



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2010년05월11일
(11) 등록번호 10-0956898
(24) 등록일자 2010년04월30일

(51) Int. Cl.

C07D 263/32 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2004-7001188

(22) 출원일자(국제출원일자) 2002년07월25일

심사청구일자 2007년07월25일

(85) 번역문제출일자 2004년01월27일

(65) 공개번호 10-2004-0028950

(43) 공개일자 2004년04월03일

(86) 국제출원번호 PCT/US2002/023614

(87) 국제공개번호 WO 2003/011842

국제공개일자 2003년02월13일

(30) 우선권주장

60/308,500 2001년07월27일 미국(US)

60/373,048 2002년04월16일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W0200116120 A1

전체 청구항 수 : 총 18 항

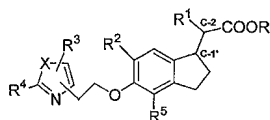
심사관 : 송건형

(54) 인단 아세트산 유도체, 및 이의 약제로서의 용도, 중간체 및 제조 방법

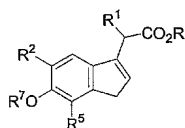
(57) 요약

본 발명은 당뇨병, 비만, 고지혈증 및 죽상경화증과 같은 질환의 치료에 유용한 화학식(I)의 신규 인단 아세트산 유도체에 관한 것이다. 본 발명은 또한 인단 아세트산 유도체의 제조에 유용한 화학식(II) 및 (III)의 중간체 및 제조 방법에 관한 것이다.

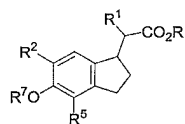
<화학식 I>



<화학식 II>



<화학식 III>



(72) 발명자

마, 신

미국06524코넥티커트주베타니힐탑로드46

장, 밍바오

미국06905코넥티커트주스탬포드나이셀리우스플레이스75

블록, 윌리엄, 에이치.

미국06612코넥티커트주이스턴허만레인60

코이쉬, 필립, 디.지.

미국06511코넥티커트주뉴헤이븐스위트401오렌지스트리트548

무게, 잉고, 아.

미국06515코넥티커트주뉴헤이븐비스타테라스88

스톨레, 안드레아스

독일52327부페르탈암키르셴펠트13

왕, 밍

미국06460코넥티커트주밀포드밀포드헌트레인32

왕, 야핀.

미국06482코넥티커트주샌디훅러셋로드10

장, 쟁지

미국06477코넥티커트주오렌지멀베리레인193

장, 하이-준

미국06457코넥티커트주미들타운파인스트리트260

주, 레이

미국06460코넥티커트주밀포드오크릿지레인101

츠츠미, 마나미

미국06615코넥티커트주스트래트포드모윈스트리트70

리빙스턴, 제임스, 엔.

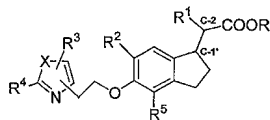
미국06437코넥티커트주길포드드로라마로드170

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르.

<화학식 I>



상기 식에서,

R은 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

R¹은 H, COOR, C₃-C₈ 시클로알킬, 또는

각각 치환되지 않거나 플루오로, 메틸렌디옥시페닐, 또는 페닐(치환되지 않거나 R⁶로 치환됨)로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 또는 C₁-C₆ 알콕시이고;

R²는 H, 할로, 또는 치환되지 않거나 옥소로 치환된 C₁-C₆ 알킬이거나, 또는

R²는 각각 R⁶로 치환되거나 비치환된 페닐, 티에닐 또는 피리딜이고;

R³는 H, C₁-C₆ 알킬, 또는 치환되지 않거나 R⁶로 치환된 페닐이고;

X는 O 또는 S이고;

R⁴는 C₁-C₆ 알킬 또는 C₃-C₈ 시클로알킬[여기서, C₁-C₆ 알킬은 또한 페녹시 또는 페닐로 치환될 수 있으며, 상기 페녹시 또는 페닐은 각각 치환되지 않거나 R⁶로 치환됨]이거나,

R⁴는 페닐, 나프틸, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 디히드로벤조푸릴, 벤조티에닐 또는 벤조디옥솔릴[여기서, 이 기들은 각각 치환되지 않거나 R⁶ 또는 페닐로 치환됨]이고;

R⁵는 H 또는 할로이고,

R⁶는 할로, CF₃, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시[여기서, 상기 C₁-C₆ 알킬은 옥소 또는 히드록시로 치환되거나 비치환된 C₁-C₆ 알킬이고, 상기 C₁-C₆ 알콕시는 플루오로로 치환되거나 비치환된 C₁-C₆ 알콕시임]이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R은 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

R¹은 H, COOR, C₃-C₈ 시클로알킬, 또는

각각 치환되지 않거나 플루오로, 메틸렌디옥시페닐, 또는 페닐(치환되지 않거나 R⁶로 치환됨)로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 또는 C₁-C₆ 알콕시이고;

R²는 H, 할로, 또는 치환되지 않거나 옥소로 치환된 C₁-C₆ 알킬이거나, 또는

R^2 는 각각 R^6 로 치환되거나 비치환된 페닐, 티에닐 또는 피리딜이고;

R^3 는 H, C_1-C_6 알킬, 또는 치환되지 않거나 R^6 로 치환된 페닐이고;

X는 O이고;

R^4 는 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_8 시클로알킬[여기서, C_1-C_6 알킬은 또한 페녹시 또는 페닐로 치환될 수 있으며, 상기 페녹시 또는 페닐은 각각 치환되지 않거나 R^6 로 치환됨]이거나,

R^4 는 페닐, 나프틸, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 디히드로벤조푸릴, 벤조티에닐 또는 벤조디옥솔릴[여기서, 이 기들은 각각 치환되지 않거나 R^6 또는 페닐로 치환됨]이고;

R^5 는 H 또는 할로이고,

R^6 는 할로, CF_3 , C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시[여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 옥소 또는 히드록시로 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알킬이고, 상기 C_1-C_6 알콕시는 플루오로로 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알콕시임]인 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르.

청구항 3

제1항에 있어서,

R은 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

R^1 은 H, COOR, C_3-C_8 시클로알킬, 또는

각각 치환되지 않거나 플루오로, 메틸렌디옥시페닐, 또는 페닐(치환되지 않거나 R^6 로 치환됨)로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_1-C_6 알콕시이고;

R^2 는 H, 할로, 또는 치환되지 않거나 옥소로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나, 또는

R^2 는 각각 R^6 로 치환되거나 비치환된 페닐, 티에닐 또는 피리딜이고;

R^3 는 H, C_1-C_6 알킬, 또는 치환되지 않거나 R^6 로 치환된 페닐이고;

X는 S이고;

R^4 는 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_8 시클로알킬[여기서, C_1-C_6 알킬은 또한 페녹시 또는 페닐로 치환될 수 있으며, 상기 페녹시 또는 페닐은 각각 치환되지 않거나 R^6 로 치환됨]이거나,

R^4 는 페닐, 나프틸, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 디히드로벤조푸릴, 벤조티에닐 또는 벤조디옥솔릴[여기서, 이 기들은 각각 치환되지 않거나 R^6 또는 페닐로 치환됨]이고;

R^5 는 H 또는 할로이고,

R^6 는 할로, CF_3 , C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시[여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 옥소 또는 히드록시로 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알킬이고, 상기 C_1-C_6 알콕시는 플루오로로 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알콕시임]인 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르.

청구항 4

제1항에 있어서,

R은 H이고;

R^1 은 H, COOR, C_3-C_8 시클로알킬, 또는

각각 치환되지 않거나 플루오로, 메틸렌디옥시페닐, 또는 페닐(치환되지 않거나 R^6 로 치환됨)로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_1-C_6 알콕시이고;

R^2 는 H, 할로, 또는 치환되지 않거나 옥소로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

R^3 는 H 또는 C_1-C_6 알킬, 또는 치환되지 않거나 R^6 로 치환된 페닐이고;

X는 S이고;

R^4 는 페닐, 나프틸, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 디히드로벤조푸릴, 벤조티에닐 또는 벤조디옥솔릴[여기서, 이 기들은 각각 치환되지 않거나 R^6 또는 페닐로 치환됨]이고;

R^5 는 H 또는 할로이고,

R^6 는 할로, CF_3 , C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시[여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 옥소 또는 히드록시로 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알킬이고, 상기 C_1-C_6 알콕시는 플루오로로 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알콕시임]인 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르.

청구항 5

제1항에 있어서,

R은 H이고;

R^1 은 H, COOR, C_3-C_8 시클로알킬, 또는

각각 치환되지 않거나 플루오로, 메틸렌디옥시페닐, 또는 페닐(치환되지 않거나 R^6 로 치환됨)로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_1-C_6 알콕시이고;

R^2 는 H, 할로, 또는 치환되지 않거나 옥소로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

R^3 는 H, C_1-C_6 알킬, 또는 치환되지 않거나 R^6 로 치환된 페닐이고;

X는 O이고;

R^4 는 페닐, 나프틸, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 디히드로벤조푸릴, 벤조티에닐 또는 벤조디옥솔릴[여기서, 이 기들은 각각 치환되지 않거나 R^6 또는 페닐로 치환됨]이고;

R^5 는 H 또는 할로이고,

R^6 는 할로, CF_3 , C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시[여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 옥소 또는 히드록시로 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알킬이고, 상기 C_1-C_6 알콕시는 플루오로로 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알콕시임]인 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르.

청구항 6

제1항에 있어서,

R은 H이고;

R^1 은 H, COOR, C_3-C_8 시클로알킬, 또는

각각 치환되지 않거나 플루오로, 메틸렌디옥시페닐, 또는 페닐(치환되지 않거나 R^6 로 치환됨)로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_1-C_6 알콕시이고;

R^2 는 각각 R^6 로 치환되거나 비치환된 페닐, 티에닐 또는 피리딜이고;

R^3 는 H, C_1-C_6 알킬, 또는 치환되지 않거나 R^6 로 치환된 페닐이고;

X는 O이고;

R^4 는 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_8 시클로알킬[여기서, C_1-C_6 알킬은 또한 페녹시 또는 페닐로 치환될 수 있으며, 상기 페녹시 또는 페닐은 각각 치환되지 않거나 R^6 로 치환됨]이거나,

R^4 는 페닐, 나프틸, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 디히드로벤조푸릴, 벤조티에닐 또는 벤조디옥솔릴[여기서, 이 기들은 각각 치환되지 않거나 R^6 또는 페닐로 치환됨]이고;

R^5 는 H 또는 할로이고,

R^6 는 할로, CF_3 , C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시[여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 옥소 또는 히드록시로 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알킬이고, 상기 C_1-C_6 알콕시는 플루오로로 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알콕시임]인 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르.

청구항 7

제1항에 있어서, C-1'가 S 배위 또는 R 배위인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, C-1' 및 C-2의 배위가 C-1'가 R이고 C-2가 R; C-1'가 R이고 C-2가 S; C-1'가 S이고 C-2가 S; 및 C-1'가 S이고 C-2가 R인 배위로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, 하기 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 화합물:

5-{2-[2-(4-에틸페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;

5-{2-[5-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;

5-{2-[5-메틸-2-(2-나프틸)-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;

5-{2-[2-(4-tert-부틸페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;

5-{2-[2-(4-부틸페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;

5-{2-[2-(3,4-디메틸페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;

5-{2-[2-(1-벤조티엔-2-일)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;

5-{2-[2-(4-이소프로필페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;

5-[2-(2-시클로펜틸-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;

5-{2-[2-(3-플루오로-4-메틸페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산; 및

5-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산.

청구항 10

제9항에 있어서, C-1'가 S 배위이거나 R 배위인 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, 하기 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 화합물:

- 2-(5-{2-[2-(4-에틸페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)프로판산;
- 2-(5-{2-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)프로판산;
- 2-(5-{2-[5-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)프로판산;
- 2-(5-{2-[2-(4-메톡시페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)프로판산;
- 2-(5-{2-[2-(4-에틸페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)프로판산;
- 2-(5-{2-[2-(3,4-디메틸페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)프로판산; 및
- 2-(5-{2-[2-(4-메톡시페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)프로판산.

청구항 12

제11항에 있어서, C-1' 및 C-2의 배위가 C-1'가 R이고 C-2가 R; C-1'가 R이고 C-2가 S; C-1'가 S이고 C-2가 S; 및 C-1'가 S이고 C-2가 R인 배위로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서, 하기 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 화합물:

- 5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
- 5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-티아졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
- 5-{2-[2-(4-메톡시페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
- 5-{2-[2-(3-메톡시페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
- 5-{2-[2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
- 5-{2-[5-메틸-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
- 5-{2-[2-(3-플루오로페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
- 5-{2-[2-(4-플루오로-3-메틸페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
- 5-[2-(5-에틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
- 5-{2-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
- 5-{2-[2-(1,1'-바이페닐-4-일)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
- 5-{2-[2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
- 5-{2-[2-(4-메톡시페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
- 5-(2-{5-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-티아졸-4-일}에톡시)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
- 5-{2-[2-(4-시아노페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
- 5-{2-[2-(4-이소프로필페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
- 5-{2-[2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
- 5-{2-[2-(4-시아노페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
- 5-{2-[2-(3-시아노페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
- 5-{2-[2-(4-클로로페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;

5-(2-{5-메틸-2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-4-일}에톡시)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
 5-{2-[2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
 5-{2-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
 5-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
 5-{2-[2-(3,4-디메틸페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
 5-{2-[2-(4-아세틸페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
 5-{2-[2-(3-아미노-4-메틸페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산 트리플루오로아세트레이트;
 5-{2-[2-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
 5-{2-[2-(4-클로로페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
 5-{2-[2-(4-에톡시페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
 5-{2-[2-(3,4-디메톡시페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
 5-{2-[5-메틸-2-(3-메틸페닐)-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
 5-(2-{5-메틸-2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-티아졸-4-일}에톡시)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
 5-{2-[2-(3-플루오로페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
 5-{2-[2-(3,5-디메틸페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
 5-(2-{5-메틸-2-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1,3-티아졸-4-일}에톡시)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
 5-{2-[2-(3-메톡시페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
 5-{2-[2-(1,1'-바이페닐-4-일)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
 5-{2-[5-에틸-2-(4-에틸페닐)-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
 5-{2-[5-에틸-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
 5-{2-[5-에틸-2-(4-메톡시페닐)-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
 5-(2-{2-[4'-(히드록시메틸)-1,1'-바이페닐-4-일]-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일}에톡시)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
 5-(2-{2-[4-(5-아세틸-2-티에닐)페닐]-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일}에톡시)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
 5-(2-{2-[3-(1H-인돌-5-일)페닐]-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일}에톡시)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일 아세트산;
 (5-{2-[2-(3-플루오로-4-메틸페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아세트산; 및
 (-5-{2-[5-메틸-2-(3-메틸페닐)-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아세트산.

청구항 14

제13항에 있어서, C-1'이 S 배위 또는 R 배위인 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, 하기 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 화합물:

2-{5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일}부탄산;
 3-에톡시-2-{5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일}-3-옥소프로판산;
 2-(5-{2-[5-메틸-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)프로판산;
 2-(5-{2-[5-메틸-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)부탄산;

4-메틸-2-(5-{2-[5-메틸-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)펜탄산;
 2-{5-[2-(5-에틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}부탄산;
 2-(5-{2-[2-(4-클로로페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산;
 2-(5-{2-[5-메틸-2-(3-메틸페닐)-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산;
 2-(5-{2-[2-(4-메톡시페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산;
 2-(5-{2-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산;
 2-(5-{2-[5-메틸-2-(1-나프틸)-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산;
 2-(5-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산;
 2-(5-{2-[2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산;
 2-(5-{2-[2-시클로펜틸-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산;
 2-(5-{2-[2-시클로헥실-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산;
 2-(5-{2-[2-(3-메톡시페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산;
 2-(5-{2-[2-(4-에틸페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산;
 2-(5-{2-[2-(1-벤조티엔-2-일)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산;
 2-[5-(2-{5-메틸-2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-4-일]에톡시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]부탄산;
 2-(5-{2-[2-(4-tert-부틸페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산;
 2-(5-{2-[2-(3-플루오로페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산;
 2-(5-{2-[2-(4-이소프로필페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산;
 2-(5-{2-[2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산;
 2-{6-[2-(2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}부탄산;
 2-(5-{2-[2-(3,4-디플루오로페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산;
 2-[5-(2-{5-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-4-일]에톡시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]부탄산;
 2-(5-{2-[5-메틸-2-(페녹시메틸)-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산;
 2-(5-{2-[2-(4-플루오로-3-메틸페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산;
 2-(5-{2-[2-(3-플루오로-4-메틸페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산;
 2-(5-{2-[2-(4-부틸페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산;
 2-(5-{2-[2-(3,4-디메틸페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산;
 2-(5-{2-[5-메틸-2-(4-클로로페녹시메틸)-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산;
 2-{6-클로로-5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}부탄산;
 2-{5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-6-페닐-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}부탄산;
 2-{6-(4-클로로페닐)-5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}부탄산;
 2-{6-(4-메톡시페닐)-5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}부탄산; 및
 2-(5-{2-[2-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산.

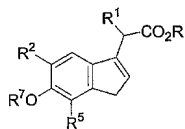
청구항 16

제15항에 있어서, C-1' 및 C-2의 배위가 C-1'가 R이고 C-2가 R; C-1'가 R이고 C-2가 S; C-1'가 S이고 C-2가 S; 및 C-1'가 S이고 C-2가 R인 배위로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

청구항 17

화학식 II의 화합물, 또는 그의 염.

<화학식 II>



상기 식에서,

R은 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

R¹은 H, COOR, C₃-C₈ 시클로알킬, 또는

각각 치환되지 않거나 플루오로, 메틸렌디옥시페닐, 또는 페닐(치환되지 않거나 R⁶로 치환됨)로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 또는 C₁-C₆ 알콕시이고;

R²는 H, 할로, 또는 치환되지 않거나 옥소로 치환된 C₁-C₆ 알킬이거나, 또는

R²는 각각 R⁶로 치환되거나 비치환된 페닐, 티에닐 또는 피리딜이고;

R³는 H, C₁-C₆ 알킬, 또는 치환되지 않거나 R⁶로 치환된 페닐이고;

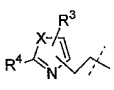
R⁴는 C₁-C₆ 알킬 또는 C₃-C₈ 시클로알킬[여기서, C₁-C₆ 알킬은 또한 페녹시 또는 페닐로 치환될 수 있으며, 상기 페녹시 또는 페닐은 각각 치환되지 않거나 R⁶로 치환됨]이거나,

R⁴는 페닐, 나프틸, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 디히드로벤조푸릴, 벤조티에닐 또는 벤조디옥솔릴[여기서, 이 기들은 각각 치환되지 않거나 R⁶ 또는 페닐로 치환됨]이고;

R⁵는 H 또는 할로이고,

R⁶는 할로, CF₃, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시[여기서, 상기 C₁-C₆ 알킬은 옥소 또는 히드록시로 치환되거나 비치환된 C₁-C₆ 알킬이고, 상기 C₁-C₆ 알콕시는 플루오로로 치환되거나 비치환된 C₁-C₆ 알콕시임]이고;

R⁷은 H, 페닐 또는 옥소로 치환되거나 비치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 트리알킬실릴, 아릴-C₁-C₆-알킬실릴, COR⁸,

COOR⁸ 또는  이고;

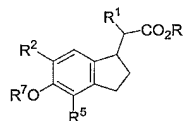
X는 O 또는 S이고;

R⁸은 C₁-C₆ 알킬이거나 C₁-C₆ 알킬, 할로 또는 니트로로 치환되거나 비치환된 페닐이다.

청구항 18

화학식 III의 화합물, 또는 그의 염.

<화학식 III>



상기 식에서,

R은 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

R¹은 H, COOR, C₃-C₈ 시클로알킬, 또는

각각 치환되지 않거나 플루오로, 메틸렌디옥시페닐, 또는 페닐(치환되지 않거나 R⁶로 치환됨)로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 또는 C₁-C₆ 알콕시이고;

R²는 H, 할로, 또는 치환되지 않거나 옥소로 치환된 C₁-C₆ 알킬이거나, 또는

R²는 각각 R⁶로 치환되거나 비치환된 페닐, 티에닐 또는 피리딜이고;

R⁵는 H 또는 할로이고;

R⁶는 할로, CF₃, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시[여기서, 상기 C₁-C₆ 알킬은 옥소 또는 히드록시로 치환되거나 비치환된 C₁-C₆ 알킬이고, 상기 C₁-C₆ 알콕시는 플루오로로 치환되거나 비치환된 C₁-C₆ 알콕시임]이고;

R⁷은 H, 페닐 또는 옥소로 치환되거나 비치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 트리알킬실릴, 아릴-C₁-C₆-알킬실릴 또는 COR⁸, COOR⁸이고;

R⁸은 C₁-C₆ 알킬이거나 C₁-C₆ 알킬, 할로 또는 니트로로 치환되거나 비치환된 페닐이다.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본원은 2001. 7. 27.자로 출원된 미국 가출원 일련 번호 제60/308,500호 및 2002. 4. 16.자로 출원된 미국 가출원 일련 번호 제60/373,048호(이들 출원의 내용은 그 전체가 본원에 참고로 인용됨)의 이익을 주장한다.

[0002] 본 발명은 인단 아세트산 유도체, 및 당뇨병, 비만, 고지질혈증 및 죽상경화병과 같은 질병의 치료를 위한 제약 조성물에서의 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 인단 아세트산 유도체의 제조에 유용한 중간체 및 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0003] II형 당뇨병은 더 흔한 당뇨병의 형태이며, 고혈당 환자의 90 내지 95%가 이 형태의 질병을 경험한다. II형 당뇨병에서, 이자 베타-세포 질량의 감소, 몇몇 뚜렷한 인슐린 분비의 결손 및 인슐린에 대한 조직 민감도의 감소가 있는 것으로 보인다. 이 형태의 당뇨병의 증상 및 결과는 피로, 빈뇨, 갈증, 흐린 시력, 잦은 감염 및 궤양의 느린 치유, 당뇨병성 신경 손상, 망막병증, 미소 및 거대 혈관 손상, 및 심장 및 신 질환을 포함한다.

[0004] 인슐린의 대사 작용에 대한 저항성은 II형 당뇨병의 중요한 특징 중 하나이다. 인슐린 저항성은 인슐린-감수성 표적 기관, 예를 들면, 지방 세포 및 골격근에서 글루코스의 섭취 및 이용 부전, 및 간 글루코스 배출의 억제 부전을 특징으로 한다. 기능적 인슐린 결핍, 말초의 인슐린 저항성, 및 인슐린의 간 글루코스 배출 억제 실패가 공복 고혈당을 야기한다. 이자 베타-세포는 증가된 양의 인슐린을 분비함으로써 인슐린 저항성을 보상한다. 그러나, 상기 베타-세포는 이 고 인슐린 배출을 유지할 수 없고, 결국, 글루코스-유도된 인슐린 분비는 감소하고, 글루코스 항상성의 악화 및 이후 현성 당뇨병의 발현을 초래한다. 고인슐린혈증은 또한 인슐린 저항성, 고중성지방혈증, 낮은 고-밀도 지단백(HDL) 콜레스테롤, 및 저-밀도 지단백(LDL)의 증가된 혈장 농도와 관련된다. 인슐린 저항성 및 고인슐린혈증의 상기 대사 이상과의 결합을 "X 증후군"이라고 하며, 고혈압 및 관상동맥 질환의 증가된 위험과 강하게 관련되어 왔다.

[0005] 비만은 지방 조직의 과도한 축적이다. 과도한 지방 조직은 심각한 질병, 예를 들면, II형 당뇨병, 고혈압, 관상동맥 질환, 고지질혈증, 비만 및 일정 악성종양의 발현과 관련된다. 지방조직은 또한 중양 피사 인자 알파(TNF 알파) 및 다른 분자의 생성을 통해 글루코스 항상성에 영향을 미칠 수 있다.

[0006] 죽상경화 질환은 다수의 인자, 예를 들면, 고혈압, 당뇨병, 저 농도의 HDL 및 고 농도의 LDL에 의해 유발되는 것으로 알려져 있다. 죽상경화 관련 질환은 심혈관 질환, 관상동맥 심 질환(CHD), 뇌혈관 질환 및 말초 혈관 질환을 포함한다. 관상동맥 심 질환은 CHD사, 심근 경색 및 관상동맥 혈관재형성을 포함한다. 뇌혈관 질환은 허혈성 또는 출혈성 발작, 및 일과성 허혈 발작을 포함한다.

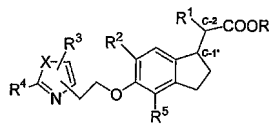
[0007] 따라서, 이들 질환을 치료하는데 사용되는 일부 약제의 존재에도 불구하고, 질환의 치료에 대해 안전하고 효과적인 신규 약제, 및 이를 제조하기 위한 유용한 방법에 대한 요구가 존재한다.

[0008] 본 발명은 당뇨병 및 관련 질환, 예를 들어 X 증후군, 글루코스 내성 부전, 공복 글루코스 부전, 및 고인슐린혈증; 비만; 죽상경화 질환, 이상지질혈증 및 관련 질환, 예를 들어 고중성지방혈증, 저 HDL 콜레스테롤 및 고콜레스테롤혈증; 심혈관 질환; 및 뇌혈관 질환의 치료에 유용한 화합물에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

[0009] 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 그의 제약학적으로 허용되는 염 및 에스테르를 포함한다:

화학식 I



[0010]

[0011] 상기 식에서,

[0012] R은 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0013] R¹은 H, COOR, C₃-C₈ 시클로알킬, 또는

[0014] 각각 치환되지 않거나 플루오로, 메틸렌디옥시페닐, 또는 페닐(치환되지 않거나 R⁶로 치환될 수 있음)로 치환될 수 있는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 또는 C₁-C₆ 알콕시이고;

[0015] R²은 H, 할로, 또는 치환되지 않거나 C₁-C₆ 알콕시, 옥소, 플루오로로 치환될 수 있는 C₁-C₆ 알킬이거나, 또는

[0016] R²은 각각 R⁶로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 페닐, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피롤리디닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피페라지닐, 또는 모르폴리닐이고;

[0017] R³은 H, C₁-C₆ 알킬, 또는 치환되지 않거나 R⁶로 치환될 수 있는 페닐이고;

[0018] X는 O 또는 S이고;

[0019] R⁴은 C₁-C₆ 알킬 또는 C₃-C₈ 시클로알킬[여기서 C₁-C₆ 알킬 또는 C₃-C₈ 시클로알킬은 각각 치환되지 않거나 플루오로, 옥소, 또는 C₁-C₆ 알콕시(치환되지 않거나 C₁-C₆ 알콕시, 또는 R⁶로 임의로 치환되는 페닐로 치환될 수 있음)로 치환될 수 있거나, 또는 각각 R⁶로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 페닐, 나프틸, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 테트라히드로푸릴, 피롤리디닐, 피롤리닐, 테트라히드로티에닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 벤조푸릴, 디히드로벤조푸릴, 벤조티에닐, 디히드로벤조티에닐, 인돌릴, 인돌리닐, 인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤조디옥솔릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹사졸리닐, 디히드로벤조피라닐, 디히드로벤조티오피라닐, 또는 1,4-벤조디옥사닐로 각각 치환될 수 있거나,

[0020] 또는

[0021] C₁-C₆ 알킬은 또한 C₃-C₈ 시클로알킬로, 또는 치환되지 않거나 R⁶로 치환될 수 있는 폐녹시로, 또는 각각 치환되지 않거나 R⁶로 치환될 수 있는 페닐, 나프틸, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 테트라히드로푸릴, 피롤리디닐, 피롤리닐, 테트라히드로티에닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 벤조푸릴, 디히드로벤조푸릴, 벤조티에닐, 디히드로벤조티에닐, 인돌릴, 인돌리닐, 인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤조디옥솔릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹사졸리닐, 디히드로벤조피라닐, 디히드로벤조티오피라닐, 또는 1,4-벤조디옥사닐로 치환될 수 있음]이거나,

[0022] R⁴은 페닐, 나프틸, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 테트라히드로푸릴, 피롤리디닐, 피롤리닐, 테트라히드로티에닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴,

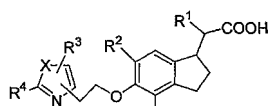
테트라졸릴, 피리딜, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 벤조푸릴, 디히드로벤조푸릴, 벤조티에닐, 디히드로벤조티에닐, 인돌릴, 인돌리닐, 인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤조디옥솔릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹사졸리닐, 디히드로벤조피라닐, 디히드로벤조티오피라닐, 또는 1,4-벤조디옥사닐[여기서, 이 기들은 각각 치환되지 않거나 R^6 로, 또는 각각 R^6 로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 페닐, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피롤리디닐, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 벤조디옥솔릴, 디히드로벤조푸라닐, 인돌릴, 피리미디닐 또는 페녹시로 치환될 수 있음]이고;

- [0023] R^5 는 H 또는 할로이거나 옥소로 임의로 치환되는 C_1-C_6 알킬이고,
- [0024] R^6 는 할로 또는 CF_3 이거나 옥소 또는 히드록시로 임의로 치환되는 C_1-C_6 알킬, 또는 플루오로로 임의로 치환되는 C_1-C_6 알콕시이다.
- [0025] 상기에서 사용된 용어는 명세서 전반을 통해 하기의 의미를 가진다:
- [0026] " C_1-C_6 알킬"은 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미한다. 상기 기는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 네오-펜틸, 2-펜틸, n-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 2,3-디메틸부틸 등을 포함한다.
- [0027] " C_2-C_6 알케닐"은 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖고, 하나 이상의 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기를 의미한다. 상기 기는 에테닐, 프로페닐, 이소프로페닐, 2-이소부테닐, 4-펜테닐, 5-헥세닐 등을 포함한다.
- [0028] " C_3-C_8 시클로알킬"은 3 내지 약 8개의 탄소 원자를 갖는 포화 모노시클릭 알킬기를 의미하고, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실 등을 포함한다.
- [0029] " C_1-C_6 알콕시"은 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시기를 의미하고, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시 등을 포함한다.
- [0030] "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다.
- [0031] 알킬, 시클로알킬, 알케닐 또는 알콕시기가 플루오로로 치환된 것으로 기재될 경우, 이것은 임의의 이용가능한 탄소 원자에서 하나 이상의 불소 원자로 퍼플루오로 수준까지 치환될 수 있다.
- [0032] 알킬 치환체가 옥소로 치환된 것으로 기재될 경우, 이것은 결합된 탄소 원자와 함께 카르보닐기 $-(C=O)-$ 를 형성하는 이중 결합 산소 원자에 의한 치환을 의미한다.
- [0033] 임의의 부분이 치환된 것으로 기재될 경우, 이것은 상기 부분 상의 임의의 이용가능한 위치에 존재할 수 있는 하나 이상의 지적된 치환체를 가질 수 있다. 임의의 부분 상에 2 이상의 치환체가 존재할 경우, 각 치환체는 임의의 다른 치환체와 독립적으로 정의될 수 있고, 따라서, 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0034] 용어 "임의로 치환된"은 변형된 부분이 확인된 치환체(들)로 치환 또는 비치환될 수 있는 것을 의미한다.
- [0035] R^3 은 4 또는 5 위치에서(즉, 어느 하나의 이용가능한 탄소 원자에서) 화학식 (I)의 화합물의 헤테로시클릭 부분에 결합될 수 있고, 따라서, 분자의 나머지 부분은 나머지 이용가능한 탄소 원자에 결합될 것이다.
- [0036] 화학식 (I)의 화합물을 표 1에 열거하였고, 이는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 결코 제한하는 것이 아니다.

표 1

[0037]

화학식 (I)의 화합물의 예

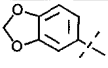
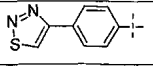


(I)

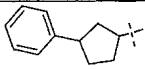
Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
1	H	H	H	CH ₃	H	O
2	H	H	H	n-부틸	H	O
3	H	H	H	시클로프로필	H	O
4	H	H	H	시클로헥틸	H	O
5	H	H	H	시클로옥틸	H	O
6	H	H	H	Ph	H	O
7	H	H	H	Ph	H	S
8	H	H	H	2-Cl Ph	H	O

Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
9	H	H	H	2,3-d-F Ph	H	O
10	H	H	H	2,4-di-CH ₃ Ph	H	O
11	H	H	H	2-티에닐	H	O
12	H	H	H		H	O
13	H	H	H	2-푸릴	H	O
14	H	H	H	2-푸릴	H	S
15	H	H	H	2-(4-CH ₃) 푸릴	H	O
16	H	H	H		H	O
17	H	H	H	4-F Ph	H	O
18	H	H	H	4-F Ph	H	S
19	H	H	CH ₃	4-F Ph	H	O
20	H	H	Et	4-F Ph	H	O
21	H	H	Et	4-F Ph	H	S
22	H	H	Et	3-피리딜	H	O
23	H	H	Et		H	O
24	H	H	이소프로필	4-F Ph	H	O
25	H	H	이소프로필	2,4-di-F Ph	H	O
26	H	H	n-부틸	2,4-di-F Ph	H	O
27	H	H	n-헥실	2,4-di-F Ph	H	O
28	H	H	Ph	2,4-di-F Ph	H	O
29	H	H	4-F Ph	2,4-di-F Ph	H	O
30	H	CH ₃	Et	Ph	H	O
31	H	CH ₃	Et	Ph	H	S
32	H	CH ₃	Et	3-CH ₃ O Ph	H	O
33	H	H	Et	3-CH ₃ O Ph	H	O

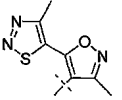
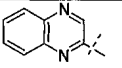
[0038]

Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
34	H	H	Et	3-CH ₃ O Ph	H	S
35	H	H	Et	4-CH ₃ O Ph	H	O
36	H	H	Et	4-CH ₃ O Ph	H	S
37	H	H	Et	4-EtO Ph	H	S
38	H	H	Et	4-EtO Ph	H	O
39	H	H	Me		H	O
40	H	H	Me	PhCH ₂	H	O
41	H	H	Me	3-Cl-4-F-Ph	H	O
42	H	H	Me	3-F-4-Me-Ph	H	O
43	H	H	Me	3-Me-4-F-Ph	H	O
44	H	H	Me	3-NH ₂ -4-Me-Ph	H	O
45	H	H	Et	4-Et-Ph	H	O
46	H	H	Me	4-Et-Ph	H	O
47	H	H	Et	4-CN-Ph	H	O
48	H	H	Et	4-(Et) ₂ N-Ph	H	O
49	H	H	Me	4- <i>i</i> -Pr-Ph	H	O
50	H	H	Me	4- <i>t</i> -Bu-Ph	H	O
51	H	H	Me	4-Et-Ph	H	O
52	H	H	Me	4- <i>n</i> -Bu-Ph	H	O
53	H	H	Et	4- <i>n</i> -Pr-Ph	H	O
54	H	CH ₃	Et	4-CH ₃ O Ph	H	O
55	H	CH ₃	Et	4-CH ₃ O Ph	H	S
56	H	CH ₃	Et	4-CH ₃ O Ph	CH ₃	O
57	H	CH ₃	Et	3,4-di-CH ₃ O Ph	CH ₃	O
58	H	CH ₃	Et	4-Ph Ph	CH ₃	O
59	H	CH ₃	Et	4-Ph Ph	CH ₃	S
60	H	CH ₃	Et		CH ₃	O
61	H	CH ₃	Ph	시클로프로필	H	O
62	H	CH ₃	Ph	시클로헥실	H	O
63	H	CH ₃	Ph	시클로헥실	H	S

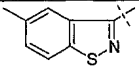
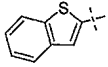
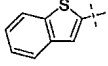
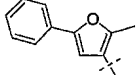
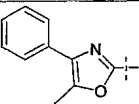
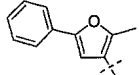
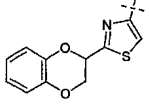
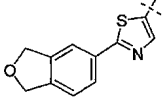
[0039]

Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
64	H	CH ₃	p-F Ph	시클로헥실	H	O
65	H	Cl	i-Pr	Ph	H	O
66	H	Cl	i-Pr	Ph	H	S
67	H	Cl	i-Pr	Ph	Cl	O
68	H	Cl	i-Pr	4-CH ₃ Ph	Cl	O
69	H	Br	CH ₃	Ph	Br	O
70	H	Br	CH ₃	3-F Ph	Br	O
71	H	Br	CH ₃	3-F Ph	Br	S
72	H	CH ₃ CO	CH ₃	n-프로필	CH ₃ CO	O
73	H	CH ₂ OCH ₃	Et	2-티에닐	H	O
74	H	Ph	H	2,4-di-Cl Ph	H	O
75	H	Ph	H	2,4-di-Cl Ph	H	S
76	H	Ph	CH ₃	2,4-di-Cl Ph	H	O
77	H	Ph	Et	2,4-di-Cl Ph	H	O
78	H	Ph	Ph	2,4-di-Cl Ph	H	O
79	H	Ph	Ph	2,4-di-Cl Ph	H	S
80	H	Ph	4-CH ₃ O-Ph	2,4-di-Cl Ph	H	O
81	H	4-F Ph	CH ₃	4-F Ph	H	O
82	H	4-F Ph	CH ₃	2,4-di-Cl Ph	H	O
83	H	3-피리딜	CH ₃	2,4-di-Cl Ph	H	O
84	H	3-피리딜	CH ₃	2,4-di-Cl Ph	H	S
85	H	2-티에닐	CH ₃	Ph	H	O
86	H	2-티에닐	CH ₃	2,4-di-Cl Ph	H	O
87	H	2-티에닐	CH ₃	2,4-di-Cl Ph	H	S
88	H	2-티에닐	CH ₃	3-피리딜	H	O
89	H	2-티에닐	CH ₃	시클로헥틸	H	O
90	H	2-티에닐	CH ₃		H	O
91	H	2-티에닐	CH ₃	Ph	2-티에닐	O
92	CH ₃	H	H	Ph	H	O
93	CH ₃	H	H	Ph	H	S

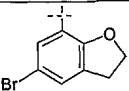
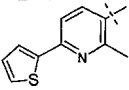
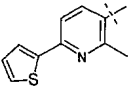
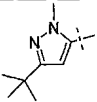
[0040]

Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
94	CH ₃	H	H	2-티에닐	H	O
95	CH ₃	H	H	2-티에닐	H	S
96	CH ₃	H	H		H	O
97	CH ₃	H	H		H	O
98	CH ₃	H	H		H	O
99	CH ₃	H	H	2-피리딜	H	O
100	CH ₃	H	H		H	O
101	CH ₃	H	CH ₃	시클로부틸	H	O
102	CH ₃	H	CH ₃	시클로헥실	H	O
103	CH ₃	H	CH ₃	시클로헥실	H	S
104	CH ₃	H	CH ₃	3,4-디-F Ph	H	O
105	CH ₃	H	CH ₃	3,4-디-F Ph	H	S
106	CH ₃	H	CH ₃	2-피리딜	H	O
107	CH ₃	H	CH ₃		H	O
108	CH ₃	H	CH ₃		H	O
109	CH ₃	H	Et	Ph	H	O
110	CH ₃	H	Et	Ph	H	S
111	CH ₃	H	Et	4-CF ₃ Ph	H	O
112	CH ₃	H	Et		H	O
113	CH ₃	H	Et	2-나프틸	H	O

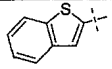
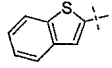
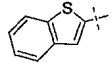
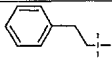
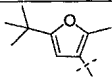
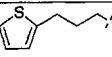
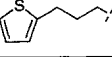
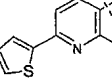
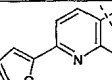
[0041]

Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
114	CH ₃	H	Et		H	O
115	CH ₃	H	Et		H	O
116	CH ₃	H	Et		H	S
117	CH ₃	H	Et		H	O
118	CH ₃	H	Et		H	O
119	CH ₃	H	i-Pr	Ph	H	O
120	CH ₃	H	i-Pr	Ph	H	S
121	CH ₃	H	i-Pr	3,4-  -F Ph	H	O
122	CH ₃	H	i-Pr	3,4-  -Cl Ph	H	O
123	CH ₃	H	i-Pr	4-Ph Ph	H	O
124	CH ₃	H	i-Pr	4-Ph Ph	H	S
125	CH ₃	H	i-Pr	4-(4-ClPh)Ph	H	O
126	CH ₃	H	i-Pr	4-(4-ClPh)Ph	H	S
127	CH ₃	H	i-Pr		H	O
128	CH ₃	H	i-Pr		H	O
129	CH ₃	H	i-Pr		H	O

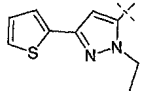
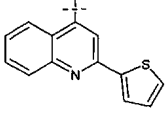
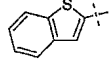
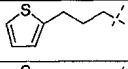
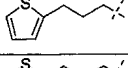
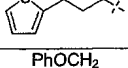
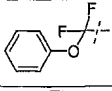
[0042]

Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
130	CH ₃	H	i-Pr		H	O
131	CH ₃	H	i-Pr	3-(5-CH ₃) 페리딘	H	O
132	CH ₃	H	i-Pr		H	O
133	CH ₃	H	i-Pr		H	S
134	CH ₃	H	i-Pr		H	O
135	CH ₃	CH ₃	i-Pr	3,4-di-Cl Ph	CH ₃	O
136	CH ₃	n-프로필	i-Pr	3,4-di-Cl Ph	n-프로필	O
137	CH ₃	Cl	i-Pr	4-Cl Ph	H	O
138	CH ₃	Cl	i-Pr	4-Cl Ph	H	S
139	CH ₃	Cl	i-Pr	3-CH ₃ O Ph	H	O
140	CH ₃	Cl	i-Pr	3-CH ₃ O Ph	Cl	O
141	CH ₃	Cl	i-Pr	3-CH ₃ O Ph	Cl	S
142	CH ₃	Cl	i-Pr		Cl	O
143	CH ₃	Br	i-Pr	Ph	H	O
144	CH ₃	Br	i-Pr	3-Cl Ph	H	O
145	CH ₃	Br	i-Pr	Ph	Br	O
146	CH ₃	Br	i-Pr	Ph	Br	S
147	CH ₃	CH ₃	i-Pr	Ph	H	O
148	CH ₃	CH ₃	i-Pr	Ph	H	S
149	CH ₃	CH ₃	i-Pr	2-Cl Ph	H	O

[0043]

Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
150	CH ₃	CH ₃	i-Pr		H	O
151	CH ₃	CH ₃ CO	i-Pr	3-F Ph	H	O
152	CH ₃	CH ₃ CO	i-Pr	3-F Ph	H	S
153	CH ₃	n-PrCO	i-Pr	3-F Ph	H	O
154	CH ₃	n-BuCO	i-Pr	3-F Ph	H	O
155	CH ₃	H	n-Bu	Ph	H	O
156	CH ₃	H	n-Bu		H	O
157	CH ₃	H	n-Bu		H	S
158	CH ₃	H	n-Bu	2-Cl Ph	H	O
159	CH ₃	H	n-Bu	2,4 di-F Ph	H	O
160	CH ₃	H	n-Bu	3,4 di- CH ₃ O Ph	H	O
161	CH ₃	H	n-Bu		H	O
162	CH ₃	H	n-Bu	2-푸릴	H	O
163	CH ₃	H	n-Bu		H	O
164	CH ₃	H	n-Bu		H	O
165	CH ₃	H	n-Bu		H	S
166	CH ₃	H	n-Bu		H	O
167	CH ₃	H	n-Bu		H	S

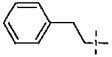
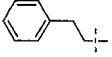
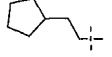
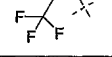
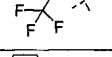
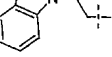
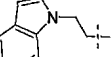
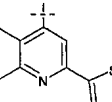
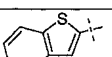
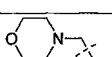
[0044]

Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
168	CH ₃	H	n-Bu		H	O
169	CH ₃	H	n-Bu		H	O
170	CH ₃	Br	n-Bu	2,4-다-F Ph	Br	O
171	CH ₃	Cl	n-Bu	2,4-다-F Ph	H	O
172	CH ₃	H	n-펜틸	Ph	H	O
173	CH ₃	H	n-펜틸	2,4-다-F Ph	H	O
174	CH ₃	H	n-펜틸	2,4-다-F Ph	H	S
175	CH ₃	H	n-펜틸	4-피리딜	H	O
176	CH ₃	H	n-펜틸		H	O
177	CH ₃	Cl	n-펜틸	Ph	H	O
178	CH ₃	Cl	n-펜틸	Ph	H	S
179	CH ₃	H	Ph		H	O
180	CH ₃	H	2-Cl Ph		H	O
181	CH ₃	H	2-Cl Ph		H	S
182	CH ₃	H	H	PhOCH ₂	H	O
183	CH ₃	H	H	(4-CH ₃ Ph)OCH ₂	H	O
184	CH ₃	H	H		H	O
185	CH ₃	H	CH ₃	Et	H	O
186	CH ₃	H	CH ₃	Et	H	S
187	CH ₃	H	CH ₃	CF ₃ CF ₂	H	O
188	CH ₃	H	CH ₃	t-부틸	H	O

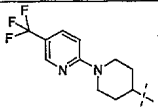
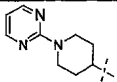
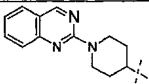
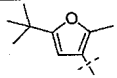
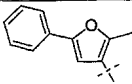
[0045]

Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
189	CH ₃	H	Et	3-(5-CH ₃) 피리딜	H	O
190	CH ₃	H	Et	4-피리딜	H	O
191	CH ₃	H	Et	4-피리딜	H	S
192	CH ₃	Et	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
193	CH ₃	Et	CH ₃	PhOCH ₂	H	S
194	CH ₃	Et	CH ₃	PhCH ₂ OCH ₂	H	O
195	CH ₃	n-프로필	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
196	CH ₃	n-프로필	CH ₃	PhOCH ₂	n-프로필	O
197	CH ₃	n-부틸	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
198	CH ₃	n-헥실	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
199	CH ₃	n-헥실	CH ₃	PhOCH ₂	H	S
200	CH ₃	n-헥실	이소프로필	3-Cl Ph	H	O
201	CH ₃	n-헥실	Ph	3-Cl Ph	H	O
202	CH ₃	CH ₃ OCH ₂	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
203	CH ₃	Ph	n-부틸	3,4-다-F Ph	H	O
204	CH ₃	3-F Ph	CH ₃	1-나프틸	H	O
205	CH ₃	4-피리딜	H	4-CF ₃ Ph	H	O
206	CH ₃	4-피리딜	H	4-CF ₃ Ph	H	S
207	CH ₃	Cl	CH ₃	3,5-다-F-Ph	H	O
208	CH ₃	Br	CH ₃	CF ₃ CF ₂	H	O
209	CH ₃	Br	n-	CF ₃ CF ₂	H	O
210	CH ₃	Br	n-	CF ₃ CF ₂	Br	O
211	CH ₃	Br	Ph	CF ₃ CF ₂	Br	O
212	CH ₃	2-푸릴	CH ₃	이소부틸	H	O
213	CH ₃	2-푸릴	CH ₃	이소부틸	H	S
214	CH ₃	2-푸릴	CH ₃	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
215	CH ₃	2-푸릴	CH ₃	2-나프틸	H	O
216	CH ₃	2-푸릴	i-Pr	이소부틸	H	O
217	CH ₃	EtCO	n-프로필	3-CH ₃ O Ph	EtCO	O
218	Et	H	H	클로로프로필	H	O
219	Et	H	H	4-F Ph	H	O
220	Et	H	H	3,5-다-F-Ph	H	O
221	Et	H	H	4-Cl PhCH ₂	H	O

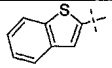
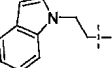
[0046]

Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
222	Et	H	H	2-퀴놀린	H	O
223	Et	H	CH ₃	PhCH ₂	H	O
224	Et	H	CH ₃	4-F PhCH ₂	H	O
225	Et	H	CH ₃	3,4-di-F-PhOCH ₂	H	O
226	Et	H	CH ₃		H	O
227	Et	H	CH ₃		H	S
228	Et	H	CH ₃		H	O
229	Et	H	CH ₃		H	O
230	Et	H	CH ₃		H	S
231	Et	H	CH ₃		H	O
232	Et	H	CH ₃		H	O
233	Et	H	CH ₃		H	S
234	Et	H	CH ₃	2-퀴놀린	H	O
235	Et	H	CH ₃		H	O
236	Et	H	CH ₃		H	O
237	Et	H	CH ₃		H	O

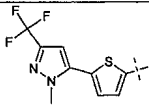
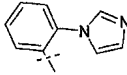
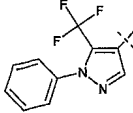
[0047]

Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
238	Et	H	CH ₃		H	O
239	Et	H	CH ₃		H	O
240	Et	H	CH ₃		H	O
241	Et	H	CH ₃		H	O
242	Et	H	CH ₃		H	O
243	Et	H	CH ₃	(4-CH ₃ O) PhCH ₂ CH ₂	H	O
244	Et	H	CH ₃		H	O
245	Et	Cl	CH ₃		H	O
246	Et	Br	CH ₃		H	O
247	Et	H	Et	4-Ph Ph	H	O
248	Et	H	Et	4-Ph Ph	H	S
249	Et	H	Et	4-(4-CH ₃ Ph)Ph	H	O
250	Et	CH ₃	CH ₃	2-F Ph	H	O
251	Et	CH ₃	CH ₃	2-F Ph	CH ₃	O
252	Et	CH ₃	CH ₃	2-F Ph	CH ₃	O
253	Et	CH ₃	CH ₃	2-F Ph	CH ₃	S
254	Et	3-Cl Ph	Et	4-Ph Ph	H	O
255	Et	3-Cl Ph	Et	4-Ph Ph	H	S

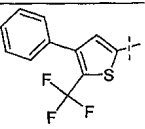
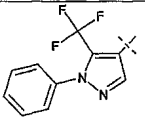
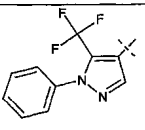
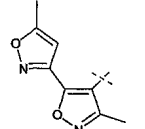
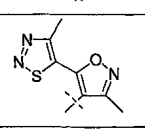
[0048]

Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
256	Et	CH ₃ CO	H	4-F Ph	H	O
257	Et	CH ₃ CO	이소프로필	4-F Ph	H	O
258	Et	CH ₃ CO	Ph	4-F Ph	H	O
259	Et	CH ₃ CO	CH ₃	시클로헥실	CH ₃ CO	O
260	Et	CH ₃ CO	CH ₃	4-F Ph	CH ₃ CO	O
261	Et	CH ₃ CO	Ph	4-F Ph	CH ₃ CO	O
262	Et	CH ₃ CO	Ph	4-F Ph	CH ₃ CO	S
263	Et	Cl	Et	4-(4-CH ₃ Ph)Ph	H	O
264	Et	Cl	Et	4-(4-CH ₃ Ph)Ph	Cl	O
265	Et	Cl	Et		Cl	O
266	Et	Br	Ph	2-OCH ₃ Ph	Br	O
267	CF ₃ CH ₂	H	H	n-부틸	H	O
268	CF ₃ CH ₂	H	H	Ph	H	O
269	CF ₃ CH ₂	H	H	3-페리틸	H	O
270	CF ₃ CH ₂	H	CH ₃	시클로헥틸	H	O
271	CF ₃ CH ₂	H	CH ₃	4-(CF ₃ O)Ph	H	O
272	CF ₃ CH ₂	H	CH ₃	4-(CF ₃ O)Ph	H	S
273	CF ₃ CH ₂	H	CH ₃	4-(CHF ₂ O)Ph	H	O
274	CF ₃ CH ₂	H	CH ₃		H	O
275	CF ₃ CH ₂	H	n-부틸	(4-F Ph)OCH ₂	H	O
276	CF ₃ CH ₂	H	Ph	Ph	H	O
277	CF ₃ CH ₂	H	Ph	Ph	H	S
278	CF ₃ CH ₂	H	Ph	2-(5-CF ₃)푸릴	H	O
279	CF ₃ CH ₂	H	Ph	2-티에닐	H	O
280	CF ₃ CH ₂	H	4-F Ph	Ph	H	O
281	CF ₃ CH ₂	CH ₃	H	2-F Ph	H	O
282	CF ₃ CH ₂	CH ₃	H	2-F Ph	H	S
283	CF ₃ CH ₂	CH ₃	H	2-F Ph	CH ₃	O
284	CF ₃ CH ₂	CH ₃	Et	3-CF ₃ Ph	H	O

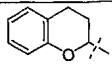
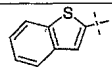
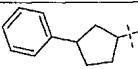
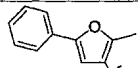
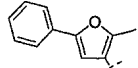
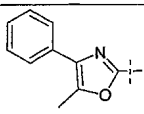
[0049]

Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
285	CF ₃ CH ₂	CH ₃	n-부틸	(4-F Ph)OCH ₂	H	O
286	CF ₃ CH ₂	CH ₃	n-부틸	(4-F Ph)OCH ₂	H	S
287	CF ₃ CH ₂	CH ₃	Ph	2-티에닐	H	O
288	n-프로필	H	H	CH ₃	H	O
289	n-프로필	H	H	CH ₃	H	S
290	n-프로필	H	H	n-프로필	H	O
291	n-프로필	H	H	시클로부틸	H	O
292	n-프로필	H	H	시클로헥실	H	O
293	n-프로필	H	H	3,4- -CH ₃ Ph	H	O
294	n-프로필	H	H	2-티에닐	H	O
295	n-프로필	H	H	2-티에닐	H	S
296	n-프로필	H	H		H	O
297	n-프로필	H	CH ₃	CH ₃	H	O
298	n-프로필	H	CH ₃	CH ₃	H	S
299	n-프로필	H	CH ₃	3-CF ₃ Ph	H	O
300	n-프로필	H	CH ₃	2-티에닐	H	O
301	n-프로필	H	CH ₃	3-(4-(OCH ₃)티에닐)	H	O
302	n-프로필	H	CH ₃	2-(5-(CH ₃)티에닐)	H	O
303	n-프로필	H	CH ₃		H	O
304	n-프로필	H	CH ₃		H	O
305	n-프로필	CH ₃	CH ₃	3-Br Ph	H	O
306	n-프로필	CH ₃	CH ₃	3-Br Ph	H	S
307	n-프로필	CH ₃	CH ₃	3-Br Ph	CH ₃	O

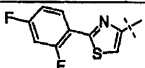
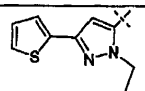
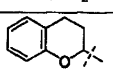
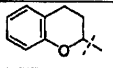
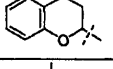
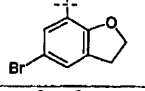
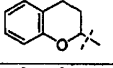
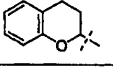
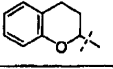
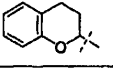
[0050]

Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
308	n-프로필	CH ₃	CH ₃		H	O
309	n-프로필	CH ₃	CH ₃		H	O
310	n-프로필	n-프로필	CH ₃	3-Cl Ph	H	O
311	n-프로필	n-프로필	CH ₃	3-Cl Ph	H	S
312	n-프로필	CH ₃ OCH ₂	CH ₃	3-Cl Ph	H	O
313	n-프로필	CH ₃ CO	CH ₃	3-Cl Ph	H	O
314	n-프로필	PrCO	CH ₃	3-Cl Ph	H	O
315	n-프로필	PrCO	CH ₃	3-Cl Ph	PrCO	O
316	n-프로필	Cl	CH ₃		H	O
317	n-프로필	Cl	CH ₃		H	O
318	n-프로필	Cl	CH ₃		H	O
319	n-프로필	Cl	H	Ph	Cl	O
320	n-프로필	Cl	CH ₃	Ph	Cl	O
321	n-프로필	Cl	CH ₃	Ph	Cl	S
322	n-프로필	Cl	n-프로필	3-CH ₃ O Ph	Cl	O
323	n-프로필	Cl	n-프로필	3-피리딜	Cl	O

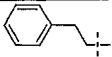
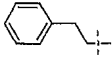
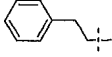
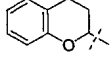
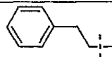
[0051]

Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
324	이소프로필	H	H	Ph	H	O
325	이소프로필	H	H	2-퀴놀리닐	H	O
326	이소프로필	H	H		H	O
327	이소프로필	H	CH ₃	CH ₃	H	O
328	이소프로필	H	CH ₃	t-부틸	H	O
329	이소프로필	H	CH ₃	n-헵틸	H	O
330	이소프로필	H	CH ₃	n-헵틸	H	S
331	이소프로필	H	CH ₃	2,4-다-F Ph	H	O
332	이소프로필	H	CH ₃	2,4-다-F Ph	H	S
333	이소프로필	H	CH ₃	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
334	이소프로필	H	n-프로필	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
335	이소프로필	H	n-프로필	3, 5-다-Cl Ph	H	O
336	이소프로필	H	Ph	2,4-다-CF ₃ Ph	H	O
337	이소프로필	H	4-F Ph	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
338	이소프로필	CH ₃	Et		H	O
339	이소프로필	CH ₃	Et		H	O
340	이소프로필	CH ₃	Et		H	O
341	이소프로필	CH ₃	Et		H	S
342	이소프로필	CH ₃	Et		H	O

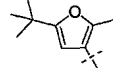
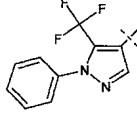
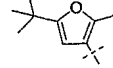
[0052]

Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
343	이소프로필	CH ₃	Et		H	O
344	이소프로필	CH ₃	Et		H	O
345	이소프로필	Et	CH ₃	3-CF ₃ Ph	H	O
346	이소프로필	Et	CH ₃	3-Et Ph	H	O
347	이소프로필	n-프로필	H	PhOCH ₂	H	O
348	이소프로필	n-프로필	H	PhOCH ₂	n-프로필	O
349	이소프로필	n-프로필	H		H	O
350	이소프로필	n-프로필	H		n-프로필	O
351	이소프로필	n-프로필	H		H	S
352	이소프로필	n-프로필	H		H	O
353	이소프로필	n-프로필	n-부틸		H	O
354	이소프로필	n-프로필	Ph		H	O
355	이소프로필	n-부틸	H		H	O
356	이소프로필	n-헥실	H		H	O
357	이소프로필	Ph	H	CH ₃	H	O
358	이소프로필	Ph	H	n-프로필	H	O
359	이소프로필	Ph	H	n-프로필	H	S

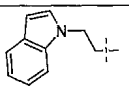
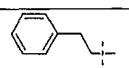
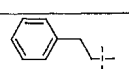
[0053]

Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
360	이소프로필	Ph	H		H	O
361	이소프로필	Ph	H		H	S
362	이소프로필	Ph	CH ₃		H	O
363	이소프로필	Ph	CH ₃		H	O
364	이소프로필	Cl	Et	Ph	H	O
365	이소프로필	Cl	Et	Ph	H	S
366	이소프로필	Cl	Et	2-CH ₃ Ph	Cl	O
367	이소프로필	Cl	n-프로필	3-F Ph	H	O
368	이소프로필	Cl	이소프로필	3-F Ph	H	O
369	이소프로필	Cl	4-F Ph	3-F Ph	H	O
370	이소프로필	Br	Et	2-CH ₃ Ph	Br	O
371	이소프로필	Br	Et	2-CH ₃ Ph	Br	S
372	n-부틸	H	H	시클로헥실	H	O
373	n-부틸	H	H	Ph	H	O
374	n-부틸	H	H	4-F Ph	H	O
375	n-부틸	H	H	3, 5-디-Cl Ph	H	O
376	n-부틸	H	H	3, 5-디-Cl Ph	H	S
377	n-부틸	H	CH ₃	3,4-디-CH ₃ O Ph	H	O
378	n-부틸	H	CH ₃	4-F PhOCH ₂	H	O
379	n-부틸	H	CH ₃		H	O
380	n-부틸	H	CH ₃	(4-CH ₃ O) PhCH ₂ CH ₂	H	O
381	n-부틸	H	CH ₃		H	O
382	n-부틸	H	CH ₃		H	S

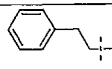
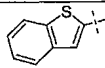
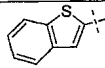
[0054]

Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
383	n-부틸	H	Et		H	O
384	n-부틸	H	n-프로필	시클로부틸	H	O
385	n-부틸	H	n-프로필		H	O
386	n-부틸	H	이소프로필		H	O
387	n-부틸	H	Ph	n-프로필	H	O
388	n-부틸	H	Ph		H	O
389	n-부틸	H	Ph	Ph	H	O
390	n-부틸	H	Ph	Ph	H	S
391	n-부틸	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃ Ph	H	O
392	n-부틸	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃ Ph	CH ₃	O
393	n-부틸	CH ₃	Et	4-CH ₃ Ph	H	O
394	n-부틸	CH ₃	Ph	4-CH ₃ Ph	H	O
395	n-부틸	CH ₃ OCH ₂	CH ₃	2,4-di-CH ₃ Ph	H	O
396	n-부틸	Cl	CH ₃		H	O
397	n-부틸	Cl	CH ₃		H	O
398	n-부틸	Cl	Ph		H	O
399	n-펜틸	H	H	CH ₃	H	O
400	n-펜틸	H	H	CH ₃	H	S
401	n-펜틸	H	H	Et	H	O
402	n-펜틸	H	H	시클로펜틸	H	O
403	n-펜틸	H	H	시클로펜틸	H	S

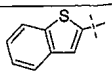
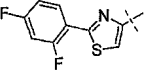
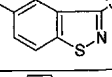
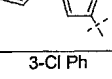
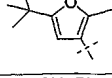
[0055]

Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
404	n-펜틸	H	H	시클로헥틸	H	O
405	n-펜틸	H	H	Ph	H	O
406	n-펜틸	H	H	Ph	H	S
407	n-펜틸	H	H	2-푸릴	H	O
408	n-펜틸	H	H	2-(5-CF ₃)	H	O
409	n-펜틸	H	H	2-티에닐	H	O
410	n-펜틸	H	H	3,4-디-Cl Ph	H	O
411	n-펜틸	H	CH ₃	n-부틸	H	O
412	n-펜틸	H	CH ₃	n-부틸	H	S
413	n-펜틸	H	CH ₃		H	O
414	n-펜틸	H	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
415	n-펜틸	H	CH ₃	PhCH ₂ OCH ₂	H	O
416	n-펜틸	H	Et	2-F Ph	H	O
417	n-펜틸	H	Et	2-F Ph	H	S
418	n-펜틸	H	4-CH ₃ Ph	2-F Ph	H	O
419	n-펜틸	CH ₃	Et	4-CH ₃ Ph	H	O
420	n-펜틸	Cl	CH ₃	n-부틸	H	O
421	n-펜틸	Cl	CH ₃	Ph	H	O
422	n-펜틸	Cl	CH ₃	Ph	H	S
423	n-펜틸	Cl	CH ₃	4-Ph Ph	H	O
424	n-펜틸	Cl	CH ₃		H	O
425	n-펜틸	Cl	CH ₃		Cl	O
426	n-펜틸	PrCO	CH ₃	4-CH ₃ Ph	PrCO	O
427	n-펜틸	Ph	CH ₃	3-Br Ph	H	O
428	n-펜틸	2-티에닐	CH ₃	3-Br Ph	2-티에닐	O
429	n-헥실	H	H	2-F Ph	H	O
430	n-헥실	H	CH ₃	시클로헥틸	H	O
431	n-헥실	H	CH ₃	시클로헥틸	H	O

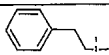
[0056]

Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
432	n-헥실	H	CH ₃	2-F Ph	H	O
433	n-헥실	H	CH ₃	2-F Ph	H	S
434	n-헥실	H	Et	2-F Ph	H	O
435	n-헥실	H	n-프로필	2-F Ph	H	O
436	n-헥실	H	이소프로필	2-F Ph	H	O
437	n-헥실	H	Ph	2-F Ph	H	O
438	n-헥실	CH ₃ CO	CH ₃	2,4-다-CH ₃ Ph	H	O
439	n-헥실	CH ₃ OCH ₂	CH ₃	2,4-다-CH ₃ Ph	H	O
440	n-헥실	Ph	Et	Ph	H	O
441	n-헥실	Ph	Et	Ph	H	S
442	n-헥실	Ph	Et	4-피리딜	H	O
443	n-헥실	Br	Et	Ph	Br	O
444	n-헥실	Br	Et	2-F Ph	Br	O
445	시클로프로필	H	H	시클로헥틸	H	O
446	시클로프로필	H	H	2, 4-다Cl Ph	H	O
447	시클로프로필	H	H		H	O
448	시클로프로필	H	CH ₃	3-F Ph	H	O
449	시클로프로필	H	CH ₃	3-F Ph	H	S
450	시클로프로필	H	CH ₃		H	O
451	시클로프로필	H	Et		H	O
452	시클로프로필	H	n-프로필	4-CF ₃ Ph	H	O
453	시클로프로필	H	이소프로필	Ph	H	O
454	시클로프로필	H	이소프로필	3-피리딜	H	O
455	시클로프로필	H	n-부틸	4-CF ₃ Ph	H	O
456	시클로프로필	H	n-헥실	Ph	H	O
457	시클로프로필	H	n-헥실	4-CF ₃ Ph	H	O
458	시클로프로필	H	Ph	Ph	H	O
459	시클로부틸	H	CH ₃	4-CH ₃ Ph	H	O

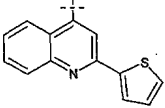
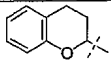
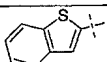
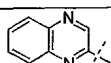
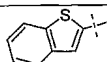
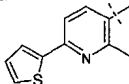
[0057]

Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
460	시클로부틸	H	Et		H	O
461	시클로부틸	H	Et		H	O
462	시클로부틸	H	Et		H	O
463	시클로부틸	H	Et		H	O
464	시클로부틸	H	Et		H	O
465	시클로부틸	H	4-F Ph		H	O
466	시클로부틸	Cl	CH ₃	3-Cl Ph	Cl	O
467	시클로부틸	Cl	CH ₃	3-Cl Ph	Cl	S
468	시클로펜틸	H	H	3-CF ₃ Ph	H	O
469	시클로펜틸	H	CH ₃	2,4-다-CF ₃ Ph	H	O
470	시클로펜틸	H	CH ₃	2,4-다-CF ₃ Ph	H	S
471	시클로펜틸	H	n-부틸		H	O
472	시클로펜틸	H	3-F Ph	4-CH ₃ Ph	H	O
473	시클로펜틸	CH ₃	CH ₃	Ph	H	O
474	시클로펜틸	CH ₃	CH ₃	3, 5-다-Cl Ph	H	O
475	시클로펜틸	CH ₃	CH ₃	Ph	H	S
476	시클로펜틸	Et	CH ₃	Ph	H	O
477	시클로펜틸	Cl	CH ₃	Ph	Cl	O
478	시클로펜틸	Cl	CH ₃	Ph	Cl	S
479	시클로헥실	H	H	3-F Ph	H	O
480	시클로헥실	H	H	2, 4-다-CH ₃ Ph	H	O

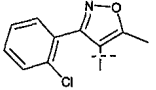
[0058]

Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
481	시클로헥실	H	H		H	O
482	시클로헥실	H	CH ₃	n-프로필	H	O
483	시클로헥실	H	CH ₃	n-프로필	H	S
484	시클로헥실	H	CH ₃		H	O
485	시클로헥실	H	CH ₃	3-Cl Ph	H	O
486	시클로헥실	H	CH ₃	3-Cl Ph	H	S
487	시클로헥실	H	CH ₃		H	O
488	시클로헥실	H	Et		H	O
489	시클로헥실	H	n-프로필	4-CF ₃ Ph	H	O
490	시클로헥실	H	n-프로필	3-피리딜	H	O
491	시클로헥실	H	이소프로필	Ph	H	O
492	시클로헥실	H	이소프로필	3-피리딜	H	O
493	시클로헥실	H	n-부틸	3-Cl Ph	H	O
494	시클로헥실	H	n-헥틸	3-Cl Ph	H	O
495	시클로헥실	H	n-헥실	4-CF ₃ Ph	H	O
496	시클로헥실	H	4-F Ph	Ph	H	O
497	시클로헥실	CH ₃	CH ₃	3-CH ₃ Ph	H	O
498	시클로헥실	CH ₃	CH ₃	3-CH ₃ Ph	H	S
499	시클로헥실	CH ₃	Et	3-피리딜	CH ₃	O
500	시클로헥실	Et	CH ₃	2-F-4-CF ₃ Ph	Et	O
501	시클로헥실	2-티에닐	i-Pr	3-피리딜	H	O
502	시클로헥실	Cl	CH ₃	2,3-디-CH ₃ Ph	H	O
503	시클로헥실	Cl	CH ₃	2,3-디-CH ₃ Ph	H	S
504	2-프로페닐	H	H	CH ₃	H	O
505	2-프로페닐	H	H	이소헥틸	H	O
506	2-프로페닐	H	H	시클로헥틸	H	O
507	2-프로페닐	H	H	Ph	H	O

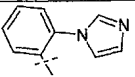
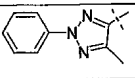
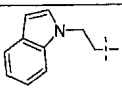
[0059]

Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
508	2-프로페닐	H	H	Ph	H	S
509	2-프로페닐	H	H	2-퀴놀리닐	H	O
510	2-프로페닐	H	H		H	O
511	2-프로페닐	H	CH ₃		H	O
512	2-프로페닐	H	CH ₃	2,4-다-F Ph	H	O
513	2-프로페닐	H	CH ₃	2,4-다-F Ph	H	S
514	2-프로페닐	H	CH ₃	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
515	2-프로페닐	H	Et	2-나프틸	H	O
516	2-프로페닐	H	Et	2-나프틸	H	S
517	2-프로페닐	H	Et		H	O
518	2-프로페닐	H	Et		H	O
519	2-프로페닐	H	n-프로필	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
520	2-프로페닐	H	Ph	2,4-다-CF ₃ Ph	H	O
521	2-프로페닐	H	4-F Ph	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
522	2-프로페닐	CH ₃	Et		H	O
523	2-프로페닐	Cl	CH ₃	3-CF ₃ Ph	Cl	O
524	2-프로페닐	Cl	CH ₃	3-CF ₃ Ph	Cl	S
525	2-프로페닐	Br	Et	3-CF ₃ Ph	Br	O
526	2-이소부테닐	H	H	3-피리딜	H	O
527	2-이소부테닐	H	H		H	O

[0060]

Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
528	2-이소부테닐	H	CH ₃	4-(CF ₃ O)Ph	H	O
529	2-이소부테닐	H	CH ₃	4-(CF ₃ O)Ph	H	O
530	2-이소부테닐	H	CH ₃	4-(CF ₃ O)Ph	H	S
531	2-이소부테닐	H	n-부틸	4-(CH ₃ O)Ph	H	O
532	2-이소부테닐	H	n-부틸	(4-F Ph)OCH ₂	H	O
533	2-이소부테닐	H	n-부틸	(4-CH ₃ O) PhCH ₂ CH ₂	H	O
534	2-이소부테닐	H	Ph	2-타에닐	H	O
535	2-이소부테닐	H	4-F Ph	Ph	H	O
536	2-이소부테닐	CH ₃ CO	Ph	시클로헥실	H	O
537	2-이소부테닐	CH ₃ CO	Ph	3-F Ph	H	O
538	4-펜테닐	H	CH ₃	Ph	H	O
539	4-펜테닐	H	CH ₃	Ph	H	S
540	5-헥세닐	H	H	Ph	H	O
541	5-헥세닐	H	CH ₃	2-F Ph	H	O
542	5-헥세닐	H	CH ₃	2-F Ph	H	S
543	5-헥세닐	H	CH ₃		H	O
544	5-헥세닐	H	이소프로필	4-(CF ₃ O)Ph	H	O
545	5-헥세닐	H	Ph	4-(CF ₃ O)Ph	H	O
546	5-헥세닐	CH ₃ CO	CH ₃	2-CH ₃ Ph	CH ₃ CO	O
547	CH ₃ O	H	H	시클로부틸	H	O

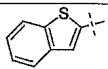
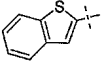
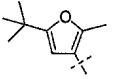
[0061]

Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
548	CH ₃ O	H	H	2,4-다-F Ph	H	O
549	CH ₃ O	H	H	(4-CH ₃) PhCH ₂	H	O
550	CH ₃ O	H	H	2-퀴놀리닐	H	O
551	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	O
552	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	S
553	CH ₃ O	H	CH ₃	3-CF ₃ Ph	H	O
554	CH ₃ O	H	CH ₃	2-푸릴	H	O
555	CH ₃ O	H	CH ₃	2-푸릴	H	S
556	CH ₃ O	H	CH ₃	2-티에닐	H	O
557	CH ₃ O	H	CH ₃	3-(4-(OCH ₃)티에닐)	H	O
558	CH ₃ O	H	CH ₃		H	O
559	CH ₃ O	H	n-프로필	4-(CF ₃ O)Ph	H	O
560	CH ₃ O	H	4-F Ph	4-(CF ₃ O)Ph	H	O
561	CH ₃ O	Br	이소부틸	3-CF ₃ Ph	Br	O
562	CH ₃ O	H	CH ₃		H	O
563	EtO	3-F Ph	Et	시클로헥틸	H	O
564	EtO	H	H	CH ₃	H	O
565	EtO	H	H	CH ₃	H	S
566	EtO	H	H	3,4-다-CH ₃ Ph	H	O
567	EtO	H	CH ₃	n-프로필	H	O
568	EtO	H	CH ₃	시클로부틸	H	O
569	EtO	H	CH ₃	시클로헥틸	H	O
570	EtO	H	CH ₃	시클로헥틸	H	S
571	EtO	H	CH ₃		H	O
572	EtO	H	CH ₃	3,4-다-F Ph	H	O

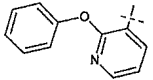
[0062]

Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
573	EtO	H	CH ₃		H	O
574	EtO	H	n-부틸	2-티에닐	H	O
575	EtO	H	Ph	2-티에닐	H	O
576	EtO	CH ₃	CH ₃	4-Br Ph	H	O
577	EtO	Cl	CH ₃	n-헥실	H	O
578	EtO	Cl	CH ₃	2-Cl Ph	H	O
579	EtO	Cl	CH ₃	2-Cl Ph	H	S
580	EtO	Cl	n-부틸	Ph	Cl	O
581	(i-Pr)O	H	H	CH ₃	H	O
582	(i-Pr)O	H	H	CH ₃	H	S
583	(i-Pr)O	H	H	3, 5-디-Cl Ph	H	O
584	(i-Pr)O	H	CH ₃		H	O
585	(i-Pr)O	H	CH ₃	3-Cl-5-F Ph	H	O
586	(i-Pr)O	H	CH ₃	3-Cl-5-F Ph	H	S
587	(i-Pr)O	H	CH ₃		H	O
588	(i-Pr)O	H	이소프로필	4-Br Ph	H	O
589	(i-Pr)O	H	4-F Ph	3,4-디-F Ph	H	O
590	(i-Pr)O	CH ₃	Et	2-티에닐	H	O
591	(i-Pr)O	CH ₃ CO	Et	2-티에닐	CH ₃ CO	O
592	(i-Pr)O	Cl	3-F Ph	2,4-디-F Ph	Cl	O
593	n-BuO	H	H	시클로헥틸	H	O
594	n-BuO	H	H	시클로옥틸	H	O
595	n-BuO	H	H	시클로옥틸	H	S
596	n-BuO	H	Et	시클로옥틸	H	O
597	n-BuO	H	Et	Ph	H	O
598	n-BuO	H	Et	2,4-디-F Ph	H	O
599	n-BuO	H	Et	PhOCH ₂	H	O
600	n-BuO	H	이소프로필	시클로옥틸	H	O

[0063]

Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
601	n-BuO	H	n-헥실	시클로옥틸	H	O
602	n-BuO	CH ₃	CH ₃	3,5-다-F Ph	H	O
603	n-BuO	PrCO	Et	3,5-다-CH ₃ Ph	H	O
604	n-BuO	Br	Ph	시클로옥틸	Br	O
605	(n-펜틸)O	H	CH ₃	3-Br Ph	H	O
606	(n-펜틸)O	H	CH ₃	3-Br Ph	H	S
607	(n-펜틸)O	H	CH ₃	2-나프틸	H	O
608	(n-펜틸)O	H	CH ₃		H	O
609	(n-헥실)O	H	CH ₃	시클로프로필	H	O
610	(n-헥실)O	H	CH ₃	n-펜틸	H	O
611	(n-헥실)O	H	CH ₃	3-Br Ph	H	O
612	(n-헥실)O	H	CH ₃	2-나프틸	H	O
613	(i-헥실)O	CH ₃ OCH ₂	Et	Ph	H	O
614	(i-헥실)O	CH ₃ OCH ₂	Et	Ph	H	S
615	CO ₂ H	H	H	3, 5-다-Cl Ph	H	O
616	CO ₂ H	H	CH ₃	3, 5-다-Cl Ph	H	O
617	CO ₂ H	H	프로필	Ph	H	O
618	CO ₂ H	H	프로필		H	O
619	CO ₂ H	H	CH ₃	Ph	H	O
620	CO ₂ H	H	CH ₃		H	O
621	CO ₂ H	H	CH ₃		H	O
622	CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	3, 5-다-Cl Ph	H	O
623	CO ₂ H	CH ₃	이소프로필	3-Br Ph	H	O
624	CO ₂ H	CH ₃	이소프로필	3-Br Ph	CH ₃	O
625	CO ₂ H	CH ₃	4-F Ph	프로필	H	O
626	CO ₂ H	Et	H	4-F Ph	H	O

[0064]

Entry No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
627	CO ₂ H	Et	H	4-F Ph	Et	O
628	CO ₂ H	Et	CH ₃	4-F Ph	Et	O
629	CO ₂ H	Et	프로필	Ph	H	O
630	CO ₂ H	Et	프로필	Ph	H	S
631	CO ₂ H	Ph	CH ₃	2-푸릴	H	O
632	CO ₂ H	Ph	CH ₃	2-푸릴	H	S
633	CO ₂ H	3-Br Ph	Ph	2-티에닐	H	O
634	CO ₂ H	n-PrCO	H	3-Cl Ph	H	O
635	CO ₂ H	n-PrCO	H	3-피리딜	H	O
636	CO ₂ H	n-PrCO	H		H	O
637	CO ₂ H	n-PrCO	CH ₃	3-Cl Ph	H	O
638	CO ₂ H	n-PrCO	CH ₃	3-Cl Ph	n-PrCO	O
639	CO ₂ H	n-펜틸 CO	Ph	3-Cl Ph	H	O

[0065]

[0066]

화학식 (I)의 화합물의 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안에 동일계 내에서 제조되거나, 또는 유리 염기 형태의 정제된 화합물을 적당한 유기 또는 무기산과 별도로 반응시키고 형성된 염을 단리함으로써 제조될 수 있다. 마찬가지로, 화학식 (I)의 화합물이 카르복실산 부분(예, R = H)을 함유할 경우, 상기 화학식 (I)의 화합물의 염은 이것을 적당한 유기 또는 무기산과 별도로 반응시키고 형성된 염을 단리함으로써 제조될 수 있다.

용어 "제약학적으로 허용가능한 염"은 본 발명의 화합물의 비교적 비독성인 유기 또는 무기산 부가염을 말한다 (예, Berge 등, J. Pharm. Sci. 66:1-19, 1977).

[0067] 화학식 (I)의 화합물의 대표적인 염은 예를 들면, 당업계에서 널리 공지된 수단에 의해 무기 또는 유기 산 또는 염기로부터 형성된 통상의 비독성 염 및 4차 암모늄염을 포함한다. 예를 들면, 상기 산 부가염은 아세트레이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비스페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트, 신나메이트, 시클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실 술포네이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미술포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 이타코네이트, 락테이트, 말레에이트, 만델레이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술포네이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 술포네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 운데카노에이트 등을 포함한다.

[0068] 염기 염은 예를 들면, 칼륨 및 나트륨 염과 같은 알칼리 금속염, 칼슘 및 마그네슘염과 같은 알칼리 토금속염, 및 디시클로헥실아민 및 N-메틸-D-글루카민과 같은 유기 염기와의 암모늄염을 포함한다. 또한, 쿨루게이트 염기에서 염기성 질소 함유 기는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드와 같은 저급 알킬 할로겐화물; 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디알릴 술포네이트와 같은 디알킬 술포네이트; 및 데실, 라우릴, 미리 스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드와 같은 장쇄 할로겐화물; 및 벤질 및 페닐 브로마이드와 같은 아르알킬 할로겐화물 등으로 4차화될 수 있다.

[0069] 본 발명의 화학식 (I)의 에스테르는 비독성의 제약학적으로 허용가능한 에스테르, 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로 필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸 또는 펜틸 에스테르와 같은 알킬 에스테르이다. 메틸 에스테르 또는 페닐-C₁-C₅알킬과 같은 부가의 에스테르도 사용될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물은 적당한 무수물, 카르복실산 또는 산 클로라이드를 화학식 (I)의 화합물의 알콜기와 반응시키는 것을 비롯한 다양한 통상의 방법에 의해 에스테르화 될 수 있다. 적당한 무수물은 아실화를 촉진시키기 위해, 1,8-비스[디메틸아미노]나프탈렌 또는 N,N-디메틸아 미노피리딘과 같은 염기의 존재 하에서 알콜과 반응될 수 있다. 적당한 카르복실산은 디시클로헥실카르보디이 미드, 1-[3-디메틸아미노프로필]-3-에틸카르보디이미드와 같은 탈수제 또는 물의 제거에 의해 반응을 수행하는 데 사용되는 다른 수용성 탈수제, 및 임의로, 아실화 촉매의 존재 하에서 알콜과 반응될 수 있다. 에스테르화 는 트리플루오로아세트산 무수물 및 임의로, 피리딘의 존재 하에서, 또는 N,N-카르보닐디이미다졸 및 피리딘의 존재 하에서, 적당한 카르복실산을 사용하여 달성될 수도 있다. 산 클로라이드와 알콜의 반응은 4-DMAP 또는 피리딘과 같은 아실화 촉매로 수행될 수 있다.

[0070] 당업자는 상기 및 다른 알콜의 에스테르화 방법을 성공적으로 수행하는 방법을 쉽게 알 것이다.

[0071] 또한, 화학식 (I)의 화합물 상의 감수성 또는 반응성 기는 에스테르를 형성하는 상기 임의의 방법 동안에 보호 및 탈보호될 필요가 있을 수 있다. 일반적인 보호기가 당업계에 널리 공지된 통상의 방법에 의해 첨가 및 제거 될 수 있다(T.W. Greene 및 P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley: New York (1999) 참조).

[0072] 화학식 (I)의 화합물은 목적하는 다양한 치환체의 위치 및 성질에 따라, 하나 이상의 비대칭 탄소를 함유할 수 있다. 비대칭 탄소 원자는 (R) 또는 (S) 배열로 존재할 수 있다. 바람직한 이성질체는 더 바람직한 생물학적 활성을 갖는 화학식 (I)의 화합물을 생성하는 절대 배열을 갖는 것들이다. 어떤 경우에는, 당해 결합, 예를 들 면, 특정 화합물의 2개의 방향족 고리를 결합하는 중심 결합에 대한 제한된 회전으로 인해 비대칭이 존재할 수 도 있다.

[0073] 고리 상의 치환체는 시스 또는 트랜스 형태로 존재할 수도 있고, 이중 결합 상의 치환체는 Z 또는 E 형태로 존 재할 도 있다.

[0074] 상술한 바와 같은 비대칭 탄소의 성질 또는 제한된 회전에 의한, 순수하거나 부분적으로 정제된 분리된 이성질 체 또는 이의 라세믹 혼합물인 모든 이성질체(거울상이성질체 및 부분입체이성질체 포함)는 본 발명의 범위 내 에 포함된다. 상기 이성질체의 정제 및 상기 이성질체 혼합물의 분리는 당업계에 공지된 일반적인 방법에 의해 달성될 수 있다.

[0075] 본 발명의 화합물의 제조에 사용되는 특정 방법은 목적하는 특정 화합물에 의존한다. 특정 X 부분의 선택, 및

분자 상의 다양한 위치에 존재하는 가능한 특정 치환체와 같은 인자 모두는 본 발명의 특정 화합물의 제조에서 수행하는 경로에서 일정 역할을 한다. 상기 인자들은 당업자에 의해 쉽게 인식된다.

[0076] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 일반적인 방법 및 이에 유사한 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물은 일반적으로 반응식 1, 2 및 3에 따라 합성될 수 있다. 반응식 1 및 2는 반응식 3에서 커플링되어 화학식 (I)의 화합물을 생성하는 중간체를 제조하는 방법을 설명한다.

[0077] 반응식 1의 경로(A)는 R¹가 C₁-C₆ 저급 알킬 또는 벤질이고, R₃이 수소가 아니고, X가 0인 화합물 4 및 5의 제조 방법을 제공한다. 제1 단계는 예를 들면, 실릴 에스테르를 형성하는 것과 같은 당업계에 널리 공지된 수단에 의한, 상업적으로 입수가능한 아스파르테이트 유도체 화합물 1의 산 그룹의 보호에 이어서, R⁴-산 유도체, R⁴COY(Y는 할로와 같은 이탈기임)를 사용한 N-아실화를 나타낸다. 마지막으로, 예를 들어 실릴 에스테르의 경우, 수성 워크 업과 같은 당업계에 널리 공지된 수단에 의해 탈보호시켜, 화합물 2를 얻는다. 별법으로, 화합물 1의 보호된 형태를 DCC 또는 EDCI와 같은 탈수제의 존재 하에서 R⁴COOH와 같은 유리 카르복실산과 축합하여 화합물 2를 얻는다. 이어서, 화합물 2는 여러 방법에 의해 화합물 3(R³은 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)으로 전환될 수 있다. 예를 들면, R³ = Me일 경우, 하나의 방법은 아세트산 무수물 및 피리딘을 사용하여 일반적으로 수행되는, 널리 공지된 다킨-웨스트(Dakin-West) 반응이다. R³이 수소가 아닐 경우, 화합물 2는 티오닐 클로라이드와 같은 시약으로 산 클로라이드로 전환되고, R³Mg-할로와 같은 그리그나드 시약과 반응하여 화합물 3을 생성할 수 있다. 예를 들어, 당업자에게 공지된 웨인렐 아마이드(Weinreb)를 사용함으로써, 산 및 산 유도체로부터 화합물 3의 케톤을 형성하기 위한 다른 방법이 이용될 수도 있다. 이어서, 화합물 3은 예를 들어 염화옥시인, 또는 황산 및 아세트산 무수물의 혼합물을 사용하는 산 탈수 조건 하에서 일반적으로 가열하면서 고리화되어, 화합물 4(X는 0이고, R³기는 5 위치에서 결합함)를 생성한다.

[0078] 당업자는 화합물 4 및 따라서, 화합물 5가 R³, CH₂CO₂R¹ 및 CH₂CH₂OH기의 결합점과 관련하여 2개의 부분입체이성질체 형태로 존재할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 경로 (B)를 사용하여, R³이 4-위치에서 결합하고, 카르복시메틸 측쇄가 5-위치에서 결합하는, 즉, 기들이 경로 (A)와 반대인 화합물 4를 제조할 수 있다. 경로 (B)에서, 상업적으로 입수가능한 아미노산인 화합물 6을 예를 들어 수산화나트륨 수용액을 사용하는 염기성 조건 하에서, 적당한 R⁴-산 유도체(예, R⁴COY (Y는 클로로와 같은 이탈기임))로 아실화하여, N-아실화 생성물 7을 얻을 수 있다. 이어서, 화합물 7은 비친핵성 강염기의 존재 하에서 아세트산 에스테르와 커플링되어, 케토 에스테르 8(R¹은 C₁-C₆ 알킬 또는 벤질임)을 제조할 수 있다. POCl₃와 같은 탈수제를 사용하여 화합물 8을 고리화하여, 화합물 4(X는 0이고, R³은 4 위치에서 결합됨)를 얻는다. 화합물 8을 피리딘 또는 아세트니트릴/트리에틸아민과 같은 용매 중에서, 필요에 따라 가열하면서, P₂S₅와 같은 친핵성 S 시약과 반응시켜, 화합물 4(X는 S이고, R³은 4 위치에서 결합됨)를 얻는다.

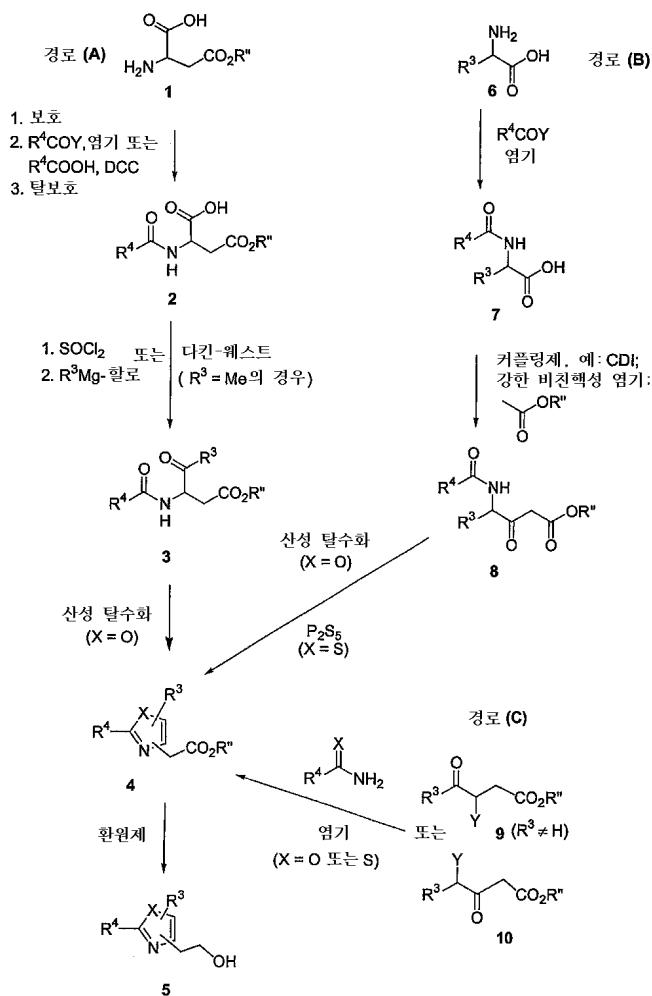
[0079] 반응식 1의 경로 (C)는 케토에스테르 9 또는 10(Y는 할로와 같은 이탈기이고, R¹은 C₁-C₆ 알킬 또는 벤질임)으로부터 화합물 4의 제조를 나타낸다. 화합물 9 또는 10은 목적하는 최종 생성물의 R³기가 수소, 또는 4 또는 5 위치에서 결합하는가에 따라 출발 물질로서 선택될 수 있다. 따라서, 화합물 9 또는 10은 아마이드 또는 티오아미드(X는 0 또는 S임)와 반응하여 화합물 4를 생성할 수 있다. 케토에스테르 9 또는 10은 상업적으로 입수가능하거나, 또는 Y가 수소인 상업적으로 입수가능한 케토에스테르 9 또는 10의 브롬화와 같은 당업계에 널리 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. X가 0인 아마이드(R⁴C(=X)NH₂)는 상업적으로 입수가능한 카르복실산 아마이드일 수 있거나, 또는 대응하는 이용가능한 산 또는 산 클로라이드로부터 널리 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. X가 S인 티오아미드(R⁴C(=X)NH₂)는 상업적으로 입수가능한 카르복실산 티오아미드일 수 있거나, 또는 대응하는 이용가능한 아마이드로부터 라베슨(Lawesson) 시약의 사용과 같은 널리 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 염기의 존재 하에서 케토에스테르 9를 아마이드 또는 티오아미드와 반응시켜, 화합물 4를 옥사졸 또는 티아졸(R³은 수소가 아니고, 4-위치에 존재함)로 얻는다. 염기의 존재 하에서 케토에스테르 10을 아마이드 또는 티오아미드와

반응시켜, 화합물 4를 옥사졸 또는 티아졸(R^3 은 5-위치에 존재함)로 얻는다.

[0080]

경로 (A), (B) 및 (C)는 각각 R^3 및 R^4 가 화학식 (I)의 화합물에 대해 기재된 바와 같고, R'' 가 저급 알킬 또는 벤질인 화합물 4를 제공한다. 이어서, 화합물 4는 당업계에 널리 공지된 조건 하에서 리튬 알루미늄 하이드라이드, 리튬 보로하이드라이드, 또는 다른 적당한 수소 공여체와 같은 환원제를 사용하여 화합물 5로 환원될 수 있다.

반응식 1



[0081]

[0082]

반응식 2는 염기의 존재 하에서 R^7-Y (R^7 은 페닐 또는 옥소로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 트리알킬실릴, 아릴알킬실릴 또는 COR^8 이고, R^8 은 C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알킬, 할로 또는 니트로로 임의로 치환된 페닐이고, Y 는 이탈기)와의 반응에 의한, 상업적으로 입수가능한 히드록시 케톤 11의 보호된 유도체 12로의 전환을 나타낸다. " C_1-C_6 트리알킬실릴"은 각각이 규소에 결합된 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 3개의 독립적으로 선택된 직쇄 또는 분지쇄 알킬을 의미하고, 트리메틸실릴, tert-부틸디메틸실릴 등을 포함한다. "아릴알킬실릴"은 각각이 규소에 결합된 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 적당한 수의 독립적으로 선택된 직쇄 또는 분지쇄 알킬을 갖는, 규소에 결합된 하나 이상의 페닐 또는 치환된 페닐기를 의미하고, tert-부틸디페닐실릴, 메틸디페닐실릴, 디메틸헥사플루오로페닐실릴 등을 포함한다. "이탈기"는 I, Br 및 Cl과 같은 할로겐화물; 아세테이트 및 트리플루오로아세테이트와 같은 카르복실레이트; 및 메탄술포네이트(메실레이트) 및 p-톨루엔 술포네이트(토실레이트)와 같은 아릴 및 알킬 술포네이트 등을 포함한다.

[0083]

화합물 12는 예를 들어, 친전자성 할로겐 공급원과의 반응, 또는 루이스산 및 R^2-Y (Y 는 상술한 바와 같음) 존재

하에서의 프리델-크래프트 반응에 의해 R^2 (화학식 (I)에 기재된 바와 같음)로 치환되어, 치환된 케톤 13을 형성한다. 별법으로, 이렇게 형성된 (예를 들어, 브롬 또는 요오드로 치환된) 할로겐화 화합물은 당업자에게 널리 공지된 팔라듐 및 니켈과 같은 원소의 착체 및 화합물을 사용하여, 금속 촉매 하에서 일정 범위의 커플링 파트너와 반응하여, 더 치환된 케톤 13을 형성할 수 있다. 상기 촉매의 예는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 [1,1'-비스(비페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 및 유사한 니켈(0) 및 니켈(II) 화합물을 포함하고, 커플링 파트너의 예는 널리 공지된 반응 조건인, 봉산 및 에스테르(탄산칼륨과 같은 염기의 존재 하에서 톨루엔과 같은 용매 중에서 수행되는, 널리 공지된 스즈키(Suzuki) 커플링), 및 그리그나드 시약, 유기아연(네기시(Negishi) 커플링) 및 유기주석 유도체(스틸(Stille) 커플링)와 같은 유기금속물을 포함한다. 또한, 상기 할로겐화 화합물은 유사한 팔라듐 또는 니켈 촉매를 사용하여 피페리딘과 같은 2차 아민과 커플링(하트빅(Hartwig) 또는 버크발트(Buchwald) 커플링)되어, 더 치환된 케톤 13을 생성할 수 있다.

[0084] 유사한 조건 하에서, 화합물 13을 할로겐 공급원 또는 R^5-Y (R^5 는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같음)와 더 반응시켜, 2치환된 화합물 14를 얻는다. 당업계에 널리 공지된 비티그(Wittig) 반응 또는 호너-에몬스-바스워스(Horner-Emmons-Wadsworth) 변형을 사용하여, 14를 화합물 15로 전환할 수 있다. 예를 들면 화합물 14를 수소화나트륨과 같은 강염기의 존재 하에서 트리알킬포스포노아세테이트 (R'' 는 저급 알킬이고, R 은 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같음)와 반응시켜 화합물 15를 얻는다. 유사한 방법으로, 화합물 13을 R^5 가 H인 화합물 15로 전환할 수 있다.

[0085] 반응에서 생성된 15의 이성질체 혼합물에 무관하게, 이성질체(E 또는 Z) 또는 이들의 혼합물은 당업자에게 공지된 촉매적 수소화 또는 1,4(공유게이트) 첨가 가능한 수소화제로 환원하여 대응하는 화합물 17로 전환할 수 있다. 이 경로는 R^1 이 수소인 화합물 17의 제조에 특히 유리하다.

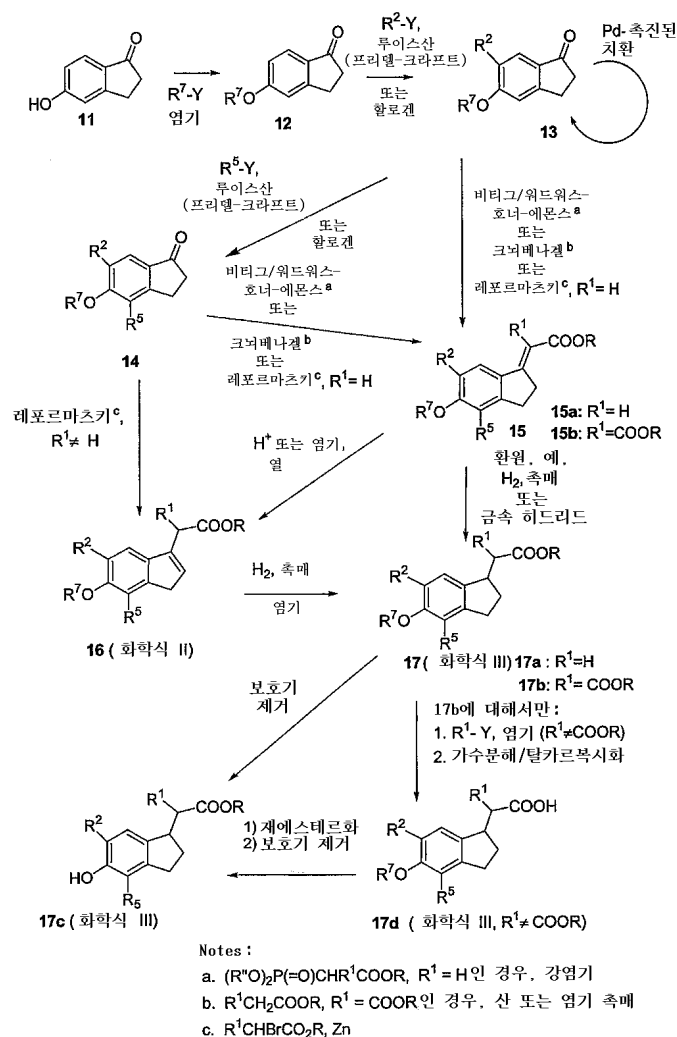
[0086] R^1 이 COOR인 화합물 17은 일반적인 축합 반응, 예를 들면, 널리 공지된 크노브나겔(Knoevenagel) 반응을 통해 제조할 수 있다. 이 경우에, 케톤 13 또는 14를 적당한 용매 중에서, 4염화티탄과 같은 산성 시약 또는 피페리딘과 같은 염기성 시약의 영향 하에, 적당한 활성-수소 커플링 파트너와 반응시킬 수 있다. 생성물 15b(R^1 이 COOR인 화합물 15)는 17b(R^1 이 COOR인 화합물 17)로 환원될 수 있고, 이것은 염기의 존재 하에서 또 다른 R^1 기로 더 알킬화되고, 가수분해되고, 탈카르복실화되어 17d(R^1 이 COOH가 아니고, R 이 H인 화합물 17)를 생성한다. 17d를 재에스테르화하고, 보호기 R^7 을 제거하여 17c를 얻는다. 재에스테르화는 산 및 알콜 처리에 의한 널리 공지된 피셔(Fischer) 에스테르화를 사용하는 일반적인 조건, 또는 디아조알킬 시약 또는 친전자성 종, 예를 들어 요오드화메틸 또는 디메틸 술페이트와 반응시켜 수행할 수 있다. R^1 이 알콕시인 화합물 17은 4염화티탄과 같은 산성 시약의 영향 하에서, 케톤 13 또는 14를 화학식 $R^1CH=C(OR)O$ -알킬실릴(R^1 은 알콕시임)의 실릴화 에놀 에스테르와 유사하게 축합 반응시키고, 상술한 촉매 및 수소의 존재 하에서 중간체 화합물 15(R^1 은 알콕시임)를 환원시킴으로써 제조할 수 있다.

[0087] 레포르마츠키(Reformatsky) 반응에 의한 화합물 13 또는 14의 일반적인 커플링 반응은 R^1 이 알킬인 화합물 16 (화학식 II) 또는 R^1 이 수소인 화합물 15a를 생성한다. 케톤을 아연 및 $R^1CH_2CO_2R$ (Y 는 할로임)로부터 동일계 내에서 제조된 적당한 유기아연 시약과 축합시킨다. 화학식 $R^1CH_2CO_2R$ 의 알파-할로 에스테르 화합물은 상업적 시약이거나, 또는 당업자에게 널리 공지된 방법에 의해 상업적으로 이용가능한 $R^1CH_2CO_2R$ 의 할로겐화에 의해 제조된다.

[0088] 16의 17로의 전환은 일반적인 수소화 조건, 예를 들면, Pd/C 및 수소에 의해 달성될 수 있고, R^7 이 보호기인 화합물 17의 R^7 이 수소인 화합물 17c로의 탈보호는 일반적인 방법에 의해 달성될 수 있다. 예를 들면, R^7 이 알킬(예, 메틸)인 경우, 화합물 17a는 알칼리 금속 티올레이트와 같은 시약으로 친핵성 절단함으로써 생성될 수 있다. 별법으로, R^7 이 메틸인 경우, 화합물 17은 브로모보란과 같은 루이스산과의 반응에 의해 화합물 17c로 전환될 수 있다. R^7 이 벤질인 경우, 화합물 17은 일반적으로 팔라듐과 같은 촉매를 사용하여 수행되는 수소화 조

건 하에서 17c로 전환될 수 있다. 화합물 17(R⁷은 히드록시 화합물 17c를 생성하는 수소가 아님)로부터 보호기 R⁷의 제거를 위한 다른 조건은 당업자에게 널리 공지된 것들로부터 선택된 특정 보호기에 의존한다.

반응식 2



[0089]

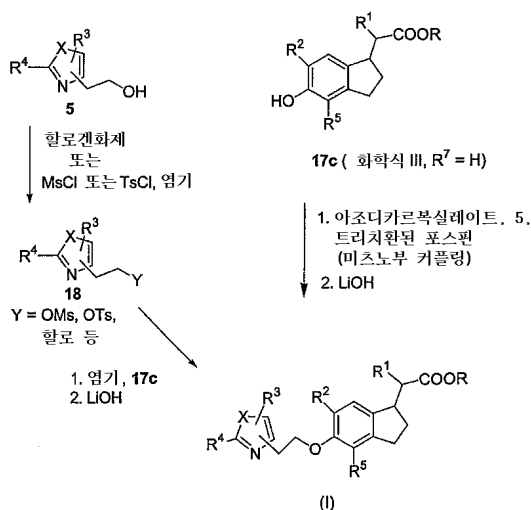
[0090]

화학식 (I) 화합물의 제조에 있어서 마지막 단계가 반응식 3에 나타나있다. (반응식 1로부터의) 알콜 5를 DEAD와 같은 아지도카르복실레이트 시약 및 트리페닐포스핀과 같은 포스핀에 의해 촉매되는 미쯔노부(Mitsunobu) 커플링에 의해 (반응식 2로부터의) 히드록시 인단 17c와 커플링시켜, 화학식 (I)의 화합물을 제조한다. 별법으로, 알콜 5의 히드록시기를 티오닐 클로라이드 또는 CC14/트리페닐포스핀과 같은 할로젠화 시약과 반응시키거나, 또는 염기의 존재 하에서 Y-할로 화합물(Y는 토실(Ts) 또는 메실(Ms)임)과 반응시킴으로써 할로, 토실레이트(OTs) 또는 메실레이트(OMs)와 같은 이탈기로 전환시켜, 화합물 18을 얻는다. 화합물 18을 염기의 존재 하에서 화합물 17c와 반응시켜, 화학식 (I)의 화합물을 얻을 수 있다.

[0091]

R이 알킬인 화학식 (I)의 화합물을 적당한 용매(예, 메탄올, THF 또는 물, 또는 이들의 혼합물) 중에서 가열하면서 염기(예, KOH)로 처리하여 R이 수소인 화학식 (I)의 화합물로 전환할 수 있다. 별법으로, 피리딘과 같은 적당한 용매 중에서, 요오드 또는 시아나이드와 같은 친핵성 시약과 반응시켜 상기 전환을 달성할 수 있다. 또한, R이 벤질인 경우, 당업계에 널리 공지된 수단에 의해 가수분해하여 R이 수소인 화학식 (I)의 화합물로의 절단을 달성할 수 있다.

반응식 3

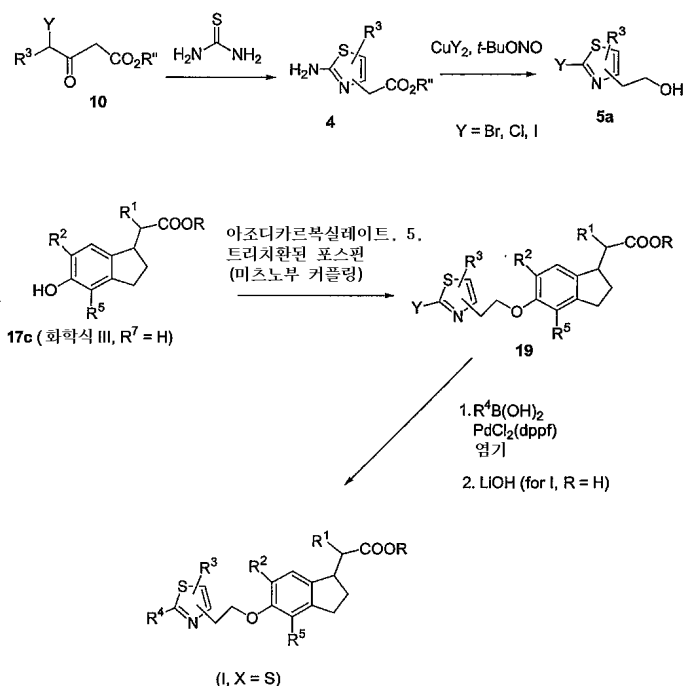


[0092]

[0093]

X가 S이고, R⁴가 반응식 1 또는 2의 반응 조건에 약한 하나 이상의 R⁶ 치환체를 함유할 경우 유용한, 화학식 (I) 화합물에 대한 다른 경로가 반응식 3a에 나타나있다.

반응식 3a



[0094]

[0095]

반응식 3a에서, (반응식 1의 경로 C와 유사한) 티오우레아를 사용하여 2-아미노티아졸(4)을 제조하고, 상기 도 시한 바와 같이 2-할로 티아졸(5a)로 전환시킬 수 있다(Erlenmeyer et al., Helv. Chim. Acta 28:362-363, 1945). 반응식 3과 유사한 방법에 의해 5a의 미즈노부 커플링을 수행하고, 생성물 19를 팔라듐-촉매된 교차-커플링 반응으로 더 처리하여, R⁴ 치환체를 도입한다. 반응식 3에 기재된 바와 같이 가수분해시켜 R이 수소인 화학식 (I) 화합물을 얻는다.

[0096]

상기 반응식은 본원의 구체적인 실시예에 의해 더 예시된다.

[0097]

본 발명의 염 및 에스테르는 전술한 바와 같은 통상의 화학적 방법에 의해 쉽게 제조될 수 있다.

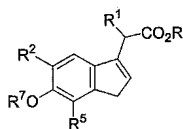
[0098]

추가로, 본 발명은 반응식 2에 나타난 신규 화학식 (II) 화합물(화합물 16) 및 화학식 (III) 화합물(화합물 17a-d를 비롯한 화합물 17)에 관한 것이다. 이들 화합물은 화학식 (I)의 화합물의 제조에 유용하고, 하기와 같

이 더 설명된다.

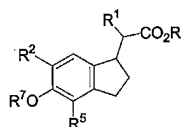
[0099] 본 발명은 하기 화학식 (II) 및 화학식 (III)의 화합물 및 그의 염을 포함한다:

화학식 II



[0100]

화학식 III

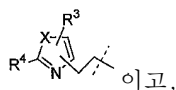


[0101]

[0102] (상기 식들에서,

[0103] R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 X는 상기 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고;

[0104] R⁷은 수소, 페닐 또는 옥소로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 트리알킬실릴, 아릴알킬실릴, COR⁸, COOR⁸ 또는



[0105] R⁸은 C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 알킬, 할로 또는 니트로로 임의로 치환된 페닐임).

[0106] C₁-C₆ 트리알킬실릴은 각각이 규소에 결합된 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 3개의 독립적으로 선택된 직쇄 또는 분지쇄 알킬을 의미하고, 트리메틸실릴, tert-부틸디메틸실릴 등을 포함한다.

[0107] 아릴알킬실릴은 각각이 규소에 결합된 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 적당한 수의 독립적으로 선택된 직쇄 또는 분지쇄 알킬을 갖는, 규소에 결합된 하나 이상의 페닐 또는 치환된 페닐기를 의미하고, tert-부틸디페닐실릴, 메틸디페닐실릴, 디메틸펜타플루오로페닐실릴 등을 포함한다.

[0108] 본 발명의 염은 전술한 바와 같은 통상의 화학적 방법에 의해 쉽게 제조될 수 있다.

[0109] 화학식 (II) 및 화학식 (III)의 화합물은 목적하는 다양한 치환체의 위치 및 성질에 따라, 하나 이상의 비대칭 탄소를 함유할 수 있다. 비대칭 탄소 원자는 (R) 또는 (S) 배열로 존재할 수 있다. 바람직한 이성질체는 더 바람직한 생물학적 활성을 갖는 화학식 (II) 및 화학식 (III)의 화합물을 생성하는 절대 배열을 갖는 것들이다. 어떤 경우에는, 당해 결합, 예를 들면, 특정 화합물의 2개의 방향족 고리를 결합하는 중심 결합에 대한 제한된 회전으로 인해 비대칭이 존재할 수도 있다.

[0110] 고리 상의 치환체는 시스 또는 트랜스 형태로 존재할 수도 있고, 이중 결합 상의 치환체는 Z 또는 E 형태로 존재할 수 있다.

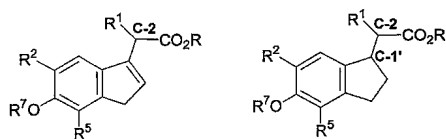
[0111] 상술한 바와 같은 비대칭 탄소의 성질 또는 제한된 회전에 의한, 순수하거나 부분적으로 정제된 분리된 이성질체 또는 이의 라세믹 혼합물인 모든 이성질체(거울상이성질체 및 부분입체이성질체 포함)는 본 발명의 범위 내에 포함된다. 상기 이성질체의 정제 및 상기 이성질체 혼합물의 분리는 당업계에 공지된 일반적인 방법에 의해 달성될 수 있다.

[0112] 예를 들면, 화학식 (II)의 화합물은 비대칭 중심(표지된 C-2)을 함유할 수 있고, 화학식 (III)의 화합물은 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 생성하는 2개의 비대칭 중심(표지된 C-2 및 C-1')을 함유할 수 있다. 본 발명의 예시인 이들 및 다른 화학식 (II) 및 화학식 (III)의 화합물의 예가 표 2에 나타나 있다.

丑 2

[0113]

화합물 (II) 및 화합물 (III)의 예



(11)

(III)

기재 번호	화학식	절대 배위		R ¹	R ²	R ⁵	R ⁷
		C-2	C-1'				
1	II	R	—	H	H	H	CH ₃

기재 번호	화·학·식	절대 배위		R ¹	R ²	R ⁵	R ⁷
		C-2	C-1'				
2	III	R	R	H	H	H	CH ₃
3	II	R	---	Cl	H	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
4	III	R	S	Cl	H	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
5	II	S	---	H	H	H	CH ₃
6	III	S	S	H	H	H	CH ₃
7	II	R	---	CH ₃	H	H	CH ₃
8	III	R	R	CH ₃	H	H	CH ₃
9	II	S	---	CH ₃	H	H	CH ₃
10	III	S	R	CH ₃	H	H	CH ₃
11	II	R	---	CH ₃	H	H	PhCH ₂
12	III	R	S	CH ₃	H	H	PhCH ₂
13	II	S	---	CH ₃	H	H	PhCH ₂
14	III	S	S	CH ₃	H	H	PhCH ₂
15	II	R	---	CH ₃	H	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
16	III	R	R	CH ₃	H	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
17	II	S	---	CH ₃	H	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
18	II	R	---	CH ₃	H	H	t-BuCO
19	III	R	S	CH ₃	H	H	t-BuCO
20	II	S	---	CH ₃	H	H	t-BuCO
21	III	S	S	CH ₃	H	H	t-BuCO
22	II	R	---	CH ₃	CH ₃	H	PhCH ₂
23	II	R	---	CH ₃	CH ₃ CO	H	PhCH ₂
24	II	S	---	CH ₃	2-티에닐	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
25	III	S	R	CH ₃	2-티에닐	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
26	II	S	---	CH ₃	Ph	H	CH ₃
27	II	R	---	CH ₃	Cl	H	CH ₃
28	II	S	---	CH ₃	Cl	H	CH ₃
29	III	S	S	CH ₃	Cl	H	CH ₃
30	II	R	---	CH ₃	Br	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
31	III	R	R	CH ₃	Br	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
32	II	S	---	CH ₃	Br	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
33	III	S	R	CH ₃	Br	H	Ph(CH ₃) ₂ Si

[0114]

기재 번호	화학식	절대 배위		R ¹	R ²	R ⁵	R ⁷
		C-2	C-1'				
34	II	S	---	CH ₃	Cl	Cl	CH ₃
35	II	R	---	Et	H	H	CH ₃
36	III	R	R	Et	H	H	CH ₃
37	II	S	---	Et	H	H	PhCH ₂
38	III	S	S	Et	H	H	PhCH ₂
39	II	R	---	Et	H	H	t-Bu
40	II	S	---	Et	H	H	t-Bu
41	II	S	---	Et	CH ₃	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
42	III	S	S	Et	CH ₃	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
43	II	R	---	Et	n-프로필	H	CH ₃
44	II	S	---	Et	Ph	H	CH ₃
45	II	S	---	Et	3-Cl Ph	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
46	III	S	R	Et	3-Cl Ph	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
47	II	S	---	Et	4-페리틸	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
48	III	S	S	Et	4-페리틸	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
49	II	S	---	Et	CH ₃	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
50	II	R	---	Et	n-프로필	Cl	CH ₃
51	II	R	---	Et	Br	Br	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
52	III	R	R	Et	Br	Br	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
53	II	S	---	CF ₃ CH ₂	H	H	CH ₃
54	II	S	---	CF ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃	(4-CH ₃ O)PhCH ₂
55	III	S	S	CF ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃	(4-CH ₃ O)PhCH ₂
56	II	S	---	n-프로필	H	H	(i-Pr) ₃ Si
57	II	R	---	n-프로필	PrCO	PrCO	t-Bu
58	II	R	---	n-프로필	Cl	Cl	(i-Pr) ₃ Si
59	III	R	R	n-프로필	Cl	Cl	(i-Pr) ₃ Si
60	II	S	---	이소프로필	CH ₃	H	CH ₃
61	III	S	R	이소프로필	CH ₃	H	CH ₃
62	II	R	---	이소프로필	n-헥실	H	(4-CH ₃ O)PhCH ₂
63	III	R	S	이소프로필	n-헥실	H	(4-CH ₃ O)PhCH ₂
64	II	S	---	n-부틸	H	H	PhCH ₂
65	II	S	---	n-부틸	CH ₃ OCH ₂	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si

[0115]

기재 번호	화학식	절대 배위		R ¹	R ²	R ⁵	R ⁷
		C-2	C-1'				
66	III	S	S	n-부틸	CH ₃ OCH ₂	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
67	II	R	---	n-부틸	Cl	H	CH ₃
68	II	R	---	n-펜틸	Cl	Cl	(4-CH ₃ O)PhCH ₂
69	II	S	---	n-펜틸	2-티에닐	2-티에닐	CH ₃
70	III	S	S	n-펜틸	2-티에닐	2-티에닐	CH ₃
71	II	R	---	n-헥실	CH ₃ CO	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
72	III	R	S	n-헥실	CH ₃ CO	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
73	II	R	---	n-헥실	Ph	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
74	III	R	R	n-헥실	Ph	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
75	II	R	---	시클로프로필	H	H	t-BuCO
76	II	S	---	시클로프로필	CH ₃	H	(i-Pr) ₃ Si
77	II	S	---	시클로부틸	H	H	CH ₃
78	III	S	S	시클로부틸	H	H	CH ₃
79	II	S	---	시클로부틸	Cl	Cl	(4-CH ₃ O)PhCH ₂
80	II	R	---	시클로펜틸	CH ₃	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
81	III	R	S	시클로펜틸	CH ₃	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
82	II	S	---	시클로헥실	Et	Et	CH ₃
83	II	R	---	시클로헥실	2-티에닐	H	CH ₃ CO
84	II	R	---	시클로헥실	Cl	H	CH ₃
85	III	R	R	시클로헥실	Cl	H	CH ₃
86	II	S	---	2-프로페닐	H	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
87	II	R	---	2-프로페닐	CH ₃	H	CH ₃ CO
88	II	S	---	2-이소부테닐	CH ₃ CO	H	CH ₃
89	II	S	---	5-헥세닐	CH ₃ CO	CH ₃ CO	CH ₃
90	II	S	---	CH ₃ O	H	H	PhCH ₂
91	III	S	R	CH ₃ O	H	H	PhCH ₂
92	II	R	---	CH ₃ O	3-F Ph	H	(4-CH ₃ O)PhCH ₂
93	II	S	---	EtO	Cl	Cl	PhCH ₂
94	III	S	R	EtO	Cl	Cl	PhCH ₂
95	II	R	---	(i-Pr)O	H	H	PhCH ₂
96	III	R	R	(i-Pr)O	H	H	PhCH ₂

[0116]

기재 번호	화학식	절대 배위		R ¹	R ²	R ⁵	R ⁷
		C-2	C-1'				
97	II	S	---	(n-펜틸)O	CH ₃	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
98	III	S	S	(n-펜틸)O	CH ₃	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
99	II	S	---	CO ₂ H	H	H	(4-CH ₃ O)PhCH ₂

[0117]

[0118]

본 발명의 또다른 태양은 특정 이성질체 배열이 목적하는 화학식 (I)의 최종 생성물에 대해 요구될 경우, 상기 특정 배열을 갖는 화합물의 개선된 제조 방법이다. 개선된 방법은 지금까지 가능하였던 것 보다 더 큰 부분입체이성질체 과량으로 중간체 화합물을 생성한다.

[0119]

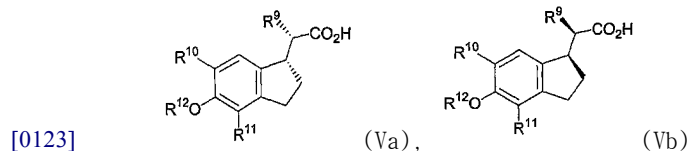
이전에, 예를 들면, 반응식 2의 수소화 단계 동안 입체조절의 부재 하에서, R¹이 알킬인 화학식 (II)의 화합물의 수소화는, 출발 물질의 비대칭 성질로 인해 한 쌍의 거울상이성질체가 선호되는 화학식 (III)의 부분입체이성질체 생성물의 비동등 혼합물을 생성할 수 있다. 상기 화합물의 분리는 거울상이성질체 쌍의 단계식 분리에 이어서, 결정화 또는 키랄 HPLC에 의한 각 거울상이성질체의 분리에 의해 달성될 수 있다. 출발 물질의 단일 거울상이성질체로의 사전 분리는, 마찬가지로 분리될 수 있는 단일 거울상이성질체가 풍부한 혼합물을 생성한다.

[0120]

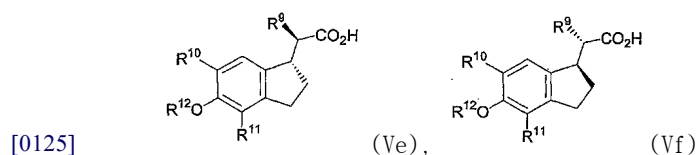
그러나, 특정 상대 배열의 화합물, 즉, syn 형태(하기에 정의됨)가 요구되는 경우, 당업계에 기재된 수소화 단계의 조건이 다른(즉, 안티) 부분입체이성질체를 선호할 수 있기 때문에, R¹이 알킬인 경우 수율이 낮다.

[0121] 이 개선된 방법으로부터 달성된 목적하는 이성질체 배열은 예를 들면, (반응식 4 및 5에 도시된) 화학식 Va 및 Vb의 화합물에서, 시클로펜탄 고리의 R⁹ 및 2' 메틸렌 탄소가 모두 평면의 아래에 있거나 또는 평면의 위에 있는 syn 형태이다. 안티 부분입체이성질체는 예를 들면, R⁹가 평면의 위에 있고, 2' 메틸렌이 평면의 아래에 있는 화합물이다. 이것은 도 1 및 2에서 더 예시되고, 실선의 켜기 모양 결합은 결합이 평면 위로 돌출된 것을 나타내고, 점선의 켜기 모양 결합은 결합이 평면 아래로 돌출된 것을 나타낸다.

[0122] 도 1. 화학식(V)의 신(syn) 부분 입체 이성질체



[0124] 도 2. 화학식(V)의 안티(anti) 부분 입체 이성질체

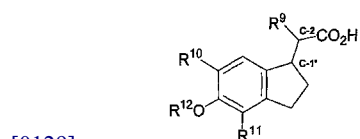


[0126] 본 발명의 개선된 방법은 syn 형태의 화합물(도 1의 화학식 Va 및 Vb, 그리고 반응식 4 및 5)을 일반적으로 가능했던 것 보다 훨씬 많은 부분입체이성질체적 과량으로 생성한다.

[0127] 본 방법의 출발 물질로서 사용되는 중간 화합물들(반응식 4 및 5의 화합물 IV)은 반응식 2의 화학식 II의 화합물(화합물 16)과 관련이 있으며, 동일하거나 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 상기 중간체들은 특정 조건 하에서 반응하여 화학식 III의 화합물(반응식 2의 화합물 17 및 17a)과 관련 있는 화학식 V의 화합물을 생성할 수 있거나, 또는 화학식 I의 화합물들을 직접 생성할 수 있다. 그러나, 상기 개선된 방법의 제한 조건 때문에 오직 특정의 치환기들만이 이 방법을 완수하는 데 적합하다.

[0128] 따라서, 본 발명은 수소 발생원, 촉매, 임의적으로 염기의 존재하에서의 화학식 IV의 화합물의 라세믹 혼합물 또는 단리된 광학 이성질체의 수소화 반응을 포함하는, 화학식 V의 화합물의 실질적으로 농축된 syn 형태의 개선된 제조 방법에 관한 것이다:

화학식 V



[0130] 상기 식에서,

[0131] R⁹는 플루오로에 의해 임의적으로 치환되는 메톡시,

[0132] 각각 플루오로에 의해 임의적으로 치환되는 C₂-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₄-C₈ 시클로알킬,

[0133] R¹³으로 임의적으로 치환되는 메틸렌디옥시페닐 또는 페닐이고;

[0134] R¹⁰은 수소, 플루오로, 플루오로, 옥소에 의해 임의적으로 치환되는 메틸이거나, 또는

[0135] C₁-C₆ 알콕시, 옥소, 플루오로에 의해, 또는 페닐, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피롤리디닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피페라지닐, 또는 모르폴리닐(이들 각각은 R¹³으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있음)로 치환 또는 비치환될 수 있는 C₂-C₆ 알킬이거나 또는,

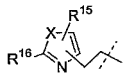
[0136] R^{10} 은 페닐, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피롤리디닐, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피페라지닐, 또는 모르폴리닐(이들 각각은 R^{13} 으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있음)이고;

[0137] R^{11} 은 옥소로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 할로이고;

[0138] R^{12} 는 수소, 플루오로 또는 옥소로 임의적으로 치환된 메틸,

[0139] 페닐, 플루오로, 또는 옥소로 임의적으로 치환된 C_2-C_6 알킬,

[0140] C_1-C_6 트리알킬실릴, 아릴알킬실릴, COR^{14} , $COOR^{14}$, 또는

[0141]  이고;

[0142] R^{13} 은 플루오로, CF_3 , 옥소로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시이고;

[0143] R^{14} 는 C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알킬 또는 플루오로로 임의적으로 치환된 페닐이고;

[0144] R^{15} 는 수소, R^{13} 으로 치환된 페닐, 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0145] R^{16} 은 플루오로, 옥소로 임의적으로 치환된 메틸, 또는

[0146] 페닐, 나프틸, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 테트라히드로푸릴, 피롤리디닐, 피롤리닐, 테트라히드로티에닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 벤조푸릴, 디히드로벤조푸릴, 벤조티에닐, 디히드로벤조티에닐, 인돌릴, 인돌리닐, 인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤조디옥솔릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹사졸리닐, 디히드로벤조피라닐, 디히드로벤조티오피라닐, 또는 1,4-벤조디옥사닐(이들 각각은 R^{13} 으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있음)로 치환된 메틸, 또는

[0147] C_4-C_8 시클로알킬 또는 C_2-C_6 알킬[이들 각각은 플루오로, 메톡시, C_2-C_6 알콕시(임의적으로 페닐 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환됨), 옥소로 치환되거나 되지 않으며, 또는 페닐, 나프틸, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 테트라히드로푸릴, 피롤리디닐, 피롤리닐, 테트라히드로티에닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 벤조푸릴, 디히드로벤조푸릴, 벤조티에닐, 디히드로벤조티에닐, 인돌릴, 인돌리닐, 인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤조디옥솔릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹사졸리닐, 디히드로벤조피라닐, 디히드로벤조티오피라닐, 또는 1,4-벤조디옥사닐(이들 각각은 R^{13} 으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있음)으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있음], 또는

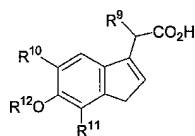
[0148] C_2-C_6 알킬[C_4-C_8 시클로알킬, 또는 R^6 로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 페녹시, 또는 페닐, 나프틸, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 테트라히드로푸릴, 피롤리디닐, 피롤리닐, 테트라히드로티에닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 벤조푸릴, 디히드로벤조푸릴, 벤조티에닐, 디히드로벤조티에닐, 인돌릴, 인돌리닐, 인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤조디옥솔릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹사졸리닐, 디히드로벤조피라닐, 디히드로벤조티오피라닐, 또는 1,4-벤조디옥사닐(이들 각각은 R^{13} 으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있음)으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있음], 또는

으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있음)으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있음], 또는

[0149] R^{16} 은 페닐, 나프틸, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 테트라히드로푸릴, 피롤리디닐, 피롤리닐, 테트라히드로티에닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 벤조푸릴, 디히드로벤조푸릴, 벤조티에닐, 디히드로벤조티에닐, 인돌릴, 인돌리닐, 인다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤조디옥솔릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹사졸리닐, 디히드로벤조피라닐, 디히드로벤조티오피라닐, 또는 1,4-벤조디옥사닐[이들 각각은 R^{13} 으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 또는 페닐, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피롤리디닐, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 피리미디닐 또는 페녹시(이들 각각은 R^{13} 으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있음)로 치환되거나 치환되지 않을 수 있음]이고,

[0150] X는 O 또는 S이다.

화학식 IV



[0151]

[0152] 상기 식에서, 치환기들은 상기 정의된 바와 같다.

[0153] 실질적으로 농축된 syn 형태라는 것은 Va 또는 Vb의 구조의 화합물들의 하나 또는 둘 모두가 약 70 % 또는 그 이상인 것을 의미한다. 이것은 상기 syn 부분입체이성질체가 약 40 % de(부분입체이성질체 과량: diastereomeric excess)인 것과 동등하다. 상기 syn 부분입체이성질체의 부분입체이성질체 과량은 다음 식으로 계산한다:

[0154] $\% \text{ de}(\text{syn}) = \{[\text{syn}] - [\text{anti}]\} / \{[\text{syn}] + [\text{anti}]\} \times 100$

[0155] $= \% \text{ syn 부분입체이성질체} - \% \text{ anti 부분입체이성질체}$

[0156] 상기 식에서,

[0157] $\% \text{ de}(\text{syn})$ 은 syn 부분입체이성질체의 부분입체이성질체 과량을 나타내고,

[0158] $[\text{syn}]$ 은 syn 부분입체이성질체의 농도를 나타내며,

[0159] $[\text{anti}]$ 는 anti 부분입체이성질체의 농도를 나타내고,

[0160] $\% \text{ syn} + \% \text{ anti} = 100 \%$ 이다.

[0161] 따라서, syn 부분입체이성질체가 40 % de라는 것은 70 % syn 부분입체이성질체 및 30 % anti 부분입체이성질체의 혼합물로부터 계산된다:

[0162] $40 \% \text{ de}(\text{syn}) = 70 \% \text{ syn 부분입체이성질체} - 30 \% \text{ anti 부분입체이성질체}$

[0163] 촉매는 수소화 반응을 달성하기 위한, 당업계에서 공지된 임의의 전이 금속 촉매를 의미하며(문헌[P.A. Chaloner, *Handbook of Co-ordination Catalysis in Organic Chemistry*, Butterworth, 1986]), 균일계 수소화 반응 촉매를 포함한다. 균일계 촉매는 반응 매질 중에 적어도 부분적으로 가용성이며, 수소의 존재하에 이중 결합을 환원시키는 촉매이다. 그러한 촉매들은 예를 들어 $\text{ClRh}[\text{P}(\text{Ph})_3]_3$ (Wilkinson의 촉매), (1,5-시클로옥타디엔)트리시클로헥실포스핀피리디노이리듐 (I)헥사플루오로포스페이트, (1,5-시클로옥타디엔)비스(메틸디페닐포스핀)이리듐 (I) 헥사플루오로포스페이트 (Crabtree의 촉매) 등을 포함한다.

[0164] 염기는 카르복실산과 동일계 내에서 염을 형성하기에 충분한 pK_b 를 갖는 물질을 의미한다. 예를 들어 문헌[*Advanced Organic Chemistry*, 3rd Ed., Jerry March, pp 220-222] 참조. 상기 염기는 예를 들어 모노, 디,

및 트리(C₁-C₆ 알킬)아민[예: 이소프로필 아민, 디이소프로필 아민, 트리에틸아민, 등]; 추가적인 1급 아민[예: 시클로헥산 메틸아민 및 에탄올아민]; 추가적인 2급 아민[예: 모르폴린 및 피페리딘]; 추가적인 3급 아민[예: 1,8-디아자오비시클로[5.4.0]온텍-7-엔 및 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔], 그리고 무기 염기[예: 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 수산화물, 카르보네이트, 비카르보네이트], 그리고 광학적으로 활성인 염기[예: 퀴닌, 신코닌 또는 (+)- 또는 (-)-알파-메틸벤질아민을 포함한다.

[0165] 그러한 염기들은 또한 예를 들어 분할(resolution)에 유용한 하기 거명된 키랄 염기들을 포함한다.

[0166] 수소 발생원은 반응 매질에 수소를 전달할 수 있는 임의의 수단을 지칭하며, 수소 기체의 사용을 포함한다. 수소화 반응은 넓은 범위의 수소 압력, 즉, 약 대기압 내지 약 1000 psi, 바람직하게는 약 20 내지 약 100 psi의 압력하에서 수행될 수 있다. 적절한 수소화 반응 용매들은 수소화 촉매, 염기 및 출발 물질이 각각 적어도 부분적으로 가용성이 되도록 하는 양성자성 용매[예: 에탄올, 메탄올, 물, 2-프로판올, *tert*-부탄올, 메틸 셀로솔브 등 및 이들의 혼합물, 또는 임의적으로 이들의 혼화성 비양성자성 용매(예: THF)와의 혼합물]를 포함하나 이들에 제한되는 것은 아니다.

[0167] 출발하는 화학식 IV의 인덴 아세트산 유도체들 또는 화학식 V의 인덴 아세트산 유도체들의 분할은 당업계에 공지된 수단[예: 분할제로서 광학적으로 활성인 염기(예: 용이하게 입수가 가능한 퀴닌, 신코닌, 또는 (+)- 또는 (-)-알파-메틸벤질아민과 같은 염기)]을 포함한다. 차등 재결정화에 의한 분할이 용이하게 수행될 수 있도록 염기의 선택은 생성되는 염의 용해도 특성에 따라 의존할 것이다. 반대의 절대 구조(absolute configuration)를 갖는 염기들을 선택함으로써, 각 거울상이성질체의 염의 분리가 달성될 수 있다. 예를 들어, 반응식 4에 도시된 실시양태의 경우, 원하는 거울상이성질체 IVc 또는 IVd가 분리될 수 있으며, 원하지 않는 이성질체는 염기성 조건하에서 라세미화하여 화학식 IV의 출발 물질로 재활용할 수 있다.

[0168] 적절한 결정화 용매는 혼합물의 하나의 부분입체이성질체의 염이 다른 하나 보다 더 가용성이어서, 재결정화에 의해 분리될 수 있는 용매를 지칭한다. 그러한 용매들은 예를 들어, 아세트니트릴, 아세톤, *t*-부탄올, 2-프로판올, 에탄올, 메탄올 등 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이들에 제한되는 것은 아니다.

[0169] 수성 광물산(mineral acid)은 예를 들어 일반적으로 사용되는 무기 산들(예: 염산, 황산 등)을 포함한다.

[0170] 본 방법은 화학식 IV(반응식 4 참조)의 라세메이트로 출발하여 수행할 수 있으며, 또는 하나의 비대칭 탄소에 최종 제품에 요구되는 것에 상응하는 구조를 갖는 화학식 V의 화합물(반응식 5 참조)로 출발하여 수행할 수 있다. 비록 두 방법 모두 실질적으로 농축된 syn 형태로 최종 제품(V)의 원하는 구조를 생성하겠지만, 일반적으로 순수한 구조로 출발하는 것이 선호된다.

[0171] 본 방법의 한가지 실시양태는 반응식 4의 실시예에 개시되어 있으며, 하기 단계들을 포함한다:

[0172] (1) 화학식 IV의 화합물을 적절한 염기성 분할제로 처리하여 화학식 IVc 및 IVd의 부분입체이성질체 염을 형성하는 단계,

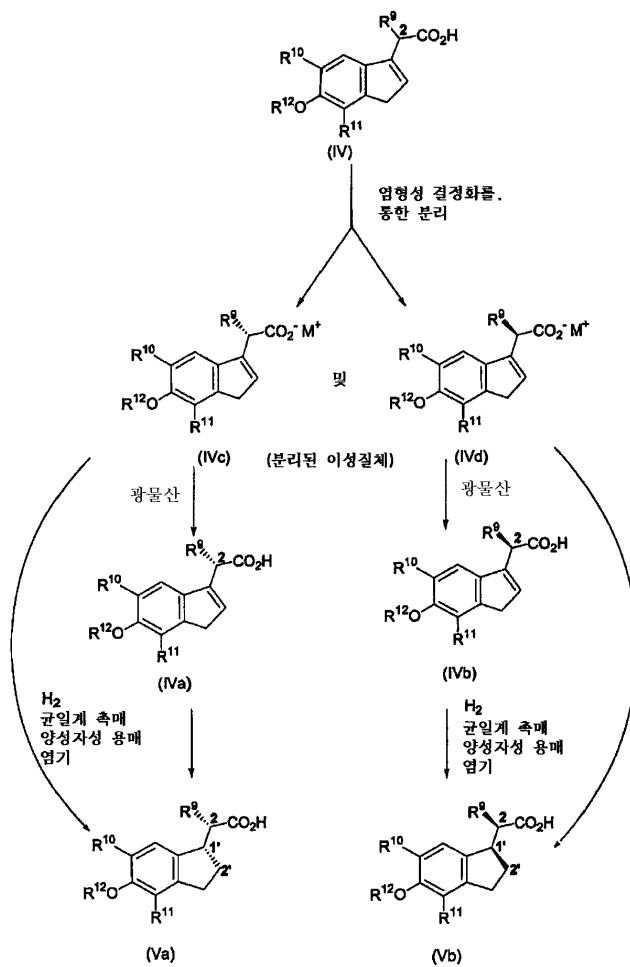
[0173] (2) 적절한 결정화 용매 중에서 결정화하여 화학식 IVc 및 IVd의 부분입체이성질체 염들을 분리하는 단계,

[0174] (3) 임의적으로, 수성 광물산으로 처리하여 상기 분리된 염들로부터 각각의 대장체(antipode) IVa 및 IVb를 유리시키는 단계,

[0175] (4) 상기 분리된 부분입체이성질체 염 IVc 및 IVd, 또는 상기 각각의 대장체 IVa 및 IVb를 균일계 수소화 촉매, 적절한 용매 및 염기의 존재하에 수소화 반응시켜서 환원시키는 단계(여기서, M⁺는 알칼리 금속, 알칼리 토 금속, 암모늄 및 모노-, 디-, 트리- 또는 4급 알킬암모늄 또는 아르알킬암모늄으로부터 선택되는 양이온이고, R⁹-R¹²는 상기 정의된 바와 같다).

[0176] 상기 생성물 Va 및 Vb의 거울상이성질체 순도는 각각 사용된 이성질체 IVa 또는 IVb의 거울상이성질체 순도에 상응할 것이지만, 나머지 하나의 (anti) 부분입체이성질체의 실질적인 양을 포함하지는 않을 것이다.

반응식 4



[0177]

[0178]

본 방법의 제2 실시양태는 반응식 5에 개시되어 있으며, 하기 단계들을 포함한다:

[0179]

(1) 화학식 IV의 인텐 카르복실산을 균일계 수소화 촉매, 적절한 용매 및 염기의 존재하에 수소화 반응시켜서 환원시키는 단계,

[0180]

(2) 적절한 염기성 분할제로 화학식 V의 화합물을 처리하여 화학식 Vc 및 Vd의 부분입체이성질체 염들을 형성하는 단계,

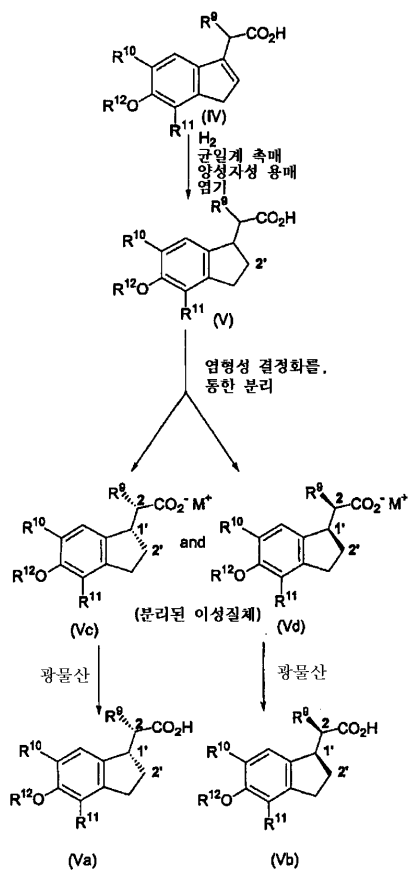
[0181]

(3) 적절한 결정화 용매 중에서 결정화하여 화학식 Vc 및 Vd의 부분입체이성질체 염들을 분리하는 단계,

[0182]

(4) 수성 광물산으로 처리하여 상기 분리된 염들로부터 각각의 대장체 Va 및 Vb를 유리시키는 단계.

반응식 5



[0183]

[0184]

화학식 IV 화합물 또는 화학식 V 화합물의 라세메이트의 분리는 당업계에 공지된 수단, 예를 들어 키랄 HPLC, 키랄 염 유도체, 키랄 에스테르 유도체 등의 결정화에 의해 수행할 수 있다.

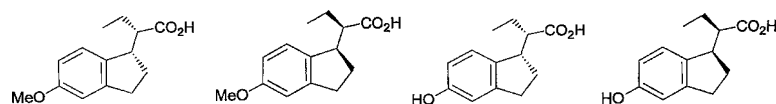
[0185]

당업계에 알려진 몇가지 수단에 의하여 IVa, IVb, IVc, IVd, Va, 및 Vb의 절대 키랄성을 결정할 수 있다. X-선 결정학적 방법은 특정의 잘 정립된 조건하에서 그러한 정보를 제공할 수 있다. 예를 들어, 공지의 키랄성을 갖는 다른 성분(예: 키랄 분할제 또는 염, 복합체 또는 공유결합적으로 부착된 기의 형태의 보조제)이 결정학적 단위 셀 중에 존재하는 경우, 그러한 판단을 할 수 있다. 분석할 화합물이 충분한 질량을 갖는 원자(예: 브롬 또는 요오드)를 함유하는 경우에, 당업계에 공지된 또다른 방법인, 중원자 산란법(heavy atom scattering technique)을 사용할 수 있다. 광학적 특성 및 평면-편광의 사용과 관련되는 다른 방법들도 사용할 수 있다. 예를 들어, 당업자는 원형 2색성(circular dichroism)과 같은 그러한 방법들이 주어진 구조 또는 구조군에 적용 가능하다는 것을 인식할 것이다.

[0186]

본 발명의 방법으로 제조될 수 있는 중간체들의 특정 예들을 하기에 한정이 아닌 예시로서 기술하며, 이들은 동일한 절대 구조의 화학식 I의 화합물들의 제조에 사용될 수 있다.

[0187]

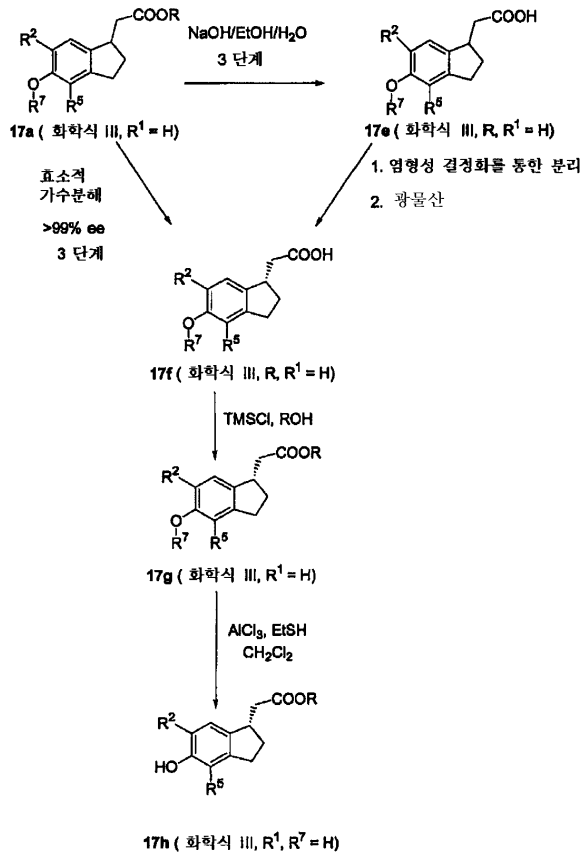


[0188]

R¹ = H인 화학식 III의 화합물도 반응식 6에 요약된 방법에 의해 광학적으로 활성인 방식으로 제조될 수 있다. 아마노 리파제(Amano Lipase) PS를 사용한 선택적 효소 가수분해에 의하여 라세믹 에스테르 17a (R¹ = H인 화학식 III)를 분리하여 17f를 생성할 수 있다. 별법으로, 17e(17a의 가수분해에 의해 제조될 수 있음)는 광학적으로 활성인 아민, 예를 들어 (S)-(-)-α-메틸-벤질아민을 사용하여 형성되는 부분입체이성질체 염들의 결정화, 이어서 상기 염을 광물산으로 처리하여 카르복실산의 재생에 의하여 분리할 수 있다. 17f를 중간체인 17g 및 17h로 더욱 전환시키는 것은 반응식 2의 17c의 제조에 대하여 기술된 것과 유사한 수단에 의하여 달성할 수 있다.

제에스테르화 및 R⁷ 보호기의 제거.

반응식 6



[0189]

[0190]

화학식 I의 화합물들은 유형 II 당뇨병(관련된 당뇨병성 지질대사이상 및 기타 당뇨병의 합병증을 포함한다)의 치료에 효과적이며, 또한 그와 관련된 수많은 제약학적 용도(예: 고혈당증, 고인슐린혈증, 내당능 장애(impaired glucose tolerance), 공복 혈당 장애(impaired fasting glucose), 지질대사이상, 고트리글리세라이드혈증, X 증후군 및 인슐린 내성)에도 효과적이다. 추가로, 본 발명의 화합물들은 비만과 같은 장애에 있어서 식욕 및 음식 섭취의 조절, 그리고 죽상경화 질병, 고지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 낮은 HDL 수준, 고혈압, 심혈관계 질병(죽상경화증, 관상 심장 질병, 관상 동맥 질병, 및 고혈압 포함), 뇌혈관 질병 및 주변 혈관 질병의 치료, 그리고 루푸스, 다낭난소 신드롬(polycystic ovary syndrome), 암형성, 증식증(hyperplasia)의 치료에 효과적이다. 화학식 I의 화합물들은 또한 생리학적 장애, 예를 들어 지방 축적 세포를 생성하는 세포 분화, 인슐린 민감성 및 혈당 수준의 제어(이들은 예를 들어 비정상적인 이자 베타 세포 기능과 관련이 있음), 인슐린에 대한 자가항체, 인슐린 수용체에 대한 자가항체, 또는 이자 베타 세포에 자극이 되는 자가항체에 기인한 인슐린 분비 장애, 및/또는 자가면역성 저혈당증, 죽상경화판의 형성에 이르는 마크로파지 분화, 염증 반응, 암형성, 증식증, 지방세포 유전자 발현, 지방세포 분화, 이자 베타 세포 중량의 감소, 인슐린 분비의 감소, 인슐린에 대한 조직 민감성의 감소, 지방육종 세포 성장, 다낭난소 질병, 만성 무배란증, 안드로겐 과다 혈증, 프로게스테론 생성, 스테로이드 생성, 세포 내에서의 산화환원 전위 및 산화 스트레스, 산화질소 신타제(NOS) 생성, 증가된 감마 글루타밀 트랜스펩티다아제, 카탈라아제, 혈장 트리글리세라이드, HDL 및 LDL 콜레스테롤 수준 등과 관련된 생리학적 장애의 치료에 유용하다.

[0191]

본 발명의 화학식 I의 특히 유용한 화합물들은 혈당 농도 및 혈청 트리글리세라이드 수준을 낮추고, 혈청 HDL 콜레스테롤 수준을 높이는 데 효과가 있는 것들이다.

[0192]

따라서, 본 발명의 화학식 I의 화합물들은 치료제로서 가치가 있을 것으로 예상된다. 따라서, 본 발명의 하나의 실시양태는 환자에게 목표 질환을 치료하기에 효과적인 화학식 I의 화합물의 양을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 환자(포유류를 포함)에게 있어서 상기 열거된 여러가지 증상들을 치료하는 방법을 포함한다.

- [0193] 상기 지적된 바와 같이, 화학식 I의 화합물들은 단독으로 또는 1 종 이상의 추가적인 혈당 강하제와 조합하여 투여될 수 있다. 조합 치료법은 화학식 I의 화합물 및 1 종 이상의 추가적인 혈당 강하제를 함유하는 단일의 제약학적 투여량 제형을 투여하는 것을 포함하며, 또한 화학식 I의 화합물 및 각각의 1 종 이상의 추가적인 혈당 강하제를 별도의 제약학적 투여량 제형으로 각각 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물 및 혈당 강하제는 단일의 경구 투여량 조성물(예: 정제 또는 캡슐)로 함께 투여되거나, 또는 각 제제가 별도의 경구 투여량 제형으로 투여될 수 있다.
- [0194] 별도의 투여량 제형이 사용되는 경우, 화학식 I의 화합물 및 1 종 이상의 혈당 강하제는 본질적으로 동일한 시간(예: 동시에) 투여되거나, 별도로 시차를 두어(예: 순차적으로) 투여될 수 있다.
- [0195] 예를 들어 화학식 I의 화합물은 하기 추가적 혈당 강하제 중 1 이상과 조합하여 투여될 수 있다: 인슐린; 비구아니딘(예: 메트포민 또는 부포민); 술폰닐우레아(예: 아세트헥사미드, 클로로프로파미드, 톨라자미드, 톨부타미드, 글리부리드, 글리피지드, 글리클라지드); 또는 기타 임의의 인슐린 분비촉진제(예: 레파글리니드 및 나테글리니드); 알파-글리코시다제 억제제(예: 아카보스, 보글리보스 또는 미글리톨); 또는 베타3-아드레노수용체 작용제(예: CL-316, 243).
- [0196] 화학식 I의 화합물들은 또한 유리 염기 형태 또는 조성물 형태로 이용될 수 있으며, 또한 연구 및 진단 분야에서도 이용될 수 있고, 분석 참고 기준 등으로서 사용될 수 있으며, 이들은 당업계에 공지되어 있다. 따라서, 본 발명은 불활성 담체 및 효과량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 에스테르를 함유하는 조성물을 포함한다. 불활성 담체는 이송되는 화합물과 상호작용하지 않으며, 이송되는 화합물에 대하여 지지체, 이송 수단, 대량의 추적가능한 물질 등을 제공한다. 효과량의 화합물은 수행되는 특성의 절차에 대하여 결과를 산출하거나 영향을 미치는 양이다.
- [0197] 다른 측면에서, 본 발명은 치료적 효과량의 화학식 I의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자의 생리학적으로 해로운 수준의 혈중 인슐린, 당, 유리 지방산(FFA), 콜레스테롤 또는 트리글리세리드와 관련이 있는 병증을 치료하는 방법을 제공한다. 추가적인 실시양태에서 본 발명은 치료적 효과량의 화학식 I의 화합물을 환자에게 투여하는 것 및 치료적 효과량의 추가적인 혈당 강하제(예: 인슐린, 비구아니딘 화합물 등)를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자의 생리학적으로 해로운 수준의 혈중 인슐린, 당, 유리 지방산, 콜레스테롤 또는 트리글리세리드와 관련이 있는 병증을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0198] 술폰닐우레아 및 기타 인슐린 분비촉진제가 인슐린 방출을 자극할 수 있으나, 인슐린 저항에 작용할 수는 없다고 알려져 있고, 화학식 I의 화합물은 인슐린 저항에 작용할 수 있다고 알려져 있기 때문에, 이들 약물의 조합은 인슐린 분비 결핍 및 인슐린 저항과 관련되는 상태에 대한 치료제로서 사용될 수 있다고 생각된다. 따라서, 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물 및 1 종 이상의 추가적인 혈당 강하제(예: 술폰닐우레아, 비구아니딘, 베타-아드레노수용체 작용제, 알파-글리코시다제 억제제 및 인슐린)의 투여를 포함하는 환자의 유형 II 당뇨병의 치료 방법을 제공한다. 또한, 지질대사이상 및 인슐린 저항이 있는 환자의 지질 프로파일을 개선하기 위하여, 화학식 I의 화합물은 HMG Co-A 환원효소 억제제(statins), 담즙산 결합 수지, 또는 피브린산 유도체와 조합하여 사용될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 인슐린 저항 또는 유형 II 당뇨병이 있는 환자의 고혈압 및 체중을 조절하는 제제(예: 안지오텐신 전환 효소(ACE), 베타-차단제, 칼슘 채널 차단제)와 조합하여 사용될 수 있다.
- [0199] 하기 특정 실시예들은 본원에 기술된 발명을 예시하기 위하여 제공되는 것이며, 본 발명을 어떤 식으로든 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

실시예

- [0200] 쿼터너리 펌프, 가변 과장 검출기, YMC Pro C18 2.0 mm ×23 mm 칼럼이 장착된 휴렛-팩커드 1100 HPLC, 및 엘렉트로스프레이 이온화 장치가 있는 피니간(Finnigan) LCQ 이온 트랩 질량 스펙트로미터를 사용하여, HPLC-일렉트로스프레이 질량 스펙트럼(HPLC ES-MS)을 얻었다. HPLC 상에서 4 분에 걸쳐 90 % A로부터 95 % B로의 그래디언트 용출액을 사용하였다. 완충액 A는 98 % 물, 2 % 아세트오니트릴 및 0.02 % TFA이고, 완충액 B는 98 % 아세트오니트릴, 2 % 물 및 0.018 % TFA이었다. 스펙트럼들은 소스에서의 이온 갯수에 따라 가변 이온 시간을 사용하여 140~1200 amu에서 스캔하였다.
- [0201] Me₄Si (δ 0.00) 또는 잔류 양성자화 용매(CHCl₃ δ 7.26; MeOH δ 3.30; DMSO δ 2.49)를 표준으로 사용하고, 제네랄 엘렉트릭 GN-Omega 300 (300 MHz) 스펙트로미터를 사용하여 양성자(¹H) 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼들을 측정하였다. 용매 (CDCl₃ δ 77.0; d₃-MeOD; δ 49.0; d₆-DMSO δ 39.5)를 표준으로 사용하고, 제네랄 엘렉트릭 GN-

Omega 300 (75 MHz) 스펙트로미터를 사용하여 탄소(^{13}C) NMR 스펙트럼들을 측정하였다.

[0202] 상업적으로 입수가 가능한 키라셀(Chiracel 등록상표) AD HPLC 칼럼을 사용하여, 0.1 % 트리플루오로아세트산을 첨가한 헥산 중의 이소프로판올(1%~15%)의 그라디언트를 용출시키면서, 키랄 분리를 수행하였다.

[0203] **약어 및 두문자**

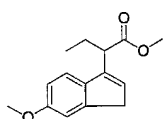
[0204] 본원에서 하기 약어들이 사용되는 경우 그들의 의미는 다음과 같다:

[0205]	Ac ₂ O	아세트산 무수물
[0206]	ADDP	1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘
[0207]	anhy	무수의
[0208]	BOC	<i>tert</i> -부톡시카르보닐
[0209]	<i>n</i> -BuOH	<i>n</i> -부탄올
[0210]	<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -부탄올
[0211]	<i>t</i> -BuOK	칼륨 <i>tert</i> -부톡시드
[0212]	CDI	카르보닐 디이미다졸
[0213]	CD ₃ OD	메탄올- <i>d</i> ₄
[0214]	Celite(등록상표)	규조토 필터 제제, (등록상표)셀라이트사(Celite Corp.)
[0215]	CH ₂ Cl ₂	염화 메틸렌
[0216]	CI-MS	화학적 이온화 질량 스펙트로스코피
[0217]	conc	농축된
[0218]	DCC	디시클로헥실카르보디이미드
[0219]	DCM	디클로로메탄
[0220]	de	부분입체이성질체 과량
[0221]	DEAD	디에틸 아조디카르복실레이트
[0222]	dec	분해
[0223]	DIA	디이소프로필 아민
[0224]	DIBAL-H	디이소부틸알루미늄 히드록시드
[0225]	DMAP	4-(<i>N,N</i> -디메틸아미노)피리딘
[0226]	DME	디메톡시에탄
[0227]	DMF	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드
[0228]	DMSO	디메틸설폭시드
[0229]	EDC1	1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로리드
[0230]	ee	거울상이성질체 과량
[0231]	ELSD	증발 광산란 검출기
[0232]	ES-MS	엘렉트로스프레이 질량 스펙트로스코피
[0233]	EtOAc	에틸 아세테이트

[0234]	EtOH	에탄올 (100%)
[0235]	EtSH	에탄티올
[0236]	Et ₂ O	디에틸 에테르
[0237]	Et ₃ N	트리에틸아민
[0238]	GC-MS	기체 크로마토그래피-질량 스펙트로스코피
[0239]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[0240]	IPA	이소프로필아민
[0241]	LAH	리튬 알루미늄 하이드라이드
[0242]	LC-MS	액체 크로마토그래피-질량 스펙트로스코피
[0243]	LDA	리튬 디이소프로필아미드
[0244]	m/z	질량 대 전하 비
[0245]	MeCN	아세토니트릴
[0246]	NMM	4-메틸모르폴린
[0247]	Ph ₃ P	트리페닐포스핀
[0248]	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)
[0249]	Pd(PPh ₃) ₄	테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)
[0250]	Pd(OAc) ₂	팔라듐 아세테이트
[0251]	P(O)Cl ₃	포스포러스 옥시클로리드
[0252]	Rf	유지 인자(TLC)
[0253]	RT	유지 시간(HPLC)
[0254]	rt	실온
[0255]	TEA	트리에틸 아민
[0256]	THF	테트라히드로푸란
[0257]	TFA	트리플루오로아세트산
[0258]	TLC	박막 크로마토그래피
[0259]	TMAD	N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민
[0260]	TMSCl	트리메틸실릴 클로리드

[0261] **실시예 1**

[0262] **메틸 2-(6-메톡시-1H-인덴-3-일) 부타노에이트의 제조**



[0263]

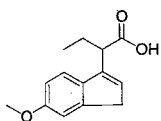
[0264] 오븐에서 건조한 5-L 4구 환저 플라스크에 온도계, 콘덴서, 첨가 깔때기 및 기계적 교반기를 장착하였다. Ar 보호하에, 2 L 무수 THF 중의 5-메톡시-1-인다논 (80.0 g, 494 mmol), Zn 분말 (랭카스터, 56.2 g, 865 mmol)

의 현탁액을 60 °C(내부 온도)에서 교반하였고, 이때 천천히 첨가 깔때기를 통하여 400 mL 무수 THF 중의 메틸 브로모부티레이트(134.1 g, 741 mmol)의 용액을 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 상기 반응 혼합물을 60 °C(내부 온도)에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물에 대하여 앨리콧(aliquot)의 TLC 분석을 수행하고, 1N HCl 수용액으로 처리하였다. 상기 반응이 완료된 후, 빙욕조 중에서 냉각시키고, 3 L의 1N HCl 용액을 서서히 첨가하였다. 상기 포트(pot)의 온도를 20 °C 아래로 유지하였다. 이어서, 상기 혼합물을 1 L EtOAc로 추출하였다. 유기층을 pH 6.0-7.0 될 때까지 물로 세척하고, 이어서 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고 진공하에서 건조시킨 후, 생성물(127 g, >99%)인 노란색 오일을 얻었다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.28(d, 1H), 7.05(d, 1H), 6.82(dd, 1H), 6.22(s, 1H), 3.72(s, 3H), 3.60(m, 1H), 3.58(s, 3H), 3.28(s, 2H), 1.95(m, 1H), 1.80(m, 1H), 0.88(t, 3H).

실시예 2a

2-(6-메톡시-1H-인덴-3-일) 부타노산의 제조

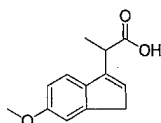


140 mL MeOH 중의 실시예 1에서 제조된 에스테르(14.0 g, 58.9 mmol)의 용액에, 5 mL 물 중의 KOH (6.4 g, 113.8 mmol)의 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 60 °C(포트 온도)에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC 결과 70 %의 전환율을 나타냈다. 이어서, 상기 포트에 100 mL 물 중의 KOH (3.0 g, 53.6 mmol)의 용액을 서서히 가하였다. 1 시간 후, 상기 반응이 완결되었다. 실온까지 냉각시킨 후, 감압하에 용매들을 제거하였다. 잔류물을 500 mL 물 속에 용해시키고, 이어서 EtOAc로 세척하였다. 수성층을 빙욕조 중에서 냉각시키고, 이어서 농축 HCl로 pH<3.0까지 산성화시켰다. 생성물을 300 mL CH₂Cl₂ 속으로 추출하고, 물 (2 x 100 mL)로 세척하고, 이어서 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. Na₂SO₄를 여과한 후, 상기 CH₂Cl₂ 용액을 2 시간 동안 3.0 g의 차콜과 함께 교반하였다. 상기 차콜을 Celite(등록상표) 패드를 통하여 여과 제거하였다. 용매 제거 및 진공 건조 후에, 표제의 화합물(12.5 g, 95%)을 밝은 갈색 고체로 얻었다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.20(b, 1H), 7.30(d, 1H), 7.06(d, 1H), 6.82(dd, 1H), 6.22(s, 1H), 3.75(s, 3H), 3.45(t, 1H), 3.30(s, 2H), 1.90(m, 1H), 1.78(m, 1H), 0.90(t, 3H).

실시예 2b

2-(6-메톡시-1H-인덴-3-일) 프로파노산의 제조

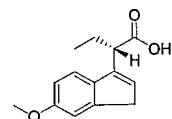


5-메톡시-1-인다는 및 메틸 2-브로모프로피오네이트로 출발하고, 실시예 1 및 2a에 대해서 기술된 바와 동일한 방법을 사용하여 이 기질을 제조하였다.

수율 : 68%. ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 7.34 (d, J = 9, 1H), 7.07 (d, J = 2, 1H), 6.85 (dd, J = 9, J = 2, 1H), 6.32 (m, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.36 (m, 2H), 1.56 (d, J = 7, 3H).

실시예 3

(2S)-2-(6-메톡시-1H-인덴-3-일) 부타노산의 제조



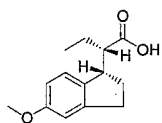
[0279] 4.5 L CH₃CN 중의 실시예 2a에서 제조된 라세믹 인텐 산 (300 g, 1.29 mol)의 용액에 실온에서 퀴닌 (324 g, 1.0 mol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 1 시간 동안 교반하자, 용액이 되었다. 진공하에서 마이크로파이버 필터를 통하여 소량의 불용성 입자들을 여과 제거하였다. 이어서 Ar 하에서 상기 여액을 기계적으로 밤새 교반하였다. 24 시간 후, 작은 고체 샘플을 취하고, 분석한 결과 76.2 %ee였다. 추가 2일 후, 교반을 중지하였다. 상기 현탁액을 여과하였다. 상기 필터 케이크를 CH₃CN (3 x 200 mL)로 세척하고, 이어서 40 °C 진공하에서 3 시간 동안 건조시켰다. 이 고체를 4.5 L CH₃CN와 함께 모든 고체들이 용해될 때까지 70 °C에서 교반하였다. 상기 용액을 서서히 실온까지 냉각되도록 방치하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 상기 현탁액을 여과하였다. 상기 필터 케이크를 CH₃CN (3 x 250 mL)로 세척하고, 이어서 40 °C 진공하에서 24 시간 동안 건조시켰다. 이 퀴닌 염을 흰색 고체로 수거하였다 (254.6 g, 수율 35.4%, 96.8% ee).

[0280] 상기 퀴닌 염 (544.3 g, 0.98 mol)을 4.0 L CH₂Cl₂에 용해시켜서 투명한 용액을 얻었다. 그것을 바닥 밸브가 있는 22-L 환저 플라스크 속에서 4.0 L 2N HCl 용액과 함께 격렬하게 교반하였다. 30 분 후, 상기 혼합물이 정지되도록 하였다. 바닥 층을 분리하고, 상부 수성 층을 1 L CH₂Cl₂로 추출하였다. 상기 합쳐진 CH₂Cl₂ 층들을 pH 5.0-6.0까지 물 (3 x 2.0 L)로 세척하고, 이어서 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매 제거 및 진공 건조 후에 회백색 고체로 생성물 (230.8 g, 99%, 96.8% ee)을 얻었다. ¹H NMR은 실시예 2a에 기술된 라세믹 물질의 것과 동일하였다.

[0281] 유사한 방식으로 상기 모액을 처리하여 (R) 이성질체를 얻었다. 별법으로, 라세미화 및 라세믹 출발 물질을 회수하기 위하여 상기 모액을 수성 염기성 조건하에 둘 수도 있다.

[0282] 실시예 4

[0283] (2S)-2-[(1S)-5-메톡시-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]부타노산의 제조



[0284]

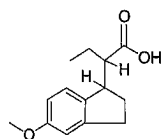
[0285] EtOH (945 mL) 및 THF (105 mL) 중의 실시예 3에서 얻어진 생성물 (105 g, 453 mmol), ClRh(PPh₃)₃ (21.0 g, 5% eq.) 및 트리에틸아민 (68.8 g, 679.5 mmol)의 용액을 60 psi H₂ 하의 2 L 압력 보틀 속에서 16 시간 동안 흔들었다. 감압하에 상기 용매들을 제거하였다. 생성된 혼합물을 1.5 L의 1N HCl 용액 및 1.5 L의 CH₂Cl₂ 중에서 교반하였다. 수성층을 CH₂Cl₂ (2 x 250 mL)로 추출하였다. 합쳐진 CH₂Cl₂ 층들을 1 L의 1N HCl 용액으로 세척하고 1 L의 1N NaOH 용액과 교반하였다. 유기층을 1N NaOH 용액 (2 x 0.5 L)으로 추출하였다. 합쳐진 수성층을 CH₂Cl₂ (2 x 250 mL)로 세척하고, 15 °C 미만의 온도에서 농축 HCl 용액을 서서히 가하여 산성화시켰다 (pH 2.0-3.0). 이 산성 혼합물을 CH₂Cl₂ (2 x 1.5 L)로 추출하고, pH 5.0-6.0될 때까지 물 (2 x 0.5 L)로 세척하였다. 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 후, 용매를 감압하에 증발시켰다. 생성물 (101.0 g, 수율 95%, 96.8% ee)을 밝은 황색 오일로 얻었다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ12.20(s, 1H), 7.04(d, 1H), 6.78(d, 1H), 6.66(dd, 1H), 3.70(s, 3H), 3.28(m, 1H), 2.72(m, 2H), 2.32(m, 1H), 2.06(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.50(m, 1H), 1.36(m, 1H), 0.82(t, 3H).

[0286]

[0287] 실시예 5a

[0288] syn-2-[5-메톡시-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]부타노산의 제조



[0289]

[0290] EtOH (20 mL) 중의 라세믹 인텐 산(실시예 2, 980 mg, 4.2 mmol), ClRh(PPh₃)₃ (139 mg, 0.15 mmol), NaHCO₃

(378 mg, 4.5 mmol)의 현탁액, 및 H₂O (10 mL)을 60 psi H₂ 하의 500 mL 압력 보틀 속에서 30 시간 동안 흔들었다. 상기 반응 혼합물에 추가의 ClRh(PPh₃)₃ (300 mg, 0.33 mmol)을 가하고, 수소화반응이 추가의 3일 동안 계속되었다. 그 후, 감압하에 EtOH을 제거하고, 잔류물을 200 mL 물로 희석시켰다. 검은색 고체를 여과하여 제거하고, 여액을 EtOAc (2 x 200 mL)로 세척하였다. 이어서, 수성 용액을 농축 HCl로 산성화시키고, CH₂Cl₂ (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 CH₂Cl₂ 층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 진공 중에 상기 용매를 제거하여 밝은 황색 오일로서 인단 산을 얻었다 (600 mg, 60%). 생성물 혼합물은 anti 이성질체에 대하여 δ 7.11(d, 1H), syn 이성질체에 대하여 δ 7.03(d, 1H)의 NMR 피크의 적분 비율을 사용하여 NMR 분석한 결과, syn 이성질체가 우세한 부분입체이성질체 혼합물(87:13)을 얻었다.

[0291] 상기 생성물을 광학 이성질체들로 분리하는 것은 다음과 같이 수행될 수 있다:

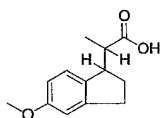
[0292] 실온에서 기계적으로 교반되고 있는 아세트니트릴 (290 mL) 중의 syn 인단 아세트산[(2*R*,1*R*) 및 (2*S*,1*S*), 14.69 g, 62.7 mmol]의 용액에 (*R*)-(+)-알파-메틸벤질아민 (8.49 mL, 65.9 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반하였다. 고체 형성이 거의 관찰되지 않았다. 이 반응 혼합물을 농축시켜 건조시키고, 잔류물을 가열하면서 아세트니트릴 (200 mL) 중에 다시 용해시켰다. 석출을 개시하기 위하여 자기 교반을 시작하였다. 이 혼합물을 밤새 교반하였다. 고체들을 여과하여 수거하고, 소량의 차가운 아세트니트릴로 3 회 세척하였다. 이어서, 상기 고체들을 진공하에 1.5 시간 동안 건조시켰다 (8.1 g, 86% ee). 약간 젖은 고체들을 아세트니트릴 (120 mL) 중에서 재결정화하여 6.03 g의 (2*S*)-2-[(1*S*)-5-메톡시-2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-일]부타노산, (*R*)-알파-메틸벤질아민 염 (94.4% ee)을 얻었다. 두번째 수확물을 여러가지 여액들로부터 수거하였다 (0.89 g, 97.6% ee). 전체적인 분리 수율은 31%이었다 (상기 라세메이트 중의 (2*S*,1*S*) 산의 최대 함량 기준으로 62%). 이 물질은 실시예 4에서 얻어진 것과 동일하였다.

[0293] 이 실시예 및 실시예 4에 대한 광학적 순도는 또한 키랄 HPLC로 분석될 수 있다; 칼럼: Chiracel AD, 4.6 (I.D.) x 250 mm; 이동상, A: hexan 중 0.1% TFA (트리플루오로아세트산), B: IPA (이소프로필 알콜) 중 0.1% TFA; 방법, 이소크라틱 95%A (5%B), 20 분; 유속, 1.5 mL/분; 검출기 (UV), 284 nm. 4 가지 가능한 부분입체 이성질체들에 대한 유지 시간들은 5.163 분 (2*S*,1*R*), 6.255 분 (2*R*,1*S*), 10.262 분 (2*R*,1*R*) 및 14.399 분 (2*S*,1*S*)이다. 첫번째 식별기호(locator)(2*S* 또는 2*R*)은 카르복실기에 인접한 탄소(2-위치)의 절대 구조를 나타내고, 두번째 식별기호(1*S* 또는 1*R*)는 인단 고리 탄소(그의 1-위치)의 절대 구조를 나타낸다.

[0294] 각 피크에 대한 입체 화학적 할당은 화합물 5의 비등가(syn/anti) 라세믹 부분입체이성질체 혼합물의 키랄 HPLC에 의해 결정되었고, 그 결과, 4 개의 기준선-분해된 피크들을 얻었다. 피크 3 및 4, 그리고 피크 1 및 2는 UV 적분에 기초하여 거울상이성질체 쌍을 나타냈다. 피크 4의 화합물의 절대 구조는 X-선 구조 분석에 의하여 2*S*,1*S*인 것으로 결정되었다. 이어서 대응하는 거울상이성질체인 피크 3은 확실히 2*R*,1*R* 구조를 할당받았다. 피크 1은 실시예 4에 기술된 키랄 산(실시예 3)의 환원으로부터 얻어진 소량의 생성물과 비교하여 (2*S*,1*R*)-부분입체이성질체(유지 시간: 5.363 분, 약 0.97% 면적)을 할당받았다. 이어서, 남은 피크 2는 확실히 2*R*,1*S* 구조의 화합물에 할당될 수 있었다.

[0295] **실시예 5b**

[0296] syn-2-[5-메톡시-2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-일]프로파노산의 제조



[0297]

[0298] (라세믹) 실시예 2b로 출발하여, 실시예 4에 대하여 기술된 바와 같은 방법을 사용하여 상기 화합물을 71% 수율 및 >99% de로 제조하였다.

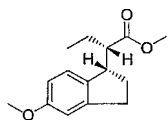
¹H NMR

(DMSO-*d*₆) δ 12.18 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 8, 1H), 6.75 (d, *J* = 2, 1H), 6.67 (dd, *J*₁ = 8, *J*₂ = 2, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 2.72 (m, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 0.89 (d, *J* = 7, 3H); ¹³C NMR (CD₂Cl₂) δ 12.626, 28.228, 31.950, 43.300, 46.445, 55.607, 110.054, 112.510, 124.552, 136.702, 146.411, 159.464, 182.330.

[0299]

[0300] **실시예 6**

[0301] 메틸 (2S)-2-[(1S)-5-메톡시-2,3-디히드로-1 H-인덴-1-일]부타노에이트의 제조



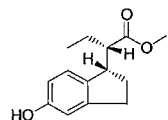
[0302]

[0303] 2.0 L DMF 중의 실시예 4에서 얻어진 산 (220.0 g, 0.94 mol), NaHCO_3 (237.0 g, 2.82 mol), CH_3I (200 g, 1.41 mol)의 현탁액을 Ar 하의 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. NMR 분석 결과 95% 반응되었다. CH_3I (100 g)를 가하고, 실온에서 추가로 24 시간 동안 교반하여 반응을 완결시켰다. 이 반응 혼합물을 4.0 L 물 속에 붓고, EtOAc (2 x 2 L)로 추출하였다. 유기층을 순차적으로 물 (2 x 1 L), 1 L의 1N NaOH 용액, 물 (2 x 1 L), 및 500 mL 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매 제거 및 진공 건조후 밝은 황색 오일로서 생성물 (233 g, 99%)을 얻었다.

[0304]

[0305] 실시예 7

[0306] 메틸 (2S)-2-[(1S)-5-히드록시-2,3-디히드로-1 H-인덴-1-일]부타노에이트의 제조



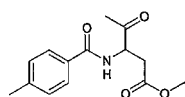
[0307]

[0308] 2.5 L CH_2Cl_2 중의 실시예 6에서 제조된 화합물 (233 g, 0.94 mol)의 차가운 용액(빙욕조)에 Ar 하에서 서서히 AlCl_3 (630 g, 4.7 mol)를 첨가하였다. 포트 온도를 20 °C 미만으로 유지하였고, 반응물의 색깔이 자주색으로 변하였다. 이 반응 혼합물에 첨가 칼때기를 통하여 서서히 EtSH (345 mL, 4.7 mol)을 첨가하고, 내부 온도를 15 °C 미만으로 유지하였다. 20 °C 미만에서 2 시간 동안 교반한 후, NMR 분석 결과 반응이 완결되었다. 이 포트 혼합물을 강하게 교반하면서 2.5 L 얼음물 속에 서서히 부었다. 유기층을 분리하고, 수성층을 1L CH_2Cl_2 로 추출하였다. 합쳐진 CH_2Cl_2 층들을 pH 6.0-7.0 될 때까지 물 (4 x 1 L)로 세척하고, 이어서 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매 제거 및 진공 건조 후, 흰색 고체로서 생성물 (216 g, 98%)을 얻었다.

[0309]

[0310] 실시예 8

[0311] 메틸 3-[(4-메틸벤조일)아미노]-4-옥소펜타노에이트의 제조



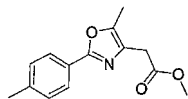
[0312]

[0313] 냉각된 (<5°C) CH_2Cl_2 (4 L) 중의 L-아스파르트산 β-메틸 에스테르 염산염 (250 g, 1.36 mol)에, 정상 유동의 Et_3N (440 g, 4.35 mol)을 첨가하고, 이어서 Me_3SiCl (324 g, 2.99 mol)을 천천히 첨가했다. 이 혼합물을 25°C로 가온시키고, 1 시간 동안 교반하고, 다시 냉각시키고(< 10°C), 및 p-톨루오일 클로라이드 (205 g, 1.36 mol)을 적가했다. 이 혼합물을 교반하면서 16시간 동안 주위 온도로 가온시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (500 mL)로 희석시키고, 1N HCl (500 mL), 염수 (500 mL)로 씻고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 얻어지는 아마이드 생성물 (310 g, 91%) 백색 고체-을 용매의 제거 및 진공하에서 건조한 후 수득한 다음, 피리딘 (1.25 L) 중에 용해시키고, DMAP (5 g)을 첨가했다. 아세트산 무수물 (840 mL)을 천천히 첨가한 다음, 반응물을 2시간 동안

90°C로 가열했다. 냉각된 용액을 7 L의 빙수에 붓고, 6L의 EtOAc로 추출했다. 유기층을 2N HCl (3 x 1 L) 및 1N NaOH (1 L)로 씻고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 백색 고체의 표제 화합물을 얻었다(301 g, 93%).

[0314] 실시예 9

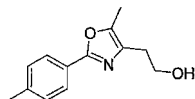
[0315] 메틸[5-메틸-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-4-일]아세테이트의 제조



실시예 8 (280 g, 1.06 mol)에서 제조된 중간체를 아세트산 무수물 (650 mL)에 용해시킨 다음, 농축 H₂SO₄ (60 mL)을 천천히 첨가했다. 용기의 온도는 80°C에 도달했다. 이어서, 반응물을 85°C에서 1시간 동안 유지하고, 냉각시키고, 아세트산 무수물을 진공하(*in vacuo*)에서 제거했다. 잔류물을 빙수 (2 L)에 붓고, EtOAc (총 4 L)로 추출했다. 이어서, 유기층을 1시간 동안 1N NaOH (500 mL)로 교반하고, 분리한 다음, MgSO₄로 건조시키고 농축시켜 투명한 오일의 표제 에스테르(223 g, 87%)를 얻고, 천천히 백색의 고체로 고화시켰다.

[0318] 실시예 10

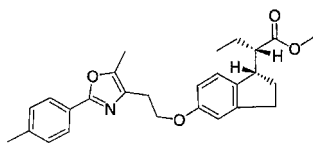
[0319] 2-[5-메틸-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-4-일]에탄올의 제조



실시예 9 (300 g, 1.22 mol)에서 제조한 옥사졸 에스테르를 THF (2.7 L) 중에 용해시키고, 고체 LiBH₄ (26.6 g, 1.22 mol)를 45°C 미만의 온도를 유지하면서 5g씩(portion) 첨가했다. 반응은 첨가 후 1시간내에 완료되었다. 용매를 반으로 줄인 다음, 빙수 (3 L)에 부었다. 이어서, 혼합물을 1 N HCl (1 L)을 천천히 첨가해 산성으로 만들었다. 백색의 침전물이 형성되었고, 이를 여과하여 수거하고 P₂O₅ 상에서 오븐 건조시켜 원하는 옥사졸 에스테르 (214 g, 83%)를 얻었다.

[0322] 실시예 11

메틸 (2S)-2-((1S)-5-{2-[5-메틸-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부타노에이트의 제조

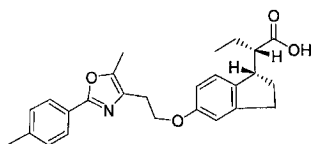


실시예 7 (208 g, 889 mmol)에서 제조한 히드록시인단 카르복실레이트, 실시예 10 (212 g, 977 mmol)에서 제조한 옥사졸 알콜, ADDP (335 g, 1.33 mol), Ph₃P (348 g, 1.33 mol) (6.0 L 무수성 THF 중)의 현탁액을 Ar 하 실온에서 교반했다. 반응에 이어 ¹H NMR이 따랐다. 2일 후에 아무런 진전도 관찰되지 않았다. 여과에 의해 고체를 제거한 후에, THF를 감압 하에서 제거했다. 잔류하는 혼합물을 3 L의 50/50 혼합물 EtOAc/헥산 중에서 10 분간 교반하고, 추가의 고체를 형성시키고 여과하여 제거했다. 여과물을 농축시키고 EtOAc/헥산 25/75 혼합물로 동일한 절차를 반복했다. 용제를 제거한 후에, 생성되는 오일상 혼합물을 용제로서 CH₂Cl₂ (10.0 L) 및 20% CH₃CN/ CH₂Cl₂ (10.0 L)을 사용해 실리카 겔 (3.0 kg) 칼럼 상에서 정제했다. 생성물을 함유하는 분획물을 수거한 다음, 농축했다. 조제한 혼합물을 4.0 L CH₂Cl₂에 용해시키고, 미반응의 히드록시 화합물은 1N NaOH (3 x 1 L)를 사용해 제거했다. CH₂Cl₂ 층은 Na₂SO₄상에서 건조시켰다. 용제의 제거 및 진공 건조 후에 생성물 (358 g, 93%)을 담황색 오일로서 얻었다.

¹H NMR (DMSO-
d₆) δ 7.78(d, 2H), 7.30(d, 2H), 6.90(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.65(dd, 1H), 4.15(t, 2H), 3.60(s, 3H), 3.25(q, 1H), 2.90(t, 2H), 2.75(m, 2H), 2.40(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.05(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.50(m, 2H), 0.80(t, 3H).

실시예 12

(2S)-2-((1S)-5-{2-[5-메틸-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산의 제조

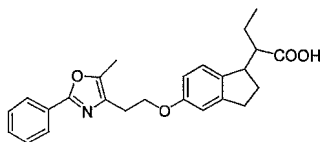


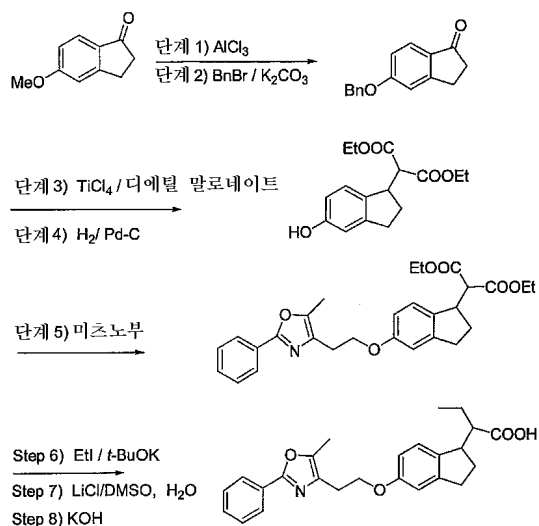
1.3 L의 물 및 1.3 L MeOH 중의 LiOH (90.4 g, 3.76 mol)의 용액에, 실시예 11 (325 g, 0.75 mol)에서 제조한 에스테르(실온 하에서 3.9 L THF 중)의 용액을 첨가했다. 이 용액은 탁하게 변했다. 이 혼합물을 60°C (용기 온도)에서 1 시간 동안 가열하고, TLC (50% EtOAc/헥산) 분석한 결과, 약 50% 전환률을 보였다. 물 (200 mL) 중의 LiOH (30.1 g, 1.25 mol)의 용액을 반응 혼합물에 첨가했다. 2시간 후에, TLC 분석 결과 약 85%의 반응율을 보였다. 다시, 물 (200 mL) 중의 LiOH (30.1 g, 1.25 mol)의 용액을 반응 혼합물에 첨가했다. 2 시간 후에, TLC 분석 결과, 매우 소량의 출발 에스테르가 잔류함을 보였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후에, THF 및 MeOH를 감압 하에서 제거했다. 잔류물을 고체가 용해될 때까지(총 60 L의 사용된 물) 물로 희석시켰다. 농축 HCl 용액을 pH 2.0-3.0이 될 때까지 이 수용액에 천천히 첨가했다. 고체를 여과에 의해 수거하고, 하우스 진공 하에서 밤새 건조시켰다. 이 고체를 15 L EtOAc 및 2 L의 1N HCl 용액으로 30분간 교반했다. EtOAc 층을 분리하고, 1N HCl 용액 (2 x 1 L)으로 씻었다. 이어서, 유기상을 pH = 5.0-6.0가 될 때까지 물 (4 x 2 L)로 씻었다. Ar 보호 하에서, EtOAc 용액을 정상압 증류에 의해 2.5 L로 줄인 다음, 교반 없이 실온으로 냉각시켰다. 백색의 고체가 침출되었다. 빙수 욕조에서 2시간 동안 추가로 냉각시킨 후에, 고체를 여과하고 500 mL의 차가운 EtOAc로 씻었다. 35°C 하, 고압 하에서 항중량으로 건조시킨 후에, 최종 생성물(266 g, 81%, 98% ee,)을 백색의 결정으로 수거했다.

¹H NMR
(CDCl₃) δ 7.82(d, 2H), 7.20(d, 2H), 7.05(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.70(dd, 1H), 4.20(t, 2H), 3.42(q, 1H), 2.95(t, 2H), 2.80(m, 2H), 2.50(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.20(m, 1H), 1.90(m, 1H), 1.65(m, 1H), 1.45(m, 1H), 0.90(t, 3H). 키랄 순도, 99% ee,
[α]_D²⁰ = +16.11(CHCl₃), mp 149.5-150.5°C.

실시예 13

2-{5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}부탄산의 제조





[0335]

[0336]

단계 1. 톨루엔 (150 mL) 중에 용해된 5-메톡시-인다논 (10 g)의 용액에, AlCl_3 (15 g)을 첨가했다. 혼합물을 침전물이 출현할 때까지 4시간 동안 환류시켰다. 생성 혼합물을 여과시키고, 빙수 (150 mL)에 부었다. 침전물을 여과하고, 물로 씻은 다음, 공기 건조시켜 원하는 생성물(8.5 g, 90%)을 얻었다.

[0337]

단계 2. 벤질 브로마이드 (17 g), 5-히드록실-인다논 (15 g), K_2CO_3 (20 g), 및 200 mL 아세톤을 환저형 플라스크 (500 mL)에서 혼합했다. 이 혼합물을 1 시간 동안 환류시켰다. K_2CO_3 를 여과 제거하고, 여액을 증발시켰다. 생성 잔류물을 EtOAc 로부터 결정화시켜 생성물 18 g (75%)을 얻었다..

[0338]

단계 3. THF (20 mL) 중의 5-벤질옥실-인다논 (1.14 g, 4.79 mmol) 및 디에틸 말로네이트 (0.844 g, 5.29 mmol)의 용액을 아르콘 하에서 0°C 로 냉각시키고, TiCl_4 ((10 mL, 1M (CH_2Cl_2 중)))를 적가했다. 피리딘 (2 mL)을 최종적으로 첨가했다. 생성 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 여과 후에, EtOAc (30 mL)을 여액에 첨가했다. 유기층을 염수 (20 mL x 3)로 씻고, Na_2SO_4 로 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피하여 생성물 800 mg (50%)을 얻었다.

[0339]

단계 4. 단계 3 (1.7 g)의 생성물을 MeOH (25 mL) 중에 용해시키고 Pd-C (300 mg)을 MeOH 중에 슬러리로써 첨가하고, 60 psi의 H_2 하의 파르 진탕기 하에서 6시간 동안 놓았다. 여과 및 농축 후에, 1.2 g의 생성물을 얻었다(92%).

[0340]

단계 5. P(Ph)_3 (420 mg) 및 ADDP (420 mg)을 0°C 하 THF (5 mL) 중에 용해시키고, 10분간 교반하였다. 옥사졸 (300 mg) 및 페놀 (430 mg)을 플라스크에 첨가했다. 생성 혼합물을 24 시간 동안 교반하고 여과했다. 여액을 증발시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 분리하여 생성물 (320 mg, 45%)을 얻었다.

[0341]

단계 6. 단계 5 (160 mg)에서 제조한 중간체를 THF (5 mL)에 용해시키고, 요오도에탄 (0.5 mL) 및 $t\text{-BuOK}$ (50 mg)을 상기 용액에 첨가하고, 밤새 교반했다. 여과 후에, 생성물을 TLC를 사용해 분리하여 100 mg (65%)을 얻었다.

[0342]

단계 7. 단계 6 (30 mg)에서 제조한 중간체를 DMSO (1 mL)에 용해시켰다. LiCl (160 mg)을 플라스크에 첨가했다. 혼합물을 5시간 동안 환류시켰다. 생성 혼합물로부터, 생성물을 TLC로 분리해 13 mg (52%)을 얻었다.

[0343]

단계 8. 단계 7에서 얻은 중간체를 실시예 2에 대해 기술한 수성 KOH 중의 가수분해시켜 생성물을 얻었다.

LC-MS, RT 3.57 분 ,

$\text{M}+1$ 406; $^1\text{H NMR}$ (CD_2Cl_2): δ 0.93 (t, 3H), 1.40-1.70 (m, 2H), 1.80-2.20 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.20-3.40 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.90 (m, 2H).

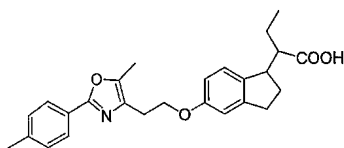
[0344]

[0345]

일부 경우에 일반 섹션에서 기술한 바와 같은 HPLC 분리법을 병용해 실시예 1-13으로부터의 절차를 사용하고, 적합한 출발 물질을 사용해, 하기 물질을 유사한 방식으로 제조하고 특성화하였다.

[0346] 실시예 14

[0347] 2-(5-{2-[5-메틸-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산

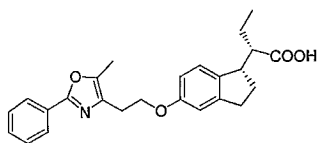


LC-MS, RT 3.70 분, M+1 420; ¹H NMR (CD₂Cl₂): δ 0.93 (t, 3H), 1.40-1.70 (m, 2H), 1.80-2.20 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.20-3.40 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.80 (m, 2H).

[0348]

[0349] 실시예 15

[0350] (2S)-2-((1S)-5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산



[0351]

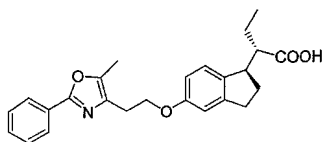
LC-MS, RT 3.57 분, M+1 406; ¹H

NMR (CD₂Cl₂): δ 0.93 (t, 3H), 1.48 (ddq, 1H), 1.68 (ddq, 1H), 1.93 (dddd, 1H), 2.18 (dddd, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.50 (ddd, 1H), 2.77 (ddd, 1H), 2.87 (ddd, 1H), 2.96 (t, 2H), 3.42 (ddd, 1H), 4.19 (t, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.97 (dd, 2H). ¹³C NMR: δ 10.4, 12.4, 22.4, 26.6, 29.5, 31.8, 46.5, 51.8, 67.2, 110.9, 113.0, 124.7, 126.2, 128.1, 129.1, 130.2, 133.2, 137.1, 145.6, 146.3, 158.7, 159.7, 180.4.

[0352] 거울상이성질체는 키랄 HPLC로 분리되었다.

[0353] 실시예 16

[0354] (2S)-2-((1R)-5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산



[0355]

[0356] 거울상이성질체를 키랄 HPLC로 분리했다.

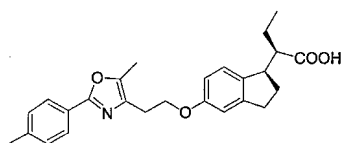
LC-MS, RT 3.57 분, M+1 406; ¹H

NMR (CD₂Cl₂): δ 0.93 (t, 3H), 1.61 (ddq, 1H), 1.69 (ddq, 1H), 1.99 (dddd, 1H), 2.19 (dddd, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.52 (ddd, 1H), 2.73 (ddd, 1H), 2.89 (ddd, 1H), 3.11 (t, 2H), 3.31 (ddd, 1H), 4.21 (t, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 8.05 (dd, 2H). ¹³C NMR: δ 10.5, 12.2, 23.8, 24.8, 30.3, 31.5, 46.4, 50.9, 66.1, 110.8, 112.6, 125.9, 127.4, 123.6, 129.8, 133.3, 129.7, 137.0, 148.4, 146.5, 158.2, 160.5, 181.0.

[0357]

[0358] 실시예 17

[0359] (2R)-2-((1R)-5-[2-(5-메틸-2-[4-메틸페닐]-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산



[0360]

[0361] 거울상이성질체를 키랄 HPLC로 분리했다.

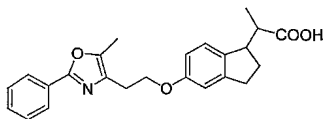
LC-MS, RT 3.70 분, M+1 420; ¹H

NMR (CD₂Cl₂): δ 0.95 (t, 3H), 1.40(m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.40 (dd, 1H), 4.20 (t, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.80 (m, 2H).

[0362]

[0363] 실시예 18

[0364] 2-(5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)프로판산



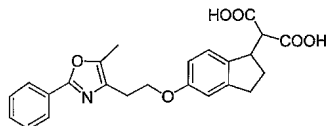
[0365]

LC-MS, RT 3.41 분, M+1 392; ¹H NMR (CD₂Cl₂): δ 1.10 (d, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.70-3.00 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 3.45 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.45 (m, 3H), 8.00 (m, 2H).

[0366]

[0367] 실시예 19

[0368] 2-{5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}말론산

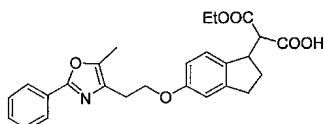


LC-MS, RT 3.00 분, M+1 422; ¹H NMR (CD₂Cl₂): δ 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 3H), 2.60-3.00 (m, 3H), 3.40(t, 2H), 3.70 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.95 (m, 2H).

[0369]

[0370] 실시예 20

[0371] 3-에톡시-2-{5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}-3-옥소프로판산

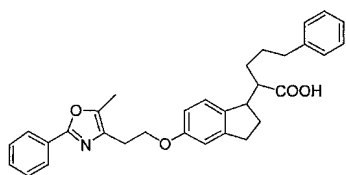


LC-MS, RT 3.39 분, M+1 450; ¹H NMR (CD₂Cl₂): δ 1.20 (t, 3H), 2.00(m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 3.10 (t, 2H), 3.80 (m, 1H), 4.20 (t & q, 4H), 6.70 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.10(d, 1H), 7.50 (m, 3H), 8.00 (m, 2H).

[0372]

[0373] 실시예 21

[0374] 2-{5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}-5-페닐펜탄산



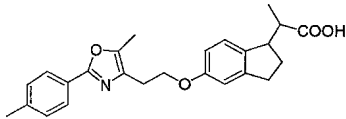
[0375]

LC-MS, RT 3.98 분, M+1 396; ¹H NMR (CD₂Cl₂): δ 1.40-1.80 (m, 4H), 1.90-2.20 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.40-3.00 (m, 5H), 2.90 (t, 2H), 3.35 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.907.20 (m, 6H), 7.30 (m, 3H), 7.95 (m, 2H).

[0376]

[0377] 실시예 22

[0378] 2-(5-(2-[5-메틸-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-4-일]에톡시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)프로판산

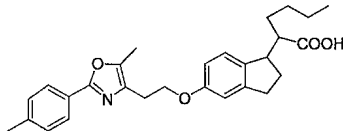


LC-MS, RT 3.52 분, M+1 406; ¹H NMR (CD₂Cl₂): δ 1.10 (d, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.70-3.00 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 3.40 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.80 (d, 2H).

[0379]

[0380] 실시예 23

[0381] 2-(5-(2-[5-메틸-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-4-일]에톡시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)헥산산

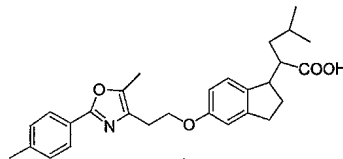


LC-MS, RT 3.92 분, M+1 448; ¹H NMR (CD₂Cl₂): δ 0.93 (t, 3H), 1.10-1.30 (m, 4H), 1.40-1.70 (m, 2H), 1.80-2.20 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.20-3.40 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.80 (d, 2H).

[0382]

[0383] 실시예 24

[0384] 4-메틸-2-(5-(2-[5-메틸-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-4-일]에톡시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)펜탄산

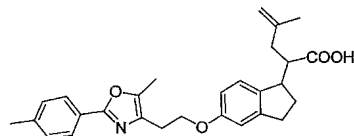


LC-MS, RT 4.00 분, M+1 448; ¹H NMR (CD₂Cl₂): δ 0.93 (m, 6H), 1.20 (m, 1H), 1.40-1.70 (m, 2H), 1.80-2.20 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.20-3.40 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 8.40 (d, 2H).

[0385]

[0386] 실시예 25

[0387] 4-메틸-2-(5-(2-[5-메틸-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-4-일]에톡시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-4-펜텐산

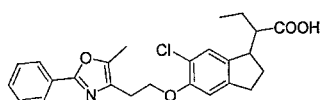


LC-MS, RT 3.74 분, M+1 446; ¹H NMR (CD₂Cl₂): δ 1.60 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.80-2.20 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.20-3.40 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 5.60 (m, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.80 (d, 2H).

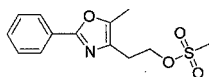
[0388]

[0389] 실시예 26

[0390] 2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에틸 메탄술포네이트 및 메틸 2-(6-클로로-5-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부타노에이트를 경유한 2-(6-클로로-5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산의 제조



[0391]



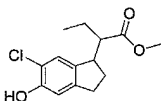
[0392]

[0393]

단계 1. 12.5 mL THF 중의 2-페닐-4-메틸-5-히드록시에틸옥사졸 (500 mg, 2.5 mmol)의 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (0.21 mL, 2.75 mmol) 및 트리에틸아민 (0.42 mL, 3 mmol)을 첨가했다. 반응 용액을 아르곤 하 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공하 농축시켰다. 생성되는 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 녹이고, 1%의 수성 염산 (3회) 및 염수로 씻었다. 이어서, 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과시키고 진공하 농축시켜 (617 mg, 88%)을 얻었다:

ES-MS m/z 282 ((M+H)⁺); HPLC RT 2.67; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 2.33 (s, 3H), 2.89 (t, 2H), 3.13 (s, 3H), 4.41 (t, 2H), 7.47-7.51 (m, 3H), 7.88-7.91 (m, 2H).

[0394]



[0395]

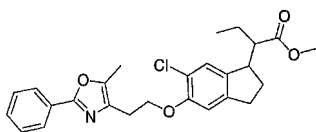
[0396]

단계 2. 설푸릴 클로라이드 (0.035 mL, 0.43 mmol)를 2.15 mL의 아세트산 메틸-5-히드록시-2,3-디히드로-1-(2-부타노에이트) (100 mg, 0.43 mmol)의 용액에 첨가했다. 반응 용액을 실온에서 30분간 교반한 다음, 진공하 농축시켰다. 생성 잔류물을 에틸 아세테이트에 녹이고 물, 포화 수성 중탄산나트륨 및 염수로 씻었다. 이어서, 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과시키고 진공 하에서 농축시켜 원하는 중간체 (63 mg)을 조제한 황색 오일로 얻었고, 이를 더 이상의 정제 과정 없이 사용했다:

GC-MS 269, ((M+H)⁺); GC RT (분)

8.71; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 0.81 (t, 3H), 1.40-1.63 (m, 2H), 1.77-1.88 (m, 1H), 2.00-2.15 (m, 1H), 2.40-2.80 (m, 3H), 3.15-3.22 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 6.76 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 9.84 (s, 1H).

[0397]



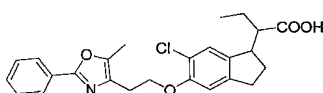
[0398]

[0399]

단계 3. 단계 2 (30.5 mg, 0.12 mmol)에서 얻은 생성물의 용액(0.6 mL DMF 중)을 빙조에서 0°C로 냉각시켰다. 이어서, 오일 중의 소듐 하이드라이드의 60% 분산액(5.2 mg, 0.13 mmol)을 첨가하고, 빙조를 제거했다. 실온에서 1시간 도안 반응 혼합물을 교반한 후에, 단계 1 (34 mg, 0.12 mmol)로부터의 메실레이트를 첨가했다. 반응 혼합물을 24시간 동안 50°C에서 가열한 다음, 0°C로 냉각시켰다. 추가의 9.6 mg NaH (오일 중 60% 분산액)를 첨가하고, 2시간 동안 다시 가열한 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 48시간 동안 교반했다. 이때, 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기 용액을 물 및 염수 (3회)로 씻고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 진공하에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 용리액으로 5:1의 헥산:에틸 아세테이트를 사용해 실시카 겔 플래쉬 크로마토그래피하여 정제한 결과 생성물 (19 mg, 35%)을 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다(3:1):

ES-MS m/z 454 ((M+H)⁺); HPLC RT (분) 4.21; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 0.80 (t, 3H), 1.38-1.63 (m, 2H), 1.79-1.90 (m, 1H), 2.02-2.14 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.51-2.57 (m, 1H), 2.63-2.84 (m, 2H), 2.91 (t, 2H), 3.19-3.25 (m, 1H), 3.49 (s, 2.3H), 3.58 (s, 0.7H), 4.22 (t, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.43-7.51 (m, 3H), 7.85-7.90 (m, 2H).

[0400]



[0401]

[0402]

단계 4. 표준 가수분해 조건 하에서, 단계 3으로부터의 에스테르를 산(3:2의 부분이성질체의 혼합물)으로 전환시켰다:

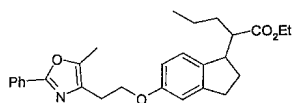
ES-MS m/z 440 ((M+H)⁺); HPLC

RT (분) 3.69; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 0.83 (t, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.92 (t, 2H), 4.21 (t, 2H), 7.00-7.02 (d, 1H), 7.12 (s, 0.24H), 7.21 (s, 0.37H), 7.47-7.48 (m, 3H), 7.87-7.90 (m, 2H).

[0403]

[0404] 실시예 27

[0405] 에틸 2-{5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}펜타노에이트의 제조



[0406]

[0407] Ar(g)의 스트림 하에서 냉각된, 오븐 건조된 15 mL의 환저 플라스크 및 교반 막대에 에틸 2-{5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일} 아세테이트 (0.070 g, 0.17 mmol)를 채운 다음, 0.2 mL THF를 첨가했다. 이어서, 교반 용액을 -78 °C로 냉각시킨 다음, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (1.0 M 헥산 용액, 0.86 mL, 0.86 mmol)을 적가했다. 염기의 완전한 반응 직후, 용액을 -78°C에서 1시간 동안 교반한 후에, 요오도프로판 (0.142 g, 0.86 mmol)을 시린지를 통해 첨가했다. 이어서, 내용물을 실온으로 천천히 가온 시키고, 1시간 동안 유지했다. 플라스크의 내용물을 5 mL NH₄Cl(aq)에 붓고, 이어서 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출했다. 유기층을 혼합하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켜 3.0 mg (4.0% 수율)의 무색 필름을 얻었다. 생성물은 다음 측정치를 가졌다.

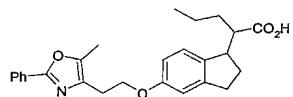
¹H NMR (300 MHz, d₆-아세톤) δ 7.96 (dd, 8.1, 1.5 Hz, 2H), 7.48 (m, 3H), 6.99 (d, 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, 2.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, 8.1, 2.7 Hz, 1H), 4.22 (t, 6.9 Hz, 2H), 4.11 (q, 7.2 Hz, 2H), 3.33 (q, 6.6 Hz, 1H), 2.94 (t, 6.9 Hz, 2H), 2.78 (m, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.63 (qt, 10.2, 3.9 Hz, 2H), 1.21 (t, 7.2 Hz, 3H), 0.852 (t, 7.5 Hz, 3H);

[0408]

[0409] 질량 분석 결과, 448.2 (C₂₈H₃₃NO₄에 대한 측정 분자량= 447.57)의 MH⁺.

[0410] 실시예 28

[0411] 2-{5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}펜탄산의 제조



[0412]

[0413] 실시예 2에 대해 상기한 방법에 의해 실시예 27의 생성물을 가수분해시켜 하기 측정치의 생성물을 얻었다

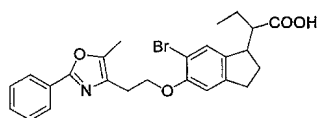
¹H NMR (300 MHz, d₆-아세톤); δ 7.96 (dd, 8.1, 1.5 Hz, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.10 (d, 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, 2.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, 8.1, 2.7 Hz, 1H), 4.22 (t, 6.9 Hz, 2H), 3.40 (m, 1H), 2.91 (t, 6.9 Hz, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 0.859 (td, 6.9, 1.5 Hz, 3H);

[0414]

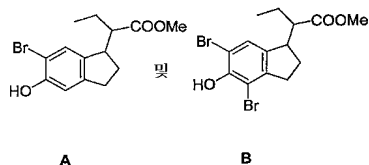
[0415] 질량 분석 결과, 420.1 (C₂₆H₂₉NO₄에 대한 측정 분자량= 419.51)의 MH⁺.

[0416] 실시예 29

[0417] 메틸 2-(6-브로모-5-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부타노에이트를 경유한 2-(6-브로모-5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산의 제조



[0418]



[0419]

[0420]

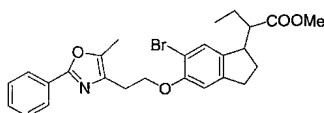
단계 1. 디옥산(3mL) 중의 브로민(0.032 mL, 0.60 mmol)을 15분 동안 0°C로 냉각시킨 후에, 디옥산 (3mL) 중의 2-(5-히드록시-인단-1-일)-부티르산 메틸 에스테르 (141 mg, 0.60 mmol)를 첨가했다. 5분 후에, 빙조를 제거하고, 반응을 실온에서 4 시간 동안 교반했다. 회전 증발에 의해 용제를 제거하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 8% EtOAc)하여 무색의 모노-브로모 중간체(A) (145 mg, 77%) 및 디브로모 중간체 (B) (20 mg)를 얻었다.

[0421]

A: $R_f = 0.46$ (4 : 1 헥산 : EtOAc); GC-MS (+Cl): $m/z = 313$ (M^+); ^1H NMR (DMSO- d_6): 0.840 (m, 3H), 1.511 (m, 2H), 1.905 (m, 1H), 2.091 (m, 1H), 2.410- 2.793 (m, 3H), 3.212 (m, 1H), 3.505 및 3.512 (s, 3H), 6.713 및 6.753 (s, 1H), 7.034 및 7.274 (s, 1H), 9.932 및 9.934 (s, OH).

[0422]

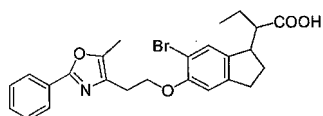
B: $R_f = 0.30$ (4 : 1 헥산 : EtOAc); GC-MS(+Cl): $m/z = 393$ (M^+); ^1H NMR (DMSO- d_6): 0.817 (m, 3H), 1.459- 1.596 (m, 2H), 1.910 (m, 1H), 2.101 (m, 1H), 2.433-2.768 (m, 3H), 3.371 (m, 1H), 3.400 및 3.596 (s, 3H), 7.168 및 7.357 (s, 1H), 9.535 및 9.542 (s, OH).



[0423]

[0424]

단계 2. 0°C에서 DMF (3.8 mL) 중의 위 단계 1로부터의 (A) (118 mg, 0.38 mmol)의 용액에 NaH (광유 중 60%, 30 mg)를 첨가했다. 1 시간 후에, 실시예 26 단계 1에서 제조한 메실레이트를 첨가했다. 혼합물을 30시간 동안 50°C로 가열했다. 용액을 물로 희석시킨 다음, 에틸 아세테이트로 3회 추출했다. 혼합된 유기층을 물 및 염수로 씻은 다음, 건조시키고(Na_2SO_4) 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물 (63 mg, 34%)을 얻었다; $R_f = 0.46$ (2:1 헥산 : EtOAc); ESLC-MS: $m/z = 498$ (MH^+); ^1H NMR (DMSO - d_6): 0.847 (m, 3H), 1.468 (m, 2H), 1.812 (m, 1H), 2.146 (m, 1H), 2.340 (s, 3H), 2.525- 2.788 (m, 3H), 2.902 (m, 2H), 3.236 (m, 1H), 3.481 및 3.586 (s, 3H), 4.211 (m, 2H), 6.969 (s, 1H), 7.347 및 7.386 (s, 1H), 7.452 (m, 3H), 7.833 (m, 2H).



[0425]

[0426]

단계 3. 메탄올 중의 단계 2로부터 생성물(5.6 mg)의 용액에 3 N KOH (1 mL)를 첨가하고, 이어서 탁한 용액이 투명해질 때까지 THF를 첨가했다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 농축 HCl을 첨가해 pH를 2로 조정한 다음, 에틸 아세테이트로 3회 추출했다. 유기층을 혼합하고 건조시키고 농축시켜 백색의 고체를 얻었다(4 mg).

$R_f = 0.18$ (2:1 헥산 :EtOAc); ESLC-MS: $m/z =$

484 (MH^+); ^1H NMR (DMSO - d_6): δ 0.832 (m, 3H), 1.468 (m, 2H), 1.812 (m, 1H), 2.146 (m, 1H), 2.405 (m, 1H), 2.788 (m, 2H), 2.904 (m, 2H), 3.015 (m, 1H), 3.136 and 3.138 (s, 3H), 4.209 (m, 2H), 6.987 and 7.344 (s, 1H), 6.972 and 7.251 (s, 1H), 7.487 (m, 3H), 7.882 (m, 2H).

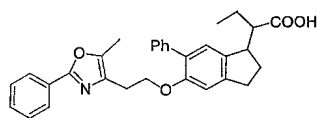
[0427]

[0428]

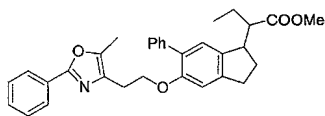
실시예 30

[0429]

메틸 2-{5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-6-페닐- 2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}부타노에이트를 경유한 2-{5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-6-페닐-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}부탄산의 제조



[0430]



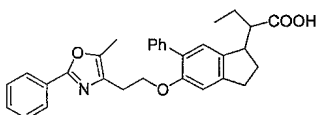
[0431]

[0432] 단계 1. 단계 2(실시예 29)의 생성물 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (THF (1.5 mL) 중)의 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 이어서, 페닐보론산 (13.2 mg, 0.108 mmol) 및 2 N NaOH을 용액에 첨가했다. 혼합물을 가열시켜 14시간 동안 환류시켰다. 용액을 냉각시키고, 물로 희석시키고 에틸 아세테이트로 3회 추출했다. 혼합된 유기층을 염수로 씻고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 조제한 생성물을 칼럼 크로마토그래피(헥산 중의 5% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 원하는 생성물 (8.6 mg)을 얻었다.

$$R_f = 0.48 (2:1)$$

핵산 :EtOAc; ES/MS-MS: $m/z = 496$ (MH^+); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.804 (m, 3H), 1.541 (m, 2H), 1.880 (m, 1H), 1.987 (m, 1H), 2.090 (s, 3H), 2.247 – 2.698 (m, 3H), 2.791 (m, 2H), 3.199 (m, 1H), 3.524 and 3.537 (s, 3H), 4.190 (m, 2H), 6.970 (s, 1H), 7.062 (s, 1H), 7.275 (m, 5H), 7.472 (m, 3H), 7.868 (m, 2H).

[0433]



[0434]

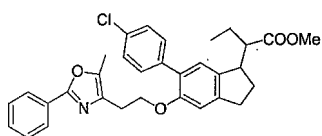
[0435] 단계 2. 상기한 방법에 의해 에스테르를 가수분해하여 생성물을 얻었다:

$R_f = 0.16$ (2 : 1 핵산 : EtOAc); ES/MS-MS: $m/z = 482$ (MH^+); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.923 (m, 3H), 1.504 (m, 2H), 1.812 (m, 1H), 2.146 (m, 1H), 2.188 (s, 3H), 2.334 (m, 2H), 2.432 (m, 2H), 2.539 (m, 1H), 2.625 (m, 1H), 4.287 (m, 2H), 7.059 (s, 1H), 7.160 (s, 1H), 7.351 (m, 5H), 7.544 (m, 3H), 7.971 (m, 2H).

[0436]

[0437] 실시예 31

[0438] 메틸 2-{6-(4-클로로페닐)-5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}부타노에이트의 제조



[0439]

[0440] 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (1.5 mL) 및 물 (0.4 mL) 중의 단계 2, 실시예 29 에서 제조한 생성물(71.4 mg, 0.14 mmol), NaHCO_3 (14.3 mg, 0.17 mmol), 4-클로로페닐보론산 (26.8 mg, 0.17 mmol)을 20분간 탈기체화하였다. 이어서, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 를 상기 용액에 첨가했다. 혼합물을 가열시켜 2일간 환류시켰다. 이어서, 혼합물을 농축하고 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10% EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(25 mg).

$$R_f = 0.51 (2:1 \text{ 핵산 :EtOAc});$$

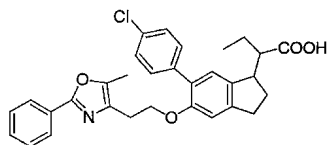
ES/MS-MS: $m/z = 530$ (MH^+); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.841 (m, 3H), 1.557 (m, 2H), 1.888 (m, 1H), 1.987 (m, 1H), 2.146 (s, 3H), 2.247 – 2.698 (m, 3H), 2.791 (m, 2H), 3.214 (m, 1H), 3.487 and 3.5538 (s, 3H), 4.189 (m, 2H), 6.993 (s, 1H), 7.080 (s, 1H), 7.308 (s, 4H), 7.493 (m, 3H), 7.868 (m, 2H).

[0441]

[0442] 실시예 26-31에 대해 기술된 방법을 사용하고 적합한 출발 물질을 치환하여, 하기 화합물을 제조하고 특성화하였다.

[0443] 실시예 32

[0444] 2-{6-클로로-5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}부탄산

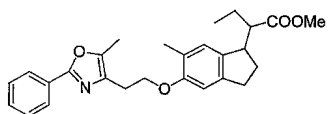


ESLC-MS: $m/z = 516$ (MH^+); ^1H NMR ($DMSO - d_6$): δ 0.847 (m, 3H), 1.557 (m, 2H), 1.888 (m, 1H), 1.987 (m, 1H), 2.137 (s, 3H), 2.247 – 2.687 (m, 3H), 2.819 (m, 2H), 3.234 (m, 1H), 4.187 (m, 2H), 6.994 (s, 1H), 7.089 (s, 1H), 7.298 and 7.308 (m, 4H), 7.484 (m, 3H), 7.869 (m, 2H).

[0445]

[0446] 실시예 33

[0447] 메틸 2-{6-메틸-5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}부타노에이트

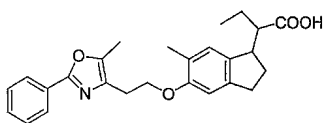


$R_f = 0.23$ (2:1 hexan :EtOAc); ESLC-MS: $m/z = 434$ (MH^+); ^1H NMR ($DMSO - d_6$): δ 0.804 (m, 3H), 1.522 (m, 2H), 1.830 (m, 1H), 1.987 (m, 1H), 2.037 (s, 3H), 2.335 (s, 3H), 2.410 – 2.550 (m, 3H), 2.901 (m, 2H), 3.146 (m, 1H), 3.507 (s, 3H), 4.163 (m, 2H), 6.777 (s, 1H), 6.939 (s, 1H), 7.483 (m, 3H), 7.875 (m, 2H).

[0448]

[0449] 실시예 34

[0450] 2-{6-메틸-5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}부탄산

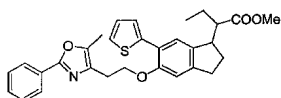


$R_f = 0.31$ (2:1 hexan :EtOAc); ESLC-MS: $m/z = 420$ (MH^+); ^1H NMR ($DMSO - d_6$): δ 0.827 (m, 3H), 1.508 (m, 2H), 1.828 (m, 1H), 1.987 (m, 1H), 2.017 (s, 3H), 2.333 (s, 3H), 2.410 – 2.550 (m, 3H), 2.894 (m, 2H), 3.146 (m, 1H), 4.116 (m, 2H), 6.773 (s, 1H), 6.942 (s, 1H), 7.467 (m, 3H), 7.880 (m, 2H).

[0451]

[0452] 실시예 35

[0453] 메틸 2-[5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-6-(2-티에닐)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]부타노에이트

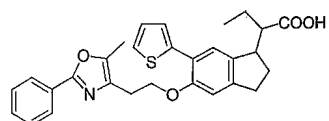


$R_f = 0.60$ (2:1 hexan :EtOAc); ESLC-MS: $m/z = 502$ (MH^+); ^1H NMR ($DMSO - d_6$): δ 0.801 (m, 3H), 1.535 (m, 2H), 1.891 (m, 1H), 1.987 (m, 1H), 2.299 (s, 3H), 2.410 – 2.550 (m, 3H), 2.988 (m, 2H), 3.146 (m, 1H), 3.506 (s, 3H), 4.337 (m, 2H), 7.011 – 7.041 (m, 2H), 7.405 – 7.493 (m, 5H), 7.884 (m, 2H).

[0454]

[0455] 실시예 36

[0456] 2-[5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-6-(2-티에닐)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]부탄산

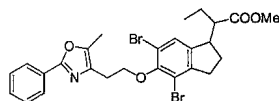


$R_f = 0.18$ (2:1 hexan :EtOAc); ESLC-MS: $m/z = 488$ (MH^+); ^1H NMR ($DMSO - d_6$): δ 0.801 (m, 3H), 1.535 (m, 2H), 1.891 (m, 1H), 1.987 (m, 1H), 2.299 (s, 3H), 2.410 – 2.550 (m, 3H), 2.988 (m, 2H), 3.146 (m, 1H), 4.337 (m, 2H), 7.078 (m, 2H), 7.472 (m, 5H), 7.896 (m, 2H).

[0457]

[0458] 실시예 37

[0459] 메틸 2-(4,6-디브로모-5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부타노에이트



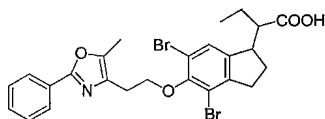
$R_f = 0.35$ (4:1 hexan :EtOAc); ESI-MS: $m/z = 578$ (MH^+); ^1H NMR (DMSO- d_6):

δ 0.847 (m, 3H), 1.468 (m, 2H), 1.812 (m, 1H), 2.146 (m, 1H), 2.350 (s, 3H), 2.407 – 2.788 (m, 3H), 2.982 (m, 2H), 3.225 (m, 1H), 3.480 and 3.588 (s, 3H), 4.145 (m, 2H), 7.276 (s, 1H), 7.458 (m, 3H), 7.866 (m, 2H).

[0460]

[0461] 실시예 38

[0462] 2-(4,6-디브로모-5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산



$R_f = 0.17$ (2:1 hexan :EtOAc); ESI-MS: $m/z = 564$ (MH^+); ^1H NMR (DMSO- d_6):

δ 0.847 (m, 3H), 1.468 (m, 2H), 1.812 (m, 1H), 2.146 (m, 1H), 2.361 (s, 3H), 2.414 – 2.781 (m, 3H), 2.995 (m, 2H), 3.123 (m, 1H), 4.125 (m, 2H), 7.345 (s, 1H), 7.437 (m, 3H), 7.886 (m, 2H).

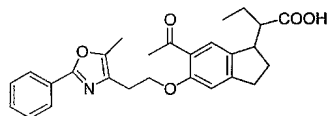
[0463]

[0464] 실시예 39

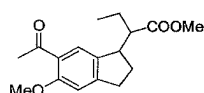
[0465] 메틸 2-(6-아세틸-5-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부타노에이트를

[0466] 경유한

[0467] 2-(6-아세틸-5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산의 제조



[0468]

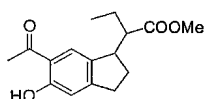


[0469]

[0470] 단계 1. 0°C에서 메틸렌 클로라이드 (2.5 mL) 중의 $AlCl_3$ (103 mg, 0.78 mmol)의 용액에 아세틸 클로라이드 (0.044 mL, 0.63 mmol)를 첨가한 다음, 메틸렌 클로라이드 (2.7 mL) 중의 메틸 5-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일-부타노에이트 (130 mg, 0.52 mmol)를 적가했다. 혼합물을 0°C에서 15분간 교반했다. 빙조를 제거하고 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 얼음에 붓고 농축 HCl (4방울)을 첨가했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 2회 추출했다. 혼합된 유기층을 물, 0.05 N NaOH 및 물로 씻었다. 유기층을 건조시키고 농축시키고 크로마토그래피(10% EtOAc:헥산 사용)하여 원하는 생성물을 얻었다(103 mg, 68%).

$R_f =$

0.28 (4:1 hexan :EtOAc); GC-MS (+CI): $m/z = 291$ (M^+); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.840 (m, 3H), 1.536 (m, 2H), 1.876 (m, 1H), 2.108 (m, 1H), 2.505 (s, 3H), 2.521 (m, 1H), 2.760 – 2.889 (m, 2H), 3.236 (m, 1H), 3.511 and 3.589 (s, 3H), 3.836 (s, 3H), 7.012 and 7.253 (s, 1H), 7.440 (s, 1H).

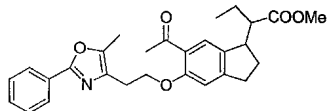


[0471]

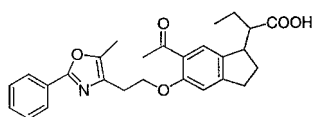
[0472] 단계 2. CH_2Cl_2 (1 mL) 중의 $AlCl_3$ (238 mg, 1.77 mmol)의 용액에 CH_2Cl_2 (2 mL) 중의 단계 1 (103 mg, 0.35

mmol)의 생성물을 첨가했다. 이 혼합물을 5분간 0°C로 냉각시킨 다음, EtSH (0.13 mL, 1.77 mmol)를 천천히 첨가했다. 혼합물을 이 온도에서 4.5 시간 동안 교반했다. 이어서, 혼합물을 빙수에 붓고, CH₂Cl₂로 2회 씻었다. 혼합된 유기층을 물로 씻고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 생성물을 얻었다(86 mg, 89%).

$R_f = 0.51$ (4:1 hexan :EtOAc); GC-MS (+CI): $m/z = 276$ (M^+); ^1H NMR (DMSO - d_6): δ 0.841 (m, 3H), 1.574 (m, 2H), 1.888 (m, 1H), 2.094 (m, 1H), 2.585 (s, 3H), 2.639 (m, 1H), 2.729 – 2.847 (m, 2H), 3.244 (m, 1H), 3.513 and 3.628 (s, 3H), 6.774 and 7.503 (s, 1H), 6.792 and 7.715 (s, 1H), 12.117 and 12.143 (s, 1H).



단계 3. 단계 2, 실시예 26의 메실레이트를 사용해 단계 2의 히드록시 인덴 아세트산 에스테르의 커플링 ES/LC-MS: $m/z = 462$ (MH^+);



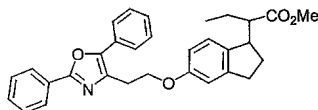
단계 4. 단계 3으로부터의 생성물의 가수분해를 상기 방법과 유사한 방법을 사용해 생성물을 얻었다:

$R_f = 0.08$ (2:1 hexan :EtOAc); ES/LC-MS: $m/z = 448$ (MH^+); ^1H NMR (DMSO - d_6): δ 0.848 (m, 3H), 1.468 (m, 2H), 1.812 (m, 1H), 2.146 (m, 1H), 2.305 (s, 3H), 2.368 (s, 3H), 2.405 (m, 1H), 2.788 (m, 2H), 2.971 (m, 2H), 3.015 (m, 1H), 4.332 (m, 2H), 7.039 and 7.441 (s, 1H), 7.446 (s, 1H), 7.465 (m, 3H), 7.875 (m, 2H).

상기한 절차들의 조합을 사용하고, 그리고 적합한 출발 물질을 치환하여, 각종 화합물을 제조하고 하기하였다.

실시예 40

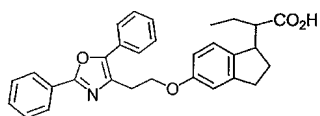
메틸 2-{5-[2-(2,5-디페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}부타노에이트



수율: 0.09 g, 46%; ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.83-0.93 (t, 3 H), 1.55-1.78 (m, 2 H), 1.87-1.97 (m, 1 H), 2.10-2.22 (m, 1 H), 2.44-2.52 (m, 1 H), 2.67-2.80 (m, 1 H), 2.81-2.93 (m, 1 H), 3.21-3.29 (m, 1 H), 3.23-3.33 (t, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 4.34-4.43 (t, 2 H), 6.66-6.72 (m, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 7.05-7.14 (d, 1 H), 7.33-7.39 (t, 1 H), 7.43-7.51 (m, 5 H), 7.78-7.84 (d, 2 H), 8.06-8.12 (m, 2 H).

실시예 41

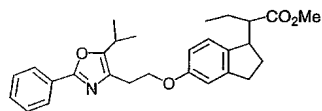
2-{5-[2-(2,5-디페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}부탄산



수율: 0.07 g, 70%; ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.85-0.98 (m, 3 H), 1.23-1.47 (m, 1 H), 1.57-1.78 (m, 1 H), 1.88-2.07 (m, 1 H), 2.12-2.27 (m, 1 H), 2.43-2.56 (m, 1 H), 2.68-2.97 (m, 2 H), 3.27-3.35 (t, 2 H), 3.42-3.50 (m, 1 H), 4.34-4.41 (t, 2 H), 6.66-6.73 (d, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 7.02-7.16 (d, 1 H), 7.34-7.40 (t, 1 H), 7.43-7.52 (m, 5 H), 7.78-7.83 (d, 2 H), 8.05-8.12 (m, 2 H).

실시예 42

[0486] 메틸 2-{5-[2-(5-이소프로필-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}부타노에이트

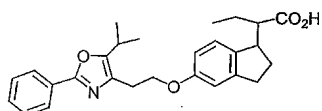


수율 : 0.09 g, 45%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.78-0.96 (t, 3 H), 1.26-1.32 (d, 6 H), 1.51-1.62 (m, 1 H), 1.64-1.75 (m, 1 H), 1.81-1.93 (m, 1 H), 2.07-2.21 (m, 1 H), 2.40-2.51 (m, 1 H), 2.65-2.75 (m, 1 H), 2.77-2.98 (m, 1 H), 2.91-2.98 (t, 2 H), 3.09-3.16 (m, 1 H), 3.21-3.28 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 4.10-4.17 (t, 2 H), 6.60-6.68 (d, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 7.01-7.13 (d, 1 H), 7.33-7.45 (m, 3 H), 7.94-8.00 (d, 2 H).

[0487]

[0488] 실시예 43

[0489] 2-{5-[2-(5-이소프로필-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}부탄산



수율 : 0.08 g, 97%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.91-0.98 (t, 3 H), 1.30-1.36 (d, 6 H), 1.58-1.79 (m, 2 H), 1.89-2.05 (m, 1 H), 2.12-2.27 (m, 1 H), 2.44-2.57 (m, 1 H), 2.69-2.80 (m, 1 H), 2.83-2.96 (m, 1 H), 2.97-3.02 (t, 2 H), 3.10-3.21 (m, 1 H), 3.24-3.32 (m, 1

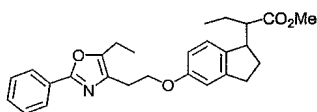
[0490]

H), 4.14-4.21 (t, 2 H), 6.63-6.71 (d, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 7.04-7.16 (d, 1 H), 7.36-7.45 (m, 3 H), 7.94-8.00 (d, 2 H).

[0491]

[0492] 실시예 44

[0493] 메틸 2-{5-[2-(5-에틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}부타노에이트

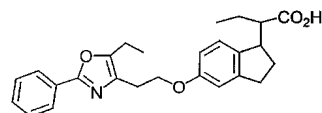


수율 : 0.14 g, 60%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.85-0.91 (t, 3 H), 1.25-1.35 (t, 3 H), 1.58-1.77 (m, 2 H), 1.85-1.97 (m, 1 H), 2.10-2.22 (m, 1 H), 2.44-2.64 (m, 2 H), 2.68-2.80 (q, 2 H), 2.82-2.93 (m, 1 H), 2.95-3.01 (t, 2 H), 3.25-3.34 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 4.16-4.25 (t, 2 H), 6.66-6.71 (d, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 7.08-7.14 (d, 1 H), 7.38-7.46 (m, 3 H), 7.95-8.01 (m, 2 H).

[0494]

[0495] 실시예 45

[0496] 2-{5-[2-(5-에틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}부탄산

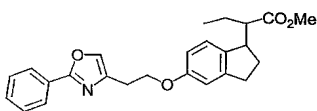


수율 : 0.05 g, 60%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.85-0.98 (m, 3 H), 1.21-1.33 (m, 3 H), 1.37-1.54 (m, 1 H), 1.56-1.78 (m, 2 H), 1.87-2.29 (m, 2 H), 2.45-2.60 (m, 1 H), 2.69-2.79 (q, 2 H), 2.85-2.95 (m, 1 H), 2.96-3.01 (t, 2 H), 3.27-3.49 (m, 1 H), 4.14-4.23 (t, 2 H), 6.65-6.71 (d, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 7.03-7.17 (d, 1 H), 7.38-7.46 (m, 3 H), 7.95-8.01 (d, 2 H).

[0497]

[0498] 실시예 46

[0499] 메틸 2-{5-[2-(2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}부타노에이트



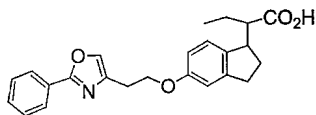
수율 : 0.18 g, 80%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.82-0.92 (t, 3 H), 1.56-1.66 (m, 1 H), 1.67-1.77 (m, 1 H), 1.88-1.99 (m, 1 H), 2.12-2.23 (m, 1 H), 2.43-2.52 (m, 1 H), 2.68-

[0500]

2.81 (m, 1 H), 2.84-2.97 (m, 1 H), 3.02-3.11 (t, 2 H), 3.25-3.33 (m, 1 H), 3.63 (s, 3 H),
4.21-4.30 (t, 2 H), 6.69-6.74 (d, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 7.11-7.16 (d, 1 H), 7.41-7.47 (m, 3 H),
7.55-7.58 (m, 1 H), 7.99-8.05 (m, 2 H).

[0502] 실시예 47

[0503] 2-(5-[2-(2-(2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산

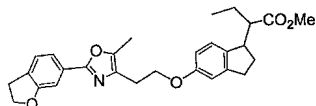


수율: 0.07 g, 46%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.84-1.01 (m, 3 H), 1.36-1.51 (m, 1 H), 1.59-1.81 (m, 1 H), 1.88-2.00 (m, 1 H), 2.11-2.29 (m, 1 H), 2.43-2.64 (m, 1 H), 2.68-2.81 (m, 1 H), 2.82-3.00 (m, 2 H), 3.02-3.11 (t, 2 H), 3.23-3.37 (m, 1 H), 4.17-4.28 (t, 2 H), 6.66-6.74 (d, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 7.04-7.19 (m, 1 H), 7.39-7.47 (m, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.98-8.05 (m, 2 H).

[0505] 실시예 48

[0506] 메틸

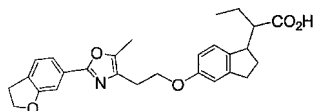
2-(5-{2-[2-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부타노에이트



수율: 0.17 g, 58%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.86-0.97 (t, 3 H), 1.41-1.53 (m, 1 H), 1.61-1.77 (m, 1 H), 1.92-2.01 (m, 1 H), 2.04-2.20 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.49-2.56 (m, 1 H), 2.71-2.92 (m, 2 H), 3.93-3.00 (t, 2 H), 3.21-3.32 (t, 2 H), 3.34-3.49 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 4.18-4.24 (t, 2 H), 4.54-4.70 (t, 2 H), 6.70-6.76 (d, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.82-6.89 (d, 1 H), 6.92-7.01 (d, 1 H), 7.75-7.80 (d, 1 H), 7.87 (s, 1 H).

[0508] 실시예 49

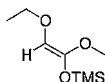
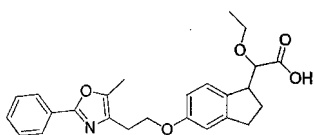
2-(5-{2-[2-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)부탄산



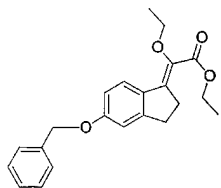
수율: 0.10 g, 99%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.90-1.04 (t, 3 H), 1.41-1.54 (m, 1 H), 1.60-1.76 (m, 1 H), 1.83-1.97 (m, 1 H), 2.12-2.23 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.48-2.60 (m, 1 H), 2.69-2.90 (m, 2 H), 2.92-3.01 (t, 2 H), 3.18-3.28 (t, 2 H), 3.39-3.50 (m, 1 H), 4.08-4.12 (t, 2 H), 4.46-4.64 (t, 2 H), 6.76-6.71 (d, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.77-6.84 (d, 1 H), 7.01-7.09 (d, 1 H), 7.71-7.78 (d, 1 H), 7.83 (s, 1 H).

[0512] 실시예 50

에틸 [5-(벤질옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일리덴](에톡시)에타노에이트를 경유한 에톡시{5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}아세트산의 제조



[0515] 단계 1. LDA (11 mmol DIA 및 11 mmole BuLi로부터 제조)을 -78℃에서 50 mL THF 중의 메틸 2-에톡시아세테이트 (10 mmol)에 첨가하고, 1시간 동안 교반한 다음, TMSCl (30 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 진공하에서 농축하고, 정제 없이 다음 단계로 직접 진행했다.

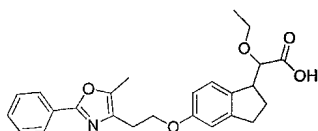


[0516]

[0517] 단계 2. CH₂Cl₂ (5 mL) 중의 5-벤질옥시-1-인다논을 -78℃에서 CH₂Cl₂ (10 mL) 중의 TiCl₄에 천천히 첨가하고, -60℃에서 10분간 교반하고, -78℃로 냉각시켰다. CH₂Cl₂ (5 mL) 중의 단계 1의 생성물을 첨가하고 10분간 교반했다. 반응물을 포화 K₂CO₃로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출하고 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 칼럼 크로마토그래피하여 무색 오일을 얻었다.

LC-MSMH⁺=353.1, RT = 4.00 분 ; NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.9 (1H, d), 7.25 (5H, m), 6.78 (2H, m), 4.93 (2H, s), 4.15 (2H, q), 3.75 (2H, q), 3.05 (2H, m), 2.85 (2H, m), 1.22 (6H, m)

[0518]



[0519]

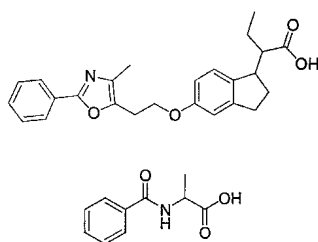
[0520] 단계 3. 출발물질로서 단계 2의 생성물 및 실시예 13, 단계 4-8에 대해 기술한 절차와 유사한 절차를 사용해, 원하는 최종 생성물을 제조하고 특성화하였다:

LC-MS [MH⁺] = 422.2, RT = 3.25 분 ; NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.26 (1H, d), 7.55 (2H, m), 7.16 (2H, d), 6.70 (3H, m), 4.16 (2H, q), 3.63 (2H, t), 3.5 (2H, m), 3.30 (1H, m), 3.20 (1H, m), 2.50 (3H, s), 1.10 (3H, m).

[0521]

[0522] 실시예 51

[0523] 2-(4-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-5-일)에탄올을 경유한 2-(5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}부탄산의 제조

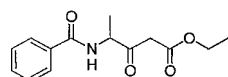


[0524]

[0525] 단계 1. 물 (112.25 mL) 중의 수산화나트륨(8.98 g, 224.49 mmol)의 용액에 DL-알라닌 (10 g, 112.25 mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성 용액을 7℃에서 가열하고 벤조일 클로라이드 (15.77 g, 112.25 mmol)를 천천히 첨가했다. 반응을 30 분간 가열하고, 빙조를 사용해 0℃로 냉각시켰다. 진한 HCl를 첨가해 pH를 1로 조정하고, 이어서 백색 고체를 유리질 유리 깔대기를 통해 여과하고 P₂O₅로 밤새 진공 건조시켰다. 더 이상의 정제는 불필요했다. 그 결과 N-벤조일알라닌 (19.6 g, 90.4% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.61 (s br, 1H), 8.64 (d, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 3H), 4.40 (q, 1H), 1.39 (d, 3H).

[0526]

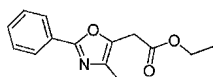


[0527]

[0528]

단계 2. 제1 플라스크에서, N-벤조일알라닌 (2 g, 10.35 mmol)을 THF (20 mL) 중에 용해시키고, 카르보닐 디이미다졸 (CDI) (1.84 g, 11.39 mmol)을 첨가했다. 생성되는 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고 -78℃로 냉각시켰다. 제2 플라스크에서, THF (40 mL) 중의 에틸 아세테이트 (3.83 g, 43.48 mmol)을 -78℃로 냉각시키고 -78℃로 예비 냉각된 LDA (24.3 mL, 48.51 mmol, 2 M, THF중)를 첨가했다. 생성되는 용액을 -78℃에서 30분간 교반하고, 발생된 리튬 에놀레이트를 제1 플라스크에 캐눌레이팅하였다(cannulate). 생성되는 백색의 슬러리를 -78℃에서 30분간 교반하고 -10℃로 가온시켰다. 반응을 NH₄Cl의 포화 수용액으로 키펡하였다. 상을 분리하고 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 용제를 감압 하에서 제거하였다. 조제한 생성물을 정제 없이 다음 단계로 보냈다. 그 결과, 백색 고체의 에틸 4-(벤조일아미노)-3-옥소펜타노에이트 (2.6 g, 95.5% 수율)를 얻었다.

ES-MS *m/z* 263.4 ((MH)⁺); HPLC RT (분) 1.53; ¹H NMR (아세톤-*d*₆) δ 8.13 (s br, 1H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.58-7.43 (m, 3H), 4.72 (m, 1H), 4.19-4.01 (q, 2H), 3.67 (s, 2H), 1.47 (d, 3H), 1.15 (t, 3H).

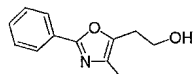


[0529]

[0530]

단계 3. 실온에서 DMF (4 mL) 중의 에틸 4-(벤조일아미노)-3-옥소펜타노에이트 (0.6 g, 2.28 mmol)의 조제한 혼합물에 POCl₃ (1.04 g, 6.84 mmol)를 첨가했다. 생성되는 용액을 90℃에서 1시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각하고, 30분간 얼음에 부었다. 수용액을 NaHCO₃의 포화 수용액에 조심스럽게 첨가했다. 상을 EtOAc로 분리하고, 혼합된 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 용제를 감압 하에서 제거하였다. 0 to 50% EtOAc/헥산의 용제 구배를 사용하는 바이오타지의 작은 칼럼 상에서 정제함으로써 황색 오일의 에틸 (4-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-5-일)아세테이트 (0.269 g 48% 수율)를 얻었다.

ES-MS *m/z* 246.2 ((MH)⁺); HPLC RT (분) 2.77; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.01-7.98 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 3H), 4.20 (q, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.28 (t, 3H).

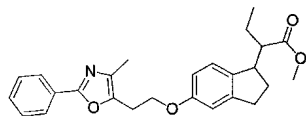


[0531]

[0532]

단계 4. 실온에서 THF (6 mL) 중의 에틸 (4-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-5-일)아세테이트 (0.922 g, 3.76 mmol)를 LiBH₄ 2M/THF (9.41 mL, 4.70 mmol)에 첨가했다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, pH 7이 될 때까지 2 N HCl로 처리했다. 용제인 THF를 감압 하에서 제거했다. EtOAc를 첨가하고 상을 분리했다. 혼합된 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 용제를 진공 하에서 농축했다. 조제한 생성물을 바이오타지(용제 혼합물로서 10 내지 100% EtOAc/헥산의 구배 사용)로 정제했다. 그 결과, 무색 오일의 2-(4-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-5-일)에탄올 (0.193 g, 25% 수율)을 얻었다.

ES-MS *m/z* 204.2 (MH)⁺; HPLC RT (분) 2.02; ¹H NMR (아세톤-*d*₆) δ 7.98-7.95 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 3H), 3.95 (s br, 1H), 3.82 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.13 (s, 3H).

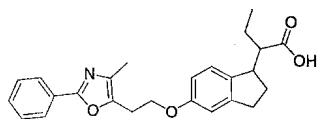


[0533]

[0534]

단계 5. THF (1.5 mL) 중의 DEAD (0.84 mL, 5.28 mmol)을 THF (13 mL) 중의 단계 3의 생성물 (4.95 mmol), 메틸 5-히드록시-2,3-디히드로-인덴-1일-2-부타노에이트 (0.78 g, 3.3 mmol), PPh₃ (1.4 g, 5.28 mmol)에 천천히 첨가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 여과하고, 물 및 염수로 씻고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피에 의해 무색 오일의 물질을 수득했다.

LC-MS $[C_{26}H_{29}NO_4H]^+ = 420.4$, RT = 4.00 분 ; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.9 (2H,d), 7.45 (2H,dd), 7.1(d), 6.6-6.8 (3H, m), 4.2 (2H, t), 3.62 (3H,s), 3.3 (1H, m), 3.15 (2H,t), 2.6-3.0 (2H, m,br), 2.5 (1H, m), 2.21 (3H,s), 1.95 (1H, m), 1.56-1.6 (3H,br,m), 0.88 (3H,t).



[0535]

[0536]

단계 6. KOH (0.5 mL, 3 N)를 THF/MeOH (1 mL, THF:MeOH 8:2) 중의 단계 4의 생성물 (42 mg, 0.1 mmol)의 용액에 첨가했다. 혼합물을 70°C에서 6시간 동안 교반하고 냉각시켰다. 1N HCl를 사용해 pH를 4로 조정했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 2 mL)로 추출했다. 혼합된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (2:8/헥산:에틸 아세테이트)에 의해 백색 고체의 물질을 수득했다 (33 mg, 81%).

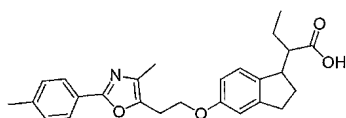
[0537]

[0538]

상기 실시예 51에 기재된 과정을 사용하고 적절한 출발 물질을 치환함으로써, 하기의 것을 유사하게 제조하고 구조분석하였다.

[0539]

실시예 52



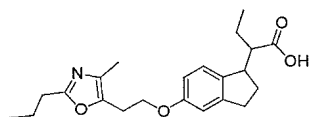
[0540]

[0541]

실시예 53

[0542]

2-{5-[2-(4-메틸-2-프로필-1,3-옥사졸-5-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}부탄산



[0543]

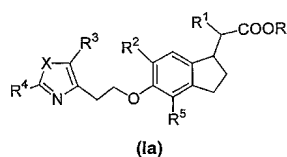
[0544]

상기 실시예 1-53에 기재된 방법을 사용하고 적절한 출발 물질을 치환함으로써, 하기 표 3에 나열된 화학식 Ia의 화합물을 유사하게 제조하였다.

표 3

[0545]

화학식 (Ia)의 화합물의 제조예



Ex. No.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	LC-MS [M+H] ⁺ 또는 NMR
54	H	Et	H	Me	PhOCH ₂ -	H	O	436.2
55	H	Et	H	Me	PhCH ₂ -	H	O	420
56	H	H	H	Me	Ph	H	O	378.2
57	Me	Ph(CH ₂) ₃ -	H	Me	Ph	H	O	3.45/3.52 (t, 3H), 4.10 (t, 2H), 7.3 (m, 3H), 7.83 (d, 2H)
58	Et	EtO ₂ C-	H	Me	Ph	H	O	478.2
59	Et	Et	H	Me	Ph	H	O	434.3
60	H	MeO	H	Me	Ph	H	O	3.30 (s, 3H), 4.04 (d, 1H), 7.98 (m, 2H)
61	Et	EtO	H	Me	Ph	H	O	450.3
62	H	CF ₃ CH ₂ -	H	Me	Ph	H	O	2.51 (s, 3H), 4.36 (m, 2H), 8.32 (m, 2H)
63	Et	CF ₃ CH ₂ -	H	Me	Ph	H	O	1.18 (t, 3H), 4.21 (t, 2H), 7.98 (d, 2H)
64	Me	cyc-Pr	H	Me	Ph	H	O	432.3
65	H	cyc-Pr	H	Me	Ph	H	O	0.02 (m, 1H), 0.12 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 7.94 (m, 2H)
66	H		H	Me	Ph	H	O	512.3
67	H	Et	H	Me	Ph	H	S	422.3
68	H		H	Me	Ph	H	O	526.4
69	H	Et	H	Me	Ph	H	S	422.3
70		Et	H	Me	Ph	H	S	
71	Me	Et	H	Me	Ph	H	O	0.82 (t, 3H), 3.54 (s, 3H), 4.16 (t, 2H), 7.90 (m, 2H)
72	H	Et	H	i-Pr	Ph	H	O	434.3
73	H	Et	H	Ph	Ph	H	O	468.3
74	H	Me	H	Me	Ph	H	S	422.3
75	Me	Me	H	Me	Ph	H	S	
76	Me	Et	MeC(O)-	Me	Ph	H	O	462.4

[0546]

Ex. No.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	LC-MS [M+H] ⁺ 또는 NMR
77	Me	Et	4-MeO-Ph	Me	Ph	H	O	526.4
78	H	Et	4-MeO-Ph	Me	Ph	H	O	512.3
79	Me	Et	4-피리딜	Me	Ph	H	O	497.3
80	H	Et	H	Me	cyc-헵틸	H	O	398
81	H	Et	H	Me	cyc-헥실	H	O	412
82	H	Et	H	Me	4-Ph-Ph	H	O	482
83	Et	EtO ₂ C-	H	Me	4-Me-Ph	H	O	492.3
84	H	PhCH ₂ -	H	Me	4-Me-Ph	H	O	482.4
85	Et	n-Bu	H	Me	4-Me-Ph	H	O	476.3
86	Et	Me	H	Me	4-Me-Ph	H	O	434.3
87	Et	PhCH ₂ -	H	Me	4-Me-Ph	H	O	510.4
88	H	Et	H	Me	4-MeO-Ph	H	O	436.1
89	H	Et	H	Me	4- <i>i</i> -Pr-Ph	H	O	448.2
90	H	Et	H	Me	4-F-PhCH ₂ -	H	O	438.3
91	H	Et	H	Me	4-F-Ph	H	O	424.3
92	H	Et	H	Me	4-Et-Ph	H	O	434.3
93	H	Et	H	Me	4-Cl-PhOCH ₂ -	H	O	470.2
94	H	Et	H	Me	4-Cl-Ph	H	O	440
95	Me	Et	H	Me	4-Cl-Ph	H	S	470.3
96	Me	Et	H	Me	4-Cl-Ph	H	S	470.3
97	H	Et	H	Me	4-CF ₃ -Ph	H	S	490.3
98	Me	Et	H	Me	4-CF ₃ -Ph	H	S	504.3
99	H	Et	H	Me	4-CF ₃ -Ph	H	O	474.3
100	H	Et	H	Me	4-(<i>n</i> -Bu)-Ph	H	O	462.3
101	H	Et	H	Me	4-(<i>t</i> -Bu)-Ph	H	O	462.3
102	H	Et	H	Me	3-Me-Ph	H	O	420.4
103	H	Et	H	Me	3-MeO-Ph	H	O	436.3
104	H	Et	H	Me	3-Me-5-이소사플릴	H	O	411.3

[0547]

Ex. No.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	LC-MS [M+H] ⁺ 또는 NMR
105	H	Et	H	Me	3-F-Ph	H	O	424.2
106	H	Et	H	Me	3-F-4-Me-Ph	H	O	438.2
107	H	Et	H	Me	4-F-3-Me-Ph	H	O	438.3
108	Me	Et	H	Me	3-Cl-Ph	H	S	470.3
109	H	Et	H	Me	3-Cl-Ph	H	O	440.3
110	H	Et	H	Me	3-Cl-Ph	H	S	456.3
111	H	Et	H	Me	3-CF ₃ -Ph	H	O	474.2
112	H	Et	H	Me	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	H	O	542.1
113	H	Et	H	Me	3,4-Me ₂ -Ph	H	O	434.3
114	H	Et	H	Me	3,4-Cl ₂ -Ph	H	O	474.2
115	H	Et	H	Me	2,3-Cl ₂ -Ph	H	O	474.1
116	H	Et	H	Me	3,4-(MeO) ₂ -Ph	H	O	466.3
117	H	Et	H	Me	3,4- 메틸렌디옥시 Ph	H	O	466.3
118	H	Et	H	Me	2-티에닐	H	O	412
119	H	Et	H	Me	2-나프틸	H	O	456.3
120	H	Et	H	Me	2-Me-Ph	H	O	420.3
121	H	Et	H	Me	2-	H	O	396
122	H	Et	H	Me	2-F-Ph	H	O	424.1
123	H	Et	H	Me	2-벤조티에닐	H	O	462.2
124	H	Et	H	Me	2,6-F ₂ -Ph	H	O	442.2
125	H	Et	H	Me	3,4-F ₂ -Ph	H	O	442.2
126	H	Et	H	Me	2,4-Cl ₂ -Ph	H	O	473
127	H	Et	H	Me	1- 나프틸	H	O	456.3
128	Me	Et	H	Me		H	O	0.90 (t, 3H), 3.45 (bs, 4H), 3.74 (s, 3H)

[0548]

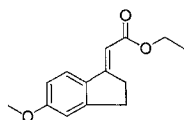
[0549]

실시예 129

[0550]

에틸 (5-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일리덴)에타노에이트의 제조

[0551]



[0552]

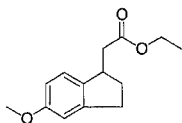
무수 테트라히드로푸란 (4.5 L) 중의 5-메톡시인다는 150 g (0.91 mol)의 용액에 아연 103.64 g (30 메쉬, 1.59 mol) 및 염화구리(I) 4.53 g (0.045 mol)을 첨가하였다. 현탁액을 Ar 분위기 하에서 교반하고, 15 분 동안 환류시키고, 약 25 %부의 에틸 브로모아세테이트 133 mL (1.18 mol)를 환류 혼합물에 천천히 적가하였다. 냉각시키고 밤새 실온에서 교반한 후, TLC는 반응성 아연 종의 생성을 나타내는 원하는 생성물의 존재를 나타내었다. 잔여 에틸 브로모아세테이트를 적가하였고, 발열이 관찰되었다(내부 온도가 35 °C로 증가됨). 4 시간 후, TLC는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 고형물이 플라스크의 바닥에 가라앉은 후, 고형물을 옮기기 위한 소량만을 남기고 액체를 사이퍼닝(siphoning)하였다. 플라스크를 5-메톡시인다는 157.6 g (총 1.86 mol), 무수 테트라히드로푸란 (4.5 L), 및 아연 80.92 g (총 2.73 mol)으로 재충전하였다. 에틸 브로모아세테이트 140 mL (총 2.36 mol)를 적가하였다. 발열이 관찰되었다(내부 온도가 35 °C로 증가됨). 교반된 혼합물을 실온으로 냉각시킨 경우, TLC는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 고형물을 가라앉히고, 액체를 사이퍼닝하였다. 한데 합친 반응 용액을 진공에서 농축시켜 부피가 ~2 L가 되었다. 그 다음, 액체를 충분한 1N 염산 수용액(얼음물 중에서 냉각시킴)에 부어서 pH가 1이 되었다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(2 × 1 L, 1 × 500 mL). 한데 합친 추출물을 물, 염수(각각 1 L)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜서 어두운 적색 오일을 얻었고(438.3 g; 이론적 수득 = 432 g), 이는 점차 고형화되었다.

[0553]

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.5 (d, 1H), 6.8 (m, 2H), 6.2 (t, 1H), 4.2 (q, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.0 (t, 2H), 1.3 (t, 3H). MS (CI) *m/z* 233 [M+H]⁺.

[0554] 실시예 130

[0555] 에틸 (5-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아세테이트의 제조



[0556]

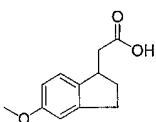
[0557] 실시예 129의 조 생성물을 무수 에탄올 (2.6 L)에 용해시키고, 탄소 상 10 % 팔라듐(21.6 g)에서 40 psi의 수소에서 수소화하였다. 셀라이트(Celite)를 통하여 여과시키고, 여액을 농축시켜 433.3 g의 갈색 오일(2 단계 동안 99 % 수율)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.1 (dd, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.7 (dd, 1H), 4.2 (q, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.7 (dd, 1H), 2.4 (m, 2H), 1.7 (m, 1H), 1.3 (t, 3H). MS (CI) m/z 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0558]

[0559] 실시예 131

[0560] (5-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아세트산의 제조



[0561]

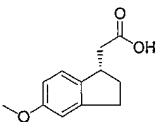
[0562] 1 L의 EtOH 중의 실시예 130에서 제조된 조 에스테르 416 g (1.77 mol)의 용액에 1.5 L의 물 중의 NaOH 142 g (3.54 mol)의 용액을 첨가하였다. 흐린 반응 혼합물을 환류하며 가열하는 동안 색은 어두운 적색으로 변하고, 반응물은 균질해졌다. 1 시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에서 EtOH을 제거하였다. 염기성 수층을 Et₂O(500 mL)로 3 회 세척한 다음, 진한 HCl을 사용하여 pH ~4로 산성화시키고, 이 때, 오일 잔여물이 형성되었다. 혼합물을 Et₂O(500 mL)로 4회 추출하였다. 한데 합친 추출물을 물(2 × 300 mL), 염수로 세척한 다음, Na₂SO₄로 건조시켰다. 진공 하에서 밤새 건조시킨 후, 감압 하에서, 용매를 여과 및 증발시켜서 표제의 화합물 305 g (83 %)을 황색 고형물로 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.34(d, 1H), 6.71(s, 1H), 6.65(dd, 1H), 3.71(s, 3H), 3.47(m, 1H), 2.80(m, 3H), 2.35(m, 2H), 1.71(m, 1H). MS (CI) m/z 207 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0563]

[0564] 실시예 132

[0565] [(1S)-5-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아세트산의 제조



[0566]

[0567] 8.2 L의 시약용(reagent grade) 아세톤 중의 실시예 131에서 제조된 산 341.0 g (1.65 mol)의 용액에 (S)-(-)- α -메틸벤질아민 223.8 mL (1.74 mol)를 교반하면서 실온에서 적가하였다. 첨가하는 동안에 진한 흰색 침전물이 형성되었다. 추가의 500 mL의 아세톤을 첨가하고, 1 시간 동안 계속 교반하였다. 여과에 의하여 고형물을 수집하고, 300 mL의 아세톤으로 세척하고, 흡인 하에서 건조시켰다. 그 다음, 고형물을 아세톤 (8.2 L) 중에서 현탁시키고, 모든 고형물들이 용해될 때까지 환류하며 가온하였다. 밤새 용액을 천천히 냉각시켰고, 그 동안 흰색 침전물이 형성되었다. 현탁액을 0 °C로 냉각시킨 다음, 여과시키고, 고형물을 500 mL의 아세톤으로 세척하였다. 흡인 하에서 건조시킨 후, HPLC로 샘플을 분석한 결과 95 % ee를 나타내었다. 재결정화 공정을 6.7 L의 아세톤을 사용하여 상기와 같이 반복하였다. HPLC 분석은 99 % ee를 나타내었다. 흡인 하에서 건조시킨 후, 192 g의 염을 얻었다. 염을 2 L의 EtOAc 및 1 L의 1 N HCl 용액에서 현탁시키고, 분별 깔때기에서 진탕시킴으로써 염을 용해시켰다. 유기층을 분리시키고, 1 N HCl (500 mL), 물 (2 × 300 mL), 및 염수로 세척한 다음, Na₂SO₄으로 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 증발시켜 오일을 얻었고, 이는 곧 고형화되었다. 표제의 생성

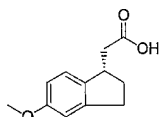
물 120.5 g (35 %)을 진공 건조 후 회백색 고형물로 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃) δ

7.10(d, 1H), 6.79(d, 1H), 6.73(dd, 1H), 3.79(s, 3H), 3.55(m, 1H), 2.89(m, 2H), 2.79(dd, 1H), 2.46(dd, 1H), 2.43(m, 1H), 1.80(m, 1H). MS (ESI) *m/z* 207 [M+H]⁺.

실시예 133

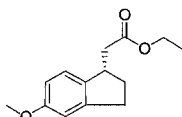
[(1S)-5-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아세트산의 제조



또한, 실시예 132의 별법으로서, 표제의 화합물을 효소적 방법을 통하여 제조할 수도 있다. 따라서, 1 L의 시약용 아세톤 중의 실시예 130에서 제조된 조 에스테르 500.0 g (2.13 mol; HPLC로 측정시 87% 순도)의 흐린 혼합물, 2.5 L의 포스페이트 완충제(pH 7.0, 0.05 M) 및 2.5 L의 탈이온수를 아마노 리파아제(Amano Lipase) PS (150 g)로 한번에 처리하고, 혼합물을 실온에서 밤새 효율적으로 교반하였다. 한 엘리퀼트(엘리퀼트를 IPA에 용해시킨 후 여과시킴으로써 제조된 균질한 엘리퀼트)의 HPLC 분석은 반응하지 않은 R-에스테르에 상응하는 한 피크 및 원하는 S-산에 상응하는 또다른 피크를 나타내었다. 극소량의 S-에스테르 및 R-산이 기록되었다. 2 N HCl 500 mL (pH ~2가 되게 함)를 반응물에 한번에 첨가하고, 20 분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 고형물을 EtOAc(2 × 500 mL)로 그 다음, 물(500 mL)로 세척하였다. 한데 합친 여액을 1 L의 EtOAc로 추가 희석시키고, 층을 함께 격렬하게 교반하였다. 교반을 멈추고, 층을 분리하였다. 에멀션이 기록되었으며, 이는 고체 NaCl의 첨가 및 교반으로 해체되지 않았다. 수층을 제거한 다음, 동일한 방식으로 EtOAc(3 × 1 L)로 추출하였다. 한데 합친 유기 추출물을 물(4 × 500 mL)로 세척한 다음, 염수로 세척하였다. 생성되는 유기층을 5 % Na₂CO₃ 용액(8 × 500 mL)으로 추출하였다. 유기층의 HPLC 분석은 S-거울상이성체 산을 전혀 포함하지 않음을 나타내었다. 한데 합친 Na₂CO₃ 추출물을 EtOAc(2 × 1 L)로 세척한 다음, 2N HCl을 첨가함으로써 pH ~ 2로 산성화시켰다. CO₂ 방출과 함께 흰색 고형물이 침전되었다. 혼합물을 EtOAc(3 × 1 L)로 추출하였다. 한데 합친 추출물을 물(2 × 1 L) 및 염수로 세척한 다음, Na₂SO₄으로 건조시켰다. 이 용액의 HPLC 분석은 물질이 98 % ee임을 나타내었다. 용매를 감압 하에서 증발시켜 오일을 얻었고, 이는 곧 고형화되었다. 진공 건조 후, 표제의 생성물 (172.9 g)을 회백색 고형물로 얻었다. 이 물질을 비등하는 헥산(8.8 L)으로 재결정화하였다. 밤새 냉각시킨 후, 여과를 통해 밝은 황색 침상결정(needle)을 수집하고, 헥산 (200 mL)으로 세척하고, 흡인 하에서 건조시켰다. 진공 건조 후, 표제의 생성물 146.9 g (조 출발 에스테르로부터 38 %)을 밝은 황색 침상결정으로 얻었다. ¹H NMR 결과는 상기와 같다.

실시예 134

에틸 [(1S)-5-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아세테이트의 제조



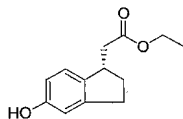
실온에서 아르곤 하에서, 4.8 L의 무수 EtOH 중의 실시예 132 or 133에서 제조된 산 305 g (1.48 mol)의 용액에 클로로트리메틸실란 413 mL (3.25 mol)를 적가하였다. 첨가하는 동안에 온도가 약 5 °C 상승한 것으로 기록되었다. 반응물을 밤새 교반하였다. EtOH을 감압 하에서 증발시켜서 이상(bi-phasic) 액체 혼합물을 얻었다. 이를 500 mL의 얼음물에서 희석시킨 다음, EtOAc(2 × 750 mL)로 추출하였다. 한데 합친 추출물을 물(3 × 300 mL)로 세척한 다음, 포화 NaHCO₃ (200 mL)로 세척하였다. 유기물을 한번 더 물 (300 mL)로 세척한 다음, 염수로 세척하고, Na₂SO₄으로 건조시켰다. 용매 제거 및 진공 건조 후, 표제의 화합물 354 g (102%)을 밝은 황색 오일로 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃)

δ 7.07(d, 1H), 6.78(d, 1H), 6.71(dd, 1H), 4.18(q, 2H), 3.78(s, 3H), 3.52(m, 1H), 2.89(m, 2H), 2.72(dd, 1H), 2.37(o, 2H), 1.74(m, 1H), 1.28(t, 3H). MS (CI) *m/z* 235 [M+H]⁺.

실시예 135

에틸 [(1S)-5-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아세테이트의 제조



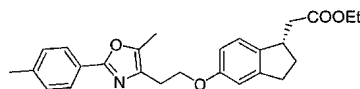
반응 온도가 10 °C 미만으로 유지되도록, 4.2 L의 CH₂Cl₂ 중의 실시예 134에서 제조된 화합물 346 g (1.48 mol)의 냉각된 용액(얼음 수조)에 AlCl₃ 984.6 g (7.38 mol)을 Ar 하에서 조금씩 첨가하였다. 밝은 갈색 현탁액을 10 분 동안 교반한 다음, 반응 온도가 5 °C 미만으로 유지되게 하는 속도로 EtSH 546 mL (7.38 mol)를 적가하였다. 10 °C 미만에서 2.5 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 강하게 교반하면서 6 L의 얼음물에 천천히 부었다. 유기층을 분리시키고, 수층을 CH₂Cl₂(3 × 1 L)로 추출하였다. 한데 합친 CH₂Cl₂ 층을 물(2 × 1 L)로 세척한 다음, Na₂SO₄으로 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하여 갈색 오일을 얻었고, 이를 실리카겔 패드(0-10 % EtOAc/헥산을 용리제로 사용)를 통하여 여과시켰다. 분획물을 수집하고, 용매 제거 및 진공 건조 후, 표제의 화합물 314 g (96 %)을 진한 황색 오일로 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.92(d, 1H),

6.62(d, 1H), 6.55(dd, 1H), 4.10(q, 2H), 3.43(q, 1H), 2.75(m, 2H), 2.64(dd, 1H), 2.31(dd, 1H), 2.29(m, 1H), 1.67(m, 1H), 1.20 (t, 3H). MS (CI) *m/z* 221 [M+H]⁺.

실시예 136

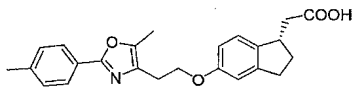
에틸 2-((1S)-5-{2-[5-메틸-2-(4-메틸페닐)(1,3-옥사졸-4-일)]에톡시}인다닐)아세테이트의 제조



실시예 135에서 제조된 에틸 [(1S)-5-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아세테이트의 현탁액 507.5 mg (2.30 mmol), 및 실시예 10에서 제조된 2-[5-메틸-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-4-일]에탄올 500 mg (2.30 mmol), TMAD 792.6 mg (4.60 mmol), 및 15 mL의 무수 DCM 중의 Ph₃P 1.21 g (4.60 mmol)을 실온에서 Ar 하에서 12 시간 동안 교반하였다. DCM을 감압 하에서 제거하였다. 잔여물을 1 % CH₃CN/CH₂Cl₂를 사용하여 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피하여 에틸 2-((1S)-5-{2-[5-메틸-2-(4-메틸페닐)(1,3-옥사졸-4-일)]에톡시}인다닐)아세테이트 776.3 mg (1.85 mmol, 80.5 %)을 얻었다. HPLC/MS (M+H)⁺ *m/z* 420.5.

실시예 137

2-((1S)-5-{2-[5-메틸-2-(4-메틸페닐)(1,3-옥사졸-4-일)]에톡시}인다닐)아세트산의 제조



THF (4.0ml) 중의 에틸 2-((1S)-5-{2-[5-메틸-2-(4-메틸페닐)(1,3-옥사졸-4-일)]에톡시}인다닐)아세테이트(실시예 136, 776.3 mg, 1.85 mmol)를 실온에서 수성 LiOH 3.7 mL (2 M, 7.4 mmol), 물 (2.0 ml), 및 EtOH (4.0 ml)의 혼합물에 첨가하였다. 생성되는 혼합물이 흐려졌다. 이 혼합물을 40 °C(유조(oilbath) 온도)에서 가열하였다. 반응은 1.5 시간 후 완결되었다. 실온으로 냉각시킨 후, pH 4.0이 될 때까지 1 N HCl 용액을 천천히 혼합물에 첨가하였다. 화합물을 EtOAc(3 × 20ml)로 추출하였다. 한데 합친 EtOAc 층을 건조시키고(Na₂SO₄), 증발시켰다. 잔여물을 플래시크로마토그래피하여 2-((1S)-5-{2-[5-메틸-2-(4-메틸페닐)(1,3-옥사졸-4-일)]에톡

시}인다닐)아세트산 616.8 mg (1.57 mmol, 85 %)을 흰색 고형물로 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.83(d, 2H), 7.21(d, 2H), 7.03(d, 1H), 6.74(d, 1H), 6.69(dd, 1H), 4.19(t, 2H), 3.45(q, 1H), 2.93(t, 2H), 2.78(m, 2H), 2.51(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.25(s, 3H), 1.53(m, 2H).

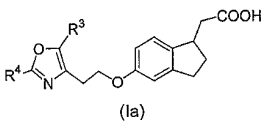
[0591]

[0592]

상기 실시예 129-137에 기재된 방법을 사용하고 적절한 출발 물질을 치환함으로써, 하기 표 4에 나열된 화학식 Ia의 화합물을 유사하게 제조하였다.

표 4

[0593]

화학식 (Ia)의 화합물의 제조예			
 (Ia)			
Ex. No.	R ³	R ⁴	LC/MS [M+H]
138	Me	4-MeO-Ph	408.5
139	Me	3-MeO-Ph	408.5
140	Me	4-Et-Ph	406.5
141	Me	4-CF ₃ -Ph	446.5
142	Me	2-나프틸	428.5
143	Me	4-(t-Bu)-Ph	434.6
144	Me	4-(n-Bu)-Ph	434.6
145	Me		422.5
146	Me	3,4-(Me) ₂ -Ph	406.5
147	Me	4-Me-Ph	392.5
148	Me	3-F-Ph	396.5
149	Me	2-벤조티에닐	434.5
150	Me	4-i-Pr-Ph	420.6
151	Me	cyc-펜틸	370.5
152	Me	cyc-헥실	384.5
153	Me	PhCH ₂	392.5

Ex. No.	R ³	R ⁴	LC/MS [M+H]
154	Me	4-F-3-Me-Ph	410.5
155	Me	3-F-4-Me-Ph	410.5
156	Me	4-F-Ph	396.5
157	Et	Ph	392.5
158	Me	3,4-(Cl) ₂ -Ph	447.4
159	<i>n</i> -Pr	Ph	406.5
160	Me	4-Ph-Ph	454.5
161	Me	3-Cl-Ph	412.4
162	Me	3-Me-Ph	392.5
163	Me	4-CN-Ph	403.4
164	Me	3-CN-Ph	403.4
165	Me	4-Cl-Ph	412.4
166	Me	3-CF ₃ -Ph	446.4
167	Et	4-Et-Ph	420.5
168	Et	4-Me-Ph	406.5
169	Et	4-MeO-Ph	422.4

[0594]

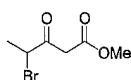
[0595]

[0596]

실시예 170

메틸 4-브로모-3-옥소펜타노에이트의 제조

[0597]



[0598]

Ar 분위기 하에서, 건조 삼구 플라스크를 CHCl₃ (100 mL) 중의 메틸프로피오닐아세테이트 20 g (154 mmol)의 용액으로 충전시켰다. 첨가 깔때기를 사용하여, 0 °C에서 2 시간에 걸쳐 브롬 7.9 mL (24.6 g, 154 mmol)를 적가하였다. 그 다음, 반응을 천천히 실온으로 가온하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. Na₂CO₃의 포화 용액 (40 mL)을 천천히 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 15 분 동안 교반한 후, 용매 층을 분리하고, 수층을 CH₂Cl₂(50 mL)로 추출하였다. 한데 합친 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 그 다음, 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(10:1 헥산/EtOAc)로 정제하여 원하는 브로미드를 밝은 황색 오일 25 g (78 %)으로 얻었다.

[0599]

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.80 (d, 3H), 3.64-3.92 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.61 (q, 1H).

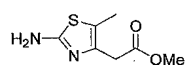
[0600]

실시예 171

[0601]

메틸 (2-아미노-5-메틸-1,3-티아졸-4-일)아세테이트의 제조

[0602]



[0603]

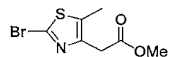
톨루엔 (100 mL) 중의 실시예 170의 브로미드 18 g (86 mmol)의 용액에 티오우레아 10.5 g (138 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 100 °C로 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔여물을 CH₂Cl₂ (100 mL)로 용해시키고, 포화 용액 NaHCO₃ (75 mL)를 첨가하고, 혼합물을 10 분 동안 격렬하게 교반하였다. 유기층을 분리시키고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다.

그 다음, 잔여물을 CH_2Cl_2 /헥산으로 재결정화하여 생성물 10 g (63 %)을 흰색 고형물로 얻었다.

($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$): LC-MS, RT 0.76 분, M+H 187.0; ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.23 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.83-4.95 (broad s, 2H).

실시예 172

메틸 (2-브로모-5-메틸-1,3-티아졸-4-일)아세테이트의 제조

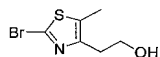


-20 °C에서 MeCN (210 mL) 중의 CuBr_2 4.03 g (18.1 mmol) 및 t-부틸 니트리트 2.82 mL (23.8 mmol)의 용액에 실시예 170의 화합물 2.95 g (15.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 천천히 15 °C로 가온하고, 이 때 N_2 의 방출이 관찰되었다. 추가로 2 시간 동안 15 °C에서 교반한 후, 반응 혼합물을 Et_2O (400 mL)로 희석시키고, HCl의 10 % 용액 (200 mL)으로 세척하였다. 용매 층을 분리하고, 수성물을 Et_2O (2 × 300 mL)로 재추출하고, 한데 합친 유기층을 건조시키고(MgSO_4), 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 그 다음, 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(98: 2, 헥산/ EtOAc)로 정제하여 실시예 172의 브로미드 1.6 g (40 %)을 무색 오일로 얻었고, 이는 정치시 고형화되었다. ($\text{C}_7\text{H}_8\text{BrNO}_2\text{S}$): LC-MS, RT 2.56 분, M+H 250.3;

($\text{C}_7\text{H}_8\text{BrNO}_2\text{S}$): LC-MS, RT 2.56 분, M+H 250.3; ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.26 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.61 (s, 3H).

실시예 173

2-(2-브로모-5-메틸-1,3-티아졸-4-일)에탄올의 제조

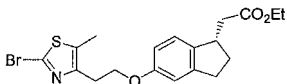


-78 °C에서, CH_2Cl_2 (100 mL) 중의 실시예 172에서 제조된 에스테르 3.80 g (15.2 mmol)의 용액에 DIBAL-H 33.4 mL (톨루엔 중의 1.0 M 용액의 33.4 mmol)를 첨가하였다. 15 분 후, 용액을 0 °C로 가온하고, 추가로 90 분 동안 교반하였다. 그 다음, 2 N HCl의 수용액 (50 mL)을 적가하여 과량의 DIBAL-H를 킬링시켰다. 용매 층을 분리하고, 수층을 CH_2Cl_2 (2 × 200 mL)로 추출하였다. 한데 합친 유기층을 건조시키고(MgSO_4), 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(5:2 헥산/ EtOAc)로 정제하여 생성물 2.5 g (74%)을 황색을 띤 오일로 얻었고, 이는 정치시 고형화되었다. ($\text{C}_6\text{H}_8\text{BrNOS}$) LC-MS, RT 1.38 분, M+H 221.0;

($\text{C}_6\text{H}_8\text{BrNOS}$) LC-MS, RT 1.38 분, M+H 221.0; ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.31 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 2.90-3.00 (broad s, 1H), 3.89 (t, 2H).

실시예 174

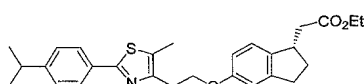
에틸 {(1S)-5-[2-(2-브로모-5-메틸-1,3-티아졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일}아세테이트의 제조



단계 1. THF (20 mL) 중의 실시예 173 975 mg (4.39 mmol) 및 에틸 [(1S)-5-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아세테이트 1.06 g (4.83 mmol)의 용액에 Ph_3P 1.88 g (7.46 mmol) 및 ADDP 1.96 g (7.46 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 72 시간 동안 격렬하게 교반하고, 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(6:1 헥산/ EtOAc)로 정제하여 생성물 1.4 g (76 %)을 무색 오일로 얻었고, 이는 정치시 고형화되었다. ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrNO}_3\text{S}$) LC-MS, RT 3.92 분, M+H 424.5;

($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrNO}_3\text{S}$) LC-MS, RT 3.92 분, M+H 424.5; ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.26 (t, 3H), 1.65-1.81 (m, 1H), 2.28-2.45 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.69 (dd, 1H), 2.75-2.93 (m, 2H), 3.07 (t, 2H), 3.44-3.56 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 4.18 (q, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.03 (d, 1H).

[0620] 에틸 ((1S)-5-{2-[2-(4-이소프로필페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2, 3-디히드로-1H-인덴-1-일)아세트
이트의 제조



[0621]

[0622] 단계 2. 톨루엔 (15 mL) 및 1,4-디옥산 (3 mL)의 혼합물에 단계 1의 화합물 300 mg (0.708 mmol), 4-이소프로필벤젠 붕소산 464 mg (2.83 mmol), 및 PdCl₂ (dppf). CH₂Cl₂ 52 mg (0.071 mmol)을 첨가하였다. Ar류를 혼합물에 30 분 동안 통과시킨 다음, Na₂CO₃의 2 N 용액 3.7 mL (7.08 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 18 시간 동안 75 °C로 가열하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (200 mL)로 희석시키고, NaHCO₃의 포화 용액 (50 mL)으로 세척하였다. 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(8:1 헥산/EtOAc)로 정제하여 생성물 305 mg (93 %)을 무색 오일로 얻었다. (C₂₈H₃₃NO₃S): LC-MS, RT 5.17 분, M+H 464.5;

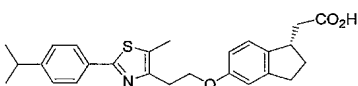
(C₂₈H₃₃NO₃S):

LC-MS, RT 5.17 분, M+H 464.5; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.17-1.31 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.65-1.82 (m, 1H), 2.30-2.43 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.72 (dd, 1H), 2.78-3.00 (m, 3H), 3.17 (t, 2H), 3.46-3.57 (m, 1H), 4.17 (q, 2H), 4.27 (t, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.55 (AB 4중선, 4H).

[0623]

[0624] 실시예 175

[0625] ((1S)-5-{2-[2-(4-이소프로필페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아세트산의 제조



[0626]

[0627] THF (8 mL), 물 (8 mL), 및 EtOH (4 mL)의 혼합물 중의 실시예 174 305 mg (0.657 mmol)의 용액에 LiOH 63 mg (2.63 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 24 시간 동안 격렬하게 교반하고, 물 (20 mL)로 희석시키고, Et₂O (10 mL)로 세척하였다. 그 다음, 수상을 1 N HCl을 사용하여 pH~1로 산성화시킨 다음, CH₂Cl₂(4 × 50 mL)로 추출하였다. 한데 합친 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 그 다음, 잔여물을 실리카겔 플래시크로마토그래피(95:5 CH₂Cl₂ /MeOH)로 정제하여 생성물 189 mg (66 %)을 흰색 고형물로 얻었다.

(C₂₆H₂₈NO₃S): LC-MS, RT 3.95 분, M+H 436.4; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.25 (s,

[0628]

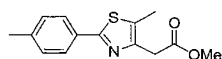
3H), 1.28 (s, 3H), 1.70-1.82 (m, 1H), 2.32-2.43 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.74-2.98 (m, 4H),

[0629]

3.18 (t, 2H), 3.47-3.54 (m, 1H), 4.28 (t, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.51 (AB 4중선, 4H).

[0630] 실시예 176

[0631] 메틸 [5-메틸-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-4-일]아세테이트의 제조



[0632]

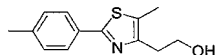
[0633] 톨루엔 (20 mL) 중의 실시예 170의 브로미드 1.15 g (5.52 mmol)의 용액에 4-메틸 티오벤즈아미드 1.0 g (6.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15 시간 동안 환류하며 가열하고, 실온으로 냉각시키고, EtOAc (150 mL)로 희석시키고, NaHCO₃의 포화 용액(50 mL)으로 세척한 다음, NH₄Cl의 포화 용액(50 mL)으로 세척하였다. 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 그 다음, 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(9:1 헥산/EtOAc)로 정제하여 생성물 을 연분홍색 오일로 얻었고, 이는 정치시 고형화되었다(1.14 g, 62%).

¹H NMR

(CDCl₃): δ 2.38 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 7.49 (AB quartet, 4H); R_f (0.4, 용출액 9:1 hexan/EtOAc).

실시예 177

2-[5-메틸-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-4-일]에탄올의 제조



0 °C에서, THF (60 mL) 중의 실시예 176의 티아졸 1.14 g (4.37 mmol)의 용액에 LiAlH₄ 663 mg (17.5 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 30 분 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 추가로 60 분 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 물 (5 mL), 1N NaOH (10 mL), 및 물 (5 mL)을 순차적으로 첨가함으로써 과량의 LiAlH₄를 킬링시켰다. 그 다음, 혼합물을 로첼(Rochelle)염의 포화 용액으로 희석시키고, EtOAc(4 × 75 mL)로 추출하였다. 한데 합친 유기상을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔여물을 실리카겔 플래시크로마토그래피(3:2 hexan/EtOAc)로 정제하여 생성물을 흰색 고형물 830 mg (82%)으로 얻었다. (C₁₃H₁₅NOS) : LC-MS, RT 2.50 분, M+H 234.2;

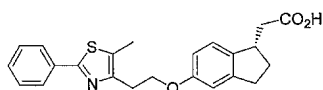
(C₁₃H₁₅NOS): LC-

MS, RT 2.50 분, M+H 234.2; ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.34 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 3.92-4.01 (broad t, 2H), 4.04-4.15 (broad s, 1H), 7.45 (AB 4중선, 4H).

하기 화합물을 앞서 기재된 실시예 170-177의 두 과정 중 하나를 사용하여 합성하였다.

실시예 178

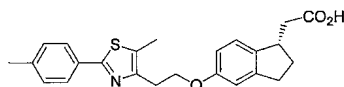
{(1S)-5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-티아졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일}아세트산



(C₂₃H₂₃NO₃S): LC-MS RT 3.56 분, M + H 394.2; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.61-1.78 (m, 1H), 2.19-2.50 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.62-2.91 (m, 3H), 3.12 (t, 2H), 3.17-3.26 (m, 1H), 4.12 (t, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.21-7.40 (m, 3H), 7.74-7.83 (m, 2H).

실시예 179

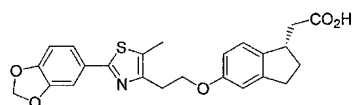
((1S)-5-{2-[5-메틸-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아세트산



(C₂₄H₂₅NO₃S): LC-MS, RT 3.57 분, M+H 408.5; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.61-1.68 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.25-2.37 [숨겨짐] (m, 2H), 2.63-2.79 (m, 3H), 3.09 (t, 2H), 3.35-3.47 (m, 1H), 4.18 (t, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.42 (AB 4중선, 4H), 7.81-8.30 (br, 1H).

실시예 180

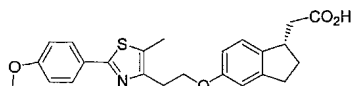
((1S)-5-{2-[2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아세트산



(C₂₄H₂₃NO₅S): LC-MS, RT 4.04 분, M+H 438.5; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.71-1.83 (m, 1H), 2.36-2.51 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.76-2.96 (m, 3H), 3.15 (t, 2H), 3.48-3.58 (m, 1H), 4.29 (t, 2H), 6.00 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H).

[0650] 실시예 181

[0651] ((1S)-5-{2-[2-(4-메톡시페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아세트산

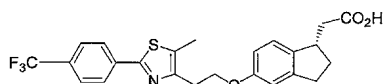


(C₂₄H₂₆NO₄S): LC-MS, RT 4.01 분, M+H 424.5; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.67-1.82 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.34-2.47 (m, 2H), 2.72-2.95 (m, 3H), 3.09 (t, 2H), 3.42-3.57 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.13 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.37 (AB 4중선, 4H).

[0652]

[0653] 실시예 182

[0654] [(1S)-5-(2-{5-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아세트산

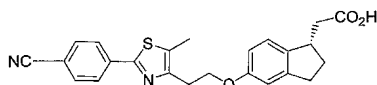


(C₂₄H₂₂F₃NO₃S): LC-MS, RT 4.47 분, M+H 462.4; ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.63-1.81 (m, 1H), 2.28-2.43 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.69 (dd, 1H), 2.74-2.95 (m, 2H), 3.19 (t, 2H), 3.31-3.36 (m, 1H), 4.31 (t, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.87 (AB 4중선, 4H).

[0655]

[0656] 실시예 183

[0657] ((1S)-5-{2-[2-(4-시아노페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아세트산

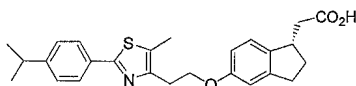


(C₂₄H₂₂N₂O₃S): LC-MS, RT 3.43 분, M+H 419.6; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.68-1.85 (m, 1H), 2.31-2.49 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.77 (dd, 1H), 2.83-2.94 (m, 2H), 3.18 (t, 2H), 3.43-3.56 (m, 1H), 4.31 (t, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.86 (AB 4중선, 4H).

[0658]

[0659] 실시예 184

[0660] ((1S)-5-{2-[2-(4-이소프로필페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아세트산

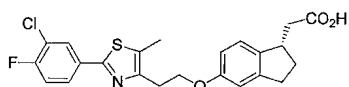


(C₂₆H₂₈NO₃S): LC-MS, RT 3.95 분, M+H 436.4; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.25 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.70-1.82 (m, 1H), 2.32-2.43 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.74-2.98 (m, 4H), 3.18 (t, 2H), 3.47-3.54 (m, 1H), 4.28 (t, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.51 (AB 4중선, 4H).

[0661]

[0662] 실시예 185

[0663] ((1S)-5-{2-[2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아세트산

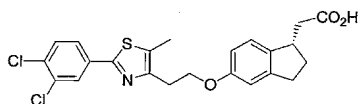


(C₂₃H₂₁ClFNO₃S): LC-MS, RT 3.89 분, M+H 446.4; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.68-1.86 (m, 1H), 2.32-2.46 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.80 (dd, 1H), 2.84-2.96 (m, 2H), 3.18 (t, 2H), 3.47-3.59 (m, 1H), 4.32 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.72-7.82 (m, 1H), 7.97-8.04 (m, 1H).

[0664]

[0665] 실시예 186

[0666] ((1S)-5-{2-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아세트산

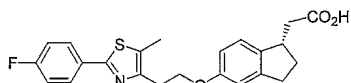


(C₂₃H₂₁Cl₂NO₃S): LC-MS, RT 4.12 분, M+H 462.0; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.74-1.88 (m, 1H), 2.36-2.48 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.73-2.93 (m, 3H), 3.19 (t, 2H), 3.48-3.55 (m, 1H), 4.30 (t, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H).

[0667]

[0668] 실시예 187

[0669] ((1S)-5-{2-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아세트산

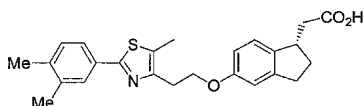


(C₂₃H₂₂FO₃S): LC-MS, RT 3.58 분, M+H 412.4; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.70-1.77 (m, 1H), 2.37-2.45 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.70-2.90 (m, 4H), 3.16 (t, 2H), 3.47-3.52 (m, 1H), 4.27 (t, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.00-7.10 (m, 3H), 7.82-7.87 (m, 2H).

[0670]

[0671] 실시예 188

[0672] ((1S)-5-{2-[2-(3,4-디메틸페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아세트산

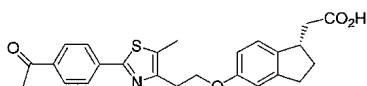


(C₂₅H₂₇NO₃S): LC-MS, RT 4.39 분, M+H 422.3; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.70-1.83 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.37-2.50 [숨겨짐] (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.32 (t, 2H), 3.45-3.60 (m, 1H), 4.30 (t, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.68 (s, 1H).

[0673]

[0674] 실시예 189

[0675] ((1S)-5-{2-[2-(4-아세틸페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아세트산

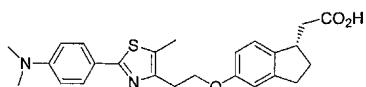


(C₂₅H₂₅NO₄S): LC-MS, RT 4.01 분, M+H 436.3; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.70-1.82 (m, 1H), 2.37-2.49 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.20 (t, 2H), 3.45-3.60 (m, 1H), 4.30 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.95-8.03 (m, 4H).

[0676]

[0677] 실시예 190

[0678] [(1S)-5-(2-{2-[4-(디메틸아미노)페닐]-5-메틸-1,3-티아졸-4-일}에톡시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아세트산

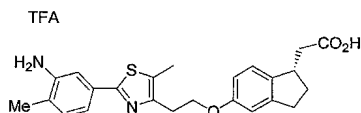


(C₂₅H₂₈N₂O₃S): LC-MS, RT 2.95 분, M+H 437.2; ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.53-1.65 (m, 1H), 2.12-2.24 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.63-2.84 (m, 3H), 2.94 (s, 6H), 3.03 (t, 2H), 3.27-3.38 (m, 1H), 4.18 (t, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.17 (AB 4중선, 4H).

[0679]

[0680] 실시예 191

[0681] ((1S)-5-{2-[2-(3-아미노-4-메틸페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아세트산

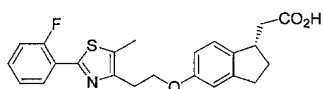


$C_{24}H_{28}N_2O_5S \cdot C_2F_3O_2$: LC-MS, RT 3.5 분, $M+H$ 423.3; ^1H NMR (CD_3OD): δ 1.67-1.82 (m, 1H), 2.25-2.37 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.67-2.90 (m, 3H), 3.20 (t, 2H), 3.41-3.56 (m, 1H), 4.32 (t, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H).

[0682]

실시예 192

[0684] ((1S)-5-{2-[2-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아세트산

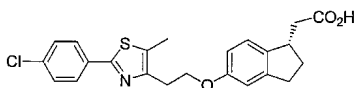


$(C_{23}H_{22}FNO_3S)$: LC-MS, RT 4.25 분, $M+H$ 412.2; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.70-1.82 (m, 1H), 2.37-2.48 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.74-2.94 (m, 3H), 3.21 (t, 2H), 3.42-3.60 (m, 1H), 4.31 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.06-7.35 (m, 4H), 8.21 (t, 1H).

[0685]

실시예 193

[0687] [(1S)-5-{2-[2-(4-클로로페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아세트산

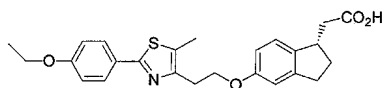


$(C_{23}H_{22}ClNO_3S)$: LC-MS, RT 4.44 분, $M+H$ 428.2; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.70-1.81 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.74-2.89 (m, 3H), 3.17 (t, 2H), 3.42-3.60 (m, 1H), 4.28 (t, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.79 (d, 2H).

[0688]

실시예 194

[0690] ((1S)-5-{2-[2-(4-에톡시페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아세트산

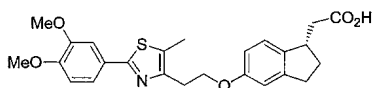


$(C_{28}H_{27}NO_4S)$: LC-MS, RT 3.55 분, $M+H$ 438.5; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.40 (t, 3H), 1.70-1.82 (m, 1H), 2.35-2.47 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.74-2.89 (m, 3H), 3.20 (t, 2H), 3.42-3.59 (m, 1H), 4.07 (q, 2H), 4.29 (t, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.82 (d, 2H).

[0691]

실시예 195

[0693] ((1S)-5-{2-[2-(3,4-디메톡시페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아세트산



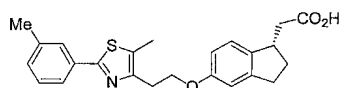
$(C_{28}H_{27}NO_5S)$: LC-MS, RT 3.86 분, $M+H$ 454.2; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.67-1.82 (m, 1H), 2.37-2.48 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.71-2.87 (m, 3H), 3.27 (t, 2H), 3.42-3.57 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.29 (t, 2H), 6.35-6.64 (broad s, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.56 (s, 1H).

[0694]

실시예 196

[0695]

[0696] ((1S)-5-{2-[5-메틸-2-(3-메틸페닐)-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아세트산

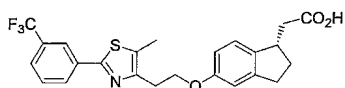


(C₂₄H₂₆NO₃S): LC-MS, RT 3.71 분, M+H 408.2; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.70-1.82 (m, 1H), 2.38-2.52 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.75-2.87 (m, 3H), 3.19 (t, 2H), 3.45-3.60 (m, 1H), 4.29 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.75 (s, 1H).

[0697]

[0698] 실시예 197

[0699] [(1S)-5-(2-{5-메틸-2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아세트산

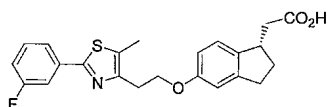


(C₂₄H₂₂F₃NO₃S): LC-MS, RT 3.90 분, M+H 462.1; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.70-1.82 (m, 1H), 2.38-2.48 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.75-2.87 (m, 3H), 3.19 (t, 2H), 3.44-3.59 (m, 1H), 4.30 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.13 (s, 1H).

[0700]

[0701] 실시예 198

[0702] ((1S)-5-{2-[2-(3-플루오로페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아세트산

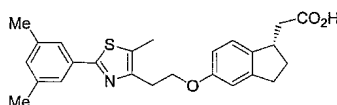


(C₂₃H₂₂FNO₃S): LC-MS, RT 3.66 분, M+H 412.1; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.70-1.82 (m, 1H), 2.39-2.47 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.76-2.87 (m, 3H), 3.18 (t, 2H), 3.45-3.60 (m, 1H), 4.30 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H).

[0703]

[0704] 실시예 199

[0705] ((1S)-5-{2-[2-(3,5-디메틸페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아세트산

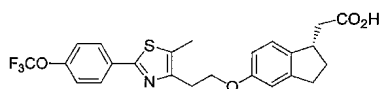


(C₂₅H₂₇NO₃S): LC-MS, RT 3.88 분, M+H 422.2; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.72-1.84 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.37-2.45 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.75-2.87 (m, 3H), 3.19 (t, 2H), 3.45-3.60 (m, 1H), 4.28 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.48 (s, 2H).

[0706]

[0707] 실시예 200

[0708] [(1S)-5-(2-{5-메틸-2-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아세트산

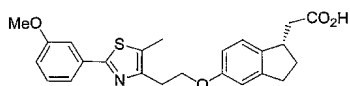


(C₂₄H₂₂F₃NO₄S): LC-MS, RT 3.95 분, M+H 478.1; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.72-1.84 (m, 1H), 2.38-2.46 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.75-2.87 (m, 3H), 3.18 (t, 2H), 3.45-3.60 (m, 1H), 4.29 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.88 (d, 2H).

[0709]

[0710] 실시예 201

[0711] ((1S)-5-{2-[2-(3-메톡시페닐)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아세트산

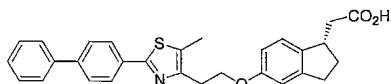


(C₂₄H₂₅NO₄S): LC-MS, RT 3.56 분, M+H 424.2; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.70-1.82 (m, 1H), 2.37-2.52 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.75-2.87 (m, 3H), 3.19 (t, 2H), 3.45-3.57 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H).

[0712]

[0713] 실시예 202

[0714] ((1S)-5-{2-[2-(1,1'-바이페닐-4-일)-5-메틸-1,3-티아졸-4-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아세트산

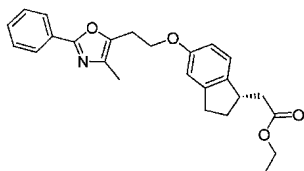


(C₂₉H₂₇NO₃S): LC-MS, RT 3.96 분, M+H 470.3; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.70-1.81 (m, 1H), 2.38-2.48 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.75-2.87 (m, 3H), 3.20 (t, 2H), 3.43-3.59 (m, 1H), 4.31 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.61-7.65 (m, 4H), 7.93 (d, 2H).

[0715]

[0716] 실시예 203

[0717] 에틸 {(1S)-5-[2-(4-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-5-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일}아세테이트의 제조



[0718]

[0719] ADDP 0.205 g (0.81 mmol)을 THF (5 mL) 중의 PPh₃ 0.212 g (0.81 mmol), 에틸 [(1S)-5-히드록시-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]아세테이트 0.107 g (0.49 mmol) 및 2-(4-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-5-일)에탄올(단계 4, 실시예 51, 0.110 g, 0.54 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반하고, 추가의 ADDP 0.136 g (0.54 mmol) 및 PPh₃ 0.141 g (0.54 mmol)을 CH₂Cl₂ (5 mL)와 함께 첨가하였다. 용액을 24 시간 동안 실온에서 교반하고, 여과시켰다. 여액을 증발시키고, 생성되는 혼합물을 0 내지 50 % EtOAc/헥산 구배를 사용하여 바이오테이지 (Biotage)로 정제하였다. 에틸 {(1S)-5-[2-(4-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-5-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일}아세테이트 0.145 g (66 % 수율)을 황색을 띤 오일로 얻었다.

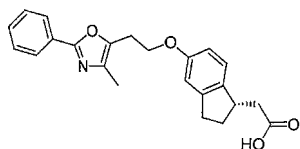
ES-MS *m/z* 406.2 ((MH)⁺); HPLC RT (분) 3.89; ¹H

NMR (아세톤-*d*₆) δ 7.85-7.82 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 3H), 6.94 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.60-6.55 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.98 (q, 2H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.03 (t, 2H), 3.27-2.51 (m, 3H), 2.24-2.14 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.58-1.53 (m, 1H), 1.08 (t, 3H).

[0720]

[0721] 실시예 204

[0722] {(1S)-5-[2-(4-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-5-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일}아세트산의 제조



[0723]

[0724] 에틸 {(1S)-5-[2-(4-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-5-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일}아세테이트 0.135 g (0.33 mmol)을 EtOH (6 mL)에 용해시키고, LiOH 0.024 g (1.0 mmol)을 첨가하였다. 물 (3 mL)을 첨가하고, 흐린 용액이 투명해질 때까지 THF를 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. HCl (2 N)을 첨가하여 pH를 2로 조정 한 다음, 에틸 아세테이트로 3 회 추출하였다. 유기층을 한데 합치고, 건조시키고, 농축시켜서 {(1S)-5-[2-(4-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-5-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일}아세트산 0.039 g

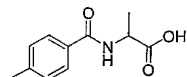
(30.6 % 수율)을 무색 오일로 얻었다.

ES-MS m/z 378.2 ((MH)⁺); HPLC RT (min.) 3.22; ¹H NMR (아세트론-d₆) δ 8.1 (s br 1H) 8.0-7.95 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.15(d, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.27 (t, 2H) 3.47-3.40 (m, 1H), 3.18 (t, 2H), 2.90-2.68 (m, 3H), 2.41-2.29 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.77-1.68 (m, 1H).

상기 실시예 51, 203, 및 204에 기재된 과정을 사용하고, 적절한 출발 물질을 치환함으로써, 하기 화합물을 유사하게 제조하고 구조분석하였다.

실시예 205

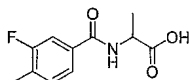
N-(4-메틸벤조일)알라닌의 제조



¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.60 (s br, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 4.38 (q, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.38 (d, 3H).

실시예 206

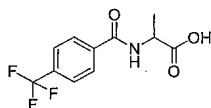
N-(3-플루오로-4-메틸벤조일)알라닌의 제조



¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.54 (s br, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.39 (t, 1H), 4.38 (q, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.38 (d, 3H).

실시예 207

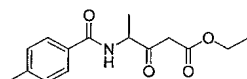
N-[4-(트리플루오로메틸)벤조일]알라닌의 제조



¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.64 (s br, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 4.42 (q, 1H), 1.40 (d, 3H).

실시예 208

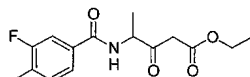
에틸 4-[(4-메틸벤조일)아미노]-3-옥소펜타노에이트의 제조



ES-MS m/z 278.38 ((MH)⁺); HPLC RT (분) 2.04. ¹H NMR (아세트론-d₆) δ 8.08 (s br, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 4.72-4.67 (m, 1H), 4.13 (q, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.41 (d, 3H), 1.12 (t, 3H).

실시예 209

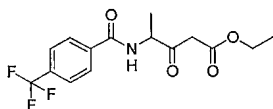
에틸 4-[(3-플루오로-4-메틸벤조일)아미노]-3-옥소펜타노에이트의 제조



ES-MS m/z 296.4 ((MH)⁺); HPLC RT (분) 2.26. ¹H NMR (아세트론-d₆) δ 7.75-7.60 (m, 2H), 7.38 (t, 1H), 4.20 (q, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.45 (d, 3H), 1.20 (t, 3H).

실시예 210

[0743] 에틸 3-옥소-4-([4-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노)펜타노에이트의 제조

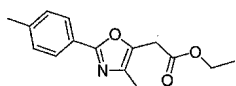


ES-MS m/z 332.4 ($(MH)^+$); HPLC RT (분) 2.45. ^1H NMR (아세톤- d_6) δ 8.14 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 4.80-4.74 (m, 2H), 4.20 (q, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.48 (d, 3H), 1.21 (t, 3H).

[0744]

[0745] 실시예 211

[0746] 에틸 [4-메틸-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-5-일]아세테이트의 제조

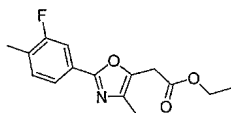


ES-MS m/z 260.2 ($(MH)^+$); HPLC RT (분) 2.96. ^1H NMR (아세톤- d_6) δ 7.86 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 4.15 (q, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.24 (t, 3H).

[0747]

[0748] 실시예 212

[0749] 에틸 [2-(3-플루오로-4-메틸페닐)-4-메틸-1,3-옥사졸-5-일]아세테이트의 제조

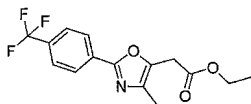


ES-MS m/z 278.3 ($(MH)^+$); HPLC RT (분) 2.89. ^1H NMR (아세톤- d_6) δ 7.69 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.23 (t, 3H).

[0750]

[0751] 실시예 213

[0752] 에틸 {4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-5-일}아세테이트의 제조

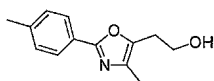


ES-MS m/z 314.3 ($(MH)^+$); HPLC RT (분) 3.27. ^1H NMR (아세톤- d_6) δ 8.18 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 4.17 (q, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.23 (t, 3H).

[0754]

[0755] 실시예 214

[0756] 2-[4-메틸-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-5-일]에탄올의 제조

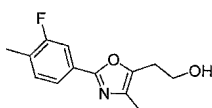


ES-MS m/z 218.2 ($(MH)^+$); HPLC RT (분) 2.35. ^1H NMR (아세톤- d_6) δ 7.85 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 3.99 (s br, 1H), 3.83 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

[0757]

[0758] 실시예 215

[0759] 2-[2-(3-플루오로-4-메틸페닐)-4-메틸-1,3-옥사졸-5-일]에탄올의 제조

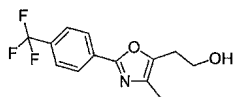


ES-MS m/z 236.2 ($(MH)^+$); HPLC RT (분) 2.46. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.54 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.09 (s br, 1H), 2.88 (t, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

[0760]

[0761] 실시예 216

[0762] 2-{4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-5-일}에탄올의 제조

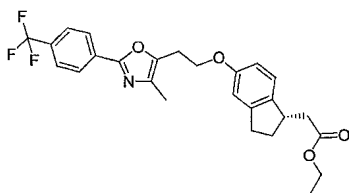


ES-MS m/z 272.2 ((MH)⁺); HPLC RT (분) 2.71. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.03 (2, 2H), 7.66 (d, 2H), 3.95 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.97 (s br, 1H).

[0763]

[0764] 실시예 217

[0765] 에틸 [(1S)-5-(2-{4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-5-일}에톡시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아세테이트의 제조

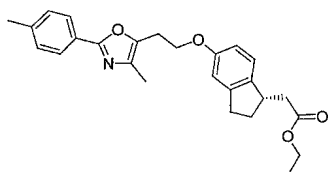


ES-MS m/z 474.5 ((MH)⁺); HPLC RT (분) 4.10. ¹H NMR (아세톤-*d*₆) δ 8.16 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (dd, 1H), 4.28 (t, 2H), 4.12 (q, 2H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.21 (t, 2H), 2.86-2.65 (m, 3H), 2.39-2.26 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.22 (t, 3H).

[0766]

[0767] 실시예 218

[0768] 에틸 ((1S)-5-{2-[4-메틸-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-5-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아세테이트의 제조

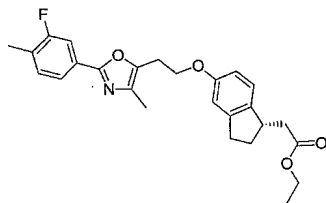


TCL Rf = 0.22 hexan /EtOAc 4:1

[0769]

[0770] 실시예 219

[0771] 에틸 ((1S)-5-{2-[2-(3-플루오로-4-메틸페닐)-4-메틸-1,3-옥사졸-5-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아세테이트의 제조



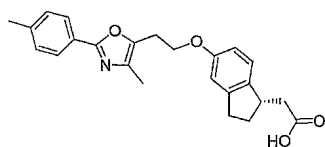
[0772]

ES-MS m/z 438.2 ((MH)⁺); HPLC RT (분) 4.18. ¹H NMR (아세톤-*d*₆) δ 6.67 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (dd, 1H), 4.26 (t, 2H), 4.12 (q, 2H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.17 (t, 2H), 2.89-2.65 (m, 3H), 2.39-2.23 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.23 (t, 3H).

[0773]

[0774] 실시예 220

[0775] ((1S)-5-{2-[4-메틸-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-5-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아세트산의 제조

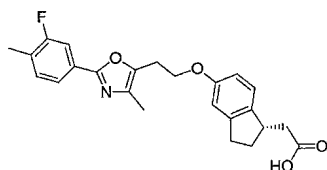


ES-MS m/z 392.2 ((MH)⁺); HPLC RT (분) 3.36. ¹H NMR (아세톤-*d*₆) δ 7.72 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (dd, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.33-3.28 (m, 1H), 3.03 (t, 2H), 2.73-2.54 (m, 3H), 2.27-2.21 (m, 5H), 2.02 (s, 3H), 1.64-1.54 (m, 1H).

[0776]

실시예 221

[0778] ((1S)-5-{2-[2-(3-불소-4-메틸페닐)-4-메틸-1,3-옥사졸-5-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아세트산의 제조

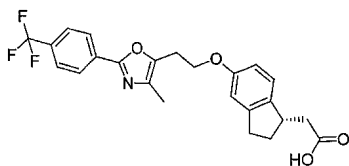


ES-MS m/z 410.2 ((MH)⁺); HPLC RT (분) 3.49. ¹H NMR (아세톤-*d*₆) δ 7.68 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (dd, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.18 (t, 2H), 2.86-2.67 (m, 3H), 2.40-2.28 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 1.18-1.65 (m, 1H).

[0779]

실시예 222

[0781] [(1S)-5-(2-{4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-5-일]에톡시}-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아세트산의 제조

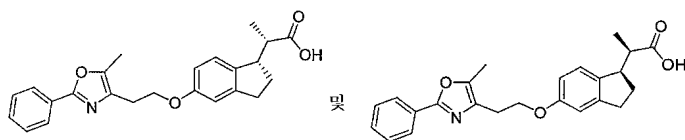


ES-MS m/z 446.5 ((MH)⁺); HPLC RT (분) 3.47. ¹H NMR (아세톤-*d*₆) δ 8.17 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (dd, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.21 (t, 2H), 2.86-2.67 (m, 3H), 2.40-2.28 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.77-1.67 (m, 1H).

[0782]

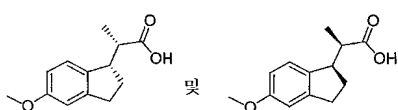
실시예 223

[0784] (2S)-2-[(1S)-5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]프로판산 및 (2R)-2-[(1R)-5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]프로판산의 제조



[0785]

[0786] 1. 단계: (2S)-2-[(1S)-5-메톡시-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]프로판산 및 (2R)-2-[(1R)-5-메톡시-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]프로판산



[0787]

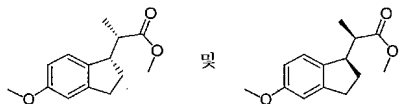
[0788] 출발 산(실시예 2b)을 60 psi H₂ 하에서 실시예 4에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 반응시키고, 5 mL THF 중의 4.5 g의 출발 물질, 1.04 g의 촉매 및 45 mL 에탄올과 4.5 mL 트리에틸아민을 사용하여 반응시켰다. 표준

추출 검사 결과, 3.22 g 생성물을 수득하였다. LC/MS 보류 시간은 2.41 분이였다.

NMR (d6-

DMSO): 0.87 (d, 3H, α - 메틸), 1.75 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 3.66 (s, 3H, 메톡시), 6.65 (m, 1H, 아릴), 6.76 (s, 1H, 아릴), 7.04 (d, 1H, 아릴), 12.18 (bs, 1H, acid.)

2 단계: 메틸(2S)-2-[(1S)-5-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-일]프로판산 및 메틸(2R)-2-[(1R)-5-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]프로판산

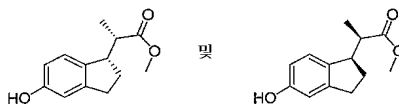


실시에 6에 기재된 바와 같은 표준 에스테르화 조건 하에서 10 mL 중의 1.5 g 출발 산, 0.93 mL 요드메탄, 및 1.75 g 중탄산 나트륨의 반응에 의해 화합물을 제조하였다. 검사 결과, 1.53 g, 96%를 수득하였다.

(NMR

(CD₂Cl₂): 1.05 (d, 3H, α -메틸), 1.88 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.68 (s, 3H, 메톡시), 3.77 (s, 3H, 에스테르).

3 단계: 메틸(2S)-2-(1S)-5-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-일프로판산 및 메틸(2R)-2-[(1R)-5-히드록시-2,3-디히드로-1 H-인덴-1-일]프로판산

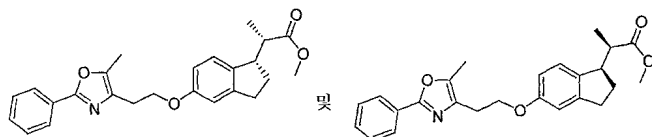


실시에 7에 기재된 바와 같은 메틸 제거 조건(20 mL 디클로로메탄 중의 1.53 g 출발 물질, 4.35 g AlCl₃, 및 2.4 mL 에탄티올)을 사용하여, 1.21 g의 생성물(84%)를 수득하였다.

(NMR (CD₂Cl₂): 1.05 (d, 3H, α - 메틸), 1.88 (m, 1H), 2.18

(m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.67 (s, 3H, 에스테르), 6.60 (m, 1H,아릴), 6.69 (s, 1H,아릴), 6.93 (d, 1H, 아릴)

4 단계: 메틸(2S)-2-[(1S)-5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-yl)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]프로판산 및 메틸(2R)-2-[(1R)-5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-yl)에톡시]-2,3-디히드로-1 H-인덴-1-일]프로판산

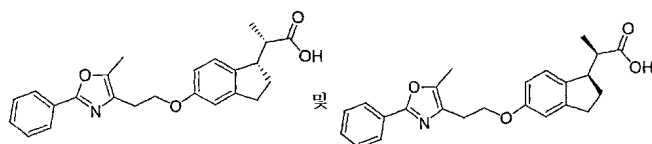


실시에 11에 기재된 바와 같은 표준 미추노부 커플링 공정(2 mL 디클로로메탄 중의 0.100 g 출발 페놀, 0.110 g 옥사졸릴에탄올, 0.143 g 트리페닐포스핀, 및 0.137 g ADDP)을 사용하여, 15% EtOAc/헥산 중의 크로마토그래피 후에, 0.107 g(58%)의 생성물을 수득하였다.

NMR (CD₂Cl₂): 1.62-1.87 (m, 4H), 2.40 (s, 3H,

옥시졸 메틸), 2.98 (t, 2H, 메틸렌), 3.23 (m, 1H), 3.83 (s, 3H, 에스테르), 6.60 (s, 1H, 아릴), 6.64 (m, 1H,아릴), 7.42 (m, 3H,아릴), 8.00 (m, 2H,아릴).

5 단계: (2S)-2-[(1S)-5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-yl)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]프로판산 및 (2R)-2-[(1R)-5-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-yl)에톡시]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]프로판산



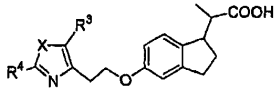
[0804] LiOH 가수분해 조건을 0.090 g의 출발 에스테르에 적용하여 0.082 g (95%)의 생성물을 수득하였다.

NMR (CD₃OD): 0.4-0.75 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 1.75 (t, 2H, 메틸렌), 2.00 (m, 1H), 2.99 (t, 2H, 메틸렌), 5.39 (s, 1H, aryl), 5.48 (m, 1H, 아릴), 5.83 (d, 1H, 아릴), 6.27 (m, 3H, 아릴), 6.76 (m, 2H, 아릴).

[0805]

[0806] 상기한 방법과 적절한 출발 물질을 사용하여, 추가 (2S, 1S) 및 (2R, 1R)을, 부분입체이성질체(즉, 동종, {(2S, 1S) 및 (2R, 1R)} 또는 이종 {(2R, 1S)/(2S, 1R)} 혼합물로서, 또는 개별 거울상이성질체로 유사하게 제조하였다. 이 화합물들은 표 5에 정리된다.

표 5

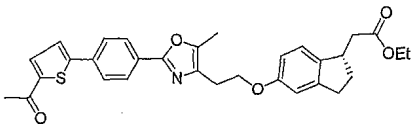


Ex. No.	R ³	R ⁴	X	이성질체	HPLC RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺
224	Me	3,4-(Cl) ₂ -Ph	O	2S,1S	4.10	460.0
225	Me	3,4-(Cl) ₂ -Ph	O	syn 라세미체	4.10	460.0
226	Me	3,4-(Me) ₂ -Ph	O	syn 라세미체	4.32	420.4
227	Me	3,4-(Me) ₂ -Ph	O	2S,1S	4.32	420.4
228	Me	3-Me-Ph	O	syn 라세미체	4.19	406.3
229	Me	4-CF ₃ -Ph	O	syn 라세미체	3.73	460.2
230	Me	4-CF ₃ -Ph	O	2S,1S	3.73	460.2
231	Me	4-CF ₃ -Ph	O	2R,1R	3.73	460.2
232	Me	4-Cl-Ph	O	syn 라세미체	3.61	426.2
233	Me	4-Et-Ph	O	syn 라세미체	3.70	420.3
234	Me	4-Et-Ph	O	2S,1S	3.70	420.3
235	Me	4-Et-Ph	O	2R,1R	3.70	420.3
236	Me	4-Et-Ph	O	syn/anil 혼합물	3.70	420.3
237	Me	4-Et-Ph	O	2R,1S	3.70	420.3
238	Me	4-Et-Ph	O	2S,1R	3.70	420.3
239	Me	4-MeO-Ph	O	syn 라세미체	3.37	422.3
240	Me	4-MeO-Ph	O	2R,1R	3.37	422.3
241	Me	4-MeO-Ph	O	2S,1S	3.37	422.3
242	Me	4-n-Bu-Ph	O	syn 라세미체	4.08	448.4
243	Me	4-t-Bu-Ph	O	2S,1S	4.59	448.4
244	Et	4-t-Bu-Ph	O	syn 라세미체	4.59	448.4
245	Me	4-MeO-Ph	O	2S,1S	3.58	-
246	Me	4-Cl-Ph	S	syn 라세미체	3.84	442.2
247	Me	4-Me-Ph	S	syn 라세미체	4.34	422.3

[0807]

[0808] 실시예 248

[0809] 에틸[(1S)-5-(2-{2-[4'-(5-아세틸-2-티에닐)-1,1'-바이페닐-4-일]-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일}에톡시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아세테이트의 제조



[0810]

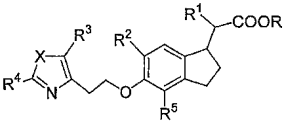
[0811] 2 M 중탄산 나트륨 수용액(0.5mL)을, 탈기 톨루엔 및 디옥산(4:1, 2 mL)중의 에틸[(1S)-5-{2-[2-(4-브로모페닐)-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일]에톡시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아세테이트(0.100 g, 0.21 mmol)[2-[5-메틸-2-(4-브로모페닐)-1,3-옥사졸-4-일]에탄올 및 에틸[(1S)-5-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아세테이트(실시예 135)로부터 제조함], 1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로 팔라듐(II)(16.9 mg, 0.02 mmol), 및 5-아세틸-2-티에닐붕소산(0.062 g, 0.41 mmol)을 포함하는 용액에 첨가하였다.

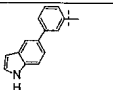
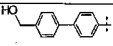
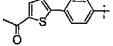
혼합물을 85℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 용매를 진공하에서 증류하였고, 잔류물을 메탄올 및 아세트니트릴에 녹였고, C8 역상 추출 카트리지를 통해 여과하였다. 용매를 증류하였고, 잔류물을 아세트니트릴에 녹였고, HPLC로 여과하여 에틸[(1S)-5-(2-{2-[4'-(5-아세틸-2-티에닐)-1,1'-바이페닐-4-일]-5-메틸-1,3-옥사졸-4-일}에톡시)-2, 디히드로-1H-인텐-1-일]아세테이트를 46% 수율로 수득하였다.

(50 mg, 0.09 mmol) MS (일렉트로 스프레이) 530.4
(M+H)⁺, ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (t, 3H), 1.71 (m, 1H), 2.37 (m, 5H), 2.57 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 4.17(m, 4H), 6.67 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 8.01 (d, 2H).

동종류 출발 물질 및 실시예 11에 기재된 가수분해와 함께 실시예 248에 기재된 방법을 사용하여 제조된 다른 화합물들을 하기 표 6에 기술한다.

표 6



Ex. No.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	LC-MS [M+H] ⁺
249	H	H	H	Me		H	O	493.3
250	H	H	H	Me		H	O	484.2
251	H	H	H	Me		H	O	502.2

화합물 평가

본 발명의 화합물의 활성의 표시는 당업계에 잘 알려진 실험관내, 생체외 및 생체내 검정을 통해 수행할 수 있다. 예를 들어, 당뇨병 및 관련 질병(예컨대, X 증후군, 포도당 내중 손상, 공복 포도당증 손상, 및 고인슐린 혈증, 즉상경화증), 및 관련 질병(고중성지방혈증 및 고콜레스테롤혈증)의 치료를 위한 약제의 효능을 보기 위하여 다음과 같은 검정을 사용한다.

화합물로 처리된 3T3-L1 세포 내의 인슐린 수용체 결합

3T3-L1 세포를 코스타(Costar)평저 TC에 웰(well)당 9300 세포로 접종하고, 전면 성장 후 2일이 될 때까지 1 주 일 동안 배양한다(예컨대, 세포는 최대 밀도에 다다른다). 그 후 세포를, 0.5 uM 인간 인슐린류 성장 인자(human Insulin-like Growth Fact; IGF-1) 및 실험 화합물을 포함하는 분별 배지(Dulbecco's Modified Eagle Medium(DMEM), 100, ug/ml 페니실린/스트렙토마이신, 2 mM L 글루타민, 10% 소태아혈청)에 2일 동안 처리한다. 처리 후, 배지를 분별 배지로 교체하고, 세포를 4일 동안 배양한다. 그 후 세포를 인슐린 수용체 활성화에 관해 검정한다. 완충 용액으로 세포를 세척한 후, 0.1 nM ¹²⁵I-인슐린 및 (+/-) 100 nM 비표지된 인슐린으로 배양하고, 1 시간 동안 실온에서 배양한다. 그 후, 세포를 1 N NaOH로 용해된 완충 용액으로 3번 세척하고, 감마 계수기로 계수한다.

편평한 모양이 수득되면 EC50 수치를 측정하고 최대 자극 퍼센트를 측정한다.

생체내 검정

혈중 포도당 수준 측정 방법

db/db 마우스(메사추세츠 바 하버 소재 Jackson Laboratories로부터 구입)를 (눈 또는 꼬리 정맥에서) 출혈시킨 후 동등한 평균 혈중 포도당 수준에 따라 분류한다. 그것들은 14 일동안 매일 한번씩 시험 화합물로 (제약학상 허용되는 운반체 내 급식으로) 경구 투여한다. 이 시점에서, 이 동물의 눈 또는 꼬리 정맥에서 다시 출혈시킨

후, 혈중 포도당 수준을 측정한다. 매회, 포도당 수준은 Glucometer Elite XL(인디아나주 엘크하트 소재 바이엘 코퍼레이션)로 측정한다.

[0823] **트리글리세라이드 수준의 측정 방법**

[0824] hApoA1 마우스(메사추세츠 바 하버 소재 Jackson Laboratories로부터 구입)를 (눈 또는 꼬리 정맥에서) 출혈시킨 후 동등한 평균 혈청 트리글리세라이드 수준에 따라 분류한다. 그것들은 8 일동안 매일 한번씩 시험 화합물로 (제약학상 허용되는 운반체 내 급식으로) 경구 투여한다. 이 시점에서, 이 동물의 눈 또는 꼬리 정맥에서 다시 출혈시킨 후, 혈청 트리글리세라이드 수준을 측정한다. 매회, 트리글리세라이드 수준은 Technicon AxonAutoanalyzer(뉴욕주 타리타운 소재 바이엘 코퍼레이션)으로 측정한다.

[0825] **HDL-콜레스테롤 수치를 측정하는 방법**

[0826] 플라스마 HDL-콜레스테롤 수준을 측정하기 위하여, hApoA1 마우스를 출혈시킨 후 동등한 평균 플라스마 HDL-콜레스테롤 수준에 따라 분류한다. 마우스를 7 일동안 매일 한번씩 운반체 또는 시험 화합물로 경구 투여하고, 그 후 8일째에 다시 출혈시킨다. HDL-콜레스테롤을 위해 Synchron Clinical System(CX4)(캘리포니아주 플러톤 소재 벡만 쿨러)를 사용하여 플라스마를 분석한다.

[0827] **총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 트리글리세라이드, 및 포도당 수준의 측정 방법**

[0828] 또다른 생체내 검정에서, 비만 원숭이를 출혈시킨 후 4 주동안 운반체 또는 시험 화합물을 매주 한번씩 경구 투여한 후, 다시 출혈한다. 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 트리글리세라이드, 및 포도당에 대해 싱크론 클리니컬 시스템(Synchron Clinical System(CX4))(캘리포니아 플러톤 소재 벡만 쿨러)을 사용하여 혈청을 분석한다. 지질 단백질의 아류 분석은 올리버(Oliver) 등(Proc. Natl. Acad. Sci.USA 98 : 5306-5311,2001)에 기재된 NMR 분광기를 사용하여 행한다.

[0829] **심장 혈관 변수에 대한 효과의 측정 방법**

[0830] 심장 혈관 변수(예컨대, 박동율 및 혈압)을 또한 평가한다. SHR 래트를 2 주 동안 운반체 또는 시험 화합물로 매일 1 회씩 투약하였다. 혈압 및 박동율을 그린셀(Grinsell) 등(Am. J. Hypertens. 13: 370-375,2000)에 기재된 테일-커프 방법(tail-cuff method)을 사용하여 측정한다. 원숭이에 있어, 혈압 및 박동율은 셴(Shen)등(J. Pharmacol. Exp. Therap.278 : 1435-1443,1996)에 따라 모니터링한다.

[0831] 본 발명의 화합물을 상기 검정에서 시험하였고, 결과 활성 프로파일에 의해, 혈액 포도당 수준 및 혈청 트리글리세라이드 수준에 효과를 나타내는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 당뇨병 및 관련 질병(예컨대, X 증후군, 포도당 내증 손상, 공복 포도당증 손상, 및 고인슐린혈증, 죽상경화증), 및 관련 질병(고중성지방혈증 및 고콜레스테롤혈증)의 치료에 잠재적인 유용성이 있다는 사실이 밝혀졌다.

[0832] **제약 조성물**

[0833] 상기 시험, 또한 상기 동물에서 동정된 질병의 치료에 대한 효능을 측정하기 위하여 사용되는 다른 잘 알려진 검정을 기초로, 또한 이러한 질병을 치료하기 위해 사용되는 알려진 약제의 결과의 비교를 통해, 각각 목적하는 징후의 치료를 위한 본 발명의 화합물의 효과적인 투약은 쉽게 결정될 수 있다. 이러한 질병 중 하나의 치료에 투여되는 활성 성분의 양은 사용되는 특정 화합물 및 투약 단위체, 투여 형식, 치료 기간, 치료되는 환자의 연령 및 성별 및 치료되는 질병의 성질 및 정도와 같은 고려사항에 따라 매우 변화한다.

[0834] 투여되는 활성 성분의 총량은 일반적으로 1 일 체중 당 약 0.001 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 특히 약 0.01 mg/kg 내지 약 200 mg/kg이다. 단위 투여량은 약 0.05 mg 내지 약 1500 mg의 활성 성분을 포함할 수 있고, 1 일 1 회 이상 투여될 수 있다. 정맥내, 근육내, 피하, 및 비경구 주입을 포함하는 주입에 의해 투여되는 매일 투약, 및 주입 기술의 사용은 약 0.01 내지 약 200 mg/kg일 수 있다. 매일 직장 투약 치료는 총 체중의 0.01 내지 200 mg/kg이다. 경피성 농도는 약 0.01 내지 200 mg/kg의 매일 용량을 유지하는 것이 요구될 수 있다.

[0835] 물론, 각각 환자를 위한 특정 개시 및 지속 투약 치료법은 참여 진찰 의사에 의해 결정되는 질병의 성질 및 심각성, 사용된 특정 화합물의 활성, 환자의 나이, 환자의 식이요법, 투여 시간, 투여 루트, 약물의 배설률, 약물 조합 등에 따라 변화할 수 있다. 목적하는 치료 유형 및 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 염의 용량의 수는 통상적인 치료 시험을 하는 당업자에 의해 달성될 수 있다.

[0836] 본 발명의 화합물은 적절하게 제형화된 제약 조성물로 필요 환자에게 투여되어 목적하는 약리 효과를 달성하는데 이용될 수 있다. 본 발명의 목적을 위한 환자로는 특정 상태 또는 질병의 치료를 필요로 하는 사람을 포함하는

동물이다. 따라서, 본 발명은 제약학상으로 허용되는 담체 및 본원 기재된 방법에 의해 동정되는 제약학상 유효량의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르를 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 제약학상 허용되는 담체는 활성 성분의 유효 활성을 유지하는 농도에서 환자에게 상대적으로 비독성 내지는 무독성인 담체를 말하므로, 담체에 기인하는 부작용은 활성 성분의 유용한 효과를 손상시키지 않는다. 화합물의 제약상 유효량은 치료되는 특정 상태에 대해 결과를 가져오거나 영향을 미치는 양을 말한다. 본원에서 기재된 방법에 의해 동정되는 화합물은, 예컨대, 경구, 비경구, 국소 등으로 즉시 내지는 지연 방출 정제를 포함하는 통상적인 유효 투여 단위 형태를 사용하는 제약상으로 허용되는 담체로 투여될 수 있다.

[0837] 경구 투여를 위해, 고형 또는 액체 제제, 예컨대, 캡슐, 환약, 정제, 알약, 로젠지제, 용융물, 분말, 현탁액, 또는 유상액으로 제형화될 수 있다. 또한, 제약 조성물의 제조를 위해 당업계에 알려진 방법에 따라 제조될 수 있다. 고형 단위체 투약 형태는, 예컨대, 계면활성제, 윤활제, 및 불활성 충진제(예컨대, 젓당, 자당, 인산 칼륨, 및 옥수수 녹말)를 포함하는, 통상적인 경질- 또는 연질-셀룰라틴 유형의 캡슐일 수 있다.

[0838] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 다음과 같은 약제와 함께 통상적인 정제(예컨대, 젓당, 자당, 및 옥수수녹말)로 정제될 수 있다: 결합제(예컨대, 아카시아, 옥수수녹말, 또는 젤라틴); 분해와 투여 후 정제의 용해를 돕는 분해제(예컨대, 감자 녹말, 알긴산, 옥수수 녹말, 및 구아검); 정제 과립의 유동의 증진하고 정제 물질이 정제 다이 및 펀치에 흡착되는 것을 방지하기 위한 윤활제(예컨대, 활석, 스테아르산, 또는 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘 또는 스테아르산 아연); 염료; 착색제; 및, 정제의 미적 감각을 증진하고 환자들에게 더욱 허용되도록 하는 풍미제. 경구 액체 투약 형태에 사용되기 위한 적합한 부형제는 희석제(예컨대, 물), 알콜(예컨대, 에탄올, 벤질 알콜, 및 폴리에틸렌 알콜)을 포함하며, 제약학상 허용되는 계면활성제, 현탁화제, 또는 유화제를 첨가하거나 하지 않을 수 있다. 다양한 다른 물질이 코팅으로 존재할 수 있고, 그렇지 않으면, 투약 단위체의 물리적 형태를 변형할 수도 있다. 예컨대, 정제, 환약 또는 캡슐이 셀락, 설탕, 또는 양자로 코팅될 수 있다.

[0839] 분산성 분말 및 입자는 수성 현탁액의 제조를 위해 적합하다. 그들은 소산제 또는 습윤제, 현탁화제, 및 1 이상의 보존제와 함께 혼합물의 형태로 활성 성분을 제공한다. 적합한 소산제 또는 습윤제 및 현탁화제는 위에서 이미 언급된 바와 같이 예시된다. 추가적 부형제에는 예컨대 위에서 언급한 감미제, 풍미제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

[0840] 본 발명의 제약 조성물은 또한 유질-수성 유상액의 형태로 존재할 수 있다. 유상상은 식물유(예컨대, 액체 파라핀 또는 식물유 혼합물)일 수 있다. 적합한 유화제는 (1) 자연 발생 검(예컨대, 검 아카시아 및 검 트라가칸트), (2) 자연 발생 인지질(예컨대, 대두 및 레시틴), (3) 지방산 및 헥시톨 무수화물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르(예컨대, 예컨대, 소르비탄 모노올레이트), 및 (4) 상기 산화 에틸렌과 부분 에스테르와의 축합체(산화 에틸렌, 예컨대, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트)이다. 유상액은 또한 감미제 및 풍미제를 포함할 수 있다.

[0841] 유성 현탁은 식물유(예컨대, 아라키스유, 올리브유, 참깨유, 또는 코코넛유); 또는 광유(예컨대, 액체 파라핀) 내의 활성 성분을 현탁화함으로써 제형화될 수 있다. 유성 현탁액은 증점제(예컨대, 밀랍, 경질 파라핀, 또는 세틸 알콜)를 포함할 수 있다. 현탁액은 또한 1 이상의 보존제(예컨대, 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트); 1 이상의 착색제; 1 이상의 풍미제; 및 1 이상의 감미제(예컨대, 자당 또는 사카린)를 포함할 수 있다.

[0842] 시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 또는 자당과 같은 감미제로 제형화될 수 있다. 이러한 제형은 또한 진통제, 및 보존제, 풍미제 및 착색제를 포함할 수 있다.

[0843] 본 발명의 화합물은 또한, 제약학상 담체와 함께 생리학적으로 허용되는 희석제 중의 화합물의 주사량으로, 비경구적, 즉, 피하, 정맥내, 근육내, 또는 복막강으로 투여될 수 있다. 제약상 담체는 멸균 액체 또는 물, 식염수, 수성 텍스트로즈 및 관련 과당액과 같은 액체 혼합물; 에탄올, 이소프로판올 또는 헥사데실 알콜과 같은 알콜; 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜; 2,2-디메틸-1,1-디옥솔란-4-메탄올과 같은 글리세롤케탈; 폴리(에틸렌글리콜) 400과 같은 에테르; 오일; 지방산; 지방산 에스테르 또는 글리세라이드; 또는 아세틸화된 지방산 글리세라이드를 포함할 수 있으며, 제약학상 허용되는 계면활성제(예컨대, 지방산의 알칼리 금속염(soap) 또는 세제), 현탁화제(예컨대, 펙틴, 카르보머, 메틸셀룰로즈, 히드록시프로필메틸셀룰로즈, 또는 카르복시메틸셀룰로즈) 또는 유화제, 및 다른 제약학상 보조제의 추가를 포함하거나 포함하지 않을 수 있다.

[0844] 본 발명의 비경구 제형에 사용될 수 있는 오일의 예로는 식유, 동물, 식물, 또는 합성 기원 오일, 예컨대, 땅콩

유, 대두유, 참깨유, 면화씨유, 옥수수유, 올리브유, 바세린, 및 광유이다. 적합한 지방산은 올레산, 스테아르산, 및 이소스테아르산을 포함한다. 적합한 지방산 에스테르는, 예컨대, 에틸올레이트 및 이소프로필 미리스테이트이다. 적합한 지방산의 알칼리 금속염(sap)은 지방산 알칼리 금속, 암모늄, 및 트리에탄올아민 염을 포함하고, 적합한 세제는 양성 세제, 예컨대, 디메틸 디알킬 암모늄 할로겐화물, 알킬 피리디늄 할로겐화물, 및 알킬아민 아세테이트; 음성 세제, 예컨대, 알킬, 아릴, 및 올레핀 술포네이트, 알킬, 올레핀, 에테르, 및 모노글리세라이드 술페이트, 및 술포숙시네이트; 비이온성 세제, 예컨대, 산화 지방산 아민, 지방산 알카놀아민, 및 폴리옥시에틸렌폴리프로필렌 코폴리머; 및, 양쪽성 세제, 예컨대, 알킬-베타-아미노프로피오네이트, 및 2-알킬이미다졸린 4급 암모늄염, 및 혼합물을 포함한다.

[0845] 본 발명의 비경구 조성물은 전형적으로 용액내 약 0.5 중량% 내지 약 25 중량%의 활성 성분을 포함할 수 있다. 바람직하게는 보존제 및 완충 용액이 또한 사용될 수 있다. 주입 위치에서의 자극을 최소화하거나 제거하기 위하여, 이러한 조성물은 약 12 내지 약 17의 친수친유기평형(HLB)을 갖는 비이온성 계면활성제를 포함할 수 있다. 이러한 제형 내 계면활성제의 양은 약 5 중량% 내지 15 중량%의 범위이다. 계면활성제는 위 HLB를 갖는 단일 성분일 수 있거나 목적하는 HLB를 갖는 2 이상의 성분의 혼합물일 수 있다.

[0846] 비경구 제형에 사용되는 계면활성제의 예로는 폴리에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 부류이다. 예컨대, 산화프로필렌과 프로필렌 글리콜의 축합에 의해 제조되는, 소수성 염기와 산화 에틸렌의 소르비탄모노올레이트 및 고분자량의 부가물이다.

[0847] 제약 조성물은 멸균 주입성 수성 현탁액의 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 적합한 소산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 방법에 따라 제형화할 수 있다. 예컨대, 카복시메틸셀룰로즈 나트륨, 메틸셀룰로즈, 히드록시프로필메틸-셀룰로즈, 알긴산 나트륨, 폴리비닐 피롤리돈, 검 트라가칸트 및 검 아카시아이다. 소산제 또는 습윤제는 자연적으로 인지질을 발생시킬 수 있다. 예컨대, 레시틴, 지방산과 산화 알킬렌의 축합체(예컨대, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 장쇄 지방족 알콜과 산화 에틸렌의 축합체(예컨대, 헵타데카에틸렌옥시세탄올), 지방산과 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르와 산화 에틸렌의 축합체(폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트), 지방산과 헥시톨 무수화물로부터 유도된 부분 에스테르와 산화 에틸렌의 축합체(예컨대, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트)이다.

[0848] 멸균 주입성 제제는 또한 비독성 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 내의 멸균 주입성 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 희석제 및 용매는, 예컨대, 물, 링거(Ringer) 용액, 및 등장 염화 나트륨 용액이다. 또한, 멸균 불활성유는 통상적으로 용매 또는 혼합 배지로 사용된다. 이 목적으로, 합성 모노 또는 디글리세라이드를 포함하는 블랜드, 불활성유가 사용될 수 있다. 또한 올레산과 같은 지방산은 주사제에 사용될 수 있다.

[0849] 본 발명의 조성물은 또한 약물의 직장 투여를 위해 좌약 형태로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은, 통상 온도에서는 고형이지만 직장 온도에서는 액체이므로 직장에서는 용해되어 약물을 방출하는 적합한 비자극성 부형제를 약물과 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질로는 예컨대 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이 있다.

[0850] 본 발명의 방법에 사용되는 또 다른 제형은 경피성 전달 장치("패치(patches)")를 사용한다. 이러한 경피성 패치는 조절된 양으로 본 발명의 화합물의 연속적 또는 비연속적 주입을 제공하기 위하여 사용될 수 있다. 제약학적 약제의 전달을 위한 경피성 패치의 구성 및 사용은 당업계에 잘 알려져 있다(본원에서 참고로 인용된 미국 특허 제5,023,252호 참고). 이러한 패치는 제약학적 약제의 연속적, 박동성 또는 요구되는 전달을 위해 사용될 수 있다.

[0851] 제약 조성물을 기계 전달 장치를 통해 환자에게 도입하는 것이 바람직하거나 필요하다. 제약학적 약제의 전달을 위한 기계적 전달 장치의 구성 및 사용은 당업계에 잘 알려져 있다. 예컨대, 뇌에 직접적으로 약물을 투여하는 직접적인 기술은 약물 전달 캐처를 환자의 심실계로 배치하여 혈뇌장벽을 우회하도록 하는 것을 포함한다. 신체의 특정 해부학적 영역으로 약제를 전달하기 위해 사용되는 이러한 이식성 전달 체계의 일례는 본원에서 참고로 인용된 미국특허 제5,011,472호에 기재되어 있다.

[0852] 본 발명의 조성물은 또한 필요하거나 바람직한 일반적으로 담체 또는 희석제로 칭해지는 그 밖의 통상적인 제약학적 허용되는 혼합 성분을 포함할 수 있다. 본 발명의 혼합물은 아스코브산과 같은 항산화제의 추가에 의하여 보존될 수도 적합한 보존제에 의하여 보존될 수 있다. 적절한 투약 형태로 이러한 조성물을 제조하기 위한 통상적인 공정이 사용될 수 있다.

[0853] 투여를 목적하는 루트로 이루기 위한 조성물의 제형화에 적절하게 사용될 수 있는 통상적으로 사용되는 제약학

상 성분은, 산화제(예컨대, 아세트산, 시트르산, 푸마르산, 황산, 질산, 그러나 이에 한정되지는 않음); 및 알킬화제(예컨대, 암모니아 용액, 탄산 암모늄, 디에탄올아민, 모노에탄올아민, 수산화 칼륨, 붕산, 탄산 나트륨, 수산화 나트륨, 트리에탄올아민, 트롤아민, 그러나 이에 한정되지는 않음)를 포함한다.

[0854]

기타 제약학상 성분으로는, 예컨대 다음을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다: 흡수제(예컨대, 분말 셀룰로즈 및 활성탄); 분무 추진제(예컨대, 이산화탄소, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{CIC-CCIF}_2$ 및 CCIF_3); 공기 치환제(예컨대, 질소 및 아르곤); 향균광이성 보전제(예컨대, 벤조산, 부틸파라벤, 에틸파라벤, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 벤조산 나트륨); 향균성 보전제(예컨대, 염화 벤잘코늄, 염화 벤제토늄, 벤질 알콜, 염화 세틸피리디늄, 클로로부탄올, 페놀, 페닐에틸 알콜, 페닐메틸 니트레이트 및 티메로잘); 항산화제(예컨대, 아스코브산, 아스코빌 팔미타트, 부틸레이티드 히드록시아니솔, 부틸레이티드 히드록시톨루엔, 저인산, 모노티오글리세롤, 프로필 갈레이트, 아스코브산 나트륨, 중황산염 나트륨, 포름알데히드 술폰산 나트륨, 소듐 메타비술파이트); 결합 물질(예컨대, 블록 폴리머, 천연 및 합성 고무, 폴리아크릴레이트, 폴리우레탄, 실리콘 및 스티렌-부타디엔 코폴리머); 완충제(예컨대, 메타인산 칼륨, 인산 일염기성 칼륨, 아세트산 나트륨, 시트르산 나트륨 무수화물, 시트르산 나트륨 이수화물); 운반제(예컨대, 아카시아 시럽, 방향성 시럽, 방향성 엘릭시르, 체리 시럽, 코코아 시럽, 오렌지 시럽, 옥수수유, 광유, 땅콩유, 참깨유, 세균발육저지 염화 나트륨 주입 및 주입용 세균발육저지 물); 킬레이트화제(예컨대, 에데트산 이나트륨 및 에데트산); 착색제(예컨대, FD & C 레드 제3호, FD & C 레드 제20호, FD & C 황색 제6호, FD & C 청색 제2호, D & C 녹색 제5호, D & C 오렌지 제5호, D & C 적색 제8호, 카라멜 및 적색 산화 제이철); 청정제(예컨대, 벤토나이트); 유화제(아카시아, 세토마크로골, 세틸 알콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 레시틴, 소르비탄 모노올레이트, 폴리에틸렌 50 스테아레이트, 하지만 이에 한정되지는 않음); 캡슐화제(예컨대, 젤라틴 및 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트); 풍미제(예컨대, 아니스유, 계피유, 코코아, 멘톨, 오렌지유, 박하유 및 바닐라); 흡습제(예컨대, 글리세린, 프로필렌 글리콜 및 소르비톨); 연화제(예컨대, 광유 및 글리세린); 오일(예컨대, 아라키스유, 광유, 올리브유, 땅콩유, 참깨유 및 식물유); 연고기제(예컨대, 라놀린, 친수성 연고, 폴리에틸렌 글리콜 연고, 와셀린, 친수성 와셀린, 백색 연고, 황색 연고 및 장미수 연고); 침투 증진제(경피 전달)(예컨대, 모노히드록시 또는 폴리히드록시 알콜, 포화 또는 불포화 지방알콜, 포화 또는 불포화 지방 에스테르, 포화 또는 불포화 디카르복실산, 정유, 포스파티딜 유도체, 세팔린, 테르펜, 아미드, 에테르, 케톤 및 우레아); 가소제(예컨대, 디에틸 프탈레이트 및 글리세린); 용매(예컨대, 알콜, 옥수수유, 면화씨유, 글리세린, 이소프로필 알콜, 광유, 올레산, 땅콩유, 정제수, 주입용 수, 주입용 멸균수, 및 멸균관개수); 강성제(예컨대, 세틸 알콜, 세틸 에스테르 왁스, 미세결정성 왁스, 파라핀, 스테아릴 알콜, 백랍 및 황랍); 좌제기제(예컨대, 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜(혼합물)); 계면활성제(예컨대, 염화 벤잘코늄, 비옥시놀 10, 옥톡시놀 9, 폴리소르베이트 80, 라우릴 술폰산 나트륨 및 소르비탄 모노팔미테이트); 현탁화제(예컨대, 아가, 벤토나이트, 카르보머, 카르복시메틸셀룰로즈 나트륨, 히드록시에틸 셀룰로즈, 히드록시프로필 셀룰로즈, 히드록시프로필 메틸셀룰로즈, 카올린, 메틸셀룰로즈, 트라가칸트 및 비검); 감미제(예컨대, 아스파탐, 텍스트로즈, 글리세린, 마니톨, 프로필렌 글리콜, 사카린 나트륨, 소르비톨 및 과당); 정제 항흡착제(예컨대, 스테아르산 마그네슘 및 탈크); 정제 결합제(예컨대, 아카시아, 알긴산, 카르복시메틸셀룰로즈 나트륨, 압축성 과당, 에틸셀룰로즈, 젤라틴, 액체 포도당, 메틸셀룰로즈, 포비돈 및 전젤라틴 녹말); 정제 및 캡슐 희석제(예컨대, 이염기성 인산 칼슘, 카올린, 젓당, 마니톨, 미세결정성 셀룰로즈, 분말 셀룰로즈, 침전 탄산 칼슘, 탄산 나트륨, 인산 나트륨, 소르비톨 및 녹말); 정제 코팅제(예컨대, 액체 포도당, 히드록시에틸 셀룰로즈, 히드록시프로필 셀룰로즈, 히드록시프로필 메틸셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 에틸셀룰로즈, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트 및 셀락); 정제 직접 압축 부형제(예컨대, 이염기성 인산 칼슘); 정제 봉해제(예컨대, 알긴산, 카르복시메틸셀룰로즈 칼슘, 미세결정성 셀룰로즈, 폴라크틸린 칼슘, 알긴산 나트륨, 녹말 글리콜산 나트륨 및 녹말); 정제 활택제(예컨대, 콜로이드성 실리카, 옥수수 녹말 및 탈크); 정제 윤활제(예컨대, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 광유, 스테아르산 및 아연 스테아레이트); 정제/캡슐 불투명제(예컨대, 이산화 티타늄); 정제 광택제(예컨대, 카르누바 왁스 및 백랍); 증점제(예컨대, 밀납, 세틸 알콜 및 파라핀); 등장화제(예컨대, 텍스트로즈 및 염화나트륨); 점도증가제(예컨대, 알긴산, 벤토나이트, 카르보머, 카르복시메틸셀룰로즈 나트륨, 메틸셀룰로즈, 포비돈, 알긴산 나트륨 트라가칸트); 및 습윤제(예컨대, 헵타데카에틸렌 옥시세탄올, 레시틴, 폴리에틸렌 소르비톨모노올레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트, 및 폴리옥시에틸렌 스테아레이트).

[0855]

본원에서 기재된 방법으로 동정된 화합물은 단독 제약학상 약제의 형태로 투여될 수 있거나, 허용되지 않는 부작용을 야기하지 않는 1 이상의 제약학상 약제와의 조합으로 투여될 수 있다. 예컨대, 본 발명의 화합물은 공지의 항비만제 또는 공지의 항당뇨제 또는 그 밖의 징후제는 물론이고 그의 첨가제 및 혼합제와 함께 혼합될 수 있다.

- [0856] 본원에 기재된 방법에 의해 동정되는 화합물은 또한, 연구 및 진단, 또는 분석 참고 표준으로, 자유 염기성 형태 또는 조성물로 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 불활성 담체, 및 본원에 기재된 방법으로 동정된 유효량의 화합물, 또는 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 조성물을 포함한다. 불활성 담체는 운반되는 화합물과 반응하지 않고 운반되는 화합물을 지속, 전달 수단, 부피감, 추적가능한 물질을 제공하는 어떠한 물질일 수 있다. 화합물의 유효량은 실행되는 특정 공정에 결과를 제공하거나 영향을 미치는 양을 말한다.
- [0857] 피하, 정맥내, 근육내 등에 적합한 제형; 제약학상 적합한 담체; 및 제형 및 투여 기술은 당업계에 잘 알려져 있는 어떠한 방법으로도 제조될 수 있다(예컨대, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 20th edition, 2000).
- [0858] 하기 실시예는 본원에 기재된 본 발명을 나타내기 위하여 제시되지만, 어떠한 경우에도 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 해석되어서는 아니된다.
- [0859] **캡슐 제형**
- [0860] A 캡슐 제형은 다음으로부터 제조된다:
- [0861] 본 발명의 화합물 40 mg
- [0862] 녹말 109 mg
- [0863] 스테아르산 마그네슘 1 mg
- [0864] 성분을 혼합하고, 적절한 메시 체를 통과시키고, 경질 젤라틴 캡슐에 충전한다.
- [0865] **정제 제형**
- [0866] A 정제는 다음으로부터 제조된다:
- [0867] 본 발명의 화합물 25 mg
- [0868] 셀룰로즈, 미세결정성 200 mg
- [0869] 콜로이드성 이산화규소 10 mg
- [0870] 스테아르산 5.0 mg
- [0871] 성분을 혼합하고 압착하여 정제를 형성하였다. 적절한 수성 및 비수성 코팅은 기호성(palatability)을 증가시키고, 맛스러움 및 안정성 또는 지연 흡착을 개선시키는데 적용될 수 있다.
- [0872] **멸균 IV 용액**
- [0873] 5 mg/ml 용액의 목적하는 본 발명의 화합물은 멸균, 주사수를 사용하여 제조하고 pH는 필요하면 조절한다. 용액은 투여를 위해 희석하여 멸균 5% 텍스트로즈와 함께 1-2mg/ml로 되며, 60분 이상 IV 주입으로 투여된다.
- [0874] **근육내 현탁액**
- [0875] 하기 근육내 현탁액을 제조한다:
- [0876] 본 발명의 화합물 50 mg/ml
- [0877] 카르복시메틸셀룰로즈 나트륨 5 mg/ml
- [0878] 트윈(TWEEN)80 4 mg/ml
- [0879] 염화 나트륨 9 mg/ml
- [0880] 벤질 알콜 9 mg/ml
- [0881] 현탁액은 근육내 투여한다.
- [0882] **경질 셀 캡슐**
- [0883] 표준 두개 조각의 경질 젤라틴 캡슐을 각각 100 mg의 분말 활성 성분, 150 mg의 젓당, 50 mg의 셀룰로즈 및 6 mg의 스테아르산 마그네슘으로 충전하여 다수의 단위체 캡슐을 제조한다.
- [0884] **연질 젤라틴 캡슐**

- [0885] 대두유, 면화유 및 올리브유와 같은 식용 오일 내의 활성 성분 혼합물을 제조하고, 정변위펌프 수단에 의해 용융 젤라틴으로 주입하여 100 mg의 활성 성분을 포함하는 연질 젤라틴을 형성한다. 캡슐을 세척하고 건조한다. 활성물질을 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린 및 소르비톨의 혼합물에 용해하여 수혼화 약품 혼합물을 제조할 수 있다.
- [0886] **즉시 방출 정제/캡슐**
- [0887] 이들은 종래 및 신규 방법에 의해 제조되는 고체 투약 형태이다.
- [0888] 이 단위를 즉시 용해 및 투약 전달을 위한 물 없이 경구적으로 취한다. 활성 성분은 설탕, 젤라틴, 펙틴 및 감미료와 같은 성분을 포함하는 액체 내에서 혼합한다. 이러한 액체는 냉결 건조 및 고체 상태 추출 기술에 의해 고형 정제 또는 캐플릿 내로 고형화한다. 약물 화합물은, 물 없이, 점탄성 및 열탄성 설탕 및 폴리머 또는 즉시 방출을 위한 다공성 매트릭스를 생성하는 비등성 성분과 함께 압착될 수 있다.
- [0889] 본원에서 기술된 본 발명의 정신 또는 범위를 벗어나지 않는 변경 및 변형이 가능하다는 것은 당업자에게는 자명하다.