첨부한 청구 범위에 포함되는 본 발명의 범위로부터 이탈함이 없이 형식 및 상세한 설명의 다양한 변화가 이루어질 수 있음을 당업계의 숙련자들은 이해할 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물.

<화학식 I>



상기 식에서,

(a) R1은 수소, 또는 C₁-C₈알킬, 아릴-C₀₋₄-알킬, 헤테로아릴-C₀₋₄-알킬, C₃-C₆시클로알킬아릴-C₀₋₂-알킬 및 -CH₂-C(O)-R17-R18 중에서 선택되는 치환 또는 비치환된 기로 구성되는 군으로부터 선택되고, 이 때 R17은 O 또는 NH이고, R18은 임의로 치환된 벤질이고;

(b) R2는 H, 또는 C₁-C₆알킬, C₁-C₆알케닐, 아릴-C₀₋₄-알킬, 헤테로아릴-C₀₋₄-알킬, C₁-C₄알킬 술폰아미드, C₁-C₄알킬 아마이드, OR10 및 C₃-C₆시클로알킬로 구성되는 군에서 선택되는 치환 또는 비치환된 기이고;

(c) W는 O 또는 S이고;

(d) X는 임의로 치환된 C₁-C₅알킬렌 결합기이고, 이 때 상기 결합기의 1개의 탄소 원자가 임의로 O, NH, S로 치환될 수 있고, 임의로 2개의 탄소 원자가 이중 결합을 형성할 수 있고;

(e) Y는 C, O, S, NH 및 단일 결합으로 구성되는 군에서 선택되고;

(f) E는 C(R3)(R4)A, A, 및 (CH₂)_nCOOR₁₉로 구성되는 군에서 선택된 치환 또는 비치환된 기로 이루어진 군에서 선택되고; 이 때,

(i) n은 0, 1, 2 또는 3이고;

(ii) A는 카르복실, C₁-C₃알킬니트릴, 카르복스아미드, 치환 또는 비치환된 술폰아미드, 치환 또는 비치환된 아실술폰아미드, 치환 또는 비치환된 테트라졸, 및 치환 또는 비치환된 이속사졸로 구성되는 군에서 선택되는 관능기이고;

(iii) R₃은 H, C₁-C₅알킬 및 C₁-C₅알콕시로 구성되는 군에서 선택되고;

(iv) R₄는 H, 할로, 및 C₁-C₅알킬, C₁-C₅알콕시, C₃-C₆시클로알킬, 아릴C₀-C₄알킬, 아릴C₀-C₂알콕시 및 페닐 중에서 선택되는 치환 또는 비치환된 기로 구성되는 군에서 선택되거나; 또는 R₃ 및 R₄가 결합하여 C₃-C₈시클로알킬을 형성하고;

(v) R₁₉는 수소, 임의로 치환된 아릴메틸 및 임의로 치환된 C₁-C₄알킬로 구성되는 군에서 선택되고;

(g) R₈은 수소, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알케닐 및 할로로 구성되는 군에서 선택되고;

(h) R₉는 수소, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알케닐, 할로, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴-C₁-C₄알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, C₁-C₆알케닐 및 OR₁₀으로 구성되는 군에서 선택되고;

(i) R₁₀은 수소 및 C₁-C₄알킬로 구성되는 군에서 독립적으로 선택되고;

(j) R₂₁은 수소, =O, 및 C₁-C₆알킬, 아릴, C₁-C₄알킬아릴 및 헤테로아릴로 구성되는 군에서 선택되는 치환 또는 비치환된 기로 구성되는 군에서 선택되고;

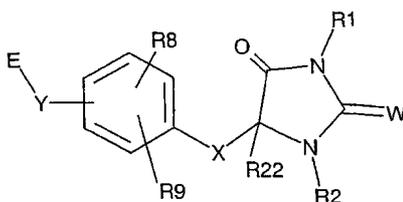
(k) R₂₂는 수소, 및 C₁-C₆알킬, 아릴, C₁-C₄알킬아릴 및 헤테로아릴로 구성되는 군에서 선택되는 치환 또는 비치환된 기로 구성되는 군에서 선택되고;

(l) ...는 임의의 이중 결합이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, 하기 화학식 II의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 수화물.

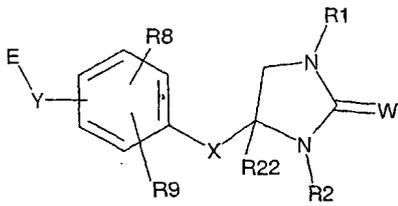
<화학식 II>



청구항 3.

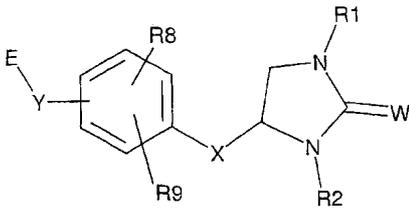
제1항에 있어서, 하기 화학식 III의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 수화물.

<화학식 III>



청구항 4.

제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 수화물.



청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, W가 O인 화합물.

청구항 6.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, E가 A인 화합물.

청구항 7.

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, A가 COOH인 화합물.

청구항 8.

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 O인 화합물.

청구항 9.

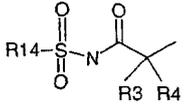
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 C인 화합물.

청구항 10.

제1항 내지 제6항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서, E가 C(R3)(R4)A인 화합물.

청구항 11.

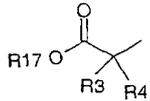
제1항 내지 제6항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서, E가 하기 화학식의 기인 화합물.



상기 식에서, R14는 H, CF₃, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 아릴-C₀₋₄-알킬 및 C₁₋₆-알킬로 구성되는 군에서 선택된다.

청구항 12.

제1항 내지 제6항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서, E가 하기 화학식의 기인 화합물.



상기 식에서, R17은 H 및 C₁₋₆-알킬로 구성되는 군에서 선택된다.

청구항 13.

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, X가 임의로 치환된 C₂-C₅알킬렌인 화합물.

청구항 14.

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, X가 프로필렌인 화합물.

청구항 15.

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, E-Y 기가 X 결합기에 대해 파라 위치에 있는 화합물.

청구항 16.

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R2가 C₁-C₂ 알킬인 화합물.

청구항 17.

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R1이 치환된 벤질인 화합물.

청구항 18.

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R1이 치환된 벤질이고, 이 때 벤질 치환체가 CF₃, C₁-C₄알킬 및 할로로 구성되는 군에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2개인 화합물.

청구항 19.

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R1이 치환된 벤질이고, 이 때 벤질 고리 상에 1개의 파라-치환된 벤질 치환체가 있는 화합물.

청구항 20.

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, X가 C₁-C₃알킬-O-인 화합물.

청구항 21.

제1항 내지 제5항, 제8항, 제9항 및 제12항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R₄가 아릴옥시인 화합물.

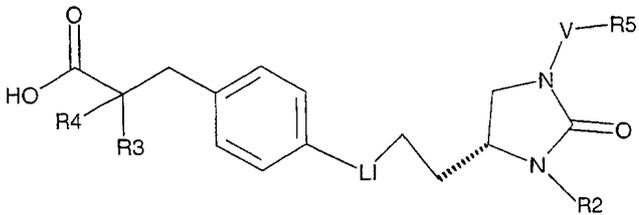
청구항 22.

제1항, 제4항 내지 제12항 및 제15항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 수화물.

(a) LI는 O 또는 CH₂이고;

(b) V는 결합이거나 또는 비치환 또는 치환된 C₁-C₃ 알킬렌 기이고;

(c) R₅는 아릴, 헤테로아릴 및 시클로알킬 기로 구성되는 군에서 선택되는 치환 또는 비치환된 기이다.

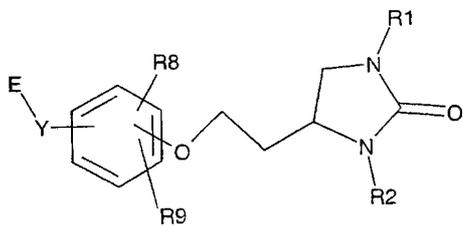


청구항 23.

제1항 내지 제5항, 제8항, 제9항 및 제12항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R₄가 R₃에 대하여 입체화학적으로 S 위치에 있는 화합물.

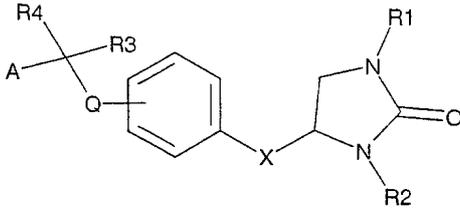
청구항 24.

제1항, 제4항 내지 제12항, 제15항 내지 제21항 및 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 수화물.



청구항 25.

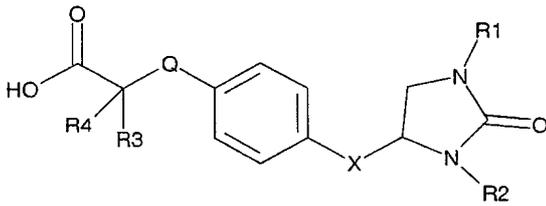
제1항, 제4항 내지 제12항, 제15항 내지 제21항 및 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 수화물.



상기 식에서, Q는 C, O 또는 S이다.

청구항 26.

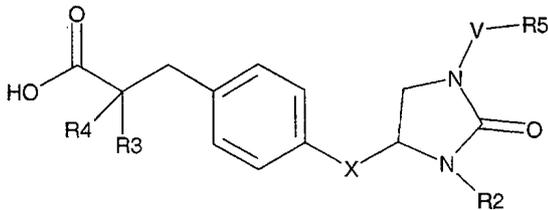
제1항, 제4항 내지 제12항, 제15항 내지 제21항 및 제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 수화물.



상기 식에서, Q는 C, O 또는 S이다.

청구항 27.

제1항, 제4항 내지 제12항, 제15항 내지 제21항 및 제23항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물.

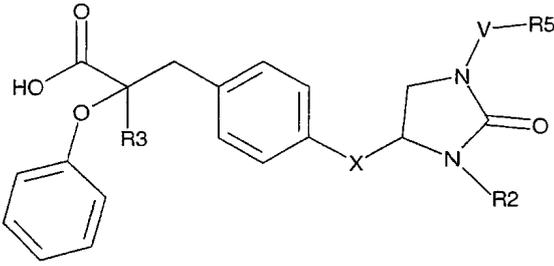


상기 식에서,

- (a) X는 임의로 치환된 C₁-C₅알킬렌 결합기이고, 이 때 결합기의 1개의 탄소 원자가 O, NH 또는 S로 치환될 수 있고;
- (b) R₃은 H, C₁-C₅알킬 또는 C₁-C₅알콕시이고;
- (c) R₄는 H, 할로, 또는 C₁-C₅알킬, C₁-C₅알콕시, 아릴옥시, C₃-C₆시클로알킬 및 페닐 중에서 선택되는 치환 또는 비치환된 기이거나, 또는 R₃ 및 R₄가 결합하여 C₃-C₆시클로알킬을 형성하고;
- (d) V는 결합이거나 또는 비치환 또는 치환된 C₁-C₃알킬렌 기이고;
- (e) R₅는 아릴, 헤테로아릴 및 시클로알킬 기로 구성되는 군에서 선택되는 치환 또는 비치환된 기이다.

청구항 28.

제1항, 제4항 내지 제12항, 제15항 내지 제21항 및 제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물.

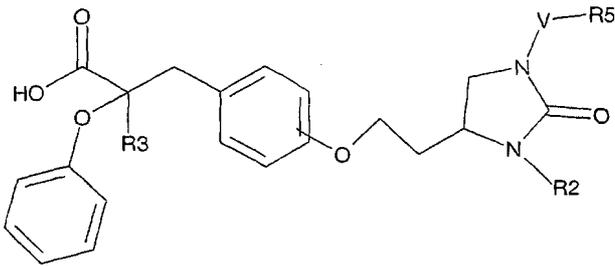


상기 식에서,

- (a) X는 임의로 치환된 C₁-C₅알킬렌 결합기이고, 이 때 결합기의 1개의 탄소 원자가 O, NH 또는 S로 치환될 수 있고;
- (b) R3은 H, C₁-C₅알킬 또는 C₁-C₅알콕시이고;
- (c) V는 결합이거나 또는 비치환 또는 치환된 C₁-C₃알킬렌 기이고;
- (d) R5는 아릴, 헤테로아릴 및 시클로알킬 기로 구성되는 군에서 선택되는 치환 또는 비치환된 기이다.

청구항 29.

제1항, 제4항 내지 제12항, 제15항 내지 제21항 및 제22항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 수화물.



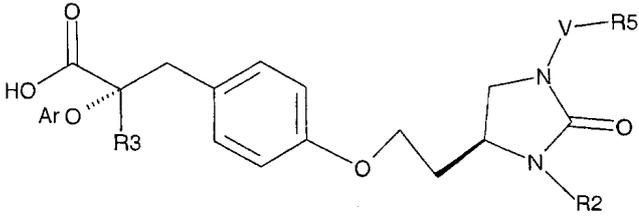
상기 식에서,

- (a) R3은 H 또는 C₁-C₅알킬이고;
- (b) V는 결합이거나 또는 비치환 또는 치환된 C₁-C₃ 알킬렌 기이고;
- (c) R5는 아릴, 헤테로아릴 및 시클로알킬 기로 구성되는 군에서 선택되는 치환 또는 비치환된 기이다.

청구항 30.

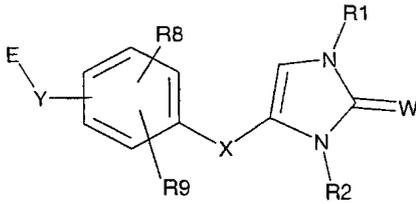
제1항, 제4항 내지 제12항, 제15항 내지 제21항 및 제23항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 수화물.

- (a) R3은 H 또는 C₁-C₅알킬이고;
- (b) V는 결합이거나 또는 비치환 또는 치환된 C₁-C₃알킬렌 기이고;
- (c) R5는 아릴, 헤테로아릴 및 시클로알킬 기로 구성되는 군에서 선택되는 치환 또는 비치환된 기이다.



청구항 31.

제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 수화물.



청구항 32.

제4항에 있어서, 2-메틸-3-(4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페닐)-2-페녹시-프로피온산 또는 2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산인 화합물.

청구항 33.

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물 중 1종 이상의 화합물 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 34.

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물 중 1종 이상의 화합물을 퍼옥시솜 증식제에 의해 활성화된 수용체에 접촉시키는 단계를 포함하는, 퍼옥시솜 증식제에 의해 활성화된 수용체를 조절하는 방법.

청구항 35.

당뇨병의 치료를 필요로 하는 포유류에게 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물 중 1종 이상의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 포유류에서 당뇨병을 치료하는 방법.

청구항 36.

당뇨병의 예방을 필요로 하는 포유류에게 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물 중 1종 이상의 화합물의 약학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 포유류에서 당뇨병을 예방하는 방법.

청구항 37.

X 증후군의 치료를 필요로 하는 포유류에게 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물 중 1종 이상의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 포유류에서 X 증후군을 치료하는 방법.

청구항 38.

심혈관 질환의 치료를 필요로 하는 포유류에게 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물 중 1종 이상의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 포유류에서 심혈관 질환을 치료하는 방법.

청구항 39.

피옥시슴 증식제에 의해 활성화된 수용체에 의해 조절되는 상태를 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 용도.

청구항 40.

본원에 개시된, 화학식 I의 화합물을 제조하는 모든 방법.

청구항 41.

본원의 임의의 실시예에 개시된 화합물.

청구항 42.

제1항에 있어서,

2-(4-{2-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산;

2-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르;

2-(4-{2-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-3-프로필-페녹시)-2-메틸-프로피온산;

2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산;

1-(4-tert-부틸-벤질)-4-[3-(4-메톡시-3-메틸-페닐)-2-(2-부틸-4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산];

2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-페녹시-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산;

2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메톡시-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산;

2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메톡시-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산;

2-(2-플루오로-페녹시)-3-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산;

2-(2-플루오로-페녹시)-3-(4-히드록시-페닐)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르;

2-(2-플루오로-페녹시)-3-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산;

- 3-{4-[2-(1-비페닐-4-일메틸-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산;
- 3-(4-{2-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산;
- 2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-프로피온산;
- 3-{4-[2-(1-벤질-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산;
- 3-(4-{2-[1-(4-클로로-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산;
- 2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산;
- 2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산;
- 2-(2-플루오로-페녹시)-3-(4-{2-[1-(3-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산;
- 3-{4-[2-(1-벤질-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산;
- 3-(4-{2-[1-(4-클로로-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산;
- 2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산;
- 2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산;
- 2-(2-플루오로-페녹시)-3-(4-{2-[1-(3-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르;
- 2-(2-플루오로-페녹시)-3-(4-{2-[1-(3-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르;
- 3-{4-[2-(1-벤질-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-부톡시-2-메틸-프로피온산;
- 2-부톡시-3-(4-{2-[1-(3-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산;
- 2-부톡시-3-(4-{2-[1-(4-클로로-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산;
- 2-부톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산;
- 2-부톡시-3-(4-{2-[1-(4-클로로-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산;
- 2-부톡시-3-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산;
- 2-에톡시-3-(4-{2-[1-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산;
- 2-에톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산;
- 2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-프로폭시-프로피온산;

- 2-부톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산;
- 2-에톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메톡시-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산;
- 2-에톡시-3-(4-{2-(1-(3-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시}-페닐)-2-메틸-프로피온산;
- 2-에톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메톡시-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산;
- 2-에톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산;
- 3-(4-[2-(1-비페닐-4-일메틸-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-2-에톡시-2-메틸-프로피온산;
- 3-(4-{2-[1-(3,4-디플루오로-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산;
- 2-에톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산;
- 2-에톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산;
- 2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산;
- 2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산;
- 3-(4-{2-[3-에틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산;
- 3-(4-{2-[3-(2-메톡시-에틸)-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산;
- 2-부톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산;
- 3-(4-[2-(1-비페닐-4-일메틸-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-2-부톡시-2-메틸-프로피온산;
- 3-(4-[2-(1-벤질-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐)-2-부톡시-2-메틸-프로피온산;
- 2-메톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산;
- 2-메톡시-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산;
- 2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산;
- 2,2-디메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산;
- 2-메틸-3-(4-{2-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산;
- 2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-페녹시-프로피온산;
- 2-메틸-3-{4-[2-(1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-페녹시-프로피온산;
- 2-메틸-3-{4-[2-(1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-페녹시-프로피온산;

- 3-(4-{2-[1-(3-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산;
 2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(2-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산;
 3-(4-{2-[1-(2-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산;
 2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산;
 3-(4-{2-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-(4-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산;
 2-(4-플루오로-페녹시)-2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-프로피온산;
 3-(4-{2-[1-(3,4-디메틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-(4-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산;
 3-(4-{2-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로피온산;
 2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로피온산;
 3-(4-{2-[1-(3,4-디메틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로피온산;
 2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-페녹시-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산;
 2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메톡시-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산;
 2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메톡시-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산;
 2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메톡시-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산;
 2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-프로피온산;
 3-(4-{2-[1-(3,4-디클로로-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산;
 3-(4-{2-[1-(3,4-디플루오로-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산;
 3-(4-{2-[1-(3,5-디플루오로-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-프로피온산;
 2-(2-플루오로-페녹시)-2-메틸-3-{4-[2-(3-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-프로피온산;
 3-{4-[2-(1-비페닐-4-일메틸-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-에톡시]-페닐}-2-메틸-2-페녹시-프로피온산;
 2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메톡시-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산;
 3-(4-{2-[1-(4-플루오로-3-트리플루오로메틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산;
 3-(4-{2-[1-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산;

- 2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산;
- 3-(4-{2-[1-(3,4-디클로로-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산;
- 3-(4-{2-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산;
- 3-(4-{2-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산;
- 3-(4-{2-[1-(4-벤조일-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산;
- 3-(4-{2-[1-(4-이소프로필-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-메틸-2-페녹시-프로피온산;
- 2-메틸-3-(4-{2-[3-메틸-1-(6-메틸-나프탈렌-2-일메틸)-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산;
- 2-메틸-3-(3-{2-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-2-페녹시-프로피온산 (부분입체 이성질체 4);
- 2-메틸-3-(4-{3-[3-메틸-2-옥소-1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페닐)-2-페녹시-프로피온산;
- 2-(2-부틸-4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산;
- 2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-이소부틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산;
- 2-(5-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-비페닐-2-일옥시)-2-메틸-프로피온산;
- 2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-비닐-페녹시)-2-메틸-프로피온산;
- 2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-에틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산;
- 2-(2-알릴-4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산;
- 2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-프로필-페녹시)-2-메틸-프로피온산;
- 2-메틸-2-{2-메틸-4-[3-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-페녹시}-프로피온산;
- 2-{4-[3-(1-비페닐-4-일메틸-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-2-메틸-페녹시}-2-메틸-프로피온산;
- 2-(4-{3-[1-(4-브로모-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산;
- 2-(4-{3-[1-(3-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산;
- 2-메틸-2-{2-메틸-4-[3-(3-메틸-2-옥소-1-퀴놀린-2-일메틸-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-페녹시}-프로피온산;
- 2-메틸-2-{2-메틸-4-[3-(3-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-페녹시}-프로피온산;
- 2-{4-[3-(1-비페닐-4-일메틸-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-2-부틸-페녹시}-2-메틸-프로피온산;
- 2-(2-부틸-4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산;

2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-이소부틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산;

2-(5-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-비페닐-2-일옥시)-2-메틸-프로피온산;

2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-비닐-페녹시)-2-메틸-프로피온산;

2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-에틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산;

2-(2-알릴-4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산;

2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-프로필-페녹시)-2-메틸-프로피온산;

2-메틸-2-{2-메틸-4-[3-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-페녹시}-프로피온산;

2-(4-[3-(1-비페닐-4-일메틸-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산;

2-(4-{3-[1-(4-브로모-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산;

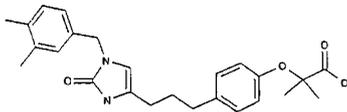
2-(4-{3-[1-(3-메톡시-벤질)-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산;

2-메틸-2-{2-메틸-4-[3-(3-메틸-2-옥소-1-퀴놀린-2-일메틸-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-페녹시}-프로피온산;

2-메틸-2-{2-메틸-4-[3-(3-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-페녹시}-프로피온산;

2-(4-[3-(1-비페닐-4-일메틸-3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-2-부틸-페녹시)-2-메틸-프로피온산;

및 화학식:



의 화합물로 구성되는 군에서 선택되는 화합물.

청구항 43.

제1항에 있어서,

2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,

2-(4-{3-[1-(3,4-디메틸-벤질)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,

2-(4-{3-[1-(3-메톡시-벤질)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,

2-메틸-2-{4-[3-(2-옥소-1-퀴놀린-2-일메틸-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일)-프로필]-페녹시}-프로피온산,

2-메틸-2-(4-{3-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-프로피온산,

2-(4-{3-[1-(3,5-디플루오로-벤질)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,

2-(4-[3-(1-벤질-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일)-프로필]-페녹시)-2-메틸-프로피온산,

- 2-메틸-2-{4-[3-(1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일)-프로필]-페녹시}-프로피온산,
 2-메틸-2-{4-[3-(2-옥소-1-페네틸-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일)-프로필]-페녹시}-프로피온산,
 2-(4-{3-[1-(4-이소프로필-벤질)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,
 2-(4-{3-[1-(4-에틸-벤질)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,
 2-{4-[3-(1,3-디벤질-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일)-프로필]-페녹시}-2-메틸-프로피온산,
 2-(4-{3-[1-(3,4-디메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,
 2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,
 2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-3-에틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,
 2-(4-{3-[1-(4-tert-부틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,
 2-(4-{3-[1-(3-메톡시-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,
 2-메틸-2-(4-{3-[3-메틸-1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-프로피온산,
 2-메틸-2-{4-[3-(2-옥소-3-프로필-1-퀴놀린-2-일메틸-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일)-프로필]-페녹시}-프로피온산,
 2-메틸-2-(4-{3-[1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-프로피온산,
 2-(4-{3-[3-헥실-1-(4-메틸-벤질)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,
 2-메틸-2-{4-[3-(1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일)-프로필]-페녹시}-프로피온산,
 2-(4-{3-[1-(3,5-디플루오로-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,
 2-(4-{3-[3-시클로프로필메틸-1-(3,5-디플루오로-벤질)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,
 2-{4-[3-(1-벤질-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일)-프로필]-페녹시}-2-메틸-프로피온산,
 2-(4-{3-[1-(3,4-디메틸-벤질)-3-(2-메톡시-에틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,
 2-(4-{3-[1-(3,4-디메틸-벤질)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,
 2-(4-{3-[1-(3-클로로-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,
 2-(4-{3-[1-(3,4-디플루오로-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,
 2-(4-{3-[1-(3,4-디클로로-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,

2-(4-{3-[1-(4-플루오로-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,

2-(4-{3-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,

2-메틸-2-{4-[3-(2-옥소-1-페네틸-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일)-프로필]-페녹시}-프로피온산,

2-(4-{3-[1-(4-이소프로필-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,

2-(4-{3-[1-(4-에틸-벤질)-2-옥소-3-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,

2-(4-{3-[1-(3,4-디메틸-벤질)-2-옥소-3-피리딘-4-일메틸-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,

2-(4-{3-[3-(3,4-디메틸-벤질)-2-옥소-1-프로필-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,

2-(4-{3-[1-(3,4-디메틸-벤질)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,

2-메틸-2-{4-[3-(1-나프탈렌-2-일메틸-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-페녹시}-프로피온산,

2-(4-{3-[1-(3,4-디메틸-벤질)-2,5-디옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,

2-(4-{3-[3-(4-메톡시-벤질)-1-나프탈렌-2-일메틸-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,

2-(4-{3-[1-(3,5-디플루오로-벤질)-4-메틸-2,5-디옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,

2-(4-{3-[1-(3,4-디메틸-벤질)-4-메틸-2,5-디옥소-3-프로필-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,

2-(4-{3-[1-(3,4-디메틸-벤질)-4-메틸-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,

2-(4-{3-[1-(4-에틸-벤질)-4-메틸-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일]-프로필}-페녹시)-2-메틸-프로피온산,

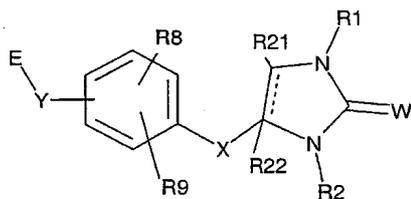
2-메틸-2-{4-[3-(1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-일)-프로필]-페녹시}-프로피온산 및

2-{4-[2-(1,3-디벤질-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일옥시)-에틸]-페녹시}-2-메틸-프로피온산으로 구성되는 군에서 선택되는 화합물.

요약

본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

<화학식 I>



상기 식에서,

(a) R1은 수소, 또는 C₁-C₈알킬, 아릴-C₀₋₄-알킬, 헤테로아릴-C₀₋₄-알킬, C₃-C₆시클로알킬아릴-C₀₋₂-알킬 및 -CH₂-C(O)-R17-R18 중에서 선택되는 치환 또는 비치환된 기로 구성되는 군으로부터 선택되고, 이 때 R17은 O이거나 NH이

고, R18은 임의로 치환된 벤질이고; (b) R2는 C₁-C₆알킬, C₁-C₆알케닐, 아릴-C₀₋₄-알킬, 헤테로아릴-C₀₋₄-알킬, C₁-C₄알킬 술폰아미드, C₁-C₄알킬 아미드, OR10 및 C₃-C₆시클로알킬로 구성되는 군에서 선택되고; (c) W는 O 또는 S이고; (d) X는 임의로 치환된 C₁-C₅알킬렌 결합기이고, 이 때 상기 결합기의 1개의 탄소 원자가 함께 임의로 O, NH, S로 치환될 수 있고, 임의로 2개의 탄소 원자가 이중 결합을 형성할 수 있고; (e) Y는 C, O, S, NH 및 단일 결합으로 구성되는 군에서 선택되고; (f) E는 C(R3)(R4)A, A, 및 (CH₂)_nCOOR19로 구성되는 치환 또는 비치환된 군에서 선택되는 기이다.

색인어

폐옥시슴 증식제, 당뇨병, X 증후군, 심혈관 질환