



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년09월23일
(11) 등록번호 10-2023667
(24) 등록일자 2019년09월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 57/62 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) C07C 321/24 (2006.01)
C07C 57/38 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7021209
(22) 출원일자(국제) 2012년12월28일
심사청구일자 2017년10월30일
(85) 번역문제출일자 2014년07월28일
(65) 공개번호 10-2014-0131507
(43) 공개일자 2014년11월13일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2012/077026
(87) 국제공개번호 WO 2013/098374
국제공개일자 2013년07월04일
(30) 우선권주장
11306790.4 2011년12월28일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
FR2910892 A1
KR1020090035535 A
KR1020090059105 A

(73) 특허권자
장피트
프랑스공화국, 에프-59120 로스, 빠르끄
외라장페, 릴 메트로폴, 뤼 외젠느 아비네 885
(72) 발명자
뒤베르네, 마띠유
프랑스공화국, 에프-59211 쌍페, 끌로 데 오르프, 12
델오멜, 장-프랑수와
프랑스공화국, 에프-62000 아라쓰, 아브뉴 뒤 뾰
레지딩 제이에프 케네디, 79
베르트랑, 까린느
프랑스공화국, 에프-59236 프랑랑이앙, 뤼 뒤 뾰
루즈, 39
(74) 대리인
특허법인오리진

전체 청구항 수 : 총 24 항

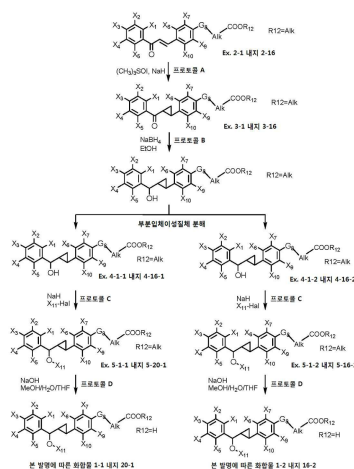
심사관 : 이연주

(54) 발명의 명칭 1,3-디페닐프로판 유도체, 그 제조 및 용도

(57) 요약

본 발명은 특히 인간 및 동물 건강 분야에서의, 신규 1,3-디페닐프로판 유도체, 이를 포함하는 약학 조성물 및 이의 치료적 용도에 관한 것이다. 본 발명에 따른 화합물은 고유한 PPAR 아고니스트 특성을 갖는다. 그러므로 이들은 대사성 및/또는 염증성 질환 특히, 대사 증후군과 연관된 말초 및 중추 질환, 예컨대 다양한 형태의 지방간염, 유형 2 당뇨병, 다양한 신경변성 장애, 예컨대 알츠하이머 질환, 파킨슨씨 질환 및 다발성 경화증의 치료에 특히 관심이 있다.

대표도 - 도1a

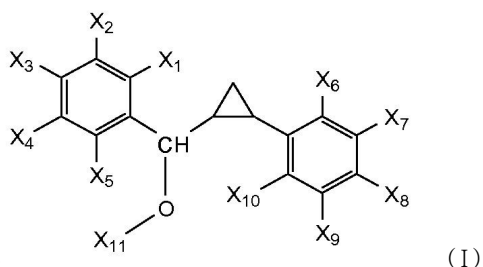


명세서

청구범위

청구항 1

하기 일반식 (I)을 갖는 1,3-디페닐프로판으로부터 유도된 화합물:



식 중,

X_1 은 할로겐 원자, 수소 원자, R1 또는 G1-R1 기를 나타내고;

X_2 는 할로겐 원자, 수소 원자, R2 또는 G2-R2 기를 나타내고;

X_3 은 할로겐 원자, 수소 원자, R3 또는 G3-R3 기를 나타내고;

X_4 는 할로겐 원자, 수소 원자, R4 또는 G4-R4 기를 나타내고;

X_5 는 할로겐 원자, 수소 원자, R5 또는 G5-R5 기를 나타내고;

X_6 , X_7 , X_9 및 X_{10} 은 서로 동일하거나 상이하며, 할로겐 원자, 수소 원자 또는 1개 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 나타내고;

X_8 은 G8-R8 기를 나타내고;

R1, R2, R3, R4 및 R5는 서로 동일하거나 상이하며, 1개 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬기, 또는 1개 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알킬기를 나타내고;

R8은 $-C(CH_3)_2-COOR_{12}$ 기를 나타내고;

R12는 수소 원자 또는 메틸기 또는 에틸기를 나타내고;

G1, G2, G3, G4, G5 및 G8은 서로 동일하거나 상이하며, 산소 원자 또는 황 원자를 나타내고;

X_{11} 은 5개 내지 14개의 원자를 갖는 아릴기 또는 3개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬기로 치환된 또는 미치환된 1개 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 나타냄.

청구항 2

제1항에 있어서,

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 및 X_5 중 하나 이상이 각각 R1, R2, R3, R4 및 R5를 나타내는 경우, 상기 R1, R2, R3, R4 또는 R5는 할로젠화되거나 할로젠화되지 않은 1개 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 C1-C4 알킬기인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 및 X_5 중 하나 이상이 각각 G1-R1, G2-R2, G3-R3, G4-R4 및 G5-R5를 나타내는 경우, 상기 R1,

R2, R3, R4 또는 R5는 할로젠화되거나 할로젠화되지 않은 1개 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 C1-C4 알킬기인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제2항에 있어서,

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 및 X_5 중 하나 이상이 각각 R1, R2, R3, R4 및 R5를 나타내는 경우, 상기 R1, R2, R3, R4 또는 R5는 메틸 또는 트리플루오로메틸 기인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제3항에 있어서,

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 및 X_5 중 하나 이상이 각각 G1-R1, G2-R2, G3-R3, G4-R4 및 G5-R5를 나타내는 경우, 상기 R1, R2, R3, R4 또는 R5는 메틸 또는 트리플루오로메틸 기인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 및 X_5 기 중 3개 이상이 수소 원자인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서,

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 및 X_5 기는 각각 R1, R2, R3, R4 및 R5를 나타내고, 상기 R1, R2, R3, R4 및 R5는 할로젠화되거나 할로젠화되지 않은 1개 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 C1-C4 알킬기인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서,

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 및 X_5 기는 각각 R1, R2, R3, R4 및 R5를 나타내고, 상기 R1, R2, R3, R4 및 R5는 메틸 또는 트리플루오로메틸 기인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

X_3 은 할로젠 원자, R3 또는 G3-R3 기를 나타내고, X_1 은 할로젠 원자 또는 수소 원자를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

X_1 은 할로젠 원자, R1 또는 G1-R1 기를 나타내고, X_3 은 할로젠 원자 또는 수소 원자를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

X_6 , X_7 , X_9 및 X_{10} 은 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자 또는 1개 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 나타내고; 이때 X_7 및 X_9 중 하나 이상은 수소 원자가 아닌 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

X₁₁은 5개 내지 14개의 원자를 갖는 아릴기 또는 3개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬기로 치환된 또는 미치환된, 선형 또는 분지형의 C1-C4 알킬기인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

하기로 이루어진 군에서 선택되는 화합물:

- 2-(4-(2-(메톡시(4-브로모페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산;
- 2-(4-(2-(메톡시(4-메틸페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산;
- 2-(4-(2-(메톡시(4-(메틸티오)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산;
- 2-(4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산;
- 2-(4-(2-(부틸옥시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산;
- 2-(4-(2-(시클로헥실에틸옥시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산;
- 2-(4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2-메틸페녹시)-2-메틸프로판산;
- 2-(4-(2-(메톡시(4-(프로필옥시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산;
- 2-(4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메틸티오)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산;
- 2-(4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산;
- 2-(4-(2-(벤질옥시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산;
- 2-(4-(2-(메톡시(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산;
- 2-(4-(2-(메톡시(2-(트리플루오로메틸옥시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산;
- 2-(4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산;
- 2-(2-이소프로필-4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)페녹시)-2-메틸프로판산;
- 2-(4-(2-((2,4-비스(트리플루오로메틸)페닐)(메톡시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산;
- 2-(4-(2-(메톡시(2-메톡시-4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산;
- 2-(4-(2-((2-(헥실옥시)페닐)(메톡시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산;
- 2-(2-브로모-4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)페녹시)-2-메틸프로판산;
- 2-(2,6-디플루오로-4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)페녹시)-2-메틸프로판산; 및
- 2-(2-시클로프로필-4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)페녹시)-2-메틸프로판산.

청구항 14

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

2-(4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산인 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

대사성 및/또는 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

과체중 상태, 식욕이상 항진증, 거식증, 과지질혈증, 이상지질혈증, 저알파지질단백혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 저 HDL, 대사 증후군, 비-알코올성 지방 간 질환(non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD), 비-알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis: NASH), 원발성 담즙성 간경변, 바이러스 간염, 또는 약물-유도 간염, 알코올성 간 질환, 유형 2 당뇨병, 유형 1 당뇨병, 과인슐린혈증, 내당능 손상, 인슐린 저항성, 신경증의 당뇨병성 합병증, 신증, 망막증, 당뇨병성 발 궤양 또는 백내장, 고혈압, 관상동맥성 심장 질환, 심부전, 울혈성 심부전, 아테롬성 동맥 경화증, 동맥경화증, 뇌졸중, 뇌혈관 질환, 심근 경색, 말초 동맥 질환, 백반증, 포도막염, 녹내장, 봉입체 근염, 다발근육염, 피부근염, 경피증, 그레이브스병, 하시모토 질환, 만성 이식편 대 숙주 질환, 류마티스 관절염, 염증성 대장 증후군, 크론 질환, 전신성 홍반성 낭창, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 다낭성 신장 질환, 다낭성난소증후군, 췌장염, 신염, 간염, 습진, 건선, 피부염, 알츠하이머 질환, 파킨슨씨 질환, 근위축성 측삭 경화증, 척수손상, 급성 산재성 뇌척수염, 길랑-바레 증후군, 혈전증, 대장 또는 소장의 경색, 신부전, 발기 장애, 요실금, 신경성 방광, 안과 염증, 황반변성, 병리적 신혈관 형성, HCV 감염, HIV 감염, 및 헬리코박테르 파일로리(Helicobacter pylori) 감염으로부터 선택된 질환의 치료에 사용하기 위한, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,
당뇨병의 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,
신경변성 장애의 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 19

약학적으로 허용가능한 지지체 중에, 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 하나 이상 포함하는 조성물 및/또는 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물.

청구항 20

약학적으로 허용가능한 지지체 중에, 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 하나 이상 포함하는 약학 조성물로,

과체중 상태, 식욕이상 항진증, 거식증, 과지질혈증, 이상지질혈증, 저알파지질단백혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 저 HDL, 대사 증후군, 비-알코올성 지방 간 질환(non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD), 비-알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis: NASH), 담즙성 간경변, 바이러스 간염, 또는 약물-유도 간염, 알코올성 간 질환, 유형 2 당뇨병, 유형 1 당뇨병, 과인슐린혈증, 내당능 손상, 인슐린 저항성, 신경증의 당뇨병성 합병증, 신증, 망막증, 당뇨병성 발 궤양 또는 백내장, 고혈압, 관상동맥성 심장 질환, 심부전, 울혈성 심부전, 아테롬성 동맥 경화증, 동맥경화증, 뇌졸중, 뇌혈관 질환, 심근 경색, 말초 동맥 질환, 백반증, 포도막염, 녹내장, 봉입체 근염, 다발근육염, 피부근염, 경피증, 그레이브스병, 하시모토 질환, 만성 이식편 대 숙주 질환, 류마티스 관절염, 염증성 대장 증후군, 크론 질환, 전신성 홍반성 낭창, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 다낭성 신장 질환, 다낭성난소증후군, 췌장염, 신염, 간염, 습진, 건선, 피부염, 알츠하이머 질환, 파킨슨씨 질환, 근위축성 측삭 경화증, 척수손상, 급성 산재성 뇌척수염, 길랑-바레 증후군, 혈전증, 대장 또는 소장의 경색, 신부전, 발기 장애, 요실금, 신경성 방광, 안과 염증, 황반변성, 병리적 신혈관 형성, HCV 감염, HIV 감염, 및 헬리코박테르 파일로리(Helicobacter pylori) 감염으로부터 선택된 질환의 치료에 사용하기 위한, 약학 조성물.

청구항 21

제19항에 있어서,
당뇨병의 치료에 사용하기 위한, 약학 조성물.

청구항 22

약학적으로 허용가능한 지지체 중에, 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 하나 이상 포함하는 약학 조성물로,

신경변성 장애의 치료에 사용하기 위한, 약학 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서,

상기 신경변성 장애는 알츠하이머 질환, 파킨슨씨 질환 또는 다발성 경화증인 것인, 약학 조성물.

청구항 24

제18항에 있어서,

상기 신경변성 장애는 알츠하이머 질환, 파킨슨씨 질환 또는 다발성 경화증인 것인, 화합물.

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 특히 인간 및 동물 건강 분야에서의, 신규 1,3-디페닐프로판 유도체, 이를 포함하는 약학 조성물 및 이의 치료적 용도에 관한 것이다. 본 발명에 따른 화합물은 고유한 PPAR 아고니스트 특성을 갖는다. 그러므로 이들은 대사성 및/또는 염증성 질환 특히, 대사 증후군과 연관된 말초 및 중추 질환, 예컨대 다양한 형태의 지방간염, 유형 2 당뇨병, 다양한 신경변성 장애, 예컨대 알츠하이머 질환, 파킨슨씨 질환 및 다발성 경화증의 치료에 특히 관심이 있다.

배경 기술

[0002]

페록시좀 증식-활성화 수용체(PPAR)는 핵 수용체 슈퍼패밀리 중의 서브패밀리를 형성한다. 분리된 유전자에 의해 코딩된 3개의 이소형이 지금까지 확인되었다: PPAR[감마], PPAR[알파], 및 PPAR[델타]. PPAR는 조절된 유전자의 인핸서 부위 중의 특이적 페록시좀 증식제 반응 요소(PPRE)에 대한 결합에 의해 표적 유전자 발현을 조절하는 리간드-의존적 전사 인자이다. PPAR는 DNA 결합 도메인(DBD) 및 리간드 결합 도메인(LBD)을 포함하는 작용도메인으로 구성된 모듈 구조를 가지고 있다. DBD는 PPAR-반응성 유전자의 조절 영역 내의 PPRE에 특이적으로 결합한다. 수용체의 C-말단 절반에 위치하고 있는 LBD는 리간드-의존성 활성화 도메인, AF-2를 함유한다. 각각의 수용체는 레티노이드 X 수용체(RXR)와 함께 헤테로이량체로서 이의 PPRE에 결합한다. 아고니스트의 결합시, PPAR의 형태가 변경되고 AF-2 도메인의 일부로 구성된, 결합 클레프트가 형성되고, 전사 공동활성화제의 모집이 일어나는 식으로 안정화된다. 공동활성화제는 전사 과정을 개시하는 핵 수용체의 능력을 증가시킨다. PPRE에서의 아고니스트-유도 PPAR-공동활성화제 상호작용의 결과는 유전자 전사의 증가이다. PPAR에 의한 유전자 발현의 하향조절은 간접 메커니즘을 통해 일어나는 것으로 보인다(Berger J and Wagner JA, 2002).

[0003]

PPAR[알파]는, 간, 신장, 심장, 골격근, 및 갈색 지방을 포함하는 수 많은 신진대사적으로 활성인 조직에서 발현된다. 이것은 또한 단핵구, 맥관 내피, 및 혈관 평활 근육 세포에도 존재한다. PPAR[알파]의 활성화는 설취류에서 간 페록시좀 증식, 간 비대, 및 간발암을 유도한다. 상기 독성 효과는 인간에서는 관찰되지 않지만, 동일한 화합물이 종을 교차하며 PPAR[알파]를 활성화시킨다. 마우스 및 인간에서 단백질 수준으로 발현되는 다음과 같은 2가지 PPAR[감마] 이소형이 있다: [감마]1 및 [감마]2. 이들은 오직 [감마]2가 동일한 유전자 내에 차별적인 프로모터 사용 및 후속적인 대안적 RNA 프로세싱으로 인해 그의 N 말단에 30개의 부가적인 아미노산을 갖는다는 차이만이 있다. PPAR[감마]2는 주로 지방 조직에서 발현되는 반면, PPAR[감마]1은 광범위한 조직에서 발현된다. PPAR[델타]는 다양한 범위의 조직 및 세포에서 발현되며, 소화관, 심장, 신장, 간, 지방 및 뇌에서 가장 높은 수준의 발현이 발견되었다.

- [0004] Kota는 아테롬성 동맥 경화증, 관절염 및 염증성 대장 증후군, 혈관신생과 연관된 망막 장애, 생식력 증가, 및 신경병성 질환과 같은 만성 염증성 질환을 포함하여 다양한 상태를 치료하기 위해 PPAR 조절제를 사용하는 가능성에 대한 논의를 포함하여, PPAR가 관여하는 생물학적 메커니즘에 대한 리뷰를 제공한다(Kota BP et al., 2005).
- [0005] Yousef는 PPAR 아고니스트가 알츠하이머 질환과 같은 뉴런 질환, 및 염증성 장 질환 및 다발성 경화증과 같은 자가면역 질환의 치료에 중요한 역할을 할 수 있다는 것을 제시하며, PPAR[알파], PPAR[감마] 및 PPAR[델타] 아고니스트의 항-염증 효과를 논의한다(Youssef J and Badr M, 2004). 알츠하이머 질환의 치료에서의 PPAR 아고니스트에 대한 잠재적인 역할은 Combs et al.(Combs CK et al., 2000)에 기재되어 있고, 파킨슨씨 질환에서의 PPAR 아고니스트에 대한 이러한 역할은 Breidert et al.(Breidert T et al., 2002)에서 논의되고 있다. APP-프로세싱 효소 BACE의 조절인, 알츠하이머 질환의 치료에서의 PPAR 아고니스트의 잠재적인 관련 기능은 Sastre에 의해 논의되었다(Sastre M et al., 2003). 상기 연구는 집합적으로 PPAR 아고니스트가 상호보완적 메커니즘을 통해 작용함으로써 다양한 신경병성 질환의 치료에 장점을 제공할 수 있을 것이라고 나타낸다.
- [0006] PPAR 아고니스트의 항-염증 효과의 논의는 또한 다발성 경화증 및 알츠하이머 질환과 관련해서는 Feinstein et al.(Feinstein DL, 2004); 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 및 천식과 관련해서 Patel et al.(Patel HJ et al., 2003); 자가면역 질환과 관련해서 Lovett-Racke et al.(Lovett-Racke AE et al., 2004); 건선과 관련하여 Malhotra et al.(Malhotra S et al., 2005); 및 다발성 경화증과 관련하여 Storer et al.(Storer PD et al., 2005)에서도 찾아볼 수 있다.
- [0007] 발견되어 온 PPAR에 대한 상기 다양한 역할은 PPAR[알파], PPAR[감마] 및 PPAR[델타]가 죽상경화성 플라크 형성 및 안정, 혈정증, 혈관 긴장도, 혈관신생, 암, 임신, 폐질환, 자가면역 질환, 및 신경질환을 포함하는, 맥관구조가 관여하는 다양한 사건에 중요한 역할을 한다는 것을 제시한다.
- [0008] 고중성지방혈증의 치료에 유용한 것으로 입증되어온 양친매성 카르복실산인 피브레이트는 PPAR[알파] 리간드이다. 클로피브레이트 및 페노피브레이트는 PPAR[감마]에 비해 10배의 선택성으로 PPAR α 를 활성화시키는 것으로 제시된다. 베자피브레이트는 3가지 모든 PPAR 이소형에 대해 유사한 효능을 보이는 판-아고니스트로서 작용한다. 피브레이트는 지방산의 대사와 연관된 유전자(아실 CoA 신타아제, 지단백질 리파아제, 지방산 수송 단백질 등) 및 PPAR[알파]의 활성화에 의해 트리글리세라이드(TG) 및 콜레스테롤 대사에 관여하는 아포지방단백질(AI, AII, AV, CIII) 유전자의 발현을 조절하고, TG 및 LDL 콜레스테롤을 감소시키고 HDL 콜레스테롤을 증가시키는 것으로 공지되어 있다(Bocher V et al., 2002, Lefebvre P et al., 2006). 그러므로, 페노피브레이트는 과지질혈증에 대한 치료적 약물로서 매우 효과적인 것으로 공지되어 있다. PPAR[알파]는 또한 항염증 및 항증식 효과를 발휘하며, 콜레스테롤의 유출을 자극하여 대식세포에서의 콜레스테롤 축적의 전-죽상발생 효과를 방지한다(Lefebvre P et al.). 페노피브레이트는 혈압에 대해서는 명백한 효과 없이 고혈압 SHR 래트의 신장에서 단백질, 염증 세포 모집 및 세포외 매트릭스(ECM) 단백질 침착을 유의하게 감소시켰다. 신장 NAD(P)H 옥시다아제의 활성 감소, Cu/Zn SOD의 활성 증가, 및 p38MAPK 및 JNK 의 인산화 증가를 동반하는 산화 스트레스의 현저한 감소가 페노피브레이트 처리된 SHR 래트의 신장에서 검출되었다(Hou X et al., 2010). 페노피브레이트는 재관류 후 30분에 허혈성 뇌에서 과산화물 생성, 단백질 산화 및 뇌경색 크기를 유의하게 감소시켰다(Wang G et al., 2010). 페노피브레이트 투여는 대뇌 뇌경색 부피를 유의하게 감소시키고, 허혈성 구역 내로의 중성구침윤 및 미세아교세포 활성화를 감소시킨다(Ouk T et al., 2009). 상기 효과는 허혈후 뇌피 기능 이상의 부분적 방지와 연관되었다.
- [0009] 티아졸리딘디온이 PPAR[감마]와의 직접적인 상호작용을 통해 이들의 치료 효과를 매개한다는 발견은 이것을 글루코오스 및 지질 항상성의 핵심 조절자로서의 표적으로 만들었다. PPAR[감마]는 인슐린 저항성을 개선하여, 혈당강하 효과를 갖는다. PPAR[감마]에 대해 공지된 리간드에는 합성 화합물, 예컨대 불포화 지방산(예를 들어, [알파]-리놀렌산, 에이코사펜타에노산, 도코사헥사엔산) 및 티아졸리딘-유형 항당뇨병 약물(예를 들어, 트로글리타존, 피오글리타존, 로지글리타존)이 포함된다(Bhatia V and Viswanathan P, 2006, Nagy L et al., 1998). 상기 리간드는 큰 지방세포의 증식증을 억제하고 인슐린-민감성 작은 지방세포의 수를 증가시켜, 인슐린 저항성을 향상시키고 혈액 글루코오스 수준을 감소시키는 것으로 공지되어 있다(Tontonoz P and Spiegelman BM, 2008, Walczak R and Tontonoz P, 2002).
- [0010] PPAR 및 대식세포를 연관지으려는 초기의 발견 중 하나는 PPAR[감마]가 인간 및 쥐과 죽상경화 병반의 대식세포-유래 포말 세포에서 높게 발현되었다는 것이다. 이후, PPAR[감마]가 인간 및 쥐과 단핵구/대식세포에서 발현된다는 것이 증명되었다. 기능적으로, PPAR[감마]는 단핵구의 분화 및 활성화 및 염증 활성의 조절에 역할을 한다

는 것이 제시되었다(Chawla A et al., 2001, Li AC et al., 2004). 많은 연구가 PPAR[감마] 리간드가 대식세포-매개 염증 반응을 억제하는 것을 증명하였다. 티아졸리딘디온은 많은 상기 매개체(젤라티나아제 B, IL-6, TNF-a, 및 IL-1 포함)의 분비를 억제하고 또한 유도성 NOS(iNOS)의 발현 유도 및 스캐빈저 수용체의 전사를 감소시키는 것으로 밝혀졌다(Chawla A et al., 2001, Li AC et al., 2004).

[0011] PPAR[감마]의 적합성이 여러 인간 자가면역 질환 및 자가면역 질환의 동물 모델에서 연구되었다. Kawahito et al. 은 류마티스 관절염 환자에서 활막 조직이 PPAR[감마]를 발현한다는 것을 입증하였다(Kawahito Y et al., 2000). PPAR[감마]는 대식세포에서 높게 발현되는 것으로 발견되었고, 적절한 발현이 활막 표층 섬유아세포 및 EC에서 명시되었다. 15d-PGJ2 및 트로글리타존에 의한 PPAR[감마]의 활성화는 시험관 내에서 RA 활막세포 세포자멸사를 유도하였다. PPAR[감마]가 새롭게 단리된 T 세포에서 기능적으로 관련이 있거나 활성화에서 초기에 기능적으로 관련이 있게된다는 것을 제시하였다. 상기 연구에서, PPAR[감마]에 대한 2개의 리간드가 T-세포 클론에 의한 IL-2 분비의 억제를 매개하였고, 이러한 클론의 IL-2-유도된 증식을 억제하지 않았다는 것이 또한 입증되었다. 여러 연구는 자가면역 질환의 변형 동물 모델에서의 PPAR[감마] 리간드의 역할을 조사하였다. Su et al. 은 염증성 장 질환의 마우스 모델에서, 티아졸리딘디온이 결장 염증을 현저하게 감소시키는 것을 보여주었다(Su CG et al., 1999). 상기 효과가 높은 수준의 PPAR[감마]를 발현하고 염증성 사이토카인을 생성할 수 있는 결장 상피 세포에 대한 직접적인 효과의 결과일 수 있다는 것을 제시하였다. Kawahito et al.은 PPAR[감마] 리간드인 15d-PGJ2 및 트로글리타존의 복강내 투여가 아췌판트-유도된 관절염을 개선했다는 것을 입증하였다(Kawahito Y et al., 2000). Niino 및 Feinstein은 실험 알레르기성 비염수염에 대한 티아졸리딘디온의 효과를 실험하였고 상기 치료가 다발성 경화증의 상기 마우스 모델에서 염증을 완화시키고 임상적 증상을 감소시키는 것을 발견하였다(Feinstein DL et al., 2002, Niino M et al., 2001).

[0012] 알츠하이머 질환(AD)은 뇌 내의 베타-아밀로이드 피부질의 세포외 침착 및 아밀로이드 플라크와 연관된 소교세포의 활성화를 특징으로 한다. 활성화된 소교세포는 이어서 다양한 범위의 염증성 생성물을 분비한다. Kitamura et al.은 특이적 항체를 사용하여 정상 및 AD 뇌에서의 PPAR[감마] 및 COX-1, COX-2의 발현을 평가하였고 AD 뇌에서 상기 부분의 발현이 증가되었음을 발견하였다(Kitamura Y et al., 1999). 비스테로이드성, 항-염증 약물(NSAID)은 AD의 발병 및 위험을 감소시키고 질환 전개를 지연시키는데 유효한 것으로 제시되었다. Combs et al.은 NSAID, 티아졸리딘디온, 및 PGJ2(이들은 모두 PPAR[감마] 아고니스트임)가 소교세포 및 단핵구에 의한 염증성 생성물의 베타-아밀로이드-유도 분비를 억제하였다는 것을 입증하였다. PPAR[감마] 아고니스트는 IL-6 및 TNFα에 대한 유전자의 베타-아밀로이드-유도 발현 및 COX-2의 발현을 억제하는 것으로 보여졌다(Combs CK et al., 2000). Heneka et al.은 LPS 및 IFN-α의 래트 소뇌 내로의 마이크로주사가 소뇌 과립 세포에서의 iNOS 발현 및 후속 세포사를 유도하였다는 것을 입증하였다(Heneka MT et al., 2000). PPAR[감마] 아고니스트(트로글리타존 및 15d-PGJ2 포함)의 동시주사는 iNOS 발현 및 세포사를 감소시켰으나, 선택적 COX 억제제의 동시주사는 아무런 효과가 없었다. 전반적으로, AD에서의 연구는 PPAR[감마] 아고니스트가 뇌에서의 염증 반응을 조절할 수 있고 NSAID가 PPAR[감마]에 대한 이들의 효과의 결과로서 AD에서 도움을 줄 수 있을 것이라고 제시하는 것으로 여겨진다.

[0013] 페노피브레이트 및 로지글리타존의 저용량 조합이 약물 단독 또는 리시노프릴과의 치료와 비교하여 당뇨병-유도 실험 신증 및 신장 산화 스트레스의 완화에서 더욱 효과적이었다(Arora MK et al., 2010). 저용량으로의 페노피브레이트 및 로지글리타존의 공존 투여는 지질 변형의 감소, 신장 산화 스트레스의 감소 및 확실한 신장보호적 작용을 제공함으로써 당뇨병 유도 신증의 발달을 방해할 수 있었다.

[0014] PPAR 리간드는 또한 이중 PPAR[감마]/[알파] 아고니스트로서 확인되었다. 부가적인 PPAR[알파] 아고니스트 활성화에 의해 상기 계열의 화합물은 지질 장애의 동물 모델에서 항고혈당 활성화에 더해, 강력한 지질-변경 효능을 갖는다. KRP-297은 TZD 이중 PPAR[감마]/[알파] 아고니스트의 예이며(Murakami K et al., 1998); 게다가 DRF-2725 및 AZ-242는 비-TZD 이중 PPAR[감마]/[알파] 아고니스트이다(Cronet P et al., 2001, Lohray BB et al., 2001).

[0015] 최근, 지질 대사에서의 그의 작용을 더욱 잘 이해할 수 있게 하는 강력한 PPAR[델타] 리간드가 공개되었다(Barak Y et al., 2002, Oliver WR, Jr. et al., 2001, Tanaka T et al., 2003, Wang YX et al., 2003). db/db 마우스(Leibowitz MD et al., 2000) 및 비만 붉은털원숭이(Oliver WR, Jr. et al., 2001)에서의 상기 화합물의 주된 효과는 글루코오스에 대해서는 거의 영향을 주지 않으면서(비록 원숭이에서 인슐린 수준은 감소하였음) 고밀도 지단백질 콜레스테롤(HDL-C)의 증가 및 트리글리세라이드의 감소였다. HDL-C는 역 콜레스테롤 수송이라고 불리는 과정을 통해 말단 세포로부터 콜레스테롤을 제거하는 역할을 한다. HDL3의 아포지단백질 A-I 성분으로의 세포 콜레스테롤 및 인지질의 수송이라는 첫번째의, 속도-제한 단계는 ATP 결합 카세트 수송체

Al (ABCA1)에 의해 매개된다(Lawn RM et al., 1999). PPAR[델타] 활성화는 ABCA1의 전사 조절을 통해 HDL-C를 증가시키는 것으로 보인다(Oliver WR, Jr. et al., 2001). 그러므로, 대식세포에서 ABCA1 mRNA를 유도함으로써, PPAR[델타] 아고니스트는 환자에서 HDL-C 수준을 증가시키고 죽상경화 병반 발생에서의 주요 인자 중 하나인 지질-적재 대식세포로부터 과량의 콜레스테롤을 제거할 수 있었다. 이것은 HDL-C에 대해 거의 영향이 없고 주로 LDL-C를 감소시키는 스타틴 약물 또는, 효능이 낮고 오직 적절한 HDL-C 증가만을 유도하는 유일한 시판되는 PPAR[알파] 아고니스트인 피브레이트에 대한 대안 요법일 것이다. 또한, 피브레이트와 같이, PPAR[델타] 아고니스트는 심혈관 질환에 대한 부가적인 위험 인자인 트리글리세라이드를 또한 감소시키는 잠재력을 갖는다.

[0016] PPAR[델타]는 골격근 세포에서 높게 발현되며, 추가로 PPAR[델타]는 지방산 대사와 연관된 유전자의 발현에 관여하며 골격근 세포 또는 지방 조직에서 지방산 대사를 촉진하는 기능을 한다. 근원성 세포에서 수용체 발현이 특이적으로 결핍되도록 조작된 PPAR[델타] 조건부 녹-아웃 마우스는, 이들의 야생형 한배 새끼보다 40% 적은 위성 세포를 가졌고, 상기 위성 세포는 시험관 내에서 감소된 성장 속도 및 증식을 나타내었다(Angione AR et al., 2011). 게다가, 심독소-유도 손상 후 PPAR[델타] 근육의 재생이 악화되었다. 상기 결과는 골격근 대사 및 인슐린 민감성 조절에서의 PPAR[델타]의 작용을 지지한다. 상기 발견들과 연결되어, 골격근에서 PPAR[델타]를 과발현하도록 디자인된 형질전환 마우스는 고지방 식이-유도 비만 또는 인슐린 저항성이 발생될 가능성이 적어지고, 이들의 지방세포의 크기가 작아졌다.

[0017] 다양한 기타 메카니즘들에 의해, PPAR[델타] 아고니스트는 다른 유형의 염증, 특히 폐 염증과 연관된 질환의 예방, 역전 또는 치료에 유효하다. 마우스 거고근 미세순환에서 생체내 현미경을 사용하여, Piqueras et al.은 선택적 리간드 GW501516에 의한 PPAR[델타]의 활성화가 용량 의존적 방식으로 TNF-알파 유도된 백혈구 롤링(rolling) 유도, 부착 및 이동을 억제한다는 것을 보여주었다(Piqueras L et al., 2009). 게다가, PPAR[델타] 아고니스트는 거고근 후모세관정맥에서 ICAM-1, VCAM-1, 및 E-셀렉틴과 같은 부착 분자의 발현을 감소시켰다. 유사하게는, 유사하게는, TNF-알파-활성화 HUVEC에 대한 생리학적 흐름 하에 hPMN의 롤링 및 부착은 또한 GW501516에 의해 현저하게 억제되었다. 활성화된 내피에 대한 GW501516의 상기 억제 반응은 TNF-알파 유도 내피 GRO-방출 및 VCAM-1, E-셀렉틴, 및 ICAM-1 mRNA 발현의 감소를 동반하였다. 이를 취합하여, 상기 결과는 PPAR[델타]가 호중구-내피 세포를 표적으로 함으로써 흐름 하에 생체 내 및 시험관 내에서 급성 염증을 조정하는 것을 보여준다(Piqueras L et al., 2009).

[0018] 신(nephric) 국소빈혈이라고도 불리는 신장 국소빈혈은 통상 혈관의 기능적 수축 또는 급성 폐색으로 인한, 신장 또는 네프론 중 하나 또는 둘 모두에서의 혈액의 결핍이다. 급성 신장 국소빈혈은 유의한 이환률 및 사망률과 연관된다. 지난 50년 동안 상기 질환의 치료에 대해서는 거의 발전이 없었다. 현행으로는 투석이 유일한 효과적인 치료법이다. 몇몇 보고서에서 PPAR[알파](Portilla D et al., 2000), PPAR[감마](Sivarajah A et al., 2003) 및 PPAR[델타](Letavernier E et al., 2005)의 활성화와 급성 신장 국소빈혈로부터의 보호 사이의 관계를 제안하였다. PPAR[델타]의 보호 효과가 항-세포자멸사 Akt 신호 경로의 활성화로 인한 것이고 관상 상피 세포의 확산 증가를 촉진함으로써 이루어질 수 있다고 제안하였다.

[0019] 과지질혈증, 당뇨병, 또는 아테롬성 동맥 경화증에 다양하게 유용한 공지된 PPAR 델타 아고니스트의 예에는 L-165041(Leibowitz MD et al., 2000) 및 GW501516(Oliver WR, Jr. et al., 2001)이 포함된다. 당뇨병, 신증, 신경증, 망막증, 다낭성난소증후군, 고혈압, 국소빈혈, 뇌졸중, 과민성 장 질환, 염증, 백내장, 심혈관 질환, 대사 증후군, X 증후군, 과-LDL-콜레스테롤 혈증, 이상지질혈증(고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 혼합 과지질혈증, 및 저-HDL-콜레스테롤 혈증 포함), 아테롬성 동맥 경화증, 비만, 및 이의 지질 대사 및 에너지 항상성 합병증과 관련된 기타 장애의 치료를 위한 신규 PPAR 델타 아고니스트에 대한 추가의 필요가 있다.

[0020] 오래되고 잘 공지된 지질-저하 피브르산 유도제 베자피브레이트는 처음으로 임상 시험된 panPPAR 활성화제이다. 베자피브레이트는 HDL 콜레스테롤의 상당한 증가를 야기하고, 트리글리세라이드를 감소시키고, 인슐린 민감성을 향상시키고 혈액 글루코오스 수준을 감소시켜, 대사 증후군의 특징을 가진 환자에서 심혈관 사건 및 신규 당뇨병 발병률을 현저히 감소시킨다(Tenenbaum A et al., 2005). 베자피브레이트-기반 연구로부터 수득된 임상적 증거는 대사 증후군을 포함하는 조건에 대한 pan-PPAR 치료적 접근법의 개념을 강하게 지지한다.

[0021] 베자피브레이트 및 GW501516 모두는 간 트리글리세라이드 및 티오바르비투르산-반응물 함량의 메티오닌- 및 콜린-결핍(MCD)-식이-유도 증가 및 간세포 내의 지방 방출, 간 염증 및 활성화된 간 정상 세포의 수에서의 병리조직학적 증가를 억제하였다(Nagasawa T et al., 2006). 상기 모델에서, 두 리간드는 지방산 베타-산화와 연관된 간 mRNA의 수준을 증가시켰고 염증성 사이토카인 또는 케모카인과 연관된 상기 수준을 감소시켰다. 부가적으로, 베자피브레이트는 혈장 ALT의 수준의 증가는 특징적으로 감소시켰으나, 혈장 아디포넥틴에서는 향상시켰고, 이

의 수용체의 mRNA 발현 수준은 증가시켰다. 상기 결과는 panPPAR 활성화제가 비-알코올성 지방간염을 개선할 수 있다는 것을 제시한다.

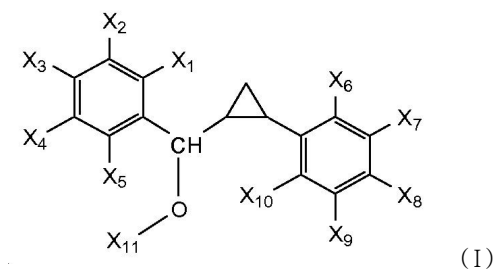
[0022] 베자피브레이트 경색 예방(BIP) 연구 결과는 당뇨병 환자에서, 2년에 걸친 베자피브레이트 투여가 베타 세포 기능의 점진적인 쇠퇴 및 인슐린 저항성의 증가를 방지한다는 것을 입증하였다(Tenenbaum H et al., 2007). BIP 시험에서의 베자피브레이트 요법은 시험 과정 동안 비연구 지질 저하 약물의 불균형된 사용에도 불구하고 또한 유의한 장기간 심혈관 예방과도 연관이 있었다(Goldenberg I et al., 2008). BIP 시험의 16년 사망률 추적 조사 결과는 베자피브레이트 요법에 할당된 환자가 플라시보-할당된 환자와 비교하여 장기간 사망률의 위험에서 유의한 11% 감소를 경험했다는 것을 입증하였다(Goldenberg I et al., 2009).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0023] 본 발명의 요약

[0024] 본 발명은 하기 일반식을 갖는 1,3-디페닐프로판으로부터 유도된 신규 화합물을 제공한다:



[0025]

[0026] 식 중,

[0027] X1은 할로젠 원자, 수소 원자, R1 또는 G1-R1 기를 나타내고;

[0028] X2는 할로젠 원자, 수소 원자, R2 또는 G2-R2 기를 나타내고;

[0029] X3은 할로젠 원자, 수소 원자, R3 또는 G3-R3 기를 나타내고;

[0030] X4는 할로젠 원자, 수소 원자, R4 또는 G4-R4 기를 나타내고;

[0031] X5는 할로젠 원자, 수소 원자, R5 또는 G5-R5 기를 나타내고;

[0032] 동일 또는 상이한 X6, X7, X9 및 X10은 할로젠 원자, 수소 원자, 또는 알킬기를 나타내고;

[0033] X8은 G8-R8 기를 나타내고;

[0034] 동일 또는 상이한 R1, R2, R3, R4 및 R5는 알킬기, 바람직하게는 할로젠화 알킬기를 나타내고;

[0035] R8은 하나 이상의 COOR12 기로 치환된 알킬기를 나타내고;

[0036] R12는 수소 원자 또는 알킬기를 나타내고;

[0037] 동일 또는 상이한 G1, G2, G3, G4, G5, 및 G8은 산소 원자 또는 황 원자를 나타내고;

[0038] X11은 아릴기 또는 시클로알킬기로 치환된 또는 미치환된 알킬기를 나타냄.

[0039] 본 발명에 따른 화합물은 고유한 PPAR 아고니스트 특성을 갖는다.

[0040] 그러므로 본 발명의 화합물은 대사성 및/또는 염증성 질환, 예컨대: 과체중 상태, 식욕이상 항진증, 거식증, 과지질혈증, 이상지질혈증, 저알파지질단백혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 저 HDL, 대사 증후군, 비-알코올성 지방 간 질환(NAFLD), 비-알코올성 지방간염(NASH), 간 섬유증과 연관된 질환, 예컨대 원발성 담즙성 간경변, 바이러스 간염, 또는 약물-유도 간염, 알코올성 간 질환, 유형 2 당뇨병, 유형 1 당뇨병, 파인슐린혈증, 내당능 손상, 인슐린 저항성, 신경증의 당뇨병성 합병증, 신증, 망막증, 당뇨병성 발 궤양 또는 백내장, 고혈압, 관상동맥성 심장 질환, 심부전, 울혈성 심부전, 아테롬성 동맥 경화증, 동맥경화증, 뇌졸중, 뇌혈관 질환, 심근 경색, 말초 동맥 질환, 백반증, 포도막염, 낙엽천포창, 봉입체 근염, 다발근육염, 피부근염, 경피증, 그레이브스병, 하시모토 질환, 만성 이식편 대 숙주 질환, 류마티스 관절염, 염증성 대장 증후군, 크론 질환,

전신성 홍반성 낭창, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 다낭성 신장 질환, 다낭성난소 증후군, 췌장염, 신염, 간염, 습진, 건선, 피부염, 손상된 상처 치유, 알츠하이머 질환, 파킨슨씨 질환, 근위축성 측삭 경화증, 척수손상, 급성 산재성 뇌척수염, 길랑-바레 증후군, 혈정증, 대장 또는 소장의 경색, 신부전, 발기 장애, 요실금, 신경성 방광, 안과 염증, 황반변성, 병리적 신혈관 형성, HCV 감염, HIV 감염, 또는 헬리코박테르 파일로리 감염의 치료에 특히 관심이 있다.

[0041] 이들은 특히 대사 증후군과 연관된 말초 및/또는 중추 질환, 예컨대 다양한 형태의 지방간염, 유형 2 당뇨병, 다양한 신경변성 장애, 예컨대 알츠하이머 질환, 파킨슨씨 질환 또는 다발성 경화증의 치료에 유용하다.

과제의 해결 수단

[0042] **본 발명의 상세한 설명**

[0043] 본 발명의 문맥에서, "알킬"이라는 용어는 특히 1 내지 24개의, 바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는, 포화된, 선형, 분지형 또는 시클릭의, 할로젠화된 또는 할로젠화되지 않은 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들어, 알킬기는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-이소부틸, sec-부틸, 펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 또는 시클로헥실기일 수 있다.

[0044] "시클로알킬"이라는 용어는 상기 정의된 바와 같은 특정 알킬기를 지칭하고 하나 이상의 사이클을 형성한다. 시클로알킬기는 더욱 구체적으로는 3 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는다, 예를 들어: 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸기.

[0045] "아릴"이라는 용어는 N, O, S 또는 P 중에서 선택되는 하나 또는 여러 개의 헤테로원자가 임의로 삽입되는(더욱 구체적으로는 "헤테로아릴"로 불림) 바람직하게는 5 내지 14개의 탄소 원자, 유리하게는 6 내지 14 개의 탄소 원자를 포함하는 방향족 기를 말한다. 이들은 일반적으로 모노- 또는 비-시클릭이고, 유리하게는 6 내지 14개의 탄소 원자를 포함한다, 예컨대 페닐, α -나프틸, β -나프틸, 안트라세닐 또는 플루오레닐.

[0046] 할로젠 원자로서, 브롬, 염소, 불소 또는 요오드 원자가 이해된다.

[0047] 할로젠화된 알킬 라디칼은 하나 이상의 할로젠 원자를 포함하거나 트리플루오로메틸과 같이 전체적으로 할로젠화된(퍼할로젠화된) 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다.

[0048] 본 발명은 또한 일반식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및/또는 용매화물을 포함한다. 본 발명은 또한 일반식 (I)의 화합물의 대사물질 또는 프로드러그에 관한 것이다. 본 발명은 또한 일반식 (I)의 화합물의 광학적 및 기하학적 이성질체, 및 이의 혼합물을 포함한다. 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 갖고, 분리된, 순수한 또는 부분적으로 순수한 이의 입체이성질체 또는 라세믹 혼합물로서 입체이성질체(광학 이성질체)가 본 발명의 범주에 포함된다.

[0049] 특정 구현예에서, X1, X2, X3, X4 및 X5 중 하나 이상이 각각 R1, R2, R3, R4 및 R5를 나타내는 경우, 상기 R1, R2, R3, R4 또는 R5는 할로젠화된 또는 되지 않은 C1-C4 알킬기, 더욱 구체적으로는 메틸 또는 트리플루오로메틸기이다.

[0050] 특정 구현예에서, X1, X2, X3, X4 및 X5 중 하나 이상이 각각 G1-R1, G2-R2, G3-R3, G4-R4 및 G5-R5를 나타내는 경우, 상기 R1, R2, R3, R4 또는 R5는 할로젠화된 또는 되지 않은 C1-C4 알킬기, 더욱 구체적으로는 메틸 또는 트리플루오로메틸기이다.

[0051] 본 발명의 양상에서, 화합물은 X1, X2, X3, X4 및 X5 기 중 3개 이상, 더욱 특히 3 또는 4개가 수소 원자인, 바람직하게는 X2, X4 및 X5가 수소 원자이거나 X1, X2, X4 및 X5가 수소 원자인 화학식 (I)의 화합물이다.

[0052] 또다른 특정 구현예에서, X1, X2, X3, X4 및 X5 기는 각각 R1, R2, R3, R4 및 R5를 나타내고, 상기 R1, R2, R3, R4 및 R5는 할로젠화된 또는 되지 않은 C1-C4 알킬기, 더욱 구체적으로는 메틸 또는 트리플루오로메틸기이다.

[0053] 본 발명의 하나의 특정 양상은 X3이 할로젠 원자(예를 들어, F 또는 Br), R3 또는 G3-R3 기를 나타내고, X1이 할로젠 원자(예를 들어, F 또는 Br) 또는 더욱 특히 수소 원자를 나타내는 일반식 (I)의 화합물에 관한 것이다. 상기 구현예에 따르면, 본 발명의 화합물은 더욱 특히 X2, X4 및 X5가 수소 원자인 화학식 (I)의 화합물이다.

[0054] 본 발명의 또다른 특정 양상은 X1이 할로젠 원자(예를 들어, F 또는 Br), R1 또는 G1-R1 기를 나타내고, X3이

할로젠 원자(예를 들어, F 또는 Br) 또는 더욱 특히 수소 원자를 나타내는 일반식 (I)의 화합물에 관한 것이다. 상기 구현예에 따르면, 본 발명의 화합물은 더욱 특히 X2, X4 및 X5가 수소 원자인 화학식 (I)의 화합물이다.

[0055] 본 발명 또는 상기 기재된 특정 구현예에 따르면, X3 또는 X1이 각각 R3 또는 R1 기를 나타내는 경우, 상기 R3 또는 R1 기는 바람직하게는 메틸 또는 트리플루오로메틸기이다.

[0056] 본 발명 또는 상기 기재된 특정 구현예에 따르면, X3 또는 X1이 각각 G3-R3 또는 G1-R1 기를 나타내는 경우, 상기 G3-R3 또는 G1-R1 기는 바람직하게는 메톡시(-OCH3), 메틸티오(-SCH3), 트리플루오로메톡시(-OCF3) 또는 트리플루오로메틸티오(-SCF3)이다.

[0057] 본 발명의 또다른 특정 양상은 X7 및 X9 기 중 하나 이상이 수소 원자가 아닌 일반식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0058] 본 발명의 특정 양상에 따르면, 화합물은 X6, X7, X9 및 X10이 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자 또는 알킬기를 나타내고; X7 및 X9 기 중 하나 이상이 수소 원자가 아닌 화학식 (I)의 화합물이다. 따라서, X7은 수소이고, X9가 알킬기 또는 할로젠 원자이거나, X9가 수소이고 X7이 알킬기 또는 할로젠 원자이고, 동일 또는 상이한 X7 및 X9 모두는 알킬기 및/또는 할로젠 원자이다. X7 및/또는 X9가 알킬기인 경우, 상기 알킬기는 바람직하게는 (C1-C4)알킬기, 예컨대 메틸기이다.

[0059] 본 발명의 양상에서, 화합물은 X6 및 X10이 독립적으로 할로젠 원자, (C1-C4)알킬기, 또는 더욱 바람직하게는 수소 원자를 나타내는 화학식 (I)의 화합물이다. X6 및 X10 중 하나 이상이 (C1-C4)알킬기를 나타내는 경우, 상기 알킬기는 바람직하게는 메틸 또는 트리플루오로메틸기이다.

[0060] 본 발명의 또다른 특정 양상은 X6 및 X7이 할로젠 원자(바람직하게는 염소)이고 X9 및 X10이 수소 원자이거나 X9 및 X10이 할로젠 원자(바람직하게는 염소)이고 X6 및 X7이 수소 원자인 일반식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0061] 본 발명의 또다른 특정 양상은 G8이 산소 원자인 일반식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0062] 본 발명의 또다른 특정 양상은 R8이 (C1-C4)알킬기인 일반식 (I)의 화합물에 관한 것이다. (C1-C4)알킬기는 바람직하게는 선형 또는 더욱 바람직하게는 분지형이다. R8의 예에는 -CH(CH3)-, 및 -C(CH3)2- 이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0063] 본 발명의 특정 양상에 따르면, R12는 수소 또는 (C1-C4)알킬기이다. (C1-C4)알킬기는 선형 또는 바람직하게는 분지형이다. 이것은 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, 이소부틸, 바람직하게는 이소프로필 또는 tert-이소부틸일 수 있다.

[0064] 본 발명의 또다른 특정 양상은 X11이 아릴기 또는 시클로알킬기로 치환된 또는 치환되지 않은 선형 또는 분지형의 (C1-C4)알킬기를 나타내는 일반식 (I)의 화합물에 관한 것이다. 바람직하게는, 아릴기는 페닐기이다. 바람직하게는, 시클로알킬은 시클로헥실기이다.

[0065] 본 발명의 특정 양상에 따르면, X11은 선형 (C1-C4)알킬기, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 또는 n-부틸기이다.

[0066] 본 발명의 추가의 특정 구현예에 따라 특정 치환기를 나타내는 일반식 (I)의 바람직한 화합물의 목록은 도 3에 제시되고 하기를 포함한다:

표 1

화합물 번호	입체이성질체		명칭
	라세미체	거울상순수	
1-1	√		2-(4-(2-(메톡시(4-브로모페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산
1-2	√		
2-1	√		2-(4-(2-(메톡시(4-메틸페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산
3-1	√		2-(4-(2-(메톡시(4-(메틸티오)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산
3-2	√		
4-1	√		2-(4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산
4-2	√		
5-1	√		2-(4-(2-(부틸옥시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산
5-2	√		

6-1	√		2-(4-(2-(시클로헥실에틸옥시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-
6-2	√		디메틸페녹시)-2-메틸프로판산
7-1	√		2-(4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2-메틸페녹시)-2-메틸프로판산
7-2	√		
8-1	√		2-(4-(2-(메톡시(4-(프로필옥시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-
8-2	√		디메틸페녹시)-2-메틸프로판산
9-1	√		2-(4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메틸티오)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산
10-1	√		2-(4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산
10-2	√		
11-1	√		2-(4-(2-(벤질옥시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산
11-2	√		
12-1	√		2-(4-(2-(메톡시(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산
12-2	√		
13-1	√		2-(4-(2-(메톡시(2-(트리플루오로메틸옥시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산
13-2	√		
14-1	√		2-(4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산
14-2	√		
14-1-1		√	
14-1-2		√	
14-2-1		√	
14-2-2		√	
15-1	√		2-(2-이소프로필-4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)페녹시)-2-메틸프로판산
15-2	√		
16-1	√		2-(4-(2-((2,4-비스(트리플루오로메틸)페닐)(메톡시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산
16-2	√		
17-1	√		2-(4-(2-(메톡시(2-메톡시-4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산
18-1	√		2-(4-(2-((2-(헥실옥시)페닐)(메톡시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산
19-1	√		2-(2-브로모-4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)페녹시)-2-메틸프로판산
20-1	√		2-(2,6-디플루오로-4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)페녹시)-2-메틸프로판산
21-1	√		2-(2-시클로프로필-4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)페녹시)-2-메틸프로판산

[0068] 특정 양상에서, 본 발명은 2-(4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로판산에 관한 것이다.

[0069] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 화합물에는 순수 또는 혼합된 이들의 입체이성질체(부분입체이성질체, 거울상이성질체), 라세믹 형태, 이들의 기하학적 이성질체, 이들의 염, 이들의 수화물, 이들의 용매화물, 이들의 고체 형태, 및 이들의 혼합물이 포함된다.

[0070] 본 발명에 따른 화합물은 여러 개의 비대칭 중심을 포함한다. 본 발명에는 순수 또는 혼합된 입체이성질체(부분입체이성질체, 거울상이성질체), 뿐 아니라 라세믹 형태 및 기하학적 이성질체가 포함된다. 거울상이성질체적으로 순수한(또는 풍부한) 혼합물이 요망되는 경우, 이것은 최종 생성물 또는 키랄 중간체의 정제에 의해, 또는 당업자에 의해 공지된 합성 방법, 예컨대 비대칭 합성, 효소 분해, 부분입체이성질체 염 형성을 통한 분해 또는 키랄 정지상을 사용하는 크로마토그래피에 의해 획득될 수 있다.

[0071] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 화합물의 "약학적으로 허용가능한" 염에 관한 것이다. 일반적으로, 상기 용어는 유기 또는 무기 염기 또는 산으로부터 획득되는 약간- 또는 무-독성인 염을 지칭한다. 상기 염은 본 발명에 따른 화합물의 최종 정제 단계 동안 또는 정제된 화합물 내로의 염의 도입에 의해 획득될 수 있다.

[0072] 본 발명에 따른 일부 화합물 및 이들의 염은 여러 고체 형태로 안정할 수 있다. 본 발명에는 비정질, 다형

(polymorphous), 단일- 및 다중결정 형태가 포함되는 본 발명에 따른 화합물의 모든 고체 형태가 포함된다.

- [0073] 본 발명에 따른 화합물은 예를 들어 약학적으로 허용가능한 용매, 예컨대 물(수화물) 또는 에탄올과 함께 비-용해된 또는 용해된 형태로 존재할 수 있다.
- [0074] 하나 이상의 동위원소로 표지된 본 발명에 따른 화합물이 또한 본 발명에 포함되며: 상기 화합물은 구조적으로 동일하나 구조의 하나 이상의 원자가 동위원소(방사능이거나 아님)로 대체된 사실이 다르다. 본 발명에 따른 화합물의 구조에 포함될 수 있는 동위원소의 예는 각각 수소, 탄소, 산소 및 황, 예컨대 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S 중에서 선택될 수 있다. 방사능 동위원소가 특히 바람직한데 이들이 물질의 생체 내 생체이용능 연구의 범주에서 제조 및 검출이 용이하기 때문이다. 중동위원소(예컨대 ^2H)는 분석 연구에서 내부 표준으로서 사용될 수 있기 때문에 특히 바람직하다.
- [0075] 본 발명은 또한 상기 정의된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법은 도면에서 상세화된다.
- [0076] 합성 절차는 본 발명에서 "실시예"에서 특히 기재된 것들일 수 있다.
- [0077] 산출된 화합물은 당업자의 고유의 방법에 의해 분리될 수 있다. 이후 이들은 예를 들어, 의약 또는 화장품으로서 사용될 수 있다.
- [0078] 본 발명은 또한 의약으로서의 상기 기재된 바와 같은 화합물에 관한 것이다.
- [0079] 본 발명의 또다른 주제는 약학적으로 허용가능한 지지체 내에, 임의로 하나 또는 여러 개의 기타 치료적 및/또는 화장적 활성 성분과 조합으로 상기 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0080] 이것은 바람직하게는 대사성 및/또는 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 본 발명에 따른 화합물 또는 약학 조성물에 관한 것이다. 대사성 및/또는 염증성 질환은 더욱 특히 과체중 상태, 식욕이상 항진증, 거식증, 과지질혈증, 이상지질혈증, 저알파지질단백혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 저 HDL, 대사 증후군, 비-알코올성 지방 간 질환(NAFLD), 비-알코올성 지방간염(NASH), 간 섬유증과 연관된 질환, 예컨대 원발성 담즙성 간경변, 바이러스 간염, 또는 약물-유도 간염, 알코올성 간 질환, 유형 2 당뇨병, 유형 1 당뇨병, 과인슐린혈증, 내당능 손상, 인슐린 저항성, 신경증의 당뇨병성 합병증, 신증, 망막증, 당뇨병성 발 궤양 또는 백내장, 고혈압, 관상동맥성 심장 질환, 심부전, 울혈성 심부전, 아테롬성 동맥 경화증, 동맥경화증, 뇌졸중, 뇌혈관 질환, 심근 경색, 말초 동맥 질환, 백반증, 포도막염, 낙엽천포창, 봉입체 근염, 다발근육염, 피부근염, 경피증, 그레이브스병, 하시모토 질환, 만성 이식편 대 숙주 질환, 류마티스 관절염, 염증성 대장 증후군, 크론 질환, 전신성 홍반성 낭창, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 다낭성 신장 질환, 다낭성 난소증후군, 췌장염, 신염, 간염, 습진, 건선, 피부염, 손상된 상처 치유, 알츠하이머 질환, 파킨슨씨 질환, 근위축성 측삭 경화증, 척수손상, 급성 산재성 뇌척수염, 길랑-바레 증후군, 혈정증, 대장 또는 소장외의 경색, 신부전, 발기 장애, 요실금, 신경성 방광, 안과 염증, 황반변성, 병리적 신혈관 형성, HCV 감염, HIV 감염, 또는 헬리코박테르 파일로리 감염으로부터 선택된다.
- [0081] 더욱 구체적으로는, 이것은 대사 증후군과 연관된 말초 및/또는 중추 질환, 예컨대 다양한 형태의 지방간염, 유형 2 당뇨병, 다양한 신경변성 장애, 예컨대 알츠하이머 질환 및 파킨슨씨 질환의 치료에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0082] 본 발명에 따른 화합물 또는 약학 조성물은 바람직하게는 당뇨병 및/또는 신경변성 장애의 치료에 사용된다.
- [0083] 이것은 바람직하게는 신경병성 병리학, 더욱 구체적으로는 알츠하이머 또는 파킨슨씨 질환의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 약학 조성물이다.
- [0084] 본 발명의 또다른 주제는 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 화합물을 포함하는 영양 조성물에 관한 것이다.
- [0085] 본 발명의 또다른 주제는 대사성 및/또는 염증성 질환, 예컨대: 과체중 상태, 식욕이상 항진증, 거식증, 과지질혈증, 이상지질혈증, 저알파지질단백혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 저 HDL, 대사 증후군, 비-알코올성 지방 간 질환(NAFLD), 비-알코올성 지방간염(NASH), 간 섬유증과 연관된 질환, 예컨대 원발성 담즙성 간경변, 바이러스 간염, 또는 약물-유도 간염, 알코올성 간 질환, 유형 2 당뇨병, 유형 1 당뇨병, 과인슐린혈증, 내당능 손상, 인슐린 저항성, 신경증의 당뇨병성 합병증, 신증, 망막증, 당뇨병성 발 궤양 또는 백내장, 고혈압, 관상동맥성 심장 질환, 심부전, 울혈성 심부전, 아테롬성 동맥 경화증, 동맥경화증, 뇌졸중,

뇌혈관 질환, 심근 경색, 말초 동맥 질환, 백반증, 포도막염, 낙엽천포창, 봉입체 근염, 다발근육염, 피부근염, 경피증, 그레이브스병, 하시모토 질환, 만성 이식편 대 숙주 질환, 류마티스 관절염, 염증성 대장 증후군, 크론 질환, 전신성 홍반성 낭창, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 다낭성 신장 질환, 다낭 성난소증후군, 췌장염, 신염, 간염, 습진, 건선, 피부염, 손상된 상처 치유, 알츠하이머 질환, 파킨슨씨 질환, 근위축성 측삭 경화증, 척수손상, 급성 산재성 뇌척수염, 길랑-바레 증후군, 혈정증, 대장 또는 소장 의 경색, 신부전, 발기 장애, 요실금, 신경성 방광, 안과 염증, 황반변성, 병리적 신혈관 형성, HCV 감염, HIV 감염, 또는 헬리코박테리 파일로리 감염의 치료를 위해 의도되는 약학 조성물의 제조에 대해 이전에 기재된 바와 같은 하나 이상의 화합물의 용도에 관한 것이다. 더욱 구체적으로는, 본 발명의 주제는 당뇨병 또는 신경변성 장애, 특히 알츠하이머 질환, 파킨슨씨 질환 또는 다발성 경화증을 치료하기 위해 의도되는 약학 조성물의 제조를 위해 이전에 기재된 하나 이상의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0086] 예를 들어, 본 발명에 따른 화합물은 유리하게는 현재 시판되는 또는 개발 중인 기타 치료제 및/또는 화장품과 조합으로 투여될 수 있다.

[0087] 본 발명은 또한 대상체, 특히 인간에게 상기 정의된 바와 같은 화합물 또는 약학 조성물을 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 상기 열거된 질환과 같은 대사성 및/또는 염증성 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

[0088] 본 발명의 문맥 내에서, "유효량"이라는 용어는 원하는 생물학적 결과를 산출하는데 충분한 화합물의 양을 말한다. 본 발명의 문맥 내에서, "대상체"라는 용어는 포유류, 더욱 특히 인간을 의미한다.

[0089] "치료"라는 용어는 치유적, 대증적, 또는 예방적 치료를 지칭한다. 그러므로 본 발명의 화합물은 공표된 질환을 갖는 대상체(예컨대 포유류, 특히 인간)에 대해 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 질환의 전개를 지연 시키거나 속도를 줄이거나 질환의 추가 전개를 방지하여, 대상체의 상태를 개선할 수 있다. 본 발명의 화합물은 최종적으로 질환이 정상적으로 발병할 수 있거나 질환 발병의 유의한 위험을 가진 건강한 대상체에게도 투여될 수 있다.

[0090] 본 발명에 따른 약학 조성물은 유리하게는 약학적 문맥 내에서 허용가능한 하나 또는 여러 개의 부형제 또는 담체(예를 들어, 약학적 용도에 적합하고 당업자에게 잘 공지된 식염수, 생리학적 용액, 등장성 용액 등)을 포함한다. 조성물은 분산제, 가용화제, 안정화제, 방부제 등으로부터 선택되는 하나 또는 여러 개의 작용제 또는 담체를 포함할 수 있다. 상기 제형(액체 및/또는 주사용 및/또는 고체)에 유용한 작용제 또는 담체는 특히 메틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리소르베이트 80, 만니톨, 젤라틴, 락토오스, 식물성 오일, 아카시아, 리포솜 등이다. 조성물은 결국에는 생약 형태에 의해 또는 장기간 및/또는 서방성 방출을 위한 장치에 의해, 주사용 현탁액, 젤, 오일, 알약, 좌제, 분말, 젤캡, 캡슐, 에어로졸 등의 형태로 제형화될 수 있다. 상기 유형의 제형에 있어서, 셀룰로오스, 카보네이트 또는 전분이 유리하게는 사용될 수 있다.

[0091] 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물은 상이한 방식 및 상이한 형태로 투여될 수 있다. 그러므로, 예를 들어, 이들은 전신적 방식으로, 경구로, 비경구로, 흡입으로, 또는 주사로(예를 들어 정맥주사), 근육내 경로로, 피하 경로로, 경피 경로로, 동맥 내 경로 등으로 투여될 수 있다. 주사의 경우, 화합물은 예를 들어 주사기 또는 관류를 사용하여 주사될 수 있는 액체 현탁액의 형태로 일반적으로 조건화된다.

[0092] 주사와 관련하여 속도 및/또는 용량은 환자, 병리학, 투여 형태 등에 따라, 당업자에 의해 조절될 수 있는 것으로 이해된다. 전형적으로, 화합물은 투여 당 1 μ g 내지 2g, 바람직하게는 투여 당 0.1mg 내지 1g의 용량으로 투여된다. 투여는 매일 또는 필요하다면 하루에 수회 이루어질 수 있다. 부가적으로는, 본 발명에 따른 조성물에는 기타 작용제 또는 활성 구성성분이 포함될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0093] 도 1a 및 1b - 라세미체 혼합물로서의 화학식 (I)의 화합물의 일반적인 합성 도식

Alk는 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다. 실시예 5에 기재되는 일반식 (I)의 화합물은 4회 반응 단계 및 1회(도 1a) 또는 2회(도 1a 및 도 2) 입체이성질체 분해 단계에서 출발 디페닐프로페논은 에스테르로부터 발생된다. 도 1a에서 묘사되는 바와 같이, 실시예 2에 언급된 디페닐프로페논은 고도로 부분입체이성질체 선택적인 단계부터 부분입체이성질체 특이적인 반응 단계로 프로토콜 A에 따라 실시예 3으로부터의 중간체 ((벤조일(시클로프로필))페닐 유도체를 제조하기 위해 사용된다. 이후 실시예 3으로부터의 중간체는 부분입체이성질체 형태의 혼합물로서 실시예 4로부터의 중간체 알코올을 제조하기 위해 사용된다. 상기 단계에서 예를 들어 실리카 겔 상 크로마토그래피(정상상(normal phase), 40-60 μ M)로서 부분입체이성질체 분해는, 거울상이성질체 쌍 실시예 4-

1-1 내지 4-14-1 및 4-2-1 내지 4-14-2 모두를 분리하기 위해 사용된다. 상기 거울상이성질체 쌍은 프로토콜 C를 사용하여 실시예 5로부터의 라세미체 알콕시(페닐)메틸)시클로프로필) 페닐을 제조하기 위해 개별적으로 사용된다. 마지막으로, 프로토콜 D를 사용하여, 실시예 6으로부터의 본 발명에 따른 화합물을 실시예 5에 기재된 화합물로부터 발생시킨다. 프로토콜 F를 사용하고 실시예 5-19-1로부터 출발하여 실시예 5-21-1의 합성에 의해 설명된 바와 같이 추가의 치환이 도입될 수 있다(도 1b).

도 2 - 순수한 거울상이성질체 형태의 화학식 (I)의 화합물의 일반적인 합성 도식

본 발명에 따른 화합물은 당업자에 의해 공지된 합성 방법, 예컨대 비대칭 합성, 효소 분해, 부분입체이성질체 염 형성을 통한 분해 또는 키랄 정지상을 사용하는 크로마토그래피를 사용하여 순수 거울상이성질체 형태로 제조될 수 있다. 도 2에 명시된 바와 같이 예로서, 실시예 4로부터의 중간체 화합물은 HPLC 키랄 크로마토그래피에 의해 분리되어 순수 거울상이성질체를 발생시킨다. 프로토콜 C 및 D를 사용하여, 상기 거울상이성질체는 실시예 5 및 6에 요약된 바와 같이 이어서 개질되어 본 발명에 따른 거울상순수 화합물을 발생시킨다.

도 3 - 본 발명에 따른 일반식 (I)의 특이적 화합물.

도 4 - db/db 마우스에서 글루코오스 항상성 파라미터에 대한 화합물 14-1-2의 효과

당뇨병 db/db 마우스에 재료 및 방법에 기재된 바와 같이 위영양에 의해, Cpd₁₄₋₁₋₂(3mg/kg/일)를 처리하였다. 비-금식 혈당증(A) 및 당화 헤모글로빈(HbA1c)(B)을 각각 제30일(D30) 및 제37일(D37)에 측정하였다.

도면에서 사용되는 약어:

- Cpd: 화합물
- DMSO: 디메틸 술폭시드
- de: 부분입체이성질체 과량
- Ex: 실시예
- Eq: 당량
- ee: 거울상이성질체 과량
- ESI-MS 전기분무 이온화 - 질량 분광분석
- Fig.: 도면
- IPA 이소프로필 알코올
- HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피
- MHz: 메가 헤르츠
- NMR 핵자기 공명
- ppm 백만 당 부(part per million)
- R_f: 체류 인자
- R_t: 체류 시간
- RT: 실온
- TFA 트리플루오로아세트산
- TLC 박막 크로마토그래피
- V: 부피

통계 분석

통계 연구는 분산의 스튜던트(Student) t-검정 (*/**/**) 및/또는 단변량 ANOVA 분석 후, Tukey 검정 (^o/_{oo}/_{ooo})으로 이루어진다. 결과를 파라미터 p의 값에 따라 대조군과 비교하였다:

^o/_{*}: p<0.05; ^{oo}/_{**}: p<0.01; ^{ooo}/_{***}: p<0.001.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0094] 고유한 시약 및 촉매는 시판된다(공급처: Aldrich, Alfa Aesar, Acros, Fluka 또는 Lancaster).

[0095] 양자 핵 자기 공명 스펙트럼(NMR ¹H)을 Bruker AC300P 분광계로, 적합한 중수소화 용매 중에 250, 300 또는 400MHz에서 측정하였다. 화학적 이동(δ)을 ppm(백만 당 부)으로 표현하고 NMR 신호의 분열을 통상의 약어로 기술하였다.

[0096] 실시예 1: 일반 프로토콜

[0097] 본원에 제공되는 화합물은 일반적으로 표준 합성 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 출발 물질은 일반적으로 Interchim, Sigma-Aldrich 또는 Carlo-Erba와 같은 시판 공급처로부터 쉽게 이용가능하거나, 본원에 기재된 바와 같이 또는, 당업자에게 공지된 합성 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0098] 본 발명의 화합물은 하기 제시되는 합성의 일반적인 방법 및 일반적인 프로토콜에 따라 제조된다. 일반식 (I)의 화합물의 제조에 적합한 대표적인 절차는 중간체 및 최종(도 1a & 1b 및 2) 화합물에 대한 반응 도식에 개요가 있다. 시약 및 조건은 조절될 수 있고, 대안적인 치환기를 갖는 또는 상기 화합물을 고수율 및/또는 고순도로 수득하기 위해 추가 화합물을 제조하기 위해 사용되는 부가적인 단계가 본 발명에서 사용된다. 최종 및 중간체 화합물은 양자 핵 자기 공명(¹H NMR)에 의해 구조적으로 특징화되었다. ESI-MS(Electrospray Ionisation-Mass Spectroscopy)에 의해 Q-TOF(Quadrupole-Time of Flight)에 대해 많은 분석을 수행하였다. 최종 및 중간체 화합물의 순도는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 및/또는 박막 크로마토그래피(TLC)에 의해 측정되었다.

[0099] 프로토콜 A:

[0100] 3목 둥근 바닥 플라스크에, 질소 분위기 하에서, 디페닐프로페논(1eq.)을 디메틸 술폭시드(0.2mol/L)에 용해하고, 0℃로 냉각시키고, 트리메틸옥소수소 요오다이드 및 NaH(1.2eq.)의 혼합물을 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 물에 희석하고, 에틸 아세테이트 또는 디에틸 에테르와 같은 용매로 추출하였다. 수합된 유기층을 염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상의 크로마토그래피로 정제하였다; 용리액: 석유 에테르/에틸 아세테이트: 95/5.

[0101] 프로토콜 B:

[0102] 메탄올(0.15 mol.L⁻¹) 중의 케톤(1eq.)의 빙냉 용액에 나트륨 보로히드라이드(3eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 희석 시트르산(1N)을 pH=5가 되도록 첨가하였다. 감압하 증발에 의해 메탄올을 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄 또는 에틸 아세테이트와 같은 용매로 희석하고, 포화 염화암모늄 용액으로 세정하였다. 유기층을 물로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 분리된 부분입체이성질체를 산출하고; 잇달아 1 내지 수 회의 정제를 수행하여 예를 들어 80% 내지 100% 범위의 높은 부분입체이성질체 과량을 수득할 수 있다; 다르게 표시되지 않는 경우, 용리액: 석유 에테르/에틸 아세테이트: 95/5.

[0103] 프로토콜 C:

[0104] 무수 N,N-디메틸포르마이드(0.1-0.2mol/L) 중의 알코올(1eq.)의 빙냉(-10℃) 용액을 수소화나트륨(1.6eq.)으로 처리하였다. 교반 10분 후, 적합한 할로게노알킬(1.2eq.)을 첨가하고, 교반을 실온에서 2 내지 15시간 동안 지속하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수합된 유기층을 염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압하 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하였다; 다르게 표시되지 않는 경우, 용리액: 석유 에테르/에틸 아세테이트: 95/5.

[0105] 프로토콜 D:

[0106] 에스테르(1eq.)를 메탄올/물: 2v/1v(0.1-1mol/L)의 혼합물에 용해하고, 고체 수산화나트륨을 첨가하였다(20eq.). 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 테트라히드로푸란(2v)을 첨가하였다. 부가적인 18시간의 교반 후, 반응 혼합물을 시트르산(2N) 용액 또는 염산(1N) 용액으로 산성화시키고(pH 2-3까지), 디클로로메탄으로 추출하였다. 수합된 유기층을 물, 염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하였다. 진공 하 용매 제거

후에, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상의 크로마토그래피로 정제하였다; 다르게 표시되지 않는 경우, 용리액: 디클로로메탄/메탄올: 98/2에서 95/5.

[0107] 프로토콜 E

[0108] 라세믹 혼합물을 Chiralpak AD-H 컬럼, 250x20 mm을 사용하는 분취용 HPLC 키랄 크로마토그래피로 정제하였다; 용리액: 헵탄/이소프로필 알코올(IPA), 트리플루오로아세트산(TFA): 96/4, 0.1%, 등용매 방법.

[0109] 프로토콜 F

[0110] 중간체 아릴 브로마이드(1eq.), 트리시클로헥실포스핀(0.2eq.), 시클로프로필보론산(3eq.) 및 인산칼륨(4eq.)을 질소 분위기 하에 톨루엔/물: 91v/9v (0.03mol/L)의 혼합물 내에 두었다. 팔라듐 아세테이트(0.1-1eq.)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하고, 물로 세정하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하였다. 진공 하 용매 제거 후에, 잔류물을 추가 정제 없이, 또는 필요한 경우 실리카 겔 컬럼 상의 크로마토그래피로 정제하여 사용하였다; 용리액: 석유 에테르/에틸 아세테이트: 95/5에서 9/1.

[0111] 실시예 2: 중간체 디페닐프로페논의 합성.

[0112] 출발 디페닐프로페논 에스테르(표 2)를 W02004005233에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

표 2

[0113]

출발 디페닐프로페논	¹ H NMR (MHz, 용매) 데이터
- Ex. 2-1: 에틸 2-(4-(3-(4-브로모페닐)-3-옥소프로프-1-엔일)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	- (250MHz, CDCl ₃) 1.37 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.50 (s, 6H); 2.25 (s, 6H); 4.30 (q, 2H, J=7.1Hz); 7.28 (s, 2H); 7.36 (d, 1H, J=15.7Hz); 7.64 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.72 (d, 1H, J=15.7Hz); 7.88 (d, 2H, J=8.1Hz)
- Ex. 2-2: 에틸 2-(4-(3-(4-메틸페닐)-3-옥소프로프-1-엔일)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	- (250MHz, CDCl ₃) 1.39 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.56 (s, 6H); 2.28 (s, 6H); 2.46 (s, 3H); 4.33 (q, 2H, J=7.1Hz); 7.31-7.34 (m, 4H); 7.45 (d, 1H, J=15.7Hz); 7.73 (d, 1H, J=15.7Hz); 7.96 (d, 2H, J=8.1Hz)
- Ex. 2-3: 에틸 2-(4-(3-(4-메틸티오페닐)-3-옥소프로프-1-엔일)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	- (250MHz, CDCl ₃) 1.37 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.50 (s, 6H); 2.25 (s, 6H); 2.54 (s, 3H); 4.30 (q, 2H, J=7.1Hz); 7.22-7.37 (m, 4H); 7.41 (d, 1H, J=15.7Hz); 7.71 (d, 1H, J=15.7Hz); 7.96 (d, 2H, J=8.1Hz)
- Ex. 2-4: 에틸 2-(4-(3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-3-옥소프로프-1-엔일)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	- (250MHz, CDCl ₃) 1.37 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.50 (s, 6H); 2.25 (s, 6H); 4.31 (q, 2H, J=7.1Hz); 7.30 (s, 2H); 7.37 (d, 1H, J=15.7Hz); 7.72 (d, 1H, J=15.7Hz); 7.76 (d, 2H, J=8.1Hz); 8.09 (d, 2H, J=8.1Hz)
- Ex. 2-5: 에틸 2-(4-(3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-3-옥소프로프-1-엔일)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	- (300MHz, CDCl ₃) 1.37 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.51 (s, 6H); 2.26 (s, 6H); 4.31 (q, 2H, J=7.1Hz); 7.30 (s, 2H); 7.32 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.39 (d, 1H, J=15.4Hz); 7.73 (d, 1H, J=15.4Hz); 8.07 (d, 2H, J=8.2Hz)
- Ex. 2-6: 에틸 2-(4-(3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-3-옥소프로프-1-엔일)-2-메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	- (250MHz, CDCl ₃) 1.24 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.65 (s, 6H); 2.28 (s, 3H); 4.25 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.64 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.27-7.38 (m, 4H); 7.47 (s, 1H); 7.75 (d, 1H, J=15.7Hz); 8.06 (d, 2H, J=8.1Hz)
- Ex. 2-7: 에틸 2-(4-(3-(4-(프로필옥시)페닐)-3-옥소프로프-1-엔일)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	- (250MHz, CDCl ₃) 1.06 (t, 3H, J=7.4Hz); 1.37 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.50 (s, 6H); 1.70-1.82 (m, 2H); 2.25 (s, 6H); 4.01 (t, 2H, J=7.4Hz); 4.30 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.97 (d, 2H, J=8.9Hz); 7.28 (s, 2H); 7.44 (d, 1H, J=15.6Hz); 7.70 (d, 1H, J=15.6Hz); 8.03 (d, 2H, J=8.9Hz)

- Ex. 2-8: 에틸 2-(4-(3-(4-(트리플루오로메틸티오)페닐)-3-옥소프로프-1-엔일)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	- (250MHz, CDCl ₃) 1.39 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.56 (s, 6H); 2.28 (s, 6H); 4.33 (q, 2H, J=7.1Hz); 7.32 (s, 2H); 7.40 (d, 1H, J=15.5Hz); 7.75 (d, 1H, J=15.5Hz); 7.80 (d, 2H, J=8.1Hz); 8.05 (d, 2H, J=8.1Hz)
- Ex. 2-9: 에틸 2-(4-(3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-3-옥소프로프-1-엔일)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	- (250MHz, CDCl ₃) 1.36 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.50 (s, 6H); 2.24 (s, 6H); 4.30 (q, 2H, J=7.1Hz); 7.21 (dd, 1H, J=15.7Hz); 7.26 (s, 2H); 7.45 (d, 1H, J=10.1Hz); 7.53 (d, 1H, J=8.1Hz); 7.61 (dd, 1H, J=15.8Hz); 7.87 (t, 1H, J=7.2Hz)
- Ex. 2-10: 에틸 2-(4-(3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-3-옥소프로프-1-엔일)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	- (250MHz, CDCl ₃) 1.38 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.49 (s, 6H); 2.22 (s, 6H); 4.30 (q, 2H, J=7.1Hz); 7.08 (d, 1H, J=16.0Hz); 7.22 (s, 2H); 7.33-7.43 (m, 2H); 7.45 (d, 1H, J=15.7Hz); 7.55 (td, 1H, J=8.1Hz, 1.9Hz); 8.09 (dd, 1H, J=8.1Hz, 1.9Hz)
- Ex. 2-11: 에틸 2-(2-이소프로필-4-(3-옥소-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)프로프-1-엔일)페녹시)-2-메틸프로파노에이트	- (300MHz, CDCl ₃) : 1.20-1.28 (m, 9H); 1.67 (s, 6H); 3.36 (m, 1H); 4.22 (q, 2H, J=7.0Hz); 6.62 (d, 1H, J=8.7Hz); 7.32-7.38 (m, 4H); 7.50 (d, 1H, J=2.3Hz); 7.75 (d, 1H, J=15.7Hz); 8.05 (m, 2H)
- Ex. 2-12: 에틸 2-(4-(3-(2,4-비스(트리플루오로메틸)페닐)-3-옥소프로프-1-엔일)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	- (300MHz, CDCl ₃) : 1.36 (t, 3H, J=7.0Hz); 1.49 (s, 6H); 2.22 (s, 6H); 4.30 (q, 2H, J=7.0Hz); 6.93 (d, 1H, J=16.3Hz); 7.15 (d, 1H, J=16.3Hz); 7.19 (s, 2H); 7.58 (d, 1H, J=8.4Hz); 7.90 (d, 1H, J=8.4Hz); 8.02 (s, 1H)
- Ex. 2-13: 에틸 2-(4-(3-(2-메톡시-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-3-옥소프로프-1-엔일)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	- (300MHz, CDCl ₃) : 1.36 (t, 3H, J=7.0Hz); 1.50 (s, 6H); 2.24 (s, 6H); 3.92 (s, 3H); 4.30 (q, 2H, J=7.0Hz); 6.82 (d, 1H); 6.90 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.20 (d, 1H, J=15.7Hz); 7.23 (s, 2H); 7.50 (d, 1H, J=15.7Hz); 7.62 (d, 1H, J=8.5Hz)
- Ex. 2-14: 에틸 2-(4-(3-(2-(헥실옥시)페닐)-3-옥소프로프-1-엔일)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	- (250MHz, CDCl ₃) : 0.79 (t, 3H, J=7.0Hz); 1.14-1.26 (m, 4H); 1.36 (t, 3H, J=7.0Hz); 1.39-1.46 (m, 2H); 1.48 (s, 6H); 1.72-1.83 (m, 2H); 2.22 (s, 6H); 4.04 (t, 2H, J=6.3Hz); 4.29 (q, 2H, J=7.0Hz); 6.94-7.03 (m, 2H); 7.21 (s, 2H); 7.34 (d, 1H, J=15.8Hz); 7.38-7.49 (m, 1H); 7.51 (d, 1H, J=15.8Hz); 7.62 (dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.8Hz)
- Ex. 2-15: 에틸 2-(2-브로모-4-(3-옥소-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)프로프-1-엔일)페녹시)-2-메틸프로파노에이트	- (250MHz, CDCl ₃) : 1.26 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.68 (s, 6H); 4.25 (q, 2H, J=7.2Hz); 6.81 (d, 1H, J=8.6Hz); 7.33 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.50 (d, 1H, J=15.7Hz); 7.43 (dd, 1H, J=8.6Hz, J=2.2Hz); 7.70 (d, 1H, J=15.7Hz); 7.88 (d, 1H, J=2.2Hz); 8.06 (d, 2H, J=8.5Hz)
- Ex. 2-16: 에틸 2-(2,6-디플루오로-4-(3-옥소-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)프로프-1-엔일)페녹시)-2-메틸프로파노에이트	- (250MHz, CDCl ₃) : 1.32 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.6 (s, 6H); 4.27 (q, 2H, J=7.2Hz); 7.13-7.24 (m, 2H); 7.3-7.42 (m, 3H); 7.65 (d, 1H, J=15.7Hz); 8.06 (d, 2H, J=8.5Hz)

[0114] **실시예 3: 본 발명에 따른 중간체 벤조일시클로프로필 유도체의 합성**

[0115] 도 1a에 묘사되고 표 3에 요약된 상기 중간체 화합물의 합성은 실시예 1에 기재된 프로토콜 A를 사용하여 실시되었다.

표 3

[0116]

실시예	체계적 명칭	
	출발 물질, 프로토콜, 수율.	¹ H NMR (MHz, 용매) 데이터

Ex. 3-1	- 에틸 2-(4-(2-(4-브로모벤조일)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 2-1, 프로토콜 A, - 수율: 93 %.	- (250MHz, CDCl ₃): 1.35 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.46 (s, 6H); 1.50-1.56 (m, 1H); 1.83-1.90 (m, 1H); 2.18 (s, 6H); 2.55-2.63 (m, 1H); 2.74-2.81 (m, 1H); 4.29 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.75 (s, 2H); 7.60 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.86 (d, 2H, J=8.6Hz).
Ex. 3-2	- 에틸 2-(4-(2-(4-메틸벤조일)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 2-2, 프로토콜 A, - 수율: 96%.	- (250MHz, CDCl ₃): 1.34 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.48 (s, 6H); 1.46-1.52 (m, 1H); 1.83-1.90 (m, 1H); 2.21 (s, 6H); 2.44 (s, 3H); 2.55-2.64 (m, 1H); 2.83-2.87 (m, 1H); 4.32 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.78 (s, 2H); 7.28 (d, 2H, J=8.3Hz); 7.93 (d, 2H, J=8.3Hz).
Ex. 3-3	- 에틸 2-(4-(2-(4-(메틸티오)벤조일)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 2-3, 프로토콜 A, - 수율: 96 %.	- (250MHz, CDCl ₃): 1.34 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.46 (s, 6H); 1.44-1.50 (m, 1H); 1.82-1.86 (m, 1H); 2.18 (s, 6H); 2.52 (s, 3H); 2.53-2.62 (m, 1H); 2.73-2.82 (m, 1H); 4.29 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.75 (s, 2H); 7.28 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.92 (d, 2H, J=8.6Hz).
Ex. 3-4	- 에틸 2-(4-(2-(4-(트리플루오로메틸)벤조일)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 2-4, 프로토콜 A, - 수율: 92 %.	- (250MHz, CDCl ₃): 1.36 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.47 (s, 6H); 1.50-1.56 (m, 1H); 1.86-1.94 (m, 1H); 2.19 (s, 6H); 2.59-2.67 (m, 1H); 2.78-2.85 (m, 1H); 4.29 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.76 (s, 2H); 7.73 (d, 2H, J=8.2Hz); 8.09 (d, 2H, J=8.2Hz).
Ex. 3-5	- 에틸 2-(4-(2-(4-(트리플루오로메톡시)벤조일)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 2-5, 프로토콜 A, - 수율: 94%.	- (300MHz, CDCl ₃): 1.36 (t, 3H, J=7.0Hz); 1.47 (s, 6H); 1.49-1.57 (m, 1H); 1.84-1.91 (m, 1H); 2.16 (s, 6H); 2.57-2.64 (m, 1H); 2.76-2.82 (m, 1H); 4.30 (q, 2H, J=7.0Hz); 6.76 (s, 2H); 7.29-7.33 (m, 2H); 8.03-8.07 (m, 2H).
Ex. 3-6	- 에틸 2-(4-(2-(4-(트리플루오로메톡시)벤조일)시클로프로필)-2-메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 2-6, 프로토콜 A, - 수율: 88%.	- (250MHz, CDCl ₃): 1.35 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.61 (s, 6H); 1.44-1.50 (m, 1H); 1.86-1.94 (m, 1H); 2.18 (s, 3H); 2.61-2.69 (m, 1H); 2.76-2.83 (m, 1H); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.61-6.65 (m, 1H); 6.87 (d, 1H, J=8.4Hz); 6.96 (s, 1H); 7.31 (d, 2H, J=8.6Hz); 8.04 (d, 2H, J=8.6Hz).
Ex. 3-7	- 에틸 2-(4-(2-(4-(프로필옥시)벤조일)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 2-7, 프로토콜 A, - 수율: 99%.	- (250MHz, CDCl ₃): 1.04 (t, 3H, J=7.4Hz); 1.35 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.46 (s, 6H); 1.44-1.50 (m, 1H); 1.75-1.89 (m, 3H); 2.18 (s, 6H); 2.51-2.59 (m, 1H); 2.76-2.83 (m, 1H); 3.96 (t, 2H, J=7.1Hz); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.76 (s, 2H); 6.92 (d, 2H, J=8.7Hz); 7.98 (d, 2H, J=8.7 Hz).
Ex. 3-8	- 에틸 2-(4-(2-(4-(트리플루오로메틸티오)벤조일)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 2-8, 프로토콜 A, - 수율: 80%.	- (250MHz, CDCl ₃): 1.35 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.47 (s, 6H); 1.50-1.57 (m, 1H); 1.84-1.91 (m, 1H); 2.19 (s, 6H); 2.59-2.65 (m, 1H); 2.79-2.83 (m, 1H); 4.29 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.77 (s, 2H); 7.72 (d, 2H, J=8.3Hz); 8.01 (d, 2H, J=8.3Hz).

Ex. 3-9	- 에틸 2-(4-(2-(2-플루오로-4-트리플루오로메틸벤조일)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 2-9, 프로토콜 A, - 수율: 77%.	- (250 MHz, CDCl ₃): 1.35 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.46 (s, 6H); 1.51-1.60 (m, 1H); 1.88-1.95 (m, 1H); 2.19 (s, 6H); 2.65-2.73 (m, 1H); 2.78-2.86 (m, 1H); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.76 (s, 2H); 7.38-7.46 (m, 1H); 7.41-7.47 (m, 1H); 7.68-7.74 (m, 1H).
Ex. 3-10	- 에틸 2-(4-(2-(2-트리플루오로메톡시벤조일)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 2-10, 프로토콜 A, - 수율: 80 %.	- (250 MHz, CDCl ₃): 1.36 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.45 (s, 6H); 1.50-1.56 (m, 1H); 1.84-1.91 (m, 1H); 2.17 (s, 6H); 2.66-2.75 (m, 2H); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.73 (s, 2H); 7.27-7.33 (m, 1H); 7.35-7.41 (m, 1H); 7.49-7.55 (m, 1H); 7.61-7.66 (m, 1H).
Ex. 3-11	- 에틸 2-(2-이소프로필-4-(2-(4-(트리플루오로메톡시)벤조일)시클로프로필)페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 2-11, 프로토콜 A, - 수율: 95%.	- (250 MHz, CDCl ₃) : 1.18-1.27 (m, 9H); 1.50-1.57 (m, 1H); 1.60 (s, 6H); 1.85-1.92 (m, 1H); 2.61-2.69 (m, 1H); 2.74-2.81 (m, 1H); 3.36 (hept, 1H, J=6.7Hz); 4.24 (q, 2H, J=7.0Hz); 6.6 (d, 1H, J=8.2Hz); 6.81 (dd, 1H, J=8.5Hz, 2.5Hz); 7.03 (d, 1H, J=2.5Hz); 7.28 (d, 2H, J=8.5Hz); 8.04 (d, 2H, J=8.5Hz)
Ex. 3-12	- 에틸 2-(4-(2-(2,4-비스(트리플루오로메틸)벤조일)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 2-12, 프로토콜 A, - 수율: 88%.	- (250MHz, CDCl ₃) : 1.34 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.45 (s, 6H); 1.59-1.68 (m, 1H); 1.93-2.01 (m, 1H); 2.16 (s, 6H); 2.43-2.50 (m, 1H); 2.69-2.78 (m, 1H); 4.28 (q, 2H, J=7.2Hz); 6.72 (s, 2H); 7.66 (d, 1H, J=8.2Hz); 7.88 (d, 1H, J=8.2Hz); 7.96 (br s, 1H)
Ex. 3-13	- 에틸 2-(4-(2-(2-메톡시-4-(트리플루오로메톡시)벤조일)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 2-13, 프로토콜 A, - 수율: 95%.	- (250MHz, CDCl ₃) : 1.39 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.42-1.51 (m, 7H); 1.91-1.96 (m, 1H); 2.21 (s, 6H); 2.48-2.58 (m, 1H); 2.82-2.91 (m, 1H); 3.73 (s, 3H); 4.32 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.74-6.81 (m, 3H); 6.83-6.95 (m, 1H); 7.68 (d, 1H, J=8.5Hz)
Ex. 3-14	- 에틸 2-(4-(2-(2-(헥실옥시)벤조일)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 2-14, 프로토콜 A, - 수율: 91%.	- (250MHz, CDCl ₃) : 0.88 (t, 3H, J=7.0Hz); 1.17-1.29 (m, 4H); 1.3-1.42 (m, 5H); 1.45 (s, 6H); 1.52-1.63 (m, 3H); 1.78-1.85 (m, 1H); 2.16 (s, 6H); 2.54-2.63 (m, 1H); 3.01-3.1 (m, 1H); 3.96 (t, 2H, J=6.5Hz); 4.28 (q, 2H, J=7.2Hz); 6.72 (s, 2H); 6.9-6.99 (m, 2H); 7.37-7.44 (m, 1H); 7.59 (dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.8Hz)
Ex. 3-15	- 에틸 2-(2-브로모-4-(2-(4-(트리플루오로메톡시)벤조일)시클로프로필)페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 2-15, 프로토콜 A, - 수율: 95%.	- (250MHz, CDCl ₃) : 1.29 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.47-1.55 (m, 1H); 1.62 (s, 6H); 1.85-1.92 (m, 1H); 2.59-2.67 (m, 1H); 2.74-2.82 (m, 1H); 4.26 (q, 2H, J=7.2Hz); 6.8 (d, 1H, J=8.5Hz); 6.99 (dd, 1H, J=8.5Hz, J=2.5Hz); 7.27-7.34 (m, 3H); 8.03 (d, 2H, J=8.5Hz)

Ex. 3-16	- 에틸 2-(2,6-디플루오로-4-(2-(4-(트리플루오로메톡시)벤조일)시클로프로필)페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 2-16, 프로토콜 A, - 수율: 83%.	- (250MHz, CDCl ₃) : 1.32 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.45-1.54 (m, 1H); 1.55 (s, 6H); 1.86-1.93 (m, 1H); 2.59-2.67 (m, 1H); 2.76-2.86 (m, 1H); 4.25 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.64-6.75 (m, 2H); 7.29-7.33 (m, 2H); 8.02-8.06 (m, 2H)

[0117]

실시예 4: 본 발명에 따른 중간체 알코올의 합성.

[0118]

도 1a에 묘사되고 표 4에 요약된 거울상이성질체 쌍의 합성은 실시예 1에 기재된 프로토콜 B를 사용하여 실시되었다. 순수 거울상이성질체(도 2)의 제조예로서, 실시예 4-5-1 및 4-5-2를 프로토콜 E에 따라 정제하여 순수 거울상이성질체, 실시예 4-5-1-1 및 실시예 4-5-1-2, 및 실시예 4-5-2-1 및 실시예 4-5-2-2 각각을 발생시켰다.

표 4

Ex.	체계적 명칭	
	출발 물질, 프로토콜, 정제, 수율.	¹ H NMR (MHZ, 용매) 데이터
Ex. 4-1-1	에틸 2-(4-(2-((4-브로모페닐)(히드록시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 3-1, 프로토콜 B, - 수율: 43%.	- (250MHz, CDCl ₃): 0.91-1.04 (m, 2H); 1.36 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.41-1.46 (m, 1H); 1.44 (s, 6H); 1.92-1.98 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 4.20 (dd, 1H, J=8.3Hz, 3.1Hz); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.66 (s, 2H); 7.32 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.49 (d, 2H, J=8.5Hz) - R _f (석유 에테르/에틸 아세테이트, 8/2) = 0.47.
Ex. 4-1-2	- 에틸 2-(4-(2-((4-브로모페닐)(히드록시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 3-1, 프로토콜 B, - 수율: 9%.	- (250MHz, CDCl ₃): 0.83-0.99 (m, 1H); 1.07-1.12 (m, 1H); 1.30-1.36 (m, 1H); 1.33 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.43 (s, 6H); 1.84-1.90 (m, 1H); 2.12 (s, 6H); 4.26 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.31-4.35 (m, 1H); 6.58 (s, 2H); 7.31 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.47 (d, 2H, J=8.5Hz) - R _f (석유 에테르/에틸 아세테이트, 8/2) = 0.37.
Ex. 4-2-1	- 에틸 2-(4-(2-((4-메틸페닐)(히드록시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 3-2, 프로토콜 B, - 수율: 54%.	- (400MHz, CDCl ₃): 0.86-1.04 (m, 2H); 1.39 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.48 (s, 6H); 1.50-1.58 (m, 1H); 1.91-2.02 (m, 1H); 2.18 (s, 6H); 2.39 (s, 3H); 4.21 (dd, 1H, J=7.7Hz, J=3.1Hz); 4.31 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.70 (s, 2H); 7.21 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.36 (d, 2H, J=8.2Hz) - R _f (석유 에테르/에틸 아세테이트, 8/2) = 0.40.

Ex. 4-2-2	- 에틸 2-(4-(2-((4-메틸페닐)(히드록시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 3-2, 프로토콜 B, - 수율: 29%. - (250MHz, CDCl₃): 0.86-1.05 (m, 1H); 1.09-1.22 (m, 1H); 1.36 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.46 (s, 6H); 1.50-1.58 (m, 1H); 1.84-1.90 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 2.37 (s, 3H); 4.30 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.32-4.39 (m, 1H); 6.62 (s, 2H); 7.19 (d, 2H, J=8.0Hz); 7.35 (d, 2H, J=8.0Hz) - Rf(석유 에테르/에틸 아세테이트, 8/2) = 0.32.
Ex. 4-3-1	- 에틸 2-(4-(2-((4-메틸티오펜일)(히드록시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 3-3, 프로토콜 B, - 수율: 36%. - (250MHz, CDCl₃): 0.86-1.04 (m, 2H); 1.33 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.45 (s, 6H); 1.45-1.52 (m, 1H); 1.91-2.02 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 2.49 (s, 3H); 4.20 (dd, 1H, J=7.9Hz, J=3.3Hz); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.67 (s, 2H); 7.25 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.36 (d, 2H, J=8.2Hz). - Rf(석유 에테르/에틸 아세테이트, 7/3) = 0.42.
Ex. 4-3-2	- 에틸 2-(4-(2-((4-메틸티오펜일)(히드록시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 3-3, 프로토콜 B, - 수율: 17%.. - (250MHz, CDCl₃): 0.86-1.05 (m, 1H); 1.09 -1.22 (m, 1H); 1.33 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.43 (s, 6H); 1.42-1.48 (m, 1H); 1.83-1.88 (m, 1H); 2.12 (s, 6H); 2.48 (s, 3H); 4.27 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.35 (dd, 1H, J=7.2Hz J=3.4Hz); 6.59 (s, 2H); 7.24 (d, 2H, J=8.3Hz); 7.36 (d, 2H, J=8.3Hz). - Rf(석유 에테르/에틸 아세테이트, 7/3) = 0.33.
Ex. 4-4-1	- 에틸 2-(4-(2-((4-트리플루오로메틸페닐)(히드록시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 3-4, 프로토콜 B, - 수율: 34%. - (400MHz, CDCl₃): 0.91-1.01 (m, 1H); 1.02-1.08 (m, 1H); 1.36 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.42-1.48 (m, 1H); 1.46 (s, 6H); 1.93-2.02 (m, 1H); 2.07 (d, 1H, J=3.5Hz); 2.16 (s, 6H); 4.28-4.3 (m, 1H); 4.29 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.67 (s, 2H); 7.57 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.64 (d, 2H, J=8.2Hz) - Rf(석유 에테르/에틸 아세테이트, 8/2) = 0.37.
Ex. 4-4-2	- 에틸 2-(4-(2-((4-트리플루오로메틸페닐)(히드록시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 3-4, 프로토콜 B, - 수율: 14%. - (250MHz, CDCl₃): 0.80-0.93 (m, 1H); 1.04 -1.10 (m, 1H); 1.30 -1.36 (m, 1H); 1.33 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.43 (s, 6H); 1.90-1.94 (m, 1H); 2.00 (d, 1H, J=3.5Hz); 2.12 (s, 6H); 4.26 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.41-4.46 (m, 1H); 6.58 (s, 2H); 7.55 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.61 (d, 2H, J=8.5Hz). - Rf(석유 에테르/에틸 아세테이트, 8/2) = 0.28.

Ex. 4-5-1	- 에틸 2-(4-(2-((4-트리플루오로메톡시페닐)(히드록시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 3.5, 프로토콜 B, - 수율: 60%, - 용리액: 시클로헥산 / 에틸 아세테이트: 9/1.	- (300MHz, CDCl ₃): 0.92-1.05 (m, 2H); 1.36 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.46 (s, 6H); 1.41-1.51 (m, 1H); 1.93-2.01 (m, 1H); 2.01-2.07 (m, 1H); 2.16 (s, 6H); 4.22-4.28 (m, 1H); 4.28 (q, 2H, J=7.3Hz); 6.68 (s, 2H); 7.22 (d, 2H, J=8.3Hz); 7.47 (d, 2H, J=8.3Hz) - Rf (시클로헥산/에틸 아세테이트, 8/2) = 0.50.
Ex. 4-5-1-1	- 에틸 2-(4-(2-((4-트리플루오로메톡시페닐)(히드록시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 4-5-1, 프로토콜 E, 수율: 37%.	- (300MHz, CDCl ₃): 0.92-1.05 (m, 2H); 1.36 (t, 3H, J=7.0Hz); 1.46 (s, 6H); 1.46-1.51 (m, 1H); 1.94-2.01 (m, 1H); 2.16 (s, 6H); 4.22-4.28 (m, 1H); 4.28 (q, 2H, J=7.3Hz); 6.67 (s, 2H); 7.22 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.47 (d, 2H, J=8.2Hz) - Rt (Chiralpak AD-H, 250x4.6 mm, IPA/n헵탄, TFA: 4/96, 0.1%) = 35.85 min.
Ex. 4-5-1-2	- 에틸 2-(4-(2-((4-트리플루오로메톡시페닐)(히드록시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 4-5-1 프로토콜 E, - 수율:=35%	- (300MHz, CDCl ₃): 0.92-1.05 (m, 2H); 1.36 (t, 3H, J=7.0Hz); 1.46 (s, 6H); 1.46-1.51 (m, 1H); 1.94-2.01 (m, 1H, J=4.4Hz); 2.16 (s, 6H); 4.22-4.28 (m, 1H); 4.28 (q, 2H, J=7.3Hz); 6.67 (s, 2H); 7.22 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.47 (d, 2H, J=8.2Hz) - Rt (Chiralpak AD-H, 250x4.6 mm, IPA/n헵탄, TFA: 4/96, 0.1%) = 28.86 min.
Ex. 4-5-2	- 에틸 2-(4-(2-((4-트리플루오로메톡시페닐)(히드록시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 3.5, 프로토콜 B, - 수율: 34%, - 용리액: 시클로헥산 / 에틸 아세테이트: 9/1.	- (300MHz, CDCl ₃): 0.94-1.01 (m, 1H); 1.08-1.16 (m, 1H); 1.33 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.41-1.49 (m, 7H); 1.85-1.93 (m, 1H); 1.99 (d, 1H, J=3.5Hz); 2.13 (s, 6H); 4.26 (q, 2H, J=7.3Hz); 4.38 (dd, 1H, J=7Hz, 3.5Hz); 6.58 (s, 2H); 7.2 (d, 2H, J=8.3Hz); 7.46 (d, 2H, J=8.3Hz) - Rf (시클로헥산/에틸 아세테이트, 8/2) = 0.45.
Ex. 4-5-2-1	- 에틸 2-(4-(2-((4-트리플루오로메톡시페닐)(히드록시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 4-5-2, 프로토콜 E, 수율: 31%.	- (300MHz, CDCl ₃): 0.94-1.01 (m, 1H); 1.08-1.16 (m, 1H); 1.33 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.41-1.49 (m, 7H); 1.85-1.93 (m, 1H); 1.99 (d, 1H, J=3.5Hz); 2.13 (s, 6H); 4.26 (q, 2H, J=7.3Hz); 4.38 (dd, 1H, J=7Hz, 3.5Hz); 6.58 (s, 2H); 7.2 (d, 2H, J=8.3Hz); 7.46 (d, 2H, J=8.3Hz) - Rt (Chiralpak AD-H, 250x4.6 mm, IPA/n헵탄, TFA: 4/96, 0.1%) = 20.24 min.
Ex. 4-5-2-2	- 에틸 2-(4-(2-((4-트리플루오로메톡시페닐)(히드록시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 4-5-2, 프로토콜 E, 수율: 44%.	- (300MHz, CDCl ₃): 0.94-1.01 (m, 1H); 1.08-1.16 (m, 1H); 1.33 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.41-1.49 (m, 7H); 1.85-1.93 (m, 1H); 1.99 (d, 1H, J=3.5Hz); 2.13 (s, 6H); 4.26 (q, 2H, J=7.3Hz); 4.38 (dd, 1H, J=7Hz, 3.5Hz); 6.58 (s, 2H); 7.2 (d, 2H, J=8.3Hz); 7.46 (d, 2H, J=8.3Hz) - Rt (Chiralpak AD-H, 250x4.6 mm, IPA/n헵탄, TFA: 4/96, 0.1%) = 30.08 min.
Ex. 4-6-1	- 에틸 2-(4-(2-((4-트리플루오로메톡시페닐)(히드록시)메틸)시클로프로필)-2-메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 3-6, 프로토콜 B, - 수율: 50%.	- (250 MHz, CDCl ₃): 0.88-1.04 (m, 2H); 1.26 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.39-1.51 (m, 1H); 1.56 (s, 6H); 1.73-2.04 (m, 2H); 2.18 (s, 3H); 4.21-4.25 (m, 1H); 4.25 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.54-6.59 (m, 1H); 6.76 (d, 1H, J=8.4Hz); 6.86 (d, 1H, J=2.1Hz); 7.21 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.46 (d, 2H, J=8.6Hz) - Rf(석유 에테르/에틸 아세테이트, 7/3) = 0.50.

Ex. 4-6-2	- 에틸 2-(4-(2-((4-트리플루오로메톡시페닐)(히드록시)메틸)시클로프로필)-2-메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 3-6, 프로토콜 B, - 수율: 26%.	- (250 MHz, CDCl_3): 0.93-1.21 (m, 2H); 1.27 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$); 1.40-1.51 (m, 1H); 1.58 (s, 6H); 1.90-2.01 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 4.25 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$); 4.37 (dd, 1H, $J=7.6\text{Hz}$, 3.3Hz); 6.56 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$); 6.70 (dd, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, 2.0Hz); 6.80 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$); 7.22 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$); 7.50 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$) - $R_f(\text{석유 에테르/에틸 아세테이트}, 7/3) = 0.34$.
Ex. 4-7-1	- 에틸 2-(4-(2-((4-프로필옥시페닐)(히드록시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 3-7, 프로토콜 B, - 수율: 53%.	- (250MHz, CDCl_3): 0.82-0.97 (m, 1H); 1.04 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$); 1.09-1.22 (m, 1H); 1.35 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$); 1.45 (s, 6H); 1.45-1.52 (m, 1H); 1.73-1.87 (m, 3H); 2.15 (s, 6H); 3.93 (d, 2H, $J=6.6\text{Hz}$); 4.19 (dd, 1H, $J=7.9\text{Hz}$, $J=3.0\text{Hz}$); 4.28 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$); 6.68 (s, 2H); 6.89 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$); 7.34 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$) - $R_f(\text{석유 에테르/에틸 아세테이트}, 7/3) = 0.41$.
Ex. 4-7-2	- 에틸 2-(4-(2-((4-프로필옥시페닐)(히드록시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 3-7, 프로토콜 B, - 수율: 27%.	- (250MHz, CDCl_3): 0.85-0.96 (m, 1H); 1.03 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$); 1.09 -1.22 (m, 1H); 1.33 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$); 1.42-1.48 (m, 7H); 1.72-1.85 (m, 3H); 2.12 (s, 6H); 3.91 (d, 2H, $J=6.6\text{Hz}$); 4.27 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$); 4.34 (dd, 1H, $J=7.2\text{Hz}$, $J=2.2\text{Hz}$); 6.59 (s, 2H); 6.87 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$); 7.33 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$) - $R_f(\text{석유 에테르/에틸 아세테이트}, 7/3) = 0.36$.
Ex. 4-8-1	- 에틸 2-(4-(2-((4-트리플루오로메틸티오페닐)(히드록시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 3-8, 프로토콜 B, - 수율: 41%.	- (400MHz, CDCl_3): 0.86-0.92 (m, 1H); 0.93-0.96 (m, 1H); 1.32 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$); 1.41-1.46 (m, 1H); 1.42 (s, 6H); 1.90-1.95 (m, 1H); 2.12 (s, 6H); 2.99-3.04 (m, 1H); 4.13-4.19 (m, 1H); 4.24 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$); 6.64 (s, 2H); 7.42 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$); 7.59 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$) - $R_f(\text{석유 에테르/에틸 아세테이트}, 8/2) = 0.45$.
Ex. 4-8-2	- 에틸 2-(4-(2-((4-트리플루오로메틸티오페닐)(히드록시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 3-8, 프로토콜 B, - 수율: 18%.	- (250MHz, CDCl_3): 0.83-0.99 (m, 1H); 1.07-1.12 (m, 1H); 1.33 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$); 1.40-1.46 (m, 1H); 1.42 (s, 6H); 1.84-1.90 (m, 1H); 2.11 (s, 6H); 4.25 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$); 4.36-4.39 (m, 1H); 6.57 (s, 2H); 7.46 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$); 7.61 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$) - $R_f(\text{석유 에테르/에틸 아세테이트}, 8/2) = 0.34$.
Ex. 4-9-1	- 에틸 2-(4-(2-((2-플루오로-4-트리플루오로메틸티오페닐)(히드록시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 3-9, 프로토콜 B - 수율: 29%.	- (250MHz, CDCl_3): 0.87-0.95 (m, 1H); 1.05-1.12 (m, 1H); 1.35 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$); 1.40-1.46 (m, 1H); 1.45 (s, 6H); 1.95-2.01 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 4.28 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$); 4.63 (dd, 1H, $J=7.9\text{Hz}$, 3.4Hz); 6.66 (s, 2H); 7.29-7.37 (m, 1H); 7.41-7.48 (m, 1H); 7.69-7.75 (m, 1H) - $R_f(\text{석유 에테르/에틸 아세테이트}, 8/2) = 0.40$.
Ex. 4-9-2	- 에틸 2-(4-(2-((2-플루오로-4-트리플루오로메틸티오페닐)(히드록시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 3-9, 프로토콜 B - 수율: 20%.	- (250MHz, CDCl_3): 0.84-1.02 (m, 1H); 1.05 -1.15 (m, 1H); 1.33 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$); 1.40-1.46 (m, 1H); 1.43 (s, 6H); 1.92-2.02 (m, 1H); 2.12 (s, 6H); 4.26 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$); 4.76 (dd, 1H, $J=7.2\text{Hz}$, 3.8Hz); 6.57 (s, 2H); 7.27-7.36(m, 1H); 7.41-7.47 (m, 1H); 7.67-7.74 (m, 1H) - $R_f(\text{석유 에테르/에틸 아세테이트}, 8/2) = 0.32$.

Ex. 4-10-1	- 에틸 2-(4-(2-((2-트리플루오로메톡시페닐)(히드록시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 3-10, 프로토콜 B - 수율: 37%.	- (250MHz, CDCl ₃): 0.84-0.96 (m, 1H); 1.01-1.10 (m, 1H); 1.35 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.35-1.45 (m, 1H); 1.45 (s, 6H); 1.92-2.06 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.66 (dd, 1H, J=7.8Hz, 3.5Hz); 6.67 (s, 2H); 7.29-7.35 (m, 3H); 7.70 (dd, 1H, J=5.6Hz, 3.8Hz) - Rf(석유 에테르/에틸 아세테이트, 8/2) = 0.38.
Ex. 4-10-2	- 에틸 2-(4-(2-((2-트리플루오로메톡시페닐)(히드록시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 3-10, 프로토콜 B - 수율: 18%.	- (250MHz, CDCl ₃): 0.90-0.97 (m, 1H); 1.07-1.15 (m, 1H); 1.31 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.32-1.42 (m, 1H); 1.42 (s, 6H); 1.85-1.96 (m, 1H); 2.11 (s, 6H); 2.42-2.46 (m, 1H); 4.24 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.74-4.79 (m, 1H); 6.56 (s, 2H); 7.21-7.28 (m, 3H); 7.65 (dd, 1H, J=5.2Hz, 4.1Hz). - Rf(석유 에테르/에틸 아세테이트, 8/2) = 0.29.
Ex. 4-11-1	- 에틸 2-(4-(2-(히드록시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2-이소프로필페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 3-11, 프로토콜 B, 60℃에서 4시간 - 수율: 42%.	- (250MHz, CDCl ₃): 0.92-1.04 (m, 2H); 1.16-1.22 (m, 6H); 1.24 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.41-1.51 (m, 1H); 1.57 (s, 6H); 1.98-2.07 (m, 1H); 3.26-3.38 (m, 1H); 4.18-4.29 (m, 3H); 6.53 (d, 1H, J=8.3Hz); 6.72 (dd, 1H, J=8.3Hz, J=2.2Hz); 6.92 (d, 1H, J=2.2Hz); 7.22 (d, 2H, J=8.7Hz); 7.48 (d, 2H, J=8.7Hz)
Ex. 4-11-2	- 에틸 2-(4-(2-(히드록시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2-이소프로필페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 3-11, 프로토콜 B, 60℃에서 4시간 - 수율: 30%.	- (250MHz, CDCl ₃): 0.97-1.03 (m, 1H); 1.09-1.2 (m, 7H); 1.21 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.36-1.43 (m, 1H); 1.56 (m, 6H); 1.89-1.97 (m, 1H); 3.19-3.37 (m, 1H); 4.21 (q, 2H, J=7.2Hz); 4.33-4.41 (m, 1H); 6.49 (d, 1H, J=8.3Hz); 6.64 (dd, 1H, J=8.3Hz, J=2.2Hz); 6.84 (d, 1H, J=2.2Hz); 7.19 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.48 (d, 2H, J=8.6Hz)
Ex. 4-12-1	- 에틸 2-(4-(2-((2,4-비스(트리플루오로메틸)페닐)(히드록시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 3-12, 프로토콜 B, 60℃에서 4시간 - 수율: 35% - 용리액: 석유 에테르/에틸 아세테이트: 9/1	- (250MHz, CDCl ₃): 0.84-0.94 (m, 1H); 1.01-1.09 (m, 1H); 1.34 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.42-1.51 (m, 7H); 2.02-2.12 (m, 2H); 2.15 (s, 6H); 4.27 (q, 2H, J=7.2Hz); 4.79-4.86 (m, 1H); 6.65 (s, 2H); 7.83-7.92 (m, 2H); 8.04 (d, 1H, J=8Hz)
Ex. 4-12-2	- 에틸 2-(4-(2-((2,4-비스(트리플루오로메틸)페닐)(히드록시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 3-12, 프로토콜 B, 60℃에서 4시간 - 수율: 17% - 용리액: 석유 에테르/에틸 아세테이트: 9/1.	- (250MHz, CDCl ₃): 0.85-0.99 (m, 1H); 1.11-1.22 (m, 1H); 1.30 (t, 3H, J=7Hz); 1.38-1.49 (m, 7H); 1.90-1.99 (m, 1H); 2.02 (br s, 1H); 2.09 (s, 6H); 4.23 (q, 2H, J=7Hz); 4.93-5.01 (m, 1H); 6.53 (s, 2H); 7.79-7.92 (m, 2H); 7.99 (d, 1H, J=8.2Hz)
Ex. 4-13-1	- 에틸 2-(4-(2-(히드록시(2-메톡시-4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 3-13, 프로토콜 B, 60℃에서 4시간 - 수율: 35% - 용리액: 석유 에테르/에틸 아세테이트: 9/1.	- (250MHz, CDCl ₃): 0.88-0.98 (m, 2H); 1.38 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.48 (s, 6H); 1.51-1.61 (m, 1H); 1.91-2.01 (m, 1H); 2.18 (s, 6H); 2.59 (d, 1H, J=5.2Hz); 3.90 (s, 3H); 4.31 (q, 2H, J=7.2Hz); 4.51 (dd, 1H, J=7.8Hz, 5.2Hz); 6.71 (s, 2H); 6.75-6.79 (m, 1H); 6.83-6.91 (m, 1H); 7.45 (d, 1H, J=8.4Hz)
Ex. 4-13-2	- 에틸 2-(4-(2-(히드록시(2-메톡시-4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 3-13, 프로토콜 B, 60℃에서 4시간 - 수율: 17% - 용리액: 석유 에테르/에틸 아세테이트: 9/1	- (250MHz, CDCl ₃): 0.86-0.97 (m, 1H); 1.06-1.17 (m, 1H); 1.36 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.47 (s, 6H); 1.49-1.64 (m, 1H); 1.84-1.91 (m, 1H); 2.16 (s, 6H); 2.63 (d, 1H, J=4.7Hz); 3.89 (s, 3H); 4.29 (q, 2H, J=7.2Hz); 4.63 (dd, 1H, J=7.1Hz, 4.7Hz); 6.61 (s, 2H); 6.74-6.79 (m, 1H); 6.8-6.86 (m, 1H); 7.43 (d, 1H, J=8.4Hz)

Ex. 4-14-1	- 에틸 2-(4-(2-((2-(헥실옥시)페닐)(히드록시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 3-14, 프로토콜 B, 60℃에서 4시간 - 수율: 24% (de = 80%).	- (250MHz, CDCl ₃) : 0.81-1.01 (m, 5H); 1.24-1.39 (m, 7H); 1.41-1.5 (m, 7H); 1.54-1.65 (m, 2H); 1.74-1.86 (m, 2H); 1.90-1.98 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 2.93 (d, 1H, J=5.7Hz); 4.02 (t, 2H, J=6.5Hz); 4.28 (q, 2H, J=7Hz); 4.44 (dd, 1H, J=8Hz, 5.7Hz); 6.69 (s, 2H); 6.87-6.97 (m, 2H); 7.20-7.26 (m, 1H); 7.37 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=1.7Hz)
Ex. 4-14-2	- 에틸 2-(4-(2-((2-(헥실옥시)페닐)(히드록시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 3-14, 프로토콜 B, 60℃에서 4시간 - 수율: 18 %.	- (250MHz, CDCl ₃) : 0.89-1.03 (m, 4H); 1.11-1.18 (m, 1H); 1.28-1.51 (m, 14H); 1.54-1.66 (m, 2H); 1.74-1.85 (m, 2H); 1.89-1.98 (m, 1H); 2.13 (s, 6H); 3.01 (d, 1H, J=5Hz); 4.02 (t, 2H, J=6.5Hz); 4.28 (q, 2H, J=7Hz); 4.52-4.59 (m, 1H); 6.59 (s, 2H); 6.85-6.96 (m, 2H); 7.18-7.24 (m, 1H); 7.31-7.37 (m, 1H)
Ex. 4-15-1	- 에틸 2-(2-브로모-4-(2-(히드록시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 3-15, 프로토콜 B, 60℃에서 4시간 - 수율: 49%	- (250MHz, CDCl ₃) : 0.92-0.99-(m, 1H); 1.02-1.09 (m, 1H); 1.28 (t, 3H, J=7Hz); 1.39-1.49 (m, 1H); 1.59 (s, 6H); 1.94-2.02 (m, 1H); 2.04 (br s, 1H); 4.2-4.32 (m, 3H); 6.77 (d, 1H, J=8.5Hz); 6.89 (dd, 1H, J=8.5Hz, J=2Hz); 7.19-7.29 (m, 3H); 7.46 (d, 2H, J=8.5Hz)
Ex. 4-15-2	- 에틸 2-(2-브로모-4-(2-(히드록시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 3-15, 프로토콜 B, 60℃에서 4시간 - 수율: 32%.	- (250MHz, CDCl ₃) : 0.92-1.04 (m, 1H); 1.12-1.21 (m, 1H); 1.26 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.37-1.44 (m, 1H); 1.58 (s, 6H); 1.90-1.96 (m, 1H); 2.04 (br s, 1H); 4.23 (q, 2H, J=7.2Hz); 4.37-4.43 (m, 1H); 6.73 (d, 1H, J=8.5Hz); 6.79 (dd, 1H, J=8.5Hz, J=2.2Hz); 7.16-7.24 (m, 3H); 7.42-7.47 (m, 2H)
Ex. 4-16-1	- 에틸 2-(2,6-디플루오로-4-(2-(히드록시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 3-16, 프로토콜 B, 60℃에서 4시간 - 수율: 33%.	- (250MHz, CDCl ₃) : 0.89-0.99 (m, 1H); 1.06-1.14 (m, 1H); 1.31 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.41-1.51 (m, 1H); 1.52 (s, 6H); 1.97-2.08 (m, 2H); 4.23 (q, 2H, J=7.2Hz); 4.30 (dd, 1H, J=7.5Hz J=3Hz); 6.54-6.64 (m, 2H); 7.21 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.44 (d, 2H, J=8.5Hz)
Ex. 4-16-2	- 에틸 2-(2,6-디플루오로-4-(2-(히드록시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)페녹시)-2-메틸프로파노에이트	
	- Ex. 3-16, 프로토콜 B, 60℃에서 4시간 - 수율: 36%.	- (250MHz, CDCl ₃) : 0.91-0.98 (m, 1H); 1.16-1.24 (m, 1H); 1.30 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.39-1.47 (m, 1H); 1.51 (s, 6H); 1.86-1.96 (m, 1H); 4.22 (q, 2H, J=7.2Hz); 4.39-4.47 (m, 1H); 6.46-6.57 (m, 2H); 7.16-7.24 (m, 2H); 7.39-7.45 (m, 2H)

실시예 5: 본 발명에 따른 (알콕시(페닐)메틸)시클로프로필 유도체의 중간체의 합성

도 1a 및 2에 묘사되고 표 5에 요약된 상기 중간체 화합물의 합성은 실시예 1에 기재된 프로토콜 C를 사용하여 실시되었다; 그렇지 않으면, 용리 조건 또는 반응 조건에서의 임의의 구체적인 변화가 보고된다. 일부 에스테르 교환반응이 일어나는 경우, 주요 에스테르 형태(일반적으로 에틸 에스테르)의 NMR만이 보고되었다. 추가의 치환이 도입될 수 있는 방법에 대한 예로서, 실시예 5-21-1을 도 1b에 묘사된 바와 같이 프로토콜 F를 사용하여 실시예 5-19-1로부터 제조하였다.

표 5

Ex.	체계적 명칭	
	출발 물질, 프로토콜: 구체적인 조건, 정제, 수율.	¹ H NMR (용매) 데이터

Ex. 5-1-1	- 에틸 2-(4-(2-(메톡시(4-브로모페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-1-1 및 메틸 요오다이드, 프로토콜 C, - 수율: 40%.	- (300MHz, CDCl₃): 0.76-0.88 (m, 2H); 1.34-1.39 (m, 1H); 1.34 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.56 (s, 6H); 1.92-1.96 (m, 1H); 2.14 (s, 6H); 3.29 (s, 3H); 3.72 (d, 1H, J=7.6Hz); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.64 (s, 2H); 7.23 (d, 2H, J=8.4Hz); 7.49(d, 2H, J=8.4Hz).
Ex. 5-1-2	- 에틸 2-(4-(2-(메톡시(4-브로모페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-1-2 및 메틸 요오다이드, 프로토콜 C, - 수율: 68%.	- (300MHz, CDCl₃): 0.76-0.88 (m, 1H); 0.96-1.04 (m, 1H); 1.32-1.37 (m, 4H); 1.42 (s, 6H); 1.75-1.78 (m, 1H); 2.13 (s, 6H); 3.29 (s, 3H); 3.89 (d, 1H, J=6.4 Hz); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.53 (s, 2H); 7.23 (d, 2H, J=8.4Hz); 7.48 (d, 2H, J=8.4Hz)
Ex. 5-2-1	- 에틸 2-(4-(2-(메톡시(4-메틸페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-2-1 및 메틸 요오다이드, 프로토콜 C, - 수율: 75%.	- (300MHz, CDCl₃): 0.76-0.90 (m, 2H); 1.34 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.44-1.49 (m, 1H); 1.47 (s, 6H); 1.86-1.96 (m, 1H); 2.16 (s, 6H); 2.39 (s, 3H); 3.29 (s, 3H); 3.75 (d, 1H, J=7.7Hz); 4.30 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.68 (s, 2H); 7.20 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.26 (d, 2H, J=8.1Hz).
Ex. 5-3-1	- 에틸 2-(4-(2-(메톡시(4-(메틸티오)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-3-1 및 메틸 요오다이드, 프로토콜 C, - 수율: 25%.	- (250MHz, CDCl₃): 0.76-0.90 (m, 2H); 1.34 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.44-1.49 (m, 1H); 1.47 (s, 6H); 1.84-1.94 (m, 1H); 2.14 (s, 6H); 2.50 (s, 3H); 3.26 (s, 3H); 3.73 (d, 1H, J=7.6Hz); 4.30 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.65 (s, 2H); 7.23-7.32 (m, 4H).
Ex. 5-3-2	- 에틸 2-(4-(2-(메톡시(4-(메틸티오)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-3-2 및 메틸 요오다이드, 프로토콜 C, - 수율: 43%.	- (400MHz, CDCl₃): 0.85-0.96 (m, 1H); 1.04-1.14 (m, 1H); 1.33 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.42-1.46 (m, 1H); 1.42 (s, 6H); 1.71-1.78 (m, 1H); 2.11 (s, 6H); 2.48 (s, 3H); 3.25 (s, 3H); 3.89 (d, 1H, J=6.5Hz); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.56 (s, 2H); 7.20-7.32 (m, 4H).
Ex. 5-4-1	- 에틸 2-(4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-4-1 및 메틸 요오다이드, 프로토콜 C, - 수율: 56%.	- (300MHz, CDCl₃): 0.80-0.93 (m, 2H); 1.24-1.29 (m, 1H); 1.34 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.44 (s, 6H); 1.92-1.96 (m, 1H); 2.13 (s, 6H); 3.29 (s, 3H); 3.81 (d, 1H, J=7.9Hz); 4.27 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.64 (s, 2H); 7.47 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.63 (d, 2H, J=8.2Hz).
Ex. 5-4-2	- 에틸 2-(4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-4-2 및 메틸 요오다이드, 프로토콜 C, - 수율: 55%.	- (400MHz, CDCl₃): 0.90-0.98 (m, 1H); 1.09-1.16 (m, 1H); 1.33 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.40-1.46 (m, 1H); 1.42 (s, 6H); 1.78-1.85 (m, 1H); 2.10 (s, 6H); 3.28 (s, 3H); 4.00 (d, 1H, J=6.4Hz); 4.26 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.53 (s, 2H); 7.47 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.62 (d, 2H, J=8.6Hz).

Ex. 5-5-1	- 에틸 2-(4-(2-(부틸옥시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-5-1 및 부틸 요오다이드, 프로토콜 C, - 수율: 55%.	- (250MHz, CDCl₃): 0.77-1.06 (m, 5H); 1.28-1.45 (m, 6H); 1.48 (s, 6H); 1.51-1.65 (m, 2H); 1.86-2.03 (m, 1H); 2.17 (s, 6H); 3.37-3.42 (m, 2H); 3.94 (d, 1H, J=7.2Hz); 4.30 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.67 (s, 2H); 7.22 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.41 (d, 2H, J=8.1Hz).
Ex. 5-5-2	- 에틸 2-(4-(2-(부틸옥시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-5-2 및 부틸 요오다이드, 프로토콜 C, - 수율: 59%.	- (250MHz, CDCl₃): 0.90-1.00 (m, 4H); 1.14-1.20 (m, 1H); 1.28-1.45 (m, 6H); 1.48 (s, 6H); 1.65-1.87 (m, 3H); 2.13 (s, 6H); 3.35-3.40 (m, 2H); 4.05 (d, 1H, J=7.2Hz); 4.29 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.56 (s, 2H); 7.21 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.40 (d, 2H, J=8.1Hz).
Ex. 5-6-1	- 2-시클로헥실에틸 2-(4-(2-(시클로헥실에틸옥시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-5-1 및 (2-브로모에틸)시클로헥산, 프로토콜 C: NaH 3.2 eq. - (2-브로모에틸)시클로헥산 2.4 eq., - 수율: 60 %.	- (250MHz, CDCl₃): 0.75-2.03 (m, 26H); 2.17 (s, 6H); 3.39-3.48 (m, 2H); 3.89 (d, 1H, J=7.2Hz); 4.26 (q, 2H, J=6.9Hz); 6.67 (s, 2H); 7.22 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.41 (d, 2H, J=8.1Hz).
Ex. 5-6-2	- 2-시클로헥실에틸 1 2-(4-(2-(시클로헥실에틸옥시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-5-2 및 (2-브로모에틸)시클로헥산, 프로토콜 C: NaH 3.2 eq. - (2-브로모에틸)시클로헥산 2.4 eq., - 수율: 59%.	- (250MHz, CDCl₃): 0.75-2.03 (m, 26H); 2.17 (s, 6H); 3.39-3.48 (m, 2H); 4.04 (d, 1H, J=7.2Hz); 4.26 (q, 2H, J=6.9Hz); 6.56 (s, 2H); 7.22 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.41 (d, 2H, J=8.1Hz).
Ex. 5-7-1	- 에틸 2-(4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2-메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-6-1 및 메틸 요오다이드, 프로토콜 C, - 수율: 65%.	- (250MHz, CDCl₃): 0.80-0.91 (m, 2H); 1.26 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.31-1.40 (m, 1H); 1.55 (m, 6H); 1.91-1.99 (m, 1H); 2.18 (s, 3H); 3.29 (s, 3H); 3.78 (d, 1H, J=7.3Hz); 4.23 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.53 (d, 1H, 8.4Hz); 6.74 (dd, 1H, J=8.4Hz, J=1.5Hz); 6.84 (d, 1H, J=1.5Hz); 7.21 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.37 (d, 2H, J=8.6Hz).
Ex. 5-7-2	- 에틸 2-(4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2-메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-6-2 및 메틸 요오다이드, 프로토콜 C, - 수율: 65%.	- (250MHz, CDCl₃): 0.87-0.94 (m, 2H); 1.03-1.11 (m, 1H); 1.23 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.54 (m, 6H); 1.76-1.83 (m, 1H); 2.14 (s, 3H); 3.28 (s, 3H); 3.88 (d, 1H, J=6.9Hz); 4.22 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.47 (d, 1H, J=8.4Hz); 6.62 (dd, 1H, J=8.4Hz, J=1.8Hz); 6.71 (d, 1H, J=1.8Hz); 7.21 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.37 (d, 2H, J=8.6Hz).
Ex. 5-8-1	- 에틸 2-(4-(2-(메톡시(4-(프로필옥시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-7-1 및 메틸 요오다이드, 프로토콜 C, - 수율: 61%.	- (250MHz, CDCl₃): 0.76-0.90 (m, 2H); 1.05 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.34 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.42-1.46 (m, 1H); 1.44 (s, 6H); 1.64-1.78 (m, 2H); 1.78-1.86 (m, 1H); 2.14 (s, 6H); 3.25(s, 3H); 3.72 (d, J=7.6Hz, 1H); 3.93 (t, 2H, J=6.5Hz); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.65 (s, 2H); 6.89 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.25 (d, 2H, J=8.6Hz).

Ex. 5-8-2	- 에틸 2-(4-(2-(메톡시(4-(프로필옥시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-7-2 및 메틸 요오다이드, 프로토콜 C, - 수율: 75%.	- (400MHz, CDCl₃): 0.85-0.99 (m, 2H); 1.00-1.10 (m, 3H); 1.33 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.40-1.46 (m, 7H); 1.70-1.82 (m, 3H); 2.09 (s, 6H); 3.24 (s, 3H); 3.88 (d, 1H, J=6.7Hz); 3.91 (t, 2H, J=6.5Hz); 4.26 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.55 (s, 2H); 6.88 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.23 (d, 2H, J=8.6Hz).
Ex. 5-9-1	- 에틸 2-(4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메틸티오)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-8-1 및 메틸 요오다이드, 프로토콜 C, - 수율: 57 %.	- (250MHz, CDCl₃): 0.76-0.88 (m, 2H); 1.34-1.39 (m, 1H); 1.34 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.44 (s, 6H); 1.92-1.96 (m, 1H); 2.14 (s, 6H); 3.30 (s, 3H); 3.77 (d, 1H, J=7.6Hz); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.65 (s, 2H); 7.41 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.66 (d, 2H, J=8.1Hz).
Ex. 5-10-1	- 에틸 2-(4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-5-1 및 에틸 요오다이드, 프로토콜 C, - 수율: 75%.	- (250MHz, CDCl₃): 0.76-1.03 (m, 2H); 1.22 (t, 3H, J=7.0Hz); 1.37 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.38-1.43 (m, 1H); 1.47 (s, 6H); 1.86-1.96 (m, 1H); 2.17 (s, 6H); 3.37-3.57 (m, 2H); 3.94 (d, 1H, J=7.4Hz); 4.30 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.67 (s, 2H); 7.23 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.41 (d, 2H, J=8.1Hz).
Ex. 5-10-2	- 에틸 2-(4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-5-2 및 에틸 요오다이드, 프로토콜 C, - 수율: 80%.	- (250MHz, CDCl₃): 0.86-1.03 (m, 1H); 1.11-1.27 (m, 4H); 1.35 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.38-1.43 (m, 1H); 1.45 (s, 6H); 1.78-1.86 (m, 1H); 2.13 (s, 6H); 3.44 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.04 (d, 1H, J=6.5Hz); 4.29 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.56 (s, 2H); 7.22 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.41 (d, 2H, J=8.1Hz).
Ex. 5-11-1	- 에틸 2-(4-(2-(벤질옥시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-5-1 및 벤질 브로마이드, 프로토콜 C : NaH 3.2 eq. - 벤질브로마이드 2.4 eq., - 수율: 60%.	- (250MHz, CDCl₃): 0.82-0.94 (m, 2H); 1.37 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.47 (s, 6H); 1.45-1.49 (m, 1H); 1.91-1.95 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 3.99 (d, 1H, J=7.4Hz); 4.30 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.37 (d, 1H, J=12.1Hz); 4.56 (d, 1H, J=12.1Hz); 6.67 (s, 2H); 7.10-7.50 (m, 9H).
Ex. 5-11-2	- 에틸 2-(4-(2-(벤질옥시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-5-2 및 벤질 브로마이드, 프로토콜 C : NaH 3.2 eq. - 벤질브로마이드 2.4 eq., - 수율: 60%.	- (250MHz, CDCl₃): 0.86-1.02 (m, 1H); 1.11-1.21 (m, 1H); 1.37 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.35-1.43 (m, 1H); 1.45 (s, 6H); 1.71-1.90 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 4.16 (d, 1H, J=7.4Hz); 4.30 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.37 (d, 1H, J=12.1Hz); 4.56 (d, 1H, J=12.1Hz); 6.56 (s, 2H); 7.10-7.50 (m, 9H).
Ex. 5-12-1	- 에틸 2-(4-(2-(메톡시(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-9-1 및 메틸 요오다이드, 프로토콜 C, - 수율: 57%.	- (250MHz, CDCl₃): 0.80-0.93 (m, 2H); 1.34 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.34-1.44 (m, 1H); 1.44 (s, 6H); 1.92-1.96 (m, 1H); 2.13 (s, 6H); 3.31 (s, 3H); 4.21 (d, 1H, J=8.2Hz); 4.29 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.65 (s, 2H); 7.42-7.48 (m, 2H); 7.6-7.67 (m, 1H).

Ex. 5-12-2	- 에틸 2-(4-(2-(메톡시(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-9-2 및 메틸 요오다이드, 프로토킵 C, - 수율: 48%.	- (400MHz, CDCl₃): 0.90-0.98 (m, 1H); 1.06-1.14 (m, 1H); 1.33 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.40-1.46 (m, 1H); 1.42 (s, 6H); 1.85-1.93 (m, 1H); 2.10 (s, 6H); 3.30 (s, 3H); 4.26 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.36 (d, 1H, J=6.8Hz); 6.54 (s, 2H); 7.29-7.38 (m, 1H); 7.41-7.47 (m, 1H); 7.56-7.63 (m, 1H).
Ex. 5-13-1	- 에틸 2-(4-(2-(메톡시(2-(트리플루오로메틸옥시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-10-1 및 메틸 요오다이드, 프로토킵 C, - 수율: 83%.	- (250MHz, CDCl₃): 0.73-0.82 (m, 1H); 0.91-1.01 (m, 1H); 1.34 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.44 (s, 6H); 1.35-1.49 (m, 1H); 1.88-1.99 (m, 1H); 2.13 (s, 6H); 3.26 (s, 3H); 4.24 (d, 1H, J=7.5Hz); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.64 (s, 2H); 7.24-7.28 (m, 1H); 7.30-7.34 (m, 2H); 7.55-7.64 (m, 1H).
Ex. 5-13-2	- 에틸 2-(4-(2-(메톡시(2-(트리플루오로메틸옥시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-10-2 및 메틸 요오다이드, 프로토킵 C, - 수율: 83%.	- (250MHz, CDCl₃): 0.84-0.96 (m, 2H); 1.05-1.14 (m, 1H); 1.32 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.42 (s, 6H); 1.35-1.45 (m, 1H); 1.74-1.98 (m, 1H); 2.10 (s, 6H); 3.25 (s, 3H); 4.26 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.35 (d, 1H, J=7.5Hz); 6.53 (s, 2H); 7.27-7.31 (m, 3H); 7.56 (dd, 1H, J=5.6Hz, 3.8Hz).
Ex. 5-14-1	- 에틸 2-(4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-5-1 및 메틸 요오다이드, 프로토킵 C : NaH 2 eq.- MeI 1.8 eq. -10℃, - 수율: 55%. - 용리액: 시클로헥산/에틸 아세테이트: 9/1.	- (300MHz, CDCl₃): 0.80-0.92 (m, 2H); 1.35 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.37-1.44 (m, 1H); 1.45 (s, 6H); 1.90-1.98 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 3.30 (s, 3H); 3.77 (d, 1H, J=7.9Hz); 4.28 (q, 2H, J=7.3Hz); 6.68 (s, 2H); 7.22 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.47 (d, 2H, J=8.5Hz)
Ex. 5-14-2	- 에틸 2-(4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-5-2 및 메틸 요오다이드, 프로토킵 C: -10℃, - 수율: 51%. - 용리액: 시클로헥산/에틸 아세테이트: 9/1.	- (300MHz, CDCl₃): 0.92-0.99 (m, 1H); 1.08-1.16 (m, 1H); 1.31-1.41 (m, 4H); 1.43 (s, 6H); 1.75-1.84 (m, 1H); 2.11 (s, 6H); 3.29 (s, 3H); 3.95 (d, 1H, J=6.4Hz); 4.26 (q, 2H, J=7.3Hz); 6.54 (s, 2H); 7.20 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.38 (d, 2H, J=8.5Hz)
Ex. 5-14-1-1	- 에틸 2-(4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-5-1-1 및 메틸 요오다이드, 프로토킵 C: -10℃, - 수율: 60%. - 용리액: 시클로헥산/에틸 아세테이트: 9/1.	- (300MHz, CDCl₃): 0.80-0.92 (m, 2H); 1.35 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.37-1.44 (m, 1H); 1.45 (s, 6H); 1.90-1.98 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 3.30 (s, 3H); 3.77 (d, 1H, J=7.9Hz); 4.28 (q, 2H, J=7.3Hz); 6.68 (s, 2H); 7.22 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.40 (d, 2H, J=8.5Hz)
Ex. 5-14-1-2	- 에틸 2-(4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-5-1-2 및 메틸 요오다이드, 프로토킵 C: -10℃, - 수율: 64%. - 용리액: 시클로헥산/에틸 아세테이트: 9/1.	- (300MHz, CDCl₃): 0.80-0.92 (m, 2H); 1.35 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.37-1.44 (m, 1H); 1.45 (s, 6H); 1.90-1.98 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 3.30 (s, 3H); 3.77 (d, 1H, J=7.9Hz); 4.28 (q, 2H, J=7.3Hz); 6.68 (s, 2H); 7.22 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.40 (d, 2H, J=8.5Hz)

Ex. 5-14-2-1	- 에틸 2-(4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-5-2-1 및 메틸 요오다이드, 프로토콜 C, - 수율: 79%.	- (300MHz, CDCl ₃): 0.92-0.99 (m, 1H); 1.08-1.16 (m, 1H); 1.31-1.41 (m, 4H); 1.43 (s, 6H); 1.75-1.84 (m, 1H); 2.11 (s, 6H); 3.29 (s, 3H); 3.95 (d, 1H, J=6.4Hz); 4.26 (q, 2H, J=7.3Hz); 6.54 (s, 2H); 7.20 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.38 (d, 2H, J=8.5Hz)
Ex. 5-14-2-2	- 에틸 2-(4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-5-2-2 및 메틸 요오다이드, 프로토콜 C, - 수율: 84%.	- (300MHz, CDCl ₃): 0.92-0.99 (m, 1H); 1.08-1.16 (m, 1H); 1.31-1.41 (m, 4H); 1.43 (s, 6H); 1.75-1.84 (m, 1H); 2.11 (s, 6H); 3.29 (s, 3H); 3.95 (d, 1H, J=6.4Hz); 4.26 (q, 2H, J=7.3Hz); 6.54 (s, 2H); 7.20 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.38 (d, 2H, J=8.5Hz)
Ex. 5-15-1	- 에틸 2-(2-이소프로필-4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-11-1 및 메틸 요오다이드, 프로토콜 C, - 수율: 52%.	- (250MHz, CDCl ₃): 0.76-0.89 (m, 2H); 1.1-1.21 (m, 6H); 1.22 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.29-1.37 (m, 1H); 1.54 (s, 6H); 1.91-1.98 (m, 1H); 3.22-3.34 (m, 4H); 3.8 (d, 1H, J=7.5Hz); 4.2 (q, 2H, J=7.2Hz); 6.5 (d, 1H, J=8.3Hz); 6.69 (dd, 1H, J=8.3Hz J=2.2Hz); 6.87 (d, 1H, J=2.2Hz); 7.19 (d, 2H, J=8.7Hz); 7.36 (d, 2H, J=8.7Hz)
Ex. 5-15-2	- 에틸 2-(2-이소프로필-4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-11-2 및 메틸 요오다이드, 프로토콜 C, - 수율: 47%.	- (250MHz, CDCl ₃): 0.93-1.01 (m, 1H); 1.06-1.14 (m, 7H); 1.19-1.33 (m, 4H); 1.53 (s, 6H); 1.77-1.85 (m, 1H); 3.17-3.29 (m, 1H); 3.27 (s, 3H); 3.85 (d, 1H, J=7Hz); 4.18 (q, 2H, J=7.2Hz); 6.44 (d, 1H, J=8.5Hz); 6.58 (dd, 1H, J=8.5Hz J=2.1Hz); 6.75 (d, 1H, J=2.1Hz); 7.18 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.36 (d, 2H, J=8.5Hz)
Ex. 5-16-1	- 에틸 2-(4-(2-((2,4-비스(트리플루오로메틸)페닐)(메톡시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-12-1 및 메틸 요오다이드, 프로토콜 C, - 수율: 83%.	- (250MHz, CDCl ₃): 0.77-0.82 (m, 1H); 0.98-1.06 (m, 1H); 1.31-1.41 (m, 4H); 1.44(s, 6H); 1.99-2.09 (m, 1H); 2.14 (s, 6H); 3.21 (s, 3H); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.38 (d, 1H, J=5.7Hz); 6.64 (s, 2H); 7.83-7.99 (m, 3H)
Ex. 5-16-2	- 에틸 2-(4-(2-((2,4-비스(트리플루오로메틸)페닐)(메톡시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-12-2 및 메틸 요오다이드, 프로토콜 C, - 수율: 90%.	- (250MHz, CDCl ₃): 0.85-0.95 (m, 1H); 1.14-1.26 (m, 1H); 1.30-1.42 (m, 4H); 1.42 (s, 6H); 1.93-2.01 (m, 1H); 2.11 (s, 6H); 3.19 (s, 3H); 4.26 (q, 2H, J=7.2Hz); 4.51-4.57 (m, 1H); 6.54 (s, 2H); 7.87-7.92 (m, 3H)
Ex. 5-17-1	- 에틸 2-(4-(2-(메톡시(2-메톡시-4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-13-1 및 메틸 요오다이드, 프로토콜 C, - 수율: 52%.	- (250MHz, CDCl ₃): 0.72-0.81 (m, 1H); 0.92-1.01 (m, 1H); 1.36 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.41-1.51 (m, 7H); 1.81-1.91 (m, 1H); 2.14 (s, 6H); 3.29 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 4.25-4.37 (m, 3H); 6.65 (s, 2H); 6.73-6.77 (m, 1H); 6.84-6.91 (m, 1H); 7.46 (d, 1H, J=8.4Hz)

Ex. 5-18-1	- 에틸 2-(4-(2-((2-(헥실옥시)페닐)(메톡시)메틸)시클로프로필)-2,6-디메틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-14-1 및 메틸 요오다이드, 프로토콜 C, - 수율: 65%, (de= 80%).	- (250MHz, CDCl ₃): 0.68-0.78 (m, 1H); 0.87-1.01 (m, 4H); 1.24-1.51 (m, 16H); 1.72-1.84 (m, 3H); 2.14 (s, 6H); 3.26 (s, 3H); 3.88-4.01 (m, 2H); 4.25 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.41 (d, 1H, J=7.5Hz); 6.63 (s, 2H); 6.85-6.88 (m, 1H); 6.97 (t, 1H, J=7Hz); 7.21 (dd, 1H, J=7.7Hz J=1.4Hz); 7.42-7.46 (m, 1H)
Ex. 5-19-1	- 에틸 2-(2-브로모-4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-15-1 및 메틸 요오다이드, 프로토콜 C, - 수율: 85%.	- (250MHz, CDCl ₃) : 0.82-0.91 (m, 1H); 0.91-0.99 (m, 1H); 1.30 (t, J=7.2Hz); 1.37-1.43 (m, 1H); 1.62 (s, 6H); 1.97-2.05 (m, 1H); 3.30 (s, 3H); 3.81-3.84 (m, 1H); 4.27 (q, 2H, J=7.2Hz); 6.78 (d, 1H, J=8.5Hz); 6.89 (dd, 1H, J=8.5Hz J=2.2Hz); 7.21-7.28 (m, 3H); 7.39 (d, 2H, J=8.7Hz)
Ex. 5-20-1	- 에틸 2-(2,6-디플루오로-4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 4-16-1 및 메틸 요오다이드, 프로토콜 C, - 수율: 65%.	- (250MHz, CDCl ₃) : 0.79-0.91 (m, 1H); 0.96-1.04 (m, 1H); 1.29 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.39-1.49 (m, 1H); 1.55 (s, 6H); 1.99-2.09 (m, 1H); 3.79-3.83 (m, 1H); 4.21 (q, 2H, J=7.2Hz); 6.55-6.65 (m, 2H); 7.22 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.37 (d, 2H, J=8.6Hz)
Ex. 5-21-1	- 에틸 2-(2-시클로프로필-4-(2-(메톡시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)시클로프로필)페녹시)-2-메틸프로파노에이트 - Ex. 5-19-1 및 시클로프로필보론산, 프로토콜 F, - 수율: 32%.	- (250MHz, CDCl ₃) : 0.58-0.68 (m, 2H); 0.77-0.99 (m, 4H); 1.25-1.43 (m, 4H); 1.58 (s, 6H); 1.92-2.02 (m, 1H); 2.16-2.28 (m, 1H); 3.31 (s, 3H); 3.8-3.84 (m, 1H); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.50 (d, 1H, J=2.2Hz); 6.65 (d, 1H, J=8.4Hz); 6.72 (dd, 1H, J=8.4Hz, 2.2Hz); 7.24 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.40 (d, 2H, J=8.6Hz)

[0123] 실시예 6: 본 발명에 따른 화합물의 합성:

[0124] 도 1 및 2에 묘사되고 표 6에 요약된 본 발명에 따른 화합물의 합성은 실시예 1에 기재된 프로토콜 D를 사용하여 실시되었다; 그렇지 않으면, 용리 조건 또는 반응 조건에서의 임의의 구체적인 변화가 보고된다.

표 6

[0125]

화합물	출발 물질, 프로토콜: 구체적인 조건, 정제, 수율.	외양, ¹ H NMR (MHz, 용매) 데이터, 질량 (ES+/ES-), 융점.
Cpd. 1-1	- Ex. 5-1-1, 프로토콜 D - 수율: 53 %.	- 백색 분말, (250MHz, DMSO-d ₆): 0.70-0.78 (m, 1H); 0.83-0.91 (m, 1H); 1.22-1.27 (m, 1H); 1.27 (s, 6H); 1.90-1.97 (m, 1H); 2.11 (s, 6H); 3.16 (s, 3H); 3.74 (d, 1H, J=8.0Hz); 6.68 (s, 2H); 7.32 (d, 2H, J=8.4Hz); 7.55 (d, 2H, J=8.4Hz) - 질량 (ES-): 445 (M(⁷⁹ Br)-H), MP=133°C.
Cpd. 1-2	- Ex. 5-1-2, 프로토콜 D - 수율: 61%.	- 무색 오일, (400MHz, DMSO-d ₆): 0.83-0.88 (m, 1H); 1.02-1.05 (m, 1H); 1.35-1.38 (m, 1H); 1.48 (m, 6H); 1.76-1.80 (m, 1H); 2.17 (s, 6H); 3.28 (s, 3H); 3.89 (d, 1H, J=7.1Hz); 6.55 (s, 2H); 7.22 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.48 (d, 2H, J=8.2Hz) - 질량 (ES-): 445 (M(⁷⁹ Br)-H).

Cpd. 2-1	- - Ex. 5-2-1, 프로토콜 D 수율: 45%.	- 비정질 고체, (400MHz, DMSO-d6): 0.70-0.78 (m, 1H); 0.80-0.95 (m, 1H); 1.23-1.29 (m, 1H); 1.28 (s, 6H); 1.80-1.98 (m, 1H); 2.13 (s, 6H); 2.39 (s, 3H); 3.14 (s, 3H); 3.71 (d, 1H, J=7.9Hz); 6.68 (s, 2H); 7.17 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.25 (d, 2H, J=8.1Hz) - 질량 (ES-): 381 (M-H).
Cpd. 3-1	- - Ex. 5-3-1, 프로토콜 D 수율: 43%, 용리액: 디클로로메탄 / 메탄올: 99/1	- 비정질 고체, (250MHz, DMSO-d6): 0.69-0.77 (m, 1H); 0.81-0.95 (m, 1H); 1.23-1.29 (m, 1H); 1.28 (s, 6H); 1.88-1.96 (m, 1H); 2.11 (s, 6H); 2.47 (s, 3H); 3.14 (s, 3H); 3.71 (d, 1H, J=7.9Hz); 6.68 (s, 2H); 7.24 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.30 (d, 2H, J=8.1Hz); 12.79 (br s, 1H) - 질량 (ES-): 413.1 (M-H).
Cpd. 3-2	- - Ex. 5-3-2, 프로토콜 D 수율: 30%.	- 무색 오일, (400MHz, DMSO-d6): 0.83-0.90 (m, 1H); 1.00-1.07 (m, 1H); 1.28-1.32 (m, 7H); 1.73-1.81 (m, 1H); 2.07 (s, 6H); 2.44 (s, 3H); 3.15 (s, 3H); 3.86 (d, 1H, J=7.0Hz); 6.58 (s, 2H); 7.22 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.35 (d, 2H, J=8.2Hz); 12.76 (br s, 1H).
Cpd. 4-1	- - Ex. 5-4-1, 프로토콜 D 수율: 90%.	- 백색 분말, (250MHz, DMSO-d6): 0.73-0.80 (m, 1H); 0.89-0.97 (m, 1H); 1.24-1.29 (m, 1H); 1.32 (s, 6H); 1.95-2.02 (m, 1H); 2.10 (s, 6H); 3.20 (s, 3H); 3.87 (d, 1H, J=8.2Hz); 6.69 (s, 2H); 7.60 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.74 (d, 2H, J=8.1Hz); 12.78 (s, 1H) - 질량 (ES-): 435 (M-H); MP=146-150°C.
Cpd. 4-2	- - Ex. 5-4-2, 프로토콜 D 수율: 70%.	- 무색 오일, (250MHz, CDCl ₃): 0.95-1.02 (m, 1H); 1.10-1.24 (m, 1H); 1.36-1.45 (m, 1H); 1.50 (s, 6H); 1.77-1.94 (m, 1H); 2.18 (s, 6H); 3.33 (s, 3H); 4.04 (d, 1H, J=6.5Hz); 6.60 (s, 2H); 7.51 (d, 2H, J=8.0Hz); 7.66 (d, 2H, J=8.0Hz) - 질량 (ES-): 435 (M-H).
Cpd. 5-1	- - Ex. 5-5-1, 프로토콜 D, 수율: 77%.	- 비정질 고체, (250MHz, CDCl ₃): 0.82-0.90 (m, 5H); 1.37-1.44 (m, 3H); 1.50 (s, 6H); 1.52-1.58 (m, 2H); 1.91-1.95 (m, 1H); 2.19 (s, 6H); 3.36-3.40 (m, 2H); 3.94 (d, 1H, J=7.4Hz); 6.69 (s, 2H); 7.21 (d, 2H, J=8.3Hz); 7.42 (d, 2H, J=8.3Hz) - 질량 (ES-): 493.2 (M-H).
Cpd. 5-2	- - Ex. 5-5-2, 프로토콜 D, 수율: 65%.	- 무색 오일, (250MHz, CDCl ₃): 0.89-1.09 (m, 4H); 1.16-1.29 (m, 1H); 1.32-1.45 (m, 3H); 1.48 (s, 6H); 1.54-1.65 (m, 2H); 1.74-1.95 (m, 1H); 2.17 (s, 6H); 3.38 (t, 2H, J=6.4Hz); 4.06 (d, 1H, J=6.4Hz); 6.60 (s, 2H); 7.22 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.41 (d, 2H, J=8.1Hz) - 질량 (ES-): 493.2 (M-H).
Cpd. 6-1	- - Ex. 5-6-1, 프로토콜 D, 수율: 59 %.	- 무색 오일, (250MHz, CDCl ₃): 0.82-0.94 (m, 4H); 1.19-1.23 (m, 3H); 1.33-1.37 (m, 2H); 1.50 (s, 6H); 1.45-1.49 (m, 2H); 1.63-1.69 (m, 5H); 1.91-1.95 (m, 1H); 2.19 (s, 6H); 3.41 (t, 2H, J=6.3Hz); 3.89 (d, 1H, J=7.4Hz); 6.69 (s, 2H); 7.21 (d, 2H, J=8.4Hz); 7.42 (d, 2H, J=8.4Hz) - 질량 (ES-): 547.3 (M-H).
Cpd. 6-2	- - Ex. 5-6-2, 프로토콜 D, 수율: 45%.	- 무색 오일, (250MHz, CDCl ₃): 0.82-0.94 (m, 4H); 1.10-1.60 (m, 13H); 1.63-1.87 (m, 6H); 2.16 (s, 6H); 3.40 (t, 2H, J=6.6Hz); 4.04 (d, 1H, J=6.5Hz); 6.59 (s, 2H); 7.21 (d, 2H, J=8.4Hz); 7.40 (d, 2H, J=8.4Hz) - 질량 (ES-): 547.3 (M-H).

Cpd. 7-1	- - - 99/1	Ex. 5-7-1, 프로토콜 D, 수율: 50%, 용리액: 디클로로메탄 / 메탄올:	- 무색 오일, (DMSO-d ₆): 0.71-0.79 (m, 1H); 0.86-0.93 (m, 1H); 1.23-1.31 (m, 1H); 1.46 (s, 6H); 1.80-1.87 (m, 1H); 2.10 (s, 3H); 3.18 (s, 3H); 3.84-3.87 (m, 1H); 6.57-6.61 (m, 1H); 6.76-6.79 (m, 2H); 7.32-7.36 (m, 2H); 7.45-7.53 (m, 2H); 12.94 (br s, 1H) - 질량 (ES-): 437 (M-H).
Cpd. 7-2	- - - 99/1	Ex. 5-7-2, 프로토콜 D, 수율: 40%, 용리액: 디클로로메탄 / 메탄올:	- 비정질 고체, (250MHz, DMSO-d ₆): 0.87-0.94 (m, 1H); 1.03-1.10 (m, 1H); 1.23-1.31 (m, 1H); 1.43 (s, 6H); 1.80-1.87 (m, 1H); 2.04 (s, 3H); 3.19 (s, 3H); 3.65-3.68 (m, 1H); 6.50-6.53 (m, 1H); 6.65-6.73 (m, 2H); 7.32-7.36 (m, 2H); 7.47-7.50 (m, 2H); 12.91 (br s, 1H) - 질량 (ES-): 437.1 (M-H).
Cpd. 8-1	- - - 99/1	Ex. 5-8-1, 프로토콜 D, 수율: 50%, 용리액: 디클로로메탄 / 메탄올:	- 무색 오일, (250MHz, DMSO-d ₆): 0.68-0.76 (m, 1H); 0.78-0.86 (m, 1H); 0.97 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.30-1.36 (m, 1H); 1.33 (s, 6H); 1.64-1.78 (m, 2H); 1.70-1.94 (m, 1H); 2.12 (s, 6H); 3.12 (s, 3H); 3.67 (d, 1H, J=7.8Hz); 3.90 (t, 2H, J=6.5Hz); 6.69 (s, 2H); 6.89 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.25 (d, 2H, J=8.6Hz); 12.79 (br s, 1H) - 질량 (ES-): 426.1 (M-H).
Cpd. 8-2	- - - 99/1	Ex. 5-8-2, 프로토콜 D, 수율: 40%, 용리액: 디클로로메탄 / 메탄올:	- 무색 오일, (250MHz, DMSO-d ₆): 0.82-0.89 (m, 1H); 0.93-1.07 (m, 4H); 1.28-1.39 (m, 7H); 1.63-1.77 (m, 3H); 2.06 (s, 6H); 3.12 (s, 3H); 3.82 (d, 1H, J=7.0Hz); 3.89 (t, 2H, J=6.5Hz); 6.58 (s, 2H); 6.68 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.24 (d, 2H, J=8.6Hz); 12.76 (br s, 1H) - 질량 (ES-): 426.1 (M-H).
Cpd. 9-1	- - - 99/1	Ex. 5-9-1, 프로토콜 D, 수율: 15%.	- 백색 고체, (250MHz, DMSO-d ₆): 0.74-0.81 (m, 1H); 0.89-0.97 (m, 1H); 1.23-1.29 (m, 1H); 1.32 (s, 6H); 1.94-2.02 (m, 1H); 2.10 (s, 6H); 3.19 (s, 3H); 3.83 (d, 1H, J=8.1Hz); 6.69 (s, 2H); 7.54 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.72 (d, 2H, J=8.2Hz); 12.77 (br s, 1H) - 질량 (ES-): 467.1 (M-H), MP =135-137°C.
Cpd. 10-1	- - - 99/1	Ex. 5-10-1, 프로토콜 D, 수율: 70%.	- 무색 오일, (250MHz, CDCl ₃): 0.82-0.96 (m, 2H); 1.23 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.38-1.43 (m, 1H); 1.51 (s, 6H); 1.88-1.93 (m, 1H); 2.21 (s, 6H); 3.41-3.48 (m, 2H); 3.96 (d, 1H, J=7.4Hz); 6.70 (s, 2H); 7.23 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.42 (d, 2H, J=8.1Hz) - 질량 (ES-): 465.0 (M-H).
Cpd. 10-2	- - - 99/1	Ex. 5-10-2, 프로토콜 D, 수율: 65%.	- 백색 고체, (400MHz, CDCl ₃): 0.86-0.96 (m, 1H); 1.15-1.30 (m, 4H); 1.34-1.42 (m, 1H); 1.48 (s, 6H); 1.81-1.91 (m, 1H); 2.16 (s, 6H); 3.42-3.48 (m, 2H); 4.02 (d, 1H, J=7.1Hz); 6.57 (s, 2H); 7.21 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.42 (d, 2H, J=8.1Hz); 9.11 (br s, 1H) - 질량 (ES-): 465.0 (M-H).
Cpd. 11-1	- - - 99/1	Ex. 5-11-1, 프로토콜 D, 수율: 19 %.	- 무색 오일, (250MHz, CDCl ₃): 0.82-0.94 (m, 2H); 1.47 (s, 6H); 1.45-1.49 (m, 1H); 1.91-1.95 (m, 1H); 2.20 (s, 6H); 4.00 (d, 1H, J=7.4Hz); 4.39 (d, 1H, J=12.1Hz); 4.58 (d, 1H, J=12.1Hz); 6.69 (s, 2H); 7.11-7.56 (m, 9H) - 질량 (ES-): 528.1 (M-H).
Cpd. 11-2	- - - 99/1	Ex. 5-11-2, 프로토콜 D, 수율: 75 %.	- 무색 오일, (250MHz, CDCl ₃): 0.96-1.04 (m, 1H); 1.17-1.22 (m, 1H); 1.41-1.47 (m, 1H); 1.50 (s, 6H); 1.82-1.92 (m, 1H); 2.20 (s, 6H); 4.17 (d, 1H, J=7.1Hz); 4.39 (d, 1H, J=12.1Hz); 4.58 (d, 1H, J=12.1Hz); 6.59 (s, 2H); 7.24-7.47 (m, 9H) - 질량 (ES-): 528.1 (M-H).

Cpd. 12-1	- Ex. 5-12-1, 프로토콜 D, - 수율: 73 %.	- 무색 오일, (250MHz, DMSO-d6): 0.79-0.86 (m, 1H); 0.95-1.05 (m, 1H); 1.35-1.43 (m, 1H); 1.49 (s, 6H); 1.93-1.99 (m, 1H); 2.18 (s, 6H); 3.31 (s, 3H); 4.23 (d, 1H, J=7.7Hz); 6.69 (s, 2H); 7.30-7.38 (m, 1H); 7.44-7.5 (m, 1H); 7.6-7.66 (m, 1H); 9.28 (s, 1H). - 질량 (ES-): 453 (M-H).
Cpd. 12-2	- Ex. 5-12-2, 프로토콜 D, - 수율: 82 %.	- 무색 오일, (400MHz, CDCl ₃): 0.92-1.00 (m, 1H); 1.09 -1.17 (m, 1H); 1.35 -1.43 (m, 1H); 1.47 (s, 6H); 1.87-1.95 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 3.31 (s, 3H); 4.36 (d, 1H, J=6.8Hz); 6.58 (s, 2H); 7.3-7.38 (m, 1H); 7.42-7.48 (m, 1H); 7.58-7.64 (m, 1H) - 질량 (ES-): 453 (M-H).
Cpd. 13-1	- Ex. 5-13-1, 프로토콜 D, - 수율: 83%.	- 무색 오일, (250MHz, DMSO-d6): 0.76-0.84 (m, 1H); 0.96-1.04 (m, 1H); 1.31-1.44 (m, 1H); 1.48(s, 6H); 1.92-2.00 (m, 1H); 2.17 (s, 6H); 3.26 (s, 3H); 4.26 (d, 1H, J=7.5Hz); 6.68 (s, 2H); 7.26-7.30 (m, 1H); 7.32-7.36 (m, 2H); 7.55-7.64 (m, 1H) - 질량 (ES-): 451 (M-H).
Cpd. 13-2	- Ex. 5-13-2, 프로토콜 D, - 수율: 76%.	- 무색 오일, (250 MHz, CDCl ₃): 0.90-0.97 (m, 1H); 1.09 -1.16 (m, 1H); 1.34 -1.42 (m, 1H); 1.46 (s, 6H); 1.86-1.93 (m, 1H); 2.14 (s, 6H); 3.25 (s, 3H); 4.36 (d, 1H, J=6.7Hz); 6.57 (s, 2H); 7.28-7.34 (m, 3H); 7.55-7.57 (m, 1H) - 질량 (ES-): 451 (M-H).
Cpd. 14-1	- Ex. 5-14-1, 프로토콜 D, - 수율: 28%, - 용리액: 디클로로메탄 / 메탄올: 95/5	- 무색 오일, (300MHz, DMSO-d6): 0.72-0.80 (m, 1H); 0.87-0.95 (m, 1H); 1.20-1.35 (m, 7H); 1.93-2.02 (m, 1H); 2.10 (s, 6H); 3.17 (s, 3H); 3.79 (d, 1H, J=8.2Hz); 6.68 (s, 2H); 7.35 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.49 (d, 2H, J=8.5Hz); - 질량 (ES+): 475 (M+Na).
Cpd. 14-2	- Ex. 5-14-2, 프로토콜 D, - 수율: 61%, - 용리액: 디클로로메탄 / 메탄올: 95/5	- 백색 분말, (300MHz, DMSO-d6): 0.85-0.92 (m, 1H); 1.02-1.11 (m, 1H); 1.20-1.35 (m, 7H); 1.77-1.86 (m, 1H); 2.05 (s, 6H); 3.18 (s, 3H); 3.98 (d, 1H, J=7.0Hz); 6.57 (s, 2H); 7.33 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.48 (d, 2H, J=8.5Hz) - 질량 (ES+): 475 (M+Na), - MP = 190-194°C.
Cpd. 14-1-1	- Ex. 5-14-1-1, 프로토콜 D, - 수율: 45% - 용리액: 디클로로메탄/메탄올: 96/4 내지 95/5.	- 백색 분말, (300MHz, DMSO-d6): 0.75 (m, 1H, J=4.9Hz); 0.89 (m, 1H, J=4.9Hz); 1.20-1.35 (m, 7H); 1.92 (m, 1H, J=5.2Hz); 2.10 (s, 6H); 3.17 (s, 3H); 3.79 (d, 1H, J=8.2Hz); 6.68 (s, 2H); 7.35 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.49 (d, 2H, J=8.5Hz); 12.79 (s, 1H) - 질량 (ES+): 453.2 (M+H), - MP = 155-156°C - Rt=15.33 min. ChiralpaK AD-H 250x4.6 mm (헵탄/IPA 97/3 0.1%TFA). - ee = 100%.
Cpd. 14-1-2	- Ex. 5-14-1-2, 프로토콜 D, - 수율: 77% - 디이소프로필 에테르 중의 마쇄(trituration) 및 여과	- 백색 분말, (300MHz, DMSO-d6): 0.75 (m, 1H, J=4.9Hz); 0.89 (m, 1H, J=4.9Hz); 1.20-1.35 (m, 7H); 1.92 (m, 1H, J=5.2Hz); 2.10 (s, 6H); 3.17 (s, 3H); 3.79 (d, 1H, J=8.2Hz); 6.68 (s, 2H); 7.35 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.49 (d, 2H, J=8.5Hz); 12.77 (s, 1H) - 질량 (ES+): 453.2 (M+H) - MP = 155-156°C - Rt=18.43 min. ChiralpaK AD-H 250x4.6 mm (헵탄/IPA 97/3 0.1%TFA). - ee = 99.6%.

Cpd. 14-2-1	- - - 95/5. Ex. 5-14-2-1, 프로토콜 D, 수율: 59% 용리액: 디클로로메탄 / 메탄올:	- 무색 오일, (300MHz, CDC13) : 0.87-1.08 (m, 1H); 1.08-1.29 (m, 1H); 1.34-1.44 (m, 1H); 1.47 (s, 6H); 1.70-1.89 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 3.32 (s, 3H); 3.98 (d, 1H, J=7.6Hz); 6.59 (s, 2H); 7.26 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.41 (d, 2H, J=8.1Hz) - 질량 (ES-): 451 (M-H) - Rt=14.04 min, ChiralpaK AD-H 250x4.6 mm (헵탄/IPA 97/3 0.1%TFA) - ee = 95.17%.
Cpd. 14-2-2	- - - 95/5. Ex. 5-14-2-2, 프로토콜 D, 수율: 85% 용리액: 디클로로메탄 / 메탄올:	- 무색 오일, (300MHz, CDC13) : 0.87-1.08 (m, 1H); 1.08-1.29 (m, 1H); 1.34-1.44 (m, 1H); 1.47 (s, 6H); 1.70-1.89 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 3.32 (s, 3H); 3.98 (d, 1H, J=7.6Hz); 6.59 (s, 2H); 7.26 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.41 (d, 2H, J=8.1Hz) - 질량 (ES-): 451 (M-H) - Rt=19.15 min, ChiralpaK AD-H 250x4.6 mm (헵탄/IPA 97/3 0.1%TFA) - ee = 97.55%.
Cpd. 15-1	- - - 95/5. Ex. 5-15-1, 프로토콜 D, 수율: 34%, 용리액: 디클로로메탄 / 메탄올:	- 무색 오일, (300MHz, CDC13) : 0.64-0.76 (m, 1H); 0.77-0.87 (m, 1H); 1.06 (d, 6H, J=6.9Hz); 1.21-1.48 (m, 7H); 1.85-1.98 (m, 1H); 3.12-3.31 (m, 4H); 3.78 (d, 1H, J=7.3Hz); 6.49-6.59 (m, 1H); 6.61-6.76 (m, 1H); 6.78-6.87 (m, 1H); 7.20 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.35 (d, 2H, J=8.2Hz) - 질량 (ES-): 465 (M-H).
Cpd. 15-2	- - - 95/5. Ex. 5-15-2, 프로토콜 D, 수율: 63%, 용리액: 디클로로메탄 / 메탄올:	- 무색 오일, (300MHz, CDC13) : 0.82-1.03 (m, 8H); 1.04-1.37 (m, 7H); 1.72-1.83 (m, 1H); 3.06-3.18 (m, 1H); 3.27 (s, 3H); 3.83-3.87 (m, 1H); 6.40 (d, 1H, J=7.4Hz); 6.52-6.71 (m, 2H); 7.17 (d, 2H, J=8.4Hz); 7.35 (d, 2H, J=8.4Hz) - 질량 (ES+): 465 (M-H).
Cpd. 16-1	- - - 95/5. Ex. 5-16-1, 프로토콜 D, 수율: 61%, 용리액: 디클로로메탄 / 메탄올:	- 무색 오일, (300MHz, CDC13) : 0.79-0.84 (m, 1H); 1.01-1.08 (m, 1H); 1.34-1.44 (m, 1H); 1.48 (s, 6H); 2.00-2.09 (m, 1H); 2.17 (s, 6H); 3.22 (s, 3H); 4.40 (d, 1H, J=5.9Hz); 6.66 (s, 2H); 7.87 (d, 1H, J=8.2Hz); 7.92 (s, 1H); 7.95 (d, 1H, J=8.2Hz) - 질량 (ES-) : 503.1 (M-H).
Cpd. 16-2	- - - 95/5. Ex. 5-16-2, 프로토콜 D, 수율: 62%, 용리액: 디클로로메탄 / 메탄올:	- 백색 고체, (300MHz, CDC13) : 0.84-0.91 (m, 1H); 1.15-1.30 (m, 1H); 1.30-1.42 (m, 1H); 1.45 (s, 6H); 1.92-2.04 (m, 1H); 2.13 (s, 6H); 3.19 (s, 3H); 4.54 (d, 1H, J=4.8Hz); 6.56 (s, 2H); 7.84-7.92 (m, 3H) - 질량 (ES-) : 503.1 (M-H), MP=127-130℃.
Cpd. 17-1	- - - 95/5. Ex. 5-17-1, 프로토콜 D, 수율: 45%, 용리액: 디클로로메탄 / 메탄올:	- 무색 오일, (300MHz, CDC13) : 0.72-0.82 (m, 1H); 0.94-1.03 (m, 1H); 1.37-1.49 (m, 1H); 1.48 (s, 6H); 1.81-1.93 (m, 1H); 2.20 (s, 6H); 3.30 (s, 3H); 3.87 (s, 3H); 4.34 (d, 1H, J=7.5Hz); 6.67 (s, 2H); 6.73-6.81 (m, 1H); 6.88-6.92 (m, 1H); 7.45 (d, 1H, J=8.7Hz) - 질량 (ES-) : 481 (M-H).
Cpd. 18-1	- - - 95/5. Ex. 5-18-1, 프로토콜 D, 수율: 59%, (de= 80%). 용리액: 디클로로메탄 / 메탄올:	- 무색 오일, (300MHz, CDC13) : 0.67-0.80 (m, 1H); 0.84-0.93 (m, 3H); 0.94-1.04 (m, 1H); 1.23-1.39 (m, 5H); 1.42-1.52 (m, 4H); 1.47 (s, 6H); 1.54-1.76 (m, 3H); 1.47 (s, 6H); 3.28 (m, 3H); 3.83 (d, 1H, J=7.5Hz); 6.67 (s, 2H); 6.87 (d, 1H, J=8.3Hz J=1.1Hz); 6.98 (m, 1H); 7.16-7.30 (m, 1H); 7.44 (dd, 1H, J=7.6Hz J=1.8Hz) - 질량 (ES-) : 467 (M-H).
Cpd. 19-1	- - - 95/5. Ex. 5-19-1, 프로토콜 D, 수율: 95%, 용리액: 디클로로메탄 / 메탄올:	- 무색 오일, (300MHz, CDC13) : 0.81-0.91 (m, 1H); 0.94-1.04 (m, 1H); 1.38-1.48 (m, 1H); 1.63 (s, 6H); 1.98-2.12 (m, 1H); 3.20 (s, 3H); 3.83 (d, 1H, J=7.4Hz); 6.92-6.98 (m, 2H); 7.22-7.30 (m, 3H); 7.39 (d, 2H, J=8.6Hz) - 질량 (ES-) : 501/503 (M-H).

Cpd. 20-1	- Ex. 5-20-1, 프로토콜 D, - 수율: 53%, - 용리액: 디클로로메탄 / 메탄올: 95/5.	- 무색 오일, (300MHz, CDC13) : 0.83-0.94 (m, 1H); 0.99-1.11 (m, 1H); 1.38-1.48 (m, 1H); 1.57 (s, 6H); 1.54-1.76 (m, 1H); 3.28 (s, 3H); 3.83 (d, 1H, J=7.3Hz); 6.65 (d, 2H, J=9.0Hz); 7.25 (d, 2H, J=8.7Hz); 7.39 (d, 2H, J=8.7Hz) - 질량 (ES-): 459 (M-H).
Cpd. 21-1	- Ex. 5-21-1, 프로토콜 D, - 수율: 78%, - 용리액: 디클로로메탄 / 메탄올: 95/5.	- 무색 오일, (300MHz, DMSO) : 0.58-0.64 (m, 2H); 0.72-0.79 (m, 1H); 0.83-0.93 (m, 3H); 1.22-1.29 (m, 1H); 1.46 (s, 6H); 1.95-2.03 (m, 1H); 2.09-2.16 (m, 1H); 3.18 (s, 3H); 3.8 (d, 1H, J=7.8Hz); 6.42-6.46 (m, 1H); 6.65 (d, 1H, J=8.5Hz); 6.69-6.76 (m, 1H); 7.37 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.5 (d, 2H, J=8.5Hz) - 질량 (ES+): 465 (M+H).

[0126] **실시예 7: 본 발명의 화합물을 이용한 생물학적 결과**

[0127] **재료 및 방법**

[0128] **당뇨병 모델 (db/db 마우스)**

[0129] 수컷 db/db 마우스(8 내지 9주령)를 CERJ JANVIER(Le Genest Saint Isle, France)로부터 구입하였다. 동물 케어 및 취급은 헬싱키 선언에 따라 수행하였고, 지역 윤리 위원회에 의해 승인받았다. 동물을 12시간 광/암 표준 광 주기 하에 유지하였고, 물 및 먹이에 자유롭게 접근하게 두었다. 동물에게 표준 설치류 먹이 식이(A03 SAFE, Augy, France)를 공급하였다. 마우스를 무작위로 상이한 치료 그룹으로 할당하고, 칭량하고, 비히클 또는 화합물을 구강 위관영양(10ml/kg 체중)으로 아침에 1일 1회 투여하였다. 사용된 비히클은 98.9% 증류수 중의 0.1% Tween 80 (폴리옥시에틸렌소르비탄 모노올레에이트) 및 1% 카르복시메틸셀룰로오스였다. 전체 처리 프로토콜은 37일이 걸렸다. 비-금식 혈당증을 밤새 먹이와 물에 대한 접근을 금지하지 않은 마우스에서, Smart Check 혈액 글루코오스 모니터링 시스템으로 8 A.M.에 측정하였다. 글리코실화 헤모글로빈 A1c의 혈액 농도를 제조사의 권고에 따라 Daytona 자동화 용의 Randox 키트(Randox, cat# HA 3830)를 사용하여 측정하였다. HbA1c 결과를 총 헤모글로빈 농도의 백분율로서 계산하였다.

[0130] **Gal4-PPAR 어세이**

[0131] 원숭이 신장 COS-7 세포를 10% 우태 혈청, 1% 나트륨 피루베이트, 1% 필수 아미노산 및 1% 항생제가 보충된 표준 배양 조건(둘베코(Dulbecco) 개질 이글(Eagle) 최소 배지: DMEM) 중에 37℃, 5% CO₂ 및 95% 공기의 습윤화 대기에서 유지시켰다. 배지를 매 2일마다 교환하였다. 모든 시험된 화합물을 DMSO에 용해하였다. 2μl JetPEI™ (Polyplus 트랜스팩션)/μg DNA를 사용하여 세포를 트랜스팩션하였다. 간략하게는, 40μg의 DNA를 부착 COS-7 세포의 225cm² 배양 플라스크에 트랜스팩션하였다(Gal4(RE)_TkpGL3 플라스미드와 관심의 핵 수용체(pGal4-hPPAR알파, pGal4-hPPAR감마, pGal4-hPPAR델타, pGal4-mPPAR알파, pGal4-mPPAR감마 및 pGal4-mPPAR델타)를 코딩하는 플라스미드 또는 pGal4phi 플라스미드(음성 대조군) 사이에 1/50 비율로). 효소처리하여 세포를 탈락시키고 384 웰 플레이트에 20,000세포/웰의 밀도로 시딩한 다음, 4시간 동안 37℃에서 인큐베이션하였다. 시험된 화합물(관심의 화합물 또는 참조 분자) 또는 비히클(DMSO 0.1%)이 보충된 지질이 없는 2%의 합성 혈청이 보충된 신선한 배지(Ultrosor™, Biosepra)에서, Genesis Freedom 200™(Tecan)을 사용하여 활성화를 자동적으로 수행하였다. 루시페라아제 활성을 Steady-Glo Luciferase Assay System(Promega, Madison, WI)으로 측정하였다. 모든 전사 활성화 실험을 2회 이상 수행하였다. 활성화 곡선을 SigmaPlot®(version 7.0, SPSS Inc.) 소프트웨어를 사용하여 실시하였고, 모든 실험 지점을 참작하였다. 또한 SingaPlot®를 사용하여 표준 곡선을 핏팅한 다음 구체적인 EC50 값, 최대 효과 대 참조 분자 및 Hill 기울기를 측정하였다. 각각의 신규 리간드의 E_{max} 효과는 신규 리간드로 수득되는 최대 유도(정점) 및 상응하는 참조 화합물로 수득되는 유도의 비로서 나타내진다. PPAR알파, PPAR감마 및 PPAR델타에 대한 참조 화합물은 페노피브레이트(100 μM), 로지글리타존(10 μM) 및 GW501516(1 μM)였다.

[0132] **마우스에서의 화합물 약동학 연구**

[0133] 화합물을 PO 경로에 의해 6마리의 수컷 스위스 마우스(5주령) 및 iv 경로(꼬리 정맥)에 의해 6마리의 수컷 마우스에 투여하였다. iv 경로의 경우, 화합물을 DMSO에 용해하여 1mg/kg의 투여량을 위해 2mg/mL 용액을 수득하였다. PO 경로의 경우(10mg/kg), 화합물을 0.5% 메틸 셀룰로오스(ref sigma M0262) 및 0.3% 폴리소르베이트

80(Tween 80-ref sigma P8074)의 용액에 용해하였다. iv 투여 및 혈액 샘플링 동안, 동물을 마취제 시스템(Minerve)을 사용하여 Isoflurane®(Belamont)로 마취하였다. 정확한 시점에, 혈액 샘플링은 모세관으로 안와 부비강에서 수행하였다. 각 시점마다 수집된 혈액 부피는 0.2-0.3ml였다. 혈액 샘플을 리튬 및 헤파린을 모두 함유하는 튜브 내로 수집한 이후, 2500rpm으로 4℃에서 원심분리하였다. 혈장을 제거하고, 폴리프로필렌 튜브 내로 옮겼다. 개별적인 혈장 분취액을 -20℃(±5℃)로 동결시키고 분석 전까지 저장하였다.

[0134] 혈액 샘플링 후, 동물을 7ml 냉각 식염수로 심장 내로 직접 관류하여 뇌 맥관구조로부터 최대 혈액을 추출하였다. 이후 동물의 목을 자르고 뇌 조직을 수집하여 -20℃(±5℃)로 동결시키고 분석 전까지 저장하였다. 샘플 분석 전에, 평가하고자 할 화합물을 검출하기 위해 분석 방법의 적합성을 하기 기재되는 바와 같이 수행하였다. MS-MS 시스템 내로의 직접 주입에 의해 각각의 분자에 대해 분자 및 딸 이온을 선택하였다. 분석 전에 혼합된 상기 혈장 샘플의 경우, 모체 분자 뿐 아니라 잠재적인 대사산물과 관련하여 공통 부분이 혼합되는 것을 방지하기 위해 예방책을 취하였다. 예상되는 민감성에 따라, 8-지점 검정 표준(1, 5, 10, 50, 100, 500, 1000 및 5000ng/mL)은 분석 시험 시작 전에 아세토니트릴로 혈장 단백질의 침전 후 C18 컬럼이 있는 LC/MS/MS 시스템으로 이루어지는 표준 조건을 사용하여 수행되었다. 검정 표준을 각각의 매트릭스(혈장 및 뇌)에서 수행하였다. 분석 전, 100μl의 각각의 혈장 샘플을 300μl 아세토니트릴과 혼합하였다. 단백질 침전 후, 샘플을 30초 동안 보르텍스로 혼합하고, 5분 동안 15000tr/분으로 원심분리하고, 상청액을 제거하였다. 이전 분석 시험 결과에 따라 LC/MS/MS 측정을 사용하여 분석을 수행하였다. 뇌를 물(1/1, w/w)을 사용하여 포터로 균질화하였다. 100μl의 균질화물을 100μl의 아세토니트릴과 혼합하였다. 혼합물을 30초 동안 혼합한(Vortex) 다음, 5분 동안 15000tr/분으로 원심분리하였다. 뇌 균질화물 상청액을 원심분리 후 LC/MS/MS에 의해 직접 측정하였다. LC-MS/MS 시스템을 C18 Kromasil 컬럼 및 질량 분광계로서 API4000®(Applied Biosystem) 또는 Quattro®(Waters)와 함께 사용하였다.

[0135] **알츠하이머 질환 모델(APPPS1 마우스)**

[0136] 상기 연구를 위해 마우스를 시험관 내 수정(Charles River, France)에 의해 생성시켰다. 프라이온 프로모터의 조절 하에 Swedish 돌연변이(K595N/M596L)를 가진 키메라성 마우스/인간 아밀로이드 전구체 단백질(APP) 및 돌연변이체 인간 프레세닐린 1(엑손 9개 결실)을 발현하는 이형접합 이중 형질전환 수컷 마우스를 사용하였다. 동물은 C57BL/6J 배경에 있었다. 동물 케어 및 취급은 헬싱키 선언에 따라 수행하였고, 지역 윤리 위원회에 의해 승인받았다. 4개월령의 암컷 마우스(그룹 당 n=11-12)를 실험에 사용하였다. 마우스에 화합물이 보충된, 표준 먹이 펠렛(Sniff, ref E15000-04)를 임의로 공급하였다. 마우스 당 5g의 먹이라는 평균 일일 먹이 소비에 근거하여 약물의 용량을 화합물 1 또는 10mg/kg/일로 계산하였다. MWM 어세이 전에, 17주령으로부터 시작하여 동물을 8주 동안 처리하였다. 실험 처리 동안, 동물을 우리 당 4마리씩 거주시켰다. 모든 예에서, 동물은 22℃, 12시간의 광/암 주기의 표준 조건과 먹이 및 물에 자유롭게 접근하도록 하여 지내게 하였다. Terwel et al.(J Neurosci. 2011 May 11;31(19):7049-59)에 의해 기재된 바와 같은 Morris-Water-Maze 시험에 의해 대조군 및 처리군 APPPS1 마우스에서 공간 기억력을 평가하였다. 희생 시, 동물은 이소플루란을 사용하여 짧은 마취 흡입을 받았다. 동물을 헤파린화된 염화나트륨(0.9%)으로 경심관류시켰다. 뇌를 제거하고 뇌 영역을 하나의 반구로부터 절개해냈다. 반구를 빙냉 PBS, 1mM EDTA, 1mM EGTA, 3μl/ml 프로테아제 억제제 믹스(Sigma) 중에서 균질화하였다. 균질화물을 방사성 면역침전 어세이(RIPA) 완충액(25mM Tris-HCl pH 7.5, 150mM NaCl, 1% NP40, 0.5% NaDOC, 0.1% SDS)으로 추출하고, 100,000×g에서 30분 동안 원심분리하였다. 상청액은 가용성 아밀로이드-베타 분획을 함유하는 것으로 고려되었다. 남아있는 펠렛을 이어서 2% SDS, 25mM Tris-HCl, pH 7.5에 가용화시키고, 100,000×g에서 30분 동안 원심분리하였다. 상청액은 SDS-가용성 아밀로이드-베타 분획을 함유하는 것으로 고려되었다. 남아있는 펠렛을 이어서 물 중의 70% 포름산에 가용화시키고 진공 원심분리(speed-vac) 하에 건조하였다. 펠렛을 200mM Tris pH 7.5로 재현탁시키고, 불용성 아밀로이드-베타 분획을 함유하는 것으로 고려되었다. 추출된 단백질 분획을 제조사의 프로토콜에 따라 4G8 베타-아밀로이드 삼중 올트라 민감성 ELISA(Mesocale)를 사용하여 측정하였다. SDS-가용성 분획을 0.5% Tx-100을 함유하는 1% 차단 A 용액에 1:50으로 희석하였다.

[0137] **결과 및 결론**

[0138] - 당뇨병 db/db 마우스를 재료 및 방법에 기재된 바와 같이 위관영양에 의해 CPD₁₄₋₁₋₂(3mg/kg/일)로 처리하였다. 비-금식 혈당증(A) 및 당화 헤모글로빈(HbA_{1c})(B)을 각각 제30일(D30) 및 제37일(D37)에 측정하였다. 결과는 도 4에 제시된다.

[0139] 비-금식 혈당증은 연구 기간 동안 미처리된, 당뇨병 마우스(대조군)에서 33%(277mg/dL에서 368mg/dL로) 증가하

였다. 반대로, CPD_14-1-2로 처리된 마우스에서 동일한 시간 기간 동안 48%(258mg/dL에서 146mg/dL로)의 감소가 관찰되었다. 제30일에, 비-금식 혈당증은 미처리된 대조군에 비해, CPD_14-1-2로 처리된 마우스에서 60% 낮았다(368mg/dL과 비교하여 146mg/dL; t-검정 p-값 < 0.0001). 당화 헤모글로빈 함량은 연구 기간 동안 당뇨병, 미처리된 마우스에서 41%(4.08%에서 5.74%로) 증가하였다. 반대로, CPD_14-1-2로 처리된 마우스에서 동일한 시간 기간 동안 HbA1c에서 유의한 변화가 관찰되지 않았다(4.16%와 비교하여 4.12%). 제37일에, HbA1c는 당뇨병 대조군과 비교하여 CPD_14-1-2로 처리된 마우스에서 28% 낮았다(5.74%와 비교하여 4.12%; t-검정 p-값 < 0.01).

표 7

[0140]

	Gal4-hPPAR α (LBD)		Gal4-hPPAR γ (LBD)		Gal4-hPPAR δ (LBD)	
	EC ₅₀ (μ M)	TOP (% 참조 (ref))	EC ₅₀ (μ M)	TOP (% 참조)	EC ₅₀ (μ M)	TOP (% 참조)
cpd 1-1	0.239	44	0.044	68	0.04	84
cpd 1-2	0.186	33	0.019	77	0.054	83
cpd 2-1	0.635	35	0.110	72	0.152	85
cpd 3-1	0.105	57	0.035	79	0.054	77
cpd 3-2	0.139	42	0.018	65	0.169	75
cpd 4-1	0.064	47	0.020	84	0.016	92
cpd 5-1	0.047	44	0.143	84	0.034	62
cpd 5-2	0.054	47	0.021	72	0.057	60
cpd 6-1	0.068	36	0.094	71	0.100	72
cpd 6-2	0.026	38	0.034	79	0.131	66
cpd 7-1	0.265	42	0.045	55	0.035	90
cpd 9-1	0.010	50	0.011	77	0.014	89
cpd 10-1	0.038	51	0.095	74	0.014	90
cpd 10-2	0.030	43	0.039	74	0.024	73
cpd 11-1	0.021	46	0.116	86	0.079	75
cpd 11-2	0.100	42	0.023	87	0.122	67
cpd 12-1	0.053	47	0.012	71	0.007	89
cpd 12-2	0.090	37	0.003	85	0.013	78
cpd 13-1	0.652	26	0.072	72	0.328	59
cpd 13-2	0.623	28	0.009	71	0.214	57
cpd 14-1	0.032	60	0.025	66	0.007	81
cpd 14-2	0.041	58	0.017	58	0.03	74
cpd 14-1-1	0.211	43	0.081	78	0.027	67
cpd 14-1-2	0.012	46	0.011	82	0.004	90
cpd 14-2-1	0.05	44	0.016	90	0.019	78
cpd 14-2-2	0.017	44	0.016	72	0.059	57
cpd 15-1	0.449	24	0.066	66	0.105	92
cpd 15-2	0.145	31	0.046	69	0.123	96
cpd 16-1	0.108	40	0.014	80	0.044	60
cpd 16-2	0.05	50	0.002	88	0.012	71
cpd 17-1	0.038	49	0.012	75	0.006	86
cpd 18-1	0.059	44	0.026	84	0.157	78
cpd 19-1	0.157	53	0.097	64	0.026	100
cpd 20-1	0.143	50	0.230	67	0.087	84
cpd 21-1	3.650	17	0.828	48	3.271	88

[0141]

표 7은 대표 화합물에 대해 수득된 EC₅₀ 및 최대, 비교 활성화 값을 나타낸다. 모든 값은 재료 및 방법에 상세히 기재된 바와 같이 성립되었다.

표 8

[0142]

	AUCt (ng/ml*h)	F %	뇌/혈장 비
혈장	71803	92.9	0.37
뇌	26726		

[0143]

표 8은 마우스에서 CPD_14-1-2의 선택된 약동학적 파라미터를 나타낸다. 재료 및 방법에 기재된 바와 같이, 화합물은 iv(2mpk) 또는 PO(10mpk)로 투여되고, 혈장 및 뇌 조직 모두에서의 이의 농도를 24시간 동안 추적하였다. PK 데이터는 CPD_14-1-2가 매우 양호한 생체이용률(F=93%)을 나타내었고, AUC 비교에서 판단되듯이 (뇌 노출 대 혈장 노출 비), 투여된 화합물의 유의한 일부(37%)가 뇌 내로 투과하였음을 제시한다.

표 9

[0144]

		CPD_14-1-2 (1mpk)	CPD_14-1-2 (10mpk)
Morris-Water maze	거리	- 22.6 % +/- 21% ^(*)	- 31.1 % +/- 18 % ^(**)
	잠재력(latency)	- 45.6 % +/- 16 % ^(**)	- 39.9 % +/- 20 % ^(**)
아밀로이드-베타 펩티드	Aβ 1-38	- 76 % +/- 16 % ^(**)	- 97 % +/- 3 % ^(**)
	Aβ 1-40	- 55 % +/- 17 % ^(**)	- 72 % +/- 14 % ^(**)
	Aβ 1-42	- 56 % +/- 19 % ^(**)	- 74 % +/- 14 % ^(**)

[0145]

미처리된 APPPS1 마우스로부터 평균 감소 (%) +/- 표준 편차

[0146]

t-검정, (*) p-값 < 0.05; (**) p-값 < 0.01

[0147]

표 9는 알츠하이머 질환에 대한 APPPS1 형질전환 마우스 모델에서 측정된 인지 파라미터(플랫폼의 위치를 알아내는 거리 및 플랫폼을 찾아내는 잠재력) 및 뇌 아밀로이드-베타 수준 모두에 대한 CPD_14-1-2의 효과를 나타낸다. APPPS1 마우스를 60일 동안 CPD_14-1-2(1mg/kg/일 또는 10mg/kg/일)로 처리하였다. MWM 어세이 및 아밀로이드-베타 생화학을 재료 및 방법에 기재된 바와 같이 수행하였다. 표 중의 숫자는 APPPS1 미처리된 마우스(병리학적 대조군)와 비교한 평균 감소(%) +/- 표준 편차를 나타낸다. 제시된 데이터는 CPD_14-1-2로의 치료가 양호한 인지 수행력 및 뇌 내에 감소된 베타-아밀로이드 축적이라는 모든 측면에서 치료 효과를 제공하는 것을 제시한다.

[0148]

참조문헌

- Angione AR, et al., *PPARdelta regulates satellite cell proliferation and skeletal muscle regeneration*, Skelet Muscle, **2011**, 1 (1), 33
- Arora MK, et al., *The low dose combination of fenofibrate and rosiglitazone halts the progression of diabetes-induced experimental nephropathy*, Eur J Pharmacol, **2010**, 636 (1-3), 137-44
- Barak Y, et al., *Effects of peroxisome proliferator-activated receptor delta on placentation, adiposity, and colorectal cancer*, Proc Natl Acad Sci U S A, **2002**, 99 (1), 303-8
- Berger J and Wagner JA, *Physiological and therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptors*, Diabetes Technol Ther, **2002**, 4 (2), 163-74
- Bhatia V and Viswanathan P, *Insulin resistance and PPAR insulin sensitizers*, Curr Opin Investig Drugs, **2006**, 7 (10), 891-7
- Bocher V, et al., *[Role of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARS) in the regulation of lipids and inflammation control]*, J Soc Biol, **2002**, 196 (1), 47-52
- Breider T, et al., *Protective action of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist pioglitazone in a mouse model of Parkinson's disease*, J Neurochem, **2002**, 82 (3), 615-24
- Chawla A, et al., *PPAR-gamma dependent and independent effects on macrophage-gene expression in lipid metabolism and inflammation*, Nat Med, **2001**, 7 (1), 48-52
- Combs CK, et al., *Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease: inhibition of beta-amyloid-stimulated proinflammatory responses and neurotoxicity by PPARgamma agonists*, J Neurosci, **2000**, 20 (2), 558-67
- Cronet P, et al., *Structure of the PPARalpha and -gamma ligand binding domain in complex with AZ 242; ligand selectivity and agonist activation in the PPAR family*, Structure, **2001**, 9 (8), 699-706
- Feinstein DL, *Contrasting the neuroprotective and gliotoxic effects of PPARy agonists*, Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, **2004**, 1 (1), 29-34
- Feinstein DL, et al., *Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists prevent experimental autoimmune encephalomyelitis*, Ann Neurol, **2002**, 51 (6), 694-702
- Goldenberg I, et al., *Secondary prevention with bezafibrate therapy for the treatment of dyslipidemia: an extended follow-up of the BIP trial*, J Am Coll Cardiol, **2008**, 51 (4), 459-65
- Goldenberg I, et al., *Long-term benefit of high-density lipoprotein cholesterol-raising therapy with bezafibrate: 16-year mortality follow-up of the bezafibrate infarction prevention trial*, Arch Intern Med, **2009**, 169 (5), 508-14
- Heneka MT, et al., *Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands reduce neuronal inducible nitric oxide synthase expression and cell death in vivo*, J Neurosci, **2000**, 20 (18), 6862-7

[0149]

- Hou X, et al., *PPARalpha agonist fenofibrate protects the kidney from hypertensive injury in spontaneously hypertensive rats via inhibition of oxidative stress and MAPK activity*, Biochem Biophys Res Commun, **2010**, 394 (3), 653-9
- Kawahito Y, et al., *15-deoxy-delta(12,14)-PGJ(2) induces synoviocyte apoptosis and suppresses adjuvant-induced arthritis in rats*, J Clin Invest, **2000**, 106 (2), 189-97
- Kitamura Y, et al., *Increased expression of cyclooxygenases and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in Alzheimer's disease brains*, Biochem Biophys Res Commun, **1999**, 254 (3), 582-6
- Kota BP, et al., *An overview on biological mechanisms of PPARs*, Pharmacol Res, **2005**, 51 (2), 85-94
- Lawn RM, et al., *The Tangier disease gene product ABC1 controls the cellular apolipoprotein-mediated lipid removal pathway*, J Clin Invest, **1999**, 104 (8), R25-31
- Lefebvre P, et al., *Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis*, J Clin Invest, **2006**, 116 (3), 571-80
- Leibowitz MD, et al., *Activation of PPARdelta alters lipid metabolism in db/db mice*, FEBS Lett, **2000**, 473 (3), 333-6
- Letavernier E, et al., *Peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta exerts a strong protection from ischemic acute renal failure*, J Am Soc Nephrol, **2005**, 16 (8), 2395-402
- Li AC, et al., *Differential inhibition of macrophage foam-cell formation and atherosclerosis in mice by PPARalpha, beta/delta, and gamma*, J Clin Invest, **2004**, 114 (11), 1564-76
- Lohray BB, et al., *(-)-3-[4-[2-(Phenoxazin-10-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid [(*-*)DRF 2725]: a dual PPAR agonist with potent antihyperglycemic and lipid modulating activity*, J Med Chem, **2001**, 44 (16), 2675-8
- Lovett-Racke AE, et al., *Peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists as therapy for autoimmune disease*, J Immunol, **2004**, 172 (9), 5790-8
- Malhotra S, et al., *Potential therapeutic role of peroxisome proliferator activated receptor-gamma agonists in psoriasis*, Expert Opin Pharmacother, **2005**, 6 (9), 1455-61
- Murakami K, et al., *A novel insulin sensitizer acts as a coligand for peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR-alpha) and PPAR-gamma: effect of PPAR-alpha activation on abnormal lipid metabolism in liver of Zucker fatty rats*, Diabetes, **1998**, 47 (12), 1841-7
- Nagasawa T, et al., *Effects of bezafibrate, PPAR pan-agonist, and GW501516, PPARdelta agonist, on development of steatohepatitis in mice fed a methionine- and choline-deficient diet*, Eur J Pharmacol, **2006**, 536 (1-2), 182-91
- Nagy L, et al., *Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPARgamma*, Cell, **1998**, 93 (2), 229-40

[0150]

Niino M, et al., *Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis in C57BL/6 mice by an agonist of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*, J Neuroimmunol, **2001**, 116 (1), 40-8

Oliver WR, Jr., et al., *A selective peroxisome proliferator-activated receptor delta agonist promotes reverse cholesterol transport*, Proc Natl Acad Sci U S A, **2001**, 98 (9), 5306-11

Ouk T, et al., *Withdrawal of fenofibrate treatment partially abrogates preventive neuroprotection in stroke via loss of vascular protection*, Vascu Pharmacol, **2009**, 51 (5-6), 323-30

Patel HJ, et al., *Activation of peroxisome proliferator-activated receptors in human airway smooth muscle cells has a superior anti-inflammatory profile to corticosteroids: relevance for chronic obstructive pulmonary disease therapy*, J Immunol, **2003**, 170 (5), 2663-9

Piqueras L, et al., *Activation of PPARbeta/delta inhibits leukocyte recruitment, cell adhesion molecule expression, and chemokine release*, J Leukoc Biol, **2009**, 86 (1), 115-22

Portilla D, et al., *Etomoxir-induced PPARalpha-modulated enzymes protect during acute renal failure*, Am J Physiol Renal Physiol, **2000**, 278 (4), F667-75

Sastre M, et al., *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists modulate immunostimulated processing of amyloid precursor protein through regulation of beta-secretase*, J Neurosci, **2003**, 23 (30), 9796-804

Sivarajah A, et al., *Agonists of peroxisome-proliferator activated receptor-gamma reduce renal ischemia/reperfusion injury*, Am J Nephrol, **2003**, 23 (4), 267-76

Storer PD, et al., *Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists inhibit the activation of microglia and astrocytes: implications for multiple sclerosis*, J Neuroimmunol, **2005**, 161 (1-2), 113-22

Su CG, et al., *A novel therapy for colitis utilizing PPAR-gamma ligands to inhibit the epithelial inflammatory response*, J Clin Invest, **1999**, 104 (4), 383-9

Tanaka T, et al., *Activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta induces fatty acid beta-oxidation in skeletal muscle and attenuates metabolic syndrome*, Proc Natl Acad Sci U S A, **2003**, 100 (26), 15924-9

Tenenbaum A, et al., *Dual and pan-peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) co-agonism: the bezafibrate lessons*, Cardiovasc Diabetol, **2005**, 4 14

Tenenbaum H, et al., *Long-term effect of bezafibrate on pancreatic beta-cell function and insulin resistance in patients with diabetes*, Atherosclerosis, **2007**, 194 (1), 265-71

Tontonoz P and Spiegelman BM, *Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma*, Annu Rev Biochem, **2008**, 77 289-312

Walczak R and Tontonoz P, *PPARadigms and PPARadoxes: expanding roles for PPARgamma in the control of lipid metabolism*, J Lipid Res, **2002**, 43 (2), 177-86

[0151]

Wang G, et al., *Chronic treatment with fibrates elevates superoxide dismutase in adult mouse brain microvessels*, Brain Res, **2010**, 1359 247-55

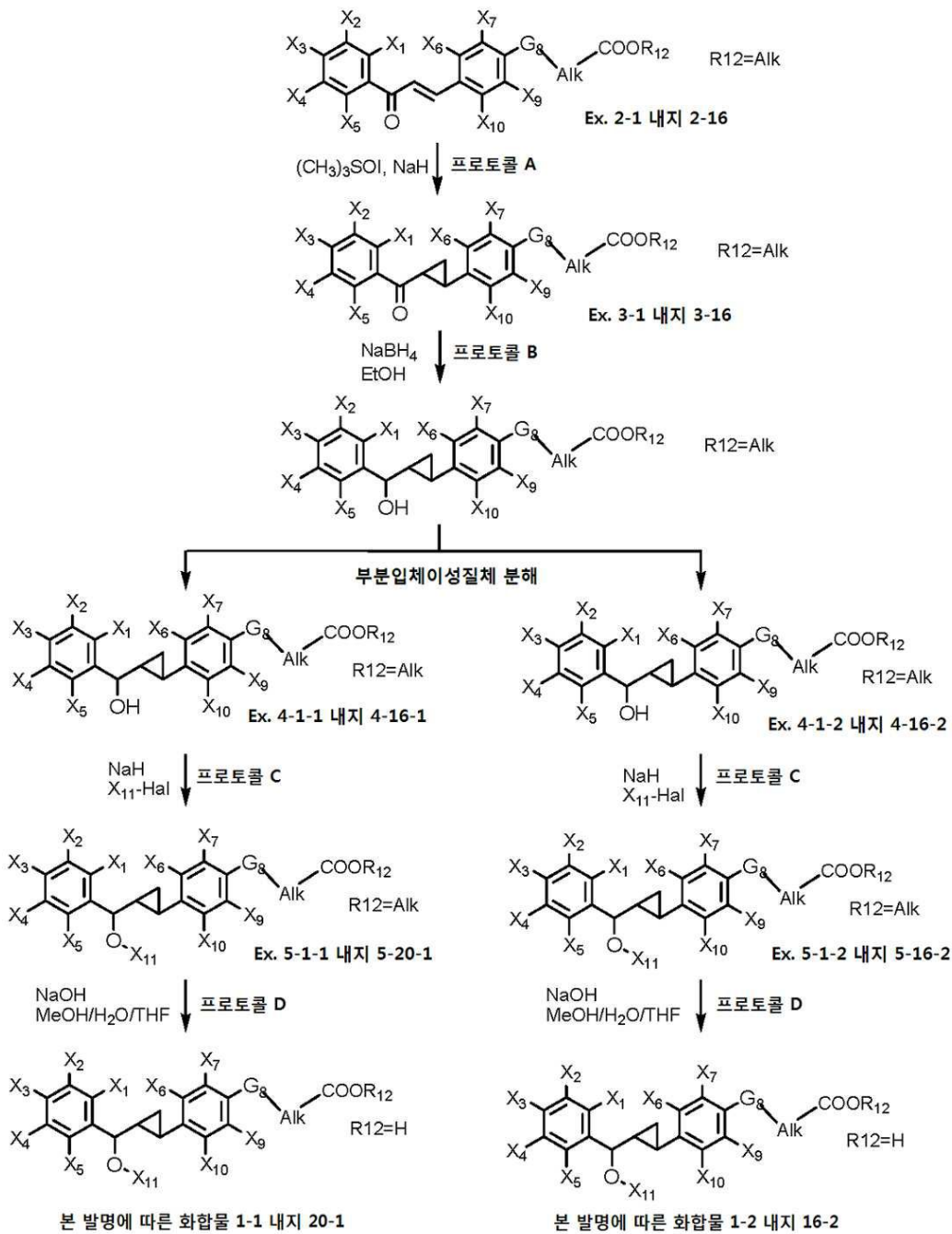
Wang YX, et al., *Peroxisome-proliferator-activated receptor delta activates fat metabolism to prevent obesity*, Cell, **2003**, 113 (2), 159-70

Youssef J and Badr M, *Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors in Inflammation Control*, J Biomed Biotechnol, **2004**, 2004 (3), 156-166

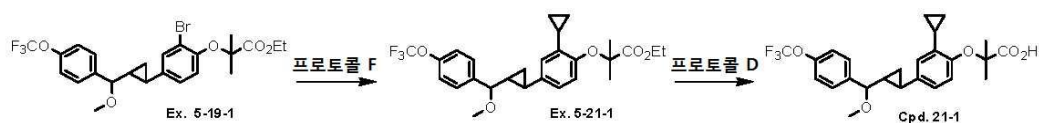
[0152]

도면

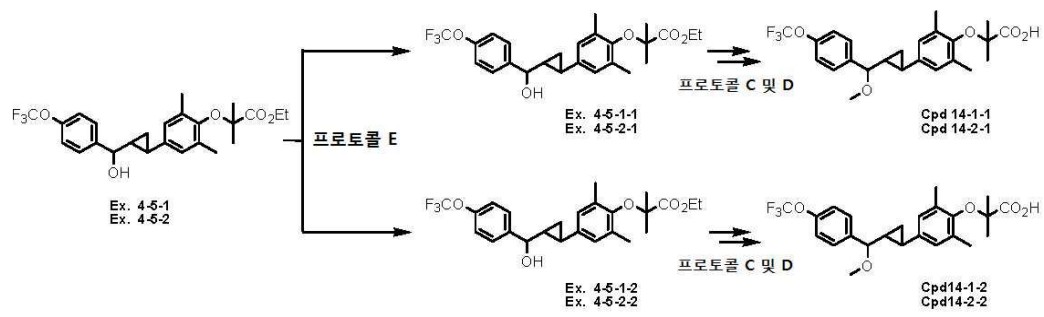
도면1a



도면1b



도면2



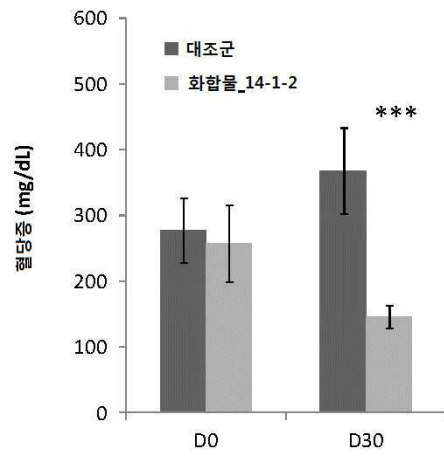
도면3

화합물 번호	구조
1-1	
1-2	
2-1	
3-1	
3-2	
4-1	
4-2	
5-1	
5-2	
6-1	
6-2	
7-1	
7-2	
8-1	
8-2	
9-1	
10-1	
10-2	
11-1	
11-2	

화합물 번호	구조
12-1	
12-2	
13-1	
13-2	
14-1	
14-2	
14-1-1	
14-1-2	
14-2-1	
14-2-2	
15-1	
15-2	
16-1	
16-2	
17-1	
18-1	
19-1	
20-1	
21-1	

도면4

A



B

