(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0063937
(43) 공개일자 2017년06월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*C07D 333/56* (2006.01) *A61K 31/381* (2006.01)
*A61K 31/4436* (2006.01) *A61K 9/10* (2006.01)
*C07D 409/12* (2006.01) *C07D 409/14* (2006.01)
*C07D 495/10* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*C07D 333/56* (2013.01)
*A61K 31/381* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7012143
(22) 출원일자(국제) 2015년10월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년05월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/054581
(87) 국제공개번호 WO 2016/057731
국제공개일자 2016년04월14일
(30) 우선권주장
62/061,330 2014년10월08일 미국(US)

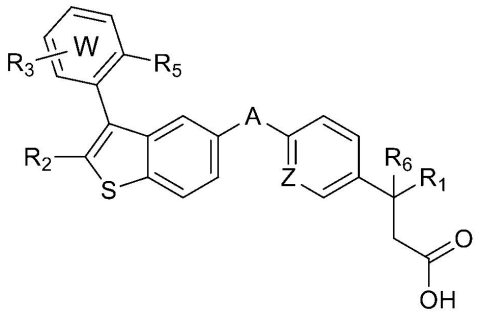
(71) 출원인
**얀센 파마슈티카 엔.브이.**
벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
(72) 발명자
**구 기-홍**
미국 19477 펜실베이니아주 스프링 하우스 웨일스 앤드 매킨 로드
**플레이어 마크 알.**
미국 19477 펜실베이니아주 스프링 하우스 웨일스 앤드 매킨 로드
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**특허법인한성**

전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 발명의 명칭 **제2형 당뇨병 치료용 GPR40 작용제로서의 치환된 벤조티오페닐 유도체**

## (57) 요 약

GPR40 수용체의 조절에 의해 영향을 받는 장애를 치료하기 위한 화합물, 조성물 및 방법이 개시된다. 이러한 화합물은 화학식 (I)으로 나타낸다:




**화학식 (I)**

상기 식에서, $R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_5$, $R_6$, W 및 A는 본 명세서 및 청구범위에 정의한 바와 같다.

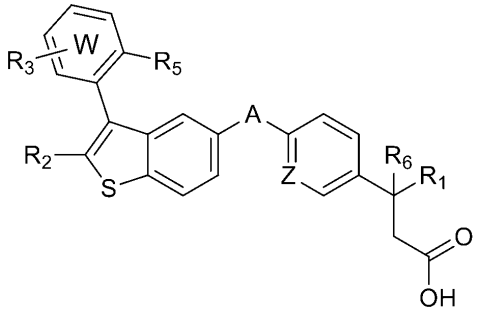
(52) CPC특허분류
***A61K 31/4436*** (2013.01)
***A61K 9/10*** (2013.01)
***C07D 409/12*** (2013.01)
***C07D 409/14*** (2013.01)
***C07D 495/10*** (2013.01)
*Y10S 514/866* (2013.01)
*Y10S 514/909* (2013.01)
(72) 발명자
**양 쉬-밍**
미국 18902 펜실베이니아주 도일스타운 레드필드 로드 4895
**장 유에-미에**
미국 19477 펜실베이니아주 스프링 하우스 웨일스 앤드 매킨 로드
**휴앙 휴이**
미국 19477 펜실베이니아주 스프링 하우스 웨일스 앤드 매킨 로드

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태:




**화학식 (I)**

상기 식에서,

고리 W는 페닐 또는 피리딜이고;

A는 $-CH_2O-$ 또는 $-OCH_2-$이며;

Z는 CH 또는 N이고;

$R_6$는 수소이며;

$R_1$은 수소 또는 메틸아세틸레닐로부터 선택되거나; $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 스피로 융합된(spirofused) 3-하이드록시사이클로부틸 또는 스피로 융합된 3-옥소사이클로부틸을 형성하고;

$R_2$는 수소 또는 메틸로부터 선택되며;

$R_3$는 수소, 클로로, 또는 $C_{1-3}$알킬, 하이드록시, 1,1-다이옥소티안-4-일, 1,1-다이옥시도-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일, 1,1-다이옥소-1,4-티아지난-4-일카르보닐, $C_{1-3}$알킬설포닐, $C_{1-3}$알킬설포닐아미노, 1,1-다이옥시도-1-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일, 피페리딘-4-일, 피페리딘-4-일메틸 및 $-OR_4$로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기이고;

여기서, $R_4$는

i) 1개 또는 2개의 $C_{1-3}$알콕시 또는 하이드록시 치환기로 임의로 독립적으로 치환되는 $C_{1-8}$알킬;

ii) $C_{3-7}$사이클로알킬;

iii) 4-하이드록시-1,1-다이옥소-티안-4-일메틸;

iv) 1,1-다이옥소티안-4-일;

v) 1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일메틸;

vi) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일;

vii) $C_{1-3}$알킬설포닐프로필;

viii) 2-(1-하이드록시사이클로프로필)에틸;

ix) 3-메틸옥세탄-3-일-메틸;

x) (3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메틸;

xi) (1-$C_{3-6}$사이클로알킬-1-올)메틸;

xii) 4-하이드록시-테트라하이드로피란-4-일메틸;

xiii) 2-($C_{3-7}$사이클로알킬)-2-하이드록시에틸;

xiv) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일메틸; 또는

xv) 테트라하이드로푸란-3-일이며;

$R_5$는 메틸, 메톡시, 브로모, 클로로, $C_{1-6}$알콕시-$C_{1-6}$알콕실, $C_{1-6}$알킬설포닐 또는 트라이플루오로메틸이다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 고리 W는 페닐인 화합물.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 고리 W는 피리딜인 화합물.

**청구항 4**

제1항에 있어서, A는 $-CH_2O-$인 화합물.

**청구항 5**

제1항에 있어서, A는 $-OCH_2-$인 화합물.

**청구항 6**

제1항에 있어서, Z는 CH이고, $R_6$는 수소이며, $R_1$은 (*S*)-메틸아세틸레닐이거나; $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 스피로 융합된 3-하이드록시사이클로부틸 또는 스피로 융합된 3-옥소사이클로부틸을 형성하는 화합물.

**청구항 7**

제1항에 있어서, Z는 N이고, $R_6$는 수소이며, $R_1$은 (*R*)-메틸아세틸레닐이거나; $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 스피로 융합된 3-하이드록시사이클로부틸 또는 스피로 융합된 3-옥소사이클로부틸을 형성하는 화합물.

**청구항 8**

제1항에 있어서, $R_2$는 수소인 화합물.

**청구항 9**

제1항에 있어서, $R_3$는 수소, 클로로, 또는 $C_{1-3}$알킬, 하이드록시, 1,1-다이옥소티안-4-일, 1,1-다이옥시도-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일, 1,1-다이옥소-1,4-티아지난-4-일카르보닐, $C_{1-3}$알킬설포닐, $C_{1-3}$알킬설포닐아미노, 1,1-다이옥시도-1-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일, 피페리딘-4-일, 피페리딘-4-일메틸 및 $-OR_4$로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기이고;

여기서, $R_4$는

i) 1개 또는 2개의 $C_{1-3}$알콕시 또는 하이드록시 치환기로 임의로 독립적으로 치환되는 $C_{1-8}$알킬;

ii) $C_{3-7}$사이클로알킬;

iii) 4-하이드록시-1,1-다이옥소-티안-4-일메틸;

iv) 1,1-다이옥소티안-4-일;

v) 1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일메틸;

vi) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일;

vii) $C_{1-3}$알킬설포닐프로필;

viii) 2-(1-하이드록시사이클로프로필)에틸;

ix) 3-메틸옥세탄-3-일-메틸;

x) (3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메틸;

xi) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일메틸; 또는

xii) 테트라하이드로푸란-3-일인 화합물.

**청구항 10**

제1항에 있어서, $R_3$는 수소, 또는 $-OR_4$인 치환기이고;

여기서, $R_4$는

i) 1개 또는 2개의 하이드록시 또는 $C_{1-3}$알콕시 치환기로 임의로 독립적으로 치환되는 $C_{1-4}$알킬;

ii) (4-하이드록시-1,1-다이옥소-티안-4-일)메틸;

iii) 1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일메틸;

iv) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일;

v) $C_{1-3}$알킬설포닐프로필;

vi) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일메틸; 또는

vi) vii) 테트라하이드로푸란-3-일인 화합물.

**청구항 11**

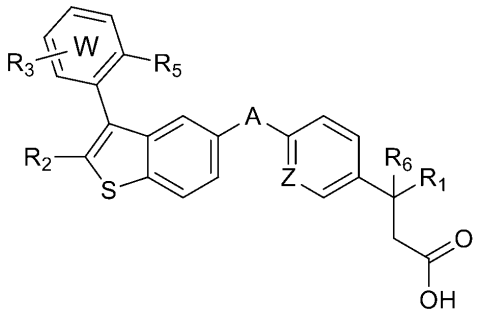
제1항에 있어서, $R_3$는 수소; 메틸; 하이드록시; 클로로; (4-하이드록시-1,1-다이옥소-티안-4-일)메톡시; 4-(3-메틸설포닐프로폭시; 1,1-다이옥소-1,4-티아지난-4-카르보닐; 1,1-다이옥시도-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일; 1,1-다이옥소티안-4-일; (1,1-다이옥소티안-4-일)옥시; (1-하이드록시사이클로프로필)에톡시; 3-하이드록시-3-메틸부톡시; 2,3-다이하이드록시프로폭시; (3-메틸옥세탄-3-일)메톡시; (테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시; 2-메톡시에톡시; (1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시; (3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메톡시; (3-(메틸설포닐)프로폭시; 1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일; 2-에톡시에톡시; 1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)옥시; (테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시; 1,1-다이옥시도-1-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일; 메틸설포닐; 메틸설폰아미도; 피페리딘-4-일; 피페리딘-4-일메틸; 및 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

**청구항 12**

제1항에 있어서, $R_5$는 메틸, 메톡시, 클로로, 2-메톡시에톡시, 메탄설포닐 또는 트라이플루오로메틸인 화합물.

**청구항 13**

화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태:




**화학식 (I)**

상기 식에서,

고리 W는 페닐 또는 피리딜이고;

A는 $-CH_2O-$ 또는 $-OCH_2-$이며;

Z는 CH 또는 N이고;

$R_6$는 수소이며;

$R_1$은 수소 또는 메틸아세틸레닐로부터 선택되거나; $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 스피로 융합된 3-하이드록시사이클로부틸 또는 스피로 융합된 3-옥소사이클로부틸을 형성하고;

$R_2$는 수소이며;

$R_3$는 수소, 클로로, 또는 $C_{1-3}$알킬, 하이드록시, 1,1-다이옥소티안-4-일, 1,1-다이옥시도-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일, 1,1-다이옥소-1,4-티아지난-4-일카르보닐, $C_{1-3}$알킬설포닐, $C_{1-3}$알킬설포닐아미노, 1,1-다이옥시도-1-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일, 피페리딘-4-일, 피페리딘-4-일메틸 및 $-OR_4$로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기이고;

여기서, $R_4$는

i) 1개 또는 2개의 $C_{1-3}$알콕시 또는 하이드록시 치환기로 임의로 독립적으로 치환되는 $C_{1-8}$알킬;

ii) $C_{3-7}$사이클로알킬;

iii) 4-하이드록시-1,1-다이옥소-티안-4-일메틸;

iv) 1,1-다이옥소티안-4-일;

v) 1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일메틸;

vi) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일;

vii) $C_{1-3}$알킬설포닐프로필;

viii) 2-(1-하이드록시사이클로프로필)에틸;

ix) 3-메틸옥세탄-3-일-메틸;

x) (3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메틸;

xi) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일메틸; 또는

xii) 테트라하이드로푸란-3-일이며;

$R_5$는 메틸, 메톡시, 2-메톡시에톡시, 메탄설포닐, 클로로 또는 트라이플루오로메틸이다.

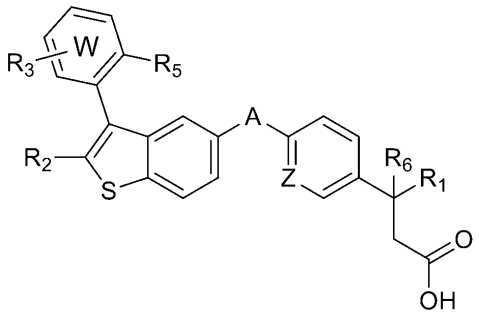
**청구항 14**

제13항에 있어서, Z가 CH인 경우에, $R_6$는 수소이고, $R_1$은 (*S*)-메틸아세틸레닐이거나; $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 스피로 융합된 3-하이드록시사이클로부틸 또는 스피로 융합된 3-옥소사이클로부틸을 형성하거나;

Z가 N인 경우에, $R_6$는 수소이고, $R_1$은 (*R*)-메틸아세틸레닐이거나; $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 스피로 융합된 3-하이드록시사이클로부틸 또는 스피로 융합된 사이클로부트-3-온-일을 형성하는 화합물.

**청구항 15**

화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태:




**화학식 (I)**

상기 식에서,

고리 W는 피리딜이고;

A는 $-CH_2O-$ 또는 $-OCH_2-$이며;

Z는 CH이고, $R_6$는 수소이며, $R_1$은 (*S*)-메틸아세틸레닐이거나; $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 스피로 융합된 3-하이드록시사이클로부틸 또는 스피로 융합된 3-옥소사이클로부틸을 형성하거나;

Z는 N이며, $R_6$는 수소이고, $R_1$은 (*R*)-메틸아세틸레닐이거나; $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 스피로 융합된 3-하이드록시사이클로부틸 또는 스피로 융합된 3-옥소사이클로부틸을 형성하며;

$R_2$는 수소이고;

$R_3$는 수소, 또는 $-OR_4$인 치환기이며;

여기서, $R_4$는

i) 1개 또는 2개의 하이드록시 또는 $C_{1-3}$알콕시 치환기로 임의로 독립적으로 치환되는 $C_{1-4}$알킬;

ii) (4-하이드록시-1,1-다이옥소-티안-4-일)메틸;

iii) 1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일메틸;

iv) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일;

v) $C_{1-3}$알킬설포닐프로필;

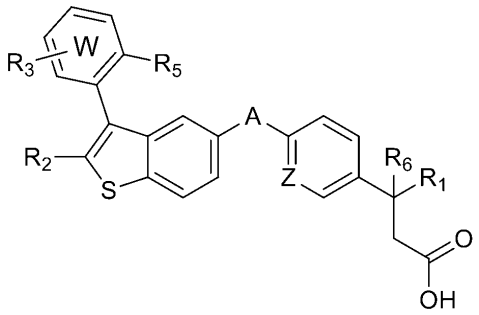
vi) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일메틸; 또는

vii) 테트라하이드로푸란-3-일이고;

$R_5$는 메틸, 메톡시, 클로로, 2-메톡시에톡시, 메탄설포닐 또는 트라이플루오로메틸이다.

**청구항 16**

화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태:




**화학식 (I)**

상기 식에서,

고리 W는 페닐이고;

A는 $-CH_2O-$ 또는 $-OCH_2-$이며;

Z가 CH인 경우에, $R_6$는 수소이고, $R_1$은 (*S*)-메틸아세틸레닐이거나; $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 스피로 융합된 3-하이드록시사이클로부틸 또는 스피로 융합된 3-옥소사이클로부틸을 형성하거나;

Z가 N인 경우에, $R_6$는 수소이고, $R_1$은 (*R*)-메틸아세틸레닐이거나; $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 스피로 융합된 3-하이드록시사이클로부틸 또는 스피로 융합된 3-옥소사이클로부틸을 형성하며;

$R_2$는 수소이고;

$R_3$는 수소, 또는 피페리딘-4-일, 피페리딘-4-일메틸 또는 $-OR_4$인 치환기이며;

여기서, $R_4$는

i) 1개 또는 2개의 하이드록시 또는 $C_{1-3}$알콕시 치환기로 임의로 독립적으로 치환되는 $C_{1-4}$알킬;

ii) (4-하이드록시-1,1-다이옥소-티안-4-일)메틸;

iii) 1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일메틸;

iv) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일;

v) $C_{1-3}$알킬설포닐프로필;

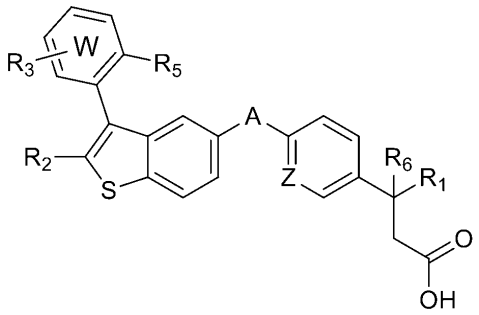
vi) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일메틸; 또는

vii) 테트라하이드로푸란-3-일이고;

$R_5$는 메틸, 메톡시, 2-메톡시에톡시, 메탄설포닐, 클로로 또는 트라이플루오로메틸이다.

**청구항 17**

화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태:




**화학식 (I)**

상기 식에서,

고리 W는 페닐 또는 피리딜이고;

A는 $-CH_2O-$이며;

Z가 CH인 경우에, $R_6$는 수소이고, $R_1$은 (*S*)-메틸아세틸레닐이거나; $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 스피로 융합된 3-하이드록시사이클로부틸 또는 스피로 융합된 3-옥소사이클로부틸을 형성하거나;

Z가 N인 경우에, $R_6$는 수소이고, $R_1$은 (*R*)-메틸아세틸레닐이거나; $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 스피로 융합된 3-하이드록시사이클로부틸 또는 스피로 융합된 3-옥소사이클로부틸을 형성하며;

$R_2$는 수소이고;

$R_3$는 수소, 또는 $-OR_4$인 치환기이며;

여기서, $R_4$는

i) 1개 또는 2개의 하이드록실 또는 $C_{1-3}$알콕시 치환기로 임의로 독립적으로 치환되는 $C_{1-4}$알킬;

ii) (4-하이드록시-1,1-다이옥소-티안-4-일)메틸;

iii) 1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일메틸;

iv) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일;

v) $C_{1-3}$알킬설포닐프로필;

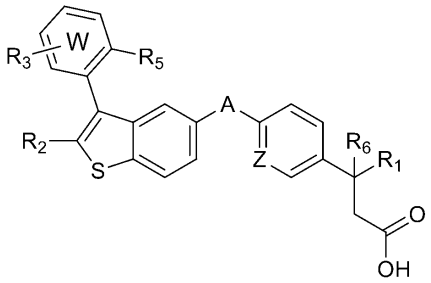
vi) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일메틸; 또는

vii) 테트라하이드로푸란-3-일이고;

$R_5$는 메틸, 메톡시, 2-메톡시에톡시, 메탄설포닐, 클로로 또는 트라이플루오로메틸이다.

**청구항 18**

화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태:




**화학식 (I)**

상기 식에서,

고리 W는 페닐 또는 피리딜이고;

A는 $-CH_2O-$ 또는 $-OCH_2-$이며;

Z는 CH 또는 N이고;

$R_6$는 수소이며;

$R_1$은 수소 또는 메틸아세틸레닐로부터 선택되거나; $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 스피로 융합된 3-하이드록시사이클로부틸 또는 스피로 융합된 3-옥소사이클로부틸을 형성하고;

$R_2$는 수소 또는 메틸로부터 선택되며;

$R_3$는 수소; 메틸; 메톡시; 하이드록시; 클로로; (4-하이드록시-1,1-다이옥소-티안-4-일)메톡시; 4-(3-메틸설포닐프로폭시; 1,1-다이옥소-1,4-티아지난-4-카르보닐; 1,1-다이옥시도-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일; 1,1-다이옥소티안-4-일; (1,1-다이옥소티안-4-일)옥시; (1-하이드록시사이클로프로필)에톡시; 3-하이드록시-3-메틸부톡시; 2,3-다이하이드록시프로폭시; (3-메틸옥세탄-3-일)메톡시; (테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시; 2-메톡시에톡시; (1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시; (3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메톡시; (3-(메틸설포닐)프로폭시; 1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일; 2-에톡시에톡시; 1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)옥시; (테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시; 1,1-다이옥시도-1-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일; 메틸설포닐; 메틸설폰아미도; 3-하이드록시-3-메틸부톡시; 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메톡시; 테트라하이드로푸란-3-일옥시; 피페리딘-4-일; 피페리딘-4-일메틸; 및 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R_5$는 메틸, 메톡시, 2-메톡시에톡시, 메탄설포닐, 클로로 또는 트라이플루오로메틸이다.

**청구항 19**

제18항에 있어서,

고리 W는 페닐이고;

A는 $-CH_2O-$이며;

Z는 CH이고;

$R_6$는 수소이며;

$R_1$은 (*S*)-메틸아세틸레닐이고;

$R_2$는 수소이며;

$R_3$는 수소이고;

$R_5$는 메틸인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 형태.

**청구항 20**

Cpd 1, 3-[4-[[3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]프로판산;

Cpd 2, (3*S*)-3-[4-[[3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산;

Cpd 3, (3*S*)-3-[4-[[3-[4-[(4-하이드록시-1,1-다이옥소-티안-4-일)메톡시]-2-메틸-페닐]벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산;

Cpd 4, (3*S*)-3-[4-[[3-[2-메틸-4-(3-메틸설포닐프로폭시)페닐]벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산;

Cpd 5, (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-다이옥소-1,4-티아지난-4-카르보닐)-2-메틸-페닐]벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산;

Cpd 6, (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-다이옥소-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸-페닐]벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산;

Cpd 7, (3*S*)-3-[4-[[3-(4-하이드록시-2-메틸-페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산;

Cpd 8, (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-다이옥소티안-4-일)-2-메틸-페닐]벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산;

Cpd 9, (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-다이옥소티안-4-일)옥시-2-메틸-페닐]-2-메틸-벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산;

Cpd 10, (3*S*)-3-[4-[[3-(2,6-다이메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산;

Cpd 11, (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2-(1-하이드록시사이클로프로필)에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 12, (3*S*)-3-(4-((3-(4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 13, (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 14, (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-4-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 15, (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 16, (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 17, (3*S*)-3-(4-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 18, (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-4-((3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 19, (3*S*)-3-(4-((3-(2-클로로페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 20, (3*S*)-3-(4-((3-(2-브로모페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 21, (3*S*)-3-(4-((3-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 22, (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 23, (3*S*)-3-(4-(((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 24, (3*S*)-3-(4-(((3-(2-메틸-4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-

인산;

Cpd 25, (3*S*)-3-(4-(((3-(4-(1,1-다이옥시도-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 26, (3*S*)-3-(4-(((3-(4-(1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 27, (3*S*)-3-(4-(((3-(2,6-다이메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 28, 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-다이옥시도-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산;

Cpd 29, 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산;

Cpd 30, 2-(3-옥소-1-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세트산;

Cpd 31, 2-((1*r*,3*r*)-3-하이드록시-1-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세트산;

Cpd 32, 2-(1-(4-((3-(4-(2-에톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산;

Cpd 33, 2-(1-(4-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)옥시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산;

Cpd 34, 2-(1-(4-((3-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산;

Cpd 35, 2-((1*r*,3*r*)-3-하이드록시-1-(4-((3-(4-(2-에톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세트산;

Cpd 36, 2-((1*r*,3*r*)-1-(4-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)옥시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-하이드록시사이클로부틸)아세트산;

Cpd 37, 2-((1*r*,3*r*)-3-하이드록시-1-(4-((3-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세트산;

Cpd 38, 2-(1-(4-((3-(2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산;

Cpd 39, 2-((1*r*,3*r*)-3-하이드록시-1-(4-((3-(2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세트산;

Cpd 40, 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-다이옥시도-1-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산;

Cpd 41, (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-5-(메틸설포닐)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 42, (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-4-(메틸설포닐)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 43, (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-5-(메틸설폰아미도)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 44, (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-6-(메틸설폰아미도)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 45, 3-(6-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

Cpd 46, 3-(6-((3-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

Cpd 47, 3-(6-((3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

Cpd 48, (3S)-3-(4-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 49, (3*S*)-3-(4-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 50, (3*S*)-3-(4-((3-(6-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 51, (3*S*)-3-(4-((3-(6-(2-메톡시에톡시)-4-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 52, (3*S*)-3-(4-((3-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 53, 3-(4-(((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)프로판산;

Cpd 54, (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-인산;

Cpd 55, (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-인산;

Cpd 56, (3*S*)-3-(4-[[(3-[2-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]페닐]-1-벤조티오펜-5-일)옥시]메틸]페닐)헥스-4-인산;

Cpd 57, (3*S*)-3-[4-[([3-[2-메틸-4-(옥산-4-일옥시)페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-인산;

Cpd 58, (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-인산;

Cpd 59, (3*S*)-3-{4-[((3-{4-[(1,1-다이옥소-테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시]-2-메틸페닐}-1-벤조티오펜-5-일)옥시)메틸]페닐}헥스-4-인산;

Cpd 60, (3*S*)-3-(4-(((3-(2-메틸-4-((3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 61, 3-[6-([3-[4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)피리딘-3-일]헥스-4-인산;

Cpd 62, 3-(6-((3-(4-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

Cpd 63, 3-(6-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

Cpd 64, 3-(6-((3-(2-메틸-4-((3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

Cpd 65, (3*S*)-3-[4-([3-[5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)페닐]헥스-4-인산;

Cpd 66, (3*S*)-3-[4-([3-[2-(2-메톡시에톡시)-6-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)페닐]헥스-4-인산;

Cpd 67, (3*S*)-3-[4-([3-[3-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)페닐]헥스-4-인산;

Cpd 68, (3*S*)-3-[4-([3-[2-(2-메톡시에톡시)페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)페닐]헥스-4-인산;

Cpd 69, (3*S*)-3-(4-[[3-(2-메탄설포닐페닐)-1-벤조티오펜-6-일]메톡시]페닐)헥스-4-인산;

Cpd 70, (3*S*)-3-(6-((3-(4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

Cpd 71, (3*R*)-3-(6-((3-(4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

Cpd 72, (3*S*)-3-(6-((3-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

Cpd 73, (3*R*)-3-(6-((3-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피

리딘-3-일)헥스-4-인산;

Cpd 74, (3*S*)-3-(6-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

Cpd 75, (3*R*)-3-(6-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

Cpd 76, (3*S*)-3-(6-((3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

Cpd 77, (3*R*)-3-(6-((3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

Cpd 78, (3*S*)-3-(4-((3-(2-메톡시피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 79, (3*S*)-3-(4-((3-(2-메톡시페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 80, (3*S*)-3-(4-((3-(6-메톡시-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 81, (3*S*)-3-(4-((3-(4-메톡시피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 82, (3*S*)-3-(4-((3-(6-메톡시-4-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 83, (3*S*)-3-(4-((3-(3-메톡시피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 84, (3*S*)-3-(4-((3-(5-메톡시-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 85, (3*R*)-3-[6-[[3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]피리딘-3-일]헥스-4-인산;

Cpd 86, (3*S*)-3-[4-[([3-[2-메틸-4-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-인산;

Cpd 87, (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

Cpd 88, (3*R*)-3-(6-((3-(3-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

Cpd 89, (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

Cpd 90, (3*R*)-3-(6-((3-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

Cpd 91, (3*S*)-3-(4-((3-(3-메톡시피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 92, (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

Cpd 93, (3*S*)-3-(4-((3-(6-클로로-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

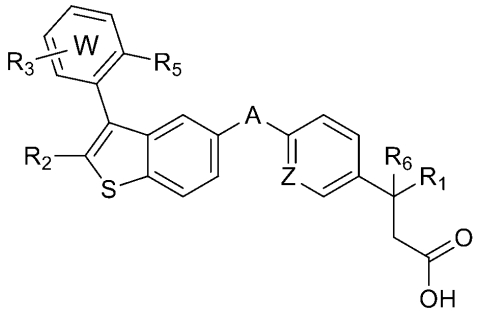
Cpd 94, (3*S*)-3-(4-((3-(6-메톡시-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 95, (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-4-(피페리딘-4-일메틸)페닐)벤조[b]-티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 96, (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-4-(피페리딘-4-일)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 97, 3-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[*b*]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

Cpd 98, (3*R*)-3-[4-[[3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 형태:

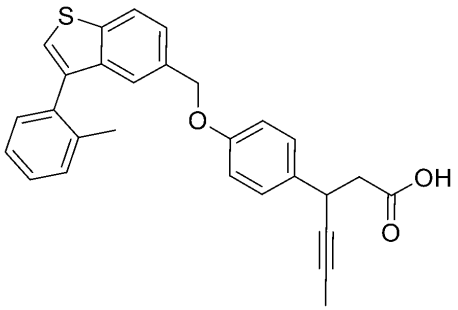


화학식 (I)

.

**청구항 21**

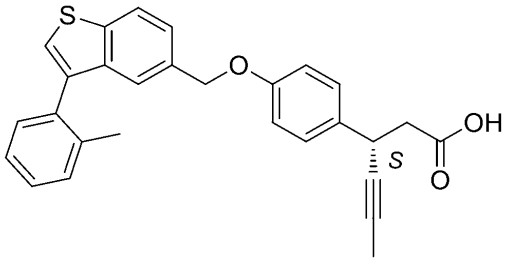
3-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[*b*]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산, Cpd 97:



인 화학식 (I)의 화합물.

**청구항 22**

(3*S*)-3-[4-[[3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산, Cpd 2:



인 화학식 (I)의 화합물.

**청구항 23**

제1항 또는 제20항의 화합물과, 약제학적으로 허용가능한 담체, 약제학적으로 허용가능한 부형제 및 약제학적으로 허용가능한 희석제 중 적어도 하나를 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 24**

제23항에 있어서, 고형 경구 제형인 약제학적 조성물.

**청구항 25**

제23항에 있어서, 시럽, 엘릭시르(elixir) 또는 현탁액인 약제학적 조성물.

**청구항 26**

제21항의 화합물과, 약제학적으로 허용가능한 담체, 약제학적으로 허용가능한 부형제 및 약제학적으로 허용가능

한 희석제 중 적어도 하나를 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 27**

제22항의 화합물과, 약제학적으로 허용가능한 담체, 약제학적으로 허용가능한 부형제 및 약제학적으로 허용가능한 희석제 중 적어도 하나를 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 28**

제1항의 화합물의 치료적 유효량을 GPR40 수용체에 의해 조절되는 장애의 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 치료 방법.

**청구항 29**

제1항의 화합물의 치료적 유효량을 GPR40 수용체의 작용(agonism)에 의해 영향을 받는 장애의 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 치료 방법.

**청구항 30**

제28항에 있어서, 상기 장애는 제2형 당뇨병, 비만, 비만 관련 질환, 내당능장애, 인슐린 내성, 대사증후군, 콜레스테롤 및/또는 지질 레벨 미관리와 관련된 심혈관계 위험인자 및 고혈압과 같은 다른 심혈관계 위험인자, 골다공증, 염증 및 습진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

**청구항 31**

제30항에 있어서, 상기 장애는 제2형 당뇨병인 방법.

**청구항 32**

제2형 당뇨병, 비만, 비만 관련 질환, 내당능장애, 인슐린 내성, 대사증후군, 콜레스테롤 및/또는 지질 레벨 미관리와 관련된 심혈관계 위험인자 및 고혈압과 같은 다른 심혈관계 위험인자, 골다공증, 염증 및 습진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 장애의 치료를 필요로 하는 대상에게 제1항의 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 치료 방법.

**청구항 33**

제2형 당뇨병, 비만, 비만 관련 질환, 내당능장애, 인슐린 내성, 대사증후군, 콜레스테롤 및/또는 지질 레벨 미관리와 관련된 심혈관계 위험인자 및 고혈압과 같은 다른 심혈관계 위험인자, 골다공증, 염증 및 습진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 상태의 치료를 필요로 하는 대상에게 제1항의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 상태의 치료 방법.

**청구항 34**

제2형 당뇨병, 비만, 비만 관련 질환, 내당능장애, 인슐린 내성, 대사증후군, 콜레스테롤 및/또는 지질 레벨 미관리와 관련된 심혈관계 위험인자 및 고혈압과 같은 다른 심혈관계 위험인자, 골다공증, 염증 및 습진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상에서의, 상기 장애 또는 상태의 치료용 약제를 제조하기 위한 제1항의 화합물의 용도.

**청구항 35**

제2형 당뇨병, 비만, 비만 관련 질환, 내당능장애, 인슐린 내성, 대사증후군, 콜레스테롤 및/또는 지질 레벨 미관리와 관련된 심혈관계 위험인자 및 고혈압과 같은 다른 심혈관계 위험인자, 골다공증, 염증 및 습진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 장애의 치료를 필요로 하는 대상에서의, 상기 장애의 치료 방법에서 사용하기 위한 제1항의 화합물의 용도.

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 그 전문이 본 명세서에 참고로 포함되는, 2014년 10월 8일자로 출원된 미국 가특허 출원 제 62/061,330호에 대한 우선권을 주장한다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 GPR40 작용제로서, GPR40 수용체의 조절에 의해 영향을 받는 질환의 치료에 유용한 신규 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 하나 이상의 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 이러한 화합물 및 조성물의 제조 방법, 및 제2형 당뇨병, 비만, 비만 관련 질환, 내당능장애(impaired glucose tolerance), 인슐린 내성, 대사증후군, 콜레스테롤 및/또는 지질 레벨 미관리와 관련된 심혈관계 위험인자 및 고혈압과 같은 다른 심혈관계 위험인자, 골다공증, 염증 및 습진을 비롯한, GPR40 조절과 관련된 각종 질환, 증후군 및 장애의 치료를 위한 이러한 화합물 또는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

## *배 경 기 술*

[0005] WHO 2013 추정치에 따르면, 당뇨병은 계속해서 세계 인구에 대하여 건강상의 위험을 증가시키는 것으로 나타나고 있으며, 전세계적으로 3억 4,700만명에 이른다. 당뇨병에는 두 가지 주요 형태가 있다. 당뇨병 환자의 약 10%에 발생하는 제1형 당뇨병은 인슐린을 생산하는 베타 세포의 자가면역 파괴로 인한 췌장 인슐린 공급의 감소를 특징으로 한다. 치료는 에너지 수요를 충족시키기 위해 외인성 인슐린을 투여해야 한다. 당뇨병 환자의 대부분(약 90%)에 발생하는 제2형 당뇨병은 인체가 생산되는 인슐린을 효과적으로 이용할 수 없는 경우에 발병한다. 인슐린 생산 감소, 인슐린 분비 감소 또는 인슐린 감수성 감소를 비롯한 다수의 인자가 인슐린 반응 장애의 원인이 될 수 있다. 제2형 당뇨병의 초기 단계에서, 대부분의 환자의 베타 세포는 기능적 질량(functional mass)과 인슐린 분비의 보상적 확장을 거친다. 질환이 진행됨에 따라, 이러한 보상적 반응은 결국 실패하고, 글루코스 레벨을 적절히 조절하기 위해 약제 개입을 필요로 한다. 그러나, 더욱 더 질환이 진행됨에 따라, 초기 처방된 치료제의 유효성은 일반적으로 감소되므로, 각각 자체 부작용에 대한 책임 또는 위험을 지닌 추가의 약제를 치료법에 혼입시켜야 한다.

[0006] 간장에서의 글루코스 생성을 감소시키는 약제인 메트포르민이나 펜포르민과 같은 소위 바이구아니드가 일반적으로 새로 진단받은 환자를 치료하는 제1 선택 치료법(first-line of treatment)으로 바람직하다. 로시글리타존 및 피오글리타존과 같은 글리타존은 퍼옥시솜 증식제 활성화 수용체-γ (PPAR-γ)의 활성화를 통해 인슐린 증감제(즉, 인슐린 작용을 향상시킴)로서 기능한다. 이러한 약제는 근육, 간 및 지방과 같은 조직에서 인슐린 작용이 향상된다는 이점을 제공할 수 있지만, 그 사용은 종종 체중과 부종의 증가를 동반한다. 또한, 로시글리타존은 최근에 심장 발작과 관련되어 있어, 그 사용이 이후에 더욱 제한되어 왔다. 인슐린 분비 촉진제인 설포닐우레아(예컨대, 톨부타미드(tolbutamide), 클로르프로파미드(chlorpropamide), 글리피지드(glipizide) 또는 글리뷰라이드(glyburide))는 기능성 베타 세포에서 인슐린 분비를 촉진시키고, 종종 바이구아니드 또는 글리타존 치료제와 배합된다. 그러나, 인슐린 분비 자극에 대한 효과가 글루코스 레벨과 무관하기 때문에, 설포닐우레아는 저혈당증의 발생을 유발할 위험이 있다. 체중 증가도 이러한 화합물 부류의 일반적인 부작용이다.

[0007] 최근 들어서, 글루코즈 의존 방식으로 베타 세포로부터 인슐린 분비를 유도할 수 있는 약제가 인크레틴 펩티드 호르몬(예를 들어, GLP-1, GIP)의 메커니즘에 기초하여 개발되었다. 중요한 것은, 이의 글루코스 의존성 작용 메카니즘에 의해, 이러한 약제는 저혈당의 위험을 피하면서 글루코스 조절을 제공할 수 있다. 생체 내에서 대사 안정성 향상을 제공하도록 설계된 직접 GLP-1 수용체 작용제, 엑센딘-4 (바이에타(Byetta)®) 및 리라글루티드(빅토자(Victoza)®)는 시판용 생물학적 치료제로 개발되었다. 다이펩티딜-펩티다아제-4(DPP-4) 억제제(시타글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴, 빌다글립틴, 아나글립틴 또는 알로글립틴과 같은 소위 "글립틴계")는 내인성 인크레틴의 대사 저하를 억제함으로써, 혈중 글루코스 농도의 상승에 반응하여 인슐린 분비를 간접적으로 증가시킨다.

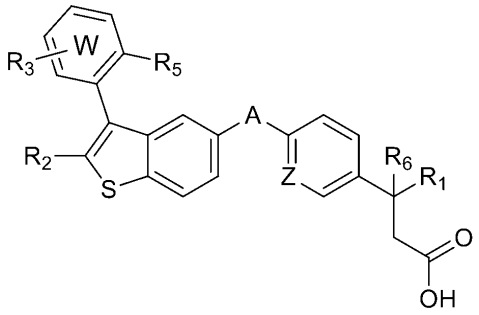
[0008] 가장 최근에, 활성화에 의해 글루코오스 의존성 인슐린 분비를 향상시키는 수용체로서 GPR40을 인식함으로써, 이러한 추정 치료 표적에 대한 선택적 작용제를 찾게 되었다. 유리 지방산 수용체 1(FFR1)로도 알려진 GPR40은 수용체 데오르파니제이션(deorphanization) 연구를 통해 G 단백질 연결 수용체 패밀리의 하나로서 중쇄 내지 장쇄의 포화 및 불포화 지방산(~ $C_{12-20}$)에 의해 내인적으로 활성화된 것으로 나타났다(문헌[Brisco, et al., 2003, J Biol Chem, 278: 11303-11311]; 문헌[Itoh, et al., 2003, Nature, 422: 173-176]; 문헌[Kotarsky et al., 2003, Biochem Biophys Res Commun, 301: 406-410]). 인간과 설치류에서는 비록 뇌 및 장내분비세포에

존재하지만, 그 발현은 췌장 베타 세포에서 특히 높다. 주로 $G\alpha_{q/11}$ 신호 전달을 통해 작동하는 베타 세포의 GPR40 활성화는 세포 내 칼슘 레벨을 증가시키며, 이는 글루코스의 존재 하에서 결국 인슐린 분비를 증가시킨다. 장내분비세포에서, 지방산에 의한 GPR40의 활성화는 인크레틴 분비 자극을 일으킨다(Edfalk, et al., 2008, Diabetes, 57: 2280-2287). 따라서, 췌장섬 베타 세포로부터 GSIS를 직접 증진시키는 것 이외에도, 장내분비세포에서의 GPR40 활성화는 방출된 인크레틴의 작용을 통해 GSIS를 자극하는 간접적 수단을 제공한다.

[0009] 인슐린 분비에 대한 GPR40 매개 효과의 고혈당 의존성 때문에, 이러한 수용체의 선택적 활성화는 저혈당 사고의 위험을 최소화하면서 당뇨병 상태를 치료할 수 있는 유일한 잠재적 치료 메커니즘을 제공한다. GPR40의 상대적으로 제한된 조직 발현 패턴을 고려하면, 선택적 GPR40 작용제는 상술한 치료제에 비해 개선된 안전성 프로파일을 제공하는 부가적인 이점을 제공할 수 있다. 따라서, 본 발명의 GPR40 작용제는 제2형 당뇨병, 비만, 비만 관련 질환, 내당능장애, 인슐린 내성, 대사증후군, 콜레스테롤 및/또는 지질 레벨 미관리와 관련된 심혈관계 위험인자 및 고혈압과 같은 다른 심혈관계 위험인자, 골다공증, 염증 및 습진을 비롯한, GPR40 조절과 관련된 당뇨병(특히, 제2형 당뇨병) 및 이의 관련 증상의 치료를 위한 치료 효과를 제공할 수 있다.

## *발명의 내용*

[0010] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:




**화학식 (I)**

[0011]

[0012] 상기 식에서,

[0013] 고리 W는 페닐 또는 피리딜이고;

[0014] A는 $-CH_2O-$ 또는 $-OCH_2-$이며;

[0015] Z는 CH 또는 N이고;

[0016] $R_6$은 수소이며;

[0017] $R_1$은 수소 또는 메틸아세틸레닐로부터 선택되거나; $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 스피로 융합된(spirofused) 3-하이드록시사이클로부틸 또는 스피로 융합된 3-옥소사이클로부틸을 형성하고;

[0018] $R_2$는 수소 또는 메틸로부터 선택되며;

[0019] $R_3$는 수소, 클로로, 또는 $C_{1-3}$알킬, 하이드록시, 1,1-다이옥소티안-4-일, 1,1-다이옥시도-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일, 1,1-다이옥소-1,4-티아지난-4-일카르보닐, $C_{1-3}$알킬설포닐, $C_{1-3}$알킬설포닐아미노, 1,1-다이옥시도-1-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일, 피페리딘-4-일, 피페리딘-4-일메틸 및 $-OR_4$로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기이고;

[0020] 여기서, $R_4$는

[0021] i) 1개 또는 2개의 $C_{1-3}$알콕시 또는 하이드록시 치환기로 임의로 독립적으로 치환되는 $C_{1-8}$알킬;

[0022] ii) $C_{3-7}$사이클로알킬;

[0023] iii) 4-하이드록시-1,1-다이옥소-티안-4-일메틸;

[0024] iv) 1,1-다이옥소티안-4-일;

[0025] v) 1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일메틸;

[0026] vi) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일;

[0027] vii) $C_{1-3}$알킬설포닐프로필;

[0028] viii) 2-(1-하이드록시사이클로프로필)에틸;

[0029] ix) 3-메틸옥세탄-3-일-메틸;

[0030] x) (3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메틸;

[0031] xi) (1-$C_{3-6}$사이클로알킬-1-올)메틸;

[0032] xii) 4-하이드록시-테트라하이드로피란-4-일메틸;

[0033] xiii) 2-($C_{3-7}$사이클로알킬)-2-하이드록시에틸;

[0034] xiv) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일메틸; 또는

[0035] xv) 테트라하이드로푸란-3-일이며;

[0036] $R_5$는 메틸, 메톡시, 브로모, 클로로, $C_{1-6}$알콕시-$C_{1-6}$알콕실, $C_{1-6}$알킬설포닐 또는 트라이플루오로메틸이다.

[0037] 본 발명은 또한 약제학적으로 허용가능한 담체, 약제학적으로 허용가능한 부형제, 및/또는 약제학적으로 허용가능한 희석제와, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하고/포함하거나, 이들로 이루어지고/이루어지거나, 기본적으로 이들로 이루어지는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0038] 또한, 화학식 (I)의 화합물과, 약제학적으로 허용가능한 담체, 약제학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 약제학적으로 허용가능한 희석제를 혼합하는 단계를 포함하고/하거나, 이러한 단계로 이루어지고/이루어지거나, 기본적으로 이러한 단계로 이루어지는 약제학적 조성물의 제조 방법이 제공된다.

[0039] 본 발명은 또한 포유동물 및/또는 인간을 비롯한 대상의 질환, 증후군 또는 상태 - 여기서, 질환, 증후군 또는 상태는 GPR40의 작용에 의해 영향을 받음 - 예를 들어, 제2형 당뇨병을 화학식 (I)의 화합물을 사용하여 치료 또는 개선하는 방법에 관한 것이다.

[0040] 본 발명은 또한, 제2형 당뇨병, 비만, 비만 관련 질환, 내당능장애, 인슐린 내성, 대사증후군, 콜레스테롤 및/또는 지질 레벨 미관리와 관련된 심혈관계 위험인자 및 고혈압과 같은 다른 심혈관계 위험인자, 골다공증, 염증 및 습진으로 이루어진 군으로부터 선택되는, GPR40의 작용에 의해 영향을 받는 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상에서의, 상기 질환 또는 장애를 치료하기 위해 제조되는 의약의 제조에 있어서의 본 발명에 기재된 어느 하나의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0041] 본 발명은 또한, GPR40 수용체의 선택적 작용제로서 작용하는 치환된 벤조티오페닐 유도체의 제조에 관한 것이다.

[0042] 본 발명은 상술한 화합물 또는 약제학적 조성물 중 어느 하나의 치료적 유효량을 제2형 당뇨병, 비만, 비만 관련 질환, 내당능장애, 인슐린 내성, 대사증후군, 콜레스테롤 및/또는 지질 레벨 미관리와 관련된 심혈관계 위험인자 및 고혈압과 같은 다른 심혈관계 위험인자, 골다공증, 염증 및 습진으로 이루어진 군으로부터 선택되는, GPR40에 의해 조절되는 장애의 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 치료 방법을 예시한다.

[0043] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 제2형 당뇨병, 비만, 비만 관련 질환, 내당능장애, 인슐린 내성, 대사증후군, 콜레스테롤 및/또는 지질 레벨 미관리와 관련된 심혈관계 위험인자 및 고혈압과 같은 다른 심혈관계 위험인자, 골다공증, 염증 및 습진으로 이루어진 군으로부터 선택되는, GPR40의 작용에 의해 영향을 받는 장애의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0044] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 제2형 당뇨병, 비만, 비만 관련 질환, 내당능장애, 인슐린 내성, 대사증후군, 콜레스테롤 및/또는 지질 레벨 미관리와 관련된 심혈관계 위험인자 및 고혈압과 같은 다른 심혈관계 위험인자, 골다공증, 염증 및 습진으로 이루어진 군으로부터 선택되는, GPR40의 작용에 의해 영향을 받는 장애의 치료를 위한, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0045] 치환기와 관련하여, 용어 "독립적으로"는 하나를 초과하는 치환기가 가능한 경우, 치환기들이 서로 동일하거나 상이할 수 있는 상황을 지칭한다.

[0046] 용어 "알킬"은 단독으로 사용되든지 치환기의 일부로서 사용되든지 간에, 1개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 직선형 및 분지형 탄소 사슬을 지칭한다. 따라서, 표기된 탄소 원자수(예를 들어, $C_{1-8}$)는 독립적으로 알킬 부분 또는 더 큰 알킬 함유 치환기의 알킬 부분의 탄소 원자수를 지칭한다. 다수의 알킬기를 가진 치환기, 예를 들어 $(C_{1-6}$알킬$)_2$아미노-에서, 다이알킬아미노의 $C_{1-6}$알킬기는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0047] 용어 "알콕시"는 -O-알킬기를 지칭하며, 여기서, 용어 "알킬"은 상기에 정의된 바와 같다.

[0048] 용어 "알케닐" 및 "알키닐"은 2개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 직선형 및 분지형 탄소 사슬을 말하며, 여기서 알케닐 사슬은 적어도 1개의 이중 결합을 포함하고, 알키닐 사슬은 적어도 1개의 삼중 결합을 포함한다.

[0049] 용어 "사이클로알킬"은 3개 내지 14개의 탄소 원자로 된 포화되거나 또는 부분적으로 포화된 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 탄화수소 고리를 지칭한다. 이러한 고리의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 아다만틸이 포함된다.

[0050] 용어 "헤테로사이클릴"은 적어도 1개의 탄소 원자와, N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는, 3개 내지 10개의 고리 구성원을 갖는 비방향족 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 고리계를 지칭한다. 용어 "헤테로사이클릴"에는 1개 또는 2개의 구성원이 N인 5 내지 7원의 비방향족 환형 고리, 또는 0개, 1개 또는 2개의 구성원이 N이고 2개 이하의 구성원이 O 또는 S이고 적어도 1개의 구성원이 반드시 N, O, 또는 S 중 어느 하나인 5 내지 7원의 비방향족 환형 고리가 포함되며; 여기서, 임의로, 고리는 0개 또는 1개의 불포화 결합을 포함하고, 임의로, 고리가 6 또는 7원인 경우, 이는 2개 이하의 불포화 결합을 포함한다. 헤테로사이클 고리를 형성하는 탄소 원자 고리 구성원은 완전히 포화되거나 부분적으로 포화될 수 있다. 용어 "헤테로사이클릴"은 또한 바이사이클릭 고리를 형성하도록 연결된 2개의 5원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬기를 포함한다. 그러한 기는 완전히 방향족인 것으로 간주되지 않으며, 헤테로아릴기로 지칭되지 않는다. 헤테로사이클이 바이사이클릭일 때, 헤테로사이클의 두 고리는 비방향족이며, 고리들 중 적어도 하나는 헤테로원자 고리 구성원을 포함한다. 헤테로사이클기의 예에는 피롤리닐(2*H*-피롤, 2-피롤리닐 또는 3-피롤리닐을 포함함), 피롤리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 및 피페라지닐이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 달리 나타내지 않으면, 헤테로사이클은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착되며 이는 안정한 구조로 이어진다.

[0051] 용어 "아릴"은 6개 내지 10개 탄소 구성원의 불포화된 방향족 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 고리를 지칭한다. 아릴 고리의 예에는 페닐 및 나프탈레닐이 포함된다. 용어 "헤테로아릴"은 탄소 원자와, 독립적으로 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는, 5개 내지 10개의 고리 구성원을 갖는 방향족 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 고리계를 지칭한다. 용어 헤테로아릴에는 탄소 원자로 이루어지며 적어도 1개의 헤테로원자 구성원을 갖는 5원 또는 6원 방향족 고리가 포함된다. 적합한 헤테로원자는 질소, 산소 및 황을 포함한다. 5원 고리의 경우, 헤테로아릴 고리는 바람직하게는 질소, 산소 또는 황 중 1개의 구성원을 포함하며, 게다가, 3개 이하의 추가의 질소를 포함한다. 6원 고리의 경우, 헤테로아릴 고리는 바람직하게는 1개 내지 3개의 질소 원자를 포함한다. 6원 고리가 3개의 질소를 갖는 경우, 2개 이하의 질소 원자가 인접한다. 헤테로아릴기의 예에는 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 아이속사졸릴, 아이소티아졸릴, 옥사다이아졸릴, 트라이아졸릴, 티아다이아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌릴, 아이소인돌릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈아이속사졸릴, 벤조티아다이아졸릴, 벤조트라이아졸릴, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐 및 퀴나졸리닐이 포함된다. 달리 언급되지 않으면, 헤테로아릴은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착되며 이는 안정한 구조로 이어진다.

[0052] 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬 및 요오드 원자를 지칭한다.

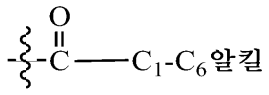
[0053] 용어 "카르복시"는 기 -C(=O)OH를 지칭한다.

[0054] 용어 "포르밀"은 기 -C(=O)H를 지칭한다.

[0055] 용어 "옥소" 또는 "옥시도"는 기 (=O)를 지칭한다.

[0056] 용어 "알킬" 또는 "아릴" 또는 어느 하나의 그들의 접두사 어근이 치환기 (예를 들어, 아릴알킬, 알킬아미노)에 나타날 때마다, 그 명칭은 "알킬" 및 "아릴"에 대하여 상기에 주어진 제한을 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 표기된 탄소 원자수(예를 들어, $C_1$-$C_6$)는 독립적으로 알킬 부분, 아릴 부분, 또는 알킬이 접두사 어근으로 나타나는 보다 큰 치환기의 알킬 부분의 탄소 원자수를 말한다. 알킬 및 알콕시 치환기에 있어서, 표기된 탄소 원자수는 주어진 명시된 범위 내에 포함되는 독립적인 구성원 전부를 포함한다. 예를 들어, $C_{1-6}$ 알킬은 개별적으로의 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 및 헥실뿐만 아니라 이들의 하위조합(예를 들어, $C_{1-2}$, $C_{1-3}$, $C_{1-4}$, $C_{1-5}$, $C_{2-6}$, $C_{3-6}$, $C_{4-6}$, $C_{5-6}$, $C_{2-5}$ 등)도 포함할 것이다.

[0057] 일반적으로, 본 명세서 전체에 걸쳐 사용되는 표준 명명법 규칙 하에서, 표기된 측쇄의 말단부가 먼저 기재되고 이어서 부착점을 향하여 인접한 작용기가 기재된다. 따라서, 예를 들어, "$C_1$-$C_6$ 알킬카르보닐" 치환기는 하기 화학식의 기를 지칭한다:

[0058] 

[0059] 치환기 "-$CH_2O$-"는 산소 원자가 Z 함유 고리에 공유 결합되도록 배향된다. 마찬가지로, 치환기 "-$OCH_2$-"는 메틸렌기가 Z 함유 고리에 공유 결합되도록 배향된다.

[0060] 입체중심에서의 "R"이라는 용어는 입체중심이 본 기술 분야에 정의된 바와 같이 순수하게 *R*-배열의 것이며; 마찬가지로, 용어 "S"는 입체중심이 순수하게 *S*-배열의 것임을 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 입체중심에서의 용어 "*R" 또는 "*S"는 입체중심이 순수하지만 미지의 배열임을 표기하는 데 사용된다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "RS"는 *R*-배열과 *S*-배열의 혼합물로서 존재하는 입체중심을 지칭한다. 유사하게는, 용어 "*RS" 또는 "*SR"은 *R*-배열과 *S*-배열의 혼합물로서 존재하며, 분자 내의 다른 입체중심에 대하여 미지의 배열인 입체중심을 지칭한다.

[0061] 입체 결합 표기 없이 그려진 1개의 입체중심을 포함하는 화합물은 두 가지의 거울상 이성질체의 혼합물이다. 입체 결합 표기 없이 그려진 2개의 입체중심을 포함하는 화합물은 네 가지의 부분입체 이성질체의 혼합물이다. "RS"로 표지되고 입체 결합 표기를 이용하여 그려진 2개의 입체중심을 갖는 화합물은 그려진 상대적 입체화학적 특성을 갖는 2성분 혼합물이다. "*RS"로 표지되고 입체 결합 표기를 이용하여 그려진 2개의 입체중심을 갖는 화합물은 알려지지 않은 상대적 입체화학적 특성을 갖는 2성분 혼합물이다. 입체 결합 표기 없이 그려진 표지되지 않은 입체중심은 *R*- 및 *S*-배열의 혼합물이다. 입체 결합 표기를 이용하여 그려진 표지되지 않은 입체중심에 있어서, 절대적 입체화학적 특성은 도시된 바와 같다.

[0062] 달리 언급되지 않으면, 분자 내의 특정 위치에서의 임의의 치환기 또는 변수의 정의는 그 분자 내의 다른 곳에서의 그의 정의와는 독립적인 것으로 의도된다. 본 발명의 화합물 상의 치환기 및 치환 패턴은 화학적으로 안정하며 당업계에 알려진 기술 및 본 명세서에 개시된 방법에 의해 용이하게 합성될 수 있는 화합물을 제공하기 위해 당업자에 의해 선택될 수 있는 것으로 이해된다.

[0063] 용어 "대상"은 치료, 관찰, 또는 실험의 대상이었던 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간을 지칭한다.

[0064] 용어 "치료적 유효량"은 치료할 질환, 증후군, 상태 또는 장애의 증상의 완화 또는 부분적인 완화를 포함하는, 연구자, 수의사, 의사 또는 기타 임상의에 의해 추구되는, 조직계, 동물 또는 인간에서의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는, 본 발명의 화합물을 포함하는, 활성 화합물 또는 약제의 양을 지칭한다.

[0065] 용어 "조성물"은 치료적 유효량의 특정 성분을 포함하는 생성물, 뿐만 아니라 특정량의 특정 성분들의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 지칭한다.

[0066] 용어 "GPR40 작용제"는 GPR40과 상호작용하여 그의 촉매 활성을 실질적으로 증가시켜, 그 기질(들)의 농도를 증

가시키는 화합물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0067] 용어 "GPR40으로 조절된"은 질환 또는 상태, 예컨대 제2형 당뇨병 또는 내당능장애의 치료를 위한, GPR40 수용체에 의해 매개되는 상태를 포함하지만 이에 한정되지 않는, GPR40 수용체의 조절에 의해 영향을 받는 상태를 지칭하는데 사용된다.

[0068] 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 용어 "GPR40 수용체에 의해 조절되는 장애"는 그 특징적 증상 중 적어도 하나가 GPR40 수용체 작용제로 치료할 때에 완화되거나 제거되는 것을 특징으로 하는 임의의 질환, 장애 또는 상태를 의미할 것이다. 적절한 예에는 제2형 당뇨병, 비만, 비만 관련 질환, 내당능장애, 인슐린 내성, 대사증후군, 콜레스테롤 및/또는 지질 레벨 미관리와 관련된 심혈관계 위험인자 및 고혈압과 같은 다른 심혈관계 위험인자, 골다공증, 염증 및 습진; 더욱 바람직하게는, 제2형 당뇨병 및 내당능장애가 포함되나, 이에 한정되지 않는다.

[0069] 달리 언급하지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 용어 "심혈관계 위험인자"는 비만 또는 당뇨병 (바람직하게는, 제2형 당뇨병)이 상기 장애 또는 상태의 개시 또는 악화에 관여하는 임의의 심혈관 질환, 장애 또는 상태를 의미한다. 적절한 예에는 고혈압, 아테롬성 동맥경화증 및 심근 섬유화가 포함되나, 이에 한정되지 않는다.

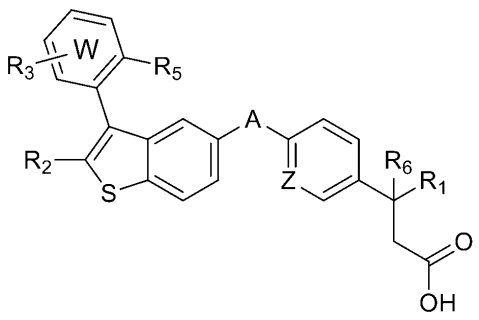
[0070] 달리 나타내지 않으면, 본 명세서에 사용되는 용어 "영향을 주는" 또는 "영향을 받는"(GPR40의 작용에 의해 영향을 받는 질환, 증후군, 상태 또는 장애를 지칭하는 경우에)은 상기 질환, 증후군, 상태 또는 장애의 하나 이상의 증상 또는 징후의 빈도 및/또는 중증도의 감소를 포함하고/하거나 상기 질환, 증후군, 상태 또는 장애의 하나 이상의 증상 또는 징후의 발현 또는 상기 질환, 상태, 증후군 또는 장애의 발현의 예방을 포함한다.

[0071] 본 발명의 화합물은 GPR40 수용체의 작용에 의해 영향을 받는 질환, 증후군, 상태 또는 장애를 치료 또는 개선하는 방법에 유용하다. 그러한 방법은 그러한 치료, 개선 및/또는 예방을 필요로 하는 동물, 포유동물 및 인간을 포함하는 대상에게 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하고/포함하거나, 이것으로 이루어지고/이루어지거나, 기본적으로 이것으로 이루어진다.

[0072] 특히, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태는 질환, 증후군, 상태 또는 장애, 예컨대 제2형 당뇨병, 비만, 비만 관련 질환, 내당능장애, 인슐린 내성, 대사증후군, 콜레스테롤 및/또는 지질 레벨 미관리와 관련된 심혈관계 위험인자 및 고혈압과 같은 다른 심혈관계 위험인자, 골다공증, 염증 및 습진을 치료 또는 개선하는데 유용하다.

[0073] 특히, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태는 본 명세서에 정의된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 치료적 유효량을 제2형 당뇨병 또는 내당능장애의 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 제2형 당뇨병 또는 내당능장애를 치료 또는 개선하는데 유용하다.

[0074] 본 발명의 실시 형태는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태를 포함한다:




**화학식 (I)**

[0075]

[0076] 상기 식에서,

[0077] a) 고리 W는 페닐이고;

[0078] b) 고리 W는 피리딜이며;

[0079] c) A는 $-CH_2O-$이고;

[0080] d) A는 $-OCH_2-$이며;

[0081] e) Z는 CH이고, $R_6$는 수소이며, $R_1$은 (*S*)-메틸아세틸레닐이거나; $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 스피로 융합된 3-하이드록시사이클로부틸 또는 스피로 융합된 3-옥소사이클로부틸을 형성하고;

[0082] f) Z는 N이며, $R_6$는 수소이고, $R_1$은 (*R*)-메틸아세틸레닐이거나; $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 스피로 융합된 3-하이드록시사이클로부틸 또는 스피로 융합된 3-옥소사이클로부틸을 형성하며;

[0083] g) $R_2$는 수소이고;

[0084] h) $R_3$는 수소, 클로로, 또는 $C_{1-3}$알킬, 하이드록시, 1,1-다이옥소티안-4-일, 1,1-다이옥시도-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일, 1,1-다이옥소-1,4-티아지난-4-일카르보닐, $C_{1-3}$알킬설포닐, $C_{1-3}$알킬설포닐아미노, 1,1-다이옥시도-1-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일, 피페리딘-4-일, 피페리딘-4-일메틸 및 $-OR_4$로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기이며;

[0085] 여기서, $R_4$는

[0086] i) 1개 또는 2개의 $C_{1-3}$알콕시 또는 하이드록시 치환기로 임의로 독립적으로 치환되는 $C_{1-8}$알킬;

[0087] ii) $C_{3-7}$사이클로알킬;

[0088] iii) 4-하이드록시-1,1-다이옥소-티안-4-일메틸;

[0089] iv) 1,1-다이옥소티안-4-일;

[0090] v) 1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일메틸;

[0091] vi) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일;

[0092] vii) $C_{1-3}$알킬설포닐프로필;

[0093] viii) 2-(1-하이드록시사이클로프로필)에틸;

[0094] ix) 3-메틸옥세탄-3-일-메틸;

[0095] x) (3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메틸;

[0096] xi) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일메틸; 또는

[0097] xii) 테트라하이드로푸란-3-일이고;

[0098] i) $R_3$는 수소, 또는 $-OR_4$인 치환기이며;

[0099] 여기서, $R_4$는

[0100] i) 1개 또는 2개의 하이드록시 또는

[0101] $C_{1-3}$알콕시 치환기로 임의로 독립적으로 치환되는 $C_{1-4}$알킬;

[0102] ii) (4-하이드록시-1,1-다이옥소-티안-4-일)메틸;

[0103] iii) 1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일메틸;

[0104] iv) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일;

[0105] v) $C_{1-3}$알킬설포닐프로필;

[0106] vi) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일메틸; 또는

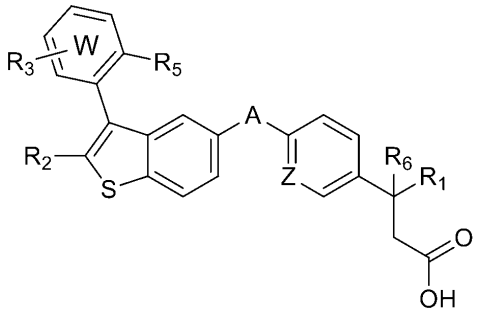
[0107] vii) 테트라하이드로푸란-3-일이고;

[0108] j) $R_3$는 수소; 메틸; 하이드록시; 클로로; (4-하이드록시-1,1-다이옥소-티안-4-일)메톡시; 4-(3-메틸설포닐프로폭시; 1,1-다이옥소-1,4-티아지난-4-카르보닐; 1,1-다이옥시도-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일; 1,1-다이옥소티안-4-일; (1,1-다이옥소티안-4-일)옥시; (1-하이드록시사이클로프로필)에톡시; 3-하이드록시-3-메틸부톡시; 2,3-다이하이드록시프로폭시; (3-메틸옥세탄-3-일)메톡시; (테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시; 2-메톡시에톡시; (1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시; (3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메톡시; (3-(메틸설포닐)프로폭시; 1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일; 2-에톡시에톡시; 1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)옥시; (테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시; 1,1-다이옥시도-1-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일; 메틸설포닐; 메틸설폰아미도; 피페리딘-4-일; 피페리딘-4-일메틸; 및 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0109] k) $R_5$는 메틸, 메톡시, 2-메톡시에톡시, 메탄설포닐, 클로로 또는 트라이플루오로메틸이고;

[0110] 그리고 상기 실시 형태 a) 내지 k)의 임의의 조합이되, 단, 동일한 치환기의 상이한 실시 형태가 조합되는 조합은 제외되는 것으로 이해된다.

[0111] 본 발명의 실시 형태는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태를 포함한다:




**화학식 (I)**

[0112]

[0113] 상기 식에서,

[0114] 고리 W는 페닐 또는 피리딜이고;

[0115] A는 $-CH_2O-$ 또는 $-OCH_2-$이며;

[0116] Z는 CH 또는 N이고;

[0117] $R_6$는 수소이며;

[0118] $R_1$은 수소 또는 메틸아세틸레닐로부터 선택되거나; $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 스피로 융합된 3-하이드록시사이클로부틸 또는 스피로 융합된 3-옥소사이클로부틸을 형성하고;

[0119] $R_2$는 수소이며;

[0120] $R_3$는 수소, 클로로, 또는 $C_{1-3}$알킬, 하이드록시, 1,1-다이옥소티안-4-일, 1,1-다이옥시도-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일, 1,1-다이옥소-1,4-티아지난-4-일카르보닐, $C_{1-3}$알킬설포닐, $C_{1-3}$알킬설포닐아미노, 1,1-다이옥시도-1-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일, 피페리딘-4-일, 피페리딘-4-일메틸 및 $-OR_4$로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기이고;

[0121] 여기서, $R_4$는

[0122] i) 1개 또는 2개의 $C_{1-3}$알콕시 또는 하이드록시 치환기로 임의로 독립적으로 치환되는 $C_{1-8}$알킬;

[0123] ii) $C_{3-7}$사이클로알킬;

[0124] iii) 4-하이드록시-1,1-다이옥소-티안-4-일메틸;

[0125] iv) 1,1-다이옥소티안-4-일;

[0126] v) 1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일메틸;

[0127] vi) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일;

[0128] vii) $C_{1-3}$알킬설포닐프로필;

[0129] viii) 2-(1-하이드록시사이클로프로필)에틸;

[0130] ix) 3-메틸옥세탄-3-일-메틸;

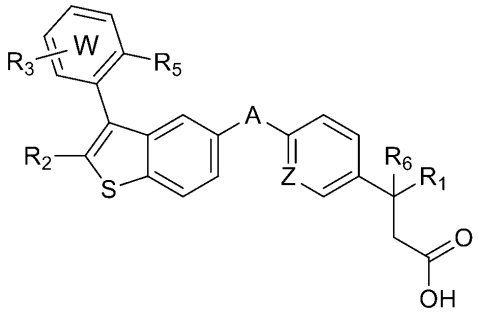
[0131] x) (3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메틸;

[0132] xi) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일메틸; 또는

[0133] xii) 테트라하이드로푸란-3-일이며;

[0134] $R_5$는 메틸, 메톡시, 2-메톡시에톡시, 메탄설포닐, 클로로 또는 트라이플루오로메틸이다.

[0135] 본 발명의 실시 형태는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태를 포함한다:




**화학식 (I)**

[0136]

[0137] 상기 식에서,

[0138] 고리 W는 페닐 또는 피리딜이고;

[0139] A는 $-CH_2O-$ 또는 $-OCH_2-$이며;

[0140] Z가 CH인 경우에, $R_6$는 수소이고, $R_1$은 (*S*)-메틸아세틸레닐이거나; $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 스피로 융합된 3-하이드록시사이클로부틸 또는 스피로 융합된 3-옥소사이클로부틸을 형성하거나;

[0141] Z가 N인 경우에, $R_6$는 수소이고, $R_1$은 (*R*)-메틸아세틸레닐이거나; $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 스피로 융합된 3-하이드록시사이클로부틸 또는 스피로 융합된 3-옥소사이클로부틸을 형성하며;

[0142] $R_2$는 수소이고;

[0143] $R_3$는 수소, 클로로, 또는 $C_{1-3}$알킬, 하이드록시, 1,1-다이옥소티안-4-일, 1,1-다이옥시도-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일, 1,1-다이옥소-1,4-티아지난-4-일카르보닐, $C_{1-3}$알킬설포닐, $C_{1-3}$알킬설포닐아미노, 1,1-다이옥시도-1-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일, 피페리딘-4-일, 피페리딘-4-일메틸 및 $-OR_4$로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기이며;

[0144] 여기서, $R_4$는

[0145] i) 1개 또는 2개의 $C_{1-3}$알콕시 또는 하이드록시 치환기로 임의로 독립적으로 치환되는 $C_{1-8}$알킬;

[0146] ii) $C_{3-7}$사이클로알킬;

[0147] iii) 4-하이드록시-1,1-다이옥소-티안-4-일메틸;

[0148] iv) 1,1-다이옥소티안-4-일;

[0149] v) 1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일메틸;

[0150] vi) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일;

[0151] vii) $C_{1-3}$알킬설포닐프로필;

[0152] viii) 2-(1-하이드록시사이클로프로필)에틸;

[0153] ix) 3-메틸옥세탄-3-일-메틸;

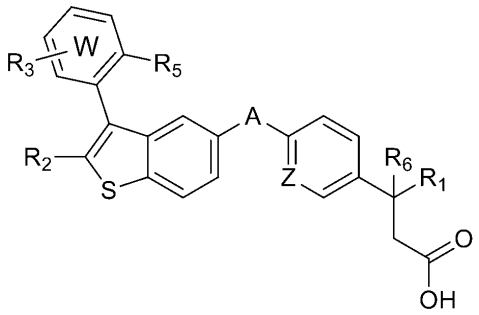
[0154] x) (3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메틸;

[0155] xi) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일메틸; 또는

[0156] xii) 테트라하이드로푸란-3-일이고;

[0157] $R_5$는 메틸, 메톡시, 2-메톡시에톡시, 메탄설포닐, 클로로 또는 트라이플루오로메틸이다.

[0158] 본 발명의 실시 형태는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태를 포함한다:




**화학식 (I)**

[0159]

[0160] 상기 식에서,

[0161] 고리 W는 피리딜이고;

[0162] A는 $-CH_2O-$ 또는 $-OCH_2-$이며;

[0163] Z는 CH이고, $R_6$는 수소이며, $R_1$은 (*S*)-메틸아세틸레닐이거나; $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 스피로 융합된 3-하이드록시사이클로부틸 또는 스피로 융합된 3-옥소사이클로부틸을 형성하거나;

[0164] Z는 N이며, $R_6$는 수소이고, $R_1$은 (*R*)-메틸아세틸레닐이거나; $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 스피로 융합된 3-하이드록시사이클로부틸 또는 스피로 융합된 3-옥소사이클로부틸을 형성하며;

[0165] $R_2$는 수소이고;

[0166] $R_3$는 수소, 또는 $-OR_4$인 치환기이며;

[0167] 여기서, $R_4$는

[0168] i) 1개 또는 2개의 하이드록시 또는 $C_{1-3}$알콕시 치환기로 임의로 독립적으로 치환되는 $C_{1-4}$알킬;

[0169] ii) (4-하이드록시-1,1-다이옥소-티안-4-일)메틸;

[0170] iii) 1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일메틸;

[0171] iv) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일;

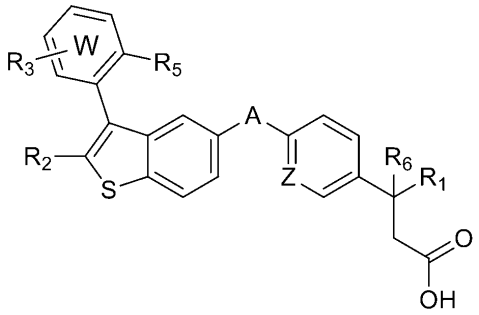
[0172] v) $C_{1-3}$알킬설포닐프로필;

[0173] vi) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일메틸; 또는

[0174] vii) 테트라하이드로푸란-3-일이고;

[0175] $R_5$는 메틸, 메톡시, 2-메톡시에톡시, 메탄설포닐, 클로로 또는 트라이플루오로메틸이다.

[0176] 본 발명의 실시 형태는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태를 포함한다:




**화학식 (I)**

[0177]

[0178] 상기 식에서,

[0179] 고리 W는 페닐이고;

[0180] A는 $-CH_2O-$ 또는 $-OCH_2-$이며;

[0181] Z가 CH인 경우에, $R_6$는 수소이고, $R_1$은 (*S*)-메틸아세틸레닐이거나; $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 스피로 융합된 3-하이드록시사이클로부틸 또는 스피로 융합된 3-옥소사이클로부틸을 형성하거나;

[0182] Z가 N인 경우에, $R_6$는 수소이고, $R_1$은 (*R*)-메틸아세틸레닐이거나; $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 스피로 융합된 3-하이드록시사이클로부틸 또는 스피로 융합된 3-옥소사이클로부틸을 형성하며;

[0183] $R_2$는 수소이고;

[0184] $R_3$는 수소, 또는 피페리딘-4-일, 피페리딘-4-일메틸 또는 $-OR_4$인 치환기이며;

[0185] 여기서, $R_4$는

[0186] i) 1개 또는 2개의 하이드록시 또는 $C_{1-3}$알콕시 치환기로 임의로 독립적으로 치환되는 $C_{1-4}$알킬;

[0187] ii) (4-하이드록시-1,1-다이옥소-티안-4-일)메틸;

[0188] iii) 1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일메틸;

[0189] iv) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일;

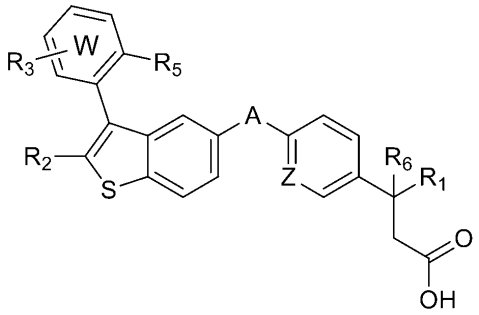
[0190] v) $C_{1-3}$알킬설포닐프로필;

[0191] vi) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일메틸; 또는

[0192] vii) 테트라하이드로푸란-3-일이고;

[0193] $R_5$는 메틸, 메톡시, 2-메톡시에톡시, 메탄설포닐, 클로로 또는 트라이플루오로메틸이다.

[0194] 본 발명의 실시 형태는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태를 포함한다:




[0195] **화학식 (I)**

[0196] 상기 식에서,

[0197] 고리 W는 페닐 또는 피리딜이고;

[0198] A는 $-CH_2O-$이며;

[0199] Z가 CH인 경우에, $R_6$는 수소이고, $R_1$은 (*S*)-메틸아세틸레닐이거나; $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 스피로 융합된 3-하이드록시사이클로부틸 또는 스피로 융합된 3-옥소사이클로부틸을 형성하거나;

[0200] Z가 N인 경우에, $R_6$는 수소이고, $R_1$은 (*R*)-메틸아세틸레닐이거나; $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 스피로 융합된 3-하이드록시사이클로부틸 또는 스피로 융합된 3-옥소사이클로부틸을 형성하며;

[0201] $R_2$는 수소이고;

[0202] $R_3$는 수소, 또는 $-OR_4$인 치환기이며;

[0203] 여기서, $R_4$는

[0204] i) 1개 또는 2개의 하이드록실 또는 $C_{1-3}$알콕시 치환기로 임의로 독립적으로 치환되는 $C_{1-4}$알킬;

[0205] ii) (4-하이드록시-1,1-다이옥소-티안-4-일)메틸;

[0206] iii) 1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일메틸;

[0207] iv) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일;

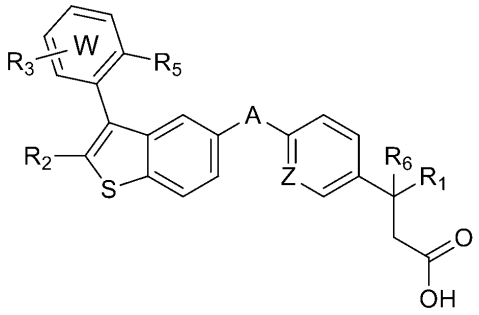
[0208] v) $C_{1-3}$알킬설포닐프로필;

[0209] vi) 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일메틸; 또는

[0210] vii) 테트라하이드로푸란-3-일이고;

[0211] $R_5$는 메틸, 메톡시, 2-메톡시에톡시, 메탄설포닐, 클로로 또는 트라이플루오로메틸이다.

[0212] 본 발명의 실시 형태는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태를 포함한다:




**화학식 (I)**

[0213]

[0214] 상기 식에서,

[0215] 고리 W는 페닐 또는 피리딜이고;

[0216] A는 $-CH_2O-$ 또는 $-OCH_2-$이며;

[0217] Z는 CH 또는 N이고;

[0218] $R_6$는 수소이며;

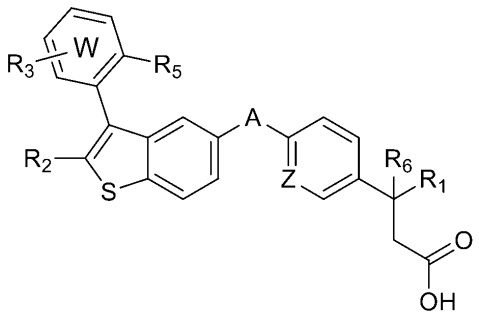
[0219] $R_1$은 수소 또는 메틸아세틸레닐로부터 선택되거나; $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 스피로 융합된 3-하이드록시사이클로부틸 또는 스피로 융합된 3-옥소사이클로부틸을 형성하고;

[0220] $R_2$는 수소 또는 메틸로부터 선택되며;

[0221] $R_3$는 수소; 메틸; 메톡시; 하이드록시; 클로로; (4-하이드록시-1,1-다이옥소-티안-4-일)메톡시; 4-(3-메틸설포닐프로폭시; 1,1-다이옥소-1,4-티아지난-4-카르보닐; 1,1-다이옥시도-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일; 1,1-다이옥소티안-4-일; (1,1-다이옥소티안-4-일)옥시; (1-하이드록시사이클로프로필)에톡시; 3-하이드록시-3-메틸부톡시; 2,3-다이하이드록시프로폭시; (3-메틸옥세탄-3-일)메톡시; (테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시; 2-메톡시에톡시; (1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시; (3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메톡시; (3-(메틸설포닐)프로폭시; 1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일; 2-에톡시에톡시; 1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)옥시; (테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시; 1,1-다이옥시도-1-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일; 메틸설포닐; 메틸설폰아미도; 3-하이드록시-3-메틸부톡시; 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메톡시; 테트라하이드로푸란-3-일옥시; 피페리딘-4-일; 피페리딘-4-일메틸; 및 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0222] $R_5$는 메틸, 메톡시, 2-메톡시에톡시, 메탄설포닐, 클로로 또는 트라이플루오로메틸이다.

[0223] 본 발명의 실시 형태는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태를 포함한다:




**화학식 (I)**

[0224]

[0225] 상기 식에서,

[0226] 고리 W는 페닐 또는 피리딜이고;

[0227] A는 $-CH_2O-$ 또는 $-OCH_2-$이며;

[0228] Z가 CH인 경우에, $R_6$는 수소이고, $R_1$은 (*S*)-메틸아세틸레닐이거나; $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 스피로 융합된 3-하이드록시사이클로부틸 또는 스피로 융합된 3-옥소사이클로부틸을 형성하거나;

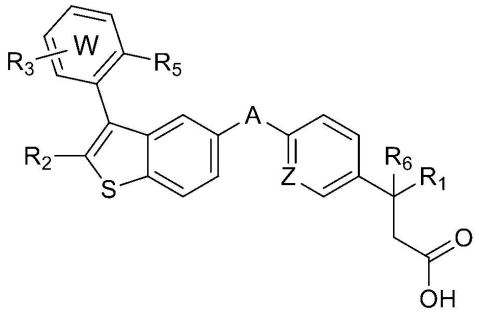
[0229] Z가 N인 경우에, $R_6$는 수소이고, $R_1$은 (*R*)-메틸아세틸레닐이거나; $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 스피로 융합된 3-하이드록시사이클로부틸 또는 스피로 융합된 3-옥소사이클로부틸을 형성하며;

[0230] $R_2$는 수소 또는 메틸로부터 선택되고;

[0231] $R_3$는 수소; 메틸; 메톡시; 하이드록시; 클로로; (4-하이드록시-1,1-다이옥소-티안-4-일)메톡시; 4-(3-메틸설포닐프로폭시; 1,1-다이옥소-1,4-티아지난-4-카르보닐; 1,1-다이옥시도-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일; 1,1-다이옥소티안-4-일; (1,1-다이옥소티안-4-일)옥시; (1-하이드록시사이클로프로필)에톡시; 3-하이드록시-3-메틸부톡시; 2,3-다이하이드록시프로폭시; (3-메틸옥세탄-3-일)메톡시; (테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시; 2-메톡시에톡시; (1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시; (3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메톡시; (3-(메틸설포닐)프로폭시; 1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일; 2-에톡시에톡시; 1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)옥시; (테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시; 1,1-다이옥시도-1-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일; 메틸설포닐; 메틸설폰아미도; 3-하이드록시-3-메틸부톡시; 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메톡시; 테트라하이드로푸란-3-일옥시; 피페리딘-4-일; 피페리딘-4-일메틸; 및 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0232] $R_5$는 메틸, 메톡시, 2-메톡시에톡시, 메탄설포닐, 클로로 또는 트라이플루오로메틸이다.

[0233] 본 발명의 다른 실시 형태는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태를 포함한다:




**화학식 (I)**

[0234]

[0235] 상기 식에서,

[0236] 고리 W는 페닐이고;

[0237] A는 $-CH_2O-$이며;

[0238] Z는 CH이고;

[0239] $R_6$는 수소이며;

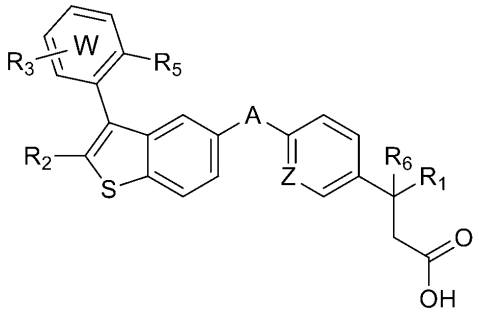
[0240] $R_1$은 메틸아세틸레닐이고;

[0241] $R_2$는 수소이며;

[0242] $R_3$는 수소이고;

[0243] $R_5$는 메틸이다.

[0244] 본 발명의 다른 실시 형태는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 형태를 포함한다:




**화학식 (I)**

[0245]

[0246] 상기 식에서,

[0247] 고리 W는 페닐이고;

[0248] A는 $-CH_2O-$이며;

[0249] Z는 CH이고;

[0250] $R_6$는 수소이며;

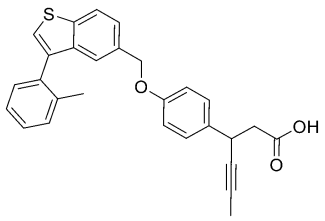
[0251] $R_1$은 (*S*)-메틸아세틸레닐이고;

[0252] $R_2$는 수소이며;

[0253] $R_3$는 수소이고;

[0254] $R_5$는 메틸이다.

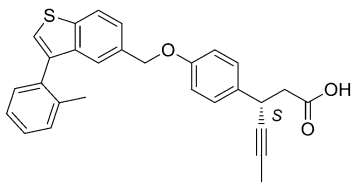
[0255] 본 발명의 추가의 실시 형태는 3-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[*b*]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산, Cpd 97:




[0256]

[0257] 인 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 형태에 관한 것이다.

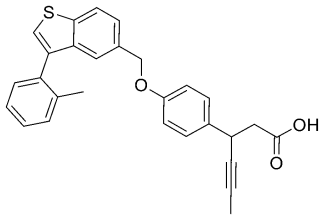
[0258] 본 발명의 추가의 실시 형태는 (3*S*)-3-[4-[[3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산, Cpd 2:




[0259]

[0260] 인 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태에 관한 것이다.

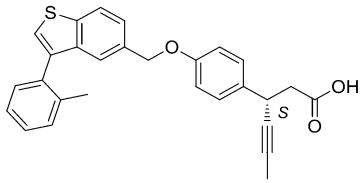
[0261] 본 발명의 추가의 실시 형태는 3-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[*b*]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산, Cpd 97:



[0262]

[0263] 인 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0264] 본 발명의 추가의 실시 형태는 (3*S*)-3-[4-[[3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산, Cpd 2:

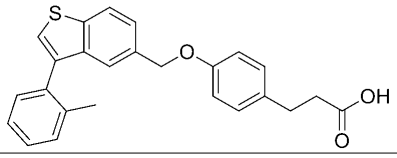
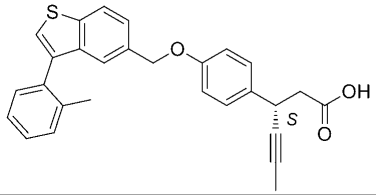
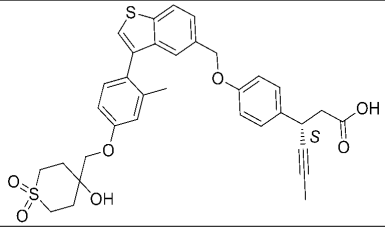
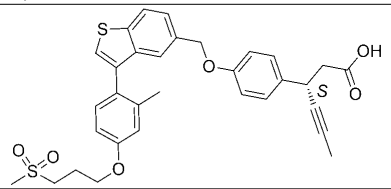
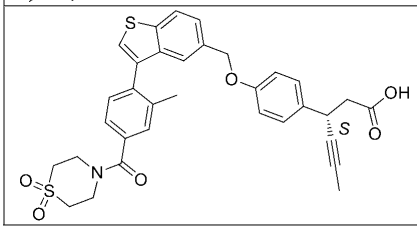


[0265]

[0266] 인 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

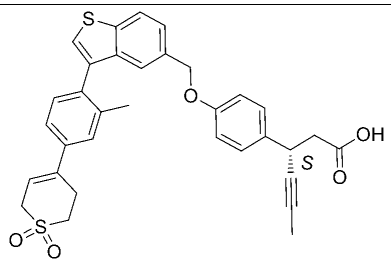
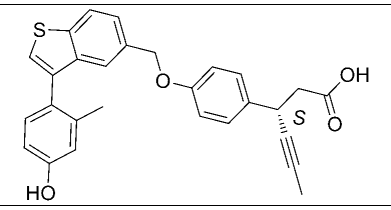
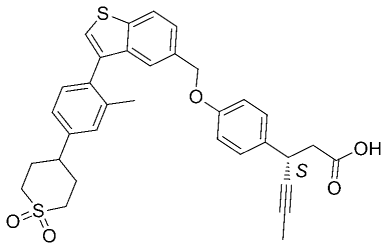
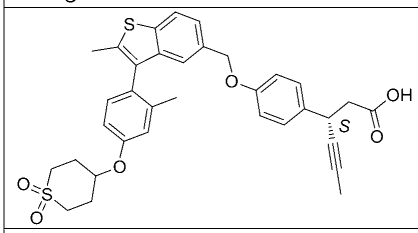
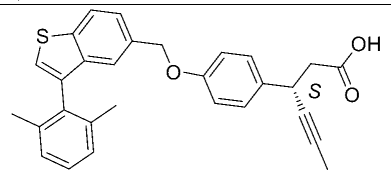
[0267] 본 발명의 추가의 실시 형태는 하기 표 1에 예시된 바와 같이, 본 명세서에 정의된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태를 포함한다.

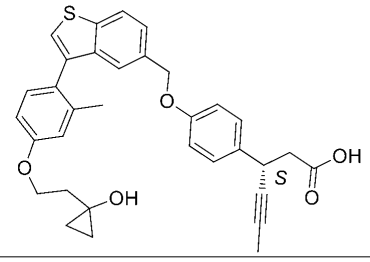
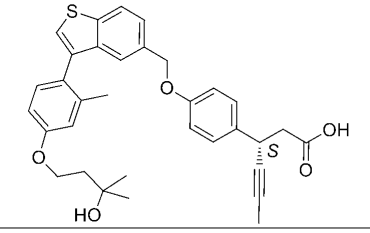
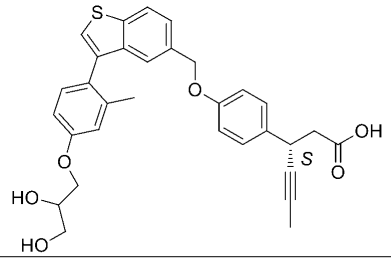
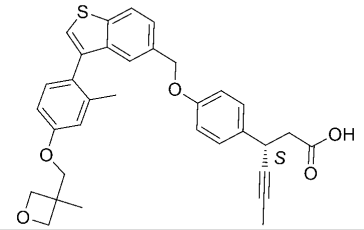
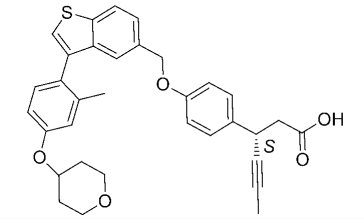
[0268] [표 1]

| 구조 | 화합물 번호 | 화합물명 |
|---|---|---|
|  | 1 | 3-[4-[[3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]프로판산 |
|  | 2 | (3*S*)-3-[4-[[3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산 |
|  | 3 | (3*S*)-3-[4-[[3-[4-[(4-하이드록시-1,1-다이옥소-티안-4-일)메톡시]-2-메틸-페닐]벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산 |
|  | 4 | (3*S*)-3-[4-[[3-[2-메틸-4-(3-메틸설포닐프로폭시)페닐]벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산 |
|  | 5 | (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-다이옥소-1,4-티아지난-4-카르보닐)-2-메틸-페닐]벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산 |

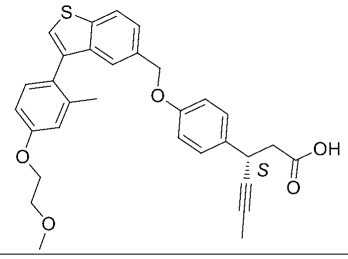
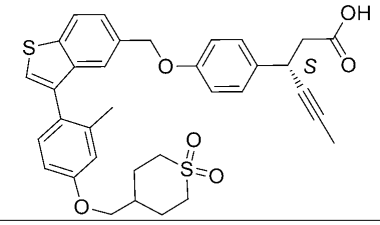
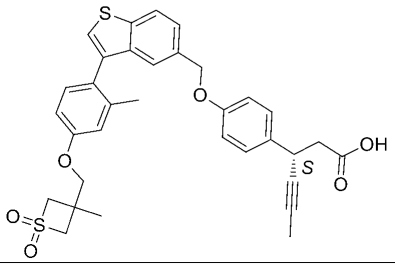
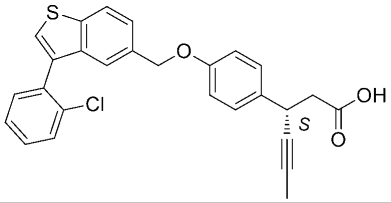
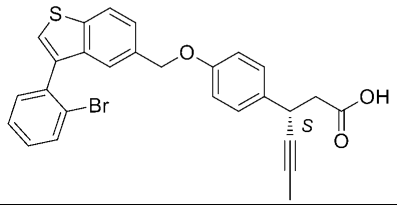
[0269]

[0270]

| 구조 | 화합물 번호 | 화합물명 |
|---|---|---|
|  | **6** | (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-다이옥소-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸-페닐]벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산 |
|  | **7** | (3*S*)-3-[4-[[3-(4-하이드록시-2-메틸-페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산 |
|  | **8** | (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-다이옥소티안-4-일)-2-메틸-페닐]벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산 |
|  | **9** | (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-다이옥소티안-4-일)옥시-2-메틸-페닐]-2-메틸-벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산 |
|  | **10** | (3*S*)-3-[4-[[3-(2,6-다이메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산 |

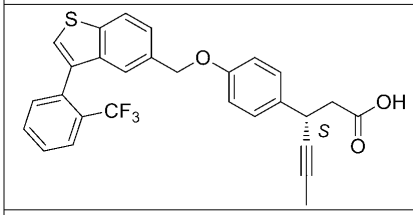
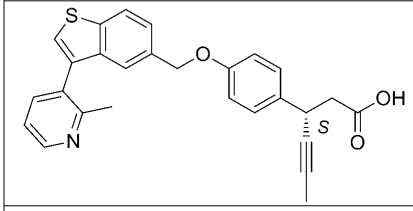
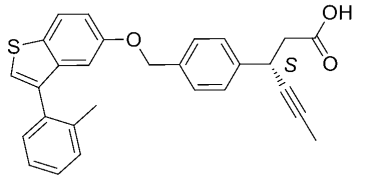
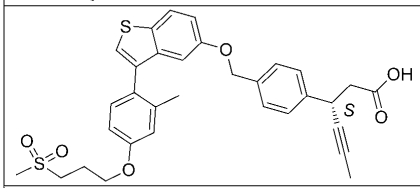
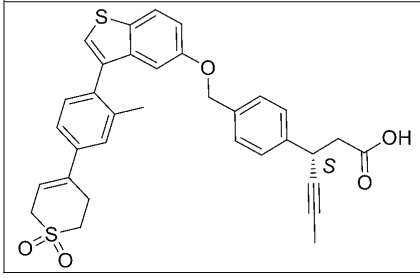
| 구조 | 화합물 번호 | 화합물명 |
|---|---|---|
|  | **11** | (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2-(1-하이드록시사이클로프로필)에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **12** | (3*S*)-3-(4-((3-(4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **13** | (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **14** | (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-4-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **15** | (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |

[0271]

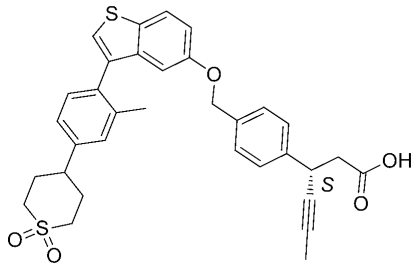
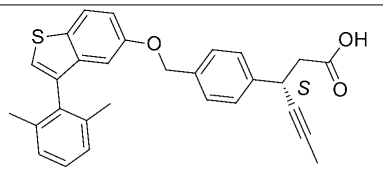
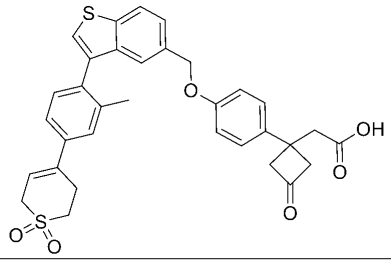
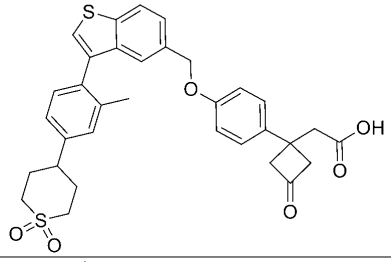
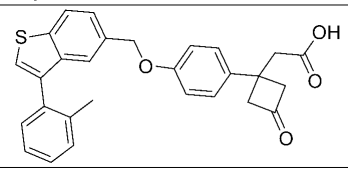
| 구조 | 화합물 번호 | 화합물명 |
|---|---|---|
|  | **16** | (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **17** | (3*S*)-3-(4-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **18** | (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-4-((3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **19** | (3*S*)-3-(4-((3-(2-클로로페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **20** | (3*S*)-3-(4-((3-(2-브로모페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |

[0272]

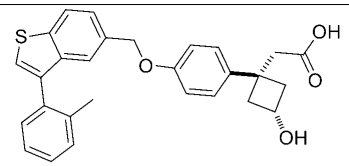
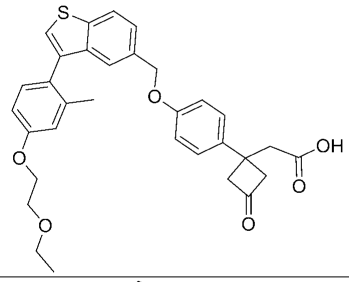
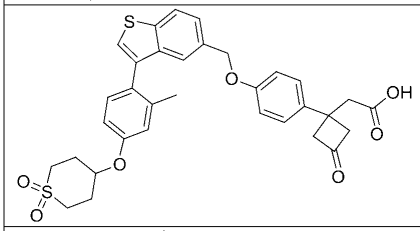
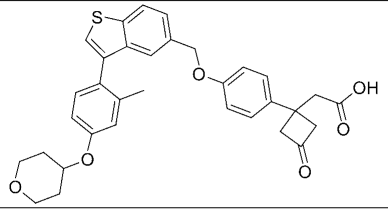
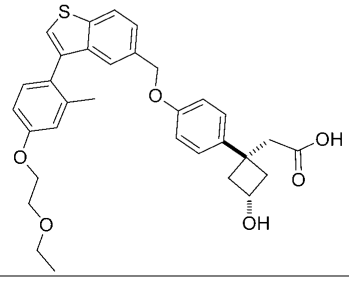
[0273]

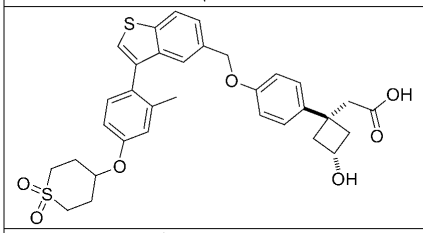
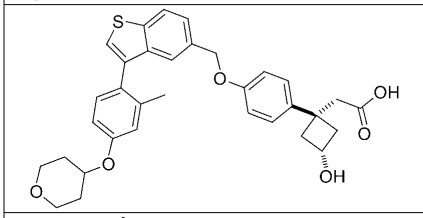
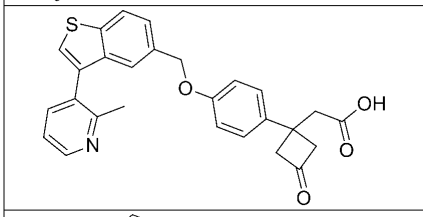
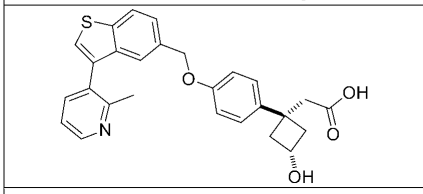
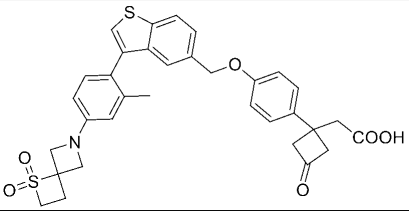
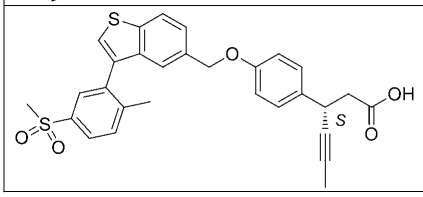
| 구조 | 화합물 번호 | 화합물명 |
|---|---|---|
|  | **21** | (3*S*)-3-(4-((3-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **22** | (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **23** | (3*S*)-3-(4-(((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **24** | (3*S*)-3-(4-(((3-(2-메틸-4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **25** | (3*S*)-3-(4-(((3-(4-(1,1-다이옥시도-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-인산 |

[0274]

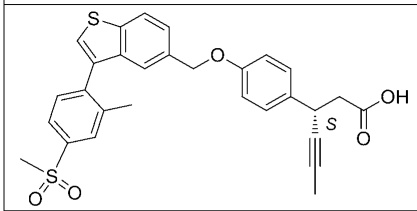
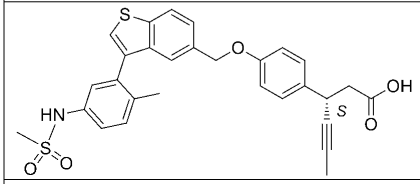
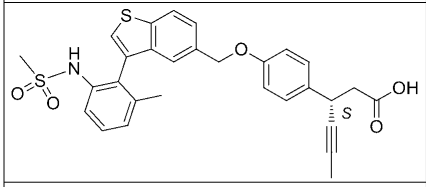
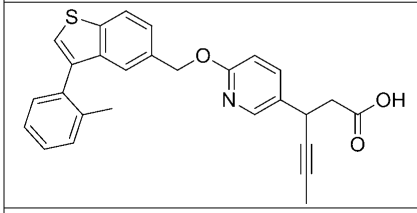
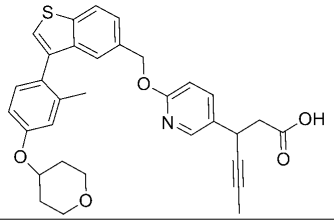
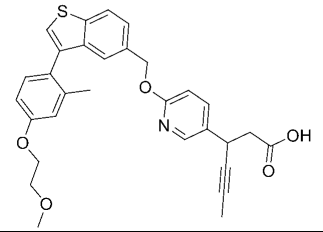
| 구조 | 화합물 번호 | 화합물명 |
|---|---|---|
|  | **26** | (3*S*)-3-(4-(((3-(4-(1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **27** | (3*S*)-3-(4-(((3-(2,6-다이메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **28** | 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-다이옥시도-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산 |
|  | **29** | 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산 |
|  | **30** | 2-(3-옥소-1-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세트산 |

[0275]

| 구조 | 화합물 번호 | 화합물명 |
|---|---|---|
|  | **31** | 2-((1*r*,3*r*)-3-하이드록시-1-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세트산 |
|  | **32** | 2-(1-(4-((3-(4-(2-에톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산 |
|  | **33** | 2-(1-(4-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)옥시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산 |
|  | **34** | 2-(1-(4-((3-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산 |
|  | **35** | 2-((1*r*,3*r*)-3-하이드록시-1-(4-((3-(4-(2-에톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세트산 |

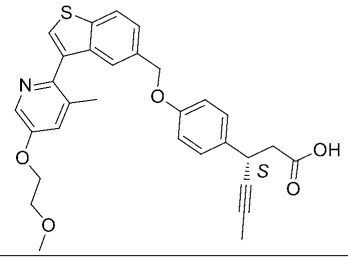
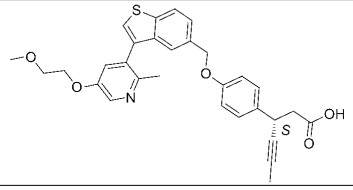
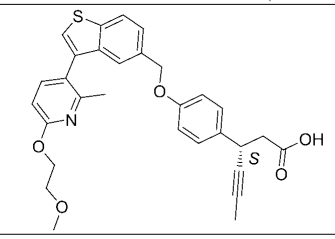
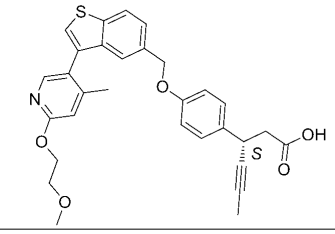
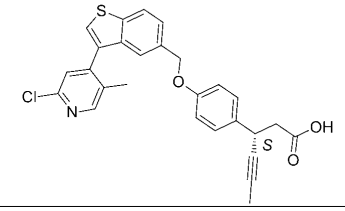
| 구조 | 화합물 번호 | 화합물명 |
|---|---|---|
|  | **36** | 2-((1*r*,3*r*)-1-(4-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)옥시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-하이드록시사이클로부틸)아세트산 |
|  | **37** | 2-((1*r*,3*r*)-3-하이드록시-1-(4-((3-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세트산 |
|  | **38** | 2-(1-(4-((3-(2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산 |
|  | **39** | 2-((1*r*,3*r*)-3-하이드록시-1-(4-((3-(2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세트산 |
|  | **40** | 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-다이옥시도-1-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산 |
|  | **41** | (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-5-(메틸설포닐)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |

[0276]

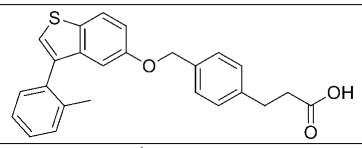
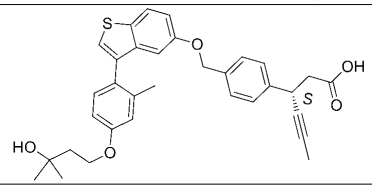
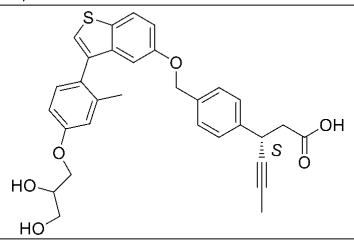
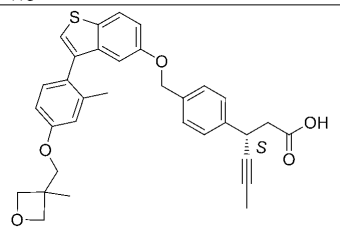
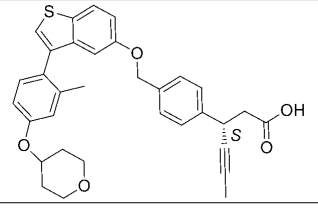
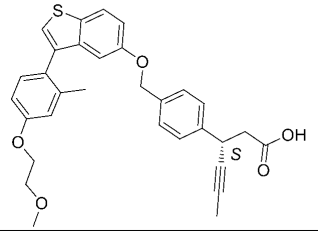
| 구조 | 화합물 번호 | 화합물명 |
|---|---|---|
|  | **42** | (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-4-(메틸설포닐)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **43** | (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-5-(메틸설폰아미도)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **44** | (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-6-(메틸설폰아미도)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **45** | 3-(6-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 |
|  | **46** | 3-(6-((3-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 |
|  | **47** | 3-(6-((3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 |

[0277]

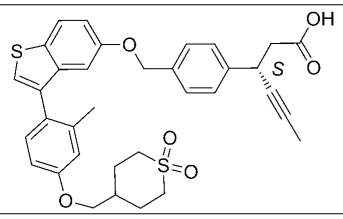
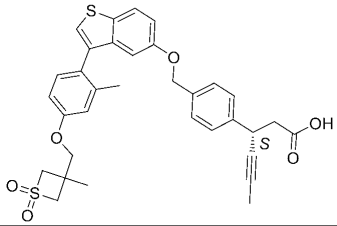
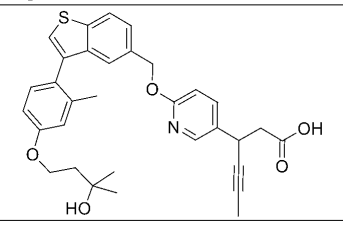
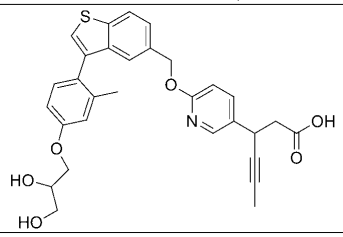
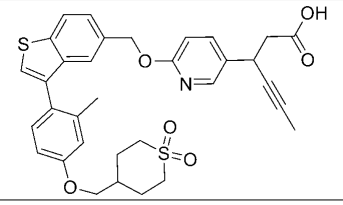
[0278]

| 구조 | 화합물 번호 | 화합물명 |
|---|---|---|
|  | **48** | (3*S*)-3-(4-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **49** | (3*S*)-3-(4-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **50** | (3*S*)-3-(4-((3-(6-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **51** | (3*S*)-3-(4-((3-(6-(2-메톡시에톡시)-4-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **52** | (3*S*)-3-(4-((3-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |

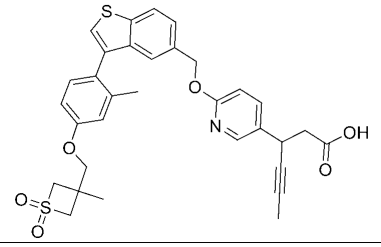
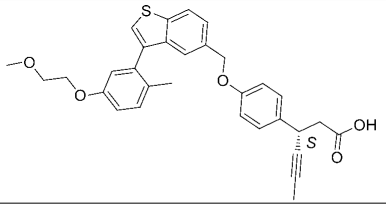
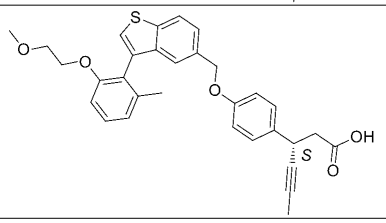
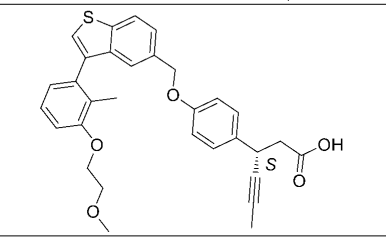
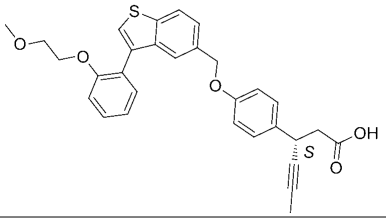
[0279]

| 구조 | 화합물 번호 | 화합물명 |
|---|---|---|
|  | **53** | 3-(4-(((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)프로판산 |
|  | **54** | (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-인산 |
|  | **55** | (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-인산 |
|  | **56** | (3*S*)-3-(4-[[(3-[2-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]페닐]-1-벤조티오펜-5-일)옥시]메틸]페닐)헥스-4-인산 |
|  | **57** | (3*S*)-3-[4-[([3-[2-메틸-4-(옥산-4-일옥시)페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-인산 |
|  | **58** | (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-인산 |

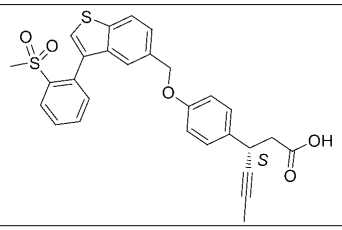
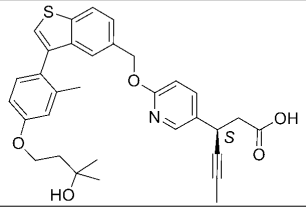
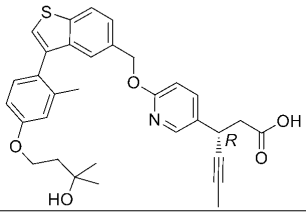
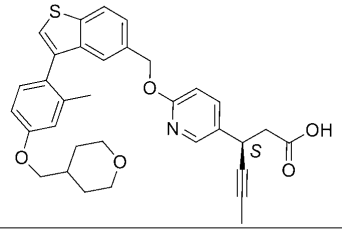
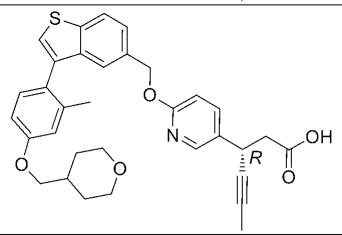
[0280]

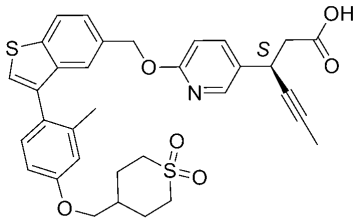
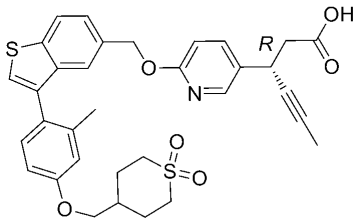
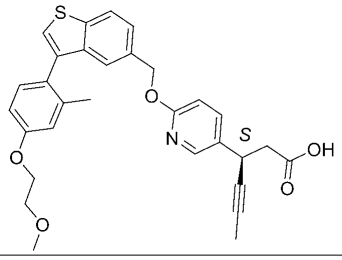
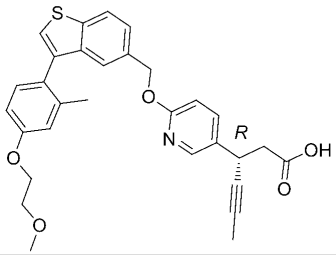
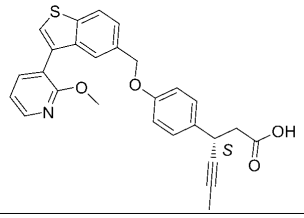
| 구조 | 화합물 번호 | 화합물명 |
|---|---|---|
|  | **59** | (3*S*)-3-{4-[((3-{4-[(1,1-다이옥소-테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시]-2-메틸페닐}-1-벤조티오펜-5-일)옥시)메틸]페닐}헥스-4-인산 |
|  | **60** | (3*S*)-3-(4-(((3-(2-메틸-4-((3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **61** | 3-[6-([3-[4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)피리딘-3-일]헥스-4-인산 |
|  | **62** | 3-(6-((3-(4-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 |
|  | **63** | 3-(6-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 |

[0281]

| 구조 | 화합물 번호 | 화합물명 |
|---|---|---|
|  | **64** | 3-(6-((3-(2-메틸-4-((3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 |
|  | **65** | (3*S*)-3-[4-([3-[5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)페닐]헥스-4-인산 |
|  | **66** | (3*S*)-3-[4-([3-[2-(2-메톡시에톡시)-6-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)페닐]헥스-4-인산 |
|  | **67** | (3*S*)-3-[4-([3-[3-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)페닐]헥스-4-인산 |
|  | **68** | (3*S*)-3-[4-([3-[2-(2-메톡시에톡시)페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)페닐]헥스-4-인산 |

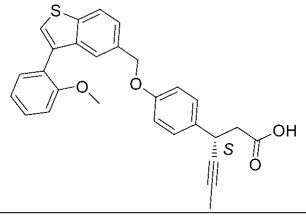
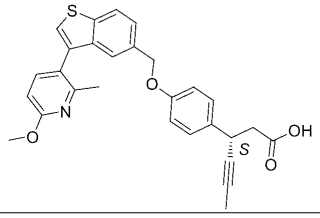
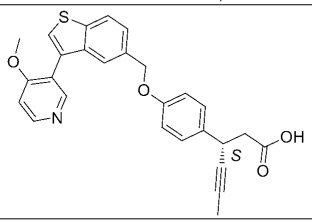
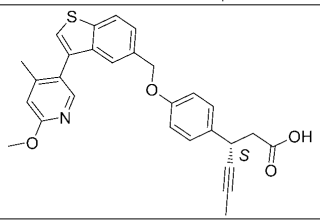
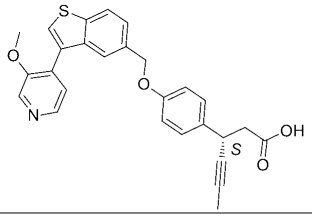
[0282]

| 구조 | 화합물 번호 | 화합물명 |
|---|---|---|
|  | **69** | (3*S*)-3-(4-[[3-(2-메탄설포닐페닐)-1-벤조티오펜-6-일]메톡시]페닐)헥스-4-인산 |
|  | **70** | (3*S*)-3-(6-((3-(4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 |
|  | **71** | (3*R*)-3-(6-((3-(4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 |
|  | **72** | (3*S*)-3-(6-((3-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 |
|  | **73** | (3*R*)-3-(6-((3-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 |

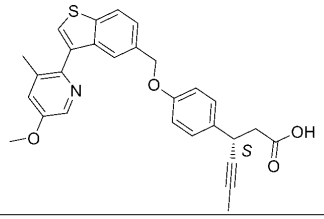
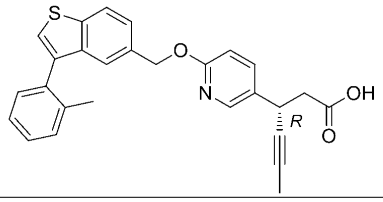
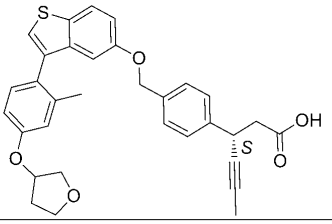
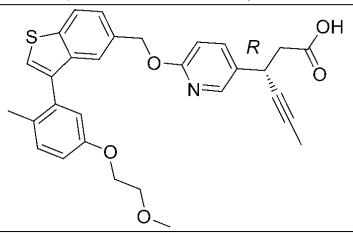
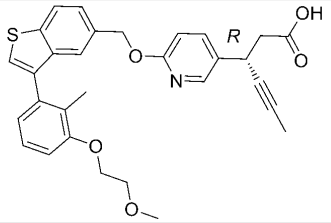
| 구조 | 화합물 번호 | 화합물명 |
|---|---|---|
|  | **74** | (3*S*)-3-(6-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 |
|  | **75** | (3*R*)-3-(6-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 |
|  | **76** | (3*S*)-3-(6-((3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 |
|  | **77** | (3*R*)-3-(6-((3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 |
|  | **78** | (3*S*)-3-(4-((3-(2-메톡시피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |

[0283]

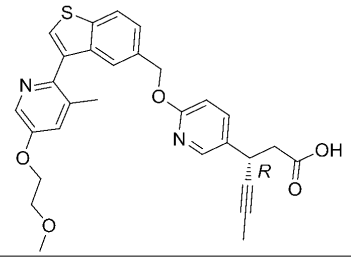
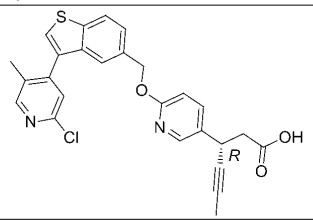
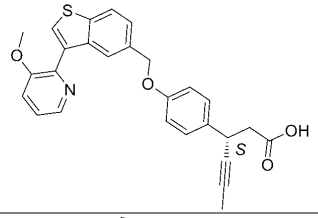
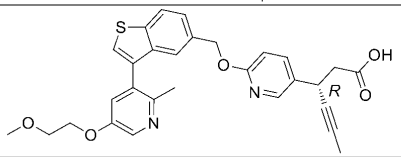
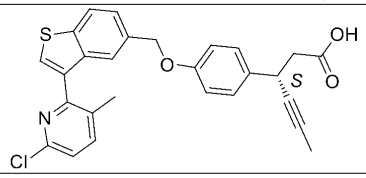
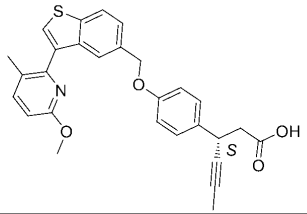
[0284]

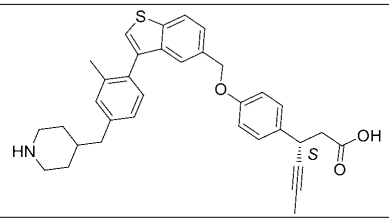
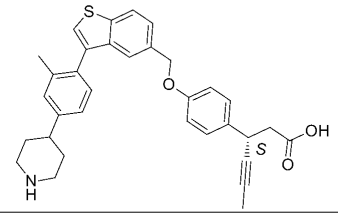
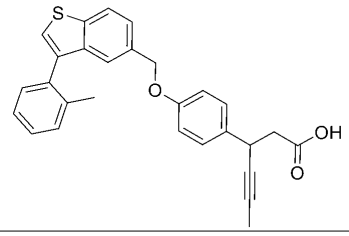
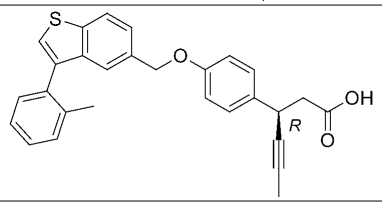
| 구조 | 화합물 번호 | 화합물명 |
|---|---|---|
|  | **79** | (3*S*)-3-(4-((3-(2-메톡시페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **80** | (3*S*)-3-(4-((3-(6-메톡시-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **81** | (3*S*)-3-(4-((3-(4-메톡시피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **82** | (3*S*)-3-(4-((3-(6-메톡시-4-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **83** | (3*S*)-3-(4-((3-(3-메톡시피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |

[0285]

| 구조 | 화합물 번호 | 화합물명 |
|---|---|---|
|  | **84** | (3*S*)-3-(4-((3-(5-메톡시-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **85** | (3*R*)-3-[6-[[3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]피리딘-3-일]<br>헥스-4-인산 |
|  | **86** | (3*S*)-3-[4-[([3-[2-메틸-4-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]<br>헥스-4-인산 |
|  | **87** | (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)<br>벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)<br>헥스-4-인산 |
|  | **88** | (3*R*)-3-(6-((3-(3-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)<br>벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)<br>헥스-4-인산 |

[0286]

| 구조 | 화합물 번호 | 화합물명 |
|---|---|---|
|  | **89** | (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 |
|  | **90** | (3*R*)-3-(6-((3-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 |
|  | **91** | (3*S*)-3-(4-((3-(3-메톡시피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **92** | (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 |
|  | **93** | (3*S*)-3-(4-((3-(6-클로로-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **94** | (3*S*)-3-(4-((3-(6-메톡시-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |

| 구조 | 화합물 번호 | 화합물명 |
|---|---|---|
|  | **95** | (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-4-(피페리딘-4-일메틸)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **96** | (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-4-(피페리딘-4-일)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **97** | 3-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[*b*]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 |
|  | **98** | (3*R*)-3-[4-[[3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산 |

[0287]

[0288] 추가의 실시 형태에서, 본 발명은

[0289] Cpd 1, 3-[4-[[3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]프로판산;

[0290] Cpd 2, (3*S*)-3-[4-[[3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산;

[0291] Cpd 3, (3*S*)-3-[4-[[3-[4-[(4-하이드록시-1,1-다이옥소-티안-4-일)메톡시]-2-메틸-페닐]벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산;

[0292] Cpd 4, (3*S*)-3-[4-[[3-[2-메틸-4-(3-메틸설포닐프로폭시)페닐]벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산;

[0293] Cpd 5, (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-다이옥소-1,4-티아지난-4-카르보닐)-2-메틸-페닐]벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산;

[0294] Cpd 6, (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-다이옥소-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸-페닐]벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산;

[0295] Cpd 7, (3*S*)-3-[4-[[3-(4-하이드록시-2-메틸-페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산;

[0296] Cpd 8, (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-다이옥소티안-4-일)-2-메틸-페닐]벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산;

[0297] Cpd 9, (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-다이옥소티안-4-일)옥시-2-메틸-페닐]-2-메틸-벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산;

[0298] Cpd 10, (3*S*)-3-[4-[[3-(2,6-다이메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산;

[0299] Cpd 11, (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2-(1-하이드록시사이클로프로필)에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0300] Cpd 12, (3*S*)-3-(4-((3-(4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0301] Cpd 13, (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-

인산;

[0302] Cpd 14, (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-4-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0303] Cpd 15, (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0304] Cpd 16, (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0305] Cpd 17, (3*S*)-3-(4-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0306] Cpd 18, (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-4-((3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0307] Cpd 19, (3*S*)-3-(4-((3-(2-클로로페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0308] Cpd 20, (3*S*)-3-(4-((3-(2-브로모페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0309] Cpd 21, (3*S*)-3-(4-((3-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0310] Cpd 22, (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0311] Cpd 23, (3*S*)-3-(4-(((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-인산;

[0312] Cpd 24, (3*S*)-3-(4-(((3-(2-메틸-4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-인산;

[0313] Cpd 25, (3*S*)-3-(4-(((3-(4-(1,1-다이옥시도-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-인산;

[0314] Cpd 26, (3*S*)-3-(4-(((3-(4-(1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-인산;

[0315] Cpd 27, (3*S*)-3-(4-(((3-(2,6-다이메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-인산;

[0316] Cpd 28, 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-다이옥시도-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산;

[0317] Cpd 29, 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산;

[0318] Cpd 30, 2-(3-옥소-1-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세트산;

[0319] Cpd 31, 2-((1*r*,3*r*)-3-하이드록시-1-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세트산;

[0320] Cpd 32, 2-(1-(4-((3-(4-(2-에톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산;

[0321] Cpd 33, 2-(1-(4-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)옥시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산;

[0322] Cpd 34, 2-(1-(4-((3-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산;

[0323] Cpd 35, 2-((1*r*,3*r*)-3-하이드록시-1-(4-((3-(4-(2-에톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세트산;

[0324] Cpd 36, 2-((1*r*,3*r*)-1-(4-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)옥시)-2-메틸페닐)벤조

[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-하이드록시사이클로부틸)아세트산;

[0325] Cpd 37, 2-((1*r*,3*r*)-3-하이드록시-1-(4-((3-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세트산;

[0326] Cpd 38, 2-(1-(4-((3-(2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산;

[0327] Cpd 39, 2-((1*r*,3*r*)-3-하이드록시-1-(4-((3-(2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세트산;

[0328] Cpd 40, 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-다이옥시도-1-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산;

[0329] Cpd 41, (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-5-(메틸설포닐)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0330] Cpd 42, (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-4-(메틸설포닐)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0331] Cpd 43, (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-5-(메틸설폰아미도)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0332] Cpd 44, (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-6-(메틸설폰아미도)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0333] Cpd 45, 3-(6-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

[0334] Cpd 46, 3-(6-((3-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

[0335] Cpd 47, 3-(6-((3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

[0336] Cpd 48, (3S)-3-(4-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0337] Cpd 49, (3*S*)-3-(4-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0338] Cpd 50, (3*S*)-3-(4-((3-(6-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0339] Cpd 51, (3*S*)-3-(4-((3-(6-(2-메톡시에톡시)-4-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0340] Cpd 52, (3*S*)-3-(4-((3-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0341] Cpd 53, 3-(4-(((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)프로판산;

[0342] Cpd 54, (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-인산;

[0343] Cpd 55, (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-인산;

[0344] Cpd 56, (3*S*)-3-(4-[[(3-[2-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]페닐]-1-벤조티오펜-5-일)옥시]메틸]페닐)헥스-4-인산;

[0345] Cpd 57, (3*S*)-3-[4-[([3-[2-메틸-4-(옥산-4-일옥시)페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-인산;

[0346] Cpd 58, (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-인산;

[0347] Cpd 59, (3*S*)-3-{4-[((3-{4-[(1,1-다이옥소-테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시]-2-메틸페닐}-1-벤조티오펜-5-일)옥시)메틸]페닐}헥스-4-인산;

[0348] Cpd 60, (3*S*)-3-(4-(((3-(2-메틸-4-((3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-인산;

[0349] Cpd 61, 3-[6-([3-[4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)피리딘-3-일]헥스-4-인산;

[0350] Cpd 62, 3-(6-((3-(4-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-

4-인산;

[0351] Cpd 63, 3-(6-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

[0352] Cpd 64, 3-(6-((3-(2-메틸-4-((3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

[0353] Cpd 65, (3*S*)-3-[4-([3-[5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)페닐]헥스-4-인산;

[0354] Cpd 66, (3*S*)-3-[4-([3-[2-(2-메톡시에톡시)-6-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)페닐]헥스-4-인산;

[0355] Cpd 67, (3*S*)-3-[4-([3-[3-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)페닐]헥스-4-인산;

[0356] Cpd 68, (3*S*)-3-[4-([3-[2-(2-메톡시에톡시)페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)페닐]헥스-4-인산;

[0357] Cpd 69, (3*S*)-3-(4-[[3-(2-메탄설포닐페닐)-1-벤조티오펜-6-일]메톡시]페닐)헥스-4-인산;

[0358] Cpd 70, (3*S*)-3-(6-((3-(4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

[0359] Cpd 71, (3*R*)-3-(6-((3-(4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

[0360] Cpd 72, (3*S*)-3-(6-((3-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

[0361] Cpd 73, (3*R*)-3-(6-((3-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

[0362] Cpd 74, (3*S*)-3-(6-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

[0363] Cpd 75, (3*R*)-3-(6-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

[0364] Cpd 76, (3*S*)-3-(6-((3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

[0365] Cpd 77, (3*R*)-3-(6-((3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

[0366] Cpd 78, (3*S*)-3-(4-((3-(2-메톡시피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0367] Cpd 79, (3*S*)-3-(4-((3-(2-메톡시페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0368] Cpd 80, (3*S*)-3-(4-((3-(6-메톡시-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0369] Cpd 81, (3*S*)-3-(4-((3-(4-메톡시피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0370] Cpd 82, (3*S*)-3-(4-((3-(6-메톡시-4-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0371] Cpd 83, (3*S*)-3-(4-((3-(3-메톡시피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0372] Cpd 84, (3*S*)-3-(4-((3-(5-메톡시-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0373] Cpd 85, (3*R*)-3-[6-[[3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]피리딘-3-일]헥스-4-인산;

[0374] Cpd 86, (3*S*)-3-[4-[([3-[2-메틸-4-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-인산;

[0375] Cpd 87, (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

[0376] Cpd 88, (3*R*)-3-(6-((3-(3-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

[0377] Cpd 89, (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

[0378] Cpd 90, (3*R*)-3-(6-((3-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

[0379] Cpd 91, (3*S*)-3-(4-((3-(3-메톡시피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0380] Cpd 92, (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산;

[0381] Cpd 93, (3*S*)-3-(4-((3-(6-클로로-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

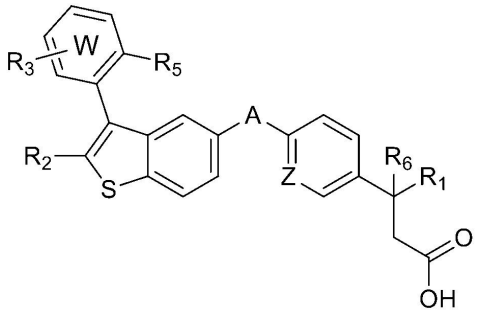
[0382] Cpd 94, (3*S*)-3-(4-((3-(6-메톡시-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0383] Cpd 95, (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-4-(피페리딘-4-일메틸)페닐)벤조[b]-티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0384] Cpd 96, (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-4-(피페리딘-4-일)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0385] Cpd 97, 3-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[*b*]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

[0386] Cpd 98, (3*R*)-3-[4-[[3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I)의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 형태에 관한 것이다:




**화학식 (I)**

[0387] .

[0388] 의약에서의 용도의 경우, 화학식 (I)의 화합물의 염은 비독성의 "약제학적으로 허용가능한 염"을 지칭한다. 그러나, 다른 염이 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 제조에 유용할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 적절한 약제학적으로 허용가능한 염은 예를 들어, 상기 화합물의 용액을 염산, 황산, 푸마르산, 말레산, 석신산, 아세트산, 벤조산, 시트르산, 타르타르산, 탄산 또는 인산과 같은 약제학적으로 허용가능한 산의 용액과 혼합함으로써 형성될 수 있는 산부가염을 포함한다. 더욱이, 화학식 (I)의 화합물이 산성 부분을 보유할 경우, 이의 적절한 약제학적으로 허용가능한 염은 알칼리 금속염, 예컨대 나트륨 염 또는 칼륨 염; 알칼리 토금속염, 예컨대 칼슘 염 또는 마그네슘 염; 및 적절한 유기 리간드에 의해 형성된 염, 예컨대 사차 암모늄 염을 포함할 수 있다. 따라서, 대표적인 약제학적으로 허용가능한 염은 아세트산염, 벤젠설폰산염, 벤조산염, 중탄산염, 중황산염, 중주석산염, 붕산염, 브롬화물, 에데트산칼슘, 캄실산염, 탄산염, 염화물, 클라불라네이트, 시트르산염, 이염산염, 에데트산염, 에디실산염, 에스톨산염, 에실레이트, 푸마르산염, 글루셉테이트, 글루콘산염, 글루탐산염, 글리콜릴아르사닐레이트, 헥실레소르시네이트, 하이드라바민, 브롬화수소산염, 염산염, 하이드록시나프토에이트, 요오드화물, 아이소티오네이트, 락트산염, 락토비온산염, 라우르산염, 말산염, 말레산염, 만델산염, 메실산염, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 납실산염, 질산염, N-메틸글루카민 암모늄 염, 올레산염, 파모에이트(엠본산염), 팔미트산염, 판토텐산염, 인산염/이인산염, 폴리갈락투로네이트, 살리실산염, 스테아르산염, 황산염, 서브아세테이트, 석신산염, 탄닌산염, 주석산염, 테오클레이트, 토실산염, 트라이에티오다이드 및 발레르산염을 포함한다.

[0389] 약제학적으로 허용가능한 염의 제조에 사용될 수 있는 대표적인 산 및 염기는 아세트산, 2,2-다이클로로아세트산, 아실화 아미노산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, L-아스파르트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, (+)-캄포르산, 캄포르설폰산, (+)-(1S)-캄포르-10-설폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 신남산, 시트르산, 사이클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-다이설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시-에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티스산, 글루코헵톤산, D-글루콘산, D-글루코론산, L-글루탐산, α-옥소-글루타르산, 글리콜산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염산, (+)-L-락트산, (±)-DL-락트산, 락토비온산, 말레산, (-)-L-말산, 말론산, (±)-DL-만델산, 메탄설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 나프탈렌-1,5-다이설폰산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 질산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 인산, L-파이로글루탐산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 세바산(sebaic acid), 스테아르산, 석신산, 황산, 탄닌산, (+)-L-타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔설폰산 및 운데실렌산을 포함하는 산; 및 암모니아, L-아르기닌, 베네타민, 벤자틴, 수산화칼슘, 콜린, 데아놀, 다이에

탄올아민, 다이에틸아민, 2-(다이에틸아미노)-에탄올, 에탄올아민, 에틸렌다이아민, N-메틸-글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, L-라이신, 수산화마그네슘, 4-(2-하이드록시에틸)-모르폴린, 피페라진, 수산화칼륨, 1-(2-하이드록시에틸)-피롤리딘, 수산화나트륨, 트라이에탄올아민, 트로메타민 및 수산화아연을 포함하는 염기를 포함한다.

[0390] 본 발명의 실시 형태는 화학식(I)의 화합물의 프로드럭을 포함한다. 일반적으로, 그러한 프로드럭은 요구되는 화합물로 생체 내에서 용이하게 전환가능한 화합물의 작용성 유도체일 것이다. 따라서, 본 발명의 치료 또는 예방 방법의 실시 형태에서, 용어 "투여하는"은 구체적으로 개시된 화합물을 사용하거나 구체적으로 개시되지 않을 수 있으나 환자에 투여한 후에 생체 내에서 특정 화합물로 전환되는 화합물을 사용한, 기재된 다양한 질환, 상태, 증후군 및 장애의 치료 또는 예방을 포함한다. 적절한 프로드럭 유도체의 선택과 제조를 위한 통상적인 절차는 예를 들어, 문헌["Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985]에 기재되어 있다.

[0391] 본 발명의 실시 형태에 따른 화합물이 적어도 하나의 키랄 중심을 갖는 경우, 이는 그에 따라 거울상 이성질체로서 존재할 수 있다. 화합물이 2개 이상의 키랄 중심을 갖는 경우에, 이는 추가로 부분입체 이성질체로서 존재할 수 있다. 모든 이러한 이성질체 및 이들의 혼합물이 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 더욱이, 본 화합물의 결정 형태 중 일부는 다형체로서 존재할 수 있으며, 따라서 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다. 또한, 일부 화합물은 물(즉, 수화물) 또는 통상적인 유기 용매와 용매화물을 형성할 수 있으며, 이러한 용매화물도 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다. 당업자는 본 명세서에 사용되는 용어 "화합물"이 화학식 (I)의 용매화된 화합물을 포함하는 것을 의미함을 이해할 것이다.

[0392] 본 발명의 소정 실시 형태에 따른 화합물의 제조 방법에 의해 입체 이성질체의 혼합물이 생성되는 경우, 이들 이성질체는 분취용 크로마토그래피와 같은 통상적인 기술에 의해 분리될 수 있다. 화합물은 라세미체로 제조되거나, 개별 거울상 이성질체는 에난티오특이적 합성(enantiospecific synthesis) 또는 분할(resolution)에 의해 제조될 수 있다. 화합물은 예를 들어, 표준 기술, 예를 들어, (-)-다이-p-톨루오일-d-타르타르산 및/또는 (+)-다이-p-톨루오일-l-타르타르산과 같은 광학 활성 산을 이용한 염 형성과, 이어서 분별 결정 및 유리 염기의 재생에 의한 부분입체 이성질체 쌍의 형성에 의해 그들의 구성성분 거울상 이성질체로 분할될 수 있다. 화합물은 부분입체 이성질체 에스테르 또는 아미드의 생성 후, 크로마토그래피 분리 및 키랄 보조제의 제거에 의하여 분할될 수도 있다. 대안적으로, 키랄 HPLC 컬럼을 사용하여 화합물을 분할할 수 있다.

[0393] 본 발명의 일 실시 형태는 화학식 (I)의 화합물의 (+)-거울상 이질성체를 포함하고/하거나, 이것으로 이루어지고/이루어지거나, 기본적으로 이것으로 이루어지는 약제학적 조성물을 포함한 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 상기 화합물의 (-)-이성질체를 실질적으로 함유하지 않는다. 이와 관련하여, 실질적으로 함유하지 않는다는 것은 하기 식으로 계산된 (-)-이성질체가 약 25% 미만, 바람직하게는 약 10% 미만, 더욱 바람직하게는 약 5% 미만, 보다 더 바람직하게는 약 2% 미만, 더욱 더 바람직하게는 약 1% 미만인 것을 의미한다:

[0394] $$\%(+)\text{-거울상 이성질체} = \frac{(\text{질량}(+)\text{-거울상 이성질체})}{(\text{질량}(+)\text{-거울상 이성질체}) + (\text{질량}(-)\text{-거울상 이성질체})} \times 100$$

[0395] 본 발명의 다른 실시 형태는 화학식 (I)의 화합물의 (-)-거울상 이성질체를 포함하고/포함하거나, 이것으로 이루어지고/이루어지거나, 기본적으로 이것으로 이루어지는 약제학적 조성물을 포함한 조성물로, 상기 조성물은 상기 화합물의 (+)-이성질체를 실질적으로 함유하지 않는다. 이와 관련하여, 실질적으로 함유하지 않는다는 것은 하기 식으로 계산된 (+)-이성질체가 약 25% 미만, 바람직하게는 약 10% 미만, 더욱 바람직하게는 약 5% 미만, 보다 더 바람직하게는 약 2% 미만, 더욱 더 바람직하게는 약 1% 미만인 것을 의미한다:

[0396] $$\%(-)\text{-거울상 이성질체} = \frac{(\text{질량}(-)\text{-거울상 이성질체})}{(\text{질량}(+)\text{-거울상 이성질체}) + (\text{질량}(-)\text{-거울상 이성질체})} \times 100$$

[0397] 본 발명의 다양한 실시 형태의 화합물의 임의의 제조 방법 중에, 임의의 대상 분자의 민감성 또는 반응성 기를 보호하는 것이 필요하고/하거나 바람직할 수 있다. 이는 문헌[*Protective Groups in Organic Chemistry*, *Second Edition*, J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973]; 문헌[T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991]; 및 문헌[T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, *Third Edition*, John Wiley & Sons, 1999]에 개시된 것과 같은 통상적인 보호기에 의해 달성될 수 있다. 보호기는 당업계에서 알려진 방법을 이용하여 편리한 후속 단계에서 제거될 수 있다.

[0398] 본 발명의 실시 형태의 화합물(이들의 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 용매화물 포

함)은 단독으로 투여될 수 있지만, 이들은 통상적으로 의도한 투여 경로 및 표준적인 약제학적 또는 수의학적 진료와 관련하여 선택된 약제학적으로 허용가능한 담체, 약제학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 약제학적으로 허용가능한 희석제와의 혼합물 형태로 투여될 것이다. 따라서, 본 발명의 특정 실시 형태는 화학식 (I)의 화합물과, 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체, 약제학적으로 허용가능한 부형제, 및/또는 약제학적으로 허용가능한 희석제를 포함하는 약제학적 및 수의학적 조성물에 관한 것이다.

[0399] 예로서, 본 발명의 실시 형태의 약제학적 조성물에서, 화학식 (I)의 화합물은 임의의 적절한 결합제(들), 윤활제(들), 현탁화제(들), 코팅제(들), 가용화제(들), 및 그 조합과 혼합될 수 있다.

[0400] 본 발명의 화합물을 함유하는 고형 경구 제형, 예를 들어, 정제 또는 캡슐은 필요에 따라, 한번에 적어도 하나의 제형으로 투여될 수 있다. 화합물을 서방형 제형으로 투여하는 것도 가능하다.

[0401] 본 발명의 화합물이 투여될 수 있는 추가의 경구 형태는 엘릭시르(elixir), 용액, 시럽 및 현탁액을 포함하며; 이들은 각각 임의로 향미제 및 착색제를 함유한다.

[0402] 대안적으로, 화학식 (I)의 화합물은 흡입(기관내 또는 비강내)에 의해 또는 좌약 또는 질 좌약(pessary) 형태로 투여될 수 있거나, 이들은 로션, 용액, 크림, 연고 또는 살포제(dusting powder) 형태로 국소적으로 적용될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 폴리에틸렌 글리콜 또는 유동 파라핀의 수성 에멀젼을 포함하고/포함하거나, 이것으로 이루어지고/이루어지거나, 기본적으로 이것으로 이루어지는 크림에 혼입될 수 있다. 이들은 또한 왁스 또는 연질 파라핀 베이스를 포함하고/포함하거나, 이것으로 이루어지고/이루어지거나, 기본적으로 이것으로 이루어지는 연고에 크림의 약 1 중량% 내지 약 10 중량%의 농도로, 필요에 따라 임의의 안정제 및 방부제와 함께 혼입될 수 있다. 대안적인 투여 수단은 피부 또는 경피 패치를 사용하는 경피 투여를 포함한다.

[0403] 본 발명의 약제학적 조성물(및 본 발명의 화합물 단독)은 또한 비경구적으로, 예를 들어, 해면체 내(intracavernosally), 정맥 내, 근육 내, 피하, 피내 또는 경막 내 주사될 수 있다. 이러한 경우에, 조성물은 또한 적절한 담체, 적절한 부형제, 및 적절한 희석제 중 적어도 하나를 포함할 것이다.

[0404] 비경구 투여에 있어서, 본 발명의 약제학적 조성물은 다른 물질, 예를 들어, 용액을 혈액과 등장성으로 만들기에 충분한 염 및 단당류를 함유할 수 있는 멸균 수용액의 형태로 최적으로 사용된다.

[0405] 구강 또는 설하 투여에 있어서, 본 발명의 약제학적 조성물은 통상적인 방법으로 제형화될 수 있는 정제 또는 로젠지(lozenge)의 형태로 투여될 수 있다.

[0406] 추가적인 예로서, 적어도 하나의 화학식 (I)의 화합물을 활성 성분으로서 함유하는 약제학적 조성물은 통상적인 약제학적 배합 기술에 따라 화합물(들)을 약제학적으로 허용가능한 담체, 약제학적으로 허용가능한 희석제 및/또는 약제학적으로 허용가능한 부형제와 혼합하여 제조될 수 있다. 담체, 부형제, 및 희석제는 요구되는 투여 경로(예를 들어, 경구, 비경구 등)에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 따라서, 현탁액, 시럽, 엘릭시르 및 용액과 같은 액체 경구 제제의 경우, 적절한 담체, 부형제 및 희석제는 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 방부제, 안정제, 착색제 등을 포함하며; 분말, 캡슐 및 정제와 같은 고형 경구 제제의 경우, 적절한 담체, 부형제 및 희석제는 전분, 당, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등을 포함한다. 고형 경구 제제는 또한 주요 부위의 흡수 및 분해를 조절하기 위해 임의로 당과 같은 물질로 코팅되거나, 장용 코팅될 수 있다. 비경구 투여에 있어서, 담체, 부형제 및 희석제는 보통 멸균수를 포함할 것이며, 조성물의 용해성 및 보존성을 증가시키기 위하여 기타 성분들이 첨가될 수 있다. 주사가능한 현탁액 또는 용액은 또한 적절한 첨가제, 예컨대 가용화제 및 방부제와 함께 수성 담체를 사용하여 제조될 수 있다.

[0407] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물의 치료적 유효량은 평균적인(70 ㎏) 인간의 경우 1일 약 1 내지 약 4회의 치료계획(regimen)으로 약 0.1 ㎎ 내지 약 3000 ㎎, 또는 그 안의 임의의 특정 양 또는 범위, 특히 약 1 ㎎ 내지 약 1000 ㎎, 또는 그 안의 임의의 특정 양 또는 범위, 또는 더욱 특히 약 10 ㎎ 내지 약 500 ㎎, 또는 그 안의 임의의 특정 양 또는 범위의 활성 성분의 용량 범위를 포함하지만; 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 치료될 질환, 증후군, 상태 및 장애에 따라 달라질 것임이 당업자에게 명백하다.

[0408] 경구 투여에 있어서, 약제학적 조성물은 바람직하게는 약 1.0, 약 10, 약 50, 약 100, 약 150, 약 200, 약 250, 및 약 500 밀리그램의 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 정제의 형태로 제공된다.

[0409] 유리하게는, 화학식 (I)의 화합물은 1일 1회 용량으로 투여될 수 있거나, 총 1일 투여량은 1일 2회, 3회 및 4회의 분할 용량으로 투여될 수 있다.

[0410] 투여되는, 화학식 (I)의 화합물의 최적 용량은 용이하게 결정될 수 있으며, 사용되는 특정 화합물, 투여 방식,

제제의 역가, 및 질환, 증후군, 상태 또는 장애의 진행정도에 따라 달라질 것이다. 또한, 대상 성별, 연령, 체중, 식이 및 투여 시간을 비롯한 치료될 특정 대상과 관련된 인자에 따라, 적절한 치료 레벨 및 원하는 치료 효과를 달성하도록 용량을 조절해야 할 것이다. 따라서, 상기 투여량은 평균적인 경우의 예이다. 물론 더 많거나 더 적은 투여량 범위가 유익한 개별적인 경우가 있을 수 있으며, 그러한 경우도 본 발명의 범주 내이다.

[0411] 화학식 (I)의 화합물의 사용이 그를 필요로 하는 대상에 필요할 때에는 언제나, 화학식 (I)의 화합물은 임의의 상술한 조성물 및 투여 계획으로 투여될 수 있거나, 당업계에서 확립된 조성물 및 투여 계획에 의해 투여될 수 있다.

[0412] 본 발명의 일 실시 형태는 3-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[*b*]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산(화합물 97)과, 약제학적으로 허용가능한 담체, 약제학적으로 허용가능한 부형제 및 약제학적으로 허용가능한 희석제 중 적어도 하나를 포함하는 약제학적 조성물이다.

[0413] 본 발명의 다른 실시 형태는 (3*S*)-3-[4-[[3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산(화합물 2)과, 약제학적으로 허용가능한 담체, 약제학적으로 허용가능한 부형제 및 약제학적으로 허용가능한 희석제 중 적어도 하나를 포함하는 약제학적 조성물이다.

[0414] GPR40 작용제로서, 화학식 (I)의 화합물은 질환, 증후군, 상태 또는 장애가 GPR40 수용체의 작용을 비롯한 조절에 의해 영향을 받는 동물, 포유동물 및 인간을 포함하는 대상에서 질환, 증후군, 상태 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 유용하다. 그러한 방법은 그러한 치료 또는 예방을 필요로 하는 동물, 포유동물 및 인간을 포함하는 대상에게 화학식 (I)의 화합물, 염 또는 용매화물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하고/포함하거나, 이러한 단계로 이루어지고/이루어지거나, 기본적으로 이러한 단계로 이루어진다.

[0415] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 제2형 당뇨병, 비만, 비만 관련 질환, 내당능장애, 인슐린 내성, 대사증후군, 고혈압 및 콜레스테롤/지질과 같은 기타 심혈관계 위험인자, 골다공증, 염증 및 습진; 바람직하게는, 제2형 당뇨병, 대사증후군 및 내당능장애; 더욱 바람직하게는, 제2형 당뇨병 또는 내당능장애로 이루어진 군으로부터 선택되는, GPR40의 작용에 의해 영향을 받는 장애의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0416] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 제2형 당뇨병의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0417] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 비만의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0418] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 대사증후군의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0419] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 인슐린 내성의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0420] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 내당능장애의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0421] 일반적인 합성 방법

[0422] 대표적인 본 발명의 화합물은 후술되는 하기 반응 도식 및 실시예에 예시된 후술되는 일반적인 합성 방법에 따라 합성될 수 있다. 반응 도식은 실례이기 때문에, 본 발명은 반응 도식 및 실시예에 기재된 화학 반응 및 조건에 의해 제한되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 반응 도식 및 실시예에 사용된 다양한 출발 물질은 시판 중이거나 충분히 당업자의 기술 이내인 방법에 의해 제조될 수 있다. 변수는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

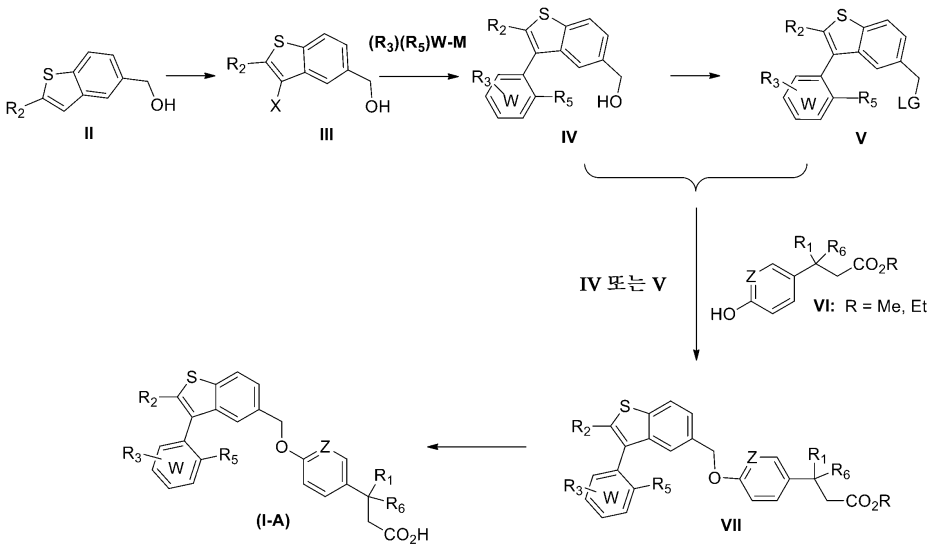
[0423] 본 명세서, 특히 반응 도식 및 실시예에서 사용되는 약어는 하기와 같다:

| | |
|---|---|
| ADDP | 아조다이카르복실산 다이피페리다이드 |
| aq | 수성 |
| 9-BBN | 9-보라바이사이클로[3,3,1]노난 |
| BINAP | 2,2'-비스[1,1-다이페닐포스피노]-1,1'-바이나프탈렌 |
| Boc | *tert*-부톡시카르보닐 |
| CDI | 1,1'-카르보닐다이이미다졸 |
| CyJohnPhos | (2-바이페닐)다이사이클로헥실포스핀 |
| DBAD | 다이-tert-부틸 아조다이카르복실레이트 |
| DCE | 1,2-다이클로로에탄 |
| DCM | 다이클로로메탄 |
| DEA | 다이에틸아민 |
| DEAD | 다이에틸 아조다이카르복실레이트 |
| DIAD | 다이아이소프로필 아조다이카르복실레이트 |
| DIBAL-H | 수소화다이아이소부틸알루미늄 |
| DIEA | 다이아이소프로필에틸아민 |
| DME | 에틸렌 글리콜 다이메틸 에테르 |
| DMF | 다이메틸포름아미드 |
| DMSO | 메틸 설폭사이드 |
| EDC | N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보다이이미드 |
| EDCI | 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이이미드 하이드로클로라이드 |
| Et | 에틸 |
| EtOAc | 아세트산에틸 |
| h | 시간 |
| HATU | O-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 |
| HBTU | 2-(1*H*-벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트) |
| HCl | 염산 |
| HPLC | 고성능 액체 크로마토그래피 |
| LAH | 수소화알루미늄리튬 |
| LCAP | 액체 크로마토그래피 면적 비율 |
| LCMS | 질량 분석계를 이용한 고압 액체 크로마토그래피 |
| mCPBA | 3-클로로퍼벤조산 |
| Me | 메틸 |
| MeCN | 아세토니트릴 |
| MeOH | 메틸 알코올 |
| mg | 밀리그램 |
| MOM | 메톡시메틸 |
| MTBE | 메틸 *t*-부틸 에테르 |
| NBS | N-브로모석신이미드 |
| NCS | N-클로로석신이미드 |
| NIS | N-요오도석신이미드 |
| NMP | N-메틸-2-피롤리돈 |
| N,N-DMA | N,N-다이메틸아세트아미드 |
| PCC | 클로로크롬산피리디늄 |
| PDC | 중크롬산피리디늄 |
| $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ | 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드 다이클로로메탄 착물) |
| $Pd_2(dba)_3$ | 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0) |
| PPTS | 피리딘 p-톨루엔설포네이트 |
| $P(o\text{-tol})_3$ | 트라이(*o*-톨릴)포스핀 |
| rt | 실온 |
| RuPhos | 2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이아이소프로폭시바이페닐 |
| satd. | 포화 |
| SPhos | 2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이메톡시바이페닐 |
| TBTU | *O*-벤조트라이아졸-1-일-*N*,*N*,*N*',*N*'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 |
| $Tf_2O$ | 트라이플산 무수물(triflic anhydride) |
| TFA | 트라이플루오로아세트산 |
| THF | 테트라하이드로푸란 |
| THP | 테트라하이드로피라닐 |

[0424]

[0425] 반응 도식 A는 A가 $-CH_2O-$인 특정한 본 발명의 화합물의 제조 방법을 예시한다.

[0426] **반응 도식 A**




[0427]

[0428] 특정한 화학식 (I-A)의 화합물은 반응 도식 A에 예시된 일반적인 합성 경로에 의해 개요된 바와 같이 합성될 수 있다. 바람직하게는 0 내지 50℃의 온도에서 5-하이드록시메틸벤조티오펜 II를 DCM, DCE, $CCl_4$, THF, 다이옥산, DMF 등과 같은 적절한 용매 중에서 할로겐화 시약, 예컨대 NBS, NIS로 처리하거나, HOAc 중에서 $Br_2$로 처리하여, 3-할로겐화 벤조티오펜 III (여기서, X는 브롬 또는 요오드임)을 얻을 수 있다. 할로겐화 벤조티오펜 III을 적절한 커플링 조건 하에 화학식 $(R_3)(R_5)W$-M (여기서, $R_3$, $R_5$ 및 W는 본 명세서에 정의된 바와 같음)과 반응시켜, 대응하는 화학식 IV의 커플링 생성물을 얻을 수 있다. M이 (a) 화학식 $(R_3)(R_5)W$-$B(OH)_2$의 화합물을 생성하는 보론산; (b) 적절히 선택된 보론산에스테르, 예컨대 피나콜라토보릴, 네오펜틸글리콜라토보릴 등; (c) 적절히 선택된 트라이알킬스타닐, 예컨대 트라이(*n*-부틸)주석 등; (d) 적절히 선택된 트라이알킬실릴, 예컨대 트라이알릴실릴 등; (e) 적절히 선택된 아릴다이알킬실릴, 예컨대 2-(하이드록시메틸)페닐다이메틸실릴 등 또는 (f) 적절히 선택된 유기 아연 시약, 예컨대 $(R_3)(R_5)W$-ZnX (여기서, X는 할로겐, 예컨대 Cl, Br 또는 I임)일 수 있는 화학식 $(R_3)(R_5)W$-M의 화합물이 선택된다.

[0429] 예를 들어, M이 바람직하게는 $-B(OH)_2$ 또는 적절히 선택된 W 치환된 보론산에스테르인 화학식 $(R_3)(R_5)W$-M의 화합물을 스즈키(Suzuki) 커플링 조건 하에, 더욱 바람직하게는 적절히 선택된 팔라듐 촉매, 예컨대 아세트산팔라듐(II), 염화팔라듐(II), *비스*(아세토니트릴)-다이클로로-팔라듐(II), 알릴염화팔라듐(II) 이량체, *트리스(*다이벤질리덴아세톤) 다이팔라듐 (0) ($Pd_2(dba)_3$), 2-(다이-*tert*-부틸포스피노)바이페닐, 다이클로로-비스(다이-*tert*-부틸페닐포스핀)-팔라듐 (II), [1,1'-*비스*-(다이페닐포스피노)-페로센]-팔라듐 (II) 다이클로라이드 다이클로로메탄 부가물 ($PdCl_2$(dppf)·DCM), *테트라키스*(트라이페닐포스핀) 팔라듐(0) ($Pd(PPh_3)_4$), (1,1'-비스(다이-*tert*-부틸포스피노)페로센 염화팔라듐(II) 등의 존재 하에, 임의로 적절히 선택된 리간드, 예컨대 트라이페닐포스핀, 트라이-*o*-톨릴포스핀, 트라이부틸포스핀, 트라이(*tert*-부틸)-포스핀, 트라이사이클로헥실포스핀, 1,1'-비스(다이페닐포스피노)-페로센, 2-(다이사이클로헥실포스피노)-2',4',6'-트라이-i-프로필-1,1'-바이페닐, S-Phos, Ru-Phos, *비스*[2-(다이페닐-포스피노)페닐] 에테르, 2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이메톡시바이페닐, 트리스(2-푸릴)포스핀, 1-부틸-3-메틸이미다졸륨 헥사플루오로포스페이트 등의 존재 하에, 적절히 선택된 무기 염기, 예컨대 탄산세슘, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 플루오르화세슘, 플루오르화칼륨, 플루오르화테트라부틸암모늄, 칼륨 *tert*-부톡사이드, 나트륨 *tert*-부톡사이드, 수산화나트륨, 중탄산나트륨; 인산칼륨 또는 바람직하게는 탄산나트륨의 존재 하에, 적절히 선택된 용매, 예컨대 에탄올, THF, DMF, 톨루엔, 벤젠, DME, $H_2O$, 1,4-다이옥산 등, 또는 이들의 조합 중에서 약 실온 내지 약 180℃의 범위의 온도에서 화학식 III의 화합물과 반응시킬 수 있다.

[0430] 화학식 IV의 화합물을 미츠노부(Mitsunobu) 조건 (검토를 위해, 문헌[Mitsunobu, O. *Synthesis* (1981), 1-28] 참조) 하에 트라이페닐포스핀, 트라이-*n*-부틸포스핀, 트라이-*tert*-부틸포스핀 또는 수지 결합 트라이페닐포스핀 등가물, 예컨대 PS-$PPh_3$ 및 아지도 커플링 시약, 예컨대 DIAD, ADDP, DBAD 또는 DEAD 등의 존재 하에 THF,

MeCN, 톨루엔, N,N-DMA 등과 같은 유기 용매 중에서 바람직하게는 25 내지 100℃의 온도에서 화학식 VI (여기서, $R_1$ 및 $R_6$는 본 명세서에 정의된 바와 같음)의 화합물과 반응시켜, 화학식 VII의 화합물을 얻을 수 있다.

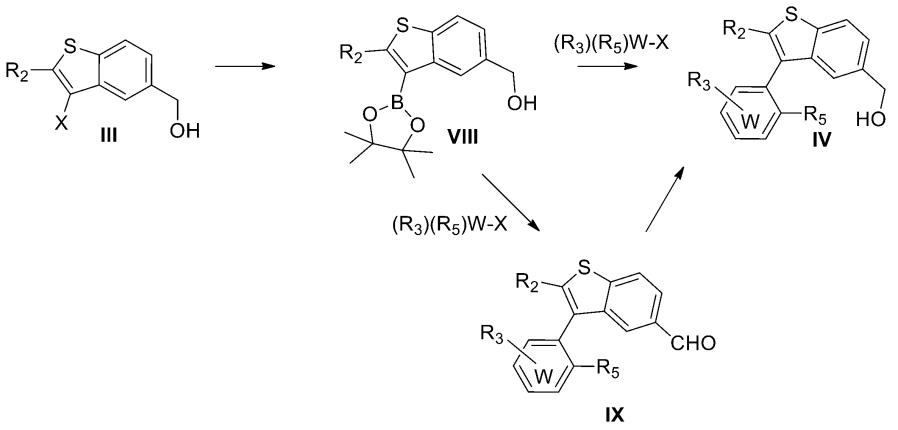
[0431] 대안적으로, 화학식 IV의 화합물의 알코올 작용기를 화학식 V의 화합물에 의해 예시된 바와 같이 적절한 이탈기 (LG), 예컨대 Cl, Br, I, 토실레이트, 메실레이트, 노실레이트 등 (문헌[March, J. *Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms and Structure*, 2nd ed.; McGraw-Hill Co.: New York, 1977; pp 326]에 기재된 바와 같이)으로 변환시킨 다음에, 적절한 염기의 존재 하에 화학식 VI의 화합물과 반응시켜, 화학식 VII의 화합물을 얻을 수 있다. 예를 들어, 화학식 IV의 화합물을 염기, 예컨대 $K_2CO_3$, $Cs_2CO_3$, KOH, NaH 등의 존재 하에 NMP, DMF, THF 등과 같은 용매 중에서 바람직하게는 25 내지 150℃의 온도에서 할로겐화 반응물, 예컨대 염화옥살릴, 브롬화옥살릴, 염화티오닐, 브롬화티오닐, $Ph_3P'Br_2$, $PBr_3$ 등, 또는 할로겐화설포닐, 예컨대 염화토실, 염화메실, 염화노실 등으로 처리하여, 화학식 V의 화합물을 얻을 수 있다. 화학식 V의 화합물의 반응물을 적절한 염기, 예컨대 $K_2CO_3$, $Cs_2CO_3$, KOH, NaH 등의 존재 하에 NMP, DMF, THF 등과 같은 용매 중에서 바람직하게는 25 내지 150℃의 온도에서 화학식 VI의 화합물과 반응시켜, 화학식 VII의 화합물을 얻을 수 있다.

[0432] 화학식 VII의 화합물의 에스테르 작용기의 가수분해를 다양한 조건 하에 행하여, 화학식 (I-A)의 화합물을 제공할 수 있다(예를 들어, 문헌[T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1999]에 기재됨). 예를 들어, 화학식 VII의 화합물을 용매, 예컨대 THF, EtOH, MeOH, 다이옥산, 물 등, 또는 이들의 혼합물 중에서 25℃ 내지 100℃의 온도에서 염기, 예컨대 NaOH, LiOH, KOH, CsOH 등으로 처리하여, 화학식 (I-A)의 화합물을 얻을 수 있다. 이러한 변환에 대한 바람직한 방법은 화학식 VII의 화합물을 혼합 용매, 예컨대 THF/MeOH 중에서 약 실온에서 염기 수용액, 예컨대 NaOH 또는 LiOH로 처리하는 것을 포함한다.

[0433] 특정한 화학식$(R_3)(R_5)$W-M, IV, V 또는 VII의 화합물에서, $R_3$가 적절한 작용성 보호기(P) (예를 들어, 문헌[*Protective Groups in Organic Chemistry*, J.F.W. McOmie, Ed.; Plenum Press: 1973; and T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1999]에 기재된 것들)를 임의로 가질 수 있는 작용기를 포함할 수 있음을 이해해야 한다. $R_3$가 하나 이상의 아미노기로 치환되는 그러한 경우에는, 적절한 보호기, 예컨대 Boc, Cbz 등이 혼입될 수 있으며, 당업자에게 공지된 적절한 조건 하에 탈보호되어, 본 발명의 화학식 (I-A)의 화합물을 얻을 수 있다. 예를 들어, Boc 보호된 아민은 HCl, TFA 등과 같은 시약을 사용하여 산성 조건 하에 탈보호될 수 있다. 마찬가지로, Cbz 보호된 아민은 산성 조건 하에 또는 수소화 분해 하에 탈보호될 수 있다. $R_3$가 카르복실기로 치환되는 경우에는, 적절한 보호기, 예컨대 메틸, 에틸 및 *t*-부틸 에스테르 등이 혼입될 수 있으며, HCl, TFA 등과 같은 산성 조건 하에 탈보호될 수 있다. $R_3$가 하이드록실기로 치환되는 경우에는, 적절한 보호기, 예컨대 MOM, THP, *t*-부틸 에테르, 아세토나이드 (1,2-다이하이드록실화 치환기의 경우) 등이 혼입될 수 있으며, HCl, TFA 등과 같은 산성 조건 하에 탈보호될 수 있다. 탈보호에 의해 생성된 마스킹되지 않은 작용기를 당업계에 공지된 방법에 따라 추가로 화학 변환시켜, 추가의 화학식 (I-A)의 유도체를 얻을 수 있다.

[0434] 특정한 경우에, 본 발명의 화학식 IV의 화합물은 반응 도식 B에 예시된 바와 같이, 유리하게는 대체 크로스 커플링법에 의해 제조될 수 있다.

[0435] **반응 도식 B**

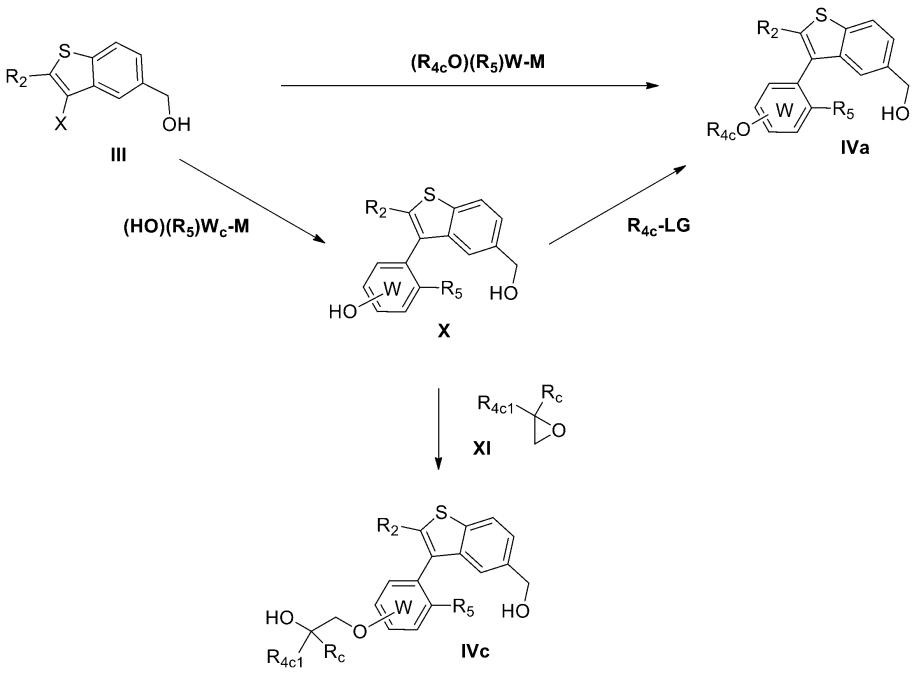



[0436]

[0437] 반응 도식 A에 대하여 상술한 스즈키 커플링 조건 하에, 화학식 III의 화합물을 비스(피나콜라토)다이보론과 반응시켜, 대응하는 화학식 VIII의 보롤란을 얻을 수 있다. 이어서, 화학식 VIII의 화합물을 화학식 $(R_3)(R_5)W$-X (여기서, $(R_3)(R_5)W$ 및 X는 반응 도식 A에서 정의한 바와 같음)의 방향족 할로겐화물과 반응시켜, 화학식 IV의 화합물을 직접 얻을 수 있다. 특정한 경우에는, 이러한 커플링 반응에 의해, 대응하는 화학식 IX의 알데히드 화합물을 얻고, THF, 에테르, 다이옥산, MeOH, EtOH 등과 같은 용매 중에서 바람직하게는 0 내지 75℃의 온도에서 적절한 환원제 (문헌[Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations. A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd ed.; Wiley-VCH: New York, 1999; pp 61]에 기재된 바와 같음), 예를 들어 $NaBH_4$, LAH, $B_2H_6$, DIBAL-H, $NaCNBH_3$, $AlH_3$, $LiAlH(O\text{-}t\text{-}Bu)_3$, $KBH(O\text{-}i\text{-}Pr)_3$ 등, 바람직하게는 $NaBH_4$ 또는 $B_2H_6$로 처리하여, 화학식 IV의 알코올을 얻을 수 있다.

[0438] $R_3$가 $-OR_{4c}$인 본 발명의 특정한 화학식 IV의 화합물은 반응 도식 C에 예시된 바와 같이 제조될 수 있다. 본 명세서에 기술한 바와 같이, $R_{4c}$는 $R_4$이며, 여기서 하이드록시 치환된 $R_4$ 치환기는 통상적인 하이드록시 보호기로 적절히 보호된다.

[0439] **반응 도식 C**



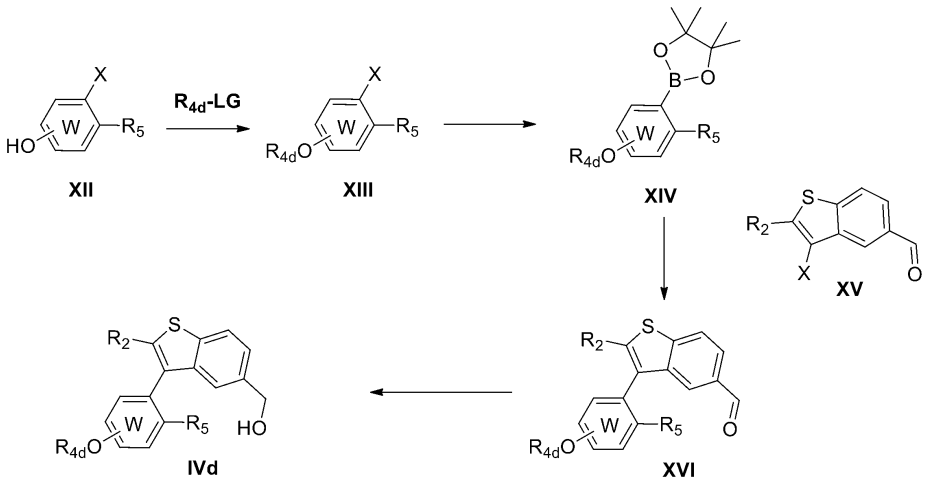

[0440]

[0441] 화학식 III의 화합물을 상술한 커플링 조건 하에 화학식 $(R_{4c}O)(R_5)W$-M (여기서, W, $R_5$ 및 M은 반응 도식 A에서 정의한 바와 같음)의 화합물로 처리하여, 화학식 IVa의 화합물을 직접 얻을 수 있다. 대안적으로, 화학식 III

의 화합물을 상술한 적절한 커플링 조건 하에 화학식 (HO)($R_5$)$W_c$-M (여기서, $W_c$는 페닐이고, M은 바람직하게는 보론산 또는 보론산에스테르임)의 화합물과 반응시켜, 대응하는 화학식 X의 커플링 생성물을 얻을 수 있다. 화학식 X의 화합물을 염기, 예컨대 $K_2CO_3$, $Cs_2CO_3$, KOH, NaH 등의 존재 하에 NMP, DMF, THF 등과 같은 용매 중에서 바람직하게는 25 내지 150℃의 온도에서 화학식 $R_{4c}$-LG (여기서, LG는 상술한 적절한 이탈기임)의 화합물로 알킬화하여, 화학식 IVa의 화합물을 얻을 수 있다. 대안적으로, 화학식 X의 화합물을 화학식 XI (여기서, $R_c$는 수소이고, $R_{4c1}$은 $C_{1-6}$알킬, $C_{3-7}$사이클로알킬 또는 $C_{1-3}$알콕시($C_{1-8}$)알킬로서 정의한 바와 같음)의 에폭사이드와 반응시켜 알킬화하여, 화학식 IVc의 화합물을 얻을 수 있다. 유사하게는, 화학식 X의 화합물을 화학식 XI (여기서, $R_c$ 및 $R_{4c1}$은 함께, $C_{4-7}$스피로사이클로알킬, 스피로 융합된 1,1-다이옥시도-테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일 및 스피로 융합된 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 스피로 융합된 고리를 형성할 수 있음)의 에폭사이드와 반응시켜 알킬화하여, 추가의 화학식 IVc의 화합물을 얻을 수 있다. 화학식 XI의 에폭사이드와의 반응은 바람직하게는 염기, 예컨대 $K_2CO_3$, $Cs_2CO_3$, KOH 등의 존재 하에 NMP, DMF, THF 등과 같은 용매 중에서, 바람직하게는 약 25 내지 약 125℃의 온도에서 행해진다.

[0442] 대안적으로, $R_3$가 -$OR_{4d}$이고, $R_5$가 Me 또는 $CF_3$인 본 발명의 특정한 화학식 IV의 화합물은 반응 도식 D에 예시된 바와 같이 제조될 수 있다. 본 명세서에 기술한 바와 같이, $R_{4d}$는 $R_4$이며, 여기서 하이드록시 치환된 $R_4$ 치환기는 통상적인 하이드록시 보호기로 적절히 보호된다.

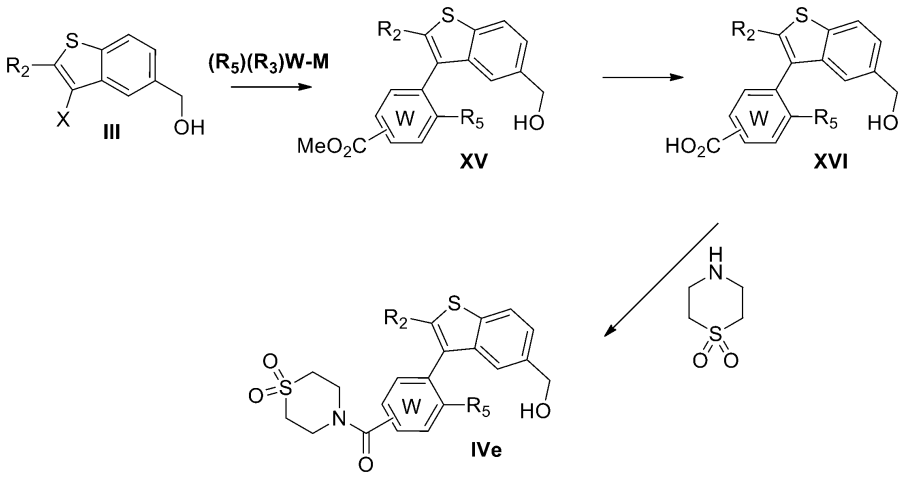
[0443] **반응 도식 D**

[0444] 


[0445] 화학식 XII의 페놀 화합물을 염기, 예컨대 $K_2CO_3$, $Cs_2CO_3$, KOH, NaH 등의 존재 하에 NMP, DMF, THF 등과 같은 용매 중에서 바람직하게는 약 25℃ 내지 약 150℃의 온도에서 화학식 $R_{4d}$-LG (여기서, LG는 상술한 적절한 이탈기임)의 화합물로 알킬화하여, 화학식 XIII의 화합물을 얻을 수 있다. 반응 도식 A에 정의한 바와 같이, 화학식 XIII의 화합물을 스즈키 커플링 조건 하에 비스(피나콜라토)다이보론으로 처리하여, 대응하는 화학식 XIV의 보롤란을 얻을 수 있다. 반응 도식 A에 정의한 바와 같이, 화학식 XIV의 보롤란을 스즈키 커플링 조건 하에 화학식 XV의 벤조티오펜 알데히드와 반응시켜, 화학식 XVI의 아릴화 벤조티오펜 알데히드를 얻을 수 있으며, 이어서 THF, 에테르, 다이옥산, MeOH, EtOH 등과 같은 용매 중에서, 바람직하게는 약 0 내지 약 75℃의 온도에서 적절히 선택된 환원제 (문헌[Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations. A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd ed.; Wiley-VCH: New York, 1999; pp 61]에 기재된 바와 같음), 예컨대 $NaBH_4$, LAH, $B_2H_6$, DIBAL-H, $NaCNBH_3$, $AlH_3$, $LiAlH(O\text{-}t\text{-}Bu)_3$, $KBH(O\text{-}i\text{-}Pr)_3$ 등, 바람직하게는 $NaBH_4$ 또는 $B_2H_6$로 처리하여 환원시켜, 대응하는 화학식 IVd의 벤질형 알코올을 얻을 수 있다.

[0446] 게다가, $R_3$가 1,1-다이옥소-1,4-티아지난-4-일카르보닐인 본 발명의 특정한 화학식 IVe의 화합물은 반응 도식 E에 예시된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0447] **반응 도식 E**

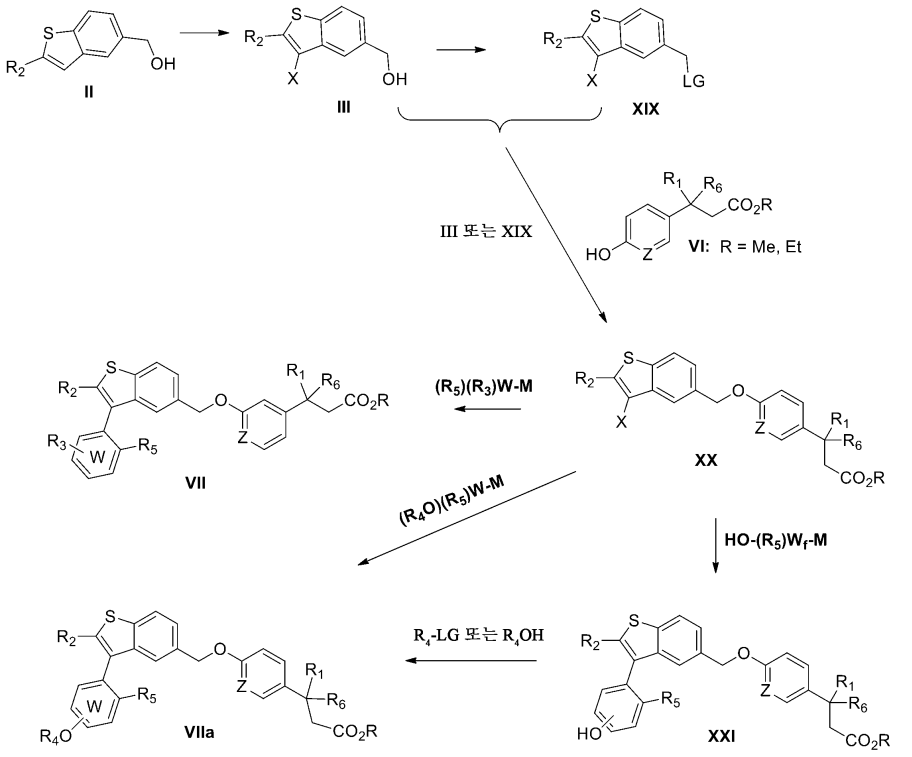



[0448]

[0449] 화학식 III의 화합물을 상술한 적절한 커플링 조건 하에 화학식 $(R_5)(R_3)W$-M (여기서, $(R_5)(R_3)W$-는 메톡시카르보닐 치환된 페닐 또는 피리딜 고리이고, M은 바람직하게는 보론산 또는 보론산에스테르임)의 화합물과 반응시켜, 대응하는 화학식 XV의 커플링 생성물을 얻을 수 있다. 화학식 XV의 화합물의 에스테르 작용기의 가수분해를 상술한 바와 같이, 다양한 조건 하에 행하였다. 이러한 변환에 대한 바람직한 방법은 화학식 XV의 화합물을 혼합 용매, 예컨대 THF/MeOH 중에서 약 실온에서 염기 수용액, 예컨대 NaOH 또는 LiOH로 처리하여, 화학식 XVI의 화합물을 얻는 것을 포함한다. 벤조산 XVI과 티오모르폴린 1,1-다이옥사이드를 DCM, THF, DMF, NMP, N,N-DMA, DMSO 등과 같은 유기 용매 중에서 주위 온도에서 통상적인 커플링제 (문헌[M. Bodansky and A. Bodansky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag: New York, 1984]), 예컨대 EDCI, CDI, DCC, HATU, HBTU, TBTU와 반응시켜, 대응하는 화학식 IVe의 카르복스아미드를 얻을 수 있다.

[0450] $R_3$가 $-OR_4$인 본 발명의 특정한 화학식 VII의 화합물은 반응 도식 F에 예시된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0451] **반응 도식 F**



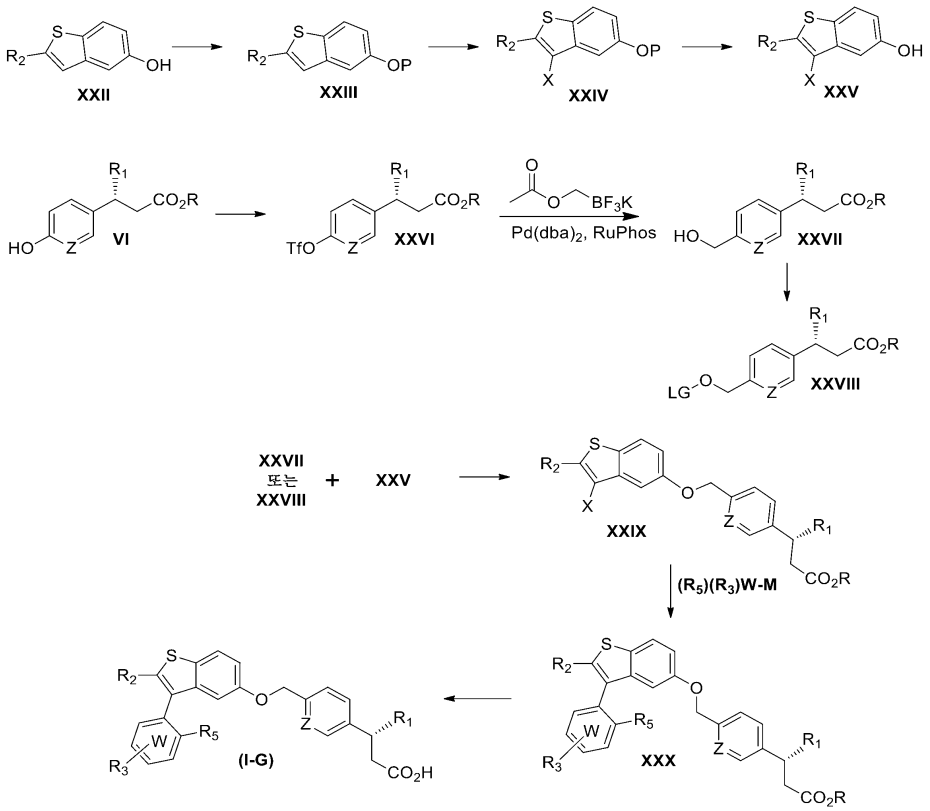

[0452]

[0453] 반응 도식 A에 기술된 바와 같이, 화학식 III의 화합물을 미츠노부 조건 하에 직접 화학식 VI의 화합물과 반응시켜, 화학식 XX의 화합물을 얻을 수 있다. 대안적으로, 화학식 III의 화합물을 화학식 XIX (여기서, LG는 상

술한 적절한 이탈기임)의 화합물로 전환시키고, 상술한 적절한 염기의 존재 하에 화학식 VI의 페놀과 반응시켜, 화학식 XX의 화합물을 얻을 수 있다. 반응 도식 A에 기재된 방법을 사용하여, 화학식 XX의 화합물을 화학식 $(R_5)(R_3)W$-M의 화합물과 반응시켜, 화학식 VII의 화합물을 얻는다. $R_3$가 하이드록시이고, $W_f$가 페닐인 경우, 이러한 반응에 의해 화학식 XXI의 화합물이 얻어진다. 화학식 XXI의 화합물을 상술한 미츠노부 조건 하에 화학식 $R_4OH$의 화합물과 반응시키거나, 상술한 적절한 염기의 존재 하에 화학식 $R_4$-LG 의 화합물과 반응시켜, 화학식 VIIa의 화합물을 얻을 수 있다. 대안적으로, 화학식 XX의 화합물을 화학식 $(R_4O)(R_5)W$-M의 화합물과 반응시켜, 화학식 VIIa의 화합물을 직접 얻을 수 있다.

[0454] A가 $-OCH_2-$인 본 발명의 특정한 화학식 (I)의 화합물은 반응 도식 G에 예시된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0455] **반응 도식 G**



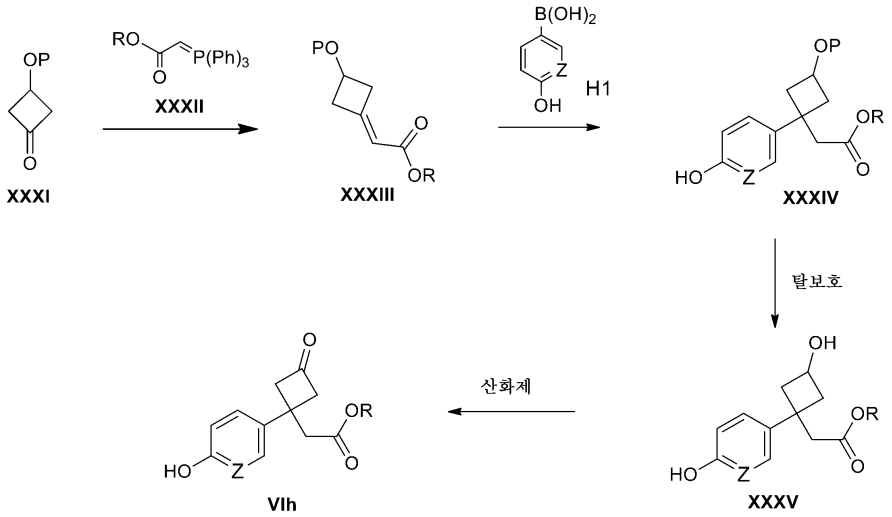

[0456]

[0457] 화학식 XXII의 하이드록시벤조티오펜을 화학식 XXIII (여기서, 페놀기는 적절한 작용성 보호기(P)를 가짐)의 화합물로 전환시킬 수 있다. THP, MOM, SEM, TBDMS 등의 에테르, TBDMS 등의 실릴 에테르, 또는 아세테이트, 벤조에이트, 피발로에이트 등의 에스테르를 비롯한, 할로겐화 조건에 안정한 적절한 보호기가 혼입될 수 있다. 화학식 XXIII의 화합물의 할로겐화에 의해, 화학식 XXIV의 화합물이 얻어지고, 당업자에게 공지된 적절한 조건 하에 탈보호되어 화학식 XXV의 화합물이 얻어질 수 있다. 화학식 VI의 페놀은 화학식 XXVI의 트라이플레이트의 중간체를 통해 대응하는 화학식 XXVII의 벤질 알코올로 동족체화될 수 있다. 따라서, 화학식 XXVI의 트라이플레이트에 대하여, 무라이(Murai; 문헌[Murai, N. et al., *Org. Lett.*, 2012, *14*, 1278-1281])에 의해 기재된 조건에 따라, 칼륨 아세톡시메틸트라이플루오로보레이트로 팔라듐 촉매 직접 하이드록시메틸화를 행하여, 화학식 XXVII의 벤질형 알코올을 얻을 수 있다. 반응 도식 A에 기술된 바와 같이, 화학식 XXVII의 화합물을 미츠노부 조건 하에 직접 화학식 XXV의 화합물과 반응시켜, 화학식 XXIX의 화합물을 얻을 수 있다. 대안적으로, 화학식 XXVII의 화합물을 화학식 XXVIII (여기서, LG는 상술한 적절한 이탈기임)의 화합물로 전환시키고, 상술한 적절한 염기의 존재 하에 화학식 XXV의 페놀과 반응시켜, 화학식 XXIX의 화합물을 얻을 수 있다. 반응 도식 A에 기술된 바와 같이, 화학식 XXIX의 화합물을 상술한 적절한 커플링 조건 하에 화학식 $(R_5)(R_3)W$-M (여기서, M은 바람직하게는 보론산 또는 보론산에스테르임)의 화합물과 반응시켜, 대응하는 화학식 XXX의 커플링 생성물을 얻을 수 있다. 반응 도식 A에 기재된 후속 에스테르 가수분해에 의해, 화학식 (I-G)의 화합물이 얻어진다.

[0458] 화학식 VI (여기서, $R_6$와 함께 취해진 $R_1$은 3-옥소사이클로부타닐임)의 화합물은 반응 도식 H에 예시된 바와 같

이 제조될 수 있다.

[0459] **반응 도식 H**

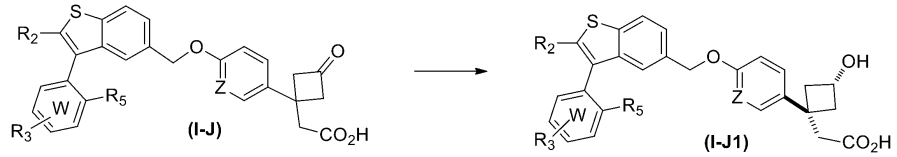



[0460]

[0461] 화학식 XXXI (여기서, P는 상술한 적절한 보호기임)의 3-(하이드록시 보호된)-사이클로부탄온을 화학식 XXXII의 포스포르아닐리덴 아세테이트로 올레핀화하여, 화학식 XXXIII의 카르복실리데닐 사이클로부탄을 얻고, 이어서 화학식 H1의 보론산을 사용하여 금속 촉매 컨쥬게이트 부가 반응을 행하여, 화학식 XXXIV의 3,3-이치환된 사이클로부탄을 얻을 수 있다. 적절한 금속 촉매계는 THF, 다이옥산, 톨루엔, 물 등과 같은 용매 중에서 약 25 ℃ 내지 약 100℃의 온도에서의 클로로(1,5-사이클로옥타다이엔)로듐(I) 이량체, $(Pd_2(dba)_3)·CHCl_3/PPh_3$, $RhCl_3$/BINAP, 아세틸아세토나토비스(에틸렌)로듐(I)/BINAP, $Pd(OAc)_2$/2,2'-바이피리딘 등을 포함한다. 당업계에 공지된 적절한 조건 하에서의 후속 탈보호에 의해, 화학식 XXXV의 하이드록시사이클로부탄을 얻어, 산화시켜, 화학식 VIh의 사이클로부탄온을 얻을 수 있다. 이러한 변환을 행하기 위한 적절한 산화제로는 DCM, DCE, DMSO 등과 같은 용매 중에서 약 -20℃ 내지 약 80℃의 온도에서의 $SO_3$-피리딘 복합체, PDC, PCC, $MnO_2$, DMSO/NCS, DMSO/$Ac_2O$, DMSO/DCI 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0462] 특정한 화학식 (I-J1)(여기서, $R_1$ 및 $R_6$는 함께, 3-하이드록시사이클로부탄-1-일을 형성함)의 화합물은 반응 도식 J에 예시된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0463] **반응 도식 J**

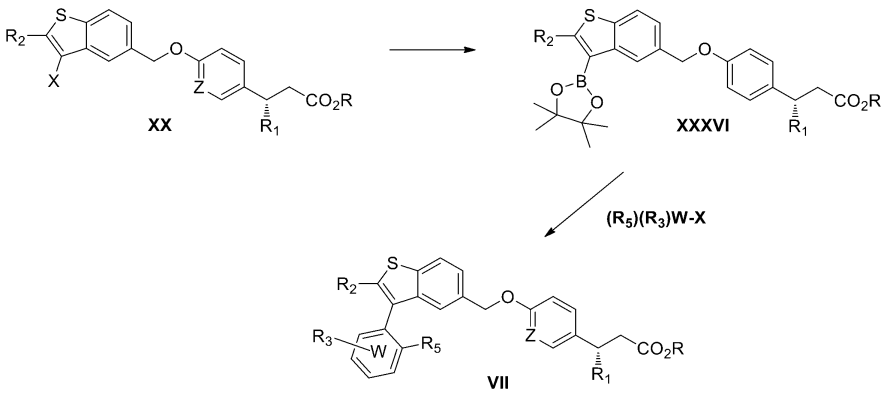



[0464]

[0465] 화학식 (I-J)의 화합물을 적절한 환원제로 처리하여, 카르복실산 작용기의 존재 하에서 케톤을 선택적으로 환원시켜, 화학식 (I-J1)의 화합물을 얻을 수 있다. 특히, 벌키한 환원제는 케톤 작용기의 입체선택적 환원을 행하여, 상대적인 입체화학적 배열이 화학식 (I-J1)의 화합물로 나타낸 대응하는 알코올이 얻어지는 것으로 알려져 있다. 적절한 환원제에는 바람직하게는 THF, 에테르, 다이옥산, 톨루엔 등과 같은 용매 중에서 약 -70℃ 내지 50℃의 온도에서의 수소화붕소 유도체, 예컨대 리튬 트라이-*sec*-부틸보로하이드라이드, 칼륨 트라이-*sec*-부틸보로하이드라이드 등; 다이시아밀보란(disiamylborane), 9-BBN, 다이아이소피노캄페일보란(diisopinocampheylborane) 등이 포함된다.

[0466] 특정한 경우에, 본 발명의 화학식 VII의 화합물은 반응 도식 K에 예시된 바와 같이, 유리하게는 대체 크로스 커플링법에 의해 제조될 수 있다.

[0467] 반응 도식 K

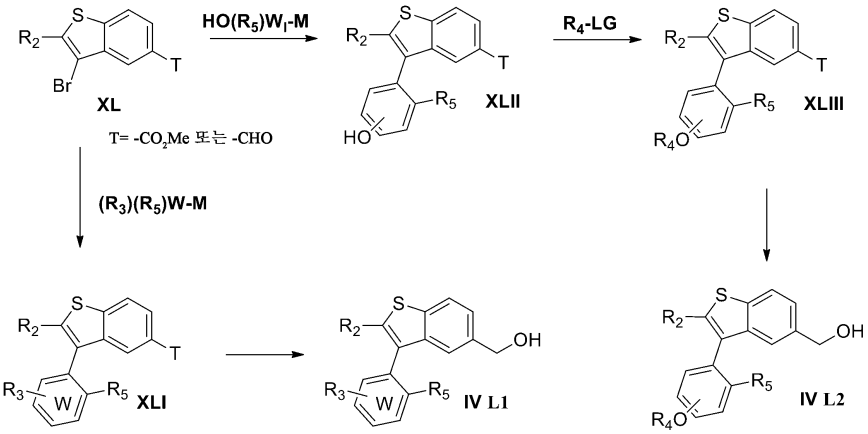



[0468]

[0469] 반응 도식 D에 대하여 상술한 스즈키 커플링 조건 하에, 화학식 XX의 화합물을 이의 화학식 XXXVI의 대응하는 보로네이트 에스테르로 전환시키고, 이어서 화학식 $(R_5)(R_3)W$-X (여기서, $(R_5)$는 Me 및 $CF_3$이고, $(R_3)W$-X는 반응 도식 A에서 정의한 바와 같음)의 방향족 할라이드에 커플링시켜, 화학식 VII의 화합물을 직접 얻을 수 있다.

[0470] $R_3$가 $-OR_4$인 본 발명의 특정한 화학식 IV의 화합물은 반응 도식 L에 예시된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0471] 반응 도식 L




[0472]

[0473] 화학식 XL의 화합물을 본 명세서에서 상술한 화학식 $(R_3)(R_5)W$-M의 화합물과 커플링시켜, 화학식 XLI의 화합물을 얻을 수 있다. 당업자에게 공지된 통상적인 방법을 이용한, 화학식 XLI의 화합물의 기 T (에스테르 또는 알데히드)의 환원에 의해, 대응하는 화학식 IV-L1의 메틸알코올이 얻어진다. 대안적으로, 화학식 XL의 화합물을 화학식 $HO(R_5)W_1$-M (여기서, $W_1$은 페닐임)의 화합물과 커플링시켜, 화학식 XLII의 화합물을 얻을 수 있다. 본 명세서에서 상술한 화학식 $R_4$-LG의 시약을 사용한 후속 반응에 의해, 화학식 XLIII의 화합물을 얻을 수 있다. 당업자에게 공지된 통상적인 방법을 이용한, 화학식 XLIII의 화합물의 기 T (에스테르 또는 알데히드)의 환원에 의해, 대응하는 화학식 IV-L2의 메틸알코올이 얻어진다.

[0474] 구체적인 실시예

[0475] 일반적인 절차 A: 아릴브로마이드 또는 아릴아이오다이드 (1 mmol), 아릴보론산, 아릴다이옥사보롤란 또는 비스(피나콜라토)다이보론 (1.5 mmol), 팔라듐 촉매 (0.1 mmol) 및 $K_2CO_3$ (2 내지 3 mmol)의 혼합물을 반응 용기에 넣은 다음에, 아르곤으로 완전히 퍼징하였다. 다이옥산 (3 mL) 및 물 (1.5 mL)을 첨가하여, 혼합물을 80 내지 95℃에서 1 내지 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 EtOAc/$H_2O$ (1:1, 10 mL)에 부어, 수층을 EtOAc (5 mL × 2)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/헵탄)로 정제하여, 원하는 바이아릴 생성물을 얻었다.

[0476] 일반적인 절차 B: 무수 THF (1 mL) 중의 알코올 (0.2 mmol)과 페놀 (0.3 mmol)의 혼합물에, 포스핀 ($Ph_3P$, $Bu_3P$ 또는 $t$-$Bu_3P$; 0.3 mmol)과 아지도다이카르복실레이트 (DEAD, DIAD, DBAD 또는 ADDP; 0.3 mmol)의 혼합물을 첨가하여, 얻어진 용액을 아르곤 하에 1 내지 16시간 동안 교반하였다. 그 다음에 혼합물을 추출 과정 (예를 들어, 포화 $NH_4Cl$ 수용액에 의한 켄칭 (quenching) 및 EtOAc에 의한 추출)에 의해 워크업 (work up)하거나, 감압 하에 직접 농축시키고, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/헵탄) 또는 EtOAc/석유 에테르로 정제하여, 원하는 페놀 에테르를 얻었다.

[0477] 일반적인 절차 C: THF (1 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 중의 에스테르 (0.16 mmol)의 용액에, 수산화물 염기 (1N LiOH (aq) 또는 1N NaOH (aq)) (1 mL)를 첨가하여, 얻어진 혼합물을 실온에서 1 내지 3시간 동안 또는 가수분해가 완료될 때까지 교반하였다. 그 다음에 반응물을 1 내지 2N HCl 또는 2M 시트르산으로 pH 3 내지 4로 산성화시켜, EtOAc/$H_2O$ (10 mL)의 1:1 혼합물에 부었다. 수층을 EtOAc (5 mL × 2)로 추출하여, 합한 유기 추출물을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM (1 mL)에 용해시키고, 생성물을 헵탄으로 침전시켜, 순수한 카르복실산을 얻었다.

[0478] 일반적인 절차 D: DCM (5 mL) 중의 벤질형 알코올 (0.22 mmol)의 빙냉 용액에, 염화티오닐 (0.45 mmol)을 적가하였다. 0 내지 5℃에서 2시간 동안 교반한 후에, 반응물을 물 (약 10 mL), 이어서 DCM (50 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 2개의 상으로 분할한 후에, 유기층을 연속적으로 물, 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세정한 다음에, 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 여과하여, 농축시켜, 대응하는 벤질 클로라이드를 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다.

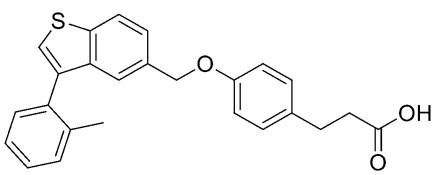
[0479] 일반적인 절차 E: MeCN (2 mL) 중의 벤질 클로라이드 (0.11 mmol), 페놀 (0.14 mmol) 및 $Cs_2CO_3$ (0.17 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 다음에 EtOAc (50 mL)를 첨가하여, 유기층을 연속적으로 물 및 염수로 세정하여, 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 여과하여, 농축시켜, 대응하는 조(crude) 벤질 페닐 에테르를 얻어, 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/헵탄)로 정제하였다.

[0480] 일반적인 절차 F: THF (4 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 중의 벤조티오페닐 알데히드 (1.02 mmol)의 빙냉 용액에, $NaBH_4$ (2.09 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 30분간 교반한 후에, 반응물을 포화 $NH_4Cl$ (10 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (3 × 20 mL)로 추출하여, 합한 유기 추출물을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 20% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 대응하는 벤질형 알코올을 얻었다.

[0481] 일반적인 절차 G: THF (5 mL) 중의 2-(3-옥소-1-아릴사이클로부틸)아세트산 (0.57 mmol)의 용액에, 리튬 트라이-*sec*-부틸보로하이드라이드 (THF 중의 1M; 1.14 mL, 1.14 mmol)를 첨가하여, 얻어진 용액을 50℃에서 20 내지 30분간 교반하였다. 1N HCl을 첨가하여, 반응 용액의 pH를 5 내지 6으로 조절한 다음에, 혼합물을 EtOAc (3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 감압 하에 농축시키고, 이렇게 하여 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중의 60% EtOAc)로 정제하여, 안티 2-((1*r*,3*r*)-3-하이드록시-1-(아릴)사이클로부틸)아세트산을 얻었다.

[0482] 실시예 1

[0483] 3-[4-[[3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]프로판산, Cpd 1

[0484] 


[0485] (A) 아르곤 분위기 하에 THF (15 mL) 중의 5-하이드록시메틸벤조티오펜 (1.45 g; 8.83 mmol)의 빙냉 용액에, NBS (1.73 g; 9.71 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온으로 가온시켜, 3시간 동안 연속 교반하였다. 그 다음에 반응물을 감압 하에 농축시켜, 잔류물을 헵탄 중의 0 내지 20% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 3-브로모-5-하이드록시메틸벤조티오펜 (968 mg, 45%)을 얻었다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.78 - 7.88 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.43 (d, $J$ = 9.6 Hz, 1H), 4.86 (d, $J$ = 5.8 Hz, 2H),

1.84 (t, $J$ = 5.8 Hz, 1H).

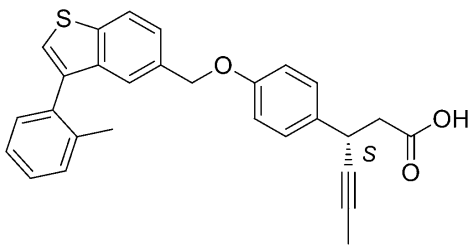
[0486] (B) 5-하이드록시메틸-3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜을 3-브로모-5-하이드록시메틸벤조티오펜 및 2-메틸페닐보론산으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하여, 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{16}H_{14}OS$에 대한 질량 계산치: 254.35, 실측치 277.1 $[M+Na]^+$.

[0487] (C) 메틸 3-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-프로파노에이트를 5-하이드록시메틸-3-(2-메틸페닐)벤조[b]-티오펜 및 메틸 3-(4-하이드록시페닐)프로파노에이트로부터, $PPh_3$ 및 DBAD를 사용하여 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{26}H_{24}O_3S$에 대한 질량 계산치: 416.54, 실측치 439.0 $[M+Na]^+$.

[0488] (D) 3-[4-[[3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]프로판산 (Cpd 1)을 메틸 3-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-프로파노에이트로부터, 염기로서 LiOH와 반응물 산성화를 위한 2N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (d, 1H), 7.42 - 7.50 (m, 2H), 7.27 - 7.38 (m, 5H), 7.10 (d, $J$ = 8.59 Hz, 2H), 6.87 (d, $J$ = 8.59 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 2.89 (t, $J$ = 7.58 Hz, 2H), 2.57 - 2.69 (t, $J$ = 8.08 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H). LC/MS: $C_{25}H_{22}O_3S$에 대한 질량 계산치: 402.51, 실측치 425.1 $[M+Na]^+$.

[0489] 실시예 2

[0490] (3*S*)-3-[4-[[3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산, Cpd 2



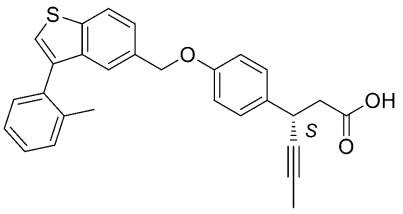

[0491]

[0492] (A) (3*S*)-메틸 3-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-헥스-4-이노에이트를 5-하이드록시메틸-3-(2-메틸페닐)벤조[b]-티오펜 (실시예 1) 및 (3*S*)-메틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (WO 2005086661에 기재된 바와 같이 제조됨)로부터, $PPh_3$ 및 DBAD를 사용하여 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{29}H_{26}O_3S$에 대한 질량 계산치: 454.59, 실측치 455.1 $[M]^+$, 477.0 $[M+Na]^+$.

[0493] (B) (3*S*)-3-[4-[[3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산 (Cpd 2)을 (3*S*)-메틸 3-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와 반응물 산성화를 위한 2N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (d, $J$ = 9.09 Hz, 1H), 7.41 - 7.50 (m, 2H), 7.27 - 7.38 (m, 7H), 6.89 (d, $J$ = 8.59 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.97 - 4.10 (m, 1H), 2.78(dd, $J$ = 8.59, 15.66 Hz, 1H), 2.69(dd, $J$ = 6.57, 15.66 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.82 (d, $J$ = 2.02 Hz, 3H). LC/MS: $C_{28}H_{24}O_3S$에 대한 질량 계산치: 440.56, 실측치 463.1 $[M+Na]^+$.

[0494] 실시예 2a

[0495] (3*S*)-3-[4-[[3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산, Cpd 2




[0496]

[0497] (A) 무수 THF (4.0 L) 중의 다이아이소프로필아민 (422 g, 4.17 mol)의 냉각 (-10 ℃ 내지 5℃) 용액에, *n*-부틸리튬 (헥산 중의 2.5 M, 1517 mL, 3.79 mol)을 불활성 질소 분위기 하에 1.5시간에 걸쳐서 적가하였다. 첨가 완료 시에, 반응 용액을 -10℃ 내지 0℃에서 추가로 30분간 교반한 다음에, -78℃로 냉각시켰다. THF (3.4 L) 중의 5-브로모벤조[b]티오펜 (670 g, 3.16 mol) 및 TMSCl (512 g, 4.74 mol)의 용액을 적가하여, 얻어진 반응 혼합물을 -78℃에서 교반하였다. HPLC 분석으로 판단하여 반응 완료 후에, 여전히 질소 분위기 하에 -78℃ 내지 -65℃의 온도를 유지하면서 $NH_4Cl$ 수용액 (5% w/w, 2 L)을 반응 혼합물에 적가하였다. 그 다음에 혼합물을 실온으로 가온시켜, 수상을 제거하였다. 물 (2 L)을 유기상에 첨가하여, 실온에서 15분간 교반한 후에, 수상을 제거하였다. 합한 수층을 EtOAc (2 L)로 역추출하여, 합한 유기 추출물을 포화 NaCl 수용액 (2 L)으로 세정하여, 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켜, 담황색 액체로서의 (5-브로모벤조[b]티오펜-2-일)트라이메틸실란 (867 g, 순도: 90.0 LCAP)을 얻었다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) $\delta$ 7.93 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 7.72 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 0.37 (s, 9H); LC/MS (APCI$^+$) $m/z$ 283.9 $[M]^+$.

[0498] (B) 불활성 질소 분위기 하에 무수 THF (4.4 L) 중의 (5-브로모벤조[b]티오펜-2-일)트라이메틸실란 (884 g, 3.10 mol)의 냉각 (-78℃) 용액에, *n*-부틸리튬 (헥산 중의 2.5 M, 1489 mL, 3.72 mol)을 50분간에 걸쳐서 적가하였다. -78℃에서 20분간 교반한 후에, THF (1326 mL) 중의 DMF (271 g, 3.72 mol)의 용액을 1시간에 걸쳐서 적하 도입하고, 얻어진 반응 혼합물을 -78℃에서 교반하여, HPLC로 모니터링하였다. 반응 완료 후에 (20분), MeOH (150 mL)를 적가하여, 혼합물을 -78℃에서 15분간 교반하였다. 그 다음에 $NH_4Cl$ 수용액 (5% w/w, 2 L)을 반응 혼합물에 적가한 후에, 혼합물을 실온으로 가온시켜, 수상을 제거하였다. 물 (2 L)을 유기상에 첨가하여, 실온에서 15분간 교반한 후에, 수상을 제거하였다. 합한 수층을 EtOAc (2 L)로 역추출하고, 합한 유기 추출물을 포화 NaCl 수용액 (2 L)으로 세정하여, 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켜, 담황색 고체로서의 조 2-(트라이메틸실릴)벤조[b]티오펜-5-카르브알데히드 (762 g)를 얻었다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) $\delta$ 10.10 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 0.40-0.38 (m, 9H); LC/MS (ES$^+$) $m/z$ 235.1 $[M+H]^+$.

[0499] (C) 2-(트라이메틸실릴)벤조[b]티오펜-5-카르브알데히드 (956 g, 2.9 mol)와 TFA (4.5 L)의 혼합물을 50℃에서 3.5시간 동안 교반하였다. 그 다음에 아세트산 (4.5 L)을 첨가하고, 일단 온도가 다시 50℃에 이르면, 아세트산 (4.5 L) 중의 $Br_2$ (718.5 g, 4.50 mol)의 용액을 2시간에 걸쳐서 적가하였다. 반응물을 50℃에서 추가로 2시간 동안 교반한 다음에, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 여과하여, 여과액을 빙수 (65 L, 5 내지 10℃)에 부어, 2시간 동안 교반한 다음에, 여과하였다. 침전물을 연속적으로 물, $NaHCO_3$ 수용액 (5% w/w) 및 물로 세정한 다음에, 공기 건조시켜 (4일간), 황색 고체로서의 3-브로모벤조[b]티오펜-5-카르브알데히드 (793 g, 83% w/w 순도; $^1$H NMR에 의함)를 얻었다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) $\delta$ 10.16 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.57 (s, 1H); LC/MS (ES$^+$) $m/z$ 240.9 $[M+H]^+$, 242.9 $[M+H+2]^+$.

[0500] (D) 불활성 질소 분위기 하에 유지된 3-브로모-1-벤조티오펜-5-카르브알데히드 (1153 g, 83% w/w 순도; $^1$H NMR에 의함, 3.988 mol), (2-메틸페닐) 보론산 (헤베이 메이싱 케미컬 컴퍼니 리미티드(Hebei Meixing Chemical Co., Ltd.)로부터 구입함, 1627 g, 40% w/w 순도; $^1$H NMR에 의함, 4.786 mol), DME (9.2 L), $H_2O$ (2.3 L), $Na_2CO_3$ (1070 g, 10.09 mol) 및 $Pd(PPh)_3Cl_2$ (140 g, 0.20 mmol)의 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반한 다음에, 실온으로 냉각시켰다. 상분리 및 수상 제거 후에, 유기상을 MTBE (5.5 L)로 희석시키고, 연속적으로 물 (2 × 5.5 L) 및 포화 NaCl 수용액 (5.5 L)으로 세정한 다음에, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조 고체를 MeCN (5L)에 용해시켜, $^1$H NMR에 의해 정량화하였다 (15.0% w/w 순도).

[0501] 조 3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-카르브알데히드 (5334 g, 15.0% w/w; $^1$H NMR 분석에 의함, 1.0 eq.)를 추가로 아세토니트릴 (12 L)로 희석하여, 얻어진 용액을 교반하면서 50℃로 가열하였다. 포화 $NaHSO_3$ 수용액 ($H_2O$ 2007 g 중의 $NaHSO_3$ 825 g)을 50℃의 반응 온도를 유지하면서 1.5시간에 걸쳐서 적가하여, 용액을 추가로 2시간 동안 교반한 다음에, 5 내지 10℃로 냉각시켰다. 1시간 후에, 냉각 혼합물을 여과하여, 침전물을 MeCN (8 L)으

로 슬러리화하고, 여과하였다. 침전물을 물 (10.6 L)에서 실온에서 10분간 교반하고, $Na_2CO_3$ (933 g)를 첨가하여, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. DCM (10.6 L)을 첨가하여, 혼합물을 3.5시간 동안 교반하였다. 상분리 후에, 수층을 DCM (1 × 4 L)으로 추출하여, 합한 유기 추출물을 물 (2 × 4 L)로 세정하고, 감압 하에 농축시켜, 다크 오일 (850 g, 91% w/w 순도; $^1$H NMR에 의함)로서의 3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-카르브알데히드를 얻었다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) $\delta$ 10.06 (s, 1H), 8.29 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.93-7.88 (m, 3H), 7.44-7.31 (m, 4H), 2.15 (s, 3H); LC/MS (ES$^+$) $m/z$ 253.1 $[M+H]^+$.

[0502] (E) 불활성 질소 분위기 하에 유지된, 3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-카르브알데히드 (800 g, 91% w/w 순도, 2.89 mol), 톨루엔 (4 L) 및 메탄올 (400 mL)의 냉각 (0 내지 5℃) 용액에, $NaBH_4$ (54.6 g, 1.445 mol, 0.50 eq.)를 조금씩 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 반응 온도를 20℃ 미만으로 유지하면서, 아세톤 (110 mL)을 20분간에 걸쳐서 적가하여 반응물을 켄칭하였다. 그 다음에 1N HCl 수용액 (1.5 L)을 첨가하고, 상분리 후에, 수상을 톨루엔 (1 × 4L)으로 추출하였다. 합한 유기상을 $NaHCO_3$ 수용액 (5% w/w, 4 L)으로 세정하여, 감압 하에 농축시켰다. 이렇게 하여 얻어진 잔류물을 EtOH (8 L)에 용해시키고; 에코소르브(Ecosorb) C-941 (20% w/w)을 첨가하여, 얻어진 현탁액을 30분간 환류시킨 다음에 여과하였다. 여과액을 약 0.5 L의 체적으로 감압 하에 농축시킨 다음에, 헵탄 (4 L)을 첨가하여, 얻어진 용액을 55 내지 60℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용액을 서서히 실온으로 냉각시킨 다음에, 추가로 0 내지 5℃로 서서히 냉각시켰다. 얻어진 현탁액을 이러한 온도에서 추가로 1시간 동안 교반한 다음에, 여과하였다. 필터 케이크를 수집하여, 25 내지 30℃에서 건조시켜, 백색 고체로서의 (3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올 580 g (순도: 99.3 LCAP, 수율 79%)을 얻었다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) $\delta$ 7.91 (dd, $J$ = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.41-7.28 (m, 7H), 4.74 (s, 2H), 2.17 (s, 3H); LC/MS (ES$^+$) $m/z$ 237.1 $[M-OH]^+$.

[0503] (F) 불활성 질소 분위기 하에, $SOCl_2$ (175.8 g, 1.46 mol, 2.50 eq.) 및 다이클로로메탄 (1.2 L)의 냉각 (0 내지 5℃) 용액에, 다이클로로메탄 (300 mL) 중의 (3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올 (150 g, 99.3% 순도, 0.586 mol) 및 TEA (23.66 g, 0.234 mol, 0.40 eq.)의 용액을 45분간에 걸쳐서 적가하여, 얻어진 냉각 용액을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 그 다음에 반응물을 빙수 (1.5 L)를 첨가하여 켄칭하였다. 상분리 후에, 유기층을 포화 NaCl 수용액 (1.5 L)으로 세정하여, 감압 하에 농축시켜, 적색 오일 (160 g, 97.9% w/w 순도; $^1$H NMR에 의함)로서의 조 5-(클로로메틸)-3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜을 얻었다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) $\delta$ 7.89 (dd, $J$ = 6.0, 2.7 Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 5H), 4.63 (s, 2H), 2.16 (s, 3H); LC/MS (ES$^+$) $m/z$ 237.1 $[M-Cl]^+$.

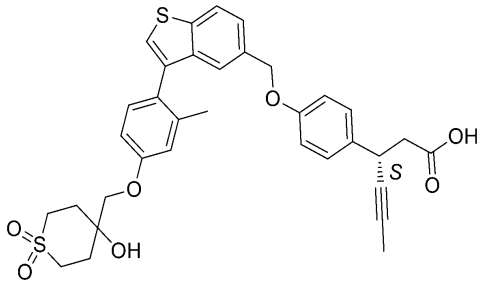
[0504] (G) MeCN (22 L) 중의 5-(클로로메틸)-3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜 (435 g, 97.9% 순도, 1.56 mol), (3*S*)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (신노베이터 인코포레이티드(Synnovator, Inc.; 미국 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재)에서 시판 중임; Cat. # PB05708) (380.4 g, 1.61 mol, 1.05 eq.) 및 $Cs_2CO_3$ (1185 g, 3.56 mol, 2.28 eq.)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여, 필터 케이크를 MeCN (2 L)으로 세정하였다. 합한 여과액을 감압 하에 농축시켜, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (2 내지 50% EtOAc/n-헵탄)로 정제하여, (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트 (700 g, 94% w/w 순도; $^1$H NMR에 의함)를 얻었다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) $\delta$ 7.92 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 7.46-7.34 (m, 2H), 7.37-7.24 (m, 7H), 6.88 (dd, $J$ = 11.6, 2.9 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.16-4.01 (m, 3H), 2.76-2.58 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.81 (d, $J$ = 2.4 Hz, 3H), 1.20 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ES$^+$) $m/z$ 469.1 $[M+H]^+$.

[0505] (H) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트 (630 g, 94% 순도, 1.25 mol), THF (9.0 L), 정제수 (1.2 L), MeOH (0.6 L) 및 무수 LiOH (150 g, 6.25 mol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음에, 감압 하에 농축시켰다. 이렇게 하여 얻어진 잔류물을 정제수 (9.5 L)에 용해시켜, 6N HCl (1.1 L)로 pH 2 내지 3으로 산성화하였다. 얻어진 용액을 EtOAc (2 × 5 L)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 이렇게 하여 얻어진 잔류물을 HOAc (1 L)에 용해시켜, 혼합물을 40 내지 45℃에서 감압 하에 농축시켰다. 이러한 단계를 HOAc 400 mL로 반복하였다. 그 다음에 잔류물을 HOAc

(2.6 L)에 용해시켜, 혼합물을 3시간 동안 60 내지 65℃로 가열한 후, 정제수 (0.8 L)를 3시간에 걸쳐서 적가하였다. 얻어진 현탁액을 60 내지 65℃에서 2시간 동안, 이어서 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하여, 필터 케이크를 연속적으로 AcOH/$H_2O$의 50% (v/v) 용액 (2 × 1.0 L) 및 정제수 (2 × 0.6 L)로 세정하였다. 필터 케이크를 50 내지 55℃에서 12시간 동안 진공 하에 건조시켜, 백색 고체 550 g을 얻었다. 고체를 EtOAc (3.0 L)에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 용액을 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 그 다음에 잔류물을 n-헵탄 (9.0 L)으로 처리하고, 얻어진 현탁액을 실온에서 5시간 동안 교반하여, 여과하였다. 필터 케이크를 50 내지 55℃에서 진공 하에 건조시켜, 백색 고체로서의 (3*S*)-3-[4-[[3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산 (515 g, 순도 99.3%; HPLC에 의함, 97.3% ee)을 얻었다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) $\delta$ 12.22 (s, 1H), 8.07 (d, $J$ = 6.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (dd, $J$ = 6.2, 1.1 Hz, 1H), 7.40-7.22(m, 7H), 6.90 (d, $J$ = 6.6 Hz, 2H), 5.16(s, 2H), 3.92 (td, $J$ = 5.7, 1.8 Hz, 1H), 2.59 (dd, $J$ = 11.7, 6 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.76 (d, $J$ = 1.8 Hz, 3H). $^{13}$C NMR (DMSO-$d_6$) $\delta$ 172.3, 157.5, 139.3, 139.0, 137.0, 136.8, 135.2, 134.1, 133.9, 130.8, 130.6, 128.7, 128.5, 126.4, 126.0, 124.8, 123.6, 122.2, 115.3, 81.1, 78.6, 69.7, 43.3, 33.1, 20.3, 3.7; LC/MS (ES$^+$) $m/z$ 441.1 $[M+H]^+$.

[0506] 실시예 3

[0507] (3*S*)-3-[4-[[3-[4-[(4-하이드록시-1,1-다이옥소티안-4-일)메톡시]-2-메틸페닐]-벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산, Cpd 3

[0508] 

[0509] (A) 5-하이드록시메틸-3-(4-하이드록시-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜을 3-브로모-5-하이드록시메틸벤조티오펜 (실시예 1, 단계 A) 및 4-하이드록시-2-메틸페닐보론산으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{16}H_{14}O_2S$에 대한 질량 계산치: 270.35, 실측치 293.0 $[M+Na]^+$.

[0510] (B) DMF (1.5 mL) 중의 5-하이드록시메틸-3-(4-하이드록시-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜 (162 mg; 0.6 mmol), 1-옥사-6-티아스피로[2.5]옥탄 6,6-다이옥사이드 (107 mg; 0.66 mmol) 및 $K_2CO_3$ (138 mg; 1 mmol)의 혼합물을 90℃에서 6시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응물을 EtOAc와 $NH_4Cl$ 수용액에 분배하여, 수층을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하여, 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헵탄 중의 5 내지 80% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 4-하이드록시-4-((4-(5-(하이드록시메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페녹시)메틸)테트라하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드 (245 mg, 94%)를 얻었다. LC/MS: $C_{22}H_{24}O_5S_2$에 대한 질량 계산치: 432.56, 실측치 455.0 $[M+Na]^+$.

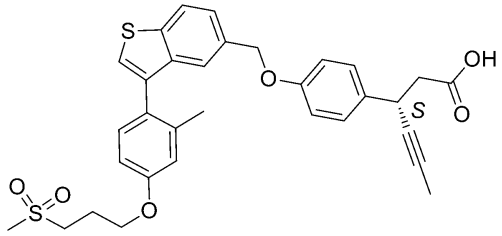
[0511] (C) (3*S*)-메틸 3-(4-((3-(4-((4-하이드록시-1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 4-하이드록시-4-((4-(5-(하이드록시메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페녹시)메틸)테트라하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드 및 (3*S*)-메틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (WO 2005086661에 기재된 바와 같이 제조됨)로부터, $PPh_3$ 및 DBAD를 사용하여 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. MS: $C_{35}H_{36}O_7S_2$에 대한 질량 계산치: 632.8, 실측치 633.2 $[M]^+$, 655.2 $[M+Na]^+$.

[0512] (D)
(3*S*)-3-[4-[[3-[4-[(4-하이드록시-1,1-다이옥소티안-4-일)메톡시]-2-메틸페닐]-벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산 (Cpd 3)을 (3*S*)-메틸 3-(4-((3-(4-((4-하이드록시-1,1-다이옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-

4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와 반응물 산성화를 위한 2N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.49 (m, 2H), 7.27 - 7.32 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 6.82 (dd, *J* = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.98 - 4.10 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.42 - 3.59 (m, 2H), 2.92 - 3.02 (m, 2H), 2.80 (dd, *J* = 15.7, 8.1 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 15.7, 7.1 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.83 (d, *J* = 2.53 Hz, 3H). LC/MS: $C_{34}H_{34}O_7S_2$에 대한 질량 계산치: 618.8, 실측치 619.0 $[M]^+$.

[0513] 실시예 4

[0514] (3*S*)-3-[4-[[3-[2-메틸-4-(3-메틸설포닐프로폭시)페닐]벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산, Cpd 4

[0515] 

[0516] (A) DCM (10 mL) 중의 3-메틸티오프로판올 (1.6 g; 15.07 mmol) 및 염화토실 (3.16 g; 16.57 mmol)의 용액에, 피리딘 (1.46 mL; 18.08 mmol)을 적가하여, 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 이렇게 하여 얻어진 잔류물을 헥산 중의 0 내지 50% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서의 3-(메틸티오)프로필 4-메틸벤젠설포네이트 (3.6 g; 92%)를 얻었다. LC/MS: $C_{11}H_{16}O_3S_2$에 대한 질량 계산치: 260.38, 실측치 283.1 $[M+Na]^+$.

[0517] (B) MeOH (70 mL) 중의 3-(메틸티오)프로필 4-메틸벤젠설포네이트 (3.6 g; 13.8 mmol)의 빙냉 용액에, 물 (70 mL) 중의 모노퍼설페이트 화합물 (17 g; 27.4 mmol)의 현탁액을 조금씩 첨가하였다. 첨가 완료 시에, 혼합물을 실온으로 가온시켜, 20시간 동안 연속 교반하였다. 반응물을 부분적으로 농축시켜, MeOH를 제거하여, 혼합물을 추가로 물로 희석하여, EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중의 0 내지 67% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 3-(메틸설포닐)프로필 4-메틸벤젠-설포네이트 (3.72 g, 92%)를 얻었다. LC/MS: $C_{11}H_{16}O_5S_2$에 대한 질량 계산치: 292.38, 실측치 315.1 $[M+Na]^+$.

[0518] (C) DMF (1.0 mL) 중의 5-하이드록시메틸-3-(4-하이드록시-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜 (실시예 3) (108 mg; 0.4 mmol), 3-(메틸설포닐)프로필 4-메틸벤젠설포네이트 (292 mg; 1.0 mmol) 및 $K_2CO_3$ (82 mg; 0.6 mmol)의 혼합물을 90℃에서 6시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응물을 EtOAc와 $NH_4Cl$ 수용액에 분배하여, 수층을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하여, 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헵탄 중의 5 내지 60% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 5-하이드록시메틸-3-(2-메틸-4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)벤조[b]티오펜 (87 mg, 56%)을 얻었다. LC/MS: $C_{20}H_{20}O_4S_2$에 대한 질량 계산치: 390.52, 실측치 413.1 $[M+Na]^+$.

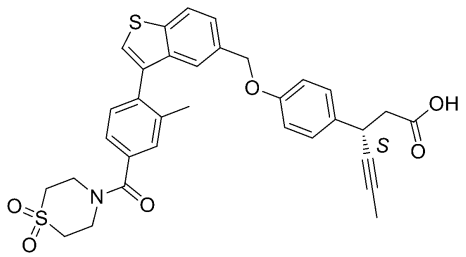
[0519] (D) (3*S*)-메틸 3-(4-((3-(2-메틸-4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 5-하이드록시메틸-3-(2-메틸-4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)벤조[b]티오펜 및 (3*S*)-메틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (WO 2005086661에 기재된 바와 같이 제조됨)로부터, $PPh_3$ 및 DBAD를 사용하여 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{33}H_{34}O_6S_2$에 대한 질량 계산치: 590.76, 실측치 591.0 $[M]^+$, 613.0 $[M+Na]^+$.

[0520] (E) (3*S*)-3-[4-[[3-[2-메틸-4-(3-메틸설포닐프로폭시)페닐]벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산 (Cpd 4)을 (3*S*)-메틸 3-(4-((3-(2-메틸-4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와 반응물 산성화를 위한 2N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라

제조하였다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.92 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.48 (m, 2H), 7.27 - 7.32 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.83 - 6.95 (m, 3H), 6.80 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.17 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.98 - 4.09 (m, 1H), 3.25 - 3.35 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.79 (dd, *J* = 15.7, 8.1 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 15.7, 7.1 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.82 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H). LC/MS: $C_{32}H_{32}O_6S_2$에 대한 질량 계산치: 576.73, 실측치 577.0 $[M]^+$.

[0521] 실시예 5

[0522] (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-다이옥소-1,4-티아지난-4-카르보닐)-2-메틸-페닐]벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산, Cpd 5

[0523] 

[0524] (A) 메틸 4-(5-(하이드록시메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸벤조에이트를 3-브로모-5-하이드록시메틸벤조티오펜 (실시예 1A) 및 메틸 3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{18}H_{16}O_3S$에 대한 질량 계산치: 312.39, 실측치 335.0 $[M+Na]^+$.

[0525] (B) 4-(5-(하이드록시메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸벤조산을 메틸 4-(5-(하이드록시메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸벤조에이트로부터 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{17}H_{14}O_3S$에 대한 질량 계산치: 298.36, 실측치 321.0 $[M+Na]^+$.

[0526] (C) DMF (2 mL) 중의 4-(5-(하이드록시메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸벤조산 (179 mg; 0.6 mmol), 티오모르폴린 1,1-다이옥사이드 (162 mg; 1.2 mmol) 및 HATU (456 mg; 1.2 mmol)의 용액에, DIEA (0.41 mL; 2.4 mmol)를 첨가하여, 얻어진 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하여, $NH_4Cl$ 수용액 및 물로 연속적으로 세정하였다. 유기층을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 헵탄 중의 30 내지 70% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 부분적으로 정제하여, (1,1-다이옥시도티오모르폴리노)(4-(5-(하이드록시메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페닐)메탄온 (245 mg, 69%; 약 75% 순도)을 얻어, 다음 단계에서 직접 사용하였다. LC/MS: $C_{21}H_{21}NO_4S_2$에 대한 질량 계산치: 415.53, 실측치 416.1 $[M+Na]^+$.

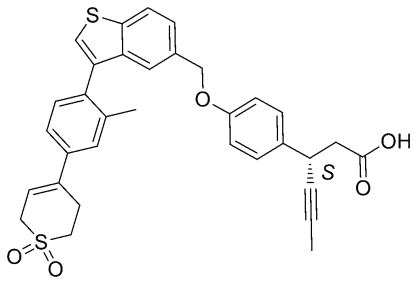
[0527] (D) (3*S*)-메틸 3-(4-((3-(4-(1,1-다이옥시도티오모르폴린-4-카르보닐)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 (1,1-다이옥시도티오모르폴리노)(4-(5-(하이드록시메틸)벤조[b]-티오펜-3-일)-3-메틸페닐)메탄온 및 (3*S*)-메틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (WO 2005086661에 기재된 바와 같이 제조됨)로부터, $PPh_3$ 및 DBAD를 사용하여 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{34}H_{33}NO_6S_2$에 대한 질량 계산치: 615.77, 실측치 616.2 $[M]^+$, 638.2 $[M+Na]^+$.

[0528] (E) (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-다이옥소-1,4-티아지난-4-카르보닐)-2-메틸페닐]벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산 (Cpd 5)을 (3*S*)-메틸 3-(4-((3-(4-(1,1-다이옥시도티오모르폴린-4-카르보닐)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와 반응물 산성화를 위한 2N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.48 (m, 3H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 7.27 - 7.31 (m, 3H), 6.87 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.92 - 4.40 (m, 5H), 3.13 (br. s., 4H), 2.83 (dd, *J* = 15.7, 7.1 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 15.7, 8.1 Hz, 1H), 1.82 (d, 3H).

LC/MS: $C_{33}H_{31}NO_6S_2$에 대한 질량 계산치: 601.74, 실측치 602.1 $[M]^+$, 625.0 $[M+Na]^+$.

[0529] 실시예 6

[0530] (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-다이옥소-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸-페닐]벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산, Cpd 6



[0531]

[0532] (A) 4-(4-브로모-3-메틸페닐)-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란을 2-브로모-5-요오도톨루엔 및 2-(3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{12}H_{13}BrS$에 대한 질량 계산치: 269.21, 실측치 269.0 $[M]^+$.

[0533] (B) DCM (15 mL) 중의 4-(4-브로모-3-메틸페닐)-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란 (1.12 g; 4.16 mmol)의 빙냉 용액에, DCM (15 mL) 중의 mCPBA (1.865 g; 8.32 mmol)의 용액을 적가하였다. 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 DCM (30 mL)과 포화 $Na_2CO_3$ 수용액 (60 mL)의 혼합물에 부었다. 수층을 DCM으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 포화 $Na_2CO_3$ 수용액으로 세정하여, 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 DCM 중의 5 내지 40% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 4-(4-브로모-3-메틸페닐)-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드 (815 mg, 65%)를 얻었다. MS: $C_{12}H_{13}BrO_2S$에 대한 질량 계산치: 301.20, 실측치 323.0 $[M+Na]^+$, 325.0 $[M+2+Na]^+$.

[0534] (C) 4-(3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드를 4-(4-브로모-3-메틸페닐)-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드 및 비스(피나콜라토)다이보론으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 KOAc를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{18}H_{25}BO_4S$에 대한 질량 계산치: 348.27, 실측치 349.2 $[M+H]^+$.

[0535] (D) 4-(4-(5-(하이드록시메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페닐)-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드를 4-(3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드 및 3-브로모-5-하이드록시메틸벤조티오펜 (실시예 1A)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{21}H_{20}O_3S_2$에 대한 질량 계산치: 384.52, 실측치 407.0 $[M+Na]^+$.

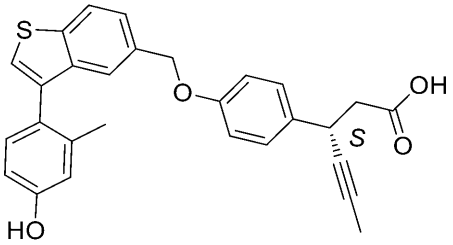
[0536] (E) (3*S*)-메틸 3-(4-((3-(4-(1,1-다이옥시도-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 4-(4-(5-(하이드록시메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페닐)-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드 및 (3*S*)-메틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (WO 2005086661에 기재된 바와 같이 제조됨)로부터, $PPh_3$ 및 DBAD를 사용하여 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. 생성물을 다음 단계에 직접 취하였다.

[0537] (F) (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-다이옥소-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸-페닐]벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산 (Cpd 6)을 (3*S*)-메틸 3-(4-((3-(4-(1,1-다이옥시도-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와 반응물 산성화를 위한 2N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. 이렇게 하여 얻어진 생성물의 정제를 먼저 헵탄 중의 40 내지 100% EtOAc, 이어서 EtOAc 중의

2 내지 4% MeOH로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 행하였다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.93 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.50 (m, 6H), 7.21 - 7.36 (m, 6H [$CHCl_3$ 시그널과 오버랩핑]), 6.89 (d, $J$ = 8.6 Hz, 2H), 5.96 (t, $J$ = 4.3 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.97 - 4.12 (m, 1H), 3.84 (d, $J$ = 2.0 Hz, 2H), 3.15 - 3.37 (m, 4H), 2.80 (dd, $J$ = 15.7, 8.1 Hz, 1H), 2.69 (dd, $J$ = 15.7, 7.1 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.82 (d, $J$ = 2.5 Hz, 3H). LC/MS: $C_{33}H_{30}O_5S_2$에 대한 질량 계산치: 570.73, 실측치 571.0 $[M]^+$, 593.1 $[M+Na]^+$, 610.0 $[M+K]^+$.

[0538] 실시예 7

[0539] (3*S*)-3-[4-[[3-(4-하이드록시-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산, Cpd 7

[0540] 

[0541] (A) THF (300 mL) 중의 4-브로모-3-메틸페놀 (43 g; 229.9 mmol)의 빙냉 용액에, NaH (13.8 g; 575 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 0.5시간 동안 교반한 후에, 메톡시메틸 클로라이드 (22.8 mL; 298.9 mmol)를 냉각 반응 혼합물에 적가하고, 실온으로 가온시킨 후에, 얻어진 용액을 추가로 2시간 동안 교반하였다. 그 다음에 에테르 (300 mL)를 첨가하여, 혼합물을 3M NaOH (2 × 100 mL)로 세정하여, 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 여과하여, 감압 하에 농축시켜, 1-브로모-4-(메톡시메톡시)-2-메틸벤젠을 얻었다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 7.47-7.45 (m, 1H), 7.03 (d, $J$= 2.8 Hz, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

[0542] (B) 2-(4-(메톡시메톡시)-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란을 1-브로모-4-(메톡시메톡시)-2-메틸벤젠 및 비스(피나콜라토)다이보론으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 KOAc를 사용하고, 다이옥산/물 대신에 용매로서 DMSO를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. 분리된 생성물을 추가의 특성화없이 후속 단계에서 직접 사용하였다.

[0543] (C) (3-(4-(메톡시메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올을 2-(4-(메톡시메톡시)-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란 및 3-브로모-5-하이드록시메틸벤조티오펜 (실시예 1A)으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 7.97-7.95 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.18 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.04-7.03 (m, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 5.241 (s, 2H), 4.57-4.55 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

[0544] (D) (3*S*)-메틸 3-(4-((3-(4-하이드록시-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 (3-(4-(메톡시메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올 및 (3*S*)-메틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (WO 2005086661에 기재된 바와 같이 제조됨)로부터, $PPh_3$ 및 DBAD를 사용하여 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.06 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.04-7.03 (m, 1H), 6.98-6.91 (m, 3H), 5.25 (s, 4H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.69-2.67 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.77-1.76 (s, 3H).

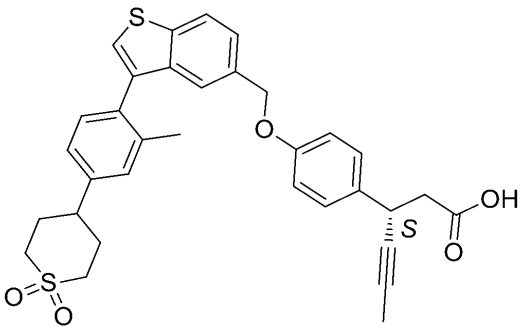
[0545] (E) MeOH (50 mL) 중의 (3*S*)-메틸 3-(4-((3-(4-하이드록시-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트 (1.9 g; 3.69 mmol)의 용액에, 진한 HCl (0.05 mL)을 첨가하여, 얻어진 용액을 62℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음에 반응물을 감압 하에 농축시켜, 잔류물을 EtOAc/석유 에테르 (1:5)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체 (1.4 g; 80%)로서의 메틸 (3*S*)-3-(4-[[3-(4-하이드록시-2-메틸페닐)-1-벤조티오펜-5-일]메톡시]페닐)헥스-4-이노에이트를 얻었다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 9.48 (s, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48-7.47 (m, 2H), 7.44-7.42 (m, 2H), 6.93-6.90 (m, 2H), 6.76-6.68 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.70-2.67 (m, 2H), 2.00-1.99 (m, 3H), 1.77-1.76 (m, 3H). LC/MS:

$C_{29}H_{26}O_4S$에 대한 질량 계산치: 470.58, 실측치 469.1 $[M-H]^-$.

[0546] (F) (3*S*)-3-[4-[[3-(4-하이드록시-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산 (Cpd 7)을 (3*S*)-메틸 3-(4-((3-(4-하이드록시-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 NaOH와, 용매로서 THF/물과, 반응물 산성화를 위한 2N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. 조생성물의 추출 후에, 잔류물을 DCM 중의 3% MeOH로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.90 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.49 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.04 (m, 1H), 2.61 - 2.87 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.81 (s, 3H). LC/MS: $C_{28}H_{24}O_4S$에 대한 질량 계산치: 456.56, 실측치 457.2 $[M]^+$, 479.2 $[M+Na]^+$.

[0547] 실시예 8

[0548] (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-다이옥소티안-4-일)-2-메틸-페닐]벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산, Cpd 8

[0549] 

[0550] (A) EtOH (6 mL) 중의 4-(4-(5-(하이드록시메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페닐)-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드 (실시예 6) (192 mg; 0.5 mmol) 및 10% Pd/C (80 mg)의 혼합물을 불활성 $N_2$ 분위기 하에 제조하여, 45 내지 50℃로 가온시켰다. 물 (1 mL) 중의 포름산암모늄 (472 mg, 7.5 mmol)의 용액을 첨가하여, 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/물 (2/20 mL)의 혼합물, 이어서 헵탄 (30 mL)으로 처리하여, 얻어진 고체 생성물을 여과하고, 물 및 헵탄으로 연속적으로 세정하여, 순수한 4-(4-(5-(하이드록시메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페닐)테트라하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드 (136 mg, 70%)를 얻었다. LC/MS: $C_{21}H_{22}O_3S_2$에 대한 질량 계산치: 386.54, 실측치 409.0 $[M+Na]^+$.

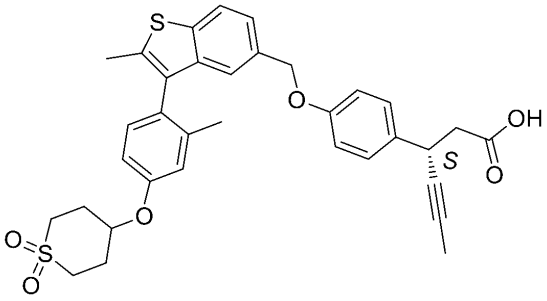
[0551] (B) (3*S*)-메틸 3-(4-((3-(4-(1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 4-(4-(5-(하이드록시메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페닐)테트라하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드 및 (3*S*)-메틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (WO 2005086661에 기재된 바와 같이 제조됨)로부터, $PPh_3$ 및 DBAD를 사용하여 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{34}H_{34}O_5S_2$에 대한 질량 계산치: 486.77, 실측치 587.3 $[M]^+$; 609.2 $[M+Na]^+$.

[0552] (C) (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-다이옥소티안-4-일)-2-메틸페닐]벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산 (Cpd 8)을 (3*S*)-메틸 3-(4-((3-(4-(1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 NaOH와 반응물 산성화를 위한 2M 시트르산을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.48 (m, 2H), 7.22 - 7.32 (m, 4H), 7.19 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.00 - 4.08 (m, 1H), 3.14 - 3.23 (m, 4H), 2.74 - 2.87 (m, 2H), 2.64 - 2.73 (m, 1H), 2.40 - 2.57 (m, 2H), 2.29 (d, *J* = 14.7 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.82 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H). LC/MS: $C_{33}H_{32}O_5S_2$에 대한 질량 계산치: 572.75, 실측

치 595.3 $[M+Na]^+$.

[0553] 실시예 9

[0554] (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-다이옥소티안-4-일)옥시-2-메틸-페닐]-2-메틸-벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산, Cpd 9

[0555] 

[0556] (A) 메틸 3-(4-하이드록시-2-메틸페닐)-2-메틸벤조[b]티오펜-5-카르복실레이트를 메틸 3-브로모-2-메틸벤조[b]티오펜-5-카르복실레이트 및 (4-하이드록시-2-메틸페닐)보론산으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. MS: $C_{18}H_{16}O_3S$에 대한 질량 계산치: 312.39, 실측치 313.2 $[M+H]^+$, 335.1 $[M+Na]^+$.

[0557] (B) 메틸 3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)옥시)-2-메틸페닐)-2-메틸벤조[b]티오펜-5-카르복실레이트를 메틸 3-(4-하이드록시-2-메틸페닐)-2-메틸벤조[b]티오펜-5-카르복실레이트 및 4-하이드록시테트라하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드로부터, $PPh_3$ 및 DBAD를 사용하여 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. MS: $C_{23}H_{24}O_5S_2$에 대한 질량 계산치: 444.57, 실측치 445.0 $[M]^+$, 467.1 $[M+Na]^+$.

[0558] (C) 아르곤 하에 무수 DCM (3 mL) 중의 메틸 3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)옥시)-2-메틸페닐)-2-메틸벤조[b]티오펜-5-카르복실레이트 (290 mg; 0.65 mmol)의 빙냉 용액에, DIBAL-H (DCM 중의 1M, 2 mL; 2 mmol)를 첨가하였다. 0.5시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 주석산칼륨나트륨 (수중의 1M, 8 mL)과 DCM (5 mL)의 격렬한 교반 혼합물에 부어, 1시간 동안 연속 교반하였다. 2개의 상을 분리하여, 수상을 DCM (10 mL × 2)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 여과하여, 감압 하에 농축시켜, 4-(4-(5-(하이드록시메틸)-2-메틸벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페녹시)테트라하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드 (265 mg, 98%)를 얻었다. LC/MS: $C_{22}H_{24}O_4S_2$에 대한 질량 계산치: 416.56, 실측치 399.1 $[M-OH]^+$, 439.0 $[M+Na]^+$.

[0559] (D) 4-(4-(5-(클로로메틸)-2-메틸벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페녹시)-테트라하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드를 4-(4-(5-(하이드록시메틸)-2-메틸벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페녹시)테트라하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드로부터, 일반적인 절차 D에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.34 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 4.72 (br. s., 1H), 4.61 (s, 2H), 3.42 - 3.55 (m, 2H), 2.99 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 2.50 - 2.60 (m, 2H), 2.36 - 2.48 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

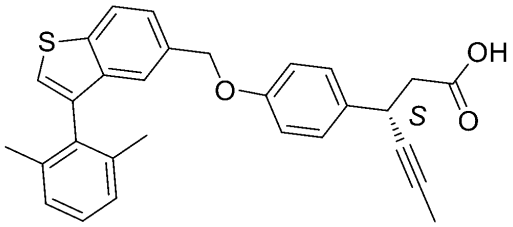
[0560] (E) (3*S*)-메틸 3-(4-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)옥시)-2-메틸페닐)-2-메틸벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 4-(4-(5-(클로로메틸)-2-메틸벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페녹시)-테트라하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드 및 (3*S*)-메틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (WO 2005086661에 기재된 바와 같이 제조됨)로부터, 일반적인 절차 E에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.28 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.80 - 6.93 (m, 4H), 5.02 (s, 2H), 4.71 (br. s., 1H), 3.99 - 4.08 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.43 - 3.54 (m, 2H), 2.93 - 3.03 (m, 2H), 2.70 - 2.79 (m, 1H), 2.59 - 2.68 (m, 1H), 2.49 - 2.59 (m, 2H), 2.36 - 2.47 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.82 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H).

[0561] (F) (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-다이옥소티안-4-일)옥시-2-메틸-페닐]-2-메틸-벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥

스-4-인산 (Cpd 9)을 (3*S*)-메틸 3-(4-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)옥시)-2-메틸페닐)-2-메틸벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 NaOH와 반응물 산성화를 위한 2M 시트르산을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.80 - 6.93 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 4.71 (br. s., 1H), 3.99 - 4.08 (m, 1H), 3.42 - 3.55 (m, 2H), 2.93 - 3.04 (m, 2H), 2.73 - 2.83 (m, 1H), 2.63 - 2.73 (m, 1H), 2.48 - 2.59 (m, 2H), 2.35 - 2.46 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.82 (d, *J* = 2.53 Hz, 3H). LC/MS: $C_{34}H_{34}O_6S_2$에 대한 질량 계산치: 602.77, 실측치 603.1 $[M]^+$, 625.2 $[M+Na]^+$.

[0562] 실시예 10

[0563] (3*S*)-3-[4-[[3-(2,6-다이메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]페닐]헥스-4-인산, Cpd 10

[0564] 


[0565] (A) 5-하이드록시메틸-3-(2,6-다이메틸페닐)벤조[b]티오펜을 3-브로모-5-하이드록시메틸벤조티오펜 (실시예 1A) 및 2,6-다이메틸페닐보론산으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{17}H_{16}OS$에 대한 질량 계산치: 268.37, 실측치 251.0 $[M-17]^+$.

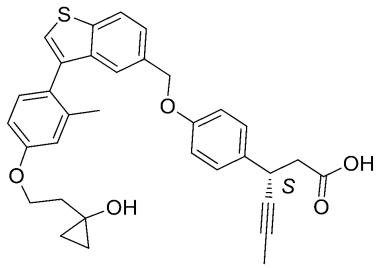
[0566] (B) 5-클로로메틸-3-(2,6-다이메틸페닐)벤조[b]티오펜을 5-하이드록시메틸-3-(2,6-다이메틸페닐)벤조[b]티오펜으로부터, 일반적인 절차 D에 따라 제조하였다.

[0567] (C) (3*S*)-메틸 3-(4-((3-(2,6-다이메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 5-클로로메틸-3-(2,6-다이메틸페닐)벤조[b]-티오펜 및 (3*S*)-메틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (WO 2005086661에 기재된 바와 같이 제조됨)로부터, 용매로서 DMF를 사용하고 40℃에서 하룻밤 동안 교반하여, 일반적인 절차 E에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{30}H_{28}O_3S$에 대한 질량 계산치: 468.61, 실측치 469.0 $[M]^+$.

[0568] (D) (3*S*)-3-(4-((3-(2,6-다이메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 10)을 (3*S*)-메틸 3-(4-((3-(2,6-다이메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.12 - 7.36 (m, 6H), 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.85 - 4.03 (m, 1H), 2.31 - 2.44 (m, 2H), 1.93 (s, 6H), 1.76 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H) LC/MS: $C_{29}H_{26}O_3S$에 대한 질량 계산치: 454.58, 실측치 453.1 $[M-H]^-$.

[0569] 실시예 11

[0570] (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2-(1-하이드록시사이클로프로필)에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산, Cpd 11



[0571]

[0572] (A) DCM (100 mL) 중의 벤질 3-하이드록시프로파노에이트 (3.35 g, 18.59 mmol) 및 다이하이드로피란 (3.12 g, 37.09 mmol)의 용액에, PPTS (5.6 g, 22.28 mmol)를 조금씩 첨가하여, 얻어진 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하여, 혼합한 후에, 상을 분리하여, 수층을 추가로 DCM (2 × 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 감압 하에 농축시켜, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 5% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 무색 오일 (4.1 g, 83.0% 수율)로서의 벤질 3-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일옥시)프로파노에이트를 얻었다. LC/MS: $C_{15}H_{20}O_4$에 대한 질량 계산치: 264.32, 실측치: 265.1 $[M+H]^+$.

[0573] (B) 벤질 3-(옥산-2-일옥시)프로파노에이트 (4.1 g, 15.51 mmol) 및 THF (60 mL)의 용액에, $Ti(O\text{-}iPr)_4$ (2.4 mL, 8.0 mmol)를 첨가하여, 얻어진 혼합물을 30분간 교반하였다. 그 다음에 EtMgBr (13.3 mL, 3M, 4 mmol)을 적가하여, 얻어진 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그 후에 반응물을 포화 $NH_4Cl$ 수용액 (100 mL)을 첨가하여 켄칭하여, 혼합물을 아세트산에틸 (3 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 감압 하에 농축시켜, 이렇게 하여 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 10% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 무색 오일 (2.1 g, 65.0% 수율)로서의 1-[2-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일옥시)에틸]-사이클로프로판올을 얻었다. LC/MS: $C_{10}H_{18}O_3$에 대한 질량 계산치: 186.25, 실측치: 187.1 $[M+H]^+$.

[0574] (C) 메탄올 (40 mL) 중의 1-[2-(옥산-2-일옥시)에틸]사이클로프로판-1-올 (800 mg, 4.30 mmol) 및 PPTS (110 mg, 0.44 mmol)의 용액을 40℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시켜, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10 내지 50% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 무색 오일 (374 mg, 85.3% 수율)로서의 1-(2-하이드록시에틸)사이클로프로판올을 얻었다. LC/MS: $C_5H_{10}O_2$에 대한 질량 계산치: 102.13, 실측치: 102.2 $[M]^+$.

[0575] (D) 3-브로모-5-(클로로메틸)벤조[b]-티오펜을 3-브로모-5-하이드록시메틸벤조티오펜 (실시예 1A)으로부터, 일반적인 절차 D에 따라 제조하였다.

[0576] (E) MeCN (20 mL) 중의 3-브로모-5-(클로로메틸)-1-벤조티오펜 (200 mg, 0.76 mmol), (3*S*)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (180 mg, 0.77 mmol) (신노베이터 인코포레이티드(미국 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재)에서 시판 중임; Cat. # PB05708) 및 $K_2CO_3$ (420 mg, 1.29 mmol)의 혼합물을 50℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에 반응물을 포화 $NH_4Cl$ 수용액 (40 mL)을 첨가하여 켄칭하고, 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3 × 40 mL)으로 추출하여, 합한 유기 추출물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 20% EtOAC/석유 에테르)로 정제하여, 무색 오일 (300 mg, 86% 수율)로서의 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 얻었다. LC/MS: $C_{23}H_{21}BrO_3S$에 대한 질량 계산치: 457.38, 실측치: 459.0 $[M+H]^+$.

[0577] (F) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(4-하이드록시-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트 및 4-하이드록시-2-메틸페닐보론산으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{30}H_{28}O_4S$에 대한 질량 계산치: 484.61, 실측치: 485.2 $[M+H]^+$.

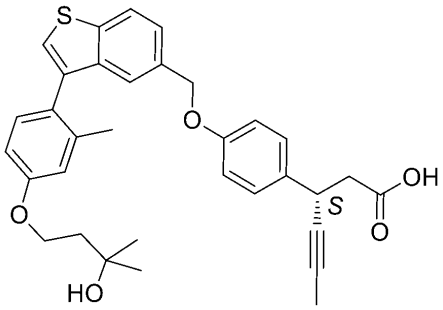
[0578] (G) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(4-(2-(1-하이드록시사이클로프로필)에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(4-하이드록시-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)-페닐)헥스-4-이노에이트 및 1-(2-하이드록시에틸)사이클로프로판-1-올로부터, $PPh_3$ 및 ADDP를 사용하여 일반적인 절차 B에

따라 제조하였다. LC/MS: $C_{35}H_{36}O_5S$에 대한 질량 계산치: 568.72, 실측치: 569.2 [$M^+$].

[0579] (H) (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2-(1-하이드록시사이클로프로필)에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 11)을 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(4-(2-(1-하이드록시사이클로프로필)에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. 생성물 정제를 아세토니트릴/물 (0.5% TFA) 그래디언트(gradient) (50 내지 75%)를 사용하여 분취용 C18, 5 μ 컬럼 (19 × 100 mm) 상에서 분취용 HPLC로 행하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.86 - 6.93 (m, 4H), 5.17 (s, 2H), 4.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.91 - 3.93 (m, 1H), 2.57 - 2.58 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.95 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.76 (s, 3H), 0.58 - 0.62 (m, 2H), 0.46 - 0.50 (m, 2H). LC/MS: $C_{33}H_{32}O_5S$에 대한 질량 계산치: 540.67, 실측치: 539.2 [M-H]$^-$.

[0580] 실시예 12

[0581] (3*S*)-3-(4-((3-(4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산, Cpd 12

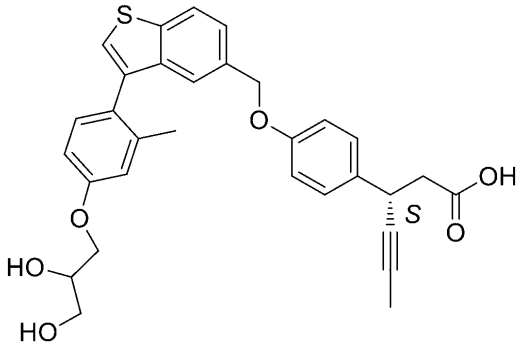
[0582] 


[0583] (A) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 3-(4-((3-(4-하이드록시-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트 (실시예 11F) 및 3-메틸부탄-1,3-다이올로부터, $PPh_3$ 및 ADDP를 사용하여 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{35}H_{38}O_5S$에 대한 질량 계산치: 570.74, 실측치: 571.2 [M+H]$^+$.

[0584] (B) (3*S*)-3-(4-((3-(4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 12)을 (3S)-에틸 3-(4-((3-(4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CD_3OD$) δ 7.96 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.22 - 7.28 (m, 2H), 7.13 - 7.16 (m, 1H), 6.81 - 6.95 (m, 4H), 5.16 (s, 2H), 4.19 - 4.22 (m, 2H), 3.39 - 4.01 (m, 1H), 2.62 - 2.67 (m, 2H), 2.01 - 2.08 (m, 5H), 1.82 (s, 3H), 1.38 (s, 6H). LC/MS: $C_{33}H_{34}O_5S$에 대한 질량 계산치: 542.69, 실측치: 543.2 [M+H]$^+$.

[0585] 실시예 13

[0586] (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산, Cpd 13



[0587]

[0588] (A) 4-((4-브로모-3-메틸페녹시)메틸)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란을 4-브로모-3-메틸페놀 및 (2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메탄올로부터, 60℃에서 톨루엔 (THF 대신에) 중의 $PPh_3$ 및 ADDP를 사용하여 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다.

[0589] $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.38 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, $J$ = 2.8 Hz, 1H), 6.62 (dd, $J$ = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.48 (m, 1H), 4.13 - 4.17 (m, 1H), 3.99 - 4.02 (m, 1H), 3.86 - 3.91 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

[0590] (B) 2-(4-((2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란을 4-((4-브로모-3-메틸페녹시)메틸)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란 및 비스(피나콜라토)다이보론으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하고, 85℃의 반응 온도를 사용하여, 하룻밤 동안 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.70 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 6.69 - 6.72 (m, 2H), 4.45 - 4.48 (m, 1H), 4.14 - 4.18 (m, 1H), 4.05 - 4.08 (m, 1H), 3.87 - 3.96 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.32 (s, 12H).

[0591] (C) 불활성 분위기 하에 무수 THF (300 mL) 중의 5-브로모-1-벤조티오펜 (12 g, 56.31 mmol)의 용액에, 아이소프로필 마그네슘 클로라이드 – 리튬 클로라이드 복합체 (THF 중의 1.3 M; 150 mL, 195 mmol)를 적가하여, 얻어진 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에 DMF (30 mL)를 적가하여, 얻어진 용액을 실온에서 30분간 교반하였다. 물 (500 mL)을 첨가하여, 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3 × 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 감압 하에 농축시켜, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 2% EtOAC/석유 에테르)로 정제하여, 황색 고체로서의 벤조[b]티오펜-5-카르브알데히드 (6.9 g, 68%)를 얻었다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 10.12 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.01 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.86 - 7.89 (m, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 1H), 7.47 - 7.50 (m, 1H).

[0592] (D) HOAc (80 mL) 중의 벤조[b]티오펜-5-카르브알데히드 (6.9 g, 52.54 mmol)의 냉각 (15℃) 용액에, HOAc (20 mL) 중의 브롬 (10.5 g, 65.7 mmol)의 용액을 적가하였다. 15℃에서 2시간 동안 교반한 후에, 물 (500 mL)을 첨가하자마자, 고체 생성물이 혼합물로부터 침전되었다. 침전물을 여과에 의해 수집하여, 진공 하에 건조시켜, 황색 고체로서의 3-브로모벤조[b]티오펜-5-카르브알데히드 (7.8 g, 38% 수율)를 얻었다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 10.17 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.93 - 7.98 (m, 2H), 7.78 (s, 1H).

[0593] (E) 3-(4-((2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-카르브알데히드를 2-(4-((2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란 및 3-브로모벤조[b]티오펜-5-카르브알데히드로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. $^1$H NMR: ($CDCl_3$) δ 10.02 (s, 1H), 8.02 – 8.04 (m, 1H), 7.89 - 7.90 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.20 - 7.26 (m, 1H), 6.82 - 7.00 (m, 2H), 4.50 - 4.53 (m, 1H), 4.14 - 4.24 (m, 2H), 3.93 - 4.08 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.48 - 1.50 (m, 3H), 1.42 - 1.43 (m, 3H).

[0594] (F) (3-(4-((2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올을 3-(4-((2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-카르브알데히드로부터, 일반적인 절차 F에

따라 제조하였다. LC/MS: $C_{22}H_{24}O_4S$에 대한 질량 계산치: 384.49, 실측치: 367.1 $[M-OH]^+$.

[0595] (G) 4-((4-(5-(클로로메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페녹시)메틸)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란을 (3-(4-((2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올로부터, 일반적인 절차 D에 따라 제조하였다.

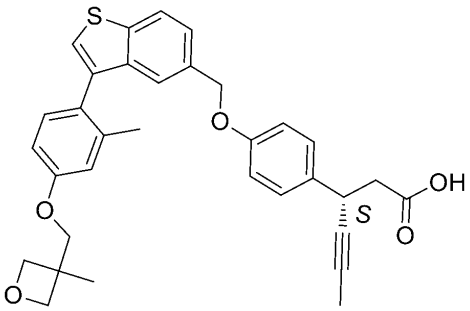
[0596] (H) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(4-((2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 4-((4-(5-(클로로메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페녹시)메틸)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란 및 (3*S*)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (신노베이터 인코포레이티드(미국 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재)에서 시판 중임; Cat. # PB05708)로부터, 일반적인 절차 E에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{36}H_{38}O_6S$에 대한 질량 계산치: 598.75, 실측치: 599.2 $[M+H]^+$.

[0597] (I) THF (4 mL) 중의 (3S)-에틸 3-(4-((3-(4-((2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트 (200 mg, 0.33 mmol)의 용액을 2N HCl (4 mL)로 처리하여, 얻어진 용액을 60℃에서 30분간 교반하였다. 그 다음에 물 (10 mL)을 첨가하여, 혼합물을 EtOAc (3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 50% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 무색 오일로서의 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(4-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트 (140 mg, 75% 수율)를 얻었다. LC/MS: $C_{33}H_{34}O_6S$에 대한 질량 계산치: 558.68, 실측치: 559.2 $[M+H]^+$.

[0598] (J) (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 13)을 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(4-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-*d*6) δ 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.23 - 7.25 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86 - 6.95 (m, 4H), 5.17 (s, 2H), 4.98 - 5.02 (m, 1H), 4.06 - 4.07 (m, 1H), 4.03 - 4.07 (m, 1H), 3.82 - 3.93 (m, 3H), 3.46 - 3.47 (m, 2H), 2.63 - 2.67 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.76 (s, 3H). LC/MS: $C_{31}H_{30}O_6S$에 대한 질량 계산치: 530.63, 실측치: 529.2$[M-H]^-$.

[0599] 실시예 14

[0600] (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-4-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산, Cpd 14

[0601] 


[0602] (A) 3-((4-브로모-3-메틸페녹시)메틸)-3-메틸옥세탄을 4-브로모-3-메틸페놀 및 (3-메틸옥세탄-3-일)메탄올로부터, $PPh_3$ 및 DBAD를 사용하여 50℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{12}H_{15}BrO_2$에 대한 질량 계산치: 271.15, 실측치: 271.0 $[M]^+$.

[0603] (B) 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸-4-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)페닐)-1,3,2-다이옥사보롤란을 3-(4-브로모-3-메틸페녹시메틸)-3-메틸옥세탄 및 비스(피나콜라토)다이보론으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를

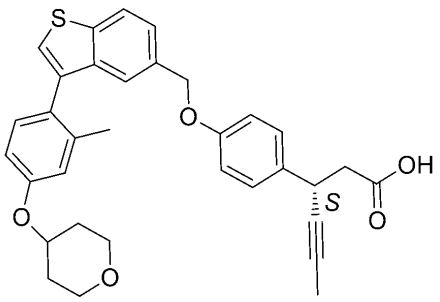
사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 KOAc를 사용하고, 다이옥산/물 대신에 용매로서 DMSO를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{18}H_{27}BO_4$에 대한 질량 계산치: 318.22, 실측치: 319.2 $[M+H]^+$.

[0604] (C) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-메틸-4-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)페닐)벤조[b]-티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸-4-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)페닐)-1,3,2-다이옥사보롤란 및 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트 (실시예 11E)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{35}H_{36}O_5S$에 대한 질량 계산치: 568.72, 실측치: 569.2 $[M]^+$.

[0605] (D) (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-4-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 14)을 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-메틸-4-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)페닐)벤조[b]-티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. 생성물 정제를 아세토니트릴/물 (0.5% TFA) 그래디언트 (65 내지 95%)를 사용하여 분취용 C18, 5 μ 컬럼 (19 × 100 mm) 상에서 분취용 HPLC로 행하였다. $^1$H NMR ($CD_3OD$) δ 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.42 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.90 - 6.94 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 4.73 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.95 - 4.05 (m, 1H), 2.57 - 2.61 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.49 (s, 3H). LC/MS: $C_{33}H_{32}O_5S$에 대한 질량 계산치: 540.67, 실측치: 539.2 $[M-H]^-$.

[0606] 실시예 15

[0607] (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-4-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산, Cpd 15

[0608] 

[0609] (A) 4-(4-브로모-3-메틸페녹시)-테트라하이드로-2*H*-피란을 4-브로모-3-메틸페놀 및 옥산-4-올로부터, $PPh_3$ 및 DBAD를 사용하여 50℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 4.39-4.47 (m, 1H), 3.93 – 4.00 (m, 2H), 3.53 - 3.60 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.95 – 2.03 (m, 2H), 1.70 – 1.82 (m, 2H); LC/MS: $C_{12}H_{15}BrO_2$에 대한 계산치: 271.2, 실측치: 271.0 $[M]^+$, 273.0 $[M+2]^+$.

[0610] (B) 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸-4-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일옥시)페닐)-1,3,2-다이옥사보롤란을 4-(4-브로모-3-메틸페녹시)-테트라하이드로-2*H*-피란 및 비스(피나콜라토)다이보론으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 KOAc를 사용하고, 70℃의 반응 온도를 사용하여 하룻밤 동안 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{18}H_{27}BO_4$에 대한 질량 계산치: 318.2, 실측치: 319.2 $[M]^+$.

[0611] (C) 3-(2-메틸-4-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-카르브알데히드를 3-브로모벤조[b]티오펜-5-카르브알데히드 (실시예 13D) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-[2-메틸-4-(옥산-4-일옥시)페닐]-1,3,2-다이옥사보롤란으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여, 일반적인

절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{21}H_{20}O_3S$에 대한 질량 계산치: 352.45, 실측치: 353.1 $[M+H]^+$.

[0612] (D) (3-(2-메틸-4-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올을 3-(2-메틸-4-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-카르브알데히드로부터, 일반적인 절차 F에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{21}H_{22}O_3S$에 대한 질량 계산치: 354.46, 실측치: 355.1 $[M+H]^+$.

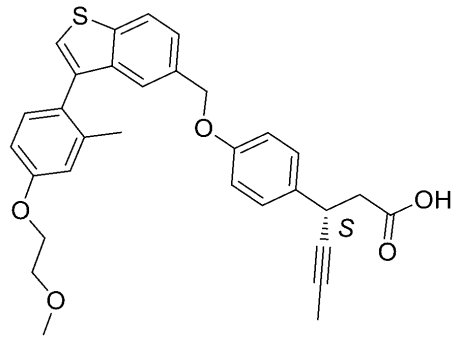
[0613] (E) 4-(4-(5-(클로로메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페녹시)-테트라하이드로-2*H*-피란을 (3-(2-메틸-4-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올로부터, 일반적인 절차 D에 따라 제조하였다.

[0614] (F) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-메틸-4-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 4-(4-(5-(클로로메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페녹시)-테트라하이드로-2*H*-피란 및 (3*S*)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (신노베이터 인코포레이티드(미국 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재)에서 시판 중임; Cat. # PB05708)로부터, 용매로서 DMF를 사용하여 60℃의 반응 온도에서 1시간 동안 일반적인 절차 E에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{35}H_{36}O_5S$에 대한 질량 계산치: 568.72, 실측치: 569.2 $[M]^+$.

[0615] (G) (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-4-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 15)을 (3*S*)에틸 3-(4-((3-(2-메틸-4-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 12.35 (br. s, 1H), 8.00 - 8.04 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.42 - 7.49 (m, 2H), 7.23 - 7.26 (m, 2H), 7.14 - 7.17 (m, 1H), 6.98 - 6.99 (m, 1H), 6.90 - 6.93 (m, 3H), 5.17 (s, 2H), 4.60 - 4.66 (m, 1H), 3.84 - 3.95 (m, 3H), 3.47 - 3.55 (m, 2H), 2.56 - 2.59 (m, 2H), 1.99 - 2.05 (m, 5H), 1.76 (s, 3H), 1.56 - 1.68 (m, 2H). LC/MS: $C_{33}H_{32}O_5S$에 대한 질량 계산치: 540.67, 실측치: 541.2 $[M+H]^+$.

[0616] 실시예 16

[0617] (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산, Cpd 16




[0618]

[0619] (A) MeCN (100 mL) 중의 4-브로모-3-메틸페놀 (5 g, 26.7 mmol), 1-브로모-2-메톡시에탄 (4.4 g, 31.7 mmol) 및 $K_2CO_3$ (15 g, 108.5 mmol)의 혼합물을 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응물을 여과하여, 여과액을 감압 하에 농축시켜, 황색 오일로서의 1-브로모-4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸벤젠을 얻었다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.06 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.72 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

[0620] (B) 2-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란을 1-브로모-4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸벤젠 및 비스(피나콜라토)다이보론으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여, 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{16}H_{25}BO_4$에 대한 질량 계산치: 292.18, 실측치: 293.2 $[M+H]^+$.

[0621] (C) 3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-카르브알데히드를 2-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)-

4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란 및 3-브로모벤조[b]티오펜-5-카르브알데히드 (실시예 13D)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여, 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 10.02 (s, 1H), 8.02 - 8.04 (m, 1H), 7.88 - 7.90 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.20 - 7.26 (m, 1H), 6.83 - 6.94 (m, 2H), 4.19 - 4.21 (m, 2H), 3.37 - 3.82 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

[0622] (D) (3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올을 3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-카르브알데히드로부터, 일반적인 절차 F에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{19}H_{20}O_3S$에 대한 질량 계산치: 328.43, 실측치: 311.0 $[M-OH]^+$.

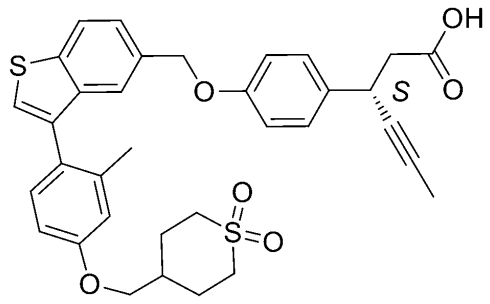
[0623] (E) 5-(클로로메틸)-3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜을 (3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올로부터, 일반적인 절차 D에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{19}H_{19}ClO_2S$에 대한 질량 계산치: 346.87, 실측치: 347.1 $[M]^+$.

[0624] (F) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 5-(클로로메틸)-3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜 및 (3*S*)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (신노베이터 인코포레이티드(미국 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재)에서 시판 중임; Cat. # PB05708)로부터, 일반적인 절차 E에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{33}H_{34}O_5S$에 대한 질량 계산치: 542.69, 실측치: 543.2 $[M+H]^+$.

[0625] (G) (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 16)을 (3*S*)-에틸
3-(4-((3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.23 - 7.25 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.86 - 6.96 (m, 4H), 5.17 (s, 2H), 4.13 - 4.16 (m, 2H), 3.90 - 3.95 (m, 1H), 3.68 - 3.70 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.54 - 2.58 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.76 (s, 3H). LC/MS: $C_{31}H_{30}O_5S$에 대한 질량 계산치: 514.63, 실측치: 515.2 $[M+H]^+$.

[0626] 실시예 17

[0627] (3*S*)-3-{4-[(3-{4-[(1,1-다이옥소-테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시]-2-메틸페닐}-1-벤조티오펜-5-일)메톡시]페닐}헥스-4-인산, Cpd 17




[0628]

[0629] (A) $CHCl_3$ (20 mL) 중의 4-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2*H*-티안-1,1-다이온 (2.84 g, 17.29 mmol), 4-다이메틸아미노피리딘 (633 mg, 5.18 mmol) 및 피리딘 (4.10 g, 51.83 mmol)의 용액에, 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드 (6.61 g, 34.67 mmol)를 조금씩 첨가하여, 얻어진 혼합물을 실온에서 2일간 교반하였다. 그 다음에 물 (30 mL)을 첨가한 후에, 혼합물을 $CHCl_3$ (3 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (2 × 50 mL)로 세정한 다음에, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 10% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 백색 고체로서의 (1,1-다이옥소테트라하이드로-2*H*-티안-4-일)메틸 4-메틸벤젠-1-설포네이트

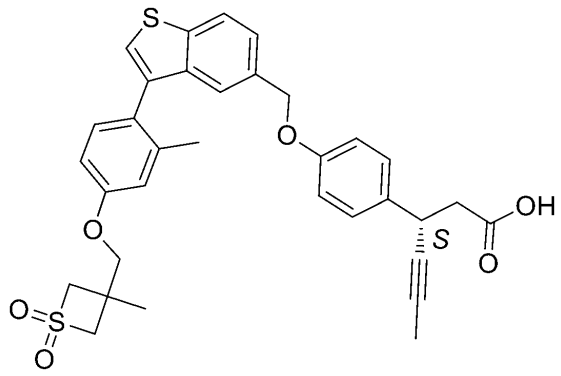
(5.3 g, 96%)를 얻었다. LC/MS: $C_{13}H_{18}O_5S_2$에 대한 질량 계산치: 318.41, 실측치: 319.1 $[M+H]^+$.

[0630] (B) MeCN (5 mL) 중의 에틸 (3*S*)-3-(4-[[3-(4-하이드록시-2-메틸페닐)-1-벤조티오펜-5-일]메톡시]페닐)헥스-4-이노에이트 (70 mg, 0.14 mmol) (실시예 11F), (1,1-다이옥소-테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메틸 4-메틸벤젠-1-설포네이트 (55 mg, 0.17 mmol) 및 $Cs_2CO_3$ (94 mg, 0.29 mmol)의 혼합물을 50℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에 물 (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 × 15 mL)로 추출하여, 합한 유기 추출물을 건조시켜 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 25% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 무색 오일로서의 에틸 (3S)-3-{4-[(3-{4-[(1,1-다이옥소테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시]-2-메틸페닐}-1-벤조티오펜-5-일)메톡시]페닐}헥스-4-이노에이트 (63 mg, 69.1% 수율)를 얻었다. LC/MS: $C_{36}H_{38}O_6S_2$에 대한 질량 계산치: 630.81, 실측치: 631.2 $[M]^+$.

[0631] (C) (3*S*)-3-{4-[(3-{4-[(1,1-다이옥소-테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시]-2-메틸페닐}-1-벤조티오펜-5-일)메톡시]페닐}헥스-4-인산 (Cpd 17)을 에틸 (3*S*)-3-{4-[(3-{4-[(1,1-다이옥소-테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시]-2-메틸페닐}-1-벤조티오펜-5-일)메톡시]페닐}헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 반응물 산성화를 위한 2N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 - 7.00 (m, 4H), 5.16 (s, 2H), 3.93 - 3.95 (m, 3H), 3.18 - 3.24 (m, 2H), 3.08 - 3.11 (m, 2H), 2.57 - 2.59 (m, 2H), 2.12 - 2.19 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.76 - 1.84 (m, 5H). LC/MS: $C_{34}H_{34}O_6S_2$에 대한 질량 계산치: 602.76, 실측치: 603.2 $[M]^+$.

[0632] 실시예 18

[0633] (3*S*)-3-{4-[(3-{2-메틸-4-[(3-메틸-1,1-다이옥소-티에탄-3-일)메톡시]페닐}-1-벤조티오펜-5-일)메톡시]페닐}헥스-4-인산, Cpd 18



[0634]

[0635] (A) 톨루엔 (10 mL) 중의 4-브로모-3-메틸페놀 (300 mg, 1.60 mmol), (3-메틸티에탄-3-일)메탄올 (300 mg, 2.54 mmol) 및 $(n\text{-}Bu)_3P$ (810 mg, 4.02 mmol)의 빙냉 용액에, ADDP (1020 mg, 4.07 mmol)를 첨가하였다. 첨가 완료 시에, 반응 혼합물을 60℃로 가온시켜, 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 $NH_4Cl$ 수용액 (50 mL)으로 처리하고, EtOAc (2 × 50 mL)로 추출하여, 합한 유기 추출물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 2% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 백색 고체로서의 3-((4-브로모-3-메틸페녹시)메틸)-3-메틸티에탄 (0.67 g, 조질 상태)을 얻었다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.36 - 7.42 (m, 1H), 6.84 - 6.85 (m, 1H), 6.63 - 6.67 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.95 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).

[0636] (B) MeOH (50 mL) 중의 3-((4-브로모-3-메틸페녹시)메틸)-3-메틸티에탄 (570 mg, 1.37 mmol) 및 $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$ (110 mg, 0.35 mmol)의 용액에, 30% $H_2O_2$ (1.92 g, 16.94 mmol)를 적가하여, 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음에 혼합물을 감압 하에 농축시켜, 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 10% EtOAc/석유 에테르)로 직접 정제하여, 무색 오일로서의 3-(4-브로모-3-메틸페녹시메틸)-3-메틸티에탄-1,1-다이옥사이드

(412 mg, 94% 수율)를 얻었다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.41 - 7.44 (m, 1H), 6.82 - 6.83 (m, 1H), 6.61 - 6.65 (m, 1H), 4.20 - 4.25 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.83 - 3.88 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).

[0637] (C) 3-메틸-3-[3-메틸-4-(테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시메틸]-티에탄-1,1-다이옥사이드를 3-(4-브로모-3-메틸페녹시메틸)-3-메틸-티에탄-1,1-다이옥사이드 및 비스(피나콜라토)다이보론으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하고, 용매로서 다이옥산을 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여, 80℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.44 - 7.46 (m, 1H), 6.85 - 6.86 (m, 1H), 6.64 - 6.67 (m, 1H), 4.23 - 4.29 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.85 - 3.90 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

[0638] (D) 3-{2-메틸-4-[(3-메틸-1,1-다이옥소-티에탄-3-일)메톡시]페닐}-1-벤조티오펜-5-카르브알데히드를 3-메틸-3-[3-메틸-4-(테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시메틸]-티에탄-1,1-다이옥사이드 및 3-브로모벤조[b]티오펜-5-카르브알데히드 (실시예 13D)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여, 80℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.44 - 7.46 (m, 1H), 6.85 - 6.86 (m, 1H), 6.64 - 6.67 (m, 1H), 4.23 - 4.29 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.85 - 3.90 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

[0639] (E) 3-{4-[5-(하이드록시메틸)-1-벤조티오펜-3-일]-3-메틸페녹시메틸}-3-메틸-티에탄-1,1-다이온을 3-{2-메틸-4-[(3-메틸-1,1-다이옥소-티에탄-3-일)메톡시]페닐}-1-벤조티오펜-5-카르브알데히드로부터, 일반적인 절차 F에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{21}H_{22}O_4S_2$에 대한 질량 계산치: 402.53, 실측치: 403.1 $[M+H]^+$.

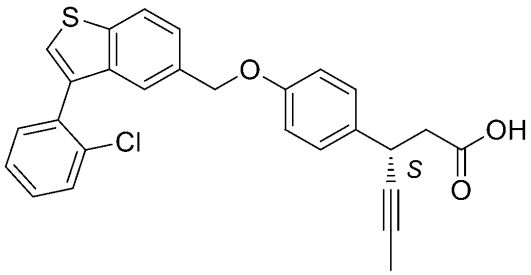
[0640] (F) 3-{4-[5-(클로로메틸)-1-벤조티오펜-3-일]-3-메틸페녹시메틸}-3-메틸-티에탄-1,1-다이온을 3-{4-[5-(하이드록시메틸)-1-벤조티오펜-3-일]-3-메틸페녹시메틸}-3-메틸-티에탄-1,1-다이온으로부터, 일반적인 절차 D에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{21}H_{21}ClO_3S_2$에 대한 질량 계산치: 420.97; 실측치: 421.1 $[M]^+$.

[0641] (G) 에틸 (3S)-3-{4-[(3-{2-메틸-4-[(3-메틸-1,1-다이옥소-티에탄-3-일)메톡시]페닐}-1-벤조티오펜-5-일)메톡시]페닐}헥스-4-이노에이트를 3-{4-[5-(클로로메틸)-1-벤조티오펜-3-일]-3-메틸페녹시메틸}-3-메틸-티에탄-1,1-다이온 및 (3*S*)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (신노베이터 인코포레이티드(미국 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재)에서 시판 중임; Cat. # PB05708)로부터, 60℃의 반응 온도에서 4시간 동안 일반적인 절차 E에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{35}H_{36}O_6S_2$에 대한 질량 계산치: 616.79, 실측치: 617.2 $[M]^+$.

[0642] (H) (3S)-3-{4-[(3-{2-메틸-4-[(3-메틸-1,1-다이옥소-티에탄-3-일)메톡시]페닐}-1-벤조티오펜-5-일)메톡시]페닐}헥스-4-인산 (Cpd 18)을 에틸 (3S)-3-{4-[(3-{2-메틸-4-[(3-메틸-1,1-다이옥소-티에탄-3-일)메톡시]페닐}-1-벤조티오펜-5-일)메톡시]페닐}헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. 생성물 정제를 아세토니트릴/물 (0.5% TFA) 그래디언트 (65 내지 73%)를 사용하여 분취용 C18, 5 μ 컬럼 (19 × 100 mm) 상에서 분취용 HPLC로 행하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$+$D_2O$) δ 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.18 - 7.26 (m, 3H), 7.00 - 7.01 (m, 1H), 6.91 - 6.95 (m, 3H), 5.17 (s, 2H), 4.21 - 4.26 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.90 - 4.02 (m, 3H), 2.57 - 2.60 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). LC/MS: $C_{33}H_{32}O_6S_2$에 대한 질량 계산치: 588.73, 실측치: 589.2 $[M]^+$.

[0643] 실시예 19

[0644] (3*S*)-3-(4-((3-(2-클로로페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산, Cpd 19



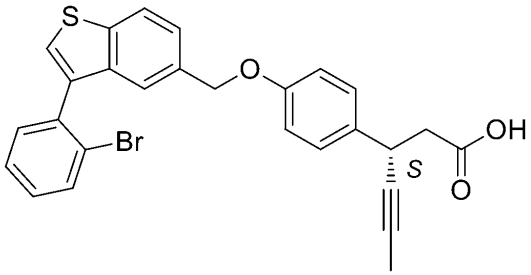
[0645]

[0646] (A) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-클로로페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트 (실시예 11E) 및 2-클로로페닐보론산으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여, 90℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{29}H_{25}ClO_3S$에 대한 질량 계산치: 489.02, 실측치: 489.1 $[M]^+$.

[0647] (B) (3*S*)-3-(4-((3-(2-클로로페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 19)을 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-클로로페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. 생성물 정제를 아세토니트릴/물 (0.5% TFA) 그래디언트 (40 내지 95%)를 사용하여 분취용 C18, 5 μ 컬럼 (19 × 100 mm) 상에서 분취용 HPLC로 행하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.09 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.64 - 7.66 (m, 1H), 7.47 - 7.53 (m, 5H), 7.24 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.90 - 3.93 (m, 1H), 2.57 (d, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 1.76 (s, 3H). LC/MS: $C_{27}H_{21}ClO_3S$에 대한 질량 계산치: 460.97, 실측치: 459.1 $[M-H]^-$, 461.1 $[M-H+2]^-$.

[0648] 실시예 20

[0649] (3*S*)-3-(4-((3-(2-브로모페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산, Cpd 20



[0650]

[0651] (A) 3-(2-브로모페닐)벤조[b]티오펜-5-카르브알데히드를 3-브로모벤조[b]티오펜-5-카르브알데히드 (실시예 13D) 및 2-브로모페닐보론산으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{15}H_9BrOS$에 대한 질량 계산치: 317.20, 실측치: 317.0 $[M]^+$, 319.0 $[M+2]^+$.

[0652] (B) (3-(2-브로모페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올을 3-(2-브로모페닐)벤조[b]티오펜-5-카르브알데히드로부터, 일반적인 절차 F에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{15}H_{11}BrOS$에 대한 질량 계산치: 319.22, 실측치: 319.0 $[M]^+$, 321.0 $[M+2]^+$.

[0653] (C) 3-(2-브로모페닐)-5-(클로로메틸)벤조[b]티오펜을 (3-(2-브로모페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올로부터, 일반적인 절차 D에 따라 제조하였다.

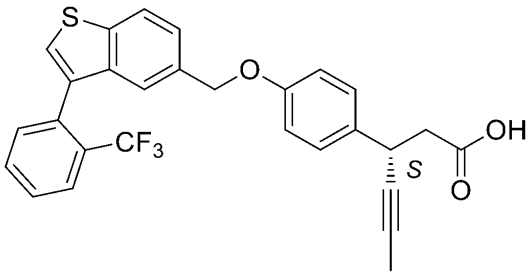
[0654] (D) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-브로모페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 3-(2-브로모페

닐)-5-(클로로메틸)벤조[b]티오펜 및 (3*S*)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (신노베이터 인코포레이티드(미국 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재)에서 시판 중임; Cat. # PB05708)로부터, 50℃의 반응 온도에서 2시간 동안 일반적인 절차 E에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{29}H_{25}BrO_3S$에 대한 질량 계산치: 533.48, 실측치: 533.1 $[M]^+$, 535.1 $[M+H]^+$.

[0655] (E) (3*S*)-3-(4-((3-(2-브로모페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 20)을 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-브로모페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 반응물 산성화를 위한 2N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.80 - 7.85 (m, 2H), 7.40 - 7.56 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.89 - 3.94 (m, 1H), 2.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.77 (s, 3H). LC/MS: $C_{27}H_{21}BrO_3S$에 대한 질량 계산치: 505.42, 실측치: 505.0 $[M]^-$, 507.0, $[M+2]^-$.

[0656] 실시예 21

[0657] (3*S*)-3-(4-((3-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산, Cpd 21



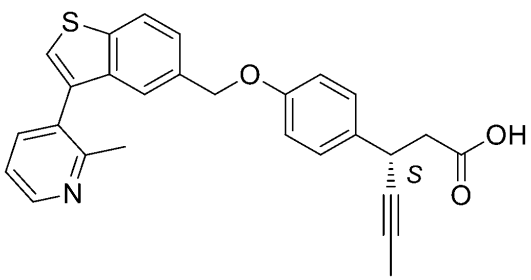
[0658]

[0659] (A) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 2-(트라이플루오로메틸)페닐보론산 및 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트 (실시예 11E)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{30}H_{25}F_3O_3S$에 대한 질량 계산치: 522.58, 실측치: 523.1 $[M+H]^+$.

[0660] (B) (3*S*)-3-(4-((3-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 21)을 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 반응물 산성화를 위한 2N HCl과, 30℃의 반응 온도를 사용하여 하룻밤 동안 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.82 (m, 3H), 7.48 - 7.51 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.91 - 3.93 (m, 1H), 2.58 - 2.67 (m, 2H), 1.77 (s, 3H). LC/MS: $C_{28}H_{21}F_3O_3S$에 대한 질량 계산치: 494.52, 실측치: 493.1 $[M-H]^-$.

[0661] 실시예 22

[0662] (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산, Cpd 22



[0663]

[0664] (A) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 (3*S*)-에틸

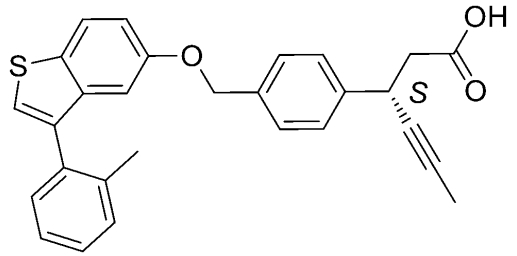
3-(4-((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트 (실시예 11E) 및 (2-메틸피리딘-3-일)보론산으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{29}H_{27}NO_3S$에 대한 질량 계산치: 469.59, 실측치: 470.2 $[M+H]^+$.

[0665] (B) (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 22)을 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 반응물 산성화를 위한 2N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다.

[0666] $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 12.24 (s, 1H), 8.56 (dd, *J* = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 -7.38 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.90 - 3.92 (m, 1H), 2.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). LC/MS: $C_{27}H_{23}NO_3S$에 대한 질량 계산치: 441.54, 실측치: 442.1 $[M+H]^+$.

[0667] 실시예 23

[0668] (3*S*)-3-(4-(((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-인산, Cpd 23




[0669]

[0670] (A) 피리딘 (50 mL) 중의 1-벤조티오펜-5-올 (4.2 g, 27.96 mmol)의 빙냉 용액에, 염화아세틸 (2.4 g, 30.57 mmol)을 적가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음에 반응물을 물 (50 mL)을 첨가하여 켄칭하고, 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3 × 50 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 감압 하에 농축시켰다. 이렇게 하여 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 10% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 백색 고체 (4.8 g, 89% 수율)로서의 벤조[b]티오펜-5-일 아세테이트를 얻었다. LC/MS: $C_{10}H_8O_2S$에 대한 계산치: 192.23, 실측치: 193.0 $[M+H]^+$.

[0671] (B) AcOH (30 mL) 중의 벤조[b]티오펜-5-일 아세테이트 (5.8 g, 30.17 mmol)의 용액에, AcOH (70 mL) 중의 $Br_2$ (5.3 g, 33.16 mmol)의 용액을 적가하여, 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음에 물 (100 mL)을 첨가하여, 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 감압 하에 농축시켜, 이렇게 하여 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 10% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 백색 고체 (3 g, 37% 수율)로서의 3-브로모벤조[b]티오펜-5-일 아세테이트를 얻었다. LC/MS: $C_{10}H_7BrO_2S$에 대한 계산치: 271.13, 실측치: 270.9 $[M^+]$, 272.9 $[M+2]^+$.

[0672] (C) 메탄올 (20 mL) 및 물 (2 mL) 중의 3-브로모-1-벤조[b]티오펜-5-일 아세테이트 (203 mg, 0.75 mmol) 및 $K_2CO_3$ (516 mg, 3.73 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음에 반응물을 포화 $NH_4Cl$ 수용액 (30 mL)을 첨가하여 켄칭하고, 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켜, 백색 고체 (172 mg, 조질 상태)로서의 3-브로모-1-벤조[b]티오펜-5-올을 얻어, 추가의 정제없이 직접 사용하였다. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7.69 - 7.71 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.98 - 7.00 (m, 1H).

[0673] (D) DCM (200 mL) 중의 (3*S*)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (5.2 g, 22.39 mmol) (신노베이터 인코포레이티드(미국 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재)에서 시판 중임; Cat. # PB05708) 및 트라이에틸아민 (6.8 g, 67.20 mmol)의 빙냉 용액에, 트라이플루오로메탄설폰산 무수물 (7.55 g, 26.76 mmol)을 적가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후에, 그때 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액 400 mL를 첨가하여 켄칭하였

다. 얻어진 용액을 DCM (2 × 200 mL)으로 추출하여, 합한 유기 추출물을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켜, 암적색 오일 (8.1 g, 조질 상태)로서의 (3*S*)-에틸 3-(4-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)페닐)헥스-4-이노에이트를 얻어, 추가의 정제없이 직접 사용하였다.

[0674] (E) 다이옥산 (200 mL) 및 물 (20 mL) 중의 (3*S*)-에틸 3-(4-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)페닐)헥스-4-이노에이트 (8.1 g, 22.23 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (2 g, 2.18 mmol), RuPhos (2.6 g, 5.5 mmol) 및 ($Na_2CO_3$) (4.7 g, 44.34 mmol)의 혼합물에, 칼륨 아세톡시메틸트라이플루오로보레이트 (8 g, 41.24 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 50℃에서 30분간, 이어서 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 물 (1 L)을 첨가하여, 얻어진 용액을 아세트산에틸 EtOAc (2 × 1 L)로 추출하여, 합한 유기 추출물을 감압 하에 농축시켰다. 이렇게 하여 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 10% 아세트산에틸/석유 에테르)로 정제하여, 담황색 오일로서의 (3*S*)-에틸 3-(4-(하이드록시메틸)페닐)헥스-4-이노에이트 (2.6 g, 46%)를 얻었다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 7.24 - 7.33 (m, 4H), 5.14 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 - 4.09 (m, 3H), 2.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.15 (t, *J* = 3.0 Hz, 3H).

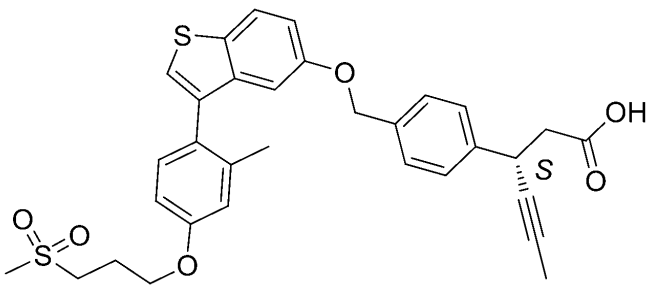
[0675] (F) (3*S*)-에틸 3-(4-(((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-이노에이트를 3-브로모-1-벤조[b]티오펜-5-올 및 (3*S*)-에틸 3-(4-(하이드록시메틸)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, $(Bu)_3P$ 및 ADDP를 사용하여 50℃의 반응 온도에서 3시간 동안 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{23}H_{21}BrO_3S$에 대한 계산치: 457.38, 실측치: 457.1 $[M]^+$, 459.0 $[M+2]^+$.

[0676] (G) (3*S*)-에틸 3-(4-(((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-이노에이트를 (3*S*)-에틸 3-(4-(((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)-페닐)헥스-4-이노에이트 및 (2-메틸페닐)보론산으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하고, 80℃의 반응 온도를 사용하여 2시간 동안 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{30}H_{28}O_3S$에 대한 계산치: 468.61, 실측치: 469.2 $[M+H]^+$.

[0677] (H) (3*S*)-3-(4-(((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 23)을 (3*S*)-에틸 3-(4-(((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 30℃의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 2N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.28 - 7.41 (m, 7H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.98 - 4.03 (m, 1H), 2.60 — 2.67 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.79 (s, 3H); LC/MS: $C_{28}H_{24}O_3S$에 대한 계산치: 440.55, 실측치: 439.0 $[M-H]^-$.

[0678] 실시예 24

[0679] (3*S*)-3-(4-(((3-(2-메틸-4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-인산, Cpd 24

[0680] 


[0681] (A) DMF (10 mL) 중의 4-브로모-3-메틸페놀 (1 g, 5.35 mmol) 및 $K_2CO_3$ (1.1 g, 7.96 mmol)의 혼합물에, 3-(메틸설포닐)프로필 4-메틸벤젠설포네이트 (1.72 g, 5.88 mmol)를 첨가하여, 얻어진 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 포화 $NH_4Cl$ 수용액 (10 mL)을 첨가하여, 얻어진 용액을 EtOAc (3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 감압 하에 농축시켜, 이렇게 하여 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 30% 아세트산에틸/석유 에테르)로 정제하여, 백색 고체로서의 1-브로모-4-(3-메탄설포닐프로폭

시)-2-메틸벤젠 (1.5 g, 91%)을 얻었다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.40 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 6.78 (d, $J$ = 2.7 Hz, 1H), 6.59 (dd, $J$ = 3.0, 8.7 Hz, 1H), 4.06 - 4.16 (m, 2H), 3.24(t, $J$ =7.8 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.29 - 2.38(m, 5H).

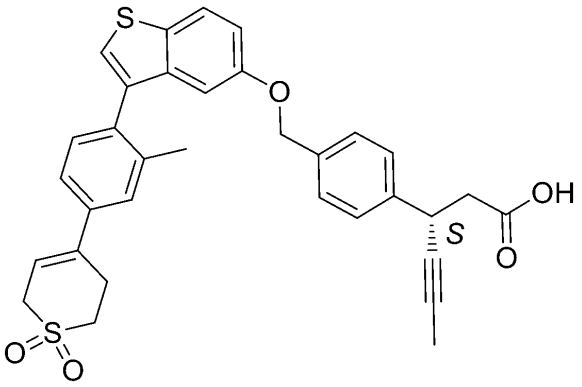
[0682] (B) 2-[4-(3-메탄설포닐프로폭시)-2-메틸페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란을 1-브로모-4-(3-메탄설포닐프로폭시)-2-메틸벤젠 및 비스(피나콜라토)다이보론으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 KOAc를 사용하여, 90℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{17}H_{27}BO_5S$에 대한 질량 계산치: 354.3, 실측치: 355.3 $[M+H]^+$.

[0683] (C) (3*S*)-에틸 3-(4-(((3-(2-메틸-4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-이노에이트를 (3*S*)-에틸 3-(4-(((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-이노에이트 (실시예 23F) 및 2-[4-(3-메탄설포닐프로폭시)-2-메틸페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하고, 80℃의 반응 온도를 사용하여 2시간 동안 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{34}H_{36}O_6S_2$에 대한 계산치: 604.78, 실측치: 605.2 $[M]^+$.

[0684] (D) (3*S*)-3-(4-(((3-(2-메틸-4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 24)을 (3*S*)-에틸 3-(4-(((3-(2-메틸-4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 30℃의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 2N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 7.92 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.33 - 7.38 (m, 4H), 7.10 - 7.14 (m, 1H), 6.81 — 6.95 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 4.15 (t, $J$ = 6.0 Hz, 2H), 3.98 - 4.03 (m, 1H), 3.31 (t, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.66 (d, $J$ = 8.0 Hz, 2H), 2.15 - 2.22 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.88 (s, 3H). LC/MS: $C_{32}H_{32}O_6S_2$에 대한 계산치: 576.72, 실측치: 575.0 $[M-H]^-$.

[0685] 실시예 25

[0686] (3*S*)-3-(4-(((3-(4-(1,1-다이옥시도-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)-벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-인산, Cpd 25



[0687]

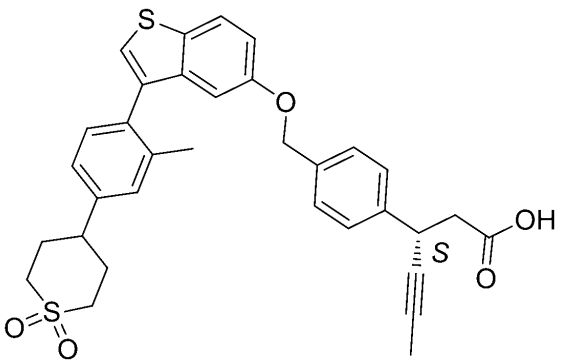
[0688] (A) (3*S*)-3-{4-[({3-[4-(1,1-다이옥소-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일}옥시)메틸]페닐}헥스-4-이노에이트를 (3*S*)-에틸 3-(4-(((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-이노에이트 (실시예 23F) 및 4-(3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드 (실시예 6C)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{35}H_{34}O_5S_2$에 대한 질량 계산치: 598.77, 실측치 599.1 $[M]^+$.

[0689] (B)
(3*S*)-3-(4-(((3-(4-(1,1-다이옥시도-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)-벤조[b]티오펜-5-일)옥

시)메틸)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 25)을 (3*S*)-3-{4-[({3-[4-(1,1-다이옥소-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일}옥시)메틸]페닐}헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 30℃의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 2N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 12.27 (br. s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 - 7.39 (m, 5H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.94 - 4.03 (m, 3H), 3.37 - 3.40 (m, 2H), 3.11 - 3.12 (m, 2H), 2.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.78 (s, 3H). LC/MS: $C_{33}H_{30}O_5S_2$에 대한 계산치: 570.72, 실측치: 569.0 $[M-H]^-$.

[0690] 실시예 26

[0691] (3*S*)-3-(4-(((3-(4-(1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-인산, Cpd 26

[0692] 

[0693] (A) 아세트산에틸 (10 mL) 중의 4-(4-브로모-3-메틸페닐)-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-1,1-다이옥사이드 (301 mg, 1.00 mmol) (실시예 6B) 및 $PtO_2$ (23 mg, 0.1 mmol)의 혼합물을 실온에서 약 50 psi의 압력에서 하룻밤 동안 수소화하였다. 그 다음에 혼합물을 여과하여, 여과액을 감압 하에 농축시켜, 백색 고체 (290 mg, 96%)로서의 4-(4-브로모-3-메틸페닐)테트라하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드를 얻었다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.08 - 7.10 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.12 - 3.15 (m, 4H), 2.68 - 2.76 (m, 1H), 2.31- 2.45 (m, 5H), 2.16 - 2.21 (m, 2H).

[0694] (B) 4-(3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)테트라하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드를 4-(4-브로모-3-메틸페닐)테트라하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드 및 비스(피나콜라토)다이보론으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 KOAc를 사용하고, 용매로서 다이옥산을 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{18}H_{27}BO_4S$에 대한 질량 계산치: 350.28, 실측치 351.2 $[M+H]^+$.

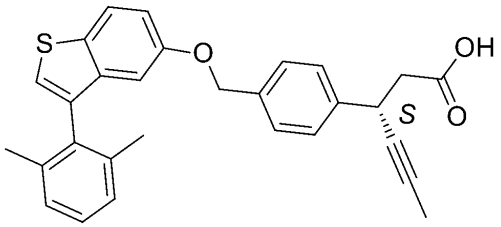
[0695] (C) (3*S*)-에틸 3-(4-(((3-(4-(1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-이노에이트를 4-(3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)테트라하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드 및 (3*S*)-에틸 3-(4-(((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-이노에이트 (실시예 23F)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{35}H_{36}O_5S_2$에 대한 질량 계산치: 600.79, 실측치 601.2 $[M]^+$.

[0696] (D) (3*S*)-3-(4-(((3-(4-(1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)벤조-[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 26)을 (3*S*)-에틸 3-(4-(((3-(4-(1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 30℃의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 2N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 4H), 7.25 (s,

1H), 7.11 - 7.18 (m, 3H), 6.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.00 - 4.01 (m, 1H), 3.35 - 3.40 (m, 2H), 3.13-3.16 (m, 2H), 2.95 - 3.05 (m, 1H), 2.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.16 - 2.20 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.78 (s, 3H). LC/MS: $C_{33}H_{32}O_5S_2$에 대한 계산치: 572.73, 실측치: 571.0 $[M-H]^-$.

[0697] 실시예 27

[0698] (3*S*)-3-(4-(((3-(2,6-다이메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-인산, Cpd 27

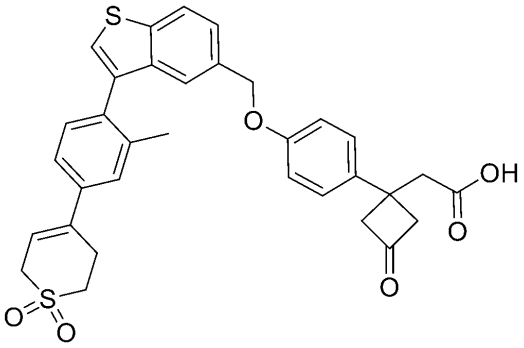
[0699] 

[0700] (A) 톨루엔 (2 mL) 중의 (3*S*)-에틸 3-(4-(((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-이노에이트 (150 mg, 0.33 mmol) (실시예 23F), (2,6-다이메틸페닐)보론산 (150 mg, 1.00 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (12 mg, 0.01 mmol), SPhos (22 mg, 0.05 mmol) 및 $K_3PO_4$ (212 mg, 1.00 mmol)의 혼합물을 밀봉관에서 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 물 (15 mL)을 첨가하여, 혼합물을 EtOAc (3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 이렇게 하여 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 5% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 황색 오일 (80 mg, 51% 수율)로서의 (3*S*)-에틸 3-(4-(((3-(2,6-다이메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-이노에이트를 얻었다. LC/MS: $C_{31}H_{30}O_3S$에 대한 계산치: 482.63, 실측치: 483.2 $[M+H]^+$.

[0701] (B) (3*S*)-3-(4-(((3-(2,6-다이메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 27)을 (3*S*)-에틸 3-(4-(((3-(2,6-다이메틸페닐)벤조[b]-티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 반응물 산성화를 위한 2N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 7.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.23 - 7.35 (m, 5H), 7.09 - 7.18 (m, 3H), 6.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.96 - 4.02 (m, 1H), 2.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.78 (s, 3H). LC/MS: $C_{29}H_{26}O_3S$에 대한 계산치: 454.58, 실측치: 453.1 $[M-H]^-$.

[0702] 실시예 28

[0703] 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-다이옥시도-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산, Cpd 28

[0704] 

[0705] (A) 무수 DCM (100 mL) 중의 3-아세톡시사이클로부탄온 (2.563 g, 20 mmol)의 빙냉 용액에, 에틸 트라이페닐포스포르아닐리덴 아세테이트 (9.06 g, 26 mmol)를 첨가하여, 얻어진 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 그 다음에 반응물을 감압 하에 농축시켜, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 20% EtOAc/헵탄)로 정제하여, 약간 노르스름한 오일로서의 에틸 2-(3-아세톡시사이클로부틸리덴)아세테이트 (2.15 g, 54%)를 얻

었다. LC/MS: $C_{10}H_{14}O_4$에 대한 계산치: 198.22, 실측치: 199.1 $[M+H]^+$.

[0706] (B) 질소 분위기 하에 다이옥산 (20 mL) 중의 클로로(1,5-사이클로옥타다이엔)로듐(I) 이량체 (197 mg, 0.4 mmol)의 용액에, 1N NaOH (14 mL, 14 mmol)를 첨가하고, 4-하이드록시페닐보론산 (2.206 g, 16 mmol), 이어서 다이옥산 (6 mL) 중의 에틸 2-(3-아세톡시사이클로부틸리덴)아세테이트 (1.586 g, 8 mmol)의 용액을 첨가하여, 혼합물을 1시간 동안 50℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응물을 EtOAc (60 mL)와 물 (60 mL)의 혼합물에 부은 후에, 2N HCl을 첨가하여, 수상을 pH 4로 산성화하였다. 상분리 후에, 수상을 EtOAc (2 × 10 mL)로 추출하여, 합한 추출물을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (20 내지 60% EtOAc/헵탄)로 정제하여, 신 이성질체와 안티 이성질체의 혼합물로서의 에틸 2-[3-아세톡시-1-(4-하이드록시페닐)사이클로부틸]아세테이트를 얻어, 그대로 사용하였다. LC/MS: $C_{16}H_{20}O_5$에 대한 계산치: 292.33, 실측치: 315.0 $[M+Na]^+$.

[0707] (C) EtOH (20 mL) 중의 에틸 2-[3-아세톡시-1-(4-하이드록시페닐)사이클로부틸]아세테이트 (1.0 g, 3.42 mmol) 및 $K_2CO_3$ (1.89 g, 13.68 mmol)의 혼합물을 40℃에서 하룻밤 동안 교반한 다음에, 감압 하에 농축시켰다. 이렇게 하여 얻어진 잔류물을 EtOAc (30 mL)와 물 (30 mL)에 분배하고, 2N HCl로 처리하여, 수상을 pH 5 내지 6으로 산성화하였다. 상분리 후에, 수상을 EtOAc (30 mL)로 추출하여, 합한 추출물을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (20 내지 60% EtOAc/헵탄)로 정제하여, 신 이성질체와 안티 이성질체의 혼합물로서의 에틸 2-[3-하이드록시-1-(4-하이드록시페닐)사이클로부틸]아세테이트를 얻어, 그대로 사용하였다. LC/MS: $C_{14}H_{18}O_4$에 대한 계산치: 250.29, 실측치: 251.1 $[M+H]^+$, 273.0 $[M+Na]^+$.

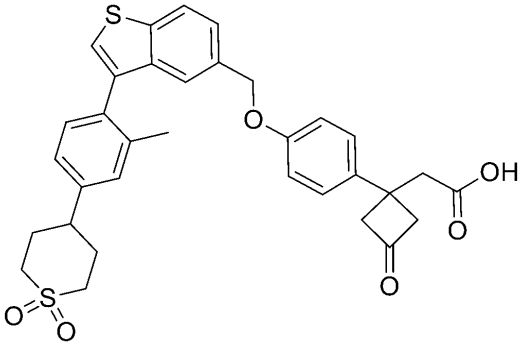
[0708] (D) DCM (15 mL) 및 DMSO (5 mL) 중의 에틸 2-[3-하이드록시-1-(4-하이드록시페닐)사이클로부틸]아세테이트 (745 mg, 2.98 mmol)의 용액에, DIEA (3.08 mL, 17.86 mmol), 이어서 삼산화황 – 피리딘 복합체 (1.895 g, 11.91 mmol)를 첨가하여, 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후에 혼합물을 EtOAc (60 mL)와 물 (60 mL)에 분배하고, 2N HCl로 처리하여, 수상을 pH 3 내지 4로 산성화하였다. 상분리 후에, 수상을 EtOAc (50 mL)로 추출하여, 합한 추출물을 물 (80 mL)로 세정하고, 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (5 내지 20% EtOAc/DCM)로 정제하여, 무색 오일로서의 에틸 2-(1-(4-하이드록시페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세테이트 (537 mg, 73%)를 얻었다. LC/MS: $C_{14}H_{16}O_4$에 대한 계산치: 248.28, 실측치: 249.1 $[M+H]^+$.

[0709] (E) 에틸 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-다이옥시도-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세테이트를 에틸 2-(1-(4-하이드록시페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세테이트 및 4-(4-(5-(하이드록시메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페닐)-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드 (실시예 6D)로부터, $Ph_3P$ 및 DBAD를 사용하여 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{35}H_{34}O_6S_2$에 대한 계산치: 614.78, 실측치: 615.1 $[M]^+$, 637.2 $[M+Na]^+$.

[0710] (F) 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-다이옥시도-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산 (Cpd 28)을 에틸 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-다이옥시도-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세테이트로부터, 염기로서 LiOH와 반응물 산성화를 위한 2N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.94 (d, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 2H), 7.28 - 7.36 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 6.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.95 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.81-3.88 (m, 2H), 3.37 - 3.57 (m, 4H), 3.16 - 3.33 (m, 4H), 2.91 (s, 2H), 2.16 (s, 3H). LC/MS: $C_{33}H_{30}O_6S_2$에 대한 계산치: 586.73, 실측치: 587.3 $[M+H]^+$.

[0711] 실시예 29

[0712] 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산, Cpd 29



[0713]

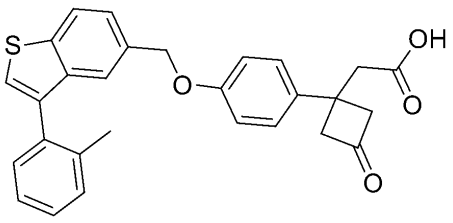
[0714] (A) 질소 하에 EtOH (6 mL) 중의 4-(4-(5-(하이드록시메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페닐)-3,6-다이하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드 (실시예 6D) 및 Pd/C (10% wt, 80 mg, 0,075 mmol)의 혼합물에, 물 (1 mL) 중의 포름산암모늄 (472 mg, 7.5 mmol)의 용액을 첨가하여, 얻어진 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 EtOAc (10 mL)로 희석하여, 여과하였다. 여과된 고체를 EtOAc (30 mL)로 세정하여, 합한 여과액 및 세정액을 농축시켰다. EtOAc (2 mL) 및 물 (20 mL), 이어서 헵탄 (30 mL)을 첨가하였다. 이렇게 하여 얻어진 생성된 고체를 여과하여, 물 (3 × 5 mL) 및 헵탄 (5 mL)으로 연속적으로 세정하고, 건조시켜, 4-(4-(5-(하이드록시메틸)벤조[b]-티오펜-3-일)-3-메틸페닐)테트라하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드 (136 mg, 70%)를 얻어, 추가의 정제없이 직접 사용하였다.

[0715] (B) 에틸 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세테이트를 4-(4-(5-(하이드록시메틸)벤조[b]-티오펜-3-일)-3-메틸페닐)테트라하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드 및 에틸 2-(1-(4-하이드록시페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세테이트 (실시예 28D)로부터, $Ph_3P$ 및 DBAD를 사용하여 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.94 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.50 (m, 2H), 7.27 - 7.35 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 7.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.99 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.46 (s, 4H), 3.10 - 3.25 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.38 - 2.60 (m, 2H), 2.23 - 2.38 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0716] (C) 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산 (Cpd 29)을 에틸 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세테이트로부터, 염기로서 LiOH와, THF 대신에 MeCN과, 3시간 동안 50℃의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 2N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.93 (d, 1H), 7.38 - 7.47 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.39 - 3.55 (m, 4H), 3.11 - 3.24 (m, 4H), 2.92 (s, 2H), 2.76 - 2.88 (m, 1H), 2.38 - 2.56 (m, 2H), 2.23 - 2.35 (m, 2H), 2.12 (s, 3H). LC/MS: $C_{33}H_{32}O_6S_2$에 대한 계산치: 588.75, 실측치: 589.0 $[M]^+$.

[0717] 실시예 30

[0718] 2-(3-옥소-1-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세트산, Cpd 30



[0719]

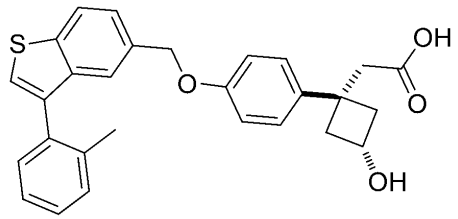
[0720] (A) 에틸 2-(3-아세톡시-1-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세테이트를 5-하이드록시메틸-3-(2-메틸페닐)벤조[b]-티오펜 (실시예 1B) 및 에틸 2-(1-(4-하이드록시페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세테이트 (실시예 28D)로부터, 용매로서 톨루엔 (THF 대신에) 중에 $PBu_3$ 및 ADDP를 사용하여 60℃에서 2시

간 동안 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.92-7.94 (m, 1H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.17-7.37 (m, 7H), 6.89-6.94 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.99 (dd, *J* = 7.2, 14.4 Hz, 2H), 3.46 (s, 4H), 2.82 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0721] (B) 2-(3-옥소-1-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세트산 (Cpd 30)을 에틸 2-(3-아세톡시-1-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세테이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CD_3OD$) δ 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.50 (m, 9H), 6.93 - 6.97 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.41 - 3.56 (m, 4H), 2.82 (s, 2H), 2.10 (s, 3H). LC/MS: $C_{28}H_{24}O_4S$에 대한 질량 계산치: 456.56, 실측치 455.2 $[M-H]^-$.

[0722] 실시예 31

[0723] 2-((1*r*,3*r*)-3-하이드록시-1-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세트산, Cpd 31

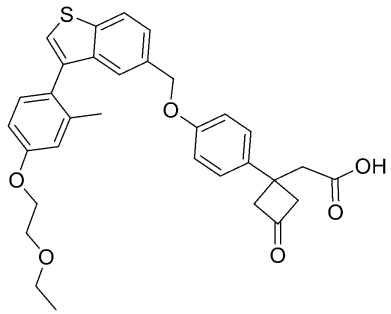



[0724]

[0725] 2-((1*r*,3*r*)-3-하이드록시-1-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세트산 (Cpd 31)을 2-(3-옥소-1-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-사이클로부틸)아세트산 (실시예 30)으로부터, 일반적인 절차 G에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CD_3OD$) δ 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.22 - 7.46 (m, 9H), 6.85 - 6.88 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.88 - 3.93 (m, 1H), 2.76 - 2.83 (m, 2H), 2.57 (s, 2H), 2.24 - 2.31 (m, 2H), 2.07 (s, 3H). LC/MS: $C_{28}H_{26}O_4S$에 대한 질량 계산치: 456.56, 실측치 457.1 $[M]^-$.

[0726] 실시예 32

[0727] 2-(1-(4-((3-(4-(2-에톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산, Cpd 32




[0728]

[0729] (A) DMF (100 mL) 중의 4-브로모-3-메틸페놀 (10 g, 53.47 mmol), 1-브로모-2-에톡시에탄 (10.62 g, 69.40 mmol) 및 $K_2CO_3$ (11.13 g, 79.95 mmol)의 혼합물을 75℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 염수 (250 mL)를 첨가하여, 혼합물을 EtOAc (4 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (4 × 100 mL)로 세정하여, 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (5% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 담황색 오일로서의 1-브로모-4-(2-에톡시에톡시)-2-메틸벤젠 (12.25 g, 88%)을 얻어, 직접 사용하였다.

[0730] (B) 2-[4-(2-에톡시에톡시)-2-메틸페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란을 1-브로모-4-(2-에톡시에톡

시)-2-메틸벤젠 및 비스(피나콜라토)다이보론으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 KOAc를 사용하여, 100℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{18}H_{27}BO_4$에 대한 질량 계산치: 306.20, 실측치: 307.1 $[M+H]^+$.

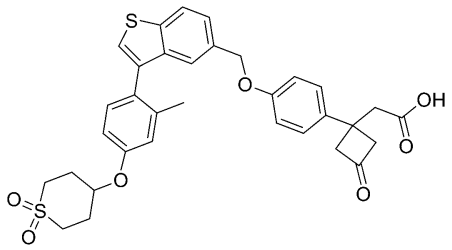
[0731] (C) 에틸 2-(1-(4-((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세테이트를 3-브로모-5-하이드록시메틸벤조티오펜 (실시예 1A) 및 에틸 2-(1-(4-하이드록시페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세테이트 (실시예 28D)로부터, 용매로서 톨루엔 (THF 대신에) 중에 $PBu_3$ 및 ADDP를 사용하여 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{23}H_{21}BrO_4S$에 대한 질량 계산치: 473.38, 실측치 473.1 $[M]^+$, 475.0 $[M+2]^+$.

[0732] (D) 에틸 2-(1-(4-((3-(4-(2-에톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세테이트를 에틸 2-(1-(4-((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세테이트 및 2-(4-(2-에톡시에톡시)-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, 용매로서 DMF를 사용하여, 60℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{34}H_{36}O_6S$에 대한 질량 계산치: 572.71, 실측치 573.4 $[M+H]^+$, 595.4 $[M+Na]^+$.

[0733] (E) 2-(1-(4-((3-(4-(2-에톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산 (Cpd 32)을 에틸 2-(1-(4-((3-(4-(2-에톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세테이트로부터, 염기로서 LiOH (10 eq.)와, 용매로서 MeCN/$H_2O$ (4:1 v/v)와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. 생성물 정제를 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중의 0 내지 80% EtOAc)로 행하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.06 (d, $J$=8.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.44 - 7.52 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.15 - 7.26 (m, 3H), 6.86 — 6.96 (m, 4H), 5.17 (s, 2H), 4.13 — 4.15 (m, 2H), 3.71 - 3.74 (m, 2H), 3.53 (dd, $J$ = 7.2, 14.0 Hz, 2H), 3.27 - 3.41 (m, 4H), 2.80 (s, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.15 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3H). LC/MS: $C_{32}H_{32}O_6S$에 대한 질량 계산치: 543.66, 실측치 543.1 $[M]^-$.

[0734] 실시예 33

[0735] 2-(1-(4-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)옥시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산, Cpd 33

[0736] 

[0737] (A) 4-(4-브로모-3-메틸페녹시)테트라하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드를 4-브로모-3-메틸페놀 및 4-하이드록시테트라하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드로부터, DBAD 및 $Ph_3P$를 사용하여 50℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.43 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 6.84 (d, $J$ = 3.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, $J$ = 2.7, 8.7 Hz, 1H), 4.59 - 4.61 (m, 1 H), 3.33 - 3.43 (m, 2H), 2.90 - 2.96 (m, 2H), 2.30 - 2.48 (m, 7H).

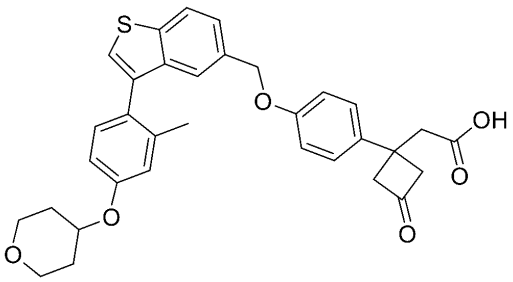
[0738] (B) 4-(3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시)테트라하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드를 4-(4-브로모-3-메틸페녹시)테트라하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드 및 비스(피나콜라토)다이보론으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 KOAc를 사용하고, 용매로서 다이옥산을 사용하여 100℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.73 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 6.70 — 6.73 (m, 2H), 4.65 — 4.75 (m, 1H), 3.36 — 3.44 (m, 2H), 2.89 — 2.93 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.44 — 2.49 (m, 2H), 2.32 - 2.38 (m, 2H), 1.27 (s, 12 H).

[0739] (C) 에틸 2-(1-(4-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)옥시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세테이트를 에틸 2-(1-(4-((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세테이트 (실시예 32C) 및 4-(3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시)테트라하이드로-2*H*-티오피란 1,1-다이옥사이드로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, 용매로서 DMF를 사용하여, 80℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{35}H_{36}O_7S_2$에 대한 질량 계산치: 632.79, 실측치 655.4 $[M+Na]^+$.

[0740] (D) 2-(1-(4-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)옥시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산을 에틸 2-(1-(4-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)옥시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세테이트로부터, 염기로서 LiOH와, THF 대신에 MeCN과, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. 생성물 정제를 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중의 50% EtOAc)로 행하였다. $^1H$ NMR ($CD_3OD$) δ 7.94 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.46-7.38 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.96-6.95 (m, 1H), 6.93-6.87 (m, 3H), 5.147(s, 2H), 4.79-4.78 (m, 1H), 3.54-3.32 (m, 6H), 3.10-3.05 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.49-2.32 (m, 4H), 2.06 (s, 3H). LC/MS: $C_{33}H_{32}O_7S_2$에 대한 질량 계산치: 604.73, 실측치 622.1 $[M+NH_3]^+$.

[0741] 실시예 34

[0742] 2-(1-(4-((3-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산, Cpd 34

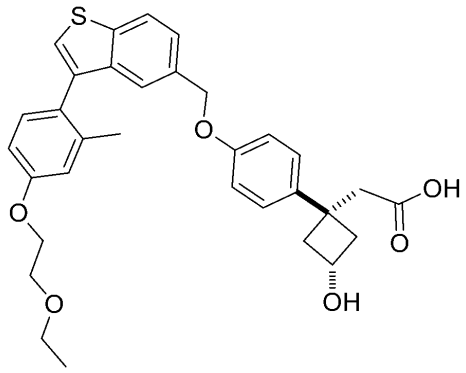
[0743] 

[0744] (A) 에틸 2-[1-[4-([3-[2-메틸-4-(옥산-4-일옥시)페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)페닐]-3-옥소사이클로부틸]아세테이트를 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸-4-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일옥시)페닐)-1,3,2-다이옥사보롤란 (실시예 15B) 및 에틸 2-(1-(4-((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세테이트 (실시예 32C)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, 용매로서 DMF를 사용하여, 80℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{35}H_{36}O_6S$에 대한 질량 계산치: 584.72, 실측치 607.4 $[M+Na]^+$.

[0745] (B) 2-(1-(4-((3-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산 (Cpd 34)을 에틸 2-[1-[4-([3-[2-메틸-4-(옥산-4-일옥시)페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)페닐]-3-옥소사이클로부틸]아세테이트로부터, 염기로서 NaOH와, THF 대신에 MeCN과, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. 생성물 정제를 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중의 50% EtOAc)로 행하였다. $^1H$ NMR ($CD_3OD$) δ 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.93-6.86 (m, 4H), 5.14 (s, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.52-3.35 (m, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.10-2.05 (m, 5H), 1.82-1.80 (m, 2H). LC/MS: $C_{33}H_{32}O_6S$에 대한 질량 계산치: 556.67, 실측치 557.1 $[M+H]^+$, 574.2 $[M+NH_3]^+$.

[0746] 실시예 35

[0747] 2-((1*r*,3*r*)-3-하이드록시-1-(4-((3-(4-(2-에톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세트산, Cpd 35

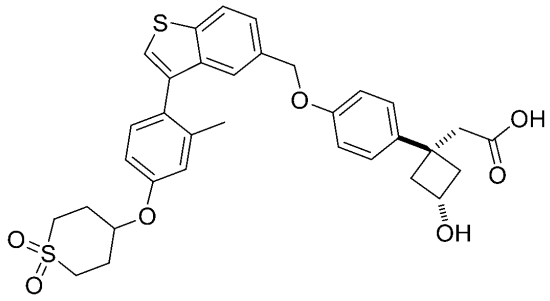


[0748]

[0749] 2-((1*r*,3*r*)-3-하이드록시-1-(4-((3-(4-(2-에톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세트산 (Cpd 35)을 2-(1-(4-((3-(4-(2-에톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산 (실시예 32)으로부터, 일반적인 절차 G에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CD_3OD$) δ 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.95-6.86 (m, 4H), 5.14 (s, 2H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.65 (dd, *J* = 7.2, 14.1 Hz, 2H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LC/MS: $C_{32}H_{34}O_6S$에 대한 질량 계산치: 546.67, 실측치 547.4 $[M+H]^+$.

[0750] 실시예 36

[0751] 2-((1*r*,3*r*)-1-(4-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)옥시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-하이드록시사이클로부틸)아세트산, Cpd 36

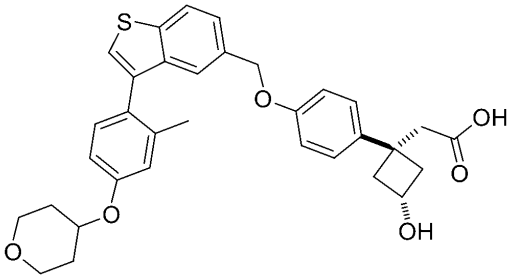


[0752]

[0753] 2-((1*r*,3*r*)-1-(4-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)옥시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-하이드록시사이클로부틸)아세트산 (Cpd 36)을 2-(1-(4-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)옥시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산 (실시예 33D)으로부터, 일반적인 절차 G에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CD_3OD$) δ 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 3H), 7.28-7.18 (m, 3H), 7.01-6.87 (m, 4H), 5.14 (s, 2H), 4.81-4.79 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.39-32 (m, 2H), 3.32-3.06 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.45-2.29 (m, 6H), 2.07 (s, 3H). LC/MS: $C_{33}H_{34}O_7S_2$에 대한 질량 계산치: 606.75, 실측치 605.0 $[M-H]^-$.

[0754] 실시예 37

[0755] 2-((1*r*,3*r*)-3-하이드록시-1-(4-((3-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세트산, Cpd 37

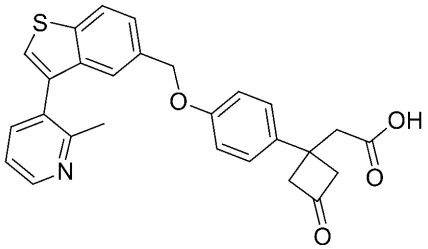


[0756]

[0757] 2-((1*r*,3*r*)-3-하이드록시-1-(4-((3-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세트산 (Cpd 37)을 2-(1-(4-((3-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산 (실시예 34B)으로부터, 일반적인 절차 G에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CD_3OD$) δ 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.95-6.87 (m, 4H), 5.14 (s, 2H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 2H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 2H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 5H), 1.81-1.75 (m, 2H). LC/MS: $C_{33}H_{34}O_6S$에 대한 질량 계산치: 558.68, 실측치 557.0 $[M-H]^-$.

[0758] 실시예 38

[0759] 2-(1-(4-((3-(2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산, Cpd 38



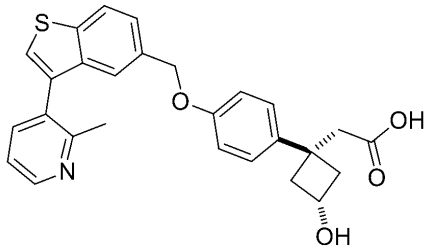
[0760]

[0761] (A) 에틸 2-(1-(4-((3-(2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세테이트를 에틸 2-(1-(4-((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세테이트 (실시예 32C) 및 (2-메틸피리딘-3-일)보론산으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하고, 용매로서 DMF를 사용하여, 60℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{29}H_{27}NO_4S$에 대한 질량 계산치: 485.59, 실측치: 486.3 $[M+H]^+$.

[0762] (B) 2-(1-(4-((3-(2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산 (Cpd 38)을 에틸 2-(1-(4-((3-(2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세테이트로부터, 염기로서 NaOH와, THF 대신에 MeCN과, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. 생성물 정제를 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중의 0 내지 10% MeOH)로 행하였다. $^1$H NMR ($CD_3OD$) δ 8.53-8.51 (m, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.97-6.93 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.50-3.41 (m, 4H), 2.86 (s, 2H), 2.33 (s, 3H). LC/MS: $C_{27}H_{23}NO_4S$에 대한 질량 계산치: 457.54, 실측치: 458.2 $[M+H]^+$.

[0763] 실시예 39

[0764] 2-((1*r*,3*r*)-3-하이드록시-1-(4-((3-(2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세트산, Cpd 39

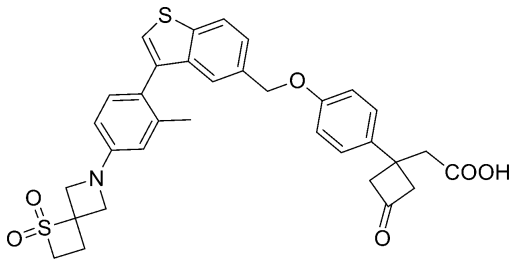


[0765]

[0766] 2-((1*r*,3*r*)-3-하이드록시-1-(4-((3-(2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세트산 (Cpd 39)을 2-(1-(4-((3-(2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산 (실시예 38)으로부터, 일반적인 절차 G에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.56-8.54 (m, 1H), 8.11-8.09 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.79-3.77 (m, 1H), 2.64-2.62 (m, 2H), 2.51-2.50 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.17-2.15 (m, 2H). LC/MS: $C_{27}H_{25}NO_4S$에 대한 질량 계산치: 459.56, 실측치: 458.0 $[M-H]^-$.

[0767] 실시예 40

[0768] 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-다이옥시도-1-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산, Cpd 40



[0769]

[0770] (A) DCM (1 L) 중의 *tert*-부틸 3-옥소아제티딘-1-카르복실레이트 (40.0 g, 233.65 mmol)의 용액에, (트라이페닐포스포라닐리덴)아세트알데히드 (80 g, 262.88 mmol, 1.13 eq)를 수회로 나누어 첨가하였다. 40℃에서 하룻밤 동안 교반한 후에, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 이렇게 하여 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (5 내지 10% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 무색 오일로서의 *tert*-부틸 3-(2-옥소에틸리덴)아제티딘-1-카르복실레이트 (45.8 g, 99%)를 얻었다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 9.61 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H).

[0771] (B) THF (1 L) 중의 tert-부틸 3-(2-옥소에틸리덴)아제티딘-1-카르복실레이트 (45.8 g, 232.2 mmol), 피페리딘 (1.38 g, 16.2 mmol) 및 티오아세트산 (26.5 g, 348.7 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에 혼합물을 감압 하에 농축시켜, 이렇게 하여 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10 내지 25% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 황색 오일로서의 *tert*-부틸 3-(아세틸설파닐)-3-(2-옥소에틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (43 g, 68%)를 얻었다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 9.69 (s, 1H), 4.04 - 4.09 (m, 4H), 3.30 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

[0772] (C) 에테르 (1 L) 중의 *tert*-부틸 3-(아세틸설파닐)-3-(2-옥소에틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (43 g, 157.3 mmol)의 빙냉 용액에, LAH (12 g, 316.2 mmol)를 수회로 나누어 첨가하여, 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (1.25 L)을 첨가하여 켄칭하고, 혼합물을 EtOAc (3 × 500 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 여과하여, 감압 하에 농축시켜, 적색 오일로서의 *tert*-부틸 3-(2-하이드록시에틸)-3-설파닐아제티딘-1-카르복실레이트 (23 g, 63%)를 얻었다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 4.07 - 4.10 (m, 2H), 3.86 - 3.95 (m, 4H), 2.21 (s, 1H), 2.11 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

[0773] (D) 질소 하에 THF (1 L) 중의 트라이페닐포스핀 (80 g, 305.0 mmol)의 냉각 (-30℃) 용액에, DIAD (61.7 g, 305.1 mmol)를 적가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, EtOH (28g, 607.8 mmol)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 연속 교반하였다. 그 다음에 혼합물을 감압 하에 농축시켜, 혼합물을 헥산 (1 L)으로 희석하였다. 얻어진 침전물을 여과하여, 여과액을 감압 하에 농축시켜, 무색 오일로서의 다이에틸 트라이페닐포스포나이트 (76 g, 71%)를 얻었다. $^{31}$P NMR ($C_6D_6$) δ -41.6.

[0774] (E) 질소 분위기 하에 톨루엔 (250 mL) 중의 다이에틸 트라이페닐포스포나이트 (52 g, 147.56 mmol)의 냉각 (-30℃) 용액에, 톨루엔 (250 mL) 중의 *tert*-부틸 3-(2-하이드록시에틸)-3-설파닐아제티딘-1-카르복실레이트 (23 g, 98.57 mmol)의 용액을 적가하여, 얻어진 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에 EtOAc (500 mL)를 첨가하여, 용액을 염수 (3 × 300 mL)로 세정하였다. 그 다음에 유기상을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 여과하여, 감압 하에 농축시켜, 무색 오일로서의 *tert*-부틸 1-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-카르복실레이트 (8 g, 38%)를 얻었다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 4.07 - 4.16 (m, 4H), 3.05 - 3.15 (m, 4H), 1.42-1.51 (m, 9H).

[0775] (F) DCM (250 mL) 중의 *tert*-부틸 1-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-카르복실레이트 (8 g, 37.16 mmol)의 빙냉 용액에, mCPBA (12.8g, 74.17 mmol)를 첨가하여, 얻어진 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에 DCM (200 mL)을 첨가하여, 용액을 1N NaOH (3 × 150 mL), 이어서 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (3 × 150 mL)으로 연속적으로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 여과하여, 감압 하에 농축시켜, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (9 내지 33% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 백색 고체로서의 *tert*-부틸 1-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-카르복실레이트 1,1-다이옥사이드 (4 g, 41%)를 얻었다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 4.57 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 4.00 — 4.06 (m, 4H), 2.37 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.14 (s, 9H).

[0776] (G) *tert*-부틸 1-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-카르복실레이트 1,1-다이옥사이드 (3.4 g, 13.75 mmol), DCM (8 mL) 및 TFA (4 mL)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음에, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (20 mL)에 용해시켜, 동결건조에 의해 건조시켜, 백색 고체로서의 1-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄 1,1-다이옥사이드 (3.2 g, 86%)의 TFA 염을 얻었다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 4.30 - 4.40 (m, 4H), 4.06 - 4.12 (m, 2H), 2.41 - 2.47 (m, 2H).

[0777] (H) 불활성 질소 분위기 하에, 톨루엔 (3 mL) 중의 1-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄 1,1-다이옥사이드·TFA (244 mg, 1 mmol), 1-브로모-4-요오도-2-메틸벤젠 (385 mg, 1.30 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (46 mg, 0.05 mmol), CyJohnPhos (35 mg, 0.10 mmol) 및 *t*-BuONa (240 mg, 2.50 mmol)의 혼합물을 50℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에 물 (10 mL)을 첨가하여, 혼합물을 EtOAc (3 × 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (1 × 15 mL)로 세정하여, 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (40% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 황색 고체로서의 6-(4-브로모-3-메틸페닐)-1-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄 1,1-다이옥사이드 (278 mg, 88%)를 얻었다. LC/MS: $C_{12}H_{14}BrNO_2S$에 대한 질량 계산치: 316.21, 실측치: 316.1, 318.1 $[M]^+$.

[0778] (I) 에틸 2-(3-옥소-1-(4-((3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세테이트를 에틸 2-(1-(4-((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세테이트 (실시예 32C) 및 비스(피나콜라토)다이보론으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 KOAc를 사용하고, 용매로서 DMSO를 사용하여, 100℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{29}H_{33}BO_6S$에 대한 질량 계산치: 520.44, 실측치 543.4 $[M+Na]^+$.

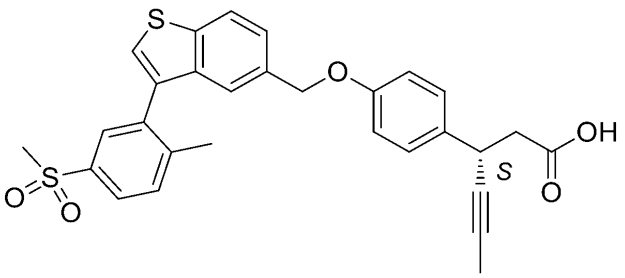
[0779] (J) 에틸 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-다이옥시도-1-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세테이트를 에틸 2-(3-옥소-1-(4-((3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)사이클로부틸)아세테이트 및 6-(4-브로모-3-메틸페닐)-1-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄 1,1-다이옥사이드로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, 용매로서 DMF를 사용하여, 80℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{35}H_{35}NO_6S_2$에

대한 질량 계산치: 629.79, 실측치: 630.4 $[M+H]^+$.

[0780] (K) 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-다이옥시도-1-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세트산 (Cpd 40)을 에틸 2-(1-(4-((3-(4-(1,1-다이옥시도-1-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)-3-옥소사이클로부틸)아세테이트로부터, 염기로서 NaOH와, THF 대신에 MeCN과, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. 생성물 정제를 실리카 겔 크로마토그래피 (70% EtOAc/석유 에테르)로 행하였다. $^1$H NMR ($CD_3OD$) δ 7.93-7.93 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.54-6.49 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.53 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.13-4.08 (m, 2H), 4.03 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.52-3.39 (m, 4H), 2.84 (s, 2H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.06 (s, 3H). LC/MS: $C_{33}H_{31}NO_6S_2$에 대한 질량 계산치: 601.73, 실측치: 602.0 $[M]^+$.

[0781] 실시예 41

[0782] (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-5-(메틸설포닐)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산, Cpd 41




[0783]

[0784] (A) (3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올을 3-브로모-5-하이드록시메틸벤조티오펜 (실시예 1A) 및 비스(피나콜라토)다이보론으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 KOAc를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{15}H_{19}BO_3S$에 대한 질량 계산치: 290.19, 실측치: 273.1$[M-OH]^+$.

[0785] (B) 3-(2-메틸-5-(메틸설포닐)페닐)벤조[b]티오펜-5-카르브알데히드를 (3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올 및 2-브로모-4-메탄설포닐-1-메틸벤젠으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{17}H_{14}O_3S_2$에 대한 질량 계산치: 330.42, 실측치: 331.0 $[M+H]^+$.

[0786] (C) MeOH (2 mL) 중의 3-(2-메틸-5-(메틸설포닐)페닐)벤조[b]티오펜-5-카르브알데히드 (120 mg, 0.36 mmol)의 빙냉 용액에, $NaBH_4$ (21 mg, 0.56 mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 30분간 교반한 후에, 반응물을 포화 $NH_4Cl$ 수용액 (5 mL)을 첨가하여 켄칭하고, 혼합물을 EtOAc (3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켰다. 이렇게 하여 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 40% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 담황색 오일 (40 mg, 33%)로서의 (3-(2-메틸-5-(메틸설포닐)페닐)벤조[b]-티오펜-5-일)메탄올을 얻었다. LC/MS: $C_{17}H_{16}O_3S_2$에 대한 질량 계산치: 332.44, 실측치: 315.0 $[M-OH]^+$.

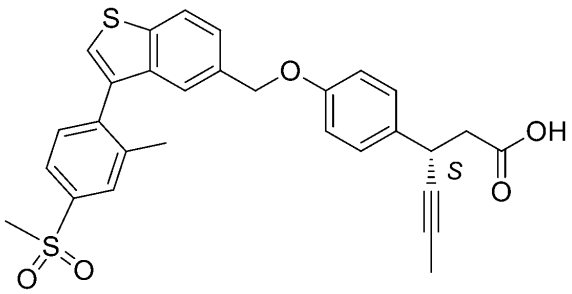
[0787] (D) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-메틸-5-(메틸설포닐)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 (3-(2-메틸-5-(메틸설포닐)페닐)벤조[b]-티오펜-5-일)메탄올 및 (3*S*)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (신노베이터 인코포레이티드(미국 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재)에서 시판 중임; Cat. # PB05708)로부터, $Bu_3P$ 및 ADDP를 사용하여 60℃의 반응 온도에서 1시간 동안 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{31}H_{30}O_5S_2$에 대한 질량 계산치: 546.70, 실측치: 547.1 $[M]^+$.

[0788] (E) (3S)-3-(4-((3-(2-메틸-5-(메틸설포닐)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 41)을 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-메틸-5-(메틸설포닐)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염

기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.12 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, $J$ = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 - 7.80 (m, 1H), 7.67 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, $J$ = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.24 (d, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.90 - 3.94 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.54 - 2.58 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.76 (s, 3H). LC/MS: $C_{29}H_{26}O_5S_2$에 대한 질량 계산치: 518.64, 실측치: 518.9 $[M]^+$.

[0789] 실시예 42

[0790] (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-4-(메틸설포닐)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산, Cpd 42

[0791] 

[0792] (A) 3-(2-메틸-4-(메틸설포닐)페닐)벤조[b]티오펜-5-카르브알데히드를 (3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올 (실시예 41A) 및 1-브로모-4-메탄설포닐-2-메틸벤젠으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{17}H_{14}O_3S_2$에 대한 질량 계산치: 330.42, 실측치: 331.1 $[M+H]^+$.

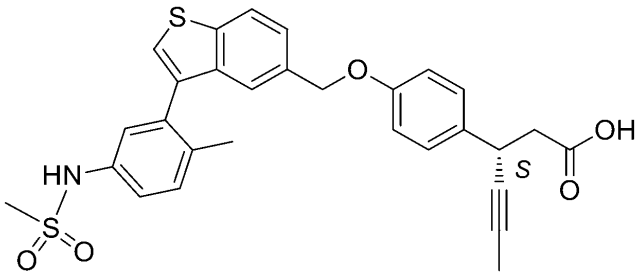
[0793] (B) (3-(2-메틸-4-(메틸설포닐)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올을 3-(2-메틸-4-(메틸설포닐)페닐)벤조[b]티오펜-5-카르브알데히드 및 $NaBH_4$로부터, 실시예 41C에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{17}H_{16}O_3S_2$에 대한 질량 계산치: 332.44, 실측치: 314.9 $[M-OH]^+$.

[0794] (C) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-메틸-4-(메틸설포닐)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 (3-(2-메틸-5-(메틸설포닐)페닐)벤조[b]-티오펜-5-일)메탄올 및 (3*S*)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (신노베이터 인코포레이티드(미국 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재)에서 시판 중임; Cat. # PB05708)로부터, $Bu_3P$ 및 ADDP를 사용하여 60℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{31}H_{30}O_5S_2$에 대한 질량 계산치: 546.70, 실측치: 547.2 $[M]^+$.

[0795] (D) (3S)-3-(4-((3-(2-메틸-4-(메틸설포닐)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 42)을 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-메틸-4-(메틸설포닐)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 12.23 (br. s, 1H), 8.11 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 - 7.87 (m, 2H), 7.51 - 7.57 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.24 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.90 - 3.95 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.54 - 2.59 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.76 (s, 3H). LC/MS: $C_{29}H_{26}O_5S_2$에 대한 질량 계산치: 518.64, 실측치: 519.0 $[M]^+$.

[0796] 실시예 43

[0797] (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-5-(메틸설폰아미도)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산, Cpd 43



[0798]

[0799] (A) (3-(5-아미노-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올을 3-브로모-4-메틸아닐린 및 (3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올 (실시예 41A)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{16}H_{15}NOS$에 대한 질량 계산치: 269.36, 실측치: 270.1 $[M+H]^+$.

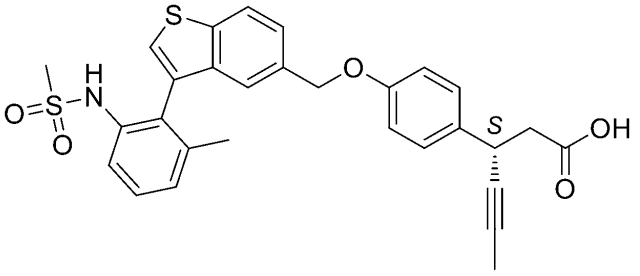
[0800] (B) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(5-아미노-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 (3-(5-아미노-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올 및 (3*S*)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (신노베이터 인코포레이티드(미국 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재)에서 시판 중임; Cat. # PB05708)로부터, $Bu_3P$ 및 ADDP를 사용하여 60℃의 반응 온도에서 1시간 동안 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{30}H_{29}NO_3S$에 대한 질량 계산치: 483.62, 실측치: 484.0 $[M]^+$.

[0801] (C) DCM (2 mL) 중의 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(5-아미노-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트 (200 mg, 0.41 mmol) 및 피리딘 (0.07 mL, 0.83 mmol)의 빙냉 용액에, MsCl (0.05 mL, 0.62 mmol)을 첨가하여, 얻어진 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 물 (5 mL)을 첨가하여, 혼합물을 DCM (5 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 1N HCl (3 × 5 mL)로 세정하여, 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켰다. 이렇게 하여 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 20% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 담황색 오일 (200 mg, 78% 수율)로서의 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-메틸-5-(메틸설폰아미도)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 얻었다. LC/MS: $C_{31}H_{31}NO_5S_2$에 대한 질량 계산치: 561.71, 실측치: 562.1 $[M]^+$.

[0802] (D) (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-5-(메틸설폰아미도)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산을 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-메틸-5-(메틸설폰아미도)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 - 7.49 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.30 (m, 3H), 7.17 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.90 - 3.94 (m, 1 H), 2.67 (s, 3H), 2.56 - 2.61 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). LC/MS: $C_{29}H_{27}NO_5S_2$에 대한 질량 계산치: 533.66, 실측치: 550.9 $[M+NH_3]^+$.

[0803] 실시예 44

[0804] (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-6-(메틸설폰아미도)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산, Cpd 44



[0805]

[0806] (A) (3-(2-아미노-6-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올을 2-브로모-3-메틸아닐린 및 (3-(4,4,5,5-테트라메틸-

1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올 (실시예 41A)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{16}H_{15}NOS$에 대한 질량 계산치: 269.36, 실측치: 270.1 $[M+H]^+$.

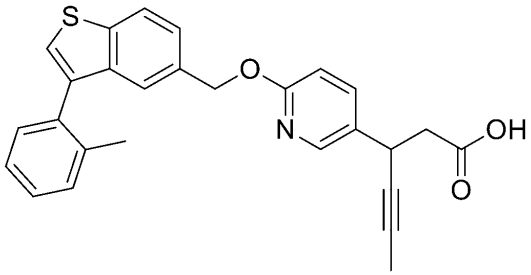
[0807] (B) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-아미노-6-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 (3-(2-아미노-6-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올 및 (3*S*)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (신노베이터 인코포레이티드(미국 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재)에서 시판 중임; Cat. # PB05708)로부터, $Bu_3P$ 및 ADDP를 사용하여 60℃의 반응 온도에서 1시간 동안 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{30}H_{29}NO_3S$에 대한 질량 계산치: 483.62, 실측치: 484.0 $[M]^+$.

[0808] (C) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-메틸-6-(메틸설폰아미도)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-아미노-6-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트 및 MsCl로부터, 실시예 43C에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{31}H_{31}NO_5S_2$에 대한 질량 계산치: 561.71, 실측치: 562.1 $[M]^+$.

[0809] (D) (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-6-(메틸설폰아미도)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 44)을 (3*S*)-에틸
3-(4-((3-(2-메틸-6-(메틸설폰아미도)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 12.24 (br. s, 1H), 8.46 (br. s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H),.7.37 - 7.39 (m, 2H), 7.21 - 7.23 (m, 4H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.91 - 3.92 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.54 - 2.58 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). LC/MS: $C_{29}H_{27}NO_5S_2$에 대한 질량 계산치: 533.66, 실측치: 551.0 $[M+NH_3]^+$.

[0810] 실시예 45

[0811] 3-(6-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산, Cpd 45




[0812]

[0813] (A) 물 (150 mL) 중의 6-메톡시피리딘-3-카르브알데히드 (10 g, 73.00 mmol) 및 2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (11 g, 76.70 mmol)의 용액을 75℃에서 2시간 동안 교반한 다음에, 빙수욕에서 냉각시켰다. 얻어진 고체를 여과에 의해 수집하여, 감압 하에 오븐에서 건조시켜, 황색 분말 (18 g, 99%)로서의 5-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸렌)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온을 얻었다. LC/MS: $C_{13}H_{13}NO_5$에 대한 질량 계산치: 263.25, 실측치: 264.0 $[M+H]^+$.

[0814] (B) THF (300 mL) 중의 브로모(프로프-1-인-1-일)마그네슘 (114 mL, 57.03 mmol, THF 중의 0.5 N)의 용액에, THF (100 mL) 중의 5-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸렌)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (10 g, 38.02 mmol)의 용액을 적가하여, 얻어진 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에 반응물을 포화 $NH_4Cl$ 수용액 (100 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 얻어진 혼합물을 버려질 헥산 300 mL로 추출하여, 수층을 수집하였다. 수층의 pH를 1N HCl로 2로 조절하여, 얻어진 용액을 EtOAc (3 × 200 mL)로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켜, 황색 고체로서의 5-(1-(6-메톡시피리딘-3-일)부트-2-이닐)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (10 g, 87%)을 얻었다. LC/MS: $C_{16}H_{17}NO_5$에 대한 질량 계산치:

303.31, 실측치: 304.0 $[M+H]^+$.

[0815] (C) 5-(1-(6-메톡시피리딘-3-일)부트-2-이닐)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (5 g, 16.48 mmol), DMF (100 mL) 및 물 (10 mL)의 용액을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에 반응물을 포화 $NH_4Cl$ 수용액 (200 mL)을 첨가하여 켄칭하고, 얻어진 혼합물을 EtOAc (3 × 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켜, 적색 오일로서의 3-(6-메톡시피리딘-3-일)헥스-4-인산 (3.5 g, 97%)을 얻어, 추가의 정제없이 직접 사용하였다. LC/MS: $C_{12}H_{13}NO_3$에 대한 질량 계산치: 219.24, 실측치: 220.1 $[M+H]^+$.

[0816] (D) 3-(6-메톡시피리딘-3-일)헥스-4-인산 (8.8 g, 40.18 mmol), 다이옥산 (20 mL), 물 (20 mL) 및 진한 HCl (5 mL)의 용액을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 용액을 포화 $NaHCO_3$ 수용액을 첨가하여 pH 5로 중화시켜, 얻어진 혼합물을 EtOAc (3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켜, 갈색 오일로서의 3-(6-하이드록시피리딘-3-일)헥스-4-인산 (7.6 g, 92%)을 얻어, 추가의 정제없이 직접 사용하였다. LC/MS: $C_{11}H_{11}NO_3$에 대한 질량 계산치: 205.21, 실측치: 206.0 $[M+H]^+$.

[0817] (E) EtOH (45 mL) 중의 3-(6-하이드록시피리딘-3-일)헥스-4-인산 (8 g, 39.00 mmol)의 용액을 진한 $H_2SO_4$ (2 mL)로 처리하여, 얻어진 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 용액을 포화 $NaHCO_3$ 수용액을 첨가하여 pH 5로 중화시켜, 얻어진 혼합물을 EtOAc (3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켰다. 이렇게 하여 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 20% MeOH/DCM)로 정제하여, 에틸 3-(6-하이드록시피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트 (2.2 g, 24.2%)를 얻었다. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 7.46 - 7.53 (m, 2H), 6.57 (d, $J$ = 9.3 Hz, 1H), 4.17 (q, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 3.88 - 3.94 (m, 1H), 2.55 - 2.71 (m, 2H), 1.82 (d, $J$ = 2.4 Hz, 3H), 1.24 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3H).

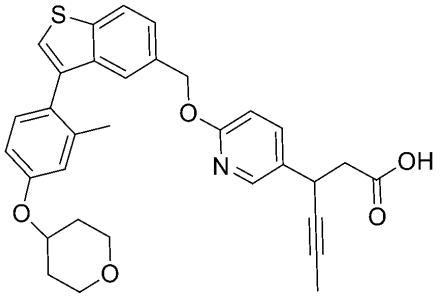
[0818] (F) DCM (10 mL) 중의 5-하이드록시메틸-3-(2-메틸페닐)벤조[b]-티오펜 (실시예 1) (200 mg, 0.79 mmol)의 빙냉 용액에, $PBr_3$ (640 mg, 2.36 mmol), 이어서 DMF (0.05 mL, 촉매량)를 적가하였다. 실온에서 1시간 교반한 후에, 물 (10 mL)을 첨가하여, 혼합물을 DCM (3 × 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켜, 황색 오일로서의 5-(브로모메틸)-3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜 (150 mg, 60%)을 얻어, 다음 반응에서 직접 사용하였다.

[0819] (G) 톨루엔 (5 mL) 중의 5-(브로모메틸)-3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜 (150 mg, 0.47 mmol), 에틸 3-(6-하이드록시피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트 (220 mg, 0.95 mmol) 및 $Ag_2CO_3$ (130 mg, 0.47 mmol)의 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음에 물 (20 mL)을 첨가하여, 혼합물을 EtOAc (3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켜, 이렇게 하여 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 5% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 무색 오일로서의 에틸 3-(6-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트 (90 mg, 41%)를 얻었다. LC/MS: $C_{29}H_{27}NO_3S$에 대한 질량 계산치: 469.59, 실측치: 470.0 $[M]^+$.

[0820] (H) 3-(6-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 45)을 에틸 3-(6-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 반응물 산성화를 위한 2N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.04 - 8.09 (m, 2H), 6.69 - 7.71 (m, 2H), 7.48 (dd, $J$ = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.42 (m, 5H), 6.78 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.97 - 4.01 (m, 1H), 2.58 - 2.66 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). LC/MS: $C_{27}H_{23}NO_3S$에 대한 질량 계산치: 441.54, 실측치: 439.9 $[M-H]^-$.

[0821] 실시예 46

[0822] 3-(6-((3-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산, Cpd 46



[0823]

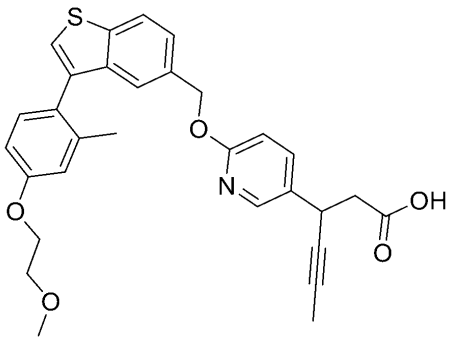
[0824] (A) DCM (20 mL) 중의 (3-(2-메틸-4-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올 (240 mg, 0.68 mmol; 실시예 15D)의 용액에, $PBr_3$ (0.16 mL, 1.69 mmol)를 적가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 포화 $NH_4Cl$ 수용액 (30 mL)을 첨가하여, 혼합물을 DCM (2 × 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켰다. 이렇게 하여 얻어진 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (0 내지 15% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 무색 오일로서의 4-(4-(5-(브로모메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페녹시)테트라하이드로-2*H*-피란 (240 mg, 85%)을 얻어, 다음 반응에서 직접 사용하였다.

[0825] (B) 에틸 3-(6-((3-(2-메틸-4-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트를 4-(4-(5-(브로모메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페녹시)테트라하이드로-2*H*-피란 및 에틸 3-(6-하이드록시피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트 (실시예 45E)로부터, 60℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 실시예 45G에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{34}H_{35}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 569.71, 실측치: 570.4 $[M+H]^+$.

[0826] (C) 3-(6-((3-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 46)을 에틸 3-(6-((3-(2-메틸-4-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.09 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.55 - 4.69 (m, 1H), 3.96 - 4.04 (m, 1H), 3.85 - 3.89 (m, 2H), 3.54 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.54 - 2.63 (m, 2H), 2.00 - 2.05 (m, 5H), 1.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.60 - 1.65 (m, 2H). LC/MS: $C_{32}H_{31}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 541.66, 실측치: 542.2 $[M]^+$.

[0827] 실시예 47

[0828] 3-(6-((3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산, Cpd 47



[0829]

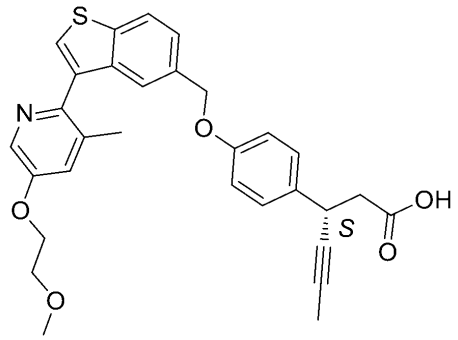
[0830] (A) 5-(브로모메틸)-3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜을 [3-[4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메탄올 (실시예 16D) 및 $PBr_3$로부터, 실시예 46A에 기재된 절차에 따라 제조하여, 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0831] (B) 에틸 3-(6-((3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트를 5-(브로모메틸)-3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜 및 에틸 3-(6-하이드록시피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트 (실시예 45E)로부터, 60℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 실시예 45G에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{32}H_{33}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 543.67, 실측치: 544.4 $[M+H]^+$.

[0832] (C) 3-(6-((3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 47)을 에틸 3-(6-((3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 12.31 (br. s, 1H), 8.10 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, $J$ = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 - 7.48 (m, 2H), 7.16 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, $J$ =2.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, $J$ = 2.7, 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, $J$ =8.4 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.14 - 4.17(m, 2H), 3.96 - 4.02 (m, 1H), 3.68 - 3.71 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.63 - 2.66 (m, 2H), 2.01(s, 3H), 1.78 (s, 3H). LC/MS: $C_{30}H_{29}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 515.62, 실측치: 516.3 $[M+H]^+$.

[0833] 실시예 48

[0834] (3*S*)-3-(4-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산, Cpd 48



[0835]

[0836] (A) MeCN (20 mL) 중의 6-브로모-5-메틸피리딘-3-올 (1 g, 5.32 mmol), 1-브로모-2-메톡시에탄 (730 mg, 5.25 mmol) 및 $K_2CO_3$ (1.5 g, 10.87 mmol)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 후에, 반응물을 물 (100 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 얻어진 용액을 EtOAc (2 × 100 mL)로 추출하여, 합한 유기상을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 15% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 무색 오일로서의 2-브로모-5-(2-메톡시에톡시)-3-메틸피리딘 (500 mg, 38%)을 얻었다. LC/MS: $C_9H_{12}BrNO_2$에 대한 질량 계산치: 246.10, 실측치: 246.0 $[M]^+$, 248.0 $[M+2]^+$.

[0837] (B) (3-(5-(2-메톡시에톡시)-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올을 2-브로모-5-(2-메톡시에톡시)-3-메틸피리딘 및 (3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올 (실시예 41A)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{18}H_{19}NO_3S$에 대한 질량 계산치: 329.41, 실측치: 330.0$[M+H]^+$.

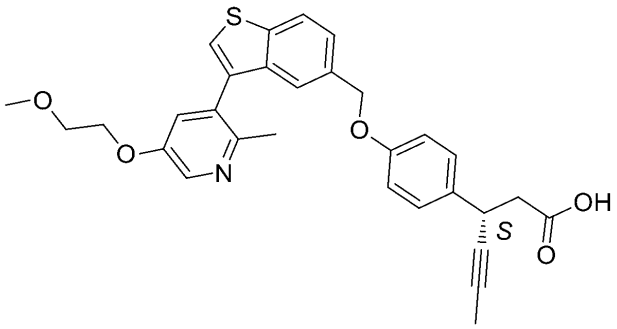
[0838] (C) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 (3-(5-(2-메톡시에톡시)-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올 및 (3*S*)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (신노베이터 인코포레이티드(미국 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재)에서 시판 중임; Cat. # PB05708)로부터, $Bu_3P$ 및 ADDP를 사용하여 50℃의 반응 온도에서 2시간 동안 톨루엔 중에서 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{32}H_{33}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 543.67, 실측치: 544.3 $[M+H]^+$.

[0839] (D) (3*S*)-3-(4-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 48)을 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절

차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 12.23 (br. s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.43 - 7.52 (m, 2H), 7.25 (d, $J$ = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, $J$ = 8.7 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.23 - 4.28 (m, 2H), 3.91 - 3.96 (m, 1H), 3.72 (d, $J$ = 4.5 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.58 (d, $J$ = 7.5 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.77 (d, $J$ = 2.4 Hz, 3H). LC/MS: $C_{30}H_{29}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 515.62, 실측치: 516.2 $[M+H]^+$.

[0840] 실시예 49

[0841] (3*S*)-3-(4-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산, Cpd 49



[0842]

[0843] (A) 3-브로모-5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘을 5-브로모-6-메틸피리딘-3-올 및 1-브로모-2-메톡시에탄으로부터, 실시예 48A에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_9H_{12}BrNO_2$에 대한 질량 계산치: 246.10, 실측치: 246.0$[M]^+$, 248.0 $[M+2]^+$.

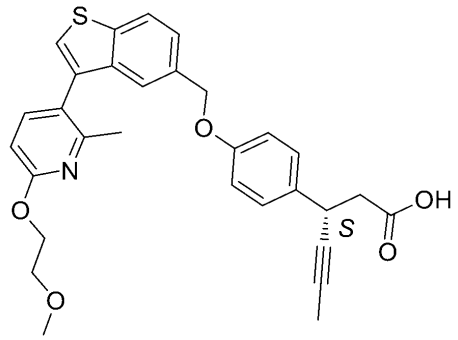
[0844] (B) 5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘을 3-브로모-5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘 및 비스(피나콜라토)다이보론으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 KOAc를 사용하고, 반응 용매로서 DMSO를 사용하여, 85℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{15}H_{24}BNO_4$에 대한 질량 계산치: 293.17, 실측치: 294.1 $[M+H]^+$.

[0845] (C) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘 및 (3*S*)-에틸-3-(4-((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트 (실시예 11E)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{32}H_{33}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 543.67, 실측치: 544.2 $[M+H]^+$.

[0846] (D) (3*S*)-3-(4-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 49)을 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.28 (d, $J$ = 3.0 Hz, 1H), 8.10 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48 - 7.52 (m, 2H), 7.30 (d, $J$ = 2.7 Hz, 1H), 7.24 (d, $J$ = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, $J$ = 8.7 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.17 - 4.20 (m, 2H), 3.90 - 3.94 (m, 1H), 3.65 - 3.68 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.54 - 2.57 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.76 (d, $J$ = 2.4 Hz, 3H). LC/MS: $C_{30}H_{29}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 515.62, 실측치: 516.2 $[M+H]^+$.

[0847] 실시예 50

[0848] (3*S*)-3-(4-((3-(6-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산, Cpd 50



[0849]

[0850] (A) 무수 THF (80 mL) 중의 2-메톡시에탄-1-올 (5.53 g, 72.8 mmol)의 용액에, NaH (광유 중의 60% wt; 2.91 g, 72.8 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 실온에서 30분간 교반한 후에, THF (20 mL) 중의 3-브로모-6-클로로-2-메틸피리딘 (5 g, 24.3 mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 85℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에 반응물을 포화 $NH_4Cl$ 수용액 (100 mL)을 첨가하여 켄칭하고, 혼합물을 EtOAc (2 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 10% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 무색 오일로서의 3-브로모-6-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘 (5.6 g, 94% 수율)을 얻었다. LC/MS: $C_9H_{12}BrNO_2$에 대한 질량 계산치: 246.10, 실측치: 246.0 $[M]^+$, 247.9 $[M+2]^+$.

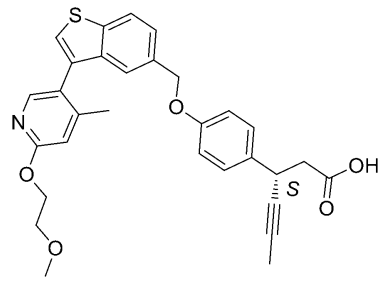
[0851] (B) 6-(2-메톡시에톡시)-2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘을 3-브로모-6-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘 및 비스(피나콜라토)다이보론으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 KOAc를 사용하고, 반응 용매로서 DMSO를 사용하여, 85℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{15}H_{24}BNO_4$에 대한 질량 계산치: 293.17, 실측치: 294.3 $[M+H]^+$.

[0852] (C) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(6-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 6-(2-메톡시에톡시)-2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘 및 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트 (실시예 11E)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{32}H_{33}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 543.67, 실측치: 544.2 $[M+H]^+$.

[0853] (D) (3*S*)-3-(4-((3-(6-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 50)을 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(6-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.42 - 4.44 (m, 2H), 3.86 - 3.94 (m, 1H), 3.71 - 3.74 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.76 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H). LC/MS: $C_{30}H_{29}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 515.62, 실측치: 516.2 $[M+H]^+$.

[0854] 실시예 51

[0855] (3*S*)-3-(4-((3-(6-(2-메톡시에톡시)-4-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산, Cpd 51



[0856]

[0857] (A) 무수 THF (20 mL) 중의 2-메톡시에탄-1-올 (1.82 g, 24 mmol)의 용액에, NaH (광유 중의 60% wt; 960 mg, 24 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 실온에서 30분간 교반한 후에, 혼합물을 0℃로 냉각시켜, THF (10 mL) 중의 2,5-다이브로모-4-메틸피리딘 (2 g, 8 mmol)의 용액을 적가하였다. 그 다음에 얻어진 혼합물을 하룻밤 동안 80℃로 가열하였다. 반응물을 포화 $NH_4Cl$ 수용액(100 mL)을 첨가하여 켄칭하고, 혼합물을 EtOAc (2 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 10% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 담황색 오일로서의 5-브로모-2-(2-메톡시에톡시)-4-메틸피리딘 (1.2 g, 61% 수율)을 얻었다. LC/MS: $C_9H_{12}BrNO_2$에 대한 질량 계산치: 246.10, 실측치: 246.0 $[M]^+$, 248.0 $[M+2]^+$.

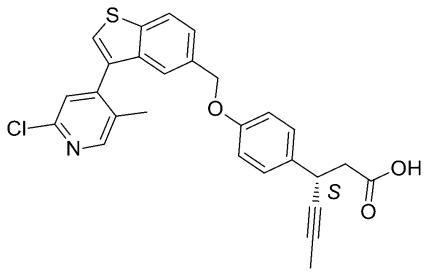
[0858] (B) 2-(2-메톡시에톡시)-4-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘을 5-브로모-2-(2-메톡시에톡시)-4-메틸피리딘 및 비스(피나콜라토)다이보론으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 KOAc를 사용하고, 반응 용매로서 DMSO를 사용하여, 85℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{15}H_{24}BNO_4$에 대한 질량 계산치: 293.17, 실측치: 294.1 $[M+H]^+$.

[0859] (C) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(6-(2-메톡시에톡시)-4-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 2-(2-메톡시에톡시)-4-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘 및 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트 (실시예 11E)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{32}H_{33}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 543.67, 실측치: 544.2 $[M+H]^+$.

[0860] (D) (3*S*)-3-(4-((3-(6-(2-메톡시에톡시)-4-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산을 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(6-(2-메톡시에톡시)-4-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 12.23 (br. s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.41 - 4.44 (m, 2H), 3.89 - 3.94 (m, 1H), 3.66 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H). LC/MS: $C_{30}H_{29}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 515.62, 실측치: 516.2 $[M+H]^+$.

[0861] 실시예 52

[0862] (3*S*)-3-(4-((3-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산, Cpd 52



[0863]

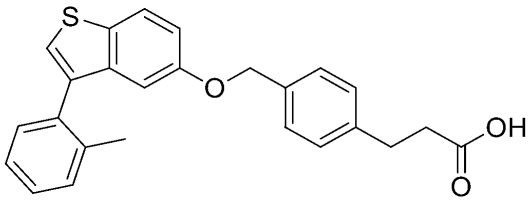
[0864] (A) (3-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올을 4-브로모-2-클로로-5-메틸피리딘 및 (3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올 (실시예 41A)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{15}H_{12}ClNOS$에 대한 질량 계산치: 289.78, 실측치: 290.0 $[M]^+$, 292.0 $[M+2]^+$.

[0865] (B) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 (3-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올 및 (3*S*)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (신노베이터 인코포레이티드(미국 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재)에서 시판 중임; Cat. # PB05708)로부터, $Bu_3P$ 및 ADDP를 사용하여, 60℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 톨루엔 중에서 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{29}H_{26}ClNO_3S$에 대한 질량 계산치: 504.04, 실측치: 504.1 $[M]^+$, 506.1 $[M+2]^+$.

[0866] (C) (3S)-3-(4-((3-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 52)을 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 NaOH를 사용하고, 용매로서 MeOH를 사용하고, 60℃의 반응 온도를 사용하여 2시간 동안 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. 워크업을 위해, 반응 혼합물을 여과하여, 농축시킨 다음에, 아세토니트릴 / 물 (0.5% $NH_4HCO_3$) 그래디언트 (65 내지 75%)를 사용하여 워터스 선파이어 (Waters SunFire)™ 분취용 C18, 5 μ 컬럼 (19 × 100 mm) 상에서 분취용 HPLC로 직접 정제하였다. $^1H$ NMR ($CD_3OD$) δ 8.31 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (d, *J* =8.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.90 - 3.98 (m, 1H), 2.48 - 2.63 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.76 (s, 3H). LC/MS: $C_{27}H_{22}ClNO_3S$에 대한 질량 계산치: 475.99, 실측치: 476.1 $[M]^+$, 478.1 $[M+2]^+$.

[0867] 실시예 53

[0868] 3-(4-(((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)프로판산, Cpd 53



[0869]

[0870] (A) DMF (10 mL) 중의 4-브로모벤즈알데히드 (2 g, 10.81 mmol), 에틸 프로프-2-에노에이트 (1.62 g, 16.18 mmol), P(*o*-tol)$_3$ (327 mg, 1.08 mmol), $Pd(OAc)_2$ (120 mg, 0.53 mmol) 및 트라이에틸아민 (3.26 g, 32.22 mmol)의 혼합물을 밀봉관에서 불활성 질소 분위기 하에 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 포화 $NH_4Cl$ 수용액 (100 mL)을 첨가하여, 혼합물을 EtOAc (3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (2 × 50 mL)로 세정하고, 감압 하에 농축시켜, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 10% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 황색 액체로서의 (*E*)-에틸 3-(4-포르밀페닐)아크릴레이트 (2 g, 91%)를 얻었다. LC/MS: $C_{12}H_{12}O_3$에 대한 질량 계산치: 204.22, 실측치: 205.1 $[M+H]^+$.

[0871] (B) (*E*)-에틸 3-(4-포르밀페닐)아크릴레이트 (2 g, 9.79 mmol), Pd/C (1 g, 10% wt) 및 에탄올 (50 mL)의 혼합물을 3.5 atm에서 2시간 동안 수소화한 다음에, 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 15% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 무색 액체로서의 에틸 3-(4-(하이드록시메틸)페닐)프로파노에이트 (1.54 g, 76%)를 얻었다. LC/MS: $C_{12}H_{16}O_3$에 대한 질량 계산치: 208.25, 실측치: 191.0 $[M-OH]^+$.

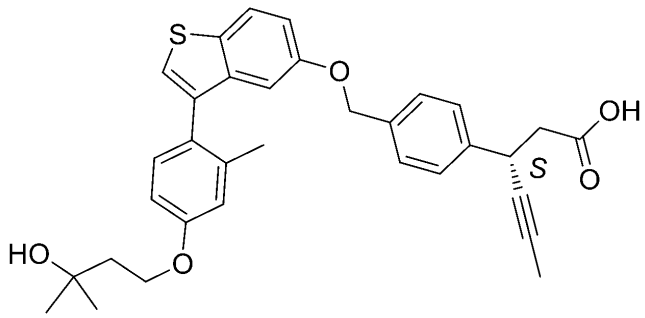
[0872] (C) 에틸 3-(4-((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일옥시)메틸)페닐)프로파노에이트를 에틸 3-(4-(하이드록시메틸)페닐)프로파노에이트 및 3-브로모-1-벤조티오펜-5-올 (실시예 23C)로부터, 용매로서 톨루엔 (THF 대신에) 중에 $PBu_3$ 및 ADDP를 사용하여 60℃의 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 7.95 - 8.00 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.16 - 7.28 (m, 4H), 5.18 (s, 2H), 4.03 (dd, *J* = 6.9, 14.1 Hz, 2H), 2.86 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

[0873] (D) 에틸 3-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일옥시)메틸)페닐)프로파노에이트를 에틸 3-(4-((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일옥시)메틸)페닐) 및 2-메틸페닐보론산으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{27}H_{26}O_3S$에 대한 질량 계산치: 430.56, 실측치: 431.3 $[M+H]^+$.

[0874] (E) 3-(4-(((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)프로판산 (Cpd 53)을 에틸 3-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일옥시)메틸)페닐)프로파노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 실온의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 7.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.13 - 7.36 (m, 8H), 7.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.79 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H). LC/MS: $C_{25}H_{22}O_3S$에 대한 질량 계산치: 402.51, 실측치: 401.1 $[M-H]^-$.

[0875] 실시예 54

[0876] (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-인산, Cpd 54




[0877]

[0878] (A) 에틸 (3*S*)-3-[4-([[3-(4-하이드록시-2-메틸페닐)-1-벤조티오펜-5-일]옥시]메틸)페닐]헥스-4-이노에이트를 에틸 (3*S*)-3-(4-[[(3-브로모-1-벤조티오펜-5-일)옥시]메틸]페닐)헥스-4-이노에이트 (실시예 23F) 및 (4-하이드록시-2-메틸페닐)보론산으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{30}H_{28}O_4S$에 대한 질량 계산치: 484.61, 실측치: 485.3 $[M+H]^+$.

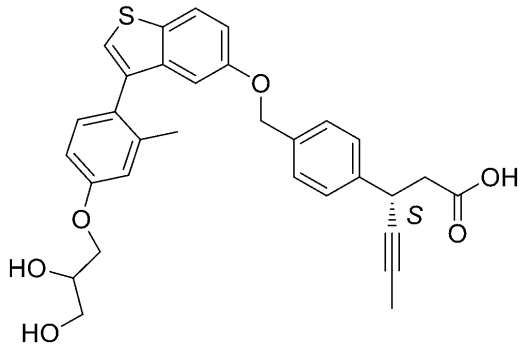
[0879] (B) 에틸 (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-이노에이트를 에틸 (3*S*)-3-[4-([[3-(4-하이드록시-2-메틸페닐)-1-벤조티오펜-5-일]옥시]메틸)페닐]헥스-4-이노에이트 및 3-메틸부탄-1,3-다이올로부터, 용매로서 톨루엔 (THF 대신에) 중에 $PBu_3$ (헥산 중의 10%) 및 ADDP를 사용하여 60℃의 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{35}H_{38}O_5S$에 대한 질량

계산치: 570.74, 실측치: 571.5 $[M+H]^+$.

[0880] (C) (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-인산 (Cpd 54)을 에틸 (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 실온의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 2N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CD_3OD$) δ 7.76 - 7.78 (m, 1H), 7.36 - 7.45 (m, 2H), 7.27 - 7.36 (m, 3H), 7.04 - 7.15 (m, 2H), 6.79 - 6.94 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 4.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.02 - 4.13 (m, 1H), 2.59 - 2.76 (m, 2H), 2.04 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.28 (s, 6H). LC/MS: $C_{33}H_{34}O_5S$에 대한 질량 계산치: 542.69, 실측치: 541.2 $[M-H]^-$.

[0881] 실시예 55

[0882] (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-인산, Cpd 55

[0883] 

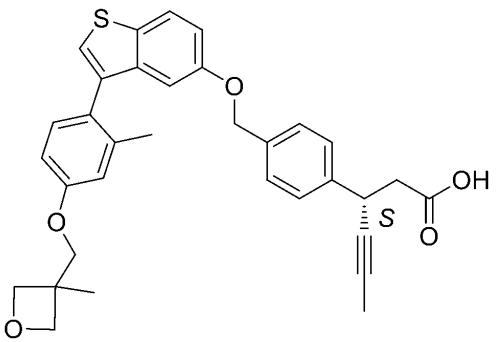
[0884] (A) 에틸 (3*S*)-3-(4-[[(3-[4-[(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메톡시]-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일)옥시]메틸]페닐)헥스-4-이노에이트를 2-(4-((2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란 (실시예 13B) 및 (3*S*)-에틸 3-(4-(((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-이노에이트 (실시예 23F)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{36}H_{38}O_6S$에 대한 질량 계산치: 598.75, 실측치 599.3 $[M+H]^+$.

[0885] (B) 에틸 (3*S*)-3-(4-[[(3-[4-[(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메톡시]-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일)옥시]메틸]페닐)헥스-4-이노에이트 (200 mg, 0.33 mmol), THF (2 mL) 및 2N HCl (2 mL, 2 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에 물 (20 mL)을 첨가하여, 혼합물을 EtOAc (3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켜, 실리카 겔 크로마토그래피 [아세트산에틸/석유에테르 (0 내지 50%)]로 정제하여, 담황색 오일로서의 에틸 (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-이노에이트 (60 mg, 19%)를 얻었다. LC/MS: $C_{33}H_{34}O_6S$에 대한 질량 계산치: 558.68, 실측치 559.2 $[M+H]^+$.

[0886] (C) (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-인산 (Cpd 55)을 에틸 (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 실온의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 4H), 7.09 — 7.11 (m, 2H), 6.92 - 6.93 (m, 1H), 6.81 - 6.87 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.97 — 5.02 (m, 1H), 4.64 — 4.69 (m, 1H), 3.93 — 4.07 (m, 2H), 3.89 — 3.92 (m, 1H), 3.81 — 3.85 (m, 1H), 3.47 - 3.48 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). LC/MS: $C_{31}H_{30}O_6S$에 대한 질량 계산치: 530.63, 실측치 529.1 $[M-H]^-$.

[0887] 실시예 56

[0888] (3*S*)-3-(4-[[(3-[2-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]페닐]-1-벤조티오펜-5-일)옥시]메틸]페닐)헥스-4-인산, Cpd 56

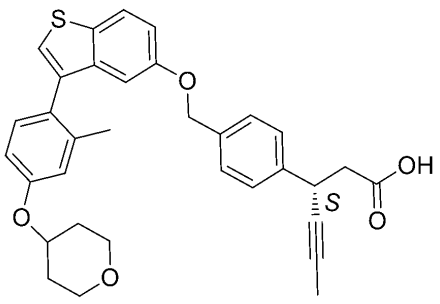
[0889] 

[0890] (A) 에틸 (3*S*)-3-(4-[[(3-[2-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]페닐]-1-벤조티오펜-5-일)옥시]메틸]페닐)헥스-4-이노에이트를 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸-4-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)페닐)-1,3,2-다이옥사보롤란 (실시예 14B) 및 에틸 (3*S*)-3-(4-[[(3-브로모-1-벤조티오펜-5-일)옥시]메틸]페닐)헥스-4-이노에이트 (실시예 23F)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{35}H_{36}O_5S$에 대한 질량 계산치: 568.72, 실측치 569.2 $[M]^+$.

[0891] (B) (3*S*)-3-(4-[[(3-[2-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]페닐]-1-벤조티오펜-5-일)옥시]메틸]페닐)헥스-4-인산 (Cpd 56)을 에틸 (3*S*)-3-(4-[[(3-[2-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]페닐]-1-벤조티오펜-5-일)옥시]메틸]페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 실온의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 7.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 - 7.38 (m, 4H), 7.06 - 7.18 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.88 - 6.92 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.53 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.95 - 4.05 (m, 1H), 2.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.40 (s, 3H). LC/MS: $C_{33}H_{32}O_5S$에 대한 질량 계산치: 540.67, 실측치 541.2 $[M+H]^+$, 558.2 $[M+NH_3]^+$.

[0892] 실시예 57

[0893] (3*S*)-3-[4-[([3-[2-메틸-4-(옥산-4-일옥시)페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-인산, Cpd 57

[0894] 

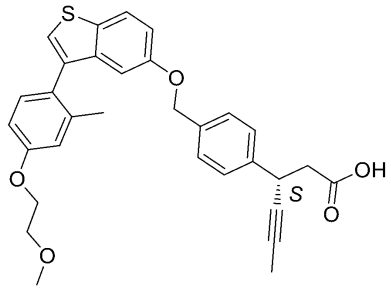
[0895] (A) 에틸 (3*S*)-3-[4-[([3-[2-메틸-4-(옥산-4-일옥시)페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-이노에이트를 4,4,5,5-테트라메틸-2-[2-메틸-4-(옥산-4-일옥시)페닐]-1,3,2-다이옥사보롤란 (실시예 15B) 및 에틸 (3*S*)-3-(4-[[(3-브로모-1-벤조티오펜-5-일)옥시]메틸]페닐)헥스-4-이노에이트 (실시예 23F)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{35}H_{36}O_5S$에 대한 질량 계산치: 568.72, 실측치 569.4 $[M+H]^+$.

[0896] (B) (3*S*)-3-[4-[([3-[2-메틸-4-(옥산-4-일옥시)페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-인산 (Cpd 5

7)을 에틸 (3*S*)-3-[4-[([3-[2-메틸-4-(옥산-4-일옥시)페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 실온의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. 이렇게 하여 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 [EtOAc/석유 에테르 (50 내지 75%)로 부분적으로 정제하였다. 등용매 아세토니트릴/물 (0.05% TFA) 용리제 (71%)를 사용하여 워터스 선파이어™ 분취용 C18, 5 μ 컬럼 (19 × 100 mm) 상에서 분취용 HPLC로 추가로 정제를 행하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 7.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (s, 4H), 7.17 – 7.04 (m, 2H), 7.00 – 6.86 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.70 – 4.55 (m, 1H), 4.00 – 4.09 (m, 1H), 3.89 – 3.92 (m, 2H), 3.52 – 3.59(m, 2H), 2.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.96 - 2.04 (m, 5H), 1.78 (s, 3H), 1.63 - 1.70(m, 2H). LC/MS: $C_{33}H_{32}O_5S$에 대한 질량 계산치: 540.67, 실측치 539.1 $[M-H]^-$.

[0897] 실시예 58

[0898] (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-인산, Cpd 58

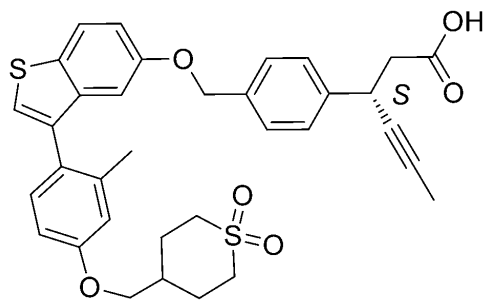
[0899] 

[0900] (A) 에틸 (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-이노에이트를 2-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란 (실시예 16B) 및 에틸 (3*S*)-3-(4-[[(3-브로모-1-벤조티오펜-5-일)옥시]메틸]페닐)헥스-4-이노에이트 (실시예 23F)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{33}H_{34}O_5S$에 대한 질량 계산치: 542.69, 실측치 543.2 $[M+H]^+$.

[0901] (B) (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-인산 (Cpd 58)을 에틸 (3*S*)-3-[4-[([3-[4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 실온의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 12.27 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 – 7.42 (m, 4H), 7.09 – 7.13 (m, 2H), 6.81 – 6.94 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 4.14 – 4.17 (m, 2H), 3.92 – 4.01 (m, 1H), 3.68 – 3.71 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). LC/MS: $C_{31}H_{30}O_5S$에 대한 질량 계산치: 514.63, 실측치 513.0 $[M-H]^-$.

[0902] 실시예 59

[0903] (3*S*)-3-{4-[((3-{4-[(1,1-다이옥소-테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시]-2-메틸페닐}-1-벤조티오펜-5-일)옥시)메틸]페닐}헥스-4-인산, Cpd 59

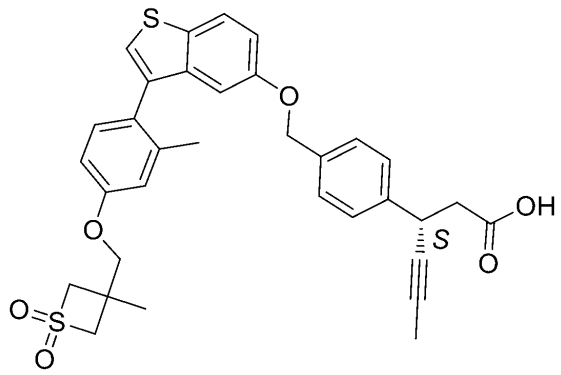
[0904] 

[0905] (A) (3*S*)-에틸 3-(4-(((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-이노에이트를 에틸 (3*S*)-3-[4-([[3-(4-하이드록시-2-메틸페닐)-1-벤조티오펜-5-일]옥시]메틸)페닐]헥스-4-이노에이트 (실시예 54A) 및 (1,1-다이옥소테트라하이드로-2*H*-티안-4-일)메틸 4-메틸벤젠-1-설포네이트 (실시예 17A)로부터, 60℃의 반응 온도에서 실시예 17B에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{36}H_{38}O_6S_2$에 대한 질량 계산치: 630.81, 실측치 631.5 $[M+H]^+$.

[0906] (B) (3*S*)-3-{4-[((3-{4-[(1,1-다이옥소-테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시]-2-메틸페닐}-1-벤조티오펜-5-일)옥시)메틸]페닐}헥스-4-인산 (Cpd 59)을 (3*S*)-에틸 3-(4-(((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 실온의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 2N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CD_3OD$) δ 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.21 -7.37 (m, 5H), 7.00 - 7.10 (m, 2H), 6.72 - 6.89 (m, 3H), 4.95 (s, 2H), 3.99 - 4.04 (m, 1H), 3.92 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.99 - 3.23 (m, 4H), 2.62 - 2.65 (m, 2H), 2.25 - 2.29 (m, 2H), 2.08 - 2.12 (m, 1H), 1.84 - 2.04 (m, 5H), 1.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H). LC/MS: $C_{34}H_{34}O_6S_2$에 대한 질량 계산치: 602.76, 실측치: 601.1 $[M]^-$.

[0907] 실시예 60

[0908] (3*S*)-3-(4-(((3-(2-메틸-4-((3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-인산, Cpd 60

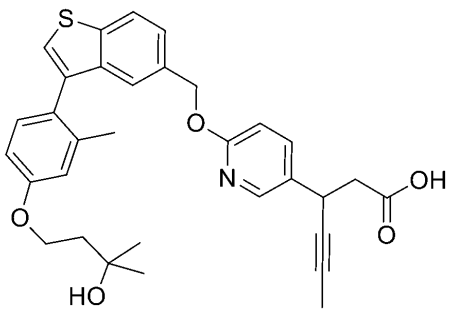
[0909] 

[0910] (A) (3*S*)-에틸 3-(4-(((3-(2-메틸-4-((3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-이노에이트를 3-메틸-3-[3-메틸-4-(테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시메틸]-티에탄-1,1-다이옥사이드 (실시예 18C) 및 에틸 (3*S*)-3-(4-[[(3-브로모-1-벤조티오펜-5-일)옥시]메틸]페닐)헥스-4-이노에이트 (실시예 23F)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{35}H_{36}O_6S_2$에 대한 질량 계산치: 616.79, 실측치 617.4 $[M+H]^+$.

[0911] (B) (3*S*)-3-(4-(((3-(2-메틸-4-((3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 60)을 (3*S*)-에틸 3-(4-(((3-(2-메틸-4-((3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)메틸)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 실온의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. 생성물 정제를 아세토니트릴/물 (0.05% $NH_4HCO_3$) 그래디언트 (30 내지 95%)를 사용하여 워터스 선파이어™ 분취용 C18, 5 μ 컬럼 (19 × 100 mm) 상에서 분취용 HPLC로 행하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.30 — 7.36 (m, 4H), 7.10 - 7.21 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.21 — 4.26 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.97 - 4.09 (m, 3H), 2.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.53 (s, 3H). LC/MS: $C_{33}H_{32}O_6S_2$에 대한 질량 계산치: 588.73, 실측치 587.1 $[M-H]^-$.

[0912] 실시예 61

[0913] 3-[6-([3-[4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)피리딘-3-일]헥스-4-인산, Cpd 61

[0914] 

[0915] (A) DCM (20 mL) 및 DMF (1 mL) 중의 (3-브로모-1-벤조티오펜-5-일)메탄올 (1.0 g, 4.11 mmol) (실시예 1A)의 용액에, 삼브롬화인 (1 mL, 10.6 mmol)을 적가하여, 얻어진 용액을 실온에서 1시강 동안 교반하였다. 그 다음에 물 (40 mL)을 첨가하여, 혼합물을 DCM (3 × 40 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켜, 무색 오일로서의 3-브로모-5-(브로모메틸)-1-벤조티오펜 (1.1 g, 87%)을 얻어, 추가의 정제없이 직접 사용하였다.

[0916] (B) 톨루엔 (30 mL) 중의 3-브로모-5-(브로모메틸)-1-벤조티오펜 (1.1 g, 3.59 mmol), 에틸 3-(6-하이드록시피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트 (880 mg, 3.77 mmol) (실시예 45E) 및 $Ag_2CO_3$ (0.79 g, 2.86 mmol)의 혼합물을 60 ℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에 혼합물을 감압 하에 농축시켜, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 [EtOAc/석유 에테르 (0 내지 11%)로 직접 정제하여, 담황색 오일로서의 에틸 3-[6-[(3-브로모-1-벤조티오펜-5-일)메톡시]피리딘-3-일]헥스-4-이노에이트 (950 mg, 58%)를 얻었다. LC/MS: $C_{22}H_{20}BrNO_3S$에 대한 질량 계산치: 458.37, 실측치 458.2 $[M]^+$, 460.2 $[M+2]^+$.

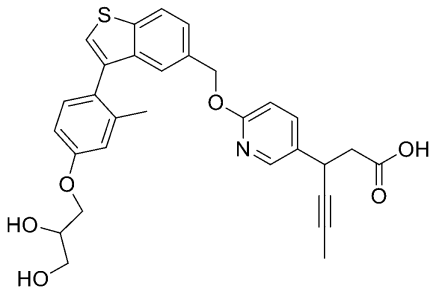
[0917] (C) 에틸 3-(6-[[3-(4-하이드록시-2-메틸페닐)-1-벤조티오펜-5-일]메톡시]피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트를 에틸 3-[6-[(3-브로모-1-벤조티오펜-5-일)메톡시]피리딘-3-일]헥스-4-이노에이트 및 (4-하이드록시-2-메틸페닐)보론산으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{29}H_{27}NO_4S$에 대한 질량 계산치: 485.59, 실측치 486.2 $[M+H]^+$.

[0918] (D) 에틸 3-[6-([3-[4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)피리딘-3-일]헥스-4-이노에이트를 에틸 3-(6-[[3-(4-하이드록시-2-메틸페닐)-1-벤조티오펜-5-일]메톡시]피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트 및 3-메틸부탄-1,3-다이올로부터, 용매로서 톨루엔과 함께 $PBu_3$ 및 ADDP를 사용하여, 60℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{34}H_{37}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 571.73, 실측치: 572.2 $[M+H]^+$.

[0919] (E) 3-[6-([3-[4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)피리딘-3-일]헥스-4-인산 (Cpd 61)을 에틸 3-[6-([3-[4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)피리딘-3-일]헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 실온의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. 생성물 정제를 아세토니트릴/물 (0.05% $NH_4HCO_3$) 그래디언트 (35 내지 75%)를 사용하여 워터스 선파이어™ 분취용 C18, 5 μ 컬럼 (19 × 100 mm) 상에서 분취용 HPLC로 행하였다. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.10 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, $J$ = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43 – 7.48 (m, 2H), 7.15 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, $J$ = 2.7 Hz, 1H), 6.84 – 6.88 (m, 1H), 6.79 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.14 (t, $J$ = 6.9 Hz, 2H), 3.95 - 4.00 (m, 1H), 2.61 - 2.63 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.88 (t, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 1.77 (d, $J$ = 2.4 Hz, 3H), 1.19 (s, 6H). LC/MS: $C_{32}H_{33}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 543.67, 실측치 544.3 $[M+H]^+$.

[0920] 실시예 62

[0921] 3-(6-((3-(4-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산, Cpd 62

[0922] 

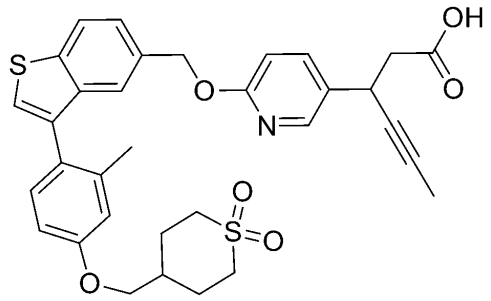
[0923] (A) DMF (5 mL) 중의 에틸 3-(6-[[3-(4-하이드록시-2-메틸페닐)-1-벤조티오펜-5-일]메톡시]피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트 (200 mg, 0.41 mmol) (실시예 61C), (2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메틸 4-메틸벤젠-1-설포네이트 (235 mg, 0.82 mmol) 및 $Cs_2CO_3$ (269 mg, 0.83 mmol)의 혼합물을 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에 물 (20 mL)을 첨가하여, 혼합물을 EtOAc (3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켜, 실리카 겔 크로마토그래피 [아세트산에틸/석유 에테르 (0 내지 20%)]로 정제하여, 담황색 오일로서의 에틸 3-[6-[(3-[4-[(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메톡시]-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일)메톡시]피리딘-3-일]헥스-4-이노에이트 (100 mg, 41%)를 얻었다. LC/MS: $C_{35}H_{37}NO_6S$에 대한 질량 계산치: 599.74, 실측치 600.4 $[M+H]^+$.

[0924] (B) 에틸 3-[6-[(3-[4-[(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메톡시]-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일)메톡시]피리딘-3-일]헥스-4-이노에이트 (100 mg, 0.17 mmol), THF (2 mL) 및 2N HCl 수용액 (2 mL, 2 mmol)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에 물 (10 mL)을 첨가하여, 혼합물을 EtOAc (3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켜, 실리카 겔 크로마토그래피 [아세트산에틸/석유 에테르 (0 내지 20%)]로 정제하여, 담황색 오일로서의 에틸 3-[6-([3-[4-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)피리딘-3-일]헥스-4-이노에이트 (70 mg, 75%)를 얻었다. LC/MS: $C_{32}H_{33}NO_6S$에 대한 질량 계산치: 559.67, 실측치 560.3 $[M+H]^+$.

[0925] (C) 3-(6-((3-(4-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 62)을 에틸 3-[6-([3-[4-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)피리딘-3-일]헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 실온의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.08 (s, 1H), 8.02 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, $J$ = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.13 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, $J$ = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.77 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.05 – 4.08 (m, 1H), 3.94 – 4.04 (m, 1H), 3.85 – 3.93 (m, 1H), 3.83 – 3.74 (m, 1H), 3.47 (d, $J$ = 5.6 Hz, 2H), 2.53 – 2.58 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.76 (s, 3H). LC/MS: $C_{30}H_{29}NO_6S$에 대한 질량 계산치: 531.62, 실측치 532.1 $[M+H]^+$.

[0926] 실시예 63

[0927] 3-(6-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산, Cpd 63



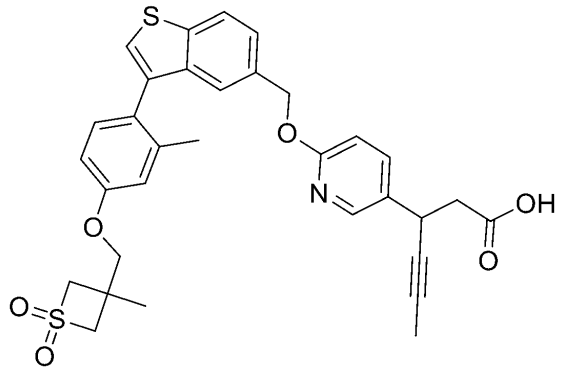
[0928]

[0929] (A) 에틸 3-(6-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트를 에틸 3-(6-[[3-(4-하이드록시-2-메틸페닐)-1-벤조티오펜-5-일]메톡시]피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트 (실시예 61C) 및 (1,1-다이옥소테트라하이드로-2*H*-티안-4-일)메틸 4-메틸벤젠-1-설포네이트 (실시예 17A)로부터, 60℃의 반응 온도에서 실시예 17B에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{35}H_{37}NO_6S_2$에 대한 질량 계산치: 631.80, 실측치 632.3 $[M+H]^+$.

[0930] (B) 3-(6-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 63)을 에틸 3-(6-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 실온의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 12.25 - 12.40 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.43 - 7.51 (m, 3H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.95 - 4.00 (m, 3H), 3.19 - 3.33 (m, 2H), 3.08 - 3.12 (m, 2H), 2.59 - 2.69 (m, 2H), 2.16 - 2.20 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.78 - 1.85 (m, 5H). LC/MS: $C_{33}H_{33}NO_6S_2$에 대한 질량 계산치: 603.75, 실측치 604.4 $[M+H]^+$.

[0931] 실시예 64

[0932] 3-(6-((3-(2-메틸-4-((3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산, Cpd 64



[0933]

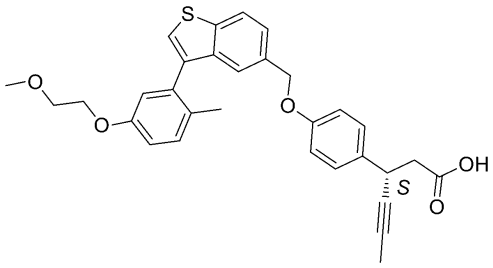
[0934] (A) 에틸 3-(6-((3-(2-메틸-4-((3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트를 에틸 3-[6-[(3-브로모-1-벤조티오펜-5-일)메톡시]피리딘-3-일]헥스-4-이노에이트 (실시예 61B) 및 3-메틸-3-[3-메틸-4-(테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시메틸]-티에탄-1,1-다이옥사이드 (실시예 18C)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{34}H_{35}NO_6S_2$에 대한 질량 계산치: 617.77, 실측치 618.2 $[M+H]^+$.

[0935] (B) 3-(6-((3-(2-메틸-4-((3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 64)을 에틸 3-(6-((3-(2-메틸-4-((3-메틸-1,1-다이옥시도티에탄-3-일)메톡시)페닐)벤조

[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 실온의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. 생성물 정제를 아세토니트릴/물 (0.05% $NH_4HCO_3$) 그래디언트 (35 내지 65%)를 사용하여 워터스 선파이어™ 분취용 C18, 5 μ 컬럼 (19 × 100 mm) 상에서 분취용 HPLC로 행하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.10 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, $J$ = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (dd, $J$ = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.19 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, $J$ = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.17 - 4.26 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.93 - 4.06 (m, 3H), 2.51 - 2.73 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). LC/MS: $C_{32}H_{31}NO_6S_2$에 대한 질량 계산치: 589.72, 실측치 588.1 $[M-H]^-$.

[0936] 실시예 65

[0937] (3*S*)-3-[4-([3-[5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)페닐]헥스-4-인산, Cpd 65



[0938]

[0939] (A) 2-브로모-4-(2-메톡시에톡시)-1-메틸벤젠을 3-브로모-4-메틸페놀 및 1-브로모-2-메톡시에탄으로부터, 실시예 16A에 기재된 절차에 따라 제조하였다. GC/MS: $C_{10}H_{13}BrO_2$에 대한 질량 계산치: 244.01, 실측치: 244.1 $[M]^+$, 246.1 $[M+2]^+$.

[0940] (B) 2-[5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란을 2-브로모-4-(2-메톡시에톡시)-1-메틸벤젠 및 비스(피나콜라토)다이보론으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 KOAc를 사용하고, 용매로서 DMSO를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.31 - 7.32 (m, 1H), 7.05 - 7.10 (m, 1H), 6.88 - 6.93 (m, 1H), 4.11 - 4.14 (m, 2H), 3.72 - 3.75 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.33 (s, 12H).

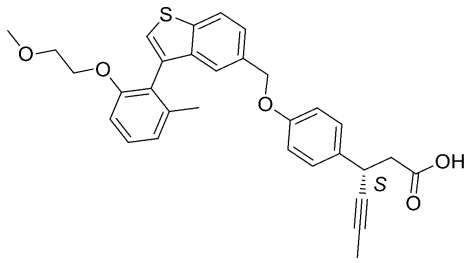
[0941] (C) 에틸 (3*S*)-3-[4-([3-[5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)페닐]헥스-4-이노에이트를 에틸 (3*S*)-3-[4-[(3-브로모-1-벤조티오펜-5-일)메톡시]페닐]헥스-4-이노에이트 (실시예 11E) 및 2-[5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.80 - 7.90 (m, 1H), 7.45 - 7.58 (m, 2H), 7.30 - 7.35 (m, 2H), 7.13 - 7.20 (m, 2H), 6.86 - 6.90 (m, 4H), 5.08 (s, 2H), 4.05 - 4.13 (m, 4H), 3.73 - 3.76 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.63 - 2.71 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.15 - 1.25 (m, 3H).

[0942] (D) (3*S*)-3-[4-([3-[5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)페닐]헥스-4-인산 (Cpd 65)을 에틸
(3*S*)-3-[4-([3-[5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)페닐]헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 30℃의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. 추가의 생성물 정제를 실리카 겔 크로마토그래피 [EtOAc/석유 에테르 (1:1)]로 행하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.07 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45 - 7.49 (m, 2H), 7.23 - 7.28 (m, 3H), 6.90 - 6.96 (m, 3H), 6.82 (d, $J$ = 2.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.07 - 4.09 (m, 2H), 3.90 - 3.94 (m, 1H), 3.64 (t, $J$ = 4.4 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.56 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H),

1.76 (s,3H). LC/MS: $C_{31}H_{30}O_5S$에 대한 질량 계산치: 514.63, 실측치 515.2 $[M+H]^+$, 537.2 $[M+Na]^+$.

[0943] 실시예 66

[0944] (3*S*)-3-[4-([3-[2-(2-메톡시에톡시)-6-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)페닐]헥스-4-인산, Cpd 66



[0945]

[0946] (A) 2-브로모-3-(2-메톡시에톡시)-1-메틸벤젠을 2-브로모-3-메틸페놀 및 1-브로모-2-메톡시에탄으로부터, 실시예 16A에 기재된 절차에 따라 제조하였다. GC/MS: $C_{10}H_{13}BrO_2$에 대한 질량 계산치: 244.01, 실측치: 244.1 $[M]^+$, 246.1 $[M+2]^+$.

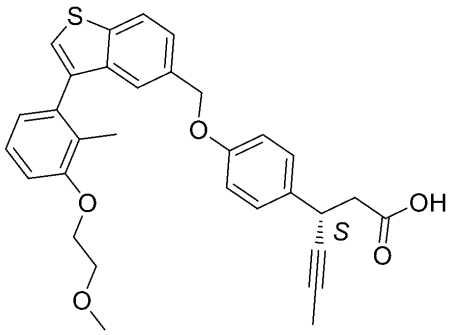
[0947] (B) [3-[2-(2-메톡시에톡시)-6-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메탄올을 2-브로모-3-(2-메톡시에톡시)-1-메틸벤젠 및 [3-(테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-벤조티오펜-5-일]메탄올 (실시예 41A)로부터, 팔라듐 촉매로서 $Pd(OAc)_2$와, 추가의 리간드로서 P(*o*-Tol)$_3$ (0.1 eq)와, 용매로서 DME를 사용하여, 100℃에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.15 - 5.17 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.95 - 4.05 (m, 2H), 3.28 - 3.39 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

[0948] (C) 에틸 (3*S*)-3-[4-([3-[2-(2-메톡시에톡시)-6-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)페닐]헥스-4-이노에이트를 [3-[2-(2-메톡시에톡시)-6-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메탄올 및 (3*S*)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (신노베이터 인코포레이티드(미국 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재)에서 시판 중임; Cat. # PB05708)로부터, $Bu_3P$ 및 ADDP를 사용하여 60℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{33}H_{34}O_5S$에 대한 질량 계산치: 542.69, 실측치: 543.2 $[M+H]^+$.

[0949] (D) (3*S*)-3-[4-([3-[2-(2-메톡시에톡시)-6-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)페닐]헥스-4-인산 (Cpd 66)을 에틸
(3*S*)-3-[4-([3-[2-(2-메톡시에톡시)-6-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)페닐]헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 30℃의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 포화 $NH_4Cl$ 수용액을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. 추출 워크업 (EtOAc) 후에, 생성물 정제를 실리카 겔 크로마토그래피 [DCM/ MeOH (11:1)]로 행하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.32 (m, 4H), 6.89 - 6.99 (m, 4H), 5.13 (s, 2H), 3.89 - 4.01 (m, 3H), 3.22 - 3.28 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.76 (s, 3H). LC/MS: $C_{31}H_{30}O_5S$에 대한 질량 계산치: 514.63, 실측치: 515.2 $[M+H]^+$, 537.2 $[M+Na]^+$.

[0950] 실시예 67

[0951] (3*S*)-3-[4-([3-[3-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)페닐]헥스-4-인산, Cpd 67



[0952]

[0953] (A) 1-브로모-3-(2-메톡시에톡시)-2-메틸벤젠을 3-브로모-2-메틸페놀 및 1-브로모-2-메톡시에탄으로부터, 실시예 16A에 기재된 절차에 따라 제조하였다. GC/MS: $C_{10}H_{13}BrO_2$에 대한 질량 계산치: 244.01, 실측치: 244.0 $[M]^+$, 246.0 $[M+2]^+$.

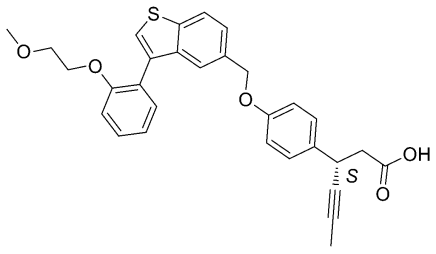
[0954] (B) 2-[3-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란을 1-브로모-3-(2-메톡시에톡시)-2-메틸벤젠 및 비스(피나콜라토)다이보론으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 KOAc를 사용하고, 용매로서 DMSO를 사용하여, 90℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.35 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.91 – 6.93 (m, 1H), 4.09 – 4.12 (m, 2H), 3.75 – 3.78 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).

[0955] (C) 에틸 (3*S*)-3-[4-([3-[3-(메톡시메톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)페닐]헥스-4-이노에이트를 2-[3-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란 및 에틸 (3*S*)-3-[4-[(3-브로모-1-벤조티오펜-5-일)메톡시]페닐]헥스-4-이노에이트 (실시예 11E)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{33}H_{34}O_5S$에 대한 질량 계산치: 542.69, 실측치: 543.2 $[M+H]^+$.

[0956] (D) (3*S*)-3-[4-([3-[3-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)페닐]헥스-4-인산 (Cpd 67)을 에틸 (3*S*)-3-[4-([3-[3-(메톡시메톡시)-2-메틸페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)페닐]헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.40 (m, 1H), 7.21 – 7.28 (m, 3H), 7.04 – 7.07 (m, 1H), 6.85 – 6.90 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.15 – 4.18 (m, 2H), 3.89 – 3.95 (m, 1H), 3.71 – 3.74 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.36 – 2.44 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.75 (s, 3H). LC/MS: $C_{31}H_{30}O_5S$에 대한 질량 계산치: 514.63, 실측치: 515.2 $[M+H]^+$, 537.2 $[M+Na]^+$.

[0957] 실시예 68

[0958] (3*S*)-3-[4-([3-[2-(2-메톡시에톡시)페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)페닐]헥스-4-인산, Cpd 68



[0959]

[0960] (A) 에틸 (3*S*)-3-[4-([[3-(2-하이드록시페닐)-1-벤조티오펜-5-일]옥시]메틸)페닐]헥스-4-이노에이트를 에틸

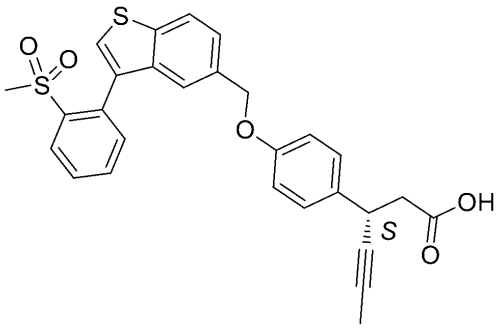
(3*S*)-3-[4-[(3-브로모-1-벤조티오펜-5-일)메톡시]페닐]헥스-4-이노에이트 (실시예 11E) 및 (2-하이드록시페닐)보론산으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여, 80℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.93 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48 - 7.52 (m, 2H), 7.29 - 7.37 (m, 4H), 7.01 - 7.07 (m, 2H), 6.90 (dd, *J* = 1.8, 6.6 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.04 - 4.13 (m, 3H), 2.64 - 2.72 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.19 - 1.28 (m, 3H).

[0961] (B) 에틸 (3*S*)-3-[4-[([3-[2-(2-메톡시에톡시)페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-이노에이트를 에틸 (3*S*)-3-[4-([[3-(2-하이드록시페닐)-1-벤조티오펜-5-일]옥시]메틸)페닐]헥스-4-이노에이트 및 1-브로모-2-메톡시에탄으로부터, 실시예 16A에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{32}H_{32}O_5S$에 대한 질량 계산치: 528.66, 실측치: 546.2 $[M+NH_3]^+$.

[0962] (C) (3*S*)-3-[4-([3-[2-(2-메톡시에톡시)페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)페닐]헥스-4-인산 (Cpd 68)을 에틸 (3*S*)-3-[4-[([3-[2-(2-메톡시에톡시)페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 30℃의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.34 - 7.47 (m, 3H), 7.18 - 7.26 (m, 3H), 7.05 - 7.09 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.09 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.91 - 3.93 (m, 1H), 3.44 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.49 - 2.51 (m, 2H), 1.76 (s, 3H). LC/MS: $C_{30}H_{28}O_5S$에 대한 질량 계산치: 500.61, 실측치: 501.2 $[M+H]^+$.

[0963] 실시예 69

[0964] (3*S*)-3-(4-[[3-(2-메탄설포닐페닐)-1-벤조티오펜-6-일]메톡시]페닐)헥스-4-인산, Cpd 69



[0965]

[0966] (A) [3-(2-메탄설포닐페닐)-1-벤조티오펜-5-일]메탄올을 (3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올 (실시예 41A) 및 1-브로모-2-메탄설포닐벤젠으로부터, 팔라듐 촉매로서 $Pd(OAc)_2$와, 추가의 리간드로서 P(*o*-Tol)$_3$ (0.1 eq)와, 용매로서 DME를 사용하여, 100℃에서 2시간 동안 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{16}H_{14}O_3S_2$에 대한 질량 계산치: 318.41, 실측치: 301.0 $[M-OH]^+$.

[0967] (B) 에틸 (3*S*)-3-(4-[[3-(2-메탄설포닐페닐)-1-벤조티오펜-5-일]메톡시]페닐)헥스-4-이노에이트를 [3-(2-메탄설포닐페닐)-1-벤조티오펜-5-일]메탄올 및 (3*S*)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (신노베이터 인코포레이티드(미국 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재)에서 시판 중임; Cat. # PB05708)로부터, $Bu_3P$, ADDP 및 용매로서 톨루엔 (THF 대신에)을 사용하여 50℃의 반응 온도에서 2시간 동안 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{30}H_{28}O_5S_2$에 대한 질량 계산치: 532.67, 실측치: 533.2 $[M+H]^+$, 555.2 $[M+Na]^+$.

[0968] (C) (3*S*)-3-(4-[[3-(2-메탄설포닐페닐)-1-벤조티오펜-6-일]메톡시]페닐)헥스-4-인산 (Cpd 69)을 에틸 (3*S*)-3-(4-[[3-(2-메탄설포닐페닐)-1-벤조티오펜-5-일]메톡시]페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 실온의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CD_3OD$) δ 8.24 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.84 (m, 3H), 7.46 - 7.52 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.15 (s,

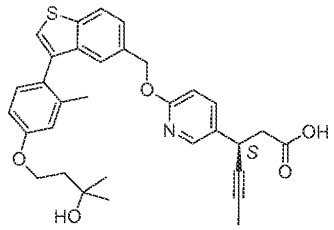
2H), 3.96 - 3.98 (m, 1H), 2.57 - 2.68 (m, 5H), 1.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H). LC/MS: $C_{28}H_{24}O_5S_2$에 대한 질량 계산치: 504.62, 실측치: 505.1 $[M+H]^+$.

[0969] 실시예 70 및 실시예 71

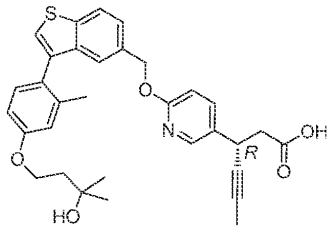
[0970] (3*S*)-3-(6-((3-(4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 70)

[0971] 및

[0972] (3*R*)-3-(6-((3-(4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 71)



Cpd 70



Cpd 71

[0973]

[0974] (A) (3*RS*)-3-(6-((3-(4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 61)의 거울상 이성질체 분해를 등용매 이동상 [헥산 (0.1% HOAc)/EtOH (85:15); 20 mL/min]을 사용하여 키랄팍 (ChiralPak) AS-H 5 μ 컬럼 (2 × 25 cm) 상에서 키랄 크로마토그래피로 행하여, (3*S*)-3-(6-((3-(4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 70) (RT = 9.0 min) 및 (3*R*)-3-(6-((3-(4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 71) (RT = 12.5 min)을 얻었다.

[0975] (Cpd 70): $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.85 - 6.88 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.14 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.95 - 4.05 (m, 1H), 2.61 - 2.73 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.19 (s, 6H). LC/MS: $C_{34}H_{37}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 571.73, 실측치: 572.2 $[M+H]^+$. LC/MS: $C_{32}H_{33}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 543.67, 실측치: 541.9 $[M-H]^-$.

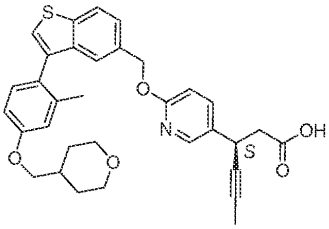
[0976] (Cpd 71): $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.85 - 6.88 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.14 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.95 - 4.05 (m, 1H), 2.61 - 2.73 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.19 (s, 6H). LC/MS: $C_{34}H_{37}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 571.73, 실측치: 572.2 $[M+H]^+$. LC/MS: $C_{32}H_{33}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 543.67, 실측치: 542.1 $[M-H]^-$.

[0977] 실시예 72 및 실시예 73

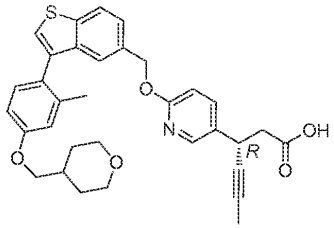
[0978] (3*S*)-3-(6-((3-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 72)

[0979] 및

[0980] (3*R*)-3-(6-((3-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메톡시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 73)



Cpd 72



Cpd 73

[0981]

[0982] (A) [3-[2-메틸-4-(옥산-4-일옥시)페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메탄올을 (3-브로모-1-벤조티오펜-5-일)메탄올 (실시예 1A) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-[2-메틸-4-(옥산-4-일옥시)페닐]-1,3,2-다이옥사보롤란 (실시예 15B)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여, 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{21}H_{22}O_3S$에 대한 질량 계산치: 354.46, 실측치 337.2 $[M-OH]^+$.

[0983] (B) DCM (20 mL) 중의 [3-[2-메틸-4-(옥산-4-일옥시)페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메탄올 (240 mg, 0.68 mmol)의 용액에, $PBr_3$ (0.16 mL, 1.7 mmol)를 적가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 반응물을 $NH_4Cl$ (30 mL)을 첨가하여 켄칭하고, 혼합물을 EtOAc (2x30 mL)로 추출하여, 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (11% EtOAc/헥산)로 정제하여, 무색 오일로서의 4-[4-[5-(브로모메틸)-1-벤조티오펜-3-일]-3-메틸페녹시]옥산 (140 mg, 50%)을 얻어, 특성화없이 직접 사용하였다.

[0984] (C) 톨루엔 (8 mL) 중의 4-[4-[5-(브로모메틸)-1-벤조티오펜-3-일]-3-메틸페녹시]옥산 (240 mg, 0.58 mmol), 에틸 3-(6-하이드록시피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트 (237 mg, 1.02 mmol) (실시예 45E) 및 $Ag_2CO_3$ (150 mg, 0.54 mmol)의 혼합물을 60℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 $NH_4Cl$ (10 mL)을 첨가하여 켄칭하고, 혼합물을 EtOAc (3x10 mL)로 추출하여, 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 [EtOAc/석유 에테르 (14%)]로 정제하여, 무색 오일로서의 에틸 3-[6-([3-[2-메틸-4-(옥산-4-일옥시)페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)피리딘-3-일]헥스-4-이노에이트 (80 mg, 24%)를 얻었다. LC/MS: $C_{34}H_{35}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 569.71, 실측치 570.4 $[M+H]^+$.

[0985] (D) 3-[6-([3-[2-메틸-4-(옥산-4-일옥시)페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)피리딘-3-일]헥스-4-인산을 에틸 3-[6-([3-[2-메틸-4-(옥산-4-일옥시)페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)피리딘-3-일]헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 실온의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. 산성화 시에 직접 침전된 생성물을 여과에 의해 분리하였다. LC/MS: $C_{32}H_{31}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 541.66, 실측치 542.2 $[M+H]^+$.

[0986] (E) 3-[6-([3-[2-메틸-4-(옥산-4-일옥시)페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)피리딘-3-일]헥스-4-인산의 거울상 이성질체 분해를 등용매 이동상 [헥산 (0.1% HOAc)/EtOH (70:30); 20 mL/min]을 사용하여 키랄팍 AS-H 5 μ 컬럼 (2 × 25 cm) 상에서 키랄 크로마토그래피로 행하여, (3*S*)-3-[6-([3-[2-메틸-4-(옥산-4-일옥시)페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)피리딘-3-일]헥스-4-인산 (Cpd 72) (RT = 6 min) 및 (3*R*)-3-[6-([3-[2-메틸-4-(옥산-4-일옥시)페닐]-1-벤조티오펜-5-일]메톡시)피리딘-3-일]헥스-4-인산 (Cpd 73) (RT = 9 min)을 얻었다.

[0987] (Cpd 72): $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 12.20 - 12.60 (br. m, 1 H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.55 - 4.65 (m, 1H), 3.95 - 4.04 (m, 1H), 3.85 -3.89 (m, 2H), 3.48 - 3.54 (m, 2H), 2.60 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.95 - 2.05 (m, 5H), 1.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.55 - 1.65 (m, 2H). LC/MS: $C_{32}H_{31}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 541.66, 실측치: 542.1 $[M+H]^+$.

[0988] (Cpd 73): $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 12.20 - 12.60 (br. m, 1 H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.55 - 4.65 (m,

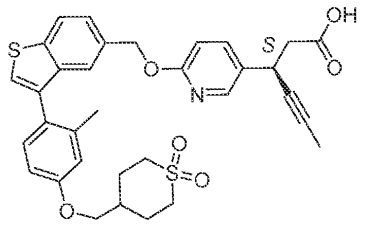
1H), 3.95 - 4.04 (m, 1H), 3.85 -3.89 (m, 2H), 3.48 - 3.54 (m, 2H), 2.60 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.95 - 2.05 (m, 5H), 1.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.55 - 1.65 (m, 2H). LC/MS: $C_{32}H_{31}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 541.66, 실측치: 540.1 $[M-H]^-$.

[0989] 실시예 74 및 실시예 75

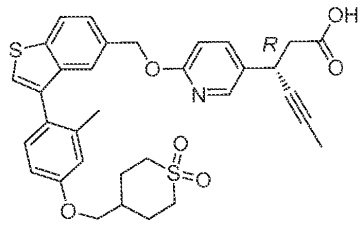
[0990] (3*S*)-3-(6-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 74)

[0991] 및

[0992] (3*R*)-3-(6-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 75)



Cpd 74



Cpd 75

[0993]

[0994] 3-(6-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 63)의 거울상 이성질체 분해를 등용매 이동상 [헥산 (0.1% HOAc)/EtOH (50:50); 18 mL/min]을 사용하여 키랄팍 AS-H 5 μ 컬럼 (2 × 25 cm) 상에서 키랄 크로마토그래피로 행하여, (3*S*)-3-(6-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 74) (RT = 16 min) 및 (3*R*)-3-(6-((3-(4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)메톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 75) (RT = 22 min)을 얻었다.

[0995] (Cpd 74): $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.10 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.43 - 7.51(m, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 2.7, 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.95 - 4.00 (m, 3H), 3.19 - 3.33 (m, 2H), 3.08 - 3.12 (m, 2H), 2.59 - 2.69 (m, 2H), 2.16 - 2.20 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.78 - 1.85 (m, 5H). LC/MS: $C_{33}H_{33}NO_6S_2$에 대한 질량 계산치: 603.75, 실측치: 604.1 $[M+H]^+$.

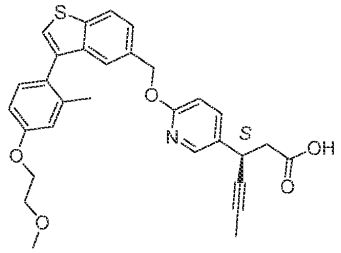
[0996] (Cpd 75): $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.10 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.43 - 7.51(m, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 2.7, 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.95 - 4.00 (m, 3H), 3.05 - 3.33 (m, 4H), 2.59 - 2.69 (m, 2H), 2.16 - 2.20 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.78 - 1.85 (m, 5H). LC/MS: $C_{33}H_{33}NO_6S_2$에 대한 질량 계산치: 603.75, 실측치: 604.1 $[M+H]^+$.

[0997] 실시예 76 및 실시예 77

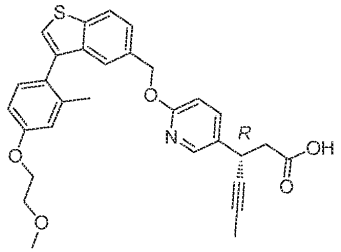
[0998] (3*S*)-3-(6-((3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 76)

[0999] 및

[1000] (3*R*)-3-(6-((3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 77)



Cpd 76



Cpd 77

[1001]

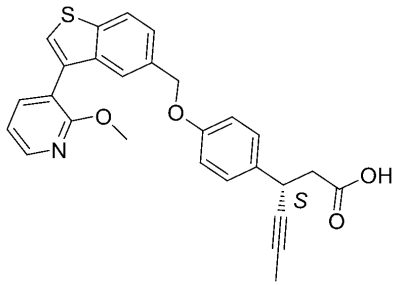
[1002] 3-(6-((3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]-티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 47)의 거울상 이성질체 분해를 등용매 이동상 [헥산 (0.1% HOAc)/EtOH (85:15); 20 mL/min]을 사용하여 키랄팍 AS-H 5 μ 컬럼 (2 × 25 cm) 상에서 키랄 크로마토그래피로 행하여, (3*S*)-3-(6-((3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 76) (RT = 8 min) 및 (3*R*)-3-(6-((3-(4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 77) (RT = 13.5 min)을 얻었다.

[1003] (Cpd 76): $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 - 7.48 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 2.7, 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.14 - 4.17 (m, 2H), 3.96 - 4.02 (m, 2H), 3.68 - 3.71 (m, 2H), 3.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 2.64 (dd, *J* = 2.1, 7.8 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H). LC/MS: $C_{30}H_{29}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 515.62, 실측치: 514.1 $[M-H]^-$.

[1004] (Cpd 77): $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 - 7.48 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 2.7, 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.14 - 4.17 (m, 2H), 3.96 - 4.02 (m, 2H), 3.68 - 3.71 (m, 2H), 3.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 2.64 (dd, *J* = 2.1, 7.8 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H). LC/MS: $C_{30}H_{29}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 515.62, 실측치: 514.1 $[M-H]^-$.

[1005] 실시예 78

[1006] (3*S*)-3-(4-((3-(2-메톡시피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 78)



[1007]

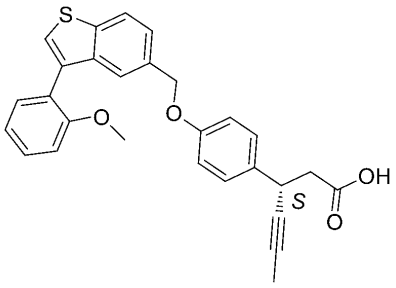
[1008] (A) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-메톡시피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트 (실시예 11E) 및 2-메톡시피리딘-3-일보론산으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{29}H_{27}NO_4S$에 대한 질량 계산치: 485.59, 실측치: 486.2 $[M+H]^+$.

[1009] (B) (3*S*)-3-(4-((3-(2-메톡시피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 78)을 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-메톡시피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 실온의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차

C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 12.22 (br. s, 1H), 8.27-8.29 (m, 1H), 8.06 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77-7.79 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 7.13 - 7.16 (m, 1H), 6.94 (d, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.90 - 3.95 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.59 (d, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 1.77 (d, $J$ = 2.4 Hz, 3H). LC/MS: $C_{27}H_{23}NO_4S$에 대한 질량 계산치: 457.54, 실측치: 458.1 $[M+H]^+$.

[1010] 실시예 79

[1011] (3*S*)-3-(4-((3-(2-메톡시페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 79)



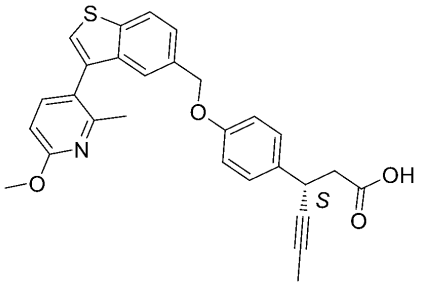
[1012]

[1013] (A) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-메톡시페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트 (실시예 11E) 및 2-메톡시페닐보론산으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$를 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{30}H_{28}O_4S$에 대한 질량 계산치: 484.61, 실측치: 502.1 $[M+NH_4]^+$.

[1014] (B) (3*S*)-3-(4-((3-(2-메톡시페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 79)을 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-메톡시페닐)-벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 실온의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.00 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (t, $J$ =7.2 Hz, 2H), 7.31 - 7.33 (m, 1H), 7.24 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (t, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 6.90 (d, $J$ = 8.1 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.90 - 3.95 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.51 (s, 2H), 1.75 (d, $J$ = 1.8 Hz, 3H). LC/MS: $C_{28}H_{24}O_4S$에 대한 질량 계산치: 456.55, 실측치: 479.2 $[M+Na]^+$.

[1015] 실시예 80

[1016] (3*S*)-3-(4-((3-(6-메톡시-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 80)



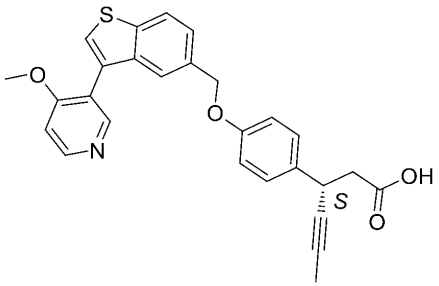
[1017]

[1018] (A) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(6-메톡시-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트 (실시예 11E) 및 6-메톡시-2-메틸피리딘-3-일보론산으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{30}H_{29}NO_4S$에 대한 질량 계산치: 499.62, 실측치: 522.2 $[M+Na]^+$.

[1019] (B) (3*S*)-3-(4-((3-(6-메톡시-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 80)을 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(6-메톡시-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 실온의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 12.22 (br. s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.90 - 3.94 (m, 4H), 2.55 - 2.68 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H). LC/MS: $C_{28}H_{25}NO_4S$에 대한 질량 계산치: 471.57, 실측치: 472.2 $[M+H]^+$.

[1020] 실시예 81

[1021] (3*S*)-3-(4-((3-(4-메톡시피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 81)



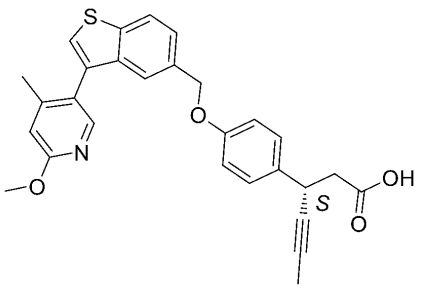
[1022]

[1023] (A) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(4-메톡시피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트 (실시예 11E) 및 4-메톡시피리딘-3-일보론산으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{29}H_{27}NO_4S$에 대한 질량 계산치: 485.59, 실측치: 486.4 $[M+H]^+$.

[1024] (B) (3*S*)-3-(4-((3-(4-메톡시피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 81)을 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(4-메톡시피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 실온의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 12.23 (br. s, 1H), 8.63 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 1.2, 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.75 (s, 2H), 3.89 - 3.95 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.51 - 2.59 (m, 2H), 1.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H). LC/MS: $C_{27}H_{23}NO_4S$에 대한 질량 계산치: 457.54, 실측치: 456.1 $[M-H]^-$.

[1025] 실시예 82

[1026] (3*S*)-3-(4-((3-(6-메톡시-4-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 82)



[1027]

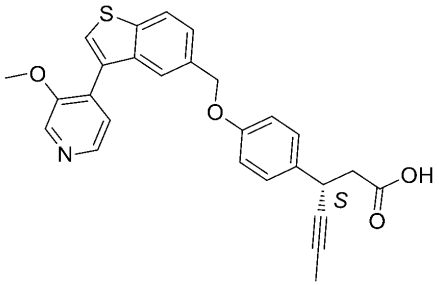
[1028] (A) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(6-메톡시-4-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트 (실시예 11E) 및 6-메톡시-4-메

틸피리딘-3-일보론산으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{30}H_{29}NO_4S$에 대한 질량 계산치: 499.62, 실측치: 500.1 $[M+H]^+$.

[1029] (B) (3*S*)-3-(4-((3-(6-메톡시-4-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 82)을 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(6-메톡시-4-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 40℃와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.92 - 3.96 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). LC/MS: $C_{28}H_{25}NO_4S$에 대한 질량 계산치: 471.57, 실측치: 472.1 $[M+H]^+$.

[1030] 실시예 83

[1031] (3*S*)-3-(4-((3-(3-메톡시피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 83)



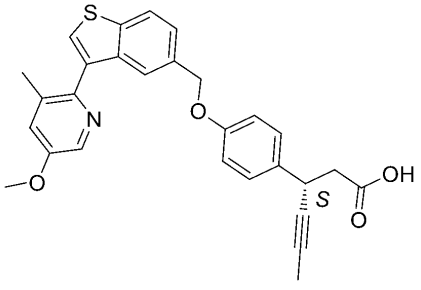
[1032]

[1033] (A) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(3-메톡시피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-브로모벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트 (실시예 11E) 및 3-메톡시피리딘-4-일보론산으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{29}H_{27}NO_4S$에 대한 질량 계산치: 485.59, 실측치: 486.4 $[M+H]^+$.

[1034] (B) (3*S*)-3-(4-((3-(3-메톡시피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 83)을 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(3-메톡시피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 실온의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.71 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.10 - 8.13 (m, 2H), 7.81 - 7.83 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.93 - 3.96 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H). LC/MS: $C_{27}H_{23}NO_4S$에 대한 질량 계산치: 457.54, 실측치: 458.3 $[M+H]^+$.

[1035] 실시예 84

[1036] (3*S*)-3-(4-((3-(5-메톡시-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 84)



[1037]

[1038] (A) DMF (10 mL) 중의 6-브로모-5-메틸피리딘-3-올 (500 mg, 2.66 mmol)의 빙냉 용액에, NaH (60% wt; 160 mg,

4.0 mmol)를 조금씩 첨가하여, 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음에 혼합물을 0℃로 냉각시켜, $CH_3I$ (755 mg, 5.32 mmol)를 적가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 반응물을 물 (20 mL)로 켄칭하여, 혼합물을 EtOAc (3 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켜, 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 10% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 백색 고체로서의 2-브로모-5-메톡시-3-메틸피리딘 (400 mg, 74% 수율)을 얻었다. LC/MS: $C_7H_8BrNO$에 대한 질량 계산치: 202.05, 실측치: 202.0, 204.0 [M, M+2]$^+$.

[1039] (B) (3-(5-메톡시-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올을 2-브로모-5-메톡시-3-메틸피리딘 및 (3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올 (실시예 41A)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{16}H_{15}NO_2S$에 대한 질량 계산치: 285.36, 실측치: 286.1 [M+H]$^+$.

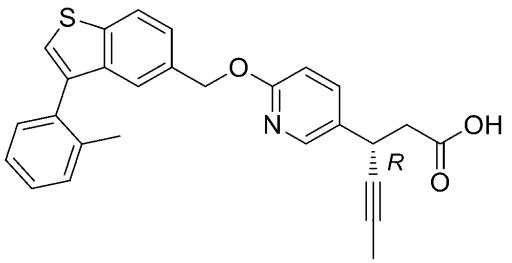
[1040] (C) 2-(5-(클로로메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-5-메톡시-3-메틸피리딘을 (3-(5-메톡시-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올로부터 일반적인 절차 D에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{16}H_{14}ClNOS$에 대한 질량 계산치: 303.81, 실측치: 304.1 [M]$^+$.

[1041] (D) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(5-메톡시-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 2-(5-(클로로메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-5-메톡시-3-메틸피리딘 및 (3*S*)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (신노베이터 인코포레이티드(미국 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재)에서 시판 중임; Cat. # PB05708)로부터, 일반적인 절차 E에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{30}H_{29}NO_4S$에 대한 질량 계산치: 499.62, 실측치: 500.1 [M+H]$^+$.

[1042] (E) (3*S*)-3-(4-((3-(5-메톡시-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 84)을 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(5-메톡시-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 40℃와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 12.23 (br. s, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.90 - 3.97 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). LC/MS: $C_{28}H_{25}NO_4S$에 대한 질량 계산치: 471.57, 실측치: 472.0 [M+H]$^+$.

[1043] 실시예 85

[1044] (3*R*)-3-[6-[[3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일]메톡시]피리딘-3-일]헥스-4-인산 (Cpd 85)




[1045]

[1046] (A) 에틸 3-(6-하이드록시피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트 (실시예 45E)의 거울상 이성질체 분해를 등용매 이동상 [EtOH (0.2% DEA)/$CO_2$ (50:50); 170 g/min]을 사용하여 키랄팍 AS-H 5 μ 컬럼 (2 × 25 cm) 상에서 키랄 초임계 유체 크로마토그래피로 행하여, (3*R*)-에틸 3-(6-하이드록시피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트 (RT = 4.15 min) $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.47 - 7.55 (m, 2H), 6.59 (d *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.09 - 4.19 (m, 2H), 3.89 - 3.95 (m, 1H), 2.70 (dd, *J* = 7.5, 15.3 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 7.5, 15.6 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.25 - 1.27 (m, 3H) 및 (3*S*)-에틸 3-(6-하이드록시피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트 (RT = 5.97 min)를 얻었다.

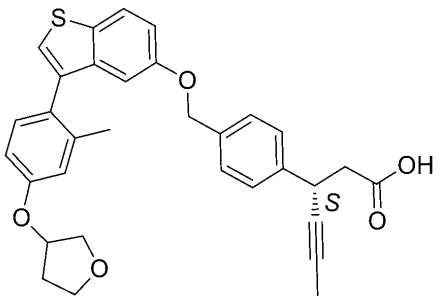
[1047] (B) DCM (20 mL) 및 DMF (2 mL) 중의 5-하이드록시메틸-3-(2-메틸페닐)벤조[b]-티오펜 (실시예 1B) (200 mg, 0.79 mmol)의 빙냉 용액에, 삼브롬화인 (148 μL, 1.57 mmol)을 적가하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 1M $NaHCO_3$ 수용액을 첨가하여 pH 6 내지 7로 중화하여, 얻어진 혼합물을 DCM (3 × 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켜, 조 5-브로모메틸-3-(2-메틸페닐)벤조[b]-티오펜을 얻어, 정제없이 직접 사용하였다.

[1048] (C) 톨루엔 (10 mL) 중의 상기 단계로부터의 5-브로모메틸-3-(2-메틸페닐)벤조[b]-티오펜의 용액에, (3*R*)-에틸 3-(6-하이드록시피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트 (170 mg, 0.73 mmol) 및 $Ag_2CO_3$ (434 mg, 1.57 mmol)를 첨가하여, 얻어진 혼합물을 60℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에 물 (20 mL)을 첨가하여, 혼합물을 EtOAc (3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 감압 하에 농축시켜, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 20% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 무색 오일로서의 (3*R*)-에틸 3-(6-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트 (80 mg, 19% 수율)를 얻었다. LC/MS: $C_{29}H_{27}NO_3S$에 대한 질량 계산치: 469.60, 실측치: 470.3 $[M+H]^+$.

[1049] (D) (3*R*)-3-(6-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 85)을 (3*R*)-에틸 3-(6-((3-(2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 실온의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.01 - 8.09 (m, 2H), 7.62 - 7.69 (m, 2H), 7.46 (dd, *J* = 1.5, 8.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.42 (m, 5H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.95 - 4.05 (m, 1H), 2.40 - 2.50 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H). LC/MS: $C_{27}H_{23}NO_3S$에 대한 질량 계산치: 441.54, 실측치: 442.0 $[M+H]^+$.

[1050] 실시예 86

[1051] (3*S*)-3-[4-[([3-[2-메틸-4-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)페닐]-1-벤조티오펜-5-일]옥시)메틸]페닐]헥스-4-인산 (Cpd 86)

[1052] 


[1053] (A) 3-(4-브로모-3-메틸페녹시)테트라하이드로푸란을 4-브로모-3-메틸페놀 및 3-하이드록시테트라하이드로푸란으로부터, $PPh_3$ 및 DEAD를 사용하여 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{11}H_{13}BrO_2$에 대한 질량 계산치: 257.12, 실측치 257.1, 259.1 $[M, M+2]^+$.

[1054] (B) (3-(2-메틸-4-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올을 3-(4-브로모-3-메틸페녹시)테트라하이드로푸란 및 (3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올 (실시예 41A)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{20}H_{20}O_3S$에 대한 질량 계산치: 340.44, 실측치: 323.1 $[M-OH]^+$.

[1055] (C) 3-(4-(5-(클로로메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페녹시)테트라하이드로푸란을 (3-(2-메틸-4-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)페닐)벤조[b]-티오펜-5-일)메탄올로부터 일반적인 절차 D에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{20}H_{19}ClO_2S$에 대한 질량 계산치: 358.88, 실측치: 359.1 $[M]^+$.

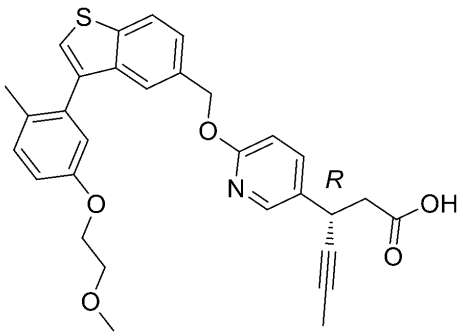
[1056] (D) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-메틸-4-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)페닐)벤조[b]-티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-

4-이노에이트를 3-(4-(5-(클로로메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페녹시)테트라하이드로푸란 및 (3*S*)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (신노베이터 인코포레이티드(미국 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재)에서 시판 중임; Cat. # PB05708)로부터, 일반적인 절차 E에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{34}H_{34}O_5S$에 대한 질량 계산치: 554.70, 실측치: 572.1 $[M+NH_4]^+$.

[1057] (E) (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-4-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 86)을 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-메틸-4-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)페닐)벤조[b]-티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 35℃의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 12.23 (br. m, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.84 - 6.93 (m, 4H), 5.17 (s, 2H), 5.06 - 5.10 (m, 1H), 3.74 - 3.96 (m, 5H), 2.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.19 - 2.29 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.97 - 2.05 (m, 1H) 1.77 (s, 3H). LC/MS: $C_{32}H_{30}O_5S$에 대한 질량 계산치: 526.64, 실측치: 527.1 $[M+H]^+$.

[1058] 실시예 87

[1059] (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 87)



[1060]

[1061] (A) 3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-카르브알데히드를 2-브로모-4-(2-메톡시에톡시)-1-메틸벤젠 (실시예 65A) 및 (3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올 (실시예 41A)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{19}H_{18}O_3S$에 대한 질량 계산치: 326.41, 실측치: 327.0 $[M+H]^+$.

[1062] (B) (3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올을 3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-카르브알데히드로부터, 일반적인 절차 F에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{19}H_{20}O_3S$에 대한 질량 계산치: 428.43, 실측치: 311.1 $[M-OH]^+$.

[1063] (C) 5-(브로모메틸)-3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜을 (3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올로부터, 실시예 85B에 기재된 절차에 따라 제조하여, 다음 반응에서 직접 사용하였다.

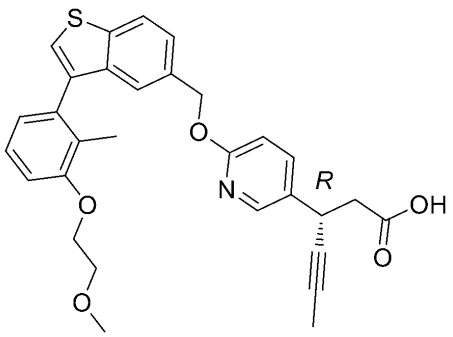
[1064] (E) (3*R*)-에틸 3-(6-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트를 5-(브로모메틸)-3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜 및 (3*R*)-에틸 3-(6-하이드록시피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트 (실시예 85A)로부터, 실시예 85C에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{32}H_{33}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 543.67, 실측치: 544.1 $[M+H]^+$.

[1065] (D) (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산을 (3*R*)-에틸 3-(6-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 실온의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 2N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.73 (m, 2H), 7.45 - 7.49 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93 - 6.97

(m, 1H), 6.77 - 6.82 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.07 - 4.10 (m, 2H), 3.96 - 4.02 (m, 1H), 3.63 - 3.66 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.59 - 2.65 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.77 (d, $J$ = 2.1 Hz, 3H). LC/MS: $C_{30}H_{29}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 515.62, 실측치: 516.3 $[M+H]^+$.

[1066] 실시예 88

[1067] (3*R*)-3-(6-((3-(3-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 88)



[1068]

[1069] (A) (3-(3-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올을 2-브로모-3-(2-메톡시에톡시)-1-메틸벤젠 (실시예 67A) 및 (3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올 (실시예 41A)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{19}H_{20}O_3S$에 대한 질량 계산치: 428.43, 실측치: 311.1 $[M-OH]^+$.

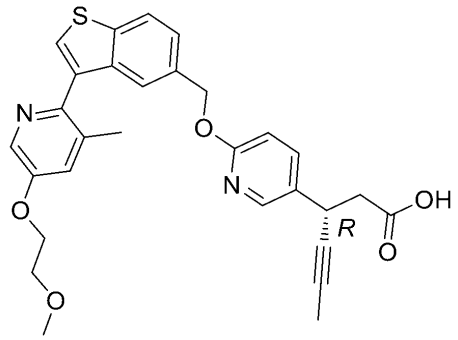
[1070] (B) 5-(브로모메틸)-3-(3-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜을 (3-(3-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올로부터, 실시예 85B에 기재된 절차에 따라 제조하여, 다음 반응에서 직접 사용하였다.

[1071] (C) (3*R*)-에틸 3-(6-((3-(3-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트를 5-(브로모메틸)-3-(3-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜 및 (3*R*)-에틸 3-(6-하이드록시피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트 (실시예 85A)로부터, 실시예 85C에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{32}H_{33}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 543.67, 실측치: 544.1 $[M+H]^+$.

[1072] (D) (3*R*)-3-(6-((3-(3-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산을 (3*R*)-에틸 3-(6-((3-(3-(2-메톡시에톡시)-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 실온의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 2N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.09 (d, $J$ = 2.1 Hz, 1H), 8.04 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.71 (m, 2H), 7.47 (dd, $J$ = 1.5, 8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (t, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 7.06 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 6.86 (d, $J$ = 7.5 Hz, 1H), 6.77 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.15 - 4.19 (m, 2H), 3.96 - 4.01 (m, 1H), 3.71 - 3.74 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.54 - 2.61 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.76 (d, $J$ = 2.1 Hz, 3H). LC/MS: $C_{30}H_{29}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 515.62, 실측치: 514.1 $[M-H]^-$.

[1073] 실시예 89

[1074] (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 89)



[1075]

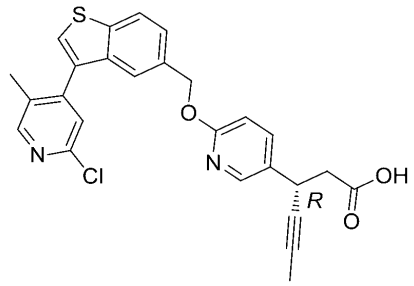
[1076] (A) 2-(5-(브로모메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-5-(2-메톡시에톡시)-3-메틸피리딘을 (3-(5-(2-메톡시에톡시)-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올 (실시예 48B)로부터, 실시예 85B에 기재된 절차에 따라 제조하여, 다음 반응에서 직접 사용하였다. LC/MS: $C_{18}H_{18}BrNO_2S$에 대한 질량 계산치: 392.31, 실측치: 392.2, 394.2 [M, M+2]$^+$.

[1077] (B) (3*R*)-에틸 3-(6-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트를 2-(5-(브로모메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-5-(2-메톡시에톡시)-3-메틸피리딘 및 (3*R*)-에틸 3-(6-하이드록시피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트 (실시예 85A)로부터, 실시예 85C에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{32}H_{33}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 544.66, 실측치: 545.3 [M+H]$^+$.

[1078] (C) (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산을 (3*R*)-에틸 3-(6-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 실온의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 12.25 (br. m, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 - 7.74 (m, 2H), 7.44 - 7.49 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.25 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.99 - 4.00 (m, 1H), 3.72 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.65 - 2.67 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.78 (s, 3H). LC/MS: $C_{30}H_{29}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 516.61, 실측치: 517.1 [M+H]$^+$.

[1079] 실시예 90

[1080] (3*R*)-3-(6-((3-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 90)



[1081]

[1082] (A) (3-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올을 4-브로모-2-클로로-5-메틸피리딘 및 (3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올 (실시예 41A)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{15}H_{12}ClNOS$에 대한 질량 계산치: 289.78, 실측치: 290.0, 292.0 [M, M+2]$^+$.

[1083] (B) 2-클로로-4-(5-(브로모메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-5-메틸피리딘을 (3-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올로부터, 실시예 85B에 기재된 절차에 따라 제조하여, 다음 반응에서 직접 사용하였다.

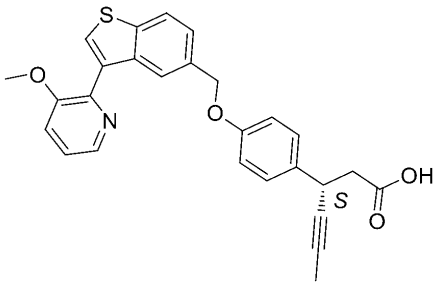
[1084] (C) (3*R*)-에틸 3-(6-((3-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-이노에이

트를 2-클로로-4-(5-(브로모메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-5-메틸피리딘 및 (3*R*)-에틸 3-(6-하이드록시피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트 (실시예 85A)로부터, 실시예 85C에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{28}H_{25}ClN_2O_3S$에 대한 질량 계산치: 505.03, 실측치: 505.2, 507.2 [M, M+2]$^+$.

[1085] (D) (3*R*)-3-(6-((3-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산을 (3*R*)-에틸 3-(6-((3-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 실온의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 12.28 (br. s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.07 - 8.14 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 2.7, 8.7 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.00 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* =1.8, 7.8 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H). LC/MS: $C_{26}H_{21}ClN_2O_3S$에 대한 질량 계산치: 476.98, 실측치: 477.1, 479.1 [M, M+2]$^+$.

[1086] 실시예 91

[1087] (3*S*)-3-(4-((3-(3-메톡시피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 91)



[1088]

[1089] (A) (3-(3-메톡시피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올을 2-브로모-3-메톡시피리딘 및 (3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올 (실시예 41A)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2$(dppf)·$CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여, 80℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{15}H_{13}NO_2S$에 대한 질량 계산치: 271.33, 실측치: 272.1 [M+H]$^+$.

[1090] (B) 2-(5-(클로로메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메톡시피리딘을 (3-(3-메톡시피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올로부터 일반적인 절차 D에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{15}H_{12}ClNOS$에 대한 질량 계산치: 289.78, 실측치: 290.0 [M]$^+$.

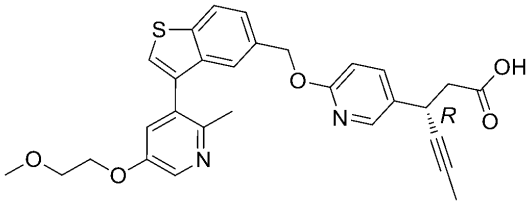
[1091] (C) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(3-메톡시피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 2-(5-(클로로메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메톡시피리딘 및 (3*S*)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (신노베이터 인코포레이티드(미국 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재)에서 시판 중임; Cat. # PB05708)로부터, 일반적인 절차 E에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{29}H_{27}NO_4S$에 대한 질량 계산치: 485.59, 실측치: 486.1 [M+H]$^+$.

[1092] (D) (3*S*)-3-(4-((3-(3-메톡시피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 91)을 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(3-메톡시피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 30℃의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. 추가의 정제를 아세토니트릴/물 (0.5% $NH_4HCO_3$) 그래디언트 (55 내지 75%)를 사용하여 워터스 선파이어™ 분취용 C18, 5 μ 컬럼 (19 × 100 mm) 상에서 분취용 HPLC로 행하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.48 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.91 - 3.96 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.37 - 2.44 (m, 2H), 1.74 (s, 3H). LC/MS: $C_{27}H_{23}NO_4S$에 대한 질량 계산치:

457.54, 실측치: 458.2 $[M+H]^+$.

[1093] 실시예 92

[1094] (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 92)



[1095]

[1096] (A) (3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올을 3-브로모-5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘 (실시예 49A) 및 (3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올 (실시예 41A)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{18}H_{19}NO_3S$에 대한 질량 계산치: 329.41, 실측치: 330.0 $[M+H]^+$.

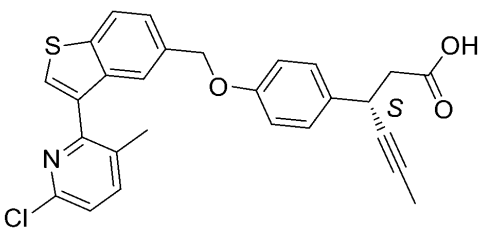
[1097] (B) 3-(5-(브로모메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘을 (3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올로부터, 실시예 85B에 기재된 절차에 따라 제조하여, 다음 반응에서 직접 사용하였다. LC/MS: $C_{18}H_{18}BrNO_2S$에 대한 질량 계산치: 392.41, 실측치: 391.9, 393.9 $[M, M+2]^+$.

[1098] (C) (3*R*)-에틸 3-(6-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트를 3-(5-(브로모메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘 및 (3*R*)-에틸 3-(6-하이드록시피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트 (실시예 85A)로부터, 실시예 85C에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{31}H_{32}N_2O_5S$에 대한 질량 계산치: 544.66, 실측치: 545.1 $[M+H]^+$.

[1099] (D) (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-인산 (Cpd 92)을 (3*R*)-에틸 3-(6-((3-(5-(2-메톡시에톡시)-2-메틸피리딘-3-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)피리딘-3-일)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 35℃의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 2N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.28 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.09 - 8.11 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.53 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.17 - 4.20 (m, 2H), 3.95 - 4.00 (m, 1H), 3.65 - 3.68 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.63 - 2.66 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H). LC/MS: $C_{29}H_{28}N_2O_5S$에 대한 질량 계산치: 516.61, 실측치: 517.3 $[M+H]^+$.

[1100] 실시예 93

[1101] (3*S*)-3-(4-((3-(6-클로로-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 93)



[1102]

[1103] (A) (3-(6-클로로-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올을 2-브로모-6-클로로-3-메틸피리딘 및 (3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올 (실시예 41A)로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Cs_2CO_3$를 사용하여 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다.

LC/MS: $C_{15}H_{12}ClNOS$에 대한 질량 계산치: 289.78, 실측치: 290.0, 292.0 $[M, M+2]^+$.

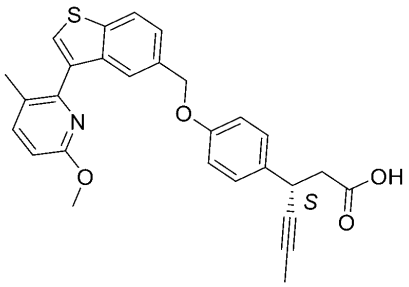
[1104] (B) 6-클로로-2-(5-(클로로메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸피리딘을 (3-(6-클로로-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올로부터, 일반적인 절차 D에 따라 제조하여, 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1105] (C) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(6-클로로-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 6-클로로-2-(5-(클로로메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸피리딘 및 (3*S*)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (신노베이터 인코포레이티드(미국 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재)에서 시판 중임; Cat. # PB05708)로부터, $Cs_2CO_3$ 대신에 $K_2CO_3$, MeCN 대신에 용매로서 DMF 및 하룻밤 동안 60℃의 반응 온도를 사용하여, 일반적인 절차 E에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{29}H_{26}ClNO_3S$에 대한 질량 계산치: 504.04, 실측치: 504.1 $[M]^+$.

[1106] (D) 3-(4-((3-(6-클로로-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 93)을 (3S)-에틸 3-(4-((3-(6-클로로-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 실온의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. 추가의 정제를 아세토니트릴/물 그래디언트 (35 내지 90%)를 사용하여 아젤라 테크놀로지 (Agela Technologies) C18 카트리지 (120 g, 20 내지 35μ, 100 Å) 상에서 역상 플래시 크로마토그래피로 행하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 12.22 (br. s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (dd, *J* = 0.8, 8.7 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.54 (m, 2H), 7.22 - 7.29 (m, 2H), 6.92-6.98 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.89 - 3.96 (m, 1H), 2.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H). LC/MS: $C_{27}H_{22}ClNO_3S$에 대한 질량 계산치: 475.99, 실측치: 475.9 $[M]^+$.

[1107] 실시예 94

[1108] (3*S*)-3-(4-((3-(6-메톡시-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 94)



[1109]

[1110] (A) 메탄올 (4 ml) 중의 (3-(6-클로로-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올 (300 mg, 1.04 mmol, 실시예 93A), DMSO (10 mL) 및 나트륨 메톡사이드의 혼합물을 마이크로파 반응기에서 30분간 100℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응물을 물 (50 mL)로 켄칭하여, 혼합물을 EtOAc (3 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 감압 하에 농축시켜, 흑색 오일로서의 조 6-(5-(하이드록시메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-5-메틸피리딘-2-올을 얻어, 추가의 정제없이 직접 사용하였다. LC/MS: $C_{15}H_{13}NO_2S$에 대한 질량 계산치: 271.33, 실측치: 272.0 $[M+H]^+$.

[1111] (B) 톨루엔 (10 ml) 중의 6-(5-(하이드록시메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-5-메틸피리딘-2-올 (340 mg, 1.25 mmol) 및 $Ag_2CO_3$ (1.04 g, 3.76 mmol)의 혼합물에, 요오도메탄 (0.53 g, 3.76 mmol)을 첨가하였다. 45℃에서 하룻밤 동안 교반한 후에, 혼합물을 여과하여, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 이렇게 하여 얻어진 잔류물을 EtOAc/석유 에테르 (0 내지 30%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서의 (3-(6-메톡시-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올 (121 mg, 28%)을 얻었다. LC/MS: $C_{16}H_{15}NO_2S$에 대한 질량 계산치: 285.36, 실측치: 286.0 $[M+H]^+$.

[1112] (C) 2-(5-(클로로메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-6-메톡시-3-메틸피리딘을 (3-(6-메톡시-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메탄올로부터, 일반적인 절차 D에 따라 제조하여, 직접 사용하였다.

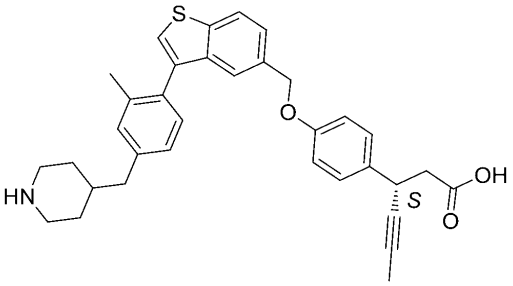
[1113] (D) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(6-메톡시-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 2-

(5-(클로로메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-6-메톡시-3-메틸피리딘 및 (3*S*)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (신노베이터 인코포레이티드(미국 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재)에서 시판 중임; Cat. # PB05708)로부터, 일반적인 절차 E에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{30}H_{29}NO_4S$에 대한 질량 계산치: 499.62, 실측치: 500.3 $[M+H]^+$.

[1114] (F) (3*S*)-3-(4-((3-(6-메톡시-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 94)을 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(6-메톡시-3-메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 LiOH와, MeOH 대신에 EtOH와, 하룻밤 동안 실온의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.4,1.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 2H), 6.88 - 6.96 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.90 - 3.95 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.57 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H). LC/MS: $C_{28}H_{25}NO_4S$에 대한 질량 계산치: 471.57, 실측치: 472.2 $[M+H]^+$.

[1115] 실시예 95

[1116] (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-4-(피페리딘-4-일메틸)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 95)




[1117]

[1118] (A) 메틸 3-(4-하이드록시-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-카르복실레이트를 메틸 3-브로모벤조[b]티오펜-5-카르복실레이트 및 4-하이드록시-2-메틸페닐보론산으로부터, 팔라듐 촉매로서 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 TEA를 사용하고, 용매로서 EtOH를 사용하여, 80℃의 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{17}H_{14}O_3S$에 대한 질량 계산치: 298.36, 실측치: 299.0, $[M+H]^+$.

[1119] (B) DCM (50 ml) 중의 메틸 3-(4-하이드록시-2-메틸페닐)벤조[b]티오펜-5-카르복실레이트 (3.9 g, 13.1 mmol) 및 피리딘 (3.10 g, 39.2 mmol)의 용액에, $Tf_2O$ (5.53 g, 19.6 mmol)를 적가하였다. 실온에서 하룻밤 동안 교반한 후에, 혼합물을 물 (40 mL)로 희석하여, EtOAc (3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세정하여, 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켰다. 이렇게 하여 얻어진 잔류물을 EtOAc/석유 에테르 (0 내지 15%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서의 메틸 3-(2-메틸-4-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-카르복실레이트 (5.0 g, 80%)를 얻었다. LC/MS: $C_{18}H_{13}F_3O_5S_2$에 대한 질량 계산치: 430.42, 실측치: 431.1 $[M+H]^+$.

[1120] (C) 불활성 질소 분위기 하에, 9-보라바이사이클로[3.3.1]노난 (THF 중의 0.5 M 용액; 20.5 ml, 10.25 mmol)을 *tert*-부틸 4-메틸렌피페리딘-1-카르복실레이트 (2.02 g, 10.24 mmol)에 첨가하여, 얻어진 용액을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 메틸 3-(2-메틸-4-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-카르복실레이트 (4 g, 9.29 mmol), $Pd(dppf)Cl_2\cdot CH_2Cl_2$ (22.7 mg, 0.028 mmol), $K_2CO_3$ (12.8 g, 92.75 mmol), DMF (40 ml) 및 $H_2O$ (4 ml)를 첨가하여, 얻어진 용액을 60℃에서 추가로 3시간 동안 교반하였다. 그 후에 혼합물을 EtOAc (3 × 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세정하여, 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켰다. 이렇게 하여 얻어진 잔류물을 EtOAc/석유 에테르 (0 내지 15%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서의 *tert*-부틸 4-(4-(5-(메톡시카르보닐)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (3.51 g, 70.8%)를 얻었다. LC/MS: $C_{28}H_{33}NO_4S$에 대한 질량 계산치: 479.63, 실측치: 480.3 $[M+H]^+$.

[1121] (D) 톨루엔 (35 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(4-(5-(메톡시카르보닐)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (3.51 g, 7.32 mmol)의 냉각 (-60℃) 용액에, DIBAL-H (톨루엔 중의 1M; 14.6 mL, 14.6 mmol)를 첨가하여, 얻어진 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH (20 mL)를 첨가하여 켄칭하고, $H_2O$ (100 mL)로 희석한 다음에, EtOAc (3 × 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세정하여, 건조시키고 ($Na_2SO_4$), 감압 하에 농축시켰다. 이렇게 하여 얻어진 잔류물을 EtOAc/석유 에테르 (0 내지 15%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서의 *tert*-부틸 4-(4-(5-(하이드록시메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸벤질)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.91 g, 57.8%)를 얻었다. LC/MS: $C_{27}H_{33}NO_3S$에 대한 질량 계산치: 451.62, 실측치: 452.2 $[M+H]^+$.

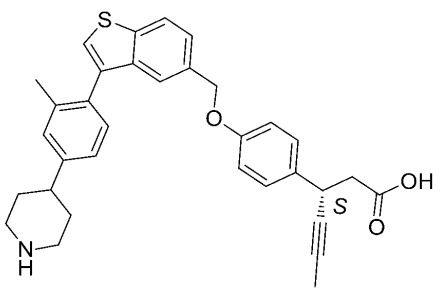
[1122] (E) (3*S*)-*tert*-부틸 4-(4-(5-((4-(1-에톡시-1-옥소헥스-4-인-3-일)페녹시)메틸)벤조-[b]티오펜-3-일)-3-메틸벤질)피페리딘-1-카르복실레이트를 *tert*-부틸 4-(4-(5-(하이드록시메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸벤질)피페리딘-1-카르복실레이트 및 (3*S*)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (신노베이터 인코포레이티드(미국 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재)에서 시판 중임; Cat. # PB05708)로부터, $(Bu)_3P$ 및 ADDP를 사용하여, 70℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{41}H_{47}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 665.88, 실측치: 666.3 $[M+H]^+$.

[1123] (F) 다이옥산 (15 mL) 중의 (3*S*)-*tert*-부틸 4-(4-(5-((4-(1-에톡시-1-옥소헥스-4-인-3-일)페녹시)메틸)벤조-[b]티오펜-3-일)-3-메틸벤질)피페리딘-1-카르복실레이트 (900 mg, 1.35 mmol)의 용액에, 4N HCl/다이옥산 (4 mL, 16 mmol)을 첨가하여, 얻어진 용액을 하룻밤 동안 교반하였다. 용액의 pH를 $NaHCO_3$ 수용액으로 6으로 조절하고, 혼합물을 EtOAc (3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 감압 하에 농축시켜, 얻어진 잔류물을 용리제로서 아세토니트릴/물 (0.05% TFA) 그래디언트 (25 내지 70%)를 사용하여 워터스 선파이어™ 분취용 C18, 5 μ 컬럼 (19 × 100 mm) 상에서 분취용 HPLC로 정제하여, 황백색 고체로서의 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-메틸-4-(피페리딘-4-일메틸)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트 (TFA 염) (134 mg, 14.4%)를 얻었다. LC/MS: $C_{36}H_{39}NO_3S$에 대한 질량 계산치: 565.76, 실측치: 566.3 $[M+H]^+$.

[1124] (G) (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-4-(피페리딘-4-일메틸)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 95)을 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-메틸-4-(피페리딘-4-일메틸)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트 (TFA 염)로부터, 염기로서 LiOH와, 용매로서 THF/물 (1:1)과, 하룻밤 동안 실온의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 2N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. 얻어진 잔류물을 용리제로서 아세토니트릴/물 (0.05% TFA) 그래디언트 (25 내지 70%)를 사용하여 워터스 선파이어™ 분취용 C18, 5 μ 컬럼 (19 × 100 mm) 상에서 분취용 HPLC로 정제하였다. $^1H$ NMR ($CD_3OD$) δ 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.39 (m, 2H), 7.17 - 7.27 (m, 3H), 7.03 - 7.12 (m, 3H), 6.78 - 6.80 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.96 - 3.97 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 2.81 - 2.89 (m, 2H), 2.51 - 2.62 (m, 3H), 2.37 - 2.45 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.81 - 1.86 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.26 - 1.45 (m, 2H). LC/MS: $C_{34}H_{35}NO_3S$에 대한 질량 계산치: 537.71, 실측치: 536.1$[M-H]^-$.

[1125] 실시예 96

[1126] (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-4-(피페리딘-4-일)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 96)




[1127]

[1128] (A) *tert*-부틸 4-(4-(5-(메톡시카르보닐)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페닐)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2*H*)-카르

복실레이트를 메틸 3-(2-메틸-4-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)페닐)벤조[b]티오펜-5-카르복실레이트 (실시예 95B) 및 *tert*-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2*H*)-카르복실레이트로부터, 팔라듐 촉매로서 $Pd(PPh_3)_4$를 사용하고, $K_2CO_3$ 대신에 $Na_2CO_3$를 사용하여, 80℃의 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{27}H_{29}NO_4S$에 대한 질량 계산치: 463.59, 실측치: 486.2 $[M+Na]^+$.

[1129] (B) MeOH (100 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(4-(5-(메톡시카르보닐)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페닐)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2*H*)-카르복실레이트 (4.5 g, 9.71 mmol) 및 Pd/C (10%, 500 mg)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 수소화하였다. 그 다음에 혼합물을 여과하여, 여과액을 감압 하에 농축시켜, 담황색 오일로서의 *tert*-부틸 4-(4-(5-(메톡시카르보닐)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (4.3 g, 94%)를 얻었다. LC/MS: $C_{27}H_{31}NO_4S$에 대한 질량 계산치: 465.60, 실측치: 488.2 $[M+Na]^+$.

[1130] (C) *tert*-부틸 4-(4-(5-(하이드록시메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페닐)피페리딘-1-카르복실레이트를 *tert*-부틸 4-(4-(5-(메톡시카르보닐)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페닐)피페리딘-1-카르복실레이트로부터, 실시예 95D에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 정제용 용리제로서, EtOAc/석유 에테르 (0 내지 20%)를 사용하였다. LC/MS: $C_{26}H_{31}NO_3S$에 대한 질량 계산치: 437.59, 실측치: 460.15 $[M+Na]^+$.

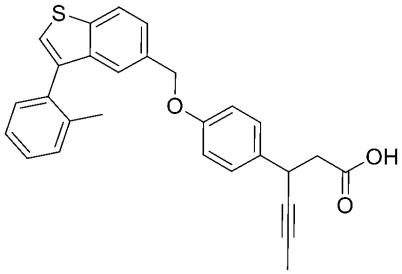
[1131] (D) *tert*-부틸 4-(4-(5-((4-((3*S*)-1-에톡시-1-옥소헥스-4-인-3-일)페녹시)메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페닐)피페리딘-1-카르복실레이트를 *tert*-부틸 4-(4-(5-(하이드록시메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 및 (3*S*)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (신노베이터 인코포레이티드(미국 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재)에서 시판 중임; Cat. # PB05708)로부터, $(Bu)_3P$ 및 ADDP를 사용하여, 60℃의 반응 온도에서 하룻밤 동안 일반적인 절차 B에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{40}H_{45}NO_5S$에 대한 질량 계산치: 651.85, 실측치: 652.4 $[M+H]^+$.

[1132] (E) (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-메틸-4-(피페리딘-4-일)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 *tert*-부틸 4-(4-(5-((4-((3*S*)-1-에톡시-1-옥소헥스-4-인-3-일)페녹시)메틸)벤조[b]티오펜-3-일)-3-메틸페닐)피페리딘-1-카르복실레이트로부터, 실시예 95F에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{35}H_{37}NO_3S$에 대한 질량 계산치: 551.74, 실측치: 552.25 $[M+H]^+$.

[1133] (F) (3*S*)-3-(4-((3-(2-메틸-4-(피페리딘-4-일)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 96)을 (3*S*)-에틸 3-(4-((3-(2-메틸-4-(피페리딘-4-일)페닐)벤조[b]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 염기로서 NaOH와, 용매로서 THF/물 (1:1)과, 하룻밤 동안 실온의 반응 온도와, 반응물 산성화를 위한 1N HCl을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. 생성물 정제를 용리제로서 MeOH/DCM (0 내지 25%)를 사용하여, 실리카 겔 크로마토그래피로 행하였다. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.01 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.39 - 7.41 (m, 1H), 7.15 - 7.29 (m, 4H), 7.04 - 7.06 (m, 2H), 6.81 - 6.87 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.98 - 4.01 (m, 1H), 3.10 - 3.18 (m, 2H), 2.67 -2.70 (m, 3H), 2.31 - 2.46 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.72 - 1.75 (m, 7H). LC/MS: $C_{33}H_{33}NO_3S$에 대한 질량 계산치: 523.68, 실측치: 524.2 $[M+H]^+$.

[1134] 실시예 97

[1135] 3-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[*b*]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 97)

[1136] 

[1137] (A) 메틸 3-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[*b*]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트를 5-(클로로메틸)-3-(2-메틸페닐)벤조[*b*]티오펜 (실시예 2a, 단계 F) 및 메틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 (옥스켐 코퍼레이션(Oxchem Corporation; 미국 캘리포니아주 어윈데일 소재)에서 시판 중임; Cat. # AX8267763)로부터, 40℃의 반응 온도에서 일반적인 절차 E에 따라 제조하였다. LC/MS: $C_{29}H_{26}O_3S$에 대한 질량 계산치: 454.16, 실측치: 477.1 $[M+Na]^+$.

[1138] (B) 3-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[*b*]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산 (Cpd 97)을 메틸 3-(4-((3-(2-메틸페닐)벤조[*b*]티오펜-5-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트로부터, 35℃의 반응 온도에서 2시간 동안 염기로서 NaOH와, 반응물 산성화를 위한 2M 시트르산을 사용하여 일반적인 절차 C에 따라 제조하였다. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.92 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.39-7.51 (m, 2H), 7.24-7.36 (m, 7H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 2.78 (dd, *J* = 15.7, 8.6 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 15.9, 6.8 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H). LC/MS: $C_{28}H_{24}O_3S$에 대한 질량 계산치: 440.14, 실측치: 463.2 $[M+Na]^+$.

[1139] 생물학적 실시예

[1140] *시험관내 분석*

[1141] 실시예 1

[1142] GPR40 칼슘 플럭스 분석

[1143] 인간 GPR40 또는 래트 GPR40을 안정적으로 발현하는 형질 전환된 HEK293 세포를 사용하여 칼슘 플럭스 분석에서 화합물을 시험하였다. 인간 GPR40 발현 세포를 10% 소태아 혈청, 1 × L-글루타민, 1 × 페니실린/스트렙토마이신 및 500 μg/mL G418이 보충된 DMEM-고 글루코스 배지에서 배양하였다. 래트 GPR40 발현 세포를 10% 소태아 혈청 및 1 μg/mL 퓨로마이신이 보충된 DMEM-고 글루코스 배지에서 배양하였다. 세포를 폴리-D-라이신으로 코팅된 384-웰 플레이트에 플레이팅하여, 5% $CO_2$/90% $O_2$ 분위기 하에서 37℃ 가습 조직 배양 인큐베이터에서 하룻밤 동안 배양하였다. 실험 당일에, 배지를 분석 완충액 (HBSS, 20 mM HEPES, 0.1% BSA)으로 교체하여, 세포를 37℃에서 1시간 동안 배양하였다. 그 다음에 칼슘 감수성 형광 염료 (플루오 8 노-워시 칼슘 다이(Fluo 8 No-Wash Calcium Dye), 에이비디 바이오퀘스트(ABD Bioquest))를 첨가하여, 빛을 차단하면서 세포를 추가로 37℃에서 30분간, 이어서 실온에서 15분간 인큐베이션하였다. 세포 플레이트 및 희석된 화학식 (I)의 화합물의 플레이트를 형광 플레이트 리더(fluorescent plate reader)에 로딩하여, 각 웰의 형광 강도를 측정하면서 세포에 화합물을 첨가하였다. 상기 플레이트 리더는 8분간 1초 간격으로 형광 강도를 기록하고, 엑셀 포맷으로 분석하기 위한 데이터를 제공하였다. $EC_{50}$ 값을 프리즘(Prism; 그래프패드(GraphPad)) 소프트웨어를 사용하여 계산하였다. 얻어진 평균 데이터는 표 2에 나타낸다.

[1144] [표 2]

$Ca^{2+}$ 동원(mobilization) 데이터

| 화합물 번호 | hGPR40 $Ca^{2+}$ 분석 EC50 (μM) |
|---|---|
| **1** | 0.007 |
| **2** | 0.005 |
| **3** | 0.005 |
| **4** | 0.003 |
| **5** | 0.023 |
| **6** | 0.015 |
| **7** | 0.007 |
| **8** | 0.02 |
| **9** | 0.017 |
| **10** | 0.041 |
| **11** | 0.016 |
| **12** | 0.009 |
| **13** | 0.007 |
| **14** | 0.009 |
| **15** | 0.002 |
| **16** | 0.005 |
| **17** | 0.006 |
| **18** | 0.011 |
| **19** | 0.008 |
| **20** | 0.005 |
| **21** | 0.008 |
| **22** | 0.008 |
| **23** | 0.01 |
| **24** | 0.009 |
| **25** | 0.024 |
| **26** | 0.018 |
| **27** | 0.02 |
| **28** | 0.012 |
| **29** | 0.034 |
| **30** | 0.006 |
| **31** | 0.014, 0.048 |
| **32** | 0.036 |
| **33** | 0.015 |
| **34** | 0.025 |
| **35** | 0.026 |
| **36** | 0.043 |
| **37** | 0.017 |
| **38** | 0.019 |

[1145]

[1146]

| 화합물 번호 | hGPR40 $Ca^{2+}$ 분석 EC50 (μM) |
|---|---|
| **39** | 0.046 |
| **40** | 0.015 |
| **41** | 0.021 |
| **42** | 0.012 |
| **43** | 0.031 |
| **44** | 0.022 |
| **45** | 0.013 |
| **46** | 0.018 |
| **47** | 0.02 |
| **48** | 0.01 |
| **49** | 0.009 |
| **50** | 0.012 |
| **51** | 0.006 |
| **52** | 0.019 |
| **53** | 0.89 |
| **54** | 0.044 |
| **55** | 0.033 |
| **56** | 0.034 |
| **57** | 0.017 |
| **58** | 0.014 |
| **59** | 0.014 |
| **60** | 0.070 |
| **61** | 0.016 |
| **62** | 0.010 |
| **63** | 0.010 |
| **64** | 0.021 |
| **65** | 0.011 |
| **66** | 0.014 |
| **67** | 0.009 |
| **68** | 0.019 |
| **69** | 0.015 |
| **70** | 0.5 |
| **71** | 0.012 |
| **72** | 1.33 |
| **73** | 0.013 |
| **74** | 0.18 |
| **75** | 0.007 |
| **76** | 0.83 |
| **77** | 0.016; 0.006; 0.005 |
| **78** | 0.009 |

| 화합물 번호 | hGPR40 $Ca^{2+}$ 분석 EC50 (μM) |
|---|---|
| **79** | 0.028 |
| **80** | 0.02 |
| **81** | 0.011 |
| **82** | 0.037 |
| **83** | 0.010 |
| **84** | 0.052 |
| **85** | 0.007; 0.006 |
| **86** | 0.008 |
| **87** | 0.011 |
| **88** | 0.008 |
| **89** | 0.02 |
| **90** | 0.015 |
| **91** | 0.017 |
| **92** | 0.013 |
| **93** | 0.015 |
| **94** | 0.015 |
| **95** | 0.004 |
| **96** | 0.008 |
| **97** | 0.002 |
| **98** | 0.16 |

[1147]

[1148] *생체 내 분석*

[1149] 경구 포도당부하 검사

[1150] 수컷 SD 래트 (200 내지 250 g)를 명암 주기가 12시간인 항온실에서 케이지 당 2마리 수용하였다. 이들에게 물에 자유롭게 접근하게 하고, 보통 설치류 음식물을 제공하였다. 경구 포도당부하 검사 (oGTT) 전날 밤에, 래트를 깨끗한 케이지에 옮기고, 하룻밤 동안 단식시켰다. oGTT 아침에, 래트의 체중을 달고, 공복시 혈당과 체중에 기초한 그룹으로 무작위로 나누었다. 래트에게 oGTT (글루코스, 2 g/kg, 경구) 30분 내지 40분 전에 비히클 (0.5% 메토셀) 또는 화합물 (10 mg/kg, 경구)을 투여하였다. 혈당 측정을 위해 글루코스 투여 후 0, 10, 30, 60 및 120분에 꼬리 정맥으로부터 혈액을 채취하여, 혈장을 사용하여 인슐린 농도를 측정하였다. 혈당 변동폭 (excursion)에 대한 농도 곡선하 면적을 t = 0에서 t = 120분까지 계산하였다. 글루코스 저하율을 비히클 처리군에 대한 AUC 데이터로부터 계산하였다. 얻어진 데이터는 표 3에 나타낸다.

[1151] [표 3]

| 화합물 번호 | 글루코스 저하율<br>(AUC 화합물 대 AUC 비히클) |
|---|---|
| **2** | **72 %** |
| **16** | **76 %** |

[1152] 주: AUC = t = 0 에서 t = 120 분까지의 글루코스 변동폭 곡선 하의 통합 면적

[1153] 상술한 명세서는, 예시를 목적으로 제공된 실시예와 함께, 본 발명의 원리를 교시하지만, 본 발명의 실시는 하기 청구범위 및 그 등가물의 범주 내에 속하는 모든 보통의 변화, 개조 및/또는 변경을 포함하는 것으로 이해될 것이다.