(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0051803
(43) 공개일자 2010년05월18일

(51) Int. Cl.
A61K 31/5575 (2006.01) *A61K 31/559* (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01) *C07C 405/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7002370
(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년06월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2010년02월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/068716
(87) 국제공개번호 WO 2009/006370
국제공개일자 2009년01월08일
(30) 우선권주장
60/947,904 2007년07월03일 미국(US)

(71) 출원인
알러간, 인코포레이티드
미합중국92612
캘리포니아얼바인두폰트드라이브2525
(72) 발명자
올드, 데이비드, 더블유.
미합중국 캘리포니아주 92620, 얼바인, 티피 웨이 13771
엔고, 빈, 엑스.
미합중국 캘리포니아주 92646, 헌팅턴 비치, 아쿠아틱 레인 20701
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
최경준

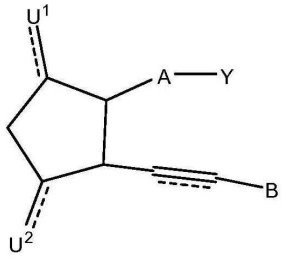
전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 안압을 감소시키기 위한 치료적인 치환된 사이클로펜탄

(57) 요 약

안압 강하제로서 사용하기 위한, 화학식 (I)을 갖는 화합물이 개시된다:

[화학식 I]



여기서, 점선은 결합의 존재 또는 부재를 나타내고;

Y는 유기산 작용기 또는 이의 아미드 또는 에스테르이거나; 또는 Y는 하이드록시메틸 또는 이의 에테르이거나; 또는 Y는 테트라졸릴 작용기이고;

A는 $(CH_2)_6$-, *cis*-CH_2CH=CH-$(CH_2)_3$-, 또는 -$CH_2C\equiv C$-$(CH_2)_3$-이고, 여기서, 1 또는 2개의 탄소 원자는 S 또는 O로 대체될 수 있거나; 또는 A는 -$(CH_2)_m$-Ar-$(CH_2)_o$- 이고, 여기서, Ar은 인터아릴렌 또는 헤테로인터아릴렌이고, m과 o의 합은 1, 2, 3, 또는 4이고, 여기서, 1개의 -CH_2- 는 S 또는 O로 대체될 수 있고, 1개의 -CH_2-CH_2- 는 -CH=CH- 또는 -C≡C- 로 대체될 수 있고;

U^1 및 U^2는 독립적으로, -H, =O, -OH, -F, -Cl, 및 -CN으로부터 선택되고;

B는 아릴 또는 헤테로아릴이다.

(72) 발명자

호로보스키, 마크

미합중국 캘리포니아주 92614, 얼바인, #1118, 켈빈 애비뉴 2790

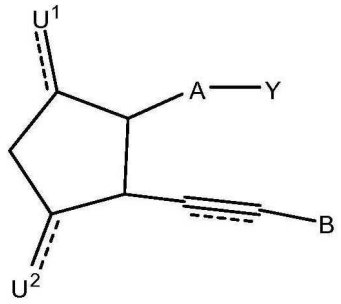
포스너, 마리, 에프.

미합중국 캘리포니아주 92677, 라구나 니구엘, 헤지라인 드라이브 27935

특허청구의 범위

청구항 1

화학식



(여기서, 점선은 결합의 존재 또는 부재를 나타내고;

Y는 유기산 작용기 또는 이의 아미드 또는 에스테르이거나; 또는 Y는 하이드록시메틸 또는 이의 에테르이거나; 또는 Y는 테트라졸릴 작용기이고;

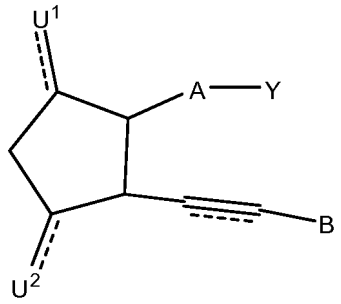
A는 $(CH_2)_6$-, *cis*-CH_2CH=CH-$(CH_2)_3$-, 또는 -CH_2C≡C-$(CH_2)_3$-이고, 여기서, 1 또는 2개의 탄소 원자는 S 또는 O로 대체될 수 있거나; 또는 A는 -$(CH_2)_m$-Ar-$(CH_2)_o$- 이고, 여기서, Ar은 인터아릴렌 또는 헤테로인터아릴렌이고, m과 o의 합은 1, 2, 3, 또는 4이고, 여기서, 1개의 -CH_2- 는 S 또는 O로 대체될 수 있고, 1개의 -CH_2-CH_2- 는 -CH=CH- 또는 -C≡C- 로 대체될 수 있고;

U^1 및 U^2는 독립적으로, -H, =O, -OH, -F, -Cl, 및 -CN으로부터 선택되고;

B는 아릴 또는 헤테로아릴임)을 갖는 화합물을, 치료적으로 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 안압을 감소시키는 방법.

청구항 2

화학식



(여기서, 점선은 결합의 존재 또는 부재를 나타내고;

Y는 유기산 작용기 또는 이의 아미드 또는 에스테르이거나; 또는 Y는 하이드록시메틸 또는 이의 에테르이거나; 또는 Y는 테트라졸릴 작용기이고;

A는 $(CH_2)_6$-, *cis*-CH_2CH=CH-$(CH_2)_3$-, 또는 -CH_2C≡C-$(CH_2)_3$-이고, 여기서, 1 또는 2개의 탄소 원자는 S 또는 O로 대체될 수 있거나; 또는 A는 -$(CH_2)_m$-Ar-$(CH_2)_o$- 이고, 여기서, Ar은 인터아릴렌 또는 헤테로인터아릴렌이고, m과 o의 합은 1, 2, 3, 또는 4이고, 여기서, 1개의 -CH_2- 는 S 또는 O로 대체될 수 있고, 1개의 -CH_2-CH_2- 는 -CH=CH- 또는 -C≡C- 로 대체될 수 있고;

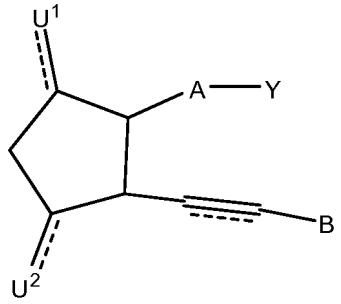
U^1 및 U^2는 독립적으로, -H, =O, -OH, -F, -Cl, 및 -CN으로부터 선택되고;

B는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

단, U^1이 =O이면, U^2는 -OH 또는 -H가 아님)을 갖는 화합물.

청구항 3

화학식



(여기서, 점선은 결합의 존재 또는 부재를 나타내고;

Y는 유기산 작용기 또는 이의 아미드 또는 에스테르이거나; 또는 Y는 하이드록시메틸 또는 이의 에테르이거나; 또는 Y는 테트라졸릴 작용기이고;

A는 $(CH_2)_6$-, *cis*-CH_2CH=CH-$(CH_2)_3$-, 또는 -$CH_2C\equiv C$-$(CH_2)_3$-이고, 여기서, 1 또는 2개의 탄소 원자는 S 또는 O로 대체될 수 있거나; 또는 A는 -$(CH_2)_m$-Ar-$(CH_2)_o$- 이고, 여기서, Ar은 인터아릴렌 또는 헤테로인터아릴렌이고, m과 o의 합은 1, 2, 3, 또는 4이고, 여기서, 1개의 -CH_2- 는 S 또는 O로 대체될 수 있고, 1개의 -CH_2-CH_2- 는 -CH=CH- 또는 -C≡C- 로 대체될 수 있고;

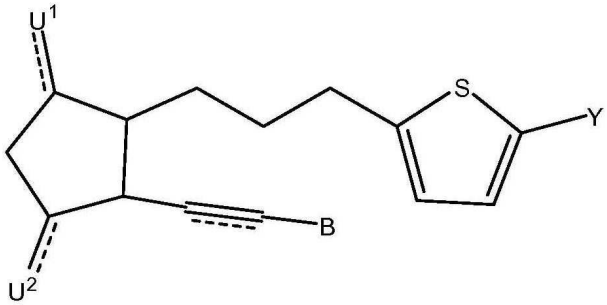
U^1은 -H, -OH, -F, -Cl,또는 -CN이고;

U^2는 -H, =O, -OH, -F, -Cl, 또는 -CN이고;

B는 아릴 또는 헤테로아릴임)을 갖는 화합물.

청구항 4

화학식



(여기서, 점선은 결합의 존재 또는 부재를 나타내고;

Y는 유기산 작용기 또는 이의 아미드 또는 에스테르이거나; 또는 Y는 하이드록시메틸 또는 이의 에테르이거나; 또는 Y는 테트라졸릴 작용기이고;

U^1 및 U^2는 독립적으로, -H, =O, -OH, -F, -Cl, 및 -CN으로부터 선택되고;

B는 아릴 또는 헤테로아릴임)을 갖는 화합물.

청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, B가 치환된 페닐 또는 피리디닐인 화합물.

청구항 6

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, U^1은 =O인 화합물.

청구항 7

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, U^1은 -H인 화합물.

청구항 8

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, U^1은 -OH인 화합물.

청구항 9

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, U^1은 -F인 화합물.

청구항 10

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, U^1은 -Cl인 화합물.

청구항 11

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, U^1은 -CN인 화합물.

청구항 12

제6항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, U^2는 =O인 화합물.

청구항 13

제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, U^2는 -H인 화합물.

청구항 14

제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, U^2는 -OH인 화합물.

청구항 15

제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, U^2는 -F인 화합물.

청구항 16

제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, U^2는 -Cl인 화합물.

청구항 17

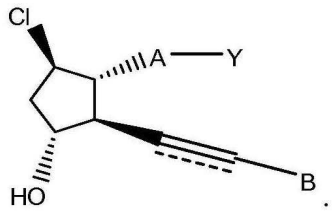
제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, U^2는 -CN인 화합물.

청구항 18

제1항에 있어서, B가 치환된 페닐 또는 피리디닐인 방법.

청구항 19

제3항에 있어서, 화학식



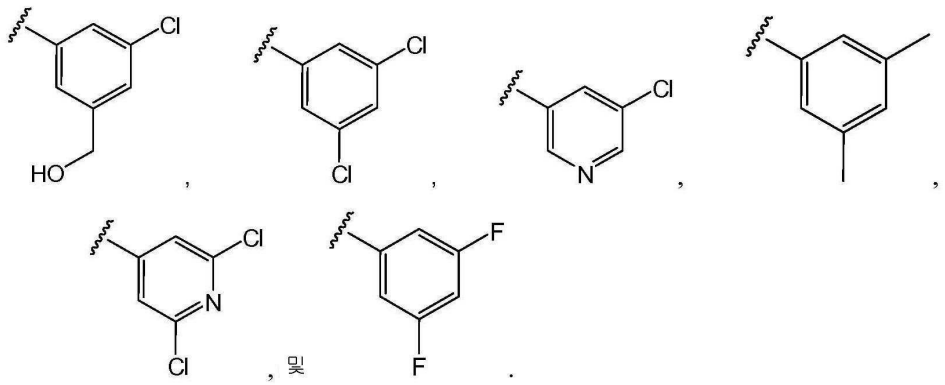
을 갖는 화합물.

청구항 20

제5항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, B가 F, Cl, C_{1-3} 알킬, 및 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 하이드록시알킬로부터 선택된 치환체로 치환되는 화합물.

청구항 21

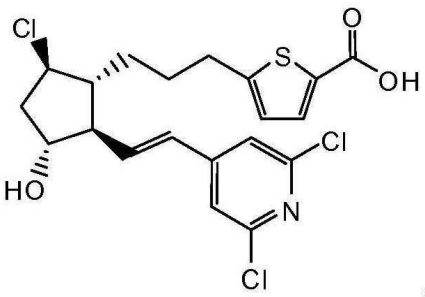
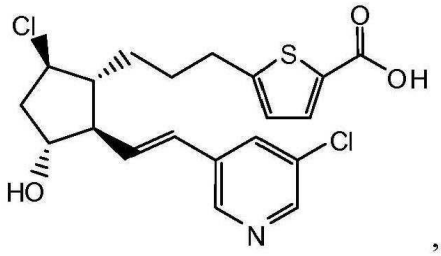
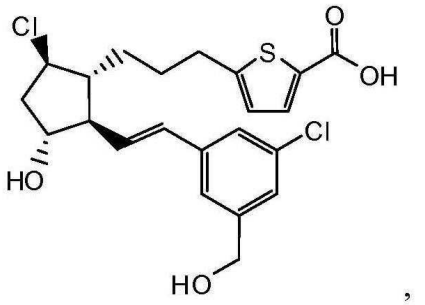
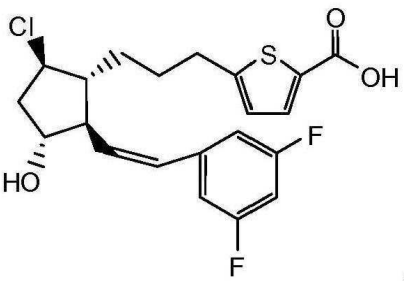
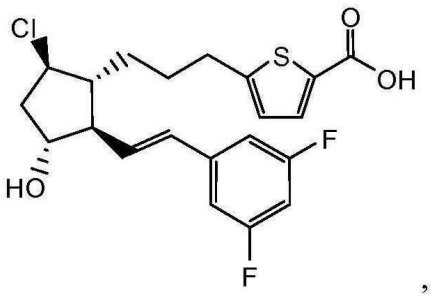
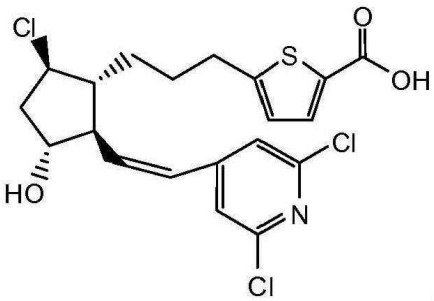
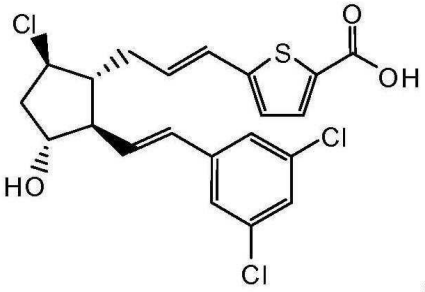
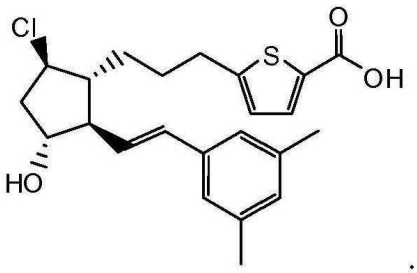
제19항에 있어서, B가



로부터 선택되는 화합물.

청구항 22

제21항에 있어서,


,

,

,

,

,

,

,및

.

로부터 선택되는 화합물.

청구항 23

제3항에 있어서,

5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-(3,5-다이클로로스티릴)-3-하이드록시사이클로펜틸)프로프-1-엔일)티오펜-2-카르복실산;

5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-(3-클로로-5-(하이드록시메틸)스티릴)-3-하이드록시사이클로펜틸)프로필)-티오펜-2-카르복실산;

5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-((E)-2-(5-클로로피리딘-3-일)비닐)-3-하이드록시사이클로펜틸)프로필)-티오펜-2-카르복실산;

5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-((E)-2-(2,6-다이클로로피리딘-4-일)비닐)-3-하이드록시사이클로펜틸)프로필)

-티오펜-2-카르복실산;

5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-((Z)-2-(2,6-다이클로로피리딘-4-일)비닐)-3-하이드록시사이클로펜틸)프로필)-티오펜-2-카르복실산;

5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-((E)-3,5-다이플루오로스티릴)-3-하이드록시사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산;

5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-((Z)-3,5-다이플루오로스티릴)-3-하이드록시사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산;

5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-(3,5-다이메틸스티릴)-3-하이드록시사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산;

5-(3-((1R,2R,3R,5R)-2-(3-(부트-3-엔일)스티릴)-5-클로로-3-하이드록시사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산;

5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-((E)-3-클로로-5-((E)-프로프-1-엔일)스티릴)-3-하이드록시사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산;

5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-((Z)-3-클로로-5-((E)-프로프-1-엔일)스티릴)-3-하이드록시사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산;

5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-3-하이드록시-2-(3-메틸스티릴)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산;

5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-3-하이드록시-2-((E)-2-(2-프로필피리딘-4-일)비닐)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산;

2-(2-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-(3,5-다이클로로스티릴)-3-하이드록시사이클로펜틸)에틸티오)티아졸-4-카르복실산;

2-(2-((1R,2R,3R,5R)-2-((E)-3-(부트-3-엔일)-5-클로로스티릴)-5-클로로-3-하이드록시사이클로펜틸)에틸티오)티아졸-4-카르복실산;

2-(2-((1R,2R,3R,5R)-2-((Z)-3-(부트-3-엔일)-5-클로로스티릴)-5-클로로-3-하이드록시사이클로펜틸)에틸티오)티아졸-4-카르복실산;

5-(3-((1R,2S,3R)-3-하이드록시-5-옥소-2-(페닐에티닐)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산;

5-(3-((1S,2S,3R)-3-하이드록시-5-옥소-2-(페닐에티닐)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산;

5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-플루오로-3-하이드록시-2-(페닐에티닐)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산;

5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-클로로-3-하이드록시-2-(페닐에티닐)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산;

아이소프로필 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-클로로-3-하이드록시-2-(페닐에티닐)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실레이트;

5-(3-((1S,2S,3R,5R)-5-시아노-3-하이드록시-2-(페닐에티닐)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산;

5-(3-((1R,2S,3R)-3-하이드록시-2-(페닐에티닐)-5-(트라이플루오로메틸)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산 (더 빨리 용리하는 HPLC 부분입체이성체);

5-(3-((1R,2S,3R)-3-하이드록시-2-(페닐에티닐)-5-(트라이플루오로메틸)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산 (더 느리게 용리하는 HPLC 부분입체이성체);

5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-클로로-2-((3,5-다이클로로페닐)에티닐)-3-하이드록시사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산;

5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-클로로-2-((3-에틸페닐)에티닐)-3-하이드록시사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산;

5-(3-((1R,2S,3R,5R)-2-((3-(부트-3-엔일)페닐)에티닐)-5-클로로-3-하이드록시사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산;

5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-클로로-3-하이드록시-2-(티오펜-2-일에티닐)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산;

5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-클로로-3-하이드록시-2-(티오펜-3-일에티닐)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산;

5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-클로로-3-하이드록시-2-(피리딘-2-일에티닐)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산;

5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-클로로-3-하이드록시-2-(피리딘-3-일에티닐)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산;

5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-클로로-3-하이드록시-2-(피리딘-4-일에티닐)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산;

5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-클로로-3-하이드록시-2-((3-(3-하이드록시프로필)페닐)에티닐)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산;

2-(2-((1R,2S,3R,5R)-5-클로로-2-((3,5-다이클로로페닐)에티닐)-3-하이드록시사이클로펜틸)에틸티오)티아졸-4-카르복실산; 및

2-(2-((1R,2S,3R,5R)-5-클로로-3-하이드록시-2-(페닐에티닐)사이클로펜틸)에틸티오)티아졸-4-카르복실산

으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 본 명세서에 전체가 참고로 포함된, 2007년 7월 3일 출원된 미국 특허 출원 제 60/947,904호의 이득을 주장한다.

배 경 기 술

[0002] 안압강하제(ocular hypotensive agent)는, 예를 들어, 수술후 및 레이저 섬유주절제술(trabeculectomy)후 고안압 에피소드, 녹내장과 같은 많은 다양한 고안압 상태를 처치하는데 유용하며, 또한 수술전 보조제로서 유용하다.

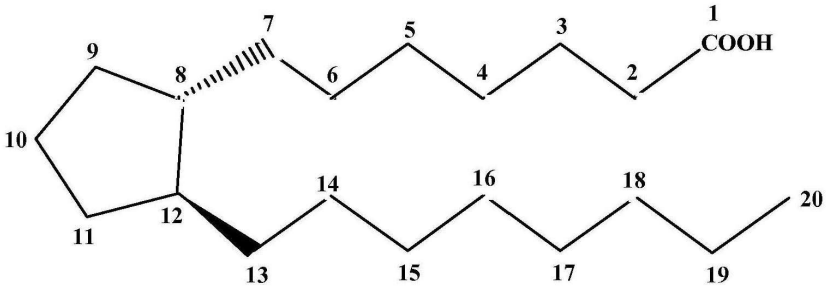
[0003] 녹내장은 안압이 증가되는 것을 특징으로 하는 안질환이다. 녹내장은, 병인에 기초하여, 원발성과 속발성으로 구분된다. 예를 들어, 성인에 있어 원발성 녹내장(선천 녹내장)은 개방각 또는 급성 또는 만성 폐쇄각일 수 있다. 속발성 녹내장은 포도막염, 안내종양 또는 팽대 백내장(enlarged cataract)과 같은 선재하는 안질환으로 인한 것이다.

[0004] 원발성 녹내장의 근본적인 원인은 아직 밝혀지지 않았다. 안압의 증가는 안방수 배출 장애로 인한 것이다. 만성 개방각 녹내장에서는, 전방 및 이의 해부학적 구조가 정상으로 나타나는데도, 안방수의 배수가 방해된다. 급성 또는 만성 폐쇄각 녹내장에서는, 전방이 얕고, 여과각(filtration angle)이 좁고, 홍채가 쉴렘관의 입구에서 섬유주(trabecular meshwork)를 막는다. 동공이 확대되면 각에 대하여 홍채근부를 앞으로 눌러서, 동공차단이 일어나므로, 급성발병 상태가 된다. 전방각이 좁은 눈은 다양한 위중도(severity)의 급성 폐쇄각 녹내장이 발병하기 쉽다.

[0005] 속발성 녹내장은 안방수가 후방으로부터 전방으로, 그리고 이어서, 쉴렘관으로 흐르는 흐름이 방해되는 데에 기인한다. 전구역(anterior segment)의 염증성 질환이 팽륜 홍채(iris bombe)에서 완전홍채후유착을 일으켜 삼출액으로 배수채널을 막음으로써, 안방수가 빠져나가는 것을 방해할 수 있다. 다른 일반적인 원인으로는 안내종양, 팽대 백내장, 망막중심정맥폐쇄, 눈의 외상, 수술적 절차 및 안내 출혈을 들 수 있다.

[0006] 모든 형태를 함께 고려할때, 녹내장은 40세 이상 인구의 약 2%에서 나타나며, 시력의 급속한 소실이 진행되기전 수년동안 증상이 없을 수 있다. 수술적 방법을 사용하지 않는 경우에, 전통적으로 국소 β-아드레날린성수용체 길항제가 녹내장을 처치하는 데 선택된 약물이었다.

[0007] 몇몇 에이코사노이드 및 이의 유도체가 현재 녹내장 처방에 상업적으로 사용기 가능하다. 에이코사노이드 및 그 유도체는 프로스타글란딘 및 이의 유도체와 같은 많은 생물학적으로 중요한 화합물을 포함한다. 프로스타글란딘은 다음 구조식을 가지는 프로스탄산의 유도체로서 설명할 수 있다:



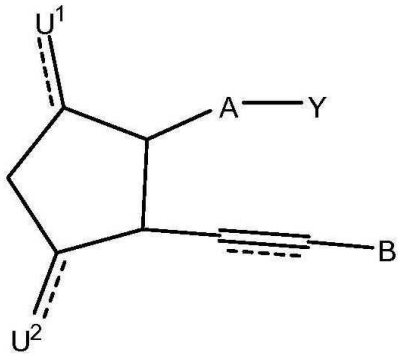
[0008]

[0009] 구조 및 프로스탄산 골격의 지환족 고리에 붙는 치환체에 따라서 다양한 타입의 프로스타글란딘이 공지되어 있다. 또한, 프로스타글란딘의 일반형을 분류한 후, 숫자로 부기하는, 측쇄에서 치환되지 않은 결합의 번호에 기초하여 분류하고[예를 들어, 프로스타글란딘 E1 (PGE1), 프로스타글란딘 E2 (PGE2)], 지환족 고리상의 치환체의 배열에 따라 α 또는 β로 분류한다[예를 들어, 프로스타글란딘 F2α (PGF2β)].

발명의 내용

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 하기 화학식을 갖는 화합물이 본 명세서에 개시된다.



[0011]

[0012] 여기서, 점선은 결합의 존재 또는 부재를 나타내고;

[0013] Y는 유기산 작용기 또는 이의 아미드 또는 에스테르이거나; 또는 Y는 하이드록시메틸 또는 이의 에테르이거나; 또는 Y는 테트라졸릴 작용기이고;

[0014] A는 $(CH_2)_6$-, *cis*-CH_2CH=CH-$(CH_2)_3$-, 또는 -CH_2C≡C-$(CH_2)_3$-이고, 여기서, 1 또는 2개의 탄소 원자는 S 또는 O로 대체될 수 있거나; 또는 A는 -$(CH_2)_m$-Ar-$(CH_2)_o$- 이고, 여기서, Ar은 인터아릴렌 또는 헤테로인터아릴렌이고, m과 o의 합은 1, 2, 3, 또는 4이고, 여기서, 1개의 -CH_2- 는 S 또는 O로 대체될 수 있고, 1개의 -CH_2-CH_2- 는 -CH=CH- 또는 -C≡C- 로 대체될 수 있고;

[0015] U^1 및 U^2는 독립적으로, -H, =O, -OH, -F, -Cl, 및 -CN으로부터 선택되고;

[0016] B는 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0017] 이러한 화합물은 녹내장의 처치 및 안압의 감소에 유용하다. 이 화합물은 투여 형태 또는 의약품에 포함될 수 있으며, 필요시 포유류, 예를 들어, 사람에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 액체 조성물이 점안제로서 투여될 수 있으며, 고체 또는 액체 투여 형태가 또한 경구로 투여될 수 있다. 다른 유형의 투여 형태 및 의약품이 본 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 본 발명에 또한 사용될 수 있다.

[0018] 다른 실시 형태는 본 명세서에 개시된 화합물을 포함하는 조성물이며, 상기 조성물은 안과적으로 허용가능한 액체이다.

[0019] 다른 실시 형태는 본 명세서에 개시된 화합물을 포함하는 의약품이며, 상기 의약품은 안과적으로 허용가능한 액체이다.

[0020] 다른 실시 형태는 녹내장 또는 고안압을 처치하기 위하여 본 명세서에 개시된 화합물을 포유류에 투여하는 단계를 포함하는 방법이다.

[0021] 다른 실시 형태는 본 명세서에 개시된 화합물, 용기, 및 녹내장 또는 고안압을 처치하기 위하여 상기 조성물을 포유류에 투여하기 위한 설명서를 포함하는 키트이다.

[0022] 본 명세서에 개시된 것과 같은 화합물을 안과적 및 다른 약제학적 제제로 제형하는 방법이 본 기술 분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 본 명세서에 참고로 포함된, 2006년 9월 18일 출원된 미국 특허 출원 제10/599,046호는 전형적인 제형 방법을 설명한다.

[0023] 본 개시를 위해서, "처치하다" 또는 "처치하는" 또는 "처치"는 질병 또는 다른 바람직하지 못한 상태의 진단, 치료, 완화, 처치, 또는 예방에 있어서, 화합물, 치료적으로 활성인 제제, 또는 약물을 사용하는 것을 말한다.

[0024] 달리 표시되지 않는다면, 화합물에 대한 언급은 도시된 구조 또는 화학명의 화학적 실체의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드러그, 호변체(tautomer), 대안적인 고체 형태, 비-공유 착물, 및 이들의 조합을 포함하도록 광범위하게 해석되어야만 한다.

[0025] 약제학적으로 허용가능한 염은 동물 또는 사람에 투여하기에 적합한, 모화합물의 임의의 염이다. 약제학적으로 허용가능한 염은 또한 산, 다른 염, 또는 산 또는 염으로 변환되는 프로드러그의 투여의 결과로 생체 내에서 형성될 수 있는 임의의 염을 말한다. 염은 하나 이상의 상응하는 대이온과 결합된 하나 이상의 이온 형태의 화합물, 예를 들어, 컨쥬게이트 산 또는 염기를 포함한다. 염은 하나 이상의 탈양성자화된 산성 기(예컨대, 카르복실산), 하나 이상의 양성자화된 염기성 기(예컨대, 아민), 또는 둘 모두(예컨대, 쯔비터이온)으로부터 형성되거나 이를 포함할 수 있다.

[0026] 프로드러그는 투여 후에 치료적으로 활성인 화합물로 변환되는 화합물이다. 본 발명의 범주를 제한하고자 하는 것은 아니지만, 에스테르 기 또는 다른 생물학적으로 불안정한 기의 가수분해에 의해서 변환이 일어날 수 있다. 프로드러그 제조는 본 기술 분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Richard B. Silverman, *Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2d Ed., Elsevier Academic Press: Amsterdam, 2004, pp. 496-557]의 한 챕터인 "프로드러그 및 약물 송달 시스템(Prodrugs and Drug Delivery Systems)"이 이러한 주제에 대한 추가적인 상세를 제공한다.

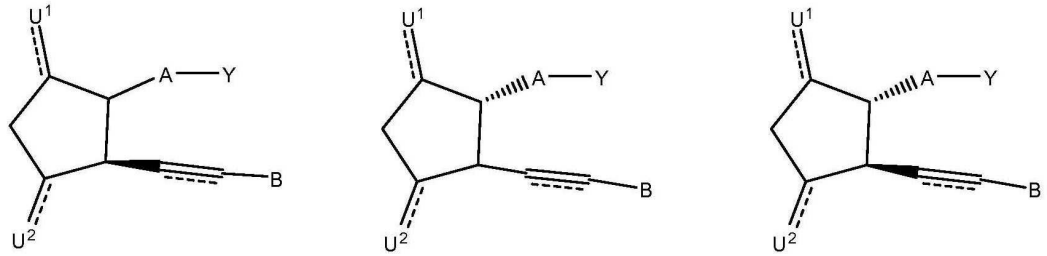
[0027] 호변체는 서로 신속한 평형을 이루는 이성체이다. 예를 들어, 호변체는 양성자, 수소 이온, 또는 하이드라이드 이온에 의해 연관될 수 있다.

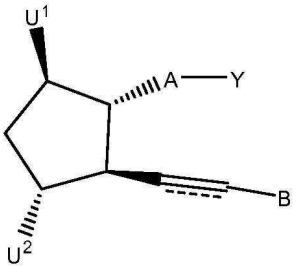
[0028] 입체화학이 명확하게 도시되지 않는다면, 구조는 모든 가능한 입체이성체, 순수한 것 또는 임의의 가능한 혼합물을 둘 모두 포함하는 의미이다.

[0029] 대안적인 고체 형태는 본 명세서에 기재된 절차를 실시하여 얻을 수 있는 것과 상이한 고체 형태이다. 예를 들어, 대안적인 고체 형태는 결정다형(polymorphs), 상이한 종류의 무정질 고체 형태, 유리 등일 수 있다.

[0030] 비공유 착물은 화합물과 추가적인 화학종 사이의 공유 결합적 상호작용을 수반하지 않는, 화합물과 하나 이상의 추가적인 화학종 사이에서 형성될 수 있는 착물이다. 화합물과 추가적인 화학종 사이에 특정 비를 갖거나 갖지 않을 수 있다. 예로는, 용매화합물, 수화물, 전하 이동 착체 등이 포함될 수 있다.

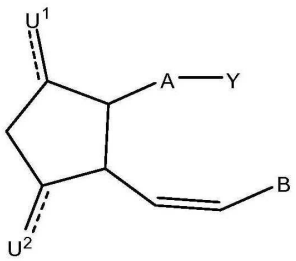
[0031] 화합물은 몇가지 잠재적인 입체중심을 가지기 때문에, 몇가지 입체이성체가 가능한다. 그러므로, 하기에 나타낸 구조를 갖는 것과 같은 화합물이 고려된다.

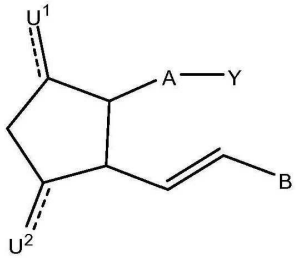
[0032] 



[0033]

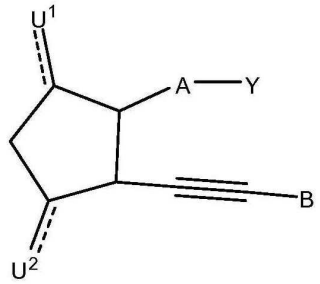
[0034] 이중결합은 시스 또는 트랜스일 수 있다. 그러므로, 하기에 도시된 구조에 따른 화합물이 고려된다.





[0035]

[0036] 점선은 결합의 존재 또는 부재를 나타내기 때문에, 하기 화학식에 따른 화합물이 또한 고려된다.



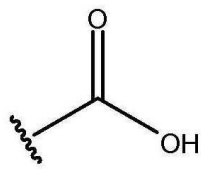
[0037]

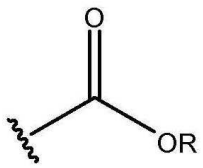
[0038] Y는 유기산 작용기 또는 이의 아미드 또는 에스테르이거나; 또는 Y는 하이드록시메틸 또는 이의 에테르이거나; 또는 Y는 테트라졸릴 작용기이다. 본 개시를 위해서, Y는 0 내지 14개의 탄소 원자 및 임의의 필요한 수소 원자로 제한된다.

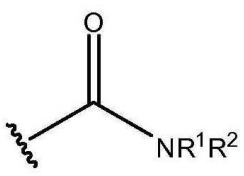
[0039] 유기산 작용기는 유기 분자 상의 산성 작용기이다. 제한하고자 하는 것은 아니지만, 유기산 작용기는 탄소, 황 또는 인의 산화물을 포함할 수 있다. 그러므로, 본 발명의 범주를 어떠한 식으로든 제한하고자 하는 것은 아니지만, 소정 화합물에서, Y는 카르복실산, 설폰산, 또는 포스폰산 작용기이다.

[0040] 유기 작용기의 에스테르 및 아미드는 질소 또는 산소 원자에 직접 부착된 카르보닐 기이다. 따라서, 카르복실산, 설폰산, 및 인산 작용기의 아미드의 에스테르가 하기에 도시된다.

[0041] 산 에스테르 아미드

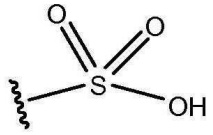


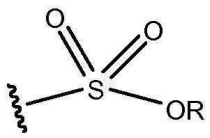


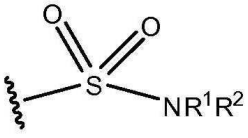


[0042]

[0043] 카르복실산 카르복실산 에스테르 카르복실산 아미드

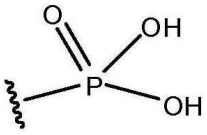
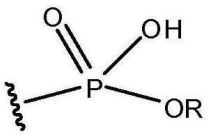
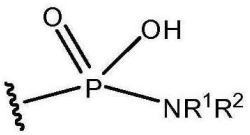






[0044]

[0045] 설폰산 설폰산 에스테르 설폰산 아미드

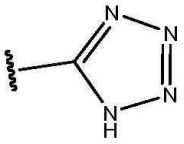
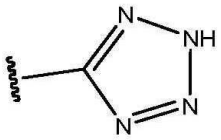
[0046]

[0047] 포스폰산 포스폰산 에스테르 포스폰산 아미드

[0048] 아미드는 $-SO_2-$잔기를 가질 수 있다. 예를 들어, 아미드 $-CONHSO_2R^3$ (여기서, R^3 는 1 내지 14개의 탄소원자의 하이드로카르빌)가 고려된다. R, R^1, R^2, 및 R^3 는, Y는 14개 초과의 탄소수를 갖지 않을 수 있다는 제한을 조건으로, 하이드로카르빌이다.

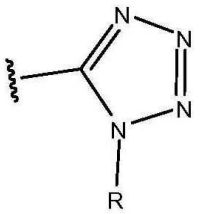
[0049] 하이드록시메틸의 에테르는 $-CH_2OR$이다.

[0050] 수성 또는 생물학적 매질에서 신속히 상호변환될 수 있어서 서로 동등한, 치환되지 않은 테트라졸일 작용기는 2가지 호변체 형태를 갖는다. 이러한 호변체가 하기에 표시된다.

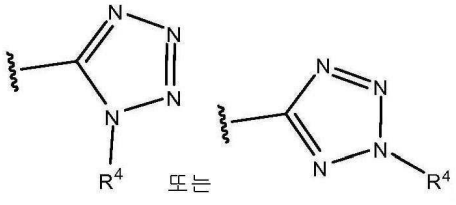
[0051]

[0052] 추가적으로, R^2 가 C_1-C_6 알킬, 페닐, 또는 바이페닐인 경우, 하기에 나타낸 것과 같은 테트라졸일 작용기의 다른 이성체 형태가 또한 가능하며, 치환되지 않은 및 하이드로카르빌 치환된 최대 C_{12} 테트라졸일이 용어 "테트라졸일"의 범주에 포함되는 것으로 이해된다.



[0053]

[0054] 일 실시 형태에서, Y는 CO_2R^4, $CONR^5R^6$, $CON(CH_2CH_2OH)_2$, $CONH(CH_2CH_2OH)$, CH_2OH, $P(O)(OH)_2$, $CONHSO_2R^4$, $SO_2NR^5R^6$,



[0055] 또는 이며,

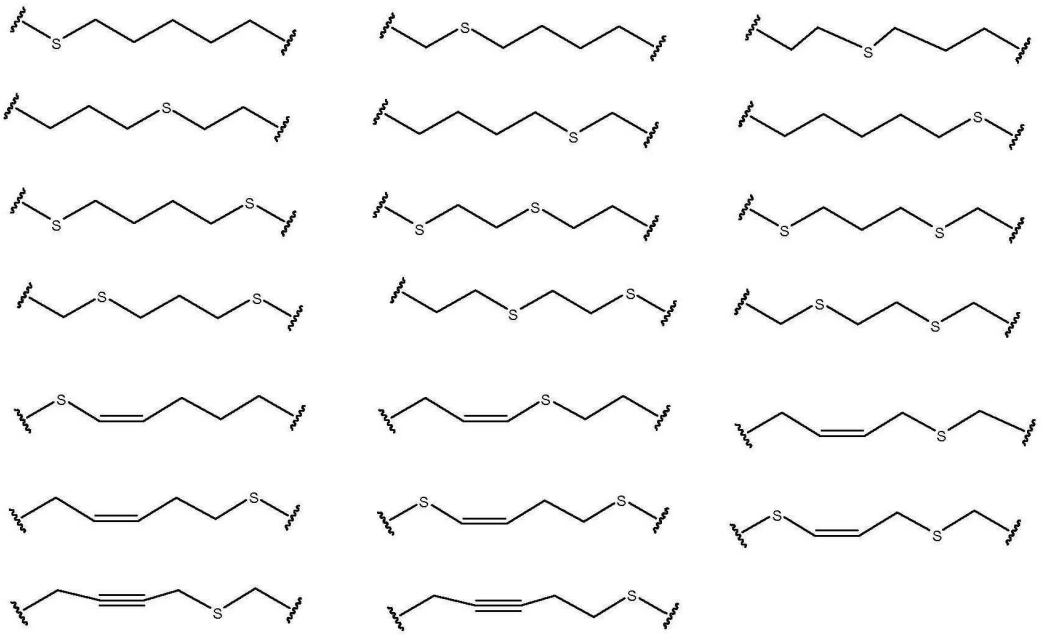
[0056] 여기서, R^4, R^5 및 R^6 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 치환되지 않은 페닐, 또는 치환되지 않은 바이페닐이고, 단, Y는 14개 이하의 탄소 원자를 갖는다.

[0057] A는 $-(CH_2)_6-$, 시스-$-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, 또는 $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$일 수 있고, 여기서, 1개 또는 2개의 탄소 원자는 S 또는 O로 대체될 수 있거나, 또는 A는 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ 이고, 여기서, Ar은 인터아릴렌 또는 헤테로인터아릴렌이고, m과 o의 합은 1, 2, 3, 또는 4이고, 여기서, 1개의 $-CH_2-$ 는 S 또는 O로 대체될 수 있고, 1개의 $-CH_2-$

CH_2- 는 -CH=CH- 또는 -C≡C- 로 대체될 수 있다.

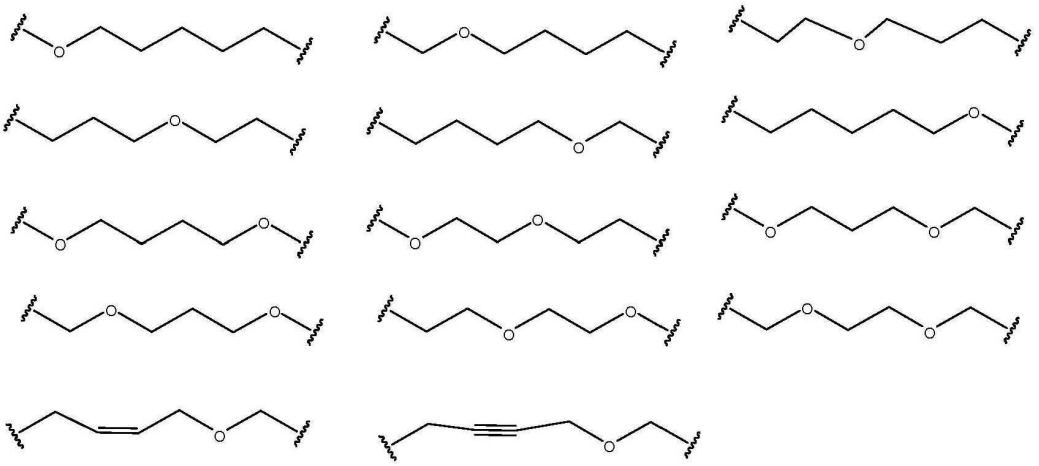
[0058] 따라서, A는 $-(CH_2)_6-$, 시스-$CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, 또는 $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$일 수 있다.

[0059] 이와 달리, A는 임의의 탄소가 S 또는 O로 대체된 이러한 3가지 잔기들 중 하나와 관련된 기일 수 있다. 예를 들어, A는 하기에 나타낸 것 등과 같이 하나 또는 2개의 탄소 원자가 S로 대체된 잔기일 수 있다.



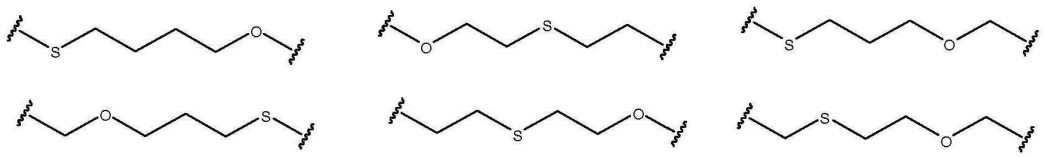
[0060]

[0061] 대안적으로, A는 하기에 나타낸 것 등과 같이 하나 또는 2개의 탄소 원자가 O로 대체된 잔기일 수 있다.



[0062]

[0063] 대안적으로, A는 하기에 나타낸 것 등과 같이 하나의 탄소 원자가 O로 대체되고 다른 탄소 원자가 S로 대체된 잔기일 수 있다.



[0064]

[0065] 대안적으로, A는 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$이고, 여기서 Ar은 인터아릴렌 또는 헤테로인터아릴렌이며, m과 o의 합은 1, 2, 3, 또는 4이고, 여기서, 1개의 $-CH_2-$ 는 S 또는 O로 대체될 수 있고, 1개의 $-CH_2-CH_2-$ 는 -CH=CH- 또는 -C≡C- 로 대체될 수 있다.

[0066] 일 실시 형태에서, A는:

[0067] 1) a) 1, 2, 3, 또는 4개의 $-CH_2-$ 잔기, 또는

[0068] b) 0,1 또는 2개의 $-CH_2-$ 잔기 및 -CH=CH- 또는 -C≡C-; 및

[0069] 2) Ar을 포함하며,

[0070] 예를 들어, CH_2-Ar-, $-(CH_2)_2-Ar-$, -CH=CH-Ar-, -C≡C-Ar-, $-CH_2-Ar-CH_2-$, $-CH_2Ar-(CH_2)_2-$, $-CH_2Ar-CH=CH-$, $-CH_2Ar-C\equiv C-$, $-(CH_2)_2-Ar-(CH_2)_2-$ 등이다.

[0071] 다른 실시 형태에서, A는:

[0072] 1) a) O; 및 1, 2, 또는 3개의 $-CH_2-$ 잔기, 또는

[0073] b) O; 및 0 또는 1개의 $-CH_2-$ 잔기 및 -CH=CH- 또는 -C≡C-; 및

[0074] 2) Ar을 포함하며,

[0075] 예를 들어, -O-Ar-, $-Ar-CH_2-O-$, $-O-Ar-(CH_2)_2-$, $-OAr-CH=CH-$, $-O-Ar-C\equiv C-$,$-O-CH_2-Ar-$, $-O-CH_2-Ar-(CH_2)_2$, $-O-CH_2Ar-CH=CH-$, $-O-CH_2Ar-C\equiv C-$ 등이다.

[0076] 다른 실시형태에서, A는:

[0077] 1) a) S; 및 1, 2, 또는 3개의 $-CH_2-$ 잔기, 또는

[0078] b) S; 및 0 또는 1개의 $-CH_2-$ 잔기 및 -CH=CH- 또는 -C≡C-; 및

[0079] 2) Ar을 포함하며,

[0080] 예를 들어, -S-Ar-, $-Ar-CH_2-S-$, $-S-Ar-(CH_2)_2-$, $-SAr-CH=CH-$, $-S-Ar-C\equiv C-$,$-S-CH_2-Ar-$, $-S-CH_2-Ar-(CH_2)_2$, $-S-CH_2Ar-CH=CH-$, $-S-CH_2Ar-C\equiv C-$ 등이다.

[0081] 다른 실시 형태에서, m과 o의 합은 1, 2, 3, 또는 4이고, 여기서, 1개의 $-CH_2-$ 는 S 또는 O로 대체될 수 있고, 1개의 $-CH_2-CH_2-$ 는 -CH=CH- 또는 -C≡C- 로 대체될 수 있다.

[0082] 다른 실시 형태에서, m과 o의 합은 3이고, 여기서, 1개의 $-CH_2-$ 는 S 또는 O로 대체될 수 있고, 1개의 $-CH_2-CH_2-$ 는 -CH=CH- 또는 -C≡C- 로 대체될 수 있다.

[0083] 다른 실시 형태에서, m과 o의 합은 2이고, 여기서, 1개의 $-CH_2-$ 는 S 또는 O로 대체될 수 있고, 1개의 $-CH_2-CH_2-$ 는 -CH=CH- 또는 -C≡C- 로 대체될 수 있다.

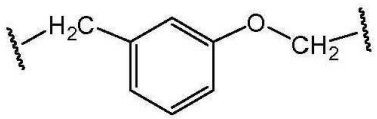
[0084] 다른 실시 형태에서, m과 o의 합은 4이고, 여기서, 1개의 $-CH_2-$ 는 S 또는 O로 대체될 수 있고, 1개의 $-CH_2-CH_2-$ 는 -CH=CH- 또는 -C≡C- 로 대체될 수 있다.

[0085] 인터아릴렌 또는 헤테로인터아릴렌은 분자의 다른 두 부분을 연결하는 아릴 고리 또는 고리 시스템 또는 헤테로아릴 고리 또는 고리 시스템을 말하며, 즉, 두 부분이 별개의 두 고리 위치에서 고리에 결합된다. 인터아릴렌 또는 헤테로인터아릴렌은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 치환되지 않은 인터아릴렌 또는 헤테로인터아릴렌은 연결하는 분자의 두 부분 이외에는 치환체가 없다. 치환된 인터아릴렌 또는 헤테로인터아릴렌은 연결하는 분자의 두 부분 외에도 치환체를 가진다.

[0086] 일 실시형태에서, Ar은 치환되거나 치환되지 않은 인터페닐렌, 인터티에닐렌, 인터푸릴렌, 인터피리디닐렌, 인터옥사졸릴렌, 및 인터티아졸릴렌다. 다른 실시형태에서, A는 인터페닐렌(Ph)이다. 다른 실시형태에서, A는 $-(CH_2)_2-Ph$이다. Ar의 치환체들 각각은 0 내지 3개의 탄소 원자, 0 내지 3개의 산소 원자, 0 내지 2개의 황 원자, 0 내지 2개의 질소 원자, 0 내지 3개의 불소 원자, 0 내지 1개의 염소 원자, 0 내지 1개의 브롬 원자, 0 내지 1개의 요오드 원자, 및 0 내지 10개의 수소 원자를 가진다.

[0087] 다른 실시 형태에서, A는 $-CH_2-Ar-OCH_2-$ 이다. 다른 실시 형태에서, A는 $-CH_2-Ph-OCH_2-$ 이다. 다른 실시 형태에

서, A가 하기에 나타낸 구조를 갖는 경우와 같이, Ph는 1 및 3 위치에서 부착되며, 이는 m-인터페닐렌이라고도 알려져 있다.



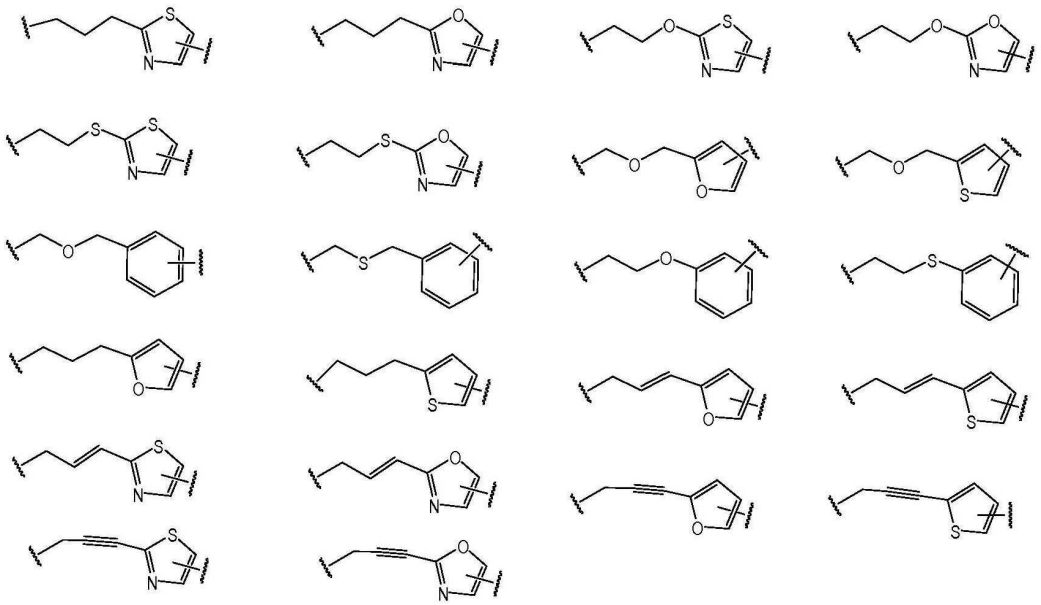
[0088]

[0089] 다른 실시 형태에서, A는 $-(CH_2)_6-$, 시스-$-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, 또는 $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ 이고, 여기서, 1 또는 2개의 탄소 원자는 S 또는 O로 대체될 수 있거나; 또는 A는 $-(CH_2)_2$-Ph- 이고, 여기서, 1개의 $-CH_2-$ 는 S 또는 O로 대체될 수 있다.

[0090] 다른 실시 형태에서, A는 A는 $-(CH_2)_6-$, 시스-$-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, 또는 $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ 이고, 여기서, 1 또는 2개의 탄소 원자는 S 또는 O로 대체될 수 있거나; 또는 A는 $-(CH_2)_2$-Ph- 이다.

[0091] 일 실시 형태에서, Ar은 티에닐이다.

[0092] 다른 실시 형태에서, A는 하기 구조 중의 하나를 갖는다.



[0093]

[0094] 다른 실시형태에서, A는 $-CH_2OCH_2$Ar-이다.

[0095] 다른 실시형태에서, A는 $-CH_2SCH_2$Ar-이다.

[0096] 다른 실시형태에서, A는 $-(CH_2)_3$Ar-이다.

[0097] 다른 실시형태에서, A는 $-CH_2O(CH_2)_4-$이다.

[0098] 다른 실시형태에서, A는 $-CH_2S(CH_2)_4-$이다.

[0099] 다른 실시형태에서, A는 $-(CH_2)_6-$이다.

[0100] 다른 실시형태에서, A는 시스-$-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$이다.

[0101] 다른 실시형태에서, A는 $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$이다.

[0102] 다른 실시형태에서, A는 $-S(CH_2)_3S(CH_2)_2-$이다.

[0103] 다른 실시형태에서, A는 $-(CH_2)_4OCH_2-$이다.

[0104] 다른 실시형태에서, A는 시스-$-CH_2CH=CH-CH_2OCH_2-$이다.

[0105] 다른 실시형태에서, A는 $-CH_2CH\equiv CH-CH_2OCH_2-$이다.

[0106] 다른 실시형태에서, A는 $-(CH_2)_2S(CH_2)_3-$이다.

[0107] 다른 실시형태에서, A는 $-CH_2-Ph-OCH_2-$이고, 여기서, Ph는 인터페닐렌이다.

[0108] 다른 실시형태에서, A는 $-CH_2-mPh-OCH_2-$이고, 여기서, mPh는 m-인터페닐렌이다.

[0109] 다른 실시형태에서, A는 $-CH_2-O-(CH_2)_4-$이다.

[0110] 다른 실시형태에서, A는 $-CH_2-O-CH_2-Ar-$이고, 여기서, Ar은 2,5-인터티에닐렌이다.

[0111] 다른 실시형태에서, A는 $-CH_2-O-CH_2-Ar-$이고, 여기서, Ar은 2,5-인터푸릴렌이다.

[0112] 다른 실시 형태에서, A는 (3-메틸페녹시)메틸이다.

[0113] 다른 실시 형태에서, A는 (4-부트-2-인일옥시)메틸이다.

[0114] 다른 실시 형태에서, A는 2-(2-에틸티오)티아졸-4-일이다.

[0115] 다른 실시 형태에서, A는 2-(3-프로필)티아졸-5-일이다.

[0116] 다른 실시 형태에서, A는 3-(메톡시메틸)페닐이다.

[0117] 다른 실시 형태에서, A는 3-(3-프로필페닐)이다.

[0118] 다른 실시 형태에서, A는 3-메틸펜에틸이다.

[0119] 다른 실시 형태에서, A는 4-(2-에틸)페닐이다.

[0120] 다른 실시 형태에서, A는 4-펜에틸이다.

[0121] 다른 실시 형태에서, A는 4-메톡시부틸이다.

[0122] 다른 실시 형태에서, A는 5-(메톡시메틸)푸란 -2-일이다.

[0123] 다른 실시 형태에서, A는 5-(메톡시메틸)티오펜-2-일이다.

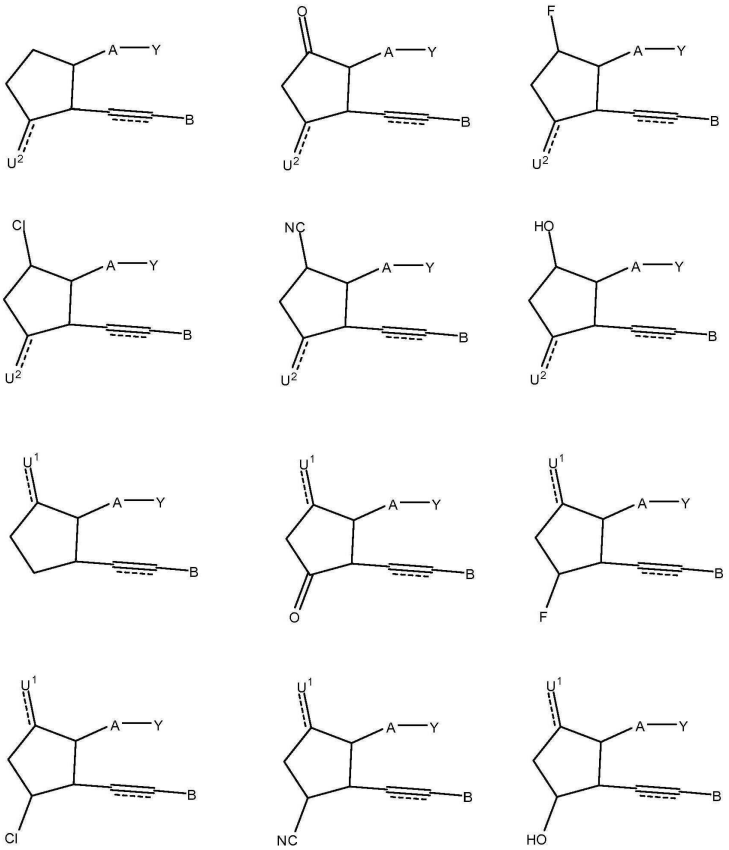
[0124] 다른 실시 형태에서, A는 5-(3-프로필)푸란-2-일이다.

[0125] 다른 실시 형태에서, A는 5-(3-프로필)티오펜-2-일이다.

[0126] 다른 실시 형태에서, A는 6-헥실이다.

[0127] 다른 실시 형태에서, A는 (Z)-6-헥스-4-엔일이다.

[0128] U^1 및 U^2는 독립적으로, -H, =O, -OH, -F, -Cl, 및 -CN으로부터 선택된다. 따라서, 하기 구조식으로 도시된 화합물이 고려된다.

[0129] 

[0130] 일 실시 형태에서, U^1 은 Cl이고, U^2는 OH이다.

[0131] B는 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0132] 아릴은 페닐, 나프틸, 바이페닐 등과 같은 방향족 고리 또는 고리 시스템이다.

[0133] 헤테로아릴은 고리 내에 하나 이상의 N, O 또는 S 원자를 가지는 아릴이다. 즉, 고리의 탄소가 N, O 및/또는 S로 대체된 것이다. 제한하고자 하는 것은 아니지만, 헤테로아릴의 예로는 치환되지 않거나 치환된 티에닐, 피리디닐, 푸릴, 벤조티에닐, 벤조푸릴, 이미다졸릴, 인돌릴 등이 포함된다.

[0134] B의 치환체들 각각은 0 내지 6개의 탄소 원자, 0 내지 3개의 산소 원자, 0 내지 2개의 황 원자, 0 내지 2개의 질소 원자, 0 내지 3개의 불소 원자, 0 내지 1개의 염소 원자, 0 내지 1개의 브롬 원자, 0 내지 1개의 요오드 원자, 및 0 내지 14개의 수소 원자를 가진다.

[0135] B의 치환체는 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, B는 2개의 클로로 치환체를 가질 수 있거나, 또는 B는 하나의 클로로 및 하나의 하이드록시메틸 치환체를 가질 수 있다.

[0136] Ar 및 B의 치환체는 독립적이나, 고려되는 치환체의 유형은 유사하다. 따라서, 본 명세서에 기재된 제한(즉, 치환체에 대한 원자 수의 제한)을 조건으로, Ar 및 B의 치환체의 예에는 다음을 포함하지만 이로 한정되지 않는다:

[0137] 다음을 포함하지만 이로 한정되지 않는, 오직 탄소 및 수소로만 이루어진 잔기를 의미하는, 하이드로카르빌:

[0138] a. 다음을 포함하지만 이로 한정되지 않는, 이중 결합 또는 삼중 결합을 포함하지 않는 하이드로카르빌을 의미하는, 알킬:

[0139] . 선형 알킬, 예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실 등,

[0140] . 분지형 알킬, 예컨대, 아이소-프로필, t-부틸 및 다른 분지형 부틸 이성체, 분지형 펜틸 이성체 등,

[0141] . 사이클로알킬, 예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등,

[0142] . 선형 알킬, 분지형 알킬, 및/또는 사이클로알킬의 조합;

[0143] b. 알케닐, 예컨대, 1개 이상의 이중 결합을 갖는 하이드로카르빌, 선형 알케닐, 분지형 알케닐 또는 사이클로 알케닐 포함.

[0144] c. 알키닐, 예컨대, 1개 이상의 삼중 결합을 갖는 하이드로카르빌, 선형 알키닐, 분지형 알키닐 또는 사이클로 알키닐 포함.

[0145] d. 알킬, 알케닐, 및/또는 알키닐의 조합.

[0146] 알킬-CN, 예를 들어, $-CH_2-CN$, $-(CH_2)_2-CN$; $-(CH_2)_3-CN$ 등;

[0147] 하이드록시알킬, 즉, 알킬-OH, 예를 들어, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸 등;

[0148] O-알킬, 알킬-O-알킬 등을 포함하는 에테르 치환체,

[0149] S-알킬, 알킬-S-알킬 등을 포함하는 티오에테르 치환체,

[0150] $-NH_2$, -NH-알킬,-N-알킬^{1}알킬^2 (즉, 알킬^1 및 알킬^{2}은 동일하거나 상이하며, 둘 모두 N에 부착됨), 알킬-NH_2, 알킬-NH-알킬, 알킬-N-알킬^{1}알킬^2 등을 포함하는 아민 치환체;

[0151] 알킬-아민을 의미하는, 아미노알킬, 예를 들어, 아미노메틸($-CH_2-$아민), 아미노에틸 등;

[0152] $-CO_2-$알킬, $-CO_2-$페닐 등을 포함하는, 에스테르 치환체;

[0153] 알데히드; 케톤, 예를 들어, 아실(즉, 

) 등을 포함하는 다른 카르보닐 치환체, 특히 아세틸, 프로피오닐, 및 벤조일 치환체가 고려됨;

[0154] 페닐 또는 치환된 페닐;

[0155] 플루오로카본 또는 하이드로플루오로카본, 예를 들어, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ 등; 및

[0156] -CN;

[0157] 정의된 제한을 조건으로, 상기한 것들의 조합이 또한 가능하다.

[0158] 대안적으로, 치환체는 -F, -Cl, -Br, 또는 -I일 수 있다.

[0159] 특히, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬이 치환체로서 고려된다.

[0160] 대안적으로, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬이 고려된다;

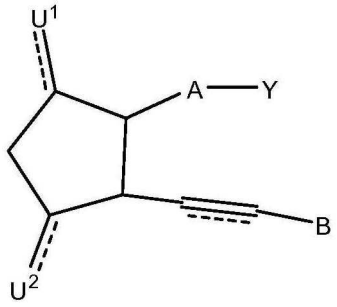
[0161] 치환체는 실온에서 정상 분위기 하에 적어도 12시간 동안 병에 보관하기에 충분히 안정하여야 하고, 본 명세서에 개시된 임의의 목적에 유용하기에 충분히 안정하여야 한다.

[0162] 치환체가 염, 예를 들어, 카르복실산 또는 아민의 염인 경우, 상기 염의 대이온, 즉, 분자의 나머지 부분과 공유적으로 결합하지 않는 이온은 치환체의 무거운 원자의 계산에 포함되지 않는다. 즉, 예를 들어, 염 $-CO_2^-Na^+$은 1개의 탄소 원자 및 2개의 산소 원자로 구성된 안정한 치환체이며, 즉, 나트륨은 계산되지 않는다. 다른 예에서, 염 $-CH(Me)_2^+Cl^-$은 1개의 질소 원자, 3개의 탄소 원자, 및 7개의 수소 원자로 구성된 안정한 치환체이며, 염소는 계산되지 않는다.

[0163] 일 실시 형태에서, B는 치환된 또는 치환되지 않은 페닐 또는 피리디닐이다.

[0164] 일 실시 형태에서, B는 Cl, F, CH_3, CH_2OH, 또는 OH이다.

[0165] 다른 실시 형태는 하기 화학식을 갖는 화합물이다.



[0166]

[0167] 여기서, 점선은 결합의 존재 또는 부재를 나타내고;

[0168] Y는 유기산 작용기 또는 이의 아미드 또는 에스테르이거나; 또는 Y는 하이드록시메틸 또는 이의 에테르이거나; 또는 Y는 테트라졸릴 작용기이고;

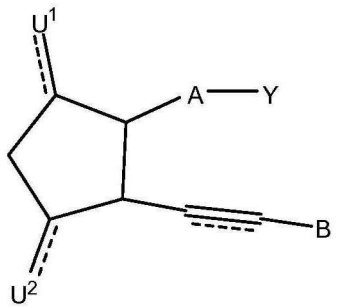
[0169] A는 $(CH_2)_6$-, *cis*-CH_2CH=CH-$(CH_2)_3$-, 또는 -CH_2C≡C-$(CH_2)_3$-이고, 여기서, 1 또는 2개의 탄소 원자는 S 또는 O로 대체될 수 있거나; 또는 A는 -$(CH_2)_m$-Ar-$(CH_2)_o$- 이고, 여기서, Ar은 인터아릴렌 또는 헤테로인터아릴렌이고, m과 o의 합은 1, 2, 3, 또는 4이고, 여기서, 1개의 -CH_2- 는 S 또는 O로 대체될 수 있고, 1개의 -CH_2-CH_2- 는 -CH=CH- 또는 -C≡C- 로 대체될수 있고;

[0170] U^1 및 U^2는 독립적으로, -H, =O, -OH, -F, -Cl, 및 -CN으로부터 선택되고;

[0171] B는 아릴 또는 헤테로아릴이며,

[0172] 단, U^1이 =O이면, U^2는 -OH 또는 -H가 아니다.

[0173] 다른 실시 형태는 하기 화학식을 갖는 화합물이다.



[0174]

[0175] 여기서, 점선은 결합의 존재 또는 부재를 나타내고;

[0176] Y는 유기산 작용기 또는 이의 아미드 또는 에스테르이거나; 또는 Y는 하이드록시메틸 또는 이의 에테르이거나; 또는 Y는 테트라졸릴 작용기이고;

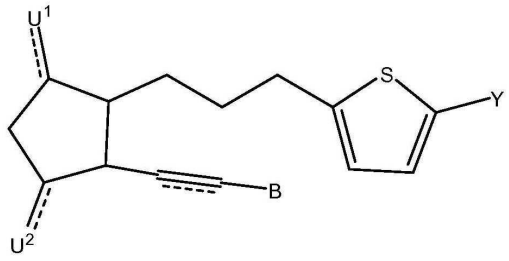
[0177] A는 $(CH_2)_6$-, *cis*-CH_2CH=CH-$(CH_2)_3$-, 또는 -CH_2C≡C-$(CH_2)_3$-이고, 여기서, 1 또는 2개의 탄소 원자는 S 또는 O로 대체될 수 있거나; 또는 A는 -$(CH_2)_m$-Ar-$(CH_2)_o$- 이고, 여기서, Ar은 인터아릴렌 또는 헤테로인터아릴렌이고, m과 o의 합은 1, 2, 3, 또는 4이고, 여기서, 1개의 -CH_2- 는 S 또는 O로 대체될 수 있고, 1개의 -CH_2-CH_2- 는 -CH=CH- 또는 -C≡C- 로 대체될 수 있고;

[0178] U^1은 -H, -OH, -F, -Cl, 또는 -CN이고;

[0179] U^2는 -H, =O, -OH, -F, -Cl, 또는 -CN이고;

[0180] B는 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0181] 다른 실시 형태는 하기 화학식을 갖는 화합물이다.

[0182] 

[0183] 여기서, 점선은 결합의 존재 또는 부재를 나타내고;

[0184] Y는 유기산 작용기 또는 이의 아미드 또는 에스테르이거나; 또는 Y는 하이드록시메틸 또는 이의 에테르이거나; 또는 Y는 테트라졸릴 작용기이고;

[0185] U^1 및 U^2는 독립적으로, -H, =O, -OH, -F, -Cl, 및 -CN으로부터 선택되고;

[0186] B는 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0187] 다른 실시 형태에서, U^1는 =O이다.

[0188] 다른 실시 형태에서, U^1는 -H이다.

[0189] 다른 실시 형태에서, U^1는 -OH이다.

[0190] 다른 실시 형태에서, U^1는 -F이다.

[0191] 다른 실시 형태에서, U^1는 -Cl이다.

[0192] 다른 실시 형태에서, U^1는 -CN이다.

[0193] 다른 실시 형태에서, U^2는 =O이다.

[0194] 다른 실시 형태에서, U^2는 -OH이다.

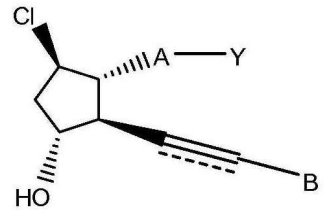
[0195] 다른 실시 형태에서, U^2는 -OH이다.

[0196] 다른 실시 형태에서, U^2는 -F이다.

[0197] 다른 실시 형태에서, U^2는 -Cl이다.

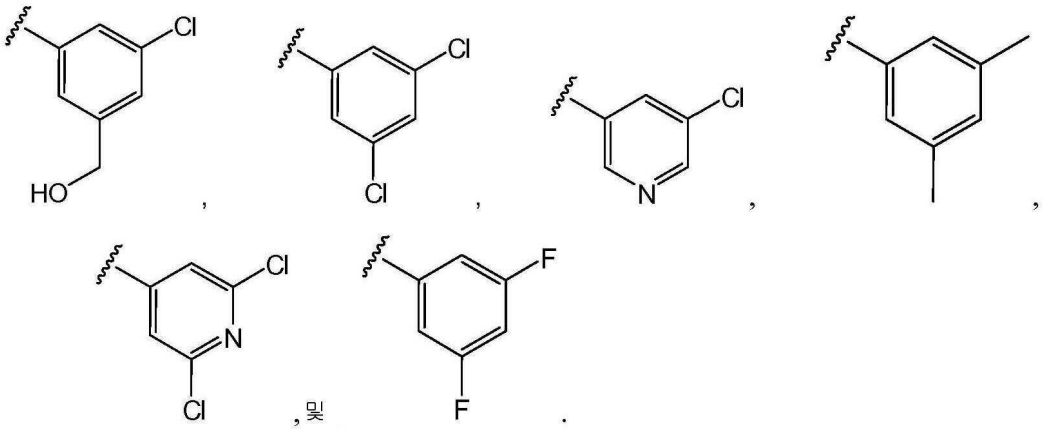
[0198] 다른 실시 형태에서, U^2는 -CN이다.

[0199] 다른 실시 형태는 하기 화학식을 갖는 화합물이다.

[0200] 

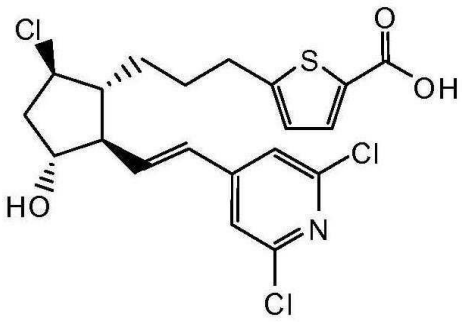
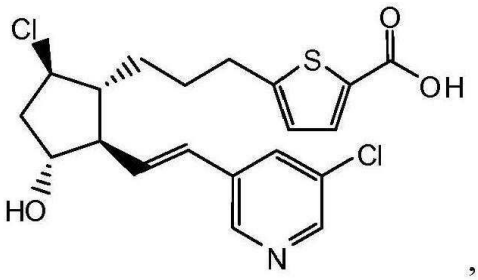
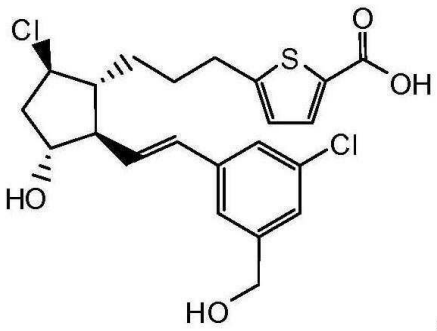
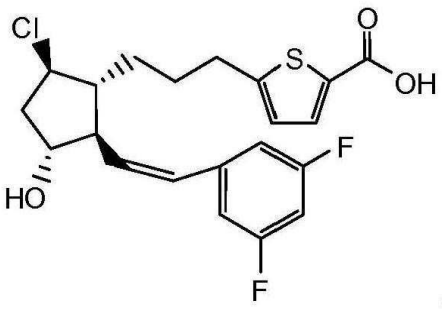
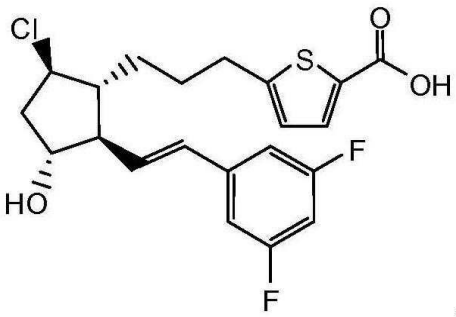
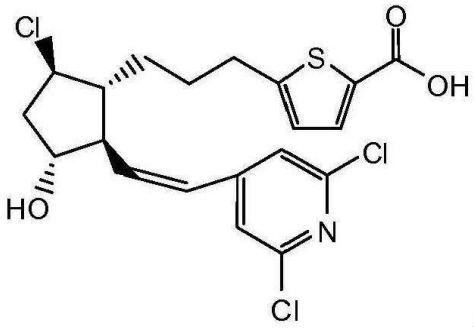
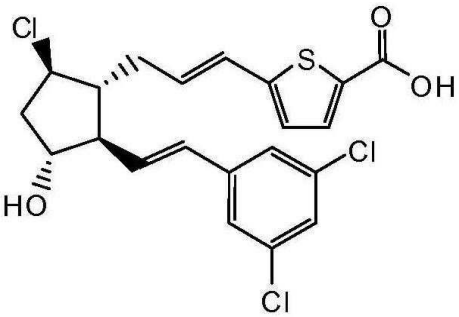
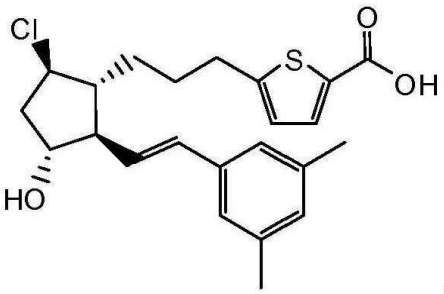
[0201] 다른 실시 형태에서, B는 F, Cl, C_{1-3} 알킬, 및 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 하이드록시알킬로부터 선택된 치환체로 치환된다.

[0202] 다른 실시 형태에서, B는 하기로부터 선택된다.



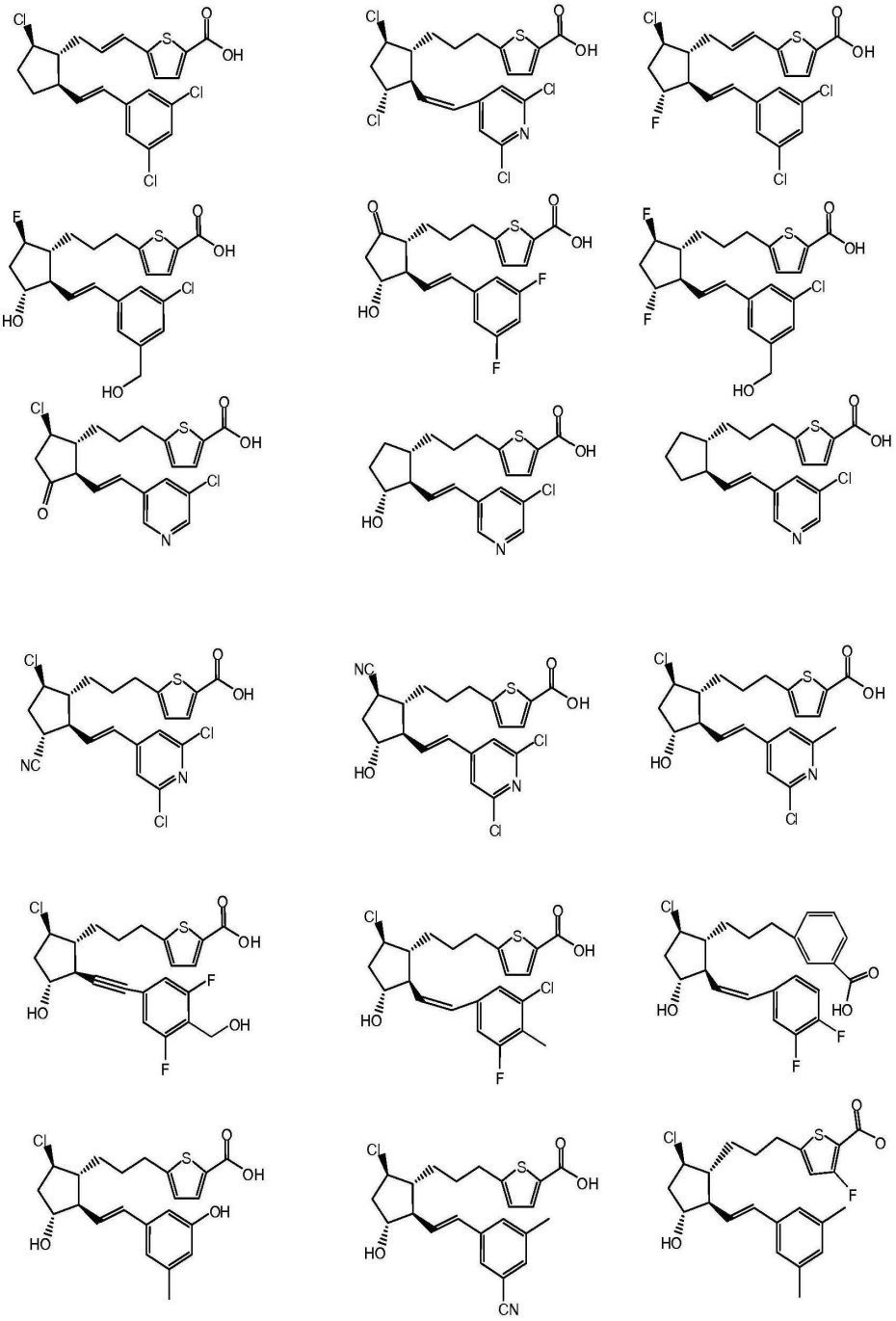
[0203]

[0204] 다른 실시 형태는 하기로부터 선택된 화합물이다.

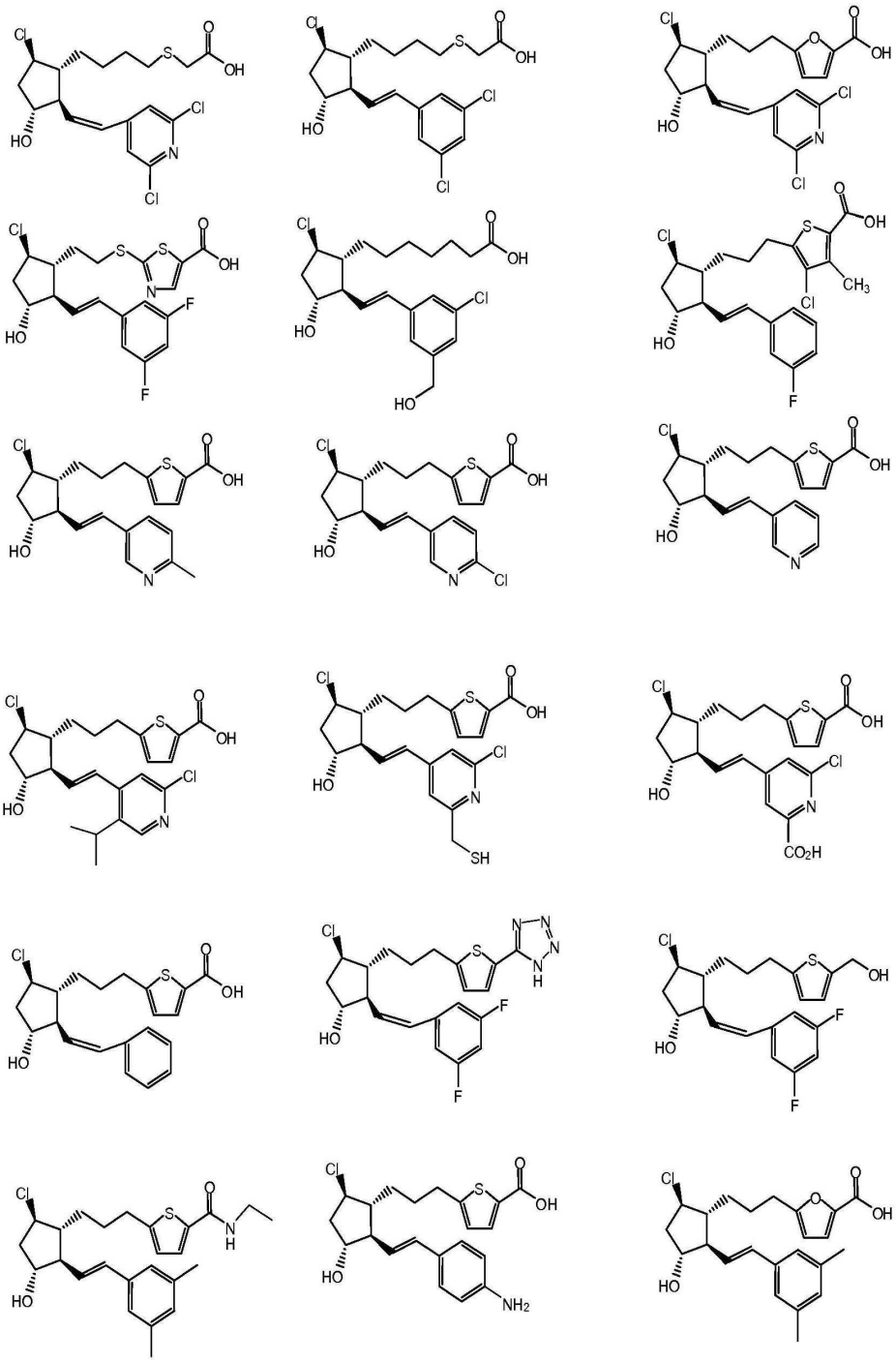

,

,

,

,

,

,

, 및

.

[0205]

[0206] 유용한 화합물의 일부 가설적인 예가 하기에 나타나있다.



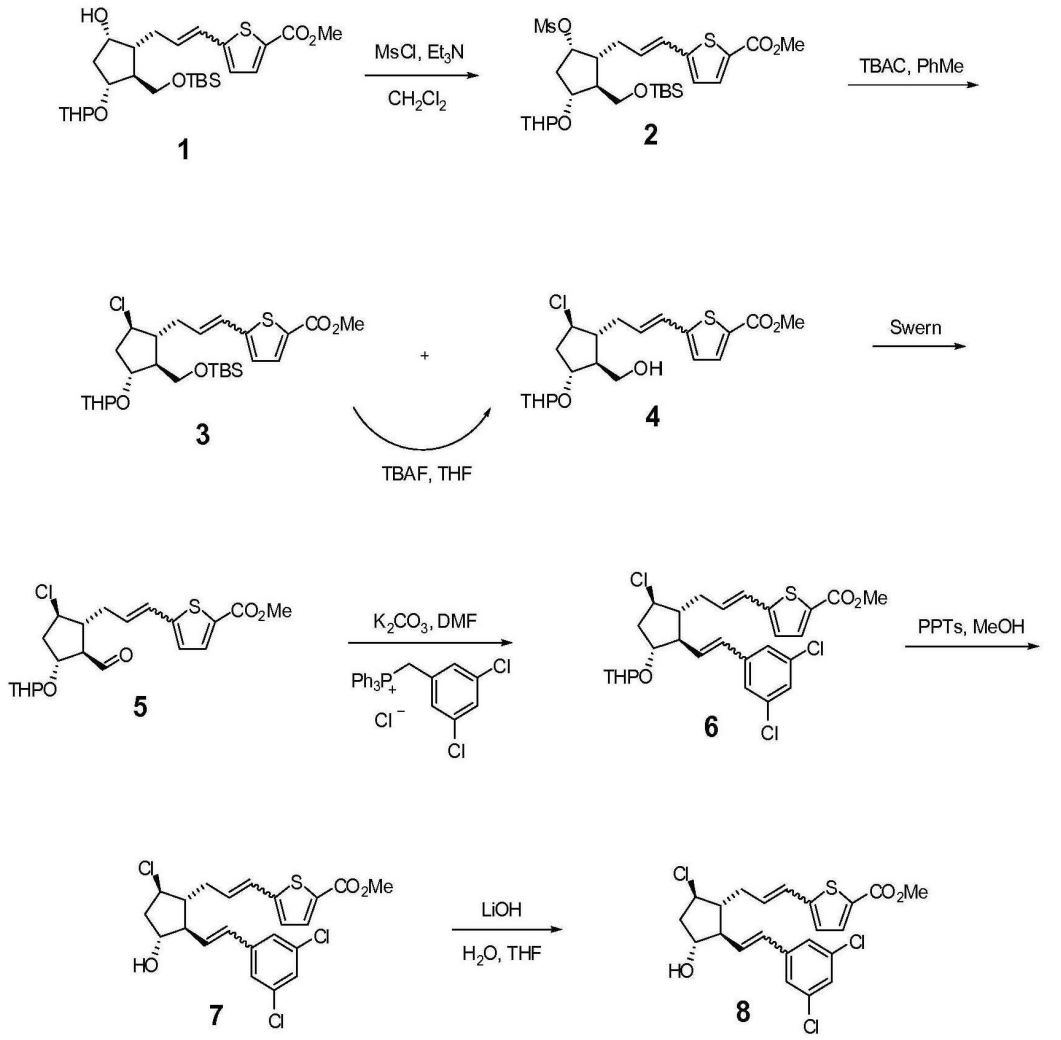
[0207]



[0208]

[0209] **합성 방법**

[0210] 도식 1



[0211]

실 시 예 1

[0212] 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-(3,5-다이클로로스티릴)-3-하이드록시사이클로펜틸)프로프-1-엔일)티오펜-2-카르복실산 (8)

[0213] 단계 1. 1을 메실화(Mesylation)하여 2를 얻음

[0214] 트라이에틸아민 (4.2 mL, 30.0 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드 (1.9 mL, 24.1 mmol)를 차례로 0 ℃에서 CH_2Cl_2 (100 mL) 중의 1 (미국 가특허 출원 제 60/805,285호 참조, 10.1 g, 19.9 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되게 하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. $NaHCO_3$ 포화 수용액 (400 mL)를 첨가하고 혼합물을 CH_2Cl_2 (3x400 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (200 mL) 및 염수 (200 mL)로 세척한 다음, 건조하고($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축하여, 11.5 g (~98%)의 원하는 메실레이트 2를 얻고, 이를 추가적인 정제없이 사용하였다.

[0215] 단계 2. 메실레이트 2를 클로라이드 3 및 알코올 4로 변환

[0216] 테트라부틸암모늄 클로라이드 (26.5 g, 95.4 mmol)을 톨루엔 (200 mL) 중의 2 (11.5 g, 19.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 45℃에서 18시간동안 가열하였다. TLC 분석에서 많은 출발 메틸레이트가 남았는 것으로 나타났으므로, 반응 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 물 (200 mL)과 EtOAc (500 mL) 사이에서 분배(partition)하였다. 상을 분리하고 유기상을 물 (4x200 mL)로 세척하였다. 합한 수성상을 EtOAc (350 mL)로 역추출(back-extracted)하였다. 합한 유기상을 건조하고($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농

축시켰다. 120 g 실리카 젤 상의 크로마토그래피(헥산→EtOAc, 구배(gradient))로 조 잔류물을 정제하여 2.6 g (25%)의 클로라이드 **3** 및 1.8 g (22%)의 알코올 **4**를 얻었다.

[0217] 단계 3. **3**을 탈실릴화(Desilylation)하여 알코올 **4**를 얻음

[0218] 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (14.7 mL의 1.0 M THF 용액, 14.7 mmol)를 실온에서 THF (15 mL) 중의 **3** (2.6 g, 4.91 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 18시간 후에, 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)와 물 (50mL) 사이에서 분배하였다. 상을 분리하고 유기 상을 물 (3x50mL)로 세척하였다. 합한 수성 상을 EtOAc (100 mL)로 역추출하였다. 합한 유기 상을 건조하고($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 40 g 실리카 젤 상의 크로마토그래피(헥산→EtOAc, 구배)로 조 잔류물을 정제하여 1.23 g (60%)의 알코올 **4**을 얻었다.

[0219] 단계 4. **4**를 산화하여 **5**를 얻음

[0220] DMSO (1.5 mL, 21.1 mmol)를 -78 ℃에서 CH_2Cl_2 (5 mL) 중의 옥살릴 클로라이드 (CH_2Cl_2 중의 2.0 M 용액 4.4 mL, 8.8 mmol)의 용액에 첨가하였다. 30 분 후에, CH_2Cl_2 (42 mL) 중의 알코올 **4** (3.03 g, 7.30 mmol)의 용액을 시린지(syringe)를 통해 천천히 첨가하였다. -78 ℃에서 15분 후에, 트라이에틸아민 (9.0 mL, 64.6 mmol)을 첨가하였다. -78 ℃에서 1.5시간 후에, 반응물을 실온으로 가온되게 두었다. 실온에서 2시간 후에 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ 포화수용액(100 mL)과 CH_2Cl_2 (300 mL) 사이에서 분배하였다. 상을 분리하고 수성 상을 CH_2Cl_2 (2x200 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축시켜서 ~ 3.0 g의 조 알데히드 **5**를 얻었고, 이를 추가적인 정제없이 사용하였다.

[0221] 단계 5. **5**를 위티그(Wittig) 반응시켜 다이엔 **6**을 얻음

[0222] 탄산칼륨(99.99%, 5.0 g, 36.2 mmol) 및 3,5-다이클로로페닐메틸트라이페닐포스포늄 클로라이드 (Cullen 등의 미국 특허 제5,536,725호 참조, 6.7 g, 14.6 mmol)를 실온에서 DMF (73 mL) 중의 알데히드 **5** (전 단계로부터의 조 생성물, ~3.0 g, ~7.3 mmol)의 용액에 첨가하였다. 18시간 후에, 반응 혼합물을 물(100 mL)과 EtOAc (300 mL) 사이에서 분배하였다. 상을 분리하고 유기 상을 물(9x100 mL)로 세척하였다. 합한 수성 상을 EtOAc (300 mL)로 역추출하였다. 합한 유기 상을 건조하고($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 실리카 젤 상의 크로마토그래피(CH_2Cl_2)로 조 잔류물을 정제하여 3.0 g (74%)의 다이엔 **6**을 얻었다.

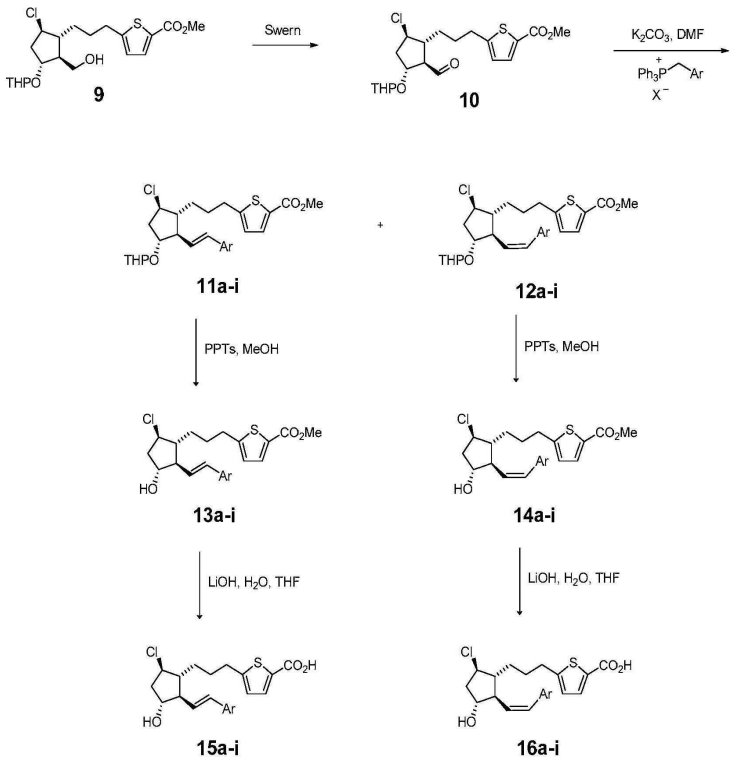
[0223] 단계 6. **6**을 탈보호화(Deprotection)하여 **7**을 얻음

[0224] 피리디늄 *p*-톨루엔설포네이트(PPT, 550 mg, 2.19 mmol)를 질소 하에 실온에서 메탄올 (100 mL) 중의 **6** (3.0 g, 5.40 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 40 ℃에서 18시간 동안 가열한 다음, 진공에서 냉각하고 농축하였다. 조 잔류물을 12 g 실리카 젤 상의 크로마토그래피 (CH_2Cl_2)로 정제하여 1.7 g (67%)의 알코올 **7**을 올레핀 이성체의 혼합물로서 얻었다.

[0225] 단계 7. **7**을 비누화하여 **8**을 얻음

[0226] 리튬 하이드록사이드(0.89 mL의 1.0 M 수용액, 0.89 mmol)를 THF (0.89 mL) 중의 에스테르 **7** (84 mg, 0.18 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 40 ℃에서 18 시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각하였다. 혼합물을 1.0 M HCl 수용액 (5 mL)과 EtOAc (5mL) 사이에서 분배하였다. 상을 분리하고 유기 상을 물 (5 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 4 g 실리카 젤 상의 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 → 10% MeOH/ CH_2Cl_2, 구배)로 정제하여, 48 mg (59%)의 표제의 화합물을 올레핀 이성체의 혼합물로서 얻었다.

[0227] 도식 2



[0228]

실 시 예 2

[0229] 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-(3-클로로-5-(하이드록시메틸)스티릴)-3-하이드록시사이클로펜틸)프로필)-티오펜-2-카르복실산 (**15a**)

[0230] 단계 1. **9**를 산화하여 **10**을 얻음

[0231] DMSO (32 ㎕ , 0.45 mmol)를 - 78 ℃에서 CH_2Cl_2 (0.3 mL) 중의 옥살릴 클로라이드 (CH_2Cl_2 중의 2.0 M 용액 0.1 mL , 0.2 mmol)의 용액에 첨가하였다. 30분 후에, CH_2Cl_2 (0.54 mL) 중의 알코올 **9** (미국 가특허 출원 제 60/805,285호 참조, 70 mg, 0.17 mmol)의 용액을 시린지로 첨가하였다. - 78 ℃에서 15분 후에, 트라이에틸아민 (187 ㎕ , 1.34 mmol)을 첨가하고 반응물을 실온으로 가온되게 하였다. 실온에서 5시간 후에, 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ 포화수용액(10 mL)과 CH_2Cl_2 (20 mL) 사이에서 분배하였다. 상을 분리하고 수성 상을 CH_2Cl_2 (2x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조하고($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축하여 69 mg의 조 알데히드 **10**을 얻었고, 이를 추가적인 정제없이 사용하였다.

[0232] 단계 2. **10**을 위티그 반응시켜 **11a**를 얻음

[0233] 탄산칼륨(99.99%, 232 mg, 1.68 mmol)을 실온에서 DMF (1.6 mL) 중의 알데히드 **10** (전 단계로부터의 조 생성물, 69 mg, ~0.17 mmol) 및 3-클로로-5-(하이드록시메틸)벤질트라이페닐포스포늄 클로라이드 (제조 1, 150 mg, 0.33 mmol)의 용액에 첨가하였다. 18시간 후에, 반응 혼합물을 물 (30 mL)과 EtOAc (50 mL) 사이에서 분배하였다. 상을 분리하고 유기 상을 물 (3x30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척한 다음 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 4 g 실리카 젤상의 크로마토그래피 (헥산 → EtOAc, 구배)로 정제하여, 35 mg (38%)의 알켄 **11a** (~5% 시스-올레핀 **12a**으로 오염됨)을 얻었다.

[0234] 단계 3. **11a**를 탈보호화하여 **13a**를 얻음

[0235] PPT (16 mg, 0.006 mmol)를 질소 하에 실온에서 메탄올 (0.6 mL) 중의 **11a** (35 mg, 0.06 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 40 ℃에서 18시간 동안 가열한 다음, 냉각하고 진공에서 농축하였다. 조 잔류물을 4 g 실리카 젤 상의 크로마토그래피 (헥산 → EtOAc, 구배)로 정제하여, 28 mg (94%)의 알코올 **13a** (~5% 시스-올레핀 **14a**로 오염됨)을 얻었다.

[0236] 단계 4. **13a**를 비누화하여 **15a**를 얻음

[0237] 리튬 하이드록사이드(0.04 mL의 1.0 M 수용액, 0.04 mmol)를 THF (0.05 mL) 중의 에스테르 **13a** (5 mg, 0.011 mmol)의 용액에 첨가하였다. 18시간 후에, 혼합물을 1.0 M HCl 수용액 (1 mL)과 CH_2Cl_2 (5 mL) 사이에서 분배하였다. 상을 분리하고 수성 상을 CH_2Cl_2 (5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조하고($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 4g 실리카 젤 상의 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 → 20% MeOH/ CH_2Cl_2, 구배)로 정제하여, 3 mg (62%)의 표제의 화합물 (~5% 시스-올레핀 **16a**로 오염됨)을 얻었다.

실 시 예 3

[0238] 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-((E)-2-(5-클로로피리딘-3-일)비닐)-3-하이드록시사이클로펜틸)프로필)-티오펜-2-카르복실산 (**15b**)

[0239] 단계 1. **10**을 위티그 반응하여 **11b**를 얻음

[0240] 실시예 2, 단계 2의 절차에 따라, 알데히드 **10** (190 mg, 0.46 mmol) 및 ((5-클로로-3-피리디닐)메틸)트라이페닐포스포늄 클로라이드 (제조 2, 100 mg, 0.24 mmol)를 104 mg (84%)의 알켄 **11b** (~5% 시스-올레핀 **12b** 으로 오염됨)으로 변환시켰다.

[0241] 단계 2. **11b**를 탈보호화하여 **13b**를 얻음

[0242] 실시예 2, 단계 3의 절차에 따라, THP-에테르 **11b** (104 mg, 0.20 mmol)를 40 mg (46%)의 알켄 **13b** (~5% 시스-올레핀 **14b**으로 오염됨)으로 변환시켰다

[0243] 단계 3. **13b**를 비누화하여 **15b**를 얻음

[0244] 실시예 2, 단계 4의 절차에 따라,에스테르 **13b** (10 mg, 0.023 mmol)를 3 mg (31%)의 표제의 화합물 (~5% 시스-올레핀 **16b** 로 오염됨)로 변환시켰다.

실 시 예 4

[0245] 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-((E)-2-(2,6-다이클로로피리딘-4-일)비닐)-3-하이드록시사이클로펜틸)프로필)-티오펜-2-카르복실산 (**15c**)

[0246] 단계 1. **10**을 위티그 반응시켜 **11c** 및 **12c**를 얻음

[0247] 실시예 2, 단계 2의 절차에 따라, 알데히드 **10** (290 mg, 0.70 mmol) 및 ((2,6-다이클로로-4-피리디닐)메틸)트라이페닐포스포늄 클로라이드 (제조 3, 325 mg, 0.71 mmol)를 200 mg (51%)의 알켄 **11c** 및 8 mg (2%)의 알켄 **12c** 및 108 mg (28%)의 **11c**와 **12c**의 혼합물로 변환시켰다.

[0248] 단계 2. **11c/12c**를 탈보호화하여 **13c/14c**를 얻음

[0249] 실시예 2, 단계 3의 절차에 따라, **11c** 및 **12c**의 혼합물(229 mg, 0.41 mmol)을 169 mg (87%)의 알켄 **13c** 및 22 mg (11%)의 알켄 **14c**으로 변환시켰다.

[0250] 단계 3. **13c**를 비누화하여 **15c**를 얻음

[0251] 리튬 하이드록사이드(0.23 mL의 1.0 M 수용액, 0.23 mmol)을 THF (0.46 mL) 중의 에스테르 **13c** (14 mg, 0.029 mmol)의 용액에 첨가하였다. 66시간 후에, 혼합물을 질소의 스트림 하에 농축하고, 물 (2 mL)로 희석하고 1.0 M HCl 수용액 (1 mL)으로 산성화하였다. 혼합물을 EtOAc (3x10mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 4g 실리카 젤 상의 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 → 15% MeOH/ CH_2Cl_2, 구배)로 정제하여, 4.5 mg (33%)의 표제의 화합물을 얻었다.

실 시 예 5

[0252] 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-((Z)-2-(2,6-다이클로로피리딘-4-일)비닐)-3-하이드록시사이클로펜틸)프로필)-티오펜-2-카르복실산 (**16c**)

[0253] 실시예 4, 단계 3의 절차에 따라, 18 시간의 반응 시간을 사용하여, 에스테르 **14c** (22 mg, 0.046 mmol) 를 3.5

mg (16%)의 표제의 화합물로 변환시켰다.

실 시 예 6

[0254] 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-((E)-3,5-다이플루오로스티릴)-3-하이드록시사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산 (**15d**)

[0255] 단계 1. **10** 을 위티그 반응시켜 **11d** 및 **12d**를 얻음

[0256] 실시예 2, 단계 2의 절차에 따라, 알데히드 **10** (250 mg, 0.60 mmol) 및 ((3,5-다이플루오로페닐)메틸)트라이페닐포스포늄 클로라이드 (제조 4, 422 mg, 0.90 mmol)을 200 mg (63%)의, 알켄 **11d**와 알켄 **12d**의 분리할 수 없는 혼합물로 변환하였다.

[0257] 단계 2. **11d/12d**를 탈보호화하여 **13d/14d**를 얻음

[0258] 실시예 2, 단계 3의 절차에 따라, **11d**와 **12d**의 혼합물(200 mg, 0.38 mmol)을 120 mg (71%)의 알켄 **13d** 및 20 mg (12%)의 알켄 **14d**으로 변환하였다.

[0259] 단계 3. **13d**를 비누화하여 **15d**를 얻음

[0260] 실시예 2, 단계 4의 절차에 따라, 에스테르 **13d** (20 mg, 0.045 mmol)를 5 mg (26%)의 표제의 화합물로 변환하였다.

실 시 예 7

[0261] 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-((Z)-3,5-다이플루오로스티릴)-3-하이드록시사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산 (**16d**)

[0262] 실시예 2, 단계 4의 절차에 따라, 에스테르 **14d** (20 mg, 0.045 mmol)를 3.9 mg (20%)의 표제의 화합물로 변환하였다.

실 시 예 8

[0263] 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-(3,5-다이메틸스티릴)-3-하이드록시사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산 (**15e**)

[0264] 단계 1. **10**을 위티그 반응시켜 **11e**를 얻음

[0265] 실시예 2, 단계 2의 절차에 따라, 알데히드 **10** (250 mg, 0.60 mmol) 및 ((3,5-다이메틸페닐)메틸)트라이페닐포스포늄 클로라이드 (제조 5, 375 mg, 0.90 mmol)를 250 mg (80%)의 알켄 **11e** (~10% 시스-올레핀 **12e** 로 오염됨)으로 변환시켰다.

[0266] 단계 2. **11e**를 탈보호화하여 **13e**를 얻음

[0267] 실시예 2, 단계 3의 절차에 따라, **11e** (250 mg, 0.48 mmol)를 195 mg (93%)의 알켄 **13e** (~10% 시스-올레핀 **14e** 로 오염됨)으로 변환하였다.

[0268] 단계 3. **13e**를 비누화하여 **15e**를 얻음

[0269] 실시예 2, 단계 4의 절차에 따라, 에스테르 **13e** (10 mg, 0.023 mmol)를 3 mg (31%)의 표제의 화합물 (~10% 시스-올레핀 **16e** 로 오염됨)로 변환하였다.

[0270] **제조 1**

[0271] (3-클로로-5-(하이드록시메틸)벤질)트라이페닐포스포늄 클로라이드

[0272] 단계 1. 메틸 3-클로로-5-(하이드록시메틸)벤조에이트

[0273] 소듐 보로하이드라이드 (1.1 g, 29.1 mmol)를 메탄올 (10 mL) 및 CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 다이메틸 5-클로로아이소프탈레이트 (2.0 g, 8.7 mmol)의 용액에 혼합하였다. 반응 혼합물을 35 ℃에서 18시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각하였다. 혼합물을 물 (50 mL)로 처리하고 CH_2Cl_2 (3x200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축하여, 조(crude) 메틸 3-클로로-5-(하이드록시메틸)벤조에이트를 얻었고,

추가적인 정제없이 사용하였다.

[0274] 단계 2. 메틸 3-((tert-부틸다이메틸실릴옥시)메틸)-5-클로로벤조에이트

[0275] 이미다졸 (3.6 g, 52.9 mmol) 및 TBSCl (4.0 g, 26.5 mmol)를 DMF (100 mL) 중의 조 메틸 3-클로로-5-(하이드록시메틸)벤조에이트 (~8.7 mmol)의 용액에 첨가하였다. 18시간 후에 반응 혼합물을 물 (100 mL)과 EtOAc (200 mL) 사이에서 분배하였다. 상을 분리하고 유기 상을 물 (4x100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척한 다음 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축하여, 조 메틸 3-((tert-부틸다이메틸실릴옥시)메틸)-5-클로로벤조에이트를 얻었고 추가적인 정제없이 사용하였다.

[0276] 단계 3. (3-((tert-부틸다이메틸실릴옥시)메틸)-5-클로로페닐)메탄올

[0277] 소듐 보로하이드라이드 (1.1 g, 29.1 mmol)을 메탄올 (10 mL) 및 CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 조 메틸 3-((tert-부틸다이메틸실릴옥시)메틸)-5-클로로벤조에이트 (~8.7 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 18시간 후에, 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 시트르산 (5% 수용액, 50 mL)을 첨가하고 혼합물을 CH_2Cl_2 (50 mL)로 추출하였다. 유기 상을 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척한 다음, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 12 g 실리카 젤 상의 크로마토그래피 (헥산 → EtOAc, 구배)으로 정제하여, 920 mg (3 단계에 걸쳐 37%)의 (3-((tert-부틸다이메틸실릴옥시)메틸)-5-클로로페닐)메탄올을 얻었다.

[0278] 단계 4. tert-부틸-(3-클로로-5-(클로로메틸)벤질옥시)다이메틸실란

[0279] 트라이에틸아민 (0.78 mL, 5.6 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드 (0.31 mL, 4.0 mmol)를 0 ℃에서 CH_2Cl_2 (1.6 mL) 중의 (3-((tert-부틸다이메틸실릴옥시)메틸)-5-클로로페닐)메탄올 (460 mg, 1.6 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온되게 두었다. 실온에서 18시간 후에, 반응물을 $NaHCO_3$ 포화수용액 (50 mL)으로 처리하고 CH_2Cl_2 (3x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조하고($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 4g 실리카 젤 상의 크로마토그래피 (헥산 → EtOAc, 구배)로 정제하여, 100 mg (20%)의 tert-부틸-(3-클로로-5-(클로로메틸)벤질옥시)다이메틸실란을 얻었다.

[0280] 단계 5. 3-클로로-5-(하이드록시메틸)벤질)트라이페닐포스포늄 클로라이드

[0281] 트라이페닐포스핀 (128 mg, 0.49 mmol)를 톨루엔 (0.6 mL) 중의 tert-부틸-(3-클로로-5-(클로로메틸)벤질옥시)다이메틸실란 (100 mg, 0.33 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 100 ℃로 가열하였다. 18시간 후에, 반응물을 실온으로 냉각하고, 여과하여 고체 물질을 분리하였다. 과량의 톨루엔을 세척하고 진공에서 건조한 후, 150 mg (정량분석)의 표제의 화합물을 무색 고체로서 분리하였다.

[0282] **제조 2**

[0283] ((5-클로로-3-피리디닐)메틸)트라이페닐포스포늄 클로라이드

[0284] 단계 1. 메틸 5-클로로니코티네이트

[0285] 진한 H_2SO_4 (105 ㎕ , 1.26 mmol)를 메탄올 (12.7 mL) 중의 5-클로로니코틴산(1.0 g, 6.35 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 환류 가열하였다. 18시간 후에, 혼합물을 실온으로 냉각한 다음, 물 (200 mL)과 CH_2Cl_2 (200 mL) 사이에서 분배하고, 고체 K_2CO_3로 조심스럽게 중화시켰다. 상을 분리하고 수성 상을 CH_2Cl_2 (200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축하여, 1.2 g의 조 메틸 5-클로로니코티네이트를 얻었고 추가적인 정제없이 사용하였다.

[0286] 단계 2. (5-클로로피리딘-3-일)메탄올

[0287] 소듐 보로하이드라이드 (790 mg, 20.9 mmol)를 메탄올 (10 mL) 및 CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 조 메틸 5-클로로니코티네이트 (~6.35 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 18시간 후에, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 물 (50 mL)을 첨가하고 혼합물을 CH_2Cl_2 (3x50 mL)로 추출하였다. 유기 상을 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 40 g 실리카 젤 상의 크로마토그래피 (헥산 → EtOAc, 구배)로 정제하여, 510 mg (2 단계에 걸쳐 56%)의 (5-클로로피리딘-3-일)메탄올을 얻었다.

[0288] 단계 3. 3-클로로-5-(클로로메틸)피리딘

[0289] 트라이에틸아민 (1.75 mL, 12.6 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드 (0.69 mL, 8.9 mmol)를 0 ℃에서 CH_2Cl_2 (3.5 mL) 중의 (5-클로로피리딘-3-일)메탄올 (510 mg, 3.6 mmol)의 용액에 첨가하고 반응물을 실온으로 가온되게 두었다. 실온에서 18시간 후에, 반응물을 물 (50 mL)과 CH_2Cl_2 (50 mL) 사이에서 분배하였다. 상을 분리하고 유기 상을 CH_2Cl_2 (20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조하고($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 12 g 실리카 젤 상의 크로마토그래피 (헥산 → EtOAc, 구배)로 정제하여 300 mg (52%)의 3-클로로-5-(클로로메틸)피리딘을 얻었다.

[0290] 단계 4. ((5-클로로-3-피리디닐)메틸)트라이페닐포스포늄 클로라이드

[0291] 제조 1의 절차에 따라, 단계 5, 3-클로로-5-(클로로메틸)피리딘 (300 mg, 1.85 mmol)을 100 mg (13%)의 표제의 화합물로 변환하였다.

[0292] **제조 3**

[0293] ((2,6-다이클로로-4-피리디닐)메틸)트라이페닐포스포늄 클로라이드

[0294] 제조 1의 절차에 따라, 단계 5, 2,6-다이클로로-4-(클로로메틸)피리딘 (1.0 g, 5.1 mmol)을 2.0 g (86%)의 표제의 화합물로 변환하였다.

[0295] **제조 4**

[0296] ((3,5-다이플루오로페닐)메틸)트라이페닐포스포늄 클로라이드

[0297] 제조 1의 절차에 따라, 단계 5, 1-(브로모메틸)-3,5-다이플루오로벤젠

[0298] (1.0 g, 4.8 mmol)를 1.8 g (79%)의 표제의 화합물로 변환하였다.

[0299] **제조 5**

[0300] ((3,5-다이메틸페닐)메틸)트라이페닐포스포늄 클로라이드

[0301] 단계 1. 1-(클로로메틸)-3,5-다이메틸벤젠

[0302] 트라이에틸아민 (7.2 mL, 51.7 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드 (2.86 mL, 36.8 mmol)를 0 ℃에서 CH_2Cl_2 (25 mL) 중의 (3,5-다이메틸페닐)메탄올 (2.0 g, 14.7 mmol)의 용액에 첨가하고 혼합물을 실온으로 가온되게 하였다. 실온에서 18시간 후에, 반응물을 $NaHCO_3$ 포화수용액 (100 mL)으로 처리하고 CH_2Cl_2 (3x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 40 g 실리카 젤 상의 크로마토그래피(헥산 → EtOAc, 구배)로 정제하여 1.5 g (66%)의 1-(클로로메틸)-3,5-다이메틸벤젠을 얻었다.

[0303] 단계 2. ((3,5-다이메틸페닐)메틸)트라이페닐포스포늄 클로라이드

[0304] 제조 1의 절차에 따라, 단계 5, 1-(클로로메틸)-3,5-다이메틸벤젠 (1.5 g, 9.7 mmol)를 600 mg (15%)의 표제의 화합물로 변환하였다.

[0305] 이러한 절차는 당업자에 의해서 다양한 다른 화합물을 얻도록 쉽게 적합화될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 참고로 포함된, 2006년 7월 11일 출원된 미국 가특허 출원 제60/806,947호는 A, U^1 및 U^2를 위한 다양한 다른 잔기를 갖는 화합물을 제조하도록 적합화될 수 있는 방법을 기재한다.

[0306] **제조 6**

[0307] ((3-(부트-3-엔일)페닐)메틸)트라이페닐포스포늄 클로라이드

[0308] 단계 1. (3-(부트-3-엔일)페닐)메탄올

[0309] $LiAlH_4$ (THF 중의 1.0 M 용액 10.0 mL, 10.0 mmol)을 THF (35 mL) 중의 에틸 3-(부트-3-엔일)벤조에이트 (레이크 메탈스, 인크.(Reike Metals, Inc.)로부터 구매가능, 1.94 g, 9.5 mmol)의 0 ℃ 용액에 첨가하였다. 0 ℃에서 2시간 후에, 반응물을 물 (50 mL)로 조심스럽게 퀀칭(quenched)하였다. 10% NaOH 수용액 (50 mL)을 첨가

하고 혼합물을 CH_2Cl_2 (3x50 mL)로 추출하였다. 추출물을 염수 (50 mL)로 세척한 다음 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 40 g 실리카 젤 상의 크로마토그래피(헥산 → EtOAc, 구배)로 정제하여, 1.7 g (다소 불순함, 정량 분석, 조 생성물)의 (3-(부트-3-엔일)페닐)메탄올을 얻었다.

[0310] 단계 2. 1-(부트-3-엔일)-3-(클로로메틸)벤젠

[0311] 트라이에틸아민 (2.0 mL, 14.4 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드 (0.90 mL, 11.6 mmol)를 0 ℃에서 CH_2Cl_2 (20 mL) 중의 (3-(부트-3-엔일)페닐)메탄올 (~ 9.5 mmol)에 첨가하고 혼합물을 실온으로 가온되게 두었다. 실온에서 18시간 후에, 반응물을 $NaHCO_3$ 포화수용액 (50 mL)로 처리하고 CH_2Cl_2 (3x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 40 g 실리카 젤 상의 크로마토그래피(헥산 → EtOAc, 구배)로 정제하여, 1.6 g (93%)의 1-(부트-3-엔일)-3-(클로로메틸)벤젠을 얻었다.

[0312] 단계 3. ((3-(부트-3-엔일)페닐)메틸)트라이페닐포스포늄 클로라이드

[0313] 제조 1의 절차에 따라, 단계 5, 1-(부트-3-엔일)-3-(클로로메틸)벤젠 (1.6 g, 8.9 mmol)를 2.2 g (56%)의 표제의 화합물로 변환하였다.

실 시 예 9

[0314] 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-2-(3-(부트-3-엔일)스티릴)-5-클로로-3-하이드록시사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산 (**15f**)

[0315] 단계 1. **10** 을 위티그 반응시켜 **11f** 을 얻음

[0316] 실시예 2, 단계 2의 절차에 따라, 알데히드 **10** (250 mg, 0.60 mmol) 및 ((3-(부트-3-엔일)페닐)메틸)트라이페닐포스포늄 클로라이드 (제조 6, 450 mg, 1.02 mmol)를 220 mg (67%)의 알켄 **11f** (~5% 시스-올레핀 **12f** 로 오염됨)으로 변환하였다.

[0317] 단계 2. **11f** 를 탈보호화하여 **13f**를 얻음

[0318] 실시예 2, 단계 3의 절차에 따라, THP-에테르 **11f** (220 mg, 0.41 mmol)를 164 mg (88%)의 알켄 **13f** (~5% 시스-올레핀 **14f** 로 오염됨)으로 변환하였다.

[0319] 단계 3. **13f** 를 비누화하여 **15f**를 얻음

[0320] 실시예 2, 단계 4의 절차에 따라, 에스테르 **13f** (30 mg, 0.065 mmol)를 8.3 mg (29%)의 표제의 화합물 (**15f**, ~5% 시스-올레핀 **16f**로 오염됨)로 변환하였다.

[0321] **제조 7**

[0322] (E)-(3-클로로-5-(프로프-1-엔일)벤질)트라이페닐포스포늄 브로마이드

[0323] 단계 1. 메틸 3-클로로-5-((테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)벤조에이트

[0324] 다이하이드로피란 (1.5 mL, 16.4 mmol) 및 PPT (290 mg, 1.15 mmol)를 CH_2Cl_2 (20 mL) 중의 메틸 3-클로로-5-(하이드록시메틸)벤조에이트 (제조 1, 단계 1 참조, 1.30 g, 6.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 40 ℃에서 가열하였다. 18시간 후에, 반응 혼합물을 냉각하고, 진공에서 농축하고, 40 g 실리카 젤 상의 크로마토그래피 (헥산 → EtOAc, 구배)로 정제하여, 1.80 g, (98%)의 메틸 3-클로로-5-((테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)벤조에이트를 얻었다.

[0325] 단계 2. (3-클로로-5-((테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)페닐)메탄올

[0326] 소듐 보로하이드라이드 (834 mg, 22.0 mmol)를 메탄올 (20 mL) 및 CH_2Cl_2 (20 mL) 중의 메틸 3-클로로-5-((테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)벤조에이트 (1.80 g, 6.3 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 3일 후에, 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 물 (100 mL)을 첨가하고 혼합물을 CH_2Cl_2 (3x100mL)로 추출하였다. 유기상을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 40 g 실리카 젤 상의 크로마토그래피(헥산 → EtOAc, 구배)으로 정제하여, 790 mg (49%)의 (3-클로로-5-((테트라하이드로-

2H-피란-2-일옥시)메틸)페닐)메탄올을 얻었다.

[0327] 단계 3. 3-클로로-5-((테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)벤즈알데히드

[0328] DMSO (0.70 mL, 9.06 mmol)를 - 78 ℃에서 CH_2Cl_2 (3 mL) 중의 옥살릴 클로라이드 (CH_2Cl_2 중의 2.0 M 용액 2.0 mL, 4.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. - 78 ℃에서 1시간 후에, CH_2Cl_2 (6 mL) 중의 (3-클로로-5-((테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)페닐)메탄올 (600 mg, 2.33 mmol)의 용액을 시린지를 통해 천천히 첨가하였다. - 78 ℃에서 5분 후에, 트라이에틸아민 (2.4 mL, 17.2 mmol)을 첨가하고 반응물을 실온으로 가온되게 두었다. 3시간 후에, 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ 포화수용액 (50 mL)와 CH_2Cl_2 (150 mL) 사이에서 분배하였다. 상을 분리하고 수성 상을 CH_2Cl_2 (2x50 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축하여, 조 3-클로로-5-((테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)벤즈알데히드를 얻었고, 추가적인 정제없이 사용하였다.

[0329] 단계 4. (E)-2-(3-클로로-5-(프로프-1-엔일)벤질옥시)테트라하이드로-2H-피란

[0330] 포타슘 *t*-부톡사이드 (1.11 g, 9.89 mmol)를 0 ℃에서 THF (20 mL) 중의 에틸트라이페닐포스포늄 브로마이드 (2.39 g, 6.44 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 적색/오렌지색 혼합물을 0 ℃에서 THF (20 mL) 중의 조 3-클로로-5-((테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)벤즈알데히드 (~ 2.33 mmol)의 용액에 첨가하였다. 5 분 후에, 반응 혼합물을 0.1 N HCl (50 mL)과 CH_2Cl_2 (200 mL) 사이에서 분배하였다. 상을 분리하고 수성 상을 CH_2Cl_2 (3x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 40 g 실리카 젤 상의 크로마토그래피(헥산 → EtOAc, 구배)로 정제하여 400 mg (64 %)의 (E)-2-(3-클로로-5-(프로프-1-엔일)벤질옥시)테트라하이드로-2H-피란을 얻었다.

[0331] 단계 5. (E)-(3-클로로-5-(프로프-1-엔일)페닐)메탄올

[0332] 실시예 2, 단계 3의 절차에 따라, (E)-2-(3-클로로-5-(프로프-1-엔일)벤질옥시)테트라하이드로-2H-피란 (470 mg, 1.76 mmol)을 240 mg (75%)의 (E)-(3-클로로-5-(프로프-1-엔일)페닐)메탄올로 변환하였다.

[0333] 단계 6. (E)-1-(브로모메틸)-3-클로로-5-(프로프-1-엔일)벤젠

[0334] 브롬 (72 ㎕ , 1.40 mmol)을 0 ℃에서 CH_2Cl_2 (1.5 mL) 중의 트라이페닐포스핀 (415 mg, 1.58 mmol) 및 이미다졸 (110 mg, 1.62 mmol)의 용액에 첨가하였다. 15분 후에, CH_2Cl_2 (4.5 mL) 중의 (E)-(3-클로로-5-(프로프-1-엔일)페닐)메탄올 (240 mg, 1.31 mmol)의 용액을 첨가하였다. 0 ℃에서 30분 후에, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 조 잔류물을 40 g 실리카 젤 상의 크로마토그래피(헥산 → EtOAc, 구배)로 정제하여 240 mg (74 %)의 (E)-1-(브로모메틸)-3-클로로-5-(프로프-1-엔일)벤젠을 얻었다.

[0335] 단계 7. (E)-(3-클로로-5-(프로프-1-엔일)벤질)트라이페닐포스포늄 브로마이드

[0336] 제조 1의 절차에 따라, 단계 5, (E)-1-(브로모메틸)-3-클로로-5-(프로프-1-엔일)벤젠 (240 mg, 0.98 mmol)을 430 mg (87%)의 표제의 화합물로 변환하였다.

실 시 예 10

[0337] 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-((E)-3-클로로-5-((E)-프로프-1-엔일)스티릴)-3-하이드록시사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산 (**15g**)

[0338] 단계 1. **10** 를 위티그 반응시켜 **11g** 를 얻음

[0339] 실시예 2, 단계 2의 절차에 따라, 알데히드 **10** (250 mg, 0.60 mmol) 및 (E)-(3-클로로-5-(프로프-1-엔일)벤질)트라이페닐포스포늄 브로마이드 (제조 7, 430 mg, 0.85 mmol)를 204 mg (60%)의, 알켄 **11g**과 알켄 **12g**.의 혼합물로 변환시켰다.

[0340] 단계 2. **11g 및 12g** 을 탈보호화하여 **13g** 및 **14g** 을 얻음

[0341] 실시예 2, 단계 3의 절차에 따라, THP-에테르 **11g** 및 **12g** (204 mg, 0.36 mmol)를 107mg (62%)의 알켄 **13g** 및 21 mg (12%)의 알켄 **14g**으로 변환하였다.

[0342] 단계 3. **13g**를 비누화하여 **15g**를 얻음

[0343] 실시예 2, 단계 4의 절차에 따라, 에스테르 **13g** (49 mg, 0.10 mmol)를 35 mg (74%)의 표제의 화합물 (**15g**)로

변환하였다.

실 시 예 11

[0344] 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-((Z)-3-클로로-5-((E)-프로프-1-엔일)스티릴)-3-하이드록시사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산 (**16g**)

[0345] 실시예 2, 단계 4의 절차에 따라, 에스테르 **14g** (실시예 10, 단계 2, 21 mg, 0.044 mmol)를 10 mg (49%)의 표제의 화합물 (**16g**)로 변환하였다.

실 시 예 12

[0346] 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-3-하이드록시-2-(3-메틸스티릴)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산 (**15h** and **16h**)

[0347] 단계 1. **10**을 위티그 반응시켜 **11h**를 얻음

[0348] 실시예 2, 단계 2의 절차에 따라, 알데히드 **10** (250 mg, 0.60 mmol) 및 (3-메틸벤질)트라이페닐포스포늄 클로라이드 (483 mg, 1.20 mmol)를 210 mg (69%)의 알켄 **11h** (~10%의 시스-알켄 **12h** 로 오염됨)로 변환하였다.

[0349] 단계 2. **11h** 을 탈보호화하여 **13h**를 얻음

[0350] 실시예 2, 단계 3의 절차에 따라, 불순한 THP-에테르 **11h** (207 mg, 0.41 mmol)를 166 mg (96%)의 알켄 **13h** (~10%의 시스-알켄 **14h** 로 오염됨)으로 변환하였다.

[0351] 단계 3. **13h**를 비누화하여 **15h**를 얻음

[0352] 실시예 2, 단계 4의 절차에 따라, 불순한 에스테르 **13h** (45 mg, 0.11 mmol)를 5 mg (11%)의 표제의 화합물 (**15h**, ~10%의 시스-알켄 **16h** 로 오염됨)로 변환시켰다.

[0353] **제조 8**

[0354] ((2-프로필피리딘-4-일)메틸)트라이페닐포스포늄 브로마이드

[0355] 단계 1. 메틸 2-프로필아이소니코티네이트 [문헌(Furstner, et al *Angew. Chem Int. Ed.* **2002**, *41*, 609-612)의 절차에 따름]

[0356] 0 ℃에서, *n*-프로필마그네슘 클로라이드 (THF 중의 2.0 N 용액 16.0 mL, 32.0 mmol)를 0 ℃에서 메틸 2-클로로아이소니코티네이트 (4.77 g, 27.8 mmol), $Fe(acac)_3$ (610 mg, 1.73 mmol), THF (150 mL) 및 NMP (17 mL)의 용액에 첨가하였다. 1시간 후에, 반응물을 MTBE (200 mL)로 희석하고 1.0 N HCl (20 mL)로 천천히 퀀칭하였다. 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고 상을 분리하였다. 수성 상을 MTBE (2x200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조하고($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 200 g 실리카 젤 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피 (20% 헥산/EtOAc)로 정제하여 2.3 g (46%)의 메틸 2-프로필아이소니코티네이트를 얻었다

[0357] 단계 2. (2-프로필피리딘-4-일)메탄올

[0358] 제조 6, 단계 1의 절차에 따라, 메틸 2-프로필아이소니코티네이트 (2.15 g, 12.0 mmol)를 1.2 g (66%)의 (2-프로필피리딘-4-일)메탄올로 변환하였다.

[0359] 단계 3. 4-(브로모메틸)-2-프로필피리딘

[0360] 제조 7, 단계 6의 절차에 따라, (2-프로필피리딘-4-일)메탄올 (700 mg, 4.63 mmol)을 600 mg (61%)의 4-(브로모메틸)-2-프로필피리딘으로 변환하였다.

[0361] 단계 4. ((2-프로필피리딘-4-일)메틸)트라이페닐포스포늄 브로마이드

[0362] 제조 1의 절차에 따라, 단계 5, 4-(브로모메틸)-2-프로필피리딘 (350 mg, 1.64 mmol)을 710 mg (91%)의 표제의 화합물로 변환하였다.

실 시 예 13

[0363] 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-3-하이드록시-2-((E)-2-(2-프로필피리딘-4-일)비닐)사이클로펜틸)프로필)티오펜

-2-카르복실산 (**15i**)

[0364] 단계 1. **10**을 위티그 반응시켜 **11i**를 얻음

[0365] 실시예 2, 단계 2의 절차에 따라, 알데히드 **10** (250 mg, 0.60 mmol) 및 ((2-프로필피리딘-4-일)메틸)트라이페닐포스포늄 브로마이드 (430 mg, 0.90 mmol)을 250 mg (78%)의 알켄 **11i** (~10%의 시스-알켄 **12i** 로 오염됨)로 변환하였다.

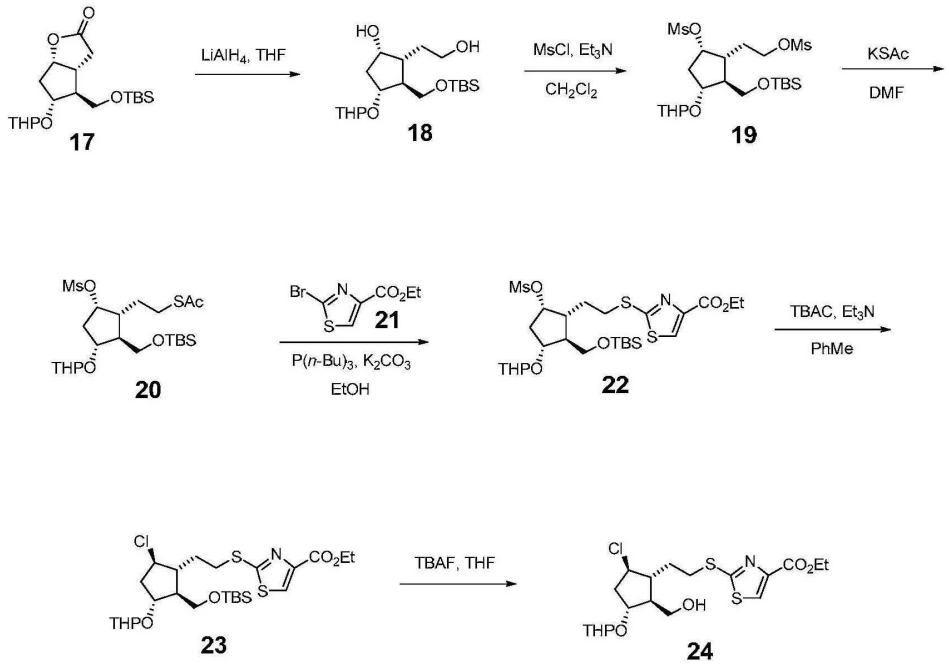
[0366] 단계 2. **11i**를 탈보호화하여 **13i** 를 얻음

[0367] 실시예 2, 단계 3의 절차에 따라, 불순한 THP-에테르 **11i** (250 mg, 0.47 mmol)를 201 mg (95%)의 알켄 **13i** (~10%의 시스-알켄 **14i** 로 오염됨)로 변환하였다.

[0368] 단계 3. **13i** 를 비누화 하여 **15i**를 얻음

[0369] 실시예 2, 단계 4의 절차에 따라, 불순한 에스테르 **13i** (20 mg, 0.045 mmol)를 8 mg (41%)의 표제의 화합물 (**15i**, ~10%의 시스-알켄 **16i** 로 오염됨)로 변환하였다.

[0370] **도식 3**



[0371]

[0372] **제조 9**

[0373] 에틸 2-(2-((1R,2S,3R,5R)-5-클로로-2-(하이드록시메틸)-3-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)사이클로펜틸)에틸티오)티아졸-4-카르복실레이트 (**24**)

[0374] 단계 1. 락톤 **17** 을 다이올 **18**로 환원

[0375] $LiAlH_4$ (THF 중의 1.0 M 용액 13.5 mL, 13.5 mmol)를 질소 하에 0 ℃에서 THF (45 mL) 중의 락톤 **17** (5.0 g, 13.5 mmol)의 용액에 천천히 첨가하였다 (격렬한 기체 발생이 관찰되었다). 0 ℃에서 3시간 후에, TLC 분석은 반응이 완료된 것으로 나타났고 물 (50 mL)을 천천히 첨가하였다. 실온으로 가온하면서, CH_2Cl_2 (250 mL)를 첨가하고, 15% NaOH (100 mL) 수용액을 첨가하였다. 상을 분리하고 수성 상을 CH_2Cl_2 (3x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 생성된 조 다이올 **18** (~5 g)을 추가적인 정제없이 다음 반응에 사용하였다.

[0376] 단계 2. 다이올 **18**을 메실화하여 다이-메실레이트 **19**를 얻음

[0377] 트라이에틸아민 (4.4 mL, 31.6 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드 (1.8 mL, 23.2 mmol)를 0 ℃에서 CH_2Cl_2 (100 mL) 중의 **18** (3.57 g, 9.53 mmol)의 용액에 차례로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되게 두고 실온에

서 3일 동안 교반하였다 (비고: 이러한 반응 시간은 1일 만큼 짧을 수 있다). $NaHCO_3$ 포화수용액 (100 mL)을 첨가하고 혼합물을 CH_2Cl_2 (300 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수 (50 mL)로 세척한 다음 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 80 g 실리카 젤 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산 → EtOAc, 구배)로 정제하여 4.44 g (88%)의 다이-메실레이트 **19**를 얻었다.

[0378] 단계 3. 메실레이트 **19**를 티오아세테이트 **20**로 변환

[0379] 포타슘 티오아세테이트 (1.51 g, 13.2 mmol)를 실온에서 DMF (100 mL) 중의 다이-메실레이트 **19** (4.44 g, 8.37 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 18시간 교반한 후에, 혼합물을 EtOAc (400 mL)과 물 (50 mL) 사이에서 분배하였다. 상을 분리하고 유기 상을 물 (10x100 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 젤 상의 전통적인 플래시 컬럼 크로마토그래피 (30% EtOAc/헥산)로 정제하여, 2.93 g (69%)의 티오아세테이트 **20**를 얻었다.

[0380] 단계 4. **20**와 **21**을 반응시켜 티아졸 **22**을 얻음

[0381] 트라이-*n*-부틸포스핀 (0.25 mL, 1.0 mmol)을 순수(absolute) EtOH (20 mL) 중의 티오아세테이트 **20** (2.42 g, 4.74 mmol)의 용액에 첨가하였다. 질소 하에 실온에서 5분 후에, 에틸 2-브로모티아졸-4-카르복실레이트 (**21**, 콤비블록스, 인크(CombiBlocks, Inc.)로부터 구매가능, 1.30 g, 5.51 mmol) 및 탄산칼륨(1.09 g, 7.89 mmol)을 빠르게 연속하여 첨가하였다. 질소 분위기를 재확립하고 혼합물을 40 ℃에서 하룻밤 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 다음 EtOAc (700 mL)와 물 (200 mL) 사이에서 분배하였다. 상을 분리하고 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 80 g 실리카 젤 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산 → EtOAc, 구배)로 정제하여 1.10 g (37%)의 티아졸 **22**을 얻었다.

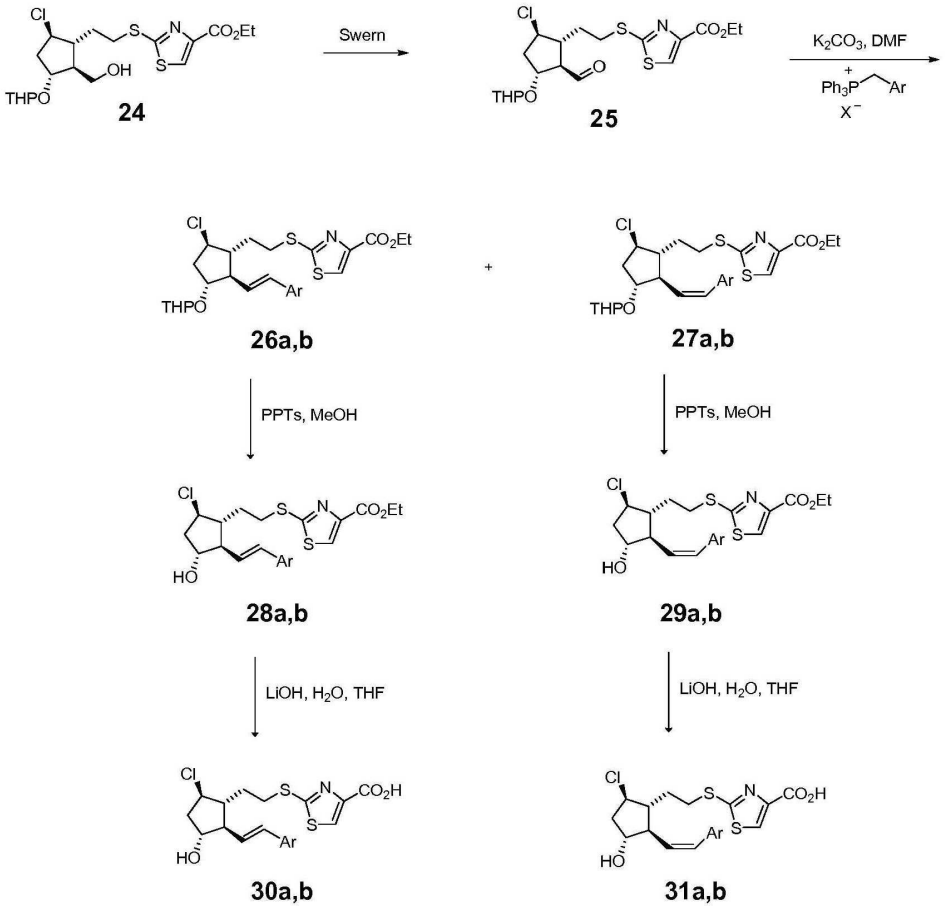
[0382] 단계 5. 메실레이트 **22**를 클로라이드 **23**로 변환

[0383] 트라이에틸아민 (2.5 mL, 17.9 mmol) 및 테트라부틸암모늄 클로라이드 (2.5 g, 9.0 mmol)를 톨루엔 (20 mL) 중의 **22** (1.10 g, 1.76 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 40 ℃에서 18시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물의 TLC 분석은 반응이 완료되지 않은 것으로 나타났다. 추가적인 트라이에틸아민 (1.2 mL, 8.6 mmol) 및 테트라부틸암모늄 클로라이드 (1.2 g, 4.3 mmol)를 첨가하고 혼합물을 40 ℃에서 18시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고 EtOAc (300 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 40 g 실리카 젤 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산 → EtOAc, 구배)로 정제하여 720 mg (72%)의 클로라이드 **23**을 얻었다.

[0384] 단계 6. **23**을 탈실릴화하여 알코올 **24**를 얻음

[0385] 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중의 1.0 M 용액 1.8 mL, 1.8 mmol)를 실온에서 THF (7 mL) 중의 **23** (720 mg, 1.28 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 1시간 후에, 반응 혼합물을 EtOAc (200 mL)과 H_2O (100 mL) 사이에서 분배하였다. 상을 분리하고 유기 상을 염수 (2x50 mL)로 세척한 다음 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 12 g 실리카 젤 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산 → EtOAc, 구배)로 정제하여 510 mg (89%)의 표제의 화합물 (**24**)을 얻었다.

[0386] 도식 4



[0387]

실 시 예 14

[0388] 2-(2-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-(3,5-다이클로로스티릴)-3-하이드록시사이클로펜틸)에틸티오)티아졸-4-카르복실산 (**30a**)

[0389] 단계 1. **24**를 스웬(Swern) 산화하여 **25**를 얻음

[0390] 실시예 2, 단계 1의 절차에 따라, 알코올 **24** (제조 9, 150 mg, 0.34 mmol)를 조 알데히드 **25**로 정제하였고, 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0391] 단계 2. **25** 를 위티그 반응시켜 **26a** 및 **27a**를 얻음

[0392] 실시예 2, 단계 2의 절차에 따라, 알데히드 **24** (~0.17 mmol) 및 3,5-다이클로로페닐메틸트라이페닐포스포늄 클로라이드 (210 mg, 0.46 mmol)를 91 mg (33%)의, 알켄 **26a** 및 알켄 **27a**의 분리할 수 없는 혼합물을 얻었다.

[0393] 단계 3. **26a** 및 **27a**를 탈보호하여 **28a** 및 **29a**을 얻음

[0394] 실시예 2, 단계 3의 절차에 따라, THP-에테르 **26a 및 27a** (91 mg, 0.15 mmol)를 40 mg (51%)의 알켄 **28a** 및 21 mg (27%)의 알켄 **29a**으로 변환하였다.

[0395] 단계 4. **28a** 를 비누화하여 **30a** 를 얻음

[0396] 실시예 2, 단계 4의 절차에 따라, 에스테르 **28a** (10 mg, 0.020 mmol)를 2 mg (21%)의 표제의 화합물 (**30a**)로 변환하였다.

실 시 예 15

[0397] 2-(2-((1R,2R,3R,5R)-2-((E)-3-(부트-3-엔일)-5-클로로스티릴)-5-클로로-3-하이드록시사이클로펜틸)에틸티오)티아졸-4-카르복실산 (**30b**)

[0398] 단계 1. **25** 를 위티그 반응시켜 **26b** 및 **27b** 를 얻음

[0399] 실시예 2, 단계 2의 절차에 따라, 알데히드 **25** (141 mg, 0.31 mmol) 및 3-(부트-3-엔일)페닐)메틸)트라이페닐포스포늄 클로라이드 (제조 6, 317 mg, 0.72 mmol)를 105 mg (58%)의 알켄 **26b** 및 알켄 **27b**의 혼합물로 변환하였다.

[0400] 단계 2. **26b** 및 **27b**를 탈보호하여 **28b** 및 **29b**를 얻음

[0401] 실시예 2, 단계 3의 절차에 따라, THP-에테르 **26b** 및 **27b** (105 mg, 0.18 mmol)를 67 mg (75%)의 알켄 **28b** 및 12 mg (13%)의 알켄 **29b**으로 변환하였다.

[0402] 단계 3. **28b**를 비누화하여 **30b**를 얻음

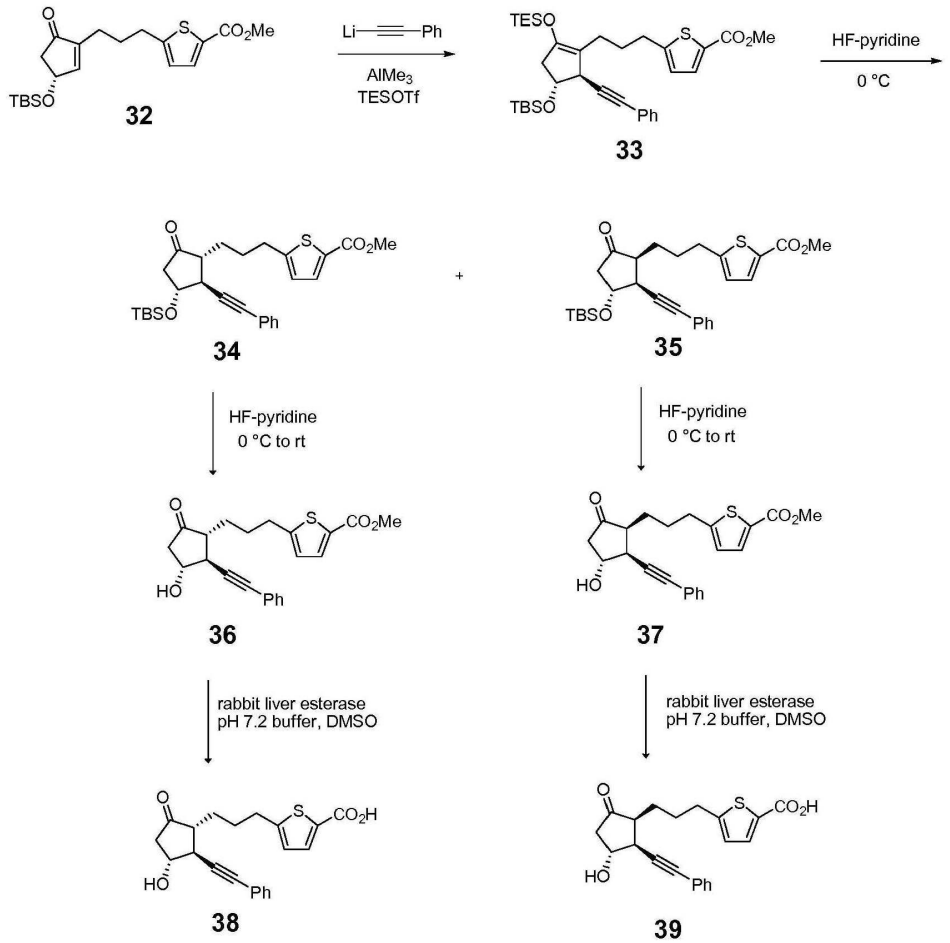
[0403] 실시예 2, 단계 4의 절차에 따라, 에스테르 **28b** (67 mg, 0.14 mmol)를 30 mg (47%)의 표제의 화합물 (**30b**)로 변환하였다.

실 시 예 16

[0404] 2-(2-((1R,2R,3R,5R)-2-((Z)-3-(부트-3-엔일)-5-클로로스티릴)-5-클로로-3-하이드록시사이클로펜틸)에틸티오)티아졸-4-카르복실산 (**31b**)

[0405] 실시예 2, 단계 4의 절차에 따라, 에스테르 **29b** (12 mg, 0.24 mmol)를 5 mg (44%)의 표제의 화합물 (**31b**)로 변환하였다.

[0406] **도식 5**



[0407]

실 시 예 17

[0408] 5-(3-((1R,2S,3R)-3-하이드록시-5-옥소-2-(페닐에티닐)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산 (**38**)

[0409] 단계 1. 컨쥬게이트 첨가(Conjugate addition) 및 실릴화로 **33**을 얻음

[0410] 트라이메틸알루미늄 (톨루엔 중의 2.0 M 용액 4.1 mL, 8.2 mmol)를 THF (20 mL)가 담긴 플라스크에 첨가하고, 플라스크를 -78 ℃로 냉각하였다. 리튬 페닐아세틸리드 (THF 중의 1.0 M 용액 8.2 mL, 8.2 mmol)를 첨가하고 반응물을 -78 ℃에서 30분 동안 교반하였다. 다른 플라스크를 THF (20 mL) 중의 엔온 **32** (본 명세서에 전체적으로 참고로 포함된 WO2007/115020 참조)으로 충전하고, -78 ℃로 냉각하고, TESOTf (1.80 g, 6.81 mmol)를 첨가하였다(TESOTf 첨가 전에 엔온을 -78 ℃로 냉각하는 것이 중요하다). -78 ℃에서 30분동안 교반한 후에, 플라스크에 담긴 알루미늄 내용물을 캐뉼러를 통해 - 78 ℃에서 제2 플라스크 (엔온 함유)로 옮기고, 반응물을 30분 동안 교반되게 두었다. 반응물을 약 -10 ℃로 가온하고 로첼스 염(Rochelle's Salt) 포화수용액 (200 mL)을 첨가하였다 (퀀칭 5분 후에, 반응물에 거품일 일어났다; 최종 플라스크는 이러한 작용을 허용할 수 있을 만큼 커야만 한다). 내용물을 수시간 동안 계속해서 활발히 교반하고 내용물을 분별 깔때기로 옮기고 Et_2O 및 CH_2Cl_2로 1회 세척하였다. 합한 유기 상을 건조하고 (Na_2SO_4) 콤비플래시 크로마토그래피(combiflash chromatography)하여 1.20 gd의 순수한 생성물, 및 784 mg의 5% 케톤으로 오염된 생성물을 얻었다 (~ 75%).

[0411] 단계 2. **33**을 탈보호하여 **34** 및 **35** 를 얻음

[0412] 실릴 엔올 에테르 **33** (260 mg, 0.43 mmol) 및 MeCN (10 mL)를 플라스틱 병에 첨가하고 0 ℃로 냉각하였다. HF·피리딘 (0.05 mL)을 첨가하고 반응물을 2 시간 동안 2 h 0 ℃에서 교반하였다. 그 다음, 반응물을 $NaHCO_3$ 포화수용액으로 천천히 퀀칭하고, 혼합물을 EtOAc로 1회 및 CH_2Cl_2로 1회 추출하였다. 합한 유기 상을 건조하고 (Na_2SO_4), 농축하고, 콤비플래시 크로마토그래피하여, 75 mg (35%)의 케톤 **34**을 얻었고, 다음으로 더 느리게 이동하는 이성체 케톤 **35**을 28.7 mg (14%)얻었다.

[0413] 단계 3. **34** 를 탈보호하여 **36**을 얻음

[0414] 실릴 에테르 **34** (75 mg, 0.15 mmol) 및 MeCN (3 mL)를 플라스틱 바이알에 첨가하고 0 ℃로 냉각하였다. HF·피리딘 (0.05 mL)을 첨가하고, 교반하면서 반응물을 하룻밤 실온으로 가온되게 두었다. 그 다음, 반응물을 $NaHCO_3$ 포화수용액으로 천천히 퀀칭하고, 혼합물을 EtOAc로 1회 및 CH_2Cl_2로 1회 추출하였다. 합한 유기 상을 건조하고 (Na_2SO_4), 농축하고 콤비플래시 크로마토그래피하여 45.6 mg (79%)의 케톤 **36**.을 얻었다.

[0415] 단계 4. **36**를 비누화하여 **38**을 얻음

[0416] 에스테르 **36** (10 mg, 0.026 mmol), DMSO (0.5 mL), 및 pH 7.2 포스페이트 완충제 (50 mL)를 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가한 다음, 래빗 간 에스테라아제 (RLE, 시그마(Sigma)로부터 구매가능, 500 유닛)를 첨가하였다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후에, 반응물을 진공에서 농축하였다. 조 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/헥산 → EtOAc 중 1% AcOH)로 정제하여 7.3 mg (76%)의 표제의 화합물 (**38**)을 얻었다.

실 시 예 18

[0417] 5-(3-((1S,2S,3R)-3-하이드록시-5-옥소-2-(페닐에티닐)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산 (**39**)

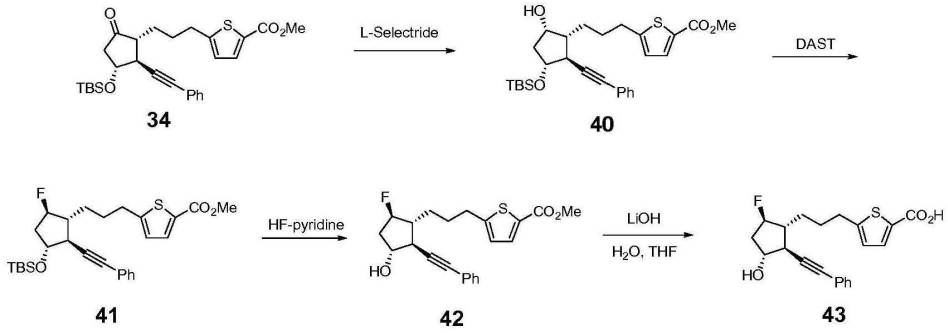
[0418] 단계 1. **35**를 탈보호화하여 **37**을 얻음

[0419] 실시예 17, 단계 3의 절차에 따라, 실릴 에테르 **35** (28.7 mg, 0.058 mmol)를 17.1 mg (77%)의 케톤 **37**으로 변환하였다.

[0420] 단계 4. **37**를 비누화하여 **39**를 얻음

[0421] 실시예 17, 단계 4의 절차에 따라, 에스테르 **37** (17.1 mg, 0.045 mmol)를 14.4 mg (87%)의 표제의 화합물 (**39**)로 변환하였다.

[0422] 도식 6



[0423]

실 시 예 19

[0424] 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-플루오로-3-하이드록시-2-(페닐에티닐)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산 (**43**)

[0425] 단계 1. **34**를 환원하여 **40**을 얻음

[0426] L-셀렉트라이드 (THF 중의 1.0 M 용액 1.14 mL, 1.14 mmol)를 -78 ℃에서 THF (5 mL) 중의 케톤 **34** (170 mg, 0.34 mmol)의 용액에 첨가하였다. 1시간 후에, 3% H_2O_2 (25mL)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 실온에서 0.5시간 교반한 후에, NH_4Cl 포화수용액을 첨가하고 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 농축하였다. 조 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 150 mg (88%)의 원하는 알코올 **40**을 얻었다.

[0427] 단계 2. 알코올 **40**을 플루오라이드 **41**로 변환

[0428] (다이에틸아미노)황 트라이플루오라이드 (DAST, 17㎕ , 0.13 mmol)를 -78 ℃에서 CH_2Cl_2 (3 mL) 중의 알코올 **40** (30 mg, 0.060 mmol)의 용액에 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후에, 혼합물을 물로 희석하고, CH_2Cl_2 (3x) 및 헥산 (1x)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 농축하였다. 조 잔류물을 콤비플래시 크로마토그래피로 정제하여 23 mg (76%)의 플루오라이드 **41**를 얻었다.

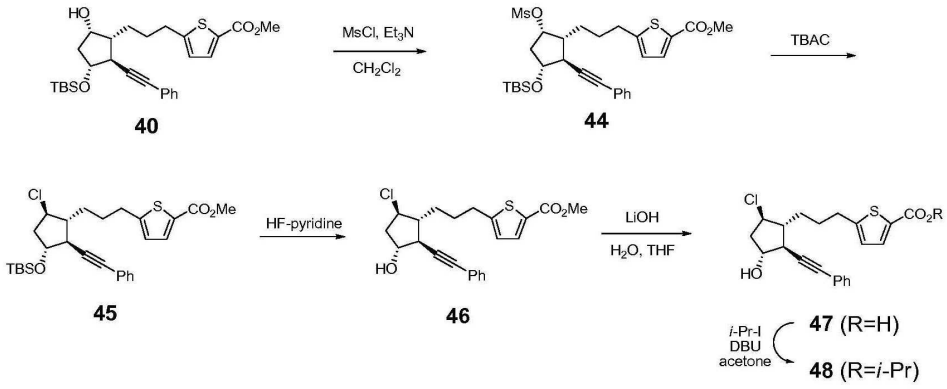
[0429] 단계 3. **41** 를 탈보호하여 **42**를 얻음

[0430] 플라스틱 바이알에서 HF · 피리딘 (0.15 mL)를 MeCN (2 mL) 중의 **41** (23 mg, 0.046 mmol)의 용액에 첨가하였다. 16시간 교반한 후에, 혼합물을 $NaHCO_3$ 포화수용액으로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 콤비플래시 크로마토그래피로 정제하여 16 mg (90%)의 알코올 **42**을 얻었다.

[0431] 단계 4. **42**를 비누화하여 **43**를 얻음

[0432] 리튬 하이드록사이드(6.5 mg, 0155 mmol)를 1:0.5 THF/물 용액 (1.5 mL) 중의 에스테르 **11** (8 mg, 0.021 mmol)의 용액에 첨가하였다. 72시간 교반한 후에, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 8 mg (정량 분석)의 표제의 화합물 (**43**)을 얻었다.

[0433] 도식 7



[0434]

실 시 예 20

[0435] 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-클로로-3-하이드록시-2-(페닐에티닐)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산 (**47**)

[0436] 단계 1. **40** 을 메실화하여 **44** 를 얻음

[0437] 메탄설포닐 클로라이드 (37 ㎕ , 0.48 mmol)를 CH_2Cl_2 (3 mL) 중의 알코올 **40** (120 mg, 0.24 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.10 mL, 0.72 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 1시간 교반한 후에, 혼합물을 $NaHCO_3$ 포화수용액으로 퀀칭하였다. 유기 상을 분리하고 염수로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고 농축시켰다. 조 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 110 mg (79%)의 메실레이트 **44** 를 얻었다.

[0438] 단계 2. 메실레이트 **44** 를 클로라이드 **45**로 변환

[0439] TBAC (245mg, 0.88 mmol)를 톨루엔 (2 mL) 중의 메실레이트 **44** (50 mg, 0.087 mmol)의 용액에 첨가한 다음 혼합물을 45 ℃에서 6 시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 실온으로 냉각하고 물을 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 유기 상을 염수로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고 농축하였다. 조 잔류물을 콤비플래시 크로마토그래피로 정제하여 45 mg (정량분석)의 클로라이드 **45**를 얻었다.

[0440] 단계 3. **45** 를 탈보호하여 **46**을 얻음

[0441] 실시예 19, 단계 3의 절차에 따라, 실릴 에테르 **45** (45 mg, 0.087 mmol)를 31 mg (89%)의 알코올 **46**로 변환하였다.

[0442] 단계 4. **46** 을 비누화하여 **47**을 얻음

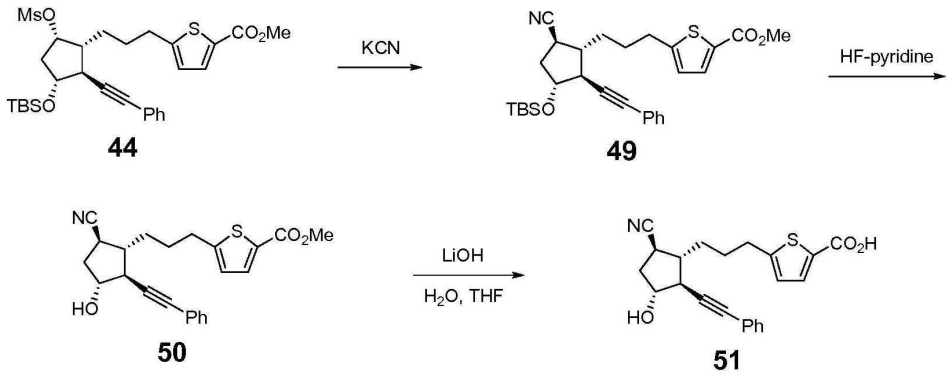
[0443] 실시예 19, 단계 4의 절차에 따라, 에스테르 **46** (31 mg, 0.077 mmol)를 15.8 mg (53%)의 표제의 화합물 (**47**)로 변환하였다.

실 시 예 21

[0444] 아이소프로필 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-클로로-3-하이드록시-2-(페닐에티닐)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실레이트 (**48**)

[0445] 2-요오도프로판 (사용 직전에 활성화된 염기성, 브로크맨 아이(Brockman I), 표준 등급, 150 메쉬 알루미나의 짧은 컬럼을 통과시킴, 43 mg, 0.26 mmol)을 아세톤 (0.4 mL) 중의, 산 **47** (5 mg, 0.013 mmol)과 DBU (7.8 mg, 0.051 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 16시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 농축하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 1% HCl 수용액, $NaHCO_3$ 포화수용액, 염수로 세척한 다음 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 콤비플래시 크로마토그래피로 정제하여 2.9 mg (52%)의 표제의 화합물 (**48**)을 얻었다.

[0446] 도식 8



[0447]

실 시 예 22

[0448] 5-(3-((1S,2S,3R,5R)-5-시아노-3-하이드록시-2-(페닐에티닐)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산 (51)

[0449] 단계 1. 메실레이트 44를 니트릴 49로 변환

[0450] 시안화칼륨 (68 mg, 1.04 mmol)을 DMSO (5 mL) 중의 메실레이트 44 (60 mg, 0.104 mmol)의 용액에 첨가한 다음, 혼합물을 65 ℃로 24 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물/염수로 희석하고, $CHCl_3$ (4x) 및 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 콤비플래시 크로마토그래피로 정제하여 13 mg (25%)의 니트릴 49을 얻었다.

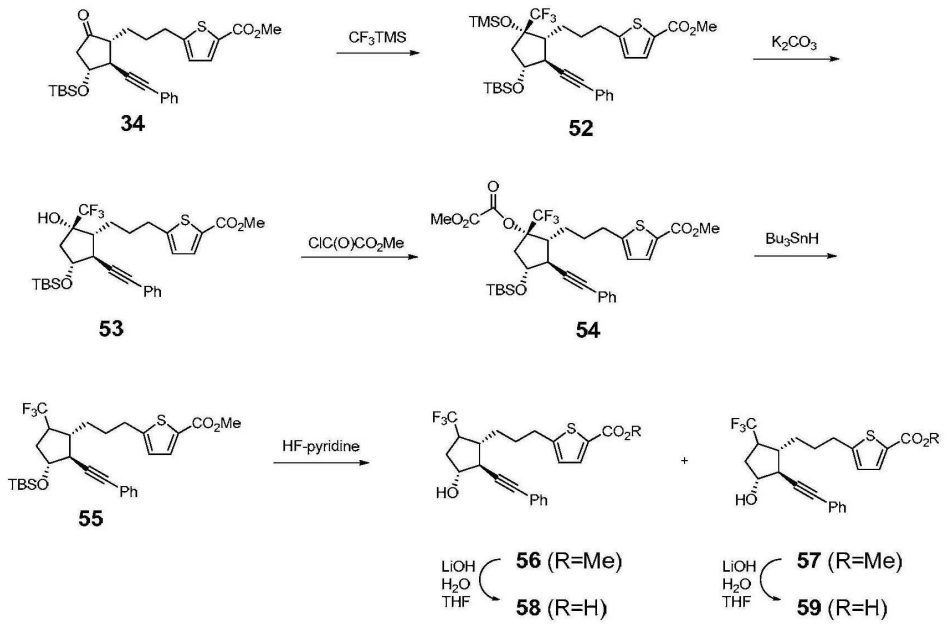
[0451] 단계 2. 49 를 탈보호하여 50을 얻음

[0452] 실시예 19, 단계 3의 절차에 따라, 실릴 에테르 49 (13 mg, 0.026 mmol)를 7.3 mg (72%)의 알코올 50로 변환하였다.

[0453] 단계 3. 50을 비누화하여 51를 얻음

[0454] 실시예 19, 단계 4의 절차에 따라, 에스테르 50 (7.3 mg, 0.019 mmol)를 5 mg (71%)의 표제의 화합물 (51)로 변환하였다.

[0455] 도식 9



[0456]

실 시 예 23

[0457] 5-(3-((1R,2S,3R)-3-하이드록시-2-(페닐에티닐)-5-(트라이플루오로메틸)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산 (더 빠르게 용리하는 HPLC 부분입체이성체 **58**)

[0458] 단계 1. **34**를 **52**로 변환

[0459] 트라이플루오로메틸트라이메틸실란 (플루카(Fluka), THF 중의 2.0 M 용액 8 mL, 16 mmol)을 실온에서 THF (17 mL) 중의 케톤 **34** (300 mg, 0.60 mmol)의 용액에 첨가한 다음, 4방울의 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (TBAF, THF 중의 1.0 M)를 첨가하였다; 반응물이 밝은 황색으로 변하였다. 45분 후에, 반응물을 NH_4Cl 포화수용액으로 천천히 퀀칭하고 EtOAc (3x)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고 농축하였다. 조 실란 **52**을 다음 반응 전에 12시간 동안 고 진공 하에 건조하였다.

[0460] 단계 2. **52** 를 탈실릴화하여 **53**를 얻음

[0461] 고체 K_2CO_3 (248 mg, 1.79 mmol)를 MeOH (40 mL) 중의 조 실란 **52**에 첨가하고 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 그 다음 반응물을 NH_4Cl 포화수용액으로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 유기 상을 염수로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고 농축하였다. 조 잔류물을 콤비플래시 크로마토그래피로 정제하여 170 mg (2단계에 걸쳐 50%)의 알코올 **53**을 얻었다.

[0462] 단계 3. 알코올 **53**을 에스테르 **54**로 변환

[0463] 메틸 옥살릴 클로라이드 (183 mg, 1.49 mmol)를 알코올 **53** (170 mg, 0.30 mmol), 피리딘 (0.73 mL, 9.0 mmol), 4-N,N-다이메틸아미노피리딘 (220 mg, 1.80 mmol), 및 CH_2Cl_2 (8 mL)의 혼합물에 천천히 첨가하였다. 1.5 시간 교반한 후에, 혼합물을 물로 퀀칭하고, EtOAc/헥산 (4:1; 20 mL)로 희석하고, 분배하였다. 유기 상을 물 (20 mL)로 다시 세척하고, 다음 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 콤비플래시 크로마토그래피로 정제하여 162 mg (83%)의 에스테르 **54**를 얻었다.

[0464] 단계 4. 에스테르 **54**를 **55**로 변환

[0465] 옥살릴 에스테르 **54** (162 mg, 0.25 mmol), AIBN (40 mg) 및 톨루엔 (2 mL)의 혼합물을 질소 기체로 20분 동안 버블링하였다. 별도로, 톨루엔 (10 mL) 중의 Bu_3SnH (727 mg, 2.50 mmol)의 용액을 질소 기체로 20분 동안 버블링한 다음, 120 ℃로 만들었다. AIBN 함유 혼합물을 빠르게 적가하였다. 20분 후에, TLC는 출발 물질이 전혀 없는 것으로 나타났고 반응물을 농축하여 129 mg (~ 94%)의 조 생성물 **55**를 얻었다.

[0466] 단계 5. **55** 를 탈보호하여 **56** 및 **57**을 얻음

[0467] 실시예 19, 단계 3의 절차에 따라, 조 실릴 에테르 **55** (129 mg, ~ 0.234 mmol)를, HPLC 분리 (EtOAc/hex; 1:3) 후에, 4 mg (4%)의 더 빠르게 용리하는 알코올 **56** 및 10.4 mg (10%)의 더 느리게 용리하는 알코올 **57**로 변환하였다.

[0468] 단계 6. **56**를 비누화하여 **58** 을 얻음

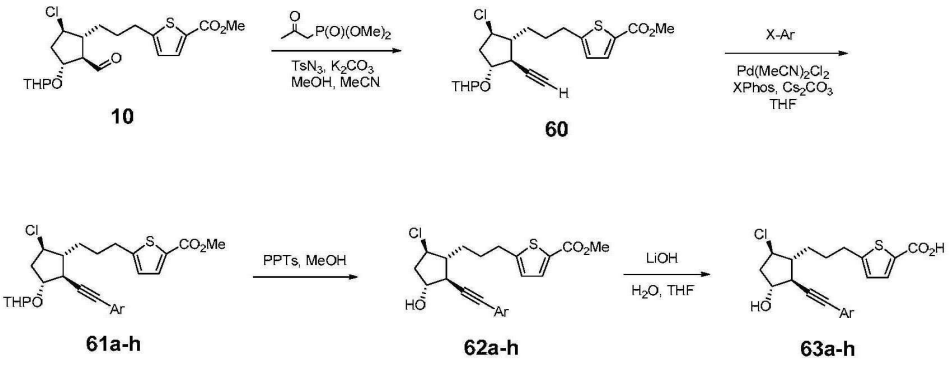
[0469] 실시예 19, 단계 4의 절차에 따라, 에스테르 **56** (4 mg, 0.009 mmol)을 2.2 mg (57%)의 표제의 화합물 (**58**)로 변환하였다.

실 시 예 24

[0470] 5-(3-((1R,2S,3R)-3-하이드록시-2-(페닐에티닐)-5-(트라이플루오로메틸)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산 (더 느리게 용리하는 HPLC 부분입체이성질체 **59**)

[0471] 실시예 19, 단계 4의 절차에 따라, 에스테르 **57** (10.4 mg, 0.024 mmol)를 5 mg (50%)의 표제의 화합물 (**59**)로 변환하였다.

[0472] **도식 10**



[0473]

실 시 예 25

[0474] 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-클로로-2-((3,5-다이클로로페닐)에티닐)-3-하이드록시사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산 (**63a**)

[0475] 단계 1. **10**을 반응시켜 **60**을 얻음(문헌 [Roth, et al., *Synthesis* **2004**, 59-62]의 절차에 따름).

[0476] MeCN (15 mL) 중의 토실 아지드 (240 mg, 1.22 mmol) 및 탄산칼륨(415 mg, 3.0 mmol)의 혼합물에 다이메틸-2-옥소프로필프로피오네이트 (166 ㎕ , 1.20 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 교반한 후, MeOH (3 mL) 중의 조 알데히드 **10** (실시예 2, 단계의 절차에 따라 제조됨, ~1.0 mmol)의 용액을 캐뉼러로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반되게 둔 다음, 진공에서 농축하였다. 물 (10 mL)을 첨가하고 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 유기 상을 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, 다음 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 40 g 실리카 젤 상의 크로마토그래피(헥산 → EtOAc, 구배)로 정제하여, 203 mg (49%, 토실 아미드로 다소 오염됨)의 알킨 **60**을 얻었다.

[0477] 단계 2. **60**을 아릴화하여 **61a**를 얻음 (문헌 [Gelman and Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5993-5996]의 절차에 따름)

[0478] 세슘 카르보네이트 (80 mg, 0.25 mmol), 비스(아세토니트릴)팔라듐 (II) 클로라이드 (1.6 mg, 0.006 mmol), 2-다이사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이아이소프로필바이페닐 (XPhos, 8.8 mg, 0.018 mmol) 및 1-브로모-3,5-다이클로로벤젠 (27.5 mg, 0.12 mmol)을 1 드램 바이알에서 합하였다. 혼합물을 질소로 퍼징하고, 실온에서 25분 동안 교반한 다음, MeCN (0.25 mL) 중의 알킨 **60** (50 mg, 0.12 mmol)의 용액을 첨가하였다. 실온에서 3시간 후에, TLC 분석은 매우 적은 반응이 일어난 것으로 나타났으므로, 바이알을 질소 하에 밀봉하고 50 ℃에서 가열하였다. 18시간 후에, 혼합물을 냉각하고, EtOAc로 희석하고 셀리트(celite)를 통해 여과하였다. 여과액을 진공에서 농축하였다. 조 잔류물을 12 g 실리카 젤 상의 크로마토그래피 (헥산 → EtOAc, 구배)로 정제하여, 34.5 mg (51%)의 **61a**를 얻었다.

[0479] 단계 3. **61a**를 탈보호하여 **62a**를 얻음

[0480] 실시예 2, 단계 3의 절차에 따라, THP-에테르 **61a** (34 mg, 0.061 mmol)를 25 mg (87%)의 알코올 **62a**로 변환하였다.

[0481] 단계 4. **62a** 를 비누화하여 **63a** 를 얻음

[0482] 실시예 4, 단계 3의 절차에 따라, 에스테르 **62a** (25 mg, 0.053 mmol)를 16.5 mg (68%)의 표제의 화합물 (**63a**)로 변환하였다.

실 시 예 26

[0483] 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-클로로-2-((3-에틸페닐)에티닐)-3-하이드록시사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산 (**63b**)

[0484] 단계 1. **60** 을 아릴화하여 **61b**를 얻음

[0485] 실시예 24, 단계 2의 절차에 따라, 70 ℃에서 4 시간 동안 가열한 후에, **60** (50 mg, 0.12 mmol) 및 1-브로모-

3-에틸벤젠 (26 mg, 0.14 mmol)을 41 mg (65%)의 **61b**로 변환하였다.

[0486] 단계 2. **61b**를 탈보호하여 **62b**를 얻음

[0487] 실시예 2, 단계 3의 절차에 따라, THP-에테르 **61b** (41 mg, 0.080 mmol)를 30 mg (87%)의 알코올 **62b**로 변환하였다.

[0488] 단계 3. **62b**를 비누화하여 **63b**를 얻음

[0489] 실시예 4, 단계 3의 절차에 따라, 40 ℃에서 18시간 동안 가열한 후에, 에스테르 **62b** (30 mg, 0.070 mmol)를 27 mg (93%)의 표제의 화합물 (**63b**)로 변환하였다.

실 시 예 27

[0490] 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-2-((3-(부트-3-엔일)페닐)에티닐)-5-클로로-3-하이드록시사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산 (**63c**)

[0491] 단계 1. **60**을 아릴화하여 **61c**를 얻음

[0492] 실시예 24, 단계 2 의 절차에 따라, 50 ℃에서 18시간 동안 가열한 후에, **60** (36 mg, 0.088 mmol) 및 1-브로모-3-(부트-3-엔일)벤젠 (18.5 mg, 0.088 mmol)을 42 mg (89%)의 **61c** 로 변환하였다.

[0493] 단계 2. **61c**를 탈보호하여 **62c**를 얻음

[0494] 실시예 2, 단계 3 의 절차에 따라, THP-에테르 **61c** (42 mg, 0.078 mmol)를 24 mg (68%)의 알코올 **62c**로 변환하였다.

[0495] 단계 3. **62c**를 비누화하여 **63c**를 얻음

[0496] 실시예 4, 단계 3 의 절차에 따라, 40 ℃에서 18시간 동안 가열한 후에, 에스테르 **62c** (24 mg, 0.070 mmol)를 16 mg (69%)의 표제의 화합물 (**63c**)로 변환하였다.

실 시 예 28

[0497] 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-클로로-3-하이드록시-2-(티오펜-2-일에티닐)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산 (**63d**)

[0498] 단계 1. **60**을 아릴화하여 **61d**를 얻음

[0499] 실시예 24, 단계 2 의 절차에 따라, 50 ℃에서 18시간 동안 가열한 후에, **60** (65 mg, 0.16 mmol) 및 2-클로로티오펜 (15 ㎕ , 0.16 mmol)을 15 mg (19%)의 **61d**로 변환하였다.

[0500] 단계 2. **61d**를 탈보호하여 **62d**를 얻음

[0501] 실시예 2, 단계 3 의 절차에 따라, THP-에테르 **61d** (15 mg, 0.030 mmol)를 10 mg (80%)의 알코올 **62d**로 변환하였다.

[0502] 단계 3. **62d**를 비누화하여 **63d**를 얻음

[0503] 실시예 4, 단계 3 의 절차에 따라, 40 ℃에서 18시간 동안 가열하고 20% MeOH/CH_2Cl_2를 사용하여 용리하는 제조용 박막 크로마토그래피(preparative thin layer chromatography)로 정제한 후에, 에스테르 **62d** (5 mg, 0.012 mmol)를 2 mg (41%)의 표제의 화합물 (**63d**)로 변환하였다.

실 시 예 29

[0504] 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-클로로-3-하이드록시-2-(티오펜-3-일에티닐)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산 (**63e**)

[0505] 단계 1. **60**을 아릴화하여 **61e**를 얻음

[0506] 실시예 24, 단계 2 의 절차에 따라, 50 ℃에서 18시간 동안 가열한 후에, **60** (65 mg, 0.16 mmol) 및 3-클로로티오펜 (15 ㎕ , 0.16 mmol)을 25 mg (32%)의 **61e**로 변환하였다.

[0507] 단계 2. **61e**를 탈보호하여 **62e**를 얻음

[0508] 실시예 2, 단계 3 의 절차에 따라, THP-에테르 **61e** (25 mg, 0.051 mmol)를 20 mg (96%)의 알코올 **62e**로 변환하였다.

[0509] 단계 3. **62e** 를 비누화하여 **63e** 를 얻음

[0510] 실시예 4, 단계 3 의 절차에 따라, 40 ℃에서 18시간 동안 가열하고 20% MeOH/CH_2Cl_2를 사용하여 용리하는 제조용 박막 크로마토그래피로 정제한 후, 에스테르 **62e** (10 mg, 0.024 mmol)를 1 mg (10%)의 표제의 화합물 (**63e**)로 변환하였다.

실 시 예 30

[0511] 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-클로로-3-하이드록시-2-(피리딘-2-일에티닐)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산 (**63f**)

[0512] 단계 1. **60**을 아릴화하여 **61f**를 얻음

[0513] 실시예 24, 단계 2 의 절차에 따라, 60 ℃에서 18시간 동안 가열한 후에, **60** (107 mg, 0.26 mmol) 및 2-브로모피리딘 (50 ㎕ , 0.52 mmol) 를 74 mg (58%)의 **61f**로 변환하였다.

[0514] 단계 2. **61f**를 탈보호하여 **62f**를 얻음

[0515] 실시예 2, 단계 3 의 절차에 따라, THP-에테르 **61f** (74 mg, 0.15 mmol)를 22 mg (36%)의 알코올 **62f**로 변환하였다.

[0516] 단계 3. **62f**를 비누화하여 **63f**를 얻음

[0517] 실시예 4, 단계 3 의 절차에 따라, MeOH/CH_2Cl_2를 사용하여 용리하는 제조용 박막 크로마토그래피로 정제한 후에, 에스테르 **62f** (10 mg, 0.025 mmol)를 5 mg (52%)의 표제의 화합물 (**63f**)로 변환하였다.

실 시 예 31

[0518] 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-클로로-3-하이드록시-2-(피리딘-3-일에티닐)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산 (**63g**)

[0519] 단계 1. **60**을 아릴화하여 **61g**를 얻음

[0520] 실시예 24, 단계 2 의 절차에 따라, 65 ℃에서 18시간 동안 가열한 후에, **60** (150 mg, 0.37 mmol) 및 3-브로모피리딘 (116 mg, 0.73 mmol)을 93 mg (52%)의 **61g**로 변환하였다.

[0521] 단계 2. **61g**를 탈보호하여 **62g**를 얻음

[0522] 실시예 2, 단계 3 의 절차에 따라, 18시간 후에 두번째 동일분의 PPT를 첨가하고 45 ℃에서 추가로 24시간 가열한 후에, THP-에테르 **61g** (93 mg, 0.19 mmol)를 34 mg (44%)의 알코올 **62g** 로 변환하였다.

[0523] 단계 3. **62g**를 비누화하여 **63g**를 얻음

[0524] 실시예 4, 단계 3 의 절차에 따라, 30% MeOH/CH_2Cl_2를 사용하여 용리하는 제조용 박막 크로마토그래피로 정제한 후에, 에스테르 **62g** (11 mg, 0.027 mmol)를 7 mg (66%)의 표제의 화합물 (**63g**)로 변환하였다.

실 시 예 32

[0525] 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-클로로-3-하이드록시-2-(피리딘-4-일에티닐)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산 (**63h**)

[0526] 단계 1. **60**을 아릴화하여 **61h** 를 얻음

[0527] 실시예 24, 단계 2의 절차에 따라, 65 ℃에서 18시간 동안 가열하고 3.5 당량의 Cs_2CO_3를 사용한 후에, **60** (134 mg, 0.33 mmol) 및 4-브로모피리딘 하이드로클로라이드 (111 mg, 0.57 mmol)를 107 mg (67%)의 **61h**로 변환하였다.

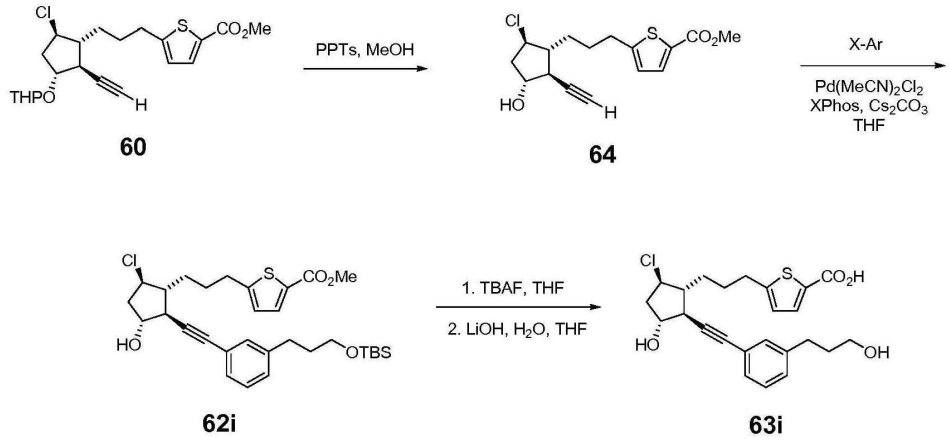
[0528] 단계 2. **61h**를 탈보호하여 **62h**를 얻음

[0529] 실시예 2, 단계 3 의 절차에 따라, 두번째 동일분의 PPT를 첨가하고 18시간 후에 50 ℃에서 추가로 24시간 가열한 후에, THP-에테르 **61h** (107 mg, 0.22 mmol)를 109 mg의 불순한 조 알코올 **62h**로 변환하였다.

[0530] 단계 3. **62h**를 비누화하여 **63h**를 얻음

[0531] 실시예 4, 단계 3 의 절차에 따라, 20% MeOH/CH_2Cl_2를 사용하여 용리하는 제조용 박막 크로마토그래피로 정제한 후에, 불순한에스테르 **62h** (15 mg, ~0.037 mmol)를 8 mg (~55%)의 표제의 화합물 (**63h**)로 변환하였다.

[0532] **도식 11**



[0533]

[0534] **제조 10**

[0535] (3-(3-브로모페닐)프로폭시)(tert-부틸)다이메틸실란

[0536] 단계 1. 3-(3-브로모페닐)프로판-1-올

[0537] THF (2 mL + 0.5 mL) 중의 1-알릴-3-브로모벤젠 (998 mg, 5.1 mmol)의 용액을 THF (6.6 mL) 중의 9-BBN 다이머 (806 mg, 3.3 mol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반한 다음, 발열을 제어하기 위하여 반응 혼합물을 얼음조에서 냉각하면서 3.0 M NaOH (2 mL) 및 30% H_2O_2 (2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후 염수 (20 mL) 및 EtOAc (20 mL) 사이에서 분배하였다. 층을 분리하고 수성 상을 EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 80 g 실리카 젤 상의 크로마토그래피 (헥산 → 60% EtOAc/헥산, 구배)로 정제하여 637 mg (58%)의 3-(3-브로모페닐)프로판-1-올을 얻었다.

[0538] 단계 2. (3-(3-브로모페닐)프로폭시)(tert-부틸)다이메틸실란

[0539] t-부틸다이메틸실릴 클로라이드 (3.26 g, 21.7 mmol)를 CH_2Cl_2 (30 mL) 중의 3-(3-브로모페닐)프로판-1-올 (3.15 g, 14.7 mmol), 트라이에틸아민 (4.1 mL, 29.4 mmol) 및 DMAP (364 mg, 3.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 반응물을 $NaHCO_3$ 포화수용액 (100 mL)으로 퀀칭하고 혼합물을 CH_2Cl_2 (50 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척한 다음 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 120 g 실리카 젤 상의 크로마토그래피 (10% EtOAc/헥산 → 35% EtOAc/헥산, 구배)로 정제하여 4.36 g (90%)의 표제의 화합물을 얻었다.

실 시 예 33

[0540] 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-클로로-3-하이드록시-2-((3-(3-하이드록시프로필)페닐)에티닐)사이클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산 (**63i**)

[0541] 단계 1. **60**을 탈보호하여 **64**를 얻음

[0542] 실시예 2, 단계 3의 절차에 따라, 40 g 실리카 젤 상에서 정제 (헥산 → 50% EtOAc/헥산, 구배)한 후에, THP-에테르 **60** (121 mg, 0.29 mmol)를 62 mg (65%)의 알코올 **64**로 변환하였다.

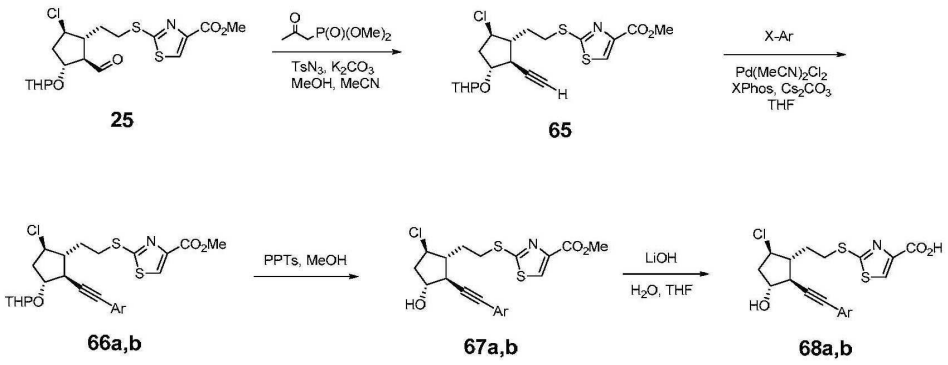
[0543] 단계 2. **64**를 아릴화하여 **62i** 를 얻음

[0544] 실시예 24, 단계 2의 절차에 따라, 40 g 실리카 젤 상에서 정제 (헥산 → 45% EtOAc/헥산, 구배)한 후에, **64** (292 mg, 0.89 mmol) 및 (3-(3-브로모페닐)프로폭시)(tert-부틸)다이메틸실란 (제조 10, 286 mg, 0.87 mmol)를 321 mg (64%)의 **62i**로 변환하였다.

[0545] 단계 3. **62i**를 탈보호 및 비누화하여 **63i**를 얻음

[0546] TBAF (THF 중의 1.0 M 용액 0.10 mL, 0.10 mmol)를 THF (0.10 mL) 중의 **62i** (13 mg, 0.023 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 21시간 교반한 후에, 반응물을 NH_4Cl 포화수용액 (10 mL)과 EtOAc (20 mL) 사이에서 분배하였다. 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 그 다음, 조 물질을 실시예 4, 단계 3의 절차에 따라 처리하여, 60 ℃에서 18시간 동안 가열한 후에, 그리고, 7.5% MeOH/CH_2Cl_2를 사용하여 용리하는 박막 크로마토그래피로 정제한 후에, 5 mg (49%)의 표제의 화합물 (**63i**)을 얻었다.

[0547] **도식 12**

[0548] 

실 시 예 34

[0549] 2-(2-((1R,2S,3R,5R)-5-클로로-2-((3,5-다이클로로페닐)에티닐)-3-하이드록시사이클로펜틸)에틸티오)티아졸-4-카르복실산 (**68a**)

[0550] 단계 1. **25** 를 반응시켜 **65**를 얻음

[0551] 실시예 24, 단계 1의 절차에 따라, 조 알데히드 **25** (실시예 2 및 실시예 14, 단계 1의 절차에 따라 제조, ~5.85 mmol)를 600 mg (23%)의 알킨 **65**로 변환하였다.

[0552] 단계 2. **65**를 아릴화하여 **66a**를 얻음

[0553] 실시예 24, 단계 2의 절차에 따라, 60 ℃에서 18시간 동안 가열한 후에, **65** (100 mg, 0.23 mmol) 및 1-브로모-3,5-다이클로로벤젠 (102 mg, 0.45 mmol)을 21 mg (16%)의 **66a** 로 변환하였다.

[0554] 단계 3. **66a**를 탈보호하여 **67a**를 얻음

[0555] 실시예 2, 단계 3의 절차에 따라, THP-에테르 **66a** (21 mg, 0.036 mmol)를 4 mg (22%)의 알코올 **67a**로 변환하였다.

[0556] 단계 4. **67a**를 비누화하여 **68a**를 얻음

[0557] 실시예 4, 단계 3의 절차에 따라, 20% MeOH/CH_2Cl_2을 사용하여 용리하는 제조용 박막 크로마토그래피로 정제한 후에, 에스테르 **67a** (3 mg, 0.059 mmol)를 2 mg (71%)의 표제의 화합물 (**68a**)로 변환하였다.

실 시 예 35

[0558] 2-(2-((1R,2S,3R,5R)-5-클로로-3-하이드록시-2-(페닐에티닐)사이클로펜틸)에틸티오)티아졸-4-카르복실산 (**68b**)

[0559] 단계 1. **65** 를 아릴화하여 **66b**를 얻음

[0560] 실시예 24, 단계 2의 절차에 따라, 60 ℃에서 18시간 동안 가열한 후, **65** (100 mg, 0.23 mmol) 및 브로모벤젠 (47 ㎕ , 0.45 mmol)을 20 mg (17%)의 **66b**로 변환하였다.

[0561] 단계 2. **66b**를 탈보호하여 **67b**를 얻음

[0562] 실시예 2, 단계 3의 절차에 따라, THP-에테르 **66b** (20 mg, 0.038 mmol)를 11 mg (66%)의 알코올 **67b**로 변환하였다.

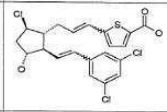
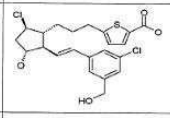
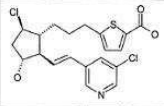
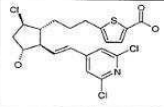
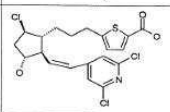
[0563] 단계 3. **67b** 를 비누화 하여 **68b**를 얻음

[0564] 실시예 4, 단계 3의 절차에 따라, 20% MeOH/CH_2Cl_2를 사용하여 용리하는 제조용 박막 크로마토그래피로 정제한 후에, 에스테르 **67b** (6 mg, 0.014 mmol)를 4 mg (71%)의 표제의 화합물 (**68b**)로 변환하였다.

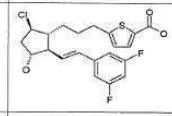
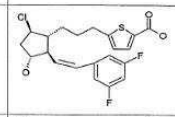
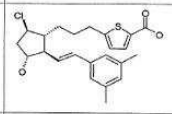
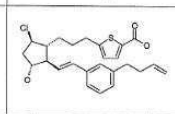
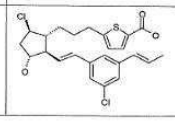
[0565] **시험관내(in vitro) 시험**

[0566] 본 명세서에 참고로 포함된, 2006년 10월 26일 출원된 미국 특허 출원 제11/553,143호는 하기 표의 시험관내 데이터를 얻는 데 사용된 방법을 기재한다.

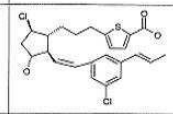
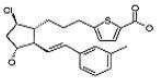
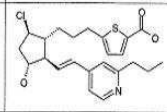
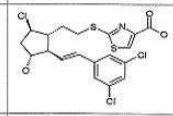
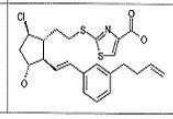
[0567]

실시예 번호	구조	EP2 데이터			EP4 데이터		다른 수용체 (EC50 in nM)					
		flipr EC50	cAMP EC50	Ki	flipr EC50	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hDP
1		37	0.2	2.2	>10000	440	NA	NA	>10000	>10000	NA	NA
2		85	0.13	2	>10000	135	NA	NA	NA	NA	NA	>10000
3		101	1.3	10	15893	3498	NA	NA	NA	NA	NA	NA
4		44	0.09	2.3	15856	162	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5		458	3	38	1923	1986	NA	NA	NA	NA	NA	2095

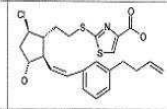
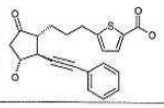
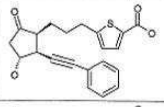
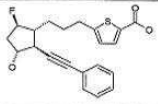
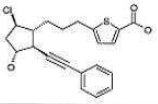
[0568]

실시예 번호	구조	EP2 데이터			EP4 데이터		다른 수용체 (EC50 in nM)					
		flipr EC50	cAMP EC50	Ki	flipr EC50	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hDP
6		22	0.3	7	>10000	878	NA	NA	NA	65346	NA	NA
7		7135	207	425		3219	NA	NA	NA	95	NA	6369
8		328	1.4	8	10016	86	NA	NA	NA	NA	NA	NA
9		72	0.03	0.7	17315	288	NA	NA	5783	NA	NA	NA
10		1642	0.1	1.4	>10000	90	NA	NA	NA	NA	NA	NA

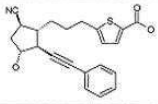
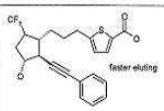
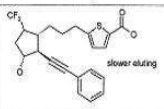
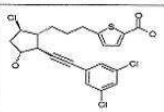
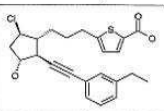
[0569]

실시예 번호	구조	EP2 데이터			EP4 데이터		다른 수용체 (EC50 in nM)					
		flipr EC50	cAMP EC50	Ki	flipr EC50	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hDP
11		2184	12	24	6459	239	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12		17	0.1	2	16858	144	NA	NA	9877	3763	NA	12295
13		>10000	0.4	2	>10000	193	NA	NA	NA	NA	NA	NA
14		7	0.04	1.2	3462	616	NA	NA	3883	NA	NA	NA
15		5	0.08	0.6	280	269	NA	>10000	140	NA	NA	>10000

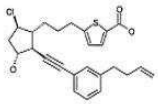
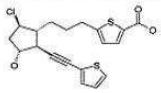
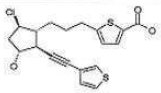
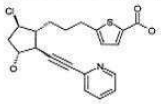
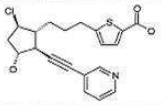
[0570]

실시예 번호	구조	EP2 데이터			EP4 데이터		다른 수용체 (EC50 in nM)					
		flipr EC50	cAMP EC50	Ki	flipr EC50	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hDP
16		11	2	33	5447	2043	NA	>10000	262	NA	NA	>10000
17		9	0.05	5	33750	700	NA	NA	11041	NA	NA	NA
18		22	0.6	30	3222	1792	NA	NA	NA	NA	NA	NA
19		349	0.23	4	26604	1022	NA	NA	>10000	NA	NA	NA
20		221	0.03	0.5	630	114	NA	>10000	4027	NA	NA	>10000

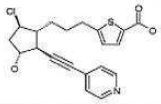
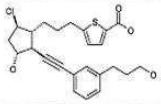
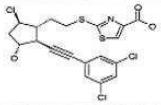
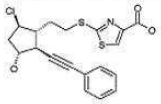
[0571]

실시예 번호	구조	EP2 데이터			EP4 데이터		다른 수용체 (EC50 in nM)					
		flipr EC50	cAMP EC50	Ki	flipr EC50	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hDP
22		235	0.18	13	21225	587	NA	NA	>10000	NA	NA	NA
23		79	3	30			NA	NA	7098	NA	NA	NA
24		107	4	41			NA	NA	NA	NA	NA	NA
25		133	0.09	<0.08	1906	466	NA	NA	NA	NA	NA	NA
26		56	0.08	0.3	616	316	NA	NA	NA	NA	NA	NA

[0572]

실시예 번호	구조	EP2 데이터			EP4 데이터		다른 수용체 (EC50 in nM)					
		flipr EC50	cAMP EC50	Ki	flipr EC50	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hDP
27		19	0.03	1	10985	436	NA	NA	NA	NA	NA	NA
28			0.8	10	5879	825	NA	NA	6521	NA	NA	18345
29			3.3	64	5910	1875	NA	NA	NA	NA	NA	NA
30		3	0.2	11	>10000	2141	NA	NA	NA	NA	NA	NA
31		2	0.3	4	4195	1444	NA	NA	NA	NA	NA	NA

[0573]

실시예 번호	구조	EP2 데이터			EP4 데이터		다른 수용체 (EC50 in nM)					
		flipr EC50	cAMP EC50	Ki	flipr EC50	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hDP
32		306	7	79	>10000	8669	NA	NA	NA	NA	NA	NA
33			0.22	2	8991	1524	NA	NA	NA	NA	NA	NA
34			0.16	1.5	3.3	60	NA	NA	2876	NA	NA	14810
35			0.08	5	10	463	NA	NA	1500	NA	NA	1031