

(19)대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.⁷

C07D 209/36

C07D 209/12

C07D 405/06

(11) 공개번호

10-2005-0057074

(43) 공개일자

2005년06월16일

(21) 출원번호 10-2005-7003552

(22) 출원일자 2005년02월28일

번역문 제출일자 2005년02월28일

(86) 국제출원번호 PCT/US2003/026677

(87) 국제공개번호

WO 2004/020408

국제출원일자 2003년08월27일

국제공개일자

2004년03월11일

(30) 우선권주장

60/406,741

2002년08월29일

미국(US)

60/440,672

2003년01월17일

미국(US)

(71) 출원인

머크 앤드 캄파니 인코포레이티드

미국 뉴저지 07065 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126

(72) 발명자

엑튼 3세 존 제이

미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126

드벤햄 셔릴 디

미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126

리우 쿤

미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126

마인케 피터 티

미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126

우드 해롤드 비

미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126

블랙 레지나 엠

미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126

(74) 대리인

김영관

홍동오

심사청구 : 없음

(54) 항당뇨 활성을 갖는 인들

명세서

기술분야

본 발명은 특히 유형 II 당뇨병의 치료 및 종종 비만 및 지질 장애를 포함하는 이러한 질환과 관련된 상태의 치료에서 치료 화합물로서 유용한 아틸옥시알칸산 치환체를 갖는 인들, 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 이의 프로드럭에 관한 것이다.

배경기술

당뇨병은 다발성 원인 인자로부터 유도되고 단식 상태에서 또는 경구 글루코즈 내성 시험 동안 글루코즈의 투여 후 혈장 글루코즈의 증가된 수준(고혈당증)을 특징으로 하는 질환이다. 일반적으로 인지된 2개의 당뇨병 형태가 있다. 유형 I 당뇨병 또는 인슐린 의존성 당뇨병(IDDM)에서, 환자는 글루코즈 이용을 조절하는 호르몬인 인슐린을 거의 생성하지 못하거나 전혀 생성하지 못한다. 유형 II 당뇨병 또는 비-인슐린 의존성 당뇨병(NIDDM)에서, 인슐린은 체내에서 생성된다. 유형 II 당뇨병 환자는 종종 고인슐린혈증(증가된 혈장 인슐린 수준)을 가진다. 그러나, 이들 환자는 인슐린 내성이며, 이는 이들이 근육, 간 및 지방 조직인 주요 인슐린 민감성 조직에서 글루코즈 및 지질 대사를 자극하는데 인슐린 효과에 내성임을 의미한다. 인슐린 내성이나 당뇨병이 아닌 환자는 보다 많은 인슐린을 분비함으로써 인슐린 내성에 대하여 보상되므로 혈청 글루코즈 수준은 유형 II 당뇨병의 기준을 부합시키게 충분히 증가되지 않는다. 유형 II 당뇨병 환자에서, 보다 증가된 혈장 인슐린 수준은 현저한 인슐린 내성을 극복하는데 불충분하다.

당뇨병에서 나타나는 영구 또는 조절되지 않은 고혈당증은 증가된 조기 병적 상태 및 사망률과 관련된다. 종종 이상 글루코즈 항상성은 비만, 고혈압 및 지질, 리포 단백질 및 아포리포 단백질 대사의 변화 뿐만 아니라 기타 대사 및 혈액학적 질환과 직접 및 간접적으로 관련된다. 유형 II 당뇨병 환자는 아테롬성 동맥경화증, 관상 심장 질환, 발작, 말초 혈관 질환, 고혈압, 신증, 신경 장애 및 망막증을 포함하는 거대 혈관 및 미소 혈관 합병증의 유의하게 증가된 위험을 갖는다. 따라서, 글루코즈 항상성, 지질 대사, 비만 및 고혈압의 치료학적 조절은 당뇨병의 임상적 처리 및 치료에서 결정적으로 중요하다.

인슐린 내성 또는 유형 II 당뇨병의 많은 환자는 종종 함께 증후군 X로 언급되는 몇몇 징후 또는 대사적 증후군을 갖는다. 이러한 증후군을 갖는 환자는 다음의 5개의 징후 그룹으로부터 선택된 3개 이상의 징후를 가짐을 특징으로 한다: (1) 이상 비만, (2) 고트리글리세라이드혈증, (3) 저 고밀도 리포 단백질 콜레스테롤(HDL), (4) 고혈압 및 (5) 환자가 또한 당뇨병인 경우 유형 II 당뇨병의 특성 범위 내일 수 있는 증가된 단식 글루코즈. 이들 징후의 각각은 최근에 발표된 문헌[참조: Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH Publication No. 01-3670]에 정의되어 있다. 명백한 당뇨병을 나타내거나 나타내지 않는 대사적 증후군을 갖는 환자는 유형 II 당뇨병과 함께 나타나는 상기 기술한 거대 혈관 및 미소 혈관 합병증, 예를 들면, 아테롬성 동맥경화증 및 관상 심장 질환의 증가된 발현 위험을 갖는다.

인슐린 내성은 감소된 수의 인슐린 수용체에 의해 주로 야기되는 것이 아니라, 완전히 이해되지 않은 후-인슐린 수용체 결합 결합에 의한 것이다. 인슐린에 대한 이러한 반응 결여는 근육에서 글루코즈의 흡수, 산화 및 저장의 불충분한 인슐린 매개 활성화 및 지방 조직에서 지방 분해 및 간에서 글루코즈 생성 및 분비의 부적당한 인슐린 매개 억제를 초래한다.

각각이 자체 제한 및 강력한 위험을 갖는 몇몇 유용한 유형 II 당뇨병의 치료가 있다. 물리적 운동 및 칼로리의 식이 흡입 감소는 종종 극적으로 당뇨 상태를 개선시키고, 유형 II 당뇨병의 최상의 제1 라인 치료이다. 이러한 치료에서의 순응은 잘 확립된 고정 생활 양식 및 과도한 음식 소비, 특히 지방 함량이 높은 음식으로 인해 매우 불량하다. 폭넓게 사용되는 약물 치료는 인슐린 분비 촉진제인 메글리티니드 또는 설폰닐우레아(예: 톨부타미드 또는 글리피지드)의 투여를 포함한다. 이들 약물은 인슐린을 더욱 분비하도록 췌장 β -세포를 자극함으로써 인슐린의 혈장 수준을 증가시킨다. 설폰닐우레아 또는 메글리티니드의 투여가 효과적이지 않는 경우, 체내에서 인슐린의 양은 인슐린 주사에 의해 보충될 수 있어 인슐린 농도는 매우 인슐린 내성 조직에서도 자극하기에 충분히 높다. 그러나, 혈장 글루코즈의 위험하게 낮은 수준은 인슐린 및/또는 인슐린 분비 촉진제의 투여로부터 초래되며, 더욱 높은 혈장 인슐린 수준으로 인해 인슐린 내성의 증가 수준이 나타날 수 있다.

바이구아니드는 유형 II 당뇨병을 치료하기 위해 폭넓게 사용되는 약물의 또 다른 부류이다. 최상의 공지된 2개의 바이구아니드, 펜포민 및 메트포민은 저혈당증을 야기하는 위험 없이 고혈당증의 몇몇 보정을 야기한다. 바이구아니드는 저혈당증의 위험 없이 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제와 함께 사용될 수 있다. 그러나, 펜포민 및 메트포민은 락트산 산증 및 메스꺼움/설사를 유도할 수 있다. 메트포민은 펜포민 보다 부작용의 위험이 보다 낮고, 유형 II 당뇨병의 치료에 폭넓게 기술되어 있다.

글리타존(즉, 5-벤질티아졸리딘-2,4-디온)은 고혈당증 및 유형 II 당뇨병의 기타 징후를 경감시킬 수 있는 화합물의 보다 신규한 부류이다. 이들 제제는 몇몇 유형 II 당뇨병 동물 모델에서 근육, 간 및 지방 조직에서 인슐린 민감성을 사실상 증가시키므로, 저혈당증 없이 증가된 혈장 글루코즈 수준의 부분 또는 완전한 보정을 초래한다. 현재 시판되는 글리타존(로시글리타존 및 피오글리타존)은 폐복시습 증식제 활성화 수용체(PPAR) γ 서브유형의 효능제이다. PPAR- γ 효능 작용은 일반적으로 글루타존으로 관찰되는 개선된 인슐린 감작화에 대한 반응으로 여겨진다. 신규한 PPAR 효능제는 유형 II 당뇨병 및/또는 이상지질혈증의 치료를 위해 개발되었다. 많은 보다 신규한 PPAR 화합물은 하나 이상의 PPAR α , γ 및 δ 서브형대의 효능제이다. PPAR α 및 PPAR γ 서브형태 둘 다의 효능제인 화합물(PPAR α/γ 이중 효능제)는 이들이 고혈당증을 감소시키고 또한 지질 대사를 개선시키므로 유망하다.

PPAR 효능제 및 특히 글리타존은 이들의 매력을 떨어뜨리는 단점이 있다. 몇몇의 화합물 및 특히 트로글리타존은 간 독성을 나타낸다. 트로글리타존은 결론적으로 간독성으로 인해 시장으로부터 회수되고 있다. 현재 시판되는 PPAR 효능제에서 또 다른 단점은 유형 II 당뇨병에 대한 단일 치료가 단지 별로 크지 않은 효능을 초래한다는 것이다 - 약 20%의 평균 혈장 글루코즈 감소 및 헤모글로빈A1C에서 약 9.0 내지 약 8.0% 감소. 현재의 화합물은 지질 대사를 크게 개선시키지 못하고, 실제로 지질 프로필에 부정적인 영향을 초래할 수 있다. 단점은 유사한 작용 메커니즘(들)을 통해 작용하는 유형 II 당뇨병에 대한 보다 나은 인슐린 감작제 개발 동기를 제공하였다.

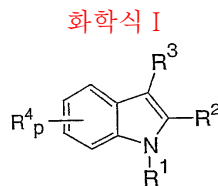
최근에, PPAR γ 길항제 또는 부분 효능제인 화합물이 보고되었다. 국제 공개공보 제WO 01/30343호에는 비만 및 유형 II 당뇨병의 치료에 유용한 PPAR 부분 효능제/길항제인 특정 화합물이 기술되어 있다. 국제 공개공보 제WO 02/08188호에는 유형 II 당뇨병의 치료에 유용하고 체중 및 심장 중량 증가에 대하여 부작용이 감소된 인돌 유도체인 PPAR 효능제 및 부분 효능제의 부류가 기술되어 있다.

발명의 요지

본원에 기술된 화합물의 부류는 1,3-티아졸리딘디온 잔기를 함유하지 않는 신규한 부류의 PPAR 효능제이다. 화합물의 부류는 PPAR γ 부분 효능제이나 또한 PPAR γ 완전 효능제 및/또는 PPAR γ 길항제를 포함할 수 있는 많은 화합물을 포함한다. 몇몇 화합물은 또한 PPAR γ 활성 이외에 PPAR α 활성을 가질 수 있다. 몇몇 화합물은 혼합된 완전 또는 부분 PPAR α/γ 효능제일 수 있다. 이들 화합물은 당뇨병, 고혈당증 및 인슐린 내성을 치료 및 억제하는데 유용하다.

화합물은 또한 혼합 또는 당뇨병 이상지질혈증, LDL-C 및/또는 비-HDL-C에서 상승에 의해 입증될 수 있는 분리된 고콜레스테롤혈증, 하이퍼아포블리프roteinemia(HyperapoB lipoproteinemia), 고트리글리세라이드혈증, 트리글리세라이드 풍부 리포 단백질 증가 및 저 HDL 콜레스테롤 농도를 포함하는 하나 이상의 지질 장애를 치료하는데 유용할 수 있다. 이들은 또한 아테롬성 동맥 경화증, 비만, 혈관 재협착증, 염증 상태, 건선, 다낭성 난소증후군 및 기타 PPAR 매개 질환, 장애 및 상태의 치료 또는 경감에 유용할 수 있다.

본 발명은 화학식 I의 화합물, 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 이의 프로드럭에 관한 것이다.



위의 화학식 I에서,

R^1 은 (a) -X-아릴-Y-Z 및 (b) -X-헤테로아릴-Y-Z로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴은 치환되지 않거나 A로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹에 의해 치환되고,

아릴은 페닐 또는 나프틸이고,

헤테로아릴은 N, O 및 $S(O)_n$ 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 함유하는 모노사이클릭 또는 융합 바이사이클릭 방향족 환 구조(여기서, $S(O)$ 및 $S(O)_2$ 는 S 원자를 통해 환 구조에 포함되고, 헤테로아릴은 인돌에서 나타나는 바와 같이 방향족 헤테로사이클에 융합된 벤젠 환일 수 있다)이고,

X는 결합, 또는 CH_2 , $CH(CH_3)$, $C(CH_3)_2$ 및 C_3-C_6 사이클로알킬리텐으로부터 선택된 2가 그룹이고,

Y는 $-CH=CH-$, $-CH(OH)CH(OH)-$, $-OCR^7R^8-$, $-SCR^7R^8-$ 및 $-CH_2CR^5R^6-$ 으로부터 선택된 2가 그룹이고,

Z는 $-CO_2H$ 및 테트라졸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

A는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알케닐, $-OC_1-C_4$ 알킬 및 할로젠으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 -O알킬은 각각 1 내지 5개의 할로젠에 의해 임의로 치환되고,

R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, C_1-C_5 알킬, $-OC_1-C_5$ 알킬, C_2-C_5 알케닐, $-OC_2-C_5$ 알케닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 페닐 및 $-CO_2H$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_5 알킬, $-OC_1-C_5$ 알킬, C_2-C_5 알케닐, $-OC_2-C_5$ 알케닐, C_{3-6} 사이클로알킬 및 페닐은 1 내지 5개의 할로젠에 의해 임의로 치환되고, C_{3-6} 사이클로알킬 및 페닐은 추가로 C_1-C_3 알킬 및 $-OC_1-C_3$ 알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹에 의해 임의로 치환되고, 상기 C_1-C_3 알킬 및 $-OC_1-C_3$ 알킬은 1 내지 3개의 할로젠에 의해 임의로 치환되거나,

R^7 및 R^8 은 함께 C_3-C_6 사이클로알킬 그룹을 형성할 수 있고, 여기서 C_3-C_6 사이클로알킬 그룹은 1 내지 3개의 할로젠에 의해 임의로 치환되거나,

R^1 이 -X-페닐-Y-Z이고, Y가 $-OCR^7R^8$ 이고, R^7 이 H, 할로젠, C_1-C_5 알킬, $-OC_1-C_5$ 알킬, C_{2-5} 알킬, $-OC_{2-5}$ 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 경우, R^8 은 임의로 Y의 오르토 위치에서 페닐 환에 결합된 1-2 탄소 브릿지일 수 있어 페닐 환에 융합된 5 또는 6원 헤테로사이클릭 환을 제공하고,

R^2 는 1 내지 5개의 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고,

R^3 은 (a) 벤즈이속사졸릴, (b) 벤즈이소티아졸릴, (c) 벤즈피라졸릴, (d) 아릴, (e) $-C(=O)$ 아릴, (f) $-C(=O)$ 헤테로아릴, (g) -O아릴, (h) -O헤테로아릴, (i) $-S(O)_n$ 아릴 및 (j) $-S(O)_n$ 헤테로아릴 치환체 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^3 은 할로젠, C_1-C_3 알킬, $-OC_1-C_3$ 알킬 및 $-SC_1-C_3$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체 그룹에 의해 임의로 치환되고, 여기서 C_1-C_3 알킬, $-OC_1-C_3$ 알킬 및 $-SC_1-C_3$ 알킬은 1 내지 5개의 할로젠에 의해 임의로 치환되고,

각각의 R^4 는 H, 할로젠, C_1-C_5 알킬 및 $-OC_1-C_5$ 알킬로부터 임의로 선택되고, 여기서 C_1-C_5 알킬 및 $-OC_1-C_5$ 알킬은 1 내지 5개의 할로젠에 의해 임의로 치환되고,

n은 0 내지 2의 정수이고,

p는 1 내지 3의 정수이다.

상기 정의 및 이어지는 정의에서, 달리 언급하지 않는 한, 알킬 그룹은 직쇄 또는 측쇄일 수 있다.

본 발명의 화합물은 글루코즈 내성이 손상되고/되거나 전-당뇨 상태인 당뇨병 환자 및 비-당뇨병 환자에서 글루코즈, 지질 및 인슐린을 감소시키는 데 효과적이다. 화합물은 사람 및 포유동물 환자에서 비-인슐린 의존성 당뇨병(NIDDM)의 치료, 특히 고혈당증 치료 및 고지질혈증, 이상지질혈증, 비만, 고콜레스테롤혈증, 고트리글리세라이드혈증, 아테롬성 동맥경화증, 혈관 재협착증, 염증 상태 및 기타 PPAR 매개 질환, 장애 및 상태를 포함하는 NIDDM과 관련된 상태의 치료에 효과적인 것으로 여겨진다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 다수의 양태를 갖는다. 이는 화학식 I의 화합물, 이들 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 이들 화합물의 프로드럭 및 이들 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

바람직한 양태에서, R^3 은 3-벤즈이속사줄릴, -O-페닐 및 -C(=O)페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^3 은 할로젠, $-OC_1-C_3$ 알킬 및 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해 임의로 치환되고, 상기 $-OC_1-C_3$ 알킬 및 C_1-C_3 알킬은 1 내지 5개의 할로젠에 의해 임의로 치환된다.

본 발명의 바람직한 양태에서, R^1 은 -X-페닐-Y-Z이고, 여기서 페닐은 치환되지 않거나 A로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹에 의해 치환된다.

화학식 I의 화합물의 서브세트는 X가 결합인 화합물을 포함한다.

화학식 I의 화합물의 서브세트는 X가 CH_2 인 화합물을 포함한다.

화합물의 바람직한 서브세트에서, Y는 $-OCR^7R^8$ -이고, R^7 은 H 및 C_1-C_3 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R^8 은 C_1-C_3 알킬이고, 여기서 R^7 및 R^8 은 1 내지 3개의 할로젠에 의해 임의로 치환된다.

화합물의 또 다른 바람직한 서브세트에서, Y는 $-OCR^7R^8$ -이고, R^7 은 H 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고, R^8 은 C_1-C_3 알킬이다.

화합물의 또 다른 유용한 세트에서, Y는 $-CH_2CHR^6$ -이고, 여기서 R^6 은 1 내지 3개의 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬 및 $-OC_1-C_3$ 알킬로부터 선택된다.

화합물의 또 다른 세트에서, Y는 $-CH_2CHR^6$ -이고, 여기서 R^6 은 1 내지 3개의 할로젠에 의해 임의로 치환된 $-OC_1-C_3$ 알킬이다.

바람직한 양태에서, A는 C_1-C_3 알킬, CF_3 , $-OCH_3$, $-OCF_3$ 및 할로젠으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

화합물의 바람직한 서브세트는 R^2 가 C_1-C_3 알킬 또는 CF_3 인 화합물을 포함한다.

많은 바람직한 화합물에서, R^3 은 -C(=O)페닐이고, 여기서 R^3 은 $-OCH_3$, $-OCF_3$ 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해 임의로 치환된다.

다른 유용한 화합물에서, R^3 은 할로젠, OCH_3 , OCF_3 , CH_3 및 CF_3 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해 임의로 치환된 3-벤즈이속사줄릴 또는 아릴이다.

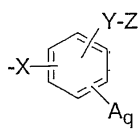
화합물의 또 다른 서브세트에서, R^3 은 3-벤즈이속사줄릴, 아릴, -O페닐 또는 -S페닐이고, 여기서 R^3 은 할로젠, OCH_3 , OCF_3 및 CF_3 로부터 독립적으로 선택된 1개의 치환체에 의해 임의로 치환된다.

화합물의 또 다른 서브세트에서, R^1 은 -X-피리디닐-YZ이다.

화합물의 서브세트는 p가 1인 화합물을 포함한다.

바람직한 화합물은 일반적으로 $-CO_2H$ 인 그룹 Z를 갖는다.

화합물의 바람직한 세트에서,



R¹은 일반적으로
진 그룹으로부터 선택되고,

Y는 -OCR⁷R⁸- 및 CH₂CR⁵R⁶로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, Z는 -CO₂H 및 테트라졸로부터 선택되고,

A는 C₁-C₃ 알킬, CF₃, -OCH₃, -OCF₃ 및 할로젠으로부터 선택되고,

R⁵, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, 할로젠, C₁-C₃ 알킬 및 -OC₁-C₃ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R⁸은 할로젠, C₁-C₃ 알킬 및 -OC₁-C₃ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸의 C₁-C₃ 알킬 및 -OC₁-C₃ 알킬은 각각 1 내지 3개의 할로젠에 의해 임의로 치환되고,

q는 0 내지 3의 정수이고,

p는 1이고,

R²는 CF₃ 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되고,

R³은 (a) 3-벤즈이속사졸릴, (b) 3-벤즈이소티아졸릴, (c) 3-벤즈피라졸릴, (d) 아릴, (e) -C(=O)페닐, (f) -C(=O)헤테로아릴, (g) -O페닐, (h) -O헤테로아릴, (i) -S(O)_n페닐 및 (j) -S(O)_n헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 피리딜 및 퀴놀릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

n은 0 내지 2의 정수이고,

R³은 할로젠, -OC₁-C₃알킬 및 C₁-C₃ 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹에 의해 임의로 치환되고, 상기 -OC₁-C₃ 알킬 및 C₁-C₃ 알킬은 1 내지 5개의 할로젠에 의해 임의로 치환된다.

상기 기술된 화합물의 바람직한 서브세트는 다음 치환체를 갖는다:

X는 결합 또는 CH₂이고,

Y는 -OCR⁷R⁸- 또는 -CH₂CR⁵R⁶-이고,

Z는 -CO₂H이고,

A는 CH₃, CF₃, -OCH₃, -OCF₃ 및 할로젠으로부터 선택되고,

R⁵는 H이고,

R⁶은 H, C₁-C₃ 알킬 및 -OC₁-C₃ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 C₁-C₃ 알킬 및 -OC₁-C₃ 알킬은 1 내지 3개의 할로젠에 의해 임의로 치환되고,

R⁷은 H 및 C₁-C₃ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

R⁸은 C₁-C₃ 알킬이고,

R²는 CH₃이고,

R³은 (a) 3-벤즈이속사졸릴, (b) 아릴, (c) -C(=O)페닐, (d) -C(=O)피리딜 및 (e) -C(=O)퀴놀릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R³은 할로젠, -OC₁-C₃ 알킬 및 C₁-C₃ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹에 의해 임의로 치환되고, 상기 -OC₁-C₃ 알킬 및 C₁-C₃ 알킬은 1 내지 5개의 할로젠에 의해 임의로 치환되고,

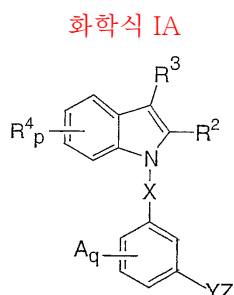
q는 0 내지 3의 정수이다.

상기 화합물의 바람직한 그룹에서, Y는 $-\text{OCR}^7\text{R}^8-$ 이고, R^7 은 H이고, R^8 은 1 내지 3개의 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이다.

상기 화합물의 다른 바람직한 그룹에서, Y는 $-\text{CH}_2\text{CR}^5\text{R}^6-$ 이고, R^5 는 H이고, R^6 은 C_1-C_3 알킬 또는 $-\text{OC}_1-\text{C}_3$ 알킬이고, 여기서 C_1-C_3 알킬 및 $-\text{OC}_1-\text{C}_3$ 알킬은 1 내지 3개의 할로젠에 의해 임의로 치환된다.

바람직한 화합물에서, 페닐 그룹 상의 X 및 -YZ 치환체는 서로 메타 또는 파라 위치이고, 보다 바람직한 화합물에서, X 및 -YZ는 하기 화학식 IA에 나타난 바와 같이 서로 메타 위치이다.

화학식 IA의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염은 특히 인슐린 내성, 유형 II 당뇨병 및 유형 II 당뇨병 및 인슐린 내성과 관련된 이상지질혈증 치료에 유용한 특성을 갖는다.



위의 화학식 IA에서,

X는 결합 또는 CH_2 이고,

Y는 $-\text{OC}^*\text{R}^7\text{R}^8-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{C}^*\text{R}^5\text{R}^6-$ 이고,

Z는 $-\text{CO}_2\text{H}$ 이고,

A는 CH_3 , CF_3 , $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$ 및 할로젠으로부터 선택되고,

q는 0 또는 1이고,

R^4 는 C_1-C_3 알킬, CF_3 , $-\text{OCH}_3$ 또는 $-\text{OCF}_3$ 이고,

p는 0 또는 1이고,

R^5 는 H 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_3 알킬은 1 내지 3개의 할로젠에 의해 임의로 치환되고,

R^6 은 C_1-C_3 알킬 또는 $-\text{OC}_1-\text{C}_3$ 알킬이고, 여기서 C_1-C_3 알킬 및 $-\text{OC}_1-\text{C}_3$ 알킬은 1 내지 3개의 할로젠에 의해 임의로 치환되고,

R^7 은 H 및 1 내지 3개의 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

R^8 은 1 내지 3개의 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고,

R^2 는 CH_3 이고,

R^3 은 (a) 3-벤즈이속사졸릴, (b) -O-페닐 및 (c) $-\text{C}(=\text{O})$ 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^3 은 할로젠, $-\text{OC}_1-\text{C}_3$ 알킬 및 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹에 의해 임의로 치환되고, 상기 $-\text{OC}_1-\text{C}_3$ 알킬 및 C_1-C_3 알킬은 1 내지 5개의 할로젠에 의해 임의로 치환된다.

상기 기술한 화합물의 서브세트에서, p는 1이다.

Y가 $-OC^*H(R^8)-$ 또는 $-CH_2C^*H(R^6)-$ 인 경우, 상기 구조에서 C^* 로 표시된 탄소원자는 비대칭 탄소이다. 일반적으로, PPAR α 및 PPAR γ 활성의 양 면에서 다소 상이한 활성을 가지나, 탄소 C^* 에서 R 및 S 입체 화학 배열은 둘 다 활성이다.

X가 결합인 화학식 IA의 화합물의 바람직한 세트는 다음 치환체를 갖는다:

Y는 $-OC^*R^7R^8-$ 이고,

R^4 는 CH_3 , CF_3 , $-OCH_3$ 또는 $-OCF_3$ 이고,

p는 0 또는 1이고,

R^7 은 H이고,

R^8 은 1 내지 3개의 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이다.

이들 화합물은 Y의 탄소 상에 비대칭 중심을 갖는다. PPAR α 및 PPAR γ 활성의 상대량 면에서 다소 상이한 활성을 가지나, C^* 에서 R 및 S 입체 화학 배열을 갖는 화합물은 활성 PPAR 효능제이다.

화학식 IA의 화합물의 또 다른 바람직한 서브세트에서,

X는 CH_2 이고,

Y는 $-OC^*R^7R^8-$ 이고,

R^4 는 CH_3 , CF_3 , $-OCH_3$ 또는 $-OCF_3$ 이고,

p는 0 또는 1이고,

R^7 은 H이고,

R^8 은 1 내지 3개의 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이다.

이들 화합물은 또한 Y의 탄소 상에 비대칭 중심을 갖는다. PPAR α 및 PPAR γ 활성의 상대량 면에서 다소 상이한 활성을 가지나, C^* 에서 R 및 S 입체 화학 배열을 갖는 화합물은 활성 PPAR 효능제이다.

X가 CH_2 또는 결합인 화학식 IA의 화합물의 또 다른 바람직한 서브세트에서, R^3 은 Cl, CH_3 , CF_3 , $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 그룹에 의해 임의로 치환된 $-C(=O)$ 페닐이다.

상기 화합물의 서브세트에서, p는 1이다.

특정 화합물이 구조는 표 1 내지 표 4에 나타내었다. 표 1A 내지 표 4A에 화합물의 명칭이 제공된다. 각각의 화합물은 2개의 세트의 표에 동일한 번호로 제공된다. 몇몇 이들 화합물의 합성은 실시예에 또한 제공된다.

본 발명의 화합물은 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 단지 활성 성분인 약제학적 조성물에 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염은 사람 또는 기타 포유동물 환자에서 유형 II 당뇨병의 치료용 약제 제조에 사용될 수 있다.

화합물은 특히 치료학적 유효량의 화합물을 유형 II 당뇨병을 갖는 사람 또는 포유동물 환자에서 고혈당증 치료 또는 경감을 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 유형 II 당뇨병을 갖는 사람 또는 기타 포유동물 환자에서 고혈당증을 치료 또는 경감시키는 방법에 유용성을 갖는다.

본 발명의 화합물의 특정 양태는 실시예 및 하기에 첨부되는 표에 제공된다.

본 발명의 화합물의 몇몇은 이후 출원에 기술된 발명에서 이들 화합물의 용도를 예시하기 위해, 우선권이 본원에 청구된 2개의 US 가출원의 출원일 후에 출원된 가출원에 기술되어 있다. 7개의 화합물은 이들이 본원에 기술된 바에 따라 하기 기재된다:

1. 표 1 및 1A, 화합물 1
2. 표 1 및 1A, 화합물 10
3. 표 2 및 2A, 화합물 8; 또한 실시예 31
4. 표 2 및 2A, 화합물 25
5. 표 3 및 3A, 화합물 29
6. 표 3 및 3A, 화합물 60; 또한 실시예 29
7. 표 3 및 3A, 화합물 78

본원의 발명은 기재된 일반적인 특허청구의 범위를 포함하며, 또한 상기 기술된 7개의 화합물의 하나 이상을 포기한 각각의 일반적인 특허청구의 범위를 포함한다. 이러한 포기는 심사 동안 이루어질 수 있다. 상기 화합물은 본원에 청구되어 있다.

본원에 기술된 화합물은 다음 질환 뿐만 아니라 하기 기술되지 않은 기타 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료학적 유효량을 투여함으로써 다음 질환 뿐만 아니라 하기 기술되지 않은 기타 질환을 치료하는데 사용될 수 있다:

- (1) 유형 II 당뇨병, 및 특히 고혈당증;
- (2) 대사적 증후군;
- (3) 비만; 및
- (4) 고콜레스테롤혈증.

정의

"Ac"는 아세틸, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ 이다.

"알킬"은 탄소 수가 달리 언급되지 않는 한, 직쇄 또는 측쇄 또는 이의 조합일 수 있는 포화 탄소쇄를 의미한다. 접두어 "알크"를 갖는 기타 그룹, 예를 들면, 알콕시 및 알카노일은 또한 탄소 수가 달리 언급되지 않는 한, 직쇄 또는 측쇄 또는 이의 조합일 수 있다. 알킬 그룹의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 2급- 및 3급-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐 등을 포함한다.

"알케닐"은 직쇄 또는 측쇄 또는 이의 조합일 수 있고 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 탄소쇄를 의미한다. 알케닐의 예는 비닐, 알릴, 이소프로페닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 1-프로페닐, 2-부테닐, 2-메틸-2-부테닐 등을 포함한다.

"알키닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하고, 직쇄 또는 측쇄 또는 이의 조합일 수 있는 탄소쇄를 의미한다. 알키닐의 예는 에티닐, 프로파르길, 3-메틸-1-펜티닐, 2-헵티닐 등을 포함한다.

"사이클로알킬"은 달리 언급하지 않는 한, 탄소수 3 내지 10의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 포화 카보사이클릭 환을 의미한다. 용어는 또한 아릴 그룹에 융합된 모노사이클릭 환을 포함한다. 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 등을 포함한다.

사이클로알킬리덴 그룹은 결합 둘 다가 동일한 탄소에 위치하는 2가 사이클로알칸 라디칼이다. 예를 들면, 1,1-디메틸사이클로프로판의 사이클로프로필 그룹은 사이클로프로필리덴 그룹이다.

구조에서 치환체 또는 그룹을 기술하기 위해 사용되는 경우, "아릴" (및 "아릴렌")은 모든 환이 방향족이고 탄소 환 원자만을 함유하는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 화합물을 의미한다. 용어 "아릴"은 또한 사이클로알킬 또는 헤테로사이클에 융합된 아릴 그룹을 언급할 수 있다. "헤테로사이클릭", "헤테로사이클" 및 "헤테로사이클릭"은 N, S 및 O로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 함유하는 완전 또는 부분 포화 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 환 시스템을 의미하고, 각각의 환의 원자수는 3 내지 10이다. 아릴 치환체의 예는 페닐 및 나프틸을 포함한다. 사이클로알킬에 융합된 아릴 환은 인다닐, 인데닐 및 테트라하이드로나프틸에서 나타난다. 헤테로사이클릭 그룹에 융합된 아릴의 예는 2,3-디하이드로벤조푸라닐, 벤조피라닐, 1,4-벤조디옥사닐 등에서 나타난다. 헤테로사이클의 예는 테트라하이드로푸란, 피페라진 및 모르폴린을 포함한다. 바람직한 아릴 그룹은 페닐 또는 나프틸이다. 페닐이 일반적으로 가장 바람직하다.

"헥테로아릴"(및 헥테로아릴렌)은 N, O 및 S(SO 및 SO₂ 포함)으로부터 선택된 하나 이상의 환 헥테로 원자를 함유하는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 방향족 환을 의미하고, 각각의 환의 원자수는 5 또는 6이다. 헥테로아릴의 예는 피롤릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피리디, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 푸라닐, 트리아지닐, 티에닐, 피리미딜, 피리다지닐, 피라지닐, 벤즈이속사졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조디아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오펜(S-옥사이드 및 디옥사이드 포함), 푸로(2,3-b)피리디, 퀴놀릴, 인돌릴, 이소퀴놀릴, 디벤조푸란 등을 포함한다.

"할로젠"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.

"Me"은 메틸이다.

약제학적 조성물에서와 같이 용어 "조성물"은 활성 성분(들) 및 담체를 제조하는 불활성 성분(들)을 포함하는 생성물 뿐만 아니라 2개 이상의 성분의 배합, 착화 또는 응집 또는 하나 이상의 성분의 해리, 또는 하나 이상의 성분의 다른 형태의 반응 또는 상호 작용으로부터 직접 또는 간접적으로 초래되는 임의의 생성물을 포함한다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합함으로써 제조된 임의의 조성물을 포함한다.

치환체 "테트라졸"은 2H-테트라졸-5-일 치환체 그룹 또는 이이 토우토머를 의미한다.

광학 이성체 - 부분 입체 이성체 - 기하 이성체 - 토우토머

화학식 I의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있으므로 라세미체, 라세믹 혼합물, 단일 에난티오머, 부분 입체 이성체 혼합물 및 개개 부분 입체 이성체로서 나타날 수 있다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 이러한 모든 이성체 형태를 포함한다.

본원에 기술된 화합물의 몇몇은 올레핀계 이중 결합을 함유할 수 있으며, 달리 언급하지 않는 한, E 및 Z 기하 이성체 둘 다를 포함한다.

본원에 기술된 화합물의 몇몇은 토우토머로 언급되는 수소의 부착점이 상이한 상태로 존재할 수 있다. 일례는 케토-엔올 토우토머로서 공지된 케톤 및 이의 엔올 형태이다. 개개 토우토머 뿐만 아니라 이의 혼합물은 화학식 I의 화합물에 포함된 다.

하나 이상의 비대칭 중심을 갖는 화학식 I의 화합물은 부분 입체 이성체, 에난티오머 등으로 당해 분야에 널리 공지된 방법으로 분리할 수 있다.

또는, 키랄 중심을 갖는 에난티오머 및 기타 화합물은 광학적으로 순수한 출발 물질 및/또는 공지된 배열의 시제를 사용하여 입체 특이 합성에 의해 합성할 수 있다.

염

용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 무기 또는 유기 염기 및 무기 또는 유기 산을 포함하는 약제학적으로 허용되는 무독성 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 의미한다. 무기 염기로부터 유도된 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2 철, 제1 철, 리튬, 마그네슘, 망간 염, 제1 망간, 칼륨, 나트륨, 아연 등을 포함한다. 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 염이 특히 바람직하다. 고체 형태로 염은 하나 이상의 결정 구조로 존재할 수 있으며, 또한 수화물의 형태일 수 있다. 약제학적으로 허용되는 유기 무독성 염기로부터 유도된 염은 1급, 2급 및 3급 아민의 염, 천연 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 사이클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들면, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸 아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸-모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등을 포함한다.

본 발명의 화합물이 염기성인 경우, 염은 무기 및 유기 산을 포함하는 약제학적으로 허용되는 무독성 산으로부터 제조될 수 있다. 적합한 산은 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 무크산, 질산, 펄산, 판토텐산, 인산, 석신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산 등을 포함한다. 시트르산, 브롬화수소산, 염산, 말레산, 인산, 황산 및 타르타르산이 특히 바람직하다.

본원에서 사용된 바와 같이 화학식 I의 화합물은 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

대사산물 - 프로드럭

대사산물 그 자체가 청구된 발명의 범위내에 포함되는 기타 화합물의 치료학적 활성 대사산물은 또한 본 발명의 화합물이다. 환자에게 투여됨에 따라 청구된 화합물로 전환되거나 환자에게 투여된 후 청구된 화합물로 전환되는 화합물인 프로드럭은 또한, 본 발명의 화합물이다. 본 발명의 카복실산의 프로드럭의 비-제한 실시예는 본 발명의 카복실산으로 대사되는 카복실산 그룹의 에스테르, 예를 들면, 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 C₁ 내지 C₆ 에스테르이다. 환자에게 투여후 보다 용이하게 가수분해되는 작용기를 갖는 에스테르는 또한 프로드럭일 수 있다.

유용성

본 발명의 화합물은 하나 이상의 각종 페록시솜 증식제 활성화 수용체 서브형태, 특히 PPAR γ 에 대하여 효능제, 부분 효능제 또는 길항제 활성을 갖는 강력한 리간드이다. 화합물은 또한 PPAR α 서브형태 뿐만 아니라 PPAR γ 서브형태의 리간드 또는 효능제, 부분 효능제 또는 길항제일 수 있으므로, 혼합 PPAR α/γ 효능제 또는 주로 PPAR α 서브형태의 효능 작용을 초래한다. 몇몇 화합물(일반적으로 덜 바람직함)은 또한 PPAR δ 리간드일 수 있으며, 이들의 다른 PPAA γ 활성 이외에 PPAR δ 활성을 갖는다. 본 발명의 화합물은 하나 이상의 개개 PPAR 서브형태(예: γ 또는 α) 또는 PPAR 서브형태의 조합(예: α/γ) 리간드에 의해 매개되는 질환, 장애 또는 상태를 치료 또는 억제하는데 유용하다. 본 발명의 한 측면은 PPAR 효능제 또는 부분 효능제의 투여에 의해 매개될 수 있는 질환, 예를 들면, 유형 II 당뇨병의 치료 및 억제 방법을 제공한다.

투여 및 용량 범위

투여의 임의의 적합한 경로는 포유동물, 특히 사람에게 유효량의 본 발명의 화합물을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 경구, 직장, 국소, 비경구, 눈, 폐, 코 등이 사용될 수 있다. 투여 형태는 정제, 트로키, 분산제, 현탁제, 액제, 캡슐제, 크림, 연고, 에어로졸 등을 포함한다. 바람직하게는, 화학식 I의 화합물은 경구 투여된다.

사용되는 유효량의 활성 성분은 사용되는 특정 화합물, 투여 형태, 치료할 상태 및 치료할 상태의 중증도에 따라 다양할 수 있다. 이러한 용량은 당해 분야의 숙련가에 의해 용이하게 확인될 수 있다.

당뇨병 및/또는 고혈당증 또는 고트리글리세라이드혈증 또는 화학식 I의 화합물이 지시되는 기타 질환을 치료 또는 억제하는 경우, 일반적으로 만족스러운 결과는 본 발명의 화합물이 동물 체중 1kg당 약 0.1 내지 약 100mg의 1일 용량, 바람직하게는 단일 1일 용량 또는 2 내지 6개월 동안 1일 세분된 용량으로 제공되거나 서방출 형태로 투여하는 경우 수득된다. 가장 큰 포유동물에서, 총 1일 용량은 약 1.0 내지 약 1000mg, 바람직하게는 약 1 내지 약 500mg이다. 성인 70kg의 경우에서, 총 1일 용량은 일반적으로 약 1 내지 약 350mg일 수 있다. 특히 강력한 화합물에서, 성인 용량은 0.1mg 만큼 낮을 수 있다. 용량 섭생은 이러한 범위 내에서 또는 최적의 치료 반응을 제공하기 위해 이러한 범위 외에서도 조절될 수 있다.

경구 투여는 일반적으로 정제를 사용하여 수행할 수 있다. 정제에서 용량의 예는 0.5mg, 1mg, 2mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg 및 250mg이다. 유사한 용량은 또한 기타 경구 제형(예: 캡슐제)에서 사용될 수 있다.

약제학적 조성물

본 발명의 다른 측면은 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 약제학적 조성물은 활성 성분으로서 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염 뿐만 아니라 약제학적으로 허용되는 담체 및 임의의 기타 치료 성분을 포함한다. 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 무기 염기 또는 산 및 유기 염기 또는 산을 포함하는 약제학적으로 허용되는 무독성 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 언급한다.

임의의 주어진 경우에서 가장 적합한 경로가 치료할 상태의 성질 및 중증도 및 활성 성분의 성질에 따라 좌우될 수 있으나, 조성물은 경구, 직장, 국소, 비경구(피하, 근육내 및 정맥내 포함), 눈(안내), 폐(코 또는 구강 흡입) 또는 코 투여에 적합한 조성물을 포함한다. 이들은 편리하게는 단위 용량 형태로 존재할 수 있고 약학 분야의 널리 공지된 방법 중의 하나에 의해 제조된다.

실제 사용에서, 화학식 I의 화합물은 통상의 약제학적 배합 기술에 따라 약제학적 담체와 친밀 혼합물 중의 활성 성분으로서 배합될 수 있다. 담체는 투여에 바람직한 제제의 형태에 따라 각종 형태, 예를 들면, 경구 또는 비경구(정맥내 포함)를 취할 수 있다. 경구 용량 형태의 조성물의 제조에서, 통상의 약제학적 매질 중의 하나, 예를 들면, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 보존제, 착색제 등을 경구 액체 제제, 예를 들면, 현탁제, 엘릭서 및 액제의 경우에 또는 담체, 예를 들면, 전분, 당, 미정질 셀룰로즈, 히식제, 과립제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등을 경구 고체 제제, 예를 들면, 산제, 경질 및 연질 캡슐제 및 정제의 경우에 사용할 수 있으며, 고체 경구 제제가 액체 제제에 비해 바람직하다.

투여의 용이성으로 인해, 정제 및 캡슐제는 고체 약제학적 담체가 명백하게 사용되는 가장 유익한 경구 투여 단위 형태이다. 목적하는 경우, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 피복될 수 있다. 이러한 조성물 및 제제는 활성 화합물 0.1% 이상을 함유해야 한다. 이들 조성물에서 활성 화합물의 %는 물론 다양할 수 있으며 편리하게는 단위 중량의 약 2 내지 약 60%일 수 있다. 이러한 치료학적으로 유용한 조성물에서 활성 화합물의 양은 유효 용량이 수득되는 양이다. 활성 화합물은 또한 예를 들면 액체 드롭 또는 스프레이로서 비내로 투여할 수 있다.

정제, 환제, 캡슐제 등은 또한 결합제, 예를 들면, 트라가칸트 검, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴, 부형제, 예를 들면, 인산이칼슘, 붕해제, 예를 들면, 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산, 윤활제, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트, 및 감미제, 예를 들면, 슈크로즈, 락토즈 또는 사카린을 함유할 수 있다. 용량 단위 형태가 캡슐제인 경우, 상기 형태의 물질 이외에 액체 담체, 예를 들면, 지방 오일을 함유할 수 있다.

각종 기타 물질은 피복물로서 존재하거나 용량 단위의 물리적 형태를 개질시키기 위해 존재할 수 있다. 예를 들면, 정제는 셀락, 당 또는 이들 둘 다로 피복될 수 있다. 시럽 또는 엘릭서르는 활성 성분 이외에 감미제로서 슈크로즈, 보존제로서 메틸 및 프로필파라벤, 염료 및 풍미제, 예를 들면, 체리 또는 오렌지 향을 포함할 수 있다.

화학식 I의 화합물은 또한 비경구적으로 투여될 수 있다. 이들 활성 화합물의 액체 또는 현탁제는 계면활성제, 예를 들면, 하이드록시프로필셀룰로즈와 적합하게 혼합된 물 중에 존재할 수 있다. 분산제는 또한 오일 중의 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물에서 제조할 수 있다. 저장 및 사용의 통상의 조건하에 이들 제제는 미생물의 성장을 방지하기 위한 보존제를 함유한다.

주사용으로 적합한 약제학적 형태는 멸균 수성 액체 또는 분산제 및 멸균 주사용 용액 또는 분산액의 임시 제제용 멸균 산제를 포함한다. 모든 경우에서, 형태는 멸균 처리되어야 하며 용이한 주사가 가능한 정도로 유동성이어야 한다. 제조 및

저장 조건하에 안정해야 하며 미생물, 예를 들면, 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대하여 보존되어야 한다. 담체는 예를 들면, 물, 에탄올, 폴리올(예: 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 이들의 적합한 혼합물 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.

병용 치료

화학식 I의 화합물은 화학식 I의 화합물이 유용한 질환 또는 상태의 치료 또는 경감에 유용할 수 있는 기타 약물과 배합하여 사용될 수 있다. 이러한 기타 약물은 화학식 I의 화합물과 동시에 또는 이어서 이에 대하여 통상적으로 사용되는 양으로 특정 경로에 의해 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물이 하나 이상의 기타 약물과 동시에 사용되는 경우, 이러한 기타 약물 및 화학식 I의 화합물을 함유하는 단위 용량 형태 중의 약제학적 조성물이 바람직하다. 그러나, 병용 치료는 또한 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 기타 약물이 상이한 중첩 계획으로 투여되는 치료를 포함한다. 하나 이상의 기타 활성 성분과 배합하여 사용되는 경우, 또한 본 발명의 화합물 및 기타 활성 성분은 각각이 단독으로 사용되는 경우 보다 적은 용량으로 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 I의 화합물 이외에 하나 이상의 기타 활성 성분을 함유하는 것을 포함한다.

본 발명의 화합물과 함께 투여될 수 있는 기타 활성 성분은 기타 항당뇨 제제, 예를 들면, 설폰일우레아, 메트포민, 인슐린 또는 DP-IV 억제제 또는 지질 저하 약물, 예를 들면, 스타틴(예: 심바스타틴)을 포함한다. 본 발명의 화합물과 함께 투여될 수 있는 스타틴은 심바스타틴, 로바스타틴, 로수바스타틴, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 이타바스타틴, 리바스타틴 및 ZD-4522을 포함한다.

생물학적 분석

A) PPAR 결합 분석

재조합체 사람 PPAR γ , PPAR δ 및 PPAR α 의 제조에 대하여, 사람 PPAR γ_2 , 사람 PPAR δ 및 사람 PPAR α 를 이. 콜라이에서 gst-융합 단백질로서 발현시켰다. PPAR γ_2 에 대한 완전 길이 사람 cDNA를 pGEX-2T 발현 벡터(Pharmacia)로 서브클로닝하였다. PPAR δ 및 PPAR α 에 대한 완전 길이 사람 cDNA를 pGEX-KT 발현 벡터(Pharmacia)로 서브클로닝하였다. 각각의 플라스미드를 함유하는 이. 콜라이를 증식시키고, 유도하고, 원심분리하여 수거하였다. 재현탁된 펠렛을 프렌치(French) 프레스로 분쇄하고, 파편을 12,000 x g에서 원심분리하여 제거하였다. 재조합체 사람 PPAR 수용체를 글루타티온 세파로즈 상에서 친화성 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 컬럼에 적용시키고, 1회 세척한 후, 수용체를 글루타티온으로 용출하였다. 글리세롤(10%)을 가하여 수용체를 안정화시키고, 분획을 -80°C에서 저장하였다. PPAR γ 에 대한 결합을 위하여, 수용체의 분획을 0.1% 비-지방 건조 우유 및 10nM [^{3} H $_2$] AD5075, (21Ci/mmol)을 함유하는 TEGM(10mM 트리스, pH 7.2, 1mM EDTA, 10% 글리세롤, 7 μ l/100ml β -머캅토에탄올, 10mM Na 몰리브데이트, 1mM 디티오프레이톨, 5 μ g/ml 아프로티닌, 2 μ g/ml 류페틴, 2 μ g/ml 벤즈아미딘 및 0.5mM PMSF), ±문헌[참조: Berger et al, Novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR γ) 및 PPAR δ ligands produce distinct biological effects. J. Biol. Chem. (1999), 274: 6718-6725]에 기술된 시험 화합물에서 항온처리하였다. 분석물을 약 16시간 동안 4°C에서 최종 용적 150 μ l에서 항온처리하였다. 결합되지 않은 리간드를 100 μ l 텍스트란/젤라틴-피복 목탄으로 얼음 상에서 약 10분 동안 항온처리하여 제거하였다. 3000rpm에서 10분 동안 4°C에서 항온처리한 후, 50 μ l 상청액 분획을 탑카운트(Topcount)에서 계수하였다.

PPAR δ 에 대한 결합을 위해, 수용체 분획을 0.1% 비-지방 건조 우유 및 2.5nM [^{3} H $_2$]L-783482, (17Ci/mmol)을 함유하는 TEGM(10mM 트리스, pH 7.2, 1mM EDTA, 10% 글리세롤, 7 μ l/100ml β -머캅토에탄올, 10mM Na 몰리브데이트, 1mM 디티오프레이톨, 5 μ g/ml 아프로티닌, 2 μ g/ml 류페틴, 2 μ g/ml 벤즈아미딘 및 0.5mM PMSF), ±문헌[참조: Berger et al, Novel peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) 및 PPAR δ ligands produce distinct biological effects. 1999 J Biol Chem 274: 6718-6725]에 기술된 시험 화합물에서 항온처리하였다. L-783482는 3-클로로-4-(3-(7-프로필-3-트리플루오로메틸-6-벤즈[4,5]이속사졸옥시)프로필티오)페닐아세트산(국제 공개공보 제WO 97/28137호의 실시예 20)이다. 분석물을 약 16시간 동안 4°C에서 최종 용적 150 μ l에서 항온처리하였다. 결합되지 않은 리간드를 100 μ l 텍스트란/젤라틴-피복 목탄으로 얼음 상에서 약 10분 동안 항온처리하여 제거하였다. 3000rpm에서 10분 동안 4°C에서 항온처리한 후, 50 μ l 상청액 분획을 탑카운트에서 계수하였다.

PPAR α 에 대한 결합을 위해, 수용체 분획을 0.1% 비-지방 건조 우유 및 5.0nM [^{3} H $_2$]L-797773, (34Ci/mmol)을 함유하는 TEGM(10mM 트리스, pH 7.2, 1mM EDTA, 10% 글리세롤, 7 μ l/100ml β -머캅토에탄올, 10mM Na 몰리브데이트, 1mM 디티오프레이톨, 5 μ g/ml 아프로티닌, 2 μ g/ml 류페틴, 2 μ g/ml 벤즈아미딘 및 0.5mM PMSF), ±시험 화합물에서 항온처리하였다. L-797773은 (3-(4-(3-페닐-7-프로필-6-벤즈[4,5]이속사졸옥시)부틸옥시))페닐아세트산(국제 공개공보 제WO 97/28137호의 실시예 62)이다. 분석물을 약 16시간 동안 4°C에서 최종 용적 150 μ l에서 항온처리하였다. 결합되지 않은 리간드를 100 μ l 텍스트란/젤라틴-피복 목탄으로 얼음 상에서 약 10분 동안 항온처리하여 제거하였다. 3000rpm에서 10분 동안 4°C에서 항온처리한 후, 50 μ l 상청액 분획을 탑카운트에서 계수하였다.

B) Gal-4 hPPAR 전사 활성화 분석

가공 수용체 발현 작제물, pcDNA3-hPPAR γ /GAL4, pcDNA3-hPPAR δ /GAL4, pcDNA3-hPPAR α /GAL4을 각각 hPPAR γ , hPPAR δ 및 hPPAR α 의 리간드 결합 도메인(LBD)에 인접한 효모 GAL4 전사 인자 DBD를 삽입시켜 제조하였다. 리포터 작제물 pUAS(5X)-tk-luc를 포진 바이러스 최소 티미딘 키나제 프로모터 및 루시페라제 리포터 유전자의 GAL4 반응 요소 업스트림의 5개의 복사물을 삽입시켜 생성시켰다. pCMV-lacZ는 시토메갈로바이러스 프로모터의 조절 하에 갈락토시다제 Z 유전자를 함유한다. COS-1 세포를 10% CO $_2$ 의 습윤 대기에서 37°C에서 10% 목탄 스트리핑 송아지 태아 혈청(Gemini Bio-Products, Calabasas, CA), 비필수 아미노산, 100개의 단위/ml 페니실린 G 및 100mg/ml 스트렙토마이신 설페이트를 함유하는 고글루코스 돌베코 개질 이글 배지(DMEM)에서 96웰 세포 배양 플레이트 중에서 12 x 10 ^{3} 개의 세포/웰로 시딩하였다. 24시간 후, 트랜스펙션을 제조업자의 지시에 따라 리포펙타민(GIBCO BRL, Gaithersburg,

MD)으로 수행하였다. 간단하게는, 각각의 웰에 대하여 트랜스펙션 혼합물은 0.48 μ l 리포펙타민, 0.00075 μ g pcDNA3-PPAR/GAL4 발현 벡터, 0.045 μ g pUAS(5X)-tk-luc 리포터 벡터 및 전사 활성화 효능에 대한 내부 대조로서의 0.0002 μ g pCMV-lacZ를 함유하였다. 세포를 5시간 동안 37°C에서 10% CO₂ 대기에서 트랜스펙션 혼합물에서 항온처리하였다. 세포를 약 48시간 동안 5% 목탄 스트리핑 송아지 태아 혈청, 비필수 아미노산, 100개의 단위/ml 페니실린 G 및 100mg/ml 스트렙토마이신 설페이트를 함유하는 신선한 고글루코즈 DMEM $\pm$ 증가 농도의 시험 화합물에서 항온처리하였다. 화합물을 DMSO에서 가용화시키므로, 대조 세포를 동일한 농도의 DMSO를 사용하여 항온처리하고, 최종 DMSO 농도는 0.1% 이하이며, 농도는 전사 활성화 활성에 영향을 주지 않는 것으로 보였다. 세포 상등액을 제조업자의 지시에 따라 리포터 라이스스 완충액(Promega, Madison, WI)을 사용하여 제조하였다. 세포 추출물에서 루시페라제 활성을 ML3000 루미노미터(Dynatech Laboratories, Chantilly, VA)중에서 루시페라제 분석 완충액(Promega, Madison, WI)을 사용하여 측정하였다. β -갈락토시다제 활성을 β -D-갈락토피라노사이드(Calbiochem, San Diego, CA)을 사용하여 측정하였다.

효능 작용을 최대 전사 활성화 활성을 완전 PPAR 효능제, 예를 들면, 로지글리타존과 비교하여 측정한다. 일반적으로, 전사 활성화의 최대 자극이 완전 효능제로 관찰된 효과의 50% 미만인 경우, 화합물을 부분 효능제로서 나타낸다. 전사 활성화의 최대 자극이 완전 효능제로 관찰된 효과의 50%를 초과하는 경우, 화합물을 완전 효능제로서 나타낸다. 본 발명의 화합물은 일반적으로 EC₅₀ 값이 1 내지 3000nM이다.

C) 생체내 연구

숙컷 db/db 마우스(10 내지 11주된 C57B1/KFJ, Jackson Labs, Bar Harbor, ME)을 우리당 5마리 제공하고, 연마된 푸리나 설치류 먹이 및 물을 무제한 제공하였다. 동물 및 이들의 먹이를 2일마다 측정하고 1일 비히클(0.5% 카복시메틸셀룰로즈) $\pm$ 시험 화합물을 지시된 용량으로 위관 영양에 의해 투여하였다. 약물 현탁액을 매일 제조하였다. 혈장 글루코즈, 및 트리글리세라이드 농도를 연구 기간 동안 3 내지 5일 간격에서 꼬리 출혈에 의해 수득된 혈액으로부터 측정하였다. 글루코즈, 및 트리글리세라이드 측정을 정상의 염수로 1:6(v/v)로 희석된 혈장을 사용하여 Boehringer Mannheim Hitachi 911 자동 분석기(Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) 상에서 수행하였다. 결핍된 동물은 동일한 방법으로 유지된 연령-매치 이형 마우스이었다.

실시예

다음의 실시예는 본 발명을 예시하기 위해 제공되며, 임의의 방법으로 본 발명을 한정하고자 하는 것은 아니다. 본 발명의 범위는 첨부된 특허청구의 범위에 의해 한정된다.

제조되는 특정 화합물은 표 1 내지 표 4에 나타내었다. 명칭은 표 1A 내지 표 4A에 제공되었다. 이들 표는 하기 실시예 다음에 제공된다. 표에서 화합물은 다음과 같이 유사한 구조적 특징에 따라 그룹으로 나눈다. 화합물의 몇몇의 대표적인 합성은 다음에 나타내었다. 남아있는 화합물은 유사한 합성 전략 및 방법 및 용이하게 입수할 수 있는 시제 및 출발 물질을 사용하여 제조하였다. 이러한 합성은 합성 유기 화학 분야에서 관련자에게 친숙하다.

표 1: R³은 페녹시 또는 티오펜옥시이다.

표 2: R³은 벤즈이속사졸이다.

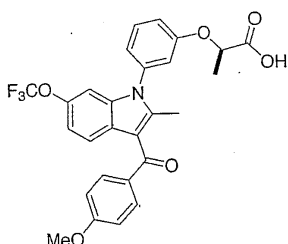
표 3: R³은 벤조일이다.

표 4: R³은 페닐이다.

표 1 내지 표 4에서 모든 화합물은 직렬 고압 액체 크로마토그래피-질량 분광 측정법(LC-MS) 및/또는 양자 NMR에 의해 분석하였다. LC-MS 샘플을 Waters Micromass ZQ 질량 분광계에 커플링된 Agilent 1100 시리즈 고압 액체 크로마토 그래프를 사용하여 분석하였다. 사용된 컬럼은 Waters XTerra이고, 화합물을 구배 용출 프로그램(10% B 내지 100% B, 4.5분)을 사용하여 2.5ml/min의 유량으로 용출하였다. 용매 A: 0.06% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물. 용매 B: 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴. 보유 시간은 min으로 제공하였다.

R³이 벤조일인 화합물의 합성(표 3)

실시예 1



(2R)-2-{3-[3-(4-메톡시)벤조일-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}프로판산

단계 1: 1-(3-메톡시)페닐-2-메틸-6-트리플루오로메톡시인돌(1):

2-메틸-6-트리플루오로메톡시인돌(645mg, 3.0mmol), 3-브로모아니솔(0.456ml, 3.6mmol), 나트륨 3급-부톡사이드(404mg, 4.2mmol), 트리스디벤질리딘 디팔라듐(206mg, 0.225mmol) 및 2-디-3급-부틸포스포노바이페닐(201mg, 0.675mmol)을 톨루엔중에서 80℃에서 교반하고, 완결될때까지 TLC(3/1 헥산/메틸렌 클로라이드) 또는 역상 HPLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 셀라이트 상에서 여과하고, 여액을 증발시켜 조 분리물을 수득하고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.53 (d, Ph, 1H), 7.48 (t, Ph, 1H), 7.05 (dd, Ph, 1H), 7.02 (m, Ph, 2H), 6.95 (dd, Ph, 1H), 6.89 (t, Ph, 1H), 6.42 (s, Ph, 1H), 3.88 (s, OCH_3 , 3H), 2.33 (s, 2- CH_3 , 3H).

단계 2: 1-(3-하이드록시)페닐-2-메틸-6-트리플루오로메톡시인돌(2):

상기 화합물(1) 460mg(1.43mmol)을 0℃에서 디클로로메탄 7ml에 용해시켰다. 디클로로메탄 중의 삼브롬화붕소(1.0N, 2.86ml)를 가하고, 냉각 욕을 제거하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 30분 동안 얼음으로 급냉시키고, 분배하였다. 유기물을 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과한 후, 여액을 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.51 (d, Ph, 1H), 7.42 (t, Ph, 1H), 7.00 (d, Ph, 1H), 6.98 (s, Ph, 1H), 6.95 (dd, Ph, 1H), 6.92 (dd, Ph, 1H), 6.82 (t, Ph, 1H), 6.39 (s, Ph, 1H), 5.03 (s, OH, 1H), 2.31 (s, 2- CH_3 , 3H).

단계 3: 1-(3-하이드록시)페닐-2-메틸-3-(4-메톡시)벤조일-6-트리플루오로메톡시인돌(3):

상기 화합물(2) 242mg(0.788mmol)을 메틸렌 클로라이드(4ml)에 용해시키고 -20℃로 냉각하였다. 톨루엔중의 디에틸 알루미늄 클로라이드의 용액(1.8M, 1.23ml)을 서서히 가하고(1 내지 2분 동안에 걸쳐) 5 내지 15분 동안 교반하였다. 메틸렌 클로라이드(1ml) 중의 4-메톡시벤조일 클로라이드(377mg, 2.21mmol)의 용액을 가하고, 실온으로 서서히 승온시키면서 밤새 교반하였다. 기체 방출이 중지될때까지 pH 7.0 완충액을 적가하고, 분배하였다. 수성 층을 메틸렌 클로라이드로 2회 이상 추출하고, 합한 유기 층을 NaCl 포화용액으로 2회 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 조 분리물을 메탄올(5ml)에 용해시키고, 수산화나트륨 용액(1.0M, 1.6ml)을 가하였다. 디-아실 인돌의 소멸에 대하여 TLC로 모니터링하고, HCl(1.0M, 1.6ml)로 중화시켰다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 황산나트륨으로 건조하고 여과하고, 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.84 (d, Ph, 2H), 7.46 (d, Ph, 1H), 7.42 (t, Ph, 1H), 7.06 (dd, Ph, 1H), 6.98 (m, Ph, 3H), 6.95 (s, Ph, 1H), 6.92 (dd, Ph, 1H), 6.86 (t, Ph, 1H), 6.38 (s, OH, 1H), 3.91 (s, OCH_3 , 3H), 2.35 (s, 2- CH_3 , 3H).

단계 4: (2R)-2-{3-[3-(4-메톡시)벤조일-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}프로판산 에틸 에스테르(4):

상기 화합물(3) 45.9mg(0.100mmol)을 테트라하이드로푸란(0.5ml)에 용해시키고 0℃로 냉각시켰다. 트리페닐포스핀(34mg, 0.130mmol) 및 (S)-에틸 락테이트(14.7 μl , 0.130mmol)을 가한 다음, 디에틸아조디카복실레이트(20.5 μl , 0.13mmol)을 가하였다. 반응물을 밤새 교반하고, 실리카 겔 상에서 직접 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.88 (d, Ph, 2H), 7.53 (t, Ph, 1H), 7.47 (d, Ph, 1H), 7.090 (d, Ph, 1H), 7.01 (m, Ph, 4H), 6.95 (m, Ph, 1H), 6.89 (s, Ph, 1H), 4.83 (br m, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Et}$, 1H), 3.93 (s, OCH_3 , 3H), 4.25 (q, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 2H), 2.40 (s, 2- CH_3 , 3H), 1.70 (d, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Et}$, 3H), 1.28 (q, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 3H).

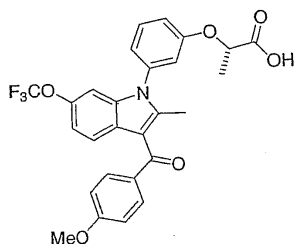
단계 5: (2R)-2-{3-[3-(4-메톡시)벤조일-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}프로판산(5):

상기 화합물(4) 56mg을 에탄올(1ml) 및 수성 수산화나트륨(1.0M, 0.200ml)에 용해시키고, 가수분해가 완결될때까지 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고, 묽은 수성 HCl로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.87 (d, Ph, 2H), 7.54 (t, Ph, 1H), 7.45 (br s, Ph, 1H), 7.11 (br s, Ph, 1H), 7.02 (m, Ph, 4H), 6.95 (m, Ph, 2H), 4.88 (br m, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 3.93 (s, OCH_3 , 3H), 2.41 (s, 2- CH_3 , 3H), 1.74 (d, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

RP LC/MS : t_R = 3.88 min, m/e 514 ($M+1$)

실시예 2



(2S)-2-{3-[3-(4-메톡시)벤조일-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}프로판산

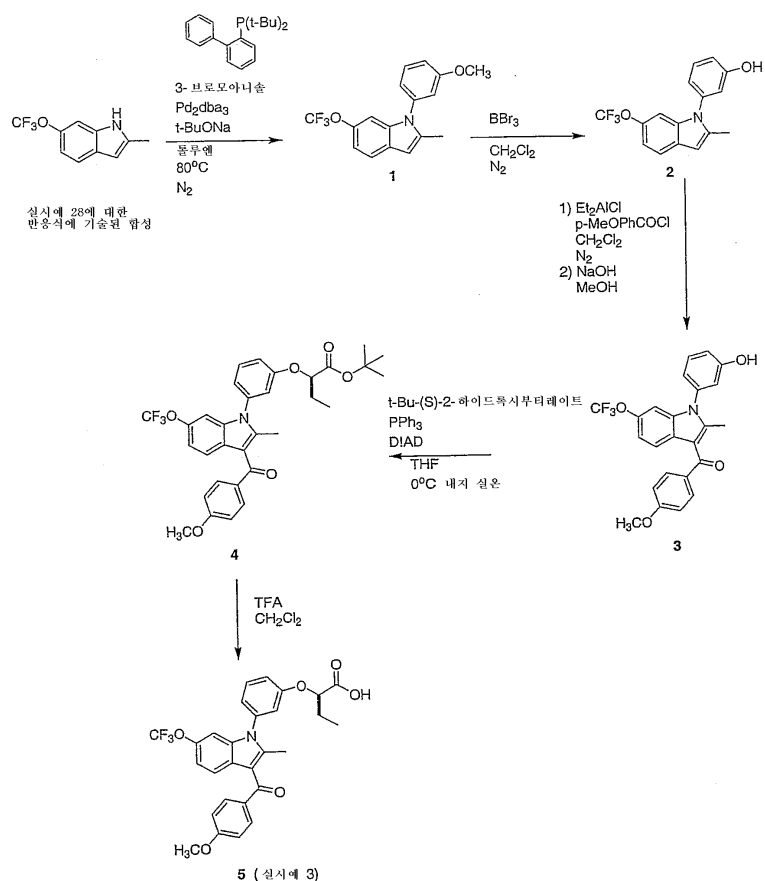
상기 화합물을 실시예 1과 유사한 합성 방법을 사용하고 용이하게 입수할 수 있는 시제 및 출발 물질을 사용하여 제조하였다. 이러한 합성은 합성 유기 화학의 분야에서 관련가에 의해 용이하게 수행할 수 있다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.87 (d, Ph, 2H), 7.54 (t, Ph, 1H), 7.45 (br s, Ph, 1H), 7.11 (br s, Ph, 1H), 7.02 (m, Ph, 4H), 6.95 (m, Ph, 2H), 4.88 (br m, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 3.93 (s, OCH_3 , 3H), 2.41 (s, 2- CH_3 , 3H), 1.74 (d, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

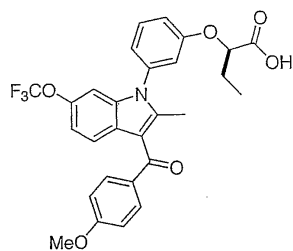
RP LC/MS : t_R = 3.88 min, m/e 514 ($M+1$)

실시예 3

실시예 3에 대한 반응식



실시예 3



(2R)-2-{3-[3-(4-메톡시)벤조일-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}부탄산

단계 1: 1-(3-메톡시)페닐-2-메틸-6-트리플루오로메톡시인돌(1):

2-메틸-6-트리플루오로메톡시인돌(645mg, 3.0mmol), 3-브로모아니솔(0.456ml, 3.6mmol), 나트륨 3급-부톡사이드(404mg, 4.2mmol), 트리스디벤질리딘 디팔라뎀(206mg, 0.225mmol) 및 2-디-3급-부틸포스포노바이페닐(201mg, 0.675mmol)을 톨루엔중에서 80℃에서 교반하고, 완결될때까지 TLC(3/1 헥산/메틸렌 클로라이드) 또는 역상 HPLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 셀라이트 상에서 여과하고, 여액을 증발시켜 조 분리물을 수득하고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.53 (d, Ph, 1H), 7.48 (t, Ph, 1H), 7.05 (dd, Ph, 1H), 7.02 (m, Ph, 2H), 6.95 (dd, Ph, 1H), 6.89 (t, Ph, 1H), 6.42 (s, Ph, 1H), 3.88 (s, OCH_3 , 3H), 2.33 (s, 2- CH_3 , 3H).

단계 2: 1-(3-하이드록시)페닐-2-메틸-6-트리플루오로메톡시인돌(2):

상기 화합물(1) 460mg(1.43mmol)을 0℃에서 디클로로메탄 7ml 중에 용해시켰다. 디클로로메탄 중의 삼브롬화붕소(1.0N, 2.86ml)를 가하고, 냉각 욕을 제거하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 30분 동안 얼음으로 급냉시키고, 분배하였다. 유기물을 물로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과한 후, 여액을 증발시키고 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.51 (d, Ph, 1H), 7.42 (t, Ph, 1H), 7.00 (d, Ph, 1H), 6.98 (s, Ph, 1H), 6.95 (dd, ph, 1H), 6.92 (dd, Ph, 1H), 6.82 (t, Ph, 1H), 6.39 (s, Ph, 1H), 5.03 (s, OH, 1H), 2.31 (s, 2- CH_3 , 3H).

단계 3: 1-(3-하이드록시)페닐-2-메틸-3-(4-메톡시)벤조일-6-트리플루오로메톡시인돌(3):

상기 화합물(2) 242mg(0.788mmol)을 메틸렌 클로라이드(4ml)에 용해시키고 -20℃로 냉각시켰다. 톨루엔 중의 디에틸 알루미늄 클로라이드의 용액(1.8M, 1.23ml)을 서서히 적가하고(1 내지 2분 동안에 걸쳐) 5 내지 15분 동안 교반하였다. 메틸렌 클로라이드(1ml) 중의 4-메톡시벤조일 클로라이드(377mg, 2.21mmol)의 용액을 가하고 실온으로 서서히 승온시키면서 밤새 교반하였다. 기체 방출이 중지될때까지 pH 7.0 완충액을 적가하고 분배하였다. 수성 층을 메틸렌 클로라이드로 2회 이상 추출하고, 합한 유기 층을 NaCl 포화용액으로 2회 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 분리물을 메탄올(5ml)에 용해시키고 수산화나트륨 용액(1.0M, 1.6ml)을 가하였다. 디-아실 인돌의 소멸에 대하여 TLC에 의해 모니터링하고, HCl(1.0M, 1.6ml)로 중화시켰다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.84 (d, Ph, 2H), 7.46 (d, Ph, 1H), 7.42 (t, Ph, 1H), 7.06 (dd, Ph, 1H), 6.98 (m, Ph, 3H), 6.95 (s, Ph, 1H), 6.92 (dd, Ph, 1H), 6.86 (t, Ph, 1H), 6.38 (s, OH, 1H), 3.91 (s, OCH_3 , 3H), 2.35 (s, 2- CH_3 , 3H).

단계 4: (2R)-2-{3-[3-(4-메톡시)벤조일-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}부탄산 3급-부틸 에스테르(4):

상기 화합물(3) 110mg(0.25mmol)을 테트라하이드로푸란(1.25ml)에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 트리페닐포스핀(78.5mg, 0.30mmol) 및 3급-부틸-(S)-2-하이드록시부티레이트(Sigma-Aldrich, 48mg, 0.30mmol)을 가한 다음, 디이소프로필아조디카복실레이트(59 μl , 0.30mmol)을 가하였다. 반응물을 밤새 교반하고, 실리카 겔 상에서 직접 크로마토그래피하여 표제 화합물 100mg을 수득하였다. 키랄 순도를 Chiralcel AD 컬럼(용출제로서 헵탄/이소프로판올) 상에서 반대 에난티오머(3급-부틸-(S)-2-하이드록시부티레이트 대신 3급-부틸-(R)-2-하이드록시부티레이트를 사용하여 상기한 바와 같이 제조)과 크로마토그래피 비교에 의해 평가하였다.

키랄 LC: 10% 이소프로판올/헵탄, 0.5ml/min, $\lambda=220\text{nm}$, Chiralcel AD 컬럼(4.6 x 250mm, 10 μ) : t_R (4) : 12.68 min (99.7%), 14.16 (0.3%). (S) 에난티오머 (실시에 2의 3급-부틸 에스테르)의 t_R : 12.68 min (2.2%), 14.18 min (97.8%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.87 (d, Ph, 2H), 7.51 (t, Ph, 1H), 7.47 (d, Ph, 1H), 7.08 (d, Ph, 1H), 7.00 (m, Ph, 4H), 6.93 (m, Ph, 1H), 6.89 (br t, Ph, 1H), 4.52 (t, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{t-Bu}$, 1H), 3.93 (s, OCH_3 , 3H), 2.39 (s, 2- CH_3 , 3H), 2.03 (m, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{t-Bu}$, 2H), 1.45 (s, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{t-Bu}$, 9H), 1.13 (t, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{t-Bu}$, 3H).

단계 5: (2R)-2-{3-[3-(4-메톡시)벤조일-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}부탄산(5):

상기 화합물(4) 17mg(0.03mol)을 디클로로메탄(1ml)에 용해시키고 트리플루오로아세트산(0.5ml, 과다량)을 가하였다. 반응물을 완결될때까지 교반하였다(TLC에 의해 모니터링함). 용매 및 트리플루오로아세트산을 증발시키고, 디클로로메탄에 재구성시키고, pH 7.0 인산염 완충액(Fisher Scientific) 및 염화나트륨 용액으로 연속 세척하였다. 디클로로메탄을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 화합물을 ODS 또는 실리카 겔 컬럼(실리카 겔 정제에 요구되는 0.5% 내지 1% 아세트산/에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제할 수 있다.

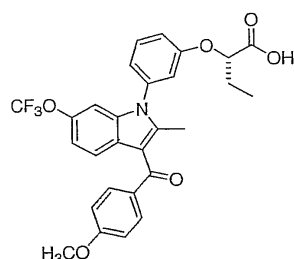
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.84 (d, Ph, 2H), 7.62 (t, Ph, 1H), 7.61 (br m, Ph, 1H), 7.22 (dd, Ph, 1H), 7.17 (br m, Ph, 2H), 7.11 (m, Ph, 1H), 7.08 (m, Ph, 2H), 7.04-6.96 (br d, Ph, 1H), 4.90 (m, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 3.93 (s, OCH_3 , 3H), 2.33 (br s, 2- CH_3 , 3H), 2.06 (m, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 2H), 1.11 (t, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

RP LC/MS : t_R = 3.74 min, m/e 528 ($M+1$)

실시예 4 내지 27

다음 화합물을 상기 실시예와 유사한 방법으로 유사한 합성 방법 및 전략 및 용이하게 입수할 수 있는 출발물질 및 시제를 사용하여 제조하였다. 이러한 방법 및 출발 물질은 합성 유기 화학의 분야에서 관련자에게 친숙하다.

실시예 4

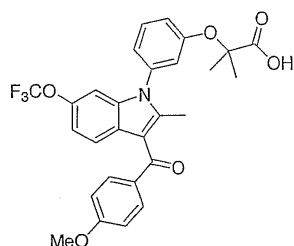


(2S)-2-{3-[3-(4-메톡시)벤조일-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}부탄산

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.84 (d, Ph, 2H), 7.62 (t, Ph, 1H), 7.61 (br m, Ph, 1H), 7.22 (dd, Ph, 1H), 7.17 (br m, Ph, 2H), 7.11 (m, Ph, 1H), 7.08 (m, Ph, 2H), 7.04-6.96 (br d, pH, 1H), 4.90 (m, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 3.93 (s, OCH_3 , 3H), 2.33 (br s, 2- CH_3 , 3H), 2.06 (m, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 2H), 1.11 (t, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

RP LC/MS : t_R = 3.74 min, m/e 528 ($M+1$).

실시예 5

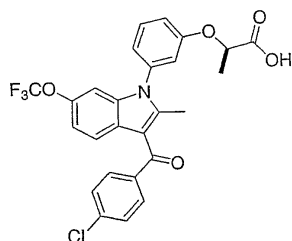


2-{3-[3-(4-메톡시)벤조일-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}-2-메틸프로판산

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.88 (br, Ph, 2H), 7.53 (t, Ph, 1H), 7.44 (d, Ph, 1H), 7.14 (d, Ph, 1H), 7.08 (d, Ph, 1H), 7.01 (m, Ph, 3H), 6.95 (d, Ph, 2H), 3.93 (s, OCH_3 , 3H), 2.43 (br s, 2- CH_3 , 3H), 1.70 (s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$, 6H).

RP LC/MS : t_R = 3.96 min, m/e 528 ($\text{M}+1$)

실시예 6

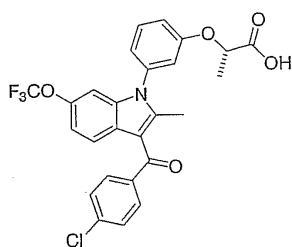


(2R)-2-{3-[3-(4-클로로)벤조일-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}프로판산

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.79 (d, Ph, 2H), 7.55 (t, Ph, 1H), 7.49 (d, Ph, 2H), 7.37 (br m, Ph, 1H), 7.12 (br m, Ph, 1H), 7.03 (br m, Ph, 2H), 6.93 (br m, Ph, 2H), 4.88 (br m, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 3.93 (s, OCH_3 , 3H), 2.41 (s, 2- CH_3 , 3H), 1.74 (d, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

RP LC/MS : t_R = 4.18 min, m/e 518 ($\text{M}+1$)

실시예 7

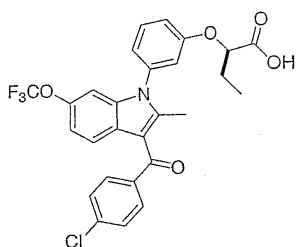


(2S)-2-{3-[3-(4-클로로)벤조일-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}프로판산

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.79 (d, Ph, 2H), 7.55 (t, Ph, 1H), 7.49 (d, Ph, 2H), 7.37 (br m, Ph, 1H), 7.12 (br m, Ph, 1H), 7.03 (br m, Ph, 2H), 6.93 (br m, Ph, 2H), 4.88 (br m, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 3.93 (s, OCH_3 , 3H), 2.41 (s, 2- CH_3 , 3H), 1.74 (d, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

RP LC/MS : t_R = 4.18 min, m/e 518 ($\text{M}+1$)

실시예 8

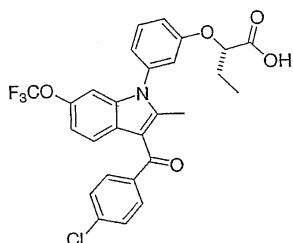


(2R)-2-{3-[3-(4-클로로)벤조일-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}부탄산

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.79 (d, Ph, 2H), 7.55 (t, Ph, 1H), 7.50 (d, Ph, 2H), 7.37 (br m, Ph, 1H), 7.13 (br m, Ph, 1H), 7.03 (br m, Ph, 2H), 6.95 (br m, Ph, 2H), 4.72 (br m, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 2.42 (s, 2- CH_3 , 3H), 2.11 (m, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 2H), 1.17 (t, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

RP LC/MS : t_R = 4.01 min, M/E 532 (M+ 1)

실시예 9

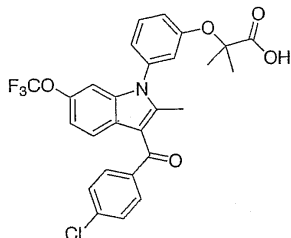


(2)-2-{3-[3-(4-클로로)벤조일-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}부탄산

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.79 (d, Ph, 2H), 7.55 (t, Ph, 1H), 7.50 (d, Ph, 2H), 7.37 (br m, Ph, 1H), 7.13 (br m, Ph, 1H), 7.03 (br m, Ph, 2H), 6.95 (br m, Ph, 2H), 4.72 (br m, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 2.42 (s, 2- CH_3 , 3H), 2.11 (m, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 2H), 1.17 (t, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

RP LC/MS : t_R = 4.01 min, m/e 532 (M+ 1)

실시예 10

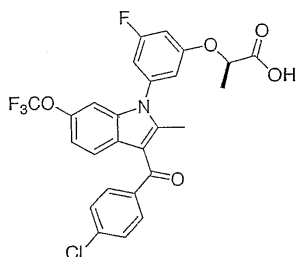


2-{3-[3-(4-클로로)벤조일-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}-2-메틸프로판산

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.79 (br, Ph, 2H), 7.53 (t, Ph, 1H), 7.44 (d, Ph, 2H), 7.37 (d, Ph, 1H), 7.15 (dd, Ph, 1H), 7.07 (dd, Ph, 1H), 7.03 (d, Ph, 1H), 6.95 (t, Ph, 1H), 6.93 (s, Ph, 1H), 2.42 (br s, 2- CH_3 , 3H), 1.71 (s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$, 6H).

RP LC/MS : t_R = 4.30 min, m/e 532 (M+ 1)

실시예 11

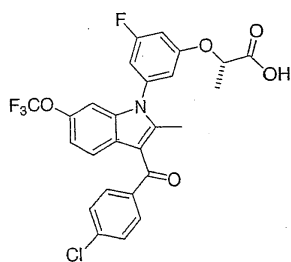


(2R)-2-{3-[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]-5-플루오로페녹시}프로판산

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.79 (d, Ph, 2H), 7.49 (d, Ph, 2H), 7.36 (br m, Ph, 1H), 7.04 (d, Ph, 1H), 6.97 (br m, Ph, 1H), 6.86 (d, Ph, 1H), 6.78 (d, Ph, 1H), 6.72 (m, Ph, 1H), 4.85 (q, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 2.43 (s, 2- CH_3 , 3H), 1.75 (d, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

RP LC/MS : $t_R = 4.21$ min, m/e 536 ($M+1$)

실시예 12

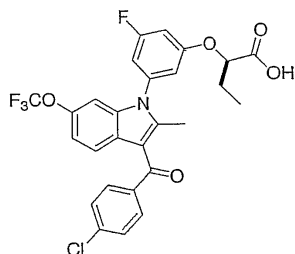


(2S)-2-{3-[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]-5-플루오로페녹시}프로판산

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.79 (d, Ph, 2H), 7.49 (d, Ph, 2H), 7.36 (br m, Ph, 1H), 7.04 (d, Ph, 1H), 6.97 (br m, Ph, 1H), 6.86 (d, Ph, 1H), 6.78 (d, Ph, 1H), 6.72 (m, Ph, 1H), 4.85 (q, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 2.43 (s, 2- CH_3 , 3H), 1.75 (d, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

RP LC/MS : $t_R = 4.21$ min, m/e 536 ($M+1$)

실시예 13

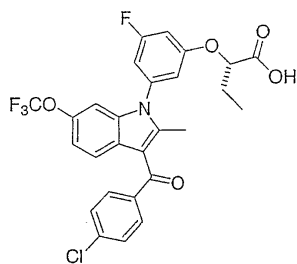


(2R)-2-{3-[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]-5-플루오로페녹시}부탄산

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.79 (d, Ph, 2H), 7.49 (d, Ph, 2H), 7.36 (br m, Ph, 1H), 7.04 (d, Ph, 1H), 6.97 (br m, Ph, 1H), 6.86 (d, Ph, 1H), 6.78 (d, Ph, 1H), 6.73 (m, Ph, 1H), 4.68 (q, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 2.43 (s, 2- CH_3 , 3H), 2.11 (m, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 2H), 1.16 (t, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

RP LC/MS : $t_R = 4.05$ min, m/e 550 ($M+1$)

실시예 14

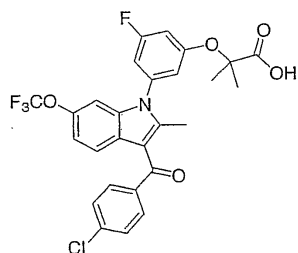


(2S)-2-{3-[4-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]-5- 플루오로페녹시}부탄산

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.79 (d, Ph, 2H), 7.49 (d, Ph, 2H), 7.36 (br m, Ph, 1H), 7.04 (d, Ph, 1H), 6.97 (br m, Ph, 1H), 6.86 (d, Ph, 1H), 6.78 (d, Ph, 1H), 6.73 (m, Ph, 1H), 4.68 (q, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 2.43 (s, 2- CH_3 , 3H), 2.11 (m, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 2H), 1.16 (t, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

RP LC/MS : t_R = 4.05 min, m/e 550 ($M+1$)

실시예 15

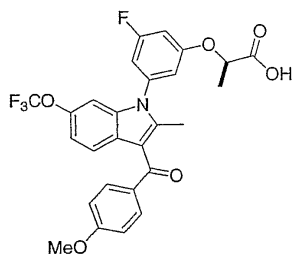


2-{3-[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]-5-플루오로페녹시}-2-메틸프로판산

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.79 (d, Ph, 2H), 7.49 (d, Ph, 2H), 7.35 (d, Ph, 1H), 7.03 (d, Ph, 1H), 6.94 (s, Ph, 1H), 6.87 (dt, Ph, 1H), 6.80 (dt, Ph, 1H), 6.71 (m, Ph, 1H), 2.42 (s, 2- CH_3 , 3H), 1.71 (s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$, 6H).

RP LC/MS : t_R = 4.41 min, m/e 550 ($M+1$)

실시예 16

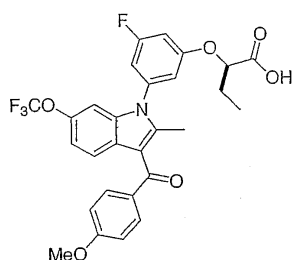


(2R)-2-{3-[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]-5- 플루오로페녹시}프로판산

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.86 (d, Ph, 2H), 7.44 (br m, Ph, 1H), 7.03 (d, Ph, 1H), 7.00 (d, Ph, 2H), 6.97 (br m, Ph, 1H), 6.85 (d, Ph, 1H), 6.79 (d, Ph, 1H), 6.73 (m, Ph, 1H), 4.86 (q, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 3.93 (s, OCH_3 , 3H), 2.42 (s, 2- CH_3 , 3H), 1.75 (d, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

RP LC/MS : t_R = 3.64 min, m/e 532 ($M+1$)

실시예 17

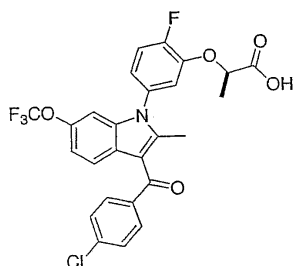


(2R)-2-{3-[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]-5- 플루오로페녹시}부탄산

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.86 (d, Ph, 2H), 7.44 (br m, Ph, 1H), 7.03 (d, Ph, 1H), 7.00 (d, Ph, 2H), 6.97 (br m, Ph, 1H), 6.86 (d, Ph, 1H), 6.78 (d, Ph, 1H), 6.73 (m, Ph, 1H), 4.67 (q, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 2.42 (s, 2- CH_3 , 3H), 2.11 (m, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 2H), 1.16 (t, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

RP LC/MS : t_R = 4.13 min, m/e 546 ($M+1$)

실시예 18

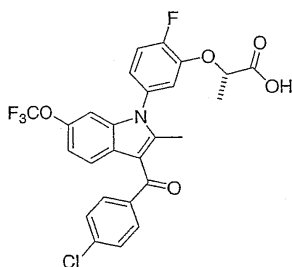


(2R)-2-{3-[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]-4-플루오로페녹시}프로판산

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.78 (d, Ph, 2H), 7.49 (d, Ph, 2H), 7.36 (dd, Ph, 1H), 7.31 (m, Ph, 1H), 7.02 (br m, Ph, 2H), 6.96 (br d, Ph, 1H), 6.89 (d, Ph, 1H), 4.88 (m, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 2.40 (s, 2- CH_3 , 3H), 1.76 (d, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

RP LC/MS : t_R = 4.15 min, m/e 536 ($M+1$)

실시예 19

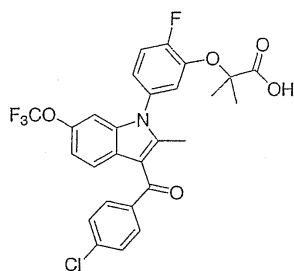


(2S)-2-{3-[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]-4- 플루오로페녹시}프로판산

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.78 (d, Ph, 2H), 7.49 (d, Ph, 2H), 7.36 (dd, Ph, 1H), 7.31 (m, Ph, 1H), 7.02 (br m, Ph, 2H), 6.96 (br d, Ph, 1H), 6.89 (d, Ph, 1H), 4.88 (m, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 2.40 (s, 2- CH_3 , 3H), 1.76 (d, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

RP LC/MS : $t_R = 4.15$ min, m/e 536 ($M+1$)

실시예 20

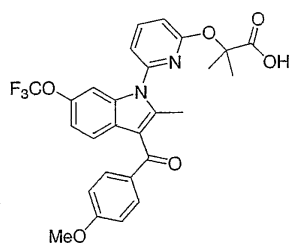


(2S)-2-{3-[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]-4-플루오로페녹시}-2-메틸 프로판산

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.79 (d, Ph, 2H), 7.49 (d, Ph, 2H), 7.36 (dd, Ph, 1H), 7.34 (m, Ph, 1H), 7.12 (m, Ph, 2H), 7.03 (br d, Ph, 1H), 6.89 (d, Ph, 1H), 2.42 (s, 2- CH_3 , 3H), 1.70 (s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$, 6H).

RP LC/MS : $t_R = 4.33$ min, m/e 550 ($M+1$)

실시예 21

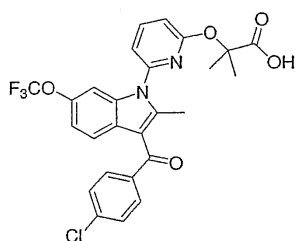


2-({6-[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]피리딘-2-일}옥시)-2-메틸프로판산

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.67 (d, Ph, 2H), 7.51 (m, Ph, 1H), 7.11 (d, Ph, 1H), 7.00 (s, Ph, 1H), 6.82 (m, Ph, 5H), 3.83 (s, OCH_3 , 3H), 2.42 (s, 2- CH_3 , 3H), 1.70 (s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$, 6H).

RP LC/MS : $t_R = 3.91$ min, m/e 529 ($M+1$)

실시예 22

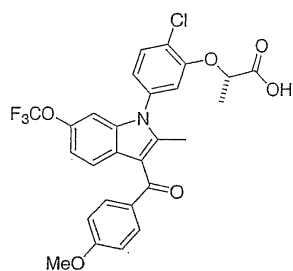


2-({6-[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]피리딘-2-일}옥시)-2-메틸프로판산

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.90 (t, Ph, 1H), 7.79 (d, Ph, 2H), 7.49 (d, Ph, 2H), 7.41 (d, Ph, 1H), 7.05 (m, Ph, 3H), 6.98 (d, Ph, 1H), 2.44 (s, 2- CH_3 , 3H), 1.65 (s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$, 6H).

RP LC/MS : $t_R = 4.17$ min, m/e 533 ($M+1$)

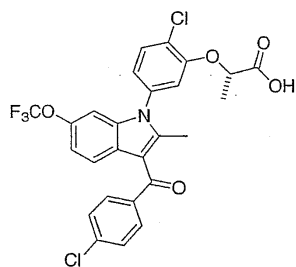
실시예 23



(2S)-2-{3-[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]-4-클로로페녹시}프로판산

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.85 (d, Ph, 2H), 7.65 (d, Ph, 1H), 7.31 (m, Ph, 1H), 7.03-6.90 (br m, Ph, 6H), 4.85 (m, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 3.93 (s, OCH_3 , 3H), 2.41 (s, 2- CH_3 , 3H), 1.78 (d, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

실시예 24

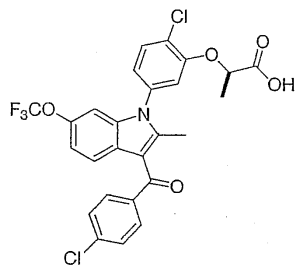


(2S)-2-{3-[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]-4-클로로페녹시}프로판산

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.78 (d, Ph, 2H), 7.65 (d, Ph, 1H), 7.49 (d, Ph, 2H), 7.34 (m, Ph, 1H), 7.02-6.86 (br m, Ph, 4H), 4.86 (br m, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 2.41 (s, 2- CH_3 , 3H), 1.79 (d, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

RP LC/MS : $t_R = 4.37$ min, m/e 551 ($M+1$)

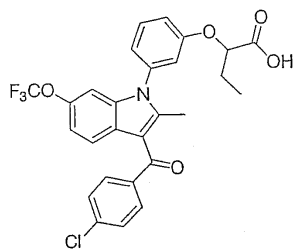
실시예 25



(2R)-2-{3-[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]-4-클로로페녹시}프로판산

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.78 (d, Ph, 2H), 7.65 (d, Ph, 1H), 7.49 (d, Ph, 2H), 7.34 (m, Ph, 1H), 7.02-6.86 (br m, Ph, 4H), 4.86 (br m, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 2.41 (s, 2- CH_3 , 3H), 1.79 (d, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

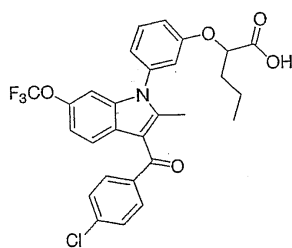
실시예 26



2-{3-[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}부탄산

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.80 (d, Ph, 2H), 7.55 (t, Ph, 1H), 7.50 (d, Ph, 2H), 7.37 (m, Ph, 1H), 7.16-6.85 (br m, Ph, 5H), 4.60 (br s, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 2.41 (s, 2- CH_3 , 3H), 2.11 (m, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 2H), 1.16 (t, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

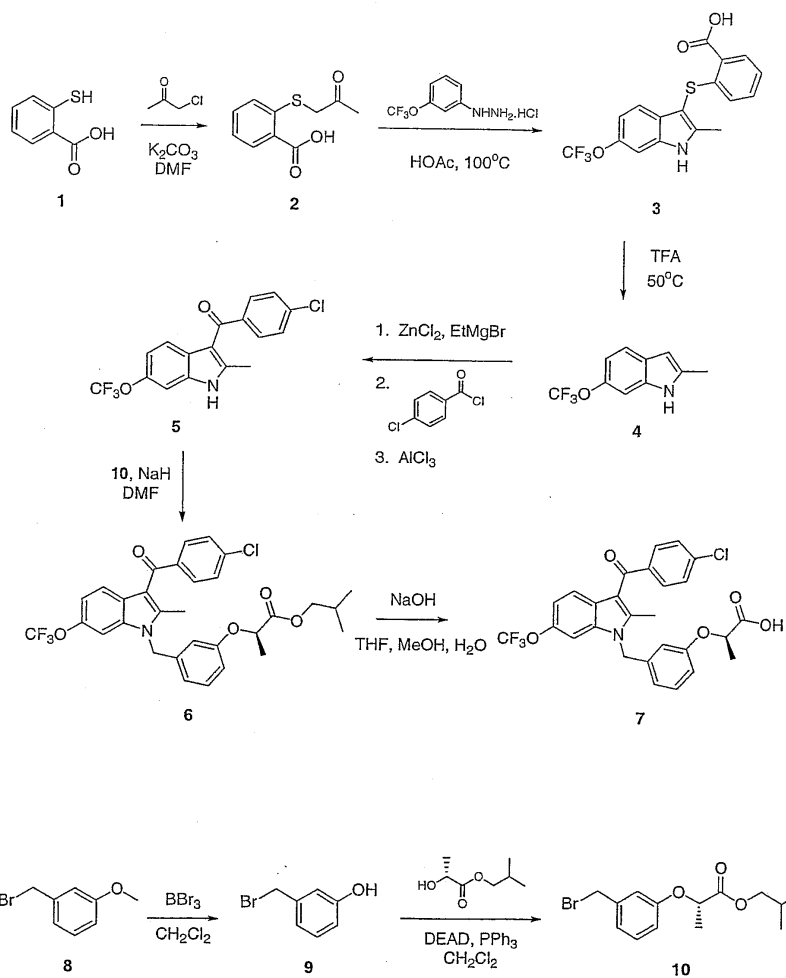
실시예 27



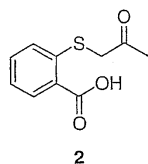
2-{3-[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}펜탄산

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.79 (d, Ph, 2H), 7.54 (t, Ph, 1H), 7.49 (d, Ph, 2H), 7.38-7.34 (m, Ph, 1H), 7.12-6.89 (br m, Ph, 5H), 4.74 (br s, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 1H), 2.41 (s, 2- CH_3 , 3H), 2.04 (m, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 2H), 1.63 (m, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 2H), 1.03 (t, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, 3H).

실시예 28의 합성에 대한 반응식



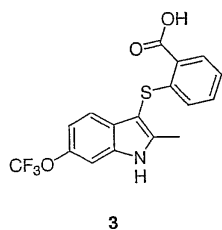
실시예 28



케톤(2):

클로로아세톤(6.00g, 65mmol, 클로로아세톤을 사용 전에 염기성 알루미늄을 통해 여과시켰다), 페놀(10.00g, 65mmol) 및 탄산칼륨(8.96g, 65mmol)의 현탁액을 실온에서 질소 대기하에 1시간 동안 DMF에서 교반시켰다. 이러한 시간 후, 반응물을 에틸 아세테이트/ H_2O 로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 1N HCl로 산성화하고, 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하였다. 유기 층을 물(2x) 및 염수(1x)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 증발시켜 분홍색 고체를 수득하였다.

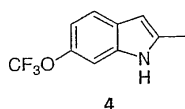
^1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) : δ 8.14 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).



인돌(3):

케톤(2)(1.84g, 8.75mmol) 및 4-트리플루오로메톡시 페닐하이드라진 하이드로클로라이드(2.00g, 4.76mmol)을 아세트산(40ml, 0.22M) 중에서 100℃에서 1시간 동안 질소 대기하에 교반하여 4- 및 6-트리플루오로메톡시 인돌의 1:2 혼합물을 수득하였다(목적하는 6-치환된 인돌은 TLC에 의해 약간 덜 극성이다). 반응물을 실온으로 냉각하고, 아세트산을 감압하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물(1x) 및 염수(1x)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 증발시켜 컬럼 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트/1% 아세트산, 6: 1)한 후 황색 오일로서 화합물(3)을 수득하였다.

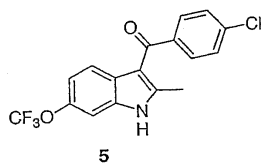
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 8.43 (br s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 2.54 (s, 3H).



3-H 인돌(4):

트리플루오로아세트산(3ml, 0.26M) 중의 인돌(3)(0.29g, 0.78mmol) 및 티오살리실산(0.12g, 0.78mmol)의 용액을 질소 대기하에 2시간 동안 50℃로 가열하였다. 이러한 시간 후, 반응물을 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 1N NaOH(2x) 및 염수(1x)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 증발시켜 갈색 고체를 수득하였다.

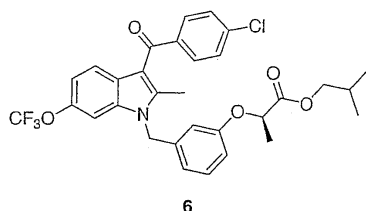
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 8.01 (br s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.26 (s, 1H), 2.46 (s, 3H).



3-아실인돌(5):

염화아연(0.23g, 1.66mmol) 및 에틸 마그네슘 브로마이드(0.29ml, 에테르 중의 3M 용액, 0.87mmol)을 CH_2Cl_2 중의 인돌(4)(0.16g, 0.74mmol)의 용액에 가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기하에 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 4-클로로벤조일 클로라이드(0.21g, 1.18mmol)을 가하고, 1시간 동안 계속 교반하였다. 최종적으로, 염화알루미늄(0.053g, 0.39mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 이러한 시간 후에, 반응물을 NH_4Cl (수성)으로 급냉시키고, CH_2Cl_2 로 희석하고, 1N NaOH(1x) 및 염수(3x)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 증발시켜 컬럼 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트, 4:1)한 후 담황색 오일을 수득하였다.

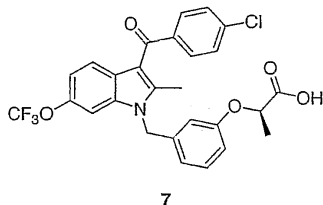
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 8.54 (br s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 2.60 (s, 3H).



N-벤질 인돌(6):

수소화나트륨(14mg, 0.35mmol, 무기 오일 중의 60% 분산액)을 DMF(3.0ml, 0.1M) 중의 인돌(5)(111mg, 0.32mmol)의 용액에 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 질소하에 10분 동안 교반하고, 브로마이드(10)(110mg, 0.35mmol)을 가하였다. 실온에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물(2x) 및 염수(1x)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 증발시켜 컬럼 크로마토그래피(4:1 헥산/에틸 아세테이트)한 후 황색 오일을 수득하였다.

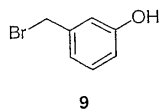
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 7.76 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.72 (q, 1H), 3.89 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.62 (d, 3H), 0.85 (d, 6H).



산(7):

N-벤질 인돌(6)(121mg, 0.206mmol) 및 수성 수산화나트륨(0.50ml, 5.0M)을 테트라하이드로푸란, 메탄올 및 물(2.5ml, 3:1:1) 중에서 실온에서 7시간 동안 교반하였다. 이러한 시간 후, 반응물을 회전 증발에 의해 농축하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 백색 고체로서 산(7)을 수득하였다.

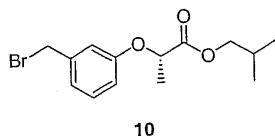
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.76 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.36 (dd, 2H), 4.64 (q, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.62 (d, 3H).



페놀(9):

3-메톡시벤질 브로마이드(3.0g, 15mmol)을 CH_2Cl_2 에 용해시키고 0°C 로 냉각하였다. CH_2Cl_2 중의 삼브롬화붕소 1M 용액(17.9ml, 17.9mmol)을 적가하였다. 30분 후, 빙욕을 제거하고, 추가의 30분 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 얼음으로 급냉하고, $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 $\text{H}_2\text{O}(2x)$ 및 염수(1x)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 증발시켜 백색 고체로서 페놀(9)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 7.25 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.45 (s, 2H).

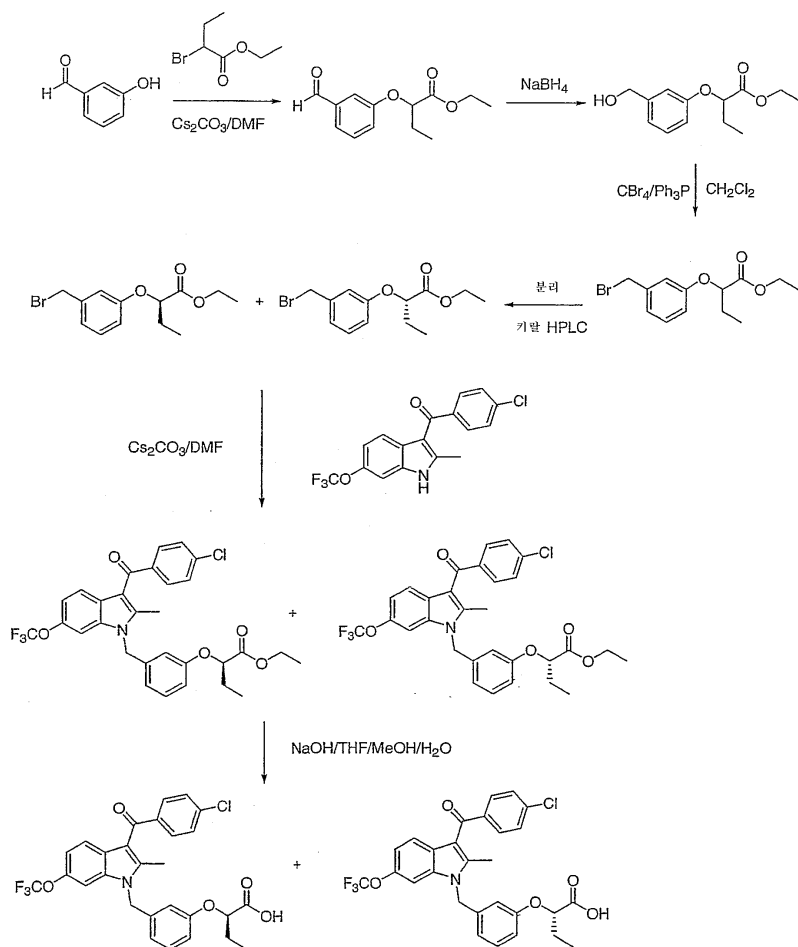


브로마이드(10):

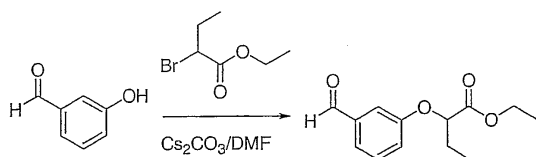
R-이소부틸 락테이트(1.02g, 6.95mmol)을 CH_2Cl_2 에 용해시키고 0°C 로 냉각시켰다. 트리페닐포스핀(1.83g, 6.95mmol)을 가하고, 디에틸아조디카복실레이트(1.21g, 6.95mmol)을 적가하였다. 최종적으로, 페놀(9)을 가하였다. 첨가 후, 얼음 욕을 제거하고 30분 동안 계속 교반하였다. 반응물을 CH_2Cl_2 로 희석하고, $\text{H}_2\text{O}(2x)$ 및 염수(1x)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 증발시켜 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트, 8:1)한 후 무색 오일(1.02g, 60%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 7.26 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.83 (dd, 1H), 4.81 (q, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.23-4.01 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.65 (d, 3H), 0.90 (dd, 6H).

실시예 29의 합성에 대한 반응식



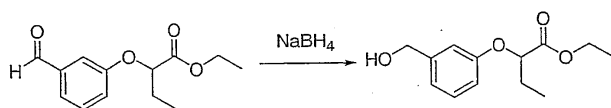
실시예 29



에틸 2-(3-포르밀)페녹시부티레이트:

DMF(250ml) 중의 3-하이드록시벤즈알데하이드(26.8g, 219.6mmol)의 용액에 0 내지 10℃에서 Cs_2CO_3 (142g, 439mmol) 및 에틸 2-브로모부티레이트(32.4ml, 219.6mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 먼저 2시간 동안 0 내지 10℃에서 교반하고, 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 물(400ml)로 희석하고, 디에틸 에테르(2 x 150ml)로 추출하였다. 에테르 추출물을 물(2 x 100ml) 및 염수(100ml)로 세척하고 무수 MgSO_4 로 건조시키고 진공하에 농축 건조시켜 투명한 오일로서 생성물을 수득하였다.

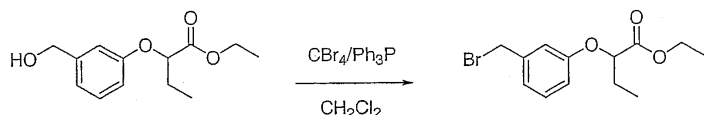
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 9.97 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 4.66 (t, 1H), 4.21 (q, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.12 (t, 3H).



에틸 2-(3-하이드록시메틸)페녹시부티레이트

수소화붕소나트륨(NaBH_4 , 7.4g, 194mmol)을 에탄올(500ml) 중의 에틸 2-(3-포르밀)페녹시부티레이트(46g, 194mmol)의 용액에 0°C 에서 부분 가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 빙욕에서 교반하였다. 물을 서서히 가하여 과량의 NaBH_4 를 제거하였다. 혼합물을 물 300ml로 희석하고, 디에틸 에테르(2 x 200ml)로 추출하였다. 에테르 추출물을 물(2 x 100ml) 및 염수(100ml)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조하고, 진공하에 농축 건조시켜 투명한 오일로서 생성물을 수득하였다.

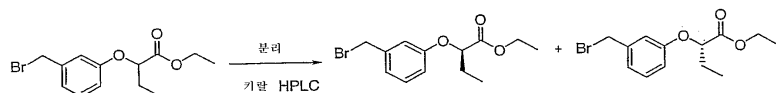
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.27 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.58 (t, 1H), 4.22 (q, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.11 (t, 3H).



에틸 2-(3-브로모메틸)페녹시부티레이트

디클로로메탄(400ml) 중의 에틸 2-(3-하이드록시메틸)페녹시부티레이트(41g, 172.2mmol)의 용액에 0°C 에서 사브롬화탄소(CBr_4 , 86g, 260mmol) 및 트리페닐포스핀(Ph_3P , 68g, 260mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 0°C 에서 교반하고, 포화 중탄산나트륨(NaHCO_3 , 200ml) 및 염수(200ml)로 세척하고, 진공하에 소용적으로 농축하였다. 잔류물을 용매 시스템으로서 헥산/에틸 아세테이트(9:1)를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 무색 오일로서 생성물을 수득하였다.

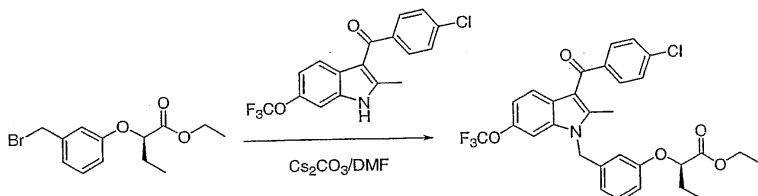
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.26 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.11 (t, 3H).



광학 활성 에틸 2-(3-브로모메틸)페녹시부티레이트의 제조:

생성물의 에난티오머 순도의 분석을 위해: 약 1.0mg/ml 농도의 샘플 용액 $10\mu\text{l}$ 을 Chiracel OD 분석 컬럼(4.6 x 250mm, 10μ)에 주사하였다. 컬럼을 헥산 중의 5% 이소프로판올로 이루어진 등용매 시스템으로 $0.5\text{ml}/\text{min}$ 의 유량으로 용출시켰다. 피크를 UV 검출기를 사용하여 254nm 의 파장에서 기록하였다. 이들 조건하에, S 에난티오머의 보유 시간은 약 10분이고, R 에난티오머의 보유 시간은 약 20분이다. 에난티오머 과량(ee%)을 S 에난티오머의 곡선 아래의 영역을 R 에난티오머의 곡선 아래의 영역에서 감하고, 2개의 영역의 합으로 나누어서 계산한다.

예비 목적으로, Chiracel OD Semi-Prep 컬럼(20 x 250mm, 10μ)을 사용하였다. 약 40mg/ml 농도의 샘플 용액 1.8ml를 주사하였다. 컬럼을 헥산 중의 5% 이소프로판올로 이루어진 등용매 시스템으로 $9.0\text{ml}/\text{min}$ 의 유량으로 용출시켰다. 254nm 의 파장에서 0.5mV 이하에서 검출된 피크를 Gilson 분획 수거기를 사용하여 수거하였다. S 에난티오머를 함유하는 분획을 주사후 20 내지 25분 사이에서 수거하고, R 에난티오머를 함유하는 분획을 약 40 내지 45분에서 수거하였다. 반복된 주사는 2개의 에난티오머의 연속 분리를 초래한다. 분리된 에난티오머를 함유하는 분획을 합하고, 농축하여 투명한 오일로서 광학 활성 생성물을 수득하였다. 물질의 에난티오머 순도는 96 내지 99% ee이다.



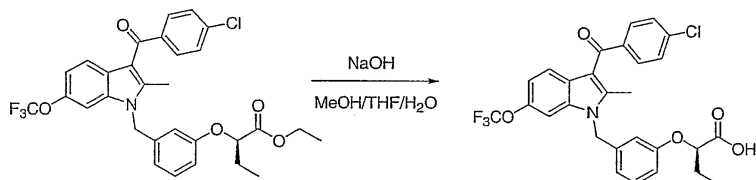
에틸 (2R)-2-{3-[[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸]페녹시}부티레이트

DMF(300ml) 중의 3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌(15g, 50mmol)의 용액에 0 내지 10°C 에서 Cs_2CO_3 (45g, 124mmol) 및 에틸 (2R)-2-(3-브로모메틸)페녹시 부티레이트(18g, 50mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 0 내지 10°C 에서 교반하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(400ml)로 희석하고, 에틸 아세

테이트(2 x 150ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 물(2 x 100ml) 및 염수(100ml)로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 용매 시스템으로서 헥산/에틸 아세테이트(4:1)를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 백색 고체로서 생성물을 수득하였다.

^1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) : δ 7.76 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.49 (t, 1H), 4.21 (q, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.07 (t, 3H).

생성물의 에난티오머 순도는 분석 키랄 HPLC 분석을 기준으로 하여 98 내지 99%ee이다(Chiracel OD, 헵탄 중의 10% 에탄올).



(2R)-2-{3-[[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸]페녹시}부티르산:

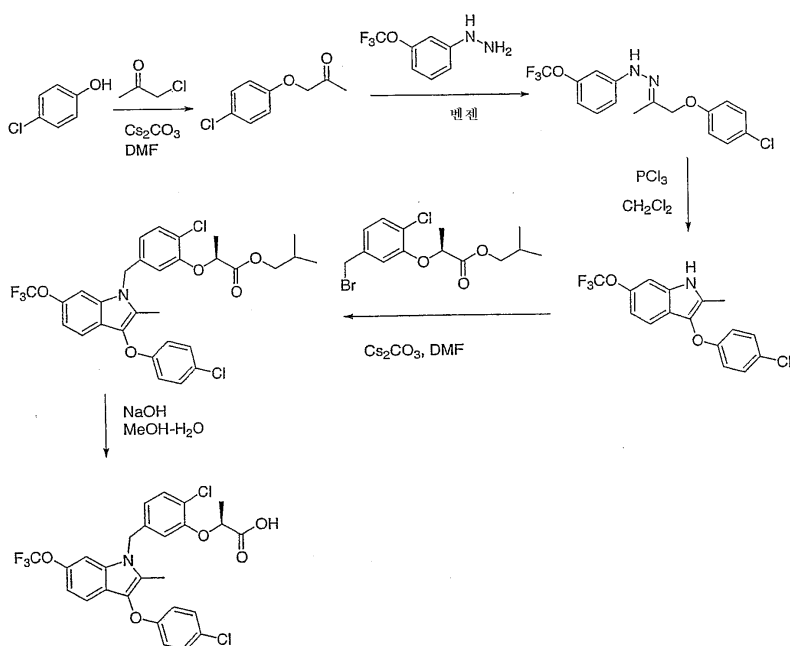
테트라하이드로푸란(THF, 200ml) 중의 에틸 (2R)-2-{3-[[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸]페녹시}부티레이트(23g, 40mmol)의 용액에 메탄올 200ml 및 1N NaOH 용액 160ml(160mmol)을 가하였다. 투명한 용액을 실온에서 밤새 교반하고 2N HCl 용액으로 중화시켰다(pH=4). 혼합물을 감압하에 농축하여 대부분의 유기 용매를 제거하고, 실온에서 교반하여 결정화시켰다. 현탁액을 여과하고, 고체를 물로 세척한 다음 진공하에 건조하여 백색 고체로서 생성물을 수득하였다.

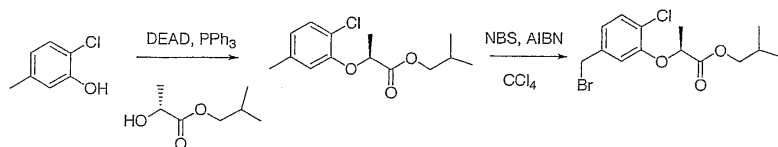
^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) : δ 7.77 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.36 (q, 2H), 4.44 (t, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.07 (t, 3H). MS : (M + 1) = 546.

생성물의 에난티오머 순도는 98 내지 99%ee이다(Chiralcel OD-RH, 아세토니트릴/물 구배).

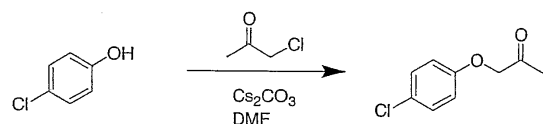
R^3 이 페녹시인 화합물의 합성(표 1)

R^3 이 페녹시 또는 티오펜옥시인 화합물은 표 1에 나타내었다. 표 1로부터 대표적인 화합물(실시예 30)의 합성은 하기 반응식에 나타내었으며 합성의 상세한 설명이 이어진다. 표 1에서 기타 화합물은 유사한 합성 전략 및 용이하게 입수할 수 있는 물질을 사용하여 당해 분야의 숙련가에 의해 합성할 수 있다.



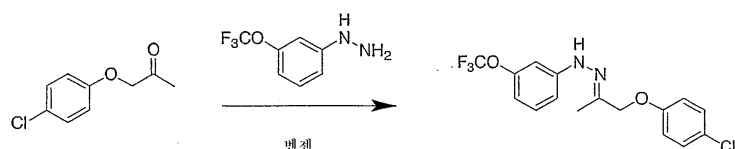


실시예 30

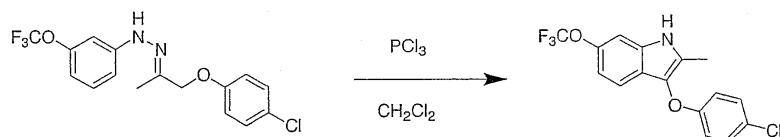


DMF(150ml) 중의 4-클로로페놀(15.36g)의 용액에 실온에서 Cs_2CO_3 (64.4g)을 가하였다. 15분 후, 클로로아세톤(14.8ml)을 시린지를 통해 도입하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 에테르 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 물, 1N NaOH 수용액(2x) 및 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축하였다. 고진공하에 증류시켜 담황색 오일로서 생성물 14g을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 7.28 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.54 (s, 2H), 2.29 (s, 3H).

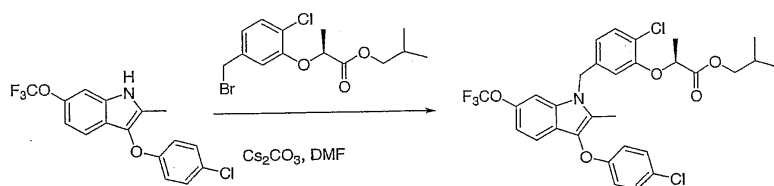


상기 수득된 케톤(12.89g) 및 3-트리플루오로메톡시페닐 하이드라진(12.22g)을 벤젠(50ml)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 45분 동안 60℃에서 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축하여 페닐하이드라존(23g)을 수득하고 추가의 정제 없이 직접 사용하였다.



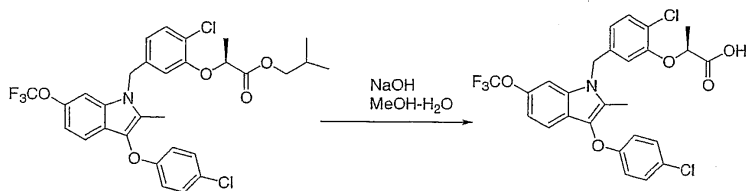
CH_2Cl_2 (200ml) 중의 상기 수득한 하이드라존(23g)의 용액에 실온에서 PCl_3 (11ml)을 가하였다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 물(3ml)을 도입하고, 반응물을 15분 동안 격렬하게 교반하였다. 빙수욕에 의해 0℃로 냉각한 후, 반응물을 5N NaOH 수용액을 가하여 pH 7로 중화시켰다. 대부분의 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 에테르 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 섬광 크로마토그래피(SiO_2 , EtOAc/헥스 25/1)에 의해 정제하여 상응하는 4-트리플루오로메톡시인돌 이성체(2.4g)과 함께 목적하는 생성물(7.3g)을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 7.80 (s, broad, 1H), 7.24 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.95 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.7Hz, 2H), 2.35 (s, 3H).



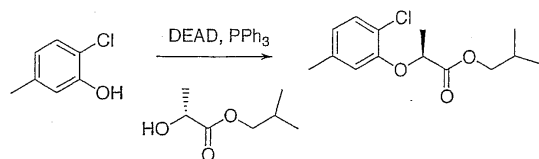
DMF(40ml) 중의 상기 수득한 인돌(3.16g) 및 벤질 브로마이드(3.55g)의 용액에 실온에서 Cs_2CO_3 (6.03g)을 가하였다. 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하고, 물에 붓고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고 여과하고 진공하에 농축하였다. 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 7.34 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.96 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.60 (dd, $J=8.0$, 1.7Hz, 1H), 6.46 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.62 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.85 (dd, $J=6.8$, 10.5Hz, 1H), 3.70 (dd, $J=6.8$, 10.5Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.64 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 0.84 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H).



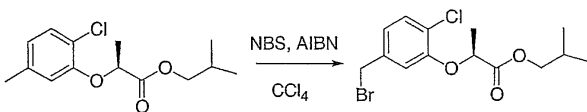
MeOH(200ml) 중의 에스테르(5.0g)의 용액에 수성 NaOH(1.0N, 20ml)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 0°C로 냉각하고, 1.0N HCl로 산성화시키고, 물(200ml)로 희석하고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조하고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 에테르/헥산으로부터 결정화에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 7.36 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.96 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.65 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.63 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.64 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H).



메틸렌 클로라이드(200ml) 중의 페놀(10.23g)의 용액에 실온에서 알코올(14.1ml), PPh_3 (24.4g) 및 DEAD(14.6ml)을 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 7.25 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.79 (q, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 3.99 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.70 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 0.90 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H).

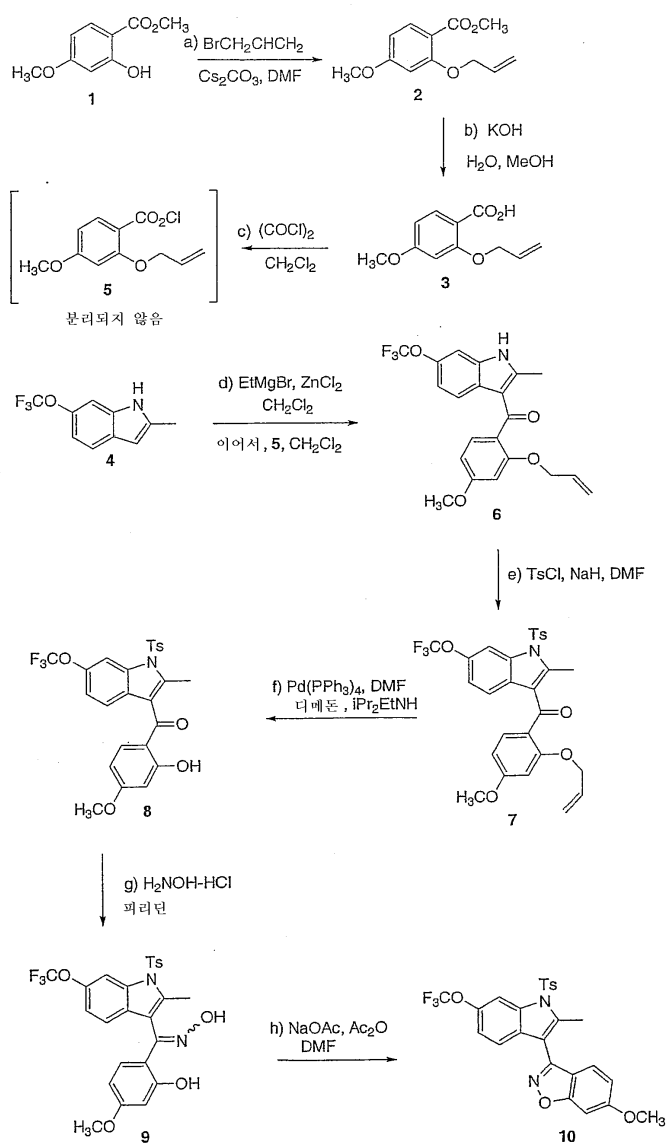


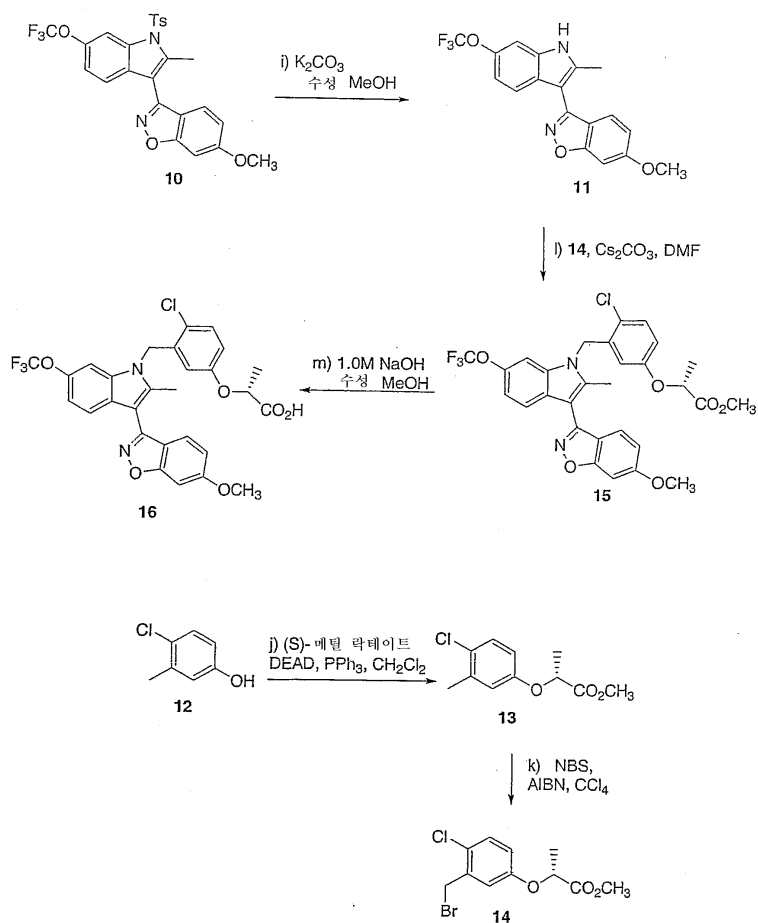
CCl_4 중의 출발 에스테르(15.3g)의 용액에 NBS(9.58g) 및 촉매 AIBN(200mg)을 가하였다. 혼합물을 밤새 80°C에서 교반하고, 실온에서 냉각하고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 벤질 브로마이드를 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 7.35 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.98 (dd, $J=8.0$, 2.0Hz, 1H), 6.89 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.84 (q, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 4.43 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 4.41 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 3.98 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.72 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 0.90 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 0.90 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H).

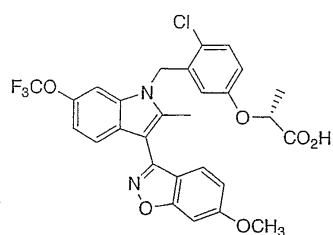
R^3 이 벤즈이속사졸인 화합물(표 2)

R^3 이 벤즈이속사졸인 화합물의 합성은 하기 반응식에 나타내었고, 실시예 31에서 방법의 설명이 이어진다. R^3 이 벤즈이속사졸인 다른 화합물은 표 2에 나타내었다. 이들은 모두 본원에 기술된 방법 및 전략을 사용하여 합성 유기 화학의 숙련가에 의해 제조할 수 있다.



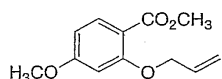


실시예 31



(2R)-2-(4-클로로-3-({[3-(6-메톡시-1,2-벤즈이소자졸-3-일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산

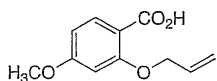
단계 1. 메틸 2-(알릴옥시)-4-메톡시벤조에이트(2):



DMF(20ml) 중의 메틸 4-메톡시살리실레이트(2.0g, 11mmol)의 용액에 실온에서 Cs_2CO_3 (1.3당량, 4.7g) 및 알릴 브로마이드(1.3당량, 1.23ml)을 가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물(3x), 염수(1x)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 농축시켜 담황색 오일로서 생성물을 수득하였다. 생성물을 추가의 정제 없이 사용하였다.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.89 (d, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.55 (d, 1H), 5.33 (d, 1H), 4.63 (d, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).

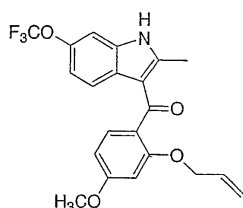
단계 2. 2-(알릴옥시)-4-메톡시벤조산(3):



수성 메탄올(30ml) 중의 상기 화합물(2)(2.5g, 11mmol)의 용액에 KOH(1당량, 630mg)을 가하였다. 반응물을 12시간 동안 50℃로 가열하고 추가의 KOH(630mg)을 가하였다. 12시간 후, 혼합물을 냉각하고, EtOAc로 희석하고, 1M HCl로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 생성물을 회백색 고체로서 분리하고 추가의 정제 없이 사용하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : δ 7.85 (d, 1H), 6.60 (m, 2H), 6.08 (m, 1H), 5.49 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 4.68 (d, 2H), 3.84 (s, 3H).

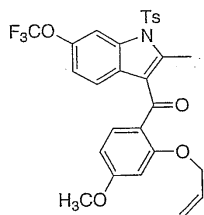
단계 3. [2-(알릴옥시)-4-메톡시페닐][2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]메탄온(6):



CH₂Cl₂(220ml) 중의 상기 화합물(4)(6.34g, 29mmol) 및 ZnCl₂(2.1당량, 8.3g)의 슬러리에 주위 온도에서 EtMgBr(3.0M, 에테르 중)을 가하였다. 분리 플라스크에서, 옥살릴 클로라이드(1.3당량, 3.3ml)을 CH₂Cl₂(200ml) 중의 상기 화합물(3)(1.1당량, 6.8g)의 용액에 가하였다. 1시간 후, 새롭게 형성된 산 클로라이드(5) 용액을 캐놀라를 통해 인돌에 가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고, NH₄Cl 포화용액에 부어서 급냉시켰다. 층을 분리하고, 유기 층을 NH₄Cl(2x) 및 NaHCO₃(2x)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 2:1 CH₂Cl₂/EtOAc로 용출하면서 실리카 겔의 패드를 통해 여과하였다. 여액을 농축하여 적색 고체를 제공하고, MeOH(50 내지 100ml)로 연마하였다. 모액을 농축하고 공정을 반복하였다. 생성물을 유색 고체로서 분리하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 8.48 (bs, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.67 (m, 1H), 5.03 (d, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.40 (d, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

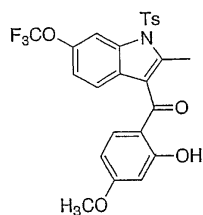
단계 4. [2-(알릴옥시)-4-메톡시페닐][2-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]메탄온(7):



DMF(200ml) 중의 상기 화합물(6)(8.0g, 20mmol)의 용액에 NaH(1.5당량)을 가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반하고, TsCl(1.5당량, 5.6g)을 가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 빙수에 붓고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기 층을 NH₄Cl(2x), NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하였다. 20% EtOAc/헥산으로 용출하면서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 점성 황색 오일로서 생성물을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 8.17 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H), 5.41 (m, 1H), 4.91 (m, 2H), 4.20 (d, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

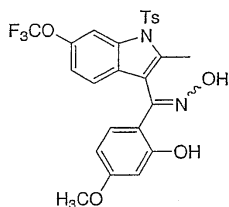
단계 5. (2-하이드록시-4-메톡시페닐)[2-메틸-1-[(4-메틸페닐)설포닐]-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]메탄온(8):



DMF(160ml) 중의 상기 화합물(7)(9.0g, 16mmol), 디메돈(1.5당량, 3.4g) 및 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (5mol%, 930mg)의 용액에 디이소프로필에틸아민(1.5당량, 4.2ml)을 가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 0.05M HCl(3x), NaHCO_3 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조하고 실리카 겔의 패드를 통해 여과하여 남아있는 팔라듐을 제거하였다. 생성물을 14% EtOAc/헥산으로 용출하면서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 약 10% 알릴화 디메돈으로 오염된 무정형 황색 고체로서 생성물을 수득하였다. 생성물을 추가의 정제 없이 사용하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 12.66 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.37 (dd, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

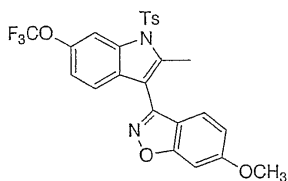
단계 6. (2-하이드록시-4-메톡시페닐)[2-메틸-1-[(4-메틸페닐)설폰닐]-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]메탄올 옥심(9):



상기 화합물(8)(16mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드(10당량, 11.2g) 및 피리딘(270ml)의 용액을 24시간 동안 80°C로 가열하였다. 추가의 하이드록실아민(3g)을 가하고, 온도를 90°C로 증가시켰다. LC 분석으로 출발 물질의 소모를 확인한 후, 반응물을 냉각시키고, 피리딘을 회전 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 DCM에 용해시키고, 물 및 1M HCl로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 농축하였다. 반응 혼합물을 20% EtOAc/헥산으로 용출하면서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하였다. $R_f = 0.4$. 생성물은 백색 발포체로서 분리되었다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 8.15 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.45 (bs, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.56 (m, 2H), 6.23 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

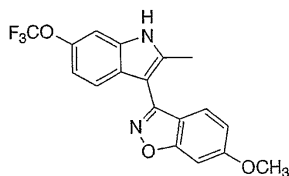
단계 7. 6-메톡시-3-[2-메틸-1-[(4-메틸페닐)설폰닐]-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]-1,2-벤즈이속사졸(10):



DMF(120ml) 중의 상기 화합물(9)(3.8g, 7.1mmol) 및 NaOAc(3당량, 1.8g)의 용액에 Ac_2O (3당량, 2ml)을 가하였다. 반응물을 4시간 동안 110°C로 가열하고, 이때 출발 물질이 LC 분석에 의해 검출되지 않는다. 반응물을 냉각시키고, DCM으로 희석하였다. 용액을 NH_4Cl , 염수 및 NaHCO_3 로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 농축하였다. 잔류물을 20% EtOAc/헥산으로 용출하면서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 백색 발포체로서 분리하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 8.23 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

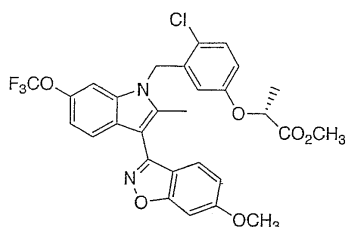
단계 8. 6-메톡시-3-[2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]-1,2-벤즈이속사졸(11):



K_2CO_3 (3당량) 및 상기 화합물(10) (2.5g, 4.8mmol)을 2시간 동안 수성 메탄올 중에서 가열 환류시키고, 이때 출발 물질은 소모된다. 반응 혼합물을 농축하고, EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 20% EtOAc/헥산으로 용출하면서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 담녹색 고체로서 생성물을 수득하였다.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.45 (bs, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

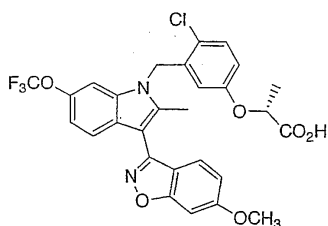
단계 9. 메틸 (2R)-2-(4-클로로-3-([3-(6-메톡시-1,2-벤즈이소사졸-3-일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸)페녹시)프로판오에이트(15):



상기 화합물(11) (208mg, 0.57mmol), Cs_2CO_3 (3당량, 500mg), 상기 화합물(14) (1.1당량, 202mg) 및 DMF (4ml)의 혼합물을 실온에서 합하고, 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1M HCl (2x)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하였다. 잔류물을 5 내지 15% EtOAc/헥산으로 용출하면서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분리된 생성물은 백색 발포체였다.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.71 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.11 (m, 3H), 6.96 (dd, 1H), 6.72 (dd, 1H), 5.94 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.41 (q, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.44 (d, 3H).

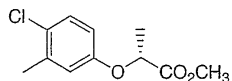
단계 10. (2R)-2-(4-클로로-3-([3-(6-메톡시-1,2-벤즈이소사졸-3-일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸)페녹시)프로판산(16):



수성 메탄올 중의 상기 화합물(15) (312mg, 0.46mmol)의 용액에 1.0M NaOH (1.5당량)의 용액을 가하였다. 2시간 후, 반응을 TLC에 의해 완결시켰다. 용액을 농축하고 예비 LC (C18, 100 x 20mm I.D., 5 μ m)에 의해 정제하였다. 생성물을 백색 무정형 고체로서 분리하였다.

^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.60 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.99 (dd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 5.61 (d, 1H), 5.41 (dd, 2H), 4.22 (q, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.46 (d, 3H). t_R = 4.34 min, 575.1 (M+H).

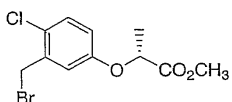
단계 11. 메틸 (2R)-2-(4-클로로-3-메틸페녹시)프로판오에이트(13):



DCM(230ml) 중의 3-메틸-4-클로로페놀(10.0g, 69mmol), 트리페닐포스핀(1.3당량, 22g), (S)-메틸 락테이트(1.3당량, 9.4ml)의 용액에 0℃에서 DEAD(1.2당량, 13ml)을 1분 동안에 걸쳐 가하였다. 반응물을 실온으로 밤새 가온시켰다. 혼합물을 실리카 겔의 패드를 통해 여과하고 농축하였다. 잔류물을 10% EtOAc/헥산으로 용출하면서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 생성물을 수득하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.19 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 4.71 (q, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.60 (d, 3H).

단계 12. 메틸 (2R)-2-[3-(브로모메틸)-4-클로로페녹시]프로파노에이트(14):



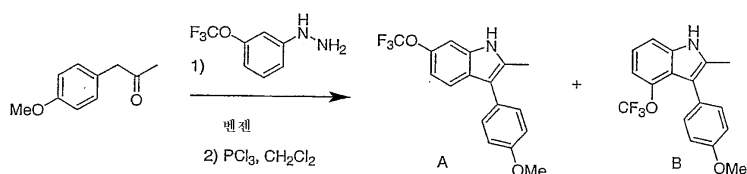
CCl_4 (150ml) 중의 락테이트(15.8g, 69mmol)의 용액에 NBS(1.1당량, 13.5g) 및 AIBN(100mg)을 가하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 가열 환류시켰다. 용액을 실리카 겔의 패드를 통해 여과하고 농축하였다. 잔류물을 5% EtOAc/헥산으로 용출하면서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 백색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.27 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 4.74 (q, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.62 (d, 3H).

R^3 이 페닐인 화합물의 합성

합성 방법은 R^3 이 페닐인 화합물에 대하여 실시예 32에 나타내었다. R^3 이 페닐인 화합물 및 다른 화합물은 표 4에 나타내었다. 표 4에서 다른 화합물은 본원에 기술된 방법 및 전략 및 용이하게 입수할 수 있는 물질을 사용하여 합성하였다. 이러한 합성 방법 및 물질은 합성 화학 분야의 관련자에게 친숙하다.

실시예 32

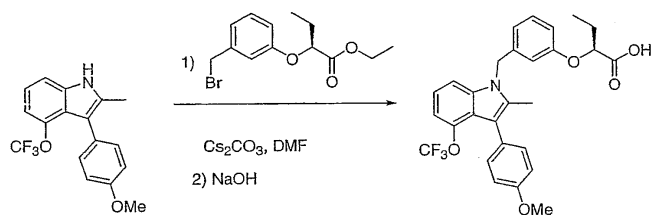


4-메톡시페닐아세톤(1.12g) 및 3-트리플루오로메톡시페닐 하이드라진(0.96g)을 벤젠(20ml)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 60℃에서 45분 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축하여 페닐 하이드라존을 수득하고, 추가의 정제없이 즉시 사용하였다.

실온에서 CH_2Cl_2 (100ml) 중의 상기 수득한 하이드라존(2.0g)의 용액에 PCl_3 (0.76ml)을 가하였다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 빙수욕에 의해 0℃로 냉각시킨 후, 반응물을 5N NaOH 수용액을 가하여 pH 7로 중화시켰다. 대부분의 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 에테르 및 물 사이에 분배시켰다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고 여과하고, 진공하에 농축하였다. 섬광 크로마토그래피(SiO_2 , EtOAc/헥스 25/1)에 의해 정제하여 상응하는 4-트리플루오로메톡시인돌 이성체(B)(0.5g)와 함께 6-트리플루오로메톡시 생성물(A)(1.0g)을 수득하였다.

이성체(A): ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 8.01 (s, broad, 1H), 7.56 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.02 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.99 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

이성체(B): ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 8.09 (s, broad, 1H), 7.31 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.26 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.1 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.96 (중첩 시그널, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).



DMF(40ml) 중의 인돌(B)(1.0g) 및 벤질 브로마이드(1.0g)의 용액에 실온에서 Cs2CO3(2.0g)을 가하였다. 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하고, 물에 붓고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 MgSO4로 건조하고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 커플링 생성물을 수득하였다.

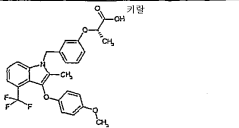
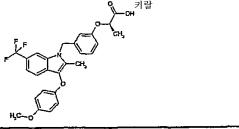
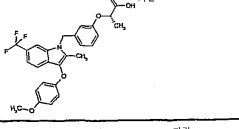
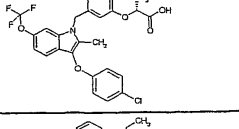
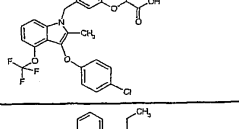
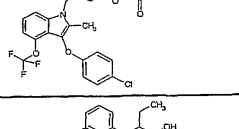
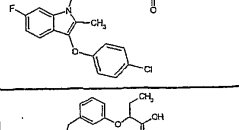
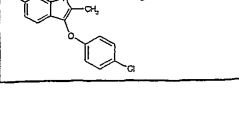
MeOH(100ml) 중의 상기 수득한 에스테르(1.5g)의 용액에 수성 NaOH(1.0N, 10ml)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각시키고, 1.0N HCl로 산성화시키고, 물(200ml)로 희석하고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 MgSO4로 건조하고, 여과하고 진공하에 농축하였다. 잔류물을 에테르/헥산으로 부터 결정화에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

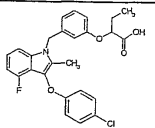
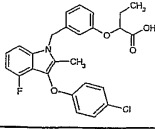
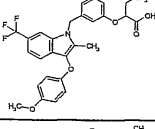
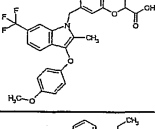
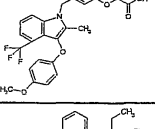
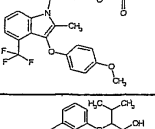
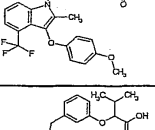
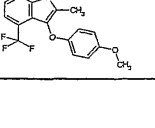
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 7.32 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.23 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.08 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d + d, 중첩 시그널, 3H), 6.78 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.66 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.53 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.06 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)

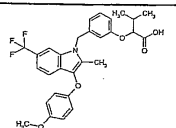
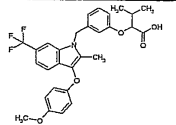
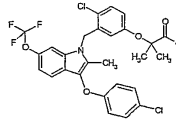
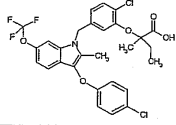
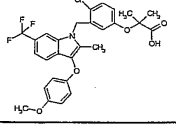
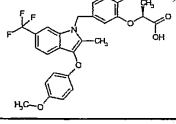
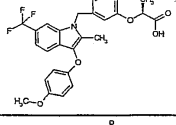
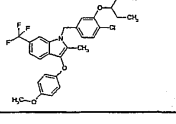
표 1.

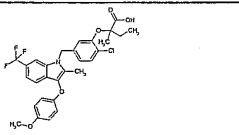
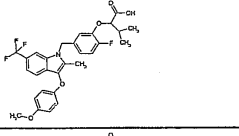
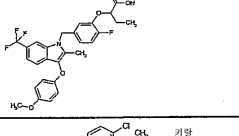
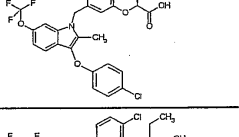
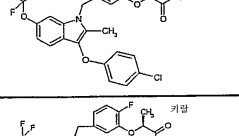
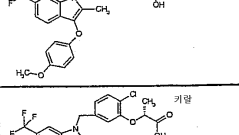
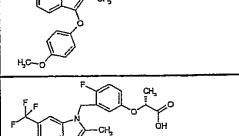
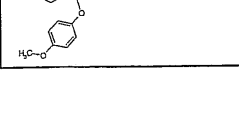
R ³ 이 페녹시 또는 티오펜옥시인 화합물				
	분자 구조	모 중량	질량 스펙트럼	보유 시간
1		533.936	M + H	4.45
2		431.558	432	4.15
3		451.976	452	4.14
4		451.976	452	4.21
5		547.963	M + H	4.51
6		533.936	M + H	4.45
7		535.974	536	4.7
8		529.518	M + H	4.18

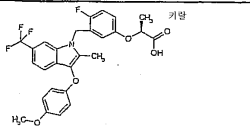
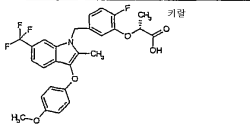
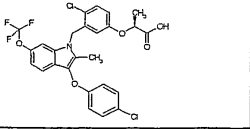
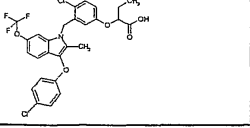
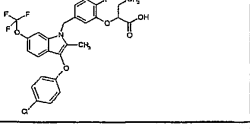
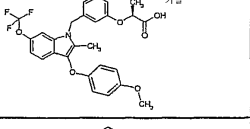
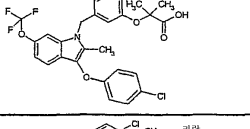
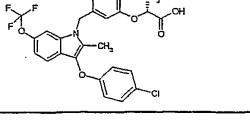
9		529.518	M + H	4.21
10		519.909	M + H	4.49
11		479.965	M + H	4.18
12		479.965	M + H	4.21
13		547.963	4.51	548 (M+1)
14		492.02		
15		492.02		
16		499.491	500 (M+1)	3.8 min

17		499.491	500 (M+1)	3.8 min
18		499.491	500 (M+1)	3.99 min
19		499.491	500 (M+1)	4.06 min
20		519.909	M + H	4.49
21		533.936	M + H	4.32
22		533.936	M + H	4.32
23		467.929	M + H	4.26
24		467.929	M + H	4.26

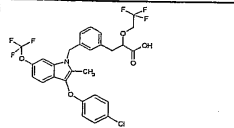
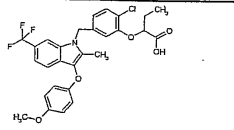
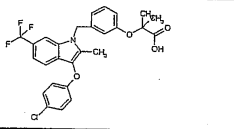
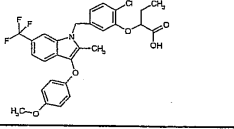
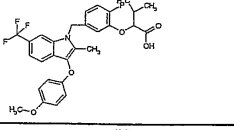
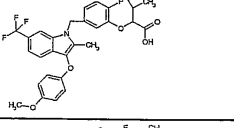
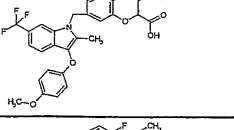
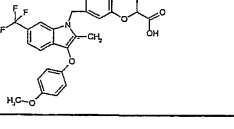
25		467.929	M + H	4.16
26		467.929	M + H	4.13
27		513.518	514.4 (M+1)	3.87
28		513.518	514.4 (M+1)	3.87
29		513.518	514.3 (M+1)	3.65
30		513.518	514.4 (M+1)	3.65
31		527.545	528.4 (M+1)	3.95
32		527.545	528.4 (M+1)	3.95

33		527.545	528.4 (M+1)	4.56
34		527.545	528.4 (M+1)	4.56
35		568.381	M + H	4.79
36		582.408	M + H	4.89
37		547.963	548 (M+1)	4.19 min
38		533.936	534 (M+1)	4.06 min
39		533.936	534 (M+1)	3.93 min
40		547.963	548 (M+1)	4.18 min

41		561.99	562 (M+1)	4.26 min
42		545.536	546 (M+1)	4.14 min
43		531.509	532 (M+1)	4.08 min
44		554.354	M + H	4.64
45		568.381		
46		517.482	518 (M+1)	3.78 min
47		533.936	534 (M+1)	3.96 min
48		517.482	518 (M+1)	3.85 min

49		517.482	518 (M+1)	3.91 min
50		517.482	518 (M+1)	3.91 min
51		554.354	M + H	4.5
52		568.381	M + H	4.78
53		551.927	M + H	4.63
54		515.491	M + H	4.13
55		533.936	M + H	4.59
56		554.354	M + H	4.65

57		584.446	584	4.74
58		598.473	598	5.05
59		598.473	598	5.02
60		519.909		
61		519.909		
62		550.001	550.3 (M+H)	4.35 min
63		517.937	518.4 (M+1)	4.17
64		517.937	518.4 (M+1)	4.17

65		601.935		
66		547.963	548 (M+1)	4.18 min
67		517.937	518 (M+1)	4.12 min
68		547.963	548 (M+1)	4.18 min
69		545.536	546 (M+1)	4.34 min
70		545.536	546 (M+1)	4.34 min
71		531.509	532 (M+1)	4.19 min
72		531.509	532 (M+1)	4.21 min

73		553.964	554.3	4.23
74		553.964	554.3	4.23
75		553.964	554.3 (M+H)	4.22
76		553.964	554.3 (M+H)	4.23
77		570.419	570.3 (M+H)	4.35
78		570.419	570.3 (M+H)	4.36
79		531.964	532 (M+1)	4.65 min
80		531.964	532 (M+1)	4.65 min

81		513.518	514 (M+1)	4.14 min
82		659.833	M + H	4.43
83		527.545	528.4 (M+1)	4.02
84		527.545	528.4 (M+1)	4.02
85		566	566.3 (M+H)	3.52
86		519.909	M + H	4.33
87		521.9	522.4(M+1)	4.08
88		538.355	538.4(M+1)	4.13

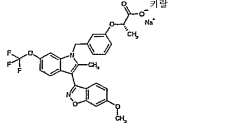
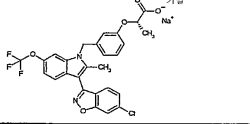
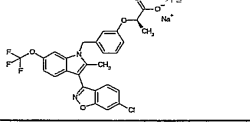
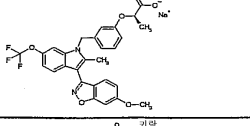
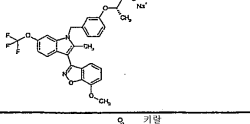
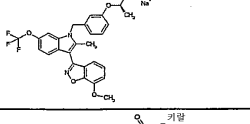
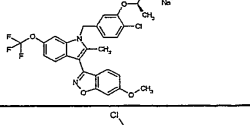
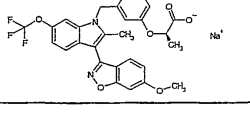
표 1A.

	R ³ 이 페녹시 또는 티오펜옥시인 화합물
1	(2R)-2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
2	(2R)-2-(3-{[2-메틸-3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
3	(2S)-2-(2-클로로-5-{[2-메틸-3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
4	(2R)-2-(4-클로로-3-{[2-메틸-3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
5	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-3-메틸부탄산
6	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
7	(2S)-2-(3-{[3-[(4-클로로페닐)티오]-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
8	2-(3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
9	2-(3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
10	(2S)-2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
11	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-6-메톡시-2-메틸-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
12	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-6-메톡시-2-메틸-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
13	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-3-메틸부탄산
14	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-6-이소프로필-2-메틸-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
15	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-6-이소프로필-2-메틸-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
16	(2R)-2-(3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
17	(2S)-2-(3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
18	(2R)-2-(3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
19	(2S)-2-(3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
20	(2R)-2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
21	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
22	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산

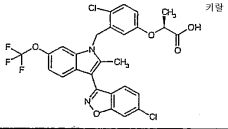
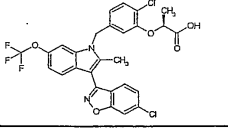
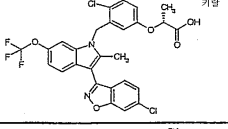
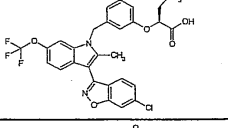
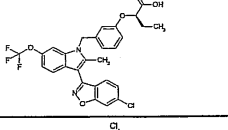
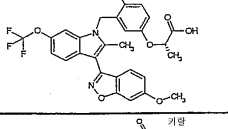
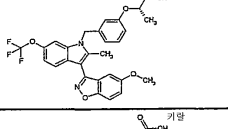
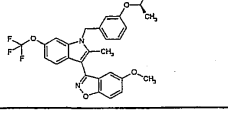
[illegible]

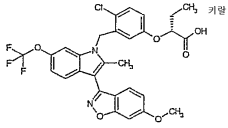
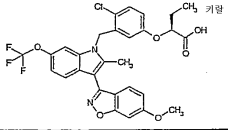
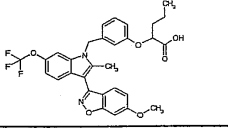
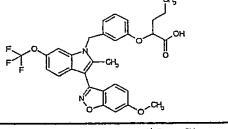
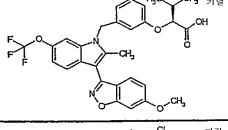
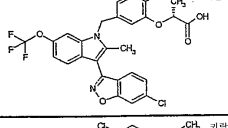
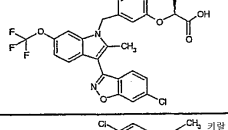
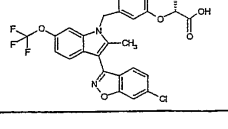
70	2-(2-플루오로-5-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-3-메틸부탄산
71	2-(2-플루오로-5-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
72	2-(2-플루오로-5-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
73	(2S)-2-(3-{[3-[(4-클로로페닐)티오]-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}-4-플루오로페녹시)프로판산
74	(2R)-2-(3-{[3-[(4-클로로페닐)티오]-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}-4-플루오로페녹시)프로판산
75	(2S)-2-(5-{[3-[(4-클로로페닐)티오]-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}-2-플루오로페녹시)프로판산
76	(2R)-2-(5-{[3-[(4-클로로페닐)티오]-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}-2-플루오로페녹시)프로판산
77	(2S)-2-(2-클로로-5-{[3-[(4-클로로페닐)티오]-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
78	(2R)-2-(2-클로로-5-{[3-[(4-클로로페닐)티오]-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
79	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-3-메틸부탄산
80	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-3-메틸부탄산
81	2-(3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-2-메틸프로판산
82	(2R)-2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-5-요오도-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
83	2-(3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-2-메틸부탄산
84	2-(3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-2-메틸부탄산
85	(2R)-2-(3-{[3-[(4-클로로페닐)설퍼닐]-2-메틸-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
86	2-{3-[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}-2-메틸프로판산
87	(2S)-2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}-4-플루오로페녹시)프로판산
88	(2S)-2-(2-클로로-5-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산

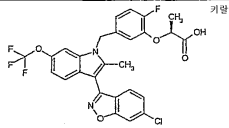
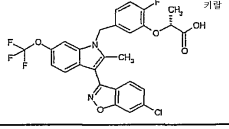
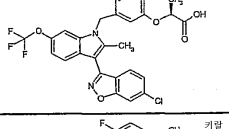
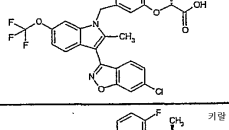
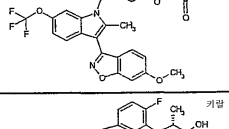
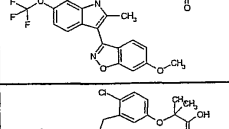
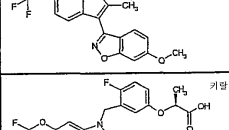
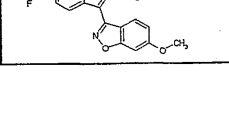
표 2.

R ³ 이 벤즈이속사졸인 화합물				
	분자 구조	모 중량	질량 스펙트럼	보유 시간
1		540.501	541.1 (M+H)	3.91
2		544.919	545.3 (M+H)	4.41
3		544.919	545.3 (M+H)	4.41
4		540.501	541.1 (M+H)	4.09
5		540.501	541.1 (M+H)	4.06
6		540.501	541.1 (M+H)	4.11
7		574.946	575.4 (M+H)	4.28
8		574.946	575.1 (M+H)	4.34

9		574.946	575.4 (M+H)	4.27
10		526.473		
11		540.501		
12		526.473		
13		540.501		
14		554.528	555.2 (M+H)	3.79
15		554.528	555.2 (M+H)	3.96
16		568.555	569.4 (M+H)	4.36

17		579.364	579.1 (M+H)	4.49
18		579.364	579.1 (M+H)	4.48
19		579.364	579.3	4.6
20		558.946	559.1 (M+H)	4.44
21		558.946	559.3 (M+H)	4.54
22		574.946	575.3 (M+H)	4.31
23		540.501		
24		540.501		

25		588.973	589.1 (M+H)	4.35
26		588.973	589.1 (M+H)	4.35
27		568.555	569.2 (M+H)	4.30 min
28		568.555	569.2 (M+H)	4.30 min
29		568.555	569.2 (M+H)	4.29 min
30		579.364	579.1	4.49 min
31		593.391	593.1	4.61 min
32		593.391	593.1	4.62 min

33		562.909	563.1	4.34 min
34		562.909	563.1	4.33 min
35		562.909	563.1	4.34 min
36		562.909	563.1	4.33 min
37		558.491	559.0	4.05 min
38		558.491	559.1	4.05 min
39		588.973	589.3	4.51 min
40		558.491	559.3	4.11 min

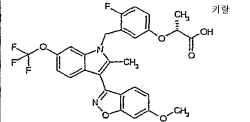
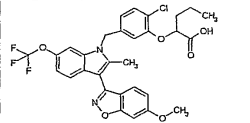
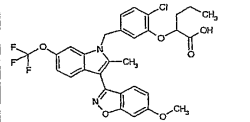
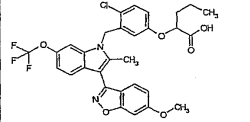
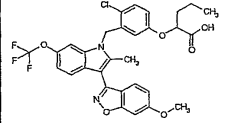
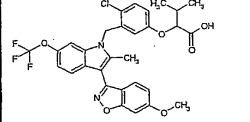
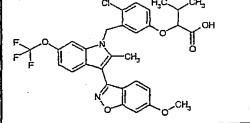
41		558.491	559.3	4.11 min
42		603	603.4	4.58 min
43		603	603.0	4.58 min
44		603	603.4	4.58 min
45		603	603.4	4.59 min
46		603	603.4	4.57 min
47		603	603.4	4.56 min

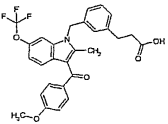
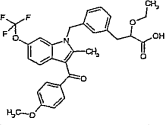
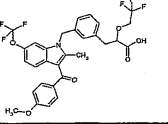
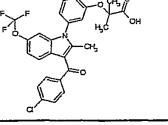
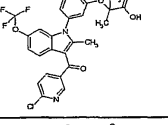
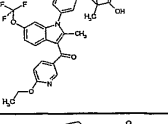
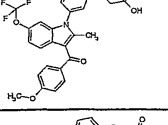
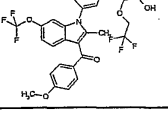
표 2A.

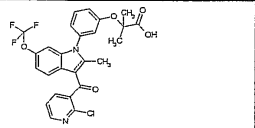
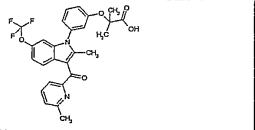
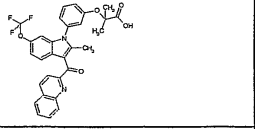
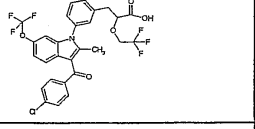
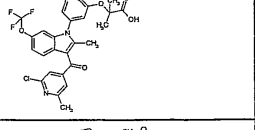
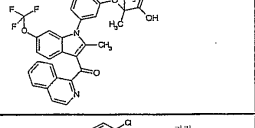
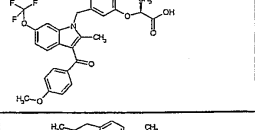
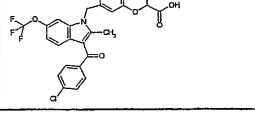
R ³ 이 벤즈이속사졸인 화합물	
1	(2S)-2-(3-{[3-(6-메톡시-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
2	(2S)-2-(3-{[3-(6-클로로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
3	(2R)-2-(3-{[3-(6-클로로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
4	(2R)-2-(3-{[3-(6-메톡시-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
5	(2S)-2-(3-{[3-(7-메톡시-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
6	(2R)-2-(3-{[3-(7-메톡시-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
7	(2R)-2-(2-클로로-5-{[3-(6-메톡시-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
8	(2R)-2-(4-클로로-3-{[3-(6-메톡시-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
9	(2S)-2-(2-클로로-5-{[3-(6-메톡시-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
10	(2S)-2-{3-[3-(6-메톡시-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}프로판산
11	(2R)-2-{3-[3-(6-메톡시-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}부탄산
12	(2R)-2-{3-[3-(6-메톡시-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}프로판산
13	(2S)-2-{3-[3-(6-메톡시-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}부탄산

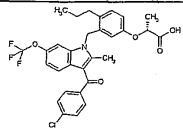
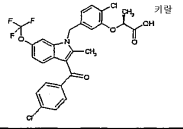
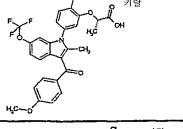
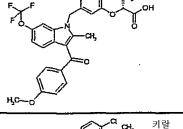
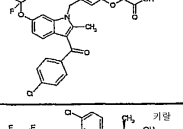
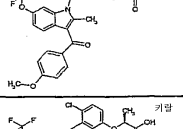
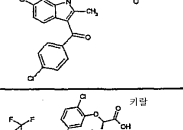
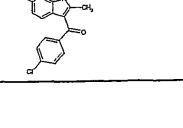
47 2-(4-클로로-3-{[3-(6-메톡시-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-3-메틸부탄산

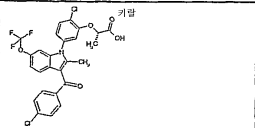
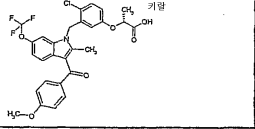
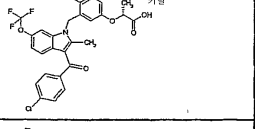
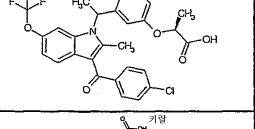
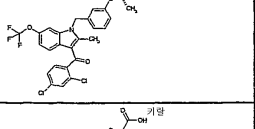
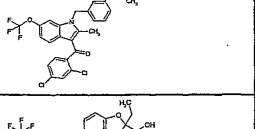
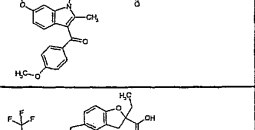
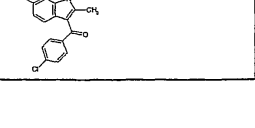
표 3.

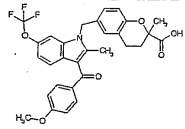
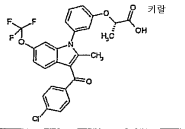
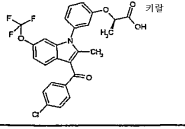
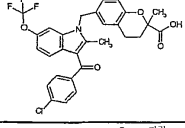
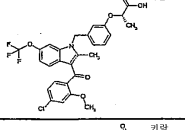
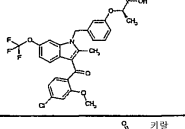
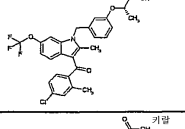
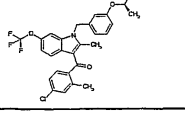
R ³ 이 벤조일인 화합물				
	분자 구조	모 중량	질량 스펙트럼	보유 시간
1		443.504	444.1 (M+H)	3.44 min
2		527.502	528.1 (M+H)	3.87 min
3		531.92	532.0 (M+H)	4.11 min
4		527.502	528.1	3.75 min
5		527.502	528.1 (M+H)	3.77 min
6		513.475	514.0(M+1)	3.88 min
7		541.529	542.0 (M+H)	3.91 min
8		527.502	528.2(M+1)	3.96 min

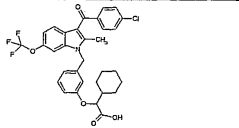
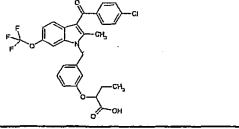
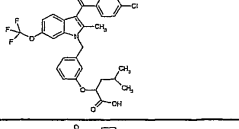
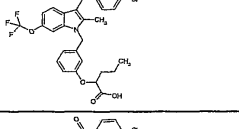
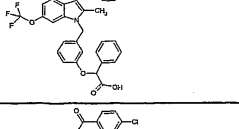
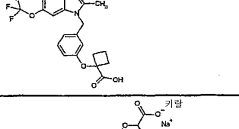
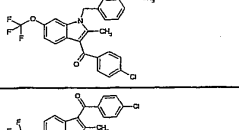
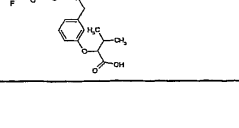
9		511.502	512 (M+1)	3.95
10		555.556		
11		609.527		
12		531.92	532.0(M+1)	4.33 min
13		532.908	533.1(M+1)	3.95 min
14		542.516	543.1(M+1)	4.12 min
15		497.475		
16		595.5		

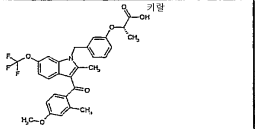
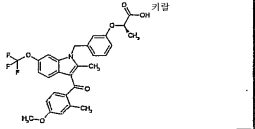
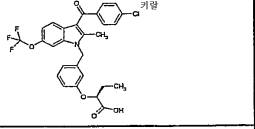
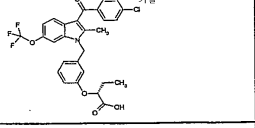
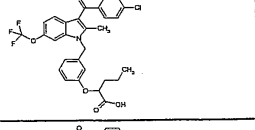
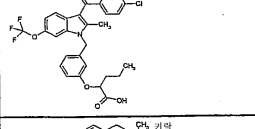
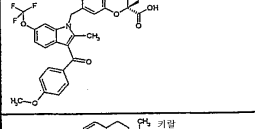
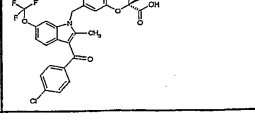
17		532.908	533.1(M+1)	3.70 min
18		512.49	513.2(M+1)	3.23 min
19		548.523	549.2(M+1)	4.02 min
20		599.919	M + H	4.43
21		546.935		
22		548.523	549.2(M+1)	3.76 min
23		561.947	M + H	3.99
24		574.002	574 (M+1)	4.28

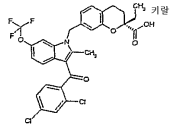
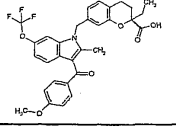
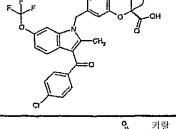
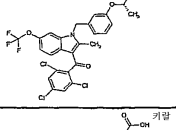
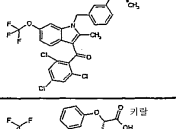
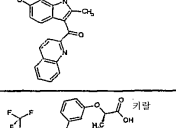
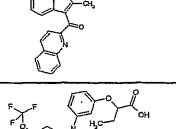
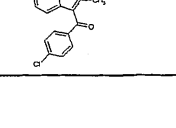
25		574.002	574 (M+1)	4.28
26		566.365	M + H	4.3
27		547.92	M + H	4.08
28		561.947	M + H	3.99
29		566.365	M + H	4.3
30		561.947	M + H	4.04
31		566.365	M + H	4.32
32		552.338		

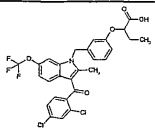
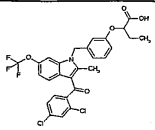
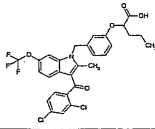
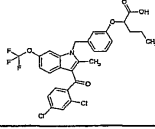
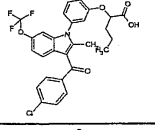
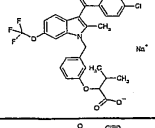
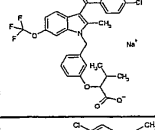
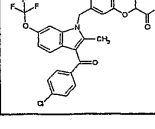
33		552.338		
34		561.947	M + H	4.04
35		566.365	M + H	4.32
36		545.947	545	4.19
37		566.365	566 (M+1)	4.09
38		566.365	566 (M+1)	4.09
39		553.54	554 (M+1)	3.96
40		557.959	558 (M+1)	4.01

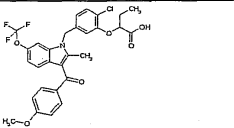
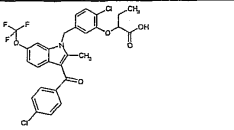
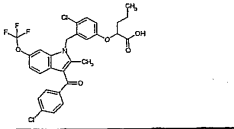
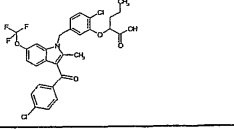
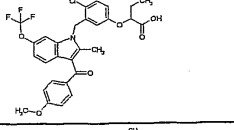
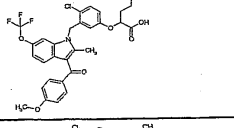
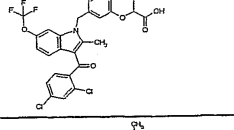
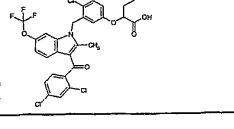
41		553.54	554 (M+1)	3.95
42		517.893	518.2(M+1)	4.17 min
43		517.893	518.2(M+1)	4.18 min
44		557.959	558 (M+1)	3.89
45		561.947	562 (M+1)	3.87
46		561.947	562 (M+1)	3.88
47		545.947	546 (M+1)	4.13
48		545.947	546 (M+1)	4.13

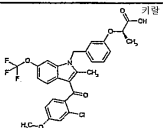
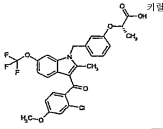
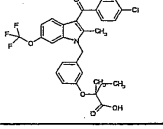
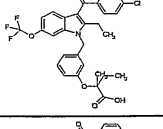
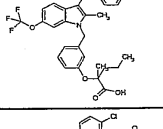
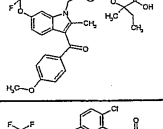
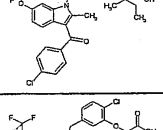
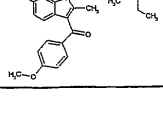
49		600.04	M+1=600	4.68
50		545.947	M+1=546	4.21
51		574.002	M+1=574	4.49
52		559.975	M+1=560	4.4
53		593.992	M+1=594	4.26
54		557.959	M+1=558	4.28
55		531.92	532.3 (M+H)	4.09 min
56		559.975	M+1=560	4.35

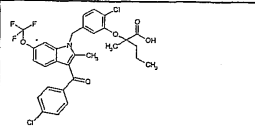
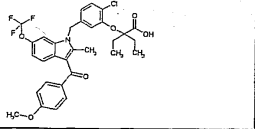
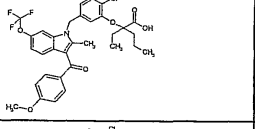
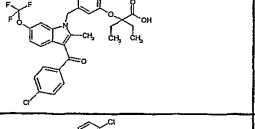
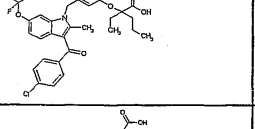
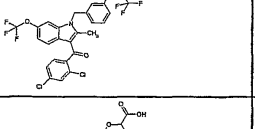
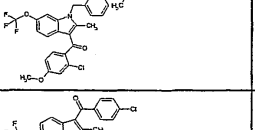
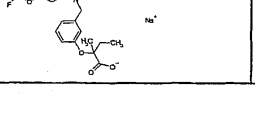
57		541.529	542 (M+1)	3.87
58		541.529	542 (M+1)	3.82
59		545.947	M+1=546	4.2
60		545.947	M+1=546	4.2
61		559.975	M+1=560	4.36
62		559.975	M+1=560	4.36
63		567.567	M + H	4.05
64		571.986	M + H	4.29

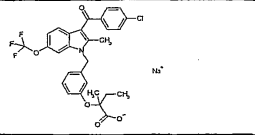
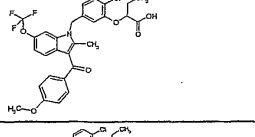
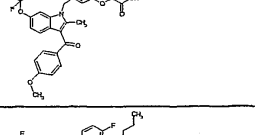
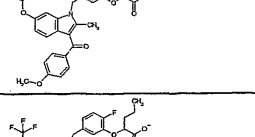
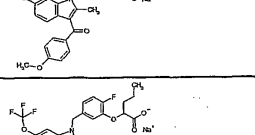
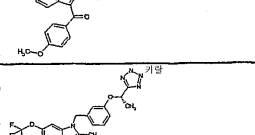
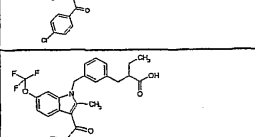
65		606.431	M + H	4.39
66		567.567	568 (M+1)	3.92
67		571.986	571 (M+1)	3.88
68		600.81	602 (M+1)	4.18
69		600.81	602 (M+1)	4.18
70		534.496	535.2(M+1)	3.83 min
71		534.496	535.2(M+1)	3.84 min
72		531.92		

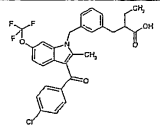
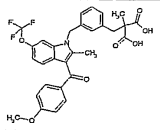
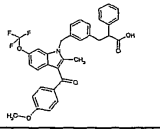
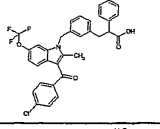
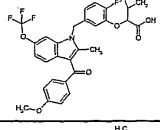
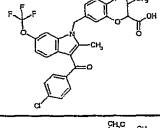
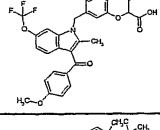
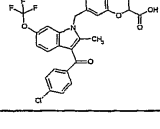
73		580.392	580 (M+1)	4.22
74		580.392	580 (M+1)	4.22
75		594.42	594 (M+1)	4.36
76		594.42	594 (M+1)	4.36
77		545.947		
78		559.975	M+1=560	4.36
79		559.975	M+1=560	4.36
80		580.392	580 (M+1)	3.78

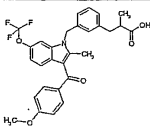
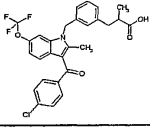
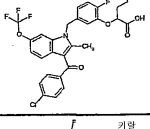
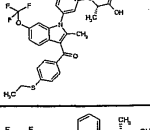
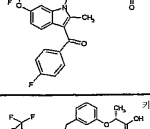
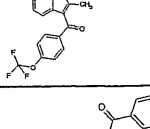
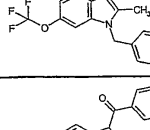
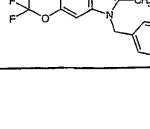
81		575.974	M + H	4.13
82		580.392	M + H	4.34
83		594.42	594 (M+1)	3.96
84		594.42	M + H	4.6
85		575.974	580 (M+1)	3.88
86		590.001	590 (M+1)	3.96
87		614.837	614 (M+1)	3.77
88		628.865	628 (M+1)	3.82

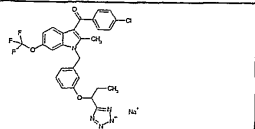
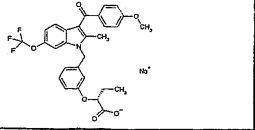
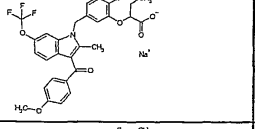
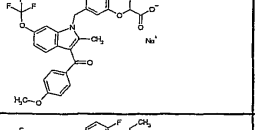
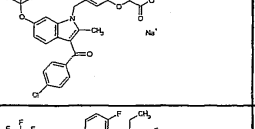
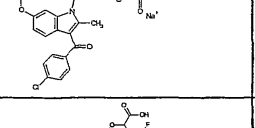
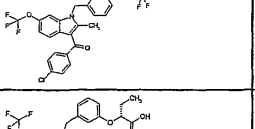
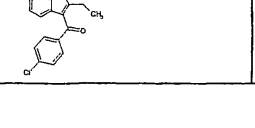
89		561.947	562 (M+1)	2.26
90		561.947	562 (M+1)	2.26
91		559.975	M+1=560	4.31
92		574.002	M+1=574	4.48
93		574.002	M+1=574	4.46
94		590.001	M + H	4.26
95		594.42	M + H	4.61
96		604.028	M + H	4.37

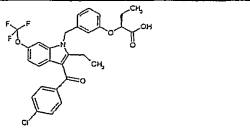
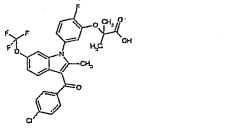
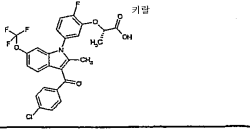
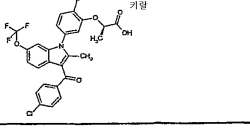
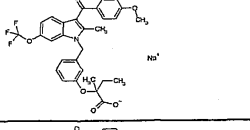
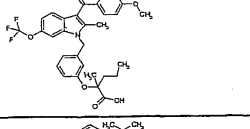
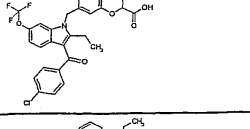
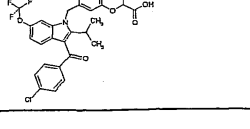
97		608.447	M + H	4.56
98		604.028	M + H	4.34
99		618.055	M + H	4.45
100		608.447	M + H	4.72
101		622.474	M + H	4.86
102		620.337	620 (M+1)	4.19
103		575.974	576 (M+1)	3.93
104		559.975	M+1=560	4.31

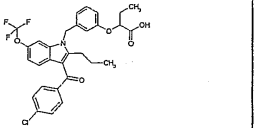
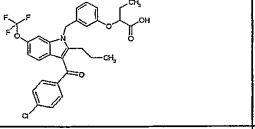
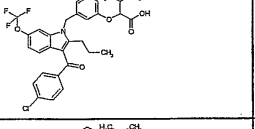
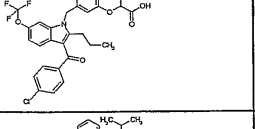
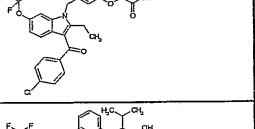
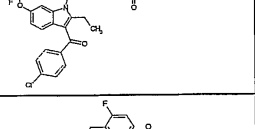
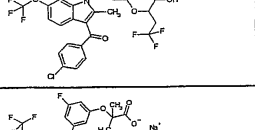
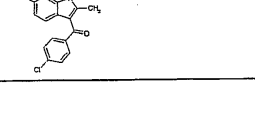
105		559.975	M+1=560	4.31
106		575.974	M + H	4.17
107		575.974	M + H	4.17
108		573.546	574 (M+1)	3.91
109		573.546	574 (M+1)	3.92
110		573.546	574 (M+1)	3.92
111		555.948	556.2 (M+H)	3.96 min
112		539.557	M + H	4.04

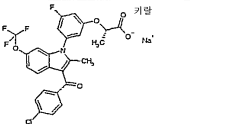
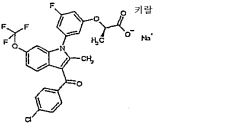
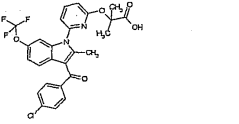
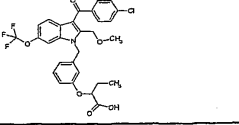
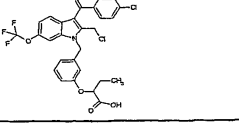
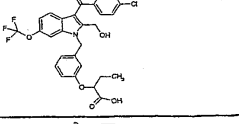
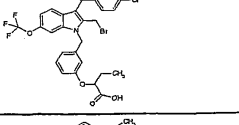
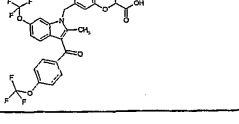
113		543.975	M + H	4.36
114		569.539		
115		587.601	M + H	4.12
116		592.02	M + H	4.43
117		573.546	574 (M+1)	3.96
118		577.965	578 (M+1)	4.12
119		590.001	590 (M+1)	4.01
120		594.42	594 (M+1)	3.89

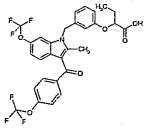
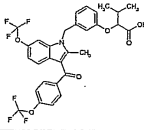
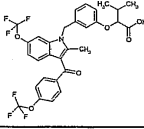
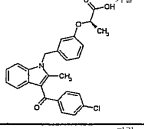
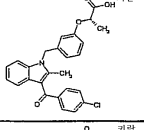
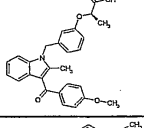
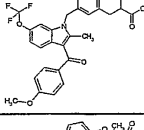
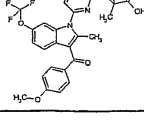
121		525.529	M + H	3.88
122		529.948	M + H	4.23
123		577.965	578 (M+1)	4.02
124		561.557	562.0(M+1)	4.37 min
125		515.466	M + H	3.87
126		581.473	M + H	4.2
127		513.905	514.2 (M+H)	4.03 min
128		547.92	548.2 (M+H)	3.52 min

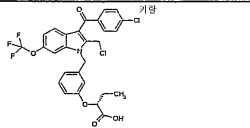
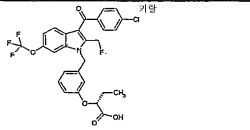
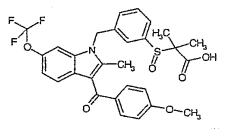
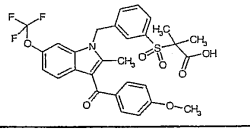
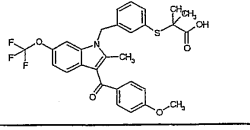
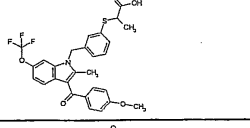
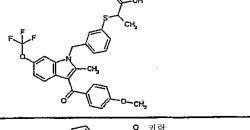
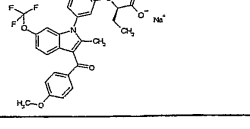
129		569.975	570.0 (M+H)	4.14 min
130		541.529	M+1=542	3.92
131		559.519	560 (M+1)	3.82
132		559.519	560 (M+1)	3.82
133		563.938	564 (M+1)	3.85
134		563.938	564 (M+1)	3.85
135		599.919	600 (M+1)	4.21
136		559.975	M + H	4.42

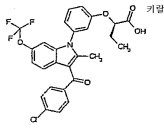
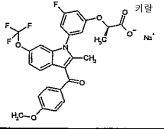
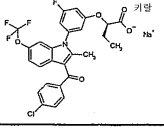
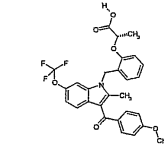
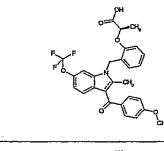
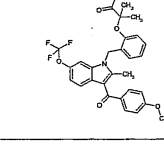
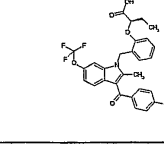
137		559.975	M + H	4.42
138		549.911	550.0(M+1)	4.33 min
139		535.884	536.1 (M+1)	4.16 min
140		535.884	536.1 (M+1)	4.15 min
141		555.556	M+1=556	4.01
142		569.583	M+1=570	4.22
143		574.002		
144		574.002	M + Na	4.43

145		574.002	M + H	4.4
146		574.002	M + H	4.4
147		588.029	M + H	4.51
148		588.029	M + H	4.51
149		574.002	M + H	4.43
150		574.002	M + H	4.43
151		617.909	618 (M+1)	4.28
152		549.911	550.2 (M+1)	4.36 min

153		535.884	535.9 (M+1)	4.27 min
154		535.884	536.1 (M+1)	4.21 min
155		532.908	533.1 (M+1)	4.24 min
156		575.974	M+1+Na=598	4.25
157		580.392	M+1=580	4.34
158		561.947	M+1+Na=584	3.96
159		624.843	M-Br = 544	4.86
160		595.5	M + H	4.24

161		595.5	M + H	4.24
162		609.527		
163		609.527		
164		447.923	448	3.66 min
165		447.923	448.1	3.63 min
166		443.504	444.1	3.32 min
167		539.557	M + H	4.05
168		528.489	529.2 (M+1)	3.94 min

169		580.392	M+1 = 580	4.43
170		563.938	M+1 = 564	4.27
171		573.593	574.1	3.43 min
172		589.592	590.3	3.61 min
173		557.593	558	4.24 min
174		543.566	543.9	3.87 min
175		543.566	544.1	3.61 min
176		527.502	528.4(M+1)	3.73 min

177		531.92	532.4(M+1)	3.99 min
178		531.465	532.3(M+1)	3.63 min
179		549.911	550.3(M+1)	4.03 min
180				
181				
182				
183				

184				
185				
186				
187				
188				
189				

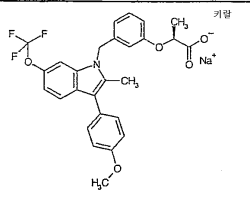
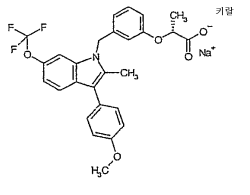
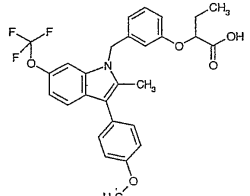
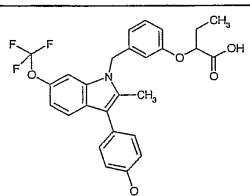
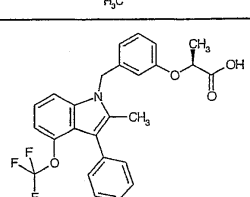
표 3A.

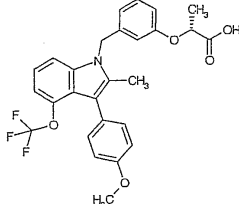
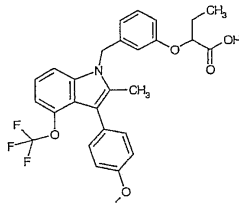
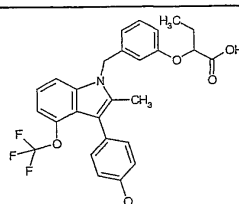
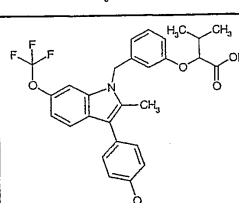
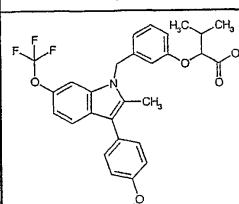
	R ³ 이 벤조일인 화합물
1	(2S)-2-(3-{[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
2	(2S)-2-(3-{[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
3	(2S)-2-(3-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
4	(2S)-2-(3-{[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
5	(2R)-2-(3-{[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
6	(2S)-2-(3-{[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}프로판산
7	2-(3-{[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-2-메틸프로판산
8	2-{3-[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}-2-메틸프로판산
9	3-(3-{[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페닐)프로판산
10	2-메톡시-3-(3-{[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페닐)프로판산
11	3-(3-{[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페닐)-2-(2,2,2-트리플루오로메톡시)프로판산
12	2-{3-[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}-2-메틸프로판산
13	2-{3-[3-(6-클로로피리딘-3-일)카보닐]-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}-2-메틸프로판산
14	2-{3-[3-(6-메톡시피리딘-3-일)카보닐]-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}-2-메틸프로판산
15	3-{3-[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페닐}프로판산
16	3-{3-[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페닐}-2-(2,2,2-트리플루오로메톡시)프로판산
17	2-{3-[3-(2-클로로피리딘-3-일)카보닐]-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}-2-메틸프로판산
18	2-메틸-2-{3-[2-메틸-3-(6-메틸피리딘-2-일)카보닐]-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}프로판산
19	2-메틸-2-{3-[2-메틸-3-(퀴놀린-2-일)카보닐]-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}프로판산
20	3-{3-[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페닐}-2-(2,2,2-트리플루오로메톡시)프로판산
21	2-{3-[3-(2-클로로-6-메틸이소니코티노일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}-2-메틸프로판산
22	2-{3-[3-(이소퀴놀린-1-일)카보닐]-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}-2-메틸프로판산

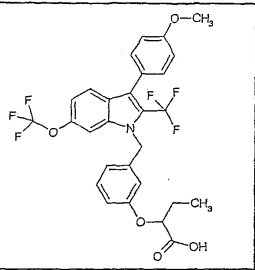
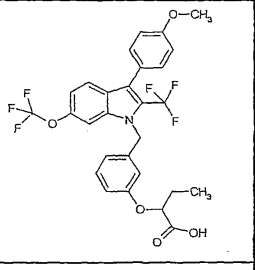
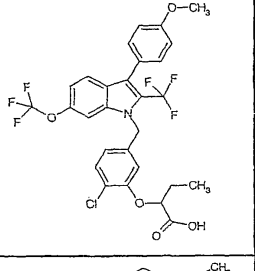
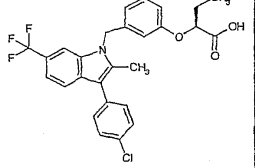
23	(2S)-2-(2-클로로-5-{[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
24	(2S)-2-(3-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}-4-프로필페녹시)프로판산
25	(2R)-2-(3-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}-4-프로필페녹시)프로판산
26	(2S)-2-(2-클로로-5-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
27	(2S)-2-(2-클로로-5-{[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}프로판산
28	(2R)-2-(2-클로로-5-{[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
29	(2R)-2-(2-클로로-5-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
30	(2S)-2-(4-클로로-3-{[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
31	(2S)-2-(4-클로로-3-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
32	(2R)-2-{2-클로로-5-[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}프로판산
33	(2S)-2-{2-클로로-5-[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}프로판산
34	(2R)-2-(4-클로로-3-{[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
35	(2R)-2-(4-클로로-3-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
36	(2S)-2-(3-{1-[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
37	(2S)-2-(3-{[3-(2,4-디클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
38	(2R)-2-(3-{[3-(2,4-디클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
39	2-에틸-5-{[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}-2,3-디하이드로-1-벤조푸란-2-카복실산
40	5-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}-2-에틸-2,3-디하이드로-1-벤조푸란-2-카복실산
41	6-{[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}-2-메틸크로만-2-카복실산
42	(2S)-2-{3-[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}프로판산
43	(2R)-2-{3-[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}프로판산
44	6-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}-2-메틸크로만-2-카복실산
45	(2S)-2-(3-{[3-(4-클로로-2-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
46	(2R)-2-(3-{[3-(4-클로로-2-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
47	(2S)-2-(3-{[3-(4-클로로-2-메틸벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
48	(2R)-2-(3-{[3-(4-클로로-2-메틸벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
49	(3-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)(사이클로헥실)아세트산
50	2-(3-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
51	2-(3-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-4-메틸펜탄산
52	2-(3-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)펜탄산
53	(3-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)(페닐)아세트산
54	1-(3-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)사이클로부탄카복실산
55	(2R)-2-(3-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
56	2-(3-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-3-메틸부탄산
57	(2S)-2-(3-{[3-(4-메톡시-2-메틸벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
58	(2R)-2-(3-{[3-(4-메톡시-2-메틸벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
59	(2S)-2-(3-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
60	(2S)-2-(3-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
61	2-(3-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)펜탄산
62	2-(3-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)펜탄산
63	(2R)-2-에틸-7-{[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}크로만-2-카복실산
64	(2R)-7-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}-2-에틸크로만-2-카복실산
65	(2R)-7-{[3-(2,4-디클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}-2-에틸크로만-2-카복실산
66	(2S)-2-에틸-7-{[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}크로만-2-카복실산

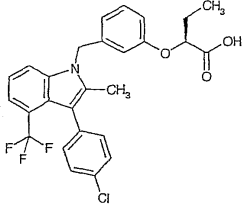
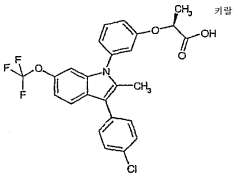
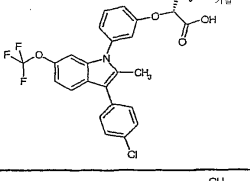
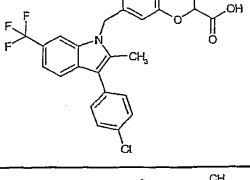
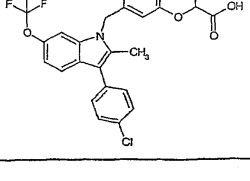
67	(2S)-7-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}-2-에틸크로만-2-카복실산
68	(2S)-2-(3-{[2-메틸-3-(2,4,6-트리클로로벤조일)-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
69	(2R)-2-(3-{[2-메틸-3-(2,4,6-트리클로로벤조일)-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
70	(2S)-2-{3-[2-메틸-3-(퀴놀린-2-일카보닐)-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}프로판산
71	(2R)-2-{3-[2-메틸-3-(퀴놀린-2-일카보닐)-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}프로판산
72	2-{3-[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}부탄산
73	2-(3-{[3-(2,4-디클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
74	2-(3-{[3-(2,4-디클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
75	2-(3-{[3-(2,4-디클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)펜탄산
76	2-(3-{[3-(2,4-디클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)펜탄산
77	2-3-[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}펜탄산
78	2-(3-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-3-메틸부탄산
79	2-(3-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-3-메틸부탄산
80	2-(4-클로로-3-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
81	2-(2-클로로-5-{[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
82	2-(2-클로로-5-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
83	2-(4-클로로-3-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)펜탄산
84	2-(2-클로로-5-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)펜탄산
85	2-(4-클로로-3-{[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
86	2-(4-클로로-3-{[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)펜탄산
87	2-(4-클로로-3-{[3-(2,4-디클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
88	2-(4-클로로-3-{[3-(2,4-디클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)펜탄산
89	(2R)-2-(3-{[3-(2-클로로-4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
90	(2S)-2-(3-{[3-(2-클로로-4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
91	2-(3-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-2-메틸부탄산
92	2-(3-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-2-메틸부탄산
93	2-(3-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-2-메틸펜탄산
94	2-(2-클로로-5-{[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-2-메틸부탄산
95	2-(2-클로로-5-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-2-메틸부탄산
96	2-(2-클로로-5-{[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-2-메틸펜탄산
97	2-(2-클로로-5-{[3-(4-클로로벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-2-메틸펜탄산
98	2-(2-클로로-5-{[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-2-메틸부탄산
99	2-(2-클로로-5-{[3-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-2-메틸펜탄산

표 4.

R ³ 이 페닐인 화합물				
	분자 구조	모 중량	질량 스펙트럼	보유 시간
1		499.491	500 (M+1)	4.22
2		499.491	500(M+1)	4.22
3		513.518	514 (M+1)	4.28
4		513.518	514 (M+1)	4.29
5		499.491	500 (M+1)	4.14

6		499.491	500 (M+1)	4.14
7		513.518	514 (M+1)	4.19
8		513.518	514 (M+1)	4.19
9		527.545	528 (M+1)	4.35
10		527.545	528 (M+1)	4.36

11		567.49	568 (M+1)	4.07
12		567.49	568 (M+1)	4.07
13		601.935	602 (M+1)	4.21
14		501.937	502 (M+1)	4.15

15		501.937	502 (M+1)	4
16		489.883	M + H	4.26
17		489.883	M + H	4.26
18		501.937	502 (M+1)	4.15
19		517.937	518 (M+1)	4.2

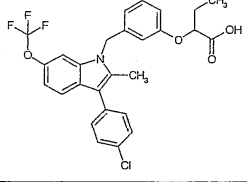
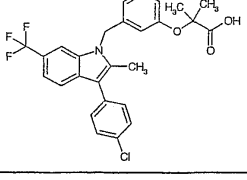
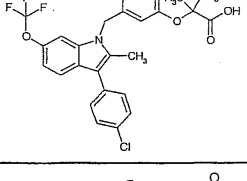
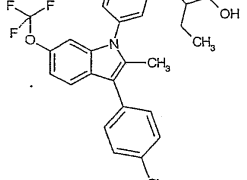
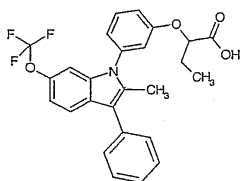
20		517.937	518 (M+1)	4.2
21		501.937	502 (M+1)	4.18
22		517.937	502 (M+1)	4.21
23		503.91	M + H	4.45
24		503.91	M + H	4.43

표 4A.

R ³ 이 페닐인 화합물	
1	(2S)-2-(3-{[3-(4-메톡시페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
2	(2R)-2-(3-{[3-(4-메톡시페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
3	2-(3-{[3-(4-메톡시페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
4	2-(3-{[3-(4-메톡시페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
5	(2S)-2-(3-{[3-(4-메톡시페닐)-2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
6	(2R)-2-(3-{[3-(4-메톡시페닐)-2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
7	2-(3-{[3-(4-메톡시페닐)-2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
8	2-(3-{[3-(4-메톡시페닐)-2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
9	2-(3-{[3-(4-메톡시페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-3-메틸부탄산
10	2-(3-{[3-(4-메톡시페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-3-메틸부탄산
11	2-(3-{[3-(4-메톡시페닐)-6-(트리플루오로메톡시)-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
12	2-(3-{[3-(4-메톡시페닐)-6-(트리플루오로메톡시)-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
13	2-(2-클로로-5-{[3-(4-메톡시페닐)-6-(트리플루오로메톡시)-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
14	(2S)-2-(3-{[3-(4-클로로페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
15	(2S)-2-(3-{[3-(4-클로로페닐)-2-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
16	(2S)-2-(3-{[3-(4-클로로페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}프로판산
17	(2R)-2-(3-{[3-(4-클로로페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}프로판산
18	2-(3-{[3-(4-클로로페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
19	2-(3-{[3-(4-클로로페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
20	2-(3-{[3-(4-클로로페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
21	2-(3-{[3-(4-클로로페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-2-메틸프로판산

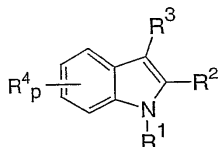
22	2-(3-{[3-(4-클로로페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-2-메틸프로판산
23	2-{3-[3-(4-클로로페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}부탄산
24	2-{3-[3-(4-클로로페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}부탄산

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

R^1 은 (a) -X-아릴-Y-Z 및 (b) -X-헤테로아릴-Y-Z로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴은 치환되지 않거나 A로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹에 의해 치환되고,

아릴은 페닐 또는 나프틸이고,

헤테로아릴은 N, O 및 $S(O)_n$ 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 함유하는 모노사이클릭 또는 융합 바이사이클릭 방향족 환 구조(여기서, 모노사이클릭 환 또는 바이사이클릭 환 구조의 각각의 환은 5 내지 6원 환이다)이고,

X는 결합, CH_2 , $CH(CH_3)$, $C(CH_3)_2$ 및 C_3-C_6 사이클로알킬리텐으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

Y는 $-CH=CH-$, $-CH(OH)CH(OH)-$, $-OCR^7R^8-$, $-SCR^7R^8-$ 및 $-CH_2CR^5R^6-$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

Z는 $-CO_2H$ 및 테트라졸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

A는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알케닐, $-OC_1-C_4$ 알킬 및 할로젠으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 -O알킬은 각각 1 내지 5개의 할로젠에 의해 임의로 치환되고,

R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, C_1-C_5 알킬, $-OC_1-C_5$ 알킬, C_2-C_5 알케닐, $-OC_2-C_5$ 알케닐, C_3-C_6 사이클로알킬, 페닐 및 $-CO_2H$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_5 알킬, $-OC_1-C_5$ 알킬, C_2-C_5 알케닐, $-OC_2-C_5$ 알케닐, C_3-C_6 사이클로알킬 및 페닐은 1 내지 5개의 할로젠에 의해 임의로 치환되고, C_3-C_6 사이클로알킬 및 페닐은 추가로 C_1-C_3 알킬 및 $-OC_1-C_3$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹에 의해 임의로 치환되고, 상기 C_1-C_3 알킬 및 $-OC_1-C_3$ 알킬은 1 내지 3개의 할로젠에 의해 임의로 치환되거나,

R^7 및 R^8 은 함께 C_3-C_6 사이클로알킬 그룹을 형성할 수 있고, 여기서 C_3-C_6 사이클로알킬 그룹은 1 내지 3개의 할로젠에 의해 임의로 치환되거나,

R^1 이 -X-페닐-Y-Z이고, Y가 $-OCR^7R^8$ 이고, R^7 이 H, 할로젠, C_1-C_5 알킬, $-OC_1-C_5$ 알킬, C_2-C_5 알킬, $-OC_2-C_5$ 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 경우, R^8 은 임의로 Y의 오르토 위치에서 페닐 환에 결합된 1-2 탄소 브릿지일 수 있어 페닐 환에 융합된 5 또는 6원 헤테로사이클릭 환을 제공하고,

R^2 는 1 내지 5개의 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고,

R^3 은 (a) 벤즈이속사졸릴, (b) 벤즈이소티아졸릴, (c) 벤즈피라졸릴, (d) 아릴, (e) $-C(=O)$ 아릴, (f) $-C(=O)$ 헤테로아릴, (g) $-O$ 아릴, (h) $-O$ 헤테로아릴, (i) $-S(O)_n$ 아릴 및 (j) $-S(O)_n$ 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^3 은 할로젠, C_1-C_3 알킬, $-OC_1-C_3$ 알킬 및 $-SC_1-C_3$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체 그룹에 의해 임의로 치환되고, C_1-C_3 알킬, $-OC_1-C_3$ 알킬 및 $-SC_1-C_3$ 알킬은 1 내지 5개의 할로젠에 의해 임의로 치환되고,

각각의 R^4 는 H, 할로젠, C_1-C_5 알킬 및 $-OC_1-C_5$ 알킬로부터 임의로 선택되고, 여기서 C_1-C_5 알킬 및 $-OC_1-C_5$ 알킬은 1 내지 5개의 할로젠에 의해 임의로 치환되고,

n 은 0 내지 2의 정수이고,

p 는 1 내지 3의 정수이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R^3 이 3-벤즈이속사졸릴, $-O$ -페닐 및 $-C(=O)$ 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^3 이 할로젠, $-OC_1-C_3$ 알킬 및 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해 임의로 치환되고, 상기 $-OC_1-C_3$ 알킬 및 C_1-C_3 알킬이 1 내지 5개의 할로젠에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 3.

제1항에 있어서, R^1 이 $-X$ -페닐- $Y-Z$ 이고, 여기서 페닐이 치환되지 않거나 A로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹에 의해 치환되는 화합물.

청구항 4.

제1항에 있어서, X가 결합인 화합물.

청구항 5.

제1항에 있어서, X가 CH_2 인 화합물.

청구항 6.

제1항에 있어서,

Y가 $-OCR^7R^8-$ 이고,

R^7 이 H 및 C_1-C_3 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

R^8 이 C_1-C_3 알킬이고, 여기서 R^7 및 R^8 이 1 내지 3개의 할로젠에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 7.

제1항에 있어서,

Y가 $-OCR^7R^8-$ 이고,

R^7 이 H 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고,

R^8 이 C_1-C_3 알킬인 화합물.

청구항 8.

제1항에 있어서, Y가 $-CH_2CHR^6-$ 이고, 여기서 R^6 이 1 내지 3개의 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬 및 $-OC_1-C_3$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 9.

제1항에 있어서, A가 C_1-C_3 알킬, CF_3 , $-OCH_3$, $-OCF_3$ 및 할로젠으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 10.

제1항에 있어서, R^2 가 C_1-C_3 알킬 및 CF_3 로부터 선택되는 화합물.

청구항 11.

제1항에 있어서, R^3 이 $-C(=O)$ 페닐이고, 여기서 R^3 이 $-OCH_3$, $-OCF_3$ 및 할로젠으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 12.

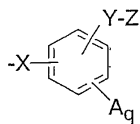
제1항에 있어서, p가 1인 화합물.

청구항 13.

제1항에 있어서, Z가 $-CO_2H$ 인 화합물.

청구항 14.

제1항에 있어서,



R^1 이 이고, 여기서 X가 결합, CH_2 , $CH(CH_3)$, $C(CH_3)_2$ 및 C_3-C_6 사이클로알킬리텐으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

Y가 $-OCR^7R^8-$ 및 $CH_2CR^5R^6$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

Z가 $-CO_2H$ 및 테트라졸로부터 선택되고,

A가 C_1-C_3 알킬, CF_3 , $-OCH_3$, $-OCF_3$ 및 할로젠으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

R^5 , R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 H, 할로젠, C_1-C_3 알킬 및 $-OC_1-C_3$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R^8 이 할로젠, C_1-C_3 알킬 및 $-OC_1-C_3$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 의 C_1-C_3 알킬 및 $-OC_1-C_3$ 알킬이 각각 1 내지 3개의 할로젠에 의해 임의로 치환되고,

q가 0 내지 3의 정수이고,

p가 1이고,

R^2 가 CF_3 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고,

R^3 이 (a) 3-벤즈이속사졸릴, (b) 3-벤즈이소티아졸릴, (c) 3-벤즈피라졸릴, (d) 아릴, (e) $-C(=O)$ 페닐, (f) $-C(=O)$ 헤테로아릴, (g) $-O$ 페닐, (h) $-O$ 헤테로아릴, (i) $-S(O)_n$ 페닐 및 (j) $-S(O)_n$ 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 헤테로아릴이 피리딜 및 퀴놀릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

n이 0 내지 2의 정수이고,

R^3 이 할로젠, $-OC_1-C_3$ 알킬 및 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹에 의해 임의로 치환되고, 상기 $-OC_1-C_3$ 알킬 및 C_1-C_3 알킬이 1 내지 5개의 할로젠에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 15.

제14항에 있어서,

X가 결합 및 CH_2 로부터 선택되고,

Y가 $-OCR^7R^8-$ 및 $-CH_2CR^5R^6-$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

Z가 $-CO_2H$ 이고,

A가 CH_3 , CF_3 , $-OCH_3$, $-OCF_3$ 및 할로젠으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

R^5 가 H이고,

R^6 이 H, C_1-C_3 알킬 및 $-OC_1-C_3$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_3 알킬 및 $-OC_1-C_3$ 알킬이 1 내지 3개의 할로젠에 의해 임의로 치환되고,

R^7 이 H 및 C_1-C_3 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

R^8 이 C_1-C_3 알킬이고,

R^2 가 CH_3 이고,

R^3 이 (a) 3-벤즈이속사졸릴, (b) 아릴, (c) $-C(=O)$ 페닐, (d) $-C(=O)$ 피리딜 및 (e) $-C(=O)$ 퀴놀릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^3 이 할로젠, $-OC_1-C_3$ 알킬 및 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹에 의해 임의로 치환되고, 상기 $-OC_1-C_3$ 알킬 및 C_1-C_3 알킬이 1 내지 5개의 할로젠에 의해 임의로 치환되고,

q가 0 내지 3의 정수인 화합물.

청구항 16.

제15항에 있어서,

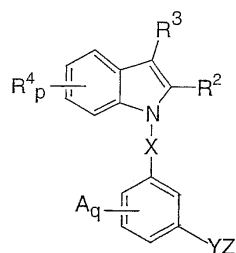
q가 0 또는 1이고,

X 및 YZ가 서로 메타 또는 파라 위치에 존재하는 화합물.

청구항 17.

제1항에 있어서, 화학식 IA의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 IA



위의 화학식 IA에서,

X는 결합 및 CH_2 로부터 선택되고,

Y는 $-\text{OCR}^7\text{R}^8-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CR}^5\text{R}^6-$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

Z는 $-\text{CO}_2\text{H}$ 이고,

A는 CH_3 , CF_3 , $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$ 및 할로젠으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

q는 0 또는 1이고,

R^4 는 C_1 - C_3 알킬, CF_3 , $-\text{OCH}_3$ 및 $-\text{OCF}_3$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

p는 0 또는 1이고,

R^5 는 H 및 C_1 - C_3 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 C_1 - C_3 알킬은 1 내지 3개의 할로젠에 의해 임의로 치환되고,

R^6 는 C_1 - C_3 알킬 및 $-\text{OC}_1$ - C_3 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 C_1 - C_3 알킬 및 $-\text{OC}_1$ - C_3 알킬은 1 내지 3개의 할로젠에 의해 임의로 치환되고,

R^7 은 H 및 1 내지 3개의 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1 - C_3 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

R^8 은 1 내지 3개의 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1 - C_3 알킬이고,

R^2 는 CH_3 이고,

R^3 은 (a) 3-벤즈이속사졸릴, (B) -O-페닐 및 (c) $-\text{C}(=\text{O})$ 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^3 은 할로젠, $-\text{OC}_1$ - C_3 알킬 및 C_1 - C_3 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹에 의해 임의로 치환되고, 상기 $-\text{OC}_1$ - C_3 알킬 및 C_1 - C_3 알킬은 1 내지 5개의 할로젠에 의해 임의로 치환된다.

청구항 18.

제17항에 있어서,

X가 결합이고,

Y가 $-\text{OC}^*\text{R}^7\text{R}^8-$ 이고,

R^4 가 CH_3 , CF_3 , $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

R^7 이 H이고,

R^8 이 1 내지 3개의 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬인 화합물.

청구항 19.

제18항에 있어서, 상기 그룹 Y의 탄소원자 C^* 가 R 입체 화학 배열을 갖는 화합물.

청구항 20.

제18항에 있어서, 상기 그룹 Y의 탄소원자 C^* 가 S 입체 화학 배열을 갖는 화합물.

청구항 21.

제18항에 있어서, R^3 이 Cl, CH_3 , CF_3 , $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체에 의해 임의로 치환된 $-C(=O)$ 페닐인 화합물.

청구항 22.

제17항에 있어서,

X가 CH_2 이고,

Y가 $-OC^*R^7R^8-$ 이고,

R^4 가 CH_3 , CF_3 , $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

R^7 이 H이고,

R^8 이 1 내지 3개의 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬인 화합물.

청구항 23.

제22항에 있어서, 상기 그룹 Y의 탄소원자 C^* 가 R 입체 화학 배열을 갖는 화합물.

청구항 24.

제22항에 있어서, 상기 그룹 Y의 탄소원자 C^* 가 S 입체 화학 배열을 갖는 화합물.

청구항 25.

제22항에 있어서, R^3 이 Cl, CH_3 , CF_3 , $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체에 의해 임의로 치환된 $-C(=O)$ 페닐인 화합물.

청구항 26.

제1항에 있어서, 다음 표에 나타난 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의염.

1	
1	(2R)-2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
2	(2R)-2-(3-{[2-메틸-3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
3	(2S)-2-(2-클로로-5-{[2-메틸-3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
4	(2R)-2-(4-클로로-3-{[2-메틸-3-(페닐티오)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
5	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-3-메틸부탄산
6	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
7	(2S)-2-(3-{[3-(4-클로로페닐)티오]-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
8	2-(3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
9	2-(3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
10	(2S)-2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
11	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-6-메톡시-2-메틸-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
12	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-6-메톡시-2-메틸-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
13	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-3-메틸부탄산
14	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-6-이소프로필-2-메틸-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
15	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-6-이소프로필-2-메틸-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
16	(2R)-2-(3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
17	(2S)-2-(3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
18	(2R)-2-(3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
19	(2S)-2-(3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
20	(2R)-2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
21	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
22	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
23	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-6-플루오로-2-메틸-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
24	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-6-플루오로-2-메틸-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
25	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
26	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
27	2-(3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
28	2-(3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
29	2-(3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
30	2-(3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
31	2-(3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-3-메틸부탄산
32	2-(3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-3-메틸부탄산
33	2-(3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-3-메틸부탄산
34	2-(3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-3-메틸부탄산
35	2-(4-클로로-3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-2-메틸프로판산
36	2-(2-클로로-5-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-2-메틸부탄산
37	2-(4-클로로-3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-2-메틸프로판산
38	(2S)-2-(2-클로로-5-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
39	(2S)-2-(4-클로로-3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
40	2-(2-클로로-5-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
41	2-(2-클로로-5-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-2-메틸부탄산
42	2-(2-플루오로-5-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-3-메틸부탄산
43	2-(2-플루오로-5-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
44	2-(2-클로로-5-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
45	2-(2-클로로-5-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
46	(2S)-2-(2-플루오로-5-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
47	(2R)-2-(2-클로로-5-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
48	(2R)-2-(4-플루오로-3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산

49	(2S)-2-(4-플루오로-3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
50	(2R)-2-(2-플루오로-5-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
51	(2S)-2-(4-클로로-3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
52	2-(4-클로로-3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
53	2-(5-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}-2-플루오로페녹시)부탄산
54	(2S)-2-(3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
55	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-2-메틸프로판산
56	(2R)-2-(2-클로로-5-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
57	2-(4-클로로-3-{[3-[(4-클로로페닐)티오]-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-2-메틸프로판산
58	2-(4-클로로-3-{[3-[(4-클로로페닐)티오]-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)펜탄산
59	2-(4-클로로-3-{[3-[(4-클로로페닐)티오]-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-3-메틸부탄산
60	2-{3-[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}부탄산
61	2-{3-[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}부탄산
62	(2R)-2-(3-{[3-[(4-클로로페닐)티오]-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
63	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
64	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
65	3-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페닐)-2-(2,2,2-트리플루오로메톡시)프로판산
66	2-(2-클로로-5-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
67	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-2-메틸프로판산
68	2-(2-클로로-5-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
69	2-(2-플루오로-5-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-3-메틸부탄산
70	2-(2-플루오로-5-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-3-메틸부탄산
71	2-(2-플루오로-5-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
72	2-(2-플루오로-5-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
73	(2S)-2-(3-{[3-[(4-클로로페닐)티오]-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}-4-플루오로페녹시)프로판산
74	(2R)-2-(3-{[3-[(4-클로로페닐)티오]-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}-4-플루오로페녹시)프로판산
75	(2S)-2-(5-{[3-[(4-클로로페닐)티오]-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}-2-플루오로페녹시)프로판산
76	(2R)-2-(5-{[3-[(4-클로로페닐)티오]-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}-2-플루오로페녹시)프로판산
77	(2S)-2-(2-클로로-5-{[3-[(4-클로로페닐)티오]-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
78	(2R)-2-(2-클로로-5-{[3-[(4-클로로페닐)티오]-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
79	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-3-메틸부탄산
80	2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-3-메틸부탄산
81	2-(3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-2-메틸프로판산
82	(2R)-2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-5-요오도-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
83	2-(3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-2-메틸부탄산
84	2-(3-{[3-(4-메톡시페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)-2-메틸부탄산
85	(2R)-2-(3-{[3-[(4-클로로페닐)설피닐]-2-메틸-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)부탄산
86	2-{3-[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}-2-메틸프로판산
87	(2S)-2-(3-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}-4-플루오로페녹시)프로판산
88	(2S)-2-(2-클로로-5-{[3-(4-클로로페녹시)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
II	
1	(2S)-2-(3-{[3-(6-메톡시-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
2	(2S)-2-(3-{[3-(6-클로로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
3	(2R)-2-(3-{[3-(6-클로로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산

4	(2R)-2-(3-{[3-(6-메톡시-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
5	(2S)-2-(3-{[3-(7-메톡시-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
6	(2R)-2-(3-{[3-(7-메톡시-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
7	(2R)-2-(2-클로로-5-{[3-(6-메톡시-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
8	(2R)-2-(4-클로로-3-{[3-(6-메톡시-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
9	(2S)-2-(2-클로로-5-{[3-(6-메톡시-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]메틸}페녹시)프로판산
10	(2S)-2-{3-[3-(6-메톡시-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-2-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-1-일]페녹시}프로판산

청구항 27.

제1항의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 28.

치료학적 유효량의 제1항의 화합물을 유형 II 당뇨병의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함하여, 포유동물에서 유형 II 당뇨병을 치료하는 방법.

청구항 29.

제28항에 있어서, 메트포민, 설펜닐우레아, 인슐린 및 DP-IV 억제제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 항당뇨 화합물을 포유동물에게 동시 투여함을 포함하는 방법.

청구항 30.

제28항에 있어서, 심바스타틴, 로바스타틴, 로수바스타틴, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 이타바스타틴, 리바스타틴 및 ZD-4522로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료학적 유효량의 스타틴을 포유동물에게 동시 투여함을 포함하는 방법.

청구항 31.

유형 II 당뇨병의 치료용 약제를 제조하기 위한, 제1항의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용도.

요약

아릴옥시알칸산 치환체 또는 아릴알칸산 치환체를 갖는 인돌은 PPAR γ 의 효능제 또는 부분 효능제이며, 유형 II 당뇨병의 증상인 고혈당증의 치료 및 억제에 유용할 뿐만 아니라 종종 유형 II 당뇨병과 관련된 이상지질혈증, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고트리글리세라이드혈증 및 비만의 치료 및 억제에 유용하다.

색인어

인돌, 아릴옥시알칸산 치환체 또는 아릴알칸산 치환체, PPAR γ 의 효능제 또는 부분 효능제, 유형 II 당뇨병, 고혈당증