



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0096690
(43) 공개일자 2009년09월14일

(51) Int. Cl.

C07D 413/04 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01) A61K 31/4412 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7008871

(22) 출원일자 2007년12월13일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2009년04월29일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2007/074475

(87) 국제공개번호 WO 2008/072784

국제공개일자 2008년06월19일

(30) 우선권주장

60/870,014 2006년12월14일 미국(US)

(71) 출원인

아스텔라스세이야쿠 가부시키가이샤

일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메 3반 11고

(72) 발명자

데라사카 다다시

일본 103-8411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메
3반 11고 아스텔라스세이야쿠 가부시키가이샤 내
젠코 다츠야

일본 103-8411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메
3반 11고 아스텔라스세이야쿠 가부시키가이샤 내
(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이은선, 최규팔

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) C R T H2 길항제 및 항알레르기제로 유용한 폴리사이클릭 산 화합물

(57) 요약

본 발명은 CRTH2 길항제, 특히, 호산구, 예를 들어, 알레르기성 질환, 예를 들어, 천식, 알레르기성 비염, 알레르기성 피부염, 결막 염증, 두드러기, 호산구성 기관지염, 음식 알레르기, 부비강 염증, 다발경화증, 혈관염 또는 만성폐쇄성폐질환 (COPD) 등에 관여하는 질환용 약제로 유용한 신규한 화합물 또는 그의 염에 관한 것이다.

(72) 발명자

하야시다 히사시

일본 103-8411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메
3반 11고 아스텔라스세이야쿠 가부시키가이샤 내

마츠다 히로시

일본 103-8411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메
3반 11고 아스텔라스세이야쿠 가부시키가이샤 내

사토 준지

일본 103-8411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메
3반 11고 아스텔라스세이야쿠 가부시키가이샤 내

이마무라 요시마사

일본 103-8411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메
3반 11고 아스텔라스세이야쿠 가부시키가이샤 내

나가타 히로시

일본 103-8411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메
3반 11고 아스텔라스세이야쿠 가부시키가이샤 내

세키 노리오

일본 103-8411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메
3반 11고 아스텔라스세이야쿠 가부시키가이샤 내

덴다 요시유키

일본 103-8411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메
3반 11고 아스텔라스세이야쿠 가부시키가이샤 내

다사키 마모루

일본 103-8411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메
3반 11고 아스텔라스세이야쿠 가부시키가이샤 내

다케다 마사히로

일본 103-8411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메
3반 11고 아스텔라스세이야쿠 가부시키가이샤 내

다부치 세이이치로

일본 103-8411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메
3반 11고 아스텔라스세이야쿠 가부시키가이샤 내

야스다 미노루

일본 103-8411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메
3반 11고 아스텔라스세이야쿠 가부시키가이샤 내

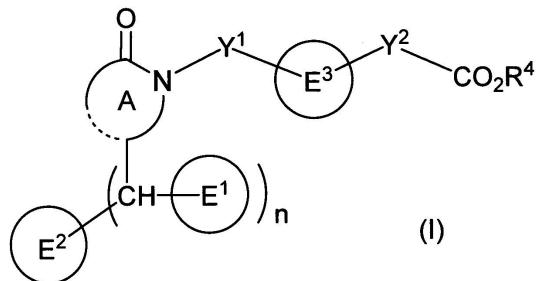
츠바키 가즈노리

일본 611-0011 교토후 우지시 고카노쵸 교토대학
화학연구소 내

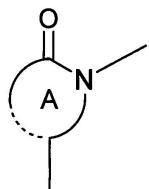
특허청구의 범위

청구항 1

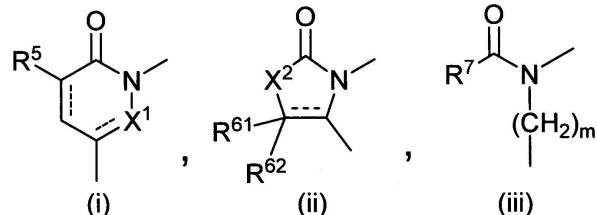
화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 프로드럭:



상기식에서,



는 하기 (i), (ii) 및 (iii)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 그룹이고:



X^1 은 $-CH=$, $-CH_2-$ 또는 $-N=O$]며;

X^2 는 $-NH-$, $-N(C_1-C_6\text{ 알킬})-$, $-O-$ 또는 $-S-\circ$ 고;

---는 달일 결합 또는 이중 결합이며;

γ^1 및 γ^2 는 각각 C_1-C_6 알킬레 또는 C_2-C_6 알케닐레이고.

여기에서, 각 메틸렌 단위는 $-O-$, $-NH-$, $-N(C_1-C_6\text{ 알킬})-$, $-NHC(=O)-$, $-N\{C(=O)(C_1-C_6\text{ 알킬})\}-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, 아릴렌, 5- 또는 6-멤버 헤테로아릴렌 또는 C_3-C_{10} 사이클로알킬렌으로 대체될 수 있고;

E^- 은 $-H^-$ 이거나, 또는 $-R^-$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 페닐이며:

E^2 는 페닐 또는 크산테닐이고, 이들은 각각 $-R^2$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

E^3 은 5-멤버 환과 융합될 수 있는 벤젠 환이고, 여기에서, 5-멤버 환과 융합될 수 있는 벤젠 환은 R^3 으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있으며;

R^1 은 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 $-O-(C_1-C_6\text{ 알킬})$ 이고;

R^2 는 R^1 , 아릴, -0-아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기에서, 아릴, -0-아릴 또는 헤�테로아릴은 R^1 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있으며;

R^3 은 할로겐 또는 C_1-C_6 알킬이고;

R^4 는 $-H$, C_1-C_6 알킬 또는 알칼리 금속이며;

R^5 는 $-H$ 또는 할로겐이고;

R^{61} 은 $-H$, C_1-C_6 알킬 또는 아릴이며;

R^{62} 는 $-H$, C_1-C_6 알킬, 아릴이거나 또는 존재하지 않고;

R^7 은 페닐, $-O-$ 페닐, 5- 또는 6-멤버 헤테로아릴, C_3-C_8 사이클로알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_2-C_6 알케닐이고, 여기에서, 이들은 각각 R^{71} 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있으며;

R^{71} 은 할로겐, $-OH$, C_1-C_6 알킬, $-NHS(=O)_2(C_1-C_6$ 알킬), $-S(=O)_2(C_1-C_6$ 알킬), $-NHC(=O)(C_1-C_6$ 알킬), $-C(=O)OH$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬), $-O-(C_1-C_6$ 알킬)-아릴, $-S(=O)_2-NH_2$ 또는 $-C(=O)NH_2$ 이고;

n 은 0 또는 1이며;

m 은 1 또는 2이다.

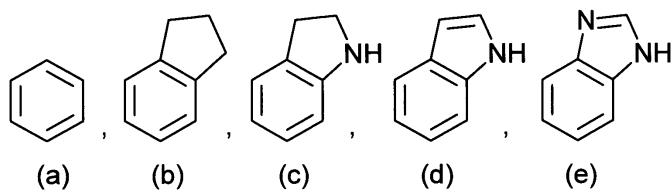
청구항 2

제 1항에 있어서,

X^2 는 $-NH-$, $-N(CH_3)-$, $-O-$ 또는 $-S-$ 이고;

Y^1 및 Y^2 는 각각 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_2-C_6 알케닐렌이고, 여기에서, 각 메틸렌 단위는 $-O-$, $-NH-$, $-N(CH_3)-$, $-NHC(=O)-$, $-N(C(=O)CH_3)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, 페닐렌, 피리딘디일, 옥사졸디일, 이미다졸리디일 또는 C_3-C_{10} 사이클로알킬렌으로 대체될 수 있으며;

E^3 은 하기 (a), (b), (c), (d) 및 (e)로 구성된 그룹으로부터 선택되는 환이고:



이들은 각각 R^3 으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

R^1 은 할로겐, $-CH_3$ 또는 $-OCH_3$ 이며;

R^2 는 R^1 , 페닐, 나프틸, $-O-$ 페닐, 티에닐 또는 퀴놀릴이고, 이들은 각각 R^1 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

R^3 은 할로겐 또는 $-CH_3$ 이며;

R^{61} 은 $-H$, $-CH_3$ 또는 페닐이고;

R^{62} 는 $-H$, $-CH_3$, 페닐이거나, 또는 존재하지 않으며;

R^7 은 페닐, -0-페닐, 피리딜, 티에닐, 이속사졸릴, 에테닐 또는 사이클로펜틸이고, 이들은 각각 $-R^{71}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

R^{71} 은 할로젠, -OH, -CH₃, -NHS(=O)₂CH₃, -S(=O)₂CH₃, -NHC(=O)CH₃, -C(=O)OH, -0-CH₃, -0-CH₂-페닐, -S(=O)₂NH₂ 또는 -C(=O)NH₂이며;

n은 0 또는 1이고;

m은 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 프로드럭.

청구항 3

제 2항에 있어서,

Y^1 은 C₁-C₆ 알킬렌 또는 C₂-C₆ 알케닐렌이고, 여기에서, 각 메틸렌 단위는 -0- 또는 -S-로 대체될 수 있고;

Y^2 는 C₁-C₆ 알킬렌 또는 C₂-C₆ 알케닐렌이고, 여기에서, 각 메틸렌 단위는 -0-로 대체될 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 프로드럭.

청구항 4

제 3항에 있어서,

E^1 은 R^1 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 페닐이며;

E^2 는 R^2 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 페닐이고;

E^3 은 각각 R^3 으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 (a) 및 (d)로 구성된 그룹으로부터 선택되는 환인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 프로드럭.

청구항 5

제 4항에 있어서,

R^2 는 R^1 , 페닐 또는 나프틸이며,

여기에서, 페닐 또는 나프틸은 R^1 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 프로드럭.

청구항 6

제 5항에 있어서,

A는 (i)인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 프로드럭.

청구항 7

제 5항에 있어서,

A는 (ii)이고;

X^2 는 -0-인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 프로드럭.

청구항 8

제 5항에 있어서,

A는 (iii)이고;

R^7 은 R^{71} 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 페닐이며;

R^{71} 은 할로겐, $-OH$, $-CH_3$ 또는 $-NHS(=O)_2CH_3$ 이고;

m은 2인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 프로드럭.

청구항 9

제 5항에 있어서,

- (1) (4-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}-1H-인돌-1-일)아세트산,
- (2) (3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세트산,
- (3) 4-(3-{2-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]에톡시}페녹시)부탄산,
- (4) (2S)-2-(3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]프로필}페녹시)프로판산,
- (5) 4-(3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]프로필}페녹시)부탄산,
- (6) (3-{3-[(4S)-4-(디페닐메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]프로필}페녹시)아세트산,
- (7) 4-[3-{2-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]에틸}설파닐]페녹시]부탄산,
- (8) 4-(3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소-5,6-디하이드로페리다진-1(4H)-일]프로필}페녹시)부탄산,
- (9) 4-(3-{3-[(4S)-4-(디페닐메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]프로필}페녹시)부탄산,
- (10) 4-[3-{2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]에틸}설파닐]페녹시]부탄산,
- (11) (2S)-2-[3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]프로필}설파닐]페녹시]프로판산,
- (12) 4-[3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}설파닐]페녹시]부탄산,
- (13) [3-(3-{[3-(아미노설포닐)벤조일](3,3-디페닐프로필)아미노}프로필]페녹시]아세트산,
- (14) 4-[3-(3-{5-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소페리딘-1(2H)-일}프로필)-4-플루오로페녹시]부탄산,
- (15) 4-[3-(3-{3-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-6-옥소페리다진-1(6H)-일}프로필)-4-플루오로페녹시]부탄산,
- (16) 4-[3-(3-{3-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-6-옥소페리다진-1(6H)-일}프로필]페녹시]부탄산,
- (17) 4-[3-(3-{5-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소페리딘-1(2H)-일}프로필]페녹시]부탄산,
- (18) [3-(3-{5-[2-(1-나프틸)페닐]-2-옥소페리딘-1(2H)-일}프로필]페녹시]아세트산,
- (19) 4-(3-{3-[5-(2'-메틸바이페닐-2-일)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)부탄산,
- (20) 4-{3-[3-(2-옥소-4,5-디페닐-1,3-옥사졸-3(2H)-일)프로필}페녹시}부탄산,
- (21) 4-[3-{2-[(4S)-4-(디페닐메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]에틸}설파닐]페녹시]부탄산,
- (22) (2S)-2-[3-{3-[(4S)-4-(디페닐메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]프로필}설파닐]페녹시]프로판산,
- (23) 4-[3-{2-[5-(2'-메틸바이페닐-2-일)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]에틸}설파닐]페녹시]부탄산 및
- (24) (3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]프로필}페녹시)아세트산으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 프로드럭.

청구항 10

활성 성분으로 제 1항의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 11

제 10항에 있어서, (Th2 세포상에 발현된 화학유인물질 수용체 동종 분자) CRTH2에 대한 결합을 억제하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 12

제 11항에 있어서, 항알레르기성 질환을 예방 및/또는 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 13

제 12항에 있어서, 천식, 알레르기성 비염, 알레르기성 피부염, 결막 염증, 두드러기, 호산구성 기관지염, 음식 알레르기, 부비강 염증, 다발경화증, 혈관염 또는 만성폐쇄성폐질환 (COPD)을 예방 또는 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 14

유효량의 제 1항의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, CRTH2 억제제에 의한 요법 관련 질환을 예방하거나 치료하는 방법.

청구항 15

치료적 유효량 또는 예방적 유효량의 제 1항의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 천식, 알레르기성 비염, 알레르기성 피부염, 결막 염증, 두드러기, 호산구성 기관지염, 음식 알레르기, 부비강 염증, 다발경화증, 혈관염 또는 만성폐쇄성폐질환 (COPD)을 예방하거나 치료하는 방법.

청구항 16

CRTH2 억제제에 의한 요법 관련 질환의 예방 또는 치료용 약제의 제조에 있어서 제 1항의 화합물의 용도.

명세서**기술분야**

<1> 본 발명은 신규한 화합물 및 활성 성분으로 이들 화합물을 함유한 약제 및 더욱 특히, 염증성 질환 치료제에 관한 것이다.

배경기술

<2> 알레르기성 염증에서 컨덕터 세포 (conductor cell)로 알려진 비만 세포는 항원을 포함한 다수의 자극에 의해 활성화되고, 다양한 염증성 매개체를 생성한다.

<3> 프로스타글란딘 D₂ (PGD₂)는 활성화된 비만 세포에 의해 생성된 주요 프로스타노이드이다. 일부 보고는 항원 공격이 천식 환자의 기도 (New England Journal of Medicine, 1986, 315(13), pp.800-804), 알레르기성 비염 환자의 코 점막 또는 아토피 피부염 환자의 피부 (Journal of Immunology, 1991, 146(2), pp.671-676.)에서 현저한 PGD₂ 생성을 유도한다는 것을 보여주었다.

<4> Fujitani 등은 PGD₂ 생성이 증가된 트랜스제닉 (transgenic) 마우스에서 PGD 합성효소의 과발현 (overexpression)이 항원 유도 천식 모델에서 강화된 기도 호산구 침윤 및 Th2 사이토카인 생성을 유도한다고 보고하였다 (Journal of Immunology, 2002, 168(1), pp.443-449.). 이러한 방식으로, PGD₂는 알레르기성 질환의 발병기전 및 그의 악화와 밀접하게 관련되는 것으로 생각된다.

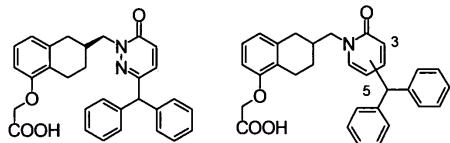
<5> 처음에는 PGD₂의 대부분의 생물학적 작용이 전통적인 PGD₂ 수용체 DP를 통해 매개되는 것으로 생각되었다. 그러나, PGD₂의 몇몇 작용, 예를 들어, 호산구 활성은 선택적 DP 작용제인 BW245C에 의해 모방될 수 없었고 (Investigate Ophthalmology & Visual Science, 1990, 1, pp.138-146.), 호산구가 신규한 PGD₂ 수용체를 통해서 PGD₂에 의해 활성화된다는 것이 제시되었다 (Blood, 2001, 98(6), pp.1942-1948). 비슷한 시기에, Hirai 등은 PGD₂가 Th2 세포상에 발현된 화학유인물질 수용체 동종 분자 (CRTH2)를 통해 Th2 세포, 호산구 및 호염구의 화학주성을 유발한다고 보고하였다 (The Journal of Experimental Medicine, 2001, 193(2), pp.255-261). 원래, CRTH2는 오펜 화학유인물질-유사 수용체 (orphan chemoattractant-like receptor)로 복제되었고, 리간드 활성은 활성화된 비만 세포의 적응용 배지 (conditioned medium)에서 발견되었다. Nagata 등은 CRTH2가 알레르기성 반응과 관련된 염증성 세포인 Th2 세포, 호산구 및 호염구에 의해 선택적으로 발현됨을 나타내었다 (Journal of

Immunology, 1999, 162(3), pp.1278-1286, FEBS Letter, 1999, 459(2), pp.195-199).

<6> CTRH2의 기능은 CTRH2/DP 작용제 및/또는 길항제를 사용한 이전의 연구로부터, 세포 이동 (Th2 세포, 호산구 또는 호염구에서), 접착 분자의 상향조절 (Th2 세포 또는 호산구에서), Th2 사이토카인 생성의 촉진 (Th2 세포에서)을 유도하는 것으로 보고되었다. 한편, DP의 기능은 혈소판 응집 억제, 혈관확장, 평활근 이완, 세포 이동 억제 (호산구 또는 가지돌기 세포에서), 세포자멸 유도 (호산구에서), 수면 유도인 것으로 보고되었다. 따라서, PGD₂는 혈관 투과성을 강화하는 DP를 통해 국소적 혈관확장을 유도하고, 염증성 세포 침윤 및 CTRH2를 통한 활성을 유도하는 것으로 생각된다. 따라서, PGD₂-CTRH2 시스템은 알레르기성 염증에서 중요한 역할을 한다 (Prostaglandins Leukotrienes & Essential Fatty Acids, 2003, 69(2-3), pp.169-177, Natural Review Drug Discovery, 2007, 6(4), pp.313-325).

<7> 결론적으로, 비만 세포에 의해 생성된 주요 프로스타노이드인 PGD₂는 Th2 세포, 호산구 및 호염구를 포함하는 염증성 세포를 활성화하고, CTRH2를 통해 알레르기성 염증에 대하여 중요한 역할을 한다. 따라서, CTRH2 길항제는 알레르기성 질환이 있는 환자의 치료를 위한 항-염증성 약으로 개발될 것으로 기대된다.

<8> 벤즈하이드릴-피리다지논 및 벤즈하이드릴-피리돈 화합물은 국제 공개 제 WO 95/24393호 및 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2000, 10(24), pp.2787-2790에 개시되었다.



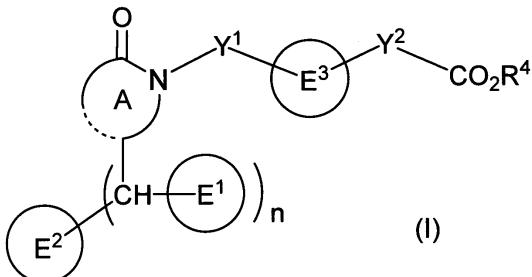
<9>

<10> 문헌들은 각 문헌의 화합물이 비프로스타노이드 PGI2 작용제로 확인되고, 이를 화합물이 혈소판 응집, 혈관확장 활성, 항고혈압 활성 등에 대한 억제 활성을 나타내었으며, 화합물이 동맥 폐쇄, 뇌혈관 질환, 간경변, 동맥경화증, 허혈성 심질환, 경피경혈관심장동맥확장술후 재협착, 고혈압 등의 치료 및/또는 예방 처리에 대한 약제로 유용하다는 것을 개시하였다. 그러나, 각 문헌은 알레르기성 반응에 대하여 언급하거나, 제안하지 않았다.

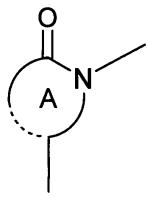
발명의 상세한 설명

발명의 개시

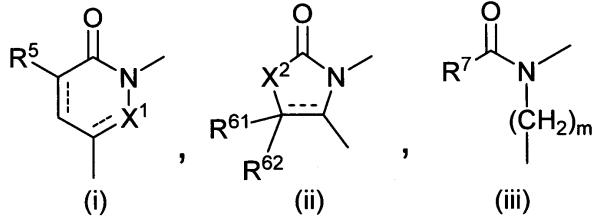
<11> 본 발명은 항알레르기제로 유용한 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 본 발명은 CTRH2 수용체 길항제이고, CTRH2 수용체로 매개되는 질환의 치료 및/또는 예방에 유용한 유도체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 프로드럭에 관한 것이다:



<13> 상기식에서,



<15> 는 하기 (i), (ii) 및 (iii)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 그룹이고:



<16>

<17> X^1 은 $-\text{CH}=$, $-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{N}=\text{o}$ 이며;

<18> X^2 는 $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{--}\text{C}_6)$ 알킬 $-$, $-\text{O}-$ 또는 $-\text{S}-\text{o}$ 이고;

<19> --- 는 단일 결합 또는 이중 결합이며;

<20> Y^1 및 Y^2 는 각각 $\text{C}_1\text{--}\text{C}_6$ 알킬렌 또는 $\text{C}_2\text{--}\text{C}_6$ 알케닐렌이고,

<21> 여기에서, 각 메틸렌 단위는 $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{--}\text{C}_6)$ 알킬 $-$, $-\text{NHC}(=\text{O})-$, $-\text{N}\{\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{--}\text{C}_6)$ 알킬 $\}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, 아릴렌, 5- 또는 6-멤버 (membered) 헤테로아릴렌 또는 $\text{C}_3\text{--}\text{C}_{10}$ 사이클로알킬렌으로 대체될 수 있고;

<22> E^1 은 $-\text{H}$ 이거나, 또는 $-\text{R}^1$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체(들)로 치환될 수 있는 페닐이며;

<23> E^2 는 페닐 또는 크산테닐 (xanthenyl)이고, 이들은 각각 $-\text{R}^2$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

<24> E^3 은 5-멤버 환과 융합될 수 있는 벤젠 환이고, 여기에서, 5-멤버 환과 융합될 수 있는 벤젠 환은 $-\text{R}^3$ 으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체(들)로 치환될 수 있으며;

<25> R^1 은 할로겐, $\text{C}_1\text{--}\text{C}_6$ 알킬 또는 $-\text{O}-(\text{C}_1\text{--}\text{C}_6)$ 알킬)이고;

<26> R^2 는 R^1 , 아릴, $-\text{O}-\text{아릴}$ 또는 헤테로아릴이고, 여기에서, 아릴, $-\text{O}-\text{아릴}$ 또는 헤테로아릴은 $-\text{R}^1$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체(들)로 치환될 수 있으며;

<27> R^3 은 할로겐 또는 $\text{C}_1\text{--}\text{C}_6$ 알킬이고;

<28> R^4 는 $-\text{H}$, $\text{C}_1\text{--}\text{C}_6$ 알킬 또는 알칼리 금속이며;

<29> R^5 는 $-\text{H}$ 또는 할로겐이고;

<30> R^{61} 은 $-\text{H}$, $\text{C}_1\text{--}\text{C}_6$ 알킬 또는 아릴이며;

<31> R^{62} 는 $-\text{H}$, $\text{C}_1\text{--}\text{C}_6$ 알킬, 아릴이거나 또는 존재하지 않고;

<32> R^7 은 페닐, $-\text{O}-\text{페닐}$, 5- 또는 6-멤버 헤테로아릴, $\text{C}_3\text{--}\text{C}_8$ 사이클로알킬, $\text{C}_1\text{--}\text{C}_6$ 알킬 또는 $\text{C}_2\text{--}\text{C}_6$ 알케닐이고, 여기에서, 이들은 각각 $-\text{R}^{71}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체(들)로 치환될 수 있으며;

- <33> R⁷¹은 할로겐, -OH, C₁-C₆ 알킬, -NHS(=O)₂(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)₂(C₁-C₆ 알킬), -NHC(=O)(C₁-C₆ 알킬), -C(=O)OH, -O-(C₁-C₆ 알킬), -O-(C₁-C₆ 알킬)-아릴, -S(=O)₂-NH₂ 또는 -C(=O)NH₂이고;
- <34> n은 0 또는 1이며;
- <35> m은 1 또는 2이다.
- <36> 본 발명은 이하 본원에서 더욱 상세히 설명될 것이다.
- <37> 본 발명의 화합물에 대한 일반 화학식 (I)의 정의에서,
- <38> 적절한 "하나 이상"은 1 내지 5, 바람직하게는 1 내지 3의 수를 포함한다.
- <39> 본원에서 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 12개의 탄소 원자(들)을 갖는 선형 또는 분지형 알킬의 1가 그룹을 포함한다.
- <40> 본원에서 사용된 용어 "C₁-C₆ 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자(들)을 갖는 "알킬", 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, tert-펜틸, 네오펜틸, 헥실, 이소헥실 등을 포함한다. 적절한 "C₁-C₆ 알킬"은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, tert-펜틸, 네오펜틸 등을 포함한다.
- <41> 본원에서 사용된 용어 "알킬렌"은 선형 또는 분지형 탄소쇄를 갖는 2가 그룹을 포함한다.
- <42> 본원에서 사용된 용어 "C₂-C₆ 알킬렌"은 2 내지 6개의 탄소 원자(들)을 갖는 "알킬렌", 예를 들어, 메틸레닐, 에틸렌, 트리메틸렌, 테트라메틸렌, 디메틸메틸렌, 디메틸에틸렌 등을 포함한다. 본원에서 사용된 적절한 "C₂-C₆ 알킬렌"은 메틸레닐, 에틸렌, 트리메틸렌, 테트라메틸렌 등을 포함한다.
- <43> 본원에서 사용된 용어 "알케닐"은 알켄의 1가 그룹을 포함한다.
- <44> 본원에서 사용된 용어 "C₂-C₆ 알케닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자(들)을 갖는 "알케닐", 예를 들어, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 이소프로페닐, 네오펜테닐 등을 포함한다. 본원에서 사용된 적절한 "C₂-C₆ 알케닐"은 예를 들어, 에테닐, 알릴, 프로페닐 등을 포함한다.
- <45> 본원에서 사용된 용어 "C₂-C₆ 알케닐렌"은 2 내지 6개의 탄소 원자(들)를 갖는 선형 또는 분지형 알케닐렌, 예를 들어, 에텐-1,1-디일렌, 에텐-1,2-디일렌, 프로펜디일렌, 부텐디일렌 비닐렌, 1-메틸비닐렌, 2-메틸비닐렌, 1-프로페닐렌, 2-프로페닐렌, 2-메틸-1-프로페닐렌, 2-메틸-2-프로페닐렌, 1-부테닐렌, 2-부테닐렌, 3-부테닐렌 등을 포함한다. 본원에서 사용된 적절한 "C₂-C₆ 알케닐렌"은 예를 들어, 에텐-1,1-디일렌, 에텐-1,2-디일렌, 프로펜디일렌, 부텐디일렌 비닐렌, 1-메틸비닐렌, 2-메틸비닐렌, 1-프로페닐렌, 2-프로페닐렌, 2-메틸-1-프로페닐렌, 2-메틸-2-프로페닐렌 등을 포함한다.
- <46> 본원에서 사용된 용어 "사이클로알킬"은,
- <47> 1) 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐;
- <48> 2) 3 내지 10개의 탄소 원자(들)을 갖는 부분 불포화를 가질 수 있는 비방향족 탄소 환, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로헥세닐, 사이클로옥타디에닐을 포함하고;
- <49> 3) 벤젠과 융합되고/되거나 또는, 브릿지 (bridged) 될 수 있는 것, 예를 들어, 인다닐 등이다.
- <50> 본원에서 사용된 적절한 "사이클로알킬"은 3 내지 10개의 탄소 원자(들)을 갖는 "C₃-C₁₀ 사이클로알킬", 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로헥세닐, 사이클로옥타디에닐, 인다닐, 아다만탈 등을 포함한다. 본원에서 사용된 적절한 "C₃-C₁₀ 사이클로알킬"은 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 포함한다.
- <51> 본원에서 사용된 용어 "C₃-C₁₀ 사이클로알킬렌"은 2가 "C₃-C₁₀ 사이클로알킬", 예를 들어, 사이클로프로필렌, 사

이클로부틸렌, 사이클로펜틸렌, 사이클로헥실렌 등을 포함한다.

- <52> 본원에서 사용된 용어 "아릴"은 모노- 내지 트리-사이클릭 방향족 탄소 환, 예를 들어, 폐닐, 나프틸, 안트릴, 피레닐, 폐난트릴, 아줄레닐 등을 포함하고, 그중 폐닐 및 나프틸이 바람직하고, 폐닐이 더욱 바람직하다.
- <53> 본원에서 사용된 용어 "아릴렌"은 2가 방향족 환, 예를 들어, 폐닐렌 등을 포함한다.
- <54> 본원에서 사용된 용어 "헵테로원자"는 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자를 포함한다.
- <55> 본원에서 사용된 용어 "헵테로아릴"은 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 헵테로 원자를 가지며 벤젠과 융합될 수 있는 5 내지 10 멤버 방향족 헵테로사이클의 1가 그룹을 포함한다. 본원에서 사용된 적절한 "헵테로아릴"은 예를 들어, 티에닐, 벤조티에닐, 푸릴, 벤조푸릴, 디벤조푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴 인돌릴, 벤조티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴 등을 포함한다.
- <56> 본원에서 사용된 용어 "5- 또는 6-멤버 헵테로아릴"은 5 또는 6개의 환 원자를 갖는 "헵테로아릴", 예를 들어, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 피리딜 등을 포함한다. 본원에서 사용된 용어 "5-멤버 헵테로아릴"은 5개의 환 원자를 갖는 "헵테로아릴"을 포함한다.
- <57> 본원에서 사용된 용어 "5- 또는 6-멤버 헵테로아릴렌"은 2가 "5- 또는 6-멤버 헵테로아릴", 예를 들어, 피리딘 디일, 옥사졸디일, 이미다졸리디일 등을 포함한다.
- <58> 본원에서 사용된 용어 "헵테로사이클로알킬"은 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 헵테로원자를 가지며 벤젠과 융합되고/되거나 브릿지될 수 있는 4- 내지 10-멤버 비방향족 헵테로사이클의 1가 그룹을 포함한다. 이의 예는 아제티디닐, 피롤리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페리디닐, 아제피닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 크로만 (chromane), 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 퀴누클리디닐 등을 포함한다.
- <59> 본원에서 사용된 용어 "5-멤버 헵테로사이클로알킬"은 5-멤버 "헵테로사이클로알킬"의 1가 그룹, 예를 들어, 피롤리디닐, 2,3-디하이드로-1H-피롤릴 등을 포함한다.
- <60> 본원에서 사용된 용어 "5-멤버 환"은 5개의 원자를 가진 환, 예를 들어, 사이클로펜탄, 이미다졸, 피라졸, 피롤을 포함한다.
- <61> 본원에서 사용된 용어 "5-멤버 환과 융합될 수 있는 벤젠 환"은 "5-멤버 환"과 융합될 수 있는 벤젠 환, 예를 들어, 인돌, 디하이드로인돌, 벤즈이미다졸, 인단, 벤즈트리아졸, 벤즈피라졸 등을 포함한다. "5-멤버 환과 융합될 수 있는 벤젠 환"의 환 원자에서 두개의 임의의 양자를 제거하는 것은 2가 그룹을 형성할 수 있다. 용어 "5-멤버 환과 융합될 수 있는 벤젠 환"은 임의의 환 원자에서 치환될 수 있다.
- <62> 본원에서 사용된 용어 "할로겐"은 클로로, 브로모, 아이오도 및 플루오로를 의미한다.
- <63> 본원에서 사용된 용어 "알킬설포닐" 및 "아릴설포닐"은 화학식 $S(=O)_2R$ 의 그룹을 나타내고, 여기에서, R은 각각 "알킬" 또는 "아릴"이고, 알킬 및 아릴은 본원에서 정의된 바와 같다.
- <64> 본원에서 사용된 용어 "알칼리 금속"은 리튬 (Li^+), 나트륨 (Na^+) 또는 칼륨 (K^+)을 포함하는 화학식 (I)을 의미하거나, 이에 제한되지 않는다.
- <65> 일반 화학식 (I)로 나타내어지는 본 발명의 화합물은 치환체 그룹의 종류에 따라 비대칭 탄소 원자를 포함할 수 있고, 비대칭 탄소 원자에 기초한 광학 이성질체가 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 이들 광학 이성질체의 혼합물 또는 분리체를 포함한다. 그리고, 본 발명의 화합물중에 토우토머가 존재할 수 있고, 본 발명의 화합물은 이들 이성질체를 혼합물 또는 분리체로 포함한다. 또한 표지된 (labeled) 화합물, 즉, 하나 이상의 원자가 방사성 동위원소 또는 비-방사성 동위원소인 화합물이 또한 본 발명에 포함된다.
- <66> 또한, 본 발명의 화합물은 염을 형성할 수 있고, 이는 약제학적으로 허용가능하기만 하면 본 발명에 포함된다. 염의 예는 광산, 예를 들어, HCl, 브롬화수소산, 요오드화수소산, H_2SO_4 , 질산, 인산 등; 또는, 유기산, 예를 들어, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 아스파르트산, 글루탐산 등; 무기 염기, 예를 들어, 나트륨 염, 칼륨 염, 칼슘 염, 마그네슘 염 등; 또는, 유기 염기, 예를 들어, 메틸아민, 에틸아민, 에탄올아민, 리신, 오르니틴 등; 및 암모늄 염 등과의 부가염을 포함한다. 또한 본 발명의 화합물의 수화물 및 용매

화물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 다형성 (polymorphism)을 갖는 것이 또한 본 발명에 포함된다.

<67> 또한, 본 발명의 화합물은 소위 "프로드럭"으로 불리우는, 생체내에서 대사화되어 일반 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염으로 변환되는 화합물도 포함한다.

<68> "프로드럭"은 화학적 또는 대사적으로 분해가능한 그룹을 갖는 화합물 (I)의 유도체를 의미하고, 이는 화학적 (chemo)- 또는 생체내변환 (biotransformation) 후 약제학적으로 된다. 프로드럭 형성 그룹으로, Prog. Med., 1985, 5, pp.2157-2161; 및 Hirokawa-Shoten, 1990, "Development of medicine" Vol. 7, Molecular Design, pp.163-198에 기술된 것들이 예시될 수 있다.

<69> 화학식 (I)에서 적절한 치환체는 하기와 같이 예시될 수 있다:

<70> 여기에서,

<71> A: (i), (ii) 및 (iii)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 그룹이다. (i) 또는 (ii)의 그룹이 바람직하고, (iii)이 더욱 바람직하다. {(i), (ii) 또는 (iii)은 본 문의 5 페이지에 정의되었다.}

<72> X¹: [-CH=, -CH₂- 또는 -N=] 의 각 원자가 바람직하다.

<73> X²: 그룹은 [-NH-, -N(C₁-C₆ 알킬)-, -O- 또는 -S-]이다. [-NH-, -N(CH₃)-, -O- 또는 -S-]의 그룹이 바람직하다. [-O- 또는 -S-]의 그룹이 더욱 바람직하다.

<74> ----: 단일 결합 또는 이중 결합이다. 이중 결합이 바람직하다.

<75> Y¹ 및 Y²: [각각 C₁-C₆ 알킬렌 또는 C₂-C₆ 알케닐렌 (여기에서, 각 메틸렌 단위는 -O-, -NH-, -N(C₁-C₆ 알킬)-, -NHC(=O)-, -N{C(=O)(C₁-C₆ 알킬)}-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, 아릴렌, 5- 또는 6-멤버 혼테로아릴렌 또는 C₃-C₁₀ 사이클로알킬렌으로 치환될 수 있다)]이 바람직하다.

<76> [C₁-C₆ 알킬렌 또는 C₂-C₆ 알케닐렌 (여기에서, 각 메틸렌 단위는 -O-, -NH-, -N(CH₃)-, -NHC(=O)-, -N{C(=O)CH₃}-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, 폐닐렌, 피리딘디일, 옥사졸디일, 이미다졸리디일 또는 C₃-C₁₀ 사이클로알킬렌으로 치환될 수 있다)]의 그룹이 바람직하다.

<77> [C₄-C₆ 알킬렌 또는 C₄-C₆ 알케닐렌 (여기에서, 각 메틸렌 단위는 -O-, -NH-, -N(CH₃)-, -NHC(=O)-, -N{C(=O)CH₃}-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, 폐닐렌, 피리딘디일, 옥사졸디일, 이미다졸리디일 또는 C₃-C₁₀ 사이클로알킬렌으로 치환될 수 있다)]의 그룹이 더욱 바람직하다.

<78> Y³: [각 C₄-C₆ 알킬렌 또는 C₄-C₆ 알케닐렌 (여기에서, 각 메틸렌 단위는 -O-로 치환될 수 있다)]의 그룹이 가장 바람직하고, 여기에서, 각 C₁-C₆ 알킬렌 또는 C₂-C₆ 알케닐렌 단위는 분지되거나, 분지되지 않을 수 있다. 각 그룹이 바람직하다.

<79> E¹: [-H 또는, -R¹로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 폐닐]의 그룹이 바람직하다. [R¹로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 폐닐]의 그룹이 더욱 바람직하다.

<80> E³: [5-멤버 환과 융합될 수 있는 벤젠 환 (여기에서, 5-멤버 환과 융합될 수 있는 벤젠 환은 -R³으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다)]의 그룹이 바람직하다.

<81> [페닐렌, 인돌디일, 디하이드로인돌디일, 벤즈이미다졸디일 또는 인단디일 (여기에서, 각 환은 -R³으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다)]의 그룹이 더욱 바람직하다.

<82> [페닐렌, 인돌디일, 디하이드로인돌디일, 벤즈이미다졸디일 또는 인단디일 (여기에서, 각 환은 -R³으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다)]의 그룹이 더욱 바람직하다.

<83> [1,2-페닐렌 (오르토-치환 폐닐렌), 1,3-페닐렌 (메타-치환 폐닐렌), 1,3-인돌디일, 1,4-인돌디일, 1,4-디하이

드로인돌디일, 1,4-벤즈이미다졸디일 또는 2,4-인단디일]의 그룹이 가장 바람직하다.

<84> R¹: [할로겐, C₁-C₆ 알킬 또는 -O-(C₁-C₆ 알킬)]의 그룹이 각각 바람직하다. [할로겐, -CH₃ 또는 -OCH₃]의 그룹이 더욱 바람직하다.

<85> R²: [R¹, 아릴, -O-아릴 또는 헤테로아릴 (여기에서, 아릴, -O-아릴 또는 헤�테로아릴은 -R¹로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다)]의 그룹이 바람직하다. [R¹, 페닐, 나프틸, -O-페닐, 티에닐 또는 퀴놀릴 (이들은 각각 -R¹로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다)]의 그룹이 더욱 바람직하다.

<86> R³: [할로겐 또는 C₁-C₆ 알킬]의 그룹이 바람직하다. [할로겐 또는 -CH₃]의 그룹이 더욱 바람직하다.

<87> R⁴: [-H, C₁-C₆ 알킬 또는 알칼리 금속]의 그룹이 바람직하다. [-H 또는 알칼리 금속]이 더욱 바람직하다.

<88> R⁵: [-H 또는 할로겐]의 그룹이 바람직하다. [-H]가 더욱 바람직하다.

<89> R⁶¹: [-H, C₁-C₆ 알킬 또는 아릴]의 그룹중에서, [-H, -CH₃ 또는 페닐]의 그룹이 바람직하다.

<90> R⁶²: [-H, C₁-C₆ 알킬, 아릴 또는 존재하지 않음]의 그룹중에서, [-H, -CH₃ 또는 페닐]의 그룹이 바람직하다. 동일한 그룹의 R⁶¹ 및 R⁶²가 더욱 바람직하다.

<91> R⁷: [페닐, -O-페닐, 5- 또는 6-멤버 헤테로아릴, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₁-C₆ 알킬 또는 C₂-C₆ 알케닐 (여기에서, 이들은 각각 -R⁷¹로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다)]의 그룹이 바람직하다. [페닐, -O-페닐, 피리딜, 티에닐, 이속사졸릴, 에테닐, 또는 사이클로펜틸 (이들은 각각 R⁷¹로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다)]의 그룹이 더욱 바람직하다. [-R⁷¹로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 페닐]의 그룹이 더욱 바람직하다.

<92> R⁷¹: [할로겐, -OH, C₁-C₆ 알킬, -NHS(=O)₂(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)₂(C₁-C₆ 알킬), -NHC(=O)(C₁-C₆ 알킬), -C(=O)OH, -O-(C₁-C₆ 알킬), -O-(C₁-C₆ 알킬)-아릴, -S(=O)₂-NH₂ 또는 -C(=O)NH₂]의 그룹이 바람직하다. [할로겐, -OH, -CH₃, -NHS(=O)₂CH₃, -S(=O)₂CH₃, -NHC(=O)CH₃, -C(=O)OH, -O-CH₃, -O-CH₂-페닐, -S(=O)₂NH₂ 또는 -C(=O)NH₂]의 그룹이 더욱 바람직하다. [할로겐, -OH, -CH₃, -NHS(=O)₂CH₃, -S(=O)₂CH₃, -NHC(=O)CH₃, -C(=O)OH, -O-CH₃, -S(=O)₂NH₂ 또는 -C(=O)NH₂]의 그룹이 더욱 바람직하다.

<93> n: 0 또는 1이 바람직하다. 1이 더욱 바람직하다.

<94> m: 1 또는 2가 바람직하다. 2가 더욱 바람직하다.

<95> 각 그룹은 상기 언급된 정의와 같이 조합으로 사용될 수 있다.

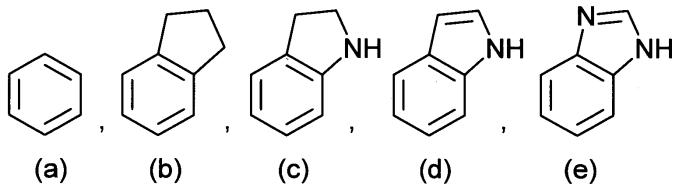
<96> 화학식 (I)의 바람직한 화합물(들) 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 프로드렉은 하기와 같다 ([1] 내지 [5c]):

<97> [1].

<98> X²는 -NH-, -N(CH₃)-, -O- 또는 -S-이고;

<99> Y¹ 및 Y²는 각각 C₁-C₆ 알킬렌 또는 C₂-C₆ 알케닐렌이고, 여기에서, 각 메틸렌 단위는 -O-, -NH-, -N(CH₃)-, -NHC(=O)-, -N{C(=O)CH₃}-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, 페닐렌, 피리딘디일, 옥사졸디일, 이미다졸리디일 또는 C₃-C₁₀ 사이클로알킬렌으로 대체될 수 있으며;

<100> E^3 은 하기 (a), (b), (c), (d) 및 (e)로 구성된 그룹으로부터 선택되는 그룹이고:



<101>

<102> 이들은 각각 $-R^3$ 으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체(들)로 치환될 수 있고;

<103>

R^1 은 할로젠, $-CH_3$ 또는 $-OCH_3$ 이며;

<104> R^2 는 R^1 , 페닐, 나프틸, $-O$ -페닐, 티에닐 또는 퀴놀릴이고, 이들은 각각 R^1 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체(들)로 치환될 수 있고;

<105>

R^3 은 할로겐 또는 $-CH_3$ 이며;

<106>

R^{61} 은 $-H$, $-CH_3$ 또는 페닐이고;

<107>

R^{62} 는 $-H$, $-CH_3$, 페닐이거나, 또는 존재하지 않으며;

<108>

R^7 은 페닐, $-O$ -페닐, 피리딜, 티에닐, 이속사졸릴, 에테닐 또는 사이클로펜틸이고, 이들은 각각 R^{71} 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

<109>

R^{71} 은 할로젠, $-OH$, $-CH_3$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-NHC(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2-$ 페닐, $-S(=O)_2NH_2$ 또는 $-C(=O)NH_2$ 이며;

<110>

n 은 0 또는 1이고;

<111>

m 은 1 또는 2인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 프로드럭.

<112>

[2].

<113>

Y^1 은 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_2-C_6 알케닐렌이고, 여기에서, 각 메틸렌 단위는 $-O-$ 또는 $-S-$ 로 대체될 수 있고;

<114>

Y^2 는 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_2-C_6 알케닐렌이고, 여기에서, 각 메틸렌 단위는 $-O-$ 로 대체될 수 있는 [1]의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 프로드럭.

<115>

[3].

<116>

E^1 은 R^1 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체(들)로 치환될 수 있는 페닐이며;

<117>

E^2 는 R^2 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체(들)로 치환될 수 있는 페닐이고;

<118>

E^3 은 각각 R^3 으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체(들)로 치환될 수 있는 (a) 및 (d)로 구성된 그룹으로부터 선택되는 그룹인 [2]의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 프로드럭.

<119>

[4].

<120>

R^2 는 R^1 , 페닐 또는 나프틸이며,

<121>

여기에서, 페닐 또는 나프틸은 $-R^1$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체(들)로 치환될 수 있으나;

<122>

단, n 이 1이고, R^2 가 R^1 일 때인 [3]의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 프로드럭.

- <123> [5a].
- <124> A는 (i)인 [4]의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 프로드렉.
- <125> [5b].
- <126> A는 (ii)이고;
- <127> X²는 -0-인 [4]의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 프로드렉.
- <128> [5c].
- <129> A는 (iii)이고;
- <130> R⁷은 R⁷¹로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체(들)로 치환될 수 있는 페닐이며;
- <131> R⁷¹은 할로겐, -OH, -CH₃ 또는 -NHS(=O)₂CH₃이고;
- <132> m은 2인 [4]의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 프로드렉.
- <133> 화학식 (I)의 다른 바람직한 화합물(들)은:
- <134> (1) (4-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}-1H-인돌-1-일)아세트산,
- <135> (2) (3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세트산,
- <136> (3) 4-(3-{2-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]에톡시}페녹시)부탄산,
- <137> (4) (2S)-2-(3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]프로필}페녹시)프로판산,
- <138> (5) 4-(3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]프로필}페녹시)부탄산,
- <139> (6) (3-{3-[4S)-4-(디페닐메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]프로필}페녹시)아세트산,
- <140> (7) 4-[3-{2-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]에틸}설파닐]페녹시]부탄산,
- <141> (8) 4-(3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소-5,6-디하이드로페리다진-1(4H)-일]프로필}페녹시)부탄산,
- <142> (9) 4-(3-{3-[4S)-4-(디페닐메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]프로필}페녹시)부탄산,
- <143> (10) 4-[3-{2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]에틸}설파닐]페녹시]부탄산,
- <144> (11) (2S)-2-[3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]프로필}설파닐]페녹시]프로판산,
- <145> (12) 4-[3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}설파닐]페녹시]부탄산,
- <146> (13) [3-(3-{[3-(아미노설포닐)벤조일](3,3-디페닐프로필)아미노}프로필]페녹시]아세트산,
- <147> (14) 4-[3-(3-{5-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소페리딘-1(2H)-일}프로필)-4-플루오로페녹시]부탄산,
- <148> (15) 4-[3-(3-{3-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-6-옥소페리다진-1(6H)-일}프로필)-4-플루오로페녹시]부탄산,
- <149> (16) 4-[3-(3-{3-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-6-옥소페리다진-1(6H)-일}프로필]페녹시]부탄산,
- <150> (17) 4-[3-(3-{5-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소페리딘-1(2H)-일}프로필]페녹시]부탄산,
- <151> (18) [3-(3-{5-[2-(1-나프틸)페닐]-2-옥소페리딘-1(2H)-일}프로필]페녹시]아세트산,
- <152> (19) 4-(3-{3-[5-(2'-메틸바이페닐-2-일)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)부탄산,
- <153> (20) 4-{3-[3-(2-옥소-4,5-디페닐-1,3-옥사졸-3(2H)-일)프로필]페녹시}부탄산,
- <154> (21) 4-[3-{2-[4S)-4-(디페닐메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]에틸}설파닐]페녹시]부탄산,
- <155> (22) (2S)-2-[3-{3-[4S)-4-(디페닐메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]프로필}설파닐]페녹시]프로판산,
- <156> (23) 4-[3-{2-[5-(2'-메틸바이페닐-2-일)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]에틸}설파닐]페녹시]부탄산, 및
- <157> (24) (3-{3-(3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]프로필}페녹시)아세트산,

- <158> 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 프로드럭이다.
- <159> <약어>
- <160> 본문에서 사용된 약어, 기호 및 용어는 하기 의미를 갖는다.
- <161> BES: N,N-비스(2-하이드록시에틸)-2-아미노-에탄-실폰산,
- <162> 부르게스 시약 (Burgess Reagent): (메톡시카보닐설파모일)트리에틸 암모늄 하이드록시드,
- <163> 염수: 포화 염화나트륨 수용액,
- <164> CDI: 카보닐디이미다졸,
- <165> Cs₂CO₃: 탄산세슘,
- <166> DCC: 디사이클로헥실카보디이미드,
- <167> DCM: 디클로로메탄 또는 메틸렌 클로라이드,
- <168> DEAD: 디에틸 아조디카복실레이트,
- <169> DIAD: 디이소프로필 아조디카복실레이트,
- <170> DIBAL: 디이소부틸알루미늄 하이드라이드,
- <171> DIPEA: 디이소프로필에틸아민,
- <172> DMAP: 4-(N,N-디메틸아미노)페리딘,
- <173> DME: 1,2-디메톡시에탄,
- <174> DMF: N,N-디메틸포름아미드,
- <175> DMSO: 디메틸설풍시드,
- <176> EtOAc: 에틸 아세테이트,
- <177> EtOH: 에탄올,
- <178> HCl 수용액: 염산 수용액,
- <179> HCl/EtOAc: EtOAc중에 염화수소,
- <180> HOEt: 1-하이드록시-1H-1,2,3-벤조트리아졸,
- <181> ⁱPrOH: 이소프로필 알콜,
- <182> K₂CO₃: 탄산칼륨,
- <183> KHCO₃: 탄산수소칼륨,
- <184> KOBu^t: 포타슘 tert-부톡시드,
- <185> LiH: 리튬 하이드라이드,
- <186> MEK: 메틸 에틸 케톤,
- <187> MeCN: 아세토니트릴,
- <188> MeOH: 메탄올,
- <189> MgSO₄: 마그네슘 설페이트,
- <190> N₂ 기체: 질소 기체,
- <191> Na₂CO₃: 탄산나트륨,

<192> NaH: 소듐 하이드라이드,

<193> NaHCO₃: 탄산수소나트륨, 중탄산나트륨,

<194> NaOH: 수산화나트륨,

<195> NMM: N-메틸모풀린,

<196> Pd(PPh₃)₄: 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐,

<197> PPh₃: 트리페닐포스핀,

<198> 로셀 염 (Rochelle salt): 포타슘 소듐 (+)-타르트레이트 4 수화물,

<199> H₂SO₄: 황산,

<200> TEA: 트리에틸아민,

<201> TFA: 트리플루오로아세트산,

<202> THF: 테트라하이드로푸란,

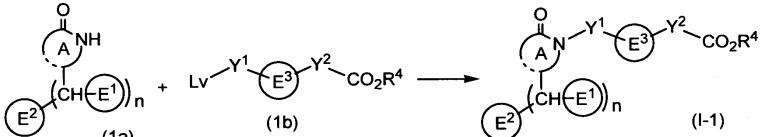
<203> TMAD: N,N,N',N'-테트라메틸아조디카복스아미드,

<204> WSCD · HCl: 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드,

<205> <제조 방법>

<206> 본 발명의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 그의 기본 백본 (backbone) 또는 치환체 그룹의 종류에 기초한 특성을 이용하여 다양한 공지 합성법으로 제조될 수 있다. 본 발명의 목적 화합물 (I)은 하기 방법에 의해 제조될 수 있다. 그리고, 작용기의 종류에 따라, 일부 경우에는 제조 기술의 관점에서 작용기를 출발 물질 또는 중간체 단계중에 적절한 보호기, 즉, 작용기로 쉽게 변환될 수 있는 기로 치환하는 것이 유리하다. 그 후, 필요에 따라 보호기를 제거하여 원하는 화합물을 수득한다. 작용기의 예는 하이드록시, 카복실, 아미노기 등을 포함하고, 보호기의 예는 "Protective Groups in Organic Synthesis", 3판 (Greene 및 Wuts 공편)에 기술된 것들을 포함한다. 이들을 반응 조건에 따라 적절하게 사용하는 것이 바람직하다.

<207> 방법 1



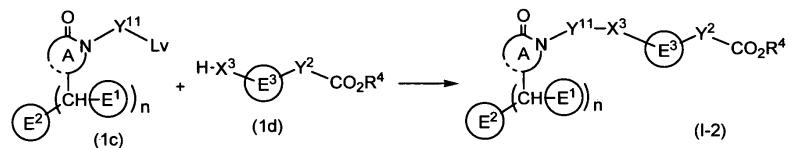
<208> [상기식에서 Lv는 이탈기이고; A, E¹, E², E³, R⁴, Y¹, Y², n은 각각 상기에서 정의된 바와 같다.]

<210> 이 방법에서, 화합물 (I-1)은 (1a)과 (1b)의 N-알킬화 반응으로 제조된다. 이탈기의 예는 할로겐 및 하나 이상의 할로겐으로 치환된 알킬설포닐, 아릴설포닐 등을 포함한다.

<211> 반응은 불활성 유기 용매, 예를 들어, 방향족 탄화수소 (예: 톨루엔, 크실렌 등); 에테르 (예: 디에틸 에테르, THF, 디옥산, 디글리머 (diglyme) 등); 알콜 (예: MeOH, EtOH, ¹PrOH 등); 할로겐화 탄화수소 (예: 클로로포름, DCM, 디클로로에탄 등); MeCN, DMF, DMSO 등; 및 그들의 혼합된 용매중에서 냉각, 냉각 내지 주변 온도, 또는 주변 온도 내지 가열하에서 수행된다. 반응 물질의 유형 및 반응 조건에 따라, 적절한 용매가 반응을 위해 선택될 수 있다.

<212> 반응을 원활하게 진행시키기 위해, 일부 경우에는 염기를 첨가하는 것이 바람직하다. 염기의 구체적인 예는 알칼리 카보네이트 (예: Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ 등); 알칼리 하이드록시드 (예: KOH, NaOH 등); 알칼리 하이드로겐 카보네이트 (예: NaHCO₃, KHCO₃ 등); 알칼리 하이드라이드 (예: NaH, LiH 등); 알칼리 알콕시드 (예: KOBu¹ 등) 및 유기 아민 (예: TEA, DIPEA, 피리딘 등); NMM, N,N-디메틸아닐린, DMAP, 피콜린, 루티딘 등이다.

<213>

방법 2

<214>

[상기식에서 X³은 -O- 또는 -S-이고; Y¹¹-X³은 Y¹이며; Lv, A, E¹, E², E³, R⁴, n은 각각 상기에서 정의된 바와 같다.]

<216>

이 방법에서, 화합물 (I-2)는 (1c)과 (1d)의 O- 또는 S-알킬화 반응에 의해 제조된다. 이탈기의 예는 할로겐, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 알킬설포닐, 아릴설포닐 등을 포함한다.

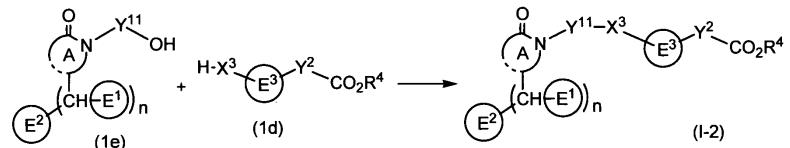
<217>

반응은 불활성 유기 용매, 예를 들어, 방향족 탄화수소 (예: 툴루엔, 크실렌 등); 케톤 (예: 아세톤, MEK 등); 에테르 (예: 디에틸 에테르, THF, 디옥산, 디클로로에탄 등을 포함); 알콜 (예: MeOH, EtOH, ⁱPrOH 등); 할로겐화 탄화수소 (예: 클로로포름, DCM, 디클로로에탄 등); MeCN, DMF, DMSO, 물 등; 및 그들의 혼합된 용매중에서 냉각, 냉각 내지 주변 온도, 또는 주변 온도 내지 가열하에서 수행된다. 반응 물질의 유형 및 반응 조건에 따라, 적절한 용매가 반응을 위해 선택될 수 있다.

<218>

반응을 원활하게 진행시키기 위해, 일부 경우에는 과량의 화합물 (1c)를 사용하거나, 또는 염기성 알칼리 카보네이트 (예: Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ 등); 알칼리 하이드로젠카보네이트 (예: NaHCO₃, KHCO₃ 등); 알칼리 하이드라이드 (예: NaH, LiH 등)의 존재하에서 반응을 수행시키는 것이 유리하다.

<219>

방법 3

<220>

[상기식에서 A, E¹, E², E³, R⁴, X³, Y¹, Y¹¹, Y² 또는 n은 각각 상기에서 정의된 바와 같다.]

<222>

이 방법에서, 화합물 (I-2)는 (1e)와 (1d)의 소위 미츠노부 (Mitsunobu) 반응에 의해 제조된다. 가장 먼저, 하이드록시 기 (1e), 화합물 (1d) 및 PPh₃ (또는 트리부틸 포스핀)을 가진 화합물의 용액에 DIAD, DEAD, TMAD 또는 1,1'-아조비스(N,N-디메틸포름아미드) 등이 첨가되었다.

<223>

반응은 불활성 유기 용매, 예를 들어, 디이소프로필 에테르, THF, 디옥산, 툴루엔, 바람직하게는 THF중에서 수행된다. 이 방법에서 사용될 수 있는 용매는 이 반응에서 불활성인 한 특별히 제한되지 않는다.

<224>

탈수제 (DIAD 등)를 첨가할 때의 온도는 출발 물질, 용매 등에 따라 다르지만, 보통 -10°C 내지 50°C, 바람직하게는 0°C 내지 30°C이다.

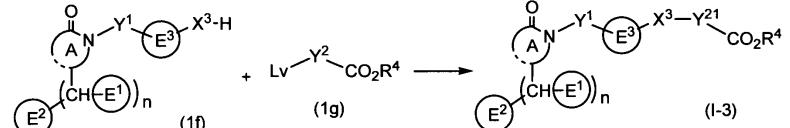
<225>

상기 방법에서, 화합물의 다른 부위가 영향을 받지 않는 한 적절한 때에 작용기 변환이 수행될 수 있다.

<226>

상기 언급된 방법 외에, 일부 화합물 (I) 및 그의 염은 예를 들어, 본 명세서의 실시예(들)에서 예시된 순서에 따라, 또는 그와 유사한 방식으로 제조될 수 있다. 출발 화합물은 예를 들어, 본 명세서의 제조예(들)에서 예시된 바와 같은 순서에 따라, 또는 그와 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

<227>

방법 4

<228>

[상기식에서 X³-Y²¹은 Y²이고; 여기에서, Lv, A, E¹, E², E³, R⁴, X³, Y¹, Y² 또는 n은 각각 상기에서 정의된 바와 같다.]

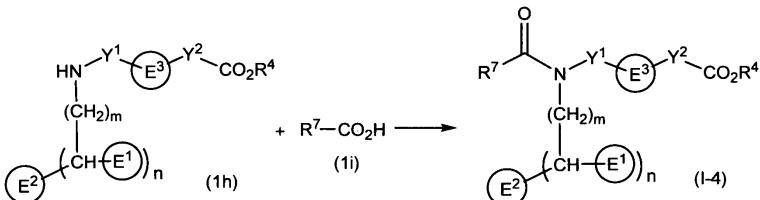
같다.]

<230> 이 방법에서, 화합물 (I-3)은 (1g)와 (1f)의 O- 또는 S- 알킬화 반응에 의해 제조된다. 이탈기의 예는 할로겐, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 알킬설포닐, 아릴설포닐 등을 포함한다.

<231> 반응은 불활성 유기 용매, 예를 들어, 방향족 탄화수소 (예: 톨루엔, 크실렌 등); 케톤 (예: 아세톤, MEK 등); 에테르 (예: 디에틸 에테르, THF, 디옥산, 디글리핀 등); 알콜 (예: MeOH, EtOH, ⁱPrOH 등); 할로겐화 탄화수소 (예: 클로로포름, DCM, 디클로로에탄 등); MeCN, DMF, DMSO, 물 등; 및 그들의 혼합된 용매중에서 냉각, 냉각 내지 주변 온도, 또는 주변 온도 내지 가열하에서 수행된다. 반응 물질의 유형 및 반응 조건에 따라, 적절한 용매가 반응을 위해 선택될 수 있다.

<232> 반응을 원활하게 진행시키기 위해, 일부 경우에는 염기를 첨가하는 것이 바람직하다. 염기의 구체적인 예는 알칼리 하이드라이드, 예를 들어, NaH, LiH 등; 알칼리 카보네이트, 예를 들어, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ 등; 알칼리 하이드로겐카보네이트, 예를 들어, NaHCO₃, KHCO₃ 등; 알칼리 알콕시드, 예를 들어, KOBu^t 등, 및 유기 아민, 예를 들어, TEA, DIPEA, 피리딘, NMM, N,N-디메틸아닐린, DMAP, 피콜린, 루티딘 등이다.

방법 5



<234>

<235> [상기식에서 E¹, E², E³, R⁷, Y¹, Y², n 또는 m은 각각 상기에서 정의된 바와 같다.]

<236> 화합물 (I-4)는 축합제, 예를 들어, DCC, CDI, WSCD · HC1, HOEt 등의 존재하에서 화합물 (1i)과 (1h)의 반응에 의해 얻어진다. 반응은 반응성 유도체 또는 축합제에 따라 달라짐에도 불구하고, 불활성 용매, 예를 들어, 불활성 유기 용매, 예를 들어, 방향족 탄화수소 (예: 톨루엔, 크실렌 등); 케톤 (예: 아세톤, MEK 등); 에테르 (예: 디에틸 에테르, THF, 디옥산, 디글리핀 등); 할로겐화 탄화수소 (예: 클로로포름, DCM, 디클로로에탄 등); DMF, DMSO 등; 및 그들의 혼합 용매중에서 냉각, 냉각 내지 주변 온도, 또는 주변 온도 내지 가열하에서 수행된다. (1i)가 그의 산 할라이드 형태로 반응되는 경우에는 반응의 원활한 진행을 위해 일부 경우 반응을 염기의 존재하에서 수행하는 것이 유리하다.

<237> 중간체는 하기 방법 또는 제조예(들)에서 개시된 방법에 따라 얻어진다.

<238> 그리고, 이렇게 얻어진 화합물을 해당 분야에서 통상적으로 사용되는 방법, 예를 들어, 알킬화, 아실화, 치환, 산화, 환원, 가수분해 등에 적용하여 일부 일반 화학식 (I)의 화합물을 제조할 수 있다.

<239> 이렇게 제조된 본 발명의 화합물은 그의 유리 형태 또는 그의 염으로 분리되고, 정제된다. 이들을 통상적인 염 형성 반응에 적용하여 화합물 (I)의 염을 제조할 수 있다. 분리 및 정제는 통상적인 화학적 처리, 예를 들어, 추출, 농축, 증발, 결정화, 여과, 재결정화, 다양한 유형의 크로마토그래피 등에 의해 수행된다.

<240> 이성질체중에서 물리화학적 특성의 차이를 이용하는 통상적인 방법에 의해 다양한 유형의 이성질체가 분리될 수 있다. 예를 들어, 라세미 혼합물은 일반 라세미 혼합물 분할 방법, 예를 들어, 타르타르산 등과 같은 광학적으로 활성인 산으로 라세미 혼합물을 디아스테레오머 염으로 변환시킨 후, 광학적 분해를 적용하는 방법에 의해 분리할 수 있다. 그리고, 디아스테레오머는 분별 결정 또는 다양한 유형의 크로마토그래피 등에 의해 분리할 수 있다. 또한 광학적 활성 화합물은 적절한 광학적으로 활성인 출발 물질을 사용하여 제조될 수 있다.

<241> 그리고, 이렇게 얻어진 화합물을 해당 분야에서 통상적으로 사용되는 방법, 예를 들어, 알킬화, 아실화, 치환, 산화, 환원, 가수분해 등에 적용하여 일부 일반 화학식 (I)의 화합물을 제조할 수 있다.

산업상 이용가능성

<243> 본 발명의 화합물 및 그의 염은 강한 CRTH2 길항 활성을 갖는다. 따라서, 본 발명의 화합물은 염증성 세포와 관련된 다양한 종류의 질환의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

<244> 본 발명의 화합물의 약리적 활성을 하기 약리적 시험으로 확인되었다:

<245> 인간 CRTH2 결합 분석

<246> 실시예 화합물의 CRTH2 결합 활성을 평가하기 위해 이전 논문을 변형하여 PGD₂ 결합 분석을 수행하였다 (Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 2003, 306(2), pp.463-470).

<247> 인간 CRTH2 cDNA로 안정적으로 형질감염된 HEK293 세포를 분석 완충제 (10 mM BES, 1 mM EDTA, 10 mM MnCl₂, pH = 7.0)에 혼탁시키고, 주사 바늘을 이용한 강력한 혼합으로 파괴시켰다. 50 μg 단백질 농도에서 막 표본 (membrane preparation)을 다양한 농도의 화합물과 혼합하였다. 2 nM의 최종 농도에 ³H-표지 PGD₂의 첨가로 결합 반응을 개시시키고, 반응 혼합물을 4°C에서 120분간 배양하였다. 세척 완충제 (10 mM BES, 0.01% BSA)로 세척된 GF/B 플레이트 (PerkinElmer)를 사용하는 여과로 반응을 종료시켰다. CRTH2에 결합하는 ³H-표지 PGD₂를 이 플레이트상에 포획시켜 방사선을 측정하였다. 10 μM DK-PGD2의 존재 및 부재하에 총 (total) 및 비특이적 결합을 결정하였다. 각 화합물의 결합 활성은 IC₅₀ 값으로 표시되었다.

<248> 인간 CRTH2 결합 분석의 결과로서, 하기 실시예 화합물이 하기와 같은 IC₅₀ 값을 나타내었다:

<249> 표 1: 시험관내 인간 CRTH2 결합 분석

실시예 번호	IC ₅₀ (nM)
실시예 4	3.6
실시예 10	42
실시예 59	13
실시예 69	14
실시예 72	5.5
실시예 84	8.1
실시예 99	4.8
실시예 111	18
실시예 112	24
실시예 123	7.6

<250>

<251> 결과는 본 발명의 화합물이 CRTH2 결합 활성을 가짐을 명백히 제시한다.

<252> 기니 피그 항원-유도 과민반응성 (hyper-responsiveness) 모델

<253> 화합물의 항천식 효능을 평가하기 위해, 이들을 문헌에 인용된 기니 피그 항원-유도 과민반응성 모델에 약간 변경하여 투여하였다 (Agents Actions, 1992, 37, pp.162-164).

<254> 수컷 해틀리 (Hartley) 기니 피그를 제 0일에 0.9 % 염수중에 20 mg 및 제 2일에 1 mg을 i.p. 주사하여 난알부민 (OVA)에 활발히 민감하게 하였다. 동물을 14 - 21일에 10분간 분무기 (nebulizer)로부터 발생되는 0.9% 염수 중에 0.5% OVA 용액 또는 염수 단독의 에어로졸에 노출시켰다. 모든 동물을 화합물로 에어로졸 60분 전에 p.o. 투여하고, 에어로졸 30분 전에 i.p. 주사에 의해 1 mg/kg 피릴아민으로 처리하였다. 22일에 동물을 우레탄 (1.5 g/kg)으로 마취시켰다. 기관에 캐뉼라를 끊고, 소형 동물 호흡기로 동물을 기계적으로 산소 공급시켰다 (60 스트로크 (strokes)/분; 1 mL/100 g 체중). 폐 팽창압 (Pulmonary inflation pressure) (PIP)을 압력 변환기로 감시하였다. 각 동물에게 메타콜린의 투여량 (dose) (0 - 14 μg/kg)을 오른쪽 특정맥에 연속 (3분 간격) 투여하였다. 피크 팽창압 대 메타콜린 투여량 곡선하의 면적 (AUC)을 각 동물에 대하여 계산하였다.

<255> 인간 CRTH2 결합 분석의 결과로, 하기 실시예 화합물이 하기와 같은 억제 활성을 나타내었다:

<256>

표 2: 기니 피그 항원-유도 과민반응성 모델

설시에 번호	용량 (mg/kg)	억제 (%)
설시에 10	10	100
설시에 59	3	93
설시에 84	3	100
설시에 111	3	89
설시에 112	1	60

<257>

본 발명은 또한 활성 성분으로 화학식 (I)로 나타내어지는 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하고, 이는 CRTH2 길항제, 특히, Th2 세포, 호산구 및 호염구를 포함하는 염증성 세포에 참여하는 질환, 예를 들어, 알레르기성 질환, 예를 들어, 천식, 알레르기성 비염, 알레르기성 피부염, 결막 염증, 두드러기, 호산구성 기관지염, 음식 알레르기, 부비강 염증, 다발경화증, 혈관염 또는 만성폐쇄성폐질환 (COPD) 등을 위한 약제로 유용하다.

<258>

활성 성분으로 본 발명의 하나 이상의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 함유하는 약제학적 조성물은 약제학적 조성물의 제제화에 일반적으로 사용되는 담체, 비히를 및 다른 첨가제를 사용하여 제조될 수 있다. 이는 정제, 분말, 미세 과립, 과립, 캡슐, 환제, 액체, 주사, 좌약, 연고 또는 습포의 임의의 형태로 경구적 또는 비경구적으로 투여될 수 있다.

<259>

본 발명의 화합물의 임상적 투여량은 투여될 환자의 상태, 체중, 연령 및 성별에 따라 적합하게 결정될 수 있으나, 일반적으로 경구 투여에 대하여 0.1 내지 500 mg/성인/일 및 비경구 투여에 대하여 0.01 내지 100 mg/성인/일이 바람직하다. 이는 한번에 모두 환자에게 투여될 수 있거나, 또는, 몇 차례로의 투여를 위해 몇 개의 부분으로 나눌 수 있다. 투여량은 다양한 조건에 따라 변화하기 때문에, 상기 언급된 범위보다 더 작을 수 있다.

<260>

본 발명의 화합물의 경구 투여를 위한 고체 조성물로 정제, 분말, 과립 등이 사용된다. 그러한 유형의 고체 조성물은 적어도 하나의 불활성 희석제, 예를 들어, 락토스, 만니톨, 글루코스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 미세결정 셀룰로오스, 전분, 폴리비닐 피롤리돈, 마그네슘 메타실리케이트 알루미네이트와 혼합된 적어도 하나의 활성 물질을 포함한다. 통상적인 방식에서, 조성물은 상기 언급된 불활성 희석제를 제외한 임의의 다른 첨가제, 예를 들어, 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 봉해제 (disintegrator), 예를 들어, 칼슘 셀룰로오스 글리콜레이트, 안정제, 예를 들어, 락토스, 및 가용화제 또는 용해 촉진제 (dissolution promoter), 예를 들어, 글루탐산 또는 아스파르트산을 함유할 수 있다. 필요하다면 정제 및 환제는 당 또는 위 또는 장 물질, 예를 들어, 수크로스, 젤라틴, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트의 필름으로 코팅될 수 있다.

<261>

경구 투여용 액체 조성물은 예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 유제, 용액, 혼탁액, 시럽, 엘릭시르 등을 포함하고, 이는 보통의 불활성 희석제, 예를 들어, 순수한 물 또는 에틸 알콜을 함유한다. 불활성 희석제 외에, 이를 조성물은 추가로, 약제학적 보조제 (pharmaceutical aid), 예를 들어, 가용화제, 용해 보조제, 습윤 촉진제, 혼탁 촉진제 및 또한 감미료, 향미제, 방향제 및 방부제를 함유할 수 있다.

<262>

비경구적 투여용 주사는 예를 들어, 무균의 수성 또는 비수용액, 혼탁액 및 유제를 포함한다. 수용액 및 혼탁액 용 희석제는 예를 들어, 증류수 및 주사용 생리 염수를 포함한다. 비수용액 및 혼탁액용 희석제는 예를 들어, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일, 예를 들어, 올리브 오일, 일콜, 예를 들어, 에틸 알콜, Polysolvate 80 (등록 상표)을 포함한다.

<263>

이들 조성물은 첨가제, 예를 들어, 등장성 조절제, 방부제, 습윤 촉진제, 유화제, 분산제, 안정제 (예: 락토스), 가용화제, 용해 촉진제를 추가로 함유할 수 있다. 이들은 이들을 박테리아 트래핑 필터 (bacteria-trapping filter)를 통해 여과하거나, 또는 거기에 살균제를 첨가하거나, 또는 방사선에 노출시켜 살균된다. 무균, 고체 조성물은 미리 제조될 수 있고, 이들은 사용 전에 주사용으로 무균수 (germ-free water) 또는 무균 용매에 용해될 수 있다.

<264>

CRTH2 수용체 길항제의 약제학적 제제, 예를 들어, 화합물 (I)은 단독으로 또는 제한없이, 글루코코르티코스테로이드 (예: 아드레노코르티코이드, 코르티코스테로이드, 글루코코르티코이드, 베클로메타손, 하이드로코르티손, 플루티카손, 부데소니드 등), 소듐 크로모글리케이트 (예: Cromolyn (등록 상표)) 등), β -2-작용제 (예: 포르모테롤, 살메테롤, 살부타몰, 페노테롤 등), 류코트리엔 길항제 (예: 몬텔루카스트, 프란루카스트, 자페르루카스트 등), 면역조절제 (예: 오말리주맙, 항-IgE 등), 항콜린제 (예: 이프라트로피움 브로마이

드, 옥시트로피움 브로마이드, 티오프로피움 브로마이드 등), PDE4 억제제 (예: 로플루밀라스트 등), 항히스타민제 [예: 케토티펜, 메퀴타진, 아젤라스틴, 옥사토미드 펙소페나딘{allegra (등록 상표)}, 세티리진{zyrtec (등록 상표)}, 텐슬로라타딘 {clarinex (등록 상표)} 등], 테오필린, 아미노필린 등을 포함할 수 있는 하나 이상의 부가적인 약제와 배합하여 같거나 분리된 제형의 일부로서 같거나 다른 투여 경로를 통해, 그리고 표준 제약 실무에 따라 같거나 다른 투여 스케줄로 투여될 수 있다.

<266> 본 발명을 실시하기 위한 최선의 형태

이하, 실시예를 참조하여 본 발명을 더욱 예시적으로 기술하지만, 본 발명은 이들 실시예에 제한되지 않는다. 이와 관련하여, 신규한 물질이 실시예(들)에서 사용되는 출발 물질중에 포함되고 공지 물질로부터 출발 물질을 제조하는 방법이 제조예(들)에 기술된다.

<268> 이후 본 발명의 화합물 (I)을 제조하기 위한 각 제조예(들) 및 실시예(들)의 반응을 더욱 상세히 설명하기로 한다. 본 발명은 하기 제조예(들) 및 실시예(들)에 의해 어떤 방식으로도 제한되지 않는다.

<269> 제조예 1

<270> EtOH (11.3 mL)중에 5-(디페닐메틸)-1-에톡시카보닐메틸-2(1H)-페리디논 (565 mg)의 용액에 1M NaOH 수용액 (4.9 mL)을 주변 온도에서 적가하고, 혼합물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물 (25 mL)로 희석하고, 1M HCl 수용액 (10 mL)으로 산성화하였다. 침전물을 여과로 수집하고, 물 (10 mL)로 세척하여 5-(디페닐메틸)-1-카복실메틸-2(1H)-페리디논 (472 mg)을 무색 결정으로 제공하였다.

<271> MS(ESI, m/z): 320(M+H)⁺.

<272> 제조예 2

<273> EtOH (300 mL) 및 THF (200 mL)의 혼합물중에 디에틸 (2E,2'E)-3,3'-(1,3-페닐렌)비스아크릴레이트 (27.9 g)의 용액에 1M NaOH 수용액 (92 mL)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 같은 온도에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 유기 용매를 진공에서 증발시키고, 얻어진 액체를 EtOAc로 세척하였다. 수성층을 1M HCl 수용액 (92 mL)으로 중화하고, 침전물을 여과로 수집하였다. 침전물을 EtOH-물로부터 두번 재결정하여, (2E)-3-{3-[(1E)-3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일]페닐}아크릴산 (10.5 g)을 무색 결정으로 제공하였다.

<274> MS(ESI, m/z): 245(M-H)⁻.

<275> 제조예 3

<276> DMF (6.0 mL)중에 LiH (45.6 mg)의 혼탁액에 5-(디페닐메틸)-2(1H)-페리디논 (500 mg)을 주변 온도에서 적가하고, 혼합물을 같은 온도에서 15분간 교반하였다. 에틸 브로모아세테이트 (255 μL)를 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 14시간 동안 교반하였다. 반응물을 1M HCl 수용액 (10.0 mL)으로 퀘ench (quench)하고, 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 추출하였다. 유기층을 포화 NaHCO₃ 수용액 및 염수로 연속 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=3:2)로 정제하여, 5-(디페닐메틸)-1-에톡시카보닐메틸-2(1H)-페리디논 (574 mg)을 무색 무정형으로 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.27 (3H, t, J=7.2Hz), 4.21 (2H, q, J=7.2Hz), 4.53 (2H, s), 5.26 (1H, s), 6.55 (1H, d, J=9.1Hz), 6.67 (1H, d, J=1.8Hz), 7.10-7.17 (4H, m), 7.19-7.38 (7H, m).

<277> MS (ESI, m/z) : 348 (M+H)⁺.

<278> 하기 화합물(들)을 제조예 3과 유사한 방식으로 얻었다.

<279> 제조예 3-1

<280> 2-{2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-페리디닐]에틸}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.85-3.93 (2H, m), 3.97-4.05 (2H, m), 5.18 (1H, s), 6.35 (1H, d, J=9.1Hz), 6.74 (1H, d, J=2.0Hz), 6.82-6.91 (4H, m), 7.09-7.21 (7H, m), 7.83-7.93 (4H, m).

<282> 제조예 4

<283> DMF (2 mL)중에 5-(디페닐메틸)-2(1H)-피리돈 (232 mg)의 용액에 KOBu^t (100 mg)을 주변 온도에서 첨가하였다. 5분 후, DMF (1 mL)중에 tert-부틸 4-[(1E)-3-클로로-1-프로펜-1-일]-1H-인돌-1-카복실레이트 (200 mg)를 용액에 주변 온도에서 첨가하고, 5시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 1M HCl 수용액으로 퀸칭하고, EtOAc로 회색시켰다. 유기층을 물 및 염수로 연속 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름:MeOH=100:0~97:3)로 정제하여 tert-부틸 4-((1E)-3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-피리디닐]-1-프로펜-1-일)-1H-인돌-1-카복실레이트를 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.68 (9H, s), 4.70 (2H, d, J=6.5Hz), 6.26 (1H, s), 6.35 (1H, dt, J=15.5, 6.5Hz), 6.57 (1H, d, J=9.5Hz), 6.62 (1H, d, J=3.5Hz), 6.80 (1H, d, J=15.5Hz), 6.89~6.88 (1H, m), 7.12~7.10 (4H, m), 7.31~7.17 (9H, m), 7.62 (1H, d, J=3.5Hz), 8.08 (1H, d, J=6.5Hz).

MS (ESI, m/z) : 517 (M+H)⁺.

<285> 하기 화합물(들)을 제조예 4와 유사한 방식으로 얻었다.

<286> 제조예 4-1

<287> tert-부틸 4-{{[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-피리디닐]메틸}-1H-인돌-1-카복실레이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.69 (9H, s), 5.11 (1H, s), 5.28 (2H, s), 6.64~6.55 (3H, m), 7.01~6.95 (5H, m), 7.23~7.18 (8H, m), 7.56 (1H, d, J=3.5Hz), 8.11 (1H, d, J=8.5Hz).

MS (ESI, m/z) : 491 (M+H)⁺.

<289> 제조예 4-2

<290> 에틸 {[3-[(2-{{[3-(디페닐메틸)-6-옥소피리다진-1(6H)-일]메틸}사이클로헥실}메틸]페녹시}아세테이트.

<291> MS (ESI, m/z) : 551 (M+H)⁺.

<292> 하기 화합물(들)을 실시예 170과 유사한 방식으로 얻었다.

<293> 제조예 5-1

<294> tert-부틸 3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-피리디닐]프로필}-1H-인돌-1-카복실레이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.67 (9H, s), 1.93~2.27 (2H, m), 2.68 (2H, t, J=7.6Hz), 3.95 (2H, t, J=7.6Hz), 5.21 (1H, s), 6.53 (1H, d, J=9.4Hz), 6.72 (1H, d, J=2.2Hz), 7.0~7.5 (15H, m), 8.12 (1H, d, J=7.9Hz).

MS (ESI, m/z) : 519 (M+H)⁺.

<296> 제조예 5-2

<297> tert-부틸 4-({[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-피리디닐]메틸}-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인돌-1-카복실레이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70 (9H, s), 5.03 (2H, s), 5.26 (1H, s), 6.53 (1H, d, J=9.2Hz), 7.09~7.33 (13H, m), 7.39 (1H, dd, J=7.6, 8.2Hz), 7.68 (1H, d, J=3.5Hz), 7.78 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=7.6Hz), 8.29 (1H, d, J=8.2Hz).

MS (ESI, m/z) : 558 (M+H)⁺.

<299> 제조예 5-3

<300> 5-(디페닐메틸)-1-[2-(테트라하이드로-2H-페란-2-일옥시)에틸]-2(1H)-페리디논.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32-1.72 (6H, m), 3.36-3.48 (1H, m), 3.56-3.70 (2H, m), 3.88-4.00 (2H, m), 4.10-4.24 (1H, m), 4.44-4.52 (1H, m), 5.24 (1H, s), 6.52 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.08-7.44 (11H, m).

MS (ESI, m/z) : 390 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

제조예 5-4

<303> tert-부틸 4-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-페리디닐]프로필}-1H-인돌-1-카복실레이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67 (9H, s), 2.04-2.18 (2H, m), 2.85 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.88 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 5.22 (1H, s), 6.50-6.56 (2H, m), 6.70 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.05-7.37 (12H, m), 7.57 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=8.20\text{Hz}$).

제조예 5-5

<306> 에틸 (3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로포시}페녹시)아세테이트.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.0-2.1 (2H, m), 3.88 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.95 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4.16 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.74 (2H, s), 5.28 (1H, s), 6.3-6.6 (4H, m), 7.0-7.3 (13H, m).

MS (ESI, m/z) : 520.

제조예 5-6

<309> 5-(디페닐메틸)-1-[3-(테트라하이드로-2H-페란-2-일옥시)프로필]페리딘-2(1H)-온.

MS (ESI, m/z) : 426 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

제조예 5-7

<312> 에틸 4-(3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)부타노에이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.00-2.13 (4H, m), 2.51 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.57 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.85 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.97 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 4.14 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.24 (1H, s), 6.56-6.74 (5H, m), 7.10-7.18 (5H, m), 7.23-7.34 (7H, m).

MS (ESI, m/z) : 532 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

제조예 5-8

<315> 6-(디페닐메틸)-2-[2-(테트라하이드로-2H-페란-2-일옥시)에틸]페리다진-3(2H)-온.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.32-1.55 (6H, m), 3.28-3.33 (1H, m), 3.48-3.53 (1H, m), 3.66-3.71 (1H, m), 3.87-3.92 (1H, m), 4.13-4.22 (2H, m), 4.48 (1H, t, $J=4.0\text{Hz}$), 5.55 (1H, s), 6.90 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 7.21-7.34 (11H, m).

MS (ESI, m/z) : 413 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

제조예 5-9

- <318> 메틸 (2S)-2-(3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소-5,6-디하이드로파리다진-1(4H)-일]프로필}페녹시)프로파노에이트.
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta:1.62(3\text{H},\text{d},J=5.2\text{Hz}),1.87-1.95(2\text{H},\text{m}),2.39-2.40(4\text{H},\text{m}),2.54-2.58(2\text{H},\text{m}),3.74-3.79(5\text{H},\text{m}),4.74-4.79(1\text{H},\text{m}),5.10(1\text{H},\text{s}),6.65-6.76(3\text{H},\text{m}),7.12-7.36(11\text{H},\text{m}).$
- <319> 제조예 5-10
- <320> 에틸 4-(3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소-5,6-디하이드로파리다진-1(4H)-일]프로필}페녹시)부타노에이트.
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta:1.25(3\text{H},\text{t},J=7.1\text{Hz}),1.91-1.94(2\text{H},\text{m}),2.04-2.12(2\text{H},\text{m}),2.39-2.41(4\text{H},\text{m}),2.50-2.59(4\text{H},\text{m}),3.79(2\text{H},\text{t},J=7.0\text{Hz}),3.98(2\text{H},\text{t},J=6.0\text{Hz}),4.12-4.17(2\text{H},\text{m}),5.10(1\text{H},\text{s}),6.69-6.73(3\text{H},\text{m}),7.12-7.35(11\text{H},\text{m}).$
MS (ESI, m/z) : 513 (M+H)⁺.
- <321> 제조예 5-11
- <322> 에틸 (3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소-5,6-디하이드로파리다진-1(4H)-일]프로필}페녹시)아세테이트.
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta:1.30(3\text{H},\text{t},J=7.1\text{Hz}),1.90-1.94(2\text{H},\text{m}),2.38-2.40(4\text{H},\text{m}),2.57(2\text{H},\text{t},J=7.8\text{Hz}),3.78(2\text{H},\text{t},J=7.0\text{Hz}),4.27(2\text{H},\text{q},J=7.1\text{Hz}),4.60(2\text{H},\text{s}),5.10(1\text{H},\text{s}),6.70-6.78(3\text{H},\text{m}),7.14-7.36(11\text{H},\text{m}).$
MS (ESI, m/z) : 507 (M+Na)⁺.
- <323> 제조예 5-12
- <324> tert-부틸 {2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]에틸}카바메이트.
MS (ESI, m/z) : 405 (M+H)⁺.
- <325> 제조예 5-13
- <326> 메틸 (2S)-2-(3-{3-클로로-5-(디페닐메틸)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)프로파노에이트.
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta:1.59-1.62(3\text{H},\text{m}),2.00-2.06(2\text{H},\text{m}),2.53-2.58(2\text{H},\text{m}),3.74(3\text{H},\text{s}),3.86-4.23(2\text{H},\text{m}),4.72-4.78(1\text{H},\text{m}),5.23,5.30(1\text{H},\text{s}),6.65-6.71(4\text{H},\text{m}),7.09-7.36(12\text{H},\text{m}).$
MS (ESI, m/z) : 516 (M)⁺.
- <327> 제조예 5-14
- <328> 에틸 (3-{3-클로로-5-(디페닐메틸)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세테이트.
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta:1.30(3\text{H},\text{t},J=7.1\text{Hz}),2.01-2.07(2\text{H},\text{m}),2.58(2\text{H},\text{t},J=7.6\text{Hz}),3.88(2\text{H},\text{t},J=7.2\text{Hz}),4.27(2\text{H},\text{q},J=7.1\text{Hz}),4.59(2\text{H},\text{s}),5.23(1\text{H},\text{s}),6.68-6.72(4\text{H},\text{m}),7.08-7.18(6\text{H},\text{m}),7.25-7.36(6\text{H},\text{m}).$
MS (ESI, m/z) : 516 (M)⁺.
- <329> 제조예 5-15
- <330> 메틸 (2S)-2-(3-{4-[5-(디페닐메틸)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]부틸}페녹시)프로파노에이트.
MS (ESI, m/z) : 518 (M+Na)⁺.
- <331> 제조예 5-16

<339> 에틸 4-(3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소파리다진-1(6H)-일]프로필}-4-플루오로페녹시)부타노에이트.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ: 1.16 (3H, t, J=7.1Hz), 1.8-2.0 (4H, m), 2.44 (2H, t, J=7.3Hz), 2.5-2.6 (2H, m), 3.93 (2H, t, J=6.4Hz), 4.0-4.1 (4H, m), 5.55 (1H, brs), 6.7-7.4 (15H, m).

MS (ESI, m/z) : 551 (M+Na)⁺.

제조예 5-17

<342> 메틸 (2S)-2-(3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소파리다진-1(6H)-일]프로필}-4-플루오로페녹시)프로파노에이트.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ: 1.48 (3H, d, J=6.7Hz), 1.8-2.0 (2H, m), 3.65 (3H, s), 4.02 (2H, t, J=7.1Hz), 4.93 (1H, q, J=6.7Hz), 5.55 (1H, brs), 6.6-7.4 (15H, m).

MS (ESI, m/z) : 523 (M+Na)⁺.

제조예 5-18

<345> 메틸 (2S)-2-(3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소파리다진-1(6H)-일]프로필}페녹시)프로파노에이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ: 1.61 (3H, d, J=6.8Hz), 2.05-2.11 (2H, m), 2.59 (2H, t, J=7.8Hz), 3.74 (3H, s), 4.15 (2H, t, J=7.2Hz), 4.76 (1H, q, J=6.8Hz), 5.46 (1H, s), 6.65-6.76 (3H, m), 6.84-6.86 (1H, m), 7.07-7.17 (6H, m), 7.24-7.35 (6H, m).

MS (ESI, m/z) : 483 (M+H)⁺.

제조예 5-19

<348> 메틸 (2S)-2-(3-{4-[3-(디페닐메틸)-6-옥소파리다진-1(6H)-일]부틸}페녹시)프로파노에이트.

MS (ESI, m/z) : 519 (M+Na)⁺.

제조예 5-20

<351> 에틸 4-(3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소파리다진-1(6H)-일]프로필}페녹시)부타노에이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=7.1Hz), 2.05-2.13 (4H, m), 2.51 (2H, t, J=7.3Hz), 2.60 (2H, t, J=7.8Hz), 3.97 (2H, t, J=6.1Hz), 4.11-4.18 (4H, m), 5.46 (1H, s), 6.70-6.73 (3H, m), 6.84-6.87 (1H, m), 7.07-7.17 (6H, m), 7.24-7.35 (6H, m).

MS (ESI, m/z) : 533 (M+Na)⁺.

제조예 5-21

<354> 에틸 4-(3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]프로필}-4-플루오로페녹시)부타노에이트.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ: 1.17 (3H, t, J=7.1Hz), 1.8-2.0 (4H, m), 2.44 (2H, t, J=7.3Hz), 2.5-2.6 (2H, m), 3.85 (2H, t, J=7.2Hz), 3.93 (2H, t, J=6.3Hz), 4.06 (2H, q, J=7.1Hz), 5.36 (1H, brs), 6.36 (1H, d, J=9.3Hz), 6.7-7.4 (15H, m).

MS (ESI, m/z) : 528 (M+H)⁺.

제조예 5-22

- <357> 메틸 (2S)-2-(3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로필}-4-플루오로페녹시)프로파노에이트.
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ: 1.48 (3H, d, J=6.7Hz), 1.8-1.9 (2H, m), 2.5-2.6 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.8-3.9 (2H, m), 4.94 (1H, q, J=6.7Hz), 5.36 (1H, br s), 6.37 (1H, d, J=9.4Hz), 6.7-7.4 (15H, m).
MS (ESI, m/z) : 500 (M+H)⁺.
- <358> 제조예 5-23
- <360> 에틸 (3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로필}-4-플루오로페녹시)아세테이트.
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ: 1.19 (3H, t, J=7.1Hz), 1.8-1.9 (2H, m), 2.4-2.6 (2H, m), 3.86 (2H, t, J=7.2Hz), 4.15 (2H, q, J=7.1Hz), 4.74 (2H, s), 5.36 (1H, s), 6.37 (1H, d, J=9.4Hz), 6.7-7.4 (15H, m).
MS (ESI, m/z) : 522 (M+Na)⁺.
- <361> 제조예 5-24
- <363> 에틸 4-(3-{3-[(4S)-4-(디페닐메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]프로필}페녹시)부타노에이트.
MS(ESI, m/z) : 502(M+H)⁺.
- <365> 제조예 5-25
- <366> 에틸 (3-{3-[(4S)-4-(디페닐메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]프로필}페녹시)아세테이트.
MS(ESI, m/z) : 474(M+H)⁺.
- <368> 제조예 5-26
- <369> 에틸 (3-{3-[(4R)-4-(디페닐메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]프로필}페녹시)아세테이트.
MS(ESI, m/z) : 474(M+H)⁺.
- <371> 제조예 5-27
- <372> 6-(디페닐메틸)-2-[3-(테트라하이드로-2H-페란-2-일옥시)프로필]페리다진-3(2H)-온.
MS(ESI, m/z) : 427(M+Na)⁺.
- <374> 제조예 5-28
- <375> 에틸 3-(3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로필}페닐)프로파노에이트.
MS(ESI, m/z) : 502(M+Na)⁺.
- <377> 제조예 5-29
- <378> 에틸 3-(3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소피리다진-1(6H)-일]프로필}페닐)프로파노에이트.
MS(ESI, m/z) : 503(M+Na)⁺.
- <380> 제조예 5-30
- <381> 에틸 (3-{4-[3-(디페닐메틸)-6-옥소피리다진-1(6H)-일]부틸}페녹시)아세테이트.
MS(ESI, m/z) : 519(M+Na)⁺.
- <383> 제조예 5-31

<384> 에틸 (3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]프로필}-4-플루오로페녹시)아세테이트.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.19 (3H, t, J=7.1Hz), 1.8-2.0 (2H, m), 2.5-2.6 (2H, m), 4.0-4.1 (2H, m), 4.15 (2H, q, J=7.1Hz), 4.73 (2H, s), 5.55 (1H, br s), 6.7-7.4 (15H, m).

MS (ESI, m/z) : 523 (M+Na)⁺.

제조예 5-32

<387> 1-{3-[3-(벤질옥시)페닐]프로필}-5-(디페닐메틸)페리딘-2(1H)-온.

MS (ESI, m/z) : 508 (M+Na)⁺.

제조예 5-33

<389> 에틸 (2R)-2-(3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]프로필}페녹시)프로파노에이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.61 (3H, d, J=6.8Hz), 2.05-2.11 (2H, m), 2.59 (2H, t, J=7.8Hz), 3.74 (3H, s), 4.15 (2H, t, J=7.2Hz), 4.76 (1H, q, J=6.8Hz), 5.46 (1H, s), 6.65-6.76 (3H, m), 6.84-6.86 (1H, m), 7.07-7.17 (6H, m), 7.24-7.35 (6H, m).

MS (ESI, m/z) : 483 (M+H)⁺.

제조예 5-34

<391> 에틸 {3-[3-(5-브로모-2-옥소페리딘-1(2H)-일)프로필]페녹시}아세테이트.

MS (ESI, m/z) : 394, 396 (M+H)⁺.

제조예 5-35

<393> 에틸 4-{3-[3-(2-옥소-4,5-디페닐-2,3-디하이드로-1H-이미다졸-1-일)프로필]페녹시}부타노에이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.78-1.84 (2H, m), 2.04-2.11 (2H, m), 2.47-2.51 (4H, m), 3.66 (2H, t, J=7.4Hz), 3.93 (2H, t, J=6.1Hz), 4.14 (2H, q, J=7.1Hz), 6.57-6.67 (3H, m), 7.07-7.44 (11H, m), 10.58 (1H, s).

MS (ESI, m/z) : 485 (M+H)⁺.

제조예 5-36

<395> 에틸 {3-[3-(2-옥소-4,5-디페닐-2,3-디하이드로-1H-이미다졸-1-일)프로필]페녹시}아세테이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 1.77-1.81 (2H, m), 2.48-2.52 (2H, m), 3.63-3.67 (2H, m), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 4.55 (2H, s), 6.61-6.69 (3H, m), 7.08-7.25 (6H, m), 7.30-7.32 (2H, m), 7.40-7.44 (3H, m), 0.44 (1H, s).

MS (ESI, m/z) : 457 (M+H)⁺.

제조예 5-37

<402> 에틸 4-(3-{3-[2-옥소-5-(2-퀴놀린-8-일페닐)페리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)부타노에이트.

MS (ESI, m/z) : 569 (M+Na)⁺.

제조예 5-38

- <405> 에틸 4-(3-{3-[3-클로로-5-(2'-메틸바이페닐-2-일)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)부타노에이트.
- <406> MS(ESI, m/z): 566(M+Na)⁺.
- <407> 제조예 5-39
- <408> 에틸 (3-{3-[3-클로로-5-(2'-메틸바이페닐-2-일)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세테이트.
- <409> MS(ESI, m/z): 538(M+Na)⁺.
- <410> 제조예 5-40
- <411> 에틸 (3-{3-[2-옥소-5-(2-퀴놀린-8-일페닐)페리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세테이트.
- <412> MS(ESI, m/z): 541(M+Na)⁺.
- <413> 제조예 5-41
- <414> 에틸 4-[3-{2-[(4S)-4-벤질-5,5-디메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]에틸}설파닐]페녹시]부타노에이트.
- <415> MS(ESI, m/z): 472(M+H)⁺.
- <416> 제조예 5-42
- <417> 에틸 (3-{3-[(4S)-4-벤질-5,5-디메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]프로필}-4-플루오로페녹시)아세테이트.
- <418> MS(ESI, m/z): 444(M+H)⁺.
- <419> 제조예 5-43
- <420> 에틸 {4-플루오로-3-[3-(2-옥소-4,5-디페닐-1,3-옥사졸-3(2H)-일)프로필]페녹시}아세테이트.
- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.30 (3H, t, J=7.1Hz), 1.76-1.80 (2H, m), 2.51 (2H, t, J=7.6Hz), 3.52 (2H, t, J=7.5Hz), 4.27 (2H, q, J=7.1Hz), 4.55 (2H, s), 6.63-6.67 (2H, m), 6.83-6.88 (1H, m), 7.18-7.26 (5H, m), 7.36-7.38 (2H, m), 7.47-7.51 (3H, m).
- <421> MS (ESI, m/z) : 498 (M+Na)⁺.
- <422> 제조예 5-44
- <423> 에틸 {4-플루오로-3-[3-(2-옥소-4,5-디페닐-1,3-티아졸-3(2H)-일)프로필]페녹시}아세테이트.
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t, J=7.1Hz), 1.75-1.79 (2H, m), 2.45 (2H, t, J=7.6Hz), 3.61 (2H, t, J=7.7Hz), 4.27 (2H, q, J=7.1Hz), 4.54 (2H, s), 6.59-6.67 (2H, m), 6.81-6.86 (1H, m), 6.98-7.01 (2H, m), 7.11-7.15 (3H, m), 7.23-7.26 (2H, m), 7.35-7.41 (3H, m).
- <424> MS (ESI, m/z) : 514 (M+Na)⁺.
- <425> 제조예 5-45
- <426> 에틸 4-{3-[3-(2-옥소-4,5-디페닐-1,3-티아졸-3(2H)-일)프로필]페녹시}부타노에이트.
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.76-1.80 (2H, m), 2.07-2.11 (2H, m), 2.43 (2H, t, J=7.7Hz), 2.51 (2H, t, J=7.3Hz), 3.61 (2H, t, J=7.7Hz), 3.95 (2H, t, J=6.1Hz), 4.15 (2H, q, J=7.1Hz), 6.53-6.55 (2H, m), 6.65-6.67 (1H, m), 6.98-7.42 (11H, m).
- <427> MS (ESI, m/z) : 524 (M+Na)⁺.

<428> 제조예 5-46

<429> 메틸 (2S)-2-[3-(3-[(4S)-4-벤질-5,5-디메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]프로필}설파닐)페녹시]프로파노에이트.

<430> MS(ESI, m/z): 480(M+Na)⁺.<431> 제조예 5-47

<432> 메틸 (2S)-2-[3-(3-[(4S)-4-(디페닐메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]프로필}설파닐)페녹시]프로파노에이트.

<433> MS(ESI, m/z): 528(M+Na)⁺.<434> 제조예 5-48

<435> 메틸 (2S)-2-[3-(3-[(5-(2'-메틸바이페닐-2-일)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}설파닐)페녹시]프로파노에이트.

<436> MS(ESI, m/z): 536(M+Na)⁺.<437> 제조예 5-49

<438> 에틸 4-[3-(2-[5-(2'-메틸바이페닐-2-일)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]에틸}설파닐)페녹시]부타노에이트.

<439> MS(ESI, m/z): 550(M+Na)⁺.<440> 제조예 5-50

<441> 에틸 4-(3-[(4S)-4-벤질-5,5-디메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]프로필)페녹시)부타노에이트.

<442> MS(ESI, m/z): 454(M+H)⁺.<443> 제조예 5-51

<444> 에틸 4-{4-플루오로-3-[3-(2-옥소-4,5-디페닐-1,3-옥사졸-3(2H)-일]프로필}페녹시}부타노에이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.58 (1H, s), 1.77-1.81 (2H, m), 2.06-2.10 (2H, m), 2.48-2.52 (3H, m), 3.53 (2H, t, J=7.5Hz), 3.92 (2H, t, J=6.1Hz), 4.15 (2H, q, J=7.1Hz), 6.57-6.63 (2H, m), 6.81-6.86 (1H, m), 7.17-7.26 (5H, m), 7.36-7.38 (2H, m), 7.46-7.51 (3H, m).

<445> MS (ESI, m/z) : 526 (M+Na)⁺.<446> 제조예 5-52

<447> 에틸 (3-[(4S)-4-벤질-5,5-디메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]프로필)페녹시)아세테이트.

<448> MS(ESI, m/z): 426(M+H)⁺.<449> 제조예 5-53

<450> 에틸 (3-[(4R)-4-벤질-5,5-디메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]프로필)페녹시)아세테이트.

<451> MS(ESI, m/z): 426(M+H)⁺.<452> 제조예 5-54

<453> 에틸 4-(3-[5-(2'-메틸바이페닐-2-일)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필)페녹시)부타노에이트.

<454> MS(ESI, m/z): 532(M+Na)⁺.<455> 제조예 5-55

<456> 에틸 {3-[3-(2-옥소-4,5-디페닐-1,3-옥사졸-3(2H)-일)프로필]페녹시}아세테이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.78-1.81 (2H, m), 2.49 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.51 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.57 (2H, s), 6.61-6.70 (3H, m), 7.17-7.53 (11H, m).

MS (ESI, m/z) : 480 (M+Na^+).

<457> 제조예 5-56

<459> 에틸 4-[3-{2-[(4S)-4-(디페닐메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]에틸}설파닐]페녹시]부타노에이트.

<460> MS (ESI, m/z) : 520 (M+H^+).

<461> 제조예 5-57

<462> 에틸 (3-{3-[(4S)-4-벤질-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]프로필}페녹시)아세테이트.

<463> MS (ESI, m/z) : 398 (M+H^+).

<464> 제조예 5-58

<465> 에틸 {3-[3-(2-옥소-4,5-디페닐-1,3-티아졸-3(2H)-일)프로필]페녹시}아세테이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.74-1.81 (2H, m), 2.44 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.61 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.57 (2H, s), 6.58-6.61 (2H, m), 6.66-6.98 (1H, m), 6.98-7.00 (2H, m), 7.08-7.15 (4H, m), 7.23-7.25 (2H, m), 7.36-7.45 (3H, m).

<466> MS (ESI, m/z) : 496 (M+Na^+).

<467> 제조예 5-59

<468> 에틸 (3-{3-[5-(2-브로모페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세테이트.

<469> MS (ESI, m/z) : 492, 494 (M+Na^+).

<470> 제조예 5-60

<471> 에틸 (3-{3-[6-옥소-3-(2-페녹시페닐)파리다진-1(6H)-일]프로필}페녹시)아세테이트.

<472> MS (ESI, m/z) : 485 (M+H^+).

<473> 제조예 5-61

<474> 에틸 [3-(3-{5-[비스(4-메톡시페닐)메틸]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로필]페녹시]아세테이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.99-2.03 (2H, m), 2.58 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.79 (6H, s), 3.84 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.59 (2H, s), 5.14 (1H, s), 6.53 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 6.70-6.73 (4H, m), 6.84-6.87 (4H, m), 6.99-7.02 (4H, m), 7.13-7.17 (2H, m).

<475> MS (ESI, m/z) : 564 (M+Na^+).

<476> 제조예 5-62

<477> 에틸 [3-(3-{5-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소파리딘-1(2H)-일}프로필)페녹시]아세테이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.90-2.10 (2H, m), 2.59 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.84 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.60 (2H, s), 5.21 (1H, s), 6.55 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 6.67-6.73 (4H, m), 7.00-7.26 (10H, m).

MS (ESI, m/z) : 540 ($M+\text{Na}^+$).

제조예 5-63

<480> 에틸 [3-(3-{5-[비스(4-클로로페닐)메틸]-2-옥소파리딘-1(2H)-일}프로필)페녹시]아세테이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.98-2.05 (2H, m), 2.59 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.84 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.59 (2H, s), 5.12 (1H, s), 6.56 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 6.68-6.73 (4H, m), 7.01-7.35 (10H, m).

MS (ESI, m/z) : 572 ($M+\text{Na}^+$).

제조예 5-64

<483> 에틸 [3-(3-{5-[비스(4-메톡시페닐)메틸]-2-옥소파리딘-1(2H)-일}프로포시)페녹시]아세테이트.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.0-2.1 (2H, m), 3.70 (6H, s), 3.89 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.95 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.15 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.74 (2H, s), 5.14 (1H, s), 6.36 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 6.4-6.6 (3H, m), 6.81 (4H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.94 (4H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.1-7.2 (3H, m).

MS (ESI, m/z) : 580 ($M+\text{Na}^+$).

제조예 5-65

<486> 에틸 4-[3-(3-{3-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-6-옥소파리다진-1(6H)-일}프로필)페녹시]부타노에이트.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.16 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.8-2.0 (4H, m), 2.4-2.5 (4H, m), 3.95 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.99 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 4.06 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.61 (1H, brs), 6.6-6.8 (3H, m), 6.90 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 7.1-7.3 (9H, m), 7.30 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$).

MS (ESI, m/z) : 569 ($M+\text{Na}^+$).

제조예 5-66

<489> 에틸

4-[3-(3-{3-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-6-옥소파리다진-1(6H)-일}프로필)-4-플루오로페녹시]부타노에이트.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.16 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.8-2.0 (4H, m), 2.44 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.48-2.56 (2H, m), 3.93 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.0-4.1 (4H, m), 5.60 (1H, brs), 6.7-7.4 (13H, m).

MS (ESI, m/z) : 563 ($M-\text{H}^-$).

제조예 5-67

<492> 에틸 4-[3-(3-{5-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소페리딘-1(2H)-일}프로필)페녹시]부타노에이트.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.17 (3H, t, J=7.1Hz), 1.8-2.0 (4H, m), 2.44 (2H, t, J=7.3Hz), 2.47-2.55 (2H, m), 3.82 (2H, t, J=7.2Hz), 3.95 (2H, t, J=6.3Hz), 4.06 (2H, q, J=7.1Hz), 5.40 (1H, brs), 6.37 (1H, d, J=9.3Hz), 6.6-6.8 (3H, m), 7.1-7.3 (11H, m).

MS (ESI, m/z) : 568 (M+Na)⁺.

<494> 제조례 5-68

<495> 5-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-1-[2-(테트라하이드로-2H-페란-2-일옥시)에틸]페리딘-2(1H)-온.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.2-1.5 (6H, m), 3.2-3.6 (3H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.9-4.1 (2H, m), 4.47 (1H, brs), 5.42 (1H, brs), 6.38 (1H, d, J=9.3Hz), 7.1-7.3 (10H, m).

MS (ESI, m/z) : 448 (M+Na)⁺.

<497> 제조례 5-69

<498> 에틸 4-[3-(3-{5-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소페리딘-1(2H)-일}프로필)-4-플루오로페녹시]부타노에이트.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.17 (3H, t, J=7.1Hz), 1.8-2.0 (4H, m), 2.44 (2H, t, J=7.3Hz), 2.5-2.6 (2H, m), 3.8-3.9 (2H, m), 3.93 (2H, t, J=6.3Hz), 4.06 (2H, q, J=7.1Hz), 5.39 (1H, brs), 6.37 (1H, d, J=9.3Hz), 6.7-7.3 (13H, m).

MS (ESI, m/z) : 586 (M+Na)⁺.

<500> 제조례 5-70

<501> 메틸 (2S)-2-[3-(3-{5-[비스(4-메톡시페닐)메틸]-2-옥소페리딘-1(2H)-일}프로필)페녹시]프로파노에이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.61 (3H, d, J=6.8Hz), 1.96-2.04 (2H, m), 2.57 (2H, t, J=7.7Hz), 3.75 (3H, s), 3.80 (6H, s), 3.84 (2H, t, J=7.2Hz), 4.75 (1H, q, J=6.8Hz), 5.14 (1H, s), 6.52-6.55 (1H, m), 6.65-6.71 (4H, m), 6.83-6.87 (4H, m), 6.99-7.02 (4H, m), 7.12-7.16 (2H, m).

MS (ESI, m/z) : 564 (M+Na)⁺.

<503> 제조례 5-71

<504> 메틸 (2S)-2-(3-[3-[2-옥소-5-(9H-크산텐-9-일)페리딘-1(2H)-일]프로필)페녹시)프로파노에이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.62 (3H, d, J=6.8Hz), 2.06-2.12 (2H, m), 2.64 (2H, t, J=7.1Hz), 3.76 (3H, s), 3.92 (2H, t, J=7.4Hz), 4.78 (1H, q, J=6.8Hz), 5.00 (1H, s), 6.49-6.51 (1H, m), 6.68-6.79 (3H, m), 7.02-7.27 (11H, m).

MS (ESI, m/z) : 518 (M+Na)⁺.

<506> 제조례 5-72

- <507> 메틸 (2S)-2-[3-(3-{5-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로필)페녹시]프로파노에이트.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.96-2.04 (2H, m), 2.57 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.75 (3H, s), 3.84 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.75 (1H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 5.21 (1H, s), 6.53-6.55 (1H, m), 6.65-6.71 (4H, m), 6.99-7.17 (10H, m)
- <508> MS (ESI, m/z) : 540 (M+Na^+).
- <509> 제조예 5-73
- <510> 에틸 (3-{3-[2-옥소-5-(9H-크산텐-9-일)파리딘-1(2H)-일}프로필}페녹시)아세테이트.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.09 (2H, p, $J=7.5\text{Hz}$), 2.65 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.92 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.62 (2H, s), 5.00 (1H, s), 6.52 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.79-6.81 (3H, m), 7.04-7.26 (11H, m).
MS (ESI, m/z) : 518 (M+Na^+).
- <512> 제조예 5-74
- <513> 에틸 [3-(3-{5-[비스(4-메틸페닐)메틸]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로필}페녹시]아세테이트.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.99-2.05 (2H, m), 2.33 (6H, s), 2.58 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.84 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.60 (2H, s), 5.16 (1H, s), 6.53 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 6.70-6.74 (4H, m), 6.97-7.01 (4H, m), 7.07-7.18 (6H, m).
MS (ESI, m/z) : 532 (M+Na^+).
- <515> 제조예 5-75
- <516> 에틸 4-{3-[3-(2-옥소-4,5-디페닐-1,3-옥사졸-3(2H)-일)프로필}페녹시}부타노에이트.
MS (ESI, m/z) : 508 (M+Na^+).
- <518> 제조예 6
- <519> DMF (2.7 mL) 중에 6-(디페닐메틸)파리다진-3(2H)-온 (97.2 mg)의 용액에 LiH (5.89 mg)를 주변 온도에서 첨가하였다. 5분 후, DMF (1 mL) 중에 에틸 [(3'-{[(메틸설플로닐)옥시]메틸}바이페닐-3-일)옥시]아세테이트 (135 mg) 및 요오드화칼륨 (12.3 mg)을 주변 온도에서 용액에 첨가하고, 5시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 1M HCl 수용액으로 퀸칭하고, EtOAc로 희석시켰다. 유기층을 물 및 염수로 연속 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름:MeOH=100:0-97:3)로 정제하여, 에틸 [(3'-{[3-(디페닐메틸)-6-옥소파리다진-1(6H)-일]메틸}바이페닐-3-일)옥시]아세테이트 (187 mg)를 무색 겉으로 제공하였다.
- <520> MS (ESI, m/z) : 531 (M+H^+).
- <521> 하기 화합물(들)을 제조예 6과 유사한 방식으로 얻었다.
- <522> 제조예 6-1
- <523> 에틸 [3-(6-{[3-(디페닐메틸)-6-옥소파리다진-1(6H)-일]메틸}파리딘-2-일)페녹시]아세테이트.
MS (ESI, m/z) : 532 (M+H^+).
- <525> 제조예 6-2
- <526> 에틸 [3-(6-{[5-(디페닐메틸)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]메틸}파리딘-2-일)페녹시]아세테이트.

<527> MS(ESI, m/z) : 531(M+H)⁺.

제조예 7

<529> DMF (2 mL) 중에 6-(디페닐메틸)파리다진-3(2H)-온 (158 mg)의 용액에 5°C에서 NaH (오일중 60%, 26 mg)를 첨가하였다. 주변 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DMF (0.5 mL) 중에 에틸 (3-{3-[메틸설포닐]옥시]프로폭시}페녹시)아세테이트 (200 mg)의 용액을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 주변 온도에서 12시간 동안 교반한 후, 50°C에서 5시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc (5 mL)로 희석시키고, 물 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 두번 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 제공하였다. 미정제 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc:n-헥산=3:1)로 정제하여, 에틸 (3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소파리다진-1(6H)-일]프로폭시}페녹시)아세테이트 (230 mg)를 연노란색 오일로 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.20 (3H, t, J=7.1Hz), 2.0-2.2 (2H, m), 3.92 (2H, t, J=6.1Hz), 4.1-4.2 (4H, m), 4.73 (2H, s), 5.51 (1H, s), 6.4-6.5 (3H, m), 6.90 (1H, d, J=9.6Hz), 7.1-7.4 (12H, m).

<530> MS (ESI, m/z) : 521 (M+Na)⁺.

제조예 8

<532> 비스(4-메틸페닐) 메탄올 (5 g) 및 파리딘-2(1H)-온 (6.72 g)의 혼합물을 180°C에서 교반하였다. 용액에 농축 H₂SO₄ (0.07 mL)를 첨가하고, 혼합물을 250°C에서 2시간 동안 교반하였다. 물 (15 mL) 및 DCM (15 mL)을 반응 혼합물에 부었다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공에서 증발시켜, 잔류물을 MeCN으로 세척하고, 진공에서 건조시켜 5-[비스(4-메틸페닐)메틸]파리딘-2(1H)-온 (0.94 g)을 백색 결정으로 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.32 (6H, s), 5.19 (1H, s), 6.50 (1H, d, J=9.4Hz), 6.86 (1H, d, J=2.6Hz), 6.97 (4H, d, J=8.1Hz), 7.10 (4H, d, J=8.0Hz), 7.31-7.34 (1H, m).

<533> MS (ESI, m/z) : 312 (M+Na)⁺.

<534> 하기 화합물(들)을 제조예 8과 유사한 방식으로 얻었다.

제조예 8-1

<536> 5-[비스(4-클로로페닐)메틸]파리딘-2(1H)-온.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.22 (1H, s), 6.54 (1H, d, J=9.4Hz), 6.86-6.86 (1H, m), 6.99-7.03 (4H, m), 7.25-7.31 (5H, m).

<537> MS (ESI, m/z) : 352 (M+Na)⁺.

제조예 8-2

<539> 5-[비스(4-플루오로페닐)메틸]파리딘-2(1H)-온.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.25 (1H, s), 6.54 (1H, d, J=9.3Hz), 6.86 (1H, m), 6.97-7.06 (8H, m), 7.28-7.31 (1H, m).

<540> MS (ESI, m/z) : 320 (M+Na)⁺.

제조예 8-3

<542> 5-[비스(4-메톡시페닐)메틸]파리딘-2(1H)-온.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta:3.79(6\text{H},\text{s}), 5.18(1\text{H},\text{s}), 6.52(1\text{H},\text{d}, J=9.3\text{Hz}), 6.81-6.87(5\text{H},\text{m}), 6.98-7.01(4\text{H},\text{m}), 7.32-7.35(2\text{H},\text{m})$.

MS(ESI,m/z):344(M+Na) $^{+}$.

제조예 8-4

<545> 5-(9H-크산텐-9-일)파리딘-2(1H)-온.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta:5.05(1\text{H},\text{s}), 6.50(1\text{H},\text{d}, J=10.2\text{Hz}), 7.03-7.29(11\text{H},\text{m})$.

MS(ESI,m/z):298(M+Na) $^{+}$.

제조예 9

<546> 툴루엔 (49 mL)중에 4-옥소-5,5-디페닐펜탄산 (2.47 g) 및 히드라진 일수화물 (1.4 mL)의 혼합물을 3.5시간 동안 환류시켰다. 물 및 EtOAc를 반응 혼합물에 부었다. 유기층을 분리하고, 포화 NaHCO_3 수용액 및 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 MeCN으로 세척하여, 6-(디페닐메틸)-4,5-디하이드로파리다진-3(2H)-온 (0.85 g)을 백색 분말로 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)\delta:2.26-2.30(2\text{H},\text{m}), 2.37-2.42(2\text{H},\text{m}), 5.14(1\text{H},\text{s}), 7.19-7.24(6\text{H},\text{m}), 7.30-7.34(4\text{H},\text{m}), 10.60(1\text{H},\text{s})$.

MS(ESI,m/z):265(M+H) $^{+}$.

제조예 10

<547> 1-부탄올 (4 mL)중에 에틸 5,5-비스(4-플루오로페닐)-2-하이드록시-4-옥소펜타노에이트 (796 mg)의 용액에 주변 온도에서 히드라진 수화물 (137 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 130°C에서 12시간 동안 교반하였다. 주변 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 얻어진 잔류물을 160°C에서 3시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 실리카 갤 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc:n-헥산=2:1)로 정제하고, 용매 (EtOAc:n-헥산=1:2)로부터 결정화하여 6-[비스(4-플루오로페닐)메틸]파리다진-3(2H)-온 (344 mg)을 연갈색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)\delta:5.59(1\text{H},\text{brs}), 6.84(1\text{H},\text{d}, J=9.8\text{Hz}), 7.1-7.3(9\text{H},\text{m}), 12.88(1\text{H},\text{brs})$.

MS(ESI,m/z):321(M+Na) $^{+}$.

제조예 11

<548> DME (6mL)중에 1-(2-페녹시페닐)에타논 (2.0 g) 및 글리옥실산 (2.79 g)의 혼합물을 15시간 동안 환류시켰다. 주변 온도로 냉각시킨 후, 혼합물을 진공에서 증발시키고, EtOAc (20 mL) 및 물 (20 mL)에 녹였다. 분리한 유기층을 물 (20 mL)로 세척하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 28% NH_3 수용액 (20 mL) 및 히드라진 일수화물 (2.51 mL)중에 혼탁시켰다. 혼합물을 7시간 동안 환류시켰다. 주변 온도로 냉각시킨 후, 분리한 고체를 수집하고 물로 세척하였다. 미정제 고체를 EtOH (4 mL) 및 물 (1 mL)중에 혼탁시키고, 수집하여 6-(2-페녹시페닐)파리다진-3(2H)-온 (1.02 g)을 연노란색 고체로 제공하였다.

MS(ESI,m/z): 287(M+Na) $^{+}$

<549> 하기 화합물(들)을 제조예 11과 유사한 방식으로 얻었다.

제조예 11-1

<550> 6-(3-페녹시페닐)파리다진-3(2H)-온.

MS(ESI,m/z): 287(M+Na) $^{+}$.

<560> 제조예 12

<561> EtOH (28.2 mL)중에 에틸 N-[2-아세트아미도-3-(벤질옥시)페닐]글리시네이트 (2.82 g)의 혼탁액에 주변 온도에서 H₂SO₄ (1.62 g)를 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 반응 혼합물에 얼음을 첨가하고, 얼음 냉각하에서 2M NaOH 수용액 (pH=8)으로 알칼리화하였다. 형성된 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세척하여 에틸 [4-(벤질옥시)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일]아세테이트 (2.65 g)를 백색 고체로 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.22 (3H, t, J=7.1Hz), 2.44 (3H, s), 4.17 (2H, q, J=7.1Hz), 5.15 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.7-6.8 (1H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.3-7.6 (5H, m).

MS (ESI, m/z) : 325 (M+H)⁺.

<563> 제조예 13

<564> DMF (50 mL)중에 에틸 [3-(3-아이오도프로필)페녹시]아세테이트 (2.5 g)의 용액에 주변 온도에서 (3,3-디페닐프로필)아민 (1.7 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 같은 온도에서 8시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 수용액, 물 및 염수로 연속 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름:MeOH=100:0-95:5)로 정제하여 에틸 (3-{3-[3,3-디페닐프로필]아미노}프로필)페녹시)아세테이트 (1.25 g)를 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.29 (3H, t, J=7.0Hz), 1.79-1.69 (2H, m), 2.23 (2H, d d, J=7.5, 7.5Hz), 2.60-2.53 (6H, m), 3.99 (1H, t, J=7.5Hz), 4.26 (2H, q, J=7.0Hz), 4.59 (2H, s), 6.80-6.69 (3H, m), 7.30-7.15 (11H, m).

MS (ESI, m/z) : 432 (M+H)⁺.

<566> 하기 화합물(들)을 제조예 13과 유사한 방식으로 얻었다.

<567> 제조예 13-1

<568> tert-부틸 4-(4-{[(3,3-디페닐프로필)아미노]메틸}-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인돌-1-카복실레이트

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.69 (9H, s), 2.25-2.35 (2H, m), 2.68 (2H, t, J=7.8Hz), 3.76 (2H, s), 4.05 (1H, t, J=7.8Hz), 7.13-7.30 (10H, m), 7.38 (1H, dd, J=7.7, 8.1Hz), 7.42 (1H, d, J=3.8Hz), 7.54 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=3.8Hz), 7.94 (1H, d, J=7.7Hz), 8.28 (1H, d, J=8.1Hz).

MS (ESI, m/z) : 508 (M+H)⁺.

<570> 제조예 13-2

<571> 에틸 [(2-{[(3,3-디페닐프로필)아미노]메틸}-2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)옥시]아세테이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 2.2-2.35 (2.5H, m), 2.55-2.75 (7H, m), 2.95-3.35 (2.5H, m), 3.9-4.05 (1H, m), 4.25 (2H, q, J=7.1Hz), 4.61 (2H, s), 6.52 (1H, d, J=8.1Hz), 6.83 (1H, d, J=7.4Hz), 7.07 (1H, d d, J=8.1, 7.4Hz), 7.15-7.35 (10H, m).

<572> 제조예 13-3

<574> tert-부틸 {2-{[(3,3-디페닐프로필)아미노]에틸}카바메이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 2.22 (2H, dt, J=7.2, 7.8Hz), 2.56 (2H, t, J=7.2Hz), 2.65 (2H, t, J=5.8Hz), 3.09-3.20 (2H, m), 4.01 (1H, t, J=7.8Hz), 4.82-4.91 (1H, brs), 7.13-7.33 (10H, m).

MS (ESI, m/z) : 355 (M+H)⁺.

<576> 제조예 13-4

<577> 에틸 (5-{3-[(3,3-디페닐프로필)아미노]프로필}-2-플루오로페녹시)아세테이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t, J=7.4Hz), 1.70 (2H, m), 2.23 (2H, q, J=7.2Hz), 2.48-2.60 (6H, m), 3.99 (1H, t, J=7.7Hz), 4.25 (2H, q, J=7.4Hz), 6.66 (2H, s), 6.68-6.76 (2H, m), 6.92-7.02 (1H, m), 7.13-7.32 (10H, m).

<578> MS (ESI, m/z) : 450 (M+H)⁺.

<579> 제조예 13-5

<580> tert-부틸 3-{3-[(3,3-디페닐프로필)아미노]프로필}-1H-인돌-1-카복실레이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.66 (9H, s), 1.78-1.92 (2H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.5-2.8 (6H, m), 4.0 (1H, t, J=7.8Hz), 7.1-7.4 (13H, m), 7.49 (1H, d, J=7.6Hz), 8.06-8.16 (1H, m).

MS (ESI, m/z) : 469 (M+H)⁺.

<582> 제조예 13-6

<583> tert-부틸 4-{(1E)-3-[(3,3-디페닐프로필)아미노]-1-프로펜-1-일}-1H-인돌-1-카복실레이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.67 (9H, s), 2.34-2.26 (2H, m), 2.67 (2H, t, J=7.5Hz), 3.42 (2H, d, J=6.0Hz), 4.04 (1H, t, J=7.5Hz), 6.41-6.31 (1H, m), 6.71 (1H, d, J=3.5Hz), 6.80 (1H, d, J=15.5Hz), 7.32-7.14 (12H, m), 7.60 (1H, d, J=3.5Hz), 8.05-8.03 (1H, m).

MS (ESI, m/z) : 467 (M+H)⁺.

<585> 제조예 13-7

<586> N-{3-[2-(벤질옥시)페닐]프로필}-3,3-디페닐-1-프로판아민.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.81-1.71 (2H, m), 2.21-2.14 (2H, m), 2.59-2.49 (4H, m), 2.68 (2H, t, J=7.5Hz), 3.95 (1H, t, J=7.5Hz), 5.06 (2H, s), 6.91-6.86 (2H, m), 7.43-7.11 (16H, m), 8.01 (1H, s).

MS (ESI, m/z) : 436 (M+H)⁺.

<588> 제조예 14

<589> DMF (29.5 mL) 중에 N-[2-아미노-6-(벤질옥시)페닐]아세트아미드 (2.95 g) 및 에틸 브로모아세테이트 (2.11 g)의 혼합물에 주변 온도에서 요오드화나트륨 (1.73 g) 및 K₂CO₃ (1.91 g)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 6시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 첨가하였다. 형성된 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세척하고, 용매 (EtOAc 및 n-헥산)로부터 재결정하여 에틸 N-[2-아세트아미도-3-(벤질옥시)페닐]글리시네이트 (2.86g)를 백색 고체로 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.20 (3H, t, J=7.1Hz), 2.02 (3H, s), 3.89 (2H, d, J=5.9Hz), 4.12 (2H, q, J=7.1Hz), 5.04 (2H, brs), 5.32 (1H, t, J=5.9Hz), 6.11 (1H, d, J=7.9Hz), 6.37 (1H, d, J=7.6Hz), 6.98 (1H, t, J=8.2Hz), 7.2-7.5 (5H, m), 8.83 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 365 (M+Na)⁺.

<591> 제조예 15

<592> EtOH (3 mL) 중에 에틸 {3-[({2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]에틸}아미노)메틸]페녹시}아세테이트

(90 mg)의 용액에 주변 온도에서 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (326 mg)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 주변 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 진공에서 증발시키고, EtOAc 및 물로 분배하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (클로로포름:MeOH=20:1), 에틸 {3-[{2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]에틸}메틸]아미노}페녹시)아세테이트 (61.9 mg)를 무색 오일로 제공하였다.

<593> MS(ESI, m/z): 511(M+H)⁺.

제조예 16

<595> DCM (10 mL)중에 1-(2-아미노에틸)-5-(디페닐메틸)피리딘-2(1H)-온 하이드로클로라이드 (350 mg), 에틸 (3-포르밀페녹시)아세테이트 (214 mg) 및 TEA (114 mg)의 용액에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (326 mg)를 얼음 배스 온도에서 첨가하고, 얻어진 혼합물을 주변 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 DCM 및 포화 NaHCO₃ 수용액으로 분배하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 소듐 설페이트상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (클로로포름:MeOH=99:1-90:10), 에틸 {3-[{2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]에틸}아미노]메틸}페녹시)아세테이트 (321 mg)를 제공하였다.

<596> MS(ESI, m/z): 497(M+H)⁺.

제조예 17

<598> 불활성 기체 분위기하에서, DMF (2 mL)중에 에틸 4-{3-[3-(2-옥소-4,5-디페닐-2,3-디하이드로-1H-이미다졸-1-일)프로필]페녹시}부타노에이트 (100 mg)의 용액에 빙냉 온도에서 NaH (미네랄 오일중에 60%, 9 mg)를 조금씩 첨가하였다. 1.5시간 후, DMF (0.2 mL)중에 아이오도 메탄 (35 mg)을 주변 온도에서 용액에 첨가하고, 14시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 얼음물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (n-헥산:EtOAc=1:1), 에틸 4-{3-[3-(3-메틸-2-옥소-4,5-디페닐-2,3-디하이드로-1H-이미다졸-1-일)프로필]페녹시}부타노에이트 (71 mg)를 무색 오일로 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.77-1.85 (2H, m), 2.05-2.12

(2H, m), 2.46-2.52 (4H, m), 3.25 (3H, s), 3.75 (2H, t, J=7.5Hz), 3.94 (2

H, t, J=6.1Hz), 4.14 (2H, q, J=7.1Hz), 6.57-6.68 (3H, m), 7.08-7.15 (5

H, m), 7.23-7.30 (6H, m).

<599> MS (ESI, m/z): 499 (M+H)⁺.

<600> 하기 화합물(들)을 실시예 177과 유사한 방식으로 얻었다.

제조예 18-1

<602> 에틸 (4-나트로-1H-인돌-1-일)아세테이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.29 (3H, t, J=7.0Hz), 4.25 (2H, q, J=7.0Hz), 4.95 (2

H, s), 7.20-7.40 (3H, m), 7.60 (1H, d, J=8.0Hz), 8.19 (1H, d, J=7.3Hz).

<603> MS (ESI, m/z): 249 (M+H)⁺.

제조예 18-2

<605> 에틸 (4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}-1H-인돌-1-일)아세테이트.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta:0.23(6\text{H},\text{s}), 1.05(9\text{H},\text{s}), 1.25(3\text{H},\text{t},J=7.0\text{Hz}), 4.20(2\text{H},\text{q},J=7.0\text{Hz}), 4.80(2\text{H},\text{s}), 6.53(1\text{H},\text{d},J=8.0\text{Hz}), 6.59(1\text{H},\text{d},J=3.5\text{Hz}), 6.87(1\text{H},\text{d},J=8.0\text{Hz}), 6.98(1\text{H},\text{d},J=3.5\text{Hz}), 7.06(1\text{H},\text{dd},J=8.0,8.0\text{Hz}).$

MS (ESI, m/z) : 334 (M+H)⁺.

<606>

제조예 19

<608>

MeCN (750 mL) 중에 3-(3-하이드록시프로필)페놀 (100 g)의 용액에 주변 온도에서 K₂CO₃ (109 g)를 첨가하였다. 에틸 브로모아세테이트 (87.4 mL)를 0°C에서 30분에 걸쳐 혼합물에 적가한 후, 혼합물을 주변 온도에서 20시간 및 60°C에서 7시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물 (800 mL)을 주변 온도에서 첨가하고, 얻어진 혼합물을 EtOAc (1 L)로 두번 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=1:1)로 정제하여, 에틸 [3-(3-하이드록시프로필)페녹시]아세테이트 (121 g)를 무색 오일로 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta:1.30(3\text{H},\text{t},J=7.1\text{Hz}), 1.82-1.93(2\text{H},\text{m}), 2.69(2\text{H},\text{t},J=7.9\text{Hz}), 3.67(2\text{H},\text{t},J=6.4\text{Hz}), 4.27(2\text{H},\text{q},J=7.1\text{Hz}), 4.61(2\text{H},\text{s}), 6.72(1\text{H},\text{dd},J=2.0,7.9\text{Hz}), 6.77-6.80(1\text{H},\text{m}), 6.84(1\text{H},\text{d},J=7.9\text{Hz}), 7.20(1\text{H},\text{t},J=7.9\text{Hz}).$

<609>

MS (ESI, m/z) : 239 (M+H)⁺.

<610>

하기 화합물(들)을 제조예 19와 유사한 방식으로 얻었다.

<611>

제조예 19-1

<612>

에틸 {3-[((1E)-3-하이드록시)-1-프로펜-1-일]페녹시}아세테이트.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta:1.31(3\text{H},\text{t},J=7.0\text{Hz}), 4.33-4.25(4\text{H},\text{m}), 4.63(2\text{H},\text{s}), 6.35(1\text{H},\text{dt},J=15.8,5.5\text{Hz}), 6.58(1\text{H},\text{d},J=15.8\text{Hz}), 6.81-6.78(1\text{H},\text{m}), 6.95(1\text{H},\text{s}), 7.03(1\text{H},\text{d},J=8.0\text{Hz}), 7.23(1\text{H},\text{d},J=8.0\text{Hz})$.

<613>

제조예 19-2

<615>

에틸 [2-(3-하이드록시프로필)페녹시]아세테이트.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta:1.32(3\text{H},\text{t},J=7.0\text{Hz}), 1.93-1.84(2\text{H},\text{m}), 2.84(2\text{H},\text{t},J=7.0\text{Hz}), 3.60(2\text{H},\text{t},J=7.0\text{Hz}), 4.30(2\text{H},\text{q},J=7.0\text{Hz}), 4.63(2\text{H},\text{s}), 6.75(1\text{H},\text{d},J=8.0\text{Hz}), 6.99-6.94(1\text{H},\text{m}), 7.21-7.15(2\text{H},\text{m})$.

<616>

MS (ESI, m/z) : 239 (M+H)⁺.

<617>

제조예 19-3

<618>

에틸 [3-(4-하이드록시부틸)페녹시]아세테이트.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta:1.30(3\text{H},\text{t},J=7.0\text{Hz}), 1.72-1.56(4\text{H},\text{m}), 2.62(2\text{H},\text{t},J=7.0\text{Hz}), 3.67-3.64(2\text{H},\text{m}), 4.28(2\text{H},\text{q},J=7.0\text{Hz}), 4.61(2\text{H},\text{s}), 6.84-6.70(3\text{H},\text{m}), 7.20(1\text{H},\text{t},J=7.5\text{Hz})$.

<619>

MS (ESI, m/z) : 275 (M+Na)⁺.

<620>

제조예 19-4

<621> 에틸 {[2-(하이드록시메틸)-2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일]옥시}아세테이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.6-2.85 (3H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.55-3.75 (2H, m), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.62 (2H, s), 6.53 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=8.1, 7.4\text{Hz}$).

<622>

제조예 19-5

<624> 에틸 [2-플루오로-5-(3-하이드록시프로필)페녹시]아세테이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24-1.38 (4H, m), 1.78-1.90 (2H, m), 2.65 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.65 (2H, dt, $J=6.2, 5.2\text{Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.68 (2H, s), 6.73-6.82 (2H, m), 6.93-7.06 (1H, m).

<625> $\text{MS}(\text{ESI}, \text{m/z}) : 257 (\text{M}+\text{H})^+$.

제조예 19-6

<627> 에틸 [4-플루오로-3-(3-하이드록시프로필)페녹시]아세테이트.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.6-1.8 (2H, m), 2.5-2.7 (2H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 4.16 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.50 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 4.73 (2H, s), 6.7-7.1 (3H, m).

<628> $\text{MS}(\text{ESI}, \text{m/z}) : 279 (\text{M}+\text{Na})^+$.

제조예 19-7

<630> 에틸 4-[3-(3-하이드록시프로필)페녹시]부타노에이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.47 (1H, s), 1.85-1.92 (2H, m), 2.05-2.14 (2H, m), 2.51 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.68 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.67 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.99 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 4.15 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.71-6.80 (3H, m), 7.19 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$).

<631> $\text{MS}(\text{ESI}, \text{m/z}) : 289 (\text{M}+\text{Na})^+$.

제조예 19-8

<633> 에틸 4-[4-플루오로-3-(3-하이드록시프로필)페녹시]부타노에이트.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.18 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.6-1.8 (2H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.44 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.5-2.7 (2H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 3.93 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.06 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.49 (1H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 6.7-7.1 (3H, m).

<634> $\text{MS}(\text{ESI}, \text{m/z}) : 307 (\text{M}+\text{Na})^+$.

제조예 19-9

<636> 에틸 4-{3-[2-(3-하이드록시에틸)설파닐]페녹시}부타노에이트.

<637> $\text{MS}(\text{ESI}, \text{m/z}) : 307 (\text{M}+\text{Na})^+$.

제조예 19-10

<639> 에틸 (3-{[2-(3-하이드록시메틸)사이클로헥실]메틸}페녹시)-아세테이트.

<640> $\text{MS}(\text{ESI}, \text{m/z}) : 307 (\text{M}+\text{H})^+$.

제조예 20

<641> 제조예 20

<642> DMF (3.5 mL)중에 에틸 {4-하이드록시-1H-인돌-1-일}아세테이트 (160 mg)의 용액에 주변 온도에서 K_2CO_3 (151 mg) 및 2-(3-브로모프로포시)테트라하이드로-2H-페란 (488 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 15시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 주변 온도로 냉각시켰다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 5% 시트르산 용액, 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=80:20-50:50)로 정제하여, 에틸 {4-[3-(테트라하이드로-2H-페란-2-일옥시)프로포시]-1H-인돌-1-일}아세테이트를 제공하였다.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.56-1.51 (4H, m), 1.85-1.68 (2H, m), 2.21-2.12 (2H, m), 3.53-3.46 (1H, m), 3.69-3.62 (1H, m), 3.90-3.83 (1H, m), 4.03-3.95 (1H, m), 4.23 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.63-4.61 (1H, m), 4.81 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=8.0, 8.0\text{Hz}$).

MS (ESI, m/z) : 362 ($M+H$)⁺.

<643> 하기 화합물(들)을 제조예 20과 유사한 방식으로 얻었다.

제조예 20-1

<644> 에틸 {3-[3-(테트라하이드로-2H-페란-2-일옥시)프로포시]페녹시}아세테이트.

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.21 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.3-1.8 (6H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 3.6-3.8 (2H, m), 4.02 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.16 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.5-4.6 (1H, m), 4.75 (2H, s), 6.4-6.6 (3H, m), 7.17 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$).

MS (ESI, m/z) : 361 ($M+Na$)⁺.

제조예 21

<645> MeCN (10 mL)중에 3-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}프로필)페놀 (1.78 g)의 용액에 주변 온도에서 메틸 프로피올레이트 (0.667 mL) 및 NMM (0.0441 mL)을 첨가하고, 혼합물을 같은 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=97:3)로 정제하여, 메틸 (2E)-3-[3-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}프로필)페녹시]-아크릴레이트 (1.80 g)를 무색 오일로 제공하였다.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.05 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.78-1.88 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 3.63 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 5.55 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 6.86-6.91 (2H, m), 7.02 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.27 (1H, dt, $J=1.1, 7.7\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$).

제조예 22

<652> DMSO (7.5 mL)중에 4-플루오로-3-(3-하이드록시프로필)페놀 (1.5 g), 메틸 (2R)-2-클로로프로파노에이트 (1.30 g)의 혼합물에 주변 온도에서 Cs_2CO_3 (3.45 g)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 주변 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (30 mL)로 두번 및 염수 (30 mL)로 연속 세척하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 제공하였다. 미정제 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=4:1-2:1)로 정제하여, 메틸 (2S)-2-[4-플루오로-3-(3-하이드록시프로필)페녹시]프로파노에이트 (1.51 g)를 무색 오일로 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.48 (3H, d, J=6.7Hz), 1.6-1.7 (2H, m), 2.5-2.6 (2H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 3.67 (3H, s), 4.50 (1H, t, J=5.2Hz), 4.93 (1H, q, J=6.7Hz), 6.6-7.1 (3H, m).

<653> MS (ESI, m/z) : 279 (M+Na)⁺.

<654> 하기 화합물(들)을 제조예 22와 유사한 방식으로 얻었다.

<655> 제조예 22-1

<656> 메틸 (2R)-2-[3-(3-하이드록시프로필)페녹시]프로파노에이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40-1.52 (1H, m), 1.62 (3H, d, J=6.8Hz), 1.84-1.91 (2H, m), 2.64-2.69 (2H, m), 3.61-3.68 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.77 (1H, q, J=6.8Hz), 6.67-6.71 (1H, m), 6.74-6.75 (1H, m), 6.81-6.83 (1H, m), 7.18 (1H, t, J=7.9Hz).

<657> MS (ESI, m/z) : 261 (M+Na)⁺.

<658> 제조예 22-2

<659> 메틸 (2S)-2-[3-(2-[3-(디페닐메틸)-6-옥소피리다진-1(6H)-일]에틸)설파닐)페녹시]프로파노에이트.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.49 (3H, d, J=6.7Hz), 3.29 (2H, t, J=6.8Hz), 3.65 (3H, s), 4.19 (2H, t, J=6.8Hz), 5.01 (1H, q, J=6.7Hz), 5.53 (1H, s), 6.71 (1H, d, J=8.4Hz), 6.86-6.91 (3H, m), 7.16-7.34 (12H, m).

<660> MS (ESI, m/z) : 523 (M+Na)⁺.

<661> 제조예 22-3

<662> 메틸 (2S)-2-[3-(2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]에틸)설파닐)페녹시]프로파노에이트.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.49 (2H, d, J=6.8Hz), 3.27 (2H, t, J=6.6Hz), 3.65 (3H, s), 3.96 (2H, t, J=6.6Hz), 5.03 (1H, q, J=6.8Hz), 5.32 (1H, s), 6.37 (1H, d, J=9.3Hz), 6.68-6.71 (1H, m), 6.82-6.85 (3H, m), 7.11-7.34 (13H, m).

<663> MS (ESI, m/z) : 522 (M+Na)⁺.

<664> 제조예 22-4

<665> 메틸 (2S)-2-[3-(3-하이드록시프로필)페녹시]프로파노에이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40-1.53 (1H, m), 1.61 (3H, d, J=6.8Hz), 1.83-1.91 (2H, m), 2.64-2.69 (2H, m), 3.61-3.68 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.77 (1H, q, J=6.8Hz), 6.65-6.71 (1H, m), 6.74-6.75 (1H, m), 6.81-6.83 (1H, m), 7.18 (1H, t, J=7.9Hz).

<666> MS (ESI, m/z) : 261 (M+Na)⁺.

<667> 제조예 23

<668> 2-[3-(디페닐메틸)-6-옥소피리다진-1(6H)-일]에틸 메탄설포네이트 (200 mg), 에틸 4-(3-하이드록시페녹시)부탄에이트 (140 mg), K₂CO₃ (93 mg), 요오드화나트륨 (94 mg) 및 DMF (2 mL)의 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 두번 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 제공하였다. 미정제 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=1:1)로 정제하여, 에틸 4-(3-{2-[3-(디페닐메틸)-6-옥소피리

다진-1(6H)-일]에톡시}페녹시)부타노에이트 (87 mg)를 연노란색 오일로 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.16 (3H, t, J=7.1Hz), 1.8-2.0 (2H, m), 2.44 (2H, t, J=7.3Hz), 3.93 (2H, t, J=6.4Hz), 4.05 (2H, q, J=7.1Hz), 4.2-4.4 (4H, m), 5.53 (1H, s), 6.4-6.6 (3H, m), 6.92 (1H, d, J=9.7Hz), 7.1-7.4 (12H, m).

<669> MS (ESI, m/z) : 535 (M+Na)⁺.

<670> 하기 화합물(들)을 제조예 23과 유사한 방식으로 얻었다.

<671> 제조예 23-1

<672> 에틸 (4-{2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]에톡시}-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세테이트.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.21 (3H, t, J=7.1Hz), 2.40 (3H, s), 4.17 (2H, q, J=7.1Hz), 4.22 (2H, t, J=5.0Hz), 4.49 (2H, t, J=5.0Hz), 5.16 (2H, s), 5.33 (1H, s), 6.38 (1H, d, J=9.4Hz), 6.56 (1H, d, J=7.6Hz), 6.9-7.4 (14H, m).

<673> MS (ESI, m/z) : 522 (M+H)⁺.

<674> 제조예 24

<675> MeCN (3 mL)중에 5-(디페닐메틸)-1-[3-(3-하이드록시페닐)프로필]파리딘-2(1H)-온 (200 mg)의 용액에 주변 온도에서 K₂CO₃ (84 mg)을 첨가하였다. 혼합물에 에틸 2-브로모프로파노에이트 (78 μL)를 적가한 후, 혼합물을 60 °C에서 14시간 동안 교반하였다. 주변 온도에서 혼합물에 물을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=1:1)로 정제하여, 에틸 2-(3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)프로파노에이트 (238 mg)를 무색 오일로 제공하였다.

<676> MS(ESI, m/z) : 518(M+Na)⁺.

<677> 하기 화합물(들)을 제조예 24와 유사한 방식으로 얻었다.

<678> 제조예 24-1

<679> 메틸 (2S)-2-(3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)프로파노에이트.

<680> MS(ESI, m/z) : 504(M+Na)⁺.

<681> 제조예 24-2

<682> 메틸 (2S)-2-[3-(3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소파리다진-1(6H)-일]프로필}설파닐]페녹시]프로파노에이트.

<683> MS(ESI, m/z) : 515(M+H)⁺.

<684> 제조예 24-3

<685> 에틸 [3-(3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소파리다진-1(6H)-일]프로필}설파닐]페녹시]아세테이트.

<686> MS(ESI, m/z) : 515(M+H)⁺.

<687> 제조예 24-4

<688> 메틸 (2S)-2-[3-(4-하이드록시부틸)페녹시]프로파노에이트.

<689> MS(ESI, m/z) : 275(M+Na)⁺.

<690> 제조예 24-5

<691> 에틸 2-[3-(3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]프로필}설파닐]페녹시]프로파노에이트.

<692> MS(ESI, m/z) : 550(M+Na)⁺.

<693> 제조예 24-6

<694> 에틸 [3-(3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}설파닐)페녹시]아세테이트.

<695> MS(ESI, m/z) : 536(M+Na)⁺.

<696> 제조예 24-7

<697> 메틸 (2R)-2-(3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)프로파노에이트.

<698> MS(ESI, m/z) : 504(M+Na)⁺.

<699> 제조예 24-8

<700> 에틸 4-[3-{2-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]에틸}설파닐)페녹시]부타노에이트.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.16 (3H, t, J=7.2Hz), 1.91-1.98 (2H, m), 2.43 (2H, t, J=7.3Hz), 3.29-3.33 (2H, m), 3.97 (2H, t, J=6.3Hz), 4.05 (2H, q, J=7.2Hz), 4.19 (2H, t, J=6.8Hz), 5.52 (1H, s), 6.75 (1H, dd, J=8.2, 2.4Hz), 6.84-6.90 (3H, m), 7.16-7.33 (12H, m).

<701> MS(ESI, m/z) : 551(M+Na)⁺.

<702> 제조예 24-9

<703> 에틸 4-[3-{2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]에틸}설파닐)페녹시]부타노에이트.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.16 (3H, t, J=7.1Hz), 1.91-1.98 (2H, m), 2.43 (2H, t, J=7.3Hz), 3.28 (2H, t, J=6.5Hz), 3.95-3.99 (4H, m), 4.05 (2H, q, J=7.1Hz), 5.31 (1H, s), 6.36 (1H, d, J=9.3Hz), 6.72-6.86 (3H, m), 7.10-7.33 (13H, m).

<704> MS(ESI, m/z) : 550(M+Na)⁺.

<705> 제조예 24-10

<706> 에틸 (3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1-일]프로필}페녹시)아세테이트.

<707> MS(ESI, m/z) : 508(M+Na)⁺.

<708> 제조예 24-11

<709> 에틸 4-{3-[(2-하이드록시에틸)설파닐}페녹시]부타노에이트.

<710> MS(ESI, m/z) : 307(M+Na)⁺.

<711> 제조예 24-12

<712> 메틸 (2S)-2-(3-{[3-(테트라하이드로-2H-페란-2-일옥시)프로필}설파닐}페녹시)프로파노에이트.

<713> MS(ESI, m/z) : 377(M+Na)⁺.

<714> 제조예 25

<715> DMF (15 mL)중에 3-하이드록시티오페놀 (222 mg)의 용액에 주변 온도에서 K₂CO₃ (243 mg) 및 3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필 메탄설포네이트 (700 mg)를 첨가하고, 혼합물을 7시간 동안 교반하였다. 주변 온도에서 혼합물에 물을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=1:1)로 정제하여, 5-(디페닐메틸)-1-{3-[(3-하이드록시페닐)설파닐]프로필}페리딘-2(1H)-온 (610 m

g)을 무색 오일로 제공하였다.

<716> MS(ESI, m/z): 450(M+Na)⁺.

<717> 하기 화합물(들)을 제조에 25와 유사한 방식으로 얻었다.

제조예 25-1

<719> 6-(디페닐메틸)-2-{3-[3-하이드록시페닐]설파닐}파리다진-3(2H)-온.

<720> MS(ESI, m/z): 451(M+Na)⁺.

제조예 25-2

<722> 5-(디페닐메틸)-1-{2-[3-하이드록시페닐]설파닐}에틸}파리딘-2(1H)-온.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.23 (2H, t, J=6.5Hz), 3.95 (2H, t, J=6.5Hz), 5.32 (1H, s), 6.36 (1H, d, J=9.4Hz), 6.58-6.71 (3H, m), 7.04-7.33 (13H, m), 9.54 (1H, s).

<723> MS (ESI, m/z) : 436 (M+Na)⁺.

제조예 25-3

<725> 에틸 4-[(3-메톡시페닐)설파닐]부타노에이트.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.17 (3H, t, J=7.1Hz), 1.81 (2H, tt, J=7.2, 7.2Hz), 2.43 (2H, t, J=7.2Hz), 2.98 (2H, t, J=7.2Hz), 3.75 (3H, s), 4.05 (2H, q, J=7.1Hz), 6.73-6.76 (1H, m), 6.86-6.89 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=7.9, 8.0Hz).

<726> MS (ESI, m/z) : 277 (M+Na)⁺.

제조예 25-4

<728> 3-{[3-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)프로필]설파닐}페놀.

<729> MS(ESI, m/z): 291(M+Na)⁺.

제조예 25-5

<731> 3-[(2-하이드록시에틸)설파닐]페놀.

<732> MS(ESI, m/z): 169(M-H)⁻.

제조예 26

<734> 톨루엔 (4.0 mL)중에 5-(디페닐메틸)-1-(2-하이드록시에틸)파리딘-2(1H)-온 (300 mg)의 용액에 주변 온도에서 1,1'-아조비스(N,N-디메틸포름아미드) (203 mg) 및 트리부틸포스핀 (291 μL)을 첨가하였다. 그 후, 0°C에서 톨루엔 (2.0 mL)중에 에틸 4-[(3-하이드록시페닐)설파닐]부타노에이트 (378 mg)의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 주변 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc (10 mL)로 희석하였다. 혼합물을 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 제공하였다. 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=4:1-1:1)로 정제하여, 에틸 4-[(3-{2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]에톡시}페닐)설파닐]부타노에이트 (436 mg)를 무색 오일로 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.15 (3H, t, J=7.2Hz), 1.79 (2H, tt, J=7.2, 7.2Hz)
, 2.42 (2H, t, J=7.2Hz), 2.96 (2H, t, J=7.1Hz), 4.03 (2H, q, J=7.2Hz), 4
.17 (4H, s), 5.37 (1H, s), 6.38 (1H, d, J=9.2Hz), 6.60 (1H, d, J=8.2Hz),
6.74 (1H, s), 6.90 (1H, d, J=7.9Hz), 7.12-7.34 (13H, m).

MS (ESI, m/z) : 550 (M+Na)⁺.

<735>

하기 화합물(들)을 제조에 26과 유사한 방식으로 얻었다.

<737>

제조예 26-1

<738>

에틸 4-[(3-{2-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]에톡시}페닐)설파닐]부타노에이트.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.15 (3H, t, J=7.2Hz), 1.79 (2H, tt, J=7.2, 7.2Hz)
, 2.41 (2H, t, J=7.2Hz), 2.97 (2H, t, J=7.1Hz), 4.03 (2H, q, J=7.2Hz), 5
.53 (1H, s), 6.67 (1H, dd, J=2.3, 8.1Hz), 6.80 (1H, dd, J=1.7, 2.0Hz), 6
.89-6.93 (2H, m), 7.16-7.34 (12H, m).

MS (ESI, m/z) : 551 (M+Na)⁺.

<739>

제조예 27

<741>

6-(디페닐메틸)-2-(2-하이드록시에틸)페리다진-3(2H)-온 (100 mg), 3-설파닐페놀 (33.3 μL), 1,1-아조비스(N,N-디메틸포름아미드) (62 mg) 및 툴루엔 (2.0 mL)의 혼합물에 주변 온도에서 트리부틸포스핀 (89 μL)을 첨가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (10 mL)로 회석하고, 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 제공하였다. 미정제 오일을 분취 (preparative) 박막 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=1:1)로 정제하여, 6-(디페닐메틸)-2-{2-[(3-하이드록시페닐)설파닐]에틸}페리다진-3(2H)-온 (86 mg)을 백색 고체로 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.26 (2H, t, J=6.8Hz), 4.19 (2H, t, J=6.8Hz), 5.53
(1H, s), 6.61 (1H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 6.70-6.74 (2H, m), 6.89 (1H, d, J=9.5Hz), 7.08 (1H, dd, J=7.9, 7.9Hz), 7.21-7.33 (11H, m), 9.55 (1H, s).

MS (ESI, m/z) : 437 (M+Na)⁺.

<742>

제조예 28

<744>

에틸 (4-하이드록시-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세테이트 (476 mg), 5-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-1-(2-하이드록시에틸)페리딘-2(1H)-온 (694 mg), 1,1'-아조비스(N,N-디메틸포름아미드) (385 mg) 및 툴루엔 (9.5 mL)의 혼합물에 주변 온도에서 트리부틸포스핀 (452 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL) 및 THF (20 mL)의 혼합물로 회석하고, 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 제공하였다. 미정제 오일을 용매 (EtOAc 및 n-헥산)로부터 결정화하여, 에틸 [4-(2-{5-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소페리딘-1(2H)-일}에톡시)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일]아세테이트 (1.07 g)를 백색 고체로 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.21 (3H, t, J=7.1Hz), 2.39 (3H, s), 4.16 (2H, q, J=7.1Hz), 4.23 (2H, t, J=4.8Hz), 4.47 (2H, t, J=4.8Hz), 5.17 (2H, s), 5.38 (1H, brs), 6.39 (1H, d, J=9.3Hz), 6.57 (1H, d, J=7.0Hz), 7.0-7.3 (12H, m).

MS (ESI, m/z) : 558 (M+H)⁺.

<745>

제조예 29

<747>

THF (8 mL)중에 tert-부틸 4-포르밀-1H-인돌-1-카복실레이트 (812 mg)의 용액에 주변 온도에서 에틸(트리페닐포스포아닐리덴)아세테이트 (1.15 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 같은 온도에서 7시간 동안 교반하였다. 얻어진

혼합물을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 물 및 염수로 연속 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=90:10-70:30)로 정제하여, tert-부틸 4-[(1E)-3-에톡시-3-옥소-1-프로펜-1-일]-1H-인돌-1-카복실레이트를 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.36 (3H, t, J=7.0Hz), 1.68 (9H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0Hz), 6.57 (1H, d, J=15.0Hz), 6.86 (1H, d, J=3.5Hz), 7.32 (1H, t, J=7.5Hz), 7.50 (1H, d, J=7.5Hz), 7.69 (1H, d, J=3.5Hz), 8.06 (1H, d, J=15.0Hz), 8.21 (1H, d, J=7.5Hz).

MS (ESI, m/z) : 316 (M+H)⁺.

<748> 하기 화합물(들)을 제조예 29와 유사한 방식으로 얻었다.

<750> 제조예 29-1

<751> tert-부틸 4-[(1E)-3-메톡시-3-옥소-1-프로펜-1-일]-1H-인돌-1-카복실레이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.68 (9H, s), 3.84 (3H, s), 6.57 (1H, d, J=16.0Hz), 6.85 (1H, d, J=4.1Hz), 7.33 (1H, dd, J=8.2, 7.5Hz), 7.50 (1H, d, J=7.5Hz), 7.69 (1H, d, J=4.1Hz), 8.08 (1H, d, J=16.0Hz), 8.21 (1H, d, J=8.2Hz).

MS (ESI, m/z) : 302 (M+H)⁺.

<753> 제조예 29-2

<754> 메틸 (2E)-3-[3-(벤질옥시)-4-플루오로페닐]아크릴레이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.8 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.29 (1H, d, J=16.1Hz), 7.0 6-7.18 (3H, m), 7.30-7.50 (5H, m), 7.59 (1H, d, J=16.1Hz).

<755> 제조예 29-3

<757> 에틸 (2E)-3-(2-플루오로-5-메톡시페닐)아크릴레이트.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 3.79 (3H, s), 4.21 (2H, q, J=7.1Hz), 6.76 (1H, d, J=16.1Hz), 7.0-7.5 (3H, m), 7.67 (1H, d, J=16.1Hz).

MS (ESI, m/z) : 247 (M+Na)⁺.

<759> 제조예 30

<760> DME (10 mL)중에 에틸 (3-브로모페녹시)아세테이트 (488 mg)의 용액에 주변 온도에서 3-(하이드록시메틸)페닐보론산 (429 mg), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐 (II) 디클로라이드 (77 mg) 및 2M Na₂CO₃ 수용액 (5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 7시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, EtOAc로 희석하였다. 혼합물을 물 및 염수로 연속 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름:MeOH=100:0-97:3)로 정제하여, 에틸 {[3'-(하이드록시메틸)-3-바이페닐일]옥시}아세테이트를 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.31 (3H, t, J=7.0Hz), 1.74 (1H, t, J=6.0Hz), 4.29 (2H, q, J=7.0Hz), 4.68 (2H, s), 4.77 (2H, d, J=5.5Hz), 6.89 (1H, d, J=8.0Hz), 7.16 (1H, s), 7.25-7.22 (1H, m), 7.39-7.34 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 7.50 (1H, d, J=7.5Hz), 7.58 (1H, s).

<762> 제조예 31

<763> DME (20 mL)중에 (6-브로모페리딘-2-일)메탄올 (811 mg)의 용액에 주변 온도에서 N₂ 기체 분위기하에서

Pd(PPh₃)₄ (453 mg)를 첨가하였다. 20분간 교반시킨 후, 에틸 [3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시]아세테이트 (1.20 g) 및 2M Na₂CO₃ 수용액 (5.88 mL)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 7시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, EtOAc (40 mL) 및 물로 분배하였다. 유기층을 포화 NaHCO₃ 수용액, 물 및 그 후에 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=10:1)로 정제하여, 에틸 {3-[6-(하이드록시메틸)페리딘-2-일]페녹시}아세테이트 (297 mg)를 무색 오일로 제공하였다.

<764> MS(ESI, m/z): 288(M+H)⁺.

제조예 32

<766> 에틸 {3-[3-(5-브로모-2-옥소페리딘-1(2H)-일)프로필]페녹시}아세테이트 (187.5 mg), 2-바이페닐보론산 (104 mg), Na₂CO₃ (504 mg), Pd(PPh₃)₄ (27 mg), 물 (4 mL) 및 툴루엔 (8 mL)의 혼합물을 N₂ 기체 분위기하에서 100°C로 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 5% 수성 염화나트륨 용액으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=70:30-50:50)로 정제하여, 에틸 {3-[3-(5-바이페닐-2-일-2-옥소페리딘-1(2H)-일)프로필]페녹시}아세테이트 (184 mg)를 무색 오일로 제공하였다.

<767> MS(ESI, m/z): 490(M+Na)⁺.

<768> 하기 화합물(들)을 제조예 32와 유사한 방식으로 얻었다.

제조예 32-1

<770> 에틸 [3-(3-{2-옥소-5-[2-(3-티에닐)페닐]페리딘-1(2H)-일}프로필]페녹시]아세테이트.

<771> MS(ESI, m/z): 496(M+Na)⁺.

제조예 32-2

<773> 에틸 (3-{3-[2-옥소-5-(2-페녹시페닐)페리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세테이트.

<774> MS(ESI, m/z): 506(M+Na)⁺.

제조예 32-3

<776> 에틸 (3-{3-[5-(3'-메틸바이페닐-2-일)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세테이트.

<777> MS(ESI, m/z): 504(M+Na)⁺.

제조예 32-4

<779> 에틸 (3-{3-[5-(4'-메톡시바이페닐-2-일)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세테이트.

<780> MS(ESI, m/z): 520(M+Na)⁺.

제조예 32-5

<782> 에틸 (3-{3-[5-(3',4'-디메틸바이페닐-2-일)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세테이트.

<783> MS(ESI, m/z): 518(M+Na)⁺.

제조예 32-6

<785> 8-[2-(6-메톡시페리딘-3-일)페닐]퀴놀린.

<786> MS(ESI, m/z): 313(M+H)⁺.

제조예 32-7

<788> 에틸 (3-{3-[5-(2',5'-디메틸바이페닐-2-일)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세테이트.

- <789> MS(ESI, m/z): 518(M+Na)⁺.
- <790> 제조예 32-8
- <791> 에틸 (3-{3-[5-(2',3'-디메틸바이페닐-2-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세테이트.
- <792> MS(ESI, m/z): 518(M+Na)⁺.
- <793> 제조예 32-9
- <794> 에틸 (3-{3-[5-(2',4'-디메틸바이페닐-2-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세테이트.
- <795> MS(ESI, m/z): 518(M+Na)⁺.
- <796> 제조예 32-10
- <797> 에틸 (3-{3-[5-(2'-메틸바이페닐-2-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세테이트.
- <798> MS(ESI, m/z): 504(M+Na)⁺.
- <799> 제조예 32-11
- <800> 에틸 [3-(3-{5-[2-(1-나프틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시]아세테이트.
- <801> MS(ESI, m/z): 518(M+H)⁺.
- <802> 제조예 32-12
- <803> 에틸 (3-{3-[5-(3',5'-디메틸바이페닐-2-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세테이트.
- <804> MS(ESI, m/z): 496(M+H)⁺.
- <805> 제조예 32-13
- <806> 에틸 (3-{3-[5-(4'-tert-부틸바이페닐-2-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세테이트.
- <807> MS(ESI, m/z): 546(M+Na)⁺.
- <808> 제조예 32-14
- <809> 에틸 (3-{3-[5-(4'-플루오로바이페닐-2-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세테이트.
- <810> MS(ESI, m/z): 508(M+Na)⁺.
- <811> 제조예 32-15
- <812> 2-메톡시-5-(2'-메틸바이페닐-2-일)피리딘.
- <813> MS(ESI, m/z): 276(M+H)⁺.
- <814> 제조예 32-16
- <815> 5-(2-브로모페닐)-2-메톡시피리딘.
- <816> MS(ESI, m/z): 264, 266(M+H)⁺.
- <817> 제조예 32-17
- <818> 에틸 (3-{3-[5-(4'-메틸바이페닐-2-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세테이트.
- <819> MS(ESI, m/z): 482(M+H)⁺.
- <820> 제조예 32-18
- <821> 에틸 (3-{3-[5-(4'-클로로바이페닐-2-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세테이트.

<822> MS(ESI, m/z): 524(M+Na)⁺.

제조예 33

<824> 톨루엔 (8 mL) 및 물 (4 mL)중에 에틸 (3-{3-[5-(2-브로모페닐)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세테이트 (235 mg), (2-메톡시페닐)보론산 (114 mg), Na₂CO₃ (159 mg), Pd(PPh₃)₄ (29 mg)의 혼합물을 N₂ 기체 분위기 하에서 98℃로 30시간 동안 교반하고, 주변 온도로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 반응 혼합물의 수성층을 1M HCl 수용액으로 산성화하고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 최초 추출의 여과액과 잔류물을 합하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 EtOH (20 mL)중에 용해시켰다. 주변 온도에서 용액에 농축 H₂SO₄ (1.5 mL)를 첨가하고, 1시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 포화 NaHCO₃ 수용액으로 중화하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=60:40)로 정제하여, 에틸 (3-{3-[5-(2'-메톡시바이페닐-2-일)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세테이트 (75 mg)를 무색 오일로 제공하였다.

<825> MS(ESI, m/z): 520(M+Na)⁺.

제조예 34

<827> 톨루엔 (10 mL)중에 에틸 (3-{3-[5-(2-브로모페닐)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세테이트 (255 mg), (2,6-디메틸페닐)보론산 (122 mg), 2'-(디사이클로헥실포스피노)-N,N-디메틸바이페닐-2-아민 (26 mg), 인산3칼륨 (345 mg) 및 팔라듐 (II) 아세테이트 (4 mg)의 혼합물을 N₂ 기체 분위기하에서 100℃로 40시간 동안 교반하고, 주변 온도로 냉각시켰다. 혼합물에 2'-(디사이클로헥실포스피노)-N,N-디메틸바이페닐-2-아민 (26 mg), (2,6-디메틸페닐)보론산 (50 mg) 및 팔라듐 (II) 아세테이트 (4 mg)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 기체 분위기하에서 100℃로 60시간 동안 교반하고, 주변 온도로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 1M HCl 수용액으로 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 EtOH (10 mL)에 용해시켰다. 용액에 농축 H₂SO₄ (1.5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 1.5시간 동안 환류시키고, 주변 온도로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 중화하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=70:30)로 정제하여, 에틸 (3-{3-[5-(2',6'-디메틸바이페닐-2-일)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세테이트 (55.1 mg)를 무색 오일로 제공하였다.

<828> MS(ESI, m/z): 518(M+Na)⁺.

제조예 35

<830> 1-(2-아미노에틸)-5-(디페닐메틸)-2(1H)-페리디논 (75.0 mg), 인돌-4-카복실산 (39.7 mg), HOEt (36.6 mg) 및 DMF (3.0 mL)의 혼합물의 용액에 주변 온도에서 WSCD · HC1 (52.0 mg)을 첨가하고, 혼합물을 같은 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물 (10.0 mL)로 희석하고, EtOAc (15 mL)로 추출하였다. 유기층을 1M HCl 수용액, 포화 NaHCO₃ 수용액 및 염수로 연속 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 분취 박막 크로마토그래피 (클로로포름:MeOH=90:10)로 정제하여, N-{2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-페리디닐]-1H-인돌-4-카복스아미드 (65 mg)를 노란색 무정형 분말로 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.83 (2H, dt, J=5.1, 5.8Hz), 4.21 (2H, t, J=5.8Hz), 5.16 (1H, s), 6.55 (1H, d, J=9.4Hz), 6.85 (1H, d, J=2.1Hz), 6.97-7.04 (4H, m), 7.15-7.28 (10H, m), 7.31 (1H, t, J=2.8Hz), 7.46 (1H, d, J=7.4Hz), 7.52 (1H, d, J=8.1Hz), 8.41-8.48 (1H, brs).

<831> MS (ESI, m/z) : 448 (M+H)⁺.

<832> 하기 화합물(들)을 제조해 35와 유사한 방식으로 얻었다.

<833> 제조예 35-1

<834> N-{2-[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]에틸}-1H-인돌-4-카복스아미드.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.24-2.37 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.64-3.72 (1H, m), 3.76-3.90 (2H, m), 6.98-7.40 (21H, m), 7.48-7.57 (2H, m), 8.38-8.47 (1H, brs).

<835> MS (ESI, m/z) 502 (M+H)⁺.

<836> 제조예 35-2

<837> tert-부틸 3-[(2-[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]에틸)아미노]카보닐]-1H-인돌-1-카복실레이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20 (9H, s), 2.24-2.36 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.64-3.88 (5H, m), 6.96-7.40 (17H, m), 8.04-8.24 (3H, m).

<838> MS (ESI, m/z) : 602 (M+H)⁺.

<839> 제조예 35-3

<840> tert-부틸 4-[(2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]에틸)아미노]카보닐]-1-인돌린카복실레이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.56 (9H, s), 3.31-3.40 (2H, m), 3.67-3.75 (2H, m), 3.90-4.00 (2H, m), 4.12-4.19 (2H, m), 5.22 (1H, s), 6.55 (1H, d, J=9.4Hz), 6.80 (1H, d, J=1.8Hz), 7.03-7.13 (5H, m), 7.15-7.32 (9H, m), 7.38-7.45 (1H, brs).

<841> MS (ESI, m/z) : 550 (M+H)⁺.

<842> 제조예 35-4

<843> tert-부틸 4-[(2-[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]에틸)아미노]카보닐]-1-인돌린카복실레이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.56 (9H, s), 2.23-2.34 (2H, m), 3.18-3.27 (2H, m), 3.36-3.45 (2H, m), 3.63-3.72 (3H, m), 3.75-3.83 (2H, m), 3.92-4.01 (2H, m), 6.98-7.05 (4H, m), 7.10-7.40 (14H, m).

<844> MS (ESI, m/z) : 604 (M+H)⁺.

<845> 제조예 35-5

<846> 3-[(2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]에틸)아미노]카보닐]페닐 아세테이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.31 (3H, s), 3.68-3.77 (2H, m), 4.13-4.20 (2H, m), 5.23 (1H, s), 6.57 (1H, d, J=9.4Hz), 6.78 (1H, d, J=1.6Hz), 7.03-7.11 (4H, m), 7.18-7.34 (8H, m), 7.43 (1H, t, J=7.9Hz), 7.59 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=7.9Hz), 7.85-7.90 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 467 (M+H)⁺.

<848> 제조예 36

<849> DMF (1.6 mL) 중에 3-하이드록시벤질아민 (40.0 mg), 5-(디페닐메틸)-1-카복실메틸-2(1H)-파리디논 (103.7 mg) 및 HOEt (48.3 mg)의 용액에 주변 온도에서 WSCD·HCl (68.5 mg)을 첨가하고, 혼합물을 같은 온도에서 20시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물 (10.0 mL)로 희석하고, EtOAc (15 mL)로 추출하였다. 유기층을 1M HCl 수용액, 포화 NaHCO₃ 수용액 및 염수로 연속 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시

졌다. 잔류물을 분취 박막 크로마토그래피 (클로로포름:MeOH=9:1)로 정제하여, 2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-페리디닐]-N-(3-하이드록시벤질)아세트아미드 (137 mg)를 회색의 무정형 분말로 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.32 (2H, d, J=5.1Hz), 4.63 (2H, s), 5.28 (1H, s), 6.3 3 (1H, d, J=9.4Hz), 6.47 (1H, s), 6.64 (1H, dd, J=1.8, 8.3Hz), 6.67 (1H, d, J=8.3Hz), 6.95 (1H, d, J=1.8Hz), 7.06 (1H, t, J=7.8Hz), 7.13-7.22 (5H, m), 7.25-7.38 (6H, m), 7.53-7.63 (1H, br), 8.15 (1H, t, J=4.8Hz).

MS (ESI, m/z) : 425 (M+H)⁺.

<850>

제조예 37

<852>

DMF (25.0 mL)중에 메틸 (2S)-2-아미노-3-하이드록시프로파노에이트 하이드로클로라이드 (1.25 g), 1-(tert-부톡시카보닐)-1H-인돌-4-카복실산 (2.10 g) 및 N-에틸-N-이소프로필-2-프로판아민 (2.94 mL)의 용액에 0°C에서 DPPA (1.91 mL)를 적가하고, 혼합물을 주변 온도에서 3일간 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물 (50.0 mL)로 회석하고, EtOAc (75 mL)로 추출하였다. 유기층을 1M HCl 수용액, 포화 NaHCO₃ 수용액 및 염수로 연속 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름:MeOH=99:1)로 정제하여, tert-부틸 4-{[(1S)-1-(하이드록시메틸)-2-메톡시-2-옥소에틸]아미노}카보닐)-1H-인돌-1-카복실레이트 (2.12 g)를 무색 시럽으로 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.68 (9H, s), 2.56-2.63 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.08-4 .15 (2H, m), 4.93-4.99 (1H, m), 7.10-7.17 (1H, m), 7.14 (1H, d, J=3.5Hz), 7.36 (1H, dd, J=7.5, 8.0Hz), 7.62 (1H, d, J=7.5Hz), 7.70 (1H, d, J=3. 5Hz), 8.36 (1H, d, J=8.0Hz).

MS (ESI, m/z) : 363 (M+H)⁺.

<853>

하기 화합물(들)을 실시예 193과 유사한 방식으로 얻었다.

제조예 38-1

<856>

에틸 (3-{3-[(3,3-디페닐프로필)(2-티에닐카보닐)아미노]프로필}페녹시)아세테이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.29 (3H, t, J=7.1Hz), 1.62-1.92 (2H, m), 2.35-2.55 (4H, m), 3.37-3.47 (5H, m), 4.27 (2H, q, J=7.1Hz), 4.59, 4.63 (2H, s), 6 .72-6.90 (3H, m), 6.90-7.38 (13H, m), 8.52-8.53 (1H, m).

MS (ESI, m/z) : 564 (M+Na)⁺.

<857>

제조예 38-2

<859>

에틸 (3-{3-[(3,3-디페닐프로필)(3-티에닐카보닐)아미노]프로필}페녹시)아세테이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.29 (3H, t, J=7.1Hz), 1.70-1.95 (2H, m), 2.20-2.70 (4H, m), 3.15-4.10 (5H, m), 4.27 (2H, q, J=7.1Hz), 4.59, 4.61 (2H, s), 6 .50-6.90 (3H, m), 7.00-7.35 (14H, m).

MS (ESI, m/z) : 564 (M+Na)⁺.

<860>

제조예 38-3

<862> 에틸 (3-{3-[(3-아세트아미도벤조일)(3,3-디페닐프로필)아미노]프로필}페녹시)아세테이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 1.71-1.89 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.32-4.00 (9H, m), 4.29 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.58, 4.60 (2H, s), 6.52-8.26 (19H, m).

MS (ESI, m/z) : 593 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

제조예 38-4

<865> 에틸 [3-(3-((3,3-디페닐프로필)[3-(메틸설포닐)벤조일]아미노)프로필)페녹시]아세테이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.72-1.74 (1H, m), 1.95-1.97 (1H, m), 2.18-2.20 (1H, m), 2.34-2.36 (1H, m), 2.42-2.44 (1H, m), 2.64-2.67 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.03-3.09 (2H, m), 3.42-3.55 (2H, m), 3.63-4.05 (1H, m), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.57, 4.61 (2H, s), 6.57-6.85 (3H, m), 7.00-7.02 (2H, m), 7.10-7.29 (9H, m), 7.46-7.55 (2H, m), 7.85-7.94 (2H, m).

MS (ESI, m/z) : 614 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

제조예 38-5

<868> 에틸 (3-{3-((3,3-디페닐프로필){3-[(메틸설포닐)아미노]벤조일}아미노)프로필}페녹시)아세테이트

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.65-1.72 (1H, m), 1.90-1.95 (1H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.34-2.42 (2H, m), 2.62-2.64 (1H, m), 2.90, 2.94 (3H, s), 3.03-3.09 (2H, m), 3.39-3.52 (2H, m), 3.60-4.05 (1H, m), 4.25-4.31 (2H, m), 4.57-4.60 (2H, m), 6.51-6.78 (3H, m), 7.00-7.41 (16H, m).

MS (ESI, m/z) : 629 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

제조예 38-6

<871> 에틸 [3-(3-{[3-(아미노설포닐)벤조일](3,3-디페닐프로필)아미노}프로필)페녹시]아세테이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.65-1.70 (1H, m), 1.92-1.96 (1H, m), 2.16-2.18 (1H, m), 2.32-2.43 (2H, m), 2.63-2.66 (1H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.41-4.05 (3H, m), 4.24-4.29 (2H, m), 4.56, 4.59 (2H, s), 6.46-6.84 (3H, m), 7.00-7.48 (15H, m), 7.75-7.87 (2H, m).

MS (ESI, m/z) : 615 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

제조예 38-7

<874> 메틸 3-[(3,3-디페닐프로필){3-[3-(2-에톡시)-2-옥소에톡시]페닐]프로필}카바모일]벤조에이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.72-1.96 (2H, m), 2.18-2.67 (4H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.43-3.63 (3H, m), 3.93 (3H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.56, 4.61 (2H, s), 6.56-6.85 (3H, m), 6.98-7.00 (2H, m), 7.11-7.45 (11H, m), 7.95-8.05 (2H, m).

MS (ESI, m/z) : 594 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

제조예 38-8

<877> 에틸 [3-(3-{(3,3-디페닐프로필)[(5-메틸이속사졸-3-일)카보닐]아미노}프로필)페녹시]아세테이트.

<878> MS(ESI,m/z): 563(M+Na)⁺.

<879> 제조예 38-9

<880> 에틸 (3-{3-[(4-카바모일벤조일)(3,3-디페닐프로필)아미노]프로필}페녹시)아세테이트.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.30(3H,t,J=7.1Hz), 1.68-1.72(1H,m), 1.92-1.95
(1H,m), 2.16-2.17(1H,m), 2.32-2.44(2H,m), 2.62-2.66(1H,m), 3.05
-3.11(2H,m), 3.41-4.00(3H,m), 4.27(2H,q,J=7.1Hz), 4.56, 4.60(2H
,s), 6.51-6.84(3H,m), 6.98-7.30(15H,m), 7.72-7.74(2H,m).

<881> MS(ESI,m/z): 601(M+Na)⁺.

<882> 제조예 38-10

<883> 에틸 [3-(3-[[4-(벤질옥시)벤조일](3,3-디페닐프로필)아미노]프로필)페녹시]아세테이트.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.29(3H,t,J=7.1Hz), 1.65-1.94(2H,m), 2.15-2.65
(4H,m), 3.10-4.00(5H,m), 4.26(2H,q,J=7.1Hz), 4.58(2H,s), 5.08(2
H,s), 6.55-6.95(5H,m), 7.00-7.46(18H,m).

<884> MS(ESI,m/z): 664(M+Na)⁺.

<885> 하기 화합물(들)을 실시해 194와 유사한 방식으로 얻었다.

<886> 제조예 39-1

<887> tert-부틸 4-(4-{[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]메틸}-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인돌-1-카복실레이트.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.70(9H,s), 2.39-2.55(2H,br), 3.31-3.40(1H,br)
, 3.48-3.57(1H,m), 3.69-3.78(1H,m), 4.35-4.41(1H,m), 4.70-4.75(1H,m), 7.02-7.45(16H,m), 7.60-7.78(3H,m), 7.88-7.97(1H,m), 8.30(1H,d,J=8.2Hz).

<888> MS(ESI,m/z): 612(M+H)⁺.

<889> 제조예 39-2

<890> tert-부틸 {2-[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]에틸}카바메이트.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.42(9H,s), 2.20-2.31(2H,m), 3.15-3.24(2H,m), 3.35-3.43(2H,m), 3.58-3.68(2H,m), 5.03-5.11(1H,br), 6.98-7.40(15H,m).

<891> MS(ESI,m/z): 459(M+H)⁺.

<892> 제조예 39-3

<893> tert-부틸 3-{3-[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]프로필}-1H-인돌-1-카복실레이트.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.67(9H,s), 1.73-1.88(1H,m), 1.96-2.10(1H,m), 2.12-2.28(1H,m), 2.33-2.51(2H,m), 2.66-2.81(1H,m), 3.04-3.29(2H,m), 3.37-3.50(1H,m), 3.51-3.68(1.5H,m), 3.91-4.06(0.5H,m), 6.85-7.05(2H,m), 7.05-7.6(17H,m), 8.05-8.2(1H,m).

<894> MS(ESI,m/z): 573(M+H)⁺.

<895> 제조예 39-4

<896> tert-부틸 4-{(1E)-3-[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]-1-프로펜-1-일}-1H-인돌-1-카복실레이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.68 (9H, s), 2.52-2.29 (2H, m), 3.24-3.22 (1H, m), 3.53-3.52 (1H, m), 4.01-3.99 (2H, m), 4.36-3.35 (1H, m), 6.13-6.08 (1H, m), 6.38-6.33 (1H, m), 7.45-7.03 (18H, m), 7.63 (1H, d, J=3.5Hz), 8.09-8.07 (1H, m).

MS (ESI, m/z) : 571 (M+H)⁺.

<897> 제조예 39-5

<899> N-{3-[2-(벤질옥시)페닐]프로필}-N-(3,3-디페닐프로필)벤즈아미드.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.76-1.75 (1H, m), 1.95-1.93 (1H, m), 2.13-2.11 (1H, m), 2.42-2.34 (3H, m), 2.75-2.73 (1H, m), 3.16-3.09 (2H, m), 3.57-3.55 (1H, m), 3.79-3.68 (1H, m), 5.05, 4.98 (2H, s), 7.01-6.83 (5H, m), 7.46-7.44 (19H, m).

MS (ESI, m/z) : 540 (M+H)⁺.

<901> 제조예 39-6

<902> 에틸 (3-{3-[(3,3-디페닐프로필)(4-플루오로벤조일)아미노]프로필}페녹시)아세테이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t, J=7.1Hz), 1.65-1.75 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.15-2.25 (1H, m), 2.28-2.45 (2H, m), 2.58-2.70 (1H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.38-4.10 (3H, m), 4.27 (2H, q, J=7.1Hz), 4.59 (2H, s), 6.58-6.83 (3H, m), 6.98-7.00 (4H, m), 7.15-7.28 (11H, m).

MS (ESI, m/z) : 576 (M+Na)⁺.

<904> 제조예 39-7

<905> 에틸 (3-{3-[(3,3-디페닐프로필)(4-메톡시벤조일)아미노]프로필}페녹시)아세테이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.29 (3H, t, J=7.1Hz), 1.73-1.95 (2H, m), 2.20-2.65 (4H, m), 3.10-4.00 (5H, m), 3.83 (3H, s), 4.27 (2H, q, J=7.1Hz), 4.58, 4.60 (2H, s), 6.60-6.85 (5H, m), 7.00-7.31 (13H, m).

MS (ESI, m/z) : 588 (M+Na)⁺.

<907> 제조예 39-8

<908> 에틸 {3-[(아세틸{2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]에틸}아미노)메틸]페녹시}아세테이트.

MS (ESI, m/z) : 539 (M+H)⁺.

<910> 제조예 40

<911> 35°C 이하의 N₂ 기체 분위기하에서 n-헥산 (25 mL)중에 1.59M n-부틸리튬 용액을 THF (75 mL)중에 1,1'-메틸렌 디벤젠 (6.73 g)의 교반한 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 THF (50 mL)중에 디하이드로푸란-2,5-디온 (2 g)의 용액에 25°C 이하에서 적가하였다. 4시간 동안 교반한 후, 1M HCl 수용액 (45 mL) 및 EtOAc를 반응 혼합물에 부었다. 유기층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하여 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 걸 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 진공에서 증발시켜 4-옥소-5,5-디페닐펜탄산 (2.48 g)을 노란색 고체로 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.62 (2H, t, J=7.1Hz), 2.86 (2H, t, J=6.5Hz), 5.16 (1H, s), 7.12-7.37 (10H, m).

<912>

제조예 41

<914>

MeCN (9 mL) 중에 3-(1H-인돌-3-일)프로판산 (0.3 g)의 교반 용액에 주변 온도에서 K₂CO₃ (0.33 g), 이어서 아이오도메탄 (0.15 mL)을 첨가하였다. 3시간 후, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 소듐 설플레이트상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여, 메틸 3-(1H-인돌-3-일)프로파노에이트 (0.32 g)를 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.73 (2H, t, J=8.0Hz), 3.11 (2H, t, J=8.0Hz), 3.67 (3H, s), 6.96-7.02 (1H, m), 7.12 (1H, t, J=7.2Hz), 7.19 (1H, t, J=7.2Hz),

7.60 (1H, d, J=7.2Hz), 7.99 (1H, brs).

<915>

제조예 42

<917>

EtOH (670 mL) 중에 3-(3-하이드록시페닐)프로판산 (135 g)의 용액에 주변 온도에서 농축 H₂SO₄ (34.7 mL)를 첨가하고, 혼합물을 24시간 동안 환류시켰다. 주변 온도로 냉각시킨 후, 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 물 (400 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (600 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 에틸 3-(3-하이드록시페닐)프로파노에이트 (163 g)를 약간 황색인 오일로 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.1Hz), 2.61 (2H, t, J=7.5Hz), 2.90 (2H, t, J=7.5Hz), 4.13 (2H, q, J=7.1Hz), 4.32-4.58 (1H, brs), 6.65-6.72 (2H, m), 6.76 (1H, d, J=7.7Hz), 7.15-7.18 (1H, m).

<918> 하기 화합물(들)을 제조예 42와 유사한 방식으로 얻었다.

제조예 42-1

<921>

에틸 3-(2-하이드록시페닐)프로파노에이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.23 (3H, t, J=7.0Hz), 2.71 (2H, t, J=7.0Hz), 2.90 (2H, t, J=7.0Hz), 4.14 (2H, q, J=7.0Hz), 6.86 (2H, t, J=8.0Hz), 7.15-7.07 (2H, m).

MS (ESI, m/z) : 195 (M+H)⁺.

제조예 43

<924>

MeOH (95.6 mL) 및 물 (3.2 mL) 중에 4-벤질 1-tert-부틸 1H-인돌-1,4-디카복실레이트 (6.37 g) 및 10% 탄소상 팔라듐 (964 mg)의 혼합물을 수소 3.5 atm에서 3.5시간 동안 수소화하였다. 얻어진 혼합물을 셀라이트 베드 (bed)를 통해 여과하고, 여과액을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 클로로포름 (100 mL)에 용해시키고, 용액을 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 찬 MeOH (20 mL)로 연마하여, 1-(tert-부톡시카보닐)-1H-인돌-4-카복실산 (2.90 g)을 무색 결정으로 제공하였다. 상기 여과액을 진공에서 증발시키고, 잔류물을 용매 (n-헥산:EtOAc=5:1, 12 mL)로 연마하여, 1-(tert-부톡시카보닐)-1H-인돌-4-카복실산 (1.31 g)을 무색 결정으로 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.64 (9H, s), 7.23 (1H, d, J=3.9Hz), 7.43 (1H, dd, J=7.2, 8.3Hz), 7.82 (1H, d, J=3.9Hz), 7.88 (1H, d, J=7.2Hz), 8.33 (1H, d, J=8.3Hz).

MS (ESI, m/z) : 279 (M+H₂O)⁺.

제조예 44

<927> DCM (1.07 L)중에 에틸 [3-(3-하이드록시프로필)페녹시]아세테이트 (107.4 g)의 용액에 주변 온도에서 TEA (113 mL)를 첨가하였다. 메탄설포닐 클로라이드 (45.4 mL)를 0°C에서 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반하고, 같은 온도에서 물 (1 L)을 혼합물에 첨가하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 에틸 (3-{3-[메틸설포닐]옥시}프로필)페녹시)아세테이트 (155.5 g)를 황색 오일로 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t, J=7.1Hz), 2.00-2.12 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=7.7Hz), 3.00 (3H, s), 4.22 (2H, t, J=6.2Hz), 4.27 (2H, q, J=7.1Hz), 4.62 (2H, s), 6.72-6.78 (2H, m), 6.83 (1H, d, J=7.7Hz), 7.22 (1H, t, J=7.7Hz).

<928>

하기 화합물(들)을 제조에 44와 유사한 방식으로 얻었다.

제조예 44-1

에틸 [(2-{[(메틸설포닐)옥시]메틸}-2,3-디하이드로-1H-인텐-4-일)옥시]아세테이트.

제조예 44-2

에틸 [(3'-{[(메틸설포닐)옥시]메틸}-3-바이페닐일)옥시]아세테이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.31 (3H, t, J=7.0Hz), 2.96 (3H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0Hz), 4.69 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.91 (1H, dd, J=8.0, 2.5Hz), 7.16 (1H, s), 7.23 (1H, d, J=8.0Hz), 7.42-7.35 (2H, m), 7.49 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.61-7.59 (2H, m).

MS (ESI, m/z) : 365 (M+H)⁺.

제조예 44-3

에틸 (2-{3-[(메틸설포닐)옥시]프로필}페녹시)아세테이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t, J=7.0Hz), 2.17-2.08 (2H, m), 2.82 (2H, t, J=7.0Hz), 3.00 (3H, s), 4.31-4.23 (4H, m), 4.65 (2H, s), 6.72 (1H, d, J=8.5Hz), 6.95 (1H, d, J=8.5Hz), 7.21-7.16 (2H, m).

<937>

제조예 44-4

에틸 (3-{4-[(메틸설포닐)옥시]부틸}페녹시)아세테이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t, J=7.0Hz), 1.77-1.74 (4H, m), 2.64 (2H, t, J=7.0Hz), 2.99 (3H, s), 4.31-4.21 (4H, m), 4.61 (2H, s), 6.83-6.71 (3H, m), 7.21 (1H, t, J=8.0Hz).

<940>

제조예 44-5

3-[2-(벤질옥시)페닐]프로필 메탄설포네이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.12-2.03 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 2.91 (3H, s), 4.22 (2H, dd, J=6.5, 6.5Hz), 5.08 (2H, s), 6.94-6.89 (2H, m), 7.22-7.15 (2H, m), 7.45-7.33 (5H, m).

<943>

제조예 44-6

<945> 메틸 3-(3-{3-[메틸설포닐]옥시}프로필}페녹시)프로파노에이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.02-2.12 (2H, m), 2.72 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.81 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.22 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.24 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.73-6.81 (3H, m), 7.18-7.24 (1H, m).

<946>

제조예 44-7

<948> 에틸 (4-{3-[메틸설포닐]옥시}프로포시)-1H-인돌-1-일)아세테이트.

<949> 제조예 44-8

<950> 2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]에틸 메탄설포네이트.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.29 (3H, s), 4.87 (2H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 5.04 (2H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 5.83 (1H, s), 7.15-7.40 (13H, m).

<951>

제조예 44-9

<953> 2-[3-(디페닐메틸)-6-옥소파리다진-1(6H)-일]에틸 메탄설포네이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.81 (3H, s), 4.4-4.7 (4H, m), 5.44 (1H, s), 6.87 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 7.1-7.4 (11H, m).

<954>

제조예 44-10

<956> 에틸 (4-플루오로-3-{3-[메틸설포닐]옥시}프로필}페녹시)아세테이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.0-2.1 (2H, m), 2.7-2.8 (2H, m), 3.01 (3H, s), 4.2-4.3 (4H, m), 4.58 (2H, s), 6.6-7.0 (3H, m).

MS (ESI, m/z) : 357 ($M+\text{Na}$)⁺.

<957>

제조예 44-11

<959> 메틸 (2S)-2-(4-플루오로-3-{3-[메틸설포닐]옥시}프로필}페녹시)프로파노에이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.0-2.1 (2H, m), 2.7-2.8 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.22 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.70 (1H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.6-7.0 (3H, m).

MS (ESI, m/z) : 357 ($M+\text{Na}$)⁺.

<960>

제조예 44-12

<962> 메틸 (2S)-2-(3-{3-[메틸설포닐]옥시}프로필}페녹시)프로파노에이트.

<963> MS (ESI, m/z) : 339 ($M+\text{Na}$)⁺.

제조예 44-13

<965> 메틸 (2R)-2-(3-{3-[메틸설포닐]옥시}프로필}페녹시)프로파노에이트.

<966> MS (ESI, m/z) : 339 ($M+\text{Na}$)⁺.

제조예 44-14

<968> 에틸 4-(3-{(메틸설포닐)옥시]프로필}페녹시)부타노에이트.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta:1.27(3\text{H},\text{t},J=7.1\text{Hz}),2.04-2.14(4\text{H},\text{m}),2.52(2\text{H},\text{t},J=7.3\text{Hz}),2.72(2\text{H},\text{t},J=7.5\text{Hz}),3.00(3\text{H},\text{s}),4.00(2\text{H},\text{t},J=6.1\text{Hz}),4.15(2\text{H},\text{q},J=7.1\text{Hz}),4.23(2\text{H},\text{t},J=6.3\text{Hz}),6.73-6.78(3\text{H},\text{m}),7.20(1\text{H},\text{t},J=7.7\text{Hz}).$

MS (ESI, m/z) : 367 (M+Na)⁺.

제조예 44-15

<970> 에틸 [3-(6-{[(메틸설포닐)옥시]메틸}페리딘-2-일)페녹시]아세테이트.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta:1.32(3\text{H},\text{t},J=7.1\text{Hz}),3.12(3\text{H},\text{s}),4.30(2\text{H},\text{q},J=7.1\text{Hz}),4.72(2\text{H},\text{s}),5.45(2\text{H},\text{s}),6.98-7.90(7\text{H},\text{m}).$

<972>

제조예 44-16

<974> 3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필 메탄설포네이트.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta:2.43-2.51(2\text{H},\text{m}),2.67(3\text{H},\text{s}),4.76-4.87(4\text{H},\text{m}),5.71(1\text{H},\text{s}),7.08-7.36(13\text{H},\text{m}).$

<975> 제조예 44-17

<977> 에틸 (3-{3-[(메틸설포닐)옥시]프로폭시}페녹시)아세테이트.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)\delta:1.21(3\text{H},\text{t},J=7.1\text{Hz}),2.0-2.2(2\text{H},\text{m}),3.18(3\text{H},\text{s}),4.04(2\text{H},\text{t},J=6.1\text{Hz}),4.16(2\text{H},\text{q},J=7.1\text{Hz}),4.35(2\text{H},\text{t},J=6.3\text{Hz}),4.75(2\text{H},\text{s}),6.4-6.6(3\text{H},\text{m}),7.18(1\text{H},\text{t},J=8.5\text{Hz}).$

<978> MS (ESI, m/z) : 355 (M+Na)⁺.

<979> 제조예 44-18

<980> 3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]프로필 메탄설포네이트.

<981> MS (ESI, m/z) : 421 (M+Na)⁺.

<982> 제조예 44-19

<983> 메틸 (2S)-2-(3-{4-[(메틸설포닐)옥시]부틸}페녹시)프로파노에이트.

<984> MS (ESI, m/z) : 353 (M+Na)⁺.

<985> 제조예 44-20

<986> 에틸 4-(4-플루오로-3-{3-[(메틸설포닐)옥시]프로필}페녹시)부타노에이트.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta:1.26(3\text{H},\text{t},J=7.1\text{Hz}),2.0-2.2(4\text{H},\text{m}),2.50(2\text{H},\text{t},J=7.3\text{Hz}),2.7-2.8(2\text{H},\text{m}),3.01(3\text{H},\text{s}),3.96(2\text{H},\text{t},J=6.1\text{Hz}),4.15(2\text{H},\text{q},J=7.1\text{Hz}),4.24(2\text{H},\text{t},J=6.3\text{Hz}),6.6-7.0(3\text{H},\text{m}).$

<987> MS (ESI, m/z) : 385 (M+Na)⁺.

<988> 제조예 44-21

<989> 에틸 4-[3-({2-[(메틸설포닐)옥시]에틸}설파닐)페녹시]부타노에이트.

<990> MS (ESI, m/z) : 385 (M+Na)⁺.

<991> 제조예 44-22

<992> 에틸 {[3'-(클로로메틸)-3-바이페닐일]옥시}아세테이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.29 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.65 (2H, s), 4.68 (2H, s), 6.90 (1H, dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$), 7.15 (1H, s), 7.22 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.46-7.34 (3H, m), 7.52 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.59 (1H, s).

MS (ESI, m/z) : 305 (M+H)⁺.

<993> 제조예 45

DCM (0.7 mL) 중에 [3-(벤질옥시)-4-플루오로페닐]메탄올 (14 mg)의 교반 용액에 주변 온도에서 이산화망간 (140 mg)을 첨가하였다. 22시간 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=10:1)로 정제하여, 3-(벤질옥시)-4-플루오로벤즈알데히드 (13 mg)를 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.21 (2H, s), 7.20-7.30 (1H, m), 7.31-7.50 (6H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 9.90 (1H, s).

<994> 제조예 46

DCM (10 mL) 중에 2-[3-(벤질옥시)페닐]에탄올 (700 mg)의 용액에 0°C에서 데스-마틴 퍼아이오디난 (Dess-Martin periodinane) (1.43 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디에틸에테르 (25 mL)로 희석하고, 얻어진 혼탁액을 포화 NaHCO_3 수용액 (15 mL) 및 포화 소듐 티오설레이트 수용액 (15 mL)에 첨가하였다. 혼합물을 10분간 교반한 후, 유기층을 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=90:10-70:30)로 정제하여, [3-(벤질옥시)페닐]아세트알데히드를 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.65 (2H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 5.06 (2H, s), 6.85-6.81 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.45-7.25 (6H, m), 9.73 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$).

<995> 제조예 47

DCM (7 mL) 중에 에틸 [3-(3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필)설파닐]페녹시]아세테이트 (320 mg)의 용액에 0°C에서 3-클로로페옥시벤조산 (307 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 2일간 교반하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 포화 NaHCO_3 수용액 및 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=1:1-1:2)로 정제하여, 에틸 [3-(3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필)설포닐]페녹시]아세테이트 (236 mg)를 무색 오일로 제공하였다.

<1000> MS(ESI, m/z) : 568 (M+Na)⁺.

<1001> 하기 화합물(들)을 제조예 47과 유사한 방식으로 얻었다.

<1002> 제조예 47-1

<1003> 에틸 2-[3-(3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필)설포닐]페녹시]프로파노에이트.

<1004> MS(ESI, m/z) : 582 (M+Na)⁺.<1005> 제조예 48

DCM (5 mL) 중에 에틸 2-[3-(3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필)설파닐]페녹시]프로파노에이트 (175 mg)의 용액에 0°C에서 3-클로로페옥시벤조산 (82 mg)을 20분 동안 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 포화 NaHCO_3 수용액 및 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=1:1-1:10)로 정제하여, 에틸 2-[3-(3-

[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}설파닐)페녹시]프로파노에이트 (170 mg)를 무색 오일로 제공하였다.

<1009> MS(ESI, m/z): 566(M+Na)⁺.

제조예 49

EtOAc (5 mL)중에 에틸 [3-(3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]프로필}설파닐)페녹시]아세테이트 (90 mg) 및 테트라-n-부틸암모늄 하이드로겐설페이트 (8.90 mg)의 혼합물에 물 (3 mL) 및 2KHSO₅ · KHSO₄ · K₂SO₄ (OXONE (등록 상표)) (323 mg)를 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 주변 온도에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=1:1)로 정제하여, 에틸 [3-(3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]프로필}설포닐)페녹시]아세테이트 (89.7 mg)를 제공하였다.

<1012> MS(ESI, m/z): 547(M+H)⁺.

<1013> 하기 화합물(들)을 제조예 49와 유사한 방식으로 얻었다.

제조예 49-1

<1015> 메틸 (2S)-2-[3-(3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]프로필}설포닐)페녹시]프로파노에이트.

<1016> MS(ESI, m/z): 547(M+H)⁺.

제조예 50

<1018> DCM (926 mL)중에 에틸 3-(3-하이드록시페닐)프로파노에이트 (54.5 g)의 용액에 0℃에서 1시간에 걸쳐 N₂ 기체 분위기하에서 DCM (926 mL)중에 1.0M DIBAL을 적가하였다. 같은 온도에서 적가 깔때기 (dropping funnel)로 30% 로셀 염 수용액 (1.34 L)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 주변 온도에서 7시간 동안 교반하고, 유기층을 분리하였다. 수성층을 2일간 방치하고, 클로로포름 (1.5 L)으로 4회 추출하였다. 결합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 3-(3-하이드록시프로필)페놀 (40.2 g)을 황색 오일로 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.31-1.42 (1H, brs), 1.84-1.94 (2H, m), 2.67 (2H, t, J=8.1Hz), 3.68 (2H, t, J=6.4Hz), 5.02-5.06 (1H, brs), 6.63-6.70 (2H, m), 6.77 (1H, d, J=7.5Hz), 7.15 (1H, t, J=7.5Hz).

<1020> 하기 화합물(들)을 제조예 50과 유사한 방식으로 얻었다.

제조예 50-1

<1022> 3-[(1E)-3-하이드록시-1-프로펜-1-일]페놀.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 4.12-4.08 (2H, m), 4.86 (1H, t, J=5.5Hz), 6.31-6.26 (1H, m), 6.45 (1H, d, J=16.0Hz), 6.64-6.61 (1H, m), 6.84-6.78 (2H, m), 7.11 (1H, t, J=7.5Hz), 9.37 (1H, s).

제조예 50-2

<1025> 2-(3-하이드록시프로필)페놀.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.92-1.84 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=7.0Hz), 3.64 (2H, t, J=7.0Hz), 6.89-6.82 (2H, m), 7.13-7.07 (2H, m).

제조예 50-3

<1028> (2E)-4-[3-(벤질옥시)페닐]-2-부텐-1-올.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.36 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.12 (2H, brs), 5.05 (2H, s), 5.89-5.65 (2H, m), 6.84-6.78 (3H, m), 7.24-7.19 (1H, m), 7.45-7.32 (5H, m).

<1029>

제조예 50-4

<1031> 4-플루오로-3-(3-하이드록시프로필)페놀.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.6-1.7 (2H, m), 2.4-2.6 (2H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 4.48 (1H, brs), 6.5-7.0 (3H, m), 9.22 (1H, s).

<1032> MS (ESI, m/z) : 169 ($M-\text{H}^-$).

제조예 51

<1034> DCM (12 mL) 중에 tert-부틸 4-[(1E)-3-에톡시-3-옥소-1-프로펜-1-일]-1H-인돌-1-카복실레이트 (1.2 g)의 용액에 0°C 에서 DCM (4 mL) 중에 1M DIBAL을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C 에서 8시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 로셀 염 수용액으로 퀸칭하고, 유기층을 물 및 염수로 연속 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=80:20-50:50)로 정제하여, tert-부틸 4-[(1E)-3-하이드록시-1-프로펜-1-일]-1H-인돌-1-카복실레이트를 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68 (9H, s), 4.40 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.49 (1H, dt, $J=1.5.0, 6.0\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 7.28 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$).

<1035> MS (ESI, m/z) : 529 ($M+\text{H}^+$).

<1036> 하기 화합물(들)을 제조예 51과 유사한 방식으로 얻었다.

제조예 51-1

<1038> tert-부틸 4-(하이드록시메틸)-1H-인돌-1-카복실레이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67 (9H, s), 4.93 (2H, s), 6.71 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.32-7.21 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

<1039> MS (ESI, m/z) : 477 ($M+\text{H}^+$).

제조예 51-2

<1041> (2E)-3-[3-(벤질옥시)-4-플루오로페닐]-2-프로펜-1-올.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 4.27-4.34 (2H, m), 5.15 (2H, s), 6.23 (1H, ddd, $J=15.8, 5.8, 5.2\text{Hz}$), 6.53 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.88-7.95 (1H, m), 7.00-7.08 (2H, m), 7.10-7.48 (5H, m).

<1042>

제조예 52

<1044> tert-부틸 3-(3-에톡시-3-옥소프로필)-1H-인돌-1-카복실레이트 (50 mg)의 교반 용액에 0°C 에서 리튬 알루미늄 하이드라이드 (6 mg)를 첨가하였다. 1시간 후, 혼합물에 물을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=5:1)로 정제하여, tert-부틸 3-(3-하이드록시프로필)-1H-인돌-1-카복실레이트 (45 mg)를 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.67 (9H, s), 1.92-2.04 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.5Hz), 3.68-3.78 (2H, m), 7.2-7.4 (3H, m), 7.53 (1H, d, J=7.6Hz), 8.12 (1H, d, J=7.6Hz)

MS (ESI, m/z) : 276 (M+H)⁺

<1045> 하기 화합물(들)을 제조예 52와 유사한 방식으로 얻었다.

<1047> 제조예 52-1

<1048> [3-(벤질옥시)-4-플루오로페닐]메탄올.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.61 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.87 (1H, m), 7.02-7.12 (2H, m), 7.28-7.48 (5H, m).

<1050> 제조예 52-2

<1051> tert-부틸 4-(3-하이드록시프로필)-1H-인돌-1-카복실레이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (1H, t, J=5.3Hz), 1.67 (9H, s), 2.96 (2H, t, J=7.5Hz), 3.79 (2H, dt, J=6.5, 5.3Hz), 6.64 (1H, d, J=3.6Hz), 7.06 (1H, d, J=7.3Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.4, 7.3Hz), 7.60 (1H, d, J=3.6Hz), 8.01 (1H, d, J=8.4Hz).

<1053> 제조예 53

<1054> DCM (10.2 mL)중에 tert-부틸 4-[4-(메톡시카보닐)-1,3-옥사졸-2-일]-1H-인돌-1-카복실레이트 (512 mg)의 용액에 0°C에서 DCM 중에 1M DIBAL 용액 (4.2 mL)을 적가하고, 혼합물을 같은 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. DCM 중에 1M DIBAL 용액 (0.60 mL)을 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액에 1M 로셀 염 수용액 (25.0 mL)을 적가하고, 혼탁액을 주변 온도에서 밤새 교반하였다. 혼탁액을 클로로포름 (50.0 mL)으로 희석하고, 셀라이트 베드를 통해 여과하였다. 총들을 분리하고, 유기층을 0.5M 로셀 염 용액으로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=2:1)로 정제하여, tert-부틸 4-[4-(하이드록시메틸)-1,3-옥사졸-2-일]-1H-인돌-1-카복실레이트를 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.69 (9H, s), 2.17 (1H, t, J=6.0Hz), 4.72 (2H, d, J=6.0Hz), 7.39 (1H, dd, J=7.6, 8.2Hz), 7.43 (1H, d, J=3.8Hz), 7.71 (1H, d, J=3.8Hz), 7.72 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=7.6Hz), 8.30 (1H, d, J=8.2Hz).

MS (ESI, m/z) : 315 (M+H)⁺.

<1056> 제조예 54

<1057> THF (100 mL)중에 3-[3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐]프로판산 (10.7 g) 및 TEA (6.28 mL)의 용액에 0°C에서 이소부틸 클로로포르메이트 (5.82 mL)를 적가하였다. 반응 혼합물을 같은 온도에서 5분간 교반하고, 여과하였다. 침전물을 THF (50 mL)로 린스 (rinse) 하였다. 여과액과 린스 액체를 합하고, 얻어진 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 같은 온도에서 얻어진 혼합물에 소듐 보로하이드라이드 (2.43 g)를 첨가하고, 이어서 물 (1.21 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 퀸칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=7:3)로 정제하여, 에틸 3-[3-(3-하이드록시프로필)페닐]프로파노에이트 (5.60 g)를 무색 오일로 제공하였다.

MS(ESI, m/z) : 259(M+Na)⁺.

<1059> 제조예 55

<1060> MeOH (30 mL)중에 {3-[3-(벤질옥시)페닐]프로폭시}(tert-부틸)디메틸실란 (2.90 g)의 용액에 10% 탄소상 팔라듐 (300 mg)을 첨가하고, 혼합물을 주변 온도에서 3시간 동안 수소 압력 (3 atm)하에서 교반하였다. 혼합물을

셀라이트 베드를 통해 여과하였다. 여과액을 진공에서 증발시켜, 3-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}프로필)페놀 (1.78 g)을 무색 오일로 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.07 (6H, s), 0.92 (9H, s), 1.68-1.80 (2H, m), 2.52
-2.56 (2H, m), 3.61 (2H, t, J=6.4Hz), 6.57-6.64 (3H, m), 7.08 (1H, t, J=8.2Hz).

<1061>

제조예 56

<1063>

MeOH (4.0 mL)중에 메틸 (2E)-3-[3-(3-하이드록시프로필)페녹시]아크릴레이트 (300 mg)의 용액에 주변 온도에서 10% 탄소상 팔라듐 (50 mg)을 첨가하고, 혼합물을 주변 온도에서 수소 압력 (3 atm)하에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하였다. 여과액을 진공에서 증발시켜, 메틸 3-[3-(3-하이드록시프로필)페녹시]프로파노에이트 (275 mg)를 무색 오일로 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.84-1.94 (2H, m), 2.68 (2H, t, J=7.9Hz), 2.80 (2H, t, J=6.4Hz), 3.47-3.51 (1H, brs), 3.63-3.71 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.24 (2H, t, J=6.4Hz), 6.71-6.83 (3H, m), 7.20 (1H, t, J=7.5Hz).

<1064>

제조예 57

<1066>

EtOH (25.7 mL) 및 THF (12.9 mL)의 혼합물중에 에틸 [4-(벤질옥시)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일]아세테이트 (2.57 g)의 용액에 주변 온도에서 10% 탄소상 팔라듐 (50% 습윤, 0.78 g)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 대기압의 수소하에서 2시간 동안 수소화하였다. 여과로 촉매를 제거하고, 진공에서 증발시켜 미정제 고체를 제공하였다. 미정제 고체를 용매 (EtOAc:n-헥산)로부터 재결정하여, 에틸 (4-하이드록시-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세테이트 (1.73 g)를 백색 고체로 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.21 (3H, t, J=7.1Hz), 2.43 (3H, s), 4.17 (2H, q, J=7.1Hz), 5.10 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=0.9, 7.7Hz), 6.84 (1H, dd, J=0.8, 8.1Hz), 6.94 (1H, t, J=7.9Hz), 9.67 (1H, brs) ..

<1067>

MS (ESI, m/z) : 235 (M+H)⁺.

<1068>

제조예 58

<1069>

EtOH (6 mL)중에 (2E)-4-[3-(벤질옥시)페닐]-2-부텐-1-올 (650 mg)의 용액에 주변 온도에서 10% 탄소상 팔라듐 (70 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 수소 압력 (3 atm)하에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하였다. 여과액을 진공에서 증발시키고, 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=90:10-70:30)로 정제하여, 3-(4-하이드록시부틸)페놀을 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.76-1.57 (4H, m), 2.59 (2H, t, J=7.0Hz), 3.67 (2H, t, J=6.5Hz), 5.60 (1H, brs), 6.67-6.64 (2H, m), 6.74 (1H, d, J=7.5Hz), 7.16-7.11 (1H, m) .

<1070>

하기 화합물(들)을 제조예 58과 유사한 방식으로 얻었다.

<1072>

제조예 58-1

<1073>

1-(tert-부톡시카보닐)-1H-인돌-3-카복실산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70 (9H, s), 7.32-7.44 (2H, m), 8.16-8.24 (2H, m), 8.39 (1H, s) ..

<1074>

제조예 58-2

<1076> tert-부틸 4-(3-에톡시-3-옥소프로필)-1H-인돌-1-카복실레이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67 (9H, s), 2.71 (2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 3.20 (2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 3.67 (3H, s), 6.63 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=8.2, 7.3\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

<1077>

제조예 58-3

<1079> 2-플루오로-5-(3-하이드록시프로필)페놀.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3-\text{CD}_3\text{OD}$ (10:1), δ): 1.76-1.88 (2H, m), 2.60 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.60 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.60 (1H, ddd, $J=8.0, 4.5, 2.2\text{Hz}$), 6.77 (1H, dd, $J=8.5, 2.2\text{Hz}$), 6.93 (1H, dd, $J=11.0, 8.0\text{Hz}$).

<1080>

제조예 58-4

<1082> N-(3,3-디페닐프로필)-N-[3-(2-하이드록시페닐)프로필]벤즈아미드.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-1.75 (1H, m), 1.96-1.93 (1H, m), 2.21-2.19 (1H, m), 2.43-2.34 (2H, m), 2.70-2.67 (1H, m), 3.18-3.17 (2H, m), 3.45-3.42 (1H, m), 3.56-3.52 (1H, m), 3.64, 3.99 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 5.28, 6.27 (1H, brs), 7.38-6.64 (19H, m).

<1083>

MS (ESI, m/z): 450 ($M+\text{H}$)⁺.

제조예 59

<1085> 혼합 용매 (THF:EtOAc=150mL:100mL)중에 (2E)-3-{3-[(1E)-3-에톡시-3-옥소-1-프로펜-1-일]페닐}아크릴산 (10.40 g)의 용액에 주변 온도에서 활성탄 (50% 습운, 1.6 g)상의 10% 팔라듐을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 압력하에서 주변 온도로 5시간 동안 교반하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과액을 진공에서 증발시켜 3-[3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐]프로판산 (10.57 g)을 무색 오일로 제공하였다.

<1086>

MS (ESI, m/z): 249($M-\text{H}$)⁻.

<1087>

하기 화합물(들)을 제조예 59와 유사한 방식으로 얻었다.

<1088>

제조예 59-1

<1089>

에틸 3-(2-플루오로-5-메톡시페닐)프로파노에이트.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.15 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.60 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.83 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.71 (3H, s), 4.05 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.7-7.1 (3H, m).

<1090>

MS (ESI, m/z): 249 ($M+\text{Na}$)⁺.

<1091>

제조예 60

<1092>

EtOH (20 mL)중에 5-(디페닐메틸)-1-[3-(3-하이드록시페닐)프로필]파리딘-2(1H)-온 (1 g)에 디옥소플래티늄 (dioxoplatinum) (70 mg)을 주변 온도에서 첨가하고, 혼합물을 주변 온도에서 수소 압력하에서 1일간 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하였다. 여과액을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (n -헥산:EtOAc=1:3)로 정제하여, 5-(디페닐메틸)-1-[3-(3-하이드록시페닐)프로필]파페리딘-2-온 (550 mg)을 황색 오일로 제공하였다.

<1093>

MS (ESI, m/z): 422($M+\text{Na}$)⁺

<1094>

제조예 61

<1095>

1-{3-[3-(벤질옥시)페닐]-5-(디페닐메틸)파리딘-2(1H)-온 (200 mg) 및 TFA (3.0 mL)의 혼합물에 1,2,3,4,5-펜타메틸벤젠 (305 mg)을 주변 온도에서 첨가하였다. 12시간 동안 교반한 후, 얻어진 혼합물을 진공

에서 증발시키고, 10% K_2CO_3 수용액을 잔류물에 첨가하였다. 수용액을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=1:1-1:2)로 정제하여, 5-(디페닐메틸)-1-[3-(3-하이드록시페닐)프로필]페리딘-2(1H)-온 (147 mg)을 무색 오일로 제공하였다.

<1096> MS(ESI, m/z): 418(M+Na)⁺.

제조예 62

<1098> DCM (6 mL)중에 tert-부틸 4-[(1E)-3-하이드록시-1-프로펜-1-일]-1H-인돌-1-카복실레이트 (300 mg) 및 TEA (167 mg)의 용액에 0°C에서 메탄설포닐 클로라이드 (138 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 7시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 연속 세척하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 tert-부틸 4-[(1E)-3-클로로-1-프로펜-1-일]-1H-인돌-1-카복실레이트를 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.68 (9H, s), 4.32 (2H, d, J=7.0Hz), 6.44 (1H, dt, J=1
5.5, 7.0Hz), 6.74 (1H, d, J=3.5Hz), 7.00 (1H, d, J=15.5Hz), 7.30 (1H, t
, J=7.5Hz), 7.37 (1H, d, J=7.5Hz), 7.63 (1H, d, J=3.5Hz), 8.07 (1H, d, J
=7.5Hz).

<1099>

하기 화합물(들)을 제조예 62와 유사한 방식으로 얻었다.

제조예 62-1

<1102> tert-부틸 4-(클로로메틸)-1H-인돌-1-카복실레이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.68 (9H, s), 4.86 (2H, s), 6.74 (1H, d, J=3.5Hz), 7.3
1-7.22 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=3.5Hz), 8.15 (1H, d, J=8.0Hz).

제조예 62-2

<1105> 1-(2-클로로에틸)-5-(디페닐메틸)-2(1H)-페리디논.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.84 (2H, t, J=5.6Hz), 4.12 (2H, t, J=5.6Hz), 5.26 (1
H, s), 6.53 (1H, d, J=9.0Hz), 6.80 (1H, d, J=2.5Hz), 7.08-7.40 (11H, m).

<1106> MS(ESI, m/z): 324 (M+H)⁺.

제조예 62-3

<1108> 에틸 {3-[(1E)-3-클로로-1-프로펜-1-일]페녹시}아세테이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.3 (3H, t, J=7.0Hz), 4.32-4.23 (4H, m), 4.63 (2H, s)
, 6.30 (1H, dt, J=15.0, 7.0Hz), 6.62 (1H, d, J=15.0Hz), 6.87-6.80 (1H,
m), 6.94 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=7.0Hz), 7.28-7.23 (1H, m).

제조예 63

<1111> DCM (6.6 mL)중에 tert-부틸 4-[4-(하이드록시메틸)-1,3-옥사졸-2-일]-1H-인돌-1-카복실레이트 (330 mg) 및 PPh₃ (330 mg)의 용액에 주변 온도에서 사브롬화탄소 (418 mg)를 조금씩 첨가하고, 혼합물을 같은 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공에서 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=5:1)로 정제하여, tert-부틸 4-[4-(브로로메틸)-1,3-옥사졸-2-일]-1H-인돌-1-카복실레이트 (396 mg)를 백색 고체로 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.69 (9H, s), 4.50 (2H, s), 7.39 (1H, dd, J=7.6, 8.3Hz), 7.44 (1H, d, J=3.7Hz), 7.72 (1H, d, J=3.7Hz), 7.78 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=7.6Hz), 8.31 (1H, d, J=8.3Hz).

<1112> MS (ESI, m/z) : 377 (M+H)⁺.

제조예 64

<1114> 아세톤 (1.55 L)중에 에틸 (3-{3-[((메틸설포닐)옥시]프로필)페녹시}아세테이트 (155 g)의 용액에 주변 온도에서 요오드화나트륨 (293.7 g)을 첨가하고, 혼합물을 같은 온도에서 18시간 동안 교반하였다. EtOAc (1 L)를 주변 온도에서 혼합물에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 물 및 염수로 연속 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 에틸 [3-(3-아이오도프로필)페녹시]아세테이트 (142 g)를 적색 오일로 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.31 (3H, t, J=7.1Hz), 2.05-2.17 (2H, m), 2.71 (2H, t, J=7.3Hz), 3.16 (2H, t, J=6.8Hz), 4.28 (2H, q, J=7.1Hz), 4.62 (2H, s), 6.70-6.80 (2H, m), 6.84 (1H, d, J=7.7Hz), 7.21 (1H, t, J=7.7Hz).

<1115> MS (ESI, m/z) : 349 (M+H)⁺.

<1116> 하기 화합물(들)을 제조예 64와 유사한 방식으로 얻었다.

제조예 64-1

<1118> 에틸 {[2-(아이오도메틸)-2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일]옥시}아세테이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.29 (3H, t, J=7.1Hz), 2.6-2.9 (3H, m), 3.05-3.25 (2H, m), 3.25-3.45 (2H, m), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 4.63 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=8.1Hz), 6.84 (1H, d, J=7.5Hz), 7.1 (1H, dd, J=8.1, 7.5Hz).

제조예 64-2

<1121> 메틸 3-[3-(3-아이오도프로필)페녹시]프로파노에이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.12 (2H, quint, J=7.4Hz), 2.70 (2H, t, J=7.4Hz), 2.81 (2H, t, J=6.4Hz), 3.17 (2H, t, J=7.4Hz), 3.74 (3H, s), 4.25 (2H, t, J=6.4Hz), 6.74-6.82 (3H, m), 7.20 (1H, dd, J=7.5, 8.8Hz).

제조예 64-3

<1124> 1-(벤질옥시)-3-(3-아이오도프로필)벤젠.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.07-2.16 (2H, m), 2.70 (2H, t, J=7.2Hz), 3.15 (2H, t, J=7.2Hz), 5.05 (2H, s), 6.77-6.85 (3H, m), 7.17-7.46 (6H, m).

제조예 64-4

<1127> 에틸 [3-(3-아이오도프로포시)페녹시]아세테이트.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.21 (3H, t, J=7.1Hz), 2.1-2.2 (2H, m), 3.37 (2H, t, J=6.8Hz), 4.00 (2H, t, J=5.9Hz), 4.16 (2H, q, J=7.1Hz), 4.75 (2H, s), 6.4-6.6 (3H, m), 7.18 (1H, t, J=8.5Hz).

<1128> MS (ESI, m/z) : 387 (M+Na)⁺.

제조예 64-5

<1130> 메틸 [4-플루오로-3-(3-아이오도프로필)페녹시]아세테이트.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ: 1.21 (3H, t, J=7.1Hz), 1.9-2.1 (2H, m), 2.6-2.7 (2H, m), 3.25 (2H, t, J=6.8Hz), 4.16 (2H, q, J=7.1Hz), 4.75 (2H, s), 6.7-7.1 (3H, m).

MS (ESI, m/z) : 389 (M+Na)⁺.

제조예 64-6

<1133> 메틸 (2S)-2-[4-플루오로-3-(3-아이오도프로필)페녹시]프로파노에이트.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ: 1.48 (3H, d, J=6.7Hz), 1.9-2.1 (2H, m), 2.6-2.7 (2H, m), 3.2-3.3 (2H, m), 3.67 (3H, s), 4.95 (1H, q, J=6.7Hz), 6.7-7.1 (3H, m).

MS (ESI, m/z) : 389 (M+Na)⁺.

제조예 64-7

<1136> 메틸 4-[4-플루오로-3-(3-아이오도프로필)페녹시]부타노에이트.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ: 1.18 (3H, t, J=7.1Hz), 1.9-2.1 (4H, m), 2.44 (2H, t, J=7.3Hz), 2.6-2.7 (2H, m), 3.26 (2H, t, J=6.8Hz), 3.94 (2H, t, J=6.3Hz), 4.06 (2H, q, J=7.1Hz), 6.7-7.1 (3H, m).

MS (ESI, m/z) : 417 (M+Na)⁺.

제조예 64-8

<1139> 메틸 (2S)-2-[3-(4-아이오도부틸)페녹시]프로파노에이트.

MS (ESI, m/z) : 385 (M+Na)⁺.

제조예 64-9

<1142> 메틸 (2R)-2-[3-(3-아이오도프로필)페녹시]프로파노에이트.

MS (ESI, m/z) : 371 (M+Na)⁺.

제조예 64-10

<1145> 메틸 4-[3-(3-아이오도프로필)페녹시]부타노에이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 2.04-2.15 (4H, m), 2.52 (2H, t, J=7.3Hz), 2.69 (2H, t, J=7.3Hz), 3.17 (2H, t, J=6.8Hz), 4.00 (2H, t, J=6.1Hz), 4.15 (2H, q, J=7.1Hz), 6.73-6.79 (3H, m), 7.17-7.22 (1H, m).

MS (ESI, m/z) : 399 (M+Na)⁺.

제조예 64-11

<1148> 메틸 (2S)-2-[3-(3-아이오도프로필)페녹시]프로파노에이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ: 1.62 (3H, d, J=6.8Hz), 2.04-2.14 (2H, m), 2.66-2.73 (2H, m), 3.11-3.18 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.77 (1H, q, J=6.8Hz), 6.67-6.75 (2H, m), 6.81-6.83 (1H, m), 7.20 (1H, t, J=7.9Hz).

MS (ESI, m/z) : 371 (M+Na)⁺.

제조예 64-12

<1151> 에틸 [3-(4-아이오도부틸)페녹시]아세테이트.

<1152> MS(ESI, m/z): 385(M+Na)⁺.

<1153> 제조예 64-13

<1154> 에틸 4-{3-[2-(아이오도에틸)설파닐]페녹시}부타노에이트.

<1155> MS(ESI, m/z): 417(M+Na)⁺.

<1156> 제조예 65

<1157> DCM (100 mL)중에 에틸 3-[3-(3-하이드록시프로필)페닐]프로파노에이트 (5.20 g)의 용액에 주변 온도에서 TEA (4.3 mL)를 첨가하였다. 메탄설포닐 클로라이드 (2.0 mL)를 혼합물에 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 같은 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 톨루エン과 공비혼합화 (azeotropize)하고, 미정제 메탄설포네이트를 아세톤 (120 mL)중에 용해시켰다. 아세톤중에 메탄설포네이트의 용액에 주변 온도에서 요오드화나트륨 (13.2 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 같은 온도에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시키고, 물로 회석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=9:1)로 정제하여, 에틸 3-[3-(3-아이오도프로필)페닐]프로파노에이트 (5.79 g)를 무색 오일로 제공하였다.

<1158> MS(ESI, m/z): 369(M+Na)⁺.

<1159> 하기 화합물(들)을 제조예 65와 유사한 방식으로 얻었다.

<1160> 제조예 65-1

<1161> 에틸 (2S)-2-{3-[3-(3-아이오도프로필)설파닐]페녹시}프로파노에이트.

<1162> MS(ESI, m/z): 403(M+Na)⁺.

<1163> 제조예 66

<1164> MeCN중에 tert-부틸 3-(3-하이드록시프로필)-1H-인돌-1-카복실레이트의 교반 용액에 주변 온도에서 이미다졸 (44 mg), PPh₃ (129 mg) 및 요오드 (124 mg)를 첨가하였다. 3시간 후, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=15:1)로 정제하여, tert-부틸 3-(3-아이오도프로필)-1H-인돌-1-카복실레이트 (63 mg)를 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.67 (9H, s), 1.93-2.27 (2H, m), 2.82 (2H, t, J=7.2Hz
, 3.24 (2H, t, J=6.8Hz), 7.2-7.35 (2H, m), 7.41 (1H, brs), 7.53 (1H, d,
J=7.7Hz), 8.12 (1H, d, J=7.7Hz).

<1165> 하기 화합물(들)을 제조예 66과 유사한 방식으로 얻었다.

<1166> 제조예 66-1

<1168> tert-부틸 4-(3-아이오도프로필)-1H-인돌-1-카복실레이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.67 (9H, s), 2.15-2.26 (2H, m), 2.98 (2H, t, J=7.4Hz
, 3.19 (2H, t, J=7.4Hz), 6.65 (1H, d, J=3.6Hz), 7.06 (1H, d, J=7.3Hz),
7.24 (1H, t, J=8.3, 7.3Hz), 7.61 (1H, d, J=3.6Hz), 8.02 (1H, d, J=8.3Hz
).

<1169> 제조예 66-2

에틸 [2-플루오로-5-(3-아이오도프로필)페녹시]아세테이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t, J=7.3Hz), 2.07 (2H, m), 2.67 (2H, t, J=6.5Hz), 3.14 (2H, t, J=6.5Hz), 4.28 (2H, q, J=7.3Hz), 4.69 (2H, s), 6.75-6.82 (2H, m), 6.96-7.05 (1H, m).

6

제조예 67

MeCN (6.4 mL) 중에 메틸 3-(1H-인돌-3-일)프로피오네이트 (320 mg)의 교반 용액에 주변 온도에서 디-t-부틸 디카보네이트 (0.412 g) 및 DMAP (0.02 g)을 첨가하였다. 3시간 후, 혼합물에 물을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (n -헥산:EtOAc=5:1)로 정제하여, tert-부틸 3-(3-메톡시-3-옥소프로필)-1H-인돌-1-카복실레이트를 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.67 (9H, s), 2.73 (2H, t, J=8.2 Hz), 3.04 (2H, t, J=8.2 Hz), 3.70 (3H, s), 7.2-7.4 (3H, m), 7.53 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.12 (1H, d, J=7.6 Hz).

$J=7.6\text{ Hz}$) .

제조예 68

MeCN (20 mL) 중에 4-포르밀인돌 (1.0 g) 및 DMAP (841 mg)의 용액에 주변 온도에서 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (1.5 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc 중에 용해시켰다. 용액을 물 및 염수로 연속 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 *tert*-부틸 4-포르밀-1H-인돌-1-카복실레이트를 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.69 (9H, s), 7.40 (1H, d, J=3.5Hz), 7.47 (1H, t, J=7.5Hz), 7.77 (1H, d, J=3.5Hz), 8.48 (1H, d, J=7.5Hz), 10.24 (1H, s).

MS (ESI, m/z) : 246 (M+H)⁺.

하기 화합물(들)을 제조예 68과 유사한 방식으로 얻었다.

제조예 68-1

3-벤질 1-tert-부틸 1H-인돌-1,3-디카복실레이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.68 (9H, s), 5.40 (2H, s), 7.28-7.52 (7H, m), 8.12-8.20 (2H, m), 8.31 (1H, s).

제조예 69

tert-부틸 4-[{2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-페리디닐]에틸}아미노]카보닐]-1-인돌린카복실레이트 (142 mg) 및 TFA (4.0 mL)의 혼합물을 주변 온도에서 10분간 방치하였다. 얻어진 혼합물을 진공에서 증발시키고, 잔류물에 포화 NaHCO₃ 수용액 (5.0 mL)을 첨가하였다. 수용액을 EtOAc (10 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 N-{2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-페리디닐]에틸}-4-인돌린카복스아미드 (96 mg)를 노란색 무정형으로 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.32 (2H, t, J=8.4 Hz), 3.57 (2H, t, J=8.4 Hz), 3.68–3.76 (2H, m), 4.08–4.19 (2H, m), 5.22 (1H, s), 6.55 (1H, d, J=9.4 Hz), 6.71 (1H, d, J=7.7 Hz), 6.81 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.87 (1H, d, J=7.7 Hz), 6.99–7.10 (5H, m), 7.17–7.33 (9H, m).

MS (ESI, m/z) : 450 (M+H)⁺.

하기 학습물(들)을 제조예 69와 윤사학 박신으로 얹었다

<1187> 제조예 69-1

<1188> N-{2-[벤조일-(3,3-디페닐프로필)아미노]에틸}-4-인돌린카복스아미드.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.22-2.34 (2H, m), 3.17-3.28 (2H, m), 3.31-3.40 (2H, m), 3.52-3.61 (2H, m), 3.62-3.73 (3H, m), 3.75-3.83 (2H, m), 6.70 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.99-7.07 (4H, m), 7.10-7.42 (14H, m).

<1189> MS (ESI, m/z) : 504 (M+H)⁺.<1190> 제조예 70

EtOAc (675 μL)중에 tert-부틸 {2-[벤조일-(3,3-디페닐프로필)아미노]에틸}카바메이트 (225 mg)의 혼탁액에 주변 온도에서 4M HCl/EtOAc (1.23 mL)을 첨가하고, 혼합물을 같은 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 n-헥산 (5.0 mL)으로 희석하고, 침전물을 여과로 수집하고, 이어서 n-헥산 (10 mL)으로 세척하여 N-(2-아미노에틸)-N-(3,3-디페닐프로필)벤즈아미드 하이드로클로라이드 (166 mg)를 무색 결정으로 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.20-2.33 (2H, m), 2.98-3.14 (4H, m), 3.55-3.74 (3H, m), 7.03-7.45 (15H, m), 7.95-8.07 (2H, brs).

<1192> MS (ESI, m/z) : 359 (M+H)⁺.

<1193> 하기 화합물(들)을 제조예 70과 유사한 방식으로 얻었다.

<1194> 제조예 70-1

<1195> 1-(2-아미노에틸)-5-(디페닐메틸)파리딘-2(1H)-온 하이드로클로라이드.

<1196> MS (ESI, m/z) : 305 (M+H)⁺.<1197> 제조예 71

MeOH (5 mL)중에 tert-부틸 4-((1E)-3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]-1-프로펜-1-일)-1H-인돌-1-카복실레이트 (247 mg)의 용액에 주변 온도에서 1M NaOH 수용액 (1.5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 17시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 연속 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산: EtOAc =80:20-50:50)로 정제하여, 5-(디페닐메틸)-1-[(2E)-3-(1H-인돌-4-일)-2-프로펜-1-일]-2(1H)-파리디논을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.77 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 5.24 (1H, s), 6.40 (1H, dt, $J=15.5, 6.5\text{Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.64 (1H, m), 6.87 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 6.94-6.93 (1H, m), 7.35-7.09 (15H, m), 8.34 (1H, brs).

<1199> MS (ESI, m/z) : 417 (M+H)⁺.

<1200> 하기 화합물(들)을 제조예 71과 유사한 방식으로 얻었다.

<1201> 제조예 71-1

<1202> N-{2-[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]에틸}-1H-인돌-3-카복스아미드.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20-2.36 (2H, m), 3.16-3.32 (2H, m), 3.60-3.88 (5H, m), 6.96-7.40 (18H, m), 7.60-7.65 (1H, m), 8.16-8.24 (1H, m), 8.86-8.96 (1H, m).

<1203> MS (ESI, m/z) : 502 (M+H)⁺.<1204> 제조예 71-2

<1205> 5-(디페닐메틸)-1-(1H-인돌-4-일메틸)-2(1H)-파리디논.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.11 (1H, s), 5.35 (2H, s), 6.48 (1H, m), 6.58 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.77-6.76 (1H, m), 6.88 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.99-6.96 (4H, m), 7.25-7.08 (8H, m), 7.34 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.38 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 391 (M+H) $^+$.

제조예 71-3

<1208> 5-(디페닐메틸)-1-[3-(1H-인돌-3-일)프로필]-2(1H)-파리디논.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.08-2.20 (2H, m), 2.75 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.90 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.22 (1H, s), 6.53 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.72-6.76 (1H, m), 6.84-6.88 (1H, m), 7.05-7.4 (14H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.14 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 419 (M+H) $^+$.

제조예 71-4

<1211> 5-(디페닐메틸)-1-[3-(1H-인돌-4-일)프로필]-2(1H)-파리디논.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10-2.24 (2H, m), 2.90 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.90 (2H, t, J = 7.7 Hz), 5.22 (1H, s), 6.47-6.51 (1H, m), 6.53 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.74 (1H, d, J = 2.9 Hz), 6.81 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.04-7.36 (14H, m), 8.24-8.30 (1H, m).

MS (ESI, m/z) : 419 (M+H) $^+$.

제조예 71-5

<1214> N-(3,3-디페닐프로필)-N-[3-(1H-인돌-3-일)프로필]벤즈아미드.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.74-1.92 (1H, m), 1.95-2.25 (2H, m), 2.35-2.6 (2H, m), 2.73-2.88 (1H, m), 3.05-3.3 (2H, m), 3.35-3.5 (1H, m), 3.5-3.75 (1.5H, m), 3.9-4.05 (0.5H, m), 6.60-6.70 (0.5H, m), 6.9-7.65 (19.5H, m), 7.83-8.08 (1H, m).

MS (ESI, m/z) : 473 (M+H) $^+$.

제조예 71-6

<1217> N-(3,3-디페닐프로필)-N-[(2E)-3-(1H-인돌-4-일)-2-프로펜-1-일]벤즈아미드.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.31-2.29 (1H, m), 2.55-2.49 (2H, m), 3.25-3.22 (1H, m), 3.56-3.52 (1H, m), 4.04-4.00, 3.68-3.65 (1H, m), 4.40-4.38 (1H, m), 6.19-6.15 (0.5H, m), 6.42-6.38 (0.5H, m), 6.72-6.64 (2H, m), 7.02-6.84 (2H, m), 7.43-7.16 (16H, m), 8.30 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 471 (M+H) $^+$.

제조예 71-7

<1220> 5-(디페닐메틸)-1-{[2-(1H-인돌-4-일)-1,3-옥사졸-4-일]메틸}-2(1H)-파리디논.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 5.04 (2H, s), 5.42 (1H, s), 6.41 (1H, d, J=9.4Hz), 7.02 (1H, d, J=2.3Hz), 7.15-7.35 (12H, m), 7.48 (1H, d, J=2.3Hz), 7.52 (1H, t, J=2.3Hz), 7.58 (1H, d, J=8.1Hz), 7.64 (1H, d, J=7.4Hz), 8.11 (1H, s), 11.46 (1H, s).

<1221> MS (ESI, m/z) : 458 (M+H)⁺.

<1222> 제조예 71-8

<1223> N-(3,3-디페닐프로필)-N-{[2-(1H-인돌-4-일)-1,3-옥사졸-4-일]메틸}벤즈아미드.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.38-2.55 (2H, m), 3.31-3.41 (1H, m), 3.48-3.58 (1H, m), 3.94-4.05 (1H, m), 4.34-4.43 (1H, brs), 4.70-4.77 (1H, brs), 7.00-7.44 (16H, m), 7.50 (1H, d, J=8.4Hz), 7.62-7.69 (1H, m), 7.74-7.90 (2H, m), 8.38-8.47 (1H, m).

<1224> MS (ESI, m/z) : 512 (M+H)⁺.

<1225> 제조예 71-9

<1226> 3-{[2-(하이드록시메틸)사이클로헥실]메틸}페놀.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.80-1.80 (10H, m), 2.20 (1H, m), 2.50 (1H, m), 3.56-3.80 (2H, m), 6.60-6.80 (3H, m), 7.05-7.20 (1H, m).

<1227> 제조예 72

<1229> EtOAc (7.5 mL)중에 에틸 (4-{3-[tert-부톡시카보닐]아미노}프로필)페녹시)아세테이트 (2.5 g)의 용액에 주변 온도에서 4M HCl/EtOAc (10 mL)를 첨가하였다. 주변 온도에서 5시간 교반한 후, 혼합물을 진공에서 증발시켜 에틸 [4-(3-아미노프로필)페녹시]아세테이트 하이드로클로라이드를 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.21 (3H, t, J=7.0Hz), 1.87-1.77 (2H, m), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.74 (2H, t, J=7.5Hz), 4.16 (2H, q, J=7.0Hz), 4.74 (2H, s), 6.85 (2H, d, J=9.0Hz), 7.13 (2H, d, J=9.0Hz), 7.99 (2H, brs).

<1230>

<1231> 제조예 73

<1232> MeCN (12.7 mL)중에 3-(3-하이드록시프로필)페놀 (1.27 g)의 용액에 주변 온도에서 K₂CO₃ (1.73 g) 및 벤질 브로마이드 (1.05 mL)를 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 물 (15 mL)을 주변 온도에서 혼합물에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 EtOAc (20 mL, 2회)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여, 3-[3-(벤질옥시)페닐]-1-프로판올 (1.77 g)을 무색 오일로 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.64-1.75 (2H, m), 2.57 (2H, t, J=7.7Hz), 3.40 (2H, q, J=6.0Hz), 4.46 (1H, t, J=5.2Hz), 5.07 (2H, s), 6.75-6.86 (3H, m), 7.18 (1H, t, J=7.9Hz), 7.29-7.48 (5H, m).

<1233>

<1234> 제조예 74

<1235> 아세톤 (20 mL)중에 3-(2-하이드록시에틸)페놀 (1.0 g) 및 K₂CO₃ (1.5 g)의 용액에 주변 온도에서 (브로모메틸)벤젠 (1.49 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 같은 온도에서 17시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 연속 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=90:10-

70:30)로 정제하여 2-[3-(벤질옥시)페닐]에탄올을 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.85 (2H, t, J=7.0Hz), 3.86 (2H, brs), 5.07 (2H, s), 6
.89-6.83 (3H, m), 7.25-7.22 (1H, m), 7.46-7.33 (5H, m).

<1236> MS (ESI, m/z) : 229 (M+H)⁺.

<1237> 하기 화합물(들)을 제조예 74와 유사한 방식으로 얻었다.

<1238> 제조예 74-1

<1239> 3-[2-(벤질옥시)페닐]-1-프로판올.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.63 (1H, t, J=6.0Hz), 1.91-1.82 (2H, m), 2.78 (2H, d
d, J=7.0, 7.0Hz), 3.59 (2H, q, J=6.0Hz), 5.09 (2H, s), 6.94-6.90 (2H, m
, 7.20-7.15 (2H, m), 7.46-7.33 (5H, m).

<1240> MS (ESI, m/z) : 243 (M+H)⁺.

<1241> 제조예 74-2

<1242> 벤질 3-(벤질옥시)-4-플루오로벤조에이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.17 (2H, s), 5.34 (2H, s), 7.13 (1H, dd, J=10.6, 8.4H
z), 7.34-7.46 (10H, m), 7.68 (1H, ddd, J=8.4, 4.5, 2.2Hz), 7.74 (1H, dd
, J=8.0, 1.7Hz).

<1244> 제조예 75

혼합 용매 (EtOH:THF=4.4mL:2.2mL)중에 2-{2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-페리디닐]에틸}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (295 mg)의 용액에 히드라진 수화물 (329 μL)을 첨가하고, 혼합물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공에서 증발시키고, 잔류물을 클로로포름 (10 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름:MeOH=99:1-96:4)로 정제하여, 1-(2-아미노에틸)-5-(디페닐메틸)-2(1H)-페리디논 (154 mg)을 무색 결정으로 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.72 (2H, t, J=6.4Hz), 3.76 (2H, t, J=6.4Hz), 5.35
(1H, s), 6.36 (1H, d, J=9.4Hz), 7.05-7.40 (12H, m).

<1247> 제조예 76

MeOH (2.3 mL)중에 3-[({2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-페리디닐]에틸}아미노)카보닐]페닐 아세테이트 (77.0 mg)의 용액에 주변 온도에서 K₂CO₃ (68.4 mg)을 조금씩 첨가하고, 혼합물을 같은 온도에서 15분간 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물 (5.0 mL)로 희석하고, 수용액을 EtOAc (10.0 mL)로 추출하였다. 유기층을 1M HCl 수용액, 포화 NaHCO₃ 수용액 및 염수로 연속 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 N-{2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-페리디닐]에틸}-3-하이드록시벤즈아미드 (70 mg)를 흑색이 도는 백색 무정형 분말로 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.68-3.77 (2H, m), 4.11-4.20 (2H, m), 5.22 (1H, s), 6
.59 (1H, d, J=9.4Hz), 6.83 (1H, d, J=1.8Hz), 6.98-7.08 (5H, m), 7.18-7
.34 (9H, m), 7.40 (1H, s), 7.72 (1H, t, J=4.8Hz), 8.36-8.44 (1H, brs).

<1249> MS (ESI, m/z) : 425 (M+H)⁺.

<1250> 제조예 77

MeOH (1.38 mL)중에 5-(디페닐메틸)-1-[2-(테트라하이드로-2H-페란-2-일옥시)에틸]-2(1H)-페리디논 (46 mg)의 교반 용액에 주변 온도에서 페리디늄 p-톨루엔설포네이트 (9 mg)를 첨가하였다. 48시간 후, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트상에서 건조시키고, 여과하고, 진공

에서 증발시켰다. 잔류물을 분취 박막 크로마토그래피 (클로로포름:EtOAc=1:2)로 정제하여, 5-(디페닐메틸)-1-(2-하이드록시에틸)-2(1H)-파리디논 (20 mg)을 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.72-3.80 (1H, m), 3.83-3.92 (2H, m), 4.02 (2H, t, J=4.4Hz), 5.25 (1H, s), 6.53 (1H, d, J=9.5Hz), 6.83 (1H, d, J=2.7Hz), 7.08-7.36 (11H, m).

<1252> MS (ESI, m/z) : 306 (M+H)⁺.

<1253> 하기 화합물(들)을 제조예 77과 유사한 방식으로 얻었다.

<1254> 제조예 77-1

<1255> 에틸 [4-(3-하이드록시프로포록시)-1H-인돌-1-일]아세테이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=7.2Hz), 1.98 (1H, t, J=5.5Hz), 2.13 (2H, quint, J=5.8Hz), 3.93 (2H, q, J=5.5Hz), 4.20 (2H, q, J=7.2Hz), 4.29 (2H, t, J=5.8Hz), 4.81 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=8.0Hz), 6.63 (1H, d, J=3.3Hz), 6.88 (1H, d, J=8.0Hz), 7.00 (1H, d, J=3.3Hz), 7.13 (1H, t, J=8.0Hz).

<1256> MS (ESI, m/z) : 278 (M+H)⁺.

<1257> 제조예 77-2

<1258> 메틸 (2S)-2-{3-[3-(3-하이드록시프로필)설파닐]페녹시}프로파노에이트.

<1259> MS (ESI, m/z) : 293 (M+Na)⁺.

<1260> 제조예 78

<1261> EtOH (34.5 mL)중에 에틸 {3-[3-(테트라하이드로-2H-페란-2-일옥시)프로포록시]페녹시}아세테이트 (3.54 g, 미정제)의 용액에 주변 온도에서 1M HCl 수용액 (20.4 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 수용액으로 중화하고, 진공에서 증발시켰다. 얻어진 잔류물을 EtOAc (50 mL)중에 용해시키고, 염수 (30 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 제공하였다. 미정제 오일을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=2:1-1:1)로 정제하여, 에틸 [3-(3-하이드록시프로포록시)페녹시]아세테이트 (2.1 g)를 무색 오일로 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t, J=7.1Hz), 2.0-2.1 (2H, m), 3.86 (2H, t, J=6.0Hz), 4.10 (2H, t, J=6.0Hz), 4.27 (2H, q, J=7.1Hz), 4.60 (2H, s), 6.4-6.6 (3H, m), 7.18 (1H, t, J=8.1Hz).

<1262> MS (ESI, m/z) : 277 (M+Na)⁺.

<1263> 하기 화합물(들)을 제조예 78과 유사한 방식으로 얻었다.

<1264> 제조예 78-1

<1265> 6-(디페닐메틸)-2-(2-하이드록시에틸)파리다진-3(2H)-온.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.64-3.68 (2H, m), 4.06 (2H, t, J=6.2Hz), 4.78 (1H, t, J=5.8Hz), 5.53 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=9.5Hz), 6.87-7.35 (11H, m).

<1266> MS (ESI, m/z) : 329 (M+Na)⁺.

<1267> 제조예 78-2

<1268> 6-(디페닐메틸)-2-(3-하이드록시프로필)파리다진-3(2H)-온.

<1269> MS(ESI, m/z): 343(M+Na)⁺.

제조예 78-3

<1271> 5-(디페닐메틸)-1-(3-하이드록시프로필)파리딘-2(1H)-온.

<1272> MS(ESI, m/z): 342(M+Na)⁺.

제조예 78-4

<1274> 5-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-1-(2-하이드록시에틸)파리딘-2(1H)-온.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.5-3.6 (2H, m), 3.85 (2H, t, J=5.4Hz), 4.83 (1H, t, J=5.1Hz), 5.40 (1H, brs), 6.3-6.4 (1H, m), 7.1-7.3 (10H, m).

MS (ESI, m/z): 364 (M+Na)⁺.

제조예 79

<1277> DMF (50 mL)중에 1H-인돌-4-올 (2.4 g)의 용액에 주변 온도에서 tert-부틸디메틸클로로실란 (2.7 g) 및 1H-아미다졸 (1.5 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 17시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공에서 증발시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척한 후, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=80:20-60:40)로 정제하여, 4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}-1H-인돌을 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.24 (6H, s), 1.06 (9H, s), 6.54-6.52 (1H, m), 6.60-6.58 (1H, m), 7.04-7.02 (2H, m), 7.11-7.09 (1H, m), 8.11 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 248 (M+H)⁺.

제조예 80

<1280> DMF (20 mL)중에 3-[3-(벤질옥시)페닐]-1-프로판올 (1.73 g)의 용액에 주변 온도에서 이미다졸 (1.07 g) 및 tert-부틸디메틸클로로실란 (1.83 g)을 첨가하고, 혼합물을 같은 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 주변 온도에서 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 두번 추출하였다. 유기층을 12% NaCl 수용액 및 염수로 연속 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 {3-[3-(벤질옥시)페닐]프로포시}(tert-부틸)디메틸실란 (2.96 g)을 무색 오일로 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.06 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.77-1.88 (2H, m), 2.64 (2H, t, J=7.7Hz), 3.62 (2H, t, J=6.4Hz), 5.04 (2H, s), 6.76-6.85 (3H, m),

7.18 (1H, t, J=7.7Hz), 7.30-7.45 (5H, m).

제조예 81

<1283> THF (17.7 mL)중에 메틸 (2E)-3-[3-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}프로필)페녹시]아크릴레이트 (1.77 g)의 용액에 주변 온도에서 THF (5.05 mL)중에 1.0M 태트라부틸암모늄 플루오라이드를 N₂ 기체 분위기하에서 첨가하고, 혼합물을 주변 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 1M HCl 수용액 (15 mL)을 주변 온도에서 혼합물에 첨가하였다. 유기층을 물 및 염수로 연속 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=2:1)로 정제하여, 메틸 (2E)-3-[3-(3-하이드록시프로필)페녹시]아크릴레이트 (1.02 g)를 무색 오일로 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.71 (2H, m), 2.63 (2H, t, J=7.9Hz), 3.40 (2H, q, J=6.1Hz), 3.65 (3H, s), 4.48 (1H, t, J=6.1Hz), 5.59 (1H, d, J=12.1Hz), 7.04 (3H, m), 7.33 (1H, t, J=7.9Hz), 7.85 (1H, d, J=12.1Hz).

제조예 82

<1286> THF (74 mL)중에 에틸 (4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}-1H-인돌-1-일)아세테이트 (3.7 g)의 용액에 주변 온도에서 테트라 n-부틸암모늄 플루오라이드 (3.5 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 같은 온도에서 7시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공에서 증발시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 용액을 물 및 염수로 연속 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=80:20-60:40)로 정제하여 에틸 (4-하이드록시-1H-인돌-1-일)아세테이트를 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t, J=7.0Hz), 4.21 (2H, q, J=7.0Hz), 4.82 (2H, s), 5.21 (1H, s), 6.53 (1H, d, J=8.0Hz), 6.61 (1H, d, J=3.5Hz), 6.85 (1H, d, J=8.0Hz), 7.03 (1H, d, J=3.5Hz), 7.08 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz).

MS (ESI, m/z) : 220 (M+H)⁺.

<1288> 하기 화합물(들)을 제조예 82와 유사한 방식으로 얻었다.

<1289> 제조예 82-1

<1290> 2-(하이드록시메틸)-4-인다놀.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.60-2.85 (3H, m), 2.90-3.15 (2H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 4.90-5.10 (1H, m), 6.61 (1H, d, J=8.0Hz), 6.80 (1H, d, J=7.4Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.0, 7.4Hz).

<1291>

<1292> 제조예 83

<1293> DCM (0.5 mL)중에 에틸 3-(2-플루오로-5-메톡시페닐)프로파노에이트 (100 mg)의 용액에 보란 트리브로마이드 (DCM중에 1M 용액, 1.33 mL)를 열음 냉각시키며 적가하였다. 5°C에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물에 EtOH (5 mL)에 이어서 물 (30 mL)을 첨가하고, EtOAc (40 mL)로 추출하였다. 유기층을 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜, 에틸 3-(2-플루오로-5-하이드록시페닐)프로파노에이트 (93 mg)를 무색 오일로 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.15 (3H, t, J=7.1Hz), 2.55 (2H, t, J=7.5Hz), 2.77 (2H, t, J=7.5Hz), 4.04 (2H, q, J=7.1Hz), 6.5-7.0 (3H, m), 9.27 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 235 (M+Na)⁺.

<1295> 하기 화합물(들)을 제조예 83과 유사한 방식으로 얻었다.

<1296> 제조예 83-1

<1297> 에틸 4-[(3-하이드록시페닐)설파닐]부타노에이트.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.17 (3H, t, J=7.1Hz), 1.80 (2H, tt, J=7.2, 7.3Hz), 2.42 (2H, t, J=7.3Hz), 2.92 (2H, t, J=7.1Hz), 4.05 (2H, q, J=7.1Hz), 6.56-6.59 (1H, m), 6.69-6.74 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J=7.9, 7.9Hz), 9.53 (1H, s).

MS (ESI, m/z) : 263 (M+Na)⁺.

<1299> 제조예 84

<1300> 1,2-디클로로에탄 (75 mL)중에 5-(2-브로모페닐)-2-메톡시피리딘 (7.2 g)의 용액에 주변 온도에서 알루미늄 클로라이드 (9.09 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 열음에 붓고, 혼합 용매 (THF:EtOAc=3:1)로 추출하고, 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (150 g)을 첨가하고, 여과액 및 실리카 겔의 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름:MeOH=97:3)로 정제하여, 5-(2-브로모페닐)피리딘-2(1H)-온 (4.72 g)을 노란색 결정으로 제공하였다.

<1301> MS(ESI, m/z): 248, 250(M-H)⁻

제조예 85

<1303> DCM (50 mL)중에 2-메톡시-5-(2'-메틸바이페닐-2-일)파리딘 (2.20 g)의 용액에 주변 온도에서 아이오도(트리메틸)실란 (5.0 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 4일간 교반하였다. 반응 혼합물에 염수 (50 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc:클로로포름=3:7)로 정제하여 5-(2'-메틸바이페닐-2-일)파리딘-2-올 (1.35 g)을 연노란색 결정으로 제공하였다.

<1304> MS(ESI, m/z): 260(M-H)⁻.

하기 화합물(들)을 제조예 85와 유사한 방식으로 얻었다.

제조예 85-1

<1307> 5-(2-퀴놀린-8-일페닐)파리딘-2-올.

<1308> MS(ESI, m/z): 321(M+Na)⁺.

제조예 86

<1310> THF (21.0 mL)중에 tert-부틸 4-([(1S)-1-(하이드록시메틸)-2-메톡시-2-옥소에틸]아미노}카보닐)-1H-인돌-1-카복실레이트 (2.09 g)의 용액에 주변 온도에서 부르게스 시약 (1.44 g)을 첨가하고, 혼합물을 70°C에서 45분간 교반하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc (60 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 수용액 및 염수로 연속 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=2:1)로 정제하여 tert-부틸 4-[(4S)-4-(메톡시카보닐)-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-2-일]-1H-인돌-1-카복실레이트 (1.35 g)를 무색 무정형으로 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.68 (9H, s), 3.84 (3H, s), 4.63 (1H, dd, J=8.7, 10.5 Hz), 4.73 (1H, dd, J=7.9, 8.7 Hz), 5.03 (1H, dd, J=7.9, 10.5 Hz), 7.30 (1H, d, J=3.7 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.67 (1H, d, J=3.7 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.0, 8.3 Hz), 8.33 (1H, d, J=8.3 Hz).

<1311> MS (ESI, m/z): 345 (M+H)⁺.

제조예 87

<1313> DCM (22.5 mL)중에 tert-부틸 4-[(4S)-4-(메톡시카보닐)-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-2-일]-1H-인돌-1-카복실레이트 (750 mg)의 용액을 0°C로 냉각시키고, 혼합물에 2,3,4,6,7,8,9,10-옥타하이드로파리미도[1,2-a]아제핀 (358 μL)을 첨가하였다. 그 후, 상기 혼합물에 5분에 걸쳐 브로모트리클로로메탄 (235 μL)을 적가하였다. 혼합물을 같은 온도에서 3.5시간 동안 및 주변 온도에서 16.5시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 포화 암모늄 클로라이드 수용액 (50 mL)으로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류한 고체를 EtOAc (2.0 mL)로 연마하여, tert-부틸 4-[4-(메톡시카보닐)-1,3-옥사졸-2-일]-1H-인돌-1-카복실레이트 (520 mg)를 무색 고체로 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.69 (9H, s), 3.98 (3H, s), 7.41 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.45 (1H, d, J=3.7 Hz), 7.73 (1H, d, J=3.7 Hz), 8.04 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.35 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.36 (1H, s).

<1314> MS (ESI, m/z): 343 (M+H)⁺.

제조예 88

<1316> 1,1-비스(4-플루오로페닐)아세톤 (2.4 g) 및 에틸 글리옥실레이트 (톨루엔중에 47% 용액, 2.1 g)의 혼합물을 130°C에서 3일간 교반하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시켰다. 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=4:1)로 정제하여, 에틸 5,5-비스(4-플루오로페닐)-2-하이드록시-4-옥소펜타노에이트 (800 mg)를

갈색 오일로 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.14 (3H, t, J=7.1Hz), 2.7-3.0 (2H, m), 4.05 (2H, q, J=7.1Hz), 4.3-4.5 (1H, m), 5.46 (1H, brs), 5.62 (1H, d, J=6.0Hz), 7.1-7.3 (8H, m).

MS (ESI, m/z) : 371 (M+Na)⁺.

제조예 89

<1319> DMF (3 mL)중에 5-(디페닐메틸)파리딘-2(1H)-온 (0.3 g) 및 N-클로로숙신이미드 (0.184 g)의 혼합물을 주변 온도에서 23시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 수용액에 끓고, 얻어진 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세척하여 3-클로로-5-(디페닐메틸)파리딘-2(1H)-온 (0.31 g)을 백색 분말로 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 5.42 (1H, s), 6.86 (1H, m), 7.09-7.55 (11H, m), 12.01 (1H, s).

MS (ESI, m/z) : 296 (M+H)⁺.

<1321> 하기 화합물(들)을 제조예 89와 유사한 방식으로 얻었다.

제조예 89-1

<1323> 3-클로로-5-(2'-메틸바이페닐-2-일)파리딘-2-올.

<1324> MS(ESI, m/z) : 318(M+Na)⁺.

제조예 90

<1326> N₂ 기체 분위기하에서, THF (9 mL)중에 리튬 알루미늄 하이드라이드 (0.703 g)의 교반한 혼합물에 0°C에서 THF (9 mL)중에 2-(3-메톡시벤질)사이클로헥산카복실산 (2.3 g)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간, 주변 온도에서 1시간, 60°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 혼합 용액 (1M HCl 수용액:THF=10:90)을 적가하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석하고, 디에틸에테르로 두번 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 혼합물을 박막 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=5:1)로 정제하여, [2-(3-메톡시벤질)사이클로헥실]메탄올 (1.74 g)을 연노란색 오일로 제공하였다.

<1327> MS(ESI, m/z) : 235(M+H)⁺.

제조예 91

<1329> 파리딘 (7.5 mL)중에 [2-(3-메톡시벤질)사이클로헥실]메탄올 (1.5 g)의 용액에 0°C에서 아세트산 무수물 (4.1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 및 주변 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1M HCl 수용액을 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 1M HCl 수용액, 포화 NaHCO₃ 수용액 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 [2-(3-메톡시벤질)사이클로헥실]메틸 아세테이트 (1.57 g)를 무색 오일로 제공하였다.

<1330> MS(ESI, m/z) : 277(M+H)⁺.

제조예 92

<1332> [2-(3-메톡시벤질)사이클로헥실]메틸 아세테이트 (66 mg), DL-메티오닌 (357 mg) 및 메탄설폰산 (1.55 mL)의 반응 혼합물을 주변 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디에틸에테르 및 물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 혼합물을 실리카 걸 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=5:1)로 정제하여, [2-(3-하이드록시벤질)사이클로헥실]메틸 아세테이트 (42 mg)를 무색 오일로 제공하였다.

<1333> MS(ESI, m/z) : 263(M+H)⁺.

실시예

실시예 1

<1334> MeOH (2.0 mL)중에 메틸 3-(3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]프로필)페녹시)프로파노에이트 (155 mg)의 용액에 주변 온도에서 1M NaOH 수용액 (0.482 mL)을 첨가하고, 혼합물을 주변 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 1M HCl 수용액으로 pH = 3으로 산성화하고, 클로로포름 (4.0 mL)으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 분취 박막 크로마토그래피 (클로로포름:MeOH=9:1)로 정제하여, 3-(3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]프로필)페녹시)프로판산 (27.8 mg)을 백색 결정으로 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.02 (2H, quint, J=7.3Hz), 2.59 (2H, t, J=7.3Hz), 2.82 (2H, t, J=6.4Hz), 3.83 (2H, t, J=7.3Hz), 4.30 (2H, t, J=6.4Hz), 5.25 (1H, s), 6.58 (1H, d, J=9.3Hz), 6.67 (1H, d, J=7.5Hz), 6.72-6.80 (3H, m), 7.08-7.17 (5H, m), 7.20 (1H, dd, J=2.6, 9.3Hz), 7.25-7.35 (6H, m).

MS (ESI, m/z) : 468 (M+H)⁺.

실시예 2

<1338> MeOH (1.5 mL)중에 에틸 (4-{(1E)-3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]-1-프로펜-1-일}-1H-인돌-1-일)아세테이트 (70 mg)의 용액에 주변 온도에서 1M NaOH 수용액 (0.2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 같은 온도에서 5시간 동안 교반하였다. 반응을 1M HCl 수용액 (0.2 mL)으로 퀸칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 물 및 염수로 연속 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름:MeOH=100:0-97:3)로 정제하여 (4-{(1E)-3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]-1-프로펜-1-일}-1H-인돌-1-일)아세트산을 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 4.70 (2H, d, J=6.0Hz), 5.02 (2H, s), 5.41 (1H, s), 6.47-6.38 (2H, m), 6.50 (1H, d, J=3.5Hz), 6.78 (1H, d, J=15.5Hz), 7.33-7.09 (14H, m), 7.43-7.39 (2H, m).

MS (ESI, m/z) : 475 (M+H)⁺.

<1340> 하기 화합물(들)을 실시예 2와 유사한 방식으로 얻었다.

실시예 3

<1342> (4-{(1E)-3-[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]-1-프로펜-1-일}-1H-인돌-1-일)아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.42-2.31 (2H, m), 2.89-2.83 (0.5H, m), 3.11-3.07 (1H, m), 3.74-3.72 (0.5H, m), 4.02-3.99 (2H, m), 4.30-4.28 (1H, m), 5.01 (2H, s), 6.34-6.22 (1H, m), 6.72-6.57 (2H, m), 7.42-7.06 (19H, m).

MS (ESI, m/z) : 529 (M+H)⁺.

실시예 4

<1345> (4-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]프로필}-1H-인돌-1-일)아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.90-2.04 (2H, m), 2.76 (2H, t, J=7.0Hz), 3.91 (2H, t, J=7.0Hz), 4.99 (2H, s), 5.39 (1H, s), 6.35 (1H, d, J=3.0Hz), 6.39 (1H, d, J=9.4Hz), 6.78 (1H, d, J=7.3Hz), 7.01 (1H, dd, J=8.0, 7.3Hz), 7.11-7.38 (14H, m).

MS (ESI, m/z) : 477 (M+H)⁺.

실시예 5

<1348> (3-{3-[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]프로필}-1H-인돌-1-일)아세트산.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta:1.70-2.00(2\text{H},\text{m}),2.05-2.25(1\text{H},\text{m}),2.30-2.55(2\text{H},\text{m}),2.60-2.80(1\text{H},\text{m}),3.00-3.25(2\text{H},\text{m}),3.35-3.65(2.5\text{H},\text{m}),3.90-4.05(0.5\text{H},\text{m}),4.53(2\text{H},\text{brs}),6.30-6.80(2.5\text{H},\text{m}),6.85-7.55(17.5\text{H},\text{m}).$

MS (ESI, m/z) : 531 (M+H)⁺.

실시예 6

<1351> {3-[{2-[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]에틸}아미노]카보닐]-1H-인돌-1-일}아세트산.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)\delta:2.20-2.52(2\text{H},\text{m}),3.04-3.76(7\text{H},\text{m}),5.06(2\text{H},\text{s}),7.00-7.48(17\text{H},\text{m}),7.80-8.24(3\text{H},\text{m}).$

MS (ESI, m/z) : 560 (M+H)⁺.

실시예 7

<1354> (4-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]프로폭시}-1H-인돌-1-일)아세트산.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)\delta:2.08-2.20(2\text{H},\text{m}),3.96-4.40(4\text{H},\text{m}),4.98(2\text{H},\text{s}),5.20(1\text{H},\text{s}),6.36-6.43(2\text{H},\text{m}),6.44-6.52(1\text{H},\text{m}),6.95-7.08(6\text{H},\text{m}),7.10-7.28(9\text{H},\text{m}).$

MS (ESI, m/z) : 493 (M+H)⁺.

실시예 8

<1357> (4-{2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]에톡시}-1H-인돌-1-일)아세트산.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)\delta:4.25(4\text{H},\text{m}),4.93(2\text{H},\text{brs}),5.38(1\text{H},\text{s}),6.08(1\text{H},\text{d},J=3.4\text{Hz}),6.37(1\text{H},\text{d},J=9.1\text{Hz}),6.45(1\text{H},\text{dd},J=5.6,2.6\text{Hz}),6.90-7.00(2\text{H},\text{m}),7.08-7.35(12\text{H},\text{m}),7.38-7.42(1\text{H},\text{m}).$

MS (ESI, m/z) : 479 (M+H)⁺.

실시예 9

<1360> (4-{[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]메틸}-1H-인돌-1-일)아세트산.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)\delta:5.02(2\text{H},\text{s}),5.29(2\text{H},\text{s}),5.33(2\text{H},\text{s}),6.45-6.41(2\text{H},\text{m}),6.75(1\text{H},\text{d},J=7.0\text{Hz}),7.08-7.02(5\text{H},\text{m}),7.34-7.18(10\text{H},\text{m}).$

MS (ESI, m/z) : 449 (M+H)⁺.

실시예 10

<1363> MeOH (1.0 L)중에 에틸 (3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]프로필}페녹시)아세테이트 (113 g)의 용액에 0°C에서 1M NaOH 수용액 (352 mL)을 첨가하고, 혼합물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 증발시키고, 0°C에서 1M HCl 수용액 (360 mL)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 클로로포름 (3 L)으로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 연속 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 EtOH로부터 결정화하였다. 결정 (100 g)을 주변 온도에서 혼합 용매 (EtOH:물=1:2)에 3시간 동안 혼탁시키고, 여과로 수집하고, 물 (100 mL)로 두번 세척하였다. 결정 (92 g)을 ¹PrOH (1.25 L)로부터 재결정하여, (3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세트산 (69.7 g)을 무색 결정으로 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.01 (2H, quint, J=7.3Hz), 2.58 (2H, t, J=7.3Hz), 3.84 (2H, t, J=7.3Hz), 4.64 (2H, s), 5.26 (1H, s), 6.66 (1H, d, J=9.5Hz), 6.70 (1H, d, J=7.3Hz), 6.75-6.81 (3H, m), 7.08-7.35 (12H, m).

<1364> MS (ESI, m/z) : 454 (M+H)⁺.

<1365> 하기 화합물(들)을 실시예 10과 유사한 방식으로 얻었다.

<1366> 실시예 11

<1367> {4-[({2-[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]에틸}아미노)카보닐]-1H-인돌-1-일}아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.21-2.33 (2H, m), 3.06-3.17 (2H, m), 3.28-3.45 (2H, m), 3.52-3.59 (1H, m), 3.62-3.74 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.88 (1H, s), 7.02-7.45 (18H, m), 7.55 (1H, d, J=8.2Hz), 8.35-8.45 (1H, brs).

<1368> MS (ESI, m/z) : 560 (M+H)⁺.

<1369> 실시예 12

<1370> (3-{4-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]부틸}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.62-1.60 (4H, m), 2.61-2.60 (2H, m), 3.83-3.82 (2H, m), 4.64 (2H, s), 5.25 (1H, s), 6.63 (1H, d, J=9.5Hz), 6.80-6.73 (4H, m), 7.09-7.07 (4H, m), 7.33-7.14 (8H, m).

<1371> MS (ESI, m/z) : 468 (M+H)⁺.

<1372> 실시예 13

<1373> (3-{3-[(2E)-(2-부테노일)(3,3-디페닐프로필)아미노]프로필}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.78-1.70 (5H, m), 2.27-2.18 (2H, m), 2.45-2.42 (2H, m), 3.26-3.17 (4H, m), 3.93-3.91 (1H, m), 4.63 (2H, s), 6.18, 5.92 (1H, d, J=14.5Hz), 6.74-6.56 (4H, m), 7.21-7.14 (3H, m), 7.35-7.29 (8H, m).

<1374> MS (ESI, m/z) : 427 (M+H)⁺.

<1375> 실시예 14

<1376> {3-[({2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]에틸}아미노)카보닐]페녹시}아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.46-3.58 (2H, m), 3.87-3.99 (2H, m), 4.72 (2H, s), 5.23 (1H, s), 6.38 (1H, d, J=9.5Hz), 6.86 (1H, d, J=2.0Hz), 6.92-7.02 (5H, m), 7.05-7.22 (6H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 8.55-8.65 (1H, m).

<1377> MS (ESI, m/z) : 483 (M+H)⁺.

<1378> 실시예 15

<1379> (3-{(1E)-3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]-1-프로펜-1-일}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.61-4.60 (4H, m), 5.27 (1H, s), 6.30-6.20 (1H, m), 6.42 (1H, d, J=15.0Hz), 6.92-6.69 (6H, m), 7.11-7.08 (5H, m), 7.32-7.17 (6H, m).

<1380> MS (ESI, m/z) : 452 (M+H)⁺.

실시예 16

(3-{3-[(사이클로펜틸카보닐)(3,3-디페닐프로필)아미노]프로필}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.71-1.23 (1H, m), 2.27-2.15 (2H, m), 2.46-2.40 (2H, m), 3.25-3.09 (4H, m), 3.94-3.87 (1H, m), 4.62 (2H, s), 6.77-6.69 (3H, m), 7.20-7.13 (3H, m), 7.36-7.27 (8H, m).

MS (ESI, m/z) : 500 (M+H)⁺.

실시예 17

(3-{3-[(3,3-디페닐프로필)(이소니코티노일)아미노]프로필}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.70-1.65 (1H, m), 1.85-1.81 (1H, m), 2.36-2.21 (3H, m), 2.59-2.54 (1H, m), 3.05-2.96 (2H, m), 3.50-3.45 (2H, m), 3.74, 4.02 (1H, t, J=7.5Hz), 4.64, 4.61 (2H, s), 6.82-6.55 (4H, m), 7.37-7.11 (12H, m), 8.57-8.52 (2H, m).

MS (ESI, m/z) : 509 (M+H)⁺.

실시예 18

{4-[{2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]에틸}아미노]카보닐]-1H-인돌-1-일}아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.54-3.64 (2H, m), 3.95-4.03 (2H, m), 5.07 (2H, s), 5.22 (1H, s), 6.39 (1H, d, J=9.4Hz), 6.89 (1H, d, J=3.1Hz), 6.93-7.05 (5H, m), 7.07-7.21 (8H, m), 7.37-7.44 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=8.2Hz), 8.38 (1H, t, J=5.4Hz).

MS (ESI, m/z) : 506 (M+H)⁺.

실시예 19

{3-[{[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]아세틸}아미노]메틸}페녹시]아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 4.26 (2H, d, J=5.7Hz), 4.55 (2H, s), 4.66 (2H, s), 5.36 (1H, s), 6.38 (1H, d, J=9.3Hz), 6.77 (1H, d, J=8.6Hz), 6.82-6.88 (2H, m), 7.12-7.37 (13H, m), 8.67 (1H, t, J=5.7Hz).

MS (ESI, m/z) : 483 (M+H)⁺.

실시예 20

(3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]프로필}-1H-인돌-1-일)아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.88-2.04 (2H, m), 2.62 (2H, t, J=7.5Hz), 3.91 (2H, t, J=6.9Hz), 4.92 (2H, s), 5.37 (1H, s), 6.38 (1H, d, J=9.4Hz), 6.9-7.5 (17H, m).

MS (ESI, m/z) : 477 (M+H)⁺.

실시예 21

<1397> (2-{3-[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]프로필}페녹시)아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ: 1.82-1.70 (2H, m), 2.33-2.20 (3H, m), 2.62-2.60 (1H, m), 3.14-3.06 (3H, m), 3.49-3.47 (1H, m), 4.02, 3.72 (1H, t, J=7.5Hz), 4.64, 4.59 (2H, s), 6.90-6.79 (3H, m), 7.37-7.10 (16H, m).

MS (ESI, m/z) : 508 (M+H)⁺.

<1398>

실시예 22

<1400> [(2-{[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]메틸}-2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)옥시]아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ: 2.1-3.1 (7H, m), 3.15-3.35 (2H, m), 3.4-3.75 (2.5H, m), 4.0-4.1 (0.5H, m), 4.55-4.7 (2H, m), 6.45-7.7 (18H, m).

MS (ESI, m/z) : 520 (M+H)⁺.

<1401>

하기 화합물(들)을 실시예 206과 유사한 방식으로 얻었다.

<1403>

실시예 23

<1404> 소듐 (5-{3-[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]프로필}-2-플루오로페녹시)아세테이트.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ: 1.50-1.84 (2H, m), 2.08-2.52 (4H, m), 2.95-3.80 (4.5H, m), 3.96-4.20 (2.5H, m), 6.30-7.48 (18H, m).

MS (ESI, m/z) : 526 (M+H)⁺.

<1406>

하기 화합물(들)을 실시예 10과 유사한 방식으로 얻었다.

<1407>

실시예 24

<1408> (3-{3-[아세틸(3,3-디페닐프로필)아미노]프로필}페녹시)아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ: 1.80-1.72 (2H, m), 1.90, 1.84 (3H, s), 2.30-2.23 (2H, m), 2.55-2.46 (2H, m), 3.16-3.07 (2H, m), 3.30-3.20 (2H, m), 3.89-3.80 (1H, m), 4.59 (2H, s), 6.74-6.69 (3H, m), 7.31-7.12 (11H, m).

MS (ESI, m/z) : 446 (M+H)⁺.

<1410>

실시예 25

<1411> [4-(4-{[N-벤조일-N-(3,3-디페닐프로필)아미노]메틸}-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인돌-1-일]아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ: 2.36-2.47 (2H, m), 3.21-3.45 (2H, m), 3.97-4.05 (1H, m), 4.35-4.44 (1H, m), 4.67-4.74 (1H, m), 5.11 (2H, s), 7.05-7.67 (18H, m), 7.73 (1H, d, J=8.4Hz), 7.93-7.99 (1H, m), 8.10-8.16 (1H, m).

MS (ESI, m/z) : 570 (M+H)⁺.

<1413>

실시예 26

<1414> [4-(2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-페리디닐]에틸)아미노]-1H-인돌-1-일]아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ: 3.90-4.08 (4H, m), 4.73 (2H, s), 5.2 (1H, s), 5.80-5.92 (1H, m), 6.05 (1H, d, J=6.6Hz), 6.37 (1H, d, J=9.4Hz), 6.45-6.53 (1H, m), 6.57 (1H, d, J=7.8Hz), 6.76-6.88 (1H, m), 6.92-7.30 (12H, m), 8.3 (1H, s).

MS (ESI, m/z) : 478 (M+H)⁺.

<1416> 실시예 27

(3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소-1(6H)-파리다지닐]프로필}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.95-1.91 (2H, m), 2.48-2.46 (2H, m), 4.01 (2H, t, J=7.5Hz), 4.62 (2H, s), 5.67 (1H, s), 6.72-6.69 (3H, m), 6.90 (1H, d, J=10.0Hz), 7.36-7.12 (12H, m).

MS (ESI, m/z) : 455 (M+H)⁺.

<1419> 실시예 28

(3-{3-[3-(3,3-디페닐프로필)(3-파리디닐카보닐)아미노]프로필}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.68-1.67 (1H, m), 1.84-1.82 (1H, m), 2.35-2.21 (3H, m), 2.58-2.56 (1H, m), 3.10-3.01 (3H, m), 3.51-3.46 (1H, m), 4.03, 3.74 (1H, t, J=7.5Hz), 4.64, 4.61 (2H, s), 6.83-6.55 (5H, m), 7.35-7.12 (10H, m), 7.68 (1H, d, J=7.5Hz), 8.49 (1H, s), 8.57 (1H, d, J=4.5Hz).

MS (ESI, m/z) : 509 (M+H)⁺.

<1422> 실시예 29

(3-{3-[3-(3,3-디페닐프로필)(2-파리디닐카보닐)아미노]프로필}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.83-1.72 (2H, m), 2.36-2.24 (3H, m), 2.59-2.54 (1H, m), 3.20-3.07 (3H, m), 3.49-3.44 (1H, m), 4.02, 3.74 (1H, t, J=7.5Hz), 4.64, 4.60 (2H, s), 6.57 (1H, d, J=9.5Hz), 6.82-6.65 (2H, m), 7.18-7.09 (8H, m), 7.46-7.27 (5H, m), 7.86-7.81 (1H, m), 8.49-8.44 (1H, m).

MS (ESI, m/z) : 509 (M+H)⁺.

<1425> 실시예 30

(2-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]프로필}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.11-2.01 (2H, m), 2.68 (2H, t, J=7.0Hz), 3.91 (2H, t, J=7.0Hz), 4.59 (2H, s), 5.24 (1H, s), 6.56 (1H, d, J=9.5Hz), 6.73 (1H, d, J=8.0Hz), 6.88-6.84 (2H, m), 7.18-7.01 (8H, m), 7.34-7.22 (5H, m).

MS (ESI, m/z) 454 (M+H)⁺.

<1428> 실시예 31

[(3'-{[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]메틸}-3-바이페닐일)옥시]아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 4.76 (2H, s), 5.13 (2H, s), 5.39 (1H, s), 6.43 (1H, d, J=9.5Hz), 6.94 (1H, dd, J=8.0, 2.0Hz), 7.14-7.12 (5H, m), 7.33-7.21 (9H, m), 7.42-7.39 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=2.0Hz), 7.56 (1H, d, J=7.5Hz).

MS (ESI, m/z) : 502 (M+H)⁺.

<1431> 실시예 32

<1432> (3-{3-[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]프로필}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.95-1.67 (2H, m), 2.69-2.18 (4H, m), 3.18-3.12 (2H, m), 3.52-3.40 (2H, m), 3.91-3.88, 3.66-3.61 (4H, m), 4.60, 4.58 (2H, s), 6.83-6.55 (4H, m), 7.01-6.96 (2H, m), 7.36-7.10 (13H, m).

MS (ESI, m/z) : 508 (M+H)⁺.

실시예 33

<1435> [3-(3-{(3,3-디페닐프로필)[(2E)-3-(4-페리디닐)-2-프로페노일]아미노}프로필}페녹시]아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.80-1.72 (2H, m), 2.38-2.24 (2H, m), 2.56-2.51 (2H, m), 3.48-3.27 (4H, m), 3.99-3.95 (1H, m), 4.64 (2H, s), 6.78-6.70 (3H, m), 7.19-7.16 (3H, m), 7.44-7.24 (9H, m), 7.58 (1H, brs), 7.71 (1H, brs), 8.70 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 534 (M+H)⁺.

실시예 34

<1438> (2E)-3-(2-{3-[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]프로필}페녹시)아크릴산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.79-1.63 (2H, m), 2.32-2.20 (4H, m), 2.58-2.56 (1H, m), 3.11-3.04 (2H, m), 3.49-3.46 (1H, m), 4.01, 3.71 (1H, t, J=7.5Hz), 5.32-5.23 (1H, m), 7.37-7.11 (19H, m), 7.73, 7.63 (1H, d, J=12.0Hz).

MS (ESI, m/z) : 520 (M+H)⁺.

실시예 35

<1441> (3-{3-[3,3-디페닐프로필](페녹시카보닐)아미노]프로필}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.84-1.77 (2H, m), 2.41-2.31 (2H, m), 2.57-2.50 (2H, m), 3.27-3.18 (4H, m), 3.98-3.96 (1H, m), 4.62 (2H, s), 6.79-6.70 (3H, m), 7.07 (2H, d, J=8.0Hz), 7.40-7.15 (14H, m).

MS (ESI, m/z) : 524 (M+H)⁺.

실시예 36

<1444> [4-(4-{[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-페리디닐]메틸}-옥사졸-2-일)-1H-인돌-1-일]아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 5.05 (2H, s), 5.12 (2H, s), 5.42 (1H, s), 6.41 (1H, d, J=9.4Hz), 7.03 (1H, d, J=3.1Hz), 7.15-7.35 (12H, m), 7.48 (1H, d, J=2.1Hz), 7.54 (1H, d, J=3.1Hz), 7.60 (1H, d, J=8.2Hz), 7.68 (1H, d, J=7.4Hz), 8.12 (1H, s).

MS (ESI, m/z) : 516 (M+H)⁺.

실시예 37

<1447> (4-{2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]에톡시}-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.40 (3H, s), 4.22 (2H, t, J=5.0Hz), 4.49 (2H, t, J=5.0Hz), 5.02 (2H, s), 5.34 (1H, s), 6.38 (1H, d, J=9.3Hz), 6.55 (1H, d, J=7.0Hz), 6.9-7.4 (14H, m), 13.3 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 492 (M-H)⁻.

<1449> 실시예 38

(3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소파리다진-1(6H)-일]프로포시}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.0-2.2 (2H, m), 3.92 (2H, t, J=6.0Hz), 4.16 (2H, t, J=6.7Hz), 4.62 (2H, s), 5.51 (1H, s), 6.3-6.5 (3H, m), 6.90 (1H, d, J=9.8Hz), 7.1-7.4 (12H, m), 12.97 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 469 (M-H)⁻.

<1450> 실시예 39

4-(3-{2-[3-(디페닐메틸)-6-옥소파리다진-1(6H)-일]에톡시}페녹시)부탄산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.8-2.0 (2H, m), 2.37 (2H, t, J=7.3Hz), 3.93 (2H, t, J=6.4Hz), 4.2-4.4 (4H, m), 5.53 (1H, s), 6.4-6.6 (3H, m), 6.92 (1H, d, J=9.4Hz), 7.1-7.4 (12H, m), 12.18 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 483 (M-H)⁻.

<1451> 실시예 40

(3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]프로포시}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.0-2.1 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=5.9Hz), 3.95 (2H, t, J=6.7Hz), 4.63 (2H, s), 5.28 (1H, s), 6.3-6.6 (4H, m), 7.0-7.3 (13H, m), 12.98 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 468 (M-H)⁻.

<1452> 실시예 41

(2R)-2-(3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)프로판산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.65 (3H, d, J=6.7Hz), 1.90-2.08 (2H, m), 2.48-2.63 (2H, m), 3.72-3.88 (2H, m), 4.78 (1H, q, J=6.7Hz), 5.27 (1H, s), 6.63-6.68 (2H, m), 6.72-6.80 (3H, m), 7.16-7.36 (12H, m).

MS (ESI, m/z) : 490 (M+Na)⁺.

<1453> 실시예 42

2-[3-(3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]프로필)설파닐]페녹시]프로판산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.67 (3H, d, J=6.8Hz), 1.75-1.87 (1H, m), 1.93-2.06 (1H, m), 2.60-2.68 (1H, m), 2.97-3.07 (1H, m), 3.54-3.63 (1H, m), 4.24-4.33 (1H, m), 4.71 (1H, q, J=6.8Hz), 5.26 (1H, s), 6.66-6.91 (4H, m), 7.05-7.35 (13H, m).

MS (ESI, m/z) : 522 (M+Na)⁺.

<1454> 실시예 43

<1465> (3-{3-[4-카바모일벤조일)(3,3-디페닐프로필)아미노]프로필}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.60-1.70 (1H, m), 1.83-1.84 (1H, m), 2.27-2.36 (3H, m), 2.57-2.29 (1H, m), 3.01-3.09 (3H, m), 3.45-3.48 (1H, m), 3.74, 4.02 (1H, t, J=7.1Hz), 4.59, 4.63 (2H, s), 6.55-6.82 (3H, m), 7.06-7.45 (14H, m), 7.84-8.04 (3H, m), 13.00 (1H, brs).

<1466> MS (ESI, m/z) : 573 (M+Na)⁺.

<1467> 실시예 44

<1468> (3-{3-[3,3-디페닐프로필)(4-플루오로벤조일)아미노]프로필}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.65-1.90 (2H, m), 2.15-2.40 (3H, m), 2.55-2.63 (1H, m), 3.00-3.15 (3H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.70-4.05 (1H, m), 4.63 (2H, s), 6.55-6.85 (3H, m), 7.13-7.34 (15H, m), 12.95 (1H, brs).

<1469> MS (ESI, m/z) : 548 (M+Na)⁺.

<1470> 실시예 45

<1471> (3-{3-[3,3-디페닐프로필)(3-티에닐카보닐)아미노]프로필}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.75-2.61 (5H, m), 3.26-4.00 (6H, m), 4.60 (2H, s), 6.66-6.74 (3H, m), 6.99-7.52 (14H, m).

<1472> MS (ESI, m/z) : 536 (M+Na)⁺.

<1473> 실시예 46

<1474> 4-(3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}-4-플루오로페녹시)부탄산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.8-2.0 (4H, m), 2.36 (2H, t, J=7.3Hz), 3.85 (2H, t, J=7.2Hz), 3.92 (2H, t, J=6.4Hz), 5.36 (1H, s), 6.37 (1H, d, J=9.4Hz), 6.7-7.4 (15H, m), 12.19 (1H, brs).

<1475> MS (ESI, m/z) : 498 (M-H)⁻.

<1476> 실시예 47

<1477> [3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}설포닐]페녹시]아세트산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.00-2.11 (2H, m), 3.06-3.12 (2H, m), 3.87-3.94 (2H, m), 4.73 (2H, s), 5.29 (1H, s), 6.70-6.84 (2H, m), 7.06-7.12 (4H, m), 7.24-7.54 (11H, m).

<1478> MS (ESI, m/z) : 540 (M+Na)⁺.

<1479> 실시예 48

<1480> 4-(3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)부탄산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.03 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.52-2.59 (4H, m), 3.86 (2H, t, J=7.4Hz), 4.04 (2H, t, J=6.1Hz), 5.26 (1H, s), 6.65-6.85 (5H, m), 6.98-7.34 (12H, m).

<1481> MS (ESI, m/z) : 504 (M+Na)⁺.

<1482> 실시예 49

<1483> 2-[3-(3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}설파닐)페녹시]프로판산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.67 (1.5H, d, J=6.6Hz), 1.68 (1.5H, d, J=6.6Hz), 1.80-2.08 (2H, m), 2.56-2.98 (2H, m), 3.68-4.08 (2H, m), 4.77 (0.5H, q, J=7.0Hz), 4.87 (0.5H, q, J=7.0Hz), 5.26 (0.5H, s), 5.27 (0.5H, s), 6.62-6.82 (4H, m), 7.07-7.46 (13H, m).

MS (ESI, m/z) : 538 (M+Na)⁺.

<1485> 실시예 50

<1486> 2-[3-(3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}설파닐)페녹시]프로판산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.68 (3H, d, J=6.7Hz), 1.88-2.11 (2H, m), 2.96-3.17 (2H, m), 3.78-3.92 (2H, m), 4.83 (1H, q, J=6.7Hz), 5.28 (1H, s), 6.62-6.80 (2H, m), 7.06-7.12 (4H, m), 7.21-7.53 (11H, m).

MS (ESI, m/z) : 554 (M+Na)⁺.

<1488> 실시예 51

<1489> [3-(6-{[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]메틸}페리딘-2-일)페녹시]아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 4.63 (2H, s), 5.18 (2H, s), 5.60 (1H, s), 6.41 (1H, d, J=9.4Hz), 6.95-7.90 (19H, m).

MS (ESI, m/z) : 503 (M+H)⁺.

<1491> 실시예 52

<1492> [3-(3-{(3,3-디페닐프로필)[(5-메틸이속사졸-3-일)카보닐]아미노}프로필)페녹시]아세트산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.77-1.96 (2H, m), 2.29-2.54 (6H, m), 2.60 (1H, t, J=7.6Hz), 3.32-3.55 (4H, m), 3.82 (0.5H, t, J=7.6Hz), 3.95 (0.5H, t, J=7.6Hz), 4.64 (2H, s), 6.14 (0.5H, s), 6.23 (0.5H, s), 6.65-6.86 (3H, m), 7.11-7.33 (11H, m).

MS (ESI, m/z) : 511 (M-H)⁻.

<1494> 실시예 53

<1495> [3-(6-{[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]메틸}페리딘-2-일)페녹시]아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 4.65 (2H, s), 5.39 (2H, s), 5.56 (1H, s), 6.90-7.95 (19H, m), 13.10 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 504 (M+H)⁺.

<1497> 실시예 54

<1498> [(3'-(3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일)메틸)바이페닐-3-일)옥시]아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 4.73 (2H, s), 5.24 (2H, s), 5.57 (1H, s), 6.90-7.70 (20H, m), 13.1 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 503 (M+H)⁺.

<1500> 실시예 55

<1501> 3-(3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]프로필}페닐)프로판산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.02-2.18 (2H, m), 2.56-2.67 (4H, m), 2.92 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.12 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 5.47 (1H, s), 6.85-7.41 (16H, m).

MS (ESI, m/z) : 451 (M-H)⁻.

실시예 56

<1504> 3-(3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}페닐)프로판산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.96-2.06 (2H, m), 2.56-2.68 (4H, m), 2.93 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.79 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 5.25 (1H, s), 6.59 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.00-7.40 (14H, m).

MS (ESI, m/z) : 450 (M-H)⁻.

실시예 57

<1507> (3-{3-[3,3-디페닐프로필}{3-[(메틸설포닐)아미노]벤조일}아미노]프로필}페녹시)아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66-1.70 (1H, m), 1.92-1.95 (1H, m), 2.17-2.21 (1H, m), 2.32-2.35 (1H, m), 2.39-2.45 (1H, m), 2.61-2.65 (1H, m), 2.87 (3H, s), 3.03-3.11 (2H, m), 3.40-3.44 (1H, m), 3.48-3.52 (1H, m), 3.62-4.01 (1H, m), 4.55, 4.58 (2H, s), 6.49-6.80 (3H, m), 6.97-7.06 (4H, m), 7.11-7.96 (12H, m).

MS (ESI, m/z) : 601 (M+H)⁺.

실시예 58

<1510> (3-{4-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]부틸}페녹시)아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.42-1.52 (2H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 2.44-2.50 (2H, m), 4.00 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.28 (2H, s), 5.53 (1H, s), 6.60-6.70 (2H, m), 6.86-6.90 (1H, m), 7.00-7.40 (13H, m).

MS (ESI, m/z) : 491 (M+Na)⁺.

실시예 59

<1513> (2S)-2-(3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]프로필}페녹시)프로판산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.01-2.14 (2H, m), 2.59 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.07-4.21 (2H, m), 4.77 (1H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 5.46 (1H, s), 6.72-6.76 (3H, m), 6.91-6.93 (1H, m), 7.09-7.20 (6H, m), 7.24-7.34 (6H, m).

MS (ESI, m/z) : 491 (M+Na)⁺.

실시예 60

<1516> (3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]프로필}-4-플루오로페녹시)아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.8-2.0 (2H, m), 4.0-4.1 (2H, m), 4.63 (2H, s), 5.56 (1H, s), 6.7-7.4 (15H, m), 13.02 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 471 (M-H)⁻.

실시예 61

<1519> 4-(3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]프로필}-4-플루오로페녹시)부탄산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.8-2.0 (4H, m), 2.37 (2H, t, J=7.3Hz), 3.92 (2H, t, J=6.4Hz), 4.03 (2H, t, J=6.9Hz), 5.55 (1H, s), 6.7-7.4 (15H, m), 12.17 (1H, brs).

<1520> MS (ESI, m/z) : 499 (M-H)⁻.

실시예 62

<1522> (2S)-2-(3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]프로필}-4-플루오로페녹시)프로판산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.47 (3H, d, J=6.7Hz), 1.8-2.0 (2H, m), 4.02 (2H, t, J=6.9Hz), 4.77 (1H, q, J=6.7Hz), 5.56 (1H, s), 6.6-7.4 (15H, m), 13.02 (1H, brs).

<1523> MS (ESI, m/z) : 485 (M-H)⁻.

실시예 63

<1525> (2S)-2-(3-{4-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]부틸}페녹시)프로판산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.65 (3H, d, J=6.6Hz), 1.48-1.70 (4H, m), 2.50-2.69 (2H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.90-3.99 (1H, m), 4.75 (1H, q, J=6.6Hz), 5.25 (1H, s), 6.57-6.82 (5H, m), 7.04-7.34 (12H, m).

MS (ESI, m/z) : 504 (M+Na)⁺.

실시예 64

<1528> [3-(3-{(3,3-디페닐프로필)[3-(메틸설포닐)벤조일]아미노}프로필)페녹시]아세트산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.69-1.71 (1H, m), 1.94-1.97 (1H, m), 2.18-2.22 (1H, m), 2.32-2.36 (1H, m), 2.42-2.46 (1H, m), 2.64-2.67 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.04-3.09 (2H, m), 3.42-3.46 (1H, m), 3.51-3.54 (1H, m), 3.63, 3.99 (1H, t, J=7.8Hz), 4.59, 4.62 (2H, s), 6.52-6.86 (3H, m), 7.00-7.02 (2H, m), 7.09-7.29 (9H, m), 7.45-7.53 (2H, m), 7.83-7.92 (2H, m).

MS (ESI, m/z) : 584 (M-H)⁻.

실시예 65

<1531> (2S)-2-(3-{4-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]부틸}페녹시)프로판산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.41 (3H, d, J=6.7Hz), 1.42-1.52 (2H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 2.42-2.52 (2H, m), 4.00 (2H, t, J=6.7Hz), 4.54 (1H, q, J=6.7Hz), 5.49 (1H, s), 6.60-6.66 (3H, m), 6.88 (1H, d, J=9.8Hz), 7.04-7.35 (12H, m).

MS (ESI, m/z) : 505 (M+Na)⁺.

실시예 66

<1534> 3-[{3-[3-(카복시메톡시)페닐]프로필}(3,3-디페닐프로필)카바모일]벤조산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-1.75 (1H, m), 1.96-1.98 (1H, m), 2.17-2.19 (1H, m), 2.32-2.35 (1H, m), 2.44-2.46 (1H, m), 2.63-2.65 (1H, m), 3.06-3.10 (2H, m), 3.43-3.47 (1H, m), 3.51-3.54 (1H, m), 3.62, 4.01 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 4.55, 4.63 (2H, s), 6.49-7.30 (14H, m), 7.35-7.52 (2H, m), 7.91-8.05 (4H, m).

MS (ESI, m/z) : 574 (M+Na) $^+$.

<1535> 실시예 67

<1537> (3-{3-[3-아세트아미도벤조일}(3,3-디페닐프로필)아미노]프로필}페녹시)아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64-1.88 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.08-2.59 (4H, m), 3.01-3.47 (4H, m), 3.61-3.98 (1H, m), 4.51, 4.57 (2H, s), 6.36-7.63 (19H, m), 8.80 (1H, s).

MS (ESI, m/z) : 565 (M+H) $^+$.

<1539> 실시예 68

<1540> (2S)-2-(3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}-4-플루오로페녹시)프로판산.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.47 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.8-2.0 (2H, m), 3.85 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.78 (1H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 5.36 (1H, s), 6.37 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 6.6-7.4 (15H, m), 13.02 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 484 (M-H) $^-$.

<1542> 실시예 69

<1543> 4-(3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]프로필}페녹시)부탄산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.06-2.14 (4H, m), 2.54-2.61 (4H, m), 4.02 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.16 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 5.46 (1H, s), 6.69-6.72 (3H, m), 6.90-6.94 (1H, m), 7.09-7.20 (6H, m), 7.23-7.52 (6H, m).

MS (ESI, m/z) : 505 (M+Na) $^+$.

<1545> 실시예 70

<1546> (3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}-4-플루오로페녹시)아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.8-2.0 (2H, m), 2.4-2.6 (2H, m), 3.86 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.63 (2H, s), 5.36 (1H, s), 6.37 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 6.7-7.4 (15H, m), 13.02 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 470 (M-H) $^-$.

<1548> 실시예 71

<1549> (3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1-일]프로필}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30-1.43 (1H, m), 1.69-1.81 (2H, m), 2.27-2.40 (1H, m), 2.47-2.65 (4H, m), 2.89-2.96 (1H, m), 3.06-3.13 (1H, m), 3.24-3.32 (2H, m), 3.57-3.63 (1H, m), 4.65 (2H, s), 6.71-6.82 (3H, m), 7.15-7.33 (11H, m).

<1550> MS (ESI, m/z) : 458 (M+H)⁺.

실시예 72

<1552> (3-{3-[4(S)-4-(디페닐메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]프로필}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.40-1.75 (2H, m), 2.00-2.45 (3H, m), 3.07 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.22 (2H, m), 4.62 (2H, s), 4.93 (1H, m), 6.60-7.55 (14H, m), 13.00 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 468 (M+Na)⁺.

실시예 73

<1555> (3-{3-[4(R)-4-(디페닐메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]프로필}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.40-1.75 (2H, m), 2.00-2.45 (3H, m), 3.07 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.22 (2H, m), 4.64 (2H, s), 4.93 (1H, m), 6.60-7.55 (14H, m), 13.02 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 468 (M+Na)⁺.

실시예 74

<1558> (2S)-2-[3-{2-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]에틸}설파닐]페녹시]프로판산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.48 (3H, d, J=6.7Hz), 3.29 (2H, t, J=6.9Hz), 4.19 (2H, t, J=6.9Hz), 4.85 (1H, q, J=6.8Hz), 5.54 (1H, s), 6.68-6.71 (1H, m), 6.84-6.91 (3H, m), 7.16-7.34 (12H, m).

MS (ESI, m/z) : 485 (M-H)⁻.

실시예 75

<1561> 4-[3-{2-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]에틸}설파닐]페녹시]부탄산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.88-1.95 (2H, m), 2.36 (2H, t, J=7.3Hz), 3.27-3.32 (2H, m), 3.97 (2H, t, J=6.4Hz), 4.19 (2H, t, J=6.8Hz), 5.52 (1H, s), 6.76 (1H, dd, J=8.2, 2.4Hz), 6.84 (1H, d, J=7.6Hz), 6.88-6.90 (2H, m), 7.15-7.33 (12H, m), 12.12 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 499 (M-H)⁻.

실시예 76

<1564> {3-[((아세틸){2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]에틸}아미노)메틸]페녹시}아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.86 (3H, s), 3.48 (2H, m), 4.01 (2H, m), 4.40 (2H, s), 4.63 (2H, s), 5.34 (1H, s), 6.30-7.40 (17H, m), 13.02 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 533 (M+Na)⁺.

<1566> 실시예 77

(3-{[2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]에틸}아미노]메틸}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.09 (3H, s), 2.55 (2H, m), 3.42 (2H, s), 3.92 (2H, m)
, 4.60 (2H, s), 5.37 (1H, s), 6.33 (1H, d, J=10.1Hz), 6.60-7.40 (16H, m)
, 13.00 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 483 (M+H)⁺.

<1569> 실시예 78

(2S)-2-[3-{2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]에틸}설파닐]페녹시]프로판산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.47 (3H, d, J=6.8Hz), 3.26 (2H, t, J=6.5Hz), 3.96
(2H, t, J=6.5Hz), 4.83 (1H, q, J=6.8Hz), 5.33 (1H, s), 6.37 (1H, d, J=9.
3Hz), 6.68 (1H, d, J=5.9Hz), 6.79-6.82 (2H, m), 7.12-7.34 (13H, m).

MS (ESI, m/z) : 484 (M-H)⁻.

<1572> 실시예 79

{3-[({2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]에틸}아미노]메틸}페녹시}아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.79 (2H, m), 3.33 (2H, brs), 3.91 (2H, m), 4.60 (2H
, s), 5.34 (1H, s), 6.36 (1H, d, J=9.4Hz), 6.70-7.40 (16H, m).

MS (ESI, m/z) : 469 (M+H)⁺.

<1575> 실시예 80

4-(3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소-5,6-디하이드로페리다진-1(4H)-일]프로필}페녹시)부탄산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.89-1.97 (2H, m), 2.05-2.13 (2H, m), 2.35-2.45 (4H
, m), 2.55-2.60 (4H, m), 3.78 (2H, t, J=7.0Hz), 4.01 (2H, t, J=6.0Hz), 5
.10 (1H, s), 6.69-6.73 (3H, m), 7.12-7.35 (11H, m).

MS (ESI, m/z) : 485 (M+H)⁺.

<1578> 실시예 81

4-[({3-[2-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]에톡시}페닐]설파닐]부탄산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.77 (2H, tt, J=7.2, 7.2Hz), 2.34 (2H, t, J=7.2Hz)
, 2.96 (2H, t, J=7.1Hz), 4.32-4.35 (4H, m), 5.53 (1H, s), 6.66 (1H, dd, J
=2.3, 8.2Hz), 6.81 (1H, s), 6.89-6.93 (2H, m), 7.16-7.34 (12H, m).

MS (ESI, m/z) : 499 (M-H)⁻.

<1581> 실시예 82

4-[({3-[2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]에톡시}페닐]설파닐]부탄산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.76 (2H, tt, J=7.2, 7.2Hz), 2.34 (2H, t, J=7.2Hz)
, 2.96 (2H, t, J=7.1Hz), 4.17 (4H, s), 5.38 (1H, s), 6.38 (1H, d, J=9.2Hz
) , 6.58 (1H, d, J=8.1Hz), 6.74 (1H, s), 6.90 (1H, d, J=8.2Hz), 7.12-7.3
4 (13H, m).

MS (ESI, m/z) : 498 (M-H)⁻.

실시예 83

<1584> 4-(3-[{4S)-4-(디페닐메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]프로필}페녹시)부탄산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.40-1.70 (2H, m), 1.93 (2H, m), 2.05-2.45 (5H, m), 3.08 (1H, m), 3.79 (1H, m), 3.96 (2H, m), 4.22 (2H, m), 4.92 (1H, m), 6.60-7.60 (14H, m), 12.10 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 496 (M+Na)⁺.

실시예 84

<1585> 4-[3-{2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]에틸}설파닐]페녹시]부탄산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.88-1.95 (2H, m), 2.36 (2H, t, J=7.3Hz), 3.27-3.34 (2H, m), 3.95-3.98 (4H, m), 5.32 (1H, s), 6.37 (1H, d, J=9.3Hz), 6.73-6.86 (3H, m), 7.10-7.33 (13H, m).

MS (ESI, m/z) : 498 (M-H)⁻.

실시예 85

<1586> (2S)-2-[3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]프로필}설포닐]페녹시]프로판산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.52 (3H, d, J=6.8Hz), 1.93 (2H, m), 3.30 (2H, m), 4.04 (2H, t, J=7.1Hz), 5.01 (1H, q, J=6.8Hz), 5.51 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=9.6Hz), 7.10-7.60 (15H, m), 13.20 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 555 (M+Na)⁺.

실시예 86

<1587> [3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]프로필}설포닐]페녹시]아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.93 (2H, m), 3.33 (2H, m), 4.04 (2H, t, J=6.9Hz), 4.81 (2H, s), 5.51 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=9.6Hz), 7.10-7.60 (15H, m), 13.15 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 541 (M+Na)⁺.

실시예 87

<1588> (3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소-5,6-디하이드로페리다진-1(4H)-일]프로필}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.89-1.97 (2H, m), 2.33-2.43 (4H, m), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 3.76 (2H, t, J=6.9Hz), 4.64 (2H, s), 5.09 (1H, s), 6.72-6.78 (3H, m), 7.12-7.35 (11H, m).

MS (ESI, m/z) : 479 (M+Na)⁺.

실시예 88

<1589> (2S)-2-[3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]프로필}설포닐]페녹시]프로판산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.47 (3H, d, J=6.7Hz), 1.94 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=7.2Hz), 4.10 (2H, t, J=6.7Hz), 4.82 (1H, q, J=6.7Hz), 5.54 (1H, s), 6.60-7.40 (16H, m), 13.05 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 523 (M+Na)⁺.

<1602> 실시예 89

<1603> [3-(3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소파리다진-1(6H)-일]프로필}설파닐)페녹시]아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.94 (2H, m), 2.91 (2H, t, J=7.2Hz), 4.11 (2H, t, J=6.7Hz), 4.66 (2H, s), 5.54 (1H, s), 6.70-7.40 (16H, m), 13.02 (1H, brs)

<1604> MS (ESI, m/z) : 509 (M+Na)⁺.<1605> 실시예 90

<1606> (3-{3-[3-클로로-5-(디페닐메틸)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.99-2.08 (2H, m), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 3.89 (2H, t, J=7.3Hz), 4.65 (2H, s), 5.24 (1H, s), 6.71-6.78 (4H, m), 7.08-7.35 (12H, m).

<1607> MS (ESI, m/z) : 488 (M+H)⁺.<1608> 실시예 91

<1609> 4-[3-(3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]프로필}설파닐)페녹시]부탄산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.00-2.12 (4H, m), 2.53 (2H, t, J=6.9Hz), 2.83-2.88 (2H, m), 3.95-4.05 (4H, m), 5.24 (1H, s), 6.60-6.87 (4H, m), 7.05-7.33 (13H, m).

<1610> MS (ESI, m/z) : 536 (M+Na)⁺.<1611> 실시예 92

<1612> [3-(3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]프로필}설파닐)페녹시]아세트산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.90-2.00 (2H, m), 2.81-2.87 (2H, m), 3.92-3.98 (2H, m), 4.65 (2H, s), 5.26 (1H, s), 6.64-6.92 (4H, m), 7.05-7.36 (13H, m).

<1613> MS (ESI, m/z) : 508 (M+Na)⁺.<1614> 실시예 93

<1615> (3-{3-[3,3-디페닐프로필](4-메톡시벤조일)아미노]프로필}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.60-1.90 (2H, m), 2.15-2.60 (4H, m), 3.00-3.50 (4H, m), 3.78 (3H, s), 3.70-4.10 (1H, m), 4.62 (2H, s), 6.55-6.90 (5H, m), 7.10-7.50 (13H, m), 12.98 (1H, brs).

<1616> MS (ESI, m/z) : 560 (M+Na)⁺.<1617> 실시예 94

<1618> [3-(3-{[4-(벤질옥시)벤조일](3,3-디페닐프로필)아미노}프로필}페녹시]아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.65-2.50 (5H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 3.00-4.10 (5H, m), 4.62 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.60-6.96 (5H, m), 7.14-7.49 (18H, m), 13.01 (1H, brs).

<1619> MS (ESI, m/z) : 612 (M-H)⁻.<1620> 실시예 95

<1621> (3-{3-[(3,3-디페닐프로필)(2-티에닐카보닐)아미노]프로필}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.76-1.84 (2H, m), 2.30-2.36 (3H, m), 3.15-3.50 (5H, m), 3.88-4.00 (1H, m), 4.63 (2H, s), 6.71-6.74 (3H, m), 7.11-7.31 (13H, m), 7.65-7.67 (1H, m), 13.00 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 536 (M+Na)⁺.

<1622>

실시예 96

<1624> (2S)-2-(3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)프로판산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.65 (3H, d, J=6.7Hz), 1.90-2.08 (2H, m), 2.48-2.63 (2H, m), 3.72-3.88 (2H, m), 4.78 (1H, q, J=6.7Hz), 5.27 (1H, s), 6.63-6.68 (2H, m), 6.72-6.80 (3H, m), 7.16-7.36 (12H, m).

MS (ESI, m/z) : 490 (M+Na)⁺.

<1626>

실시예 97

<1627> 2-(3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)프로판산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.65 (3H, d, J=6.7Hz), 1.90-2.08 (2H, m), 2.48-2.63 (2H, m), 3.72-3.88 (2H, m), 4.78 (1H, q, J=6.7Hz), 5.27 (1H, s), 6.63-6.68 (2H, m), 6.72-6.80 (3H, m), 7.16-7.36 (12H, m).

MS (ESI, m/z) : 490 (M+Na)⁺.

<1628>

실시예 98

<1630> (2S)-2-(3-{3-[3-클로로-5-(디페닐메틸)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)프로판산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64-1.67 (3H, m), 1.98-2.05 (2H, m), 2.54-2.58 (2H, m), 3.82-3.88 (2H, m), 4.76-4.81 (1H, m), 5.24, 5.30 (1H, s), 6.68-6.76 (4H, m), 7.08-7.38 (12H, m).

MS (ESI, m/z) : 502 (M+H)⁺.

<1631>

실시예 99

<1633> [3-(3-{[3-(α)미노설포닐]벤조일}(3,3-디페닐프로필)아미노)프로필]페녹시]아세트산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.65-1.67 (1H, m), 1.93-1.96 (1H, m), 2.17-2.18 (1H, m), 2.30-2.34 (1H, m), 2.42-2.43 (1H, m), 2.60-2.62 (1H, m), 3.03-3.10 (2H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.62, 3.98 (1H, t, J=7.6Hz), 4.49, 4.54 (2H, s), 6.38-6.81 (3H, m), 6.99-7.34 (15H, m), 7.76-7.86 (2H, m).

MS (ESI, m/z) : 585 (M-H)⁻.

<1635>

실시예 100

<1636> (2R)-2-(3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소페리다진-1(6H)-일]프로필}페녹시)프로판산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.01-2.14 (2H, m), 2.59 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.07-4.14 (2H, m), 4.77 (1H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 5.30, 5.46 (1H, s), 6.72-6.76 (3H, m), 6.91-6.93 (1H, m), 7.09-7.20 (6H, m), 7.24-7.36 (6H, m).

MS (ESI, m/z) : 491 (M+Na) $^+$.

<1637> 실시예 101

[3-(3-{5-[비스(4-클로로페닐)메틸]-2-옥소페리딘-1(2H)-일}프로필)페녹시]아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.00-2.06 (2H, m), 2.60 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.85 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.64 (2H, s), 5.21 (1H, s), 6.70-6.78 (5H, m), 6.99-7.03 (4H, m), 7.15-7.18 (2H, m), 7.23-7.31 (4H, m).

MS (ESI, m/z) : 545 (M+Na) $^+$.

<1641> 실시예 102

[3-(3-{5-[비스(4-메톡시페닐)메틸]-2-옥소페리딘-1(2H)-일}프로필)페녹시]아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.94-2.20 (2H, m), 2.59 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.79 (6H, s), 3.85 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.64 (2H, s), 5.17 (1H, s), 6.70-7.24 (15H, m).

MS (ESI, m/z) : 536 (M+Na) $^+$.

<1644> 실시예 103

[3-(3-{5-[비스(4-메틸페닐)메틸]-2-옥소페리딘-1(2H)-일}프로필)페녹시]아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.96-2.10 (2H, m), 2.33 (6H, s), 2.58 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.86 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.64 (2H, s), 5.18 (1H, s), 6.68-6.80 (5H, m), 6.95-6.97 (4H, m), 7.10-7.24 (6H, m).

MS (ESI, m/z) : 504 (M+Na) $^+$.

<1647> 실시예 104

[3-(3-{5-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소페리딘-1(2H)-일}프로필)페녹시]아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.97-2.10 (2H, m), 2.59 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.85 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.64 (2H, s), 5.23 (1H, s), 6.68-6.79 (5H, m), 6.99-7.03 (8H, m), 7.13-7.18 (2H, m).

MS (ESI, m/z) : 512 (M+Na) $^+$.

<1650> 실시예 105

(3-{3-[2-옥소-5-(9H-크산텐-9-일)페리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.00-2.15 (2H, m), 2.62 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.90 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.64 (2H, s), 4.95 (1H, s), 6.61 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.74-6.83 (3H, m), 7.01-7.27 (11H, m).

MS (ESI, m/z) : 466 (M-H) $^-$.

<1653> 실시예 106

<1654> [3-(3-{5-[비스(4-메톡시페닐)메틸]-2-옥소페리딘-1(2H)-일}프로필)페녹시]아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.0-2.1 (2H, m), 3.70 (6H, s), 3.8-4.0 (4H, m), 4.6
3 (2H, s), 5.14 (1H, s), 6.3-6.6 (4H, m), 6.81 (4H, d, J=8.7Hz), 6.94 (4H
, d, J=8.7Hz), 7.1-7.2 (3H, m), 12.98 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 528 (M-H)⁻.

<1655> 실시예 107

<1657> (2S)-2-[3-(3-{5-[비스(4-메톡시페닐)메틸]-2-옥소페리딘-1(2H)-일}프로필)페녹시]프로판산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.65 (3H, d, J=6.8Hz), 1.93-2.02 (2H, m), 2.53-2.57
(2H, m), 3.76-3.85 (2H, m), 3.79 (6H, s), 4.77 (1H, q, J=6.8Hz), 5.16, 5
.30 (1H, s), 6.62-6.67 (2H, m), 6.72-6.77 (3H, m), 6.83-6.86 (4H, m), 6
.98-7.00 (4H, m), 7.09-7.13 (1H, m), 7.18-7.21 (1H, m).

MS (ESI, m/z) : 528 (M+H)⁺.

<1659> 실시예 108

<1660> (2S)-2-(3-{3-[2-옥소-5-(9H-크산텐-9-일)페리딘-1(2H)-일}프로필)페녹시]프로판산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.49 (3H, d, J=6.8Hz), 1.91-1.99 (2H, m), 2.57 (2H
, t, J=7.7Hz), 3.89 (2H, t, J=7.3Hz), 4.82 (1H, q, J=6.7Hz), 5.21 (1H, s
, 6.28 (1H, d, J=9.4Hz), 6.68-6.70 (2H, m), 6.75-6.80 (1H, m), 6.91-6
.94 (2H, m), 7.06-7.34 (8H, m), 7.76-7.77 (1H, m), 13.03 (1H, s).

MS (ESI, m/z) : 504 (M+Na)⁺.

<1662> 실시예 109

<1663> 4-[3-(3-{5-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소페리딘-1(2H)-일}프로필)-4-플루오로페녹시]부탄산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.8-2.0 (4H, m), 2.38 (2H, t, J=7.3Hz), 2.4-2.6 (2
H, m), 3.86 (2H, t, J=7.2Hz), 3.93 (2H, t, J=6.4Hz), 5.39 (1H, s), 6.37 (1H, d, J=9.3Hz), 6.7-6.9 (2H, m), 7.0-7.3 (11H, m), 12.18 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 534 (M-H)⁻.

<1665> 실시예 110

<1666> 4-[3-(3-{3-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-6-옥소페리다진-1(6H)-일}프로필)-4-플루오로페녹시]부탄산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.8-2.0 (4H, m), 2.37 (2H, t, J=7.3Hz), 2.4-2.6 (2
H, m), 3.92 (2H, t, J=6.4Hz), 4.01 (2H, t, J=6.9Hz), 5.60 (1H, s), 6.7-6
.8 (2H, m), 6.90 (1H, d, J=9.5Hz), 7.0-7.4 (10H, m), 12.14 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 535 (M-H)⁻.

<1668> 실시예 111

<1669> 4-[3-(3-{3-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-6-옥소페리다진-1(6H)-일}프로필)페녹시]부탄산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.8-2.0 (4H, m), 2.37 (2H, t, J=7.3Hz), 2.42-2.55
 (2H, m), 3.94 (2H, t, J=6.4Hz), 3.99 (2H, t, J=6.9Hz), 5.61 (1H, s), 6.6
 -6.8 (3H, m), 6.90 (1H, d, J=9.5Hz), 7.1-7.4 (10H, m), 12.15 (1H, brs).

<1670> MS (ESI, m/z) : 517 (M-H)⁻.

실시예 112

<1672> 4-[3-(3-{5-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소페리딘-1(2H)-일}프로필)페녹시]부탄산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.8-2.0 (4H, m), 2.37 (2H, t, J=7.3Hz), 2.46-2.55
 (2H, m), 3.82 (2H, t, J=7.2Hz), 3.94 (2H, t, J=6.4Hz), 5.40 (1H, s), 6.3
 7 (1H, d, J=9.3Hz), 6.6-6.8 (3H, m), 7.1-7.3 (11H, m), 12.16 (1H, brs).

<1673> MS (ESI, m/z) : 516 (M-H)⁻.

실시예 113

<1675> (2S)-2-(3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소-5,6-디하이드로페리다진-1(4H)-일}프로필)페녹시)프로판산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64 (3H, d, J=6.8Hz), 1.65-1.95 (2H, m), 2.31-2.39
 (4H, m), 2.56 (2H, t, J=7.5Hz), 3.70-3.77 (2H, m), 4.77 (1H, q, J=6.8Hz
), 5.09 (1H, s), 6.70-6.74 (3H, m), 7.09-7.35 (11H, m).

MS (ESI, m/z) : 471 (M+H)⁺.

실시예 114

<1678> [4-(2-{5-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소페리딘-1(2H)-일}에톡시)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일]아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.39 (3H, s), 4.23 (2H, t, J=4.7Hz), 4.47 (2H, t, J=4.7Hz), 5.04 (2H, s), 5.38 (1H, s), 6.38 (1H, d, J=9.4Hz), 6.56 (1H, d, J=7.6Hz), 7.0-7.4 (12H, m), 13.28 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 528 (M-H)⁻.

실시예 115

<1681> (2S)-2-[3-(3-{5-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소페리딘-1(2H)-일}프로필)페녹시]프로판산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.65 (3H, d, J=6.8Hz), 1.90-2.03 (2H, m), 2.50-2.59
 (2H, m), 3.74-3.86 (2H, m), 4.77 (1H, q, J=6.8Hz), 5.23, 5.30 (1H, s), 6
 .63-6.66 (2H, m), 6.71-6.78 (3H, m), 6.98-7.30 (10H, m).

MS (ESI, m/z) : 526 (M+Na)⁺.

실시예 116

<1684> (3-{3-[5-(4'-메틸바이페닐-2-일)-2-옥소페리딘-1(2H)-일}프로필)페녹시)아세트산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.79-1.90 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.51 (2H, t, J=7.4Hz
), 3.81 (2H, t, J=7.3Hz), 4.66 (2H, s), 6.66 (1H, d, J=9.3Hz), 6.72-6.8
 2 (3H, m), 6.97 (1H, d, J=2.3Hz), 7.20-7.43 (10H, m).

MS (ESI, m/z) : 452 (M-H)⁻.

실시예 117

<1687> {3-[3-(5-바이페닐-2-일-2-옥소페리딘-1(2H)-일)프로필]페녹시}아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ: 1.68-1.79 (2H, m), 2.44 (2H, t, J=7.8Hz), 3.81 (2H, t, J=7.4Hz), 4.05 (2H, s), 6.21 (1H, d, J=9.4Hz), 6.71-6.79 (3H, m), 7.03-7.46 (12H, m).

MS (ESI, m/z) : 438 (M-H)⁻.

실시예 118

<1689> (3-{3-[2-옥소-5-(2-페녹시페닐)페리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ: 2.00-2.15 (2H, m), 2.63 (2H, t, J=7.4Hz), 3.93 (2H, t, J=7.6Hz), 4.65 (2H, s), 6.69-7.37 (14H, m), 7.50 (1H, d, J=2.5Hz), 7.61 (1H, dd, J=2.4, 9.3Hz).

MS (ESI, m/z) : 454 (M-H)⁻.

실시예 119

<1690> 4-{3-[3-(2-옥소-4,5-디페닐-2,3-디하이드로-1H-օ)미다졸-1-일]프로필}페녹시}부탄산.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ: 1.57-1.64 (2H, m), 1.88-1.95 (2H, m), 2.35-2.39 (4H, m), 3.42-3.46 (2H, m), 3.89-3.97 (2H, m), 6.55-6.69 (2H, m), 6.73-6.80 (1H, m), 7.07-7.21 (6H, m), 7.35-7.37 (2H, m), 7.42-7.52 (3H, m), 10.77 (1H, s), 12.16 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 457 (M+H)⁺.

실시예 120

<1691> (3-{3-[6-옥소-3-(2-페녹시페닐)페리다진-1(6H)-일]프로필}페녹시)아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ: 1.98 (2H, m), 2.56 (2H, t, J=3.9Hz), 4.08 (2H, t, J=3.6Hz), 4.63 (2H, s), 6.65-7.80 (15H, m), 12.98 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 457 (M+H)⁺.

실시예 121

<1692> (3-{3-[5-(4'-클로로바이페닐-2-일)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ: 1.81-1.95 (2H, m), 2.57 (2H, t, J=7.3Hz), 3.82 (2H, t, J=7.6Hz), 4.66 (2H, s), 6.65 (1H, d, J=9.3Hz), 6.74-6.82 (3H, m), 6.97 (1H, d, J=2.4Hz), 7.07-7.45 (10H, m).

MS (ESI, m/z) : 472 (M-H)⁻.

실시예 122

<1693> (3-{3-[5-(3'-메틸바이페닐-2-일)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ: 1.77-1.88 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.50 (2H, t, J=7.5Hz), 3.80 (2H, t, J=7.6Hz), 4.66 (2H, s), 6.65 (1H, d, J=9.3Hz), 6.72-6.83 (3H, m), 6.90-7.21 (4H, m), 7.13-7.43 (7H, m).

MS (ESI, m/z) : 452 (M-H)⁻.

실시예 123

<1705> [3-(3-{5-[2-(1-나프틸)페닐]-2-옥소파리딘-1(2H)-일}프로필)페녹시]아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-1.51 (2H, m), 2.17-2.34 (2H, m), 3.47-3.64 (2H, m), 4.65 (2H, s), 6.59-6.70 (3H, m), 6.76-6.88 (2H, m), 7.16-7.56 (11H, m), 7.70-7.78 (2H, m).

MS (ESI, m/z) : 488 (M-H)⁻.

<1706> 실시예 124

<1708> [3-(3-{2-옥소-5-[2-(3-티에닐)페닐]파리딘-1(2H)-일}프로필)페녹시]아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.88-1.99 (2H, m), 2.59 (2H, t, J=7.5Hz), 3.84 (2H, t, J=7.4Hz), 4.66 (2H, s), 6.68 (1H, d, J=5.2Hz), 6.74-6.82 (4H, m), 7.03 (1H, d, J=2.4Hz), 7.09-7.44 (8H, m).

MS (ESI, m/z) : 444 (M-H)⁻.

<1710> 실시예 125

<1711> (3-{3-[(4S)-4-벤질-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]프로필}페녹시)아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.70-1.90 (2H, m), 2.40-3.50 (6H, m), 3.90-4.20 (3H, m), 4.63 (2H, s), 6.60-6.90 (3H, m), 7.10-7.40 (6H, m), 13.0 (1H, br s).

MS (ESI, m/z) : 370/392 (M+Na)⁺.

<1713> 실시예 126

<1714> (3-{3-[5-(2',6'-디메틸바이페닐-2-일)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69-1.79 (2H, m), 1.91 (6H, s), 2.48 (2H, t, J=7.4Hz), 3.71 (2H, t, J=7.4Hz), 4.66 (2H, s), 6.59 (1H, d, J=9.3Hz), 6.74-6.83 (4H, m), 6.98-7.09 (3H, m), 7.14-7.30 (3H, m), 7.35-7.45 (3H, m).

MS (ESI, m/z) : 466 (M-H)⁻.

<1716> 실시예 127

<1717> (3-{3-[5-(2'-메톡시바이페닐-2-일)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66-1.82 (2H, m), 2.48 (2H, t, J=7.5Hz), 3.47 (3H, s), 3.55-4.02 (2H, m), 4.66 (2H, s), 6.65 (1H, d, J=9.2Hz), 6.70-6.99 (5H, m), 7.15-7.70 (9H, m).

MS (ESI, m/z) : 468 (M-H)⁻.

<1719> 실시예 128

<1720> (3-{3-[5-(2',4'-디메틸바이페닐-2-일)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-1.83 (2H, m), 1.85 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.48 (2H, t, J=7.5Hz), 3.62-3.72 (1H, m), 3.76-3.85 (1H, m), 4.65 (2H, s), 6.63 (1H, d, J=9.3Hz), 6.72-6.82 (3H, m), 6.87-7.03 (4H, m), 7.18 (1H, t, J=7.9Hz), 7.24-7.44 (5H, m).

MS (ESI, m/z) : 466 (M-H)⁻.

실시예 129

<1723> (3-{3-[5-(2',5'-디메틸바이페닐-2-일)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69-1.83 (2H, m), 1.83 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.48 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.62-3.72 (1H, m), 3.76-3.85 (1H, m), 4.65 (2H, s), 6.64 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 6.72-6.83 (3H, m), 6.88-7.02 (4H, m), 7.19 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.24-7.44 (5H, m).

MS (ESI, m/z) : 466 (M-H) $^-$.

실시예 130

<1726> (3-{3-[5-(2',3'-디메틸바이페닐-2-일)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58-1.84 (2H, m), 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.39-2.54 (2H, m), 3.53-3.65 (1H, m), 3.77-3.91 (1H, m), 4.66 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.72-6.87 (4H, m), 6.97-7.12 (3H, m), 7.16-7.45 (6H, m).

MS (ESI, m/z) : 466 (M-H) $^-$.

실시예 131

<1729> (3-{3-[5-(2'-메틸바이페닐-2-일)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66-1.84 (2H, m), 1.89 (3H, s), 2.48 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.61-3.70 (1H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.66 (2H, s), 6.67 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 6.71-6.83 (3H, m), 6.87 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.08-7.22 (5H, m), 7.25-7.46 (5H, m).

MS (ESI, m/z) : 452 (M-H) $^-$.

실시예 132

<1732> (3-{3-[5-(3',5'-디메틸바이페닐-2-일)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78-1.87 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.49 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.82 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.66 (2H, s), 6.68-6.83 (7H, m), 6.98 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.19 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.26-7.42 (5H, m).

MS (ESI, m/z) : 466 (M-H) $^-$.

실시예 133

<1735> (3-{3-[5-(3',4'-디메틸바이페닐-2-일)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78-1.89 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.49 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.81 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.66 (2H, s), 6.66 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 6.71-6.88 (4H, m), 6.94-7.05 (3H, m), 7.14-7.43 (6H, m).

MS (ESI, m/z) : 466 (M-H) $^-$.

실시예 134

<1738> 4-(3-{3-[3-클로로-5-(2'-메틸바이페닐-2-일)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)부탄산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66-1.84 (2H, m), 1.90 (3H, s), 2.08-2.16 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.57 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.64-3.73 (1H, m), 3.74-3.83 (1H, m), 4.03 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.68-6.81 (4H, m), 7.09-7.51 (10H, m).

MS (ESI, m/z) : 514 (M-H)⁻.

실시예 135

<1741> (3-{3-[3-클로로-5-(2'-메틸바이페닐-2-일)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64-1.83 (2H, m), 1.90 (3H, s), 2.47 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.63-3.73 (1H, m), 3.75-3.84 (1H, m), 4.66 (2H, s), 6.71-6.80 (4H, m), 7.08-7.46 (9H, m), 7.50 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

MS (ESI, m/z) : 486 (M-H)⁻.

실시예 136

<1744> 4-(3-{3-[2-옥소-5-(2-퀴놀린-8-일페닐)파리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)부탄산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68-1.81 (2H, m), 1.99-2.12 (2H, m), 2.34-2.45 (4H, m), 3.53-3.76 (2H, m), 3.98-4.16 (2H, m), 6.16 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 6.60-6.82 (3H, m), 6.94-7.80 (11H, m), 8.12 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 8.82 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 517 (M-H)⁻.

실시예 137

<1747> (3-{3-[2-옥소-5-(2-퀴놀린-8-일페닐)파리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44-1.88 (2H, m), 2.17-2.54 (2H, m), 3.30-3.88 (2H, m), 4.56 (1.9H, s), 4.81 (0.1H, s), 6.21 (0.95H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.27 (0.05H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.58-7.81 (14H, m), 8.01 (0.05H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.17 (0.95H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.75 (0.05H, brs), 8.92 (0.95H, brs).

MS (ESI, m/z) : 489 (M-H)⁻.

실시예 138

<1750> (3-{3-[(4S)-4-벤질-5,5-디메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]프로필}-4-플루오로페녹시)아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.17 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.57 (2H, m), 2.20-2.50 (2H, m), 2.70-3.40 (4H, m), 3.90 (1H, t), 4.59 (2H, s, $J=3.5\text{Hz}$), 6.70-7.40 (8H, m), 13.0 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 438 (M+Na)⁺.

실시예 139

<1753> {4-플루오로-3-[3-(2-옥소-4,5-디페닐-1,3-옥사졸-3(2H)-일)프로필]페녹시}아세트산

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.72-1.84 (2H, m), 2.51 (2H, t, J=7.5Hz), 3.51 (2H, t, J=7.5Hz), 4.62 (2H, s), 6.68-6.71 (2H, m), 6.85-7.00 (1H, m), 7.18-7.24 (5H, m), 7.36-7.38 (2H, m), 7.49-7.51 (3H, m).

MS (ESI, m/z) : 470 (M+Na)⁺.

<1754> 실시예 140

<1756> {4-플루오로-3-[3-(2-옥소-4,5-디페닐-1,3-티아졸-3(2H)-일)프로필]페녹시}아세트산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.75-1.85 (2H, m), 2.46 (2H, t, J=7.5Hz), 3.61 (2H, t, J=7.7Hz), 4.62 (2H, s), 6.65-6.69 (2H, m), 6.83-6.88 (1H, m), 6.98-7.00 (2H, m), 7.12-7.14 (3H, m), 7.23-7.26 (2H, m), 7.38-7.40 (3H, m).

MS (ESI, m/z) : 486 (M+Na)⁺.

<1758> 실시예 141

<1759> {3-[3-(2-옥소-4,5-디페닐-1,3-티아졸-3(2H)-일)프로필]페녹시}아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.60-1.68 (2H, m), 2.34-2.37 (2H, m), 3.51 (2H, t, J=7.6Hz), 4.60 (2H, s), 6.55-6.59 (2H, m), 6.65-6.67 (1H, m), 6.98-7.22 (6H, m), 7.39-7.51 (5H, m), 12.90 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 468 (M+Na)⁺.

<1761> 실시예 142

<1762> 4-{3-[3-(2-옥소-4,5-디페닐-1,3-티아졸-3(2H)-일)프로필]페녹시}부탄산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.61-1.68 (2H, m), 1.88-1.95 (2H, m), 2.34-2.39 (4H, m), 3.50 (2H, t, J=7.6Hz), 3.91 (2H, t, J=6.4Hz), 6.52-6.57 (2H, m), 6.67-6.69 (1H, m), 6.98-7.26 (6H, m), 7.38-7.50 (5H, m), 12.20 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 496 (M+Na)⁺.

<1764> 실시예 143

<1765> 4-(3-{3-[4S)-4-벤질-5,5-디메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]프로필}페녹시)부탄산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.18 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.56 (2H, m), 1.93 (2H, m), 2.20-2.40 (4H, m), 2.70-3.40 (4H, m), 3.89 (1H, t, J=3.5Hz), 3.94 (2H, t, J=3.2Hz), 6.60-6.80 (3H, m), 7.10-7.40 (6H, m).

MS (ESI, m/z) : 448 (M+Na)⁺.

<1767> 실시예 144

<1768> (3-{3-[4S)-4-벤질-5,5-디메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]프로필}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.19 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.56 (2H, m), 2.20-2.40 (2H, m), 2.70-3.40 (4H, m), 3.89 (1H, t, J=3.5Hz), 4.61 (2H, s), 6.60-6.80 (3H, m), 7.10-7.40 (6H, m), 12.95 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 420 (M+Na)⁺.

<1770> 실시예 145

<1771> (3-{3-[4(R)-4-벤질-5,5-디메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]프로필}페녹시)아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ: 1.19 (3H, s), 1.26 (3H, s), 2.20-2.40 (2H, m), 2.70
 -3.40 (4H, m), 3.89 (1H, t, J=3.5Hz), 4.62 (2H, s), 6.60-6.80 (3H, m), 7
 .10-7.40 (6H, m), 12.90 (1H, brs)

MS (ESI, m/z) : 420 (M+Na)⁺.<1772> 실시예 146

<1774> 4-(3-{3-[5-(2'-메틸바이페닐-2-일)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)부탄산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ: 1.68-1.86 (2H, m), 1.90 (3H, s), 2.07-2.16 (2H, m), 2
 .47 (2H, t, J=7.4Hz), 2.55 (2H, t, J=7.1Hz), 3.61-3.71 (1H, m), 3.72-3
 .82 (1H, m), 4.05 (2H, t, J=6.1Hz), 6.51 (1H, d, J=9.4Hz), 6.67-6.76 (3
 H, m), 6.84 (1H, d, J=2.5Hz), 7.08-7.21 (5H, m), 7.24-7.45 (5H, m).

MS (ESI, m/z) : 480 (M-H)⁻.<1776> 실시예 147

<1777> {3-[3-(2-옥소-4,5-디페닐-1,3-옥사졸-3(2H)-일)프로필}페녹시}아세트산.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ: 1.61-1.69 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=7.6Hz), 3.43 (2H
 , t, J=7.3Hz), 4.60 (2H, s), 6.60-6.68 (3H, m), 7.09-7.30 (6H, m), 7.52
 -7.60 (5H, m), 13.00 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 452 (M+Na)⁺.<1779> 실시예 148

<1780> 4-{3-[3-(2-옥소-4,5-디페닐-1,3-옥사졸-3(2H)-일)프로필}페녹시}부탄산.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ: 1.62-1.69 (2H, m), 1.88-1.95 (2H, m), 2.35-2.43 (4H, m), 3.42 (2H, t, J=7.3Hz), 3.91 (2H, t, J=6.4Hz), 6.57-6.70 (3H, m), 7.07-7.30 (6H, m), 7.51-7.58 (5H, m), 12.15 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 480 (M+Na)⁺.<1782> 실시예 149

<1783> 4-{4-플루오로-3-[3-(2-옥소-4,5-디페닐-1,3-옥사졸-3(2H)-일)프로필}페녹시}부탄산.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ: 1.77-1.83 (2H, m), 2.06-2.13 (2H, m), 2.50 (2H, t, J=7.5Hz), 2.57 (2H, t, J=7.2Hz), 3.52 (2H, t, J=7.5Hz), 3.95 (2H, t, J=6.1Hz), 6.61-6.64 (2H, m), 6.82-6.86 (1H, m), 7.17-7.26 (5H, m), 7.36-7.38 (2H, m), 7.46-7.52 (3H, m).

MS (ESI, m/z) : 498 (M+Na)⁺.<1785> 실시예 150

<1786> 4-[3-(2-[(4S)-4-(디페닐메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]에틸}설파닐)페녹시]부탄산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.85-2.00 (2H, m), 2.37 (2H, t), 2.75-3.40 (4H, m), 3.75-4.30 (5H, m), 4.90 (1H, m), 6.70-6.90 (3H, m), 7.15-7.50 (11H, m).

MS (ESI, m/z) : 514 (M+Na)⁺.

<1787> 실시예 151

<1789> 4-[3-(2-[(4S)-4-벤질-5,5-디메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]에틸}설파닐)페녹시]부탄산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.18 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.90 (2H, m), 2.35 (2H, t, J=6.8Hz), 2.75-3.50 (6H, m), 3.85-4.05 (3H, m), 6.70-6.90 (3H, m), 7.15-7.40 (6H, m).

MS (ESI, m/z) : 466 (M+Na)⁺.

<1791> 실시예 152

<1792> (2S)-2-[3-(3-[(4S)-4-(디페닐메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]프로필}설파닐)페녹시]프로판산

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.48 (3H, d, J=6.7Hz), 1.45-1.69 (2H, m), 2.47-2.55 (1H, m), 2.56-2.70 (2H, m), 3.14-3.22 (1H, m), 3.83 (1H, dd, J=5.1, 8.8Hz), 4.25 (1H, d, J=9.3Hz), 4.29 (1H, d, J=8.7Hz), 4.80-4.91 (2H, m), 6.69 (1H, d, J=8.2Hz), 6.74 (1H, t, J=2.0Hz), 6.82 (1H, d, J=7.9Hz), 7.18-7.25 (3H, m), 7.27-7.38 (6H, m), 7.43 (2H, d, J=7.3Hz), 13.15 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 514 (M+Na)⁺.

<1794> 실시예 153

<1795> (2S)-2-[3-(3-[(2'-메틸바이페닐-2-일)-2-옥소페리딘-1(2H)-일]프로필}설파닐)페녹시]프로판산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.48 (3H, d, J=6.7Hz), 1.67-1.75 (2H, m), 1.88 (3H, s), 2.68-2.82 (2H, m), 3.77-3.92 (2H, m), 4.84 (1H, q, J=6.8Hz), 6.17 (1H, d, J=9.4Hz), 6.69 (1H, dd, J=2.2, 8.2Hz), 6.78 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=7.7Hz), 7.07-7.25 (7H, m), 7.35 (1H, d, J=2.6Hz), 7.39-7.47 (3H, m), 13.06 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 522 (M+Na)⁺.

<1797> 실시예 154

<1798> (2S)-2-[3-(3-[(4S)-4-벤질-5,5-디메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]프로필}설파닐)페녹시]프로판산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.12 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.47 (3H, d, J=6.8Hz), 1.54-1.72 (2H, m), 2.73-2.86 (3H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.28-3.35 (1H, m), 3.88 (1H, t, J=7.2Hz), 4.82 (1H, q, J=6.7Hz), 6.68 (1H, dd, J=2.3, 8.2Hz), 6.76 (1H, s), 6.84 (1H, d, J=7.7Hz), 7.18-7.25 (2H, m), 7.26-7.33 (4H, m), 13.13 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 466 (M+Na)⁺.

<1800> 실시예 155

<1801> 4-[3-(2-[5-(2'-메틸바이페닐-2-일)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]에틸}설파닐)페녹시]부탄산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.86-1.95 (5H, m), 2.36 (2H, t, J=7.3Hz), 3.09 (2H, t, J=7.0Hz), 3.87-4.00 (4H, m), 6.15 (1H, d, J=9.4Hz), 6.74-6.78 (1H, m), 6.87-6.92 (2H, m), 7.03 (1H, dd, J=2.6, 9.4Hz), 7.08-7.26 (6H, m), 7.33 (1H, d, J=2.5Hz), 7.39-7.48 (3H, m).

<1802> MS (ESI, m/z) : 522 (M+Na)⁺.

<1803> 실시예 156

<1804> (3-{3-[5-(4'-tert-부틸바이페닐-2-일)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (9H, s), 1.78-1.89 (2H, m), 2.57 (2H, t, J=7.1Hz), 3.75 (2H, t, J=7.5Hz), 4.66 (2H, s), 6.66 (1H, d, J=9.2Hz), 6.73 (1H, d, J=7.6Hz), 6.77-6.82 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=2.4Hz), 7.07-7.43 (10H, m).

<1805> MS (ESI, m/z) : 494 (M-H)⁻.

<1806> 실시예 157

<1807> (3-{3-[5-(4'-메톡시바이페닐-2-일)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.83-1.94 (2H, m), 2.53 (2H, t, J=7.5Hz), 3.70 (3H, s), 3.83 (2H, t, J=7.3Hz), 4.67 (2H, s), 6.66-6.86 (6H, m), 7.00 (1H, d, J=2.3Hz), 7.02-7.11 (2H, m), 7.15-7.43 (6H, m).

<1808> MS (ESI, m/z) : 468 (M-H)⁻.

<1809> 실시예 158

<1810> (3-{3-[5-(4'-플루오로바이페닐-2-일)-2-옥소파리딘-1(2H)-일]프로필}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.85-1.94 (2H, m), 2.56 (2H, t, J=7.4Hz), 3.83 (2H, t, J=7.6Hz), 4.66 (2H, s), 6.66 (1H, d, J=9.2Hz), 6.74-6.82 (3H, m), 6.96-7.03 (3H, m), 7.10-7.22 (4H, m), 7.29-7.44 (4H, m).

<1811> MS (ESI, m/z) : 456 (M-H)⁻.

<1812> 실시예 159

<1813> {3-[3-(2-옥소-4,5-디페닐-2,3-디하이드로-1H-이미다졸-1-일)프로필}페녹시}아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.56-1.64 (2H, m), 2.37 (2H, t, J=7.6Hz), 3.45 (2H, t, J=7.4Hz), 4.61 (2H, s), 6.59-6.68 (3H, m), 7.08-7.21 (6H, m), 7.35-7.39 (2H, m), 7.44-7.50 (3H, m), 10.77 (1H, s), 12.95 (1H, brs).

<1814> MS (ESI, m/z) : 429 (M+H)⁺.

<1815> 실시예 160

<1816> 4-{3-[3-(3-메틸-2-옥소-4,5-디페닐-2,3-디하이드로-1H-이미다졸-1-일)프로필]페녹시}부탄산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.63-1.68 (2H, m), 1.88-1.95 (2H, m), 2.46-2.54 (4H, m), 3.10 (3H, s), 3.58 (2H, t, J=7.3Hz), 3.91 (2H, t, J=6.4Hz), 6.56 -6.60 (2H, m), 6.68-6.70 (1H, m), 7.07-7.11 (1H, m), 7.19-7.30 (4H, m), 7.31-7.34 (6H, m), 12.16 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 471 (M+H)⁺.

<1817>

실시예 161

<1819> DCM (0.30 mL)중에 tert-부틸(2E)-3-(3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-페리디닐]프로필}페녹시)아크릴레이트 (31.0 mg)의 용액에 주변 온도에서 TFA (0.30 mL)를 첨가하고, 같은 온도에서 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 용매를 N₂ 기체를 흘려 제거하였다. 잔류물에 물 (1.0 mL)을 첨가하고, 혼합물을 클로로포름 (2.0 mL)으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 용매 (n-헥산 및 EtOAc)로부터 결정화하여 (2E)-3-(3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-페리디닐]프로필}페녹시)아크릴산 (18.2 mg)을 무색 결정으로 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.03 (2H, quint, J=7.5Hz), 2.65 (2H, t, J=7.5Hz), 3.81 (2H, t, J=7.5Hz), 5.26 (1H, s), 5.60 (1H, d, J=12.3Hz), 6.55 (1H, d, J=9.3Hz), 6.76 (1H, d, J=2.4Hz), 6.89-6.97 (3H, m), 7.08-7.12 (4H, m), 7.20 (1H, dd, J=2.6, 9.3Hz), 7.24-7.36 (7H, m), 7.87 (1H, d, J=12.3Hz).

MS (ESI, m/z) : 466 (M+H)⁺.

<1820>

실시예 162

<1822> TFA (2.1 mL)중에 tert-부틸 {4-[({2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-페리디닐]에틸}아미노)카보닐]-2,3-디하이드로-1H-인돌-1-일}아세테이트 (75 mg)의 혼합물을 주변 온도에서 1시간 동안 방치하였다. 얻어진 혼합물을 진공에서 증발시키고, 포화 NaHCO₃ 수용액 (5.0 mL)을 첨가하였다. 수용액을 클로로포름 (10 mL)으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 {4-[({2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-페리디닐]에틸}아미노)카보닐]-2,3-디하이드로-1H-인돌-1-일}아세트산 (45 mg)을 노란색 무정형으로 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.04-3.14 (2H, m), 3.30-3.53 (4H, m), 3.90-3.99 (2H, m), 3.95 (2H, s), 5.28 (1H, s), 6.39 (1H, d, J=9.3Hz), 6.52 (1H, d, J=7.7Hz), 6.77 (1H, d, J=7.7Hz), 6.92-7.27 (13H, m), 8.21-8.28 (1H, m).

MS (ESI, m/z) : 508 (M+H)⁺.

<1823>

하기 화합물(들)을 실시예 162와 유사한 방식으로 얻었다.

<1825>

실시예 163

<1826>

{4-[({2-[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]에틸}아미노)카보닐]-2,3-디하이드로-1H-인돌-1-일}아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.20-2.30 (2H, m), 3.03-3.15 (4H, m), 3.18-3.28 (2H, m), 3.40-3.75 (5H, m), 3.94 (2H, s), 6.50 (1H, d, J=8.3Hz), 6.78 (1H, d, J=8.0Hz), 6.98-7.42 (16H, m), 8.23-8.31 (1H, brs).

MS (ESI, m/z) : 562 (M+H)⁺.

<1827>

하기 화합물(들)을 제조예 4와 유사한 방식으로 얻었다.

<1829>

실시예 164

<1830> 에틸 (3-{4-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]부틸}페녹시)아세테이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.75-1.52 (4H, m), 2.58 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.82 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.60 (2H, s), 5.23 (1H, s), 6.51 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.78-6.71 (4H, m), 7.33-7.09 (12H, m).

MS (ESI, m/z) 496 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

실시예 165

<1833> 에틸 (4-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]프로포록시}-1H-인돌-1-일)아세테이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.31 (2H, quint, $J=6.6\text{Hz}$), 4.03 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.12 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.17 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.82 (2H, s), 5.01 (1H, s), 6.46 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.50-6.56 (2H, m), 6.82 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.85-6.96 (5H, m), 7.00 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 7.07-7.20 (8H, m).

MS (ESI, m/z) : 521 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

실시예 166

<1836> 에틸 (3-{3-[3-(디페닐메틸)-6-옥소-1(6H)-파리다지닐]프로필}페녹시)아세테이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.13-2.05 (2H, m), 2.60 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.16 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.60 (2H, s), 5.46 (1H, s), 6.78-6.70 (3H, m), 6.84 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 7.17-7.13 (5H, m), 7.35-7.28 (6H, m).

MS (ESI, m/z) : 483 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

실시예 167

<1839> 에틸 [(3'-{[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]메틸}-3-바이페닐일)옥시]아세테이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.29 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.68 (2H, s), 5.09 (2H, s), 5.21 (1H, s), 6.57 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.89 (1H, dd, $J=8.0, 2.5\text{Hz}$), 7.10-7.05 (5H, m), 7.29-7.14 (9H, m), 7.40-7.34 (3H, m), 7.48 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$).

MS (ESI, m/z) : 530 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

실시예 168

<1842> 에틸 (2-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]프로필}페녹시)아세테이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.10-2.00 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.88 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.22 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.58 (2H, s), 5.24 (1H, s), 6.51 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.91-6.86 (5H, m), 7.17-7.06 (8H, m).

MS (ESI, m/z) : 482 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

실시예 169

<1845> 에틸 [3-((1E)-3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]-1-프로펜-1-일)페녹시]아세테이트.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta:1.31(3\text{H},\text{t},J=7.0\text{Hz}),4.29(2\text{H},\text{q},J=7.0\text{Hz}),4.63(2\text{H},\text{s}),5.25(1\text{H},\text{s}),6.28-6.18(1\text{H},\text{m}),6.43(1\text{H},\text{d},J=15.0\text{Hz}),6.57(1\text{H},\text{d},J=9.5\text{Hz}),6.89-6.80(4\text{H},\text{m}),6.97(1\text{H},\text{d},J=7.5\text{Hz}),7.33-7.10(11\text{H},\text{m}).$

MS (ESI, m/z) : 480 (M+H)⁺.

실시예 170

<1848> DMF (100 mL)중에 LiH (6.20 g)의 혼합물에 주변 온도에서 DMF (500 mL)중에 5-(디페닐메틸)-2(1H)-파리디논 (82.4 g)의 용액을 첨가하였다. DMF (300 mL)중에 에틸 [3-(3-아이오도프로필)페녹시]아세테이트 (118 g)의 용액을 주변 온도에서 30분에 걸쳐 혼합물에 적가하고, 혼합물을 같은 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 0°C에서 1M HCl 수용액 (800 mL)에 붓고, 혼합물을 EtOAc (2 L + 1 L)로 추출하였다. 유기층을 12% NaCl 수용액 및 염수로 연속 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=1:1)로 정제하여 에틸 [3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]프로필}페녹시]-아세테이트 (113 g)를 약간 황색의 오일로 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta:1.30(3\text{H},\text{t},J=7.1\text{Hz}),1.95-2.06(2\text{H},\text{m}),2.58(2\text{H},\text{t},J=8.0\text{Hz}),3.84(2\text{H},\text{t},J=7.4\text{Hz}),4.26(2\text{H},\text{q},J=7.1\text{Hz}),4.59(2\text{H},\text{s}),5.24(1\text{H},\text{s}),6.52(1\text{H},\text{d},J=9.4\text{Hz}),6.68-6.74(4\text{H},\text{m}),7.08-7.20(6\text{H},\text{m}),7.24-7.36(6\text{H},\text{m}).$

MS (ESI, m/z) 482 (M+H)⁺.

<1850> 하기 화합물(들)을 실시예 170과 유사한 방식으로 얻었다.

실시예 171

<1852> 메틸 3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]프로필}페녹시)프로파노에이트.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta:2.01(2\text{H},\text{quint},J=7.6\text{Hz}),2.57(2\text{H},\text{t},J=7.6\text{Hz}),2.80(2\text{H},\text{t},J=6.3\text{Hz}),3.73(3\text{H},\text{s}),3.85(2\text{H},\text{t},J=7.6\text{Hz}),4.22(2\text{H},\text{t},J=6.3\text{Hz}),5.24(1\text{H},\text{s}),6.53(1\text{H},\text{d},J=9.4\text{Hz}),6.66-6.75(4\text{H},\text{m}),7.09-7.18(6\text{H},\text{m}),7.22-7.35(6\text{H},\text{m}).$

<1854> 하기 화합물(들)을 실시예 171과 유사한 방식으로 얻었다.

실시예 172

<1856> 에틸 (3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]프로필}-1H-인돌-1-일)아세테이트.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta:1.26(3\text{H},\text{t},J=7.1\text{Hz}),2.08-2.20(2\text{H},\text{m}),2.74(2\text{H},\text{t},J=7.3\text{Hz}),3.90(2\text{H},\text{t},J=7.0\text{Hz}),4.20(2\text{H},\text{q},J=7.1\text{Hz}),4.74(2\text{H},\text{s}),5.22(1\text{H},\text{s}),6.53(1\text{H},\text{d},J=9.4\text{Hz}),6.7-6.8(2\text{H},\text{m}),7.0-7.4(14\text{H},\text{m}),7.51(1\text{H},\text{d},J=7.8\text{Hz}).$

실시예 173

<1859> DMF (2.3 mL)중에 N-{2-[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]에틸}-4-인돌린카복스아미드 (77.0 mg) 및 2-(tert-부틸이미노)-2-디에틸아미노-1,3-디메틸파하이드로-1,3,2-디아자포스포린 (106 μL)의 용액에 에틸 브로모아세테이트 (39 μL)를 첨가하고, 혼합물을 주변 온도에서 40시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 회석하고, 1M HCl 수용액, 포화 NaHCO₃ 수용액 및 염수로 연속 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름:MeOH=99:1)로 정제

하여 에틸 {4-[({2-[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]에틸}아미노)-카보닐]-2,3-디하이드로-1H-인돌-1-일}아세테이트 (87 mg)를 노란색 시럽으로 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=7.2Hz), 2.23-2.34 (2H, m), 3.18-3.26 (2H, m), 3.32-3.41 (2H, m), 3.58 (2H, t, J=8.3Hz), 3.63-3.72 (3H, m), 3.76-3.83 (2H, m), 3.90 (2H, s), 4.13-4.27 (3H, m), 6.44 (1H, d, J=8.1Hz), 6.90 (1H, d, J=8.4Hz), 7.00-7.40 (16H, m).

MS (ESI, m/z) 590 (M+H)⁺.

<1860>

하기 화합물(들)을 실시예 173과 유사한 방식으로 얻었다.

<1862>

실시예 174

<1863>

tert-부틸 {4-[({2-[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]에틸}아미노)카보닐]-2,3-디하이드로-1H-인돌-1-일}아세테이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (9H, s), 2.23-2.35 (2H, m), 3.17-3.27 (2H, m), 3.31-3.40 (2H, m), 3.53-3.62 (2H, m), 3.64-3.72 (3H, m), 3.75-3.84 (4H, m), 6.43 (1H, d, J=7.8Hz), 6.89 (1H, d, J=7.5Hz), 6.99-7.39 (17H, m).

MS (ESI, m/z) : 618 (M+H)⁺.

<1864>

실시예 175

<1866>

tert-부틸

{4-[({2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]에틸}아미노)카보닐]-2,3-디하이드로-1H-인돌-1-일}아세테이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (9H, s), 3.31 (2H, t, J=8.3Hz), 3.58 (2H, t, J=8.3Hz), 3.66-3.75 (2H, m), 3.81 (2H, s), 4.09-4.18 (2H, m), 5.21 (1H, s), 6.44 (1H, d, J=7.8Hz), 6.55 (1H, d, J=9.4Hz), 6.79 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=7.8Hz), 7.02-7.35 (13H, m).

MS (ESI, m/z) : 564 (M+H)⁺.

<1867>

실시예 176

<1869>

EtOH (7 mL)중에 에틸 (4-아미노-1H-인돌-1-일)아세테이트 (94 mg)의 용액에 주변 온도에서 1-(2-클로로에틸)-5-(디페닐메틸)-2(1H)-파리디논 (70 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C로 가온하였다. 24시간 후, 혼합물에 물을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 소듐 셀레이트상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 분취 박막 크로마토그래피 (클로로포름:EtOAc=5:1)로 정제하여 에틸 [4-{2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]에틸}아미노]-1H-인돌-1-일]아세테이트 (45 mg)를 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.21 (3H, t, J=7.4Hz), 3.60-3.69 (2H, m), 4.05-4.23 (4H, m), 4.60-4.68 (1H, m), 4.79 (2H, s), 5.11 (1H, s), 6.18 (1H, d, J=7.6Hz), 6.41 (1H, d, J=4.0Hz), 6.55 (1H, d, J=9.5Hz), 6.64-6.72 (2H, m), 6.92-7.28 (13H, m).

MS (ESI, m/z) : 506 (M+H)⁺.

<1870>

실시예 177

<1872>

2-부탄논 (1 mL)중에 5-(디페닐메틸)-1-[{(2E)-3-(1H-인돌-4-일)-2-프로펜-1-일}-2(1H)-파리디논 (80 mg), K₂CO₃ (80 mg) 및 벤질트리에틸암모늄 클로라이드 (8.8 mg)의 용액에 주변 온도에서 에틸 브로모아세테이트 (96 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 5시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 연속 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔

컬럼 크로마토그래피 (클로로포름:MeOH=100:0-97:3)로 정제하여 에틸 {4-((1E)-3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]-1-프로펜-1-일)-1H-인돌-1-일}아세테이트를 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 4.21 (2H, q, J=7.0Hz), 7.71 (2H, d, J=6.5Hz), 4.85 (2H, s), 5.24 (1H, s), 6.39 (1H, dt, J=15.5, 6.5Hz), 6.57 (1H, d, J=9.5Hz), 6.64 (1H, d, J=3.5Hz), 6.85 (1H, d, J=15.5Hz), 6.93-6.92 (1H, m), 7.30-7.09 (15H, m).

MS (ESI, m/z) : 503 (M+H)⁺.

<1873> 하기 화합물(들)을 실시예 177과 유사한 방식으로 얻었다.

<1875> 실시예 178

<1876> 에틸 {4-[(2-[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]에틸}아미노)카보닐]-1H-인돌-1-일}아세테이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.2Hz), 2.24-2.35 (2H, m), 3.21-3.30 (2H, m), 3.64-3.73 (1H, m), 3.75-3.89 (4H, m), 4.20 (2H, q, J=7.2Hz), 4.86 (2H, s), 6.98-7.05 (4H, m), 7.09-7.40 (16H, m), 7.52 (1H, d, J=8.0Hz).

MS (ESI, m/z) : 588 (M+H)⁺.

<1878> 실시예 179

<1879> 에틸 {4-[(2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]에틸}아미노)카보닐]-1H-인돌-1-일}아세테이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.23 (3H, t, J=6.9Hz), 3.79-3.87 (2H, m), 4.15-4.25 (4H, m), 4.87 (2H, s), 5.17 (1H, s), 6.55 (1H, d, J=9.4Hz), 6.84 (1H, d, J=1.6Hz), 6.98-7.05 (5H, m), 7.15-7.28 (10H, m), 7.38 (1H, d, J=8.1Hz), 7.46 (1H, d, J=7.3Hz).

MS (ESI, m/z) : 534 (M+H)⁺.

<1880> 실시예 180

<1882> 에틸 (4-((1E)-3-[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]-1-프로펜-1-일)-1H-인돌-1-일)아세테이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 2.32-2.30 (1H, m), 2.53-2.51 (1H, m), 3.24-3.21 (1H, m), 3.55-3.51 (1H, m), 3.69-3.65 (0.5H, m), 4.04-4.00 (1.5H, m), 4.22 (2H, q, J=7.0Hz), 4.39-4.37 (1H, m), 4.86 (2H, s), 6.43-6.37, 6.19-6.15 (1H, m), 6.71-6.63 (1H, m), 7.02-7.01 (1H, m), 7.42-7.15 (19H, m).

MS (ESI, m/z) : 557 (M+H)⁺.

<1884> 실시예 181

<1885> 에틸 {3-[(2-[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]에틸}아미노)카보닐]-1H-인돌-1-일}아세테이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.22 (3H, t, J=6.8Hz), 2.24-2.35 (2H, m), 3.16-3.28 (2H, m), 3.64-3.88 (5H, m), 4.18 (2H, q, J=6.8Hz), 4.78 (2H, s), 6.96-7.40 (18H, m), 7.61 (1H, s), 8.20-8.28 (1H, m).

MS (ESI, m/z) : 588 (M+H)⁺.

<1887> 실시예 182

<1888> 에틸 [4-(4-{[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]메틸}-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인돌-1-일]아세테이트.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 1.26(3\text{H}, \text{t}, J=7.2\text{Hz}), 4.22(2\text{H}, \text{q}, J=7.2\text{Hz}), 4.91(2\text{H}, \text{s}), 5.04(2\text{H}, \text{s}), 5.26(1\text{H}, \text{s}), 6.53(1\text{H}, \text{d}, J=9.4\text{Hz}), 7.10-7.40(16\text{H}, \text{m}), 7.78(1\text{H}, \text{s}), 7.83(1\text{H}, \text{d}, J=8.0\text{Hz}).$

MS (ESI, m/z) : 544 (M+H)⁺.

실시예 183

<1891> 에틸 [4-(4-{[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]메틸}-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인돌-1-일]아세테이트.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 1.26(3\text{H}, \text{t}, J=7.2\text{Hz}), 2.38-2.56(2\text{H}, \text{m}), 3.32-3.41(1\text{H}, \text{m}), 3.49-3.58(1\text{H}, \text{m}), 3.95-4.05(1\text{H}, \text{m}), 4.23(2\text{H}, \text{q}, J=7.2\text{Hz}), 4.34-4.42(1\text{H}, \text{m}), 4.70-4.76(1\text{H}, \text{m}), 4.90(2\text{H}, \text{s}), 7.00-7.44(18\text{H}, \text{m}), 7.62-7.79(2\text{H}, \text{m}), 7.83-7.91(1\text{H}, \text{m}).$

MS (ESI, m/z) : 598 (M+H)⁺.

실시예 184

<1894> 에틸 (3-{3-[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]프로필}-1H-인돌-1-일)아세테이트.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 1.25(3\text{H}, \text{t}, J=7.1\text{Hz}), 1.75-1.91(1\text{H}, \text{m}), 1.95-2.27(2\text{H}, \text{m}), 2.35-2.60(2\text{H}, \text{m}), 2.75-2.90(1\text{H}, \text{m}), 3.06-3.32(2\text{H}, \text{m}), 3.35-3.50(1\text{H}, \text{m}), 3.50-3.70(1.5\text{H}, \text{m}), 3.90-4.06(0.5\text{H}, \text{m}), 4.19(2\text{H}, \text{q}, J=7.1\text{Hz}), 4.65-4.85(2\text{H}, \text{m}), 6.50-6.60(0.5\text{H}, \text{m}), 6.90-7.45(19\text{H}, \text{m}), 7.50-7.65(0.5\text{H}, \text{m}).$

MS (ESI, m/z) : 559 (M+H)⁺.

실시예 185

<1897> 에틸 (4-{[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]메틸}-1H-인돌-1-일)아세테이트.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 1.26(3\text{H}, \text{t}, J=7.0\text{Hz}), 4.21(2\text{H}, \text{q}, J=7.0\text{Hz}), 4.85(2\text{H}, \text{s}), 5.12(1\text{H}, \text{s}), 5.33(2\text{H}, \text{s}), 6.50(1\text{H}, \text{d}, J=3.5\text{Hz}), 6.57(1\text{H}, \text{d}, J=9.5\text{Hz}), 6.78(1\text{H}, \text{m}), 6.90(1\text{H}, \text{d}, J=7.0\text{Hz}), 7.00-6.98(4\text{H}, \text{m}), 7.23-7.08(10\text{H}, \text{m}).$

MS (ESI, m/z) : 477 (M+H)⁺.

실시예 186

<1900> 에틸 (4-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]프로필}-1H-인돌-1-일)아세테이트.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 1.26(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 2.08-2.22(2\text{H}, \text{m}), 2.89(2\text{H}, \text{t}, J=7.2\text{Hz}), 3.90(2\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 4.21(2\text{H}, \text{q}, J=7.3\text{Hz}), 4.8(2\text{H}, \text{s}), 5.2(1\text{H}, \text{s}), 6.46-6.56(2\text{H}, \text{m}), 6.72-6.78(1\text{H}, \text{m}), 6.78-6.88(1\text{H}, \text{m}), 7.00-7.36(14\text{H}, \text{m}).$

MS (ESI, m/z) : 505 (M+H)⁺.

<1902> 하기 화합물(들)을 제조에 20과 유사한 방식으로 얻었다.

실시예 187

<1904> 에틸 (4-{2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]에톡시}-1H-인돌-1-일)아세테이트.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta:1.25(3\text{H},\text{t},J=7.4\text{Hz}),4.20(2\text{H},\text{q},J=7.4\text{Hz}),4.30(2\text{H},\text{t},J=4.7\text{Hz}),4.42(2\text{H},\text{t},J=4.7\text{Hz}),4.81(2\text{H},\text{s}),5.23(1\text{H},\text{s}),6.35(1\text{H},\text{d},J=2.9\text{Hz}),6.46(1\text{H},\text{d},J=7.8\text{Hz}),6.52(1\text{H},\text{d},J=9.4\text{Hz}),6.88(1\text{H},\text{d},J=8.5\text{Hz}),6.96(1\text{H},\text{d},J=3.0\text{Hz}),7.00-7.32(13\text{H},\text{m}).$

MS (ESI, m/z) : 507 (M+H)⁺.

<1906> 실시예 188

DMF (1.8 mL)중에 N-{2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]에틸}-3-하이드록시벤즈아미드 (60.0 mg) 및 K₂CO₃ (58.6 mg)의 혼탁액에 주변 온도에서 에틸 브로모아세테이트 (18.8 μL)를 적가하고, 혼합물을 같은 온도에서 14시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물 (5.0 mL)로 희석하고, 수용액을 EtOAc (10.0 mL)로 추출하였다. 유기층을 1M HCl 수용액, 포화 NaHCO₃ 수용액 및 염수로 연속 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름:MeOH=98:2)로 정제하여 에틸 {3-[({2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]에틸}아미노)카보닐]페녹시}아세테이트 (70 mg)를 무색 시럽으로 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta:1.29(3\text{H},\text{t},J=6.9\text{Hz}),3.68-3.77(2\text{H},\text{m}),4.13-4.19(2\text{H},\text{m}),4.27(2\text{H},\text{q},J=6.9\text{Hz}),4.67(2\text{H},\text{s}),5.22(1\text{H},\text{s}),6.57(1\text{H},\text{d},J=9.4\text{Hz}),6.78(1\text{H},\text{d},J=2.0\text{Hz}),7.03-7.10(5\text{H},\text{m}),7.18-7.43(10\text{H},\text{m}),7.78-7.83(1\text{H},\text{m}).$

MS (ESI, m/z) : 511 (M+H)⁺.

<1909> 하기 화합물(들)을 실시예 188과 유사한 방식으로 얻었다.

<1910> 실시예 189

<1911> 에틸 {3-[({[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-파리디닐]아세틸}아미노)메틸]페녹시}아세테이트.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta:1.29(3\text{H},\text{t},J=7.2\text{Hz}),4.26(2\text{H},\text{q},J=7.2\text{Hz}),4.38(2\text{H},\text{d},J=6.0\text{Hz}),4.47(2\text{H},\text{s}),4.59(2\text{H},\text{s}),5.26(1\text{H},\text{s}),6.56(1\text{H},\text{d},J=9.3\text{Hz}),6.77-6.87(3\text{H},\text{m}),6.93(1\text{H},\text{d},J=1.6\text{Hz}),7.09-7.15(4\text{H},\text{m}),7.18-7.38(9\text{H},\text{m}).$

MS (ESI, m/z) : 511 (M+H)⁺.

<1913> 실시예 190

<1914> 에틸 (2-{3-[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]프로필}페녹시)아세테이트.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta:1.27(3\text{H},\text{t},J=7.0\text{Hz}),1.80-1.77(1\text{H},\text{m}),1.99-1.95(1\text{H},\text{m}),2.21-2.18(1\text{H},\text{m}),2.45-2.43(2\text{H},\text{m}),2.76-2.73(1\text{H},\text{m}),3.23-3.18(2\text{H},\text{m}),3.47-3.42(1\text{H},\text{m}),3.60-3.57(1\text{H},\text{m}),4.01,3.65(1\text{H},\text{t},J=7.5\text{Hz}),4.22(2\text{H},\text{q},J=7.0\text{Hz}),4.58,4.50(2\text{H},\text{s}),6.71-6.63(1\text{H},\text{m}),6.99-6.85(3\text{H},\text{m}),7.17-7.15(5\text{H},\text{m}),7.35-7.25(10\text{H},\text{m}).$

MS (ESI, m/z) : 536 (M+H)⁺.

<1916> 실시예 191

<1917> MeCN (2 mL)중에 N-(3,3-디페닐프로필)-N-[3-(2-하이드록시페닐)프로필]벤즈아미드 (100 mg)의 용액에 주변 온도에서 NMM (2.3 mg) 및 메틸 프로피오네이트 (22.4 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 같은 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 연속 세척하였다. 유기층을 무수

$MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=80:20-70:30)로 정제하여 메틸 (2E)-3-(2-{3-[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]프로필}페녹시)아크릴레이트를 제공하였다.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.69-1.66 (1H, m), 1.91-1.88 (1H, m), 2.19-2.17 (1H, m), 2.35-2.32 (1H, m), 2.44-2.42 (1H, m), 2.66-2.63 (1H, m), 3.14 (2H, brs), 3.44-3.41 (1H, m), 3.53-3.51 (1H, m), 3.73 (3H, s), 7.02-3.98, 3.65-3.61 (1H, m), 5.43, 5.37 (1H, d, J =12.0Hz), 7.00-6.98 (1H, d, J =1 2.0Hz), 7.35-7.15 (15H, m), 7.77, 7.67 (1H, d, J =12.0Hz).

MS (ESI, m/z) : 534 ($M+H$)⁺.

<1918> 하기 화합물(들)을 실시예 191과 유사한 방식으로 얻었다.

<1920> 실시예 192

<1921> tert-부틸 (2E)-3-(3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-페리디닐]프로필}페녹시)아크릴레이트.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.49 (9H, s), 2.02 (2H, quint, J =7.5Hz), 2.61 (2H, t, J =7.5Hz), 3.85 (2H, t, J =7.5Hz), 5.24 (1H, s), 5.46 (1H, d, J =12.3Hz), 6.53 (1H, d, J =9.4Hz), 6.71 (1H, d, J =2.4Hz), 6.82-6.84 (1H, m), 6.86-6.93 (2H, m), 6.09-7.13 (4H, m), 7.15 (1H, dd, J =2.6, 9.4Hz), 7.21-7.3 6 (7H, m), 7.67 (1H, d, J =12.3Hz).

<1922> 실시예 193

<1924> DMF (1 mL)중에 (2E)-3-(4-페리디닐)아크릴산 (23 mg)의 용액에 주변 온도에서 HOBr (21 mg), 에틸 [3-{3-[3,3-디페닐프로필]아미노]프로필}페녹시)아세테이트 (55 mg) 및 WSCD · HCl (29 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 같은 온도에서 8시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 연속 세척하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=85:15-70:30)로 정제하여 에틸 [3-{3-{(3,3-디페닐프로필)[(2E)-3-(4-페리디닐)-2-프로페노일]아미노]프로필}페녹시]아세테이트를 제공하였다.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.29 (3H, t, J =7Hz), 1.92-1.80 (3H, m), 2.39-2.31 (2H, m), 2.64-2.56 (2H, m), 3.40-3.26 (3H, m), 3.48 (1H, t, J =7.5Hz), 3.8 8, 3.96 (1H, t, J =7.5Hz), 4.26 (2H, q, J =7.0Hz), 4.59, 4.57 (2H, s), 6.5 2 (1H, d, J =15.0Hz), 6.83-6.63 (3H, m), 7.09 (1H, d, J =6.0Hz), 7.33-7. 16 (11H, m), 7.55-7.48 (1H, m), 8.59-8.58 (3H, m).

MS (ESI, m/z) : 563 ($M+H$)⁺.

<1926> 실시예 194

<1927> DCM (5 mL)중에 에틸 (3-{3-{(3,3-디페닐프로필)아미노]프로필}페녹시)아세테이트 (237 mg) 및 피리딘 (87 mg)의 용액에 주변 온도에서 벤조일 클로라이드 (93 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 같은 온도에서 8시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 1M HCl 수용액, $NaHCO_3$ 수용액, 물 및 염수로 연속 세척하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름:MeOH=100:0-97:3)로 정제하여 에틸 (3-{3-[벤조일-3,3-디페닐프로필]아미노]프로필}페녹시)아세테이트를 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t, J=7.0Hz), 1.92-1.70 (2H, m), 2.64-2.18 (4H, m), 3.16-3.12 (2H, m), 3.65-3.42 (2H, m), 4.02-3.91, 3.66-3.64 (1H, m), 4.28 (2H, q, J=7.0Hz), 4.60, 4.58 (2H, s), 7.01-6.58 (5H, m), 7.38-7.17 (11H, m), 7.64-7.45 (2H, m), 8.11 (1H, d, J=8.5Hz).

MS (ESI, m/z) : 536 (M+H)⁺.

<1928> 하기 화합물(들)을 실시예 194와 유사한 방식으로 얻었다.

<1930> 실시예 195

<1931> 에틸 [(2-{[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]메틸}-2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)옥시]아세테이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.29 (3H, t, J=7.1Hz), 2.1-3.75 (11.5H, m), 3.95-4.1 (0.5H, m), 4.25 (2H, q, J=7.1Hz), 4.5-4.65 (2H, m), 6.4-6.6 (1H, m), 6.65-7.45 (17H, m).

MS (ESI, m/z) : 548 (M+H)⁺.

<1933> 실시예 196

<1934> 에틸 (3-{3-[(2E)-2-부테노일(3,3-디페닐프로필)아미노]프로필}페녹시)아세테이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.29 (3H, t, J=7.0Hz), 1.83-1.75 (5H, m), 2.34-2.26 (2H, m), 2.58-2.51 (2H, m), 3.31-3.18 (3H, m), 3.38 (1H, t, J=7.5Hz), 3.95-3.82 (1H, m), 4.27 (2H, q, J=7.0Hz), 4.59 (2H, s), 6.00, 5.82 (1H, d, J=14.0Hz), 6.91-6.70 (4H, m), 7.33-7.15 (11H, m).

MS (ESI, m/z) : 500 (M+H)⁺.

<1936> 실시예 197

<1937> 에틸 (3-{3-[(3,3-디페닐프로필)(3-피리디닐카보닐)아미노]프로필}페녹시)아세테이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t, J=7.0Hz), 1.75-1.74 (1H, m), 1.95-1.93 (1H, m), 2.20-2.18 (1H, m), 2.44-2.35 (2H, m), 2.65-2.63 (1H, m), 3.14-3.13 (2H, m), 4.00-3.44 (3H, m), 4.27 (2H, q, J=7.0Hz), 4.61, 4.58 (2H, s), 6.85-6.58 (3H, m), 7.03-7.02 (2H, m), 7.29-7.20 (10H, m), 7.57-7.50 (1H, m), 8.54-8.53 (1H, m), 8.61-8.60 (1H, m).

MS (ESI, m/z) : 537 (M+H)⁺.

<1939> 실시예 198

<1940> 에틸 (3-{3-[(3,3-디페닐프로필)(이소니코티노일)아미노]프로필}페녹시)아세테이트.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t, J=7.0Hz), 1.74-1.69 (1H, m), 1.98-1.88 (1H, m), 2.22-2.14 (1H, m), 2.43-2.32 (2H, m), 2.64 (1H, dd, J=7.5, 7.5 Hz), 3.09-3.05 (2H, m), 3.45-3.40 (1H, m), 3.55-3.50 (1H, m), 3.99, 3.64 (1H, t, J=7.5Hz), 4.27 (2H, q, J=7.0Hz), 4.61, 4.58 (2H, s), 6.59 (1H, s), 6.85-6.67 (2H, m), 7.02-7.00 (2H, m), 7.30-7.16 (11H, m), 8.60-8.55 (2H, m).

MS (ESI, m/z) : 537 (M+H)⁺.

<1942> 실시예 199

<1943> 에틸 (3-{3-[(3,3-디페닐프로필)(페녹시카보닐)아미노]프로필}페녹시)-아세테이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.92-1.83 (2H, m), 2.42-2.37 (2H, m), 2.62-2.54 (2H, m), 3.34-3.29 (4H, m), 3.93 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.26 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.59, 4.57 (2H, s), 6.80-6.70 (3H, m), 7.08 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.38-7.16 (14H, m).

MS (ESI, m/z) : 552 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

<1944> 실시예 200

<1946> 에틸 (5-{3-[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]프로필}-2-플루오로페녹시)아세테이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 1.55-1.75 (1H, m), 1.77-1.96 (1H, m), 2.10-2.50 (3H, m), 2.51-2.67 (1H, m), 3.06-3.22 (2H, m), 3.33-3.56 (2H, m), 3.58-3.70 (0.5H, m), 3.90-4.08 (0.5H, m), 4.25 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 4.56-4.70 (2H, m), 6.44-7.44 (18H, m).

MS (ESI, m/z) : 554 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

<1948> 실시예 201

<1949> 에틸 (3-{3-[(3,3-디페닐프로필)(2-피리디닐카보닐)아미노]프로필}페녹시)아세테이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.98-1.78 (2H, m), 2.50-2.28 (3H, m), 2.65 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.34-3.27 (2H, m), 3.45-3.40 (1H, m), 3.55-3.50 (1H, m), 4.01, 3.69 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.60, 4.57 (2H, s), 6.85-6.60 (3H, m), 7.30-7.05 (12H, m), 7.55-7.48 (1H, m), 7.76-7.68 (1H, m), 8.50-8.42 (1H, m).

MS (ESI, m/z) : 537 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

<1951> 실시예 202

<1952> 에틸 (3-{3-[(사이클로펜틸카보닐)(3,3-디페닐프로필)아미노]프로필}페녹시)아세테이트.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.80-1.41 (11H, m), 2.32-2.24 (2H, m), 2.53 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.26-3.16 (3H, m), 3.36-3.31 (1H, m), 3.93-3.81 (1H, m), 4.27 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.60, 4.59 (2H, s), 6.80-6.69 (3H, m), 7.32-7.16 (11H, m).

MS (ESI, m/z) : 528 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

<1954> 실시예 203

<1955> DMF (2 mL)중에 (3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-피리디닐]프로필}페녹시)아세트산 (100 mg)의 용액에 주변 온도에서 K_2CO_3 (46 mg) 및 아이오도메탄 (41 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 같은 온도에서 5시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 연속 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 갤 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=80:20-40:60)로 정제하여 메틸 (3-{3-[5-(디페닐메틸)-2-옥소-1(2H)-피리디닐]프로필}페녹시)아세테이트를 제공하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.06-1.96 (2H, m), 2.58 (2H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 3.81 (3H, s), 3.84 (2H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 4.62 (2H, s), 5.24 (1H, s), 6.52 (1H, d, J=9.5Hz), 6.73-6.71 (4H, m), 7.17-7.10 (6H, m), 7.35-7.25 (6H, m).

<1956> MS (ESI, m/z) : 468 (M+H)⁺.

실시예 204

<1958> 포름산 (0.50 mL)중에 4-[3-(2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]에틸]설파닐페녹시]부탄산 (82 mg)의 용액에 0℃에서 30%-H₂O₂ (0.56 mL)를 적가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 0℃에서 반응 혼합물에 포화 소듐 세척하여 수용액 (8 mL)을 첨가하고, EtOAc (10 mL)로 3회 추출하였다. 결합한 유기 추출물을 염수 (10 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 미정제 고체를 제공하였다. 미정제 고체를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=1:1:0:1)로 정제하여 백색 고체를 제공하였다. 고체를 혼합 용매 (EtOAc:n-헥산)로 세척하여 4-[3-(2-[5-(디페닐메틸)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]에틸]설포닐페녹시]부탄산 (30 mg)을 백색 고체로 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.91-1.99 (2H, m), 2.39 (2H, t, J=7.2Hz), 3.78 (2H, t, J=6.4Hz), 4.00-4.08 (4H, m), 5.30 (1H, s), 6.28 (1H, d, J=9.3Hz), 7.15-7.49 (16H, m).

<1959> MS (ESI, m/z) : 530 (M-H)⁻.

<1960> 하기 화합물(들)을 제조예 57과 유사한 방식으로 얻었다.

실시예 205

<1962> (3-{3-[(3,3-디페닐프로필)(4-하이드록시벤조일)아미노]프로필}페녹시)아세트산.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.65-1.86 (2H, m), 2.20-2.35 (3H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 3.00-4.10 (5H, m), 4.63 (2H, s), 6.67-6.83 (5H, m), 7.11-7.41 (14H, m).

MS (ESI, m/z) : 546 (M+Na)⁺.

실시예 206

<1965> MeOH (1 mL)중에 (3-{3-[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]프로필}페녹시)아세트산 (110 mg)의 용액에 주변 온도에서 1M NaOH 수용액 (0.217 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 같은 온도에서 0.5시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 디이소프로필에 테르로 연마하여 소듐 (3-{3-[벤조일(3,3-디페닐프로필)아미노]프로필}페녹시)아세테이트를 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.80-1.65 (2H, m), 2.33-2.22 (4H, m), 3.12-3.05 (2H, m), 3.51-3.44 (2H, m), 3.76-3.71 (1H, m), 4.04 (2H, brs), 6.67-6.44 (4H, m), 7.37-7.11 (15H, m).

<1966> 하기 화합물(들)을 실시예 206과 유사한 방식으로 얻었다.

실시예 207

<1969> 소듐 (3-{3-(디페닐메틸)-6-옥소피리다진-1(6H)-일]프로필}페녹시)아세테이트

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.94-1.89 (2H, m), 2.49-2.43 (2H, m), 4.01 (2H, t, J=7.0Hz), 4.05 (2H, s), 5.57 (1H, s), 6.62-6.56 (3H, m), 6.90 (1H, d, J=10.0Hz), 7.07 (1H, t, J=7.5Hz), 7.36-7.20 (11H, m).

실시예 208

<1972> 소듐 {3-[{2-{{[3-(디페닐메틸)-6-옥소파리다진-1(6H)-일]메틸}사이클로헥실}페녹시}아세테이트.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.70-1.80 (10H, m), 2.00-3.00 (2H, m), 3.80-4.40 (4H, m), 5.56 (1H, s), 6.50-6.70 (3H, m), 6.80-7.40 (13H, m).

MS (ESI, m/z) : 567 (M+Na)⁺.

<1974> 본 발명의 화합물의 구조를 하기 표에 나타내었다.

<1975> [표 3] Ex: 실시예 번호, 구조: 화학적 구조

Ex	구조	Ex	구조
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

<1976>

Ex	구조	Ex	구조
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

<1977>

Ex	구조	Ex	구조
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	

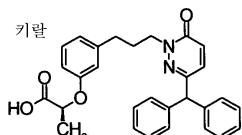
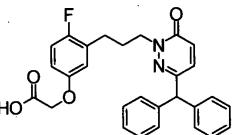
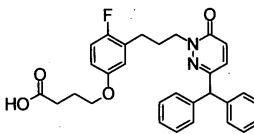
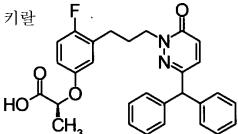
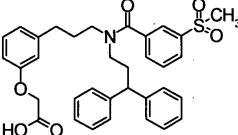
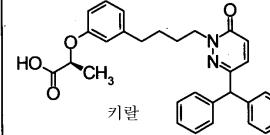
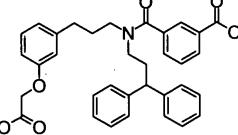
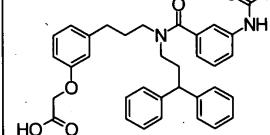
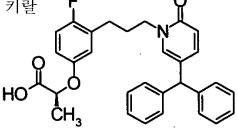
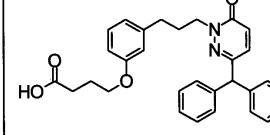
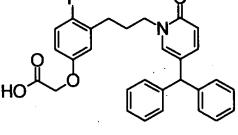
<1978>

Ex	구조	Ex	구조
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	

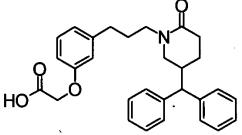
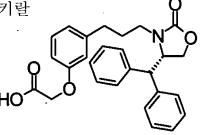
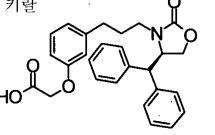
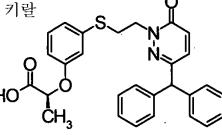
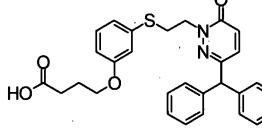
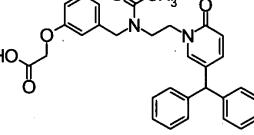
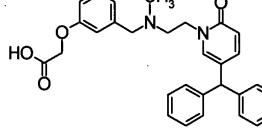
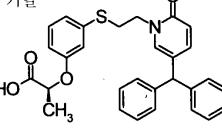
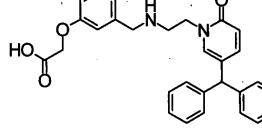
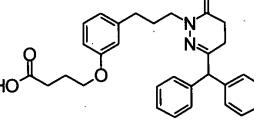
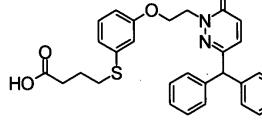
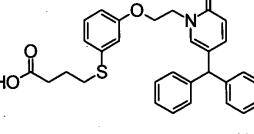
<1979>

Ex	구조	Ex	구조
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	

<1980>

Ex	구조	Ex	구조
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	

<1981>

Ex	구조	Ex	구조
71		72	키랄 
73	키랄 	74	키랄 
75		76	
77		78	키랄 
79		80	
81		82	

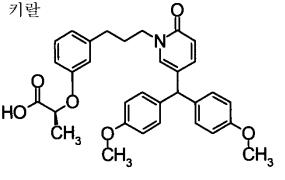
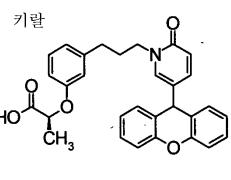
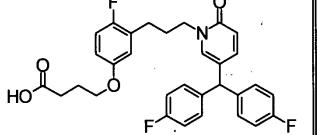
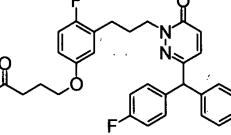
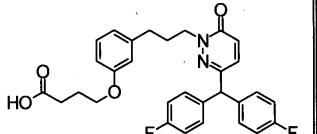
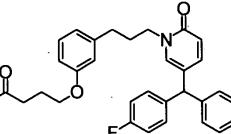
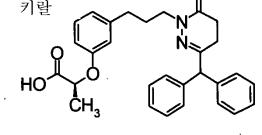
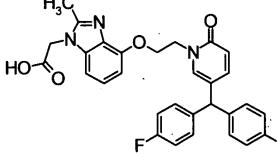
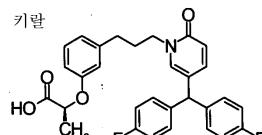
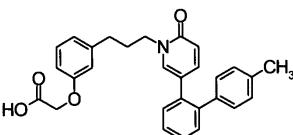
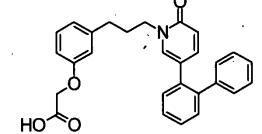
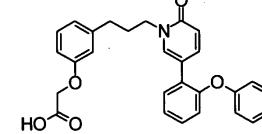
<1982>

Ex	구조	Ex	구조
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	

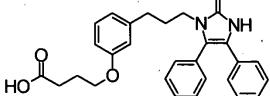
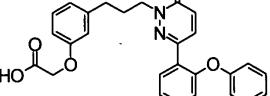
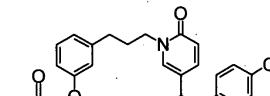
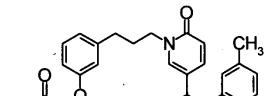
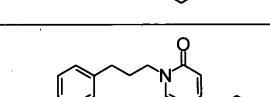
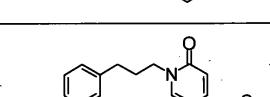
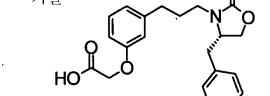
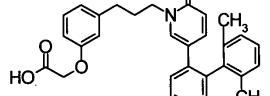
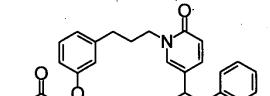
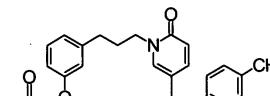
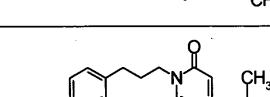
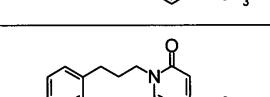
<1983>

Ex	구조	Ex	구조
95		96	키랄
97		98	키랄
99		100	키랄
101		102	
103		104	
105		106	

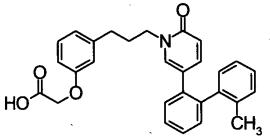
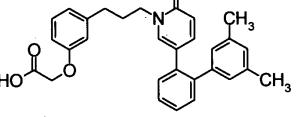
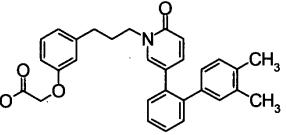
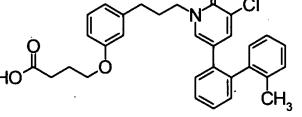
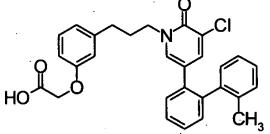
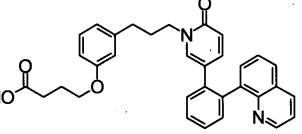
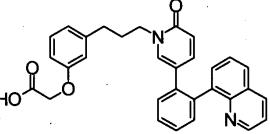
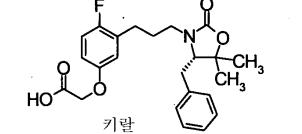
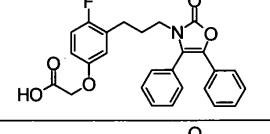
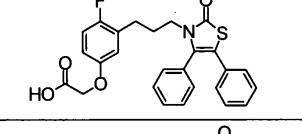
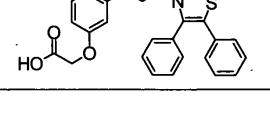
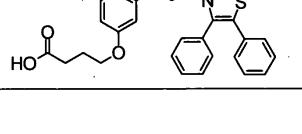
<1984>

Ex	구조	Ex	구조
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	

<1985>

Ex	구조	Ex	구조
119		120	
121		122	
123		124	
125	키랄 	126	
127		128	
129		130	

<1986>

Ex	구조	Ex	구조
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	

<1987>

Ex	구조	Ex	구조
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	

<1988>

Ex	구조	Ex	구조
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	

<1989>

Ex	구조	Ex	구조
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	

<1990>

Ex	구조	Ex	구조
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	

<1991>

Ex	구조	Ex	구조
191		192	
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	
201		202	

<1992>

Ex	구조	Ex	구조
203		204	
205		206	
207		208	

<1993>

하기 표에 나타낸 화합물들은 상기 제조 방법, 실시예(들) 또는 제조예(들)에 기술된 방법 또는 해당 분야의 수련자에게 공지된 방법 또는 그의 변형에 의해 용이하게 제조될 수 있다.

<1994>

표의 기호들은 하기 의미를 갖는다.

<1996>

No: 화합물 번호, 구조: 화학적 구조.

<1997>

[표 4]

No	구조	No	구조
A1		A2	
A3		A4	
A5		A6	
A7		A8	

<1998>

No	구조	No	구조
A9		A10	
A11		A12	
A13		A14	
A15		A16	
A17		A18	
A19		A20	

<1999>