

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2016-0078286 (43) 공개일자 2016년07월04일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 401/04 (2006.01) C07D 215/02 (2006.01) C07D 401/02 (2006.01)	(71) 출원인 주식회사 엘지생명과학 서울특별시 중로구 새문안로 58 (신문로2가)	
(52) CPC특허분류 C07D 401/04 (2013.01) C07D 215/02 (2013.01)	(72) 발명자 김영관 대전광역시 유성구 문지로 188 엘지생명과학 기술 연구원	
(21) 출원번호 10-2015-0185417	박상연 대전광역시 유성구 문지로 188 엘지생명과학 기술 연구원	
(22) 출원일자 2015년12월23일 심사청구일자 2015년12월23일	(뒷면에 계속)	
(30) 우선권주장 1020140188399 2014년12월24일 대한민국(KR)	(74) 대리인 최규팔	

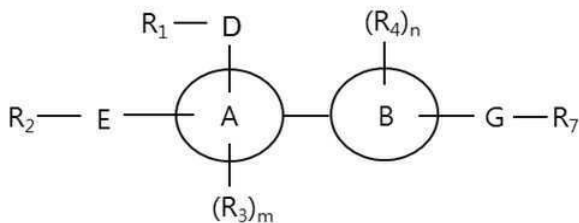
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 GPR120 효능제로서의 바이아틸 유도체

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 1의 바이아틸 유도체, 이의 제조방법, 이를 포함하는 약제학적 조성물 및 이의 용도에 관한 것으로, 본 발명에 따른 화학식 1의 바이아틸 유도체는 GPR120 효능제로서 위장관에서 GLP-1 생성을 촉진시키고, 대식세포나 체장세포 등에서의 항염증 작용으로 간이나 근육 등에서 인슐린 저항성을 개선하며, 당뇨병, 당뇨병의 합병증, 비만, 비알콜성 지방간, 지방성 간염, 골다공증 등 대사성 질환이나 염증의 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있다:

[화학식 1]



상기 식에서 A, B, D, E, G, R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, m 및 n은 명세서에 정의한 바와 같다.

(52) CPC특허분류

C07D 401/02 (2013.01)

(72) 발명자

주현우

대전광역시 유성구 문지로 188 엘지생명과학 기술
연구원

최은실

대전광역시 유성구 문지로 188 엘지생명과학 기술
연구원

백승엽

대전광역시 유성구 문지로 188 엘지생명과학 기술
연구원

강승완

대전광역시 유성구 문지로 188 엘지생명과학 기술
연구원

김병규

대전광역시 유성구 문지로 188 엘지생명과학 기술
연구원

이창석

대전광역시 유성구 문지로 188 엘지생명과학 기술
연구원

김성욱

대전광역시 유성구 문지로 188 엘지생명과학 기술
연구원

이상대

대전광역시 유성구 문지로 188 엘지생명과학 기술
연구원

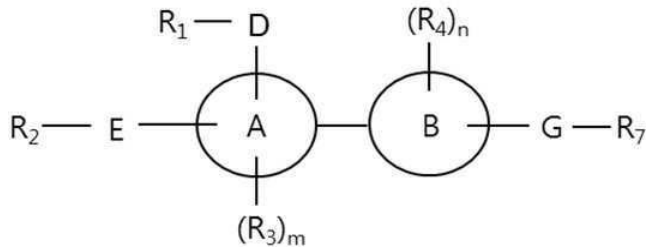
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1의 바이아릴 유도체, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이성체:

[화학식 1]



상기 식에서,

A 및 B는 각각 독립적으로 아릴 또는 헤테로아릴을 나타내고;

D 및 E는 각각 독립적으로 존재하지 않거나, C, CH, CH₂, N, NH, O 또는 S를 나타내며;

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 존재하지 않거나, 수소, 할로젠, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 옥소, 알킬사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시아릴, 사이클로알콕시, 사이클로알킬알콕시, 알킬헤테로사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 아르알킬, 할로아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴 또는 할로알킬아릴을 나타내고;

R₁과 R₂는 서로, D 및/또는 E와 함께 연결된 환을 형성할 수 있으며, A와 함께 융합된 환을 형성할 수 있고, 상기 환은 알킬, 할로젠, 알콕시카보닐, 사이클로알킬알킬, 할로아릴 또는 알킬아릴로 치환될 수 있으며, D와 E가 C, CH 또는 N일 때 R₁과 R₂는 각각 서로 같거나 다른 2 또는 3개의 알킬, 옥소, 사이클로알킬, 알콕시, 알킬사이클로알킬, 아릴 또는 알킬아릴을 나타낼 수 있고;

R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알콕시, 니트릴, 옥소, 사이클로알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아미노알킬, 아미노사이클로알킬, 아미노아릴, 알킬아민, 사이클로알킬아민, 아미노헤테로아릴, 티오알킬, 티오아릴 또는 티오헤테로아릴을 나타내며;

m 및 n은 각각 독립적으로 0 내지 5를 나타내고;

G는 -(CR₅R₆)_p-J-(CR₅R₆)_q를 나타내며, 여기에서 J는 CH₂, O, N, NH, S 또는 이중결합이고, R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬 또는 사이클로알킬, 하이드록시 또는 아민을 나타내거나, 서로 연결되어 사이클로알킬을 형성할 수 있으며, J가 N일 때, 두 개의 (CR₅R₆)에서 각각의 R₅ 및 R₆는 서로 연결되어 환을 형성할 수 있거나, 알킬로 치환될 수 있고, p 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 6을 나타내며;

R₇는 카르복실산 또는 카르복실산 동배체를 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서,

A 및 B는 각각 독립적으로 C₅-C₁₂ 아릴 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 3 내지 12원 헤테로아릴을 나타내고;

D 및 E는 각각 독립적으로 존재하지 않거나, C, CH, CH₂, N, NH, O 또는 S를 나타내며;

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 존재하지 않거나, 수소, 할로젠, C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₁₀ 사이클로알킬, 3 내지 12원 헤테

테로사이클로알킬, 옥소, C_1-C_{10} 알킬- C_3-C_{10} 사이클로알킬, C_3-C_{10} 사이클로알킬- C_1-C_{10} 알킬, 할로- C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시, C_1-C_{10} 알콕시- C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시- C_5-C_{12} 아릴, C_3-C_{10} 사이클로알콕시, C_3-C_{10} 사이클로알킬- C_1-C_{10} 알콕시, C_1-C_{10} 알킬-3 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_5-C_{12} 아릴, C_1-C_{10} 알킬- C_5-C_{12} 아릴, C_5-C_{12} 아릴- C_1-C_{10} 알킬, 할로- C_5-C_{12} 아릴, 3 내지 12원 헤테로아릴, C_1-C_{10} 알킬-3 내지 12원 헤테로아릴 또는 할로- C_1-C_{10} 알킬- C_5-C_{12} 아릴을 나타내고, 상기 헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 가지며;

R_1 과 R_2 는 서로, D 및/또는 E와 함께 연결된 C_3-C_{10} 사이클로알킬, C_5-C_{12} 아릴 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 3 내지 12원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있으며, A와 함께 융합된 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 3 내지 15원 헤테로사이클 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고, 상기 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로아릴은 C_1-C_{10} 알킬, 할로젠, C_1-C_{10} 알콕시카보닐, C_3-C_{10} 사이클로알킬- C_1-C_{10} 알킬, 할로- C_5-C_{12} 아릴 또는 C_1-C_{10} 알킬- C_5-C_{12} 아릴로 치환될 수 있으며, D와 E가 C, CH 또는 N일 때 R_1 과 R_2 는 각각 서로 같거나 다른 2 또는 3개의 C_1-C_{10} 알킬, 옥소, C_3-C_{10} 사이클로알킬, C_1-C_{10} 알콕시, C_1-C_{10} 알킬- C_3-C_{10} 사이클로알킬, C_5-C_{12} 아릴 또는 C_1-C_{10} 알킬- C_5-C_{12} 아릴을 나타낼 수 있고;

R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_{10} 사이클로알킬, 3 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_1-C_{10} 알콕시, 니트릴, 옥소, C_3-C_{10} 사이클로알콕시, C_5-C_{12} 아릴옥시, 3 내지 12원 헤테로아릴옥시, 아미노- C_1-C_{10} 알킬, 아미노- C_3-C_{10} 사이클로알킬, 아미노- C_5-C_{12} 아릴, C_1-C_{10} 알킬아민, C_3-C_{10} 사이클로알킬아민, 아미노-3 내지 12원 헤테로아릴, 티오- C_1-C_{10} 알킬, 티오- C_5-C_{12} 아릴 또는 티오-3 내지 12원 헤테로아릴을 나타내며, 상기 헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 가지며;

m 및 n은 각각 독립적으로 0 내지 3을 나타내고;

G는 $-(CR_5R_6)_p-J-(CR_5R_6)_q$ 를 나타내며, 여기에서 J는 CH_2 , O, N, NH, S 또는 이중결합이고, R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_{10} 알킬 또는 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 하이드록시 또는 아민을 나타내거나 서로 연결되어 C_3-C_{10} 사이클로알킬을 형성할 수 있으며, J가 N일 때, 두 개의 (CR_5R_6) 에서 각각의 R_5 및 R_6 는 서로 연결되어 1 또는 2개의 N 원자를 갖는 3 내지 12원 헤테로아릴 또는 3 내지 12원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있거나 C_1-C_{10} 알킬로 치환될 수 있고, p 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 6을 나타내며;

R_7 는 카르복실산 또는 카르복실산 동배체를 나타내는 바이아릴 유도체.

청구항 3

제1항에 있어서, A 및 B는 각각 독립적으로 C_6-C_{10} 아릴 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원 헤테로아릴을 나타내는 바이아릴 유도체.

청구항 4

제1항에 있어서,

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 존재하지 않거나, 수소, 할로젠, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, 옥소, C_1-C_8 알킬- C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬- C_1-C_8 알킬, 할로- C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, C_1-C_8 알콕시- C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시- C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_8 사이클로알콕시, C_3-C_8 사이클로알킬- C_1-C_8 알콕시, C_1-C_8 알킬-3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_1-C_8 알킬- C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴- C_1-C_8 알킬, 할로- C_6-C_{10} 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, C_1-C_8 알킬-5 내지 10원 헤테로아릴 또는 할로- C_1-C_8 알킬- C_6-C_{10} 아릴을 나타내고, 상기 헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지며;

R_1 과 R_2 는 서로, D 및/또는 E와 함께 연결된 C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 12원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있으며, A와 함께 융합된 N, O 및 S로부

터 선택되는 1-4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 14원 헤테로사이클 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고, 상기 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로아릴은 C₁-C₈ 알킬, 할로젠, C₁-C₈ 알콕시카보닐, C₃-C₈ 사이클로알킬-C₁-C₈ 알킬, 할로-C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₁-C₈ 알킬-C₆-C₁₀ 아릴로 치환될 수 있으며;

D와 E가 C, CH 또는 N일 때 R₁과 R₂는 각각 서로 같거나 다른 2 또는 3개의 C₁-C₈ 알킬, 옥소, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₁-C₈ 알콕시, C₁-C₈ 알킬-C₃-C₈ 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₁-C₈ 알킬-C₆-C₁₀ 아릴을 나타낼 수 있는 바이아릴 유도체.

청구항 5

제1항에 있어서, R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₁₀ 사이클로알킬, 3 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C₁-C₁₀ 알콕시, 니트릴, 옥소 또는 C₃-C₁₀ 사이클로알콕시를 나타내는 바이아릴 유도체.

청구항 6

제1항에 있어서, G는 -(CR₅R₆)_p-J-(CR₅R₆)_q를 나타내며, 여기에서 J는 CH₂, O, N, NH, S 또는 이중결합이고, R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₈ 알킬 또는 C₃-C₈ 사이클로알킬, 하이드록시 또는 아민을 나타내거나 서로 연결되어 C₃-C₈ 사이클로알킬을 형성할 수 있으며, J가 N일 때, 두 개의 (CR₅R₆)에서 각각의 R₅ 및 R₆는 서로 연결되어 1 또는 2개의 N 원자를 갖는 5 내지 10원 헤테로아릴 또는 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있거나 C₁-C₈ 알킬로 치환될 수 있고, p 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 5를 나타내는 바이아릴 유도체.

청구항 7

제1항에 있어서, R₇의 카르복실산 동배체가 아이속사졸올, 피라졸올, 아이소싸이아졸올, 싸이아졸리딘다이온, 피롤리딘다이온, 옥사졸리딘다이온, 이미다졸리딘다이온, 싸이아졸리딘다이온, 이미다졸다이온, 피롤다이온, 페놀, 피리딘올, 다이옥소싸이아다리아졸리딘온, 테트라졸, 트리아졸, 이미다졸, 설펜산, 설펜아마이드, 아세트아미드, 나이트릴, 하이드록시아세트아미드, 옥사다리아졸올 및 옥사다리아졸싸이온으로부터 선택되는 바이아릴 유도체.

청구항 8

제1항에 있어서, 하기 그룹으로부터 선택되는 바이아릴 유도체:

- 3-[6-(2-아이소프로필설펜일-피리딘-3-일)-퀴놀린-2-일]-프로피온산,
- 3-[6-(6-아이소프로필설펜일-피리딘-2-일)-퀴놀린-2-일]-프로피온산,
- [6-(6-사이클로헥실옥시-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일옥시]-아세트산,
- [6-(2-사이클로헥실옥시-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-일옥시]-아세트산,
- 4-[6-(2-아이소프로필설펜일-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-일옥시]-뷰티르산,
- 4-[6-(6-아이소프로필설펜일-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일옥시]-뷰티르산,
- 3-[6-(2-아이소프로필설펜일-피리딘-3-일)-크로만-2-일]-프로피온산,
- 3-[6-(6-아이소프로필설펜일-피리딘-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산,
- 3-[6-(6-사이클로헥실옥시-피리딘-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산,
- 3-[6-(2-사이클로헥실옥시-피리딘-3-일)-크로만-2-일]-프로피온산,
- 3-[6-(6-사이클로헥실옥시-피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-2-일]-프로피온산,
- 3-[6-(6-사이클로헥실옥시-피리딘-2-일)-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-2-일]-프로피온산,
- [6-(2-아이소프로필설펜일-피리딘-3-일)-1-옥소-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-아세트산,
- [6-(6-아이소프로필설펜일-피리딘-2-일)-1-옥소-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-아세트산,

3-[6-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-1-옥소-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-프로피온산,
 3-[6-(2-아이소프로필설파닐-피리딘-3-일)-1-옥소-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-프로피온산,
 4-(3'-벤질옥시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
 4-(3,5-다이플루오로-3'-아이소프로폭시-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
 4-(3,5-다이플루오로-3'-프로폭시-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
 4-(3'-사이클로프로필메톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
 4-(3'-사이클로뷰톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
 4-[4-(2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-7-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[4-(2,2-다이메틸-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰테인나이트릴,
 2-사이클로뷰틸설파닐-3-{3,5-다이플루오로-4-[3-(1H-테트라졸-5-일)프로폭시]페닐}피리딘,
 2-사이클로뷰틸설파닐-3-{4-[3-(1H-테트라졸-5-일)프로필]페닐}피리딘,
 5-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)페닐]펜탄산,
 5-[4-(6-사이클로펜틸설파닐-2-피리딜)페닐]펜탄산,
 5-[4-(2-사이클로펜틸설파닐-3-피리딜)페닐]펜탄산,
 2-사이클로뷰틸설파닐-3-[3,5-다이플루오로-4-(1H-테트라졸-5-일메톡시)페닐]피리딘,
 5-[2,6-다이플루오로-4-(2-프로필설파닐-3-피리딜)페닐]펜탄산,
 5-[4-(6-사이클로뷰톡시-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]펜탄산,
 5-[4-(6-사이클로펜톡시-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]펜탄산,
 5-[4-(2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]펜탄산,
 5-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]펜탄산,
 5-[4-(2-사이클로펜틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]펜탄산,
 5-[4-(2-사이클로펜톡시-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]펜탄산,
 {2-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]에톡시}아세트산,
 5-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)페닐]헥산산,
 5-[4-(6-사이클로뷰톡시-2-피리딜)-페닐]헥산산,
 5-[4-(6-사이클로뷰톡시-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산,
 5-[4-(2-에틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산,
 5-[2,6-다이플루오로-4-(2-프로필설파닐-3-피리딜)-페닐]헥산산,
 4-[1-메틸-5-(2-페녹시페닐)벤즈이미다졸-2-일]뷰탄산,
 3-[1-메틸-5-(2-페녹시페닐)벤즈이미다졸-2-일]프로판산,
 5-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로폭시-3-피리딜)페닐]헥산산,
 5-(2'-사이클로펜틸아미노-3,5-다이플루오로-비스페닐-4-일)헥산산,
 5-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산,
 5-[4-(2-사이클로펜틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산,
 5-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설파닐-3-피리딜)-페닐]헥산산,

5-[4-(2-사이클로펜톡시-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산,
 5-(3'-사이클로펜틸아미노-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일)-헥산산,
 5-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설파닐-2-피리딜)-페닐]헥산산,
 5-[4-(6-사이클로펜틸설파닐-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산,
 5-[2,6-다이플루오로-4-(6-프로필설파닐-2-피리딜)페닐]헥산산,
 5-[4-(6-사이클로펜톡시-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산,
 4-[4-(2-아이소프로톡시-3-피리딜)페닐]뷰탄산,
 5-[2,6-다이플루오로-4-(2-하이드록시-3-피리딜)페닐]헥산산,
 5-[4-(2-사이클로뷰톡시-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산,
 5-[4-(2-사이클로프로필메톡시-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산,
 5-[[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페녹시]메틸]아이속사졸-3-올,
 N'-하이드록시-4-[4-(2-프로필설파닐-3-피리딜)페닐]뷰탄아미딘,
 3-[3-[4-(2-프로필설파닐-3-피리딜)페닐]프로필]-4H-1,2,4-옥사다리아졸-5-온,
 3-[3-[4-(2-프로필설파닐-3-피리딜)페닐]프로필]-4H-1,2,4-옥사다리아졸-5-싸이온,
 5-[[4-(2-사이클로펜틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페녹시]메틸]아이속사졸-3-올,
 5-[[2,6-다이플루오로-4-(2-프로필설파닐-3-피리딜)페녹시]메틸]아이속사졸-3-올,
 5-[[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]메틸]아이속사졸-3-올,
 5-[[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설파닐-3-피리딜)페녹시]메틸]아이속사졸-3-올,
 5-[[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로톡시-3-피리딜)페녹시]메틸]아이속사졸-3-올,
 5-[[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설파닐-2-피리딜)페녹시]메틸]아이속사졸-3-올,
 5-[[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로톡시-2-피리딜)페녹시]메틸]아이속사졸-3-올,
 5-[[4-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]메틸]아이속사졸-3-올,
 5-[[2,6-다이플루오로-4-(6-프로톡시-2-피리딜)페녹시]메틸]아이속사졸-3-올,
 5-[[2,6-다이플루오로-4-(2-프로톡시-3-피리딜)페녹시]메틸]아이속사졸-3-올,
 5-[(E)-3-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]알릴]싸이아졸리딘-2,4-다이온,
 5-[[4-[2-(사이클로뷰톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]메틸]아이속사졸-3-올,
 5-[[4-[2-(사이클로뷰틸메톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]메틸]아이속사졸-3-올,
 5-[[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]아닐리노]메틸]아이속사졸-3-올,
 5-[[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]메틸]피리딘-2-올,
 4-[[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]메틸]피리딘-2-올,
 5-[[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]페닐]설파닐메틸]아이속사졸-3-올,
 5-[(E)-3-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]알릴]-1,1-다이옥소-1,2,5-싸이아다리아졸리딘-3-온,
 5-[[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]설파닐메틸]아이속사졸-3-올,
 5-[[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]메틸]아이속사졸-3-올,
 5-[3-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]프로필]-1,1-다이옥소-1,2,5-싸이아다리아졸리

딘-3-온,

5-[[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-*N*-메틸-아닐리노]메틸]아이속사졸-3-올,
 5-[2-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]에틸]아이속사졸-3-올,
 5-[2-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]프로필]아이속사졸-3-올,
 5-[2-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]에틸]아이속사졸-3-올,
 5-[2-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]에틸]아이속사졸-3-올,
 2-[1-[5-(6-아이소프로필설파닐-2-피리딜)-2-피리딜]-3-피페리딜]아세트산,
 4-[[5-(6-아이소프로필설파닐-2-피리딜)-2-피리딜]아미노]뷰탄산,
 2-[1-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)페닐]피라졸-4-일]아세트산,
 5-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]펜탄산,
 5-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-*N*-에틸-2,6-다이플루오로-아닐리노]펜탄산,
 5-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설파닐-2-피리딜)아닐리노]펜탄산,
 5-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설파닐-3-피리딜)아닐리노]펜탄산,
 5-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]펜탄산,
 5-[4-[2-(사이클로프로필메톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]펜탄산,
 2-[1-[4-(2-사이클로헥실설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 5-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-*N*-메틸-아닐리노]펜탄산,
 2-[1-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-테트라하이드로퓨란-3-일옥시)-3-피리딜]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설파닐-3-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설파닐-2-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설파닐-2-피리딜)페닐]-3-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설파닐-3-피리딜)페닐]-3-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설파닐-3-피리딜)페닐]아제티딘-3-일]아세트산,
 6-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설파닐-3-피리딜)페닐]-6-아자스파이로[2.5]옥테인-2-카복실산,
 6-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설파닐-2-피리딜)페닐]-6-아자스파이로[2.5]옥테인-2-카복실산,
 2-[1-[4-(2-사이클로헥실설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산,
 2-[1-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설파닐-2-피리딜)페닐]아제티딘-3-일]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로톡시)-2-피리딜]페닐]아제티딘-3-일]아세트산,
 2-[1-[4-[6-(사이클로펜톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-프로필설파닐-3-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로톡시)-3-피리딜]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-프로톡시)-3-피리딜]페닐]-4-피페리딜]아세트산,

2-[1-[4-[2-(사이클로프로필메톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]피라졸-4-일]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설펜일-2-피리딜)페닐]피라졸-4-일]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설펜일-2-피리딜)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산,
 3-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]-4-피페리딜]프로판산,
 3-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설펜일-2-피리딜)페닐]-4-피페리딜]프로판산,
 2-[2-[4-(2-사이클로펜틸설펜일-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-아닐리노]에틸]사이클로프로판카복실산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]-3-피페리딜]아세트아마이드,
 2-[4-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]피페라진-1-일]아세트산,
 3-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]피라졸-4-일]프로판산,
 4-[5-(2-사이클로펜틸설펜일-3-피리딜)인돌린-1-일]뷰탄산,
 3-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]아제티딘-3-일]프로판산,
 2-[(3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산,
 2-[(3R)-1-[4-[2-(사이클로헥톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]피롤리딘-3-일]아세트산,
 2-[(3S)-1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산,
 2-[(3S)-1-[4-[2-(사이클로헥톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]피롤리딘-3-일]아세트산,
 2-[1-[2-플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[2-(사이클로헥톡시)-3-피리딜]-2-플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 3-[6-(6-아이소프로필설펜일-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일]-프로판산,
 3-[6-(6-페녹시-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일]-프로판산,
 3-[6-(2-페녹시-페닐)-나프탈렌-2-일]-프로판산,
 3-[6-(6-사이클로펜틸설펜일-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일]-프로판산,
 3-[6-(2-페녹시-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-일]-프로판산,
 3-[6-(3-페녹시-페닐)-나프탈렌-2-일]-프로판산,
 3-[6-(3-아이소프로폭시-페닐)-나프탈렌-2-일]-프로판산,
 3-[6-(3-사이클로뷰톡시-페닐)-나프탈렌-2-일]-프로판산,
 3-[6-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일]-프로판산,
 3-[6-(2-아이소프로폭시-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-일]-프로판산,
 3-[6-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-일]-프로판산,
 3-{6-[2-(2-플루오로-페녹시)-페닐]-나프탈렌-2-일}-프로판산,
 3-{6-[6-(2-플루오로-페녹시)-피리딘-2-일]-나프탈렌-2-일}-프로판산,
 4-[4-(2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐설펜일]-뷰티르산,
 4-[4-(2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2-플루오로-페닐설펜일]-뷰티르산,
 4-[4-(2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-페닐설펜일]-뷰티르산,
 4-(4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]-4-일페닐)설펜일뷰탄산,

4-(2-플루오로-4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]-4-일-페닐)설파닐뷰탄산,
 5-[4-(2-아이소프로폭시-피리딘-3-일)-페닐]-5-메틸-헥산산,
 5-[4-(2-아이소프로필설파닐-피리딘-3-일)-페닐]-5-메틸-헥산산,
 5-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-페닐]-5-메틸-헥산산,
 5-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-5-메틸-헥산산,
 5-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-5-메틸-헥산산,
 5-[4-(2-사이클로펜틸설파닐-피리딘-3-일)-페닐]-5-메틸-헥산산,
 5-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-5-메틸-헥산산,
 5-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-3-일)-페닐]-5-메틸-헥산산,
 4-{1-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-뷰티르산,
 4-{1-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-뷰티르산,
 4-{1-[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-뷰티르산,
 4-{1-[4-(2-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-뷰티르산,
 4-{1-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-뷰티르산,
 5-[4-(2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헥산산,
 {2-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-페닐]-2,2-다이플루오로-에톡시}-아세트산,
 {2-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-3-일)-페닐]-2,2-다이플루오로-에톡시}-아세트산,
 {2-[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-페닐]-2,2-다이플루오로-에톡시}-아세트산,
 3-{2-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-프로판산,
 3-{2-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-프로판산,
 5-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-페닐]-5,5-다이플루오로-펜탄산,
 5-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-3-일)-페닐]-5,5-다이플루오로-펜탄산,
 3-{2-[2,6-다이플루오로-4-(2-프로필설파닐-피리딘-3-일)-페닐]-사이클로프로필}-프로판산,
 3-{2-[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-프로판산,
 5-[4-(2-사이클로프로필메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-5,5-다이플루오로-펜탄산,
 3-{2-[4-(2-사이클로펜틸설파닐-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-프로판산,
 3-{2-[4-(2-사이클로펜틸아미노-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-프로판산,
 5-[4-(2-사이클로펜틸설파닐-피리딘-3-일)-페닐]-5,5-다이플루오로-펜탄산,
 5-[4-(2-사이클로뷰톡시-피리딘-3-일)-페닐]-5,5-다이플루오로-펜탄산,
 5-[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-페닐]-5,5-다이플루오로-펜탄산,
 {4-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-사이클로헥실}-아세트산,
 3-{2-[4-(2-사이클로뷰톡시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-프로판산,
 3-{2-[4-(2-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-프로판산,
 3-(2-{2,6-다이플루오로-4-[2-(테트라하이드로-피란-4-일옥시)-피리딘-3-일]-페닐}-사이클로프로필)-프로판산,
 3-{2-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-프로판산,
 5,5-다이플루오로-5-[4-(6-아이소프로필설파닐-피리딘-2-일)-페닐]-펜탄산,

4-[4-(2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-페녹시]-뷰티르산,
 4-[4-(2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-{[4-(2-사이클로뷰틸설펜일-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
 4-{[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
 4-{[4-(2-사이클로펜틸설펜일-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
 4-{[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-피리딘-3-일)-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
 4-[(3'-사이클로뷰톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일)-메틸-아미노]-뷰티르산,
 4-[5-(2-사이클로펜틸설펜일-피리딘-3-일)-인돌-1-일]-뷰티르산,
 4-[(3,5-다이플루오로-3'-피롤리딘-1-일-바이페닐-4-일)-메틸-아미노]-뷰티르산,
 4-{[4-(6-사이클로뷰틸설펜일-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
 4-{[4-(2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
 4-{[4-(6-사이클로펜틸옥시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
 4-{[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
 4-{[4-(2-사이클로뷰톡시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
 4-{[2,6-다이플루오로-4-(2-프로필설펜일-피리딘-3-일)-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
 4-{[4-(2-에틸설펜일-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
 4-{[4-(2-사이클로뷰틸설펜일-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
 2-{[4-(2-사이클로펜틸설펜일-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐아미노]-메틸}-사이클로프로페인카복실산,
 2-{[4-(2-사이클로펜틸설펜일-피리딘-3-일)-페닐아미노]-메틸}-사이클로프로페인카복실산,
 4-{[2-플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-피리딘-3-일)-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
 4-{[4-(2-사이클로펜틸설펜일-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
 4-{[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로폭시-피리딘-3-일)-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
 4-[(2'-사이클로펜틸아미노-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일)-메틸-아미노]-뷰티르산,
 4-[메틸-(3,5,5'-트라이플루오로-2'-아이소프로폭시-바이페닐-4-일)-아미노]-뷰티르산,
 4-{[4-(2-사이클로펜틸옥시-5-메틸-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
 4-{[4-(2-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
 4-{[2,6-다이플루오로-4-(2-메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
 4-{[2,6-다이플루오로-4-[2-(테트라하이드로-퓨란-3-일옥시)-피리딘-3-일]-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
 4-[(3,5-다이플루오로-2'-피롤리딘-1-일-바이페닐-4-일)-메틸-아미노]-뷰티르산,
 4-[(3,5-다이플루오로-2'-메틸아미노-바이페닐-4-일)-메틸-아미노]-뷰티르산,
 4-{[3,5-다이플루오로-2'-(아이소프로필-메틸-아미노)-바이페닐-4-일]-메틸-아미노}-뷰티르산,
 4-{[4-(2-사이클로뷰틸설펜일-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-에틸-아미노}-뷰티르산,
 4-{[4-(2-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-에틸-아미노}-뷰티르산,
 4-{[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로폭시-피리딘-3-일)-페닐]-에틸-아미노}-뷰티르산,
 (R)-5-[4-(2-사이클로뷰틸설펜일-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헥산산,
 (E)-(R)-5-[4-(2-사이클로뷰틸설펜일-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헥스-2-엔산,

(S)-5-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헥산산,
 5-{2,6-다이플루오로-4-[2-(테트라하이드로-퓨란-3-일옥시)-피리딘-3-일]-페닐}-헥산산,
 5-{2,6-다이플루오로-4-[2-(테트라하이드로-피란-4-일옥시)-피리딘-3-일]-페닐}-헥산산,
 5-{2,6-다이플루오로-4-[2-(옥세탄-3-일옥시)-피리딘-3-일]-페닐}-헥산산,
 4-[4-(2-사이클로뷰톡시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-3-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[4-(2-사이클로펜틸설파닐-피리딘-3-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 6-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헵탄산,
 6-[4-(2-사이클로펜틸설파닐-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헵탄산,
 4-[4-(2-사이클로프로필메톡시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐설파닐]-뷰티르산,
 4-[4-(2-사이클로프로필메톡시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[4-(2-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[3-(6-사이클로펜틸옥시-피리딘-2-일)-페녹시]-뷰티르산,
 4-[3-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-페녹시]-뷰티르산,
 5-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-펜탄산,
 5-[4-(2-사이클로뷰톡시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-펜탄산,
 5-[4-(2-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-펜탄산,
 5-[4-(2-사이클로프로필메톡시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-펜탄산,
 5-[4-(2-사이클로펜틸설파닐-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-펜탄산,
 5-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-펜탄산,
 5-[4-(2-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-펜탄산,
 5-[4-(2-사이클로뷰톡시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-펜탄산,
 5-[4-(2-사이클로프로필메톡시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-펜탄산,
 4-[4-(5-클로로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-7-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[4-(5-클로로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-7-일)-2,6-다이플루오로-페닐설파닐]-뷰티르산,
 4-{[4-(5-클로로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-7-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
 5-[4-(5-클로로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-7-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헥산산,
 4-[2,6-다이플루오로-4-(7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-페녹시]-뷰티르산,
 4-[2,6-다이플루오로-4-(7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-페닐설파닐]-뷰티르산,
 4-{[2,6-다이플루오로-4-(7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
 5-[2,6-다이플루오로-4-(7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-페닐]-헥산산,
 4-(2,6-다이플루오로-4-스파이로[3H-벤조퓨란-2,1'-사이클로펜탄]-7-일-페녹시)-뷰티르산,
 4-(2,6-다이플루오로-4-스파이로[3H-벤조퓨란-2,1'-사이클로펜탄]-7-일-페닐설파닐)-뷰티르산,

- 4-(2,6-다이플루오로-N-메틸-4-스파이로[3H-벤조퓨란-2,1'-사이클로펜탄]-7-일-아닐리노)-뷰티르산,
 5-(2,6-다이플루오로-4-스파이로[3H-벤조퓨란-2,1'-사이클로펜탄]-7-일-페닐)-헥산산,
 7-[4-(3-카르복시-프로폭시)-3,5-다이플루오로-페닐]-5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-인돌-1-카복실산 메틸 에스터,
 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일)-페녹시]-뷰티르산,
 4-[4-(3-카르복시-프로폭시)-3,5-다이플루오로-페닐]-5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-인돌-1-카복실산 메틸 에스터,
 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-1H-인돌-4-일)-페녹시]-뷰티르산,
 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일)-페닐설펜일]-뷰티르산,
 3-[6-(2-아이소프로필설펜일-피리딘-3-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산,
 3-[6-(2-사이클로펜톡시-피리딘-3-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산,
 3-[6-(2-사이클로부틸설펜일-피리딘-3-일)-크로만-2-일]-프로피온산,
 3-[6-(7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-크로만-2-일]-프로피온산,
 3-[6-(7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산,
 3-[6-(2-사이클로부틸설펜일-피리딘-3-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산,
 3-[6-(2-사이클로프로필메톡시-피리딘-3-일)-크로만-2-일]-프로피온산,
 3-[6-(2-사이클로부톡시-피리딘-3-일)-크로만-2-일]-프로피온산,
 3-[6-(2-사이클로부톡시-피리딘-3-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산,
 3-[6-(2-사이클로프로필메톡시-피리딘-3-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산,
 3-[6-(2-사이클로펜틸설펜일-피리딘-3-일)-크로만-2-일]-프로피온산,
 3-[6-(2-사이클로펜틸설펜일-피리딘-3-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산,
 3-[6-(5-클로로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-7-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산,
 3-(6-스파이로[3H-벤조퓨란-2,1'-사이클로펜탄]-7-일-싸이오크로만-2-일)-프로피온산,
 3-{6-[2-(테트라하이드로-피란-4-일옥시)-피리딘-3-일]-싸이오크로만-2-일}-프로피온산,
 {1-[2,6-다이플루오로-4-(7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-페닐]-아제티딘-3-일}-아세트산,
 3-[6-(6-아이소프로필설펜일-피리딘-2-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산,
 4-(2,6-다이플루오로-4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]-4-일-페녹시)뷰탄산,
 4-(4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]-4-일페녹시)뷰탄산,
 4-(2-플루오로-4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]-4-일-페녹시)뷰탄산,
 4-[4-(2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[4-(2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[4-(2-사이클로헥실설펜일-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 3-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-벤질설펜일]-프로피온산,
 2-[1-[4-[6-(사이클로부톡시)-2-피리딘]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딘]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-프로폭시-2-피리딘)페닐]-4-피페리딘]아세트산,

2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로폭시-2-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-(6-사이클로뷰틸설펜일-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-프로필설펜일-2-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[6-(사이클로헥톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[3-(사이클로뷰톡시)페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[3-(사이클로프로필메톡시)페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[3-(아이소프로폭시메틸)페닐]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[3-(에톡시메틸)페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[3-(사이클로뷰톡시)-4-플루오로-페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[3-(사이클로뷰톡시)-4-메톡시-페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[3-(사이클로뷰톡시)-5-플루오로-페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2-클로로-4-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]-6-플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰틸메톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-(6-*tert*-뷰톡시-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[3-(사이클로뷰톡시)-2-메틸-페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[5-클로로-6-(사이클로뷰톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[6-(사이클로프로판카보닐)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰톡시메틸)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-(6-에톡시-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[6-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-2-피리딜]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[6-(2,2,2-트라이플루오로-1-메틸-에톡시)-2-피리딜]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-(6-사이클로헥틸-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[6-[사이클로프로필(메톡시)메틸]-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2-클로로-4-[6-(사이클로뷰톡시)-2-피리딜]-6-플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰톡시)-2-피리딜]-2-플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산,
 2-[1-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산,
 2-[1-[4-[4-(사이클로뷰톡시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-(6-뷰톡시-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[2-(사이클로뷰톡시)-6-메틸-피리미딘-4-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[2-(사이클로뷰톡시)싸이아졸-4-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰톡시)-4-메틸-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[4-(사이클로뷰톡시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산,
 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰톡시)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[4-(사이클로뷰톡시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[4-(사이클로프로필메톡시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,

2-[1-[4-[4-(사이클로프로필메톡시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰톡시)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산,
 2-[1-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산,
 2-[1-[4-[4-(사이클로뷰톡시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산,
 2-[1-[4-[4-(사이클로프로필메톡시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산,
 2-[1-[4-(6-에톡시피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로폭시피라진-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-메톡시피라진-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-프로폭시피라진-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소뷰톡시피라진-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-(6-뷰톡시피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[6-(사이클로헥톡시)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-(4-에톡시피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소프로폭시피리미딘-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4-프로폭시피리미딘-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소뷰톡시피리미딘-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-(4-에톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소프로폭시-6-메틸-피리미딘-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4-메틸-6-프로폭시-피리미딘-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소뷰톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-피롤리딘-1-일피라진-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[6-(아이소프로필아미노)피라진-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[6-(다이에틸아미노)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[6-(아이소뷰틸아미노)피라진-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[6-(사이클로헥틸아미노)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[6-(사이클로헥틸아미노)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[6-(다이에틸아미노)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[4-(아이소뷰틸아미노)피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰톡시)-5-메틸-피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-페닐피라진-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-(6-사이클로헥틸피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소뷰틸피라진-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소뷰틸피리미딘-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[5-(사이클로뷰톡시)-3-메틸-아이소싸이아졸-4-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 {1-[4-(4-에톡시-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산,

{1-[4-(4-에톡시-5-메틸-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산,
 2-[1-[4-(6-뷰틸피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딘]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소펜틸피라진-2-일)페닐]-4-피페리딘]아세트산,
 2-[1-[4-[4-(사이클로뷰톡시)-5-플루오로-피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딘]아세트산,
 2-[1-[4-[4-(사이클로프로필메톡시)-5-플루오로-피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딘]아세트산,
 2-[1-[4-(6-사이클로뷰틸-2-피리딘)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딘]아세트산,
 2-[1-[4-(6-사이클로뷰틸피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딘]아세트산,
 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰틸메틸)-2-피리딘]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딘]아세트산,
 2-[1-[4-[6-(사이클로펜틸메틸)-2-피리딘]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딘]아세트산,
 {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산,
 (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(4-플루오로-페닐)-싸이아졸-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산,
 {1-[4-(4-사이클로뷰톡시-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산,
 {1-[4-(4-뷰톡시-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산,
 2-(1-{2,6-다이플루오로-4-[7-(프로판-2-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일]페닐}피페리딘-4-일)아세트산,
 2-[1-[4-(6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딘]아세트산,
 2-[1-[4-[4-(사이클로뷰톡시)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딘]아세트산,
 2-[1-[4-[4-(사이클로뷰톡시)-5,6-다이메틸-피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딘]아세트산,
 4-[2-클로로-4-[6-(사이클로뷰톡시)-2-피리딘]-6-플루오로-페녹시]뷰탄산,
 4-[2,6-다이클로로-4-[6-(사이클로뷰톡시)-2-피리딘]페녹시]뷰탄산,
 4-[4-[3-(사이클로프로필메톡시메틸)-2-퓨릴]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
 4-[4-[6-(사이클로프로필메톡시메틸)-2-피리딘]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
 4-[2-클로로-4-[3-(사이클로뷰톡시)-5-플루오로-페닐]-6-플루오로-페녹시]뷰탄산,
 4-[4-[3-(사이클로프로필메톡시메틸)-5-메틸-아이속사졸-4-일]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
 4-[2-클로로-4-[4-(사이클로뷰톡시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-6-플루오로-페녹시]뷰탄산,
 4-[2-클로로-4-[2-(사이클로뷰톡시)-6-메틸-피리미딘-4-일]-6-플루오로-페녹시]뷰탄산,
 4-[4-[6-클로로-4-(사이클로뷰톡시)-2-피리딘]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
 4-[4-[2-(사이클로뷰톡시)싸이아졸-4-일]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
 4-[4-[6-(사이클로뷰톡시)-4-메틸-2-피리딘]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
 4-[2-클로로-4-[4-(사이클로프로필메톡시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-6-플루오로-페녹시]뷰탄산,
 4-[4-[2-(사이클로프로필메톡시)싸이아졸-4-일]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
 4-[4-[6-(사이클로뷰톡시)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
 5-[4-[6-(사이클로뷰톡시)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]핵산산,
 4-[2-클로로-4-(6-사이클로펜틸옥시-피리딘-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[2-클로로-4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(6-아이소프로폭시-피리딘-2-일)-페녹시]-뷰티르산,

4-[2-클로로-4-(6-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(6-아이소프로필설파닐-피리딘-2-일)-페녹시]-뷰티르산,
 4-(5-클로로-3'-사이클로뷰톡시-3-플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
 4-(5-클로로-3'-사이클로프로필메톡시-3-플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
 4-(5-클로로-3'-사이클로프로필메톡시-3-플루오로-4'-메톡시-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
 4-(5-클로로-3'-사이클로프로필메톡시-3,4'-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
 4-(3'-사이클로뷰틸설파닐-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
 5-(3'-사이클로뷰톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일)-헥산산,
 5-(5'-사이클로뷰톡시-3,5,3'-트라이플루오로-바이페닐-4-일)-헥산산,
 5-(3'-사이클로프로필메톡시-3,5-다이플루오로-4'-메톡시-바이페닐-4-일)-헥산산,
 5-(3'-사이클로프로필메톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일)-헥산산,
 5-(5'-사이클로뷰톡시-3'-플루오로-바이페닐-4-일)-5,5-다이플루오로-펜탄산,
 5-[4-(5-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헥산산,
 4-(3'-사이클로뷰테인설폰일-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
 5-([4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-페닐]-메틸-아미노)-메틸)-아이소옥사졸-3-올,
 5-[4-(2-사이클로뷰톡시-6-메틸-피리미딘-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헥산산,
 5-[4-(4-사이클로뷰톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헥산산,
 4-[4-(4-사이클로뷰톡시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[4-(2-사이클로뷰톡시-피리미딘-4-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[2-클로로-4-(4-사이클로뷰톡시-피리미딘-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[2-클로로-4-(2-사이클로뷰톡시-피리미딘-4-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[2-클로로-4-(6-클로로-4-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[4-(4-사이클로뷰톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[2-클로로-4-(2-사이클로뷰톡시-싸이아졸-4-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[2-클로로-4-(2-사이클로프로필메톡시-싸이아졸-4-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[2-클로로-4-(4-사이클로프로필메톡시-피리미딘-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[2-클로로-4-(6-사이클로뷰톡시-4-메틸-피리딘-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[2-클로로-4-(6-사이클로뷰톡시-피라진-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[2-클로로-4-(6-사이클로프로필메톡시-피라진-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[4-(4-사이클로프로필메톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[4-(4-사이클로프로필메톡시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[2-클로로-4-(6-사이클로프로필메톡시-4-메틸-피리딘-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(6-아이소프로폭시-피라진-2-일)-페녹시]-뷰티르산,
 4-[2-클로로-4-(6-메톡시-피라진-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 {(R)-1-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,

{1-[4-(2,6-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산,
 3-[8-플루오로-6-(2-아이소프로필설파닐-3-피리딜)싸이오크로만-2-일]프로판산,
 3-[6-[6-(사이클로뷰톡시)-2-피리딜]싸이오크로만-2-일]프로판산,
 3-[2-[2,6-다이플루오로-4-(7-메톡시-2,2-다이메틸-3H-벤조퓨란-4-일)페닐]사이클로프로필]프로판산,
 3-[2-(2,6-다이플루오로-4-스파이로[3H-벤조퓨란-2,1'-사이클로펜탄]-7-일-페닐)사이클로프로필]프로판산,
 3-[6-[6-(사이클로뷰톡시)-2-피리딜]크로만-2-일]프로판산,
 3-[6-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]크로만-2-일]프로판산,
 4-[4-(2,3-다이메톡시페닐)-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
 3-[6-[3-(사이클로프로필메톡시)페닐]크로만-2-일]프로판산,
 3-[6-[3-(사이클로펜톡시)페닐]크로만-2-일]프로판산,
 4-(2,6-다이플루오로-N-메틸-4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜탄]-4-일-아닐리노)뷰탄산,
 5-(2,6-다이플루오로-4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜탄]-4-일-페닐)헥산산,
 3-[6-(6-*tert*-뷰틸설파닐-2-피리딜)크로만-2-일]프로판산,
 3-[6-(6-아이소프로폭시-2-피리딜)크로만-2-일]프로판산,
 2-[1-(2,6-다이플루오로-4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜탄]-4-일-페닐)-4-피페리딜]아세트산,
 4-[4-(2,3-다이프로폭시페닐)-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
 4-[4-[6-(사이클로뷰톡시)-5-메톡시-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
 4-[4-[6-(사이클로뷰톡시)-5-메톡시-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰톡시)-5-메톡시-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-(2,3-다이프로폭시페닐)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 4-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)-5-메톡시-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
 4-[4-(2,3-다이프로폭시페닐)-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
 4-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)-5-메톡시-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
 2-[1-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)-5-메톡시-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 4-[4-(6-클로로인돌-1-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
 5-[4-[6-(사이클로뷰톡시)-5-메톡시-2-피리딜]페닐]-5,5-다이플루오로-펜탄산,
 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로인돌-1-일)페녹시]뷰탄산,
 4-[4-[3-(사이클로프로필메틸아미노)페닐]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
 4-[2,6-다이플루오로-N-메틸-4-(6-피롤리딘-1-일-2-피리딜)아닐리노]뷰탄산,
 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-메톡시인돌-1-일)페녹시]뷰탄산,
 4-[4-(5-사이아노인돌-1-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
 4-[4-[3-(사이클로프로필메톡시메틸)-2-퓨릴]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
 4-[2,6-다이플루오로-4-(4-플루오로인돌-1-일)페녹시]뷰탄산,
 4-[4-(7-클로로인돌-1-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
 4-[4-[5-(사이클로프로필메톡시메틸)-2-퓨릴]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
 4-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)인돌-1-일]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,

4-[4-(7-클로로인돌-1-일)-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
 4-[4-[6-(사이클로뷰톡시)인돌-1-일]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
 4-[4-[5-(사이클로뷰톡시)인돌-1-일]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
 4-[2,6-다이플루오로-4-(4-메톡시인돌-1-일)페녹시]뷰탄산,
 4-[2,6-다이플루오로-4-(7-메톡시인돌-1-일)페녹시]뷰탄산,
 4-[2,6-다이플루오로-4-[5-(메톡시메틸)인다졸-1-일]페녹시]뷰탄산,
 2-[1-[4-(7-클로로인돌-1-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 4-[4-[6-(사이클로뷰톡시)인다졸-1-일]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
 4-[2-클로로-4-[6-(사이클로뷰톡시)인다졸-1-일]-6-플루오로-페녹시]뷰탄산,
 4-[4-[4-(사이클로뷰톡시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
 4-[4-[4-(사이클로뷰톡시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
 4-[4-[2-(사이클로뷰톡시)싸이아졸-4-일]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰톡시)인다졸-1-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 4-[4-[6-(사이클로뷰톡시)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
 4-[4-[4-(사이클로프로필메톡시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
 4-[4-[4-(사이클로프로필메톡시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
 4-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
 4-[4-[6-(사이클로뷰톡시)인다졸-1-일]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
 4-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰톡시)인다졸-1-일]-2,6-다이플루오로-페닐]피롤리딘-3-일]아세트산,
 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(6-프로폭시-피라진-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산,
 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소뷰톡시-피라진-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산,
 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(6-사이클로헥톡시-피라진-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산,
 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(6-뷰톡시-피라진-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산,
 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(4-프로폭시-피리미딘-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산,
 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소프로폭시-피리미딘-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산,
 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(4-메톡시-피리미딘-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산,
 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소뷰톡시-피리미딘-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산,
 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소뷰틸아미노-피라진-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산,
 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(6-사이클로헥틸아미노-피라진-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산,
 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필아미노-피라진-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산,
 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(6-다이에틸아미노-피라진-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산,
 3-[6-(6-사이클로뷰톡시-피라진-2-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산,
 2-[1-[4-[4-(4-클로로페녹시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[4-(4-클로로페녹시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일]아세트산,
 2-[1-[4-[4-페녹시-피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,

2-[1-[4-[4-(4-플루오로페녹시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[4-(4-피리딘-3-일옥시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[6-(4-플루오로페녹시)피라진-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[4-(4-메톡시페녹시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[4-(4-플루오로페녹시)-6-메틸-피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[4-(*p*-톨릴옥시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[4-(3,4-다이플루오로페녹시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 4-[4-(5-클로로-2-메틸-벤조퓨란-7-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 5-[4-(5-클로로-2-메틸-벤조퓨란-7-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헥산산,
 4-[(3'-사이클로뷰틸메톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일)-메틸-아미노]-뷰티르산,
 4-(3'-사이클로뷰틸메톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
 4-[[4-(6-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노]-뷰티르산,
 4-[4-(6-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[(3'-사이클로프로필메톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일)-메틸-아미노]-뷰티르산,
 4-[(3'-사이클로펜틸옥시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일)-메틸-아미노]-뷰티르산,
 4-(3'-사이클로프로필메톡시-3,5-다이플루오로-4'-메톡시-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
 4-(3'-사이클로프로필메톡시-3,5,4'-트라이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
 4-(5'-사이클로뷰톡시-3,5,3'-트라이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
 4-[(5'-사이클로뷰틸메톡시-3,5-다이플루오로-2'-메틸-바이페닐-4-일)-메틸-아미노]-뷰티르산,
 4-(5'-사이클로뷰틸메톡시-3,5-다이플루오로-2'-메틸-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
 4-[[4-(5-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노]-뷰티르산,
 4-(3'-사이클로프로필메톡시-3,5-다이플루오로-4'-메틸-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
 4-[4-(5-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-(4'-클로로-3'-사이클로프로필메톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
 5-(5'-사이클로뷰톡시-3,3'-다이플루오로-바이페닐-4-일)-펜탄산,
 4-(5'-사이클로뷰톡시-3,3'-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
 5-[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2-플루오로-페닐]-펜탄산,
 4-[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[4-(6-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-2-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 4-[4-(6-사이클로뷰틸설펜일-피리딘-2-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
 2-(3'-사이클로뷰톡시-3,5,5'-트라이플루오로-바이페닐-4-일옥시메틸)-사이클로프로페인카복실산,
 2-[4-(4-사이클로뷰톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산,
 2-[4-(4-사이클로뷰톡시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산,
 2-[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산,
 2-[4-(4-사이클로프로필메톡시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산,
 2-[4-(4-사이클로프로필메톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실

산,

- 2-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산,
- 2-[4-(6-사이클로뷰톡시-4-메틸-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산,
- 2-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산,
- 2-[4-(6-사이클로뷰톡시-피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산,
- 2-[4-(2-사이클로뷰톡시-싸이아졸-4-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산,
- 2-[2-클로로-4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-6-플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산,
- 2-[2-클로로-4-(4-사이클로뷰톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-6-플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산,
- 2-[2-클로로-4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-6-플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산,
- 3-[6-(3-사이클로뷰톡시-페닐)-크로만-2-일]-프로피온산,
- 3-[6-(6-프로폭시-피리딘-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산,
- 4-[2,6-다이플루오로-4-(1H-인돌-6-일)-페녹시]-뷰탄산,
- 4-[2,6-다이플루오로-4-(1-아이소프로필-1H-인돌-6-일)-페녹시]-뷰탄산,
- 4-[4-(1-사이클로프로필메틸-1H-인돌-6-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산,
- {1-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- {1-[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- 4-[4-(3-클로로-1-아이소프로필-1H-인돌-6-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산,
- {1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로폭시-피리딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- {1-[4-(6-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- 4-[4-(5-사이클로프로필메톡시메틸-싸이오펜-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산,
- 4-[4-(5-사이클로프로필메톡시메틸-싸이오펜-3-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산,
- {1-[4-(5-사이클로프로필메톡시메틸-싸이오펜-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산,
- 4-[4-(4-사이클로프로필메톡시메틸-2-메틸-싸이아졸-5-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산,
- {1-[4-(5-사이클로메톡시메틸-싸이오펜-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산,
- {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시메틸-2-메틸-싸이아졸-5-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산,
- 4-[4-(5-사이클로뷰틸메톡시메틸-싸이오펜-3-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산,
- 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-아이소뷰톡시메틸-싸이오펜-3-일)-페녹시]-뷰탄산,
- 4-[4-(5-사이클로뷰톡시메틸-싸이오펜-3-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산,
- 4-[4-(3-사이클로프로필메톡시메틸-싸이오펜-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산,
- {1-[4-(4-사이클로뷰톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- {1-[4-(6-사이클로뷰톡시-4-메틸-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- {1-[4-(6-사이클로뷰톡시-피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- {1-[4-(4-사이클로뷰톡시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- {1-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,

{1-[4-(2-사이클로뷰톡시-싸이아졸-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
 {1-[4-(2-사이클로프로필메톡시-싸이아졸-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
 {1-[2,6-다이플루오로-4-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
 {1-[4-(6-메톡시-피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
 {1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로폭시-피라진-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
 {1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소프로폭시-6-메틸-피리미딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
 {1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소뷰톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
 {1-[2,6-다이플루오로-4-(4-메틸-6-프로폭시-피리미딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
 {1-[4-(4-메톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
 {1-[4-(5-사이클로뷰톡시-3-메틸-아이소싸이아졸-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
 {1-[4-(4-사이클로뷰톡시-5-플루오로-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
 {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시-5-플루오로-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
 {1-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로-4-아이소뷰톡시-피리미딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
 (1-{2,6-다이플루오로-4-[6-(3-메톡시-프로폭시)-피리딘-2-일]-페닐}-피롤리딘-3-일)-아세트산,
 (1-{2,6-다이플루오로-4-[6-(테트라하이드로-싸이오피란-4-일옥시-피리딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
 {1-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로-4-아이소뷰톡시-피리미딘-2-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산,
 {1-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로-4-프로폭시-피리미딘-2-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산,
 (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(3-메틸-뷰톡시)-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산,
 (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(3-메톡시-프로폭시)-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산,
 (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(3-메톡시-프로폭시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산,
 (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(2-메톡시-메톡시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산,
 (1-{2,6-다이플루오로-4-[6-(3-메톡시-프로폭시)-피리딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산,
 {(S)-1-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[4-[(6-메틸-3-피리딜)옥시]피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[6-(4-에틸페녹시)피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[4-[4-(3-플루오로페녹시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[4-(3,4-플루오로페녹시)-6-메틸-피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[4-(2-피리딜옥시)피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[4-[4-(트라이플루오로메틸)페녹시]피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[4-[3-(트라이플루오로메틸)페녹시]피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[4-메틸-6-[4-(트라이플루오로메틸)페녹시]피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[4-메틸-6-[3-(트라이플루오로메틸)페녹시]피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
 {1-[4-(6-사이클로뷰톡시-4-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산,

(1-{2,6-다이플루오로-4-[2-(4-플루오로-페닐)-벤조[b]사이오펜-4-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산,

{1-[2,6-다이플루오로-4-(2-m-톨일-벤조[b]사이오펜-4-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산,

{1-[4-(4-사이클로뷰티-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산,

{1-[2,6-다이플루오로-4-(4-프로폭시-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산,

(1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(4-플루오로-페녹시)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산,

3-{1-[2,6-다이플루오로-4-(6-프로폭시-피리딘-2-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-프로피온산,

3-{1-[4-(6-사이클로뷰티-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-프로피온산, 및

3-{1-[4-(6-에톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-프로피온산.

청구항 9

활성성분으로 제1항에 정의된 화학식 1의 바이아릴 유도체, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이성체와 함께 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 GPR120 효능제로서의 약제학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 당뇨병, 당뇨병의 합병증, 비만, 비알콜성 지방간, 지방성 간염 및 골다공증으로부터 선택되는 대사성 질환 또는 염증 질환의 예방 또는 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 당뇨병의 합병증이 신경성 질환, 고지혈증, 고혈압, 망막증 또는 신부전증인 약제학적 조성물.

청구항 12

활성성분으로 제1항에 정의된 화학식 1의 바이아릴 유도체, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이성체와 함께 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 혈당 강하용 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 GPR120 효능제 활성을 나타내는 신규 화합물 유도체, 이의 제조방법, 이를 활성성분으로 포함하는 약제학적 조성물 및 용도에 관한 것이다. 본 명세서에서 GPR120 효능제는 위장관에서 GLP-1을 촉진시키고 항염증 작용을 가져 당뇨병, 당뇨병의 합병증, 비만, 비알콜성 지방간, 지방성 간염, 골다공증 등 대사성 질환이나 염증의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있는 화합물을 의미한다.

배경 기술

[0002] 당뇨병은 크게 두 가지 유형으로 분류되고 있는데, 인슐린 의존형 제1형 당뇨병과, 전체 당뇨병 환자의 90% 이상을 차지하는 인슐린 비의존형(인슐린 저항성) 제2형 당뇨병으로 나뉜다.

[0003] 제2형 당뇨치료제로서 가능성을 주목 받고 있는 GPR120 효능제는, 크게 (1) 장내세포에서 인크레틴 호르몬을 증가시켜 혈당강하 작용을 하는 것, (2) 대식세포에서의 항염증 작용, 그리고 이에 따른 (3) 지방세포에서의 인슐린 저항성 개선 작용을 하는 것으로 알려져 있다. 더불어 항염증 작용으로 췌장세포의 증식을 개선시켜 제1형 당뇨병 치료제로서의 가능성도 알려져 있다.

[0004] G 단백질 커플링된 수용체 120(GPR120)은 장, 폐, 지방조직, 그리고 염증을 유발시키는 대식세포 내에서 풍부하게 발현되며, 긴사슬 유리 지방산(FFA)에 의해 활성화된다. GPR120은 FFA에 의하여 글루카곤-유사 펩티드-1(GLP-1)을 분비시키며, 인크레틴 호르몬인 GLP-1은 췌장에서 혈당농도 의존적으로 인슐린을 분비시키고 인슐린

저항성 개선, 베타세포 증식, 식욕저하 그리고 포만감을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 최근에는 GPR120이 인슐린 저항성 개선과 항염증 효과에 관여하는 것으로 알려져 있어 낮은 수준의 만성적 염증이 발생하는 비만이나 제2형 당뇨병, 그리고 인슐린 저항성을 효율적으로 개선하는 약물 개발이 가능한 타겟으로 여겨지고 있다. 더불어 제1형 당뇨병질환 동물모델 시험에서도 GPR120 효능제를 처리하였을 때 베타세포 증식을 통해 췌장의 인슐린 분비 기능의 개선을 보이는 것으로 보고되었다.

[0005] 또한 GPR120 효능제는 항염증 작용을 가지고 있어, 염증과 관련된 질환, 예를 들어, 지방성 간염, 류마티스 관절염 등의 치료제로서의 개발 가능성도 보고되어 있다.

[0006] 이에 따라, GPR120 효능제에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며, 발표된 대표적인 화합물들을 구조적으로 분석해보면 대부분 두 개의 아릴기가 중간 연결고리를 통하여 연결되어 있으며 그 중 한쪽의 아릴 그룹이 카르복실산 치환기를 가지고 있는 것이 특징이다. 선행특허로서는 WO 2013/185766, WO 2013/139341, WO 2011/159297, WO 2010/080537, WO 2010/104195, WO 2010/048207, WO 2009/147990, WO 2008/066131, WO 2008/103500 및 WO 2008/139879 등을 언급할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은 GPR120 효능제로서의 신규 바이아릴 유도체를 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명의 다른 목적은 상기 바이아릴 유도체를 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

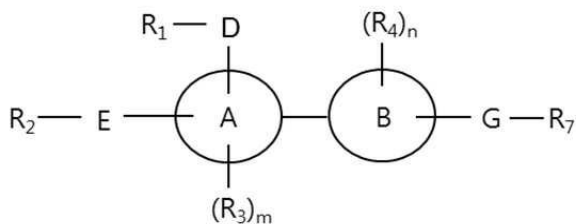
[0009] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 화합물을 유효성분으로 포함하는 것을 특징으로 하는 당뇨병, 당뇨병의 합병증, 비만, 비알콜성 지방간, 지방성 간염, 골다공증 등 대사성 질환이나 염증의 예방 또는 치료용 조성물 및 그의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 화합물을 유효성분으로 사용하는 것을 특징으로 하여 대상의 당뇨병, 당뇨병의 합병증, 비만, 비알콜성 지방간, 지방성 간염, 골다공증 등 대사성 질환이나 염증을 예방 또는 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0011] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명에서는 화학식 1의 바이아릴 유도체, 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이성체를 제공한다.

화학식 1



[0012]

[0013] 상기 식에서,

[0014] A 및 B는 각각 독립적으로 아릴 또는 헤테로아릴을 나타내고;

[0015] D 및 E는 각각 독립적으로 존재하지 않거나, C, CH, CH₂, N, NH, O 또는 S를 나타내며;

[0016] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 존재하지 않거나, 수소, 할로젠, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 옥소, 알킬사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시아릴, 사이클로알콕시, 사이클로알킬알콕시, 알킬헤테로사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 아르알킬, 할로아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴 또는 할로알킬아릴을 나타내고;

- [0017] R_1 과 R_2 는 서로, D 및/또는 E와 함께 연결된 환을 형성할 수 있으며, A와 함께 융합된 환을 형성할 수 있고, 상기 환은 알킬, 할로젠, 알콕시카보닐, 사이클로알킬알킬, 할로아릴 또는 알킬아릴로 치환될 수 있으며, D와 E가 C, CH 또는 N일 때 R_1 과 R_2 는 각각 서로 같거나 다른 2 또는 3개의 알킬, 옥소, 사이클로알킬, 알콕시, 알킬사이클로알킬, 아릴 또는 알킬아릴을 나타낼 수 있고;
- [0018] R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알콕시, 니트릴, 옥소, 사이클로알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아미노알킬, 아미노사이클로알킬, 아미노아릴, 알킬아민, 사이클로알킬아민, 아미노헤테로아릴, 티오알킬, 티오아릴 또는 티오헤테로아릴을 나타내며;
- [0019] m 및 n은 각각 독립적으로 0 내지 5를 나타내고;
- [0020] G는 $-(CR_5R_6)_p-J-(CR_5R_6)_q$ 를 나타내며, 여기에서 J는 CH_2 , O, N, NH, S 또는 이중결합이고, R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬 또는 사이클로알킬, 하이드록시 또는 아민을 나타내거나, 서로 연결되어 사이클로알킬을 형성할 수 있으며, J가 N일 때, 두 개의 (CR_5R_6) 에서 각각의 R_5 및 R_6 는 서로 연결되어 환을 형성할 수 있거나, 알킬로 치환될 수 있고, p 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 6을 나타내며;
- [0021] R_7 는 카르복실산 또는 카르복실산 동배체를 나타낸다.
- [0023] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염에는 약제학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 무독성 산부가염을 형성하는 산, 예를 들면 염산, 황산, 질산, 인산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 등과 같은 무기산; 타타르산, 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 글루콘산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 말레인산, 살리실산 등과 같은 유기산; 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 등과 같은 설폰산 등에 의해 형성된 산부가염이 포함된다. 또한, 약제학적으로 허용되는 카복실산 염에는, 예를 들어 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등에 의해 형성된 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염; 라이신, 아르기닌, 구아니딘 등의 아미노산 염; 디사이클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(하이드록시메틸) 메틸아민, 디에탄올아민, 콜린, 트리에틸아민 등과 같은 유기염 등이 포함된다. 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 통상적인 방법에 의해 그의 염으로 전환될 수 있다.
- [0024] 한편, 본 발명에 따른 화합물들은 비대칭 탄소중심과 비대칭축 또는 비대칭평면을 가질 수 있으므로 E 또는 Z 이성체, R 또는 S 이성체, 라세미체, 부분입체이성체 혼합물 및 개개의 부분입체이성체로서 존재할 수 있으며, 이들 모든 이성체 및 혼합물은 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0025] 본 명세서에서는 편의상 달리 명시되지 않는 한, 화학식 1의 화합물은 화학식 1의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 이성체를 모두 포함하는 의미로 사용된다.
- [0026] 본 명세서를 통하여 화학식 1의 화합물을 정의함에 있어서는 다음과 같은 치환체에 대해 정의된 개념들이 사용된다.
- [0027] 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 불소(F), 염소(Cl), 브롬(Br) 또는 요오드(I)를 나타낸다.
- [0028] 용어 "카르복실산 동배체"는 아이속사졸올, 피라졸올, 아이소싸이아졸올, 싸이아졸리딘다이온, 피롤리딘다이온, 옥사졸리딘다이온, 이미다졸리딘다이온, 싸이아졸리딘다이온, 이미다졸다이온, 피롤다이온, 페놀, 피리딘올, 다이옥소싸이아다리아졸리딘올, 테트라졸, 트리아졸, 이미다졸, 설폰산, 설폰아마이드, 아세트아미이드, 나이트릴, 하이드록시아세트아미딘, 옥사다리아졸올, 옥사다리아졸싸이온 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0029] 용어 "알킬"은 직쇄형 또는 분지형 탄화수소로서, 단일결합, 이중결합 또는 삼중결합을 포함할 수 있고, C_1 - C_{10} -알킬이 바람직하다. 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, tert-부틸, 아세틸렌, 비닐, 트리플루오로메틸 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0030] 용어 "사이클로알킬"은 부분적 또는 전체적으로 포화된 단일 또는 융합환 고리형 탄화수소이며, C_3 - C_{10} -사이클로알킬이 바람직하다. 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥신일 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

- [0031] 용어 "알콕시"는 달리 정의하지 않는 한 1 내지 10개의 탄소원자를 가지는 알킬옥시를 의미한다.
- [0032] 용어 "사이클로알콕시"는 달리 정의하지 않는 한 3 내지 10개의 탄소원자를 가지는 사이클로알킬옥시를 의미한다.
- [0033] 아릴은 방향족 탄화수소를 의미하며, 바람직하게는 C_5-C_{12} 아릴, 더 바람직하게는 C_6-C_{10} 아릴이다. 예를 들어 페닐, 나프틸 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0034] 헤테로아릴은 N, O 및 S 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 환원자로서 포함하고, 벤조 또는 C_3-C_8 사이클로알킬과 융합될 수 있는 단일 또는 융합고리환을 이루는 3 내지 12원, 더 바람직하게는 5 내지 10원 방향족 탄화수소를 의미한다. 예를 들어 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 옥사디아졸릴, 이속사디아졸릴, 테트라졸릴, 트리아졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 퓨라닐, 벤조퓨라닐, 이미다졸릴, 티오펜릴, 벤즈티아졸, 벤즈이미다졸, 퀴놀리닐, 인돌리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀릴, 3,4-다이하이드로아이소퀴놀릴, 티아졸로피리딜, 2,3-다이하이드로벤조퓨란, 2,3-다이하이드로티오펜, 2,3-다이하이드로인돌, 벤조[1,3]다이옥산, 크로만, 싸이오크로만, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린, 4H-벤조[1,3]다이옥신, 2,3-다이하이드로벤조[1,4]다이옥신, 6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0035] 헤테로사이클릴은 N, O 및 S 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 환원자로서 포함하고 단일 또는 융합고리환을 이루는 부분적 또는 전체적으로 포화된 탄화수소를 의미하며, 3 내지 12원 헤테로사이클이 바람직하다. 예를 들어, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모폴리닐, 이미다졸리닐, 피페라지닐, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0036] 아르알킬, 알킬아릴 및 헤테로아릴알킬은 상기에 정의한 아릴과 알킬 또는 헤테로아릴과 알킬이 결합되어 형성한 그룹을 의미하며, 예를 들어 벤질, 티오펜메틸, 피리미딘메틸 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0037] 상기 아민, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬은 하기 그룹에서 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다: 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴알킬, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, -OR, -OC(O)R, -OC(O)OR, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(S)R, -C(O)NRR, -NR₂, -NRCHO, -NRC(O)R, -NRC(O)NRR, -C(S)NRR, -NRC(S)R, -NRC(S)NRR, 여기에서 R은 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬 중에서 선택될 수 있으며, 두 개의 R이 치환되어 있을 경우, 이들은 서로 연결되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성할 수 있다.
- [0039] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 화학식 1에서
- [0040] A 및 B는 각각 독립적으로 C_5-C_{12} 아릴 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 3 내지 12원 헤테로아릴을 나타내고;
- [0041] D 및 E는 각각 독립적으로 존재하지 않거나, C, CH, CH₂, N, NH, O 또는 S를 나타내며;
- [0042] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 존재하지 않거나, 수소, 할로젠, C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_{10} 사이클로알킬, 3 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 옥소, C_1-C_{10} 알킬- C_3-C_{10} 사이클로알킬, C_3-C_{10} 사이클로알킬- C_1-C_{10} 알킬, 할로- C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시, C_1-C_{10} 알콕시- C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시- C_5-C_{12} 아릴, C_3-C_{10} 사이클로알콕시, C_3-C_{10} 사이클로알킬- C_1-C_{10} 알콕시, C_1-C_{10} 알킬-3 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_5-C_{12} 아릴, C_1-C_{10} 알킬- C_5-C_{12} 아릴, C_5-C_{12} 아릴- C_1-C_{10} 알킬, 할로- C_5-C_{12} 아릴, 3 내지 12원 헤테로아릴, C_1-C_{10} 알킬-3 내지 12원 헤테로아릴 또는 할로- C_1-C_{10} 알킬- C_5-C_{12} 아릴을 나타내고, 상기 헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 가지며;
- [0043] R₁과 R₂는 서로, D 및/또는 E와 함께 연결된 C_3-C_{10} 사이클로알킬, C_5-C_{12} 아릴 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 3 내지 12원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있으며, A와 함께 융합된 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 3 내지 15원 헤테로사이클 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고,

상기 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로아릴은 C_1 - C_{10} 알킬, 할로젠, C_1 - C_{10} 알콕시카보닐, C_3 - C_{10} 사이클로알킬- C_1 - C_{10} 알킬, 할로- C_5 - C_{12} 아릴 또는 C_1 - C_{10} 알킬- C_5 - C_{12} 아릴로 치환될 수 있으며, D와 E가 C, CH 또는 N일 때 R_1 과 R_2 는 각각 서로 같거나 다른 2 또는 3개의 C_1 - C_{10} 알킬, 옥소, C_3 - C_{10} 사이클로알킬, C_1 - C_{10} 알콕시, C_1 - C_{10} 알킬- C_3 - C_{10} 사이클로알킬, C_5 - C_{12} 아릴 또는 C_1 - C_{10} 알킬- C_5 - C_{12} 아릴을 나타낼 수 있고;

[0044] R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_1 - C_{10} 알킬, C_3 - C_{10} 사이클로알킬, 3 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_1 - C_{10} 알콕시, 니트릴, 옥소, C_3 - C_{10} 사이클로알콕시, C_5 - C_{12} 아릴옥시, 3 내지 12원 헤테로아릴옥시, 아미노- C_1 - C_{10} 알킬, 아미노- C_3 - C_{10} 사이클로알킬, 아미노- C_5 - C_{12} 아릴, C_1 - C_{10} 알킬아민, C_3 - C_{10} 사이클로알킬아민, 아미노-3 내지 12원 헤테로아릴, 티오- C_1 - C_{10} 알킬, 티오- C_5 - C_{12} 아릴 또는 티오-3 내지 12원 헤테로아릴을 나타내며, 상기 헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 가지며;

[0045] m 및 n은 각각 독립적으로 0 내지 3을 나타내고;

[0046] G는 $-(CR_5R_6)_p-J-(CR_5R_6)_q$ 를 나타내며, 여기에서 J는 CH_2 , O, N, NH, S 또는 이중결합이고, R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_1 - C_{10} 알킬 또는 C_3 - C_{10} 사이클로알킬, 하이드록시 또는 아민을 나타내거나 서로 연결되어 C_3 - C_{10} 사이클로알킬을 형성할 수 있으며, J가 N일 때, 두 개의 (CR_5R_6) 에서 각각의 R_5 및 R_6 는 서로 연결되어 1 또는 2개의 N 원자를 갖는 3 내지 12원 헤테로아릴 또는 3 내지 12원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있거나 C_1 - C_{10} 알킬로 치환될 수 있고, p 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 6을 나타내며;

[0047] R_7 는 카르복실산 또는 카르복실산 동배체를 나타낸다.

[0049] 본 발명의 다른 구체예에 따르면, A 및 B는 각각 독립적으로 C_6 - C_{10} 아릴 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원 헤테로아릴을 나타낸다.

[0051] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 존재하지 않거나, 수소, 할로젠, C_1 - C_8 알킬, C_3 - C_8 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, 옥소, C_1 - C_8 알킬- C_3 - C_8 사이클로알킬, C_3 - C_8 사이클로알킬- C_1 - C_8 알킬, 할로- C_1 - C_8 알킬, C_1 - C_8 알콕시, C_1 - C_8 알콕시- C_1 - C_8 알킬, C_1 - C_8 알콕시- C_6 - C_{10} 아릴, C_3 - C_8 사이클로알콕시, C_3 - C_8 사이클로알킬- C_1 - C_8 알콕시, C_1 - C_8 알킬-3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_6 - C_{10} 아릴, C_1 - C_8 알킬- C_6 - C_{10} 아릴, C_6 - C_{10} 아릴- C_1 - C_8 알킬, 할로- C_6 - C_{10} 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, C_1 - C_8 알킬-5 내지 10원 헤테로아릴 또는 할로- C_1 - C_8 알킬- C_6 - C_{10} 아릴을 나타내고, 상기 헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지며;

[0052] R_1 과 R_2 는 서로, D 및/또는 E와 함께 연결된 C_3 - C_8 사이클로알킬, C_6 - C_{10} 아릴 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 12원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있으며, A와 함께 융합된 N, O 및 S로부터 선택되는 1-4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 14원 헤테로사이클 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고, 상기 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로아릴은 C_1 - C_8 알킬, 할로젠, C_1 - C_8 알콕시카보닐, C_3 - C_8 사이클로알킬- C_1 - C_8 알킬, 할로- C_6 - C_{10} 아릴 또는 C_1 - C_8 알킬- C_6 - C_{10} 아릴로 치환될 수 있으며;

[0053] D와 E가 C, CH 또는 N일 때 R_1 과 R_2 는 각각 서로 같거나 다른 2 또는 3개의 C_1 - C_8 알킬, 옥소, C_3 - C_8 사이클로알킬, C_1 - C_8 알콕시, C_1 - C_8 알킬- C_3 - C_8 사이클로알킬, C_6 - C_{10} 아릴 또는 C_1 - C_8 알킬- C_6 - C_{10} 아릴을 나타낼 수 있다.

[0055] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_1 - C_{10} 알킬, C_3 - C_{10} 사이클로알킬, 3 내지 12원 헤테로사이클로알킬, C_1 - C_{10} 알콕시, 니트릴, 옥소 또는 C_3 - C_{10} 사이클로알콕시를 나타

낸다.

- [0057] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, G는 $-(CR_5R_6)_p-J-(CR_5R_6)_q$ 를 나타내며, 여기에서 J는 CH₂, O, N, NH, S 또는 이중결합이고, R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₈ 알킬 또는 C₃-C₈ 사이클로알킬, 하이드록시 또는 아민을 나타내거나 서로 연결되어 C₃-C₈ 사이클로알킬을 형성할 수 있으며, J가 N일 때, 두 개의 (CR₅R₆)에서 각각의 R₅ 및 R₆는 서로 연결되어 1 또는 2개의 N 원자를 갖는 5 내지 10원 헤테로아릴 또는 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있거나 C₁-C₈ 알킬로 치환될 수 있고, p 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 5를 나타낸다.
- [0059] 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 화합물 중 대표적인 것에는 하기 화합물들이 포함될 수 있으나, 이들만으로 한정되는 것은 아니다:
- [0060] 3-[6-(2-아이소프로필설파닐-피리딘-3-일)-퀴놀린-2-일]-프로피온산,
- [0061] 3-[6-(6-아이소프로필설파닐-피리딘-2-일)-퀴놀린-2-일]-프로피온산,
- [0062] [6-(6-사이클로헥실옥시-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일옥시]-아세트산,
- [0063] [6-(2-사이클로헥실옥시-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-일옥시]-아세트산,
- [0064] 4-[6-(2-아이소프로필설파닐-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-일옥시]-뷰티르산,
- [0065] 4-[6-(6-아이소프로필설파닐-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일옥시]-뷰티르산,
- [0066] 3-[6-(2-아이소프로필설파닐-피리딘-3-일)-크로만-2-일]-프로피온산,
- [0067] 3-[6-(6-아이소프로필설파닐-피리딘-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산,
- [0068] 3-[6-(6-사이클로헥실옥시-피리딘-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산,
- [0069] 3-[6-(2-사이클로헥실옥시-피리딘-3-일)-크로만-2-일]-프로피온산,
- [0070] 3-[6-(6-사이클로헥실옥시-피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-2-일]-프로피온산,
- [0071] 3-[6-(6-사이클로헥실옥시-피리딘-2-일)-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-2-일]-프로피온산,
- [0072] [6-(2-아이소프로필설파닐-피리딘-3-일)-1-옥소-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-아세트산,
- [0073] [6-(6-아이소프로필설파닐-피리딘-2-일)-1-옥소-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-아세트산,
- [0074] 3-[6-(2-사이클로헥실옥시-피리딘-3-일)-1-옥소-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-프로피온산,
- [0075] 3-[6-(2-아이소프로필설파닐-피리딘-3-일)-1-옥소-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-프로피온산,
- [0076] 4-(3'-벤질옥시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
- [0077] 4-(3,5-다이플루오로-3'-아이소프로폭시-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
- [0078] 4-(3,5-다이플루오로-3'-프로폭시-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
- [0079] 4-(3'-사이클로프로필메톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
- [0080] 4-(3'-사이클로뷰톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
- [0081] 4-[4-(2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-7-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0082] 4-[4-(2,2-다이메틸-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0083] 4-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딘)-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰테인나이트릴,
- [0084] 2-사이클로뷰틸설파닐-3-{3,5-다이플루오로-4-[3-(1H-테트라졸-5-일)프로폭시]페닐}피리딘,
- [0085] 2-사이클로뷰틸설파닐-3-{4-[3-(1H-테트라졸-5-일)프로필]페닐}피리딘,

- [0086] 5-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)페닐]펜탄산,
- [0087] 5-[4-(6-사이클로펜틸설파닐-2-피리딜)페닐]펜탄산,
- [0088] 5-[4-(2-사이클로펜틸설파닐-3-피리딜)페닐]펜탄산,
- [0089] 2-사이클로뷰틸설파닐-3-[3,5-다이플루오로-4-(1*H*-테트라졸-5-일메톡시)페닐]피리딘,
- [0090] 5-[2,6-다이플루오로-4-(2-프로필설파닐-3-피리딜)페닐]펜탄산,
- [0091] 5-[4-(6-사이클로뷰톡시-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]펜탄산,
- [0092] 5-[4-(6-사이클로펜톡시-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]펜탄산,
- [0093] 5-[4-(2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]펜탄산,
- [0094] 5-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]펜탄산,
- [0095] 5-[4-(2-사이클로펜틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]펜탄산,
- [0096] 5-[4-(2-사이클로펜톡시-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]펜탄산,
- [0097] {2-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]에톡시}아세트산,
- [0098] 5-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)페닐]헥산산,
- [0099] 5-[4-(6-사이클로뷰톡시-2-피리딜)-페닐]헥산산,
- [0100] 5-[4-(6-사이클로뷰톡시-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산,
- [0101] 5-[4-(2-에틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산,
- [0102] 5-[2,6-다이플루오로-4-(2-프로필설파닐-3-피리딜)-페닐]헥산산,
- [0103] 4-[1-메틸-5-(2-페녹시페닐)벤즈이미다졸-2-일]뷰탄산,
- [0104] 3-[1-메틸-5-(2-페녹시페닐)벤즈이미다졸-2-일]프로판산,
- [0105] 5-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로폭시-3-피리딜)페닐]헥산산,
- [0106] 5-(2'-사이클로펜틸아미노-3,5-다이플루오로-비스페닐-4-일)헥산산,
- [0107] 5-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산,
- [0108] 5-[4-(2-사이클로펜틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산,
- [0109] 5-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설파닐-3-피리딜)-페닐]헥산산,
- [0110] 5-[4-(2-사이클로펜톡시-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산,
- [0111] 5-(3'-사이클로펜틸아미노-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일)-헥산산,
- [0112] 5-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설파닐-2-피리딜)-페닐]헥산산,
- [0113] 5-[4-(6-사이클로펜틸설파닐-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산,
- [0114] 5-[2,6-다이플루오로-4-(6-프로필설파닐-2-피리딜)페닐]헥산산,
- [0115] 5-[4-(6-사이클로펜톡시-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산,
- [0116] 4-[4-(2-아이소프로폭시-3-피리딜)페닐]뷰탄산,
- [0117] 5-[2,6-다이플루오로-4-(2-하이드록시-3-피리딜)페닐]헥산산,
- [0118] 5-[4-(2-사이클로뷰톡시-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산,
- [0119] 5-[4-(2-사이클로프로필메톡시-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산,
- [0120] 5-[[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페녹시]메틸]아이속사졸-3-올,
- [0121] *N'*-하이드록시-4-[4-(2-프로필설파닐-3-피리딜)페닐]뷰탄아미딘,

- [0122] 3-[3-[4-(2-프로필설판일-3-피리딜)페닐]프로필]-4*H*-1,2,4-옥사다이하졸-5-온,
- [0123] 3-[3-[4-(2-프로필설판일-3-피리딜)페닐]프로필]-4*H*-1,2,4-옥사다이하졸-5-싸이온,
- [0124] 5-[[4-(2-사이클로헥실설판일-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페녹시]메틸]아이속사졸-3-올,
- [0125] 5-[[2,6-다이플루오로-4-(2-프로필설판일-3-피리딜)페녹시]메틸]아이속사졸-3-올,
- [0126] 5-[[4-[2-(사이클로헥톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]메틸]아이속사졸-3-올,
- [0127] 5-[[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설판일-3-피리딜)페녹시]메틸]아이속사졸-3-올,
- [0128] 5-[[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로톡시-3-피리딜)페녹시]메틸]아이속사졸-3-올,
- [0129] 5-[[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설판일-2-피리딜)페녹시]메틸]아이속사졸-3-올,
- [0130] 5-[[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로톡시-2-피리딜)페녹시]메틸]아이속사졸-3-올,
- [0131] 5-[[4-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]메틸]아이속사졸-3-올,
- [0132] 5-[[2,6-다이플루오로-4-(6-프로톡시-2-피리딜)페녹시]메틸]아이속사졸-3-올,
- [0133] 5-[[2,6-다이플루오로-4-(2-프로톡시-3-피리딜)페녹시]메틸]아이속사졸-3-올,
- [0134] 5-[(*E*)-3-[4-(2-사이클로뷰틸설판일-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]알릴]싸이아졸리딘-2,4-다이온,
- [0135] 5-[[4-[2-(사이클로뷰톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]메틸]아이속사졸-3-올,
- [0136] 5-[[4-[2-(사이클로뷰틸메톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]메틸]아이속사졸-3-올,
- [0137] 5-[[4-[2-(사이클로헥톡시)-3-피리딜]아닐리노]메틸]아이속사졸-3-올,
- [0138] 5-[[4-[2-(사이클로헥톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]메틸]피리딘-2-올,
- [0139] 4-[[4-[2-(사이클로헥톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]메틸]피리딘-2-올,
- [0140] 5-[[4-[2-(사이클로헥톡시)-3-피리딜]페닐]설판일메틸]아이속사졸-3-올,
- [0141] 5-[(*E*)-3-[4-[2-(사이클로헥톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]알릴]-1,1-다이옥소-1,2,5-싸이아다이하졸리딘-3-온,
- [0142] 5-[[4-[2-(사이클로헥톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]설판일메틸]아이속사졸-3-올,
- [0143] 5-[[4-[2-(사이클로헥톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]메틸]아이속사졸-3-올,
- [0144] 5-[3-[4-[2-(사이클로헥톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]프로필]-1,1-다이옥소-1,2,5-싸이아다이하졸리딘-3-온,
- [0145] 5-[[4-[2-(사이클로헥톡시)-3-피리딜]-*N*-메틸-아닐리노]메틸]아이속사졸-3-올,
- [0146] 5-[2-[4-[2-(사이클로헥톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]에틸]아이속사졸-3-올,
- [0147] 5-[2-[4-[2-(사이클로헥톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]프로필]아이속사졸-3-올,
- [0148] 5-[2-[4-[2-(사이클로헥톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]에틸]아이속사졸-3-올,
- [0149] 5-[2-[4-[2-(사이클로헥톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]에틸]아이속사졸-3-올,
- [0150] 2-[1-[5-(6-아이소프로필설판일-2-피리딜)-2-피리딜]-3-피페리딜]아세트산,
- [0151] 4-[[5-(6-아이소프로필설판일-2-피리딜)-2-피리딜]아미노]뷰탄산,
- [0152] 2-[1-[4-(2-사이클로뷰틸설판일-3-피리딜)페닐]피라졸-4-일]아세트산,
- [0153] 5-[4-[2-(사이클로헥톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]펜탄산,
- [0154] 5-[4-[2-(사이클로헥톡시)-3-피리딜]-*N*-에틸-2,6-다이플루오로-아닐리노]펜탄산,
- [0155] 5-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설판일-2-피리딜)아닐리노]펜탄산,

- [0156] 5-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설판일-3-피리딜)아닐리노]펜탄산,
- [0157] 5-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]펜탄산,
- [0158] 5-[4-[2-(사이클로프로필메톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]펜탄산,
- [0159] 2-[1-[4-(2-사이클로헥틸설판일-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0160] 5-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]펜탄산,
- [0161] 2-[1-[4-[2-(사이클로헥톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0162] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-테트라하이드로퓨란-3-일옥시-3-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0163] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설판일-3-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0164] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설판일-2-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0165] 2-[1-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0166] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설판일-2-피리딜)페닐]-3-피페리딜]아세트산,
- [0167] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설판일-3-피리딜)페닐]-3-피페리딜]아세트산,
- [0168] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설판일-3-피리딜)페닐]아제티딘-3-일]아세트산,
- [0169] 6-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설판일-3-피리딜)페닐]-6-아자스파이로[2.5]옥테인-2-카복실산,
- [0170] 6-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설판일-2-피리딜)페닐]-6-아자스파이로[2.5]옥테인-2-카복실산,
- [0171] 2-[1-[4-(2-사이클로헥틸설판일-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산,
- [0172] 2-[1-[4-[2-(사이클로헥톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산,
- [0173] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설판일-2-피리딜)페닐]아제티딘-3-일]아세트산,
- [0174] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로폭시-2-피리딜)페닐]아제티딘-3-일]아세트산,
- [0175] 2-[1-[4-[6-(사이클로헥톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산,
- [0176] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-프로필설판일-3-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0177] 2-[1-[4-(2-사이클로뷰틸설판일-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0178] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로폭시-3-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0179] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-프로폭시-3-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0180] 2-[1-[4-[2-(사이클로프로필메톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0181] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설판일-3-피리딜)페닐]피라졸-4-일]아세트산,
- [0182] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설판일-2-피리딜)페닐]피라졸-4-일]아세트산,
- [0183] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설판일-3-피리딜)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산,
- [0184] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설판일-2-피리딜)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산,
- [0185] 3-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설판일-3-피리딜)페닐]-4-피페리딜]프로판산,
- [0186] 3-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설판일-2-피리딜)페닐]-4-피페리딜]프로판산,
- [0187] 2-[2-[4-(2-사이클로헥틸설판일-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-아닐리노]에틸]사이클로프로판카복실산,
- [0188] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설판일-3-피리딜)페닐]-3-피페리딜]아세트아마이드,
- [0189] 2-[4-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설판일-3-피리딜)페닐]피페라진-1-일]아세트산,
- [0190] 3-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설판일-3-피리딜)페닐]피라졸-4-일]프로판산,
- [0191] 4-[5-(2-사이클로헥틸설판일-3-피리딜)인돌린-1-일]뷰탄산,

- [0192] 3-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설파닐-3-피리딜)페닐]아제티딘-3-일]프로판산,
- [0193] 2-[(3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설파닐-3-피리딜)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산,
- [0194] 2-[(3R)-1-[4-[2-(사이클로헥톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]피롤리딘-3-일]아세트산,
- [0195] 2-[(3S)-1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설파닐-3-피리딜)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산,
- [0196] 2-[(3S)-1-[4-[2-(사이클로헥톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]피롤리딘-3-일]아세트산,
- [0197] 2-[1-[2-플루오로-4-(2-아이소프로필설파닐-3-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0198] 2-[1-[4-[2-(사이클로헥톡시)-3-피리딜]-2-플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0199] 3-[6-(6-아이소프로필설파닐-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일]-프로판산,
- [0200] 3-[6-(6-페녹시-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일]-프로판산,
- [0201] 3-[6-(2-페녹시-페닐)-나프탈렌-2-일]-프로판산,
- [0202] 3-[6-(6-사이클로헥틸설파닐-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일]-프로판산,
- [0203] 3-[6-(2-페녹시-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-일]-프로판산,
- [0204] 3-[6-(3-페녹시-페닐)-나프탈렌-2-일]-프로판산,
- [0205] 3-[6-(3-아이소프로폭시-페닐)-나프탈렌-2-일]-프로판산,
- [0206] 3-[6-(3-사이클로뷰톡시-페닐)-나프탈렌-2-일]-프로판산,
- [0207] 3-[6-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일]-프로판산,
- [0208] 3-[6-(2-아이소프로폭시-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-일]-프로판산,
- [0209] 3-[6-(2-사이클로헥틸옥시-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-일]-프로판산,
- [0210] 3-{6-[2-(2-플루오로-페녹시)-페닐]-나프탈렌-2-일}-프로판산,
- [0211] 3-{6-[6-(2-플루오로-페녹시)-피리딘-2-일]-나프탈렌-2-일}-프로판산,
- [0212] 4-[4-(2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐설파닐]-뷰티르산,
- [0213] 4-[4-(2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2-플루오로-페닐설파닐]-뷰티르산,
- [0214] 4-[4-(2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-페닐설파닐]-뷰티르산,
- [0215] 4-(4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]-4-일페닐)설파닐뷰탄산,
- [0216] 4-(2-플루오로-4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]-4-일-페닐)설파닐뷰탄산,
- [0217] 5-[4-(2-아이소프로폭시-피리딘-3-일)-페닐]-5-메틸-헥산산,
- [0218] 5-[4-(2-아이소프로필설파닐-피리딘-3-일)-페닐]-5-메틸-헥산산,
- [0219] 5-[4-(2-사이클로헥틸옥시-피리딘-3-일)-페닐]-5-메틸-헥산산,
- [0220] 5-[4-(2-사이클로헥틸옥시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-5-메틸-헥산산,
- [0221] 5-[4-(2-사이클로헥틸옥시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-5-메틸-헥산산,
- [0222] 5-[4-(2-사이클로헥틸설파닐-피리딘-3-일)-페닐]-5-메틸-헥산산,
- [0223] 5-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-5-메틸-헥산산,
- [0224] 5-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-3-일)-페닐]-5-메틸-헥산산,
- [0225] 4-{1-[4-(2-사이클로헥틸옥시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-뷰티르산,
- [0226] 4-{1-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-뷰티르산,
- [0227] 4-{1-[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-뷰티르산,

- [0228] 4-{1-[4-(2-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-뷰티르산,
- [0229] 4-{1-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-뷰티르산,
- [0230] 5-[4-(2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헥산산,
- [0231] {2-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-페닐]-2,2-다이플루오로-에톡시}-아세트산,
- [0232] {2-[4-(2-사이클로뷰틸설펜일-피리딘-3-일)-페닐]-2,2-다이플루오로-에톡시}-아세트산,
- [0233] {2-[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-페닐]-2,2-다이플루오로-에톡시}-아세트산,
- [0234] 3-{2-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-프로판산,
- [0235] 3-{2-[4-(2-사이클로뷰틸설펜일-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-프로판산,
- [0236] 5-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-페닐]-5,5-다이플루오로-펜탄산,
- [0237] 5-[4-(2-사이클로뷰틸설펜일-피리딘-3-일)-페닐]-5,5-다이플루오로-펜탄산,
- [0238] 3-{2-[2,6-다이플루오로-4-(2-프로필설펜일-피리딘-3-일)-페닐]-사이클로프로필}-프로판산,
- [0239] 3-{2-[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-프로판산,
- [0240] 5-[4-(2-사이클로프로필메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-5,5-다이플루오로-펜탄산,
- [0241] 3-{2-[4-(2-사이클로펜틸설펜일-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-프로판산,
- [0242] 3-{2-[4-(2-사이클로펜틸아미노-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-프로판산,
- [0243] 5-[4-(2-사이클로펜틸설펜일-피리딘-3-일)-페닐]-5,5-다이플루오로-펜탄산,
- [0244] 5-[4-(2-사이클로뷰톡시-피리딘-3-일)-페닐]-5,5-다이플루오로-펜탄산,
- [0245] 5-[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-페닐]-5,5-다이플루오로-펜탄산,
- [0246] {4-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-사이클로헥실}-아세트산,
- [0247] 3-{2-[4-(2-사이클로뷰톡시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-프로판산,
- [0248] 3-{2-[4-(2-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-프로판산,
- [0249] 3-(2-{2,6-다이플루오로-4-[2-(테트라하이드로-피란-4-일옥시)-피리딘-3-일]-페닐}-사이클로프로필)-프로판산,
- [0250] 3-{2-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-프로판산,
- [0251] 5,5-다이플루오로-5-[4-(6-아이소프로필설펜일-피리딘-2-일)-페닐]-펜탄산,
- [0252] 4-[4-(2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-페녹시]-뷰티르산,
- [0253] 4-[4-(2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0254] 4-{[4-(2-사이클로뷰틸설펜일-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
- [0255] 4-{[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
- [0256] 4-{[4-(2-사이클로펜틸설펜일-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
- [0257] 4-{[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-피리딘-3-일)-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
- [0258] 4-[(3'-사이클로뷰톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일)-메틸-아미노]-뷰티르산,
- [0259] 4-[5-(2-사이클로펜틸설펜일-피리딘-3-일)-인돌-1-일]-뷰티르산,
- [0260] 4-[(3,5-다이플루오로-3'-피롤리딘-1-일-바이페닐-4-일)-메틸-아미노]-뷰티르산,
- [0261] 4-{[4-(6-사이클로뷰틸설펜일-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
- [0262] 4-{[4-(2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
- [0263] 4-{[4-(6-사이클로펜틸옥시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,

- [0264] 4-{{4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐}-메틸-아미노}-뷰티르산,
- [0265] 4-{{4-(2-사이클로뷰톡시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐}-메틸-아미노}-뷰티르산,
- [0266] 4-{{2,6-다이플루오로-4-(2-프로필설판일-피리딘-3-일)-페닐}-메틸-아미노}-뷰티르산,
- [0267] 4-{{4-(2-에틸설판일-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐}-메틸-아미노}-뷰티르산,
- [0268] 4-{{4-(2-사이클로뷰틸설판일-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐}-메틸-아미노}-뷰티르산,
- [0269] 2-{{4-(2-사이클로펜틸설판일-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐아미노}-메틸}-사이클로프로페인카복실산,
- [0270] 2-{{4-(2-사이클로펜틸설판일-피리딘-3-일)-페닐아미노}-메틸}-사이클로프로페인카복실산,
- [0271] 4-{{2-플루오로-4-(2-아이소프로필설판일-피리딘-3-일)-페닐}-메틸-아미노}-뷰티르산,
- [0272] 4-{{4-(2-사이클로펜틸설판일-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐}-메틸-아미노}-뷰티르산,
- [0273] 4-{{2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로폭시-피리딘-3-일)-페닐}-메틸-아미노}-뷰티르산,
- [0274] 4-[(2'-사이클로펜틸아미노-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일)-메틸-아미노]-뷰티르산,
- [0275] 4-[메틸-(3,5,5'-트라이플루오로-2'-아이소프로폭시-바이페닐-4-일)-아미노]-뷰티르산,
- [0276] 4-{{4-(2-사이클로펜틸옥시-5-메틸-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐}-메틸-아미노}-뷰티르산,
- [0277] 4-{{4-(2-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐}-메틸-아미노}-뷰티르산,
- [0278] 4-{{2,6-다이플루오로-4-(2-메톡시-피리딘-3-일)-페닐}-메틸-아미노}-뷰티르산,
- [0279] 4-{{2,6-다이플루오로-4-[2-(테트라하이드로-퓨란-3-일옥시)-피리딘-3-일]-페닐}-메틸-아미노}-뷰티르산,
- [0280] 4-[(3,5-다이플루오로-2'-피롤리딘-1-일-바이페닐-4-일)-메틸-아미노]-뷰티르산,
- [0281] 4-[(3,5-다이플루오로-2'-메틸아미노-바이페닐-4-일)-메틸-아미노]-뷰티르산,
- [0282] 4-{{3,5-다이플루오로-2'-(아이소프로필-메틸-아미노)-바이페닐-4-일}-메틸-아미노}-뷰티르산,
- [0283] 4-{{4-(2-사이클로뷰틸설판일-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐}-에틸-아미노}-뷰티르산,
- [0284] 4-{{4-(2-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐}-에틸-아미노}-뷰티르산,
- [0285] 4-{{2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로폭시-피리딘-3-일)-페닐}-에틸-아미노}-뷰티르산,
- [0286] (R)-5-[4-(2-사이클로뷰틸설판일-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헥산산,
- [0287] (E)-(R)-5-[4-(2-사이클로뷰틸설판일-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헥스-2-엔산,
- [0288] (S)-5-[4-(2-사이클로뷰틸설판일-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헥산산,
- [0289] 5-{2,6-다이플루오로-4-[2-(테트라하이드로-퓨란-3-일옥시)-피리딘-3-일]-페닐}-헥산산,
- [0290] 5-{2,6-다이플루오로-4-[2-(테트라하이드로-피란-4-일옥시)-피리딘-3-일]-페닐}-헥산산,
- [0291] 5-{2,6-다이플루오로-4-[2-(옥세탄-3-일옥시)-피리딘-3-일]-페닐}-헥산산,
- [0292] 4-[4-(2-사이클로뷰톡시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0293] 4-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0294] 4-[4-(2-사이클로뷰틸설판일-피리딘-3-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0295] 4-[4-(2-사이클로펜틸설판일-피리딘-3-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0296] 6-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헵탄산,
- [0297] 6-[4-(2-사이클로펜틸설판일-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헵탄산,
- [0298] 4-[4-(2-사이클로프로필메톡시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐설판일]-뷰티르산,
- [0299] 4-[4-(2-사이클로프로필메톡시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산,

- [0300] 4-[4-(2-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0301] 4-[3-(6-사이클로펜틸옥시-피리딘-2-일)-페녹시]-뷰티르산,
- [0302] 4-[3-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-페녹시]-뷰티르산,
- [0303] 5-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-펜탄산,
- [0304] 5-[4-(2-사이클로뷰톡시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-펜탄산,
- [0305] 5-[4-(2-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-펜탄산,
- [0306] 5-[4-(2-사이클로프로필메톡시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-펜탄산,
- [0307] 5-[4-(2-사이클로펜틸설펜일-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-펜탄산,
- [0308] 5-[4-(2-사이클로뷰틸설펜일-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-펜탄산,
- [0309] 5-[4-(2-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-펜탄산,
- [0310] 5-[4-(2-사이클로뷰톡시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-펜탄산,
- [0311] 5-[4-(2-사이클로프로필메톡시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-펜탄산,
- [0312] 4-[4-(5-클로로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-7-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0313] 4-[4-(5-클로로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-7-일)-2,6-다이플루오로-페닐설펜일]-뷰티르산,
- [0314] 4-{[4-(5-클로로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-7-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
- [0315] 5-[4-(5-클로로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-7-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헥산산,
- [0316] 4-[2,6-다이플루오로-4-(7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-페녹시]-뷰티르산,
- [0317] 4-[2,6-다이플루오로-4-(7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-페닐설펜일]-뷰티르산,
- [0318] 4-{[2,6-다이플루오로-4-(7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
- [0319] 5-[2,6-다이플루오로-4-(7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일-페닐)-헥산산,
- [0320] 4-(2,6-다이플루오로-4-스파이로[3H-벤조퓨란-2,1'-사이클로펜탄]-7-일-페녹시)-뷰티르산,
- [0321] 4-(2,6-다이플루오로-4-스파이로[3H-벤조퓨란-2,1'-사이클로펜탄]-7-일-페닐설펜일)-뷰티르산,
- [0322] 4-(2,6-다이플루오로-N-메틸-4-스파이로[3H-벤조퓨란-2,1'-사이클로펜탄]-7-일-아닐리노)-뷰티르산,
- [0323] 5-(2,6-다이플루오로-4-스파이로[3H-벤조퓨란-2,1'-사이클로펜탄]-7-일-페닐)-헥산산,
- [0324] 7-[4-(3-카르복시-프로폭시)-3,5-다이플루오로-페닐]-5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-인돌-1-카복실산 메틸 에스터,
- [0325] 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일)-페녹시]-뷰티르산,
- [0326] 4-[4-(3-카르복시-프로폭시)-3,5-다이플루오로-페닐]-5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-인돌-1-카복실산 메틸 에스터,
- [0327] 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-1H-인돌-4-일)-페녹시]-뷰티르산,
- [0328] 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일)-페닐설펜일]-뷰티르산,
- [0329] 3-[6-(2-아이소프로필설펜일-피리딘-3-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산,
- [0330] 3-[6-(2-사이클로펜톡시-피리딘-3-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산,
- [0331] 3-[6-(2-사이클로부틸설펜일-피리딘-3-일)-크로만-2-일]-프로피온산,
- [0332] 3-[6-(7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-크로만-2-일]-프로피온산,

- [0333] 3-[6-(7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산,
- [0334] 3-[6-(2-사이클로부틸설파닐-피리딘-3-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산,
- [0335] 3-[6-(2-사이클로프로필메톡시-피리딘-3-일)-크로만-2-일]-프로피온산,
- [0336] 3-[6-(2-사이클로부톡시-피리딘-3-일)-크로만-2-일]-프로피온산,
- [0337] 3-[6-(2-사이클로부톡시-피리딘-3-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산,
- [0338] 3-[6-(2-사이클로프로필메톡시-피리딘-3-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산,
- [0339] 3-[6-(2-사이클로펜틸설파닐-피리딘-3-일)-크로만-2-일]-프로피온산,
- [0340] 3-[6-(2-사이클로펜틸설파닐-피리딘-3-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산,
- [0341] 3-[6-(5-클로로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-7-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산,
- [0342] 3-(6-스파이로[3H-벤조퓨란-2,1'-사이클로펜탄]-7-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산,
- [0343] 3-{6-[2-(테트라하이드로-피란-4-일옥시)-피리딘-3-일]-싸이오크로만-2-일}-프로피온산,
- [0344] {1-[2,6-다이플루오로-4-(7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-페닐]-아제티딘-3-일}-아세트산,
- [0345] 3-[6-(6-아이소프로필설파닐-피리딘-2-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산,
- [0346] 4-(2,6-다이플루오로-4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]-4-일-페녹시)뷰탄산,
- [0347] 4-(4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]-4-일페녹시)뷰탄산,
- [0348] 4-(2-플루오로-4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]-4-일-페녹시)뷰탄산,
- [0349] 4-[4-(2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0350] 4-[4-(2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0351] 4-[4-(2-사이클로헥실설파닐-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0352] 3-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-벤질설파닐]-프로피온산,
- [0353] 2-[1-[4-[6-(사이클로부톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0354] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-프로폭시-2-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0355] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로폭시-2-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0356] 2-[1-[4-(6-사이클로부틸설파닐-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0357] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-프로필설파닐-2-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0358] 2-[1-[4-[6-(사이클로펜톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0359] 2-[1-[4-[3-(사이클로부톡시)페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0360] 2-[1-[4-[3-(사이클로프로필메톡시)페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0361] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[3-(아이소프로폭시메틸)페닐]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0362] 2-[1-[4-[3-(메톡시메틸)페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0363] 2-[1-[4-[3-(사이클로부톡시)-4-플루오로-페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0364] 2-[1-[4-[3-(사이클로부톡시)-4-메톡시-페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0365] 2-[1-[4-[3-(사이클로부톡시)-5-플루오로-페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0366] 2-[1-[2-클로로-4-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]-6-플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0367] 2-[1-[4-[6-(사이클로부틸메톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,

- [0368] 2-[1-[4-(6-*tert*-부톡시-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0369] 2-[1-[4-[3-(사이클로부톡시)-2-메틸-페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0370] 2-[1-[4-[5-클로로-6-(사이클로부톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0371] 2-[1-[4-[6-(사이클로프로판카보닐)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0372] 2-[1-[4-[6-(사이클로부톡시메틸)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0373] 2-[1-[4-(6-에톡시-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0374] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[6-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-2-피리딜]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0375] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[6-(2,2,2-트라이플루오로-1-메틸-에톡시)-2-피리딜]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0376] 2-[1-[4-(6-사이클로펜틸-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0377] 2-[1-[4-[6-[사이클로프로필(메톡시)메틸]-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0378] 2-[1-[2-클로로-4-[6-(사이클로부톡시)-2-피리딜]-6-플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0379] 2-[1-[4-[6-(사이클로부톡시)-2-피리딜]-2-플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0380] 2-[1-[4-[6-(사이클로부톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산,
- [0381] 2-[1-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산,
- [0382] 2-[1-[4-[4-(사이클로부톡시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0383] 2-[1-[4-(6-부톡시-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0384] 2-[1-[4-[2-(사이클로부톡시)-6-메틸-피리미딘-4-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0385] 2-[1-[4-[2-(사이클로부톡시)싸이아졸-4-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0386] 2-[1-[4-[6-(사이클로부톡시)-4-메틸-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0387] 2-[1-[4-[4-(사이클로부톡시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산,
- [0388] 2-[1-[4-[6-(사이클로부톡시)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0389] 2-[1-[4-[4-(사이클로부톡시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0390] 2-[1-[4-[4-(사이클로프로필메톡시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0391] 2-[1-[4-[4-(사이클로프로필메톡시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0392] 2-[1-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0393] 2-[1-[4-[6-(사이클로부톡시)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산,
- [0394] 2-[1-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산,
- [0395] 2-[1-[4-[4-(사이클로부톡시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산,
- [0396] 2-[1-[4-[4-(사이클로프로필메톡시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산,
- [0397] 2-[1-[4-(6-에톡시피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0398] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로폭시피라진-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0399] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-메톡시피라진-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0400] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-프로폭시피라진-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0401] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소부톡시피라진-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0402] 2-[1-[4-(6-부톡시피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0403] 2-[1-[4-[6-(사이클로펜톡시)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,

- [0404] 2-[1-[4-(4-에톡시피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0405] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소프로폭시피리미딘-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0406] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4-프로폭시피리미딘-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0407] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소뷰톡시피리미딘-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0408] 2-[1-[4-(4-에톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0409] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소프로폭시-6-메틸-피리미딘-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0410] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4-메틸-6-프로폭시-피리미딘-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0411] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소뷰톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0412] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-피롤리딘-1-일피라진-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0413] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[6-(아이소프로필아미노)피라진-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0414] 2-[1-[4-[6-(다이에틸아미노)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0415] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[6-(아이소뷰틸아미노)피라진-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0416] 2-[1-[4-[6-(사이클로헥틸아미노)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0417] 2-[1-[4-[6-(사이클로헥틸아미노)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0418] 2-[1-[4-[6-(다이에틸아미노)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0419] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[4-(아이소뷰틸아미노)피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0420] 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰톡시)-5-메틸-피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0421] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-페닐피라진-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0422] 2-[1-[4-(6-사이클로헥틸피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0423] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소뷰틸피라진-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0424] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소뷰틸피리미딘-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0425] 2-[1-[4-[5-(사이클로뷰톡시)-3-메틸-아이소싸이아졸-4-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0426] {1-[4-(4-에톡시-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산,
- [0427] {1-[4-(4-에톡시-5-메틸-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산,
- [0428] 2-[1-[4-(6-뷰틸피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0429] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소헥틸피라진-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0430] 2-[1-[4-[4-(사이클로뷰톡시)-5-플루오로-피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0431] 2-[1-[4-[4-(사이클로프로필메톡시)-5-플루오로-피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0432] 2-[1-[4-(6-사이클로뷰틸-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0433] 2-[1-[4-(6-사이클로뷰틸피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0434] 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰틸메틸)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0435] 2-[1-[4-[6-(사이클로헥틸메틸)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0436] {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산,
- [0437] (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(4-플루오로-페닐)-싸이아졸-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산,
- [0438] {1-[4-(4-사이클로뷰톡시-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산,
- [0439] {1-[4-(4-뷰톡시-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산,

- [0440] 2-(1-{2,6-다이플루오로-4-[7-(프로판-2-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일]페닐}피페리딘-4-일)아세트산,
- [0441] 2-[1-[4-(6,7-다이하이드로-5H-사이클로헥타[d]피리미딘-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0442] 2-[1-[4-[4-(사이클로뷰톡시)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헥타[d]피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0443] 2-[1-[4-[4-(사이클로뷰톡시)-5,6-다이메틸-피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0444] 4-[2-클로로-4-[6-(사이클로뷰톡시)-2-피리딜]-6-플루오로-페녹시]뷰탄산,
- [0445] 4-[2,6-다이클로로-4-[6-(사이클로뷰톡시)-2-피리딜]페녹시]뷰탄산,
- [0446] 4-[4-[3-(사이클로프로필메톡시메틸)-2-퓨릴]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
- [0447] 4-[4-[6-(사이클로프로필메톡시메틸)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
- [0448] 4-[2-클로로-4-[3-(사이클로뷰톡시)-5-플루오로-페닐]-6-플루오로-페녹시]뷰탄산,
- [0449] 4-[4-[3-(사이클로프로필메톡시메틸)-5-메틸-아이속사줄-4-일]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
- [0450] 4-[2-클로로-4-[4-(사이클로뷰톡시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-6-플루오로-페녹시]뷰탄산,
- [0451] 4-[2-클로로-4-[2-(사이클로뷰톡시)-6-메틸-피리미딘-4-일]-6-플루오로-페녹시]뷰탄산,
- [0452] 4-[4-[6-클로로-4-(사이클로뷰톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
- [0453] 4-[4-[2-(사이클로뷰톡시)싸이아줄-4-일]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
- [0454] 4-[4-[6-(사이클로뷰톡시)-4-메틸-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
- [0455] 4-[2-클로로-4-[4-(사이클로프로필메톡시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-6-플루오로-페녹시]뷰탄산,
- [0456] 4-[4-[2-(사이클로프로필메톡시)싸이아줄-4-일]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
- [0457] 4-[4-[6-(사이클로뷰톡시)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
- [0458] 5-[4-[6-(사이클로뷰톡시)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산,
- [0459] 4-[2-클로로-4-(6-사이클로헥틸옥시-피리딘-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0460] 4-[2-클로로-4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0461] 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(6-아이소프로폭시-피리딘-2-일)-페녹시]-뷰티르산,
- [0462] 4-[2-클로로-4-(6-사이클로뷰틸설펜일-피리딘-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0463] 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(6-아이소프로필설펜일-피리딘-2-일)-페녹시]-뷰티르산,
- [0464] 4-(5-클로로-3'-사이클로뷰톡시-3-플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
- [0465] 4-(5-클로로-3'-사이클로프로필메톡시-3-플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
- [0466] 4-(5-클로로-3'-사이클로프로필메톡시-3-플루오로-4'-메톡시-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
- [0467] 4-(5-클로로-3'-사이클로프로필메톡시-3,4'-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
- [0468] 4-(3'-사이클로뷰틸설펜일-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
- [0469] 5-(3'-사이클로뷰톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일)-헥산산,
- [0470] 5-(5'-사이클로뷰톡시-3,5,3'-트라이플루오로-바이페닐-4-일)-헥산산,
- [0471] 5-(3'-사이클로프로필메톡시-3,5-다이플루오로-4'-메톡시-바이페닐-4-일)-헥산산,
- [0472] 5-(3'-사이클로프로필메톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일)-헥산산,
- [0473] 5-(5'-사이클로뷰톡시-3'-플루오로-바이페닐-4-일)-5,5-다이플루오로-펜탄산,
- [0474] 5-[4-(5-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헥산산,

- [0475] 4-(3'-사이클로뷰테인설폰일-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
- [0476] 5-({[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-페닐]-메틸-아미노}-메틸)-아이속사졸-3-올,
- [0477] 5-[4-(2-사이클로뷰톡시-6-메틸-피리미딘-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-핵산산,
- [0478] 5-[4-(4-사이클로뷰톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-핵산산,
- [0479] 4-[4-(4-사이클로뷰톡시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0480] 4-[4-(2-사이클로뷰톡시-피리미딘-4-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0481] 4-[2-클로로-4-(4-사이클로뷰톡시-피리미딘-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0482] 4-[2-클로로-4-(2-사이클로뷰톡시-피리미딘-4-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0483] 4-[2-클로로-4-(6-클로로-4-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0484] 4-[4-(4-사이클로뷰톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0485] 4-[2-클로로-4-(2-사이클로뷰톡시-싸이아졸-4-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0486] 4-[2-클로로-4-(2-사이클로프로필메톡시-싸이아졸-4-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0487] 4-[2-클로로-4-(4-사이클로프로필메톡시-피리미딘-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0488] 4-[2-클로로-4-(6-사이클로뷰톡시-4-메틸-피리딘-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0489] 4-[2-클로로-4-(6-사이클로뷰톡시-피라진-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0490] 4-[2-클로로-4-(6-사이클로프로필메톡시-피라진-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0491] 4-[4-(4-사이클로프로필메톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0492] 4-[4-(4-사이클로프로필메톡시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0493] 4-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0494] 4-[2-클로로-4-(6-사이클로프로필메톡시-4-메틸-피리딘-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0495] 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(6-아이소프로폭시-피라진-2-일)-페녹시]-뷰티르산,
- [0496] 4-[2-클로로-4-(6-메톡시-피라진-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0497] {(R)-1-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- [0498] {1-[4-(2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산,
- [0499] 3-[8-플루오로-6-(2-아이소프로필설파닐-3-피리딜)싸이오크로만-2-일]프로판산,
- [0500] 3-[6-[6-(사이클로뷰톡시)-2-피리딜]싸이오크로만-2-일]프로판산,
- [0501] 3-[2-[2,6-다이플루오로-4-(7-메톡시-2,2-다이하이드록시-3H-벤조퓨란-4-일)페닐]사이클로프로필]프로판산,
- [0502] 3-[2-(2,6-다이플루오로-4-스파이로[3H-벤조퓨란-2,1'-사이클로펜탄]-7-일-페닐)사이클로프로필]프로판산,
- [0503] 3-[6-[6-(사이클로뷰톡시)-2-피리딜]크로만-2-일]프로판산,
- [0504] 3-[6-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]크로만-2-일]프로판산,
- [0505] 4-[4-(2,3-다이하이드록시페닐)-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
- [0506] 3-[6-[3-(사이클로프로필메톡시)페닐]크로만-2-일]프로판산,
- [0507] 3-[6-[3-(사이클로펜톡시)페닐]크로만-2-일]프로판산,
- [0508] 4-(2,6-다이플루오로-N-메틸-4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜탄]-4-일-아닐리노)뷰탄산,
- [0509] 5-(2,6-다이플루오로-4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜탄]-4-일-페닐)핵산산,
- [0510] 3-[6-(6-tert-뷰틸설파닐-2-피리딜)크로만-2-일]프로판산,

- [0511] 3-[6-(6-아이소프로폭시-2-피리딜)크로만-2-일]프로판산,
- [0512] 2-[1-(2,6-다이플루오로-4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜탄]-4-일-페닐)-4-피페리딜]아세트산,
- [0513] 4-[4-(2,3-다이프로폭시페닐)-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
- [0514] 4-[4-[6-(사이클로뷰톡시)-5-메톡시-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
- [0515] 4-[4-[6-(사이클로뷰톡시)-5-메톡시-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
- [0516] 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰톡시)-5-메톡시-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0517] 2-[1-[4-(2,3-다이프로폭시페닐)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0518] 4-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)-5-메톡시-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
- [0519] 4-[4-(2,3-다이프로폭시페닐)-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
- [0520] 4-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)-5-메톡시-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
- [0521] 2-[1-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)-5-메톡시-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0522] 4-[4-(6-클로로인돌-1-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
- [0523] 5-[4-[6-(사이클로뷰톡시)-5-메톡시-2-피리딜]페닐]-5,5-다이플루오로-펜탄산,
- [0524] 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로인돌-1-일)페녹시]뷰탄산,
- [0525] 4-[4-[3-(사이클로프로필메틸아미노)페닐]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
- [0526] 4-[2,6-다이플루오로-N-메틸-4-(6-피롤리딘-1-일-2-피리딜)아닐리노]뷰탄산,
- [0527] 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-메톡시인돌-1-일)페녹시]뷰탄산,
- [0528] 4-[4-(5-사이아노인돌-1-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
- [0529] 4-[4-[3-(사이클로프로필메톡시메틸)-2-퓨릴]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
- [0530] 4-[2,6-다이플루오로-4-(4-플루오로인돌-1-일)페녹시]뷰탄산,
- [0531] 4-[4-(7-클로로인돌-1-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
- [0532] 4-[4-[5-(사이클로프로필메톡시메틸)-2-퓨릴]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
- [0533] 4-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)인돌-1-일]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
- [0534] 4-[4-(7-클로로인돌-1-일)-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
- [0535] 4-[4-[6-(사이클로뷰톡시)인돌-1-일]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
- [0536] 4-[4-[5-(사이클로뷰톡시)인돌-1-일]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
- [0537] 4-[2,6-다이플루오로-4-(4-메톡시인돌-1-일)페녹시]뷰탄산,
- [0538] 4-[2,6-다이플루오로-4-(7-메톡시인돌-1-일)페녹시]뷰탄산,
- [0539] 4-[2,6-다이플루오로-4-[5-(메톡시메틸)인다졸-1-일]페녹시]뷰탄산,
- [0540] 2-[1-[4-(7-클로로인돌-1-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0541] 4-[4-[6-(사이클로뷰톡시)인다졸-1-일]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산,
- [0542] 4-[2-클로로-4-[6-(사이클로뷰톡시)인다졸-1-일]-6-플루오로-페녹시]뷰탄산,
- [0543] 4-[4-[4-(사이클로뷰톡시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
- [0544] 4-[4-[4-(사이클로뷰톡시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
- [0545] 4-[4-[2-(사이클로뷰톡시)싸이아졸-4-일]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
- [0546] 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰톡시)인다졸-1-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,

- [0547] 4-[4-[6-(사이클로뷰톡시)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
- [0548] 4-[4-[4-(사이클로프로필메톡시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
- [0549] 4-[4-[4-(사이클로프로필메톡시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
- [0550] 4-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
- [0551] 4-[4-[6-(사이클로뷰톡시)인다졸-1-일]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
- [0552] 4-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딘]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산,
- [0553] 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰톡시)인다졸-1-일]-2,6-다이플루오로-페닐]피롤리딘-3-일]아세트산,
- [0554] 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(6-프로폭시-피라진-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산,
- [0555] 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소뷰톡시-피라진-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산,
- [0556] 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(6-사이클로헥톡시-피라진-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산,
- [0557] 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(6-뷰톡시-피라진-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산,
- [0558] 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(4-프로폭시-피리미딘-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산,
- [0559] 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소프로폭시-피리미딘-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산,
- [0560] 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(4-에톡시-피리미딘-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산,
- [0561] 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소뷰톡시-피리미딘-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산,
- [0562] 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소뷰틸아미노-피라진-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산,
- [0563] 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(6-사이클로헥틸아미노-피라진-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산,
- [0564] 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필아미노-피라진-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산,
- [0565] 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(6-다이에틸아미노-피라진-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산,
- [0566] 3-[6-(6-사이클로뷰톡시-피라진-2-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산,
- [0567] 2-[1-[4-[4-(4-클로로페녹시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딘]아세트산,
- [0568] 2-[1-[4-[4-(4-클로로페녹시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일]아세트산,
- [0569] 2-[1-[4-[4-페녹시-피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딘]아세트산,
- [0570] 2-[1-[4-[4-(4-플루오로페녹시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딘]아세트산,
- [0571] 2-[1-[4-[4-(4-피리딘-3-일옥시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딘]아세트산,
- [0572] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[6-(4-플루오로페녹시)피라진-2-일]페닐]-4-피페리딘]아세트산,
- [0573] 2-[1-[4-[4-(4-메톡시페녹시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딘]아세트산,
- [0574] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[4-(4-플루오로페녹시)-6-메틸-피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딘]아세트산,
- [0575] 2-[1-[4-[4-(*p*-톨릴옥시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딘]아세트산,
- [0576] 2-[1-[4-[4-(3,4-다이플루오로페녹시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딘]아세트산,
- [0577] 4-[4-(5-클로로-2-메틸-벤조퓨란-7-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0578] 5-[4-(5-클로로-2-메틸-벤조퓨란-7-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헥산산,
- [0579] 4-[(3'-사이클로뷰틸메톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일)-메틸-아미노]-뷰티르산,
- [0580] 4-(3'-사이클로뷰틸메톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
- [0581] 4-{[4-(6-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
- [0582] 4-[4-(6-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,

- [0583] 4-[(3'-사이클로프로필메톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일)-메틸-아미노]-뷰티르산,
- [0584] 4-[(3'-사이클로펜틸옥시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일)-메틸-아미노]-뷰티르산,
- [0585] 4-(3'-사이클로프로필메톡시-3,5-다이플루오로-4'-메톡시-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
- [0586] 4-(3'-사이클로프로필메톡시-3,5,4'-트라이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
- [0587] 4-(5'-사이클로뷰톡시-3,5,3'-트라이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
- [0588] 4-[(5'-사이클로뷰틸메톡시-3,5-다이플루오로-2'-메틸-바이페닐-4-일)-메틸-아미노]-뷰티르산,
- [0589] 4-(5'-사이클로뷰틸메톡시-3,5-다이플루오로-2'-메틸-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
- [0590] 4-{[4-(5-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산,
- [0591] 4-(3'-사이클로프로필메톡시-3,5-다이플루오로-4'-메틸-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
- [0592] 4-[4-(5-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0593] 4-(4'-클로로-3'-사이클로프로필메톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
- [0594] 5-(5'-사이클로뷰톡시-3,3'-다이플루오로-바이페닐-4-일)-펜탄산,
- [0595] 4-(5'-사이클로뷰톡시-3,3'-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산,
- [0596] 5-[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2-플루오로-페닐]-펜탄산,
- [0597] 4-[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0598] 4-[4-(6-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-2-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0599] 4-[4-(6-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-2-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산,
- [0600] 2-(3'-사이클로뷰톡시-3,5,5'-트라이플루오로-바이페닐-4-일옥시메틸)-사이클로프로페인카복실산,
- [0601] 2-[4-(4-사이클로뷰톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산,
- [0602] 2-[4-(4-사이클로뷰톡시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산,
- [0603] 2-[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산,
- [0604] 2-[4-(4-사이클로프로필메톡시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산,
- [0605] 2-[4-(4-사이클로프로필메톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산,
- [0606] 2-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산,
- [0607] 2-[4-(6-사이클로뷰톡시-4-메틸-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산,
- [0608] 2-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산,
- [0609] 2-[4-(6-사이클로뷰톡시-피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산,
- [0610] 2-[4-(2-사이클로뷰톡시-싸이아졸-4-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산,
- [0611] 2-[2-클로로-4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-6-플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산,
- [0612] 2-[2-클로로-4-(4-사이클로뷰톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-6-플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산,
- [0613] 2-[2-클로로-4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-6-플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산,
- [0614] 3-[6-(3-사이클로뷰톡시-페닐)-크로만-2-일]-프로피온산,
- [0615] 3-[6-(6-프로폭시-피리딘-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산,
- [0616] 4-[2,6-다이플루오로-4-(1H-인돌-6-일)-페녹시]-뷰탄산,
- [0617] 4-[2,6-다이플루오로-4-(1-아이소프로필-1H-인돌-6-일)-페녹시]-뷰탄산,

- [0618] 4-[4-(1-사이클로프로필메틸-1H-인돌-6-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산
- [0619] {1-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- [0620] {1-[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- [0621] 4-[4-(3-클로로-1-아이소프로필-1H-인돌-6-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산,
- [0622] {1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로폭시-피리딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- [0623] {1-[4-(6-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- [0624] 4-[4-(5-사이클로프로필메톡시메틸-싸이오펜-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산,
- [0625] 4-[4-(5-사이클로프로필메톡시메틸-싸이오펜-3-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산,
- [0626] {1-[4-(5-사이클로프로필메톡시메틸-싸이오펜-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산,
- [0627] 4-[4-(4-사이클로프로필메톡시메틸-2-메틸-싸이아졸-5-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산,
- [0628] {1-[4-(5-사이클로메톡시메틸-싸이오펜-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산,
- [0629] {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시메틸-2-메틸-싸이아졸-5-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산,
- [0630] 4-[4-(5-사이클로뷰틸메톡시메틸-싸이오펜-3-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산,
- [0631] 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-아이소뷰톡시메틸-싸이오펜-3-일)-페녹시]-뷰탄산,
- [0632] 4-[4-(5-사이클로뷰톡시메틸-싸이오펜-3-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산,
- [0633] 4-[4-(3-사이클로프로필메톡시메틸-싸이오펜-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산,
- [0634] {1-[4-(4-사이클로뷰톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- [0635] {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- [0636] {1-[4-(6-사이틀로뷰톡시-4-메틸-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- [0637] {1-[4-(6-사이클로뷰톡시-피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- [0638] {1-[4-(4-사이클로뷰톡시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- [0639] {1-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- [0640] {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- [0641] {1-[4-(2-사이클로뷰톡시-싸이아졸-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- [0642] {1-[4-(2-사이클로프로필메톡시-싸이아졸-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- [0643] {1-[2,6-다이플루오로-4-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- [0644] {1-[4-(6-메톡시-피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- [0645] {1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로폭시-피라진-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- [0646] {1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소프로폭시-6-메틸-피리미딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- [0647] {1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소뷰톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- [0648] {1-[2,6-다이플루오로-4-(4-메틸-6-프로폭시-피리미딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- [0649] {1-[4-(4-메톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- [0650] {1-[4-(5-사이클로뷰톡시-3-메틸-아이소싸이아졸-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- [0651] {1-[4-(4-사이클로뷰톡시-5-플루오로-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- [0652] {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시-5-플루오로-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- [0653] {1-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로-4-아이소뷰톡시-피리미딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산,

- [0654] (1-{2,6-다이플루오로-4-[6-(3-메톡시-프로폭시)-피리딘-2-일]-페닐}-피롤리딘-3-일)-아세트산,
- [0655] (1-{2,6-다이플루오로-4-[6-(테트라하이드로-싸이오피란-4-일옥시)-피리딘-2-일]-페닐}-피롤리딘-3-일)-아세트산,
- [0656] {1-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로-4-아이소뷰톡시)-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일}-아세트산,
- [0657] {1-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로-4-프로폭시)-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일}-아세트산,
- [0658] (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(3-메틸-뷰톡시)-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산,
- [0659] (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(3-메톡시-프로폭시)-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산,
- [0660] (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(3-메톡시-프로폭시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산,
- [0661] (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산,
- [0662] (1-{2,6-다이플루오로-4-[6-(3-메톡시-프로폭시)-피리딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산,
- [0663] {(S)-1-[4-(6-사이클로프로필메톡시)-피리딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐}-피롤리딘-3-일}-아세트산,
- [0664] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[4-[(6-메틸-3-피리딜)옥시]피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0665] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[6-(4-에틸페녹시)피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0666] 2-[1-[4-[4-(3-플루오로페녹시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0667] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[4-(3,4-플루오로페녹시)-6-메틸-피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0668] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[4-(2-피리딜옥시)피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0669] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[4-[4-(트라이플루오로메틸)페녹시]피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0670] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[4-[3-(트라이플루오로메틸)페녹시]피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0671] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[4-메틸-6-[4-(트라이플루오로메틸)페녹시]피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0672] 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[4-메틸-6-[3-(트라이플루오로메틸)페녹시]피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산,
- [0673] {1-[4-(6-사이클로뷰톡시-4-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산,
- [0674] (1-{2,6-다이플루오로-4-[2-(4-플루오로-페닐)-벤조[b]싸이오펜-4-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산,
- [0675] {1-[2,6-다이플루오로-4-(2-m-톨일-벤조[b]싸이오펜-4-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산,
- [0676] {1-[4-(4-사이클로뷰톡시-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산,
- [0677] {1-[2,6-다이플루오로-4-(4-프로폭시-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산,
- [0678] (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(4-플루오로-페녹시)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산,
- [0679] 3-{1-[2,6-다이플루오로-4-(6-프로폭시-피리딘-2-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-프로피온산,
- [0680] 3-{1-[4-(6-사이클로뷰틸-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-프로피온산, 및
- [0681] 3-{1-[4-(6-에톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-프로피온산.

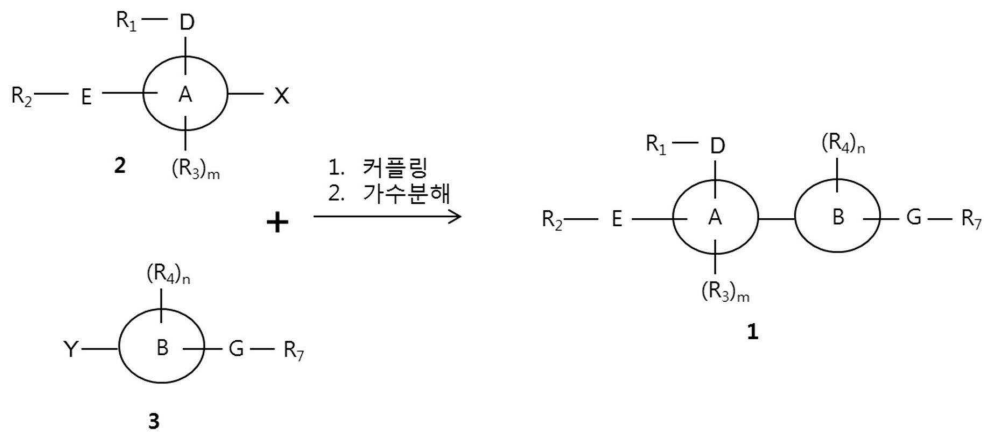
[0683] 본 명세서에서 사용된 용어와 약어들은 달리 정의되지 않는 한 그 본래의 의미를 갖는다.

[0684] 본 발명은 또한 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다. 이하에서는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위해 화학식 1의 화합물의 제조방법을 예시적인 반응식에 기초하여 설명한다. 그러나 본 발명이 속한 분야에서 통상

의 지식을 가진 자라면 화학식 1의 구조를 바탕으로 다양한 방법에 의해 화학식 1의 화합물을 제조할 수 있으며, 이러한 방법들은 모두 본 발명의 범주에 포함되는 것으로 해석되어야 할 것이다. 즉, 본 명세서에 기재되거나 선행기술에 개시된 여러 합성법들을 임의로 조합하여 화학식 1의 화합물을 제조할 수 있고, 이는 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 이해될 것이며, 화학식 1의 화합물의 제조방법이 하기 설명된 것만으로 제한되는 것은 아니다.

[0685] 본 발명의 화학식 1의 화합물은 다음 [반응식 1]에 예시된 바와 같이, 통상의 금속 촉매 하에서 화합물 2와 화합물 3의 탄소-탄소 결합반응을 통해 제조하거나, 필요에 따라 추가적으로 가수분해를 통하여 화합물 1을 얻을 수 있다.

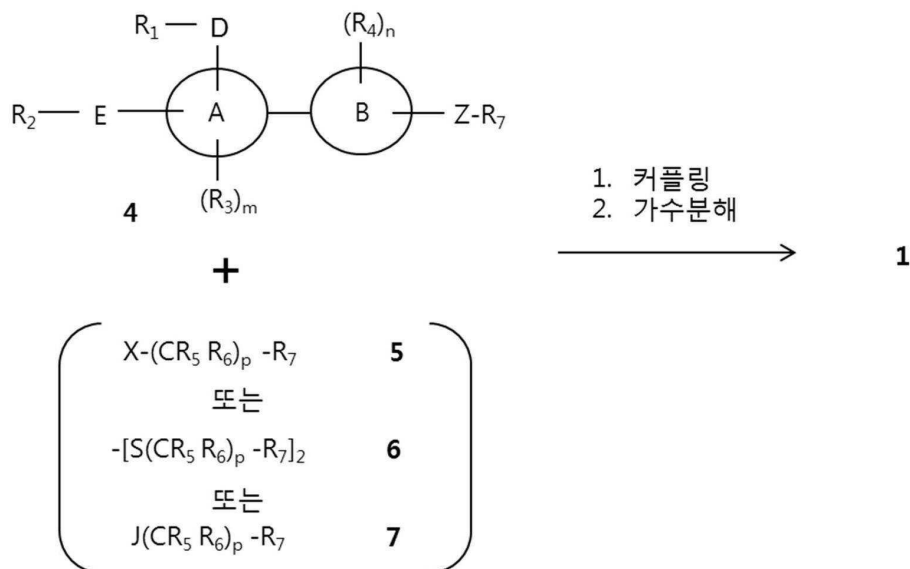
[0686] [반응식 1]



[0687]

[0689] 또한, 본 발명의 화학식 1의 화합물은 다음 [반응식 2]에 예시된 바와 같이, 통상의 염기 또는 커플링 물질의 존재 하에서 화합물 4를 화합물 5, 화합물 6 또는 화합물 7과 결합반응시키고, 필요에 따라 추가적 가수분해를 통하여 얻을 수 있다. 반응식 2에서 화합물 4 및 7의 Z-R₇ 및 J는 할로젠, OH, SH 또는 O-알킬을 나타내며, O-알킬의 경우에는 커플링 반응을 하기 전에 탈 알킬화 반응에 의해 OH로 전환한 뒤 사용한다.

[0690] [반응식 2]

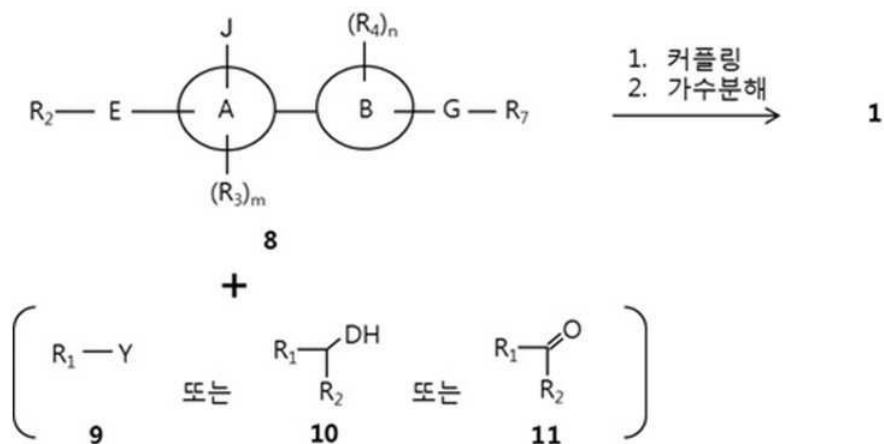


[0691]

[0693] 본 발명의 화학식 1의 화합물은 또한 다음 [반응식 3]에 예시된 바와 같이, J 치환체를 가지는 화합물 8을 먼저 제조한 다음 통상의 염기, 금속 촉매 또는 커플링 물질을 이용하여 화합물 9, 화합물 10 또는 화합물 11과 반응

시켜 얻을 수도 있다. 여기에서, J 및 Y 는 할로젠, OH, SH 또는 NH₂을 나타내며, J 가 아민일 경우에는 화합물 11과도 '환원-아미노화 반응'을 진행할 수 있다.

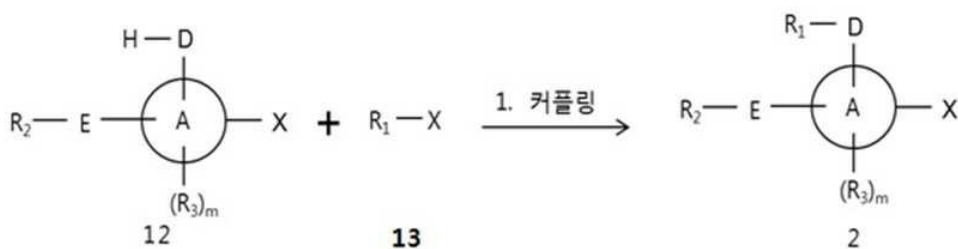
[0694] [반응식 3]



[0695]

[반응식 1]에서 화합물 2는 다음 [반응식 4]에 예시된 바와 같이, 통상의 산, 염기 존재 또는 통상의 커플링 시약 존재 하에서 화합물 12와 화합물 13의 결합반응을 통해 얻을 수 있다.

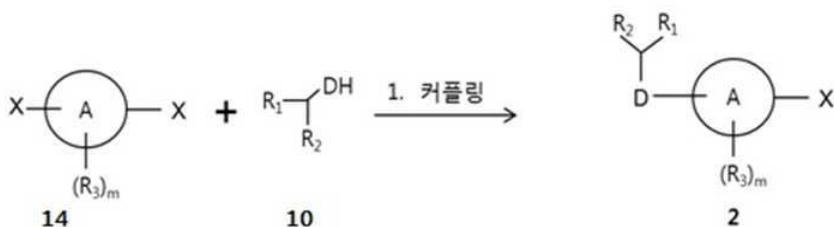
[0698] [반응식 4]



[0699]

또한, 화합물 2는 다음의 [반응식 5]에 예시된 바와 같이, 통상의 염기 또는 통상의 금속 촉매 하에서 화합물 14와 화합물 10의 결합반응을 통해 제조할 수도 있다.

[0702] [반응식 5]

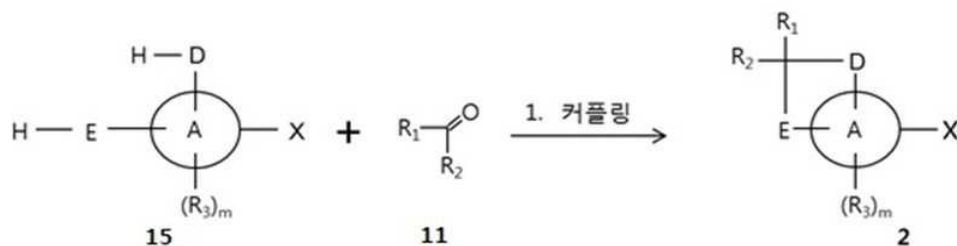


[0703]

또한, R₁ 및 R₂가 D 및 E와 함께 고리를 형성하는 화합물 2는 다음 [반응식 6]과 같이 통상의 산 존재 하에서 제조할 수 있다.

[0705]

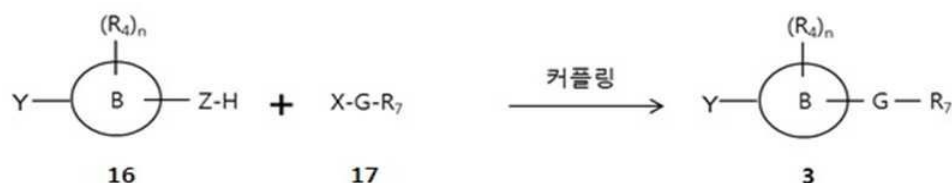
[0706] [반응식 6]



[0707]

[0709] 한편, 화합물 3은 다음 [반응식 7]에 예시된 바와 같이 통상의 염기 또는 커플링 시약 존재 하에서 화합물 16과 화합물 17의 결합반응을 통해 얻을 수 있다.

[0710] [반응식 7]



[0711]

[0713] 상기 반응식 1 내지 7에서,

[0714] X는 할로젠, 또는 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 를 나타내며,

[0715] Y는 보론산 또는 보론산 에스터를 나타내며,

[0716] A, B, D, E, G, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , m, n 및 p는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0718] 상기의 반응에 사용되는 통상의 금속 촉매로는 팔라듐(Pd)과 같은 전이 금속 등이 사용될 수 있다. 상기 반응들은 또한, 반응에 악영향을 끼치지 않는 통상의 용매 중에서 수행될 수 있으며, 바람직하게는 디메틸포름아마이드, 디메틸아세트아마이드, 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴, 메탄올, 에탄올, 물, 1,2-디클로로에탄, 디메틸설폭사이드, 에틸에테르, 메틸 tert-부틸에테르, 메틸렌클로라이드 및 클로로포름 중에서 선택된 1종 이상의 용매를 사용할 수 있으나, 이들만으로 제한되는 것은 아니다.

[0719] 본 명세서의 제조방법에서 특별히 설명되지 않은 화합물은 그 자체로 공지된 화합물이거나, 공지 화합물로부터 공지의 합성법 또는 이와 유사한 방법으로 용이하게 합성할 수 있는 화합물이다.

[0720] 상기 방법을 통해 얻어진 화학식 1의 화합물은 반응 생성물로부터 재결정화, 이온영동법, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 또는 이온교환수지 크로마토그래피 등과 같은 여러 방법에 의해 분리 또는 정제될 수 있다.

[0721] 상기 설명한 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물, 그의 제조를 위한 출발물질 또는 중간체 등은 다양한 방법에 의해 합성될 수 있으며, 이러한 방법들은 화학식 1의 화합물의 제조와 관련하여 본 발명의 범주에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

[0723] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 GPR120 효능제로서의 효과를 갖는다. 이에 따라 본 발명은 화학식 1의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이성체를 유효 성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 GPR120 효능제용 약제학적 조성물을 제공한다. 또한, 생체 내에서 목적한 바에 따라 화학식 1의 화합물로 전환되는 다양한 형태의 전구약물(prodrug)들도 본 발명의 범위에 포함된다.

[0724] 본 발명에 따른 약제학적 조성물로 예방 또는 치료할 수 있는 질병, 즉, GPR120 효능제를 통하여 예방 또는 치

료될 수 있는 질병으로는 당뇨병, 당뇨병의 합병증, 비만, 비알콜성 지방간, 지방성 간염, 골다공증 등 대사성 질환 및 염증을 들 수 있지만, 이들만으로 한정되는 것은 아니다. 상기 당뇨병의 합병증으로는 신경성 질환, 고지혈증, 고혈압, 망막증 및 신부전증을 포함하나, 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[0725] 또한, 본 발명은 활성성분으로서 화학식 1의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이성체를 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합하는 단계를 포함하는 당뇨병, 당뇨병의 합병증, 비만, 비알콜성 지방간, 지방성 간염, 골다공증 등 대사성 질환 및 염증의 예방 또는 치료용 조성물의 제조방법을 제공한다.

[0726] 본 발명에서 "약제학적 조성물(pharmaceutical composition)" 또는 "혈당 강하용 조성물"은 본 발명에 따른 활성 화합물에 추가하여 담체, 희석제, 부형제 등과 같은 다른 화학 성분들을 포함할 수 있다. 따라서, 상기 약제학적 조성물에는 필요에 따라 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제, 또는 이들의 조합이 포함될 수 있다. 약제학적 조성물은 생체 내로 활성 화합물의 투여를 용이하게 한다. 화합물을 투여하는 다양한 기술이 존재하며, 여기에는 경구, 주사, 에어로졸, 비경구, 및 국소 투여 등이 포함되지만, 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[0727] 본 명세서에서 "담체(carrier)"란 세포 또는 조직 내로 화합물의 투입을 용이하게 하는 화합물을 의미한다. 예를 들어, 디메틸설폭사이드(DMSO)는 생체 조직의 세포 또는 조직 내로 많은 유기 화합물의 투입을 용이하게 하는 통상의 담체이다.

[0728] 본 명세서에서 "희석제(diluent)"란 대상 화합물의 생물학적 활성 형태를 안정화시킬 뿐만 아니라, 화합물을 용해시키는 물에서 희석되는 화합물로 정의된다. 완충액에 용해되어 있는 염은 당해 분야에서 희석제로 사용된다. 통상 사용되는 완충액은 인체 용액의 염 형태를 모방하고 있는 포스페이트 완충 식염수이다. 완충제 염은 낮은 농도에서 용액의 pH를 제어할 수 있기 때문에, 완충 희석제가 화합물의 생물학적 활성을 변형시키는 일은 드물다.

[0729] 본 명세서에서 "약제학적으로 허용되는(pharmaceutically acceptable)"이란, 화합물의 생물학적 활성과 물성들을 손상시키지 않는 성질을 의미한다.

[0730] 본 발명의 화합물은 목적하는 바에 따라 다양한 약제학적 투여 형태로 제형화될 수 있다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 제조하는 경우, 유효 성분, 구체적으로 화학식 1의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이성체를, 제조하고자 하는 제형에 따라 선택될 수 있는 다양한 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 혼합한다. 예를 들어, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 목적하는 바에 따라 주사용 제제, 경구용 제제 등으로 제형화될 수 있다.

[0731] 본 발명의 화합물은 공지된 제약용 담체와 부형제를 이용하는 공지의 방법으로 제제화되어 단위 용량 형태 또는 다용량 용기에 내입될 수 있다. 제제의 형태는 오일 또는 수성 매질 중의 용액, 현탁액 또는 유화액 형태일 수 있으며, 통상의 분산제, 현탁제 또는 안정화제를 함유할 수 있다. 또한, 예를 들어, 사용 전에 무균, 발열물질이 제거된 물에 녹여 사용하는 건조 분말의 형태일 수도 있다. 본 발명의 화합물은 또한, 코코아버터 또는 기타 글리세리드와 같은 통상의 좌약 기제를 이용하여 좌약형으로 제제화될 수도 있다. 경구 투여용 고체투여 형태는 캡슐제, 정제, 환제, 산제 및 과립제가 가능하고, 특히 캡슐제와 정제가 유용하다. 정제 및 환제는 장용피제로 제조하는 것이 바람직하다. 고체투여 형태는 본 발명의 화합물을 수크로오즈, 락토오즈, 전분 등과 같은 하나 이상의 불활성 희석제 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 붕해제, 결합제 등과 같은 담체와 혼합시킴으로써 제조할 수 있다.

[0732] 필요에 따라, 본 발명에 따른 화합물 또는 이를 함유하는 약제학적 조성물은 기타의 약제, 예를 들어, 다른 당뇨 치료제와 조합하여 투여할 수 있다.

[0733] 본 발명의 화학식 1 화합물의 투여량은 환자의 체중, 나이 및 질병의 특수한 성질과 심각성과 같은 요인에 따라 의사의 처방에 따라 결정된다. 그러나, 성인 치료에 필요한 투여량은 투여의 빈도와 강도에 따라 하루에 약 0.3 내지 500 mg 범위가 통상적이다. 성인에게 근육 내 또는 정맥 내 투여 시 일회 투여량으로 분리하여 하루에 보통 약 1 내지 300 mg의 전체 투여량이면 충분할 것이나, 일부 환자의 경우 더 높은 일일 투여량이 바람직할 수 있다.

[0734] 본 발명은 또한 유효량의 화학식 1 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이성체를 활성성분으로 사용하여, GPR120 효능제로서의 약효를 나타내는 것을 통해 질병을 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다. GPR120 효능제를 통하여 치료할 수 있는 대표적인 예로는, 상기 언급된 당뇨병, 당뇨병의 합병증, 비만, 비알콜성 지방간, 지방성 간염, 골다공증 등 대사성 질환 및 염증 질환을 들 수 있지만, 이들만으로 한정되는 것은 아니

다. 본 명세서에서 “치료”란 발병 증상을 보이는 객체에 사용될 때 질병의 진행을 중단, 지연 또는 완화시키는 것을 의미하며, “예방”이란 발병 증상을 보이지는 않지만 그러한 위험성이 높은 객체에 사용될 때 발병 징후를 중단, 지연 또는 완화시키는 것을 의미한다.

발명의 효과

[0735] 본 발명에 따른 화학식 1의 바이아릴 유도체는 GPR120 효능체로서 위장관에서 GLP-1 생성을 촉진시키고, 대식세포나 췌장세포 등에서의 항염증 작용으로 간이나 근육 등에서 인슐린 저항성을 개선하며, 당뇨병, 당뇨병의 합병증, 비만, 비알콜성 지방간, 지방성 간염, 골다공증 등 대사성 질환 및 염증 질환의 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0736] 이하 제조예 및 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 구체적으로 설명한다. 단, 이들 실시예는 본 발명의 예시일 뿐, 본 발명의 범위가 이들에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0738] 하기 실시예에서, M은 몰 농도를 의미하고, N은 노르말 농도를 의미한다. 또한 하기 제조예 및 실시예에서 화합물의 명칭에 사용되는 약어와 용어의 설명은 다음과 같다:

[0739] AcCl: 아세틸 클로라이드

[0740] AcOH: 아세트산

[0741] BBr₃: 보론 트리브로마이드

[0742] BINAP: 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸

[0743] Br₂: 브로민

[0744] Bu₄NI: 테트라뷰틸암모늄 아이오다이드

[0745] CSA: 캄포설포산

[0746] CH₃CN: 아세토니트릴

[0747] Cs₂CO₃: 세슘 카보네이트

[0748] DBU: 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔

[0749] DCE: 1,2-다이클로로에테인

[0750] DCM: 디클로로메탄

[0751] DIBAL-H: 다이아이소뷰틸알루미늄 하이드라이드

[0752] DIPEA: N,N-다이아이소프로필에틸아민

[0753] DME: 1,2-다이메톡시에테인

[0754] DMF: N,N-디메틸포름아미드

[0755] DMS: 다이메틸 설파이드

[0756] DMSO: 다이메틸 설펡사이드

[0757] DPPF: 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센

[0758] EtOAc: 에틸 아세테이트

[0759] EtOH: 에탄올

[0760] Et₂O: 디에틸 에테르

[0761]	Fe(acac) ₃ : 철(III)아세틸아세토네이트
[0762]	HCl: 염산
[0763]	Hex: 노르말 헥산
[0764]	IBX: 2-아이오독시벤조산
[0765]	K ₂ CO ₃ : 포타슘 카보네이트
[0766]	KOAc: 포타슘 아세테이트
[0767]	LAH: 리튬 알루미늄 하이드라이드
[0768]	LiHMDS: 비스(트라이메틸실릴)아마이드 리튬
[0769]	MC: 메틸렌 클로라이드
[0770]	mCPBA: 3-클로로퍼벤조산
[0771]	MeOH: 메탄올
[0772]	MgSO ₄ : 마그네슘 설페이트
[0773]	MsCl: 메테인설폰일 클로라이드
[0774]	MTBE: <i>tert</i> -부틸 메틸 에테르
[0775]	NaBH ₄ : 소듐 보로하이드라이드
[0776]	NaCl: 소듐 클로라이드
[0777]	Na ₂ CO ₃ : 소듐 카보네이트
[0778]	NaH: 소듐 하이드라이드
[0779]	NaOAc: 소듐 아세테이트
[0780]	NaOEt: 소듐 에톡사이드
[0781]	NaOH: 수산화나트륨
[0782]	NBS: <i>N</i> -브로모석시니마이드
[0783]	<i>n</i> -BuLi: 부틸 리튬
[0784]	NCS: <i>N</i> -클로로숙신이미드
[0785]	NMM: 4-메틸모르폴린
[0786]	NMP: 1-메틸피롤리딘-2-온
[0787]	Pd/C: 팔라듐/카본
[0788]	PdCl ₂ (dppf)-DCM: 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 디클로라이드 디클로로메탄
[0789]	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ : 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드
[0790]	Pd ₂ (dba) ₃ : 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
[0791]	Pd(OAc) ₂ : 팔라듐(II) 아세테이트
[0792]	Pd(PPh ₃) ₄ : 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)
[0793]	PtO ₂ : 백금(IV)산화물

- [0794] SOCl₂: 티오닐 클로라이드
- [0795] SPhos: 2-디사이클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시바이페닐
- [0796] TBAB: 테트라뷰틸암모늄 브로마이드
- [0797] TEA: 트리에틸아민
- [0798] TFA: 트리플루오로아세트산
- [0799] THF: 테트라하이드로퓨란
- [0800] TMEDA: *N,N,N',N'*-테트라메틸에틸렌디아민
- [0801] TMSCl: 클로로트라이메틸실레인
- [0803] **제조예 1: 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-퀴놀린-2-일]-프로피온산 에틸 에스터**
- [0804] 단계 A: 6-브로모-2-메틸-퀴놀린
- [0805] 4-브로모-페닐아민(3.0 g, 17.44 mmol)을 30 mL의 6N HCl에 녹이고, 크로톤알데하이드(2.44 g, 34.88 mmol)를 천천히 첨가하여 100℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 0℃로 냉각하고 암모니아수로 중화한 뒤, EtOAc로 추출하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2 g, 52 %)을 수득하였다.
- [0806] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.02~7.92 (2H, m), 7.89 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.32 (1H, d), 1.60 (3H, s)
- [0808] 단계 B: 6-브로모-퀴놀린-2-카르보알데하이드
- [0809] 단계 A에서 수득한 6-브로모-2-메틸-퀴놀린(1.0 g, 4.50 mmol)을 1,4-다이옥산에 녹인 후 이산화 셀레늄(0.65 g, 5.85 mmol)을 첨가하여 80℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 셀라이트를 통해 여과하고 Et₂O로 고체화하여 표제 화합물(0.93 g, 88 %)을 수득하였다.
- [0810] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 10.20 (1H, s), 8.22 (1H, d), 8.15~8.02 (3H, m), 7.90 (1H, d)
- [0812] 단계 C: (E)-3-(6-브로모-퀴놀린-2-일)-아크릴산 에틸 에스터
- [0813] 단계 B에서 수득한 6-브로모-퀴놀린-2-카르보알데하이드(0.93 g, 3.95 mmol)을 THF에 녹인 후 0℃에서 NaH(60 %)(0.17 g, 4.35 mmol)를 천천히 첨가하여 30 분간 교반하였다. 트라이에틸 포스포노아세테이트(0.97 g, 4.35 mmol)를 적가한 뒤 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 EtOAc로 추출하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.86 g, 72 %)을 수득하였다.
- [0814] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.10 (1H, d), 8.00~7.92 (2H, m), 7.82~7.70 (2H, m), 7.63 (1H, d), 6.97 (1H, d), 4.30 (2H, q), 1.36 (3H, t)
- [0816] 단계 D: (E)-3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-퀴놀린-2-일]-아크릴산 에틸 에스터
- [0817] 단계 C에서 수득한 (E)-3-(6-브로모-퀴놀린-2-일)-아크릴산 에틸 에스터(0.86 g, 2.82 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론(0.86 g, 3.39 mmol), 포타슘 아세테이트(0.83 g, 8.47 mmol) 및 DPPF(0.11 g, 0.2 mmol)을 10 mL의 1,4-다이옥산에 녹인 후 5 분 동안 N₂ gas로 충전하였다. PdCl₂(dppf)-DCM(0.16 g, 0.2 mmol)을 첨가하고 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 셀라이트를 통해 여과한 후 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.84 g, 86 %)을 수득하였다.
- [0818] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.31 (1H, s), 8.20 (1H, d), 8.10~8.05 (2H, m), 7.89 (1H, d), 7.60 (1H, d), 6.98 (1H,

d), 4.30 (2H, q), 1.35 (12H, s), 1.25 (3H, t)

[0820] 단계 E: 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-퀴놀린-2-일]-프로피온산 에틸 에스터

[0821] 단계 D에서 수득한 (E)-3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-퀴놀린-2-일]-아크릴산 에틸 에스터(0.83 g, 2.35 mmol)를 MeOH에 녹인 후 10% Pd/C(0.08 g)을 첨가하여 수소기압 하 상온에서 2 시간 교반하였다. 반응이 종결된 후 셀라이트로 여과한 뒤 감압 농축하여 표제 화합물(0.83 g, 99 %)을 수득하였다.

[0822] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.29 (1H, s), 8.10~7.90 (3H, m), 7.33 (1H, d), 4.17 (2H, q), 3.32 (2H, t), 2.94 (2H, t), 1.39 (12H, s), 1.25 (3H, t)

[0824] **제조예 2: [6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일옥시]-아세트산 에틸 에스터**

[0825] 단계 A: (6-브로모-나프탈렌-2-일옥시)-아세트산 에틸 에스터

[0826] 6-브로모-나프탈렌-2-올(1.0 g, 4.48 mmol)을 20 mL의 DMF에 녹이고, 0°C로 냉각한 뒤 Cs_2CO_3 (1.75 g, 5.38 mmol)와 브로모아세트산 에틸 에스터(0.75 g, 4.48 mmol)를 첨가하여 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.3 g, 94 %)을 수득하였다.

[0827] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.93 (1H, s), 7.70 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.04 (1H, s), 4.72 (2H, s), 4.29 (2H, q), 1.29 (3H, t)

[0829] 단계 B: [6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일옥시]-아세트산 에틸 에스터

[0830] 단계 A에서 수득한 (6-브로모-나프탈렌-2-일옥시)-아세트산 에틸 에스터 (0.5 g, 1.62 mmol)을 이용하여 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.48 g, 83 %)을 수득하였다.

[0831] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.29 (1H, s), 7.80 (2H, d), 7.68 (1H, d), 7.21 (1H, d), 7.06 (1H, s), 4.74 (2H, s), 4.31 (2H, q), 1.38 (12H, s), 1.29 (3H, t)

[0833] **제조예 3: 4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일옥시]-뷰티르산 에틸 에스터**

[0834] 단계 A: 4-(6-브로모-나프탈렌-2-일옥시)-뷰티르산 에틸 에스터

[0835] 6-브로모-나프탈렌-2-올(1.0 g, 4.48 mmol)과 4-브로모-뷰티르산 에틸 에스터(0.87 g, 4.48 mmol)를 이용하여 제조예 2의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(1.5 g, 94 %)을 수득하였다.

[0836] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.91 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.08 (1H, s), 4.20~4.10 (4H, m), 2.55 (2H, t), 2.18 (2H, t), 1.25 (3H, t)

[0838] 단계 B: 4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일옥시]-뷰티르산 에틸 에스터

[0839] 단계 A에서 수득한 4-(6-브로모-나프탈렌-2-일옥시)-뷰티르산 에틸 에스터(1 g, 2.96 mmol)를 이용하여 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.8 g, 70 %)을 수득하였다.

[0840] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.27 (1H, s), 7.78~7.75 (2H, m), 7.69 (1H, d), 7.12~7.08 (2H, m), 4.18~4.10 (4H, m), 2.55 (2H, t), 2.18 (2H, t), 1.33 (12H, s), 1.25 (3H, t)

- [0842] **제조예 4: 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터**
- [0843] 단계 A: 크로만-2-카복실산
- [0844] 4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산(4.0 g, 21.03 mmol)을 20 mL의 아세트산에 녹인 후 10% Pd/C(0.4 g)을 첨가하여 수소 60 psi 하 상온에서 16 시간 교반하였다. 반응 용액을 셀라이트로 여과한 뒤 EtOAc로 희석하여 탄산수소나트륨 수용액으로 추출하고, 물층을 다시 6N HCl로 산성화시켜 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고 감압 농축하여 표제 화합물(3.0 g, 80 %)을 수득하였다.
- [0845] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.13 (1H, t), 7.05 (1H, d), 6.95~6.85 (2H, m), 4.75 (1H, m), 3.00~2.80 (2H, m), 2.40 (1H, m), 2.20 (1H, m)
- [0847] 단계 B: 크로만-2-일-메탄올
- [0848] 단계 A에서 수득한 크로만-2-카복실산(1.0 g, 5.61 mmol)을 20 mL의 THF에 녹인 후 -20℃로 냉각하고, 아이소부틸 클로로포메이트(0.84 g, 6.17 mmol)와 NMM(0.65 g, 6.45 mmol)을 첨가하여 동일 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 다른 반응기에 NaBH₄(0.42 g, 11.22 mmol)를 THF에 녹여 -78℃로 냉각한 뒤 위 반응 용액을 셀라이트로 여과하여 첨가하고 상온에서 2 시간 교반하였다. 반응 용액을 EtOAc로 추출하고 MgSO₄로 건조한 뒤 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.8 g, 87 %)을 수득하였다.
- [0849] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.15~7.05 (2H, m), 6.90~6.80 (2H, m), 4.15 (1H, m), 3.85~3.70 (2H, m), 2.95~2.75 (2H, m), 2.10~1.80 (3H, m)
- [0851] 단계 C: (E)-3-크로만-2-일-아크릴산 에틸 에스터
- [0852] 30 mL의 DCM에 옥살릴 클로라이드(1.16 g, 9.13 mmol)을 첨가하고 -78℃로 냉각하였다. DMSO(1.19 g, 15.22 mmol)를 천천히 첨가한 후 0.5시간 동안 교반하였다. 단계 B에서 수득한 크로만-2-일-메탄올(1.0 g, 6.09 mmol)을 5 mL의 DCM에 녹인 용액과 TEA(2.46 g, 24.36 mmol)를 차례로 천천히 첨가하였다. 상온에서 1시간 동안 교반한 후 (카브에톡시메틸렌)트라이페닐포스포란(2.54 g, 7.30 mmol)을 첨가하고 상온에서 16시간 반응하였다. 반응 액에 물을 첨가한 후 DCM으로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.47 g, 69 %)을 수득하였다.
- [0853] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.20~7.00 (3H, m), 6.90~6.80 (2H, m), 6.18 (1H, m), 4.75 (1H, m), 4.24 (2H, q), 2.95~2.70 (2H, m), 2.15 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.26 (3H, t)
- [0855] 단계 D: 3-크로만-2-일-프로피온산 에틸 에스터
- [0856] 단계 C에서 수득한 (E)-3-크로만-2-일-아크릴산 에틸 에스터(0.53 g, 2.28 mmol)를 MeOH에 녹인 후 10% Pd/C(0.05 g)을 첨가하여 수소기압 하 상온에서 16 시간 교반하였다. 반응이 종결된 후 셀라이트로 여과한 뒤 감압 농축하여 표제 화합물(0.51 g, 96 %)을 수득하였다.
- [0857] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.12~7.00 (2H, m), 6.84~6.77 (2H, m), 4.16 (2H, q), 4.01 (1H, m), 2.90~2.70 (2H, m), 2.68~2.51 (2H, m), 2.05~1.95 (3H, m), 1.75 (1H, m), 1.22 (3H, t)
- [0859] 단계 E: 3-(6-브로모-크로만-2-일)-프로피온산 에틸 에스터
- [0860] 단계 D에서 수득한 3-크로만-2-일-프로피온산 에틸 에스터(0.2 g, 0.85 mmol)를 15 mL의 DMF에 녹인 후 0℃에서 NBS(0.15 g, 0.85 mmol)을 첨가하고 상온에서 24시간 교반하였다. 반응액을 농축하고 물 50 mL를 첨가하였다. Et₂O로 추출한 후 MgSO₄로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.21 g, 80 %)을 수득하였다.

- [0861] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.17~7.10 (2H, m), 6.65 (1H, d), 4.16 (2H, q), 3.97 (1H, m), 2.90 ~2.70 (2H, m), 2.65~2.50 (2H, m), 2.05~1.95 (3H, m), 1.72 (1H, m), 1.26 (3H, t)
- [0863] 단계 F: 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터
- [0864] 단계 E에서 수득한 3-(6-브로모-크로만-2-일)-프로피온산 에틸 에스터(0.21 g, 0.67 mmol)를 이용하여 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.19 g, 79 %)을 수득하였다.
- [0865] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.56~7.52 (2H, m), 6.76 (1H, d), 4.14 (2H, q), 4.04 (1H, m), 2.90 ~2.75 (2H, m), 2.65~2.50 (2H, m), 2.08~1.97 (3H, m), 1.75 (1H, m), 1.32 (12H, s), 1.26 (3H, t)
- [0867] **제조예 5: 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터**
- [0868] 단계 A: 6-브로모-4-옥소-싸이오크로만-2-카복실산
- [0869] 4-브로모-벤젠싸이올(5.0 g, 26.45 mmol)과 푸란-2,5-다이온(2.6 g, 26.45 mmol)을 50 mL의 톨루엔에 녹인 후 50℃로 가열하고, TEA(0.1 mL)을 천천히 첨가하여 50℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압농축하고 50 mL의 DCM에 녹인 뒤 0℃로 냉각하였다. AlCl_3 (5.3 g, 39.67 mmol)를 첨가하고 상온에서 1 시간 동안 교반한 뒤, 냉각된 진한 염산 용액에 반응 용액을 천천히 적가하고 DCM으로 추출하였다. 유기용매를 MgSO_4 로 건조한 뒤 감압농축하고 Et_2O 로 고체화하여 표제 화합물(4.3 g, 57 %)을 수득하였다.
- [0870] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.98 (1H, d), 7.65 (1H, dd), 7.31 (1H, d), 4.31 (1H, t), 3.09 (2H, m)
- [0872] 단계 B: 6-브로모-4-옥소-싸이오크로만-2-카복실산 메틸 에스터
- [0873] 단계 A에서 수득한 6-브로모-4-옥소-싸이오크로만-2-카복실산(4.3 g, 14.97 mmol)을 50 mL의 메탄올에 녹인 후 진한 황산(0.8 mL)을 첨가하여 18 시간 동안 환류 교반하였다. 반응 용액을 감압 농축하여 EtOAc 로 추출하고 MgSO_4 로 건조한 뒤 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(4.2 g, 93 %)을 수득하였다.
- [0874] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.24 (1H, d), 7.51 (1H, dd), 7.13 (1H, d), 4.13 (1H, t), 3.74 (3H, s), 3.17 (2H, d)
- [0876] 단계 C: 6-브로모-싸이오크로만-2-카복실산 메틸 에스터
- [0877] 단계 B에서 수득한 6-브로모-4-옥소-싸이오크로만-2-카복실산 메틸 에스터(2.0 g, 6.64 mmol)를 20 mL의 TFA에 녹인 후 트라이에틸실레인(2.1 mL, 13.28 mmol)을 첨가하여 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압 농축하여 EtOAc 로 추출하고 MgSO_4 로 건조한 뒤 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.5 g, 78 %)을 수득하였다.
- [0878] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.22 (2H, m), 7.00 (1H, d), 4.02 (1H, m), 3.76 (3H, s), 2.96~2.72 (2H, m), 2.33~2.18 (2H, m)
- [0880] 단계 D: 6-브로모-싸이오크로만-2-카복실산
- [0881] 단계 C에서 수득한 6-브로모-싸이오크로만-2-카복실산 메틸 에스터(1.5 g, 5.22 mmol)를 THF, MeOH 및 1N NaOH 수용액 각 15 mL로 녹인 후 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 유기용매를 제거하고 1N HCl 수용액을 이용하여 pH 3으로 조절한 후 EtOAc 로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조하고 감압 농축하여 표제 화합물(1.4 g, 98 %)을 수득하였다.

[0883] 단계 E: (6-브로모-싸이오크로만-2-일)-메탄올

[0884] 단계 D에서 수득한 6-브로모-싸이오크로만-2-카복실산(1.4 g, 5.13 mmol)을 50 mL의 THF에 녹인 후 -20℃로 냉각하고, 아이소부틸 클로로포메이트(0.74 mL, 5.64 mmol)와 NMM(0.71 mL, 6.48 mmol)을 첨가하여 동일 온도에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 다른 반응기에 NaBH₄(0.38 g, 10.26 mmol)을 THF와 MeOH 각 20 mL와 5 mL에 녹여 -78℃로 냉각한 후, 위 반응 용액을 셀라이트로 여과하여 첨가하고 상온에서 2 시간 교반하였다. 반응 용액을 EtOAc로 추출하고 MgSO₄로 건조한 뒤 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.3 g, 98 %)을 수득하였다.

[0885] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.19 (2H, m), 7.00 (1H, d), 3.78~3.66 (2H, m), 3.49 (1H, m), 2.83~2.71 (2H, m), 2.22 (1H, m), 1.88 ~ 1.78 (2H, m)

[0887] 단계 F: (E)-3-(6-브로모-싸이오크로만-2-일)-아크릴산 에틸 에스터

[0888] 30 mL의 DCM에 옥살릴 클로라이드(0.64 mL, 7.53 mmol)을 첨가하고 -78℃로 냉각하였다. DMSO(0.9 mL, 12.55 mmol)을 천천히 첨가한 후 0.5 시간 동안 교반하였다. 단계 E에서 수득한 (6-브로모-싸이오크로만-2-일)-메탄올(1.3 g, 5.02 mmol)을 5 mL의 DCM에 녹인 용액과 TEA(2.8 mL, 20.08 mmol)을 차례로 천천히 첨가하였다. 상온에서 1시간 동안 교반한 후 (카브에톡시메틸렌)트라이페닐포스포란(2.1 g, 6.02 mmol)을 첨가하고 상온에서 18 시간 반응하였다. 반응 액에 물을 첨가한 후 DCM으로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.90 g, 55 %)을 수득하였다.

[0889] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.20 (2H, m), 6.97 (1H, m), 6.90 (1H, m), 6.00 (1H, d), 4.20 (2H, q), 4.02 (1H, m), 2.81 (2H, m), 2.28 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.28 (3H, t)

[0891] 단계 G: 3-(6-브로모-싸이오크로만-2-일)-프로피온산 에틸 에스터

[0892] 단계 F에서 수득한 (E)-3-(6-브로모-싸이오크로만-2-일)-아크릴산 에틸 에스터(0.90 g, 2.75 mmol)를 30 mL의 DME로 녹인 후 *p*-톨루엔설폰일 하이드라자이드(3.60 g, 19.25 mmol)를 조금씩 첨가한 후 90℃로 가열하였다. 소듐 아세테이트(2.26 g, 27.50 mmol, 1.4 M 수용액)를 첨가하여 18시간 동안 환류교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 DCM으로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.80 g, 88 %)을 수득하였다.

[0893] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.16 (2H, m), 6.93 (1H, d), 4.14 (2H, q), 3.29 (1H, m), 2.80 (2H, m), 2.49 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.02 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.77 (1H, m), 1.25 (3H, t)

[0895] 단계 H: 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터

[0896] 단계 G에서 수득한 3-(6-브로모-싸이오크로만-2-일)-프로피온산 에틸 에스터(0.80 g, 2.43 mmol)를 이용하여 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.68 g, 74 %)을 수득하였다.

[0897] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.47 (2H, m), 7.08 (1H, d), 4.14 (2H, q), 3.32 (1H, m), 2.84 (2H, m), 2.49 (2H, m), 2.22 (1H, m), 2.00 (2H, m), 1.81 (1H, m), 1.32 (12H, s), 1.25 (3H, t)

[0899] 제조예 6: 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-2-일]-프로피온산 에틸 에스터

[0900] 단계 A: 3-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-2-일)-프로피온산 에틸 에스터

[0901] 퀴놀린-2-카르보알데하이드(1 g, 6.36 mmol)을 THF에 녹인 후 0℃에서 NaH(60 %)(0.28 g, 7.00 mmol)을 천천히

첨가하여 30 분간 교반하였다. 트라이에틸 포스포노아세테이트(1.57 g, 7.00 mmol)를 적가한 뒤 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 EtOAc로 추출하고 칼럼 크로마토그래피로 정제한 뒤 30 mL 메탄올에 녹이고 10% PtO₂(0.1 g)을 첨가하여 수소기압 하 상온에서 16 시간 교반하였다. 반응이 종결된 후 셀라이트로 여과한 뒤 감압 농축하여 표제 화합물(0.7 g, 47 %)을 수득하였다.

[0902] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.00~6.90 (2H, m), 6.62 (1H, t), 6.46 (1H, d), 4.15 (2H, q), 3.85 (1H, brs), 3.32 (1H, m), 2.84~2.70 (2H, m), 2.45 (2H, m), 1.97~1.80 (3H, m), 1.65 (1H, m), 1.24 (3H, t)

[0904] 단계 B: 3-(6-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-2-일)-프로피온산 에틸 에스터

[0905] 단계 A에서 수득한 3-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-2-일)-프로피온산 에틸 에스터(0.7 g, 3.00 mmol)를 15 mL의 DMF에 녹인 후 0℃에서 NBS(0.53 g, 3.00 mmol)을 첨가하고 상온에서 24시간 교반하였다. 반응액을 농축하고 물 50 mL를 첨가하였다. Et₂O로 추출한 후 MgSO₄로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.85 g, 91 %)을 수득하였다.

[0906] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.08~7.00 (2H, m), 6.37 (1H, d), 4.12 (2H, q), 3.30 (1H, m), 2.80~2.65 (2H, m), 2.41 (2H, m), 1.95~1.80 (3H, m), 1.50 (1H, m), 1.25 (3H, t)

[0908] 단계 C: 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-2-일]-프로피온산 에틸 에스터

[0909] 단계 B에서 수득한 3-(6-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-2-일)-프로피온산 에틸 에스터(0.33 g, 1.07 mmol)를 이용하여 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.11 g, 29 %)을 수득하였다.

[0910] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.42 (2H, m), 6.44 (1H, d), 4.20~4.05 (3H, m), 3.34 (1H, m), 2.80~2.70 (2H, m), 2.50~2.35 (2H, m), 1.95~1.80 (3H, m), 1.75 (1H, m), 1.31 (12H, s), 1.24 (3H, t)

[0912] **제조예 7: [1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-아세트산 에틸 에스터**

[0913] 단계 A: 6-브로모-3,4-다이하이드로-2H-아이소퀴놀린-1-온

[0914] 5-브로모-인단-1-온(2.35 g, 11.13 mmol)을 10 mL의 DCM과 10 mL의 메탄설폰산에 녹인 후 0℃로 냉각하고, 소듐 아자이드(1.45 g, 22.27 mmol)를 첨가하여 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 0℃로 냉각하여 NaOH로 중화하고 EtOAc로 추출한 후 MgSO₄로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.14 g, 45 %)을 수득하였다.

[0915] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.92 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.39 (1H, s), 6.10 (1H, brs), 3.57 (2H, t), 2.99 (2H, t)

[0917] 단계 B: (6-브로모-1-옥소-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일)-아세트산 에틸 에스터

[0918] 단계 A에서 수득한 6-브로모-3,4-다이하이드로-2H-아이소퀴놀린-1-온(0.4 g, 1.77 mmol)을 10 mL의 THF에 녹인 후 0℃로 냉각하고, NaH(60%)(0.14 g, 3.54 mmol)을 첨가하여 상온에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 에틸 브로모아세테이트(0.44 g, 2.65 mmol)를 첨가하고 2 시간 동안 환류 교반하였다. 반응 용액을 EtOAc로 추출하여 MgSO₄로 건조한 뒤, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.49 g, 89 %)을 수득하였다.

[0919] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.93 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.37 (1H, s), 4.32 (2H, s), 4.23 (2H, q), 3.66 (2H, t), 3.05 (2H, t), 1.29 (3H, t)

- [0921] 단계 C: 1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-아세트산 에틸 에스터
- [0922] 단계 B에서 수득한 (6-브로모-1-옥소-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일)-아세트산 에틸 에스터(0.79 g, 1.57 mmol)를 이용하여 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.54 g, 96 %)을 수득하였다.
- [0923] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.06 (1H, d), 7.76 (1H, d), 7.64 (1H, s), 4.34 (2H, s), 4.21 (2H, q), 3.65 (2H, t), 3.07 (2H, t), 1.30 (12H, s), 1.26 (3H, t)
- [0925] **제조예 8: 3-[1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-프로피온산 메틸 에스터**
- [0926] 단계 A: 3-(6-브로모-1-옥소-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일)-프로피온산 메틸 에스터
- [0927] 제조예 7의 단계 A에서 수득한 6-브로모-3,4-다이하이드로-2H-아이소퀴놀린-1-온(0.3 g, 1.32 mmol)을 10 mL의 THF에 녹인 후 0°C로 냉각하고, NaH(60%)(0.11 g, 2.65 mmol)을 첨가하여 상온에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 3-브로모-프로피온산 메틸 에스터(0.33 g, 2.00 mmol)를 첨가하고 2 시간 동안 환류 교반하였다. 반응 용액을 EtOAc로 추출하여 MgSO_4 로 건조한 뒤, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.38 g, 92 %)을 수득하였다.
- [0928] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.90 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.34 (1H, s), 3.80 (2H, t), 3.69 (3H, s), 3.63 (2H, t), 2.94 (2H, t), 2.73 (2H, t)
- [0930] 단계 B: 3-[1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-프로피온산 메틸 에스터
- [0931] 단계 A에서 수득한 3-(6-브로모-1-옥소-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일)-프로피온산 메틸 에스터(0.38 g, 1.22 mmol)를 이용하여 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.36 g, 82 %)을 수득하였다.
- [0932] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.03 (1H, d), 7.77 (1H, d), 7.61 (1H, s), 3.82 (2H, t), 3.68 (3H, s), 3.63 (2H, t), 2.98 (2H, t), 2.72 (2H, t), 1.35 (12H, s)
- [0934] **제조예 9: 3-아이오도-2-아이소프로필설파닐-피리딘**
- [0935] 2-플루오로-3-아이오도-피리딘(0.3 g, 1.34 mmol)과 Cs_2CO_3 (0.66 g, 1.34 mmol), 프로페인-2-싸이올(0.125 mL, 1.34 mmol)을 넣고 상온에서 8 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 MgSO_4 로 건조하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.21 g, 56%)을 수득하였다.
- [0936] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40 (1H, m), 7.92 (1H, m), 6.69 (1H, m), 3.95 (1H, m), 1.39 (6H, d)
- [0938] **제조예 10: 2-클로로-6-아이소프로필설파닐-피리딘**
- [0939] 2,6-다이클로로피리딘(3.0 g, 20.3 mmol)과 프로페인-2-싸이올(1.88 mL, 20.3 mmol)을 이용하여 제조예 9와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(3.63 g, 95 %)을 수득하였다.

- [0940] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40(1H, t), 7.05(1H, t), 6.98(1H, t), 4.00(1H, m), 1.40(6H, d)
- [0942] **제조예 11: 2-사이클로펜틸옥시-3-아이오도-피리딘**
- [0943] 사이클로펜탄올(0.038 g, 0.44 mmol)과 2-플루오로-3-아이오도-피리딘(0.10 g, 0.44 mmol)을 제조예 34과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.091 g, 70 %)을 수득하였다.
- [0944] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.09(1H, m), 7.99(1H, m), 6.59(1H, m), 5.43(1H, m), 2.00(2H, m), 1.94(4H, m), 1.66(2H, m)
- [0946] **제조예 12: 2-클로로-6-사이클로펜틸옥시-피리딘**
- [0947] 6-클로로-2-피리딘올(1.95 g, 15 mmol)과 K_2CO_3 (4.16 g, 30 mmol)를 50 mL의 DMF에 녹인 후 사이클로펜틸 브로마이드(1.94 mL, 18 mmol)를 첨가하여 80℃에서 24 시간 동안 교반하였다. 고체를 제거하고 여과액을 농축하여 표제 화합물(2.92 g, 98 %)을 수득하였다.
- [0948] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.47 (1H, t), 6.84 (1H, d), 6.51 (1H, d), 5.38 (1H, m), 1.97 (2H, m), 1.79 (4H, m), 1.62 (2H, m)
- [0950] **제조예 13: 2-사이클로뷰틸설파닐-3-아이오도-피리딘**
- [0951] 단계 A: 사이클로뷰테인 싸이올
- [0952] 마그네슘(0.99 g, 40.74 mmol)을 THF(20 mL)에 녹였다. 50℃에서 사이클로뷰틸 브로마이드(5.0 g, 37.03 mmol)를 THF(5 mL)에 녹여서 천천히 첨가한 후 2 시간 환류하여 교반하였다. 혼합물에 0℃에서 황(1.06 g, 33.33 mmol)을 천천히 첨가한 후 50℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 0℃에서 LAH(0.843 g, 22.22 mmol)를 천천히 첨가한 후 30 분 동안 환류 교반하였다. 0℃에서 암모늄클로라이드 수용액(20 mL)과 1N HCl(20 mL)을 사용하여 반응을 마친 후 Et_2O (30 mL $\times$ 3)로 유기층을 분리 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조하여 다음 반응에 사용하였다.
- [0954] 단계 B: 2-사이클로뷰틸설파닐-3-아이오도-피리딘
- [0955] 단계 A에서 수득한 사이클로뷰테인 싸이올(0.069 g, 0.782 mmol)과 2-플루오로-3-아이오도-피리딘(0.1 g, 0.43 mmol)을 DMF(3 mL)에 녹인 후 Cs_2CO_3 (0.26 g, 0.86 mmol)을 첨가하여 80℃에서 가열하여 교반하였다. 반응액에 NaCl 수용액을 첨가한 후 EtOAc로 추출하고 유기층을 MgSO_4 로 건조하여 컬럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/4)로 정제하여 표제 화합물(0.115 g, 91 %)을 수득하였다.
- [0956] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.36(1H, m), 7.90(1H, m), 6.69(1H, m), 4.33(1H, m), 2.54(2H, m), 2.14(2H, m), 2.05(2H, m)
- [0958] **제조예 14: 2-클로로-6-사이클로펜틸설파닐-피리딘**
- [0959] 2,6-다이클로로피리딘(3.08 g, 20.7 mmol) 및 Cs_2CO_3 (6.8 g, 20.7 mmol)을 40 mL의 DMF에 녹인 후 사이클로펜틸 싸이올(2.17 mL, 20.7 mmol)을 넣고 80℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 여과액을 농축하여 표제 화합물(4.24 g, 95 %)을 수득하였다.
- [0960] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40 (1H, t), 7.06 (1H, d), 6.97 (1H, d), 4.01 (1H, m), 2.22 (2H, m), 1.76 (2H, m),

1.64 (4H, m)

[0962] **제조예 15: 2-사이클로헥틸설파닐-3-아이오도-피리딘**

[0963] 2-플루오로-3-아이오도-피리딘(0.065 g, 0.29 mmol)과 Cs_2CO_3 (0.19 g, 0.58 mmol), 사이클로헥틸싸이올(0.03 g, 0.291 mmol)을 2 mL의 DMF로 녹인 후 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액에 NaCl 수용액을 첨가한 후 EtOAc로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조하고 컬럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/4)로 정제하여 표제 화합물(0.053 g, 65 %)을 수득하였다.

[0964] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.38(1H, m), 7.89(1H, m), 6.68(1H, m), 4.00(1H, m), 2.22(2H, m), 1.80(2H, m), 1.66(4H, m)

[0966] **제조예 16: 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터**

[0967] 단계 A: 4-브로모-2,6-다이플루오로-페놀

[0968] 2,6-다이플루오로페놀(1.02 g, 7.8 mmol)을 15 mL의 DMF에 녹인 후 0℃에서 NBS(1.40 g, 7.84 mmol)을 첨가한 후 상온에서 24시간 교반하였다. 반응액을 농축하고 물 50 mL를 첨가하였다. Et_2O 로 추출한 후 MgSO_4 로 건조하여 표제 화합물(1.41 g, 86 %)을 수득하였다.

[0969] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.08 (2H, m), 5.42 (1H, brs)

[0971] 단계 B: 2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀

[0972] 단계 A에서 수득한 4-브로모-2,6-다이플루오로-페놀(1.414 g, 6.76 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론(1.8 g, 7.09 mmol), 포타슘 아세테이트(2.66 g, 27 mmol) 및 DPPF(0.19 g, 0.34 mmol)을 23 mL의 1,4-다이옥산에 녹이고 5 분간 N_2 gas로 충전한 후 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0.27 g, 0.34 mmol)을 첨가하였다. 3시간 동안 80℃에서 교반한 후 셀라이트를 통해 여과하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.366 g, 79 %)을 수득하였다.

[0973] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.33 (2H, m), 5.25 (1H, s), 1.32 (12H, s)

[0975] 단계 C: 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터

[0976] 단계 B에서 수득한 2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀(1.87 g, 7.3 mmol), Cs_2CO_3 (4.76 g, 14.6 mmol) 및 4-브로모-뷰티르산 에틸 에스터(1.42 g, 7.3 mmol)를 24 mL의 DMF에 녹인 후 상온에서 24 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.66 g, 61 %)을 수득하였다.

[0977] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.29 (2H, m), 4.21 (2H, t), 4.14 (2H, q), 2.56 (2H, t), 2.07 (2H, m), 1.32 (12H, s), 1.25 (3H, t)

[0979] **제조예 17: 1-벤질옥시-3-아이오도-벤젠**

[0980] 3-아이오도 페놀(0.5 g, 2.27 mmol)을 아세트나이트릴(5 mL)에 녹인 후 Cs_2CO_3 (2.22 g, 6.81 mmol)를 가하고 브로모메틸벤젠(0.27 mL, 2.27 mmol)을 첨가하였다. 80~85℃에서 2 시간 동안 교반한 다음 반응이 완결되면 반응액을 냉각하여 셀라이트 여과하였다. 여액을 감압 농축한 다음 칼럼 크로마토그래피(용리액 EtOAc/Hex = 1/10)로 정제하여 표제 화합물(0.7 g, 99%)을 수득하였다.

- [0981] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.23(m, 7H), 6.97-6.87(m, 2H), 4.95(s, 2H)
- [0983] **제조예 18: 1-아이오도-3-아이소프로폭시-벤젠**
- [0984] 3-아이오도 페놀(0.5 g, 2.27 mmol)과 2-브로모-프로판(0.21 mL, 2.27 mmol)을 이용하여 제조예 17과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.59 g, 99%)을 수득하였다.
- [0985] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.22(m, 2H), 6.96(t, 1H), 6.86-6.81(m, 1H), 4.54-4.44(m, 1H), 1.31(d, 6H)
- [0987] **제조예 19: 1-아이오도-3-프로폭시-벤젠**
- [0988] 3-아이오도 페놀(0.5 g, 2.27 mmol)과 1-브로모-프로판(0.21 mL, 2.27 mmol)을 이용하여 제조예 17과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.58 g, 97%)을 수득하였다.
- [0989] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.23(m, 2H), 6.97(t, 1H), 6.87-6.82(m, 1H), 3.85(t, 2H), 1.83-1.71(m, 2H), 1.02(t, 3H)
- [0991] **제조예 20: 1-사이클로프로필메톡시-3-아이오도-벤젠**
- [0992] 3-아이오도 페놀(0.5 g, 2.27 mmol)과 브로모메틸-사이클로프로페인(0.22 mL, 2.27 mmol)을 이용하여 제조예 17과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.59 g, 95%)을 수득하였다.
- [0993] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.20(m, 2H), 6.93(t, 1H), 6.84-6.80(m, 1H), 3.71(d, 2H), 1.28-1.15(m, 1H), 0.63-0.57(m, 2H), 0.33-0.28(m, 2H)
- [0995] **제조예 21: 1-사이클로뷰톡시-3-아이오도-벤젠**
- [0996] 3-아이오도 페놀(0.5 g, 2.27 mmol)을 아세트나이트릴(5 mL)에 녹인 후 Cs_2CO_3 (2.22 g, 6.81 mmol)를 가하고 브로모사이클로뷰테인(0.21 mL, 2.27 mmol)을 넣어 주었다. 80~85°C에서 10 시간 동안 교반한 다음 반응액을 냉각하여 셀라이트 여과하였다. 여액을 감압 농축한 다음 칼럼 크로마토그래피(용리액 EtOAc/Hex = 1/10)로 정제하여 표제 화합물(0.45 g, 72 %)을 수득하였다.
- [0997] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.20(m, 1H), 7.17-7.13(m, 1H), 6.92(t, 1H), 6.77-6.72(m, 1H), 4.59-4.50(m, 1H), 2.44-2.33(m, 2H), 2.19-2.05(m, 2H), 1.88-1.77(m, 1H), 1.70-1.57(m, 1H)
- [0999] **제조예 22: 7-아이오도-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란**
- [1000] 단계 A: 1-아이오도-2-(2-메틸-알릴옥시)-벤젠
- [1001] 2-아이오도 페놀(0.93 g, 4.23 mmol)을 DMF(5 mL)로 녹인 후 K_2CO_3 (0.82 g, 5.92 mmol)을 가하고 3-클로로-2-메틸-프로펜(0.5 mL, 5.08 mmol)을 넣어주었다. 70~75°C에서 12 시간 동안 교반한 다음 반응이 완결되면 반응액을 냉각하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 감압 농축한 다음 칼럼 크로마토그래피(용리액 EtOAc/Hex = 1/10)로 정제하여 표제 화합물(1.05 g, 91 %)을 수득하였다.
- [1002] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.77(d, 1H), 7.27(t, 1H), 6.79(d, 1H), 6.70(t, 1H), 5.19(s, 1H), 5.02(s, 1H), 4.48(s, 2H), 1.87(s, 3H)

- [1004] 단계 B: 2-아이오도-6-(2-메틸-알릴)-페놀
- [1005] Seal tube에 단계 A에서 수득한 1-아이오도-2-(2-메틸-알릴옥시)-벤젠(1.05 g, 3.83 mmol)을 넣고 NMP(5 mL)를 첨가하였다. 200℃에서 12 시간 동안 교반한 다음 반응이 완결되면 반응액을 냉각하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 감압 농축한 다음 칼럼 크로마토그래피(용리액 EtOAc/Hex = 1/10)로 정제하여 표제 화합물(0.25 g, 24%)을 수득하였다.
- [1006] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.46-6.54(m, 3H), 3.11(s, 1H), 3.01(s, 1H), 1.50(s, 2H), 1.47(s, 3H)
- [1008] 단계 C: 7-아이오도-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란
- [1009] 단계 B에서 수득한 2-아이오도-6-(2-메틸-알릴)-페놀(0.25 g, 0.91 mmol)에 HCOOH(5 mL)와 물(0.5 mL)을 넣어 주었다. 12시간 동안 환류 교반한 다음 반응이 완결되면 반응액을 냉각하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 감압 농축한 다음 칼럼 크로마토그래피(용리액 EtOAc/Hex = 1/10)로 정제하여 표제 화합물(0.07 g, 24 %)을 수득하였다.
- [1010] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.44(d, 1H), 7.06(d, 1H), 6.56(t, 1H), 3.11(s, 2H), 1.50(s, 6H)
- [1012] **제조예 23: 4-아이오도-2,2-다이메틸-벤조[1,3]다이옥솔**
- [1013] 단계 A: 1-아이오도-2,3-다이메톡시-벤젠
- [1014] 1,2-다이메톡시-벤젠(0.5 g, 3.62 mmol)에 THF(5 mL)을 넣어 0~5℃로 냉각한 다음 n-BuLi(1.6 mL, 3.98 mmol)을 서서히 적가하고 0~5℃로 2시간 교반하였다. 반응액을 -78℃로 냉각한 다음 I_2 (1.01 g, 3.98 mmol)/THF(5 mL) 용액을 넣어주고 온도를 상온으로 올려 2 시간 교반하였다. 반응이 완결되면 반응액을 감압농축한 다음 반응액에 포화 NaHCO_3 용액을 넣어주고 DCM으로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 감압 농축한 다음 칼럼 크로마토그래피(용리액 EtOAc/Hex = 1/10)로 정제하여 표제 화합물(0.62 g, 65 %)을 수득하였다.
- [1015] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.32(m, 1H), 6.90-6.86(m, 1H), 6.79(t, 1H), 3.85(s, 3H), 3.83(s, 3H)
- [1017] 단계 B: 3-아이오도-벤젠-1,2-다이올
- [1018] 단계 A에서 수득한 1-아이오도-2,3-다이메톡시-벤젠(0.62 g, 2.35 mmol)을 DCM(23 mL)에 녹인 후 0~5℃로 냉각하였다. 1M BBr_3 (0.276 mL, 7.05 mmol)를 서서히 넣어준 후 상온에서 3 시간 교반하였다. 반응이 종결되면 -20℃로 냉각한 후 반응액에 에탄올을 서서히 넣어 희석시켜 주었다. 혼합물을 상온에서 30 분간 교반한 다음 포화 NaHCO_3 수용액을 넣고 DCM을 사용하여 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조하고 감압농축한 다음 칼럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/4)로 정제하여 표제 화합물(0.12 g, 22 %)을 수득하였다.
- [1019] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.18(d, 1H), 6.87(d, 1H), 6.60(t, 1H), 5.64(s, br, 2H)
- [1021] 단계 C: 4-아이오도-2,2-다이메틸-벤조[1,3]다이옥솔
- [1022] 단계 B에서 수득한 3-아이오도-벤젠-1,2-다이올(50 mg, 0.21 mmol)에 벤젠(5 mL)을 넣고 2,2-디메톡시-프로판(0.052 mL, 0.42 mmol)과 p-TsOH. H_2O (촉매량)를 가하여 2 시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결되면 반응액을 냉각한 다음 반응액에 포화 NaHCO_3 용액을 넣고 EtOAc으로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 감압 농축한 다음 칼럼 크로마토그래피(용리액 EtOAc/Hex = 1/10)로 정제하여 표제 화합물(40 mg, 58 %)을 수득하였다.

- [1023] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.08(d, 1H), 6.68(d, 1H), 6.55(t, 1H), 1.71(s, 6H)
- [1025] **제조예 24: 4-(2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페놀**
- [1026] 제조예 13에서 수득한 2-사이클로뷰틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.193 g, 0.66 mmol)과 제조예 16의 단계 B에서 수득한 2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀(0.254 g, 0.992 mmol)을 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.078 g, 40 %)을 수득하였다.
- [1027] ^1H -NMR (CDCl_3) δ 8.39(1H, m), 7.30(1H, m), 6.98(3H, m), 5.15(1H, s), 4.40(1H, m), 2.49(2H, m), 2.02(4H, m)
- [1029] **제조예 25: 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]뷰테인나이트릴**
- [1030] 단계 A: 3-(4-브로모페닐)프로판-1-올
- [1031] 3-(4-브로모페닐)프로판산(1.41 g, 6.16 mmol)을 THF(20 mL)에 녹인 후 보레인-THF 1.0 M 용액(18.5 mL, 18.5 mmol)을 0°C에서 천천히 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후 0°C에서 물로 희석하고 1N HCl로 씻어 준 후 EtOAc로 추출하여 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 컬럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/5)로 정제하여 표제 화합물(1.31 g, 99 %)을 수득하였다.
- [1032] NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.39(2H, m), 7.09(2H, m), 3.67(2H, m), 2.67(2H, t), 1.87(2H, m)
- [1034] 단계 B: 3-(4-브로모페닐)프로필 메테인설포네이트
- [1035] 단계 A에서 수득한 3-(4-브로모페닐)프로판-1-올(1.07 g, 4.97 mmol)을 DCM(12 mL)에 녹이고 TEA(1.04 mL, 7.46 mmol)를 첨가한 후 0°C에서 메테인설포닐-클로라이드(0.46 mL, 5.96 mmol)를 천천히 첨가하여 2시간 교반하였다. 반응이 종결된 후 0°C에서 물로 희석하고 1N HCl로 씻어준 후 DCM으로 추출하여 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 1.4 g을 수득하였으며, 정제 없이 다음반응에 사용하였다.
- [1037] 단계 C: 4-(4-브로모페닐)뷰테인나이트릴
- [1038] 단계 B에서 수득한 3-(4-브로모페닐)프로필 메테인설포네이트(0.557 g, 1.899 mmol)를 DMF(9 mL)에 녹인 후 소듐 사이아나이드(0.372 g, 7.599 mmol)를 첨가하고 70°C에서 16 시간 반응시켰다. 반응이 종결된 후 소듐바이카보네이트용액으로 희석하고 EtOAc로 추출하여 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 컬럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/10)로 정제하여 표제 화합물(0.273 g, 64 %)을 수득하였다.
- [1039] NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.43(2H, m), 7.05(2H, m), 2.73(2H, t), 2.31(2H, t), 1.95(2H, m)
- [1041] 단계 D: 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]뷰테인나이트릴
- [1042] 단계 C에서 수득한 4-(4-브로모페닐)뷰테인나이트릴(0.273 g, 1.299 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론(0.346 g, 1.364 mmol), 포타슘 아세테이트(0.51 g, 5.196 mmol) 및 DPPF(0.036 g, 0.065 mmol)을 1,4-다이옥산(10 mL)에 녹이고 5 분간 N_2 gas로 충전한 후, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -DCM(0.053 g, 0.065 mmol)을 첨가하였다. 16 시간 동안 80°C에서 교반한 후 셀라이트를 통해 여과하고 물로 희석 후 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 컬럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/10)로 정제하여 표제 화합물(0.203 g, 57 %)을 수득하였다.

- [1043] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.74(2H, m), 7.19(2H, m), 2.78(2H, t), 2.29(2H, t), 1.97(2H, m), 1.33(12H, s)
- [1045] **제조예 26: 5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]펜탄산 에틸 에스터**
- [1046] 단계 A: 3-(4-브로모페닐)프로판알
- [1047] 옥살릴 클로라이드(0.599 mL, 6.973 mmol)를 DCM(15 mL)에 녹인 후 DCM(10 mL)에 녹아 있는 DMSO(0.99 mL, 13.94 mmol)를 -78°C 에서 천천히 첨가 하였다. 15분간 교반한 후 3-(4-브로모페닐)프로판-1-올(1.0 g, 4.64 mmol)을 DCM(10 mL)에 녹여 -78°C 에서 천천히 첨가하였다. 30분간 교반한 후 -78°C 에서 TEA(1.96 mL)를 천천히 첨가하고 온도를 실온으로 천천히 올려서 3시간 교반하였다. 반응이 종결된 후 물로 희석하고 DCM으로 추출하여 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 컬럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/5)로 정제하여 표제 화합물(0.859 g, 86 %)을 수득하였다.
- [1048] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.81(1H, s), 7.40 (2H, d), 7.07(2H, d), 2.91(2H, m), 2.77(2H, t)
- [1050] 단계 B: (E)-5-(4-브로모페닐)펜트-2-엔산 에틸 에스터
- [1051] 단계 A에서 수득한 3-(4-브로모페닐)프로판알(0.859 g, 4.031 mmol), (1-에톡시카보닐에틸리테네)트라이페닐포스포란(1.685 g, 4.837 mmol)을 벤젠(15 mL)에 녹인 후 60°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후 용매를 감압증류하고 컬럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/10)로 정제하여 표제 화합물(0.903 g, 79 %)을 수득하였다.
- [1052] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40(2H, m), 7.06(2H, m), 6.94(1H, m), 5.82(1H, m), 4.18(2H, q), 2.72(2H, m), 2.49(2H, m), 1.28(3H, t)
- [1054] 단계 C: (E)-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]펜트-2-엔산 에틸 에스터
- [1055] 단계 B에서 수득한 (E)-5-(4-브로모페닐)펜트-2-엔산 에틸 에스터(0.903 g, 3.18 mmol)을 제조예 25의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.429 g, 40 %)을 수득하였다.
- [1056] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.73(2H, m), 7.18(2H, m), 6.97(1H, m), 5.82(1H, m), 4.16(2H, q), 2.76(2H, m), 2.51(2H, m), 1.33(12H, s), 1.28(3H, t)
- [1058] 단계 D: 5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]펜탄산 에틸 에스터
- [1059] (E)-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]펜트-2-엔산 에틸 에스터(0.429 g, 1.29 mmol), Pd/C(0.05 g)을 메탄올(13 mL)에 녹이고 H_2 gas로 충전한 후 8 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 종결 후 셀라이트를 통해 여과하여 표제 화합물(0.425 g, 99 %)을 수득하였다.
- [1060] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.74(2H, m), 7.19(2H, m), 4.10(2H, q), 2.63(2H, m), 2.30(2H, m), 1.64(4H, m), 1.34(12H, s), 1.25(3H, t)
- [1062] **제조예 27: 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]펜탄산 에틸 에스터**
- [1063] 단계 A: 3-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)프로프-2-엔알
- [1064] 4-브로모-2,6-다이플루오로-벤즈알데하이드(1.21 g, 5.47 mmol)와 에틸(트리페닐포스포리덴)아세트알데하이드(1.83 g, 6.022 mmol)을 벤젠(11 mL)에 녹인 후 70°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후 감압 농축하고 컬럼 크로마토그래피(용리액 EtOAc/Hex = 1/20)로 정제하여 표제 화합물(1.27 g, 93 %)을 수득하였다.

- [1065] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.67(1H, m), 7.51(1H, m), 7.18(2H, m), 6.95(1H, m)
- [1067] 단계 B: (E)-5-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)펜타-2,4-다이엔산 에틸 에스터
- [1068] 단계 A에서 수득한 3-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)프로프-2-엔알(1.27 g, 5.14 mmol)과 (1-에톡시카보닐에틸리데네)트라이페닐포스포란(2.15 g, 6.168 mmol)을 벤젠(11 mL)에 녹인 후 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후 감압 농축하여 칼럼 크로마토그래피(용리액 EtOAc/Hex = 1/20)로 정제하여 표제 화합물(1.61 g, 98 %)을 수득하였다.
- [1069] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40(1H, m), 7.15(3H, m), 6.83(1H, d), 6.03(1H, d), 4.22(2H, q), 1.30(3H, t)
- [1071] 단계 C: (E)-5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]펜타-2,4-다이엔산 에틸 에스터
- [1072] 단계 B에서 수득한 (E)-5-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)펜타-2,4-다이엔산 에틸 에스터(0.09 g, 0.283 mmol)를 DME(4 mL)에 녹인 후 비스(피나콜라토)다이보론(0.086 g, 0.034 mmol), 포타슘 아세테이트(0.083 g, 0.85 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.012 g, 0.014 mmol)을 첨가하였다. 16 시간 동안 80℃에서 교반한 후 셀라이트를 통해 여과하고 물로 희석 후 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 컬럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/7)로 정제하여 표제 화합물 (0.068 g, 66 %)을 수득하였다.
- [1073] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.43(1H, m), 7.30~7.20(3H, m), 6.95(1H, d), 6.03(1H, d), 4.23(2H, q), 1.32(15H, m)
- [1075] 단계 D: 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]펜탄산 에틸 에스터
- [1076] 단계 C에서 수득한 (E)-5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]펜타-2,4-다이엔산 에틸 에스터(0.068 g, 0.18 mmol), Pd/C(0.01 g)을 메탄올(3 mL)에 녹이고 H_2 gas로 충전한 후 8 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 종결 후 셀라이트를 통해 여과하여 표제 화합물(0.063 g, 92 %)을 수득하였다.
- [1077] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.25(2H, m), 4.10(2H, q), 2.69(2H, m), 2.30(2H, t), 1.70~1.60(4H, m), 1.32(12H, s), 1.23(3H, t)
- [1079] 제조예 28: 3-아이오도-2-프로필설파닐-피리딘
- [1080] 2-플루오로-3-아이오도-피리딘(2.08 g, 9.3 mmol)과 프로페인-1-싸이올(0.89 mL, 9.8 mmol)에 31 mL의 CH_3CN 을 가한 후 Cs_2CO_3 (3.33 g, 10.2 mmol)을 더하여 5시간 동안 환류교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각하고 고체를 여과하여 얻은 여액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물(1.58 g, 60%)을 수득하였다.
- [1081] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40 (1H, m), 7.92 (1H, m), 6.71 (1H, m), 3.13 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.06 (3H, t)
- [1083] 제조예 29: 2-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘
- [1084] 6-클로로-2-피리돌(0.2 g, 1.5 mmol), 브로모사이클로뷰테인(0.26 g, 1.8 mmol) 및 K_2CO_3 (0.43 g, 3 mmol)에 5 mL의 DMF를 첨가하여 80℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.28 g, 98 %)을 수득하였다.

- [1085] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.49 (1H, t), 6.86 (1H, d), 6.59 (1H, d), 5.16 (1H, m), 2.46 (2H, m), 2.13 (2H, m), 1.83 (1H, m), 1.66 (1H, m)
- [1087] **제조예 30:** {2-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]에톡시}아세트산 *tert*-부틸 에스터
- [1088] 단계 A: [2-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)에톡시]아세트산 *tert*-부틸 에스터
- [1089] 2-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)에탄올(0.116 g, 0.489 mmol), *tert*-부틸 브로모아세테이트(0.57 mL, 3.91 mmol), *tert*-부틸 암모늄 하이드로 설페이트(0.133 g, 0.391 mmol)를 톨루엔(2.5 mL)에 녹였다. 6N NaOH(8 mL)을 첨가하고 5시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후 물로 희석하고 EtOAc로 추출하여 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 컬럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/8)로 정제하여 표제 화합물(0.15 g, 77 %)을 수득하였다.
- [1090] NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.06(2H, m), 3.95(2H, s), 3.69(2H, t), 2.96(2H, t), 1.46(9H, s)
- [1092] 단계 B: {2-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]에톡시}아세트산 *tert*-부틸 에스터
- [1093] 단계 A에서 수득한 [2-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)에톡시]아세트산 *tert*-부틸 에스터(0.15 g, 0.42 mmol)를 이용하여 제조예 27의 단계 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.09 g, 53 %)을 수득하였다.
- [1094] NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.26(2H, m), 3.96(2H, s), 3.70(2H, t), 3.03(2H, t), 1.49(9H, s), 1.33(12H, s)
- [1096] **제조예 31:** 5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터
- [1097] 단계 A: 3-(4-브로모페닐)뷰트-2-엔산 에틸 에스터
- [1098] NaH(60 %)을 THF(20 mL)에 녹인 후 2-다이에톡시포스포릴아세트산 에틸 에스터(3.29 mL, 16.57 mmol)를 0°C에서 천천히 첨가하였다. 30분 후 1-(4-브로모페닐)에탄올(2.0 g, 10.04 mmol)을 THF(10 mL)에 녹여서 천천히 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후 물로 희석하고 Et₂O로 추출하여 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 컬럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/10)로 정제하여 표제 화합물(1.89 g, 70 %)을 수득하였다.
- [1099] NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.51(2H, m), 7.35(2H, m), 6.11(1H, s), 4.22(2H, q), 2.55(3H, s), 1.32(3H, t)
- [1101] 단계 B: 3-(4-브로모페닐)뷰탄-1-올
- [1102] 단계 A에서 수득한 3-(4-브로모페닐)뷰트-2-엔산 에틸 에스터(1.89 g, 7.02 mmol)를 THF(22 mL)에 녹인 후 0°C에서 LAH(0.48 g, 12.86 mmol)을 조금씩 덜어서 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후 0°C에서 1N HCl로 희석하고 DCM으로 추출하여 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 컬럼 크로마토그래피(용리액, Et₂O/Hex = 1/2)로 정제하여 표제 화합물 (0.437 g, 25 %)을 수득하였다
- [1103] NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.41(2H, m), 7.08(2H, m), 3.58(2H, m), 2.88(1H, m), 1.85(2H, t), 1.28(3H, d), 0.88(1H, t)
- [1105] 단계 C: 3-(4-브로모페닐)뷰탄알
- [1106] 단계 B에서 수득한 3-(4-브로모페닐)뷰탄-1-올(0.437 g, 1.90 mmol)을 이용하여 제조예 26의 단계 A와 동일한

방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.386 g, 89 %)을 수득하였다.

[1107] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.70(1H, s), 7.42(2H, m), 7.10(2H, m), 3.33(1H, m), 2.68(2H, m), 1.30(3H, d)

[1109] 단계 D: (E)-5-(4-브로모페닐)헥스-2-엔산 에틸 에스터

[1110] 단계 C에서 수득한 3-(4-브로모페닐)뷰탄알(0.386 g, 1.69 mmol)을 이용하여 제조예 26의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.508 g, 99 %)을 수득하였다.

[1111] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.41(2H, m), 7.06(2H, m), 6.83(1H, m), 5.76(1H, d), 4.15(2H, q), 2.87(1H, m), 2.45(2H, m), 1.27(6H, m)

[1113] 단계 E: (E)-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥스-2-엔산 에틸 에스터

[1114] 단계 D에서 수득한 (E)-5-(4-브로모페닐)헥스-2-엔산 에틸 에스터(0.508 g, 1.70 mmol)를 이용하여 제조예 26의 단계 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.214 g, 42 %)을 수득하였다.

[1115] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75(2H, m), 7.20(2H, m), 6.85(1H, m), 5.79(1H, d), 4.15(2H, q), 2.89(1H, m), 2.49(2H, m), 1.34(12H, s), 1.27(6H, m)

[1117] 단계 F: 5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터

[1118] 단계 E에서 수득한 (E)-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥스-2-엔산 에틸 에스터(0.314 g, 0.825 mmol), Pd/C(0.035 g)을 메탄올(6 mL)에 녹이고 H_2 gas로 충전한 후 8 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 종결 후 셀라이트를 통해 여과하여 표제 화합물(0.314 g, 99 %)을 수득하였다.

[1119] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.74(2H, m), 7.19(2H, m), 4.09(2H, q), 2.71(1H, m), 2.24(2H, m), 1.60(3H, m), 1.40(1H), 1.34(12H, s), 1.25(6H, m)

[1121] 제조예 32: 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터

[1122] 단계 A: (E)-4-다이에톡시포스포뷰트-2-엔산 에틸 에스터(75 %)

[1123] (E)-4-브로모뷰트-2-엔산 에틸 에스터(75 %)(10 g, 51.80 mmol), 트라이에틸-포스파이트(8.88 mL, 51.80mmol)를 130°C에서 16시간 동안 교반하였다. 톨루엔으로 씻은 후 감압증류 하였다. 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

[1125] 단계 B: (4-브로로-2,6-다이플루오로-페닐)-트라이메틸-실레인

[1126] 다이아이소프로필아민(16.11 mL, 113.99 mL)을 THF(100 mL)에 녹인 후 -100°C에서 2.3 M n-BuLi(50 mL)을 천천히 첨가하였다. 20분간 교반한 후 -100°C에서 1-브로로-3,5-다이플루오로-벤젠(20 g, 103.63 mmol)을 THF(30 mL)에 녹여서 천천히 첨가한 후 2시간 동안 교반하였다. -100°C에서 TMSCl를 THF(20 mL)에 녹여서 천천히 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후 0°C에서 물로 희석하고 Et_2O 로 추출하여 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 30°C 이하로 감압 증류하고 정제과정 없이 다음 반응에 사용하였다.

[1127] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.98(2H, m), 0.35(9H, s)

[1129] 단계 C: 1-(4-브로로-2,6-다이플루오로-페닐)에탄온

- [1130] AlCl_3 (16.89 g, 126.7 mmol)을 DCM (130 mL)에 녹인 후 0℃에서 AcCl (9 mL, 126.7 mmol)를 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 단계 B에서 수득한 (4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-트라이메틸-실레인 (27.48 g, 105.59 mmol)을 DCM (70 mL)에 녹여서 -80℃에서 천천히 첨가한 후 16시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후 0℃에서 암모늄 클로라이드 수용액으로 희석하고 Et_2O 로 추출하여 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 컬럼 크로마토그래피(용리액, $\text{EtOAc/Hex} = 1/10$)로 정제하여 표제 화합물 (19.89 g, 74 %)을 수득하였다.
- [1131] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.16(2H, m), 2.58(3H, s)
- [1133] 단계 D: (2E,4E)-5-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)헥사-2,4-다이엔산 에틸 에스터
- [1134] 단계 A에서 수득한 (E)-4-다이에톡시포스포릴뷰트-2-엔산 에틸 에스터 (75 %) (9.21 g, 36.806 mmol)를 THF (70 mL)에 녹인 후 -78℃에서 LiHMDS (37 mL, 36.80 mmol)을 천천히 첨가하였다. 30분 교반 후 -78℃로 냉각하고 단계 C에서 수득한 1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)에탄온 (7.16 g, 28.31 mmol)을 THF (25 mL)에 녹여서 천천히 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 0℃에서 암모늄 클로라이드 수용액으로 희석하고 Et_2O 로 추출하여 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 컬럼 크로마토그래피(용리액, $\text{EtOAc/Hex} = 1/20$)로 정제하여 표제 화합물 (7.95 g, 84 %)을 수득하였다.
- [1135] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.67(1H, m), 7.12(2H, m), 6.26 (1H, d), 5.96(1H, d), 4.23(2H, q), 2.20(3H, m), 1.31(3H, t)
- [1137] 단계 E: (E)-5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥사-2,4-다이엔산 에틸 에스터
- [1138] 단계 D에서 수득한 (2E,4E)-5-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)헥사-2,4-다이엔산 에틸 에스터 (7.95 g, 24.0 mmol)를 1,4-다이옥산 (80 mL)에 녹인 후 제조예 27의 단계 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물 (7.25 g, 79 %)을 수득하였다.
- [1139] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.69(1H, m), 7.34(2H, m), 6.29 (1H, d), 5.92(1H, d), 4.22(2H, q), 2.20(3H, m), 1.35(15H, m)
- [1141] 단계 F: 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터
- [1142] 단계 E에서 수득한 (E)-5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥사-2,4-다이엔산 에틸 에스터 (7.25 g, 19.16 mmol), Pd/C (0.70 g)을 메탄올 (100 mL)에 녹이고 H_2 gas로 충전한 후 8 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 종결 후 셀라이트를 통해 여과하여 표제 화합물 (7.16 g, 97 %)을 수득하였다.
- [1143] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.22(2H, m), 4.08(2H, q), 3.21(1H, m), 2.24(2H, m), 1.80(1H, m), 1.65(1H, m), 1.60(1H, m), 1.45(1H, m), 1.30(15H, m), 1.20(3H, t)
- [1145] 제조예 33: 2-에틸설펜일-3-아이오도-피리딘
- [1146] 2-플루오로-3-아이오도-피리딘 (0.475 g, 2.13 mmol)과 Cs_2CO_3 (3.47 g, 10.65 mmol), 에탄 싸이올 (0.239 mL, 3.19 mmol)을 제조예 28과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물 (0.512 g, 90 %)을 수득하였다.
- [1147] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40(1H, m), 7.92(1H, m), 6.72(1H, m), 3.16(2H, q), 1.39(3H, t)

[1149] **제조예 34: 3-아이오도-2-아이소프로폭시-피리딘**

[1150] 아이소프로필 알콜(0.043 g, 717 mmol)을 dry DMF(3 mL)에 녹이고 0℃에서 NaH(60 %)(0.03 g, 0.71 mmol)을 천천히 적가한 후 30 분간 교반하였다. 혼합물을 2-플루오로-3-아이오도-피리딘(0.10 g, 0.44 mmol)이 있는 플라스크에 천천히 첨가하여 상온에서 1 시간 교반하였다. 반응액에 NH₄Cl 수용액을 첨가한 후 EtOAc로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조하고 컬럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/4)로 정제하여 표제 화합물(0.029 g, 24 %)을 수득하였다.

[1151] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.08(1H, m), 8.00(1H, m), 6.59(1H, m), 5.27(1H, m), 1.38(6H, d)

[1153] **제조예 35: N-사이클로펜틸-2-아이오도-아닐린**

[1154] 2-아이오도아닐린(0.39 g, 1.78 mmol)을 6 mL의 다이클로로에테인으로 녹인 후 사이클로펜탄온(0.15 g, 1.78 mmol)과 아세트산(0.11 mL, 1.96 mmol)을 첨가하여 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(0.56 g, 2.67 mmol)을 첨가하고 5시간 동안 교반하였다. 반응액을 물로 희석하고 DCM으로 추출하여 분리하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.12 g, 23 %)을 수득하였다.

[1155] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.64 (1H, d), 7.18 (1H, t), 6.60 (1H, d), 6.40 (1H, t), 4.14 (1H, brs), 3.80 (1H, m), 2.02 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.53 (2H, m)

[1157] **제조예 36: 3-브로모-N-사이클로펜틸-아닐린**

[1158] 3-브로모아닐린(0.306 g, 1.78 mmol)과 사이클로펜탄온(0.15 g, 1.78 mmol)을 이용하여 제조예 35과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.347 g, 81%)을 수득하였다.

[1159] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.98 (1H, t), 6.77 (1H, d), 6.72 (1H, m), 6.49 (1H, m), 3.77 (2H, m), 2.02 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.45 (2H, m)

[1161] **제조예 37: 2-브로모-6-프로필설파닐-피리딘**

[1162] 2,6-다이브로모피리딘(0.2 g, 0.84 mmol)과 Cs₂CO₃(0.412 g, 1.27 mmol), 프로페인싸이올(0.076 mL, 0.84 mmol)을 제조예 28과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.184 g, 93%)을 수득하였다.

[1163] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.27 (1H, t), 7.11 (2H, m), 3.13 (2H, t), 1.74 (2H, m), 1.04 (3H, t)

[1165] **제조예 38: 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]뷰탄산 메틸 에스터**

[1166] 단계 A: 4-(4-브로모페닐)뷰탄산 메틸 에스터

[1167] 4-(4-아미노페닐)뷰탄산(0.5 g, 2.87 mmol)을 0℃에서 HBr(2 mL)에 녹여서 10분간 교반하였다. 소듐-나이트라이트(0.192 g, 2.78 mmol)을 물(1.3 mL)에 0℃에서 녹인 후 첨가하였다. CuBr(0.22 g, 1.53 mmol)을 0℃에서 HBr(2 mL)에 녹인 후 첨가하고 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후 0℃에서 메탄올로 희석한 후 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 정제 과정 없이 다음 반응에서 다이아조메테인(6 mL)을 첨가하고 용매를 감압증류한 후 컬럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/4)로 정제하여 표제 화합물(0.139 g, 19 %)을 수득하였다.

[1168] NMR: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.42(2H, m), 7.04(2H, m), 3.66(3H, s), 2.59(2H, t), 2.31(2H, m), 1.93(2H, m)

- [1170] 단계 B: 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]뷰탄산 메틸 에스터
- [1171] 단계 A에서 수득한 4-(4-브로모페닐)뷰탄산 메틸 에스터(0.165 g, 0.64 mmol)를 이용하여 제조예 27의 단계 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.039 g, 57 %)을 수득하였다.
- [1172] NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.72(2H, m), 7.19(2H, m), 3.66(3H, s), 2.67(2H, t), 2.32(2H, t), 1.96(2H, m), 1.34(12H, s)
- [1174] **제조예 39: 2-사이클로뷰톡시-3-아이오도-피리딘**
- [1175] 사이클로뷰탄올(0.064 g, 1.34 mmol)과 2-플루오로-3-아이오도-피리딘(0.2 g, 0.89 mmol)을 제조예 34과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.16 g, 66%)을 수득하였다.
- [1176] ^1H -NMR (CDCl_3) δ 8.07(1H, m), 8.00(1H, m), 6.61(1H, m), 5.18(1H, m), 2.47 (2H, m), 2.20(2H, m), 1.84(1H, m), 1.67(1H, m)
- [1178] **제조예 40: 2-사이클로프로필메톡시-3-아이오도-피리딘**
- [1179] 사이클로프로필-메탄올(0.089 g, 1.23 mmol)을 무수의 DMF(2 mL)에 녹이고, 0°C에서 NaH(60 %)(0.054g, 1.35 mmol)를 천천히 적가한 후 30분간 교반하였다. 그리고 혼합물을 2-플루오로-3-아이오도-피리딘(0.137 g, 0.617 mmol)이 있는 플라스크에 천천히 첨가하여 상온에서 1 시간 교반하였다. 반응액에 NH_4Cl 수용액을 첨가한 후 EtOAc로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조하고 컬럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/5)로 정제하여 표제 화합물(0.141 g, 83 %)을 수득하였다.
- [1180] ^1H -NMR (CDCl_3) δ 8.07(1H, m), 8.00(1H, m), 6.61(1H, m), 4.20(2H, d), 1.32(1H, m), 0.60(2H, m), 0.39(2H, m)
- [1182] **제조예 41: 2-사이클로뷰톡시-3-아이오도-피리딘**
- [1183] 사이클로뷰탄올(0.064 g, 1.34 mmol)과 2-플루오로-3-아이오도-피리딘(0.2 g, 0.89 mmol)을 제조예 34과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.16 g, 66%)을 수득하였다.
- [1184] ^1H -NMR (CDCl_3) δ 8.07(1H, m), 8.00(1H, m), 6.61(1H, m), 5.18(1H, m), 2.47 (2H, m), 2.20(2H, m), 1.84(1H, m), 1.67(1H, m)
- [1186] **제조예 42: 2-브로모-6-아이소프로폭시-피리딘**
- [1187] 프로판-2-올(0.065 mL, 0.84 mmol)과 2,6-다이브로모피리딘(0.2 g, 0.84 mmol)을 제조예 34과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.027 g, 14%)을 수득하였다.
- [1188] ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.37(1H, t), 7.00(1H, d), 6.60(1H, d), 5.27(1H, m), 1.33 (6H, d)
- [1190] **제조예 43: 2-클로로-6-사이클로프로필메톡시-피리딘**
- [1191] 6-클로로-2-피리돌(1.0 g, 7.7 mmol), K_2CO_3 (2.13 g, 15.4 mmol) 및 (브로모메틸)사이클로프로페인(1.1 g, 8.1 mmol)에 15 mL의 DMF를 첨가하고 80°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.65 g, 45 %)을 수득하였다.
- [1192] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.50 (1H, t), 6.87 (1H, d), 6.67 (1H, d), 4.12 (2H, d), 1.26 (1H, m), 0.62 (2H, m), 0.36 (2H, m)

[1194] **제조예 44: 2-브로모-6-사이클로프로필메톡시-피리딘**

[1195] 사이클로프로필메탄올(0.068 mL, 0.84 mmol)과 2,6-다이브로모피리딘(0.2 g, 0.84 mmol)을 제조예 34과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.1 g, 53%)을 수득하였다.

[1196] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.39(1H, t), 7.03(1H, d), 6.70(1H, d), 4.12(2H, d), 1.24 (1H, m), 0.59 (2H, m), 0.35(2H, m)

[1198] **제조예 45: 2-브로모-6-프로폭시-피리딘**

[1199] 프로판올(0.07 mL, 0.92 mmol)과 2,6-다이브로모피리딘(0.2 g, 0.84 mmol)을 제조예 34과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.067 g, 36%)을 수득하였다.

[1200] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.39(1H, t), 7.03(1H, d), 6.65(1H, d), 4.23(2H, t), 1.76 (2H, m), 1.00(3H, t)

[1202] **제조예 46: 2-클로로-6-아이소프로폭시-피리딘**

[1203] 아이소프로판올(0.97 g, 16.1 mmol)을 45 mL의 THF에 녹인 후 0°C로 냉각한 후 NaH(55 % in mineral oil, 0.7 g, 16 mmol)를 첨가하여 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이 혼합액에 2,6-다이클로로피리딘(2.0 g, 13.5 mmol)을 첨가하고 16 시간 동안 환류교반하였다. 반응액을 상온에서 냉각한 후 물 20 mL를 넣고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 MgSO_4 로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.917 g, 82 %)을 수득하였다.

[1204] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.48 (1H, t), 6.83 (1H, d), 6.58 (1H, d), 5.29 (1H, m), 1.34 (6H, d)

[1206] **제조예 47: 3-아이오도-2-프로폭시-피리딘**

[1207] 프로판올(0.1 mL, 1.34 mmol)과 2-플루오로-3-아이오도-피리딘(0.2 g, 0.89 mmol)을 제조예 34과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.11 g, 46 %)을 수득하였다.

[1208] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.08(1H, m), 8.00(1H, m), 6.61(1H, m), 4.28(2H, t), 1.82(2H, m), 1.04(3H, t)

[1210] **제조예 48: 2-사이클로뷰틸메톡시-3-아이오도-피리딘**

[1211] 사이클로뷰틸-메탄올(0.37 g, 4.31 mmol)과 2-플루오로-3-아이오도-피리딘(0.60 g, 2.69 mmol)을 이용하여 제조예 34과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.75 g, 96 %)을 얻었다.

[1212] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.08 (1H, m), 8.02(1H, m), 6.63(1H, m), 4.29(2H, d), 2.79(1H, m), 2.12(2H, m), 1.96(4H, m)

[1214] **제조예 49: 3-아이오도-2-(테트라하이드로-퓨란-3-일옥시)-피리딘**

[1215] 테트라하이드로-퓨란-3-올(0.39 g, 4.44 mmol)과 2-플루오로-3-아이오도-피리딘(0.66 g, 2.96 mmol)을 이용하여 제조예 34과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.68 g, 80 %)을 얻었다.

[1216] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.08(1H, m), 8.03(1H, m), 6.65(1H, m), 5.53(1H, m), 4.12(1H, m), 4.06(1H, m), 3.94(2H, m), 2.23(2H, m)

[1218] **제조예 50: 3-아이오도-2-(테트라하이드로-피란-4-일옥시)-피리딘**

[1219] 테트라하이드로-피란-4-올(0.45 g, 4.44 mmol)과 2-플루오로-3-아이오도-피리딘(0.66 g, 2.96 mmol)을 이용하여 제조예 34과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.80 g, 89 %)을 얻었다.

[1220] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.07(1H, d), 8.01(1H, d), 6.63(1H, m), 5.30(1H, m), 4.01(2H, m), 3.68(2H, m), 2.04(2H, m), 1.85(2H, m)

[1222] **제조예 51: N-사이클로헥틸-3-아이오도-피리딘-2-아민**

[1223] 2-플루오로-3-아이오도-피리딘(0.3 g, 1.34 mmol), 사이클로헥틸아민(0.34 g, 4 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.46 mL, 2.68 mmol)을 3.3 mL의 CH_3CN 으로 녹인 후 마이크로웨이브(microwave)를 이용하여 110°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.155 g, 40%)을 수득하였다.

[1224] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.07 (1H, d), 7.80 (1H, d), 6.28 (1H, m), 4.88 (1H, brs), 4.30 (1H, m), 2.10 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.48 (2H, m)

[1226] **제조예 52: 2-브로모-6-사이클로뷰틸설파닐-피리딘**

[1227] 사이클로뷰틸싸이올(0.074 g, 0.84 mmol)과 2,6-다이브로모피리딘(0.2 g, 0.84 mmol)을 제조예 34과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.047 g, 22%)을 수득하였다.

[1228] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.27(1H, t), 7.11(1H, d), 7.00(1H, d), 4.28(1H, m), 2.53 (2H, m), 2.08(4H, m)

[1230] **제조예 53: 1-(3-브로모페닐)피롤리딘**

[1231] 1,3-다이브로모벤젠(1.0 g, 4.24 mmol), 피롤리딘(0.43 mL, 5.0 mmol), 소듐 *tert*-뷰톡사이드(1.14 g, 11.87 mmol) 및 BINAP(0.2 g, 0.32 mmol)을 17 mL의 톨루엔으로 녹인 후 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.097 g, 0.1 mmol)을 첨가하여 4 시간 동안 환류교반하였다. 셀라이트를 통해 고체를 여과하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.52 g, 54%)을 수득하였다.

[1232] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.05 (1H, t), 6.75 (1H, d), 6.67 (1H, m), 6.45 (1H, m), 3.26 (4H, m), 2.00 (4H, m)

[1234] **제조예 54: 2-클로로-6-페녹시-피리딘**

[1235] 2,6-다이클로로피리딘(2.0 g, 13.5 mmol)과 페놀(1.4 mL, 14.9 mmol)을 이용하여 제조예 34과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(3.5 g, 84 %)을 수득하였다.

[1236] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.62(1H, t), 7.41(2H, m), 7.21(1H, t), 7.14(2H, d), 6.74(2H, d)

[1238] **제조예 55: 2-브로모-4-플루오로-1-아이소프로폭시-벤젠**

[1239] 2-브로모-4-플루오로-페놀(0.3 g, 1.57 mmol), 2-브로모-프로페인(0.22 mL) 및 Cs_2CO_3 (1.53 g)를 제조예 28과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.33 g, 89%)을 수득하였다.

[1240] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.28 (1H, m), 6.94 (1H, m), 6.88 (1H, m), 4.44 (1H, m), 1.32 (6H, d).

[1242] **제조예 56: 3-브로모-5-메틸-피리딘-2-올**

[1243] 5-메틸-피리딘-2-올(1 g, 9.16 mmol)을 4 mL의 CS₂에 녹인 후 Br₂(0.47 mL)를 넣고 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액에 싸이오황산 나트륨(Na₂S₂O₃) 수용액을 첨가한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 MgSO₄로 건조하고 감압농축하여 고체 상태의 표제 화합물(1.7 g, 98%)을 수득하였다.

[1244] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.73 (1H, s), 7.22 (1H, s), 2.10 (3H, s).

[1246] **제조예 57: 3-브로모-2-사이클로펜틸옥시-5-메틸-피리딘**

[1247] 제조예 56에서 수득한 3-브로모-5-메틸-피리딘-2-올(0.5 g, 2.66 mmol), 브로모-사이클로펜테인(0.43 mL) 및 Cs₂CO₃(2.6 g)를 제조예 28과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.25 g, 37%)을 수득하였다.

[1248] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.86 (1H, s), 7.60 (1H, s), 5.38 (1H, m), 2.21 (3H, s), 1.93 (2H, m), 1.82 (4H, m), 1.61 (2H, m).

[1250] **제조예 58: 3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸-5-카복실산 메틸 에스터**

[1251] 3-하이드록시아이속사졸-5-카복실산 메틸 에스터(4.73 g, 33 mmol)를 66 mL의 DMF로 녹인 후 0℃에서 K₂CO₃(5.0 g, 36.3 mmol)와 4-메톡시벤질 클로라이드(4.5 mL, 33 mmol)를 첨가하여 60℃에서 10 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 물을 첨가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고 컬럼 크래마토그래피로 정제하여 표제 화합물(4.06 g, 47 %)을 수득하였다.

[1252] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.39 (2H, d), 6.92 (2H, d), 6.54 (1H, s), 5.24 (2H, s), 3.95 (3H, s), 3.81 (3H, s)

[1254] **제조예 59: [3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸-5-일]메탄올**

[1255] 제조예 58에서 수득한 3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸-5-카복실산 메틸 에스터(4.06 g, 15.4 mmol)를 51 mL의 MeOH로 녹인 후 NaBH₄(0.87 g, 23 mmol)를 첨가하여 4시간 동안 환류교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고 컬럼 크래마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.58 g, 71 %)을 수득하였다.

[1256] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.38 (2H, d), 6.92 (2H, d), 5.89 (1H, s), 5.19 (2H, s), 4.66 (2H, d), 3.82 (3H, s), 1.95 (1H, t)

[1258] **제조예 60: [3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸-5-일]메틸 메테인설포네이트**

[1259] 제조예 59에서 수득한 [3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸-5-일]메탄올(0.19 g, 0.82 mmol)을 4 mL의 DCM으로 녹인 후 0℃에서 DIPEA(0.29 mL, 1.64 mmol)과 메테인설포닐 클로라이드(0.07 mL, 0.9 mmol)를 차례로 첨가하여 상온에서 80분 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고 정제 과정 없이 다음 반응에 사용하였다.

[1260] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.38 (2H, d), 6.93 (2H, d), 6.08 (1H, s), 5.21 (2H, s), 5.18 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.06 (3H, s)

[1262] **제조예 61: 3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸-5-카브알데하이드**

[1263] 제조예 59에서 수득한 [3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸-5-일]메탄올(0.4 g, 1.7 mmol)을 8 mL의 DCM으로

녹인 후 피리디늄 클로로크로메이트(0.74 g, 3.4 mmol)을 첨가하여 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 실리카 겔을 통해 여과하여 표제 화합물(0.22 g, 55 %)을 수득하였다.

[1264] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.84 (1H, s), 7.39 (2H, d), 6.93 (2H, d), 6.57 (1H, s), 5.27 (2H, s), 3.83 (3H, s)

[1266] **제조예 62: 5-[[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]메틸]-3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸**

[1267] 제조예 16의 단계 B에서 수득한 2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀(2.42 g, 9.43 mmol), 제조예 59에서 수득한 [3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸-5-일]메탄올(2.19 g, 9.31 mmol), 트라이페닐포스핀(2.44 g, 9.31 mmol)에 93 mL의 THF를 더한 후 0℃로 냉각하였다. 혼합액에 다이아이스프로필 아조다이크복실레이트(1.83 mL, 9.31 mmol)을 첨가하여 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(3.07 g, 70 %)을 수득하였다.

[1268] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.37 (2H, d), 7.32 (2H, m), 6.91 (2H, d), 6.00 (1H, s), 5.18 (2H, s), 5.17 (2H, s), 3.82 (3H, s), 1.33 (12H, s)

[1270] **제조예 63: 3-[(4-메톡시페닐)메톡시]-5-메틸-아이속사졸**

[1271] 5-메틸아이속사졸-3-올(0.64 g, 6.46 mmol)을 13 mL의 DMF로 녹인 후 K_2CO_3 (0.98 g, 7.1 mmol)과 4-메톡시벤질 클로라이드(0.88 mL, 6.46 mmol)를 첨가하여 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 얻은 여액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.53 g, 40 %)을 수득하였다.

[1272] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.37 (2H, d), 6.91 (2H, d), 5.62 (1H, s), 5.17 (2H, s), 3.82 (3H, s), 2.33 (3H, s)

[1274] **제조예 64: 4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]아닐린**

[1275] 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜톡시-3-아이오도-피리딘(0.3 g, 1 mmol)과 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐린(0.22 g, 1 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.18 g, 72 %)을 수득하였다.

[1276] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.06 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.39 (2H, d), 6.89 (1H, m), 6.72 (2H, d), 5.50 (1H, m), 3.73 (2H, brs), 1.95 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.62 (2H, m)

[1278] **제조예 65: 4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]벤젠싸이올**

[1279] 12 mL의 물에 촉매량의 염화 구리(I)를 넣고 0℃에서 SOCl_2 (0.2 mL, 2.58 mmol)를 첨가한 후 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 다른 반응 용기에 제조예 64에서 수득한 4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]아닐린(0.18 g, 0.71 mmol)을 준비하여 7.1 mL의 3 M 염산 수용액을 더하고 -5℃에서 아질산 소듐(0.054 g, 0.78 mmol, 5 M 수용액)을 천천히 첨가하였다. 이것을 0℃에서 1시간 동안 교반한 후 염화 구리(I)와 SOCl_2 의 혼합액에 천천히 첨가하였다. 0℃에서 3시간 동안 교반한 후 EtOAc로 추출하고 유기층을 MgSO_4 로 건조하였다. 여기에 20 mL의 THF를 더한 후 0℃로 냉각하고 트라이페닐포스핀(0.27 g, 1 mmol)을 첨가하여 교반하였다. 15분 후 20 mL의 물을 첨가하여 상온에서 16시간 동안 교반하였다. EtOAc로 추출한 유기층을 MgSO_4 로 건조하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.022 g, 11 %)을 수득하였다.

[1280] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.12 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.44 (2H, d), 7.30 (2H, d), 6.91 (1H, m), 5.50 (1H, m), 1.94 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.62 (2H, m)

- [1282] **제조예 66: 2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐린**
- [1283] 2,6-다이플루오로-4-아이오도-아닐린(9.35 g, 36.7 mmol)을 이용하여 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(6.46 g, 69 %)을 수득하였다.
- [1284] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.24 (2H, m), 3.93 (2H, brs), 1.31 (12H, s)
- [1286] **제조예 67: 4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐린**
- [1287] 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜톡시-3-아이오도-피리딘(1.09 g, 3.8 mmol)과 제조예 66에서 수득한 2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐린(0.925 g, 3.62 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.6 g, 57 %)을 수득하였다.
- [1288] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.10 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.11 (2H, m), 6.90 (1H, m), 5.51 (1H, m), 3.78 (2H, brs), 1.95 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.65 (2H, m)
- [1290] **제조예 68: 4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-벤젠싸이올**
- [1291] 제조예 67에서 수득한 4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐린(0.42 g, 1.47 mmol)을 이용하여 제조예 65와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.046 g, 10 %)을 수득하였다.
- [1292] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.20 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.22 (2H, m), 7.00 (1H, m), 5.56 (1H, m), 1.99 (2H, m), 1.86 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.70 (2H, m)
- [1294] **제조예 69: 2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조산 메틸 에스터**
- [1295] 단계 A: 4-브로모-2,6-다이플루오로-벤조산
- [1296] 70 mL의 THF를 -78°C 로 냉각한 후 다이아이소프로필아민(4 mL, 28.5 mmol)과 부틸리튬(13 mL, 27.2 mmol, 2.1 M 헥세인 용액)을 차례로 첨가하여 -78°C 에서 1시간 동안 교반한 후 15 mL에 녹여진 1-브로모-3,5-다이플루오로벤젠(5.0 g, 25.9 mmol)을 천천히 첨가하였다. -78°C 에서 45분 동안 교반한 후 고체 이산화탄소가 채워진 비이커에 반응액을 옮겨 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응액에 1N 염산 수용액을 첨가하여 pH 3으로 조절한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO_4 로 건조하여 표제 화합물(5.15 g, 84 %)을 수득하였다.
- [1297] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.20 (2H, m)
- [1299] 단계 B: 4-브로모-2,6-다이플루오로-벤조산 메틸 에스터
- [1300] 단계 A에서 수득한 4-브로모-2,6-다이플루오로-벤조산(5.15 g, 21.7 mmol)을 54 mL의 MeOH로 녹인 후 SOCl_2 (2.4 mL, 32.6 mmol)를 첨가하여 3 시간 동안 환류교반하였다. 반응액을 감압농축하고 물과 탄산수소나트륨 수용액을 첨가한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO_4 로 건조하여 표제 화합물(2.9 g, 53 %)을 수득하였다.
- [1301] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.16 (2H, m), 3.95 (3H, s)
- [1303] 단계 C: 2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조산 메틸 에스터
- [1304] 단계 B에서 수득한 4-브로모-2,6-다이플루오로-벤조산 메틸 에스터(1.27 g, 5.0 mmol)를 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(1.20 g, 80 %)을 수득하였다.

- [1305] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.34 (2H, m), 3.95 (3H, s), 1.34 (12H, s)
- [1307] **제조예 70: 3-[4-(클로로메틸)-3,5-다이플루오로-페닐]-2-(사이클로펜톡시)피리딘**
- [1308] 단계 A: 4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-벤조산 메틸 에스터
- [1309] 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜톡시-3-아이오도-피리딘(0.96 g, 3.3 mmol)과 제조예 69에서 수득한 2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조산 메틸 에스터(1.04 g, 3.5 mmol)를 실시예 1의 단계 A 와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.47 g, 42 %)을 수득하였다.
- [1310] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.20 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.21 (2H, m), 6.95 (1H, m), 5.53 (1H, m), 3.97 (3H, s), 1.95 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.65 (2H, m)
- [1311]
- [1312] 단계 B: [4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]메탄올
- [1313] 단계 A에서 수득한 4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-벤조산 메틸 에스터(0.47 g, 1.41 mmol)를 7 mL의 THF로 녹인 후 -78°C 에서 다이아이소부틸알루미늄 하이드라이드(1.32 mL, 2.1 mmol, 1.6 M 톨루엔 용액)를 천천히 첨가하였다. 반응액을 -78°C 에서 2 시간 동안 교반한 후 상온에서 1 시간 더 교반하였다. 반응이 종결된 후 반응액을 -78°C 로 냉각시켜 MeOH을 첨가하고 0°C 에서 염산 수용액을 첨가하여 1 시간 동안 교반하였다. 셀라이트를 통해 고체를 여과한 후 여과액에 물을 첨가하여 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조하여 표제 화합물(0.38 g, 90 %)을 수득하였다.
- [1314] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.17 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.16 (2H, m), 6.95 (1H, m), 5.53 (1H, m), 4.82 (2H, d), 1.95 (2H, m), 1.89 (1H, t, OH), 1.82 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.64 (2H, m)
- [1315]
- [1316] 단계 C: 3-[4-(클로로메틸)-3,5-다이플루오로-페닐]-2-(사이클로펜톡시)피리딘
- [1317] 단계 B에서 수득한 [4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]메탄올(0.38 g, 1.27 mmol)을 6.4 mL의 CH_3CN 으로 녹인 후 SOCl_2 (0.19 mL, 2.54 mmol)을 천천히 첨가하였다. 상온에서 90분 동안 교반한 후 반응액을 감압농축한 후 물을 첨가하였다. EtOAc로 추출하여 유기층을 MgSO_4 로 건조하여 표제 화합물(0.40 g, 99 %)을 수득하였다.
- [1318] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.19 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.18 (2H, m), 6.99 (1H, m), 5.53 (1H, m), 4.71 (2H, s), 1.96 (2H, m), 1.82~1.63 (6H, m)
- [1320] **제조예 71: 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]뷰테인나이트릴**
- [1321] 단계 A: 3-(4-브로모페닐)프로판-1-올
- [1322] 3-(4-브로모페닐)프로판산(1.67 g, 7.3 mmol)을 24 mL의 THF로 녹인 후 0°C 로 냉각하여 보레인-THF(22 mL, 22 mmol, 1.0 M THF 용액)를 첨가하여 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응액을 0°C 로 냉각하여 물과 1N 염산 수용액을 차례로 첨가한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.46 g, 93 %)을 수득하였다.
- [1323] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40 (2H, d), 7.08 (2H, d), 3.66 (2H, m), 2.67 (2H, m), 1.86 (2H, m), 1.26 (1H, t, OH)
- [1325] 단계 B: 3-(4-브로모페닐)프로필 메테인설폰네이트

- [1326] 단계 A에서 수득한 3-(4-브로모페닐)프로판-1-올(1.46 g, 6.79 mmol)을 제조예 60과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(1.87 g, 93 %)을 수득하였다.
- [1327] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42 (2H, d), 7.07 (2H, d), 4.22 (2H, t), 3.00 (3H, s), 2.72 (2H, t), 2.05 (2H, m)
- [1329] 단계 C: 4-(4-브로모페닐)뷰테인나이트릴
- [1330] 단계 B에서 수득한 3-(4-브로모페닐)프로필 메테인설포네이트(1.04 g, 3.55 mmol)를 제조예 81의 단계 E와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.73 g, 99 %)을 수득하였다.
- [1331] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.44 (2H, d), 7.07 (2H, d), 2.74 (2H, t), 2.32 (2H, t), 1.96 (2H, m)
- [1333] 단계 D: 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]뷰테인나이트릴
- [1334] 단계 C에서 수득한 4-(4-브로모페닐)뷰테인나이트릴(0.73 g, 3.5 mmol)을 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.7 g, 73 %)을 수득하였다.
- [1335] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.70 (2H, d), 7.20 (2H, d), 2.79 (2H, t), 2.30 (2H, t), 1.99 (2H, m), 1.34 (12H, s)
- [1337] **제조예 72: 5-[[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]메틸]-2-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘**
- [1338] 단계 A: 6-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘-3-카복실산
- [1339] (4-메톡시페닐)메탄올(2.6 mL, 21 mmol)을 47 mL의 DMF로 녹인 후 0°C에서 NaH(1.23 g, 28.1 mmol, 광유 중 55 wt%)를 첨가하여 30분 동안 교반하고 6-클로로피리딘-3-카복실산(2.22 g, 14 mmol)을 첨가하여 80°C에서 7 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 물을 첨가하고 1 N 염산 수용액을 이용하여 pH 3으로 조절하였다. 침전물을 여과하여 건조하여 표제 화합물(1.67 g, 45 %)을 수득하였다.
- [1340] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.92 (1H, s), 8.20 (1H, m), 7.41 (2H, d), 6.92 (2H, d), 6.82 (1H, m), 5.40 (2H, s), 3.82 (3H, s)
- [1342] 단계 B: 6-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘-3-카복실산 에틸 에스터
- [1343] 단계 A에서 수득한 6-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘-3-카복실산(1.67 g, 6.4 mmol)을 13 mL의 THF로 녹인 후 1,1-카보닐다이이미다졸(1.03 g, 6.4 mmol)을 첨가하여 상온에서 1 시간 동안 교반한 후 13 mL의 무수 에탄올을 첨가하여 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.49 g, 80 %)을 수득하였다.
- [1344] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.85 (1H, m), 8.15 (1H, m), 7.40 (2H, d), 6.93 (2H, d), 6.79 (1H, m), 5.37 (2H, s), 4.38 (2H, q), 3.83 (3H, s), 1.39 (3H, t)
- [1346] 단계 C: [6-[(4-메톡시페닐)메톡시]-3-피리딘]메탄올
- [1347] 단계 B에서 수득한 6-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘-3-카복실산 에틸 에스터(1.48 g, 5.18 mmol)를 제조예 70의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.96 g, 76 %)을 수득하였다.
- [1348] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.39 (2H, d), 6.92 (2H, d), 6.79 (1H, m), 5.31 (2H, s), 4.63 (2H, s), 3.81 (3H, s)

- [1350] 단계 D: 5-[[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]메틸]-2-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘
- [1351] 단계 C에서 수득한 [6-[(4-메톡시페닐)메톡시]-3-피리딜]메탄올(0.144 g, 0.58 mmol)과 제조예 16의 단계 B에서 수득한 2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀(0.15 g, 0.58 mmol)을 제조예 62와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.155 g, 55 %)을 수득하였다.
- [1352] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.38 (2H, d), 7.28 (2H, m), 6.90 (2H, d), 6.76 (1H, m), 5.29 (2H, s), 5.13 (2H, s), 3.80 (3H, s), 1.32 (12H, s)
- [1354] **제조예 73: 4-[[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]메틸]-2-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘**
- [1355] 단계 A: 2-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘-4-카복실산
- [1356] 2-클로로피리딘-4-카복실산(2.22 g, 14 mmol)과 (4-메톡시페닐)메탄올(2.6 mL, 21 mmol)을 제조예 72의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(1.86 g, 51 %)을 수득하였다.
- [1357] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.33 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.39 (3H, m), 6.92 (2H, d), 5.35 (2H, s), 3.82 (3H, s)
- [1359] 단계 B: 2-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘-4-카복실산 에틸 에스터
- [1360] 단계 A에서 수득한 2-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘-4-카복실산(0.51 g, 1.97 mmol)을 제조예 72의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.39 g, 68 %)을 수득하였다.
- [1361] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.28 (1H, m), 7.38 (4H, m), 6.92 (2H, d), 5.36 (2H, s), 4.42 (2H, q), 3.88 (3H, s), 1.38 (3H, t)
- [1363] 단계 C: [2-[(4-메톡시페닐)메톡시]-4-피리딜]메탄올
- [1364] 단계 B에서 수득한 2-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘-4-카복실산 에틸 에스터(0.39 g, 1.34 mmol)를 제조예 72의 단계 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.25 g, 75 %)을 수득하였다.
- [1365] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.39 (2H, d), 6.90 (4H, m), 5.32 (2H, s), 4.69 (2H, s), 3.81 (3H, s)
- [1367] 단계 D: 4-[[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]메틸]-2-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘
- [1368] 단계 C에서 수득한 [2-[(4-메톡시페닐)메톡시]-4-피리딜]메탄올(0.25 g, 1 mmol)과 제조예 16의 단계 B에서 수득한 2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀(0.26 g, 1 mmol)을 제조예 62와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.09 g, 18 %)을 수득하였다.
- [1369] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15 (1H, m), 7.40 (2H, d), 7.28 (2H, m), 6.96 (1H, m), 6.90 (3H, m), 5.30 (2H, s), 5.17 (2H, s), 3.81 (3H, s), 1.32 (12H, s)
- [1371] **제조예 74: 3-[4-(1-클로로에틸)-2,6-다이플루오로-페닐]-2-(사이클로펜톡시)피리딘**
- [1372] 단계 A: 1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]에탄올

- [1373] 제조예 32의 단계 C에서 수득한 1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)에탄온(0.97 g, 4.13 mmol)을 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.9 g, 77 %)을 수득하였다.
- [1374] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.35 (2H, m), 2.59 (3H, s), 1.34 (12H, s)
- [1376] 단계 B: 1-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]에탄온
- [1377] 단계 A에서 수득한 1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]에탄온(0.24 g, 0.89 mmol)과 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜톡시-3-아이오도-피리딘(0.024 g, 0.84 mmol)을 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.13 g, 48 %)을 수득하였다.
- [1378] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.20 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.21 (2H, m), 6.95 (1H, m), 5.54 (1H, m), 2.64 (3H, s), 1.96 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.65 (2H, m)
- [1380] 단계 C: 1-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]에탄올
- [1381] 단계 B에서 수득한 1-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]에탄온(0.13 g, 0.41 mmol)을 2 mL의 MeOH로 녹인 후 NaBH_4 (0.031 g, 0.82 mmol)를 첨가하여 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하여 얻은 유기층을 MgSO_4 로 건조하여 표제 화합물(0.12 g, 92 %)을 수득하였다.
- [1382] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.16 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.12 (2H, m), 6.93 (1H, m), 5.53 (1H, m), 5.28 (1H, m), 2.22 (1H, d, OH), 1.96 (2H, m), 1.80 (4H, m), 1.68 (5H, m)
- [1384] 단계 D: 3-[4-(1-클로로에틸)-2,6-다이플루오로-페닐]-2-(사이클로펜톡시)피리딘
- [1385] 단계 C에서 수득한 1-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]에탄올(0.12 g, 0.37 mmol)을 3.5 mL의 클로로폼으로 녹인 후 SOCl_2 (0.055 mL, 0.75 mmol)를 첨가하여 60°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축하여 표제 화합물(0.12 g, 98 %)을 수득하였다.
- [1386] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.34 (1H, m), 7.86 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.11 (2H, m), 5.87 (1H, m), 5.48 (1H, m), 2.16 (2H, m), 1.99 (3H, d), 1.89 (2H, m), 1.74 (4H, m)
- [1388] 제조예 75: 2-[[*(E)*-3-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]알릴]-설파모일-아미노]아세트산 에틸 에스터
- [1389] 단계 A: *(E)*-3-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]프로프-2-엔산 에틸 에스터
- [1390] 제조예 195의 단계 A에서 수득한 *(E)*-3-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)프로프-2-엔산 에틸 에스터(3.8 g, 13 mmol)를 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(2.16 g, 49 %)을 수득하였다.
- [1391] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.79 (1H, d), 7.33 (2H, m), 6.78 (1H, d), 4.27 (2H, q), 1.34 (15H, m)
- [1393] 단계 B: *(E)*-3-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]프로프-2-엔산 에틸 에스터
- [1394] 단계 A에서 수득한 *(E)*-3-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]프로프-2-엔산 에틸 에스터(0.67 g, 1.98 mmol)와 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜톡시-3-아이오도-피리딘(0.55 g, 1.89 mmol)을 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.56 g, 80 %)을 수득하였다.

- [1395] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.19 (1H, m), 7.82 (1H, d), 7.61 (1H, m), 7.21 (2H, m), 6.96 (1H, m), 6.76 (1H, d), 5.54 (1H, m), 4.28 (2H, q), 1.96 (2H, m), 1.75 (4H, m), 1.66 (2H, m), 1.35 (3H, t)
- [1397] 단계 C: (E)-3-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]프로프-2-엔-1-올
- [1398] 단계 B에서 수득한 (E)-3-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]프로프-2-엔산 에틸 에스터 (0.4 g, 1.07 mmol)를 제조예 70의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.28 g, 78 %)을 수득하였다.
- [1399] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.17 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.15 (2H, m), 6.93 (1H, m), 6.72 (2H, m), 5.53 (1H, m), 4.40 (2H, m), 1.95 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.50 (1H, t, OH)
- [1401] 단계 D: [(E)-3-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]알릴] 메테인설폰네이트
- [1402] 단계 C에서 수득한 (E)-3-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]프로프-2-엔-1-올(0.28 g, 0.84 mmol)을 제조예 60과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.28 g, 83 %)을 수득하였다.
- [1403] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.18 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.17 (2H, m), 6.94 (1H, m), 6.81 (1H, d), 6.67 (1H, m), 5.53 (1H, m), 4.93 (2H, d), 3.07~2.80 (3H, s), 1.95 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.66 (2H, m)
- [1405] 단계 E: 2-[[(E)-3-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]알릴]아미노]아세트산 에틸 에스터
- [1406] 단계 D에서 수득한 [(E)-3-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]알릴] 메테인설폰네이트 (0.28 g, 0.7 mmol)를 3.5 mL의 THF로 녹인 후 글라이신 에틸 에스터의 염산염(0.098 g, 0.7 mmol)과 TEA(0.58 mL, 4.2 mmol)을 넣고 16시간 동안 환류교반하였다. 반응액을 감압농축 한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.076 g, 26 %)을 수득하였다.
- [1407] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.13 (2H, m), 6.92 (1H, m), 6.60 (2H, m), 5.52 (1H, m), 4.20 (2H, q), 3.50 (2H, d), 3.47 (2H, s), 1.95 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.30 (3H, t)
- [1409] 단계 F: 2-[[(E)-3-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]알릴]-설펜모임-아미노]아세트산 에틸 에스터
- [1410] 클로로설펜일 아이소시아네이트(0.024 mL, 0.27 mmol)를 1 mL의 DCM으로 녹인 후 0℃로 냉각하고 tert-부틸 알코올(0.02 g, 0.27 mmol)을 첨가하였다. 혼합액을 상온에서 1시간 동안 교반한 후 단계 E에서 수득한 2-[[(E)-3-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]알릴]아미노]아세트산 에틸 에스터(0.076 g, 0.18 mmol, 0.2M DCM 용액)와 TEA(0.05 mL, 0.36 mmol)를 첨가하여 상온에서 90분 동안 교반하였다. 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.038 g, 28 %)을 수득하였다.
- [1411] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.17 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.15 (2H, m), 6.93 (1H, m), 6.61 (2H, m), 5.53 (1H, m), 4.68 (2H, brs), 4.22 (2H, q), 4.14 (2H, d), 4.11 (2H, s), 1.95 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.28 (3H, t)
- [1413] 제조예 76: [(E)-3-[4-(2-사이클로부틸설펜일-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]알릴] 메테인설폰네이트
- [1414] 단계 A: (E)-3-[4-(2-사이클로부틸설펜일-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]프로프-2-엔산 에틸 에스터

- [1415] 제조예 75의 단계 A에서 수득한 (*E*)-3-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]프로프-2-엔산 에틸 에스터(0.19 g, 0.57 mmol)와 제조예 13에서 수득한 3-아이오도-2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘(0.15 g, 0.51 mmol)을 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.15 g, 80 %)을 수득하였다.
- [1416] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.44 (1H, m), 7.80 (1H, d), 7.36 (1H, m), 7.05 (3H, m), 6.79 (1H, d), 4.44 (1H, m), 4.29 (2H, q), 2.51 (2H, m), 2.05 (4H, m), 1.36 (3H, t)
- [1418] 단계 B: (*E*)-3-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]프로프-2-엔-1-올
- [1419] 단계 A에서 수득한 (*E*)-3-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]프로프-2-엔산 에틸 에스터(0.15 g, 0.41 mmol)를 제조예 70의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.13 g, 99 %)을 수득하였다.
- [1420] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.04 (1H, m), 6.99 (2H, m), 6.73 (2H, m), 4.41 (3H, m), 2.51 (2H, m), 2.04 (4H, m)
- [1422] 단계 C: [(*E*)-3-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]알릴] 메테인설포네이트
- [1423] 단계 B에서 수득한 (*E*)-3-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]프로프-2-엔-1-올(0.13 g, 0.4 mmol)을 제조예 60과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.14 g, 87 %)을 수득하였다.
- [1424] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.02 (3H, m), 6.81 (1H, d), 6.68 (1H, m), 4.94 (2H, d), 4.44 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.52 (2H, m), 2.04 (4H, m)
- [1426] 제조예 77: 5-[2-[*tert*-뷰틸(다이페닐)실릴]옥시에틸]아이속사졸-3-올
- [1427] 하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.63 g, 9 mmol)을 13 mL의 MeOH로 녹이고 NaOH(0.96 g, 24 mmol, 10 % 수용액)을 첨가한 후 5-[*tert*-뷰틸(다이페닐)실릴]옥시펜트-2-아인산 메틸 에스터(2.77 g, 7.5 mmol, 1.0 M MeOH 용액)를 첨가하여 상온에서 48 시간 동안 교반하였다. 6 M 염산 수용액을 이용하여 pH 2로 조절한 후 Et₂O로 추출하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.0 g, 36 %)을 수득하였다.
- [1428] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.62 (4H, m), 7.43 (6H, m), 5.76 (1H, s), 3.91 (2H, t), 2.87 (2H, t), 1.03 (9H, s)
- [1430] 제조예 78: *tert*-뷰틸-[2-[3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸-5-일]에톡시]-다이페닐-실레인
- [1431] 제조예 77에서 수득한 5-[2-[*tert*-뷰틸(다이페닐)실릴]옥시에틸]아이속사졸-3-올(0.28 g, 0.76 mmol)을 2.5 mL의 DMF으로 녹인 후 K₂CO₃(0.21 g, 1.52 mmol)와 4-메톡시벤질 클로라이드(0.1 mL, 0.76 mmol)를 첨가한 후 60 °C에서 10 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축 한 후 물을 첨가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.26 g, 70 %)을 수득하였다.
- [1432] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.72~7.37 (12H, m), 6.91 (2H, d), 5.71 (1H, s), 5.17 (2H, s), 3.89 (2H, t), 3.81 (3H, s), 2.87 (2H, t), 1.02 (9H, s)
- [1434] 제조예 79: 2-[3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸-5-일]에탄올
- [1435] 제조예 78에서 수득한 *tert*-뷰틸-[2-[3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸-5-일]에톡시]-다이페닐-실레인(0.26 g, 0.53 mmol)을 10 mL의 THF에 녹인 후 테트라뷰틸암모늄 플로라이드(0.53 mL, 0.53 mmol, 1.0 M THF 용액)를

0℃에서 천천히 첨가하여 30분 동안 교반하였다. 반응액에 염화암모늄 수용액을 첨가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.075 g, 56 %)을 수득하였다.

[1436] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.38 (2H, d), 6.90 (2H, d), 5.75 (1H, s), 5.17 (2H, s), 3.93 (2H, m), 3.82 (3H, s), 2.92 (2H, t), 1.70 (1H, brs)

[1438] **제조예 80: 2-플루오로-5-(6-아이소프로필설파닐-2-피리딜)피리딘**

[1439] 단계 A: 2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘

[1440] 5-브로모-2-플루오로피리딘(2.0 g, 11.3 mmol), K₂CO₃(4.46 g, 45 mmol) 및 비스(피나콜라토)다이보론(3.17 g, 12.4 mmol)을 38 mL의 DMF에 녹인 후 5분 동안 질소 가스를 충전하였다. 혼합액에 촉매량의 PdCl₂(dppf)-DCM을 넣고 80℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.59 g, 60 %)을 수득하였다.

[1441] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.45 (1H, d), 8.16 (1H, m), 7.20 (1H, dd), 1.30 (12H, s)

[1443] 단계 B: 2-플루오로-5-(6-아이소프로필설파닐-2-피리딜)피리딘

[1444] 제조예 10에서 수득한 2-클로로-6-아이소프로필설파닐-피리딘(0.14 g, 0.7 mmol)과 단계 A에서 수득한 2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘(0.2 g, 0.9 mmol)을 1.1 mL의 2 M Na₂CO₃ 수용액과 5 mL의 1,4-다이옥산에 녹인 후 5분 동안 질소 가스를 충전하였다. Pd(PPh₃)₄(43 mg, 0.04 mmol)을 첨가하고 4 시간 동안 환류교반하였다. 반응액을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하여 분리하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.114 g, 62 %)을 수득하였다.

[1445] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.84 (1H, d), 8.43 (1H, m), 7.56 (1H, t), 7.39 (1H, d), 7.13 (1H, d), 7.04 (1H, dd), 4.13 (1H, m), 1.46 (6H, d)

[1447] **제조예 81: 2-[1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피라졸-4-일]아세트산 메틸 에스터**

[1448] 단계 A: 1-(4-브로모페닐)피라졸

[1449] 1H-피라졸(1.0 g, 14.7 mmol)과 4-브로모플루오로벤젠(5.14 g, 29.4 mmol)을 80 mL의 DMF로 녹인 후 포타슘 포스페이트(15.6 g, 73.5 mmol)를 첨가하여 150℃에서 27 시간 동안 교반하였다. 150 mL의 물을 첨가한 후 Et₂O로 추출하여 표제 화합물(3.45 g, 99 %)을 수득하였다.

[1450] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.90 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.58 (4H, m), 6.48 (1H, m)

[1452] 단계 B: 1-(4-브로모페닐)피라졸-4-카르보알데하이드

[1453] 50 mL의 DMF를 0℃로 냉각한 후 POCl₃를 첨가하여 15분 동안 교반하였다. 단계 A에서 수득한 1-(4-브로모페닐)피라졸(3.45 g, 14.7 mmol)을 천천히 첨가하여 110℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 상온으로 냉각한 후 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여 30분 동안 교반하였다. Et₂O로 추출하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.45 g, 12 %)을 수득하였다.

[1454] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.97 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.62 (4H, m)

- [1456] 단계 C: 1-(4-브로모페닐)피라졸-4-일]메탄올
- [1457] 단계 B에서 수득한 1-(4-브로모페닐)피라졸-4-카브알데하이드(0.45 g, 1.79 mmol)를 3 mL의 THF와 3.6 mL의 MeOH로 녹인 후 NaBH₄(0.14 g, 3.76 mmol)를 천천히 첨가하여 90분 동안 교반하였다. 0℃에서 pH 1로 조절하고 1 M NaOH 수용액(4 mL, 4 mmol)을 첨가한 후 EtOAc로 추출하여 표제 화합물(0.39 g, 87 %)을 수득하였다.
- [1458] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.91 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.57 (4H, m), 4.68 (2H, m), 1.60 (1H, brs)
- [1460] 단계 D: 1-(4-브로모페닐)-4-(클로로메틸)피라졸
- [1461] 단계 C에서 수득한 [1-(4-브로모페닐)피라졸-4-일]메탄올(0.39 g, 1.55 mmol)을 8 mL의 DCM으로 녹인 후 0℃에서 DIPEA(0.4 mL, 2.3 mmol), 메테인설펜일 클로라이드(0.13 mL, 1.7 mmol)를 차례로 첨가하였다. 90분 동안 상온에서 교반한 후 물을 첨가하고 DCM으로 추출한 유기층을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.25 g, 58 %)을 수득하였다.
- [1462] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.92 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.57 (4H, m), 4.60 (2H, s)
- [1464] 단계 E: 2-[1-(4-브로모페닐)피라졸-4-일]아세트나이트릴
- [1465] 단계 D에서 수득한 1-(4-브로모페닐)-4-(클로로메틸)피라졸(0.25 g, 0.9 mmol)을 4.5 mL의 DMSO로 녹인 후 소듐 사이아나이드(0.18 g, 3.6 mmol)를 첨가하여 상온에서 교반하였다. 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하여 표제 화합물(0.19 g, 80 %)을 수득하였다.
- [1466] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.93 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.58 (4H, m), 3.68 (2H, s)
- [1468] 단계 F: 2-[1-(4-브로모페닐)피라졸-4-일]아세트산
- [1469] 단계 E에서 수득한 2-[1-(4-브로모페닐)피라졸-4-일]아세트나이트릴(0.19 g, 0.76 mmol)을 0.45 mL의 물과 0.4 mL의 진한 황산으로 녹인 후 3 시간 동안 환류교반하였다. 물을 첨가하여 생긴 침전물을 건조하여 표제 화합물(0.2 g, 98 %)을 수득하였다.
- [1470] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.39 (1H, s), 7.76 (2H, d), 7.67 (3H, m), 3.50 (2H, s)
- [1472] 단계 G: 2-[1-(4-브로모페닐)피라졸-4-일]아세트산 메틸 에스터
- [1473] 단계 F에서 수득한 2-[1-(4-브로모페닐)피라졸-4-일]아세트산(0.2 g, 0.71 mmol)을 2.4 mL의 THF로 녹인 후 다이아조메테인(3 mL, 0.78 mmol, 0.25 M Et₂O 용액)을 첨가하여 20분 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축하여 표제 화합물(0.21 g, 99 %)을 수득하였다.
- [1474] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.89 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.55 (4H, m), 3.73 (3H, s), 3.73 (2H, s)
- [1476] 단계 H: 2-[1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피라졸-4-일]아세트산 메틸 에스터
- [1477] 단계 G에서 수득한 2-[1-(4-브로모페닐)피라졸-4-일]아세트산 메틸 에스터(0.21 g, 0.71 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론(0.19 g, 0.74 mmol), DPPF(0.02 g, 0.035 mmol)을 3.6 mL의 1,4-다이옥산에 녹인 후 질소 가스를 충전하였다. PdCl₂(dppf)-DCM(0.03 g, 0.035 mmol)을 첨가한 후 1 시간 동안 환류교반하였다. 셀라이트를 통해 고체를 여과하고 여과액을 감압농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.096 g, 40 %)을 수득하였다.

- [1478] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.97 (1H, s), 7.88 (2H, d), 7.67 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.59 (2H, s), 1.36 (12H, s)
- [1480] **제조예 82: 벤질 *N*-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]카바메이트**
- [1481] 벤질 *N*-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)카바메이트(1.61 g, 4.7 mmol)를 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(1.5 g, 82 %)을 수득하였다.
- [1482] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.36 (7H, m), 6.20 (1H, brs), 5.21 (2H, s), 1.33 (12H, s)
- [1484] **제조예 83: 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐리노]펜탄산 에틸 에스터**
- [1485] 단계 A: 5-[*N*-벤질옥시카보닐-2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐리노]펜탄산 에틸 에스터
- [1486] 제조예 82에서 수득한 벤질 *N*-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]카바메이트(0.79 g, 2 mmol)를 6.7 mL의 DMF로 녹인 후 0°C에서 NaH(0.18 g, 광유 중 55 wt%, 4 mmol)와 5-브로모펜탄산 에틸 에스터(0.44 g, 2.1 mmol)를 차례로 첨가한 후 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 염화암모늄 수용액을 첨가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO_4 로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.447 g, 45 %)을 수득하였다.
- [1487] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40~7.18 (7H, m), 5.10 (2H, s), 4.08 (2H, q), 3.64 (2H, t), 2.28 (2H, t), 1.62 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.33 (12H, s), 1.21 (3H, t)
- [1489] 단계 B: 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐리노]펜탄산 에틸 에스터
- [1490] 단계 A에서 수득한 5-[*N*-벤질옥시카보닐-2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐리노]펜탄산 에틸 에스터(0.46 g, 0.89 mmol)를 5 mL의 MeOH로 녹인 후 0.05 g의 10 wt% Pd/C을 첨가하여 수소 기압 하에서 16 시간 동안 교반하였다. 셀라이트를 통해 고체를 여과하고 여과액을 감압농축하여 표제 화합물(0.35 g, 99 %)을 수득하였다.
- [1491] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.21 (2H, m), 4.12 (2H, q), 3.39 (2H, t), 2.33 (2H, t), 1.71 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.32 (12H, s), 1.25 (3H, t)
- [1493] **제조예 84: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 메틸 에스터**
- [1494] 단계 A: 2-[1-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)-4-피페리딜]아세트산 메틸 에스터
- [1495] 3,4,5-트라이플루오로나이트로벤젠(1.68 g, 9.43 mmol)을 24 mL의 DMF로 녹인 후 (4-피페리딜)아세트산 메틸 에스터의 염산염(2.02 g, 10.4 mmol)과 DIPEA(4.1 mL, 23.5 mmol)을 차례로 첨가하여 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 물을 첨가하여 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO_4 로 건조하여 얻은 표제 화합물(3.0 g, 99 %)을 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.
- [1496] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.74 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.50 (2H, m), 3.20 (2H, m), 2.31 (2H, d), 2.01 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.42 (2H, m)
- [1498] 단계 B: 2-[1-(4-아미노-2,6-다이플루오로-페닐)-4-피페리딜]아세트산 메틸 에스터

- [1499] 단계 A에서 수득한 2-[1-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)-4-피페리딜]아세트산 메틸 에스터(1.1 g, 3.5 mmol)에 THF, MeOH 및 물을 각 12 mL씩 첨가한 후 염화암모늄(1.31 g, 24.5 mmol)과 철(1.37 g, 24.5 mmol)을 넣고 2시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 종결된 후 셀라이트를 통해 고체를 여과하고 여과액에 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO₄로 건조하여 얻은 표제 화합물(0.82 g, 80 %)을 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.
- [1500] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.15 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.04 (4H, m), 2.28 (2H, d), 1.90 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.43 (2H, m)
- [1502] 단계 C: 2-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-4-피페리딜]아세트산 메틸 에스터
- [1503] CuBr₂(0.75 g, 3.36 mmol)을 7 mL의 CH₃CN로 녹인 후 *tert*-부틸 나이트라이트(0.5 mL, 4.2 mmol)를 첨가하여 상온에서 5분 동안 교반하고, 단계 B에서 수득한 2-[1-(4-아미노-2,6-다이플루오로-페닐)-4-피페리딜]아세트산 메틸 에스터(0.8 g, 2.8 mmol)를 1.5 mL의 CH₃CN에 녹여서 첨가하였다. 상온에서 1 시간 동안 교반한 후 반응액을 감압농축하고, 물을 첨가하여 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.61 g, 60 %)을 수득하였다.
- [1504] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.00 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.19 (2H, m), 3.09 (2H, m), 2.29 (2H, d), 1.93 (1H, m), 1.75 (2H, m), 1.42 (2H, m)
- [1506] 단계 D: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 메틸 에스터
- [1507] 단계 C에서 수득한 2-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-4-피페리딜]아세트산 메틸 에스터(0.61 g, 1.7 mmol)를 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.52 g, 77 %)을 수득하였다.
- [1508] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.22 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.31 (2H, m), 3.10 (2H, m), 2.29 (2H, d), 1.95 (1H, m), 1.74 (2H, m), 1.43 (2H, m), 1.32 (12H, s)
- [1510] 제조예 85: 2-[2-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐리노]에틸]사이클로프로판카복실산 에틸 에스터
- [1511] 단계 A: (*E*)-5-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)펜트-2-엔산 에틸 에스터
- [1512] 3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)프로판알(2.5 g, 12.3 mmol)을 80 mL의 DCM으로 녹인 후 (1-에톡시카보닐에틸리테네)트라이페닐포스포란(4.50 g, 12.9 mmol)을 첨가하여 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.99 g, 89 %)을 수득하였다.
- [1513] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.83 (2H, m), 7.72 (2H, m), 6.91 (1H, m), 5.90 (1H, d), 4.16 (2H, q), 3.83 (2H, t), 2.60 (2H, m), 1.26 (3H, t)
- [1515] 단계 B: 2-[2-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)에틸]사이클로프로판카복실산 에틸 에스터
- [1516] 단계 A에서 수득한 (*E*)-5-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)펜트-2-엔산 에틸 에스터(2.0 g, 7.32 mmol)를 10 mL의 THF로 녹인 후 다이아조메테인(88 mL, 22 mmol, 0.25M Et₂O 용액)을 첨가하고 팔라듐(II) 아세테이트(0.18 g, 0.8 mmol)를 천천히 첨가하였다. 상온에서 16 시간 동안 교반한 후 물을 첨가하였다. EtOAc로 추출한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.72 g, 82 %)을 수득하였다.
- [1517] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.84 (2H, m), 7.72 (2H, m), 4.10 (2H, q), 3.79 (2H, m), 1.69 (2H, m), 1.38 (2H, m),

1.23 (3H, t), 1.17 (1H, m), 0.72 (1H, m)

[1519] 단계 C: 2-[2-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-아닐리노)에틸]사이클로프로판카복실산 에틸 에스터

[1520] 단계 B에서 수득한 2-[2-(1,3-다이옥사이소인돌린-2-일)에틸]사이클로프로판카복실산 에틸 에스터(1.72 g, 6 mmol)를 40 mL의 EtOH로 녹인 후 하이드라진 수화물(1.4 mL, 30 mmol)을 첨가하여 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. Et₂O를 첨가하여 생긴 침전물에 20 mL의 DMF와 3,4,5-트라이플루오로나이트로벤젠(1.06 g, 6 mmol), DIPEA(1.57 mL, 9 mmol)을 차례로 첨가하여 상온에서 72시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축 한 후 물을 첨가하였다. EtOAc로 추출한 유기층을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.1 g, 58 %)을 수득하였다.

[1521] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.78 (2H, m), 4.42 (1H, brs), 4.12 (2H, q), 3.62 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.42 (2H, m), 1.27 (3H, t), 1.22 (1H, m), 0.73 (1H, m)

[1523] 단계 D: 2-[2-(4-아미노-2,6-다이플루오로-아닐리노)에틸]사이클로프로판카복실산 에틸 에스터

[1524] 단계 C에서 수득한 2-[2-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-아닐리노)에틸]사이클로프로판카복실산 에틸 에스터(1.1 g, 3.5 mmol)를 제조예 84의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.88 g, 88 %)을 수득하였다.

[1525] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.20 (2H, m), 4.12 (2H, q), 3.22 (2H, t), 1.58 (1H, m), 1.49 (1H, m), 1.40 (2H, m), 1.26 (3H, t), 1.18 (1H, m), 0.72 (1H, m)

[1527] 단계 E: 2-[2-(4-브로모-2,6-다이플루오로-아닐리노)에틸]사이클로프로판카복실산 에틸 에스터

[1528] 단계 D에서 수득한 2-[2-(4-아미노-2,6-다이플루오로-아닐리노)에틸]사이클로프로판카복실산 에틸 에스터(0.88 g, 3.09 mmol)를 제조예 84의 단계 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.085 g, 8 %)을 수득하였다.

[1529] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.97 (2H, m), 4.10 (2H, q), 3.66 (1H, brs), 3.41 (2H, m), 1.56 (2H, m), 1.39 (2H, m), 1.27 (3H, t), 1.19 (1H, m), 0.72 (1H, m)

[1531] 단계 F: 2-[2-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐리노]에틸]사이클로프로판카복실산 에틸 에스터

[1532] 단계 E에서 수득한 2-[2-(4-브로모-2,6-다이플루오로-아닐리노)에틸]사이클로프로판카복실산 에틸 에스터(0.085 g, 0.24 mmol)를 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.05 g, 50 %)을 수득하였다.

[1533] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.22 (2H, m), 4.10 (2H, q), 3.92 (1H, brs), 3.48 (2H, t), 1.58 (2H, m), 1.40 (2H, m), 1.31 (12H, s), 1.26 (3H, t), 1.20 (1H, m), 0.71 (1H, m)

[1535] 제조예 86: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-3-피페리딜]아세트나이트릴

[1536] 단계 A: *tert*-부틸 3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-카복실레이트

[1537] 3-피페리딘메탄올(0.91 g, 7.9 mmol)을 13 mL의 1,4-다이옥산과 8 mL의 물로 녹인 후 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(1.81 g, 8.3 mmol)와 8 mL의 1N NaOH 수용액을 첨가하였다. 상온에서 5 시간 동안 교반하고 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 MgSO₄로 건조하여 표제 화합물(1.5 g, 90 %)을 수득하였다.

[1538] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 4.51 (1H, t), 3.94 (1H, brs), 3.78 (1H, m), 3.36 (1H, m), 3.29 (1H, m), 3.19 (1H,

m), 2.69 (1H, m), 1.67 (1H, m), 1.59 (1H, m), 1.46 (1H, m), 1.38 (9H, s), 1.29 (1H, m), 1.09 (1H, m)

[1540] 단계 B: tert-부틸 3-(메틸설포닐옥시메틸)피페리딘-1-카복실레이트

[1541] 단계 A에서 수득한 tert-부틸 3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-카복실레이트(0.31 g, 1.4 mmol)를 7 mL의 DCM으로 녹인 후 0°C로 냉각하였다. DIPEA(0.57 mL, 3.3 mmol)과 메테인설포닐 클로라이드(0.12 mL, 1.54 mmol)를 첨가하고 3 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고 EtOAc로 추출하여 분리하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하여 표제 화합물(0.41 g, 98 %)을 수득하였다.

[1542] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.10 (2H, m), 3.95 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.02 (3H, s), 2.93 (1H, m), 2.79 (1H, m), 1.96 (1H, m), 1.82 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.49 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.33 (1H, m)

[1544] 단계 C: tert-부틸 3-(사이아노메틸)피페리딘-1-카복실레이트

[1545] 단계 B에서 수득한 tert-부틸 3-(메틸설포닐옥시메틸)피페리딘-1-카복실레이트(0.41 g, 1.4 mmol)를 7 mL의 DMF에 녹인 후 소듐 사이아나이드(0.075 g, 1.54 mmol)를 첨가하여 60°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하고 MgSO₄로 건조하여 표제 화합물(0.29 g, 93 %)을 수득하였다.

[1546] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.90 (1H, m), 3.82 (1H, m), 2.92 (2H, m), 2.30 (2H, m), 1.92 (2H, m), 1.68 (1H, m), 1.49 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.35 (1H, m)

[1548] 단계 D: 2-(3-피페리딜)아세트나이트릴 염산염

[1549] 단계 C에서 수득한 tert-부틸 3-(사이아노메틸)피페리딘-1-카복실레이트(0.292 g, 1.3 mmol)를 13 mL의 DCM에 녹인 후 0°C로 냉각하여 염산(1.3 mL, 5.6 mmol, 4 M 1,4-다이옥산 용액)을 천천히 첨가하였다. 0°C에서 1 시간 동안 교반한 후 감압농축하여 표제 화합물(0.18 g, 86 %)을 수득하였다.

[1550] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.16 (2H, brs), 3.21 (2H, t), 2.73 (1H, m), 2.61 (3H, m), 2.11 (1H, m), 1.81 (2H, m), 1.69 (1H, m), 1.27 (1H, m)

[1552] 단계 E: 2-[1-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)-3-피페리딜]아세트나이트릴

[1553] 단계 D에서 수득한 2-(3-피페리딜)아세트나이트릴 염산염(1.67 g, 10.4 mmol)과 3,4,5-트라이플루오로나이트로벤젠(1.67 g, 9.45 mmol)을 제조예 84의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(2.53 g, 95 %)을 수득하였다.

[1554] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.76 (2H, m), 3.50 (1H, m), 3.40 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.04 (1H, m), 2.42 (2H, d), 2.16 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.82 (1H, m), 1.74 (1H, m), 1.44 (1H, m)

[1556] 단계 F: 2-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-3-피페리딜]아세트나이트릴

[1557] 단계 E에서 수득한 2-[1-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)-3-피페리딜]아세트나이트릴(2.53 g, 9 mmol)을 제조예 84의 단계 B 및 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(1.16 g, 41 %)을 수득하였다.

[1558] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.00 (2H, m), 3.25 (1H, m), 3.13 (1H, m), 3.02 (1H, m), 2.90 (1H, m), 2.44 (2H, m), 2.13 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.76 (1H, m), 1.70 (1H, m), 1.42 (1H, m)

- [1560] 단계 G: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-3-피페리딜]아세트나이트릴
- [1561] 단계 F에서 수득한 2-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-3-피페리딜]아세트나이트릴(1.16 g, 3.7 mmol)을 제조에 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.91 g, 68 %)을 수득하였다.
- [1562] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.23 (2H, m), 3.34 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.07 (1H, m), 2.94 (1H, m), 2.44 (2H, m), 2.13 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.76 (1H, m), 1.70 (1H, m), 1.43 (1H, m), 1.32 (12H, s)
- [1564] **제조예 87: 5-[*N*-벤질옥시카보닐-4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]펜탄산 에틸 에스터**
- [1565] 단계 A: 벤질 *N*-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]카바메이트
- [1566] 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜톡시-3-아이오도-피리딘(0.42 g, 1.47 mmol)과 제조예 82에서 수득한 벤질 *N*-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]카바메이트(0.063 g, 1.61 mmol)를 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.5 g, 80 %)을 수득하였다.
- [1567] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.16 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.37 (5H, m), 7.19 (2H, m), 6.93 (1H, m), 6.18 (1H, brs), 5.52 (1H, m), 5.24 (2H, s), 1.96 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.63 (2H, m)
- [1569] 단계 B: 5-[*N*-벤질옥시카보닐-4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]펜탄산 에틸 에스터
- [1570] 단계 A에서 수득한 벤질 *N*-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]카바메이트(0.23 g, 0.54 mmol)와 5-브로모펜탄산 에틸 에스터(0.12 g, 0.57 mmol)를 3.6 mL의 DMF로 녹인 후 NaH(0.032 g, 0.81 mmol, 광유 중 55 %)를 첨가하여 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축 한 후 물과 1N 염산 수용액을 첨가하여 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.14 g, 47 %)을 수득하였다.
- [1571] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.17 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.40-7.20 (7H, m), 6.95 (1H, m), 5.53 (1H, m), 5.13 (2H, s), 4.09 (2H, q), 3.67 (2H, t), 2.33 (2H, t), 1.97 (2H, m), 1.80-1.60 (10H, m), 1.23 (3H, t)
- [1573] **제조예 88: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아제티딘-3-일]아세트산 에틸 에스터**
- [1574] 단계 A: 1-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)아제티딘-3-올
- [1575] 3,4,5-트라이플루오로나이트로벤젠(5.58 g, 31.5 mmol)과 3-하이드록시아제티딘의 염산염(3.8 g, 34.7 mmol)을 제조예 84의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(7.25 g, 99 %)을 수득하였다.
- [1576] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.71 (2H, m), 4.80 (1H, m), 4.65 (2H, m), 4.27 (2H, m), 1.85 (1H, brs)
- [1578] 단계 B: 2-[1-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)아제티딘-3-일리덴]아세트산 에틸 에스터
- [1579] 130 mL의 DCM에 옥살릴 클로라이드(1.68 mL, 19.6 mmol)를 첨가하여 -78°C 로 냉각한 후 DMSO(2.77 mL, 39 mmol)를 첨가하여 10분 동안 교반하였다. 여기에 단계 A에서 수득한 1-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)아제티딘-3-올(3 g, 13 mmol)을 천천히 첨가하여 -78°C 에서 15분 동안 교반한 후 TEA(8.88 mL, 63.7 mmol)을 첨가하여 -78°C 에서 40분 동안 교반하였다. 상온에서 30분을 더 교반한 후 (1-에톡시카보닐에틸리테네)트라이페닐포스포란(4.53 g, 13 mmol)을 첨가하여 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 DCM으로 추출하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.84 g, 73 %)을 수득하였다.

- [1580] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.74 (2H, m), 5.81 (1H, m), 5.33 (2H, m), 5.10 (2H, m), 4.21 (2H, q), 1.30 (3H, t)
- [1582] 단계 C: 2-[1-(4-아미노-2,6-다이플루오로-페닐)아제티딘-3-일]아세트산 에틸 에스터
- [1583] 단계 B에서 수득한 2-[1-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)아제티딘-3-일리덴]아세트산 에틸 에스터(2.84 g, 9.52 mmol)를 80 mL의 MeOH과 40 mL의 THF로 녹이고 0.5 g의 10 wt% Pd/C을 첨가한 후 수소 기압 하에서 16 시간 동안 교반하였다. 셀라이트를 통해 고체를 여과하여 표제 화합물(2.36 g, 92 %)을 수득하였다.
- [1584] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.14 (2H, m), 4.21 (2H, m), 4.13 (2H, q), 3.72 (2H, m), 3.44 (2H, brs), 2.95 (1H, m), 2.66 (2H, d), 1.26 (3H, t)
- [1586] 단계 D: 2-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)아제티딘-3-일]아세트산 에틸 에스터
- [1587] 단계 C에서 수득한 2-[1-(4-아미노-2,6-다이플루오로-페닐)아제티딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(2.36 g, 8.7 mmol)를 제조예 84의 단계 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(1.04 g, 36 %)을 수득하였다.
- [1588] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.89 (2H, m), 4.34 (2H, m), 4.15 (2H, q), 3.84 (2H, m), 3.01 (1H, m), 2.67 (2H, d), 1.26 (3H, t)
- [1590] 단계 E: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아제티딘-3-일]아세트산 에틸 에스터
- [1591] 단계 D에서 수득한 2-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)아제티딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(1.04 g, 3.11 mmol)를 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.62 g, 51 %)을 수득하였다.
- [1592] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.15 (2H, m), 4.41 (2H, m), 4.14 (2H, q), 3.91 (2H, m), 3.05 (1H, m), 2.68 (2H, d), 1.31 (12H, s), 1.27 (3H, t)
- [1594] 제조예 89: 6-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-6-아자스파이로[2.5]옥테인-2-카복실산 에틸 에스터
- [1595] 단계 A: 1-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)피페리딘-4-온
- [1596] 3,4,5-트라이플루오로나이트로벤젠(4.0 g, 22.6 mmol)과 피페리딘-4-온 염산염(3.37 g, 24.8 mmol)을 제조예 84의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(5.38 g, 93 %)을 수득하였다.
- [1597] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.82 (2H, m), 3.66 (4H, m), 2.62 (4H, m)
- [1599] 단계 B: 2-[1-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)-4-피페리딜리덴]아세트산 에틸 에스터
- [1600] 190 mL의 THF를 0°C로 냉각한 후 NaH(1.83 g, 42 mmol, 광유 중 55 wt%)를 첨가한 후 트라이에틸 포스포노아세테이트(9.7 g, 43.3 mmol)를 첨가하여 상온에서 30분 동안 교반하였다. 여기에 단계 A에서 수득한 1-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)피페리딘-4-온(5.38 g, 21 mmol)을 첨가하여 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액에 EtOAc를 넣은 후 1N 염산 수용액을 첨가하여 pH 4로 조절하였다. EtOAc로 추출한 유기층을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(6.85 g, 99 %)을 수득하였다.
- [1601] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.78 (2H, m), 5.75 (1H, s), 4.17 (2H, q), 3.45 (2H, t), 3.42 (2H, t), 3.12 (2H, t), 2.45 (2H, t), 1.31 (3H, t)

- [1603] 단계 C: 6-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)-6-아자스파이로[2.5]옥테인-2-카복실산 에틸 에스터
- [1604] 단계 B에서 수득한 2-[1-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)-4-피페리딜리덴]아세트산 에틸 에스터(0.55 g, 1.68 mmol)를 5.6 mL의 THF로 녹인 후 다이아조메테인(40 mL, 10 mmol, 0.25 M Et₂O 용액)을 첨가하고 촉매량의 팔라듐(II) 아세테이트를 첨가하여 상온에서 교반하였다. 반응이 종결된 후 반응액을 농축하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.4 g, 65 %)을 수득하였다.
- [1605] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.77 (2H, m), 4.15 (2H, q), 3.45-3.24 (4H, m), 1.88 (2H, m), 1.59 (3H, m), 1.30 (3H, t), 1.23 (1H, m), 0.97 (1H, m)
- [1607] 단계 D: 6-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-6-아자스파이로[2.5]옥테인-2-카복실산 에틸 에스터
- [1608] 단계 C에서 수득한 6-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)-6-아자스파이로[2.5]옥테인-2-카복실산 에틸 에스터(0.4 g, 1.1 mmol)를 제조예 84의 단계 B 및 C와 동일하게 반응시켜 표제 화합물(0.22 g, 52 %)을 수득하였다.
- [1609] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.00 (2H, m), 4.16 (2H, q), 3.21~3.04 (4H, m), 1.84 (2H, m), 1.56 (3H, m), 1.28 (3H, t), 1.18 (1H, m), 0.94 (1H, m)
- [1611] 단계 E: 6-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-6-아자스파이로[2.5]옥테인-2-카복실산 에틸 에스터
- [1612] 단계 D에서 수득한 6-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-6-아자스파이로[2.5]옥테인-2-카복실산 에틸 에스터(0.22 g, 0.58 mmol)를 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.15 g, 60 %)을 수득하였다.
- [1613] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.22 (2H, m), 4.14 (2H, q), 3.32~3.10 (4H, m), 1.84 (2H, m), 1.55 (3H, m), 1.30 (12H, s), 1.27 (3H, t), 1.18 (1H, m), 0.94 (1H, m)
- [1615] 제조예 90: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피라졸-4-일]아세트산 메틸 에스터
- [1616] 단계 A: 1-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)피라졸-4-카복실산 에틸 에스터
- [1617] 3,4,5-트라이플루오로나이트로벤젠(3.17 g, 17.9 mmol)과 4-피라졸카복실산 에틸 에스터(2.50 g, 17.9 mmol)를 제조예 84의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(3.70 g, 70 %)을 수득하였다.
- [1618] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.25 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.05 (2H, m), 4.36 (2H, q), 1.38 (3H, t)
- [1620] 단계 B: 1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)피라졸-4-카복실산 에틸 에스터
- [1621] 단계 A에서 수득한 1-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)피라졸-4-카복실산 에틸 에스터(3.7 g, 12.4 mmol)를 제조예 84의 단계 B 및 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(3.0 g, 74 %)을 수득하였다.
- [1622] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.17 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.31 (2H, m), 4.34 (2H, q), 1.37 (3H, t)
- [1624] 단계 C: [1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)피라졸-4-일]메탄올
- [1625] 단계 B에서 수득한 1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)피라졸-4-카복실산 에틸 에스터(3.0 g, 9.16 mmol)를 46

mL의 Et₂O로 녹인 후 -78℃로 냉각하여 다이아이소부틸알루미늄 하이드라이드(15.2 mL, 23 mmol, 1.5 M 톨루엔 용액)를 천천히 첨가하였다. 상온에서 16 시간 동안 교반한 후 MeOH과 포타슘 소듐 타트레이트 수용액을 차례로 첨가하여 생긴 고체를 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과액을 MgSO₄로 건조하여 표제 화합물(2.6 g, 99 %)을 수득하였다.

[1626] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.81 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.28 (2H, m), 4.70 (2H, d), 1.60 (1H, t)

[1628] 단계 D: 1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-4-(클로로메틸)피라졸

[1629] 단계 C에서 수득한 [1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)피라졸-4-일]메탄올(2.6 g, 9.16 mmol)을 제조예 81의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(1.5 g, 53 %)을 수득하였다.

[1630] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.82 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.28 (2H, m), 4.61 (2H, s)

[1632] 단계 E: 2-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)피라졸-4-일]아세트나이트릴

[1633] 단계 D에서 수득한 1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-4-(클로로메틸)피라졸(1.5 g, 4.9 mmol)을 제조예 81의 단계 E와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.66 g, 45 %)을 수득하였다.

[1634] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.76 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.30 (2H, m), 3.69 (2H, s)

[1636] 단계 F: 2-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)피라졸-4-일]아세트산

[1637] 단계 E에서 수득한 2-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)피라졸-4-일]아세트나이트릴(0.66 g, 2.21 mmol)을 제조예 81의 단계 F와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.58 g, 82 %)을 수득하였다.

[1638] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.76 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.27 (2H, m), 3.65 (2H, s)

[1640] 단계 G: 2-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)피라졸-4-일]아세트산 메틸 에스터

[1641] 단계 F에서 수득한 2-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)피라졸-4-일]아세트산(0.58 g, 1.83 mmol)을 6 mL의 THF로 녹인 후 다이아조메테인(13 mL, 3.25 mmol, 0.25 M Et₂O 용액)을 첨가하여 상온에서 40분 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축하여 표제 화합물(0.6 g, 99 %)을 수득하였다.

[1642] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.74 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.27 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.60 (2H, s)

[1644] 단계 H: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피라졸-4-일]아세트산 메틸 에스터

[1645] 단계 G에서 수득한 2-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)피라졸-4-일]아세트산 메틸 에스터(0.6 g, 1.82 mmol)를 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.52 g, 76 %)을 수득하였다.

[1646] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.75 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.46 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.60 (2H, s), 1.35 (12H, s)

[1648] 제조예 91: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터

[1649] 단계 A: tert-부틸 3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트

- [1650] 3-피롤리딘올(4.66 g, 53 mmol)을 90 mL의 DCM으로 녹인 후 다이메틸아미노피리딘(0.65 g, 5.3 mmol)과 TEA(8.1 mL, 58.3 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 0℃로 냉각한 후 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(12.84 g, 58.8 mmol)를 첨가하였다. 상온에서 48 시간 동안 교반한 후 1 M NaOH 수용액(53 mL, 53 mmol)을 첨가하여 10 분 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 DCM으로 추출하여 MgSO₄로 건조하였다. 유기층을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(8.98 g, 90 %)을 수득하였다.
- [1651] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.45 (1H, m), 3.46 (3H, m), 3.33 (1H, m), 1.97 (2H, m), 1.42 (9H, s)
- [1653] 단계 B: *tert*-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카복실레이트
- [1654] 300 mL의 DCM에 옥살릴 클로라이드(6.0 mL, 70.5 mmol)를 더한 후 -78℃로 냉각하여 DMSO(9.9 mL, 139 mmol)를 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후 단계 A에서 수득한 *tert*-부틸 3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(8.98 g, 48 mmol)를 첨가하여 20분 동안 교반하였다. TEA(32 mL, 0.23 mol)을 첨가하여 -78℃에서 1 시간 동안 교반한 후 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 DCM으로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(7.92 g, 89 %)을 수득하였다.
- [1655] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.77 (4H, m), 2.59 (2H, t), 1.48 (9H, s)
- [1657] 단계 C: *tert*-부틸 3-(2-에톡시-2-옥소-에틸리덴)피롤리딘-1-카복실레이트
- [1658] 단계 B에서 수득한 *tert*-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카복실레이트(1.82 g, 9.82 mmol)를 49 mL의 DCM으로 녹인 후 (1-에톡시카보닐에틸리데네)트라이페닐포스포란(3.59 g, 10.3 mmol)을 첨가하여 72 시간 동안 환류교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.0 g, 80 %)을 수득하였다.
- [1659] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 5.81 (1H, s), 4.42-4.13 (2H, m), 4.18 (2H, q), 3.56 (2H, m), 3.12-2.74 (2H, t), 1.46 (9H, s), 1.28 (3H, t)
- [1661] 단계 D: *tert*-부틸 3-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피롤리딘-1-카복실레이트
- [1662] 단계 C에서 수득한 *tert*-부틸 3-(2-에톡시-2-옥소-에틸리덴)피롤리딘-1-카복실레이트(2.0 g, 7.83 mmol)를 40 mL의 EtOH로 녹인 후 0.2 g의 10 wt% Pd/C를 가하고 수소 기압 하에서 24 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과한 후 감압농축하여 표제 화합물(1.95 g, 97 %)을 수득하였다.
- [1663] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.14 (2H, q), 3.58 (1H, m), 3.45 (1H, m), 3.29 (1H, m), 2.92 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.38 (2H, d), 2.07 (1H, m), 1.51 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.26 (3H, t)
- [1665] 단계 E: 2-[1-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터
- [1666] 단계 D에서 수득한 *tert*-부틸 3-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피롤리딘-1-카복실레이트(1.95 g, 7.57 mmol)를 7 mL의 DCM으로 녹인 후 염산(7.8 mL, 30 mmol, 4 M 1,4-다이옥산 용액)을 첨가하여 상온에서 90분 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축하여 2-피롤리딘-3-일아세트산 에틸 에스터의 염산염을 얻고 이것과 3,4,5-트라이플루오로나이트로벤젠(1.34 g, 7.57 mmol)을 제조예 84의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(2.24 g, 94 %)을 수득하였다.
- [1667] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.72 (2H, m), 4.17 (2H, q), 3.89 (1H, m), 3.81 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.47 (1H, m), 2.62 (1H, m), 2.46 (2H, d), 2.16 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.27 (3H, t)
- [1669] 단계 F: 2-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터

- [1670] 단계 E에서 수득한 2-[1-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(2.24 g, 7.12 mmol)를 제조예 84의 단계 B 및 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.92 g, 37 %)을 수득하였다.
- [1671] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.93 (2H, m), 4.15 (2H, q), 3.60 (2H, m), 3.49 (1H, m), 3.24 (1H, m), 2.62 (1H, m), 2.44 (2H, d), 2.13 (1H, m), 1.63 (1H, m), 1.26 (3H, t)
- [1673] 단계 G: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터
- [1674] 단계 F에서 수득한 2-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.92 g, 2.64 mmol)를 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.82 g, 79 %)을 수득하였다.
- [1675] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.18 (2H, m), 4.15 (2H, q), 3.70 (2H, m), 3.59 (1H, m), 3.35 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.44 (2H, m), 2.14 (1H, m), 1.61 (1H, m), 1.36 (12H, s), 1.27 (3H, t)
- [1677] 제조예 92: 3-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]프로판산 에틸 에스터
- [1678] 단계 A: *tert*-부틸 4-[(*E*)-3-에톡시-3-옥소-프로프-1-에닐]피페리딘-1-카복실레이트
- [1679] *tert*-부틸 4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-카복실레이트(4.0 g, 18.6 mmol)를 제조예 88의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(4.36 g, 83 %)을 수득하였다.
- [1680] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.89 (1H, dd), 5.78 (1H, d), 4.21 (2H, q), 4.12 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.28 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.33 (2H, m), 1.28 (3H, t)
- [1682] 단계 B: (*E*)-3-[1-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)-4-피페리딜]프로프-2-엔산 에틸 에스터
- [1683] 단계 A에서 수득한 *tert*-부틸 4-[(*E*)-3-에톡시-3-옥소-프로프-1-에닐]피페리딘-1-카복실레이트(4.33 g, 15.1 mmol)를 염산(15 mL, 60 mmol, 4 M 1,4-다이옥산 용액)으로 녹인 후 60°C에서 90분 동안 교반하였다. 반응액에 Et_2O 를 더한 후 감압농축하여 (*E*)-3-(4-피페리딜)프로프-2-엔산 에틸 에스터의 염산염을 수득하였다. 이 화합물과 3,4,5-트라이플루오로나이트로벤젠(2.67 g, 15.1 mmol)을 사용하여 제조예 84의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(5.1 g, 99 %)을 수득하였다.
- [1684] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75 (2H, m), 6.94 (1H, dd), 5.86 (1H, d), 4.20 (2H, q), 3.54 (2H, m), 3.22 (2H, m), 2.36 (1H, m), 1.84 (2H, m), 1.64 (2H, m), 1.30 (3H, t)
- [1686] 단계 C: (*E*)-3-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-4-피페리딜]프로프-2-엔산 에틸 에스터
- [1687] 단계 B에서 수득한 (*E*)-3-[1-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)-4-피페리딜]프로프-2-엔산 에틸 에스터(5.1 g, 15 mmol)를 제조예 84의 단계 B 및 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(2.45 g, 43 %)을 수득하였다.
- [1688] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.00 (2H, m), 6.95 (1H, dd), 5.84 (1H, d), 4.20 (2H, q), 3.23 (2H, m), 3.10 (2H, m), 2.29 (1H, m), 1.78 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.30 (3H, t)
- [1690] 단계 D: 3-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-4-피페리딜]프로판산 에틸 에스터
- [1691] 단계 C에서 수득한 (*E*)-3-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-4-피페리딜]프로프-2-엔산 에틸 에스터(2.45 g, 6.54 mmol)를 70 mL의 DME로 녹인 후 *p*-톨루엔설펜일 하이드라자이드(8.52 g, 45.6 mmol)를 조금씩 첨가한 후

90℃로 가열하였다. 소듐 아세테이트(5.36 g, 65.4 mmol, 1.4 M 수용액)를 첨가하여 9 시간 동안 환류교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 DCM으로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하여 표제 화합물(2.46 g, 99 %)을 수득하였다.

[1692] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.99 (2H, m), 4.13 (2H, q), 3.18 (2H, m), 3.01 (2H, m), 2.34 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.37 (3H, m), 1.26 (3H, t)

[1694] 단계 E: 3-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보톨란-2-일)페닐]-4-피페리딜]프로판산 에틸 에스터

[1695] 단계 D에서 수득한 3-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-4-피페리딜]프로판산 에틸 에스터(2.46 g, 6.54 mmol)를 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(2.02 g, 73 %)을 수득하였다.

[1696] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.23 (2H, m), 4.14 (2H, q), 3.31 (2H, m), 3.05 (2H, m), 2.34 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.36 (3H, m), 1.32 (12H, s), 1.25 (3H, t)

[1698] **제조예 93: 2-[4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보톨란-2-일)페닐]피페라진-1-일]아세트산 에틸 에스터**

[1699] 단계 A: 4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피페라진-1-카복실산 벤질 에스터

[1700] 1-피페라진카복실산 벤질 에스터(3.12 g, 14.2 mmol)를 47 mL의 THF로 녹인 후 브로모아세트산 에틸 에스터(1.73 mL, 15.6 mmol)와 TEA(5.92 mL, 42.5 mmol)을 차례로 첨가하여 90분 동안 환류교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각하여 고체를 여과한 후 물을 첨가하였다. EtOAc로 추출한 유기층을 MgSO₄로 건조하여 표제 화합물(4.3 g, 99 %)을 수득하였다.

[1701] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.35 (5H, m), 5.13 (2H, s), 4.19 (2H, q), 3.56 (4H, m), 3.22 (2H, s), 2.55 (4H, m), 1.27 (3H, t)

[1703] 단계 B: 2-피페라진-1-일아세트산 에틸 에스터

[1704] 단계 A에서 수득한 4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피페라진-1-카복실산 벤질 에스터(4.30 g, 14.0 mmol)를 70 mL의 MeOH로 녹인 후 0.43 g의 10 wt% Pd/C을 첨가하여 수소 기압 하에서 24 시간 동안 교반하였다. 셀라이트를 통해 고체를 여과하여 표제 화합물(2.40 g, 99 %)을 수득하였다.

[1705] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.19 (2H, q), 3.20 (2H, s), 2.94 (4H, m), 2.57 (4H, m), 1.28 (3H, t)

[1707] 단계 C: 2-[4-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)피페라진-1-일]아세트산 에틸 에스터

[1708] 단계 B에서 수득한 2-피페라진-1-일아세트산 에틸 에스터(2.40 g, 13.9 mmol), 3,4,5-트라이플루오로나이트로벤젠(2.35 g, 13.3 mmol), DIPEA(3.50 mL, 13.9 mmol)을 33 mL의 DMF에 녹여 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 물을 첨가하고 EtOAc로 추출하여 표제 화합물(4.37 g, 99 %)을 수득하였다.

[1709] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.78 (2H, m), 4.22 (2H, q), 3.50 (4H, m), 3.38 (2H, s), 2.85 (4H, m), 1.30 (3H, t)

[1711] 단계 D: 2-[4-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)피페라진-1-일]아세트산 에틸 에스터

[1712] 단계 C에서 수득한 2-[4-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)피페라진-1-일]아세트산 에틸 에스터(4.34 g, 13.2 mmol)를 제조예 84의 단계 B 및 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.27 g, 6 %)을 수득하였다.

- [1713] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.00 (2H, m), 4.20 (2H, q), 3.26 (2H, s), 3.24 (4H, m), 2.70 (4H, m), 1.27 (3H, t)
- [1715] 단계 E: 2-[4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피페라진-1-일]아세트산 에틸 에스터
- [1716] 단계 D에서 수득한 2-[4-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)피페라진-1-일]아세트산 에틸 에스터(0.27 g, 0.74 mmol)를 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.12 g, 39 %)을 수득하였다.
- [1717] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.23 (2H, m), 4.20 (2H, q), 3.30 (4H, m), 3.25 (2H, s), 2.70 (4H, m), 1.33 (12H, s), 1.28 (3H, t)
- [1719] 제조예 94: 3-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피라졸-4-일]프로판산 에틸 에스터
- [1720] 단계 A: *tert*-부틸 4-(하이드록시메틸)피라졸-1-카복실레이트
- [1721] 4-피라졸카복실산 에틸 에스터(4.45 g, 31.7 mmol)를 30 mL의 THF로 녹인 후 다이메틸아미노피리딘(0.19 g, 1.59 mmol)과 TEA(5.3 mL, 38.1 mmol), 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(8.31 g, 38.1 mmol)를 차례로 더하여 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출한 유기층을 MgSO_4 로 건조하고 140 mL의 Et_2O 를 첨가하였다. 혼합액을 -78°C 로 냉각한 후 제조예 90의 단계 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(1.42 g, 22 %)을 수득하였다.
- [1722] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.02 (1H, s), 7.68 (1H, s), 4.60 (2H, s), 1.63 (9H, s)
- [1724] 단계 B: *tert*-부틸 4-포르밀피라졸-1-카복실레이트
- [1725] 단계 A에서 수득한 *tert*-부틸 4-(하이드록시메틸)피라졸-1-카복실레이트(1.42 g, 7.1 mmol)를 40 mL의 DCM으로 녹인 후 MgSO_4 (1.2 g, 9.9 mmol)과 이산화 망가니즈(4.32 g, 50 mmol)를 더하여 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.03 g, 74%)을 수득하였다.
- [1726] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.96 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.13 (1H, s), 1.67 (9H, s)
- [1728] 단계 C: *tert*-부틸 4-[(*E*)-3-에톡시-3-옥소-프로프-1-엔일]피라졸-1-카복실레이트
- [1729] 단계 B에서 수득한 *tert*-부틸 4-포르밀피라졸-1-카복실레이트(1.0 g, 5.28 mmol)를 제조예 85의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(1.05 g, 74 %)을 수득하였다.
- [1730] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.21 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.54 (1H, d), 6.29 (1H, d), 4.25 (2H, q), 1.66 (9H, s), 1.31 (3H, t)
- [1732] 단계 D: (*E*)-3-[1-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)피라졸-4-일]프로프-2-엔산 에틸 에스터
- [1733] 단계 C에서 수득한 *tert*-부틸 4-[(*E*)-3-에톡시-3-옥소-프로프-1-엔일]피라졸-1-카복실레이트(0.88 g, 3.3 mmol)를 22 mL의 DCM으로 녹인 후 11 mL의 TFA를 첨가하여 상온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응액에 Et_2O 를 더한 후 감압농축하여 얻은 고체에 11 mL의 DMSO와 3,4,5-트라이플루오로나이트로벤젠(0.58 g, 3.3 mmol), K_2CO_3 (1.37 g, 9.9 mmol)을 차례로 더하여 90°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 더한 후 EtOAc로 추출하여 얻은 유기층을 MgSO_4 로 건조하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.73 g, 41 %)을 수득

하였다.

- [1734] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.04 (3H, m), 7.92 (1H, s), 7.62 (1H, d), 6.32 (1H, d), 4.27 (2H, q), 1.33 (3H, t)
- [1736] 단계 E: 3-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)피라졸-4-일]프로판산 에틸 에스터
- [1737] 단계 D에서 수득한 (*E*)-3-[1-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)피라졸-4-일]프로프-2-엔산 에틸 에스터(0.71 g, 2.2 mmol)를 제조예 88의 단계 C 및 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.68 g, 86 %)을 수득하였다.
- [1738] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.66 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.26 (2H, m), 4.14 (2H, q), 2.88 (2H, t), 2.62 (2H, t), 1.25 (3H, t)
- [1740] 단계 F: 3-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피라졸-4-일]프로판산 에틸
- [1741] 단계 E에서 수득한 3-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)피라졸-4-일]프로판산 에틸 에스터(0.075 g, 0.21 mmol)를 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.03 g, 36 %)을 수득하였다.
- [1742] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.66 (1H, s), 7.52 (1H, m), 7.47 (2H, m), 4.15 (2H, q), 2.89 (2H, t), 2.63 (2H, t), 1.35 (12H, s), 1.24 (3H, t)
- [1744] **제조예 95: 4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인돌린-1-일]뷰탄산 에틸 에스터**
- [1745] 단계 A: 5-브로모인돌린
- [1746] 5-브로모인돌린(2.5 g, 12.8 mmol)에 10 mL의 아세트산을 첨가한 후 0°C로 냉각하고, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(2.38 g, 37.9 mmol)를 첨가하여 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 Et_2O 로 추출하고, 유기층을 탄산수소나트륨 수용액으로 세척하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.95 g, 38 %)을 수득하였다.
- [1747] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.19 (1H, d), 7.09 (1H, dd), 6.50 (1H, d), 3.74 (1H, brs), 3.56 (2H, t), 3.02 (2H, t)
- [1749] 단계 B: 4-(5-브로모인돌린-1-일)뷰탄산 에틸 에스터
- [1750] 단계 A에서 수득한 5-브로모인돌린(0.95 g, 4.8 mmol)을 16 mL의 DMF로 녹인 후 K_2CO_3 (1.32 g, 9.6 mmol)와 4-브로모뷰탄산 에틸 에스터(0.94 g, 4.8 mmol)를 첨가하여 70°C에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.59 g, 39 %)을 수득하였다.
- [1751] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.12 (2H, m), 6.30 (1H, d), 4.11 (2H, q), 3.35 (2H, t), 3.06 (2H, t), 2.94 (2H, t), 2.39 (2H, t), 1.91 (2H, m), 1.24 (3H, t)
- [1753] 단계 C: 4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인돌린-1-일]뷰탄산 에틸 에스터
- [1754] 단계 B에서 수득한 4-(5-브로모인돌린-1-일)뷰탄산 에틸 에스터(0.59 g, 1.88 mmol)를 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.48 g, 70 %)을 수득하였다.
- [1755] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.55 (1H, dd), 7.49 (1H, m), 6.41 (1H, d), 4.11 (2H, q), 3.40 (2H, t), 3.15 (2H, t), 2.96 (2H, t), 2.39 (2H, t), 1.92 (2H, m), 1.31 (12H, s), 1.25 (3H, t)

[1757] **제조예 96: 3-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아제티딘-3-일]프로판산 에틸 에스터**

[1758] 단계 A: 1-tert-부톡시카보닐아제티딘-3-카복실산

[1759] 아제티딘-3-카복실산(3 g, 30 mmol)에 60 mL의 THF와 60 mL의 0.5 M NaOH수용액을 더한 후 다이-tert-부틸 다이카보네이트(6.8 g, 31.1 mmol)를 천천히 첨가하여 상온에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 물과 염산 수용액을 더하여 pH 4로 조절한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하여 표제 화합물(4.5 g, 73 %)을 수득하였다.

[1760] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.12 (4H, m), 3.38 (1H, m), 1.44 (9H, s)

[1762] 단계 B: (E)-3-[1-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)아제티딘-3-일]프로프-2-엔산 에틸 에스터

[1763] 단계 A에서 수득한 1-tert-부톡시카보닐아제티딘-3-카복실산(3.5 g, 17.4 mmol)을 이용하여 순차적으로 제조예 71의 단계 A, 제조예 86의 단계 E, 제조예 88의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.5 g, 9 %)을 수득하였다.

[1764] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.70 (2H, m), 7.14 (1H, m), 5.93 (1H, d), 4.62 (2H, m), 4.28 (2H, m), 4.22 (2H, q), 3.60 (1H, m), 1.30 (3H, t)

[1766] 단계 C: 3-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)아제티딘-3-일]프로판산 에틸 에스터

[1767] 단계 B에서 수득한 (E)-3-[1-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)아제티딘-3-일]프로프-2-엔산 에틸 에스터(0.66 g, 2.1 mmol)를 이용하여 순차적으로 제조예 88의 단계 C, 제조예 84의 단계 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.14 g, 19 %)을 수득하였다.

[1768] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.88 (2H, m), 4.25 (2H, m), 4.14 (2H, q), 3.78 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.29 (2H, t), 1.96 (2H, m), 1.26 (3H, t)

[1770] 단계 D: 3-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아제티딘-3-일]프로판산 에틸 에스터

[1771] 단계 C에서 수득한 3-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)아제티딘-3-일]프로판산 에틸 에스터(0.13 g, 0.38 mmol)를 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.032 g, 21%)을 수득하였다.

[1772] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.15 (2H, m), 4.32 (2H, m), 4.12 (2H, q), 3.85 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.29 (2H, t), 1.97 (2H, m), 1.32 (12H, s), 1.27 (3H, t)

[1774] **제조예 97: 2-[(3S)-1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 메틸 에스터**

[1775] 단계 A: 2-[(3S)-1-tert-부톡시카보닐피롤리딘-3-일]프로판산 에틸 에스터

[1776] (3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스터(1.5 g, 8 mmol)를 16 mL의 톨루엔으로 녹이고 -10℃로 냉각한 후 TEA(1.7 mL, 12 mmol)과 메테인설폰일 클로라이드(0.8 mL, 10.1 mmol)를 천천히 첨가하였다. 상온에서 80분 동안 교반한 후 고체를 여과하였다. 여액을 탄산수소나트륨 수용액으로 세척하고 MgSO₄로 건조한 후 감압농축하여 (3S)-3-메틸설폰일옥시피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스터를 수득하였다. 다른 플라스크에 27 mL의 EtOH과 말론산 에틸 에스터(2.62 g, 16.4 mmol)를 준비하고 소듐(0.37 g, 16 mmol)을 조금씩 첨가하여 상온

에서 30분 동안 교반한 후, (3S)-3-메틸설포닐옥시피롤리딘-1-카복실산 *tert*-부틸 에스터를 첨가하여 16 시간 동안 환류 교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각한 후 물과 1N HCl 수용액을 첨가하여 pH 4로 조절하고 MTBE로 추출하여 표제 화합물(2.08 g, 79 %)을 수득하였다.

[1777] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.22 (2H, q), 3.64 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.28 (2H, m), 3.03 (1H, m), 2.81 (1H, m), 2.08 (1H, m), 1.63 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.27 (6H, t)

[1779] 단계 B: 2-[(3S)-1-*tert*-부톡시카보닐피롤리딘-3-일]프로판이산

[1780] 단계 A에서 수득한 2-[(3S)-1-*tert*-부톡시카보닐피롤리딘-3-일]프로판이산 에틸 에스터(2.08 g, 6.3 mmol)를 9 mL의 THF로 녹인 후 44 wt% KOH 수용액(5 g, 39 mmol)을 첨가하여 45°C에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각한 후 MTBE로 씻어내었다. 물층을 pH 4로 조절한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조하여 표제 화합물(1.42 g, 83 %)을 수득하였다.

[1781] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 3.63 (1H, m), 3.45 (1H, m), 3.30 (2H, m), 3.05 (1H, m), 2.74 (1H, m), 2.10 (1H, m), 1.71 (1H, m), 1.45 (9H, s)

[1783] 단계 C: 2-[(3S)-1-*tert*-부톡시카보닐피롤리딘-3-일]아세트산

[1784] 단계 B에서 수득한 2-[(3S)-1-*tert*-부톡시카보닐피롤리딘-3-일]프로판이산(1.42 g, 5.22 mmol)을 15 mL의 톨루엔과 0.2 mL의 DMSO로 녹여 16 시간 동안 환류교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각한 후 물을 더하고 MTBE로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조하여 표제 화합물(1.05 g, 87 %)을 수득하였다.

[1785] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 3.58 (1H, m), 3.43 (1H, m), 3.27 (1H, m), 2.93 (1H, m), 2.52 (1H, m), 2.40 (2H, d), 2.08 (1H, m), 1.58 (1H, m), 1.45 (9H, s)

[1787] 단계 D: 2-[(3S)-1-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)피롤리딘-3-일]아세트산 메틸 에스터

[1788] 단계 C에서 수득한 2-[(3S)-1-*tert*-부톡시카보닐피롤리딘-3-일]아세트산(1.05 g, 4.58 mmol)을 15 mL의 THF로 녹인 후 다이아조메테인(0.25 M Et_2O 용액, 27 mL, 6.87 mmol)을 더하여 상온에서 40분 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 15 mL의 DCM과 염산(4 M 1,4-다이옥산 용액, 4.6 mL)을 더하여 상온에서 90분 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 15 mL의 DMF로 녹이고 TEA(1.6 mL, 11.5 mmol), 3,4,5-트라이플루오로나이트로벤젠(0.81 g, 4.58 mmol)을 차례로 첨가하여 상온에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 물을 더하고 EtOAc로 추출하여 표제 화합물(1.33 g, 97 %)을 수득하였다.

[1789] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.72 (2H, m), 3.89 (1H, m), 3.82 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.47 (1H, m), 2.63 (1H, m), 2.49 (2H, d), 2.18 (1H, m), 1.64 (1H, m)

[1791] 단계 E: 2-[(3S)-1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)피롤리딘-3-일]아세트산 메틸 에스터

[1792] 단계 D에서 수득한 2-[(3S)-1-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)피롤리딘-3-일]아세트산 메틸 에스터(1.33 g, 4.43 mmol)를 이용하여 순차적으로 제조예 84의 단계 B 및 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.38 g, 25 %)을 수득하였다.

[1793] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.93 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.60 (2H, m), 3.48 (1H, m), 3.24 (1H, m), 2.63 (1H, m), 2.45 (2H, d), 2.13 (1H, m), 1.62 (1H, m)

[1795] 단계 F: 2-[(3S)-1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-

일]아세트산 메틸 에스터

[1796] 단계 E에서 수득한 2-[(3S)-1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)피롤리딘-3-일]아세트산 메틸 에스터(0.37 g, 1.1 mmol)를 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.18 g, 43 %)을 수득하였다.

[1797] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.17 (2H, m), 3.70 (5H, m), 3.59 (1H, m), 3.35 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.46 (2H, m), 2.12 (1H, m), 1.62 (1H, m), 1.31 (12H, s)

[1799] **제조예 98: 2-[(3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 메틸 에스터**

[1800] (3R)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복실산 *tert*-부틸 에스터(1.0 g, 5.34 mmol)를 제조예 97의 단계 A, B, C, D, E 및 F와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.14 g, 7 %)을 수득하였다.

[1801] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.17 (2H, m), 3.70 (5H, m), 3.59 (1H, m), 3.35 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.46 (2H, m), 2.12 (1H, m), 1.62 (1H, m), 1.31 (12H, s)

[1803] **제조예 99: 2-[1-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터**

[1804] 단계 A: 1-(2-플루오로-4-나이트로-페닐)피페리딘-4-온

[1805] 1,2-다이플루오로-4-나이트로-벤젠(1.50 g, 9.42 mmol)을 31 mL의 DMF로 녹인 후 TEA(3.3 mL, 23.5 mmol)과 4-피페리딘 염산염의 수화물(1.52 g, 9.9 mmol)을 차례로 첨가하여 상온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 물을 첨가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조하여 표제 화합물(2.03 g, 91 %)을 수득하였다.

[1806] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.02 (1H, m), 7.96 (1H, m), 6.98 (1H, t), 3.65 (4H, t), 2.65 (4H, t)

[1808] 단계 B: 2-[1-(2-플루오로-4-나이트로-페닐)-4-피페리딜리덴]아세트산 에틸 에스터

[1809] 단계 A에서 수득한 1-(2-플루오로-4-나이트로-페닐)피페리딘-4-온(2.03 g, 8.55 mmol)을 제조예 89의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(2.65 g, 99 %)을 수득하였다.

[1810] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.95 (1H, m), 7.92 (1H, m), 6.91 (1H, m), 5.76 (1H, s), 4.17 (2H, q), 3.43 (2H, m), 3.38 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.50 (2H, m), 1.30 (3H, t)

[1812] 단계 C: 2-[1-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터

[1813] 단계 B에서 수득한 2-[1-(2-플루오로-4-나이트로-페닐)-4-피페리딜리덴]아세트산 에틸 에스터(2.65 g, 8.6 mmol)를 이용하여 순차적으로 제조예 88의 단계 C, 제조예 84의 단계 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.72 g, 24 %)을 수득하였다.

[1814] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.15 (2H, m), 6.81 (1H, t), 4.14 (2H, q), 3.38 (2H, m), 2.67 (2H, m), 2.29 (2H, d), 1.92 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.26 (3H, t)

[1816] 단계 D: 2-[1-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터

[1817] 단계 C에서 수득한 2-[1-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.22 g, 0.64 mmol)를

제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.20 g, 80 %)을 수득하였다.

[1818] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.48 (1H, m), 7.41 (1H, m), 6.92 (1H, t), 4.14 (2H, q), 3.52 (2H, m), 2.72 (2H, m), 2.29 (2H, d), 1.94 (1H, m), 1.83 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.32 (12H, s), 1.27 (3H, t)

[1820] **제조예 100: 1-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-에탄온**

[1821] 2-브로모-나프탈렌(0.5 g, 2.41 mmol), AlCl_3 (0.338 g, 2.53 mmol), AcCl (0.172 mL, 2.41 mmol)을 3.4 mL의 나이트로벤젠에 녹인 후 100°C에서 4 시간 동안 환류교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 MgSO_4 로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.3 g, 49%)을 수득하였다.

[1822] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (1H, s), 8.06 (2H, m), 7.82 (2H, t), 7.63 (1H, m), 2.72 (3H, s).

[1824] **제조예 101: 6-브로모-나프탈렌-2-카복실산**

[1825] 제조예 100에서 수득한 1-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-에탄온(0.22 g, 0.88 mmol)을 3 mL의 1,4-다이옥세인으로 녹인 후 3 mL의 물로 녹인 NaOH (0.353 g, 8.8 mmol)와 9~11% NaOCl 용액(1.67 mL, 2.64 mmol)을 첨가하고 70°C에서 가열하여 4 시간 동안 교반하였다. 반응액에 NaHSO_3 수용액과 물을 첨가한 후 에테르로 추출하였다. 1N HCl 을 첨가하고 유기층을 분리하여 MgSO_4 로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.156 g, 70%)을 수득하였다.

[1826] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.56 (1H, s), 8.05 (2H, m), 7.79 (2H, m), 7.58 (1H, m).

[1828] **제조예 102: (6-브로모-나프탈렌-2-일)-메탄올**

[1829] 제조예 101에서 수득한 6-브로모-나프탈렌-2-카복실산(0.42 g, 1.67 mmol)을 제조예 31의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.307 g, 77%)을 수득하였다.

[1830] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.00 (1H, s), 7.83-7.69 (3H, m), 7.57-7.52 (2H, m), 4.85 (2H, m), 1.75 (1H, t).

[1832] **제조예 103: 2-브로모-6-클로로메틸-나프탈렌**

[1833] 제조예 102에서 수득한 (6-브로모-나프탈렌-2-일)-메탄올(0.307 g, 1.29 mmol)을 5 mL의 아세트나이트릴로 녹인 후 0°C에서 싸이오닐-클로라이드(0.188 mL, 2.59 mmol)을 첨가하여 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압증류하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.248 g, 75%)을 수득하였다.

[1834] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.00 (1H, s), 7.83-7.68 (3H, m), 7.58-7.53 (2H, m), 4.73 (2H, s).

[1836] **제조예 104: 2-(6-브로모-나프탈렌-2-일메틸)-말론산 다이메틸 에스터**

[1837] NaH (광유 중 60%, 0.058 g, 1.45 mmol)을 3 mL의 DMF로 녹인 후 다이메틸말로네이트(0.166 mL, 1.45 mmol)를 첨가하여 15분 동안 교반하였다. 제조예 103에서 수득한 2-브로모-6-클로로메틸-나프탈렌(0.248 g, 0.97 mmol)을 첨가하고 60°C에서 가열하여 4 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 MgSO_4 로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.26 g, 76%)을 수득하였다.

[1838] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.96 (1H, s), 7.71-7.62 (3H, m), 7.52 (1H, m), 7.36 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.69 (6H, s), 3.87 (2H, d).

[1840] **제조예 105: 3-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-프로피온산**

[1841] 제조예 104에서 수득한 2-(6-브로모-나프탈렌-2-일메틸)-말론산 다이메틸 에스터(0.26 g, 0.74 mmol)를 12 mL의 에탄올과 12 mL의 THF로 녹인 후 6 mL의 4N KOH를 첨가하고 60℃에서 가열하여 1 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압증류하고 2N HCl을 첨가하여 수득한 고체를 6 mL의 피리딘으로 녹인 후 60℃에서 가열하여 1 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압증류하고 2N HCl과 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 MgSO₄로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.055 g, 26%)을 수득하였다.

[1842] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.96 (1H, s), 7.70-7.62 (3H, m), 7.53 (1H, m), 7.36 (1H, m), 3.11 (2H, t), 2.77 (2H, t).

[1844] **제조예 106: 3-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-프로피온산 메틸 에스터**

[1845] 제조예 105에서 수득한 3-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-프로피온산(0.055 g, 0.2 mmol)을 제조예 81의 단계 G와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.052 g, 91%)을 수득하였다.

[1846] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.96 (1H, s), 7.70-7.61 (3H, m), 7.53 (1H, m), 7.36 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.10 (2H, t), 2.72 (2H, t).

[1848] **제조예 107: 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-프로피온산 메틸 에스터**

[1849] 제조예 106에서 수득한 3-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-프로피온산 메틸 에스터(0.085 g, 0.29 mmol)을 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.083 g, 84%)을 수득하였다.

[1850] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.32 (1H, s), 7.80 (2H, d), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.32 (1H, d), 3.67 (3H, s), 3.12 (2H, t), 2.73 (2H, t), 1.39 (12H, s).

[1852] **제조예 108: 6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터**

[1853] 6-브로모-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터(1 g, 3.77 mmol)을 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.824 g, 70%)을 수득하였다.

[1854] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.59 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.05 (1H, d), 7.92 (3H, m), 3.98 (3H, s), 1.40 (12H, s).

[1856] **제조예 109: 6-(6-페녹시-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터**

[1857] 제조예 108에서 수득한 6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터(0.2 g, 0.64 mmol)와 제조예 54에서 수득한 2-클로로-6-페녹시-피리딘(0.132 g, 0.64 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.17 g, 74%)을 수득하였다.

[1858] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.58 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.06 (2H, m), 7.93 (2H, m), 7.78 (1H, t), 7.63 (1H, d), 7.44 (2H, m), 7.24 (3H, m), 6.82 (1H, d), 3.98 (3H, s).

[1860] **제조예 110: 2-[6-(6-페녹시-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일메틸]-말론산 다이메틸 에스터**

[1861] 제조예 109에서 수득한 6-(6-페녹시-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터(0.17 g, 0.48 mmol)을 순차적으로 제조예 102, 103 및 104와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.125 g, 59%)을 수득하였다.

- [1862] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.39 (1H, s), 8.02 (1H, m), 7.82-7.74 (3H, m), 7.61 (2H, m), 7.43 (2H, m), 7.32 (1H, m), 7.23 (3H, m), 6.78 (1H, d), 3.78 (1H, t), 3.69 (6H, s), 3.38 (2H, d).
- [1864] **제조예 111: 6-(2-페녹시-페닐)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터**
- [1865] 제조예 108에서 수득한 6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터 (0.62 g, 2.34 mmol)와 2-페녹시페닐보론산(0.5 g, 2.34 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.8 g, 96%)을 수득하였다.
- [1866] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.57 (1H, s), 8.03 (2H, m), 7.92 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.77 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.24 (3H, m), 7.05 (2H, m), 6.94 (2H, m), 3.98 (3H, s).
- [1868] **제조예 112: 2-[6-(2-페녹시-페닐)-나프탈렌-2-일메틸]-말론산 다이메틸 에스터**
- [1869] 제조예 111에서 수득한 6-(2-페녹시-페닐)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터(0.8 g, 2.26 mmol)을 순차적으로 제조예 102, 103 및 104와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.64 g, 64%)을 수득하였다.
- [1870] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.95 (1H, s), 7.74 (2H, m), 7.68 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.32 (2H, m), 7.25 (3H, m), 7.04 (2H, m), 6.94 (2H, m), 3.79 (1H, m), 3.68 (6H, s), 3.38 (2H, d).
- [1872] **제조예 113: 6-(6-사이클로펜틸설파닐-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터**
- [1873] 제조예 108에서 수득한 6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터 (0.2 g, 0.64 mmol)와 제조예 14에서 수득한 2-클로로-6-사이클로펜틸설파닐-피리딘(0.136 g, 0.64 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.03 g, 13%)을 수득하였다.
- [1874] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.62 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.25 (1H, m), 8.08 (1H, m), 8.03 (1H, d), 7.97 (1H, d), 7.58 (2H, m), 7.15 (1H, m), 4.25 (1H, m), 4.00 (3H, s), 2.30 (2H, m), 1.84-1.73 (6H, m).
- [1876] **제조예 114: 2-[6-(6-사이클로펜틸설파닐-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일메틸]-말론산 다이메틸 에스터**
- [1877] 제조예 113에서 수득한 6-(6-사이클로펜틸설파닐-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터(0.03 g, 0.08 mmol)을 순차적으로 제조예 102, 103 및 104와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.019 g, 51%)을 수득하였다.
- [1878] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.45 (1H, s), 8.16 (1H, m), 7.86 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.55 (2H, m), 7.35 (1H, m), 7.13 (1H, m), 4.25 (1H, m), 3.80 (1H, t), 3.70 (6H, s), 3.41 (2H, d), 2.31 (2H, m), 1.73-1.60 (6H, m).
- [1880] **제조예 115: 6-(2-페녹시-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터**
- [1881] 단계 A: 3-클로로-2-페녹시-피리딘
- [1882] 2,3-다이클로로-피리딘(0.3 g, 2.03 mmol)과 페놀(0.286 g, 3.04 mmol) Cu(0.257 g, 4.05 mmol), Cs_2CO_3 (1.98 g, 6.08 mmol)를 이용하여 제조예 17과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.193 g, 77%)을 수득하였다.
- [1884] 단계 B: 6-(2-페녹시-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터
- [1885] 제조예 108에서 수득한 6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터

(0.242 g, 0.78 mmol)와 단계 A에서 수득한 3-클로로-2-페녹시-피리딘(0.16 g, 0.78 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.06 g, 22%)을 수득하였다.

[1886] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.63 (1H, s), 8.20 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.08 (1H, m), 7.92 (1H, m), 7.86 (2H, m), 7.39 (2H, m), 7.20-7.13 (4H, m), 6.80 (1H, m), 4.00 (3H, s).

[1888] **제조예 116: [6-(2-페녹시-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-일]-메탄올**

[1889] 제조예 115에서 수득한 6-(2-페녹시-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터(0.06 g, 0.17 mmol)를 제조예 31의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.024 g, 43%)을 수득하였다.

[1890] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.18 (1H, m), 8.08 (1H, s), 7.88 (3H, m), 7.82 (2H, m), 7.51 (1H, d), 7.38 (2H, t), 7.19-7.12 (4H, m), 4.87 (2H, d), 1.78 (1H, t).

[1892] **제조예 117: 6-(3-페녹시-페닐)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터**

[1893] 제조예 108에서 수득한 6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터(0.125 g, 0.40 mmol)와 1-브로모-3-페녹시-벤젠(0.1 g, 0.40 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.032 g, 22%)을 수득하였다.

[1894] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.62 (1H, s), 8.09-8.00 (3H, m), 7.92 (1H, d), 7.76 (1H, m), 7.46 (2H, m), 7.37 (3H, m), 7.10 (4H, m), 3.99 (3H, s).

[1896] **제조예 118: [6-(3-페녹시-페닐)-나프탈렌-2-일]-메탄올**

[1897] 제조예 117에서 수득한 6-(3-페녹시-페닐)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터(0.032 g, 0.09 mmol)을 제조예 31의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.029 g, 98%)을 수득하였다.

[1898] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.01 (1H, s), 7.88 (3H, m), 7.71 (1H, m), 7.52-7.34 (6H, m), 7.14-7.03 (4H, m), 4.88 (2H, d), 1.75 (1H, t).

[1900] **제조예 119: 6-(3-아이소프로폭시-페닐)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터**

[1901] 단계 A: 1-브로모-3-아이소프로폭시-벤젠

[1902] 3-브로모 페놀(0.2 g, 1.16 mmol)과 2-브로모-프로페인(0.163 mL, 1.73 mmol)을 이용하여 제조예 17과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.193 g, 77%)을 수득하였다.

[1904] 단계 B: 6-(3-아이소프로폭시-페닐)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터

[1905] 제조예 108에서 수득한 6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터(0.280 g, 0.89 mmol)와 단계 A에서 수득한 1-브로모-3-아이소프로폭시-벤젠(0.193 g, 1.39 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.078 g, 27%)을 수득하였다.

[1906] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.63 (1H, s), 8.10-8.00 (3H, m), 7.92 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.26 (2H, m), 6.93 (1H, m), 4.66 (1H, m), 3.99 (3H, s), 1.39 (6H, d).

[1908] **제조예 120: [6-(3-아이소프로폭시-페닐)-나프탈렌-2-일]-메탄올**

- [1909] 제조예 119에서 수득한 6-(3-아이소프로폭시-페닐)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터(0.305 g, 0.9 mmol)를 제조예 31의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.196 g, 70%)을 수득하였다.
- [1910] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.03 (1H, s), 7.88 (3H, m), 7.73 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.26 (2H, m), 6.91 (1H, m), 4.88 (2H, d), 4.66 (1H, m), 1.77 (1H, t), 1.39 (6H, d).
- [1912] **제조예 121: 6-(3-사이클로뷰톡시-페닐)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터**
- [1913] 단계 A: 1-브로모-3-사이클로뷰톡시-벤젠
- [1914] 3-브로모 페놀(0.2 g, 1.16 mmol)과 브로모사이클로뷰테인(0.163 mL, 1.73 mmol)을 이용하여 제조예 17과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.262 g, 100%)을 수득하였다.
- [1916] 단계 B: 6-(3-사이클로뷰톡시-페닐)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터
- [1917] 제조예 108에서 수득한 6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥소보롤란-2-일)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터(0.435 g, 1.39 mmol)와 단계 A에서 수득한 1-브로모-3-사이클로뷰톡시-벤젠(0.317 g, 1.39 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.305 g, 65%)을 수득하였다.
- [1918] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.63 (1H, s), 8.10-8.00 (3H, m), 7.92 (1H, m), 7.79 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.17 (1H, s), 6.86 (1H, m), 4.74 (1H, m), 3.99 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.24 (2H, m), 1.90 (1H, m), 1.72 (1H, m).
- [1920] **제조예 122: [6-(3-사이클로뷰톡시-페닐)-나프탈렌-2-일]-메탄올**
- [1921] 제조예 121에서 수득한 6-(3-사이클로뷰톡시-페닐)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터(0.305 g, 0.9 mmol)를 제조예 31의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.196 g, 70%)을 수득하였다.
- [1922] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.02 (1H, s), 7.88 (3H, m), 7.74 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.17 (1H, s), 6.83 (1H, m), 4.88 (2H, d), 4.74 (1H, m), 2.50 (2H, m), 2.23 (2H, m), 1.90 (1H, m), 1.73 (2H, m).
- [1924] **제조예 123: 6-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터**
- [1925] 제조예 108에서 수득한 6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터(0.39 g, 1.25 mmol)와 제조예 29에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘(0.23 g, 1.25 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물 (0.21 g, 50%)을 수득하였다.
- [1926] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.62 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.22 (1H, m), 8.10-7.91 (3H, m), 7.68 (1H, t), 7.48 (1H, m), 6.70 (1H, d), 5.35 (1H, m), 3.98 (3H, s), 2.60 (2H, m), 2.24 (2H, m), 1.89 (1H, m), 1.76 (1H, m).
- [1928] **제조예 124: [6-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일]-메탄올**
- [1929] 제조예 123에서 수득한 6-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터(0.21 g, 0.6 mmol)를 제조예 31의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.155 g, 80%)을 수득하였다.
- [1930] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.47 (1H, s), 8.17 (1H, m), 7.93 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.66 (1H, t), 7.48 (2H, m), 6.67 (1H, d), 5.35 (1H, m), 4.89 (2H, d), 2.57 (2H, m), 2.24 (2H, m), 1.89 (1H, m), 1.78 (2H, m).

- [1932] **제조예 125: 6-(2-아이소프로폭시-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터**
- [1933] 제조예 108에서 수득한 6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터 (0.144 g, 0.46 mmol)와 제조예 34에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로폭시-피리딘(0.124 g, 0.46 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.092 g, 62%)을 수득하였다.
- [1934] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.62 (1H, s), 8.18 (1H, m), 8.06 (2H, m), 7.97 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.72 (1H, m), 6.97 (1H, m), 5.45 (1H, m), 3.99 (3H, s), 1.36 (6H, d).
- [1936] **제조예 126: 6-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터**
- [1937] 제조예 108에서 수득한 6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터 (0.223 g, 0.7 mmol)와 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜틸옥시-3-아이오도-피리딘(0.207 g, 0.7 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.123 g, 49%)을 수득하였다.
- [1938] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.62 (1H, s), 8.19 (1H, m), 8.08 (1H, m), 8.03 (1H, s), 7.96 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.77 (1H, m), 7.73 (1H, m), 6.97 (1H, m), 5.57 (1H, m), 4.00 (3H, s), 1.95 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.73 (2H, m), 1.63 (2H, m).
- [1940] **제조예 127: 2-클로로-6-(2-플루오로-페녹시)-피리딘**
- [1941] 2,6-다이클로로피리딘(0.2 g, 1.35 mmol)과 2-플루오로-페놀(0.151 g, 1.35 mmol)을 이용하여 제조예 12와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.045 g, 15 %)을 수득하였다.
- [1942] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.64 (1H, m), 7.27 (2H, m), 7.20 (2H, m), 7.05 (1H, d), 6.85 (1H, d).
- [1944] **제조예 128: 3-[6-(2-브로모-페닐)-나프탈렌-2-일]-프로피온산 메틸 에스터**
- [1945] 제조예 106에서 수득한 3-(6-브로모-나프탈렌-2-일)-프로피온산 메틸 에스터(0.1 g, 0.34 mmol)와 2-브로모페닐 보론산(0.068 g, 0.34 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.012 g, 9%)을 수득하였다.
- [1946] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.81-7.23 (9H, m), 7.10 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.07 (2H, t), 2.72 (2H, t).
- [1948] **제조예 129: 3-{6-[2-(2-플루오로-페녹시)-페닐]-나프탈렌-2-일}-프로피온산 메틸 에스터**
- [1949] 제조예 128에서 수득한 3-[6-(2-브로모-페닐)-나프탈렌-2-일]-프로피온산 메틸 에스터(0.012 g, 0.03 mmol)를 1 mL의 1,4-다이옥산으로 녹인 후 CuI(0.001 g, 0.006 mmol)와 Cs_2CO_3 (0.021 g, 0.06 mmol), 2-플루오로-페놀(0.006 mL, 0.06 mmol)을 첨가하고 18 시간 동안 환류 교반하였다. 반응 용액을 셀라이트를 통해 여과한 후 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.012 g, 92 %)을 수득하였다.
- [1950] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.82-7.35 (4H, m), 7.20-7.04 (8H, m), 6.80 (2H, m) 3.67 (3H, s), 3.06 (2H, t), 2.70 (2H, t).
- [1952] **제조예 130: 2-(4-브로모-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스터**
- [1953] (4-브로모-페닐)-아세트산 에틸 에스터(0.1 g, 0.41 mmol)를 1 mL의 THF로 녹인 후 t-BuOK(0.092 g, 0.82 mmol)을 첨가하고, 0°C에서 아이오도메테인(0.051 mL, 0.82 mmol)을 첨가하여 상온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응액에 1N HCl과 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 MgSO_4 로 건조하고 칼럼 크로마

토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.047 g, 42%)을 수득하였다.

[1954] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42 (2H, d), 7.21 (2H, d), 4.11 (2H, q), 1.54 (6H, s), 1.18 (3H, t).

[1956] **제조예 131: 2-(4-브로모-페닐)-2-메틸-프로판-1-올**

[1957] 제조예 130에서 수득한 2-(4-브로모-페닐)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스터(0.236 g, 0.87 mmol)을 제조예 31의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.17 g, 85%)을 수득하였다.

[1958] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.45 (2H, d), 7.26 (2H, d), 3.61 (2H, d), 1.55 (1H, m), 1.31 (6H, s).

[1960] **제조예 132: 2-(4-브로모-페닐)-2-메틸-프로피온알데하이드**

[1961] 제조예 131에서 수득한 2-(4-브로모-페닐)-2-메틸-프로판-1-올(0.17 g, 0.74 mmol)을 2.5 mL의 MC와 0.5 mL의 DMSO로 녹인 후 0°C에서 IBX(0.249 g, 0.89 mmol)를 첨가하고 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 MC로 추출하였다. 유기층을 분리하여 MgSO_4 로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.052 g, 30%)을 수득하였다.

[1962] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.46 (1H, s), 7.50 (2H, d), 7.13 (2H, d), 1.44 (6H, s)

[1964] **제조예 133: 3-(4-브로모-페닐)-3-메틸-뷰티르알데하이드**

[1965] 제조예 132에서 수득한 2-(4-브로모-페닐)-2-메틸-프로피온알데하이드(0.33 g, 1.45 mmol)를 제조예 152와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.275 g, 78%)을 수득하였다.

[1966] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.52 (1H, m), 7.45 (2H, d), 7.24 (2H, d), 2.66 (2H, m), 1.44 (6H, s).

[1968] **제조예 134: (E)-5-(4-브로모-페닐)-5-메틸-헥스-2-엔산 에틸 에스터**

[1969] 제조예 133에서 수득한 3-(4-브로모-페닐)-3-메틸-뷰티르알데하이드(0.275 g, 1.14 mmol)를 제조예 85의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.348 g, 98%)을 수득하였다.

[1970] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42 (2H, d), 7.19 (2H, d), 6.69 (1H, m), 5.74 (1H, d), 4.15 (2H, q), 2.48 (2H, d), 1.32 (6H, s), 1.25 (3H, t).

[1972] **제조예 135: (E)-5-메틸-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-헥스-2-엔산 에틸 에스터**

[1973] 제조예 134에서 수득한 (E)-5-(4-브로모-페닐)-5-메틸-헥스-2-엔산 에틸 에스터(0.348 g, 1.12 mmol)를 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.291 g, 72%)을 수득하였다.

[1974] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75 (2H, d), 7.34 (2H, d), 6.70 (1H, m), 5.76 (1H, d), 4.12 (2H, q), 2.50 (2H, d), 1.33 (18H, s), 1.24 (3H, t).

[1976] **제조예 136: 5-메틸-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-헥산산 에틸 에스터**

[1977] 제조예 135에서 수득한 (E)-5-메틸-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-헥스-2-엔산 에틸 에스터(0.291 g, 0.81 mmol)를 제조예 1의 단계 E와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.248 g,

84%)을 수득하였다.

[1978] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75 (2H, d), 7.33 (2H, d), 4.08 (2H, q), 2.17 (2H, t), 1.65 (2H, m), 1.35 (20H, m), 1.22 (3H, t).

[1980] **제조예 137: 2-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-2-메틸-프로피오나이트릴**

[1981] 단계 A: (4-브로모-2-플루오로-페닐)-아세트나이트릴

[1982] 4-브로모-1-브로모메틸-2-플루오로-벤젠(0.5 g, 1.87 mmol)을 제조예 149와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.386 g, 96%)을 수득하였다.

[1984] 단계 B: 2-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-2-메틸-프로피오나이트릴

[1985] 단계 A에서 수득한 (4-브로모-2-플루오로-페닐)-아세트나이트릴(0.24 g, 1.12 mmol)을 제조예 143과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.235 g, 86%)을 수득하였다.

[1986] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40-7.26 (3H, m), 1.78 (6H, s).

[1988] **제조예 138: 2-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-2-메틸-프로피온알데하이드**

[1989] 제조예 137에서 수득한 2-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-2-메틸-프로피오나이트릴(0.235 g, 0.97 mmol)을 제조예 151과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.2 g, 84%)을 수득하였다.

[1990] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.61 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.16 (1H, t), 1.44 (6H, s).

[1992] **제조예 139: 3-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-3-메틸-뷰티르알데하이드**

[1993] 제조예 138에서 수득한 2-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-2-메틸-프로피온알데하이드(0.2 g, 0.82 mmol)를 제조예 152와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.067 g, 31%)을 수득하였다.

[1994] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.51 (1H, t), 7.25-7.16 (3H, m), 2.81 (2H, s), 1.43 (6H, s).

[1996] **제조예 140: (E)-5-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-5-메틸-헥스-2-엔산 에틸 에스터**

[1997] 제조예 139에서 수득한 3-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-3-메틸-뷰티르알데하이드(0.067 g, 0.26 mmol)를 제조예 85의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.072 g, 84%)을 수득하였다.

[1998] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.20 (2H, m), 7.08 (1H, t), 6.66 (1H, m), 5.79 (1H, d), 4.14 (2H, q), 2.62 (2H, d), 1.37 (6H, s), 1.25 (3H, t).

[2000] **제조예 141: (E)-5-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-5-메틸-헥스-2-엔산 에틸 에스터**

[2001] 제조예 140에서 수득한 (E)-5-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-5-메틸-헥스-2-엔산 에틸 에스터(0.072 g, 0.22 mmol)를 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.045 g, 54%)을 수득하였다.

[2002] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.47 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.23 (1H, t), 6.66 (1H, m), 5.75 (1H, d), 4.11 (2H, q), 2.65 (2H, d), 1.32 (18H, s), 1.23 (3H, t).

- [2004] **제조예 142: 5-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-5-메틸-헥산산 에틸 에스터**
- [2005] 제조예 141에서 수득한 (E)-5-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-5-메틸-헥스-2-엔산 에틸 에스터(0.045 g, 0.12 mmol)를 제조예 1의 단계 E와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.02 g, 44%)을 수득하였다.
- [2006] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.47 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.23 (1H, t), 4.06 (2H, q), 2.19 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.35 (20H, m), 1.21 (3H, t).
- [2008] **제조예 143: 2-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-2-메틸-프로피오나이트릴**
- [2009] 제조예 149에서 수득한 (4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-아세트나이트릴(0.4 g, 1.72 mmol)을 2 mL의 DMF와 2 mL의 THF로 녹인 후 0°C에서 NaH(광유 중 60%, 0.152 g, 3.79 mmol)와 아이오도메테인(0.236 mL, 3.79 mmol)을 첨가하고 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 MgSO_4 로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.372 g, 83%)을 수득하였다.
- [2010] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.12 (2H, m), 1.86 (6H, s).
- [2012] **제조예 144: 2-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-2-메틸-프로피온알데하이드**
- [2013] 제조예 143에서 수득한 2-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-2-메틸-프로피오나이트릴(0.372 g, 1.43 mmol)을 제조예 151과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.328 g, 87%)을 수득하였다.
- [2014] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.60 (1H, m), 7.08 (2H, m), 1.50 (6H, s).
- [2016] **제조예 145: 3-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-3-메틸-뷰티르알데하이드**
- [2017] 제조예 144에서 수득한 2-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-2-메틸-프로피온알데하이드(0.328 g, 1.25 mmol)를 제조예 152와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.16 g, 46%)을 수득하였다.
- [2018] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.61 (1H, s), 7.01 (2H, m), 2.86 (2H, s), 1.54 (6H, s).
- [2020] **제조예 146: (E)-5-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-5-메틸-헥스-2-엔산 에틸 에스터**
- [2021] 제조예 145에서 수득한 3-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-3-메틸-뷰티르알데하이드(0.16 g, 0.58 mmol)를 제조예 85의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.17 g, 85%)을 수득하였다.
- [2022] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.98 (2H, m), 6.74 (1H, m), 5.78 (1H, d), 4.14 (2H, q), 2.64 (2H, d), 1.46 (6H, s), 1.25 (3H, t).
- [2024] **제조예 147: 5-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-5-메틸-헥산산 에틸 에스터**
- [2025] 제조예 146에서 수득한 (E)-5-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-5-메틸-헥스-2-엔산 에틸 에스터(0.17 g, 0.49 mmol)를 제조예 174와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.15 g, 87%)을 수득하였다.

- [2026] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.96 (2H, m), 4.08 (2H, q), 2.23 (2H, t), 1.72 (2H, m), 1.43 (8H, m), 1.22 (3H, t).
- [2028] **제조예 148: 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-5-메틸-헥산산 에틸 에스터**
- [2029] 제조예 147에서 수득한 5-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-5-메틸-헥산산 에틸 에스터(0.15 g, 0.43 mmol)를 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.07 g, 41%)을 수득하였다.
- [2030] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.20 (2H, m), 4.08 (2H, q), 2.21 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.46 (8H, m), 1.32 (12H, s), 1.21 (3H, t).
- [2032] **제조예 149: (4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-아세트나이트릴**
- [2033] 5-브로모-2-브로모메틸-1,3-다이플루오로-벤젠(1.1 g, 3.85 mmol)을 6 mL의 에탄올과 2 mL의 물로 녹인 후 KCN(0.268 g, 4.12 mmol)을 첨가하고 60°C에서 가열하여 2 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 MgSO_4 로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.8 g, 89%)을 수득하였다.
- [2034] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.17 (2H, m), 3.69 (2H, s).
- [2036] **제조예 150: 1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-사이클로프로페인카보나이트릴**
- [2037] 제조예 149에서 수득한 (4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-아세트나이트릴(0.4 g, 1.72 mmol)을 1 mL의 톨루엔과 1.7 mL의 50% NaOH 수용액으로 녹인 후 0°C에서 1-브로모-2-클로로에테인(0.287 mL, 3.44 mmol), 벤질트라이에틸암모늄 클로라이드(0.098 g, 0.43 mmol)을 첨가하고 40°C에서 가열하여 18 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 MgSO_4 로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.27 g, 60%)을 수득하였다.
- [2038] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.12 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.36 (2H, m).
- [2040] **제조예 151: 1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-사이클로프로페인카브알데하이드**
- [2041] 제조예 150에서 수득한 1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-사이클로프로페인카보나이트릴(0.270 g, 1.05 mmol)을 5 mL의 MC로 녹인 후 -78°C에서 DIBAL-H(0.77 mL, 1.15 mmol)을 첨가하여 2 시간 동안 교반하고, 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응액에 1N HCl, KNa 타트레이트 수용액을 첨가한 후 MC로 추출하였다. 유기층을 분리하여 MgSO_4 로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.216 g, 79%)을 수득하였다.
- [2042] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.83 (1H, s), 7.10 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.46 (2H, m).
- [2044] **제조예 152: [1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-사이클로프로필]-아세트알데하이드**
- [2045] (메톡시메틸)트라이페닐포스포늄 클로라이드(0.425 g, 1.24 mmol)를 3 mL의 THF로 녹인 후 0°C에서 LiHMDS(1.24 mL, 1.24 mmol)을 첨가하고 15분 동안 교반하였다. 0°C에서 제조예 151에서 수득한 1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-사이클로프로페인카브알데하이드(0.216 g, 0.83 mmol)을 첨가하고 상온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 MgSO_4 로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제한 다음, 2N HCl (0.2 M), THF (0.1 M)로 녹이고 70°C에서 가열하여 18 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 MgSO_4 로 건조하고 칼럼 크로마토

그래피로 정제하여 표제 화합물(0.375 g, 84%)을 수득하였다.

[2046] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.77 (1H, s), 7.02 (2H, m), 2.49 (2H, d), 0.99 (4H, m).

[2048] **제조예 153: (E)-4-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-사이클로프로필]-뷰트-2-엔산 에틸 에스터**

[2049] 제조예 152에서 수득한 [1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-사이클로프로필]-아세트알데하이드(0.375 g, 1.36 mmol)를 제조예 85의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.443 g, 94%)을 수득하였다.

[2050] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.00 (2H, m), 6.90 (1H, m), 5.72 (1H, d), 4.15 (2H, q), 2.37 (2H, d), 1.27 (3H, t), 0.87 (4H, m).

[2052] **제조예 154: 4-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-사이클로프로필]-뷰티르산 에틸 에스터**

[2053] 제조예 153에서 수득한 (E)-4-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-사이클로프로필]-뷰트-2-엔산 에틸 에스터(0.443 g, 1.28 mmol)를 제조예 174와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.414 g, 93%)을 수득하였다.

[2054] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.02 (2H, m), 4.10 (2H, q), 2.26 (2H, t), 1.63 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.24 (3H, t), 0.79 (4H, s).

[2056] **제조예 155: 4-{1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-사이클로프로필}-뷰티르산 에틸 에스터**

[2057] 제조예 154에서 수득한 4-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-사이클로프로필]-뷰티르산 에틸 에스터(0.414 g, 1.19 mmol)를 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.322 g, 70%)을 수득하였다.

[2058] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.20 (2H, m), 4.08 (2H, q), 2.24 (2H, t), 1.62 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.32 (12H, s), 1.20 (3H, t), 0.80 (4H, m).

[2060] **제조예 156: 1-브로모-4-(2-브로모-1,1-다이플루오로-에틸)-벤젠**

[2061] 2-브로모-1-(4-브로모-페닐)-에탄온(0.5 g, 1.8 mmol)을 4 mL의 MC로 녹인 후 0℃에서 DAST(diethylaminosulfur trifluoride, 0.58 g, 3.6 mmol)을 첨가하였다. 0℃에서 1 시간 동안 교반하고, 상온에서 2 시간, 40℃에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 MC로 추출하였다. 유기층을 분리하여 MgSO_4 로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.345 g, 64%)을 수득하였다.

[2062] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (2H, d), 7.38 (2H, d), 3.72 (2H, t).

[2064] **제조예 157: 아세트산 2-(4-브로모-페닐)-2,2-다이플루오로-에틸 에스터**

[2065] 제조예 156에서 수득한 1-브로모-4-(2-브로모-1,1-다이플루오로-에틸)-벤젠(0.324 g, 1.08 mmol)을 4 mL의 DMF로 녹인 후 KOAc(0.424 g, 4.32 mmol), 18-crown-6(0.028 g, 0.11 mmol)을 첨가하고 80℃에서 가열하여 18 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 에테르로 추출하였다. 유기층을 분리하여 MgSO_4 로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.216 g, 71%)을 수득하였다.

[2066] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.59 (2H, d), 7.38 (2H, d), 4.44 (2H, t), 2.06 (3H, s).

[2068] **제조예 158: 2-(4-브로모-페닐)-2,2-다이플루오로-에탄올**

[2069] 제조예 157에서 수득한 아세트산 2-(4-브로모-페닐)-2,2-다이플루오로-에틸 에스터(0.21 g, 0.77 mmol)를 4 mL의 에탄올과 1 mL의 물로 녹인 후 NaOH (0.062 g, 1.55 mmol)을 첨가하고 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축하고 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 MgSO₄로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.176 g, 96%)을 수득하였다.

[2070] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.59 (2H, d), 7.40 (2H, d), 3.96 (2H, m), 1.87 (1H, m).

[2072] **제조예 159: [2-(4-브로모-페닐)-2,2-다이플루오로-에톡시]-아세트산 에틸 에스터**

[2073] 제조예 158에서 수득한 2-(4-브로모-페닐)-2,2-다이플루오로-에탄올(0.24 g, 1.01 mmol)을 제조예 164와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.24 g, 70%)을 수득하였다.

[2074] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.57 (2H, d), 7.42 (2H, d), 4.20 (2H, q), 4.18 (2H, s), 3.99 (2H, t), 1.26 (3H, t).

[2076] **제조예 160: {2,2-다이플루오로-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보톨란-2-일)-페닐]-에톡시}-아세트산 에틸 에스터**

[2077] 제조예 159에서 수득한 [2-(4-브로모-페닐)-2,2-다이플루오로-에톡시]-아세트산 에틸 에스터(0.24 g, 0.74 mmol)를 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.22 g, 80%)을 수득하였다.

[2078] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.86 (2H, d), 7.51 (2H, d), 4.20 (2H, q), 4.14 (2H, s), 4.00 (2H, t), 1.34 (12H, s), 1.25 (3H, t).

[2080] **제조예 161: (E)-4-(4-브로모-페닐)-4,4-다이플루오로-뷰트-2-엔산 에틸 에스터**

[2081] 제조예 158에서 수득한 2-(4-브로모-페닐)-2,2-다이플루오로-에탄올(0.5 g, 2.11 mmol)을 제조예 4의 단계 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물 (0.42 g, 65%)을 수득하였다.

[2082] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.59 (2H, d), 7.35 (2H, d), 6.95 (1H, m), 6.26 (1H, d), 4.23 (2H, q), 1.28 (3H, t).

[2084] **제조예 162: 4-(4-브로모-페닐)-4,4-다이플루오로-뷰티르산 에틸 에스터**

[2085] 제조예 161에서 수득한 (E)-4-(4-브로모-페닐)-4,4-다이플루오로-뷰트-2-엔산 에틸 에스터(0.42 g, 1.38 mmol)를 제조예 174와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.24 g, 57%)을 수득하였다.

[2086] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.56 (2H, d), 7.34 (2H, d), 4.11 (2H, q), 2.47 (4H, m), 1.22 (3H, t).

[2088] **제조예 163: 4-(4-브로모-페닐)-4,4-다이플루오로-뷰탄-1-올**

[2089] 제조예 162에서 수득한 4-(4-브로모-페닐)-4,4-다이플루오로-뷰티르산 에틸 에스터(0.244 g, 0.79 mmol)을 제조예 90의 단계 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물 (0.2 g, 95%)을 수득하였다.

[2090] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.56 (2H, d), 7.34 (2H, d), 3.66 (2H, m), 2.20 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.26 (1H, m).

[2092] **제조예 164: 4-(4-브로모-페닐설파닐)-뷰티르산 에틸 에스터**

[2093] 4-브로모-벤젠싸이올(0.5 g, 2.64 mmol)을 5 mL의 THF로 녹인 후 0℃로 냉각하여 NaH(광유 중 60%, 0.11 g,

2.64 mmol)를 첨가하여 30 분간 교반하였다. 4-브로모-뷰티르산 에틸 에스터(0.42 mL, 2.91 mmol)를 첨가하고 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응액에 암모늄 클로라이드 수용액을 첨가한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 MgSO₄로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.80 g, 99 %)을 수득하였다.

[2094] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.38 (2H, d), 7.19 (2H, d), 4.13 (2H, q), 2.93 (2H, t), 2.43 (2H, t), 1.93 (2H, m), 1.24 (3H, t).

[2096] **제조예 165: 메테인설폰산 4-(4-브로모-페닐)-4,4-다이플루오로-뷰틸 에스터**

[2097] 제조예 163에서 수득한 4-(4-브로모-페닐)-4,4-다이플루오로-뷰탄-1-올(0.263 g, 0.99 mmol)을 제조예 25의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.28 g, 82%)을 수득하였다.

[2098] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.56 (2H, d), 7.32 (2H, d), 4.26 (2H, t), 3.00 (3H, s), 2.23 (2H, m), 1.94 (2H, m).

[2100] **제조예 166: 5-(4-브로모-페닐)-5,5-다이플루오로-펜테인나이트릴**

[2101] 제조예 165에서 수득한 메테인설폰산 4-(4-브로모-페닐)-4,4-다이플루오로-뷰틸 에스터(0.28 g, 0.82 mmol)를 제조예 25의 단계 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.21 g, 94%)을 수득하였다.

[2102] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.58 (2H, d), 7.34 (2H, d), 2.42 (2H, t), 2.24 (2H, m), 1.87 (2H, m).

[2104] **제조예 167: 5-(4-브로모-페닐)-5,5-다이플루오로-펜탄산**

[2105] 제조예 166에서 수득한 5-(4-브로모-페닐)-5,5-다이플루오로-펜테인나이트릴(0.21 g, 0.77 mmol)을 2 mL의 에탄올과 2 mL의 물로 녹인 후 NaOH(0.107 g, 2.68 mmol)을 첨가하고 3 시간 동안 환류교반하였다. 1N HCl을 첨가한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 MgSO₄로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.26 g, 48 %)을 수득하였다.

[2106] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.56 (2H, d), 7.34 (2H, d), 2.41 (2H, t), 2.15 (2H, m), 1.78 (2H, m).

[2108] **제조예 168: 5-(4-브로모-페닐)-5,5-다이플루오로-펜탄산 메틸 에스터**

[2109] 제조예 167에서 수득한 5-(4-브로모-페닐)-5,5-다이플루오로-펜탄산(0.212 g, 0.72 mmol)을 제조예 81의 단계 G와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.19 g, 85%)을 수득하였다.

[2110] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.57 (2H, d), 7.34 (2H, d), 3.66 (3H, s), 2.35 (2H, t), 2.15 (2H, m), 1.76 (2H, m).

[2112] **제조예 169: 5,5-다이플루오로-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-펜탄산 메틸 에스터**

[2113] 제조예 168에서 수득한 5-(4-브로모-페닐)-5,5-다이플루오로-펜탄산 메틸 에스터(0.190 g, 0.62 mmol)를 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.13 g, 59%)을 수득하였다.

[2114] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.85 (2H, d), 7.46 (2H, d), 3.65 (3H, s), 2.34 (2H, t), 2.16 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.35 (12H, s).

[2116] **제조예 170: (E)-3-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-아크릴산 에틸 에스터**

- [2117] 4-브로모-2,6-다이플루오로-벤즈알데하이드(1.52 g, 6.88 mmol)를 제조예 85의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(1.3 g, 65%)을 수득하였다.
- [2118] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.66 (1H, d), 7.13 (2H, m), 6.70 (1H, d), 4.27 (2H, q), 1.32 (3H, t).
- [2120] **제조예 171: 2-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-사이클로프로페인카복실산 에틸 에스터**
- [2121] 트라이메틸설폭소늄 아이오다이드(0.462 g, 2.10 mmol)를 5 mL의 DMSO로 녹인 후 NaH(광유 중 60%, 0.084 g, 2.10 mmol)를 첨가하여 30 분간 교반하였다. 0°C 로 냉각하여 제조예 170에서 수득한 (E)-3-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-아크릴산 에틸 에스터(0.51 g, 1.75 mmol)를 첨가하고 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 MgSO_4 로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.26 g, 48 %)을 수득하였다.
- [2122] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.02 (2H, m), 4.19 (2H, q), 2.42 (1H, m), 2.14 (1H, m), 1.54 (2H, m), 1.28 (3H, t).
- [2124] **제조예 172: [2-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-사이클로프로필]-메탄올**
- [2125] 제조예 171에서 수득한 2-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-사이클로프로페인카복실산 에틸 에스터(0.26 g, 0.85 mmol)를 제조예 90의 단계 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.17 g, 76%)을 수득하였다.
- [2126] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.00 (2H, m), 3.70 (1H, m), 3.57 (1H, m), 1.66 (2H, m), 1.45 (1H, t), 1.19 (1H, m), 0.93 (1H, m).
- [2128] **제조예 173: (E)-3-[2-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-사이클로프로필]-아크릴산 에틸 에스터**
- [2129] 제조예 172에서 수득한 [2-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-사이클로프로필]-메탄올(0.314 g, 1.19 mmol)을 제조예 4의 단계 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.36 g, 91%)을 수득하였다.
- [2130] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.00 (2H, m), 6.56 (1H, m), 5.93 (1H, d), 4.19 (2H, q), 2.04 (2H, m), 1.63 (1H, m), 1.28 (4H, m).
- [2132] **제조예 174: 3-[2-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-사이클로프로필]-프로피온산 에틸 에스터**
- [2133] 제조예 173에서 수득한 (E)-3-[2-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-사이클로프로필]-아크릴산 에틸 에스터(0.228 g, 0.69 mmol)를 5 mL의 DME에 녹인 후 p-톨루엔설포나이드라자이드(0.897 g, 4.82 mmol)를 첨가하여 5 분 동안 환류 교반하였다. 4.9 mL의 1.4 M NaOAc 용액을 첨가하여 18시간 동안 환류 교반하였다. 반응액을 물로 희석하고 DCM로 추출하여 분리하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조한 후 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.19 g, 82%)을 수득하였다.
- [2134] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.99 (2H, m), 4.12 (2H, q), 2.48 (2H, t), 1.77 (1H, m), 1.67 (1H, m), 1.53 (1H, m), 1.32 (1H, m), 1.26 (3H, t), 1.12 (1H, m), 0.80 (1H, m).
- [2136] **제조예 175: 3-{2-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-사이클로프로필}-프로피온산 에틸 에스터**
- [2137] 제조예 174에서 수득한 3-[2-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-사이클로프로필]-프로피온산 에틸 에스터(0.190 g, 0.57 mmol)를 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.183 g, 84%)을 수득하였다.

- [2138] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.18 (2H, m), 4.14 (2H, q), 2.49 (2H, t), 1.77 (1H, m), 1.68 (2H, m), 1.38 (1H, m), 1.32 (12H, s), 1.24 (4H, m), 0.81 (1H, m).
- [2140] **제조예 176: 8-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-1,4-다이옥사-스파이로[4.5]텍-7-엔**
- [2141] 4-브로모-2-플루오로-1-아이오도-벤젠(0.68 g, 2.25 mmol)과 8-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-1,4-다이옥사-스파이로[4.5]텍-7-엔(0.5 g, 1.88 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.4 g, 68%)을 수득하였다.
- [2142] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.20 (2H, m), 7.12 (1H, t), 5.84 (1H, m), 4.01 (4H, s), 2.58 (2H, m), 2.44 (2H, m), 1.88 (2H, t).
- [2144] **제조예 177: 8-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-1,4-다이옥사-스파이로[4.5]텍-7-엔**
- [2145] 제조예 176에서 수득한 8-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-1,4-다이옥사-스파이로[4.5]텍-7-엔(0.27 g, 0.86 mmol)을 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.2 g, 64%)을 수득하였다.
- [2146] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.50 (1H, m), 7.43 (1H, m), 7.27 (1H, m), 5.89 (1H, m), 4.02 (4H, s), 2.64 (2H, m), 2.48 (2H, m), 1.90 (2H, t), 1.34 (12H, s).
- [2148] **제조예 178: 8-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-1,4-다이옥사-스파이로[4.5]테케인**
- [2149] 제조예 177에서 수득한 8-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-1,4-다이옥사-스파이로[4.5]텍-7-엔(0.2 g, 0.55 mmol)을 제조예 1의 단계 E와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.17 g, 84%)을 수득하였다.
- [2150] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.52 (1H, m), 7.43 (1H, m), 7.28 (1H, m), 3.98 (4H, s), 2.94 (1H, m), 1.87-1.68 (8H, m), 1.33 (12H, s).
- [2152] **제조예 179: 2-사이클로펜틸옥시-3-[4-(1,4-다이옥사-스파이로[4.5]텍-8-일)-3-플루오로-페닐]-피리딘**
- [2153] 제조예 178에서 수득한 8-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-1,4-다이옥사-스파이로[4.5]테케인(0.17 g, 0.47 mmol)과 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜틸옥시-3-아이오도-피리딘(0.2 g, 0.7 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.113 g, 60%)을 수득하였다.
- [2154] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.12 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.28 (3H, m), 6.90 (1H, m), 3.99 (4H, s), 2.94 (1H, m), 1.89-1.72 (14H, m), 1.54 (2H, m).
- [2156] **제조예 180: 4-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-사이클로헥산온**
- [2157] 제조예 179에서 수득한 2-사이클로펜틸옥시-3-[4-(1,4-다이옥사-스파이로[4.5]텍-8-일)-3-플루오로-페닐]-피리딘(0.113 g, 0.28 mmol)을 3 mL의 THF로 녹인 1N HCl(0.15 mL)에 첨가하여 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응액을 소듐바이카보네이트 용액으로 희석한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 MgSO_4 로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.048 g, 48 %)을 수득하였다.

- [2158] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.30 (2H, m), 7.25 (1H, m), 6.92 (1H, m), 5.51 (1H, m), 3.37 (1H, m), 2.53 (4H, m), 2.25 (2H, m), 1.97 (4H, m), 1.75 (4H, m), 1.62 (2H, m).
- [2160] **제조예 181: {4-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-사이클로헥실리덴}-아세트산 에틸 에스터**
- [2161] 제조예 180에서 수득한 4-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-사이클로헥산온(0.045 g, 0.13 mmol)을 제조예 1의 단계 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.045 g, 83%)을 수득하였다.
- [2162] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.29 (2H, m), 7.20 (1H, m), 6.91 (1H, m), 5.70 (1H, s), 5.52 (1H, m), 4.16 (2H, q), 4.00 (1H, m), 3.17 (1H, m), 2.42 (2H, m), 2.10 (3H, m), 1.95 (2H, m), 1.84-1.62 (8H, m), 1.30 (3H, t).
- [2164] **제조예 182: {4-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-사이클로헥실}-아세트산 에틸 에스터**
- [2165] 제조예 181에서 수득한 {4-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-사이클로헥실리덴}-아세트산 에틸 에스터(0.045 g, 0.11 mmol)를 제조예 1의 단계 E와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.045 g, 99%)을 수득하였다.
- [2166] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.27 (3H, m), 6.91 (1H, m), 5.51 (1H, m), 4.15 (2H, q), 2.85 (1H, m), 2.49-2.25 (2H, m), 1.95-1.59 (16H, m), 1.26 (3H, t), 1.22 (1H, m).
- [2168] **제조예 183: 4-([2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터**
- [2169] 3,4,5-트라이플루오로나이트로벤젠(9.4 g, 53 mmol)과 4-메틸아미노-뷰티르산 메틸 에스터의 염산염(8.9 g, 53 mmol)을 제조예 84와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(10 g, 51 %)을 수득하였다.
- [2170] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.24 (2H, d), 3.64 (3H, s), 3.16 (2H, t), 2.88 (3H, m), 2.36 (2H, t), 1.85 (2H, m), 1.31(12H, s)
- [2172] **제조예 184: 4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-인돌-1-일]-뷰티르산 에틸 에스터**
- [2173] 5-브로모-1H-인돌(0.10 g, 0.51 mmol)과 4-브로모-뷰티르산 에틸 에스터(0.10 g, 0.51 mmol)를 제조예 3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.060 g, 33 %)을 수득하였다.
- [2174] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.07 (1H, d), 6.51 (1H, d), 4.21 (2H, t), 4.11 (2H, m), 2.25 (2H, t), 2.14 (2H, m), 1.36 (12H, s), 1.24 (3H, t)
- [2176] **제조예 185: 2-브로모-6-사이클로펜틸옥시-피리딘**
- [2177] 사이클로펜탄올(0.077 mL, 0.84 mmol)과 2,6-다이브로모피리딘(0.2 g, 0.84 mmol)을 제조예 34와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.09 g, 44%)을 수득하였다.
- [2178] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.36(1H, t), 7.00(1H, d), 6.60(1H, d), 5.36 (1H, m), 1.98(2H, m), 1.77 (4H, m), 1.61(2H, m)

- [2180] **제조예 186: 2-브로모-6-사이클로뷰톡시-피리딘**
- [2181] 사이클로뷰탄올(0.06 mL, 0.84 mmol)과 2,6-다이브로모피리딘(0.2 g, 0.84 mmol)을 제조예 34과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.06 g, 31%)을 수득하였다.
- [2182] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.39(1H, t), 7.01(1H, d), 6.61(1H, d), 5.14(1H, m), 2.45 (2H, m), 2.11 (2H, m), 1.82 (1H, m), 1.65(1H, m)
- [2184] **제조예 187: 4-([2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터**
- [2185] 3,4-다이플루오로나이트로벤젠(1.30 g, 8.17 mmol)과 4-메틸아미노-뷰티르산 메틸 에스터의 염산염(1.64 g, 9.81 mmol)을 제조예 84와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.25 g, 8.7 %)을 수득하였다.
- [2186] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.45 (1H, m), 7.40 (1H, m), 6.83 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.25 (2H, t), 2.86 (3H, s), 2.36 (2H, t), 1.91 (2H, m), 1.31 (12H, s)
- [2188] **제조예 188: 4-(2-사이클로펜틸설파닐-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐아민**
- [2189] 제조예 15에서 수득한 2-사이클로펜틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.70 g, 2.29 mmol)과 제조예 66에서 수득한 2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐린(0.59 g, 2.29 mmol)을 이용하여 제조예 67과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.40 g, 57 %)을 수득하였다.
- [2190] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40 (1H, m), 7.31 (1H, m), 6.99 (1H, m), 6.93 (2H, m), 4.07 (1H, m), 3.82 (2H, s), 2.19 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.61 (4H, m)
- [2192] **제조예 189: 4-(2-사이클로펜틸설파닐-피리딘-3-일)-페닐아민**
- [2193] 제조예 15에서 수득한 2-사이클로펜틸설파닐-3-아이오도-피리딘(1.2 g, 3.9 mmol)과 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐린(0.86 g, 3.9 mmol)을 이용하여 제조예 67과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(1.0 g, 94 %)을 수득하였다.
- [2194] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.37 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.23 (2H, d), 7.00 (1H, m), 6.74 (2H, d), 4.08 (1H, m), 3.76 (2H, s), 2.19 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.59 (4H, m)
- [2196] **제조예 190: 4-([2,6-다이플루오로-4-(2-플루오로-피리딘-3-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터**
- [2197] 2-플루오로-3-아이오도-피리딘(0.20 g, 0.90 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-([2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터(0.33 g, 0.90 mmol)를 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.25 g, 82 %)을 수득하였다.
- [2198] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.20 (1H, m), 7.82 (1H, m), 7.28 (1H, m), 7.09 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.18 (2H, t), 2.90 (3H, s), 2.40 (2H, t), 1.88 (2H, m), 1.59 (4H, m)
- [2200] **제조예 191: 1-(2-아이오도-페닐)-피롤리딘**
- [2201] 단계 A: 2-피롤리딘-1-일-페닐아민
- [2202] 플루오로-2-나이트로-벤젠(0.70 g, 4.96 mmol)과 피롤리딘(0.42 g, 5.95 mmol)을 이용하여 순차적으로 제조예 84의 단계 A 및 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.70 g, 87 %)을 수득하였다.

- [2204] 단계 B: 1-(2-아이오도-페닐)-피롤리딘
- [2205] 단계 A에서 수득한 2-피롤리딘-1-일-페닐아민(0.70 g, 4.31 mmol)을 19 mL의 물에 넣고, 온도를 0℃로 낮추었다. 추가로 황산 5 mL를 넣고, 물에 녹인 소듐나이트라이트(0.30 g, 4.31 mmol)를 천천히 넣어주었다. 온도를 유지하면서 30분간 교반하고, 포타슘아이오다이드(0.93 g, 5.60 mmol)를 물 10 mL에 녹여서 추가로 넣어주었다. 온도를 60℃로 올리고 3 시간 동안 교반한 뒤에 물을 첨가하여 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.18 g, 12 %)을 수득하였다.
- [2206] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.83 (1H, m), 7.25 (1H, m), 6.95 (1H, m), 6.67 (1H, m), 3.29 (4H, m), 1.94 (4H, m)
- [2208] **제조예 192: (2-아이오도-페닐)-메틸-아민**
- [2209] 플루오로-2-나이트로-벤젠(1.00 g, 7.09 mmol)과 메틸아민 염산염(0.57 g, 8.50 mmol)을 제조예 191과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.35 g, 21 %)을 수득하였다.
- [2210] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.65 (1H, m), 7.25 (1H, m), 6.57 (1H, m), 6.46 (1H, m), 4.20 (1H, s), 2.89 (3H, d)
- [2212] **제조예 193: (2-아이오도-페닐)-아이소프로필-메틸-아민**
- [2213] 플루오로-2-나이트로-벤젠(1.30 g, 9.21 mmol)과 아이소프로필-메틸-아민(0.81 g, 11.1 mmol)을 제조예 191과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.35 g, 14 %)을 수득하였다.
- [2214] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.85 (1H, m), 7.28 (1H, m), 7.06 (1H, m), 6.77 (1H, m), 3.48 (1H, m), 2.62 (3H, s), 1.12 (6H, d)
- [2216] **제조예 194: 4-([2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-에틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터**
- [2217] 3,4,5-트라이플루오로나이트로벤젠(0.68 g, 3.84 mmol)과 4-에틸아미노-뷰티르산 메틸 에스터의 염산염(0.58 g, 3.20 mmol)을 제조예 84와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.38 g, 31 %)을 수득하였다.
- [2218] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.25 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.18 (4H, m), 2.35 (2H, t), 1.74 (2H, m), 1.32(12H, s), 1.02 (3H, t)
- [2220] **제조예 195: (R)-5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-헥산산 에틸 에스터**
- [2221] 단계 A: (E)-3-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)프로프-2-엔산 에틸 에스터
- [2222] 4-브로모-2,6-다이플루오로-벤즈알데하이드(2.0 g, 13.6 mmol)와 (1-에톡시카보닐에틸리데네)트라이페닐포스포란(5.7 g, 16.3 mmol)을 제조예 27의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(3.9 g, 99 %)을 수득하였다.
- [2224] 단계 B: (E)-3-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-아크릴산
- [2225] 단계 A에서 수득한 (E)-3-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)프로프-2-엔산 에틸 에스터(1.13 g, 3.88 mmol)를 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(1.0 g, 98 %)을 수득하였다.

- [2227] 단계 C: (R)-3-[(E)-3-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-아크릴로일]-4-페닐-옥사졸리딘-2-온
- [2228] 단계 B에서 수득한 (E)-3-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-아크릴산(0.50 g, 1.9 mmol)을 10 mL THF에 녹이고, 온도를 -78℃로 낮추었다. 트라이메틸아세틸 클로라이드(0.29 g, 2.4 mmol)를 넣고, 15분간 교반하였다. (R)-4-페닐-옥사졸리딘-2-온(0.42 g, 2.6 mmol)을 10 mL THF에 녹이고, 온도를 -78℃로 낮춘 뒤 n-부틸리튬(1.16 mL, 2.7 mmol)을 넣어주었다. 이 용액을 처음 용액에 캐놀라로 넣어주고, 온도를 유지하면서 1.5시간 동안 교반해 주었다. 온도를 상온으로 올리고, 16 시간 동안 교반하였다. 포화된 암모늄클로라이드 용액으로 반응을 종결시킨 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 MgSO₄로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.50 g, 64 %)을 수득하였다.
- [2230] 단계 D: (R)-3-[(R)-3-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-뷰티릴]-4-페닐-옥사졸리딘-2-온
- [2231] CuBr·DMS(1.18 g, 5.7 mmol)을 10 mL THF에 넣어 주고, -40℃에서 30분간 교반하였다. DMS(3.38 g, 54.4 mmol)와 메틸마그네슘브로마이드(1.74 mL, 5.2 mmol)을 넣고, 30분간 교반하였다. -20℃로 온도를 올리고 단계 C에서 수득한 (R)-3-[(E)-3-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-아크릴로일]-4-페닐-옥사졸리딘-2-온(0.52 g, 1.3mmol)을 3 mL의 THF에 녹여 천천히 넣었다. 2.5 시간 동안 온도를 유지하며 교반하고, 서서히 상온으로 온도를 올려주었다. 상온에서 72 시간 동안 교반하고, 포화된 암모늄클로라이드 용액으로 반응을 종결시킨 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 MgSO₄로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.33 g, 61 %)을 수득하였다.
- [2233] 단계 E: (E)-(R)-5-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-헥스-2-엔산 에틸 에스터
- [2234] 단계 D에서 수득한 (R)-3-[(R)-3-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-뷰티릴]-4-페닐-옥사졸리딘-2-온(0.33 g, 0.78 mmol)을 이용하여 순차적으로 제조예 151과 제조예 85의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.11 g, 42 %)을 수득하였다.
- [2236] 단계 F: (R)-5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-헥산산 에틸 에스터
- [2237] 단계 E에서 수득한 (E)-(R)-5-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-헥스-2-엔산 에틸 에스터(0.15 g, 0.45 mmol)을 이용하여 순차적으로 제조예 5의 단계 G, H와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.070 g, 40 %)을 수득하였다.
- [2238] NMR: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.22(2H, m), 4.08(2H, q), 3.21(1H, m), 2.24(2H, m), 1.80(1H, m), 1.65(1H, m), 1.60(1H, m), 1.45(1H, m), 1.30(15H, m), 1.20(3H, t)
- [2240] 제조예 196: (E)-(R)-5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-헥스-2-엔산 에틸 에스터
- [2241] 제조예 195의 단계 E에서 수득한 (E)-(R)-5-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-헥스-2-엔산 에틸 에스터(0.11 g, 0.33 mmol)를 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.10 g, 80 %)을 수득하였다.
- [2242] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.24 (2H, m), 6.84 (1H, m), 5.80 (1H, m), 4.15 (2H, m), 3.40 (1H, m), 2.66 (2H, m), 1.30 (18H, m)
- [2244] 제조예 197: (S)-5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-헥산산 에틸 에스터
- [2245] 단계 A: (S)-3-[(E)-3-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-아크릴로일]-4-페닐-옥사졸리딘-2-온

- [2246] 제조예 195의 단계 B에서 수득한 (E)-3-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-아크릴산(1.03 g, 3.9 mmol)과 (S)-4-페닐-옥사졸리딘-2-온(0.86 g, 5.3 mmol)을 이용하여 제조예 195의 단계 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(1.30 g, 81 %)을 수득하였다.
- [2248] 단계 B: (S)-3-[(S)-3-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-뷰티릴]-4-페닐-옥사졸리딘-2-온
- [2249] 제조예 197의 단계 A에서 수득한 (S)-3-[(E)-3-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-아크릴로일]-4-페닐-옥사졸리딘-2-온(1.30 g, 3.2 mmol)을 이용하여 제조예 195의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(1.0 g, 74 %)을 수득하였다.
- [2251] 단계 C: (E)-(S)-5-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-헥스-2-엔산 에틸 에스터
- [2252] 제조예 197의 단계 B에서 수득한 (S)-3-[(S)-3-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-뷰티릴]-4-페닐-옥사졸리딘-2-온(0.70 g, 1.6 mmol)을 이용하여 제조예 195의 단계 E와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.50 g, 91 %)을 수득하였다.
- [2254] 단계 D: (S)-5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-헥산산 에틸 에스터
- [2255] 제조예 197의 단계 C에서 수득한 ((E)-(S)-5-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-헥스-2-엔산 에틸 에스터(0.37 g, 1.12 mmol)을 이용하여 제조예 195의 단계 F와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.16 g, 37 %)을 수득하였다.
- [2256] NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.22(2H, m), 4.08(2H, q), 3.21(1H, m), 2.24(2H, m), 1.80(1H, m), 1.65(1H, m), 1.60(1H, m), 1.45(1H, m), 1.30(15H, m), 1.20(3H, t)
- [2258] 제조예 198: 4-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터
- [2259] 단계 A: 2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀
- [2260] 4-브로모-2-플루오로페놀(1.9 g, 9.9 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론(2.9 g, 11.4 mmol), 포타슘 아세테이트(3.90 g, 39.7 mmol) 및 DPPF(0.27 g, 0.49 mmol)를 32 mL의 1,4-다이옥산에 녹이고 N_2 gas를 5 분간 충전한 후 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -DCM(0.4 g, 0.49 mmol)을 넣고 4 시간 동안 환류 교반하였다. 셀라이트를 통하여 여과한 후 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.2 g, 93 %)을 수득하였다.
- [2261] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.49 (2H, m), 6.98 (1H, t), 5.31 (1H, brs), 1.33 (12H, s)
- [2263] 단계 B: 4-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터
- [2264] 단계 A에서 수득한 2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀(0.56 g, 2.3 mmol)과 4-브로모-뷰티르산 에틸 에스터(0.34 mL, 2.3 mmol) 및 Cs_2CO_3 (0.92 g, 2.8 mmol)을 8 mL의 DMF에 녹여 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응액을 농축하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.52 g, 63 %)을 수득하였다.
- [2265] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.49 (2H, m), 6.93 (1H, t), 4.15 (2H, t), 4.10 (2H, q), 2.53 (2H, t), 2.15 (2H, m), 1.33 (12H, s), 1.25 (3H, t)
- [2267] 제조예 199: 6-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-헵탄산 에틸 에스터

터

- [2268] 제조예 32의 단계 C에서 수득한 1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)에탄온(2.50 g, 10.6 mmol)과 (메톡시메틸)트라이페닐포스포늄 클로라이드(4.38 g, 12.8 mmol)를 이용하여 순차적으로 제조예 152, 제조예 85의 단계 A, 제조예 70의 단계 B, 제조예 4의 단계 C, 제조예 26의 단계 C 및 제조예 26의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.50 g, 13 %)을 수득하였다.
- [2269] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.23 (2H, m), 4.09 (2H, m), 3.22 (1H, m), 2.22 (2H, t), 1.77 (1H, m), 1.61 (5H, m), 1.33 (18H, s)
- [2271] **제조예 200: 4-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페녹시]-뷰티르산 에틸 에스터**
- [2272] 3-브로모-페놀(0.75 g, 4.34 mmol)과 4-브로모-뷰티르산 에틸 에스터(1.01 g, 5.20 mmol)를 제조예 3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(1.1 g, 76 %)을 수득하였다.
- [2273] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.37 (1H, d), 7.31 (2H, m), 6.99 (1H, m), 4.14 (2H, m), 4.03 (2H, t), 2.52 (2H, t), 2.11 (2H, m), 1.33 (12H, s), 1.27 (3H, t)
- [2275] **제조예 201: 5-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-펜탄산 에틸 에스터**
- [2276] 4-브로모-2-플루오로-벤즈알데하이드(0.40 g, 1.97 mmol)와 에틸(트리페닐포스포리덴)아세트알데하이드(0.66 g, 2.17 mmol)를 제조예 27과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.35 g, 51 %)을 수득하였다.
- [2277] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.48 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.17 (1H, t), 4.12 (2H, m), 2.68 (2H, t), 2.33 (2H, t), 1.67 (4H, m), 1.34 (12H, s), 1.25 (3H, t)
- [2279] **제조예 202: 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐설파닐]-뷰티르산 에틸 에스터**
- [2280] 제조예 164에서 수득한 4-(4-브로모-페닐설파닐)-뷰티르산 에틸 에스터(0.83 g, 2.7 mmol), 비스(피코라토)다이보론(0.76 g, 3.0 mmol)을 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.73 g, 75%)을 수득하였다.
- [2281] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.70 (2H, d), 7.27 (2H, d), 4.11 (2H, q), 2.99 (2H, t), 2.44 (2H, t), 1.96 (2H, m), 1.32 (12H, s), 1.24 (3H, t).
- [2283] **제조예 203: 4-브로모-2-플루오로-벤젠싸이올**
- [2284] 단계 A: 4-브로모-2-플루오로-벤젠설폰일 클로라이드
- [2285] 4-브로모-2-플루오로아닐린(1 g, 5.26 mmol)을 제조예 206의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.49 g, 34%)을 수득하였다.
- [2286] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.85 (1H, m), 7.55 (2H, m).
- [2288] 단계 B: 4-브로모-2-플루오로-벤젠싸이올
- [2289] 단계 A에서 수득한 4-브로모-2-플루오로-벤젠설폰일 클로라이드(0.49 g, 1.79 mmol)를 제조예 206의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.37 g, 99%)을 수득하였다.

[2290] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.23 (1H, m), 7.16 (2H, m), 3.57 (1H, s).

[2292] **제조예 204: 4-(4-브로모-2-플루오로-페닐설파닐)-뷰티르산 에틸 에스터**

[2293] 제조예 203에서 수득한 4-브로모-2-플루오로-벤젠싸이올(0.37 g, 1.81 mmol), NaH(광유 중 60%, 0.07 g, 1.81 mmol), 4-브로모-뷰티르산 에틸 에스터(0.28 mL, 1.99 mmol)를 제조예 164와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.43 g, 75 %)을 수득하였다.

[2294] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.23 (3H, m), 4.12 (2H, q), 2.92 (2H, t), 2.44 (2H, t), 1.90 (2H, m), 1.25 (3H, t).

[2296] **제조예 205: 4-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐설파닐]-뷰티르산 에틸 에스터**

[2297] 제조예 204에서 수득한 4-(4-브로모-2-플루오로-페닐설파닐)-뷰티르산 에틸 에스터(0.43 g, 1.36 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론(0.34 g, 1.50 mmol)을 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.27 g, 53%)을 수득하였다.

[2298] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.50 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.32 (1H, t), 4.11 (2H, q), 2.98 (2H, t), 2.45 (2H, t), 1.93 (2H, m), 1.33 (12H, s), 1.24 (3H, t).

[2300] **제조예 206: 4-브로모-2,6-다이플루오로-벤젠싸이올**

[2301] 단계 A: 4-브로모-2,6-다이플루오로-벤젠설폰일 클로라이드

[2302] CuCl_2 (0.77 g, 5.77 mmol)을 200 mL의 물에 녹인 후 0°C 에서 SOCl_2 (29 mL, 0.40 mol)를 넣고 상온에서 18시간 교반하였다. 4-브로모-2,6-다이플루오로아닐린(20 g, 0.096 mol)을 240 mL의 HCl과 900 mL의 물에 녹인 후 0°C 에서 NaNO_2 (7 g, 0.10 mol)를 200 mL의 물에 녹인 용액을 넣고, 만들어 놓은 싸이오닐클로라이드 용액을 넣어 상온에서 1시간 동안 반응시켜 고체 상태의 표제 화합물(24 g, 85 %)을 수득하였다.

[2304] 단계 B: 4-브로모-2,6-다이플루오로-벤젠싸이올

[2305] 단계 A에서 수득한 4-브로모-2,6-다이플루오로-벤젠설폰일 클로라이드 (24 g, 0.08 mol)를 270 mL의 THF에 녹인 후 PPh_3 (75 g, 0.28 mol)를 넣고 상온에서 15분 교반하고 물을 첨가하여 상온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 MgSO_4 로 건조하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(15 g, 83 %)을 수득하였다.

[2306] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.10 (2H, d), 3.58 (1H, s).

[2308] **제조예 207: 4-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐설파닐)-뷰티르산 에틸 에스터**

[2309] 제조예 206에서 수득한 4-브로모-2,6-다이플루오로-벤젠싸이올(15 g, 0.066 mol), NaH(광유 중 60%, 2.6 g, 0.066 mol) 및 4-브로모-뷰티르산 에틸 에스터(10 mL, 0.073 mol)를 제조예 164와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(18.56 g, 82 %)을 수득하였다.

[2310] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.11 (2H, d), 4.11 (2H, q), 2.90 (2H, t), 2.43 (2H, t), 1.82 (2H, m), 1.24 (3H, t).

[2312] **제조예 208: 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐설파닐]-뷰티르산**

에틸 에스터

[2313] 제조예 207에서 수득한 4-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐설펜일)-뷰티르산 에틸 에스터(11.6 g, 0.034 mol), 비스(피나콜라토)다이보론(9.5 g, 0.038 mol)를 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(10.6 g, 80%)을 수득하였다.

[2314] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.30 (2H, d), 4.09 (2H, q), 2.94 (2H, t), 2.43 (2H, t), 1.83 (2H, m), 1.33 (12H, s), 1.22 (3H, t).

[2316] **제조예 209: 3-아이오도-2-(옥세탄-3-일옥시)-피리딘**

[2317] 옥세탄-3-올(0.93 g, 12.6 mmol)과 2-플루오로-3-아이오도-피리딘(1.40 g, 6.30 mmol)을 제조예 34와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(1.60 g, 92 %)을 수득하였다.

[2318] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.05 (2H, m), 6.67 (1H, m), 5.61 (1H, m), 5.01 (2H, t), 4.79 (2H, m)

[2320] **제조예 210: 7-브로모-5-클로로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란**

[2321] WO 2009/119088 A1에 기재된 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

[2322] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.25 (2H, s), 7.02 (1H, m), 3.06 (2H, s), 1.50 (6H, s)

[2324] **제조예 211: 4-브로모-7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란**

[2325] WO 2005/075456 A1에 기재된 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

[2326] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.94 (1H, d), 6.67 (1H, d), 3.88 (3H, s), 3.08 (2H, s), 1.57 (6H, s)

[2328] **제조예 212: 7-브로모스파이로[3H-벤조퓨란-2,1'-사이클로펜테인]**

[2329] WO 2011/159297 A1에 기재된 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

[2330] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.23 (1H, d), 7.04 (1H, d), 6.67 (1H, t), 3.23 (2H, s), 2.14 (2H, m), 1.93 (2H, m), 1.72 (4H, m)

[2332] **제조예 213: 5-플루오로-7-아이오도-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-인돌-1-카복실산 메틸 에스터**

[2333] 단계 A: 5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-인돌-1-카복실산 메틸 에스터

[2334] US 2013/0109734 A1에 기재된 방법으로 표제 화합물을 얻었다

[2335] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.71 (1H, brs), 6.83 (2H, m), 3.84 (3H, s), 2.99 (2H, s), 1.55 (6H, s)

[2337] 단계 B: 5-플루오로-7-아이오도-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-인돌-1-카복실산 메틸 에스터

[2338] 단계 A에서 수득한 5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-인돌-1-카복실산 메틸 에스터(0.1 g, 0.45 mmol)를 3 mL THF에 녹인 후 -78°C 로 냉각하였다. 1.7M *tert*-뷰틸리튬 펜탄 용액 (0.7 mL, 1.16 mmol)을 적가한 후 -78°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 1,2-다이아이오도-에테인(0.38 g, 1.35 mmol)을 1 mL의 THF에 녹여 천천히 적가한 후 -78°C 에서 30분 동안 교반하고 온도를 실온으로 올려 1 시간 더 교반하였다. 싸이오황산나트륨 수용액과 탄산수소나트륨 수용액을 넣어 반응을 종결하고 에틸아세테이트로 추출한 후 유기층을 분리하였다. 유기

층을 MgSO_4 로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.074 g, 47 %)을 수득하였다.

[2339] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.78 (1H, brs), 6.89 (1H, t), 3.88 (3H, s), 3.00 (2H, s), 1.61 (6H, s)

[2341] **제조예 214: 5-플루오로-4-아이오도-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-인돌-1-카복실산 메틸 에스터**

[2342] 제조예 213의 단계 A에서 수득한 5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-인돌-1-카복실산 메틸 에스터(0.26 g, 1.16 mmol)를 10 mL THF에 녹이고 TMEDA(0.8 mL, 5.22 mmol)를 적가한 후, -78°C 로 냉각하였다. 1.4M *sec*-BuLi 헥산 용액(2.5 mL, 3.49 mmol)을 적가한 후 -78°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 1,2-다이아이오도-에테인(0.38 g, 1.35 mmol)을 5 mL의 THF에 녹여 천천히 적가한 후 -78°C 에서 30분 동안 교반하고 온도를 실온으로 올려 1.5시간 더 교반하였다. 싸이오황산나트륨 수용액과 탄산수소나트륨 수용액을 넣어 반응을 종결하고 에틸아세테이트로 추출한 후 유기층을 분리하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.170 g, 42 %)을 수득하였다.

[2343] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.35 (1H, dd), 6.86 (1H, dd), 3.81 (3H, s), 2.96 (2H, s), 1.48 (6H, s)

[2345] **제조예 215: 4-아이오도스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]**

[2346] 단계 A: 1-아이오도-2,3-다이메톡시-벤젠

[2347] 1,2-다이메톡시벤젠(500 mg, 3.62 mmol)을 THF(5 mL)에 용해한 후 $0 \sim 5^\circ\text{C}$ 로 냉각하였다. *n*-BuLi(2.5 M in Hexane, 1.6 mL, 3.98 mmol)을 서서히 적가한 다음 $0 \sim 5^\circ\text{C}$ 에서 2 시간 교반한 후 -78°C 로 냉각하였다. I_2 (1.01 g, 3.98 mmol)/THF (5 mL) 용액을 서서히 넣어준 다음 상온에서 2시간 교반하고 감압농축하였다. 농축액을 포화 NaHCO_3 용액으로 희석하여 DCM으로 추출하고 분리하였다. 추출액을 감압농축하고 칼럼 크로마토그래피(용리액 EtOAc/Hex = 1/10)로 정제하여 표제화합물 (620 mg, 65 % 수율)을 수득하였다.

[2348] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.32(m, 1H), 6.90-6.86(m, 1H), 6.79(dd, 1H), 3.85(s, 3H), 3.83(s, 3H)

[2350] 단계 B: 3-아이오도-벤젠-1,2-다이올

[2351] 단계 A에서 수득한 1-아이오도-2,3-다이메톡시-벤젠(0.62 g, 2.35 mmol)을 DCM(3 mL)에 녹인 후 $0 \sim 5^\circ\text{C}$ 로 냉각하였다. 1M BBr_3 (7.04 mL, 7.05 mmol)를 서서히 넣어준 후 상온에서 3 시간 교반하였다. 반응이 종결되면 -20°C 로 냉각한 후 반응액에 에탄올을 서서히 넣어 희석시켜 주었다. 혼합물을 상온에서 30분간 교반한 다음 포화 NaHCO_3 수용액을 넣어준 후 DCM을 사용하여 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 감압농축한 다음 칼럼 크로마토그래피 (용리액, EtOAc/Hex = 1/4)로 정제하여 표제화합물(0.12 g, 22 % 수율)을 수득하였다.

[2352] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.18(d, 1H), 6.87(d, 1H), 6.60(dd, 1H), 5.64(s, br, 2H)

[2354] 단계 C: 4-아이오도스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]

[2355] 단계 B에서 수득한 3-아이오도-벤젠-1,2-다이올(60 mg, 0.254 mmol)에 톨루엔(5 mL)을 넣어준 다음 사이클로펜탄온(0.025 mL, 0.28 mmol)과 $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (촉매량)를 넣어주고 Dean-Stark을 이용하여 12 시간 동안 $130 \sim 140^\circ\text{C}$ 에서 교반하였다. 반응이 완결되면 반응액을 냉각한 다음 반응액에 포화 NaHCO_3 용액을 넣어주고 EtOAc로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 감압 농축한 다음 칼럼 크로마토그래피(용리액 EtOAc/Hex = 1/4)로 정제하여 표제 화합물(25 mg, 33 %)을 수득하였다.

- [2356] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.08(d, 1H), 6.68(d, 1H), 6.55(dd, 1H), 2.20-2.06(m, 4H), 1.90-1.79(m, 4H)
- [2358] **제조예 216: 2-브로모-3-아이오도페놀**
- [2359] 단계 A: 2-브로모-3-메톡시-페닐아민
- [2360] 2-브로모-1-메톡시-3-나이트로벤젠(1 g, 4.31 mmol), Fe(1.68 g, 30.17 mmol), NH_4Cl (1.61 g, 30.17 mmol)을 THF(4 mL)/MeOH(4 mL)/ H_2O (2 mL) 용액에 용해한 후 1시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완료되면 상온으로 냉각한 후 포화 NaHCO_3 용액으로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 추출액을 감압농축하고 칼럼 크로마토그래피(용리액 EtOAc/Hex = 1/5)로 정제하여 표제 화합물(0.83 g, 95 % 수율)을 수득하였다.
- [2361] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.05(dd, 1H), 6.42(d, 1H), 6.31(d, 1H), 3.86(s, 3H)
- [2363] 단계 B: 2-브로모-1-아이오도-3-메톡시벤젠
- [2364] 단계 A에서 수득한 2-브로모-3-메톡시-페닐아민 (0.83 g, 4.11 mmol)에 35% HCl(3 mL), ice(3 g)을 넣어준 후 0~5℃로 냉각하였다. 여기에 NaNO_2 (0.31 g, 4.52 mmol)/ H_2O (2 mL) 용액을 서서히 넣어준 후 0~5℃에서 20분 교반하였다. 반응액을 미리 준비한 KI(6.82 g, 41.1 mmol)/ H_2O (10 mL) 용액에 서서히 적가한 다음 상온에서 12시간 반응시켰다. 반응이 종결되면 NaOH 용액을 넣어준 다음 DCM으로 추출하고 유기층을 다시 포화 NaHCO_3 수용액과 물을 사용하여 세척하였다. 추출된 유기층을 감압농축한 다음 칼럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/10)로 정제하여 표제 화합물 (0.88 g, 68 %)을 수득하였다.
- [2365] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.48(d, 1H), 7.00(dd, 1H), 6.85(d, 1H), 3.87(s, 3H)
- [2367] 단계 C: 2-브로모-3-아이오도페놀
- [2368] 단계 B에서 수득한 2-브로모-1-아이오도-3-메톡시벤젠(0.88 g, 2.81 mmol)을 DCM(4 mL)에 녹인 후 0~5℃로 냉각하였다. 1M BBr_3 (8.4 mL, 8.43 mmol)를 서서히 적가한 후 0~5℃에서 1시간 교반한 다음 상온에서 다시 1시간 교반 하였다. 반응이 종결되면 -20℃로 냉각한 후 반응액에 메탄올을 서서히 넣어 희석시켜 주었다. 혼합물을 상온에서 30분간 교반한 다음 포화 NaHCO_3 수용액을 넣어준 후 DCM을 사용하여 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 감압농축한 다음 칼럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/5)로 정제하여 표제 화합물 (0.723 g, 86%)을 수득하였다.
- [2369] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.39(m, 1H), 7.02-6.92 (m, 2H), 5.61 (s, 1H)
- [2371] **제조예 217: 4-브로모-2,6-다이플루오로-벤젠싸이올**
- [2372] 단계 A: 4-브로모-2,6-다이플루오로-벤젠설폰일 클로라이드
- [2373] CuCl_2 (0.77 g, 5.77 mmol)을 200 mL의 물에 녹인 후 0℃에서 SOCl_2 (29 mL, 0.40 mol)를 넣고 상온에서 18시간 교반하였다. 4-브로모-2,6-다이플루오로아닐린(20 g, 0.096 mol)을 240 mL의 HCl과 900 mL의 물에 녹인 후 0℃에서 NaNO_2 (7 g, 0.10 mol)를 200 mL의 물에 녹인 용액을 넣고, 만들어 놓은 싸이오닐클로라이드 용액을 넣어 상온에서 1 시간 동안 반응시켜 고체 상태의 표제 화합물(24 g, 85 %)을 수득하였다.
- [2375] 단계 B: 4-브로모-2,6-다이플루오로-벤젠싸이올
- [2376] 단계 A에서 수득한 4-브로모-2,6-다이플루오로-벤젠설폰일 클로라이드 (24 g, 0.08 mol)를 270 mL의 THF에 녹인

후 PPh_3 (75 g, 0.28 mol)를 넣고 상온에서 15분 교반하고 물을 첨가하여 상온에서 18시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 분리하여 MgSO_4 로 건조하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(15 g, 83 %)을 수득하였다.

[2377] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.10 (2H, d), 3.58 (1H, s).

[2379] **제조예 218: 4-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐설파닐)-뷰티르산 에틸 에스터**

[2380] 제조예 217에서 수득한 4-브로모-2,6-다이플루오로-벤젠싸이올(15 g, 0.066 mol), NaH (광유 중 60%, 2.6 g, 0.066 mol) 및 4-브로모-뷰티르산 에틸 에스터(10 mL, 0.073 mol)를 제조예 34와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(18.56 g, 82 %)을 수득하였다.

[2381] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.11 (2H, d), 4.11 (2H, q), 2.90 (2H, t), 2.43 (2H, t), 1.82 (2H, m), 1.24 (3H, t).

[2383] **제조예 219: 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보톨란-2-일)-페닐설파닐]-뷰티르산 에틸 에스터**

[2384] 제조예 218에서 수득한 4-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐설파닐)-뷰티르산 에틸 에스터(11.6 g, 0.034 mol), 비스(피나콜로)디보론(9.5 g, 0.038 mol), 포타슘 아세테이트(8.4 g, 0.085 mol) 및 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)(2.5 g, 0.003 mol)를 비교예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(10.6 g, 80%)을 수득하였다.

[2385] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.30 (2H, d), 4.09 (2H, q), 2.94 (2H, t), 2.43 (2H, t), 1.83 (2H, m), 1.33 (12H, s), 1.22 (3H, t).

[2387] **제조예 220: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보톨란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터**

[2388] 단계 A: 2-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터

[2389] 제조예 89의 단계 B에서 수득한 2-[1-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)-4-피페리딜리덴]아세트산 에틸 에스터(11.44 g, 35 mmol)를 100 mL의 MeOH과 50 mL의 DCM으로 녹인 후 0.7 g의 10 wt% Pd/C을 첨가하여 40 psi의 수소 기압 하에서 20분 동안 교반하였다. Celite를 통해 고체를 여과한 후 감압농축하여 2-[1-(4-아미노-2,6-다이플루오로-페닐)-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터를 수득하고 이를 이용해 제조예 84의 단계 C와 동일한 방법으로 표제 화합물(6.53 g, 52 %)을 수득하였다.

[2390] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.99 (2H, m), 4.14 (2H, q), 3.18 (2H, m), 3.08 (2H, m), 2.28 (2H, d), 1.93 (1H, m), 1.75 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.27 (3H, m)

[2392] 단계 B: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보톨란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터

[2393] 단계 A에서 수득한 2-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(6.53 g, 18 mmol)를 이용해 제조예 84의 D와 동일한 방법으로 표제 화합물(4.68 g, 63 %)을 수득하였다.

[2394] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.22 (2H, m), 4.14 (2H, q), 3.31 (2H, m), 3.10 (2H, m), 2.28 (2H, d), 1.96 (1H, m), 1.74 (2H, m), 1.42 (2H, m), 1.32 (12H, s), 1.26 (3H, t)

[2396] **제조예 221: 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보톨란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에**

스터

- [2397] 단계 A: 4-(4-브로모-2-클로로-6-플루오로-페녹시)뷰탄산 에틸 에스터
- [2398] 4-브로모-2-클로로-6-플루오로-페놀(2.25 g, 10.0 mmol), K_2CO_3 (2.07 g, 15.0 mmol), 4-브로모뷰탄산 에틸 에스터(1.95 g, 10.0 mmol)에 15 mL의 DMF를 더하여 80℃에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각하여 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(3.29 g, 97 %)을 수득하였다.
- [2399] ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.32 (1H, m), 7.18 (1H, m), 4.12 (4H, m), 2.60 (2H, t), 2.10 (2H, m), 1.27 (3H, t)
- [2401] 단계 B: 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터
- [2402] 단계 A에서 수득한 4-(4-브로모-2-클로로-6-플루오로-페녹시)뷰탄산 에틸 에스터(1.45 g, 4.27 mmol)를 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응하여 표제 화합물(1.42 g, 86 %)을 수득하였다.
- [2403] ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.58 (1H, m), 7.41 (1H, m), 4.16 (4H, m), 2.60 (2H, t), 2.10 (2H, m), 1.32 (12H, s), 1.26 (3H, t)
- [2405] **제조예 222: 4-[2,6-다이클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터**
- [2406] 단계 A: 4-(4-브로모-2,6-다이클로로-페녹시)뷰탄산 에틸 에스터
- [2407] 4-브로모-2,6-다이클로로-페놀(2.42 g, 10.0 mmol), K_2CO_3 (2.07 g, 15.0 mmol), 4-브로모뷰탄산 에틸 에스터(1.95 g, 10.0 mmol)에 15 mL의 DMF를 더하여 80℃에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각한 후 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(3.10 g, 87 %)을 수득하였다.
- [2408] ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.44 (2H, s), 4.16 (2H, q), 4.04 (2H, t), 2.63 (2H, t), 2.16 (2H, m), 1.27 (3H, t)
- [2410] 단계 B: 4-[2,6-다이클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터
- [2411] 단계 A에서 수득한 4-(4-브로모-2,6-다이클로로-페녹시)뷰탄산 에틸 에스터(1.20 g, 3.37 mmol)를 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응하여 표제 화합물(0.825 g, 61 %)을 수득하였다
- [2412] ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.70 (2H, s), 4.16 (2H, q), 4.07 (2H, t), 2.65 (2H, t), 2.16 (2H, m), 1.33 (12H, s), 1.27 (3H, t)
- [2414] **제조예 223: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(3-하이드록시페닐)페닐]-4-피페리딘]아세트산 에틸 에스터**
- [2415] 3-아이오도페놀(0.17 g, 0.77 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딘]아세트산 에틸 에스터(0.35 g, 0.85 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.21 g, 75 %)을 수득하였다.
- [2416] ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.30 (1H, m), 7.06 (3H, m), 6.97 (1H, m), 6.81 (1H, m), 4.88 (1H, brs), 4.15 (2H, q), 3.27 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.29 (2H, d), 1.96 (1H, m), 1.77 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.27 (3H, t)
- [2418] **제조예 224: [1-(2,6-다이플루오로-4-싸이오카바모일-페닐)-피페리딘-4-일]-아세트산 에틸 에스터**
- [2419] 단계 A: [1-(4-사이아노-2,6-다이플루오로-페닐)-피페리딘-4-일]-아세트산 에틸 에스터
- [2420] 3,4,5-트라이플루오로벤조나이트릴(3.14 g, 20 mmol)과 2-(4-피페리딘)아세트산 에틸 에스터의 염산염(4.15 g,

20 mmol)을 이용하여 제조예 84의 단계 A와 동일한 방법으로 반응하여 표제 화합물(4.80 g, 78 %)을 수득하였다.

[2421] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.16 (2H, m), 4.19 (2H, q), 3.45 (2H, m), 3.19 (2H, m), 2.32 (2H, d), 2.03 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.43 (2H, m), 1.31 (3H, t)

[2423] 단계 B: 1-(2,6-다이플루오로-4-싸이오카바모일-페닐)-피페리딘-4-일]-아세트산 에틸 에스터

[2424] 단계 A에서 수득한 [1-(4-사이아노-2,6-다이플루오로-페닐)-피페리딘-4-일]-아세트산 에틸 에스터(1.54 g, 5.0 mmol), 마그네슘 다이클로라이드 육수화물(4.07 g, 40.0 mmol), 소듐 싸이올레이트 수화물(3.70 g, 50.0 mmol)을 DMF (20 mL)에서 3시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 소듐 클로라이드 수용액으로 씻고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.41 g, 82 %)을 수득하였다.

[2425] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.64 (1H, s), 7.45 (2H, m), 7.16 (1H, s), 4.19 (2H, q), 3.42 (2H, m), 3.17 (2H, m), 2.32 (2H, d), 2.00 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.31 (3H, t)

[2427] 제조예 225: 2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐린

[2428] 단계 A: 4-브로모-2-클로로-6-플루오로-아닐린

[2429] 4-브로모-2-플루오로-아닐린(5.0 g, 26 mmol)을 52 mL의 CH_3CN 으로 녹인 후 *N*-클로로석신이미드(4.37 g, 33 mmol)를 첨가하여 3시간 동안 환류교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각한 후 NaHCO_3 수용액을 첨가하고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(4.41 g, 75 %)을 수득하였다.

[2430] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.21 (1H, m), 7.09 (1H, m), 4.08 (2H, brs)

[2432] 단계 B: 2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐린

[2433] 단계 A에서 수득한 4-브로모-2-클로로-6-플루오로-아닐린(4.4 g, 20 mmol)을 이용해 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 표제 화합물(3.68 g, 67 %)을 수득하였다.

[2434] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.50 (1H, m), 7.32 (1H, m), 4.28 (2H, brs), 1.33 (12H, s)

[2436] 제조예 226: 4-클로로-2-(사이클로프로필메톡시)-6-메틸-피리미딘

[2437] 사이클로프로필메탄올(0.36 g, 5.0 mmol)에 20 mL의 THF을 더한 후 0°C로 냉각하여 NaH(광유 중 60 wt%, 0.24 g, 6.0 mmol)를 첨가하고 30분 동안 교반하였다. 이 혼합액에 2,6-다이클로로-4-메틸-피리미딘(0.815 g, 5.0 mmol)을 첨가하여 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하고, 유기층을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.37 g, 37 %)을 수득하였다.

[2438] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.83 (1H, s), 4.19 (2H, d), 2.43 (3H, s), 1.31 (1H, m), 0.61 (2H, m), 0.37 (2H, m)

[2440] 제조예 227: 2-클로로-4-(사이클로프로필메톡시)-6-메틸-피리미딘

[2441] 사이클로프로필메탄올(0.36 g, 5.0 mmol)에 20 mL의 THF을 더한 후 0°C로 냉각하여 NaH(광유 중 60 wt%, 0.24 g, 6.0 mmol)을 첨가하여 30분 동안 교반하였다. 이 혼합액에 2,6-다이클로로-4-메틸-피리미딘(0.815 g, 5.0 mmol)을 첨가하여 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하고, 유기층을 컬럼 크로마

토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.41 g, 41 %)을 수득하였다.

[2442] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.54 (1H, s), 4.23 (2H, d), 2.46 (3H, s), 1.30 (1H, m), 0.56 (2H, m), 0.40 (2H, m)

[2444] **제조예 228: 2-클로로-4-(사이클로뷰톡시)-6-메틸-피리미딘**

[2445] 2,6-다이클로로-4-메틸-피리미딘(0.815 g, 5.0 mmol)과 사이클로뷰탄올(0.36 g, 5.0 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.455 g, 46 %)을 수득하였다.

[2446] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.44 (1H, s), 5.21 (1H, m), 2.45 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.14 (2H, m), 1.85 (1H, m), 1.67 (1H, m)

[2448] **제조예 229: 4-클로로-2-(사이클로뷰톡시)-6-메틸-피리미딘**

[2449] 2,6-다이클로로-4-메틸-피리미딘(0.815 g, 5.0 mmol)과 사이클로뷰탄올(0.36 g, 5.0 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.455 g, 46 %)을 수득하였다.

[2450] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.81 (1H, s), 5.21 (1H, m), 2.45 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.14 (2H, m), 1.85 (1H, m), 1.67 (1H, m)

[2452] **제조예 230: 2-클로로-4-(사이클로뷰톡시)피리미딘**

[2453] 사이클로뷰탄올(0.58 g, 8.05 mmol)과 2,4-다이클로로피리미딘(1 g, 6.71 mmol)을 이용하여 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.4 g, 32 %)과 부산물 4-클로로-2-사이클로뷰톡시-피리미딘(0.4 g, 32 %)을 수득하였다.

[2454] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.27 (1H, d), 6.61 (1H, d), 5.26 (1H, m), 2.48 (2H, m), 2.16 (2H, m), 1.88 (1H, m), 1.70 (1H, m).

[2456] **제조예 231: 2-클로로-4-(사이클로프로필메톡시)피리미딘**

[2457] 사이클로프로필메탄올(0.72 g, 10.0 mmol)과 2,4-다이클로로피리미딘(1.49 g, 10.0 mmol)을 이용하여 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.78 g, 42 %)을 수득하였다.

[2458] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.32 (1H, m), 6.71 (1H, m), 4.26 (2H, d), 1.30 (1H, m), 0.68 (2H, m), 0.42 (2H, m)

[2460] **제조예 232: 2-클로로-6-(사이클로뷰톡시)피라진**

[2461] 사이클로뷰탄올(0.36 g, 5.0 mmol)과 2,6-다이클로로피라진(0.745 g, 5.0 mmol)을 이용하여 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.53 g, 57 %)을 수득하였다.

[2462] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15 (1H, s), 8.11 (1H, s), 5.22 (1H, m), 2.53 (2H, m), 2.20 (2H, m), 1.91 (1H, m), 1.73 (1H, m)

[2464] **제조예 233: 2-클로로-6-(사이클로프로필메톡시)피라진**

[2465] 사이클로프로필메탄올(0.72 g, 10.0 mmol)과 2,6-다이클로로피라진(1.49 g, 10.0 mmol)을 이용하여 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.49 g, 81 %)을 수득하였다.

[2466] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.18 (1H, s), 8.16 (1H, s), 4.21 (2H, d), 1.33 (1H, m), 0.68 (2H, m), 0.42 (2H, m)

[2468] **제조예 234: 2-클로로-6-메톡시-피라진**

[2469] MeOH(0.27 mL, 6.7 mmol)을 15 mL의 THF에 녹인 후 NaH(광유 중 60 wt%, 0.32 g, 8.0 mmol)를 첨가하여 상온에서 30분 동안 교반한 후 20 mL의 THF에 녹인 2,6-다이클로로피라진(1.0 g, 6.7 mmol)을 천천히 첨가하였다. 상온에서 16 시간 동안 교반한 후 암모늄 클로라이드 수용액을 첨가하고, Et₂O로 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.71 g, 73 %)을 수득하였다.

[2470] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, s), 8.13 (1H, s), 3.99 (3H, s)

[2472] **제조예 235: 2-클로로-6-프로폭시-피라진**

[2473] 프로판-1-올(0.4 g, 6.7 mmol)을 15 mL의 THF에 녹인 후 NaH(광유 중 60 wt%, 0.32 g, 8.0 mmol)를 첨가하여 상온에서 30분 동안 교반한 후 20 mL의 THF에 녹인 2,6-다이클로로피라진(1.0 g, 6.7 mmol)을 천천히 첨가하였다. 상온에서 16 시간 동안 교반한 후 암모늄 클로라이드 수용액을 첨가하고, Et₂O로 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.77 g, 66 %)을 수득하였다.

[2474] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.12 (1H, s), 8.11 (1H, s), 4.29 (2H, t), 1.82 (2H, m), 1.03 (3H, t)

[2476] **제조예 236: 2-뷰톡시-6-클로로-피라진**

[2477] 뷰탄-1-올(0.5 g, 6.7 mmol)을 15 mL의 THF에 녹인 후 NaH(광유 중 60 wt%, 0.32 g, 8.0 mmol)를 첨가하여 상온에서 30분 동안 교반한 후 20 mL의 THF에 녹인 2,6-다이클로로피라진(1.0 g, 6.7 mmol)을 천천히 첨가하였다. 상온에서 16시간 동안 교반한 후 암모늄 클로라이드 수용액을 첨가하고, Et₂O로 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.15 g, 92 %)을 수득하였다.

[2478] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.11 (1H, s), 8.10 (1H, s), 4.33 (2H, t), 1.78 (2H, m), 1.48 (2H, m), 0.98 (3H, t)

[2480] **제조예 237: 2-클로로-6-아이소뷰톡시-피라진**

[2481] 2-메틸프로판-1-올(0.5 g, 6.7 mmol)을 15 mL의 THF에 녹인 후 NaH(광유 중 60 wt%, 0.32 g, 8.0 mmol)를 첨가하여 상온에서 30분 동안 교반한 후 20 mL의 THF에 녹인 2,6-다이클로로피라진(1.0 g, 6.7 mmol)을 천천히 첨가하였다. 상온에서 16 시간 동안 교반한 후 암모늄 클로라이드 수용액을 첨가하고, Et₂O로 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.04 g, 83 %)을 수득하였다.

[2482] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.12 (2H, s), 4.10 (2H, d), 2.11 (1H, m), 1.03 (6H, d)

[2484] **제조예 238: 2-클로로-6-(사이클로펜톡시)피라진**

[2485] 사이클로펜탄올(0.58 g, 6.7 mmol)을 15 mL의 THF에 녹인 후 NaH(광유 중 60 wt%, 0.32 g, 8.0 mmol)를 첨가하여 상온에서 30분 동안 교반한 후 20 mL의 THF에 녹인 2,6-다이클로로피라진(1.0 g, 6.7 mmol)을 천천히 첨가하였다. 상온에서 16 시간 동안 교반한 후 암모늄 클로라이드 수용액을 첨가하고, Et₂O로 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.07 g, 80 %)을 수득하였다.

- [2486] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.09 (1H, s), 8.05 (1H, s), 5.40 (1H, m), 1.98 (2H, m), 1.80 (4H, m), 1.65 (2H, m)
- [2488] **제조예 239: 2-클로로-4-에톡시-피리미딘**
- [2489] 2,4-다이클로로피리미딘(3.0 g, 20.1 mmol)을 40 mL의 EtOH로 녹인 후 NaOEt(1.0 M in EtOH, 20 mL, 20 mmol)을 첨가하여 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 물을 첨가하고, Et₂O로 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.41 g, 44 %)을 수득하였다.
- [2490] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.27 (1H, d), 6.64 (1H, d), 4.45 (2H, q), 1.40 (3H, t)
- [2492] **제조예 240: 2-클로로-4-아이소프로폭시-피리미딘**
- [2493] 2,4-다이클로로피리미딘(3.0 g, 20.1 mmol)에 Cs₂CO₃(7.15 g, 21.9 mmol)와 50 mL의 프로판-2-올을 첨가한 후 24시간 동안 환류교반하였다. 고체를 여과한 후 여액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.24 g, 65 %)을 수득하였다.
- [2494] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.25 (1H, d), 6.58 (1H, d), 5.40 (1H, m), 1.37 (6H, d)
- [2496] **제조예 241: 2-클로로-4-프로폭시-피리미딘**
- [2497] 프로판-1-올(1.33 g, 22.1 mmol)을 60 mL의 THF에 녹인 후 NaH(광유 중 60 wt%, 0.96 g, 24.1 mmol)를 첨가하여 상온에서 30분 동안 교반한 후 2,4-다이클로로피리미딘(3.0 g, 22.1 mmol)을 첨가하였다. 상온에서 24 시간 동안 교반한 후 암모늄 클로라이드 수용액을 첨가하고, Et₂O로 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.06 g, 59 %)을 수득하였다.
- [2498] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.27 (1H, d), 6.65 (1H, d), 4.34 (2H, t), 1.81 (2H, m), 1.03 (3H, t)
- [2500] **제조예 242: 2-클로로-4-아이소부톡시-피리미딘**
- [2501] 2-메틸프로판-1-올(1.64 g, 22.1 mmol)을 60 mL의 THF에 녹인 후 NaH(광유 중 60 wt%, 0.96 g, 24.1 mmol)를 첨가하여 상온에서 30분 동안 교반한 후 2,4-다이클로로피리미딘(3.0 g, 22.1 mmol)을 첨가하였다. 상온에서 24 시간 동안 교반한 후 암모늄 클로라이드 수용액을 첨가하고, Et₂O로 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- [2502] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.27 (1H, d), 6.65 (1H, d), 4.15 (2H, d), 2.09 (1H, m), 1.00 (6H, d)
- [2504] **제조예 243: 2-클로로-4-에톡시-6-메틸-피리미딘**
- [2505] 2,4-다이클로로-6-메틸-피리미딘(3.0 g, 18.4 mmol)에 Cs₂CO₃(6.6 g, 20.2 mmol)와 46 mL의 EtOH을 첨가한 후 48 시간 동안 환류교반하였다. 고체를 여과한 후 여액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.88 g, 59 %)을 수득하였다.
- [2506] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.47 (1H, s), 4.41 (2H, q), 2.42 (3H, s), 1.39 (3H, t)
- [2508] **제조예 244: 2-클로로-4-아이소프로폭시-6-메틸-피리미딘**

- [2509] 2,4-다이클로로-6-메틸-피리미딘(3.0 g, 18.4 mmol)에 Cs_2CO_3 (6.6 g, 20.2 mmol)와 46 mL의 프로판-2-올을 첨가한 후 16 시간 동안 환류교반하였다. 고체를 여과한 후 여액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.18 g, 34 %)을 수득하였다.
- [2510] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.41 (1H, s), 5.38 (1H, m), 2.40 (3H, s), 1.34 (6H, d)
- [2512] **제조예 245: 2-클로로-4-메틸-6-프로폭시-피리미딘**
- [2513] 2,4-다이클로로-6-메틸-피리미딘(3.0 g, 18.4 mmol)에 Cs_2CO_3 (6.6 g, 20.2 mmol)와 46 mL의 프로판-1-올을 첨가한 후 16 시간 동안 환류교반하였다. 고체를 여과한 후 여액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.72 g, 50 %)을 수득하였다.
- [2514] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.48 (1H, s), 4.31 (2H, t), 2.42 (3H, s), 1.79 (2H, m), 1.00 (3H, t)
- [2516] **제조예 246: 2-클로로-4-아이소뷰톡시-6-메틸-피리미딘**
- [2517] 2-메틸프로판-1-올(3.5 g, 21.4 mmol)을 50 mL의 THF로 녹인 후 NaH(광유 중 60 wt%, 1.03 g, 25.7 mmol)를 첨가하여 상온에서 30분 동안 교반한 후 20 mL의 THF에 녹인 2,4-다이클로로-6-메틸-피리미딘(3.0 g, 18.4 mmol)을 첨가하였다. 상온에서 16 시간 동안 교반한 후 암모늄 클로라이드 수용액을 첨가하고, Et_2O 로 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.75 g, 41 %)을 수득하였다.
- [2518] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.49 (1H, s), 4.13 (2H, d), 2.42 (3H, s), 2.07 (1H, m), 1.00 (6H, d)
- [2520] **제조예 247: 2-클로로-4-(2-메톡시에톡시)-6-메틸-피리미딘**
- [2521] 2,6-다이클로로-4-메틸-피리미딘(1.63 g, 10.0 mmol)과 2-메톡시에탄올 (0.76 g, 10.0 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 반응하여 표제 화합물(1.03 g, 51 %)을 수득하였다.
- [2522] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.59 (1H, s), 4.56 (2H, m), 3.75 (2H, m), 3.45 (3H, s), 2.45 (3H, s)
- [2524] **제조예 248: 2-클로로-4-(3-메톡시-프로폭시)-6-메틸-피리미딘**
- [2525] 2,6-다이클로로-4-메틸-피리미딘(1.63 g, 10.0 mmol)과 3-메톡시프로판올 (0.90 g, 10.0 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 반응하여 표제 화합물(1.05 g, 48 %)을 수득하였다.
- [2526] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.52 (1H, s), 4.47 (2H, t), 3.54 (2H, t), 3.38 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.06 (2H, m)
- [2528] **제조예 249: 2-클로로-6-피롤리딘-1-일-피라진**
- [2529] 2,6-다이클로로피라진(2.0 g, 13.4 mmol)을 13 mL의 DMSO로 녹인 후 피롤리딘(1.05 g, 14.7 mmol)과 DIPEA(2.92 mL, 16.7 mmol)을 차례로 첨가하여 상온에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응액을 물로 희석하고 EtOAc 로 추출한 후, 린 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.36 g, 96 %)을 수득하였다.
- [2530] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.74 (1H, s), 7.71 (1H, s), 3.49 (4H, m), 2.03 (4H, m)
- [2532] **제조예 250: 6-클로로-N-아이소프로필-피라진-2-아민**

- [2533] 2,6-다이클로로피라진(2.0 g, 13.4 mmol)에 프로판-2-아민(1.7 mL, 20.1 mmol)과 1 mL의 TEA, 2 mL의 THF를 더한 후 60℃에서 24 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과한 후 여액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.35 g, 59 %)을 수득하였다.
- [2534] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75 (1H, s), 7.71 (1H, s), 4.61 (1H, brs), 4.00 (1H, m), 1.26 (6H, d)
- [2536] **제조예 251: 6-클로로-N-아이소뷰틸-피라진-2-아민**
- [2537] 2,6-다이클로로피라진(2.0 g, 13.4 mmol)에 2-메틸프로판-1-아민(2 mL, 20.1 mmol)과 1 mL의 TEA, 3 mL의 THF를 더한 후 60℃에서 24 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과한 후 여액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.95 g, 78 %)을 수득하였다.
- [2538] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.77 (1H, s), 7.75 (1H, s), 4.97 (1H, brs), 3.17 (2H, m), 1.90 (1H, m), 0.99 (6H, d)
- [2540] **제조예 252: 6-클로로-N-사이클로펜틸-피라진-2-아민**
- [2541] 2,6-다이클로로피라진(2.0 g, 13.4 mmol)에 사이클로펜탄아민(1.48 g, 17.4 mmol)과 1 mL의 TEA, 3 mL의 THF를 더한 후 60℃에서 24 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과한 후 여액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.84 g, 69 %)을 수득하였다.
- [2542] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.77 (1H, s), 7.74 (1H, s), 4.80 (1H, brs), 4.09 (1H, m), 2.07 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.48 (2H, m)
- [2544] **제조예 253: 6-클로로-N,N-다이에틸-피라진-2-아민**
- [2545] 2,6-다이클로로피라진(2.0 g, 13.4 mmol)을 13 mL의 DMSO로 녹인 후 다이에틸아민(1.53 mL, 14.7 mmol)과 DIPEA(2.92 mL, 16.7 mmol)을 차례로 첨가하여 상온에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응액을 물로 희석하고 EtOAc로 추출한 후, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.44 g, 58 %)을 수득하였다.
- [2546] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.80 (1H, s), 7.70 (1H, s), 3.51 (4H, q), 1.21 (6H, t)
- [2548] **제조예 254: 6-클로로-N,N-다이에틸-피라진-2-아민**
- [2549] 2,6-다이클로로피라진(2.0 g, 13.4 mmol)을 13 mL의 DMSO로 녹인 후 다이에틸아민 염산염(1.31 g, 16.08 mmol)과 DIPEA(5.2 mL, 30 mmol)을 차례로 첨가하여 상온에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응액을 물로 희석하고 EtOAc로 추출한 후, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.82 g, 86 %)을 수득하였다.
- [2550] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.87 (1H, s), 7.77 (1H, s), 3.13 (6H, s)
- [2552] **제조예 255: 2-클로로-N-아이소뷰틸-피리미딘-4-아민**
- [2553] 2,4-다이클로로피리미딘(3.0 g, 20.1 mmol)에 15 mL의 THF와 2-메틸프로판-1-아민(2.6 mL, 26.1 mmol), DIPEA(5.3 mL, 30 mmol)을 더한 후 65℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.57 g, 69 %)을 수득하였다.
- [2554] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.03 (1H, m), 6.23 (1H, d), 5.40 (1H, brs), 3.07 (2H, m), 1.89 (1H, m), 0.98 (6H, d)
- [2556] **제조예 256: 5-클로로-3-(사이클로뷰톡시)-2-메틸-피라진**

[2557] 단계 A: 3,5-다이클로로-2-메틸-피라진

[2558] 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘(3.3 mL, 20 mmol)에 110 mL의 THF를 더한 후 -78℃로 냉각하여 n-BuLi(2.5 M 헥세인 용액, 8 mL, 20 mmol)을 첨가하였다. 혼합액을 -78℃에서 30분 동안 교반한 후 20 mL에 녹여 둔 2,6-다이클로로피라진(2.0 g, 13.4 mmol)을 첨가하여 -78℃에서 90분 동안 교반하였다. 아이오도메테인(3.8 mL, 60 mmol)을 첨가한 후 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하고 여액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.77 g, 35 %)을 수득하였다.

[2559] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, s), 2.65 (3H, s)

[2561] 단계 B: 5-클로로-3-(사이클로뷰톡시)-2-메틸-피라진

[2562] 단계 A에서 수득한 3,5-다이클로로-2-메틸-피라진(0.62 g, 3.8 mmol)과 사이클로뷰탄올(0.3 g, 4.18 mmol)을 이용하여 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.54 g, 71 %)을 수득하였다.

[2563] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.98 (1H, s), 5.20 (1H, m), 2.48 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.15 (2H, m), 1.86 (1H, m), 1.70 (1H, m)

[2565] 제조예 257: 2-클로로-6-아이소뷰틸-피라진

[2566] 2,6-다이클로로피라진(2.0 g, 13.4 mmol)에 50 mL의 THF, 5 mL의 NMP, $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (0.24 g, 0.67 mmol)을 더한 후 0℃로 냉각한 후 아이소뷰틸마그네슘 브로마이드(2.0 M Et_2O 용액, 12 mL, 24 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응액을 상온에서 24 시간 동안 교반한 후 물을 첨가하고 Et_2O 로 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.32 g, 14 %)을 수득하였다.

[2567] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (1H, s), 8.31 (1H, s), 2.66 (2H, d), 2.13 (1H, m), 0.95 (6H, d)

[2569] 제조예 258: 2-클로로-6-사이클로펜틸-피라진

[2570] 2,6-다이클로로피라진(1.0 g, 6.7 mmol)에 13 mL의 톨루엔, SPhos(1.37 g, 3.3 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.38 g, 1.67 mmol)을 더한 후 사이클로펜틸징크 브로마이드(0.5 M THF 용액, 20 mL, 10 mmol)를 첨가하여 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응액에 암모늄 클로라이드 수용액을 더한 후 EtOAc 로 추출하고, 유기층을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.19 g, 15 %)을 수득하였다.

[2571] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.39 (1H, s), 8.36 (1H, s), 3.18 (1H, m), 2.10 (2H, m), 1.85 (4H, m), 1.71 (2H, m)

[2573] 제조예 259: 2-클로로-4-아이소뷰틸-피리미딘

[2574] 2,4-다이클로로피리미딘(2.0 g, 13.4 mmol)에 40 mL의 THF와 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.0 g, 0.9 mmol), 트라이아이소뷰틸알루미늄(1.0 M 헥세인 용액, 16 mL, 16 mmol)을 첨가하여 20 시간 동안 환류교반하였다. 반응액을 냉각한 후 물을 첨가한 후 Et_2O 로 추출하였다. 유기층을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.32 g, 14 %)을 수득하였다.

[2575] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.49 (1H, d), 7.08 (1H, d), 2.63 (2H, d), 2.14 (1H, m), 0.95 (6H, d)

[2577] 제조예 260: 2-뷰틸-6-클로로-피라진

[2578] 2,6-다이클로로피라진(2.0 g, 13.4 mmol)에 50 mL의 THF, 5 mL의 NMP, $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (0.24 g, 0.67 mmol)을 더한

후 0℃로 냉각한 후 뷰틸마그네슘 클로라이드(0.9 M THF 용액, 16 mL, 14.4 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응액을 상온에서 24 시간 동안 교반한 후 물을 첨가하고 Et₂O로 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.38 g, 17 %)을 수득하였다.

[2579] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.42 (1H, s), 8.35 (1H, s), 2.79 (2H, t), 1.73 (2H, m), 1.39 (2H, m), 0.95 (3H, t)

[2581] **제조예 261: 2-클로로-6-아이소펜틸-피라진**

[2582] 2,6-다이클로로피라진(2.0 g, 13.4 mmol)에 50 mL의 THF, 5 mL의 NMP, Fe(acac)₃(0.24 g, 0.67 mmol)을 더한 후 0℃로 냉각한 후 아이소펜틸마그네슘 브로마이드(0.9 M THF 용액, 16 mL, 14.4 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응액을 상온에서 24 시간 동안 교반한 후 물을 첨가하고 Et₂O로 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.36 g, 15 %)을 수득하였다.

[2583] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.41 (1H, s), 8.35 (1H, s), 2.79 (2H, m), 1.62 (3H, m), 0.95 (6H, d)

[2585] **제조예 262: 2-클로로-6-사이클로뷰틸-피라진**

[2586] 건조된 플라스크에 마그네슘(0.326 g, 13.4 mL)과 13.4 mL의 THF를 넣고 브로모사이클로뷰테인(1.81 g, 13.4 mmol)을 천천히 첨가하여 1시간 동안 환류교반하였다. 반응액을 0℃로 냉각한 후, 2 mL의 THF에 녹여진 Fe(acac)₃(0.24 g, 16 mmol)를 첨가하여 5분 동안 교반한 후 20 mL의 THF와 2 mL의 NMP에 녹여진 2,6-다이클로로피라진(2.0 g, 13.4 mmol)을 첨가하여 2시간 동안 교반하였다. 반응액에 암모늄 클로라이드 수용액을 첨가한 후 Et₂O로 추출한 후, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.05 g, 2 %)을 수득하였다.

[2587] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.40 (1H, s), 8.33 (1H, s), 3.68 (1H, m), 2.38 (4H, m), 2.10 (1H, m), 1.96 (1H, m)

[2589] **제조예 263: 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘**

[2590] 단계 A: 2-아미노사이클로펜텐-1-카복실산 메틸 에스터

[2591] 2-옥소사이클로펜탄카복실산 메틸 에스터(9.86 g, 69.3 mmol)를 140 mL의 MeOH로 녹인 후 폼산 암모늄(21.9 g, 350 mmol)을 첨가하여 24 시간 동안 환류교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각하고 소량의 SiO₂를 넣고 감압농축한 후, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(9.49 g, 97 %)을 수득하였다.

[2592] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 6.76 (2H, brs), 3.53 (3H, s), 2.39 (4H, m), 1.70 (2H, m)

[2594] 단계 B: 2-포름아미도사이클로펜텐-1-카복실산 메틸 에스터

[2595] 21 mL의 폼산을 0℃로 냉각한 후 30 mL의 아세트산 무수물을 첨가하고 단계 A에서 수득한 2-아미노사이클로펜텐-1-카복실산 메틸 에스터(4.76 g, 33.7 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응액을 상온에서 16 시간 동안 교반한 후 EtOAc로 추출한 유기층을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(4.95 g, 87 %)을 수득하였다.

[2596] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.28 (0.5H, brs), 9.72 (0.5H, brs), 8.57 (0.5H, brs), 8.28 (0.5H, brs), 3.68 (3H, s), 3.05 (1H, m), 2.88 (1H, m), 2.46 (2H, m), 1.86 (2H, m)

[2598] 단계 C: 6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘-4-올

[2599] 폼산 암모늄(9.94 g, 157 mmol)을 15 mL의 포름아마이드로 녹인 후 단계 B에서 수득한 2-포름아미도사이클로펜텐-1-카복실산 메틸 에스터(4.94 g, 29.2 mmol)를 첨가하여 4 시간 동안 150℃에서 교반하였다. 반응액을 상온

으로 생각하여 16 시간 동안 교반한 후 생성된 침전물을 건조하여 표제 화합물(1.56 g, 39 %)을 수득하였다.

[2600] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12.28 (1H, brs), 8.02 (1H, s), 2.75 (2H, t), 2.62 (2H, t), 1.95 (2H, m)

[2602] 단계 D: 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘

[2603] 단계 C에서 수득한 6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘-4-올(1.56 g, 11.4 mmol)에 11 mL의 포스포러스 옥시클로라이드를 첨가하여 4 시간 동안 환류교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각한 후 DCM을 첨가한 후 물을 첨가하였다. 물층을 DCM으로 추출하고 유기층을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.67 g, 95 %)을 수득하였다.

[2604] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.78 (1H, s), 3.03 (2H, t), 2.99 (2H, t), 2.10 (2H, m)

[2606] 제조예 264: 2-클로로-4-(사이클로뷰톡시)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘

[2607] 단계 A: 2,4-다이클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘

[2608] 2-옥소사이클로펜탄카복실산 메틸 에스터(5.2 g, 36.6 mmol)와 유레아(2.42 g, 40.2 mmol)에 12 mL의 EtOH과 0.6 mL의 진한 염산을 첨가하여 3 시간 동안 환류교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각한 후 생성된 고체를 12 mL의 5% NaOH 수용액으로 녹여 2 시간 동안 환류교반하였다. 반응액을 0°C로 냉각한 후 pH를 3으로 조절하고, 생성된 고체를 여과하여 6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘-2,4-다이올(3.34 g, 60 %)을 수득하였다. 이것을 7 mL의 포르포러스 옥시클로라이드로 녹여 4시간 동안 환류교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각한 후 차가운 물에 붓고, DCM으로 추출하여 표제 화합물(0.98 g, 24 %)을 수득하였다.

[2609] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.08 (2H, t), 2.99 (2H, t), 2.22 (2H, m)

[2611] 단계 B: 2-클로로-4-(사이클로뷰톡시)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘

[2612] 사이클로뷰탄올(0.34 g, 4.75 mmol)을 30 mL의 THF로 녹인 후 0°C로 냉각하여 NaH(광유 중 60 wt%, 0.21 g, 5.18 mmol)을 첨가하여 30분 동안 교반하였다. 단계 A에서 수득한 2,4-다이클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘(0.82 g, 4.32 mmol)을 13 mL의 THF에 녹여서 첨가하고, 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출한 유기층을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.59 g, 61 %)을 수득하였다.

[2613] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5.28 (1H, m), 2.93 (2H, m), 2.82 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.13 (4H, m), 1.84 (1H, m), 1.67 (1H, m)

[2615] 제조예 265: 2-클로로-4-(사이클로뷰톡시)-5,6-다이메틸-피리미딘

[2616] 단계 A: 2,4-다이클로로-5,6-다이메틸-피리미딘

[2617] 5,6-다이메틸-1H-피리미딘-2,4-다이온(2.5 g, 17.8 mmol)을 12 mL의 포르포러스 옥시클로라이드에 녹인 후 4 시간 동안 환류교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각한 후 차가운 물에 붓고, 생성된 침전물을 건조하여 표제 화합물(3.08 g, 98 %)을 수득하였다.

[2618] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 2.51 (3H, s), 2.30 (3H, s)

[2620] 단계 B: 2-클로로-4-(사이클로뷰톡시)-5,6-다이메틸-피리미딘

[2621] 사이클로뷰탄올(0.45 g, 6.21 mmol)을 40 mL의 THF로 녹인 후 0°C로 냉각하여 NaH(광유 중 60 wt%, 0.27 g,

6.77 mmol)을 첨가하여 30분 동안 교반하였다. 단계 A에서 수득한 2,4-다이클로로-5,6-다이메틸-피리미딘(1.0 g, 5.64 mmol)을 15 mL의 THF에 녹여서 첨가하고, 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출한 유기층을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.84 g, 70 %)을 수득하였다.

[2622] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5.24 (1H, m), 2.48 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.13 (2H, m), 2.08 (3H, s), 1.84 (1H, m), 1.68 (1H, m)

[2624] **제조예 266: (6-브로모-2-피리딜)메탄올**

[2625] 6-브로모피리딘-2-카르보알데하이드(1.86 g, 10.0 mmol)를 30 mL의 MeOH로 녹여 0℃로 냉각한 후 NaBH_4 (0.38 g, 10.0 mmol)를 천천히 첨가하였다. 상온에서 30분 동안 교반한 후 물을 첨가하고, EtOAc로 추출한 유기층을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.86 g, 99 %)을 수득하였다.

[2626] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.56 (1H, t), 7.40 (1H, m), 7.28 (1H, m), 4.75 (2H, d), 3.02 (1H, t)

[2628] **제조예 267: 2-브로모-6-(사이클로프로필메톡시메틸)피리딘**

[2629] 제조예 266에서 수득한 (6-브로모-2-피리딜)메탄올(0.376 g, 2.0 mmol)을 8 mL의 THF로 녹인 후, NaH (광유 중 60 wt%, 0.088 g, 2.2 mmol)를 첨가하여 상온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합액에 브로모메틸사이클로프로페인(0.297 g, 2.2 mmol)과 Bu_4NI (0.074 g, 0.2 mmol)를 차례로 넣어 상온에서 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 pH 4로 조절하고, DCM으로 추출한 유기층을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.283 g, 58 %)을 수득하였다.

[2630] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.56 (1H, t), 7.47 (1H, m), 7.37 (1H, m), 4.63 (2H, s), 3.41 (2H, d), 1.10 (1H, m), 0.56 (2H, m), 0.24 (2H, m)

[2632] **제조예 268: (6-브로모-2-피리딜)-사이클로프로필-메탄올**

[2633] 6-브로모피리딘-2-카르보알데하이드(0.93 g, 5.0 mmol)를 20 mL의 THF로 녹인 후 사이클로프로필 마그네슘 브로마이드(0.5 M in THF, 11 mL, 5.5 mmol)를 천천히 첨가한 후 상온에서 15분 동안 교반하였다. 암모늄 클로라이드 수용액을 첨가한 후 DCM으로 추출한 유기층을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.09 g, 96 %)을 수득하였다.

[2634] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.55 (1H, t), 7.40 (1H, d), 7.37 (1H, d), 4.09 (1H, m), 3.62 (1H, d), 1.12 (1H, m), 0.55 (4H, m)

[2636] **제조예 269: 2-브로모-6-(사이클로뷰톡시메틸)피리딘**

[2637] 제조예 266에서 수득한 (6-브로모-2-피리딜)메탄올(0.38 g, 2.0 mmol)을 5 mL의 DCM으로 녹인 후 1.2 mL의 SOCl_2 를 첨가하여 얻은 2-브로모-6-(클로로메틸)피리딘과 사이클로뷰탄올(0.145 g, 2.0 mmol)을 이용하여 제조예 267과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.365 g, 75 %)을 수득하였다.

[2638] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.55 (1H, t), 7.43 (1H, d), 7.38 (1H, d), 4.51 (2H, s), 4.06 (1H, m), 2.23 (2H, m), 2.00 (2H, m), 1.73 (1H, m), 3.53 (1H, m)

[2640] **제조예 270: 2,6-다이클로로-4-(사이클로뷰톡시)피리딘**

[2641] 2-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘(0.88 g, 4.8 mmol)을 50 mL의 DCM으로 녹인 후 mCPBA(4.45 g, 17.8 mmol)를

첨가하여 상온에서 3일 동안 교반하였다. 침전물을 여과하여 없애고, 여액을 1N NaOH 수용액으로 씻은 후 클로로폼으로 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조하여 농축한 후 15 mL의 POCl_3 를 더하여 90℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 차가운 물과 1N NaOH 수용액을 차례로 더하고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.956 g, 91 %)을 수득하였다.

[2642] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.67 (2H, s), 4.66 (1H, m), 2.46 (2H, m), 2.19 (2H, m), 1.90 (1H, m), 1.70 (1H, m)

[2644] **제조예 271: 2-클로로-6-(사이클로뷰톡시)-4-메틸-피리딘**

[2645] 단계 A: 2-(사이클로뷰톡시)-4-메틸-피리딘

[2646] 2-클로로-4-메틸-피리딘(0.89 g, 7.0 mmol)과 사이클로뷰탄올(0.05 g, 7.0 mmol)을 이용하여 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.827 g, 72 %)을 수득하였다.

[2647] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.03 (1H, m), 6.71 (1H, m), 6.54 (1H, m), 5.19 (1H, m), 2.49 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.16 (2H, m), 1.86 (1H, m), 1.70 (1H, m)

[2649] 단계 B: 2-클로로-6-(사이클로뷰톡시)-4-메틸-피리딘

[2650] 단계 A에서 수득한 2-(사이클로뷰톡시)-4-메틸-피리딘(0.0827 g, 5.07 mmol)을 제조예 270과 동일한 방법으로 반응하여 표제 화합물(0.405 g, 40 %)을 수득하였다.

[2651] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.75 (1H, m), 6.44 (1H, m), 5.18 (1H, m), 2.49 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.12 (2H, m), 1.85 (1H, m), 1.70 (1H, m)

[2653] **제조예 272: 2-tert-뷰톡시-6-클로로-피리딘**

[2654] 2,6-다이클로로피리딘(3.04 g, 20.5 mmol)에 45 mL의 톨루엔과 tert-뷰톡시화 포타슘(2.77 g, 24.6 mmol)을 첨가하여 24 시간 동안 환류교반하였다. Celite를 통해 고체를 여과하고 여액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.57 g, 41 %)을 수득하였다.

[2655] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.44 (1H, t), 6.82 (1H, d), 6.54 (1H, d), 1.58 (9H, s)

[2657] **제조예 273: 2-클로로-6-에톡시-피리딘**

[2658] 80 mL의 THF에 EtOH(2.8 mL, 47 mmol)을 더한 후 0℃로 냉각하였다. 소듐(0.57 g, 25 mmol)을 천천히 넣고 40℃에서 30분 동안 교반한 후 2,6-다이클로로피리딘(3.51 g, 23.7 mmol)을 넣고 50℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가한 후 Et_2O 로 추출하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.27 g, 61 %)을 수득하였다.

[2659] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.50 (1H, t), 6.87 (1H, d), 6.62 (1H, d), 4.36 (2H, q), 1.38 (3H, t)

[2661] **제조예 274: 2-클로로-6-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)피리딘**

[2662] 2,2,2-트라이플루오로에탄올(2.42 g, 24 mmol)을 67 mL의 THF로 녹인 후 NaH(광유 중 55 wt%, 1.06 g, 24 mmol)를 첨가하였다. 상온에서 45분 동안 교반한 후 2,6-다이클로로피리딘(3.0 g, 20 mmol)을 첨가하여 70℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가한 후 Et_2O 로 추출하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.17 g, 51 %)을 수득하였다.

[2663] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (1H, t), 7.00 (1H, d), 6.79 (1H, d), 4.73 (2H, m)

[2665] **제조예 275: 2-클로로-6-(2,2,2-트라이플루오로-1-메틸-에톡시)피리딘**

[2666] 1,1,1-트라이플루오로-2-프로판올(2.76 g, 24 mmol)을 67 mL의 THF로 녹인 후 NaH(광유 중 55 wt%, 1.06 g, 24 mmol)를 첨가하였다. 상온에서 45분 동안 교반한 후 2,6-다이클로로피리딘(3.0 g, 20 mmol)을 첨가하여 70°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가한 후 Et_2O 로 추출하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(3.58 g, 79 %)을 수득하였다.

[2667] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.57 (1H, t), 6.97 (1H, d), 6.73 (1H, d), 5.72 (1H, m), 1.50 (3H, d)

[2669] **제조예 276: 2-부톡시-6-클로로-피리딘**

[2670] 부탄-1-올(1.87 g, 25.2 mmol)을 50 mL의 DMF로 녹인 후 0°C로 냉각하여 NaH(광유 중 55 wt%, 1.10 g, 25.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합액을 상온에서 45분 동안 교반한 후 2,6-다이클로로피리딘(3.55 g, 24.0 mmol)을 첨가하여 16 시간 동안 교반하였다. 암모늄 클로라이드 수용액을 첨가한 후 Et_2O 로 추출하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(4.05 g, 91 %)을 수득하였다.

[2671] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.50 (1H, t), 6.87 (1H, d), 6.63 (1H, d), 4.28 (2H, t), 1.74 (2H, m), 1.46 (2H, m), 0.97 (3H, t)

[2673] **제조예 277: 2-클로로-6-사이클로부틸-피리딘**

[2674] 2,6-다이클로로피리딘(1.98 g, 13.4 mmol)과 $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (0.24 g, 0.67 mmol)을 49 mL의 THF와 5 mL의 NMP로 녹인 후 0°C로 냉각하였다. 사이클로부틸마그네슘 브로마이드(0.9 M THF 용액, 18 mL, 16 mmol)을 천천히 첨가하여 0°C에서 6 시간 동안 교반하였다. 암모늄 클로라이드 수용액을 첨가하여 반응을 종결한 후 Et_2O 로 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.43 g, 19 %)을 수득하였다.

[2675] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.54 (1H, t), 7.12 (1H, d), 7.08 (1H, d), 3.63 (1H, m), 2.33 (4H, m), 2.05 (1H, m), 1.90 (1H, m)

[2677] **제조예 278: 2-브로모-6-(사이클로부틸리덴메틸)피리딘**

[2678] 2-브로모-6-(다이에톡시포르포릴메틸)피리딘(2.2 g, 7.14 mmol)에 35 mL의 THF를 첨가한 후 0°C로 냉각하여 LiHMDS(1.0 M THF 용액, 8.6 mL, 8.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합액을 0°C에서 30분 동안 교반한 후 사이클로부탄논(0.50 g, 7.14 mmol)을 첨가하여 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 암모늄 클로라이드 수용액을 첨가한 후 EtOAc 로 추출하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.02 g, 64 %)을 수득하였다.

[2679] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42 (1H, t), 7.20 (1H, d), 7.04 (1H, d), 6.19 (1H, m), 3.13 (2H, m), 2.91 (2H, m), 2.14 (2H, m)

[2681] **제조예 279: 2-브로모-6-(사이클로펜틸리덴메틸)피리딘**

[2682] 2-브로모-6-(다이에톡시포르포릴메틸)피리딘(2.2 g, 7.14 mmol)에 35 mL의 THF를 첨가한 후 0°C로 냉각하여 LiHMDS(1.0 M THF 용액, 8.6 mL, 8.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합액을 0°C에서 30분 동안 교반한 후 사이클로펜탄논(0.6 g, 7.14 mmol)을 첨가하여 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 암모늄 클로라이드 수용액을 첨가한 후

EtOAc로 추출하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.17 g, 69 %)을 수득하였다.

[2683] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.43 (1H, t), 7.20 (1H, d), 7.13 (1H, d), 6.41 (1H, m), 2.73 (2H, m), 2.52 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.68 (2H, m)

[2685] **제조예 280: 1-브로모-3-(사이클로프로필메톡시)벤젠**

[2686] 3-브로모페놀(0.865 g, 5.0 mmol), 브로모메틸사이클로프로페인(1.01 g, 7.5 mmol)을 이용하여 제조예 12와 동일한 방법으로 표제 화합물(1.09 g, 96 %)을 수득하였다.

[2687] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.13 (1H, m), 7.06 (2H, m), 6.88 (1H, m), 3.82 (2H, d), 1.28 (1H, m), 0.65 (2H, m), 0.35 (2H, m)

[2689] **제조예 281: 1-브로모-3-(사이클로뷰톡시)벤젠**

[2690] 3-브로모페놀(0.865 g, 5.0 mmol), 브로모사이클로뷰테인(1.01 g, 7.5 mmol)을 이용하여 제조예 12와 동일한 방법으로 표제 화합물(1.04 g, 91 %)을 수득하였다.

[2691] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.10 (1H, t), 7.05 (1H, m), 6.95 (1H, m), 6.74 (1H, m), 4.60 (1H, m), 2.44 (2H, m), 2.14 (2H, m), 1.85 (1H, m), 1.69 (1H, m)

[2693] **제조예 282: 4-브로모-2-(사이클로프로필메톡시)-1-메톡시-벤젠**

[2694] 5-브로모-2-메톡시-페놀(1.8 g, 8.87 mmol), 브로모메틸사이클로프로페인(1.44 g, 10.7 mmol), K_2CO_3 (1.84 g, 13.3 mmol), Bu_4NI (0.33 g, 0.88 mmol)에 20 mL의 DMF를 더하여 80°C에서 교반하였다. 반응이 종결된 후 상온으로 냉각한 후 물을 첨가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.21 g, 97 %)을 수득하였다.

[2695] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.02 (1H, m), 6.97 (1H, d), 6.74 (1H, d), 3.85 (3H, s), 3.82 (2H, d), 1.33 (1H, m), 0.65 (2H, m), 0.35 (2H, m)

[2697] **제조예 283: 4-브로모-2-(사이클로프로필메톡시)-1-플루오로-벤젠**

[2698] 5-브로모-2-플루오로-페놀(0.955 g, 5.0 mmol)과 브로모메틸사이클로프로페인(0.81 g, 6.0 mmol)을 이용하여 제조예 12와 동일한 방법으로 표제 화합물(1.22 g, 99 %)을 수득하였다.

[2699] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.06 (1H, m), 6.95 (2H, m), 3.85 (2H, d), 1.30 (1H, m), 0.66 (2H, m), 0.36 (2H, m)

[2701] **제조예 284: 1-브로모-3-(사이클로뷰톡시)-5-플루오로-벤젠**

[2702] 3-브로모-5-플루오로-페놀(0.955 g, 5.0 mmol)과 브로모사이클로뷰테인(0.81 g, 6.0 mmol)을 이용하여 제조예 12와 동일한 방법으로 표제 화합물(1.19 g, 97 %)을 수득하였다.

[2703] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.84 (1H, m), 6.76 (1H, m), 6.46 (1H, m), 4.57 (1H, m), 2.44 (2H, m), 2.15 (2H, m), 1.88 (1H, m), 1.70 (1H, m)

[2705] **제조예 285: 1-브로모-3-사이클로뷰틸설폰일-벤젠**

- [2706] 제조예 293에서 수득한 1-브로모-3-사이클로뷰틸설파닐-벤젠(0.73 g, 3.0 mmol)에 20 mL의 THF, 20 mL의 MeOH을 더한 후, 40 mL의 물에 녹여진 옥손(9.2 g, 30 mmol)을 첨가하고 상온에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후 물을 더하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조한 후, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.81 g, 98 %)을 수득하였다.
- [2707] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.01 (1H, d), 7.79 (2H, m), 7.44 (1H, t), 3.85 (1H, m), 2.60 (2H, m), 2.20 (2H, m), 1.98 (2H, m)
- [2709] **제조예 286: 1-브로모-3-(아이소프로폭시메틸)벤젠**
- [2710] 1-브로모-3-(브로모메틸)벤젠(2.5 g, 10 mmol)에 10 mL의 2-프로판올과 황산 철(II) 침수화물(2.78 g, 6 mmol)을 첨가하여 36 시간 동안 환류교반하였다. Celite를 통해 고체를 여과한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.5 g, 65 %)을 수득하였다.
- [2711] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.50 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.27 (1H, m), 7.19 (1H, t), 4.47 (2H, s), 3.67 (1H, m), 1.22 (6H, d)
- [2713] **제조예 287: 1-브로모-3-(에톡시메틸)벤젠**
- [2714] 1-브로모-3-(브로모메틸)벤젠(2.5 g, 10 mmol)에 10 mL의 EtOH과 황산 철(II) 침수화물(2.78 g, 6 mmol)을 첨가하여 36 시간 동안 환류교반하였다. Celite를 통해 고체를 여과한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.54 g, 71 %)을 수득하였다.
- [2715] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.50 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.21 (1H, t), 4.47 (2H, s), 3.53 (2H, q), 1.26 (3H, t)
- [2717] **제조예 288: 1-브로모-3-(사이클로뷰톡시)-2-메틸-벤젠**
- [2718] 단계 A: 3-브로모-2-메틸-페놀
- [2719] 3-브로모-2-메틸-아닐린(4.04 g, 21.7 mmol)에 31 mL의 1N 황산 수용액을 더한 후 0°C로 냉각하여 아질산 소듐(6.0 M 수용액, 4.3 mL)를 천천히 첨가하고, 15분 후에 10 mL의 황산을 첨가하여 1 시간 동안 환류교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각한 후 물을 첨가하고 Et₂O로 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.34 g, 58 %)을 수득하였다.
- [2720] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.14 (1H, d), 6.92 (1H, t), 6.71 (1H, d), 4.83 (1H, brs), 2.34 (3H, s)
- [2722] 단계 B: 1-브로모-3-(사이클로뷰톡시)-2-메틸-벤젠
- [2723] 단계 A에서 수득한 3-브로모-2-메틸-페놀(0.2 g, 1 mmol)을 3.6 mL의 DMF로 녹인 후 브로모사이클로뷰테인(0.17 g, 1.28 mmol)과 Cs₂CO₃(0.7 g, 2.14 mmol)을 더하여 50°C에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.2 g, 83 %)을 수득하였다.
- [2724] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.12 (1H, d), 6.95 (1H, t), 6.61 (1H, d), 4.60 (1H, m), 2.44 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.16 (2H, m), 1.86 (1H, m), 1.69 (1H, m)
- [2726] **제조예 289: 4-브로모-2-(사이클로뷰톡시)싸이아졸**
- [2727] 사이클로뷰탄올(0.065 g, 0.9 mmol)을 8 mL의 THF로 녹인 후 NaH(광유 중 55 wt%, 0.04 g, 0.9 mmol)을 첨가하

여 상온에서 30분 동안 교반한 후 2,4-다이브로모싸이아졸(0.2 g, 0.82 mmol)을 첨가하여 16시간 동안 교반하였다. 암모늄 클로라이드 수용액을 첨가한 후 EtOAc로 추출하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.13 g, 68 %)을 수득하였다.

[2728] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.56 (1H, s), 5.17 (1H, m), 2.48 (2H, m), 2.20 (2H, m), 1.84 (1H, m), 1.65 (1H, m)

[2730] **제조예 290: 4-브로모-2-(사이클로프로필메톡시)싸이아졸**

[2731] 사이클로프로필메탄올(0.14 g, 2.0 mmol)을 16 mL의 THF로 녹인 후 NaH(광유 중 55 wt%, 0.086 g, 2.0 mmol)를 첨가하여 상온에서 30분 동안 교반한 후 2,4-다이브로모싸이아졸(0.4 g, 1.64 mmol)을 첨가하여 24 시간 동안 교반하였다. 암모늄 클로라이드 수용액을 첨가한 후 Et₂O로 추출하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.23 g, 60 %)을 수득하였다.

[2732] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.57 (1H, s), 4.25 (2H, d), 1.30 (1H, m), 0.65 (2H, m), 0.37 (2H, m)

[2734] **제조예 291: 4-브로모-3-(사이클로프로필메톡시메틸)-5-메틸-아이속사졸**

[2735] 단계 A: 3-(사이클로프로필메톡시메틸)-5-메틸-아이속사졸

[2736] 5-메틸아이속사졸-3-카복실산 메틸 에스터(1.5 g, 10.5 mmol)를 27 mL의 EtOH로 녹인 후 NaBH₄(0.8 g, 21 mmol)를 천천히 첨가한 후 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응액에 염산 수용액을 첨가하여 중화시킨 후 EtOAc로 추출하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조하여 농축하였다. 이를 20 mL의 DCM으로 녹인 후 1.4 mL의 SOCl₂를 첨가하여 상온에서 16 시간 동안 교반한 후 농축하였다. 여기에 사이클로프로필메탄올(0.31 g, 4.2 mmol)과 NaH(광유 중 55 wt%, 0.19 g, 4.2 mmol), DMF(20 mL)의 혼합액을 첨가하여 상온에서 72 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축 한 후 암모늄 클로라이드 수용액을 첨가하고 EtOAc로 추출한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.074 g, 4 %)을 수득하였다.

[2737] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.05 (1H, s), 4.56 (2H, s), 3.31 (2H, d), 2.42 (3H, s), 1.07 (1H, m), 0.55 (2H, m), 0.21 (2H, m)

[2739] 단계 B: 4-브로모-3-(사이클로프로필메톡시메틸)-5-메틸-아이속사졸

[2740] 단계 A에서 수득한 3-(사이클로프로필메톡시메틸)-5-메틸-아이속사졸(0.074 g, 0.44 mmol)을 1.5 mL의 DMF로 녹인 후 *N*-브로모석신이미드(0.078 g, 0.44 mmol)를 첨가하여 상온에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 물을 첨가한 후 Et₂O로 추출하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.069 g, 55 %)을 수득하였다.

[2741] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.57 (2H, s), 3.35 (2H, d), 2.42 (3H, s), 1.10 (1H, m), 0.54 (2H, m), 0.23 (2H, m)

[2743] **제조예 292: 4-브로모-5-(사이클로뷰톡시)-3-메틸-아이소싸이아졸**

[2744] 사이클로뷰탄올(0.32 g, 4.4 mmol)과 4,5-다이브로모-3-메틸-아이소싸이아졸(1.03 g, 4.0 mmol, WO2013 132376A1)을 이용하여 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.120 g, 12 %)을 수득하였다.

[2745] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.68 (1H, m), 2.52 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.35 (2H, m), 1.94 (1H, m), 1.72 (1H, m)

[2747] **제조예 293: 1-브로모-3-사이클로뷰틸설파닐-벤젠**

[2748] 3-브로모-벤젠싸이올(3 g, 15.87 mmol)과 브로모사이클로뷰테인(2.25 mL, 23.80 mmol)을 이용하여 제조예 17과

동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(3.36 g, 87 %)을 수득하였다.

[2749] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.33 (1H, s), 7.26 (1H, m), 7.12 (2H, m), 3.89 (1H, m), 2.47 (2H, m), 2.07 (3H, m), 2.04 (1H, m).

[2751] **제조예 294: 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐아민**

[2752] 4-브로모-페닐아민(1 g, 5.81 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론(1.6 g, 6.39 mmol), 포타슘 아세테이트(1.43 g, 14.53 mmol)를 20 mL의 1,4-다이옥산에 녹이고 5분간 N_2 gas로 충전한 후, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -DCM(0.425 g, 0.58 mmol)을 첨가하였다. 80°C에서 16 시간 동안 교반한 후 셀라이트를 통해 여과하고 물로 희석 후 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.764 g, 60 %)을 수득하였다.

[2753] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (2H, d), 6.66 (2H, d), 3.82 (2H, br), 1.31 (12H, s).

[2755] **제조예 295: 4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-페닐아민**

[2756] 제조예 186에서 수득한 2-브로모-6-사이클로뷰톡시-피리딘(0.251 g, 1.37 mmol)과 제조예 294에서 수득한 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐아민(0.2 g, 0.91 mmol)을 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.17 g, 77 %)을 수득하였다.

[2757] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.85 (2H, d), 7.55 (1H, t), 7.21 (1H, d), 6.72 (2H, d), 6.51 (1H, d), 5.26 (1H, m), 3.79 (2H, br), 2.51 (2H, m), 2.18 (2H, m), 1.86 (1H, m), 1.72 (1H, m).

[2759] **제조예 296: 4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-페닐]-[3-(4-메톡시-페녹시)-아이속사졸-5-일메틸]-아민**

[2760] 제조예 295에서 수득한 4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-페닐아민(0.17 g, 0.71 mmol)과 제조예 61에서 수득한 3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸-5-카브알데하이드(0.122 g, 0.71 mmol)를 2.3 mL의 DCE로 녹인 후 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(0.225 g, 1.06 mmol)를 첨가하여 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 탄산 수소나트륨 수용액을 첨가한 후 DCM으로 추출하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 수득한 화합물에 2 mL의 메탄올로 녹인 후 NaBH_4 (0.053 g, 1.41 mmol)를 첨가하여 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 물로 희석 후 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.1 g, 30 %)을 수득하였다.

[2761] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.87 (2H, d), 7.54 (1H, t), 7.34 (2H, d), 7.20 (1H, d), 6.90 (2H, d), 6.69 (2H, d), 6.53 (1H, d), 5.81 (1H, s), 5.25 (1H, m), 4.40 (2H, d), 3.80 (3H, s), 2.52 (2H, m), 2.18 (2H, m), 1.83 (1H, m), 1.72 (1H, m).

[2763] **제조예 297: 1-브로모-3-(사이클로펜톡시)벤젠**

[2764] WO 2014/209034 A1에 기재된 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

[2765] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.11 (1H, t), 7.02 (2H, m), 6.80 (1H, dd), 4.72 (1H, m), 1.94-1.73 (6H, m), 1.62 (2H, m)

[2767] **제조예 298: 3,6-다이클로로-2-사이클로뷰톡시-피리딘**

[2768] 단계 A: 6-클로로-2-사이클로뷰톡시-3-나이트로-피리미딘

- [2769] 2,6-다이클로로-3-나이트로-피리미딘(1.93 g, 10.0 mmol)과 사이클로뷰탄올(0.645 g, 9.0 mmol)을 이용해 제조예 227과 동일한 방법으로 반응하여 표제 화합물(1.92 g, 93 %)을 수득하였다.
- [2770] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.27 (1H, d), 7.04 (2H, t), 5.39 (1H, m), 2.56 (2H, m), 2.30 (2H, m), 1.93 (1H, m), 1.78 (1H, m)
- [2772] 단계 B: 3,6-다이클로로-2-사이클로뷰톡시-피리미딘
- [2773] 니켈다이클로라이드 헥사하이드레이드($\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)(1.0 g, 4.21 mmol)에 메탄올(60 mL)을 첨가한후 소듐보로하이드라이드(0.30 g, 7.93 mmol)를 조금씩 가하였다. 30분 동안 교반 후 단계 A에서 수득한 6-클로로-2-사이클로뷰톡시-3-나이트로-피리미딘(1.92 g, 8.40 mmol)을 첨가한 후 소듐보로하이드라이드(0.65 g, 17.2 mmol)을 10분 동안 천천히 첨가하였다. 30분 동안 교반 후 반응물을 셀라이트로 필터를 하고 여과액을 감압 농축시킨 후 물과 EtOAc로 추출한 다음 유기층을 무수마그네슘설페이트로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-2-사이클로뷰톡시-피리딘-3-일아민(1.37 g, 82 %)을 수득하였다.
- [2774] 6-클로로-2-사이클로뷰톡시-피리딘-3-일아민(0.60 g, 3.0 mmol), 커피클로라이드(II)(0.484 g, 3.6 mmol), tBuONO(0.464 g, 4.5 mmol) 을 이용하여 제조예 84의 단계 C와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.341 g, 52 %)을 수득하였다.
- [2775] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.58 (1H, d), 6.87 (1H, d), 5.26 (1H, m), 2.53 (2H, m), 2.24 (2H, m), 1.88 (1H, m), 1.74 (1H, m)
- [2777] **제조예 299: 2-클로로-6-사이클로뷰틸설파닐-피리딘**
- [2778] WO 2014/209034 A1에 기재된 방법으로 표제 화합물을 얻었다.
- [2779] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40 (1H, t), 6.98 (2H, m), 4.30 (1H, m), 2.56 (2H, m), 2.08 (4H, m)
- [2781] **제조예 300: 2-클로로-6-사이클로프로필메톡시-4-메틸-피리딘**
- [2782] 사이클로프로필메탄올(0.979 g, 13.58 mmol)과 2,6-다이클로로-4-메틸-피리딘(2 g, 12.34 mmol)을 이용하여 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.62 g, 66 %)을 수득하였다.
- [2783] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.75 (1H, s), 6.43 (1H, s), 5.18 (1H, m), 2.48 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.14 (2H, m), 1.84 (1H, m), 1.68 (1H, m).
- [2785] **제조예 301: 2-클로로-6-아이소프로폭시-피라진**
- [2786] 아이소프로판올(1.85 mL, 24.16 mmol)과 2,6-다이클로로피라진(3 g, 20.13 mmol)을 이용하여 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.77 g, 79 %)을 수득하였다.
- [2787] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.04-8.09 (2H, d), 5.28 (1H, m), 1.36 (6H, d).
- [2789] **제조예 302: 2-클로로-6-에톡시-피라진**
- [2790] 에탄올(1.17 mL, 24.16 mmol)과 2,6-다이클로로피라진(3 g, 20.13 mmol)을 이용하여 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.63 g, 82 %)을 수득하였다.

- [2791] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.12 (2H, d), 4.39 (2H, q), 1.40 (3H, t).
- [2793] **제조예 303: {(R)-1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 메틸 에스터**
- [2794] 단계 A: 2-((R)-1-tert-부톡시카보닐-피롤리딘-3-일)-말론산 다이에틸 에스터
- [2795] (R)-3-하이드록시-피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스터(1 g, 5.34 mmol)를 18 mL의 MC로 녹인 후 0°C에서 Et_3N (2.22 mL, 16.02 mmol)를 첨가하고 MsCl (0.62 mL, 8.01 mmol)을 첨가하여 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 물로 희석 후 MC로 추출하여 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (R)-3-메테인설펜일옥시-피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스터를 수득하였다. 다른 플라스크에 다이에틸 말론에이트(1.7 mL, 11.3 mmol)을 10 mL의 에탄올로 녹인 후 NaOEt (21%wt, 4.2 mL, 11.3 mmol)을 첨가하여 40°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 수득한 (R)-3-메테인설펜일옥시-피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스터(1.5 g, 5.65 mmol)을 8 mL의 에탄올에 녹여 첨가한 후 80°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 6N HCl 수용액을 이용하여 pH 2로 조절하고 에테르를 사용하여 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.785 g, 44 %)을 수득하였다.
- [2796] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.21 (4H, m), 3.63 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.25 (2H, m), 3.01 (1H, m), 2.80 (1H, m), 2.06 (1H, m), 1.62 (1H, m), 1.42 (9H, s), 1.26 (6H, m).
- [2798] 단계 B: (R)-3-카복시메틸-피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스터
- [2799] 단계 A에서 수득한 2-((R)-1-tert-부톡시카보닐-피롤리딘-3-일)-말론산 다이에틸 에스터(0.785 g, 2.38 mmol)을 8 mL의 THF로 녹인 후 6N NaOH(2 mL, 11.9 mmol)를 첨가하여 40°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 6N HCl 수용액을 이용하여 pH 2로 조절하고 EtOAc를 사용하여 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조한 후 감압 농축하여 2-((R)-1-tert-부톡시카보닐-피롤리딘-3-일)-말론산을 수득하였다. 수득한 화합물을 4.5 mL의 톨루엔에 녹인 후 0.06 mL의 DMSO를 첨가하여 4 시간 동안 환류 교반하였다. 10%의 구연산을 첨가하고 EtOAc를 사용하여 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.29 g, 53 %)을 수득하였다.
- [2800] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.62 (1H, m), 3.45 (1H, m), 3.29 (1H, m), 2.96 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.44 (2H, d), 2.07 (1H, m), 1.57 (1H, m), 1.44 (9H, s).
- [2802] 단계 C: (R)-1-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아세트산 메틸 에스터
- [2803] 단계 B에서 수득한 (R)-3-카복시메틸-피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스터(0.29 g, 1.26 mmol)을 10 mL의 MC로 녹인 후 0°C에서 0.25 M CH_2N_2 (10 mL, 2.53 mmol)를 첨가하여 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축하여 (R)-3-메톡시카보닐메틸-피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스터를 수득하였다. 수득한 화합물을 5 mL의 MC로 녹인 후 0°C에서 염산(1.58 mL, 6.32 mmol, 4 M 1,4-다이옥산 용액)을 첨가하여 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축하여 (R)-피롤리딘-3-일-아세트산 메틸 에스터의 염산염을 수득하였다. 수득한 화합물과 3,4,5-트라이플루오로나이트로벤젠(0.163 mL, 1.42 mmol)을 제조예 84의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.38 g, 98 %)을 수득하였다.
- [2804] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.73 (2H, m), 3.91-3.75 (3H, m), 3.71 (3H, s), 3.48 (1H, m), 2.64 (1H, m), 2.48 (2H, m), 2.18 (1H, m), 1.65 (1H, m).
- [2806] 단계 D: [(R)-1-(4-아미노-2,6-다이플루오로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아세트산 메틸 에스터
- [2807] 단계 C에서 수득한 (R)-1-(2,6-다이플루오로-4-나이트로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아세트산 메틸 에스터(0.38 g,

1.26 mmol)을 4 mL의 EtOAc로 녹인 후 0.04 g의 10 wt% Pd/C을 가하고 수소 기압 하에서 24 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과한 후 감압 농축하여 표제 화합물(0.315 g, 92 %)을 수득하였다.

[2808] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.17 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.41 (1H, m), 3.28 (2H, m), 2.98 (1H, m), 2.66 (1H, m), 2.45 (2H, m), 2.13 (1H, m), 1.60 (1H, m).

[2810] 단계 E: [(R)-1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아세트산 메틸 에스터

[2811] 단계 D에서 수득한 [(R)-1-(4-아미노-2,6-다이플루오로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아세트산 메틸 에스터(0.315 g, 1.16 mmol)를 3 mL의 CH_3CN 에 녹인 후 CSA(0.345 g, 1.40 mmol), *tert*-부틸 나이트라이트(0.166 mL, 1.40 mmol), TBAB(0.751 g, 2.33 mmol), CuBr_2 (0.003 g, 0.01 mmol)를 첨가하여 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과한 후 감압 농축하여 물을 첨가하여 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.2 g, 51 %)을 수득하였다.

[2812] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.93 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.59 (2H, m), 3.47 (1H, m), 3.23 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.45 (2H, m), 2.11 (1H, m), 1.59 (1H, m).

[2814] 단계 F: [(R)-1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일]-아세트산 메틸 에스터

[2815] 단계 E에서 수득한 [(R)-1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아세트산 메틸 에스터(0.225 g, 0.67 mmol)를 제조예 294와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.09 g, 33 %)을 수득하였다.

[2816] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.16 (2H, m), 3.71 (5H, m), 3.60 (1H, m), 3.32 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.44 (2H, d), 2.11 (1H, m), 1.61 (1H, m), 1.30 (12H, s)

[2818] 제조예 304: 3-[8-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)싸이오크로만-2-일]프로판산 에틸 에스터

[2819] 단계 A: 4-브로모-2-플루오로-벤젠싸이올

[2820] WO 2006/21759 A1에 기재된 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

[2821] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.24 (2H, m), 7.16 (2H, m), 3.58 (1H, s)

[2823] 단계 B: 6-브로모-8-플루오로-4-옥소-싸이오크로만-2-카복실산

[2824] 4-브로모-2-플루오로-벤젠싸이올(3.0 g, 14.48 mmol)과 푸란-2,5-다이온(1.4 g, 14.48 mmol)을 50 mL의 톨루엔에 녹인 후 50°C로 가열한 뒤, TEA(0.1 mL)을 천천히 첨가하여 50°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압농축하고 50 mL의 DCM에 녹인 뒤 0°C로 냉각하였다. AlCl_3 (2.9 g, 21.73 mmol)을 첨가하고 상온에서 1 시간 동안 교반한 뒤, 냉각된 진한염산 용액에 반응용액을 천천히 적가하고 DCM으로 추출하였다. 유기용매를 MgSO_4 로 건조한 뒤 감압농축하고 Et_2O 로 고체화하여 표제 화합물(2.3 g, 52 %)을 수득하였다.

[2825] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.89 (2H, m), 4.55 (1H, t), 3.14 (2H, m)

[2827] 단계 C: 6-브로모-8-플루오로-4-옥소-싸이오크로만-2-카복실산 메틸 에스터

[2828] 단계 B에서 수득한 6-브로모-8-플루오로-4-옥소-싸이오크로만-2-카복실산(2.3 g, 7.54 mmol)을 50 mL의 메탄올

에 녹인 후 진한 황산(0.8 mL)을 첨가하여 18 시간 동안 환류 교반하였다. 반응용액을 감압 농축하여 EtOAc로 추출하고 MgSO₄로 건조한 뒤 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.5 g, 62 %)을 수득하였다.

[2829] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.08 (1H, m), 7.37 (1H, dd), 4.15 (1H, t), 3.76 (3H, s), 3.18 (2H, d)

[2831] 단계 D: 6-브로모-8-플루오로-싸이오크로만-2-카복실산 메틸 에스터

[2832] 단계 C에서 수득한 6-브로모-8-플루오로-4-옥소-싸이오크로만-2-카복실산 메틸 에스터(1.5 g, 4.70 mmol)을 20 mL의 TFA에 녹인 후 트라이에틸실레인(1.5 mL, 9.40 mmol)을 첨가하여 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응용액을 감압 농축하여 EtOAc로 추출하고 MgSO₄로 건조한 뒤 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.34 g, 24 %)을 수득하였다.

[2833] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.06 (2H, m), 4.01 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.01~2.93 (1H, m), 2.84~2.77 (1H, m), 2.34~2.20 (2H, m)

[2835] 단계 E: 6-브로모-8-플루오로-싸이오크로만-2-카복실산

[2836] 단계 D에서 수득한 6-브로모-8-플루오로-싸이오크로만-2-카복실산 메틸 에스터(0.340 g, 1.11 mmol)을 THF, MeOH, 1N NaOH 수용액 각 5 mL로 녹인 후 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 유기용매를 제거하고 1N HCl 수용액을 이용하여 pH 3으로 조절한 후 EtOAc로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고 감압 농축하여 표제 화합물(0.280 g, 86 %)을 수득하였다.

[2838] 단계 F: (6-브로모-8-플루오로-싸이오크로만-2-일)-메탄올

[2839] 단계 E에서 수득한 6-브로모-8-플루오로-싸이오크로만-2-카복실산(0.28 g, 0.96 mmol)을 10 mL의 THF에 녹인 후 -20℃로 냉각한 뒤, 아이소부틸 클로로포메이트(0.14 mL, 1.06 mmol)와 NMM(0.12 mL, 1.10 mmol)을 첨가하여 동일 온도에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 다른 반응기에 NaBH₄(0.073 g, 1.92 mmol)을 THF와 MeOH 각 4 mL, 1 mL에 녹여 -78℃로 냉각한 뒤 위 반응용액을 셀라이트로 여과하여 첨가하고 상온에서 2 시간 교반하였다. 반응용액을 EtOAc로 추출하고 MgSO₄로 건조한 뒤 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.175 g, 66 %)을 수득하였다.

[2840] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.06 (2H, m), 3.77 (2H, m), 3.49 (1H, m), 2.90~2.73 (2H, m), 2.22 (1H, m), 1.88 (2H, m)

[2842] 단계 G: (E)-3-(6-브로모-8-플루오로-싸이오크로만-2-일)프로프-2-엔산 에틸 에스터

[2843] 5 mL의 DCM에 옥살릴 클로라이드(0.1 mL, 0.95 mmol)을 첨가하고 -78℃로 냉각하였다. DMSO(0.11 mL, 1.57 mmol)을 천천히 첨가한 후 0.5 시간 동안 교반하였다. 단계 F에서 수득한 (6-브로모-8-플루오로-싸이오크로만-2-일)-메탄올(0.175 g, 0.63 mmol)을 2 mL의 DCM에 녹인 용액과 TEA(0.35 mL, 2.52 mmol)을 차례로 천천히 첨가하였다. 상온에서 1시간 동안 교반한 후 (카브에톡시메틸렌)트라이페닐포스포란(0.263 g, 0.76 mmol)을 첨가하고 상온에서 18 시간 반응하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 DCM으로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.180 g, 83 %)을 수득하였다.

[2844] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.06 (2H, m), 6.91 (1H, m), 6.03 (1H, d), 4.19 (2H, q), 4.01 (1H, m), 2.82 (2H, m), 2.28 (1H, m), 1.95 (1H, m), 1.28 (3H, t)

[2846] 단계 H: 3-(6-브로모-8-플루오로-싸이오크로만-2-일)프로판산 에틸 에스터

- [2847] 단계 G에서 수득한 (E)-3-(6-브로모-8-플루오로-싸이오크로만-2-일)-아세트산 에틸 에스터(0.180 g, 0.52 mmol)를 10 mL의 DME로 녹인 후 *p*-톨루엔설폰일 하이드라자이드(0.680 g, 3.65 mmol)를 조금씩 첨가한 후 90℃로 가열하였다. 소듐 아세테이트(0.427 g, 5.20 mmol, 1.4 M 수용액)를 첨가하여 18시간 동안 환류교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 DCM으로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.030 g, 17 %)을 수득하였다.
- [2848] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.02 (2H, m), 4.14 (2H, q), 3.29 (1H, m), 2.83 (2H, m), 2.49 (2H, m), 2.21 (1H, m), 2.03 (1H, m), 1.94 (1H, m), 1.78 (1H, m), 1.25 (3H, t)
- [2850] 단계 I: 3-[8-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)싸이오크로만-2-일]프로판산 에틸 에스터
- [2851] 단계 H에서 수득한 3-(6-브로모-8-플루오로-싸이오크로만-2-일)-프로피온산 에틸 에스터(0.070 mg, 0.21 mmol)을 이용하여 제조예 1의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.046 g, 57 %)을 수득하였다.
- [2852] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.27 (2H, m), 4.14 (2H, q), 3.30 (1H, m), 2.88 (2H, m), 2.51 (2H, m), 2.22 (1H, m), 2.00 (2H, m), 1.82 (1H, m), 1.32 (12H, s), 1.26 (3H, t)
- [2854] **제조예 305: 1-아이오도-2,3-다이프로폭시-벤젠**
- [2855] 3-아이오도 벤젠-1,2-다이올(0.28 g, 1.18 mmol), 1-아이오도 프로판(0.3 mL, 2.96 mmol) 및 K₂CO₃(0.49 g, 3.54 mmol)에 7 mL의 DMF를 첨가하여 80℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.24 g, 64 %)을 수득하였다.
- [2856] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.32 (1H, m), 6.85 (1H, m), 6.74 (1H, t), 3.94 (4H, m), 1.83 (4H, m), 1.07 (6H, m)
- [2858] **제조예 306: 2-(사이클로프로필메톡시)-6-아이오도-3-메톡시-피리딘**
- [2859] 단계 A: 2-브로모-6-아이오도-3-메톡시-피리딘
- [2860] WO 2006/21759 A1에 기재된 방법으로 표제 화합물을 얻었다.
- [2861] ¹H-NMR (MeOH-d₄) δ 7.64 (1H, d), 7.08 (1H, d), 3.83 (3H, s)
- [2863] 단계 B: 2-(사이클로프로필메톡시)-6-아이오도-3-메톡시-피리딘
- [2864] 사이클로프로필 메탄올(0.54 mL, 6.62 mmol)을 dry DMF(5 mL)에 녹이고 0℃에서 NaH(60 %)(0.248 g, 6.21 mmol)을 천천히 적가한 후 30 분간 교반하였다. 이 혼합액에 단계 A에서 수득한 2-브로모-6-아이오도-3-메톡시-피리딘(1.3 g, 4.14 mmol)을 첨가하여 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하고, 유기층을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.89 g, 70 %)을 수득하였다.
- [2865] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.20 (1H, d), 6.73 (1H, d), 4.19 (2H, d), 3.84 (3H, s), 1.31 (1H, m), 0.60 (2H, m), 0.38 (2H, m)
- [2867] **제조예 307: 2-(사이클로뷰톡시)-6-아이오도-3-메톡시-피리딘**
- [2868] 2-브로모-6-아이오도-3-메톡시-피리딘(1.5 g, 4.78 mmol)과 사이클로뷰탄올(0.6 mL, 7.17 mmol)을 이용해 제조예 306과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.92 g, 63 %)을 수득하였다.

- [2869] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.19 (1H, d), 6.72 (1H, d), 5.22 (1H, m), 3.83 (3H, s), 2.48 (2H, m), 2.21 (2H, m), 1.83 (1H, m), 1.67 (1H, m)
- [2871] **제조예 308: 6-(사이클로뷰톡시)-1H-인돌**
- [2872] 1H-인돌-6-올(0.1 g, 0.75 mmol), 브로모사이클로뷰테인(0.203 g, 1.50 mmol)을 이용하여 제조예 12와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.068 g, 28 %)을 수득하였다.
- [2873] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.99 (1H, brs), 7.48 (1H, d), 7.07 (1H, m), 6.77 (1H, m), 6.73 (1H, m), 6.46 (1H, m), 4.66 (1H, m), 2.46 (2H, m), 2.20 (2H, m), 1.85 (1H, m), 1.70 (1H, m)
- [2875] **제조예 309: 6-(사이클로뷰톡시)-1H-인다졸**
- [2876] 1H-인다졸-6-올(0.5 g, 3.72 mmol), 브로모사이클로뷰테인(0.7 mL, 1.50 mmol)을 이용하여 제조예 12와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.4 g, 57 %)을 수득하였다.
- [2877] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.07 (1H, brs), 7.96 (1H, m), 7.60 (1H, m), 6.78 (1H, m), 6.73 (1H, m), 4.68 (1H, m), 2.50 (2H, m), 2.22 (2H, m), 1.89 (1H, m), 1.74 (1H, m)
- [2879] **제조예 310: 5-(사이클로뷰톡시)-1H-인돌**
- [2880] 1H-인돌-5-올(0.1 g, 0.75 mmol), 브로모사이클로뷰테인(0.203 g, 1.50 mmol)을 이용하여 제조예 12와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.021 g, 19 %)을 수득하였다.
- [2881] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.06 (1H, s), 7.27 (1H, m), 7.16 (1H, t), 7.00 (1H, m), 6.81 (1H, m), 6.45 (1H, m), 4.66 (1H, m), 2.47 (2H, m), 2.19 (2H, m), 1.85 (1H, m), 1.69 (1H, m)
- [2883] **제조예 311: 6-(사이클로프로필메톡시)-1H-인돌**
- [2884] 1H-인돌-6-올(0.05 g, 0.38 mmol), 브로모메틸사이클로프로페인(0.061 g, 0.45 mmol)을 이용하여 제조예 12와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.018 g, 24 %)을 수득하였다.
- [2885] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.99 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.09 (1H, m), 6.89 (1H, m), 6.81 (1H, m), 6.47 (1H, m), 3.83 (2H, d), 1.31 (1H, m), 0.64 (2H, m), 0.36 (2H, m)
- [2887] **제조예 312: 2-클로로-4-(4-클로로-페녹시)-피리미딘**
- [2888] 2,4-다이클로로-피리미딘(1.16 g, 7.78 mmol)과 4-클로로-페놀(1.0 g, 7.78 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.735 g, 39 %)을 수득하였다.
- [2889] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.45 (1H, d), 7.40 (2H, m), 7.10 (2H, m), 6.83 (1H, d)
- [2891] **제조예 313: 2-클로로-4-페녹시-피리미딘**
- [2892] 2,4-다이클로로-피리미딘(1.6 g, 10.62 mmol)과 페놀(1.0 g, 10.62 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.9 g, 86 %)을 수득하였다.

[2893] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (1H, d), 7.46 (2H, m), 7.31 (1H, m), 7.15 (2H, m), 6.77 (1H, d)

[2895] **제조예 314: 2-클로로-4-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘**

[2896] 2,4-다이클로로-피리미딘(1.3 g, 8.92 mmol)과 4-플루오로-페놀(1.0 g, 8.92 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.1 g, 55 %)을 수득하였다.

[2897] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.44 (1H, d), 7.12 (4H, d), 6.81 (1H, d)

[2899] **제조예 315: 2-클로로-4-(4-피리딘-3-일옥시)-피리미딘**

[2900] 2,4-다이클로로-피리미딘(1.57 g, 10.51 mmol)과 피리딘-3-올(1.0 g, 10.51 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.52 g, 24 %)을 수득하였다.

[2901] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.56 (1H, dd), 8.53 (1H, d), 8.50 (1H, d), 7.57 (1H, m), 7.40 (1H, m), 6.93 (1H, d)

[2903] **제조예 316: 2-클로로-4-(4-플루오로-페녹시)-피라진**

[2904] 2,6-다이클로로-피라진(1.3 g, 8.92 mmol)과 4-플루오로-페놀(1.0 g, 8.92 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.1 g, 55 %)을 수득하였다.

[2905] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.29 (2H, s), 7.12 (4H, m)

[2907] **제조예 317: 2-클로로-4-(4-메톡시-페녹시)-피리미딘**

[2908] 2,4-다이클로로-피리미딘(1.2 g, 8.05 mmol)과 4-메톡시-페놀(1.0 g, 8.05 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.5 g, 79 %)을 수득하였다.

[2909] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, d), 7.07 (2H, m), 6.94 (2H, m), 6.74 (1H, d), 3.83 (3H, s)

[2911] **제조예 318: 2-클로로-4-(4-플루오로-페녹시)-6-메틸-피리미딘**

[2912] 2,4-다이클로로-6-메틸-피리미딘(1.45 g, 8.92 mmol)과 4-플루오로-페놀(1.0 g, 8.92 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.7 g, 80 %)을 수득하였다.

[2913] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.11 (4H, m), 6.61 (1H, d)

[2915] **제조예 319: 2-클로로-4-p-톨릴옥시피리미딘**

[2916] 2,4-다이클로로-피리미딘(1.38 g, 9.24 mmol)과 4-메틸-페놀(1.0 g, 9.24 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.4 g, 69 %)을 수득하였다.

[2917] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, d), 7.24 (2H, m), 7.05 (2H, m), 6.75 (1H, d), 2.38 (3H, s)

[2919] **제조예 320: 2-클로로-4-(3,4-다이플루오로-페녹시)-피리미딘**

[2920] 2,4-다이클로로-피리미딘(1.14 g, 7.69 mmol)과 3,4-다이플루오로-페놀(1.0 g, 7.69 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.8 g, 43 %)을 수득하였다.

- [2921] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.47 (1H, d), 7.24 (1H, m), 7.04 (1H, m), 6.93 (1H, m), 6.85 (1H, d)
- [2923] **제조예 321: 2-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산 에틸 에스터**
- [2924] 제조예 16의 단계 B에서 수득한 2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀(0.2 g, 0.78 mmol), 2-하이드록시메틸-사이클로프로페인카복실산 에틸 에스터(0.17 g, 1.17 mmol), 트라이페닐포스핀(0.51 g, 1.95 mmol), 다이아이소프로필 아조다이크아복실레이트(0.39 g, 1.95 mmol)를 사용하여 제조예 62와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.25 g, 84 %)을 수득하였다.
- [2925] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.30 (2H, m), 4.13 (3H, m), 4.03 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.64 (1H, m), 1.32 (12H, s), 1.26 (4H, m), 0.93 (1H, m)
- [2927] **제조예 322: 2-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산 에틸 에스터**
- [2928] 2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀(0.75 g, 2.8 mmol), 2-하이드록시메틸-사이클로프로페인카복실산 에틸 에스터(0.48 g, 6.9 mmol), 트라이페닐포스핀(1.80 g, 6.9 mmol), 다이아이소프로필 아조다이크아복실레이트(1.39 g, 6.9 mmol)를 사용하여 제조예 62와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.82 g, 75 %)을 수득하였다.
- [2929] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.58 (1H, s), 7.41 (1H, d), 4.13 (3H, m), 3.99 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.32 (12H, s), 1.25 (4H, m), 0.95 (1H, m)
- [2931] **제조예 323: 1-브로모-3-사이클로뷰틸메톡시-벤젠**
- [2932] 3-브로모-페놀(1.2 g, 6.94 mmol)과 Cs_2CO_3 (4.52 g, 13.9 mmol), 브로모메틸-사이클로뷰테인(0.86 mL, 7.63 mmol)을 제조예 28과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(1.70 g, 99 %)을 수득하였다.
- [2933] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.12 (1H, m), 7.06 (2H, m), 6.83 (1H, m), 3.90 (2H, d), 2.76 (1H, m), 2.14 (2H, m), 1.96 (4H, m)
- [2935] **제조예 324: 2-클로로-6-사이클로뷰틸메톡시-피리딘**
- [2936] 6-클로로-피리딘-2-올(2.0 g, 15.4 mmol)과 K_2CO_3 (4.27 g, 30.1 mmol), 브로모메틸-사이클로뷰테인(1.91 mL, 17.0 mmol)을 제조예 12와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(2.30 g, 75 %)을 수득하였다.
- [2937] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.50 (1H, t), 6.87 (1H, d), 6.64 (1H, d), 4.26 (2H, d), 2.76 (1H, m), 2.12 (2H, m), 1.94 (4H, m)
- [2939] **제조예 325: 2-브로모-4-사이클로뷰틸메톡시-1-메틸-벤젠**
- [2940] 3-브로모-4-메틸-페놀(0.5 g, 2.67 mmol)과 Cs_2CO_3 (1.74 g, 5.35 mmol), 브로모메틸-사이클로뷰테인(0.33 mL, 2.94 mmol)을 제조예 28과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.65 g, 95 %)을 수득하였다.
- [2941] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.09 (2H, m), 6.76 (1H, m), 3.88 (2H, d), 2.76 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.13 (2H, m), 1.95 (4H, m)

- [2943] **제조예 326: 4-브로모-1-클로로-2-사이클로프로필메톡시-벤젠**
- [2944] 5-브로모-2-클로로-페놀(0.5 g, 2.41 mmol)과 Cs_2CO_3 (1.60 g, 4.82 mmol), 브로모메틸-사이클로프로페인(0.26 mL, 2.65 mmol)을 제조예 28과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.60 g, 95 %)을 수득하였다.
- [2945] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.22 (1H, d), 7.02 (2H, m), 3.87 (2H, d), 1.32 (1H, m), 0.67 (2H, m), 0.40 (2H, m)
- [2948] **제조예 327: 4-브로모-2-사이클로프로필메톡시-1-메틸-벤젠**
- [2949] 5-브로모-2-메틸-페놀(0.5 g, 2.67 mmol)과 Cs_2CO_3 (1.70 g, 5.35 mmol), 브로모메틸-사이클로프로페인(0.29 mL, 2.94 mmol)을 제조예 28과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.63 g, 98 %)을 수득하였다.
- [2950] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.97 (2H, m), 6.89 (1H, s), 3.79 (2H, d), 2.18 (3H, s), 1.26 (1H, m), 0.63 (2H, m), 0.35 (2H, m)
- [2952] **제조예 328: 7-브로모-5-클로로-2-메틸-벤조퓨란**
- [2953] 단계 A: 2-브로모-4-클로로-1-프로프-2-아인일옥시-벤젠
- [2954] 2-브로모-4-클로로-페놀(1.0 g, 4.82 mmol), 3-브로모-프로판인(0.79 g, 5.30 mmol), K_2CO_3 (1.47 g, 10.6 mmol)을 제조예 12와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(1.1 g, 93 %)을 수득하였다.
- [2955] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.55 (1H, d), 7.24 (1H, m), 6.99 (1H, d), 4.76 (2H, d), 2.55 (1H, t)
- [2957] 단계 B: 7-브로모-5-클로로-2-메틸-벤조퓨란
- [2958] 단계 A에서 수득한 2-브로모-4-클로로-1-프로프-2-아인일옥시-벤젠(1.1 g, 4.48 mmol)과 세슘 플루오라이드(0.95 g, 6.27 mmol)을 다이에틸-페닐-아민 7.5 mL에 녹인 후 210°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 상온으로 냉각하고 헥세인을 가해 묽혀준다. 1N HCl로 세번 씻어주고, 유기층을 분리하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.65 g, 59 %)을 수득하였다.
- [2959] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.37 (2H, d), 6.39 (1H, s), 2.49 (3H, s)
- [2961] **제조예 329: 2-클로로-4-사이클로뷰톡시-5-플루오로-피리미딘**
- [2962] 2,4-다이클로로-5-플루오로-피리미딘(0.50 g, 2.99 mmol)과 사이클로뷰탄올(0.26 mL, 3.29 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.57 g, 89 %)을 수득하였다.
- [2963] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.17 (d, 1H), 5.37-5.29 (m, 1H), 2.55-2.48 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 1H)
- [2965] **제조예 330: 2-클로로-4-사이클로프로필메톡시-5-플루오로-피리미딘**
- [2966] 2,4-다이클로로-5-플루오로-피리미딘(0.50 g, 2.99 mmol)과 사이클로프로필메탄올(0.27 mL, 3.29 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.52 g, 81 %)을 수득하였다.

- [2967] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.19-8.18 (d, 1H), 4.32-4.31 (d, 2H), 1.37-1.30 (m, 1H), 0.70-0.65 (m, 2H), 0.43-0.39 (m, 2H)
- [2969] **제조예 331: 2-클로로-5-플루오로-4-아이소뷰톡시-피리미딘**
- [2970] 2,4-다이클로로-5-플루오로-피리미딘(0.50 g, 2.99 mmol)과 2-메틸-프로판-1-올(0.30 ml, 3.29 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.51 g, 79 %)을 수득하였다.
- [2971] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.18 (d, 1H), 4.25-4.10 (d, 2H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.05-1.03 (d, 6H)
- [2973] **제조예 332: 2-클로로-6-(3-메톡시-프로폭시)-피리딘**
- [2974] 2,6-다이클로로피리딘(0.50 g, 3.38 mmol)과 3-메톡시-프로판-1-올(0.40 ml, 4.05 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.37 g, 51 %)을 수득하였다.
- [2975] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.18 (d, 1H), 4.25-4.10 (d, 2H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.05-1.03 (d, 6H)
- [2977] **제조예 333: 2-클로로-6-(테트라하이드로-싸이오피란-4-일옥시)-피리딘**
- [2978] 2,6-다이클로로피리딘(0.50 g, 3.38 mmol)과 테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-올(0.44 g, 3.72 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.36 g, 44 %)을 수득하였다.
- [2979] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.18 (d, 1H), 4.25-4.10 (d, 2H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.05-1.03 (d, 6H)
- [2981] **제조예 334: 2-클로로-5-플루오로-4-프로폭시-피리미딘**
- [2982] 2,4-다이클로로-5-플루오로-피리미딘(0.40 g, 2.40 mmol)과 프로판-1-올(0.20 ml, 2.64 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.35 g, 77 %)을 수득하였다.
- [2983] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 8.17-8.16 (d, 1H), 4.43-4.41 (t, 2H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.05-1.02 (t, 3H)
- [2985] **제조예 335: 2-클로로-4-(3-메틸-뷰톡시)-피리미딘**
- [2986] 2,4-다이클로로피리미딘(0.50 g, 3.36 mmol)과 3-메틸뷰탄-1-올(0.40 ml, 3.69 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.59 g, 87 %)을 수득하였다.
- [2987] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 8.27-8.25 (d, 1H), 6.63-6.62 (d, 1H), 4.41-4.39 (t, 2H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.70-1.65 (q, 2H), 0.96-0.94 (d, 6H)
- [2989] **제조예 336: 2-클로로-4-(3-메톡시-프로폭시)-피리미딘**
- [2990] 2,4-다이클로로피리미딘(0.50 g, 3.36 mmol)과 3-메톡시프로판-1-올(0.35 ml, 3.69 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.34 g, 50 %)을 수득하였다.
- [2991] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 8.28-8.27 (d, 1H), 6.65-6.64 (d, 1H), 4.48-4.45 (t, 2H), 3.52-3.50 (t, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 2H)

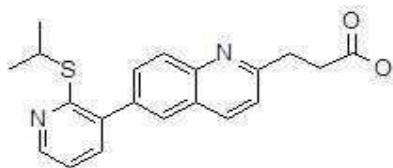
- [2993] **제조예 337: 5-브로모-4-사이클로프로필메톡시메틸-2-메틸-싸이아졸**
- [2994] 단계 A: 4-사이클로프로필메톡시메틸-2-메틸-싸이아졸
- [2995] 사이클로프로필-메탄올(0.65 ml, 7.93 mmol)과 4-클로로메틸-2-메틸-싸이아졸(0.78 g, 5.28 mmol)을 이용하여 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.83 g, 80 %)을 수득하였다.
- [2996] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 7.06 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.46-3.40 (d, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.15-1.09 (m, 1H), 0.58-0.53 (m, 2H), 0.25-0.21 (m, 2H)
- [2998] 단계 B: 5-브로모-4-사이클로프로필메톡시메틸-2-메틸-싸이아졸
- [2999] 단계 A에서 수득한 4-사이클로프로필메톡시메틸-2-메틸-싸이아졸(0.52 g, 2.64 mmol)과 1,3-다이브로모-5,5-다이메틸-이미다졸린-2,4-다이온(0.74 g, 2.64 mmol)를 이용하여 제조예 6의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.66 g, 96 %)을 수득하였다.
- [3000] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 4.46 (s, 2H), 3.39-3.38 (d, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.16 -1.09 (m, 1H), 0.57-0.53 (m, 2H), 0.25-0.22 (m, 2H)
- [3002] **제조예 338: 4-브로모-2-사이클로뷰톡시메틸-싸이오펜**
- [3003] 4-브로모-2-클로로메틸-싸이오펜(0.30 g, 1.42 mmol)와 사이클로뷰탄올(0.14 ml, 1.84 mmol)을 이용하여 제조예 226과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.065 g, 19 %)을 수득하였다.
- [3004] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 7.17-7.16 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.06-3.99 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.52-1.47 (m, 1H)
- [3006] **제조예 339: 4-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페녹시)-뷰탄산 에틸 에스터**
- [3007] 제조예 16의 단계 A에서 수득한 4-브로모-2,6-다이플루오로-페놀(19.5 g, 93.3 mmol)과 4-브로모-뷰티르산 에틸 에스터(21.82 g, 112 mmol)을 이용하여 제조예 16의 단계 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(30.0 g, 99 %)을 수득하였다.
- [3008] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.09 (2H, m), 4.16 (4H, m), 2.57 (2H, t), 2.08 (2H, m), 1.28 (3H, t)
- [3010] **제조예 340: 2-클로로-4-(6-메틸-피리딘-3-일옥시)-피리미딘**
- [3011] 2,4-다이클로로-피리미딘(1.36 g, 9.16 mmol)과 6-메틸-피리딘-3-올(1.0 g, 9.16 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.850 g, 42 %)을 수득하였다.
- [3012] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.47 (1H, d), 8.38 (1H, d), 7.44 (1H, m), 7.24 (1H, m), 6.89 (1H, d)
- [3014] **제조예 341: 2-클로로-4-(4-에틸-페녹시)-피리미딘**
- [3015] 2,4-다이클로로-피리미딘(1.22 g, 8.18 mmol)과 4-에틸-페놀(1.0 g, 8.18 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.5 g, 78 %)을 수득하였다.
- [3016] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, d), 7.26 (2H, m), 7.06 (2H, m), 6.74 (1H, d), 2.67 (2H, q), 1.27 (3H, t)

- [3018] **제조예 342: 2-클로로-4-(3-플루오로-페녹시)-피리미딘**
- [3019] 2,4-다이클로로-피리미딘(1.3 g, 8.92 mmol)과 3-플루오로-페놀(1.0 g, 8.92 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.2 g, 59 %)을 수득하였다.
- [3020] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.47 (1H, d), 7.40 (1H, m), 7.04-6.91 (3H, m), 6.84 (1H, d)
- [3022] **제조예 343: 2-클로로-4-(3,4-다이플루오로-페녹시)-6-메틸-피리미딘**
- [3023] 2,4-다이클로로-6-메틸-피리미딘(1.25 g, 7.69 mmol)과 3,4-다이플루오로-페놀(1.0 g, 7.69 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.1 g, 55 %)을 수득하였다.
- [3024] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.22 (1H, q), 7.03 (1H, m), 6.90 (1H, m), 6.67 (1H, s), 2.51 (3H, s)
- [3026] **제조예 344: 2-클로로-4-(피리딘-2-일옥시)-피리미딘**
- [3027] 2,4-다이클로로-피리미딘(1.57 g, 10.51 mmol)과 피리딘-2-올(1.0 g, 10.51 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.1 g, 4 %)을 수득하였다.
- [3028] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.52 (1H, d), 8.38 (1H, m), 7.85 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.15 (1H, d), 7.03 (1H, d)
- [3030] **제조예 345: 2-클로로-4-[4-(트라이플루오로메틸)페녹시]피리미딘**
- [3031] 2,4-다이클로로피리미딘(2.0 g, 13.4 mmol)과 4-(트라이플루오로메틸)페놀(2.17 g, 13.4 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.62 g, 71 %)을 수득하였다.
- [3032] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.50 (1H, d), 7.72 (2H, d), 7.30 (2H, d), 6.89 (1H, d)
- [3034] **제조예 346: 2-클로로-4-[3-(트라이플루오로메틸)페녹시]피리미딘**
- [3035] 2,4-다이클로로피리미딘(2.0 g, 13.4 mmol)과 3-(트라이플루오로메틸)페놀(2.17 g, 13.4 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.7 g, 73 %)을 수득하였다.
- [3036] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.50 (1H, d), 7.57 (2H, m), 7.44 (1H, m), 7.38 (1H, m), 6.88 (1H, d)
- [3038] **제조예 347: 2-클로로-4-메틸-6-[4-(트라이플루오로메틸)페녹시]피리미딘**
- [3039] 2,6-다이클로로-4-메틸-피리미딘(3.0 g, 18.4 mmol)과 4-(트라이플루오로메틸)페놀(2.98 g, 18.4 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(3.2 g, 62 %)을 수득하였다.
- [3040] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.70 (2H, d), 7.27 (2H, d), 6.70 (1H, s), 2.52 (3H, s)
- [3042] **제조예 348: 2-클로로-4-메틸-6-[3-(트라이플루오로메틸)페녹시]피리미딘**
- [3043] 2,6-다이클로로-4-메틸-피리미딘(3.0 g, 18.4 mmol)과 3-(트라이플루오로메틸)페놀(2.98 g, 18.4 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(3.0 g, 57 %)을 수득하였다.
- [3044] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.56 (2H, m), 7.42 (1H, m), 7.36 (1H, m), 6.69 (1H, s), 2.52 (3H, s)

- [3046] **제조예 349: 2-클로로-4-사이클로뷰톡시-6-트리플루오로메틸-피리미딘**
- [3047] 2,6-다이클로로-6-트리플루오로메틸-피리미딘(0.40 g, 1.85 mmol)과 사이클로뷰탄올(0.17 ml, 2.22 mmol)을 이용해 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.40 g, 86 %)을 수득하였다.
- [3048] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 7.08 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.24-5.15 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.17-2.11 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 1H)
- [3050] **제조예 350: 4-브로모-벤조[b]싸이오펜**
- [3051] 3-브로모-벤젠싸이올(0.5 g, 2.64 mmol)을 8 mL의 DMF로 녹인 후 브로모아세트알데하이드 다이에틸 아세탈(0.52 g, 2.64 mmol), K_2CO_3 (0.548 g, 3.97 mmol)를 첨가하여 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조한 후 감압 농축하여 1-브로모-3-(2,2-다이에톡시-에틸설페닐)-벤젠을 수득하였다. 수득한 화합물을 8 mL의 MC에 녹인 후 0.7 g의 PPA(폴리인산)를 첨가하여 4 시간 동안 환류 교반하였다. Na_2CO_3 수용액을 첨가하고 MC를 사용하여 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-브로모-벤조[b]싸이오펜, 6-브로모-벤조[b]싸이오펜의 혼합물(1:1, 0.33 g, 58 %)을 수득하였다.
- [3052] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.01 (1H, s), 7.80 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.50 (4H, m), 7.41 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.19 (1H, t)
- [3054] **제조예 351: [1-(4-벤조[b]싸이오펜-4-일-2,6-다이플루오로-페닐)-피페리딘-4-일]-아세트산 에틸 에스터**
- [3055] 제조예 350에서 수득한 4-브로모-벤조[b]싸이오펜, 6-브로모-벤조[b]싸이오펜의 혼합물(0.19 g, 0.89 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딘]아세트산 에틸 에스터(0.365 g, 0.89 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.11 g, 29%)을 수득하였다.
- [3056] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.87 (1H, d), 7.46 (2H, s), 7.39 (1H, t), 7.29 (1H, d), 7.04 (2H, m), 4.14 (2H, q), 3.32 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.29 (2H, d), 1.96 (1H, m), 1.77 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.26 (3H, t)
- [3058] **제조예 352: 2-클로로-4-사이클로뷰톡시-6-트리플루오로메틸-피리미딘**
- [3059] 사이클로뷰탄올(0.365 g, 5.07 mmol)과 2,4-다이클로로-6-트리플루오로메틸-피리미딘(1 g, 4.61 mmol)을 이용하여 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.603 g, 51 %)을 수득하였다.
- [3060] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.93 (1H, s), 5.30 (1H, m), 2.50 (2H, m), 2.18 (2H, m), 1.87 (1H, m), 1.71 (1H, m)
- [3062] **제조예 353: 2-클로로-4-프로폭시-6-트리플루오로메틸-피리미딘**
- [3063] 프로판올(0.304 g, 5.07 mmol)과 2,4-다이클로로-6-트리플루오로메틸-피리미딘(1 g, 4.61 mmol)을 이용하여 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.602 g, 54 %)을 수득하였다.
- [3064] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.97 (1H, s), 4.41 (2H, t), 1.83 (2H, m), 1.02 (3H, t)
- [3066] **제조예 354: 2-클로로-4-(4-플루오로-페녹시)-6-트리플루오로메틸-피리미딘**
- [3067] 4-플루오로-페놀(0.568 g, 5.07 mmol)과 2,4-다이클로로-6-트리플루오로메틸-피리미딘(1 g, 4.61 mmol)을 이용하여 제조예 226과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.07 g, 79 %)을 수득하였다.

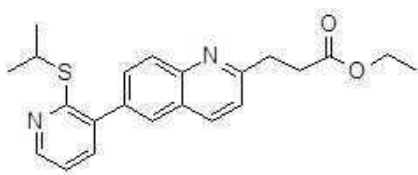
[3068] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.15 (5H, m)

[3070] 실시예 1: 3-[6-(2-아이소프로필설펜일-피리딘-3-일)-퀴놀린-2-일]-프로피온산



[3071]

[3072] 단계 A: 3-[6-(2-아이소프로필설펜일-피리딘-3-일)-퀴놀린-2-일]-프로피온산 에틸 에스터



[3073]

[3074] 제조예 1에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-퀴놀린-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.06 g, 0.17 mmol)와 제조예 9에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로필설펜일-피리딘(0.047 g, 0.17 mmol)을 0.25 mL의 2M 소듐 카보네이트와 2 mL의 DME에 녹인 후 5 분간 질소로 충전하였다. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.006 g, 0.008 mmol)을 넣은 후 4 시간 동안 환류 교반하였다. 반응 액에 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.040 g, 63 %)을 수득하였다.

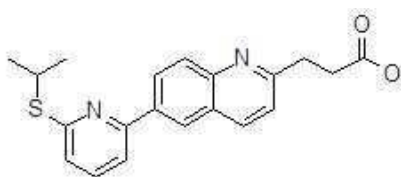
[3075] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.53 (1H, d), 8.15~8.08 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.12 (1H, m), 4.15~4.10 (3H, m), 3.34 (2H, t), 2.97 (2H, t), 1.40 (6H, d), 1.30 (3H, t)

[3077] 단계 B: 3-[6-(2-아이소프로필설펜일-피리딘-3-일)-퀴놀린-2-일]-프로피온산

[3078] 단계 A에서 수득한 3-[6-(2-아이소프로필설펜일-피리딘-3-일)-퀴놀린-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.040 g, 0.10 mmol)를 THF, MeOH, 1N NaOH 수용액 각 0.3 mL로 녹인 후 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 유기용매를 제거하고 1N HCl 수용액을 이용하여 pH 3으로 조절한 후 EtOAc로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조하고 감압 농축하여 표제 화합물(0.030 g, 86 %)을 수득하였다.

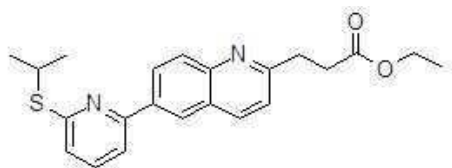
[3079] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.51 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.11 (1H, d), 7.92~7.80 (2H, m), 7.46 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.10 (1H, m), 4.15 (1H, m), 3.38 (2H, t), 2.98 (2H, t), 1.35 (6H, d)

[3081] 실시예 2: 3-[6-(6-아이소프로필설펜일-피리딘-2-일)-퀴놀린-2-일]-프로피온산



[3082]

[3083] 단계 A: 3-[6-(6-아이소프로필설펜일-피리딘-2-일)-퀴놀린-2-일]-프로피온산 에틸 에스터



[3084]

[3086] 제조예 1에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-퀴놀린-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.06 g, 0.17 mmol)와 제조예 10에서 수득한 2-클로로-6-아이소프로필설펜일-피리딘(0.032 g, 0.17 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.021 g, 33 %)을 수득하였다.

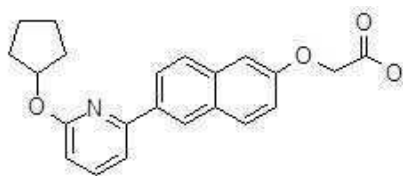
[3087] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.50 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.14 (1H, d), 7.65~7.60 (2H, m), 7.40 (1H, d), 7.16 (1H, m), 4.31~4.17 (3H, m), 3.34 (2H, t), 2.96 (2H, t), 1.54 (6H, d), 1.29 (3H, t)

[3089] 단계 B: 3-[6-(6-아이소프로필설펜일-피리딘-2-일)-퀴놀린-2-일]-프로피온산

[3090] 단계 A에서 수득한 3-[6-(6-아이소프로필설펜일-피리딘-2-일)-퀴놀린-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.021 g, 0.06 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.016 g, 83 %)을 수득하였다.

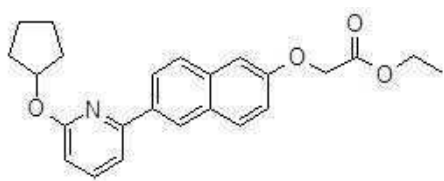
[3091] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.51~8.46 (2H, m), 8.32 (1H, d), 8.11 (1H, d), 7.65~7.55 (2H, m), 7.41 (1H, d), 7.15 (1H, m), 4.20 (1H, m), 3.39 (2H, t), 2.98 (2H, t), 1.50 (6H, d)

[3093] 실시예 3: [6-(6-사이클로펜틸옥시-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일옥시]-아세트산



[3094]

[3095] 단계 A: [6-(6-사이클로펜틸옥시-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일옥시]-아세트산 에틸 에스터



[3096]

[3097] 제조예 2에서 수득한 [6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일옥시]-아세트산 에틸 에스터(0.06 g, 0.17 mmol)와 제조예 12에서 수득한 2-클로로-6-사이클로펜틸옥시-피리딘(0.033 g, 0.17 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.013 g, 20 %)을 수득하였다.

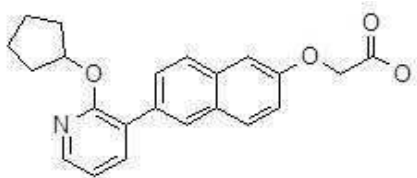
[3098] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (1H, s), 8.17 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.77 (1H, t), 7.62 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.12 (1H, s), 6.63 (1H, d), 5.60 (1H, m), 4.75 (2H, s), 4.30 (2H, q), 2.20~1.60 (8H, m), 1.22 (3H, t)

[3100] 단계 B: [6-(6-사이클로펜틸옥시-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일옥시]-아세트산

[3101] 단계 A에서 수득한 [6-(6-사이클로펜틸옥시-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일옥시]-아세트산 에틸 에스터(0.013 g, 0.03 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.010 g, 83 %)을 수득하였다.

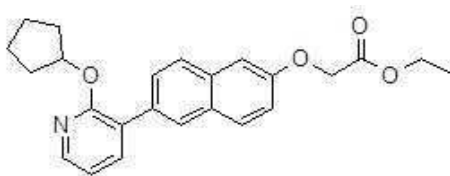
[3102] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.48 (1H, s), 8.22 (1H, d), 7.94 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.70 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.20 (1H, s), 6.70 (1H, d), 5.63 (1H, m), 4.87 (2H, s), 2.20~1.70 (8H, m)

[3104] 실시예 4: [6-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-일옥시]-아세트산



[3105]

[3106] 단계 A: [6-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-일옥시]-아세트산 에틸 에스터



[3107]

[3108] 제조예 2에서 수득한 [6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일옥시]-아세트산 에틸 에스터(0.06 g, 0.17 mmol)와 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜틸옥시-3-아이오도-피리딘(0.049 g, 0.17 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.030 g, 45 %)을 수득하였다.

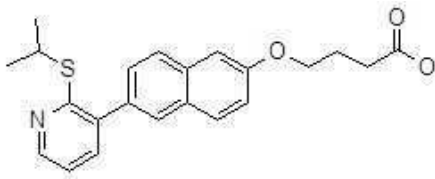
[3109] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.21 (1H, d), 8.00 (1H, s), 7.85~7.70 (4H, m), 7.24 (1H, d), 7.18 (1H, s), 6.99 (1H, t), 5.60 (1H, m), 4.80 (2H, s), 4.36 (2H, q), 2.10~1.60 (8H, m), 1.35 (3H, t)

[3111] 단계 B: [6-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-일옥시]-아세트산

[3112] 단계 A에서 수득한 [6-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-일옥시]-아세트산 에틸 에스터(0.030 g, 0.08 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.018 g, 67 %)을 수득하였다.

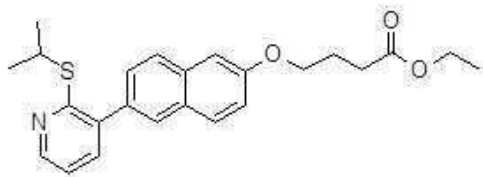
[3113] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.24 (1H, d), 7.97 (1H, s), 7.85~7.70 (4H, m), 7.30 (1H, d), 7.20 (1H, s), 7.00 (1H, t), 5.57 (1H, m), 4.87 (2H, s), 2.10~1.65 (8H, m)

[3115] 실시예 5: 4-[6-(2-아이소프로필설펜일-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-일옥시]-뷰티르산



[3116]

[3117] 단계 A: 4-[6-(2-아이소프로필설펜일-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-일옥시]-뷰티르산 에틸 에스터



[3118]

[3119] 제조예 3에서 수득한 4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일옥시]-뷰티르산 에틸 에스터(0.05 g, 0.13 mmol)와 제조예 9에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로필설펜일-피리딘(0.036 g, 0.13 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.035 g, 66 %)을 수득하였다.

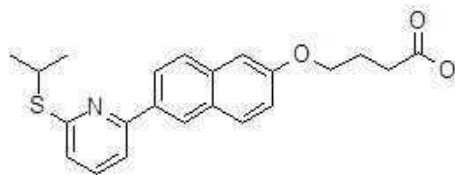
[3120] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.50 (1H, d), 7.82~7.75 (3H, m), 7.62~7.48 (2H, m), 7.20 (2H, m), 7.10 (1H, m), 4.25~4.05 (5H, m), 2.63 (2H, t), 2.22 (2H, t), 1.39 (6H, d), 1.30 (3H, t)

[3122] 단계 B: 4-[6-(2-아이소프로필설펜일-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-일옥시]-뷰티르산

[3123] 단계 A에서 수득한 4-[6-(2-아이소프로필설펜일-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-일옥시]-뷰티르산 에틸 에스터(0.035 g, 0.09 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.025 g, 78 %)을 수득하였다.

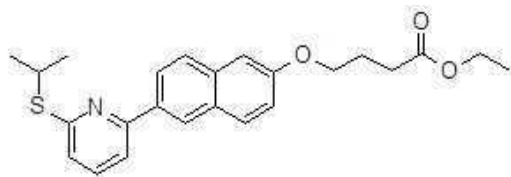
[3124] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.46 (1H, d), 7.80~7.75 (3H, m), 7.52 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.15 (2H, m), 7.05 (1H, m), 4.18 (2H, t), 4.07 (1H, m), 2.65 (2H, t), 2.22 (2H, t), 1.34 (6H, d)

[3126] 실시예 6: 4-[6-(6-아이소프로필설펜일-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일옥시]-뷰티르산



[3127]

[3128] 단계 A: 4-[6-(6-아이소프로필설펜일-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일옥시]-뷰티르산 에틸 에스터



[3129]

[3130] 제조예 3에서 수득한 4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일옥시]-뷰티르산 에틸 에스터(0.05 g, 0.13 mmol)와 제조예 10에서 수득한 2-클로로-6-아이소프로필설펜일-피리딘(0.024 g, 0.13 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.012 g, 23 %)을 수득하였다.

[3131] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.46 (1H, s), 8.20 (1H, d), 7.90~7.80 (2H, m), 7.60 (2H, m), 7.22~7.12 (3H, m), 4.35~4.15 (5H, m), 2.61 (2H, t), 2.22 (2H, t), 1.54 (6H, d), 1.30 (3H, t)

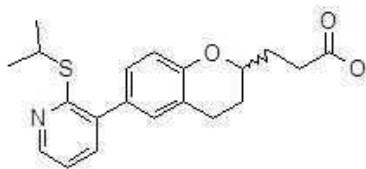
[3133] 단계 B: 4-[6-(6-아이소프로필설펜일-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일옥시]-뷰티르산

[3134] 단계 A에서 수득한 4-[6-(6-아이소프로필설펜일-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일옥시]-뷰티르산 에틸 에스터(0.012 g, 0.03 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.010 g, 88 %)을 수득

하였다.

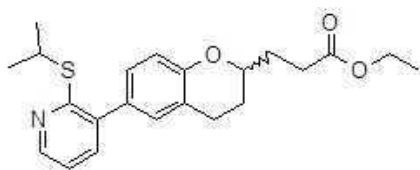
[3135] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, s), 8.15 (1H, d), 7.84~7.77 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.16~7.12 (2H, m), 7.09 (1H, d), 4.24~4.12 (3H, m), 2.65 (2H, t), 2.21 (2H, t), 1.49 (6H, d)

[3137] 실시예 7: 3-[6-(2-아이소프로필설펀일-피리딘-3-일)-크로만-2-일]-프로피온산



[3138]

[3139] 단계 A: 3-[6-(2-아이소프로필설펀일-피리딘-3-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터



[3140]

[3141] 제조예 4에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.06 g, 0.16 mmol)와 제조예 9에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로필설펀일-피리딘(0.046 g, 0.16 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.040 g, 66 %)을 수득하였다.

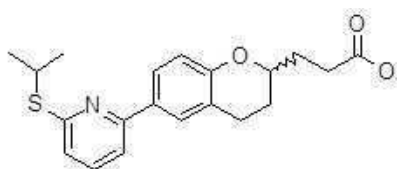
[3142] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.00 (1H, t), 6.82 (1H, d), 4.17 (2H, q), 4.15~4.00 (2H, m), 2.95~2.80 (2H, m), 2.70~2.50 (2H, m), 2.05 (3H, m), 1.80 (1H, m), 1.35 (6H, d), 1.28 (3H, t)

[3144] 단계 B: 3-[6-(2-아이소프로필설펀일-피리딘-3-일)-크로만-2-일]-프로피온산

[3145] 단계 A에서 수득한 3-[6-(2-아이소프로필설펀일-피리딘-3-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.040 g, 0.10 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.028 g, 76 %)을 수득하였다.

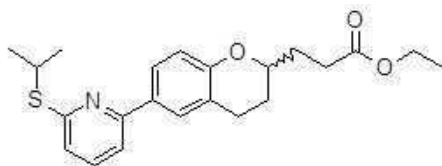
[3146] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.38 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.14 (1H, d), 7.07 (1H, s), 7.00 (1H, t), 6.83 (1H, d), 4.15~4.00 (2H, m), 2.95~2.75 (2H, m), 2.70~2.50 (2H, m), 2.05~1.90 (3H, m), 1.80 (1H, m), 1.34 (6H, d)

[3148] 실시예 8: 3-[6-(6-아이소프로필설펀일-피리딘-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산



[3149]

[3150] 단계 A: 3-[6-(6-아이소프로필설펜일-피리딘-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터



[3151]

[3152] 제조예 4에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.06 g, 0.16 mmol)와 제조예 10에서 수득한 2-클로로-6-아이소프로필설펜일-피리딘(0.031 g, 0.16 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.020 g, 33 %)을 수득하였다.

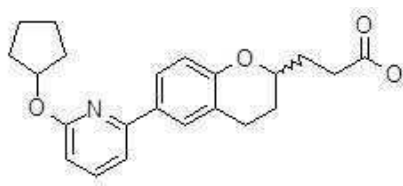
[3153] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.79~7.72 (2H, m), 7.49 (1H, t), 7.33 (1H, d), 7.02 (1H, d), 6.84 (1H, d), 4.20~4.05 (4H, m), 2.97~2.80 (2H, m), 2.70~2.50 (2H, m), 2.10~2.00 (3H, m), 1.82 (1H, m), 1.45 (6H, d), 1.26 (3H, t)

[3155] 단계 B: 3-[6-(6-아이소프로필설펜일-피리딘-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산

[3156] 단계 A에서 수득한 3-[6-(6-아이소프로필설펜일-피리딘-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.020 g, 0.05 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.014 g, 75 %)을 수득하였다.

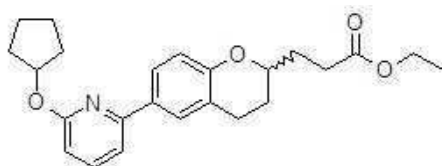
[3157] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.78~7.73 (2H, m), 7.46 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.01 (1H, d), 6.85 (1H, d), 4.14~4.07 (2H, m), 2.97~2.82 (2H, m), 2.75~2.60 (2H, m), 2.08~2.00 (3H, m), 1.80 (1H, m), 1.45 (6H, m)

[3159] 실시예 9: 3-[6-(6-사이클로펜틸옥시-피리딘-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산



[3160]

[3161] 단계 A: 3-[6-(6-사이클로펜틸옥시-피리딘-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터



[3162]

[3163] 제조예 4에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.06 g, 0.16 mmol)와 제조예 12에서 수득한 2-클로로-6-사이클로펜틸옥시-피리딘(0.033 g, 0.16 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.013 g, 21 %)을 수득하였다.

[3164] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.77~7.70 (2H, m), 7.54 (1H, t), 7.20 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.54 (1H, d), 5.50 (1H, m), 4.13 (2H, q), 4.08 (1H, m), 3.00~2.50 (4H, m), 2.10~1.55 (12H, m), 1.24 (3H, t)

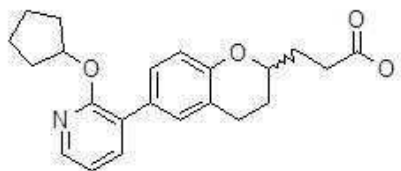
[3166] 단계 B: 3-[6-(6-사이클로펜틸옥시-피리딘-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산

[3167] 단계 A에서 수득한 3-[6-(6-사이클로펜틸옥시-피리딘-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.013 g, 0.03 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.010 g, 83 %)을 수득하였다.

다.

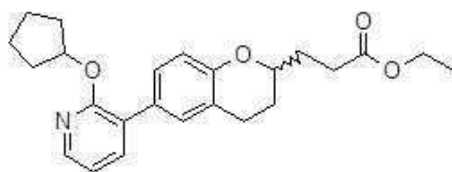
[3168] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.72~7.65 (2H, m), 7.45 (1H, t), 7.11 (1H, d), 6.79 (1H, d), 6.49 (1H, d), 5.45 (1H, m), 4.04 (1H, m), 2.95~2.50 (4H, m), 2.10~1.65 (12H, m)

[3170] 실시예 10: 3-[6-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-크로만-2-일]-프로피온산



[3171]

[3172] 단계 A: 3-[6-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터



[3173]

[3174] 제조예 4에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.06 g, 0.16 mmol)와 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜틸옥시-3-아이오도-피리딘(0.049 g, 0.16 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.030 g, 48 %)을 수득하였다.

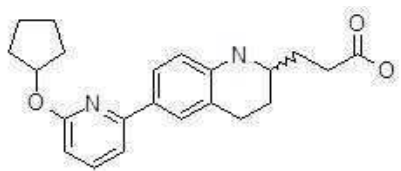
[3175] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.07 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.32~7.26 (2H, m), 6.85 (1H, t), 6.80 (1H, d), 5.49 (1H, m), 4.15 (2H, q), 4.10 (1H, m), 2.95~2.55 (4H, m), 2.10~1.55 (12H, m), 1.26 (3H, t)

[3177] 단계 B: 3-[6-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-크로만-2-일]-프로피온산

[3178] 단계 A에서 수득한 3-[6-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.030 g, 0.08 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.018 g, 67 %)을 수득하였다.

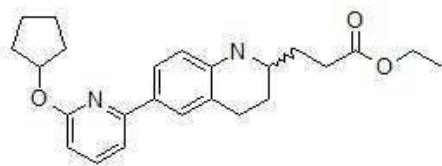
[3179] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.09 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.31~7.26 (2H, m), 6.88 (1H, t), 6.81 (1H, d), 5.49 (1H, m), 4.08 (1H, m), 2.95~2.60 (4H, m), 2.10~1.65 (12H, m)

[3181] 실시예 11: 3-[6-(6-사이클로펜틸옥시-피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-2-일]-프로피온산



[3182]

[3183] 단계 A: 3-[6-(6-사이클로펜틸옥시-피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-2-일]-프로피온산 에틸 에스터



[3184]

[3185] 제조예 6에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.1 g, 0.30 mmol)와 제조예 12에서 수득한 2-클로로-6-사이클로펜틸옥시-피리딘(0.06 g, 0.30 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.035 g, 30 %)을 수득하였다.

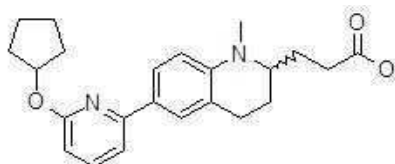
[3186] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.68 (2H, m), 7.51 (1H, t), 7.15 (1H, d), 6.56~6.48 (2H, m), 5.51 (1H, m), 4.16 (2H, q), 4.05 (1H, brs), 3.40 (1H, m), 2.90~2.80 (2H, m), 2.55~2.40 (2H, m), 2.10~1.60 (12H, m), 1.25 (3H, t)

[3188] 단계 B: 3-[6-(6-사이클로펜틸옥시-피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-2-일]-프로피온산

[3189] 단계 A에서 수득한 3-[6-(6-사이클로펜틸옥시-피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.012 g, 0.03 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.010 g, 91 %)을 수득하였다.

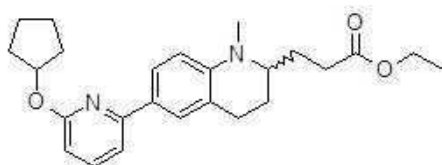
[3190] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.68 (2H, m), 7.52 (1H, t), 7.16 (1H, d), 6.60~6.48 (2H, m), 5.52 (1H, m), 3.42 (1H, m), 2.90~2.80 (2H, m), 2.60~2.50 (2H, m), 2.05~1.60 (12H, m)

[3192] 실시예 12: 3-[6-(6-사이클로펜틸옥시-피리딘-2-일)-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-2-일]-프로피온산



[3193]

[3194] 단계 A: 3-[6-(6-사이클로펜틸옥시-피리딘-2-일)-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-2-일]-프로피온산 에틸 에스터



[3195]

[3196] 실시예 11의 단계 A에서 수득한 3-[6-(6-사이클로펜틸옥시-피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.012 g, 0.03 mmol)를 5 mL의 DCE에 녹이고 폼알데하이드(0.005 g, 0.06 mmol)와 아세트산(0.002 g, 0.036 mmol)을 첨가한 후 상온에서 1 시간 교반하였다. 반응 액에 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(0.013 g, 0.06 mmol)를 넣고 상온에서 16 시간 동안 반응시켰다. 반응 액에 물 50 mL를 첨가하고 DCM으로 추출한 후 MgSO_4 로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.007 g, 58 %)을 수득하였다.

[3197] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.79 (1H, d), 7.68 (1H, s), 7.54 (1H, t), 7.16 (1H, d), 6.61 (1H, d), 6.47 (1H, d), 5.52 (1H, m), 4.13 (2H, q), 3.32 (1H, m), 3.01 (3H, s), 2.95~2.75 (2H, m), 2.50~2.30 (2H, m),

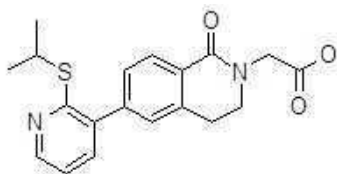
2.10~1.60 (12H, m), 1.24 (3H, t)

[3199] 단계 B: 3-[6-(6-사이클로펜틸옥시-피리딘-2-일)-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-2-일]-프로피온산

[3200] 단계 A에서 수득한 3-[6-(6-사이클로펜틸옥시-피리딘-2-일)-1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.007 g, 0.02 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.006 g, 92 %)을 수득하였다.

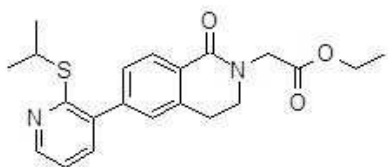
[3201] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.80 (1H, d), 7.68 (1H, s), 7.54 (1H, t), 7.18 (1H, d), 6.65 (1H, d), 6.47 (1H, d), 5.52 (1H, m), 3.36 (1H, m), 3.02 (3H, s), 2.95~2.70 (2H, m), 2.55~2.30 (2H, m), 2.10~1.60 (12H, m)

[3203] 실시예 13: [6-(2-아이소프로필설펜일-피리딘-3-일)-1-옥소-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-아세트산



[3204]

[3205] 단계 A: [6-(2-아이소프로필설펜일-피리딘-3-일)-1-옥소-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-아세트산 에틸 에스터



[3206]

[3207] 제조예 7에서 수득한 [1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-아세트산 에틸 에스터(0.06 g, 0.16 mmol)와 제조예 9에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로필설펜일-피리딘(0.047 g, 0.16 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.020 g, 33 %)을 수득하였다.

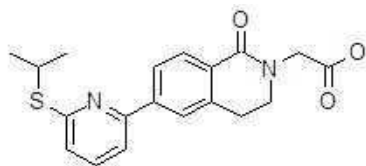
[3208] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.46 (1H, d), 8.15 (1H, d), 7.41~7.35 (2H, m), 7.25 (1H, d), 7.04 (1H, t), 4.36 (2H, s), 4.22 (2H, q), 4.07 (1H, m), 3.73 (2H, t), 3.10 (2H, t), 1.37 (6H, d), 1.26 (3H, t)

[3210] 단계 B: [6-(2-아이소프로필설펜일-피리딘-3-일)-1-옥소-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-아세트산

[3211] 단계 A에서 수득한 [6-(2-아이소프로필설펜일-피리딘-3-일)-1-옥소-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-아세트산 에틸 에스터(0.020 g, 0.05 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.012 g, 63 %)을 수득하였다.

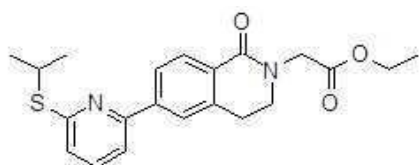
[3212] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.47 (1H, d), 8.13 (1H, d), 7.43~7.35 (2H, m), 7.25 (1H, d), 7.05 (1H, t), 4.40 (2H, s), 4.13 (1H, m), 3.74 (2H, t), 3.13 (2H, t), 1.36 (6H, d)

[3214] 실시예 14: [6-(6-아이소프로필설펀일-피리딘-2-일)-1-옥소-3,4-다이하이드로-1*H*-아이소퀴놀린-2-일]-아세트산



[3215]

[3216] 단계 A: [6-(6-아이소프로필설펀일-피리딘-2-일)-1-옥소-3,4-다이하이드로-1*H*-아이소퀴놀린-2-일]-아세트산 에틸 에스터



[3217]

[3218] 제조예 7에서 수득한 [1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-1*H*-아이소퀴놀린-2-일]-아세트산 에틸 에스터 (0.06 g, 0.16 mmol)와 제조예 10에서 수득한 2-클로로-6-아이소프로필설펀일-피리딘(0.031 g, 0.16 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.014 g, 23 %)을 수득하였다.

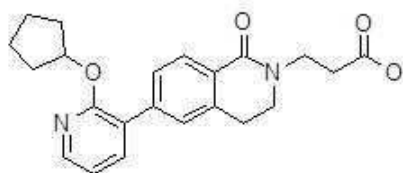
[3219] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.17 (1H, d), 7.98 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.55 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.12 (1H, d), 4.36 (2H, s), 4.30~4.15 (3H, m), 3.72 (2H, t), 3.17 (2H, t), 1.47 (6H, d), 1.28 (3H, t)

[3221] 단계 B: [6-(6-아이소프로필설펀일-피리딘-2-일)-1-옥소-3,4-다이하이드로-1*H*-아이소퀴놀린-2-일]-아세트산

[3222] 단계 A에서 수득한 [6-(6-아이소프로필설펀일-피리딘-2-일)-1-옥소-3,4-다이하이드로-1*H*-아이소퀴놀린-2-일]-아세트산 에틸 에스터(0.014 g, 0.04 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.010 g, 78 %)을 수득하였다.

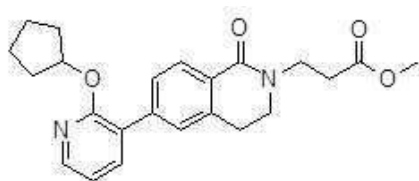
[3223] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.17 (1H, d), 7.98 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.53 (1H, t), 7.45 (1H, d), 7.12 (1H, d), 4.40 (2H, s), 4.15 (1H, m), 3.75 (2H, t), 3.16 (2H, t), 1.48 (6H, d)

[3225] 실시예 15: 3-[6-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-1-옥소-3,4-다이하이드로-1*H*-아이소퀴놀린-2-일]-프로피온산



[3226]

[3227] 단계 A: 3-[6-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-1-옥소-3,4-다이하이드로-1*H*-아이소퀴놀린-2-일]-프로피온산 메틸 에스터



[3228]

[3229] 제조예 8에서 수득한 3-[1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-1*H*-아이

소퀴놀린-2-일]-프로피온산 메틸 에스터(0.06 g, 0.16 mmol)와 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜틸옥시-3-아이오도-피리딘(0.048 g, 0.16 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.015 g, 23 %)을 수득하였다.

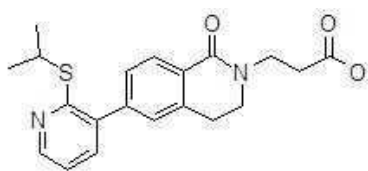
[3230] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.17 (1H, d), 8.09 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.37 (1H, s), 6.93 (1H, t), 5.53 (1H, m), 3.85 (2H, t), 3.77~3.70 (5H, m), 3.00 (2H, t), 2.74 (2H, t), 2.00~1.60 (8H, m)

[3232] 단계 B: 3-[6-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-1-옥소-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-프로피온산

[3233] 단계 A에서 수득한 3-[6-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-1-옥소-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-프로피온산 메틸 에스터(0.015 g, 0.04 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.020 g, 56 %)을 수득하였다.

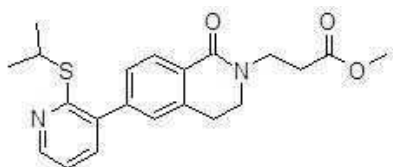
[3234] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.17 (1H, d), 8.06 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.37 (1H, s), 6.93 (1H, t), 5.52 (1H, m), 3.85 (2H, t), 3.71 (2H, t), 3.05 (2H, t), 2.82 (2H, t), 2.00~1.60 (8H, m)

[3236] 실시예 16: 3-[6-(2-아이소프로필설펜일-피리딘-3-일)-1-옥소-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-프로피온산



[3237]

[3238] 단계 A: 3-[6-(2-아이소프로필설펜일-피리딘-3-일)-1-옥소-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-프로피온산 메틸 에스터



[3239]

[3240] 제조예 8에서 수득한 3-[1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-프로피온산 메틸 에스터 (0.06 g, 0.16 mmol)와 제조예 9에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로필설펜일-피리딘(0.047 g, 0.16 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.030 g, 46 %)을 수득하였다.

[3241] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.46 (1H, d), 8.11 (1H, d), 7.45~7.35 (2H, m), 7.25 (1H, d), 7.03 (1H, t), 4.07 (1H, m), 3.85 (2H, t), 3.75~3.65 (5H, m), 3.05 (2H, t), 2.75 (2H, t), 1.35 (6H, d)

[3243] 단계 B: 3-[6-(2-아이소프로필설펜일-피리딘-3-일)-1-옥소-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-프로피온산

[3244] 단계 A에서 수득한 3-[6-(2-아이소프로필설펜일-피리딘-3-일)-1-옥소-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-프로피온산 메틸 에스터(0.030 g, 0.08 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.020 g, 69 %)을 수득하였다.

[3245] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.46 (1H, d), 8.10 (1H, d), 7.45~7.35 (2H, m), 7.25 (1H, d), 7.05 (1H, t), 4.05 (1H, m), 3.90 (2H, t), 3.75 (2H, t), 3.05 (2H, t), 2.80 (2H, t), 1.34 (6H, d)

[3247] 실시예 17: 4-(3'-벤질옥시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산



[3248]

[3249] 단계 A: 4-(3'-벤질옥시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산 에틸 에스터

[3250] 제조예 17에서 수득한 1-벤질옥시-3-아이오도-벤젠(42 mg, 0.135 mmol), 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(50 mg, 0.135 mmol), PdCl₂(dppf)-DCM(5.5 mg, 0.0068 mmol)에 2N Na₂CO₃(0.5 mL)와 1,4-다이옥세인(5 mL)을 넣어 준 후 2 시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 종결되면 반응액을 냉각한 다음 셀라이트 여과하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고 감압농축한 다음 칼럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/10)로 정제하여 표제 화합물(20 mg, 35%)을 수득하였다.

[3251] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.43(m, 2H), 7.43-7.37(m, 2H), 7.37-7.31(m, 2H), 7.13-7.06(m, 4H), 6.99-6.95(m, 1H), 4.12(s, 2H), 4.21(t, 2H), 4.16(q, 2H), 2.58(t, 2H), 2.15-2.06(m, 2H), 1.27(t, 3H)

[3253] 단계 B: 4-(3'-벤질옥시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산

[3254] 단계 A에서 수득한 4-(3'-벤질옥시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산 에틸 에스터(20 mg, 0.047 mmol)를 사용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(18 mg, 96%)을 수득하였다.

[3255] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.43(m, 2H), 7.43-7.36(m, 2H), 7.37-7.31(m, 2H), 7.13-7.06(m, 4H), 6.99-6.95(m, 1H), 4.12(s, 2H), 4.21(t, 2H), 4.16(q, 2H), 2.66(t, 2H), 2.15-2.05(m, 2H), 1.27(t, 3H)

[3257] 실시예 18: 4-(3,5-다이플루오로-3'-아이소프로폭시-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산



[3258]

[3259] 단계 A: 4-(3,5-다이플루오로-3'-아이소프로폭시-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산 에틸 에스터

[3260] 제조예 18에서 수득한 1-아이오도-3-아이소프로폭시-벤젠(35 mg, 0.135 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(50 mg, 0.135 mmol), PdCl₂(dppf)-DCM(5.5 mg, 0.0068 mmol)에 2 N Na₂CO₃(0.5 mL)와 1,4-다이옥세인(5 mL)을 넣어 준 후 2 시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 종결되면 반응액을 냉각하여 셀라이트 여과하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고 감압농축한 다음 칼럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/10)로 정제하여 표제 화합물(32 mg, 63 %)을 수득하였다.

[3261] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.34(m, 1H), 7.29-6.97(m, 4H), 6.96-7.182(m, 1H), 4.70-4.52(m, 1H), 4.28-4.08(m, 4H), 2.69-2.52(m, 2H), 2.20-2.03(m, 2H), 1.37(d, 6H), 1.25(t, 3H)

[3263] 단계 B: 4-(3,5-다이플루오로-3'-아이소프로폭시-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산

[3264] 단계 A에서 수득한 4-(3,5-다이플루오로-3'-아이소프로폭시-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산 에틸 에스터(32 mg, 0.085 mmol)를 사용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(28 mg, 95 %)을 수득하였다.

[3265] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32(t, 1H), 7.15-7.07(m, 2H), 7.07-7.03(m, 1H), 7.03-7.00(m, 1H), 6.91-6.86(m, 1H), 4.66-4.56(m, 1H), 4.22(t, 2H), 2.67(t, 2H), 2.16-2.07(m, 2H), 1.36(d, 6H)

[3267] **실시예 19: 4-(3,5-다이플루오로-3'-프로폭시-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산**



[3268]

[3269] 단계 A: 4-(3,5-다이플루오로-3'-프로폭시-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산 에틸 에스터

[3270] 제조예 19에서 수득한 1-아이오도-3-프로폭시-벤젠(35 mg, 0.135 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(50 mg, 0.135 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (5.5 mg, 0.0068 mmol)을 이용하여 실시예 18의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(42 mg, 83%)을 수득하였다.

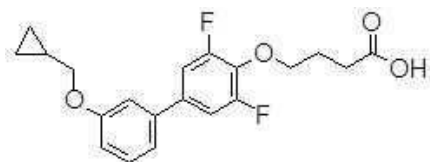
[3271] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32(t, 1H), 7.16-7.09(m, 2H), 7.09-7.04(m, 1H), 7.04-7.00(m, 1H), 6.92-6.87(m, 1H), 4.20(t, 2H), 4.16(q, 2H), 3.97(t, 2H), 2.57(t, 2H), 2.15-2.04(m, 2H), 1.89-1.78(m, 2H), 1.28(t, 3H), 1.06(t, 3H)

[3273] 단계 B: 4-(3,5-다이플루오로-3'-프로폭시-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산

[3274] 단계 A에서 수득한 4-(3,5-다이플루오로-3'-프로폭시-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산 에틸 에스터(42 mg, 0.11 mmol)를 사용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(37 mg, 95 %)을 수득하였다.

[3275] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32(t, 1H), 7.16-7.09(m, 2H), 7.09-7.00(m, 2H), 6.93-6.87(m, 1H), 4.22(t, 2H), 3.97(t, 2H), 2.67(t, 2H), 2.19-2.06(m, 2H), 1.89-1.78(m, 2H), 1.05(t, 3H)

[3277] **실시예 20: 4-(3'-사이클로프로필메톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산**



[3278]

[3279] 단계 A: 4-(3'-사이클로프로필메톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산 에틸 에스터

[3280] 제조예 20에서 수득한 1-사이클로프로필메톡시-3-아이오도-벤젠(37 mg, 0.135 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(50 mg, 0.135 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (5.5 mg, 0.0068 mmol)을 이용하여 실시예 18의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(20 mg, 38 %)을 수득하였다.

[3281] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32(t, 1H), 7.16-7.09(m, 2H), 7.09-7.05(m, 1H), 7.05-7.02(m, 1H), 6.92-6.87(m, 1H), 4.20(t, 2H), 4.16(q, 2H), 3.85(d, 2H), 2.59(t, 2H), 2.15-2.05(m, 2H), 1.35-1.21(m, 1H),

1.27(t, 3H), 0.71-0.62(m, 2H), 0.41-0.34(m, 2H)

[3283] 단계 B: 4-(3'-사이클로프로필메톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산

[3284] 단계 A에서 수득한 4-(3'-사이클로프로필메톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산 에틸 에스터(20 mg, 0.05 mmol)를 사용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(18.4 mg, 99 %)을 수득하였다.

[3285] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32(t, 1H), 7.15-7.09(m, 2H), 7.09-7.05(m, 1H), 7.05-7.02(m, 1H), 6.92-6.87(m, 1H), 4.22(t, 2H), 3.85(d, 2H), 2.67(t, 2H), 2.15-2.06(m, 2H), 1.33-1.21(m, 1H), 0.70-0.62(m, 2H), 0.41-0.33(m, 2H)

[3287] 실시예 21: 4-(3'-사이클로뷰톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산



[3288]

[3289] 단계 A: 4-(3'-사이클로뷰톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산 에틸 에스터

[3290] 제조예 21에서 수득한 1-사이클로뷰톡시-3-아이오도-벤젠(37 mg, 0.135 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다iox사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(50 mg, 0.135 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (5.5 mg, 0.0068 mmol)을 이용하여 실시예 18의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(30 mg, 57 %)을 수득하였다.

[3291] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31(t, 1H), 7.14-7.07(m, 2H), 7.07-7.04(m, 1H), 6.96-6.92(m, 1H), 6.83-6.79(m, 1H), 4.73-4.64(m, 1H), 4.20(t, 2H), 4.16(q, 2H), 2.59(t, 2H), 2.52-2.41(m, 2H), 2.26-2.13(m, 2H), 2.13-2.04(m, 2H), 1.93-1.82(m, 1H), 1.78-1.67(m, 1H), 1.28(t, 3H)

[3293] 단계 B: 4-(3'-사이클로뷰톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산

[3294] 단계 A에서 수득한 4-(3'-사이클로뷰톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산 에틸 에스터(30 mg, 0.077 mmol)를 사용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(27 mg, 97 %)을 수득하였다.

[3295] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31(t, 1H), 7.14-7.08(m, 2H), 7.08-7.03(m, 1H), 6.96-6.92(m, 1H), 6.83-6.78(m, 1H), 4.73-4.64(m, 1H), 4.22(t, 2H), 2.67(t, 2H), 2.51-2.42(m, 2H), 2.28-2.17(m, 2H), 2.17-2.07(m, 2H), 1.92-1.82(m, 1H), 1.78-1.64(m, 1H)

[3297] 실시예 22: 4-[4-(2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-7-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산



[3298]

[3299] 단계 A: 4-[4-(2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-7-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산 에틸 에스터

[3300] 제조예 22에서 수득한 7-아이오도-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란(35 mg, 0.13 mmol)과 제조예 16에서

수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터 (47 mg, 0.13 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -DCM(5.2 mg, 0.0065 mmol)를 이용하여 실시예 18의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(20 mg, 40 %)을 수득하였다.

[3301] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.27(m, 2H), 7.20(d, 1H), 7.11(d, 1H), 6.88(t, 1H), 4.23-4.12(m, 4H), 3.04(s, 2H), 2.58(t, 2H), 2.14-2.04(m, 2H), 1.51(s, 6H), 1.26(t, 3H)

[3303] 단계 B: 4-[4-(2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-7-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산

[3304] 단계 A에서 수득한 4-[4-(2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-7-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산 에틸 에스터(20 mg, 0.051 mmol)를 사용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(17 mg, 92 %)을 수득하였다.

[3305] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.27(m, 2H), 7.20(d, 1H), 7.11(d, 1H), 6.88(t, 1H), 4.20(t, 2H), 3.04(s, 2H), 2.67(t, 2H), 2.14-2.06(m, 2H), 1.51(s, 6H)

[3307] 실시예 23: 4-[4-(2,2-다이메틸-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산



[3308]

[3309] 단계 A: 4-[4-(2,2-다이메틸-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산 에틸 에스터

[3310] 제조예 23에서 수득한 4-아이오도-2,2-다이메틸-벤조[1,3]다이옥솔(40 mg, 0.145 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(53.6 mg, 0.145 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -DCM(5.9 mg, 0.0073 mmol)을 이용하여 실시예 18의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(19 mg, 33%)을 수득하였다.

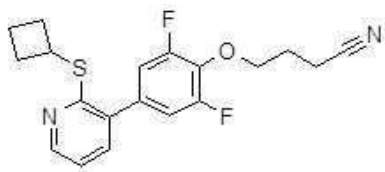
[3311] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.24(m, 2H), 6.94-6.81(m, 2H), 6.74-6.70(m, 1H), 4.20(t, 2H), 4.15(q, 2H), 2.58(t, 2H), 2.13-2.05(m, 2H), 1.72(s, 6H), 1.26(t, 3H)

[3313] 단계 B: 4-[4-(2,2-다이메틸-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산

[3314] 단계 A에서 수득한 4-[4-(2,2-다이메틸-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산 에틸 에스터(19 mg, 0.048 mmol)를 사용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(16 mg, 91 %)을 수득하였다.

[3315] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.22(m, 2H), 6.94-6.78(m, 2H), 6.74-6.68(m, 1H), 4.21(t, 2H), 2.65(t, 2H), 2.14-2.03(m, 2H), 1.72(s, 6H)

[3317] 실시예 24: 4-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰테인나이트릴

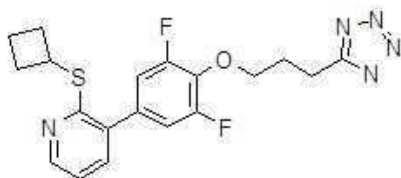


[3318]

[3319] 제조예 24에서 수득한 4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딘)-2,6-다이플루오로-페놀(0.06 g, 0.204 mmol)을 DMF(3 mL)에 녹인 후 4-브로모뷰테인나이트릴(0.02 mL, 0.204 mmol)을 첨가하였다. Cs₂CO₃(0.133 g, 0.108 mmol)를 첨가한 후 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액에 브라인 수용액을 첨가한 후 EtOAc로 추출하여 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조하고 컬럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/2.5)로 정제하여 표제 화합물(0.056 g, 76 %)을 수득하였다.

[3320] NMR: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.41(1H, m), 7.32(1H, m), 7.01(3H, m), 4.43(1H, m), 4.30(2H, t), 2.69(2H, t), 2.52(2H, m), 2.15(2H, m), 2.04(4H, m)

[3322] 실시예 25: 2-사이클로뷰틸설파닐-3-{3,5-다이플루오로-4-[3-(1H-테트라졸-5-일)프로폭시]페닐}피리딘

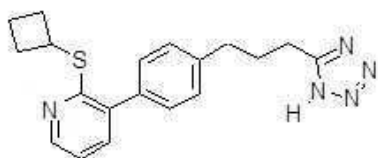


[3323]

[3324] 실시예 24에서 수득한 4-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딘)-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰테인나이트릴(0.056 g, 0.155 mmol), 소듐 아자이드(0.029 g, 0.434 mmol), 암모늄 클로라이드(0.024 g, 0.434 mmol)를 DMF(3 mL)에 녹인 후 120℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후 물로 희석하고 EtOAc로 추출하여 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 컬럼 크로마토그래피(용리액, MeOH/DCM = 1/20)로 정제하여 표제 화합물(0.004 g, 7.2 %)을 수득하였다.

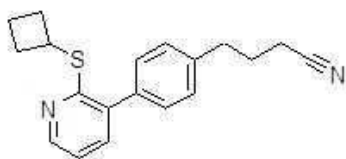
[3325] NMR: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.42(1H, m), 7.32(1H, m), 7.03(3H, m), 4.43(1H, m), 4.31(2H, t), 3.34(2H, t), 2.53(2H, m), 2.32(2H, m), 2.06(4H, m)

[3327] 실시예 26: 2-사이클로뷰틸설파닐-3-{4-[3-(1H-테트라졸-5-일)프로필]페닐}피리딘



[3328]

[3329] 단계 A: 4-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딘)페닐]뷰테인나이트릴



[3330]

[3331] 제조예 13에서 수득한 2-사이클로뷰틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.038 g, 0.177 mmol)과 제조예 25에서 수득한 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]뷰테인나이트릴(0.045 g, 0.166 mmol)을 실시예 1

의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.03 g, 55 %)을 수득하였다.

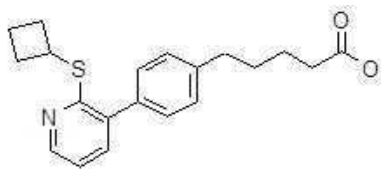
[3332] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.39(1H, m), 7.34(3H, m), 7.26(2H, m), 7.00(1H, m), 4.22(1H, m), 2.83(2H, t), 2.48(2H, m), 2.37(2H, t), 2.03(6H, m)

[3334] 단계 B: 2-사이클로뷰틸설파닐-3-{4-[3-(1H-테트라졸-5-일)프로필]페닐}피리딘

[3335] 단계 A에서 수득한 4-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-3-일)페닐]뷰테인나이트릴(0.03 g, 0.097 mmol)을 실시예 25와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.001 g, 4.6 %)을 수득하였다.

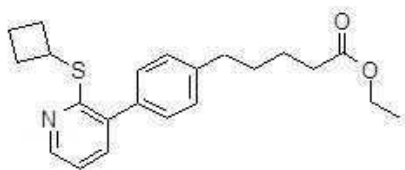
[3336] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.39(1H, m), 7.34(3H, m), 7.26(2H, m), 7.03(1H, m), 4.41(1H, m), 3.00(2H, t), 2.77(2H, m), 2.49(2H, m), 2.20(2H, m), 2.01(4H, m)

[3338] 실시예 27: 5-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)페닐]펜탄산



[3339]

[3340] 단계 A: 5-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)페닐]펜탄산 에틸 에스터



[3341]

[3342] 제조예 13에서 수득한 2-사이클로뷰틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.08 g, 0.27 mmol)과 제조예 26에서 수득한 5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]펜탄산 에틸 에스터(0.085 g, 0.25 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.063 g, 62 %)을 수득하였다.

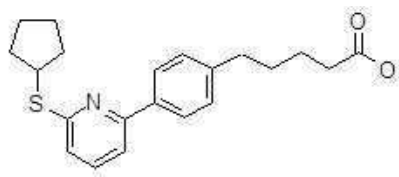
[3343] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.37(1H, m), 7.33(3H, m), 7.26(2H, m), 7.00(1H, m), 4.41(1H, m), 4.12(2H, q), 2.68(2H, m), 2.48(2H, m), 2.33(2H, m), 1.99(4H, m), 1.71(4H, m), 1.24(3H, t)

[3345] 단계 B: 5-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)페닐]펜탄산

[3346] 단계 A에서 수득한 5-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)페닐]펜탄산 에틸 에스터(0.063 g, 0.17 mmol)를 EtOH(2 mL)에 녹인 후 1N NaOH(1 mL)를 첨가하여 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 감압 농축한 후 잔류물에 물을 넣어 희석시켜 주었다. 수층을 1N HCl을 사용하여 pH를 2~3으로 맞춘 후 에틸아세테이트로 추출하여 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 컬럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/2)로 정제하여 표제 화합물(0.044 g, 75 %)을 수득하였다.

[3347] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.37(1H, m), 7.31(3H, m), 7.26(2H, m), 7.00(1H, m), 4.41(1H, m), 2.68(2H, m), 2.48(2H, m), 2.40(2H, m), 1.99(4H, m), 1.72(4H, m)

[3349] 실시예 28: 5-[4-(6-사이클로펜틸설파닐-2-피리딜)페닐]펜탄산

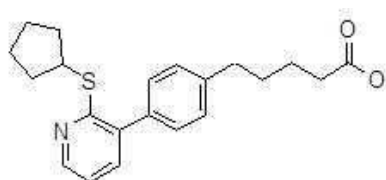


[3350]

[3351] 제조예 14에서 수득한 2-클로로-6-사이클로펜틸설파닐-피리딘(0.042 g, 0.196 mmol)과 제조예 26에서 수득한 5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]펜탄산 에틸 에스터(0.061 g, 0.183 mmol)를 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.015 g, 21 %)을 수득하였다.

[3352] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.94(2H, m), 7.49(1H, m), 7.38(1H, m), 7.26(2H, m), 7.06(1H, m), 4.18(1H, m), 2.68(2H, m), 2.38(2H, m), 2.24(2H, m), 1.76(2H, m), 1.72~1.60(8H, m)

[3354] 실시예 29: 5-[4-(2-사이클로펜틸설파닐-3-피리딜)페닐]펜탄산



[3355]

[3356] 제조예 15에서 수득한 2-사이클로펜틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.03 g, 0.14 mmol)과 제조예 26에서 수득한 5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]펜탄산 에틸 에스터(0.044 g, 0.131 mmol)를 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.017 g, 34 %)을 수득하였다.

[3357] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.39(1H, m), 7.33(3H, m), 7.26(2H, m), 7.01(1H, m), 4.07(1H, m), 2.67(2H, m), 2.39(2H, m), 2.17(2H, m), 1.70(6H, m), 1.65(4H, m)

[3359] 실시예 30: 2-사이클로부틸설파닐-3-[3,5-다이플루오로-4-(1H-테트라졸-5-일메톡시)페닐]피리딘



[3360]

[3361] 단계 A: 2-[4-(2-사이클로부틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페녹시]아세트나이트릴



[3362]

[3363] 제조예 24에서 수득한 4-(2-사이클로부틸설파닐-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페놀(0.103 g, 0.351 mmol)을 아세트(5 mL)에 녹인 후 브로모아세트나이트릴(0.03 mL, 0.421 mmol), K_2CO_3 (0.058 g, 0.421 mmol)을 첨가하여 70°C로 2시간 교반하고, 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후 물로 희석하고 EtOAc로 추출하여 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 컬럼 크로마토그래피(용리액, MeOH/DCM = 1/21)로 정제하여 표제 화합물(0.104 g, 89 %)을 수득하였다.

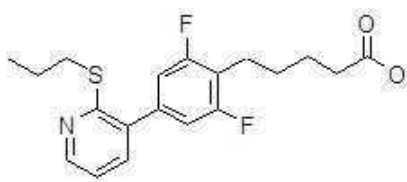
[3364] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43(1H, m), 7.33(1H, m), 7.05(3H, m), 4.91(2H, s), 4.41(1H, m), 2.52(2H, m), 2.05(4H, m)

[3366] 단계 B: 2-사이클로뷰틸설펜일-3-[3,5-다이플루오로-4-(1H-테트라졸-5-일메톡시)페닐]피리딘

[3367] 단계 A에서 수득한 2-[4-(2-사이클로뷰틸설펜일-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페녹시]아세트나이트릴(0.104 g, 0.312 mmol)을 이용하여 실시예 25와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.024 g, 20 %)을 수득하였다.

[3368] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43(1H, m), 7.31(1H, m), 7.04(3H, m), 5.63(2H, s), 4.41(1H, m), 2.50(2H, m), 2.03(4H, m)

[3370] 실시예 31: 5-[2,6-다이플루오로-4-(2-프로필설펜일-3-피리딜)페닐]펜탄산

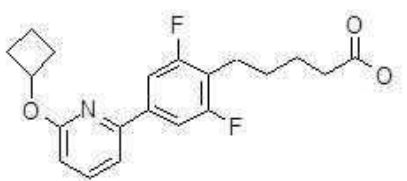


[3371]

[3372] 제조예 28에서 수득한 3-아이오도-2-프로필설펜일-피리딘(0.082 g, 0.293 mmol)과 제조예 27에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]펜탄산 에틸 에스터(0.10 g, 0.274 mmol)를 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.057 g, 48 %)을 수득하였다.

[3373] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.44(1H, m), 7.35(1H, m), 7.04(1H, m), 6.94(2H, m), 3.14(2H, t), 2.74(2H, t), 2.42(2H, t), 1.70(6H, m), 1.00(3H, t)

[3375] 실시예 32: 5-[4-(6-사이클로뷰톡시-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]펜탄산

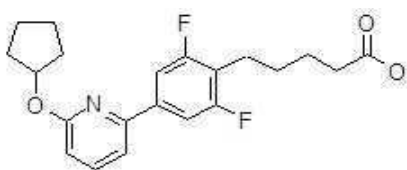


[3376]

[3377] 제조예 29에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘(0.017 g, 0.091 mmol)과 제조예 27에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]펜탄산 에틸 에스터(0.031 g, 0.085 mmol)를 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.015 g, 49 %)을 수득하였다.

[3378] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60(1H, t), 7.50(2H, m), 7.28(1H, m), 6.66(1H, d), 5.27(1H, m), 2.73(2H, t), 2.52(2H, m), 2.41(2H, t), 2.19(2H, m), 1.85(1H, m), 1.72(5H, m)

[3380] 실시예 33: 5-[4-(6-사이클로펜톡시-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]펜탄산



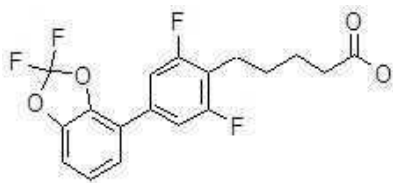
[3381]

[3382] 제조예 12에서 수득한 2-클로로-6-사이클로펜톡시-피리딘(0.018 g, 0.091 mmol)과 제조예 27에서 수득한 5-

[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]펜탄산 에틸 에스터(0.031 g, 0.085 mmol)를 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.017 g, 47 %)을 수득하였다.

[3383] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.49(1H, t), 7.52(2H, m), 7.22(1H, m), 6.64(1H, d), 5.51(1H, m), 2.73(2H, t), 2.40(2H, t), 2.05(2H, m), 1.82~1.60(10H, m)

[3385] 실시예 34: 5-[4-(2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]펜탄산

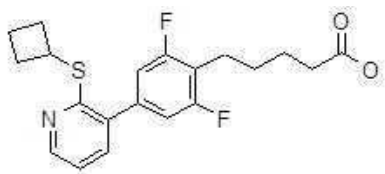


[3386]

[3387] 4-브로모-2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔(0.059 g, 0.248 mmol)과 제조예 27에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]펜탄산 에틸 에스터(0.086 g, 0.232 mmol)를 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.038 g, 44 %)을 수득하였다.

[3388] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.26~7.17(3H, m), 7.07(1H, m), 7.05(1H, m), 2.75(2H, m), 2.41(2H, m), 1.71~1.60(4H, m)

[3390] 실시예 35: 5-[4-(2-사이클로뷰틸설펜일-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]펜탄산

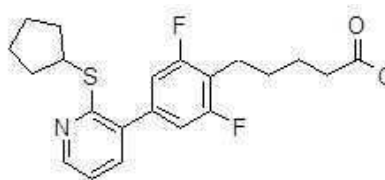


[3391]

[3392] 제조예 13에서 수득한 2-사이클로뷰틸설펜일-3-아이오도-피리딘(0.025 g, 0.084 mmol)과 제조예 27에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]펜탄산 에틸 에스터(0.029 g, 0.078 mmol)를 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.01 g, 34 %)을 수득하였다.

[3393] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41(1H, m), 7.33(1H, m), 7.03(1H, m), 6.93(2H, m), 4.42(1H, m), 2.73(2H, t), 2.49(2H, m), 2.42(2H, t), 2.10~1.95(4H, m), 1.73(4H, m)

[3395] 실시예 36: 5-[4-(2-사이클로펜틸설펜일-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]펜탄산



[3396]

[3397] 제조예 15에서 수득한 2-사이클로펜틸설펜일-3-아이오도-피리딘(0.034 g, 0.159 mmol)과 제조예 27에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]펜탄산 에틸 에스터(0.044 g, 0.12 mmol)를 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.015 g, 33 %)을 수득하였다.

[3398] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43(1H, m), 7.33(1H, m), 7.03(1H, m), 6.94(2H, m), 4.09(1H, m), 2.73(2H, t), 2.42(2H, m), 2.21(2H, m), 1.71~1.57(10H, m)

[3400] 실시예 37: 5-[4-(2-사이클로펜톡시-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]펜탄산

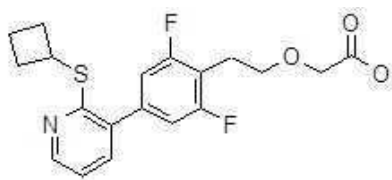


[3401]

[3402] 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜톡시-3-아이오도-피리딘(0.026 g, 0.089 mmol)과 제조예 27에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]펜탄산 에틸 에스터(0.03 g, 0.084 mmol)를 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.014 g, 44 %)을 수득하였다.

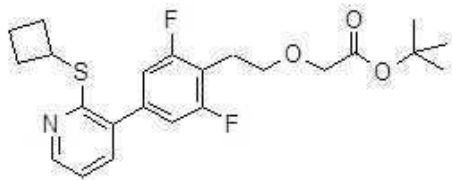
[3403] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15(1H, m), 7.58(1H, m), 7.09(2H, m), 6.93(1H, m), 5.52(1H, m), 2.73(2H, t), 2.42(2H, m), 1.95(2H, m), 1.71~1.57(10H, m)

[3405] 실시예 38: {2-[4-(2-사이클로부틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]에톡시}아세트산



[3406]

[3407] 단계 A: {2-[4-(2-사이클로부틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]에톡시}아세트산 *tert*-부틸 에스터



[3408]

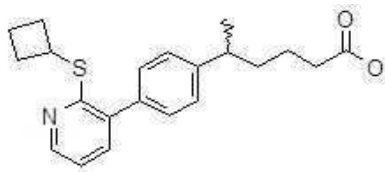
[3409] 제조예 13에서 수득한 2-사이클로부틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.031 g, 0.107 mmol)과 제조예 30에서 수득한 {2-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]에톡시}아세트산 *tert*-부틸 에스터(0.04 g, 0.10 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.025 g, 58 %)을 수득하였다.

[3411] 단계 B: {2-[4-(2-사이클로부틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]에톡시}아세트산

[3412] 단계 A에서 수득한 {2-[4-(2-사이클로부틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]에톡시}아세트산 *tert*-부틸 에스터(0.025 g, 0.057 mmol)를 DCM(3 mL)에 녹인 후 TFA(1 mL)를 첨가하여 4시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 감압 농축한 후 Et_2O , DCM으로 세척하였다. 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 컬럼 크로마토그래피(용리액, $\text{EtOAc/Hex} = 1/2$)로 정제하여 표제 화합물(0.016 g, 76 %)을 수득하였다.

[3413] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41(1H, m), 7.33(1H, m), 7.03(1H, m), 6.97(2H, m), 4.42(1H, m), 4.13(2H, s), 3.83(2H, t), 3.07(2H, m), 2.51(2H, m), 2.10~1.95(4H, m)

[3415] 실시예 39: 5-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)페닐]헥산산

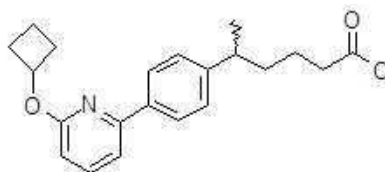


[3416]

[3417] 제조예 13에서 수득한 2-사이클로뷰틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.033 g, 0.111 mmol)과 제조예 31에서 수득한 5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.04 g, 0.104 mmol)를 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.021 g, 51 %)을 수득하였다.

[3418] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.38(1H, m), 7.36(3H, m), 7.26(2H, m), 7.01(1H, m), 4.42(1H, m), 2.75(1H, m), 2.49(2H, m), 2.36(2H, m), 2.10~2.00(4H, m), 1.67~1.50(4H, m), 1.30(3H, d)

[3420] 실시예 40: 5-[4-(6-사이클로뷰톡시-2-피리딜)-페닐]헥산산

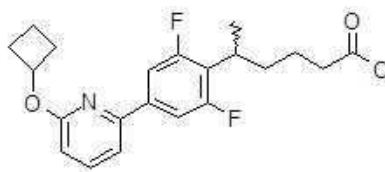


[3421]

[3422] 제조예 29에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘(0.038 g, 0.206 mmol)과 제조예 31에서 수득한 5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.051 g, 0.147 mmol)를 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.032 g, 63 %)을 수득하였다.

[3423] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.94(2H, d), 7.59(1H, m), 7.23(3H, m), 6.61(1H, d), 5.29(1H, m), 2.76(1H, m), 2.53(2H, m), 2.33(2H, m), 2.20(2H, m), 1.90(1H, m), 1.80~1.50(5H, m), 1.28(3H, d)

[3425] 실시예 41: 5-[4-(6-사이클로뷰톡시-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산

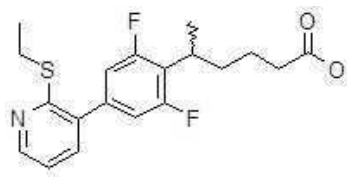


[3426]

[3427] 제조예 29에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘(0.068 g, 0.371 mmol)과 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]헥산산 에틸 에스터(0.062 g, 0.337 mmol)를 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.030 g, 23 %)을 수득하였다.

[3428] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.61(1H, t), 7.49(2H, d), 7.23(1H, m), 6.66(1H, d), 5.27(1H, m), 3.24(1H, m), 2.54(2H, m), 2.35(2H, t), 2.20(2H, m), 1.87(2H, m), 1.74(2H, m), 1.70~1.45(2H, m), 1.25(3H, d)

[3430] 실시예 42: 5-[4-(2-에틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산

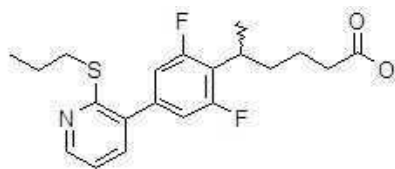


[3431]

[3432] 제조예 33에서 수득한 2-에틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.041 g, 0.154 mmol)과 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.047 g, 0.144 mmol)를 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.011 g, 21 %)을 수득하였다.

[3433] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.44(1H, m), 7.37(1H, m), 7.04(1H, m), 6.93(2H, d), 3.27(1H, m), 3.18(2H, q), 2.37(2H, t), 1.85(1H, m), 1.80~1.50(3H, m), 1.40~1.30(6H, m)

[3435] 실시예 43: 5-[2,6-다이플루오로-4-(2-프로필설파닐-3-피리딜)-페닐]헥산산

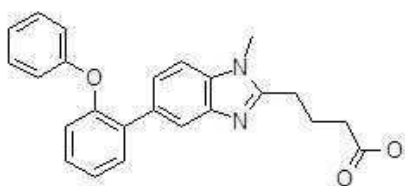


[3436]

[3437] 제조예 28에서 수득한 3-아이오도-2-프로필설파닐-피리딘(0.040 g, 0.143 mmol)과 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.044 g, 0.133 mmol)를 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.01 g, 18 %)을 수득하였다.

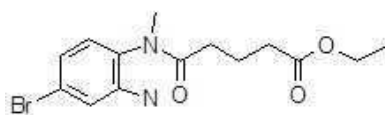
[3438] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.44(1H, m), 7.35(1H, m), 7.04(1H, m), 6.94(2H, d), 3.24(1H, m), 3.14(2H, t), 2.38(2H, t), 1.85(1H, m), 1.75~1.60(5H, m), 1.38(3H, d), 1.02(3H, t)

[3440] 실시예 44: 4-[1-메틸-5-(2-페녹시페닐)벤즈이미다졸-2-일]뷰탄산



[3441]

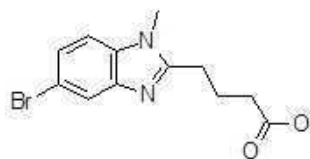
[3442] 단계 A: 5-[(2-아미노-4-브로모-N-메틸-아닐리노)-5-옥소-펜탄산 에틸 에스터]



[3443]

[3444] 4-브로모-N,N-다이메틸아닐린(0.341 g, 1.69 mmol)을 DCM(8 mL)에 녹인 후 0 °C에서 5-클로로-5-옥소-펜탄산 에틸 에스터(0.217 mL, 1.54 mmol)를 천천히 첨가하였다. 0°C에서 TEA(0.472 mL, 3.39 mmol)을 첨가한 후 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후 물로 희석하고 DCM 추출하여 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조한 후 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

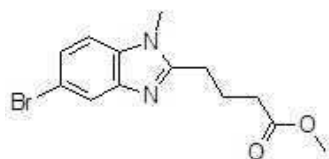
[3446] 단계 B: 4-(5-브로모-1-메틸-벤즈이미다졸-2-일)뷰탄산



[3447]

[3448] 단계 A에서 수득한 5-[(2-아미노-4-브로모-N-메틸-아닐리노)-5-옥소-펜탄산 에틸 에스터를 AcOH(4 mL)에 녹인 후 75℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류한 후 톨루엔으로 세척하고 감압증류하였다. 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

[3450] 단계 C: 4-(5-브로모-1-메틸-벤즈이미다졸-2-일)뷰탄산 메틸 에스터

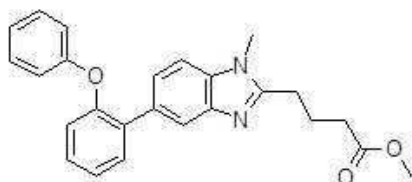


[3451]

[3452] 단계 B에서 수득한 4-(5-브로모-1-메틸-벤즈이미다졸-2-일)뷰탄산(0.091 g, 0.30 mmol)에 다이아조메테인(2.5 mL)을 첨가하고 용매를 감압 증류한 후 표제 화합물(0.58 g, 63 %)을 수득하였다.

[3453] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.84(1H, s), 7.35(1H, d), 7.17(1H, d), 3.74(3H, s), 3.67(3H, s), 2.95(2H, t), 2.52(2H, t), 2.21(2H, m)

[3455] 단계 D: 4-[1-메틸-5-(2-페녹시페닐)벤즈이미다졸-2-일]뷰탄산 메틸 에스터



[3456]

[3457] 2-페녹시페닐보론산(0.058 g, 0.269 mmol), 단계 C에서 수득한 4-(5-브로모-1-메틸-벤즈이미다졸-2-일)뷰탄산 메틸 에스터(0.04 g, 0.134 mmol)를 DME(3 mL), 물(0.3 mL)에 녹인 후 5분간 N_2 gas로 충전하였다. 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(0.005 g, 0.004 mmol), Cs_2CO_3 (0.175 g, 0.538 mmol)을 넣고 8시간 동안 80℃로 교반하였다. 반응이 종결된 후 물로 희석하고 EtOAc로 추출하여 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 컬럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/1)로 정제하여 표제 화합물(0.023 g, 21 %)을 수득하였다.

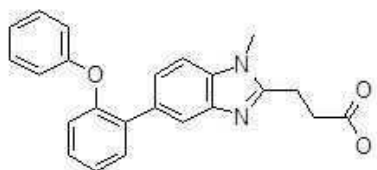
[3458] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.88(1H, m), 7.70~7.60(5H, m), 7.20(4H, m), 7.10(1H, m), 6.90(1H, m), 3.74(3H, s), 3.64(3H, s), 2.95(2H, t), 2.51(2H, t), 2.19(2H, m)

[3460] 단계 E: 4-[1-메틸-5-(2-페녹시페닐)벤즈이미다졸-2-일]뷰탄산

[3461] 단계 D에서 수득한 4-[1-메틸-5-(2-페녹시페닐)벤즈이미다졸-2-일]뷰탄산 메틸 에스터(0.023 g, 0.057 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.003 g, 14 %)을 수득하였다.

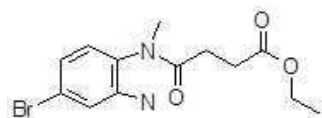
[3462] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ 7.74(1H, m), 7.53(1H, m), 7.45(2H, s), 7.35(1H, m), 7.29(1H, m), 7.21(2H, m), 7.06(1H, m), 6.95(1H, m), 6.85(2H, d), 3.82(3H, s), 3.02(2H, t), 2.42(2H, t), 2.13(2H, m)

[3464] 실시예 45: 3-[1-메틸-5-(2-페녹시페닐)벤즈이미다졸-2-일]프로판산



[3465]

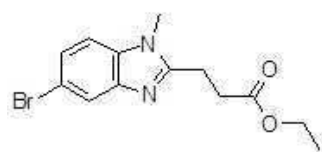
[3466] 단계 A: 4-(2-아미노-4-브로모-N-메틸-아닐리노)-4-옥소-뷰탄산 에틸 에스터



[3467]

[3468] 4-브로모-N,N-다이메틸아닐린(0.196 g, 0.974 mmol)을 DCM(8 mL)에 녹인 후 0℃에서 3-클로로카보닐-프로피온산 에틸 에스터(0.125 mL, 0.886 mmol)를 천천히 첨가하였다. 0℃에서 TEA(0.273 mL, 1.955 mmol)을 첨가한 후 실온에서 16시간 동안 반응하였다. 반응이 종결된 후 물로 희석하고 DCM 추출하여 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 간단히 필터 정제한 후 다음 반응에 사용하였다.

[3470] 단계 B: 3-(5-브로모-1-메틸-벤즈이미다졸-2-일)프로판산 에틸 에스터



[3471]

[3472] 단계 A에서 수득한 4-(2-아미노-4-브로모-N-메틸-아닐리노)-4-옥소-뷰탄산 에틸 에스터(0.238 g, 0.722 mmol)를 AcOH(5 mL)에 녹인 후 75℃에서 16시간동안 교반하였다. 용매를 감압 증류한 후 톨루엔으로 세척하고 감압증류하였다. 간단히 필터 정제한 후 다음 반응에 사용하였다.

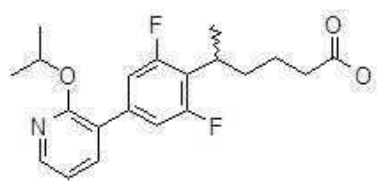
[3473] NMR: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.83(1H, s), 7.34(1H, d), 7.17(1H, d), 4.14(2H, q), 3.76(3H, s), 3.15(2H, t), 3.01(2H, t), 1.26(2H, t)

[3475] 단계 C: 3-[1-메틸-5-(2-페녹시페닐)벤즈이미다졸-2-일]프로판산

[3476] 2-페녹시페닐보론산(0.109 g, 0.507 mmol), 단계 B에서 수득한 3-(5-브로모-1-메틸-벤즈이미다졸-2-일)프로판산 에틸 에스터(0.079 g, 0.253 mmol)를 이용하여 순차적으로 실시예 44의 단계 D, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.011 g, 11 %)을 수득하였다.

[3477] NMR: ¹H-NMR (MeOD) δ 7.74(1H, m), 7.53(1H, m), 7.47(2H, s), 7.36(1H, m), 7.33(1H, m), 7.23(2H, m), 7.05(1H, m), 7.03(1H, m), 6.84(2H, d), 3.83(3H, s), 3.19(2H, t), 2.92(2H, t)

[3479] 실시예 46: 5-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로폭시-3-피리딜)페닐]헥산산

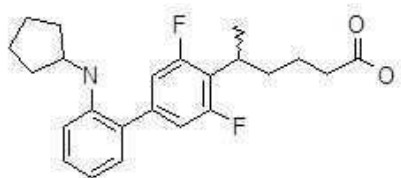


[3480]

[3481] 제조예 34에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로폭시-피리딘(0.052 g, 0.197 mmol)과 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.071 g, 0.184 mmol)를 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.039 g, 57 %)을 수득하였다.

[3482] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14(1H, m), 7.59(1H, m), 7.10(2H, m), 6.92(1H, m), 5.42(1H, m), 3.23(1H, m), 2.37(2H, t), 1.85(1H, m), 1.80~1.50(3H, m), 1.37 (9H, m)

[3484] 실시예 47: 5-(2'-사이클로펜틸아미노-3,5-다이플루오로-비스페닐-4-일)헥산산

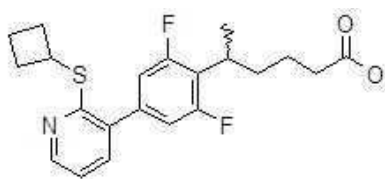


[3485]

[3486] 제조예 35에서 수득한 N-사이클로펜틸-2-아이오도-아닐린(0.056 g, 0.195 mmol)과 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.07 g, 0.182 mmol)를 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.035 g, 50 %)을 수득하였다.

[3487] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.25(1H, m), 7.03(1H, m), 6.90(2H, d), 6.70(2H, m), 4.12(1H, m), 3.23(1H, m), 2.38(2H, t), 2.00(2H, m), 1.85(1H, m), 1.80~1.50(8H, m), 1.50~1.40(5H, m)

[3489] 실시예 48: 5-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산

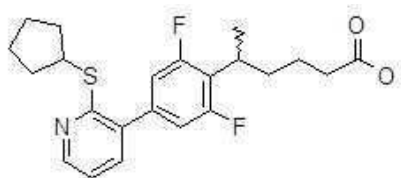


[3490]

[3491] 제조예 13에서 수득한 2-사이클로뷰틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.047 g, 0.161 mmol)과 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]헥산산 에틸 에스터(0.049 g, 0.128 mmol)를 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.018 g, 39 %)을 수득하였다.

[3492] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.42(1H, m), 7.34(1H, m), 7.03(1H, m), 6.93(2H, d), 4.43(1H, m), 3.25(1H, m), 2.52(2H, m), 2.38(2H, t), 2.12~2.00(4H, m), 1.85(1H, m), 1.75(2H, m), 1.58(1H, m), 1.38(3H, d)

[3494] 실시예 49: 5-[4-(2-사이클로펜틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산



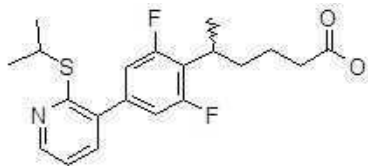
[3495]

[3496] 제조예 15에서 수득한 2-사이클로펜틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.03 g, 0.14 mmol)과 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]헥산산 에틸 에스터(0.043 g, 0.131 mmol)를 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.015 g, 28 %)을 수득하였다.

[3497] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43(1H, m), 7.33(1H, m), 7.02(1H, m), 6.92(2H, d), 4.08(1H, m), 3.23(1H, m),

2.37(2H, t), 2.20(2H, m), 1.80(1H, m), 1.80~1.50(9H, m), 1.36(3H, d)

[3499] 실시예 50: 5-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)-페닐]헥산산

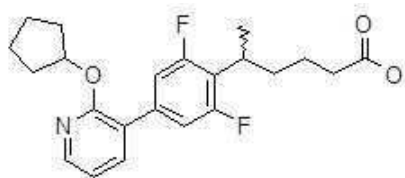


[3500]

[3501] 제조예 9에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로필설펜일-피리딘(0.039 g, 0.139 mmol)과 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.043 g, 0.131 mmol)를 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.013 g, 28 %)을 수득하였다.

[3502] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.44(1H, m), 7.35(1H, m), 7.04(1H, m), 6.92(2H, d), 4.06(1H, m), 3.25(1H, m), 2.38(2H, t), 1.83(1H, m), 1.74(2H, m), 1.58(1H, m), 1.36(9H, m)

[3504] 실시예 51: 5-[4-(2-사이클로펜톡시-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산

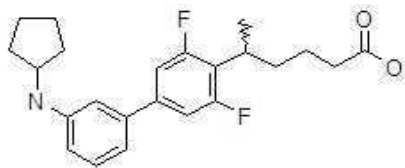


[3505]

[3506] 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜톡시-3-아이오도-피리딘(0.049 g, 0.169 mmol)과 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.052 g, 0.158 mmol)를 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.026 g, 40 %)을 수득하였다.

[3507] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15(1H, m), 7.59(1H, m), 7.09(2H, d), 6.92(1H, m), 5.52(1H, m), 3.23(1H, m), 2.37(2H, t), 1.96(2H, m), 1.80~1.50(10H, m), 1.37(3H, d)

[3509] 실시예 52: 5-(3'-사이클로펜틸아미노-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일)-헥산산

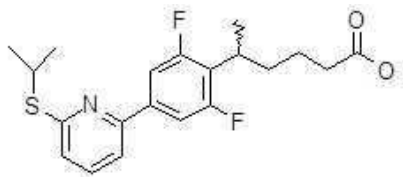


[3510]

[3511] 제조예 36에서 수득한 3-브로모-N-사이클로펜틸-아닐린(0.043 g, 0.178 mmol)과 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.062 g, 0.162 mmol)를 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.03 g, 47 %)을 수득하였다.

[3512] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.20(1H, m), 7.02(2H, d), 6.80(1H, m), 6.70(1H, m), 6.60(1H, m), 3.80(1H, m), 3.20(1H, m), 2.35(2H, m), 2.10(2H, m), 1.85(1H, m), 1.80~1.42(9H, m), 1.35(3H, d)

[3514] 실시예 53: 5-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설파닐-2-피리딜)-페닐]헥산산

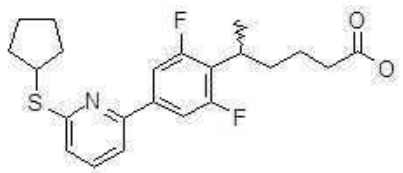


[3515]

[3516] 제조예 10에서 수득한 2-클로로-6-아이소프로필설파닐-피리딘(0.025 g, 0.134 mmol)과 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.048 g, 0.125 mmol)를 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.019 g, 38 %)을 수득하였다.

[3517] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.53(3H, m), 7.35(1H, m), 7.10(1H, m), 4.15(1H, m), 3.24(1H, m), 2.36(2H, t), 1.83(1H, m), 1.70~1.60(3H, m), 1.47(6H, d), 1.37(3H, d)

[3519] 실시예 54: 5-[4-(6-사이클로펜틸설파닐-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산



[3520]

[3521] 제조예 14에서 수득한 2-클로로-6-사이클로펜틸설파닐-피리딘(0.03 g, 0.142 mmol)과 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.051 g, 0.133 mmol)를 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.015 g, 29 %)을 수득하였다.

[3522] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.52(3H, m), 7.33(1H, m), 7.11(1H, m), 4.18(1H, m), 3.26(1H, m), 2.37(2H, t), 2.26(2H, m), 1.90~1.60(10H, m), 1.36(3H, d)

[3524] 실시예 55: 5-[2,6-다이플루오로-4-(6-프로필설파닐-2-피리딜)페닐]헥산산

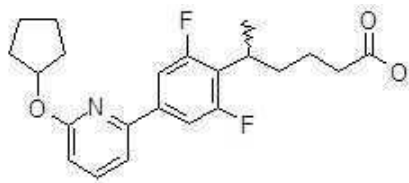


[3525]

[3526] 제조예 37에서 수득한 2-브로모-6-프로필설파닐-피리딘(0.046 g, 0.195 mmol)과 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.07 g, 0.183 mmol)를 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.034 g, 49 %)을 수득하였다.

[3527] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.52(3H, m), 7.33(1H, m), 7.13(1H, m), 3.23(3H, m), 2.34(2H, t), 1.84(3H, m), 1.70~1.60(3H, m), 1.35(3H, d), 1.09(3H, t)

[3529] 실시예 56: 5-[4-(6-사이클로펜톡시-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산

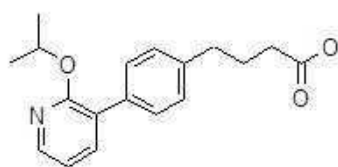


[3530]

[3531] 제조예 12에서 수득한 2-클로로-6-사이클로펜틸옥시-피리딘(0.035 g, 0.176 mmol)과 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.063 g, 0.164 mmol)를 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.024 g, 37 %)을 수득하였다.

[3532] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.59(1H, t), 7.49(2H, m), 7.21(1H, d), 6.64(1H, d), 5.50(1H, m), 3.22(1H, m), 2.33(2H, t), 2.03(2H, m), 1.84(4H, m), 1.75~1.40(6H, m), 1.34(3H, d)

[3534] 실시예 57: 4-[4-(2-아이소프로폭시-3-피리딜)페닐]뷰탄산

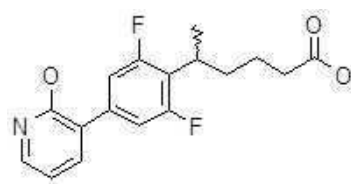


[3535]

[3536] 제조예 34에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로폭시-피리딘(0.066 g, 0.249 mmol)과 제조예 38에서 수득한 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]뷰탄산 메틸 에스터(0.069 g, 0.226 mmol)를 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.01 g, 15 %)을 수득하였다.

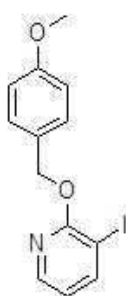
[3537] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.11(1H, m), 7.60(1H, m), 7.51(2H, m), 7.23(2H, m), 6.90(1H, m), 5.40(1H, m), 2.72(2H, t), 2.43(2H, m), 2.02(2H, m), 1.34(6H, d)

[3539] 실시예 58: 5-[2,6-다이플루오로-4-(2-하이드록시-3-피리딜)페닐]헥산산



[3540]

[3541] 단계 A: 3-아이오도-2-(4-메톡시-벤질옥시)-피리딘



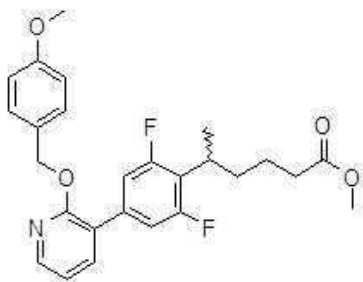
[3542]

[3543] (4-메톡시-페닐)-메탄올(0.34 g, 2.46 mmol)을 DMF(7.5 mL)에 녹인 후 NaH(60%)(0.107 g, 2.69 mmol)을 0℃에서 첨가하여 교반하였다. 2-플루오로-3-아이오도-피리딘(0.5 g, 2.24 mmol)을 첨가한 후 16시간 동안 교반하였

다. 반응이 종결된 후 물로 희석하고 Et₂O로 추출하여 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 컬럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/10)로 정제하여 표제 화합물(0.726 g, 95 %)을 수득하였다.

[3544] NMR: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.12(1H, d), 8.03(1H, d), 7.44(2H, d), 6.91(2H, d), 6.65(1H, m), 5.37(2H, s), 3.82(3H, s)

[3546] 단계 B: 5-{2,6-다이플루오로-4-[2-(4-메톡시-벤질옥시)-피리딘-3-일]페닐}헥산산 메틸 에스터

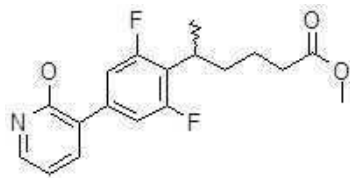


[3547]

[3548] 단계 A에서 수득한 3-아이오도-2-(4-메톡시-벤질옥시)-피리딘(0.102 g, 0.299 mmol)과 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.107 g, 0.279 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.099 g, 75 %)을 수득하였다.

[3549] NMR: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.18(1H, d), 7.62(1H, d), 7.37(2H, d), 7.09(2H, d), 6.98(1H, m), 6.89(2H, d), 5.43(2H, s), 4.11(2H, q), 3.81(3H, s), 3.21(1H, m), 2.30(2H, t), 1.81(1H, m), 1.66~1.55(3H, m), 1.35(3H, d), 1.24(3H, t)

[3551] 단계 C: 5-[2,6-다이플루오로-4-(2-하이드록시-3-피리딜)페닐]헥산산 메틸 에스터



[3552]

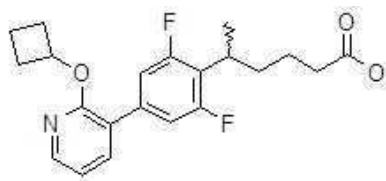
[3553] 단계 B에서 수득한 5-{2,6-다이플루오로-4-[2-(4-메톡시-벤질옥시)-피리딘-3-일]페닐}헥산산 메틸 에스터(0.099 g, 0.21 mmol)를 TFA/DCM(1/1)에 녹인 후 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류 후 Et₂O로 씻어주고 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[3555] 단계 D: 5-[2,6-다이플루오로-4-(2-하이드록시-3-피리딜)페닐]헥산산

[3556] 단계 C에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(2-하이드록시-3-피리딜)페닐]헥산산 메틸 에스터(0.039 g, 0.116 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.029 g, 78 %)을 수득하였다.

[3557] NMR: ¹H-NMR (MeOD) δ 7.81(1H, m), 7.46(1H, m), 7.44(2H, d), 6.50(1H, t), 3.25(1H, m), 2.27(2H, t), 1.80(1H, m), 1.75(1H, m), 1.70~1.40(2H, m), 1.36(3H, d)

[3559] 실시예 59: 5-[4-(2-사이클로뷰톡시-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산

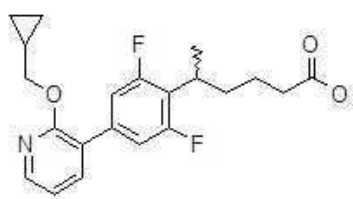


[3560]

[3561] 제조예 39에서 수득한 2-사이클로뷰톡시-3-아이오도-피리딘(0.06 g, 0.218 mmol)과 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.078 g, 0.203 mmol)를 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.043 g, 56 %)을 수득하였다.

[3562] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.12(1H, m), 7.59(1H, m), 7.12(2H, d), 6.93(1H, d), 5.28(1H, m), 3.24(1H, m), 2.47(2H, m), 2.37(2H, t), 2.15 (2H, m), 1.90(2H, m), 1.70~1.50(4H, m), 1.37(3H, d)

[3564] 실시예 60: 5-[4-(2-사이클로프로필메톡시-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산

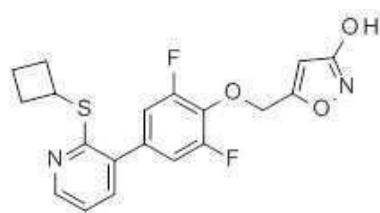


[3565]

[3566] 제조예 40에서 수득한 2-사이클로프로필메톡시-3-아이오도-피리딘(0.062 g, 0.225 mmol)과 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.080 g, 0.21 mmol)를 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.036 g, 47 %)을 수득하였다.

[3567] NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13(1H, m), 7.61(1H, m), 7.14(2H, d), 6.95(1H, d), 4.23(2H, d), 3.24(1H, m), 2.37(2H, t), 1.85(1H, m), 1.84~1.50(3H, m), 1.40~1.30(4H, m), 0.61(2H, m), 0.36(2H, m)

[3569] 실시예 61: 5-[[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페녹시]메틸]아이속사졸-3-올



[3570]

[3571] 단계 A: 5-[[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페녹시]메틸]-3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸

[3572] 제조예 62에서 수득한 5-[[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]메틸]-3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸(0.21 g, 0.45 mmol)과 제조예 13에서 수득한 3-아이오도-2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘(0.12 g, 0.41 mmol)을 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.14 g, 65 %)을 수득하였다.

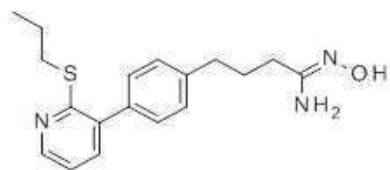
[3573] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.42 (1H, m), 7.39 (2H, d), 7.32 (1H, m), 7.03 (3H, m), 6.92 (2H, d), 6.07 (1H, s), 5.21 (2H, s), 5.20 (2H, s), 4.41 (1H, m), 3.82 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.05 (4H, m)

[3575] 단계 B: 5-[[4-(2-사이클로부틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페녹시]메틸]아이속사졸-3-올

[3576] 단계 A에서 수득한 5-[[4-(2-사이클로부틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페녹시]메틸]-3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸(0.1 g, 0.19 mmol)을 1.3 mL의 DCM으로 녹인 후 0.6 mL의 TFA와 0.15 mL의 아니솔을 첨가하여 상온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.053 g, 73 %)을 수득하였다.

[3577] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.42 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.03 (3H, m), 6.13 (1H, s), 5.20 (2H, s), 4.41 (1H, m), 2.52 (2H, m), 2.06 (4H, m)

[3579] 실시예 62: *N'*-하이드록시-4-[4-(2-프로필설파닐-3-피리딜)페닐]뷰탄아미딘



[3580]

[3581] 단계 A: 4-[4-(2-프로필설파닐-3-피리딜)페닐]뷰테인나이트릴

[3582] 제조예 71에서 수득한 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]뷰테인나이트릴(0.52 g, 1.9 mmol)과 제조예 28에서 수득한 3-아이오도-2-프로필설파닐-피리딘(0.5 g, 1.79 mmol)을 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물 (0.31 g, 56 %)을 수득하였다.

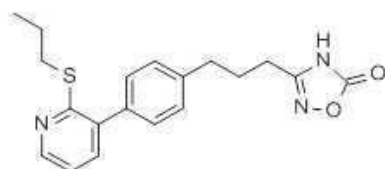
[3583] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.42 (1H, m), 7.36 (3H, m), 7.26 (2H, d), 7.03 (1H, m), 3.13 (2H, t), 2.82 (2H, t), 2.38 (2H, t), 2.04 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.01 (3H, t)

[3585] 단계 B: *N'*-하이드록시-4-[4-(2-프로필설파닐-3-피리딜)페닐]뷰탄아미딘

[3586] 단계 A에서 수득한 4-[4-(2-프로필설파닐-3-피리딜)페닐]뷰테인나이트릴(0.31 g, 1 mmol)을 0.6 mL의 EtOH로 녹인 후 50 wt% 하이드록실아민 수용액 0.3 mL를 첨가하여 16시간 동안 환류교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 EtOAc로 추출하여 표제 화합물(0.32 g, 99 %)을 수득하였다.

[3587] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.42 (1H, m), 7.36 (3H, m), 7.26 (2H, d), 7.04 (1H, m), 4.53 (2H, brs), 3.13 (2H, t), 2.71 (2H, t), 2.22 (2H, t), 1.95 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.00 (3H, t)

[3589] 실시예 63: 3-[3-[4-(2-프로필설파닐-3-피리딜)페닐]프로필]-4*H*-1,2,4-옥사다리아졸-5-온

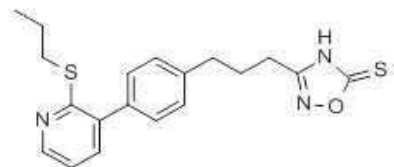


[3590]

[3591] 실시예 62에서 수득한 *N'*-하이드록시-4-[4-(2-프로필설파닐-3-피리딜)페닐]뷰탄아미딘(0.08 g, 0.24 mmol)을 1 mL의 피리딘으로 녹인 후 0℃에서 클로로폼산 에틸 에스터(0.023 mL, 0.24 mmol)를 첨가하여 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 물을 첨가하여 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.018 g, 21 %)을 수득하였다.

[3592] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.42 (1H, m), 7.36 (3H, m), 7.25 (2H, d), 7.05 (1H, m), 3.12 (2H, t), 2.77 (2H, t), 2.61 (2H, t), 2.08 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.01 (3H, t)

[3594] 실시예 64: 3-[3-[4-(2-프로필설판일-3-피리딜)페닐]프로필]-4H-1,2,4-옥사다리아졸-5-싸이온

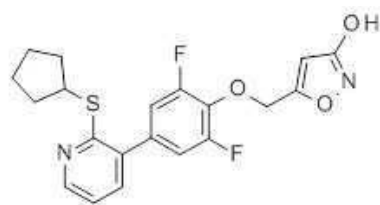


[3595]

[3596] 실시예 62에서 수득한 N'-하이드록시-4-[4-(2-프로필설판일-3-피리딜)페닐]뷰탄아미딘(0.11 g, 0.33 mmol)을 1.1 mL의 CH_3CN 으로 녹인 후 1,1'-싸이오카보닐다이이미다졸(0.079 g, 0.4 mmol)과 DBU(0.064 g, 0.43 mmol)을 첨가하여 상온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.005 g, 4 %)을 수득하였다.

[3597] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.36 (1H, m), 7.26 (3H, m), 7.15 (2H, m), 6.95 (1H, m), 3.06 (2H, t), 2.64 (2H, m), 2.58 (2H, m), 1.99 (2H, m), 1.68 (2H, m), 0.94 (3H, t)

[3599] 실시예 65: 5-[4-(2-사이클로펜틸설판일-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페녹시]메틸]아이속사졸-3-올

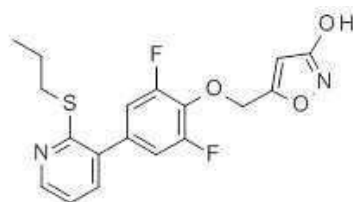


[3600]

[3601] 제조예 62에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]메틸]-3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸(0.087 g, 0.18 mmol)과 제조예 15에서 수득한 2-사이클로펜틸설판일-3-아이오도-피리딘(0.056 g, 0.18 mmol)을 실시예 61과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.027 g, 34 %)을 수득하였다.

[3602] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.45 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.04 (3H, m), 6.15 (1H, s), 5.19 (2H, s), 4.10 (1H, m), 2.21 (2H, m), 1.73 (2H, m), 1.60 (4H, m)

[3604] 실시예 66: 5-[2,6-다이플루오로-4-(2-프로필설판일-3-피리딜)페녹시]메틸]아이속사졸-3-올

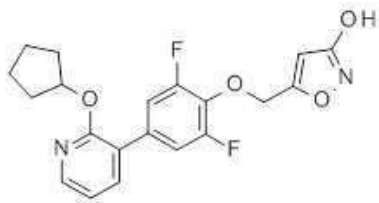


[3605]

[3606] 제조예 62에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]메틸]-3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸(0.12 g, 0.25 mmol)과 제조예 28에서 수득한 3-아이오도-2-프로필설판일-피리딘(0.064 g, 0.23 mmol)을 실시예 61과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.017 g, 20 %)을 수득하였다.

[3607] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.44 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.04 (3H, m), 6.12 (1H, s), 5.19 (2H, s), 1.44 (2H, t), 1.69 (2H, m), 1.02 (3H, t)

[3609] 실시예 67: 5-[[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]메틸]아이속사졸-3-올

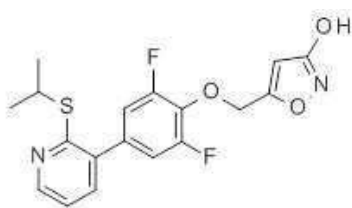


[3610]

[3611] 제조예 62에서 수득한 5-[[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]메틸]-3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸(0.2 g, 0.42 mmol)과 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜톡시-3-아이오도-피리딘(0.1 g, 0.35 mmol)을 실시예 61과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.06 g, 50 %)을 수득하였다.

[3612] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.18 (2H, m), 6.92 (1H, m), 6.10 (1H, s), 5.52 (1H, m), 5.18 (2H, s), 1.97 (2H, m), 1.93 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.65 (2H, m)

[3614] 실시예 68: 5-[[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설파닐-3-피리딜)페녹시]메틸]아이속사졸-3-올

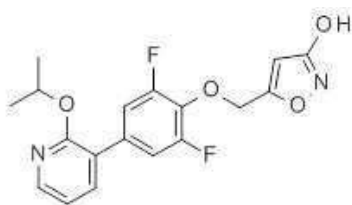


[3615]

[3616] 제조예 62에서 수득한 5-[[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]메틸]-3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸(0.2 g, 0.43 mmol)과 제조예 9에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로필설파닐-피리딘(0.11 g, 0.39 mmol)을 실시예 61과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.033 g, 22 %)을 수득하였다.

[3617] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.45 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.03 (3H, m), 6.12 (1H, s), 5.19 (2H, s), 4.06 (1H, m), 1.37 (6H, d)

[3619] 실시예 69: 5-[[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로폭시-3-피리딜)페녹시]메틸]아이속사졸-3-올

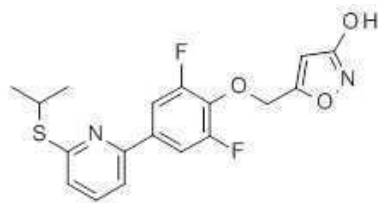


[3620]

[3621] 제조예 62에서 수득한 5-[[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]메틸]-3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸(0.06 g, 0.13 mmol)과 제조예 34에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로폭시-피리딘(0.03 g, 0.11 mmol)을 실시예 61과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.005 g, 12 %)을 수득하였다.

[3622] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.20 (2H, m), 6.92 (1H, m), 6.12 (1H, s), 5.41 (1H, m), 5.18 (2H, s), 1.35 (6H, d)

[3624] 실시예 70: 5-[[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설펜일-2-피리딜)페녹시]메틸]아이속사졸-3-올

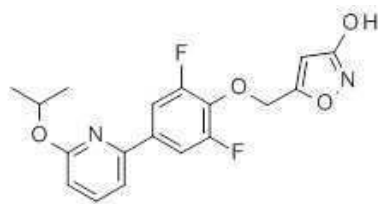


[3625]

[3626] 제조예 62에서 수득한 5-[[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]메틸]-3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸(0.093 g, 0.2 mmol)과 제조예 10에서 수득한 2-클로로-6-아이소프로필설펜일-피리딘(0.034 g, 0.18 mmol)을 실시예 61과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.013 g, 19 %)을 수득하였다.

[3627] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.59 (2H, m), 7.53 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.10 (1H, d), 6.10 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.13 (1H, m), 1.46 (6H, d)

[3629] 실시예 71: 5-[[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로폭시-2-피리딜)페녹시]메틸]아이속사졸-3-올

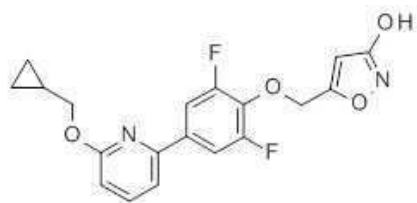


[3630]

[3631] 제조예 62에서 수득한 5-[[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]메틸]-3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸(0.12 g, 0.24 mmol)과 제조예 42에서 수득한 2-브로모-6-아이소프로폭시-피리딘(0.053 g, 0.24 mmol)을 실시예 61과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.035 g, 40 %)을 수득하였다.

[3632] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.58 (3H, m), 7.20 (1H, d), 6.65 (1H, d), 6.10 (1H, s), 5.44 (1H, m), 5.18 (2H, s), 1.40 (6H, d)

[3634] 실시예 72: 5-[[4-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]메틸]아이속사졸-3-올

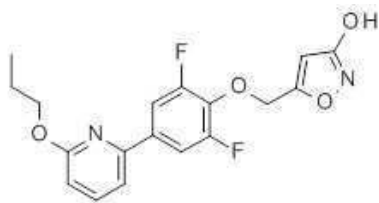


[3635]

[3636] 제조예 62에서 수득한 5-[[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]메틸]-3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸(0.094 g, 0.2 mmol)과 제조예 44에서 수득한 2-브로모-6-(사이클로프로필메톡시)피리딘(0.038 g, 0.16 mmol)을 실시예 61과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.006 g, 10 %)을 수득하였다.

[3637] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.61 (3H, m), 7.22 (1H, d), 6.74 (1H, d), 6.10 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.23 (2H, d), 1.35 (1H, m), 0.64 (2H, m), 0.39 (2H, m)

[3639] 실시예 73: 5-[[2,6-다이플루오로-4-(6-프로폭시-2-피리딜)페녹시]메틸]아이속사졸-3-올

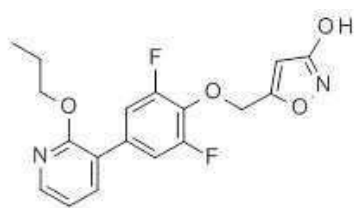


[3640]

[3641] 제조예 62에서 수득한 5-[[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]메틸]-3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸(0.094 g, 0.2 mmol)과 제조예 45에서 수득한 2-브로모-6-프로폭시-피리딘(0.036 g, 0.16 mmol)을 실시예 61과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.006 g, 10 %)을 수득하였다.

[3642] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (3H, m), 7.22 (1H, d), 6.70 (1H, d), 6.10 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.36 (2H, t), 1.85 (2H, m), 1.06 (3H, t)

[3644] 실시예 74: 5-[[2,6-다이플루오로-4-(2-프로폭시-3-피리딜)페녹시]메틸]아이속사졸-3-올

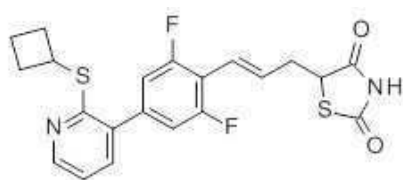


[3645]

[3646] 제조예 62에서 수득한 5-[[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]메틸]-3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸(0.094 g, 0.2 mmol)과 제조예 47에서 수득한 3-아이오도-2-프로폭시-피리딘(0.044 g, 0.16 mmol)을 실시예 61과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.023 g, 38 %)을 수득하였다.

[3647] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.19 (2H, m), 6.95 (1H, m), 6.11 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.33 (2H, t), 1.80 (2H, m), 1.01 (3H, t)

[3649] 실시예 75: 5-[(E)-3-[4-(2-사이클로뷰틸설펜일-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]알릴]싸이아졸리딘-2,4-다이온

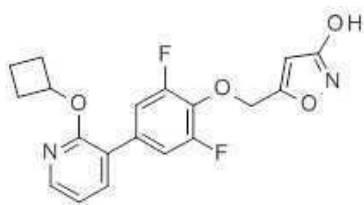


[3650]

[3651] 싸이아졸리딘다이온(0.041 g, 0.35 mmol)을 1.4 mL의 THF로 녹인 후 -78°C 로 냉각하고 뷰틸리튬(0.36 mL, 0.73 mmol, 2.0 M 헥세인 용액)을 첨가하여 0°C 에서 30분 동안 교반하였다. 반응액을 -78°C 로 냉각한 후 제조예 76에서 수득한[(E)-3-[4-(2-사이클로뷰틸설펜일-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]알릴] 메테인설폰네이트(0.14 g, 0.35 mmol)를 첨가하여 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응액에 염화암모늄 수용액을 더하고 EtOAc로 추출한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.025 g, 16 %)을 수득하였다.

[3652] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (1H, m), 7.95 (1H, brs), 7.34 (1H, m), 7.05 (1H, m), 6.99 (2H, m), 6.63 (1H, d), 6.53 (1H, m), 4.48 (1H, m), 4.43 (1H, m), 3.14 (1H, m), 2.90 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.04 (4H, m)

[3654] 실시예 76: 5-[[4-[2-(사이클로뷰톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]메틸]아이속사졸-3-올

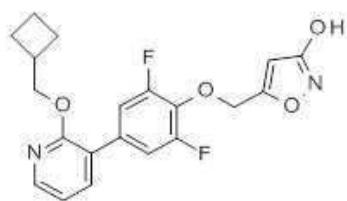


[3655]

[3656] 제조예 62에서 수득한 5-[[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]메틸]-3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸(0.06 g, 0.12 mmol)과 제조예 41에서 수득한 2-사이클로뷰톡시-3-아이오도-피리딘(0.032 g, 0.11 mmol)을 실시예 61과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.01 g, 23 %)을 수득하였다.

[3657] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.22 (2H, m), 6.95 (1H, m), 6.12 (1H, s), 5.27 (1H, m), 5.18 (2H, s), 2.47 (2H, m), 2.13 (2H, m), 1.84 (1H, m), 1.69 (1H, m)

[3659] 실시예 77: 5-[[4-[2-(사이클로뷰틸메톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]메틸]아이속사졸-3-올

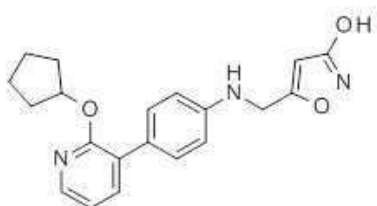


[3660]

[3661] 제조예 62에서 수득한 5-[[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]메틸]-3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸(0.06 g, 0.12 mmol)과 제조예 48에서 수득한 2-사이클로뷰틸메톡시-3-아이오도-피리딘(0.033 g, 0.11 mmol)을 실시예 61과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.011 g, 26 %)을 수득하였다.

[3662] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.21 (2H, m), 6.96 (1H, m), 6.11 (1H, s), 5.19 (2H, s), 4.32 (2H, d), 2.78 (1H, m), 2.11 (2H, m), 1.95~1.85 (4H, m)

[3664] 실시예 78: 5-[[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]아닐리노]메틸]아이속사졸-3-올



[3665]

[3666] 단계 A: 4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-아닐린-N-[[3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸-5-일]메틸]아닐린

[3667] 제조예 64에서 수득한 4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-아닐린(0.11 g, 0.45 mmol)과 제조예 61에서 수득한 3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸-5-카브알데하이드(0.10 g, 0.45 mmol)를 4.5 mL의 DCE로 녹인 후 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(0.14 g, 0.68 mmol)를 첨가하여 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 탄산수소나트륨

수용액을 첨가한 후 DCM으로 추출하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.09 g, 43 %)을 수득하였다.

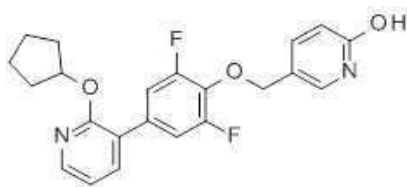
[3668] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.07 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.43 (2H, d), 7.35 (2H, d), 6.92 (2H, d), 6.88 (1H, m), 6.87 (2H, d), 5.84 (1H, s), 5.50 (1H, m), 5.17 (2H, s), 4.40 (2H, d), 4.20 (1H, t, NH), 3.82 (3H, s), 1.93 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.73 (2H, m), 1.61 (2H, m)

[3670] 단계 B: 5-[[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]아닐리노]메틸]아이속사졸-3-올

[3671] 단계 A에서 수득한 4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-*N*-[[3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸-5-일]메틸]아닐린(0.033 g, 0.07 mmol)을 실시예 61의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.02 g, 84 %)을 수득하였다.

[3672] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.07 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.45 (2H, d), 6.88 (1H, m), 6.67 (2H, d), 5.90 (1H, s), 5.49 (1H, m), 4.41 (2H, s), 1.95 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.62 (2H, m)

[3674] 실시예 79: 5-[[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]메틸]피리딘-2-올

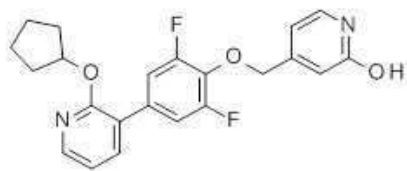


[3675]

[3676] 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜톡시-3-아이오도-피리딘(0.08 g, 0.28 mmol)과 제조예 72에서 수득한 5-[[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]메틸]-2-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘(0.14 g, 0.3 mmol)을 실시예 61과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.018 g, 16 %)을 수득하였다.

[3677] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 12.8 (1H, brs), 8.14 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.15 (2H, m), 6.92 (1H, m), 6.62 (1H, m), 5.50 (1H, m), 4.96 (2H, s), 1.94 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.73 (2H, m), 1.65 (2H, m)

[3679] 실시예 80: 4-[[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]메틸]피리딘-2-올

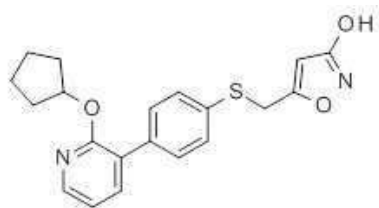


[3680]

[3681] 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜톡시-3-아이오도-피리딘(0.05 g, 0.18 mmol)과 제조예 73에서 수득한 4-[[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]메틸]-2-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘(0.08 g, 0.18 mmol)을 실시예 61과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.018 g, 16 %)을 수득하였다.

[3682] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 12.2 (1H, brs), 8.15 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.14 (2H, m), 6.90 (1H, m), 6.73 (1H, m), 6.48 (1H, m), 5.50 (1H, m), 5.07 (2H, s), 1.94 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.65 (2H, m)

[3684] 실시예 81: 5-[[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]페닐]설파닐메틸]아이속사졸-3-올

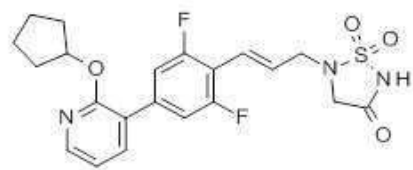


[3685]

[3686] 제조예 65에서 수득한 4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]벤젠싸이올(0.022 g, 0.08 mmol)과 제조예 60에서 수득한 [3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸-5-일]메틸 메테인설포네이트(0.03 g, 0.1 mmol)를 0.8 mL의 DMF로 녹인 후 K₂CO₃(0.022 g, 0.16 mmol)를 첨가하여 상온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 EtOAc를 첨가하여 고체를 여과하였다. 여액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-[[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]페닐]설파닐메틸]-3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸을 수득하였다. 이를 실시예 61의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.01 g, 36 %)을 수득하였다.

[3687] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.14 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.52 (2H, d), 7.38 (2H, d), 6.93 (1H, m), 5.78 (1H, s), 5.50 (1H, m), 4.05 (2H, s), 1.93 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.63 (2H, m)

[3689] 실시예 82: 5-[(*E*)-3-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]알릴]-1,1-다이옥소-1,2,5-싸이아다리아졸리딘-3-온

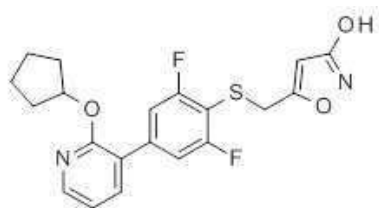


[3690]

[3691] 제조예 75에서 수득한 2-[[(*E*)-3-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]알릴]-설파모일-아미노]아세트산 에틸 에스터(0.038 g, 0.08 mmol)를 0.8 mL의 THF에 녹인 후 NaH(0.005 g, 0.11 mmol, 광유 중 55 wt%)를 첨가하여 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액에 염화암모늄 수용액을 더한 후 EtOAc로 추출하고 유기층을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.022 g, 65 %)을 수득하였다.

[3692] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.17 (1H, m), 7.90 (1H, brs), 7.60 (1H, m), 7.15 (2H, m), 6.94 (1H, m), 6.64 (1H, d), 6.47 (1H, m), 5.53 (1H, m), 4.20 (2H, d), 3.97 (2H, s), 1.95 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.66 (2H, m)

[3694] 실시예 83: 5-[[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]설파닐메틸]아이속사졸-3-올



[3695]

[3696] 단계 A: 5-[[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]설파닐메틸]-3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸

[3697] 제조예 68에서 수득한 4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-벤젠싸이올(0.077 g, 0.25 mmol)과

제조예 60에서 수득한 [3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸-5-일]메틸 메테인설포네이트(0.08 g, 0.25 mmol)를 1.5 mL의 DMF로 녹인 후 K₂CO₃(0.042 g, 0.3 mmol)을 첨가하여 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고 EtOAc로 추출한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.1 g, 80 %)을 수득하였다.

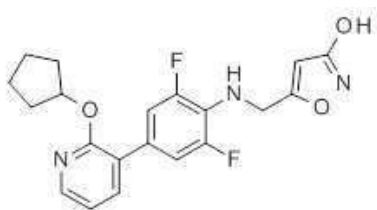
[3698] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.18 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.35 (2H, d), 7.18 (2H, m), 6.96 (1H, m), 6.89 (2H, d), 5.76 (1H, s), 5.53 (1H, m), 5.14 (2H, s), 4.04 (2H, s), 3.80 (3H, s), 1.97 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.63 (2H, m)

[3700] 단계 B: 5-[[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]설파닐메틸]아이속사졸-3-올

[3701] 단계 A에서 수득한 5-[[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]설파닐메틸]-3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸(0.1 g, 0.2 mmol)을 실시예 61의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.067 g, 85 %)을 수득하였다.

[3702] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.18 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.19 (2H, m), 6.93 (1H, m), 5.76 (1H, s), 5.52 (1H, m), 4.01 (2H, s), 1.96 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.63 (2H, m)

[3704] 실시예 84: 5-[[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]메틸]아이속사졸-3-올



[3705]

[3706] 단계 A: 4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-N-[[3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸-5-일]메틸]아닐린

[3707] 제조예 67에서 수득한 4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐린(0.17 g, 0.6 mmol)과 제조예 61에서 수득한 3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸-5-카르보알데하이드(0.14 g, 0.6 mmol)를 6 mL의 DCE로 녹인 후 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(0.25 g, 1.2 mmol)를 첨가하여 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액에 탄산수소나트륨 수용액을 첨가한 후 DCM으로 추출하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.013 g, 4 %)을 수득하였다.

[3708] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.11 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.34 (2H, d), 7.10 (2H, m), 6.90 (3H, m), 5.81 (1H, s), 5.51 (1H, m), 5.16 (2H, s), 4.55 (2H, d), 4.12 (1H, m, NH), 3.81 (3H, s), 1.95 (2H, m), 1.78 (4H, m), 1.64 (2H, m)

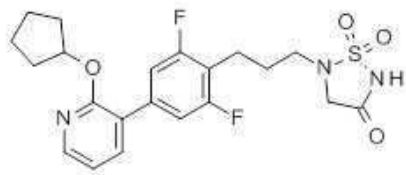
[3710] 단계 B: 5-[[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]메틸]아이속사졸-3-올

[3711] 단계 A에서 수득한 4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-N-[[3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸-5-일]메틸]아닐린(0.013 g, 0.026 mmol)을 실시예 61의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.007 g, 65 %)을 수득하였다.

[3712] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.11 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.12 (2H, m), 6.90 (1H, m), 5.86 (1H, s), 5.51 (1H, m), 4.54 (2H, s), 4.10 (1H, brs), 1.95 (2H, m), 1.78 (4H, m), 1.63 (2H, m)

[3714] 실시예 85: 5-[3-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]프로필]-1,1-다이옥소-1,2,5-싸이아

다이아졸리딘-3-온



[3715]

[3716]

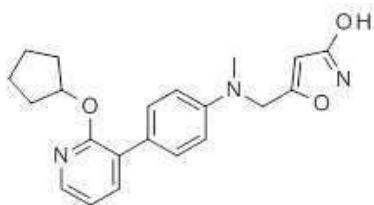
실시예 82에서 수득한 5-[(*E*)-3-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]알릴]-1,1-다이옥소-1,2,5-싸이아다리아졸리딘-3-온(0.016 g, 0.035 mmol)을 0.4 mL의 MeOH로 녹인 후 10 wt% Pd/C을 촉매량 넣고 수소 기압 하에서 16시간 동안 교반하였다. 셀라이트를 통해 고체를 여과하고 여액을 농축하여 표제 화합물(0.015 g, 94 %)을 수득하였다.

[3717]

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.16 (1H, m), 7.65 (1H, brs), 7.58 (1H, m), 7.12 (2H, m), 6.93 (1H, m), 5.52 (1H, m), 3.94 (2H, s), 3.47 (2H, t), 2.74 (2H, t), 1.96 (2H, m), 1.92 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.65 (2H, m)

[3719]

실시예 86: 5-[[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-*N*-메틸-아닐리노]메틸]아이속사졸-3-올



[3720]

[3721]

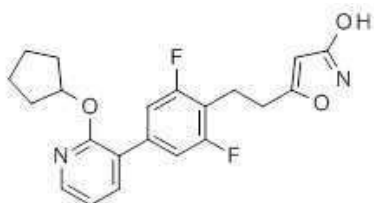
실시예 78의 단계 A에서 수득한 4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-*N*-[[3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸-5-일]메틸]아닐린(0.057 g, 0.12 mmol)을 1.2 mL의 DMF로 녹인 후 0℃에서 NaH(0.008 g, 0.18 mmol, 광유 중 55 wt%)를 첨가하여 30분 동안 교반하고, 아이오도메테인(0.01 g, 0.13 mmol)을 첨가하여 상온에서 72시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 물을 첨가하고, EtOAc로 추출한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-*N*-[[3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸-5-일]메틸]-*N*-메틸-아닐린(0.023 g, 39 %)을 수득하였다. 이를 실시예 61의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.001 g, 6 %)을 수득하였다.

[3722]

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.08 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.51 (2H, d), 6.90 (1H, m), 6.79 (2H, d), 5.78 (1H, s), 5.50 (1H, m), 4.52 (2H, s), 3.08 (3H, s), 1.95 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.63 (2H, m)

[3724]

실시예 87: 5-[2-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]에틸]아이속사졸-3-올



[3725]

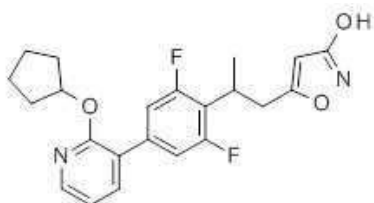
[3726]

다이아이소프로필아민(0.13 mL, 0.92 mmol)을 3.3 mL의 THF으로 녹인 후 -78℃에서 뷰틸리튬(0.35 mL, 0.87 mmol, 2.5 M 헥세인 용액)을 첨가하여 15분 동안 교반하고, 5-메틸아이속사졸-3-올(0.033 g, 0.33 mmol)을 첨가하여 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 제조예 70에서 수득한 3-[4-(클로로메틸)-3,5-다이플루오로-페닐]-2-(사이클로펜톡시)피리딘(0.16 g, 0.5 mmol)을 첨가하여 상온에서 2시간 동안 교반하였다. Et₂O로 희석한 후 0℃로 냉각하여 pH 3으로 조절하고 EtOAc로 추출하였다. MgSO₄로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제

화합물(0.032 g, 26 %)을 수득하였다.

[3727] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.16 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.11 (2H, m), 6.92 (1H, m), 5.71 (1H, s), 5.52 (1H, m), 3.06 (2H, m), 2.98 (2H, m), 1.95 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.65 (2H, m)

[3729] 실시예 88: 5-[2-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]프로필]아이속사졸-3-올

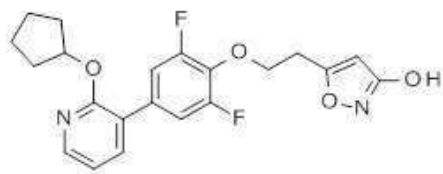


[3730]

[3731] 5-메틸아이속사졸-3-올(0.028 g, 0.28 mmol)과 제조예 74에서 수득한 3-[4-(1-클로로에틸)-3,5-다이플루오로-페닐]-2-(사이클로펜톡시)피리딘(0.12 g, 0.37 mmol)을 실시예 87과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.007 g, 6 %)을 수득하였다.

[3732] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.16 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.08 (2H, m), 6.92 (1H, m), 5.61 (1H, s), 5.52 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.14 (1H, m), 3.07 (1H, m), 1.95 (2H, m), 1.83~1.63 (6H, m), 1.43 (3H, d)

[3734] 실시예 89: 5-[2-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]에틸]아이속사졸-3-올



[3735]

[3736] 단계 A: 5-[2-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]에틸]-3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸

[3737] 4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페놀(0.087 g, 0.3 mmol)과 2-[3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸-5-일]에탄올(0.075 g, 0.3 mmol)을 제조예 62와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.065 g, 40 %)을 수득하였다.

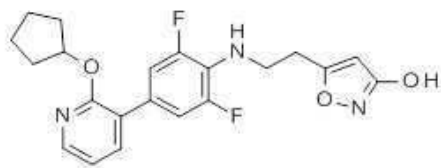
[3738] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.39 (2H, d), 7.16 (2H, m), 6.92 (3H, m), 5.90 (1H, s), 5.52 (1H, m), 5.19 (2H, s), 4.43 (2H, t), 3.82 (3H, s), 3.16 (2H, t), 1.95 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.64 (2H, m)

[3740] 단계 B: 5-[2-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]에틸]아이속사졸-3-올

[3741] 단계 A에서 수득한 5-[2-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]에틸]-3-[(4-메톡시페닐)메톡시]아이속사졸(0.065 g, 0.12 mmol)을 실시예 61의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.038 g, 79 %)을 수득하였다.

[3742] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.17 (2H, m), 6.92 (1H, m), 5.95 (1H, s), 5.52 (1H, m), 4.44 (2H, t), 3.16 (2H, t), 1.95 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.65 (2H, m)

[3744] 실시예 90: 5-[2-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]에틸]아이속사졸-3-올



[3745]

[3746] 단계 A: N-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-2-(3-하이드록시아이속사졸-5-일)아세트아마이드

[3747] 제조예 67에서 수득한 4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐린(0.17 g, 0.58 mmol)과 N,N'-다이사이클로헥실카보다이미드(0.13 g, 0.61 mmol)를 2 mL의 THF에 녹인 후 2-(3-하이드록시아이속사졸-5-일)아세트산(0.083 g, 0.58 mmol)을 첨가하여 상온에서 72시간 동안 교반하고 2-(3-하이드록시아이속사졸-5-일)아세트산(0.040 g, 0.28 mmol)을 추가로 첨가하여 70℃에서 90분 동안 교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각한 후 고체를 여과하고 여과액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.067 g, 28 %)을 수득하였다.

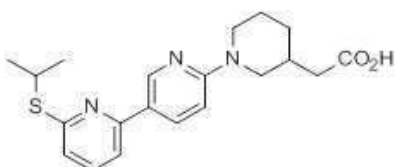
[3748] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.17 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.22 (2H, m), 7.00 (1H, brs), 6.93 (1H, m), 6.07 (1H, s), 5.52 (1H, m), 3.89 (1H, brs), 2.33 (2H, s), 1.94 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.65 (2H, m)

[3750] 단계 B: 5-[2-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]에틸]아이속사졸-3-올

[3751] 단계 A에서 수득한 N-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-2-(3-하이드록시아이속사졸-5-일)아세트아마이드(0.066 g, 0.16 mmol)를 1.6 mL의 THF로 녹인 후 보레인-다이메틸 설펜아이드(0.14 mL, 0.67 mmol, 5.0 M Et₂O 용액)를 첨가하여 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 MeOH과 1 N 염산 수용액을 차례로 첨가한 후 감압농축하였다. 반응액에 물을 첨가하고 EtOAc로 추출하여 얻은 유기층을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.02 g, 31 %)을 수득하였다.

[3752] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.11 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.12 (2H, m), 6.89 (1H, m), 5.77 (1H, s), 5.52 (1H, m), 3.71 (2H, m), 2.96 (2H, m), 1.97 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.77 (2H, m), 1.65 (2H, m)

[3754] 실시예 91: 2-[1-[5-(6-아이소프로필설펜일-2-피리딜)-2-피리딜]-3-피페리딜]아세트산



[3755]

[3756] 단계 A: 2-[1-[5-(6-아이소프로필설펜일-2-피리딜)-2-피리딜]-3-피페리딜]아세트나이트릴

[3757] 제조예 80의 단계 B에서 수득한 2-플루오로-5-(6-아이소프로필설펜일-2-피리딜)피리딘(0.025 g, 0.1 mmol)과 제조예 86의 단계 D에서 수득한 2-(3-피페리딜)아세트나이트릴의 염산염(0.06 g, 0.37 mmol)을 0.5 mL의 DMF로 녹인 후 Cs₂CO₃(0.165 g, 0.5 mmol)를 첨가하여 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 고체를 제거하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.015 g, 42 %)을 수득하였다.

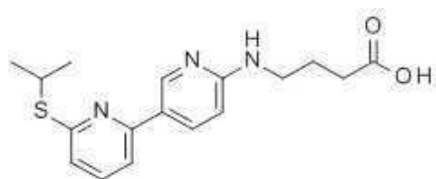
[3758] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.86 (1H, d), 8.14 (1H, dd), 7.47 (1H, t), 7.30 (1H, d), 7.01 (1H, d), 6.75 (1H, d), 4.38 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.10 (1H, m), 3.09 (1H, m), 2.91 (1H, m), 2.39 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.82 (1H, m), 1.67 (1H, m), 1.50 (1H, m), 1.44 (6H, d)

[3760] 단계 B: 2-[1-[5-(6-아이소프로필설펜일-2-피리딜)-2-피리딜]-3-피페리딜]아세트산

[3761] 단계 A에서 수득한 2-[1-[5-(6-아이소프로필설펜일-2-피리딜)-2-피리딜]-3-피페리딜]아세트나이트릴(0.015 g, 0.042 mmol)에 0.4 mL의 EtOH과 6 N NaOH 수용액(0.04 mL, 0.25 mmol)을 첨가한 후 16 시간 동안 환류교반하였다. 반응액을 감압농축하고 1 N 염산 수용액을 이용하여 pH 5로 조절하였다. EtOAc로 추출하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.005 g, 32 %)을 수득하였다.

[3762] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.76 (1H, d), 8.18 (1H, m), 7.47 (1H, t), 7.29 (1H, m), 7.01 (1H, d), 6.78 (1H, d), 4.14 (1H, m), 3.84 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.48 (1H, m), 2.49 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.23 (1H, m), 1.98 (1H, m), 1.68 (2H, m), 1.50 (1H, m), 1.44 (6H, d)

[3764] 실시예 92: 4-[5-(6-아이소프로필설펜일-2-피리딜)-2-피리딜]아미노]뷰탄산



[3765]

[3766] 단계 A: 4-[5-(6-아이소프로필설펜일-2-피리딜)-2-피리딜]아미노]뷰탄산 에틸 에스터

[3767] 제조예 80의 단계 B에서 수득한 2-플루오로-5-(6-아이소프로필설펜일-2-피리딜)피리딘(0.088 g, 0.35 mmol), 4-아미노뷰탄산 에틸 에스터의 염산염(0.065 g, 0.39 mmol), K_2CO_3 (0.147 g, 1.06 mmol)에 3 mL의 아세톤을 첨가하여 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.02 g, 16 %)을 수득하였다.

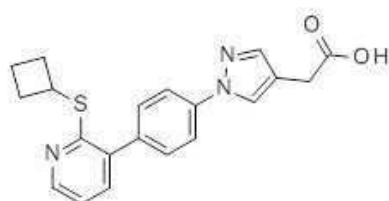
[3768] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.78 (1H, m), 8.09 (1H, m), 7.46 (1H, t), 7.27 (1H, d), 7.00 (1H, d), 6.47 (1H, d), 4.88 (1H, brs), 4.14 (3H, m), 3.42 (2H, m), 2.44 (2H, t), 2.00 (2H, m), 1.45 (6H, d), 1.25 (3H, t)

[3770] 단계 B: 4-[5-(6-아이소프로필설펜일-2-피리딜)-2-피리딜]아미노]뷰탄산

[3771] 단계 A에서 수득한 4-[5-(6-아이소프로필설펜일-2-피리딜)-2-피리딜]아미노]뷰탄산 에틸 에스터(0.02 g, 0.055 mmol)를 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.01 g, 55 %)을 수득하였다.

[3772] $^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4) δ 8.63 (1H, m), 8.16 (1H, m), 7.55 (1H, t), 7.40 (1H, d), 7.03 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.07 (1H, m), 3.39 (2H, t), 2.40 (2H, t), 1.92 (2H, m), 1.41 (6H, d)

[3774] 실시예 93: 2-[1-[4-(2-사이클로뷰틸설펜일-3-피리딜)페닐]피라졸-4-일]아세트산



[3775]

[3776] 단계 A: 2-[1-[4-(2-사이클로뷰틸설펜일-3-피리딜)페닐]피라졸-4-일]아세트산 메틸 에스터

[3777] 제조예 81에서 수득한 2-[1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피라졸-4-일]아세트산 메틸 에스터(0.04 g, 0.11 mmol)와 제조예 13에서 수득한 3-아이오도-2-사이클로뷰틸설펜일-피리딘(0.034 g, 0.11 mmol)을 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.021 g, 47 %)을 수득하였다.

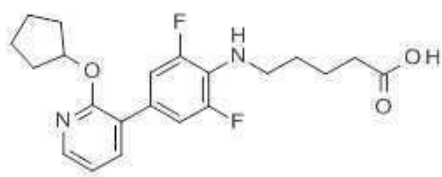
[3778] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, m), 7.97 (1H, s), 7.75 (2H, d), 7.67 (1H, s), 7.50 (2H, d), 7.40 (1H, m), 7.05 (1H, m), 4.43 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.60 (2H, s), 2.51 (2H, m), 2.03 (4H, m)

[3780] 단계 B: 2-[1-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)페닐]피라졸-4-일]아세트산

[3781] 단계 A에서 수득한 2-[1-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-3-피리딜)페닐]피라졸-4-일]아세트산 메틸 에스터(0.021 g, 0.05 mmol)를 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.006 g, 30 %)을 수득하였다.

[3782] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.42 (1H, m), 7.99 (1H, s), 7.76 (2H, d), 7.70 (1H, s), 7.51 (2H, d), 7.40 (1H, m), 7.06 (1H, m), 4.43 (1H, m), 3.67 (2H, s), 2.51 (2H, m), 2.03 (4H, m)

[3784] 실시예 94: 5-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]펜탄산



[3785]

[3786] 단계 A: 5-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]-5-옥소-펜탄산 에틸 에스터

[3787] 제조예 67에서 수득한 4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐린(0.09 g, 0.31 mmol)을 1.6 mL의 DCM으로 녹인 후 DIPEA(0.054 mL, 0.31 mmol)과 에틸 글루타릴 클로라이드(0.05 mL, 0.31 mmol)를 첨가하여 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 EtOAc로 추출한 후 유기층을 MgSO_4 로 건조하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.09 g, 67 %)을 수득하였다.

[3788] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.17 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.20 (2H, m), 7.00 (1H, brs), 6.93 (1H, m), 5.52 (1H, m), 4.15 (2H, q), 2.54 (2H, m), 2.46 (2H, m), 2.08 (2H, m), 1.93 (2H, m), 1.79 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.27 (3H, t)

[3790] 단계 B: 5-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]펜탄산 에틸 에스터

[3791] 단계 A에서 수득한 5-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]-5-옥소-펜탄산 에틸 에스터(0.06 g, 0.14 mmol)를 1.4 mL의 THF로 녹인 후 보레인-다이메틸 설파이드(0.06 mL, 0.28 mmol, 5.0 M Et_2O 용액)를 첨가하여 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 물을 첨가하였다. EtOAc로 추출하여 MgSO_4 로 건조하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.009 g, 15 %)을 수득하였다.

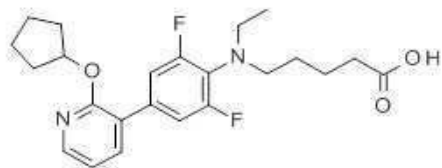
[3792] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.09 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.10 (2H, m), 6.88 (1H, m), 5.52 (1H, m), 4.13 (2H, q), 3.65 (1H, brs), 3.38 (2H, t), 2.35 (2H, t), 1.96 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.75 (4H, m), 1.65 (4H, m), 1.25 (3H, t)

[3794] 단계 C: 5-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]펜탄산

[3795] 단계 B에서 수득한 5-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]펜탄산 에틸 에스터(0.009 g, 0.021 mmol)를 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.004 g, 48 %)을 수득하였다.

[3796] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.10 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.12 (2H, m), 6.99 (1H, m), 5.51 (1H, m), 3.39 (2H, t), 2.41 (2H, t), 1.95 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.75 (4H, m), 1.65 (4H, m)

[3798] 실시예 95: 5-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-*N*-에틸-2,6-다이플루오로-아닐리노]펜탄산



[3799]

[3800] 단계 A: 5-[*N*-아세틸-4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]펜탄산 에틸 에스터

[3801] 제조예 87에서 수득한 5-[*N*-벤질옥시카보닐-4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]펜탄산 에틸 에스터(0.14 g, 0.25 mmol)를 1.3 mL의 MeOH로 녹인 후 촉매량의 10 wt% Pd/C을 넣고 수소 기압 하에서 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하여 5-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]펜탄산 에틸 에스터(0.11 g, 99 %)를 수득하였다. 이를 0.09 g(0.21 mmol) 취하여 2.1 mL의 DCM으로 녹인 후 DIPEA(0.04 mL, 0.23 mmol)과 염화 아세틸(0.015 mL, 0.21 mmol)을 첨가하여 상온에서 72시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.064 g, 66 %)을 수득하였다.

[3802] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.20 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.28 (2H, m), 6.96 (1H, m), 5.55 (1H, m), 4.10 (2H, q), 3.69 (2H, t), 2.31 (2H, t), 1.99 (2H, m), 1.92 (3H, s), 1.83 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.57 (2H, m), 1.24 (3H, t)

[3804] 단계 B: 5-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-*N*-에틸-2,6-다이플루오로-아닐리노]펜탄산 에틸 에스터

[3805] 단계 A에서 수득한 5-[*N*-아세틸-4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]펜탄산 에틸 에스터(0.06 g, 0.13 mmol)를 실시예 94의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.019 g, 33 %)을 수득하였다.

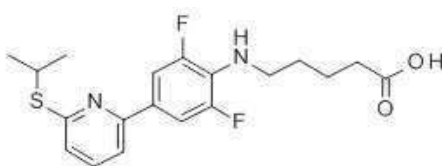
[3806] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.12 (2H, m), 6.92 (1H, m), 5.52 (1H, m), 4.11 (2H, q), 3.16 (4H, m), 2.29 (2H, t), 1.97 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.65 (4H, m), 1.50 (2H, m), 1.23 (3H, t), 1.05 (3H, t)

[3808] 단계 C: 5-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-*N*-에틸-2,6-다이플루오로-아닐리노]펜탄산

[3809] 단계 B에서 수득한 5-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-*N*-에틸-2,6-다이플루오로-아닐리노]펜탄산 에틸 에스터(0.019 g, 0.04 mmol)를 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.018 g, 99 %)을 수득하였다.

[3810] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.12 (2H, m), 6.92 (1H, m), 5.52 (1H, m), 3.17 (4H, m), 2.35 (2H, t), 1.97 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.68 (4H, m), 1.53 (2H, m), 1.05 (3H, t)

[3812] 실시예 96: 5-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설파닐-2-피리딜)아닐리노]펜탄산



[3813]

[3814] 단계 A: 5-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설파닐-2-피리딜)아닐리노]펜탄산 에틸 에스터

[3815] 제조예 83에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐리노]펜탄산 에틸 에스터(0.087 g, 0.23 mmol)와 제조예 10에서 수득한 2-클로로-6-아이소프로필설파닐-피리딘(0.038 g, 0.2 mmol)에 0.7 mL의 다이메톡시에테인과 2M Na₂CO₃(0.3 mL, 0.6 mmol)를 첨가한 후 5분 동안 질소를 충전하였다. Pd(PPh₃)₄(12 mg, 0.01mmol)을 첨가한 후 16시간 동안 환류교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각한 후 Celite를 통해 고체를 여과하고 여과액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.057 g, 70 %)을 수득하였다.

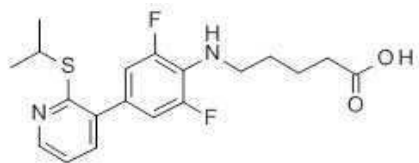
[3816] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.53 (2H, m), 7.47 (1H, t), 7.26 (1H, d), 7.02 (1H, d), 4.14 (3H, m), 3.77 (1H, brs), 3.41 (2H, m), 2.35 (2H, t), 1.74 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.45 (6H, d), 1.26 (3H, t)

[3818] 단계 B: 5-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설파닐-2-피리딜)아닐리노]펜탄산

[3819] 단계 A에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설파닐-2-피리딜)아닐리노]펜탄산 에틸 에스터(0.057 g, 0.14 mmol)를 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.037 g, 69 %)을 수득하였다.

[3820] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.53 (2H, m), 7.47 (1H, t), 7.26 (1H, d), 7.02 (1H, d), 4.13 (1H, m), 3.42 (2H, m), 2.41 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.46 (6H, d)

[3822] 실시예 97: 5-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설파닐-3-피리딜)아닐리노]펜탄산

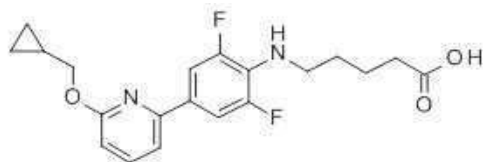


[3823]

[3824] 제조예 83에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐리노]펜탄산 에틸 에스터(0.087 g, 0.23 mmol)와 제조예 9에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로필설파닐-피리딘(0.038 g, 0.2 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.043 g, 56 %)을 수득하였다.

[3825] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.41 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.90 (2H, m), 4.05 (1H, m), 3.41 (2H, m), 2.43 (2H, t), 1.77 (2H, m), 1.69 (2H, m), 1.37 (6H, d)

[3827] 실시예 98: 5-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]펜탄산

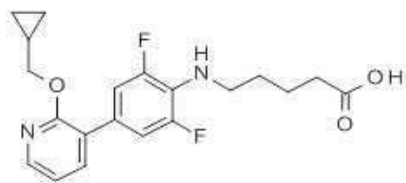


[3828]

[3829] 제조예 83에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐리노]펜탄산 에틸 에스터(0.087 g, 0.23 mmol)와 제조예 43에서 수득한 2-클로로-6-사이클로프로필메톡시-피리딘(0.037 g, 0.2 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.046 g, 61 %)을 수득하였다.

[3830] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.58 (1H, m), 7.52 (2H, m), 7.16 (1H, d), 6.65 (1H, d), 4.23 (2H, d), 3.41 (2H, m), 2.42 (2H, t), 1.76 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.33 (1H, m), 0.63 (2H, m), 0.38 (2H, m)

[3832] 실시예 99: 5-[4-[2-(사이클로프로필메톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]펜탄산



[3833]

[3834] 제조예 83에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐리노]펜탄산 에틸 에스터(0.087 g, 0.23 mmol)와 제조예 40에서 수득한 2-사이클로프로필메톡시-3-아이오도-피리딘(0.055 g, 0.2 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.042 g, 57 %)을 수득하였다.

[3835] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.08 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.17 (2H, m), 6.92 (1H, m), 4.22 (2H, d), 3.40 (2H, m), 2.42 (2H, t), 1.77 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.30 (1H, m), 0.60 (2H, m), 0.35 (2H, m)

[3837] 실시예 100: 2-[1-[4-(2-사이클로펜틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[3838]

[3839] 단계 A: 2-[1-[4-(2-사이클로펜틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산 메틸 에스터

[3840] 제조예 84에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 메틸 에스터(0.082 g, 0.21 mmol)와 제조예 15에서 수득한 2-사이클로펜틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.053 g, 0.19 mmol)을 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.052 g, 66 %)을 수득하였다.

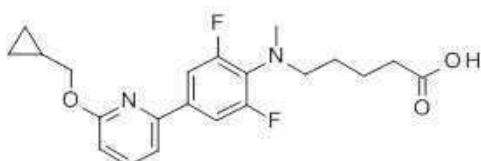
[3841] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.01 (1H, m), 6.93 (2H, m), 4.08 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.31 (2H, m), 3.14 (2H, m), 2.31 (2H, d), 2.03 (2H, m), 1.95 (1H, m), 1.77 (4H, m), 1.72 (4H, m), 1.45 (2H, m)

[3843] 단계 B: 2-[1-[4-(2-사이클로펜틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

[3844] 단계 A에서 수득한 2-[1-[4-(2-사이클로펜틸설파닐-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산 메틸 에스터(0.052 g, 0.12 mmol)를 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.024 g, 48 %)을 수득하였다.

[3845] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.01 (1H, m), 6.92 (2H, m), 4.08 (1H, m), 3.33 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.36 (2H, d), 2.20 (2H, m), 1.95 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.62-1.48 (6H, m)

[3847] 실시예 101: 5-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]펜탄산



[3848]

[3849] 실시예 98에서 수득한 5-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-아닐리노]펜탄산(0.023 g, 0.06 mmol)을 3 mL의 DMF로 녹인 후 NaH(0.008 g, 광유 중 55 wt%, 0.18 mmol)와 아이오도메테인(0.011 mL, 0.18 mmol)을 차례로 첨가하였다. 상온에서 1시간 동안 교반하여 염화암모늄 수용액을 첨가한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조한 후 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.013 g, 54 %)을 수득하였다.

[3850] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (1H, t), 7.50 (2H, m), 7.21 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.24 (2H, d), 3.14 (2H, t), 2.90 (3H, s), 2.35 (2H, t), 1.67 (2H, m), 1.59 (2H, m), 1.33 (1H, m), 0.63 (2H, m), 0.39 (2H, m)

[3852] 실시예 102: 2-[1-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[3853]

[3854] 제조예 84에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 메틸 에스터(0.082 g, 0.21 mmol)와 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜톡시-3-아이오도-피리딘(0.055 g, 0.19 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.04 g, 42 %)을 수득하였다.

[3855] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.12 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.08 (2H, m), 6.90 (1H, m), 5.51 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.36 (2H, d), 1.95 (3H, m), 1.84 (6H, m), 1.50 (2H, m), 1.47 (2H, m)

[3857] 실시예 103: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-테트라하이드로퓨란-3-일옥시-3-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산



[3858]

[3859] 제조예 84에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 메틸 에스터(0.082 g, 0.21 mmol)와 제조예 49에서 수득한 3-아이오도-2-(테트라하이드로-퓨란-3-일옥시)-피리딘(0.055 g, 0.19 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.036 g, 46 %)을 수득하였다.

[3860] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.10 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.10 (2H, m), 6.96 (1H, m), 5.64 (1H, m), 4.13 (1H, m), 3.93 (3H, m), 3.32 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.36 (2H, d), 2.25 (1H, m), 2.13 (1H, m), 1.98 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.50 (2H, m)

[3862] 실시예 104: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설파닐-3-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산

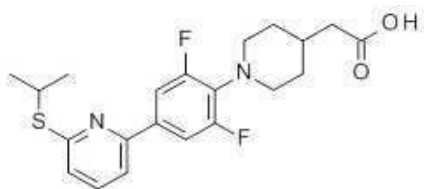


[3863]

[3864] 제조예 84에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 메틸 에스터(0.082 g, 0.21 mmol)와 제조예 9에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로필설파닐-피리딘(0.05 g, 0.19 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.024 g, 32 %)을 수득하였다.

[3865] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.42 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.91 (2H, m), 4.06 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.36 (2H, d), 1.98 (1H, m), 1.83 (2H, m), 1.51 (2H, m), 1.37 (6H, d)

[3867] 실시예 105: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설파닐-2-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산

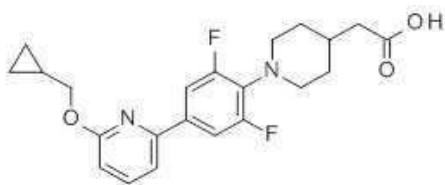


[3868]

[3869] 제조예 84에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 메틸 에스터(0.082 g, 0.21 mmol)와 제조예 10에서 수득한 2-클로로-6-아이소프로필설파닐-피리딘(0.035 g, 0.19 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.024 g, 31 %)을 수득하였다.

[3870] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.53 (3H, m), 7.27 (1H, d), 7.05 (1H, d), 4.13 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.17 (2H, m), 2.37 (2H, d), 1.98 (1H, m), 1.97 (2H, m), 1.49 (8H, m)

[3872] 실시예 106: 2-[1-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

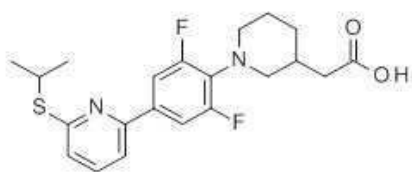


[3873]

[3874] 제조예 84에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 메틸 에스터(0.082 g, 0.21 mmol)와 제조예 43에서 수득한 2-클로로-6-사이클로프로필메톡시-피리딘(0.035 g, 0.19 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.027 g, 35 %)을 수득하였다.

[3875] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (1H, t), 7.51 (2H, m), 7.20 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.23 (2H, d), 3.32 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.35 (2H, d), 1.98 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.34 (1H, m), 0.64 (2H, m), 0.40 (2H, m)

[3877] 실시예 107: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설파닐-2-피리딜)페닐]-3-피페리딜]아세트산



[3878]

[3879] 단계 A: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설파닐-2-피리딜)페닐]-3-피페리딜]아세트나이트릴

[3880] 제조예 86에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-3-피페리딜]아세트나이트릴(0.12 g, 0.33 mmol)과 제조예 10에서 수득한 2-클로로-6-아이소프로필설파닐-피리딘(0.056

g, 0.3 mmol)을 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.081 g, 70 %)을 수득하였다.

[3881] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.52 (3H, m), 7.30 (1H, d), 7.07 (1H, d), 4.13 (1H, m), 3.36 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.11 (1H, m), 2.98 (1H, m), 2.47 (2H, m), 2.17 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.73 (1H, m), 1.47 (7H, m)

[3883] 단계 B: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설펜일-2-피리딜)페닐]-3-피페리딜]아세트산

[3884] 단계 A에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설펜일-2-피리딜)페닐]-3-피페리딜]아세트나이트릴(0.081 g, 0.21 mmol)을 실시예 91의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.046 g, 54 %)을 수득하였다.

[3885] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.50 (3H, m), 7.28 (1H, d), 7.05 (1H, d), 4.13 (1H, m), 3.35 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.07 (1H, m), 2.90 (1H, m), 2.46 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.45 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.75 (2H, m), 1.46 (6H, d), 1.25 (1H, m)

[3887] 실시예 108: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]-3-피페리딜]아세트산



[3888]

[3889] 단계 A: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]-3-피페리딜]아세트나이트릴

[3890] 제조예 86에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-3-피페리딜]아세트나이트릴(0.12 g, 0.33 mmol)과 제조예 9에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로필설펜일-피리딘(0.084 g, 0.3 mmol)을 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물 (0.072 g, 63 %)을 수득하였다.

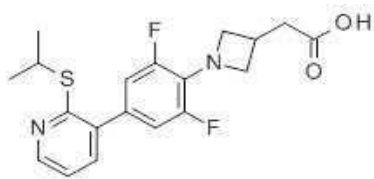
[3891] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.95 (2H, m), 4.07 (1H, m), 3.36 (1H, m), 3.24 (1H, m), 3.10 (1H, m), 2.98 (1H, m), 2.47 (2H, m), 2.16 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.73 (1H, m), 1.43 (1H, m), 1.36 (6H, d)

[3893] 단계 B: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]-3-피페리딜]아세트산

[3894] 단계 A에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]-3-피페리딜]아세트나이트릴(0.072 g, 0.19 mmol)을 실시예 91의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.023 g, 30 %)을 수득하였다.

[3895] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.92 (2H, m), 4.06 (1H, m), 3.35 (1H, m), 3.24 (1H, m), 3.07 (1H, m), 2.90 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.24 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.73 (2H, m), 1.36 (6H, d), 1.26 (1H, m)

[3897] 실시예 109: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]아제티딘-3-일]아세트산



[3898]

[3899] 단계 A: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]아제티딘-3-일]아세트산 에틸 에스터

[3900] 제조예 88에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아제티딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.076 g, 0.2 mmol)와 제조예 9에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로필설펜일-피리딘(0.05 g, 0.18 mmol)을 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.046 g, 63 %)을 수득하였다.

[3901] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.39 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.00 (1H, m), 6.84 (2H, m), 4.40 (2H, m), 4.15 (2H, q), 4.05 (1H, m), 3.92 (2H, m), 3.05 (1H, m), 2.71 (2H, d), 1.37 (6H, d), 1.27 (3H, t)

[3903] 단계 B: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]아제티딘-3-일]아세트산

[3904] 단계 A에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]아제티딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.046 g, 0.11 mmol)를 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.016 g, 40 %)을 수득하였다.

[3905] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.00 (1H, m), 6.86 (2H, m), 4.42 (2H, m), 4.03 (1H, m), 3.93 (2H, m), 3.07 (1H, m), 2.78 (2H, d), 1.36 (6H, d)

[3907] 실시예 110: 6-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]-6-아자스파이로[2.5]옥테인-2-카복실산



[3908]

[3909] 단계 A: 6-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]-6-아자스파이로[2.5]옥테인-2-카복실산 에틸 에스터

[3910] 제조예 89에서 수득한 6-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-6-아자스파이로[2.5]옥테인-2-카복실산 에틸 에스터(0.092 g, 0.21 mmol)와 제조예 9에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로필설펜일-피리딘(0.053 g, 0.19 mmol)을 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.061 g, 72 %)을 수득하였다.

[3911] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.42 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.92 (2H, m), 4.17 (2H, q), 4.06 (1H, m), 3.32~3.11 (4H, m), 1.86 (2H, m), 1.59 (3H, m), 1.34 (6H, d), 1.30 (3H, t), 1.20 (1H, m), 0.96 (1H, m)

[3913] 단계 B: 6-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]-6-아자스파이로[2.5]옥테인-2-카복실산

[3914] 단계 A에서 수득한 6-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]-6-아자스파이로[2.5]옥테인-2-카복실산 에틸 에스터(0.061 g, 0.13 mmol)를 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물

(0.04 g, 70 %)을 수득하였다.

[3915] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$) δ 8.42 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.04 (1H, m), 6.94 (2H, m), 4.05 (1H, m), 3.40~3.10 (4H, m), 1.90 (2H, m), 1.60 (3H, m), 1.36 (6H, d), 1.19 (1H, m), 0.99 (1H, m)

[3917] 실시예 111: 6-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설펜일-2-피리딜)페닐]-6-아자스파이로[2.5]옥테인-2-카복실산

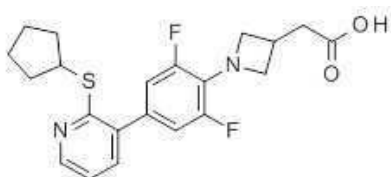


[3918]

[3919] 제조예 89에서 수득한 6-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-6-아자스파이로[2.5]옥테인-2-카복실산 에틸 에스터(0.092 g, 0.21 mmol)와 제조예 10에서 수득한 2-클로로-6-아이소프로필설펜일-피리딘(0.036 g, 0.19 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.045 g, 57 %)을 수득하였다.

[3920] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.51 (3H, m), 7.30 (1H, m), 7.07 (1H, m), 4.12 (1H, m), 3.30~3.19 (4H, m), 1.93 (2H, m), 1.62 (3H, m), 1.46 (6H, d), 1.26 (1H, m), 1.05 (1H, m)

[3922] 실시예 112: 2-[1-[4-(2-사이클로펜틸설펜일-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산

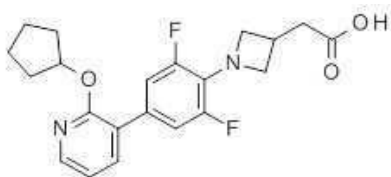


[3923]

[3924] 제조예 88에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아제티딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.10 g, 0.26 mmol)와 제조예 15에서 수득한 2-사이클로펜틸설펜일-3-아이오도-피리딘(0.072 g, 0.24 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.045 g, 46 %)을 수득하였다.

[3925] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.39 (1H, m), 7.29 (1H, m), 6.99 (1H, m), 6.85 (2H, m), 4.42 (2H, m), 4.07 (1H, m), 3.94 (2H, m), 3.05 (1H, m), 2.78 (2H, d), 2.20 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.56 (4H, m)

[3927] 실시예 113: 2-[1-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산

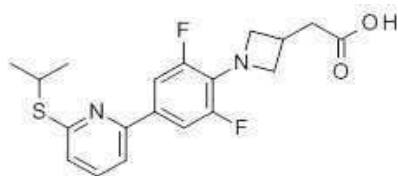


[3928]

[3929] 제조예 88에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아제티딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.10 g, 0.26 mmol)와 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜톡시-3-아이오도-피리딘(0.070 g, 0.24 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.035 g, 37 %)을 수득하였다.

[3930] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.10 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.05 (2H, m), 6.89 (1H, m), 5.50 (1H, m), 4.41 (2H, m), 3.93 (2H, m), 3.05 (1H, m), 2.80 (2H, d), 1.95 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.77 (2H, m), 1.64 (2H, m)

[3932] 실시예 114: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설파닐-2-피리딜)페닐]아제티딘-3-일]아세트산

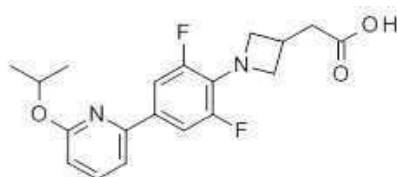


[3933]

[3934] 제조예 88에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아제티딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.10 g, 0.26 mmol)와 제조예 10에서 수득한 2-클로로-6-아이소프로필설파닐-피리딘(0.045 g, 0.24 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.048 g, 52 %)을 수득하였다.

[3935] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.46 (3H, m), 7.25 (1H, d), 7.00 (1H, d), 4.43 (2H, m), 4.12 (1H, m), 3.95 (2H, m), 3.05 (1H, m), 2.79 (2H, d), 1.46 (6H, d)

[3937] 실시예 115: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로폭시-2-피리딜)페닐]아제티딘-3-일]아세트산

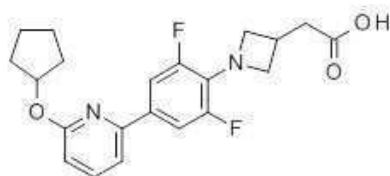


[3938]

[3939] 제조예 88에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아제티딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.10 g, 0.26 mmol)와 제조예 46에서 수득한 2-클로로-6-아이소프로폭시-피리딘(0.041 g, 0.24 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.012 g, 13 %)을 수득하였다.

[3940] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.54 (1H, t), 7.45 (2H, m), 7.12 (1H, d), 6.56 (1H, d), 5.44 (1H, m), 4.42 (2H, m), 3.94 (2H, m), 3.05 (1H, m), 2.79 (2H, d), 1.39 (6H, d)

[3942] 실시예 116: 2-[1-[4-[6-(사이클로펜톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산



[3943]

[3944] 제조예 88에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아제티딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.10 g, 0.26 mmol)와 제조예 12에서 수득한 2-클로로-6-사이클로펜톡시-피리딘(0.047 g, 0.24 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.012 g, 12 %)을 수득하였다.

[3945] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.54 (1H, t), 7.47 (2H, m), 7.12 (1H, d), 6.56 (1H, d), 5.50 (1H, m), 4.42 (2H, m), 3.95 (2H, m), 3.05 (1H, m), 2.79 (2H, d), 2.05 (2H, m), 1.83 (4H, m), 1.65 (2H, m)

[3947] 실시예 117: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-프로필설펜일-3-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산



[3948]

[3949] 제조예 84에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 메틸 에스터(0.11 g, 0.28 mmol)와 제조예 28에서 수득한 3-아이오도-2-프로필설펜일-피리딘(0.071 g, 0.25 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.038 g, 37 %)을 수득하였다.

[3950] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.42 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.95 (2H, m), 3.32 (2H, m), 3.14 (4H, m), 2.37 (2H, d), 1.98 (1H, m), 1.83 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.01 (3H, t)

[3952] 실시예 118: 2-[1-[4-(2-사이클로뷰틸설펜일-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

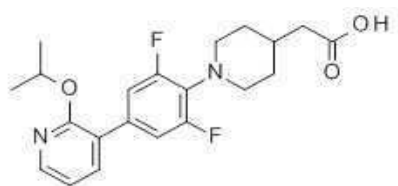


[3953]

[3954] 제조예 84에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 메틸 에스터(0.11 g, 0.28 mmol)와 제조예 13에서 수득한 3-아이오도-2-사이클로뷰틸설펜일-피리딘(0.075 g, 0.25 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.031 g, 29 %)을 수득하였다.

[3955] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.39 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.01 (1H, m), 6.93 (2H, m), 4.42 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.37 (2H, d), 2.05 (5H, m), 1.83 (2H, m), 1.50 (2H, m)

[3957] 실시예 119: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로폭시-3-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산



[3958]

[3959] 제조예 84에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 메틸 에스터(0.11 g, 0.28 mmol)와 제조예 34에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로폭시-피리딘(0.067 g, 0.25 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.046 g, 47 %)을 수득하였다.

[3960] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.11 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.11 (2H, m), 6.90 (1H, m), 5.40 (1H, m), 3.31 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.37 (2H, d), 1.97 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.36 (6H, d)

[3962] 실시예 120: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-프로폭시-3-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산



[3963]

[3964] 제조예 84에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 메틸 에스터(0.11 g, 0.28 mmol)와 제조예 47에서 수득한 3-아이오도-2-프로폭시-피리딘(0.067 g, 0.25 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.032 g, 33 %)을 수득하였다

[3965] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.12 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.10 (2H, m), 6.93 (1H, m), 4.32 (2H, t), 3.31 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.37 (2H, d), 1.97 (1H, m), 1.82 (4H, m), 1.50 (2H, m), 1.02 (3H, t)

[3967] 실시예 121: 2-[1-[4-[2-(사이클로프로필메톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[3968]

[3969] 제조예 84에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 메틸 에스터(0.11 g, 0.28 mmol)와 제조예 40에서 수득한 2-사이클로프로필메톡시-3-아이오도-피리딘(0.07 g, 0.25 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.046 g, 45 %)을 수득하였다.

[3970] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.10 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.16 (2H, m), 6.93 (1H, m), 4.22 (2H, d), 3.31 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.37 (2H, d), 1.98 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.30 (1H, m), 0.59 (2H, m), 0.35 (2H, m)

[3972] 실시예 122: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설파닐-3-피리딜)페닐]피라졸-4-일]아세트산



[3973]

[3974] 단계 A: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설파닐-3-피리딜)페닐]피라졸-4-일]아세트산 메틸 에스터

[3975] 제조예 90에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피라졸-4-일]아세트산 메틸 에스터(0.1 g, 0.26 mmol)와 제조예 9에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로필설파닐-피리딘(0.066 g, 0.23 mmol)을 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.065 g, 70 %)을 수득하였다.

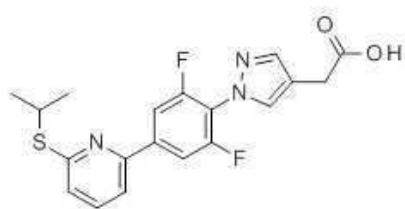
[3976] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.48 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.39 (1H, m), 7.16 (2H, m), 7.07 (1H, m), 4.10 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.63 (2H, s), 1.38 (6H, d)

[3978] 단계 B: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]피라졸-4-일]아세트산

[3979] 단계 A에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]피라졸-4-일]아세트산 메틸 에스터(0.065 g, 0.16 mmol)를 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.021 g, 33 %)을 수득하였다.

[3980] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.48 (1H, m), 7.80 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.40 (1H, m), 7.16 (2H, m), 7.08 (1H, m), 4.09 (1H, m), 3.67 (2H, s), 1.38 (6H, d)

[3982] 실시예 123: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설펜일-2-피리딜)페닐]피라졸-4-일]아세트산

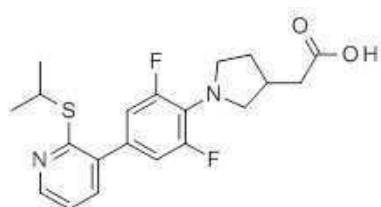


[3983]

[3984] 제조예 90에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피라졸-4-일]아세트산 메틸 에스터(0.1 g, 0.26 mmol)와 제조예 10에서 수득한 2-클로로-6-아이소프로필설펜일-피리딘(0.044 g, 0.23 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.032 g, 37 %)을 수득하였다.

[3985] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.80 (1H, s), 7.75 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.57 (1H, t), 7.41 (1H, d), 7.16 (1H, d), 4.14 (1H, m), 3.68 (2H, s), 1.48 (6H, d)

[3987] 실시예 124: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산



[3988]

[3989] 단계 A: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터

[3990] 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.105 g, 0.26 mmol)와 제조예 9에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로필설펜일-피리딘(0.062 g, 0.22 mmol)을 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.055 g, 59 %)을 수득하였다.

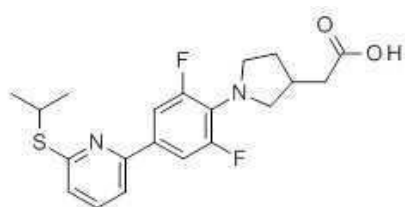
[3991] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.01 (1H, m), 6.88 (2H, m), 4.16 (2H, q), 4.05 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.33 (1H, m), 2.64 (1H, m), 2.46 (2H, m), 2.13 (1H, m), 1.63 (1H, m), 1.36 (6H, d), 1.27 (3H, t)

[3993] 단계 B: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산

[3994] 단계 A에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.055 g, 0.13 mmol)를 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.038 g, 74 %)을 수득하였다.

[3995] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.39 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.01 (1H, m), 6.89 (2H, m), 4.04 (1H, m), 3.74 (1H, m), 3.66 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.35 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.53 (2H, m), 2.18 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.36 (6H, d)

[3997] 실시예 125: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설판일-2-피리딜)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산



[3998]

[3999] 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.105 g, 0.26 mmol)와 제조예 10에서 수득한 2-클로로-6-아이소프로필설판일-피롤리딘(0.042 g, 0.22 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.04 g, 46 %)을 수득하였다.

[4000] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.48 (3H, m), 7.26 (1H, d), 7.02 (1H, d), 4.13 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.38 (1H, m), 2.66 (1H, m), 2.54 (2H, m), 2.20 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.46 (6H, d)

[4002] 실시예 126: 3-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설판일-3-피리딜)페닐]-4-피페리딜]프로판산



[4003]

[4004] 단계 A: 3-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설판일-3-피리딜)페닐]-4-피페리딜]프로판산 에틸 에스터

[4005] 제조예 92에서 수득한 3-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]프로판산 에틸 에스터(0.11 g, 0.26 mmol)와 제조예 9에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로필설판일-피롤리딘(0.062 g, 0.22 mmol)을 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.069 g, 69 %)을 수득하였다.

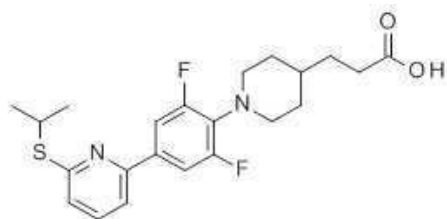
[4006] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.42 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.92 (2H, m), 4.15 (2H, q), 4.06 (1H, m), 3.31 (2H, m), 3.10 (2H, m), 2.36 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.41 (3H, m), 1.36 (6H, d), 1.27 (3H, t)

[4008] 단계 B: 3-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설판일-3-피리딜)페닐]-4-피페리딜]프로판산

[4009] 단계 A에서 수득한 3-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설판일-3-피리딜)페닐]-4-피페리딜]프로판산 에틸 에스터(0.069 g, 0.15 mmol)를 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.04 g, 62 %)을 수득하였다.

[4010] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.42 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.91 (2H, m), 4.06 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.10 (2H, m), 2.43 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.45 (3H, m), 1.35 (6H, d)

[4012] 실시예 127: 3-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필설펜일-2-피리딜)페닐]-4-피페리딜]프로판산

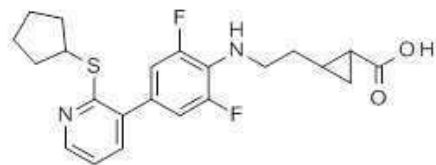


[4013]

[4014] 제조예 92에서 수득한 3-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]프로판산 에틸 에스터(0.11 g, 0.26 mmol)와 제조예 10에서 수득한 2-클로로-6-아이소프로필설펜일-피리딘 (0.042 g, 0.22 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.052 g, 56 %)을 수득하였다.

[4015] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.51 (3H, m), 7.29 (1H, d), 7.06 (1H, d), 4.13 (1H, m), 3.33 (2H, m), 3.10 (2H, m), 2.43 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.45 (9H, m)

[4017] 실시예 128: 2-[2-[4-(2-사이클로펜틸설펜일-3-피리딜)-2,6-다이플루오로-아닐리노]에틸]사이클로프로판카복실산

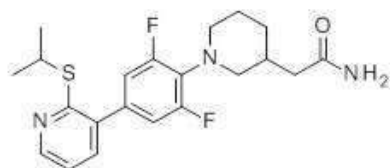


[4018]

[4019] 제조예 85에서 수득한 2-[2-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐리노]에틸]사이클로프로판카복실산 에틸 에스터(0.04 g, 0.1 mmol)와 제조예 15에서 수득한 2-사이클로펜틸설펜일-3-아이오도-피리딘(0.031 g, 0.1 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.021 g, 50 %)을 수득하였다.

[4020] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.00 (1H, m), 6.91 (2H, m), 4.08 (1H, m), 3.49 (2H, t), 2.20 (2H, m), 1.72~1.45 (9H, m), 1.36 (2H, m), 0.85 (1H, m)

[4022] 실시예 129: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]-3-피페리딜]아세트아마이드

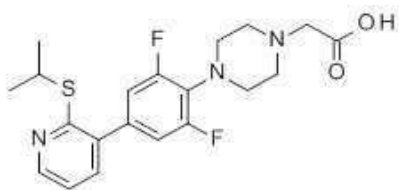


[4023]

[4024] 실시예 108의 단계 A에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]-3-피페리딜]아세트나이트릴(0.072 g, 0.18 mmol)에 1.9 mL의 EtOH과 0.19 mL의 6 M NaOH 수용액을 더하여 24시간 동안 환류교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 물을 첨가하고 1 N 염산 수용액을 이용하여 pH 5로 조절한 다음 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.025 g, 33 %)을 수득하였다.

[4025] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.42 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.92 (2H, m), 5.56 (1H, brs), 5.51 (1H, brs), 4.06 (1H, m), 3.33 (1H, m), 3.24 (1H, m), 3.08 (1H, m), 2.89 (1H, m), 2.37 (1H, m), 2.26~2.18 (2H, m), 1.89 (1H, m), 1.74 (2H, m), 1.37 (6H, d), 1.30 (1H, m)

[4027] 실시예 130: 2-[4-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설파닐-3-피리딜)페닐]피페라진-1-일]아세트산

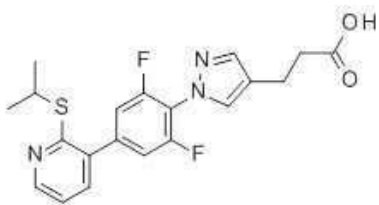


[4028]

[4029] 제조예 93에서 수득한 2-[4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피페라진-1-일]아세트산 에틸 에스터(0.12 g, 0.29 mmol)와 제조예 9에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로필설파닐-피리딘(0.074 g, 0.26 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.002 g, 2 %)을 수득하였다.

[4030] $^1\text{H-NMR}$ (MeOH- d_4) δ 8.47 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.07 (2H, m), 3.99 (1H, m), 3.17 (4H, m), 2.74 (2H, s), 2.57 (4H, m), 1.30 (6H, d)

[4032] 실시예 131: 3-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설파닐-3-피리딜)페닐]피라졸-4-일]프로판산

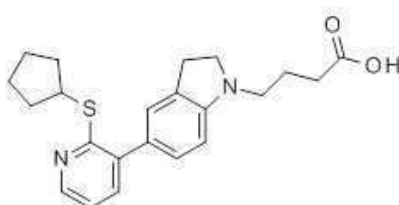


[4033]

[4034] 제조예 94에서 수득한 3-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피라졸-4-일]프로판산 에틸 에스터(0.03 g, 0.07 mmol)와 제조예 9에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로필설파닐-피리딘(0.019 g, 0.066 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.013 g, 49 %)을 수득하였다.

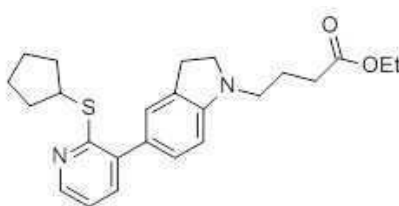
[4035] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ 8.48 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.57 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.15 (2H, m), 7.06 (1H, m), 4.10 (1H, m), 2.92 (2H, t), 2.71 (2H, t), 1.38 (6H, d)

[4037] 실시예 132: 4-[5-(2-사이클로펜틸설파닐-3-피리딜)인돌린-1-일]뷰탄산



[4038]

[4039] 단계 A: 4-[5-(2-사이클로펜틸설파닐-3-피리딜)인돌린-1-일]뷰탄산 에틸 에스터



[4040]

[4041] 제조예 95에서 수득한 4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인돌린-1-일]뷰탄산 에틸 에스터(0.11 g, 0.26 mmol)와 제조예 15에서 수득한 2-사이클로펜틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.074 g, 0.24 mmol)을

실시에 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.05 g, 50 %)을 수득하였다.

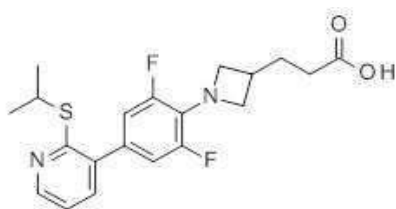
[4042] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.35 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.11 (2H, m), 6.98 (1H, m), 6.47 (1H, m), 4.14 (2H, q), 4.06 (1H, m), 3.42 (2H, t), 3.14 (2H, t), 3.01 (2H, t), 2.43 (2H, t), 2.20 (2H, m), 1.97 (2H, m), 1.72~1.65 (6H, m), 1.24 (3H, t)

[4044] 단계 B: 4-[5-(2-사이클로헥틸설파닐-3-피리딜)인돌린-1-일]뷰탄산

[4045] 단계 A에서 수득한 4-[5-(2-사이클로헥틸설파닐-3-피리딜)인돌린-1-일]뷰탄산 에틸 에스터(0.05 g, 0.12 mmol)를 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.034 g, 74 %)을 수득하였다.

[4046] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.35 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.13 (2H, m), 6.99 (1H, m), 6.50 (1H, m), 4.06 (1H, m), 3.42 (2H, t), 3.17 (2H, t), 3.02 (2H, t), 2.51 (2H, t), 2.20 (2H, m), 1.98 (2H, m), 1.71~1.52 (6H, m)

[4048] 실시예 133: 3-[1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설파닐-3-피리딜)페닐]아제티딘-3-일]프로판산



[4049]

[4050] 제조예 96에서 수득한 3-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아제티딘-3-일]프로판산 에틸 에스터(0.032 g, 0.08 mmol)와 제조예 9에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로필설파닐-피리딘(0.023 g, 0.08 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.002 g, 6 %)을 수득하였다.

[4051] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.34 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.01 (1H, m), 6.85 (2H, m), 4.35 (2H, m), 4.05 (1H, m), 3.87 (2H, m), 2.74 (1H, m), 2.37 (2H, m), 2.01 (2H, m), 1.35 (6H, d)

[4053] 실시예 134: 2-[(3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설파닐-3-피리딜)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산

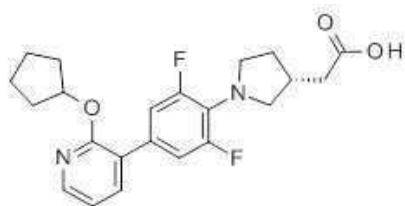


[4054]

[4055] 제조예 98에서 수득한 2-[(3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 메틸 에스터(0.07 g, 0.18 mmol)와 제조예 9에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로필설파닐-피리딘(0.046 g, 0.16 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.031 g, 49 %)을 수득하였다.

[4056] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.39 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.01 (1H, m), 6.89 (2H, m), 4.04 (1H, m), 3.74 (1H, m), 3.66 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.35 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.53 (2H, m), 2.18 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.36 (6H, d)

[4058] 실시예 135: 2-[(3R)-1-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]피롤리딘-3-일]아세트산



[4059]

[4060] 제조예 98에서 수득한 2-[(3R)-1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 메틸 에스터(0.07 g, 0.18 mmol)와 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜톡시-3-아이오도-피리딘(0.048 g, 0.16 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.032 g, 50 %)을 수득하였다.

[4061] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.10 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.10 (2H, m), 6.89 (1H, m), 5.51 (1H, m), 3.73 (1H, m), 3.66 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.35 (1H, m), 2.66 (1H, m), 2.54 (2H, m), 2.18 (1H, m), 1.95 (2H, m), 1.84~1.75 (4H, m), 1.65 (3H, m)

[4063] 실시예 136: 2-[(3S)-1-[2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산

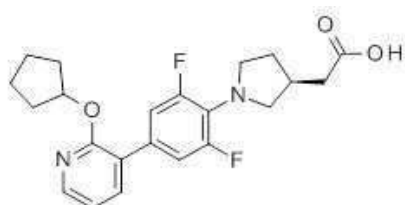


[4064]

[4065] 제조예 97에서 수득한 2-[(3S)-1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 메틸 에스터(0.085 g, 0.22 mmol)와 제조예 9에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로필설펜일-피리딘(0.056 g, 0.2 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.042 g, 54 %)을 수득하였다.

[4066] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.39 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.01 (1H, m), 6.89 (2H, m), 4.04 (1H, m), 3.74 (1H, m), 3.66 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.35 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.53 (2H, m), 2.18 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.36 (6H, d)

[4068] 실시예 137: 2-[(3S)-1-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]피롤리딘-3-일]아세트산



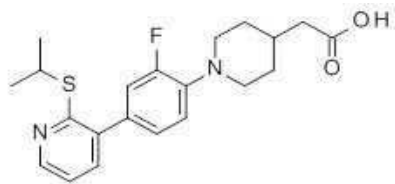
[4069]

[4070] 제조예 97에서 수득한 2-[(3S)-1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 메틸 에스터(0.085 g, 0.22 mmol)와 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜톡시-3-아이오도-피리딘(0.059 g, 0.2 mmol)을 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.032 g, 40 %)을 수득하였다.

[4071] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.10 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.10 (2H, m), 6.89 (1H, m), 5.51 (1H, m), 3.73 (1H, m), 3.66 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.35 (1H, m), 2.66 (1H, m), 2.54 (2H, m), 2.18 (1H, m), 1.95 (2H, m),

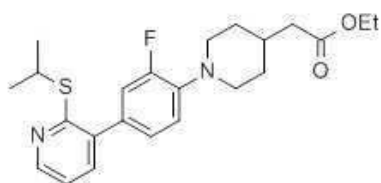
1.84~1.75 (4H, m), 1.65 (3H, m)

[4073] 실시예 138: 2-[1-[2-플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산



[4074]

[4075] 단계 A: 2-[1-[2-플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터



[4076]

[4077] 제조예 99에서 수득한 2-[1-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다iox사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.10 g, 0.25 mmol)와 제조예 9에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로필설펜일-피리딘 (0.063 g, 0.227 mmol)을 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.07 g, 74 %)을 수득하였다.

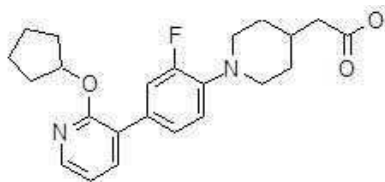
[4078] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.12 (2H, m), 7.01 (2H, m), 4.14 (2H, q), 4.04 (1H, m), 3.51 (2H, m), 2.75 (2H, m), 2.31 (2H, d), 1.96 (1H, m), 1.85 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.36 (6H, d), 1.27 (3H, t)

[4080] 단계 B: 2-[1-[2-플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산

[4081] 단계 A에서 수득한 2-[1-[2-플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.07 g, 0.17 mmol)를 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.044 g, 68 %)을 수득하였다.

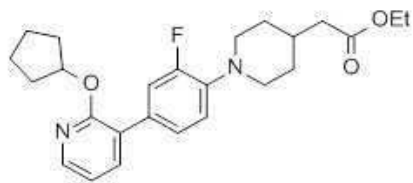
[4082] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.42 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.11 (2H, m), 7.00 (2H, m), 4.05 (1H, m), 3.52 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.37 (2H, d), 1.97 (1H, m), 1.91 (2H, m), 1.55 (2H, m), 1.35 (6H, d)

[4084] 실시예 139: 2-[1-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2-플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[4085]

[4086] 단계 A: 2-[1-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2-플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터



[4087]

[4088] 제조예 99에서 수득한 2-[1-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.10 g, 0.25 mmol)와 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜톡시-3-아이오도-피리딘(0.066 g, 0.227 mmol)을 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.072 g, 74 %)을 수득하였다.

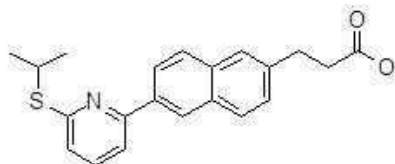
[4089] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.10 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.25 (1H, m), 6.97 (1H, t), 6.90 (1H, m), 5.51 (1H, m), 4.16 (2H, q), 3.51 (2H, m), 2.74 (2H, m), 2.30 (2H, d), 1.95 (3H, m), 1.87~1.72 (6H, m), 1.64~1.47 (4H, m), 1.28 (3H, t)

[4091] 단계 B: 2-[1-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2-플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

[4092] 단계 A에서 수득한 2-[1-[4-[2-(사이클로펜톡시)-3-피리딜]-2-플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.072 g, 0.17 mmol)를 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.043 g, 64 %)을 수득하였다.

[4093] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.11 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.25 (1H, m), 6.97 (1H, t), 6.90 (1H, m), 5.50 (1H, m), 3.51 (2H, m), 2.75 (2H, m), 2.38 (2H, d), 2.00~1.88 (5H, m), 1.86~1.72 (4H, m), 1.68~1.52 (4H, m)

[4095] 실시예 140: 3-[6-(6-아이소프로필설펜일-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일]-프로판산

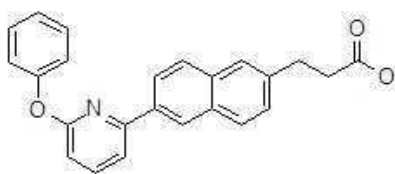


[4096]

[4097] 제조예 107에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥소보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-프로판산 메틸 에스터(0.082 g, 0.24 mmol)와 제조예 10에서 수득한 2-클로로-6-아이소프로필설펜일-피리딘(0.045 g, 0.24 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.003 g, 3%)을 수득하였다.

[4098] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.46 (1H, s), 8.18 (1H, dd), 7.87 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.56 (2H, m), 7.38 (1H, m), 7.11 (1H, m), 4.22 (1H, m), 3.15 (2H, t), 2.80 (2H, t), 1.50 (6H, d).

[4100] 실시예 141: 3-[6-(6-페녹시-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일]-프로판산



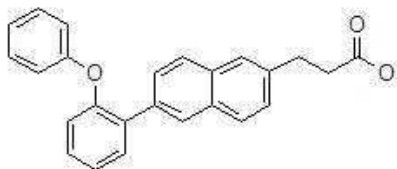
[4101]

[4102] 제조예 110에서 수득한 2-[6-(6-페녹시-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일메틸]-말론산 다이메틸 에스터(0.125 g,

0.28 mmol)을 제조예 105와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.039 g, 37%)을 수득하였다.

[4103] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.85-7.73 (3H, m), 7.64-7.59 (2H, m), 7.43 (2H, m), 7.34 (1H, dd), 7.25 (3H, m), 6.78 (1H, d), 3.13 (2H, t), 2.78 (2H, t).

[4105] **실시예 142: 3-[6-(2-페녹시-페닐)-나프탈렌-2-일]-프로판산**

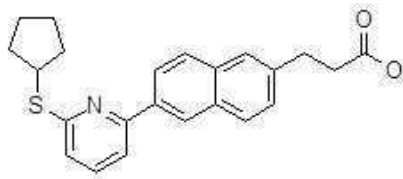


[4106]

[4107] 제조예 112에서 수득한 2-[6-(2-페녹시-페닐)-나프탈렌-2-일메틸]-말론산다이메틸 에스터(0.640 g, 1.45 mmol)을 제조예 105와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.126 g, 23%)을 수득하였다.

[4108] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.94 (1H, s), 7.76-7.73 (2H, m), 7.68 (1H, dd), 7.61 (1H, s), 7.54 (1H, dd), 7.33-7.29 (2H, m), 7.26-7.21 (3H, m), 7.04-6.98 (2H, m), 6.93 (2H, m), 3.10 (2H, t), 2.75 (2H, t).

[4110] **실시예 143: 3-[6-(6-사이클로펜틸설파닐-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일]-프로판산**

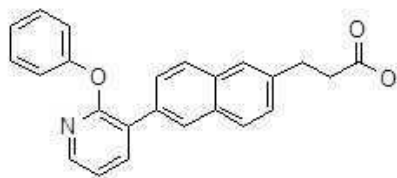


[4111]

[4112] 제조예 114에서 수득한 2-[6-(6-사이클로펜틸설파닐-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일메틸]-말론산 다이메틸 에스터(0.019 g, 0.04 mmol)을 제조예 105와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.005 g, 33%)을 수득하였다.

[4113] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.46 (1H, s), 8.16 (1H, dd), 7.86 (2H, q), 7.67 (1H, s), 7.56 (2H, m), 7.37 (1H, dd), 7.12 (1H, m), 4.23 (1H, m), 3.15 (2H, t), 2.80 (2H, t), 2.31 (2H, m), 1.83-1.72 (6H, m).

[4115] **실시예 144: 3-[6-(2-페녹시-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-일]-프로판산**

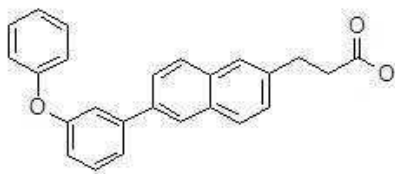


[4116]

[4117] 제조예 116에서 수득한 [6-(2-페녹시-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-일]-메탄올(0.024 g, 0.07 mmol)을 이용하여 순차적으로 제조예 103, 104 및 105와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.009 g, 33%)을 수득하였다.

[4118] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.17 (1H, m), 8.04 (1H, s), 7.87-7.77 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.39-7.37 (3H, m), 7.18-7.11 (4H, m), 3.13 (2H, t), 2.77 (2H, t).

[4120] 실시예 145: 3-[6-(3-페녹시-페닐)-나프탈렌-2-일]-프로판산

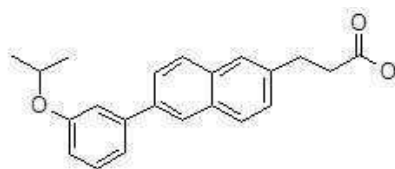


[4121]

[4122] 제조예 118에서 수득한 [6-(3-페녹시-페닐)-나프탈렌-2-일]-메탄올(0.029 g, 0.09 mmol)을 이용하여 순차적으로 제조예 103, 104 및 105와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.013 g, 40%)을 수득하였다.

[4123] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.97 (1H, s), 7.82 (2H, m), 7.69-7.66 (2H, m), 7.42 (2H, m), 7.35 (4H, m), 7.13-7.07 (3H, m), 6.99 (1H, m), 3.13 (2H, t), 2.78 (2H, t).

[4125] 실시예 146: 3-[6-(3-아이소프로폭시-페닐)-나프탈렌-2-일]-프로판산

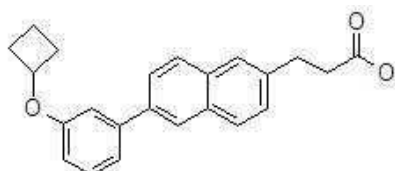


[4126]

[4127] 제조예 120에서 수득한 [6-(3-아이소프로폭시-페닐)-나프탈렌-2-일]-메탄올(0.054 g, 0.18 mmol)을 이용하여 순차적으로 제조예 103, 104 및 105와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.013 g, 20%)을 수득하였다.

[4128] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.99 (1H, s), 7.82 (2H, m), 7.70 (2H, m), 7.37 (2H, m), 7.26 (2H, m), 6.89 (1H, dd), 4.65 (1H, m), 3.14 (2H, t), 2.78 (2H, t), 1.38 (6H, d).

[4130] 실시예 147: 3-[6-(3-사이클로뷰톡시-페닐)-나프탈렌-2-일]-프로판산

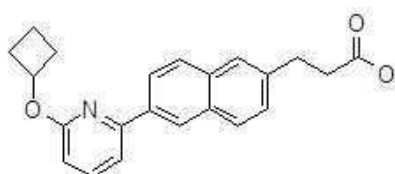


[4131]

[4132] 제조예 122에서 수득한 [6-(3-사이클로뷰톡시-페닐)-나프탈렌-2-일]-메탄올(0.196 g, 0.64 mmol)을 이용하여 순차적으로 제조예 103, 104 및 105와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.03 g, 13%)을 수득하였다.

[4133] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.00 (1H, s), 7.86-7.82 (2H, m), 7.74-7.67 (2H, m), 7.35 (2H, m), 7.26 (1H, m), 7.15 (1H, s), 6.82 (1H, m), 4.73 (1H, m), 3.15 (2H, t), 2.78 (2H, t), 2.50 (2H, m), 2.20 (2H, m), 1.89 (1H, m), 1.70 (1H, m).

[4135] 실시예 148: 3-[6-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일]-프로판산

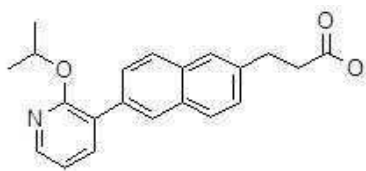


[4136]

[4137] 제조예 124에서 수득한 [6-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-나프탈렌-2-일]-메탄올(0.155 g, 0.5 mmol)을 이용하여 순차적으로 제조예 103, 104 및 105와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.012 g, 7%)을 수득하였다.

[4138] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (1H, s), 8.14 (1H, m), 7.86 (2H, m), 7.64 (2H, m), 7.44 (1H, m), 7.36 (1H, m), 6.65 (1H, d), 5.34 (1H, m), 3.14 (2H, t), 2.80 (2H, t), 2.57 (2H, m), 2.24 (2H, m), 1.87 (1H, m), 1.77 (1H, m).

[4140] **실시예 149: 3-[6-(2-아이소프로폭시-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-일]-프로판산**

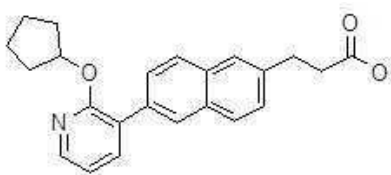


[4141]

[4142] 제조예 125에서 수득한 6-(2-아이소프로폭시-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터(0.092 g, 0.29 mmol)을 순차적으로 제조예 102, 103, 104 및 105와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.033 g, 34%)을 수득하였다.

[4143] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15 (1H, m), 7.96 (1H, s), 7.80 (2H, d), 7.72-7.68 (3H, m), 7.36 (1H, d), 6.95 (1H, m), 5.42 (1H, m), 3.15 (2H, t), 2.79 (2H, t), 1.34 (6H, d).

[4145] **실시예 150: 3-[6-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-일]-프로판산**

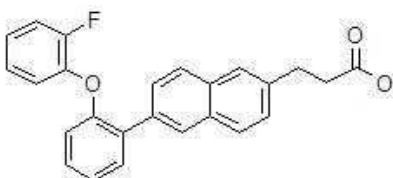


[4146]

[4147] 제조예 126에서 수득한 6-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-나프탈렌-2-카복실산 메틸 에스터(0.123 g, 0.35 mmol)을 순차적으로 제조예 102, 103, 104 및 105와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.043 g, 33%)을 수득하였다.

[4148] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.16 (1H, m), 7.96 (1H, s), 7.80 (2H, d), 7.71-7.67 (3H, m), 7.36 (1H, m), 6.96 (1H, m), 5.55 (1H, m), 3.15 (2H, t), 2.80 (2H, t), 1.93 (2H, m), 1.73 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.36 (2H, m).

[4150] **실시예 151: 3-{6-[2-(2-플루오로-페녹시)-페닐]-나프탈렌-2-일}-프로판산**

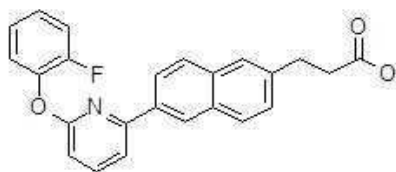


[4151]

[4152] 제조예 129에서 수득한 3-{6-[2-(2-플루오로-페녹시)-페닐]-나프탈렌-2-일}-프로판산 메틸 에스터(0.012 g, 0.03 mmol)을 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.005 g, 45%)을 수득하였다.

[4153] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.64-7.29 (10H, m), 7.23 (1H, m), 7.10 (2H, m), 7.03 (1H, m), 3.09 (2H, t), 2.75 (2H, t).

[4155] 실시예 152: 3-{6-[6-(2-플루오로-페녹시)-피리딘-2-일]-나프탈렌-2-일}-프로판산



[4156]

[4157] 제조예 107에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-나프탈렌-2-일]-프로판산 메틸 에스터(0.067 g, 0.2 mmol)와 제조예 127에서 수득한 2-클로로-6-(2-플루오로-페녹시)-피리딘(0.045 g, 0.2 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.001 g, 1%)을 수득하였다.

[4158] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.48 (1H, s), 8.10 (1H, m), 7.93 (2H, m), 7.79-7.60 (6H, m), 7.40-7.24 (3H, m), 3.15 (2H, t), 2.80 (2H, t).

[4160] 실시예 153: 4-[4-(2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐설파닐]-뷰티르산

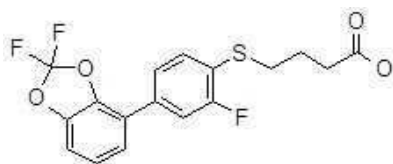


[4161]

[4162] 제조예 208에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐설파닐]-뷰티르산 에틸 에스터(0.05 g, 0.13 mmol)와 4-브로모-2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔(0.034 g, 0.14 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.027 g, 54%)을 수득하였다.

[4163] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.30 (2H, m), 7.25 (1H, m), 7.17 (1H, t), 7.09 (1H, d), 2.98 (2H, t), 2.55 (2H, t), 1.90 (2H, m).

[4165] 실시예 154: 4-[4-(2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2-플루오로-페닐설파닐]-뷰티르산

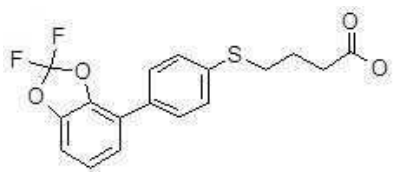


[4166]

[4167] 제조예 205에서 수득한 4-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐설파닐]-뷰티르산 에틸 에스터(0.1 g, 0.27 mmol)와 4-브로모-2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔(0.07 g, 0.3 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.035 g, 35%)을 수득하였다.

[4168] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.46-7.40 (3H, m), 7.25 (1H, m), 7.14 (1H, t), 7.05 (1H, d), 3.02 (2H, t), 2.56 (2H, t), 1.99 (2H, m).

[4170] 실시예 155: 4-[4-(2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-페닐설파닐]-뷰티르산

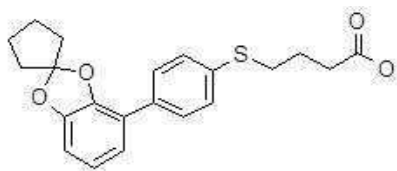


[4171]

[4172] 제조예 202에서 수득한 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐설파닐]-뷰티르산 에틸 에스터(0.1 g, 0.28 mmol)와 4-브로모-2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔(0.074 g, 0.31 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.022 g, 22%)을 수득하였다.

[4173] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.62 (2H, d), 7.40 (2H, d), 7.25 (1H, m), 7.12 (1H, t), 7.02 (1H, d), 3.03 (2H, t), 2.55 (2H, t), 2.00 (2H, m).

[4175] 실시예 156: 4-(4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]-4-일페닐)설파닐뷰탄산

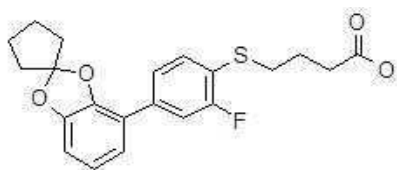


[4176]

[4177] 제조예 202에서 수득한 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐설파닐]-뷰티르산 에틸 에스터(0.05 g, 0.14 mmol)와 제조예 215에서 수득한 4-아이오도스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인](0.047 g, 0.16 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.027 g, 51%)을 수득하였다.

[4178] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.65 (2H, d), 7.38 (2H, d), 6.97 (1H, d), 6.84 (1H, t), 6.71 (1H, d), 3.01 (2H, t), 2.54 (2H, t), 2.11 (4H, m), 1.99 (2H, m), 1.84 (4H, m).

[4180] 실시예 157: 4-(2-플루오로-4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]-4-일-페닐)설파닐뷰탄산

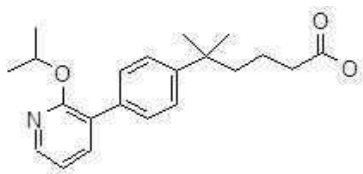


[4181]

[4182] 제조예 205에서 수득한 4-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐설파닐]-뷰티르산 에틸 에스터(0.05 g, 0.13 mmol)와 제조예 215에서 수득한 4-아이오도스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인](0.045 g, 0.15 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.024 g, 45%)을 수득하였다.

[4183] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.48-7.41 (3H, m), 6.96 (1H, d), 6.85 (1H, t), 6.73 (1H, d), 2.99 (2H, t), 2.55 (2H, t), 2.13 (4H, m), 1.96 (2H, m), 1.85 (4H, m).

[4185] 실시예 158: 5-[4-(2-아이소프로폭시-피리딘-3-일)-페닐]-5-메틸-헥산산

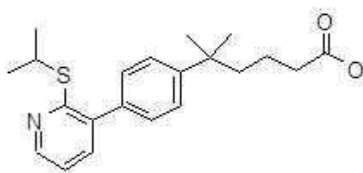


[4186]

[4187] 제조예 136에서 수득한 5-메틸-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-헥산산 에틸 에스터(0.05 g, 0.14 mmol)와 제조예 34에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로폭시-피리딘(0.055 g, 0.21 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.017 g, 36%)을 수득하였다.

[4188] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.10 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.53 (2H, d), 7.35 (2H, d), 6.90 (1H, m), 5.39 (1H, m), 2.30 (2H, t), 1.67 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.34 (12H, m).

[4190] 실시예 159: 5-[4-(2-아이소프로필설파닐-피리딘-3-일)-페닐]-5-메틸-헥산산

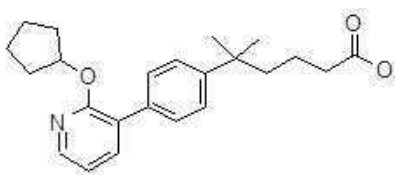


[4191]

[4192] 제조예 136에서 수득한 5-메틸-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-헥산산 에틸 에스터(0.05 g, 0.14 mmol)와 제조예 9에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로필설파닐-피리딘(0.058 g, 0.21 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.022 g, 44%)을 수득하였다.

[4193] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.42 (1H, m), 7.36 (5H, m), 7.02 (1H, m), 4.06 (1H, m), 2.26 (2H, t), 1.68 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.31 (12H, m).

[4195] 실시예 160: 5-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-페닐]-5-메틸-헥산산

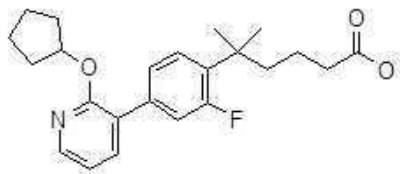


[4196]

[4197] 제조예 136에서 수득한 5-메틸-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-헥산산 에틸 에스터(0.05 g, 0.14 mmol)와 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜틸옥시-3-아이오도-피리딘(0.06 g, 0.21 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.026 g, 47%)을 수득하였다.

[4198] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.12 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.52 (2H, d), 7.36 (2H, d), 6.91 (1H, m), 5.50 (1H, m), 2.27 (2H, t), 1.94 (2H, m), 1.83-1.60 (8H, m), 1.46 (2H, m), 1.35 (6H, s).

[4200] 실시예 161: 5-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-5-메틸-헥산산

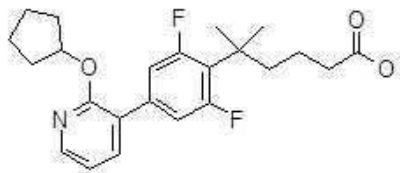


[4201]

[4202] 제조예 142에서 수득한 5-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-5-메틸-헥산산 에틸 에스터(0.02 g, 0.05 mmol)와 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜틸옥시-3-아이오도-피리딘(0.023 g, 0.08 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.011 g, 50%)을 수득하였다.

[4203] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.27 (3H, m), 6.91 (1H, m), 5.52 (1H, m), 2.30 (2H, t), 1.97 (2H, m), 1.82-1.73 (6H, m), 1.63 (2H, m), 1.44 (2H, m), 1.40 (6H, s).

[4205] 실시예 162: 5-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-5-메틸-헥산산

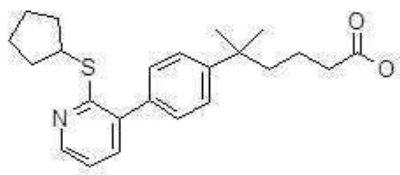


[4206]

[4207] 제조예 148에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-5-메틸-헥산산 에틸 에스터(0.035 g, 0.09 mmol)와 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜틸옥시-3-아이오도-피리딘(0.038 g, 0.13 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.022 g, 62%)을 수득하였다.

[4208] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.07 (2H, m), 6.92 (1H, m), 5.51 (1H, m), 2.31 (2H, t), 1.95 (2H, m), 1.87-1.72 (6H, m), 1.63 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.49 (6H, s).

[4210] 실시예 163: 5-[4-(2-사이클로펜틸설파닐-피리딘-3-일)-페닐]-5-메틸-헥산산



[4211]

[4212] 제조예 136에서 수득한 5-메틸-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-헥산산 에틸 에스터(0.05 g, 0.14 mmol)와 제조예 15에서 수득한 2-사이클로펜틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.063 g, 0.21 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.032 g, 60%)을 수득하였다.

[4213] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40 (1H, m), 7.37 (5H, m), 7.01 (1H, m), 4.07 (1H, m), 2.28 (2H, t), 2.18 (2H, m), 1.69-1.46 (10H, m), 1.34 (6H, s).

[4215] 실시예 164: 5-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-5-메틸-헥산산

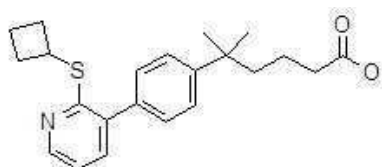


[4216]

[4217] 제조예 148에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-5-메틸-헥산산 에틸 에스터(0.035 g, 0.09 mmol)와 제조예 13에서 수득한 2-사이클로뷰틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.038 g, 0.13 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.025 g, 71%)을 수득하였다.

[4218] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.90 (2H, m), 4.42 (1H, m), 2.50 (2H, m), 2.32 (2H, t), 2.07-2.00 (4H, m), 1.80 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.49 (6H, s).

[4220] 실시예 165: 5-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-3-일)-페닐]-5-메틸-헥산산



[4221]

[4222] 제조예 136에서 수득한 5-메틸-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-헥산산 에틸 에스터(0.05 g, 0.14 mmol)와 제조예 13에서 수득한 2-사이클로뷰틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.06 g, 0.21 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.035 g, 68%)을 수득하였다.

[4223] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.38 (1H, m), 7.36 (5H, m), 7.01 (1H, m), 4.41 (1H, m), 2.49 (2H, m), 2.27 (2H, t), 2.06-1.98 (4H, m), 1.67 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.34 (6H, s).

[4225] 실시예 166: 4-{1-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-뷰티르산

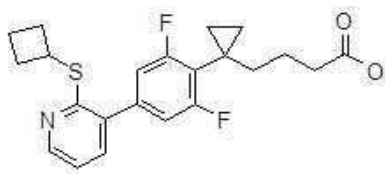


[4226]

[4227] 제조예 155에서 수득한 4-{1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-사이클로프로필}-뷰티르산 에틸 에스터(0.05 g, 0.13 mmol)와 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜틸옥시-3-아이오도-피리딘(0.055 g, 0.19 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.014 g, 27%)을 수득하였다.

[4228] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.08 (2H, m), 6.91 (1H, m), 5.51 (1H, m), 2.31 (2H, t), 1.95 (2H, m), 1.82-1.57 (10H, m), 0.87-0.81 (4H, m).

[4230] 실시예 167: 4-{1-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-뷰티르산

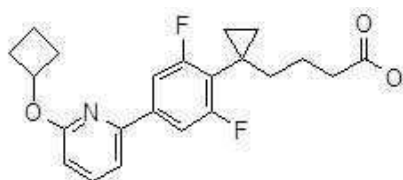


[4231]

[4232] 제조예 155에서 수득한 4-{1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-사이클로프로필}-뷰티르산 에틸 에스터(0.05 g, 0.13 mmol)와 제조예 13에서 수득한 2-사이클로뷰틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.055 g, 0.19 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.016 g, 31%)을 수득하였다.

[4233] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.01 (1H, m), 6.92 (2H, m), 4.42 (1H, m), 2.49 (2H, m), 2.36 (2H, t), 2.07-2.00 (4H, m), 1.71 (2H, m), 1.58 (2H, m), 0.88-0.82 (4H, m).

[4235] 실시예 168: 4-{1-[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-뷰티르산

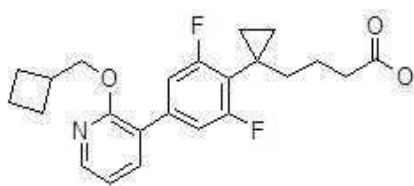


[4236]

[4237] 제조예 155에서 수득한 4-{1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-사이클로프로필}-뷰티르산 에틸 에스터(0.05 g, 0.13 mmol)와 제조예 29에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘(0.035 g, 0.19 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.007 g, 14%)을 수득하였다.

[4238] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (1H, t), 7.46 (2H, m), 7.23 (1H, d), 6.66 (1H, d), 5.26 (1H, m), 2.52 (2H, m), 2.33 (2H, t), 2.18 (2H, m), 1.85 (1H, m), 1.80-1.69 (3H, m), 1.58 (2H, m), 0.86-0.82 (4H, m).

[4240] 실시예 169: 4-{1-[4-(2-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-뷰티르산

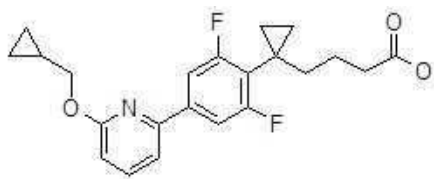


[4241]

[4242] 제조예 155에서 수득한 4-{1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-사이클로프로필}-뷰티르산 에틸 에스터(0.05 g, 0.13 mmol)와 제조예 48에서 수득한 2-사이클로뷰틸메톡시-3-아이오도-피리딘(0.055 g, 0.19 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.012 g, 23%)을 수득하였다.

[4243] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.09 (2H, m), 6.94 (1H, m), 4.32 (2H, d), 2.79 (1H, m), 2.35 (2H, t), 2.11 (2H, m), 2.0-1.85 (4H, m), 1.70 (2H, m), 1.58 (2H, m), 0.86-0.81 (4H, m).

[4245] 실시예 170: 4-{1-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-뷰티르산



[4246]

[4247] 제조예 155에서 수득한 4-{1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-사이클로프로필}-뷰티르산 에틸 에스터(0.09 g, 0.23 mmol)와 제조예 43에서 수득한 2-클로로-6-사이클로프로필메톡시-피리딘(0.063 g, 0.34 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.018 g, 20%)을 수득하였다.

[4248] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.61 (1H, t), 7.48 (2H, m), 7.24 (1H, d), 6.73 (1H, d), 4.22 (2H, d), 2.33 (2H, t), 1.69 (2H, m), 1.58 (2H, m), 1.32 (1H, m), 0.89-0.81 (4H, m), 0.62 (2H, m), 0.38 (2H, m).

[4250] 실시예 171: 5-[4-(2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헥산산



[4251]

[4252] 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터 (0.05 g, 0.13 mmol)와 4-브로모-2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔(0.027 g, 0.2 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.022 g, 44%)을 수득하였다.

[4253] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.25-7.12 (4H, m), 7.06 (1H, d), 3.24 (1H, m), 2.35 (2H, t), 1.84 (1H, m), 1.74 (1H, m), 1.64 (1H, m), 1.53 (1H, m), 1.35 (3H, d).

[4255] 실시예 172: {2-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-페닐]-2,2-다이플루오로-에톡시}-아세트산



[4256]

[4257] 제조예 160에서 수득한 {2,2-다이플루오로-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-에톡시}-아세트산 에틸 에스터(0.05 g, 0.13 mmol)와 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜틸옥시-3-아이오도-피리딘 (0.058 g, 0.2 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.008 g, 15%)을 수득하였다.

[4258] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.17 (1H, m), 7.63 (3H, m), 7.55 (2H, d), 6.93 (1H, m), 5.51 (1H, m), 4.28 (2H, s), 4.05 (2H, t), 1.93 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.62 (2H, m).

[4260] 실시예 173: {2-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-3-일)-페닐]-2,2-다이플루오로-에톡시}-아세트산

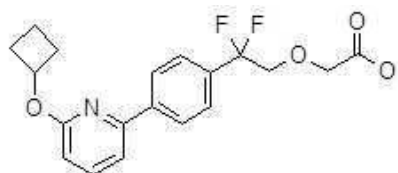


[4261]

[4262] 제조예 160에서 수득한 {2,2-다이플루오로-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-에톡시}-아세트산 에틸 에스터(0.05 g, 0.13 mmol)와 제조예 13에서 수득한 2-사이클로뷰틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.059 g, 0.2 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.005 g, 10%)을 수득하였다.

[4263] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40 (1H, m), 7.55 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.30 (1H, m), 7.00 (1H, m), 4.39 (1H, m), 4.21 (2H, s), 4.02 (2H, t), 2.47 (2H, m), 1.99 (4H, m).

[4266] 실시예 174: {2-[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-페닐]-2,2-다이플루오로-에톡시}-아세트산

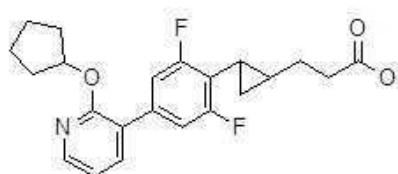


[4267]

[4268] 제조예 160에서 수득한 {2,2-다이플루오로-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-에톡시}-아세트산 에틸 에스터(0.05 g, 0.13 mmol)와 제조예 29에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘(0.037 g, 0.2 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.008 g, 16%)을 수득하였다.

[4269] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.01 (2H, d), 7.57- 7.51 (3H, m), 7.26 (1H, m), 6.64 (1H, d), 5.24 (1H, m), 4.18 (2H, s), 4.00 (2H, t), 2.49 (2H, m), 2.16 (2H, m), 1.84 (1H, m), 1.70 (1H, m).

[4271] 실시예 175: 3-{2-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-프로판산

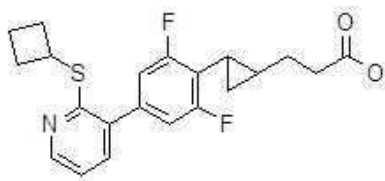


[4272]

[4273] 제조예 175에서 수득한 3-{2-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-사이클로프로필}-프로판산 에틸 에스터(0.05 g, 0.13 mmol)와 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜틸옥시-3-아이오도-피리딘(0.057 g, 0.2 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.024 g, 47%)을 수득하였다.

[4274] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.06 (2H, m), 6.91 (1H, m), 5.51 (1H, m), 2.58 (2H, t), 1.96 (2H, m), 1.83-1.63 (9H, m), 1.42 (1H, m), 1.24 (1H, m), 0.82 (1H, m).

[4276] 실시예 176: 3-{2-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-프로판산

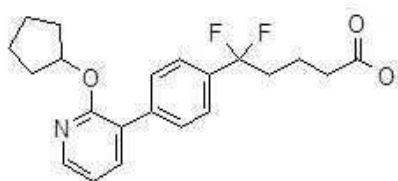


[4277]

[4278] 제조예 175에서 수득한 3-{2-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-사이클로프로필}-프로판산 에틸 에스터(0.05 g, 0.13 mmol)와 제조예 13에서 수득한 2-사이클로뷰틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.057 g, 0.2 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.024 g, 47%)을 수득하였다.

[4279] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.90 (2H, m), 4.42 (1H, m), 2.59 (2H, t), 2.50 (2H, m), 2.09-2.00 (4H, m), 1.82 (1H, m), 1.73-1.63 (2H, m), 1.43 (1H, m), 1.26 (1H, m), 0.83 (1H, m).

[4281] 실시예 177: 5-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-페닐]-5,5-다이플루오로-펜탄산



[4282]

[4283] 제조예 169에서 수득한 5,5-다이플루오로-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-펜탄산 메틸 에스터(0.05 g, 0.14 mmol)와 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜틸옥시-3-아이오도-피리딘(0.061 g, 0.21 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.03 g, 56%)을 수득하였다.

[4284] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.16 (1H, m), 7.62-7.59 (3H, m), 7.49 (2H, m), 6.93 (1H, m), 5.51 (1H, m), 2.44 (2H, t), 2.22 (2H, m), 1.97-1.61 (10H, m).

[4286] 실시예 178: 5-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-3-일)-페닐]-5,5-다이플루오로-펜탄산



[4287]

[4288] 제조예 169에서 수득한 5,5-다이플루오로-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-펜탄산 메틸 에스터(0.05 g, 0.14 mmol)와 제조예 13에서 수득한 2-사이클로뷰틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.061 g, 0.21 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.025 g, 47%)을 수득하였다.

[4289] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.42 (1H, m), 7.55-7.47 (4H, m), 7.35 (1H, m), 7.04 (1H, m), 4.43 (1H, m), 2.51-2.43 (4H, m), 2.25 (2H, m), 2.09-1.98 (4H, m), 1.87 (2H, m).

[4291] 실시예 179: 3-{2-[2,6-다이플루오로-4-(2-프로필설펜일-피리딘-3-일)-페닐]-사이클로프로필}-프로판산

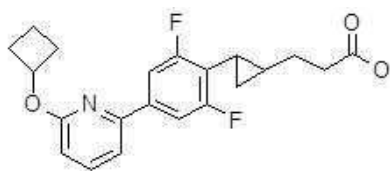


[4292]

[4293] 제조예 175에서 수득한 3-{2-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-사이클로프로필}-프로판산 에틸 에스터(0.04 g, 0.1 mmol)와 제조예 28에서 수득한 3-아이오도-2-프로필설펜일-피리딘(0.044 g, 0.16 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.016 g, 40%)을 수득하였다.

[4294] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.03 (1H, m), 6.91 (2H, m), 3.14 (2H, t), 2.59 (2H, t), 1.84 (1H, m), 1.73-1.63 (4H, m), 1.43 (1H, m), 1.26 (1H, m), 1.01 (3H, t), 0.85 (1H, m).

[4296] 실시예 180: 3-{2-[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-프로판산



[4297]

[4298] 제조예 175에서 수득한 3-{2-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-사이클로프로필}-프로판산 에틸 에스터(0.05 g, 0.13 mmol)와 제조예 29에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘(0.036 g, 0.2 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.005 g, 10%)을 수득하였다.

[4299] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.61 (1H, t), 7.43 (2H, m), 7.25 (1H, d), 6.65 (1H, d), 5.25 (1H, m), 2.59 (2H, t), 2.52 (2H, m), 2.18 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.69-1.62 (3H, m), 1.39 (1H, m), 1.24 (1H, m), 0.84 (1H, m).

[4301] 실시예 181: 5-[4-(2-사이클로프로필메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-5,5-다이플루오로-펜탄산

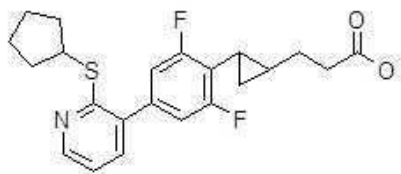


[4302]

[4303] 제조예 169에서 수득한 5,5-다이플루오로-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-펜탄산 메틸 에스터(0.027 g, 0.08 mmol)와 제조예 40에서 수득한 2-사이클로프로필메톡시-3-아이오도-피리딘(0.031 g, 0.11 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.015 g, 55%)을 수득하였다.

[4304] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.67 (2H, d), 7.62 (1H, m), 7.52 (2H, d), 6.95 (1H, m), 4.22 (2H, d), 2.43 (2H, t), 2.24 (2H, m), 1.86 (2H, m), 1.26 (1H, m), 0.56 (2H, m), 0.32 (2H, m).

[4306] 실시예 182: 3-{2-[4-(2-사이클로펜틸설파닐-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-프로판산

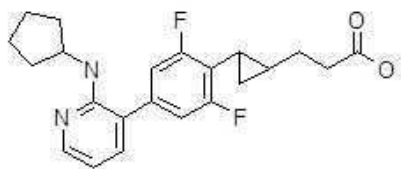


[4307]

[4308] 제조예 175에서 수득한 3-{2-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-사이클로프로필}-프로판산 에틸 에스터(0.027 g, 0.07 mmol)와 제조예 15에서 수득한 2-사이클로펜틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.032 g, 0.11 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.007 g, 25%)을 수득하였다.

[4309] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.42 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.87 (2H, m), 4.07 (1H, m), 2.57 (2H, t), 2.19 (2H, m), 1.81 (1H, m), 1.72-1.53 (8H, m), 1.42 (1H, m), 1.25 (1H, m), 0.82 (1H, m).

[4311] 실시예 183: 3-{2-[4-(2-사이클로펜틸아미노-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-프로판산

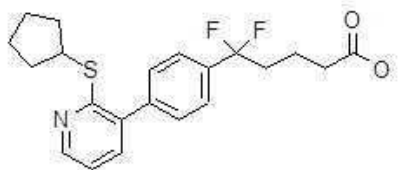


[4312]

[4313] 제조예 175에서 수득한 3-{2-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-사이클로프로필}-프로판산 에틸 에스터(0.027 g, 0.07 mmol)와 제조예 51에서 수득한 N-사이클로펜틸-3-아이오도-피리딘-2-아민(0.031 g, 0.11 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.005 g, 18%)을 수득하였다.

[4314] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (1H, m), 7.17 (1H, m), 6.84 (2H, m), 6.59 (1H, m), 4.49 (1H, br), 4.33 (1H, m), 2.58 (2H, t), 2.04 (2H, m), 1.83 (1H, m), 1.74-1.58 (6H, m), 1.43 (1H, m), 1.33(2H, m), 1.24 (1H, m), 0.84 (1H, m).

[4316] 실시예 184: 5-[4-(2-사이클로펜틸설파닐-피리딘-3-일)-페닐]-5,5-다이플루오로-펜탄산



[4317]

[4318] 제조예 169에서 수득한 5,5-다이플루오로-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-펜탄산 메틸 에스터(0.04 g, 0.11 mmol)와 제조예 15에서 수득한 2-사이클로펜틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.052 g, 0.17 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.016 g, 36%)을 수득하였다.

[4319] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.44 (1H, m), 7.54-7.47 (4H, m), 7.35 (1H, m), 7.05 (1H, m), 4.11 (1H, m), 2.45 (2H, t), 2.31-2.20 (4H, m), 1.87 (2H, m), 1.70-1.52 (6H, m).

[4321] 실시예 185: 5-[4-(2-사이클로뷰톡시-피리딘-3-일)-페닐]-5,5-다이플루오로-펜탄산

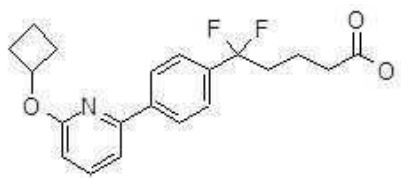


[4322]

[4323] 제조예 169에서 수득한 5,5-다이플루오로-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-펜탄산 메틸 에스터(0.04 g, 0.11 mmol)와 제조예 41에서 수득한 2-사이클로뷰톡시-3-아이오도-피리딘(0.046 g, 0.17 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.017 g, 42%)을 수득하였다.

[4324] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (1H, m), 7.65 (2H, d), 7.59 (1H, m), 7.51 (2H, d), 6.94 (1H, m), 5.27 (1H, m), 2.45 (4H, m), 2.24 (2H, m), 2.11 (2H, m), 1.87-1.79 (3H, m), 1.67 (1H, m).

[4326] 실시예 186: 5-[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-페닐]-5,5-다이플루오로-펜탄산

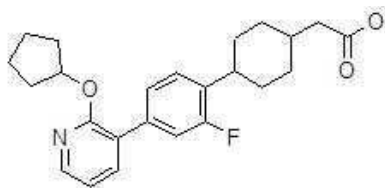


[4327]

[4328] 제조예 169에서 수득한 5,5-다이플루오로-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-펜탄산 메틸 에스터(0.04 g, 0.11 mmol)와 제조예 29에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘(0.03 g, 0.17 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.004 g, 10%)을 수득하였다.

[4329] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.06 (2H, d), 7.63 (1H, t), 7.54 (2H, d), 7.33 (1H, d), 6.66 (1H, d), 5.28 (1H, m), 2.54 (2H, m), 2.42 (2H, t), 2.22 (4H, m), 1.88-1.71 (4H, m).

[4331] 실시예 187: {4-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-사이클로헥실}-아세트산

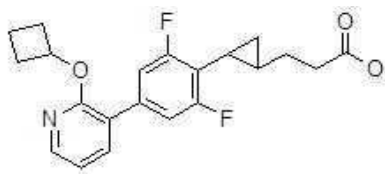


[4332]

[4333] 제조예 182에서 수득한 {4-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-사이클로헥실}-아세트산 에틸 에스터(0.045 g, 0.11 mmol)를 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.039 g, 92%)을 수득하였다.

[4334] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.27 (3H, m), 6.91 (1H, m), 5.51 (1H, m), 2.87 (1H, m), 2.56-2.33 (2H, m), 1.95-1.54 (16H, m), 1.26 (1H, m).

[4336] 실시예 188: 3-{2-[4-(2-사이클로뷰톡시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-프로판산

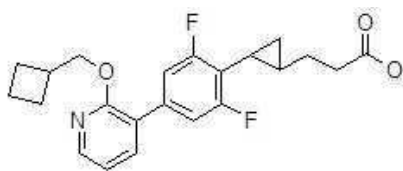


[4337]

[4338] 제조예 175에서 수득한 3-{2-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-사이클로프로필}-프로판산 에틸 에스터(0.04 g, 0.1 mmol)와 제조예 41에서 수득한 2-사이클로뷰톡시-3-아이오도-피리딘(0.043 g, 0.16 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.018 g, 46%)을 수득하였다.

[4339] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.11 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.06 (2H, m), 6.92 (1H, m), 5.25 (1H, m), 2.60 (2H, t), 2.45 (2H, m), 2.12 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.68 (3H, m), 1.41(1H, m), 1.24 (1H, m), 0.83 (1H, m).

[4341] 실시예 189: 3-{2-[4-(2-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-프로판산

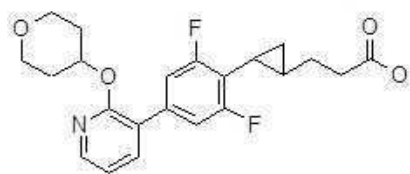


[4342]

[4343] 제조예 175에서 수득한 3-{2-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-사이클로프로필}-프로판산 에틸 에스터(0.04 g, 0.1 mmol)와 제조예 48에서 수득한 2-사이클로뷰틸메톡시-3-아이오도-피리딘(0.046 g, 0.16 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.025 g, 62%)을 수득하였다.

[4344] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.12 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.07 (2H, m), 6.93 (1H, m), 4.30 (2H, d), 2.78 (1H, m), 2.58 (2H, t), 2.11 (2H, m), 1.99-1.78 (5H, m), 1.71-1.62 (2H, m), 1.40 (1H, m), 1.23 (1H, m), 0.83 (1H, m).

[4346] 실시예 190: 3-(2-{2,6-다이플루오로-4-[2-(테트라하이드로-피란-4-일옥시)-피리딘-3-일]-페닐}-사이클로프로필)-프로판산



[4347]

[4348] 제조예 175에서 수득한 3-{2-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-사이클로프로필}-프로판산 에틸 에스터(0.04 g, 0.1 mmol)와 제조예 50에서 수득한 3-아이오도-2-(테트라하이드로-피란-4-일옥시)-피리딘(0.048 g, 0.16 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.024 g, 57%)을 수득하였다.

[4349] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.11 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.06 (2H, m), 6.92 (1H, m), 5.36 (1H, m), 3.89 (2H, m), 3.63 (2H, m), 2.58 (2H, t), 2.05 (2H, m), 1.82 (3H, m), 1.73-1.62 (2H, m), 1.41 (1H, m), 1.24 (1H, m), 0.83 (1H, m).

[4351] 실시예 191: 3-{2-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-사이클로프로필}-프로판산



[4352]

[4353] 제조예 175에서 수득한 3-{2-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-사이클로프로필}-프로판산 에틸 에스터(0.04 g, 0.1 mmol)와 제조예 43에서 수득한 2-클로로-6-사이클로프로필메톡시-피리딘(0.03 g, 0.16 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.0045 g, 11%)을 수득하였다.

[4354] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (1H, t), 7.45 (2H, m), 7.23 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.22 (2H, d), 2.57 (2H, t), 1.82 (1H, m), 1.65 (2H, m), 1.38 (1H, m), 1.31 (1H, m), 1.22 (1H, m), 0.83 (1H, m), 0.63 (2H, m), 0.38 (2H, m).

[4356] 실시예 192: 5,5-다이플루오로-5-[4-(6-아이소프로필설펜일-피리딘-2-일)-페닐]-펜탄산

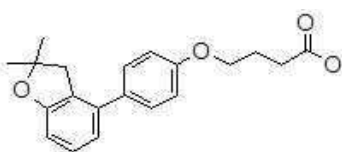


[4357]

[4358] 제조예 169에서 수득한 5,5-다이플루오로-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-펜탄산 메틸 에스터(0.04 g, 0.11 mmol)와 제조예 10에서 수득한 2-클로로-6-아이소프로필설펜일-피리딘(0.03 g, 0.17 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.005 g, 13%)을 수득하였다.

[4359] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.10 (2H, d), 7.54 (3H, m), 7.43 (1H, d), 7.10 (1H, d), 4.15 (1H, m), 2.43 (2H, t), 2.23 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.47 (6H, d).

[4361] 실시예 193: 4-[4-(2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-페녹시]-뷰티르산



[4362]

[4363] 단계 A: 4-[3'-하이드록시-2'-(2-메틸-프로페닐)-바이페닐-4-일옥시]-뷰티르산 에틸 에스터

[4364] 4-(2'-브로모-3'-하이드록시-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산 에틸 에스터 (36 mg, 0.095 mmol)와 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸-프로페닐)-[1,3,2]다이옥사보롤란(35 mg, 0.19 mmol)을 0.5 mL의 1 M 소듐 카보네이트와 4 mL의 다이메톡시에테인에 녹인 후 5분간 질소로 충전하였다. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3.3 mg, 0.00475 mmol)을 넣은 후 4시간 동안 환류교반하였다. 상온으로 냉각한 다음 반응액에 물을 첨가하고 EtOAc로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 무수 마그네슘설펜이트로 건조하고 칼럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/4)로 정제하여 표제 화합물 17 mg(51 % 수율)을 수득하였다.

[4365] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.17(m, 3H), 6.93-6.89(m, 1H), 6.89-6.84(m, 3H), 5.85(s, 1H), 5.36(s, 1H), 4.16(q, 2H), 4.03(t, 2H), 2.53(t, 2H), 2.17-2.08(m, 2H), 1.84(s, 3H), 1.58(s, 3H), 1.27(t, 3H)

[4367] 단계 B: 4-[4-(2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-페녹시]-뷰티르산 에틸 에스터

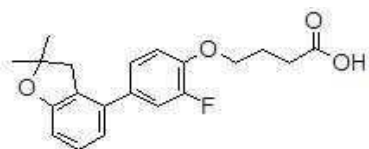
[4368] 단계 A에서 수득한 4-[3'-하이드록시-2'-(2-메틸-프로페닐)-바이페닐-4-일옥시]-뷰티르산 에틸 에스터(17 mg, 0.048 mmol)와 Amberlyst 15 resin(17 mg)을 사용하여 실시예 291의 단계 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물 10 mg(59 % 수율)을 수득하였다.

[4370] 단계 C: 4-[4-(2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-페녹시]-뷰티르산

[4371] 단계 B에서 수득한 4-[4-(2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-페녹시]-뷰티르산 에틸 에스터(10 mg, 0.028 mmol)를 이용하여 실시예 287의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물 7 mg(76 % 수율)을 수득하였다.

[4372] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37(d, 2H), 7.16(dd, 1H), 6.93(d, 2H), 6.87(d, 1H), 6.70(d, 1H), 4.06(t, 2H), 3.09(s, 2H), 2.61(t, 2H), 2.20-2.10(m, 2H), 1.46(s, 6H)

[4374] 실시예 194: 4-[4-(2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산



[4375]

[4376] 단계 A: 4-[3-플루오로-3'-하이드록시-2'-(2-메틸-프로페닐)-바이페닐-4-일옥시]-뷰티르산 에틸 에스터

[4377] 4-(2'-브로모-3-플루오로-3'-하이드록시-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산 에틸 에스터(140 mg, 0.35 mmol)와 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸-프로페닐)-[1,3,2]다이옥사보롤란(141 mg, 0.77 mmol)을 1 mL의 1 M 소듐 카보네이트와 6 mL의 다이메톡시에테인에 녹인 후 5분간 질소로 충전하였다. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (12 mg, 0.0175 mmol)을 넣은 후 실시예 193의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물 70 mg(53 % 수율)을 수득하였다.

[4378] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.20(dd, 1H), 7.04-6.99(m, 1H), 6.99-6.95(m, 1H), 6.95-6.89(m, 2H), 6.84(d, 1H), 5.83(s, 1H), 5.42(s, 1H), 4.15(q, 2H), 4.10(t, 2H), 2.55(t, 2H), 2.19-2.12(m, 2H), 1.85(s, 3H), 1.57(s, 3H), 1.26(t, 3H)

[4380] 단계 B: 4-[4-(2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산 에틸 에스터

[4381] 단계 A에서 수득한 4-[3-플루오로-3'-하이드록시-2'-(2-메틸-프로페닐)-바이페닐-4-일옥시]-뷰티르산 에틸 에스터(70 mg, 0.188 mmol)와 Amberlyst 15 resin(70 mg)을 사용하여 실시예 291의 단계 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물 40 mg(57 % 수율)을 수득하였다.

[4382] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.20-7.11(m, 3H), 7.00(dd, 1H), 6.85(d, 1H), 6.72(d, 1H), 4.15(q, 2H), 4.11(t, 2H), 3.08(s, 2H), 2.56(t, 2H), 2.20-2.12(m, 2H), 1.47(s, 6H), 1.26(t, 3H)

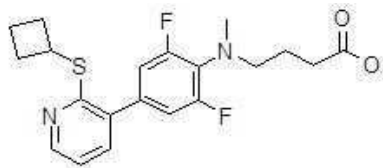
[4384] 단계 C: 4-[4-(2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산

[4385] 단계 B에서 수득한 4-[4-(2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산 에틸 에스터(40 mg, 0.107 mmol)를 이용하여 실시예 287의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물 36 mg(97 % 수율)을 수득하였다.

[4386] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.20-7.11(m, 3H), 6.99(dd, 1H), 6.85(d, 1H), 6.72(d, 1H), 4.13(t, 2H),

3.08(s, 2H), 2.64(t, 2H), 2.21-2.14(m, 2H), 1.47(s, 6H)

[4388] 실시예 195: 4-([4-(2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산



[4389]

[4390] 제조예 13에서 수득한 2-사이클로뷰틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.045 g, 0.15 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-([2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터(0.057 g, 0.15 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.040 g, 66 %)을 수득하였다.

[4391] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.94 (2H, m), 4.44 (1H, m), 3.18 (2H, t), 2.89 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.05 (4H, m), 1.90 (2H, m)

[4393] 실시예 196: 4-([4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산



[4394]

[4395] 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜틸옥시-3-아이오도-피리딘(0.030 g, 0.10 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-([2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터(0.038 g, 0.10 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.015 g, 37 %)을 수득하였다.

[4396] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.11 (2H, m), 6.92 (1H, m), 5.52 (1H, m), 3.19 (2H, t), 2.88 (3H, s), 2.48 (2H, t), 1.95 (2H, m), 1.89 (6H, m), 1.64 (2H, m)

[4398] 실시예 197: 4-([4-(2-사이클로펜틸설파닐-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산

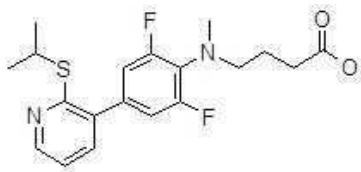


[4399]

[4400] 제조예 15에서 수득한 2-사이클로펜틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.037 g, 0.12 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-([2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터(0.045 g, 0.12 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.015 g, 30 %)을 수득하였다.

[4401] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.42 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.03 (1H, m), 6.95 (2H, m), 4.10 (1H, m), 3.20 (2H, t), 2.89 (3H, s), 2.50 (2H, t), 2.20 (2H, m), 1.90 (2H, m), 1.62 (6H, m)

[4403] 실시예 198: 4-([2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로필설펜일-피리딘-3-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산



[4404]

[4405] 제조예 9에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로필설펜일-피리딘(0.030 g, 0.11 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-([2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터(0.040 g, 0.11 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.025 g, 61 %)을 수득하였다.

[4406] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.94 (2H, m), 4.09 (1H, m), 3.19 (2H, t), 2.89 (3H, s), 2.49 (2H, t), 1.90 (2H, m), 1.37 (6H, d)

[4408] 실시예 199: 4-[(3'-사이클로뷰톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일)-메틸-아미노]-뷰티르산

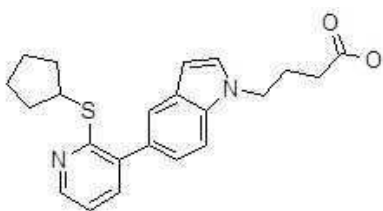


[4409]

[4410] 제조예 21에서 수득한 1-사이클로뷰톡시-3-아이오도-벤젠(0.035 g, 0.13 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-([2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터(0.047 g, 0.13 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.030 g, 62 %)을 수득하였다.

[4411] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.31 (1H, t), 7.07 (3H, m), 6.94 (1H, m), 6.81 (1H, m), 4.70 (1H, m), 3.16 (2H, t), 2.91 (3H, s), 2.47 (4H, m), 2.21 (2H, m), 1.88 (3H, m), 1.71 (1H, m)

[4413] 실시예 200: 4-[5-(2-사이클로펜틸설펜일-피리딘-3-일)-인돌-1-일]-뷰티르산



[4414]

[4415] 제조예 15에서 수득한 2-사이클로펜틸설펜일-3-아이오도-피리딘(0.010 g, 0.03 mmol)과 제조예 184에서 수득한 4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-인돌-1-일]-뷰티르산 에틸 에스터(0.012 g, 0.03 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.006 g, 48 %)을 수득하였다.

[4416] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.31 (1H, t), 7.07 (3H, m), 6.94 (1H, m), 6.81 (1H, m), 4.70 (1H, m), 3.16 (2H, t), 2.91 (3H, s), 2.47 (4H, m), 2.21 (2H, m), 1.88 (3H, m), 1.71 (1H, m)

[4417] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.41 (2H, m), 7.28 (1H, m), 7.13 (1H, m), 7.03 (1H, m), 6.54 (1H, d), 4.25 (2H, t), 4.10 (1H, m), 2.40 (2H, t), 2.22 (4H, m), 1.68 (2H, m), 1.60 (4H, m)

[4419] 실시예 201: 4-[(3,5-다이플루오로-3'-피롤리딘-1-일-바이페닐-4-일)-메틸-아미노]-뷰티르산



[4420]

[4421] 제조예 53에서 수득한 1-(3-브로모페닐)피롤리딘(0.030 g, 0.13 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-[[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노]-뷰티르산 메틸 에스터(0.049 g, 0.13 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.025 g, 50 %)을 수득하였다.

[4422] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.25 (1H, m), 7.06 (2H, m), 6.78 (1H, d), 6.62 (1H, s), 6.56 (1H, m), 3.33 (4H, m), 3.17 (2H, t), 2.86 (3H, s), 2.46 (2H, m), 2.03 (4H, m), 1.86 (2H, m)

[4424] 실시예 202: 4-[[4-(6-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노]-뷰티르산



[4425]

[4426] 제조예 52에서 수득한 2-브로모-6-사이클로뷰틸설파닐-피리딘(0.025 g, 0.10 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-[[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노]-뷰티르산 메틸 에스터(0.038 g, 0.10 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.026 g, 65 %)을 수득하였다.

[4427] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.54 (3H, m), 7.30 (1H, d), 7.09 (1H, d), 4.17 (1H, m), 3.21 (2H, t), 2.90 (3H, s), 2.46 (2H, t), 2.26 (2H, m), 1.89 (2H, m), 1.70 (4H, m)

[4429] 실시예 203: 4-[[4-(2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노]-뷰티르산



[4430]

[4431] 4-브로모-2,2-다이플루오로-1,3-벤조다이옥솔(0.025 g, 0.11 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-[[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노]-뷰티르산 메틸 에스터(0.039 g, 0.11 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.025 g, 61 %)을 수득하였다.

[4432] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.22 (3H, m), 7.15 (1H, t), 7.04 (1H, d), 3.21 (2H, t), 2.90 (3H, s), 2.47 (2H, t), 1.89 (2H, m)

[4434] 실시예 204: 4-[[4-(6-사이클로펜틸옥시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노]-뷰티르산



[4435]

[4436] 제조예 185에서 수득한 2-브로모-6-사이클로펜틸옥시-피리딘(0.030 g, 0.12 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-[[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노]-뷰티르산 메틸 에스터(0.046 g, 0.12 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.025 g, 52 %)을 수득하였다.

[4437] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.58 (1H, t), 7.53 (2H, m), 7.19 (1H, d), 6.63 (1H, d), 5.51 (1H, m), 3.20 (2H, t), 2.89 (3H, s), 2.47 (2H, t), 2.03 (2H, m), 1.88 (6H, m), 1.65 (2H, m)

[4439] 실시예 205: 4-[[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노]-뷰티르산



[4440]

[4441] 제조예 186에서 수득한 2-브로모-6-사이클로뷰톡시-피리딘(0.030 g, 0.13 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-[[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노]-뷰티르산 메틸 에스터(0.049 g, 0.13 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.020 g, 41 %)을 수득하였다.

[4442] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.61 (1H, t), 7.51 (2H, m), 7.21 (1H, d), 6.64 (1H, d), 5.27 (1H, m), 3.20 (2H, t), 2.89 (3H, s), 2.51 (2H, m), 2.47 (2H, t), 2.20 (2H, m), 1.88 (3H, m), 1.75 (1H, m)

[4444] 실시예 206: 4-[[4-(2-사이클로뷰톡시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노]-뷰티르산

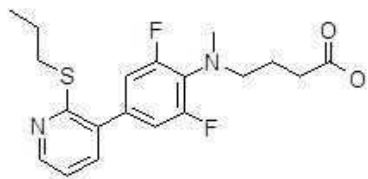


[4445]

[4446] 제조예 41에서 수득한 2-사이클로뷰톡시-3-아이오도-피리딘(0.030 g, 0.11 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-[[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노]-뷰티르산 메틸 에스터(0.040 g, 0.11 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.022 g, 54 %)을 수득하였다.

[4447] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.11 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.15 (2H, m), 6.94 (1H, m), 5.29 (1H, m), 3.20 (2H, t), 2.89 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.16 (2H, m), 1.90 (3H, m), 1.69 (1H, m)

[4449] 실시예 207: 4-([2,6-다이플루오로-4-(2-프로필설파닐-피리딘-3-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산

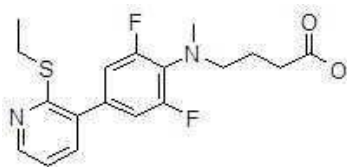


[4450]

[4451] 제조예 28에서 수득한 3-아이오도-2-프로필설파닐-피리딘(0.030 g, 0.11 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-([2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터(0.040 g, 0.11 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.021 g, 51 %)을 수득하였다.

[4452] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.96 (2H, m), 3.19 (2H, t), 3.14 (2H, t), 2.89 (3H, s), 2.50 (2H, m), 1.91 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.03 (3H, t)

[4454] 실시예 208: 4-([4-(2-에틸설파닐-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산

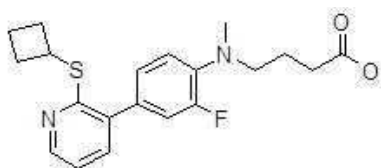


[4455]

[4456] 제조예 33에서 수득한 2-에틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.030 g, 0.11 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-([2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터(0.042 g, 0.11 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.018 g, 43 %)을 수득하였다.

[4457] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.05 (1H, m), 6.96 (2H, m), 3.19 (4H, m), 2.93 (3H, s), 2.49 (2H, t), 1.92 (2H, m), 1.35 (3H, t)

[4459] 실시예 209: 4-([4-(2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산



[4460]

[4461] 제조예 13에서 수득한 2-사이클로뷰틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.040 g, 0.14 mmol)과 제조예 187에서 수득한 4-([2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터(0.048 g, 0.14 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.025 g, 48 %)을 수득하였다.

[4462] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.38 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.12 (2H, m), 7.01 (2H, m), 4.43 (1H, m), 3.25 (2H, t), 2.87 (3H, s), 2.51 (4H, m), 2.01 (6H, m)

[4464] 실시예 210: 2-([4-(2-사이클로펜틸설파닐-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐아미노]-메틸)-사이클로프로페인 카복실산

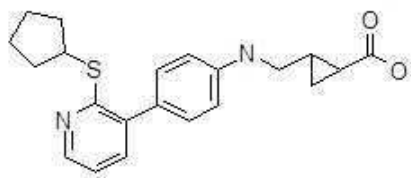


[4465]

[4466] 제조예 188에서 수득한 4-(2-(사이클로펜틸설파닐)-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐아민(0.050 g, 0.16 mmol)과 2-폼일-사이클로프로페인카복실산 에틸 에스터(0.026 g, 0.18 mmol)를 이용하여 순차적으로 제조예 35와 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.009 g, 14 %)을 수득하였다.

[4467] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.00 (1H, m), 6.92 (2H, m), 4.09 (1H, m), 3.37 (2H, d), 2.20 (2H, m), 1.82 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.62 (5H, m), 1.32 (2H, m), 0.98 (1H, m)

[4469] 실시예 211: 2-([4-(2-(사이클로펜틸설파닐)-피리딘-3-일)-페닐아미노]-메틸)-사이클로프로페인카복실산



[4470]

[4471] 단계 A: 2-([4-(2-(사이클로펜틸설파닐)-피리딘-3-일)-페닐아미노]-메틸)-사이클로프로페인카복실산 에틸 에스터

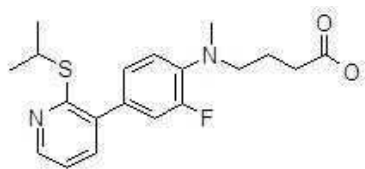
[4472] 제조예 189에서 수득한 4-(2-(사이클로펜틸설파닐)-피리딘-3-일)-페닐아민(0.140 g, 0.52 mmol)과 2-폼일-사이클로프로페인카복실산 에틸 에스터(0.081 g, 0.57 mmol)를 제조예 35와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.150 g, 73 %)을 수득하였다.

[4474] 단계 B: 2-([4-(2-(사이클로펜틸설파닐)-피리딘-3-일)-페닐아미노]-메틸)-사이클로프로페인카복실산

[4475] 단계 A에서 수득한 2-([4-(2-(사이클로펜틸설파닐)-피리딘-3-일)-페닐아미노]-메틸)-사이클로프로페인카복실산 에틸 에스터(0.030 g, 0.08 mmol)를 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.025 g, 90 %)을 수득하였다.

[4476] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.37 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.26 (2H, d), 7.00 (1H, m), 6.66 (2H, d), 4.09 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.09 (1H, m), 2.19 (2H, m), 1.84 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.60 (5H, m), 1.35 (1H, m), 0.99 (1H, m)

[4478] 실시예 212: 4-([2-플루오로-4-(2-(아이소프로필설파닐)-피리딘-3-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산



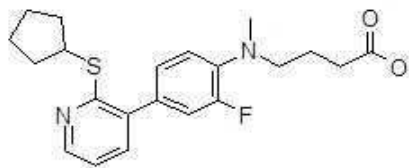
[4479]

[4480] 제조예 9에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로필설파닐-피리딘(0.030 g, 0.11 mmol)과 제조예 187에서 수득한 4-([2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터(0.038 g, 0.11 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.021 g, 54 %)을 수득하였다.

[4481] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.11 (2H, m), 7.01 (2H, m), 4.06 (1H, m), 3.25 (2H, t),

2.87 (3H, s), 2.51 (2H, t), 1.97 (2H, m), 1.36 (6H, d)

[4483] 실시예 213: 4-([4-(2-사이클로펜틸설파닐-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산

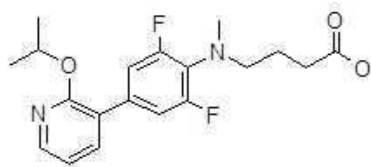


[4484]

[4485] 제조예 15에서 수득한 2-사이클로펜틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.030 g, 0.10 mmol)과 제조예 187에서 수득한 4-([2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터(0.035 g, 0.10 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.017 g, 45 %)을 수득하였다.

[4486] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.12 (2H, m), 7.01 (2H, m), 4.09 (1H, m), 3.25 (2H, t), 2.87 (3H, s), 2.51 (2H, t), 2.20 (2H, m), 1.97 (2H, m), 1.63 (6H, m)

[4488] 실시예 214: 4-([2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로폭시-피리딘-3-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산



[4489]

[4490] 제조예 34에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로폭시-피리딘(0.030 g, 0.11 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-([2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터(0.042 g, 0.11 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.022 g, 55 %)을 수득하였다.

[4491] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.11 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.10 (2H, m), 6.90 (1H, m), 5.41 (1H, m), 3.14 (2H, t), 2.88 (3H, s), 2.41 (2H, t), 1.86 (2H, m), 1.37 (6H, d)

[4493] 실시예 215: 4-[(2'-사이클로펜틸아미노-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일)-메틸-아미노]-뷰티르산

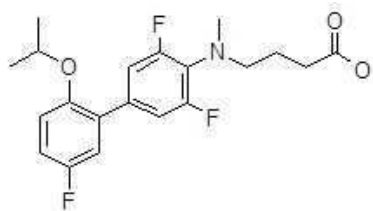


[4494]

[4495] 제조예 35에서 수득한 N-사이클로펜틸-2-아이오도-아닐린(0.030 g, 0.10 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-([2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터(0.039 g, 0.10 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.015 g, 37 %)을 수득하였다.

[4496] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.23 (1H, m), 7.01 (1H, m), 6.93 (2H, m), 6.72 (2H, m), 3.77 (1H, m), 3.19 (2H, t), 2.88 (3H, s), 2.49 (2H, t), 2.01 (2H, m), 1.90 (2H, m), 1.67 (4H, m), 1.43 (2H, m)

[4498] 실시예 216: 4-[메틸-(3,5,5'-트라이플루오로-2'-아이소프로폭시-바이페닐-4-일)-아미노]-뷰티르산

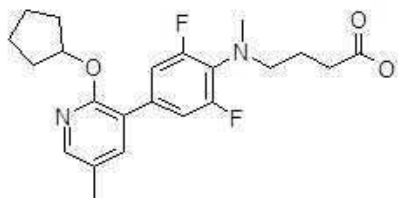


[4499]

[4500] 제조예 55에서 수득한 2-브로모-4-플루오로-1-아이소프로폭시-벤젠(0.030 g, 0.13 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-([2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터(0.048 g, 0.13 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.030 g, 61 %)을 수득하였다.

[4501] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.08 (2H, m), 6.98 (2H, m), 6.91 (1H, m), 4.37 (1H, m), 3.16 (2H, t), 2.88 (3H, s), 2.47 (2H, t), 1.87 (2H, m), 1.25 (6H, d)

[4503] 실시예 217: 4-([4-(2-사이클로펜틸옥시-5-메틸-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산



[4504]

[4505] 제조예 57에서 수득한 3-브로모-2-사이클로펜틸옥시-5-메틸-피리딘(0.030 g, 0.12 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-([2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터(0.043 g, 0.12 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.025 g, 53 %)을 수득하였다.

[4506] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.94 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.13 (2H, m), 5.47 (1H, m), 3.19 (2H, t), 2.88 (3H, s), 2.50 (2H, t), 2.27 (3H, s), 1.94 (2H, m), 1.89 (2H, m), 1.78 (4H, m), 1.63 (2H, m)

[4508] 실시예 218: 4-([4-(2-사이클로부틸메톡시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산

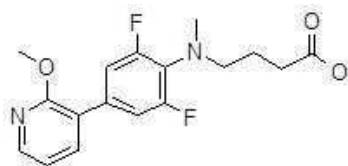


[4509]

[4510] 제조예 190에서 수득한 4-([2,6-다이플루오로-4-(2-플루오로-피리딘-3-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터(0.050 g, 0.15 mmol)와 사이클로부틸-메탄올(0.026 g, 0.30 mmol)을 제조예 34와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물(0.020 g, 35 %)을 수득하였다.

[4511] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.14 (2H, m), 6.95 (1H, m), 4.32 (2H, d), 3.17 (2H, t), 2.88 (3H, s), 2.80 (1H, m), 2.48 (2H, t), 2.10 (2H, m), 1.89 (6H, m)

[4513] 실시예 219: 4-([2,6-다이플루오로-4-(2-메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산

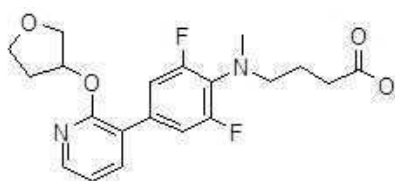


[4514]

[4515] 실시예 218의 합성 과정에서 부산물로 표제 화합물(5 mg, 10 %)을 수득하였다.

[4516] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.16 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.11 (2H, m), 6.98 (1H, m), 3.98 (3H, s), 3.19 (2H, t), 2.87 (3H, s), 2.48 (2H, t), 1.90 (2H, m)

[4518] 실시예 220: 4-([2,6-다이플루오로-4-[2-(테트라하이드로-퓨란-3-일옥시)-피리딘-3-일]-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산

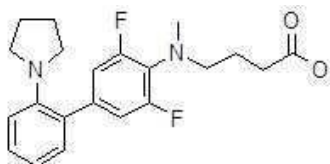


[4519]

[4520] 제조예 190에서 수득한 4-([2,6-다이플루오로-4-(2-플루오로-피리딘-3-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터(0.050 g, 0.15 mmol)와 테트라하이드로-퓨란-3-올(0.026 g, 0.30 mmol)을 제조예 34와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물(0.023 g, 40 %)을 수득하였다.

[4521] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.11 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.09 (2H, m), 6.97 (1H, m), 5.64 (1H, m), 4.06 (1H, m), 3.94 (3H, m), 3.19 (2H, t), 2.89 (3H, s), 2.46 (2H, t), 2.26 (1H, m), 2.16 (1H, m), 1.88 (2H, m)

[4523] 실시예 221: 4-([3,5-다이플루오로-2'-피롤리딘-1-일-바이페닐-4-일]-메틸-아미노)-뷰티르산



[4524]

[4525] 제조예 191에서 수득한 1-(2-아이오도-페닐)-피롤리딘(0.030 g, 0.11 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-([2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터(0.041 g, 0.11 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.020 g, 48 %)을 수득하였다.

[4526] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.26 (1H, m), 7.12 (1H, m), 6.97 (2H, m), 6.84 (2H, m), 3.16 (2H, t), 2.94 (4H, m), 2.87 (3H, s), 2.48 (2H, t), 1.88 (2H, m), 1.80 (4H, m)

[4528] 실시예 222: 4-([3,5-다이플루오로-2'-메틸아미노-바이페닐-4-일]-메틸-아미노)-뷰티르산

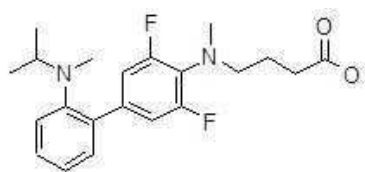


[4529]

[4530] 제조예 192에서 수득한 (2-아이오도-페닐)-메틸-아민(0.030 g, 0.13 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-{{2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐}-메틸-아미노}-뷰티르산 메틸 에스터(0.048 g, 0.13 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.023 g, 54 %)을 수득하였다.

[4531] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.27 (1H, m), 7.04 (1H, m), 6.93 (2H, m), 6.76 (1H, t), 6.69 (1H, d), 3.18 (2H, t), 2.88 (3H, s), 2.81 (3H, s), 2.48 (2H, t), 2.00 (2H, m)

[4533] 실시예 223: 4-{{[3,5-다이플루오로-2'-(아이소프로필-메틸-아미노)-바이페닐-4-일]-메틸-아미노}-뷰티르산

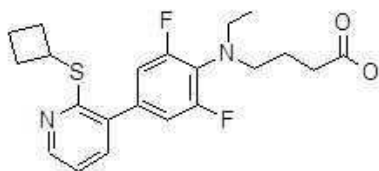


[4534]

[4535] 제조예 193에서 수득한 (2-아이오도-페닐)-아이소프로필-메틸-아민(0.030 g, 0.11 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-{{2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐}-메틸-아미노}-뷰티르산 메틸 에스터(0.040 g, 0.11 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.020 g, 48 %)을 수득하였다.

[4536] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.25 (1H, m), 7.16 (1H, m), 7.12 (2H, m), 7.05 (2H, m), 3.18 (3H, m), 2.87 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.50 (2H, t), 1.87 (2H, m), 0.85 (6H, d)

[4538] 실시예 224: 4-{{[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-에틸-아미노}-뷰티르산



[4539]

[4540] 제조예 13에서 수득한 2-사이클로뷰틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.050 g, 0.17 mmol)과 제조예 194에서 수득한 4-{{2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-에틸-아미노}-뷰티르산 메틸 에스터(0.066 g, 0.17 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.026 g, 38 %)을 수득하였다.

[4541] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.96 (2H, m), 4.44 (1H, m), 3.24 (2H, t), 3.18 (2H, m), 2.49 (4H, m), 2.04 (4H, m), 1.83 (2H, m), 1.08 (3H, t)

[4543] 실시예 225: 4-{{[4-(2-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-에틸-아미노}-뷰티르산



[4544]

[4545] 제조예 48에서 수득한 2-사이클로뷰틸메톡시-3-아이오도-피리딘(0.050 g, 0.17 mmol)과 제조예 194에서 수득한 4-{{2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-에틸-아미노}-뷰티르산 메틸

에스터(0.066 g, 0.17 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.025 g, 35 %)을 수득하였다.

[4546] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.15 (2H, m), 6.96 (1H, m), 4.33 (2H, d), 3.20 (4H, m), 2.81 (1H, m), 2.48 (2H, t), 2.12 (2H, m), 1.88 (4H, m), 1.79 (2H, m), 1.06 (3H, t)

[4548] 실시예 226: 4-([2,6-다이플루오로-4-(2-아이소프로폭시-피리딘-3-일)-페닐]-에틸-아미노)-뷰티르산

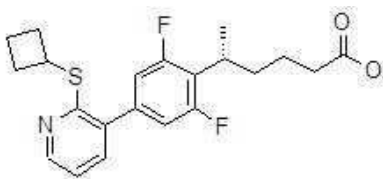


[4549]

[4550] 제조예 34에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로폭시-피리딘(0.050 g, 0.19 mmol)과 제조예 194에서 수득한 4-([2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-에틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터(0.073 g, 0.19 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.027 g, 37 %)을 수득하였다.

[4551] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.14 (2H, m), 6.92 (1H, m), 5.42 (1H, m), 3.20 (4H, m), 2.48 (2H, t), 1.82 (2H, m), 1.37 (6H, d), 1.06 (3H, t)

[4553] 실시예 227: (R)-5-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헥산산

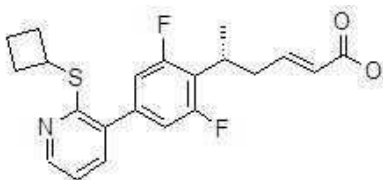


[4554]

[4555] 제조예 13에서 수득한 2-사이클로뷰틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.050 g, 0.17 mmol)과 제조예 195에서 수득한 (R)-5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-헥산산 에틸 에스터(0.066 g, 0.17 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.038 g, 56 %)을 수득하였다.

[4556] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.42 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.04 (1H, m), 6.93 (2H, m), 4.44 (1H, m), 3.25 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.38 (2H, t), 2.09 (4H, m), 1.85 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.55 (1H, m), 1.38 (3H, d)

[4558] 실시예 228: (E)-(R)-5-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헥스-2-엔산

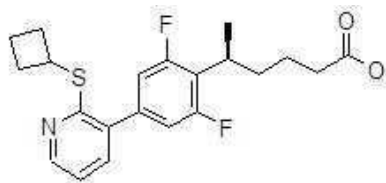


[4559]

[4560] 제조예 13에서 수득한 2-사이클로뷰틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.015 g, 0.05 mmol)과 제조예 196에서 수득한 (E)-(R)-5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-헥스-2-엔산 에틸 에스터(0.020 g, 0.05 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.010 g, 50 %)을 수득하였다.

[4561] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.03 (4H, m), 5.87 (1H, d), 4.43 (1H, m), 3.42 (1H, m), 2.70 (2H, m), 2.52 (2H, m), 2.05 (4H, m), 1.39 (3H, d)

[4563] 실시예 229: (S)-5-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헥산산



[4564]

[4565] 제조예 13에서 수득한 2-사이클로뷰틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.040 g, 0.14 mmol)과 제조예 197에서 수득한 (S)-5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-헥산산 에틸 에스터(0.049 g, 0.13 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.020 g, 39 %)을 수득하였다.

[4566] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.42 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.04 (1H, m), 6.93 (2H, m), 4.44 (1H, m), 3.25 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.38 (2H, t), 2.09 (4H, m), 1.85 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.55 (1H, m), 1.38 (3H, d)

[4568] 실시예 230: 5-{2,6-다이플루오로-4-[2-(테트라하이드로-퓨란-3-일옥시)-피리딘-3-일]-페닐}-헥산산

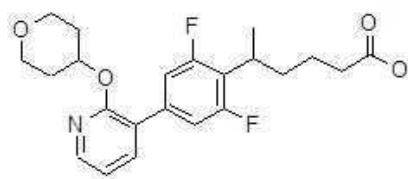


[4569]

[4570] 제조예 49에서 수득한 3-아이오도-2-(테트라하이드로-퓨란-3-일옥시)-피리딘(0.040 g, 0.14 mmol)과 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.049 g, 0.13 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.030 g, 56 %)을 수득하였다.

[4571] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.07 (2H, m), 6.98 (1H, m), 5.65 (1H, m), 4.07 (1H, m), 3.95 (3H, m), 3.23 (1H, m), 2.36 (3H, m), 2.17 (1H, m), 1.83 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.55 (1H, m), 1.36 (3H, d)

[4573] 실시예 231: 5-{2,6-다이플루오로-4-[2-(테트라하이드로-피란-4-일옥시)-피리딘-3-일]-페닐}-헥산산

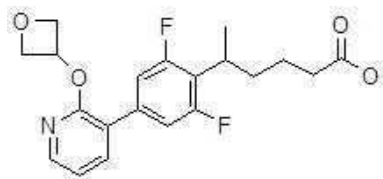


[4574]

[4575] 제조예 50에서 수득한 3-아이오도-2-(테트라하이드로-피란-4-일옥시)-피리딘(0.040 g, 0.13 mmol)과 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.050 g, 0.13 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.020 g, 43 %)을 수득하였다.

[4576] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.10 (2H, m), 6.95 (1H, m), 5.38 (1H, m), 3.91 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.24 (1H, m), 2.37 (2H, m), 2.09 (2H, m), 1.85 (3H, m), 1.70 (2H, m), 1.55 (1H, m), 1.37 (3H, d)

[4578] 실시예 232: 5-[2,6-다이플루오로-4-[2-(옥세탄-3-일옥시)-피리딘-3-일]-페닐]-헥산산

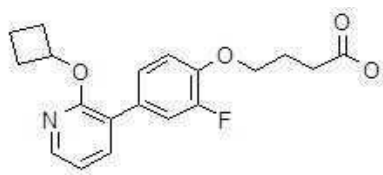


[4579]

[4580] 제조예 209에서 수득한 3-아이오도-2-(옥세탄-3-일옥시)-피리딘(0.030 g, 0.11 mmol)과 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.041 g, 0.11 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.013 g, 32 %)을 수득하였다.

[4581] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.07 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.12 (2H, m), 7.01 (1H, m), 5.66 (1H, m), 5.02 (2H, m), 4.76 (2H, m), 3.25 (1H, m), 2.36 (2H, m), 1.85 (1H, m), 1.73 (2H, m), 1.54 (1H, m), 1.37 (3H, d)

[4583] 실시예 233: 4-[4-(2-사이클로뷰톡시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산

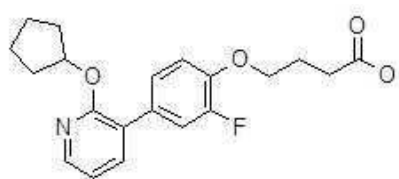


[4584]

[4585] 제조예 41에서 수득한 2-사이클로뷰톡시-3-아이오도-피리딘(0.030 g, 0.11 mmol)과 제조예 198에서 수득한 4-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.038 g, 0.11 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.025 g, 66 %)을 수득하였다.

[4586] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.09 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.00 (1H, m), 6.92 (1H, m), 5.29 (1H, m), 4.15 (2H, t), 2.64 (2H, t), 2.46 (2H, m), 2.20 (4H, m), 1.82 (1H, m), 1.68 (1H, m)

[4588] 실시예 234: 4-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산

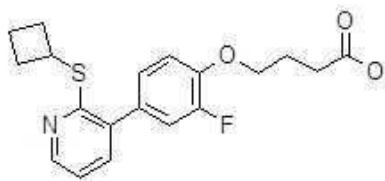


[4589]

[4590] 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜틸옥시-3-아이오도-피리딘(0.030 g, 0.10 mmol)과 제조예 198에서 수득한 4-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.037 g, 0.10 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.024 g, 64 %)을 수득하였다.

[4591] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.12 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.25 (1H, m), 6.97 (1H, m), 6.90 (1H, m), 5.50 (1H, m), 4.14 (2H, t), 2.64 (2H, t), 2.21 (2H, m), 1.93 (2H, m), 1.81 (4H, m), 1.62 (2H, m)

[4593] 실시예 235: 4-[4-(2-사이클로뷰틸설펜일-피리딘-3-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산

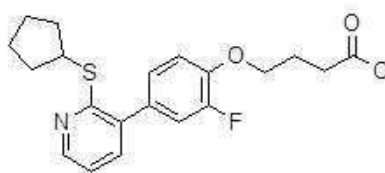


[4594]

[4595] 제조예 13에서 수득한 2-사이클로뷰틸설펜일-3-아이오도-피리딘(0.030 g, 0.10 mmol)과 제조예 198에서 수득한 4-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.036 g, 0.10 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.022 g, 59 %)을 수득하였다.

[4596] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.39 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.18 (2H, m), 7.02 (2H, m), 4.42 (1H, m), 4.16 (2H, t), 2.65 (2H, t), 2.49 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.01 (4H, m)

[4598] 실시예 236: 4-[4-(2-사이클로펜틸설펜일-피리딘-3-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산

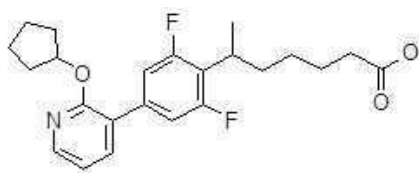


[4599]

[4600] 제조예 15에서 수득한 2-사이클로펜틸설펜일-3-아이오도-피리딘(0.030 g, 0.10 mmol)과 제조예 198에서 수득한 4-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.035 g, 0.10 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.020 g, 54 %)을 수득하였다.

[4601] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.16 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.02 (2H, m), 4.15 (2H, t), 4.07 (1H, m), 2.63 (2H, t), 2.19 (4H, m), 1.70 (2H, m), 1.61 (4H, m)

[4603] 실시예 237: 6-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헵탄산

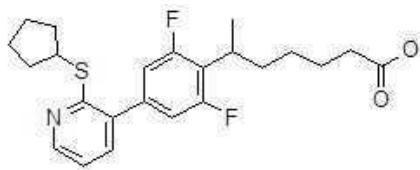


[4604]

[4605] 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜틸옥시-3-아이오도-피리딘(0.040 g, 0.14 mmol)과 제조예 199에서 수득한 6-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-헵탄산 에틸 에스터(0.055 g, 0.14 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.028 g, 50 %)을 수득하였다.

[4606] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.09 (2H, m), 6.93 (1H, m), 5.52 (1H, m), 3.23 (1H, m), 2.33 (2H, t), 1.97 (2H, m), 1.85 (5H, m), 1.64 (5H, m), 1.35 (4H, m), 1.25 (1H, m)

[4608] 실시예 238: 6-[4-(2-사이클로펜틸설파닐-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헵탄산

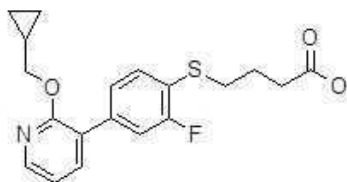


[4609]

[4610] 제조예 15에서 수득한 2-사이클로펜틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.040 g, 0.13 mmol)과 제조예 199에서 수득한 6-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-헵탄산 에틸 에스터(0.052 g, 0.13 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.025 g, 45 %)을 수득하였다.

[4611] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.03 (1H, m), 6.93 (2H, m), 4.15 (1H, m), 3.24 (1H, m), 2.34 (2H, t), 2.20 (2H, m), 1.82 (1H, m), 1.64 (10H, m), 1.36 (3H, d), 1.25 (1H, m)

[4613] 실시예 239: 4-[4-(2-사이클로프로필메톡시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐설파닐]-뷰티르산

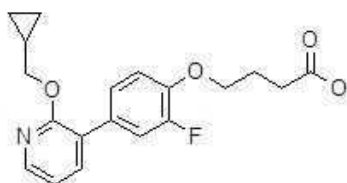


[4614]

[4615] 제조예 205에서 수득한 4-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐설파닐]-뷰티르산 에틸 에스터(0.04 g, 0.11 mmol)와 제조예 40에서 수득한 2-사이클로프로필메톡시-3-아이오도-피리딘(0.03 g, 0.11 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.020 g, 51 %)을 수득하였다.

[4616] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.63 (1H, m), 7.44 (3H, m), 6.97 (1H, m), 4.23 (2H, d), 3.04 (2H, t), 2.58 (2H, t), 2.02 (2H, m), 1.29 (1H, m), 0.61 (2H, m), 0.36 (2H, m)

[4618] 실시예 240: 4-[4-(2-사이클로프로필메톡시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산

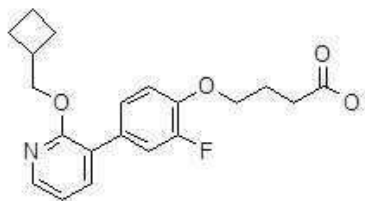


[4619]

[4620] 제조예 40에서 수득한 2-사이클로프로필메톡시-3-아이오도-피리딘(0.030 g, 0.11 mmol)과 제조예 198에서 수득한 4-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.038 g, 0.11 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.018 g, 48 %)을 수득하였다.

[4621] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.49 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.07 (1H, t), 7.00 (1H, m), 4.27 (2H, d), 4.21 (2H, t), 2.71 (2H, t), 2.27 (2H, m), 1.34 (1H, m), 0.65 (2H, m), 0.40 (2H, m)

[4623] 실시예 241: 4-[4-(2-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산

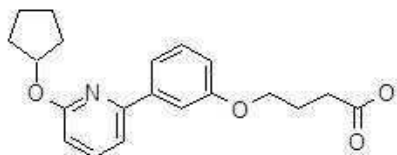


[4624]

[4625] 제조예 48에서 수득한 2-사이클로뷰틸메톡시-3-아이오도-피리딘(0.030 g, 0.10 mmol)과 제조예 198에서 수득한 4-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.037 g, 0.10 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.022 g, 59 %)을 수득하였다.

[4626] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.16 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.05 (2H, m), 4.37 (2H, d), 4.21 (2H, t), 2.85 (1H, m), 2.71 (2H, t), 2.26 (2H, m), 2.12 (2H, m), 1.98 (4H, m)

[4628] 실시예 242: 4-[3-(6-사이클로펜틸옥시-피리딘-2-일)-페녹시]-뷰티르산

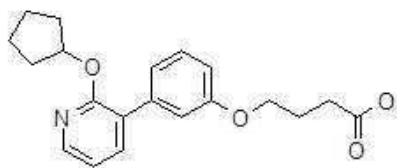


[4629]

[4630] 제조예 12에서 수득한 2-클로로-6-사이클로펜틸옥시-피리딘(0.030 g, 0.15 mmol)과 제조예 200에서 수득한 4-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-페녹시]-뷰티르산 에틸 에스터(0.051 g, 0.15 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.035 g, 68 %)을 수득하였다.

[4631] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (3H, m), 7.34 (1H, m), 7.27 (1H, m), 6.92 (1H, m), 6.63 (1H, m), 5.53 (1H, m), 4.12 (2H, t), 2.63 (2H, t), 2.17 (2H, m), 2.04 (2H, m), 1.84 (2H, m), 1.65 (4H, m)

[4633] 실시예 243: 4-[3-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-페녹시]-뷰티르산

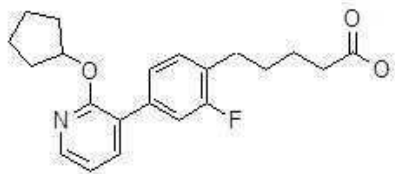


[4634]

[4635] 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜틸옥시-3-아이오도-피리딘(0.030 g, 0.10 mmol)과 제조예 200에서 수득한 4-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-페녹시]-뷰티르산 에틸 에스터(0.035 g, 0.10 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.015 g, 42 %)을 수득하였다.

[4636] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.12 (2H, m), 6.92 (1H, m), 6.87 (1H, m), 5.51 (1H, m), 4.07 (2H, t), 2.61 (2H, t), 2.15 (2H, m), 1.98 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.70 (4H, m)

[4638] 실시예 244: 5-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-펜탄산

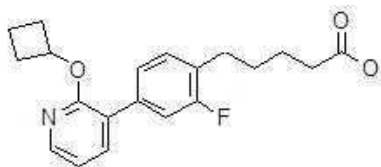


[4639]

[4640] 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜틸옥시-3-아이오도-피리딘(0.030 g, 0.10 mmol)과 제조예 201에서 수득한 5-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-펜탄산 에틸 에스터(0.036 g, 0.10 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.021 g, 57 %)을 수득하였다.

[4641] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.25 (2H, m), 7.20 (1H, m), 6.91 (1H, m), 5.51 (1H, m), 2.71 (2H, t), 2.43 (2H, t), 1.95 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.74 (5H, m), 1.66 (3H, m)

[4643] 실시예 245: 5-[4-(2-사이클로뷰톡시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-펜탄산

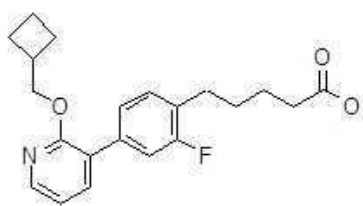


[4644]

[4645] 제조예 41에서 수득한 2-사이클로뷰톡시-3-아이오도-피리딘(0.030 g, 0.10 mmol)과 제조예 201에서 수득한 5-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-펜탄산 에틸 에스터(0.036 g, 0.10 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.021 g, 57 %)을 수득하였다.

[4646] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.11 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.29 (3H, m), 6.94 (1H, m), 5.28 (1H, m), 2.71 (2H, t), 2.45 (4H, m), 2.15 (2H, m), 1.74 (6H, m)

[4648] 실시예 246: 5-[4-(2-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-펜탄산

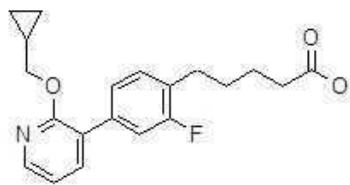


[4649]

[4650] 제조예 48에서 수득한 2-사이클로뷰틸메톡시-3-아이오도-피리딘(0.030 g, 0.10 mmol)과 제조예 201에서 수득한 5-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-펜탄산 에틸 에스터(0.036 g, 0.10 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.022 g, 59 %)을 수득하였다.

[4651] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.26 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.95 (1H, m), 4.32 (2H, m), 2.77 (1H, t), 2.71 (2H, t), 2.42 (2H, t), 2.10 (2H, m), 1.88 (4H, m), 1.72 (4H, m)

[4653] 실시예 247: 5-[4-(2-사이클로프로필메톡시-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-펜탄산

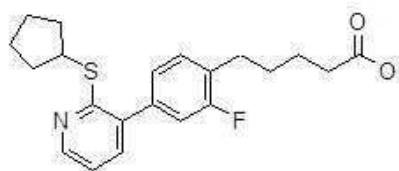


[4654]

[4655] 제조예 40에서 수득한 2-사이클로프로필메톡시-3-아이오도-피리딘(0.030 g, 0.11 mmol)과 제조예 201에서 수득한 5-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-펜탄산 에틸 에스터(0.038 g, 0.11 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.020 g, 53 %)을 수득하였다.

[4656] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.11 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.30 (2H, m), 7.21 (1H, m), 6.95 (1H, m), 4.22 (2H, d), 2.71 (2H, t), 2.43 (2H, m), 1.73 (4H, m), 1.29 (1H, m), 0.58 (2H, m), 0.34 (2H, m)

[4658] 실시예 248: 5-[4-(2-사이클로펜틸설파닐-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-펜탄산

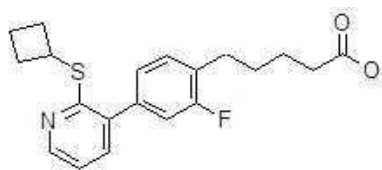


[4659]

[4660] 제조예 15에서 수득한 2-사이클로펜틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.030 g, 0.10 mmol)과 제조예 201에서 수득한 5-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-펜탄산 에틸 에스터(0.034 g, 0.10 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.023 g, 63 %)을 수득하였다.

[4661] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.42 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.13 (2H, m), 7.02 (1H, m), 4.09 (1H, m), 2.72 (2H, t), 2.43 (2H, t), 2.19 (2H, m), 1.73 (6H, m), 1.69 (4H, m)

[4663] 실시예 249: 5-[4-(2-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-3-일)-2-플루오로-페닐]-펜탄산

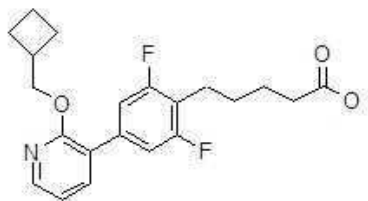


[4664]

[4665] 제조예 13에서 수득한 2-사이클로뷰틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.030 g, 0.10 mmol)과 제조예 201에서 수득한 5-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-펜탄산 에틸 에스터(0.039 g, 0.10 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.024 g, 65 %)을 수득하였다.

[4666] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.13 (2H, m), 7.02 (1H, m), 4.43 (1H, m), 2.72 (2H, t), 2.50 (2H, m), 2.42 (2H, t), 2.06 (4H, m), 1.74 (4H, m)

[4668] 실시예 250: 5-[4-(2-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-펜탄산

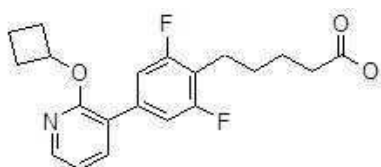


[4669]

[4670] 제조예 48에서 수득한 2-사이클로뷰틸메톡시-3-아이오도-피리딘(0.030 g, 0.10 mmol)과 제조예 27에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]펜탄산 에틸 에스터(0.038 g, 0.10 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.024 g, 62 %)을 수득하였다.

[4671] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.12 (2H, m), 6.96 (1H, m), 4.29 (2H, d), 2.78 (3H, m), 2.42 (2H, t), 2.11 (2H, m), 1.88 (4H, m), 1.71 (4H, m)

[4673] 실시예 251: 5-[4-(2-사이클로뷰톡시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-펜탄산

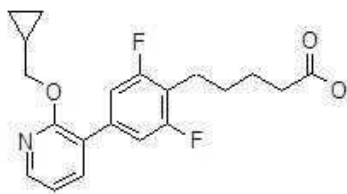


[4674]

[4675] 제조예 41에서 수득한 2-사이클로뷰톡시-3-아이오도-피리딘(0.030 g, 0.11 mmol)과 제조예 27에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]펜탄산 에틸 에스터(0.040 g, 0.11 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.021 g, 53 %)을 수득하였다.

[4676] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.13 (2H, m), 6.94 (1H, m), 5.28 (1H, m), 2.74 (2H, t), 2.46 (4H, m), 2.15 (2H, m), 1.88 (1H, m), 1.71 (5H, m)

[4678] 실시예 252: 5-[4-(2-사이클로프로필메톡시-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-펜탄산

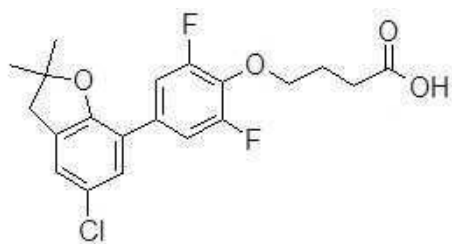


[4679]

[4680] 제조예 40에서 수득한 2-사이클로프로필메톡시-3-아이오도-피리딘(0.030 g, 0.11 mmol)과 제조예 27에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]펜탄산 에틸 에스터(0.040 g, 0.11 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.026 g, 66 %)을 수득하였다.

[4681] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.16 (2H, m), 6.96 (1H, m), 4.22 (2H, d), 2.74 (2H, t), 2.43 (2H, t), 1.72 (4H, m), 1.31 (1H, m), 0.60 (2H, m), 0.36 (2H, m)

[4683] 실시예 253: 4-[4-(5-클로로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-7-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산



[4684]

[4685]

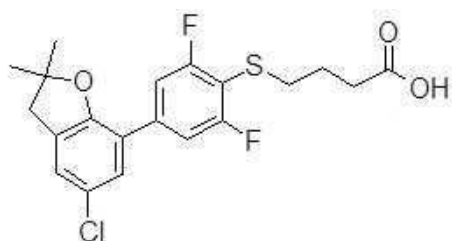
제조예 210에서 수득한 7-브로모-5-클로로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란(0.093 g, 0.36 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(89 mg, 0.24 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.053 g, 56 %)을 수득하였다.

[4686]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.27 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.07 (1H, m), 4.21 (2H, t), 3.02 (2H, s), 2.66 (2H, t), 2.10 (2H, m), 1.50 (6H, s)

[4688]

실시예 254: 4-[4-(5-클로로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-7-일)-2,6-다이플루오로-페닐설파닐]-뷰티르산



[4689]

[4690]

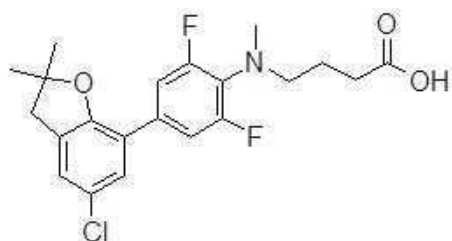
제조예 210에서 수득한 7-브로모-5-클로로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란(0.098 g, 0.37 mmol)과 제조예 219에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-페닐설파닐]뷰티르산 에틸 에스터(0.096 g, 0.25 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.024 g, 23 %)을 수득하였다.

[4691]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.31 (2H, m), 7.23 (1H, m), 7.10 (1H, m), 3.03 (2H, s), 2.95 (2H, t), 2.56 (2H, t), 1.89 (2H, m), 1.51 (6H, s)

[4693]

실시예 255: 4-([4-(5-클로로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-7-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산



[4694]

[4695]

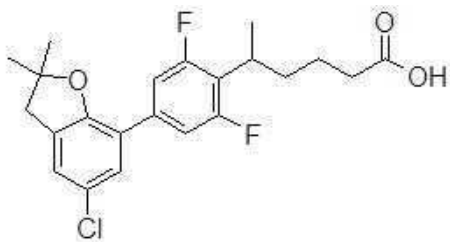
제조예 210에서 수득한 7-브로모-5-클로로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란(0.101 g, 0.39 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-([2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터(0.160 g, 0.42 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.101 g, 63 %)을 수득하였다.

[4696]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.24 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.05 (1H, m), 3.16 (2H, t), 3.02 (2H, s),

2.87 (3H, s), 2.45 (2H, t), 1.86 (2H, m), 1.51 (6H, s)

[4698] 실시예 256: 5-[4-(5-클로로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-7-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헥산산

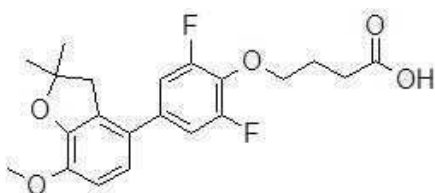


[4699]

[4700] 제조예 210에서 수득한 7-브로모-5-클로로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란(0.082 g, 0.31 mmol)과 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.130 g, 0.34 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.094 g, 74 %)을 수득하였다.

[4701] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.22 (2H, m), 7.19 (1H, m), 7.07 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.02 (2H, s), 2.35 (2H, t), 1.84 (1H, m), 1.68 (2H, m), 1.52 (1H, m), 1.51 (6H, s), 1.34 (3H, d)

[4703] 실시예 257: 4-[2,6-다이플루오로-4-(7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-페녹시]-뷰티르산



[4704]

[4705] 제조예 211에서 수득한 4-브로모-7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란(0.083 g, 0.32 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.133 g, 0.36 mmol)를 실시예 17과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.097 g, 79 %)을 수득하였다.

[4706] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.94 (2H, m), 6.81 (2H, s), 4.21 (2H, t), 3.90 (3H, s), 3.11 (2H, s), 2.67 (2H, t), 2.11 (2H, m), 1.52 (6H, s)

[4708] 실시예 258: 4-[2,6-다이플루오로-4-(7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-페닐설파닐]-뷰티르산



[4709]

[4710] 제조예 211에서 수득한 4-브로모-7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란(0.061 g, 0.24 mmol)과 제조예 219에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]-다이옥사보롤란-2-일)-페닐설파닐]뷰티르산 에틸 에스터(0.100 g, 0.26 mmol)를 실시예 17과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.047 g, 48 %)을 수득하였다.

[4711] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.98 (2H, m), 6.84 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.14 (2H, s), 2.96 (2H, t), 2.55 (2H, t), 1.88 (2H, m), 1.53 (6H, s)

[4713] 실시예 259: 4-([2,6-다이플루오로-4-(7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산



[4714]

[4715] 제조예 211에서 수득한 4-브로모-7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란(0.061 g, 0.24 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-([2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스테르(0.100 g, 0.26 mmol)를 실시예 17과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.107 g, 100 %)을 수득하였다.

[4716] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.89 (2H, m), 6.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.15 (2H, t), 3.13 (2H, s), 2.46 (2H, t), 1.86 (2H, m), 1.52 (6H, s)

[4718] 실시예 260: 5-[2,6-다이플루오로-4-(7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-페닐]-헥산산



[4719]

[4720] 제조예 211에서 수득한 4-브로모-7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란(0.061 g, 0.24 mmol)과 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]헥산산 에틸 에스테르(0.099 g, 0.26 mmol)를 실시예 17과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.077 g, 79 %)을 수득하였다.

[4721] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.88 (2H, m), 6.82 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.21 (1H, m), 3.14 (2H, s), 2.35 (2H, t), 1.83 (1H, m), 1.68 (2H, m), 1.53 (1H, m), 1.52 (6H, s), 1.35 (3H, d)

[4723] 실시예 261: 4-(2,6-다이플루오로-4-스파이로[3H-벤조퓨란-2,1'-사이클로펜탄]-7-일-페녹시)-뷰티르산



[4724]

[4725] 제조예 212에서 수득한 7-브로모스파이로[3H-벤조퓨란-2,1'-사이클로펜탄](0.062 g, 0.24 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-페녹시]뷰티르산 에틸 에스테르(0.100 g, 0.27 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.087 g, 93 %)을 수득하였다.

[4726] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.32 (2H, m), 7.21 (1H, d), 7.12 (1H, m), 6.88 (1H, t), 4.21 (2H, t), 3.20 (2H, s), 2.67 (2H, t), 2.11 (4H, m), 1.92 (2H, m), 1.75 (4H, m)

[4728] 실시예 262: 4-(2,6-다이플루오로-4-스파이로[3H-벤조퓨란-2,1'-사이클로펜탄]-7-일-페닐설파닐)-뷰티르산



[4729]

[4730] 제조예 212에서 수득한 7-브로모스파이로[3H-벤조퓨란-2,1'-사이클로펜탄](0.067 g, 0.26 mmol)과 제조예 219에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]-다이옥사보롤란-2-일)-페닐설파닐]뷰티르산 에틸 에스터(0.112 g, 0.29 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.053 g, 50 %)을 수득하였다.

[4731] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.36 (2H, m), 7.25 (1H, d), 7.15 (1H, m), 6.89 (1H, t), 3.21 (2H, s), 2.94 (2H, t), 2.56 (2H, t), 2.11 (2H, m), 1.89 (4H, m), 1.75 (4H, m)

[4733] 실시예 263: 4-(2,6-다이플루오로-N-메틸-4-스파이로[3H-벤조퓨란-2,1'-사이클로펜탄]-7-일-아닐리노)-뷰티르산

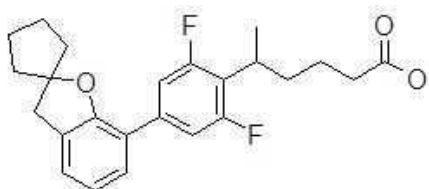


[4734]

[4735] 제조예 212에서 수득한 7-브로모스파이로[3H-벤조퓨란-2,1'-사이클로펜탄](0.067 g, 0.26 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-{[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산 메틸 에스터(0.111 g, 0.29 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.064 g, 61 %)을 수득하였다.

[4736] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.28 (2H, m), 7.22 (1H, d), 7.11 (1H, m), 6.87 (1H, t), 3.20 (2H, s), 3.17 (2H, t), 2.87 (3H, s), 2.47 (2H, t), 2.13 (2H, m), 1.90 (4H, m), 1.75 (4H, m)

[4738] 실시예 264: 5-(2,6-다이플루오로-4-스파이로[3H-벤조퓨란-2,1'-사이클로펜탄]-7-일-페닐)-헥산산



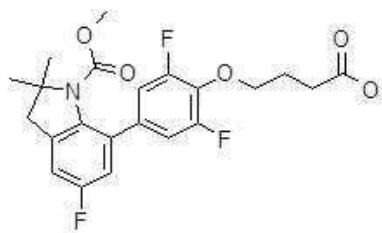
[4739]

[4740] 제조예 212에서 수득한 7-브로모스파이로[3H-벤조퓨란-2,1'-사이클로펜탄](0.067 g, 0.26 mmol)과 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.100 g, 0.26 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.039 g, 37 %)을 수득하였다.

[4741] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.26 (2H, m), 7.23 (1H, m), 7.12 (1H, m), 6.88 (1H, t), 3.22 (1H, m), 3.20 (2H, s),

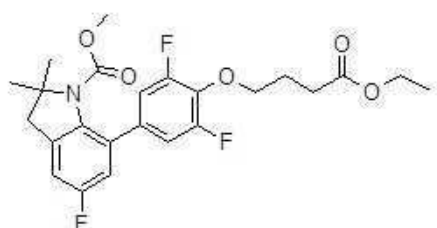
2.35 (2H, t), 2.15 (2H, m), 1.93 (2H, m), 1.90 ~ 1.52 (8H, m), 1.32 (3H, d)

[4743] 실시예 265: 7-[4-(3-카르복시-프로폭시)-3,5-다이플루오로-페닐]-5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-인돌-1-카복실산 메틸 에스터



[4744]

[4745] 단계 A: 7-[4-(3-에톡시카르보닐-프로폭시)-3,5-다이플루오로-페닐]-5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-인돌-1-카복실산 메틸 에스터



[4746]

[4747] 제조예 213에서 수득한 5-플루오로-7-아이오도-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-인돌-1-카복실산 메틸 에스터 (0.074 g, 0.21 mmol)와 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.063 g, 0.17 mmol)를 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.045 g, 46 %)을 수득하였다.

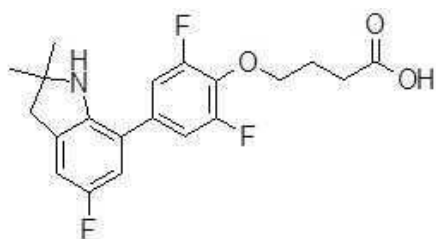
[4748] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.73 (1H, brs), 6.96 (1H, t), 6.91 (2H, m), 4.23 (2H, t), 4.15 (2H, q), 3.86 (3H, s), 2.91 (2H, s), 2.59 (2H, t), 2.11 (2H, m), 1.53 (6H, s), 1.27 (3H, t)

[4750] 단계 B: 7-[4-(3-카르복시-프로폭시)-3,5-다이플루오로-페닐]-5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-인돌-1-카복실산 메틸 에스터

[4751] 단계 A에서 수득한 7-[4-(3-에톡시카르보닐-프로폭시)-3,5-다이플루오로-페닐]-5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-인돌-1-카복실산 메틸 에스터(0.010 g, 0.021 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.006 g, 64 %)을 수득하였다.

[4752] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.73 (1H, brs), 6.97 (1H, t), 6.90 (2H, m), 4.25 (2H, t), 3.86 (3H, s), 2.91 (2H, s), 2.67 (2H, t), 2.13 (2H, m), 1.53 (6H, s)

[4754] 실시예 266: 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일)-페녹시]-뷰티르산



[4755]

[4756]

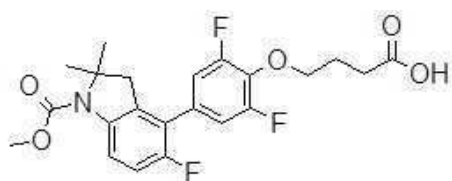
실시예 265에서 수득한 7-[4-(3-카르복시-프로폭시)-3,5-다이플루오로-페닐]-5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-인돌-1-카복실산 메틸 에스터(0.030 g, 0.07 mmol)를 MeOH, 6N NaOH 수용액 각 3 mL, 1 mL 로 녹인 후 80°C에서 24 시간 동안 환류 교반하였다. 유기용매를 제거하고 6N HCl 수용액을 이용하여 pH 3으로 조절한 후 EtOAc로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고 감압 농축하여 표제 화합물(0.002 g, 8 %)을 수득하였다.

[4757]

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.97 (2H, m), 6.85 (1H, m), 6.52 (1H, m), 4.28 (2H, t), 2.83 (2H, s), 2.71 (2H, t), 2.17 (2H, m), 1.35 (6H, s)

[4759]

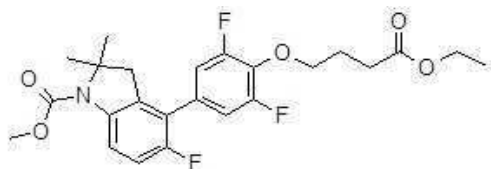
실시예 267: 4-[4-(3-카르복시-프로폭시)-3,5-다이플루오로-페닐]-5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-인돌-1-카복실산 메틸 에스터



[4760]

[4761]

단계 A: 4-[4-(3-에톡시카르보닐-프로폭시)-3,5-다이플루오로-페닐]-5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-인돌-1-카복실산 메틸 에스터



[4762]

[4763]

제조예 214에서 수득한 5-플루오로-4-아이오도-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-인돌-1-카복실산 메틸 에스터 (0.085 g, 0.24 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.089 g, 0.24 mmol)를 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.050 g, 45 %)을 수득하였다.

[4764]

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.89 ~ 6.77 (4H, m), 4.18 (2H, q), 4.17 (2H, t), 3.11 (3H, s), 2.97 (2H, s), 2.57 (2H, t), 2.08 (2H, m), 1.57 (6H, s), 1.27 (3H, t)

[4766]

단계 B: 4-[4-(3-카르복시-프로폭시)-3,5-다이플루오로-페닐]-5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-인돌-1-카복실산 메틸 에스터

[4767]

단계 A에서 수득한 4-[4-(3-에톡시카르보닐-프로폭시)-3,5-다이플루오로-페닐]-5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-인돌-1-카복실산 메틸 에스터(0.010 g, 0.021 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.009 g, 100 %)을 수득하였다.

[4768]

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.87 ~ 6.78 (4H, m), 4.20 (2H, t), 3.12 (3H, s), 2.97 (2H, s), 2.65 (2H, t), 2.11

(2H, m), 1.57 (6H, s)

[4770] 실시예 268: 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-1H-인돌-4-일)-페녹시]-뷰티르산

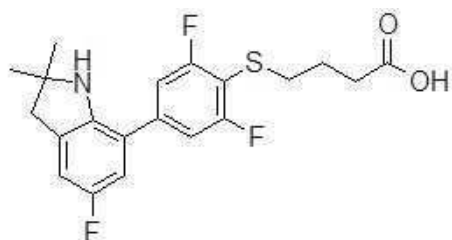


[4771]

[4772] 실시예 267 단계 A에서 수득한 4-[4-(3-에톡시카르보닐-프로폭시)-3,5-다이플루오로-페닐]-5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-인돌-1-카복실산 메틸 에스터(0.04 g, 0.085 mmol)를 MeOH, 6N NaOH 수용액 각 2 mL, 2 mL로 녹인 후 80°C에서 48 시간 동안 환류 교반하였다. 유기용매를 제거하고 6N HCl 수용액을 이용하여 pH 3으로 조절한 후 EtOAc로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고 감압 농축하여 표제 화합물(0.001 g, 3 %)을 수득하였다.

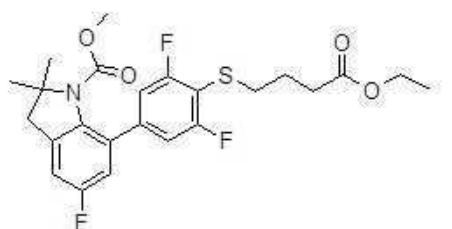
[4773] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.08 (2H, m), 6.78 (1H, m), 6.71 (1H, m), 4.21 (2H, t), 2.86 (2H, s), 2.66 (2H, t), 2.11 (2H, m), 1.31 (6H, s)

[4775] 실시예 269: 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일)-페닐설파닐]-뷰티르산



[4776]

[4777] 단계 A: 7-[4-(3-에톡시카르보닐-프로필설파닐)-3,5-다이플루오로-페닐]-5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-인돌-1-카복실산 메틸 에스터



[4778]

[4779] 제조예 213에서 수득한 5-플루오로-7-아이오도-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-인돌-1-카복실산 메틸 에스터(0.148 g, 0.42 mmol)와 제조예 219에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]-다이옥사보롤란-2-일)-페닐설파닐]뷰티르산 에틸 에스터(0.162 g, 0.42 mmol)를 실시예 17의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.135 g, 67 %)을 수득하였다.

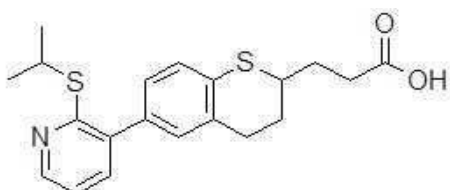
[4780] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.79 (1H, brs), 7.02 (1H, t), 6.98 (2H, m), 4.17 (2H, q), 3.90 (2H, s), 3.02 (2H, t), 2.97 (2H, s), 2.54 (2H, t), 1.96 (2H, m), 1.59 (6H, s), 1.29 (3H, t)

[4782] 단계 B: 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일)-페닐설파닐]-뷰티르산

[4783] 단계 A에서 수득한 7-[4-(3-에톡시카르보닐-프로필설파닐)-3,5-다이플루오로-페닐]-5-플루오로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-인돌-1-카복실산 메틸 에스터(0.065 g, 0.134 mmol)를 이용하여 실시예 266과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.005 g, 9 %)을 수득하였다.

[4784] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.96 (2H, m), 6.81 (1H, m), 6.50 (1H, m), 2.95 (2H, t), 2.80 (2H, s), 2.54 (2H, t), 1.90 (2H, m), 1.30 (6H, s)

[4786] 실시예 270: 3-[6-(2-아이소프로필설파닐-피리딘-3-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산

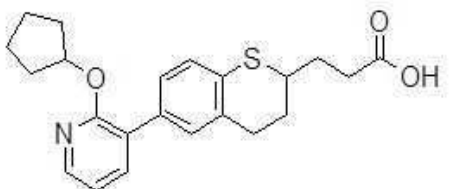


[4787]

[4788] 제조예 9에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로필설파닐-피리딘(0.060 g, 0.21 mmol)과 제조예 5에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.079 g, 0.21 mmol)를 실시예 17과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.050 g, 64 %)을 수득하였다.

[4789] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.13 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.01 (1H, m), 4.04 (1H, m), 3.37 (1H, m), 2.89 (2H, m), 2.59 (2H, m), 2.25 (1H, m), 2.06 (1H, m), 1.99 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.35 (6H, d)

[4791] 실시예 271: 3-[6-(2-사이클로펜톡시-피리딘-3-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산

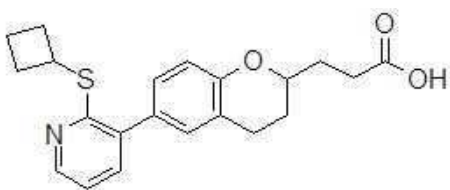


[4792]

[4793] 제조예 11에서 수득한 2-사이클로펜톡시-3-아이오도-피리딘(0.072 g, 0.25 mmol)과 제조예 5에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.095 g, 0.25 mmol)를 실시예 17과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.071 g, 74 %)을 수득하였다.

[4794] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.09 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.27 (1H, m), 7.10 (1H, d), 6.89 (1H, m), 5.49 (1H, m), 3.37 (1H, m), 2.87 (2H, m), 2.59 (2H, m), 2.25 (1H, m), 2.11 ~ 1.58 (11H, m)

[4796] 실시예 272: 3-[6-(2-사이클로부틸설파닐-피리딘-3-일)-크로만-2-일]-프로피온산



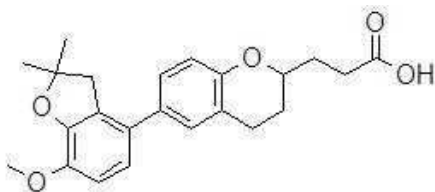
[4797]

[4798] 제조예 13에서 수득한 2-사이클로부틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.050 g, 0.17 mmol)과 제조예 4에서 수득한 3-

[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.061 g, 0.17 mmol)를 실시예 17과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.038 g, 61 %)을 수득하였다.

[4799] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.36 (1H, m), 7.33 (1H, dd), 7.14 (1H, dd), 6.99 (1H, m), 6.85 (1H, d), 4.42 (1H, t), 4.10 (1H, m), 2.91 (1H, m), 2.80 (1H, m), 2.68 (2H, m), 2.51 (2H, m), 2.01 (7H, m), 1.81 (1H, m)

[4801] 실시예 273: 3-[6-(7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-크로만-2-일]-프로피온산

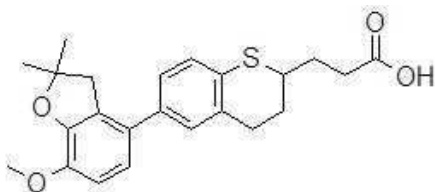


[4802]

[4803] 제조예 211에서 수득한 4-브로모-7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란(0.068 g, 0.26 mmol)과 제조예 4에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.094 g, 0.26 mmol)를 실시예 17과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.054 g, 54 %)을 수득하였다.

[4804] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.13 (1H, m), 7.08 (1H, m), 6.80 (3H, m), 4.08 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.11 (2H, d), 2.88 (1H, m), 2.80 (1H, m), 2.65 (2H, m), 2.02 (3H, m), 1.78 (1H, m), 1.50 (6H, d)

[4806] 실시예 274: 3-[6-(7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산

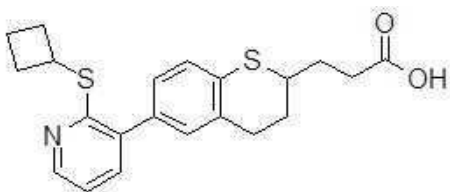


[4807]

[4808] 제조예 211에서 수득한 4-브로모-7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란(0.068 g, 0.26 mmol)과 제조예 5에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.098 g, 0.26 mmol)를 실시예 17과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.038 g, 37 %)을 수득하였다.

[4809] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.10 (3H, m), 6.80 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.36 (1H, m), 3.11 (2H, s), 2.89 (2H, m), 2.59 (2H, m), 2.26 (1H, m), 2.06 (1H, m), 1.98 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.50 (6H, s)

[4811] 실시예 275: 3-[6-(2-사이클로부틸설파닐-피리딘-3-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산

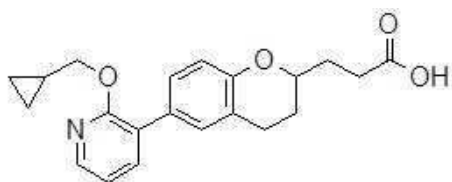


[4812]

[4813] 제조예 13에서 2-사이클로부틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.060 g, 0.20 mmol)과 제조예 5에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.075 g, 0.20 mmol)를 실시예 17과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.051 g, 66 %)을 수득하였다.

[4814] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.38 (1H, m), 7.34 (1H, dd), 7.14 (2H, s), 7.09 (1H, s), 7.00 (1H, m), 4.41 (1H, m), 3.38 (1H, m), 2.91 (2H, m), 2.63 (2H, m), 2.49 (2H, m), 2.26 (1H, m), 2.13 ~ 1.98 (6H, m), 1.87 (1H, m)

[4816] 실시예 276: 3-[6-(2-사이클로프로필메톡시-피리딘-3-일)-크로만-2-일]-프로피온산

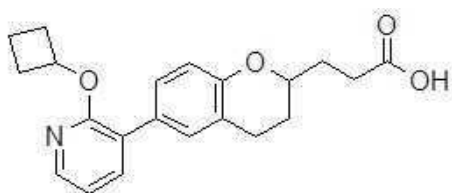


[4817]

[4818] 제조예 40에서 수득한 2-사이클로프로필메톡시-3-아이오도-피리딘(0.062 g, 0.23 mmol)과 제조예 4에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.083 g, 0.23 mmol)를 실시예 17과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.057 g, 70 %)을 수득하였다.

[4819] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.07 (1H, m), 7.58 (1H, dd), 7.36 (1H, m), 7.33 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.84 (1H, d), 4.20 (2H, d), 4.09 (1H, m), 2.92 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.65 (2H, m), 2.04 (3H, m), 1.81 (1H, m), 1.29 (1H, m), 0.56 (2H, m), 0.35 (2H, m)

[4821] 실시예 277: 3-[6-(2-사이클로뷰톡시-피리딘-3-일)-크로만-2-일]-프로피온산

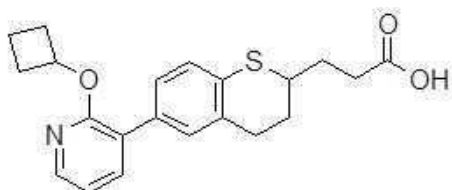


[4822]

[4823] 제조예 41에서 수득한 2-사이클로뷰톡시-3-아이오도-피리딘(0.062 g, 0.22 mmol)과 제조예 4에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.083 g, 0.22 mmol)를 실시예 17과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.054 g, 69 %)을 수득하였다.

[4824] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.06 (1H, m), 7.55 (1H, dd), 7.35 (1H, dd), 7.28 (1H, m), 6.90 (1H, m), 6.84 (1H, d), 5.25 (1H, m), 4.11 (1H, m), 2.91 (1H, m), 2.81 (1H, m), 2.65 (2H, m), 2.46 (2H, m), 2.12 (2H, m), 2.02 (3H, m), 1.80 (2H, m), 1.67 (1H, m)

[4826] 실시예 278: 3-[6-(2-사이클로뷰톡시-피리딘-3-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산



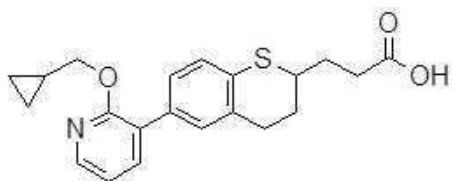
[4827]

[4828] 제조예 41에서 수득한 2-사이클로뷰톡시-3-아이오도-피리딘(0.062 g, 0.22 mmol)과 제조예 5에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.083 g, 0.22 mmol)를 실시예 17과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.051 g, 62 %)을 수득하였다.

[4829] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.08 (1H, m), 7.57 (1H, dd), 7.34 (1H, dd), 7.28 (1H, m), 7.13 (1H, d), 6.91 (1H, m),

5.26 (1H, m), 3.38 (1H, m), 2.91 (2H, m), 2.62 (2H, m), 2.46 (2H, m), 2.26 (1H, m), 2.13 ~ 1.98 (4H, m), 1.85 (2H, m), 1.68 (1H, m)

[4831] 실시예 279: 3-[6-(2-사이클로프로필메톡시-피리딘-3-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산

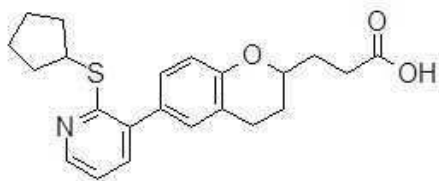


[4832]

[4833] 제조예 40에서 수득한 2-사이클로프로필메톡시-3-아이오도-피리딘(0.065 g, 0.24 mmol)과 제조예 5에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.090 g, 0.24 mmol)를 실시예 17과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.053 g, 59 %)을 수득하였다.

[4834] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.08 (1H, dd), 7.58 (1H, dd), 7.34 (2H, m), 7.13 (1H, d), 6.92 (1H, m), 4.20 (2H, d), 3.38 (1H, m), 2.91 (2H, m), 2.61 (2H, m), 2.29 (1H, m), 2.06 (2H, m), 1.88 (2H, m), 1.28 (1H, m), 0.56 (2H, m), 0.34 (2H, m)

[4836] 실시예 280: 3-[6-(2-사이클로펜틸설파닐-피리딘-3-일)-크로만-2-일]-프로피온산

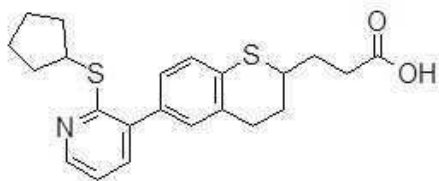


[4837]

[4838] 제조예 15에서 수득한 2-사이클로펜틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.068 g, 0.22 mmol)과 제조예 4에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.079 g, 0.22 mmol)를 실시예 17과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.057 g, 67 %)을 수득하였다.

[4839] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.39 (1H, dd), 7.33 (1H, dd), 7.15 (1H, dd), 7.09 (1H, s), 7.00 (1H, m), 6.84 (1H, d), 4.08 (2H, m), 2.93 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.66 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.03 (3H, m), 1.85 ~ 1.52 (7H, m)

[4841] 실시예 281: 3-[6-(2-사이클로펜틸설파닐-피리딘-3-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산



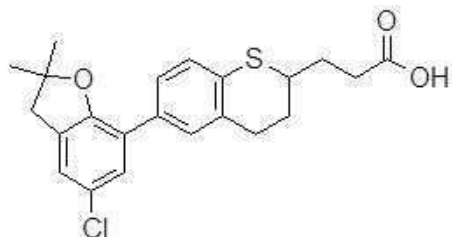
[4842]

[4843] 제조예 15에서 수득한 2-사이클로펜틸설파닐-3-아이오도-피리딘(0.072 g, 0.23 mmol)과 제조예 5에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.087 g, 0.23 mmol)를 실시예 17과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.074 g, 80 %)을 수득하였다.

[4844] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40 (1H, dd), 7.32 (1H, dd), 7.14 (2H, m), 7.09 (1H, m), 7.00 (1H, m), 4.07 (1H, m), 3.38 (1H, m), 2.89 (2H, m), 2.59 (2H, m), 2.20 (3H, m), 2.03 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.75 ~ 1.49 (5H, m)

m)

[4846] 실시예 282: 3-[6-(5-클로로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-7-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산

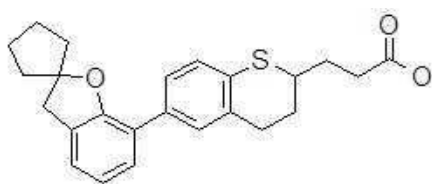


[4847]

[4848] 제조예 210에서 수득한 7-브로모-5-클로로-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란(0.063 g, 0.24 mmol)과 제조예 5에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.090 g, 0.24 mmol)를 실시예 17과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.076 g, 78 %)을 수득하였다.

[4849] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.41 (1H, dd), 7.33 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.11 (1H, d), 7.02 (1H, s), 3.36 (1H, m), 3.01 (2H, s), 2.90 (2H, m), 2.59 (2H, m), 2.26 (1H, m), 2.02 (2H, m), 1.85 (1H, m), 1.48 (6H, s)

[4851] 실시예 283: 3-(6-스파이로[3H-벤조퓨란-2,1'-사이클로펜탄]-7-일)-싸이오크로만-2-일)-프로피온산

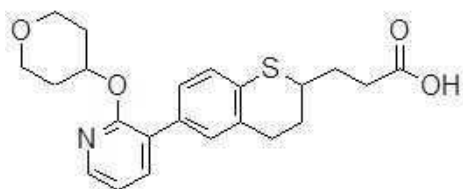


[4852]

[4853] 제조예 212에서 수득한 7-브로모스파이로[3H-벤조퓨란-2,1'-사이클로펜탄](0.058 g, 0.23 mmol)과 제조예 5에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.090 g, 0.23 mmol)를 실시예 17과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.047 g, 52 %)을 수득하였다.

[4854] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.46 (1H, dd), 7.23 (1H, m), 7.11 (1H, d), 7.08 (1H, dd), 6.86 (1H, m), 3.36 (1H, m), 3.19 (2H, s), 2.90 (2H, m), 2.59 (2H, m), 2.26 (1H, m), 2.11 (3H, m), 1.97 (1H, m), 1.87 (3H, m), 1.73 (4H, m)

[4856] 실시예 284: 3-{6-[2-(테트라하이드로-피란-4-일옥시)-피리딘-3-일]-싸이오크로만-2-일}-프로피온산



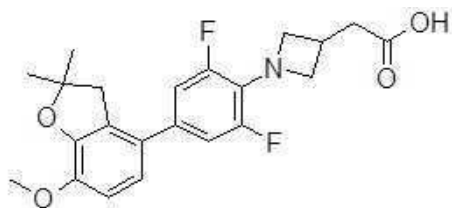
[4857]

[4858] 제조예 50에서 수득한 3-아이오도-2-(테트라하이드로-피란-4-일옥시)-피리딘(0.080 g, 0.26 mmol)과 제조예 5에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.098 g, 0.26 mmol)를 실시예 17과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.090 g, 86 %)을 수득하였다.

[4859] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.08 (1H, dd), 7.59 (1H, dd), 7.30 (2H, m), 7.13 (1H, d), 6.92 (1H, m), 5.35 (1H, m), 3.91 (2H, m), 3.63 (2H, m), 3.38 (1H, m), 2.90 (2H, m), 2.58 (2H, m), 2.28 (1H, m), 2.04 (4H, m), 1.82

(3H, m)

[4861] 실시예 285: {1-[2,6-다이플루오로-4-(7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-페닐]-아제티딘-3-일}-아세트산

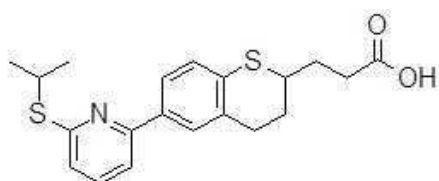


[4862]

[4863] 제조예 211에서 수득한 4-브로모-7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란(0.083 g, 0.32 mmol)과 제조예 88에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아제티딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.121 g, 0.32 mmol)를 실시예 17과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.047 g, 36 %)을 수득하였다.

[4864] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.82 (2H, m), 6.78 (2H, s), 4.39 (2H, m), 3.89 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.11 (2H, s), 3.03 (1H, m), 2.78 (2H, d), 1.51 (6H, s)

[4866] 실시예 286: 3-[6-(6-아이소프로필설파닐-피리딘-2-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산



[4867]

[4868] 제조예 10에서 수득한 2-클로로-6-아이소프로필설파닐-피리딘(0.028 g, 0.15 mmol)과 제조예 5에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.057 g, 0.15 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 를 사용하여 실시예 17과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.010 g, 18 %)을 수득하였다.

[4869] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.72 (2H, m), 7.48 (1H, m), 7.34 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.03 (1H, d), 4.13 (1H, m), 3.39 (1H, m), 2.96 (2H, m), 2.62 (2H, m), 2.28 (1H, m), 2.05 (2H, m), 1.86 (1H, m), 1.45 (6H, d)

[4871] 실시예 287: 4-(2,6-다이플루오로-4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]-4-일-페녹시)뷰탄산



[4872]

[4873] 단계 A: 에틸 4-(2,6-다이플루오로-4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]-4-일-페녹시)뷰타노에이트

[4874] 제조예 215의 단계 C에서 수득한 4-아이오도스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인](25 mg, 0.083mmol)과 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]부티르산 에틸 에스터(30.6 mg, 0.083mmol)를 0.2 mL의 2 M 소듐 카보네이트와 2 mL의 1,4-다이옥세인에 녹인 후 5분간 질소로 충전하였다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (3.4 mg, 0.004mmol)을 넣은 후 1시간 동안 환류교반하였다. 상온으로 냉각한 다음 반응액

에 물을 첨가하고 EtOAc로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 컬럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/4)로 정제하여 표제 화합물 9 mg(26 % 수율)을 수득하였다.

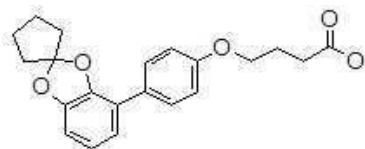
[4875] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.24(m, 2H), 6.93-6.90(m, 1H), 6.84(dd, 1H), 6.74-6.70(m, 1H), 4.20(t, 2H), 4.15(q, 2H), 2.58(t, 2H), 2.17-2.11(m, 4H), 2.10-2.05(m, 2H), 1.90-1.81(m, 4H), 1.26(t, 3H)

[4877] 단계 B: 4-(2,6-다이플루오로-4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]-4-일-페녹시)뷰탄산

[4878] 단계 A에서 수득한 에틸 4-(2,6-다이플루오로-4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]-4-일-페녹시)뷰타노에이트(9 mg, 0.022 mmol)를 THF/MeOH/ H_2O (2:2:1, 1 mL)에 녹인 후 LiOH(5.15 mg, 0.22 mmol)을 넣어주고 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완결되면 감압농축한 다음 1N HCl 수용액을 이용하여 pH 3으로 조절하고 EtOAc를 사용하여 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조한 후 감압농축하여 표제 화합물 8.3 mg(95 % 수율)을 수득하였다.

[4879] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.24(m, 2H), 6.93-6.90(m, 1H), 6.84(dd, 1H), 6.74-6.70(m, 1H), 4.21(t, 2H), 2.67(t, 2H), 2.18-2.05(m, 6H), 1.90-1.81(m, 4H)

[4881] 실시예 288: 4-(4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]-4-일페녹시)뷰탄산



[4882]

[4883] 단계 A: 4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]-4-일페놀

[4884] 제조예 215의 단계 C에서 수득한 4-아이오도스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인](50 mg, 0.166mmol)과 4-하이드록시페닐 보론산(23 mg, 0.166 mmol), K_2CO_3 (46 mg, 0.33 mmol)를 1,4-다이옥산/ H_2O (4:1, 2 mL)에 녹인 후 5분간 질소 가스로 충전하였다. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9.6 mg, 0.0083 mmol)을 넣고 1시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 종결된 후 물로 희석하고 EtOAc로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 감압농축하고 컬럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/2)로 정제하여 표제 화합물 41 mg(92 % 수율)을 수득하였다.

[4885] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.61(d, 2H), 6.95(d, 1H), 6.88(d, 2H), 6.83(dd, 1H), 6.68(d, 1H), 2.17-2.08(m, 4H), 1.88-1.80(m, 4H)

[4887] 단계 B: 에틸 4-(4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]-4-일페녹시)뷰타노에이트

[4888] 단계 A에서 수득한 4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]-4-일페놀(41 mg, 0.153 mmol)을 AN(5 mL)에 녹인 후 Cs_2CO_3 (124 mg, 0.38 mmol)을 넣어주었다. 4-브로모-뷰티르산 에틸 에스터(26 μL , 0.18 mmol)를 넣고 1시간 동안 환류 교반한 다음 상온으로 냉각하였다. 반응액을 감압농축한 다음 컬럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/10)로 정제하여 표제 화합물 28 mg(48 % 수율)을 수득하였다.

[4889] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.65(d, 2H), 6.98-6.92(m, 3H), 6.83(dd, 1H), 6.68(d, 1H), 4.15(q, 2H), 4.04(t, 2H), 2.53(t, 2H), 2.16-2.08(m, 6H), 1.88-1.80(m, 4H), 1.26(t, 3H)

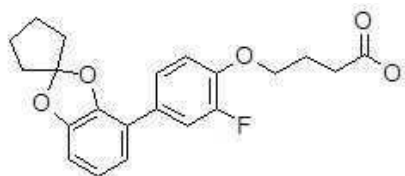
[4891] 단계 C: 4-(4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]-4-일페녹시)뷰탄산

[4892] 단계 B에서 수득한 에틸 4-(4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]-4-일페녹시)뷰타노에이트(28 mg, 0.073 mmol)를 이용하여 실시예 287의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물 25 mg(96 % 수율)을 수

특하였다.

[4893] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.65(d, 2H), 6.98-6.92(m, 3H), 6.83(dd, 1H), 6.68(d, 1H), 4.04(t, 2H), 2.62(t, 2H), 2.17-2.09(m, 6H), 1.88-1.80(m, 4H)

[4895] 실시예 289: 4-(2-플루오로-4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]-4-일-페녹시)뷰탄산



[4896]

[4897] 단계 A: 에틸 4-(2-플루오로-4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]-4-일-페녹시)뷰타노에이트

[4898] 2-플루오로-4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]-4-일-페놀(28 mg, 0.098 mmol)을 이용하여 실시예 288의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물 37 mg(94 % 수율)을 수득하였다.

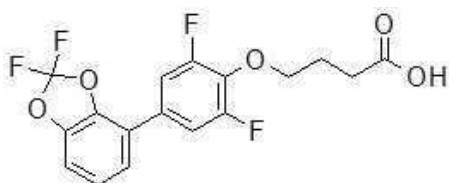
[4899] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.50(dd, 1H), 7.44-7.40(m, 1H), 7.00(dd, 1H), 6.95(d, 1H), 6.83(dd, 1H), 6.70(d, 1H), 4.18-4.09(m, 4H), 2.55(t, 2H), 2.19-2.09(m, 6H), 1.89-1.80(m, 4H), 1.26(t, 3H)

[4901] 단계 B: 4-(2-플루오로-4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]-4-일-페녹시)뷰탄산

[4902] 단계 A에서 수득한 에틸 4-(2-플루오로-4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인]-4-일-페녹시)뷰타노에이트(28 mg, 0.073 mmol)를 이용하여 실시예 287의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물 25 mg(96 % 수율)을 수득하였다.

[4903] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.50(dd, 1H), 7.44-7.40(m, 1H), 7.00(dd, 1H), 6.95(d, 1H), 6.83(dd, 1H), 6.70(d, 1H), 4.12(t, 2H), 2.64(t, 2H), 2.19-2.09(m, 6H), 1.89-1.80(m, 4H)

[4905] 실시예 290: 4-[4-(2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산



[4906]

[4907] 단계 A: 4-[4-(2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산 에틸 에스터

[4908] 4-브로모-2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔(50 mg, 0.21 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(78 mg, 0.21 mmol), NaOH(25 mg, 0.63 mmol)를 1,4-다이옥세인/ H_2O (4:1, 5 mL)에 녹인 후 5분간 질소로 충전하였다. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 mg, 0.0105 mmol)을 넣고 1시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 종결된 후 물로 희석하고 EtOAc로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 감압농축하고 컬럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/3)로 정제하여 표제 화합물 20 mg(24 % 수율)을 수득하였다.

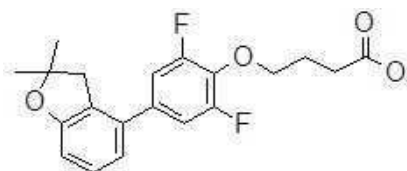
[4909] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.22(m, 2H), 7.21-7.17(m, 1H), 7.14(dd, 1H), 7.07-7.03(m, 1H), 4.23(t, 2H), 4.15(q, 2H), 2.58(t, 2H), 2.15-2.06(m, 2H), 1.26(t, 3H)

[4911] 단계 B: 4-[4-(2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산

[4912] 단계 A에서 수득한 4-[4-(2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산 에틸 에스터(20 mg, 0.045 mmol)를 이용하여 실시예 287의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물 16 mg(86 % 수율)을 수득하였다.

[4913] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.23(m, 2H), 7.21-7.17(m, 1H), 7.14(dd, 1H), 7.06-7.03(dd, 1H), 4.25(t, 2H), 2.67(t, 2H), 2.16-2.07(m, 2H)

[4915] 실시예 291: 4-[4-(2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산



[4916]

[4917] 단계 A: 4-(2'-브로모-3,5-다이플루오로-3'-하이드록시-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산 에틸 에스터

[4918] 제조예 216의 단계 C에서 수득한 2-브로모-3-아이오도페놀(100 mg, 0.335 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(124 mg, 0.335 mmol)를 0.4 mL의 2 M 소듐 카보네이트와 4 mL의 1,4-다이옥세인에 녹인 후 5분간 질소로 충전하였다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (14 mg, 0.0168 mmol)을 넣은 후 1시간 동안 환류 교반하였다. 상온으로 냉각한 다음 반응액에 물을 첨가하고 EtOAc로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 칼럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/4)로 정제하여 표제 화합물 70 mg(50 % 수율)을 수득하였다.

[4919] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.24(dd, 1H), 7.03(d, 1H), 6.97-6.88(m, 2H), 6.83(d, 1H), 5.85(s, 1H), 4.23(t, 2H), 4.15(q, 2H), 2.59(t, 2H), 2.15-2.07(m, 2H), 1.27(t, 3H)

[4921] 단계 B: 4-[3,5-다이플루오로-3'-하이드록시-2'-(2-메틸-프로페닐)-바이페닐-4-일옥시]-뷰티르산 에틸 에스터

[4922] 단계 A에서 수득한 4-(2'-브로모-3,5-다이플루오로-3'-하이드록시-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산 에틸 에스터(70 mg, 0.169 mmol)와 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸-프로페닐)-[1,3,2]다이옥사보롤란 (93 mg, 0.507 mmol)을 0.4 mL의 2 M 소듐 카보네이트와 4 mL의 1,4-다이옥세인에 녹인 후 5분간 질소로 충전하였다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (7 mg, 0.0085 mmol)을 넣은 후 12시간 동안 환류 교반하였다. 상온으로 냉각한 다음 반응액에 물과 EtOAc를 첨가하고 30분 교반한 후 셀라이트 여과하였다. 층분리를 하여 유기층을 분리한 다음 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 칼럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/3)로 정제하여 표제 화합물 17 mg(26 % 수율)을 수득하였다.

[4923] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.21(dd, 1H), 6.94(d, 1H), 6.86-6.78(m, 3H), 5.83(s, 1H), 5.36(s, 1H), 4.19(t, 2H), 4.15(q, 2H), 2.58(t, 2H), 2.13-2.06(m, 2H), 1.87(s, 3H), 1.57(s, 3H), 1.26(t, 3H)

[4925] 단계 C: 4-[4-(2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산 에틸 에스터

[4926] 단계 B에서 수득한 4-[3,5-다이플루오로-3'-하이드록시-2'-(2-메틸-프로페닐)-바이페닐-4-일옥시]-뷰티르산 에틸 에스터(17 mg, 0.044mmol)를 톨루엔(2 mL)에 녹인 다음 Amberlyst 15 resin(17 mg)을 넣고 4시간 동안 환류 교반하였다. 상온으로 냉각한 다음 여과하고 감압농축한 후 칼럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/4)로 정제하여 표제 화합물 9 mg(53 % 수율)을 수득하였다.

[4927] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 7.17(dd, 1H), 7.01-6.93(m, 2H), 6.82(d, 1H), 6.74(d, 1H), 4.20(t, 2H),

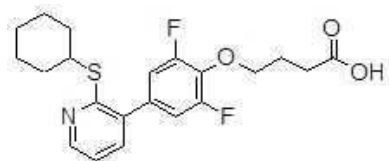
4.15(q, 2H), 3.08(s, 2H), 2.58(t, 2H), 2.13-2.06(m, 2H), 1.48(s, 6H), 1.27(t, 3H)

[4929] 단계 D: 4-[4-(2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산

[4930] 단계 C에서 수득한 4-[4-(2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-4-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산 에틸 에스터(9 mg, 0.023 mmol)를 이용하여 실시예 287의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물 8.2 mg(98 % 수율)을 수득하였다.

[4931] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.17(dd, 1H), 7.01-6.94(m, 2H), 6.82(d, 1H), 6.74(d, 1H), 4.22(t, 2H), 3.08(s, 2H), 2.67(t, 2H), 2.15-2.07(m, 2H), 1.48(s, 6H)

[4933] 실시예 292: 4-[4-(2-사이클로헥실설펜일-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산



[4934]

[4935] 단계 A: 4-[4-(2-사이클로헥실설펜일-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산 에틸 에스터

[4936] 4-[2,6-다이플루오로-4-(2-플루오로-피리딘-3-일)-페녹시]-뷰티르산 에틸 에스터(50 mg, 0.147 mmol), Cs_2CO_3 (192 mg, 0.588 mmol), 사이클로헥세인싸이올(36 μL , 0.294 mmol)을 이용하여 실시예 288의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물 5 mg(8 % 수율)을 수득하였다.

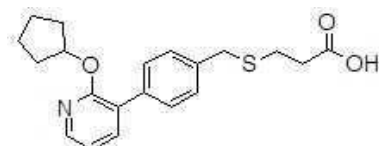
[4937] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.42(d, 1H), 7.32(d, 1H), 7.03-6.93(m, 3H), 4.23(t, 2H), 4.16(q, 2H), 3.95-3.86(m, 1H), 2.59(t, 2H), 2.14-2.07(m, 2H), 2.07-2.01(m, 2H), 1.78-1.69(m, 2H), 1.66-1.57(m, 1H), 1.49-1.36(m, 4H), 1.35-1.23(m, 1H), 1.27(t, 3H)

[4939] 단계 B: 4-[4-(2-사이클로헥실설펜일-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산

[4940] 단계 A에서 수득한 4-[4-(2-사이클로헥실설펜일-피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산 에틸 에스터 (5 mg, 0.0115 mmol)를 이용하여 실시예 287의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물 4.2 mg(90 % 수율)을 수득하였다.

[4941] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.84(d, 1H), 7.67(d, 1H), 7.51-7.45(m, 1H), 7.02-6.93(m, 2H), 4.29(t, 2H), 3.32-3.23(m, 1H), 2.65(t, 2H), 2.17-1.98(m, 4H), 1.90-1.81(m, 1H), 1.68-1.23(m, 7H)

[4943] 실시예 293: 3-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-벤질설펜일]-프로피온산



[4944]

[4945] 단계 A: [4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-페닐]-메탄올

[4946] 2-사이클로펜틸옥시-3-아이오도-피리딘(100 mg, 0.346 mmol)와 [4-(하이드록시메틸)-페닐]보론산(52.6 mg, 0.346 mmol), K_2CO_3 (96 mg, 0.692 mmol)를 1,4-다이옥세인/ H_2O (4:1, 4 mL)에 녹인 후 5분간 질소로 충전하였다. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20 mg, 0.0173 mmol)을 넣고 1시간 동안 환류교반하였다. 반응이 종결된 후 물로 희석하고 EtOAc로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 감압농축하고 칼럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex =

1/4)로 정제하여 표제 화합물 88 mg(94 % 수율)을 수득하였다.

[4947] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.12(dd, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.54(d, 2H), 7.39(d, 2H), 6.90(dd, 1H), 5.53-5.47(m, 1H), 4.72(s, 2H), 2.09(s, 1H), 1.98-1.88(m, 2H), 1.85-1.76(m, 2H), 1.76-1.67(m, 2H), 1.65-1.55(m, 2H)

[4949] 단계 B: 3-(4-브로모메틸-페닐)-2-사이클로펜틸옥시-피리딘

[4950] 단계 A에서 수득한 [4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-페닐]-메탄올 (70 mg, 0.26 mmol)을 DCM에 녹인 후 NBS(69 mg, 0.39 mmol), 트라이페닐포스핀(102 mg, 0.39 mmol)을 넣어주었다. 상온에서 2시간 교반한 후 반응이 완결되면 물로 희석하고 DCM으로 추출하여 유기층을 분리하였다 유기층을 감압농축하고 칼럼 크로마토그래피(용리액, EtOAc/Hex = 1/10)로 정제하여 표제 화합물 80 mg(93 % 수율)을 수득하였다.

[4951] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.14(dd, 1H), 7.59(dd, 1H), 7.54(d, 2H), 7.42(d, 2H), 6.91(dd, 1H), 5.55-5.50(m, 1H), 4.54(s, 2H), 2.00-1.90(m, 2H), 1.85-1.77(m, 2H), 1.76-1.68(m, 2H), 1.67-1.57(m, 2H)

[4953] 단계 C: 3-[4-(2-사이클로펜틸옥시-피리딘-3-일)-벤질설펜일]-프로피온산

[4954] 3-머캅토-프로피온산(21 μl , 0.24 mmol)에 EtOH(2 mL), NaOH(19 mg, 0.48 mmol)를 넣어준 후 상온에서 15분 교반하였다. 단계 B에서 수득한 3-(4-브로모메틸-페닐)-2-사이클로펜틸옥시-피리딘(80 mg, 0.24 mmol)을 EtOH(2 mL), THF(0.5 mL)에 녹인후 위에 제조한 용액에 서서히 적가하였다. 상온에서 3시간 동안 교반한 다음 1N HCl 수용액을 이용하여 pH 3으로 조절하고 EtOAc를 사용하여 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘설펜이트로 건조한 후 감압농축하여 표제 화합물 83 mg(97 % 수율)을 수득하였다.

[4955] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.14(dd, 1H), 7.60(dd, 1H), 7.50(d, 2H), 7.34(d, 2H), 6.92(dd, 1H), 5.53-5.46(m, 1H), 3.78(s, 2H), 2.72(t, 2H), 2.62(t, 2H), 1.98-1.88(m, 2H), 1.84-1.75(m, 2H), 1.75-1.65(m, 2H), 1.65-1.55(m, 2H)

[4957] 실시예 294: 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[4958]

[4959] 제조예 29에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘(0.062 g, 0.33 mmol)과 제조예 84에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 메틸 에스터 (0.147 g, 0.37 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.058 g, 44 %)을 수득하였다.

[4960] ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.57 (1H, t), 7.49 (2H, m), 7.20 (1H, d), 6.62 (1H, d), 5.26 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.52 (2H, m), 2.36 (2H, d), 2.19 (2H, m), 1.98 (1H, m), 1.84 (3H, m), 1.75 (1H, m), 1.48 (2H, m)

[4962] 실시예 295: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-프로폭시-2-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산



[4963]

[4964] 2-클로로-6-프로폭시-피리딘(0.057 g, 0.33 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.15 g, 0.36 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.097 g, 75 %)을 수득하였다.

[4965] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (1H, t), 7.50 (2H, m), 7.19 (1H, d), 6.66 (1H, d), 4.35 (2H, t), 3.31 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.36 (2H, d), 1.98 (1H, m), 1.83 (4H, m), 1.49 (2H, m), 1.05 (3H, t)

[4967] 실시예 296: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로폭시-2-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산



[4968]

[4969] 제조예 46에서 수득한 2-클로로-6-아이소프로폭시-피리딘(0.057 g, 0.33 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.15 g, 0.36 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.097 g, 75 %)을 수득하였다.

[4970] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.58 (1H, t), 7.49 (2H, m), 7.16 (1H, d), 6.61 (1H, d), 5.44 (1H, m), 3.31 (2H, m), 3.14 (2H, m), 2.36 (2H, d), 1.98 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.39 (6H, d)

[4972] 실시예 297: 2-[1-[4-(6-사이클로뷰틸설파닐-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[4973]

[4974] 2-클로로-6-사이클로뷰틸설파닐-피리딘(0.066 g, 0.33 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.15 g, 0.36 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.036 g, 26 %)을 수득하였다.

[4975] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.52 (3H, m), 7.29 (1H, d), 7.01 (1H, d), 4.42 (1H, m), 3.34 (2H, m), 3.18 (2H, m), 2.60 (2H, m), 2.37 (2H, d), 2.15 (4H, m), 1.99 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.50 (2H, m)

[4977] 실시예 298: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-프로필설펜일-2-피리딜)페닐]-4-피페리딜]아세트산



[4978]

[4979] 2-클로로-6-프로필설펜일-피리딘(0.077 g, 0.33 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.15 g, 0.36 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.032 g, 24 %)을 수득하였다.

[4980] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.51 (3H, m), 7.29 (1H, d), 7.09 (1H, d), 3.33 (2H, m), 3.23 (2H, t), 3.15 (2H, m), 2.37 (2H, d), 1.99 (1H, m), 1.82 (4H, m), 1.50 (2H, m), 1.08 (3H, t)

[4982] 실시예 299: 2-[1-[4-[6-(사이클로펜톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[4983]

[4984] 제조예 12에서 수득한 2-클로로-6-사이클로펜톡시-피리딘(0.066 g, 0.33 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.15 g, 0.36 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.099 g, 72 %)을 수득하였다.

[4985] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.57 (1H, t), 7.51 (2H, m), 7.17 (1H, d), 6.61 (1H, d), 5.51 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.37 (2H, d), 2.05 (3H, m), 1.84 (6H, m), 1.65 (2H, m), 1.49 (2H, m)

[4987] 실시예 300: 2-[1-[4-[3-(사이클로뷰톡시)페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[4988]

[4989] 단계 A: 2-[1-[4-[3-(사이클로뷰톡시)페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터

[4990] 제조예 223에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(3-하이드록시페닐)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.095 g, 0.25 mmol)를 0.85 mL의 DMF로 녹인 후 K_2CO_3 (0.07 g, 0.5 mmol)과 브로모사이클로뷰테인(0.037 g, 0.27 mmol)을 첨가하여 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 용액을 감압농축한 후 고체를 여과하고 여과액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.049 g, 44 %)을 수득하였다.

[4991] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.30 (1H, t), 7.05 (3H, m), 6.94 (1H, m), 6.79 (1H, m), 4.68 (1H, m), 4.15 (2H, q), 3.27 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.45 (2H, m), 2.29 (2H, d), 2.19 (2H, m), 1.96 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.77 (2H, m), 1.70 (1H, m), 1.45 (2H, m), 1.27 (3H, t)

[4993] 단계 B: 2-[1-[4-[3-(사이클로뷰톡시)페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

[4994] 단계 A에서 수득한 2-[1-[4-[3-(사이클로뷰톡시)페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.049 g, 0.11 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.033 g, 75 %)을 수득하였다.

[4995] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.30 (1H, t), 7.05 (3H, m), 6.94 (1H, m), 6.78 (1H, m), 4.68 (1H, m), 3.27 (2H, m), 3.14 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.35 (2H, d), 2.19 (2H, m), 1.96 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.71 (1H, m), 1.49 (2H, m)

[4997] 실시예 301: 2-[1-[4-[3-(사이클로프로필메톡시)페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[4998]

[4999] 단계 A: 2-[1-[4-[3-(사이클로프로필메톡시)페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터

[5000] 제조예 223에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(3-하이드록시페닐)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.095 g, 0.25 mmol)를 0.85 mL의 DMF로 녹인 후 K_2CO_3 (0.07 g, 0.5 mmol)과 브로모메틸사이클로프로페인(0.037 g, 0.27 mmol)을 첨가하여 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 용액을 감압농축한 후 고체를 여과하고 여과액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.059 g, 55 %)을 수득하였다.

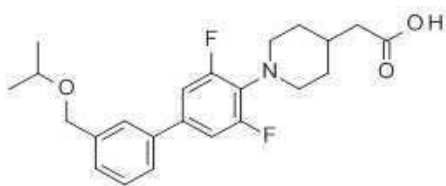
[5001] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.31 (1H, t), 7.05 (4H, m), 6.88 (1H, m), 4.15 (2H, q), 3.85 (2H, d), 3.27 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.29 (2H, d), 1.96 (1H, m), 1.77 (2H, m), 1.45 (2H, m), 1.27 (4H, m), 0.67 (2H, m), 0.37 (2H, m)

[5003] 단계 B: 2-[1-[4-[3-(사이클로프로필메톡시)페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

[5004] 단계 A에서 수득한 2-[1-[4-[3-(사이클로프로필메톡시)페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.059 g, 0.14 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.055 g, 99 %)을 수득하였다.

[5005] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.31 (1H, t), 7.05 (4H, m), 6.88 (1H, m), 3.85 (2H, d), 3.28 (2H, m), 3.14 (2H, m), 2.36 (2H, d), 1.97 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.29 (1H, m), 0.67 (2H, m), 0.36 (2H, m)

[5007] 실시예 302: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[3-(아이소프로폭시메틸)페닐]페닐]-4-피페리딜]아세트산



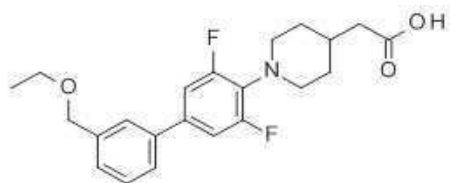
[5008]

[5009] 제조예 286에서 수득한 1-브로모-3-(아이소프로폭시메틸)벤젠(0.076 g, 0.33 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.15 g, 0.36 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응하여 표제 화합물

합물(0.09 g, 68 %)을 수득하였다.

[5010] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.49 (1H, m), 7.41 (2H, m), 7.33 (1H, m), 7.08 (2H, m), 4.55 (2H, s), 3.72 (1H, m), 3.28 (2H, m), 3.14 (2H, m), 2.36 (2H, d), 1.97 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.49 (2H, m), 1.23 (6H, d)

[5012] 실시예 303: 2-[1-[4-[3-(에톡시메틸)페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

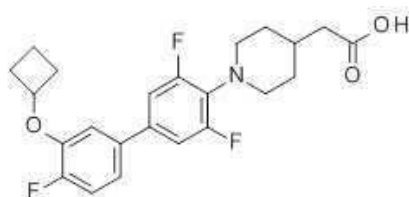


[5013]

[5014] 제조예 287에서 수득한 1-브로모-3-(에톡시메틸)벤젠(0.072 g, 0.33 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.15 g, 0.36 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.07 g, 54 %)을 수득하였다.

[5015] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.49 (1H, m), 7.41 (2H, m), 7.32 (1H, m), 7.08 (2H, m), 4.55 (2H, s), 3.58 (2H, q), 3.28 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.37 (2H, d), 1.97 (1H, m), 1.83 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.27 (3H, t)

[5017] 실시예 304: 2-[1-[4-[3-(사이클로뷰톡시)-4-플루오로-페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5018]

[5019] 단계 A: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4-플루오로-3-하이드록시-페닐)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터

[5020] 5-브로모-2-플루오로-페놀(0.127 g, 0.66 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.30 g, 0.73 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.19 g, 73 %)을 수득하였다.

[5021] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.12 (2H, m), 6.99 (3H, m), 5.22 (1H, brs), 4.14 (2H, q), 3.26 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.30 (2H, d), 1.96 (1H, m), 1.77 (2H, m), 1.45 (2H, m), 1.27 (3H, t)

[5023] 단계 B: 2-[1-[4-[3-(사이클로뷰톡시)-4-플루오로-페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터

[5024] 단계 A에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4-플루오로-3-하이드록시-페닐)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.084 g, 0.21 mmol)에 1 mL의 DMF, 브로모사이클로뷰테인(0.032 g, 0.23 mmol)과 Cs_2CO_3 (0.136 g, 0.42 mmol)을 더하여 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과한 후 여과액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.068 g, 72 %)을 수득하였다.

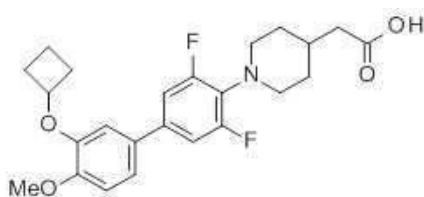
[5025] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.10 (1H, m), 6.98 (3H, m), 6.92 (1H, m), 4.73 (1H, m), 4.14 (2H, q), 3.26 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.39 (4H, m), 1.97 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.77 (2H, m), 1.70 (1H, m), 1.45 (2H, m), 1.26 (3H, t)

[5027] 단계 C: 2-[1-[4-[3-(사이클로뷰톡시)-4-플루오로-페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

[5028] 단계 B에서 수득한 2-[1-[4-[3-(사이클로뷰톡시)-4-플루오로-페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.068 g, 0.15 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.03 g, 71 %)을 수득하였다.

[5029] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.10 (1H, m), 6.98 (3H, m), 6.92 (1H, m), 4.73 (1H, m), 3.27 (2H, m), 3.14 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.36 (2H, d), 2.26 (2H, m), 1.97 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.70 (1H, m), 1.50 (2H, m)

[5031] 실시예 305: 2-[1-[4-[3-(사이클로뷰톡시)-4-메톡시-페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5032]

[5033] 단계 A: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(3-하이드록시-4-메톡시-페닐)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터

[5034] 5-브로모-2-메톡시-페놀(0.135 g, 0.66 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.30 g, 0.73 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A와 동일한 방법으로 반응하여 표제 화합물(0.167 g, 62 %)을 수득하였다.

[5035] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.09 (1H, m), 7.01 (3H, m), 6.89 (1H, m), 5.64 (1H, brs), 4.16 (2H, q), 3.92 (3H, s), 3.25 (2H, m), 3.14 (2H, m), 2.29 (2H, d), 1.97 (1H, m), 1.77 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.27 (3H, t)

[5037] 단계 B: 2-[1-[4-[3-(사이클로뷰톡시)-4-메톡시-페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터

[5038] 단계 A에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(3-하이드록시-4-메톡시-페닐)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.08 g, 0.2 mmol)에 1 mL의 DMF, 브로모사이클로뷰테인(0.032 g, 0.23 mmol)과 Cs_2CO_3 (0.136 g, 0.42 mmol)을 더하여 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과한 후 여과액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.045 g, 49 %)을 수득하였다.

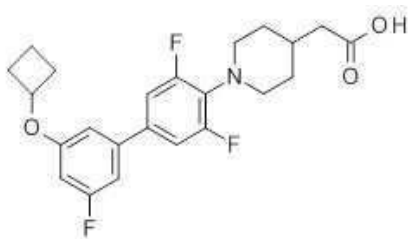
[5039] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.04 (1H, m), 6.93 (2H, m), 6.90 (1H, m), 6.85 (1H, m), 4.72 (1H, m), 4.14 (2H, q), 3.90 (3H, s), 3.2 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.30 (4H, m), 1.95 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.76 (2H, m), 1.70 (1H, m), 1.47 (2H, m), 1.27 (3H, t)

[5041] 단계 C: 2-[1-[4-[3-(사이클로뷰톡시)-4-메톡시-페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

[5042] 단계 B에서 수득한 2-[1-[4-[3-(사이클로뷰톡시)-4-메톡시-페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.045 g, 0.10 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응하여 표제 화합물(0.04 g, 94 %)을 수득하였다.

[5043] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.04 (1H, m), 6.99 (2H, m), 6.90 (1H, m), 6.86 (1H, m), 4.72 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.26 (2H, m), 3.14 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.36 (2H, d), 2.30 (2H, m), 1.96 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.71 (1H, m), 1.50 (2H, m)

[5045] 실시예 306: 2-[1-[4-[3-(사이클로뷰톡시)-5-플루오로-페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5046]

[5047] 단계 A: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(3-플루오로-5-하이드록시-페닐)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터

[5048] 3-브로모-5-플루오로-페놀(0.127 g, 0.66 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다iox사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.30 g, 0.73 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A와 동일한 방법으로 반응하여 표제 화합물(0.24 g, 85 %)을 수득하였다.

[5049] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.02 (2H, m), 6.79 (1H, m), 6.75 (1H, m), 6.55 (1H, m), 5.02 (1H, brs), 4.14 (2H, q), 3.28 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.30 (2H, d), 1.95 (1H, m), 1.77 (2H, m), 1.45 (2H, m), 1.27 (3H, t)

[5051] 단계 B: 2-[1-[4-[3-(사이클로뷰톡시)-5-플루오로-페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터

[5052] 단계 A에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(3-플루오로-5-하이드록시-페닐)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.15 g, 0.39 mmol)에 2 mL의 DMF, 브로모사이클로뷰테인(0.058 g, 0.43 mmol)과 Cs_2CO_3 (0.25 g, 0.76 mmol)을 더하여 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과한 후 여과액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.072 g, 41 %)을 수득하였다.

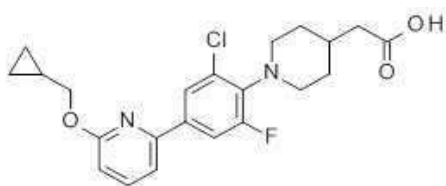
[5053] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.01 (2H, m), 6.76 (1H, m), 6.73 (1H, m), 6.48 (1H, m), 4.64 (1H, m), 4.14 (2H, q), 3.28 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.28 (2H, d), 2.18 (2H, m), 1.96 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.77 (2H, m), 1.70 (1H, m), 1.47 (2H, m), 1.27 (3H, t)

[5055] 단계 C: 2-[1-[4-[3-(사이클로뷰톡시)-5-플루오로-페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

[5056] 단계 B에서 수득한 2-[1-[4-[3-(사이클로뷰톡시)-5-플루오로-페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.072 g, 0.16 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.037 g, 55 %)을 수득하였다.

[5057] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.00 (2H, m), 6.77 (1H, m), 6.73 (1H, m), 6.49 (1H, m), 4.65 (1H, m), 3.29 (2H, m), 3.14 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.35 (2H, d), 2.18 (2H, m), 1.96 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.71 (1H, m), 1.48 (2H, m)

[5059] 실시예 307: 2-[1-[2-클로로-4-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]-6-플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5060]

[5061] 단계 A: 2-클로로-4-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]-6-플루오로-아닐린

[5062] 제조예 43에서 수득한 2-클로로-6-사이클로프로필메톡시-피리딘(0.23 g, 1.25 mmol)과 제조예 225에서 수득한 2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐린(0.37 g, 1.37 mmol)을 이용해 실시예 96의 단계 A와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.28 g, 77 %)을 수득하였다.

[5063] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.74 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.18 (1H, m), 6.65 (1H, m), 4.22 (2H, d), 4.21 (2H, brs), 1.33 (1H, m), 0.64 (2H, m), 0.39 (2H, m)

[5065] 단계 B: 2-(4-브로모-3-클로로-5-플루오로-페닐)-6-(사이클로프로필메톡시)피리딘

[5066] 단계 A에서 수득한 2-클로로-4-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]-6-플루오로-아닐린(0.27 g, 0.95 mmol)을 이용해 제조예 84의 단계 C와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.146 g, 43 %)을 수득하였다.

[5067] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.90 (1H, m), 7.71 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.28 (1H, m), 6.78 (1H, m), 4.23 (2H, d), 1.32 (1H, m), 0.64 (2H, m), 0.40 (2H, m)

[5069] 단계 C: 2-[1-[2-클로로-4-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]-6-플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터

[5070] 단계 B에서 수득한 2-(4-브로모-3-클로로-5-플루오로-페닐)-6-(사이클로프로필메톡시)피리딘(0.145 g, 0.4 mmol)과 2-(4-피페리딜)아세트산 에틸 에스터의 염산염(0.084 g, 0.4 mmol), 2-다이사이클로헥실포스포노-2', 6'-다이메톡시바이페닐(0.041 g, 0.1 mmol), Cs_2CO_3 (0.52 g, 1.6 mmol)에 2.7 mL의 1,4-다이옥산(dioxane)을 더한 후 5분 동안 질소 가스를 충전하였다. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.036 g, 0.04 mmol)을 더한 후 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. Celite를 통해 고체를 여과한 후 여과액을 걸름 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.015 g, 8 %)을 수득하였다.

[5071] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.79 (1H, m), 7.60 (2H, m), 7.21 (1H, m), 6.71 (1H, m), 4.23 (2H, d), 4.14 (2H, q), 3.22 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.31 (2H, d), 1.96 (1H, m), 1.76 (2H, m), 1.49 (2H, m), 1.32 (1H, m), 1.27 (3H, t), 0.64 (2H, m), 0.40 (2H, m)

[5073] 단계 D: 2-[1-[2-클로로-4-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]-6-플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

[5074] 단계 C에서 수득한 2-[1-[2-클로로-4-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]-6-플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.015 g, 0.033 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.014 g, 99 %)을 수득하였다.

[5075] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.79 (1H, m), 7.60 (2H, m), 7.21 (1H, m), 6.71 (1H, m), 4.23 (2H, d), 3.23 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.38 (2H, d), 2.00 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.51 (2H, m), 1.32 (1H, m), 0.64 (2H, m), 0.40 (2H, m)

[5077] 실시예 308: 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰틸메톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5078]

[5079] 제조예 324에서 수득한 2-클로로-6-(사이클로부틸메톡시)피리딘(0.066 g, 0.33 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.15 g, 0.36 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.11 g, 80 %)을 수득하였다.

[5080] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.59 (1H, t), 7.51 (2H, m), 7.19 (1H, m), 6.66 (1H, m), 4.36 (2H, d), 3.32 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.80 (1H, m), 2.37 (2H, d), 2.14 (2H, m), 1.93 (5H, m), 1.82 (2H, m), 1.51 (2H, m)

[5082] 실시예 309: 2-[1-[4-(6-*tert*-부톡시-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

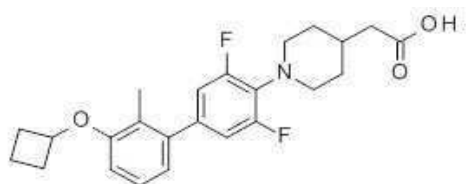


[5083]

[5084] 제조예 272에서 수득한 2-*tert*-부톡시-6-클로로-피리딘(0.062 g, 0.33 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.15 g, 0.36 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.10 g, 78 %)을 수득하였다.

[5085] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.55 (1H, t), 7.45 (2H, m), 7.17 (1H, m), 6.58 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.37 (2H, d), 1.97 (1H, m), 1.83 (2H, m), 1.65 (9H, s), 1.50 (2H, m)

[5087] 실시예 310: 2-[1-[4-[3-(사이클로부톡시)-2-메틸-페닐]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

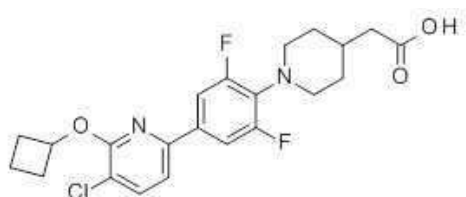


[5088]

[5089] 제조예 288에서 수득한 1-브로모-3-(사이클로부톡시)-2-메틸-벤젠(0.08 g, 0.33 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.15 g, 0.36 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.055 g, 40 %)을 수득하였다.

[5090] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.12 (1H, t), 6.77 (3H, m), 6.68 (1H, m), 4.65 (1H, m), 3.29 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.46 (2H, m), 2.36 (2H, d), 2.19 (2H, m), 2.12 (3H, s), 1.97 (1H, m), 1.85 (3H, m), 1.70 (1H, m), 1.50 (2H, m)

[5092] 실시예 311: 2-[1-[4-[5-클로로-6-(사이클로부톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5093]

[5094] 제조예 298에서 수득한 3,6-다이클로로-2-(사이클로부톡시)피리딘(0.080 g, 0.36 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.16 g, 0.39 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.02 g, 13 %)을 수득하였다.

[5095] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.63 (1H, d), 7.46 (2H, m), 7.15 (1H, d), 5.32 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.54 (2H, m), 2.37 (2H, d), 2.26 (2H, m), 1.98 (1H, m), 1.80 (4H, m), 1.48 (2H, m)

[5097] 실시예 312: 2-[1-[4-[6-(사이클로프로판카보닐)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5098]

[5099] 단계 A: 2-[1-[4-[6-[사이클로프로필(하이드록시)메틸]-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터

[5100] 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.205 g, 0.50 mmol)와 제조예 268에서 수득한 (6-브로모-2-피리딜)-사이클로프로필-메탄올(0.125 g, 0.55 mmol)을 이용해 실시예 96의 단계 A와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.165 g, 77 %)을 수득하였다.

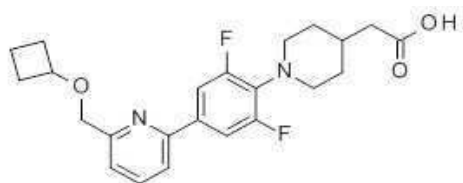
[5101] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.77 (1H, m), 7.58 (2H, m), 7.36 (2H, m), 4.58 (1H, m), 4.14 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.30 (2H, m), 1.97 (1H, m), 1.79 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.32 (3H, t), 1.15 (1H, m), 0.60 (4H, m)

[5103] 단계 B: 2-[1-[4-[6-(사이클로프로판카보닐)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

[5104] 단계 A에서 수득한 2-[1-[4-[6-[사이클로프로필(하이드록시)메틸]-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.053 g, 0.123 mmol)에 4 mL의 DMSO를 더한 후 IBX(0.103 g, 0.368 mmol)를 첨가하여 상온에서 교반하여 2-[1-[4-[6-(사이클로프로판카보닐)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.05 g, 95 %)를 수득하였다. 이를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.038 g, 81 %)을 수득하였다.

[5105] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.98 (1H, d), 7.95 (1H, t), 7.81 (1H, d), 7.66 (2H, m), 3.67 (1H, m), 3.36 (2H, m), 3.18 (2H, m), 2.37 (2H, d), 2.00 (1H, m), 1.85 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.29 (2H, m), 1.17 (2H, m)

[5107] 실시예 313: 2-[1-[4-[6-(사이클로부톡시메틸)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5108]

[5109] 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.082 g, 0.20 mmol)와 제조예 269에서 수득한 2-브로모-6-(사이클로부톡시메틸)피리딘(0.053 g, 0.22 mmol)을 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물

(0.039 g, 47 %)을 수득하였다.

[5110] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.72 (1H, t), 7.49 (3H, m), 7.39 (1H, d), 4.58 (2H, s), 4.10 (1H, m), 3.31 (2H, m), 3.14 (2H, m), 2.35 (2H, d), 2.25 (2H, m), 2.02 (3H, m), 1.81 (2H, m), 1.73 (1H, m), 1.48 (3H, m)

[5112] 실시예 314: 2-[1-[4-(6-에톡시-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

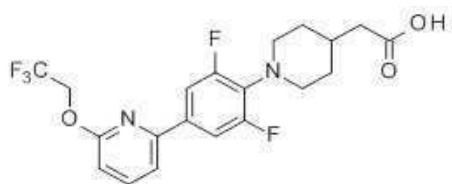


[5113]

[5114] 제조예 273에서 수득한 2-클로로-6-에톡시-피리딘(0.053 g, 0.33 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.15 g, 0.36 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.10 g, 80 %)을 수득하였다.

[5115] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (1H, t), 7.51 (2H, m), 7.20 (1H, d), 6.65 (1H, d), 4.45 (2H, q), 3.31 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.37 (2H, d), 1.97 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.43 (3H, t)

[5117] 실시예 315: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[6-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-2-피리딜]페닐]-4-피페리딜]아세트산

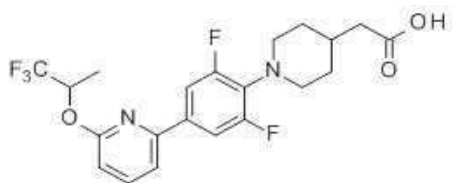


[5118]

[5119] 제조예 274에서 수득한 2-클로로-6-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)피리딘(0.071 g, 0.33 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.15 g, 0.36 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.082 g, 58 %)을 수득하였다.

[5120] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.69 (1H, t), 7.46 (2H, m), 7.31 (1H, d), 6.80 (1H, d), 4.84 (2H, q), 3.33 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.37 (2H, d), 1.98 (1H, m), 1.83 (2H, m), 1.50 (2H, m)

[5122] 실시예 316: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[6-(2,2,2-트라이플루오로-1-메틸-에톡시)-2-피리딜]페닐]-4-피페리딜]아세트산



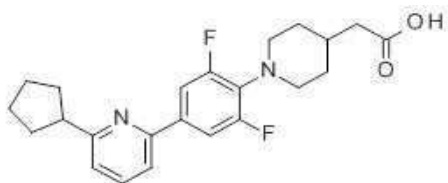
[5123]

[5124] 제조예 275에서 수득한 2-클로로-6-(2,2,2-트라이플루오로-1-메틸-에톡시)피리딘(0.075 g, 0.33 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.15 g, 0.36 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로

표제 화합물(0.127 g, 86 %)을 수득하였다.

[5125] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.67 (1H, t), 7.45 (2H, m), 7.28 (1H, d), 6.74 (1H, d), 5.89 (1H, m), 3.33 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.37 (2H, d), 1.98 (1H, m), 1.83 (2H, m), 1.55 (3H, d), 1.50 (2H, m)

[5127] 실시예 317: 2-[1-[4-(6-사이클로펜틸-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5128]

[5129] 2-브로모-6-사이클로펜틸-피리딘(0.067 g, 0.3 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.13 g, 0.32 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.06 g, 50 %)을 수득하였다.

[5130] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.61 (1H, t), 7.53 (2H, m), 7.41 (1H, d), 7.09 (1H, d), 3.31 (2H, m), 3.22 (1H, m), 3.15 (2H, m), 2.37 (2H, d), 2.10 (2H, m), 1.97 (1H, m), 1.85 (6H, m), 1.70 (2H, m), 1.50 (2H, m)

[5133] 실시예 318: 2-[1-[4-[6-(사이클로프로필(메톡시)메틸)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

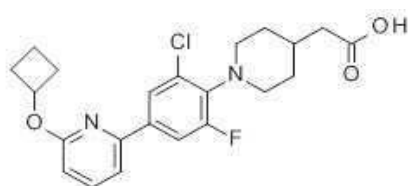


[5134]

[5135] 실시예 312의 단계 A에서 수득한 2-[1-[4-[6-(사이클로프로필(하이드록시)메틸)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.054 g, 0.125 mmol)를 4 mL의 CH_3CN 으로 녹인 후 Ag_2O (0.032 g, 0.138 mmol), 아이오도메테인(0.08 mL, 1.29 mmol)을 더하여 상온에서 7일 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후 Celite를 통해 고체를 여과하고 여과액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-[1-[4-[6-(사이클로프로필(메톡시)메틸)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.015 g, 27 %)를 수득하였다. 이를 이용해 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.012 g, 86 %)을 수득하였다.

[5136] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.76 (1H, t), 2.52 (3H, m), 7.36 (1H, d), 3.81 (1H, d), 3.35 (3H, s), 3.32 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.36 (2H, d), 1.96 (1H, m), 1.85 (2H, m), 1.49 (2H, m), 1.20 (1H, m), 0.64 (1H, m), 0.50 (3H, m)

[5138] 실시예 319: 2-[1-[2-클로로-4-[6-(사이클로뷰톡시)-2-피리딜]-6-플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

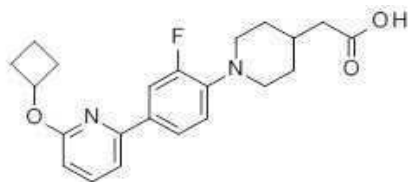


[5139]

[5140] 제조예 29에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘(0.23 g, 1.25 mmol)과 제조예 225에서 수득한 2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐린(0.374 g, 1.37 mmol)을 이용해 실시예 307과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.01 g, 2 %)을 수득하였다.

[5141] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.78 (1H, m), 7.60 (2H, m), 7.21 (1H, m), 6.63 (1H, m), 5.25 (1H, m), 3.23 (2H, m), 3.17 (2H, m), 2.53 (2H, m), 2.38 (2H, d), 2.19 (2H, m), 1.99 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.81 (2H, m), 1.74 (1H, m), 1.50 (2H, m)

[5143] 실시예 320: 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰톡시)-2-피리딜]-2-플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

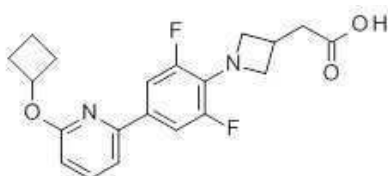


[5144]

[5145] 제조예 29에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘(0.034 g, 0.185 mmol)과 제조예 99에서 수득한 2-[1-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.08 g, 0.2 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.009 g, 13 %)을 수득하였다.

[5146] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.72 (2H, m), 7.58 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.00 (1H, m), 6.60 (1H, m), 5.27 (1H, m), 3.53 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.53 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.19 (2H, m), 1.98 (1H, m), 1.89 (3H, m), 1.74 (1H, m), 1.58 (2H, m)

[5148] 실시예 321: 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산

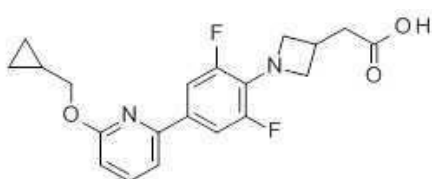


[5149]

[5150] 제조예 29에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘(0.057 g, 0.31 mmol)과 제조예 88에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아제티딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.13 g, 0.34 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.018 g, 16 %)을 수득하였다.

[5151] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.56 (1H, t), 7.45 (2H, m), 7.15 (1H, m), 6.56 (1H, m), 5.29 (1H, m), 4.42 (2H, m), 3.95 (2H, m), 3.05 (1H, m), 2.79 (2H, d), 2.51 (2H, m), 2.18 (2H, m), 1.86 (1H, m), 1.74 (1H, m)

[5153] 실시예 322: 2-[1-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산



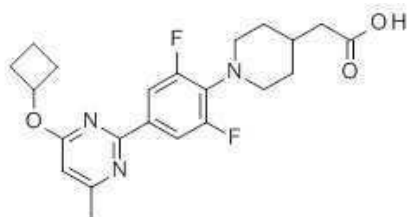
[5154]

[5155] 제조예 43에서 수득한 2-클로로-6-사이클로프로필메톡시-피리딘(0.057 g, 0.31mmol)과 제조예 88에서 수득한 2-

[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아제티딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.13 g, 0.34 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.008 g, 7 %)을 수득하였다.

[5156] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.57 (1H, t), 7.45 (2H, m), 7.15 (1H, m), 6.65 (1H, m), 4.43 (2H, m), 4.21 (2H, d), 3.94 (2H, m), 3.05 (1H, m), 2.79 (2H, d), 1.23 (1H, m), 0.63 (2H, m), 0.40 (2H, m)

[5158] 실시예 323: 2-[1-[4-[4-(사이클로부톡시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

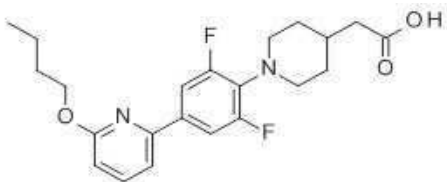


[5159]

[5160] 제조예 228에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로부톡시)-6-메틸-피리미딘(0.079 g, 0.4 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.165 g, 0.4 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.08 g, 48 %)을 수득하였다.

[5161] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.87 (2H, m), 6.39 (1H, s), 5.31 (1H, m), 3.35 (2H, m), 3.17 (2H, m), 2.52 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.36 (2H, d), 2.18 (2H, m), 1.95 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.75 (1H, m), 1.50 (2H, m)

[5163] 실시예 324: 2-[1-[4-(6-부톡시-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

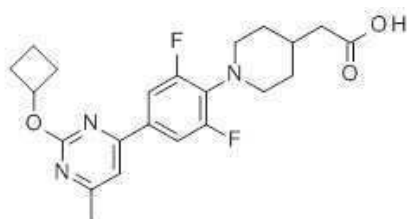


[5164]

[5165] 제조예 276에서 수득한 2-부톡시-6-클로로-피리딘(0.075 g, 0.4 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.165 g, 0.4 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.06 g, 37 %)을 수득하였다.

[5166] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.59 (1H, t), 7.51 (2H, m), 7.19 (1H, m), 6.65 (1H, m), 4.40 (2H, t), 3.32 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.37 (2H, d), 1.97 (1H, m), 1.81 (4H, m), 1.52 (4H, m), 0.99 (3H, t)

[5168] 실시예 325: 2-[1-[4-[2-(사이클로부톡시)-6-메틸-피리미딘-4-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

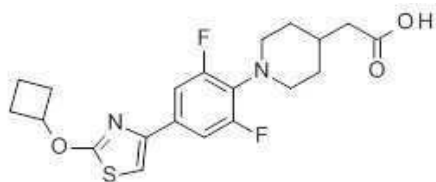


[5169]

[5170] 제조예 229에서 수득한 4-클로로-2-(사이클로뷰톡시)-6-메틸-피리미딘(0.051 g, 0.25 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.116 g, 0.28 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.06 g, 57 %)을 수득하였다.

[5171] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.57 (2H, m), 7.07 (1H, s), 5.27 (1H, m), 3.38 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.52 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.36 (2H, d), 2.24 (2H, m), 1.98 (1H, m), 1.86 (3H, m), 1.75 (1H, m), 1.47 (2H, m)

[5173] 실시예 326: 2-[1-[4-[2-(사이클로뷰톡시)싸이아졸-4-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5174]

[5175] 제조예 289에서 수득한 4-브로모-2-(사이클로뷰톡시)싸이아졸(0.062 g, 0.26 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.12 g, 0.29 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.04 g, 38 %)을 수득하였다.

[5176] $^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4) δ 7.33 (2H, m), 7.12 (1H, s), 5.18 (1H, m), 3.21 (2H, m), 3.10 (2H, m), 2.51 (2H, m), 2.24 (4H, m), 1.87 (2H, m), 1.76 (3H, m), 1.41 (2H, m)

[5178] 실시예 327: 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰톡시)-4-메틸-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

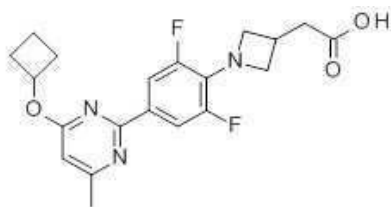


[5179]

[5180] 제조예 271에서 수득한 2-클로로-6-(사이클로뷰톡시)-4-메틸-피리딘(0.06 g, 0.3 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.137 g, 0.33 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.038 g, 30 %)을 수득하였다.

[5181] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.47 (2H, m), 7.03 (1H, s), 6.44 (1H, s), 5.23 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.14 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.36 (2H, d), 2.32 (3H, s), 2.17 (2H, m), 1.97 (1H, m), 1.84 (3H, m), 1.75 (1H, m), 1.49 (2H, m)

[5183] 실시예 328: 2-[1-[4-[4-(사이클로뷰톡시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산



[5184]

[5185]

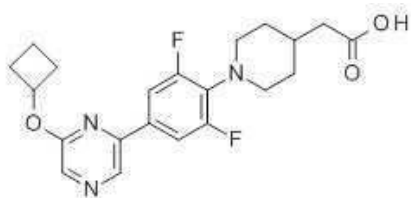
제조예 228에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로뷰톡시)-6-메틸-피리미딘(0.08 g, 0.4 mmol)과 제조예 88에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아제티딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.17 g, 0.44 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.124 g, 80 %)을 수득하였다.

[5186]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.82 (2H, m), 6.34 (1H, s), 5.28 (1H, m), 4.46 (2H, m), 3.98 (2H, m), 3.06 (1H, m), 2.79 (2H, d), 2.52 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.18 (2H, m), 1.87 (1H, m), 1.75 (1H, m)

[5188]

실시예 329: 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰톡시)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5189]

[5190]

제조예 232에서 수득한 2-클로로-6-(사이클로뷰톡시)피라진(0.07 g, 0.38 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.17 g, 0.42 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.12 g, 78 %)을 수득하였다.

[5191]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.46 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.48 (2H, m), 5.26 (1H, m), 3.36 (2H, m), 3.17 (2H, m), 2.53 (2H, m), 2.37 (2H, d), 2.22 (2H, m), 1.99 (1H, m), 1.91 (1H, m), 1.84 (2H, m), 1.76 (1H, m), 1.50 (2H, m)

[5193]

실시예 330: 2-[1-[4-[4-(사이클로뷰톡시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5194]

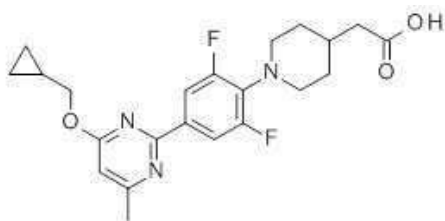
[5195]

제조예 230에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로뷰톡시)피리미딘(0.07 g, 0.38 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.17 g, 0.42 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.135 g, 88 %)을 수득하였다.

[5196]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.45 (1H, d), 7.87 (2H, m), 6.54 (1H, d), 5.32 (1H, m), 3.37 (2H, m), 3.18 (2H, m), 2.54 (2H, m), 2.37 (2H, d), 2.20 (2H, m), 1.99 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.83 (2H, m), 1.77 (1H, m), 1.49 (2H, m)

[5198] 실시예 331: 2-[1-[4-[4-(사이클로프로필메톡시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5199]

[5200] 제조예 227에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로프로필메톡시)-6-메틸-피리미딘(0.073 g, 0.367 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.165 g, 0.40 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.13 g, 85 %)을 수득하였다.

[5201] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.88 (2H, m), 6.46 (1H, s), 4.27 (2H, d), 3.35 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.36 (2H, d), 1.99 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.31 (1H, m), 0.64 (2H, m), 0.40 (2H, m)

[5203] 실시예 332: 2-[1-[4-[4-(사이클로프로필메톡시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

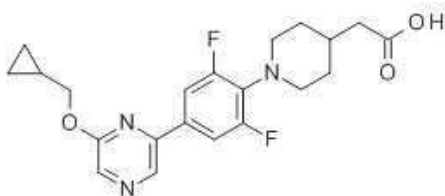


[5204]

[5205] 제조예 231에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로프로필메톡시)피리미딘(0.07 g, 0.38 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.17 g, 0.42 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.12 g, 78 %)을 수득하였다.

[5206] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.45 (1H, d), 7.87 (2H, m), 6.62 (1H, d), 4.30 (2H, d), 3.38 (2H, m), 3.18 (2H, m), 2.37 (2H, d), 1.99 (1H, m), 1.83 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.33 (1H, m), 0.66 (2H, m), 0.41 (2H, m)

[5208] 실시예 333: 2-[1-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

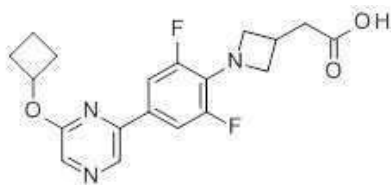


[5209]

[5210] 제조예 233에서 수득한 2-클로로-6-(사이클로프로필메톡시)피라진(0.07 g, 0.38 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.17 g, 0.42 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.13 g, 85 %)을 수득하였다.

[5211] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.46 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.50 (2H, m), 4.25 (2H, d), 3.35 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.37 (2H, d), 1.99 (1H, m), 1.84 (2H, m), 1.51 (2H, m), 1.33 (1H, m), 0.66 (2H, m), 0.41 (2H, m)

[5213] 실시예 334: 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰톡시)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산

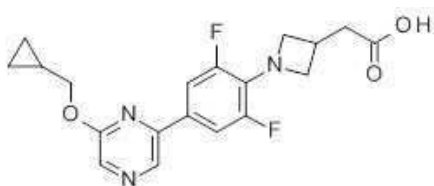


[5214]

[5215] 제조예 232에서 수득한 2-클로로-6-(사이클로뷰톡시)피라진(0.048 g, 0.26 mmol)과 제조예 88에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아제티딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.10 g, 0.26 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.06 g, 61 %)을 수득하였다.

[5216] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.44 (2H, m), 5.25 (1H, m), 4.46 (2H, m), 3.98 (2H, m), 3.07 (1H, m), 2.80 (2H, d), 2.52 (2H, m), 2.21 (2H, m), 1.90 (1H, m), 1.77 (1H, m)

[5218] 실시예 335: 2-[1-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산

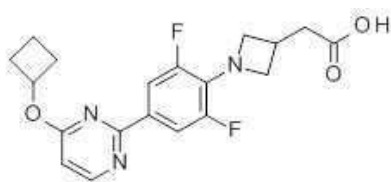


[5219]

[5220] 제조예 233에서 수득한 2-클로로-6-(사이클로프로필메톡시)피라진(0.048 g, 0.26 mmol)과 제조예 88에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아제티딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.10 g, 0.26 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.058 g, 59 %)을 수득하였다.

[5221] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.45 (2H, m), 4.45 (2H, m), 4.24 (2H, d), 3.98 (2H, m), 3.06 (1H, m), 2.80 (2H, d), 1.33 (1H, m), 0.66 (2H, m), 0.40 (2H, m)

[5223] 실시예 336: 2-[1-[4-[4-(사이클로뷰톡시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산

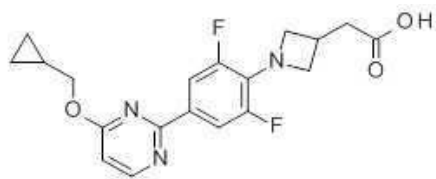


[5224]

[5225] 제조예 230에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로뷰톡시)피리미딘(0.048 g, 0.26 mmol)과 제조예 88에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아제티딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.10 g, 0.26 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.024 g, 25 %)을 수득하였다.

[5226] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, d), 7.81 (2H, m), 6.49 (1H, d), 5.31 (1H, m), 4.48 (2H, m), 3.99 (2H, m), 3.08 (1H, m), 2.79 (2H, d), 2.53 (2H, m), 2.20 (2H, m), 1.90 (1H, m), 1.78 (1H, m)

[5228] 실시예 337: 2-[1-[4-[4-(사이클로프로필메톡시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]아제티딘-3-일]아세트산

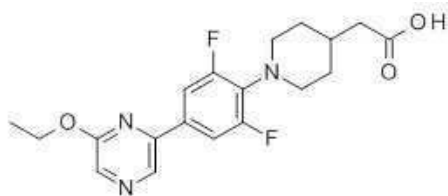


[5229]

[5230] 제조예 231에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로프로필메톡시)피리미딘(0.048 g, 0.26 mmol)과 제조예 88에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아제티딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.10 g, 0.26 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.054 g, 55 %)을 수득하였다.

[5231] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, d), 7.82 (2H, m), 6.56 (1H, d), 4.47 (2H, m), 4.28 (2H, d), 3.99 (2H, m), 3.07 (1H, m), 2.79 (2H, d), 1.32 (1H, m), 0.64 (2H, m), 0.40 (2H, m)

[5233] 실시예 338: 2-[1-[4-(6-에톡시피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

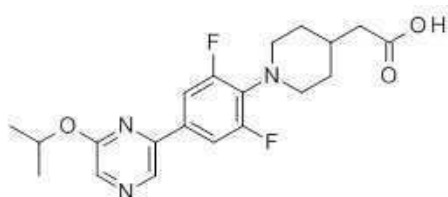


[5234]

[5235] 제조예 302에서 수득한 2-클로로-6-에톡시-피라진(0.051 g, 0.32 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.144 g, 0.35 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.083 g, 69 %)을 수득하였다.

[5236] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.46 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.51 (2H, m), 4.48 (2H, q), 3.35 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.37 (2H, d), 1.98 (1H, m), 1.83 (2H, m), 1.45 (5H, m)

[5238] 실시예 339: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로폭시피라진-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5239]

[5240] 제조예 301에서 수득한 2-클로로-6-아이소프로폭시-피라진(0.055 g, 0.32 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.144 g, 0.35 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.108 g, 87 %)을 수득하였다.

[5241] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.44 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.49 (2H, m), 5.43 (1H, m), 3.35 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.37 (2H, d), 1.99 (1H, m), 1.84 (2H, m), 1.51 (2H, m), 1.42 (6H, d)

[5243] 실시예 340: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-메톡시피라진-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산

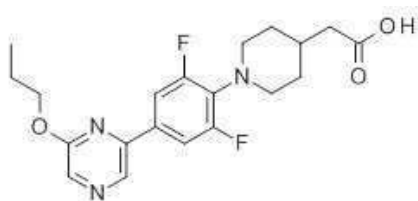


[5244]

[5245] 제조예 234에서 수득한 2-클로로-6-메톡시-피라진(0.044 g, 0.3 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.135 g, 0.33 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.053 g, 49 %)을 수득하였다.

[5246] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.48 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.52 (2H, m), 4.05 (3H, s), 3.35 (2H, m), 3.17 (2H, m), 2.36 (2H, d), 1.99 (1H, m), 1.83 (2H, m), 1.50 (2H, m)

[5248] 실시예 341: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-프로폭시피라진-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산

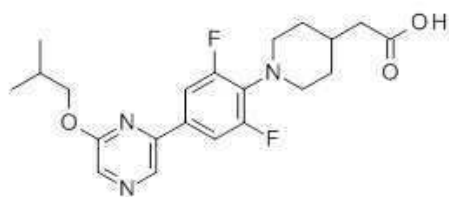


[5249]

[5250] 제조예 235에서 수득한 2-클로로-6-프로폭시-피라진(0.052 g, 0.3 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.135 g, 0.33 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.057 g, 51 %)을 수득하였다.

[5251] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.46 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.50 (2H, m), 4.38 (2H, t), 3.35 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.37 (2H, d), 1.99 (1H, m), 1.86 (4H, m), 1.48 (2H, m), 1.06 (3H, t)

[5253] 실시예 342: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소부톡시피라진-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산

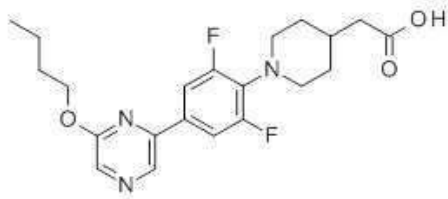


[5254]

[5255] 제조예 237에서 수득한 2-클로로-6-아이소부톡시-피라진(0.056 g, 0.3 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.135 g, 0.33 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.053 g, 44 %)을 수득하였다.

[5256] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.45 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.49 (2H, m), 4.18 (2H, d), 3.35 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.37 (2H, d), 2.15 (1H, m), 1.99 (1H, m), 1.83 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.06 (6H, d)

[5258] 실시예 343: 2-[1-[4-(6-부톡시피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5259]

[5260] 제조예 236에서 수득한 2-부톡시-6-클로로-피라진(0.056 g, 0.3 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.135 g, 0.33 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.044 g, 36 %)을 수득하였다.

[5261] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.45 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.50 (2H, m), 4.41 (2H, t), 3.33 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.36 (2H, d), 1.98 (1H, m), 1.80 (4H, m), 1.49 (4H, m), 1.00 (3H, t)

[5263] 실시예 344: 2-[1-[4-[6-(사이클로펜톡시)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5264]

[5265] 제조예 238에서 수득한 2-클로로-6-(사이클로펜톡시)피라진(0.06 g, 0.3 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.135 g, 0.33 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.061 g, 49 %)을 수득하였다.

[5266] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.50 (2H, m), 5.50 (1H, m), 3.34 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.37 (2H, d), 2.02 (2H, m), 1.99 (1H, m), 1.82 (6H, m), 1.67 (2H, m), 1.50 (2H, m)

[5268] 실시예 345: 2-[1-[4-(4-에톡시피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5269]

[5270] 제조예 239에서 수득한 2-클로로-4-에톡시-피리미딘(0.049 g, 0.31 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.156 g, 0.38 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.074 g, 64 %)을 수득하였다.

[5271] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.44 (1H, d), 7.87 (2H, m), 6.57 (1H, d), 4.52 (2H, q), 3.37 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.36 (2H, d), 1.98 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.45 (3H, t)

[5273] 실시예 346: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소프로폭시피리미딘-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5274]

[5275] 제조예 240에서 수득한 2-클로로-4-아이소프로폭시-피리미딘(0.059 g, 0.34 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.156 g, 0.38 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.089 g, 67 %)을 수득하였다.

[5276] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (1H, d), 7.86 (2H, m), 6.53 (1H, d), 5.52 (1H, m), 3.37 (2H, m), 3.17 (2H, m), 2.36 (2H, d), 1.98 (1H, m), 1.83 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.41 (6H, d)

[5278] 실시예 347: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4-프로폭시피리미딘-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5279]

[5280] 제조예 241에서 수득한 2-클로로-4-프로폭시-피리미딘(0.055 g, 0.32 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.156 g, 0.38 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.079 g, 63 %)을 수득하였다.

[5281] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.45 (1H, d), 7.88 (2H, m), 6.58 (1H, d), 4.42 (2H, t), 3.37 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.36 (2H, d), 1.98 (1H, m), 1.83 (4H, m), 1.48 (2H, m), 1.06 (3H, t)

[5283] 실시예 348: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소부톡시피리미딘-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5284]

[5285] 제조예 242에서 수득한 2-클로로-4-아이소부톡시-피리미딘(0.059 g, 0.31 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.156 g, 0.38 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.066 g, 52 %)을 수득하였다.

[5286] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.44 (1H, d), 7.88 (2H, m), 6.59 (1H, d), 4.23 (2H, d), 3.37 (2H, m), 3.18 (2H, m), 2.37 (2H, d), 2.15 (1H, m), 1.99 (1H, m), 1.83 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.04 (6H, d)

[5288] 실시예 349: 2-[1-[4-(4-에톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5289]

[5290] 제조예 243에서 수득한 2-클로로-4-에톡시-6-메틸-피리미딘(0.056 g, 0.32 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.148 g, 0.36 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물 (0.085 g, 67 %)을 수득하였다.

[5291] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.89 (2H, m), 6.42 (1H, s), 4.50 (2H, q), 3.36 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.36 (2H, d), 1.98 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.42 (3H, t)

[5293] 실시예 350: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소프로폭시-6-메틸-피리미딘-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5294]

[5295] 제조예 244에서 수득한 2-클로로-4-아이소프로폭시-6-메틸-피리미딘(0.06 g, 0.32 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.148 g, 0.36 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물 (0.09 g, 69 %)을 수득하였다.

[5296] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.88 (2H, m), 6.38 (1H, s), 5.50 (1H, m), 3.36 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.36 (2H, d), 1.98 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.49 (2H, m), 1.39 (6H, d)

[5298] 실시예 351: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4-메틸-6-프로폭시-피리미딘-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산

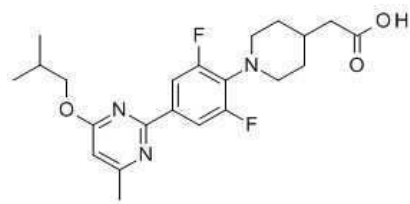


[5299]

[5300] 제조예 245에서 수득한 2-클로로-4-메틸-6-프로폭시-피리미딘(0.061 g, 0.32 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.147 g, 0.36 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물 (0.085 g, 66 %)을 수득하였다.

[5301] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.88 (2H, m), 6.42 (1H, s), 4.39 (2H, t), 3.36 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.36 (2H, d), 1.98 (1H, m), 1.81 (4H, m), 1.48 (2H, m), 1.03 (3H, t)

[5303] 실시예 352: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소뷰톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5304]

[5305] 제조예 246에서 수득한 2-클로로-4-아이소뷰톡시-6-메틸-피리미딘(0.058 g, 0.29 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.149 g, 0.36 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.079 g, 65 %)을 수득하였다.

[5306] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.88 (2H, m), 6.44 (1H, s), 4.21 (2H, d), 3.36 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.36 (2H, d), 2.11 (1H, m), 1.98 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.03 (6H, d)

[5308] 실시예 353: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-피롤리딘-1-일피라진-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5309]

[5310] 제조예 249에서 수득한 2-클로로-6-피롤리딘-1-일-피라진(0.061 g, 0.33 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.15 g, 0.36 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.098 g, 74 %)을 수득하였다.

[5311] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.12 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.52 (2H, m), 3.56 (4H, m), 3.32 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.32 (2H, d), 2.05 (4H, m), 1.96 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.47 (2H, m)

[5313] 실시예 354: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[6-(아이소프로필아미노)피라진-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5314]

[5315] 제조예 250에서 수득한 6-클로로-N-아이소프로필-피라진-2-아민(0.057 g, 0.33 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.15 g, 0.36 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.051 g, 40 %)을 수득하였다.

[5316] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.11 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.46 (2H, m), 4.72 (1H, brs), 4.12 (1H, m), 3.33 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.32 (2H, d), 1.96 (1H, m), 1.83 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.29 (6H, d)

[5318] 실시예 355: 2-[1-[4-[6-(다이에틸아미노)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

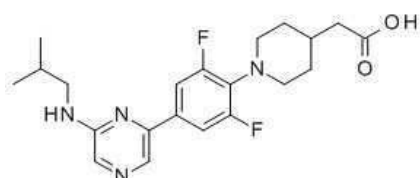


[5319]

[5320] 제조예 253에서 수득한 6-클로로-N,N-다이에틸-피라진-2-아민(0.055 g, 0.3 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.17 g, 0.41 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.1 g, 82 %)을 수득하였다.

[5321] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.11 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.48 (2H, m), 3.60 (4H, q), 3.33 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.36 (2H, d), 1.99 (1H, m), 1.83 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.25 (6H, t)

[5323] 실시예 356: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[6-(아이소부틸아미노)피라진-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5324]

[5325] 제조예 251에서 수득한 6-클로로-N-아이소부틸-피라진-2-아민(0.052 g, 0.28 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.15 g, 0.36 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.08 g, 72 %)을 수득하였다.

[5326] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.45 (2H, m), 4.75 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.25 (2H, t), 3.15 (2H, m), 2.36 (2H, d), 1.95 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.02 (6H, d)

[5328] 실시예 357: 2-[1-[4-[6-(사이클로펜틸아미노)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5329]

[5330] 제조예 252에서 수득한 6-클로로-N-사이클로펜틸-피라진-2-아민(0.056 g, 0.28 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.15 g, 0.36 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.085 g, 72 %)을 수득하였다.

[5331] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.47 (2H, m), 4.71 (1H, brs), 4.17 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.36 (2H, d), 2.12 (2H, m), 1.97 (1H, m), 1.82~1.46 (10H, m)

[5333] 실시예 358: 2-[1-[4-[6-(사이클로펜틸아미노)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5334]

[5335] 6-클로로-N-사이클로펜틸-피리딘-2-아민(0.065 g, 0.33 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.149 g, 0.36 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.048 g, 34 %)을 수득하였다.

[5336] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.49 (1H, t), 7.34 (2H, m), 6.82 (1H, d), 6.37 (1H, d), 3.95 (1H, m), 3.28 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.31 (2H, d), 2.05 (2H, m), 1.93 (1H, m), 1.79 (4H, m), 1.64 (2H, m), 1.57 (2H, m), 1.45 (2H, m)

[5338] 실시예 359: 2-[1-[4-[6-(다이메틸아미노)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

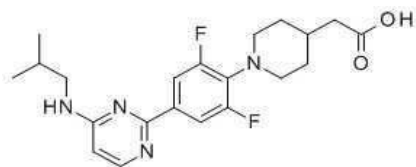


[5339]

[5340] 제조예 254에서 수득한 6-클로로-N,N-다이메틸-피라진-2-아민(0.053 g, 0.33 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.19 g, 0.47 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.06 g, 47 %)을 수득하였다.

[5341] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$) δ 8.13 (1H, m), 7.91 (1H, m), 7.51 (2H, m), 3.32 (2H, m), 3.19 (6H, s), 3.15 (2H, m), 2.31 (2H, d), 1.96 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.48 (2H, m)

[5343] 실시예 360: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[4-(아이소부틸아미노)피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산

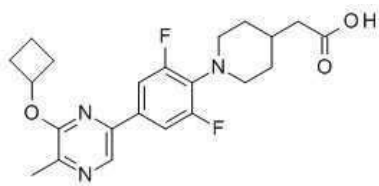


[5344]

[5345] 제조예 255에서 수득한 2-클로로-N-아이소부틸-피리미딘-4-아민(0.054 g, 0.29 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.166 g, 0.4 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.035 g, 35 %)을 수득하였다.

[5346] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.24 (1H, m), 7.80 (2H, m), 6.21 (1H, d), 3.35 (2H, m), 3.15 (4H, m), 2.35 (2H, d), 1.94 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.00 (6H, d)

[5348] 실시예 361: 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰톡시)-5-메틸-피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5349]

[5350] 제조예 256에서 수득한 5-클로로-3-(사이클로뷰톡시)-2-메틸-피라진(0.061 g, 0.3 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.15 g, 0.36 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.064 g, 48 %)을 수득하였다.

[5351] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.33 (1H, s), 7.46 (2H, m), 5.27 (1H, m), 3.31 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.53 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.37 (2H, d), 2.23 (2H, m), 1.99 (1H, m), 1.81 (4H, m), 1.48 (2H, m)

[5353] 실시예 362: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-페닐피라진-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5354]

[5355] 2-클로로-6-페닐-피라진(0.058 g, 0.3 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.15 g, 0.36 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.12 g, 98 %)을 수득하였다.

[5356] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.95 (1H, s), 8.86 (1H, s), 8.13 (2H, m), 7.66 (2H, m), 7.54 (3H, m), 3.37 (2H, m), 3.19 (2H, m), 2.38 (2H, d), 1.99 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.48 (2H, m)

[5358] 실시예 363: 2-[1-[4-(6-사이클로펜틸피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5359]

[5360] 제조예 258에서 수득한 2-클로로-6-사이클로펜틸-피라진(0.058 g, 0.32 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.155 g, 0.38 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.087 g, 66 %)을 수득하였다.

[5361] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.71 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.55 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.26 (1H, m), 3.17 (2H, m), 2.37 (2H, d), 2.10 (2H, m), 1.99 (1H, m), 1.88 (6H, m), 1.74 (2H, m), 1.49 (2H, m)

[5363] 실시예 364: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소부틸피라진-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5364]

[5365] 제조예 257에서 수득한 2-클로로-6-아이소부틸-피라진(0.055 g, 0.32 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터 (0.158 g, 0.38 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.10 g, 80 %)을 수득하였다

[5366] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.73 (1H, s), 8.31 (1H, s), 7.54 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.17 (2H, m), 2.71 (2H, d), 2.37 (2H, d), 2.20 (1H, m), 1.99 (1H, m), 1.83 (2H, m), 1.48 (2H, m), 0.98 (6H, d)

[5368] 실시예 365: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소부틸피리미딘-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5369]

[5370] 제조예 259에서 수득한 2-클로로-4-아이소부틸-피리미딘(0.055 g, 0.32 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터 (0.158 g, 0.38 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.102 g, 82 %)을 수득하였다.

[5371] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.60 (1H, d), 7.94 (2H, m), 6.97 (1H, d), 3.37 (2H, m), 3.17 (2H, m), 2.65 (2H, d), 2.37 (2H, d), 2.22 (1H, m), 1.98 (1H, m), 1.83 (2H, m), 1.49 (2H, m), 0.97 (6H, d)

[5373] 실시예 366: 2-[1-[4-[5-(사이클로뷰톡시)-3-메틸-아이소싸이아졸-4-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5374]

[5375] 제조예 292에서 수득한 4-브로모-5-(사이클로뷰톡시)-3-메틸-아이소싸이아졸(0.046 g, 0.19 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.091 g, 0.22 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.05 g, 62 %)을 수득하였다.

[5376] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.83 (2H, m), 4.60 (1H, m), 3.30 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.37 (5H, m), 2.24 (2H, m), 1.97 (1H, m), 1.84 (3H, m), 1.67 (1H, m), 1.48 (2H, m)

[5378] 실시예 367: {1-[4-(4-에톡시-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산



[5379]

[5380] 단계 A: {1-[4-(4-에톡시-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산 에틸 에스터

[5381] 제조예 224에서 수득한 [1-(2,6-다이플루오로-4-싸이오카바모일-페닐)-피페리딘-4-일]아세트산 에틸 에스터 (0.160 g, 0.47 mmol)와 클로로아세트산 에틸 에스터(0.115 g, 0.93 mmol)를 EtOH에서 5시간 동안 환류교반 하였다. 반응액을 상온으로 식히고 감압농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.061 g, 32 %)을 수득하였다.

[5382] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42 (2H, m), 6.07 (1H, s), 4.24~4.15 (4H, m), 3.35 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.32 (2H, d), 1.99 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.49 (3H, t), 1.43 (2H, m), 1.30 (3H, t)

[5384] 단계 B: {1-[4-(4-에톡시-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산

[5385] 단계 A에서 수득한 {1-[4-(4-에톡시-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산 에틸 에스터(0.061 g, 0.15 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.046 g, 81 %)을 수득하였다.

[5386] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.43 (2H, m), 6.09 (1H, s), 4.22 (2H, q), 3.37 (2H, m), 3.18 (2H, m), 2.40 (2H, d), 2.01 (1H, m), 1.86 (2H, m), 1.52~1.47 (5H, m)

[5388] 실시예 368: {1-[4-(4-에톡시-5-메틸-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산



[5389]

[5390] 단계 A: {1-[4-(4-에톡시-5-메틸-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산 에틸 에스터

[5391] 제조예 224에서 수득한 [1-(2,6-다이플루오로-4-싸이오카바모일-페닐)-피페리딘-4-일]아세트산 에틸 에스터 (0.089 g, 0.26 mmol)와 2-브로모프로판산 에틸 에스터(0.095 g, 0.52 mmol)를 이용하여 실시예 367의 단계 A와 동일한 방법으로 표제 화합물 (0.059 g, 53 %)을 수득하였다.

[5392] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.33 (2H, m), 4.41 (2H, q), 4.19 (2H, q), 3.33 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.32 (2H, d), 2.31 (3H, s), 1.99 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.49 (2H, m), 1.39 (3H, t), 1.29 (3H, t)

[5394] 단계 B: {1-[4-(4-에톡시-5-메틸-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산

[5395] 단계 A에서 수득한 {1-[4-(4-에톡시-5-메틸-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산 에틸 에스터(0.059 g, 0.14 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.045 g, 82 %)을 수득하였다.

[5396] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.35 (2H, m), 4.41 (2H, q), 3.34 (2H, m), 3.17 (2H, m), 2.40 (2H, d), 2.32 (3H, s), 2.01 (1H, m), 1.86 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.42 (3H, t)

[5398] 실시예 369: 2-[1-[4-(6-부틸피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

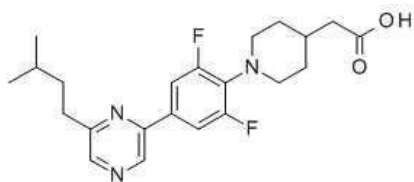


[5399]

[5400] 제조예 260에서 수득한 2-부틸-6-클로로-피라진(0.06 g, 0.35 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.158 g, 0.39 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.11 g, 81 %)을 수득하였다.

[5401] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.72 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.55 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.84 (2H, t), 2.37 (2H, d), 2.00 (1H, m), 1.80 (4H, m), 1.44 (4H, m), 0.97 (3H, t)

[5403] 실시예 370: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소펜틸피라진-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5404]

[5405] 제조예 261에서 수득한 2-클로로-6-아이소펜틸-피라진(0.06 g, 0.32 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.146 g, 0.36 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.11 g, 88 %)을 수득하였다.

[5406] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.72 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.54 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.17 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.37 (2H, d), 2.00 (1H, m), 1.83 (2H, m), 1.68 (3H, m), 1.52 (2H, m), 0.98 (6H, d)

[5408] 실시예 371: 2-[1-[4-[4-(사이클로부톡시)-5-플루오로-피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5409]

[5410] 제조예 329에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로부톡시)-5-플루오로-피리미딘(0.05 g, 0.25 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.11 g, 0.27 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.072 g, 69 %)을 수득하였다.

[5411] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.31 (1H, m), 7.78 (2H, m), 5.40 (1H, m), 3.37 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.55 (2H, m), 2.37 (2H, d), 2.23 (2H, m), 1.95 (2H, m), 1.83 (3H, m), 1.49 (2H, m)

[5413] 실시예 372: 2-[1-[4-[4-(사이클로프로필메톡시)-5-플루오로-피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5414]

[5415] 제조예 330에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로프로필메톡시)-5-플루오로-피리미딘(0.05 g, 0.25 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다iox사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.11 g, 0.27 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.08 g, 77 %)을 수득하였다.

[5416] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.32 (1H, m), 7.79 (2H, m), 4.39 (2H, d), 3.36 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.36 (2H, d), 1.99 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.39 (1H, m), 0.68 (2H, m), 0.44 (2H, m)

[5418] 실시예 373: 2-[1-[4-(6-사이클로뷰틸-2-피리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

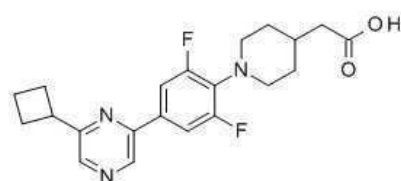


[5419]

[5420] 제조예 277에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰틸-피리딘(0.05 g, 0.3 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다iox사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.134 g, 0.33 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.093 g, 80 %)을 수득하였다.

[5421] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.63 (1H, t), 7.56 (2H, m), 7.42 (1H, d), 7.08 (1H, d), 3.70 (1H, m), 3.31 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.36 (6H, m), 2.09 (1H, m), 1.97 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.51 (2H, m)

[5423] 실시예 374: 2-[1-[4-(6-사이클로뷰틸피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

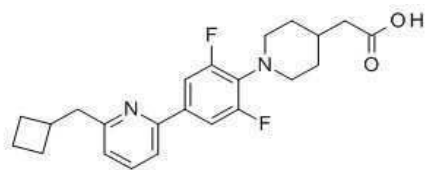


[5424]

[5425] 제조예 262에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰틸-피라진(0.05 g, 0.3 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다iox사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.134 g, 0.33 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.042 g, 36 %)을 수득하였다.

[5426] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.72 (1H, s), 8.33 (1H, s), 7.59 (2H, m), 3.74 (1H, m), 3.35 (2H, m), 3.17 (2H, m), 2.38 (6H, m), 2.11 (1H, m), 1.99 (2H, m), 1.84 (2H, m), 1.48 (2H, m)

[5428] 실시예 375: 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰틸리덴메틸)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딘]아세트산



[5429]

[5430] 제조예 278에서 수득한 2-브로모-6-(사이클로뷰틸리덴메틸)피리딘(0.074 g, 0.33 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딘]아세트산 에틸 에스터(0.150 g, 0.366 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A와 동일한 방법으로 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰틸리덴메틸)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딘]아세트산 에틸 에스터(0.128 g, 0.3 mmol)를 수득하였다. 여기에 3 mL의 MeOH과 촉매량의 Pd/C를 첨가한 후 수소 기압 하에서 150분 동안 교반하였다. Celite를 통해 고체를 여과하여 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰틸리덴메틸)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딘]아세트산 에틸 에스터를 수득하고 이를 이용해 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.108 g, 89 %)을 수득하였다.

[5431] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.61 (1H, t), 7.51 (2H, m), 7.41 (1H, d), 7.02 (1H, d), 3.31 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.93 (2H, d), 2.79 (1H, m), 2.37 (2H, d), 2.10 (2H, m), 1.98 (1H, m), 1.87 (2H, m), 1.81 (4H, m), 1.48 (2H, m)

[5433] 실시예 376: 2-[1-[4-[6-(사이클로펜틸리덴메틸)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딘]아세트산

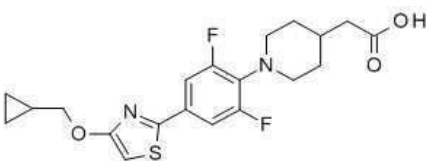


[5434]

[5435] 제조예 279에서 수득한 2-브로모-6-(사이클로펜틸리덴메틸)피리딘(0.080 g, 0.33 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딘]아세트산 에틸 에스터(0.150 g, 0.366 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A와 동일한 방법으로 2-[1-[4-[6-(사이클로펜틸리덴메틸)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딘]아세트산 에틸 에스터(0.128 g, 0.29 mmol)를 수득하였다. 여기에 3 mL의 MeOH과 촉매량의 Pd/C를 첨가한 후 수소 기압 하에서 150분 동안 교반하였다. Celite를 통해 고체를 여과하여 2-[1-[4-[6-(사이클로펜틸리덴메틸)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딘]아세트산 에틸 에스터를 수득하고 이를 이용해 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.106, 88 %)을 수득하였다.

[5436] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.61 (1H, t), 7.50 (2H, m), 7.41 (1H, d), 7.05 (1H, d), 3.30 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.83 (2H, d), 2.36 (2H, d), 2.32 (1H, m), 1.97 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.26 (2H, m)

[5438] 실시예 377: {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산



[5439]

[5440] 단계 A: {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산 에틸 에스터

[5441] 제조예 224에서 수득한 [1-(2,6-다이플루오로-4-싸이오카바모일-페닐)-피페리딘-4-일]아세트산 에틸 에스터

(0.137 g, 0.40 mmol)와 클로로아세트산 사이클로프로필메틸 에스터 (0.119 g, 0.80 mmol)를 이용하여 실시예 367의 단계 A와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.090 g, 52 %)을 수득하였다.

[5442] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.44 (2H, m), 6.08 (1H, s), 4.18 (2H, q), 3.98 (2H, d), 3.35 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.32 (2H, d), 1.99 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.35 (1H, m), 1.31 (3H, t), 0.69 (2H, m), 0.41 (2H, m)

[5444] 단계 B: {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산

[5445] 단계 A에서 수득한 {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산 에틸 에스터(0.090 g, 0.21 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.071 g, 83 %)을 수득하였다.

[5446] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.45 (2H, m), 6.09 (1H, s), 4.02 (2H, d), 3.37 (2H, m), 3.18 (2H, m), 2.40 (2H, d), 2.01 (1H, m), 1.86 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.37 (1H, m), 0.69 (2H, m), 0.42 (2H, m)

[5448] 실시예 378: (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(4-플루오로-페닐)-싸이아졸-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산



[5449]

[5450] 단계 A: (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(4-플루오로-페닐)-싸이아졸-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산 에틸 에스터

[5451] 제조예 224에서 수득한 [1-(2,6-다이플루오로-4-싸이오카바모일-페닐)-피페리딘-4-일]아세트산 에틸 에스터 (0.123 g, 0.36 mmol)와 2-클로로-1-(4-플루오로-페닐)-에탄올(0.052 g, 0.30 mmol)을 이용하여 실시예 367의 단계 A와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.107 g, 77 %)을 수득하였다.

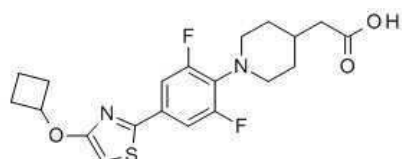
[5452] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.97 (2H, m), 7.52 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.17 (2H, m), 4.20 (2H, q), 3.39 (2H, m), 3.19 (2H, m), 2.34 (2H, d), 2.02 (1H, m), 1.83 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.32 (3H, t)

[5454] 단계 B: (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(4-플루오로-페닐)-싸이아졸-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산

[5455] 단계 A에서 수득한 (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(4-플루오로-페닐)-싸이아졸-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산 에틸 에스터(0.107 g, 0.23 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.063 g, 63 %)을 수득하였다.

[5456] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.19 (1H, s), 8.11 (2H, m), 7.67 (2H, m), 7.32 (2H, t), 3.34 (2H, m), 3.10 (2H, m), 2.23 (2H, d), 1.85 (1H, m), 1.76 (2H, m), 1.34 (2H, m)

[5458] 실시예 379: {1-[4-(4-사이클로부톡시-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산



[5459]

[5460] 단계 A: {1-[4-(4-사이클로뷰톡시-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산 에틸 에스터

[5461] 제조예 224에서 수득한 [1-(2,6-다이플루오로-4-싸이오카바모일-페닐)-피페리딘-4-일]아세트산 에틸 에스터 (0.103 g, 0.30 mmol)와 클로로아세트산 사이클로뷰틸 에스터(0.09 g, 0.60 mmol)를 이용하여 실시예 367의 단계 A와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.072 g, 55 %)을 수득하였다.

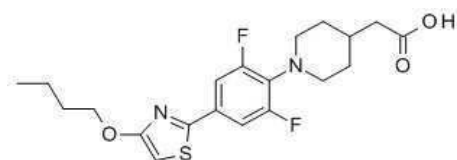
[5462] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42 (2H, m), 5.99 (1H, s), 4.80 (1H, m), 4.18 (2H, q), 3.36 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.32 (2H, d), 2.29 (2H, m), 1.96~1.45 (5H, m), 1.47 (2H, m), 1.31 (3H, t)

[5464] 단계 B: {1-[4-(4-사이클로뷰톡시-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산

[5465] 단계 A에서 수득한 {1-[4-(4-사이클로뷰톡시-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산 에틸 에스터(0.090 g, 0.21 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.071 g, 83 %)을 수득하였다.

[5466] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.45 (2H, m), 6.00 (1H, s), 4.80 (1H, m), 3.37 (2H, m), 3.18 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.40 (2H, d), 2.29 (2H, m), 1.94~1.84 (4H, m), 1.73 (1H, m), 1.51 (2H, m)

[5468] 실시예 380: {1-[4-(4-뷰톡시-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산



[5469]

[5470] 단계 A: {1-[4-(4-뷰톡시-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산 에틸 에스터

[5471] 제조예 224에서 수득한 [1-(2,6-다이플루오로-4-싸이오카바모일-페닐)-피페리딘-4-일]아세트산 에틸 에스터 (0.103 g, 0.30 mmol)와 클로로아세트산 뷰틸 에스터(0.091 g, 0.60 mmol)를 이용하여 실시예 367의 단계 A와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.061 g, 46 %)을 수득하였다.

[5472] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42 (2H, m), 6.07 (1H, s), 4.32 (2H, t), 4.19 (2H, q), 3.42 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.32 (2H, d), 2.03 (1H, m), 1.86~1.78 (4H, m), 1.56~1.42 (4H, m), 1.30 (3H, t), 1.01 (3H, t)

[5474] 단계 B: {1-[4-(4-뷰톡시-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산

[5475] 단계 A에서 수득한 {1-[4-(4-뷰톡시-싸이아졸-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}아세트산 에틸 에스터(0.061 g, 0.14 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.044 g, 77 %)을 수득하였다.

[5476] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.45 (2H, m), 6.08 (1H, s), 4.15 (2H, t), 3.37 (2H, m), 3.18 (2H, m), 2.40 (2H, d), 2.01 (1H, m), 1.87~1.82 (4H, m), 1.61~1.47 (4H, m), 1.02 (3H, t)

[5478] 실시예 381: 2-(1-(2,6-다이플루오로-4-[7-(프로판-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]페닐)피페리딘-4-일)아세트산



[5479]

[5480] 단계 A: 2-(1-(2,6-다이플루오로-4-[7-(프로판-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]페닐}피페리딘-4-일)아세트산 에틸 에스터

[5481] 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(0.097 g, 0.63 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딘]아세트산 에틸 에스터(0.284 g, 0.69 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A와 동일한 방법으로 반응하여 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)페닐]-4-피페리딘]아세트산 에틸 에스터를 수득하였다. 이를 1.6 mL의 CH₃CN으로 녹인 후 Cs₂CO₃(0.244 g, 0.75 mmol)과 2-아이오도프로페인(0.075 mL, 0.75 mmol)을 첨가하여 1시간 동안 환류교반한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.16 g, 58 %)을 수득하였다.

[5482] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.90 (1H, s), 7.66 (2H, m), 7.38 (1H, m), 6.80 (1H, m), 5.20 (1H, m), 4.15 (2H, m), 3.38 (2H, m), 3.18 (2H, m), 2.30 (2H, d), 1.98 (1H, m), 1.79 (2H, m), 1.55 (6H, d), 1.47 (2H, m), 1.28 (3H, t)

[5484] 단계 B: 2-(1-(2,6-다이플루오로-4-[7-(프로판-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]페닐}피페리딘-4-일)아세트산

[5485] 단계 A에서 수득한 2-(1-(2,6-다이플루오로-4-[7-(프로판-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]페닐}피페리딘-4-일)아세트산 에틸 에스터(0.16 g, 0.36 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.135 g, 95 %)을 수득하였다.

[5486] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.90 (1H, s), 7.65 (2H, m), 7.40 (1H, m), 6.81 (1H, m), 5.19 (1H, m), 3.39 (2H, m), 3.19 (2H, m), 2.34 (2H, d), 1.99 (1H, m), 1.83 (2H, m), 1.56 (6H, d), 1.51 (2H, m)

[5488] 실시예 382: 2-[1-[4-(6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딘]아세트산

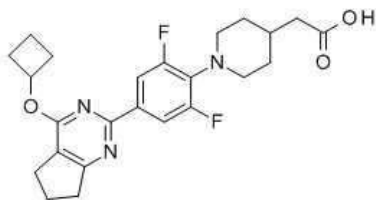


[5489]

[5490] 제조예 263에서 수득한 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘(0.052 g, 0.33 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딘]아세트산 에틸 에스터(0.15 g, 0.366 mmol)를 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.016 g, 12 %)을 수득하였다.

[5491] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.00 (1H, s), 7.48 (2H, m), 3.39 (2H, m), 3.21 (2H, t), 3.17 (2H, m), 3.07 (2H, t), 2.36 (2H, d), 2.18 (2H, m), 1.99 (1H, m), 1.84 (2H, m), 1.48 (2H, m)

[5493] 실시예 383: 2-[1-[4-[4-(사이클로부톡시)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딘]아세트산



[5494]

[5495]

제조예 264에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로뷰톡시)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헵타[d]피리미딘(0.052 g, 0.33 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.15 g, 0.366 mmol)를 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.12 g, 82 %)을 수득하였다.

[5496]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.84 (2H, m), 5.35 (1H, m), 3.34 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.97 (2H, t), 2.85 (2H, t), 2.53 (2H, m), 2.35 (2H, d), 2.19 (2H, m), 2.12 (2H, m), 1.97 (1H, m), 1.87 (1H, m), 1.81 (2H, m), 1.75 (1H, m), 1.47 (2H, m)

[5498]

실시예 384: 2-[1-[4-[4-(사이클로뷰톡시)-5,6-다이메틸-피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5499]

[5500]

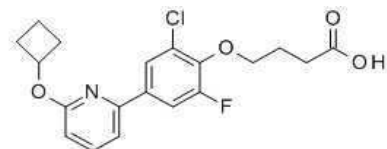
제조예 265에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로뷰톡시)-5,6-다이메틸-피리미딘(0.052 g, 0.33 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.15 g, 0.366 mmol)를 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.105 g, 74 %)을 수득하였다.

[5501]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.84 (2H, m), 5.31 (1H, m), 3.33 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.54 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.36 (2H, d), 2.18 (2H, m), 2.13 (3H, s), 1.97 (1H, m), 1.87 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.77 (1H, m), 1.49 (2H, m)

[5503]

실시예 385: 4-[2-클로로-4-[6-(사이클로뷰톡시)-2-피리딜]-6-플루오로-페녹시]뷰탄산



[5504]

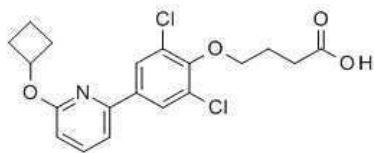
[5505]

제조예 221에서 수득한 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.255 g, 0.66 mmol)와 제조예 29에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘(0.11 g, 0.60 mmol)을 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.136 g, 60 %)을 수득하였다.

[5506]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.79 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.61 (1H, t), 7.22 (1H, m), 6.65 (1H, d), 5.25 (1H, m), 4.21 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.53 (2H, m), 2.18 (4H, m), 1.87 (1H, m), 1.76 (1H, m)

[5508] 실시예 386: 4-[2,6-다이클로로-4-[6-(사이클로뷰톡시)-2-피리딜]페녹시]뷰탄산

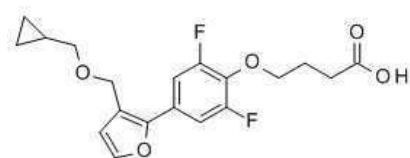


[5509]

[5510] 제조예 222에서 수득한 4-[2,6-다이클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.222 g, 0.55 mmol)와 제조예 29에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘(0.092 g, 0.50 mmol)을 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.038 g, 19 %)을 수득하였다.

[5511] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.92 (2H, s), 7.62 (1H, t), 7.22 (1H, m), 6.66 (1H, m), 5.25 (1H, m), 4.12 (2H, t), 2.77 (2H, t), 2.53 (2H, m), 2.20 (4H, m), 1.88 (1H, m), 1.77 (1H, m)

[5513] 실시예 387: 4-[4-[3-(사이클로프로필메톡시메틸)-2-퓨릴]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산



[5514]

[5515] 단계 A: 4-[2,6-다이플루오로-4-(3-폼일-2-퓨릴)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터

[5516] 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.26 g, 0.8 mmol)와 (3-폼일-2-퓨릴)보론산(0.168 g, 1.2 mmol)을 이용해 실시예 96의 단계 A와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.191 g, 71 %)을 수득하였다.

[5517] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.07 (1H, s), 7.41 (3H, m), 6.90 (1H, m), 4.26 (2H, t), 4.14 (2H, q), 2.58 (2H, t), 2.12 (2H, m), 1.26 (3H, t)

[5519] 단계 B: 4-[2,6-다이플루오로-4-[3-(하이드록시메틸)-2-퓨릴]페녹시]뷰탄산 에틸 에스터

[5520] 단계 A에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(3-폼일-2-퓨릴)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.191 g, 0.56 mmol)를 10 mL의 MeOH로 녹인 후 0°C 로 냉각하여 NaBH_4 (0.022 g, 0.58 mmol)를 첨가하였다. 상온에서 30분 동안 교반한 후 물을 더하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.189 g, 99 %)을 수득하였다.

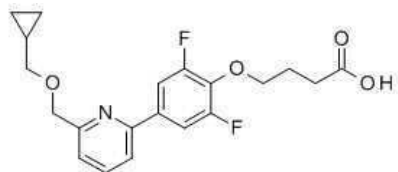
[5521] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40 (1H, d), 7.26 (2H, m), 6.53 (1H, d), 4.70 (2H, d), 4.20 (2H, t), 4.14 (2H, q), 2.58 (2H, t), 2.10 (2H, m), 1.63 (1H, t), 1.26 (3H, t)

[5523] 단계 C: 4-[4-[3-(사이클로프로필메톡시메틸)-2-퓨릴]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산

[5524] 단계 B에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-[3-(하이드록시메틸)-2-퓨릴]페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.189 g, 0.55 mmol)와 브로모메틸사이클로프로페인(0.082 g, 0.61 mmol)을 이용해 제조예 267과 동일한 방법으로 4-[4-[3-(사이클로프로필메톡시메틸)-2-퓨릴]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.105 g, 48 %)를 수득하였다. 이를 이용해 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.087 g, 89 %)을 수득하였다.

[5525] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40 (1H, d), 7.28 (2H, m), 6.49 (1H, d), 4.46 (2H, s), 4.21 (2H, t), 3.37 (2H, d), 2.66 (2H, t), 2.10 (2H, m), 1.13 (1H, m), 0.56 (2H, m), 0.25 (2H, m)

[5527] 실시예 388: 4-[4-[6-(사이클로프로필메톡시메틸)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산

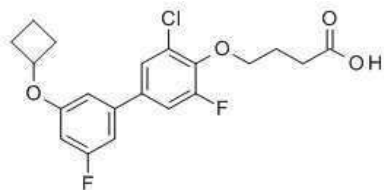


[5528]

[5529] 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.163 g, 0.44 mmol)와 제조예 267에서 수득한 2-브로모-6-(사이클로프로필메톡시메틸)피리딘 (0.097 g, 0.40 mmol)을 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.133 g, 88 %)을 수득하였다.

[5530] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.76 (1H, t), 7.57 (2H, m), 7.51 (1H, m), 7.45 (1H, m), 4.72 (2H, s), 4.24 (2H, t), 3.44 (2H, d), 2.67 (2H, t), 2.11 (2H, m), 2.08 (1H, m), 0.58 (2H, m), 0.26 (2H, m)

[5532] 실시예 389: 4-[2-클로로-4-[3-(사이클로뷰톡시)-5-플루오로-페닐]-6-플루오로-페닐]뷰탄산

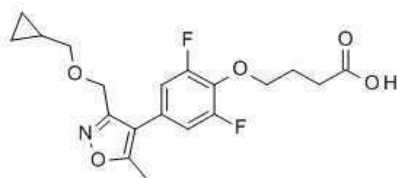


[5533]

[5534] 제조예 221에서 수득한 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(1.55 g, 4.0 mmol)와 제조예 284에서 수득한 1-브로모-3-(사이클로뷰톡시)-5-플루오로-벤젠 (1.08 g, 4.4 mmol)을 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(1.25 g, 79 %)을 수득하였다.

[5535] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.34 (1H, m), 7.18 (1H, m), 6.78 (1H, m), 6.77 (1H, m), 6.51 (1H, m), 4.64 (1H, m), 4.20 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.58 (2H, m), 2.19 (4H, m), 1.89 (1H, m), 1.72 (1H, m)

[5537] 실시예 390: 4-[4-[3-(사이클로프로필메톡시메틸)-5-메틸-아이소자졸-4-일]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산

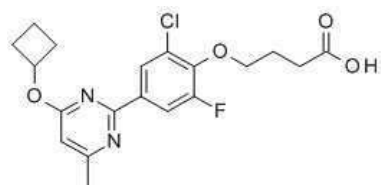


[5538]

[5539] 제조예 291에서 수득한 4-브로모-3-(사이클로프로필메톡시메틸)-5-메틸-아이소자졸(0.058 g, 0.24 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.098 g, 0.26 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물 (0.015 g, 16 %)을 수득하였다.

[5540] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.05 (2H, m), 4.50 (2H, s), 4.24 (2H, t), 3.35 (2H, d), 2.67 (2H, t), 2.47 (3H, s), 2.12 (2H, m), 1.06 (1H, m), 0.55 (2H, m), 0.20 (2H, m)

[5542] 실시예 391: 4-[2-클로로-4-[4-(사이클로뷰톡시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-6-플루오로-페녹시]뷰탄산

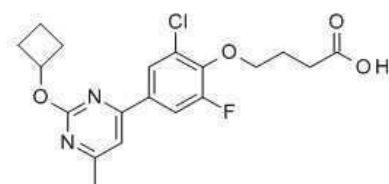


[5543]

[5544] 제조예 221에서 수득한 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.193 g, 0.5 mmol)와 제조예 228에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로뷰톡시)-6-메틸-피리미딘 (0.10 g, 0.5 mmol)을 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.081 g, 41 %)을 수득하였다.

[5545] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.27 (1H, d), 8.11 (1H, m), 6.46 (1H, s), 5.34 (1H, m), 4.27 (2H, t), 2.76 (2H, t), 2.56 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.24 (4H, m), 1.93 (1H, m), 1.80 (1H, m)

[5547] 실시예 392: 4-[2-클로로-4-[2-(사이클로뷰톡시)-6-메틸-피리미딘-4-일]-6-플루오로-페녹시]뷰탄산

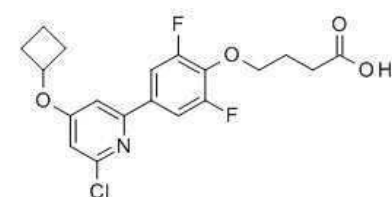


[5548]

[5549] 제조예 221에서 수득한 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.193 g, 0.5 mmol)와 제조예 229에서 수득한 4-클로로-2-(사이클로뷰톡시)-6-메틸-피리미딘 (0.10 g, 0.5 mmol)을 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.166 g, 84 %)을 수득하였다.

[5550] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.92 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.14 (1H, s), 5.30 (1H, m), 4.29 (2H, t), 2.75 (2H, t), 2.54 (5H, m), 2.29 (2H, m), 2.19 (2H, m), 1.91 (1H, m), 1.77 (1H, m)

[5552] 실시예 393: 4-[4-[6-클로로-4-(사이클로뷰톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산

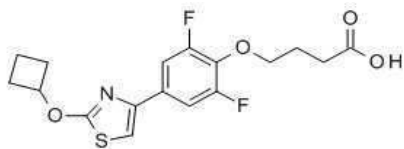


[5553]

[5554] 제조예 270에서 수득한 2,6-다이클로로-4-(사이클로뷰톡시)피리딘(0.06 g, 0.27 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.122 g, 0.33 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.021 g, 20 %)을 수득하였다.

[5555] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.51 (2H, m), 6.97 (1H, m), 6.66 (1H, m), 4.73 (1H, m), 4.25 (2H, t), 2.66 (2H, m), 2.52 (2H, m), 2.22 (2H, m), 2.11 (2H, m), 1.95 (1H, m), 1.77 (1H, m)

[5557] 실시예 394: 4-[4-[2-(사이클로뷰톡시)싸이아졸-4-일]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산



[5558]

[5559] 제조예 289에서 수득한 4-브로모-2-(사이클로뷰톡시)싸이아졸(0.07 g, 0.3 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.122 g, 0.33 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.91 g, 82 %)을 수득하였다.

[5560] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.34 (2H, m), 6.78 (1H, s), 5.18 (1H, m), 4.20 (2H, t), 2.65 (2H, t), 2.54 (2H, m), 2.25 (2H, m), 2.10 (2H, m), 1.88 (1H, m), 1.70 (1H, m)

[5562] 실시예 395: 4-[4-[6-(사이클로뷰톡시)-4-메틸-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산

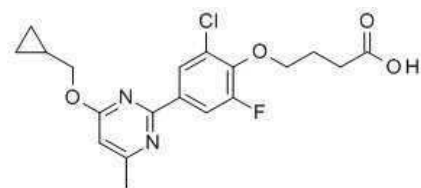


[5563]

[5564] 제조예 271에서 수득한 2-클로로-6-(사이클로뷰톡시)-4-메틸-피리딘(0.06 g, 0.3 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.124 g, 0.33 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.04 g, 35 %)을 수득하였다.

[5565] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.56 (2H, m), 7.04 (1H, s), 6.47 (1H, s), 5.23 (1H, m), 4.23 (2H, t), 2.67 (2H, m), 2.51 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.14 (4H, m), 1.85 (1H, m), 1.74 (1H, m)

[5567] 실시예 396: 4-[2-클로로-4-[4-(사이클로프로필메톡시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-6-플루오로-페녹시]뷰탄산

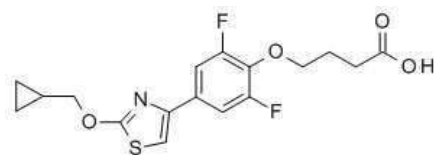


[5568]

[5569] 제조예 227에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로프로필메톡시)-6-메틸-피리미딘(0.065 g, 0.33 mmol)과 제조예 221에서 수득한 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.139 g, 0.36 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.10 g, 72 %)을 수득하였다.

[5570] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.24 (1H, d), 8.07 (1H, m), 6.49 (1H, s), 4.28 (2H, d), 4.23 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.47 (3H, s), 2.15 (2H, m), 1.31 (1H, m), 0.66 (2H, m), 0.40 (2H, m)

[5572] 실시예 397: 4-[4-[2-(사이클로프로필메톡시)싸이아졸-4-일]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산

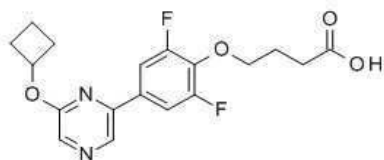


[5573]

[5574] 제조예 290에서 수득한 4-브로모-2-(사이클로프로필메톡시)싸이아졸(0.07 g, 0.3 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.122 g, 0.33 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.073 g, 66 %)을 수득하였다.

[5575] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.34 (2H, m), 6.78 (1H, s), 4.30 (2H, d), 4.20 (2H, t), 2.66 (2H, m), 2.10 (2H, m), 1.35 (1H, m), 0.67 (2H, m), 0.42 (2H, m)

[5577] 실시예 398: 4-[4-[6-(사이클로뷰톡시)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산

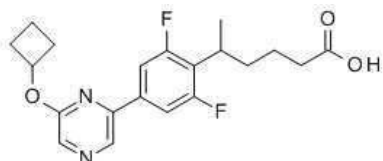


[5578]

[5579] 제조예 232에서 수득한 2-클로로-6-(사이클로뷰톡시)피라진(0.07 g, 0.38 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.154 g, 0.42 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.12 g, 87 %)을 수득하였다.

[5580] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.48 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.57 (2H, m), 5.26 (1H, m), 4.27 (2H, t), 2.68 (2H, t), 2.53 (2H, m), 2.22 (2H, m), 2.14 (2H, m), 1.91 (1H, m), 1.77 (1H, m)

[5582] 실시예 399: 5-[4-[6-(사이클로뷰톡시)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]헥산산

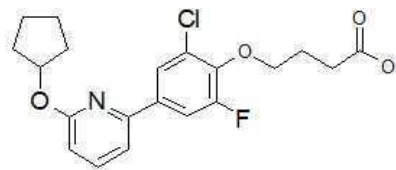


[5583]

[5584] 제조예 232에서 수득한 2-클로로-6-(사이클로뷰톡시)피라진(0.053 g, 0.28 mmol)과 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.12 g, 0.31 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.10 g, 98 %)을 수득하였다.

[5585] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.50 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.48 (2H, m), 5.27 (1H, m), 3.26 (1H, m), 2.55 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.21 (2H, m), 1.90 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.64 (2H, m), 1.37 (3H, d)

[5587] 실시예 400: 4-[2-클로로-4-(6-사이클로펜틸옥시-피리딘-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산

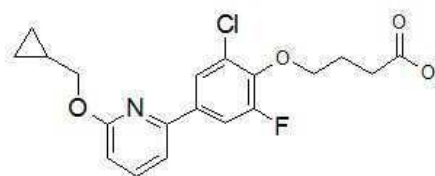


[5588]

[5589] 제조예 221에서 수득한 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.1 g, 0.26 mmol)와 제조예 12에서 수득한 2-클로로-6-사이클로펜틸옥시-피리딘(0.077 g, 0.39 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.059 g, 57 %)을 수득하였다.

[5590] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.80 (1H, s), 7.70 (1H, dd), 7.58 (1H, t), 7.20 (1H, d), 6.63 (1H, d), 5.49 (1H, m), 4.20 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.15 (2H, t), 2.04 (2H, m), 1.81 (4H, m), 1.64 (2H, m).

[5592] 실시예 401: 4-[2-클로로-4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산

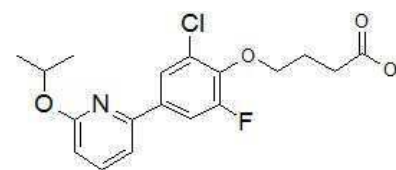


[5593]

[5594] 제조예 221에서 수득한 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.1 g, 0.26 mmol)와 제조예 43에서 수득한 2-클로로-6-사이클로프로필메톡시-피리딘(0.07 g, 0.39 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.053 g, 53 %)을 수득하였다.

[5595] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.78 (1H, s), 7.69 (1H, dd), 7.61 (1H, t), 7.22 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.21 (4H, m), 2.71 (2H, t), 2.13 (2H, m), 1.32 (1H, m), 0.62 (2H, m), 0.38 (2H, m).

[5597] 실시예 402: 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(6-아이소프로폭시-피리딘-2-일)-페녹시]-뷰티르산

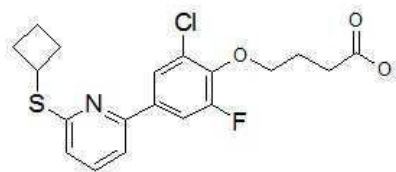


[5598]

[5599] 제조예 221에서 수득한 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.1 g, 0.26 mmol)와 제조예 46에서 수득한 2-클로로-6-아이소프로폭시-피리딘(0.066 g, 0.39 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.053 g, 55 %)을 수득하였다.

[5600] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.79 (1H, s), 7.69 (1H, dd), 7.59 (1H, t), 7.18 (1H, d), 6.64 (1H, d), 5.43 (1H, m), 4.20 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.15 (2H, m), 1.39 (6H, d).

[5602] 실시예 403: 4-[2-클로로-4-(6-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산

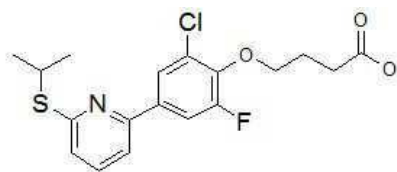


[5603]

[5604] 제조예 221에서 수득한 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.1 g, 0.26 mmol)와 제조예 299에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰틸설파닐-피리딘(0.077 g, 0.39 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.04 g, 39 %)을 수득하였다.

[5605] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.81 (1H, s), 7.71 (1H, dd), 7.51 (1H, t), 7.31 (1H, d), 7.02 (1H, d), 4.40 (1H, m), 4.21 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.59 (2H, m), 2.14 (6H, m).

[5607] 실시예 404: 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(6-아이소프로필설파닐-피리딘-2-일)-페녹시]-뷰티르산

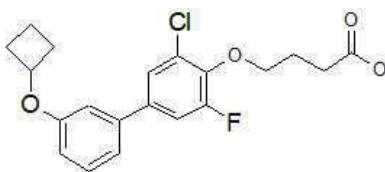


[5608]

[5609] 제조예 221에서 수득한 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.1 g, 0.26 mmol)와 제조예 10에서 수득한 2-클로로-6-아이소프로필설파닐-피리딘(0.073 g, 0.39 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.038 g, 38 %)을 수득하였다.

[5610] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.81 (1H, s), 7.70 (1H, dd), 7.51 (1H, t), 7.31 (1H, d), 7.08 (1H, d), 4.22 (2H, t), 4.11 (1H, m), 2.72 (2H, t), 2.14 (2H, m), 1.48 (6H, d).

[5612] 실시예 405: 4-(5-클로로-3'-사이클로뷰톡시-3-플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산

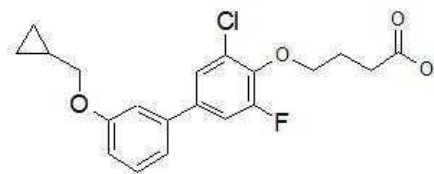


[5613]

[5614] 제조예 221에서 수득한 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.1 g, 0.26 mmol)와 제조예 121 단계 A에서 수득한 1-브로모-3-사이클로뷰톡시-벤젠(0.088 g, 0.39 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.059 g, 60 %)을 수득하였다.

[5615] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.35 (1H, s), 7.30 (1H, t), 7.21 (1H, m), 7.05 (1H, m), 6.93 (1H, s), 6.79 (1H, m), 4.68 (1H, m), 4.18 (2H, t), 2.71 (2H, t), 2.46 (2H, m), 2.15 (4H, m), 1.86 (1H, m), 1.71 (1H, m).

[5617] 실시예 406: 4-(5-클로로-3'-사이클로프로필메톡시-3-플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산

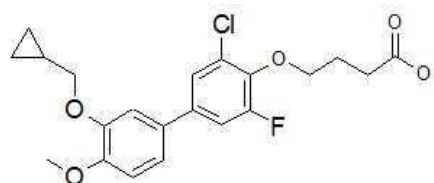


[5618]

[5619] 제조예 221에서 수득한 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.1 g, 0.26 mmol)와 제조예 280에서 수득한 1-브로모-3-(사이클로프로필메톡시)벤젠(0.088 g, 0.39 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.051 g, 52 %)을 수득하였다.

[5620] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.37 (1H, s), 7.32 (1H, t), 7.22 (1H, m), 7.04 (1H, m), 7.01 (1H, s), 6.89 (1H, m), 4.18 (2H, t), 3.83 (2H, d), 2.71 (2H, t), 2.14 (2H, m), 1.28 (1H, m), 0.65 (2H, m), 0.37 (2H, m).

[5622] 실시예 407: 4-(5-클로로-3'-사이클로프로필메톡시-3-플루오로-4'-메톡시-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산

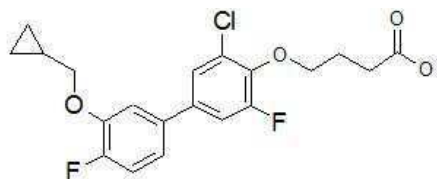


[5623]

[5624] 제조예 221에서 수득한 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.1 g, 0.26 mmol)와 제조예 282에서 수득한 4-브로모-2-(사이클로프로필메톡시)-1-메톡시-벤젠(0.1 g, 0.39 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.055 g, 52 %)을 수득하였다.

[5625] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.31 (1H, s), 7.16 (1H, m), 7.03 (1H, m), 6.98 (1H, m), 6.92 (1H, d), 4.17 (2H, t), 3.90 (5H, m), 2.71 (2H, t), 2.14 (2H, m), 1.36 (1H, m), 0.65 (2H, m), 0.38 (2H, m).

[5627] 실시예 408: 4-(5-클로로-3'-사이클로프로필메톡시-3,4'-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산

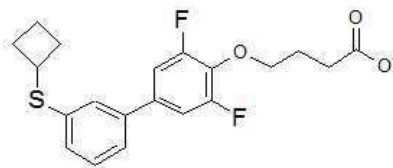


[5628]

[5629] 제조예 221에서 수득한 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.1 g, 0.26 mmol)와 제조예 283에서 수득한 4-브로모-2-(사이클로프로필메톡시)-1-플루오로-벤젠(0.095 g, 0.39 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.048 g, 46 %)을 수득하였다.

[5630] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.30 (1H, s), 7.13 (2H, m), 7.02 (2H, m), 4.18 (2H, t), 3.93 (2H, d), 2.71 (2H, t), 2.13 (2H, m), 1.32 (1H, m), 0.66 (2H, m), 0.37 (2H, m).

[5632] 실시예 409: 4-(3'-사이클로뷰틸설파닐-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산

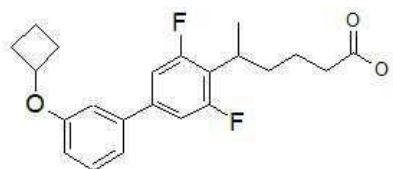


[5633]

[5634] 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.1 g, 0.27 mmol)와 제조예 293에서 수득한 1-브로모-3-사이클로뷰틸설파닐-벤젠(0.098 g, 0.40 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.036 g, 35 %)을 수득하였다.

[5635] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.33 (2H, m), 7.25 (2H, m), 7.07 (2H, m), 4.22 (2H, t), 3.93 (1H, m), 2.66 (2H, t), 2.48 (2H, m), 2.10 (6H, m).

[5637] 실시예 410: 5-(3'-사이클로뷰톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일)-헥산산

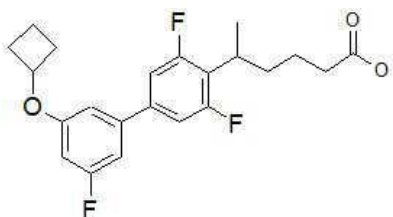


[5638]

[5639] 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.1 g, 0.26 mmol)와 제조예 121의 단계 A에서 수득한 1-브로모-3-사이클로뷰톡시-벤젠(0.089 g, 0.39 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.058 g, 59 %)을 수득하였다.

[5640] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.30 (1H, t), 7.08 (1H, m), 7.03 (2H, m), 6.95 (1H, s), 6.82 (1H, m), 4.68 (1H, m), 3.21 (1H, m), 2.46 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.19 (2H, m), 1.86 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.52 (1H, m), 1.35 (3H, d).

[5642] 실시예 411: 5-(5'-사이클로뷰톡시-3,5,3'-트라이플루오로-바이페닐-4-일)-헥산산

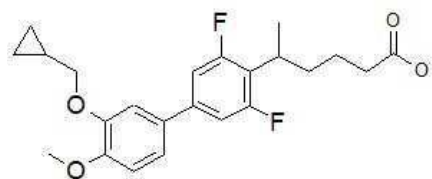


[5643]

[5644] 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.1 g, 0.26 mmol)와 제조예 284에서 수득한 1-브로모-3-(사이클로뷰톡시)-5-플루오로-벤젠(0.096 g, 0.39 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.058 g, 56 %)을 수득하였다.

[5645] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.00 (2H, m), 6.77 (1H, m), 6.74 (1H, s), 6.52 (1H, m), 4.65 (1H, m), 3.21 (1H, m), 2.46 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.18 (2H, m), 1.87 (2H, m), 1.73 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.52 (1H, m), 1.35 (3H, d).

[5647] 실시예 412: 5-(3'-사이클로프로필메톡시-3,5-다이플루오로-4'-메톡시-바이페닐-4-일)-헥산산

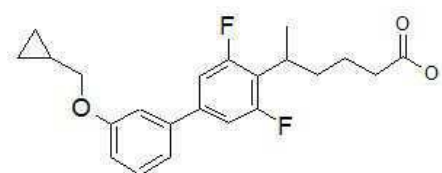


[5648]

[5649] 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.1 g, 0.26 mmol)와 제조예 282에서 수득한 4-브로모-2-(사이클로프로필메톡시)-1-메톡시-벤젠(0.1 g, 0.39 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.046 g, 43 %)을 수득하였다.

[5650] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.08 (1H, m), 7.00 (3H, m), 6.92 (1H, d), 3.91 (5H, m), 3.20 (1H, m), 2.34 (2H, m), 1.82 (1H, m), 1.71 (1H, m), 1.62 (1H, m), 1.52 (1H, m), 1.33 (4H, m), 0.65 (2H, m), 0.37 (2H, m).

[5652] 실시예 413: 5-(3'-사이클로프로필메톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일)-헥산산

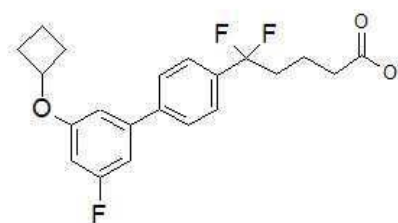


[5653]

[5654] 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.1 g, 0.26 mmol)와 제조예 280에서 수득한 1-브로모-3-(사이클로프로필메톡시)벤젠(0.089 g, 0.39 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.028 g, 28 %)을 수득하였다.

[5655] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.32 (1H, t), 7.09 (1H, m), 7.03 (3H, m), 6.90 (1H, m), 3.85 (2H, d), 3.21 (1H, m), 2.36 (2H, m), 1.83 (1H, m), 1.71 (1H, m), 1.63 (1H, m), 1.52 (1H, m), 1.34 (3H, d), 1.29 (1H, m), 0.66 (2H, m), 0.37 (2H, m).

[5657] 실시예 414: 5-(5'-사이클로뷰톡시-3'-플루오로-바이페닐-4-일)-5,5-다이플루오로-펜탄산

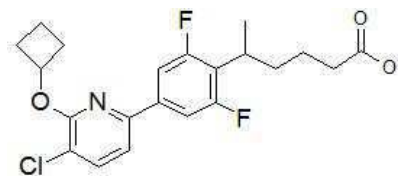


[5658]

[5659] 제조예 169에서 수득한 5,5-다이플루오로-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-펜탄산 메틸 에스터(0.1 g, 0.28 mmol)와 제조예 284에서 수득한 1-브로모-3-(사이클로뷰톡시)-5-플루오로-벤젠(0.104 g, 0.42 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.038 g, 35 %)을 수득하였다.

[5660] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.58 (2H, d), 7.53 (2H, d), 6.84 (1H, m), 6.81 (1H, s), 6.51 (1H, m), 4.66 (1H, m), 2.43 (4H, m), 2.21 (4H, m), 1.83 (3H, m), 1.71 (1H, m).

[5662] 실시예 415: 5-[4-(5-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헥산산



[5663]

[5664] 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.08 g, 0.21 mmol)와 제조예 298에서 수득한 3,6-다이클로로-2-사이클로뷰톡시-피리딘(0.068 g, 0.31 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.032 g, 37 %)을 수득하였다.

[5665] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.66 (1H, d), 7.43 (2H, m), 67.18 (1H, d), 5.31 (1H, m), 3.24 (1H, m), 2.54 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.25 (2H, m), 1.88-1.52 (6H, m), 1.35 (3H, d).

[5667] 실시예 416: 4-(3'-사이클로뷰테인설폰일-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산

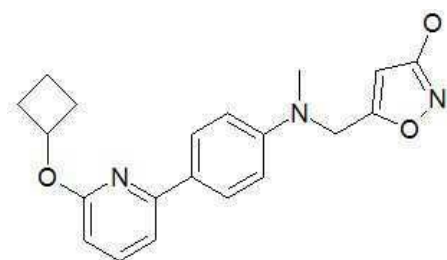


[5668]

[5669] 제조예 16의 단계 B에서 수득한 2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀(0.1 g, 0.27 mmol)와 제조예 285에서 수득한 1-브로모-3-사이클로뷰틸설폰일-벤젠(0.111 g, 0.40 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.052 g, 47 %)을 수득하였다.

[5670] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.00 (1H, s), 7.86 (1H, d), 7.76 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.17 (2H, m), 4.26 (2H, t), 3.83 (1H, m), 2.63 (4H, m), 2.16 (4H, m), 2.02 (2H, m).

[5672] 실시예 417: 5-({[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-페닐]-메틸-아미노}-메틸)-아이속사졸-3-올

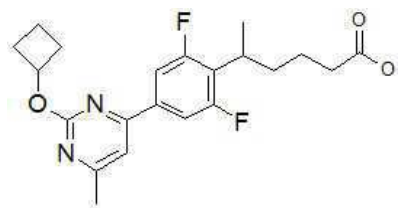


[5673]

[5674] 제조예 296에서 수득한 4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-페닐-[3-(4-메톡시-페녹시)-아이속사졸-5-일메틸]-아민(0.07 g, 0.15 mmol)을 2 mL의 메탄올로 녹인 후 0.3 mL의 37% 폼알데히드용액과 0.3 mL의 HCl을 첨가하였다. 0°C에서 소듐 시아노보로하이드라이드(0.014 g, 0.23 mmol)을 첨가하고 상온에서 30분 동안 교반하였다. 물로 희석 후 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.02 g, 37 %)을 수득하였다.

[5675] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.94 (2H, d), 7.54 (1H, t), 7.22 (1H, d), 6.79 (2H, d), 6.53 (1H, d), 5.73 (1H, s), 5.26 (1H, m), 4.52 (2H, s), 3.07 (3H, s), 2.52 (2H, m), 2.18 (2H, m), 1.83 (1H, m), 1.69 (1H, m).

[5677] 실시예 418: 5-[4-(2-사이클로뷰톡시-6-메틸-피리미딘-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헥산산

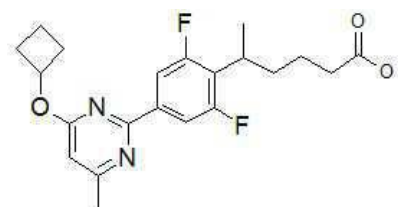


[5678]

[5679] 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.1 g, 0.26 mmol)와 제조예 229에서 수득한 4-클로로-2-(사이클로뷰톡시)-6-메틸-피리미딘(0.062 g, 0.39 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.056 g, 54 %)을 수득하였다.

[5680] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.54 (2H, d), 7.12 (1H, s), 5.28 (1H, m), 3.25 (1H, m), 2.51 (5H, m), 2.26 (4H, m), 1.86 (2H, m), 1.73 (2H, m), 1.55 (1H, m), 1.45 (1H, m), 1.35 (3H, d).

[5682] 실시예 419: 5-[4-(4-사이클로뷰톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헥산산

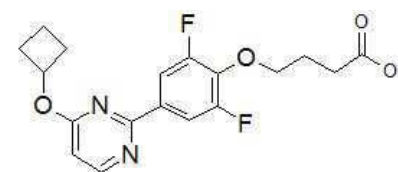


[5683]

[5684] 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.1 g, 0.26 mmol)와 제조예 228에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로뷰톡시)-6-메틸-피리미딘(0.062 g, 0.39 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.042 g, 41 %)을 수득하였다.

[5685] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.86 (2H, d), 6.44 (1H, s), 5.30 (1H, m), 3.25 (1H, m), 2.53 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.34 (2H, t), 2.19 (2H, m), 1.87 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.63 (1H, m), 1.51 (1H, m), 1.35 (3H, d).

[5687] 실시예 420: 4-[4-(4-사이클로뷰톡시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산

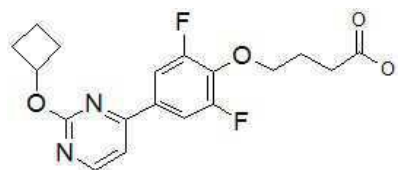


[5688]

[5689] 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.2 g, 0.54 mmol)와 제조예 230에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로뷰톡시)피리미딘, 4-클로로-2-사이클로뷰톡시-피리미딘 혼합물(0.11 g, 0.59 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 4-[4-(4-사이클로뷰톡시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산(0.015 g, 7 %)과 4-[4-(2-사이클로뷰톡시-피리미딘-4-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산(0.088 g, 44 %)을 수득하였다.

[5690] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.48 (1H, d), 7.97 (2H, m), 6.58 (1H, d), 5.33 (1H, m), 4.28 (2H, t), 2.67 (2H, t), 2.53 (2H, m), 2.22 (2H, m), 2.14 (2H, m), 1.89 (1H, m), 1.76 (1H, m).

[5692] 실시예 421: 4-[4-(2-사이클로뷰톡시-피리미딘-4-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산

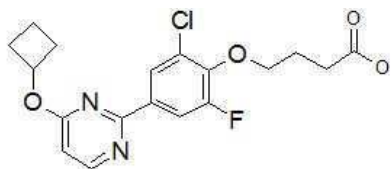


[5693]

[5694] 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.2 g, 0.54 mmol)와 제조예 230에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로뷰톡시)피리미딘, 4-클로로-2-사이클로뷰톡시-피리미딘 혼합물(0.11 g, 0.59 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 4-[4-(4-사이클로뷰톡시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산(0.015 g, 7 %)과 4-[4-(2-사이클로뷰톡시-피리미딘-4-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산(0.088 g, 44 %)을 수득하였다.

[5695] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.54 (1H, d), 7.65 (2H, m), 7.21 (1H, d), 5.27 (1H, m), 4.29 (2H, t), 2.66 (2H, t), 2.50 (2H, m), 2.27 (2H, m), 2.12 (2H, m), 1.87 (1H, m), 1.73 (1H, m).

[5697] 실시예 422: 4-[2-클로로-4-(4-사이클로뷰톡시-피리미딘-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산

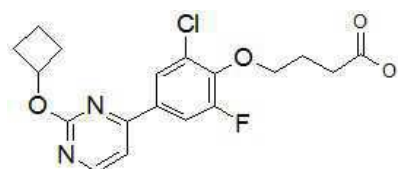


[5698]

[5699] 제조예 221에서 수득한 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터 (0.2 g, 0.52 mmol)와 제조예 230에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로뷰톡시)피리미딘, 4-클로로-2-사이클로뷰톡시-피리미딘 혼합물 (0.105 g, 0.57 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 4-[2-클로로-4-(4-사이클로뷰톡시-피리미딘-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산 (0.012 g, 6 %)과 4-[2-클로로-4-(2-사이클로뷰톡시-피리미딘-4-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산(0.083 g, 42 %)을 수득하였다.

[5700] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.46 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.04 (1H, m), 6.58 (1H, d), 5.33 (1H, m), 4.24 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.54 (2H, m), 2.18 (4H, m), 1.89 (1H, m), 1.79 (1H, m).

[5702] 실시예 423: 4-[2-클로로-4-(2-사이클로뷰톡시-피리미딘-4-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산



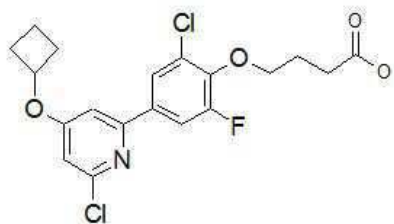
[5703]

[5704] 제조예 221에서 수득한 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터 (0.2 g, 0.52 mmol)와 제조예 230에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로뷰톡시)피리미딘, 4-클로로-2-사이클로뷰톡시-피리미딘 혼합물 (0.105 g, 0.57 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 4-[2-클로로-4-(4-사이클로뷰톡시-피리미딘-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산 (0.012 g, 6 %)와 4-[2-클로로-4-(2-사이클로뷰톡시-피리미딘-4-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산(0.083 g, 42 %)을 수득하였다.

[5705] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.54 (1H, d), 7.90 (1H, s), 7.77 (1H, m), 7.24 (1H, d), 5.27 (1H, m), 4.27 (2H, t),

2.70 (2H, t), 2.51 (2H, m), 2.28 (2H, m), 2.17 (2H, m), 1.88 (1H, m), 1.74 (1H, m).

[5707] 실시예 424: 4-[2-클로로-4-(6-클로로-4-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산

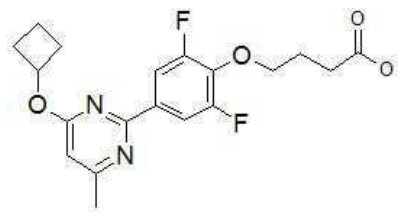


[5708]

[5709] 제조예 221에서 수득한 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.1 g, 0.26 mmol) 제조예 270에서 수득한 2,6-다이클로로-4-(사이클로뷰톡시)피리딘(0.068 g, 0.31 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.028 g, 26 %)을 수득하였다.

[5710] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.49 (1H, s), 7.64 (1H, m), 6.97 (1H, s), 6.66 (1H, s), 4.73 (1H, m), 4.21 (2H, t), 2.71 (2H, t), 2.50 (2H, m), 2.15 (4H, m), 1.94 (1H, m), 1.76 (1H, m).

[5712] 실시예 425: 4-[4-(4-사이클로뷰톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산

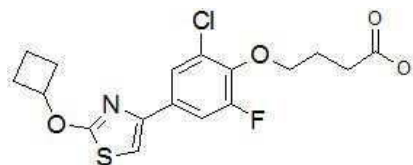


[5713]

[5714] 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.1 g, 0.27 mmol)와 제조예 228에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로뷰톡시)-6-메틸-피리미딘(0.059 g, 0.3 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.042 g, 41%)을 수득하였다.

[5715] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.98 (2H, m), 6.42 (1H, s), 5.30 (1H, m), 4.27 (2H, t), 2.67 (2H, t), 2.52 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.15 (4H, m), 1.87 (1H, m), 1.74 (1H, m).

[5717] 실시예 426: 4-[2-클로로-4-(2-사이클로뷰톡시-싸이아졸-4-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산

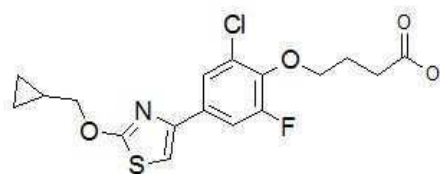


[5718]

[5719] 제조예 221에서 수득한 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.1 g, 0.26 mmol)와 제조예 289에서 수득한 4-브로모-2-(사이클로뷰톡시)싸이아졸(0.073 g, 0.31 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.037 g, 37%)을 수득하였다.

[5720] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.58 (1H, s), 7.43 (1H, m), 6.78 (1H, s), 5.16 (1H, m), 4.16 (2H, t), 2.68 (2H, t), 2.51 (2H, m), 2.24 (2H, m), 2.12 (2H, m), 1.86 (1H, m), 1.68 (1H, m).

[5722] 실시예 427: 4-[2-클로로-4-(2-사이클로프로필메톡시-싸이아졸-4-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산



[5723]

[5724] 제조예 221에서 수득한 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.1 g, 0.26 mmol)와 제조예 290에서 수득한 4-브로모-2-(사이클로프로필메톡시)싸이아졸(0.073 g, 0.31 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.033 g, 33%)을 수득하였다.

[5725] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.59 (1H, s), 7.43 (1H, m), 6.78 (1H, s), 4.28 (2H, d), 4.16 (2H, t), 2.70 (2H, t), 2.13 (2H, m), 1.34 (1H, m), 0.65 (2H, m), 0.40 (2H, m).

[5727] 실시예 428: 4-[2-클로로-4-(4-사이클로프로필메톡시-피리미딘-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산

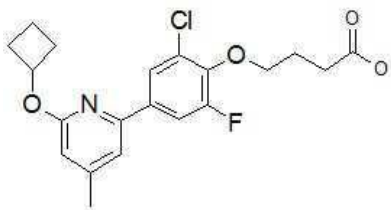


[5728]

[5729] 제조예 221에서 수득한 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.1 g, 0.26 mmol)와 제조예 231에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로프로필메톡시)피리미딘(0.057 g, 0.31 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.038 g, 38%)을 수득하였다.

[5730] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.46 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.04 (1H, m), 6.64 (1H, d), 4.29 (2H, d), 4.24 (2H, t), 2.71 (2H, t), 2.14 (2H, m), 1.32 (1H, m), 0.65 (2H, m), 0.40 (2H, m).

[5732] 실시예 429: 4-[2-클로로-4-(6-사이클로뷰톡시-4-메틸-피리딘-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산

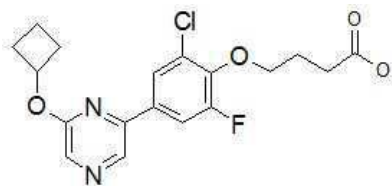


[5733]

[5734] 제조예 221에서 수득한 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(1 g, 2.59 mmol)와 제조예 271에서 수득한 2-클로로-6-(사이클로뷰톡시)-4-메틸-피리딘(0.613 g, 3.10 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.8 g, 78%)을 수득하였다.

[5735] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.77 (1H, s), 7.65 (1H, m), 7.04 (1H, s), 6.46 (1H, s), 5.22 (1H, m), 4.19 (2H, t), 2.71 (2H, t), 2.51 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.16 (4H, m), 1.84 (1H, m), 1.73 (1H, m).

[5737] 실시예 430: 4-[2-클로로-4-(6-사이클로뷰톡시-피라진-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산

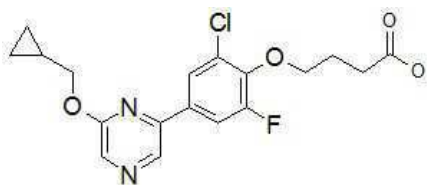


[5738]

[5739] 제조예 221에서 수득한 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.1 g, 0.26 mmol)와 제조예 232에서 수득한 2-클로로-6-(사이클로뷰톡시)피라진(0.057 g, 0.31 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.036 g, 36%)을 수득하였다.

[5740] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.48 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.65 (1H, m), 5.26 (1H, m), 4.24 (2H, t), 2.70 (2H, t), 2.51 (2H, m), 2.20 (4H, m), 1.90 (1H, m), 1.75 (1H, m).

[5742] 실시예 431: 4-[2-클로로-4-(6-사이클로프로필메톡시-피라진-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산

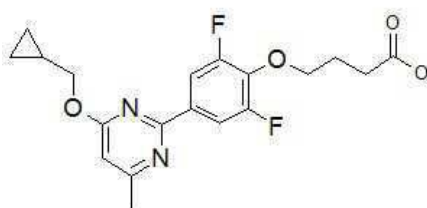


[5743]

[5744] 제조예 221에서 수득한 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.1 g, 0.26 mmol)와 제조예 233에서 수득한 2-클로로-6-(사이클로프로필메톡시)피라진(0.057 g, 0.31 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.028 g, 28%)을 수득하였다.

[5745] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.46 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.65 (1H, m), 4.24 (4H, m), 2.71 (2H, t), 2.14 (2H, m), 1.32 (1H, m), 0.65 (2H, m), 0.39 (2H, m).

[5747] 실시예 432: 4-[4-(4-사이클로프로필메톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산



[5748]

[5749] 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.1 g, 0.27 mmol)와 제조예 227에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로프로필메톡시)-6-메틸-피리미딘(0.064 g, 0.32 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.045 g, 44%)을 수득하였다.

[5750] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.99 (2H, m), 6.49 (1H, s), 4.27 (4H, m), 2.67 (2H, t), 2.47 (3H, s), 2.12 (2H, m), 1.32 (1H, m), 0.64 (2H, m), 0.39 (2H, m).

[5752] 실시예 433: 4-[4-(4-사이클로프로필메톡시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산



[5753]

[5754] 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.1 g, 0.27 mmol)와 제조예 231에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로프로필메톡시)피리미딘(0.06 g, 0.32 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.048 g, 48%)을 수득하였다.

[5755] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.46 (1H, d), 7.98 (2H, m), 6.64 (1H, d), 4.28 (4H, m), 2.67 (2H, t), 2.12 (2H, m), 1.33 (1H, m), 0.67 (2H, m), 0.41 (2H, m).

[5757] 실시예 434: 4-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산

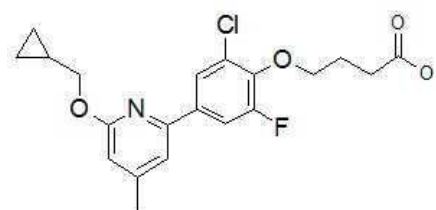


[5758]

[5759] 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.1 g, 0.27 mmol)와 제조예 233에서 수득한 2-클로로-6-(사이클로프로필메톡시)피라진(0.06 g, 0.32 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.047 g, 47%)을 수득하였다.

[5760] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.48 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.56 (2H, m), 4.26 (4H, m), 2.67 (2H, t), 2.14 (2H, m), 1.33 (1H, m), 0.67 (2H, m), 0.40 (2H, m).

[5762] 실시예 435: 4-[2-클로로-4-(6-사이클로프로필메톡시-4-메틸-피리딘-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산

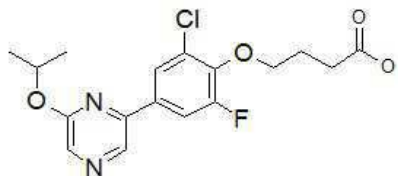


[5763]

[5764] 제조예 221에서 수득한 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.1 g, 0.26 mmol)와 제조예 300에서 수득한 2-클로로-6-사이클로프로필메톡시-4-메틸-피리딘(0.061 g, 0.31 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.053 g, 52%)을 수득하였다.

[5765] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.77 (1H, s), 7.66 (1H, m), 7.05 (1H, s), 6.54 (1H, s), 4.19 (4H, m), 2.71 (2H, t), 2.33 (3H, s), 2.12 (2H, m), 1.30 (1H, m), 0.61 (2H, m), 0.36 (2H, m).

[5767] 실시예 436: 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(6-아이소프로폭시-피라진-2-일)-페녹시]-뷰티르산

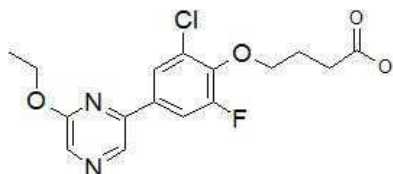


[5768]

[5769] 제조예 221에서 수득한 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.1 g, 0.26 mmol)와 제조예 301에서 수득한 2-클로로-6-아이소프로폭시-피라진(0.053 g, 0.31 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.043 g, 45%)을 수득하였다.

[5770] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.48 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.67 (1H, m), 5.42 (1H, m), 4.23 (2H, t), 2.71 (2H, t), 2.15 (2H, m), 1.40 (6H, d).

[5772] 실시예 437: 4-[2-클로로-4-(6-에톡시-피라진-2-일)-6-플루오로-페녹시]-뷰티르산



[5773]

[5774] 제조예 221에서 수득한 4-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.1 g, 0.26 mmol)와 제조예 302에서 수득한 2-클로로-6-에톡시-피라진(0.049 g, 0.31 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.032 g, 32%)을 수득하였다.

[5775] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.48 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.69 (1H, m), 4.49 (2H, q), 4.23 (2H, t), 2.71 (2H, t), 2.14 (2H, m), 1.45 (3H, t).

[5777] 실시예 438: {(R)-1-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산

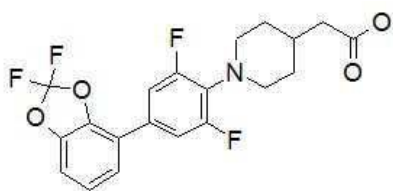


[5778]

[5779] 제조예 303에서 수득한 {(R)-1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 메틸 에스터(0.090 g, 0.23 mmol)와 제조예 43에서 수득한 2-클로로-6-사이클로프로필메톡시-피리딘(0.084 g, 0.45 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.017 g, 19%)을 수득하였다.

[5780] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.58 (1H, t), 7.48 (2H, m), 7.16 (1H, d), 6.65 (1H, d), 4.23 (2H, d), 3.74 (2H, m), 3.61 (1H, m), 3.36 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.53 (2H, m), 2.16 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.32 (1H, m), 0.63 (2H, m), 0.37 (2H, m).

[5782] 실시예 439: {1-[4-(2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산

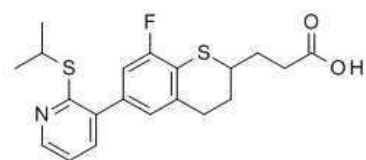


[5783]

[5784] 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.2 g, 0.49 mmol)와 4-브로모-2,2-다이플루오로-벤조[1,3]다이옥솔(0.081 ml, 0.59 mmol)을 이용하여 순차적으로 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.090 g, 44%)을 수득하였다.

[5785] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.20 (3H, m), 7.12 (1H, t), 7.02 (1H, d), 3.31 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.35 (2H, d), 1.98 (1H, m), 1.81 (2H, m), 1.49 (2H, m).

[5787] 실시예 440: 3-[8-플루오로-6-(2-아이소프로필설펜일-3-피리딜)싸이오크로만-2-일]프로판산

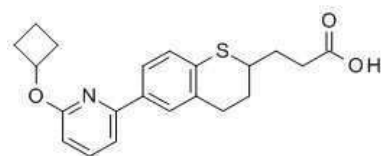


[5788]

[5789] 제조예 9에서 수득한 3-아이오도-2-아이소프로필설펜일-피리딘(0.033 g, 0.12 mmol)과 제조예 304에서 수득한 3-[8-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)싸이오크로만-2-일]프로판산 에틸 에스터(0.046 g, 0.12 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.027 g, 57 %)을 수득하였다.

[5790] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.97 (1H, m), 6.92 (1H, m), 4.09 (1H, m), 3.36 (1H, m), 2.94 (2H, m), 2.61 (2H, m), 2.24 (1H, m), 2.07 (2H, m), 1.87 (1H, m), 1.36 (6H, d)

[5792] 실시예 441: 3-[6-[6-(사이클로뷰톡시)-2-피리딜]싸이오크로만-2-일]프로판산



[5793]

[5794] 제조예 29에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘(0.062 g, 0.34 mmol)과 제조예 5에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.13 g, 0.34 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.067 g, 53 %)을 수득하였다.

[5795] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.71 (2H, m), 7.58 (1H, t), 7.25 (1H, d), 7.15 (1H, d), 6.59 (1H, d), 5.25 (1H, m), 3.38 (1H, m), 2.94 (2H, m), 2.62 (2H, m), 2.52 (2H, m), 2.24 (3H, m), 2.05 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.72 (1H, m)

[5797] 실시예 442: 3-[2-[2,6-다이플루오로-4-(7-메톡시-2,2-다이메틸-3H-벤조퓨란-4-일)페닐]사이클로프로필]프로판산

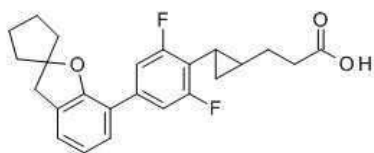


[5798]

[5799] 제조예 211에서 수득한 4-브로모-7-메톡시-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란(0.067 g, 0.26 mmol)과 제조예 155에서 수득한 4-{1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-사이클로프로필}-뷰티르산 에틸 에스터(0.099 g, 0.26 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.07 g, 67 %)을 수득하였다.

[5800] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.85 (4H, m), 3.90 (3H, s), 3.12 (2H, s), 2.59 (2H, t), 1.84 (1H, m), 1.65 (2H, m), 1.52 (6H, s), 1.38 (1H, m), 1.22 (1H, m), 0.82 (1H, m)

[5802] 실시예 443: 3-[2-(2,6-다이플루오로-4-스파이로[3H-벤조퓨란-2,1'-사이클로헥센]-7-일-페닐)사이클로프로필]프로판산

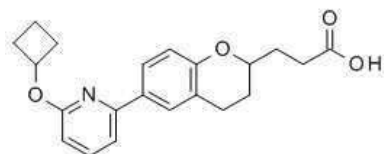


[5803]

[5804] 제조예 212에서 수득한 7-브로모스파이로[3H-벤조퓨란-2,1'-사이클로헥센인](0.067 g, 0.26 mmol)과 제조예 155에서 수득한 4-{1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-사이클로프로필}-뷰티르산 에틸 에스터(0.099 g, 0.26 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.056 g, 54 %)을 수득하였다.

[5805] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.22 (3H, m), 7.12 (1H, m), 6.88 (1H, t), 3.20 (2H, s), 2.59 (2H, t), 2.12 (2H, m), 1.93-1.60 (9H, m), 1.37 (1H, m), 1.22 (1H, m), 0.81 (1H, m)

[5807] 실시예 444: 3-[6-[6-(사이클로뷰톡시)-2-피리딜]크로만-2-일]프로판산

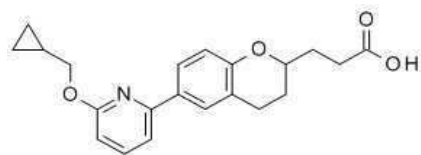


[5808]

[5809] 제조예 29에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘(0.069 g, 0.37 mmol)과 제조예 4에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.133 g, 0.37 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.050 g, 38 %)을 수득하였다.

[5810] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.73 (2H, m), 7.55 (1H, t), 7.21 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.65 (1H, d), 5.25 (1H, m), 4.09 (1H, m), 2.87 (3H, m), 2.66 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.03 (4H, m), 1.78 (3H, m)

[5812] 실시예 445: 3-[6-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]크로만-2-일]프로판산

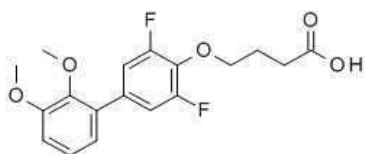


[5813]

[5814] 제조예 43에서 수득한 2-클로로-6-(사이클로프로필메톡시)-피리딘(0.090 g, 0.49 mmol)과 제조예 4에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.176 g, 0.49 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.080 g, 46 %)을 수득하였다.

[5815] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.72 (2H, m), 7.57 (1H, t), 7.21 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.63 (1H, d), 4.24 (2H, d), 4.10 (1H, m), 2.87 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.04 (3H, m), 1.78 (1H, m), 1.33 (1H, m), 0.62 (2H, m), 0.38 (2H, m)

[5817] 실시예 446: 4-[4-(2,3-다이메톡시페닐)-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산

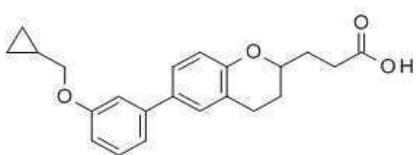


[5818]

[5819] 제조예 215의 단계 A에서 수득한 1-아이오도-2,3-다이메톡시-벤젠(0.054 g, 0.20 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.075 g, 0.20 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.030 g, 43 %)을 수득하였다.

[5820] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.11 (3H, m), 6.93 (1H, m), 6.88 (1H, m), 4.23 (2H, t), 3.90 (3H, s), 3.63 (3H, s), 2.68 (2H, t), 2.12 (2H, m)

[5822] 실시예 447: 3-[6-[3-(사이클로프로필메톡시)페닐]크로만-2-일]프로판산

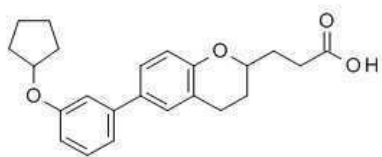


[5823]

[5824] 제조예 280에서 수득한 1-브로모-3-(사이클로프로필메톡시)벤젠(0.098 g, 0.43 mmol)과 제조예 4에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.154 g, 0.43 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.056 g, 37 %)을 수득하였다.

[5825] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.30 (3H, m), 7.14 (1H, m), 7.11 (1H, m), 6.88 (2H, m), 4.13 (1H, m), 3.89 (2H, d), 2.96 (1H, m), 2.86 (1H, m), 2.70 (2H, m), 2.08 (3H, m), 1.87 (1H, m), 1.35 (1H, m), 0.70 (2H, m), 0.41 (2H, m)

[5827] 실시예 448: 3-[6-[3-(사이클로펜톡시)페닐]크로만-2-일]프로판산



[5828]

[5829] 제조예 297에서 수득한 1-브로모-3-(사이클로펜톡시)벤젠(0.097 g, 0.40 mmol)과 제조예 4에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.144 g, 0.40 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.064 g, 44 %)을 수득하였다.

[5830] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.28 (3H, m), 7.07 (1H, d), 7.03 (1H, m), 6.84 (1H, d), 6.80 (1H, m), 4.81 (1H, m), 4.08 (1H, m), 2.91 (1H, m), 2.81 (1H, m), 2.64 (2H, m), 2.03 (3H, m), 1.86 (7H, m), 1.62 (2H, m)

[5832] 실시예 449: 4-(2,6-다이플루오로-N-메틸-4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜탄]-4-일-아닐리노)뷰탄산

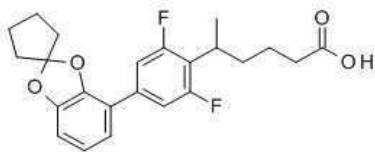


[5833]

[5834] 제조예 215에서 수득한 4-아이오도스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인](0.089 g, 0.29 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-([2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터(0.111 g, 0.29 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.031 g, 26 %)을 수득하였다.

[5835] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.27 (2H, m), 6.92 (1H, d), 6.84 (1H, t), 6.72 (1H, d), 3.18 (2H, t), 2.87 (3H, s), 2.48 (2H, t), 2.13 (4H, m), 1.87 (6H, m)

[5837] 실시예 450: 5-(2,6-다이플루오로-4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜탄]-4-일-페닐)헥산산

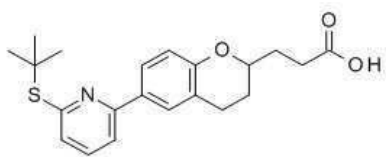


[5838]

[5839] 제조예 215에서 수득한 4-아이오도스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인](0.107 g, 0.35 mmol)과 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.107 g, 0.35 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.065 g, 46 %)을 수득하였다.

[5840] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.23 (2H, m), 6.96 (1H, d), 6.85 (1H, t), 6.73 (1H, d), 3.23 (1H, m), 2.36 (2H, t), 2.15 (4H, m), 1.86 (5H, m), 1.72 (1H, m), 1.64 (1H, m), 1.56 (1H, m), 1.35 (3H, d)

[5842] 실시예 451: 3-[6-(6-*tert*-부틸설파닐-2-피리딜)크로만-2-일]프로판산

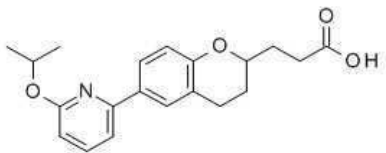


[5843]

[5844] 2-*tert*-부틸설파닐-6-클로로-피리딘(0.092 g, 0.45 mmol)과 제조예 4에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.162 g, 0.45 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.045 g, 27 %)을 수득하였다.

[5845] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75 (2H, m), 7.53 (1H, m), 7.43 (1H, m), 7.17 (1H, m), 6.86 (1H, m), 4.11 (1H, m), 2.90 (2H, m), 2.66 (2H, m), 2.03 (3H, m), 1.81 (1H, m), 1.60 (9H, s)

[5847] 실시예 452: 3-[6-(6-아이소프로폭시-2-피리딜)크로만-2-일]프로판산

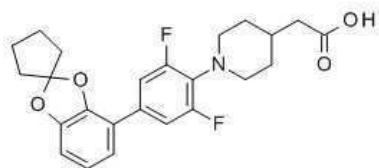


[5848]

[5849] 제조예 46에서 수득한 2-클로로-6-아이소프로폭시-피리딘(0.084 g, 0.48 mmol)과 제조예 4에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.172 g, 0.48 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.065 g, 39 %)을 수득하였다.

[5850] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.73 (2H, m), 7.60 (1H, t), 7.20 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.58 (1H, d), 5.42 (1H, m), 4.09 (1H, m), 2.88 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.04 (3H, m), 1.80 (1H, m), 1.41 (6H, d)

[5852] 실시예 453: 2-[1-(2,6-다이플루오로-4-스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜탄]-4-일-페닐)-4-피페리딜]아세트산

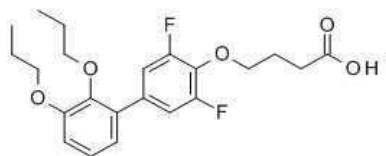


[5853]

[5854] 제조예 215에서 수득한 4-아이오도스파이로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로펜테인](0.80 g, 0.26 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.106 g, 0.26 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.057 g, 51 %)을 수득하였다.

[5855] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.26 (2H, m), 6.93 (1H, d), 6.84 (1H, t), 6.72 (1H, d), 3.35 (2H, m), 3.21 (2H, m), 2.38 (2H, d), 2.12 (4H, m), 1.99 (1H, m), 1.86 (6H, m), 1.62 (2H, m)

[5857] 실시예 454: 4-[4-(2,3-다이프로폭시페닐)-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산



[5858]

[5859] 제조예 305에서 수득한 1-아이오도-2,3-다이프로폭시-벤젠(0.086 g, 0.26 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.096 g, 0.26 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.041 g, 39 %)을 수득하였다.

[5860] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.14 (2H, m), 7.06 (1H, t), 6.91 (1H, m), 6.87 (1H, m), 4.22 (2H, t), 3.98 (2H, t), 3.70 (2H, t), 2.68 (2H, t), 2.11 (2H, m), 1.88 (2H, m), 1.57 (2H, m), 1.07 (3H, t), 0.84 (3H, t)

[5862] 실시예 455: 4-[4-[6-(사이클로뷰톡시)-5-메톡시-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산



[5863]

[5864] 제조예 307에서 수득한 2-(사이클로뷰톡시)-6-아이오도-3-메톡시-피리딘(0.095 g, 0.31 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.115 g, 0.31 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.046 g, 38 %)을 수득하였다.

[5865] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.48 (2H, m), 7.18 (1H, d), 7.06 (1H, d), 5.32 (1H, m), 4.22 (2H, t), 3.89 (3H, s), 2.67 (2H, t), 2.55 (2H, m), 2.27 (2H, m), 2.11 (2H, m), 1.88 (1H, m), 1.77 (1H, m)

[5867] 실시예 456: 4-[4-[6-(사이클로뷰톡시)-5-메톡시-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산



[5868]

[5869] 제조예 307에서 수득한 2-(사이클로뷰톡시)-6-아이오도-3-메톡시-피리딘(0.076 g, 0.25 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-([2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터(0.096 g, 0.25 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.059 g, 58 %)을 수득하였다.

[5870] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.43 (2H, m), 7.19 (1H, m), 7.07 (1H, m), 5.33 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.17 (2H, t), 2.88 (3H, s), 2.57 (2H, m), 2.46 (2H, t), 2.27 (2H, m), 1.86 (3H, m), 1.76 (1H, m)

[5872] 실시예 457: 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰톡시)-5-메톡시-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5873]

[5874] 제조예 307에서 수득한 2-(사이클로뷰톡시)-6-아이오도-3-메톡시-피리딘(0.088 g, 0.29 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.118 g, 0.29 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.076 g, 60 %)을 수득하였다.

[5875] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.41 (2H, m), 7.17 (1H, d), 7.06 (1H, d), 5.33 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.29 (2H, m), 3.14 (2H, m), 2.57 (2H, m), 2.33 (2H, d), 2.27 (2H, m), 1.97 (1H, m), 1.81 (4H, m), 1.50 (2H, m)

[5877] 실시예 458: 2-[1-[4-(2,3-다이프로폭시페닐)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

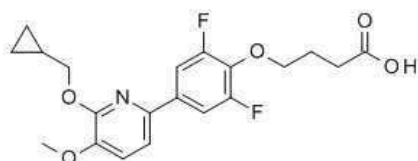


[5878]

[5879] 제조예 305에서 수득한 1-아이오도-2,3-다이프로폭시-벤젠(0.091 g, 0.28 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.115 g, 0.28 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.069 g, 55 %)을 수득하였다.

[5880] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.08 (2H, m), 7.05 (1H, t), 6.88 (2H, m), 3.98 (2H, t), 3.71 (2H, t), 3.30 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.37 (2H, d), 1.98 (1H, m), 1.83 (4H, m), 1.58 (2H, m), 1.49 (2H, m), 1.07 (3H, t), 0.86 (3H, t)

[5882] 실시예 459: 4-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)-5-메톡시-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산

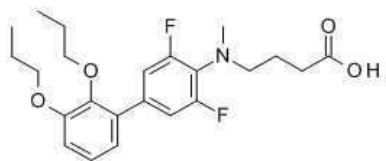


[5883]

[5884] 제조예 306에서 수득한 2-(사이클로프로필메톡시)-6-아이오도-3-메톡시-피리딘(0.085 g, 0.28 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.104 g, 0.28 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.07 g, 57 %)을 수득하였다.

[5885] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.49 (2H, m), 7.19 (1H, d), 7.08 (1H, d), 4.32 (2H, d), 4.22 (2H, t), 3.91 (3H, s), 2.67 (2H, t), 2.10 (2H, m), 1.43 (1H, m), 0.64 (2H, m), 0.42 (2H, m)

[5887] 실시예 460: 4-[4-(2,3-다이프로폭시페닐)-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산

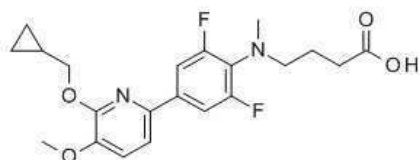


[5888]

[5889] 제조예 305에서 수득한 1-아이오도-2,3-다이프로폭시-벤젠(0.10 g, 0.31 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-{[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산 메틸 에스터(0.118 g, 0.31 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.045 g, 34 %)을 수득하였다.

[5890] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.10 (2H, m), 7.06 (1H, t), 6.88 (2H, m), 3.98 (2H, t), 3.72 (2H, t), 3.18 (2H, m), 2.89 (3H, s), 2.48 (2H, t), 1.87 (4H, m), 1.58 (2H, m), 1.08 (3H, t), 0.84 (3H, t)

[5892] 실시예 461: 4-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)-5-메톡시-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산



[5893]

[5894] 제조예 306에서 수득한 2-(사이클로프로필메톡시)-6-아이오도-3-메톡시-피리딘(0.09 g, 0.29 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-{[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산 메틸 에스터(0.111 g, 0.29 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.076 g, 64 %)을 수득하였다.

[5895] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.45 (2H, m), 7.20 (1H, d), 7.08 (1H, d), 4.32 (2H, d), 3.91 (3H, s), 3.19 (2H, t), 2.88 (3H, s), 2.48 (2H, t), 1.88 (2H, m), 1.45 (1H, m), 0.54 (2H, m), 0.42 (2H, m)

[5897] 실시예 462: 2-[1-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)-5-메톡시-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[5898]

[5899] 제조예 306에서 수득한 2-(사이클로프로필메톡시)-6-아이오도-3-메톡시-피리딘(0.097 g, 0.31 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.126 g, 0.31 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.064 g, 47 %)을 수득하였다.

[5900] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.41 (2H, m), 7.17 (1H, d), 7.07 (1H, d), 4.32 (2H, d), 3.90 (3H, s), 3.29 (2H, m), 3.14 (2H, m), 2.36 (2H, d), 1.97 (1H, m), 1.83 (2H, m), 1.47 (3H, m), 0.63 (2H, m), 0.42 (2H, m)

[5902] 실시예 463: 4-[4-(6-클로로인돌-1-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산



[5903]

[5904] 단계 A: 4-[4-(6-클로로인돌-1-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산 에틸 에스터

[5905] 셀 튜브(seal tube)에 6-클로로-1H-인돌(0.042 g, 0.28 mmol), 제조예 339에서 수득한 4-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페녹시)뷰탄산 에틸 에스터(0.18 g, 0.56 mmol), 카피 아이오다이드(0.006 g, 0.028 mmol), 포타슘 포스페이트(0.12 g, 0.56 mmol), 사이클로헥산-1,2-다이아민(0.007mL, 0.056 mmol)과 도데케인(0.007 mL, 0.028 mmol)을 넣고 1,4-다이옥산(1 mL)를 첨가하였다. 110℃에서 18 시간 동안 교반한 다음 반응이 완결되면 반응액을 냉각하였다. 셀라이트로 여과하고 유기층을 감압 농축한 다음 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.083 g, 75 %)을 수득하였다.

[5906] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.57 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.15 (1H, m), 7.05 (2H, m), 6.65 (1H, d), 4.26 (2H, t), 4.18 (2H, q), 2.60 (2H, t), 2.15 (2H, m), 1.28 (3H, t)

[5908] 단계 B: 4-[4-(6-클로로인돌-1-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산

[5909] 단계 A에서 수득한 4-[4-(6-클로로인돌-1-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.083 g, 0.21 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.067 g, 65 %)을 수득하였다.

[5910] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.57 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.15 (1H, m), 7.05 (2H, m), 6.65 (1H, d), 4.26 (2H, t), 2.70 (2H, t), 2.15 (2H, m)

[5912] 실시예 464: 5-[4-[6-(사이클로뷰톡시)-5-메톡시-2-피리딜]페닐]-5,5-다이플루오로-펜탄산



[5913]

[5914] 제조예 307에서 수득한 2-(사이클로뷰톡시)-6-아이오도-3-메톡시-피리딘(0.088 g, 0.29 mmol)과 제조예 169에서 수득한 5,5-다이플루오로-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-펜탄산 메틸 에스터(0.101 g, 0.29 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.023 g, 20 %)을 수득하였다.

[5915] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.00 (2H, d), 7.52 (2H, d), 7.32 (1H, d), 7.10 (1H, d), 5.35 (1H, m), 3.91 (3H, s), 2.57 (2H, m), 2.42 (2H, t), 2.26 (4H, m), 1.80 (4H, m)

[5917] 실시예 465: 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로인돌-1-일)페녹시]뷰탄산



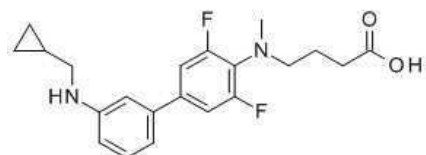
[5918]

[5919] 5-플루오로-1H-인돌(0.042 g, 0.31 mmol)과 제조예 339에서 수득한 4-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페녹시)뷰탄

산 에틸 에스터(0.20 g, 0.62 mmol)를 이용해 실시예 463의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.05 g, 46 %)을 수득하였다.

[5920] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.44 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.27 (1H, d), 7.05 (2H, m), 6.99 (1H, m), 6.63 (1H, d), 4.25 (2H, t), 2.69 (2H, t), 2.14 (2H, m)

[5922] **실시예 466: 4-[4-[3-(사이클로프로필메틸아미노)페닐]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산**

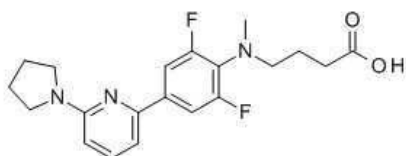


[5923]

[5924] 3-브로모-N-(사이클로프로필메틸)아닐린(0.087 g, 0.38 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-{[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산 메틸 에스터(0.146 g, 0.38 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.057 g, 40 %)을 수득하였다.

[5925] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.26 (1H, t), 7.03 (2H, m), 6.96 (2H, m), 6.83 (1H, m), 3.16 (2H, t), 3.05 (2H, d), 2.86 (3H, s), 2.45 (2H, t), 1.85 (2H, m), 1.12 (1H, m), 0.57 (2H, m), 0.28 (2H, m)

[5927] **실시예 467: 4-[2,6-다이플루오로-N-메틸-4-(6-피롤리딘-1-일-2-피리딜)아닐리노]뷰탄산**

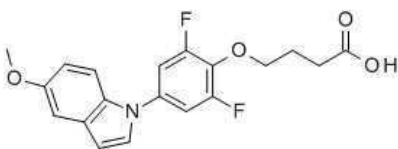


[5928]

[5929] 2-클로로-6-피롤리딘-1-일-피리딘(0.099 g, 0.54 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-{[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산 메틸 에스터(0.206 g, 0.54 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 A 및 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.108 g, 53 %)을 수득하였다.

[5930] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.53 (2H, m), 7.46 (1H, t), 6.88 (1H, d), 6.31 (1H, d), 3.52 (4H, m), 3.16 (2H, t), 2.88 (3H, s), 2.45 (2H, t), 2.02 (4H, m), 1.85 (2H, m)

[5932] **실시예 468: 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-메톡시인돌-1-일)페녹시]뷰탄산**

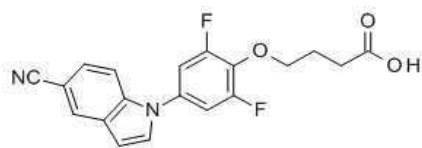


[5933]

[5934] 5-메톡시-1H-인돌(0.046 g, 0.31 mmol)과 제조예 339에서 수득한 4-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페녹시)뷰탄산 에틸 에스터(0.20 g, 0.62 mmol)를 이용해 실시예 463의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.019 g, 17 %)을 수득하였다.

[5935] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.44 (1H, d), 7.21 (1H, d), 7.11 (1H, d), 7.06 (2H, m), 6.90 (1H, m), 6.60 (1H, d), 4.24 (2H, t), 3.87 (3H, s), 2.69 (2H, t), 2.13 (2H, m)

[5937] 실시예 469: 4-[4-(5-사이아노인돌-1-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산

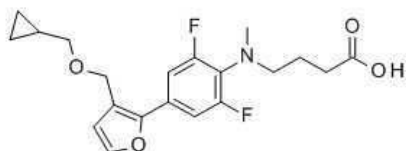


[5938]

[5939] 1H-인돌-5-카보나이트릴(0.044 g, 0.31 mmol)과 제조예 339에서 수득한 4-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페녹시)뷰탄산 에틸 에스터(0.20 g, 0.62 mmol)를 이용해 실시예 463의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.034 g, 31 %)을 수득하였다.

[5940] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.02 (1H, m), 7.55 (1H, d), 7.48 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.06 (2H, m), 6.76 (1H, m), 4.28 (2H, t), 2.69 (2H, t), 2.14 (2H, m)

[5942] 실시예 470: 4-[4-[3-(사이클로프로필메톡시메틸)-2-퓨릴]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산



[5943]

[5944] 단계 A: 4-[2,6-다이플루오로-4-(3-폼일-2-퓨릴)-N-메틸-아닐리노]뷰탄산 메틸 에스터

[5945] (3-폼일-2-퓨릴)보론산(0.05 g, 0.36 mmol)과 4-(4-브로모-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노)뷰탄산 메틸 에스터(0.11 g, 0.32 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.027 g, 22 %)을 수득하였다.

[5946] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.10 (1H, s), 7.45 (1H, d), 7.35 (2H, m), 6.89 (1H, d), 3.66 (3H, s), 3.22 (2H, t), 2.94 (3H, t), 2.39 (2H, t), 1.89 (2H, m)

[5948] 단계 B: 4-[2,6-다이플루오로-4-[3-(하이드록시메틸)-2-퓨릴]-N-메틸-아닐리노]뷰탄산 메틸 에스터

[5949] 단계 A에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(3-폼일-2-퓨릴)-N-메틸-아닐리노]뷰탄산 메틸 에스터(0.027 g, 0.08 mmol)를 3 mL의 MeOH로 녹인 후 0°C에서 NaBH_4 (0.003 g, 0.08 mmol)를 첨가하여 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.027 g, 99 %)을 수득하였다.

[5950] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.39 (1H, d), 7.17 (2H, m), 6.52 (1H, d), 4.69 (2H, s), 3.65 (3H, s), 3.13 (2H, t), 2.87 (3H, s), 2.38 (2H, t), 1.84 (2H, m), 1.70 (1H, brs)

[5952] 단계 C: 4-[4-[3-(사이클로프로필메톡시메틸)-2-퓨릴]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산 사이클로프로필메틸 에스터

[5953] 단계 B에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-[3-(하이드록시메틸)-2-퓨릴]-N-메틸-아닐리노]뷰탄산 메틸 에스터(0.027 g, 0.08 mmol)을 3 mL의 DMF에 녹인 후 0°C로 냉각하고, NaH (60%)(0.004 g, 0.09 mmol)와 18-crown-6(0.024 g, 0.09 mmol)를 첨가하여 0.5 시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 브로모메틸-사이클로프로판(0.014 g, 0.10 mmol)를 첨가하고 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 EtOAc로 추출하여 MgSO_4 로 건조한 뒤, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.005 g, 14 %)을 수득하였다.

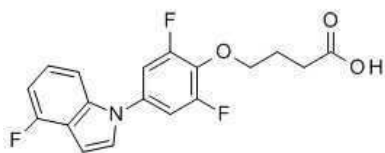
[5954] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40 (1H, d), 7.20 (2H, m), 6.50 (1H, d), 4.47 (2H, s), 3.89 (2H, d), 3.38 (2H, d), 3.15 (2H, t), 2.89 (3H, s), 2.40 (2H, t), 1.86 (2H, m), 1.12 (2H, m), 0.56 (4H, m), 0.25 (4H, m)

[5956] 단계 D: 4-[4-[3-(사이클로프로필메톡시메틸)-2-퓨릴]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산

[5957] 단계 C에서 수득한 4-[4-[3-(사이클로프로필메톡시메틸)-2-퓨릴]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산 사이클로프로필메틸 에스테르(0.005 g, 0.01 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.003 g, 79 %)을 수득하였다.

[5958] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.35 (1H, d), 7.22 (2H, m), 6.50 (1H, d), 4.47 (2H, s), 3.38 (2H, d), 3.17 (2H, t), 2.87 (3H, s), 2.46 (2H, t), 1.86 (2H, m), 1.14 (1H, m), 0.57 (2H, m), 0.25 (2H, m)

[5960] 실시예 471: 4-[2,6-다이플루오로-4-(4-플루오로인돌-1-일)페녹시]뷰탄산

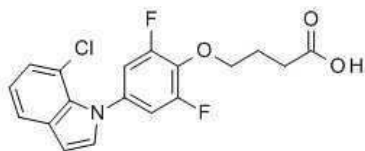


[5961]

[5962] 4-플루오로-1H-인돌(0.05 g, 0.37 mmol)과 제조예 339에서 수득한 4-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페녹시)뷰탄산 에틸 에스테르(0.18 g, 0.55 mmol)를 이용해 실시예 463의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.056 g, 43 %)을 수득하였다.

[5963] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.30 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.17 (1H, m), 7.01 (2H, m), 6.86 (1H, m), 6.77 (1H, m), 4.26 (2H, t), 2.69 (2H, t), 2.15 (2H, m)

[5965] 실시예 472: 4-[4-(7-클로로인돌-1-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산



[5966]

[5967] 7-클로로-1H-인돌(0.05 g, 0.37 mmol)과 제조예 339에서 수득한 4-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페녹시)뷰탄산 에틸 에스테르(0.18 g, 0.55 mmol)를 이용해 실시예 463의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.049 g, 36 %)을 수득하였다.

[5968] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.57 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.10 (2H, m), 6.98 (2H, m), 6.65 (1H, d), 4.28 (2H, t), 2.69 (2H, t), 2.15 (2H, m)

[5970] 실시예 473: 4-[4-[5-(사이클로프로필메톡시메틸)-2-퓨릴]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산



[5971]

[5972] 단계 A: 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-폼일-2-퓨릴)-N-메틸-아닐리노]뷰탄산 메틸 에스터

[5973] (5-폼일-2-퓨릴)보론산(0.05 g, 0.36 mmol)과 4-(4-브로모-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노)뷰탄산 메틸 에스터(0.11 g, 0.32 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.025 g, 22 %)을 수득하였다.

[5975] 단계 B: 4-[2,6-다이플루오로-4-[5-(하이드록시메틸)-2-퓨릴]-N-메틸-아닐리노]뷰탄산 메틸 에스터

[5976] 단계 A에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-폼일-2-퓨릴)-N-메틸-아닐리노]뷰탄산 메틸 에스터(0.025 g, 0.074 mmol)를 3 mL의 MeOH로 녹인 후 0°C에서 NaBH₄(0.003 g, 0.074 mmol)를 첨가하여 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응액에 아세트산을 첨가한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고 컬럼 크래마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.018 g, 72 %)을 수득하였다.

[5978] 단계 C: 4-[4-[5-(사이클로프로필메톡시메틸)-2-퓨릴]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산 메틸 에스터

[5979] 단계 B에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-[5-(하이드록시메틸)-2-퓨릴]-N-메틸-아닐리노]뷰탄산 메틸 에스터(0.018 g, 0.053 mmol)을 5 mL의 DCM에 녹인 후 0°C로 냉각하고, PBr₃(0.016 g, 0.058 mmol)을 첨가하여 0.5 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 DCM으로 추출하여 MgSO₄로 건조한 뒤 5 mL의 DMF에 녹인 후 사이클로프로필메탄올과 K₂CO₃을 첨가하여 50°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고 컬럼 크래마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.003 g, 14 %)을 수득하였다.

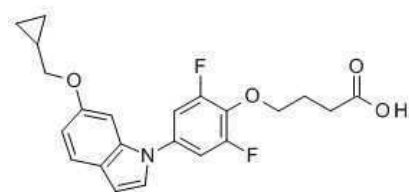
[5980] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.14 (2H, m), 6.52 (1H, d), 6.38 (1H, d), 4.50 (2H, s), 3.65 (3H, s), 3.34 (2H, d), 3.12 (2H, t), 2.86 (3H, s), 2.38 (2H, t), 1.86 (2H, m), 1.09 (1H, m), 0.55 (2H, m), 0.22 (2H, m)

[5982] 단계 D: 4-[4-[5-(사이클로프로필메톡시메틸)-2-퓨릴]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산

[5983] 단계 C에서 수득한 4-[4-[5-(사이클로프로필메톡시메틸)-2-퓨릴]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산 메틸 에스터를 이용해 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.002 g, 69 %)을 수득하였다.

[5984] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.14 (2H, m), 6.53 (1H, d), 6.38 (1H, d), 4.51 (2H, s), 3.35 (2H, d), 3.15 (2H, t), 2.86 (3H, s), 2.46 (2H, t), 1.86 (2H, m), 1.09 (1H, m), 0.55 (2H, m), 0.22 (2H, m)

[5986] 실시예 474: 4-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)인돌-1-일]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산



[5987]

[5988] 제조예 311에서 수득한 6-(사이클로프로필메톡시)-1H-인돌(0.017 g, 0.09 mmol)과 제조예 339에서 수득한 4-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페녹시)뷰탄산 에틸 에스터(0.060 g, 0.18 mmol)를 이용해 실시예 463의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.004 g, 11 %)을 수득하였다.

[5989] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.52 (1H, m), 7.11 (1H, m), 7.05 (2H, m), 7.01 (1H, m), 6.87 (1H, m), 6.59 (1H, m), 4.25 (2H, t), 3.82 (2H, d), 2.70 (2H, t), 2.15 (2H, m), 1.26 (1H, m), 0.65 (2H, m), 0.37 (2H, m)

[5991] 실시예 475: 4-[4-(7-클로로인돌-1-일)-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산

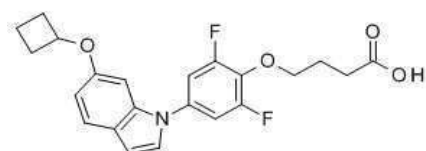


[5992]

[5993] 7-클로로-1H-인돌(0.047 g, 0.31 mmol)과 4-(4-브로모-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노)뷰탄산 메틸 에스터 (0.1 g, 0.31 mmol)를 이용해 실시예 463의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.042 g, 36 %)을 수득하였다.

[5994] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.57 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.08 (1H, t), 6.93 (2H, m), 6.65 (1H, m), 3.21 (2H, m), 2.92 (3H, s), 2.50 (2H, m), 1.90 (2H, m)

[5996] 실시예 476: 4-[4-[6-(사이클로뷰톡시)인돌-1-일]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산

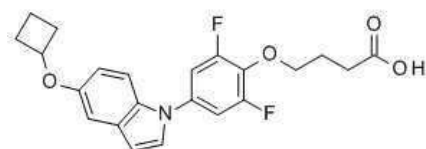


[5997]

[5998] 제조예 308에서 수득한 6-(사이클로뷰톡시)-1H-인돌(0.026 g, 0.14 mmol)과 제조예 339에서 수득한 4-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페녹시)뷰탄산 에틸 에스터(0.068 g, 0.21 mmol)를 이용해 실시예 463의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.008 g, 14 %)을 수득하였다.

[5999] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.50 (1H, m), 7.11 (1H, m), 7.06 (2H, m), 6.94 (1H, m), 6.77 (1H, m), 6.58 (1H, m), 4.66 (1H, m), 4.24 (2H, t), 2.69 (2H, t), 2.45 (2H, m), 2.16 (4H, m), 1.86 (1H, m), 1.70 (1H, m)

[6001] 실시예 477: 4-[4-[5-(사이클로뷰톡시)인돌-1-일]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산



[6002]

[6003] 제조예 310에서 수득한 5-(사이클로뷰톡시)-1H-인돌(0.021 g, 0.14 mmol)과 제조예 339에서 수득한 4-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페녹시)뷰탄산 에틸 에스터(0.068 g, 0.21 mmol)를 이용해 실시예 463의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.002 g, 3 %)을 수득하였다.

[6004] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.41 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.02 (3H, m), 6.85 (1H, m), 6.58 (1H, m), 4.68 (1H, m), 4.24 (2H, t), 2.67 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.17 (4H, m), 1.81 (1H, m), 1.69 (1H, m)

[6006] 실시예 478: 4-[2,6-다이플루오로-4-(4-메톡시인돌-1-일)페녹시]뷰탄산

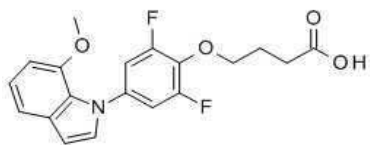


[6007]

[6008] 4-메톡시-1H-인돌(0.055 g, 0.37 mmol)과 제조예 339에서 수득한 4-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페녹시)뷰탄산 에틸 에스터(0.180 g, 0.55 mmol)를 이용해 실시예 463의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.011 g, 8 %)을 수득하였다.

[6009] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.15 (3H, m), 7.08 (2H, m), 6.78 (1H, m), 6.59 (1H, m), 4.24 (2H, t), 3.97 (3H, s), 2.68 (2H, t), 2.14 (2H, m)

[6011] **실시예 479: 4-[2,6-다이플루오로-4-(7-메톡시인돌-1-일)페녹시]뷰탄산**

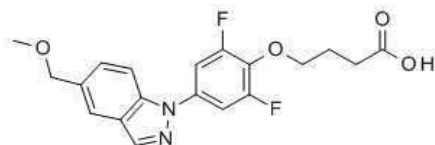


[6012]

[6013] 7-메톡시-1H-인돌(0.055 g, 0.37 mmol)과 제조예 339에서 수득한 4-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페녹시)뷰탄산 에틸 에스터(0.180 g, 0.55 mmol)를 이용해 실시예 463의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.045 g, 34 %)을 수득하였다.

[6014] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.26 (1H, m), 7.08 (2H, m), 6.96 (2H, m), 6.69 (1H, m), 6.62 (1H, m), 4.24 (2H, t), 3.76 (3H, s), 2.69 (2H, t), 2.14 (2H, m)

[6016] **실시예 480: 4-[2,6-다이플루오로-4-[5-(메톡시메틸)인다졸-1-일]페녹시]뷰탄산**



[6017]

[6018] 단계 A: 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-폼일인다졸-1-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터

[6019] 1H-인다졸-5-카르보알데하이드(0.054 g, 0.37 mmol)와 제조예 339에서 수득한 4-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페녹시)뷰탄산 에틸 에스터(0.180 g, 0.55 mmol)를 이용해 실시예 463의 단계 A와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.022 g, 15 %)을 수득하였다.

[6020] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.10 (1H, s), 8.35 (2H, m), 8.04 (1H, m), 7.81 (1H, m), 7.34 (2H, m), 4.26 (2H, t), 4.17 (2H, q), 2.61 (2H, t), 2.14 (2H, m), 1.28 (3H, t)

[6022] 단계 B: 4-[2,6-다이플루오로-4-[5-(하이드록시메틸)인다졸-1-일]페녹시]뷰탄산 에틸 에스터

[6023] 단계 A에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-폼일인다졸-1-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.022 g, 0.057 mmol)를 3 mL의 MeOH로 녹인 후 0°C에서 NaBH_4 (0.003 g, 0.057 mmol)를 첨가하여 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응액에 아세트산을 첨가한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.020 g, 98 %)을 수득하였다.

[6024] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.18 (1H, s), 7.79 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.34 (2H, m), 4.83 (2H, s), 4.23 (2H, t), 4.17 (2H, q), 2.60 (2H, t), 2.12 (2H, m), 1.78 (1H, brs), 1.28 (3H, t)

[6026] 단계 C: 4-[2,6-다이플루오로-4-[5-(메톡시메틸)인다졸-1-일]페녹시]뷰탄산 에틸 에스터

[6027] 단계 B에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-[5-(하이드록시메틸)인다졸-1-일]페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.020 g, 0.057 mmol)를 1 mL의 DMF에 녹인 후 0로 냉각하고, NaH(60%)(0.003 g, 0.007 mmol)와 테트라부틸암모늄아이오다이드(0.021 g, 0.057 mmol)를 첨가하여 0.5 시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 메틸 아이오다이드(0.012 g, 0.086 mmol)를 첨가하고 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 EtOAc로 추출하여 MgSO₄로 건조한 뒤, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.002 g, 9 %)을 수득하였다.

[6029] 단계 D: 4-[2,6-다이플루오로-4-[5-(메톡시메틸)인다졸-1-일]페녹시]뷰탄산

[6030] 단계 C에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-[5-(메톡시메틸)인다졸-1-일]페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.002 g, 0.005 mmol)를 이용해 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.0007 g, 37 %)을 수득하였다.

[6031] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.16 (1H, m), 7.50 (2H, m), 7.47 (1H, m), 7.34 (2H, m), 4.58 (2H, s), 4.25 (2H, t), 3.42 (3H, s), 2.69 (2H, t), 2.14 (2H, m)

[6033] 실시예 481: 2-[1-[4-(7-클로로인돌-1-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

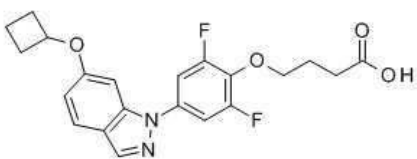


[6034]

[6035] 7-클로로-1H-인돌(0.042 g, 0.28 mmol)과 제조예 220의 단계 A에서 수득한 2-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.1 g, 0.28 mmol)를 이용해 실시예 463의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.045 g, 40 %)을 수득하였다.

[6036] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.56 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.08 (2H, m), 6.91 (2H, m), 6.63 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.18 (2H, m), 2.40 (2H, m), 2.00 (1H, m), 1.90 (2H, m), 1.52 (2H, m)

[6038] 실시예 482: 4-[4-[6-(사이클로뷰톡시)인다졸-1-일]-2,6-다이플루오로-페녹시]뷰탄산

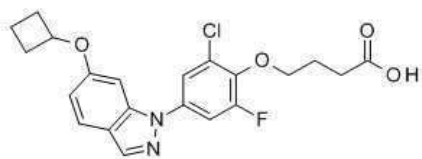


[6039]

[6040] 제조예 309에서 수득한 6-(사이클로뷰톡시)-1H-인다졸(0.04 g, 0.21 mmol)과 제조예 339에서 수득한 4-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페녹시)뷰탄산 에틸 에스터(0.103 g, 0.32 mmol)를 이용해 실시예 463의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.05 g, 59 %)을 수득하였다.

[6041] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.06 (1H, m), 7.63 (1H, m), 7.29 (2H, m), 6.96 (1H, m), 6.84 (1H, m), 4.72 (1H, m), 4.25 (2H, m), 2.68 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.23 (2H, m), 2.16 (2H, m), 1.90 (1H, m), 1.75 (1H, m)

[6043] 실시예 483: 4-[2-클로로-4-[6-(사이클로뷰톡시)인다졸-1-일]-6-플루오로-페녹시]뷰탄산



[6044]

[6045] 제조예 309에서 수득한 6-(사이클로뷰톡시)-1H-인다졸(0.1 g, 0.53 mmol)과 제조예 221의 단계 A에서 수득한 4-(4-브로모-2-클로로-6-플루오로-페녹시)뷰탄산 에틸 에스터(0.2 g, 0.58 mmol)를 이용해 실시예 463의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.048 g, 22 %)을 수득하였다.

[6046] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.06 (1H, m), 7.63 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.41 (1H, m), 6.96 (1H, m), 6.84 (1H, m), 4.72 (1H, m), 4.22 (2H, t), 2.74 (2H, t), 2.48 (2H, m), 2.19 (4H, m), 1.91 (1H, m), 1.76 (1H, m)

[6048] 실시예 484: 4-[4-[4-(사이클로뷰톡시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산



[6049]

[6050] 제조예 228에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로뷰톡시)-6-메틸-피리미딘(0.082 g, 0.41 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-{{[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산 메틸 에스터(0.157 g, 0.41 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.118 g, 73 %)을 수득하였다.

[6051] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.88 (2H, m), 6.40 (1H, s), 5.29 (1H, m), 3.21 (2H, t), 2.92 (3H, s), 2.53 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.43 (2H, m), 2.19 (2H, m), 1.87 (3H, m), 1.73 (1H, m)

[6053] 실시예 485: 4-[4-[4-(사이클로뷰톡시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산



[6054]

[6055] 제조예 230에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로뷰톡시)피리미딘(0.081 g, 0.44 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-{{[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노}-뷰탄산 메틸 에스터(0.168 g, 0.44 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.119 g, 72 %)을 수득하였다.

[6056] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.46 (1H, d), 7.87 (2H, m), 6.56 (1H, d), 5.32 (1H, m), 3.22 (2H, t), 2.93 (3H, s), 2.53 (2H, m), 2.44 (2H, t), 2.20 (2H, m), 1.88 (3H, m), 1.78 (1H, m)

[6058] 실시예 486: 4-[4-[2-(사이클로뷰톡시)싸이아졸-4-일]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산

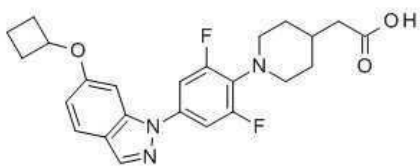


[6059]

[6060] 제조예 289에서 수득한 4-브로모-2-(사이클로뷰톡시)싸이아졸(0.083 g, 0.35 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-{[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산 메틸 에스터(0.134 g, 0.35 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.085 g, 63 %)을 수득하였다.

[6061] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.28 (2H, m), 6.77 (1H, s), 5.18 (1H, m), 3.15 (2H, t), 2.86 (3H, s), 2.54 (2H, m), 2.45 (2H, t), 2.25 (2H, m), 1.85 (3H, m), 1.67 (1H, m)

[6063] 실시예 487: 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰톡시)인다졸-1-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[6064]

[6065] 제조예 309에서 수득한 6-(사이클로뷰톡시)-1H-인다졸(0.1 g, 0.53 mmol)과 제조예 220의 단계 A에서 수득한 2-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.21 g, 0.58 mmol)를 이용해 실시예 463의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.026 g, 11 %)을 수득하였다.

[6066] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.09 (1H, s), 7.67 (1H, d), 7.26 (2H, m), 7.00 (1H, m), 6.87 (1H, m), 4.76 (1H, m), 3.34 (2H, m), 3.22 (2H, t), 2.53 (2H, m), 2.42 (2H, d), 2.27 (2H, m), 2.03 (1H, m), 1.93 (3H, m), 1.80 (1H, m), 1.56 (2H, m)

[6068] 실시예 488: 4-[4-[6-(사이클로뷰톡시)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산

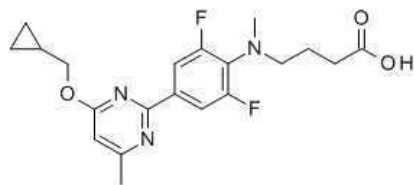


[6069]

[6070] 제조예 232에서 수득한 2-클로로-6-(사이클로뷰톡시)피라진(0.06 g, 0.32 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-{[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산 메틸 에스터(0.123 g, 0.32 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.079 g, 65 %)을 수득하였다.

[6071] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.46 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.50 (2H, m), 5.26 (1H, m), 3.21 (2H, t), 2.92 (3H, s), 2.54 (2H, m), 2.44 (2H, t), 2.21 (2H, m), 1.89 (3H, m), 1.75 (1H, m)

[6073] 실시예 489: 4-[4-[4-(사이클로프로필메톡시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산

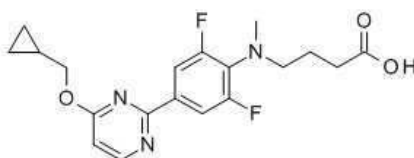


[6074]

[6075] 제조예 227에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로프로필메톡시)-6-메틸-피리미딘(0.067 g, 0.34 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-{[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산 메틸 에스터(0.13 g, 0.34 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.086 g, 64 %)을 수득하였다.

[6076] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.89 (2H, m), 6.46 (1H, s), 4.27 (2H, d), 3.21 (2H, t), 2.92 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.43 (2H, t), 1.88 (2H, m), 1.32 (1H, m), 0.63 (2H, m), 0.39 (2H, m)

[6078] 실시예 490: 4-[4-[4-(사이클로프로필메톡시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산

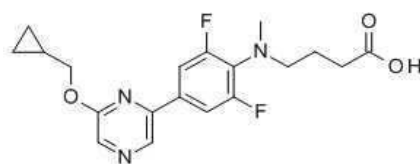


[6079]

[6080] 제조예 231에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로프로필메톡시)피리미딘(0.073 g, 0.39 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-{[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산 메틸 에스터(0.15 g, 0.39 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.097 g, 66 %)을 수득하였다.

[6081] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.46 (1H, d), 7.88 (2H, m), 6.62 (1H, d), 4.30 (2H, d), 3.22 (2H, t), 2.92 (3H, s), 2.44 (2H, t), 1.89 (2H, m), 1.33 (1H, m), 0.65 (2H, m), 0.41 (2H, m)

[6083] 실시예 491: 4-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)피라진-2-일]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산

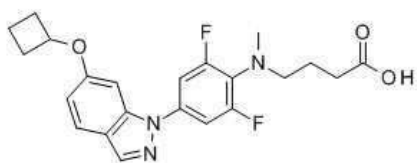


[6084]

[6085] 제조예 233에서 수득한 2-클로로-6-(사이클로프로필메톡시)피라진(0.065 g, 0.35 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-{[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산 메틸 에스터(0.134 g, 0.35 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.071 g, 53 %)을 수득하였다.

[6086] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.47 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.50 (2H, m), 4.25 (2H, d), 3.21 (2H, t), 2.92 (3H, s), 2.44 (2H, t), 1.89 (2H, m), 1.33 (1H, m), 0.66 (2H, m), 0.40 (2H, m)

[6088] 실시예 492: 4-[4-[6-(사이클로뷰톡시)인다졸-1-일]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산

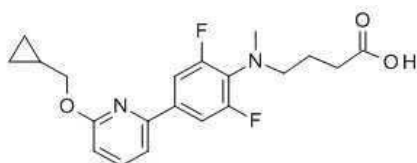


[6089]

[6090] 제조예 309에서 수득한 6-(사이클로뷰톡시)-1H-인다졸(0.1 g, 0.53 mmol)과 4-(4-브로모-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노)뷰탄산 메틸 에스터(0.187 g, 0.58 mmol)를 이용해 실시예 463의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.079 g, 35 %)을 수득하였다.

[6091] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.05 (1H, m), 7.63 (1H, d), 7.25 (2H, m), 6.99 (1H, m), 6.83 (1H, m), 4.73 (1H, m), 3.18 (2H, t), 2.90 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.22 (2H, m), 1.88 (3H, m), 1.77 (1H, m)

[6093] 실시예 493: 4-[4-[6-(사이클로프로필메톡시)-2-피리딜]-2,6-다이플루오로-N-메틸-아닐리노]뷰탄산

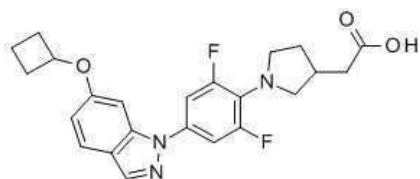


[6094]

[6095] 제조예 43에서 수득한 2-클로로-6-사이클로프로필메톡시-피리딘(0.083 g, 0.45 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-([2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터(0.172 g, 0.45 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.14 g, 82 %)을 수득하였다.

[6096] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (1H, t), 7.50 (2H, m), 7.20 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.23 (2H, d), 3.17 (2H, t), 2.89 (3H, s), 2.45 (2H, t), 1.87 (2H, m), 1.32 (1H, m), 0.61 (2H, m), 0.39 (2H, m)

[6098] 실시예 494: 2-[1-[4-[6-(사이클로뷰톡시)인다졸-1-일]-2,6-다이플루오로-페닐]피롤리딘-3-일]아세트산



[6099]

[6100] 제조예 309에서 수득한 6-(사이클로뷰톡시)-1H-인다졸(0.15 g, 0.79 mmol)과 제조예 91의 단계 F에서 수득한 2-[1-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페닐)피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.302 g, 0.87 mmol)를 이용해 실시예 463의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.05 g, 15 %)을 수득하였다.

[6101] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.04 (1H, m), 7.61 (1H, d), 7.17 (2H, m), 6.92 (1H, m), 6.82 (1H, m), 4.71 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.62 (2H, m), 3.36 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.57 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.27 (3H, m), 1.89 (1H, m), 1.71 (2H, m)

[6103] 실시예 495: 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(6-프로폭시-피라진-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산

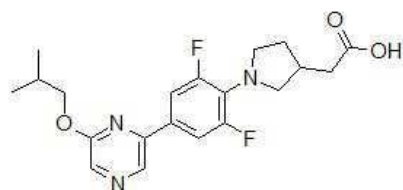


[6104]

[6105] 제조예 235에서 수득한 2-클로로-6-프로폭시-피라진(0.063 g, 0.36 mmol)과 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다iox사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.119 g, 0.30 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물 (0.029 g, 21 %)을 수득하였다.

[6106] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.44 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.49 (2H, m), 4.37 (2H, t), 3.79 (2H, m), 3.64 (1H, m), 3.41 (1H, m), 2.67 (1H, m), 2.55 (2H, m), 2.19 (1H, m), 1.83 (2H, q), 1.65 (1H, m), 1.06 (3H, t)

[6108] 실시예 496: 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소부톡시-피라진-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산



[6109]

[6110] 제조예 237에서 수득한 2-클로로-6-아이소부톡시-피라진(0.061 g, 0.33 mmol)과 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다iox사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.107 g, 0.27 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물 (0.049 g, 38 %)을 수득하였다.

[6111] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.77 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.74 (2H, m), 4.19 (2H, d), 3.69 (2H, m), 3.57 (1H, m), 3.34 (1H, m), 2.49 (1H, m), 2.41 (2H, m), 2.10 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.02 (6H, d)

[6113] 실시예 497: 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(6-사이클로헥톡시-피라진-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산



[6114]

[6115] 제조예 238에서 수득한 2-클로로-6-사이클로헥톡시-피라진(0.075 g, 0.38 mmol)과 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다iox사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.123 g, 0.31 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물 (0.056 g, 36 %)을 수득하였다.

[6116] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.75 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.74 (2H, m), 5.49 (1H, m), 3.69 (2H, m), 3.57 (1H, m), 3.34 (1H, m), 2.51 (1H, m), 2.41 (2H, m), 2.04 (3H, m), 1.81~1.52 (7H, m)

[6118] 실시예 498: 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(6-부톡시-피라진-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산

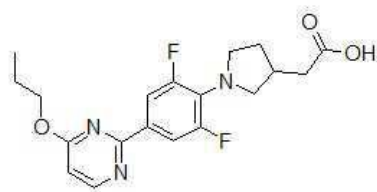


[6119]

[6120] 제조예 236에서 수득한 2-부톡시-6-클로로-피라진(0.071 g, 0.38 mmol)과 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.123 g, 0.31 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.1 g, 67 %)을 수득하였다.

[6121] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.77 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.74 (2H, m), 4.41 (2H, t), 3.69 (2H, m), 3.57 (1H, m), 3.34 (1H, m), 2.49 (1H, m), 2.41 (2H, m), 2.09 (1H, m), 1.77 (2H, m), 1.59 (1H, m), 1.47 (2H, m), 0.96 (3H, t)

[6123] 실시예 499: 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(4-프로폭시-피리미딘-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산

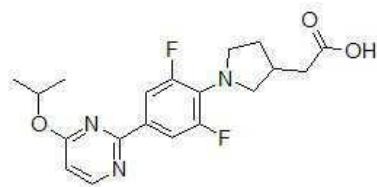


[6124]

[6125] 제조예 241에서 수득한 2-클로로-4-프로폭시-피리미딘(0.068 g, 0.39 mmol)과 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.130 g, 0.33 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.034 g, 23 %)을 수득하였다.

[6126] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.53 (1H, d), 7.82 (2H, m), 6.77 (1H, d), 4.41 (2H, t), 3.71 (2H, m), 3.59 (1H, m), 3.34 (1H, m), 2.49 (1H, m), 2.41 (2H, m), 2.07 (1H, m), 1.80 (2H, q), 1.59 (1H, m), 1.00 (3H, t)

[6128] 실시예 500: 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소프로폭시-피리미딘-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산

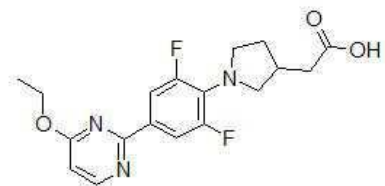


[6129]

[6130] 제조예 240에서 수득한 2-클로로-4-아이소프로폭시-피리미딘(0.073 g, 0.42 mmol)과 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.138 g, 0.35 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.042 g, 26 %)을 수득하였다.

[6131] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.52 (1H, d), 7.83 (2H, m), 6.72 (1H, d), 5.49 (1H, m), 3.71 (2H, m), 3.59 (1H, m), 3.34 (1H, m), 2.50 (1H, m), 2.41 (2H, m), 2.07 (1H, m), 1.59 (1H, m), 1.37 (6H, d)

[6133] 실시예 501: 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(4-에톡시-피리미딘-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산



[6134]

[6135] 제조예 239에서 수득한 2-클로로-4-에톡시-피리미딘(0.098 g, 0.61 mmol)과 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.197 g, 0.50 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물 (0.071 g, 32 %)을 수득하였다.

[6136] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.52 (1H, d), 7.84 (2H, m), 6.76 (1H, d), 4.51 (2H, q), 3.70 (2H, m), 3.59 (1H, m), 3.34 (1H, m), 2.51 (1H, m), 2.41 (2H, m), 2.09 (1H, m), 1.58 (1H, m), 1.37 (3H, t)

[6138] 실시예 502: 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소부톡시-피리미딘-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산

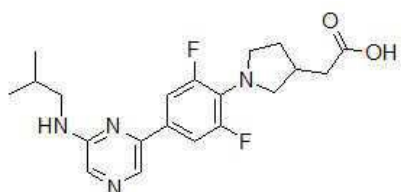


[6139]

[6140] 제조예 242에서 수득한 2-클로로-4-아이소부톡시-피리미딘(0.083 g, 0.44 mmol)과 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.146 g, 0.37 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물 (0.059 g, 34 %)을 수득하였다.

[6141] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.53 (1H, d), 7.82 (2H, m), 6.78 (1H, d), 4.24 (2H, d), 3.70 (2H, m), 3.60 (1H, m), 3.35 (1H, m), 2.51 (1H, m), 2.42 (2H, m), 2.09 (2H, m), 1.59 (1H, m), 1.01 (6H, d)

[6143] 실시예 503: 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소부틸아미노-피라진-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산



[6144]

[6145] 제조예 251에서 수득한 6-클로로-N-아이소부틸-피라진-2-아민(0.278 g, 1.50 mmol)과 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.3 g, 0.75 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물 (0.172 g, 58 %)을 수득하였다.

[6146] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ 8.10 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.43 (2H, m), 4.89 (1H, brs), 3.71 (2H, m), 3.61 (1H, m), 3.39 (1H, m), 3.22 (2H, d), 2.64 (1H, m), 2.52 (2H, m), 2.16 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.65 (1H, m), 0.99 (6H, d)

[6148] 실시예 504: 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(6-사이클로펜틸아미노-피라진-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산



[6149]

[6150] 제조예 252에서 수득한 6-클로로-N-사이클로펜틸-피라진-2-아민(0.297 g, 1.50 mmol)과 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.3 g, 0.75 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물 (0.17 g, 56 %)을 수득하였다.

[6151] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.17 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.60 (2H, m), 7.07 (1H, d), 4.14 (1H, m), 3.61 (2H, m), 3.49 (1H, m), 3.29 (1H, m), 2.47 (1H, m), 2.36 (2H, m), 2.03 (1H, m), 1.94 (2H, m), 1.66 (2H, m), 1.54 (3H, m), 1.44 (2H, m)

[6153] 실시예 505: 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로필아미노-피라진-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산

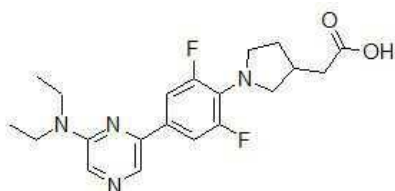


[6154]

[6155] 제조예 250에서 수득한 6-클로로-N-아이소프로필-피라진-2-아민(0.257 g, 1.50 mmol)과 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.3 g, 0.75 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물 (0.12 g, 42 %)을 수득하였다.

[6156] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.21 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.64 (2H, m), 6.99 (1H, d), 4.11 (1H, m), 3.65 (2H, m), 3.53 (1H, m), 3.33 (1H, m), 2.51 (1H, m), 2.40 (2H, m), 2.09 (1H, m), 1.58 (1H, m), 1.21 (6H, d)

[6158] 실시예 506: 2-{1-[2,6-다이플루오로-4-(6-다이에틸아미노-피라진-2-일)페닐]피롤리딘-3-일}아세트산

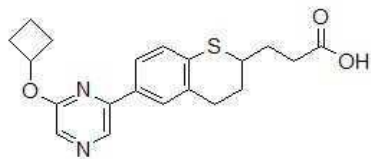


[6159]

[6160] 제조예 253에서 수득한 6-클로로-N,N-다이에틸-피라진-2-아민(0.278 g, 1.50 mmol)과 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.3 g, 0.75 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물 (0.17 g, 58 %)을 수득하였다.

[6161] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.31 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.66 (2H, m), 3.67 (2H, m), 3.59 (4H, q), 3.56 (1H, m), 3.33 (1H, m), 2.50 (1H, m), 2.41 (2H, m), 2.09 (1H, m), 1.58 (1H, m), 1.17 (6H, t)

[6163] 실시예 507: 3-[6-(6-사이클로뷰톡시-피라진-2-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산



[6164]

[6165] 제조예 232에서 수득한 2-클로로-6-(사이클로뷰톡시)피라진(0.137 g, 0.74 mmol)과 제조예 91에서 수득한 제조예 5에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-싸이오크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.14 g, 0.37 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.085 g, 62 %)을 수득하였다.

[6166] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.51 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.70 (2H, m), 7.18 (1H, d), 5.26 (1H, m), 3.43 (1H, m), 2.97 (2H, m), 2.60 (2H, m), 2.51 (2H, m), 2.26~2.18 (3H, m), 2.07 (2H, m), 1.91~1.70 (3H, m)

[6168] 실시예 508: 2-[1-[4-[4-(4-클로로페녹시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[6169]

[6170] 제조예 312에서 수득한 2-클로로-4-(4-클로로-페녹시)-피리미딘(0.235 g, 0.98 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.2 g, 0.49 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.014 g, 6 %)을 수득하였다.

[6171] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.60 (1H, d), 7.71 (2H, m), 7.41 (2H, m), 7.15 (2H, m), 6.73 (1H, d), 3.35 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.35 (2H, d), 1.97 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.47 (2H, m)

[6173] 실시예 509: 2-[1-[4-[4-(4-클로로페녹시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일]아세트산

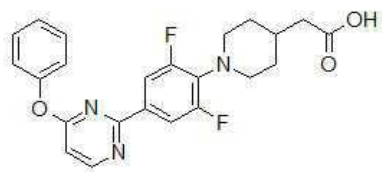


[6174]

[6175] 제조예 312에서 수득한 2-클로로-4-(4-클로로-페녹시)-피리미딘(0.145 g, 0.60 mmol)과 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.2 g, 0.50 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.014 g, 10 %)을 수득하였다.

[6176] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.56 (1H, d), 7.68 (2H, m), 7.42 (2H, m), 7.15 (2H, m), 6.67 (1H, d), 3.76 (2H, m), 3.64 (1H, m), 3.42 (1H, m), 2.63 (1H, m), 2.52 (2H, m), 2.16 (1H, m), 1.64 (1H, m)

[6178] 실시예 510: 2-[1-[4-[4-페녹시-피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[6179]

[6180] 제조예 313에서 수득한 2-클로로-4-페녹시-피리미딘(0.122 g, 0.59 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.2 g, 0.49 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.075 g, 36 %)을 수득하였다.

[6181] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.58 (1H, d), 7.74 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.30 (1H, m), 7.20 (2H, m), 6.69 (1H, d), 3.36 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.34 (2H, d), 1.96 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.45 (2H, m)

[6183] 실시예 511: 2-[1-[4-[4-(4-플루오로페녹시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

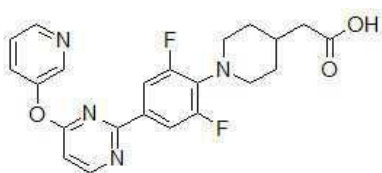


[6184]

[6185] 제조예 314에서 수득한 2-클로로-4-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘(0.133 g, 0.59 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.2 g, 0.49 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.061 g, 28 %)을 수득하였다.

[6186] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.70 (1H, d), 7.60 (2H, m), 7.31 (4H, m), 6.98 (1H, d), 3.35 (2H, m), 3.01 (2H, m), 2.16 (2H, d), 1.78 (1H, m), 1.68 (2H, m), 1.27 (2H, m)

[6188] 실시예 512: 2-[1-[4-[4-(4-피리딘-3-일옥시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[6189]

[6190] 제조예 315에서 수득한 2-클로로-4-(4-피리딘-3-일옥시)-피리미딘(0.122 g, 0.59 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.2 g, 0.49 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.081 g, 38 %)을 수득하였다.

[6191] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.64 (2H, m), 8.57 (1H, d), 7.65 (2H, m), 7.62 (1H, m), 7.45 (1H, m), 6.83 (1H, d), 3.34 (2H, m), 3.11 (2H, m), 2.33 (2H, d), 1.96 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.45 (2H, m)

[6193] 실시예 513: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[6-(4-플루오로페녹시)피라진-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산



[6194]

[6195] 제조예 316에서 수득한 2-클로로-4-(4-플루오로-페녹시)-피라진(0.133 g, 0.59 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.2 g, 0.49 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.143 g, 65 %)을 수득하였다.

[6196] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.62 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.34 (2H, m), 7.20~7.11 (4H, m), 3.33 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.35 (2H, d), 1.97 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.45 (2H, m)

[6198] 실시예 514: 2-[1-[4-[4-(4-메톡시페녹시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

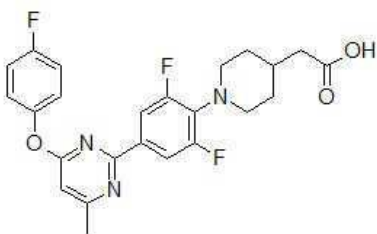


[6199]

[6200] 제조예 317에서 수득한 2-클로로-4-(4-메톡시-페녹시)-피리미딘(0.140 g, 0.59 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.2 g, 0.49 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.059 g, 26 %)을 수득하였다.

[6201] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.56 (1H, d), 7.75 (2H, m), 7.11 (2H, m), 6.96 (2H, m), 6.65 (1H, d), 3.85 (3H, s), 3.36 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.35 (2H, d), 1.97 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.47 (2H, m)

[6203] 실시예 515: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[4-(4-플루오로페녹시)-6-메틸-피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산

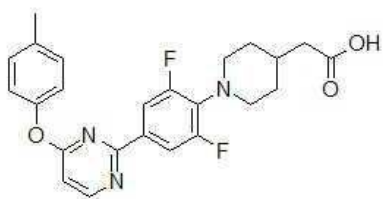


[6204]

[6205] 제조예 318에서 수득한 2-클로로-4-(4-플루오로-페녹시)-6-메틸-피리미딘(0.140 g, 0.59 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.2 g, 0.49 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.097 g, 43 %)을 수득하였다.

[6206] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.74 (2H, m), 7.13 (4H, m), 6.52 (1H, s), 3.34 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.34 (2H, d), 1.96 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.47 (2H, m)

[6208] 실시예 516: 2-[1-[4-[4-(*p*-톨릴옥시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산



[6209]

[6210] 제조예 319에서 수득한 2-클로로-4-*p*-톨릴옥시피리미딘(0.130 g, 0.59 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.2 g, 0.49 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.07 g, 32 %)을 수득하였다.

[6211] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.56 (1H, d), 7.76 (2H, m), 7.24 (2H, d), 7.08 (2H, d), 6.66 (1H, d), 3.36 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.35 (2H, d), 1.97 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.47 (2H, m)

[6213] 실시예 517: 2-[1-[4-[4-(3,4-다이플루오로페녹시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

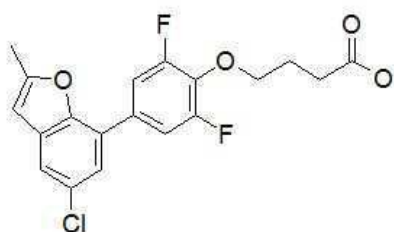


[6214]

[6215] 제조예 320에서 수득한 2-클로로-4-(3,4-다이플루오로페녹시)-피리미딘(0.143 g, 0.59 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.2 g, 0.49 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.08 g, 35 %)을 수득하였다.

[6216] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.61 (1H, d), 7.69 (2H, m), 7.24 (1H, m), 7.09 (1H, m), 6.96 (1H, m), 6.76 (1H, d), 3.36 (2H, m), 3.14 (2H, m), 2.35 (2H, d), 1.97 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.47 (2H, m)

[6218] 실시예 518: 4-[4-(5-클로로-2-메틸-벤조퓨란-7-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산

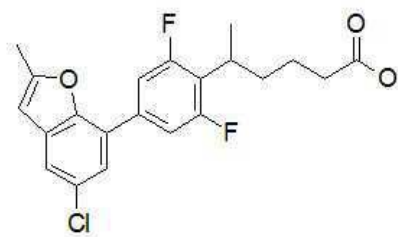


[6219]

[6220] 제조예 328에서 수득한 7-브로모-5-클로로-2-메틸-벤조퓨란(0.030 g, 0.12 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.045 g, 0.12 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.023 g, 49 %)을 수득하였다.

[6221] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.41 (3H, m), 7.24 (1H, s), 6.38 (1H, s), 4.27 (2H, t), 2.70 (2H, t), 2.49 (3H, s), 2.14 (2H, m)

[6223] 실시예 519: 5-[4-(5-클로로-2-메틸-벤조퓨란-7-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-헥산산



[6224]

[6225] 제조예 328에서 수득한 7-브로모-5-클로로-2-메틸-벤조퓨란(0.030 g, 0.12 mmol)과 제조예 32에서 수득한 5-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)페닐]헥산산 에틸 에스터(0.047 g, 0.12 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.025 g, 53 %)을 수득하였다.

[6226] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.41 (1H, s), 7.32 (2H, d), 7.29 (1H, s), 6.38 (1H, s), 3.27 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.38 (2H, t), 1.86 (1H, m), 1.75 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.55 (1H, m), 1.38 (3H, d)

[6228] 실시예 520: 4-[(3'-사이클로뷰틸메톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일)-메틸-아미노]-뷰티르산



[6229]

[6230] 제조예 323에서 수득한 1-브로모-3-사이클로뷰틸메톡시-벤젠(0.050 g, 0.21 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-[[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노]-뷰티르산 메틸 에스터(0.077 g, 0.21 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.025 g, 31 %)을 수득하였다.

[6231] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.43 (1H, t), 7.08 (4H, m), 6.90 (1H, m), 3.97 (2H, d), 3.18 (2H, t), 2.87 (3H, s), 2.81 (1H, m), 2.48 (2H, t), 2.16 (2H, m), 1.91 (6H, m)

[6233] 실시예 521: 4-(3'-사이클로뷰틸메톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산

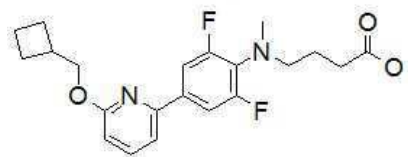


[6234]

[6235] 제조예 323에서 수득한 1-브로모-3-사이클로뷰틸메톡시-벤젠(0.030 g, 0.12 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.046 g, 0.12 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.015 g, 32 %)을 수득하였다.

[6236] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.32 (1H, t), 7.12 (2H, m), 7.16 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.90 (1H, m), 4.23 (2H, t), 3.97 (2H, d), 2.80 (1H, m), 2.69 (2H, t), 2.16 (4H, m), 1.91 (4H, m)

[6238] 실시예 522: 4-([4-(6-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산



[6239]

[6240] 제조예 324에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰틸메톡시-피리딘(0.050 g, 0.25 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-([2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터(0.093 g, 0.25 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.030 g, 30 %)을 수득하였다.

[6241] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.61 (1H, t), 7.53 (2H, m), 7.20 (1H, d), 6.68 (1H, d), 4.37 (2H, d), 3.20 (2H, t), 2.89 (3H, s), 2.81 (1H, m), 2.47 (2H, t), 2.15 (2H, m), 1.92 (6H, m)

[6243] 실시예 523: 4-[4-(6-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산

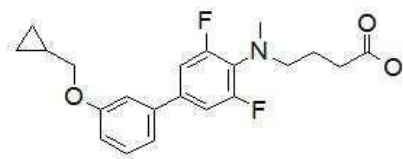


[6244]

[6245] 제조예 324에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰틸메톡시-피리딘(0.030 g, 0.15 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.056 g, 0.15 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.018 g, 31 %)을 수득하였다.

[6246] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (3H, m), 7.21 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.36 (2H, d), 4.24 (2H, t), 2.81 (1H, m), 2.69 (2H, t), 2.14 (4H, m), 1.92 (4H, m)

[6248] 실시예 524: 4-[(3'-사이클로프로필메톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일)-메틸-아미노]-뷰티르산

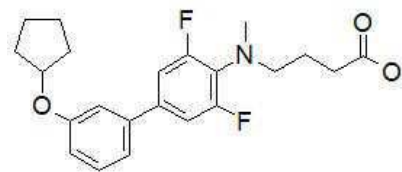


[6249]

[6250] 제조예 280에서 수득한 1-브로모-3-사이클로프로필메톡시-벤젠(0.050 g, 0.22 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-([2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터(0.081 g, 0.22 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.025 g, 30 %)을 수득하였다.

[6251] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.32 (1H, t), 7.07 (4H, m), 6.89 (1H, m), 3.85 (2H, d), 3.16 (2H, t), 2.87 (3H, s), 2.48 (2H, t), 1.87 (2H, m), 1.31 (1H, m), 0.66 (2H, m), 0.38 (2H, m)

[6253] 실시예 525: 4-[(3'-사이클로펜틸옥시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일)-메틸-아미노]-뷰티르산

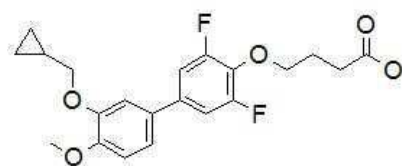


[6254]

[6255] 제조예 297에서 수득한 1-브로모-3-사이클로펜틸옥시-벤젠(0.050 g, 0.21 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-{[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산 메틸 에스터(0.077 g, 0.21 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.026 g, 32 %)을 수득하였다.

[6256] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.32 (1H, t), 7.07 (3H, m), 7.00 (1H, m), 6.85 (1H, m), 4.81 (1H, m), 3.16 (2H, t), 2.87 (3H, s), 2.48 (2H, t), 1.92 (8H, m), 1.64 (2H, m)

[6258] 실시예 526: 4-(3'-사이클로프로필메톡시-3,5-다이플루오로-4'-메톡시-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산

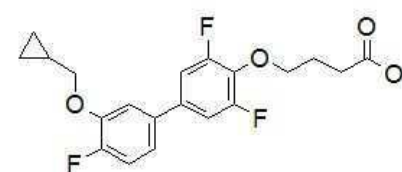


[6259]

[6260] 제조예 282에서 수득한 4-브로모-2-사이클로프로필메톡시-1-메톡시-벤젠(0.050 g, 0.19 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.072 g, 0.19 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.032 g, 42 %)을 수득하였다.

[6261] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.06 (3H, m), 6.99 (1H, m), 6.93 (1H, d), 4.21 (2H, t), 3.94 (5H, m), 2.68 (2H, t), 2.13 (2H, m), 1.37 (1H, m), 0.67 (2H, m), 0.39 (2H, m)

[6263] 실시예 527: 4-(3'-사이클로프로필메톡시-3,5,4'-트라이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산

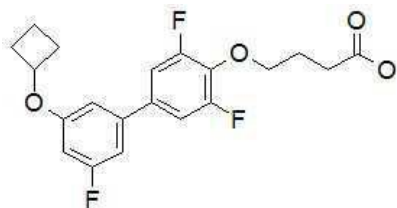


[6264]

[6265] 제조예 283에서 수득한 4-브로모-2-사이클로프로필메톡시-1-플루오로-벤젠(0.050 g, 0.20 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.076 g, 0.20 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.025 g, 32 %)을 수득하였다.

[6266] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.13 (1H, m), 7.05 (4H, m), 4.21 (2H, t), 3.93 (2H, d), 2.68 (2H, t), 2.12 (2H, m), 1.34 (1H, m), 0.67 (2H, m), 0.39 (2H, m)

[6268] 실시예 528: 4-(5'-(사이클로뷰톡시-3,5,3'-트라이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산



[6269]

[6270] 제조예 284에서 수득한 1-브로모-3-사이클로뷰톡시-5-플루오로-벤젠(0.050 g, 0.20 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.076 g, 0.20 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.030 g, 39 %)을 수득하였다.

[6271] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.08 (2H, m), 6.77 (1H, m), 6.72 (1H, m), 6.51 (1H, m), 4.66 (1H, m), 4.24 (2H, t), 2.68 (2H, t), 2.47 (2H, m), 2.12 (4H, m), 1.89 (1H, m), 1.74 (1H, m)

[6273] 실시예 529: 4-[(5'-(사이클로뷰틸메톡시)-3,5-다이플루오로-2'-메틸-바이페닐-4-일)-메틸-아미노]-뷰티르산



[6274]

[6275] 제조예 325에서 수득한 2-브로모-4-사이클로뷰틸메톡시-1-메틸-벤젠(0.050 g, 0.20 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-{[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노}-뷰티르산 메틸 에스터(0.072 g, 0.20 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.024 g, 30 %)을 수득하였다.

[6276] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.14 (1H, d), 6.83 (3H, m), 6.74 (1H, m), 3.92 (2H, d), 3.19 (2H, t), 2.88 (3H, s), 2.76 (1H, m), 2.51 (2H, t), 2.20 (3H, s), 2.14 (2H, m), 1.95 (6H, m)

[6278] 실시예 530: 4-(5'-(사이클로뷰틸메톡시)-3,5-다이플루오로-2'-메틸-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산

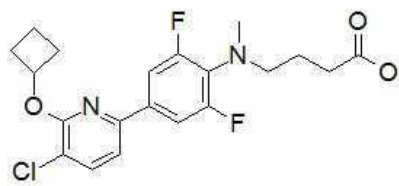


[6279]

[6280] 제조예 325에서 수득한 2-브로모-4-사이클로뷰틸메톡시-1-메틸-벤젠(0.025 g, 0.10 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.036 g, 0.10 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.020 g, 52 %)을 수득하였다.

[6281] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.14 (1H, d), 6.86 (3H, m), 6.73 (1H, m), 4.24 (2H, t), 3.91 (2H, d), 2.75 (1H, m), 2.70 (2H, t), 2.18 (3H, s), 2.14 (4H, m), 1.95 (4H, m)

[6283] 실시예 531: 4-([4-(5-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산



[6284]

[6285] 제조예 298에서 수득한 3,6-다이클로로-2-사이클로뷰톡시-피리딘(0.050 g, 0.23 mmol)과 제조예 183에서 수득한 4-([2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-메틸-아미노)-뷰티르산 메틸 에스터(0.085 g, 0.23 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.015 g, 16 %)을 수득하였다.

[6286] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.64 (1H, d), 7.46 (2H, m), 7.16 (1H, d), 5.33 (1H, m), 3.19 (2H, t), 2.89 (3H, s), 2.54 (2H, m), 2.46 (2H, t), 2.28 (2H, m), 1.89 (3H, m), 1.77 (1H, m)

[6288] 실시예 532: 4-(3'-사이클로프로필메톡시-3,5-다이플루오로-4'-메틸-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산

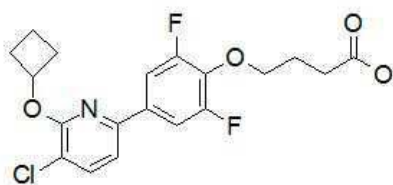


[6289]

[6290] 제조예 327에서 수득한 4-브로모-2-사이클로프로필메톡시-1-메틸-벤젠(0.050 g, 0.21 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.077 g, 0.21 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.025 g, 32 %)을 수득하였다.

[6291] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.18 (1H, d), 7.09 (2H, m), 6.99 (1H, d), 6.88 (1H, s), 4.22 (2H, t), 3.88 (2H, d), 2.68 (2H, t), 2.27 (3H, s), 2.12 (2H, m), 1.29 (1H, m), 0.64 (2H, m), 0.39 (2H, m)

[6293] 실시예 533: 4-[4-(5-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰티르산

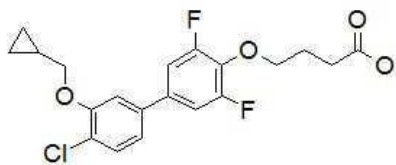


[6294]

[6295] 제조예 298에서 수득한 3,6-다이클로로-2-사이클로뷰톡시-피리딘(0.050 g, 0.23 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.085 g, 0.23 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.020 g, 22 %)을 수득하였다.

[6296] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.65 (1H, d), 7.53 (2H, m), 7.16 (1H, d), 5.33 (1H, m), 4.25 (2H, t), 2.68 (2H, t), 2.55 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.12 (2H, m), 1.90 (1H, m), 1.77 (1H, m)

[6298] 실시예 534: 4-(4'-클로로-3'-사이클로프로필메톡시-3,5-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산

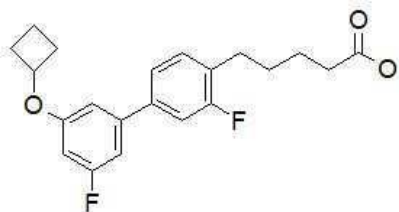


[6299]

[6300] 제조예 326에서 수득한 4-브로모-1-클로로-2-사이클로프로필메톡시-벤젠(0.050 g, 0.19 mmol)과 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.071 g, 0.19 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.015 g, 20 %)을 수득하였다.

[6301] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40 (1H, d), 7.08 (2H, m), 6.99 (2H, m), 4.23 (2H, t), 3.95 (2H, d), 2.68 (2H, t), 2.13 (2H, m), 1.35 (1H, m), 0.68 (2H, m), 0.42 (2H, m)

[6303] 실시예 535: 5-(5'-사이클로뷰톡시-3,3'-다이플루오로-바이페닐-4-일)-펜탄산

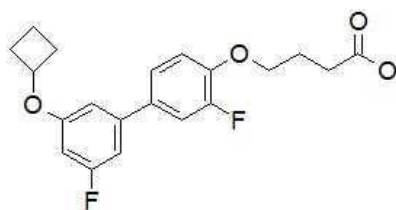


[6304]

[6305] 제조예 284에서 수득한 1-브로모-3-사이클로뷰톡시-5-플루오로-벤젠(0.050 g, 0.20 mmol)과 제조예 201에서 수득한 5-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-펜탄산 에틸 에스터(0.072 g, 0.20 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.025 g, 34 %)을 수득하였다.

[6306] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.22 (3H, m), 6.78 (2H, m), 6.51 (1H, m), 4.67 (1H, m), 2.70 (2H, t), 2.46 (4H, m), 2.21 (2H, m), 1.89 (1H, m), 1.71 (5H, m)

[6308] 실시예 536: 4-(5'-사이클로뷰톡시-3,3'-다이플루오로-바이페닐-4-일옥시)-뷰티르산

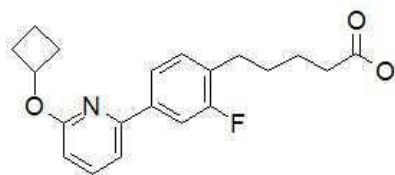


[6309]

[6310] 제조예 284에서 수득한 1-브로모-3-사이클로뷰톡시-5-플루오로-벤젠(0.025 g, 0.10 mmol)과 제조예 198에서 수득한 4-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.036 g, 0.10 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.021 g, 57 %)을 수득하였다.

[6311] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.52 (2H, m), 7.01 (1H, t), 6.75 (2H, m), 6.48 (1H, m), 4.66 (1H, m), 4.14 (2H, t), 2.65 (2H, t), 2.47 (2H, m), 2.19 (4H, m), 1.89 (1H, m), 1.71 (1H, m)

[6313] 실시예 537: 5-[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2-플루오로-페닐]-펜탄산

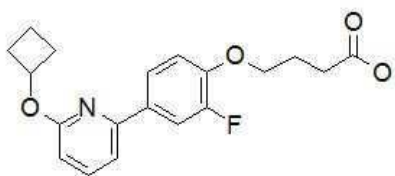


[6314]

[6315] 제조예 29에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘(0.050 g, 0.27 mmol)과 제조예 201에서 수득한 5-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페닐]-펜탄산 에틸 에스터(0.095 g, 0.27 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.019 g, 20 %)을 수득하였다.

[6316] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.70 (2H, m), 7.51 (1H, t), 7.36 (1H, d), 7.25 (1H, m), 7.03 (1H, d), 4.46 (1H, m), 2.72 (2H, m), 2.61 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.20 (4H, m), 1.72 (4H, m)

[6318] 실시예 538: 4-[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산



[6319]

[6320] 제조예 29에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘(0.035 g, 0.19 mmol)과 제조예 198에서 수득한 4-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.067 g, 0.19 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.030 g, 46 %)을 수득하였다.

[6321] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.81 (1H, m), 7.73 (1H, d), 7.49 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.01 (2H, m), 4.44 (1H, m), 4.17 (2H, t), 2.65 (4H, m), 2.20 (6H, m)

[6323] 실시예 539: 4-[4-(6-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-2-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산

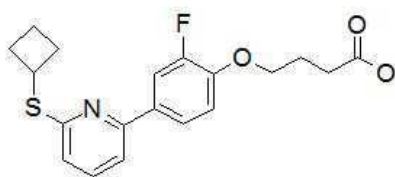


[6324]

[6325] 제조예 324에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰틸메톡시-피리딘(0.030 g, 0.15 mmol)과 제조예 198에서 수득한 4-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.054 g, 0.15 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.024 g, 44 %)을 수득하였다.

[6326] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.81 (1H, m), 7.70 (1H, d), 7.59 (1H, t), 7.22 (1H, d), 7.02 (1H, t), 6.64 (1H, d), 4.37 (2H, d), 4.15 (2H, t), 2.82 (1H, m), 2.65 (2H, t), 2.20 (4H, m), 1.92 (4H, m)

[6328] 실시예 540: 4-[4-(6-사이클로뷰틸설파닐-피리딘-2-일)-2-플루오로-페녹시]-뷰티르산

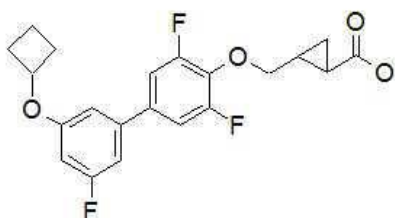


[6329]

[6330] 제조예 299에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰틸설파닐-피리딘(0.030 g, 0.15 mmol)과 제조예 198에서 수득한 4-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.053 g, 0.15 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.025 g, 46 %)을 수득하였다.

[6331] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.81 (1H, m), 7.73 (1H, d), 7.49 (1H, t), 7.31 (1H, d), 7.01 (2H, m), 4.44 (1H, m), 4.17 (2H, t), 2.65 (4H, m), 2.20 (6H, m)

[6333] 실시예 541: 2-(3'-사이클로뷰톡시-3,5,5'-트라이플루오로-바이페닐-4-일옥시메틸)-사이클로프로페인카복실산



[6334]

[6335] 단계 A: 5'-사이클로뷰톡시-3,5,3'-트라이플루오로-바이페닐-4-올

[6336] 제조예 284에서 수득한 1-브로모-3-사이클로뷰톡시-5-플루오로-벤젠(1.0 g, 4.08 mmol)과 제조예 16의 단계 B에서 수득한 2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀(1.04 g, 4.08 mmol)을 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.50 g, 42 %)을 수득하였다.

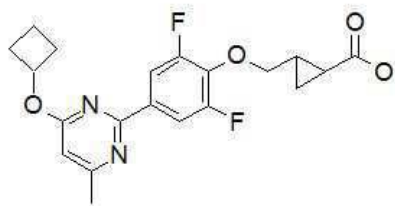
[6337] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.10 (2H, m), 6.72 (2H, m), 6.51 (1H, m), 5.21 (1H, s), 4.67 (1H, m), 2.47 (2H, m), 2.19 (2H, m), 1.89 (1H, m), 1.72 (1H, m)

[6339] 단계 B: 2-(3'-사이클로뷰톡시-3,5,5'-트라이플루오로-바이페닐-4-일옥시메틸)-사이클로프로페인카복실산

[6340] 단계 A에서 수득한 5'-사이클로뷰톡시-3,5,3'-트라이플루오로-바이페닐-4-올(0.045 g, 0.15 mmol)과 2-하이드록시메틸-사이클로프로페인카복실산 에틸 에스터(0.033 g, 0.23 mmol)을 이용하여 순차적으로 제조예 62 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.035 g, 58 %)을 수득하였다.

[6341] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.08 (2H, m), 6.77 (1H, d), 6.72 (1H, s), 6.51 (1H, m), 4.67 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.03 (1H, m), 2.48 (2H, m), 2.20 (2H, m), 1.96 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.36 (1H, m), 1.06 (1H, m)

[6343] 실시예 542: 2-[4-(4-사이클로뷰톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산



[6344]

[6345] 제조예 228에서 수득한 2-클로로-4-사이클로뷰톡시-6-메틸-피리미딘(0.050 g, 0.25 mmol)과 제조예 321에서 수득한 2-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페녹시메틸]-사이클로프로페인 카복실산 에틸 에스터(0.096 g, 0.25 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.030 g, 31 %)을 수득하였다.

[6346] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.99 (2H, m), 6.42 (1H, s), 5.31 (1H, m), 4.12 (2H, m), 2.51 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.20 (2H, m), 1.96 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.35 (1H, m), 1.08 (1H, m)

[6348] 실시예 543: 2-[4-(4-사이클로뷰톡시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산

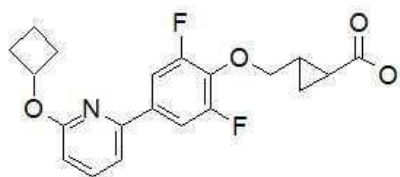


[6349]

[6350] 제조예 230에서 수득한 2-클로로-4-사이클로뷰톡시-피리미딘(0.050 g, 0.27 mmol)과 제조예 321에서 수득한 2-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산 에틸 에스터(0.104 g, 0.27 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.022 g, 22 %)을 수득하였다.

[6351] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.46 (1H, d), 7.98 (2H, m), 6.59 (1H, d), 5.34 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.10 (1H, m), 2.55 (2H, m), 2.23 (2H, m), 1.88 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.35 (1H, m), 1.07 (1H, m)

[6353] 실시예 544: 2-[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산



[6354]

[6355] 제조예 29에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘(0.030 g, 0.16 mmol)과 제조예 321에서 수득한 2-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산 에틸 에스터(0.062 g, 0.16 mmol)를 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.026 g, 42 %)을 수득하였다.

[6356] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.60 (3H, m), 7.21 (1H, d), 6.65 (1H, d), 5.26 (1H, m), 4.14 (1H, m), 4.06 (1H, m), 2.52 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.01 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.75 (2H, m), 1.35 (1H, m), 1.06 (1H, m)

[6358] 실시예 545: 2-[4-(4-사이클로프로필메톡시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산



[6359]

[6360] 제조예 231에서 수득한 2-클로로-4-사이클로프로필메톡시-피리미딘(0.035 g, 0.19 mmol)과 제조예 321에서 수득한 2-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산 에틸 에스터(0.073 g, 0.16 mmol)를 실시예 96과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.030 g, 42 %)을 수득하였다.

[6361]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.47 (1H, d), 7.99 (2H, m), 6.65 (1H, d), 4.30 (2H, d), 4.18 (1H, m), 4.12 (1H, m), 1.97 (1H, m), 1.71 (1H, m), 1.36 (2H, m), 1.07 (1H, m), 0.66 (2H, m), 0.41 (2H, m)

[6363]

실시예 546: 2-[4-(4-사이클로프로필메톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산



[6364]

[6365] 제조예 227에서 수득한 2-클로로-4-사이클로프로필메톡시-6-메틸-피리미딘(0.030 g, 0.15 mmol)과 제조예 321에서 수득한 2-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산 에틸 에스터(0.058 g, 0.25 mmol)를 실시예 96과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.026 g, 44 %)을 수득하였다.

[6366]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.99 (2H, m), 6.50 (1H, s), 4.28 (2H, d), 4.12 (2H, m), 2.47 (3H, s), 1.98 (1H, m), 1.71 (1H, m), 1.34 (2H, m), 1.07 (1H, m), 0.65 (2H, m), 0.40 (2H, m)

[6368]

실시예 547: 2-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산



[6369]

[6370] 제조예 233에서 수득한 2-클로로-6-사이클로프로필메톡시-피라진(0.030 g, 0.16 mmol)과 제조예 321에서 수득한 2-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산 에틸 에스터(0.062 g, 0.25 mmol)를 실시예 96과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.015 g, 25 %)을 수득하였다.

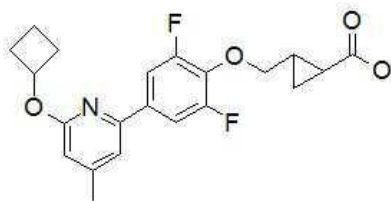
[6371]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.48 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.59 (2H, m), 4.26 (2H, d), 4.19 (1H, m), 4.06 (1H, m), 1.98 (1H, m), 1.72 (1H, m), 1.36 (2H, m), 1.06 (1H, m), 0.67 (2H, m), 0.41 (2H, m)

[6373]

실시예 548: 2-[4-(6-사이클로부톡시-4-메틸-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복

실산



[6374]

[6375]

제조예 271에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰톡시-4-메틸-피리딘(0.030 g, 0.15 mmol)과 제조예 321에서 수득한 2-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산 에틸 에스터(0.058 g, 0.15 mmol)를 실시예 96과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.025 g, 42 %)을 수득하였다.

[6376]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.58 (2H, m), 7.05 (1H, s), 6.47 (1H, s), 5.25 (1H, m), 4.14 (1H, m), 4.04 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.17 (2H, m), 1.98 (1H, m), 1.87 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.35 (1H, m), 1.07 (1H, m)

[6378]

실시예 549: 2-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산



[6379]

[6380]

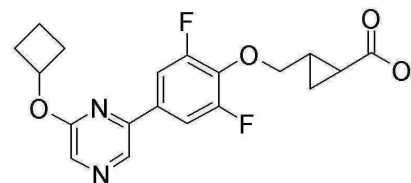
제조예 43에서 수득한 2-클로로-6-사이클로프로필메톡시-피리딘(0.030 g, 0.16 mmol)과 제조예 321에서 수득한 2-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산 에틸 에스터(0.062 g, 0.15 mmol)를 실시예 96과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.024 g, 36 %)을 수득하였다.

[6381]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.62 (3H, m), 7.22 (1H, d), 6.73 (1H, d), 4.24 (1H, d), 4.15 (1H, m), 4.04 (1H, m), 1.98 (2H, m), 1.72 (1H, m), 1.35 (2H, m), 1.07 (1H, m), 0.65 (2H, m), 0.39 (2H, m)

[6383]

실시예 550: 2-[4-(6-사이클로뷰톡시-피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산



[6384]

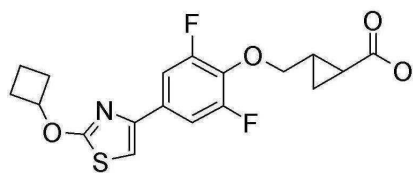
[6385]

제조예 232에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰톡시-피라진(0.030 g, 0.16 mmol)과 제조예 321에서 수득한 2-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산 에틸 에스터(0.062 g, 0.15 mmol)를 실시예 96과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.026 g, 40 %)을 수득하였다.

[6386]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.52 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.57 (2H, m), 5.28 (1H, d), 4.18 (1H, m), 4.07 (1H, m), 2.54 (2H, m), 2.23 (2H, m), 1.98 (2H, m), 1.77 (2H, m), 1.36 (1H, m), 1.07 (1H, m)

[6388] 실시예 551: 2-[4-(2-사이클로뷰톡시-싸이아졸-4-일)-2,6-다이플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산



[6389]

[6390] 제조예 289에서 수득한 4-브로모-2-사이클로뷰톡시-싸이아졸(0.030 g, 0.13 mmol)과 제조예 321에서 수득한 2-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산 에틸 에스터(0.049 g, 0.13 mmol)를 실시예 96과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.023 g, 44 %)을 수득하였다.

[6391] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.35 (2H, m), 6.78 (1H, s), 5.19 (1H, d), 4.12 (1H, m), 4.02 (1H, m), 2.53 (2H, m), 2.27 (2H, m), 1.95 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.31 (1H, m), 1.04 (1H, m)

[6393] 실시예 552: 2-[2-클로로-4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-6-플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산

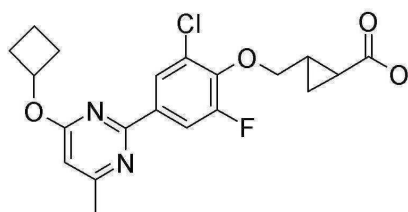


[6394]

[6395] 제조예 43에서 수득한 2-클로로-6-사이클로프로필메톡시-피리딘(0.030 g, 0.16 mmol)과 제조예 322에서 수득한 2-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산 에틸 에스터(0.065 g, 0.16 mmol)를 실시예 96과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.021 g, 33 %)을 수득하였다.

[6396] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.80 (1H, s), 7.70 (1H, m), 7.62 (1H, t), 7.23 (1H, d), 6.73 (1H, d), 4.24 (2H, d), 4.15 (1H, m), 4.01 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.75 (1H, m), 1.36 (2H, m), 1.09 (1H, m), 0.65 (2H, m), 0.44 (2H, m)

[6398] 실시예 553: 2-[2-클로로-4-(4-사이클로뷰톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-6-플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산

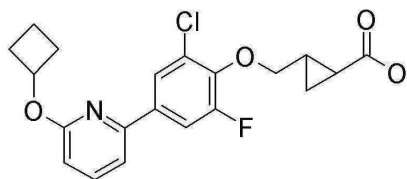


[6399]

[6400] 제조예 228에서 수득한 2-클로로-4-사이클로뷰톡시-6-메틸-피리미딘(0.030 g, 0.15 mmol)과 제조예 322에서 수득한 2-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산 에틸 에스터(0.060 g, 0.15 mmol)를 실시예 96과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.020 g, 33 %)을 수득하였다.

[6401] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.24 (1H, s), 8.08 (1H, d), 6.42 (1H, s), 5.31 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.06 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.21 (2H, m), 2.02 (1H, m), 1.91 (1H, m), 1.77 (2H, m), 1.36 (1H, m), 1.09 (1H, m)

[6403] 실시예 554: 2-[2-클로로-4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-6-플루오로-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산

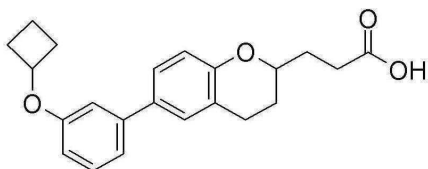


[6404]

[6405] 제조예 29에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘(0.030 g, 0.16 mmol)과 제조예 322에서 수득한 2-[2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-페녹시메틸]-사이클로프로페인카복실산 에틸 에스터(0.065 g, 0.16 mmol)를 실시예 96과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.024 g, 37 %)을 수득하였다.

[6406] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.79 (1H, s), 7.70 (1H, m), 7.60 (1H, t), 7.22 (1H, d), 6.66 (1H, d), 5.26 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.02 (1H, m), 2.53 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.04 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.76 (2H, m), 1.36 (1H, m), 1.09 (1H, m)

[6408] 실시예 555: 3-[6-(3-사이클로뷰톡시-페닐)-크로만-2-일]-프로피온산



[6409]

[6410] 단계 A: 3-[6-(3-사이클로뷰톡시-페닐)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터

[6411] 제조예 4에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.069 g, 0.19 mmol)와 제조예 21에서 1-사이클로뷰톡시-3-아이오도-벤젠(0.058 g, 0.21 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.048 g, 66 %)을 수득하였다.

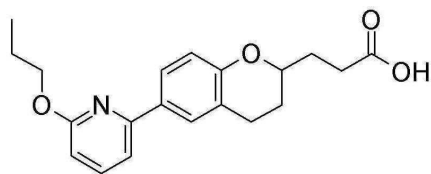
[6412] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.33-7.27 (m, 3H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.98-6.97 (m, 1H), 6.85-6.83 (d, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.18-4.13 (q, 2H), 4.09-4.03 (m, 1H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.64-2.43 (m, 4H), 2.24-2.17 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 3H), 1.88-1.58 (m, 3H), 1.29-1.25 (t, 3H)

[6414] 단계 B: 3-[6-(3-사이클로뷰톡시-페닐)-크로만-2-일]-프로피온산

[6415] 단계 A에서 수득한 3-[6-(3-사이클로뷰톡시-페닐)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.048 g, 0.126 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.042 g, 94 %)을 수득하였다.

[6416] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.31-7.27 (m, 3H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.98-3.97 (m, 1H), 6.85-6.83 (d, 1H), 6.75-6.73 (m, 1H), 4.73-7.65 (m, 1H), 4.09-4.06 (m, 1H), 2.94-2.72 (m, 2H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.50-2.43 (m, 2H), 2.22-2.17 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 3H), 1.88-1.66 (m, 3H)

[6418] 실시예 556: 3-[6-(6-프로폭시-피리딘-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산



[6419]

[6420] 단계 A: 3-[6-(6-프로폭시-피리딘-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터

[6421] 제조예 4에서 수득한 3-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.09 g, 0.24 mmol)와 2-클로로-6-프로폭시-피리딘(0.044 g, 0.26 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.023 g, 27 %)을 수득하였다.

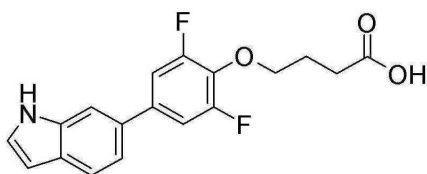
[6422] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.75-7.73 (m, 2H), 7.58-7.55 (t, 1H), 7.22-7.20 (d, 1H), 6.85-6.83 (d, 1H), 6.60-6.58 (d, 1H), 4.37-4.34 (t, 2H), 4.18-4.13 (q, 2H), 4.09-4.02 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 3H), 1.88-1.74 (m, 3H), 1.28-1.25 (t, 3H), 1.06-1.03 (t, 3H)

[6424] 단계 B: 3-[6-(6-프로폭시-피리딘-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산

[6425] 단계 A에서 수득한 3-[6-(6-프로폭시-피리딘-2-일)-크로만-2-일]-프로피온산 에틸 에스터(0.048 g, 0.126 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.042 g, 94 %)을 수득하였다.

[6426] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.75-7.73 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.22-7.20 (d, 1H), 6.86-6.84 (m, 1H), 6.61-6.59 (m, 1H), 4.38-4.34 (t, 2H), 4.11-4.09 (m, 1H), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.72-2.60 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 3H), 1.88-1.80 (m, 3H), 1.07-1.03 (t, 3H)

[6428] 실시예 557: 4-[2,6-다이플루오로-4-(1H-인돌-6-일)-페녹시]-뷰탄산



[6429]

[6430] 단계 A: 4-[2,6-다이플루오로-4-(1H-인돌-6-일)-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터

[6431] 제조예 339에서 수득한 4-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페녹시)-뷰탄산 에틸 에스터(0.20 g, 0.62 mmol)와 6-인돌일보론산(0.11 g, 0.68 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.21 g, 94 %)을 수득하였다.

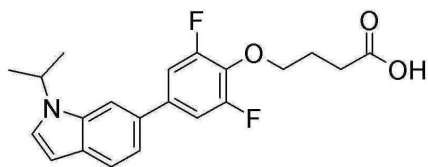
[6432] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.23 (br s, 1H), 7.69-7.67 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.28-7.27 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 2H), 6.58-6.57 (m, 1H), 4.21-4.13 (m, 4H), 2.61-2.58 (t, 2H), 2.13-2.09 (m, 2H), 1.28-1.25 (t, 3H)

[6434] 단계 B : 4-[2,6-다이플루오로-4-(1H-인돌-6-일)-페녹시]-뷰탄산

[6435] 단계 A에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(1H-인돌-6-일)-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터 (0.025 g, 0.07 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.019 g, 84 %)을 수득하였다.

[6436] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, MeOD-d_4); δ 7.63-7.61 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 4H), 6.48-6.47 (m, 1H), 4.22-4.19 (t, 2H), 2.60-2.56 (t, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H)

[6438] 실시예 558: 4-[2,6-다이플루오로-4-(1-아이소프로필-1H-인돌-6-일)-페녹시]-뷰탄산



[6439]

[6440] 단계 A: 4-[2,6-다이플루오로-4-(1-아이소프로필-1H-인돌-6-일)-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터

[6441] 실시예 557의 단계 A에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(1H-인돌-6-일)-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터(0.05 g, 0.14 mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드(5ml)에 녹이고, 0로 냉각한 뒤 NaH(60%)(0.003 g, 0.21 mmol)와 2-아이오도 프로판(0.02ml, 0.21 mmol)를 첨가하여 실온에서 16 시간 동안 교반 하였다. 반응 액에 물을 첨가한 후 EtOA 로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.03 g, 54 %)을 수득하였다.

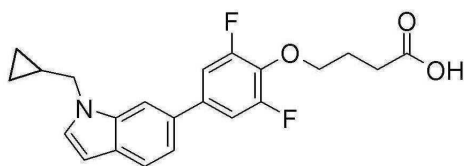
[6442] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.67-7.65 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28-7.17 (m, 4H), 6.53-6.52 (d, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.21-4.14 (m, 4H), 2.61-2.59 (t, 2H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.56-1.55 (dd, 6H), 1.29-1.26 (t, 3H)

[6444] 단계 B: 4-[2,6-다이플루오로-4-(1-아이소프로필-1H-인돌-6-일)-페녹시]-뷰탄산

[6445] 단계 A에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(1-아이소프로필-1H-인돌-6-일)-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터(0.03 g, 0.075 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.02 g, 72 %)을 수득하였다.

[6446] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.67-7.65 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28-7.17 (m, 4H), 6.54-6.53 (d, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.24-4.21 (t, 2H), 2.71-2.67 (t, 2H), 2.16-2.09 (m, 2H), 1.57-1.55 (d, 6H)

[6448] 실시예 559: 4-[4-(1-사이클로프로필메틸-1H-인돌-6-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산



[6449]

[6450] 단계 A: 4-[4-(1-사이클로프로필메틸-1H-인돌-6-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터

[6451] 실시예 557의 단계 A에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(1H-인돌-6-일)-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터(0.05 g, 0.14 mmol)와 아이오도메틸-사이클로프로판(0.02 ml, 0.21 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.03 g, 52 %)을 수득하였다.

[6452] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 7.68-7.66 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.52-6.51 (m, 1H), 4.22-4.19 (t, 2H), 4.04-4.02 (d, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.64-2.60 (t, 2H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.32-1.25 (m, 1H), 0.68-0.63 (m, 2H), 0.41-0.37 (m, 2H)

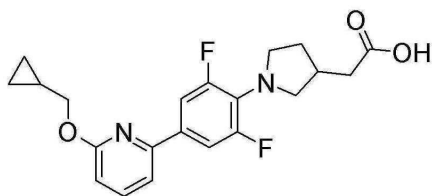
[6454] 단계 B: 4-[4-(1-사이클로프로필메틸-1H-인돌-6-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산

[6455] 단계 A에서 수득한 4-[4-(1-사이클로프로필메틸-1H-인돌-6-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터 (0.03 g, 0.073 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.02 g, 72 %)을 수득하였다.

을 수득하였다.

[6456] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.67-7.65 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.52-6.51 (m, 1H), 4.24-4.21 (t, 2H), 4.03-4.02 (d, 2H), 2.71-2.67 (t, 2H), 2.16-2.09 (m, 2H), 1.35-1.23 (m, 1H), 0.69-0.64 (m, 2H), 0.45-0.37 (m, 2H)

[6458] 실시예 560: {1-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산



[6459]

[6460] 단계 A: {1-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터

[6461] 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.09 g, 0.23 mmol)와 제조예 43에서 수득한 2-클로로-6-사이클로프로필메톡시-피리딘(0.046 g, 0.25 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.043 g, 45 %)을 수득하였다.

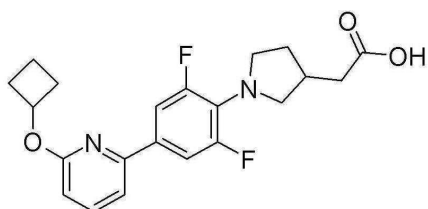
[6462] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.60-7.56 (t, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.18-7.16 (d, 1H), 6.66-6.64 (d, 1H), 4.24-4.22 (d, 2H), 4.19-4.13 (q, 2H), 3.76-3.60 (m, 3H), 3.37 (m, 1H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.35-1.30 (m, 1H), 1.28-1.24 (t, 3H), 0.66-0.61 (m, 2H), 0.41-0.37 (m, 2H)

[6464] 단계 B: {1-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산

[6465] 단계 A에서 수득한 {1-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터(0.043 g, 0.10 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.037 g, 93 %)을 수득하였다.

[6466] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.60-7.56 (t, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.18-7.16 (d, 1H), 6.66-6.64 (d, 1H), 4.24-4.22 (d, 2H), 3.77-3.61 (m, 3H), 3.40-3.36 (m, 1H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.35-1.31 (m, 1H), 0.66-0.61 (m, 2H), 0.41-0.37 (m, 2H)

[6468] 실시예 561: {1-[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산



[6469]

[6470] 단계 A: {1-[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터

[6471] 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.09 g, 0.23 mmol)와 제조예 29에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰톡시-피리딘(0.046 g, 0.25 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.05 g, 53 %)을 수득하였다.

을 수득하였다.

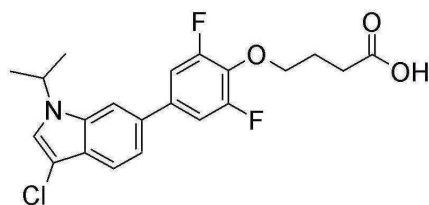
[6472] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.59-7.55 (t, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.17-7.15 (d, 1H), 6.59-6.57 (d, 1H), 5.28-5.24 (m, 1H), 4.19-4.14 (q, 2H), 3.76-3.60 (m, 3H), 3.39-3.35 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 4H), 2.21-2.14 (m, 3H), 1.88-1.62 (m, 3H), 1.30-1.26 (t, 3H)

[6474] 단계 B: {1-[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산

[6475] 단계 A에서 수득한 {1-[4-(6-사이클로뷰톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터(0.05 g, 0.12 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.048 g, 96 %)을 수득하였다.

[6476] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.59-7.55 (t, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.17-7.16 (d, 1H), 6.59-6.57 (d, 1H), 5.30-5.24 (m, 1H), 3.78-3.61 (m, 3H), 3.40-3.36 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.57-2.49 (m, 4H), 2.21-2.16 (m, 3H), 1.88-1.64 (m, 3H)

[6478] 실시예 562: 4-[4-(3-클로로-1-아이소프로필-1H-인돌-6-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산



[6479]

[6480] 단계 A: 4-[4-(3-클로로-1-아이소프로필-1H-인돌-6-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터

[6481] 실시예 558의 단계 A에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(1-아이소프로필-1H-인돌-6-일)-페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.048 g, 0.12 mmol)와 NCS(0.018 g, 0.13 mmol)을 이용하여 제조예 4의 단계 E와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.031 g, 59 %)을 수득하였다.

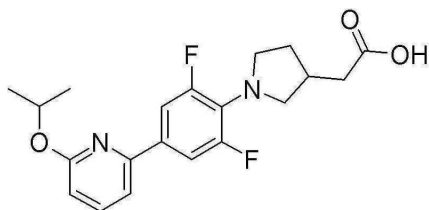
[6482] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.66-7.64 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.21-7.14 (m, 2H), 4.75-4.67 (m, 1H), 4.23-4.20 (t, 2H), 4.19-4.14 (q, 2H), 2.62-2.58 (t, 2H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.55-1.53 (d, 6H), 1.29-1.26 (t, 3H)

[6484] 단계 B: 4-[4-(3-클로로-1-아이소프로필-1H-인돌-6-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산

[6485] 단계 A에서 수득한 4-[4-(3-클로로-1-아이소프로필-1H-인돌-6-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터(0.031 g, 0.071 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.018 g, 63 %)을 수득하였다.

[6486] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.66-7.64 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.24-4.21 (t, 2H), 2.70-2.67 (t, 2H), 2.15-2.11 (m, 2H), 1.56-1.53 (d, 6H)

[6488] 실시예 563: {1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로폭시-피리딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산



[6489]

[6490] 단계 A: {1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로폭시-피리딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터

[6491] 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.16 g, 0.40 mmol)와 제조예 46에서 수득한 2-클로로-6-아이소프로폭시-피리딘(0.076 g, 0.44 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.071 g, 44 %)을 수득하였다.

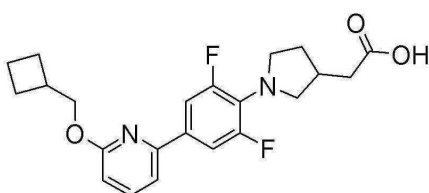
[6492] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, MeOD- d_4); δ 7.64-7.60 (t, 1H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.28-7.26 (d, 1H), 6.58-6.56 (d, 1H), 5.46-5.37 (m, 1H), 4.19-4.13 (q, 2H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.64-3.54 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.50-2.48 (d, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.40-1.38 (d, 6H), 1.29-1.26 (t, 3H)

[6494] 단계 B: {1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로폭시-피리딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산

[6495] 단계 A에서 수득한 {1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로폭시-피리딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터(0.071 g, 0.18 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.060 g, 90 %)을 수득하였다.

[6496] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.58-7.54 (t, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.15-7.13 (d, 1H), 6.58-6.55 (d, 1H), 5.48-5.42 (m, 1H), 3.77-3.61 (m, 3H), 3.40-3.36 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.40-1.38 (d, 6H)

[6498] 실시예 564: {1-[4-(6-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산



[6499]

[6500] 단계 A: {1-[4-(6-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터

[6501] 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.16 g, 0.4 mmol)와 제조예 324에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰틸메톡시-피리딘(0.087 g, 0.44 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.053 g, 31 %)을 수득하였다.

[6502] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.57-7.54 (t, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.16-7.14 (d, 1H), 6.61-6.60 (d, 1H), 4.37-4.35 (d, 2H), 4.18-4.13 (q, 2H), 3.72-3.67 (m, 2H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.36-3.33 (m, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.51-2.43 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 3H), 1.96-1.86 (m, 4H), 1.65-1.59 (m, 1H), 1.29-1.26 (t, 3H)

[6504] 단계 B: {1-[4-(6-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산

[6505] 단계 A에서 수득한 {1-[4-(6-사이클로뷰틸메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터(0.053 g, 0.12 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.029 g, 59 %)을 수득하였다.

[6506] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.59-7.55 (t, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.17-7.15 (d, 1H), 6.63-6.61 (d, 1H), 4.38-1.36 (d, 2H), 3.78-3.61 (m, 3H), 3.40-3.36 (m, 1H), 2.84-2.71 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 3H), 2.00-1.88 (m, 4H), 1.71-1.62 (m, 1H)

[6508] 실시예 565: 4-[4-(5-사이클로프로필메톡시메틸-싸이오펜-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산



[6509]

[6510] 단계 A: 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-폼일-싸이오펜-2-일)-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터

[6511] 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.11 g, 0.40 mmol)와 5-브로모-싸이오펜-2-카르보알데하이드(0.084 g, 0.44 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.052 g, 37 %)을 수득하였다.

[6512] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 9.89 (s, 1H), 7.73-7.72 (d, 1H), 7.32-7.31 (d, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 4.26-4.23 (t, 2H), 4.19-4.13 (q, 2H), 2.59-2.56 (t, 2H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.29-1.25 (t, 3H)

[6514] 단계 B: 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-하이드록시메틸-싸이오펜-2-일)-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터

[6515] 단계 A에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-폼일-싸이오펜-2-일)-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터(0.052 g, 0.15 mmol)를 MeOH(5 ml)에 녹인 후 NaBH_4 (0.006 g, 0.15 mmol)를 첨가하여 30분 동안 교반 하였다. 반응액에 물을 첨가하여 EtOAc로 추출 하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조하고 컬럼 크래마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.052 g, 99 %)을 수득하였다.

[6516] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 7.13-7.04 (m, 3H), 6.96-6.95 (d, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.20-4.02 (m, 4H), 2.59-2.55 (t, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.94 (br s, 1H), 1.28-1.26 (t, 3H)

[6518] 단계 C: 4-[4-(5-사이클로프로필메톡시메틸-싸이오펜-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터

[6519] 단계 B에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-하이드록시메틸-싸이오펜-2-일)-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터(0.052 g, 0.15 mmol)를 THF(5 ml)에 녹인 후 0°C 에서 NaH (60%)(0.009 mg, 0.22 mmol)를 첨가하여 10 분간 교반 하였다. 브로모메틸-사이클로프로판(0.029 ml, 0.29 mmol)과 테트라뷰틸암모늄아이오다이드(0.054 g, 0.15 mmol)를 순차적으로 첨가하고 50°C 에서 16시간 동안 교반 하였다. 반응액에 물을 첨가하여 EtOAc로 추출 하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조하고 컬럼 크래마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.015 g, 25 %)을 수득하였다.

[6520] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 7.13-7.07 (m, 3H), 6.94-6.93 (d, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.20-4.13 (m, 4H), 3.36-3.34 (d, 2H), 2.60-2.56 (t, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.29-1.25 (t, 3H), 1.13-1.07 (m, 1H), 0.59-0.54 (m, 2H), 0.28-0.20 (m, 2H)

[6522] 단계 D: 4-[4-(5-사이클로프로필메톡시메틸-싸이오펜-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산

[6523] 단계 C에서 수득한 4-[4-(5-사이클로프로필메톡시메틸-싸이오펜-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터(0.015 g, 0.037 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.014 g, 97 %)을 수득하였다.

[6524] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 7.11-7.07 (m, 3H), 6.94-6.93 (d, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.22-4.19 (t, 2H), 3.36-3.34 (d, 2H), 2.68-2.66 (t, 2H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.10 (m, 1H), 0.58-0.54 (m, 2H), 0.24-0.22 (m, 2H)

[6526] 실시예 566: 4-[4-(5-사이클로프로필메톡시메틸-싸이오펜-3-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산



[6527]

[6528] 단계 A: 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-폼일-싸이오펜-3-일)-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터

[6529] 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.19 g, 0.50 mmol)와 4-브로모-싸이오펜-카브알데하이드(0.11 g, 0.55 mmol)를 이용하여 실시예 565의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.11 g, 62 %)을 수득하였다.

[6530] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 9.97 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 4.24-4.21 (t, 2H), 4.19-4.13 (q, 2H), 2.60-2.56 (t, 2H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.29-1.25 (t, 3H)

[6532] 단계 B: 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-하이드록시메틸-싸이오펜-3-일)-페녹시]-뷰탄산 에틸에스터

[6533] 단계 A에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-폼일-싸이오펜-3-일)-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터(0.11 g, 0.21 mmol)를 이용하여 실시예 565의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.10 g, 90 %)을 수득하였다.

[6534] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz CDCl_3); δ 7.31 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 4.84-4.83 (d, 2H), 4.19-4.09 (m, 4H), 2.58-2.55 (t, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.98 (br s, 1H), 1.27-1.24 (t, 3H)

[6536] 단계 C: 4-[4-(5-사이클로프로필메톡시메틸-싸이오펜-3-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터

[6537] 단계 B에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-하이드록시메틸-싸이오펜-3-일)-페녹시]-뷰탄산 에틸에스터(0.10 g, 0.28 mmol)과 브로모메틸-사이클로프로판(0.055 ml, 0.56 mmol)을 이용하여 실시예 565의 단계 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.027 g, 23 %)을 수득하였다.

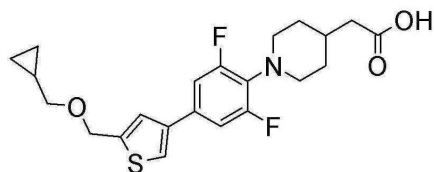
[6538] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 7.32 (d, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.20-4.13 (m, 4H), 3.37-3.35 (d, 2H), 2.60-2.56 (t, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.29-1.25 (t, 3H), 1.14-1.07 (m, 1H), 0.58-0.54 (m, 2H), 0.24-0.21 (m, 2H)

[6540] 단계 D: 4-[4-(5-사이클로프로필메톡시메틸-싸이오펜-3-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산

[6541] 단계 C에서 수득한 4-[4-(5-사이클로프로필메톡시메틸-싸이오펜-3-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터(0.027 g, 0.066 mmol)를 이용하여 실시예 565의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.015 g, 61 %)을 수득하였다.

[6542] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 7.33-7.32 (d, 1H), 7.17-7.16 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 4.70-4.69 (d, 2H), 4.21-4.18 (t, 2H), 3.37-3.35 (d, 2H), 2.68-2.64 (t, 2H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.15-1.07 (m, 1H), 0.58-0.54 (m, 2H), 0.24-0.21 (m, 2H)

[6544] 실시예 567: {1-[4-(5-사이클로프로필메톡시메틸-싸이오펜-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산



[6545]

[6546] 단계 A: {1-[2,6-다이플루오로-4-(5-폼일-싸이오펜-3-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산 에틸 에스터

[6547] 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딘]아세트산 에틸 에스터(0.21 g, 0.50 mmol)와 4-브로모-싸이오펜-카르보알데하이드(0.11 g, 0.55 mmol)을 이용하여 실시예 565의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.053 g, 27 %)을 수득하였다.

[6548] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 9.96 -9.95 (d, 1H), 7.93-7.92 (d, 1H), 7.77-7.76 (t, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 4.18-4.13 (q, 2H), 3.30-3.27 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.31-2.29 (d, 2H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 2H), 1.29-1.26 (t, 3H)

[6550] 단계 B: {1-[2,6-다이플루오로-4-(5-하이드록시메틸-싸이오펜-3-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산 에틸 에스터

[6551] 단계 A에서 수득한 {1-[2,6-다이플루오로-4-(5-폼일-싸이오펜-3-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산 에틸 에스터(0.053 g, 0.14 mmol)를 이용하여 실시예 565의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.053 g, 99 %)을 수득하였다.

[6552] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 7.31-7.30 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.05-6.98 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.18-4.12 (q, 2H), 3.26-3.23 (m, 2H), 3.15-3.09 (m, 2H), 2.30-2.28 (d, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.29-1.26 (t, 3H)

[6554] 단계 C: {1-[4-(5-사이클로프로필메톡시메틸-싸이오펜-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산 에틸 에스터

[6555] 단계 B에서 수득한 {1-[2,6-다이플루오로-4-(5-하이드록시메틸-싸이오펜-3-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산 에틸 에스터(0.053 g, 0.13 mmol)와 브로모메틸-사이클로프로판(0.026 ml, 0.27 mmol)을 이용하여 실시예 565의 단계 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.046 g, 76 %)을 수득하였다.

[6556] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 7.31-7.30 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05-6.98 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.18-4.12 (q, 2H), 3.41-3.36 (d, 2H), 3.26-3.23 (m, 2H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.30-2.28 (d, 2H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.58-1.43 (m, 2H), 1.29-1.26 (t, 3H), 1.12-1.08 (m, 1H), 0.58-0.53 (m, 2H), 0.24-0.20 (m, 2H)

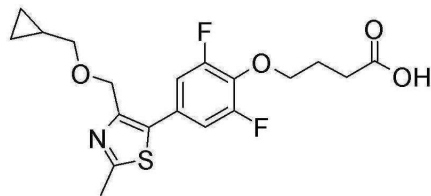
[6558] 단계 D: {1-[4-(5-사이클로프로필메톡시메틸-싸이오펜-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산

[6559] 단계 C에서 수득한 {1-[4-(5-사이클로프로필메톡시메틸-싸이오펜-3-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산 에틸 에스터(0.046 g, 0.10 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표

제 화합물(0.040 g, 92 %)을 수득하였다.

[6560] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 7.31 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.05-7.00 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.36-3.34 (d, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.37-2.35 (d, 2H), 1.96-1.95 (m, 1H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.12-1.08 (m, 1H), 0.58-0.54 (m, 2H), 0.24-0.20 (m, 2H)

[6562] 실시예 568: 4-[4-(4-사이클로프로필메톡시메틸-2-메틸-싸이아졸-5-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산



[6563]

[6564] 단계 A: 4-[4-(4-사이클로프로필메톡시메틸-2-메틸-싸이아졸-5-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터

[6565] 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]뷰탄산 에틸 에스터(0.15 g, 0.40 mmol)와 제조예 337에서 수득한 5-브로모-4-사이클로프로필메톡시메틸-2-메틸-싸이아졸(0.12 g, 0.44 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.077 g, 45 %)을 수득하였다.

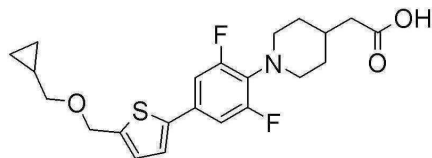
[6566] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 7.22-7.09 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.23-4.21 (t, 2H), 4.19-4.10 (q, 2H), 3.45-3.43 (d, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.60-2.57 (t, 2H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.29-1.26 (t, 3H), 1.21-1.12 (m, 1H), 0.61-0.52 (m, 2H), 0.31-0.25 (m, 2H)

[6568] 단계 B: 4-[4-(4-사이클로프로필메톡시메틸-2-메틸-싸이아졸-5-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산

[6569] 단계 A에서 수득한 4-[4-(4-사이클로프로필메톡시메틸-2-메틸-싸이아졸-5-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터(0.077 g, 0.18 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.063 g, 88 %)을 수득하였다.

[6570] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 7.19-7.13 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.25-4.22 (t, 2H), 3.44-3.42 (d, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.68-2.65 (t, 2H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.18-1.14 (m, 1H), 0.60-0.56 (m, 2H), 0.28-0.24 (m, 2H)

[6572] 실시예 569: {1-[4-(5-사이클로메톡시메틸-싸이오펜-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산



[6573]

[6574] 단계 A: {1-[2,6-다이플루오로-4-(5-폼일-싸이오펜-2-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산 에틸 에스터

[6575] 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딘]아세트산 에틸 에스터(0.33 g, 0.80 mmol)와 5-브로모-싸이오펜-2-카르보알데하이드(0.17 g, 0.88 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.16 g, 51 %)을 수득하였다.

[6576] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 9.98 (s, 1H), 7.72-7.71 (d, 1H), 7.30-7.29 (d, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 4.18-4.13 (q, 2H), 3.34-3.31 (m, 2H), 3.17-3.11 (m, 2H), 2.30-2.29 (d, 2H), 1.97-1.80 (m, 1H), 1.97-1.77

(m, 2H), 1.55-1.40 (m, 2H), 1.28-1.26 (t, 3H)

[6578] 단계 B: {1-[2,6-다이플루오로-4-(5-하이드록시메틸-싸이오펜-2-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산 에틸 에스터

[6579] 단계 A에서 수득한 {1-[2,6-다이플루오로-4-(5-폼일-싸이오펜-2-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산 에틸 에스터(0.16 g, 0.40 mmol)를 이용하여 실시예 565의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.14 g, 89 %)을 수득하였다.

[6580] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 7.08-7.03 (m, 3H), 6.96-6.95 (d, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.18-4.12 (q, 2H), 3.28-3.26 (m, 2H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.30-2.28 (d, 2H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.49-1.46 (m, 2H), 1.29-1.26 (t, 3H)

[6582] 단계 C: {1-[4-(5-사이클로메톡시메틸-싸이오펜-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산 에틸 에스터

[6583] 단계 B에서 수득한 {1-[2,6-다이플루오로-4-(5-하이드록시메틸-싸이오펜-2-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산 에틸 에스터(0.14 g, 0.36 mmol)와 브로모메틸-사이클로프로판(0.070 ml, 0.54 mmol)을 이용하여 실시예 565의 단계 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.12g, 75 %)을 수득하였다.

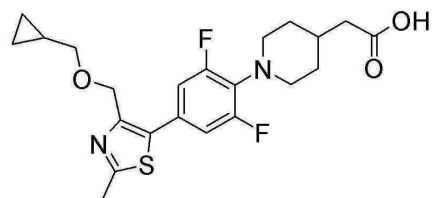
[6584] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 7.06-7.00 (m, 3H), 6.92-6.91 (d, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.18-4.12 (q, 2H), 3.35-3.33 (d, 2H), 3.27-3.24 (m, 2H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.30-2.28 (d, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.48-1.40 (m, 2H), 1.29-1.26 (t, 3H), 1.11-1.08 (m, 1H), 0.58-0.53 (m, 2H), 0.24-0.20 (m, 2H)

[6586] 단계 D: {1-[4-(5-사이클로메톡시메틸-싸이오펜-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산

[6587] 단계 C에서 수득한 {1-[4-(5-사이클로메톡시메틸-싸이오펜-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산 에틸 에스터(0.12 g, 0.27 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.10 g, 89 %)을 수득하였다.

[6588] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 7.07-7.01 (m, 3H), 6.93-6.92 (d, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.35-3.34 (d, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H), 3.15-3.10 (m, 2H), 3.67-3.35 (d, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 1H), 0.58-0.53 (m, 2H), 0.24-0.20 (m, 2H)

[6590] 실시예 570: {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시메틸-2-메틸-싸이아졸-5-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산



[6591]

[6592] 단계 A: {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시메틸-2-메틸-싸이아졸-5-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산 에틸 에스터

[6593] 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딘]아세트산 에틸 에스터(0.16 g, 0.40 mmol)와 제조예 337에서 수득한 5-브로모-4-사이클로프로필메톡시메틸-2-메틸-싸이아졸(0.12 g, 0.44 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.059 g, 32 %)을 수득하였다.

[6594] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 7.11-7.01 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.20-4.13 (q, 2H), 3.45-3.42 (d, 2H), 3.31-3.28 (m, 2H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.30-2.28 (d, 2H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 2H), 1.29-1.26 (t, 3H), 1.18-1.14 (m, 1H), 0.60-0.55 (m, 2H), 0.28-0.24 (m, 2H)

[6596] 단계 B: {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시메틸-2-메틸-싸이아졸-5-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산

[6597] 단계 A에서 수득한 {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시메틸-2-메틸-싸이아졸-5-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산 에틸 에스터(0.059 g, 0.13 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.050 g, 88 %)을 수득하였다.

[6598] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz CDCl_3); δ 7.08-7.06 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.43-3.42 (d, 2H), 3.31-3.28 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.36-2.35 (d, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.83-1.81 (m, 2H), 1.49-1.46 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.59-0.54 (m, 2H), 0.27-0.25 (m, 2H)

[6600] 실시예 571: 4-[4-(5-사이클로뷰틸메톡시메틸-싸이오펜-3-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산



[6601]

[6602] 단계 A: 4-[4-(5-사이클로뷰틸메톡시메틸-싸이오펜-3-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터

[6603] 실시예 566의 단계 B에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-하이드록시메틸-싸이오펜-3-일)-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터(0.10 g, 0.29 mmol)와 브로모메틸-사이클로뷰탄(0.062 ml, 0.58 mmol)을 이용하여 실시예 565의 단계 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.016 g, 13 %)을 수득하였다.

[6604] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 7.32 (d, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.20-4.15 (q, 2H), 3.49-3.48 (d, 2H), 2.65-2.56 (m, 3H), 2.27-2.03 (m, 4H), 1.96-1.73 (m, 4H), 1.29-1.27 (t, 3H)

[6606] 단계 B: 4-[4-(5-사이클로뷰틸메톡시메틸-싸이오펜-3-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산

[6607] 단계 A에서 수득한 4-[4-(5-사이클로뷰틸메톡시메틸-싸이오펜-3-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터(0.016 g, 0.038 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.014 g, 92 %)을 수득하였다

[6608] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 7.32 (d, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.17-7.05 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.21-4.10 (t, 2H), 2.68-2.64 (t, 2H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 4H), 1.96-1.73 (m, 4H)

[6610] 실시예 572: 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-아이소뷰톡시메틸-싸이오펜-3-일)-페녹시]-뷰탄산



[6611]

[6612] 단계 A: 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-아이소뷰톡시메틸-싸이오펜-3-일)-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터

[6613] 실시예 566의 단계 B에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-하이드록시메틸-싸이오펜-3-일)-페녹시]-뷰탄산 에

틸에스터(0.12 g, 0.34 mmol)와 1-아이오도-2-메틸-프로판(0.090 ml, 0.67 mmol)을 이용하여 실시예 565의 단계 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.014 g, 10 %)을 수득하였다.

[6614] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 7.32 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.20-4.15 (q, 2H), 3.29-3.27 (d, 2H), 2.58-2.56 (t, 2H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.29-1.25 (t, 3H), 0.94-0.92 (t, 3H)

[6616] 단계 B: 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-아이소부톡시메틸-싸이오펜-3-일)-페녹시]-뷰탄산

[6617] 단계 A에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(5-아이소부톡시메틸-싸이오펜-3-일)-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터(0.014 g, 0.034 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.006 g, 42 %)을 수득하였다

[6618] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 7.32 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.22-4.19 (t, 2H), 3.29-3.27 (d, 2H), 2.68-2.65 (t, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 1H), 0.94-0.92 (d, 6H)

[6620] 실시예 573: 4-[4-(5-사이클로부톡시메틸-싸이오펜-3-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산



[6621]

[6622] 단계 A: 4-[4-(5-사이클로부톡시메틸-싸이오펜-3-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터

[6623] 제조예 16에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다iox사보롤란-2-일)페녹시]뷰티르산 에틸 에스터(0.10 g, 0.28 mmol)와 제조예 338 에서 수득한 4-브로모-2-사이클로부톡시메틸-싸이오펜(0.069 ml, 0.28 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.035 g, 30 %)을 수득하였다.

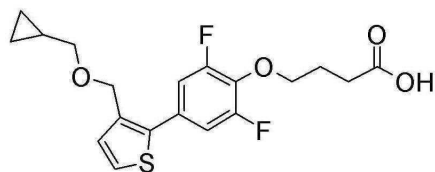
[6624] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz CDCl_3); δ 7.31-7.30 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.19-4.12 (m, 4H), 4.09-4.03 (m, 1H), 2.58-2.55 (t, 2H), 2.25-1.98 (m, 2H), 2.11-2.06 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 1H), 1.27-1.25 (t, 3H)

[6626] 단계 B: 4-[4-(5-사이클로부톡시메틸-싸이오펜-3-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산

[6627] 단계 A에서 수득한 4-[4-(5-사이클로부톡시메틸-싸이오펜-3-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터(0.035 g, 0.085 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.030 g, 90 %)을 수득하였다

[6628] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 7.31 (d, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.22-4.19 (t, 2H), 4.10-4.03 (m, 1H), 2.68-2.65 (t, 2H), 2.26-2.19 (m, 2H), 2.14-1.97 (m, 4H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H)

[6630] 실시예 574: 4-[4-(3-사이클로프로필메톡시메틸-싸이오펜-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산



[6631]

[6632] 단계 A: 4-[2,6-다이플루오로-4-(3-폼일-싸이오펜-2-일)-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터

[6633] 제조예 339에서 수득한 4-(4-브로모-2,6-다이플루오로-페녹시)-뷰탄산 에틸 에스터(0.23 g, 0.70 mmol)와 3-폼일-2-싸이오펜보론산(0.11 g, 0.70 mmol)을 이용하여 실시예 565의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.16 g, 66 %)을 수득하였다.

[6634] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 9.90-9.89 (d, 1H), 7.76-7.75 (d, 1H), 7.18-7.16 (d, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 4.28-4.25 (t, 2H), 4.19-4.14 (q, 2H), 2.61-2.57 (t, 2H), 2.16-2.09 (m, 2H), 1.29-1.26 (t, 3H)

[6636] 단계 B: 4-[2,6-다이플루오로-4-(3-하이드록시메틸-싸이오펜-2-일)-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터

[6637] 단계 A에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(3-폼일-싸이오펜-2-일)-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터(0.16 g, 0.46 mmol)를 이용하여 실시예 565의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.15 g, 92 %)을 수득하였다.

[6638] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz CDCl_3); δ 7.32-7.30 (d, 1H), 7.08-7.01 (m, 3H), 4.81-4.80 (d, 2H), 4.23-4.20 (t, 2H), 4.19-4.13 (q, 2H), 2.61-2.57 (t, 2H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.87-1.84 (t, 1H), 1.29-1.25 (t, 3H)

[6640] 단계 C: 4-[4-(3-사이클로프로필메톡시메틸-싸이오펜-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터

[6641] 단계 B에서 수득한 4-[2,6-다이플루오로-4-(3-하이드록시메틸-싸이오펜-2-일)-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터(0.15 g, 0.43 mmol)과 브로모메틸-사이클로프로판(0.16 ml, 0.43 mmol)을 이용하여 실시예 565의 단계 C와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.082 g, 47 %)을 수득하였다.

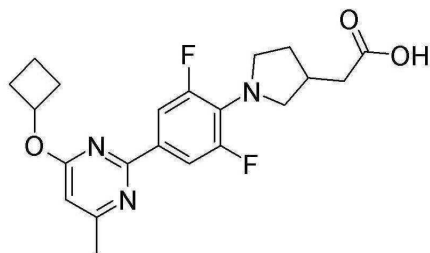
[6642] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 7.29-7.28 (d, 1H), 7.10-7.04 (m, 3H), 4.57 (s, 2H), 4.21-4.14 (m, 4H), 3.39-3.37 (d, 2H), 2.61-2.57 (t, 2H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.28-1.25 (t, 2H), 1.14-1.11 (m, 1H), 0.58-0.55 (m, 2H), 0.26-0.24 (m, 2H)

[6644] 단계 D: 4-[4-(3-사이클로프로필메톡시메틸-싸이오펜-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산

[6645] 단계 C에서 수득한 4-[4-(3-사이클로프로필메톡시메틸-싸이오펜-2-일)-2,6-다이플루오로-페녹시]-뷰탄산 에틸 에스터(0.082 g, 0.20 mmol)를 이용하여 실시예 565의 단계 D와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.074 g, 97 %)을 수득하였다.

[6646] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz CDCl_3); δ 7.29-7.28 (d, 1H), 7.10-7.04 (m, 3H), 4.57 (s, 2H), 4.23-4.21 (t, 2H), 3.39-3.37 (d, 2H), 2.68-2.66 (t, 2H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.13-1.11 (m, 1H), 0.58-0.55 (m, 2H), 0.25-0.23 (m, 2H)

[6648] 실시예 575: {1-[4-(4-사이클로뷰톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산



[6649]

[6650] 단계 A: {1-[4-(4-사이클로뷰톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터

[6651] 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.099 g, 0.25 mmol)와 제조예 228에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로뷰톡시)-6-메틸-피리미딘(0.099 g, 0.50 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.057 g, 53 %)을 수득하였다.

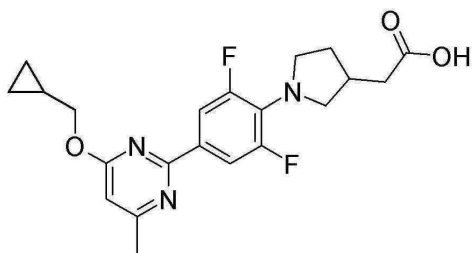
[6652] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.86-7.81 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.33-5.26 (m, 1H), 4.19-4.14 (q, 2H), 3.79-3.64 (m, 3H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.68-2.55 (m, 1H), 2.53-2.46 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.23-2.14 (m, 3H), 1.91-1.55 (m, 3H), 1.30-1.26 (t, 3H)

[6654] 단계 B: {1-[4-(4-사이클로뷰톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산

[6655] 단계 A에서 수득한 {1-[4-(4-사이클로뷰톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터(0.053 g, 0.13 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.048 g, 90 %)을 수득하였다.

[6656] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.88-7.81 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.33-5.26 (m, 1H), 3.79-3.64 (m, 3H), 3.44-3.39 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.56-2.48 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.21-2.16 (m, 3H), 1.91-1.63 (m, 3H)

[6658] 실시예 576: {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산



[6659]

[6660] 단계 A: {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터

[6661] 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.099 g, 0.25 mmol)와 제조예 227에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로프로필메톡시)-6-메틸-피리미딘(0.099 g, 0.50 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.068 g, 63 %)을 수득하였다.

[6662] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.90-7.81 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.28-4.26 (d, 2H), 4.19-4.14 (q, 2H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.65-3.63 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.52-2.46 (m, 2H), 2.45 (s,

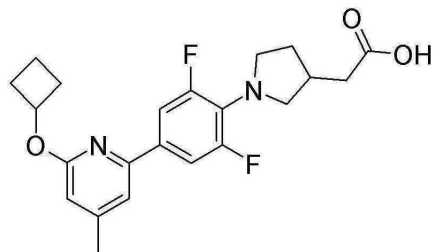
3H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.35-1.31 (m, 1H), 1.30-1.26 (t, 3H), 0.66-0.61 (m, 2H), 0.41-0.37 (m, 2H)

[6664] 단계 B: {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산

[6665] 단계 A에서 수득한 {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터(0.068 g, 0.016 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.062 g, 97 %)을 수득하였다.

[6666] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.87-7.84 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.28-4.26 (d, 2H), 3.79-3.65 (m, 3H), 3.41 (m, 1H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.56-2.53 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.31-1.29 (m, 1H), 0.66-0.61 (m, 2H), 0.41-0.38 (m, 2H)

[6668] 실시예 577: {1-[4-(6-사이클로뷰톡시-4-메틸-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산



[6669]

[6670] 단계 A: {1-[4-(6-사이클로뷰톡시-4-메틸-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터

[6671] 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.099 g, 0.25 mmol)와 제조예 271에서 수득한 2-클로로-6-(사이클로뷰톡시)-4-메틸-피리딘(0.099 g, 0.50 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.075 g, 69 %)을 수득하였다.

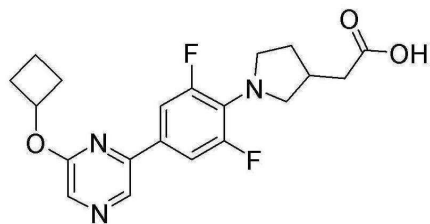
[6672] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.51-7.42 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.27-5.20 (m, 1H), 4.19-7.13 (q, 2H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.55-2.46 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.19-2.12 (m, 3H), 1.46-1.42 (m, 3H), 1.29-1.26 (t, 3H)

[6674] 단계 B: {1-[4-(6-사이클로뷰톡시-4-메틸-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산

[6675] 단계 A에서 수득한 {1-[4-(6-사이클로뷰톡시-4-메틸-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터(0.075 g, 0.17 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.069 g, 98 %)을 수득하였다.

[6676] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.51-7.43 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.27-5.20 (m, 1H), 3.77-3.60 (m, 3H), 3.39-3.35 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.56-2.48 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.19-2.12 (m, 3H), 1.86-1.64 (m, 3H)

[6678] 실시예 578: {1-[4-(6-사이클로뷰톡시-피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산



[6679]

[6680] 단계 A: {1-[4-(6-사이클로뷰톡시-피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터

[6681] 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.099 g, 0.25 mmol)와 제조예 232에서 수득한 2-클로로-6-(사이클로뷰톡시)피라진(0.099 g, 0.50 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.083 g, 80%)을 수득하였다.

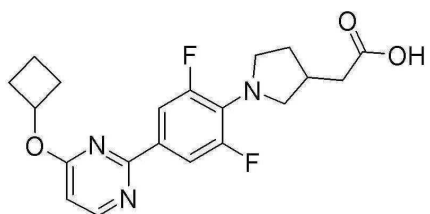
[6682] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.43 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 5.30-5.23 (m, 1H), 4.19-4.14 (q, 2H), 3.78-3.63 (m, 3H), 3.41-3.37 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.57-2.46 (m, 4H), 2.26-2.14 (m, 3H), 1.96-1.59 (m, 3H), 1.30-1.26 (t, 3H)

[6684] 단계 B: {1-[4-(6-사이클로뷰톡시-피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산

[6685] 단계 A에서 수득한 {1-[4-(6-사이클로뷰톡시-피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산(0.083 g, 0.20 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.067 g, 86%)을 수득하였다.

[6686] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, MeOD-d_4); δ 8.73 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 5.23-5.19 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 34H), 2.38 (m, 2H), 2.11-2.21 (m, 3H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 1H)

[6688] 실시예 579: {1-[4-(4-사이클로뷰톡시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산



[6689]

[6690] 단계 A: {1-[4-(4-사이클로뷰톡시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터

[6691] 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.099 g, 0.25 mmol)와 제조예 230에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로뷰톡시)피리미딘(0.099 g, 0.50 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.047 g, 44%)을 수득하였다.

[6692] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.42-8.40 (d, 1H), 7.88-7.78 (m, 2H), 6.50-6.48 (d, 1H), 5.36-5.29 (m, 1H), 4.19-4.14 (q, 2H), 3.80-3.64 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 2H), 2.68-2.46 (m, 5H), 2.23-2.13 (m, 3H), 1.90-1.61 (m, 3H), 1.30-1.26 (t, 3H)

[6694] 단계 B: {1-[4-(4-사이클로뷰톡시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산

[6695] 단계 A에서 수득한 {1-[4-(4-사이클로뷰톡시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터(0.047 g, 0.11 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.042 g, 99 %)을 수득하였다.

[6696] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 8.43-8.42 (d, 1H), 7.86-7.79 (m, 2H), 6.50-6.49 (d, 1H), 5.35-5.29 (m, 1H), 3.83-3.71 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.45-3.41 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.59-2.49 (m, 4H), 2.24-2.15 (m, 3H), 1.89-1.63 (m, 3H)

[6698] 실시예 580: {1-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산



[6699]

[6700] 단계 A: {1-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터

[6701] 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다iox사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.099 g, 0.25 mmol)와 제조예 233에서 수득한 2-클로로-6-(사이클로프로필메톡시)피라진(0.099 g, 0.50 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.041 g, 38 %)을 수득하였다.

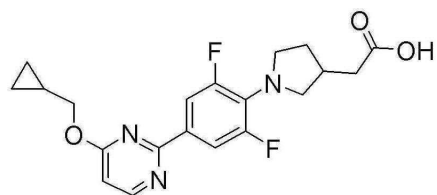
[6702] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.43 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 4.26-4.24 (d, 2H), 4.19-1.14 (q, 2H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.64-3.63 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 2.69-2.52 (m, 1H), 2.51-2.42 (m, 2H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.39-1.32 (m, 1H), 1.30-1.26 (t, 3H), 0.68-0.64 (m, 2H), 0.46-0.39 (m, 2H)

[6704] 단계 B: {1-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산

[6705] 단계 A에서 수득한 {1-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터(0.041 g, 0.095 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.036 g, 98 %)을 수득하였다.

[6706] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, MeOD-d_4): δ 8.75 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 4.26-4.24 (d, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.41-2.39 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 1H), 0.61-0.57 (m, 2H), 0.41-0.38 (m, 2H)

[6708] 실시예 581: {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산



[6709]

[6710] 단계 A: {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸

에스터

[6711] 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.099 g, 0.25 mmol)와 제조예 231에서 수득한 2-클로로-4-(사이클로프로필메톡시)피리미딘(0.099 g, 0.50 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.039 g, 36 %)을 수득하였다.

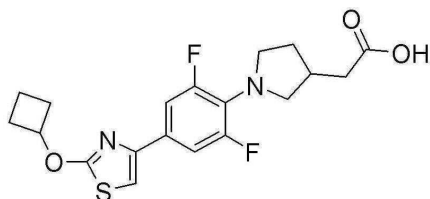
[6712] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 8.41-8.40 (d, 1H), 7.86-7.81 (m, 2H), 6.55-6.54 (d, 1H), 4.29-4.27 (d, 2H), 4.16-4.13 (q, 2H), 3.79-3.63 (m, 3H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.67-1.62 (m, 1H), 1.35-1.29 (m, 1H), 1.28-1.25 (t, 3H), 0.66-0.63 (m, 2H), 0.41-0.38 (m, 2H)

[6714] 단계 B: {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산

[6715] 단계 A에서 수득한 {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터(0.039 g, 0.090 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.035 g, 98 %)을 수득하였다.

[6716] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, MeOD-d_4); δ 8.53-8.51 (d, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 6.79-6.77 (d, 1H), 4.30-4.28 (d, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.41-2.39 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 1H), 1.29-1.27 (m, 1H), 0.61-0.56 (m, 2H), 0.42-0.39 (m, 2H)

[6718] 실시예 582: {1-[4-(2-사이클로뷰톡시-싸이아졸-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산



[6719]

[6720] 단계 A: {1-[4-(2-사이클로뷰톡시-싸이아졸-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터

[6721] 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.099 g, 0.25 mmol)와 제조예 289에서 수득한 4-브로모-2-(사이클로뷰톡시)싸이아졸(0.099 g, 0.50 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.041 g, 39 %)을 수득하였다.

[6722] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.28-7.19 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.21-5.14 (m, 1H), 4.18-4.11 (q, 2H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.34-3.28 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 4H), 2.28-2.22 (m, 2H), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 1H), 1.73-1.57 (m, 2H), 1.29-1.25 (t, 3H)

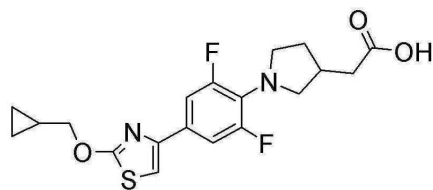
[6724] 단계 B: {1-[4-(2-사이클로뷰톡시-싸이아졸-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산

[6725] 단계 A에서 수득한 {1-[4-(2-사이클로뷰톡시-싸이아졸-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터(0.041 g, 0.097 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.033 g, 87 %)을 수득하였다.

[6726] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.25-7.20 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.19-5.14 (m, 1H), 3.72-3.56 (m, 3H), 3.35-3.31 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 4H), 2.30-2.16 (m, 3H), 1.89-1.86 (m, 1H), 1.75-1.63

(m, 2H)

[6728] 실시예 583: {1-[4-(2-사이클로프로필메톡시-싸이아졸-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산



[6729]

[6730] 단계 A: {1-[4-(2-사이클로프로필메톡시-싸이아졸-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터

[6731] 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.099 g, 0.25 mmol)와 제조예 290에서 수득한 4-브로모-2-(사이클로프로필메톡시)싸이아졸(0.099 g, 0.50 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.048 g, 45 %)을 수득하였다.

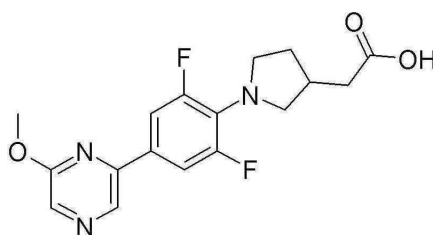
[6732] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.25-7.20 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.29-4.28 (d, 2H), 4.18-4.12 (q, 2H), 3.69-3.51 (m, 4H), 3.32-3.28 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.47-2.44 (m, 2H), 2.14-2.11 (m, 1H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.38-1.31 (m, 1H), 1.28-1.25 (t, 3H), 0.68-0.63 (m, 2H), 0.41-0.39 (m, 2H)

[6734] 단계 B: {1-[4-(2-사이클로프로필메톡시-싸이아졸-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산

[6735] 단계 A에서 수득한 {1-[4-(2-사이클로프로필메톡시-싸이아졸-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터(0.048 g, 0.11 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.031 g, 70 %)을 수득하였다.

[6736] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.26-7.23 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.30-4.29 (d, 2H), 3.73-3.56 (m, 3H), 3.34 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.56-2.53 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 1H), 0.69-0.64 (m, 2H), 0.43-0.39 (m, 2H)

[6738] 실시예 584: {1-[2,6-다이플루오로-4-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산



[6739]

[6740] 단계 A: {1-[2,6-다이플루오로-4-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터

[6741] 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.099 g, 0.25 mmol)와 제조예 234에서 수득한 2-클로로-6-메톡시-피라진(0.072 g, 0.50 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.069 g, 73 %)을 수득하였다.

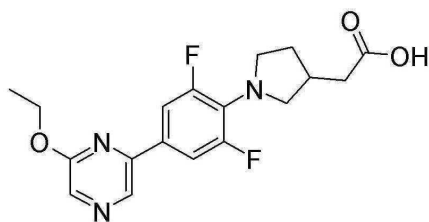
[6742] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.45 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 4.19-4.14 (q, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.76-3.64 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.49-2.47 (m, 2H), 2.17-2.15 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 1H), 1.30-1.26 (t, 3H)

[6744] 단계 B: {1-[2,6-다이플루오로-4-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산

[6745] 단계 A에서 수득한 {1-[2,6-다이플루오로-4-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터(0.069 g, 0.18 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.048 g, 75 %)을 수득하였다.

[6746] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOD-d}_4$); δ 8.43 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.79-3.64 (m, 3H), 3.41 (m, 1H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.49-2.48 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H)

[6748] 실시예 585: {1-[4-(6-에톡시-피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산



[6749]

[6750] 단계 A: {1-[4-(6-에톡시-피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터

[6751] 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.099 g, 0.25 mmol)와 제조예 302에서 수득한 2-클로로-6-에톡시-피라진(0.079 g, 0.50 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.031 g, 32 %)을 수득하였다.

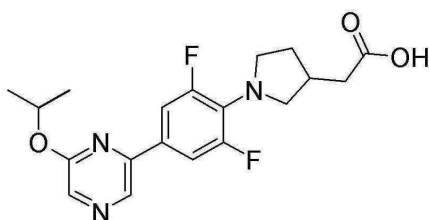
[6752] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.43 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 4.51-4.46 (q, 2H), 4.19-4.14 (q, 2H), 3.78-3.71 (m, 3H), 3.41-3.37 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.48-2.46 (m, 2H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.47-1.44 (t, 3H), 1.30-1.25 (t, 3H)

[6754] 단계 B: {1-[4-(6-에톡시-피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산

[6755] 단계 A에서 수득한 {1-[4-(6-에톡시-피라진-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산(0.031 g, 0.079 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.023 g, 80 %)을 수득하였다.

[6756] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 4.49-4.44 (q, 2H), 3.69-3.57 (m, 3H), 3.33 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.43-2.41 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.41-1.38 (t, 3H)

[6758] 실시예 586: {1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로폭시-피라진-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산



[6759]

[6760] 단계 A: {1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로폭시-피라진-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터

[6761] 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리

딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.099 g, 0.25 mmol)와 제조예 301에서 수득한 2-클로로-6-아이소프로폭시-피라진(0.086 g, 0.50 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.076 g, 75 %)을 수득하였다.

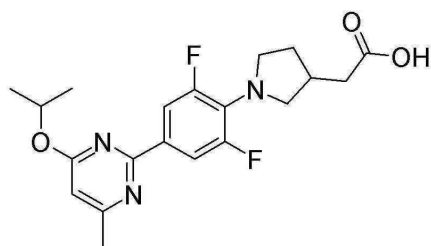
[6762] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.40 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 5.45-5.39 (m, 1H), 4.19-4.14 (q, 2H), 3.76-3.63 (m, 3H), 3.39-3.37 (m, 1H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.48-2.46 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.66-1.61 (m, 1H), 1.42-1.40 (d, 6H), 1.30-1.26 (t, 3H)

[6764] 단계 B: {1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로폭시-피라진-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산

[6765] 단계 A에서 수득한 {1-[2,6-다이플루오로-4-(6-아이소프로폭시-피라진-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터(0.076 g, 0.19 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.067 g, 95 %)을 수득하였다.

[6766] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 5.40-5.35 (m, 1H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.41-2.40 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 1H), 1.37-1.36 (d, 6H)

[6768] 실시예 587: {1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소프로폭시-6-메틸-피리미딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산



[6769]

[6770] 단계 A: {1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소프로폭시-6-메틸-피리미딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터

[6771] 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.30 g, 0.75 mmol)와 제조예 244에서 수득한 2-클로로-4-아이소프로폭시-6-메틸-피리미딘(0.28 g, 1.50 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.254 g, 81 %)을 수득하였다.

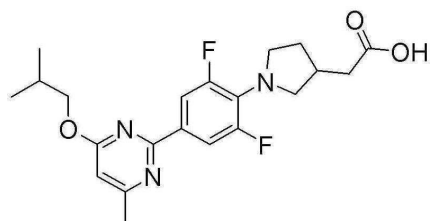
[6772] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.90-7.80 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.53-5.46 (m, 1H), 4.19-4.14 (q, 2H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.48-2.46 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.40-1.38 (d, 6H), 1.30-1.26 (t, 3H)

[6774] 단계 B: {1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소프로폭시-6-메틸-피리미딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산

[6775] 단계 A에서 수득한 {1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소프로폭시-6-메틸-피리미딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터(0.254 g, 0.61 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.235 g, 99 %)을 수득하였다.

[6776] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.90-7.81 (m, 2H), 6.34-6.33 (d, 1H), 5.53-5.46 (m, 1H), 3.81-3.65 (m, 3H), 3.44-3.40 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.40-1.38 (d, 6H)

[6778] 실시예 588: {1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소뷰톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산



[6779]

[6780] 단계 A: {1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소뷰톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터

[6781] 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.30 g, 0.75 mmol)와 제조예 246에서 수득한 2-클로로-4-아이소뷰톡시-6-메틸-피리미딘(0.30 g, 1.50 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.176 g, 54 %)을 수득하였다.

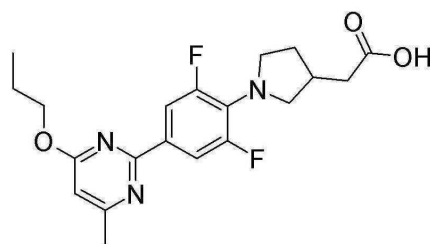
[6782] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.88-7.84 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.21-4.14 (m, 4H), 3.76-3.63 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.66-2.63 (m, 1H), 2.48-2.46 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.66-1.61 (m, 1H), 1.30-1.26 (t, 3H), 1.04-1.03 (d, 6H)

[6784] 단계 B: {1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소뷰톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산

[6785] 단계 A에서 수득한 {1-[2,6-다이플루오로-4-(4-아이소뷰톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터(0.176 g, 0.41 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.164 g, 99 %)을 수득하였다.

[6786] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.89-7.85 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.21-4.20 (d, 2H), 3.79-3.65 (m, 3H), 3.44-3.42 (m, 1H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.04-1.03 (d, 6H)

[6788] 실시예 589: {1-[2,6-다이플루오로-4-(4-메틸-6-프로폭시-피리미딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산



[6789]

[6790] 단계 A: {1-[2,6-다이플루오로-4-(4-메틸-6-프로폭시-피리미딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터

[6791] 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.30 g, 0.75 mmol)와 제조예 245에서 수득한 2-클로로-4-메틸-6-프로폭시-피리미딘(0.28 g, 1.50 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.281 g, 89 %)을 수득하였다.

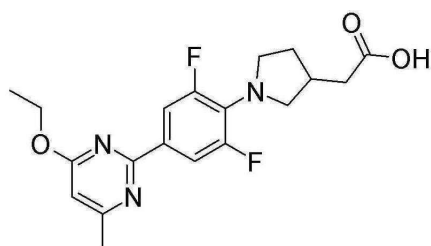
[6792] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.89-7.85 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.21-4.20 (d, 2H), 3.79-3.65 (m, 3H), 3.44-3.42 (m, 1H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.04-1.03 (d, 6H)

[6794] 단계 B : {1-[2,6-다이플루오로-4-(4-메틸-6-프로폭시-피리미딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산

[6795] 단계 A에서 수득한 {1-[2,6-다이플루오로-4-(4-메틸-6-프로폭시-피리미딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터(0.281 g, 0.67 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.183 g, 70 %)을 수득하였다.

[6796] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.90-7.85 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.41-4.37 (t, 2H), 3.82-3.65 (m, 3H), 3.44-3.40 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.06-1.03 (t, 2H)

[6798] 실시예 590: {1-[4-(4-에톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산



[6799]

[6800] 단계 A: {1-[4-(4-에톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터

[6801] 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.30 g, 0.75 mmol)와 제조예 243에서 수득한 2-클로로-4-에톡시-6-메틸-피리미딘(0.259 g, 1.50 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.266 g, 88 %)을 수득하였다.

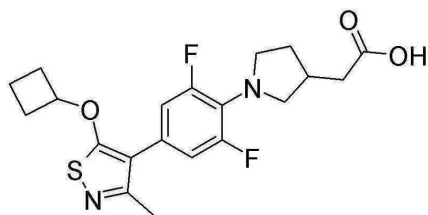
[6802] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.88-7.85 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.52-4.47 (t, 2H), 4.19-4.14 (q, 2H), 3.77-3.64 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.48-2.46 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.05 (m, 1H) 1.65-1.60 (m, 1H), 1.44-1.41 (t, 3H), 1.30-1.26 (t, 3H)

[6804] 단계 B: {1-[4-(4-에톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산

[6805] 단계 A에서 수득한 {1-[4-(4-에톡시-6-메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터(0.266 g, 0.66 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.234 g, 94 %)을 수득하였다.

[6806] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.90-7.82 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.52-4.47 (q, 2H), 3.79-3.64 (m, 3H), 3.49-3.40 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.44-1.41 (t, 3H)

[6808] 실시예 591: {1-[4-(5-사이클로뷰톡시-3-메틸-아이소싸이아졸-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산



[6809]

[6810]

단계 A: {1-[4-(5-사이클로뷰톡시-3-메틸-아이소싸이아졸-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터

[6811]

제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.094 g, 0.24 mmol)와 제조예 292에서 수득한 4-브로모-5-(사이클로뷰톡시)-3-메틸-아이소싸이아졸(0.060 g, 0.24 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.048 g, 46 %)을 수득하였다.

[6812]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 6.82-6.77 (m, 2H), 4.62-4.57 (m, 1H), 4.19-4.13 (q, 2H), 3.72-3.58 (m, 3H), 3.34-3.30 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.48-2.46 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.26-2.13 (m, 3H), 1.87-1.82 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.30-1.26 (t, 3H)

[6814]

단계 B: {1-[4-(5-사이클로뷰톡시-3-메틸-아이소싸이아졸-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산

[6815]

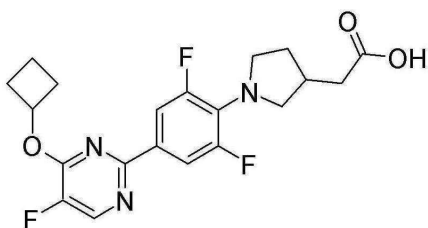
단계 A에서 수득한 {1-[4-(5-사이클로뷰톡시-3-메틸-아이소싸이아졸-4-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터(0.048 g, 0.11 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.038 g, 80 %)을 수득하였다.

[6816]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 6.82-6.79 (m, 2H), 4.61-4.58 (m, 1H), 3.72-3.58 (m, 3H), 3.34 (m, 1H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.55-2.53 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26-2.18 (m, 3H), 1.87-1.85 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 2H)

[6818]

실시예 592: {1-[4-(4-사이클로뷰톡시-5-플루오로-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산



[6819]

[6820]

단계 A: {1-[4-(4-사이클로뷰톡시-5-플루오로-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터

[6821]

제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.20 g, 0.5 mmol)와 제조예 329에서 수득한 2-클로로-4-사이클로뷰톡시-5-플루오로피리미딘(0.15 g, 0.75 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.16 g, 72 %)을 수득하였다.

[6822]

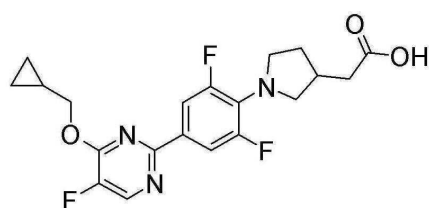
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.29-8.27 (d, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 5.42-5.38 (m, 1H), 4.19-4.4 (q, 2H), 3.77-3.75 (m, 2H), 6.64 (m, 2H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.66-2.53 (m, 3H), 2.48-2.46 (m, 2H), 2.31-2.26 (m, 2H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.66-1.61 (m, 1H), 1.30-1.26 (t, 3H)

[6824] 단계 B: {1-[4-(4-사이클로뷰톡시-5-플루오로-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산

[6825] 단계 A에서 수득한 {1-[4-(4-사이클로뷰톡시-5-플루오로-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터(0.14 g, 0.31 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.10 g, 78 %)을 수득하였다.

[6826] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.28-8.27 (d, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 5.40-5.37 (m, 1H), 3.79-3.64 (m, 3H), 4.43-3.39 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 4H), 2.31-2.23 (m, 2H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H)

[6828] 실시예 593: {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시-5-플루오로-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산



[6829]

[6830] 단계 A: {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시-5-플루오로-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터

[6831] 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다iox사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.2 g, 0.5 mmol)와 제조예 330에서 수득한 2-클로로-4-사이클로프로필메톡시-5-플루오로-피리미딘(0.15 g, 0.75 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.16 g, 69 %)을 수득하였다.

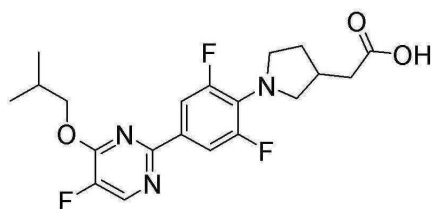
[6832] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.29-8.28 (d, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 4.39-7.37 (d, 2H), 4.19-4.14 (q, 2H), 3.77-3.64 (m, 3H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.48-2.46 (m, 2H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.40-1.37 (m, 1H), 1.30-1.26 (t, 3H), 0.70-0.66 (m, 2H), 0.46-0.42 (m, 2H)

[6834] 단계 B: {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시-5-플루오로-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산

[6835] 단계 A에서 수득한 {1-[4-(4-사이클로프로필메톡시-5-플루오로-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터(0.12 g, 0.27 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.096 g, 81 %)을 수득하였다.

[6836] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.29-8.28 (d, 1H), 7.74-7.72 (m, 2H), 4.38-4.36 (d, 2H), 3.81-3.63 (m, 3H), 3.48-3.39 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.54-2.50 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 1H), 1.66-1.64 (m, 1H), 1.39-1.36 (m, 1H), 0.69-0.66 (m, 2H), 0.44-0.42 (m, 2H)

[6838] 실시예 594: {1-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로-4-아이소뷰톡시-피리미딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산



[6839]

[6840] 단계 A: {1-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로-4-아이소부톡시-피리미딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터

[6841] 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.16 g, 0.40 mmol)와 제조예 331에서 수득한 2-클로로-5-플루오로-4-아이소부톡시-피리미딘(0.12 g, 0.60 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.12 g, 63 %)을 수득하였다.

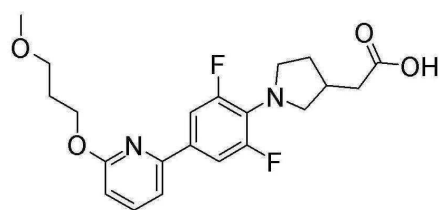
[6842] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.28-8.27 (d, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 4.32-4.30 (d, 2H), 4.19-4.14 (q, 2H), 3.77-3.64 (m, 3H), 3.41 (m, 1H), 2.64-2.63 (m, 1H), 2.48-2.46 (m, 2H), 2.23-2.18 (m, 2H), 1.66-1.61 (m, 1H), 1.30-1.26 (t, 3H), 1.08-1.06 (d, 6H)

[6844] 단계 B: {1-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로-4-아이소부톡시-피리미딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산

[6845] 단계 A에서 수득한 {1-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로-4-아이소부톡시-피리미딘-2-일)-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스터(0.12 g, 0.27 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.074 g, 68 %)을 수득하였다.

[6846] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.28-8.27 (d, 1H), 7.75-7.73 (m, 2H), 4.30-4.29 (d, 2H), 3.79-3.64 (m, 3H), 3.43-3.41 (m, 1H), 2.64-2.62 (m, 1H), 2.54-2.52 (m, 2H), 2.20-2.17 (m, 2H), 1.67-1.64 (m, 1H), 1.07-1.05 (d, 6H)

[6848] 실시예 595: (1-{2,6-다이플루오로-4-[6-(3-메톡시-프로폭시)-피리딘-2-일]-페닐}-피롤리딘-3-일)-아세트산



[6849]

[6850] 단계 A: (1-{2,6-다이플루오로-4-[6-(3-메톡시-프로폭시)-피리딘-2-일]-페닐}-피롤리딘-3-일)-아세트산 에틸 에스터

[6851] 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.099 g, 0.25 mmol)와 제조예 332에서 수득한 2-클로로-6-(3-메톡시-프로폭시)-피리딘(0.076 g, 0.38 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.039 g, 34 %)을 수득하였다.

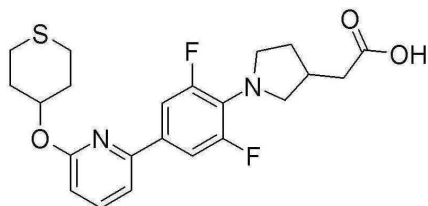
[6852] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.59-7.55 (t, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.18-7.16 (d, 1H), 6.62-6.60 (d, 1H), 4.50-4.47 (t, 2H), 4.19-4.14 (q, 2H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.36-3.33 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 3H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.30-1.26 (t, 3H)

[6854] 단계 B: (1-{2,6-다이플루오로-4-[6-(3-메톡시-프로폭시)-피리딘-2-일]-페닐}-피롤리딘-3-일)-아세트산

[6855] 단계 A에서 수득한 (1-{2,6-다이플루오로-4-[6-(3-메톡시-프로폭시)-피리딘-2-일]-페닐}-피롤리딘-3-일)-아세트산 에틸 에스터(0.039 g, 0.089 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.031 g, 85 %)을 수득하였다.

[6856] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.58-7.55 (t, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.17-7.15 (d, 1H), 6.61-6.59 (d, 1H), 4.49-4.46 (t, 2H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.60-3.55 (m, 3H), 3.38-3.35 (m, 4H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.21-2.14 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.67-1.62 (m, 1H)

[6858] 실시예 596: (1-{2,6-다이플루오로-4-[6-(테트라하이드로-싸이오피란-4-일옥시)-피리딘-2-일]-페닐}-피롤리딘-3-일)-아세트산



[6859]

[6860] 단계 A: (1-{2,6-다이플루오로-4-[6-(테트라하이드로-싸이오피란-4-일옥시)-피리딘-2-일]-페닐}-피롤리딘-3-일)-아세트산 에틸 에스터

[6861] 제조예 91에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 에틸 에스터(0.099 g, 0.25 mmol)와 제조예 333에서 수득한 2-클로로-6-(테트라하이드로-싸이오피란-4-일옥시)-피리딘(0.086 g, 0.38 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.063 g, 52 %)을 수득하였다.

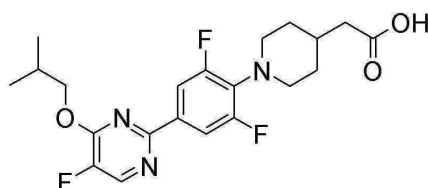
[6862] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.60-7.56 (t, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.17-7.15 (d, 1H), 6.61-6.59 (d, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 4.19-4.14 (q, 2H), 3.75-3.60 (m, 3H), 3.38-3.34 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 2H), 2.70-2.61 (m, 3H), 2.52-2.46 (m, 2H), 2.31-2.25 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 3H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.30-1.26 (t, 3H)

[6864] 단계 B: (1-{2,6-다이플루오로-4-[6-(테트라하이드로-싸이오피란-4-일옥시)-피리딘-2-일]-페닐}-피롤리딘-3-일)-아세트산

[6865] 단계 A에서 수득한 (1-{2,6-다이플루오로-4-[6-(테트라하이드로-싸이오피란-4-일옥시)-피리딘-2-일]-페닐}-피롤리딘-3-일)-아세트산 에틸 에스터(0.063 g, 0.14 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.052 g, 89 %)을 수득하였다.

[6866] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.60-7.56 (t, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.17-7.15 (d, 1H), 6.62-6.60 (d, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 3.78-3.61 (m, 3H), 3.40-3.36 (m, 1H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.70-2.65 (m, 3H), 2.56-2.53 (m, 2H), 2.31-2.04 (m, 5H), 1.71-1.64 (m, 1H)

[6868] 실시예 597: {1-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로-4-아이소뷰톡시)-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일}-아세트산



[6869]

[6870] 단계 A: {1-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로-4-아이소뷰톡시-피리미딘-2-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산 에틸 에스터

[6871] 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딘]아세트산 에틸 에스터(0.16 g, 0.40 mmol)와 제조예 331에서 수득한 2-클로로-5-플루오로-4-아이소뷰톡시-피리미딘(0.12 g, 0.60 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.11 g, 62 %)을 수득하였다.

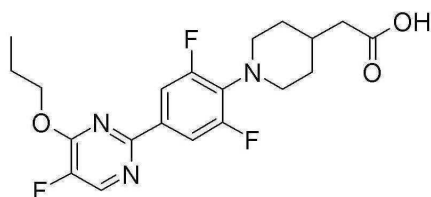
[6872] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 8.30-8.29 (d, 1H), 7.82-7.77 (m, 2H), 4.31-4.30 (d, 2H), 4.17-4.12 (q, 2H), 3.36-3.34 (m, 2H), 3.17-3.12 (m, 2H), 2.30-2.28 (d, 2H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.49-1.41 (m, 2H), 1.28-1.24 (t, 3H), 1.08-1.05 (d, 6H)

[6874] 단계 B: {1-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로-4-아이소뷰톡시-피리미딘-2-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산

[6875] 단계 A에서 수득한 {1-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로-4-아이소뷰톡시-피리미딘-2-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산 에틸 에스터(0.11 g, 0.25 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.095 g, 90 %)을 수득하였다.

[6876] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 8.31-8.30 (d, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 4.31-4.30 (d, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.37-2.35 (d, 2H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.98-1.97 (m, 1H), 1.83-1.81 (m, 2H), 1.51-1.46 (m, 2H), 1.07-1.05 (d, 6H)

[6878] 실시예 598: {1-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로-4-프로폭시-피리미딘-2-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산



[6879]

[6880] 단계 A: {1-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로-4-프로폭시-피리미딘-2-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산 에틸 에스터

[6881] 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딘]아세트산 에틸 에스터(0.16 g, 0.40 mmol)와 제조예 334에서 수득한 2-클로로-5-플루오로-4-프로폭시-피리미딘(0.11 g, 0.60 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.11 g, 60 %)을 수득하였다.

[6882] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 8.30-8.29 (d, 1H), 7.80-7.78 (m, 2H), 4.52-4.49 (t, 2H), 4.15-4.12 (q, 2H), 3.36-3.34 (m, 2H), 3.17-3.12 (m, 2H), 2.30-2.28 (d, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.92-1.87 (q, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 2H), 1.28-1.25 (t, 3H), 1.09-1.06 (t, 3H)

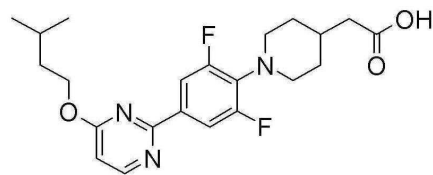
[6884] 단계 B: {1-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로-4-프로폭시-피리미딘-2-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산

[6885] 단계 A에서 수득한 {1-[2,6-다이플루오로-4-(5-플루오로-4-프로폭시-피리미딘-2-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산 에틸 에스터(0.11 g, 0.24 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.092 g, 93 %)을 수득하였다.

[6886] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 8.31-8.30 (d, 1H), 7.80-7.78 (m, 2H), 4.51-4.49 (t, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.37-2.35 (d, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.83-1.81 (m, 2H), 1.49-1.46

(m, 2H), 1.09-1.06 (t, 3H)

[6888] 실시예 599: (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(3-메틸-뷰톡시)-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산



[6889]

[6890] 단계 A: (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(3-메틸-뷰톡시)-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산 에틸 에스터

[6891] 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딘]아세트산 에틸 에스터(0.21 g, 0.50 mmol)와 제조예 335에서 수득한 2-클로로-4-(3-메틸-뷰톡시)-피리미딘(0.15 g, 0.75 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.079 g, 35 %)을 수득하였다.

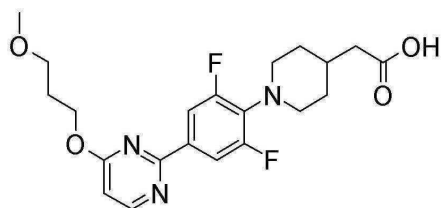
[6892] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 8.43-8.42 (d, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 6.56-6.55 (d, 1H), 4.50-4.47 (t, 2H), 4.15-4.12 (q, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.17-3.14 (m, 2H), 2.29-2.28 (d, 2H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.72-1.68 (q, 2H), 1.49-1.42 (m, 2H), 1.29-1.24 (t, 3H), 0.99-0.96 (d, 6H)

[6894] 단계 B: (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(3-메틸-뷰톡시)-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산

[6895] 단계 A에서 수득한 (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(3-메틸-뷰톡시)-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산 에틸 에스터(0.079 g, 0.18 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.067 g, 90 %)을 수득하였다.

[6896] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 8.44-.43 (d, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 6.57-6.56 (d, 1H), 4.50-4.48 (t, 2H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.37-2.35 (d, 2H), 2.0-1.96 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 3H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.52-1.45 (m, 2H), 0.99-0.98 (d, 6H)

[6898] 실시예 600: (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(3-메톡시-프로폭시)-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산



[6899]

[6900] 단계 A: (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(3-메톡시-프로폭시)-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산 에틸 에스터

[6901] 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딘]아세트산 에틸 에스터(0.16 g, 0.40 mmol)와 제조예 336에서 수득한 2-클로로-4-(3-메톡시-프로폭시)-피리미딘(0.12 g, 0.60 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.10 g, 56 %)을 수득하였다.

[6902] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 8.44-8.43 (d, 1H), 7.90-7.88 (m, 2H), 6.58-6.57 (d, 1H), 4.56-4.54 (t, 2H), 4.17-4.13 (q, 2H), 3.56-3.54 (t, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 2H), 2.30-2.28 (d,

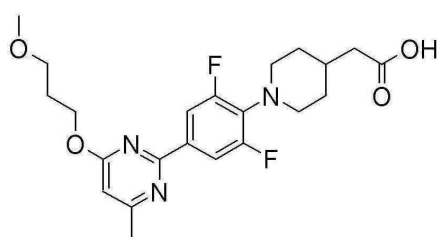
2H), 2.11-2.17 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 2H), 1.28-1.25 (t, 3H)

[6904] 단계 B: (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(3-메톡시-프로폭시)-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산

[6905] 단계 A에서 수득한 (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(3-메톡시-프로폭시)-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산 에틸 에스터(0.10 g, 0.23 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.086 g, 90 %)을 수득하였다.

[6906] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 8.45-8.44 (d, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 6.59-6.58 (d, 1H), 4.57-4.54 (t, 2H), 3.57-3.54 (t, 2H), 3.38-3.34 (m, 5H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.37-2.35 (d, 2H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.99-1.97 (m, 1H), 1.84-1.81 (m, 2H) 1.52-1.44 (m, 2H)

[6908] 실시예 601: (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(3-메톡시-프로폭시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산



[6909]

[6910] 단계 A: (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(3-메톡시-프로폭시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산 에틸 에스터

[6911] 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딘]아세트산 에틸 에스터(0.16 g, 0.40 mmol)와 제조예 248에서 수득한 2-클로로-4-(3-메톡시-프로폭시)-6-메틸-피리미딘(0.17 g, 0.80 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.15 g, 82 %)을 수득하였다.

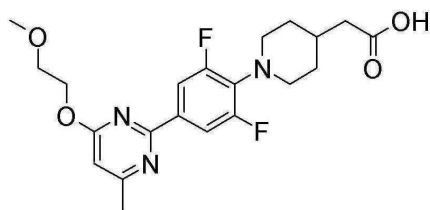
[6912] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.92-7.87 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.53-4.51 (t, 2H), 4.17-4.13 (q, 2H), 3.55-3.53 (t, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 3.17-3.12 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30-2.28 (d, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.49-1.41 (m, 2H), 1.28-1.24 (t, 3H)

[6914] 단계 B: (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(3-메톡시-프로폭시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산

[6915] 단계 A에서 수득한 (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(3-메톡시-프로폭시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산 에틸 에스터(0.15 g, 0.33 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.13 g, 90 %)을 수득하였다.

[6916] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.92-7.87 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.54-4.51 (t, 2H), 3.56-3.53 (t, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.34-3.33 (m, 2H), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.36-2.35 (d, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.83-1.81 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 2H)

[6918] 실시예 602: (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산



[6919]

[6920] 단계 A: (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산 에틸 에스터

[6921] 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.16 g, 0.40 mmol)와 제조예 247에서 수득한 2-클로로-4-(2-메톡시에톡시)-6-메틸-피리미딘(0.16 g, 0.80 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.15 g, 82 %)을 수득하였다.

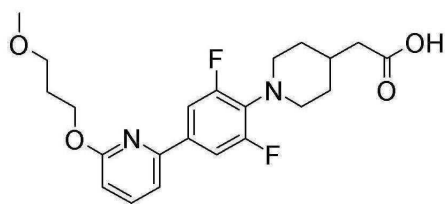
[6922] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.89-7.86 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.62-4.60 (t, 2H), 4.17-4.13 (q, 2H), 3.78-3.76 (t, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.36-3.33 (m, 2H), 3.17-3.12 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.28 (d, 2H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.51-1.42 (m, 2H), 1.28-1.25 (t, 3H)

[6924] 단계 B: (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산

[6925] 단계 A에서 수득한 (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-6-메틸-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산 에틸 에스터(0.15 g, 0.33 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.13 g, 90 %)을 수득하였다.

[6926] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.91-7.86 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.62-4.60 (t, 2H), 3.78-3.76 (t, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.37-3.34 (m, 2H), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.36-2.35 (d, 2H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.83-1.81 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 2H)

[6928] 실시예 603: (1-{2,6-다이플루오로-4-[6-(3-메톡시-프로폭시)-피리딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산



[6929]

[6930] 단계 A: (1-{2,6-다이플루오로-4-[6-(3-메톡시-프로폭시)-피리딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산 에틸 에스터

[6931] 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.16 g, 0.40 mmol)와 제조예 332에서 수득한 2-클로로-6-(3-메톡시-프로폭시)-피리딘(0.16 g, 0.80 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.14 g, 76 %)을 수득하였다.

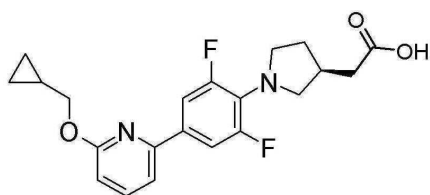
[6932] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.61-7.58 (t, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.21-7.19 (d, 1H), 6.66-6.64 (d, 1H), 4.49-4.47 (t, 2H), 4.17-4.13 (q, 2H), 3.58-3.55 (t, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.34-3.30 (m, 2H), 3.17-3.12 (m, 2H), 2.30-2.28 (d, 2H), 2.11-2.06 (m, 2H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 2H), 1.28-1.26 (t, 3H)

[6934] 단계 B: (1-{2,6-다이플루오로-4-[6-(3-메톡시-프로폭시)-피리딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산

[6935] 단계 A에서 수득한 (1-{2,6-다이플루오로-4-[6-(3-메톡시-프로폭시)-피리딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산 메틸 에스터(0.14 g, 0.31 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.12 g, 90 %)을 수득하였다.

[6936] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.61-7.58 (t, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.21-7.19 (d, 1H), 6.66-6.65 (d, 1H), 4.49-4.47 (t, 2H), 3.58-3.56 (t, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.33-3.31 (m, 2H), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.37-2.35 (d, 2H), 2.11-2.06 (m, 2H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.83-1.81 (m, 2H), 1.53-1.46 (m, 2H)

[6938] 실시예 604: {(S)-1-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산



[6939]

[6940] 단계 A: {(S)-1-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 메틸 에스터

[6941] 제조예 97에서 수득한 2-[(3S)-1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피롤리딘-3-일]아세트산 메틸 에스터(0.02 g, 0.53 mmol)와 제조예 43에서 수득한 2-클로로-6-사이클로프로필메톡시-피리딘(0.19 g, 1.05 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.15 g, 70 %)을 수득하였다.

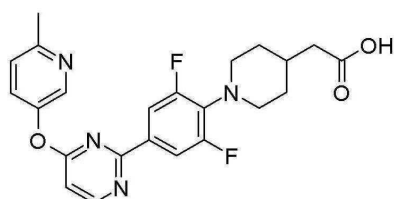
[6942] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.60-7.56 (t, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.18-7.16 (d, 1H), 6.67-6.65 (d, 1H), 4.24-4.22 (d, 2H), 3.76-3.61 (m, 6H), 3.39-3.35 (m, 1H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.51-2.46 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.36-1.30 (m, 1H), 0.66-0.61 (m, 2H), 0.41-0.37 (m, 2H)

[6944] 단계 B: {(S)-1-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산

[6945] 단계 A에서 수득한 {(S)-1-[4-(6-사이클로프로필메톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피롤리딘-3-일}-아세트산 메틸 에스터(0.15 g, 0.37 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.14 g, 97 %)을 수득하였다.

[6946] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.60-7.56 (t, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.18-7.16 (d, 1H), 6.67-6.64 (d, 1H), 4.24-4.22 (d, 2H), 3.77-3.61 (m, 3H), 3.40-3.36 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.23-2.17 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.35-1.30 (m, 1H), 0.66-0.61 (m, 2H), 0.41-0.37 (m, 2H)

[6948] 실시예 605: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[4-[(6-메틸-3-피리딜)옥시]피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산



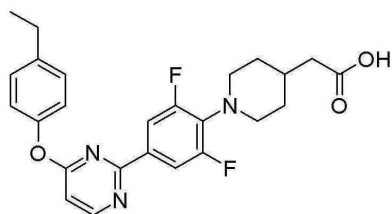
[6949]

[6950] 제조예 340에서 수득한 2-클로로-4-(6-메틸-피리딘-3-일옥시)-피리미딘(0.131 g, 0.59 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산

에틸 에스터(0.2 g, 0.49 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.037 g, 17 %)을 수득하였다.

[6951] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.63 (1H, d), 8.56 (1H, d), 7.70 (2H, m), 7.50 (1H, dd), 7.27 (1H, d), 6.81 (1H, d), 3.34 (2H, m), 3.12 (2H, m), 2.64 (3H, s), 2.34 (2H, d), 1.97 (1H, m), 1.81 (2H, m), 1.43 (2H, m)

[6953] 실시예 606: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[6-(4-에틸페녹시)피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산

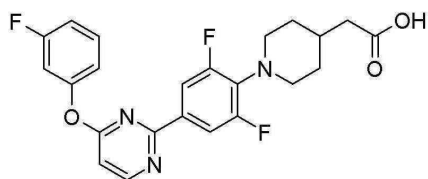


[6954]

[6955] 제조예 341에서 수득한 2-클로로-4-(4-에틸-페녹시)-피리미딘(0.138 g, 0.59 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.2 g, 0.49 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.097 g, 43 %)을 수득하였다.

[6956] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.56 (1H, d), 7.75 (2H, m), 7.27 (2H, m), 7.11 (2H, m), 6.66 (1H, d), 3.35 (2H, m), 3.14 (2H, m), 2.71 (2H, q), 2.35 (2H, d), 1.97 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.45 (2H, m), 1.29 (3H, t)

[6958] 실시예 607: 2-[1-[4-[4-(3-플루오로페녹시)피리미딘-2-일]-2,6-다이플루오로-페닐]-4-피페리딜]아세트산

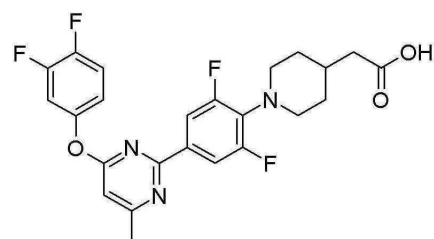


[6959]

[6960] 제조예 342에서 수득한 2-클로로-4-(3-플루오로-페녹시)-피리미딘(0.133 g, 0.59 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.2 g, 0.49 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.091 g, 41 %)을 수득하였다.

[6961] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.62 (1H, d), 7.72 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.05~6.95 (3H, m), 6.74 (1H, d), 3.36 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.35 (2H, d), 1.97 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.45 (2H, m)

[6963] 실시예 608: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[4-(3,4-플루오로페녹시)-6-메틸-피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산



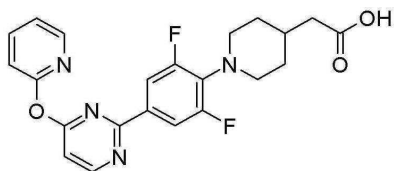
[6964]

[6965] 제조예 343에서 수득한 2-클로로-4-(3,4-다이플루오로-페녹시)-6-메틸-피리미딘(0.151 g, 0.59 mmol)과 제조예

220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.2 g, 0.49 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.133 g, 57 %)을 수득하였다.

[6966] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.72 (2H, m), 7.23 (1H, m), 7.05 (1H, m), 6.94 (1H, m), 6.57 (1H, s), 3.34 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.34 (2H, d), 1.97 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.47 (2H, m)

[6968] 실시예 609: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[4-(2-피리딜옥시)피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산

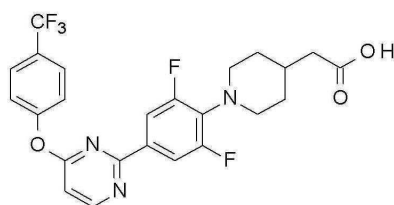


[6969]

[6970] 제조예 344에서 수득한 2-클로로-4-(피리딘-2-일옥시)-피리미딘(0.10 g, 0.48 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.164 g, 0.40 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A, 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.037 g, 21 %)을 수득하였다.

[6971] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.56 (1H, d), 8.41 (1H, m), 7.87 (1H, m), 7.72 (2H, m), 7.27 (1H, m), 7.19 (1H, d), 6.90 (1H, d), 3.35 (2H, m), 3.12 (2H, m), 2.34 (2H, d), 1.95 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.43 (2H, m)

[6973] 실시예 610: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[4-(4-(트라이플루오로메틸)페녹시)피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산



[6974]

[6975] 제조예 345에서 수득한 2-클로로-4-[4-(트라이플루오로메틸)페녹시]피리미딘(0.088 g, 0.32 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.144 g, 0.35 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.12 g, 76 %)을 수득하였다.

[6976] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.54 (1H, d), 7.70 (4H, m), 7.35 (2H, d), 6.80 (1H, d), 3.36 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.34 (2H, d), 1.97 (1H, m), 1.81 (2H, m), 1.47 (2H, m)

[6978] 실시예 611: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[4-[3-(트라이플루오로메틸)페녹시]피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산



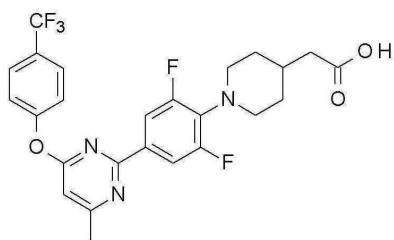
[6979]

[6980] 제조예 346에서 수득한 2-클로로-4-[3-(트라이플루오로메틸)페녹시]피리미딘(0.092 g, 0.33 mmol)과 제조예 220

에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.15 g, 0.37 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.07 g, 51 %)을 수득하였다.

[6981] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.64 (1H, d), 7.68 (2H, m), 7.58 (3H, m), 7.43 (1H, m), 6.80 (1H, d), 3.36 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.34 (2H, d), 1.97 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.45 (2H, m)

[6983] 실시예 612: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[4-메틸-6-[4-(트라이플루오로메틸)페녹시]피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산

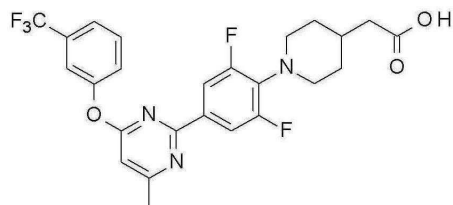


[6984]

[6985] 제조예 347에서 수득한 2-클로로-4-메틸-6-[4-(트라이플루오로메틸)페녹시]피리미딘(0.088 g, 0.3 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.135 g, 0.33 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.118 g, 77 %)을 수득하였다.

[6986] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.72 (4H, m), 7.32 (2H, d), 6.61 (1H, s), 3.35 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.35 (2H, d), 1.97 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.46 (2H, m)

[6988] 실시예 613: 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-[4-메틸-6-[3-(트라이플루오로메틸)페녹시]피리미딘-2-일]페닐]-4-피페리딜]아세트산

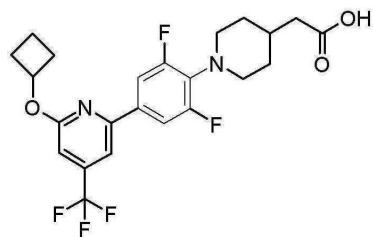


[6989]

[6990] 제조예 348에서 수득한 2-클로로-4-메틸-6-[3-(트라이플루오로메틸)페녹시]피리미딘(0.087 g, 0.3 mmol)과 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터(0.135 g, 0.33 mmol)를 이용해 실시예 96의 단계 A 및 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 표제 화합물(0.124 g, 81 %)을 수득하였다.

[6991] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.71 (2H, m), 7.56 (3H, m), 7.39 (1H, m), 6.62 (1H, s), 3.35 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.35 (2H, d), 1.97 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.46 (2H, m)

[6993] 실시예 614: {1-[4-(6-사이클로뷰톡시-4-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산



[6994]

[6995]

단계 A: {1-[4-(6-사이클로뷰톡시-4-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산 에틸 에스터

[6996]

제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딘]아세트산 에틸 에스터(0.16 g, 0.40 mmol)와 제조예 349에서 수득한 2-클로로-4-사이클로뷰톡시-6-트라이플루오로메틸-피리딘(0.15 g, 0.60 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.09 g, 45 %)을 수득하였다.

[6997]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.54-7.47 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.33-5.26 (m, 1H), 4.18-4.11 (q, 2H), 3.36-3.33 (m, 2H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.33-2.30 (d, 2H), 2.22-2.19 (m, 2H), 2.05-1.88 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 3H), 1.51-1.42 (m, 2H), 1.30-1.26 (t, 3H)

[6999]

단계 B: {1-[4-(6-사이클로뷰톡시-4-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산

[7000]

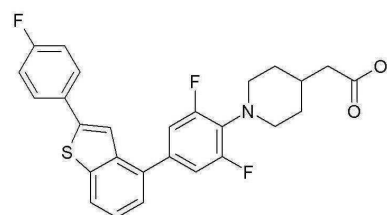
단계 A에서 수득한 {1-[4-(6-사이클로뷰톡시-4-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산 에틸 에스터(0.09 g, 0.18 mmol)를 이용하여 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.076 g, 89 %)을 수득하였다.

[7001]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.52-7.43 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.33-5.25 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 2H), 3.19-3.14 (m, 2H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.38-2.36 (d, 2H), 2.22-2.17 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.94-1.73 (m, 4H), 1.53-1.43 (m, 2H)

[7003]

실시예 615: (1-{2,6-다이플루오로-4-[2-(4-플루오로-페닐)-벤조[b]싸이오펜-4-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산



[7004]

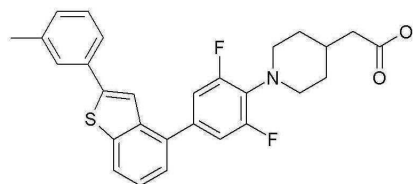
[7005]

제조예 351에서 수득한 [1-(4-벤조[b]싸이오펜-4-일-2,6-다이플루오로-페닐)-피페리딘-4-일]-아세트산 에틸 에스터(0.11 g, 0.26 mmol)을 2 mL의 DMF로 녹인 후 1-브로모-4-플루오로-벤젠(0.03 g, 0.17 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.5 mol%), KOAc(0.034 g, 0.34 mmol)를 첨가하여 140°C에서 24시간 동안 교반하였다. 고체를 여과한 후 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1-{2,6-다이플루오로-4-[2-(4-플루오로-페닐)-벤조[b]싸이오펜-4-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산 에틸 에스터를 수득하였다. 수득한 화합물을 실시예 1의 단계 B와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.008 g, 9 %)을 수득하였다.

[7006]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.82 (1H, d), 7.65 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.35 (1H, t), 7.27 (1H, m), 7.08 (4H, m), 3.36 (2H, m), 3.21 (2H, m), 2.37 (2H, d), 1.99 (1H, m), 1.84 (2H, m), 1.52 (2H, m).

[7008] 실시예 616: {1-[2,6-다이플루오로-4-(2-*m*-톨일-벤조[b]싸이오펜-4-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산

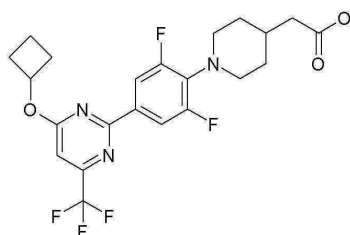


[7009]

[7010] 제조예 351에서 수득한 [1-(4-벤조[b]싸이오펜-4-일-2,6-다이플루오로-페닐)-피페리딘-4-일]-아세트산 에틸 에스터(0.07 g, 0.17 mmol)와 1-브로모-3-메틸-벤젠(0.029 g, 0.17 mmol), Pd(OAc)₂(0.5 mol%), KOAc(0.034 g, 0.34 mmol)를 이용하여 실시예 615와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.004 g, 5 %)을 수득하였다.

[7011] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.81 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.48 (2H, m), 7.29 (3H, m), 7.14 (1H, d), 7.08 (2H, m), 3.36 (2H, m), 3.20 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.39 (2H, d), 2.00 (1H, m), 1.84 (2H, m), 1.53 (2H, m).

[7013] 실시예 617: {1-[4-(4-사이클로뷰톡시-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산

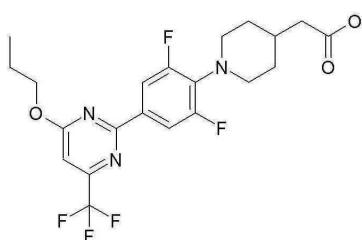


[7014]

[7015] 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딘]아세트산 에틸 에스터 (0.1 g, 0.24 mmol)와 제조예 352에서 수득한 2-클로로-4-사이클로뷰톡시-6-트리플루오로메틸-피리미딘(0.074 g, 0.29 mmol)을 이용하여 실시예 1의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켜 1-[4-(4-사이클로뷰톡시-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산 에틸 에스터를 수득하였다. 수득한 화합물을 2 ml의 1,4-다이옥세인에 녹인 후 0.45 ml의 1N NaOH를 첨가하여 60 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 유기용매를 제거하고 1N HCl 수용액을 이용하여 pH 3으로 조절한 후 EtOAc로 추출하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 무수 마그네슘숴이트로 건조하고 감압 농축하여 표제 화합물(0.072 g, 62 %)을 수득하였다.

[7016] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.90 (2H, m), 6.84 (1H, s), 5.38 (1H, m), 3.40 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.53 (2H, m), 2.37 (2H, d), 2.21 (2H, m), 2.04 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.81 (3H, m), 1.47 (2H, m).

[7018] 실시예 618: {1-[2,6-다이플루오로-4-(4-프로폭시-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-아세트산



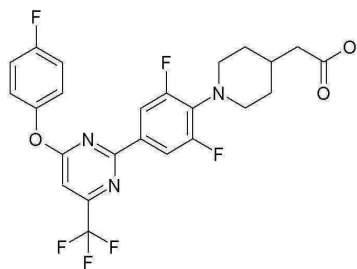
[7019]

[7020] 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피

페리딜]아세트산 에틸 에스터 (0.1 g, 0.24 mmol)와 제조예 353에서 수득한 2-클로로-4-(4-프로폭시-6-트리플루오로메틸-피리미딘)을 이용하여 실시예 617과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.064 g, 57 %)을 수득하였다.

[7021] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.90 (2H, m), 6.88 (1H, s), 4.47 (2H, t), 3.40 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.37 (2H, d), 2.04 (1H, m), 1.85 (4H, m), 1.47 (2H, m), 1.06 (3H, t).

[7023] 실시예 619: (1-{2,6-다이플루오로-4-[4-(4-플루오로-페녹시)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일]-페닐}-피페리딘-4-일)-아세트산

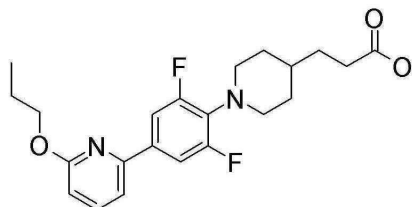


[7024]

[7025] 제조예 220에서 수득한 2-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]아세트산 에틸 에스터 (0.1 g, 0.24 mmol)와 제조예 354에서 수득한 2-클로로-4-(4-플루오로-페녹시)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘 (0.086 g, 0.29 mmol)을 이용하여 실시예 617과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.039 g, 31 %)을 수득하였다.

[7026] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.71 (2H, m), 7.17 (4H, d), 7.04 (1H, s), 3.38 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.35 (2H, d), 1.96 (1H, m), 1.79 (2H, m), 1.45 (2H, m).

[7028] 실시예 620: 3-{1-[2,6-다이플루오로-4-(6-프로폭시-피리딘-2-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-프로피온산

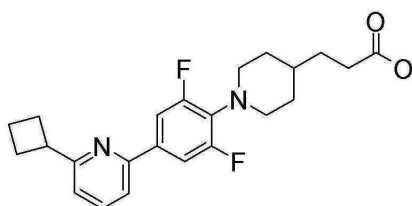


[7029]

[7030] 제조예 92에서 수득한 3-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]프로판산 에틸 에스터(0.059 g, 0.14 mmol)와 제조예 45에서 수득한 2-브로모-6-프로폭시-피리딘(0.030 g, 0.14 mmol)을 실시예 96과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.025 g, 45 %)을 수득하였다.

[7031] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.59 (1H, t), 7.51 (2H, m), 7.20 (1H, d), 6.66 (1H, d), 4.36 (2H, t), 3.32 (2H, d), 3.12 (2H, t), 2.44 (2H, t), 1.84 (2H, m), 1.76 (2H, d), 1.67 (2H, m), 1.43 (3H, m), 1.06 (3H, t)

[7033] 실시예 621: 3-{1-[4-(6-사이클로뷰틸-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-프로피온산

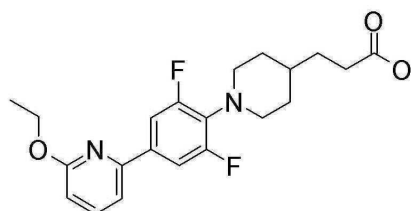


[7034]

[7035] 제조예 92에서 수득한 3-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]프로판산 에틸 에스터(0.076 g, 0.18 mmol)와 제조예 277에서 수득한 2-클로로-6-사이클로뷰틸-피리딘(0.030 g, 0.18 mmol)을 실시예 96과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.025 g, 35 %)을 수득하였다.

[7036] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.63 (1H, t), 7.56 (2H, m), 7.42 (1H, d), 7.08 (1H, d), 3.71 (1H, m), 3.32 (2H, d), 3.12 (2H, t), 2.43 (6H, m), 2.07 (1H, m), 1.94 (1H, m), 1.76~1.40 (7H, m)

[7038] 실시예 622: 3-{1-[4-(6-에톡시-피리딘-2-일)-2,6-다이플루오로-페닐]-피페리딘-4-일}-프로피온산



[7039]

[7040] 제조예 92에서 수득한 3-[1-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-4-피페리딜]프로판산 에틸 에스터(0.081 g, 0.19 mmol)와 제조예 273에서 수득한 2-클로로-6-에톡시-피리딘(0.030 g, 0.19 mmol)을 실시예 96과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(0.030 g, 40 %)을 수득하였다.

[7041] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.59 (1H, t), 7.51 (2H, m), 7.20 (1H, d), 6.65 (1H, d), 4.46 (2H, m), 3.32 (2H, d), 3.12 (2H, t), 2.44 (2H, t), 1.76 (2H, d), 1.67 (2H, m), 1.44 (6H, m)

[7043] 실험예: GPR120 효능제의 활성 측정(Cell-based assay)

[7044] CHO-K1에 Ga16과 hGPR120을 발현시킨 세포를 96-웰 세포 배양판의 각 웰에 100 μl 의 배양액 중 3×10^4 세포가 되도록 첨가한 후, 5% CO_2 가 존재하는 37°C 항온배양기에서 18 시간 동안 배양하였다. 2% DMSO가 들어있는 Calcium 5 dye(Molecular devices) 용액을 각 웰에 100 μl 씩 처리하고 5% CO_2 가 존재하는 37°C 항온배양기에서 1시간 동안 반응시킨 후, 농도별로 희석시킨 GPR120 효능제를 0.5% DMSO가 되도록 96-웰에 준비하였다. Plexstation II를 이용하여 화합물 효능제를 50 μl 씩 처리하면서 Ex 485 nm, Em 525 nm에서 형광값을 측정하였다.

[7045] 각 농도별로 희석된 GPR120 효능제에 의해 증가하는 형광량은 1%의 DMSO만을 처리하여 나타나는 양에 대한 상대적인 % 값으로 환산하였다. EC_{50} 는 효능제에 의해 생성될 수 있는 최대 발광도 양의 50%를 보이는 효능제 농도로 표시하였다. 상기 측정치의 계산은 통계 소프트웨어(Prizm)를 사용하여 수행하였다.

[7046] 상기 실험을 통해 얻어진 실시예 화합물의 효소활성을 EC_{50} (μM) 단위로 하기 표 1에 나타내었다.

[7047] 활성은 다음 기준에 의거하여 표시하였다:

[7048] A = > 20 μM , B = 20~2 μM , C = 2~0.2 μM , D = < 0.2 μM

[7049] 아래 표에서 볼 수 있듯이, 본 발명에 따른 신규 화합물은 GPR120 효능제 활성(EC_{50})이 대부분 0.2 μM 보다 낮아 매우 우수한 효과를 나타내는 것이 확인된다.

[7050] [표 1]

실시예	EC ₅₀	실시예	EC ₅₀	실시예	EC ₅₀	실시예	EC ₅₀
1	C	2	C	3	C	4	B
5	C	7	D	8	D	9	D
10	D	11	C	12	C	17	B
18	D	19	D	20	D	21	D
22	D	23	D	25	C	26	C
27	D	28	D	29	D	31	D
32	D	33	D	34	D	35	D
36	D	37	D	38	C	39	D
40	D	41	D	42	D	43	D
46	D	47	D	48	D	49	D
50	D	51	D	52	D	53	D
54	D	55	D	56	D	59	D
60	D	61	D	63	B	64	B
65	D	66	D	67	D	68	D
69	D	70	D	71	D	72	D
73	D	74	D	76	D	77	D
78	D	79	B	81	D	83	D
84	D	86	D	87	D	88	D
89	D	90	C	93	B	94	D
95	C	96	C	97	D	98	D
99	D	100	D	101	D	102	D
103	C	104	D	105	D	106	D
108	B	109	D	110	C	111	B
112	D	113	D	114	D	115	D
116	D	117	D	118	C	119	C
120	C	121	D	122	B	123	C
124	D	125	D	126	D	128	D
131	B	132	D	133	C	134	D
135	D	136	D	137	D	138	C
139	C	140	C	141	D	142	C
143	B	144	D	146	C	147	D
148	C	149	D	150	D	151	B
152	C	153	D	154	D	155	D
156	C	157	D	158	C	159	D
160	D	161	C	162	C	163	C

[7051]

164	C	165	D	166	D	167	C
168	D	169	C	170	D	171	D
172	B	173	B	174	C	175	D
176	D	177	D	178	D	179	D
180	D	181	D	182	D	183	D
184	D	185	D	186	D	187	C
188	D	189	D	190	C	191	D
192	D	193	D	194	D	195	D
196	D	197	D	198	D	199	D
200	C	201	C	202	D	203	D
204	D	205	D	206	D	207	D
208	D	209	D	210	D	211	C
212	D	213	D	214	C	215	D
216	D	217	D	218	D	219	B
221	D	222	C	223	D	224	C
225	C	226	C	227	D	228	D
229	D	230	D	231	D	232	C
233	C	234	D	235	D	236	D
237	D	238	D	239	D	240	C
241	D	244	D	245	D	246	D
247	D	248	D	249	D	250	D
251	D	252	D	253	C	254	C
255	D	256	C	257	D	258	D
259	D	260	D	261	D	262	D
263	D	264	C	265	C	266	C
268	C	269	C	270	D	271	D
272	D	273	B	274	C	275	D
276	C	277	C	278	D	279	D
280	D	281	D	282	C	283	C
284	C	285	B	286	D	287	D
288	D	289	C	290	D	291	D
292	B	293	C	294	D	295	D
296	D	297	C	298	C	299	C
300	C	301	C	302	C	303	C
304	C	305	C	306	C	307	C
308	C	309	C	310	B	311	C
312	C	313	A	314	C	315	C
316	C	317	C	318	B	319	C
320	C	321	D	322	D	323	C
324	C	325	C	326	C	327	C
328	C	329	D	330	D	331	C
332	D	333	D	334	D	335	D
336	D	337	D	338	D	339	D
340	C	341	D	342	D	343	D
344	D	345	D	346	D	347	D

[7052]

348	D	349	D	350	C	351	D
352	C	353	B	354	C	355	B
356	C	357	C	358	C	360	C
361	C	363	D	364	C	365	C
366	C	367	C	368	C	369	D
370	C	371	D	372	D	373	C
374	D	375	C	376	C	377	D
379	D	380	C	382	A	384	B
385	D	386	D	387	D	388	C
389	D	390	A	391	D	392	D
393	D	394	D	395	D	396	D
397	D	398	D	399	D	400	D
401	D	402	D	403	D	404	D
405	D	406	D	407	D	408	D
409	D	410	D	411	D	412	D
413	D	414	D	415	D	416	C
417	D	418	D	419	D	420	D
421	D	422	D	423	D	424	D
425	D	426	D	427	D	428	D
429	D	430	D	431	D	432	D
433	D	434	D	435	D	436	D
437	D	438	D	439	C	440	C
441	D	442	C	443	C	444	D
445	D	446	C	447	D	448	D
449	D	450	D	451	D	452	D
453	C	454	D	455	D	456	D
457	C	458	C	459	D	460	C
461	C	462	C	463	D	464	D
465	D	466	D	467	C	468	D
469	B	470	C	471	D	472	D
473	C	474	D	475	D	476	D
477	C	478	C	479	D	480	B
481	B	482	D	483	D	484	D
485	D	486	D	487	C	488	D
489	D	490	D	491	D	492	D
493	D	494	C	495	D	496	C
497	C	498	D	499	D	500	D
501	D	502	C	503	C	504	C
505	C	506	C	507	C	508	D
509	C	510	D	511	D	512	C
513	D	514	C	515	C	516	D
517	D	518	D	519	C	520	C
521	D	522	D	523	D	524	D
525	D	526	D	527	D	528	D
529	C	530	D	531	C	532	D

[7053]

533	C	534	C	535	D	536	D
537	D	538	D	539	C	540	D
541	D	542	D	543	D	544	D
545	C	546	C	547	C	548	D
549	D	550	D	551	C	552	C
553	C	554	D	555	D	556	D
557	B	558	D	559	D	560	D
561	D	562	B	563	D	564	C
565	D	566	D	567	C	568	B
569	B	570	C	571	D	572	D
573	D	574	D	575	C	576	D
577	C	578	D	579	D	580	D
581	D	582	C	583	C	584	C
585	D	586	D	587	C	588	C
589	D	590	D	591	D	592	C
593	C	594	C	595	C	596	C
597	C	598	D	599	C	600	C
601	C	602	C	603	C	604	D
605	C	606	C	607	D	608	C
609	C	610	C	611	C	612	B
613	B	614	B	615	B	616	C
617	A	618	B	619	B	620	C
621	C	622	C				

[7054]