



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

C07C 235/42 (2006.01)

C07C 317/22 (2006.01)

C07D 205/04 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0047319

(43) 공개일자 2007년05월04일

(21) 출원번호 10-2007-7004365

(22) 출원일자 2007년02월23일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년02월23일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2005/003255

(87) 국제공개번호 WO 2006/021759

국제출원일자 2005년08월22일

국제공개일자 2006년03월02일

(30) 우선권주장 0418830.6 2004년08월24일 영국(GB)

(71) 출원인 아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제

(72) 발명자 루키, 티모시, 존
영국 엘리11 5알에이치 레스터셔 러프버러 베이크웰 로드아스트라제네
카 알앤디 찬우드
버킨쇼, 티모시, 니콜라스
영국 엘리11 5알에이치 레스터셔 러프버러 베이크웰 로드아스트라제네
카 알앤디 찬우드
모하메드, 루크사나, 타스넴
영국 엘리11 5알에이치 레스터셔 러프버러 베이크웰 로드아스트라제네
카 알앤디 찬우드

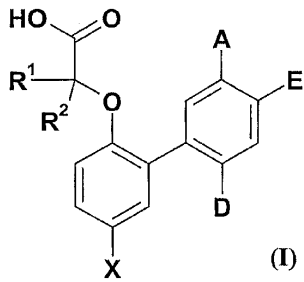
(74) 대리인 장수길
김영

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 호흡기 질환 치료용 비페닐옥시아세트산 유도체

(57) 요약

본 발명은 호흡기 장애 치료용 제약 화합물로서 유용한 하기 화학식 (I)의 치환된 페닐옥시아세트산, 그를 함유하는 제약 조성물 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.

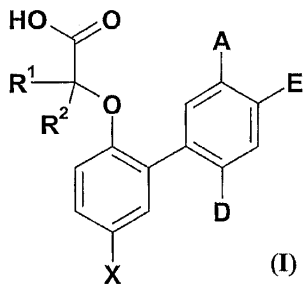


식 중, 변수들은 제1항에서 정의된 것과 같다.

특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



식 중,

X는 할로젠이거나, 또는 1개 이상의 할로젠 원자에 의해 치환된 C_{1-2} 알킬이고;

A 및 E는 독립적으로 할로젠, $SO_2NR^3R^4$, SO_nR^5 (n은 1 또는 2임), $CONR^3R^4$, 또는 1개 이상의 할로젠 원자에 의해 임의로 치환될 수 있는 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고;

D는 수소 또는 불소이고;

R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-3} 알킬기를 나타내거나, 또는

R^1 및 R^2 는 함께 O, S, NR^6 로부터 선택된 원자 1개 이상을 임의로 함유하는 3 내지 8원 고리를 형성할 수 있으며, 이는 1개 이상의 C_{1-3} 알킬에 의해 임의로 치환되고;

R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, C_3-C_7 시클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내며, C_3-C_7 시클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬기는 할로젠, C_3-C_7 시클로알킬, OR^6 및 NR^7R^8 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되거나, 또는

R^3 및 R^4 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 O, $S(O)_n$ (여기서 n은 0, 1 또는 2임), NR^8 로부터 선택된 원자 1개 이상을 임의로 함유하는 3 내지 8원 포화 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있으며, 이는 할로젠 또는 C_{1-3} 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있고;

R^5 는 할로젠 원자에 의해 임의로 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬 또는 C_{3-7} 시클로알킬이고;

R^6 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, C_1-6 알킬 또는 C_{3-7} 시클로알킬을 나타내거나, 또는

R^7 및 R^8 은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 R^3 및 R^4 에 대해 상기 정의된 것과 같은 3 내지 8원 포화 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있다.

청구항 2.

제1항에 있어서, X가 염소, 불소 또는 트리플루오로메틸인 화합물.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, A 및 E가 독립적으로 트리플루오로메틸, C_{1-3} 알킬, 할로젠, SOR^5 , SO_2R^5 , $CONR^3R^4$ 또는 $SO_2NR^3R^4$ 를 나타내는 것인 화합물.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, D가 수소 또는 불소인 화합물.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^2 가 모두 수소인 화합물.

청구항 6.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^2 중 하나는 수소이고, 다른 하나는 메틸인 화합물.

청구항 7.

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

(2S)-2-[[4'-(메틸술포닐)-3',5-비스(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;

[[3',5-디클로로-4'-(메틸술포닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세트산;

[[3',5-디클로로-4'-(메틸술포닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세트산;

(2S)-2-[[3',5-디클로로-4'-(메틸술포닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판산;

(2S)-2-[4-클로로-2-[2,5-디플루오로-4-(4-모르폴리닐술포닐)페녹시]페녹시]-프로판산;
 [[3'-플루오로-4'-[(1-메틸에틸)술포닐]-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세트산;
 [[5-클로로-4'-(메틸술포닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
 [[5-플루오로-4'-(메틸술포닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
 [[4'-(에틸술포닐)-3',5-비스(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세트산;
 (2S)-2-[[4'-(에틸술포닐)-3',5-비스(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판산;
 [[5-클로로-4'-(4-모르폴리닐술포닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세트산;
 (2S)-2-[[5-클로로-4'-(4-모르폴리닐술포닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판산;
 [[5-클로로-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
 (2S)-2-[[5-클로로-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판산;
 [[5-클로로-4'-(에틸술포닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세트산;
 (2S)-2-[[5-클로로-4'-(메틸술포닐)-(3'-트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판산;
 (2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-(메틸술포닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판산;
 [[3',5-디클로로-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
 [[3',5-디클로로-4'-(4-모르폴리닐카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
 [[4'-(1-아제티디닐카르보닐)-3',5-디클로로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
 [[3',5-디클로로-4'-[[2R,6S)-2,6-디메틸-1-피페리디닐]카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
 [[3',5-디클로로-4'-[(2-메틸-1-피롤리디닐)카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
 [[3',5-디클로로-4'-(2-이소사졸리디닐카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
 [[5-클로로-3'-플루오로-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
 (2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
 [[3'-메틸-4'-(1-피페리디닐카르보닐)-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
 [[3'-메틸-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
 (2S)-2-[[4'-[[비스(1-메틸에틸)아미노]카르보닐]-5-클로로-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
 (2S)-2-[[5-클로로-4'-[(에틸메틸아미노)카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
 (2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[[메틸(1-메틸에틸)아미노]카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
 (2S)-2-[[5-클로로-4'-[(디에틸아미노)카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;

- (2S)-2-[[5-클로로-4'-[(3,3-디플루오로-1-피롤리디닐)카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[4'-[[[(1,1-디메틸에틸)아미노]카르보닐]-3'-플루오로-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[(1-메틸에틸)아미노]카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[(2-메틸프로필)아미노]카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[3'-플루오로-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[3',5-디클로로-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[5-클로로-3'-메틸-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- [[5-클로로-3'-메틸-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
- [[3'-플루오로-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
- (2S)-2-[[3'-메틸-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- [[3',5-디플루오로-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
- (2S)-2-[[3',5-디플루오로-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[(2-메틸-1-피롤리디닐)카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[(2S)-2-메틸-1-피롤리디닐]카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[(2R)-2-메틸-1-피롤리디닐]카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[4'-[(시클로헥틸아미노)카르보닐]-3'-플루오로-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[3'-플루오로-4'-[[[(1-메틸에틸)아미노]카르보닐]-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[4'-[(에틸아미노)카르보닐]-3'-플루오로-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[5-클로로-4'-[[[(1,1-디메틸에틸)아미노]카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[5-클로로-4'-[(시클로헥틸아미노)카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[5-클로로-4'-[(시클로프로필아미노)카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[5-클로로-4'-[(1-에틸프로필)아미노]카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[(메틸아미노)카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[5-클로로-4'-[[[(1,1-디메틸에틸)아미노]카르보닐]-3'-메틸[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- [[5-클로로-4'-[[[(1-에틸프로필)아미노]카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;

[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[(메틸아미노)카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;

(2S)-2-[[5-클로로-4'-[(에틸아미노)카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;

(2S)-2-[[5-클로로-4'-[(시클로부틸아미노)카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;

(2S)-2-[[5-클로로-4'-[[1,1-디메틸프로필]아미노]카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;

(2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[(3-메틸부틸)아미노]카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;

및 이들의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된 화합물.

청구항 8.

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물.

청구항 9.

환자에게 제1항 내지 제7항에 정의된 것과 같은 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 프로스타글란딘에 의해 매개된 질환의 치료 방법.

청구항 10.

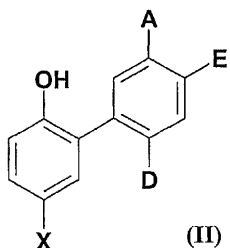
환자에게 제1항 내지 제7항에 정의된 것과 같은 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 프로스타글란딘 D2에 의해 매개된 질환의 치료 방법.

청구항 11.

환자에게 제1항 내지 제7항에 정의된 것과 같은 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 천식 및 비염을 비롯한 호흡기 질환을 앓거나 또는 상기 질환의 위험이 있는 환자에서의 천식 및 비염을 비롯한 호흡기 질환의 치료 방법.

청구항 12.

하기 화학식 (II)의 화합물.



식 중, X, A, D 및 E는 제1항의 화학식 (I)에서 정의된 것과 같다.

명세서

기술분야

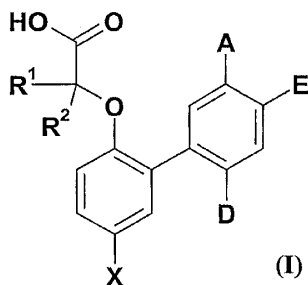
본 발명은 호흡기 장애 치료에 유용한 제약 화합물로서 치환된 페닐옥시아세트산, 이를 함유하는 제약 조성물, 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

EPA 1 170 594는 고아 수용체 (orphan receptor) CRTH2에 대한 리간드인 프로스타글란딘 D2에 의해 매개된 질환 상태의 치료에 유용한 화합물의 동정을 위한 방법을 개시한다. GB 1356834는 항염증, 진통 및 해열 활성을 갖는다고 알려진 일련의 화합물을 개시한다. 특정 페닐옥시아세트산은 CRTH2 수용체에서 활성이 있다고 알려져 있으며, 이에 따라 잠재적으로 천식 및 COPD를 비롯한 다양한 호흡기 질환의 치료에 유용하다고 예상된다.

발명의 상세한 설명

이에 따라, 제1 측면에서 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



식 중,

X는 할로젠이거나, 또는 1개 이상의 할로젠 원자에 의해 치환된 C_{1-2} 알킬이고;

A 및 E는 독립적으로 할로젠, $SO_2NR^3R^4$, SO_nR^5 (n은 1 또는 2임), $CONR^3R^4$, 또는 1개 이상의 할로젠 원자에 의해 임의로 치환될 수 있는 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고;

D는 수소 또는 불소이고;

R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-3} 알킬기를 나타내거나, 또는

R^1 및 R^2 는 함께 O, S, NR^6 로부터 선택된 원자 1개 이상을 임의로 함유하는 3 내지 8원 고리를 형성할 수 있으며, 이는 1개 이상의 C_1-C_3 알킬에 의해 임의로 치환되고;

R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, C_3-C_7 시클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내며, C_3-C_7 시클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬기는 할로젠, C_3-C_7 시클로알킬, OR^6 및 NR^7R^8 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되거나, 또는

R^3 및 R^4 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 O, $S(O)_n$ (여기서 n은 0, 1 또는 2임), NR^8 로부터 선택된 원자 1개 이상을 임의로 함유하는 3 내지 8원 포화 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있으며, 이는 임의로 할로젠 또는 C_{1-3} 알킬에 의해 치환되고;

R^5 는 할로젠 원자에 의해 임의로 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬 또는 C_{3-7} 시클로알킬이고;

R^6 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-7} 시클로알킬을 나타내거나, 또는

R^7 및 R^8 은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 R^3 및 R^4 에 대해 상기 정의된 것과 같은 3 내지 8원 포화 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있다.

본 명세서의 문맥상, 달리 언급하지 않는다면 치환체 기에서의 알킬기 또는 알킬 잔기는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다.

R^3 및 R^4 , 또는 R^7 및 R^8 에 대해 정의된 것과 같은 헤테로시클릭 고리는 예를 들어 모르폴린, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘 및 피페라진을 비롯한 포화 헤테로사이클을 의미한다.

바람직하게는, X는 트리플루오로메틸, 클로로 또는 플루오로이다.

바람직하게는, A 및 E는 독립적으로 트리플루오로메틸, C_{1-3} 알킬, 할로젠, SOR^5 , SO_2R^5 , $CONR^3R^4$ 또는 $SO_2NR^3R^4$ 를 나타낸다. 보다 바람직하게는, A 및 E는 독립적으로 트리플루오로메틸, 메틸, 플루오로, 클로로, SO_2Me , SO_2Et , SO_2iPr , $SO_2NR^3R^4$ 또는 $CONR^3R^4$ 를 나타낸다.

보다 바람직하게는, A는 트리플루오로메틸, 메틸, 불소 또는 염소이다.

보다 바람직하게는, R^3 및 R^4 가 함께 모르폴린 고리를 형성하는 경우, E는 SO_2Me , SO_2Et , SO_2iPr , $SO_2NR^3R^4$ 이거나, 또는 R^3 및 R^4 가 함께 할로젠 또는 C_1-C_3 알킬에 의해 각각 임의로 치환된 피롤리딘, 피페리딘, 아제티딘 또는 이속사졸린 고리를 형성하는 경우, E는 $CONR^3R^4$ 이거나, 또는 R^3 및 R^4 가 독립적으로 수소, C_3-C_7 시클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내는 경우, E는 $CONR^3R^4$ 이다. 상기 알킬기는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다.

가장 바람직하게는, R^3 및 R^4 가 함께 모르폴린 고리를 형성하는 경우, E는 SO_2Me , SO_2Et , $SO_2NR^3R^4$ 이거나, 또는 R^3 및 R^4 가 함께 불소 또는 메틸에 의해 각각 임의로 치환된 피롤리딘, 피페리딘, 아제티딘 또는 이속사졸린 고리를 형성하는 경우, E는 $CONR^3R^4$ 이거나, 또는 R^3 및 R^4 가 독립적으로 수소, C_3-C_7 시클로알킬 또는 C_{3-6} 알킬을 나타내는 경우, E는 $CONR^3R^4$ 이다. 상기 알킬기는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다.

바람직하게는, R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬이며, 보다 바람직하게는 R^1 및 R^2 둘 모두 수소이거나, 또는 이들 중 하나는 수소이며 다른 하나는 메틸이다.

바람직하게는, D는 수소 또는 불소이며, 보다 바람직하게는 수소이다.

바람직한 치환체 A, D, E, X, R^1 및 R^2 는 본원에서 예시된 것들이다.

본 발명의 바람직한 화합물에는

(2S)-2-[[4'-(메틸술포닐)-3',5-비스(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;

[[3',5-디클로로-4'-(메틸술포닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세트산;

[[3',5-디클로로-4'-(메틸술포닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세트산;

- (2S)-2-[[3',5-디클로로-4'-(메틸술포닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판산;
- (2S)-2-[4-클로로-2-[2,5-디플루오로-4-(4-모르폴리닐술포닐)페녹시]페녹시]-프로판산;
- [[3'-플루오로-4'-[(1-메틸에틸)술포닐]-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세트산;
- [[5-클로로-4'-(메틸술포닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
- [[5-플루오로-4'-(메틸술포닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
- [[4'-(에틸술포닐)-3',5-비스(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세트산;
- (2S)-2-[[4'-(에틸술포닐)-3',5-비스(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판산;
- [[5-클로로-4'-(4-모르폴리닐술포닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세트산;
- (2S)-2-[[5-클로로-4'-(4-모르폴리닐술포닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판산;
- [[5-클로로-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
- (2S)-2-[[5-클로로-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판산;
- [[5-클로로-4'-(에틸술포닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세트산;
- (2S)-2-[[5-클로로-4'-(메틸술포닐)-(3'-트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판산;
- (2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-(메틸술포닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판산;
- [[3',5-디클로로-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
- [[3',5-디클로로-4'-(4-모르폴리닐카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
- [[4'-(1-아제티디닐카르보닐)-3',5-디클로로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
- [[3',5-디클로로-4'-[[2R,6S)-2,6-디메틸-1-피페리디닐]카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
- [[3',5-디클로로-4'-[(2-메틸-1-피롤리디닐)카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
- [[3',5-디클로로-4'-(2-이속사졸리디닐카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
- [[5-클로로-3'-플루오로-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
- (2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- [[3'-메틸-4'-(1-피페리디닐카르보닐)-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
- [[3'-메틸-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
- (2S)-2-[[4'-[[비스(1-메틸에틸)아미노]카르보닐]-5-클로로-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[5-클로로-4'-[(에틸메틸아미노)카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[[메틸(1-메틸에틸)아미노]카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;

- (2S)-2-[[5-클로로-4'-[(디에틸아미노)카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[5-클로로-4'-[(3,3-디플루오로-1-피롤리디닐)카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[4'-[[[(1,1-디메틸에틸)아미노]카르보닐]-3'-플루오로-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[(1-메틸에틸)아미노]카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[(2-메틸프로필)아미노]카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[3'-플루오로-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[3',5-디클로로-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[5-클로로-3'-메틸-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- [[5-클로로-3'-메틸-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
- [[3'-플루오로-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
- (2S)-2-[[3'-메틸-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- [[3',5-디플루오로-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;
- (2S)-2-[[3',5-디플루오로-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[(2-메틸-1-피롤리디닐)카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[(2S)-2-메틸-1-피롤리디닐]카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[(2R)-2-메틸-1-피롤리디닐]카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[4'-[(시클로펜틸아미노)카르보닐]-3'-플루오로-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[3'-플루오로-4'-[(1-메틸에틸)아미노]카르보닐]-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[4'-[(에틸아미노)카르보닐]-3'-플루오로-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[5-클로로-4'-[(1,1-디메틸에틸)아미노]카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[5-클로로-4'-[(시클로펜틸아미노)카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[5-클로로-4'-[(시클로프로필아미노)카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[5-클로로-4'-[(1-에틸프로필)아미노]카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[(메틸아미노)카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;
- (2S)-2-[[5-클로로-4'-[(1,1-디메틸에틸)아미노]카르보닐]-3'-메틸[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;

[[5-클로로-4'-[[[(1-에틸프로필)아미노]카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;

[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[(메틸아미노)카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산;

(2S)-2-[[5-클로로-4'-[(에틸아미노)카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;

(2S)-2-[[5-클로로-4'-[(시클로부틸아미노)카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;

(2S)-2-[[5-클로로-4'-[[[(1,1-디메틸프로필)아미노]카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;

(2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[(3-메틸부틸)아미노]카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산;

및 이들의 제약상 허용되는 염이 포함된다.

화학식 (I)의 특정 화합물은 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 모든 기하 이성질체 및 광학 이성질체, 및 라세미체를 비롯한 이들의 혼합물을 포함한다고 이해될 것이다. 토오토머 및 이들의 혼합물 또한 본 발명의 한 측면을 형성한다.

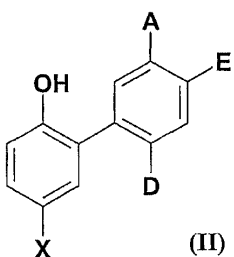
상기 화학식 (I)의 화합물은 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 바람직하게는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 리튬, 마그네슘, 아연, 벤자틴, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에탄올아민, 에틸디아민, 메글루민, 트로메타민 또는 프로카인과 같은 염기 부가 염, 또는 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 포스페이트, 아세테이트, 푸마레이트, 말레에이트, 타르트레이트, 시트레이트, 옥살레이트, 메탄술포네이트 또는 p-톨루엔술포네이트와 같은 산 부가 염으로 변환될 수 있다.

본 발명의 방법에서 출발 시약 또는 중간체 화합물에서의 특정 관능기가 보호기에 의해 보호될 필요가 있다는 것을 당업자들은 알 것이다. 이에 따라, 화학식 (I)의 화합물의 제조는 적절한 단계에서 1개 이상의 보호기의 제거를 포함할 수 있다. 관능기의 보호 및 탈보호는 문헌 ['Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973)] 및 ['Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)]에 충분히 기재되어 있다.

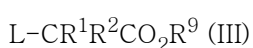
화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (II)의 화합물과 하기 화학식 (III)을 반응시키고, 임의로 이후 임의의 순서로

- 임의의 보호기의 제거,
- 에스테르기 R⁹의 상응하는 산으로의 가수분해,
- 술피드의 술폭시드 또는 술포으로의 산화,
- 제약상 허용되는 염의 형성

에 의해 제조할 수 있다.



(식 중, X, A, D 및 E는 화학식 (I)에서 정의된 것과 같거나 또는 그의 보호된 유도체임)

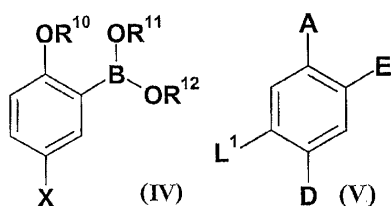


(식 중, R^1 및 R^2 는 화학식 (I)에서 정의된 것과 같거나, 또는 그의 보호된 유도체이며, R^9 는 H 또는 C_1-C_{10} 알킬기이며, L은 이탈기임)

반응은 탄산칼륨 등과 같은 염기를 사용하여 적합한 용매, 예컨대 아세토니트릴 또는 DMF 중 수행할 수 있다. 적합한 R^9 기에는 C_{1-6} 알킬기, 예컨대 메틸, 에틸 또는 tert-부틸이 포함된다. 적합한 L은 이탈기, 예컨대 토실레이트 또는 할로, 특히 염소 또는 브롬이다. 또한, L은 히드록시일 수 있으며, 이에 따라 예를 들어 트리페닐포스핀 및 디에틸 아조디카르복실레이트를 사용하여 화합물 (II)와 미즈노부 반응 (Mitsunobu reaction)을 수행할 수 있다.

에스테르기 R^9 의 가수분해는 일반적인 절차를 사용하여, 예를 들어 메틸 및 에틸 에스테르를 수성 수산화나트륨으로 처리하고, tert-부틸 에스테르를 트리플루오로아세트산과 같은 산으로 처리하여 수행할 수 있다.

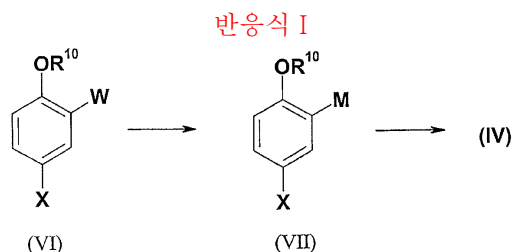
화학식 (II)의 화합물은 스즈키 커플링 반응을 통해 하기 화학식 (IV)와 하기 화학식 (V)를 반응시키고, 이어서 R^{10} 을 탈보호하여 제조할 수 있다.



식 중, X, A, D 및 E는 화학식 (I)에서 정의된 것과 같거나, 또는 그의 보호된 유도체이고, R^{10} 은 H이거나, 또는 적합한 보호기, 예를 들어 벤질 또는 메틸이고, L^1 은 요오다이드, 브로마이드, 클로라이드 또는 트리플레이트이고, R^{11} 및 R^{12} 는 H 또는 C_1-C_6 알킬기이거나, 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 함께 하나 이상의 C_1-C_3 알킬에 의해 임의로 치환된 5 또는 6원 고리를 형성할 수 있다.

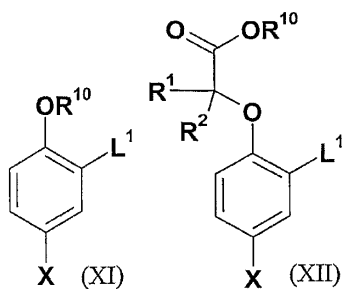
바람직하게는 승온에서, 팔라듐 촉매, 예컨대 [1,1-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐 및 염기, 예컨대 불화세슘을 사용하여 적합한 용매, 예컨대 디옥산 중 반응을 수행할 수 있다. R^{10} 이 보호기, 예컨대 벤질인 경우, 적합한 촉매, 예를 들어 백금 또는 탄소상 팔라듐과 함께 수소를 사용하여 제거할 수 있다. R^{10} 기가 알킬, 예를 들어 메틸인 경우, 적합한 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중 보로트리브로마이드를 사용하여 이를 절단시킬 수 있다.

화학식 (IV)의 몇몇 화합물은 시판된다. 하기 반응식 I에서 개략된 것과 같이 유기금속 (VII)을 형성하고, 이어서 보레이트 에스테르와 반응시켜, 화학식 (IV)의 특정 화합물을 화학식 (VI)의 화합물로부터 제조할 수 있다.



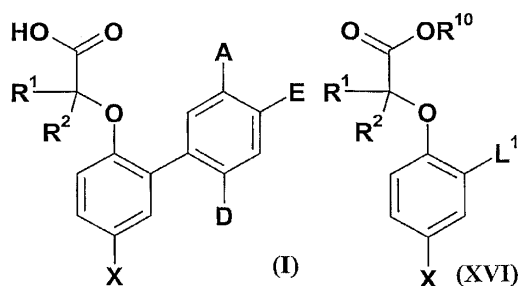
식 중, X는 화학식 (I)에서 정의된 것과 같거나, 또는 그의 보호된 유도체이고, R^{10} 은 화학식 (IV)에 정의된 것과 같고, W는 수소 또는 할로젠이고, M은 금속, 예컨대 Na 또는 Li이다. 예를 들어, R^{10} 이 벤질이며 E가 브롬인 경우, 부틸 리튬을 사용하여 중간체 (VII)를 형성할 수 있으며, 여기서 M은 Li이다. 반응은 -78°C 에서 디에틸에테르 중 수행되며, 이후 보레이트 에스테르, 예컨대 트리메틸보레이트로 켄칭한다.

또한, 스즈키 커플링 방법론을 사용하여 화학식 (XI)의 화합물과 화학식 (XII)의 화합물을 반응시켜 화학식 (II)의 화합물을 제조할 수 있다.

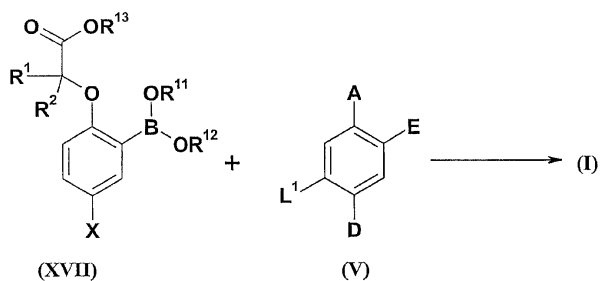


식 중, X, A, D, E, R¹⁰, L¹, R¹¹ 및 R¹²는 상기 정의된 것과 같으며, 화학식 (XI) 및 (XII)의 화합물은 상기와 동일한 방법론을 사용하여 제조할 수 있다.

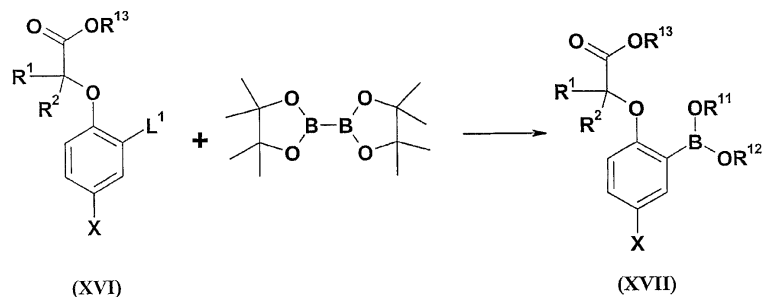
상기 단계의 순서는 변경될 수 있으며, 예를 들어 스즈키 커플링을 사용하여 화학식 (XVI)의 화합물과 화학식 (XII)의 화합물의 반응에 의해 화학식 (I)의 화합물이 형성될 수 있다.



또는, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (XVII)의 화합물과 화학식 (V)의 화합물의 반응에 의해 제조할 수 있다.

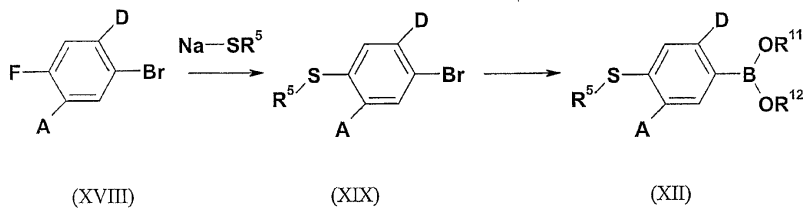


식 중, A, D, E, L¹, X, R¹ 및 R²기는 상기 정의된 것과 같거나, 또는 그의 보호된 유도체이다. R¹³은 수소이거나, 또는 C₁-C₆ 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸 또는 3급 부틸이다. R¹³이 에스테르기인 경우, 후속적으로 산성 또는 염기성 조건, 예컨대 TFA 또는 NaOH를 사용하여 가수분해시킨다. 화학식 (XVII)의 화합물은 WO 2004/089885에서 개략된 것과 같이 제조할 수 있거나, 또는 스즈키 반응을 사용하여 화학식 (XVII)의 화합물과 비스(피노콜레이토)디보론을 반응시켜 제조할 수 있다.



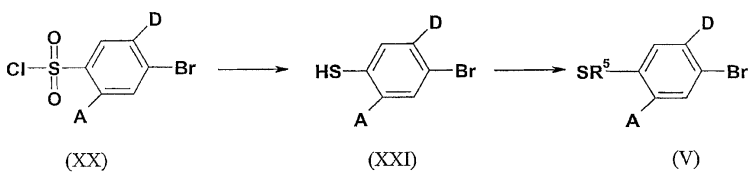
화학식 (XII)의 화합물은 방법 A 또는 B에 의해 제조할 수 있다.

방법 A



E가 SR^5 인 화학식 (XII)의 화합물은 50°C 에서 적합한 용매, 예컨대 DFM 중 불소를 R^5SNa 로 치환하여 합성할 수 있다. 이전에 개략된 것과 같이 BuLi 를 사용하고, 이후 보레이트 에스테르와 반응시켜, 화학식 (XIX)의 화합물을 보론산으로 변환시킬 수 있다. 별법으로, 화학식 (XIX)의 화합물과 적합한 보론산 에스테르, 예를 들어 비스(피노콜레이토)디보론의 팔라듐 촉매화 커플링에 의해 화학식 (XVII)의 화합물을 제조할 수 있다.

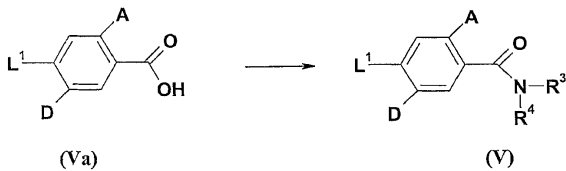
방법 B



또한, 트리페닐포스핀을 사용하여 클로로술폰산을 티올로 환원시키고, 후속적으로 알킬 할라이드, 예컨대 알킬 요오다이드 또는 브로마이드를 사용하여 알킬화시켜 화학식 (XIX)의 화합물을 화학식 (XX)의 화합물로부터 제조할 수 있다.

E가 아미드인 화학식 (V)의 화합물은 방법 C에 의해 제조할 수 있다.

방법 C



식 중, 시약, 예컨대 옥살릴 클로라이드를 사용하여 화학식 (Va)의 화합물을 산 염화물로 변환시키고, 후속적으로 적합한 용매, 예컨대 디클로로메탄 중 아민과 반응시킨다. A, D 및 L^1 기는 화학식 (V)의 화합물 또는 그의 보호된 유도체에 대하여 정의된 것과 같다.

화학식 (Va)의 화합물은 시판되거나, 문헌 절차를 사용하여 당업자들에 의해 용이하게 합성될 수 있다.

상기 주어진 화학식의 신규 중간체는 본 발명의 추가 측면을 형성한다.

추가 측면에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 그의 전구약물, 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

화학식 (I)의 화합물은 약제, 특히 CRTh2 수용체 활성의 조절제로서 활성을 가지며, 인간 및 비-인간 동물에서 PGD_2 및 이의 대사산물의 과다 또는 불규칙적인 생성에 의해 악화되거나 또는 유발된 증상/질환의 치료에 사용될 수 있다. 이러한 증상/질환의 예에는 하기 증상/질환이 포함된다.

1. 기도: 간헐 및 지속, 및 모든 중증도의 기관지성, 알레르기성, 내인성, 외인성, 운동 유발, 약물 유발 (아스피린 및 NSAID 유발) 및 먼지 유발 천식을 비롯한 천식 및 기타 원인의 기도 과민 반응을 비롯한 기도 폐쇄성 질환; 만성 폐쇄성 폐

질환 (COPD); 감염 및 호산구성 기관지염을 비롯한 기관지염; 폐기종; 기관지 확장증; 낭성 섬유증; 사르코이드증; 농부 폐 및 관련된 질환; 과민성 폐렴; 잠재 섬유성 폐포염, 특발 간질성 폐렴, 항-종양 요법, 결핵 및 아스페르길루스증을 비롯한 만성 감염, 및 기타 진균 감염에 합병된 섬유증을 비롯한 폐 섬유증; 폐 이식의 합병증; 폐 혈관계의 혈관염 및 혈전증 장애, 및 폐 고혈압; 기도의 염증 및 분비 증상과 관련된 만성 기침, 및 의인성 기침의 치료를 비롯한 진해 활성; 약물성 비염 및 혈관운동성 비염을 비롯한 급성 및 만성 비염; 신경성 비염 (건조열)을 비롯한 무계절성 및 계절성 알레르기 비염; 코 폴립 증; 감기를 비롯한 급성 바이러스 감염, 및 호흡기 세포 융합 바이러스, 인플루엔자, (SARS를 비롯한) 코로나바이러스 및 아데노바이러스로 인한 감염;

2. 뼈 및 관절: 원발성 및 속발성 모두인, 골관절염과 관련되거나 또는 골관절염을 포함하는 관절염, 예를 들어 선천성 고관절 이형성; 경추염 및 요추염, 및 허리 및 목 통증; 류마티스 관절염 및 스틸 (Still) 질환; 강직 척추염, 건선 관절염, 반응 관절염 및 미분화 척추관절염을 비롯한 혈청인자음성 척추관절병증; 폐혈성 관절염 및 기타 감염 관련된 관절병증 및 골 장애, 예컨대 포트병 및 폰셋 증후군을 비롯한 결핵; 요산염 통풍, 칼슘 피로포스페이트 침착 질환, 및 피로인산칼슘 관련된 힘줄, 윤활막낭 및 윤활막 염증을 비롯한 급성 및 만성 결정-유발 윤활막염; 베체트 질환; 원발성 및 속발성 쇼그렌 증후군; 전신성 경화증 및 제한된 골괴증; 전신 홍반 루푸스, 혼합성 결합 조직 질환 및 미분화 결합 조직 질환; 피부 근육염 및 다발 근육염을 비롯한 염증성 근육병증; 류마티스성 다발성 근육통; 임의의 관절 분포에서의 특발성 염증성 관절염 및 관련된 증후군을 비롯한 소아 관절염, 및 류마티스 열 및 이의 전신 합병증; 거대 세포 동맥염, 다카야스 (Takayasu) 동맥염, 처그-스트라우스 (Churg-Strauss) 증후군, 결절성 다발 동맥염 및 바이러스 감염, 과민 반응, 한냉글로불린 및 파라단백질과 관련된 혈관염을 비롯한 혈관염; 허리 통증; 가족성 지중해열, 머클-웰스 (Muckle-Wells) 증후군 및 가족성 아일랜드열, 기구치 (Kikuchi) 질환; 약물 유발 관절통, 건염 및 근육병증;

3. 상해 (예를 들어, 운동 상해) 또는 관절염 (예를 들어, 류마티스 관절염, 골관절염, 통풍 또는 결정성 관절병증), 기타 관절 질환 (예컨대, 추간관 퇴행 또는 턱관절 퇴행), 골 재형성 질환 (예컨대, 골다공증, 파제트 (Paget) 질환 또는 골괴사증), 다발 연골염, 혼합성 결합 조직 장애, 척추관절병증 또는 치주 질환 (예컨대, 치주염)으로 인한 근골격 장애의 통증 및 결합 조직 재형성;

4. 피부: 건선, 아토피 피부염, 접촉 피부염 또는 기타 습진 피부염, 및 지연 과민 반응; 식물피부염 및 광피부염; 지루 피부염, 포진 피부염, 편평 태선, 경화 위축성 태선, 괴저 농피증, 피부 사르코이드, 원판상 홍반 루푸스, 천포창, 유사천포창, 표피 수포증, 두드러기, 혈관부종, 혈관염, 중독성 홍반, 피부 호산구 증가증, 원형 탈모증, 남성형 대머리, 스위트 (Sweet) 증후군, 웨버-크리스티안 (Weber-Christian) 증후군, 다형 홍반; 감염성 연조직염 및 비감염성 연조직염; 지방층염; 피부 림프종, 비-흑색종 피부암 및 기타 이형성 병변; 고정 약진을 비롯한 약물 유발 장애;

5. 눈: 안검염; 통년 및 봄철 알레르기성 결막염을 비롯한 결막염; 홍채염; 전포도막염 및 후포도막염; 맥락막염; 자가면역; 망막에 영향을 미치는 퇴행 또는 염증성 장애; 교감성 안염을 비롯한 안염; 사르코이드증; 바이러스, 진균 및 세균을 비롯한 감염;

6. 위장관: 설염, 잇몸염, 치주염; 역류 식도염 비롯한 식도염; 호산성 위장병, 비만세포증, 크론병, 궤양성 대장염을 비롯한 대장염, 직장염, 항문 소양증; 복강 질환, 과민성 대장 증후군, 및 장으로부터 먼 곳에서 작용할 수 있는 식품 관련 알레르기 (예를 들어, 편두통, 비염 또는 습진);

7. 복부: 자가면역성, 알콜성 및 바이러스성 간염을 비롯한 간염; 간의 섬유증 및 경화증; 담낭염; 급성 및 만성 이차염;

8. 비뇨생식기: 사이질성 신염 및 사구체신염을 비롯한 신염; 신증후군; 급성 및 만성 (사이질) 방광염을 비롯한 방광염, 및 헌너 (Hunner) 궤양; 급성 및 만성 요도염, 전립샘염, 부고환염, 난소염, 및 난관염; 음문질염; 페이로니 (Peyronie) 질환; 발기 기능장애 (남성 및 여성 모두);

9. 동종이식 거부: 예를 들어 신장, 심장, 간, 폐, 골수, 피부 또는 각막의 이식 또는 혈액 수혈에 따른 급성 및 만성 동종이식 거부; 또는 만성 이식편 대 숙주 질환;

10. CNS: 알츠하이머 질환, 및 CJD 및 nvCJD를 비롯한 기타 치매 질환; 아밀로이드증; 다발성 경화증 및 기타 탈수초성 증후군; 대뇌 죽상경화증 및 혈관염; 측두 동맥염; 중증 근무력증; 내장 통증, 두통, 편두통, 삼차 신경통, 비정형 안면통, 관절 및 골 통증, 암 및 종양 침입으로부터 발생하는 통증, 당뇨병, 포진후 및 HIV 관련된 신경병증을 비롯한 신경병증성 통증 증후군을 비롯한 급성 및 만성 통증 (중추 또는 말초 기원의 급성, 간헐적 또는 지속적 통증); 신경사르코이드증; 악성, 감염 또는 자가면역 과정의 중추 및 말초 신경계 합병증;

11. 하시모토 (Hashimoto) 갑상선염, 그레이브스병, 에디슨병, 당뇨병, 혈소판 감소증, 호산구성 근막염, 과다-IgE 증후군, 항인지질 증후군을 비롯한 기타 자가면역 및 알레르기성 장애;
12. 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS), 나병, 세자리 (Sezary) 증후군 및 부종양성 증후군을 비롯한, 염증성 또는 면역성 성분을 갖는 기타 장애;
13. 심혈관: 관상 및 말초 순환에 영향을 미치는 죽상경화증; 심장막염; 심근염, 심근 사르코이드를 비롯한 염증성 및 자가면역 심근병증; 허혈성 재관류 손상; 심내막염, 관막염 및 감염성 (예를 들어, 매독성) 대동맥염을 비롯한 대동맥염; 혈관염; 정맥염을 비롯한 근위 및 말초 정맥의 장애, 및 심부 정맥 혈전증 및 정맥류의 합병증을 비롯한 혈전증;
14. 종양학: 전립선, 유방, 폐, 난소, 췌장, 장 및 결장, 위, 피부, 및 골수 (백혈병을 포함함) 및 림프 세포 증식계에 영향을 미치는 뇌 종양 및 악성종양, 예컨대 호지킨 및 비-호지킨 림프종을 비롯한 통상적인 암의 치료; 전이 질환 및 종양 재발, 및 부종양성 증후군의 예방 및 치료;
15. 위장관: 복강 질환, 직장염, 호산구성 위장염, 비만세포증, 크론병, 궤양성 대장염, 미세 대장염, 불확정 대장염, 과민성 대장 장애, 과민성 대장 증후군, 비염증성 설사, 장으로부터 먼 곳에서 작용할 수 있는 식품 관련 알레르기, 예를 들어 편두통, 비염 및 습진;
16. PGD₂ 또는 그의 대사산물의 증가된 양과 관련된 질환.

이에 따라, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 본원에서 상기 정의된 것과 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

바람직하게는, 본 발명의 화합물은 질환 치료에 사용되며, 여기서 케모카인 수용체는 CRTh2 수용체 아파에 속한다.

본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 특정 증상은 천식, 비염, 및 PGD₂ 또는 그의 대사산물의 양이 증가되는 기타 질환이다. 본 발명의 화합물은 천식 치료에 사용하는 것이 바람직하다.

추가 측면에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 의약의 제조에서 본원에서 상기 정의된 것과 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

추가 측면에서, 본 발명은 천식 및 비염의 치료에 사용되는 약물 (예컨대, 흡입 및 경구 스테로이드, 흡입 β_2 -수용체 작용제 및 경구 류코트리엔 수용체 길항제)과 조합하여 요법에 사용하기 위한 의약의 제조에서 본원에서 상기 정의된 것과 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

추가적으로, 본 발명은 조합 요법에 관한 것이며, 여기서 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물 또는 제제를 1종 이상의 열거된 증상의 치료를 위해 병행 또는 순차적으로, 또는 또 다른 치료제 또는 작용제와의 합쳐진 제제로서 투여한다.

특히, 류마티스 관절염, 골관절염, 천식, 알레르기 비염, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 건선 및 염증성 대장 질환과 같은 (이에 제한되지는 않음) 염증성 질환의 치료를 위해, 본 발명의 화합물은 하기 열거된 작용제와 합칠 수 있다.

국소 또는 전신 도포되는 비선택적 시클로옥시게나제 COX-1/COX-2 억제제 (예컨대, 피록시캄, 디클로페낙, 프로피온산, 예컨대 나프록센, 플루비프로펜, 페노프로펜, 케토프로펜 및 이부프로펜, 페나메이트, 예컨대 메페남산, 인도메타신, 숀린단, 아자프로파존, 피라졸론, 예컨대 페닐부타존, 살리실레이트, 예컨대 아스피린); 선택적 COX-2 억제제 (예컨대, 멜록시캄, 셀레콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브, 루마로콕시브, 파레콕시브 및 에토리콕시브); 시클로옥시게나제 억제 산화질소 공여체 (CINOD); 글루코코르티코스테로이드 (국소, 경구, 근육내, 정맥내 또는 관절내 경로에 의한 투여); 메토타렉세이트; 레플루노미드; 히드록시클로로퀸; d-페니실라민; 오라노핀 또는 기타 비경구 또는 경구 금 제제; 진통제; 디아세레인; 관절내 요법, 예컨대 히알루론산 유도체; 및 영양 보조제, 예컨대 글루코사민을 비롯한 비스테로이드성 소염제 (이후, NSAID).

또한 추가적으로, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 사이토카인, 또는 알파-, 베타- 및 감마-인터페론; 인슐린 유사 성장 인자 제I형 (IGF-1); IL1 내지 IL17을 비롯한 인터루킨 (IL), 및 인터루킨 길항제 또는 억제제, 예컨대 아나킨라; 항-TNF 모노클로날 항체 (예를 들어, 인플릭시맙; 아달리누맙 및 CDP-870) 및 면역글로불린 분자 (예컨대, 에타너셉트) 및 저분자량 작용제, 예컨대 펜톡시필린을 비롯한 TNF 수용체 길항제와 같은 중앙 괴사 인자 알파 (TNF- α) 억제제를 비롯한 사이토카인 기능의 작용제 또는 길항제 (사이토카인 시그널링 경로 상에서 작용하는 작용제, 예컨대 SOCS 시스템의 조절제)의 조합에 관한 것이다.

추가적으로, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 B-림프구를 표적으로 하는 모노클로날 항체 (예컨대, CD20 (리툰시맙), MRA-aIL16R 및 T-림프구, CTLA4-Ig, HuMax Il-15)와의 조합에 관한 것이다.

또한 추가적으로, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염과 CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 및 CCR11 (C-C 족); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 및 CXCR5 (C-X-C 족), 및 CX₃CR1 (C-X₃-C 족)의 길항제와 같은 케모카인 수용체 기능의 조절제의 조합에 관한 것이다.

추가적으로, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 작용제, 예컨대 독시사이클린을 비롯한 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP)의 억제제, 즉 스트로멜리신, 콜라게나제 및 젤라티나아제, 및 에그레카나제, 특히 콜라게나제-1 (MMP-1), 콜라게나제-2 (MMP-8), 콜라게나제-3 (MMP-13), 스트로멜리신-1 (MMP-3), 스트로멜리신-2 (MMP-10), 스트로멜리신-3 (MMP-11), MMP-9 및 MMP-12와의 조합에 관한 것이다.

또한 추가적으로, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 류코트리엔 생합성 억제제, 5-리폭시게나제 (5-LO) 억제제 또는 5-리폭시게나제 활성화 단백질 (FLAP) 길항제, 예컨대 질레우톤; ABT-761; 펜레우톤; 테폭살린; 애보트 (Abbott)-79175; 애보트-85761; N-(5-치환)-티오펜-2-알킬술폰아미드; 2,6-디-tert-부틸페놀히드라존; 메톡시테트라히드로피란, 예컨대 제네카 (Zeneca) ZD-2138; 화합물 SB-210661; 피리디닐-치환 2-시아노나프탈렌 화합물, 예컨대 L-739,010; 2-시아노퀴놀린 화합물, 예컨대 L-746,530; 또는 인돌 또는 퀴놀린 화합물, 예컨대 MK-591, MK-886, 및 BAY×1005의 조합에 관한 것이다.

추가적으로, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 페노티아진-3-1, 예컨대 L-651,392; 아미디노 화합물, 예컨대 CGS-25019c; 벤즈옥살아민, 예컨대 온타졸라스트; 벤젠카르복스이미드아미드, 예컨대 BIIL 284/260; 및 자피를루카스트, 아블루카스트, 몬텔루카스트, 프란루카스트, 베를루카스트 (MK-679), RG-12525, Ro-245913, 이랄루카스트 (CGP 45715A) 및 BAY×7195와 같은 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 류코트리엔 (LT) B₄, LTC₄, LTD₄ 및 LTE₄에 대한 수용체 길항제의 조합에 관한 것이다.

또한 추가적으로, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 테오필린 및 아미노필린을 비롯한 포스포디에스테라제 (PDE) 억제제, 예컨대 메틸잔틴; PDE4 억제제, 이소형 PDE4D의 억제제, PDE5의 억제제를 비롯한 선택적 PDE 동종효소 억제제의 조합에 관한 것이다.

추가적으로, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 경구, 국소 또는 비경구 도포되는 히스타민 제1형 수용체 길항제, 예컨대 세티리진, 로라타딘, 데스로라타딘, 펙소페나딘, 아크리바스틴, 테르페나딘, 아스테미졸, 아젤라스틴, 레보카바스틴, 클로르페니라민, 프로메타진, 시클리진 또는 미졸라스틴의 조합에 관한 것이다.

또한 추가적으로, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 양성자 펌프 억제제 (예컨대, 오메프라졸) 또는 위장 보호 히스타민 제2형 수용체 길항제의 조합에 관한 것이다.

추가적으로, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 히스타민 제4형 수용체 길항제의 조합에 관한 것이다.

또한 추가적으로, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 알파-1/알파-2 아드레날린 수용체 작용제 혈관수축신경 교감신경 흥분제, 예컨대 프로필렉세드린, 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 에페드린, 슈도에페드린, 나파졸린 히드로클로라이드, 옥시메타졸린 히드로클로라이드, 테트라히드로졸린 히드로클로라이드, 크실로메타졸린 히드로클로라이드, 트라마졸린 히드로클로라이드 또는 에틸노르에피네프린 히드로클로라이드의 조합에 관한 것이다.

추가적으로, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 무스카린성 수용체 (M1, M2 및 M3) 길항제, 예컨대 아트로핀, 히오신, 글리코피롤레이트, 이프라트로피움 브로마이드, 티오토로피움 브로마이드, 옥시트로피움 브로마이드, 피렌제핀 또는 텔렌제핀을 비롯한 항콜린성 작용제의 조합에 관한 것이다.

또한 추가적으로, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 베타-아드레날린 수용체 작용제 (베타 수용체 제1 내지 제4아형을 포함함), 예컨대 이소프레날린, 살부타몰, 포르모테롤, 살메테롤, 테르부탈린, 오르시프레날린, 비톨테롤 메실레이트 또는 피르부테롤, 또는 이들의 키랄 거울상이성질체의 조합에 관한 것이다.

추가적으로, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 크로몬, 예컨대 나트륨 크로모글리케이트 또는 네도크로밀 나트륨의 조합에 관한 것이다.

또한 추가적으로, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 글루코코르티코이드, 예컨대 플루니솔리드, 트리암시놀론 아세토니드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 부데소니드, 플루티카손 프로피오네이트, 시클레소니드 또는 모메타손 푸로에이트의 조합에 관한 것이다.

추가적으로, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 핵 호르몬 수용체, 예컨대 PPAR을 조절하는 작용제의 조합에 관한 것이다.

또한 추가적으로, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 면역글로불린 (Ig), Ig 제제, 또는 Ig 기능을 조절하는 길항제 또는 항체, 예컨대 항-IgE (예를 들어, 오말리주맙)의 조합에 관한 것이다.

추가적으로, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 또 다른 전신 또는 국부 도포 소염제, 예컨대 탈리도미드 또는 그의 유도체, 레티노이드, 디트라놀 또는 칼시포트리올의 조합에 관한 것이다.

또한 추가적으로, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 아미노살리실레이트 및 술파피리딘, 예컨대 술파살라진, 메살라진, 발살라진 및 올살라진; 및 면역조절제, 예컨대 티오프린, 및 코르티코스테로이드, 예컨대 부데소니드의 조합물의 조합에 관한 것이다.

추가적으로, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 항세균제, 예컨대 페니실린 유도체, 테트라사이클린, 마크롤리드, 베타-락탐, 플루오로퀴놀론, 메트로니다졸, 흡입 아미노글리코시드; 아시클로비르, 팜시클로비르, 발라시클로비르, 간시클로비르, 시도포비르, 아만타딘, 리만타딘, 리바비린, 자나마비르 및 오셀타마비르를 비롯한 항바이러스제; 프로테아제 억제제, 예컨대 인디나비르, 넬피나비르, 리토나비르 및 사퀴나비르; 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 예컨대 디다노신, 라미부딘, 스타부딘, 잘시타빈 또는 지도부딘; 또는 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 예컨대 네비라핀 또는 에파비렌즈의 조합에 관한 것이다.

또한 추가적으로, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 심혈관계, 예컨대 칼슘 통로 차단제, 베타-아드레날린 수용체 차단제, 안지오텐신-전환 효소 (ACE) 억제제, 안지오텐신-2 수용체 길항제; 지질 강하제, 예컨대 스타틴 또는 피브레이트; 혈구 형태의 조절제, 예컨대 펜톡시필린; 혈전용해제 또는 항응고제, 예컨대 혈소판 응집 억제제의 조합에 관한 것이다.

추가적으로, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 CNS 작용제, 예컨대 항우울제 (예컨대, 세르트랄린), 항-파킨슨 약물 (예컨대, 데프레닐, L-도파, 로피니롤, 프라미펙솔, MAOB 억제제, 예컨대 셀레진 및 라사길린, comP 억제제, 예컨대 타스말, A-2 억제제, 도파민 재흡수 억제제, NMDA 길항제, 니코틴 작용제, 도파민 작용제, 또는 신경 산화질소 합성효소의 억제제), 또는 항-알츠하이머 약물, 예컨대 도네페질, 리바스티그민, 타크린, COX-2 억제제, 프로펜토필린 또는 메트리포네이트의 조합에 관한 것이다.

또한 추가적으로, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 급성 또는 만성 통증의 치료용 작용제, 예컨대 중추 및 말초 작용 진통제 (예를 들어, 오피오이드 또는 그의 유도체), 카르바마제핀, 페니토인, 나트륨 발프로에이트, 아미트리프틸린 또는 기타 항우울제, 파라세타몰, 또는 비스테로이드성 소염제의 조합에 관한 것이다.

추가적으로, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 비경구 또는 국소 도포 (흡입을 포함함) 국소 마취제, 예컨대 리그노카인 또는 그의 유도체의 조합에 관한 것이다.

본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 호르몬제, 예컨대 랄록시펜, 또는 비포스포네이트, 예컨대 알렌드로네이트를 비롯한 항골다공증제와 조합하여 사용할 수 있다.

또한 추가적으로, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 (i) 트립타아제 억제제; (ii) 혈소판 활성화 인자 (PAF) 길항제; (iii) 인터루킨 전환 효소 (ICE) 억제제; (iv) IMPDH 억제제; (v) VLA-4 길항제를 비롯한 접착 분자 억제제; (vi) 카텝신; (vii) 키나제 억제제, 예컨대 티로신 키나제 (예컨대, Btk, Itk, Jak3 또는 MAP)의 억제제 (예를 들어, 게피티닙 또는 이마티닙 메실레이트), 세린/트레오닌 키나제의 억제제 (예컨대, MAP 키나제, 예컨대 p38, JNK, 단백질 키나제 A, B 또는 C, 또는 IKK의 억제제), 또는 세포 주기 조절을 수반하는 키나제 (예컨대, 시클린 의존성 키나제)의 억제제; (viii) 글루코스-6 포스페이트 탈수소효소 억제제; (ix) 키닌-B.sub1.-수용체 길항제 또는 키닌-B.sub2.-수용체 길항제; (x) 항통풍제, 예를 들어 콜히친; (xi) 크산틴 산화효소 억제제, 예를 들어 알로푸리놀; (xii) 요산 배설제, 예를 들어 프로베네시드, 설펩피라존 또는 벤즈브로마론; (xiii) 성장 호르몬 분비촉진제; (xiv) 전환 성장 인자 (TGFβ); (xv) 혈소판-유래 성장 인자 (PDGF); (xvi) 섬유모세포 성장 인자, 예를 들어 염기성 섬유모세포 성장 인자 (bFGF); (xvii) 과립백혈구 대식세포 집락 자극 인자 (GM-CSF); (xviii) 갑사이신 크림; (xix) 타키키닌 NK.sub1. 또는 NK.sub3. 수용체 길항제, 예컨대 NKP-608C, SB-233412 (탈네탄트) 또는 D-4418; (xx) 엘라스타아제 억제제, 예컨대 UT-77 또는 ZD-0892; (xxi) TNF-알파 전환 효소 억제제 (TACE); (xxii) 유도 산화질소 합성효소 (iNOS) 억제제; (xxiii) TH2 세포에서 발현된 화학유인물질 수용체-동족 분자 (예컨대 CTRH2 길항제); (xxiv) P38의 억제제; (xxv) 툴-유사 수용체 (TLR)의 기능을 조절하는 작용제, (xxvi) 퓨린성 수용체, 예컨대 P2X7의 활성을 조절하는 작용제; 또는 (xxvii) 전사 인자 활성화, 예컨대 NFκB, API 또는 STATS의 억제제의 조합에 관한 것이다.

발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 암의 치료를 위해 기존 치료제와 조합하여 사용할 수도 있으며, 예를 들어 적합한 작용제에는 하기 작용제가 포함된다.

(i) 의학 종양학에서 사용되는 것과 같은 항증식/항종양 약물 또는 이들의 조합, 예컨대 알킬화제 (예를 들어, 시스-플라틴, 카르보플라틴, 시클로포스파미드, 질소 머스타드, 멜팔란, 클로람부실, 부술판 또는 니트로소우레아); 항대사제 (예를 들어, 항폴린산제, 예컨대 플루오로피리미딘 유사 5 플루오로우라실 또는 테가푸르, 필티트렉스드, 메토트렉세이트, 시토신 아라비노시드, 히드록시우레아, 겐시타빈 또는 파클리탁셀); 항종양 항생제 (예를 들어, 안트라시클린, 예컨대 아드리아마이신, 블레오마이신, 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신-C, 닥티노마이신 또는 미트라마이신); 항유사분열제 (예를 들어, 빈카 알칼로이드, 예컨대 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 또는 비노렐빈, 또는 택소이드, 예컨대 택솔 또는 탁소테르); 또는 토포이소머라제 억제제 (예를 들어, 에피포도필로톡신, 예컨대 에토포시드, 테니포시드, 암사크린, 토포테칸 또는 캄프토테신);

(ii) 세포 증식 억제제, 예컨대 항에스트로겐 (예를 들어, 타목시펜, 토리미펜, 랄록시펜, 드롤록시펜 또는 요오드옥시펜), 에스트로겐 수용체 하향 조절제 (예를 들어, 플베스트란트), 항안드로겐 (예를 들어, 비칼루타미드, 플루타미드, 닐루타미드 또는 시프로테론 아세테이트), LHRH 길항제 또는 LHRH 작용제 (예를 들어, 고세렐린, 류프로렐린 또는 부세렐린), 프로게스토겐 (예를 들어, 메게스트롤 아세테이트), 아로마타아제 억제제 (예를 들어, 아나스트로졸, 레트로졸, 보라졸 또는 엑스메스탄) 또는 5α-환원효소의 억제제, 예컨대 피나스테리드;

(iii) 암 세포 침윤을 억제하는 작용제 (예를 들어, 금속단백분해효소 억제제 유사 마리마스타트 또는 우로키나제 플라스미노겐 활성화제 수용체 기능의 억제제);

(iv) 성장 인자 기능의 억제제, 예를 들어 성장 인자 항체 (예를 들어, 항-erbB2 항체 트라스투주마브, 또는 항-erbB1 항체 세툽시맵 [C225]), 파르네실 전이효소 억제제, 티로신 키나제 억제제 또는 세린/트레오닌 키나제 억제제, 표피 성장 인자 속의 억제제 (예를 들어, EGFR 속 티로신 키나제 억제제, 예컨대 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민 (게피티닙, AZD1839), N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민 (엘로티닙, OSI-774) 또는 6-아크릴아미도-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민 (CI 1033)), 혈소판-유래 성장 인자 속의 억제제, 또는 간세포 성장 인자 속의 억제제;

(v) 항혈관형성제, 예컨대 혈관 내피 성장 인자의 작용을 억제하는 작용제 (예를 들어 항-혈관 내피 세포 성장 인자 항체 베마시주맵, WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 또는 WO 98/13354에 개시된 화합물), 또는 또 다른 메카니즘에 의해 작용하는 화합물 (예를 들어, 리노미드, 인테그린 αvβ3 기능의 억제제 또는 안지오테스틴);

(vi) 혈관손상제, 예컨대 콤프레타스타틴 A4, 또는 WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 또는 WO 02/08213에 개시된 화합물;

(vii) 안티센스 요법에 사용되는 작용제, 예를 들어 상기 열거된 표적 중 하나에 관한 작용제, 예컨대 ISIS 2503, 항-ras 안티센스;

(viii) 유전자 요법 방법에서 사용되는 작용제, 예를 들어 이상 유전자, 예컨대 이상 p53, 또는 이상 BRCA1 또는 BRCA2를 대체하는 방법, GDEPT (유전자 유도 효소 전구약물 요법) 방법, 예컨대 시토신 탈아미노화효소, 티미딘 키나제 또는 세균 니트로환원효소를 사용하는 방법, 및 화학요법 또는 방사선요법에 대한 환자 내성을 증가시키는 방법, 예컨대 다중 약물 저항 유전자 요법; 또는

(ix) 면역치료 방법에 사용되는 작용제, 예를 들어 사이토카인, 예컨대 인터루킨 2, 인터루킨 4 또는 과립백혈구 대식세포 집락 자극 인자로의 형질감염과 같은 환자 종양 세포의 면역원성을 증가시키는 생체의 및 생체내 방법, T 세포 무력증을 감소시키는 방법, 형질감염된 면역 세포, 예컨대 사이토카인 형질감염된 수지상 세포를 사용하는 방법, 사이토카인 형질감염된 종양 세포주를 사용하는 방법, 및 항이디오타입 항체를 사용하는 방법.

보다 추가의 측면에서, 본 발명은 CRTh2 수용체 활성이 유익한 인간 질환 또는 증상의 치료용 의약의 제조에서 본원에서 상기 정의된 것과 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

본 명세서의 문맥상, 이와는 반대로 특정하게 명시하지 않는다면 용어 "요법"에는 또한 "예방"을 포함한다. 용어 "치료" 및 "치료상"은 이에 따라 해석되어야 한다.

또한 추가적으로, 본 발명은 환자에게 치료 유효량의 본원에서 상기 정의된 것과 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 프로스타노이드가 그의 수용체 (특히, CRTh2 수용체)에 결합하는 PGD2 또는 그의 대사산물에 의해 매개된 질환의 치료 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 염증성 질환을 앓거나 또는 염증성 질환의 위험이 있는 환자에게 치료 유효량의 상기 정의된 것과 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환을 앓거나 또는 염증성 질환의 위험이 있는 환자에서 염증성 질환, 특히 건선을 치료하는 방법을 제공한다.

상기 언급된 치료 용도에 대해서, 투여되는 용량은 물론 사용되는 화합물, 투여 방식, 원하는 치료 및 명시된 장애에 따라 변할 것이다.

화학식 (I)의 화합물, 전구약물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물은 이들 자체로 사용될 수 있으나, 일반적으로는 화학식 (I) 화합물/염/용매화물 (활성 성분)이 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 함께 제약 조성물 형태로 투여될 것이다. 투여 방식에 따라서, 제약 조성물은 바람직하게는 총 조성물을 기준으로 0.05 내지 99 중량% (중량부 퍼센트), 보다 바람직하게는 0.05 내지 80 중량%, 보다 더 바람직하게는 0.10 내지 70 중량%, 보다 더욱 더 바람직하게는 0.10 내지 50 중량%의 활성 성분을 포함할 것이다.

또한, 본 발명은 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 함께 본원에서 상기 정의된 것과 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

제약 조성물은 용액제, 현탁액제, 헵타플루오로알칸 에어로졸제 및 분말 제제 형태로 (예를 들어, 폐 및/또는 기도, 또는 피부 부로) 국소 투여되거나; 또는 예를 들어 정제, 캡슐제, 시럽제, 산제 또는 과립제 형태로 경구 투여에 의해, 또는 용액제 또는 현탁액제 형태로 비경구 투여에 의해, 또는 피하 투여에 의해, 또는 좌약제 형태로 직장내 투여에 의해, 또는 경피로 전신 투여될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 경구 투여된다.

본 발명은 이제 하기 비제한적 실시예에 의해 예시되며, 여기서 달리 언급되지 않는다면 하기 의미를 사용한다.

(i) 주어진 경우, ^1H NMR 데이터는 내부 표준으로서 테트라메틸실란 (TMS)에 대한 백만분율 (ppm)로 주어진, 주요 진단 양성자에 대한 델타 값 형태로 나타낸다.

(ii) 질량 스펙트럼 (MS): 일반적으로 모 질량을 나타내는 이온만을 보고하며, 달리 명시하지 않는다면 나타낸 질량 이온은 양 질량 이온 ($\text{M} + \text{H}$)⁺이다.

(iii) 실시예 및 방법의 표제 화합물은 어드밴스드 케미칼 디벨로프먼트 인크 (Advanced Chemical Development Inc; 캐나다 (Canada) 소재)로부터의 ACD/명칭 및 ACD 명칭 배치 (버전 6.0)을 사용하여 명명하였다.

(iv) 달리 명시하지 않는다면, 역상 HPLC는 시멘트리 (Symmetry, 노바팩 (NovaPak)) 또는 엑스-테라 (Ex-Terra) 역상 실리카 컬럼을 사용하여 수행하였다.

(v) 용매는 MgSO_4 또는 Na_2SO_4 로 건조시켰다.

(vi) 하기 약어를 사용하였다.

EtOAc 에틸아세테이트

Ether 디에틸 에테르

DCM 디클로로메탄

HCl 염산

NaOH 수산화나트륨

NMP N-메틸피롤리딘

DMF N,N-디메틸포름아미드

THF 테트라히드로푸란

mcpba 3-클로로퍼옥시벤조산 (알드리치 (Aldrich) 최대 77%)

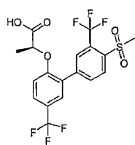
Pd(dppf)Cl_2 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄과의 착물

RT 실온

실시예

실시예 1

(2S)-2-[[4'-(메틸술폰닐)-3',5-비스(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산



a) 4-브로모-1-(메틸티오)-2-(트리플루오로메틸)-벤젠

DMF (4 ml) 중 나트륨 티오메톡시드 (317 mg) 및 5-브로모-2-플루오로벤조트리플루오라이드 (1.0 g)의 혼합물을 50°C 에서 1시간 동안 가열하고, 이후 물에 붓고, 이소헥산으로 추출하였다. 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공 하에 농축시켜, 부표제 화합물을 얻었다 (762 mg).

$^1\text{H NMR}$ DMSO- d_6 : δ 7.74 (1H, d) 7.59 (1H, dd) ; 7.22 (1H, d) ; 2.51 (3H, s)

b) [4-(메틸티오)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-보론산

n-BuLi (2.7 ml, 헥산 중 2.5 M)을 -78°C 에서 THF 중 단계 a)의 생성물 및 트리-이소프로필 보레이트 (1.6 ml)에 적가하였다. 5분 동안 교반하고, 이후 2 M HCl (50 ml)로 켄칭하고, 디에틸 에테르 (50 ml)로 추출하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공 하에 증발시켰다. 얻어진 고체를 이소헥산 (100 ml)으로 연화처리하고, 여과하고, 건조시켜, 생성물을 얻었다 (0.83 g). NMR은 생성물과 보론산의 단량체 및 삼량체의 2:1 혼합물을 나타낸다.

^1H NMR CDCl_3 : δ 8.03 (1H, d), 7.51 (1H, dd), 6.7 (1H, d), 4.71 (1H, q), 1.69 (3H, d) 및 1.43 (9H, s).

c) 4,4,5,5-테트라메틸-2-[4-(메틸티오)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3,2-디옥사보롤란

단계 b)의 생성물 (0.25 g)을 3시간 동안 피나콜 (2 당량)과 함께 디옥산 (2 ml) 중 가열하였다. 용액을 디에틸 에테르 및 물로 처리하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공 하에 농축시켰다. 수득량 85 mg.

^1H NMR CDCl_3 : δ 8.03 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.31 (1H, d), 2.53 (3H, s) 및 1.35 (12H, s).

d) 2-요오도-4-(트리플루오로메틸)-페놀

무수 DMF (80 ml) 중 4-(트리플루오로메틸)-페놀 (8 g)을 0°C 로 냉각시켰다. NaI (9.06 g) 및 클로로아민-T (16.1 g)를 소량씩 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이후, 2 M HCl로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 티오황산나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 이소헥산:에틸 아세테이트로 용리)에 의해 정제하여, 황색 오일로서 부표제 화합물을 얻었다 (13 g).

MS: APCI (-ve): 287 (M-H)

e) 1,1-디메틸에틸 (2S)-2-[2-요오도-4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로파노에이트

DIAD (2.9 ml)를 0°C 에서 THF (35 ml) 중 단계 e)의 생성물 (3.5 g), 트리페닐 포스핀 (3.87 g) 및 tert-부틸 (R)-(+)-락테이트 (1.96 g)에 첨가하고, 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 석유 에테르:디클로로메탄 (4:1)으로 용리시켜 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 무색 오일로서 생성물을 얻었다. 수득량 **.

^1H NMR CDCl_3 : δ 8.03 (1H, d), 7.51 (1H, dd), 6.7 (1H, d), 4.71 (1H, q), 1.69 (3H, d) 및 1.43 (9H, s).

f) 1,1-디메틸에틸 (2S)-2-[[4'-(메틸티오)-3',5'-비스(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시 프로파노에이트

단계 e)의 생성물 (0.3 g), 단계 c)의 생성물 (230 mg), 탄산나트륨 (170 mg), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (50 mg), 디옥산 (10 ml) 및 메탄올 (1 ml)을 90°C 에서 24시간 동안 가열하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트:이소헥산 (2:8)으로 용리시켜 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물을 얻었으며 (0.35 g), 이를 추가 특성화 없이 바로 사용하였다.

g) (2S)-2-[[4'-(메틸티오)-3',5'-비스(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산

디클로로메탄 (6 ml) 및 TFA (3 ml) 중 단계 f)의 생성물 (0.34 g)을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 이후 진공 하에 농축시켰다. 이후, 잔류물을 아세트니트릴 (10 ml) 및 물 (10 ml)에 용해시키고, 옥손 (0.6 g)으로 처리하였다.

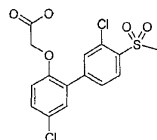
반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 추가의 옥손 (0.6 g)을 첨가하고, 반응물을 2일 동안 교반하였다. 용액을 디클로로메탄으로 세척하였다 ($\times 3$). 합쳐진 추출물을 건조시키고 (MgSO_4), 이후 진공 하에 농축시켰다. 역상 HPLC에 의해 추가로 정제하고, 이후 디클로로메탄 및 이소헥산으로 연화처리하여, 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (100 mg).

MS: APCI (-ve): 455 (M-H)

^1H NMR DMSO-D₆: δ 8.49 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.12 (1H, d), 7.84-7.76 (2H, m), 7.23 (1H, d), 5.13 (1H, q) 및 1.46 (3H, d).

실시예 2

[[3',5-디클로로-4'-(메틸술포닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세트산



a) 1,1-디메틸에틸 (4-클로로-2-요오도페녹시)아세테이트

아세트니트릴 (20 ml) 중 5-클로로-2-요오도페놀 (4.75 g), 1,1-디메틸에틸 브로모아세테이트 (3.05 ml) 및 탄산칼륨 (2.58 g)의 혼합물을 2시간 동안 환류 하에 가열하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에테르로 추출하였다 (3회). 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO_4), 증발시키고, 크로마토그래피 (실리카, 용리액으로서 석유 에테르)에 의해 정제하여, 부표제 화합물을 얻었다 (6.88 g).

^1H NMR CDCl_3 : δ 7.77 (1H, d), 7.45 (1H, dd), 6.61 (1H, d), 4.55 (2H, s), 1.48 (9H, s).

b) 4-브로모-2-클로로-1-(메틸티오) 벤젠

DMF (25 ml) 중 4-브로모-2-클로로-1-플루오로벤젠 (8.04 g) 및 나트륨 메틸티올레이트 (3.05 g)의 혼합물을 50°C에서 2.5시간 동안 가열하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에테르로 추출하였다 (3회). 유기 추출물을 물로 세척하고 (2회), 건조시키고 (MgSO_4), 증발시켜, 부표제 화합물을 얻었다 (8.93 g).

^1H NMR CDCl_3 : δ 7.54 (1H, d), 7.34 (1H, dd), 7.02 (1H, dd), 2.47 (3H, s).

c) [3-클로로-4-(메틸티오)페닐] 보론산

부틸 리튬 (15 ml, hexan 중 1.9 M)을 -78°C에서 THF (30 ml) 중 단계 b)로부터의 생성물 (6.82 g) 및 트리이소프로필레이트 (8.0 ml)의 용액에 40분에 걸쳐 첨가하고, 추가로 1시간 동안 교반하였다. 2 M HCl (20 ml)을 첨가하고, 혼합물을 20°C로 가온시키고, 에테르로 추출하였다 (3회). 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO_4), 증발시키고, 크로마토그래피 (실리카, 용리액으로서 석유 에테르)에 의해 정제하여, 부표제 화합물을 얻었다 (1.82 g).

MS: ESI (-ve): 201 $[\text{M-H}]^-$ 100%

d) 1,1-디메틸에틸 [[3',5-디클로로-4'-(메틸술포닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세테이트

디옥산 (5 ml) 및 메탄올 (3 ml) 중 단계 a)의 생성물 (390 mg) 및 단계 c)의 생성물 (239 mg)의 혼합물, 탄산나트륨 (220 mg) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (74 mg)을 100°C에서 24시간 동안 가열하고, 이후 진공 하에 농축시키고, 아세톤 (10 ml)에 용해시켰다. 물 및 수성 K_2CO_3 (혼합물을 약 pH 8로 유지시킴) 중 옥손 (2.0 g)의 용액을 첨가하고, 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 에테르로 추출하고 (3회), 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO_4), 증발시키고, 크로마토그래피 (실리카, 용리액으로서 석유 에테르)에 의해 정제하여, 부표제 화합물을 얻었다 (73 mg).

^1H NMR CDCl_3 : δ 8.18 (1H, d), 7.80 (1H, d), 7.70 (1H, dd), 7.34-7.31 (2H, m), 6.79 (1H, d), 4.54 (2H, s), 3.30 (3H, s), 1.47 (9H, s).

추가로 에테르로 용리시켜, 1,1-디메틸에틸 [[3',5-디클로로-4'-(메틸술피닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세테이트 (35 mg)를 얻었다.

^1H NMR CDCl_3 : δ 7.99 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.66 (1H, dd), 7.35-7.28 (2H, m), 6.79 (1H, d), 4.53 (2H, s), 2.87 (2H, s), 1.47 (9H, s).

e) [[3',5-디클로로-4'-(메틸술피닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세트산

TFA (3 ml) 중 단계 d)로부터의 생성물 (73 mg)의 용액을 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 물을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다 (3회). 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO_4), 증발시키고, 에테르로 연화처리하여, 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (46 mg). 융점 $140-142^\circ\text{C}$

MS: ESI (+ve): 393 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 100%

^1H NMR $\text{DMSO}-d_6$: δ 8.06 (1H, d), 8.02 (1H, d), 7.83 (1H, dd), 7.51 (1H, d), 7.46 (1H, dd), 7.13 (1H, d), 4.81 (3H, s), 3.41 (3H, s).

실시예 3

[[3',5-디클로로-4'-(메틸술피닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세트산

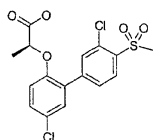
TFA (2 ml) 중 실시예 2 단계 d)로부터의 보다 극성인 생성물 (35 mg)의 용액을 24시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 혼합물을 톨루엔과 공비 혼합하고, 크로마토그래피 (실리카, 용리액으로서 CH_2Cl_2 -MeOH-AcOH)에 의해 정제하여, 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (22 mg).

MS: ESI (+ve): 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 100%

^1H NMR $\text{DMSO}-d_6$: δ 7.86 (3H, s), 7.47 (1H, d), 7.43 (1H, dd), 7.11 (1H, d), 4.80 (2H, s), 2.85 (3H, s).

실시예 4

(2S)-2-[[3',5-디클로로-4'-(메틸술피닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판산



a) 1,1-디메틸에틸 (2S)-2-(4-클로로-2-요오도페녹시)프로판노에이트

DIAD (1.64 ml)를 0°C 에서 THF (8 ml) 중 5-클로로-2-요오도페놀 (1.76 g), 트리페닐 포스핀 (2.17 g) 및 tert 부틸 (R) 락테이트 (1.02 g)의 용액에 첨가하고, 20°C 에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 용리액으로서 석유 에테르)에 의해 정제하여, 무표제 화합물을 얻었다 (2.01 g).

^1H NMR CDCl_3 : δ 7.76 (1H, d), 7.21 (1H, dd), 6.61 (1H, d), 4.61 (1H, q), 1.65 (3H, d), 1.42 (9H, s).

b) 1,1-디메틸에틸 (2S)-2-[[3',5-디클로로-4'-(메틸술피닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판노에이트

디옥산 (5 ml) 및 메탄올 (3 ml) 중 단계 a)의 생성물 (412 mg) 및 실시예 2 단계 c)의 생성물 (246 mg)의 혼합물, 팔라듐 아세테이트 (22 mg), 트리스오르토톨루엔포스핀 (49 mg) 및 탄산나트륨 (220 mg)을 100°C 에서 12시간 동안 가열하고, 이후 진공 하에 농축시키고, 아세톤 (10 ml)에 용해시켰다. 물 및 수성 K_2CO_3 (혼합물을 약 pH 8로 유지시킴) 중 옥손

(2.0 g)의 용액을 첨가하고, 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 에테르로 추출하고 (3회), 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO_4), 증발시키고, 크로마토그래피 (실리카, 용리액으로서 석유 에테르)에 의해 정제하여, 부표제 화합물을 얻었다 (319 mg).

$^1\text{H NMR}$ CDCl_3 : δ 8.17 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.71 (1H, dd), 7.32-7.27 (2H, m), 6.78 (1H, d), 4.67 (1H, q), 3.31 (3H, s), 1.52 (3H, d), 1.44 (9H, s).

c) (2S)-2-[[3',5-디클로로-4'-(메틸술포닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판산

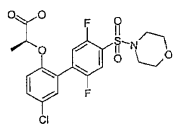
단계 b)의 생성물을 사용하여 실시예 2 단계 e)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (+ve): 407 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 100%

$^1\text{H NMR}$ $\text{DMSO}-d_6$: δ 13.23 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.06 (1H, s), 7.87 (1H, dd), 7.52 (1H, d), 7.45 (1H, dd), 7.06 (1H, d), 5.03 (1H, q), 3.41 (3H, s), 1.46 (3H, d).

실시예 5

(2S)-2-[4-클로로-2-[2,5-디플루오로-4-(4-모르폴리닐술포닐)페녹시]페녹시]-프로판산



a) 4-[(4-브로모-2,5-디플루오로페닐)술포닐]-모르폴린

모르폴린 (0.16 ml)을 질소 하에 디클로로메탄 (6 ml) 중 4-브로모-2,5-디플루오로-벤젠술포닐 클로라이드 (0.18 g)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 이후 물로 켄칭하였다. 유기 상을 건조시키고 (MgSO_4), 진공 하에 농축시켜, 백색 고체로서 부표제 화합물을 얻었다 (200 mg).

$^1\text{H NMR}$ CDCl_3 : δ 7.62 (1H, dd), 7.52 (1H, dd), 3.77-3.7 (4H, m) 및 3.23-3.2 (4H, m).

b) 벤질 2-브로모-4-클로로페닐 에테르

벤질 브로마이드 (13.1 ml)를 DMF (200 ml) 중 2-브로모-4-클로로페놀 (20.7 g) 및 탄산칼륨 (27.6 g)의 교반된 혼합물에 첨가하였다. 72시간 이후, 혼합물을 디에틸에테르 및 물 사이에 분배시키고, 유기 층을 물로 세척하고, 건조시키고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 용리액으로서 EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여, 부표제 화합물을 얻었다 (18.1 g).

$^1\text{H NMR}$ CDCl_3 : δ 7.55 (1H, s); 7.46-7.18 (6H, m); 6.84 (1H, d); 5.14 (2H, s)

c) [2-(벤질옥시)-5-클로로페닐]보론산

부틸 리튬 (헥산 중 1.6 M)의 용액 (50 ml)을 -70°C 에서 디에틸에테르 (300 ml) 중 단계 a)로부터의 생성물 (23 g)의 교반된 용액에 적가하였다. 1시간 이후, 추가로 부틸 리튬 18 ml를 첨가하고, 0.75시간 동안 방치시키고, 이후 트리메틸보레이트 (10 ml)를 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 16시간 동안 방치시켰다. 2 M 염산 (100 ml)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하고, 이후 유기 층을 분리하고, 수산화나트륨 수용액으로 추출하였다. 염기성 층을 2 M 염산 용액으로 산성화시키고, 디에틸에테르로 추출하고, 이를 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 이소-헥산으로 연화처리하고, 여과하여, 부표제 화합물을 얻었다 (10.8 g).

$^1\text{H NMR}$ CDCl_3 : δ 7.82 (1H, d); 7.44-7.34 (6H, m); 6.90 (1H, d); 5.99 (2H, s); 5.12 (2H, s)

d) 2-[5-클로로-2-(페닐메톡시)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보랄란

무수 디에틸 에테르 (200 ml) 중 단계 b)의 생성물 (5 g), 피나콜 (2.7 g)로부터 부표제 화합물을 제조하였다. 시약을 질소 하에 밤새 교반하였다. 추가로 피나콜 1.2 g 및 분자체를 첨가하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 진공 하에 농축시켜, 부표제 화합물을 얻었다 (5.6 g).

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.27-7.64 (m, 7H), 6.85 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 1.36 (s, 12H)

e) 4-클로로-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀

단계 d)로부터의 생성물을 에탄올 (100 ml)에 용해시키고, 활성 탄소상 팔라듐 (5%)으로 처리하고, 현탁액을 수소 (1 atm) 하에 30분 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켜, 부표제 화합물을 얻었다 (4.2 g).

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.76-7.79 (s, 1H), 6.79-7.62 (m, 3H), 1.36 (s, 12H)

f) 1,1-디메틸에틸 2-[4-클로로-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시]-(2S)-프로파노에이트

단계 e)로부터의 생성물 및 tert-부틸 (R)-(+)-락테이트를 사용하여 실시예 2 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

g) 2-(2-보로노-4-클로로페녹시)-(2S)-프로판산

단계 f)로부터의 방법을 사용하여 실시예 4 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다. 수득량 2.5 g. 조 물질을 단계 h)로 옮겼다.

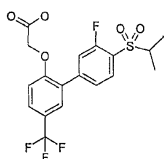
h) (2S)-2-[4-클로로-2-[2,5-디플루오로-4-(4-모르폴리닐술포닐)페녹시]페녹시]-프로판산

단계 g)의 생성물 (0.1 g), 단계 a)의 생성물 (0.15 g), 테트라키스 팔라듐트리페닐포스핀 (0), 탄산나트륨 (2 M 용액, 4 ml), 에탄올 (4 ml) 및 톨루엔 (8 ml)을 90°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이후 진공 하에 농축시키고, 추가로 역상 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 얻었다 (0.1 g).

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 8.17-8.15 (1H, m), 7.63 (1H, t), 7.4 (2H, s), 7.0 (1H, s), 4.56 (1H, d), 3.6 (4H, m), 3.11 (4H, s) 및 1.3 (3H, d).

실시예 6

[[3'-플루오로-4'-[(1-메틸에틸)술포닐]-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세트산



a) 4-브로모-2-플루오로벤젠티올

트리페닐포스핀을 0°C에서 THF (30 ml) 중 4-브로모-2-플루오로벤젠술포닐 클로라이드 (8.44 g)의 용액에 적가하였다. 15분 이후, 물을 첨가하고, 무색 용액을 20°C에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 DCM에 용해시키고, 2 M 수산화나트륨으로 추출하였다 (2회). 수성 층을 DCM으로 세척하고, 합치고, 산성화시키고 (4 M HCl), 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3회). 상기 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO_4), 증발시켜, 부표제 화합물을 얻었다 (5.89 g).

MS: ESI (-ve): 206 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 94%

b) 4-브로모-2-플루오로-[(1-메틸에틸)티오]벤젠

아세톤 (10 ml) 중 단계 a)로부터의 생성물 (2.77 g), 이소프로필요오다이드 (1.7 ml) 및 K_2CO_3 (2.0 g)의 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에테르로 추출하였다 (3회). 유기 추출물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜, 부표제 화합물을 얻었다 (3.22 g).

1H NMR $CDCl_3$: δ 7.44-7.21 (3H, m), 3.41 (1H, 7중선), 1.27 (6H, d).

c) [3-플루오로-4-[(1-메틸에틸)티오]페닐]보론산

단계 b)의 생성물을 사용하여 실시예 2 단계 c)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (-ve): 213 $[M-H]^-$ 100%

d) 메틸 [2-브로모-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세테이트

메틸 브로모아세테이트 및 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)페놀을 사용하여 실시예 2 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

1H NMR $CDCl_3$: δ 7.82 (1H, d), 7.48 (1H, dd), 6.81 (1H, d), 3.77 (3H, s).

e) 메틸 [[3'-플루오로-4'-[(1-메틸에틸)술포닐]-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세테이트

단계 c) 및 단계 d)의 생성물을 사용하여 실시예 2 단계 d)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (+ve): 452 $[M+NH_4]^+$ 100%

f) [[3'-플루오로-4'-[(1-메틸에틸)술포닐]-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세트산

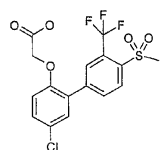
NaOH (0.35 ml, 1 M), THF (2 ml) 및 MeOH (1 ml) 중 단계 e)로부터의 생성물 (140 mg)의 용액을 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 에테르로 세척하고, 산성화시키고 (2 M HCl), DCM으로 추출하였다 (3회). 유기 추출물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시키고, 이소헥산-DCM으로부터 결정화시켜, 표제 화합물을 얻었다 (105 mg). 융점 170-171°C.

MS: ESI (+ve): 438 $[M+NH_4]^+$ 100%

1H NMR $DMSO-d_6$: δ 13.22 (1H, s), 7.90-7.78 (4H, m), 7.74 (1H, dd), 7.30 (1H, d), 4.92 (2H, s), 3.54 (1H, 7중선), 1.25 (6H, d).

실시예 7

[[5-클로로-4'-(메틸술포닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산



a) 메틸 (4-클로로-2-요오도페녹시)아세테이트

아세트니트릴 (20 ml) 중 5-클로로-2-요오도페놀 (4.95 g), 메틸 브로모아세테이트 (1.85 ml) 및 탄산칼륨 (2.79 g)의 혼합물을 2시간 동안 환류 하에 가열하였다. 수성 HCl을 첨가하고, 혼합물을 에테르로 추출하였다 (3회). 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 증발시키고, 크로마토그래피 (실리카, 용리액으로서 석유 에테르)에 의해 정제하여, 부표제 화합물을 얻었다 (5.75 g).

¹H NMR CDCl₃: δ 7.77 (1H, d), 7.25 (1H, dd), 6.64 (1H, d), 4.68 (2H, s), 3.81 (3H, s).

b) 메틸 [[5-클로로-4'-(메틸술포닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세테이트

단계 a) 및 실시예 1 단계 b)로부터의 생성물을 사용하여 실시예 2 단계 d)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 11.69 (1H, s), 8.30-8.27 (2H, m), 8.15 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.50 (1H, dd), 7.19 (1H, d), 4.82 (3H, s).

c) [[5-클로로-4'-(메틸술포닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산

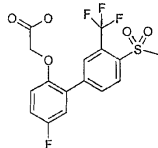
단계 b)로부터의 생성물을 사용하여 실시예 6 단계 f)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: EPCI (+ve): 407 [M+NH₄]⁺ 100%

¹H NMR DMSO-d₆: δ 11.69 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.15 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.48 (1H, dd), 7.17 (1H, d), 4.82 (2H, s), 3.33 (3H, s).

실시예 8

[[5-플루오로-4'-(메틸술포닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산



a) 에틸 (2-브로모-4-플루오로페녹시)아세테이트

2-브로모-4-플루오로페놀 및 에틸 브로모아세테이트를 사용하여 실시예 2 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (+ve): 277 [M+H]⁺ 100%

b) 에틸 [[5-플루오로-4'-(메틸술포닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세테이트

단계 a) 및 실시예 1 단계 b)로부터의 생성물을 사용하여 실시예 2 단계 d)의 방법 (디옥산-에탄올 중)에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR CDCl₃: δ 8.35 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.01 (1H, dd), 7.14-7.06 (2H, m), 6.90-6.64 (1H, d), 4.63 (2H, s), 4.25 (2H, q), 3.23 (2H, s), 1.28 (3H, t).

c) [[5-플루오로-4'-(메틸술포닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세트산

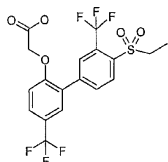
단계 b)로부터의 생성물을 사용하여 실시예 6 단계 f)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

MS: EPCI (+ve): 407 $[M+NH_4]^+$ 100%

1H NMR DMSO-d₆: δ 8.35 (1H, d), 8.27 (1H, d), 8.17 (1H, dd), 7.40 (1H, dd), 7.28 (1H, d), 7.16 (1H, dd), 4.79 (2H, s), 3.32 (3H, s).

실시예 9

[[4'-(에틸술포닐)-3',5-비스(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세트산



a) 4-브로모-1-(에틸티오)-2-(트리플루오로메틸)벤젠

나트륨 에틸티올레이트 및 4-브로모-1-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤젠을 사용하여 실시예 2 단계 b)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

1H NMR CDCl₃: δ 7.76 (1H, d), 7.58 (1H, dd), 7.32 (1H, d), 2.96 (2H, q), 1.31 (3H, t).

b) 1-(에틸티오)-2-(트리플루오로메틸)페닐]보론산

단계 a)로부터의 생성물을 사용하여 실시예 2 단계 c)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (-ve): 213 $[M-H]^-$ 100%

c) 메틸 [2-브로모-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세테이트

메틸 브로모아세테이트 및 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)페놀을 사용하여 실시예 2 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

1H NMR CDCl₃: δ 7.82 (1H, d), 7.48 (1H, dd), 6.81 (1H, d), 3.77 (3H, s).

d) 메틸 [[4'-(에틸술포닐)-3',5-비스(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세테이트

단계 b) 및 c)로부터의 생성물을 사용하여 실시예 2 단계 d)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: APCI (-ve): 469 $[M-H]^-$ 100%

e) [[4'-(에틸술포닐)-3',5-비스(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세트산

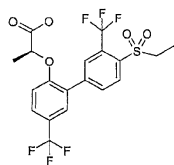
단계 d)로부터의 생성물을 사용하여 실시예 5 단계 f)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 융점 174-175°C.

MS: ESI (-ve): 455 $[M-H]^-$ 100%

1H NMR DMSO-d₆: δ 8.38 (1H, d), 8.24 (1H, d), 8.18 (1H, dd), 7.84-7.80 (2H, m), 7.33 (1H, d), 4.91 (2H, s), 3.41 (2H, q), 1.21 (3H, t).

실시예 10

(2S)-2-[[4'-(에틸술포닐)-3',5-비스(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판산



a) 1,1-디메틸에틸 (2S)-2-[[4'-(에틸술포닐)-3',5-비스(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판노에이트

단계 b) 및 실시예 1 단계 b)로부터의 생성물을 사용하여 실시예 2 단계 d)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: APCI (-ve): 525 [M-H]⁻ 100%

b) (2S)-2-[[4'-(에틸술포닐)-3',5-비스(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판산

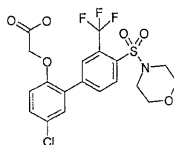
단계 a)로부터의 생성물을 사용하여 실시예 2 단계 e)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다. 융점 124-126°C

MS: ESI (-ve): 469 [M-H]⁻ 100%

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.47 (1H, d), 8.26-8.19 (2H, m), 8.18 (1H, dd), 7.82 (1H, dd), 7.25 (1H, d), 5.20 (1H, q), 3.41 (2H, q), 1.48 (3H, d), 1.21 (3H, t).

실시예 11

[[5-클로로-4'-(4-모르폴리닐술포닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세트산



a) 4-[[4-브로모-2-(트리플루오로메틸)페닐]술포닐]모르폴린

모르폴린 (1.1 ml)을 0°C에서 DCM (7 ml) 중 [4-브로모-2-(트리플루오로메틸)페닐]술포닐 클로라이드 (2.03 g)의 용액에 첨가하고, 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 증발시키고, 크로마토그래피 (실리카, 용리액으로서 석유 에테르)에 의해 정제하여, 부표제 화합물을 얻었다 (2.10 g).

¹H NMR CDCl₃: δ 8.04 (1H, d), 7.97 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 3.73 (4H, t), 3.23 (4H, t).

b) 4-[[5'-클로로-2'-(페닐메톡시)-3-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]술포닐-모르폴린

디옥산 (3 ml) 및 메탄올 (0.5 ml) 중 단계 a)의 생성물 (450 mg) 및 [5-클로로-2-(페닐메톡시)페닐]보론산 (351 mg)의 혼합물, 탄산나트륨 (277 mg) 및 Pd(dppf)Cl₂ (93 mg)를 85에서 16시간 동안 가열하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에테르로 추출하고 (3회), 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 증발시키고, 크로마토그래피 (실리카, 용리액으로서 석유 에테르)에 의해 정제하여, 부표제 화합물을 얻었다 (538 mg). 융점 118-119°C

¹H NMR CDCl₃: δ 8.13-8.04 (2H, m), 7.83 (1H, dd), 7.37-7.26 (7H, m), 7.04 (1H, d), 5.09 (2H, s), 3.74 (4H, t), 3.25 (4H, t).

c) 4-[[5'-클로로-2'-히드록시-3-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]술포닐]모르폴린

보론 트리브로마이드 (2.5 ml, DCM 중 1.0 M)를 0℃에서 DCM (15 ml) 중 단계 b)로부터의 생성물 (1.16 g)의 용액에 첨가하였다. 용액을 15분 동안 교반하고, 이후 물로 켄칭하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하고 (3회), 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 증발시키고, 크로마토그래피 (실리카, 용리액으로서 석유 에테르)에 의해 정제하여, 부표제 화합물을 얻었다 (851 mg).

MS: ESI (-ve): 420 [M-H]⁻ 100%

d) 에틸 [[5-클로로-4'-(4-모르폴리닐술포닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세테이트

단계 c)로부터의 생성물 및 에틸 브로모아세테이트를 사용하여 실시예 2 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (+ve): 508 [M+H]⁺ 100%

e) [[5-클로로-4'-(4-모르폴리닐술포닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세트산

단계 d)로부터의 생성물을 사용하여 실시예 5 단계 f)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다. 융점 208-209℃

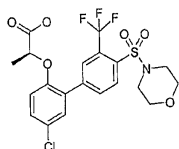
MS: ESI (-ve): 478 [M-H]⁻ 100%

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.31 (1H, d), 8.11 (2H, d), 7.56 (1H, d), 7.41 (1H, dd), 7.16 (1H, d),

4.80 (2H, s), 3.66 (4H, t), 3.19 (4H, t).

실시예 12

(2S)-2-[[5-클로로-4'-(4-모르폴리닐술포닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판산



a) 1,1-디메틸에틸 (2S)-2-[[5-클로로-4'-(4-모르폴리닐술포닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판노에이트

실시예 11 단계 c)로부터의 생성물을 사용하여 실시예 4 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR CDCl₃: δ 8.27 (1H, d), 8.14 (1H, d), 7.93 (1H, dd), 7.35 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 6.80

(1H, d), 4.70 (1H, q), 3.76 (4H, t), 3.28 (4H, t), 1.52 (3H, d), 1.42 (9H, s).

b) (2S)-2-[[5-클로로-4'-(4-모르폴리닐술포닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판산

단계 a)로부터의 생성물을 사용하여 실시예 2 단계 e)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다. 융점 148-149℃

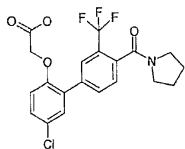
S: ESI (-ve): 492 [M-H]⁻ 100%

¹H NMR DMSO-d₆: δ 13.26 (1H, s), 8.44 (1H, d), 8.12 (2H, s), 7.58 (1H, d), 7.47 (1H, dd),

7.08 (1H, d), 5.07 (1H, q), 3.66 (4H, t), 3.20 (4H, t), 1.45 (3H, d).

실시예 13

[[5-클로로-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산



a) 4-브로모-2-(트리플루오로메틸)-벤조산

DMSO (20 ml) 중 1-브로모-4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (5.02 g) 및 시안화칼륨 (1.38 g)의 혼합물을 80℃에서 14시간 동안 가열하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에테르로 추출하고, 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 갈색 오일을 얻었다. 이를 DMSO (10 ml) 및 4 M NaOH (10 ml)에 용해시키고, 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 2 M HCl (20 ml)을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하고 (3회), 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 증발시키고, 크로마토그래피 (실리카, 용리액으로서 CH₂Cl₂-MeOH-AcOH)에 의해 정제하여, 부표제 화합물을 얻었다 (1.99 g).

MS: ESI (-ve): 268 [M-H]⁻ 100%.

b) 1-[4-브로모-2-(트리플루오로메틸)벤조일 피롤리딘

EDCI (1.70 g)를 DCM (10 ml) 및 THF (2 ml) 중 단계 a)로부터의 생성물 (1.97 g), 피롤리딘 (1.2 ml) 및 DMAP (1.43 g)의 용액에 첨가하고, 얻어진 용액을 16시간 동안 교반하였다. 수성 HCl을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하고 (3회), 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 증발시키고, 크로마토그래피 (실리카, 용리액으로서 석유 에테르)에 의해 정제하여, 부표제 화합물을 얻었다 (616 mg).

¹H NMR CDCl₃: δ 8.27 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.74 (1H, dd), 7.25 (1H, d), 3.64 (2H, t), 3.11 (2H, t), 1.98 (2H, hex), 1.88 (2H, hex).

c) 1-[[5'-클로로-2'-(페닐메톡시)-3-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]카르보닐]-피롤리딘

단계 b)의 생성물 및 [5-클로로-2-(페닐메톡시)페닐]보론산을 사용하여 실시예 11 단계 b)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다. 융점 143-144℃.

MS: ESI (+ve): 460 [M+H]⁺ 100%

d) 1-[[5'-클로로-2'-히드록시-3-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]카르보닐]피롤리딘

단계 c)의 생성물을 사용하여 실시예 11 단계 c)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (-ve): 368 [M-H]⁻ 100%.

e) 에틸 [[5-클로로-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세테이트

단계 d)로부터의 생성물 및 에틸 브로모아세테이트를 사용하여 실시예 2 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR CDCl₃: δ 7.92 (1H, s), 7.81 (1H, dd), 7.41 (1H, d), 7.33-7.28 (2H, m), 6.82 (1H, d), 4.61 (2H, s), 4.24 (2H, q), 3.68 (2H, t), 3.20 (2H, t), 1.98 (2H, hex), 1.90 (2H, hex), 1.26 (3H, t).

f) [[5-클로로-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산

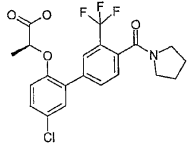
단계 e)로부터의 생성물을 사용하여 실시예 5 단계 f)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 융점 197-198℃

MS: ESI (-ve): 426 [M-H]⁻ 100%

¹H NMR DMSO-D₆: δ 8.09 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.32 (1H, d), 6.97 (1H, d), 4.42 (2H, s), 3.47 (2H, t), 3.10 (2H, t), 1.93-1.78 (4H, m).

실시예 14

(2S)-2-[[5-클로로-4'-(1-피롤리딘카르보닐)-3'-(트리플루오로메틸)-1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판산



a) 1,1-디메틸에틸 (2S)-2-[[5-클로로-4'-(1-피롤리딘카르보닐)-3'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판노에이트

실시예 13 단계 d)로부터의 생성물을 사용하여 실시예 4 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR CDCl₃: δ 8.03 (1H, s), 7.80 (1H, d), 7.40 (1H, dd), 7.31 (1H, d), 7.26-7.24 (1H, m), 6.77 (1H, d), 4.64 (1H, q), 3.68 (2H, t), 3.20 (2H, t), 1.99 (2H, hex), 1.90 (2H, hex), 1.49 (3H, d), 1.41 (9H, s).

b) (2S)-2-[[5-클로로-4'-(1-피롤리딘카르보닐)-3'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판산

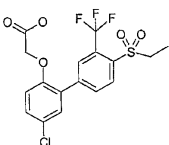
단계 a)로부터의 생성물을 사용하여 실시예 2 단계 e)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다. 융점 164-165°C

MS: ESI (-ve): 440 [M-H]⁻ 100%

¹H NMR DMSO-d₆: δ 13.26 (1H, s), 8.44 (1H, d), 8.12 (2H, s), 7.58 (1H, d), 7.47 (1H, dd), 7.08 (1H, d), 5.07 (1H, q), 3.66 (4H, t), 3.20 (4H, t), 1.45 (3H, d).

실시예 15

[[5-클로로-4'-(에틸술포닐)-3'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세트산



a) 메틸 [[5-클로로-4'-(에틸술포닐)-3'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세테이트

실시예 7 단계 a) 및 실시예 9 단계 b)로부터의 생성물을 사용하여 실시예 2 단계 d)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: APCI (-ve): 435 [M-H]⁻ 100%

b) [[5-클로로-4'-(에틸술포닐)-3'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]아세트산

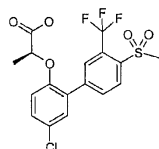
단계 a)로부터의 생성물을 사용하여 실시예 6 단계 f)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (-ve): 421 [M-H]⁻ 100%

¹H NMR DMSO-D₆: δ 8.35 (1H, d), 8.21 (1H, d), 8.15 (1H, dd), 7.58 (1H, d), 7.48 (1H, dd), 7.17 (1H, d), 4.82 (2H, s), 3.42 (2H, q), 1.21 (3H, t).

실시예 16

(2S)-2-[[5-클로로-4'-(메틸술포닐)-(3'-트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판산



메틸 (2S)-2-[[5-클로로-4'-(메틸술포닐)-(3'-트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판노에이트

실시예 4 단계 b) 및 실시예 1 단계 b)로부터의 생성물을 사용하여 실시예 2 단계 d)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다. 상기 반응 동안 대규모 비누화가 발생하였으며, 메탄올 중 트리메틸실릴디아조메탄을 사용하여 생성물을 재에스테르화하였다.

MS: APCI (-ve): 435 [M-H]⁻ 100%

(2S)-2-[[5-클로로-4'-(메틸술포닐)-(3'-트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판산

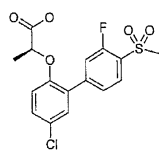
단계 a)로부터의 생성물을 사용하여 실시예 6 단계 f)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다. 융점 77-79°C

MS: ESI (-ve): 421 [M-H]⁻ 100%

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.48 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.06 (q, 1H), 3.40 (s, 3H), 1.45 (d, 3H)

실시예 17

(2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-(메틸술포닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판산



a) [3-플루오로-4-(메틸티오)페닐] 보론산

단계 b)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 c)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (-ve): 185 [M-H]⁻ 100%

b) 1,1-디메틸에틸 (2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-(메틸술포닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판노에이트

단계 a) 및 실시예 4 단계 a)로부터의 생성물을 사용하여 실시예 2 단계 d)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.91 (1H, t), 7.82 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 7.52 (1H, d), 7.47 (1H, dd), 7.03 (1H, d), 4.99 (1H, q), 3.38 (3H, s), 1.44 (3H, d), 1.38 (9H, s).

c) (2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-(메틸술포닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]프로판산

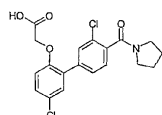
단계 a)로부터의 생성물을 사용하여 실시예 2 단계 e)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다. 융점 190-192℃

MS: ESI (-ve): 371 [M-H]⁻ 100%

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.92-7.82 (2H, m), 7.74 (1H, dd), 7.50 (1H, d), 7.46 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 5.02 (1H, q), 3.38 (3H, s), 1.46 (3H, d).

실시예 18

[[3',5'-디클로로-4'-(1-피롤리딘카르보닐)][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산



a) 1-(4-브로모-2-클로로벤조일)-피롤리딘

옥살릴 클로라이드 (0.56 ml)를 디클로로메탄 (10 ml) 중 4-브로모-2-클로로-벤조산 (0.5 g)의 교반된 현탁액에 첨가하였다. DMF (1방울)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 증발시켰다. 생성물을 DCM (10 ml)에 용해시키고, 트리에틸아민 (0.21 ml), 이어서 피롤리딘 (0.27 ml)을 첨가하고, 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고, 유기 층을 분리하고, 이후 1 M HCl로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 증발시켰다. 수득량 0.6 g.

MS: ESI (-ve): 249 (M-H)

b) 1-[(3,5'-디클로로-2'-메톡시[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-피롤리딘

단계 a)의 생성물 (0.6 g), 4-클로로-2-메톡시 보론산 (0.69 g), 톨루엔 (10 ml), 에탄올 (4 ml) 및 2 M Na₂CO₃ (2 ml)를 플라스크에 충전하고, 교반하였다. 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 (0) (0.09 g)을 첨가하고 혼합물을 환류 상태에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 이소헥산:에틸 아세테이트 (6:4)로 용리시켜 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 부표제 화합물을 얻었다. 수득량 0.68 g.

MS: ESI (+ ve): 350 (M+H)

c) 1-[(3,5'-디클로로-2'-히드록시[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-피롤리딘

단계 b)로부터의 생성물 (0.6 g)을 DCM (20 ml)에 용해시키고, 보론 트리브로마이드 (7 ml)로 처리하고, 1시간 동안 교반하였다. 열을 첨가하고, 고체가 형성되었으며, 이를 여과하여, 부표제 화합물을 얻었다. 수득량 0.46 g.

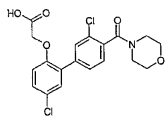
MS: ESI (-ve): 335 (M-H)

d) [[3',5'-디클로로-4'-(1-피롤리딘카르보닐)][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산

단계 c)로부터의 생성물 (180 mg), tert-부틸 브로모아세테이트 (0.07 ml), 탄산칼륨 (0.1 g) 및 DMF (10 ml)를 플라스크에 충전하고, 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 이후 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 이소헥산:에틸 아세테이트 (8:2)로 용리시켜 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 부표제 화합물을 DCM (8 ml)에 용해시키고, TFA (2 ml)를 첨가하고, 1시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 에테르 및 이소헥산의 혼합물로 연화처리하여 고체를 얻었으며, 이를 역상 HPLC에 의해 추가로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. 수득량 48 mg.

¹H NMR DMSO-D₆: δ 7.81 (1H, s), 7.64 (1H, d), 7.42-7.35 (3H, m), 7.02 (1H, d), 4.6 (2H, s), 3.58-3.01 (6H, m) 및 1.86 (2H, d).

MS: APCI (-ve): 392 (M-H)

실시예 19**[[3',5'-디클로로-4'-(4-모르폴리닐카르보닐)][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산****a) 4-(4-브로모-2-클로로벤조일)-모르폴린**

모르폴린을 사용하여 실시예 18 부분 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (-ve): 306 (M-H)

b) 4-[(3,5'-디클로로-2'-히드록시[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-모르폴린

단계 a)로부터의 생성물 및 4-클로로-2-메톡시 보론산을 사용하여 실시예 18 단계 b) 및 c)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

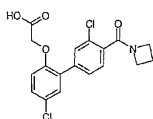
MS: ESI (-ve): 351 (M-H)

c) [[3',5'-디클로로-4'-(4-모르폴리닐카르보닐)][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산

단계 b)의 생성물을 사용하여 실시예 18 단계 d)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR DMSO-D₆: δ 7.81 (1H, s), 7.67 (1H, d), 7.73-7.30 (3H, m), 7.04 (1H, d), 4.64 (2H, s), 3.72-3.50 (6H, m) 및 3.22 (2H, t).

MS: APCI (-ve): 408 (M-H)

실시예 20**[[4'-(1-아제티디닐카르보닐)-3',5'-디클로로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산****a) 1-(4-브로모-2-클로로벤조일)-아제티딘**

아제티딘 히드로클로라이드를 사용하여 실시예 18 부분 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (-ve): 273 (M-H)

b) 1-[(3,5'-디클로로-2'-메톡시[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-아제티딘

a)로부터의 생성물 및 4-클로로-2-메톡시 보론산을 사용하여 실시예 18 단계 b) 및 c)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (+ve): 322 (M+H)

c) [[4'-(1-아제티디닐카르보닐)-3',5'-디클로로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산

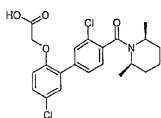
단계 b)의 생성물을 사용하여 실시예 18 단계 d)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR DMSO-D₆: δ 7.82 (1H, s), 7.7 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.38-7.29 (2H, m), 6.93 (1H, d), 4.36 (2H, s), 4.16 (2H, t), 3.96 (2H, t) 및 2.3 (2H, q).

MS: APCI (-ve): 378 (M-H)

실시예 21

[[3',5'-디클로로-4'-[[[(2R,6S)-2,6-디메틸-1-피페리딘]카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산



a) 3,5'-디클로로-2'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산

4-브로모-2-클로로벤조산 (0.4 g), 5-클로로-2-메톡시벤조산 (0.4 g), Pd(dppf)Cl₂ (0.12 g), 탄산나트륨 (0.9 g), 디옥산 (15 ml) 및 메탄올 (5 ml)을 플라스크에 충전하고, 환류 상태에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시키고, 여과시켰다 (하이플로 (hyflo)). 여액을 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 묶은 NaOH를 첨가하여 현탁액을 염기성으로 만들었다. 수성 층을 분리하고, 2 M HCl을 사용하여 산성화시키고, EtOAc로 추출하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 증발시켜, 부표제 화합물을 얻었다. 수득량 0.4 g.

¹H NMR DMSO-D₆: δ 13.37 (1H, s), 7.86 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.41-7.38 (3H, m), 7.2 (1H, d) 및 3.8 (3H, s).

b) (2R,6S)-1-[(3,5'-디클로로-2'-메톡시[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-2,6-디메틸피페리딘

단계 a)의 생성물 및 2,6-디메틸 시스-피페라진을 사용하여 실시예 18 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (+ ve): 393 (M+ H)

c) (2R,6S)-1-[(3,5'-디클로로-2'-히드록시[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-2,6-디메틸 피페리딘

단계 b)의 생성물을 사용하여 실시예 18 단계 c)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (+ ve): 378 (M+ H)

d) [[3',5'-디클로로-4'-[[[(2R,6S)-2,6-디메틸-1-피페리딘]카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산

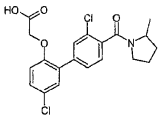
단계 c)의 생성물을 사용하여 실시예 18 단계 d)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR DMSO-D₆: δ 7.78 (1H, dd), 7.64-7.57 (1H, m), 7.43-7.3 (3H, m), 7.1-7.02 (1H, m), 4.97 (2H, s), 및 1.96-1.04 (14H, m).

MS: APCI (-ve): 436 (M-H)

실시예 22

[[3',5'-디클로로-4'-[(2-메틸-1-피롤리딘]카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산



a) 1-[(3,5'-디클로로-2'-메톡시[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-2-메틸-피롤리딘

실시에 21 단계 a)의 생성물 및 2-메틸 피롤리딘을 사용하여 실시예 18 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (+ ve): 364 (M+ H)

b) 1-[(3,5'-디클로로-2'-히드록시[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-2-메틸-피롤리딘

단계 a)의 생성물을 사용하여 실시예 18 단계 c)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (+ ve): 350 (M+ H)

c) [[3',5'-디클로로-4'-[(2-메틸-1-피롤리디닐)카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산

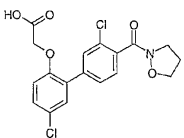
단계 b)의 생성물을 사용하여 실시예 18 단계 d)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR DMSO-D6: δ 7.73 (1H, s), 7.6 (1H, d), 7.42-7.35 (3H, m), 7.06 (1H, d), 4.68 (2H, s), 4.2-4.13 (1H, m), 3.24-2.82 (2H, m, + DMSO), 2.17-1.51 (4H, m) 1.23 (3H, d) 및 0.98-0.86 (1H, m).

MS: APCI (-ve): 378 (M-H)

실시예 23

[[3',5'-디클로로-4'-(2-이속사졸리디닐카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산



a) 2-[(3,5'-디클로로-2'-메톡시[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-이속사졸리딘

실시에 21 단계 a)의 생성물 및 이속사졸리딘을 사용하여 실시예 21 단계 b)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (+ ve): 352 (M+ H)

b) 2-[(3,5'-디클로로-2'-히드록시[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-이속사졸리딘

단계 a)의 생성물을 사용하여 실시예 18 부분 c)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (+ ve): 338 (M+ H)

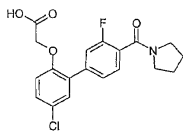
c) [[3',5'-디클로로-4'-(2-이속사졸리디닐카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산

단계 b)의 생성물을 사용하여 실시예 18 단계 d)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR DMSO-D₆: δ 7.84 (1H, s), 7.62 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.38-7.29 (2H, m), 6.93 (1H, d), 4.32 (2H, s), 3.93 (2H, t), 3.7 (2H, t, 브로드) 및 2.39-2.22 (2H, m).
MS: APCI (+ve): 396 (M+H)

실시예 24

[[5-클로로-3'-플루오로-4'-(1-피롤리딘카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산



a) 1-(4-브로모-2-플루오로벤조일)-피롤리딘

4-브로모-2-플루오로-벤조산 및 피롤리딘을 사용하여 실시예 18 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

b) 1-[(5'-클로로-3-플루오로-2'-메톡시[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-피롤리딘

단계 a)로부터의 생성물 및 4-클로로-2-메톡시 보론산을 사용하여 실시예 18 단계 b)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (-ve): 333 (M+H)

c) 1-[(5'-클로로-3-플루오로-2'-히드록시[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-피롤리딘

단계 b)의 생성물을 사용하여 실시예 18 단계 c)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (+ve): 320 (M+H)

d) [[5-클로로-3'-플루오로-4'-(1-피롤리딘카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산, 에틸 에스테르

단계 c)의 생성물 (0.11 g)을 DMF (5 ml)에 용해시키고, 에틸브로모아세테이트 (0.04 ml) 및 탄산칼륨 (0.1 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 유기 층을 제거하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 이소헥산:에틸 아세테이트 (1:1)로 용리시켜 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 부표제 화합물을 얻었다. 수득량 0.12 g.

MS: ESI (+ve): 406 (M+H)

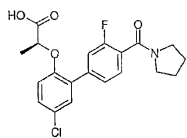
e) [[5-클로로-3'-플루오로-4'-(1-피롤리딘카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산

단계 d)의 생성물을 사용하여 실시예 6 단계 f)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR DMSO-D₆: δ 13.12 (1H, s), 7.6-7.4 (5H, m), 7.08 (1H, d), 4.8 (2H, s), 3.48-3.46 (2H, m), 3.38-3.13 (2H, m), 1.91-1.84 (4H, m).
MS: APCI (-ve): 376 (M-H)

실시예 25

(2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-(1-피롤리딘카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산



a) (2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-1,1-디메틸에틸 에스테르, 프로판산

실시에 24 단계 c)의 생성물을 사용하여 실시에 1 단계 e)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (+ve): 448 (M+H)

b) (2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산

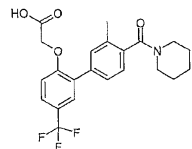
단계 a)의 생성물 (0.23 g)을 디클로로메탄 (6 ml)에 용해시키고, TFA (1.5 ml)를 첨가하고, 용액을 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시키고, 1 M NaOH 및 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 수성 층을 분리하고, 2 M HCl을 사용하여 산성화시키고, 이후 에틸 아세테이트로 추출하였다 (×2). 유기 층을 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 증발시켜, 표제 화합물을 얻었다. 수득량 0.18 g.

¹H NMR DMSO-D₆: δ 7.67-7.44 (5H, m), 7.07 (1H, d), 5.03 (1H, q), 3.58 (2H, t), 3.25 (2H, t), 2.02-1.83 (4H, m), 1.5 (3H, d).

MS: APCI (-ve): 390 (M-H)

실시에 26

[[3'-메틸-4'-(1-피페리디닐카르보닐)-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산



a) [2-브로모-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-아세트산, 1,1-디메틸에틸 에스테르

질소로 퍼징된 플라스크에 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0) (1.4 g), 트리시클로헥실포스핀 (0.57 g), 칼륨 아세테이트 (4.14 g), [2-브로모-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-아세트산, 1,1-디메틸에틸 에스테르 [WO 2004/089885] (10 g), 디옥산 (80 ml) 및 비스(피나콜레이토)디보론 (7.86 g)을 충전하였다. 혼합물을 3시간 동안 100°C로 가열하고, 냉각시키고, 이후 여과하고, 물 (50 ml)을 여액에 첨가하고, 이를 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물 (300 ml)에 붓고, 에틸아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 농축시켜, 조 물질을 얻었다. 플래시 컬럼 크로마토그래피 (10% 에틸아세테이트/헥산에서 20% 에틸아세테이트/헥산으로 증가하는 용리액)를 사용하여 정제하여, 고체로서 부표제 화합물을 얻었다 (4.1 g).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.03 (2H, s), 7.91 (1H, d), 7.76 (1H, t), 7.13 (1H, d), 4.83 (2H, s), 1.47 (9H, s).

b) 1-(4-브로모-2-메틸벤조일)-피페리딘

4-브로모-2-메틸 벤조산 및 피페리딘을 사용하여 실시에 18 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (+ve): 282 (M+H)

c) [[3'-메틸-4'-(1-피페리디닐카르보닐)-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산

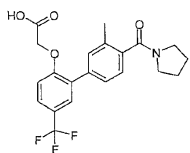
단계 a) 및 단계 b)의 생성물을 사용하여 실시예 21 단계 a)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR DMSO-D₆: δ 7.67-(1H, d), 7.6 (1H, s), 7.45-7.41 (2H, m), 7.19-7.13 (2H, m), 4.72 (2H, s), 3.65-3.6 (2H, m), 3.17 (2H, t), 2.25 (3H, s), 1.62-1.39 (6H, m).

MS: APCI (-ve): 420 (M-H)

실시예 27

[[3'-메틸-4'-(1-피롤리딘카르보닐)-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산



a) 1-(4-브로모-2-메틸벤조일) 피롤리딘

4-브로모-2-메틸 벤조산 및 피롤리딘을 사용하여 실시예 18 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (+ ve): 268 (M+ H)

b) [[3'-메틸-4'-(1-피롤리딘카르보닐)-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산

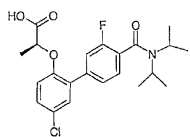
단계 a)의 생성물 및 실시예 26 단계 a)의 생성물을 사용하여 실시예 21 단계 a)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR DMSO-D₆: δ 13.08 (1H, s), 7.7-7.42 (4H, m), 7.31-7.18 (2H, m), 4.86 (2H, s), 3.49 (2H, t), 3.13(2H, t), 2.26 (3H, s), 1.91-1.8 (4H, m).

MS: APCI (-ve): 407 (M-H)

실시예 28

(2S)-2-[[4'-[[비스(1-메틸에틸)아미노]카르보닐]-5-클로로-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산



a) 2-[5-클로로-2-(페닐메톡시)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

피나콜 (3.24 g)을 디에틸 에테르 중 [5-클로로-2-(페닐메톡시)페닐]-보론산 (6 g)의 용액에 첨가하고, 24시간 동안 교반하였다. 4A 분자체 및 피나콜 (1.5 g)을 첨가하고, 추가로 24시간 동안 교반하였다. 체를 여과하고, 여액을 물 및 염수로 세척하고, 이후 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 농축시켰다. 수득량 6.8 g.

¹H NMR DMSO-D₆: δ 7.6-7.25 (7H, m), 7.08 (1H, d), 5.13 (2H, s), 1.32 (12H, s)

b) 4-클로로-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-페놀

활성 탄소상 10% 팔라듐을 에탄올 (100 ml) 중 단계 a)로부터의 생성물 (4 g)의 용액에 첨가하고, 1 bar 수소 하에 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켜, 부표제 화합물을 얻었다. 수득량 3.51 g. 특성화 없이 사용하였다.

c) (2S)-2-(2-보로노-4-클로로페녹시)-프로판산

DIAD (3 ml)를 0℃에서 밤새 단계 b)로부터의 생성물 (3.51 g), 트리페닐 포스핀 (3.98 g), tert-부틸 (R)-(+) 락테이트 (2.02 g) 및 THF (80 ml)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 이소헥산:에틸 아세테이트 (7:3)로 용리시켜 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 부표제 화합물을 얻었다 (4 g). 얻어진 중간체를 아세톤에 용해시키고, 1M HCl (15 ml)을 첨가하고, 20분 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 디클로로메탄 (10 ml)에 재용해시키고, TFA (5 ml)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반하고, 이후 물 (1 ml)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 희석시키고 (물), 묶은 NaOH를 첨가하여 알칼리성으로 만들었다. 유기 층을 분리하고, 버렸다. 수성 층을 진한 HCl을 사용하여 pH 1로 산성화시키고, 이후 디클로로메탄으로 세척하였다 (×2). 상기 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 이후 진공 하에 농축시켜, 부표제 화합물을 얻었다. 수득량 1.4 g.

MS: ESI (-ve): 244 (M-H)

d) 4-브로모-2-플루오로-N,N-비스(1-메틸에틸)-벤즈아미드

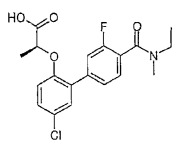
4-브로모-2-플루오로벤조산 및 디이소프로필아민을 사용하여 실시예 18 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (+ ve): 304 (M+ H)

e) (2S)-2-[[4'-[[비스(1-메틸에틸)아미노]카르보닐]-5-클로로-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산

단계 c)의 생성물 (200 mg), 단계 d)의 생성물 (200 mg), Pd(dppf)Cl₂ (60 mg), 탄산나트륨 (350 mg) 및 디옥산 (5 ml)을 플라스크에 충전하고, 환류 상태에서 24시간 동안 가열하고, 이후 실온으로 냉각시키고, 여과하였다 (하이플로). 여액을 진공 하에 농축시키고, 이후 역상 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. 수득량 22 mg.

¹H NMR DMSO-D₆: δ 13.19 (1H, s), 7.62-7.21 (5H, m), 6.92 (1H, m), 4.97 (1H, q), 3.8-3.46 (2H, m) 1.47(12H, s), 및 1.18 (3H, d).

실시예 29**(2S)-2-[[5-클로로-4'-[(에틸메틸아미노)카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산****a) 4-브로모-N-에틸-2-플루오로-N-메틸-벤즈아미드**

4-브로모-2-플루오로벤조산 및 N-메틸-에탄아민을 사용하여 실시예 18 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

b) (2S)-2-[[5-클로로-4'-[(에틸메틸아미노)카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산

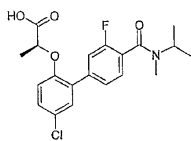
단계 a)의 생성물 및 실시예 28 단계 c)의 생성물을 사용하여 실시예 28 단계 e)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR DMSO-D₆: δ 7.7 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.4-7.19 (3H, m), 7.02-6.9 (1H, m), 4.62 (1H, q), 3.5-3.2 (2H, q), 2.3 (3H, d), 1.4 (3H, d) 및 1.04-1.18 (3H, m).

MS: ESI (-ve): 378 (M-H)

실시예 30

(2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[[메틸(1-메틸에틸)아미노]카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산



a) 4-브로모-2-플루오로-N-메틸-N-(1-메틸에틸)-벤즈아미드

4-브로모-2-플루오로벤조산 및 N-메틸-2-프로판아민을 사용하여 실시예 18 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

b) (2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[[메틸(1-메틸에틸)아미노]카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산

단계 a)의 생성물 및 실시예 28 단계 c)의 생성물을 사용하여 실시예 28 단계 e)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

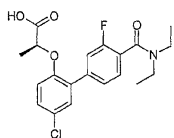
¹H NMR DMSO-D₆: δ 7.57-7.31 (5H, m), 7.02(1H, d), 4.9 (1H, q), 3.8 (1H, s, 브로드),

3.19(2H, s, 브로드+ 물), 2.52 (3H, s) 및 1.43(1H, d), 1.22-1.16(6H, m)

MS: APCI (-ve): 392 (M-H)

실시예 31

(2S)-2-[[5-클로로-4'-[(디에틸아미노)카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산



a) 4-브로모-N,N-디에틸-2-플루오로-벤즈아미드

4-브로모-2-플루오로벤조산 및 N-에틸-에탄아민을 사용하여 실시예 18 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

b) (2S)-2-[[5-클로로-4'-[(디에틸아미노)카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산

단계 a)의 생성물 및 실시예 28 단계 c)의 생성물을 사용하여 실시예 28 단계 e)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

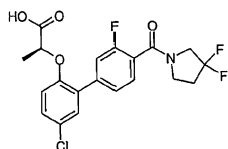
¹H NMR DMSO-D₆: δ 7.76-7.21 (5H, m), 6.96(1H, s), 4.71 (1H, q, 브로드), 3.47 (2H, s,

브로드), 3.19(2H, s, 브로드), 1.4 (3H, d), 1.16 (3H, t) 및 1.04(3H, t).

MS: ESI (-ve): 392 (M-H)

실시예 32

(2S)-2-[[5-클로로-4'-[(3,3-디플루오로-1-피롤리딘)카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산



a) 1-(4-브로모-2-플루오로벤조일)-3,3-디플루오로-피롤리딘

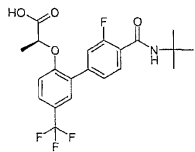
4-브로모-2-플루오로벤조산, 3,3-디플루오로피롤리딘, 히드로클로라이드 염 및 트리에틸아민 (2몰 당량)을 사용하여 실시예 18 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

b) (2S)-2-[[5-클로로-4'-[(3,3-디플루오로-1-피롤리디닐)카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산

테트라키스팔라듐트리페닐포스핀 (0) (0.14 g)을 실시예 28 단계 c)의 생성물 (0.3 g), 톨루엔 (10 ml), 2 M 탄산나트륨 용액 (4 ml), 에탄올 (4 ml) 및 단계 a)의 생성물의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 밤새 가열하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 여과하고 (하이플로), 여액을 역상 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. 수득량 0.12 g

¹H NMR DMSO-D₆: δ 7.7-7.36 (5H, m), 6.9(1H, d), 4.8 (1H, d), 3.9 (1H, t), 3.83-3.66 (1H, m), 3.6-3.45 (2H, m), 2.5 (1H, m), 2.07 (1H, s) 및 1.44 (3H, d)..

MS: ESI (-ve): 426 (M-H)

실시예 33**(2S)-2-[[4'-[[[(1,1-디메틸에틸)아미노]카르보닐]-3'-플루오로-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산****a) 4-브로모-N-(1,1-디메틸에틸)-2-플루오로-벤즈아미드**

실시예 18 단계 a)의 방법 및 3급-부틸 아민에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

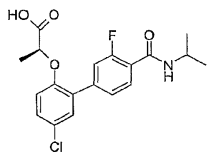
¹H NMR DMSO-D₆: δ 7.6 (1H, t), 7.4 (1H, dd), 7.3 (1H, dd), 6.57-6.44 (1H, m) 및 1.44 (9H, s).

b) (2S)-2-[[4'-[[[(1,1-디메틸에틸)아미노]카르보닐]-3'-플루오로-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산

실시예 32 단계 b)의 방법에 의해 단계 a)의 생성물 및 (2S)-2-[2-보로노-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-프로판산 [WO 2004/089885]을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR DMSO-D₆: δ 7.9 (1H, s), 7.9-7.53 (5H, m), 7.16 (1H, d), 5.05 (1H, d), 1.47-1.16 (12H, m).

MS: APCI (-ve): 374 (M-H)

실시예 34**(2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[(1-메틸에틸)아미노]카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산**

a) 4-브로모-2-플루오로-N-(1-메틸에틸)-벤즈아미드

4-브로모-2-플루오로벤조산 및 2-프로판아민을 사용하여 실시예 18 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR CDCl₃: δ 7.97 (1H, t), 7.41 (1H, dd), 7.37 (1H, dd), 6.45 (1H, s), 4.33-4.25 (1H, m), 1.22 (6H, d),

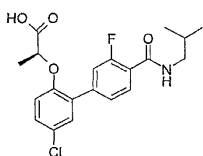
b) (2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[[[(1-메틸에틸)아미노]카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산

단계 a)의 생성물 및 실시예 28 단계 c)의 생성물을 사용하여 실시예 32 단계 b)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR DMSO-D₆: δ 8.21 (1H, d), 7.71-7.26 (4H, m), 6.97 (1H, d), 4.92 (1H, d), 4.07 (1H, d), 2.52 (브로드피크, DMSO 및 1H를 함유함), 1.4 (3H, d) 및 1.16 (6H, d),
MS: APCI (+ve): 380 (M+H)

실시예 35

(2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[[[(2-메틸프로필)아미노]카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산



a) 4-브로모-2-플루오로-N-(2-메틸프로필)-벤즈아미드

4-브로모-2-플루오로벤조산 및 2-메틸-1-프로판아민을 사용하여 실시예 18 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (+ ve): 274 (M+ H)

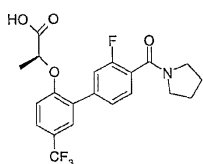
b) (2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[[[(2-메틸프로필)아미노]카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산

단계 a)의 생성물 및 실시예 28 단계 c)의 생성물을 사용하여 실시예 32 단계 b)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR DMSO-D₆: δ 8.36 (1H, s), 7.7-7.42 (3H, m), 7.42-7.31 (2H, m), 6.96 (1H, d), 4.82 (1H, q), 3.08 (2H, t), 1.94-1.73 (1H, m), 1.4 (3H, d) 및 0.9 (6H, m).
MS: APCI (+ve): 394 (M+H)

실시예 36

(2S)-2-[[3'-플루오로-4'-(1-피롤리디닐카르보닐)-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산

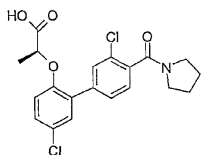


실시예 32 단계 b)의 방법에 의해 실시예 24 부분 a)의 생성물 및 (2S)-2-[2-보로노-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-프로판산 [WO 2004/089885]을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR DMSO-D₆: δ 7.88 (1H, d), 7.7-7.51 (3H, m), 7.43 (1H, t), 7.05 (1H, d), 4.54 (1H, q), 3.58-3.06 (4H, m), 1.84 (4H, s) 및 1.38 (3H, d).
MS: APCI (-ve): 424 (M-H)

실시예 37

(2S)-2-[[3',5-디클로로-4'-(1-피롤리딘카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산



a) (2S)-2-[[3',5-디클로로-4'-(1-피롤리딘카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-1,1-디메틸에틸 에스테르 프로판산

실시예 18 단계 c)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 e)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

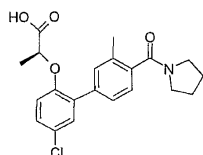
b) (2S)-2-[[3',5-디클로로-4'-(1-피롤리딘카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산

단계 a)의 생성물을 사용하여 실시예 25 단계 b)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR DMSO-D₆: δ 7.82 (1H, s), 7.63 (1H, d), 7.45-7.39 (3H, m), 7.01 (1H, d), 4.96 (1H, q), 3.5 (2H, t), 1.97-1.81 (4H, m) 및 1.42 (3H, d).
MS: APCI (-ve): 406 (M-H)

실시예 38

(2S)-2-[[5-클로로-3'-메틸-4'-(1-피롤리딘카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산



a) 1-[(5'-클로로-2'-히드록시-3-메틸[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-피롤리딘

실시예 27 단계 a)의 생성물을 사용하여 실시예 18 단계 b)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (-ve): 315 (M-H)

b) (2S)-2-[[5-클로로-3'-메틸-4'-(1-피롤리딘카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-1,1-디메틸에틸 에스테르 프로판산

단계 a)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 e)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (-ve): 442 (M-H)

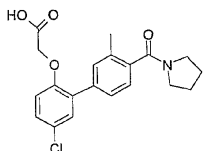
c) (2S)-2-[[5-클로로-3'-메틸-4'-(1-피롤리딘카르보닐)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산

단계 b)의 생성물 (0.2 g)을 디클로로메탄 (3 ml)에 용해시키고, TFA (3 ml)를 첨가하고, 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

¹H NMR DMSO-D₆: δ 7.54 (2H, s), 7.37-7.21 (3H, m), 6.92 (1H, d), 4.76 (1H, d), 3.5 (2H, s), 3.11 (2H, s), 2.23 (3H, s), 1.98-1.77 (4H, m) 및 1.4 (3H, d).
MS: APCI (+ve): 388 (M+H)

실시예 39

[[5-클로로-3'-메틸-4'-(1-피롤리딘카르보닐)][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산

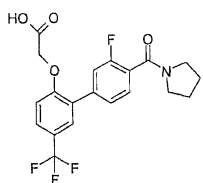


실시예 38 단계 a)의 생성물을 사용하여 실시예 18 단계 d)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR DMSO-D₆: δ 7.57-7.18 (5H, m), 7.0 (1H, s), 4.63 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.12 (2H, s), 2.24 (3H, s) 및 2.0-1.72 (4H, m).
MS: APCI (+ve): 374 (M+H)

실시예 40

[[3'-플루오로-4'-(1-피롤리딘카르보닐)-5-(트리플루오로메틸)][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산



a) [[3'-플루오로-4'-(1-피롤리딘카르보닐)-5-(트리플루오로메틸)][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산-1,1-디메틸에틸 에스테르

실시예 26 단계 a)의 생성물 및 실시예 24 단계 a)의 생성물을 사용하여 실시예 32 단계 b)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

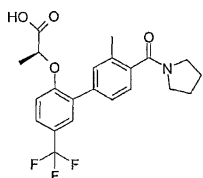
b) [[3'-플루오로-4'-(1-피롤리딘카르보닐)-5-(트리플루오로메틸)][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산

단계 a)의 생성물을 사용하여 실시예 38 단계 c)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR DMSO-D₆: δ 7.73 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.59 (1H, dd), 7.54-7.46 (2H, m), 7.26 (1H, d), 4.6 (2H, s), 3.49 (2H, t), 3.27 (2H, t), 및 1.94-1.8 (4H, m).
MS: APCI (+ve): 412 (M+H)

실시예 41

(2S)-2-[[3'-메틸-4'-(1-피롤리딘카르보닐)-5-(트리플루오로메틸)][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산

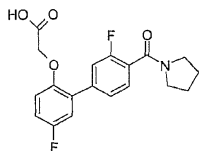


실시에 32 단계 b)의 방법에 의해 실시예 27 단계 a)의 생성물 및 (2S)-2-[2-보로노-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-프로판산 [WO 2004/089885]을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR DMSO-D₆: δ 7.78-7.43 (4H, m), 7.23 (1H, d), 7.06 (1H, d), 5.04 (1H, d), 3.37 (2H, d), 3.08 (2H, m), 2.28 (3H, s), 1.96-1.72 (4H, m) 및 1.45 (3H, d).
MS: APCI (+ve): 422 (M+H)

실시예 42

[[3',5'-디플루오로-4'-(1-피롤리딘카르보닐)][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산



a) 3,5'-디플루오로-2'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산

5-플루오로-2-메톡시보론산 (1 g), 4-브로모-2-플루오로벤조산 (1.29 g), 테트라키스 팔라듐트리페닐포스핀 (0) (0.6 g), 톨루엔 (40 ml), 에탄올 (16 ml) 및 2 M 탄산나트륨 (10 ml)을 플라스크에 충전하고, 환류 상태에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 이후 물 및 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 수성 층을 분리하고, 1 N HCl로 산성화시키고, 이후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이후의 에틸 아세테이트 층을 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 농축시켜, 베이지색 고체로서 부표제 화합물을 얻었다. 수득량 1.45 g.

¹H NMR CDCl₃: δ 8.08 (1H, t), 7.4 (2H, d), 7.11-7.04 (2H, m), 6.96-6.9 (1H, m), 3.81 (3H, s).
MS: ESI (-ve): 306 (M-H)

b) 1-[(3,5'-디플루오로-2'-메톡시[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-피롤리딘

단계 a)의 생성물 및 피롤리딘을 사용하여 실시예 18 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (+ve): 318 (M+H)

c) 1-[(3,5'-디플루오로-2'-히드록시[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-피롤리딘

단계 b)의 생성물을 사용하여 실시예 18 단계 c)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (-ve): 304 (M-H)

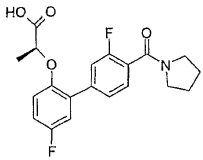
d) [[3',5'-디플루오로-4'-(1-피롤리딘카르보닐)][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산

단계 c)의 생성물을 사용하여 실시예 18 단계 d)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (-ve): 362 (M-H)
¹H NMR DMSO-D₆: δ 7.8-6.6 (6H, m), 4.49 (2H, s), 3.6-3.04 (4H, m) 및 2-1.67 (4H, m).

실시예 43

(2S)-2-[[3',5'-디플루오로-4'-(1-피롤리딘카르보닐)][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산



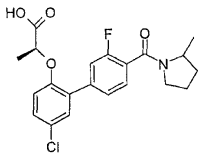
실시예 42 단계 c)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 e) 및 실시예 38 단계 c)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

^1H NMR DMSO- D_6 : δ 7.76 (1H, d), 7.573 (1H, d), 7.39 (1H, t), 7.24 (1H, d), 7.17-7.01 (1H, m), 6.95-6.84 (1H, m), 4.67 (1H, m), 3.47 (2H, t), 3.4-3.1 (4H, m), 1.89-1.84 (2H, m) 및 1.38 (3H, d).

MS: APCI (-ve): 374 (M-H)

실시예 44

(2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[(2-메틸-1-피롤리딘)카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산



실시예 28 단계 c)의 생성물 및 2-메틸피롤리딘을 사용하여 실시예 32 단계 a) 및 실시예 32 단계 b)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

^1H NMR DMSO- D_6 : δ 7.74-7.65 (1H, m), 7.59-7.5 (1H, m), 7.42-7.31 (3H, m), 6.92 (1H, d), 4.7 (1H, q), 4.21-4.08 (1H, m), 3.6-3.5 (1H, m), 3.4-3.2 (1H, m), 2.1-1.7 (4H, m), 1.4 (3H, d), 1.23 (3H, d).

MS: APCI (-ve): 404 (M-H)

상기 화합물을 키랄 HPLC에 의해 더 정제하여 하기 실시예 45 및 46을 얻었다.

실시예 45

(2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[(2S)-2-메틸-1-피롤리딘]카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산

MS: APCI (-ve): 404 (M-H)

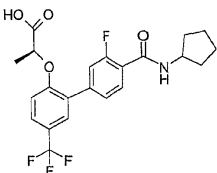
실시예 46

(2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[(2R)-2-메틸-1-피롤리딘]카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산

MS: APCI (-ve): 404 (M-H)

실시예 47

(2S)-2-[[4'-[(시클로페틸아미노)카르보닐]-3'-플루오로-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산



a) 4-브로모-N-시클로펜틸-2-플루오로-벤즈아미드

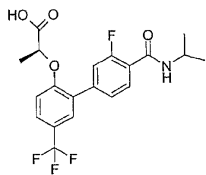
4-브로모-2-플루오로벤조산 및 시클로펜탄아민을 사용하여 실시예 18 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

^1H NMR CDCl_3 : δ 7.98 (1H, t), 7.4 (1H, d), 7.36-7.12 (1H, m), 6.65-6.43 (1H, m), 4.4 (1H, qd), 2.19-2 (2H, m), 1.8-1.43 (6H, m).

b) (2S)-2-[[4'-[(시클로펜틸아미노)카르보닐]-3'-플루오로-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산

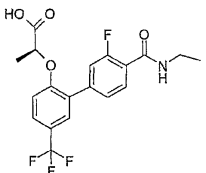
실시예 32 단계 b)의 방법에 의해 단계 a)의 생성물 및 (2S)-2-[2-보로노-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-프로판산 [WO 2004/089885]을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

^1H NMR $\text{DMSO}-d_6$: δ 8.31(1H, d), 7.78-7.43 (5H, m), 7.17 (1H, d), 5.03 (1H, q), 4.21 (1H, q), 1.9-1.8 (2H, m), 1.78-1.63 (2H, m) 및 1.78-1.4 (7H, m).
MS: APCI (-ve): 438 (M-H)

실시예 48**(2S)-2-[[3'-플루오로-4'-[(1-메틸에틸)아미노]카르보닐]-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산**

실시예 32 단계 b)의 방법에 의해 실시예 34 단계 a)의 생성물 및 (2S)-2-[2-보로노-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-프로판산 [WO 2004/089885]을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

^1H NMR $\text{DMSO}-d_6$: δ 8.19 (1H, d), 7.73-7.54 (5H, m), 7.11 (1H, d), 4.83 (1H, q), 4.06 (1H, sept), 1.4 (3H, d), 및 1.16 (6H, d).
MS: APCI (-ve): 412 (M-H)

실시예 49**(2S)-2-[[4'-[(에틸아미노)카르보닐]-3'-플루오로-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산****a) 4-브로모-N-에틸-2-플루오로-벤즈아미드**

4-브로모-2-플루오로벤조산, 에틸아민 히드로클로라이드 및 triethylamine을 사용하여 실시예 18 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

^1H NMR CDCl_3 : δ 8.01 (1H, t), 7.41 (1H, d), 7.31 (1H, d), 6.62 (1H, s), 3.51 (2H, q) 및 1.26 (3H, t).

b) (2S)-2-[[4'-[(에틸아미노)카르보닐]-3'-플루오로-5-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산

실시에 32 단계 b)의 방법에 의해 단계 a)의 생성물 및 (2S)-2-[2-보로노-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-프로판산 [WO 2004/089885]을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

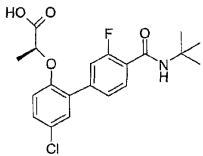
¹H NMR DMSO-D₆: δ 8.35 (1H, t), 7.73-7.5 (5H, m), 7.14 (1H, d), 5.03 (1H, m), 3.3 (2H, q),

1.43 (3H, d), 및 1.1 (3H, t).

MS: APCI (+ve): 400 (M+H)

실시에 50

(2S)-2-[[5-클로로-4'-[[[(1,1-디메틸에틸)아미노]카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산



실시에 32 단계 b)의 방법에 의해 실시에 33 단계 a)의 생성물 및 실시에 28 단계 c)의 생성물을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

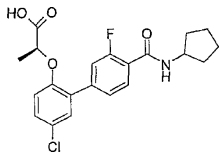
¹H NMR DMSO-D₆: δ 7.89 (1H, s), 7.57-7.38 (5H, m), 6.99 (1H, d), 4.98 (1H, q), 1.43 (3H,

d) 및 1.39 (9H, s)

MS: APCI (-ve): 392 (M-H)

실시에 51

(2S)-2-[[5-클로로-4'-[(시클로펜틸아미노)카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산



실시에 28 단계 c) 및 실시에 47 단계 a)의 생성물을 사용하여 실시에 32 단계 b)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

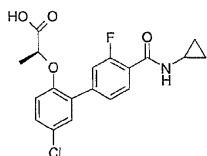
¹H NMR DMSO-D₆: δ 13.18 (1H, s), 8.32 (1H, d), 7.6-7.39(5H, m), 7.01 (1H, d), 4.98 (1H,

q), 4.24-4.19 (1H, m), 1.98-1.82 (2H, m), 1.81-1.59 (2H, m) 및 1.78-1.41 (7H, m).

MS: APCI (-ve): 404 (M-H)

실시에 52

(2S)-2-[[5-클로로-4'-[(시클로프로필아미노)카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산



a) 4-브로모-N-시클로프로필-2-플루오로-벤즈아미드

4-브로모-2-플루오로벤조산 및 시클로프로필아민을 사용하여 실시예 18 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR CDCl₃: δ 8.02 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 6.73-6.71 (1H, m), 2.96-2.94 (1H, m), 1.63-1.6 (2H, m) 및 0.87-0.82 (2H, m).

b) (2S)-2-[[5-클로로-4'-[(시클로프로필아미노)카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산

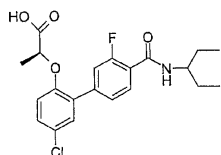
실시예 28 단계 c) 및 단계 a)의 생성물을 사용하여 실시예 32 단계 b)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR DMSO-D₆: δ 8.40 (1H, d), 7.60 - 7.55 (2H, m), 7.50 (1H, dd), 7.42 - 7.38 (2H, m), 7.01 (1H, d), 4.98 (1H, q), 2.86 (1H, dsxtet), 1.44 (3H, d), 0.73 - 0.68 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m).

MS: APCI (-ve): 376 (M-H)

실시예 53

(2S)-2-[[5-클로로-4'-[[[(1-에틸프로필)아미노]카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산



a) 4-브로모-N-(1-에틸프로필)-2-플루오로-벤즈아미드

4-브로모-2-플루오로벤조산 및 3-펜탄아민을 사용하여 실시예 18 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR CDCl₃: δ 7.97 (1H, t), 7.42 (1H, dd), 7.31 (1H, dd), 6.4-6.33 (1H, m), 4.06-4.0 (1H, m), 1.7-1.62 (2H, m), 1.51-1.42 (2H, m) 및 0.97 (6H, t).

b) 5'-클로로-N-(1-에틸프로필)-3-플루오로-2'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-카르복사미드

단계 a)의 생성물 및 4-클로로-2-메톡시 보론산을 사용하여 실시예 18 단계 b)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (+ ve): 350 (M+ H)

c) 5'-클로로-N-(1-에틸프로필)-3-플루오로-2'-히드록시-[1,1'-비페닐]-4-카르복사미드

단계 b)의 생성물을 사용하여 실시예 18 단계 c)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (-ve): 334 (M-H)

d) (2R)-2-(4-메틸페녹시)-프로판산, 메틸 에스테르



아세트니트릴 (33 ml) 중 메틸 (R)-(+)-락테이트 (6.66 g)의 용액을 5℃로 냉각시키고, 트리에틸아민 (9.8 ml), 이어서 트리에틸아민 히드로클로라이드 (0.62 g)를 첨가하였다. 아세트니트릴 (33 ml) 중 p-톨루엔술포닐 클로라이드 (11.6 g)

의 분리된 용액을 온도를 5℃ 미만으로 유지시키면서 20분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 디에틸 에테르 및 물을 첨가하고, 유기 분획물을 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 농축시켜, 황색 오일로서 부표제 화합물을 얻었다 (13.71 g).

¹H NMR CDCl₃: δ 7.82 (2H, d), 7.35 (2H, d), 4.95 (1H, q), 3.67 (3H, s), 2.45 (3H, s), 1.51 (3H, d).

e) (2S)-2-[[5-클로로-4'-[[[(1-에틸프로필)아미노]카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산

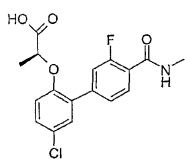
아세트니트릴 (10 ml) 중 단계 c)의 생성물 (300 mg), 단계 d)의 생성물 (219 mg) 및 탄산칼륨 (135 mg)을 플라스크에 충전시키고, 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물 (20 ml)로 희석시키고, 디에틸 에테르로 추출하였다 (3×10 ml). 유기 분획물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 황색 오일을 THF/메탄올의 1:1 혼합물 (10 ml)에 용해시키고, 1 M NaOH를 첨가하였다 (1.1 ml). 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 RPHPLC에 의해 정제하여, 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (175 mg).

¹H NMR DMSO-D₆: δ 8.02 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.59-7.48 (2H, m), 7.31 (2H, td), 6.93 (1H, d), 4.59 (1H, q), 3.75 (1H, 5중선), 1.59-1.37 (4H, m), 1.34 (3H, d), 0.89 (6H, t).

MS: APCI (-ve): 406 (M-H)

실시예 54

(2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[(메틸아미노)카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산



a) 4-브로모-2-플루오로-N-메틸-벤즈아미드

4-브로모-2-플루오로벤조산 및 메틸아민 히드로클로라이드를 사용하여 실시예 18 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR CDCl₃: δ 8.00 (1H, t), 7.42 (1H, dd), 7.32 (1H, dd), 6.66 (1H, s), 3.03 (3H, dd).

b) 5'-클로로-3-플루오로-2'-메톡시-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-카르복사미드

단계 a)의 생성물 및 4-클로로-2-메톡시 보론산을 사용하여 실시예 18 단계 b)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (+ve): 294 (M+H)

c) 5'-클로로-3-플루오로-2'-히드록시-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-카르복사미드

단계 b)의 생성물을 사용하여 실시예 18 단계 c)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (-ve): 278 (M-H)

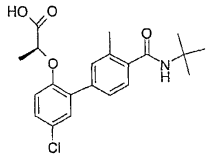
d) (2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[(메틸아미노)카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산

단계 c)의 생성물을 사용하여 실시예 53 단계 e)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. RPHPLC에 의해 정제하여, 백색 고체를 얻었다 (170 mg).

¹H NMR DMSO-D₆: δ 8.27 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.70-7.51 (2H, m), 7.34 (1H, d), 7.28 (1H, dd), 6.91 (1H, d), 4.50 (1H, q), 2.78 (3H, d), 1.33 (3H, d).
MS: APCI (-ve): 350 (M-H)

실시예 55

(2S)-2-[[5-클로로-4'-[[[(1,1-디메틸에틸)아미노]카르보닐]-3'-메틸[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산



a) 4-브로모-N-(1,1-디메틸에틸)-2-메틸-벤즈아미드

4-브로모-2-메틸벤조산 및 3급부틸아민을 사용하여 실시예 18 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR CDCl₃: δ 7.36 (1H, d), 7.32 (1H, dd), 7.18 (1H, d), 5.50 (1H, s), 2.40 (3H, s), 1.46 (9H, s).

b) 5'-클로로-N-(1,1-디메틸에틸)-2'-메톡시-3-메틸-[1,1'-비페닐]-4-카르복스아미드

단계 a)의 생성물 및 4-클로로-2-메톡시 보론산을 사용하여 실시예 18 단계 b)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (+ ve): 332.0 (M+ H)

c) 5'-클로로-N-(1,1-디메틸에틸)-2'-히드록시-3-메틸-[1,1'-비페닐]-4-카르복스아미드

단계 b)의 생성물을 사용하여 실시예 18 단계 c)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (-ve): 316.0 (M-H)

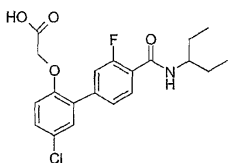
d) (2S)-2-[[5-클로로-4'-[[[(1,1-디메틸에틸)아미노]카르보닐]-3'-메틸[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산

단계 c)의 생성물을 사용하여 실시예 53 단계 e)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. RPHPLC에 의해 정제하여, 백색 고체를 얻었다 (230 mg).

¹H NMR DMSO-D₆: δ 7.86 (1H, s), 7.56 (1H, d), 7.54 (1H, s), 7.25-7.19 (3H, m), 6.93-6.88 (1H, m), 4.39 (1H, m), 2.33 (3H, s), 1.36 (9H, s), 1.30 (3H, d).
MS: APCI (-ve): 388 (M-H)

실시예 56

[[5-클로로-4'-[[[(1-에틸프로필)아미노]카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산

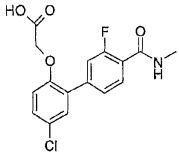


실시에 53 단계 c)의 생성물을 사용하여 실시예 18 단계 d)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. RPHPLC에 의해 정제하여, 백색 고체를 얻었다 (81 mg).

¹H NMR DMSO-D₆: δ 8.06 (1H, d), 7.66-7.48 (3H, m), 7.42-7.35 (2H, m), 7.04 (1H, d), 4.60 (2H, s), 3.85-3.69 (1H, m), 1.64-1.38 (4H, m), 0.91 (6H, t).
MS: APCI (-ve): 392 (M-H)

실시예 57

[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[(메틸아미노)카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-아세트산

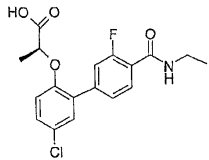


실시에 54 단계 c)의 생성물을 사용하여 실시예 18 단계 d)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 디에틸 에테르/이소헥산으로부터의 연화처리에 의해 정제하여, 백색 고체를 얻었다 (320 mg).

¹H NMR DMSO-D₆: δ 13.11 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.65 (1H, t), 7.56 (1H, dd), 7.48 (1H, dd), 7.44-7.38 (2H, m), 7.09 (1H, d), 4.78 (2H, s), 3.79 (3H, d).
MS: APCI (-ve): 336 (M-H)

실시예 58

(2S)-2-[[5-클로로-4'-[(에틸아미노)카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산



a) 5'-클로로-N-에틸-3-플루오로-2'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-카르복사미드

실시에 21 단계 a)의 생성물 및 에틸아민 히드로클로라이드를 사용하여 실시예 18 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (+ ve): 310 (M+ H)

b) 5'-클로로-N-에틸-3-플루오로-2'-히드록시-[1,1'-비페닐]-4-카르복사미드

단계 a)의 생성물을 사용하여 실시예 18 단계 c)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (-ve): 294 (M-H)

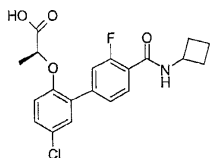
c) (2S)-2-[[5-클로로-4'-[(에틸아미노)카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산

단계 b)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 e) 및 실시예 38 단계 c)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. RPHPLC에 의해 정제하여, 백색 고체를 얻었다 (28 mg).

^1H NMR CDCl_3 : δ 7.93 (1H, t), 7.37 (1H, dd), 7.3 (1H, d), 7.23 (1H, d), 7.14 (1H, d), 6.79 (2H, m), 4.55 (1H, q), 3.48 (2H, m), 1.41 (3H, d) 및 1.26 (3H, t).
MS: APCI (-ve): 364 (M-H)

실시예 59

(2S)-2-[[5-클로로-4'-[(시클로부틸아미노)카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산



a) 5'-클로로-N-시클로부틸-3-플루오로-2'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-카르복사미드

실시예 21 단계 a)의 생성물 및 시클로부탄아민을 사용하여 실시예 18 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (+ve): 336 (M+H)

b) 5'-클로로-N-시클로부틸-3-플루오로-2'-히드록시-[1,1'-비페닐]-4-카르복사미드

단계 a)의 생성물을 사용하여 실시예 18 단계 c)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (-ve): 320 (M-H)

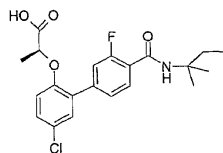
c) (2S)-2-[[5-클로로-4'-[(에틸아미노)카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산

단계 b)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 e) 및 실시예 38 단계 c)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. RPHPLC에 의해 정제하여, 백색 고체를 얻었다 (27 mg).

^1H NMR CDCl_3 : δ 7.92 (1H, t), 7.35 (2H, m), 7.12 (1H, d), 6.99 (2H, m), 6.74 (1H, d), 4.95 (1H, m), 4.56 (1H, m), 2.4 (2H, s (브로드)), 1.97 (2H, t), 1.77 (2H, s (브로드)) 및 1.41 (3H, d).
MS: APCI (+ve): 392 (M+H)

실시예 60

(2S)-2-[[5-클로로-4'-[[1,1-디메틸프로필]아미노]카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산



a) 5'-클로로-N-(1,1-디메틸프로필)-3-플루오로-2'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-카르복사미드

실시예 21 단계 a)의 생성물 및 tert-아밀아민을 사용하여 실시예 18 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (+ve): 352 (M+H)

b) 5'-클로로-N-(1,1-디메틸프로필)-3-플루오로-2'-히드록시-[1,1'-비페닐]-4-카르복사미드

단계 a)의 생성물을 사용하여 실시예 18 단계 c)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (-ve): 334 (M-H)

c) (2S)-2-[[5-클로로-4'-[(에틸아미노)카르보닐]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산

단계 b)의 생성물을 사용하여 실시예 53 단계 e)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. RPHPLC에 의해 정제하여, 백색 고체를 얻었다 (220 mg).

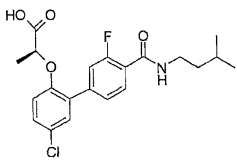
¹H NMR CDCl₃: δ 7.86 (1H, t), 7.35 (1H, d), 7.26 (1H, t), 7.18 (1H, d), 7.00 (1H, d), 6.66

(1H, d), 6.53 (1H, d), 4.41 (1H, d), 1.78 (2H, q), 1.38 (6H, s), 1.30 (3H, d), 0.89 (3H, t).

MS: APCI (-ve): 406 (M-H)

실시예 61

(2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[(3-메틸부틸)아미노]카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산



a) 5'-클로로-3-플루오로-2'-메톡시-N-(3-메틸부틸)-[1,1'-비페닐]-4-카르복사미드

실시예 21 단계 a)의 생성물 및 이소아밀아민을 사용하여 실시예 18 단계 a)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (+ve): 352 (M+H)

b) 5'-클로로-3-플루오로-2'-히드록시-N-(3-메틸부틸)-[1,1'-비페닐]-4-카르복사미드

단계 a)의 생성물을 사용하여 실시예 18 단계 c)의 방법에 의해 부표제 화합물을 제조하였다.

MS: ESI (-ve): 334 (M-H)

c) (2S)-2-[[5-클로로-3'-플루오로-4'-[(3-메틸부틸)아미노]카르보닐][1,1'-비페닐]-2-일]옥시]-프로판산

단계 b)의 생성물을 사용하여 실시예 53 단계 e)의 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR CDCl₃: δ 7.75 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.23 (1H, d), 7.10 (1H, s), 6.90 (1H, d), 6.83

(1H, t), 6.61 (1H, d), 4.28 (1H, d), 3.37 (2H, d), 1.62 (1H, t), 1.44 (2H, d), 1.17 (3H, d), 0.90

(6H, d).

MS: APCI (-ve): 406 (M-H)

약리학적 데이터

리간드 결합 분석

비방사능이 100-210 Ci/mmol인 [³H]PGD₂를 퍼킨 엘머 라이프 사이언스사 (Perkin Elmer Life Sciences)로부터 구매하였다. 모든 기타 화학제품은 분석 등급이었다.

rhCRTh2/Ga16을 발현시키는 HEK 세포를 10% 우태아 혈청 (하이클론 (HyClone)), 1 mg/ml 제네티신, 2 mM L-글루타민 및 1% 비-필수 아미노산을 함유하는 DMEM에서 일정하게 유지시켰다. 막의 제조를 위하여, 유착 형질감염된 HEK 세포를 2 층 조직 배양 공장 (피셔 (Fisher), 카탈로그 번호 TKT-170-070E)에서 컨플루언스로 성장시켰다. 최종 18시간 배양 동안 500 mM 나트륨 부티레이트를 첨가하여, 최대 수치의 수용체 발현을 유도하였다. 유착 세포를 인산염 완충 염수 (PBS, 세포 공장 당 50 ml)로 1회 세척하고, 빙냉된 막 균질화 완충액 [20 mM HEPES (pH 7.4), 0.1 mM 디티오프레이틀, 1 mM EDTA, 0.1 mM 페닐 메틸 술폰일 플루오라이드 및 100µg/ml 바시트라신]을 세포 공장 당 50 ml 첨가하여 탈착시켰다. 세포를 4℃에서 10분 동안 220×g에서 원심분리하여 펠렛화하고, 원래 부피의 절반의 신선 막 균질화 완충액에 재현탁하고, 모든 시간에서 튜브를 얼음 중에 유지시키면서 2×20초 동안 폴리트론 (Polytron) 균질기를 사용하여 파괴시켰다. 파괴되지 않은 세포를 4℃에서 10분 동안 220×g에서 원심분리하여 제거하고, 막 분획물을 4℃에서 30분 동안 90000×g에서 원심분리하여 펠렛화하였다. 최종 펠렛을 사용된 세포 공장 당 막 균질화 완충액 4 ml에 재현탁하고, 단백질 함량을 측정하였다. 막을 -80℃에서 적합한 분취액으로 저장하였다.

모든 분석을 코닝 (Corning)사의 투명 바닥의 백색 96-웰 NBS 플레이트 (피셔)에서 수행하였다. 분석 전에, CRTh2를 함유하는 HEK 세포 막을 SPA PVT WGA 비드 (에머삼 (Amersham))로 코팅하였다. 코팅을 위하여, 밤새 일정하게 진탕시키면서 4℃에서 통상적으로 비드 1 mg 당 막 단백질 25 µg으로 비드를 사용하여 막을 인큐베이션하였다 (최적 코팅 농도를 막의 각 배치에 대하여 측정하였음). 원심분리 (4℃에서 7분 동안 800×g)에 의해 비드를 펠렛화하고, 분석 완충액 (5 mM 염화마그네슘을 함유하는 50 mM HEPES, pH 7.4)으로 1회 세척하고, 최종적으로 10 mg/ml의 비드 농도에서의 분석 완충액에 재현탁하였다.

각 분석물은 6.25 nM [³H]PGD₂ 20 µl, 분석 완충액 둘 모두에서 SPA 비드 포화된 막 20 µl, 및 화합물 용액 또는 13,14-디히드로-15-케토 프로스타글란딘 D₂ (DK-PGD₂, 비-특이적 결합 측정용, 카이텐 케미컬 컴파니 (Cayman chemical company)) 10µl를 함유하였다.

화합물 및 DK-PGD₂를 DMSO에 용해시키고, 동일한 용매에 필요한 최종 농도 100×로 희석시켰다. 분석 완충액을 첨가하여, 최종 농도의 10% DMSO를 얻었으며 (화합물은 필요한 최종 농도의 10×임), 이는 분석 플레이트에 첨가된 용액이었다. 분석 플레이트를 실온에서 2시간 동안 인큐베이션하고, 월랙 (Wallac)사의 마이크로베타 (Microbeta) 액체 섬광 계수기 상에서 계수하였다 (웰 당 1분).

화학식 (I)의 화합물은 10 µM 미만의 IC₅₀ 값을 갖는다.

구체적으로, 실시예 5는 8.75의 pIC₅₀ 값을 가지며, 실시예 11은 7.45의 pIC₅₀ 값을 가지며, 실시예 13은 8.15의 pIC₅₀ 값을 갖는다.

형상 변화 분석

DK-PGD₂ [13,14-디히드로-15-케토 프로스타글란딘 D₂]을 카이텐 케미칼 (미국 미시간 (Michigan, USA) 소재)로부터 구입하였다. 옵틸라이즈 비 (Optilyse B)는 이뮤노테크 (Immunotech; 프랑스 마르세유 (Marseille, France) 소재)로부터 구입하였다. 모든 기타 화학 시약은 피셔 사이언티픽 (Fisher Scientific; 영국 러프버러 (Loughborough, UK) 소재) 또는 시그마 (Sigma; 영국 풀 (Poole, UK) 소재)로부터 구입한 분석 등급이었다.

인간 혈액을 건강한 자원자로부터 정맥 천자에 의해 항응고제로서 헤파린을 포함하는 모노벤펬트 (Monovette) 튜브 (사르스테드 (Sarstedt))로 취하였다. 덤 96 웰 폴리프로필렌 플레이트에서 분석을 수행하였다. 혈액 (90 µL)을 37℃에서 4분 동안 시험 화합물 (10 µL)과 함께 인큐베이션하였다. 옵틸라이즈 비 (이뮤노텍) 100 µL를 첨가하고, 이어서 실온에서 10분 동안 인큐베이션하여 세포를 고정시켰다. 이후, 물 1 mL를 첨가하고, 추가로 실온에서 45분 동안 인큐베이션하여 적혈구를 용균시켰다. 플레이트를 5분 동안 375×g에서 원심분리하고, 상층액을 버리고, 세포를 분석 완충액 400 µL (10 mM HEPES, 10 mM 글루코스 및 0.1% BSA로 보강된 Ca²⁺ 및 Mg²⁺ 없는 둘베코사 (Dulbecco)의 PBS; pH 7.4)에 재현탁하였다. 고정된 세포를 유세포 측정기와 함께 사용하기에 적합한 튜브로 옮겼다.

코울터 (Coulter) FC500 유세포 측정기를 사용하여, 노출되었을 경우에 상기 세포의 빛을 산란시키는 능력을 측정하여 형상 변화를 측정하였다. 이들의 FS/SS 프로파일을 기준으로 과립백혈구 영역을 게이팅함으로써, FL-2를 FL-1에 대하여 플로팅하여, 두 집단의 세포 (낮은 자가 형광을 갖는 중성구 및 보다 큰 천연 자가 형광을 갖는 호산구)를 확인하였다. 호산구 집단을 게이팅하였으며, FS에서의 중앙값의 변화를 기록하였다.

화합물을 1 및 10 μM 의 최종 농도에서 시험하였다. 상기 화합물을 DMSO에 용해시켜, 10 mM 용액을 얻었다. 분석 완충액 중 96-웰 폴리프로필렌 플레이트에서 추가의 희석을 수행하여, 1% DMSO를 함유하는 100 μM 용액을 얻었다. 추가로 1% DMSO를 함유하는 분석 완충액으로 10배 희석하였다. 상기 용액 둘 모두를 분석 혼합물로 10배 희석시켜, 0.1% (v/v)의 최종 DMSO 농도를 얻었다. DK-PGD₂에 대한 용량 반응 곡선을 각각의 실험에서 대조군으로서 작도하였다. 시험 화합물의 효능을 PGD₂에 대한 최대 반응의 분율로서 표현하였다.

상기 화합물은 그의 효능비가 0.25보다 낮은 경우에 길항제로서 고려하였다.