



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0077213
(43) 공개일자 2016년07월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/407 (2006.01) *A61K 31/4355* (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01) *A61K 31/4985*
 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01) *C07D 495/04* (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) *C07D 513/04* (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 31/407 (2013.01)
A61K 31/4355 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7015760

(22) 출원일자(국제) 2014년11월03일
 심사청구일자 2016년06월21일

(85) 번역문제출일자 2016년06월14일

(86) 국제출원번호 PCT/IN2014/000704

(87) 국제공개번호 WO 2015/097713
 국제공개일자 2015년07월02일

(30) 우선권주장
 3577/MUM/2013 2013년11월14일 인도(IN)

(71) 출원인
카딜라 헬쓰캐어 리미티드
인도 구자라트 아메다바드 380 015 새틀라이트 크로스로즈 지두스 타워

(72) 발명자
데사이, 란지트, 씨.
인도, 구자라트, 아메다바드 380015, 새틀라이트 크로스 로즈, 지두스 타워, 카딜라 헬쓰캐어 리미티드

스리바스타바, 브리제쉬쿠마르
인도, 구자라트, 아메다바드 380015, 새틀라이트 크로스 로즈, 지두스 타워, 카딜라 헬쓰캐어 리미티드

(74) 대리인
한약특허법인

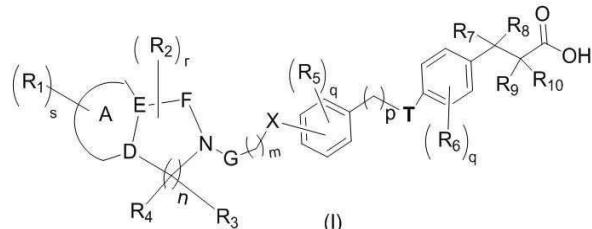
(74) 대리인
한약특허법이

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 새로운 헤테로시클릭 화합물

(57) 요약

본 발명은 일반식(I), 이의 호변이성질체 형태, 이의 입체이성질체, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 새로운 GPR 40 아고니스트, 이를 함유하는 약제학적 조성물, 이의 제조 방법, 약제에 사용되는 이들 화합물의 용도 및 이의 제조에 포함된 중간체에 관한 것이다.



(52) CPC특허분류

A61K 31/4365 (2013.01)

A61K 31/4985 (2013.01)

A61K 31/519 (2013.01)

A61K 31/519 (2013.01)

C07D 487/04 (2013.01)

C07D 491/048 (2013.01)

C07D 495/04 (2013.01)

C07D 498/04 (2013.01)

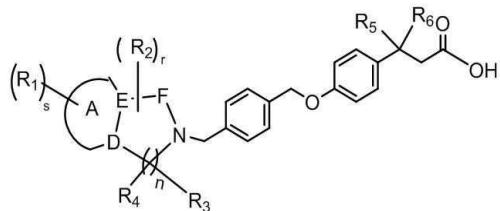
C07D 513/04 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 일반식(I')의 화합물, 이의 호변이성질체 형태, 이의 입체이성질체, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 이를 함유하는 약제학적 조성물:



식(I')

(식 중, 각각의 R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 각 경우에 독립적으로 H, 할로겐, 헤드록실, CN, NO₂, CHO, COOH, CO, 하기로부터 선택된 임의로 치환된 기: 알킬, 알콕시, 티올, 술폴시드, 술폰, 아실, NH₂ 또는 임의로 치환된 NHCO-선형 또는 분지형 (C₁-C₆)알킬, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬 또는 'R'이 각 경우에 독립적으로 H, 선형 또는 분지형 (C₁-C₆)알킬, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬기로부터 선택된 임의로 치환된 기를 나타내는 OR, C(O)OR, C(O)R 및 SO₂R기를 나타내고;

'A'는 O, S, 또는 N으로부터 선택된 하나 또는 하나 초과의 헤테로원자를 더 갖는 3-7원의 부분적으로 포화, 불포화 또는 포화된 고리로부터 선택되며;

각각의 'E' 및 'D'는 독립적으로 질소 또는 탄소이고;

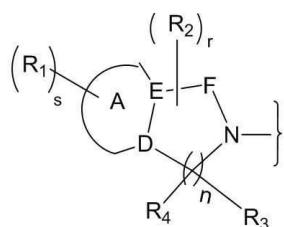
'F'는 C, N 또는 O로부터 선택되며;

각각의 'n', 'r' 및 's'는 독립적으로 0 내지 6 범위의 정수를 나타내고;

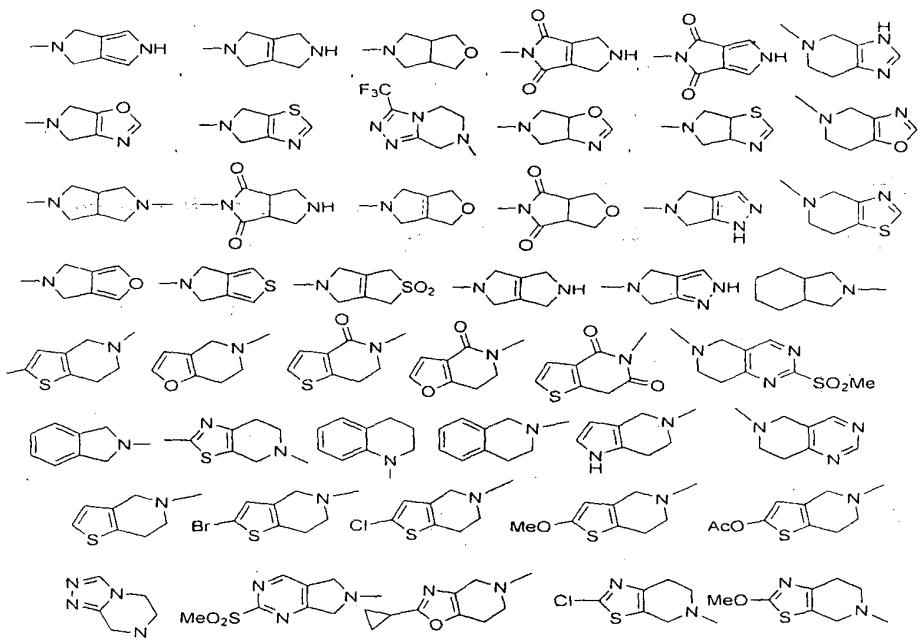
각각의 R₅ 및 R₆은 독립적으로 (C₂-C₄)알킬, 니트릴, 또는 시클로알킬로부터 선택되거나; 또는 R₅ 및 R₆은 그것이 부착된 탄소 원자와 함께 결합되어 S, N, 또는 O로부터 선택된 하나 또는 하나 초과의 헤테로 원자를 임의로 더 갖는 3-7원 시클릭 고리를 형성한다.)

청구항 2

청구항 1에 있어서, 하기 식으로 나타내는 헤테로사이클이

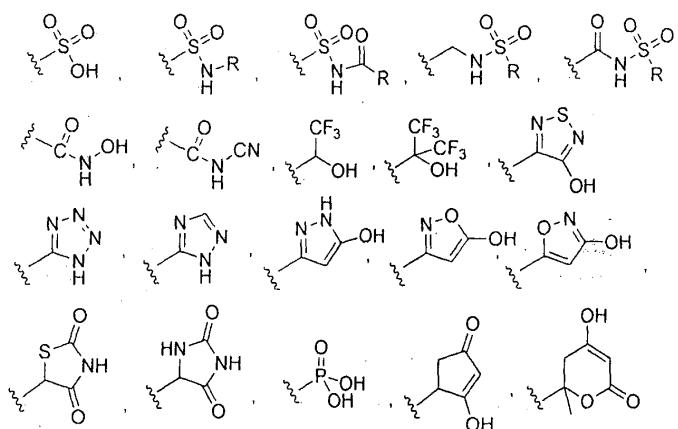


하기의 비시클릭 고리들로부터 선택되는 화합물:



청구항 3

청구항 1에 있어서, COOH가 하기로부터 선택되는 바이오이소스테릭 치환기 (bioisosteric replacements)로 가능한 곳에서 대체되는 화합물:



청구항 4

청구항 1에 있어서, R₁ 내지 R₆ 기 중 어느 것이 하나 이상의 기로 치환되며, 치환기는 독립적으로 히드록실, 옥소, 할로, 티오, 니트로, 아미노, 시아노, 포르밀, 또는 하기로부터 선택되는 치환 또는 비치환된 기: 아미디노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 비시클로알킬, 비시클로알케닐, 알콕시, 알켄옥시, 시클로알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아르알킬, 아르알콕시, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아르알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아르알콕시, 헤테로시클릴옥시, 헤테로시클릴알콕시, 헤테로시클릴알콕시아실, 아실, 아실옥시, 아실아미노, 1 치환 또는 2 치환된 아미노, 아릴아미노, 아르알킬아미노, 카르복실산 및 에스테르와 아미드로부터 선택된 그의 유도체, 카르보닐아미노, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 아릴옥시알킬, 아르알콕시알킬, 알킬티오, 티오알킬, 아릴티오, 알킬술포닐아미노, 알킬술포닐옥시, 알콕시카르보닐아미노, 아릴옥시카르보닐아미노, 아르알킬옥시카르보닐아미노, 아미노카르보닐아미노, 알킬아미노카르보닐아미노, 알콕시아미노, 히드록실아미노, 술페닐 유도체, 술포닐 유도체, 술폰산 및 그의 유도체를 포함하는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 헤테로아릴기가 페리딜, 티에닐, 푸릴, 페롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 이마다

졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 인돌리닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 아자인돌리닐, 벤조디히드로푸라닐, 벤조디히드로티에닐, 피라졸로피리미도닐, 아자퀴나졸리닐, 아자퀴나졸리노일, 피리도푸라닐, 피리도티에닐, 티에노피리미딜, 티에노피리미도닐, 퀴놀리닐, 피리미디닐, 피라졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴나졸로닐, 피리미도닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 벤즈옥사지닐, 벤즈옥사지노닐, 벤조티아지닐, 벤조티아지노닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 프탈라지닐, 나프틸리디닐, 푸리닐, 카르바졸릴, 페노티아지닐, 펜옥사지닐기로부터 선택되는 화합물.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 헤테로시클릴기가 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 4-옥소피페리디닐, 2-옥소피페라지닐, 3-옥소피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 2-옥소모르폴리닐, 아제피닐, 디아제피닐, 옥사피닐, 티아제피닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 등으로부터 선택되며; 부분적으로 포화된 헤테로시클릭 라디칼의 예는 디히드로티오펜, 디히드로피란, 디히드로토아졸 기를 포함하는 화합물.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 하기로 구성되는 군으로부터 선택된 화합물:

(S)-3-(4-((3-((6,7-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

리튬 3-(4-((3-((4H-푸로[3,4-c]피롤-5(6H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)-3-시아노프로판산;

3-시아노-3-(4-((3-((4-옥소-6,7-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-5(4H)일)메틸)벤질)옥시)페닐)프로판산;

리튬

3-시아노-3-(4-((3-((3-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)프로판산;

3-시아노-3-(4-((3-((2,2-디옥시도-1H-티에노[3,4-c]피롤-5(3H,4H,6H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)프로판산;

3-시아노-3-(4-((3-((6,7-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)프로판산;

(S)-3-(4-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

(S)-3-(4-((3-((1-(tert-부톡시카르보닐)-6,7-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

(S)-3-(4-((3-((6,7-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

(S)-3-(4-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

(S)-3-(4-((3-((3-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

(S)-3-(4-((3-((3-((이소인돌린-2-일메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

(S)-3-(4-((3-((3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

(S)-3-(4-((3-((2-브로모-6,7-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

(S)-3-(4-((3-((3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

칼슘 (S)-3-(4-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-이노에이트(S)-3-(4-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-이노에이트;

칼슘 (S)-3-(4-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티아졸로[4,5-c]피리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-이노에이트(S)-3-(4-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티아졸로[4,5-c]피리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-이노에이트;

(S)-3-(4-((3-((2-(디플루오로메틸)-6,7-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

칼슘(S)-3-(4-((3-((2-브로모-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-이노에이트;

칼슘(S)-3-(4-((3-((3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-이노에이트;

(S)-3-(4-((3-((7,8-디히드로파리미도[4,3-d]파리미딘-6(5H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익산;

(S)-3-(4-((3-((1-메틸파리를[3,4-c]파라졸-5(1H,4H,6H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익산;

(3S)-3-(4-((3-((6-옥사-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익산;

(S)-3-(4-((3-((인돌린-1-일메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익산;

(S)-3-(4-((3-((5,6-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파라진-7(8H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익산;

(S)-3-(4-((3-((2-시클로프로필-6,7-디히드로옥사졸로[4,5-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익산;

포름산과의 (3S)-3-(4-((3-((5-벤질헥사히드로파리를[3,4-c]파롤-2(1H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익산 화합물;

(S)-3-(4-((3-((4H-티에노[2,3-c]파롤-5(6H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익산;

6-(3-((4-((S)-1-카르복시펜트-3-인-2-일)펜옥시)메틸)벤질)-6,7-디히드로-5H-파리를[3,4-d]파리미딘-6-이움포르메이트;

1-(3-((4-((S)-1-카르복시펜트-3-인-2-일)펜옥시)메틸)벤질)-7-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-1-이움 포르메이트;

(S)-3-(4-((3-((2-클로로-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익산;

(S)-3-(4-((3-((2-브로모-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익산;

(S)-3-(4-((3-((파롤로[3,4-c]파라졸-5(1H,4H,6H)-일메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익산;

(S)-3-(4-((3-((2-(히드록시메틸)-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익산;

(S)-5-(3-((4-((1-카르복시펜트-3-인-2-일)펜옥시)메틸)벤질)-4,5,6,7-테트라히드로티에노[3,2-c]파리딘-2-카르복실산;

3-시클로프로필-3-(3-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)프로판산;

(S)-3-(4-((3-((1-메틸-6,7-디히드로-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익산;

(S)-3-(4-((3-((2-아미노-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익산;

칼슘 (S)-3-(4-((3-((2-클로로-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-이노에이트;

(S)-3-(4-((3-((2-카르바모일-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익산;

(S)-3-(4-((3-((2-아미노-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익산;

(S)-3-(4-((3-((2-아미노-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익산;

(S)-3-(4-((3-((2-아미노-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익산;

(S)-3-(4-((3-((2-포르밀-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산;

(S)-3-(4-((3-((2-메틸-6,7-디히드로파라졸로[1,5-a]파라진-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산;

(S)-3-(4-((3-((2-(메틸카르바모일)-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산;

(S)-3-(4-((3-((2-(디메틸카르바모일)-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산;

(3S)-3-(4-((3-((2-메틸-5-(4-(메틸술포닐)페닐)파롤리딘-1-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산;

(S)-3-(4-((3-((2-(메틸술포닐)-7,8-디히드로파리도[4,3-d]파리미딘-6(5H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산;

(S)-3-(4-((3-((2-메톡시-7,8-디히드로파리도[4,3-d]파리미딘-6(5H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산;

(3S)-3-(4-((3-((2-페닐파롤리딘-1-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산;

포름산과의 (S)-3-(4-((3-(파롤리딘-1-일메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산 화합물;

포름산과의 (S)-3-(4-((3-(파페리딘-1-일메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산 화합물;

포름산과의 (S)-3-(4-((3-((1-o)소프로필파롤로[3,4-c]파라졸-5(1H,4H,6H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산 화합물;

(R)-3-(4-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산;

(R)-3-(4-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산;

(S)-3-(4-((3-((6,7-디히드로-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]파라진-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산;

3-(4-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산;

3-(4-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산;

칼슘 (S)-3-(4-((3-((2-클로로-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-o]노에이트;

(S)-3-(4-((3-((2-(시클로프로필카르바모일)-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산;

(S)-3-(4-((3-((2-(파롤리딘-1-카르보닐)-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산;

(S)-3-(4-((3-((2-아세트아미도-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산;

칼슘 (S)-3-(4-((3-((2-시클로프로필-6,7-디히드로옥사졸로[4,5-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-o]노에이트;

(S)-3-(4-((3-((2-니트로-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산;

2,2,2-트리플루오로아세트산과의 (S)-3-(4-((3-((2-(디메틸아미노)-7,8-디히드로파리도[4,3-d]파리미딘-6(5H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산 화합물;

2,2,2-트리플루오로아세트산과의 (S)-3-(4-((3-((2-아미노-7,8-디히드로파리도[4,3-d]파리미딘-6(5H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산 화합물;

(S)-3-(4-((3-((7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산;

2,2,2-트리플루오로아세트산과의 (S)-3-(4-((3-((2-시클로프로필-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메

틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산 화합물;

2,2,2-트리플루오로아세트산과의 (S)-3-(4-((3-((2-아세트아미도-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산 화합물;

(S)-3-(4-((3-((2-에틸-6,7-디히드로티에노[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

(S)-3-(4-((3-((2-아세틸-6,7-디히드로티에노[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

2,2,2-트리플루오로아세트산과의 (S)-3-(4-((3-((메틸아미노)메틸)-6,7-디히드로티에노[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산 화합물.

청구항 8

청구항 1 내지 청구항 7 중 어느 한 항에 기재된 식(I)의 화합물의 치료적 유효량 및 임의로 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 9

청구항 1 내지 청구항 8 중 어느 한 항에 기재된 식(I)의 화합물의 유효량 또는 그의 적합한 약제학적 조성물을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 GPR40 수용체에 의해 매개된 질환의 치료 방법.

청구항 10

이상지질혈증, 비만 등과 연관된 다양한 질환 상태의 치료에 적합한, 적합한 부형제와 함께 식(I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 11

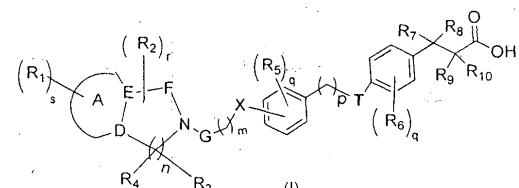
포유동물에서 GPR40 수용체 기능과 연관된 상태의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에 사용되는 청구항 1 내지 청구항 10 중 어느 한 항에 기재된 화합물의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 발명의 분야

본 발명은 일반식(I), 이의 호변이성질체 형태, 이의 입체이성질체, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 새로운 GPR 40 아고니스트, 이를 함유하는 약제학적 조성물, 이의 제조 방법, 약제에 사용되는 이를 화합물의 용도 및 이의 제조에 포함된 중간체에 관한 것이다.



[0003]

본 발명은 비만, 당뇨병 및 관련 대사 장애의 치료에 유용한 G-단백질 연결 수용체(GPCR) 아고니스트에 관한 것이다.

일반식(I)의 화합물은 혈중 포도당(blood glucose)을 저하시키고, 말초 포만감을 조절하며, 트리글리세라이드 레벨 및/또는 콜레스테롤 레벨 및/또는 저밀도 리포단백질(LDL)을 저하시키거나 조정하고 고밀도 리포단백질(HDL) 혈장 레벨을 상승시키며 따라서 이러한 저하 (및 상승)이 유리한, 상이한 의학적 상태의 퇴치에 유용하다. 그러므로 비만, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 죽상경화성 질환 사례 (atherosclerotic disease events), 혈관 재협착증, 당뇨병 및 기타 많은 관련 상태의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.

일반식(I)의 화합물은 동맥경화성 심혈관 질환, 뇌졸증, 관상 심장병, 뇌혈관 질환, 말초 혈관 질환 및 관련 장애와 같은 질환 및 상태를 유발하는 죽상경화증 발생의 위험을 방지 또는 감소시키기 위해 유용하다.

이들 일반식(I)의 화합물은 증후군 X로서 막연하게 정의된 대사 장애의 치료 및/또는 예방을 위해 유용하다. 증

후군 X의 특징적인 특색은 초기 인슐린 저항성에 이은 고인슐린혈증, 이상지질혈증 및 내당능 장애(impaired glucose tolerance)를 포함한다. 포도당 불내성은 제어되지 않는다면 인슐린 저항성에 의해 야기되는 당뇨병 합병증 또는 대사 장애로 이어질 수 있는 고혈당증을 특징으로 하는 인슐린 비의존형 진성 당뇨병(NIDDM, 제2형 당뇨병)으로 이어질 수 있다. 당뇨병은 더 이상 단지 포도당 대사와 연관된 것으로 간주 되지 않지만, 해부학 및 생리학적 파라미터에 영향을 미치고, 이의 강도는 당뇨병 상태의 단계/기간 및 중증도에 따라 변화한다. 본 발명의 화합물은 또한 고혈당증 또는 고인슐린혈증의 결과일 수 있는, 심혈관 질환, 예컨대 동맥경화증, 죽상경화증; 당뇨병성 신장증, 사구체신염, 사구체 경화증, 신증후군(nephrotic syndrome), 고혈압성 신장경화증 및 말기 신장 질환, 예컨대 미세알부민뇨 및 알부민뇨를 포함하는 당뇨 망막병증, 당뇨 신경병증 및 신장 질환과 같은 이차 질환의 초래와 함께 상술한 장애의 위험을 예방, 정지 또는 진행을 느리게 하거나 또는 감소시키는 것에 유용하다.

배경기술

[0008] 발명의 배경

[0009] 진성 당뇨병은 전 세계적으로 1억 명 이상의 사람들을 괴롭히는 심각한 질환이다. 미국에서는 매년 진단된 600,000의 새로운 사례와 함께 1200만명 이상의 당뇨병 환자가 있다.

[0010] 진성 당뇨병은 상승된 혈당으로 인한 비정상적인 포도당 항상성을 특징으로 하는 장애 그룹에 대한 진단용어이다. 많은 타입의 당뇨병이 있지만, 가장 일반적인 두 타입은 제1형(또한 인슐린 의존성 진성 당뇨병 또는 IDDM으로서도 언급됨) 및 제2형(또한 인슐린 비의존성 진성 당뇨병 또는 NIDDM으로서도 언급됨)이다.

[0011] 상이한 타입의 당뇨병의 병인론은 동일하지 않다; 그러나, 당뇨병이 있는 모든 사람은 두 공통점이 있다: 간에 의한 포도당 과잉생산 및 신체의 주요 연료가 되는 혈액에서 나와 세포로 포도당을 이동시킬 수 있는 능력이 없거나 또는 거의 없음.

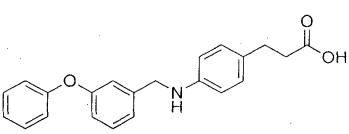
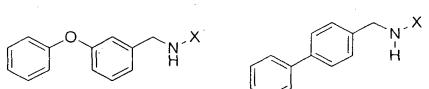
[0012] 당뇨병이 없는 사람은 혈액으로부터 신체의 세포로 포도당을 이동시키기 위하여 췌장에서 만들어진 호르몬인 인슐린에 의존한다. 그러나 당뇨병이 있는 사람은 인슐린을 생산할 수 없거나 또는 이들이 생산한 인슐린을 효율적으로 사용할 수 없다; 그러므로 이들은 포도당을 이들의 세포로 이동시킬 수 없다. 포도당은 혈액 중에 축적되어 고혈당 증으로 불리우는 상태를 생성하며, 시간이 지남에 따라 심각한 건강 문제를 야기할 수 있다.

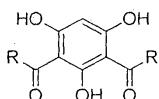
[0013] 당뇨병은 상호 관련된 대사, 혈관 및 신경 병증 구성 요소가 있는 증후군이다. 일반적으로 고혈당 증을 특징으로 하는 대사 증후군은, 인슐린 분비의 부재 또는 현저한 감소 및/또는 비효율적인 인슐린 작용에 의해 야기되는 탄수화물, 지방 및 단백질 대사에서의 변경을 포함한다. 혈관 증후군은 심장혈관, 망막 및 신장 합병증으로 이어지는 혈관의 이상으로 구성된다. 말초 및 자율 신경계의 이상은 또한 당뇨병 증후군의 일부이다.

[0014] 당뇨병이 있는 약 5% 내지 10%의 환자는 IDDM이다. 이들 개체는 인슐린을 생산하지 않으며 따라서 이들의 혈중 포도당 레벨을 정상으로 유지하기 위해서는 인슐린을 주입하여야 한다. IDDM은 가장 용이하게 NIDDM과 IDDM를 구분하는 특징인, 췌장의 인슐린 생성 β 세포의 파괴에 의해 야기된 낮거나 검출되지 않는 레벨의 내인성 인슐린 생산을 특징으로 한다. 한때 소아 발병 당뇨병으로 칭하여진 IDDM은 젊은이 및 노인에게 유사하게 발병한다.

[0015] 대략 90 내지 95%의 당뇨병이 있는 사람은 제2형(또는 NIDDM)이다. NIDDM 대상은 인슐린을 생성하지만, 그들의 신체 내에서 세포는 인슐린 저항성이다: 세포가 호르몬에 적절하게 응답하지 않으며, 이에 따라 포도당은 이들의 혈액에 축적된다. NIDDM은 상승된 혈중 포도당 레벨을 유도하는 내인성 인슐린 생산 및 인슐린 필요량 간의 상대적인 차이를 특징으로 한다. IDDM과는 대조적으로, NIDDM은 항상 약간의 내인성 인슐린 생산이 있으며; 많은 NIDDM 환자는 정상 또는 심지어 상승된 혈중 인슐린 레벨을 갖는 반면, 다른 NIDDM 환자는 불충분한 인슐린 생산을 갖는다(Rotwein, R. et al. N. Engl. J. Med. 308, 65-71(1983)). NIDDM으로 진단된 대부분의 사람들은 30세 이상이며, 전체 새로운 사례의 절반은 55세 이상이다. 백인 및 아시아인과 비교하여 NIDDM은 아메리카 원주민들, 아프리카계 미국인, 라틴계, 및 히스패닉계 중에서 더 일반적이다. 또한, 발병은 잠행성 일 수 있거나 또는 심지어 임상적으로 불명확하므로, 진단을 어렵게 한다.

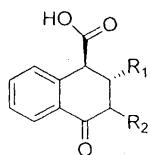
[0016] NIDDM에 대한 기본 병리학적 병변은 알기 어려운 것으로 남아있다. 많은 사람들은 말초 조직의 일차 인슐린 저항성이 초기 사건이라고 제안하였다. 유전 역학 연구는 이러한 견해를 지지하고 있다. 유사하게, 인슐린 분비 이상은 NIDDM에서의 일차 결함으로서 논의되어 왔다. 두 현상은 질환 과정에 중요한 기여자가 될 가능성이 있다.(Rimoin, D. L., et. al. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics 3rd Ed. 1 : 1401 - 1402 (1996)).

- [0017] NIDDM이 있는 많은 사람들은 앓아서 일하는 생활양식을 가지며 비만이다; 이들은 이들의 키 및 체격에 대하여 권장 체중보다 대략 20% 초과의 체중이 나간다. 또한, 비만은 NIDDM, 고혈압 및 죽상경화증과 공유하는 특색인 고인슐린혈증 및 인슐린 저항성을 특징으로 한다.
- [0018] G-단백질-연결 수용체 GPR 40은 체내에서 장쇄 유리 지방산(FFAs)에 대한 수용체로서 작용하며 이에 따라 체내에서 다수의 대사 상태에 연루되어 있다. 예를 들어 GPR40 아고니스트는 인슐린 분비를 촉진하는 한편 GPR 40 안타고니스트는 인슐린 분비를 억제하며 따라서 상황에 따라 아고니스트 및 안타고니스트가 제2형 당뇨병, 비만, 내당뇨 장애, 인슐린 저항성, 신경 변성 질환 등과 같은 다수의 인슐린 관련 상태를 위한 치료제로서 유용할 수 있음이 주장되고 있다.
- [0019] 지질은 또한 특정 부류의 수용체를 위한 세포 외 리간드로서 작용할 수 있으며 따라서 "영양 센서"로서의 역할을 할 수 있다는 증거가 증가하고 있다(Nolan CJ et al. *J. Clinic. Invest.*, 2006, 116, 1802-1812). 유리 지방산은 세포 기능을 조절할 수 있다. 유리 지방산은 오르판 G 단백질 연결 수용체(GPCRs)에 대한 리간드로서 입증되었으며 생리학적 포도당 항상성에서 중요한 역할을 하는 것으로 제안되어 오고 있다.
- [0020] GPR40, GPR120, GPR41 및 GPR43은 유리 지방산에 의해 활성화됨을 나타내는 증가하는 수의 GPCRs의 대표적인 예이다. GPR40 및 GPR120은 중쇄 내지 장쇄 유리 지방산에 의해 활성화되는 한편 GPR 41 및 GPR 43은 단쇄 지방산에 의해 활성화된다(Brown AJ et al, 2003).
- [0021] GPR 40은 췌장 β -세포에서 높게 발현되고, 포도당 자극 인슐린 분비를 강화한다(*Nature*, 2003, 422, 173-176, *J. Bio. Chem.* 2003, 278, 11303-11311, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003, 301, 406-410).
- [0022] GPR40을 통해 췌장 β 세포로부터 인슐린 분비를 조절하는 유리 지방산이 보고되어 있다(*Lett. to Nature* 2003, 422, 173-176).
- [0023] 미국의 GlaxoSmithKline Research and Development는 소분자 GPR40 아고니스트의 합성 및 활성을 표제로 하여 『*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 1840-1845』에 논문을 게재하였다(이것은 GW9508을 기술할까?). 또 다른 논문은 지방산 수용체 GPR40을 통해 MIN6 세포에서 인슐린 분비의 약리학적 조절을 표제로 하였다: 아고니스트 및 안타고니스트 소 분자의 확인은 문헌 『*Br. J. Pharmacol.* 2006, 148, 619-928 from GlaxoSmithKline, USA』에 보고되어 있다(이것은 GW9508을 기술할까?).
- [0024] 
- [0025] 하기 구조를 비롯한, GPR40 수용체에 대한 소 분자 아고니스트의 고체상 합성 및 SAR은 미국의 Glaxo SmithKline Res. & Dev에 의해 문헌 『*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 16, 1840-1845』에 게재되어 있다.
- [0026] 
- [0027] 미국의 Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and development는 "일련의 새로운 G 단백질-연결 수용체 40 아고니스트로서 3-아릴-3-(4-펜옥시)-프로판산의 합성 및 생물학적 평가(Synthesis and Biological Evaluation of 3-Aryl-3-(4-phenoxy)-propanoic acid as a Novel Series of G-protein-coupled receptor 40 agonists)"를 게재하였다(*J. Med. Chem.* 2007, 16, 2807-2817)
- [0028] 메릴랜드, 베서스다의 National Institutes of Health는 "아고니스트 인식을 위한 GPR40에서 기능성 화학요법 프린트의 구조적 묘사로의 양방향 반복 접근(Bidirectional Iterative Approach to the Structural Delineation of the Functional Chemo print in GPR40 for agonist Recognition)"을 게재하였다(*J. Med. Chem.* 2007, 50, 2981-2990).
- [0029] 새로운 부류의 GPR40(FFAR 1) 아고니스트로서 하기식의 디아실 플로로글루시놀이 Piramal Life Sciences, Ltd.에 의해 문헌 『*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 6357-6361』에 게재되었다:



[0030]

[0031] 하기식의 새로운 G-단백질 연결 수용체40(GPR40) 안타고니스트로서 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-온의 합성 및 SAR이 Pfizer Piramal Life Sciences Ltd.에 의해 문헌 『*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 2400-2403』에 게재되었으며:



[0032]

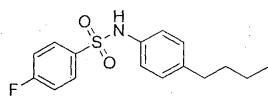
[0033] 문헌 『*Exp. Opin. Therapeutic Patents* 2009, 19(2), 237-264』에 "제2형 당뇨병을 위한 부상하는 타겟인, G-단백질 연결 수용체 40(GPR40/FFA1/FFAR1)의 소분자 모듈레이터의 발견 및 개발의 진보(Progress in the discovery and development of small molecule modulators of G-protein coupled receptor 40(GPR40/FFA1/FFAR1), an emerging target for type 2 diabetes)"로 게재되었다.

[0034]

[0034] 리포아톱토시스에 대한 GPR40의 역할을 언급한 광저우의 Sun Yat. Sen University에 의한 문헌 『*Zhongguo BingLi ShengLi Zazhi* 2009, 25(7), 1376-1380』에 게재된 보고서가 있다.

[0035]

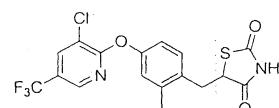
[0035] FFA의 수용체 GPR40에 대한 새로운 부류의 안타고니스트가 문헌 『*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009, 390, 557-563』에 게재되어 있다.



N41(DC260126)

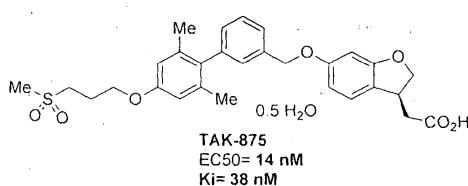
[0036]

[0037] Merck Res. Laboratories는 문헌 『*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20, 1298-1301』에 하기식을 갖는 "잠재적인 GPR40 아고니스트로서 5-아릴옥시-2,4-티아졸리딘디온의 발견(Discovery of 5-aryloxy-2,4-thiazolidinediones as potent GPR40 agonists)"을 게재하였다.



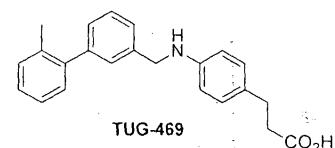
[0038]

[0039] 잠재적, 선택적, 그리고 경구적으로 생물학적으로 이용할 수 있는 GPR 40 아고니스트인 TAK -875의 발견은 Takeda Pharmaceutical Ltd.에 의해 문헌 『*ACS Med. Chem. Lett.* 2010, 1(6), 290-294』에 보고되었다.



[0040]

[0041] University of Southern Denmark의 또 다른 보고서에서 "디히드로신남산의 구조 활성 및 잠재적인 FFA1(GPR40) 아고니스트 TUG-469의 발견(Structure -Activity of Dihydrocinnamic acids and discovery of potent FFA1(GPR40) agonist TUG-469)"은 문헌 『*ACS Med. Chem. Lett.* 2010, 1(7), 345-349』에 보고되었다.



[0042]

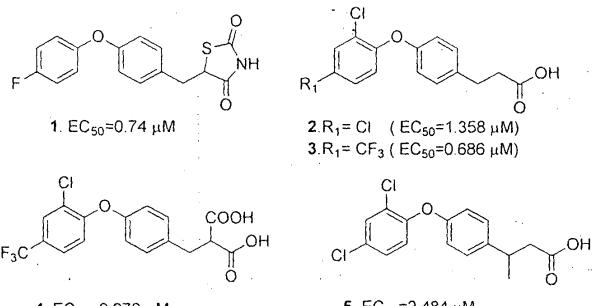
[0043] 췌장 β -세포에서 높게 발현되고 포도당-자극된 인슐린 분비를 증대하는 유리 지방산 1 수용체(FFAR 1 또는

GPR40)는 제2형 당뇨병의 치료를 위한 매력적인 타겟으로서 부상하고 있다 (*ACS Med. Chem. Lett.* 2010, 1(6), 290-294).

[0044] 인간 체장도에서 G-단백질 연결 수용체(GPR40) 발현 및 그의 조절: 제2형 당뇨병 및 지방산의 역할은 문헌 『*Nutrition Metabolism & Cardiovascular diseases* 2010, 20(1), 22-25』에 보고되었다.

[0045] Ranbaxy는 "지방산 수용체 GPR40의 새로운 아고니스트로서 베르베린의 확인(Identification of Berberine as a novel agonist of fatty acid receptor GPR40)"을 문헌 『*Phytother Res.* 2010, 24, 1260-63』에 보고하였다.

[0046] GPR40 아고니스트로서 하기의 치환된 3-(4-아릴옥시아릴)-프로판산은 Merck Res. Lab.에 의해 문헌 『*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011, 21, 3390-3394』에 보고되었다.



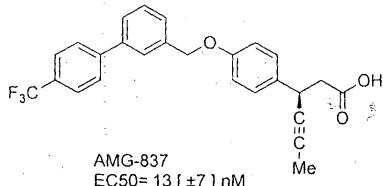
[0047]

[0048] GPR 40 아고니스트로서 치환된 아릴 알칸산 유사체에 대한 CoMSIA 연구는 문헌 『*Chem. Bio. Drug. Des.* 2011, 77, 361-372』에 보고되었다.

[0049] Takeda는 "잠재적 및 경구적으로 이용 가능한 G-단백질 연결 수용체 40 아고니스트의 설계, 합성 및 생물학적 활성(Design, Synthesis and biological activity of potential and orally available G-protein coupled receptor 40 agonists)"을 문헌 『*J. Med. Chem.* 2011, 54(5), 1365-1378』에 더 게재하였다.

[0050]

Amgen은 강력한 경구적으로 생물학적으로 이용할 수 있는 GPR40 아고니스트 AMG-837을 문헌 『*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, 22, 1267-1270』에 개시하였다:



[0051]

[0052] 제2형 당뇨병의 치료를 위한 잠재적이며 경구적으로 생물학적으로 이용할 수 있는 G 단백질-연결 수용체 40으로서 극성 작용기를 함유하는 페닐프로판산 유도체의 발견이 문헌 『*J. Med. Chem.* 2012, 55, 3756-3776』에서 Takeda에 의해 보고되었다.

[0053]

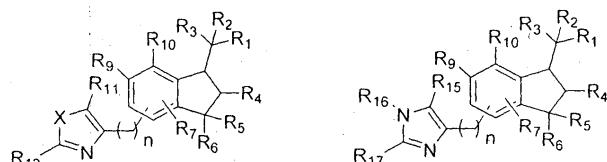
AM-1638의 발견: 잠재적이며 경구적으로 생물학적으로 이용할 수 있는 GPR40/FFA1 완전 아고니스트가 문헌 『*ACS Med. Chem. Lett.* 2012, 3(9), 726-730』에 보고되었다.

[0054]

(2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세트산의 최적화: 비-유리 지방산 예컨대, 매우 생물학적으로 이용할 수 있는 G 단백질-연결 수용체 40/포도당-의존 인슐린 치환성제로서 유리산 수용체 1 아고니스트의 발견은 문헌 『*J. Med. Chem.* 2012, 55, 3960-3974』에서 Takeda에 의해 보고되었다.

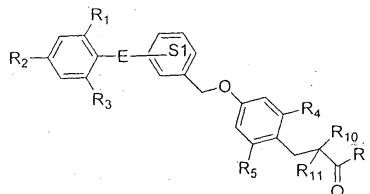
[0055]

Bayer는 특히 출원 번호 WO 2004011446에 하기식을 갖는 인단, 디히드로벤조푸란, 및 테트라히드로나프탈렌카르복실산 유도체 및 항당뇨병제로서 이의 용도를 개시하였다.



[0056]

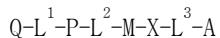
[0057] Takeda는 특히 WO 2005063729에 하기 일반식을 갖는 3-(4-벤질옥시페닐)프로판산 유도체를 개시하였다:



[0058]

[0059] WO 2005086661 A1(2005년 9월 22일, Amgen Inc.)은 하기식을 갖는 대사 장애의 치료에 사용하기 위한 화합물, 약제학적 조성물 및 방법을 개시하였다:

[0060]

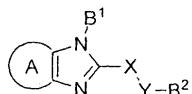


[0061]

US 2006/0004012, Akerman 등은 대사 장애의 치료에 사용하기 위한 특정 화합물, 약제학적 조성물 및 방법을 개시하였으며, 상기 화합물은 GPR40 아고니스트이다.

[0062]

WO 06/038738 A1(2006년 4월 13일, Takeda Pharmaceutical Ltd., Japan)은 하기 일반 구조를 갖는 특정 수용체 기능 조절체를 개시하였다:

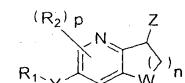


[0063]

Merck & Co.는 WO2006083781에 항당뇨병 비시클릭 화합물을 개시하였다. 거기에 개시된 것은 G 단백질 연결 수용체 40(GPR40)의 아고니스트로서, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 전구약물을 포함하는, 5-원 헤테로시클릭 고리가 부착된, 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 고리로 융합된 폐닐 또는 피리딜 고리를 함유하는 비시클릭 화합물이며 특히 비만 및 지질 장애, 예컨대 혼합 또는 당뇨병성 이상지질혈증, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 및 고중성지방혈증을 포함하는 질환과 종종 연관된 제2형 진성 당뇨병 및 상태의 치료 화합물로서 유용함이 개시된다.

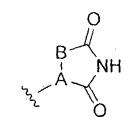
[0065]

Merck & Co.는 또 다른 특허 출원 WO 2006083612에서 비시클릭 화합물이 G 단백질 연결 수용체 40(GPR40)의 아고니스트로서 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 전구약물을 포함하는 융합된 피리딘 고리를 함유하며 특히 비만 및 지질 장애, 예컨대 혼합 또는 당뇨병성 이상지질혈증, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 및 고중성지방혈증을 포함하는 질환과 종종 연관된 제2형 진성 당뇨병 및 상태의 치료 화합물로서 유용한 항당뇨병 비시클릭 화합물을 개시하였다. 특히 출원에서 개시된 화합물은 하기 일반 구조를 갖는다:



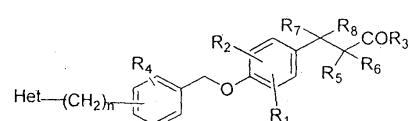
[0066]

[0067] (식중, Z은 $CR_3R_4CO_2R_5$, $-OCR_3R_4CO_2R_5$, $N(R_6)(CR_3R_4CO_2R_5)$, $-SCR_3R_4CO_2R_5$, 테트라졸, 및 헤테로시클릭 고리 II로 구성된 군으로부터 선택된다.)



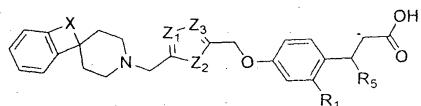
[0068]

[0069] 축합 고리 화합물은 US 특허 제7820837호에서 Yasum 등에 의해 개시되었다. US 7517910에서 언급된 하기식은 당뇨병 등의 예방 또는 치료를 위한 제제인, 인슐린 분비촉진제로서 유용한 GPR 40 수용체 기능 조정 작용을 갖는 화합물을 청구한다.



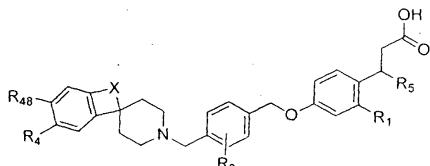
[0070]

[0071] 새로운 스피로피페리딘 화합물은 Eli Lilly & Company에 의해 WO 2011066183에서 언급되었다.



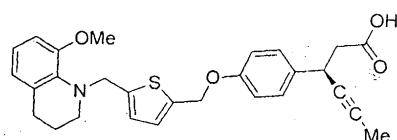
[0072]

[0073] Eli Lilly는 또한 특허 출원 번호 US20110092531에서 하기 스피로피페리딘을 개시하였다.



[0074]

[0075] 당뇨병의 치료에 유용한 새로운 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린 유도체는 Eli Lilly & Company에 의해 특허 출원 번호 WO 2013025424에 기술되었다.

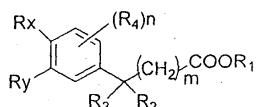


[0076]

[0077] "당뇨병의 치료를 위한 β -치환된 카르복실산 유도체의 제조(Preparation of β -substituted carboxylic acid derivatives for the treatment of diabetes)"를 표제로 하는 특허 출원, WO 2013147443은 Daichi Sankyo에 의해 개재되었다.

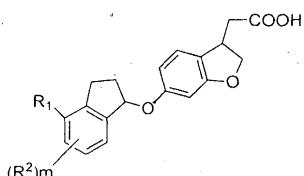
[0078]

[0078] Piramal Enterprises Limited은 하기 구조를 갖는 GPR 아고니스트로서 페닐 알칸산 유도체에 대하여 특허 출원 번호 WO 2013/128378을 공개하였다.



[0079]

[0080] Boehringer Ingelheim은 하기 정의된 구조를 갖는 "새로운 인다닐옥시 디하이드로벤조푸라닐 아세트산 유도체 및 GPR 수용체 아고니스트로서 이들의 용도(New indanyloxy dihydrobenzofuranyl acetic acid derivatives and their use as GPR receptor agonists)"를 표제로 하는 특허 출원 번호 WO 2013/144097 및 WO 2013/144098을 개재하였다.



[0081]

[0082] 암의 치료 및 관련 요법을 위한 새로운 치료적 타겟 및 방법은 Children's Medical Center Corporation에 의해 특허 출원 번호 WO 2014145817로 개시된다.

[0083]

[0083] WO 2014146604는 GPR40 수용체 기능 조절 작용을 갖는 특정 융합된 고리 화합물을 개시한다.

[0084]

[0084] 트리시클릭 화합물 및 그의 용도는 특허 출원 번호 WO2014133361로 SK Chemicals Co., Ltd에 의해 개재되었다.

[0085]

[0085] 특정 항당뇨병 비시클릭 화합물은 특허 출원 번호 WO2014130608에 개시되었다.

[0086]

[0086] Boehringer Ingelheim International은 특허 출원 번호 WO2013164292, WO2014122067, WO2014086712, 및 WO2014082918 및 US20140148462, US20140221349 및 US20140163025에 특정의 다른 인다닐옥시 디하이드로벤조푸라닐 아세트산을 개시하였다.

[0087]

[0087] Takeda Pharmaceutical Company Limited는 특허 출원 번호 EP2743268에 GPR40 수용체 모듈레이터로서 융합된

시클릭 화합물을 개시하였다. Bristol-Myers Squibb은 특히 출원 번호 WO2014078611, WO2014078610, WO2014078609 및 WO2014078608에 디히드로피라졸 GPR40 모듈레이터를 개시하였다.

[0088] LG Life Sciences Limited는 특히 WO2014073904에서 특정 GPR40 수용체 아고니스트를 개시하였다. Hancke Orozco 등은 특히 출원 번호 US20140128333에 장내 포도당 흡수를 감소시키고 인크레틴 방출을 유도하기 위한 화합물, 조성물 및 방법을 개시하였다. Merck Sharp & Dohme Corp.는 특히 출원 번호 US20140045746, WO2014022528 및 또 다른 출원에서 항당뇨병 트리시클릭 화합물을 개시하였으며 특히 US 20140038970에서 특정 가교 및 융합된 항당뇨병 화합물을 개시하였다.

[0089] G-단백질 연결 수용체 GPR40을 조정할 수 있는 새로운 플루오로-치환된 화합물은 특히 출원 번호 US20140058125에 개시되어 있다.

[0090] Mochida Pharmaceutical Co.는 특히 US20140057871에 시클릭 아미드 유도체를 개시하였다. Negoro 등은 특히 출원 번호 US20120035196에 특정 카르복실산 화합물을 개시하였다. 몇몇 다른 특히 출원은 GPR40 모듈레이터로서 다양한 수의 화합물을 개시하였다. 대표적인 문헌의 일부가 하기에 제공된다:

[0091] Chandra Sekhar Gudla 등은 문헌 『IJCPS, 2014, Vol.2(5), 852-861』에서 몇몇 새로운 3-치환된 3-(아릴옥시 아릴)-프로판산을 개시하였다.

[0092] WO 2005095338, WO 2006038738, WO 2006083612, WO 2006083781, WO 2007013679, WO 2007136572, WO 2007136573, WO 2007049050, WO 20070123225, WO 2008002931, WO 2008054674, WO 2008054675, WO 200830520, WO 2008130514, WO 2008139987, WO 2009058237, WO 2009048527, WO 2009054423, US 7968552, WO 2009038204, WO 2010045258, WO 2010012650, WO 2010085522, WO 2010085525, WO 2010085528, WO 2010091176, WO 2011044073, WO 2011052756, WO 2011078371, WO 2011069958, WO 2011083752, WO 2012111849, WO 2012108478, WO 2012074126, WO 2012020738, WO 2012004261, WO 2012010413, WO 2012010413, WO 2012011125 등.

[0093] 인슐린 의존형 제1형 당뇨병 및 인슐린 비의존형 제2형 당뇨병과 연관된 병리 생리학에서 목적으로 하는 약물은 많은 잠재적인 부효과를 가지며 환자의 높은 비율에서 이상지질혈증 및 고혈당증을 충분히 해결하지 않는다. 치료는 종종 식이요법, 운동, 저혈당증제를 사용하는 개별 환자의 요구에 초점을 맞추고 있지만, 새로운 항당뇨병제, 특히 더 적은 역효과와 함께 더 잘 견딜 수 있는 것이 계속적으로 요구된다.

[0094] 유사하게, 죽상경화증, 고지방혈증, 고지혈증 및 고콜레스테롤혈증을 포함하는 고혈압 및 그의 연관된 병리학을 특징으로 하는 대사 증후군(증후군 X)은 공격할 때 이상 혈당 레벨을 유도할 수 있는 감소된 인슐린 감수성과 연관되었다. 심근 허혈 및 미세혈관 질환은 비치료된 또는 불량하게 제어된 대사 증후군과 연관된 확립된 이환율이다.

[0095] 새로운 항비만 및 항당뇨병제, 특히 몇 가지 역효과를 잘 견디는 것에 대하여 계속적인 요구가 있다.

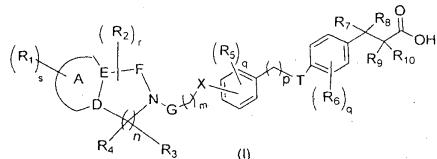
[0096] 본 발명은 당뇨병의 치료에 유용한 GPR 40의 아고니스트에 관한 것이다. 인간에서, GPR 40은 체장에서 발현된다. 상술한 바와 같이, 여러 GPR 40 아고니스트가 개발되었고 계속해서 개발되고 있다. 그러나 질환을 치료하기 위한 이들 화합물의 치료 가능성은 아직 입증되지 않고 있으며 따라서 현재의 치료 섭생보다 더 우수하거나 또는 대적할만한 효능이 있으며, 더 적은 부효과를 갖고 더 낮은 용량 섭생이 필요한 더 새로운 약제 개발의 필요성이 남아있다.

[0097] 본원에서 고지혈증, 증후군 X로 분류되는 질환 및 죽상경화증에 의해 야기되는 질환의 치료 및/또는 예방에서 유익한 효과를 가질 수 있는 항당뇨병, 항비만, 지질감소, 리포단백질 감소 및 항고혈당제로서 유용한 식(I)의 새로운 화합물 및 이의 제조 방법을 개시한다.

발명의 내용

발명의 요약

[0099] 본 발명의 주요 목적은 일반식(I)로 표시되는 새로운 GPR40 아고니스트, 이의 호변이성질체 형태, 이의 입체이성질체, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이들 또는 이들의 혼합물을 함유하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.



[0100]

본 발명의 한 실시양태에서 일반식(I)로 표시되는 화합물, 이의 호변이성질체 형태, 이의 입체이성질체, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법을 제공한다.

[0102]

본 발명의 추가의 실시양태에서 일반식(I)의 화합물, 이의 호변이성질체 형태, 이의 입체이성질체, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이러한 조성물의 제조에서 일반적으로 사용되는 적합한 담체, 용매, 희석제 및 기타 매질과 조합된 이의 혼합물을 함유하는 약제학적 조성물이 제공된다.

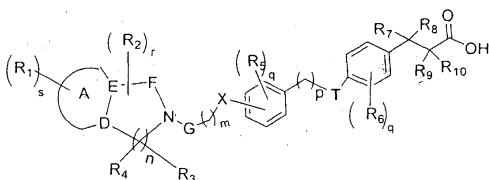
[0103]

여전히 또 다른 실시양태에서 식(I)의 화합물 및 당뇨병, 비만 및 다른 관련 장애의 치료를 위한 제2의 적합한 치료제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

발명의 상세한 설명

따라서, 본 발명은 하기 일반식(I)의 화합물, 이의 호변이성질체 형태, 이의 입체이성질체, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 이를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다:



[0106]

식(I)

[0108]

식 중,

각각의 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 은 각 경우에 독립적으로 H, 할로겐, 히드록실, CN, NO_2 , CHO, COOH, CO, 하기로부터 선택된 임의로 치환된 기: 알킬, 알콕시, 티올, 술폴시드, 술폰, 아실, NH_2 또는 임의로 치환된 $NHCO$ -선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬 또는 'R'이 각 경우에 독립적으로 H, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤�테로시클릴, 헤�테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤�테로아르알킬기로부터 선택된 임의로 치환된 기를 나타내는 OR, $C(O)OR$, $C(O)R$ 및 SO_2R 기; 대안적인 실시양태에서, R_3 및 R_4 는 함께 옥소기를 형성할 수 있고;

[0110]

'A'는 O, S, 또는 N으로부터 선택된 하나 또는 하나 초과의 헤테로원자를 더 갖는 3-7원의 부분적으로 포화, 불포화 또는 포화된 고리로부터 선택되며;

[0111]

각각의 'E' 및 'D'는 독립적으로 질소 또는 탄소일 수 있고; 'F'는 C, N 또는 O로부터 선택될 수 있으며; 'G'는 존재 또는 부재일 수 있고 존재할 때 결합 또는 O, S, NR_a 로부터 선택되며, 여기에서 ' R_a '는 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬을 나타내고;

[0112]

$m=1-3$ 이며; 각각의 'n', 'r', 'p' 및 's'는 독립적으로 0 내지 6 범위의 정수를 나타내고; $q=0-4$ 이며;

[0113]

'X'는 존재 또는 부재일 수 있으며 존재할 때 CH_2 , O, S, 및 NR_a , SO_2NH 로부터 선택되며; 여기에서 ' R_a '는 상기 정의된 바와 같고;

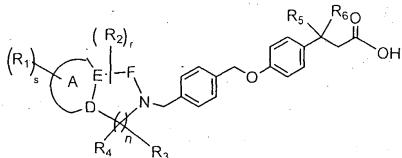
[0114]

'T'는 산소, $-NH$, S, SO , SO_2 또는 NR_a 로부터 선택되며, 여기에서 ' R_a '는 상기 정의된 바와 같고; 각각의 R_7 및 R_8 은 독립적으로 (C_2-C_4)알킬, 나이트릴, 또는 시클로알킬로부터 선택될 수 있고; 대안적으로 R_7 및 R_8 은 그것이 부착된 탄소 원자와 함께 결합되어 S, N, 또는 O로부터 선택된 하나 또는 하나 초과의 헤테로 원자를 임의로 더

가질 수 있는 3-7원 시클릭 고리를 형성하며;

[0115] R_9 및 R_{10} 은 수소, 알킬, 알콕시, 및 할로겐기로부터 선택될 수 있다.

[0116] 본 발명의 바람직한 실시양태는 하기 일반식(I')의 화합물, 이의 호변이성질체 형태, 이의 입체이성질체, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 이를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다:



[0117]

식(I')

식중,

[0120] 각각의 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 각 경우에 독립적으로 H, 할로겐, 히드록실, CN, NO_2 , CHO, COOH, CO, 하기로부터 선택된 임의로 치환된 기: 알킬, 알콕시, 티올, 술포시드, 술폰, 아실, NH_2 또는 임의로 치환된 $NHCO$ -선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬 또는 ' R' 이 각 경우에 독립적으로 H, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬기로 부터 선택된 임의로 치환된 기를 나타내는 OR , $C(O)OR$, $C(O)R$ 및 SO_2R ;

[0121] 대안적인 실시양태에서, R_3 및 R_4 는 함께 옥소기를 형성할 수 있고;

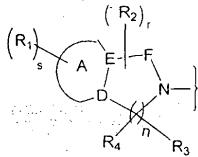
[0122] ' A '는 O, S, 또는 N으로부터 선택된 하나 또는 하나 초파의 헤테로원자를 더 가질 수 있는 3-7원의 부분적으로 포화, 불포화 또는 포화된 고리로부터 선택되며;

[0123] 각각의 ' E ' 및 ' D '는 독립적으로 질소 또는 탄소일 수 있다. ' F '는 C, N 또는 O로부터 선택될 수 있고;

[0124] 각각의 ' n ', ' r ' 및 ' s '는 독립적으로 0 내지 6의 정수를 나타내고;

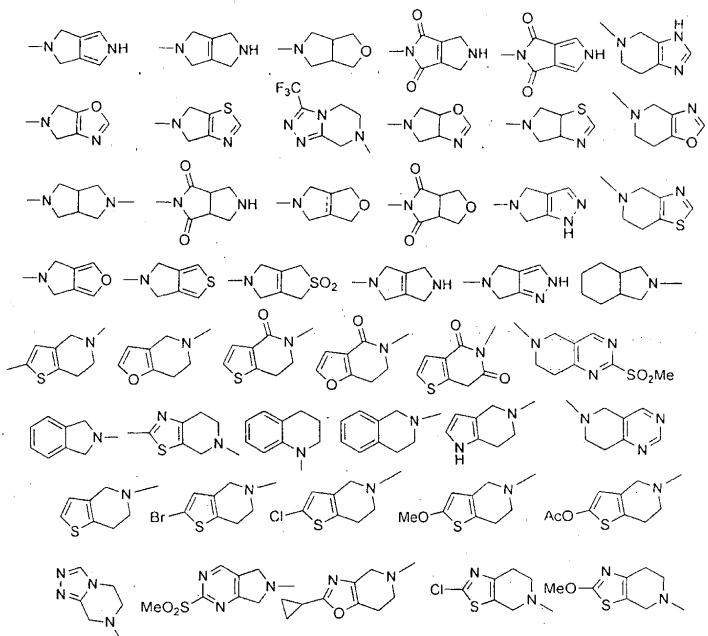
[0125] 각각의 R_5 및 R_6 은 독립적으로 (C_2-C_4)알킨, 니트릴, 또는 시클로알킬로부터 선택될 수 있다; 대안적으로 R_5 및 R_6 은 그것이 형성된 탄소 원자와 함께 결합되어 S, N, 또는 O로부터 선택된 하나 또는 하나 초파의 헤테로 원자를 임의로 더 가질 수 있는 3-7원 시클릭 고리를 형성한다;

[0126] 하기식으로 나타내는 바람직한 헤테로사이클은



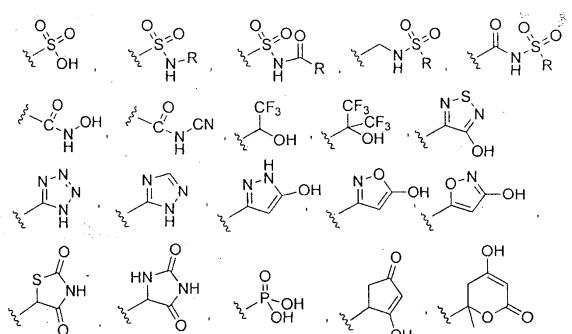
[0127]

[0128] 하기에서 언급되는 비시클릭 고리들로부터 선택될 수 있다:



[0129]

[0130] 치환기 $-COOH$ 는 하기와 같은 바이오이소스테릭 치환기(bioisosteric replacements)로 가능한 곳에서 임의로 대체될 수 있다:



[0131]

[0132] 등;

[0133] R_1 내지 R_{10} 의 임의의 기가 하나 이상의 기로 치환될 때, 치환기는 히드록실, 옥소, 할로, 티오, 니트로, 아미노, 시아노, 포르밀, 또는 아미디노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 비시클로알킬, 비시클로알케닐, 알콕시, 알켄옥시, 시클로알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아르알킬, 아르알콕시, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아르알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아르알콕시, 헤테로시클릴옥시, 헤테로시클릴알콕시, 헤테로시클릴알콕시아실, 아실, 아실옥시, 아실아미노, 일 치환 또는 이 치환된 아미노, 아릴아미노, 아르알킬아미노, 카르복실산 및 그의 유도체 예컨대 에스테르 및 아미드, 카르보닐아미노, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 아릴옥시알킬, 아르알콕시알킬, 알킬티오, 티오알킬, 아릴티오, 알킬술포닐아미노, 알킬술포닐옥시, 알콕시카르보닐아미노, 아릴옥시카르보닐아미노, 아르알킬옥시카르보닐아미노, 아미노카르보닐아미노, 알킬아미노카르보닐아미노, 알콕시아미노, 히드록실 아미노, 술페닐 유도체, 술포닐 유도체, 술폰산 및 그의 유도체로부터 선택되는 치환 또는 비치환된 기를 포함하는 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0134]

아릴기는 이러한 고리가 함께 종속 방식으로 부착될 수 있거나 또는 융합될 수 있는 1, 2 또는 3개의 고리를 함유하는 방향족 계일 수 있으며; 바람직한 실시양태에서 이러한 아릴기는 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 인단, 비페닐기로부터 선택될 수 있다.

[0135]

헤테로아릴기는 0, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 함유하는 단일 또는 융합될 수 있는 5 내지 8원 방향족 라디칼을 나타내며; 바람직한 실시양태에서 이러한 기는 피리딜, 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 옥사졸

릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 인돌리닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 아자인돌리닐, 벤조디히드로푸라닐, 벤조디히드로티에닐, 피라졸로피리미디닐, 피라졸로피리미도닐, 아자퀴나졸리닐, 아자퀴나졸리노일, 피리도푸라닐, 피리도티에닐, 티에노피리미딜, 티에노피리미도닐, 쿠놀리닐, 피리미디닐, 피라졸릴, 쿠나졸리닐, 쿠나졸로닐, 피리미도닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 벤즈옥사지닐, 벤즈옥사지노닐, 벤조티아지닐, 벤조티아지노닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 프탈라지닐, 나프틸리디닐, 푸리닐, 카르바졸릴, 폐노티아지닐, 웬옥사지닐기로부터 선택될 수 있다;

[0136] 용어 "헤테로시클릴"은 포화, 부분적으로 포화 또는 불포화된 고리형 라디칼을 나타내며, 헤테로원자는 질소,황 또는 산소로부터 선택되고; 바람직한 실시양태에서 이러한 기는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 4-옥소피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 2-옥소모르폴리닐, 아제피닐, 디아제피닐, 옥사피닐, 티아제피닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 등으로부터 선택될 수 있고; 부분적으로 포화된 헤테로시클릭 라디칼의 예는 디히드로티오펜, 디히드로피란, 디히드로티아졸기를 포함한다.

[0137] 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "알킬"기는 메틸, 에틸, *n*-프로필, *iso*-프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 아밀, *t*-아밀, *n*-펜틸, *n*-헥실, 등으로부터 선택된 1 내지 6개의 탄소를 함유하는 선형 또는 분지형 라디칼을 나타낸다;

[0138] - 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "알케닐"기는 2 내지 6개의 탄소를 함유하는 라디칼로부터 선택되며, 더 바람직하게는 비닐, 알릴, 2-부테닐, 3-부테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐 등으로부터 선택된 기이고; "알케닐"기는 직쇄 및 분지형 사슬의 디엔 및 트리엔을 포함한다;

[0139] - 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "알키닐"기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형 라디칼로부터 선택되며, 더 바람직하게는 티에닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-펜티닐, 4-펜티닐, 1-헥시닐, 등이다. 용어 "알키닐"은 디- 및 트리-인을 포함한다;

[0140] - 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "시클로알킬", 또는 "알리시클릭"기는 3 내지 6개의 탄소를 함유하는 시클릭 라디칼로부터 선택되며, 더 바람직하게는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등이다; 용어 "비시클로알킬"은 함께 융합된 하나 초파의 시클로알킬기를 의미한다;

[0141] - 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "시클로알케닐"기는 바람직하게는 시클로프로페닐, 1-시클로부테닐, 2-시클로부테닐, 1-시클로펜테닐, 2-시클로펜테닐, 3-시클로펜테닐, 1-시클로헥세닐, 2-시클로헥세닐, 3-시클로헥세닐 등으로부터 선택된다;

[0142] - 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "알콕시"기는 산소 원자에 직접적으로 부착된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 함유하는 기로부터 선택되며, 더 바람직하게는 메톡시, 에톡시, *n*-프로록시, *iso*-프로록시, *n*-부톡시, *t*-부톡시, *iso*-부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시, 등으로부터 선택된 기이다;

[0143] - 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "시클로알콕시"기는 산소 원자에 직접적으로 부착된, 상기 정의된 바와 같은 시클로알킬 라디칼을 함유하는 기로부터 선택되며, 더 바람직하게는 시클로프로록시, 시클로부톡시, 시클로펜틸옥시, 시클로헥실옥시, 시클로헵틸옥시 등으로부터 선택된 기이다;

[0144] - 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "아릴옥시"기는 산소 원자에 직접적으로 부착된, 상기 정의된 바와 같은 아릴 라디칼을 함유하는 기로부터 선택되며, 더 바람직하게는 펜옥시, 나프틸옥시, 테트라히드로나프틸옥시, 비페닐옥시, 등으로부터 선택된 기이다;

[0145] - 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "아르알킬"기는 알킬 라디칼에 직접적으로 부착된, 상기 정의된 바와 같은 아릴 라디칼을 함유하는 기로부터 선택되며, 더 바람직하게는 벤질, 펜에틸, 등으로부터 선택된 기이다;

[0146] - 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "아르알콕시"기는 산소 원자에 직접적으로 부착된, 상기 정의된 바와 같은 아르알킬 라디칼을 함유하는 기로부터 선택되며, 더 바람직하게는 벤질옥시, 펜에틸옥시, 등으로부터 선택된 기이다;

[0147] - 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "헤테로아르알킬"기는 알킬 라디칼에 직접적으로 부착된, 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 함유하는 기로부터 선택되며, 더 바람직하게는 피리딘알킬, 티오펜알

킬, 퀴놀린알킬, 등으로부터 선택된 기이다;

[0148]

- 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "알켄옥시"기는 산소 원자에 부착된, 상기 정의된 바와 같은 알케닐 라디칼을 함유하는 기로부터 선택되며, 더 바람직하게는 비닐옥시, 알릴옥시, 부텐옥시, 펜텐옥시, 헥센옥시, 등으로부터 선택된다;

[0149]

- "할로알킬"기는 하나 이상의 할로겐으로 적합하게 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼; 예컨대 퍼할로알킬, 더 바람직하게는, 퍼플루오로(C_1-C_6)알킬 예컨대 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 모노 또는 폴리할로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실기로부터 선택된다;

[0150]

- "할로알콕시"기는 산소 원자에 직접적으로 부착된, 상기 정의된 바와 같은 적합한 할로알킬로부터 선택되며, 더 바람직하게는 플루오로메톡시, 클로로메톡시, 플루오로에톡시, 클로로에톡시 등으로부터 선택된 기이다;

[0151]

- "퍼할로알콕시"기는 산소 원자에 직접적으로 부착된, 상기 정의된 바와 같은 적합한 퍼할로알킬 라디칼로부터 선택되며, 더 바람직하게는 트리플루오로메톡시, 트리플루오로에톡시, 등으로부터 선택된 기이다;

[0152]

- 기 "헤테로아릴옥시", "헤테로아르알콕시", "헤테로시클로옥시". "헤테로시클릴알콕시"는 산소 원자에 부착된, 상기 정의된 바와 같은 적합한 헤테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 헤�테로시클릴, 헤�테로시클릴알킬기로부터 각각 선택된다;

[0153]

- 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "아실"기는 1 내지 8개의 탄소를 함유하는 라디칼로부터 선택되며, 더 바람직하게는 치환될 수 있는 포르밀, 아세틸, 프로판오일, 부탄오일, *iso*-부탄오일, 펜탄오일, 헥산오일, 햄탄오일, 벤조일 등으로부터 선택된다;

[0154]

- 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "아실옥시"기는, 산소 원자에 직접적으로 부착된, 상기 정의된 바와 같은 적합한 아실기로부터 선택되며, 더 바람직하게는 이러한 기는 아세틸옥시, 프로피오닐옥시, 부탄오일옥시, *iso*-부탄오일옥시, 벤조일옥시 등으로부터 선택된다;

[0155]

- 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "아실아미노"기는, 아미노 라디칼에 부착된 이전에 정의된 바와 같은 적합한 아실기로부터 선택되며, 더 바람직하게는 이러한 기는 치환될 수 있는 CH_3CONH , C_2H_5CONH , C_3H_7CONH , C_4H_9CONH , C_6H_5CONH 등으로부터 선택된다.

[0156]

- 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "일-치환된 아미노"기는 이전에 정의된 바와 같은 (C_1-C_6)알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴 또는 아릴알킬기로부터 선택된 하나의 기로 치환된 아미노기를 나타내며, 더 바람직하게는 이러한 기는 메틸아민, 에틸아민, *n*-프로필아민, *n*-부틸아민, *n*-펜틸아민 등으로부터 선택된다;

[0157]

- 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 '이-치환된 아미노"기는 상기 정의된 바와 같은 (C_1-C_6)알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 또는 아릴알킬기로부터 선택된 동일하거나 상이할 수 있는 두 라디칼로 치환된 아미노기를 나타내며, 더 바람직하게는 상기의 기는 디메틸아미노, 메틸에틸아미노, 디에틸아미노, 페닐메틸아미노 등으로부터 선택된다;

[0158]

- 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "아릴아미노"는, 질소 원자로부터 자유 원자가 결합을 갖는 아미노를 통해 연결된 상기 정의된 바와 같은 아릴기를 나타내고, 더 바람직하게는 상기의 기는 페닐아미노, 나프틸아미노, *N*-메틸 아닐리노 등으로부터 선택된다;

[0159]

- 단독(-C=O-)으로 또는 예컨대 "알킬카르보닐"에 대하여 상기 기술된 알킬과 같은 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "옥소" 또는 "카르보닐"기는 아실 또는 알카노일과 같은 상기 정의된 알킬 라디칼로 치환된 카르보닐 라디칼(-C=O-)을 나타낸다;

[0160]

- 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "카르복실산"기는 -COOH기를 나타내며, 에스테르 및 아미드와 같은 카르복실산의 유도체를 포함한다;

[0161]

- 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "에스테르"기는 -COO- 기를 나타내며, 카르복실산 유도체를 포함하고, 더 바람직하게는 에스테르 부분 (moieties)은 임의로 치환될 수 있는 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 등과 같은 알콕시카르보닐; 임의로 치환될 수 있는 펜옥시카르보닐, 나프틸옥시카르보닐, 등과 같은 아릴옥시카르보닐기; 임의로 치환될 수 있는 벤질옥시카르보닐, 펜에틸옥시카르보닐, 나프틸메톡시카르보닐, 등과 같

은 아르알콕시카르보닐기; 헤테로아릴기가 상기 정의된 바와 같은, 임의로 치환될 수 있는 헤테로아릴옥시카르보닐, 헤테로아르알콕시카르보닐; 헤테로시클릭기가 이전에 정의된 바와 같은 임의로 치환될 수 있는 헤테로시클릭옥시카르보닐로부터 선택된다;

- [0162] - 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "아미드"기는 아미노기가 일- 또는 이- 치환 또는 비치환된 아미노카르보닐 라디칼($\text{H}_2\text{N}-\text{C}=\text{O}$)을 나타내며, 더 바람직하게는 기는 메틸 아미드, 디메틸 아미드, 에틸 아미드, 디에틸 아미드, 등으로부터 선택된다;
- [0163] - 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "아미노카르보닐"기는 "아미노카르보닐", "아미노카르보닐알킬", "n-알킬아미노카르보닐", "N-아릴아미노카르보닐", "N,N-디알킬아미노카르보닐", "N-알킬-N-아릴아미노카르보닐", "N-알킬-N-히드록시아미노카르보닐", 및 "N-알킬-N-히드록시아미노카르보닐알킬"로부터 선택될 수 있으며, 이들 각각은 임의로 치환된다. 용어 "N-알킬아미노카르보닐" 및 "N,N-디알킬아미노카르보닐"은 각기 하나의 알킬 라디칼 및 두 알킬 라디칼로 치환된 상기 정의된 바와 같은 아미노카르보닐 라디칼을 나타낸다. 바람직한 것은 아미노카르보닐 라디칼에 부착된 상기 정의된 바와 같은 저급 알킬 라디칼을 갖는 "저급 알킬아미노카르보닐"이다. 용어 "N-아릴아미노카르보닐" 및 "N-알킬-N-아릴아미노카르보닐"은 하나의 아릴, 또는 하나의 알킬, 및 하나의 아릴 라디칼로 각기 치환된 아미노카르보닐 라디칼을 나타낸다. 용어 "아미노카르보닐알킬"은 아미노카르보닐 라디칼로 치환된 알킬 라디칼을 포함한다;
- [0164] - 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "히드록시알킬"기는 하나 이상의 히드록시 라디칼로 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬기로부터 선택되며, 더 바람직하게는 기는 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, 히드록시부틸, 히드록시펜틸, 히드록시헥실 등으로부터 선택된다;
- [0165] - 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "아미노알킬"기는 일- 및 이- 치환된 아미노알킬과 같은 치환될 수 있는, 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼에 부착된 아미노($-\text{NH}_2$) 부분을 나타낸다. 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 본원에서 사용된 용어 "알킬아미노"는 일- 및 이- 치환된 알킬아미노와 같은 치환될 수 있는, 아미노기에 부착된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 나타낸다;
- [0166] - 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "알콕시알킬"기는 상기 정의된 바와 같은 알킬기에 부착된 상기 정의된 바와 같은 알콕시기를 나타내며, 더 바람직하게는 기는 메톡시메틸, 에톡시메틸, 메톡시에틸, 에톡시에틸 등으로부터 선택될 수 있다;
- [0167] - 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "알킬티오"기는, 황 원자로부터 자유 원자가를 갖는 2가 황 원자를 통해 연결된, 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 포함하는 직쇄 또는 분지형 또는 시클릭 1가 치환기를 나타내며, 더 바람직하게는 기는 임의로 치환될 수 있는, 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 부틸티오, 펜틸티오 등 또는 시클로프로필티오, 시클로부틸티오, 시클로펜틸티오, 시클로헥실티오 등으로부터 선택된 시클릭 알킬티오로부터 선택될 수 있다;
- [0168] - 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "티오알킬"기는 R'가 수소, 알킬 또는 아릴기를 나타내는 식 $-\text{SR}'$ 기에 부착된 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 나타내며, 예컨대 임의로 치환될 수 있는 티오메틸, 메틸티오메틸, 페닐티오메틸 등이다.
- [0169] - 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "알콕시카르보닐아미노"기는 아미노기에 부착된, 상기 정의된 바와 같은 적합한 알콕시카르보닐기, 더 바람직하게는 메톡시카르보닐아미노, 에톡시카르보닐아미노, 등으로부터 선택된다;
- [0170] - 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "아미노카르보닐아미노", "알킬아미노카르보닐아미노", "디알킬아미노카르보닐아미노"는 각기 아미노(NH_2), 알킬아미노기 또는 디알킬아미노기에 부착된 카르보닐아미노($-\text{CONH}_2$) 기이며, 여기에서 알킬기는 상기 정의된 바와 같다;
- [0171] - 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "아미디노"기는 $-\text{C}(\text{=NH})-\text{NH}_2$ 라디칼을 나타내며; "알킬아미디노"기는 아미디노기에 부착된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 나타낸다;
- [0172] - 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "알콕시아미노"기는 아미노기에 부착된 상기 정의된 바와 같은 적합한 알콕시기를 나타낸다;
- [0173] - 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "히드록시아미노"기는 $-\text{NHOH}$ 부분을 나타내며, 상기 정의된

것들로부터 선택된 적합한 기로 임의로 치환될 수 있다.

[0174] - 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "솔페닐"기 또는 "솔페닐 유도체"는 2가기, $-SO-$ 또는 R_xSO 를 나타내며, 여기에서 R_x 는 임의로 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 상기 정의된 것들로부터 선택된 기이다;

[0175] - 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "솔포닐" 기 또는 "솔폰 유도체"는 알킬솔포닐과 같은 다른 용어와 함께 2가 라디칼 $-SO_2-$, 또는 R_x 가 상기 정의된 바와 같은 R_xSO_2- 를 나타낸다. 더 바람직하게는, 그 기는 상기 정의된 것들로부터 선택된 적합한 알킬 라디칼이 솔포닐 라디칼에 부착된 "알킬솔포닐", 예컨대 메틸솔포닐, 에틸솔포닐, 프로필솔포닐 등, 상기 정의된 바와 같은 아릴 라디칼이 솔포닐 라디칼에 부착된 "아릴솔포닐", 예컨대 페닐솔포닐 등으로부터 선택될 수 있다.

[0176] - 단독으로 또는 다른 라디칼과의 조합으로 사용된 "솔포닐옥시"기는 알킬솔포닐옥시와 같은 다른 용어와 함께, 2가 라디칼 $-SO_3-$, 또는 R_x 가 상기 정의된 바와 같은 R_xSO_3- 를 나타낸다. 더 바람직하게는, 기는 상기 정의된 것들로부터 선택된 적합한 알킬 라디칼이 솔포닐옥시 라디칼에 부착된 "알킬솔포닐", 예컨대 메탄솔포닐옥시, 에탄솔포닐옥시, 프로판솔포닐옥시 등, 상기 정의된 바와 같은 아릴 라디칼이 솔포닐 라디칼에 부착된 "아릴솔포닐", 예컨대 벤젠솔포닐옥시 등으로부터 선택될 수 있다.

[0177] 적합한 기 및 기 위의 치환기는 명세서에 기술된 것들로부터 선택될 수 있다.

[0178] 특히 유용한 화합물은 하기로부터 선택될 수 있다:

[0179] (S)-3-((3-((6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산(1);

[0180] 리튬 3-(4-((3-((4H-프로[3,4-c]파롤-5(6H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)-3-시아노프로판산;

[0181] 3-시아노-3-(4-((3-((4-옥소-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)일)메틸)벤질)옥시)페닐)프로판산;

[0182] 리튬

3-시아노-3-(4-((3-((트리플루오로메틸)-5,6-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파라진-7(8H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)프로판산;

[0183] 3-시아노-3-(4-((3-((2,2-디옥시도-1H-티에노[3,4-c]파롤-5(3H,4H,6H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)프로판산;

[0184] 3-시아노-3-(4-((3-((6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)프로판산;

[0185] (S)-3-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

[0186] (S)-3-((3-((1-(tert-부톡시카르보닐)-6,7-디히드로-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

[0187] (S)-3-((3-((6,7-디히드로-1H-파롤로[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

[0188] (S)-3-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

[0189] (S)-3-((3-((3-((트리플루오로메틸)-5,6-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파라진-7(8H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

[0190] (S)-3-((3-((이소인돌린-2-일메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

[0191] (S)-3-((3-((3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

[0192] (S)-3-((3-((2-브로모-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

[0193] (S)-3-((3-((3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

[0194] 칼슘(S)-3-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-이노에이트
(S)-3-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-이노에이트;

[0195] 칼슘(S)-3-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티아졸로[4,5-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-이노에이트(S)-3-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티아졸로[4,5-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-이노에이트;

- [0196] $(S)\text{-}3\text{-}4\text{-}((3\text{-}((2\text{-}(디플루오로메틸)\text{-}6,7\text{-디히드로티에노}[3,2\text{-c}]페리딘\text{-}5(4H)\text{-일})메틸)벤질)옥시)페닐)헥스\text{-}4\text{-인}오의 산;$
- [0197] 칼슘 $(S)\text{-}3\text{-}4\text{-}((3\text{-}((2\text{-}브로모\text{-}6,7\text{-디히드로티에노}[3,2\text{-c}]페리딘\text{-}5(4H)\text{-일})메틸)벤질)옥시)페닐)헥스\text{-}4\text{-이}노에이트;$
- [0198] 칼슘 $(S)\text{-}3\text{-}4\text{-}((3\text{-}((3,4\text{-디히드로이소퀴놀린\text{-}2(1H)\text{-일})메틸)벤질)옥시)페닐)헥스\text{-}4\text{-이}노에이트;$
- [0199] $(S)\text{-}3\text{-}4\text{-}((3\text{-}((7,8\text{-디히드로페리도}[4,3\text{-d}]페리미딘\text{-}6(5H)\text{-일})메틸)벤질)옥시)페닐)헥스\text{-}4\text{-인}오의 산;$
- [0200] $(S)\text{-}3\text{-}4\text{-}((3\text{-}((1\text{-메틸페롤로}[3,4\text{-c}]페라졸\text{-}5(1H,4H,6H)\text{-일})메틸)벤질)옥시)페닐)헥스\text{-}4\text{-인}오의 산;$
- [0201] $(3S)\text{-}3\text{-}4\text{-}((3\text{-}((6\text{-옥사\text{-}3\text{-아자비시클로[3.1.1]헵탄\text{-}3\text{-일}메틸)벤질)옥시)페닐)헥스\text{-}4\text{-인}오의 산;$
- [0202] $(S)\text{-}3\text{-}4\text{-}((3\text{-}((인돌린\text{-}1\text{-일}메틸)벤질)옥시)페닐)헥스\text{-}4\text{-인}오의 산;$
- [0203] $(S)\text{-}3\text{-}4\text{-}((3\text{-}((5,6\text{-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3\text{-a}]페라진\text{-}7(8H)\text{-일})메틸)벤질)옥시)페닐)헥스\text{-}4\text{-인}오의 산;$
- [0204] $(S)\text{-}3\text{-}4\text{-}((3\text{-}((2\text{-시클로프로필\text{-}6,7\text{-디히드로옥사졸로[4,5\text{-c}]페리딘\text{-}5(4H)\text{-일})메틸)벤질)옥시)페닐)헥스\text{-}4\text{-인}오의 산;$
- [0205] 포름산과의 $(3S)\text{-}3\text{-}4\text{-}((3\text{-}((5\text{-벤질헥사하이드로페롤로[3,4\text{-c}]페롤\text{-}2(1H)\text{-일})메틸)벤질)옥시)페닐)헥스\text{-}4\text{-인}오의 산 화합물;$
- [0206] $(S)\text{-}3\text{-}4\text{-}((3\text{-}((4H\text{-티에노}[2,3\text{-c}]페롤\text{-}5(6H)\text{-일})메틸)벤질)옥시)페닐)헥스\text{-}4\text{-인}오의 산;$
- [0207] $6\text{-}((3\text{-}((4\text{-}((S)\text{-}1\text{-카르복시펜트\text{-}3\text{-인}2\text{-일})펜옥시)메틸)벤질)\text{-}6,7\text{-디히드로-5H\text{-페롤로[3,4\text{-d}]페리미딘\text{-}6\text{-이}움 포르메이트;$
- [0208] $1\text{-}((3\text{-}((4\text{-}((S)\text{-}1\text{-카르복시펜트\text{-}3\text{-인}2\text{-일})펜옥시)메틸)벤질)\text{-}7\text{-메톡시\text{-}1,2,3,4\text{-테트라하이드로퀴놀린\text{-}1\text{-이}움 포르메이트;$
- [0209] $(S)\text{-}3\text{-}4\text{-}((3\text{-}((2\text{-클로로\text{-}6,7\text{-디히드로티아졸로[5,4\text{-c}]페리딘\text{-}5(4H)\text{-일})메틸)벤질)옥시)페닐)헥스\text{-}4\text{-인}오의 산;$
- [0210] $(S)\text{-}3\text{-}4\text{-}((3\text{-}((2\text{-}브로모\text{-}6,7\text{-디히드로티아졸로[5,4\text{-c}]페리딘\text{-}5(4H)\text{-일})메틸)벤질)옥시)페닐)헥스\text{-}4\text{-인}오의 산;$
- [0211] $(S)\text{-}3\text{-}4\text{-}((3\text{-}((페롤로[3,4\text{-c}]페라졸\text{-}5(1H,4H,6H)\text{-일}메틸)벤질)옥시)페닐)헥스\text{-}4\text{-인}오의 산;$
- [0212] $(S)\text{-}3\text{-}4\text{-}((3\text{-}((2\text{-}((히드록시)메틸)\text{-}6,7\text{-디히드로티에노[3,2\text{-c}]페리딘\text{-}5(4H)\text{-일})메틸)벤질)옥시)페닐)헥스\text{-}4\text{-인}오의 산;$
- [0213] $(S)\text{-}5\text{-}((3\text{-}((4\text{-}((1\text{-카르복시펜트\text{-}3\text{-인}2\text{-일})펜옥시)메틸)벤질)\text{-}4,5,6,7\text{-테트라하이드로티에노[3,2\text{-c}]페리딘\text{-}2\text{-카르복실산};$
- [0214] 3-시클로프로필 $-3\text{-}((3\text{-}((2\text{-}((2\text{-메틸\text{-}6,7\text{-디히드로티에노[3,2\text{-c}]페리딘\text{-}5(4H)\text{-일})메틸)벤질)옥시)페닐)프로판산;$
- [0215] $(S)\text{-}3\text{-}4\text{-}((3\text{-}((1\text{-메틸\text{-}6,7\text{-디히드로-1H\text{-페롤로[3,2\text{-c}]페리딘\text{-}5(4H)\text{-일})메틸)벤질)옥시)페닐)헥스\text{-}4\text{-인}오의 산;$
- [0216] $(S)\text{-}3\text{-}4\text{-}((3\text{-}((2\text{-}아미노\text{-}6,7\text{-디히드로티아졸로[5,4\text{-c}]페리딘\text{-}5(4H)\text{-일})메틸)벤질)옥시)페닐)헥스\text{-}4\text{-인}오의 산;$
- [0217] 칼슘 $(S)\text{-}3\text{-}4\text{-}((3\text{-}((2\text{-클로로\text{-}6,7\text{-디히드로티에노[3,2\text{-c}]페리딘\text{-}5(4H)\text{-일})메틸)벤질)옥시)페닐)헥스\text{-}4\text{-이}노에이트;$
- [0218] $(S)\text{-}3\text{-}4\text{-}((3\text{-}((2\text{-}카르바모일\text{-}6,7\text{-디히드로티에노[3,2\text{-c}]페리딘\text{-}5(4H)\text{-일})메틸)벤질)옥시)페닐)헥스\text{-}4\text{-인}오의 산;$
- [0219] $((S)\text{-}3\text{-}4\text{-}((3\text{-}((2\text{-}((2\text{-}소프로필페롤로[3,4\text{-c}]페라졸\text{-}5(2H,4H,6H)\text{-일})메틸)벤질)옥시)페닐)헥스\text{-}4\text{-인}오의 산;$
- [0220] $(S)\text{-}3\text{-}4\text{-}((3\text{-}((2\text{-}((메톡시)카르보닐)\text{-}6,7\text{-디히드로티에노[3,2\text{-c}]페리딘\text{-}5(4H)\text{-일})메틸)벤질)옥시)페닐)헥스\text{-}$

4-인오익 산;

[0221] (S)-3-(4-((3-((2-시아노-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

[0222] (S)-3-(4-((3-((2-포르밀-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

[0223] S)-3-(4-((3-((2-메틸-6,7-디히드로파라졸로[1,5-a]파라진-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

[0224] (S)-3-(4-((3-((2-(메틸카르바모일)-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

[0225] (S)-3-(4-((3-((2-(디메틸카르바모일)-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

[0226] (3S)-3-(4-((3-((2-메틸-5-(4-(메틸술포닐)페닐)파롤리딘-1-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

[0227] (S)-3-(4-((3-((2-(메틸술포닐)-7,8-디히드로파리도[4,3-d]파리미딘-6(5H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

[0228] (S)-3-(4-((3-((2-메톡시-7,8-디히드로파리도[4,3-d]파리미딘-6(5H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

[0229] (3S)-3-(4-((3-((2-페닐파롤리딘-1-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

[0230] 포름산과의 (S)-3-(4-((3-(파롤리딘-1-일메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산 화합물;

[0231] 포름산과의 (S)-3-(4-((3-(파페리딘-1-일메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산 화합물;

[0232] 포름산과의 (S)-3-(4-((3-((1-օ)소프로필파롤로[3,4-c]파라졸-5(1H,4H,6H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산 화합물;

[0233] (R)-3-(4-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

[0234] (R)-3-(4-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

[0235] (S)-3-(4-((3-((6,7-디히드로-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]파라진-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

[0236] 3-(4-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

[0237] 3-(4-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

[0238] 칼슘(S)-3-(4-((3-((2-클로로-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-이노에이트;

[0239] (S)-3-(4-((3-((2-(시클로프로필카르바모일)-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

[0240] (S)-3-(4-((3-((2-(파롤리딘-1-카르보닐)-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

[0241] (S)-3-(4-((3-((2-아세트아미도-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

[0242] 칼슘(S)-3-(4-((3-((2-시클로프로필-6,7-디히드로옥사졸로[4,5-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-이노에이트;

[0243] (S)-3-(4-((3-((2-니트로-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

[0244] 2,2,2-트리플루오로아세트산과의 (S)-3-(4-((3-((2-(디메틸아미노)-7,8-디히드로파리도[4,3-d]파리미딘-6(5H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산 화합물;

[0245] 2,2,2-트리플루오로아세트산과의 (S)-3-(4-((3-((2-아미노-7,8-디히드로파리도[4,3-d]파리미딘-6(5H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산 화합물;

[0246] (S)-3-(4-((3-((7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산;

[0247] 2,2,2-트리플루오로아세트산과의 (S)-3-((4-((3-((2-시클로프로필-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산 화합물;

[0248] 2,2,2-트리플루오로아세트산과의 (S)-3-((4-((3-((2-아세트아미도-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산 화합물;

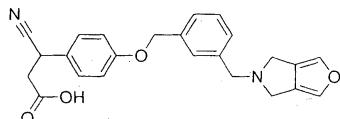
[0249] (S)-3-((4-((3-((2-에틸-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산;

[0250] (S)-3-((4-((3-((2-아세틸-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산;

[0251] 2,2,2-트리플루오로아세트산과의 (S)-3-((4-((3-((2-(메틸아미노)메틸)-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산 화합물;

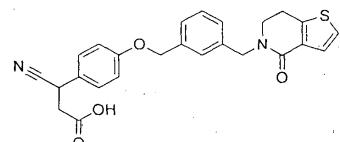
[0252] 하기 화합물들은 당업자에게 공지되어 있으며 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 간주되는 바의 적합한 변형으로 실시예 1에 기술된 것과 유사한 절차에 따라 합성될 수 있다.

[0253] 3-((4-((3-((4H-푸로[3,4-c]파롤-5(6H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)-3-시아노프로판산



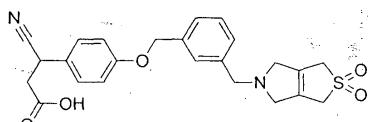
[0254]

[0255] 3-시아노-3-((4-((4-옥소-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)프로판산



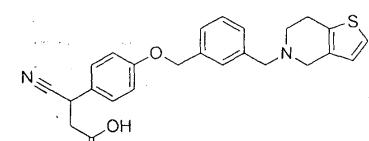
[0256]

[0257] 3-시아노-3-((4-((2,2-디옥시도-1H-티에노[3,4-c]파롤-5(3H,4H,6H)-일)메틸)벤질)옥시)프로판산



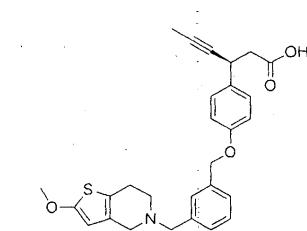
[0258]

[0259] 3-시아노-3-((4-((6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)프로판산



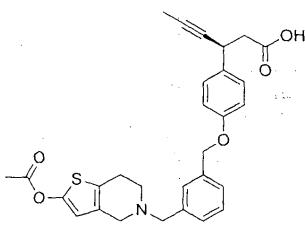
[0260]

[0261] (S)-3-((4-((2-메톡시-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산



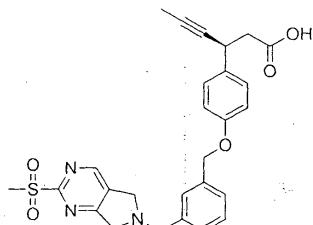
[0262]

[0263] (S)-3-((4-((2-아세톡시-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산



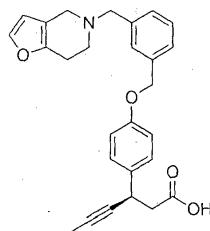
[0264]

(S)-3-((3-((2-(2-methylsulfonyl)-5H-pyrrrol-3-yl)methyl)-6(7H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산



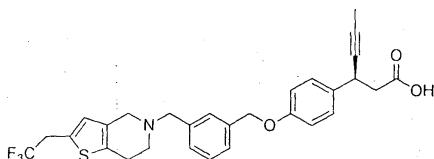
[0266]

(S)-3-((3-((6,7-dihydro-1H-pyrazolo[3,2-c]pyridin-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산



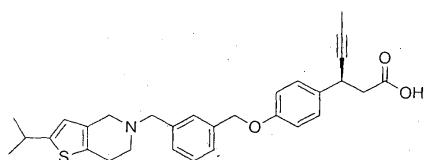
[0268]

(S)-3-((3-((2-(2,2,2-trifluoropropyl)oxyethyl)-6,7-dihydro-1H-droterepheno[3,2-c]pyridin-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산



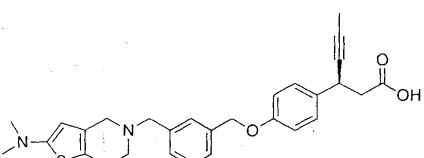
[0270]

(S)-3-((3-((2-((2-((2,2,2-trifluoropropyl)oxy)ethyl)amino)ethyl)-6,7-dihydro-1H-droterepheno[3,2-c]pyridin-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산



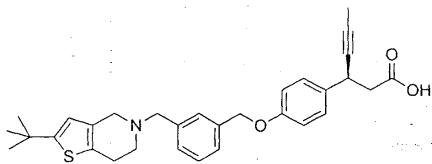
[0272]

(S)-3-((3-((2-((2-((2,2,2-trifluoropropyl)oxy)ethyl)amino)ethyl)-6,7-dihydro-1H-droterepheno[3,2-c]pyridin-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산



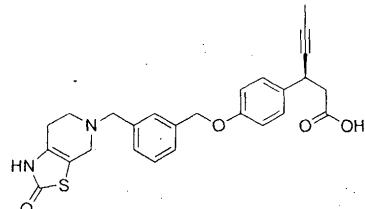
[0274]

(S)-3-((3-((2-((2-((2,2,2-trifluoropropyl)oxy)ethyl)amino)ethyl)-6,7-dihydro-1H-droterepheno[3,2-c]pyridin-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산



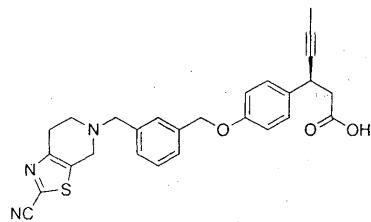
[0276]

(S)-3-((3-((2-옥소-1,2,6,7-테트라하이드로티아졸로[5,4-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산



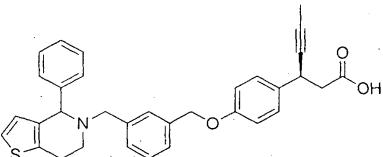
[0278]

(S)-3-((4-((3-((2-시아노-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산



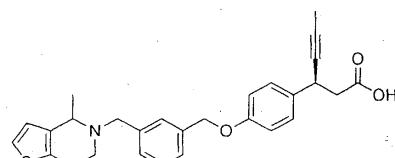
[0280]

(3S)-3-((4-((3-((4-페닐-6,7-디히드로티에노[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산



[0282]

(3S)-3-((4-((3-((4-메틸-6,7-디히드로티에노[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산



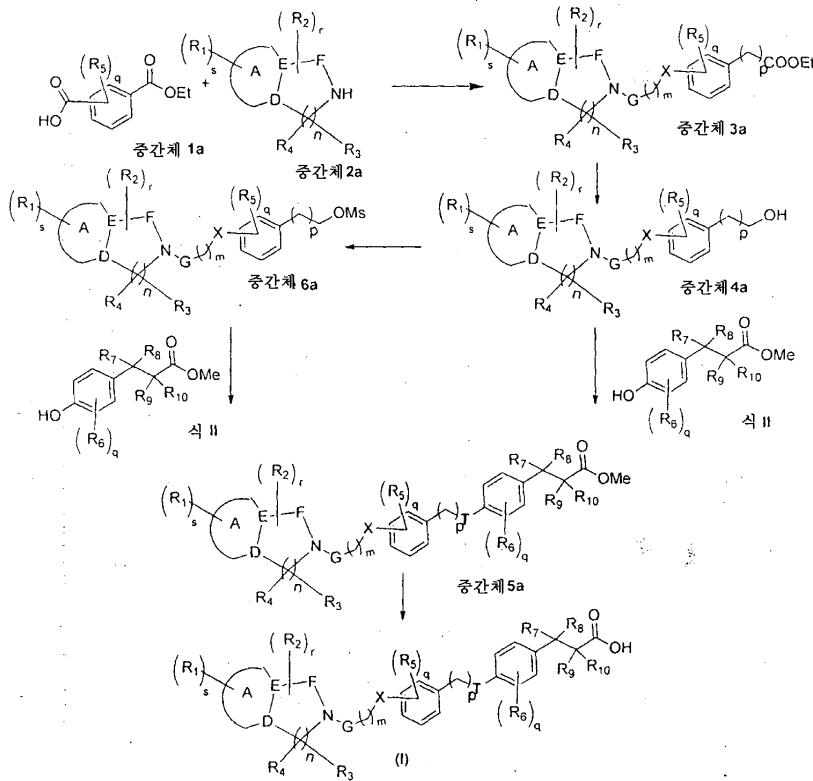
[0284]

본 발명의 새로운 화합물은 적절할 때마다 당업자에게 공지된 다른 적합한 방법과 함께하기 섹션에서 기술된 반응 및 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 반응은 사용된 시약 및 물질에 적합한 용매 내에서 수행되며 전위를 초래하기에 적합하다. 제시된 합성 단계의 성질 및 순서는 본 발명의 화합물의 형성을 최적화하는 목적을 위하여 변화될 수 있으며 또한 본 발명의 화합물의 제조에 필요할 뿐만 아니라 최적화하기 위하여 특정 단계는 수정, 변경될 수 있고, 명백한 단계는 추가 또는 삭제될 수 있음이 당업자에 의해 이해된다. 이러한 명백한 변화는 또한 본 발명의 일부분으로서 간주되어야 한다.

[0286]

도식 1:

[0287] 일반식 (I)의 화합물은 하기 기술된 도식에 따라 제조될 수 있다



[0288]

[0289] 식(I)의 화합물은 도식 1에 나타낸 반응에 따라 제조될 수 있다.

[0290]

첫 번째 단계는 펩티드 결합 형성 조건하에서 적합하게 치환된 헤테로사이클(중간체 2a)과 치환된 카르복실산(중간체 1a)의 반응으로 중간체 3a를 제공하는 것을 포함한다. 중간체 3a의 에스테르는 디이소부틸알루미늄 하이드라이드, 리튬 알루미늄 하이드라이드 또는 소듐 보로하이드라이드 등과 같은 적합한 환원제를 사용하여 환원되어 중간체 4a를 제공할 수 있다. 중간체 4a는 미츠노부(Mitsunobu) 조건하에 식 II의 화합물과 더 반응시켜 중간체 5a를 제공할 수 있다. 미츠노부 조건은 적합한 트리부틸 포스핀, 트리페닐 포스핀, 또는 트리에틸 포스핀과 같은 포스핀 및 ADDP 또는 아조디카르복실레이트(DEAD)와 같은 아조디카르보닐을 사용하여 페놀(식 II)과 같은 친핵체와 알콜 중간체 4a의 반응을 포함한다.

[0291]

대안적으로, 중간체 4a는 메탄술포닐 클로라이드 및 트리에틸아민과 같은 반응물 및 조건의 적절한 세트를 사용하여 메실레이트 유도체(중간체 6a)와 같은 적합한 이탈기를 갖는 화합물로 전환될 수 있다.

[0292]

중간체 6a는 디이소프로필 에틸아민 또는 탄산세슘을 사용하여 식 II의 화합물과의 반응으로 중간체 5a를 제공할 수 있다.

[0293]

중간체 5a는 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 염기를 사용하여 식 (I)의 카르복실산 유도체를 제공하도록 가수분해될 수 있다.

[0294]

임의 단계에서, 식(I)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 표준 조건하에 적합한 용매 내에서 약제학적으로 허용 가능한 염기 또는 산과 적절한 식(I)의 화합물의 반응에 의해 형성될 수 있다. 임의로, 이러한 염의 형성은 에스테르 중간체의 가수분해시에 동시에 발생할 수 있다.

[0295]

이러한 염의 형성은 기술분야에 공지 및 인식되어 있다.

[0296]

본 발명의 화합물은 단독으로 또는 하기로부터 선택된 하나 이상의 치료제와의 조합으로 사용될 수 있다: 인슐린, 인슐린 유도체 및 모방체, 인슐린 분비촉진제, 인슐린 감작제, 비구아니드제, 알파-글루코시다제 저해제, 인슐린친화성(insulinotropic) 술포닐우레아 수용체 리간드, 메글리티나이드, GLP-1, GLP-1 유사체, DPP-IV 저해제, GPR-119 활성제, 나트륨-의존성 포도당 공전달체(SGLT2) 저해제, PPAR 모듈레이터, 비-글리타론 타입 PPAR 엘타 아고니스트, HMG-CoA 리덕타제 저해제, 콜레스테롤-저하 약물, 레닌 저해제, 항혈전 및 항혈소판제 및 기타 항비만제 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

- [0297] 이러한 용도는 치료될 환자의 상태에 의존할 것이며 당업자의 범위 내에 있다.
- [0298] 당업자의 범위 내에 있는 적합한 변형 및 첨가를 포함하는 상기 기술된 일반 공정에 따라, 하기 식 (1)의 화합물을 하기와 같이 제조하였다:
- [0299] 실시예에 제공된 ^1H NMR 스펙트럼 데이터(하기 참조)는 400MHz 분광계(Bruker AVANCE-400)를 사용하여 기록되며 δ 스케일로 보고 된다. 달리 언급되지 않는 한 NMR을 위하여 사용된 용매는 CDCl_3 이다.
- [0300] 실시예 1
- [0301] (*S*)-3-((3-((6,7-디히드로티에노[3,2-*c*]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시) 페닐)헥스-4-인오의 산(1)
- [0302]
- [0303] 도식 2:
-
- [0304]
- [0305] 절차:
- [0306] i. 메틸 3-(4,5,6,7-테트라히드로티에노[3,2-*c*]페리딘-5-카르보닐)벤조에이트(중간체 3)
- [0307] 3-(메톡시카르보닐)벤조산 중간체 1(10 g, 55.5mmol)에 염화티오닐(16.21mL, 222mmol)을 25°C에서 소량씩 첨가하고 이어서 디메틸포름아미드를 적가하였다. 반응 혼합물을 환류하에 3시간 동안 교반하였다. 과량의 염화티오닐은 감압하에 100°C에서 증발시켰다. 4,5,6,7-테트라히드로티에노[3,2-*c*]페리딘 히드로클로라이드 중간체 2(12.19g, 69.4mmol)는 100mL의 물에 용해시키고, 여기에 25mL 물 중의 수산화나트륨 용액(4.44g, 111mmol)을 첨가하였다. 4,5,6,7-테트라히드로티에노[3,2-*c*]페리딘의 유리 염기는 디클로로메탄(75mL) 중에서 추출하고, 무수 탄산칼륨 상에서 건조하였다. 산 염화물은 무수 디클로로메탄(75mL) 중에서 용해하고 0°C로 냉각하였다.
- [0308] 반응 혼합물에 트리에틸아민(15.47mL, 111mmol)을 적가하고 이어서 디클로로메탄(75mL) 중의 4,5,6,7-테트라히드로티에노[3,2-*c*]페리딘 용액을 0°C에서 적가하였다. 반응 혼합물은 25°C로 가온하고 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC로 모니터하였다. 반응 혼합물은 빙수(125mL)에 끓고, 10% HCl을 사용하여 pH ~4로 조정하고 디클로로메탄(3x100mL)으로 추출하였다. 결합된 유기 분획은 5% 수산화나트륨(100mL)에 이어 염수(100mL)로 세척하고 Na2S04 상에서 건조하며 감압하에 회전 증발기에서 증발시켜 조질 아미드 중간체 3을 수득하였다.
- [0309] 조질 생성물은 정지상으로서 230-400 메쉬 실리카겔 및 이동상으로서 10-50% 에틸 아세테이트-헥산을 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 순수한 메틸 3-(4,5,6,7-테트라히드로티에노[3,2-*c*]페리딘-5-카르보닐)벤조에이트(12 g, 39.8mmol, 71.7% 수율)을 수득하였다.
- [0310] ii. (3-((6,7-디히드로티에노[3,2-*c*]페리딘-5(4H)-일)메틸)페닐)페탄올(중간체 4)
- [0311] 무수 THF(100mL) 중의 메틸 3-(4,5,6,7-테트라히드로티에노[3,2-*c*]페리딘-5-카르보닐)벤조에이트 중간체 3(12g, 39.8mmol)의 용액에 25°C에서 소량씩 LiAlH_4 (3.02g, 80mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 3h 동안 환류하에

교반하였다. 반응의 진행은 헥산 중 30% 에틸 아세테이트 이동 상을 사용하여 TLC로 모니터하였다. 수성 황산 나트륨의 혼탁액은 반응 혼합물에 적가하여 과량의 LiAlH₄를 퀸치하였다. 에틸 아세테이트(150mL)는 반응 혼합물에 첨가하고 30분 동안 환류하며 에틸아세테이트를 디캔트하였고, 이 공정은 흰색 슬러그의 황산 리튬 및 수산화 알루미늄 내에서 생성물이 없도록 3회 반복하였다. 결합된 유기 분획은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 회전 증발기에서 증발시켜 담황색의 점성이 있는 덩어리로서 중간체 4의 조질 생성물을 수득하였다.

[0312] 조질 알콜 중간체 4는 정지 상으로서 230-400 메쉬 실리카겔 및 이동 상으로서 10-50% 에틸 아세테이트-헥산을 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 순수한 (3-((6,7-디히드로티에노[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)페닐)메탄올 중간체 4 (5.41g, 20.86mmol, 52.4% 수율)를 수득하였다.

[0313] iii. (S)-3-((3-((6,7-디히드로티에노[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산(1)

[0314] 5mL의 무수 테트라히드로프uran 중의 (3-((6,7-디히드로티에노[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)페닐)메탄올 중간체 4(0.16g, 0.617mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.258ml, 1.851mmol)에 이어 메탄술포닐 클로라이드(141mg, 1.234mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진전은 TLC로 모니터하였다. 반응 혼합물은 빙수(25mL)에 봇고 디클로로메탄(3x25mL)으로 추출하였다. 결합된 유기 분획은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 감압 하에 회전 증발기에서 증발시켜 3-((6,7-디히드로티에노[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질 메실레이트 중간체(5)를 담황색의 점성이 있는 덩어리로서 수득하였다.

[0315] 아세토니트릴(5.00mL) 중의 (S)-메틸-3-(4-히드록시페닐)헥스-4-이노에이트 중간체 6 (162mg, 0.740mmol)의 용액에 탄산세슘(603mg, 1.851mmol)에 이어 2mL의 아세토니트릴 중의 3-((6,7-디히드로티에노[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질 메실레이트 5의 용액을 25°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 3시간 동안 75°C에서 교반하였다. 반응의 진전은 TLC로 모니터하였다. 반응 완결 후, 휘발 물질은 감압하에 증발시켰다. 반응 혼합물은 빙수(25mL)에 봇고 생성물은 디클로로메탄(3 x 25mL)으로 추출하였다. 결합된 유기 분획은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 감압 하에 회전 증발기에서 증발시켜 담황색의 점성이 있는 덩어리로서 조질 생성물을 수득하였다. 에테르 히드로클로라이드 용액을 조질 생성물에 첨가하고, 에테르는 증발시키며 잔류물은 에틸 아세테이트로 분쇄하여 65mg의 (S)-메틸 3-(4-((3-((6,7-디히드로티에노[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-이노에이트 히드로클로라이드 중간체(7)을 수득하였다. 에스테르 히드로클로라이드 염 중간체 7(60mg, 0.121mmol)은 THF(2mL) 및 MeOH(1mL)의 혼합물을 사용하여 가수분해시키고 25°C에서 물(1mL) 중의 NaOH(24.19mg, 0.605mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 진전은 TLC로 모니터하였다. 반응 완결 후, 휘발 물질은 증발시키고, 잔류물은 빙수(5mL)로 분쇄, pH ~4 (1N HCl)로 조정, 디클로로메탄(3x25mL)으로 추출 및 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 시켰다. 감압 하에 회전 증발기에서 용매를 증발시켜 조질 생성물을 수득하였다.

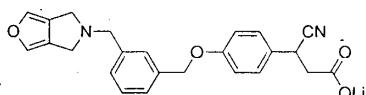
조질 산은 예비 TLC로 정제하여 (S)-3-((4-((3-((6,7-디히드로티에노[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산 1(42mg, 0.094mmol, 78% 수율)을 수득하였다.

[0316] ¹H NMR(DMSO-*d*₆, 400MHz) δ : 7.42(s, 1H), 7.37-7.24(m, 6H), 6.94(d, *J* = 8.4Hz, 2H), 6.75(d, *J* = 5.2Hz, 1H), 5.07(s, 2H), 3.94(m, 1H), 3.68(s, 2H), 3.43(s, 2H), 2.78-2.72(m, 4H), 2.57-2.55(m, 2H), 1.77(d, *J* = 1.6Hz, 3H); ESIMS: 446.2(M+H)⁺.

[0317] 하기 화합물은 당업자의 범위 내에서 이들의 적합한 변형을 포함하여, 일반 도식 1 및 상기 실시예 1에서 기술된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0318] 실시예 2

[0319] 리튬 3-((4-((3-((4H-프로[3,4-c]페롤-5(6H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)-3-시아노프로판산



[0320]

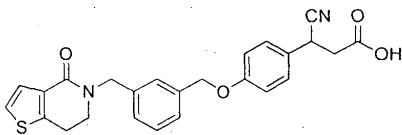
[0321] ¹H NMR(DMSO-*d*₆, 400MHz) δ : 7.44(s, 1H), 7.35-7.28(m, 7H), 6.98(d, *J* = 8.8Hz, 2H), 6.09(s, 2H), 4.27(dd, *J* = 6.4, 8.4Hz, 1H), 3.86(s, 2H), 3.57(s, 4H), 2.53-2.41(m, 1H), 2.33-2.32(m, 1H)

[0322]

실시예 3

[0323]

3-시아노-3-(4-((3-((4-옥소-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)프로판산



[0324]

[0325]

¹H NMR: (CDCl₃, 400MHz): 7.47(d, *J* = 5.2Hz, 1H), 7.37-7.23(m, 6H), 7.11(d, *J* = 5.2Hz, 1H), 6.92(d, *J* = 8.8Hz, 2H), 5.06(s, 2H), 4.77 - 4.68(m, 2H), 4.19(t, *J* = 7.6Hz, 1H), 3.55(t, *J* = 6.8Hz, 2H), 3.06-2.98(m, 3H), 2.88-2.82(m, 1H)

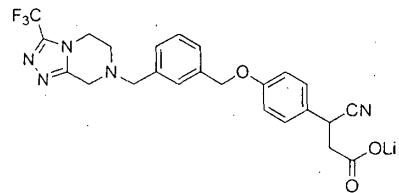
[0326]

실시예 4

[0327]

리튬

3-시아노-3-(4-((3-((3-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파라진-7(8H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)프로판산



[0328]

[0329]

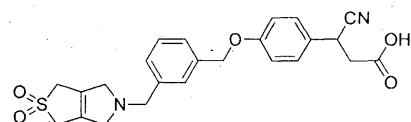
¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ: 7.48(s, 1H), 7.39-7.36(m, 3H), 7.31(dd, *J* = 2, 6.8Hz, 2H), 6.98(dd, *J* = 2.4, 6.8Hz, 2H), 5.10(s, 2H), 4.30-4.26(m, 1H), 4.18(t, *J* = 5.2Hz, 2H), 3.89(s, 2H), 3.83(s, 2H), 2.97(t, *J* = 5.6Hz, 2H), 2.74(dd, *J* = 8.8, 15.6Hz, 1H), 2.58(dd, *J* = 8.8, 15.6Hz, 1H).

[0330]

실시예 5

[0331]

3-시아노-3-(4-((3-((2,2-디옥시도-1H-티에노[3,4-c]파롤-5(3H,4H,6H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)프로판산



[0332]

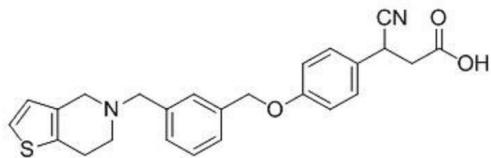
[0333]

¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ: 7.66(d, 1H), 7.60-7.51(m, 3H), 7.35(dd, *J* = 2, 6.8Hz, 2H), 7.03(dd, *J* = 2, 6.4Hz, 2H), 5.17(s, 2H), 4.60(s, 2H), 4.35-4.31(m, 1H), 4.28(s, 4H), 3.94(s, 4H), 2.99(dd, *J* = 8.4, 16.8Hz, 1H), 2.85(dd, *J* = 6.4, 16.4Hz, 1H).

[0334]

실시예 6

[0335] 3-시아노-3-(4-((3-((6,7-디히드로티에노[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)프로판산



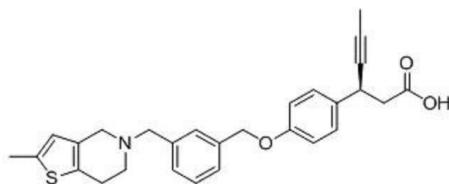
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.58 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 4H), 6.88 (dd, *J* = 2, 6.8 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.18-4.14 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.19-3.16 (m, 2H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.70-2.64 (m, 1H).

[0336]

실시예 7

[0338]

(S)-3-(4-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티에노[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산



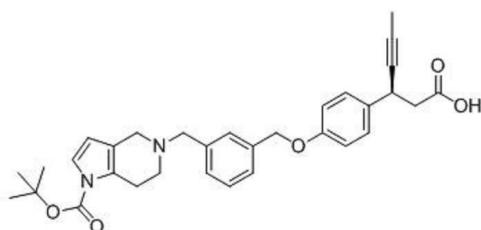
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.38-7.25 (m, 6H), 6.88 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.04-4.98 (m, 2H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 2H), 2.92-2.61 (m, 6H), 2.39 (s, 3H), 1.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

[0339]

실시예 8

[0341]

(S)-3-(4-((3-((1-(tert-부특시카르보닐)-6,7-디히드로-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산

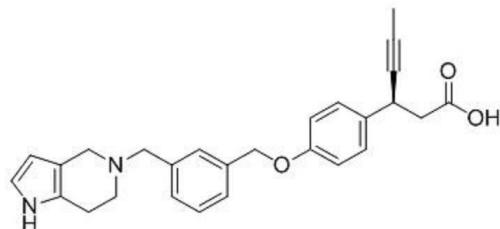


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.47-7.38 (m, 4H), 7.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.94 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.85 (s_{br}, 2H), 3.30-3.15 (m, 4H), 2.78 (dd, *J* = 8.8, 15.2 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 8, 15.2 Hz, 1H), 1.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.59 (s, 9H).

[0342]

실시예 9

[0344] (S)-3-((4-((3-((6,7-디히드로-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산

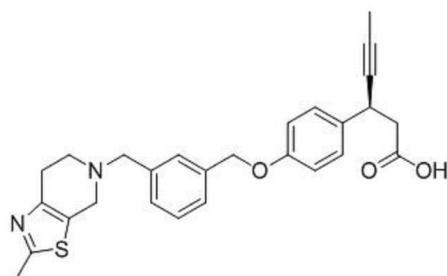


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.51 (s, 1H), 7.42-7.33 (m, 4H), 7.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.63 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.89 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.07-3.99 (m, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.08 (s_{br}, 2H), 2.80-2.74 (m, 3H), 2.61 (m, 1H), 1.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H)

[0345]

실시예 10

(S)-3-((4-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산

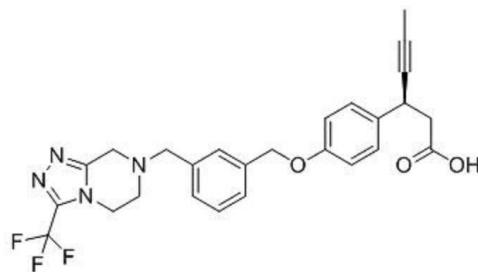


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.41-7.38 (m, 4H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.19-5.08 (m, 2H), 4.04-3.91 (m, 1H), 3.75 (s_{br}, 4H), 2.87-2.69 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.58-2.41 (m, 2H), 1.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H)

[0348]

실시예 11

(S)-3-((4-((3-((3-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페라진-7(8H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산



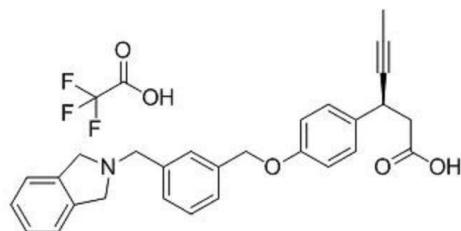
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.40-7.26 (m, 6H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.12 (dd, *J* = 12.8, 18.4 Hz, 2H), 4.15-4.12 (m, 2H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.86-3.69 (m, 4H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.82 (dd, *J* = 6.8, 15.2 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 6.8, 15.2 Hz, 1H), 1.82 (*J* = 2 Hz, 3H).

[0351]

실시예 12

[0353]

(S)-3-((4-((3-(이소인돌린-2-일메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산 트리플루오로아세트산



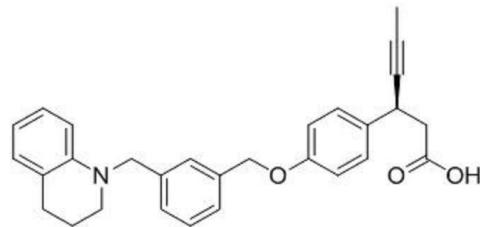
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.52-7.44 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 4H), 7.31-7.26 (m, 4H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.34-4.29 (m, 2H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 1.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

[0354]

실시예 13

[0356]

(S)-3-((4-((3-(4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산



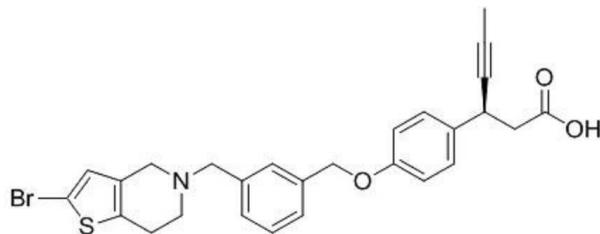
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.32-7.22 (m, 6H), 6.99-6.90 (m, 4H), 6.60-6.57 (m, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.06 (s_(br), 1H), 3.36 (s_(br), 2H), 3.02-2.78 (m, 4H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.80 (s, 3H).

[0357]

실시예 14

[0359]

(S)-3-((4-((3-((2-브로모-6,7-디히드로티에노[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산



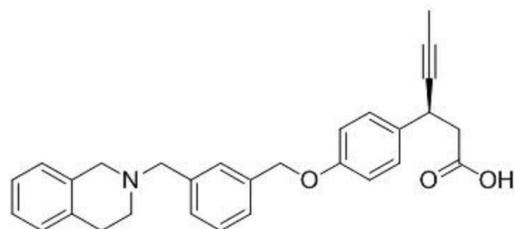
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.42-7.36 (m, 3H), 7.32-7.25 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.94-3.92 (m, 2H), 3.68 (s_(br), 2H), 3.01 (s_(br), 2H), 2.88-2.85 (m, 2H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 1.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

[0360]

실시예 15

[0362]

(S)-3-((4-((3-((3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산

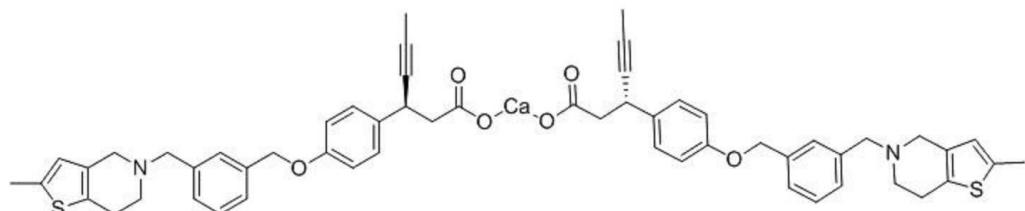


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.47(s, 1H), 7.42-7.27 (m, 5H), 7.22-7.15 (m, 3H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.10-5.03 (m, 2H), 4.10-4.06 (m, 1H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 3.87-3.80 (m, 4H), 2.96-2.86 (m, 4H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 1.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

[0363]

[0364] 실시예 16

[0365]

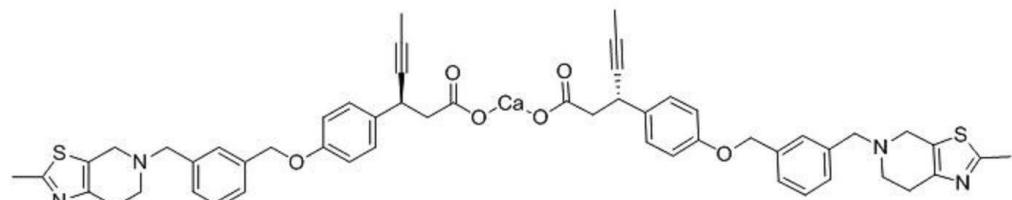
칼슘(S)-3-((4-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티에노[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-이노에이트
(S)-3-((4-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티에노[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-이노에이트

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 7.40 (s, 1H), 7.35-7.23 (m, 5H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.00 (s_(br), 1H), 3.64 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.68 (s, 4H), 2.40-2.37 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.27-2.21 (m, 1H), 1.74 (d, *J* = 2 Hz, 3H).

[0366]

[0367] 실시예 17

[0368]

칼슘(S)-3-((4-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티아졸로[4,5-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-이노에이트
(S)-3-((4-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티아졸로[4,5-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-이노에이트

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 7.41 (s, 1H), 7.34-7.23 (m, 5H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.76-2.74 (m, 2H), 2.68 (s_(br), 2H), 2.56 (s, 3H), 2.40-2.36 (m, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 1.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

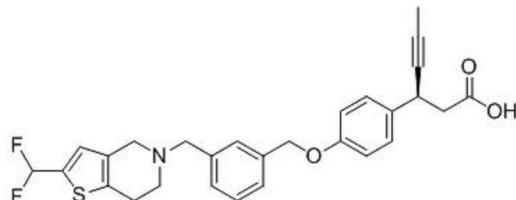
[0369]

[0370]

실시예 18

[0371]

(S)-3-(4-((3-((2-(디플루오로메틸)-6,7-디히드로티에노[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.39-7.26 (m, 6H), 6.91-6.59 (m, 4H), 5.03 (s, 2H), 4.12-4.10 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.88-2.64 (m, 6H), 1.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

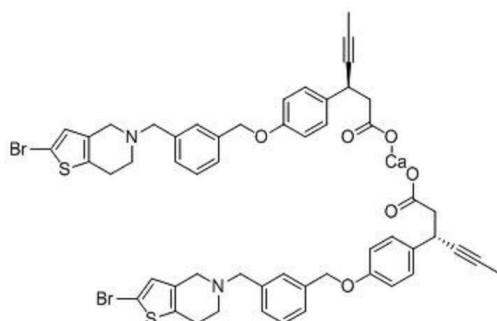
[0372]

[0373]

[0374]

실시예 19

칼슘 (S)-3-((3-((2-브로모-6,7-디히드로티에노[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-օ노에이트



¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 7.41 (s, 1H), 7.37-7.24 (m, 5H), 6.93-6.89 (m, 3H), 5.06 (s, 2H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.71 (s, 4H), 2.49-2.32 (m, 2H), 1.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

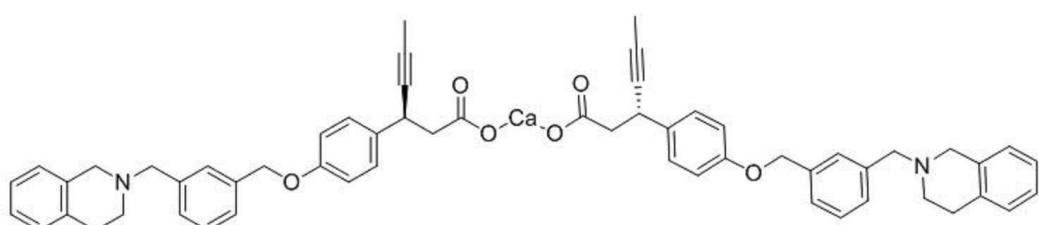
[0375]

[0376]

실시예 20

[0377]

칼슘-(S)-3-(4-((3-((3,4-디히드로인도퀴놀린-2(1H)-일)메틸)페닐)옥시)페닐)페닐)페닐-4-օ-노에이트

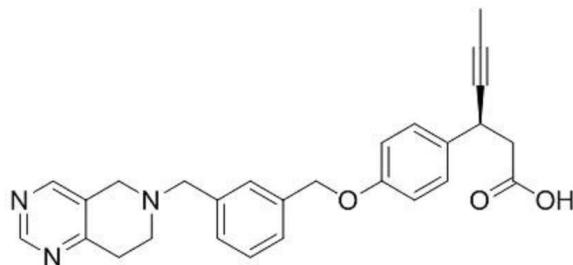


¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 7.37 (s, 1H), 7.35-7.23 (m, 5H), 7.11-7.07 (m, 3H), 6.98-6.97 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.99-3.97 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.65-2.64 (m, 2H), 2.42-2.36 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.74 (1, *J* = 2.4 Hz, 2H).

[03781]

신설 21

[0380] (S)-3-((4-((3-((7,8-디하드로페리도[4,3-d]페리미딘-6(5H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산

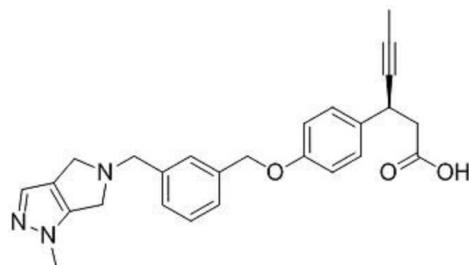


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.94 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38-7.25 (m, 5H), 6.86 (dd, *J* = 2, 6.8 Hz, 2H), 5.15-5.09 (m, 2H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.78-3.62 (m, 4H), 2.89-2.73 (m, 6H), 1.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

[0381]

[0382] 실시예 22

[0383] (S)-3-((4-((3-((1-메틸페리를로[3,4-c]페라졸-5(1H,4H,6H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산

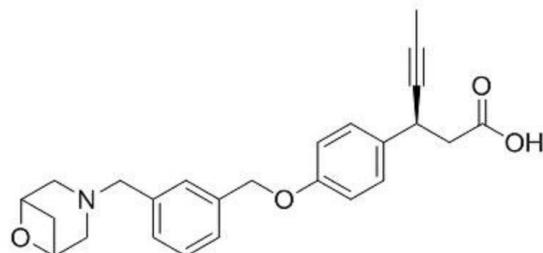


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.43-7.24 (m, 6H), 7.17 (s, 1H), 6.88 (td, *J* = 5.2, 8.4 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.02-3.97 (m, 5H), 3.75 (s, 3H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 1.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

[0384]

[0385] 실시예 23

[0386] (3S)-3-((4-((3-(6-옥사-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산

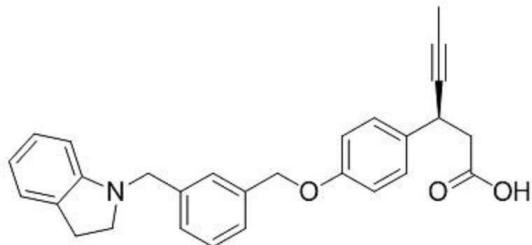


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.53-7.25 (m, 6H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.54-4.52 (m, 2H), 4.05-3.93 (m, 3H), 3.24-2.94 (m, 4H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 1.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

[0387]

[0388] 실시예 24

[0389] (S)-3-((4-((3-(인돌린-1-일메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산



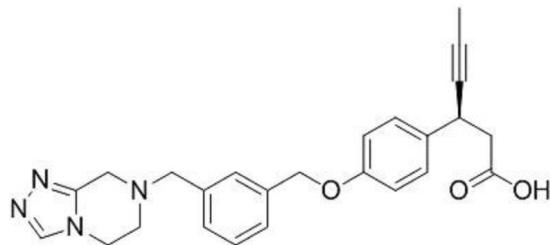
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.41 (s, 1H), 7.37-7.25 (m, 5H), 7.10-7.05 (m, 2H), 6.93-6.89 (m, 2H), 6.70-6.66 (m, 1H), 6.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.30 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 1H), 1.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

[0390]

실시예 25

[0392]

(S)-3-((4-((3-((5,6-디하드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산



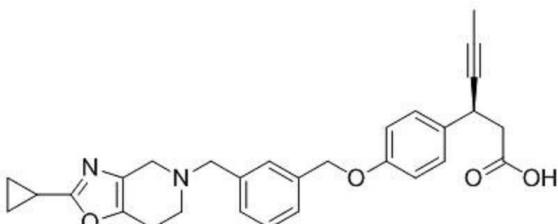
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8.50 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40-7.35 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.15-4.11 (m, 2H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.87-3.83 (m, 4H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.66-2.62 (m, 2H), 1.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

[0393]

실시예 26

[0395]

(S)-3-((4-((3-((2-시클로프로필-6,7-디하드로옥사졸로[4,5-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.52-7.20 (m, 6H), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.21-5.12 (m, 2H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.78-3.67 (m, 2H), 3.23-2.59 (m, 8 H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.00-0.96 (m, 4H).

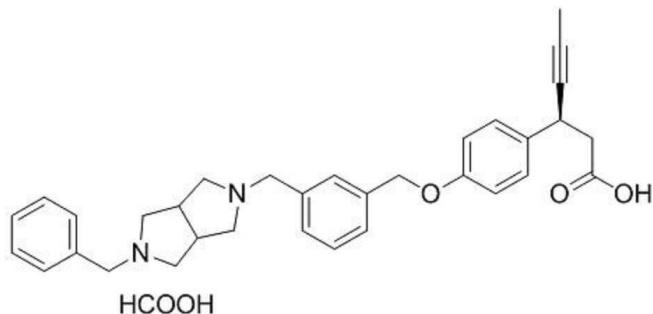
[0396]

실시예 27

[0398]

포름산과의 (3S)-3-((4-((3-((5-벤질헥사하이드로페롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익

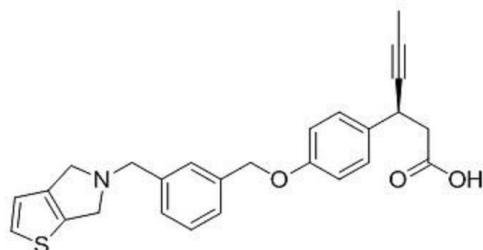
산 화합물



[0399] ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.45 (s, 0.78 H, HCOOH), 7.52-7.15 (m, 9H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 2.8, 11.6 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.93-3.68 (m, 4H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.83-2.78 (m, 3H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.58-2.40 (m, 6H), 1.77 (d, J = 2.4 Hz, 3H).

실시예 28

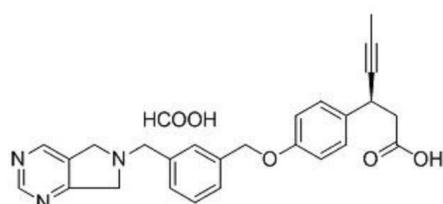
[0401] (S)-3-((4-((3-((4H-티에노[2,3-c]페롤-5(6H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산



[0402] ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.43 (s, 1H), 7.39-7.24 (m, 6H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.06-4.99 (m, 2H), 4.17-4.00 (m, 7H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 1.80 (d, J = 2.4 Hz, 3H).

실시예 29

[0404] 6-(3-((4-((S)-1-카르복시펜트-3-인-2-일)펜옥시)메틸)벤질)-6,7-디히드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-6-이움 포르메이트

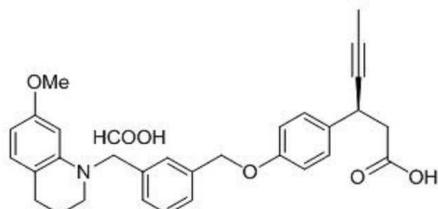


[0405] ^1H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.98 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 3H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.8Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.95 - 3.90 (m, 7H), 2.55- 2.52 (m, 1H), 2.12 (s, 3H).

실시예 30

[0407] 1-(3-((4-((S)-1-카르복시펜트-3-인-2-일)펜옥시)메틸)벤질)-7-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-1-이움 포르

메이트



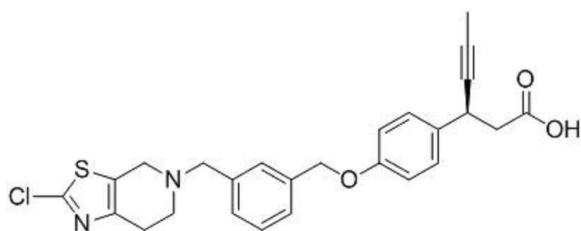
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.21 (s), 0.28 (formate), 7.33 – 7.28 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.55 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.51 – 6.48 (dd, *J* = 8.8 Hz & 2.8 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.0 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.95 – 3.90 (m, 3H), 3.60 (m, 4H), 3.24 (t, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.58 (d, 2H), 2.06 (t, 2H), 1.07 – 1.08 (s, 3H).

[0408]

실시예 31

[0410]

(S)-3-((4-((3-((2-클로로-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산



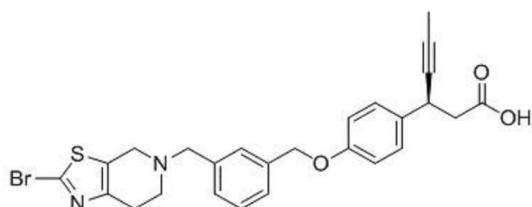
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.41-7.30 (m, 3H), 7.35-7.27 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.86-2.68 (m, 5H), 1.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

[0411]

실시예 32

[0412]

(S)-3-((4-((3-((2-브로모-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산



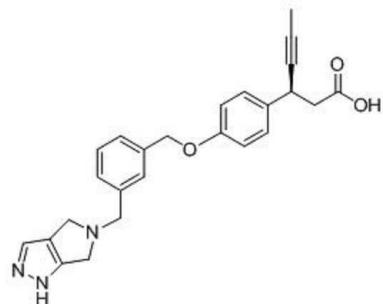
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.39-7.35 (m, 3H), 7.29-7.26 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.92-2.66 (m, 6H), 1.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

[0413]

실시예 33

[0416]

(S)-3-(4-((3-(페놀로[3,4-c]파라졸-5(1H,4H,6H)-일메틸)벤질)옥시)페닐) 헥스-4-인오의 산



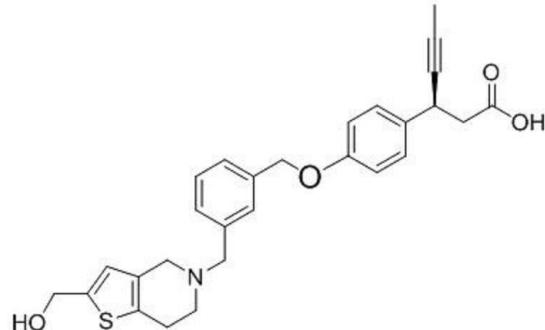
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):- δ 7.32-7.53 (m, 3H), 7.19-7.29 (m, 4H), 6.82-6.84 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.90-4.06(m, 5H), 3.57 (s, 2H), 2.80-2.85 (m, 1H), 1.81 (s, 3H);

[0417]

[0418]

[0419]

실시예 34



¹H-NMR (DMSO, 400 MHz):- δ 7.38 (s, 1H), 7.23-7.33 (m, 5H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.91-3.94 (m, 1H), 3.72-3.84 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 2H(merged), 2.86-2.94 (m, 2H), 2.73-2.76 (m, 2H), 2.50-2.58 (m, 2H), 1.76 (s, 3H):

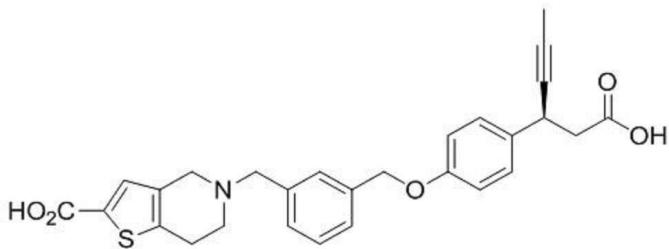
[0420]

[0421]

실시예 35

[0422]

(S)-5-((4-((1-카르복시펜트-3-인-2-일)펜옥시)메틸)벤질)-4,5,6,7-테트라히드로티에노[3,2-c]페리딘-2-카르복실산

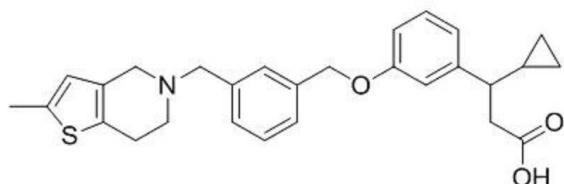


¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz):- 7.42 (s, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 2H), 7.27 - 7.26 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.95 - 3.91 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.74 - 2.71 (m, 4H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 1.76 (s, 3H).

[0423]

실시예 36

[0425]

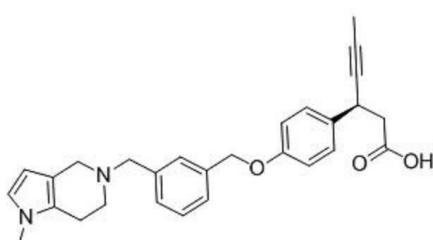


¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz):- 7.46 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 3H), 7.14 (t, *J* = 8Hz, 2H), 6.81 - 6.79 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.82 - 2.74 (m, 4H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 2.36 - 2.34 (m, 4H), 1.30 - 1.28 (m, 1H), 0.49 - 0.47 (m, 1H), 0.27 - 0.24 (m, 2H), 0.004 - 0.002 (m, 1H).

[0426]

실시예 37

[0428]

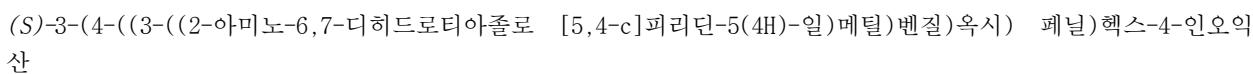


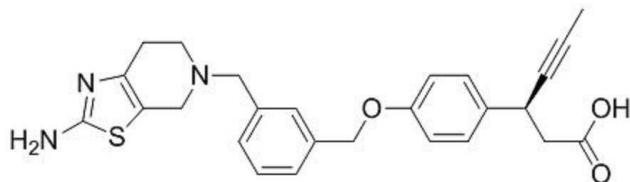
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.53 (s, 1H), 7.47 – 7.32 (d, 3H), 7.24 – 7.12 (m, 2H), 6.85 (d, 2H), 6.51 (d, 1H), 5.58 (d, 1H), 5.0 – 4.95 (d, 2H), 3.9 – 4.1 (m, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.9 – 3.1 (m, 3H), 1.08 (m, 3H).

[0429]

실시예 38

[0431]





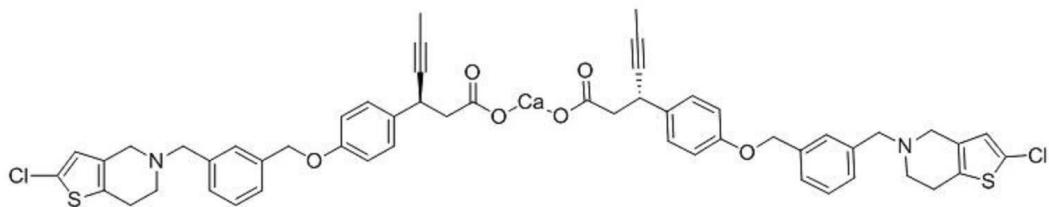
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 8.23 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 3H), 6.93 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 6.68 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.9 – 4.0 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.70 – 2.66 (m, 2H), 2.58 (d, 2H), 2.44 (d, 3H).

[0432]

실시예 39

[0434]

칼슘 (S)-3-((3-((2-클로로-6,7-디히드로티에노[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-이노에이트



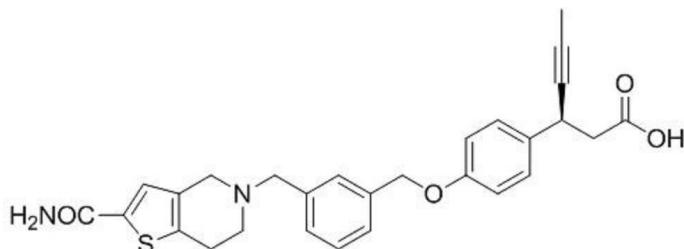
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.39 (s, 1H), 7.36-7.23 (m, 5H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.99 (s_{br}, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.70 (s_{br}, 4H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 1.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

[0435]

실시예 40

[0436]

(S)-3-((3-((2-카르바모일-6,7-디히드로티에노[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의산

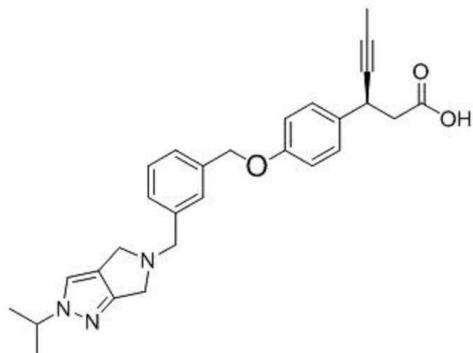


¹H NMR: (DMSO-d₆, 400MHz):- 12.22 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 7H), 6.94 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.95 - 3.91 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.78 - 2.76 (m, 2H), 2.72 - 2.70 (m, 2H), 2.60 - 2.57 (m, 2H), 1.77 (s, 3H).

[0438]

실시예 41

[0440] ((S)-3-(4-((3-((2-օ]소프로필페롤로[3,4-c]페라졸-5(2H,4H,6H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산

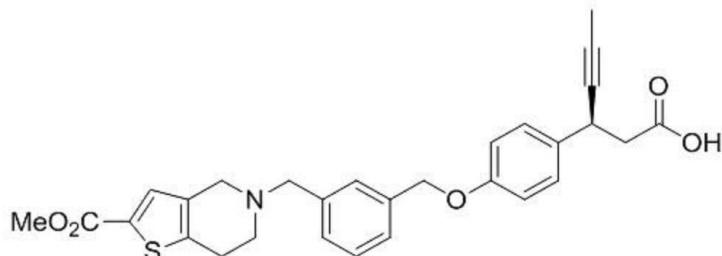


¹H-NMR(DMSO, 400 MHz): δ 12.25 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.39 (s, 3H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.40-4.47 (m, 1H), 4.10-4.20 (m, 2H), 3.70-3.90 (m, 4H), 2.66-2.66 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.36-1.38 (m, 6H);

[0441]

실시예 42

[0443] (S)-3-(4-((3-((2-(메톡시카르보닐)-6,7-디히드로티에노[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산

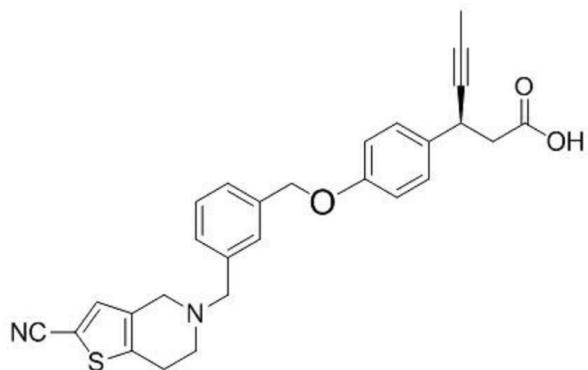


¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz):- 12.22 (br s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 5H), 6.92 (d, J = 8.4Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.95 - 3.91 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.84 - 2.81 (m, 2H), 2.74 - 2.70 (m, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 1.90 (s, 3H).

[0444]

실시예 43

[0446] (S)-3-((4-((3-((2-시아노-6,7-디하드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산

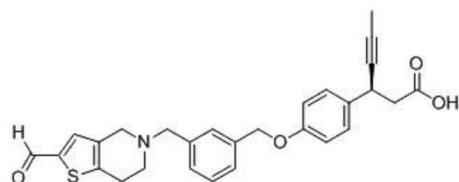


¹H-NMR(DMSO, 400 MHz): δ 8.83 (s, 1H), 7.24-7.41 (m, 6H), 6.92-6.94 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.91-3.94 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.86-2.94 (m, 2H), 2.73-2.76 (m, 2H), 2.50-2.58 (m, 2H), 1.76 (s, 3H);

[0447]

[0448] 실시예 44

[0449] (S)-3-((4-((3-((2-포르밀-6,7-디하드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산

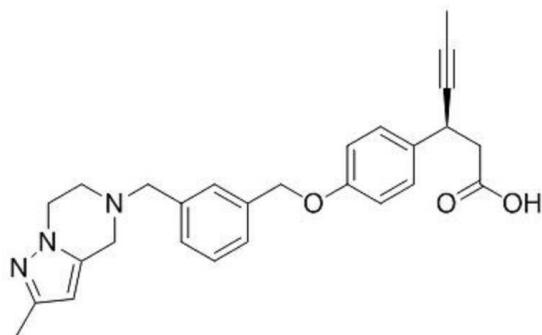


¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz):- 9.79 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 3H), 7.26 - 7.24 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.94 - 6.92 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.93 (br s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.23 (s, 2H).

[0450]

[0451] 실시예 45

[0452] S)-3-((3-((2-메틸-6,7-디히드로페라졸로 [1,5-a]페라진-5(4H)-일)메틸)벤질) 옥시)페닐)헥스-4-인오익 산

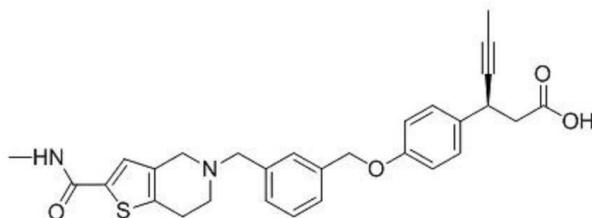


¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 7.41 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.96 – 3.92 (m, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.77 (s, 3H)

[0453]

[0454] 실시예 46

[0455] (S)-3-((3-((2-(메틸카르바모일)-6,7-디히드로티에노[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산

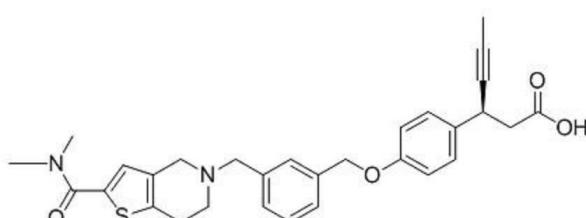


¹H NMR: (DMSO-d₆, 400MHz):- 7.42 (s, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 6H), 7.1 – 6.93 – 6.91 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.9 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.71 – 2.70 (m, 2H), 2.67 – 2.66 (m, 6H), 1.76 (s, 3H).

[0456]

[0457] 실시예 47

[0458] (S)-3-((3-((2-(디메틸카르바모일)-6,7-디히드로티에노[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산

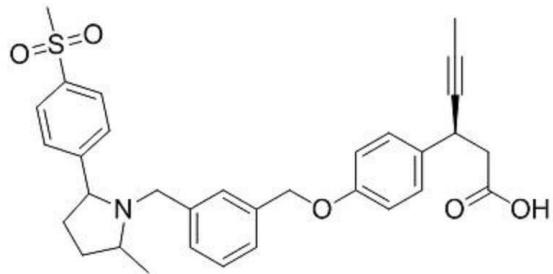


¹H NMR: (DMSO-d₆, 400MHz):- 7.53 (s, 1H), 7.40 – 7.22 (m, 4H), 7.1 – 6.68 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.12 – 4.03 (m, 1H), 3.78 – 3.71 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.17 (s, 6H), 2.95 – 2.88 (m, 2H), 2.83 – 2.63 (m, 2H), 1.83 (s, 3H).

[0459]

[0460] 실시예 48

[0461] (3S)-3-(4-((3-((2-메틸-5-(4-(메틸술포닐)페닐)페롤리딘-1-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산

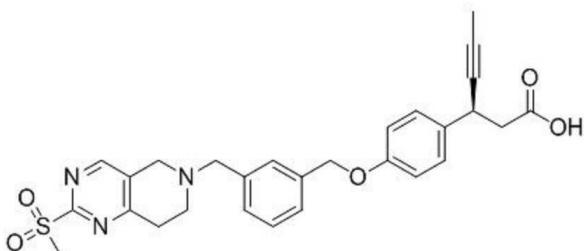


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.93-7.90 (m, 2H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.53-7.16 (m, 7H), 6.92-6.86 (m, 3H), 5.11-5.01 (m, 3H), 4.45-4.30 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 3H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.097-3.090 (m, 3H), 3.03 (s, 1H), 2.87-2.68 (m, 4H), 2.33-1.98 (m, 8H), 1.84-1.82 (m, 5H), 1.62-1.60 (m, 4H)

[0462]

[0463]

[0464]

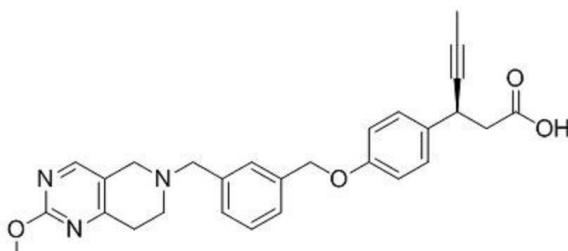


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.48 (s, 1H), 7.43-7.27 (m, 6H), 6.91 (dd, *J* = 8.8, 2 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.15-3.09 (m, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H), 1.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H)

[0465]

[0466]

[0467]



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.09 (s, 1H), 7.53-7.26 (m, 6H), 6.87 (dd, *J* = 6.8, 2 Hz, 2H), 5.17-5.08 (m, 2H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.75 (s_(br), 2H), 3.58 (s_(br), 2H), 2.88-2.63 (m, 6H), 1.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H)

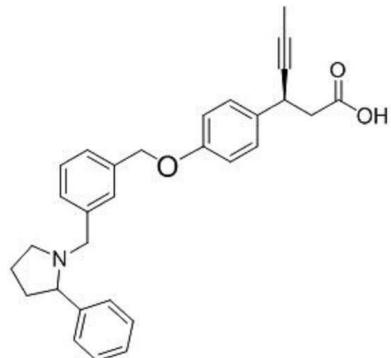
[0468]

[0469]

실시예 51

[0470]

(3S)-3-(4-((3-((2-페닐파롤리딘-1-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산



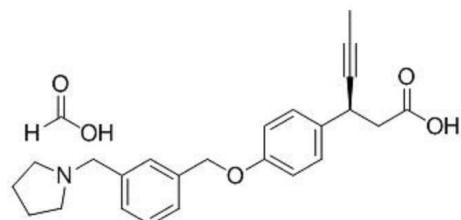
¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 7.43-7.45 (m, 2H), 7.21-7.35 (m, 9H), 6.89-6.91 (d, J = 8 Hz, 2H), 5.0 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.81-3.85 (m, 1H), 3.37-3.41 (m, 1H), 3.11-3.17 (m, 3H), 2.74-2.80 (m, 1H), 2.64-2.69 (m, 1H), 3.37-2.14-2.51 (m, 2H), 1.85-1.92 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.71-1.75 (m, 2H);

[0471]

실시예 52

[0472]

포름산과의 (S)-3-(4-((3-(파롤리딘-1-일메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산 화합물



¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8.51 (s, 1H, HCOOH), 7.60 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 3H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 4H), 2.62-2.50 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 4H), 1.80 (d, J = 2.4 Hz, 3H)

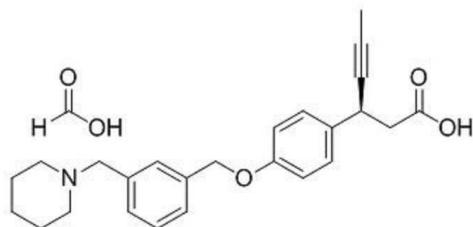
[0474]

실시예 53

[0475]

[0476]

포름산과의 (S)-3-((4-((3-(페페리딘-1-일메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산 화합물

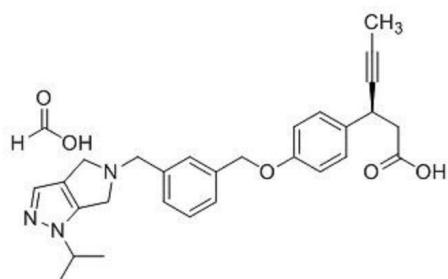


¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8.50 (s, 1H, HCOOH), 7.58-7.43 (m, 4H), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.12-3.08 (m, 4H), 2.63-2.49 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 7H), 1.64-1.61 (m, 2H)

[0477]

실시예 54

[0479]

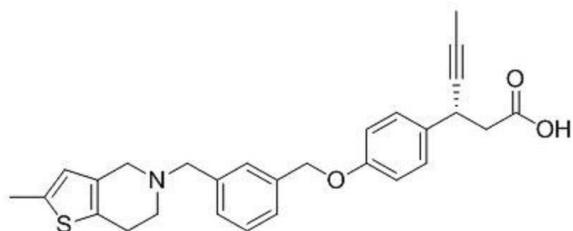
포름산과의 (S)-3-((4-((3-((1-*o*-소프로필피롤로[3,4-*c*]페라졸-5(1H,4H,6H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산 화합물

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8.41 (s, 1H, HCOOH), 7.54 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 3H), 7.29 (dd, *J* = 7.2, 2 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.93 (dd, *J* = 6.8, 2 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.63-2.59 (m, 2H), 1.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

[0480]

실시예 55

[0482]

(R)-3-((4-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티에노[3,2-*c*]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.31 (s, 0.36 H, Residual HCOOH), 7.47-7.25 (m, 6H), 6.86 (td, *J* = 9.6, 2.8 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.07-4.01 (m, 3H), 3.8 (s_{br}, 2H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.97-2.95 (m, 2H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

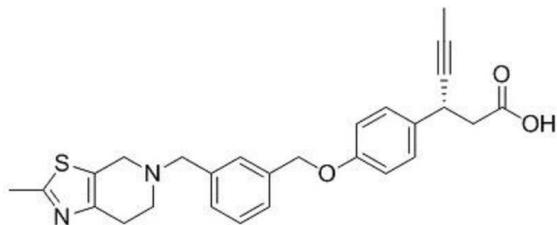
[0483]

[0484]

실시예 56

[0485]

(R)-3-(4-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산



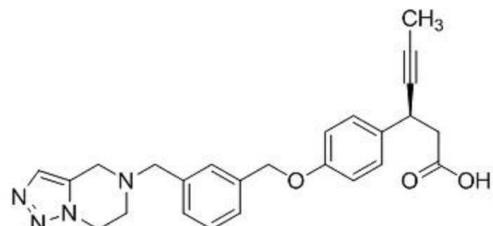
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.15 (s, 0.3H, Residual HCOOH), 7.41-7.27 (m, 6H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.15-5.07 (m, 2H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 4H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.88-2.64 (m, 7H), 1.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H)

[0486]

실시예 57

[0488]

(S)-3-(4-((3-((6,7-디히드로-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]파라진-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오의 산



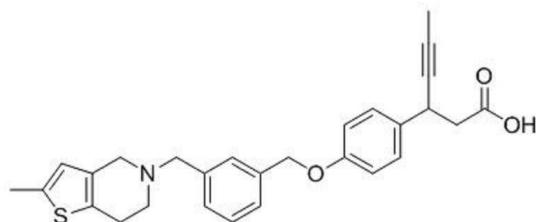
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7.59-7.58 (m, 2H), 7.58-7.43 (m, 3H), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.58-4.55 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.44-3.41 (m, 2H), 2.70-2.58 (m, 2H), 1.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

[0489]

실시예 58

[0491]

3-(4-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질) 옥시)페닐)헥스-4-인오의 산

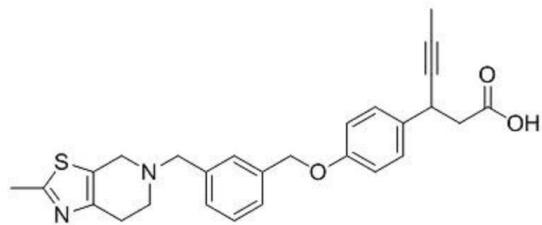


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.42-4.27 (m, 5H), 6.87 (dd, *J* = 11.2, 3 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

[0492]

실시예 59

[0494] 3-((4-((3-((2-메틸-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산:

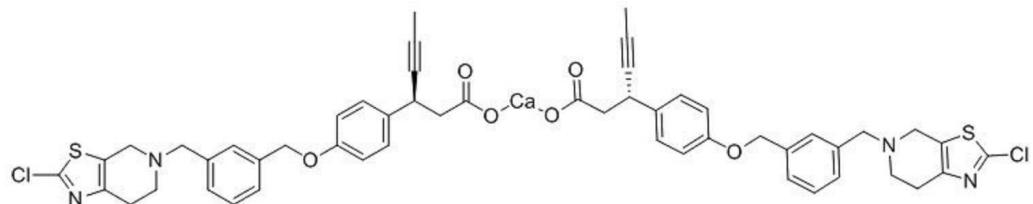


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.42-7.35 (m, 4H), 7.29-7.27 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.14-5.07 (m, 2H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 4H), 2.99-2.97 (m, 2H), 2.86-2.64 (m, 7H), 1.82 (d, J = 2.4 Hz, 3H)

[0495]

실시예 60

칼슘 (S)-3-((4-((3-((2-클로로-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-օ]노에이트

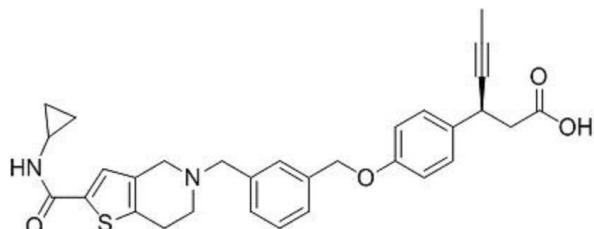


¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7.39 (s, 1H), 7.36-7.23 (M, 5H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.80-2.77 (m, 2H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.27-2.21 (m, 1H), 1.73 (d, J = 2.4 Hz, 3H).

[0498]

실시예 61

(S)-3-((4-((3-((2-(시클로프로필카르바모일)-6,7-디히드로티에노[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산



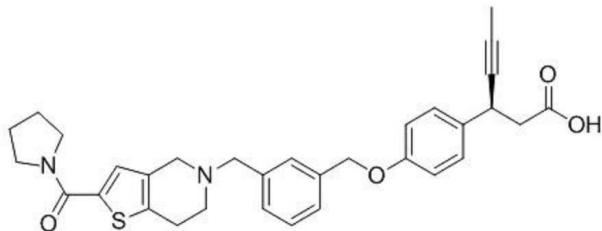
¹H NMR: (DMSO-d₆, 400MHz):- 8.34 (br s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 3H), 7.27 – 7.24 (m, 3H), 6.67 (d, J = 8.4Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.95 - 3.91 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.77 - 2.66 (m, 5H), 2.57 - 2.51 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 0.67 – 0.62 (m, 2H), 0.53 – 0.49 (m, 2H)

[0501]

실시예 62

(S)-3-((4-((3-((2-(페롤리딘-1-카르보닐)-6,7-디히드로티에노[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥

스-4-인오익 산



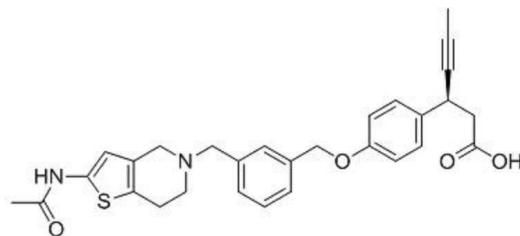
¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz):- 7.42 (s, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 3H), 7.25 – 7.13 (m, 3H), 6.93 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.68 (br s, 4H), 3.43 (br s, 4H), 2.80 - 2.73 (m, 4H), 2.59 - 2.50 (m, 2H), 2.91 – 1.81 (m, 4H), 1.76 (s, 3H)

[0504]

[0505] 실시예 63

[0506]

(*S*)-3-((3-((2-아세트아미도-6,7-디히드로토에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산



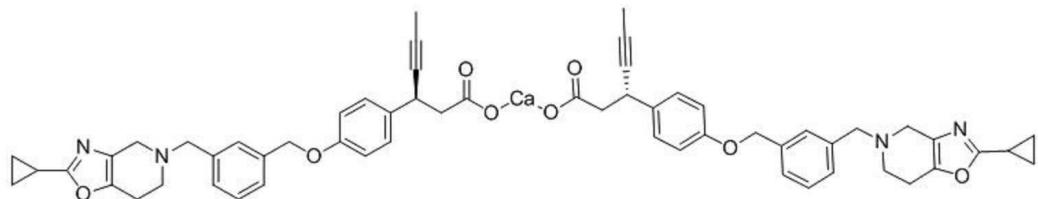
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7.56 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 2H), 2.66-2.53 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

[0507]

[0508] 실시예 64

[0509]

칼슘 (*S*)-3-((3-((2-시클로프로필-6,7-디히드로옥사졸로[4,5-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-օ]노에օ]트

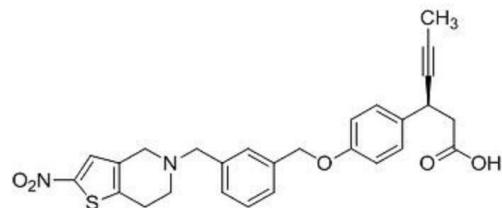


¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 7.38 (s, 1H), 7.34-7.24 (m, 5H), 6.88 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.02-4.01 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.73-2.71 (m, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.41-2.37 (m, 1H), 2.27-2.24 (m, 1H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 0.98-0.93 (m, 2H), 0.86-0.82 (m, 2H).

[0510]

[0511] 실시예 65

[0512] (S)-3-((4-((3-((2-나트로-6,7-디하드로티에노[3,2-c]파리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산

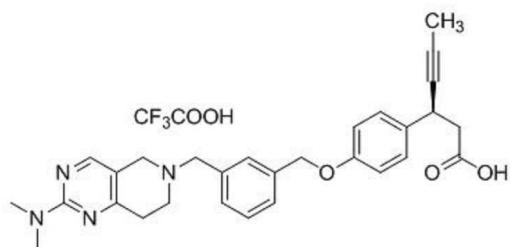


¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7.80 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.66 (s_{br}, 2H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.69-2.58 (m, 2H), 1.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H)

[0513]

[0514] 실시예 66

[0515] 2,2,2-트리플루오로아세트산과의 (S)-3-((4-((3-((2-(디메틸아미노)-7,8-디하드로파리도[4,3-d]파리미딘-6(5H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산 화합물

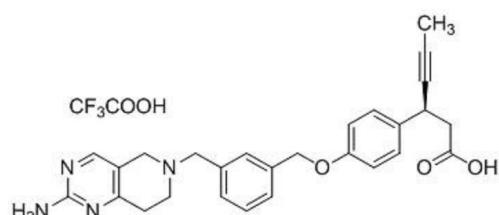


¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8.00 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.01-3.99 (m, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.14 (s, 6H), 3.10-3.07 (m, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.64-2.60 (m, 2H), 1.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

[0516]

[0517] 실시예 67

[0518] 2,2,2-트리플루오로아세트산과의 (S)-3-((4-((3-((2-아미노-7,8-디하드로파리도[4,3-d]파리미딘-6(5H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산 화합물

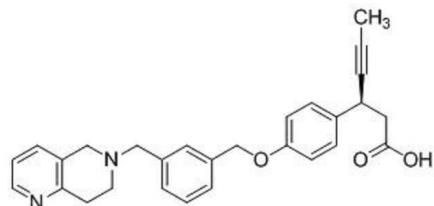


¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8.10 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62-7.54 (m, 3H), 7.30 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.09-3.05 (m, 2H), 2.70-2.58 (m, 2H), 1.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H)

[0519]

[0520] 실시예 68

[0521] (S)-3-((4-((3-((7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산



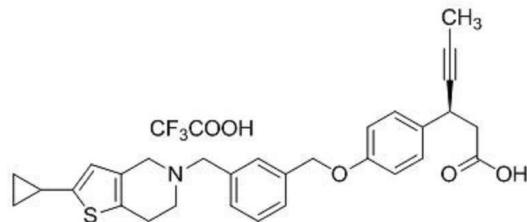
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8.59 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62-7.51 (m, 4H), 7.30 (dd, *J* = 8.8, 2 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.8, 2 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.75-3.72 (m, 2H), 3.41-3.38 (m, 2H), 2.69-2.58 (m, 2H), 1.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

[0522]

실시예 69

[0524]

2,2,2-트리플루오로아세트산과의 (S)-3-((4-((3-((2-시클로프로필-6,7-디히드로티에노[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산 화합물



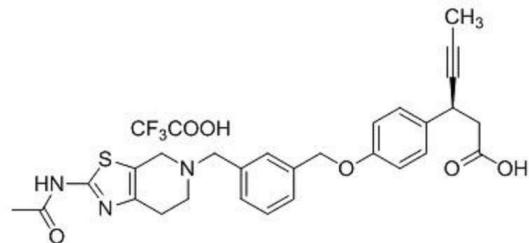
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7.66 (s, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.30 (dd, *J* = 6.8, 2 Hz, 2H), 6.90 (dd, *J* = 6.8, 2 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.12-3.09 (m, 2H), 2.67-2.60 (m, 2H), 1.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.00-0.97 (m, 2H), 0.66-0.64 (m, 2H)

[0525]

실시예 70

[0527]

2,2,2-트리플루오로아세트산과의 (S)-3-((4-((3-((2-아세트아미도-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익 산 화합물

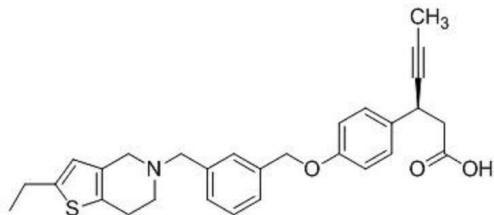


¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7.68 (s, 1H), 7.62-7.54 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.67 (s_{br}, 2H), 3.07-3.04 (m, 2H), 2.69-2.58 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

[0528]

실시예 71

[0530] (S)-3-((3-((2-에틸-6,7-디히드로로티에노[3,2-c]페리딘-5(4H)-일)메틸)벤질)옥시)페닐)헥스-4-인오익산

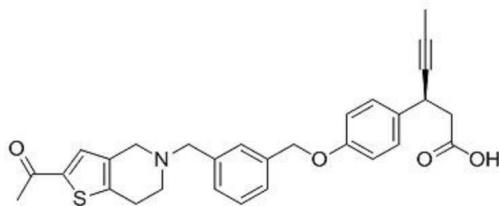


¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7.66 (s, 1H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.57 (s_{br}, 2H), 2.81-2.78 (m, 2H), 2.75 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.69-2.57 (m, 2H), 1.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0531]

[0532]

[0533]

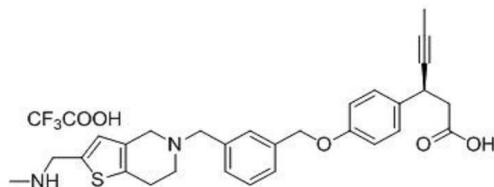


¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7.56-7.55 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 3H), 7.28 (dd, *J* = 6.8, 2 Hz, 2H), 6.93 (dd, *J* = 6.8, 2 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.18-3.14 (m, 2H), 3.07-3.04 (m, 2H), 2.66-2.56 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H)

[0534]

[0535]

[0536]



¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7.67 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.30 (dd, *J* = 6.8, 2 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (dd, *J* = 6.8, 2 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.62 (s_{br}, 2H), 3.24-3.21 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.69-2.62 (m, 2H), 1.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

[0537]

[0538]

본 발명의 새로운 화합물은 공지의 기술 및 공정 및 농도에 의해 적합한 부형제와의 결합으로 적합한 약제학적으로 허용 가능한 조성물로 배합될 수 있다.

- [0539] 식 (1)의 화합물 또는 이를 함유하는 약제학적 조성물은 인간 및 다른 온혈 동물을 위해 적합한 GPR 40 수용체의 리간드로서 유용하며 경구, 국소 또는 비경구 투여에 의해 투여될 수 있다.
- [0540] 약제학적 조성물 및 이의 단위 제형 내의 활성 성분, 즉, 본 발명에 따른 식 (I)의 화합물의 양은 특정 적용 방법, 특정 화합물의 효능 및 원하는 농도와 같은 여러 인자에 의존하여 광범위하게 변화 및 조정될 수 있다.
- [0541] 생물학적 활성:
- [0542] 본 발명의 화합물의 생물학적 활성은 본원에서 언급된 하기의 시험관 내 및 생체 내 모델에서 시험되었다.
- [0543] 시험관 내 스크리닝 프로토콜의 요약
- [0544] 형광 분석법(FLIPR)을 사용한 세포 내 Ca^{2+} 풀러스에서 화합물의 EC_{50} 을 결정하게 위하여
- [0545] GPR40 발현하는 안정한 세포를 25,000 수/웰에 접종하였다. 50 μ L/웰의 분석 완충액(20mM HEPES+1X HBSS)을 세포에 첨가하고 세포는 37°C에서 20분 동안 배양하였다. 세포는 50 μ L/웰의 칼슘 5 염료와 함께 로딩되고 37°C에서 45분 동안 배양하였다.
- [0546] 세포는 1000nM의 상부 농도(1:3 스텝 다운 희석- 10 포인트)에서 화합물로 감염시켰다. 세포내 칼슘 풀러스는 스크린 워크(Screen Works)3.1 툴을 사용하여 평가하였으며 통계 분석은 그래프 패드 프리즘(Graph Pad Prism) 4 를 사용하여 수행하였다.
- [0547] 많은 본 발명의 화합물은 형광(FLIPR) 분석을 사용하여 측정될 때 세포 내 Ca^{2+} 풀러스에서 나노몰 효능 및 유의한 % 자극을 나타내었다.
- [0548] 화합물은 나노몰 범위 내에서 효능을 나타내었다.(표 1)

표 1

[0549] FLIPR 분석에서 본 발명의 GPR 40 아고니스트의 시험관 내 EC_{50} 값

화합물	EC_{50} (nM)
1	117
7	1.8
16	2.72
17	10.2
19	2.32
22	36.3

[0550] GPR40 활성을 측정하기 위한 프로모터-루시페라제 분석

- [0551] GPR40 활성은 GPR40 cDNA(ChemiBrite 세포주, Millipore, 미국 제조)로 안정하게 형질감염된 HEK 293 세포 내에서 측정하였다. 이를 세포는 노멀라이징 대조로서 β -갈락토시다아제 플라스미드와 함께 루시페라제 유전자의 5' 클로닝된 5XSRE 서열을 갖는 pGL2 (Promega Inc.) 플라스미드로 일시적으로 형질감염시켰다. 간단히, 35000 세포/벽은 96웰 플레이트에 접종하였다. 37°C에서 밤새 배양 후, 세포는 PBS로 세척하고 5X-SRE-루시페라제 플라스미드 및 β -갈락토시다아제 플라스미드로 형질감염시켰다. 형질감염 6시간 후, 배지는 제거하고 상이한 농도의 약물이 있는 신선한 배지로 대체하며 16시간 이상 동안 배양하였다. 세포는 그 후 50 μ L의 Glo-Lysis 완충액(Promega)내에서 30분 동안 실온에서 용해시켰다. 세포는 그 후 원심분리하고 용해물을 수집하였다. 루시페라제 활성은 20 μ L의 용해물 중의 100 μ L의 루시페라제 기질(Promega)을 첨가하고 루미노미터에서 루미네센스를 측정하여 측정되었다. β -갈락토시다아제 활성은 또한 20 μ L의 β -갈락토시다아제 완충액(Promega)과 함께 20 μ L의 용해물을 첨가하고 415nm에서 흡광도를 모니터링하여 측정하였다. 루시페라제 값은 β -갈락토시다아제 값으로 나누어 형질감염 효율을 정규화 하였다(표 2)

표 2

[0552] 루시페라제 분석에서 본 발명의 GPR 40 아고니스트의 시험관 내 EC_{50} 값.

화합물 #	EC_{50} (nM)	화합물 #	EC_{50} (nM)	화합물 #	EC_{50} (nM)
1	7.5	23	5.3	51	3.0

7	1.49	24	0.7	55	56.5
8	11.8	26	4.1	58	3.7
10	16.9	30	4.5	60	5.6
12	5.6	31	9.7	61	12.6
13	0.8	32	4.8	62	3.0
14	0.8	35	204	63	4.4
15	4.6	38	17.8	64	1.2
16	4.6	39	1.7	65	1.6
17	4.7	40	8	68	11.9
18	8.8	43	7.3	69	0.8
19	0.2	44	4.8	71	0.4
20	2.7	46	6	72	2.3
21	2.8	47	9		
22	31.46	50	20.8		

[0553] 본 발명의 대부분의 화합물은 CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4에 대하여 평가되었으며 유의한 CYP 저해 효과는 없었다. 화합물은 10 μ M에서 유의한 hERG 결합을 나타내지 않았다.

[0554] 생체 내 효능 연구:

[0555] n-STZ 랫트 모델에서 GPR40 아고니스트 테스트 화합물에 대한 일차 스크리닝 프로토콜

[0556] 위스타 랫트의 1-2일 된 새끼를 복강내 경로에 의해 120mg/kg 용량으로 스트렙토조토신(STZ)을 주사하였다. 모든 새끼들은 정상적으로 성장하였으며 12-14주령에서 이들은 혈당측정기를 사용한 테일 클립 방법에 의해 경구 포도당 내성 시험을 수행함으로서 포도당 불내성을 대하여 스크린 되었다. 포도당 불내성을 나타내는 동물은 시험 화합물의 평가를 위해 선택되었다. 나머지 기간 중 3 내지 7일은 동물들을 밤새 금식시켰다. 다음날 아침 혈중 포도당 레벨은 혈당측정기를 사용하여 측정하였으며 예비처리 포도당 레벨이 그룹 간에 유의하게 상이하지 않도록 동물을 그룹화하였다. 동물은 시험 화합물로 투여되었으며 그 후 화합물 투여 15-60분 후 "0"분 혈중 포도당 레벨을 측정하였고 즉시 2g/kg으로 로딩된 포도당은 경구로 투여하였다. 혈중 포도당 레벨은 혈당측정기를 사용한 테일 클립 방법을 사용하여 포도당 로딩 후 30, 60 및 120분에서 측정하였다. 혈액은 또한 인슐린 레벨의 측정을 위하여 포도당 로딩 10분 후 수집하였다. 곡선 아래 포도당 면적(AUC)은 그래프 패드 프리즘 소프트웨어를 사용하여 계산하였고 부형제 처리된 대조에 대한 AUC-포도당의 % 감소를 계산하였다(표 3).

표 3

[0557] n-STZ 랫트 모델에서 본 발명의 GPR 40 아고니스트의 효능

화합물	용량 (경구)	대조에 대한 AUC 포도당의 % 개선
7	0.1mg/Kg	30.4
	1mg/Kg	46.0
	10mg/Kg	57.0
10	0.1mg/Kg	21.1
	1mg/Kg	35.7
	10mg/Kg	45.0
16	1mg/Kg	44.6
	10mg/Kg	59.6
17	1mg/Kg	37.1
	10mg/Kg	44.7
60	1mg/Kg	44
	10mg/Kg	47
64	1mg/Kg	46
	10mg/Kg	47

[0558] n-STZ 랫트 OGTT모델에서 화합물 16, 60 및 64의 ED₅₀은 각각 0.05mg/Kg, 0.04mg/Kg 및 0.09mg/Kg인 것으로 밝혀졌다.

[0559] 몇몇 화합물은 랫트에서 유의한 약물동태 파라미터를 나타내었다(표 4).

표 4

화합물 16, 60 및 64의 약물동태 파라미터

파라미터	16	60	64
용량(po)mg/Kg	3	3	3
T _{max} (h)	0.25	1	2
C _{max} (μ g/mL)	5.92 \pm 2.10	7.77 \pm 1.94	8.06 \pm 2.19
AUC(0-t)	7.63 \pm 1.27	52.52 \pm 12.62	82.42 \pm 27.63
T _{1/2} , po(h)	1.77 \pm 0.42	5.45 \pm 0.79	4.51 \pm 0.61
평균 체류 시간(h)	2.19 \pm 0.31	5.74 \pm 0.10	6.59 \pm 0.93
iv 용량(mg/Kg)	1	1	1
C ₀ (μ g/mL)	5.02 \pm 0.37	3.39 \pm 0.33	10.16 \pm 1.54
AUC (0-t) (μ g.h/mL)	3.18 \pm 0.40	18.61 \pm 2.17	56.14 \pm 4.35
V _{ss} (L/Kg)	0.34 \pm 0.03	0.33 \pm 0.01	0.16 \pm 0.01
CL(mL/분/Kg)	5.26 \pm 0.65	0.89 \pm 0.10	0.27 \pm 0.03
T _{1/2} , iv(h)	1.45 \pm 0.12	5.57 \pm 1.46	7.77 \pm 1.07
평균 체류 시간(h)	1.09 \pm 0.07	6.28 \pm 0.77	10.07 \pm 1.36
%F	83	93	45

[0561] 식(I)의 화합물 또는 이를 함유하는 약제학적 조성물은 인간 및 다른 온혈 동물에 적합하며, 이상지질혈증, 비만 등과 연관된 다양한 질환의 치료를 위해 경구, 국소 또는 비경구 투여로 투여될 수 있다.

[0562] 약제학적 조성물은 종래의 기술을 사용하여 제공된다. 바람직하게는 조성물은 유효량의 활성 성분, 즉 본 발명에 따른 식(I)의 화합물을 함유하는 단위 제형이다.

[0563] 약제학적 조성물 및 이의 단위 제형 내에서 활성 성분, 즉 본 발명에 따른 식(I)의 화합물의 양은 특정 적용 방법, 특정 화합물의 효능 및 원하는 농도에 따라 광범위하게 변화 또는 조정될 수 있다. 일반적으로, 활성 성분의 양은 조성물의 중량으로 0.5% 내지 90% 범위일 것이다.