



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07C 53/132 (2006.01)
C07C 59/68 (2006.01)
C07C 217/76 (2006.01)
C07C 317/22 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0026503
(43) 공개일자 2007년03월08일

(21) 출원번호 10-2006-7023755

(22) 출원일자 2006년11월13일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년11월13일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/016747

(87) 국제공개번호 WO 2005/113506

국제출원일자 2005년05월13일

국제공개일자 2005년12월01일

(30) 우선권주장 60/571,004 2004년05월14일 미국(US)

(71) 출원인 아이알엠 엘엘씨
버뮤다 해밀톤 에이치엠 11 트로트 로드 12 허스트 홀메

(72) 발명자 에플, 로버트
미국 92122 캘리포니아주 샌 디에고 비아 산 사바 8045
아지미오아라, 미하이
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 라 졸라 빌리지 드라이브 3770

(74) 대리인 주성민
김영

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) P P A R 조절제로서의 화합물 및 조성물

(57) 요약

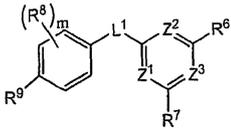
본 발명은 화합물, 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 페록시좀 증식제-활성화 수용체 (PPAR) 류의 활성, 특히 PPARδ의 활성과 연관된 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 상기 화합물의 사용 방법을 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 이성질체 또는 전구약물.

<화학식 I>



상기 식에서,

m은 0, 1, 2 및 3으로부터 선택되는 정수이고;

Z¹, Z² 및 Z³은 CH 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 일원이고;

L¹은 -XOX- 및 -XS(O)₀₋₂X-로부터 선택되고; 여기서, X는 결합 및 C₁₋₄알킬렌으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서, L¹의 임의의 알킬렌은 할로, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-치환된-C₁₋₆알킬 및 할로-치환된-C₁₋₆알콕시로부터 선택되는 1 내지 3개의 라디칼에 의해 임의로 치환될 수 있고;

R⁶ 및 R⁷은 -R¹⁰ 및 -YR¹⁰으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서, Y는 C₁₋₆알킬렌, C₂₋₆알케닐렌 및 C₂₋₆알키닐렌으로부터 선택되고, R¹⁰은 C₃₋₁₂시클로알킬, C₃₋₈헤테로시클로알킬, C₆₋₁₀아릴 및 C₅₋₁₃헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서, R¹⁰의 임의의 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬은 할로, 니트로, 시아노, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 히드록시-C₁₋₆알킬, 할로-치환된-C₁₋₆알킬, 할로-치환된-C₁₋₆알콕시, -XS(O)₀₋₂XR¹¹, -XS(O)₀₋₂XR¹², -XNR¹¹R¹¹, -XNR¹¹XR¹² 및 -XOXR¹²로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 라디칼로 임의로 치환되고; 여기서, X는 결합 또는 C₁₋₄알킬렌이고, R¹¹은 수소 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되고, R¹²은 C₃₋₁₂시클로알킬, C₃₋₈헤테로시클로알킬, C₆₋₁₀아릴 및 C₅₋₁₀헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서, R¹²의 임의의 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬은 할로, 니트로, 시아노, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-치환된-C₁₋₆알킬 및 할로-치환된-C₁₋₆알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 라디칼로 임의로 치환되고;

R⁸은 할로, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 히드록시-C₁₋₆알킬, 할로-치환된-C₁₋₆알킬, 할로-치환된-C₁₋₆알콕시, C₆₋₁₀아릴, C₅₋₁₀헤테로아릴, C₃₋₁₂시클로알킬 및 C₃₋₈헤테로시클로알킬로부터 선택되고; 여기서, R⁸의 임의의 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬은 할로, 니트로, 시아노, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 히드록시-C₁₋₆알킬, 할로-치환된-C₁₋₆알킬 및 할로-치환된-C₁₋₆알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 라디칼로 임의로 치환되고;

R⁹은 -XOXC(O)OR¹¹ 및 -XC(O)OR¹¹로부터 선택되고; 여기서, X는 결합 또는 C₁₋₄알킬렌이고, R¹¹은 수소 및 C₁₋₆알킬로부터 선택된다.

청구항 2.

제1항에 있어서, m이 0 내지 3으로부터 선택되는 정수이고;

Z¹, Z² 및 Z³이 CH 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 일원이고;

L¹이 -XOX- 및 -XSX-로부터 선택되고; 여기서, X는 결합 및 C₁₋₄알킬렌으로부터 독립적으로 선택되고;

R⁶ 및 R⁷이 -R¹⁰ 및 -YR¹⁰으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서, Y는 C₁₋₆알킬렌 및 C₂₋₆알케닐렌으로부터 선택되고, R¹⁰은 C₆₋₁₀아릴 및 C₅₋₁₃헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서, R¹⁰의 임의의 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, 시아노, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 히드록시-C₁₋₆알킬, 할로-치환된-C₁₋₆알킬, 할로-치환된-C₁₋₆알콕시, -XS(O)₀₋₂XR¹¹, -XNR¹¹R¹¹ 및 -XOXR¹²로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 라디칼로 임의로 치환되고; 여기서, X는 결합 또는 C₁₋₄알킬렌이고, R¹¹은 수소 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되고, R¹²는 C₆₋₁₀아릴이고;

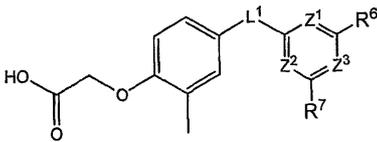
R⁸이 C₁₋₆알킬이고;

R⁹가 -XOXC(O)OR¹¹이고; 여기서, X는 결합 또는 C₁₋₄알킬렌이고, R¹¹은 수소 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 3.

제2항에 있어서, 하기 화학식 Ia의 화합물.

<화학식 Ia>



상기 식에서,

Z¹, Z² 및 Z³은 CH 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 일원이고;

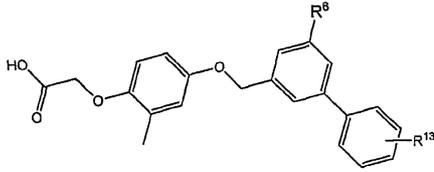
L¹은 -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂S- 및 -SCH₂-로부터 선택되고;

R⁶ 및 R⁷은 -R¹⁰ 및 -YR¹⁰으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서, Y는 프로페닐렌이고, R¹⁰은 페닐, 비페닐, 나프틸, 벤조[b]푸라닐, 피리디닐, 피리미디닐, 디벤조-푸란-2-일, 푸라닐, 벤조[b]티오펜, 티에닐 및 퀴놀리닐로부터 선택되고; 여기서, R¹⁰의 임의의 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, 시아노, 메틸, 히드록시-메틸, 메틸-술폰닐, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 페녹시, 에틸-술폰닐 및 디메틸아미노로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 라디칼로 임의로 치환된다.

청구항 4.

제3항에 있어서, 하기 화학식 Ib의 화합물.

<화학식 Ib>



상기 식에서,

R⁶은 -R¹⁰ 및 -YR¹⁰으로부터 선택되고; 여기서, Y는 프로페닐렌이고, R¹⁰은 페닐, 비페닐, 나프틸, 벤조[b]푸라닐, 피리디닐, 피리미디닐, 디벤조-푸란-2-일, 푸라닐, 벤조[b]티오펜, 티에닐 및 퀴놀리닐로부터 선택되고; 여기서, R¹⁰의 임의의 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, 시아노, 메틸, 히드록시-메틸, 메틸-술폰닐, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 페녹시, 에틸-술폰닐 및 디메틸아미노로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 라디칼로 임의로 치환되고;

R¹³은 메톡시, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메톡시로부터 선택된다.

청구항 5.

치료 유효량의 제1항에 따른 화합물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, PPAR δ 활성의 조절로 질환의 병리 및/또는 증상을 예방, 억제 또는 개선시킬 수 있는 동물에서의 질환 또는 장애의 치료 방법.

청구항 6.

제5항에 있어서, 질환 또는 장애가 이상지혈증, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 동맥경화증, 동맥경화발생, 고트리글리세리드혈증, 심부전, 심근경색증, 혈관 질환, 심혈관 질환, 고혈압, 비만증, 악액질, 염증, 관절염, 암, 식욕부진, 신경성 식욕부진, 거식증, 알츠하이머병, 피부 장애, 호흡기 질환, 안과 장애, 과민성 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병 및 X 증후군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 7.

제5항에 있어서, 질환 또는 장애가 HIV 소모성 증후군, 치명적 장기 질병, 감소된 근육량 및/또는 근력, 감소된 체지방량, 노년층에서의 근력 및 근기능 유지, 축소된 근지구력 및 근기능, 및 노년층에서의 허약함으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 8.

PPAR δ 활성이 질환의 병리 및/또는 증상의 원인인 동물에서의 질환 치료용 약제 제조시 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 9.

치료 유효량의 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제와 조합하여 포함하는 제약 조성물.

청구항 10.

1) 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염; 및

2) a) 항-당뇨병제, 예컨대 인슐린, 인슐린 유도체 및 의사체; 인슐린 분비촉진제, 예컨대 술폰닐우레아 (예를 들어, 글리피지드, 글리부리드 및 아마릴); 인슐린자극 술폰닐우레아 수용체 리간드, 예컨대 메글리티니드 (예를 들어, 나테글리니드 및 레파글리니드); 인슐린 감작제, 예컨대 단백질 티로신 포스파타제-1B (PTP-1B) 억제제 (예를 들어, PTP-112); GSK3 (글리코젠 합성효소 키나제-3) 억제제, 예컨대 SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 및 NN-57-05445; RXR 리간드, 예컨대 GW-0791 및 AGN-194204; 나트륨-의존성 글루코스 공동-수송체 억제제, 예컨대 T-1095; 글리코젠 포스포릴라제 A 억제제, 예컨대 BAY R3401; 비구아니드, 예컨대 메트포르민; 알파-글루코시다제 억제제, 예컨대 아카르보스; GLP-1 (글루카곤 유사 펩티드-1), GLP-1 유사체 (예를 들어, 엑센딘-4) 및 GLP-1 의사체; 디펩티딜 펩티다제 IV 억제제, 예컨대 DPP728, 빌다글립틴, MK-0431, 삭사글립틴, GSK23A; AGE 파쇄제; 티아졸리돈 유도체 (글리타존), 예컨대 피오글리타존, 로시글리타존 또는 (R)-1-{4-[5-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-옥사졸-4-일메톡시]-벤젠술폰닐}-2,3-디히드로-1H-인돌-2-카르복실산, 비-글리타존 유형 PPAR γ 효능제, 예컨대 GI-262570;

b) 저지혈증제, 예컨대 3-히드록시-3-메틸-글루타릴 조효소 A (HMG-CoA) 환원효소 억제제 (예를 들어, 로바스타틴, 피타바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 세리바스타틴, 메바스타틴, 벨로스타틴, 플루바스타틴, 달바스타틴, 아토르바스타틴, 로수바스타틴 및 리바스타틴); 스쿠알렌 합성효소 억제제; FXR (파르네소이드 X 수용체) 및 LXR (간 X 수용체) 리간드; 콜레스티라민; 피브레이트; 니코틴산 및 아스피린;

c) 항-비만증제 또는 식욕조절제, 예컨대 펜테르민, 렙틴, 브로모크립틴, 텍삼페타민, 암페타민, 펜플루라민, 텍스펜플루라민, 시부트라민, 올리스타트, 마진돌, 펜디메트라진, 디에틸프로피온, 플루옥세틴, 부프로피온, 토피라메이트, 벤즈페타민, 페닐프로판올아민 또는 에코피팜, 에페드린, 슈도에페드린 또는 칸나비노이드 수용체 길항제;

d) 항-고혈압제, 예컨대 루프성 이뇨제 (예를 들어, 에타크린산, 푸로세미드 및 토르세미드); 이뇨제, 예컨대 티아자이드 유도체, 클로리티아자이드, 히드로클로로티아자이드, 아밀로라이드; 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 예컨대 베나제프릴, 캅토프릴, 에날라프릴, 포시노프릴, 리시노프릴, 모엑시프릴, 페리노도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴 및 트란돌라프릴; Na-K-ATPase 막 펌프의 억제제, 예컨대 디곡신; 뉴트랄렌도펩티다제 (NEP) 억제제, 예컨대 티오르판, 테르테오-티오르판, SQ29072; ECE 억제제, 예컨대 SLV306; ACE/NEP 억제제, 예컨대 오마파트릴라트, 삼파트릴라트 및 파시도트릴; 안지오텐신 II 길항제, 예컨대 칸데사르탄, 에프로사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄, 텔미사르탄 및 발사르탄, 특히 발사르탄; 레닌 억제제, 예컨대 알리스키렌, 테를라키렌, 디테키렌, RO-66-1132, RO-66-1168; β -아드레날린성 수용체 차단제, 예컨대 아세부톨롤, 아테놀롤, 베타솔롤, 비소프롤롤, 메토프롤롤, 나돌롤, 프로프라놀롤, 소탈롤 및 티몰롤; 수축 촉진제, 예컨대 디곡신, 도부타민 및 밀리논; 칼슘 통로 차단제, 예컨대 암로디핀, 베프리딜, 딜티아젠펜, 펠로디핀, 니카르디핀, 니모디핀, 니페디핀, 니솔디핀 및 베라파밀; 알도스테론 수용체 길항제; 및 알도스테론 합성효소 억제제;

e) HDL 증가시키는 화합물;

f) 콜레스테롤 흡수 조절제, 예컨대 제티아® 및 KT6-971;

g) 아포-A1 유사체 및 의사체;

h) 트롬빈 억제제, 예컨대 자이멜라가트란;

i) 알도스테론 억제제, 예컨대 아나스트라졸, 파드라졸, 에플레레논;

j) 혈소판 응집 억제제, 예컨대 아스피린, 클로피도그렐 비술페이트;

k) 에스트로겐, 테스토스테론, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제, 선택적 안드로겐 수용체 조절제;

l) 화학치료제, 예컨대 아로마타제 억제제 (예를 들어, 페마라), 항-에스트로겐, 토포이소머라제 I 억제제, 토포이소머라제 II 억제제, 미세관 활성화제, 알킬화제, 항암성 대사억제제, 플라틴 화합물, 단백질 키나제 활성을 감소시키는 화합물 (예를 들어, PDGF 수용체 티로신 키나제 억제제), 바람직하게는 이마티닙 또는 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드; 및

m) 5-HT₃ 수용체와의 상호작용제 및/또는 5-HT₄ 수용체와의 상호작용제, 예컨대 테가세로드, 테가세로드 히드로젠 말레이트, 시사프리드, 실란세트론

으로부터 선택되는 하나 이상의 활성 성분, 또는 각각의 경우에서의 이의 제약상 허용되는 염; 및 경우에 따라 제약상 허용되는 담체

를 포함하는 제약 조합물, 특히 제약 조성물.

청구항 11.

이상지혈증, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 동맥경화증, 고트리글리세리드혈증, 심부전, 심근경색증, 혈관 질환, 심혈관 질환, 고혈압, 비만증, 염증, 관절염, 암, 알츠하이머병, 피부 장애, 호흡기 질환, 안과 장애, 염증성 장 질환, IBD (과민성 장 질환), 궤양성 대장염, 크론병, 손상된 내당력, 고혈당증 및 인슐린 내성과 관련된 상태 (예컨대 1형 및 2형 당뇨병), 당대사 장애 (IGM), 내당력 장애 (IGT), 공복혈당 장애 (IFG) 및 X 증후군의 치료 또는 예방을 위한, 제9항에 따른 제약 조성물 또는 제11항에 따른 제약 조합물.

청구항 12.

약제로서 유용한, 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제10항에 따른 제약 조성물 또는 제11항에 따른 제약 조합물.

청구항 13.

이상지혈증, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 동맥경화증, 고트리글리세리드혈증, 심부전, 심근경색증, 혈관 질환, 심혈관 질환, 고혈압, 비만증, 염증, 관절염, 암, 알츠하이머병, 피부 장애, 호흡기 질환, 안과 장애, 염증성 장 질환, IBD (과민성 장 질환), 궤양성 대장염, 크론병, 손상된 내당력, 고혈당증 및 인슐린 내성과 관련된 상태 (예컨대 1형 및 2형 당뇨병), 당대사 장애 (IGM), 내당력 장애 (IGT), 공복혈당 장애 (IFG) 및 X 증후군의 치료 또는 예방용 약제 제조시, 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제10항에 따른 제약 조성물 또는 제11항에 따른 제약 조합물의 용도.

명세서

[관련 출원에 대한 상호-참조]

본원은 2004년 5월 14일에 출원된 미국 가출원 제60/571,004호에 대한 우선권의 이익을 청구한다. 상기 출원의 전체 기재내용은 본원에 전문으로 또한 모든 목적을 위해 참고로 도입되어 있다.

기술분야

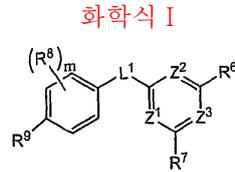
본 발명은 화합물, 그러한 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 페록시좀 증식제-활성화 수용체 (PPAR) 류의 활성, 특히 PPAR δ 의 활성과 연관된 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 상기 화합물의 사용 방법을 제공한다.

배경기술

페록시좀 증식제 활성화 수용체 (PPAR)는 유전자 발현을 조절하는 리간드-활성화 전사 인자인 핵 호르몬 수용체 상과의 일원이다. 특정 PPAR는 이상지혈증, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 동맥경화증, 동맥경화발생, 고트리글리세리드혈증, 심부전, 심근경색증, 혈관 질환, 심혈관 질환, 고혈압, 비만증, 염증, 관절염, 암, 알츠하이머병, 피부 장애, 호흡기 질환, 안과 장애, IBD (과민성 장 질환), 궤양성 대장염 및 크론병을 비롯한 다수의 질환 상태와 연관이 있다. 따라서, PPAR, 특히 PPAR δ 의 활성을 조절하는 분자는 상기 질환의 치료시 치료제로서 유용하다.

[발명의 요약]

제1 국면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 및 이의 N-옥시드 유도체, 전구약물 유도체, 보호된 유도체, 개별적 이성질체 및 이성질체들의 혼합물; 및 상기 화합물의 제약상 허용되는 염 및 용매화물 (예를 들어 수화물)을 제공한다:



상기 식에서,

m은 1, 2 및 3으로부터 선택되는 정수이고;

Z¹, Z² 및 Z³은 CH 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 일원이고;

L¹은 -XOX- 및 -XS(O)₀₋₂X-로부터 선택되고; 여기서, X는 결합 및 C₁₋₄알킬렌으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서, L¹의 임의의 알킬렌은 할로, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-치환된-C₁₋₆알킬 및 할로-치환된-C₁₋₆알콕시로부터 선택되는 1 내지 3개의 라디칼에 의해 임의로 치환될 수 있고;

R⁶ 및 R⁷은 -R¹⁰ 및 -YR¹⁰으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서, Y는 C₁₋₆알킬렌, C₂₋₆알케닐렌 및 C₂₋₆알키닐렌으로부터 선택되고, R¹⁰은 C₃₋₁₂시클로알킬, C₃₋₈헤테로시클로알킬, C₆₋₁₀아릴 및 C₅₋₁₃헤테로아릴로부터 선택되고;

여기서, R¹⁰의 임의의 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬은 할로, 니트로, 시아노, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 히드록시-C₁₋₆알킬, 할로-치환된-C₁₋₆알킬, 할로-치환된-C₁₋₆알콕시, -XS(O)₀₋₂XR¹¹, -XS(O)₀₋₂XR¹², -XNR¹¹R¹¹, -XNR¹¹XR¹² 및 -XOXR¹²로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 라디칼로 임의로 치환되고; 여기서, X는 결합 또는 C₁₋₄알킬렌이고, R¹¹은 수소 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되고, R¹²은 C₃₋₁₂시클로알킬, C₃₋₈헤테로시클로알킬, C₆₋₁₀아릴 및 C₅₋₁₀헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서, R¹²의 임의의 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬은 할로, 니트로, 시아노, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-치환된-C₁₋₆알킬 및 할로-치환된-C₁₋₆알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 라디칼로 임의로 치환되고;

R⁸은 할로, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 히드록시-C₁₋₆알킬, 할로-치환된-C₁₋₆알킬, 할로-치환된-C₁₋₆알콕시, C₆₋₁₀아릴, C₅₋₁₀헤테로아릴, C₃₋₁₂시클로알킬 및 C₃₋₈헤테로시클로알킬로부터 선택되고; 여기서, R⁸의 임의의 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬은 할로, 니트로, 시아노, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 히드록시-C₁₋₆알킬, 할로-치환된-C₁₋₆알킬 및 할로-치환된-C₁₋₆알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 라디칼로 임의로 치환되고;

R⁹은 -XOXC(O)OR¹¹ 및 -XC(O)OR¹¹로부터 선택되고; 여기서, X는 결합 또는 C₁₋₄알킬렌이고, R¹¹은 수소 및 C₁₋₆알킬로부터 선택된다.

제2 국면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 N-옥시드 유도체, 개별적 이성질체 및 이성질체들의 혼합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염을 하나 이상의 적합한 부형제와 혼합하여 함유하는 제약 조성물을 제공한다.

제3 국면에서, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 N-옥시드 유도체, 개별적 이성질체 및 이성질체들의 혼합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, PPAR, 특히 PPARδ 활성의 조절로 질환의 병리 및/또는 증상을 예방, 억제 또는 개선시킬 수 있는 동물에서의 질환의 치료 방법을 제공한다.

제4 국면에서, 본 발명은 PPAR, 특히 PPARδ 활성이 질환의 병리 및/또는 증상의 원인인 동물에서의 질환 치료용 약제 제조시 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.

제5 국면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이의 N-옥시드 유도체, 전구약물 유도체, 보호된 유도체, 개별적 이성질체 및 이성질체들의 혼합물, 및 이의 제약상 허용되는 염의 제조 방법을 제공한다.

발명의 상세한 설명

[정의]

하나의 기로서 및 다른 기의 구조적 요소로서의 "알킬", 예를 들어 할로-치환된-알킬 및 알콕시는 직쇄 또는 분지형일 수 있다. C₁₋₆알콕시는 메톡시, 에톡시 등을 포함한다. 할로-치환된-알킬은 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 등을 포함한다.

"아릴"은 6 내지 10개 고리 탄소 원자를 함유하는 모노시클릭 또는 융합된 비시클릭 방향족 고리 조립체를 의미한다. 예를 들어, 아릴은 페닐 또는 나프틸, 바람직하게는 페닐일 수 있다. "아릴렌"은 아릴기로부터 유래한 2가 라디칼을 의미한다.

"헤테로아릴"은 고리 원 중 하나 이상이 헤테로원자인 상기 정의한 바와 같은 아릴이다. 예를 들어, 헤테로아릴은 피리딜, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀살리닐, 퀴놀리닐, 벤조푸라닐, 벤조피라닐, 벤조티오피라닐, 벤조[1.3]디옥솔, 이미다졸릴, 벤조-이미다졸릴, 피리미디닐, 푸라닐, 옥사졸릴, 이소사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 티에닐 등을 포함한다. "C₆₋₁₀아릴C₀₋₄알킬"은 알킬렌기를 통해 결합된 상기 기술된 바와 같은 아릴을 의미한다. 예를 들어, C₆₋₁₀아릴C₀₋₄알킬은 페네틸, 벤질 등을 포함한다.

"시클로알킬"은 제시된 숫자의 고리 원자를 함유하는, 포화되거나 부분적으로 불포화된 모노시클릭, 융합된 비시클릭 또는 가교된 폴리시클릭 고리 조립체를 의미한다. 예를 들어, C₃₋₁₀시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등을 포함한다.

"헤테로시클로알킬"은 본 명세서에 정의한 바와 같은 시클로알킬을 의미하며, 단 제시된 고리 탄소 중 하나 이상이 -O-, -N=, -NR- (R은 수소, C₁₋₄알킬 또는 질소 보호기임), -C(O)-, -S-, -S(O)- 또는 -S(O)₂-로부터 선택되는 잔기로 대체된다. 예를 들어, 본 발명의 화합물을 기술하기 위해 본 명세서에 사용되는 C₃₋₈헤테로시클로알킬은 모르폴리노, 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피페리디닐론, 1,4-디옥사-8-아자-스피로[4.5]데크-8-일 등을 포함한다.

"할로젠" (또는 할로)은 바람직하게는 클로로 또는 플루오로를 나타내며, 브로모 또는 요오도일 수도 있다.

"치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 질환 및/또는 이의 수반 증상을 완화시키거나 경감시키는 방법을 의미한다.

[바람직한 실시양태의 설명]

본 발명은 화합물, 조성물, 및 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, PPARδ 활성의 조절로 질환의 병리 및/또는 증상을 예방, 억제 또는 개선시킬 수 있는 질환의 치료 방법을 제공한다.

한 실시양태에서, m이 1 내지 3으로부터 선택되는 정수이고;

Z¹, Z² 및 Z³이 CH 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 일원이고;

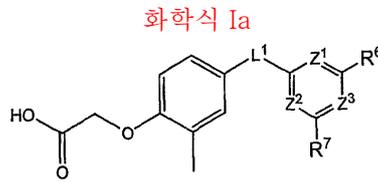
L¹이 -XOX- 및 -XSX-로부터 선택되고; 여기서, X는 결합 및 C₁₋₄알킬렌으로부터 독립적으로 선택되고;

R⁶ 및 R⁷이 -R¹⁰ 및 -YR¹⁰으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서, Y는 C₁₋₆알킬렌 및 C₂₋₆알케닐렌으로부터 선택되고, R¹⁰은 C₆₋₁₀아릴 및 C₅₋₁₃헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서, R¹⁰의 임의의 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, 시아노, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 히드록시-C₁₋₆알킬, 할로-치환된-C₁₋₆알킬, 할로-치환된-C₁₋₆알콕시, -XS(O)₀₋₂XR¹¹, -XNR¹¹R¹¹ 및 -XOXR¹²로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 라디칼로 임의로 치환되고; 여기서, X는 결합 또는 C₁₋₄알킬렌이고, R¹¹은 수소 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되고, R¹²는 C₆₋₁₀아릴이고;

R⁸이 C₁₋₆알킬이고;

R⁹가 -XOXC(O)OR¹¹이고; 여기서, X는 결합 또는 C₁₋₄알킬렌이고, R¹¹은 수소 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되는 화학식 I의 화합물에 대한 것이다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.



상기 식에서,

Z¹, Z² 및 Z³은 CH 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 일원이고;

L¹은 -CH₂O-, -OCH₂- 및 -SCH₂-로부터 선택되고;

R⁶ 및 R⁷은 -R¹⁰ 및 -YR¹⁰으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서, Y는 프로페닐렌이고, R¹⁰은 페닐, 비페닐, 나프틸, 벤조[b]푸라닐, 피리디닐, 피리미디닐, 디벤조-푸란-2-일, 푸라닐, 벤조[b]티오펜, 티에닐 및 퀴놀리닐로부터 선택되고; 여기서, R¹⁰의 임의의 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, 시아노, 메틸, 히드록시-메틸, 메틸-술폰닐, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 페녹시, 에틸-술폰닐 및 디메틸아미노로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 라디칼로 임의로 치환된다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 Ib의 화합물이다.



상기 식에서,

R⁶은 -R¹⁰ 및 -YR¹⁰으로부터 선택되고; 여기서, Y는 프로페닐렌이고, R¹⁰은 페닐, 비페닐, 나프틸, 벤조[b]푸라닐, 피리디닐, 피리미디닐, 디벤조-푸란-2-일, 푸라닐, 벤조[b]티오펜, 티에닐 및 퀴놀리닐로부터 선택되고; 여기서, R¹⁰의 임의의 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, 시아노, 메틸, 히드록시-메틸, 메틸-술폰닐, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 페녹시, 에틸-술폰닐 및 디메틸아미노로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 라디칼로 임의로 치환되고;

R¹³은 메톡시, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메톡시로부터 선택된다.

화학식 I의 바람직한 화합물은 하기 실시예에 상세하게 기술되어 있다.

[약리학 및 효용성]

본 발명의 화합물은 PPAR의 활성을 조절하며, 그 자체로서, PPAR이 질환의 병리 및/또는 증상의 원인인 질환 또는 장애를 치료하는데 유용하다. 본 발명은 추가로 PPAR, 특히 PPAR δ 가 질환의 병리 및/또는 증상의 원인인 질환 또는 장애 치료용 약제를 제조하는데 유용한 본 발명의 화합물을 제공한다.

따라서, 상기 화합물은 이상지혈증, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 동맥경화증, 동맥경화발생, 고트리글리세리드혈증, 심부전, 심근경색증, 혈관 질환, 심혈관 질환, 고혈압, 비만증, 악액질, HIV 소모성 증후군, 염증, 관절염, 암, 알츠하이머병, 식욕부진, 신경성 식욕부진, 거식증, 피부 장애, 호흡기 질환, 안과 장애, IBD (과민성 장 질환), 궤양성 대장염 및 크론병의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 바람직하게는, 이상지혈증, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 동맥경화증, 동맥경화발생, 고트리글리세리드혈증, 심혈관 질환, 고혈압, 비만증, 염증, 암, 피부 장애, IBD (과민성 장 질환), 궤양성 대장염 및 크론병의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한 치명적 장기 질병의 치료, 근육량 및/또는 근력의 증가, 체지방량의 증가, 노년층에서 근력 및 근기능의 유지, 근지구력 및 근기능의 증진, 및 노년층에서의 허약함의 역전 또는 예방에 사용될 수 있다.

추가로, 본 발명의 화합물은 손상된 내당력, 고혈당증 및 인슐린 내성과 관련된 상태, 예컨대 1형 및 2형 당뇨병, 당대사 장애 (Impaired Glucose Metabolism: IGM), 내당력 장애 (Impaired Glucose Tolerance: IGT), 공복혈당 장애 (Impaired Fasting Glucose: IFG) 및 X 증후군의 치료 및 예방을 위한 혈당강하제로서 포유동물에 사용될 수 있다. 바람직하게는, 1형 및 2형 당뇨병, 당대사 장애 (IGM), 내당력 장애 (IGT) 및 공복혈당 장애 (IFG)이다.

상기에 따라, 본 발명은 추가로 치료 유효량 (하기 "투여 및 제약 조성물" 참조)의 본 발명의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염을 상기 기술된 임의의 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 상기 기술된 질환 또는 장애를 예방하거나 치료하는 방법을 제공한다. 임의의 상기 용도에 대해, 요구되는 투여량은 투여 방식, 치료될 특정 상태 및 목적하는 효과에 따라 달라질 것이다. 본 발명은 또한 i) 약제로서 유용한 본 발명의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염; 및 ii) 상기 기술된 임의의 질환 또는 장애의 예방 또는 치료용 약제 제조시 본 발명의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

[투여 및 제약 조성물]

일반적으로, 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 하나 이상의 치료제와 조합하여, 당업계에 공지된 임의의 일반적 및 허용 가능한 방식을 통해 치료 유효량으로 투여될 것이다. 치료 유효량은 질환의 중증도, 대상체의 나이 및 상대적 건강, 사용되는 화합물의 효능, 및 다른 인자에 따라 광범위하게 달라질 수 있다. 일반적으로, 만족스러운 결과는 체중 kg 당 약 0.03 내지 2.5 mg의 일일 투여량에서 전신적으로 획득되는 것으로 제시된다. 1일 4회 이상의 분할 투여량 또는 지연방출 형태로 편리하게 투여되는, 보다 큰 포유동물, 예를 들어 인간에서의 지시된 일일 투여량은 약 0.5 mg 내지 약 100 mg 범위이다. 경구 투여에 적합한 단위 투여 형태는 약 1 내지 50 mg의 활성 성분을 포함한다.

본 발명의 화합물은 제약 조성물로서 임의의 통상적 경로에 의해, 특히 경장, 예를 들어, 정제 또는 캡슐제 형태의 경구로, 또는 주사액제 또는 현탁액제 형태의 비경구로, 로션, 젤, 연고 또는 크림 형태의 국소로, 또는 비내 또는 좌제 형태로 투여될 수 있다. 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 본 발명의 화합물을 하나 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 제약 조성물은 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 의한 통상적 방식으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 경구 조성물은 활성 성분을 a) 희석제, 예를 들어, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신; b) 유효제, 예를 들어, 실리카, 텔컴, 스테아르산, 이의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 정제의 경우 또한 c) 결합제, 예를 들어, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 필요한 경우 d) 봉해제, 예를 들어, 전분, 한천, 알긴산 또는 이의 나트륨 염, 또는 발포성 혼합물; 및/또는 e) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제와 함께 포함하는 정제 또는 젤라틴 캡슐제일 수 있다. 주사가능한 조성물은 등장성 수용액 또는 현탁액일 수 있고, 좌제는 지방 유효액 또는 현탁액으로부터 제조될 수 있다. 상기 조성물은 멸균화될 수 있고/있거나, 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제와 같은 보조제, 용액 촉진제, 삼투압 조절을

위한 염 및/또는 완충액을 함유할 수 있다. 또한, 이들은 다른 치료적으로 중요한 물질을 함유할 수 있다. 경피 적용에 적합한 제제는 유효량의 본 발명의 화합물 및 담체를 포함한다. 담체는 수용자의 피부를 통한 통과를 보조하는 약리학상 허용되는 흡수가능한 용매를 포함할 수 있다. 예를 들어, 경피 장치는 베이킹원, 화합물 및 임의의 담체를 함유하는 저장용기, 임의로는 화합물을 수용자의 피부로 장기간에 걸쳐 제어되고 예정된 속도로 전달하기 위한 속도 제어 차단벽, 및 장치를 피부에 고정시키는 수단을 포함하는 봉대 형태이다. 매트릭스 경피 제제가 또한 사용될 수 있다. 국소 적용, 예를 들어 피부 및 눈에 적합한 제제는 바람직하게는 당업계에 익히 공지된 수용액제, 연고, 크림 또는 젤이다. 상기 제제는 가용화제, 안정화제, 긴장성 증진제, 완충액 및 보존제를 함유할 수 있다.

본 발명은 또한 본원에 기술된 바와 같은 치료 유효량의 화합물을 하나 이상의 제약상 허용되는 담체와 조합하여 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 화합물은 하나 이상의 치료제 (제약 조합물)와 조합하여 치료 유효량으로 투여될 수 있다.

따라서, 본 발명은 또한

1) 상기 정의한 바와 같은 본 발명의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염; 및

2) a) 항-당뇨병제, 예컨대, 인슐린, 인슐린 유도체 및 의사체; 인슐린 분비촉진제, 예컨대 스햘포닐우레아 (예를 들어, 글리피지드, 글리부리드 및 아마릴); 인슐린자극 스햘포닐우레아 수용체 리간드, 예컨대 메글리티니드 (예를 들어, 나테글리티니드 및 레파글리티니드); 인슐린 감작제, 예컨대 단백질 티로신 포스파타제-1B (PTP-1B) 억제제 (예를 들어, PTP-112); GSK3 (글리코젠 합성효소 키나제-3) 억제제, 예컨대 SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 및 NN-57-05445; RXR 리간드, 예컨대 GW-0791 및 AGN-194204; 나트륨-의존성 글루코스 공동-수송체 억제제, 예컨대 T-1095; 글리코젠 포스포릴라제 A 억제제, 예컨대 BAY R3401; 비구아니드, 예컨대 메트포르민; 알파-글루코시다제 억제제, 예컨대 아카르보스; GLP-1 (글루카곤 유사 펩티드-1), GLP-1 유사체 (예를 들어, 엑센딘-4) 및 GLP-1 의사체; DPPIV (디펩티딜 펩티다제 IV) 억제제, 예컨대 DPP728, LAF237 (빌다글립틴 - WO 00/34241의 실시예 1), MK-0431, 삭사글립틴, GSK23A; AGE 파쇄제; 티아졸리돈 유도체 (글리타존), 예컨대 피오글리타존, 로시글리타존 또는 특허 출원 WO 03/043985에 실시예 4의 화합물 19로서 기술되어 있는 (R)-1-{4-[5-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-옥사졸-4-일메톡시]-벤젠술포닐}-2,3-디히드로-1H-인돌-2-카르복실산, 비-글리타존 유형 PPAR γ 효능제, 예컨대 GI-262570;

b) 저지혈증제, 예컨대 3-히드록시-3-메틸-글루타릴 조효소 A (HMG-CoA) 환원효소 억제제 (예를 들어, 로바스타틴, 피타바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 세리바스타틴, 메바스타틴, 벨로스타틴, 플루바스타틴, 달바스타틴, 아토르바스타틴, 로수바스타틴 및 리바스타틴); 스쿠알렌 합성효소 억제제; FXR (파르네소이드 X 수용체) 및 LXR (간 X 수용체) 리간드; 콜레스티라민; 피브레이트; 니코틴산 및 아스피린;

c) 항-비만증제 또는 식욕조절제, 예컨대 펜테르민, 렙틴, 브로모크립틴, 텍삼페타민, 암페타민, 펜플루라민, 텍스펜플루라민, 시부트라민, 오를리스타트, 마진돌, 펜디메트라진, 디에틸프로피온, 플루옥세틴, 부프로피온, 토피라메이트, 벤즈페타민, 페닐프로판올아민 또는 에코피팜, 에페드린, 슈도에페드린 또는 칸나비노이드 수용체 길항제;

d) 항-고혈압제, 예컨대 루프성 이뇨제 (예를 들어, 에타크린산, 푸로세미드 및 토르세미드); 이뇨제, 예컨대 티아자이드 유도체, 클로리티아자이드, 히드로클로로티아자이드, 아밀로라이드; 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 예컨대 베나제프릴, 캅토프릴, 에날라프릴, 포시노프릴, 리시노프릴, 모엑시프릴, 페리노도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴 및 트란돌라프릴; Na-K-ATPase 막 펌프의 억제제, 예컨대 디곡신; 뉴트랄렌도펩티다제 (NEP) 억제제, 예컨대 티오르판, 테르테오-티오르판, SQ29072; ECE 억제제, 예컨대 SLV306; ACE/NEP 억제제, 예컨대 오마파트릴라트, 삼파트릴라트 및 파시도트릴; 안지오텐신 II 길항제, 예컨대 칸데사르탄, 에프로사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄, 텔미사르탄 및 발사르탄, 특히 발사르탄; 레닌 억제제, 예컨대 알리스키렌, 테를라키렌, 디테키렌, RO-66-1132, RO-66-1168; β -아드레날린성 수용체 차단제, 예컨대 아세부톨롤, 아테놀롤, 베타솔롤, 비소프롤롤, 메토프롤롤, 나돌롤, 프로프라놀롤, 소탈롤 및 티몰롤; 수축 촉진제, 예컨대 디곡신, 도부타민 및 밀리논; 갈습 통로 차단제, 예컨대 암로디핀, 베프리딜, 딜티아젠프, 펠로디핀, 니카르디핀, 니모디핀, 니페디핀, 니솔디핀 및 베라파필; 알도스테론 수용체 길항제; 및 알도스테론 합성효소 억제제;

e) HDL 증가시키는 화합물;

f) 콜레스테롤 흡수 조절제, 예컨대 제티아® (Zetia®) 및 KT6-971;

- g) 아포-A1 유사체 및 유사체;
- h) 트롬빈 억제제, 예컨대 자이멜라가트란;
- i) 알도스테론 억제제, 예컨대 아나스트라졸, 파드라졸, 에플레레논;
- j) 혈소판 응집 억제제, 예컨대 아스피린, 클로피도그렐 비술페이트;
- k) 에스트로겐, 테스토스테론, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제, 선택적 안드로겐 수용체 조절제;
- l) 화학치료제, 예컨대 아로마타제 억제제 (예를 들어, 페마라), 항-에스트로겐, 토포이소머라제 I 억제제, 토포이소머라제 II 억제제, 미세관 활성화제, 알킬화제, 항암성 대사억제제, 플라틴 화합물, 단백질 키나제 활성을 감소시키는 화합물 (예를 들어, PDGF 수용체 티로신 키나제 억제제), 바람직하게는 유럽 특허 출원 EP-A-O 564 409에 실시예 21로서 기술되어 있는 이마티닙 ($\{N-\{5-[4-(4\text{-메틸-피페라지노-메틸})\text{-벤조일아미도}]-2\text{-메틸페닐}\}-4-(3\text{-피리딜})\text{-2-피리미딘-아민}\}$) 또는 특허 출원 WO 04/005281에 실시예 92로서 기술되어 있는 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드; 및
- m) 5-HT₃ 수용체와의 상호작용제 및/또는 5-HT₄ 수용체와의 상호작용제, 예컨대 미국 특허 제5510353호에 실시예 13 으로서 기술되어 있는 테가세로드, 테가세로드 히드로젠 말레에이트, 시사프리트, 실란세트론

으로부터 선택되는 하나 이상의 활성 성분, 또는 각각의 경우에서의 이의 제약상 허용되는 염; 및 경우에 따라 제약상 허용되는 담체

를 포함하는 제약 조합물, 예컨대 조합 제제 또는 제약 조성물 (고정 조합물)에 관한 것이다.

가장 바람직한 조합원은 테가세로드, 이마티닙, 빌다글립틴, 메트포르민, 티아졸리돈 유도체 (글리타존) (예컨대, 피오글리타존, 로시글리타존 또는 (R)-1-(4-[5-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-옥사졸-4-일메톡시]-벤젠술포닐)-2,3-디히드로-1H-인돌-2-카복실산), 술포닐우레아 수용체 리간드, 알리스키렌, 발사르탄, 올리스타트 또는 스타틴 (예컨대, 피타바스타틴, 심바스타틴, 플루바스타틴 또는 프라바스타틴)이다.

바람직하게는, 제약 조합물은 상기 정의한 바와 같은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 상기 기술된 바와 같은 치료 유효량의 또다른 치료제와 조합하여, 예를 들어, 각각 당업계에 보고된 유효한 치료 투여량으로 함유한다. 조합원 (1) 및 (2)는 1개의 조합된 단위 투여 형태 또는 2개의 개별적 단위 투여 형태로, 함께, 순차적으로 또는 개별적으로 투여될 수 있다. 단위 투여 형태는 또한 고정 조합물일 수 있다.

일반명 또는 상표명으로 확인된 활성제의 구조는 현행판 표준 개론 "더 메르크 인덱스 (The Merck Index)" 또는 의사용탁상 편람 (Physician's Desk Reference)으로부터, 또는 패턴츠 인터내셔널 (Patents International) (예를 들어, IMS 월드 퍼블리케이션스 (IMS World Publications)) 또는 커런트 드러그스 (Current Drugs)와 같은 데이터베이스로부터 취할 수 있다. 이의 상응하는 내용이 본원에 참고로 도입되어 있다. 당업계의 숙련자는 활성제를 완전히 확인할 수 있으며, 또한 상기 참조를 기초로 하여 시험관 내 및 생체 내 둘 다의 표준 시험 모델에서의 제약적 지시 및 특성을 성립하고 시험할 수 있다.

다른 바람직한 국면에서, 본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 치료 유효량의 화합물을 상기 기술된 a) 내지 m) 군으로부터 선택되는 치료 유효량의 하나 이상의 활성 성분 또는 각각의 경우에서의 이의 제약상 허용되는 염과 조합하여 포함하는 제약 조성물 (고정 조합물)에 관한 것이다.

본원에 기술된 바와 같은 제약 조성물 또는 제약 조합물은 이상지혈증, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 동맥경화증, 고트리글리세리드혈증, 심부전, 심근경색증, 혈관 질환, 심혈관 질환, 고혈압, 비만증, 염증, 관절염, 암, 알츠하이머병, 피부 장애, 호흡기 질환, 안과 장애, 염증성 장 질환, IBD (과민성 장 질환), 궤양성 대장염, 크론병, 손상된 내당력, 고혈당증 및 인슐린 내성과 관련된 상태 (예컨대 1형 및 2형 당뇨병), 당대사 장애 (IGM), 내당력 장애 (IGT), 공복혈당 장애 (IFG) 및 X 증후군의 치료용 약제 제조를 위한 것이다.

상기 치료제는 에스트로겐, 테스토스테론, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제, 선택적 안드로겐 수용체 조절제, 인슐린, 인슐린 유도체 및 의사체; 인슐린 분비촉진제, 예컨대 술폰닐우레아 (예를 들어, 글리피지드 및 아마릴); 인슐린자극 술폰닐우레아 수용체 리간드, 예컨대 메글리티니드 (예를 들어, 나테글리니드 및 레파글리니드); 인슐린 감작제, 예컨대 단백질 티로신 포스파타제-1B (PTP-1B) 억제제, GSK3 (글리코젠 합성효소 키나제-3) 억제제 또는 RXR 리간드; 비구아니드, 예컨대 메트포르민; 알파-글루코시다제 억제제, 예컨대 아카르보스; GLP-1 (글루카곤 유사 펩티드-1), GLP-1 유사체 (예를 들어, 엑센딘-4) 및 GLP-1 의사체; DPPIV (디펩티딜 펩티다제 IV) 억제제, 예컨대 이소류신-티아졸리디드, DPP728 및 LAF237, 저지혈증제, 예컨대 3-히드록시-3-메틸-글루타릴 조효소 A (HMG-CoA) 환원효소 억제제 (예를 들어, 로바스타틴, 피타바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 세리바스타틴, 메바스타틴, 벨로스타틴, 플루바스타틴, 달바스타틴, 아토르바스타틴, 로수바스타틴, 플루인도스타틴 및 리바스타틴), 스쿠알렌 합성효소 억제제 또는 FXR (파르네소이드 X 수용체) 및 LXR (간 X 수용체) 리간드, 콜레스티라민, 피브레이트, 니코틴산 및 아스피린을 포함한다. 본 발명의 화합물은 다른 활성 성분과 동시에 또는 전후에, 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 개별적으로 또는 동일한 제약 제형으로 함께 투여될 수 있다.

본 발명은 또한 a) 본원에 기재된 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 본 발명의 화합물인 제1 작용제, 및 b) 하나 이상의 공-작용제를 포함하는 제약 조합물, 예컨대 키트를 제공한다. 키트는 이의 투여에 대한 지시를 포함할 수 있다.

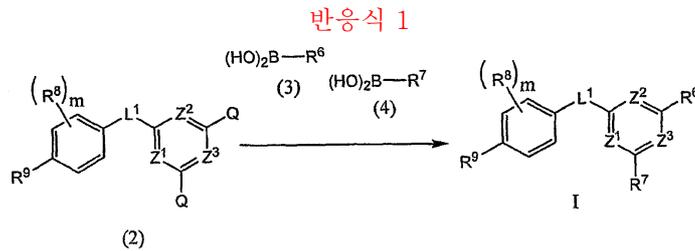
본원에 사용되는 용어 "공-투여" 또는 "조합 투여" 등은 선택된 치료제를 1명의 환자에게 투여하는 것을 포함하는 것으로 하며, 작용제가 반드시 동일한 투여 경로로 또는 동시에 투여되는 것은 아닌 치료 레지멘을 포함하는 것으로 한다.

본원에 사용되는 용어 "제약 조합물"은 하나 이상의 활성 성분의 혼합 또는 조합으로부터 생성된 생성물을 의미하고, 활성 성분의 고정 및 비-고정 조합물 둘 다를 포함한다. 용어 "고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들어 화학식 I의 화합물 및 공-작용제가 둘 다 단일 물질 또는 단일 투여 형태로 동시에 환자에게 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비-고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들어 화학식 I의 화합물 및 공-작용제가 둘 다 개별 물질로서 동시에, 병행으로 또는 특정 시간 제한없이 순차적으로 환자에게 투여되는 것을 의미하며, 상기 투여는 환자의 신체에 치료적으로 유효한 수준의 2종 화합물을 제공한다. 후자는 또한 각테일 요법, 예를 들어 3종 이상의 활성 성분의 투여에 적용한다.

[본 발명의 화합물의 제조 방법]

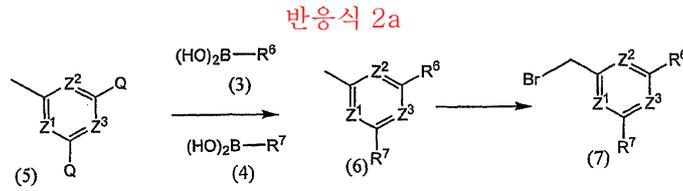
본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 제조 방법을 포함한다. 기술되는 반응에서, 반응성 관능기 (예를 들어, 히드록시, 아미노, 이미노, 티오 또는 카르복시기)가 최종 생성물에 요구되는 경우, 반응 중에 이의 원치않는 참여를 피하기 위해 이를 보호하는 것이 필요할 수 있다. 통상적 보호기는 표준 지침에 따라 사용될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [T.W. Greene and P.G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991] 참조).

화학식 I의 화합물은 하기 반응식 1에서와 같이 진행하여 제조할 수 있다:



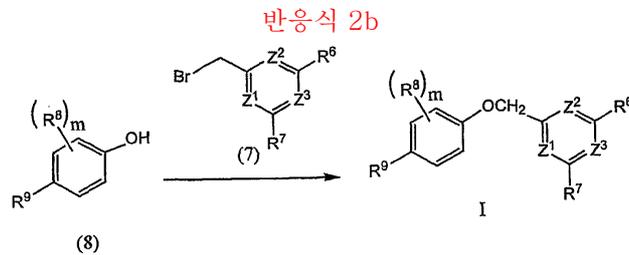
상기 식에서, m, L¹, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, Z¹, Z² 및 Z³는 발명의 요약에서 화학식 I에 대해 정의한 바와 같고, Q는 할로 (예컨대 Cl, Br, I 등)이다. 화학식 I의 화합물은 화학식 2의 화합물을 적합한 촉매 (예를 들어, Pd(PPh₃)₄ 등) 및 적합한 용매 (예를 들어, 디옥산, 에탄올 등)의 존재 하에서 화학식 3 및 4의 화합물과 반응시켜 제조하였다. 반응은 약 150°C 내지 약 200°C의 온도에서 (극초단파로) 수행하였고, 20분까지 행하여 완료하였다.

화학식 I의 중간체는 하기 반응식 2a 및 2b에서와 같이 진행하여 제조할 수 있다:



상기 식에서, R⁶, R⁷, Z¹, Z² 및 Z³은 발명의 요약에서 화학식 I에 대해 정의한 바와 같고, Q는 할로 (예컨대 Cl, Br, I 등)이다. 화학식 6의 화합물은 화학식 5의 화합물을 적합한 촉매 (예를 들어, Pd(PPh₃)₄ 등) 및 적합한 용매 (예를 들어, 디옥산, 에탄올 등)의 존재 하에서 화학식 3 및 4의 화합물과 반응시켜 제조하였다. 반응은 약 150℃ 내지 약 200℃의 온도에서 (극초단파로) 수행하였고, 20분까지 행하여 완료하였다. 화학식 6의 화합물을 적합한 촉매 (예를 들어, N-브로모숙신이미드 (NBS) 등) 및 적합한 브롬화제 (예를 들어, 아조비스이소부티로니트릴 (AIBN) 등)의 존재 하에서 추가로 반응시켜 화학식 7의 화합물을 생성하였다.

L¹이 -OCH₂-인 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 2b에서와 같이 진행하여 제조할 수 있다:



상기 식에서, m, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, Z¹, Z² 및 Z³은 발명의 요약에서 화학식 I에 대해 정의한 바와 같다. 화학식 I의 화합물은 화학식 5의 화합물을 적합한 용매 (예를 들어, 아세토니트릴 등) 및 적합한 염기 (예를 들어, 탄산세슘 등)의 존재 하에서 화학식 6의 화합물과 반응시켜 제조하였다. 반응은 질소 하에서 수행하였고, 30시간까지 행하여 완료하였다. 반응은 경우에 따라 예를 들어 LiOH 등으로 비누화시켜 완료할 수 있다.

[본 발명의 화합물의 추가의 제조 방법]

본 발명의 화합물은 화합물의 유리 염기 형태를 제약상 허용되는 무기 또는 유기 산과 반응시켜, 제약상 허용되는 산 부가염으로서 제조할 수 있다. 별법으로, 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염기 부가염은 화합물의 유리 산 형태를 제약상 허용되는 무기 또는 유기 염기와 반응시켜 제조할 수 있다. 별법으로, 본 발명의 화합물의 염 형태는 출발 물질 또는 중간체의 염을 사용하여 제조할 수 있다.

본 발명의 화합물의 유리 산 또는 유리 염기 형태는 각각 상응하는 염기 부가염 또는 산 부가염 형태로부터 제조할 수 있다. 예를 들어, 산 부가염 형태의 본 발명의 화합물은 적합한 염기 (예를 들어, 수산화암모늄 용액, 수산화나트륨 등)로 처리하여 상응하는 유리 염기로 전환시킬 수 있다. 염기 부가염 형태의 본 발명의 화합물은 적합한 산 (예를 들어, 염산 등)으로 처리하여 상응하는 유리 산으로 전환시킬 수 있다.

비산화된 형태의 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 N-옥시드로부터 0 내지 80℃의 적합한 불활성 유기 용매 (예를 들어, 아세토니트릴, 에탄올, 수성 디옥산 등) 중 환원제 (예를 들어, 황, 이산화황, 트리페닐 포스핀, 리튬 보로히드라이드, 나트륨 보로히드라이드, 삼염화인, 트리브로마이드 등)로 처리하여 제조할 수 있다.

본 발명의 화합물의 전구약물 유도체는 당업계의 숙련자에게 공지된 방법으로 제조할 수 있다 (예를 들어, 추가 세부사항에 대해 문헌 [Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol.4, p.1985] 참조). 예를 들어, 적절한 전구약물은 본 발명의 비-유도체화 화합물을 적합한 카르바미late (예를 들어, 1,1-아실옥시알킬카르바노클로리데이트, 파라-니트로페닐 카르보네이트 등)와 반응시켜 제조할 수 있다.

본 발명의 화합물의 보호된 유도체는 당업계의 숙련자에게 공지된 수단에 의해 제조할 수 있다. 보호기의 도입 및 이의 제거에 적용가능한 기법의 상세한 설명은 문헌 [T.W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999]에서 발견될 수 있다.

본 발명의 화합물은 용매화물 (예를 들어, 수화물)로서 편리하게 제조되거나 또는 본 발명의 방법 동안에 형성될 수 있다. 본 발명의 화합물의 수화물은 디옥신, 테트라히드로푸란 또는 메탄올과 같은 유기 용매를 사용하여 수성/유기 용매 혼합물로부터 재결정화시켜 편리하게 제조할 수 있다.

본 발명의 화합물은 화합물의 라세미 혼합물을 광학적으로 활성인 분할제와 반응시켜 한 쌍의 부분입체이성질체 화합물을 형성하고, 부분입체이성질체를 분리하고, 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 회수함으로써 이의 개별적 입체이성질체로서 제조할 수 있다. 거울상이성질체의 분할을 본 발명의 화합물의 공유결합성 부분입체이성질체 유도체를 사용하여 수행하는 경우, 분리가 가능한 착물 (예를 들어, 결정성 부분입체이성질체 염)이 바람직할 수 있다. 부분입체이성질체는 전혀 다른 물리적 특성 (예를 들어, 용점, 비등점, 용해도, 반응성 등)을 가지고, 상기 상이함을 이용하여 손쉽게 분리할 수 있다. 부분입체이성질체는 크로마토그래피, 또는 바람직하게는, 용해도 차이에 기재한 분리/분할 기법으로 분리할 수 있다. 이어서 광학적으로 순수한 거울상이성질체는 라세미화를 야기하지 않는 임의의 실질적 수단에 의해 분할제와 함께 회수한다. 화합물의 라세미 혼합물로부터의 이의 입체이성질체의 분할에 적용가능한 기법의 보다 상세한 설명은 문헌 [Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981]에서 발견될 수 있다.

요약하면, 화학식 I의 화합물은

- (a) 반응식 1 또는 2의 단계; 및
- (b) 경우에 따라 본 발명의 화합물을 제약상 허용되는 염으로 전환시키는 단계
- (c) 경우에 따라 본 발명의 화합물의 염 형태를 비-염 형태로 전환시키는 단계
- (d) 경우에 따라 본 발명의 화합물의 비산화된 형태를 제약상 허용되는 N-옥시드로 전환시키는 단계;
- (e) 경우에 따라 본 발명의 화합물의 N-옥시드 형태를 이의 비산화된 형태로 전환시키는 단계;
- (f) 경우에 따라 본 발명의 화합물의 개별적 이성질체를 이성질체들의 혼합물로부터 분할하는 단계;
- (g) 경우에 따라 본 발명의 비-유도체화 화합물을 제약상 허용되는 전구약물 유도체로 전환시키는 단계; 및
- (h) 경우에 따라 본 발명의 화합물의 전구약물 유도체를 이의 비-유도체화 형태로 전환시키는 단계

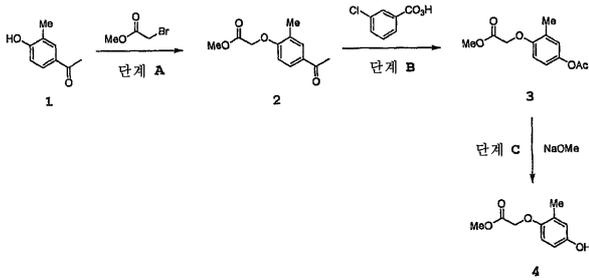
를 포함하는 방법에 의해 제조할 수 있다.

출발 물질의 제조가 자세히 기술되지 않는다면, 화합물은 공지되어 있거나, 또는 당업계에 공지되거나 본원 하기 실시예에 기재된 바와 같은 방법과 유사하게 제조할 수 있다.

당업계의 숙련자는 상기 변형이 단지 본 발명의 화합물의 대표적인 제조 방법을 나타내는 것이며, 다른 익히 공지된 방법이 유사하게 사용될 수 있음을 인지할 것이다.

실시예

본 발명은 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물의 제조를 설명하는 하기 중간체 및 실시예로써 추가로 예시되지만, 이에 제한되지 않는다.



중간체 4. (4-히드록시-2-메틸-페녹시)-아세트산 메틸 에스테르.

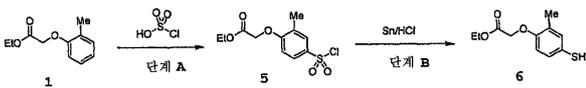
단계 A: 4'-히드록시-3'-메틸아세트페논 **1** (25 g, 166.4 mmol) 및 메틸-브로모아세테이트 (25.5 g, 166.4 mmol)를 MeCN (600 mL) 중에 용해시켰다. Cs₂CO₃ (117.8 g, 332.9 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 불용성 염을 여과하고 MeCN으로 세척한 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc 중에 넣고, 1 M HCl (3 x 500 mL) 및 H₂O (2 x 500 mL)로 연속적으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 백색 고체로서 **2**를 수득하였다.

단계 B: DCM (650 mL) 중 (4-아세틸-2-메틸-페녹시)-아세트산 메틸 에스테르 **2** (33 g, 151.3 mmol), 77% mCPBA (54.9 g, 264.8 mmol) 및 p-TsOH (2.9 g, 15.1 mmol)를 48시간 동안 환류 하에 가열하였다. 이어서 반응 혼합물을 1 M KI (2 x 500 mL) 및 NaHSO₃ (2 x 500 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 갈색 시럽으로서 **3**을 수득하였다.

단계 C: 무수 MeOH (400 mL) 중 (4-아세톡시-2-메틸-페녹시)-아세트산 메틸 에스테르 **3** (25 g, 105.0 mmol)의 용액을 MeOH 중의 0.5 M NaOMe 용액 (210 mL, 105.0 mmol)과 합하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 1 M HCl로 중화시키고, H₂O (2 x 500 mL)로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 갈색 고체로서 **4**를 수득하였다:

¹H-NMR (400MHz,

CD₃OD) δ = 6.65-6.51 (m, 3H), 4.60 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). C₁₀H₁₃O₄에 대한 MS (M+H⁺) 계산치 197.1, 실측치 197.2.



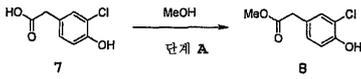
중간체 6. (4-메르캅토-2-메틸-페녹시)-아세트산 에틸 에스테르.

단계 A: 500 mL 3-목 환저 플라스크를 클로로술포산 (25 mL, 373.9 mmol)으로 충전시키고, 질소로 플러쉬하고 0°C로 냉각시켰다. 질소 하에서 격렬하게 교반하면서, 에틸 (2-메틸페녹시) 아세테이트 **1** (40 g, 206.2 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 90분 동안 교반한 다음 빙수 (200 mL) 상에 주입하였다. 혼합물을 실온에서 추가의 45분 동안 교반한 후, 백색 침전물을 여과하고, 빙수로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 백색 고체로서 **5**를 수득하였다.

단계 B: (4-클로로술포닐-2-메틸-페녹시)-아세트산 에틸 에스테르 **5** (25 g, 85.4 mmol) 및 주석 (50.8 g, 427 mmol)을 EtOH 중에 현탁시키고 0°C로 냉각시켰다. 디옥산 중의 4 N HCl 용액 (107 mL, 427 mmol)을 적가한 후, 생성된 혼합물을 3시간 동안 환류로 가열하였다. 이어서 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 클로로포름 중에 넣고 여과하였다. 여과액을 진공 하에 농축시켜 황색 오일을 얻었고, 이를 크로마토그래피 (실리카, Hex/EtOAc 구배)로 정제하여 무색 오일로서 **6**을 수득하였다:

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.14 (m, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 6.59 (m,

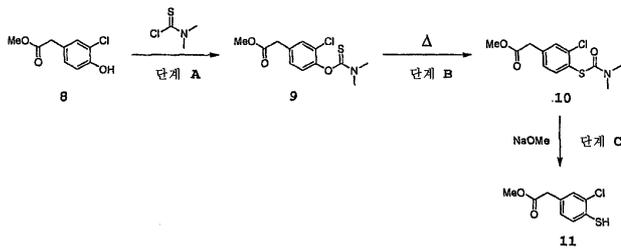
1H), 4.60 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.33 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H). C₁₁H₁₄O₃S에 대한 MS (M+H⁺) 계산치 227.1, 실측치 227.4.



중간체 8. (3-클로로-4-히드록시-페닐)-아세트산 메틸 에스테르.

단계 A: (3-클로로-4-히드록시-페닐)-아세트산 **7** (20 g, 107 mmol)을 촉매량의 농축된 H₂SO₄ (2.5 mL)를 함유한 MeOH (250 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 밤새 환류로 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, H₂O (3 x 200 mL)로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 연황색 고체로서 **8**을 수득하였다:

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 7.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 2.1 Hz, J = 8.3, 1H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.54 (s, 2H). C₉H₁₀ClO₃ 에 대한 MS (M+H⁺) 계산치 201.0, 실측치 201.2.



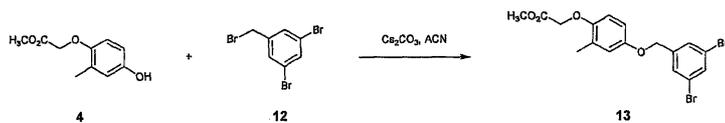
중간체 11. (3-클로로-4-메르카пто-페닐)-아세트산 메틸 에스테르.

단계 A: (3-클로로-4-히드록시-페닐)-아세트산 메틸 에스테르 **8** (4.1 g, 21.4 mmol), 디메틸 티오카르바모일클로라이드 (3.2 g, 25.6 mmol), Et₃N (5.9 mL, 42.8 mmol) 및 DMAP (261 mg, 2.14 mmol)를 무수 디옥산 (30 mL) 중에 용해시키고, 질소 하에서 16시간 동안 환류로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, H₂O (3 x 50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 무색 오일로서 **9**를 수득하였다.

단계 B: (3-클로로-4-디메틸티오카르바모일옥시-페닐)-아세트산 메틸 에스테르 **9** (5.2 g, 18.1 mmol)를 온도계가 장착된 250 mL 3-목 환저 플라스크에 이동시켰다. 테트라에칸 (45 mL)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 환류로 가열 (250°C)하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 경사시키고, 잔류 오일을 헥산으로 여러 번 세척하고, 크로마토그래피 (실리카, Hex/EtOAc 구배)로 정제하여 갈색 오일로서 **10**을 수득하였다.

단계 C: (3-클로로-4-디메틸카르바모일술폰-페닐)-아세트산 메틸 에스테르 **10** (3.1 g, 10.8 mmol)을 MeOH 중의 0.5 M NaOMe 중에 용해시켰다. 혼합물을 4시간 동안 환류로 가열한 다음 1 M HCl로 산성화시켰다. 유기 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc (50 mL)로 추출하고, H₂O (2 x 50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시키고, 정제하여 (실리카, 헥산/EtOAc 구배) 연황색 오일로서 **11**을 수득하였다:

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.30-7.26 (m, 2H), 7.06-7.03 (m, 1H) 3.87 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.55 (s, 2H). C₉H₁₀ClO₂S 에 대한 MS (M+H⁺) 계산치 217.0, 실측치 217.3.



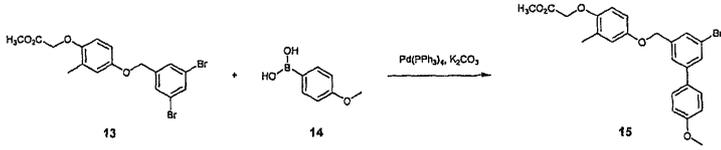
중간체 13. [4-(3,5-디브로모-벤질옥시)-2-메틸-페녹시]-아세트산 메틸 에스테르.

(4-히드록시-2-메틸-페녹시)-아세트산 메틸 에스테르 **4** (0.36 g, 1.8 mmol)를 무수 아세토니트릴 (3 mL) 중에 용해시켰다. 탄산세슘 (1.31 g, 4 mmol)을 첨가하고, 이어서 3,5-디브로모벤질 브로마이드 **12** (0.78 g, 2.37 mmol)를 첨가하였

다. 혼합물을 18시간 동안 질소 하에서 교반하였다. 생성된 적색 현탁액을 여과하고, 고체를 추가의 아세토니트릴로 세척하고, 생성된 맑은 적색 용액을 농축시켜 오일을 얻었다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 10% → 25% 에틸 아세테이트)로 오일로서 **13**을 수득하였고, 이는 회백색 결정성 덩어리로 천천히 고형화되었다:

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

1H), 7.47 (d, J = 2 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.64 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). C₁₇H₁₇Br₂O₄에 대한 MS (M+H⁺) 계산치 442.95, 실측치 442.9.

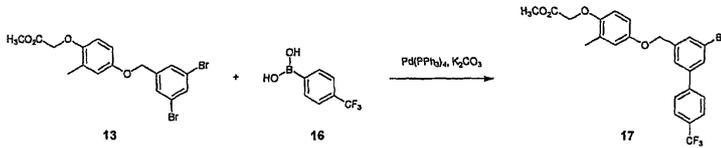


중간체 15. [4-(5-브로모-4'-메톡시-비페닐-3-일메톡시)-2-메틸-페녹시]-아세트산 메틸 에스테르.

4-(3,5-디브로모-벤질옥시)-2-메틸-페녹시]-아세트산 메틸 에스테르 **13** (1.26 g, 2.8 mmol)을 디옥산 (2 mL) 중에 용해시켰다. 4-메톡시페닐보론산 **14** (0.45 g, 3 mmol)를 첨가하고, 이어서 물 (0.2 mL), 에탄올 (0.2 mL), 탄산칼륨 (0.48 g, 3.5 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스피노)팔라듐 (0.2 g, 0.17 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에서 교반하고, 극초단파를 가하였다 (6분 동안 170°C). 생성된 주황색 현탁액을 여과하고, 고체를 추가의 디옥산으로 세척하고, 생성된 용액을 역상 HPLC (C18 컬럼, 50% → 100% 구배 ACN/0.05% TFA를 함유한 물)를 사용하여 정제하여 오일로서 **15**를 수득하였다:

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

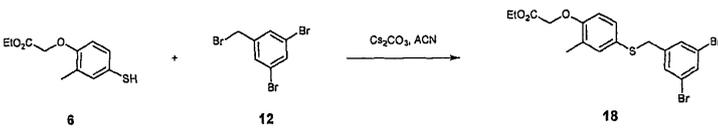
(회전이성질체 존재) δ = 7.61-7.46 (m, 5H), 6.96 (m, 2H), 6.9-6.6 (m, 3H), 5.06, 4.98, 및 4.90 (3 s, 총 2H), 4.56 (s, 2H), 3.83 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). C₂₄H₂₄BrO₅에 대한 MS (M+H⁺) 계산치 471.08, 실측치 471.3.



중간체 17. [4-(5-브로모-4'-트리플루오로메틸-비페닐-3-일메톡시)-2-메틸-페녹시]-아세트산 메틸 에스테르.

15에 대해 사용된 유사한 합성 절차를 사용하여 고체로서 **17**을 제조하였다:

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.71-7.65 (m, 5H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H) 5.03 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). C₂₃H₁₉BrF₃O₄에 대한 MS (M+H⁺) 계산치 509.06, 실측치 509.0.

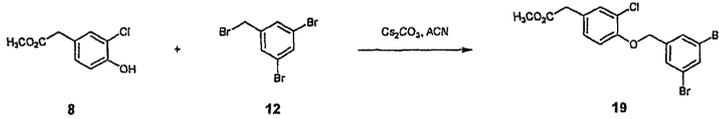


중간체 18. [4-(3,5-디브로모-벤질술폰아닐)-2-메틸-페녹시]-아세트산 에틸 에스테르.

(4-메르캅토-2-메틸-페녹시)-아세트산 에틸 에스테르 **6** (0.23 g, 1.02 mmol)을 무수 아세토니트릴 (3 mL) 중에 용해시켰다. 탄산세슘 (0.47 g, 1.44 mmol)을 첨가하고, 이어서 3,5-디브로모벤질 브로마이드 **12** (0.38 g, 1.16 mmol)를 첨가

하였다. 혼합물을 질소 하에서 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 적색 현탁액을 1 N 수성 HCl (20 mL) 중에 주입하였다. 디클로로메탄으로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (hexan 중의 5% → 25% 에틸 아세테이트)로 오일로서 18을 수득하였다:

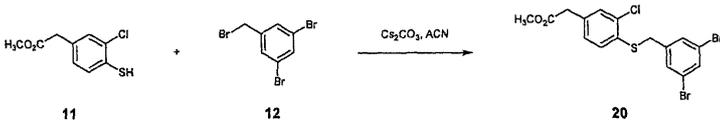
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.51 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.12 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.26 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.29 (t, J = 6.8 Hz, 3H).
C₁₈H₁₈Br₂O₃S 에 대한 MS (M+H⁺) 계산치 472.9, 실측치 472.9.



중간체 19. [3-클로로-4-(3,5-디브로모-벤질옥시)-페닐]-아세트산 메틸 에스테르.

중간체 18을 합성하기 위해 사용된 유사 절차를 19에 대해 사용하였다:

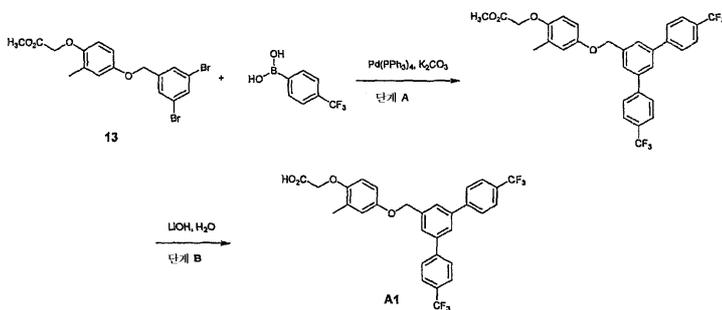
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.63 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.34 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (s, 2H).
C₁₆H₁₄Br₂ClO₃ 에 대한 MS (M+H⁺) 계산치 446.9, 실측치 446.9.



중간체 20. [3-클로로-4-(3,5-디브로모-벤질술폰파닐)-페닐]-아세트산 메틸 에스테르.

중간체 18을 합성하기 위해 사용된 유사 절차를 20에 대해 사용하였다:

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.54 (s, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.57 (s, 2H). C₁₆H₁₄Br₂ClO₃ 에 대한 MS (M+H⁺) 계산치 462.9, 실측치 462.8.



실시에 A1. [4-(3,5-비스(4-트리플루오로메틸페닐)-벤질옥시)-2-메틸-페녹시]-아세트산.

단계 A: [4-(3,5-디브로모-벤질옥시)-2-메틸-페녹시]-아세트산 메틸 에스테르 13 (0.0375 g, 0.088 mmol)을 디옥산 (1 mL) 중에 용해시켰다. 4-트리플루오로메틸페닐보론산 (0.0514 g, 0.27 mmol)을 첨가하고, 이어서 물 (0.01 mL), 에탄올 (0.01 mL), 탄산칼륨 (0.0557 g, 0.4 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스피노)팔라듐 (0.117 g, 0.01 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에서 교반하고, 극초단파를 가하였다 (10분 동안 170°C). 생성된 주황색 현탁액을 여과하고, 고

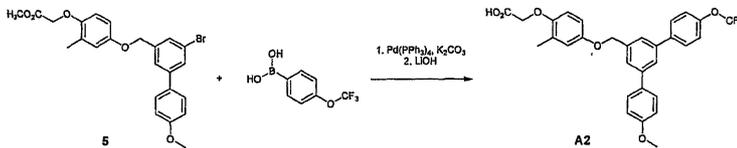
체를 추가의 디옥산으로 세척하고, 생성된 용액을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 10% → 25% 에틸 아세테이트)로 정제하여 오일로서 [4-(3,5-비스(4-트리플루오로메틸페닐)-벤질옥시)-2-메틸-페녹시]-아세트산 메틸 에스테르를 수득하였다:

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.77-7.64 (m, 8H), 7.52 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.95 (s, 3H). ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -62.4.

단계 B: 상기 단계 A로부터의 조 [4-(3,5-비스(4-트리플루오로메틸페닐)-벤질옥시)-2-메틸-페녹시]-아세트산 메틸 에스테르를 디옥산 (2 mL) 중에 용해시켰다. 고체 수산화리튬 일수화물 (18 mg, 0.44 mmol, 과량)을 첨가하고, 이어서 물 (0.2 mL)을 첨가하였다. 1시간 후, 혼합물을 건조상태로 농축시켰다. 역상 HPLC로 정제하여 고체로서 [4-(3,5-비스(4-트리플루오로메틸페닐)-벤질옥시)-2-메틸-페녹시]-아세트산 **A1**을 수득하였다:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.67 (m, 9H), 7.61 (s, 2H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 2.22 (s, 3H). ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -62.4. MS는 획득하지 못한.

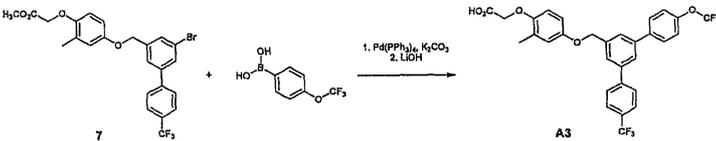
실시예 A2. [4-(4-메톡시-4"-트리플루오로메톡시-[1,1';3',1"]테르페닐-5'-일메톡시)-2-메틸-페녹시]-아세트산.



5-브로모-3-(4-에톡시-3-메틸-페녹시메틸)-4'-메톡시-비페닐 **15** (50 mg, 0.11 mmol) 및 4-트리플루오로메톡시페닐보론산 (30 mg, 0.15 mmol, 1.3 당량)을 디옥산 (0.5 mL) 중에 용해시켰다. 탄산칼륨 (38 mg, 0.27 mmol), 물 (0.05 mL) 및 에탄올 (0.05 mL)을 첨가하고, 이어서 테트라키스(트리페닐포스피노)팔라듐 (15.6 mg, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에서 교반하고, 극초단파를 가하였다 (10분 동안 170°C). 냉각시키고, 1 N 수산화리튬 수용액 0.25 mL를 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 역상 정제하여 [4-(4-메톡시-4"-트리플루오로메톡시-[1,1';3',1"]테르페닐-5'-일메톡시)-2-메틸-페녹시]-아세트산 **A2**를 수득하였다:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.50 (m, 3H), 7.42 (m, 4H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -57.8. C₃₀H₂₆F₃O₆ 에 대한 MS (M+H⁺) 계산치 539.17, 실측치 539.0.

실시예 A3. [2-메틸-4-(4"-트리플루오로메톡시-4-트리플루오로메틸-[1,1';3',1"]테르페닐-5'-일메톡시)-페녹시]-아세트산.

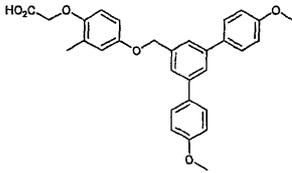
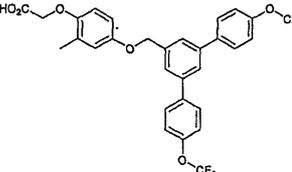


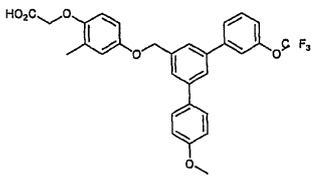
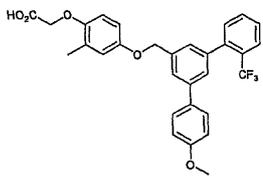
[4-(5-브로모-4'-트리플루오로메틸-비페닐-3-일메톡시)-2-메틸-페녹시]-아세트산 메틸 에스테르 **17** (25 mg, 0.05 mmol) 및 4-트리플루오로메톡시페닐보론산 (15 mg, 0.07 mmol)을 디옥산 (0.5 mL) 중에 용해시켰다. 탄산칼륨 (15 mg, 0.11 mmol), 물 (0.05 mL) 및 에탄올 (0.05 mL)을 첨가하고, 이어서 테트라키스(트리페닐포스피노)팔라듐 (10 mg, 0.009 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에서 교반하고, 극초단파를 가하였다 (10분 동안 170°C). 냉각시키고, 1 N 수산화리튬 수용액 0.25 mL를 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 역상 정제하여 [2-메틸-4-(4"-트리플루오로메톡시-4-트리플루오로메틸-[1,1';3',1"]테르페닐-5'-일메톡시)-페녹시]-아세트산 **A3**을 수득하였다:

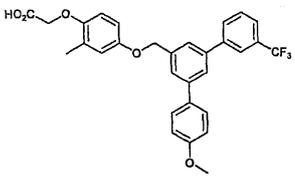
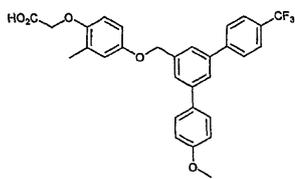
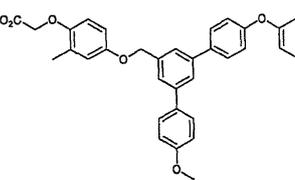
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.61 (m, 5H), 7.52 (m, 4H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H),
 6.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H),
 4.51 (s, 2H), 2.16 (s, 3H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ = -57.8 (s, 3F), -62.4 (s, 3F).
 $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{NaO}_5$ 에 대한 MS ($\text{M}+\text{Na}^+$) 계산치 599.1, 실측치 598.8.

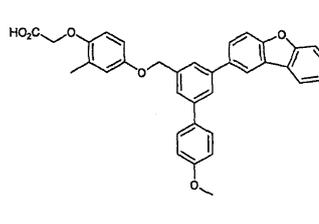
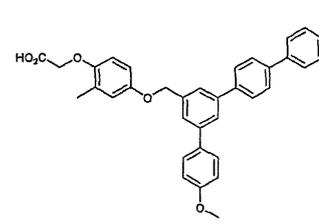
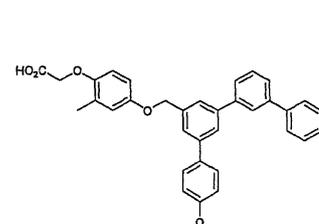
적절한 출발 물질을 사용하여 상기 실시예에 기술된 절차를 반복함으로써, 하기 화학식 I의 화합물을 표 1에서 확인된 바와 같이 획득하였다.

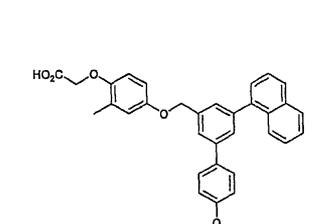
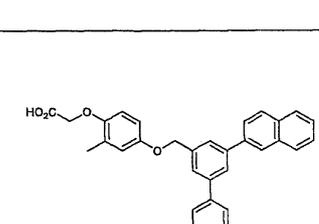
[표 1]

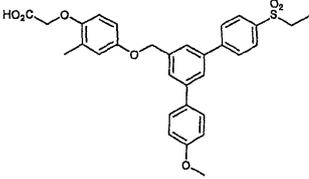
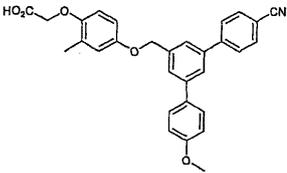
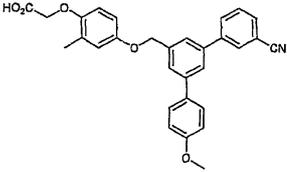
화합물 번호	화합물 구조	물리적 데이터 $^1\text{H NMR}$ 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$) 및/또는 MS (m/z)
A4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.54 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 7.40 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 2.15 (s, 3H). $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{O}_6$ 에 대한 MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 계산치 485.20, 실측치 485.1.
A5		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.64-7.58 (m, 7H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 2.26 (s, 3H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ = -57.8.

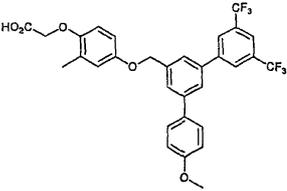
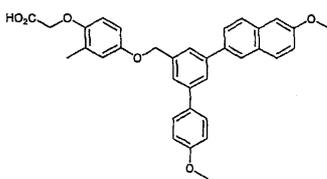
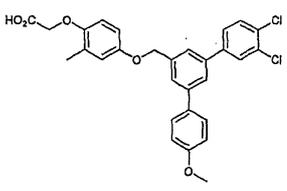
화합물 번호	화합물 구조	물리적 데이터 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) 및/또는 MS (m/z)
A6		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.55 (s, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.35 (m, 3H), 7.13 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). ¹⁹ F-NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ = -57.8. C ₃₀ H ₂₆ F ₃ O ₆ 에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 539.17, 실측치 539.1.
A7		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). ¹⁹ F-NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ = -56.6. C ₃₀ H ₂₆ F ₃ O ₅ 에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 523.17, 실측치 523.1.

화합물 번호	화합물 구조	물리적 데이터 ¹ H-NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 및/또는 MS (m/z)
A8		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.80 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (m, 7H), 6.95 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). ¹⁹ F-NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ = -62.5. C ₃₀ H ₂₆ F ₃ O ₅ 에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 523.17, 실측치 523.0.
A9		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.65 (m, 5H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (m, 3H), 6.95 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). ¹⁹ F-NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ = -62.4. C ₃₀ H ₂₆ F ₃ O ₅ 에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 523.17, 실측치 523.1.
A10		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.61 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.04 (m, 4H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). C ₃₅ H ₃₁ O ₆ 에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 547.21, 실측치 547.2.

화합물 번호	화합물 구조	물리적 데이터 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 및/또는 MS (m/z)
A11		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.86 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). C ₂₅ H ₂₉ O ₆ 에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 545.20, 실측치 545.2.
A12		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.6-7.45 (m, 12H), 7.34 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). C ₂₅ H ₂₇ O ₅ 에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 531.21, 실측치 531.2.
A13		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.16 (t, J = 2 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.46 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). C ₂₅ H ₂₇ O ₅ 에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 531.21, 실측치 531.2.

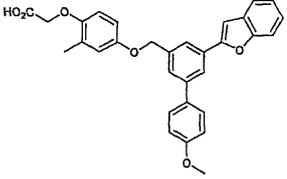
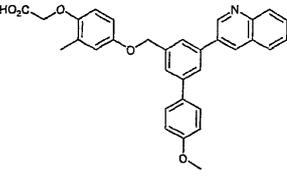
화합물 번호	화합물 구조	물리적 데이터 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 및/또는 MS (m/z)
A14		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.95 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.47 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). C ₂₃ H ₂₉ O ₅ 에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 505.57, 실측치 505.2.
A15		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.97 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.37 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). C ₂₃ H ₂₉ O ₅ 에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 505.57, 실측치 505.1.

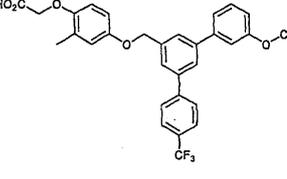
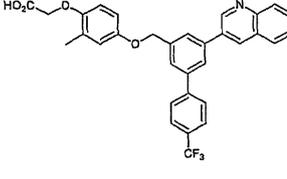
화합물 번호	화합물 구조	물리적 데이터 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 및/또는 MS (<i>m/z</i>)
A16		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.10 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H). C ₃₁ H ₃₁ O ₇ S 에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 547.18, 실측치 547.2.
A17		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.61 (s, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). C ₃₁ H ₃₁ O ₇ S 에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 480.18, 실측치 480.1.
A18		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.79 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.44 (m, 4H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). C ₃₁ H ₃₁ O ₇ S 에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 480.18, 실측치 480.1.

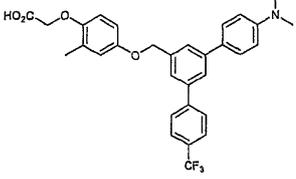
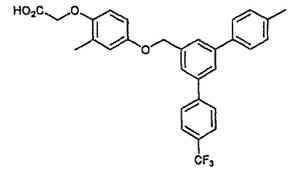
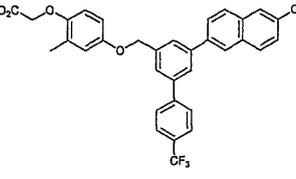
화합물 번호	화합물 구조	물리적 데이터 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 및/또는 MS (m/z)
A19		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.92 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.61 (m, 3H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). ¹⁹ F-NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ = -62.7.
A20		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.90 (s, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.63 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). C ₃₄ H ₃₁ O ₆ 에 대한 MS(M+H ⁺) 계산치 535.20, 실측치 535.2.
A21		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). C ₂₉ H ₂₃ Cl ₂ O ₅ 에 대한 MS(M+H ⁺) 계산치 523.10, 실측치 523.0.

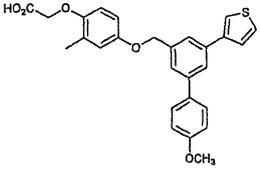
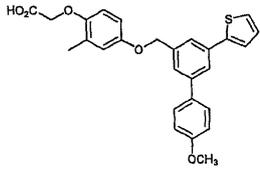
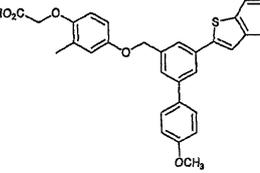
화합물 번호	화합물 구조	물리적 데이터 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 및/또는 MS (m/z)
A22		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.62 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). C ₂₉ H ₂₆ ClO ₅ 에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 489.14, 실측치 489.0.
A23		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8.67 (s, 1H), 8.25 (td, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). ¹⁹ F-NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ = -70.7. C ₂₈ H ₂₅ FNO ₅ 에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 474.16, 실측치 474.1.

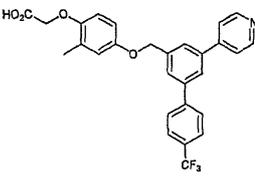
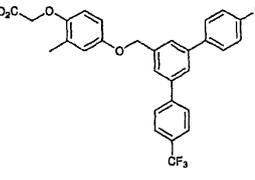
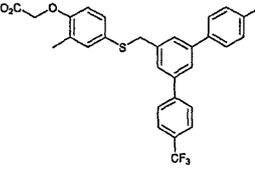
화합물 번호	화합물 구조	물리적 데이터 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 및/또는 MS (m/z)
A24		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.51 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.22 (m, 4H), 6.85 (m, 4H), 6.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.57 (m, 3H), 4.94 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). C ₃₁ H ₂₉ O ₅ 에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 481.20, 실측치 481.1.
A25		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.67 (s, 1H), 7.58 (m, 4H), 7.53 (s, 2H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). C ₃₀ H ₂₉ O ₆ 에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 485.20, 실측치 485.1.
A26		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 9.32 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). C ₂₇ H ₂₅ N ₂ O ₅ 에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 457.17, 실측치 457.1.

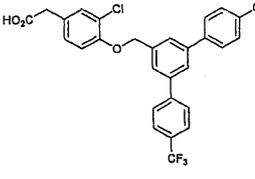
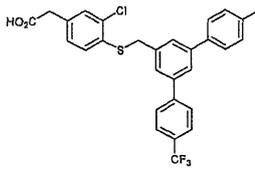
화합물 번호	화합물 구조	물리적 데이터 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 및/또는 MS (m/z)
A27		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.81 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). C ₃₁ H ₂₇ O ₆ 에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 495.17, 실측치 495.1.
A28		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 9.31 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz), 6.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). C ₃₂ H ₂₈ NO ₅ 에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 506.2, 실측치 506.0.

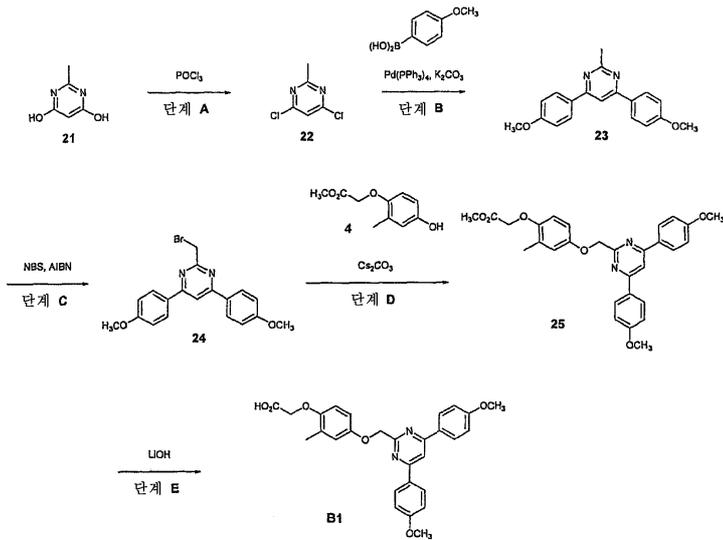
화합물 번호	화합물 구조	물리적 데이터 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 및/또는 MS (m/z)
A29		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.74 (m, 5H), 7.66 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 6.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.29 (s, 3H). ¹⁹ F-NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ = -57.6 (s, 3F), -62.4 (s, 3F). C ₃₀ H ₂₂ F ₆ NaO ₅ 에 대한 MS(M+Na ⁺) 계산치 599.1, 실측치 598.8.
A30		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ = 9.37 (s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (m, 3H), 7.83 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz), 6.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 2.15 (s, 3H). ¹⁹ F-NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ = -62.5. C ₃₂ H ₂₅ F ₃ NO ₄ 에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 544.2, 실측치 543.9.

화합물 번호	화합물 구조	물리적 데이터 ¹ H-NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 및/또는 MS (m/z)
A34		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.68 (m, 9H), 7.56 (s, 1H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.72 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.27 (s, 6H), 2.27 (s, 3H). ¹⁹ F-NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ = -62.4 (s, 3F), -75.7 (br. s, 3F). C ₃₁ H ₂₉ F ₃ NO ₄ 에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 536.2, 실측치 535.9.
A35		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.73 (m, 5H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). ¹⁹ F-NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ = -62.4. C ₃₀ H ₂₅ F ₃ NaO ₄ 에 대한 MS(M+Na ⁺) 계산치 529.2, 실측치 528.9.
A36		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8.03 (s, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.78 (m, 4H), 7.73 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). ¹⁹ F-NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ = -62.4. C ₃₄ H ₂₈ F ₃ O ₅ 에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 573.2, 실측치 572.9.

화합물 번호	화합물 구조	물리적 데이터 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 및/또는 MS (m/z)
A43		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.43 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). C ₂₇ H ₂₅ O ₅ S에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 461.1, 실측치 460.9.
A44		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.8-7.6 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.9 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 6.7 (m, 1H), 5.08 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.29 (s, 3H) (2개의 회전이성질체가 2.3:1 비로 존재함). C ₂₇ H ₂₅ O ₅ S에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 461.1, 실측치 460.9.
A45		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.71 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.08 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). C ₃₁ H ₂₇ O ₅ S에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 511.1, 실측치 510.9.

화합물 번호	화합물 구조	물리적 데이터 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 및/또는 MS (m/z)
A46		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ = 8.75 (br. s, 2H), 8.21 (br. s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.86 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). ¹⁹ F-NMR (376 MHz, CD ₃ CN) δ = -62.5, -76.0. C ₂₈ H ₂₃ F ₃ NO ₄ 에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 494.2, 실측치 593.9.
A47		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.55 (m, 5H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). ¹⁹ F-NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ = -62.4. C ₂₀ H ₂₅ F ₃ NaO ₄ S에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 561.1, 실측치 561.1.
A48		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.70 (m, 4H), 7.65 (m, 3H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.17 (m, 3H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.22 (s, 3H). ¹⁹ F-NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ = -62.38. C ₂₀ H ₂₃ F ₃ O ₃ S에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 577.1, 실측치 577.0.

화합물 번호	화합물 구조	물리적 데이터 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 및/또는 MS (m/z)
A49		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.72 (m, 11H), 7.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.58 (s, 2H). ¹⁹ F-NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ = -62.43. C ₂₉ H ₂₀ ClF ₆ O ₃ 에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 565.1, 실측치 565.0.
A50		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.71 (m, 4H), 7.68 (m, 5H), 7.55 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.60 (s, 2H). ¹⁹ F-NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ = -62.40. C ₂₉ H ₂₀ ClF ₆ O ₂ 에 대한 MS (M+H ⁺) 계산치 580.1, 실측치 580.0.



실시예 B1. {4-[4,6-비스-(4-메톡시-페닐)-피리미딘-2-일메톡시]-2-메틸-페녹시}-아세트산.

단계 A: 4,6-디히드록시-2-메틸피리미딘 **21** (1.03 g, 8.1 mmol)을 산화염화인 (27.3 mmol) 2.5 mL 중에 현탁시켰다. 혼합물을 18시간 동안 95°C로 가열하였다. 냉각시키면서, 혼합물을 디클로로메탄 (100 mL)으로 희석하고 여과하였다. 이어서 물, 포화 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세척한 다음 농축시켜 백색 분말로써 4,6-디클로로-2-메틸피리미딘 **22**를 수득하였다:

¹H-NMR

(400MHz, CDCl₃) δ = 7.45 (s, 1H), 2.77 (s, 3H). C₅H₃Cl₂N₂에 대한 MS (M+H⁺) 계산치 162.99, 실측치 163.2.

단계 B: 4,6-디클로로-2-메틸피리미딘 **22** (0.10 g, 0.6 mmol)를 디옥산 (1 mL) 중에 용해시켰다. 4-메톡시-페닐보론산 (0.32 g, 2.1 mmol)을 첨가하고, 이어서 물 (0.01 mL), 에탄올 (0.01 mL), 탄산칼륨 (0.40 g, 2.9 mmol) 및 테트라키스 (트리페닐포스피노)팔라듐 (0.13 g, 0.11 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에서 교반하고, 극초단파를 가하였다 (5분 동안 170°C). 생성된 주황색 현탁액을 여과하고, 고체를 추가의 디옥산으로 세척하고, 생성된 용액을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 5% → 25% 에틸 아세테이트)로 정제하여 오일로서 4,6-비스-(4-메톡시-페닐)-2-메틸-피리미딘 **23**을 수득하였다:

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ = 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 6H), 2.77 (s, 3H). C₁₉H₁₉N₂O₂에 대한 MS (M+H⁺) 계산치 306.15, 실측치 306.9.

단계 C: 4,6-비스-(4-메톡시-페닐)-2-메틸-피리미딘 **23** (0.21 g, 0.7 mmol)을 사염화탄소 4 mL 중에 용해시켰다. N-브로모-숙신이미드 (0.10 g, 0.56 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 교반하면서 75°C로 가열하였다. 고체 2,2'-아조비스이소부티로니트릴 (AIBN) (0.01 g, 0.06 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 24시간 동안 75°C에서 교반하였다. 냉각시키고, 디클로로메탄으로 희석하고, 물, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 이어서 고체 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 오일로서 2-브로모메틸-4,6-비스-(4-메톡시-페닐)-피리미딘 **24**를 수득하였다. 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다:

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 6.94

(d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H).

단계 D: (4-히드록시-2-메틸-페녹시)-아세트산 메틸 에스테르 **4** (0.13 g, 0.66 mmol)를 무수 아세트니트릴 (3 mL) 중에 용해시켰다. 탄산세슘 (0.40 g, 1.2 mmol)을 첨가하고, 이어서 상기 단계 C로부터의 2-브로모메틸-4,6-비스-(4-메톡

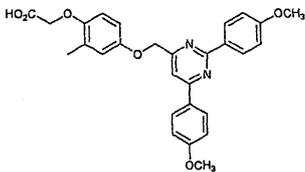
시-페닐)-피리미딘 **24**를 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에서 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 고체를 추가의 아세트니트릴로 세척하고, 생성된 맑은 용액을 농축시켜 오일로서 조 {4-[4,6-비스-(4-메톡시-페닐)-피리미딘-2-일메톡시]-2-메틸-페녹시}-아세트산 메틸 에스테르 **25**를 수득하였다:

$C_{29}H_{29}N_2O_6$ 에 대한 MS ($M+H^+$) 계산치 500.19, 실측치 500.1.

단계 E: 상기 단계 D로부터의 {4-[4,6-비스-(4-메톡시-페닐)-피리미딘-2-일메톡시]-2-메틸-페녹시}-아세트산 메틸 에스테르 **25** (0.14 g, 0.28 mmol)를 디옥산 (2 mL) 중에 용해시켰다. 고체 수산화리튬 일수화물 (80 mg, 2.0 mmol)을 첨가하고, 이어서 물 (0.2 mL)을 첨가하였다. 5시간 동안 실온에서 교반한 후, 혼합물을 건조상태로 농축시켰다. 역상 HPLC로 정제하여 고체로서 {4-[4,6-비스-(4-메톡시-페닐)-피리미딘-2-일메톡시]-2-메틸-페녹시}-아세트산 **B1**을 수득하였다:

$C_{28}H_{27}N_2O_6$ 에 대한 MS ($M+H^+$) 계산치 487.18, 실측치 487.2.

실시예 B2. {4-[2,6-비스-(4-메톡시-페닐)-피리미딘-4-일메톡시]-2-메틸-페녹시}-아세트산.



중간체 **22** 대신 2,4-디클로로-6-메틸피리미딘을 개시 출발 물질로서 사용한 실시예 **B1**에서와 유사한 절차를 실시예 **B2**를 제조하기 위해 사용하였다:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 2.26 (s, 3H).

$C_{28}H_{27}N_2O_6$ 에 대한 MS ($M+H^+$) 계산치 487.18, 실측치 487.2.

적절한 출발 물질을 사용하여 상기 실시예에 기술된 절차를 반복함으로써, 하기 화학식 I의 화합물을 표 2에서 확인된 바와 같이 획득하였다.

293T 인간 배아 신장 세포 (8×10^6)를 실험 시작 하루 전에 10% FBS, 1% 페니실린/스트렙토마이신/펨기췌, DMEM 배지가 있는 175 cm^2 플라스크 안에 분산시켰다. 세포를 PBS (30 ml)로 행구어 수거한 다음, 트립신 (0.05%; 3 ml)을 사용하여 해리시켰다. 분석 배지 (DMEM, CA-텍스트란 태아 소 혈청 (5%))를 첨가하여 트립신을 불활성화시켰다. 세포를 스피운 다운시키고, $170,000$ 세포/ml로 재현탁시켰다. GAL4-PPAR LBD 발현 플라스미드의 형질감염 혼합물 (1 μg), UAS-루시페라제 리포터 플라스미드 (1 μg), 푸젠 (Fugene) (3:1 비; 6 μL) 및 혈청-무함유 배지 (200 μL)를 제조하고, 실온에서 15 내지 40분 동안 인큐베이션시켰다. 형질감염 혼합물을 세포에 첨가하여 0.16 M 세포/mL를 얻은 다음, 세포 (50 μL /웰)를 TC-처리된 384 백색 견고-바닥 플레이트 안에 플레이팅시켰다. 세포를 5 내지 7시간 동안 37°C 및 5.0% CO_2 에서 추가로 인큐베이션시켰다. 12-포인트 계열 희석액 (3배 계열 희석액)을 10 μM 의 출발 화합물 농도로 DMSO 중 각각의 시험 화합물에 대해 제조하였다. 시험 화합물 (500 nl)을 분석 플레이트 안의 세포의 각각의 웰에 첨가하고, 세포를 18 내지 24시간 동안 37°C 및 5.0% CO_2 에서 인큐베이션시켰다. 세포 용해/루시페라제 분석 완충액인 상표명 브라이트-글로 (Bright-GloTM) (25%; 25 μL ; 프로메가 (Promega) 제품)를 각각의 웰에 첨가하였다. 실온에서 5분 동안 추가로 인큐베이션시킨 후, 루시페라제 활성을 측정하였다.

원 발광 값은 각각의 플레이트 상에 나타난 DMSO 대조값으로 이를 나눔으로써 정규화된다. 정규화된 데이터를 분석하고, 용량-반응 곡선을 프리즘 (Prizm) 그래프 적합화 프로그램을 사용하여 적합화시켰다. EC50은 화합물이 반응을 유도하는 지점에서의, 최대값과 최소값 사이의 중간인 농도로서 정의된다. 상대적 효능도 (또는 효능도%)는 화합물에 의해 유도되는 반응을 기준용 PPAR 조절제에 대해 획득된 최대값과 비교함으로써 계산된다.

유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물은 예를 들어, 본 명세서에 기술된 시험관 내 시험에 의해 제시된 바와 같은 중요한 약리학적 특성을 나타낸다. 본 발명의 화합물은 PPAR δ 에 대해 바람직하게는 1 μM 미만, 더 바람직하게는 500 nM 미만, 더 바람직하게는 100 nM 미만의 EC50을 가진다. 본 발명의 화합물은 PPAR γ 보다 PPAR δ 에 대해 적어도 100배 선택적이다.

본원에 기술된 실시예 및 실시양태는 단지 예시 목적을 위한 것이고, 이에 비추어 다양한 변형 또는 변화는 당업계의 숙련자에게 제시될 것이며 본 명세서 및 첨부된 청구 범위의 취지 및 전영역 내에 포함되는 것으로 이해된다. 본원에 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 참고로 도입되어 있다.