 <b>(19) 대한민국특허청(KR)</b> <b>(12) 공개특허공보(A)</b>	<b>(11) 공개번호</b> 10-2009-0038469 <b>(43) 공개일자</b> 2009년04월20일
<p>(51) Int. Cl.  <i>C07D 409/06</i> (2006.01) <i>C07D 233/70</i> (2006.01)  <i>A61K 31/4166</i> (2006.01) <i>A61P 3/06</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2009-7003832            (22) 출원일자 2009년02월24일            심사청구일자 없음            번역문제출일자 2009년02월24일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/FR2007/051716            국제출원일자 2007년07월24일            (87) 국제공개번호 WO 2008/012470            국제공개일자 2008년01월31일</p> <p>(30) 우선권주장            0606752 2006년07월24일 프랑스(FR)</p>	<p>(71) 출원인  <b>장피트</b>            프랑스공화국, 에프-59120 로스, 빠르끄            외라장떼, 릴 메트로폴, 뤼 외젠느 아비네 885</p> <p>(72) 발명자  <b>부에, 에디뜨</b>            프랑스공화국, 에프-62840 로르지, 뤼 데 브뤼로,            74  <b>마쉴, 크리스토프</b>            프랑스공화국, 에프-59130 랑베르썬르, 뤼 루이            브라이으, 38  <b>베르트랑, 까린느</b>            프랑스공화국, 에프-59236 프레랑귀앙, 뤼 뒤 뽕            후즈, 39</p> <p>(74) 대리인  <b>이창훈</b></p>

전체 청구항 수 : 총 30 항

#### (54) 치환된 이미다졸론 유도체, 그 제조 및 용도

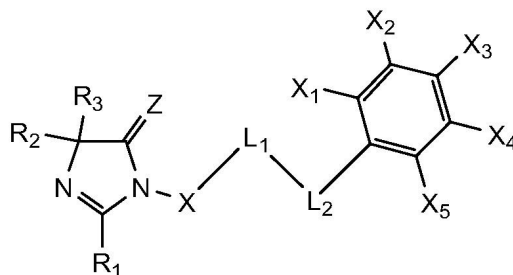
#### (57) 요약

본 발명은 다치환된 이미다졸론 유도체, 이를 포함하는 약학적 조성물 및 치료적 용도, 특히 인간 및 동물의 보건 분야에서 치료적 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이들 유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 일반식 (I)의 화합물, 이들의 순수 또는 혼합의 입체 이성질체(부분 입체 이성질체, 광학 이성질체), 라세미 혼합물, 기하 이성질체, 토포머, 염, 수화물, 용매화물, 고형화물 또는 이들의 혼합물:



(I)

상기 식에서,

R1은 수소 또는 알킬기, 사이클로알킬기, 알킬옥시기, 알킬티오기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 아릴알킬기, 또는 헤테로아릴기 또는 헤테로고리이고;

R2 및 R3는 동일하거나 상이하게, 독립적으로 수소 원자 또는 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 사이클로알킬기, 아릴기, 또는 아릴알킬기 또는 헤테로고리이고,

또는 R2 및 R3는 이들이 결합된 탄소와 함께 고리 또는 헤테로 고리를 형성하고;

Z는 산소원자 또는 황원자이며;

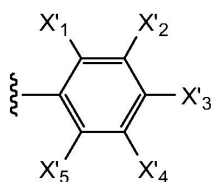
X는 주사슬이 1 내지 6 탄소원자를 갖는 알킬기이거나 또는 주사슬이 2 내지 6 탄소원자를 갖는 알케닐기 또는 알키닐기이며;

L1은:

(i) 공유결합, 또는

(ii) 헤테로고리, 또는

(iii) 하기와 같이 정의되는 식(II)기이며:



(II)

X'1, X'2, X'3, X'4, 및 X'5는 동일하거나 상이하게, 독립적으로 수소 또는 할로젠 원자, NO<sub>2</sub>기, 니트릴기, 알킬기, 사이클로알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 아릴알킬기, -OR<sub>4</sub>기, -SR<sub>4</sub>기, -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>기, -SOR<sub>6</sub>기, 또는 -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>기, 헤테로고리이고, X'1, X'2, X'3, X'4 또는 X'5 중 하나는 L2이며;

L2는:

(i) 공유결합, 또는

(ii) 카보닐기(CO), 또는

(iii) 산소 또는 황원자, 또는

(iv) 메틸렌기( $\text{CH}_2$ )이며;

X가 오직 하나의 탄소 원자를 갖는 경우에는 L1 및 L2는 동시에 공유결합할 수 없으며;

X1, X2, X3, X4 및 X5는 동일하거나 상이하게, 독립적으로 수소 또는 할로젠 원자,  $\text{NO}_2$ 기, 니트릴기, 알킬기, 사이클로알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 아릴알킬기,  $-\text{OR}_4$ 기,  $-\text{SR}_4$ 기,  $-\text{NR}_4\text{R}_5$ 기,  $-\text{SOR}_6$ 기, 또는  $-\text{SO}_2\text{R}_6$ 기, 헤테로고리 또는  $-\text{Y}-\text{E}$ 기이며, X1, X2, X3, X4 및 X5기 중 하나 이상은  $-\text{Y}-\text{E}$ 기이며;

R4 및 R5는 동일하거나 상이하게, 독립적으로 수소원자 또는 알킬기, 사이클로알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기 또는 아릴알킬기, 헤테로고리이거나,

또는 R4 및 R5는 이들이 결합된 질소원자와 함께 헤테로고리를 형성하며;

R6는 치환되거나 치환되지 않은, 독립적으로 알킬기, 사이클로알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기 또는 아릴알킬기 또는 헤테로고리이며;

Y는 치환되거나 치환되지 않은 메틸렌기, 산소, 황 또는 셀레늄 원자,  $\text{SO}$ 기,  $\text{SO}_2$ 기,  $\text{SeO}$ 기,  $\text{SeO}_2$ 기, 또는 NR기이며, 여기에서 R은 수소원자 또는 알킬기, 사이클로알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 또는 아릴알킬기, 또는 헤테로고리이며;

E는 하나 이상의 Y1 기를 포함하거나 포함하지 않으며 하나 이상의 W기에 의해 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐 또는 알키닐 사슬이며,

Y1은 산소 또는 황원자, 또는 NR기이며, R은 수소원자 또는 알킬기, 사이클로알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 또는 아릴알킬기이며;

W는:

(i) 카복실산( $-\text{COOH}$ ) 또는 에스테르( $-\text{COOR}_4$ ), 티오에스테르( $-\text{COSR}_4$ ), 아마이드 ( $-\text{CONR}_4\text{R}_5$ ), 티오아מיד ( $-\text{CSNR}_4\text{R}_5$ ), 니트릴 ( $-\text{CN}$ ) 유도체, 또는

(ii) 아실설폰아מיד기( $-\text{CONHSO}_2\text{R}_6$ ), 또는

(iii) 테트라졸, 또는

(iv) 이속사졸, 또는

(v) 설폰산 ( $-\text{SO}_3\text{H}$ ), 또는

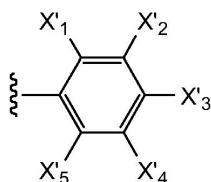
(vi)  $-\text{SO}_3\text{R}_4$  또는  $-\text{SO}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ , 또는

(vii) 히드라지드 ( $-\text{CONHNR}_4\text{R}_5$ )이며,

R4, R5 및 R6는 상기 정의된 바와 같다.

## 청구항 2

제1항에 있어서, L1이 하기 식 (II)기인 것을 특징으로 하는 화합물 :



(II)

식에서, X'1, X'2, X'3, X'4, 및 X'5는 상기 제1항에서 정의된 바와 같다.

## 청구항 3

제2항에 있어서, X'3이 L2기이며, L2는 상기 제1항에서 정의된 바와 같은 화합물.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X'1, X'2, X'4 및 X'5가 수소원자이고, X'3가 L2기인 화합물.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, L2이 공유결합인 화합물.

#### 청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, L2이 카보닐기(CO)인 화합물.

#### 청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, L2이 산소원자인 화합물.

#### 청구항 8

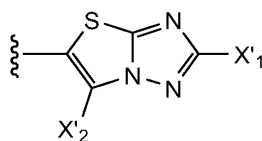
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, L2이 황원자인 화합물.

#### 청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, L2이 메틸렌기인 화합물.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, L1이 하기와 같이 정의된 식(X)기인 화합물:



(X)

상기 식에서, X'1, X'2는 제1항에서 정의된 바와 같다.

#### 청구항 11

제2항에 있어서, X'2는 L2기이며, L2는 제1항에서 정의된 바와 같은 화합물.

#### 청구항 12

제1항에 있어서, L1 및 L2는 동시에 공유결합을 나타내며, X는 하나 이상의 탄소원자를 포함하는 것인 화합물.

#### 청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R1이 알킬기인 화합물.

#### 청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R2 및 R3은 동일하거나 상이하게, 독립적으로 알킬기, 아릴알킬기이거나 또는 R2 및 R3이 이들이 결합하는 탄소와 함께 고리를 형성하는 것인 화합물.

#### 청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 산소원자인 화합물.

#### 청구항 16



제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, X가 주사슬이 1 또는 2 탄소원자를 포함하는 알킬기인 화합물.

#### 청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, X1, X2, X3, X4 및 X5는 동일하거나 상이하게, 독립적으로 수소원자, 할로젠원자, 알킬기, 알콕시기, 니트릴기, 니트로기, 또는 -Y-E기이며, X1, X2, X3, X4 및 X5 중 하나 이상은 -Y-E기이며, 상기 -Y-E기는 제1항에서 정의된 바와 같은 것인 화합물.

#### 청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, X1, X2, X3, X4 및 X5 중 하나만이 -Y-E기이며, 상기 -Y-E기는 제1항에서 정의된 바와 같은 것인 화합물.

#### 청구항 19

제18항에 있어서, 상기 -Y-E기는 결합된 방향족 고리의 메타 위치에 있는 것인 화합물.

#### 청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 산소원자인 화합물.

#### 청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, E가 제1항에서 정의된 바와 같은 하나 이상의 W기로 치환된 분지형 또는 비분지형의 알킬 주사슬인 화합물.

#### 청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, W가 카복실산 (-COOH) 또는 에스테르(-COOR<sub>4</sub>), 티오에스테르(-COSR<sub>4</sub>), 아마이드 (-CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>), 티오아마이드(-CSNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>), 니트릴 (-CN), 아실설폰아마이드 (-CONHSO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>), 히드라지드(-CONHNHNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>), 또는 테트라졸이고, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>는 제1항에서 정의된 바와 같은 것인 화합물.

#### 청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, Y-E기가 -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH, -O-CH<sub>2</sub>-CN, -O-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH, -O-CH<sub>2</sub>-COOH, -O-CH(CH<sub>3</sub>)-COOH, -O-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-COOH, -O-CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-COOH, -O-CH<sub>2</sub>-테트라졸, -O-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-테트라졸 또는 -O(스피로사이클로부틸)-COOH인 화합물.

#### 청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 하기에서 선택되는 화합물:

2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[(4'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[2-(4-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)에틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

1-[(5'-브로모-2'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[[4-[(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[(2'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[[4-[(2-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-

5(4H)-온;

2-부틸-1-[2-(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)에틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[[4-[(4-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[2-(2-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)에틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[[4-[(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

1-[(6'-브로모-3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[[4-[(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4,4-디메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[[4-[(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-페닐-1H-이미다졸-5(4H)-온;

1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-프로필-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-에틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-메틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-페닐-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[[4-[(4-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-페닐-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

1-[(6'-브로모-3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

1-[(5'-브로모-2'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[(4'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

1-[(5'-브로모-2'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4-페닐-1H-이미다졸-5(4H)-온;

1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-(2-메틸)프로필-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-벤질-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-사이클로프로필-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-(티오펜-2-일)메틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[[4-[(4-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)메틸]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

- 2-부틸-1-[(4'-((4-카복시-4,4-디메틸부탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(3'-((4-카복시-4,4-디메틸부탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[[4-[(4-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)옥시)페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[[4-[(4-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)옥시)페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)메틸]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)메틸]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(4'-((4-카복시-4,4-디메틸부탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)옥시)페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)옥시)페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[[4-[(2-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)메틸]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(2'-((4-카복시-4,4-디메틸부탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(2'-((7-카복시-7,7-디메틸헥탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(2'-((4-카복시-4,4-디메틸부탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[[4-[(2-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)메틸]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)티오]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)티오]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[[4-[(4-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)티오]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(3'-((2-카복시-2,2-디메틸에틸-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[[4-[(4-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)메틸]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[[4-[(4-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)티오]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;

- 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-에틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-(1,1-디메틸메틸)메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-메틸메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-에틸메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-(1,1-디메틸메틸)메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1-[(3'-((1-(테트라졸-5-일)메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(6'-플루오로-3'-((1-(테트라졸-5-일)메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-(1,1-디메틸메틸)메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-에틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-스피로사이클로부틸메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-(1,1-디메틸메틸)메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-메틸메틸)옥시)-2-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-에틸메틸)옥시)-2-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-2-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-2-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-3-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(2'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-3-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;
- 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다

다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[(4'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-3-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-2'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-4'-메톡시-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-에틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-4'-이소부틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-3-메톡시-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-메틸메틸)옥시)-6'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[(3'-((1-카복시메틸)옥시)-6'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-에틸메틸)옥시)-6'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-(1,1-디메틸메틸)메틸)옥시)-6'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-이소부틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-2-에틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-시아노-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-2-메톡시-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-3-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[[2-[(4-(1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸-5-일]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[[2-[(3-(1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸-5-일]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-2-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-4'-니트로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-2-트리플루오로메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-2-니트로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미

다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-4'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

2-부틸-1-[(3'-((1-(테트라졸-5-일)-1-에틸메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

#### 청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 의약품으로서의 화합물.

#### 청구항 26

약학적으로 허용가능한 지지체 내에 하나 이상의 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 가능한 하나 이상의 다른 치료 활성 성분 및/또는 화장품 활성 성분을 함께 포함하는 약학적 조성물.

#### 청구항 27

약학적으로 허용가능한 지지체 내에 하나 이상의 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 하나 이상의 하기 목록에서 선택되는 화합물을 함께 포함하는 약학적 조성물.

- 항 당뇨병제
- 인슐린
- 지질저하 및/또는 콜레스테롤-저하 분자
- 항-고혈압제 또는 강압제
- 항-혈소판제
- 항-비만제
- 항-염증제
- 항산화제
- 심부전치료에 사용되는 약제
- 관상동맥부전치료에 사용되는 약제
- 항암제
- 항-천식제
- 피부병변 치료에 사용되는 코티코이드제
- 혈관확장제 및/또는 항-허혈제

#### 청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 대사 증후군에 수반되는 합병증, 당뇨병, 고지혈증, 죽상동맥경화증, 심혈관질환, 비만, 고혈압, 염증성 질환, 인슐린내성, 신경변성 질환 또는 암 치료 및/또는 전반적인 심혈관 위험 경감용 약학적 조성물.

#### 청구항 29

제26항 또는 제27항에 있어서, 고지혈증 및/또는 고혈압 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 30

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화합물을 대사 증후군에 수반되는 합병증, 당뇨병, 고지혈증, 죽상동맥경화증, 심혈관질환, 비만, 고혈압, 염증성 질환, 인슐린내성, 신경변성 질환 또는 암 치료 및/또는 전반적인 심혈관 위험 경감용 조성물 제조에 사용하는 용도.

## 명세서

### 기술분야

- <1> 본 발명은 다치환된 이미다졸론 유도체, 이를 포함하는 약학적 조성물 및 치료적 용도, 특히 인간 및 동물의 보건 분야에서의 치료적 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이들 유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

### 배경기술

- <2> 본 발명자는 예기치않게 "다중모드(multimodal)" 작용 기전을 갖는 독특한 분자 패밀리를 발견하였다. 본 발명에 따른 화합물은 PPAR(퍼옥시좀 증식자-활성화된 수용체) 활성화 성질, 특히 PPAR  $\alpha$  활성화 성질 및 안지오텐신 II AT1 수용체 길항제 성질을 나타낸다. 본 발명에 기술된 분자는 따라서 지질 및 당 대사 질환 및/또는 고혈압에 관련된 질환의 치료에 특히 유용하다.
- <3> 본 발명에 따른 화합물은 PPAR 작용제 성질로 인하여, 당뇨병, 비만, 고지혈증 또는 염증과 같은 지질 및/또는 당 대사 이상에 관련된 질환 및 전반적인 심혈관계 질환 위험을 감소시키는데 유용하다. PPARs ( $\alpha$ ,  $\gamma$  및  $\delta$ )는 이러한 질환과 관련된 것으로 알려져 있다(Kota BP *et al.*, 2005): 피브레이트 또는 티아졸리디네돈과 같은 이들 수용체의 리간드는 따라서 이들 질환의 치료제로 시판되고 있으며(Lefebvre P *et al.*, 2006), 다양한 선택적 또는 비선택적인 PPAR 조절제, 작용제 또는 길항제들이 현재 이들 질환의 치료를 위해 광범위하게 개발되고 있다. PPARs 패밀리는  $\alpha$ ,  $\gamma$  및  $\delta$  ( $\beta$ 로도 알려져 있음)로 알려진 세개의 구별되는 구성원을 포함하며, 이들은 각각 상이한 유전자에 의해 코딩된다. 이들 수용체는 핵 수용체 및 전사 인자 슈퍼 패밀리에 속하며, 특정 지방산 및/또는 이들의 지질 대사체와 접촉하여 활성화된다.
- <4> 또한 본 발명에 따른 화합물은 안지오텐신 II AT1 수용체와 결합한다. 안지오텐신 II는 레닌-안지오텐신 시스템(RAS)에 의해 생산되는 옥타펩타이드로서, 강력한 혈관 수축제이다. 안지오텐신 II는 안지오텐신 전환 효소(ACE)에 의해 안지오텐신 I이 절단되어 생성된다. 안지오텐신 II는 AT1 및 AT2로 지칭되는 특이적 수용체를 자극함으로써 그 효과를 나타낸다(de Gasparo M *et al.*, 2000). AT1 수용체는 어디에나 분포되어 있으며, 안지오텐신 II의 주요 생리적 작용에 관련된다: AT1 수용체 활성화는 상이한 티로신 키나제를 활성화함으로써 혈관수축, 성장 및 세포증식을 자극한다.
- <5> 따라서 본 발명은 PPAR/AT1 "다중모드" 작용기전을 나타내어 더욱 증대된 치료적 진보를 나타내는 신규한 화합물에 관한 것이다. 당뇨, 비만, 고지혈증(LDL (저밀도 지질단백), 콜레스테롤 및 트리글리세라이드의 혈장 농도 상승, 낮은 HDL 콜레스테롤(고밀도 지질단백) 등), 및 고혈압은 개체에서 심혈관계 질환을 발생시킬 우려를 높이는 명백하게 확인된 심혈관계 위험인자이다(Mensah M, 2004).
- <6> 이들 인자들의 유병율이 급속히 증가되고 있다: 고지혈증의 유병율은 주요 선진국에서 2004년 인구의 43.6%이며, 이들은 주로 스타틴, 피브레이트 및 기타 트리글리세라이드 경감제로 치료되고 있으며, 고혈압의 유병율은 30.1%에 이른다(Fox-Tucker J, 2005). 고혈압은 동맥 혈압의 상승을 특징으로 하는데(140/90 mm Hg 이상), 6가지 형태의 분자들을 이용하여 치료되고 있다: 이뇨제, 베타 차단제, 안지오텐신 전환 효소 저해제, 칼슘 저해제, 혈관 확장제 또는 알파 차단제.
- <7> 또한 흡연, 좌식 생활 및 불규칙한 식사 등의 생활습관들도 위험인자들로 간주된다. 이들 인자들은 상승적 효과를 나타낸다: 이들 인자 중 몇 가지가 동시에 존재하는 경우 심혈관 질환의 위험은 현저히 상승한다. 따라서 심혈관 질환을 일으킬 전반적인 위험이 제기된다.
- <8> 국제 죽상동맥경화증 협회(International Atherosclerosis Society, 2003)에 따르면, 심혈관질환은 선진국에서 제1 사망원인이며 개발 도상국에서도 유병율이 더욱 높아지고 있다. 주요 심혈관 질환은 심장 질환, 뇌허혈(cerebral ischemia), 및 말초 동맥질환이다.
- <9> 이러한 데이터들은 심혈관 질환의 이환률 및 사망율을 낮출 수 있는 강력한 수단을 요구하며, 생활 습관의 변경과 함께 효과적인 치료법 개발을 요구한다. 심혈관 질환의 위험인자 및 이들 결과를 고려해 볼 때 가히 전세계적인 응급상황이라고 할 것이다.
- <10> 현재의 치료적 전략은 한편으로는 상이한 개인적 위험 인자를 경감시키기 위해 수개의 의약품을 병용하는 것과(Morphy R and Rankovic Z, 2005)- 이는 때로는 심각한 부작용을 일으킬 수 있다(예를 들면, 피브레이트 및 스타틴의 동시 투여는 근(筋) 질환의 위험을 상승시킨다(Denke MA, 2003))- 다른 한편으로는 "다중모드" 효과를 나타내는 의약품을 개발하여, 단지 하나의 활성 성분을 투여함으로써, 환자 순응도, 내약성, 약물속도론적 및

약물동력학적으로 이점을 나타내게 하는 것으로 이루어진다. 이러한 형태의 제품은 심혈관계 질환의 위험을 경감시키고 각 부전의치료를 허용하여 그 결과를 개별적으로 고려할 수 있게 한다(고지혈증, 당뇨 등).

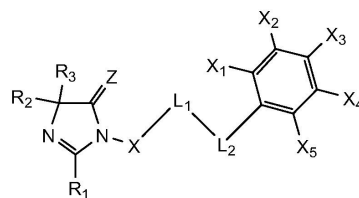
<11> PPAR 작용제 분자 및 안지오텐신 II 수용체 길항제의 조합은 여러 간행물의 주제가 되어 왔다. 최근의 임상 연구는 페노피브레이트 및 칸데사탄의 조합은 내피 기능을 개선하며, 고혈압성 고트리글리세라이드혈증 환자에서 염증 마커가 현저히 감소됨을 보인 바 있다(Koh KK *et al.*, 2006). 페노피브레이트는 또한 쥐에서 안지오텐신 II-유도 고혈압의 발병을 예방하는 것으로 보인다(Vera T *et al.*, 2005). 특허출원 WO 2004/017896는 PPAR $\alpha$ / $\gamma$  작용제 및 AT1 안지오텐신 수용체의 조합이 당뇨, 대사성 증후군 등에 유용함을 개시하였다.

<12> Benson *et al.* (Benson SC *et al.*, 2004) 또한 안지오텐신 II 길항제 성질 및 PPAR $\gamma$  작용제 성질 양자를 모두 갖는 분자가 대사성 증후군의 치료에 유용함을 언급하였다. 안지오텐신 II 길항제는 선택적으로 PPAR $\gamma$ 를 활성화시키는 것으로 보고되었다 (Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, Qi N, Wang J, Avery MA and Kurtz TW, 2004, Kurtz TW, 2005). 이러한 효과는 PPAR $\gamma$ 에 특이적이었으며, PPAR $\alpha$  또는 PPAR $\delta$ 는 활성화시키지 않았다. 티아졸리디네돈 (PPAR $\gamma$  작용제)는 또한 AT1 수용체 발현을 현저히 감소하고, 이들 수용체를 경유한 시그널의 전달을 차단함으로써 여러 수준에서 안지오텐신의 시그널을 조절하여 혈관 리모델링, 동맥경화성 병소의 형성 및 산화성 스트레스를 억제한다(Kintscher U *et al.*, 2004). 특허출원 WO 2004/060399 및 WO 2004/014308는 PPAR 작용제 및 안지오텐신 II 수용체 길항제 성질을 갖는 화합물이 체중 감량 및 심혈관계 질환의 치료 및 인슐린-저항성 증후군에 효과적인 것을 개시하고 있다.

### 발명의 상세한 설명

<13> 본 발명에 개시된 분자들은 PPAR 작용제/AT1 길항제 성질을 가지고 있기 때문에 대사 증후군에 관련된 합병증, 당뇨, 고지혈증, 동맥경화증, 심혈관계질환, 비만, 고혈압, 염증질환(천식 등), 인슐린 저항성, 신경변성질환, 암 등과 같은 지질 및 당 대사 이상 및 고혈압에 관련된 질환의 치료 및 전반적인 심혈관계 위험의 경감에 매우 유용하다. 본 발명에 따른 화합물은 특히 고지혈증 및/또는 고혈압(특히 고지혈증을 수반하거나 수반하지 않는 고혈압 및/또는 당뇨를 수반하거나 수반하지 않는 고혈압)의 치료에 유용하다.

<14> 이러한 목적 및 다른 목적은 본 발명에 의해 달성되며, 본 발명은 하기 일반식 (I)에 따른 다치환(polysubstituted)된 이미다졸론 유도체, 이들의 순수 또는 혼합의 입체 이성질체(부분 입체 이성질체, 광학 이성질체), 라세미 혼합물, 기하 이성질체, 토토머, 염, 수화물, 용매화물, 고형화물 또는 이들의 혼합물에 관한 것이다:



(I)

<15> 상기 식에서,

<16> R1은 수소 원자 또는 알킬기, 사이클로알킬기, 알킬옥시기, 알킬티오기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 아릴알킬기, 또는 헤테로아릴기 또는 헤테로고리이고;

<17> R2 및 R3는 동일하거나 상이하게, 독립적으로 수소 원자 또는 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 사이클로알킬기, 아릴기, 아릴알킬기 또는 헤테로고리이고,

<18> 또는 R2 및 R3는 이들이 결합되는 탄소와 함께 고리 또는 헤테로 고리를 형성하고;

<19> Z는 산소원자 또는 황원자이며;

<20> X는 주사슬이 1 내지 6 탄소원자를 포함하는 알킬기이거나 또는 주사슬이 2 내지 6 탄소원자를 포함하는 알케닐기 또는 알키닐기이며;

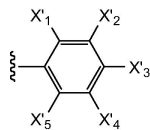
<21> L1은:

<22> (i) 공유결합, 또는



<25> (ii) 헤테로고리, 또는

<26> (iii) 하기와 같이 정의되는 식(II)기이며:



<27>

<28>

(II)

<29>

X'1, X'2, X'3, X'4, 및 X'5는 동일하거나 상이하게, 독립적으로 수소 또는 할로겐 원자, NO<sub>2</sub>기, 니트릴기, 알킬기, 사이클로알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 아릴알킬기, -OR<sub>4</sub>기, -SR<sub>4</sub>기, -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>기, -SOR<sub>6</sub>기 또는 -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>기 또는 헤테로고리이고, X'1, X'2, X'3, X'4 및 X'5 중 하나는 L2이며;

<30>

L2는:

<31>

(i) 공유결합, 또는

<32>

(ii) 카보닐기(CO), 또는

<33>

(iii) 산소 또는 황원자, 또는

<34>

(iv) 메틸렌기(CH<sub>2</sub>)이며;

<35>

X가 오직 하나의 탄소 원자를 갖는 경우에는 L1 및 L2는 동시에 공유결합일 수 없으며;

<36>

X1, X2, X3, X4 및 X5는 동일하거나 상이하게, 독립적으로 수소 또는 할로겐 원자, NO<sub>2</sub>기, 니트릴기, 알킬기, 사이클로알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 아릴알킬기, -OR<sub>4</sub>기, -SR<sub>4</sub>기, -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>기, -SOR<sub>6</sub>기, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>기, 헤테로고리 또는 -Y-E 타입 기이며, X1, X2, X3, X4 및 X5기 중 하나 이상은 -Y-E 타입기이며;

<37>

R4 및 R5는 동일하거나 상이하게, 독립적으로 수소원자 또는 알킬기, 사이클로알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기 또는 아릴알킬기, 헤테로고리이거나,

<38>

또는 R4 및 R5는 이들이 결합한 질소원자와 함께 헤테로고리를 형성하며;

<39>

R6는 치환되거나 치환되지 않은, 독립적으로 알킬기, 사이클로알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기 또는 아릴알킬기 또는 헤테로고리이며;

<40>

Y는 치환되거나 치환되지 않은 메틸렌기, 산소, 황 또는 셀레늄 원자, S<sub>0</sub>기, SO<sub>2</sub>기, Se<sub>0</sub>기, SeO<sub>2</sub>기, 또는 NR기이며, 여기에서 R은 수소원자 또는 알킬기, 사이클로알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 또는 아릴알킬기, 또는 헤테로고리이며;

<41>

E는 하나 이상의 Y1 기를 포함하거나 포함하지 않으며 하나 이상의 W기에 의해 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐 또는 알키닐 사슬이며,

<42>

Y1은 산소 또는 황원자, 또는 NR 타입기이며, R은 수소원자 또는 알킬기, 사이클로알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 또는 아릴알킬기이며, 특히 수소원자 또는 알킬 라디칼이며;

<43>

W는:

<44>

(i) 카복실산(-COOH) 또는 에스테르(-COOR<sub>4</sub>), 티오에스테르(-COSR<sub>4</sub>), 아마이드 (-CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>), 티오아מיד (-CSNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>), 니트릴 (-CN) 유도체, 또는

<45>

(ii) 아실설폰아미드기(-CONHSO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>), 또는

<46>

(iii) 테트라졸, 또는

<47>

(iv) 이속사졸, 또는

<48>

(v) 설폰산 (-SO<sub>3</sub>H), 또는

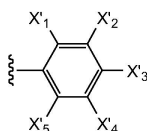
- <49> (vi)  $-SO_3R_4$  또는  $-SO_2NR_4R_5$  유도체, 또는
- <50> (vii) 히드라지드 ( $-CONHR_4R_5$ )이며,
- <51>  $R_4$ ,  $R_5$  및  $R_6$ 는 상기 정의된 바와 같다.
- <52> 본 발명에서, "알킬(alkyl)"은 1 내지 24, 바람직하게는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 선형, 분지형 또는 환형의 치환 또는 비치환 포화 탄화수소라디칼을 지칭한다(예, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 3차-부틸(tert-butyl), 2차-부틸(sec-butyl), 펜틸, 네오펜틸, n-헥실 또는 사이클로헥실).
- <53> 본 발명에서 "알케닐(alkenyl)"은 2 내지 24, 바람직하게는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 선형, 분지형 또는 환형의 치환 또는 비치환 불포화 탄화수소라디칼(하나 이상의 이중 결합을 가짐)을 지칭한다(예, 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-메틸-3-부테닐).
- <54> 본 발명에서 "알키닐(alkynyl)"은 2 내지 24, 바람직하게는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 선형, 분지형 또는 환형의 치환 또는 비치환 불포화 탄화수소라디칼(하나 이상의 삼중 결합을 가짐)을 지칭한다(예, 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 1-펜티닐 또는 2-펜티닐).
- <55> 본 발명에서 "알킬옥시(alkyloxy)"는 산소원자에 의해(에테르 결합) 분자에 결합된 알킬 사슬을 지칭한다. "알킬"은 전술한 정의와 같다(예, 메톡시, 에톡시, n-프로필옥시, 이소프로필옥시, n-부틸옥시, 이소부틸옥시, 터트-부틸옥시, 2차-부틸옥시, 또는 헥실옥시).
- <56> 본 발명에서 "알킬티오(alkylthio)"는 황원자에 의해(티오에테르 결합) 분자에 결합된 알킬 사슬을 지칭한다. "알킬"은 전술한 정의와 같다. 예로서, 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, 이소프로필티오, n-부틸티오, 이소부틸티오, 터트-부틸티오, 2차-부틸티오 및 헥실티오를 들 수 있다.
- <57> 본 발명에서 "아릴(aryl)"은 바람직하게 6 내지 14 탄소원자를 갖는 치환 또는 비치환 방향족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 이는 특히 하나 이상의 할로젠 원자, 알킬, 하이드록시, 티올, 알킬옥시 또는 알킬티오 라디칼 또는 니트로기능기( $NO_2$ )로 치환될 수 있다. 바람직하게 본 발명에 따른 아릴 라디칼은 페닐, 나프틸(예, 1-나프틸 또는 2-나프틸), 바이페닐(예, 2-, 3- 또는 4-바이페닐), 안트릴 또는 플루오레닐에서 선택될 수 있다. 치환되거나 치환되지 않은 페닐기가 특히 바람직하다.
- <58> "헤테로아릴"은 질소, 황 및 산소와 같은 헤테로원자를 하나 이상 갖는 치환 또는 비치환 방향족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 이는 특히 하나 이상의 할로젠 원자, 알킬(상기 정의한 바와 같음), 하이드록시, 티올, 알킬옥시(상기 정의한 바와 같음), 알킬티오(상기 정의한 바와 같음), 또는 니트로기능기( $NO_2$ )로 치환될 수 있다. 예를 들면, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미딜, 피라질, 트리아지닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, (1,2,3) 및 (1,2,4)-트리아졸릴, 피라지닐, 피리미디닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 및 옥사졸릴기 등을 들 수 있다.
- <59> "아릴알킬(arylalkyl)"은 아릴기로 치환된 알킬 타입 라디칼을 지칭한다. "알킬" 및 "아릴"은 전술한 정의와 같다. 페네틸기, 바람직하게 치환된 페네틸기가 바람직하다.
- <60> "헤테로고리(heterocycle)"는 질소, 황 및 산소와 같은 헤테로원자를 하나 이상 갖는 치환 또는 비치환, 포화 또는 비포화된 1환 또는 다환, 또는 방향족 라디칼을 지칭한다. 바람직하게 이들은 상기에서 정의된 바와 같은 하나 이상의 알킬, 알케닐, 아릴, 알킬옥시 또는 알킬티오기 또는 할로젠 원자에 의해 치환될 수 있다. 피리딜, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 벤지미다졸, 인돌릴, 벤조푸라닐, 티아졸로트리아졸릴, 모포리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소-피페리딘-1-일 및 2-옥소-피롤리딘-1-일 라디칼이 특히 바람직하다.
- <61> "사이클로알킬"은 특히 3 내지 24개, 바람직하게 3 내지 10개의 탄소원자를 갖는 치환 또는 비치환, 포화 또는 불포화 탄화수소 고리를 지칭한다. 사이클로알킬은 특히 사이클로헥실, 사이클로펜틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로헵틸 및 노보닐기를 포함한다.
- <62> "고리(cycle)"는 특히 치환 또는 비치환된, 포화, 불포화 또는 방향족 탄화수소 고리를 지칭하는 것으로, 하나 이상의 헤테로원자(예를 들면, 질소, 황 또는 산소 원자)를 가질 수 있다. 고리는 특히 상기 정의된 바와 같은 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로고리기를 포함한다.
- <63> "할로젠"은 염소, 브롬, 불소 및 요오드를 지칭한다.

<64> 황 원자는 본 발명에서 산화되거나 산화되지 않을 수 있다.

<65> 이렇게 정의된 라디칼은 특히 하나 이상의 할로젠 원자, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 하이드록시, 티올, 알킬옥시, 알킬티오, 하이드록시 또는 헤테로고리 라디칼, 또는 니트로( $\text{NO}_2$ )기에 의해 치환될 수 있다. 따라서 알킬기는 퍼할로젠알킬라디칼(perhalogenoalkyl radical), 특히  $-\text{CF}_3$ 와 같은 퍼플루오로알킬일 수 있다.

<66> X는 주사슬이 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 탄소원자를 갖는 알킬기이거나 또는 X는 주사슬이 2, 3, 4, 5, 또는 6 탄소원자를 갖는 알케닐 또는 알키닐기이다.

<67> 본 발명의 일 측면은 L1이 하기와 같이 정의된 식 (II)기인 일반식 (I) 화합물에 관한 것이다:

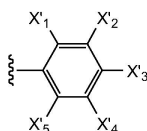


<68> (II)

<69>

<70> 식에서, X'1, X'2, X'3, X'4 및 X'5는 상기에서 정의된 바와 같다.

<71> 바람직하게, 식 (I) 화합물은 하기와 같이 정의된 식 (II)의 L1기를 갖는다:

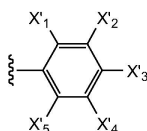


<72> (II)

<73>

<74> 식에서, X'1, X'2, X'4 및 X'5는 상기에서 정의된 바와 같고, X'3이 L2기이다.

<75> 바람직하게, 식 (I) 화합물은 하기와 같이 정의된 식 (II)의 L1기를 갖는다:

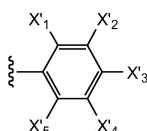


<76> (II)

<77>

<78> 식에서, X'1, X'2, X'4, 및 X'5는 수소원자, 니트로기( $-\text{NO}_2$ ), 트리플루오로메틸 라디칼 ( $-\text{CF}_3$ ), 알콕시기, 바람직하게 메톡시 또는 알킬 라디칼, 바람직하게 메틸, 에틸 또는 프로필기이고, X'3은 L2기이다.

<79> 바람직하게, 식 (I) 화합물은 하기 정의된 식 (II)의 L1기를 갖는다:



<80> (II)

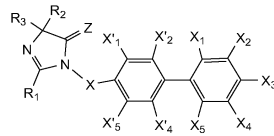
<81>

<82> 식에서, X'1, X'2, X'4, 및 X'5는 수소원자이고, X'3은 L2기이다.

<83> 본 발명의 다른 태양은 L2가 공유결합인 일반식 (I) 화합물에 관한 것이다.

<84> 바람직한 본 발명의 태양은 L2가 공유결합이고 L1이 상기 정의된 바와 같은 식 (II)기인 일반식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

<85> 더욱 바람직하게, L1은 상기 정의된 바와 같은 식 (II)이고, L2는 X에 대해 *para* 위치의 공유결합을 나타낸다. 따라서 본 발명은 하기 일반식 (III)의 화합물에 관련된 것이다:



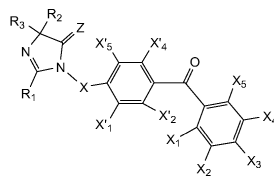
(III)

상기식에서, R1, R2, R3, Z, X, X1, X2, X3, X4, X5, X'1, X'2, X'4, 및 X'5는 상기 정의된 바와 같다.

본 발명의 다른 태양은 L2가 카보닐기(CO)인 일반식 (I) 화합물에 관한 것이다.

바람직한 일 태양에 따라, 본 발명은 L1이 상기 정의된 바와 같은 식 (II)기이고, L2가 카보닐기(CO)인 일반식 (I) 화합물에 관한 것이다.

더욱 바람직하게, L1은 상기 정의된 바와 같은 식 (II)기이고, L2가 X에 대해 *para* 위치의 카보닐기(CO)이다. 따라서 본 발명은 하기 일반식 (IV) 화합물에 관한 것이다:

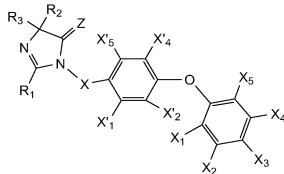


(IV)

식에서, R1, R2, R3, Z, X, X1, X2, X3, X4, X5, X'1, X'2, X'4 및 X'5는 상기 정의된 바와 같다.

본 발명의 다른 바람직한 태양에 따라 본 발명은 L2이 산소 원자인 일반식 (I) 화합물에 관한 것이다. 더욱 바람직하게는, 본 발명은 L1이 상기 정의된 바와 같은 식 (II)기이고, L2가 산소원자인 일반식 (I) 화합물에 관한 것이다.

더욱 바람직하게, L1은 상기 정의된 바와 같은 식 (II)기이고, L2는 X에 대해 *para* 위치의 산소 원자이다. 따라서 본 발명은 하기 일반식 (V) 화합물에 관한 것이다:

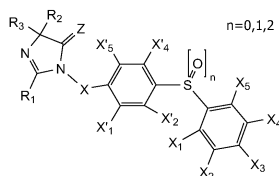


(V)

식에서, R1, R2, R3, Z, X, X1, X2, X3, X4, X5, X'1, X'2, X'4 및 X'5는 상기 정의된 바와 같다.

본 발명의 다른 바람직한 태양에 따라 본 발명은 L2이 황원자인 일반식 (I) 화합물에 관한 것이다. 더욱 바람직하게는, 본 발명은 L1이 상기 정의된 바와 같은 식 (II)기이고, L2가 황원자인(산화되거나 되지 않은) 일반식 (I) 화합물에 관한 것이다.

더욱 바람직하게, L1은 상기 정의된 바와 같은 식 (II)기이고, L2는 X에 대해 *para* 위치의 황 원자(산화되거나 되지 않은)이다. 따라서 본 발명은 하기 일반식 (VI) 화합물에 관한 것이다:

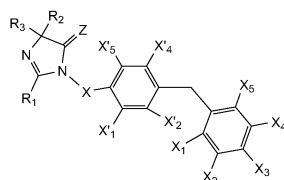


(VI)

<104> 식에서, R1, R2, R3, Z, X, X1, X2, X3, X4, X5, X'1, X'2, X'4 및 X'5는 상기 정의된 바와 같다.

<105> 본 발명의 다른 바람직한 태양에 따라 본 발명은 L2이 메틸렌기(-CH<sub>2</sub>-)인 일반식 (I) 화합물에 관한 것이다. 더욱 바람직하게는, 본 발명은 L1이 상기 정의된 바와 같은 식 (II)기이고, L2가 메틸렌기인 일반식 (I) 화합물에 관한 것이다.

<106> 더욱 바람직하게, L1은 상기 정의된 바와 같은 식 (II)기이고, L2는 X에 대해 *para* 위치의 메틸렌기이다. 따라서 본 발명은 하기 일반식 (VII) 화합물에 관한 것이다:



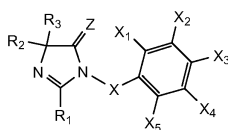
<107>  
<108> (VII)

<109> 식에서, R1, R2, R3, Z, X, X1, X2, X3, X4, X5, X'1, X'2, X'4 및 X'5는 상기 정의된 바와 같다.

<110> 다른 구별되는 본 발명의 일 태양은 L1이 공유결합이고, L2가 상기 정의된 바와 같은 일반식 (I) 화합물에 관한 것이다.

<111> 바람직하게 본 발명은 X가 하나 이상의 탄소 원자를 갖고, L1 및 L2가 동시에 공유결합인 일반식 (I) 화합물에 관한 것이다.

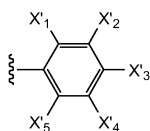
<112> 따라서 본 발명은 일반식 (VIII)의 화합물에 관한 것이다:



<113>  
<114> (VIII)

<115> 식에서, R1, R2, R3, Z, X, X1, X2, X3, X4, X5는 상기 정의된 바와 같고, X는 상기 정의된 바와 같으며 하나 이상의 탄소 원자를 갖는다.

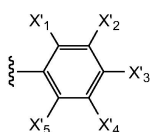
<116> 다른 구별되는 본 발명의 일 태양은 L1이 하기 정의되는 식 (II)기인 일반식 (I) 화합물에 관한 것이다:



<117>  
<118> (II)

<119> 식에서, X'1, X'3, X'4 및 X'5는 상기 정의된 바와 같으며, X'2는 L2이다.

<120> 바람직하게, 식 (I) 화합물은 하기 정의된 바와 같은 식 (II)의 L1기를 갖는다



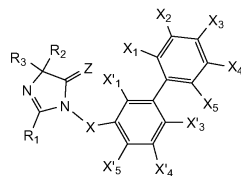
<121>  
<122> (II)

<123> 식에서, X'1, X'3, X'4 및 X'5는 수소원자이며, X'2는 L2이다.

<124> 본 발명의 다른 태양은 L2가 공유결합인 일반식 (I) 화합물에 관한 것이다.

<125> 바람직한 본 발명의 일 태양은 L2가 공유결합이고, L1 이 상기 정의된 바와 같은 식 (II)기인 일반식 (I) 화합물에 관한 것이다.

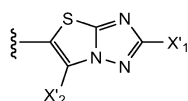
<126> 더욱 바람직하게, L1은 상기 정의된 바와 같은 식 (II)기이고, L2는 X에 대해 *메타* 위치의 공유결합이다. 따라서 본 발명은 일반식 (IX) 화합물에 관한 것이다:



(IX)

<129> 식에서, R1, R2, R3, Z, X, X1, X2, X3, X4, X5, X'1, X'3, X'4 및 X'5는 상기 정의된 바와 같다.

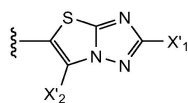
<130> 다른 구별되는 본 발명의 일 태양은 L1이 하기 정의되는 식 (X)기인 일반식 (I) 화합물에 관한 것이다:



(X)

<133> 식에서, X'1 및 X'2는 상기에서 정의된 바와 같다.

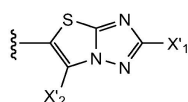
<134> 바람직하게, 식 (I) 화합물은 하기와 같이 정의되는 식(X)의 L1기를 갖는다.



(X)

<137> 식에서, X'2는 상기에서 정의된 바와 같고, X'1은 L2이다.

<138> 바람직하게, 식 (I) 화합물은 하기와 같이 정의되는 식(X)기를 갖는다.



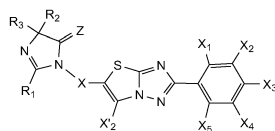
(X)

<141> 식에서, X'2는 메틸이고, X'1은 L2이다.

<142> 본 발명의 다른 태양은 L2가 공유결합인 일반식 (I) 화합물에 관한 것이다.

<143> 본 발명의 바람직한 태양은 L2가 공유결합이고, L1 이 상기 정의된 식 (X)기인 일반식 (I) 화합물에 관한 것이다.

<144> 더욱 바람직하게는 L1은 상기 정의된 바와 같은 식 (X)기이고, X'1은 L2기이며, L2기는 공유결합이다. 따라서 본 발명은 하기 일반식(XI) 화합물에 관한 것이다:

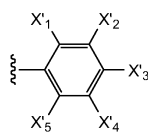


(XI)

- <147> 식에서, R1, R2, R3, Z, X, X1, X2, X3, X4, X5 및 X'2는 상기 정의된 바와 같다.
- <148> 특히 본 발명은 R1이 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로고리기이고, 바람직하게는 알킬기인 일반식 (I), 바람직하게는 (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) 또는 (XI) 화합물에 관한 것이다.
- <149> 더욱 바람직하게, R1은 주사슬에 바람직하게 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 탄소원자를 갖는, 치환 또는 비치환된 알킬기이다. R1은 아릴기 또는 헤테로원자를 갖는 사이클로알킬기에 의해 치환될 수 있다.
- <150> R1은 예를 들면, 부틸, 이소부틸, 에틸, 메틸, 사이클로프로필, 또는 페닐기 또는 티오펜기로 치환된 메틸기일 수 있다. 더욱 바람직하게 R1은 부틸기이다.
- <151> 본 발명은 R2 및 R3가 동일하거나 상이하게, 독립적으로 바람직하게 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 탄소원자를 갖는 알킬기 또는 아릴알킬기이거나, 또는 R2 및 R3가 이들이 결합되는 탄소와 함께 고리, 바람직하게는 3 내지 8 탄소원자를 갖는 고리를 형성하는 일반식 (I), 바람직하게는 (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) 또는 (XI) 화합물에 관한 것이다.
- <152> 더욱 바람직하게, R2 및 R3는 동일하거나 상이하게, 독립적으로 수소 원자, 메틸, 에틸, 또는 페닐기이거나 또는 R2 및 R3는 이들이 결합되는 탄소와 함께 5 내지 6 탄소 원자를 갖는 고리, 바람직하게 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실을 형성한다.
- <153> 본 발명은 특히 Z가 산소 원자인 일반식 (I), 바람직하게는 (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) 또는 (XI) 화합물에 관한 것이다.
- <154> 본 발명은 특히 X가 주사슬에 1 또는 2 탄소 원자를 갖는 알킬기, 바람직하게 비-치환된 탄소원자 1 또는 2의 알킬기인 일반식 (I), 바람직하게는 (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) 또는 (XI) 화합물에 관한 것이다.
- <155> 본 발명은 특히 X1, X2, X3, X4 및 X5가 동일하거나 상이하게, 독립적으로 수소원자, 할로젠 원자, 바람직하게 브롬 또는 불소, 알킬기, 바람직하게 프로필, 에틸, 이소부틸, 알킬옥시기, 바람직하게 메톡시, 니트릴 (CN), 니트로(NO<sub>2</sub>), 또는 상기 정의된 바와 같은 -Y-E기이며, X1, X2, X3, X4 및 X5 중 하나 이상이 -Y-E기인 일반식 (I), 바람직하게는 (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) 또는 (XI) 화합물에 관한 것이다.
- <156> 본 발명의 맥락에서, Y-E기의 위치는 L2기에 대해 Y-E기가 결합하는 방향족 고리의 오르토(X1 및/또는 X5=Y-E), 메타 (X2 및/또는 X4 =Y-E) 및/또는 파라
- <157> (X3=Y-E)일 수 있다.
- <158> 바람직하게, X1, X2, X3, X4 및 X5 중 오직 하나가 -Y-E기이다. 더욱 바람직하게 X2 또는 X4는 Y-E이고 (Y-E기는 결합되는 방향족 고리의 메타 위치이다), X1, X3, X5, 및 X4 또는 X2는 각각 수소 원자, 할로젠 원자, 알킬기, 알킬옥시, 니트릴 또는 니트로기(NO<sub>2</sub>)이다.
- <159> 특히 본 발명은 X1, X2, X3, X4 및 X5 중 3개 이상이 수소 원자인 일반식 (I), 바람직하게는 (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) 또는 (XI) 화합물에 관한 것이다.
- <160> 특히 본 발명은 X1, X2, X3, X4 및 X5 중 하나 이상이 할로젠 원자, 바람직하게 브롬 또는 불소인 일반식 (I), 바람직하게는 (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) 또는 (XI) 화합물에 관한 것이다.
- <161> 특히 본 발명은 X1, X2, X3, X4 및 X5 중 하나 이상이 알킬 사슬, 바람직하게 에틸, 프로필 또는 이소부틸인 일반식 (I), 바람직하게는 (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) 또는 (XI) 화합물에 관한 것이다.
- <162> 특히 본 발명은 X1, X2, X3, X4 및 X5 중 하나 이상이 알콕시기, 바람직하게 메톡시인 일반식 (I), 바람직하게는 (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) 또는 (XI) 화합물에 관한 것이다.
- <163> 특히 본 발명은 X1, X2, X3, X4 및 X5 중 하나 이상이 니트릴기인 일반식 (I), 바람직하게는 (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) 또는 (XI) 화합물에 관한 것이다.
- <164> 특히 본 발명은 X1, X2, X3, X4 및 X5 중 하나 이상이 니트로기(NO<sub>2</sub>)인 일반식 (I), 바람직하게는 (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) 또는 (XI) 화합물에 관한 것이다.



- <165> 특히 본 발명은 Y가 산소 원자인 일반식 (I), 바람직하게는 (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) 또는 (XI) 화합물에 관한 것이다.
- <166> 특히 본 발명은 E가 바람직하게 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9 탄소원자를 가지며, 하나 이상의 상기 정의된 W기, 바람직하게는 오직 하나의 W기에 의해 치환된 분지 또는 비분지 주 알킬 사슬인 일반식 (I), 바람직하게는 (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) 또는 (XI) 화합물에 관한 것이다.
- <167> 특히 본 발명은 W기가 카복실산(-COOH) 또는 에스테르(-COOR<sub>4</sub>), 티오에스테르(-COSR<sub>4</sub>), 아마이드 (-CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>), 티오아מיד (-CSNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>), 니트릴 (-CN), 아실설포아מיד기(-CONHSO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>), 히드라지드 (-CONHNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>), 또는 테트라졸이고, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>는 상기 정의된 바와 같은 일반식 (I), 바람직하게는 (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) 또는 (XI) 화합물에 관한 것이다.
- <168> 바람직하게, W는 카복실산(-COOH) 또는 에스테르(-COOR<sub>4</sub>), 니트릴 (-CN) 또는 테트라졸이다.
- <169> 특히 본 발명은 -Y-E기가 -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH, -O-CH<sub>2</sub>-CN, -O-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH, -O-CH<sub>2</sub>-COOH, -O-CH(CH<sub>3</sub>)-COOH, -O-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-COOH, -O-CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-COOH, O-CH<sub>2</sub>-테트라졸, -O-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)테트라졸, -O-C(스피로사이클로부틸)-COOH인 일반식 (I), 바람직하게는 (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) 또는 (XI) 화합물에 관한 것이다.
- <170> 더욱 바람직하게, 본 발명은 하기 조건의 하나 이상, 바람직하게는 모두가 만족되는 일반식 (I)의 화합물 및 이들의 순수 또는 혼합의 입체 이성질체(부분 입체 이성질체, 광학 이성질체), 라세미 혼합물, 기하 이성질체, 토모머, 염, 수화물, 용매화물, 고형화물 또는 이들의 혼합물에 관한 것이다:
- <171> R<sub>1</sub>은 주사슬에 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 탄소 원자를 갖는, 치환 또는 비치환된 알킬기이고; 및/또는
- <172> R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 동일하거나 상이하게, 독립적으로 바람직하게 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 탄소 원자를 갖는 알킬기 또는 아릴알킬기이거나, 또는 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 이들이 결합되는 탄소와 함께 3 내지 8 탄소 원자를 갖는 고리를 형성하며; 및/또는
- <173> Z는 산소원자이며; 및/또는
- <174> X는 주사슬이 1 또는 2 탄소원자를 포함하는 알킬기이며; 및/또는
- <175> L<sub>1</sub>이:
- <176> (i) 공유결합, 또는
- <177> (ii) 하기 정의된 식(II) 기이며:



(II)

- <180> 식에서, X'1, X'2, X'4 및 X'5는 동일하거나 상이하게, 독립적으로 수소 또는 할로겐 원자, 또는 알킬사슬이고;
- <181> X'3는 L<sub>2</sub>이고;
- <182> 또는
- <183> X'1, X'3, X'4 및 X'5는 동일하거나 상이하게, 독립적으로 수소 또는 할로겐 원자 또는 알킬사슬이고;
- <184> X'2는 L<sub>2</sub>이고; 및/또는
- <185> L<sub>2</sub>는:
- <186> (i) 공유결합, 또는
- <187> (ii) 카보닐기(CO), 또는



<188> (iii) 산소 또는 황원자, 또는

<189> (iv) 메틸렌기(CH<sub>2</sub>)이며;

<190> X가 오직 하나의 탄소 원자를 갖는 경우에는 L1 및 L2는 동시에 공유결합일 수 없으며;

<191> X1, X2, X3, X4 및 X5는 동일하거나 상이하게, 독립적으로 수소 또는 할로젠 원자, 알킬 사슬, 알콕시, 니트릴, 니트로(-NO<sub>2</sub>)기, 또는 -Y-E기이며, X1, X2, X3, X4 및 X5기 중 하나 이상, 바람직하게 오직 하나가 -Y-E기이며; 및/또는

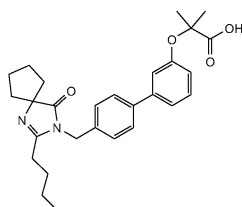
<192> Y는 산소 원자이고; 및/또는

<193> E는 바람직하게 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9 탄소 원자를 갖는 분지 또는 비분지 알킬 주 사슬로서, 하나 이상의 W기에 의해 치환되며; 및/또는

<194> W는 카복실산(-COOH) 또는 에스테르(-COOR<sub>4</sub>), 니트릴 (-CN), 또는 테트라졸이다.

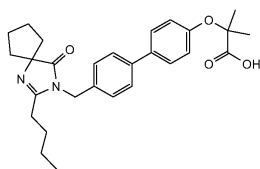
<195> 본 발명의 바람직한 실시형태에 따라, 바람직한 화합물은 아래와 같다:

<196> 화합물 1: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



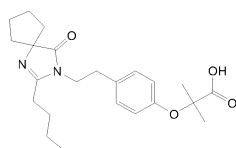
<197>

<198> 화합물 2: 2-부틸-1-[(4'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



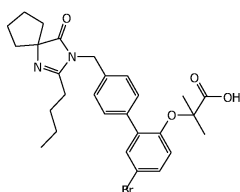
<199>

<200> 화합물 3: 2-부틸-1-[2-(4'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)에틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



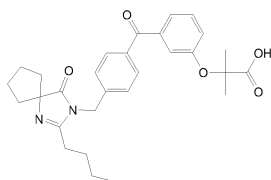
<201>

<202> 화합물 4: 1-[(5'-브로모-2'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<203>

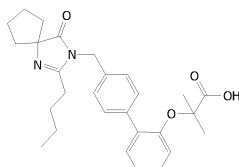
<204> 화합물 5: 2-부틸-1-[[4-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<205>

<206>

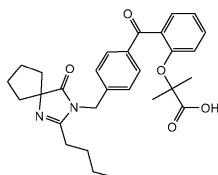
화합물 6: 2-부틸-1-[(2'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<207>

<208>

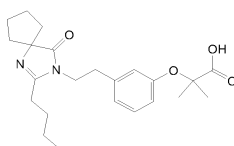
화합물 7: 2-부틸-1-[[4-[(2-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<209>

<210>

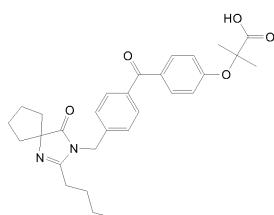
화합물 8: 2-부틸-1-[2-(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)에틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<211>

<212>

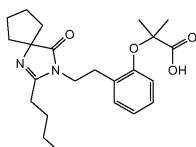
화합물 9: 2-부틸-1-[[4-[(4-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<213>

<214>

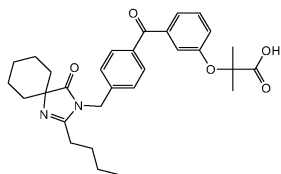
화합물 10: 2-부틸-1-[2-(2-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)에틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<215>

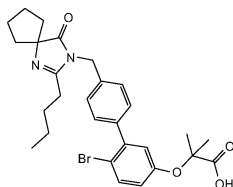
<216>

화합물 11: 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



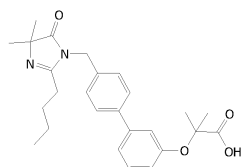
<217>

<218> 화합물 12: 1-[(6'-브로모-3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



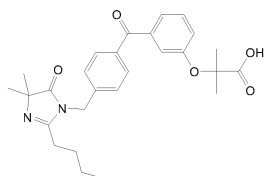
<219>

<220> 화합물 13: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



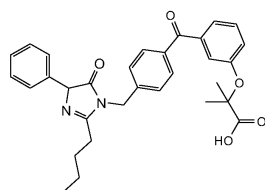
<221>

<222> 화합물 14: 2-부틸-1-[[4-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4,4-디메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



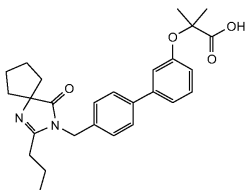
<223>

<224> 화합물 15: 2-부틸-1-[[4-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-페닐-1H-이미다졸-5(4H)-온



<225>

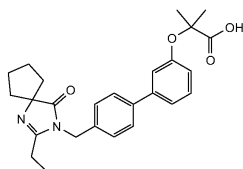
<226> 화합물 16: 1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-프로필-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<227>

<228> 화합물 17: 1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-에틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온

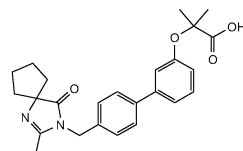
<229>



<230>

화합물 18: 1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-메틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온

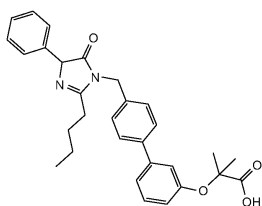
<231>



<232>

화합물 19: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-페닐-1H-이미다졸-5(4H)-온

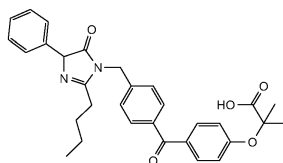
<233>



<234>

화합물 20: 2-부틸-1-[[4-[(4-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-페닐-1H-이미다졸-5(4H)-온

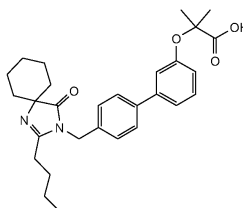
<235>



<236>

화합물 21: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온

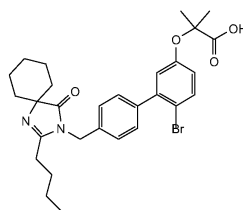
<237>



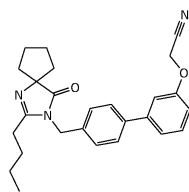
<238>

화합물 22: 1-[(6'-브로모-3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온

<239>

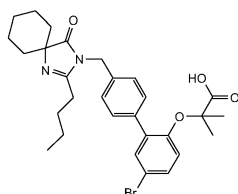


<240> 화합물 23: 2-부틸-1-[(3'-(시아노메톡시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



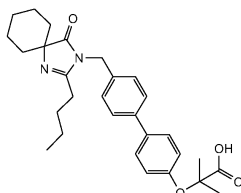
<241>

<242> 화합물 24: 1-[(5'-브로모-2'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



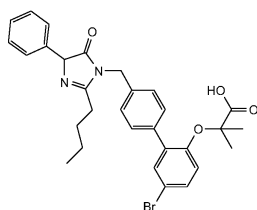
<243>

<244> 화합물 25: 2-부틸-1-[(4'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



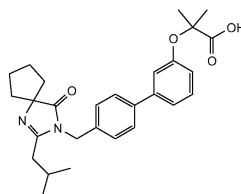
<245>

<246> 화합물 26: 1-[(5'-브로모-2'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4-페닐-1H-이미다졸-5(4H)-온



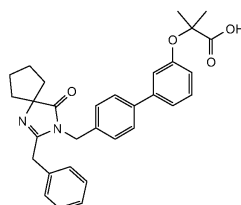
<247>

<248> 화합물 27: 1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-(2-메틸)프로필-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



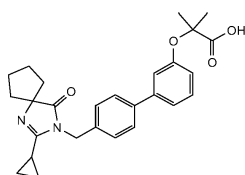
<249>

<250> 화합물 28: 2-벤질-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



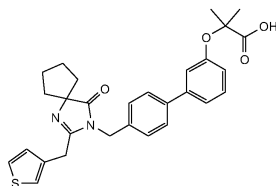
<251>

<252> 화합물 29: 1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-사이클로프로필-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;



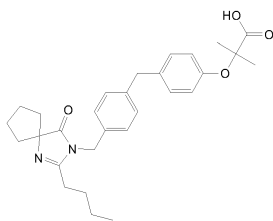
<253>

<254> 화합물 30: 1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-(티오펜-2-일)메틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



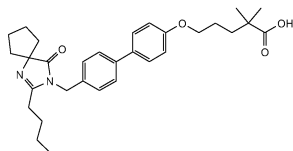
<255>

<256> 화합물 31: 2-부틸-1-[[4-[(4-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)메틸)페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



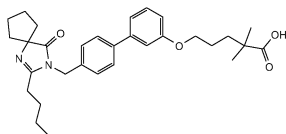
<257>

<258> 화합물 32: 2-부틸-1-[(4'-((4-카복시-4,4-디메틸부탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



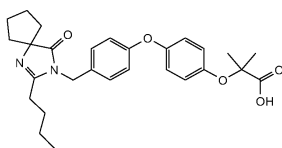
<259>

<260> 화합물 33: 2-부틸-1-[(3'-((4-카복시-4,4-디메틸부탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



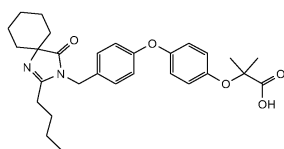
<261>

<262> 화합물 34: 2-부틸-1-[[4-[(4-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)옥시)페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



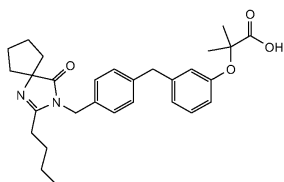
<263>

<264> 화합물 35: 2-부틸-1-[[4-[(4-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)옥시)페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



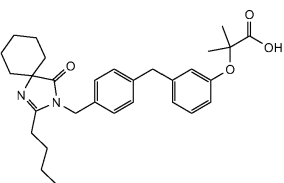
<265>

<266> 화합물 36: 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)메틸]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥센-1H-이미다졸-5(4H)-온



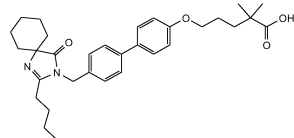
<267>

<268> 화합물 37: 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)메틸]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



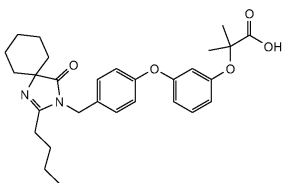
<269>

<270> 화합물 38: 2-부틸-1-[[4'-((4-카복시-4,4-디메틸부탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



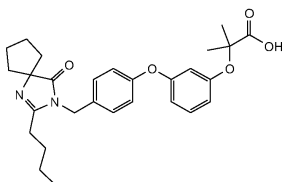
<271>

<272> 화합물 39: 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)옥시]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



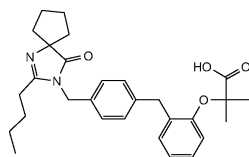
<273>

<274> 화합물 40: 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)옥시]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥센-1H-이미다졸-5(4H)-온



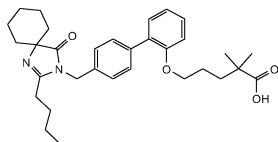
<275>

<276> 화합물 41: 2-부틸-1-[[4-[(2-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)메틸]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥센-1H-이미다졸-5(4H)-온



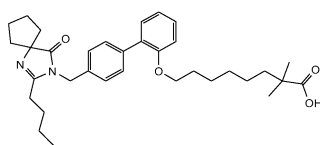
<277>

<278> 화합물 42: 2-부틸-1-[(2'-((4-카복시-4,4-디메틸부탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



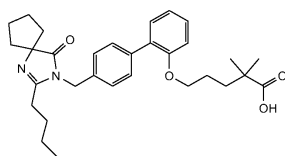
<279>

<280> 화합물 43: 2-부틸-1-[(2'-((7-카복시-7,7-디메틸헵탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헵틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



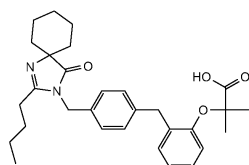
<281>

<282> 화합물 44: 2-부틸-1-[(2'-((4-카복시-4,4-디메틸부탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헵틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



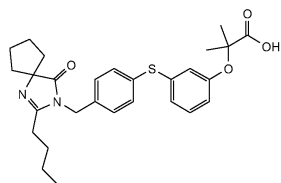
<283>

<284> 화합물 45: 2-부틸-1-[[4-[(2-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)메틸]페닐)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<285>

<286> 화합물 46: 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)티오)페닐]메틸]-4-스피로사이클로헵틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<287>

<288> 화합물 47: 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)티오)페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온





<291>



<293>



<295>



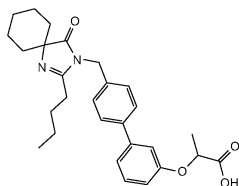
<297>



<299>

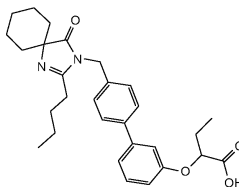


- 29 -



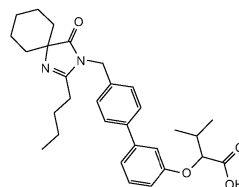
<301>

<302> 화합물 54: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-에틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



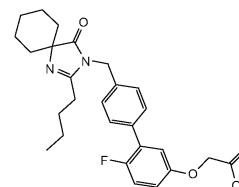
<303>

<304> 화합물 55: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-(1,1-디메틸메틸)메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



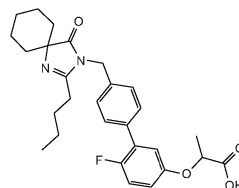
<305>

<306> 화합물 56: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



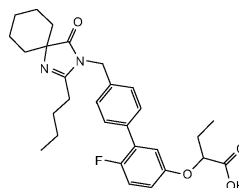
<307>

<308> 화합물 57: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-메틸메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<309>

<310> 화합물 58: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-에틸메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



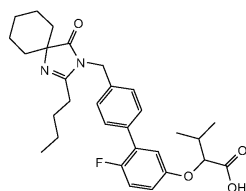
<311>

<312> 화합물 59: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-(1,1-디메틸메틸)-메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온

<313>

<314>

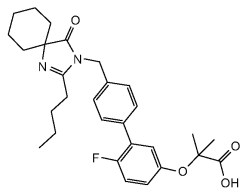
화합물 60: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<315>

<316>

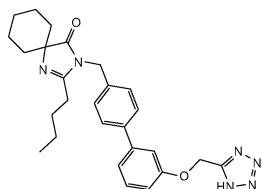
화합물 61: 2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1-[(3'-((1-(테트라졸-5-일)메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-1H-이미다졸-5(4H)-온



<317>

<318>

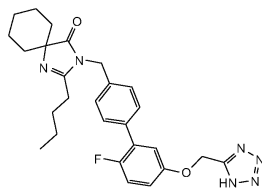
화합물 62: 2-부틸-1-[(6'-플루오로-3'-((1-(테트라졸-5-일)메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<319>

<320>

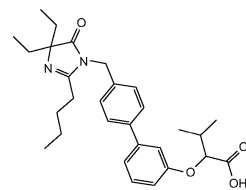
화합물 63: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-(1,1-디메틸메틸)메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<321>

<322>

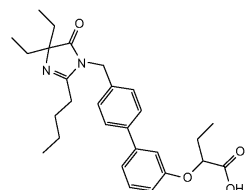
화합물 64: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-에틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온

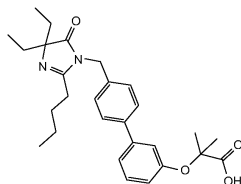


<323>

<324>

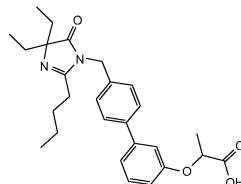
화합물 65: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온





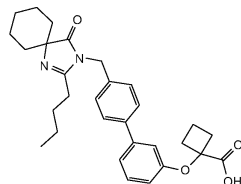
<325>

<326> 화합물 66: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-메틸메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



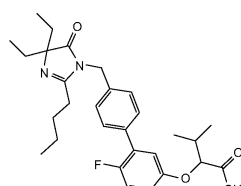
<327>

<328> 화합물 67: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-스피로사이클로부틸메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



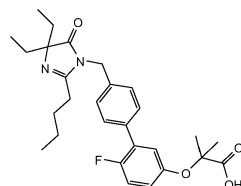
<329>

<330> 화합물 68: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-(1,1-디메틸메틸)메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



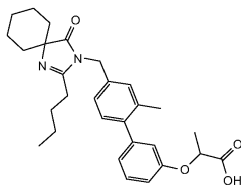
<331>

<332> 화합물 69: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



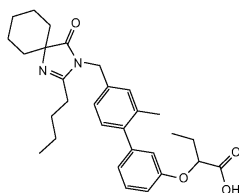
<333>

<334> 화합물 70: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-메틸메틸)옥시)-2-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



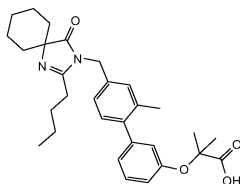
<335>

<336> 화합물 71: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-에틸메틸)옥시)-2-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



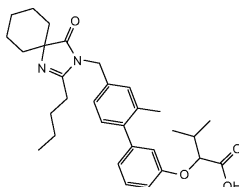
<337>

<338> 화합물 72: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-2-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



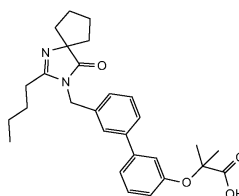
<339>

<340> 화합물 73: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)메틸)옥시)-2-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



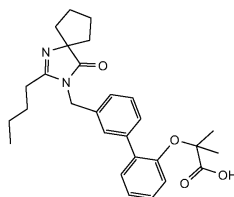
<341>

<342> 화합물 74: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-3-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



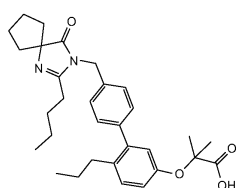
<343>

<344> 화합물 75: 2-부틸-1-[(2'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-3-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<345>

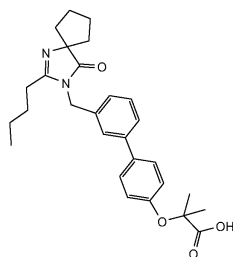
<346> 화합물 76: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<347>

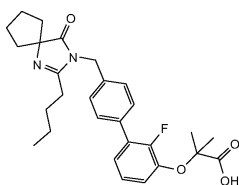
<348> 화합물 77: 2-부틸-1-[(4'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-3-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미

다졸-5(4H)-온



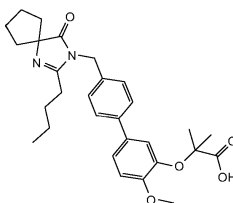
<349>

<350> 화합물 78: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-2'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



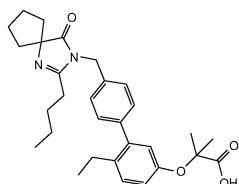
<351>

<352> 화합물 79: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-4'-메톡시-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



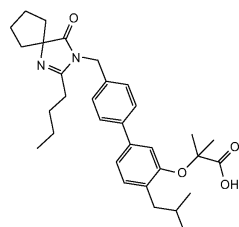
<353>

<354> 화합물 80: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-에틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



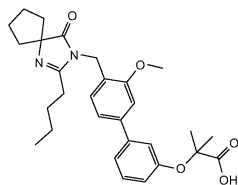
<355>

<356> 화합물 81: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-4'-이소부틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



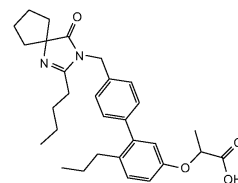
<357>

<358> 화합물 82: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-3-메톡시-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



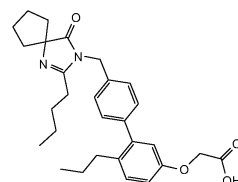
<359>

<360> 화합물 83: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-메틸메틸)옥시)-6'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



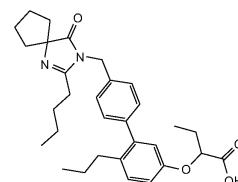
<361>

<362> 화합물 84: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시메틸)옥시)-6'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



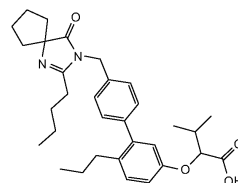
<363>

<364> 화합물 85: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-에틸메틸)옥시)-6'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



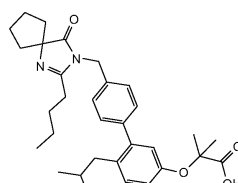
<365>

<366> 화합물 86: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-(1,1-디메틸메틸)메틸)옥시)-6'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



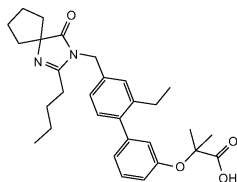
<367>

<368> 화합물 87: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-이소부틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<369>

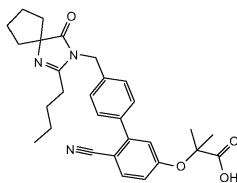
<370> 화합물 88: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-2-에틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<371>

<372>

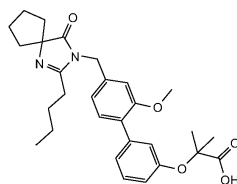
화합물 89: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-시아노-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<373>

<374>

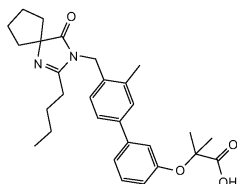
화합물 90: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-2-메톡시-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<375>

<376>

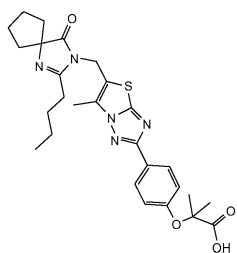
화합물 91: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-3-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<377>

<378>

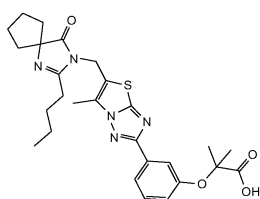
화합물 92: 2-부틸-1-[[2-[(4-(1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸-5-일]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<379>

<380>

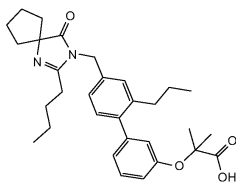
화합물 93: 2-부틸-1-[[2-[(3-(1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸-5-일]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<381>

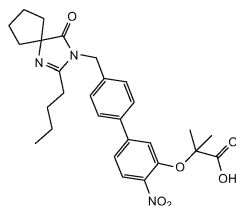


<382> 화합물 94: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-2-프로필-바이페닐-4-일)메틸]4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



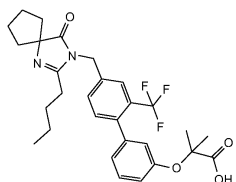
<383>

<384> 화합물 95: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-4'-니트로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



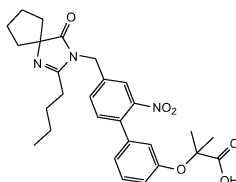
<385>

<386> 화합물 96: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-2-트리플루오로메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



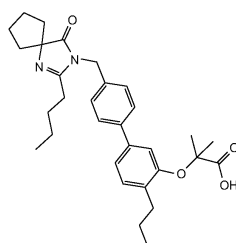
<387>

<388> 화합물 97: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-2-니트로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



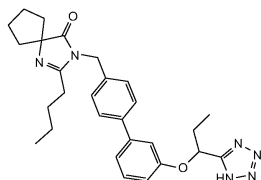
<389>

<390> 화합물 98: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-4'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<391>

<392> 화합물 99: 2-부틸-1-[(3'-((1-(테트라졸-5-일)-1-에틸메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;



<393>

<394> 더욱 바람직하게 본 발명에 따른 화합물은 하기와 같다:

<395> 화합물 1: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

<396> 화합물 12: 1-[(6'-브로모-3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온;

<397> 화합물 21: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;

<398> 화합물 24: 1-[(5'-브로모-2'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;

<399> 화합물 53: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온;

<400> 화합물 80: 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-에틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온.

<401> 본 발명의 화합물들은 그들의 순수 또는 혼합의 입체 이성질체(부분 입체 이성질체, 광학 이성질체), 라세미 형태, 기하 이성질체, 토토머, 염, 수화물, 용매화물, 고형화물(solid form) 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

<402> 본 발명에 따른 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있다. 본 발명은 순수 또는 혼합의 입체 이성질체(부분 입체 이성질체, 광학 이성질체), 라세미 형태를 포함한다.

<403> 본 발명은 또한 본 발명에 따른 화합물들의 기하 이성질체들을 포함한다.

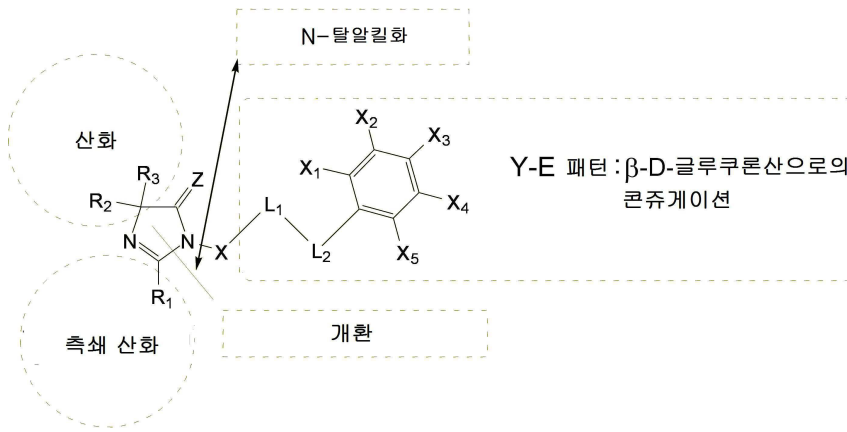
<404> 광학적으로 순수한(또는 강화된) 혼합물이 요망되는 경우 최종 산물 또는 키랄 중간체의 정제 또는 본 분야의 당업자에게 알려져 있는 방법에 따라 비대칭적 합성(예를 들면 시약이나 키랄 촉매를 사용하여)에 의해 수득할 수 있다. 본 발명에 따른 일부 화합물은 서로 상이한 안정한 토토머 형태들을 가질 수 있으며, 이러한 모든 형태 및 그 혼합물도 본 발명에 포함된다.

<405> 본 발명은 또한 본 발명에 따른 화합물들의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 일반적으로 이 용어는 유기 또는 무기 염기 또는 산에서 수득되는 거의 독성이 없거나 독성이 없는 염을 지칭한다. 이러한 염들은 본 발명에 따른 화합물의 최종 정제 단계 동안 또는 정제된 화합물내에 염을 삽입함으로써 수득될 수 있다.

<406> 본 발명에 따른 화합물 및 이들의 염은 수개의 안정한 고형화 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 이러한 모든 본 발명에 따른 화합물의 고형화형태를 포함하며, 이는 무정형, 다형 및 모노- 및 폴리결정 형태를 포함한다.

<407> 본 발명에 따른 화합물은 비용매화 또는 예를 들면 물(수화물) 또는 에탄올과 같은 약학적으로 허용가능한 용매와 함께 용매화 형태로 존재할 수 있다.

<408> 본 발명은 또한 본 발명에 따른 화합물의 프로드럭을 포함하며, 이는 개체에 투여된 후 본 발명에서 기술된 화합물 또는 본 발명에 따른 화합물과동등한 치료적 효과를 나타내는 대사체로 전환된다. 바람직하게 예상되는 대사체는 화합물들이 산화되어 모노 또는 폴리-하이드록시화된 화합물로 되는 대사체이거나, 또는 이들 하이드록시화 대사체의 산화에서 기인되는 대사체(케톤 유도체, 하이드록시-케톤 유도체 또는 카복실산 유도체)이다. 이들 예상 대사체는 또한 글루크론화에서 유래되는 대사체 또는 이마다졸론 고리 또는 유도체의 개환에 따른 대사체 또는 하기 반응도 A에 보인 바와 같은 N-탈알킬화(N-dealkylation)에서 유래되는 대사체이다:



<409>

<410>

반응도 A

<411>

하나 이상의 동위 원소(isotopes)로 라벨된 본 발명의 화합물 또한 본 발명에 포함된다: 이들 화합물은 구조적으로 동일하나 단지 구조 중 하나 이상의 원자가 동위원소(방사성이거나 아님)로 대체되어 있다. 본 발명에 따른 화합물의 구조 내에 포함될 수 있는 동위원소의 예로는 각각  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ 와 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 및 황 중에서 선택될 수 있다. 특히 방사성 동위원소  $^3\text{H}$  및  $^{14}\text{C}$ 가 바람직한데, 제조하기 쉽고, 물질의 생체내 생체이용성 연구시 검출하기 쉽기 때문이다. 중 동위원소(예,  $^2\text{H}$ )는 분석 연구에서 내부 표준으로 사용되기에 특히 바람직하다.

<412>

본 발명은 또한 의약품으로서의 상기와 전술된 바와 같은 화합물에 관한 것이다.

<413>

본 발명의 다른 주제는 약학적으로 허용가능한 지지체 내에 전술한 화합물과 가능한 하나 이상의 다른 치료 활성 성분 및/또는 화장품 활성 성분을 함께 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 바람직하게 대사 증후군에 수반되는 합병증, 당뇨병, 고지혈증, 죽상동맥경화증, 심혈관질환, 비만, 고혈압, 염증성 질환(천식 등), 인슐린내성, 신경변성 질환 또는 암 등과 같은 지질 및 당 대사 이상 및/또는 고혈압에 관련된 병리의 치료 및/또는 전반적인 심혈관 위험을 경감시키기 위한 약학적 화합물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 약학적 화합물은 바람직하게 고지혈증 및/또는 고혈압(특히 고지혈증을 수반하거나 수반하지 않는 고혈압 및/또는 당뇨를 수반하거나 수반하지 않는 고혈압)의 치료에 사용된다.

<414>

본 발명의 다른 주제는 본 발명의 전술한 하나 이상의 화합물을 다양한 질환의 치료, 예를 들면 대사 증후군에 수반되는 합병증, 당뇨병, 고지혈증, 죽상동맥경화증, 심혈관질환, 비만, 고혈압, 염증성 질환(특히 천식 등), 인슐린내성, 신경변성 질환, 암 등과 같은 특히 대사질환 및/또는 고혈압에 관련된 질환의 치료 및 전반적인 심혈관 위험을 경감시키기 위해 사용되기 위한 약학적 화합물의 제조에 사용하는 용도에 관한 것이다.

<415>

더욱 일반적으로 본 발명의 주제는 전술한 하나 이상의 화합물을 지질 대사 이상 및/또는 고혈압과 관련된 심혈관계 질환의 치료 및 전반적인 위험의 경감에 사용되기 위한 약학적 조성물의 제조에 사용하는 용도에 관한 것이다.

<416>

예를 들면(비제한적으로), 본 발명에 따른 분자들은 바람직하게 하기와 같은 시판되거나 개발중인 다른 치료용 약제 및/또는 화장품제와 조합하여 투여될 수 있다:

<417>

-항 당뇨병: 분비촉진제(설폰닐유레아(글리벤크라미드, 글립피라이드, 글리클라자이드 등) 및 글리나이드(레파글리나이드, 나테글리나이드 등)), 알파-글루코시다제 저해제, PPAR  $\gamma$  작용제(로지글리타존, 피오글리타존과 같은 티아졸리디네디온), 혼합 PPAR  $\alpha/\gamma$  작용제(테사글리타자, 뮈라글리타자), 판-PPARs (3 PPAR 아이소형을 동시에 활성화시키는 화합물), 비구아나이드 (메트포민), 디펩틸 펩티다제 IV 저해제 (MK-431, 빌다글립틴), 글루카곤-양 펩티드-1 (GLP-1) 작용제(엑세나티드) 등.

<418>

-인슐린

<419>

-지질저하 및/또는 콜레스테롤-저하 분자: 피브레이트(페노피브레이트, 겐피프로질), HMG CoA 리덕타제 저해제 또는 하이드록시메틸글루타릴 코엔자임 A 리덕타제 (아토바스타틴, 심바스타틴, 플루바스타틴과 같은 스타틴제), 콜레스테롤 흡수 저해제 (에제티미브, 피토스테롤), CETP 또는 콜레스테릴 에스테르 트랜스퍼 단백질 저해제

(토세트라핀), ACAT 또는 아실-코엔자임 A 콜레스테롤 아실트랜스퍼라제 (아바시립, 에플루시립), MTP (마이크로조말 트리글리세라이드 트랜스퍼 단백질)저해제, 담즙산 격리제 (콜레스티라민), 비타민 E, 폴리불포화 지방산, 오메가-3 지방산, 니코틴산 타입 유도제 (니아신) 등.

- <420> -항-고혈압제 또는 강압제: ACE (엔지오텐신-전환 효소) 저해제 (캡토프릴, 에날라프릴, 라미프릴, 또는 퀴나프릴), 엔지오텐신 II 수용체 길항제(로사탄, 발사탄, 텔미사탄, 에포사탄, 이르베사탄 등), 베타 차단제 (아테놀롤, 메토프롤롤, 라베탈롤, 프로프라놀롤), 티아자이드 및 비-티아자이드 이뇨제 (푸루세마이드, 인다파미드, 하이드로클로로티아자이드, 항-알도스테론제), 혈관확장제, 칼슘 채널 차단제 (니페디핀, 펠로디핀, 또는 암로디핀, 딜티아젠펜 또는 베라파밀) 등.
- <421> -항-혈소판제: 아스피린, 티클로피딘, 디피리다몰, 클로피도그렐, 플루비프로펜 등.
- <422> -항-비만제: 시부트라민, 리파제 저해제 (오르리스타트), PPAR(퍼옥시좀 증식자-활성화 수용체)δ 작용제 및 길항제, 칸나비노이드 CB1 수용체 길항제 (특히 리모나반트) 등.
- <423> -항-염증제: 예를 들어, 코티코이드 (프레드니손, 베타메타손, 텍사메타손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 하이드로코티손 등), 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs) 또는 비-스테로이드성 인돌에서 유도된 항염증제(인도메타신, 설린락), 아릴카복실기 비스테로이드성 항염증제(티아프로펜산, 디클로페낙, 에토돌락, 플루비프로펜, 이부프로펜, 케토프로펜, 나프록센, 나부메톤, 알미노프로펜), 옥시캄 유도 비스테로이드성 항염증제(멜록시캄, 피록시캄, 테녹시캄), 페나메이트기 유래 비스테로이드성 항염증제, COX2 선택성 저해제 (셀레코시브, 로페코시브) 등.
- <424> -항산화제: 예를 들어 프로부콜 등.
- <425> -심부전치료를 사용되는 약제: 티아자이드 및 비-티아자이드계 이뇨제 (푸루세마이드, 인다파미드, 하이드로클로로티아자이드, 항알도스테론제), ACE(안지오텐신 전환 효소) 저해제 (캡토프릴, 에날라프릴, 라미프릴 또는 퀴나프릴), 디기탈리스제 (디곡신, 디지톡신), 베타차단제 (아테놀롤, 메토프롤롤, 라베탈롤, 프로프라놀롤), 포스포디에스테라제 저해제 (에녹시몬, 밀리논) 등.
- <426> -관상동맥부전치료를 사용되는 약제: 베타차단제 (아테놀롤, 메토프롤롤, 라베탈롤, 프로프라놀롤), 칼슘 채널 차단제 (니페디핀, 펠로디핀, 또는 암로디핀, 베프리딜, 딜티아젠펜 또는 베라파밀), NO (산화질소)도너 (트리니트린, 이소소비드 디니트레이트, 몰시도민), 아미오다론 등.
- <427> -항암제: 세포독성제(DNA (데옥시리보핵산)과 상호작용하는 약제, 알킬화제, 시스플라틴 및 유도체들), 세포증식억제제 (GnRH (고나트로핀-방출 호르몬)아날로그, 소마토스타틴 아날로그, 프로게스틴, 항-에스트로겐제, 아로마타제 저해제 등), 면역반응 조절제(인터페론, IL2 등) 등.
- <428> - 기관지 확장제 (특히 베타 2 수용체 작용제), 코티코이드, 크로모글리케이트, 류코트리엔 수용체 길항제 (몬테루카스트) 등과 같은 항-천식제.
- <429> - 건선 및 피부염과 같은 피부 병변 치료에 사용되는 코티코이드
- <430> - 혈관확장제 및/또는 항-허혈제(특히 부플루메딜, 징코 빌로바 추출물, 나프티드로푸릴, 펜톡시필린, 피리베딜) 등.
- <431> 본 발명은 또한 개체, 특히 인간에 상기 정의된 화합물 또는 약학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 지질 대사에 관련된 질환 및/또는 고혈압을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명에서, "유효량"은 원하는 생물학적 결과를 생성하기에 충분한 화합물의 양을 지칭한다. 본 발명에서 "개체"는 포유류 및 특히 인간을 의미한다.
- <432> "치료"는 치료적, 대증적 또는 예방적 치료를 지칭한다. 본 발명의 화합물은 따라서 질병을 앓고 있는 개체(포유류, 특히 인간과 같은)에 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물들은 질병의 진행을 지연시키거나 경감시키거나 질병의 발전을 예방하는데 사용되어 개체의 상태를 개선시킬 수 있다. 본 발명의 화합물은 질병을 일으킬 수 있거나 질병을 일으킬 위험이 높은 건강한 개체에 투여될 수 있다.
- <433> 본 발명에 따른 약학적 조성물은 바람직하게 약학적으로 허용가능한 하나 이상의 부형제나 담체(예, 식염용액, 생리적 용액, 등장용액 등 본 분야의 당업자에게 잘알려져 있고 약학적 용법에 적합한)를 포함할 수 있다. 상기 조성물은 분산제, 가용화제, 안정화제, 보존제 등 중에서 선택된 하나 이상의 제제나 담체를 포함할 수 있다. 이러한 제형화(액체 및/또는 주사제 및/또는 고형)에 유용한 제제나 담체들은 특히 메틸셀룰로오스, 하이드록시메

틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 폴리소르베이트 80, 만니톨, 젤라틴, 락토스, 식물유, 아카시아, 리포솜 등이다. 상기 조성물은 주사용 현탁액, 젤, 오일, 필, 좌약, 분말, 껍캡슐, 캡슐, 에어로졸 등의 형태로 제형화될 수 있으며, 지연 및/또는 서방출을 보증하는 갈레닉 형태(galenic forms) 또는 장치에 의해 제형화될 수 있다. 이러한 종류의 제형화를 위해 셀룰로스, 카보네이트 또는 전분과 같은 제제들이 유용하게 사용될 수 있다.

<434> 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물은 여러 방법 및 여러 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면 전신 투여 방법, 경구, 비경구, 흡입 또는 정맥주사와 같은 주사, 근육내 경로, 피하내 경로, 경피 경로, 동맥내 경로 등으로 투여될 수 있다. 주사용으로서 본 화합물은 일반적으로 액체 현탁액 형태로 조성되며 주사기나 관류 등을 사용하여 주입될 수 있다.

<435> 주입 속도 및/또는 용량은 환자, 그 병증, 투여형태 등에 따라 본 분야의 당업자에 의해 변경될 수 있다. 통상 본 화합물은 투여당 1  $\mu$ g 내지 2 g, 바람직하게 투여당 0.1 mg 내지 1 g의 용량으로 투여된다. 날마다 또는 필요한 경우 하루에 수회 투여할 수 있다. 또한 본 발명에 따른 조성물은 다른 제제나 활성 성분을 포함할 수 있다.

<436> 본 발명의 다른 주제는 본 발명에 따른 다치환된 이미다졸론 유도 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

<437> 본 발명에 따른 화합물은 시판 제품을 사용하여 본 기술분야의 통상적인 기술자에 잘 알려져 있는 화학반응의 조합에 의해 제조될 수 있다.

<438> 본 발명의 주제는 본 발명에 따른 상기 개시된 화합물의 제조 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 하기 단계들을 포함한다:

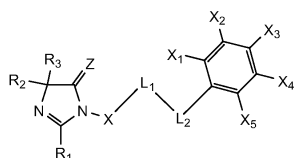
<439> (i) 이미다졸론과 같은 단일 또는 다치환된 헤테로고리에 할로젠화 유도체 또는 설폰네이트기, 바람직하게 메실 또는 토실기를 포함하는 유도체를 응축하는 단계,

<440> 또는 상기 (i) 단계 전 및/또는 후에, 적합하게 치환된 아미노 아미드 및 오르토-에스테르를 고리화하는 단계

<441> (ii) 기능기의 삽입 및/또는 전환하는 하나 이상의 단계.

<442> 식(I) 화합물의 제조

<443> 바람직하게 일반식 (I) 화합물은 일반식 (Ia)의 중간체를 가수분해하거나, 열분해하거나 또는 가수소분해(A)하여 합성한다:



(Ia)

<444> 식에서, R1, R2, R3, Z, X, L1, L2, X1, X2, X3, X4 및 X5는 상기에서 정의된 바와 같고, X1, X2, X3, X4 및 X5 중 하나 이상의 기는 -Y-E'기 형태이며, 상기 E'기는 가수분해, 열분해 또는 가수소분해에 의해 E기를 부여할 수 있는 기이다.

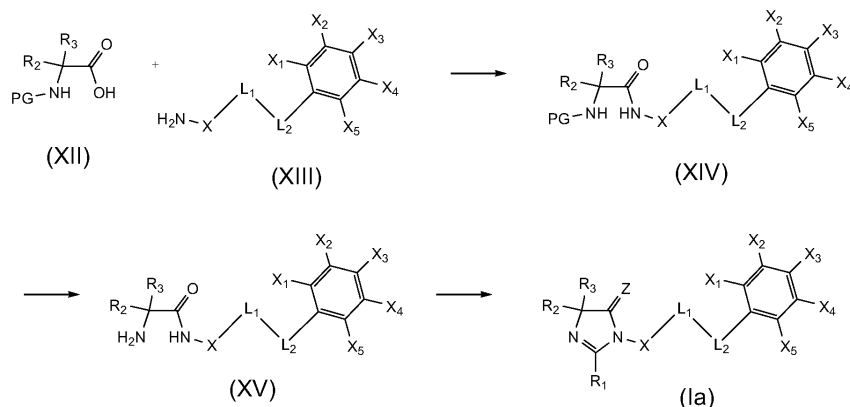
<447> 이러한 합성 경로는 바람직하게 E가 하나 이상의 카복실산 기능기를 포함하는 경우 적용된다. 이 경우, E'는 가수분해, 열분해 또는 가수소분해에 의해 카복실산 유도체로 전환될 수 있는 화학적 기능기를 포함하는 기이다.

<448> 카복실산으로 가수분해될 수 있는 화학적 기능기의 예로는 산 유도체(에스테르, 티오에스테르, 오르토에스테르 등) 및 니트릴, 테트라졸일, 1, 3-옥사졸-2-일, 1,3-옥사졸린-2-일 등이다.

<449> 가수분해 반응은 바람직하게 유기산(예, 트리플루오로아세트산) 또는 무기산(예, 염산) 또는 염기(예, 소듐 하이드록사이드) 존재하에 물 또는 물을 포함하는 용매 혼합물(물/메탄올, 물/에탄올, 물/THF(테트라하이드로푸란), 물/디옥산 등)내에서 수행된다. 상기 반응은 -10℃ 내지 120℃, 바람직하게 20℃ 내지 용매 환류 온도 사이의 온도에서 수행된다.

<450> 열분해에 의해 산 기능기를 생성할 수 있는 화학적 기능기의 예로는 3차 알킬 에스테르, 바람직하게 터티오부틸 에스테르이다.

- <451> 열분해 반응은 바람직하게 용매가 없는 상태(용융 블랜드) 또는 디클로로메탄, 클로로포름, 톨루엔, 테트라하이드로푸란 또는 디옥산과 같은 불활성 용매에서 수행된다. 열분해를 위해서는 파라톨루엔설폰산과 같은 강산의 촉매량을 첨가하는 것이 필요하다. 상기 반응은 바람직하게 가열, 특히 사용된 용매의 비점에서 가열함으로써 수행된다.
- <452> 가수소분해에 의해 산기능기를 생성할 수 있는 화학적 기능기의 예로는 아릴알킬 에스테르, 바람직하게 벤질 에스테르를 들 수 있다.
- <453> 가수소분해 반응은 금속 촉매(Pd/C, Pt 등) 존재하에서, 메탄올, 에탄올, 테트라하이드로푸란(THF), 아세트산, 에틸아세테이트 등의 적합한 용매에서 수행된다. 상기 반응은 0℃ 내지 60℃, 바람직하게 실온에서, 1 내지 6 바의 수소 압력하에서 수행된다. 대체 경로로는 암모늄 포메이트를 사용하여 수소를 인 situ로 생성하는 것이다.
- <454> 바람직하게, E'는 보호된 형태로 산 기능기를 함유한다. 본 분야의 통상적 기술자는 상이한 치환 기능기에서 가장 적합한 보호기를 용이하게 선택할 수 있다.
- <455> 본 발명의 바람직한 실시형태에 따르면, 상기 화합물 (Ia)는 화합물 (I)의 에스테르화 형태에 해당한다.
- <456> E기 내의 에스테르 기능기의 성질에 따라, 상이한 방법을 적용하여 E산을 재생한다:
- <457> (i) 염기 가수분해: 본 방법은 메틸 에스테르 및 에틸 에스테르와 같은 알킬 에스테르에 적용될 수 있다;
- <458> (ii) 산 가수분해: 본 방법은 3차-부틸 에스테르와 같은 알킬 에스테르에 적용될 수 있다;
- <459> (iii) 가수소분해: 본 방법은 벤질 형태 에스테르 및 아날로그에 적용될 수 있다.
- <460> E가 하나 이상의 테트라졸일 기능기를 함유하는 경우, E'는 당업계에서 잘 공지된 방법에 의해 테트라졸로 전환될 수 있는 니트릴 기능기 또는 당업계에 잘 알려져 있는 방법에 의해 가수분해되는 보호기, 바람직하게는 벤질 옥시메틸에테르 또는 트리틸기에 의해 보호되는 테트라졸기와 같은 화학 기능기를 포함하는 기일 수 있다.
- <461> E가 하나 이상의 아미드 기능기를 함유하는 경우, E'는 당업계에 잘 알려져 있는 방법에 의해 아미드로 전환될 수 있는 카복실산과 같은 화학적 기능기를 함유하는 기이다.
- <462> E가 하나 이상의 아실설폰아미드 기능기를 함유하는 경우, E'는 당업계에 잘 알려져 있는 방법에 의해 아실설폰아미드로 전환될 수 있는 카복실산과 같은 화학적 기능기를 함유하는 기이다.
- <463> E가 하나 이상의 히드라지드 기능기를 함유하는 경우, E'는 당업계에 잘 알려져 있는 방법에 의해 히드라지드로 전환될 수 있는 카복실산과 같은 화학적 기능기를 함유하는 기이다.
- <464> Z가 황원자인 본 발명의 일반식 (I) 화합물은 당업계에 잘 알려져 있는 고전적인 시약, 예를 들면 로에슨 시약(Lawesson's reagent)을 사용하여 Z가 산소 원자인 본 발명에 따른 일반식 (Ia) 화합물로부터 수득할 수 있다.
- <465> 식 (Ia) 화합물의 제조
- <466> R1, R2, R3, Z, X, L1, L2, X1, X2, X3, X4 및 X5가 상기 정의된 바와 같고, X1, X2, X3, X4 및 X5 중 하나 이상의 기가 -Y-E' 타입의 기이며, E'기는 가수분해, 열분해 또는 가수소분해에 의해 E기를 생성할 수 있는 기인 화학식 (Ia) 화합물은 하기 반응에 따라 수득될 수 있다 (반응도 1):



<467>



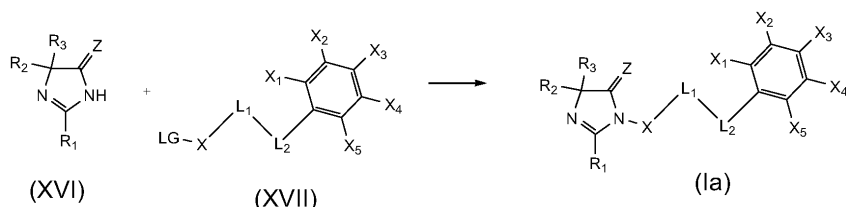
<468> (반응도 1)

<469> (a) 식 (XII)의 아미노산(여기에서, PG는 BOC (테르-부틸옥시카보닐) 또는 Cbz (벤질옥시카보닐)과 같은 보호기이다)과 식 (XIII)화합물을 당업계에 잘 공지되어 있는 커플링 시약의 존재하에 반응시켜 식 (XIV) 화합물을 수득하는 단계,

<470> (b) 당업계에 잘 공지된 조건하에서 식 (XIV) 화합물을 탈보호하여 식 (XV) 화합물을 수득하는 단계,

<471> (c) 식 (XV) 화합물을 R1C 식 (OR9)<sub>3</sub>의 오르토 에스테르와 반응시키는 단계(여기에서, R1는 상기에서 정의한 바와 같으며, R9은 짧은 알킬 사슬(C1-C4)이다).

<472> R1, R2, R3, Z, X, L1, L2, X1, X2, X3, X4 및 X5가 상기 정의된 바와 같고, X1, X2, X3, X4 및 X5 중 하나 이상의 기가 -Y-E' 타입의 기이며, E'기는 가수분해, 열분해 또는 가수소분해에 의해 E기를 생성할 수 있는 기인 화학식 (Ia) 화합물은 당업계에 잘 알려진 가능한 활성화제의 존재하에 일반식 (XVI)의 헤테로고리 유도체(여기에서, R1, R2, R3 및 Z는 상기에서 정의된 바와 같다)와 일반식 (XVII) 유도체(여기에서, X, L1, L2, X1, X2, X3, X4 및 X5는 상기에서 정의된 바와 같고, W는 카복실기 또는 에스테르(-COOR4), 티오에스테르 (-COSR4), 아미드 (-CONR4R5), 티오아미드 (-CSNR4R5) 또는 아실설폰아미드기(-CONHSO<sub>2</sub>R6)와 같은 유도체이고, LG는 예를 들면 할로젠(요오드, 브롬, 염소) 또는 메실 또는 토실과 같은 기에서 선택되는 이탈기이다)의 응축반응에 의해 하기 과정에 의해 바람직하고 유리하게 수득될 수 있다(반응도 2).

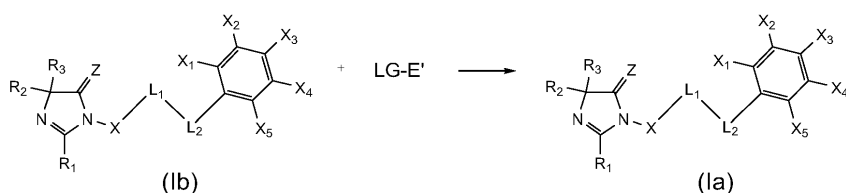


<473> (반응도 2)

<475> 상기 응축 반응은 당업계에 잘 알려져 있는 여러 경로로 시행될 수 있다. 바람직한 경로는 디클로로메탄, 클로로포름, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴 또는 디메틸포름아미드와 같은 용매로 작업하는 것으로 구성된다. 이러한 반응은 소듐 하이드라이드 또는 카보네이트(포타슘 카보네이트 또는 소듐 카보네이트와 같은)와 같은 염기 존재하에서 수행된다. 상기 반응은 -25℃ 내지 250℃, 바람직하게는 -10℃ 내지 용매의 비점의 온도에서 수행될 수 있다.

<476> X, L1, L2, X1, X2, X3, X4 및 X5가 상기 정의된 바와 같고, X1, X2, X3, X4 및 X5 중 하나 이상의 기가 -Y-E'기인 화학식 (Ia) 화합물은 당업계에 잘 알려진 가능한 활성화제의 존재하에, 식 LG-E' 화합물과 식 (Ib) 화합물(여기에서, X, L1, L2, X1, X2, X3, X4 및 X5는 상기에서 정의된 바와 같고, X1, X2, X3, X4 및 X5 중 하나 이상의 기가 -Y-H 타입기이며, Y는 산소원자 또는 황원자이고(반응도 3), E'는 가수분해, 열분해 또는 가수소분해에 의해 E기를 형성할 수 있는 기이며, LG는 예를 들면 할로젠(요오드, 브롬, 염소)에서 선택되는 이탈기 또는 메실 또는 토실과 같은 설포네이트 타입 이탈기이다)의 반응에 의해 하기 과정에 의해 바람직하고 유리하게 수득될 수 있다(반응도 3).

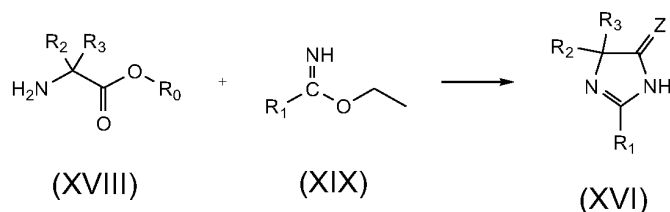
<477> LG-E'기의 응축 반응은 당업자에게 알려진 여러 방법으로 성취될 수 있다. 바람직한 방법은 디클로로메탄, 클로로포름, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴 또는 디메틸포름아미드와 같은 용매로 작업하는 것으로 구성된다. 이러한 반응은 소듐 하이드라이드 또는 카보네이트(예, 포타슘 카보네이트 또는 소듐 카보네이트)와 같은 염기 존재하에 수행된다. 이러한 반응은 -25℃ 내지 250℃, 바람직하게는 -10℃ 내지 용매의 비점의 온도에서 수행된다.



<478> (반응도 3)

<480> 식 (XVI) 화합물의 제조

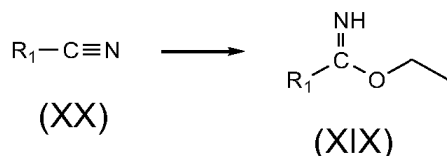
<481> R1, R2, 및 R3는 상기 정의된 바와 같고, Z는 산소원자인 일반식 (XVI) 화합물은 일반식 (XVIII)의 아미노산 에스테르와 일반식 (XIX)의 이미데이트(여기에서, R1, R2 및 R3는 상기에서 정의된 바와 같고, R0는 알킬기, 바람직하게는 메틸기 또는 에틸기이다)를 사용하여, Bernhart C *et al.*, 1993에 기술된 과정에 따라 제조된다 (반응도 4).



<482>  
<483> (반응도 4)

<484> 일반식 (XVIII) 화합물은 공지 화합물로서 상업적으로 입수가능하며, 또는 당업계에 잘알려져 있는 방법에 따라, 예를 들면 식 (XVIII) 화합물(여기에서, R2 및 R3는 상기에서 정의된 바와 같으며, R0는 수소이다)을 사용하여 피셔 에스테르화 방법에 따라 제조될 수 있다(Tsang JW *et al.*, 1984). 이들 화합물들은 비대칭 합성법 또는 당업계에 잘 알려져 있는 키랄 정제법을 사용하여 광학적으로 순수하게 수득될 수 있다.

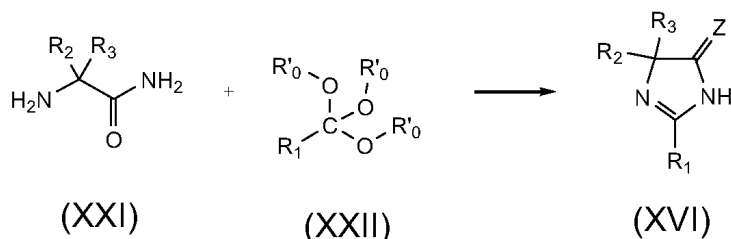
<485> 일반식 (XIX) 화합물은 염산과 같은 산존재하에서 에탄올내 식 (XX)의 니트릴을 사용하여 제조하며, 이때 R1은 상기에서 정의된 바와 같다 (Bernhart C *et al.*, 1993, Black SL *et al.*, 2003, McElwain S and Nelson J, 1942) (반응도 5).



<486>  
<487> (반응도 5)

<488> 일반식 (XX) 화합물은 공지 화합물로서, 상업적으로 입수하거나 당업계에 잘 알려진 공지방법에 따라 제조될 수 있다.

<489> 다른 합성 경로에 따라서, 일반식 (XVI) 화합물(여기에서, R1, R2 및 R3는 상기에서 정의된 바와 같고, Z는 산소 원자이다)은 산 매질에서, 일반식 (XXI)의 아미노-아미드 및 일반식 (XXII)의 알킬 오르토에스테르(여기에서, R1, R2 및 R3는 상기에서 정의된 바와 같고, R'0는 짧은 알킬 사슬(C1-C4)이다)을 사용하여, 당업계에 잘 알려진 방법에 따라 제조된다(Bernhart C, Perreaut P, Ferrari B, Muneaux Y, Assens J, Clement J, Haudricourt F, Muneaux C, Taillades J, and Vignal M, 1993) (반응도 6).



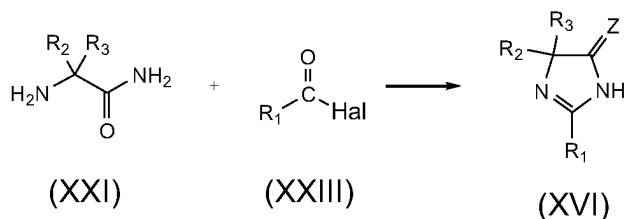
<490>  
<491> (반응도 6)

<492> 일반식 (XXI) 및 (XXII) 화합물(여기에서, R'0, R1, R2 및 R3는 상기에서 정의된 바와 같다)은 공지 화합물로서, 상업적으로 입수하거나 당업계에 잘 알려진 공지방법에 따라 제조될 수 있다.

<493> 세번째 합성 방법에 따라, 일반식 (XVI) 화합물(여기에서, R1, R2 및 R3는 상기에서 정의된 바와 같고, Z는 산소 원자이다)은 일반식 (XXIII)의 산 할라이드(여기에서, R1은 상기에서 정의된 바와 같고, Hal은 할로젠, 바람직하게는 염소 원자이다)와 일반식 (XXI)의 아미노-아미드(여기에서, R2 및 R3는 상기에서 정의된 바와 같다)과의



반응에 의해 제조된다 (반응도 7).

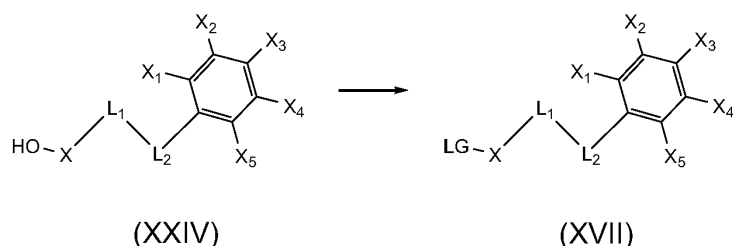


(반응도 7)

일반식 (XXI) 및 (XXIII)(여기에서, R1, R2 및 R3는 상기에서 정의된 바와 같다) 화합물은 공지 화합물로서, 상업적으로 입수하거나 당업계에 잘 알려진 공지방법에 따라 제조될 수 있다.

#### 식(XVII) 화합물의 제조

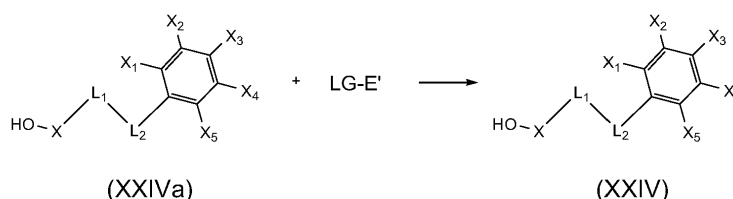
일반식 (XVII) 화합물(여기에서, X, L1, L2, X1, X2, X3, X4 및 X5는 상기에서 정의된 바와 같고, X1, X2, X3, X4 또는 X5 중 하나 이상은 Y-E' 타입 기이며, LG는 할로젠, 바람직하게는 브롬, 염소, 또는 설포네이트, 바람직하게는 메실레이트 또는 토실레이트와 같은 이탈기이다)는 당업계에 잘 알려진 전형적인 조건하에서, 일반식 (XXIV) 화합물(여기에서, X, L1, L2, X1, X2, X3, X4 및 X5는 상기에서 정의된 바와 같으며, X1, X2, X3, X4 또는 X5 중 하나 이상은 Y-E' 타입기이다)을 사용하여 제조된다(반응도 8). X가 메틸렌기이고, L1이 상기 정의된 바와 같은 헤테로고리 또는 고리인 경우, 일반식 (XVII) 화합물(LG는 할로젠 원자, 바람직하게는 브롬원자이다)의 합성은 바람직하게 당업계에 잘 알려져 있는 조건하에서 자유-라디칼 할로겐화에 의해 수행될 수 있다(반응도 8).



(반응도 8)

일반식 (XXIV) 화합물(여기에서, X, L1, L2, X1, X2, X3, X4 및 X5는 상기에서 정의된 바와 같고, X1, X2, X3, X4 또는 X5 중 하나 이상은 Y-E' 타입기이다)은 식 LG-E' 화합물과 식 (XXIVa) 화합물(여기에서, X, L1, L2, X1, X2, X3, X4 및 X5는 상기에서 정의된 바와 같고, X1, X2, X3, X4 또는 X5 중 하나 이상은 Y-H 타입기이며, Y는 산소 원자 또는 황원자이다)과의 반응에 의해 수득된다(반응도 9). E'는 가수분해, 열분해 또는 가수소분해에 의해 E기를 형성할 수 있는 기이며, LG는 예를 들면 할로젠(요오드, 브롬, 염소) 또는 메실 또는 토실과 같은 설포네이트 타입기에서 선택되는 이탈기이며, 가능한 한 당업계에 잘 알려진 활성화제 존재하에서 이루어진다.

상기 LG-E' 응축반응은 당업계에 잘 알려진 여러 방법을 통해 이루어질 수 있다. 바람직한 경로는 디클로로메탄, 클로로포름, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴 또는 디메틸포름아미드와 같은 용매로 작업하는 것으로 구성된다. 이러한 반응은 소염 하이드라이드 또는 카보네이트(포타슘 카보네이트 또는 소듐 카보네이트와 같은)와 같은 염기 존재하에서 수행된다. 상기 반응은 -25℃ 내지 250℃, 바람직하게는 -10℃ 내지 용매의 비점의 온도에서 수행될 수 있다.



<504> (반응도 9)

<505> 식 (XXIVa) 화합물(여기에서, X, L1, L2, X1, X2, X3, X4 및 X5는 상기에서 정의된 바와 같고, X1, X2, X3, X4 또는 X5 중 하나 이상은 Y-H 타입기이며, Y는 산소 또는 황원자이다)는 공지 화합물로서, 상업적으로 입수하거나 당업계에 잘 알려진 공지방법에 따라 제조될 수 있다.

<506> 식 (XVII) 화합물의 합성에 바람직한 합성 경로는 다음과 같다:

<507> - L2가 공유결합이고, L1이 식 (II)기인 일반식 (XVII) 화합물(여기에서, X'1, X'2, X'3, X'4 및 X'5는 상기에서 정의된 바와 같다)에 대해서는 특히 스즈키 반응(Zou Y *et al.*, 2004)을 적용하는 경로,

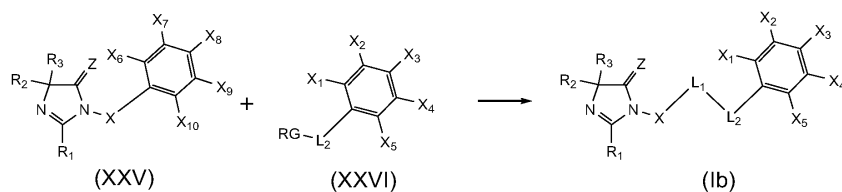
<508> - L2가 산소원자 또는 황원자이고, L1이 식 (II)기인 일반식 (XVII) 화합물(여기에서, X'1, X'2, X'3, X'4 및 X'5는 상기에서 정의된 바와 같다)에 대해서는 특히 방향족 친핵성 치환 반응(Sawyer JS *et al.*, 1998)을 적용하는 경로,

<509> - L2가 카보닐기이고, L1이 식 (II)기인 일반식 (XVII) 화합물(여기에서, X'1, X'2, X'3, X'4 및 X'5는 상기에서 정의된 바와 같다)에 대해서는 특히 프리델-크래프트 반응을 적용하는 경로.

<510> 특히 바람직한 합성 경로는 식 (XVII) 화합물(여기에서, L2는 카보닐기이고, L1은 식 (II)기이며, X'1, X'2, X'3, X'4 및 X'5는 상기에서 정의된 바와 같다)을 선택적으로 환원하는 반응을 적용하여 L2가 메틸렌기이고, L1이 식 (II)기이며, X'1, X'2, X'3, X'4 및 X'5는 상기에서 정의된 바와 같은 식 (XVII) 화합물을 수득하는 것을 포함한다.

<511> 식 (Ib) 화합물의 제조

<512> X, X1, X2, X3, X4 및 X5는 상기에서 정의된 바와 같고, X1, X2, X3, X4 또는 X5 중 하나 이상은 OR4기이며, 바람직하게는 하이드록시기 또는 메톡시기이며, L2는 공유결합이고, L1은 X'1, X'2, X'3, X'4 및 X'5가 상기에서 정의된 바와 같은 식 (II) 기인 일반식 (Ib) 화합물은 하기 반응에 따라 바람직하게 수득될 수 있으며(반응도 10), 상기 반응은 팔라듐으로 촉매되는 일반식 (XXV) 유도체의 스즈키 타입 커플링 반응을 사용하고, 상기 식에서 X6, X7, X8, X9 및 X10는 동일하거나 상이하게, 독립적으로 수소 또는 할로젠 원자, 산 또는 보론 에스테르기, NO<sub>2</sub>, 니트릴, 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, -OR4, -SR4, -NR4R5, -SOR6, -SO<sub>2</sub>R6기, 헤테로고리이며, X6, X7, X8, X9 및 X10 중 하나는 할로젠, 보론산, 또는 보론산 에스테르와 같은 RG 활성화기 및 일반식 (XXVI)의 방향족 유도체이며, 여기에서 X1, X2, X3, X4 및 X5는 상기에서 정의된 바와 같고, L2는 공유결합이며, RG는 할로젠 또는 보론산과 같은 활성화기이며, 당업계에서 잘 알려져 있는 금속 촉매 존재하에서 이루어진다.



<513> (XXV)

<514> (XXVI)

<515> (Ib)

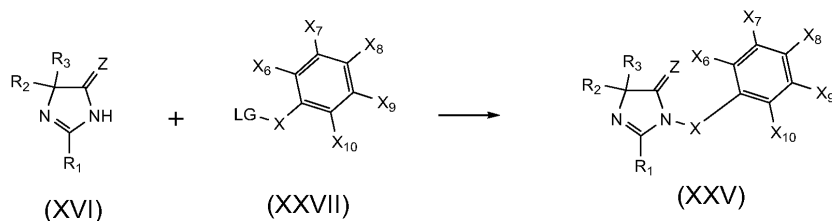
<516> (반응도 10)

<515> L1, L2, X, X1, X2, X3, X4 및 X5는 상기에서 정의된 바와 같고, X1, X2, X3, X4 또는 X5 중 하나 이상이 하이드록시 타입 OR4기인 일반식 (Ib) 화합물은 당업계에 잘 알려져 있는 조건, 예를 들면 보론 트리브로마이드 존재하에 L1, L2, X, X1, X2, X3, X4 및 X5가 상기에서 정의된 바와 같고, X1, X2, X3, X4, 또는 X5 중 하나 이상이 메톡시 타입의 OR4기인 일반식 (Ib) 화합물의 탈메틸화 반응에 의해 바람직하고 유리하게 수득될 수 있다.

<516> 식 (XXV) 화합물의 제조

<517> X6, X7, X8, X9 및 X10가 동일하거나 상이하게, 독립적으로 수소 또는 할로젠 원자, 산 또는 보론 에스테르기, NO<sub>2</sub>, 니트릴, 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, -OR4, -SR4, -NR4R5, -SOR6, -SO<sub>2</sub>R6기, 헤테로고리이고, X6, X7, X8, X9 및 X10 중 하나가 할로젠 타입, 보론산 타입, 또는 보론 에스테르 타입의 활성화기인 일반식 (XXV) 화합물은 당업계에서 잘 알려져 있는 활성화제 존재하에, 일반식 (XVI)의 헤테로고리 유도체 (R1, R2, R3 및 Z가 상기에서 정의된 바와 같다)와 일반식 (XXVII) 유도체(여기에서, X, X6, X7, X8, X9 및 X10는 상기에서 정의된 바와 같고, LG는 예를 들면 할로젠(요오드, 브롬, 염소), 또는 메실이나 토실과 같은 실

포네이트기에서 선택되는 이탈기이다)의 하기 과정의 응축 반응에 따라 바람직하게 유리하게 수득될 수 있다(반응도 11).



(반응도 11)

상기 응축반응은 당업계에 잘 알려진 여러 방법을 통해 이루어질 수 있다. 바람직한 경로는 디클로로메탄, 클로로포름, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴 또는 디메틸포름아미드와 같은 용매로 작업하는 것으로 구성된다. 이러한 반응은 소듐 하이드라이드 또는 카보네이트(포타슘 카보네이트 또는 소듐 카보네이트와 같은)와 같은 염기 존재하에서 수행된다. 상기 반응은 -25℃ 내지 250℃, 바람직하게는 -10℃ 내지 용매의 비점 온도에서 수행될 수 있다.

L2, X, X1, X2, X3, X4 및 X5는 상기에서 정의된 바와 같고, X6, X7, X8, X9 및 X10는 동일하거나 상이하게, 독립적으로 수소 또는 할로젠 원자, 산 또는 보론 에스테르기, NO<sub>2</sub>, 니트릴, 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, -OR<sub>4</sub>, -SR<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -SOR<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> 기, 헤테로고리이며, X6, X7, X8, X9 및 X10 중 하나는 RG 활성화기, 예를 들면 할로젠, 보론산, 또는 보론에스테르인 일반식 (XXVI) 및 (XXVII) 화합물은 공지 화합물로서, 상업적으로 입수하거나 당업계에 잘 알려진 공지방법에 따라 제조될 수 있다.

## 실시예

하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것으로 본 발명을 제한하지 않는다. 하기 실시예에서, 화합물에 대해 상이한 분석들로 동정하였다. 융점(MP)은 섭씨로 표시되며, 특별한 언급이 없는 한 화합물의 재결정 없이 측정되었다.

산물의 순도는 박막 크로마토그래피(TLC) 및/또는 HPLC (고성능 액체 크로마토그래피)로 조절되었다.

적외선 분석(IR)은 불활성 지지체상(게르마늄 결정)에서 수행되었다.

질량 분석은 ESI-MS (전자스프레이 이온화-질량분광학) 또는 MALDI-TOF (매트릭스 보조 레이저 탈착/이온화-비행 시간)에 의해 수행되었다.

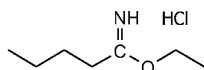
NMR 스펙트럼은 각 분석마다 조정된 중수소화된 용매내 에서 200 또는 300 MHz에서 기록되었다: DMSO-*d*<sub>6</sub>, CDCl<sub>3</sub> 또는 메탄올-*d*<sub>4</sub>. 스펙트럼 해석을 위해 하기 약어가 사용되었다: s는 일중선, d는 이중선, dd는 이중이중선, ddd는 이중이중이중선, t는 삼중선, td는 이중삼중선, q는 사중선, quint는 오중선, sext는 육중선, m은 다중선 또는 대량에 대한 약자로 사용되었다.

## 실시예 1. 이미데이트(imidates) 제조를 위한 일반적 과정.

**방법 1A:** 적절한 니트릴(1eq)을 0℃에서 기체 염산으로 포화된 무수 에탄올용액내에 가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 96 시간동안 교반하였다. 이후 상기 혼합물을 무수 디에틸에테르내에 녹이고 -80℃로 냉각하였다. 침전된 에틸 이미데이트 하이드로클로라이드를 여과하고 20℃에서 디에틸 에테르로 세척하였다. 결정을 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>존재하에 건조기내에서 건조하였다.

**방법 1B:** 적절한 니트릴(1eq)을 0℃에서 기체 염산으로 포화된 무수 에탄올용액내(6.3eq)에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하 증발하고, 건조기내에서 건조하였다.

## 실시예 1.1. 에틸 펜탄이미데이트 하이드로클로라이드



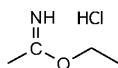
<605> 발레로니트릴을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 1A)에 따라 백색 분말로 제조하였다.

<606> 수율: 76%

<607> IR:  $\nu_{\text{C=N}}$ : 1650  $\text{cm}^{-1}$

<608> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 0.87 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.23-1.35 (m, 5H); 1.56 (quint, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 2.62 (t, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 4.42 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 11.17 (s1, 1H); 12.11 (s1, 1H).

<609> 실시예 1.2. 에틸 아세트이미데이트 하이드로클로라이드



<610>

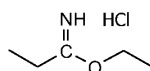
<611> 아세트오니트릴을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 1A)에 따라 백색 분말로 제조하였다.

<612> 수율: 27%

<613> MP: 112-114 $^{\circ}\text{C}$

<614> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 1.15 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 2.38 (s, 3H); 4.42 (q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 11.10 (s1, 1H); 12.12 (s1, 1H).

<615> 실시예 1.3. 에틸 프로판이미데이트 하이드로클로라이드



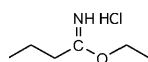
<616>

<617> 프로피오니트릴을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 1A)에 따라 백색 분말로 제조하였다.

<618> 수율: 29%

<619> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 1.18 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.27 (t, 3H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 2.62 (q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 4.21 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 11.20 (s1, 1H); 12.02 (s1, 1H).

<620> 실시예 1.4. 에틸 부탄이미데이트 하이드로클로라이드



<621>

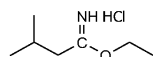
<622> 부티로니트릴을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 1A)에 따라 백색 분말로 제조하였다.

<623> 수율: 31%

<624> MP: 74-79 $^{\circ}\text{C}$

<625> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 0.87 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.27 (t, 3H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.62 (sext, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 2.60 (t, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 4.42 (q, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 11.19 (s1, 1H); 12.11 (s1, 1H).

<626> 실시예 1.5. 에틸 3-메틸부탄이미데이트 하이드로클로라이드



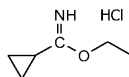
<627>

<628> 3-메틸부티로니트릴을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 1B)에 따라 백색 분말로 제조하였다.

<629> 수율: 99%

<630> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 0.92 (d, 6H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.18 (t, 3H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 2.04 (m, 1H); 2.51 (d, 2H,  $J=5\text{Hz}$ ); 4.42 (q, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 11.42 (s1, 2H).

**실시예 1.6. 에틸 사이클로프로필카복시미데이트 하이드로클로라이드**

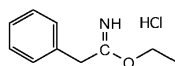


사이클로프로판카보니트릴을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 1B)에 따라 백색 분말로 제조하였다.

수율: 83%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 1.10-1.21 (m, 4H); 1.23 (t, 3H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 2.22 (m, 1H); 4.39 (q, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 11.10 (sl, 1H); 12.18 (sl, 1H).

**실시예 1.7. 에틸 2-페닐아세티미데이트 하이드로클로라이드**

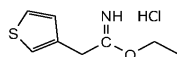


2-페닐아세토니트릴을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 1B)에 따라 백색 분말로 제조하였다.

수율: 96%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 1.30 (t, 3H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 4.02 (s, 2H); 4.40 (q, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 7.24-7.42 (m, 5H); 11.82 (sl, 2H).

**실시예 1.8. 에틸 2-(티오펜-3-일)아세티미데이트 하이드로클로라이드**



2-(티오펜-3-일)아세토니트릴을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 1B)에 따라 백색 분말로 제조하였다.

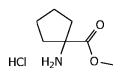
수율: 99%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 1.26 (t, 3H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 4.02 (s, 2H); 4.42 (q, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 7.12 (dd, 1H,  $J=4\text{Hz}$ ,  $J=1\text{Hz}$ ); 7.20-7.50 (m, 2H); 7.52 (d, 1H,  $J=1\text{Hz}$ ); 7.59 (q, 1H,  $J=3\text{Hz}$ ,  $J=1\text{Hz}$ ).

**실시예 2. 아미노산에스테르 제조를 위한 일반적 과정**

아미노카복실산(1eq)을 0°C에서 적합한 알콜(메탄올 또는 에탄올)에 가하고, 상기 혼합물을 무수 염산으로 포화시켰다. 티오닐 클로라이드를 이후 적가하였다. 반응 혼합물을 환류하면서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고 디에틸에테르를 조 잔여물에 가하였다. 생성되는 분말을 여과하고 디에틸에테르로 세척하였다.

**실시예 2.1. 1-아미노사이클로펜탄카복실산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드**



사이클로루신 및 메탄올을 사용하여 전술한 일반 과정에 따라 백색 분말을 제조하였다.

수율: 91%

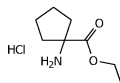
$R_f$  (디클로로메탄/메탄올 9/1): 0.5

MP: 157-159°C

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1742  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 1.68-1.84 (m, 6H); 2.04 (m, 2H); 3.71 (s, 3H).

**실시예 2.2. 1-아미노사이클로펜탄카복실산 에틸 에스테르 하이드로클로라이드**



사이클로루신 및 에탄올을 사용하여 전술한 일반 과정에 따라 백색 분말을 제조하였다.

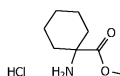
수율: 82%

Rf (디클로로메탄/메탄올 9/1): 0.5

IR:  $\nu$  CO:  $1736\text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 1.22 (t, 3H, 7 Hz); 1.70-2.13 (m, 8H); 4.17 (q, 2H, 7Hz); 8.83 (s, 3H).

**실시예 2.3. 1-아미노사이클로헥산카복실산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드**



1-아미노사이클로헥산카복실산 및 메탄올을 사용하여 전술한 일반 과정에 따라 백색 분말을 제조하였다.

수율: 69%

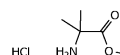
Rf (디클로로메탄/메탄올 9/1): 0.5

MP:  $210^\circ\text{C}$

IR:  $\nu$  CO:  $1741\text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 1.38-1.97 (m, 10H); 3.73 (s, 3H); 8.82 (s, 3H).

**실시예 2.4. 1-아미노이소부티르산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드**



1-아미노이소부티르산 및 메탄올을 사용하여 전술한 일반 과정에 따라 점성 오일을 제조하였다.

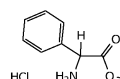
수율: 81%

Rf (디클로로메탄/메탄올 9/1): 0.5

IR:  $\nu$  CO:  $1746\text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.70 (s, 6H); 3.80 (s, 3H).

**실시예 2.5. DL-2-페닐글리신 메틸 에스테르 하이드로클로라이드**



DL-2-페닐글리신 및 메탄올을 사용하여 전술한 일반 과정에 따라 제조하였다.

수율: 67%

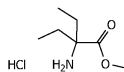
Rf (디클로로메탄/메탄올 9/1): 0.5

MP:  $207-209^\circ\text{C}$

IR:  $\nu$  CO:  $1742\text{ cm}^{-1}$

<685> NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 3.69 (s, 3H); 5.23 (s, 1H); 7.43-7.55 (m, 5H); 9.17 (s, 3H).

<686> 실시예 2.6. 메틸 2-아미노-2-에틸부타노에이트 하이드로클로라이드



<687>

<688> 2-아미노-2-에틸부탄산 및 메탄올을 사용하여 전술한 일반 과정에 따라 제조하였다.

<689> 수율: 47.5%

<690> Rf (디클로로메탄/메탄올 9/1): 0.5

<691> NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 1.01 (t, 6H, J=7.6Hz); 1.97 (q, 4H, J=7.6Hz); 3.80 (s, 3H).

<692> 실시예 3. 이미다졸론 제조를 위한 일반 과정

<693> 이미테이트 하이드로클로라이드 및 아미노산 에스테르 각각을 소듐 카보네이트 용액으로 예비 세척하여 중화하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 분리하여 마그네슘 설페이트상에서 건조하고 감압 증발하였다. 크실렌 및 아세트산(0.06eq) 내 에스테르 용액(1eq)에 이미테이트를 가하였다(1eq). 상기 반응 혼합물을 환류하면서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 증발하고 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.

<694> 실시예 3.1. 2-메틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



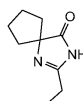
<695>

<696> 1-아미노사이클로펜탄카복실산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(실시예 2.1) 및 에틸 아세티미테이트 하이드로클로라이드(실시예 1.2)를 사용하여 전술한 일반 과정에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출은 디클로로메탄/메탄올 98/2, 이후 97/3, 이후 96/4로 하였다). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<697> 수율: 20%

<698> NMR  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ ): 1.60-2.15 (m, 8H); 2.16 (s, 3H).

<699> 실시예 3.2. 2-에틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



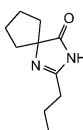
<700>

<701> 1-아미노사이클로펜탄카복실산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(실시예 2.1) 및 에틸 프로판이미테이트 하이드로클로라이드(실시예 1.3)를 사용하여 전술한 일반 과정에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출은 디클로로메탄/메탄올 98/2, 이후 95/5, 이후 90/10로 하였다). 산물은 오일로 수득되었다.

<702> 수율: 20%

<703> NMR  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ ): 1.34 (t, 3H, J=7Hz); 1.75-2.04 (m, 8H); 2.50 (q, 2H, J=7Hz).

<704> 실시예 3.3. 2-프로필-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<705>

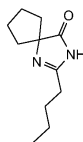
<706> 1-아미노사이클로펜탄카복실산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(실시예 2.1) 및 에틸 부탄이미테이트 하이드

로클로라이드(실시예 1.4)를 사용하여 전술한 일반 과정에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출은 디클로로메탄/메탄올 98/2, 이후 97/3, 이후 96/4로 하였다). 산물은 오일로 수득되었다.

<707> 수율: 32%

<708> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.05 (t, 3H, J=7Hz); 1.75 (sext, 2H, J=7Hz); 1.80-2.02 (m, 8H); 2.49 (t, 2H, J=7Hz).

<709> 실시예 3.4. 2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<710>

<711> 1-아미노사이클로펜탄카복실산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(실시예 2.1) 및 에틸 펜탄이미데이트 하이드로클로라이드(실시예 1.1)를 사용하여 전술한 일반 과정에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 오일로 수득되었다.

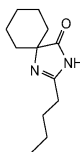
<712> 수율: 88%

<713> Rf (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.25

<714> IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1725  $\text{cm}^{-1}$

<715> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.95 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.4 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.66 (quint, 2H, J=7.9Hz); 1.80-1.94 (m, 8H); 2.46 (t, 2H, J=7.6Hz); 9.38 (s, 1H).

<716> 실시예 3.5. 2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<717>

<718> 1-아미노사이클로헥산카복실산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(실시예 2.3) 및 에틸 펜탄이미데이트 하이드로클로라이드(실시예 1.1)를 사용하여 전술한 일반 과정에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하여(용출액 디클로로메탄/메탄올 95/5), 백색분말로 수득되었다.

<719> 수율: 49%

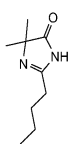
<720> Rf (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.25

<721> MP: 123-125°C

<722> IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1732  $\text{cm}^{-1}$

<723> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.95 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.39 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.40-1.73 (m, 12H); 2.48 (t, 2H, J=7.6Hz); 9.32 (s, 1H).

<724> 실시예 3.6. 2-부틸-4,4-디메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<725>

<726> 1-아미노이소부티르산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(실시예 2.4) 및 에틸 펜탄이미데이트 하이드로클로라이드(실시예 1.1)를 사용하여 전술한 일반 과정에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였



다(용출액 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 오일로 수득되었다.

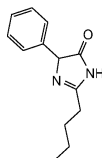
<727> 수율: 28%

<728> R<sub>f</sub> (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.25

<729> IR:  $\nu$  CO: 1733 cm<sup>-1</sup>

<730> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.94 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.32 (s, 6H); 1.39 (quint, 2H, J=7.6Hz); 1.65 (sext, 2H, J=7.6Hz); 2.46 (t, 2H, J=7.6Hz); 9.64 (s, 1H).

<731> 실시예 3.7. 2-부틸-4-페닐-1H-이미다졸-5(4H)-온



<732> DL-2-페닐글리신 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(실시예 2.5) 및 에틸 펜탄이미데이트 하이드로클로라이드(실시예 1.1)를 사용하여 전술한 일반 과정에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하여(용출액 디클로로메탄/메탄올 95/5), 백색 분말로 수득되었다.

<734> 수율: 5%

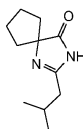
<735> R<sub>f</sub> (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.25

<736> MP: 211-220 °C

<737> IR:  $\nu$  CO: 1732 cm<sup>-1</sup>

<738> NMR <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0.92 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.33 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.65 (quint, 2H, J=7.9Hz); 2.57 (t, 2H, J=7.3Hz); 5.13 (s, 1H); 7.20-7.70 (m, 5H); 8.66 (s, 1H).

<739> 실시예 3.8. 2-이소부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온

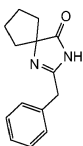


<740> 1-아미노사이클로펜탄카복실산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(실시예 2.1) 및 에틸 3-메틸부탄이미데이트 하이드로클로라이드(실시예 1.5)를 사용하여 전술한 일반 과정에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출은 디클로로메탄/메탄올 98/2, 이후 97/3, 이후 96/4로 하였다). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<742> 수율: 39%

<743> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.32 (d, 6H, J=7.6Hz); 1.61 (m, 2H); 1.71-1.96 (m, 8H); 2.10 (m, 1H).

<744> 실시예 3.9. 2-벤질-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



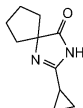
<745> 1-아미노사이클로펜탄카복실산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(실시예 2.1) 및 에틸 2-페닐아세티미데이트 하이드로클로라이드(실시예 1.7)를 사용하여 전술한 일반 과정에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로

마토그래피하였다(용출은 디클로로메탄/메탄올 99/1, 이후 97/3으로 하였다). 산물은 황색오일로 수득되었다.

<747> 수율: 28%

<748> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.74-2.07 (m, 8H); 3.75 (s, 2H); 7.22-7.41 (m, 5H).

<749> 실시예 3.10. 2-사이클로프로필-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



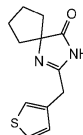
<750>

<751> 1-아미노사이클로펜탄카복실산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(실시예 2.1) 및 에틸 사이클로프로필카복시미데이트 하이드로클로라이드(실시예 1.6)를 사용하여 전술한 일반 과정에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출은 디클로로메탄/메탄올 95/5으로 하였다). 산물은 오일로 수득되었다.

<752> 수율: 31%

<753> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 0.95 (m, 4H); 1.50-1.84 (m, 8H); 2.12 (m, 1H).

<754> 실시예 3.11. 2-(티오펜-3-일)-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



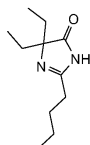
<755>

<756> 1-아미노사이클로펜탄카복실산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(실시예 2.1) 및 에틸 2-(티오펜-3-일)아세트미데이트 하이드로클로라이드(실시예 1.8)를 사용하여 전술한 일반 과정에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출은 디클로로메탄/메탄올 99/1, 이후 97/3으로 하였다). 산물은 황색오일로 수득되었다.

<757> 수율: 21%

<758> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.78-2.05 (m, 8H); 3.85 (s, 2H); 7.02 (dd, 1H,  $J=4\text{Hz}$ ,  $J=1\text{Hz}$ ); 7.20 (d, 1H,  $J=1\text{Hz}$ ); 7.38 (q, 1H,  $J=3\text{Hz}$ ,  $J=1\text{Hz}$ ).

<759> 실시예 3.12. 2-부틸-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<760>

<761> 메틸 2-아미노-2-에틸부타노에이트 하이드로클로라이드(실시예 2.6) 및 에틸 펜탄이미데이트 하이드로클로라이드(실시예 1.1)를 사용하여 전술한 일반 과정에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올의 농도 구배는 100/0 에서 98/2로 하였다). 산물은 오일로 수득되었다.

<762> 수율: 43.3%

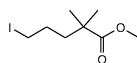
<763> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.76 (t, 3H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 0.93 (m, 6H); 1.4 (m, 2H); 1.74 (m, 6H); 2.25 (t, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 2.52 (t, 1H,  $J=7.7\text{Hz}$ ).

<764> 실시예 4: 알킬 에스테르 요오드 제조를 위한 일반과정

<765> 알킬 에스테르 요오드(Alkyl ester iodides)는 부틸리튬 및 디이소프로필아민의 존재하에 메틸 2-메틸프로파노에이트 및 적량의 알킬 디요오드간의 하기 과정에 따른 반응에 의해 제조되었다: 불활성 대기하에서, N,N-디이소프로필아민(1.1eq)을 테트라하이드로푸란(10eq)에 녹였다. 상기 용액을 0°C로 냉각시킨후, n-부틸리튬(1.1eq)

q)을 적가하였다. 이후 용액을 -70℃로 냉각시킨후 2-에틸프로판산(1eq)을 가하였다. 상기 혼합물을 -70℃에서 15분간 교반하였다. 적량의 디요오드화 유도체(2eq)를 -70℃에서 적가한 후, 상기 반응 혼합물을 점진적으로 실온까지 가열하고, 20시간 동안 교반하였다. 이후 산성 pH가 될 때 까지 HCl 2N 을 가하여 가수분해하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척하고, 소듐 설페이트상에서 건조하고, 여과한 후 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다.

#### <766> 실시예 4.1. 메틸 2,2-디메틸-5-요오드-펜타노에이트



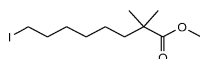
<767> 메틸 2- 메틸프로파노에이트 및 1,3-디요오드프로판을 사용하여 전술한 일반과정을 따라 제조하였다. 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산). 산물은 옅은 황색 오일로 수득하였다.

<769> 수율:79%

<770> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 98/2): 0.32

<771> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.20 (s, 6H); 1.62 (m, 2H); 1.78 (m, 2H); 3.15 (t, 2H, J=7Hz); 3.69 (s, 2H).

#### <772> 실시예 4.2. 메틸 2,2-디메틸-8-요오드-옥타노에이트



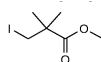
<773> 메틸 2- 메틸프로파노에이트 및 1,6-디요오드헥산을 사용하여 전술한 일반과정을 따라 제조하였다. 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산). 산물은 옅은 무색 오일로 수득하였다.

<775> 수율: 82%

<776> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 98/2): 0.43

<777> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.15 (s, 6H); 1.10-1.60 (m, 8H); 1.8 (m, 2H); 3.19 (m, 2H); 3.65 (s, 3H).

#### <778> 실시예 4.3. 메틸 2,2-디메틸-3-요오드-프로파노에이트



<779> 메틸 2- 메틸프로파노에이트 및 디요오드메탄을 사용하여 전술한 일반과정을 따라 제조하였다. 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산, 이후 사이클로헥산/에틸 아세테이트 9/1). 산물은 오렌지색 오일로 수득하였다.

<781> 수율: 51%

<782> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 98/2): 0.45

<783> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.35 (s, 6H); 3.35 (s, 2H); 3.72 (s, 3H).

#### <784> 실시예 5. 페네틸 브롬화물 제조를 위한 일반 과정

<785> 페네틸 브롬화물(Phenethyl bromides)은 적당한 2-(하이드록시페닐)에탄올을 사용하여 페놀기를 알킬화하고, 이후 알킬 사슬의 하이드록시기를 브롬화하는 2 단계로 제조되었다.

##### <786> 페놀기 치환

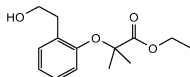
<787> 적절한 아세트니트릴내 페놀(1eq) 및 적절한 브롬화 유도체 (1eq) 용액에 포타슘 카보네이트 현탁액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 환류하면서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 염산 1N 용액으로 산성화한 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하여 마그네슘 설페이트상에서 건조하고 감압하에서 증발하였다. 잔여물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다.

<788> 브롬화

<789> 미리 제조한 산물(1eq) 및 트리페닐포스핀(1.2eq)을 디클로로메탄에 녹였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각한 후 브롬(1.2eq)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 후, 감압하에서 증발하였다. 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.

<790> **실시예 5.1. 에틸 2-(2-(2-브로모에틸)페녹시)-2-메틸프로파노에이트**

<791> 5.1.1 에틸 2-(2-(2-하이드록시에틸)페녹시)-2-메틸프로파노에이트



<792>

<793> 2-(2-하이드록시에틸)페놀 및 에틸 2-브로미소부티레이트로부터 전술한 일반 치환 과정에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 70/30). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

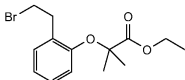
<794> 수율: 68 %

<795> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3): 0.30

<796> IR:  $\nu$  CO: 1733  $\text{cm}^{-1}$

<797> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.23 (t, 3H, J=7Hz); 1.65 (s, 6H); 2.93 (t, 2H, J=6.2Hz); 3.85 (t, 2H, J=6.2Hz); 4.21 (q, 2H, J=7Hz); 6.68 (d, 1H, J=8.3Hz); 6.93 (t, 1H, J=6.4Hz); 7.05-7.19 (m, 2H).

<798> 5.1.2 에틸 2-(2-(2-브로모에틸)페녹시)-2-메틸프로파노에이트



<799>

<800> 에틸 2-(2-(2-하이드록시에틸)페녹시)-2-메틸프로파노에이트(실시예 5.1.1)에서 상기 전술한 일반적인 브롬화 과정에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 95/5). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<801> 수율: 33%

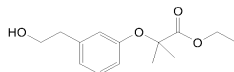
<802> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1): 0.40

<803> IR:  $\nu$  CO: 1736  $\text{cm}^{-1}$

<804> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.22 (t, 3H, J=7Hz); 1.65 (s, 6H); 3.19 (t, 2H, J=7.9Hz); 3.62 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.22 (q, 2H, J=7Hz); 6.66 (d, 1H, J=8.2Hz); 6.92 (t, 1H, J=7.3Hz); 7.15 (m, 2H).

<805> **실시예 5.2. 에틸 2-(3-(2-브로모에틸)페녹시)-2-메틸프로파노에이트**

<806> 5.2.1 에틸 2-(3-(2-하이드록시에틸)페녹시)-2-메틸프로파노에이트



<807>

<808> 3-(2-하이드록시에틸)페놀 및 에틸 2-브로미소부티레이트로부터 전술한 일반 치환 과정에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 70/30). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

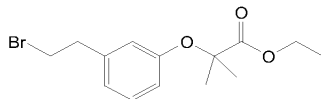
<809> 수율: 71%

<810> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 6/4): 0.45

<811> IR:  $\nu$  CO:  $1732\text{ cm}^{-1}$

<812> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.22 (t, 3H, J=7Hz); 1.57 (s, 6H); 2.75 (t, 2H, J=6.7Hz); 3.81 (t, 2H, J=6.7Hz); 4.24 (q, 2H, J=7Hz); 6.65 (d, 1H, J=8.2Hz); 6.71 (s, 1H); 6.81 (d, 1H, J=7.6Hz); 7.13 (t, 1H, J=7.9Hz).

<813> 5.2.2 에틸 2-(3-(2-브로모에틸)페녹시)-2-메틸프로파노에이트



<814>

<815> 에틸 2-(3-(2-하이드록시에틸)페녹시)-2-메틸프로파노에이트(실시예 5.2.1)에서 상기 전술한 일반적인 브롬화 과정에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 98/2, 이후 사이클로헥산/에틸아세테이트 95/5). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<816> 수율: 29%

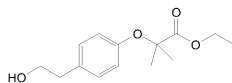
<817> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 98/2): 0.3

<818> IR:  $\nu$  CO:  $1734\text{ cm}^{-1}$

<819> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.26 (t, 3H, J=7Hz); 1.63 (s, 6H); 3.10 (t, 2H, J=7.6Hz); 3.53 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.24 (q, 2H, J=7.3Hz); 6.72 (m, 2H); 6.83 (d, 1H, J=7.6Hz); 7.18 (t, 1H, J=7.6Hz).

<820> 실시예 5.3. 에틸 2-(4-(2-브로모에틸)페녹시)-2-메틸프로파노에이트

<821> 5.3.1 에틸 2-(4-(2-하이드록시에틸)페녹시)-2-메틸프로파노에이트



<822>

<823> 4-(2-하이드록시에틸)페놀 및 에틸 2-브로미소부티레이트로부터 전술한 일반 치환 과정에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 70/30). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

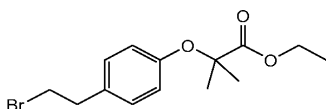
<824> 수율: 97%

<825> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3): 0.2

<826> IR:  $\nu$  CO:  $1732\text{ cm}^{-1}$

<827> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.26 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.59 (s, 6H); 2.8 (t, 2H, J=6.7Hz); 3.81 (m, 2H); 4.24 (q, 2H, J=7Hz); 6.80 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.1 (d, 2H, J=8.5Hz).

<828> 5.3.2 에틸 2-(4-(2-브로모에틸)페녹시)-2-메틸프로파노에이트



<829>

<830> 에틸 2-(4-(2-하이드록시에틸)페녹시)-2-메틸프로파노에이트(실시예 5.3.1)에서 상기 전술한 일반적인 브롬화 과정에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 95/5). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<831> 수율: 88%

<832> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 95/5): 0.30

- <833> IR:  $\nu$  CO: 1733  $\text{cm}^{-1}$
- <834> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.26 (t, 3H, J=7Hz); 1.60 (s, 6H); 3.10 (t, 2H, J=7.6Hz); 3.53 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.24 (q, 2H, J=7.3Hz); 6.80 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.08 (d, 2H, J=8.5Hz).
- <835> **실시예 6. 바이아릴 메틸 브롬화물의 제조를 위한 일반과정**
- <836> 바이아릴 메틸 브롬화물(Biarylmethyl bromides)은 하기 방법에 따른 수개의 단계로 제조되었다:
- <837> **방법 6A:** 알킬화 페놀기를 갖는 적합한 브로모페놀을 사용한다. 0-알킬화 이후 스즈키 반응이 수행되었다. 이후 방향족 메틸은 자유-라디칼 브롬화되었다.
- <838> 브로모페놀 치환
- <839> 아세토니트릴내 적합한 브로모페놀(1eq) 및 적합한 할로젠화 유도체(3eq) 용액에 포타슘 카보네이트 현탁액(3eq)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 환류하면서 12시간 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각하고 염산 1N 용액으로 산성화한 후 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하여 마그네슘 설페이트상에서 건조하고 감압하에 증발하였다. 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.
- <840> 스즈키 반응
- <841> 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 ( $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$ )유도체(0.01eq) 및 미리 제조된 0-알킬화 산물(1eq)을 테트라부틸암모늄 브로마이드(3.7eq)와 함께 갈색이 날때 까지 120℃로 가열하였다. 포타슘카보네이트 용액(2N) (1eq) 및 적합한 보론산(1.15eq)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 120℃에서 30분간 교반하였다. 이후 온도를 60℃로 내리고 디에틸에테르를 주의하면서 첨가하였다. 혼합물을 수분간 격렬하게 교반하고 실온까지 냉각하였다. 유기층을 분리하였다. 수층은 에테르로 수회 세척하였다. 유기층을 합하여 마그네슘 설페이트상에서 건조하고 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.
- <842> 메틸 브롬화
- <843> N-브로모숙신이미드(1.2eq), 벤조일퍼옥사이드(0.08eq), 및 미리 제조된 바이페닐메틸유도체(1eq)를 클로로포름에 녹였다. 반응 혼합물을 광원(500 W)하에서 환류하며 교반하였다. 혼합물은 교반 환류 15분 후 갈색으로 변하였으며, 색깔은 점진적으로 살아졌다. 혼합물을 실온까지 냉각하고 물로 세척하였다. 수층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 마그네슘 설페이트상에서 건조하고 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다. 정제된 산물을 분석한 결과 방향족 고리에 브롬 원자를 갖는 유도체 부분이 존재함이 확인되었다.
- <844> **방법 6B:** 적절한 브로모 페놀 사용하였다. 스즈키 반응 후 0-알킬화되었다. 이후 방향족 메틸기가 자유-라디칼 브롬화되었다.
- <845> 스즈키 반응
- <846> 1,2-디메톡시에탄(100eq) 내 적절한 보론산(1.25eq) 및 적절한 브로모페놀(1eq) 용액에 질소 대기하에서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐( $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$ )유도체(0.034eq)를 가하였다. 반응 혼합물을 12시간 환류 교반하였다. 물을 가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 합하여 소듐 설페이트상에서 건조하고 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.
- <847> 페놀 치환
- <848> 디메틸포름아미드내 미리 제조한 페닐페놀(1eq)용액에 적절한 브롬화 유도체(4eq)를 80℃에서 가하고, 포타슘 카보네이트(3eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 교반하고 다시 브롬화 유도체(4eq) 및 포타슘 카보네이트(4eq)를 가하였다. 상기 반응 혼합물을 80℃에서 20시간 교반하였다. 디메틸포름아미드를 감압하 증발시켰다. 잔여물을 에틸 아세테이트 및 물로 분배하였다. 수층을 에틸아세테이트로 세척하였다. 유기층을 합하여 소듐 설페이트상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.
- <849> 메틸 브롬화
- <850> 미리 제조된 카본 테트라클로라이드(80eq) 내 바이페닐메틸 유도체(1eq) 용액에 N-브로모숙신이미드(1.2eq) 및

2,2'-아조-비스-이소부티로니트릴(AIBN) (0.015eq)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 80℃에서 20시간 교반하고, AIBN (0.016eq)을 첨가하였다. 혼합물을 환류하면서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하였다. 생성되는 침전물을 여과하고, 감압하에서 여액을 증발시켰다. 잔여물을 디클로로메탄에 취하여 포화 소듐티오설파이트 수성 용액으로 세척하고 이후 소금물로 세척하였다. 유기층을 합하여 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.

<851> **방법 6C:** 적합한 하이드록시페닐보론산을 사용하였다. 스즈키 반응 후 0-알킬화하였다. 이후 방향족 메틸을 자유-라디칼 브롬화하였다.

<852> 스즈키 반응

<853> 디옥산(30eq) 내 브로모톨루엔(1eq) 용액에 적합한 하이드록시페닐보론산(1.1eq), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(Pd[P(Ph)<sub>3</sub>]<sub>4</sub>)유도체(0.03eq) 및 포타슘 카보네이트(3eq)를 첨가하였다. 반응혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 냉각후 용매는 감압하에 증발시켰다. 잔여물을 에틸아세테이트에 취하고 소금물로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.

<854> 페놀 치환

<855> 미리 제조된 디메틸포름아미드 내 4'-메틸바이페놀(1eq)용액에, 포타슘 카보네이트(4eq)를 가하였다. 상기 현탁액을 80℃에서 교반하였다. 할로젠화 유도체를 적가하고 반응혼합물을 80℃에서 48시간 동안 교반하였다. 포타슘 카보네이트를 여과하고 디메틸포름아미드를 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 에틸 아세테이트에 취하고 소금물로 세척하였다. 수층을 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.

<856> 메틸브롬화

<857> 미리 제조한 카본테트라클로라이드(80eq) 내 바이페닐메틸 유도체(1eq) 용액에 N-브로모숙신이미드(0.95eq) 및 2,2'-아조-비스-이소부티로니트릴(AIBN) (0.5eq)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하였다. 생성되는 침전물을 여과하고, 감압하에서 여액을 증발시켰다. 잔여물을 디클로로메탄에 취하여 포화 소듐티오설파이트 수성 용액으로 세척하고 이후 소금물로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에서 농축하였다. 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.

<858> **방법 6D:** 적합한 1,2,4-트리아졸-3-티올을 사용한다. 에스테르기를 갖는 티아졸로트리아졸을 제조하였다. 고리화후 에스테르기를 환원하였다. 이후 하이드록시기를 N-브로모숙신이미드 및 트리페닐포스핀으로 브롬화하였다.

<859> 티아졸로트리아졸에서 1,2,4-트리아졸-3-티올의 고리화

<860> 무수 에탄올내 1,2,4-트리아졸-3-티올 (1eq) 용액에 에틸 2-클로로아세토아세테이트를 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 환류하면서 12시간 교반하였다. 생성되는 침전물을 여과하고, 에탄올로 세척하고 건조기에서 건조하였다.

<861> 에스테르 환원

<862> 제조된 에스테르(1eq)를 무수 THF에 녹였다. 상기 용액을 얼음 배쓰에서 냉각하였다. 리튬 테트라하이드로알루미늄에이트(1eq)를 조금씩 가하였다. 반응 혼합물을 2시간 교반하였다. 물, 소듐 하이드록사이드 2N 용액 이후 물을 가한 후, 반응 혼합물을 15분간 교반하고 여과하였다. 여액을 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 아세토니트릴내에서 재결정하였다.

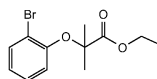
<863> 브롬화 유도체의 제조

<864> 미리 제조된 아세토니트릴 내 알콜(1eq) 현탁액에 0℃에서 트리페닐포스핀(3eq)을 조금씩 가하였다. 5분간 교반후, N-브로모숙신이미드(3eq)를 조금씩 0℃에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 교반하고, 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 최소량의 디클로로메탄에 취하고 실리카겔상에서 여과하여 정제하였다.

<865> **실시예 6.1** 에틸 2-((4'-브로모메틸바이페닐-2-일)옥시)-2-메틸프로파노에트 및 에틸 2-((5-브로모-4'-브로모메틸바이페닐-2-일)옥시)-2-메틸프로파노에트



<866> 6.1.1 에틸 2-(2-브로모페닐옥시)-2-메틸프로파노에이트



<867>

<868> 2-브로모페놀 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 일반 치환 과정(방법 6A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 95/5). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

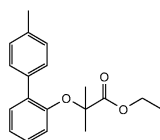
<869> 수율: 47%

<870> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1): 0.55

<871> IR:  $\nu$  CO:  $1734\text{ cm}^{-1}$

<872> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.27 (t, 3H, J=7Hz); 1.63 (s, 6H); 4.26 (q, 2H, J=7Hz); 6.84-6.89 (m, 2H); 7.17 (td, 1H, J=6.7Hz, J=1.5Hz); 7.54 (dd, 1H, J=6.7Hz, J=1.5Hz).

<873> 6.1.2 에틸 2-((4'-메틸바이페닐-2-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트



<874>

<875> 에틸 2-(2-브로모페닐옥시)-2-메틸프로파노에이트(실시에 6.1.1) 및 4-톨일보론산을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 6A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/디클로로메탄 7/3). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

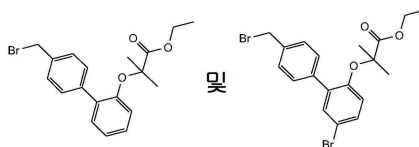
<876> 수율: 58%

<877> Rf (사이클로헥산/디클로로메탄 7/3): 0.30

<878> IR:  $\nu$  CO:  $1735\text{ cm}^{-1}$

<879> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.27 (t, 3H, J=7Hz); 1.44 (s, 6H); 2.41 (s, 3H); 4.25 (q, 2H, J=7.3Hz); 6.89 (d, 1H, J=8.2Hz); 7.08 (t, 1H, J=7.3Hz); 7.23 (m, 3H); 7.35 (dd, 1H, J=7.3Hz, J=1.5Hz); 7.49 (d, 2H, J=8.2Hz).

<880> 6.1.3 에틸 2-((4'-브로모메틸바이페닐-2-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트 및 에틸 2-((5-브로모-4'-브로모메틸바이페닐-2-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트



<881>

<882> 에틸 2-((4'-메틸바이페닐-2-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트(실시에 6.1.2)을 사용하여 전술한 브롬화 반응(방법 6A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 95/5). 산물은 무색 오일로 수득되었다(두 화합물의 혼합물).

<883> 전체수율: 61%

<884> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2): 0.70

<885> IR:  $\nu$  CO:  $1733\text{ cm}^{-1}$

<886> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (방향족 고리상에 비-브롬화된 유도체): 1.26 (t, 3H, J=7Hz); 1.65 (s, 6H); 4.24 (q, 2H,

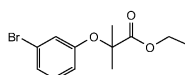


J=7Hz); 4.56 (s, 2H); 6.87 (d, 2H, J=7.6Hz); 7.08 (t, 1H, J=7.3Hz); 7.15-7.25 (m, 2H); 7.33 (dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.8Hz); 7.55 (d, 2H, J=7.6Hz).

<887> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (방향족 고리상에 브롬화된 유도체): 1.29 (t, 3H, J=7Hz); 1.65 (s, 6H); 4.29 (q, 2H, J=7Hz); 4.57 (s, 2H); 6.78 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=2.9Hz); 6.88 (d, 1H, J=2.9Hz); 7.17 (d, 2H, J=8Hz); 7.33 (d, 2H, J=7.6Hz); 7.50 (d, 1H, J=7.6Hz).

<888> 실시예 6.2 에틸 2-((4'-브로모메틸바이페닐-3-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트 및 에틸 2-((6-브로모-4'-브로모메틸바이페닐-3-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트

<889> 6.2.1 에틸 2-(3-브로모페닐옥시)-2-메틸프로파노에이트



<890>

<891> 3-브로모페놀 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 일반 치환 과정(방법 6A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

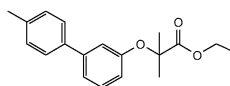
<892> 수율: 85%

<893> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1): 0.50

<894> IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1736  $\text{cm}^{-1}$

<895> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.26 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.61 (s, 6H); 4.25 (q, 2H, J=7.3Hz); 6.77 (d, 1H, J=7Hz); 7.03 (s, 1H); 7.08 (m, 2H).

<896> 6.2.2 에틸 2-((4'-메틸바이페닐-3-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트



<897>

<898> 에틸 2-(3-브로모페닐옥시)-2-메틸프로파노에이트(실시예 6.2.1) 및 4-톨일보론산을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 6A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/디클로로메탄 8/2, 이후 톨루엔/사이클로헥산 7/3). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

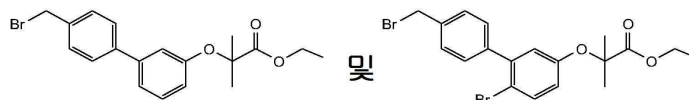
<899> 수율: 41%

<900> Rf (사이클로헥산/디클로로메탄 7/3): 0.30

<901> IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1733  $\text{cm}^{-1}$

<902> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.28 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.66 (s, 6H); 2.42 (s, 3H); 4.27 (q, 2H, J=7.3Hz); 6.81 (m, 1H); 7.13 (m, 1H); 7.22-7.33 (m, 4H); 7.48 (d, 2H, J=8.2Hz).

<903> 6.2.3 에틸 2-((4'-브로모메틸바이페닐-3-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트 및 에틸 2-((6-브로모-4'-브로모메틸바이페닐-3-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트

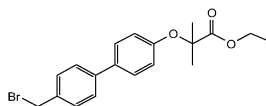


<904>

<905> 에틸 2-((4'-메틸바이페닐-3-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트(실시예 6.2.2)을 사용하여 전술한 브롬화 반응(방법 6A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/아세톤 97/3). 산물은 무색 오일로 수득되었다(두 화합물의 혼합물).

- <906> 전체수율: 57%
- <907> Rf (사이클로헥산/아세톤 97/3): 0.25
- <908> IR:  $\nu$  CO: 1732  $\text{cm}^{-1}$
- <909> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (방향족 고리상에 비-브롬화된 유도체): 1.26 (t, 3H, J=7Hz); 1.66 (s, 6H); 4.27 (q, 2H, J=7Hz); 4.56 (s, 2H); 6.81-6.86 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=2.6Hz); 7.12 (t, 1H, J=1.7Hz); 7.21-7.26 (td, 1H, J=6.5Hz, J=1.4Hz); 7.30-7.35 (m, 1H); 7.46 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.55 (d, 2H, J=8.2Hz).
- <910> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (방향족 고리상에 브롬화된 유도체): 1.29 (t, 3H, J=7Hz); 1.62 (s, 6H); 4.21-4.30 (m, 4H); 6.67-6.73 (dd, 1H, J=8.8Hz, J=2.9Hz); 6.86 (d, 1H, J=2.9Hz); 7.10-7.14 (d, 1H, J=7Hz); 7.26-7.32 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.48-7.53 (d, 2H, J=8.8Hz).
- <911> **실시예 6.3. 에틸 2-((4'-브로모페닐)-4-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트**
- <912> 6.3.1 에틸 2-(4-브로모페닐옥시)-2-메틸프로파노에이트
- 
- <913>
- <914> 4-브로모페놀 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 일반 치환 과정(방법 6A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 95/5). 산물은 무색 오일로 수득되었다.
- <915> 수율: 60%
- <916> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1): 0.55
- <917> IR:  $\nu$  CO: 1734  $\text{cm}^{-1}$
- <918> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.24 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.58 (s, 6H); 4.19-4.26 (q, 2H, J=7.5Hz); 6.73 (d, 2H, J=9.1Hz); 7.33 (d, 2H, J=9.1Hz).
- <919> 6.3.2 에틸 2-((4'-메틸바이페닐)-4-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트
- 
- <920>
- <921> 에틸 2-(4-브로모페닐옥시)-2-메틸프로파노에이트(실시예 6.3.1) 및 4-톨일보론산을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 6A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/디클로로메탄 7/3). 산물은 무색 오일로 수득되었다.
- <922> 수율: 61%
- <923> Rf (사이클로헥산/디클로로메탄 6/4): 0.30
- <924> IR:  $\nu$  CO: 1722  $\text{cm}^{-1}$
- <925> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.27 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.67 (s, 6H); 2.41 (s, 3H); 4.25-4.32 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.93-6.96 (d, 2H, J=8.7Hz); 7.24-7.26 (d, 2H, J=7.7Hz); 7.45-7.49 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.48-7.53 (d, 2H, J=8.2Hz).

<926> 6.3.3 에틸 2-((4'-브로모페닐바이페닐-4-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트



<927>

<928> 에틸 2-((4'-메틸바이페닐-4-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트(실시예 6.3.2)을 사용하여 전술한 브롬화 반응(방법 6A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 95/5). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<929> 전체수율: 58%

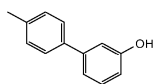
<930> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 6/4): 0.35

<931> IR:  $\nu$  CO: 1730  $\text{cm}^{-1}$

<932> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.26 (t, 3H, J=7Hz); 1.66 (s, 6H); 4.26-4.33 (q, 2H, J=7Hz); 4.56 (s, 2H); 6.93-6.96 (d, 2H, J=8.7Hz); 7.24-7.26 (d, 2H, J=7.7Hz); 7.45-7.49 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.48-7.53 (d, 2H, J=8.2Hz).

<933> 실시예 6.4. 터트-부틸 2-((4'-브로모페닐바이페닐-3-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트

<934> 6.4.1 4'-메틸바이페닐-3-올



<935>

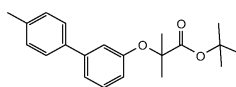
<936> 3-브로모페놀 및 4-톨일보론산을 사용하여 전술한 스즈키 응축 과정(방법 6B)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 95/5, 이후 9/1). 산물은 갈색 오일로 수득되었다.

<937> 수율: 77%

<938> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1): 0.30

<939> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.44 (s, 3H); 6.82 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.08 (s, 1H); 7.18 (d, 1H, J=8Hz); 7.27 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.31 (t, 1H, J=8Hz); 7.50 (d, 2H, J=8.2Hz).

<940> 6.4.2 터트-부틸 2-((4'-메틸바이페닐-3-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트



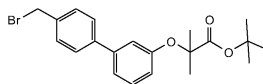
<941>

<942> 4'-메틸바이페닐-3-올(실시예 6.4.1) 및 터트-부틸-2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 알킬화 반응(방법 6B)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 98/2, 이후 99/1). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<943> 수율: 40%

<944> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.51 (s, 9H); 1.66 (s, 6H); 2.44 (s, 3H); 6.88 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.17 (s, 1H); 7.21-7.38 (m, 4H); 7.52 (d, 2H, J=8.2Hz).

<945> 6.4.3 터트-부틸 2-((4'-브로모페닐바이페닐-3-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트



<946>

<947> 터트-부틸 2-((4'-메틸바이페닐-3-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트(실시예 6.4.2)을 사용하여 전술한 브롬화 반응(방법 6B)에 따라 제조하였다. 추출후 얻어지는 산물은 무색 오일로 수득되었으며, 더 이상의 정제없이 사용

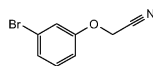
되었다.

<948> 수율: 90%

<949> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.45 (s, 9H); 1.62 (s, 6H); 4.56 (s, 2H); 6.88 (dd, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=2.6\text{Hz}$ ); 7.14 (s, 1H); 7.21-7.26 (d, 1H,  $J=6.5\text{Hz}$ ); 7.30-7.35 (t, 1H,  $J=7\text{Hz}$ ); 7.48 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.56 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ).

<950> 실시예 6.5. 2-((4'-브로모페닐바이페닐-3-일)옥시)아세토니트릴

<951> 6.5.1 2-(3-브로모페닐옥시)아세토니트릴



<952>

<953> 3-브로모페놀 및 2-클로로아세토니트릴을 사용하여 전술한 일반 치환 과정(방법 6A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/디클로메탄 5/5). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

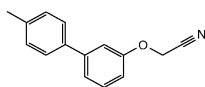
<954> 수율: 93%

<955> Rf (디클로로메탄/에틸아세테이트 98/2): 0.70

<956> IR:  $\nu_{\text{CC}}$ :  $1589\text{ cm}^{-1}$

<957> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 4.76 (s, 2H); 6.92-6.95 (m, 1H); 7.16 (s, 1H); 7.22-7.24 (m, 2H).

<958> 6.5.2 2-((4'-메틸바이페닐-3-일)옥시)아세토니트릴



<959>

<960> 에틸 2-(3-브로모페닐옥시)아세토니트릴(실시예 6.5.1) 및 4-톨일보론산을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 6A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸 아세테이트 85/15). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

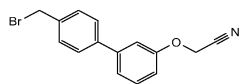
<961> 수율: 70%

<962> Rf (사이클로헥산/에틸 아세테이트 8/2): 0.50

<963> IR:  $\nu_{\text{CC}}$ :  $1588\text{ cm}^{-1}$

<964> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.43 (s, 3H); 4.83 (s, 2H); 6.90-7.00 (m, 1H); 7.17 (d, 1H,  $J=1.8\text{Hz}$ ); 7.24-7.36 (m, 3H); 7.40-7.45 (t, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.50 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

<965> 6.5.3 2-((4'-브로모페닐바이페닐-3-일)옥시)아세토니트릴



<966>

<967> 2-((4'-메틸바이페닐-3-일)옥시)아세토니트릴(실시예 6.5.2)을 사용하여 전술한 브롬화 반응(방법 6A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<968> 수율: 16%

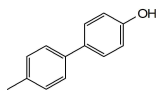
<969> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2): 0.80

<970> IR:  $\nu_{\text{CC}}$ :  $1588\text{ cm}^{-1}$

<971> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 4.57 (s, 2H); 4.85 (s, 2H); 6.98-7.03 (ddd, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=2.6\text{Hz}$ ,  $J=0.9\text{Hz}$ ); 7.15-7.21 (dd, 1H,  $J=9.1\text{Hz}$ ,  $J=2.6\text{Hz}$ ); 7.30-7.36 (dd, 1H,  $J=6.4\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ); 7.42-7.47 (t, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.47-7.52 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.55-7.60 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

<972> 실시예 6.6. 메틸 5-((4'-브로모메틸바이페닐-4-일)옥시)-2,2-디메틸 펜타노에이트

<973> 6.6.1. 4'-메틸바이페닐-4-올



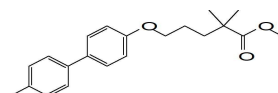
<975> 4-브로모톨루엔 및 4-하이드록시페닐보론산을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 6C)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1). 산물은 옅은 황색 고체로 수득되었다.

<976> 수율: 49%

<977> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2): 0.37

<978> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.44 (s, 3H); 4.83 (s, 1H); 6.94 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.30 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.50 (t, 4H,  $J=8\text{Hz}$ )

<979> 6.6.2 메틸 2,2-디메틸-5-((4'-메틸바이페닐-4-일)옥시)펜타노에이트



<980>

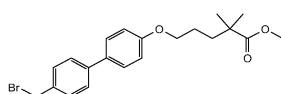
<981> 4'-메틸바이페닐-4-올(실시예 6.6.1) 및 메틸 2,2-디메틸-5-요오드-펜타노에이트(실시예 4.1)를 사용하여 전술한 일반 치환 반응(방법 6C)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸 아세테이트 9/1). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<982> 수율: 82 %

<983> Rf (사이클로헥산/에틸 아세테이트 8/2): 0.56

<984> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.30 (s, 6H); 1.79 (m, 4H); 2.43 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 4.02 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ); 6.99 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.29 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.50 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.55 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

<985> 6.6.3 메틸 5-((4'-브로모메틸바이페닐-4-일)옥시)-2,2-디메틸 펜타노에이트



<986>

<987> 메틸 2,2-디메틸-5-((4'-메틸바이페닐-4-일)옥시)펜타노에이트(실시예 6.6.2)을 사용하여 전술한 브롬화 반응(방법 6C)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

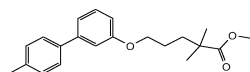
<988> 수율: 61 %

<989> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2): 0.45

<990> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.25 (s, 6H); 1.76 (m, 4H); 3.70 (s, 3H); 4.00 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ); 4.56 (s, 2H); 6.98 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.46 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.53 (t, 4H,  $J=8\text{Hz}$ ).

<991> 실시예 6.7. 메틸 5-((4'-브로모메틸바이페닐-3-일)옥시)-2,2-디메틸 펜타노에이트

<992> 6.7.1. 메틸 2,2-디메틸-5-(4'-메틸-바이페닐-3-일옥시)펜타노에이트



<993>

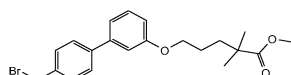
<994> 4'-메틸바이페닐-3-올(실시예 6.4.1) 및 메틸 2,2-디메틸-5-요오드-펜타노에이트(실시예 4.1)을 사용하여 전술한 일반 치환 과정(방법 6C)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 98/2). 산물은 옅은 황색 오일로 수득되었다.

<995> 수율: 82%

<996> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2): 0.57

<997> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.30 (s, 6H); 1.72 (m, 4H); 2.40 (s, 3H); 3.68 (s, 3H); 3.99 (t, 2H, J=6Hz); 6.85 (dd, 1H, J=8.5Hz ; J=2Hz); 7.10 (t, 1H, J=2Hz); 7.20-7.38 (m, 4H); 7.49 (d, 2H, J=8.2Hz).

<998> 6.7.2 메틸 5-((4'-브로모메틸바이페닐-3-일)옥시)-2,2-디메틸-펜타노에이트



<999>

<1000> 메틸 2,2-디메틸-5-(4'-메틸-바이페닐-3-일)옥시)펜타노에이트(실시예 6.7.1)를 사용하여 전술한 브로마화 반응(방법 6C)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸 아세테이트 99/1, 이후 98/2). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

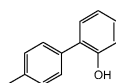
<1001> 수율: 50 %

<1002> Rf (사이클로헥산/에틸 아세테이트 8/2): 0.44

<1003> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.25 (s, 6H); 1.40-1.55 (m, 2H); 1.65-1.80 (m, 2H); 3.65 (s, 3H); 4.00 (t, 2H, J=6Hz); 4.53 (s, 2H); 6.88 (dd, 1H, J=8.5Hz ; J=2Hz); 7.10 (t, 1H, J=2Hz); 7.20-7.38 (m, 4H); 7.49 (d, 2H, J=8.2Hz).

<1004> 실시예 6.8. 메틸 5-((4'-브로모메틸바이페닐-2-일)옥시)-2,2-디메틸 펜타노에이트

<1005> 6.8.1. 4'-메틸바이페닐-2-올



<1006>

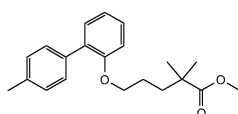
<1007> 4-브로모톨루엔 및 2-하이드록시페닐보론산을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 6C)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(사이클로헥산/에틸아세테이트 95/5, 이후 9/1). 산물은 옅은 오일로 수득되었다.

<1008> 수율: 86%

<1009> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2): 0.55

<1010> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2.40 (s, 3H); 5.25 (s, 1H); 6.99 (m, 2H); 7.18-7.50 (m, 6H).

<1011> 6.8.2 메틸 2,2-디메틸-5-((4'-메틸바이페닐-2-일)옥시)펜타노에이트



<1012>

<1013> 4'-메틸바이페닐-2-올(실시예 6.8.1) 및 메틸 2,2-디메틸-5-요오드-펜타노에이트(실시예 4.1)를 사용하여 전술한 일반 치환 반응(방법 6C)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로

헥산/에틸 아세테이트 98/2, 이후 95/5). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<1014>

수율: 69%

<1015>

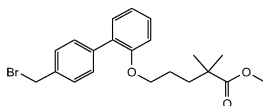
R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸 아세테이트 8/2): 0.55

<1016>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.15 (s, 6H); 1.63 (m, 4H); 2.40 (s, 3H); 3.65 (s, 3H); 3.92 (t, 2H, J=6Hz); 6.99 (m, 2H); 7.15-7.38 (m, 4H); 7.45 (d, 2H, J=8Hz).

<1017>

6.8.3 메틸 5-((4'-브로모메틸바이페닐-2-일)옥시)-2,2-디메틸 펜타노에이트



<1018>

<1019>

메틸 2,2-디메틸-5-((4'-메틸바이페닐-2-일)옥시)펜타노에이트(실시예 6.8.2)을 사용하여 전술한 브롬화 반응(방법 6C)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 100/0 에서 96/4). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<1020>

수율: 49%

<1021>

R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2): 0.45

<1022>

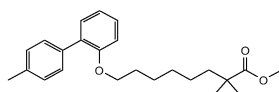
NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.15 (s, 6H); 1.62 (m, 4H); 3.60 (s, 3H); 3.95 (t, 2H, J=6Hz); 4.54 (s, 2H); 6.99 (m, 2H); 7.20-7.45 (m, 4H); 7.55 (m, 2H).

<1023>

**실시예 6.9. 메틸 8-((4'-브로모메틸바이페닐-2-일)옥시)-2,2-디메틸 옥타노에이트**

<1024>

6.9.1. 메틸 2,2-디메틸-8-(4'-메틸-바이페닐-2-일)옥시)옥타노에이트



<1025>

<1026>

4'-메틸바이페닐-2-올(실시예 6.8.1) 및 메틸 2,2-디메틸-8-요오드-옥타노에이트(실시예 4.2)를 사용하여 전술한 일반 치환 과정(방법 6C)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 98/2, 이후 95/5). 산물은 옅은 황색 오일로 수득되었다.

<1027>

수율: 85%

<1028>

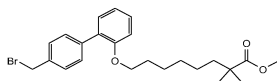
R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2): 0.55

<1029>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.15 (s, 6H); 1.20-1.30 (m, 2H); 1.42-1.55 (m, 6H); 1.70 (t, 2H, J=7Hz); 2.39 (s, 3H); 3.65 (s, 3H); 3.95 (t, 2H, J=6Hz); 6.99 (m, 2H); 7.15-7.38 (m, 4H); 7.44 (d, 2H, J=8Hz).

<1030>

6.9.2 메틸 8-((4'-브로모메틸바이페닐-2-일)옥시)-2,2-디메틸-옥타노에이트



<1031>

<1032>

메틸 2,2-디메틸-8-(4'-메틸-바이페닐-2-일)옥시)옥타노에이트(실시예 6.9.1)를 사용하여 전술한 브롬화 반응(방법 6C)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸 아세테이트 98/2, 이후 96/4). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<1033>

수율: 48%

<1034>

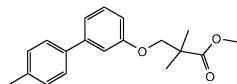
R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸 아세테이트 8/2): 0.45

<1035>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.15 (s, 6H); 1.18-1.59 (m, 8H); 1.70 (quint, 2H, J=7Hz); 3.64 (s, 3H); 3.95 (t, 2H, J=6Hz); 4.55 (s, 2H); 6.99 (m, 2H); 7.15-7.38 (m, 4H); 7.44 (d, 2H, J=8Hz).

<1036> 실시예 6.10. 메틸 3-((4'-브로모메틸바이페닐-3-일)옥시)-2,2-디메틸 프로파노에이트

<1037> 6.10.1. 메틸 2,2-디메틸-3-(4'-메틸바이페닐-3-일)옥시)프로파노에이트



<1038>

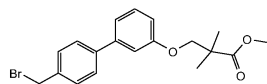
<1039> 4'-메틸바이페닐-3-올(실시예 6.4.1) 및 메틸 2,2-디메틸-3-요오드-프로파노에이트(실시예 4.3)를 사용하여 전술한 일반 치환 과정(방법 6C)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 98/2). 산물은 엷은 황색 오일로 수득되었다.

<1040> 수율: 70%

<1041> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2): 0.50

<1042> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.20 (s, 6H); 2.38 (s, 3H); 3.53 (s, 3H); 3.95 (s, 2H); 6.95 (m, 2H); 7.10-7.50 (m, 6H).

<1043> 6.10.2 메틸 3-((4'-브로모메틸바이페닐-3-일)옥시)-2,2-디메틸-프로파노에이트



<1044>

<1045> 메틸 2,2-디메틸-3-(4'-메틸-바이페닐-3-일)옥시)프로파노에이트(실시예 6.10.1)를 사용하여 전술한 브롬화 반응(방법 6C)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸 아세테이트 98/2, 이후 95/5). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

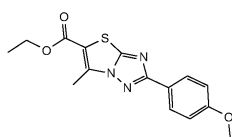
<1046> 수율: 74%

<1047> Rf (사이클로헥산/에틸 아세테이트 8/2): 0.46

<1048> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.15 (s, 6H); 3.55 (s, 3H); 3.95 (s, 2H); 4.58 (s, 2H); 7.00 (m, 2H); 7.20-7.50 (m, 6H).

<1049> 실시예 6.11. 5-브로모메틸-2-(4-메톡시페닐)-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸

<1050> 6.11.1 5-에톡시카보닐-2-(4-메톡시페닐)-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸



<1051>

<1052> 5-(4-메톡시페닐)-2H-1,2,4-트리아졸-3-티올 및 에틸클로로아세트아세테이트를 사용하여 전술한 고리화 반응(방법 6D)에 따라 제조하였다. 화합물은 백색 고체로 수득되었다.

<1053> 수율: 52%

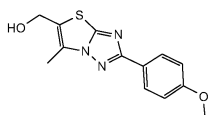
<1054> Rf (사이클로헥산/에틸 아세테이트 70/30): 0.6

<1055> IR: ν CO: 1706 cm<sup>-1</sup>

<1056> NMR <sup>1</sup>H (DMSO): 1.33 (t, 3H, J=7.3Hz); 2.84 (s, 3H); 3.82 (s, 3H); 4.35 (q, 2H, J=7.3Hz); 7.05 (d, 2H, J=8.8Hz); 8.02 (d, 2H, J=8.8Hz).



<1057> 6.11.2 5-하이드록시메틸-2-(4-메톡시페닐)-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸



<1058>

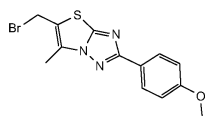
<1059> 5-에톡시카보닐-2-(4-메톡시페닐)-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸(실시예 6.11.1)을 사용하여 전술한 환원반응(방법 6D)에 따라 제조하였다. 산물은 아세트니트릴내 재결정에 의해 정제하였다. 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<1060> 수율: 34%

<1061> Rf (사이클로헥산/에틸 아세테이트 60/40): 0.2

<1062> NMR <sup>1</sup>H (Methanol-d<sub>4</sub>): 2.55 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 4.76 (s, 2H); 7.01 (d, 2H, J=8.8Hz); 8.03 (d, 2H, J=8.8Hz).

<1063> 6.11.3 5-브로모메틸-2-(4-메톡시페닐)-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸



<1064>

<1065> 5-하이드록시메틸-2-(4-메톡시페닐)-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸 (실시예 6.11.2)을 사용하여 전술한 브롬화 반응(방법 6D)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 70/30). 산물은 옅은 황색 고체로 수득되었다.

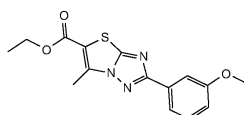
<1066> 수율: 35%

<1067> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 70/30): 0.4

<1068> NMR <sup>1</sup>H (DMSO): 2.53 (s, 3H); 3.82 (s, 3H); 5.15 (s, 2H); 7.05 (d, 2H, J=8.8Hz); 8.00 (d, 2H, J=8.8Hz).

<1069> 실시예 6.12. 5-브로모메틸-2-(3-메톡시페닐)-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸

<1070> 6.12.1 5-에톡시카보닐-2-(3-메톡시페닐)-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸



<1071>

<1072> 5-(3-메톡시페닐)-2H-1,2,4-트리아졸-3-티올 및 에틸클로로아세트아세테이트를 사용하여 전술한 고리화 반응(방법 6D)에 따라 제조하였다. 화합물은 백색 고체로 수득되었다.

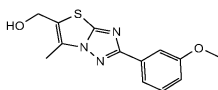
<1073> 수율: 33.3%

<1074> Rf (사이클로헥산/에틸 아세테이트 70/30): 0.5

<1075> IR: ν CO: 1694 cm<sup>-1</sup>

<1076> NMR <sup>1</sup>H (DMSO): 1.43 (t, 3H, J=7.2Hz); 2.95 (s, 3H); 3.91 (s, 3H); 4.41 (q, 2H, J=7.2Hz); 7.01 (m, 1H); 7.39 (m, 1H); 7.72 (m, 1H); 7.80 (d, 2H, J=7.6Hz).

<1077> 6.12.2 5-하이드록시메틸-2-(3-메톡시페닐)-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸



<1078>

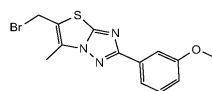
<1079> 5-에톡시카보닐-2-(3-메톡시페닐)-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸(실시예 6.12.1)을 사용하여 전술한 환원반응(방법 6D)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 98/2). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<1080> 수율: 55.4%

<1081> Rf (사이클로헥산/에틸 아세테이트 70/30): 0.15

<1082> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.53 (s, 3H); 3.91 (s, 3H); 4.78 (s, 2H); 6.98 (m, 1H); 7.37 (m, 1H); 7.27 (m, 1H); 7.78 (m, 1H).

<1083> 6.12.3 5-브로모메틸-2-(3-메톡시페닐)-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸



<1084>

<1085> 5-하이드록시메틸-2-(3-메톡시페닐)-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸 (실시예 6.12.2)을 사용하여 전술한 고리화 반응(방법 6D)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 70/30). 산물은 옅은 황색 고체로 수득되었다.

<1086> 수율: 31%

<1087> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 70/30): 0.5

<1088> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.60 (s, 3H); 3.91 (s, 3H); 4.67 (s, 2H); 7.00 (m, 1H); 7.39 (m, 1H); 7.72 (m, 1H); 7.78 (m, 1H).

<1089> **실시예 7. 벤조일벤질 브롬화물 제조를 위한 일반적 과정**

<1090> 벤조일벤질브롬화물은 톨루엔 및 적합한 메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여 3 또는 4 단계로 제조되었다. 프리델-크래프트 아실화 반응 후 메톡시기를 탈메틸화하고, 이후 O-알킬화반응을 하였다. 방향족 메틸은 이후 자유-라디칼 브롬화되었다.

<1091> 프리델-크래프트 아실화

<1092> 톨루엔(10eq) 내 알루미늄 클로라이드(1.1eq) 용액에 0℃에서 적당한 아실 클로라이드(1eq)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 물을 천천히 넣어 가수분해한 후 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하여 마그네슘 설페이트상에서 건조하고 감압하에서 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다.

<1093> 탈메틸화

<1094> 제조된 클로로포름 내 메톡시 유도체 용액에 0℃에서 보론 트리브로마이드(2eq)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24-48 시간 교반하였다. 이후 혼합물을 물과 디클로로메탄내에 분배하였다. 유기층을 마그네슘 설페이트상에서 건조하고 감압하에서 증발하였다. 잔여물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다.

<1095> 페놀 O-알킬화

<1096> 미리 제조된 아세트니트릴내 페놀(1eq) 및 적합한 브롬화 유도체(2eq) 용액내에 포타슘 카보네이트(3eq) 현탁액을 가하였다. 반응 혼합물을 환류하면서 12시간 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 염산 1N 용액으로 산성화한후, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하여 마그네슘 설페이트상에서 건조하고 감압하에서 증발하였다. 잔여물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다.

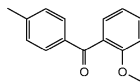
<1097> 메틸 브롬화

<1098> 클로로포름내 N-브로모숙신이미드(1.2eq), 벤조일 퍼옥시드(0.08eq) 및 미리 제조된 페닐토일메탄은 유도체(1eq)용액을 환류하면서 광원하에서(500 W) 교반하였다. 혼합물은 환류 교반 15분 후 갈색으로 변했으며, 색깔이 점진적으로 없어졌다. 혼합물을 실온까지 냉각하고 물로 세척하였다. 수층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 마그네슘 설페이트상에서 건조하고 감압하에서 증발하였다. 잔여물을 실리카겔 상에서 크

로마토그래피하였다.

**실시예 7.1. (2-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)(4-(브로모메틸)페닐)메타논**

**7.1.1 (2-메톡시페닐)(p-톨일)메타논**



톨루엔 및 2-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여 전술한 프리델-크래프트 반응에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 95/5). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

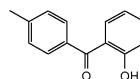
수율: 28%

R<sub>f</sub> (사이클로헥산/디클로로메탄 9/1): 0.32

IR:  $\nu$  CO: 1661  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.50 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 6.97-7.09 (m, 2H); 7.22-7.26 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.32-7.38 (dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.4Hz); 7.42-7.52 (td, 1H, J=8.5Hz, J=1.4Hz); 7.71-7.78 (d, 2H, J=7.9Hz).

**7.1.2 (2-하이드록시페닐)(p-톨일)메타논**



(2-메톡시페닐)(p-톨일)메타논(실시예 7.1.1)을 사용하여 전술한 탈메틸 방법에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 95/5). 산물은 무색 오일로 수득되었다. 본 화합물은 또한 전술한 프리델-크래프트 반응의 부산물로서도 제조되었다(실시예 6.1.1).

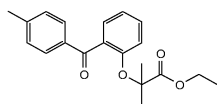
수율: 30%

R<sub>f</sub> (사이클로헥산/디클로로메탄 9/1): 0.32

IR:  $\nu$  CO: 1627  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.52 (s, 3H); 6.85-6.93 (t, 2H, J=7.9Hz); 7.05-7.11 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.22-7.35 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.45-7.52 (t, 1H, J=8.2Hz); 7.55-7.69 (d, 2H, J=7.9Hz); 12.09 (s, 1H).

**7.1.3 (2-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)(p-톨일)메타논**



(2-하이드록시페닐)(p-톨일)메타논(실시예 7.1.2) 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 O-알킬화 방법에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 95/5). 산물은 백색 분말로 수득되었다.

수율: 40%

R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2): 0.35

MP: 40-45 °C

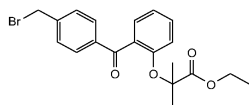
IR:  $\nu$  CO: 1732  $\text{cm}^{-1}$ ; 1659  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.24 (t, 3H, J=7.3 Hz); 1.36 (s, 6H); 2.42 (s, 3H); 4.21 (q, 2H, J=7Hz); 6.77 (d, 1H,

J=8.5Hz); 7.07 (t, 1H, J=7.6Hz); 7.23 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.33-7.43 (m, 2H); 7.73 (d, 2H, J=8.2Hz).

<1122>

7.1.4 2-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)-(4-(브로모메틸)페닐)메탄론



<1123>

<1124>

(2-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)(p-톨일)메탄론(실시예 7.1.3)을 사용하여 전술한 브롬화 방법에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1125>

수율: 60%

<1126>

R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2): 0.70

<1127>

IR:  $\nu$  CO: 1734  $\text{cm}^{-1}$ ; 1663  $\text{cm}^{-1}$

<1128>

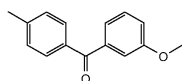
NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.24 (t, 3H, J=7Hz); 1.33 (s, 6H); 4.21 (q, 2H, J=7.3Hz); 4.52 (s, 2H); 6.75 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.09 (t, 1H, J=7Hz); 7.39 (t, 1H, J=7.3Hz); 7.44-7.48 (m, 3H); 7.80 (d, 2H, J=8.2Hz).

<1129>

**실시예 7.2. (3-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)(4-(브로모메틸)페닐)메탄론**

<1130>

7.2.1 (3-메톡시페닐)(p-톨일)메탄론



<1131>

<1132>

톨루엔 및 3-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여 전술한 프리델-크래프트 반응에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1133>

수율: 72%

<1134>

R<sub>f</sub> (사이클로헥산/디클로로메탄 9/1): 0.32

<1135>

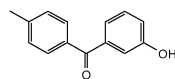
IR:  $\nu$  CO: 1657  $\text{cm}^{-1}$

<1136>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.45 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 7.13 (dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.8Hz); 7.27-7.30 (d, 2H, J=7.3Hz); 7.32-7.41 (m, 3H); 7.75 (d, 2H, J=8.2Hz).

<1137>

7.2.2 (3-하이드록시페닐)(p-톨일)메탄론



<1138>

<1139>

(3-메톡시페닐)(p-톨일)메탄론(실시예 7.2.1)을 사용하여 전술한 탈메틸 방법에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2). 산물은 오렌지색 분말로 수득되었다.

<1140>

수율: 60%

<1141>

R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1): 0.20

<1142>

MP: 113-115°C

<1143>

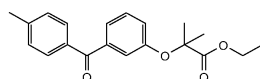
IR:  $\nu$  CO: 1638  $\text{cm}^{-1}$

<1144>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.42 (s, 3H); 7.12 (m, 1H); 7.22-7.31 (m, 4H); 7.40 (m, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.72 (d, 2H,

J=8.2Hz).

<1145> 7.2.3 (3-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)(p-톨일)메타논



<1146>

<1147> (3-하이드록시페닐)(p-톨일)메타논(실시예 7.2.2) 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 O-알킬화 방법에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

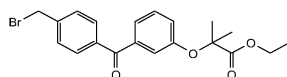
<1148> 수율: 87%

<1149> R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2): 0.35

<1150> IR: ν CO: 1737 cm<sup>-1</sup>; 1657 cm<sup>-1</sup>

<1151> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.24 (t, 3H, J=6.9Hz); 1.62 (s, 6H); 2.43 (s, 3H); 4.22 (q, 2H, J=7.3Hz); 7.07 (d, 1H, J=7Hz); 7.25-7.42 (m, 5H); 7.70 (d, 2H, J=8.2Hz).

<1152> 7.2.4 (3-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)-(4-(브로모메틸)페닐)메타논



<1153>

<1154> (3-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)(p-톨일)메타논(실시예 7.2.3)을 사용하여 전술한 브롬화 방법에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1155> 수율: 16%

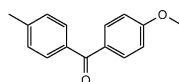
<1156> R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2): 0.30

<1157> IR: ν CO: 1735 cm<sup>-1</sup>; 1660 cm<sup>-1</sup>

<1158> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.24 (t, 3H, J=7Hz); 1.63 (s, 6H); 4.22 (q, 2H, J=7Hz); 4.54 (s, 2H); 7.07-7.11 (ddd, 1H, J=7.9Hz, J=2.6Hz, J=1.2Hz); 7.26 (d, 1H, J=1.5Hz); 7.36 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.44 (dd, 1H, J=7.9Hz, J=1.2Hz); 7.51 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.77 (d, 2H, J=8.2Hz).

<1159> 실시예 7.3. (4-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)(4-(브로모메틸)페닐)메타논

<1160> 7.3.1 (4-메톡시페닐)(p-톨일)메타논



<1161>

<1162> 톨루엔 및 4-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여 전술한 프리델-크래프트 반응에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<1163> 수율: 75%

<1164> R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1): 0.32

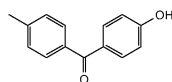
<1165> MP: 77-79°C

<1166> IR: ν CO: 1644 cm<sup>-1</sup>

<1167> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2.46 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 6.97 (d, 2H, J=9.1Hz); 7.29 (d, 2H, J=7.6Hz); 7.70 (d,

2H, J=7.9Hz); 7.83 (d, 2H, J=8.8Hz).

<1168> 7.3.2 (4-하이드록시페닐)(p-톨일)메타논



<1169>

<1170> (4-메톡시페닐)(p-톨일)메타논(실시예 7.3.1)을 사용하여 전술한 탈메틸 방법에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3). 산물은 백색 분말로 수득되었다.

<1171> 수율: 86%

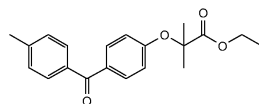
<1172> R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2): 0.17

<1173> MP: 148-150°C

<1174> IR: ν CO: 1642 cm<sup>-1</sup>

<1175> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2.46 (s, 3H); 6.66 (s, 1H); 6.93 (d, 2H, J=8.8Hz); 7.29 (d, 2H, J=8.8Hz); 7.70 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.78 (d, 2H, J=8.5Hz).

<1176> 7.3.3 (4-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)(p-톨일)메타논



<1177>

<1178> (4-하이드록시페닐)(p-톨일)메타논(실시예 7.3.2) 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 0-알킬화 방법에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<1179> 수율: 79%

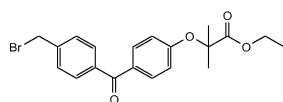
<1180> R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1): 0.28

<1181> MP: 82-84°C

<1182> IR: ν CO: 1737 cm<sup>-1</sup>; 1648 cm<sup>-1</sup>

<1183> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.25 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.68 (s, 6H); 2.45 (s, 3H); 4.25 (q, 2H, J=7Hz); 6.87 (d, 2H, J=8.8Hz); 7.28 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.69 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.75 (d, 2H, J=8.8Hz).

<1184> 7.3.4 (4-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)-(4-(브로모메틸)페닐)메타논



<1185>

<1186> (4-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)(p-톨일)메타논(실시예 7.3.3)을 사용하여 전술한 브로마화 방법에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1187> 수율: 63%

<1188> R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1): 0.25

<1189> IR: ν CO: 1734 cm<sup>-1</sup>; 1653 cm<sup>-1</sup>

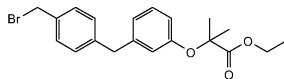
<1190> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.19 (t, 3H, J=7Hz); 1.38 (s, 6H); 4.20 (q, 2H, J=7Hz); 4.48 (s, 2H); 6.83 (d, 2H, J=8.8Hz); 7.45 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.61-7.70 (m, 4H).

<1191> **실시예 8. (페닐메틸)벤질 브롬화물 제조의 일반적 과정**

<1192> (페닐메틸)벤질 브롬화물은 상당하는 (브로모메틸)(페닐)메타논의 환원에 의해 한 단계로 제조되었다.

<1193> 트리플루오로아세트산(30eq)내 미리 제조한 벤조일벤질브로마이드 용액(실시예 6)(1eq)에 트리에틸실란(2.6eq)을 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후 물을 가하였다. 유기층을 물 및 에틸 아세테이트로 분해하였다. 유기층을 합하여 소듐 설페이트상에서 건조하고, 여과한 후 감압하에서 증발시켰다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.

<1194> **실시예 8.1. 에틸2-[3-[(4-브로모메틸)벤질]페닐옥시]-2-메틸프로파노에이트**



<1195>

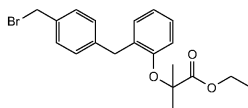
<1196> (3-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)-(4-(브로모메틸)페닐)메타논(실시예 7.2.4)를 사용하여 전술한 환원 방법에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 95/5, 이후 9/1). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<1197> 수율: 84%

<1198> R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2): 0.35

<1199> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.19 (t, 3H, J=7Hz); 1.58 (s, 6H); 3.90 (s, 2H); 4.13 (q, 2H, J=7Hz); 4.48 (s, 2H); 6.62 (m, 2H); 6.80 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.01-7.21 (m, 3H); 7.30 (d, 2H, J=8.2Hz).

<1200> **실시예 8.2. 에틸2-[2-[(4-브로모메틸)벤질]페닐옥시]-2-메틸프로파노에이트**



<1201>

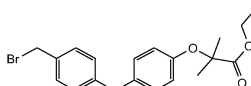
<1202> (2-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)-(4-(브로모메틸)페닐)메타논(실시예 7.1.4)를 사용하여 전술한 환원 방법에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 10/0에서 9/1로). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<1203> 수율: 49%

<1204> R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2): 0.34

<1205> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.22 (t, 3H, J=7Hz); 1.49 (s, 6H); 3.98 (s, 2H); 4.22 (q, 2H, J=7Hz); 4.50 (s, 2H); 6.62 (d, 1H, J=8Hz); 6.90 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.00-7.31 (m, 6H).

<1206> **실시예 8.3. 에틸2-[4-[(4-브로모메틸)벤질]페닐옥시]-2-메틸프로파노에이트**



<1207>

<1208> (4-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)-(4-(브로모메틸)페닐)메타논(실시예 7.3.4)를 사용하여 전술한 환원 방법에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 95/5). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<1209> 수율: 49%

<1210> R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2): 0.35

<1211> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.21 (t, 3H, J=7Hz); 1.58 (s, 6H); 3.90 (s, 2H); 4.21 (q, 2H, J=7Hz); 4.50 (s, 2H); 6.78 (d, 2H, J=8Hz); 6.90-7.40 (m, 6H).



<1212> **실시예 9. 페닐옥시벤질 브롬화물 및 페닐티오벤질 브롬화물 제조를 위한 일반 과정**

<1213> **방법 9A:** 페닐옥시벤질 브롬화물은 메틸페놀 및 적절한 요오드아니솔을 사용하여 4단계로 제조된다. 페놀기는 탈메틸화된 후 알킬화된다. 0-알킬화이후 방향족 메틸의 자유-라디칼 브롬화 반응이 뒤따른다.

<1214> 에스테르화

<1215> 불활성 대기하, 디옥산내 적절한 요오드아니솔(1eq) 용액에 연속적으로 적절한 메틸페놀(1.4eq), 구리요오드(I) (0.11eq), N,N-디메틸글리신 하이드로클로라이드(0.32eq) 및 세슘 카보네이트(2.1eq)를 가하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 110℃에서 교반하였다. 냉각후, 반응물을 물 및 에틸아세테이트로 분배하였다. 유기층을 소듐 하이드록사이드 용액(2N), 이후 소금물로 세척한 후, 소듐 설페이트상에서 건조하고 여과한 후 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.

<1216> 탈메틸화

<1217> 불활성 대기하, 미리 제조한 메톡시에테르 유도체(1eq)를 디클로로메탄에 녹였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각한 후 디클로로메탄(2eq)내 보론 트리브로마이드 1몰 용액을 적가하였다. 반응 혼합물은 0℃에서 30분간 교반하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 이후 혼합물을 물 및 디클로로메탄내에 분배하였다. 유기층을 소듐 하이드록사이드 2N 용액으로 세척하였다. 수층을 pH 1까지 산성화하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 소듐 설페이트상에서 건조하고 감압하에서 증발시켰다.

<1218> 페놀 0-알킬화

<1219> 미리 제조한 디메틸포름아미드내 페놀(1eq)용액에 포타슘을 가하였다(4eq). 상기 현탁액을 80℃에서 교반하고, 브롬화 유도체 (4eq)를 적가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 20시간 교반하였다. 포타슘 카보네이트를 여과해내고 디메틸포름아미드를 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 에틸아세테이트 및 소금물내로 분배하였다. 유기층을 소듐 설페이트상에서 건조하고, 여과하고 감압하에서 증발시켰다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.

<1220> 메틸브롬화

<1221> 미리제조한 카본테트라클로라이드내 알킬화 산물(1eq)용액에 N-브로모숙신이미드(0.95eq) 및 2,2'-아조-비스-이소부티로니트릴(0.5eq)을 가했다. 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 교반하였다. 냉각 후 반응 혼합물을 여과하고 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 디클로로메탄으로 취하고 수성 소듐 티오설페이트용액으로 세척하고 소금물로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트상에서 건조하고, 여과하고 감압하에서 증발시켰다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.

<1222> **방법 9B:** 페닐티오벤질 브롬화물은 적절한 메틸티오페놀 및 적절한 요오드아니솔을 이용하여 4단계로 제조되었다. 페놀기는 탈메틸화된 후 알킬화되었다. 0-알킬화이후 방향족 메틸의 자유-라디칼 브롬화되었다.

<1223> 티오에스테르화

<1224> 불활성 대기하, 디옥산내 적절한 요오드아니솔(1eq) 용액에 연속적으로 적절한 메틸티오페놀(1.4eq), 구리요오드(I) (0.11eq), N,N-디메틸글리신 하이드로클로라이드(0.32eq) 및 세슘 카보네이트(2.1eq)를 가하였다. 반응 혼합물을 48시간 동안 110℃에서 교반하였다. 냉각후, 혼합물을 물 및 에틸아세테이트로 분배하였다. 유기층을 소듐 하이드록사이드 용액(2N), 이후 소금물로 세척한 후, 소듐 설페이트상에서 건조하고 여과한 후 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.

<1225> 탈메틸화

<1226> 불활성 대기하, 미리 제조한 메톡시티오에테르 유도체(1eq)를 디클로로메탄에 녹였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각한 후 디클로로메탄(2eq)내 보론 트리브로마이드 1몰 용액을 적가하였다. 반응 혼합물은 0℃에서 30분간 교반하고, 실온에서 6시간 교반하였다. 이후 혼합물을 물 및 디클로로메탄내에 분배하였다. 유기층을 소듐 하이드록사이드 2N 용액으로 세척하였다. 수층을 pH 1까지 산성화하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 소듐 설페이트상에서 건조하고 감압하에서 증발시켰다.

<1227> 페놀 0-알킬화

<1228> 미리 제조한 디메틸포름아미드내 페놀(1eq)용액에 포타슘 카보네이트를 가하였다(4eq). 상기 현탁액을 80℃에서 교반하고, 브롬화 유도체 (4eq)를 적가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 20시간 교반하였다. 포타슘 카보네이트



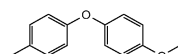
를 여과해내고 디메틸포름아미드를 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 에틸아세테이트 및 소금물내로 분배하였다. 유기층을 소듐 설페이트상에서 건조하고, 여과하고 감압하에서 증발시켰다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.

<1229> 메틸브롬화

<1230> 미리 제조한 카본테트라클로라이드내 알킬화 산물(1eq)용액에 N-브로모숙신이미드(0.95eq) 및 2,2'-아조-비스-이소부티로니트릴(0.5eq)을 가했다. 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 교반하였다. 냉각 후 반응 혼합물을 여과하고 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 디클로로메탄으로 취하고 수성 소듐 티오설페이트용액으로 세척하고 소금물로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트상에서 건조하고, 여과하고 감압하에서 증발시켰다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.

<1231> 실시예 9.1 터트-부틸 2-[4-((4-브로모페닐)옥시)페닐옥시]-2-메틸프로파노에이트

<1232> 9.1.1 1-메톡시-4-(p-톨일옥시)벤젠



<1233>

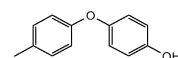
<1234> 4-메틸페놀 및 4-요오드아니솔을 사용하여 전술한 에스테르화 과정(방법 9A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 95/5). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<1235> 수율: 85%

<1236> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1): 0.55

<1237> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.33 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 6.79-6.702 (m, 6H); 7.10 (d, 2H, J=8.2Hz).

<1238> 9.1.2 4-(p-톨일옥시)페놀



<1239>

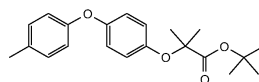
<1240> 1-메톡시-4-(p-톨일옥시)벤젠(실시예 9.1.1)을 사용하여 전술한 탈메틸화 반응(방법 9A)에 따라 제조하였다. 산물은 베이지색 고체로 수득되었다.

<1241> 수율: 95%

<1242> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2): 0.32

<1243> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.30 (s, 3H); 4.86 (s, 1H); 6.72-6.95 (m, 6H); 7.10 (d, 2H, J=8.2Hz).

<1244> 9.1.3 터트-부틸 2-메틸-2-((4-(p-톨일옥시)페닐)옥시)프로파노에이트



<1245>

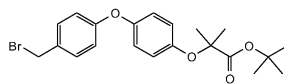
<1246> 4-(p-톨일옥시)페놀(실시예 9.1.2) 및 터트-부틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 알킬화 반응(방법 9A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<1247> 수율: 71%

<1248> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2): 0.65

<1249> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.46 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.32 (s, 3H); 6.81-6.95 (m, 6H); 7.11 (d, 2H, J=8.2Hz).

<1250> 9.1.4 터트-부틸 2-[4-((4-브로모메틸)페닐옥시)페닐옥시]-2-메틸프로파노에이트



<1251>

<1252> 터트-부틸 2-메틸-2-(4-(p-톨일옥시)페닐옥시)프로파노에이트(실시예 9.1.3)를 사용하여 전술한 브롬화 반응(방법 9A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 95/5). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

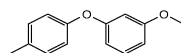
<1253> 수율: 67%

<1254> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2): 0.45

<1255> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.47 (s, 9H); 1.58 (s, 6H); 4.50 (s, 2H); 6.81-6.98 (m, 6H); 7.32 (d, 2H, J=8.2Hz).

<1256> 실시예 9.2 터트-부틸 2-[3-((4-브로모메틸)페닐옥시)페닐옥시]-2-메틸프로파노에이트

<1257> 9.2.1 1-메톡시-3-(p-톨일옥시)벤젠



<1258>

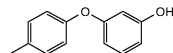
<1259> 4-메틸페놀 및 3-요오드아니솔을 사용하여 전술한 에스테르화 과정(방법 9A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<1260> 수율: 93%

<1261> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1): 0.55

<1262> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2.33 (s, 3H); 3.76 (s, 3H); 6.42-6.70 (m, 3H); 6.92 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.08-7.25 (m, 3H).

<1263> 9.2.2 3-(p-톨일옥시)페놀



<1264>

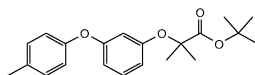
<1265> 1-메톡시-3-(p-톨일옥시)벤젠(실시예 9.2.1)을 사용하여 전술한 탈메틸화 반응(방법 9A)에 따라 제조하였다. 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<1266> 수율: 98%

<1267> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2): 0.32

<1268> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2.32 (s, 3H); 5.19 (s, 1H); 6.45 (s, 1H); 6.55 (d, 2H, J=8Hz); 6.92 (d, 2H, J=8Hz); 7.05-7.20 (m, 3H).

<1269> 9.2.3 터트-부틸 2-메틸-2-((3-(p-톨일옥시)페닐옥시)프로파노에이트



<1270>

<1271> 3-(p-톨일옥시)페놀(실시예 9.2.2) 및 터트-부틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 알킬화 반응(방법 9A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 95/5). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

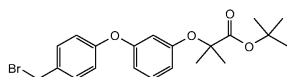
<1272> 수율: 63%

<1273> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2): 0.65

<1274> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.41 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.32 (s, 3H); 6.45-6.65 (m, 3H); 6.90 (d, 2H, J=8.2Hz);

7.08-7.20 (m, 3H).

9.2.4 터트-부틸 2-[3-((4-브로모메틸)페닐옥시)페닐옥시]-2-메틸프로파노에이트



터트-부틸 2-메틸-2-(3-(p-톨일옥시)페닐옥시)페닐프로파노에이트(실시예 9.2.3)를 사용하여 전술한 브롬화 반응(방법 9A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 95/5). 산물은 오렌지색 오일로 수득되었다.

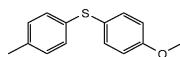
수율: 66%

R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2): 0.45

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (s, 9H); 1.57 (s, 6H); 4.50 (s, 2H); 6.45-6.70 (m, 3H); 6.95 (d, 2H, J=8Hz); 7.05-7.25 (m, 1H); 7.35 (d, 2H, J=8Hz).

실시예 9.3 터트-부틸 2-[4-((4-브로모메틸)페닐티오)페닐옥시]-2-메틸프로파노에이트

9.3.1 1-메톡시-4-(p-톨일티오)벤젠



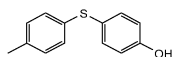
4-메틸벤젠티올 및 4-요오드아니솔을 사용하여 전술한 티오에스테르화 과정(방법 9B)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 95/5). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

수율: 75%

R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1): 0.45

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.28 (s, 3H); 3.82 (s, 3H); 6.85 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.04 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.12 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.37 (d, 2H, J=8.2Hz).

9.3.2 4-(p-톨일티오)페놀



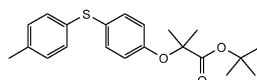
1-메톡시-4-(p-톨일티오)벤젠(실시예 9.2.1)을 사용하여 전술한 탈메틸화 반응(방법 9B)에 따라 제조하였다. 산물은 베이지색 고체로 수득되었다.

수율: 69%

R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2): 0.34

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.30 (s, 3H); 5.64 (s, 1H); 6.81 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.01-7.21 (m, 4H); 7.30 (d, 2H, J=8.2Hz)

9.3.3 터트-부틸 2-메틸-2-(4-p-톨일티오)페닐옥시)프로파노에이트



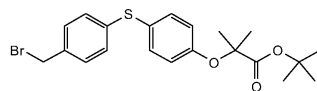
4-(p-톨일티오)페놀(실시예 9.1.2) 및 터트-부틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 알킬화 반응(방법 9B)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 98/2). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

수율: 86%

<1298> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 95/5): 0.65

<1299> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.42 (s, 9H); 1.59 (s, 6H); 2.30 (s, 3H); 6.80 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.08 (d, 2H, J=8Hz); 7.15 (d, 2H, J=8Hz); 7.28 (d, 2H, J=8.2Hz).

<1300> 9.3.4 터트-부틸 2-[4-((4-브로모메틸)페닐티오)페닐옥시]-2-메틸프로파노에이트



<1301>

<1302> 터트-부틸 2-메틸-2-(4-(p-톨일티오)페닐옥시)프로파노에이트(실시예 9.3.3)를 사용하여 전술한 브롬화 반응(방법 9B)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 95/5). 산물은 오렌지색 오일로 수득되었다.

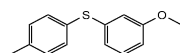
<1303> 수율: 36%

<1304> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1): 0.45

<1305> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.45 (s, 9H); 1.60 (s, 6H); 4.45 (s, 2H); 6.83 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.10 (d, 2H, J=8Hz); 7.25 (d, 2H, J=8Hz); 7.35 (d, 2H, J=8.2Hz).

<1306> 실시예 9.4 터트-부틸 2-[3-((4-브로모메틸)페닐티오)페닐옥시]-2-메틸프로파노에이트

<1307> 9.4.1 1-메톡시-3-(p-톨일티오)벤젠



<1308>

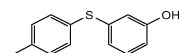
<1309> 4-메틸벤젠티올 및 3-요오드아니솔을 사용하여 전술한 티오에스테르화 과정(방법 9B)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 95/5). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<1310> 수율: 33%

<1311> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1): 0.45

<1312> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.36 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 6.65-6.95 (m, 3H); 7.02-7.25 (m, 3H); 7.30 (d, 2H, J=8Hz).

<1313> 9.4.2 3-(p-톨일티오)페놀



<1314>

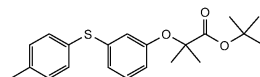
<1315> 1-메톡시-3-(p-톨일티오)벤젠(실시예 9.4.1)을 사용하여 전술한 탈메틸화 반응(방법 9B)에 따라 제조하였다. 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<1316> 수율: 72%

<1317> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2): 0.34

<1318> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.35 (s, 3H); 4.90 (s, 1H); 6.61 (d, 1H, J=8Hz); 6.65 (s, 1H); 6.81 (dd, 1H, J=8Hz, J=2Hz); 7.02-7.23 (m, 3H); 7.35 (d, 2H, J=8Hz).

<1319> 9.4.3 터트-부틸 2-메틸-2-(3-(p-톨일옥시)페닐티오)프로파노에이트



<1320>

<1321> 3-(p-톨일옥시)페놀(실시예 9.4.2) 및 터트-부틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 알킬화 반응(방법 9B)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트

98/2). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

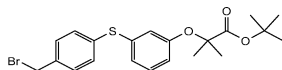
<1322> 수율: 74%

<1323> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2): 0.68

<1324> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.39 (s, 9H); 1.51 (s, 6H); 2.35 (s, 3H); 6.68 (dd, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ); 6.76 (t, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ); 6.83 (dd, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ); 7.05-7.19 (m, 3H); 7.29 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

<1325> 9.4.4 터트-부틸 2-[3-((4-브로모메틸)페닐티오)페닐옥시]-2-메틸프로파노에이트

<1326>



<1327> 터트-부틸 2-메틸-2-(3-(p-톨일티오)페닐옥시)프로파노에이트(실시에 9.4.3)를 사용하여 전술한 브롬화 반응(방법 9B)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 95/5). 산물은 오렌지색 오일로 수득되었다.

<1328> 수율: 64%

<1329> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1): 0.48

<1330> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.40 (s, 9H); 1.53 (s, 6H); 4.45 (s, 2H); 6.68 (dd, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ); 6.76 (t, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ); 6.83 (dd, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ); 7.05-7.19 (m, 3H); 7.29 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

<1331> **실시에 10. 브로모벤젠 제조를 위한 일반적 과정**

<1332> **방법 10A:** 적절한 브로모벤젠의 아실화 후 카보닐기가 환원된다.

<1333> 프리텔-크래프트 반응

<1334> 불활성화 대기하에서 디클로로메탄 내 알루미늄 클리클로라이드(1.25eq)용액에 0℃에서 적절한 브로모벤젠(1eq)을 10분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 교반하고, 디클로로메탄내 아실 클로라이드(1.05eq)를 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 교반한 후 얼음에 부었다. 상이 분리되었다. 유기층을 소금물로 세척하고 마그네슘 설페이트상에서 건조하고 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.

<1335> 카보닐기의 환원

<1336> 불활성화 대기하에서 디클로로메탄내 미리 제조된 케톤 (1eq)용액에 0℃에서 보론티리플루오라이드디에틸에테레이트(2eq) 및 트리에틸실란(3eq)을 차례로 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고 물을 가했다. 유기층을 소금물로 세척하고 마그네슘 설페이트상에서 건조하고 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.

<1337> **방법 10B:** 적당한 플루오로브로모벤젠 및 메탄설폰닐에탄올을 사용하여 브로모페놀을 제조하였다.

<1338> 불활성 대기하에서 디메틸포름아미드내 불소화 유도체 용액에 메틸설폰닐에탄올(1.5eq)을 가하였다. 혼합물을 0℃에서 교반한 후 소듐 하이드라이드(5eq)를 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고, 이후 1M 염산용액으로 pH 2까지 산성화한 후 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척하고 마그네슘 설페이트상에서 건조하고 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.

<1339> **방법 10C:** 적절한 벤질 알콜의 브롬화

<1340> 톨루엔내 벤질 알콜(1eq)용액에 0℃에서 보론티리브로마이드(1eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 교반하였다. 반응물을 얼음위에 붓고 톨루엔으로 추출하였다. 유기층을 마그네슘 설페이트상에서 건조하고 감압하에서 증발시켰다. 브롬화 유도체는 더 이상의 정제없이 사용하였다.

<1341> **방법 10D:** 적절한 메틸벤조에이트를 사용

<1342> 메틸벤젠의 자유-라디칼 브롬화

<1343> 디클로로메탄내 메틸벤젠(1eq), N-브로모숙신이미드(1.1eq) 및 벤조일퍼옥시드(0.01eq)용액을 75W 램프로 24시간 동안 조사하에 환류 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 세척하고 이후 소금물로 세척하였다. 유기층을 마그네슘

설페이트상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에서 증발시켰다. 산물을 재결정에 의해 정제하였다.

<1344> 유기마그네슘 유도체로의 알킬화

<1345> 제조된 브로모메틸벤젠(1eq) 및 구리요오드(0.1eq)를 아르곤 대기하에 테트라하이드로푸란에 녹였다. 상기 용액을 15분간 -40℃에서 교반하고(드라이아이스/아세트니트릴 배쓰), 이후 메틸마그네슘브로마이드(1.1eq)를 가하였다. 반응 혼합물을 천천히 0℃로 가열하고 2시간 교반한 후 암모늄클로라이드 2.5M 용액을 가하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척하고, 마그네슘 설페이트상에서 건조하고, 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.

<1346> 에스테르환원

<1347> 제조된 에스테르(1eq)를 무수 THF에 녹였다. 반응 혼합물을 소듐 클로라이드와 함께 얼음 배쓰에서 냉각한 후, 리튬 테트라하이드로알루미늄에이트(1eq)를 조금씩 가하였다. 반응 혼합물을 천천히 실온까지 가열하고 12시간 실온에서 교반하였다. 이후 물, 소듐 하이드록사이드 2N 용액, 물을 가하고 15분간 교반하였다. 침전물을 여과하였다. 여액을 증발시키고, 잔여물은 더이상의 정제없이 사용하였다. 알콜브롬화 전술한 방법에 따름(방법 10C).

<1348> **방법 10E:** 적절한 벤질 알콜 사용

<1349> 벤질 알콜의 방향족 브롬화

<1350> 벤질알콜을 동부피의 아세트니트릴/물 혼합물에 녹였다. 포타슘브로마이드, 이후 하이드로젠설페이트를 가하고 반응혼합물을 실온에서 1시간 30분간 교반하였다. 소듐바이설페이트 10% 용액을 가하고 혼합물을 디에틸에테르로 추출하였다. 유기층을 포화 소듐 카보네이트 용액으로 세척하고, 마그네슘 설페이트상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에서 증발시켰다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.

<1351> 알콜브롬화

<1352> 전술한 방법에 따름(방법 10C).

<1353> **방법 10F:** 적절한 벤질산 사용

<1354> 산 환원

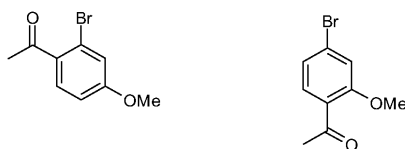
<1355> 무수 테트라하이드로푸란내 산 용액(1eq)에 아르곤 대기하에서 테트라하이드로푸란(1.1eq)내 보론 디메틸설페이트 2M 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 48시간 실온에서 교반하였다. 테트라하이드로푸란을 증발시키고 잔여물을 물에 취하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척하고, 마그네슘 설페이트상에서 건조하고, 감압하에서 증발시켰다. 산물을 더이상의 정제 없이 사용하였다.

<1356> 알콜브롬화

<1357> 전술한 방법에 따름(방법 10C).

<1358> **실시예 10.1. 3-브로모-4-에틸아니솔 및 3-브로모-6-에틸아니솔**

<1359> 10.1.1 1-(2-브로모-4-메톡시페닐)에타논 및 1-(4-브로모-2-메톡시페닐)에타논



<1360>

<1361> 3-브로모아니솔 및 아세틸 클로라이드를 사용하여 전술한 프리델-크래프트법에 따라 제조하였다(방법 10A). 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 석유 에테르/에틸아세테이트 98/2 에서 90/10). 1-(2-브로모-4-메톡시페닐)에타논은 무색 오일로 수득되고, 1-(4-브로모-2-메톡시페닐)에타논은 백색 고체로 수득되었다.

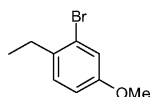
<1362> 수율: 55 % (1-(2-브로모-4-메톡시페닐)에타논 및 18 % (1-(4-브로모-2-메톡시페닐)에타논)

<1363> Rf (석유 에테르/에틸아세테이트 95/5): 0.33 (1-(2-브로모-4-메톡시페닐)에타논) 및 0.5 (1-(4-브로모-2-메톡시페닐)에타논)

<1364> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (1-(2-브로모-4-메톡시페닐)에타논): 2.60 (s, 3H); 3.82 (s, 3H); 6.85 (d, 1H,  $J=1.9\text{Hz}$ ); 7.13 (s, 1H); 7.58 (d, 1H,  $J=5.0\text{Hz}$ ).

<1365> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (1-(4-브로모-2-메톡시페닐)에타논): 2.61 (s, 3H); 3.94 (s, 3H); 7.15 (m, 2H); 7.64 (d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ).

<1366> 10.1.2 3-브로모-4-에틸아니솔



<1367>

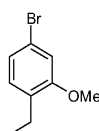
<1368> (1-(2-브로모-4-메톡시페닐)에타논)(실시예 10.1.1)을 사용하여 전술한 환원법에 따라 제조하였다(방법 10A). 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유 에테르/에틸아세테이트 98/2). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1369> 수율: 93%

<1370> Rf (석유 에테르/에틸아세테이트 95/5): 0.5

<1371> NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 1.10 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 2.67 (q, 2H); 3.71 (s, 3H); 6.80 (dd, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$  and  $J=2.8\text{Hz}$ ); 6.93 (d, 1H,  $J=2.8\text{Hz}$ ); 7.05 (d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ).

<1372> 10.1.3 3-브로모-6-에틸아니솔



<1373>

<1374> (1-(4-브로모-4-메톡시페닐)에타논)(실시예 10.1.1)을 사용하여 전술한 환원법에 따라 제조하였다(방법 10A). 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유 에테르/에틸아세테이트 98/2). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

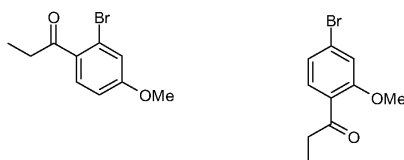
<1375> 수율: 82%

<1376> Rf (석유 에테르/에틸아세테이트 95/5): 0.8

<1377> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.14 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 2.54 (q, 2H); 3.74 (s, 3H); 6.92 (d, 1H,  $J=1.7\text{Hz}$ ); 6.96-7.02 (m, 2H).

<1378> 실시예 10.2. 3-브로모-4-프로필아니솔 및 3-브로모-6-프로필아니솔

<1379> 10.2.1 1-(2-브로모-4-메톡시페닐)프로판-1-온 및 1-(4-브로모-2-메톡시페닐)프로판-1-온



<1380>

<1381> 3-브로모아니솔 및 프로피오닐 클로라이드를 사용하여 전술한 프리델-크래프트법에 따라 제조하였다(방법 10A). 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 석유 에테르/에틸아세테이트 99/1 에서 95/5). 1-(2-브로모-4-메톡시페닐)프로판-1-온은 옅은 황색 고체로 수득되고, 1-(4-브로모-2-메톡시페닐)프로판-1-온은 백색 고체로 수득되었다.

<1382> 수율: 33% (1-(2-브로모-4-메톡시페닐)프로판-1-온 및 23% (1-(4-브로모-2-메톡시페닐)프로판-1-온)

<1383> Rf (석유 에테르/에틸아세테이트 95/5): 0.15 (1-(2-브로모-4-메톡시페닐)프로판-1-온) 및 0.33 (1-(4-브로모-

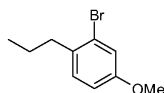


2-메톡시페닐)프로판-1-온)

<1384> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (1-(2-브로모-4-메톡시페닐)프로판-1-온): 1.18 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 2.91 (q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 3.81 (s, 3H); 6.85 (dd, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$  and  $J=2.5\text{Hz}$ ); 7.11 (d, 1H,  $J=2.5\text{Hz}$ ); 7.47 (d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

<1385> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (1-(4-브로모-2-메톡시페닐)프로판-1-온): 1.24 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 3.00 (q, 2H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 7.03 (dd, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$  and  $J=1.9\text{Hz}$ ); 7.18 (d, 1H,  $J=1.9\text{Hz}$ ); 7.61 (d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ); 12.44 (s, 1H).

<1386> 10.2.2 3-브로모-4-프로필아니솔



<1387>

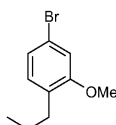
<1388> 1-(2-브로모-4-메톡시페닐)프로판-1-온(실시예 10.2.1)을 사용하여 전술한 환원법에 따라 제조하였다(방법 10A). 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유 에테르/에틸아세테이트 98/2). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1389> 수율: 77%

<1390> Rf (석유 에테르/에틸아세테이트 95/5): 0.4

<1391> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.95 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.53-1.68 (m, 2H); 2.60-2.66 (m, 2H); 3.76 (s, 3H); 6.78 (dd, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$   $J=2.6\text{Hz}$ ); 7.07-7.11 (m, 2H).

<1392> 10.2.3 3-브로모-6-프로필아니솔



<1393>

<1394> 1-(4-브로모-6-메톡시페닐)프로판-1-온(실시예 10.2.1)을 사용하여 전술한 환원법에 따라 제조하였다(방법 10A). 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유 에테르/에틸아세테이트 98/2). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

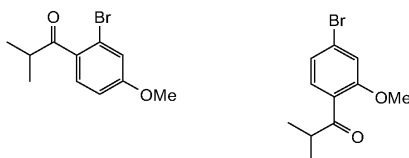
<1395> 수율: 82%

<1396> Rf (석유 에테르/에틸아세테이트 95/5): 0.4

<1397> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.91 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.48-1.62 (m, 2H); 2.48-2.54 (m, 2H); 3.79 (s, 3H); 6.93-6.98 (m, 3H).

<1398> 실시예 10.3. 3-브로모-4-이소부틸아니솔 및 3-브로모-6-이소부틸아니솔

<1399> 10.3.1 1-(2-브로모-4-메톡시페닐)-2-메틸프로판-1-온 및 1-(4-브로모-2-메톡시페닐)-2-메틸프로판-1-온



<1400>

<1401> 3-브로모아니솔 및 이소부틸 클로라이드를 사용하여 전술한 프리델-크래프트법에 따라 제조하였다(방법 10A). 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유 에테르/에틸아세테이트 99/1 에서 98/2). 산물들은 엷은 황색 오일로 수득되었다.

<1402> 수율: 10% (1-(2-브로모-4-메톡시페닐)-2-메틸프로판-1-온 및 16% (1-(4-브로모-2-메톡시페닐)-2-메틸프로판-1-온)

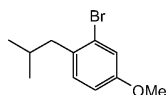


<1403> Rf (석유 에테르/에틸아세테이트 90/50): 0.3 (1-(2-브로모-4-메톡시페닐)-2-메틸프로판-1-온) 및 0.4 (1-(4-브로모-2-메톡시페닐)-2-메틸프로판-1-온)

<1404> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (1-(2-브로모-4-메톡시페닐)-2-메틸프로판-1-온): 1.15 (d, 6H,  $J=6.9\text{Hz}$ ); 3.28-3.45 (m, 1H); 3.80 (s, 3H); 6.85 (dd, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$   $J=2.4\text{Hz}$ ); 7.11 (d, 1H,  $J=2.4\text{Hz}$ ); 7.33 (d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

<1405> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (1-(4-브로모-2-메톡시페닐)-2-메틸프로판-1-온): 1.12 (d, 6H,  $J=6.9\text{Hz}$ ); 3.35-3.52 (m, 1H); 3.87 (s, 3H); 7.10-7.14 (m, 2H); 7.40 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ).

<1406> 10.3.2 3-브로모-4-이소부틸아니솔



<1407>

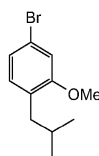
<1408> 1-(2-브로모-4-메톡시페닐)-2-메틸프로판-1-온(실시예 10.3.1)을 사용하여 전술한 환원법에 따라 제조하였다(방법 10A). 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유 에테르/에틸아세테이트 98/2). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1409> 수율: 82%

<1410> Rf (석유 에테르/에틸아세테이트 90/50): 0.7

<1411> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.90 (d, 6H,  $J=6.7\text{Hz}$ ); 1.92 (hept, 1H,  $J=6.7\text{Hz}$ ); 2.54 (d, 2H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 3.71 (s, 3H); 6.73 (dd, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$   $J=2.7\text{Hz}$ ); 7.02 (d, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.07 (d, 1H,  $J=2.7\text{Hz}$ ).

<1412> 10.3.3 3-브로모-6-이소부틸아니솔



<1413>

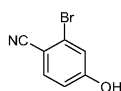
<1414> 1-(4-브로모-2-메톡시페닐)-2-메틸프로판-1-온(실시예 10.3.1)을 사용하여 전술한 환원법에 따라 제조하였다(방법 10A). 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유 에테르/에틸아세테이트 98/2). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1415> 수율: 89%

<1416> Rf (석유 에테르/에틸아세테이트 90/50): 0.75

<1417> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (d, 6H,  $J=6.6\text{Hz}$ ); 1.78-1.94 (m, 1H); 2.41 (d, 2H,  $J=7.1\text{Hz}$ ); 3.79 (s, 3H); 6.91-7.02 (m, 3H).

<1418> 실시예 10.4. 2-브로모-4-하이드록시벤조니트릴



<1419>

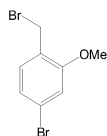
<1420> 2-브로모-4-플루오로벤조니트릴을 사용하여 전술한 방법(방법 10B)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 석유 에테르/에틸아세테이트 90/10에서 80/20). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<1421> 수율: 95%

<1422> Rf (석유 에테르/에틸아세테이트 70/30): 0.25

<1423> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 5.95 (s, 1H); 6.87 (dd, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ ); 7.17 (d, 1H,  $J=2.4\text{Hz}$ ); 7.54 (d, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ).

<1424> 실시예 10.5. 4-브로모-1-(브로모메틸)-2-메톡시벤젠



<1425>

<1426> 4-브로모-1-(하이드록시메틸)-2-메톡시벤젠을 사용하여 전술한 브롬화 방법(방법 10C)에 따라 제조하였다. 산물은 백색 고체로 수득되었다.

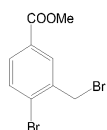
<1427> 수율: 69%

<1428>  $R_f$  (석유 에테르): 0.75

<1429> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3.92 (s, 3H); 4.53 (s, 2H); 7.05 (s, 1H); 7.10 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.22 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ).

<1430> 실시예 10.6. 4-브로모-1-(브로모메틸)-2-에틸벤젠

<1431> 10.6.1 메틸 4-브로모-3-(브로모메틸)벤조에이트



<1432>

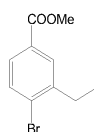
<1433> 메틸 4-브로모-3-메틸벤조에이트를 사용하여 전술한 자유-라디칼 브롬화 방법(방법 10D)에 따라 제조하였다. 산물을 헵탄 내 재결정에 의해 정제하였다. 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<1434> 수율: 76%

<1435>  $R_f$  (석유 에테르/에틸아세테이트 90/50): 0.45

<1436> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3.95 (s, 3H); 4.64 (s, 2H); 7.68 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.83 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 8.13 (d, 1H,  $J=2.5\text{Hz}$ ).

<1437> 10.6.2 메틸 4-브로모-3-에틸벤조에이트



<1438>

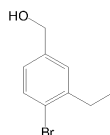
<1439> 메틸 4-브로모-3-(브로모메틸)벤조에이트(실시예 10.6.1)을 사용하여 전술한 유기마그네슘 유도체와의 알킬화법(방법 10D)에 의해 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 석유 에테르/에틸아세테이트 98/2). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1440> 수율: 54%

<1441>  $R_f$  (석유 에테르/에틸아세테이트 90/10): 0.53

<1442> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.28 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 2.83 (q, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 3.93 (s, 3H); 7.62 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.72 (dd, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $J=2.5\text{Hz}$ ); 7.92 (d, 1H,  $J=2.5\text{Hz}$ ).

<1443> 10.6.3 (4-브로모-3-에틸페닐)메탄올



<1444>

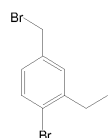
<1445> 메틸 4-브로모-3-에틸벤조에이트(실시예 10.6.2)을 사용하여 전술한 환원법(방법 10D)에 의해 제조하였다. 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1446> 수율: 75%

<1447> R<sub>f</sub> (석유 에테르/에틸아세테이트 90/10): 0.28

<1448> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.26 (t, 3H, J=7.5Hz); 2.04 (s, 1H); 2.84 (q, 2H, J=7.5Hz); 4.64 (s, 2H); 7.07 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.25 (s, 1H); 7.53 (d, 1H, J=7.5Hz).

<1449> 10.6.4 4-브로모-1-(브로모메틸)-2-에틸벤젠



<1450>

<1451> (4-브로모-3-에틸페닐)메탄올(실시예 10.6.3)을 사용하여 전술한 브롬화법(방법 10C)에 의해 제조하였다. 산물은 무색 오일로 수득되었다.

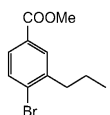
<1452> 수율: 79%

<1453> R<sub>f</sub> (석유 에테르): 0.36

<1454> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.28 (t, 3H, J=7.5Hz); 2.80 (q, 2H, J=7.5Hz); 4.47 (s, 2H); 7.12 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=2.5Hz); 7.29 (s, 1H); 7.54 (d, 1H, J=7.5Hz).

<1455> 실시예 10.7. 1-브로모-4-(브로모메틸)-2-프로필벤젠

<1456> 10.7.1 메틸 4-브로모-3-프로필벤조에이트



<1457>

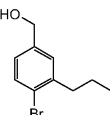
<1458> 메틸 4-브로모-3-(브로모메틸)벤조에이트(실시예 10.6.1)를 사용하여 전술한 메틸마그네슘 브로마이드와의 알킬화 방법(방법 10D)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유 에테르/에틸아세테이트 98/2). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<1459> 수율: 33%

<1460> R<sub>f</sub> (석유 에테르): 0.45

<1461> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.01 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.62-1.77 (m, 2H); 2.77 (t, 2H, J=7.5Hz); 3.93 (s, 3H); 7.62 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.72 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=2.5Hz); 7.90 (d, 1H, J=2.5Hz).

<1462> 10.7.2 (4-브로모-3-프로필페닐)메탄올



<1463>

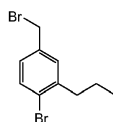
<1464> 메틸 4-브로모-3-프로필벤조에이트(실시예 10.7.1)을 사용하여 전술한 환원법(방법 10D)에 의해 제조하였다. 산물은 황색 고체로 수득되었다.

<1465> 수율: 73%

<1466> R<sub>f</sub> (석유 에테르/에틸아세테이트 90/10): 0.73

<1467> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.02 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.60-1.75 (m, 2H); 1.90 (s, 1H); 2.73 (q, 2H, J=7.5Hz); 4.65 (s, 2H); 7.06 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=2.5Hz); 7.23 (d, 1H, J=2.5Hz); 7.53 (d, 1H, J=7.5Hz).

<1468> 10.7.3 4-브로모-1-(브로모메틸)-2-프로필벤젠



<1469>

<1470> (4-브로모-3-프로필페닐)메탄올(실시예 10.7.2)을 사용하여 전술한 브롬화법(방법 10C)에 의해 제조하였다. 산물은 무색 오일로 수득되었다.

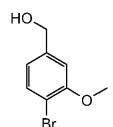
<1471> 수율: 96%

<1472> R<sub>f</sub> (석유 에테르): 0.5

<1473> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.03 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.61-1.76 (m, 2H); 2.73 (t, 2H, J=7.5Hz); 4.46 (s, 2H); 7.11 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=2.5Hz); 7.27 (d, 1H); 7.53 (d, 1H, J=7.5Hz).

<1474> 실시예 10.8. 1-브로모-4-(브로모메틸)-2-메톡시벤젠

<1475> 10.8.1 (4-브로모-3-메톡시페닐)메탄올



<1476>

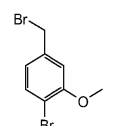
<1477> (3-메톡시페닐)메탄올을 사용하여 전술한 방향족 브롬화법(방법 10E)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유 에테르/에틸아세테이트 95/5). 산물은 베이지색 고체로 수득되었다.

<1478> 수율: 86%

<1479> R<sub>f</sub> (석유 에테르/에틸아세테이트 90/10): 0.57

<1480> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 3.66 (s, 1H); 3.73 (s, 3H); 4.61 (s, 2H); 6.64 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=2.5Hz); 7.01 (d, 1H, J=2.5Hz); 7.34 (d, 1H, J=7.5Hz).

<1481> 10.8.2 1-브로모-4-(브로모메틸)-2-메톡시벤젠



<1482>

<1483> (4-브로모-3-메톡시페닐)메탄올(실시예 10.8.1)을 사용하여 전술한 브롬화법(방법 10C)에 의해 제조하였다. 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1484> 수율: 88%

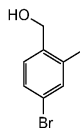
<1485> R<sub>f</sub> (석유 에테르): 0.7

<1486> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 3.82 (s, 3H); 4.58 (s, 2H); 6.76 (dd, 1H, J=7.5Hz and J=2.5Hz); 7.02 (d, 1H, J=2.5Hz);

7.48 (d, 1H, J=7.5Hz).

<1487> **실시예 10.9. 1-브로모-4-(브로모메틸)-3-메틸벤젠**

<1488> 10.9.1 (4-브로모-2-메틸페닐)메탄올



<1489>

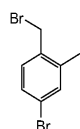
<1490> 4-브로모-3-메틸벤조산을 사용하여 전술한 에스테르 환원법(방법 10F)에 따라 제조하였다. 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1491> 수율: 75%

<1492> Rf (석유 에테르/에틸아세테이트 90/10): 0.75

<1493> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.95 (s, 1H); 2.33 (s, 3H); 4.63 (s, 2H); 7.22-7.36 (m, 3H).

<1494> 10.9.2 1-브로모-4-(브로모메틸)-3-메틸벤젠



<1495>

<1496> (4-브로모-2-메틸페닐)메탄올(실시예 10.9.1)을 사용하여 전술한 브롬화법(방법 10C)에 의해 제조하였다. 산물은 황색 오일로 수득되었다.

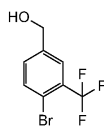
<1497> 수율: 98%

<1498> Rf (석유 에테르): 0.5

<1499> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2.42 (s, 3H); 4.48 (s, 2H); 7.20 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.33 (d, 1H, J=7.5Hz, J=2.5Hz); 7.38 (s, 1H, J=7.5Hz).

<1500> **실시예 10.10. 1-브로모-4-(브로모메틸)-2-트리플루오로벤젠**

<1501> 10.10.1 (4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올



<1502>

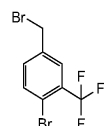
<1503> 4-브로모-2-트리플루오로메틸벤조산을 사용하여 전술한 산 환원법(방법 10F)에 따라 제조하였다. 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<1504> 수율: 93%

<1505> Rf (석유 에테르/에틸아세테이트 90/10): 0.3

<1506> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 4.69 (s, 2H); 7.36 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.66-7.68 (m, 2H).

<1507> 10.10.2 1-브로모-4-(브로모메틸)-2-트리플루오로메틸벤젠



<1508>

<1509> (4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올(실시에 10.10.1)을 사용하여 전술한 브롬화법(방법 10C)에 의해 제조하였다. 산물은 백색 고체로 수득되었다.

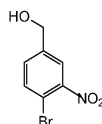
<1510> 수율: 92%

<1511> Rf (석유 에테르):0.57

<1512> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 4.45 (s, 2H); 7.42 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.69 (m, 2H).

<1513> **실시에 10.11. 1-브로모-4-(브로모메틸)-2-니트로벤젠**

<1514> 10.11.1 (4-브로모-3-니트로페닐)메탄올



<1515>

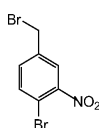
<1516> 4-브로모-2-니트로벤조산을 사용하여 전술한 산 환원법(방법 10F)에 따라 제조하였다. 산물은 황색 고체로 수득되었다.

<1517> 수율: 95%

<1518> Rf (석유 에테르/에틸아세테이트 70/30): 0.48

<1519> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.52 (t, 1H, J=5Hz); 4.75 (d, 2H, J=5Hz); 7.42 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.71 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.84 (s, 1H).

<1520> 10.11.2 1-브로모-4-(브로모메틸)-2-니트로벤젠



<1521>

<1522> (4-브로모-3-니트로페닐)메탄올(실시에 10.11.1)을 사용하여 전술한 브롬화법(방법 10C)에 의해 제조하였다. 산물은 황색 고체로 수득되었다.

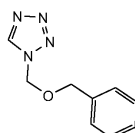
<1523> 수율: 90%

<1524> Rf (석유 에테르/에틸아세테이트 95/5): 0.34

<1525> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 4.48 (s, 2H); 7.49 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=2.0Hz); 7.71 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.90 (d, 1H, J=2.0Hz).

<1526> **실시에 11. 보호된 테트라졸일 유도체 제조를 위한 일반 과정**

<1527> **실시에 11.1 (1-(벤질옥시메틸)-1H-테트라졸**



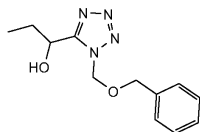
<1528>

<1529> 테트라하이드로푸란내 테트라졸 (1eq) 및 소듐 비스(트리메틸실일)아미드 2M 용액(1eq)을 무수 테트라하이드로푸란내에 아르곤 대기에서 녹였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30분간 교반하고, 벤질클로로메틸에테르(1eq)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 교반하였다. 이후 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하여 소금물로 세척하고, 마그네슘 설페이트상에서 건조하고 감압하에 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유에테르/에틸아세테이트 80/20). 산물을 무색 오일로 수득하였다.

<1530> 수율: 43 %, Rf (석유에테르/에틸아세테이트 70/30): 0.48

<1531> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 4.67 (s, 2H); 5.96 (s, 2H); 7.29-7.40 (m, 5H); 8.61 (s, 1H).

<1532> 실시예 11.2 1-(1-(벤질옥시메틸)-1H-테트라졸-5-일)프로판-1-올



<1533>

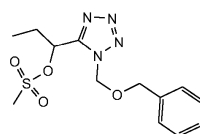
<1534> (1-(벤질옥시메틸)-1H-테트라졸(1eq, 실시예 11.1)를 아르곤 대기하에서 무수 테트라하이드로푸란에 녹이고 -78℃로 하였다. n-부틸리튬 (1eq, 헥산내 1M)을 천천히 가한 후 반응 혼합물을 -78℃에서 15분간 교반하였다. 프로피온알데하이드를 가하고 반응 혼합물을 -78℃에서 15분간 교반하고, 실온에서 45분 교반하였다. 암모늄 포화 용액을 가하고 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척하고, 마그네슘상에서 건조하고 증발하였다. 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유에테르/에틸아세테이트 80/20). 산물을 무색 오일로 수득하였다.

<1535> 수율: 75 %

<1536> Rf (석유에테르/에틸아세테이트 acetate 70/30): 0.48

<1537> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.04 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.97-2.12 (m, 2H); 3.04 (d, 1H, J=5Hz); 4.69 (s, 2H); 5.02 (q, 1H, J=5Hz); 5.92 (s, 2H); 7.35-7.38 (m, 5H).

<1538> 실시예 11.3 1-(1-(벤질옥시메틸)-1H-테트라졸-5-일)프로필 메탄설포네이트



<1539>

<1540> 1-(1-(벤질옥시메틸)-1H-테트라졸-5-일)프로판-1-올 (1eq, 실시예11.2) 및 메실클로라이드(1.2eq)를 아르곤 대기하에서 무수 디클로로메탄내에 녹였다. 용액을 -10℃로 냉각한후 트리에틸아민(1.5eq)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고 유기층을 소금물로 세척하고, 마그네슘 설페이트상에서 건조하고 증발시켰다. 산물을 무색 오일로 수득하였다.

<1541> 산물: 99 %

<1542> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.10 (t, 3H, J=7.5Hz); 2.28 (m, 2H); 3.08 (s, 3H); 4.71 (s, 2H); 5.87 (t, 1H, J=6.8Hz); 5.96 (s, 2H); 7.29-7.36 (m, 5H).

<1543> 실시예 12: 이미다졸론 치환에 대한 일반 과정

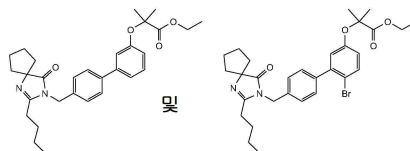
<1544> 방법 12A: 무수 아세트니트릴내 적합한 이미다졸론(1eq) 용액에 포타슘 카보네이트(2eq)를 가하였다. 반응 혼합물을 15분간 실온에서 교반한 후, 브롬화 유도체를 가하고 반응혼합물을 90℃에서 12시간 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각하고 염산 용액으로 산성화하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하고, 마그네슘 설페이트상에서 건조하고 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.

<1545> 방법 12B: N,N-디메틸포름아미드내 적합한 이미다졸론(1eq) 및 브롬화 유도체(1.5eq)용액에 포타슘 카보네이트를 가했다(2eq). 반응 혼합물을 12시간 실온에서 교반하였다. 용매를 감압하에서 증발시키고 잔여물을 에틸아세테이트/물 혼합물로 취하였다. 유기층을 분리하고 소금물로 세척한 후, 소듐 설페이트상에서 건조하고 여과하고 감압하에서 농축시켰다. 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.

<1546> 방법 12C: 톨루엔내 브롬화 유도체 (1eq) 및 테트라부틸암모늄 하이드로젠설페이트(0.125eq) 용액을 90℃에서 교반하였다. 물내 이미다졸론(1.15eq) 및 포타슘 하이드록사이드 용액(2.75eq, 5M)을 미리 40분간 교반한 후 가하였다. 이상 혼합물을 격렬하게 90℃에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반하였다. 물을 가한 후 층을 분리하고, 수층은 톨루엔으로 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척한 후, 소듐 설페이트상에서 건조하고 여과하고 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.

<1547> **방법 12D:** 아세트니트릴 내 이미다졸 (1eq)용액에 0℃에서 질소 대기하에서 소듐 하이드라이드(3eq)를 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 20분간 교반한 후, 아세트니트릴내 브롬화 유도체 용액(1eq)을 매우 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 교반하였다. 이후 물을 가하고 아세트니트릴을 증발시켰다. 혼합물을 물/디클로로메탄 혼합물에 취하였다. 유기층을 분리하고, 소금물로 세척한 후, 소듐 설페이트상에서 건조하고 여과하고 감압하에서 농출하였다. 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.

<1548> **실시예 12.1.** 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온 및 1-[(6'-브로모-3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1549>

<1550> 2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 에틸 2-((4'-브로모메틸바이페닐-3-일)옥시)-2-메틸프로파노에트 및 에틸 2-((6-브로모-4'-브로모메틸바이페닐-3-일)옥시)-2-메틸프로파노에트 혼합물(실시예 6.2)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 98/2, 이후 사이클로헥산/아세톤 85/15). 산물은 무색 오일로 수득되었다(두 화합물의 혼합물).

<1551> 수율: 69%

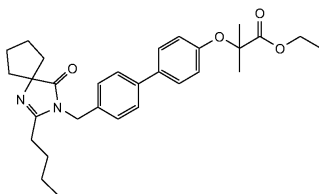
<1552> Rf (디클로로메탄/메탄올 98/2): 0.34

<1553> IR:  $\nu$  CO: 1732  $\text{cm}^{-1}$ ; 1633  $\text{cm}^{-1}$

<1554> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (방향족 고리상에 비-브롬화된 유도체): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.23 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.33 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.57 (quint, 2H, J=7.6Hz); 1.64 (s, 6H); 1.82-2.05 (m, 8H); 2.34 (t, 2H, J=8.2Hz); 4.26 (q, 2H, J=6.7Hz); 4.72 (s, 2H); 6.82 (ddd, 1H, J=8.2Hz, J=2.3Hz, J=1.2Hz); 7.09 (t, 1H, J=2.1Hz); 7.19-7.23 (m, 3H); 7.31 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.52 (d, 2H, J=8.2Hz).

<1555> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (방향족 고리상에 브롬화된 유도체): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.23 (t, 3H, J=7.3 Hz); 1.33 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.57 (quint, 2H, J=7.6Hz); 1.64 (s, 6H); 1.82-2.05 (m, 8H); 2.34 (t, 2H, J=8.2Hz); 4.26 (q, 2H, J=6.7Hz); 4.74 (s, 2H); 6.70 (dd, 1H, J=8.8Hz, J=2.9Hz); 7.09 (t, 1H, J=2.1Hz); 7.19-7.23 (m, 2H); 7.36 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.50 (d, 2H, J=7Hz).

<1556> **실시예 12.2.** 2-부틸-1-[(4'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1557>

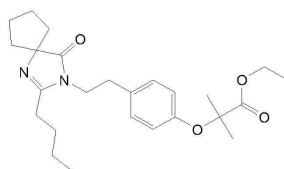
<1558> 2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 에틸 2-((4'-브로모메틸바이페닐-4-일)옥시)-2-메틸프로파노에트(실시예 6.3)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1에서 6/4). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1559> 수율: 35%

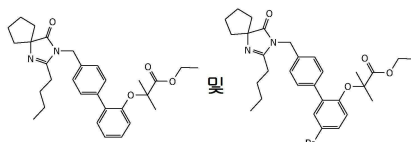
<1560> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 5/5): 0.70



- <1561> IR:  $\nu$  CO:  $1730\text{ cm}^{-1}$
- <1562> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.27 (t, 3H, J=6.9Hz); 1.25-1.40 (m, 2H); 1.52-1.65 (m, 2H); 1.64 (s, 6H); 1.75-1.90 (m, 2H); 1.90-2.10 (m, 6H); 2.34 (t, 2H, J=7.2Hz); 4.22-4.29 (q, 2H, J=7.2Hz); 4.71 (s, 2H); 6.91 (d, 2H, J=8.8Hz); 7.20 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.45 (d, 2H, J=8.9Hz); 7.51 (d, 2H, J=8.2Hz).
- <1563> 실시예 12.3. 2-부틸-1-[2-(4-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)에틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



- <1564>
- <1565> 2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 에틸 2-(4-(2-브로모에틸)페녹시)-2-메틸프로파노에이트(실시예 5.3)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 7/3). 산물은 무색 오일로 수득되었다.
- <1566> 수율: 9%
- <1567> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 6/4): 0.30
- <1568> IR:  $\nu$  CO:  $1730\text{ cm}^{-1}$ ;  $1629\text{ cm}^{-1}$
- <1569> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.91 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.27 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.34 (sext, 2H, J=7.3Hz); 1.45-1.64 (m, 2H); 1.59 (s, 6H); 1.65-1.83 (m, 2H); 1.83-2.00 (m, 6H); 2.07 (t, 2H, J=7.9Hz); 2.83 (t, 2H, J=7Hz); 3.63 (t, 2H, J=7Hz); 4.25 (q, 2H, J=7Hz); 6.78 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.00 (d, 2H, J=8.5Hz).
- <1570> 실시예 12.4. 2-부틸-1-[(2'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온 및 1-[(5'-브로모-2'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온

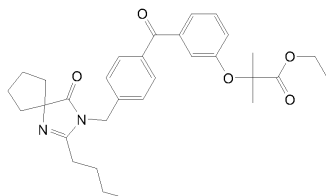


- <1571>
- <1572> 2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 에틸 2-((4'-브로모메틸바이페닐-2-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트 및 에틸 2-((5-브로모-4'-브로모메틸바이페닐-2-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트 혼합물(실시예 6.1)을 사용하여 전술한 일반과정(방법 12A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/에틸아세테이트 9/1). 산물은 무색 오일로 수득되었다(두 화합물의 혼합물).
- <1573> 수율: 48%
- <1574> Rf (디클로로메탄/에틸아세테이트 9/1): 0.30
- <1575> IR:  $\nu$  CO:  $1737\text{ cm}^{-1}$ ;  $1633\text{ cm}^{-1}$
- <1576> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (방향족 고리상에 비-브롬화된 유도체): 0.85 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.23 (t, 3H, J=7Hz); 1.33 (sext, 2H, J=7.3Hz); 1.40 (s, 6H); 1.57 (quint, 2H, J=7Hz); 1.81-2.03 (m, 8H); 2.34 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.23 (q, 2H, J=7Hz); 4.74 (s, 2H); 6.87 (d, 1H, J=8.2Hz); 7.07 (t, 1H, J=7.3Hz); 7.15-7.21 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.20-7.26 (dd, 1H, J=7.9Hz, J=1.8Hz); 7.29-7.34 (dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.8Hz); 7.52 (d, 2H,

J=8.2Hz).

<1577> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (방향족 고리상에 브롬화된 유도체): 0.90 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.23 (t, 3H, J=7Hz); 1.30-1.43 (m, 2H); 1.40 (s, 6H); 1.60-1.72 (quint, 2H, J=7.9Hz); 1.81-2.03 (m, 8H); 2.43 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.23 (q, 2H, J=7Hz); 4.88 (s, 2H); 6.95 (d, 1H, J=8.2Hz); 7.07 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.38 (dd, 1H, J=8.8Hz, J=2.6Hz); 7.45 (d, 1H, J=2.6Hz); 7.57 (d, 2H, J=8.2Hz).

<1578> 실시예 12.5. 2-부틸-1-[(4-[(3-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1579>

<1580> 2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온 (실시예 3.4) 및 (3-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)(4-(브로모메틸)페닐)메타논(실시예 7.2)을 사용하여 전술한 일반과정(방법 12A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/에틸아세테이트 8/2). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

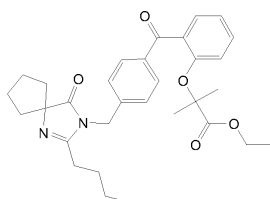
<1581> 수율: 14%

<1582> Rf (디클로로메탄/에틸아세테이트 8/2): 0.30

<1583> IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1729  $\text{cm}^{-1}$ ; 1659  $\text{cm}^{-1}$

<1584> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.34 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.50-1.68 (quint, 2H, J=7.9Hz); 1.63 (s, 6H); 1.70-2.05 (m, 8H); 2.32 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.23 (q, 2H, J=7Hz); 4.77 (s, 2H); 7.08 (d, 1H, J=7.6Hz); 7.25-7.42 (m, 5H); 7.78 (d, 2H, J=7.9Hz).

<1585> 실시예 12.6. 2-부틸-1-[[4-[(2-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1586>

<1587> 2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온 (실시예 3.4) 및 2-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐(4-(브로모메틸)페닐)메타논(실시예 7.1)을 사용하여 전술한 일반과정(방법 12A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 98/2). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1588> 수율: 81%

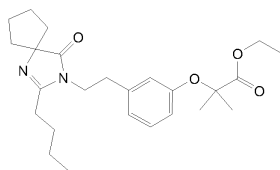
<1589> Rf (디클로로메탄/메탄올 98/2): 0.30

<1590> IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1729  $\text{cm}^{-1}$ ; 1653  $\text{cm}^{-1}$ ; 1633  $\text{cm}^{-1}$

<1591> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.23 (t, 3H, J=7Hz); 1.28-1.40 (m, 2H); 1.31 (s, 6H); 1.58 (quint, 2H, J=7.6Hz); 1.80-2.01 (m, 8H); 2.27 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.20 (q, 2H, J=7Hz); 4.74 (s, 2H); 6.75 (d, 1H, J=8.2Hz); 7.08 (t, 1H, J=7.3Hz); 7.21 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.37 (td, 1H, J=8.7Hz, J=1.7Hz); 7.44 (dd, 1H, J=7.3Hz, J=1.7Hz); 7.81 (d, 2H, J=8.2Hz).

<1592> 실시예 12.7. 2-부틸-1-[2-(3-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)에틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이

미다졸-5(4H)-온



<1593>

<1594>

2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 에틸 2-(3-(2-브로모에틸)페녹시)-2-메틸프로파노에이트(실시예 5.2)을 사용하여 전술한 일반과정(방법 12A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/에틸아세테이트 5/5, 이후 디클로로메탄/메탄올 9/1). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1595>

수율: 18%

<1596>

Rf (디클로로메탄/에틸아세테이트 5/5): 0.45

<1597>

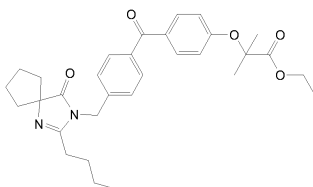
IR:  $\nu$  CO: 1726  $\text{cm}^{-1}$ ; 1630  $\text{cm}^{-1}$

<1598>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.91 (t, 3H, J=7.3 Hz); 1.26 (t, 3H, J=7Hz); 1.25-1.39 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.50-1.61 (m, 8H); 1.65-1.85 (m, 2H); 1.85-2.02 (m, 6H); 2.08 (t, 2H, J=7.3Hz); 2.82 (t, 2H, J=7.3Hz); 3.64 (t, 2H, J=7Hz); 4.24 (q, 2H, J=7Hz); 6.67-6.69 (d, 1H, J=6.4Hz); 6.69 (s, 1H); 6.75 (d, 1H, J=7.6Hz); 7.16 (t, 1H, J=7.6Hz)

<1599>

실시예 12.8. 2-부틸-1-[[4-[(4-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1600>

<1601>

2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 (4-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)(4-(브로모메틸)페닐)메탄올(실시예 7.3)을 사용하여 전술한 일반과정(방법 12A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 98/2). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1602>

수율: 79%

<1603>

Rf (디클로로메탄/메탄올 98/2): 0.30

<1604>

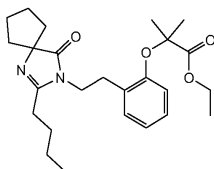
IR:  $\nu$  CO: 1729  $\text{cm}^{-1}$ ; 1653  $\text{cm}^{-1}$ ; 1633  $\text{cm}^{-1}$

<1605>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.23 (t, 3H, J=7Hz); 1.23-1.40 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.50-1.66 (quint, 2H, J=7.6Hz); 1.67 (s, 6H); 1.75-2.06 (m, 8H); 2.32 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.23 (q, 2H, J=7Hz); 4.76 (s, 2H); 6.85 (d, 2H, J=9Hz); 7.25 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.75 (d, 4H, J=7.2Hz).

<1606>

실시예 12.9. 2-부틸-1-[2-(2-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)에틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1607>

<1608> 2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 에틸 2-(2-(2-브로모에틸)페녹시)-2-메틸프로파노에이트(실시예 5.1)을 사용하여 전술한 일반과정(방법 12A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 97/3). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

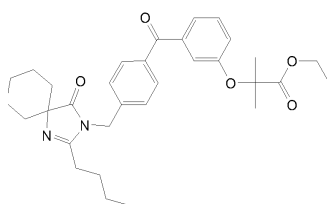
<1609> 수율: 20%

<1610> R<sub>f</sub> (디클로로메탄/메탄올 97/3): 0.30

<1611> IR:  $\nu$  CO: 1733 cm<sup>-1</sup>; 1624 cm<sup>-1</sup>

<1612> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.91 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.23 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.35 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.58 (quint, 2H, J=8.2Hz); 1.67 (s, 6H); 1.73-1.94 (m, 8H); 2.21 (t, 2H, J=7.3Hz); 2.91 (t, 2H, J=7.3Hz); 3.69 (t, 2H, J=7Hz); 4.23 (q, 2H, J=7Hz); 6.64 (d, 1H, J=7.9Hz); 6.87 (t, 1H, J=7.3Hz); 7.03 (dd, 1H, J=7.3Hz, J=1.4 Hz); 7.11 (td, 1H, J=8.5Hz, J=1.7 Hz).

<1613> 실시예 12.10. 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1614>

<1615> 2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.5) 및 (3-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)(4-(브로모메틸)페닐)메탄올(실시예 7.2)을 사용하여 전술한 일반과정(방법 12A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 98/2). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

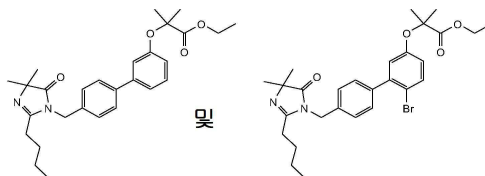
<1616> 수율: 78%

<1617> R<sub>f</sub> (디클로로메탄/메탄올 98/2): 0.30

<1618> IR:  $\nu$  CO: 1,728 cm<sup>-1</sup>; 1,660 cm<sup>-1</sup>; 1,636 cm<sup>-1</sup>

<1619> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.24 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.36 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.52-1.80 (m, 12H); 1.62 (s, 6H); 2.33 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.22 (q, 2H, J=7Hz); 4.75 (s, 2H); 7.08 (d, 1H, J=7.6Hz); 7.24-7.28 (m, 3H); 7.33-7.40 (m, 2H); 7.78 (d, 2H, J=8.5Hz).

<1620> 실시예 12.11. 2-부틸-4,4-디메틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-1H-이미다졸-5(4H)-온 및 1-[(6'-브로모-3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4,4-디메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1621>

<1622> 2-부틸-4,4-디메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.6) 및 에틸 2-((4'-브로모메틸바이페닐-3-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트 및 에틸 2-((6-브로모-4'-브로모메틸바이페닐-3-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트 혼합물(실시예 6.2)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 98/2). 산물은 황색 오일로 수득되었다(두 화합물의 혼합물).

<1623> 수율: 57%

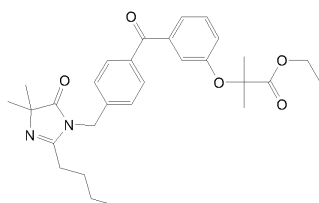
<1624> R<sub>f</sub> (디클로로메탄/에틸아세테이트 5/5): 0.60

<1625> IR:  $\nu$  CO: 1728  $\text{cm}^{-1}$ ; 1635  $\text{cm}^{-1}$

<1626> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (방향족 고리상에 비-브롬화된 유도체): 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (t, 3H, J=7Hz); 1.35 (sext, 2H, J=7Hz); 1.39 (s, 6H); 1.61-1.68 (m, 2H); 1.64 (s, 6H); 2.34 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.26 (q, 2H, J=6.7Hz); 4.71 (s, 2H); 6.82 (d, 1H, J=8.2Hz); 7.09 (s, 1H); 7.19-7.37 (m, 4H); 7.53 (d, 2H, J=8.2Hz).

<1627> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (방향족 고리상에 브롬화된 유도체): 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (t, 3H, J=7Hz); 1.35 (sext, 2H, J=7Hz); 1.39 (s, 6H); 1.61-1.68 (m, 2H); 1.64 (s, 6H); 2.34 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.26 (q, 2H, J=6.7Hz); 4.73 (s, 2H); 6.70 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=2.8Hz); 7.09 (s, 1H); 7.19-7.37 (m, 3H); 7.53 (d, 2H, J=8.2Hz).

<1628> 실시예 12.12. 2-부틸-4,4-디메틸-1-[[4-[(3-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1629>

<1630> 2-부틸-4,4-디메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.6) 및 (3-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)(4-(브로모메틸)페닐)메타논(실시예 7.2)을 사용하여 전술한 일반과정(방법 12A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 98/2). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

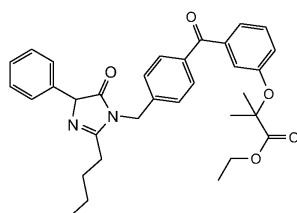
<1631> 수율: 34%

<1632> Rf (디클로로메탄/메탄올 98/2): 0.25

<1633> IR:  $\nu$  CO: 1731  $\text{cm}^{-1}$ ; 1686  $\text{cm}^{-1}$ ; 1636  $\text{cm}^{-1}$

<1634> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.80 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.16 (t, 3H, J=7Hz); 1.25 (sext, 2H, J=7.9Hz); 1.31 (s, 6H); 1.51-1.61 (m, 2H); 1.54 (s, 6H); 2.26 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.14 (q, 2H, J=7Hz); 4.70 (s, 2H); 7.01 (dd, 1H, J=7.3Hz, J=2.1Hz); 7.20-7.33 (m, 5H); 7.71 (d, 2H, J=8.2Hz).

<1635> 실시예 12.13. 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-페닐-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1636>

<1637> 2-부틸-4-페닐-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.7) 및 (3-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)(4-(브로모메틸)페닐)메타논(실시예 7.2)을 사용하여 전술한 일반과정(방법 12A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 98/2). 산물은 갈색 오일로 수득되었다.

<1638> 수율: 83%

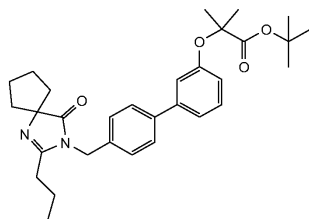
<1639> Rf (디클로로메탄/메탄올 98/2): 0.34

<1640> IR:  $\nu$  CO: 1734  $\text{cm}^{-1}$ ; 1657  $\text{cm}^{-1}$ ; 1666  $\text{cm}^{-1}$

<1641> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.84 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.15-1.29 (m, 5H); 1.46 (quint, 2H, J=7.3Hz); 1.57 (s, 6H); 2.28

(t, 2H, J=7.6Hz); 3.25-3.55 (m, 2H); 4.26 (q, 2H, J=6.7Hz); 5.29 (s, 1H); 7.01-7.11 (m, 2H); 7.27-7.45 (m, 7H); 7.60-7.82 (m, 4H).

<1642> 실시예 12.14. 1-[(3'-((1-tert-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-프로필-4-스피로 사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



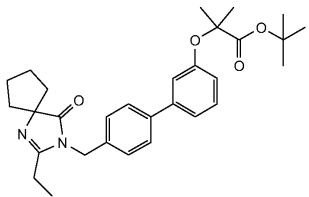
<1643>

<1644> 2-프로필-4-스피로사이클로펜텐-1H-이미다졸-5(4H)-온 (실시에 3.3) 및 터트-부틸 2-((4'-브로모메틸바이페닐-3-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트 (실시에 6.4)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2 에서 1/1). 산물은 점성 황색 오일로 수득되었다.

<1645>      수율: 38%

**<1646>** NMR  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>): 0.85 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.45 (s, 9H); 1.62 (s, 6H); 1.68 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.85 (m, 2H); 1.92-2.10 (m, 6H); 2.32 (q, 2H, J=7.3Hz); 4.73 (s, 2H); 6.85 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=2Hz); 7.12 (s, 1H); 7.18-7.25 (m, 3H); 7.32 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.55 (d, 2H, J=8Hz).

<1647> 실시예 12.15. 1-[(3'-((1-터트-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-에틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



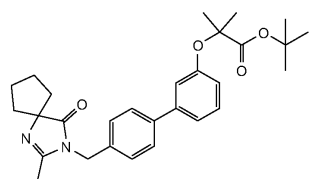
<1648>

<1649> 2-에틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.2) 및 터트-부틸 2-((4'-브로모메틸바이페닐-3-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트(실시예 6.4)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2 에서 1/1). 산물은 점성 황색 오일로 수득되었다.

<1650>           수율: 70%

**<1651>** NMR  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.20 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.45 (s, 9H); 1.62 (s, 6H); 1.85 (m, 2H); 1.94-2.08 (m, 6H); 2.39 (q, 2H, J=7.3Hz); 4.72 (s, 2H); 6.83 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=2Hz); 7.09 (s, 1H); 7.15-7.25 (m, 3H); 7.30 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.52 (d, 2H, J=8Hz).

<1652> 실시예 12.16. 1-[(3'-((1-tert-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-메틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1653>

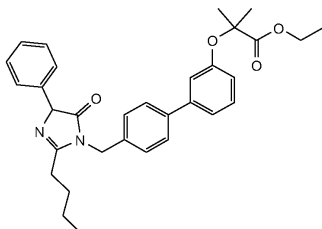
<1654> 2-메틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.1) 및 터트-부틸 2-((4'-브로모메틸바이페닐-3-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트(실시예 6.4)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트

95/5 에서 20/80). 산물은 점성 황색 오일로 수득되었다.

<1655> 수율: 30%

<1656> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.45 (s, 9H); 1.60 (s, 6H); 1.80 (m, 2H); 1.90-2.08 (m, 6H); 2.11 (s, 3H); 4.72 (s, 2H); 6.83 (dd, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ); 7.09 (s, 1H); 7.19 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.23 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.30 (t, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.52 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

<1657> 실시예 12.17. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-페닐-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1658>

<1659> 2-부틸-4-페닐-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.7) 및 에틸 2-((4'-브로모메틸바이페닐-3-일)옥시)-2-메틸프로파노에트 및 에틸 2-((6-브로모-4'-브로모메틸바이페닐-3-일)옥시)-2-메틸프로파노에트 혼합물(실시예 6.2)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 98/2). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

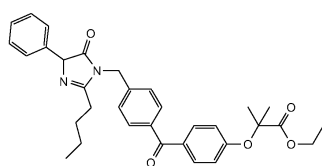
<1660> 수율: 52%

<1661> Rf (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.30

<1662> IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1732\text{ cm}^{-1}$ ;  $1642\text{ cm}^{-1}$

<1663> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.82 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.10-1.22 (sext, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.23 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.40-1.51 (quint, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.64 (s, 6H); 2.34 (m, 2H); 3.33-3.52 (m, 2H); 4.26 (q, 2H,  $J=6.7\text{Hz}$ ); 5.32 (s, 1H); 6.77-6.81 (dd, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=1.8\text{Hz}$ ); 7.09 (s, 1H); 7.15-7.45 (m, 9H); 7.75 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

<1664> 실시예 12.18. 2-부틸-1-[[4-[(4-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-페닐-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1665>

<1666> 2-부틸-4-페닐-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.7) 및 (4-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)(4-(브로모메틸)페닐)메탄올(실시예 7.3)을 사용하여 전술한 일반과정(방법 12A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 98/2). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1667> 수율: 17%

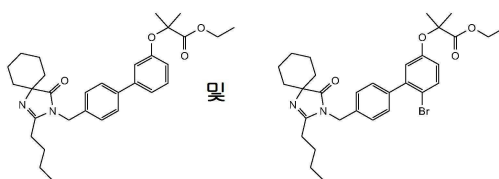
<1668> Rf (디클로로메탄/메탄올 98/2): 0.25

<1669> IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1735\text{ cm}^{-1}$ ;  $1647\text{ cm}^{-1}$ ;  $1599\text{ cm}^{-1}$

<1670> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.82 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.17 (sext, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 1.23 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.43 (quint, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.66 (s, 6H); 2.27-2.33 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 3.33-3.53 (m, 2H); 4.23 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 5.33 (s, 1H); 6.83 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ); 7.25-7.41 (m, 5H); 7.60 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.70 (d, 4H,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

<1671> 실시예 12.19. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥

실-1H-이미다졸-5(4H)-온 및 1-[(6'-브로모-3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1672>

<1673> 2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.5) 및 에틸 2-((4'-브로모메틸바이페닐-3-일)옥시)-2-메틸프로파노에트 및 에틸 2-((6-브로모-4'-브로모메틸바이페닐-3-일)옥시)-2-메틸프로파노에트 혼합물(실시예 6.2)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 98/2). 산물은 갈색 오일로 수득되었다.

<1674> 수율: 83%

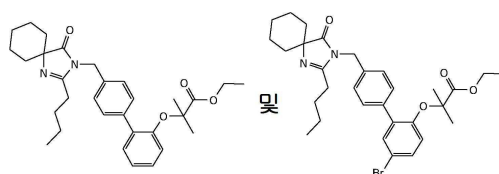
<1675> R<sub>f</sub> (디클로로메탄/에틸 아세테이트 5/5): 0.60

<1676> IR:  $\nu$  CO: 1727 cm<sup>-1</sup>; 1634 cm<sup>-1</sup>

<1677> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) (방향족 고리상에 비-브롬화된 유도체): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (t, 3H, J=7.3 Hz); 1.26-1.38 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.42-1.88 (m, 12H); 1.64 (s, 6H); 2.33-2.40 (t, 2H, J=8.2Hz); 4.25 (q, 2H, J=6.7Hz); 4.71 (s, 2H); 6.81 (ddd, 1H, J=9.1Hz, J=2.9Hz, J=1.5Hz); 7.08 (t, 1H, J=2.1Hz); 7.17-7.24 (m, 3H); 7.31 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.52 (d, 2H, J=8.2Hz).

<1678> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) (방향족 고리상에 브롬화된 유도체): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.24 (t, 3H, J=7.3 Hz); 1.26-1.38 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.42-1.88 (m, 12H); 1.62 (s, 6H); 2.33-2.40 (t, 2H, J=8.2Hz); 4.25 (q, 2H, J=6.7Hz); 4.73 (s, 2H); 6.68-6.72 (dd, 1H, J=8.8Hz, J=2.9Hz); 7.09 (t, 1H, J=2.1Hz); 7.17-7.24 (m, 2H); 7.36 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.50 (d, 2H, J=7Hz).

<1679> 실시예 12.20. 1-[(5'-브로모-2'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온 및 2-부틸-1-[(2'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1680>

<1681> 2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.5) 및 에틸 2-((4'-브로모메틸바이페닐-2-일)옥시)-2-메틸프로파노에트 및 에틸 2-((5-브로모-4'-브로모메틸바이페닐-2-일)옥시)-2-메틸프로파노에트 혼합물(실시예 6.1)을 사용하여 전술한 일반과정(방법 12A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 무색 오일로 수득되었다(두 화합물의 혼합물).

<1682> 수율: 48%

<1683> R<sub>f</sub> (디클로로메탄/메탄올 98/2): 0.25

<1684> IR:  $\nu$  CO: 1728 cm<sup>-1</sup>; 1635 cm<sup>-1</sup>

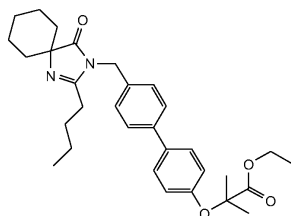
<1685> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) (방향족 고리상에 비-브롬화된 유도체): 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.28 (t, 3H, J=7Hz); 1.34 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.42 (s, 6H); 1.45-1.81 (m, 12H); 2.36 (m, 2H); 4.24 (q, 2H, J=7.3Hz); 4.73 (s, 2H); 6.88 (dd, 1H, J=8.2 Hz, J=0.9Hz); 7.07 (td, 1H, J=7.3Hz, J=0.9 Hz); 7.18 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.22



(m, 1H); 7.31 (dd, 1H, J=7.3Hz, J=1.5Hz); 7.53 (d, 2H, J=8.2Hz).

<1686> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (방향족 고리상에 브롬화된 유도체): 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.28 (t, 3H, J=7Hz); 1.34 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.42 (s, 6H); 1.45-1.81 (m, 12H); 2.36 (m, 2H); 4.24 (q, 2H, J=7.3Hz); 4.73 (s, 2H); 6.76 (d, 1H, J=8.2 Hz); 7.18 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.22 (m, 1H); 7.43 (m, 1H); 7.53 (d, 2H, J=8.2Hz).

<1687> 실시예 12.21. 2-부틸-1-[(4'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1688>

<1689> 2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.5) 및 에틸 2-((4'-브로모메틸바이페닐-4-일)옥시)-2-메틸프로파노에트(실시예 6.3)을 사용하여 전술한 일반과정(방법 12A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸 아세테이트 9/1에서 6/4). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

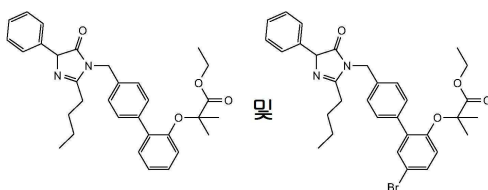
<1690> 수율: 28%

<1691> Rf (디클로로메탄/메탄올 98/2): 0.25

<1692> IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1726  $\text{cm}^{-1}$ ; 1635  $\text{cm}^{-1}$

<1693> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (t, 3H, J=7Hz); 1.33 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.46-1.78 (m, 12H); 1.62 (s, 6H); 2.33 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.24 (q, 2H, J=7Hz); 4.68 (s, 2H); 6.89 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.18 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.43 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.49 (d, 2H, J=7.9Hz).

<1694> 실시예 12.22. 1-[(5'-브로모-2'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4-페닐-1H-이미다졸-5(4H)-온 및 1-[(2'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4-페닐-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1695>

<1696> 2-부틸-4-페닐-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.7) 및 에틸 2-((4'-브로모메틸바이페닐-2-일)옥시)-2-메틸프로파노에트 및 에틸 2-((5-브로모-4'-브로모메틸바이페닐-2-일)옥시)-2-메틸프로파노에트 혼합물(실시예 6.1)을 사용하여 전술한 일반과정(방법 12A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 황색 오일로 수득되었다(두 화합물의 혼합물).

<1697> 수율: 48%

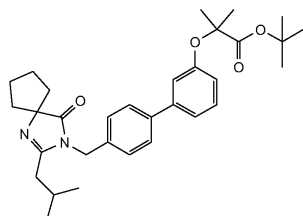
<1698> Rf (디클로로메탄/메탄올 98/2): 0.25

<1699> IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1732  $\text{cm}^{-1}$ ; 1645  $\text{cm}^{-1}$

<1700> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (방향족 고리상에 비-브롬화된 유도체): 0.86 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.20-1.42 (m, 11H); 1.42-1.60 (quint, 2H, J=7.3Hz); 2.31 (t, 2H, J=7.6Hz); 3.3-3.5 (m, 2H); 4.24 (q, 2H, J=7.3Hz); 5.32 (s, 1H); 6.90 (d, 1H, J=8.2 Hz); 7.08 (t, 1H, J=7.3Hz); 7.17-7.45 (m, 9H); 7.76 (d, 2H, J=8.2Hz).

<1701> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (방향족 고리상에 브롬화된 유도체): 0.98 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.20-1.42 (m, 11H); 1.80-1.95 (quint, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 2.79 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 3.3-3.5 (m, 2H); 4.22 (q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 5.32 (s, 1H); 6.79 (d, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.17-7.45 (m, 9H); 7.82 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

<1702> 실시예 12.23. 1-[(3'-((1-tert-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-(2-메틸)프로필-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1703>

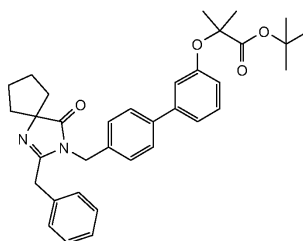
<1704> 2-이소부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.8) 및 tert-부틸 2-((4'-브로모메틸바이페닐-3-일)옥시)-2-메틸프로판노에이트(실시예 6.4)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1 에서 7/3). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<1705> 수율: 47%

<1706> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.96 (d, 6H,  $J=6.7\text{Hz}$ ); 1.45 (s, 9H); 1.71 (s, 6H); 1.90-2.20 (m, 10H); 2.50 (m, 1H); 4.89 (s, 2H); 7.02 (d, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 7.21 (s, 1H); 7.25 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.31 (m, 1H); 7.42 (t, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.60 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

<1707> HPLC: 순도: 98%.

<1708> 실시예 12.24. 2-벤질-1-[(3'-((1-tert-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



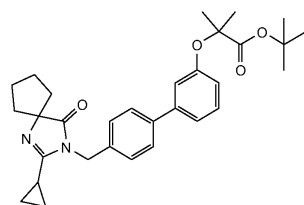
<1709>

<1710> 2-벤질-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.9) 및 tert-부틸 2-((4'-브로모메틸바이페닐-3-일)옥시)-2-메틸프로판노에이트(실시예 6.4)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<1711> 수율: 7%

<1712> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.45 (s, 9H); 1.65 (s, 6H); 1.90-2.19 (m, 8H); 3.72 (s, 2H); 4.49 (s, 2H); 6.88 (dd, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ); 7.12 (m, 1H); 7.21 (m, 2H); 7.28-7.40 (m, 2H); 7.52 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

<1713> 실시예 12.25. 1-[(3'-((1-tert-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-사이클로프로필-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



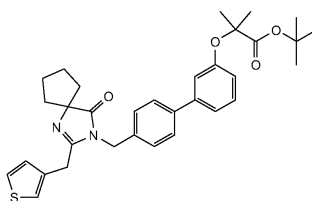
<1714>

<1715> 2-사이클로프로필-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.10) 및 터트-부틸 2-((4'-브로모메틸바이페닐-3-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트(실시예 6.4)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 95/5). 산물은 오일로 수득되었다.

<1716> 수율: 30%

<1717> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (m, 2H); 0.88 (m, 2H); 1.45 (s, 9H); 1.52 (m, 1H); 1.61 (s, 6H); 1.78 (m, 2H); 1.88-2.05 (m, 6H); 4.85 (s, 2H); 6.85 (dd, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ); 7.11 (s, 1H); 7.19 (d, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.22-7.33 (m, 3H); 7.53 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

<1718> 실시예 12.26. 1-[(3'-((1-터트-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-(티오펜-2-일)메틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



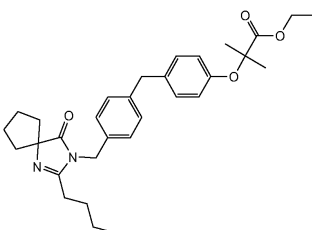
<1719>

<1720> 2-(티오펜-2-일)-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.11) 및 터트-부틸 2-((4'-브로모메틸바이페닐-3-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트(실시예 6.4)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 95/5, 이후 9/1). 산물은 오일로 수득되었다.

<1721> 수율: 20%

<1722> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.50 (s, 9H); 1.68 (s, 6H); 1.89-2.20 (m, 8H); 3.75 (s, 2H); 4.59 (s, 2H); 6.90 (d, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 6.99 (d, 1H,  $J=4\text{Hz}$ ); 7.08 (s, 1H); 7.12-7.19 (m, 3H); 7.22 (d, 1H,  $J=7\text{Hz}$ ); 7.31-7.40 (m, 2H); 7.55 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

<1723> 실시예 12.27. 2-부틸-1-[[4-[(4-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)메틸]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1724>

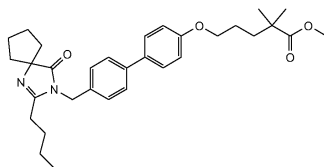
<1725> 2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 에틸 2-[4-[(4-브로모메틸벤질)페닐옥시]-2-메틸프로파노에이트(실시예 8.3)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1 내지 7/3, 이후 9/1). 산물은 백색 오일로 수득되었다.

<1726> 수율: 30%

<1727> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3): 0.25

<1728> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.84 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.24 (t, 3H, J=7Hz); 1.40-1.55 (m, 6H); 1.57 (s, 6H); 1.50-2.10 (m, 6H); 2.31 (t, 2H, J=8Hz); 3.88 (s, 2H); 4.24 (q, 2H, J=7Hz); 4.64 (s, 2H); 6.75 (d, 2H, J=8Hz); 6.94-7.12 (m, 6H).

<1729> 실시예 12.28. 2-부틸-1-[(4'-((4-메톡시카보닐-4,4-디메틸부탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1730>

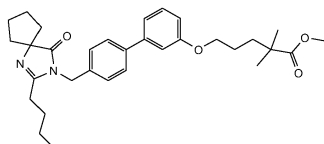
<1731> 2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 메틸 5-(4'-브로모메틸-바이페닐-4-일옥시)-2,2-디메틸-펜타노에이트(실시예 6.6)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3, 이후 용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2에서 7/3). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1732> 수율: 45%

<1733> Rf (에틸아세테이트/사이클로헥산 6/4): 0.30

<1734> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.24 (s, 6H); 1.27 (m, 2H); 1.36 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.59 (quint, 2H, J=8.4Hz); 1.75 (m, 2H); 1.90-2.10 (m, 8H); 2.34 (t, 2H, J=8Hz); 3.68 (s, 3H); 4.00 (t, 2H, J=6Hz); 4.72 (s, 2H); 6.96 (d, 2H, J=9.2Hz); 7.21 (d, 2H, J=8Hz); 7.50 (d, 2H, J=8.8Hz); 7.52 (d, 2H, J=8.4Hz).

<1735> 실시예 12.29. 2-부틸-1-[(3'-((4-메톡시카보닐-4,4-디메틸부탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1736>

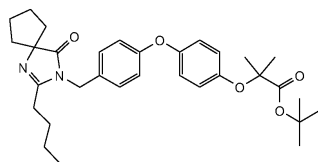
<1737> 2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 메틸 5-(4'-브로모메틸-바이페닐-3-일옥시)-2,2-디메틸-펜타노에이트(실시예 6.7)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<1738> 수율: 40%

<1739> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3): 0.25

<1740> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.12 (s, 6H); 1.20-1.40 (m, 2H); 1.45-1.68 (m, 8H); 1.75-2.05 (m, 6H); 2.32 (t, 2H, J=8Hz); 3.60 (s, 3H); 3.90 (t, 2H, J=6Hz); 4.69 (s, 2H); 6.96 (m, 2H); 7.15 (d, 2H, J=8Hz); 7.20-7.30 (m, 2H); 7.50 (d, 2H, J=8.4Hz).

<1741> 실시예 12.30. 2-부틸-1-[[4-[(4-(1-터트-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)옥시]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1742>

<1743>

2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 터트-부틸 2-[4-(4-브로모메틸페닐옥시)페닐옥시]-2-메틸프로파노에이트(실시예 9.1)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3). 산물은 점성 백색 오일로 수득되었다.

<1744>

수율: 11%

<1745>

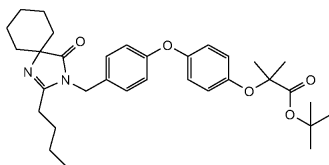
R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3): 0.30

<1746>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.87 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.33 (sext, 2H, J=7Hz); 1.48 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 1.50-1.65 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 1.87-2.08 (m, 6H); 2.32 (t, 2H, J=8Hz); 4.65 (s, 2H); 6.85-7.00 (m, 6H); 7.10 (d, 2H, J=8Hz).

<1747>

실시예 12.31. 2-부틸-1-[[4-[(4-(1-터트-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)옥시]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1748>

<1749>

2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.5) 및 터트-부틸 2-[4-(4-브로모메틸페닐옥시)페닐옥시]-2-메틸프로파노에이트(실시예 9.1)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2). 산물은 점성의 무색 오일로 수득되었다.

<1750>

수율: 18%

<1751>

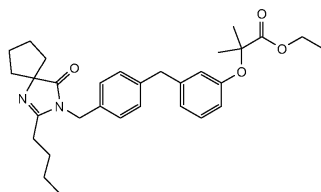
R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3): 0.30

<1752>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.89 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.34 (sext, 2H, J=7Hz); 1.40-1.50 (m, 2H); 1.48 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 1.50-1.90 (m, 10H); 2.32 (t, 2H, J=8Hz); 4.62 (s, 2H); 6.80-6.98 (m, 6H); 7.10 (d, 2H, J=8Hz).

<1753>

실시예 12.32. 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)메틸]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1754>

<1755>

2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 에틸 2-[3-[4-브로모메틸벤질]페닐옥시]-2-메틸프로파노에이트(실시예 8.1)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2, 이후 7/3 및 6/4). 산물은 오일로 수득되었다.

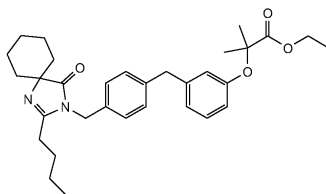
<1756>

수율: 20%

<1757> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3): 0.25

<1758> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.20 (t, 3H, J=7Hz); 1.25 (sext, 2H, J=7Hz); 1.45-1.70 (m, 2H); 1.55 (s, 6H); 1.72-2.10 (m, 8H); 2.29 (t, 2H, J=8Hz); 3.90 (s, 2H); 4.17 (q, 2H, J=7Hz); 4.65 (s, 2H); 6.60-6.70 (m, 2H); 6.79 (d, 1H, J=8Hz); 7.02-7.20 (m, 5H).

<1759> 실시예 12.33. 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)메틸]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1760>

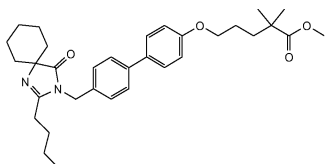
<1761> 2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.5) 및 에틸 2-[3-[4-브로모메틸벤질]페닐옥시]-2-메틸프로파노에이트(실시예 8.1)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2 에서 6/4, 이후 9/1). 산물은 오일로 수득되었다.

<1762> 수율: 16%

<1763> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3): 0.25

<1764> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.20 (t, 3H, J=7Hz); 1.28 (sext, 2H, J=7Hz); 1.48-1.60 (m, 2H); 1.55 (s, 6H); 1.60-2.05 (m, 10H); 2.30 (t, 2H, J=8Hz); 3.89 (s, 2H); 4.18 (q, 2H, J=7Hz); 4.62 (s, 2H); 6.60-6.70 (m, 2H); 6.79 (d, 1H, J=8Hz); 7.00-7.20 (m, 5H).

<1765> 실시예 12.34. 2-부틸-1-[(4'-((4-메톡시카보닐-4,4-디메틸부탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1766>

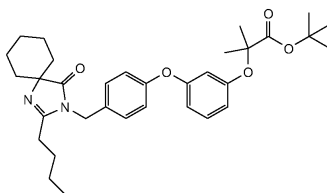
<1767> 2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.5) 및 메틸 5-(4'-브로모메틸-바이페닐-4-일옥시)-2,2-디메틸-펜타노에이트(실시예 6.6)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 98/2, 이후 9/1 및 8/2). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<1768> 수율: 16%

<1769> Rf (에틸아세테이트/사이클로헥산 6/4): 0.30

<1770> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.22 (s, 6H); 1.27 (t, 2H, J=7.2 Hz); 1.35 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.45-1.63 (m, 4H); 1.65-1.88 (m, 10H); 2.36 (t, 2H, J=8Hz); 3.67 (s, 3H); 3.97 (t, 2H, J=6Hz); 4.69 (s, 2H); 6.94 (d, 2H, J=9.2Hz); 7.18 (d, 2H, J=8Hz); 7.47 (d, 2H, J=8.8Hz); 7.50 (d, 2H, J=8.4Hz).

<1771> 실시예 12.35. 2-부틸-1-[[4-[(3-(1-터트-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)옥시]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1772>

<1773>

2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.5) 및 터트-부틸 2-[3-(4-브로모메틸페닐옥시)페닐옥시]-2-메틸프로파노에이트(실시예 9.2)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1774>

수율: 19%

<1775>

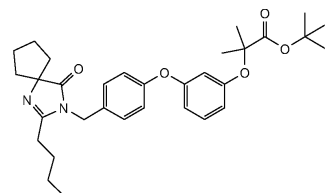
Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3): 0.30

<1776>

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.89 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.30-1.85 (m, 14H); 1.40 (s, 9H) 1.55 (s, 6H); 2.32 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 4.65 (s, 2H); 6.51 (s, 1H); 6.60 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 6.95 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.10 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.17 (t, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ).

<1777>

실시예 12.36. 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-터트-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)옥시]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1778>

<1779>

2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 터트-부틸 2-[3-(4-브로모메틸페닐옥시)페닐옥시]-2-메틸프로파노에이트(실시예 9.2)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1780>

수율: 51%

<1781>

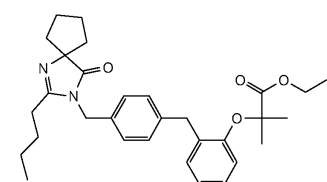
Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3): 0.30

<1782>

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.32 (sext, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.42 (s, 9H); 1.50-1.68 (m, 2H); 1.55 (s, 6H); 1.70-2.08 (m, 8H); 2.32 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 4.65 (s, 2H); 6.52 (d, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ); 6.61 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 6.98 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.13 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.15 (t, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ).

<1783>

실시예 12.37. 2-부틸-1-[[4-[(2-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)메틸]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1784>

<1785>

2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 에틸 2-[2-[4-브로모메틸벤질]페닐옥시]-2-메틸프로파노에이트(실시예 8.2)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 10/0 에서 7/3). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

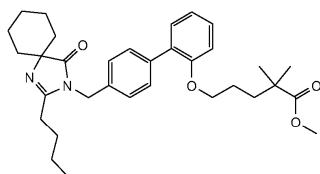
<1786>

수율: 34%

<1787> Rf (에틸아세테이트/사이클로헥산 6/4): 0.45

<1788> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H, J=7Hz); 1.23 (t, 3H, J=7Hz); 1.11-1.38 (m, 2H); 1.40-1.52 (m, 2H); 1.45 (s, 6H); 1.70-2.10 (m, 8H); 2.29 (t, 2H, J=8Hz); 3.96 (s, 2H); 4.21 (q, 2H, J=7Hz); 4.64 (s, 2H); 6.60 (dd, 1H, J=9.2Hz, J=2Hz); 6.88 (t, 1H, J=8Hz); 7.00-7.30 (m, 6H).

<1789> 실시예 12.38. 2-부틸-1-[(2'-((4-메톡시카보닐-4,4-디메틸부탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1790>

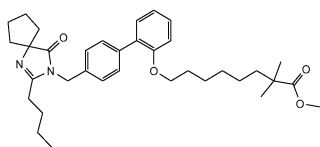
<1791> 2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.5) 및 메틸 5-((4'-브로모메틸-바이페닐-2-일옥시)-2,2-디메틸 펜타노에이트(실시예 6.8)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 사이클로헥산/에틸아세테이트 98/2, 이후 9/1 및 8/2). 산물은 오일로 수득되었다.

<1792> 수율: 12%

<1793> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3): 0.28

<1794> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H, J=7Hz); 1.14 (s, 6H); 1.33 (sext, 2H, J=7.2Hz); 1.45-1.90 (m, 16H); 2.36 (t, 2H, J=8Hz); 3.62 (s, 3H); 3.93 (t, 2H, J=6Hz); 4.71 (s, 2H); 6.93 (d, 1H, J=8Hz); 7.02 (t, 1H, J=8Hz); 7.17 (d, 2H, J=8Hz); 7.29 (d, 2H, J=8Hz); 7.52 (d, 2H, J=8Hz).

<1795> 실시예 12.39. 2-부틸-1-[(2'-((7-메톡시카보닐-7,7-디메틸헵탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헵틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1796>

<1797> 2-부틸-4-스피로사이클로헵틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 메틸 8-(4'-브로모메틸-바이페닐-2-일옥시)-2,2-디메틸 옥타노에이트(실시예 6.9)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

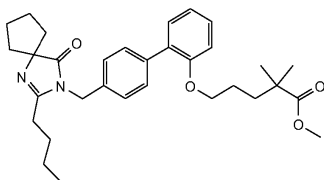
<1798> 수율: 60%

<1799> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3): 0.26

<1800> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H, J=7Hz); 1.16 (s, 6H); 1.17-1.43 (m, 8H); 1.50 (m, 2H); 1.60 (m, 2H); 1.71 (m, 2H); 1.82 (m, 2H); 1.90-2.10 (m, 6H); 2.35 (t, 2H, J=8Hz); 3.63 (s, 3H); 3.95 (t, 2H, J=6Hz); 4.70 (s, 2H); 6.93 (d, 1H, J=8Hz); 7.01 (t, 1H, J=8Hz); 7.15 (d, 2H, J=8Hz); 7.30 (d, 2H, J=8Hz); 7.51 (d, 2H, J=8Hz).

<1801> 실시예 12.40. 2-부틸-1-[(2'-((4-메톡시카보닐-4,4-디메틸부탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헵틸-1H-이미다졸-5(4H)-온





<1802>

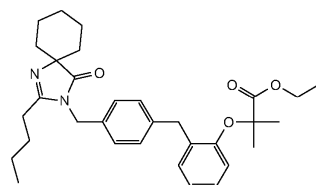
<1803> 2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 메틸 5-((4'-브로모메틸-바이페닐-2-일옥시)-2,2-디메틸 펜타노에이트(실시예 6.8)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 98/2, 이후 9/1 및 8/2). 산물은 오일로 수득되었다.

<1804> 수율: 41%

<1805> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3): 0.26

<1806> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H, J=7Hz); 1.14 (s, 6H); 1.33 (sext, 2H, J=7.2Hz); 1.52-1.73 (m, 8H); 1.90-2.10 (m, 6H); 2.35 (t, 2H, J=8Hz); 3.63 (s, 3H); 3.93 (t, 2H, J=6Hz); 4.72 (s, 2H); 6.93 (d, 1H, J=8Hz); 7.01 (t, 1H, J=8Hz); 7.18 (d, 2H, J=8Hz); 7.29 (d, 2H, J=8Hz); 7.52 (d, 2H, J=8Hz).

<1807> 실시예 12.41. 2-부틸-1-[[4-[(2-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)메틸]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1808>

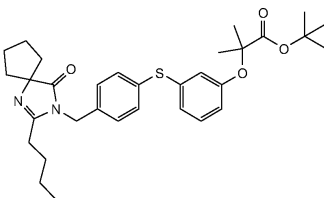
<1809> 2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.5) 및 에틸 2-[2-[4-브로모메틸벤질]페닐옥시]-2-메틸프로파노에이트(실시예 8.2)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1810> 수율: 16%

<1811> Rf (에틸아세테이트/사이클로헥산 6/4): 0.45

<1812> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H, J=7Hz); 1.21 (t, 3H, J=7Hz); 1.21-1.40 (m, 2H); 1.40-1.60 (m, 4H); 1.42 (s, 6H); 1.61-1.88 (m, 8H); 2.30 (t, 2H, J=8Hz); 3.95 (s, 2H); 4.21 (q, 2H, J=7Hz); 4.62 (s, 2H); 6.61 (d, 1H, J=9Hz); 6.89 (t, 1H, J=8Hz); 6.99-7.22 (m, 6H).

<1813> 실시예 12.42. 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-tert-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)티오)페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1814>

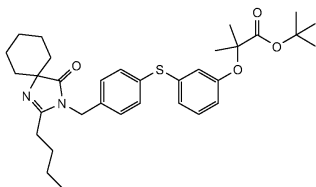
<1815> 2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 tert-부틸 2-[3-(4-브로모메틸페닐티오)페닐옥시]-2-메틸프로파노에이트(실시예 9.4)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1816> 수율: 35%

<1817> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3): 0.30

**<1818>** NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.85 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.20-1.35 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.50-1.80 (m, 2H); 1.53 (s, 6H); 1.85-2.10 (m, 8H); 2.30 (t, 2H, J=8Hz); 4.64 (s, 2H); 6.73 (dd, 1H, J=8Hz, J=2Hz); 6.84 (t, 1H, J=2Hz); 6.92 (d, 1H, J=8Hz); 7.10 (d, 2H, J=8Hz); 7.19 (t, 1H, J=8Hz); 7.28 (d, 2H, J=8Hz).

<1819> 실시예 12.43. 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-tert-부틸옥시카보닐,1,1-디메틸메틸옥시)페닐)티오)페닐]메틸]-4-스피로 사이클로헥센-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1820>

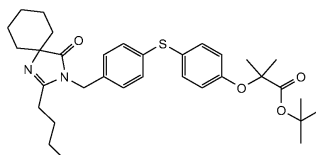
<1821> 2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시에 3.5) 및 터트-부틸 2-[3-(4-브로모페닐페닐티오)페닐옥시]-2-메틸프로파노에이트(실시에 9.4)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<1822>      수율: 21%

<1823> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3): 0.30

**<1824>** NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.88 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.10-1.45 (m, 2H); 1.39 (s, 9H); 1.52 (s, 6H); 1.55-1.90 (m, 12H); 2.31 (t, 2H, J=8Hz); 4.62 (s, 2H); 6.73 (dd, 1H, J=8Hz, J=2Hz); 6.82 (d, 1H, J=2Hz); 6.93 (d, 1H, J=8Hz); 7.08 (d, 2H, J=8Hz); 7.19 (t, 1H, J=8Hz); 7.28 (d, 2H, J=8Hz).

<1825> 실시예 12.44. 2-부틸-1-[[4-[(4-((1-tert-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)티오)페닐]메틸]-4-스피로 사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1826>

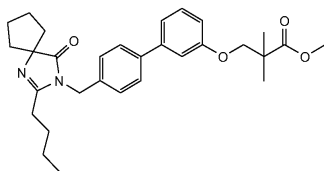
<1827> 2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시에 3.5) 및 터트-부틸 2-[4-(4-브로모메틸페닐티오)페닐옥시]-2-메틸프로파노에이트(실시에 9.3)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 95/5). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<1828>      수율: 12%

<1829> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3): 0.30

**<1830>** NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.20-1.38 (m, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.60 (s, 6H); 1.50-1.85 (m, 12H); 2.29 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 4.60 (s, 2H); 6.82 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.00 (d, 2H,  $J=2\text{Hz}$ ); 7.10 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.30 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

<1831> 실시예 12.45. 2-부틸-1-[(3'-((2-메톡시카보닐-2,2-디메틸메틸-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1832>

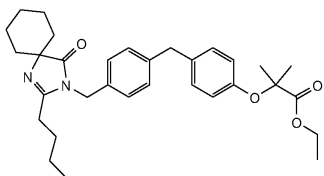
<1833> 2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 메틸 3-(4'-브로모메틸-바이페닐-3-일옥시)-2,2-디메틸 프로파노에이트(실시예 6.10)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 98/2, 이후 9/1 및 8/2). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<1834> 수율: 34%

<1835> R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3): 0.25

<1836> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.87 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.18 (s, 6H); 1.32 (sext, 2H, J=7Hz); 1.48-1.70 (m, 2H); 1.75-2.10 (m, 8H); 2.33 (t, 2H, J=8Hz); 3.57 (s, 3H); 3.95 (s, 2H); 4.72 (s, 2H); 7.00 (m, 2H); 7.14 (d, 2H, J=8Hz); 7.21-7.35 (m, 4H); 7.44 (d, 2H, J=8.4Hz).

<1837> 실시예 12.46. 2-부틸-1-[[4-[(4-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)메틸]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1838>

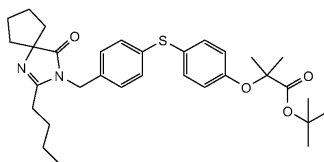
<1839> 2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.5) 및 에틸 2-[4-[4-브로모메틸벤질]페닐옥시]-2-메틸프로파노에이트(실시예 8.3)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1, 이후 8/2). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1840> 수율: 60%

<1841> R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3): 0.25

<1842> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.84 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.24 (t, 3H, J=7Hz); 1.30-1.59 (m, 6H); 1.57 (s, 6H); 1.60-1.90 (m, 8H); 2.30 (t, 2H, J=8Hz); 3.88 (s, 2H); 4.22 (q, 2H, J=7Hz); 4.62 (s, 2H); 6.75 (d, 2H, J=8Hz); 6.90-7.15 (m, 6H).

<1843> 실시예 12.47. 2-부틸-1-[[4-[(4-((1-tert-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)티오]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1844>

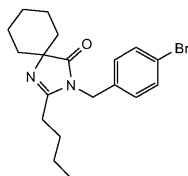
<1845> 2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 tert-부틸 2-[4-(4-브로모메틸페닐티오)페닐옥시]-2-메틸프로파노에이트(실시예 9.3)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 12B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1, 이후 8/2). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1846> 수율: 21%

<1847> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3): 0.30

<1848> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.18-1.35 (m, 2H); 1.45 (s, 9H); 1.60 (s, 6H); 1.50-1.85 (m, 10H); 2.28 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 4.60 (s, 2H); 6.82 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.00 (d, 2H,  $J=2\text{Hz}$ ); 7.09 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.31 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

<1849> 실시예 12.48. 2-부틸-1-[(4-브로모페닐)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1850>

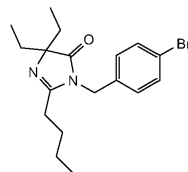
<1851> 2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.5) 및 1-브로모-4-(브로모메틸)벤젠을 사용하여 전술한 일반과정(방법 12C)에 따라 제조하였다. 산물을 무색 오일로 수득되었다.

<1852> 수율: 70%

<1853> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 6/4): 0.60

<1854> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.35 (m, 2H); 1.54 (m, 4H); 1.74 (m, 8H); 2.31 (t, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 4.62 (s, 2H); 7.04 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.47 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ).

<1855> 실시예 12.49. 2-부틸-1-[(4-브로모페닐)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1856>

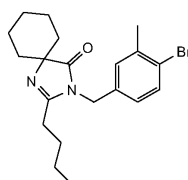
<1857> 2-부틸-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.12) 및 1-브로모-4-(브로모메틸)벤젠을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 12C)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 80/20). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<1858> 수율: 40.2%

<1859> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 6/4): 0.5

<1860> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.65 (t, 6H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 0.84 (t, 3H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.31 (m, 2H); 1.59 (m, 2H); 1.76 (q, 4H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 2.32 (t, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 4.57 (s, 2H); 7.06 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.42 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

<1861> 실시예 12.50. 2-부틸-1-[(4-브로모-3-메틸페닐)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1862>

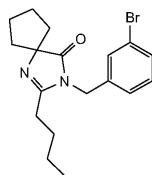
<1863> 2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.5) 및 1-브로모-4-(브로모메틸)-2-메틸벤젠을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 12C)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 80/20). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<1864> 수율: 81.4%

<1865> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3): 0.5

<1866> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.33 (m, 2H); 1.44-1.79 (m, 12H); 2.3 (t, 2H, J=7.9Hz); 2.37 (s, 3H); 4.59 (s, 2H); 6.82 (m, 1H); 7.01 (m, 1H); 7.47 (d, 1H, J=8.2Hz).

<1867> 실시예 12.51. 2-부틸-1-[(3-브로모페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1868>

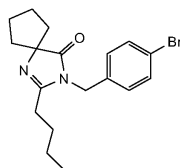
<1869> 2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 1-브로모-3-(브로모메틸)벤젠을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 12C)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 석유 에테르/에틸아세테이트 100/0 에서 70/30). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1870> 수율: 75%

<1871> Rf (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.13

<1872> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.32 (m, 2H); 1.56 (m, 2H); 1.80-2.02 (m, 8H); 2.29 (t, 2H, J=7.5Hz); 4.65 (s, 2H); 7.09 (d, 1H, J=7.3Hz); 7.21 (t, 1H, J=7.7Hz); 7.30 (s, 1H); 7.42 (d, 1H, J=7.9Hz).

<1873> 실시예 12.52. 2-부틸-1-[(4-브로모페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1874>

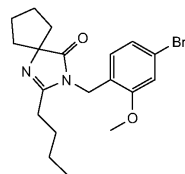
<1875> 2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 1-브로모-4-(브로모메틸)벤젠을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 12C)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 70/30). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1876> 수율: 45.4%

<1877> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3): 0.25

<1878> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.31 (m, 2H); 1.55 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 1.96 (m, 6H); 2.27 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.61 (s, 2H); 7.02 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.45 (d, 2H, J=8.5Hz).

<1879> 실시예 12.53. 2-부틸-1-[(4-브로모-2-메톡시페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1880>

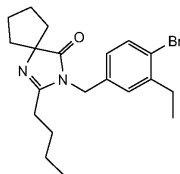
<1881> 2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 4-브로모-1-(브로모메틸)-2-메톡시벤젠(실시예 10.5)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 12C)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 석유 에테르/에틸아세테이트 100/0 에서 70/30). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1882> 수율: 69%

<1883> Rf (석유 에테르/에틸아세테이트 60/40): 0.38

<1884> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.90 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.33-1.39 (m, 2H); 1.52-1.64 (m, 2H); 1.80-2.00 (m, 8H); 2.29-2.35 (m, 2H); 3.87 (s, 3H); 4.65 (s, 2H); 6.86 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.03 (d, 1H,  $J=2.5\text{Hz}$ ); 7.07 (dd, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $J=2.5\text{Hz}$ ).

<1885> 실시예 12.54. 2-부틸-1-[(4-브로모-3-에틸페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1886>

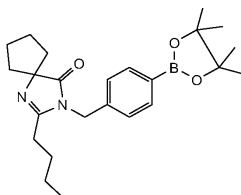
<1887> 2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 4-브로모-1-(브로모메틸)-3-에틸벤젠(실시예 10.6)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 12C)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유에테르/에틸아세테이트 80/20). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1888> 수율: 70%

<1889> Rf (석유 에테르/에틸아세테이트 70/30): 0.35

<1890> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.21 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.29-1.41 (m, 2H); 1.52-1.64 (m, 2H); 1.81-2.06 (m, 8H); 2.27-2.33 (m, 2H); 2.75 (q, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 4.63 (s, 2H); 6.86 (dd, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $J=2.5\text{Hz}$ ); 7.03 (d, 1H,  $J=2.5\text{Hz}$ ); 7.50 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ).

<1891> 실시예 12.55. 2-부틸-1-[(4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]이옥사보로란-2-일)페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온

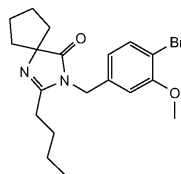


<1892>

<1893> 2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 2-(4-(브로모메틸)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 12 B)에 따라 제조하였다. 산물을 갈색 오일로 수득되었으며, 더이상의 정제없이 사용하였다.

<1894> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.83 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.32-1.41 (m, 14H); 1.49-1.55 (m, 2H); 1.77-1.96 (m, 8H); 2.39-2.45 (m, 2H); 4.68 (s, 2H); 7.13 (d, 2H,  $J=8.1\text{Hz}$ ); 7.76 (d, 2H,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

<1895> 실시예 12.56. 2-부틸-1-[(4-브로모-3-메톡시페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1896>

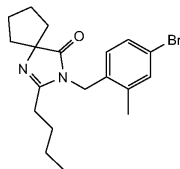
<1897> 2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 1-브로모-4-(브로모메틸)-2-메톡시벤젠(실시예 10.8)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 12C)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 석유에테르/에틸아세테이트 100/0 에서 70/30). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1898> 수율: 70%

<1899> Rf (석유 에테르/에틸아세테이트 60/40): 0.41

<1900> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.31-1.39 (m, 2H); 1.56-1.62 (m, 2H); 1.84-2.05 (m, 8H); 2.27-2.33 (m, 2H); 3.73 (s, 3H); 4.75 (s, 2H); 6.46 (d, 1H, J=2.5Hz); 6.72 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=2.5Hz); 7.46 (d, 1H, J=7.5Hz).

<1901> 실시예 12.57. 2-부틸-1-[(4-브로모-2-메틸페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1902>

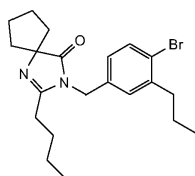
<1903> 2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 1-브로모-4-(브로모메틸)-3-메틸벤젠(실시예 10.9)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 12C)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유에테르/에틸아세테이트 80/20). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<1904> 수율: 69%

<1905> R<sub>f</sub> (석유 에테르/에틸아세테이트 70/30): 0.37

<1906> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.23-1.38 (m, 2H); 1.49-1.1.61 (m, 2H); 1.82-2.02 (m, 8H); 2.20-2.26 (m, 2H); 2.29 (s, 3H); 4.60 (s, 2H); 6.73 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.29 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.34 (s, 1H).

<1907> 실시예 12.58. 2-부틸-1-[(4-브로모-3-프로필페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1908>

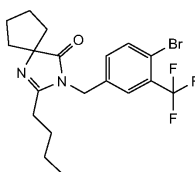
<1909> 2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 1-브로모-4-(브로모메틸)-2-프로필벤젠(실시예 10.7)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 12C)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유에테르/에틸아세테이트 80/20). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1910> 수율: 70%

<1911> R<sub>f</sub> (석유 에테르/에틸아세테이트 70/30): 0.40

<1912> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (t, 3H, J=7.5Hz); 0.93 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.29-1.34 (m, 2H); 1.51-1.1.56 (m, 4H); 1.58-1.63 (m, 2H); 1.76-1.79 (m, 6H); 2.26-2.30 (m, 2H); 2.67 (t, 2H, J=7.5Hz); 4.60 (s, 2H); 6.84 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=2.5Hz); 6.99 (d, 1H, J=2.5Hz); 7.47 (d, 1H, J=7.5Hz).

<1913> 실시예 12.59. 2-부틸-1-[(4-브로모-3-트리플루오로메틸페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1914>

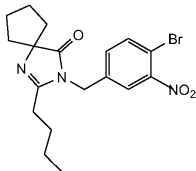
<1915> 2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 1-브로모-4-(브로모메틸)-2-트리플루오로메틸벤젠(실시예 10.10)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 12C)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유에테르/에틸아세테이트 70/30). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1916> 수율: 81%

<1917> Rf (석유 에테르/에틸아세테이트 60/40): 0.46

<1918> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.24-1.39 (m, 2H); 1.50-1.62 (m, 2H); 1.78-1.95 (m, 8H); 2.24-2.30 (m, 2H); 4.65 (s, 2H); 7.17 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.45 (s, 1H); 7.67 (d, 1H, J=7.5Hz).

<1919> 실시예 12.60. 2-부틸-1-[(4-브로모-3-니트로페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1920>

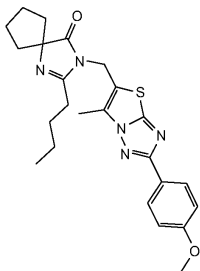
<1921> 2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 1-브로모-4-(브로모메틸)-2-니트로벤젠(실시예 10.11)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 12C)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유에테르/에틸아세테이트 70/30). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1922> 수율: 87%

<1923> Rf (석유 에테르/에틸아세테이트 60/40): 0.33

<1924> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.90 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.32-1.43 (m, 2H); 1.57-1.67 (m, 2H); 1.81-2.05 (m, 8H); 2.29-2.35 (m, 2H); 4.70 (s, 2H); 7.26 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.67 (s, 1H); 7.74 (d, 1H, J=7.5Hz).

<1925> 실시예 12.61. 2-부틸-1-[[2-[(4-메톡시페닐)-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸-5-일]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1926>

<1927> 2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 5-브로모메틸-2-(4-메톡시페닐)-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸(실시예 6.11)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 12D)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 80/20 에서 50/50). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

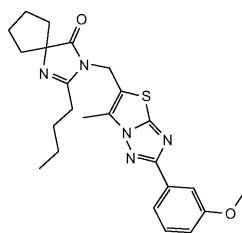
<1928> 수율: 64%

<1929> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 50/50): 0.25

<1930> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.95 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.43 (m, 2H); 1.71 (m, 4H); 1.94 (m, 6H); 2.46 (t, 2H, J=7.3Hz); 2.64 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 4.76 (s, 2H); 6.97 (d, 2H, J=8.8Hz); 8.09 (d, 2H, J=8.8Hz).

<1931> 실시예 12.62. 2-부틸-1-[[2-[(3-메톡시페닐)-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸-5-일]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온





<1932>

<1933>

2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 5-브로모메틸-2-(3-메톡시페닐)-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸(실시예 6.12)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 12D)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 80/20 에서 50/50). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<1934>

수율: 64.2%

<1935>

Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 50/50): 0.2

<1936>

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.90 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.39 (m, 2H); 1.69 (m, 4H); 1.90 (m, 6H); 2.40 (t, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 2.58 (s, 3H); 3.84 (s, 3H); 4.68 (s, 2H); 6.92 (dd, 1H,  $J=1.8\text{Hz}$ ,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 7.31 (t, 1H); 7.65 (m, 1H); 7.71 (d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ).

<1937>

**실시예 13. 페놀 제조를 위한 일반적 과정**

<1938>

**방법 13A:** 적절한 브롬화 유도체 및 적합한 하이드록시페닐보론산을 사용.

<1939>

상업적으로 입수가 가능하지 않은 보론산은 대응되는 상업적으로 입수가 가능한 브로모벤젠을 사용하거나 또는 전술한 방법에 의해 제조됨(실시예 10).

<1940>

브로모벤젠(1eq)을 불활성 대기하에서 테트라하이드로푸란에 녹였다. 반응혼합물을  $-78^\circ\text{C}$ 까지 냉각하고, 이후 n-부틸리튬(1.1eq)을 적가하였다. 혼합물을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 1시간 교반하였다. 트리이소프로필 보레이트를 가하고 반응 혼합물을 실온에서 16시간 교반하였다. 보레이트는 물로 가수분해하고 테트라하이드로푸란은 부분적으로 실온에서 감압하에 증발시켰다. 잔여물을 물에 취하고 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 에서 염산 1M 용액으로 pH 2로 되게 한 후 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 마그네슘설페이트상에서 건조하고 실온에서 감압하 증발하였다. 잔여물을 석여 에테르에 취하고 혼합물을 밤동안  $-18^\circ\text{C}$ 로 냉각하였다. 생성되는 침전물을 여과하고 더 이상의 정제없이 사용하였다.

<1941>

스즈키 반응

<1942>

보론산(1eq, 상업적으로 입수하거나 전술한 방법에 의해 제조), 브롬화 유도체(1 내지 1.5eq), 테트라키스 팔라듐 (0.03eq) 및 수성 포타슘 카보네이트 1M 용액(1eq 내지 3eq)을 차례로 1,4-디옥산에 부었다. 반응 혼합물을 환류하며 하루 밤 교반하였다. 감압하에서 1,4-디옥산을 증발시켰다. 잔여물을 에틸 아세테이트에 취하고 소금물로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에서 증발시켰다. 산물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다.

<1943>

**방법 13B:** 적합한 브롬화 유도체 및 알킬화된 하이드록시기를 갖는 페닐보론산을 사용함. 스즈키 반응후 알킬화 하이드록시기의 탈보호가 수행됨.

<1944>

스즈키 반응

<1945>

보론산(1eq, 상업적으로 입수하거나 전술한 13A 방법에 의해 제조), 브롬화 유도체(1eq), 테트라키스 팔라듐 (0.03eq) 및 수성 포타슘 카보네이트 1M 용액(1eq)을 차례로 1,4-디옥산에 부었다. 반응 혼합물을 환류하며 하루 밤 교반하였다. 감압하에서 1,4-디옥산을 증발시켰다. 잔여물을 에틸 아세테이트에 취하고 소금물로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에서 증발시켰다. 산물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다.

<1946>

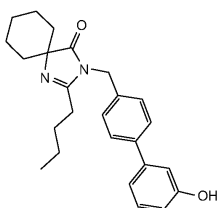
탈메틸화 반응

<1947>

제조된 메톡시화 유도체(1eq)를 클로로포름에 녹였다. 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각하고, 보론 트리브로마이드(2 내지 9eq)를 적가하였다. 반응 혼합물을 서서히 실온으로 가열하고 실온에서 8시간 교반하였다. 혼합물을 얼음에 붓

고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 소용 설페이트상에서 건조하고, 여과하고, 감압하 증발시켰다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.

**실시예 13.1 2-부틸-1-[(3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온**



2-부틸-1-[(4-브로모페닐)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.48) 및 3-하이드록시페닐보론산을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 13A)을 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2 에서 7/3). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

수율: 41.4%

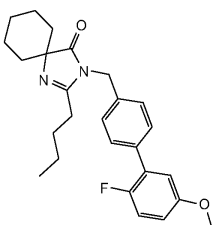
R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 60/40): 0.4

IR:  $\nu$  CO 1712 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.77 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (m, 2H); 1.67 (m, 12H); 2.38 (t, 2H J=7.9Hz); 4.74 (s, 2H, J=1.7, 7.9Hz); 6.86 (dd, 1H, J=8.2Hz); 7.05 (m, 1H); 7.1 (m, 1H); 7.19 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.32 (t, 1H, J=7.2Hz); 7.5 (m, 2H, J=8.2Hz).

**실시예 13.2 2-부틸-1-[(6'-플루오로-3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온**

13.2.1 2-부틸-1-[(6'-플루오로-3'-메톡시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



2-부틸-1-[(4-브로모페닐)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.48) 및 6-플루오로-3-메톡시페닐보론산을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 13B)을 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2 에서 7/3). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

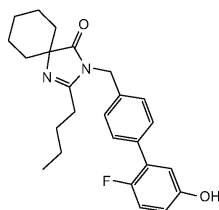
수율: 66.6%

R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 70/30): 0.3

IR:  $\nu$  CO 1721 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.35 (m, 2H); 1.67 (m, 12H); 2.37 (t, 2H, J=7.9Hz); 3.83 (s, 3H); 4.73 (s, 2H); 6.84 (m, 1H); 6.92 (m, 1H); 7.08 (t, 1H, J=9.1Hz); 7.23 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.52 (d, 2H, J=7.9Hz).

13.2.2 2-부틸-1-[(6'-플루오로-3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1964>

<1965> 2-부틸-1-[(6'-플루오로-3'-메톡시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.2.1)을 사용하여 전술한 탈메틸화 반응(방법 13B)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 100/0 에서 95/5). 산물은 황색 분말로 수득되었다.

<1966>

수율: 84.7%

<1967>

R<sub>f</sub> (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.3

<1968>

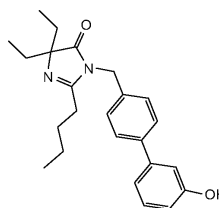
IR:  $\nu$  CO 1728  $\text{cm}^{-1}$

<1969>

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.79 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.27 (m, 2H); 1.67 (m, 12H); 2.39 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.74 (s, 2H); 6.8 (m, 1H); 6.86 (m, 1H); 7.02 (t, 1H, J=8.8Hz); 7.19 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.47 (d, 2H, J=7Hz); 7.73 (s, 1H).

<1970>

**실시예 13.3 2-부틸-1-[(3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온**



<1971>

<1972> 2-부틸-1-[(4-브로모페닐)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.49) 및 3-하이드록시페닐보론산을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 13A)을 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2 에서 7/3). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<1973>

수율: 45.9%

<1974>

R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 60/40): 0.22

<1975>

IR:  $\nu$  CO 1720  $\text{cm}^{-1}$

<1976>

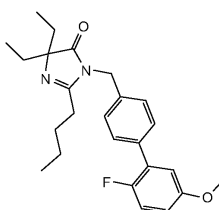
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.76 (m, 9H); 1.32 (m, 2H); 1.58 (m, 2H); 1.9 (q, 4H, J=7.3Hz); 2.45 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.74 (s, 2H); 6.86 (dd, 1H, J=1.7, J=7.9Hz); 7.05 (m, 1H); 7.09 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.31 (m, 3H); 7.51 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.65 (s, 1H).

<1977>

**실시예 13.4 2-부틸-1-[(6'-플루오로-3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온**

<1978>

13.4.1 2-부틸-1-[(6'-플루오로-3'-메톡시바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1979>

<1980> 2-부틸-1-[(4-브로모페닐)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.49) 및 6-플루오로-3-메톡시페닐보

론산을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 13B)을 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2 에서 7/3). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

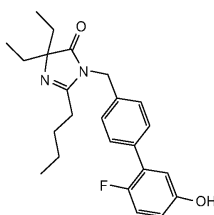
<1981> 수율: 50%

<1982> R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 60/40): 0.45

<1983> IR:  $\nu$  CO 1721 cm<sup>-1</sup>

<1984> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.74 (t, 6H, J=7.6Hz); 0.89 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.37 (m, 2H); 1.65 (m, 2H); 1.83 (q, 4H, J=7.3Hz); 2.42 (t, 2H, J=7.2Hz); 3.82 (s, 3H); 4.72 (s, 2H); 6.84 (m, 1H); 6.91 (m, 1H); 7.07 (m, 1H); 7.29 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.52 (d, 2H, J=7.3Hz).

<1985> 13.4.2 2-부틸-1-[(6'-플루오로-3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4,4-다에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1986>

<1987> -부틸-1-[(6'-플루오로-3'-메톡시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.4.1)을 사용하여 전술한 탈메틸화 반응(방법 13B)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2 에서 7/3). 산물은 백색 분말로 수득되었다.

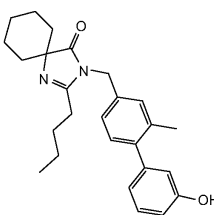
<1988> 수율: 41.9%

<1989> R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 60/40): 0.2

<1990> IR:  $\nu$  CO 1738 cm<sup>-1</sup>

<1991> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.74 (m, 9H); 1.27 (m, 2H); 1.55 (m, 2H); 1.89 (q, 4H, J=7.6Hz); 2.45 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.73 (s, 2H); 6.83 (m, 2H); 7.02 (t, 1H, J=9.3Hz); 7.27 (m, 2H); 7.47 (d, 2H, J=7.6Hz); 8.1 (s, 1H).

<1992> 실시예 13.5 2-부틸-1-[(3'-하이드록시-2-메틸바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<1993>

<1994> 2-부틸-1-[(4-브로모-3-메틸페닐)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온 (실시예 12.50) 및 3-하이드록시페닐보론산을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 13A)을 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2 에서 7/3). 산물은 황색 고체로 수득되었다.

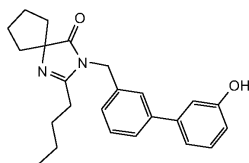
<1995> 수율: 75%

<1996> R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 60/40): 0.4

<1997> IR:  $\nu$  CO 1727 cm<sup>-1</sup>

<1998> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.8 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.29 (m, 2H); 1.69 (m, 12H); 2.23 (s, 3H); 2.42 (t, 2H, J=8.2Hz); 4.69 (s, 2H); 6.83 (m, 3H); 7.02 (m, 2H); 7.16 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.28 (m, 1H).

<1999> 실시예 13.6 2-부틸-1-[(3'-하이드록시바이페닐-3-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2000>

<2001> 2-부틸-1-[(3-브로모페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.51) 및 3-하이드록시페닐보론산을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 13A)을 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 60/40). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

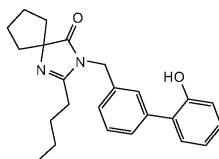
<2002> 수율: 76%

<2003> Rf (석유에테르/에틸아세테이트 60/40): 0.36

<2004> IR:  $\nu$  CO 1722  $\text{cm}^{-1}$

<2005> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.77 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.25 (m, 2H); 1.53 (m, 2H); 1.85-2.07 (m, 8H); 2.35 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 4.75 (s, 2H); 6.84 (ddd, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ ,  $J=0.8\text{Hz}$ ); 7.03 (d, 1H,  $J=1.4\text{Hz}$ ); 7.04 (m, 1H); 7.09 (d, 1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ); 7.23 (d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ); 7.33 (m, 1H); 7.36 (t, 1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ); 7.45 (dt, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $J=1.7\text{Hz}$ ); 8.11 (s, 1H).

<2006> 실시예 13.7 2-부틸-1-[(2'-하이드록시바이페닐-3-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2007>

<2008> 2-부틸-1-[(3-브로모페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.51) 및 2-하이드록시페닐보론산을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 13A)을 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 사이클로헥산/에틸아세테이트 70/30). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2009> 수율: 71%

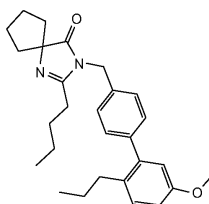
<2010> Rf (석유에테르/에틸아세테이트 70/30): 0.43

<2011> IR:  $\nu$  CO 1724  $\text{cm}^{-1}$

<2012> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.78 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.25 (m, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.55 (m, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.80-2.04 (m, 8H); 2.34 (t, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 4.73 (s, 2H); 6.94 (m, 2H); 7.10-7.25 (m, 3H); 7.35-7.45 (m, 3H); 7.63 (s, 1H).

<2013> 실시예 13.8 2-부틸-1-[(3'-하이드록시-6'-프로필바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온

<2014> 13.8.1 2-부틸-1-[(3'-메톡시-6'-프로필바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2015>

<2016> 2-부틸-1-[(4-브로모페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.52) 및 3-메톡시-6-프로필페닐보론산(3-브로모-4-프로필아니솔(실시예 10.2.2)를 사용하여 전술한 방법(방법 13A에 따라 제조)을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 13A)을 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유에테르/에틸아세테이트 8/2 에서 6/4). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

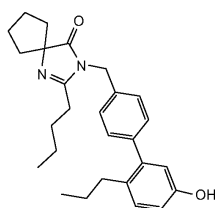
<2017> 수율: 60%

<2018> R<sub>f</sub> (석유에테르/에틸아세테이트 60/40): 0.5

<2019> IR:  $\nu$  CO 1719  $\text{cm}^{-1}$

<2020> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.78 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.86 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.28-1.47 (m, 4H); 1.52-1.64 (m, 2H); 1.81-2.04 (m, 8H); 2.31-2.38 (m, 2H); 2.41-2.48 (m, 2H); 3.79 (s, 3H); 4.73 (s, 2H); 6.71 (d, 1H, J=2.8Hz); 6.85 (dd, 1H, J=8.4Hz, J=2.8Hz); 7.16-7.20 (m, 3H); 7.28 (d, 2H, J=8.4Hz).

<2021> 13.8.2 2-부틸-1-[(3'-하이드록시-6'-프로필바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2022>

<2023> 2-부틸-1-[(3'-메톡시-6'-프로필바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.8.1)을 사용하여 전술한 탈메틸화 반응(방법 13B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 100/0 에서 95/5). 산물은 베이지색 분말로 수득되었다.

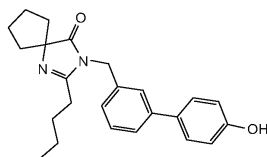
<2024> 수율: 96%

<2025> R<sub>f</sub> (석유에테르/에틸아세테이트 80/20): 0.55

<2026> IR:  $\nu$  CO 1726  $\text{cm}^{-1}$

<2027> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.71-0.80 (m, 6H); 1.16-1.54 (m, 6H); 1.82-2.03 (m, 8H); 2.33-2.44 (m, 4H); 4.72 (s, 2H); 6.65 (d, 1H, J=2.6Hz); 6.79 (dd, 1H, J=8.3Hz, J=2.6Hz); 7.11-7.26 (m, 5H).

<2028> 실시예 13.9 2-부틸-1-[(4'-하이드록시바이페닐-3-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2029>

<2030> 2-부틸-1-[(3-브로모페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.51) 및 4-하이드록시페닐보론산을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 13A)을 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유에테르/에틸아세테이트 80/20 에서 70/30). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<2031> 수율: 82%

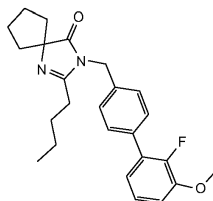
<2032> R<sub>f</sub> (석유에테르/에틸아세테이트 70/30): 0.5

<2033> IR:  $\nu$  CO 1725  $\text{cm}^{-1}$

<2034> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.83 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.23-1.34 (m, 2H); 1.51-1.63 (m, 2H); 1.82-2.06 (m, 8H); 2.32-2.38 (m, 2H); 4.76 (s, 2H); 6.61 (s, 1H); 6.9 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.09 (d, 1H, J=7.4Hz); 7.34-7.47 (m, 4H).

<2035> 실시예 13.10 2-부틸-1-[(2'-플루오로-3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온

<2036> 13.10.1 2-부틸-1-[(2'-플루오로-3-메톡시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2037>

<2038> 2-부틸-1-[(4-브로모페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.52) 및 2'-플루오로-3-메톡시페닐보론산을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 13B)을 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유에테르/에틸아세테이트 80/20 에서 40/60). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

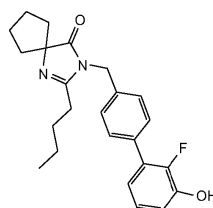
<2039> 수율: 67%

<2040> Rf (석유에테르/에틸아세테이트 40/60): 0.5

<2041> IR:  $\nu$  CO 1721  $\text{cm}^{-1}$

<2042> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.26-1.41 (m, 2H); 1.52-1.64 (m, 2H); 1.81-2.05 (m, 8H); 2.31-2.37 (m, 2H); 3.92 (s, 3H); 4.72 (s, 2H); 6.92-7.00 (m, 2H); 7.10 (dd, 1H, J=8.0Hz, J=1.2Hz); 7.23 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.52 (dd, 2H, J=8.2Hz, J=1.5Hz).

<2043> 13.10.2 2-부틸-1-[(2'-플루오로-3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2044>

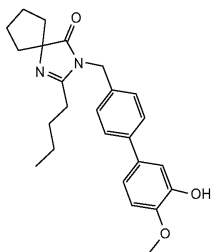
<2045> 2-부틸-1-[(2'-플루오로-3-메톡시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.10.1)을 사용하여 전술한 탈메틸화 반응(방법 13B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 98/2). 산물은 황색 분말로 수득되었다.

<2046> 수율: 79%

<2047> Rf (석유에테르/에틸아세테이트 20/80): 0.6

<2048> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.78 (t, 3H, J=7.4Hz); 1.19-1.28 (m, 2H); 1.47-1.56 (m, 2H); 1.86-2.06 (m, 8H); 2.33-2.40 (m, 2H); 4.73 (s, 2H); 6.82-6.88 (m, 1H); 6.92-7.05 (m, 2H); 7.21 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.48 (d, 2H, J=8.0Hz).

<2049> 실시예 13.11 2-부틸-1-[(3'-하이드록시-4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2050>

<2051>

2-부틸-1-[(4-브로모페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.52) 및 3-하이드록시-4-메톡시페닐보론산을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 13A)을 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 석유에테르/에틸아세테이트 80/20 에서 60/40). 산물은 옅은 황색 고체로 수득되었다.

<2052>

수율: 69%

<2053>

R<sub>f</sub> (석유에테르/에틸아세테이트 40/60): 0.4

<2054>

IR:  $\nu$  CO 1730  $\text{cm}^{-1}$

<2055>

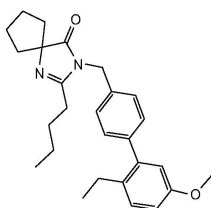
NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.26-1.37 (m, 2H); 1.51-1.63 (m, 2H); 1.81-2.02 (m, 8H); 2.30-2.36 (m, 2H); 3.92 (s, 3H); 4.70 (s, 2H); 5.97 (s, 1H); 6.91 (d, 1H, J=8.4Hz); 7.06 (dd, 1H, J=8.3Hz, J=2.2Hz); 7.16-7.20 (m, 3H); 7.50 (d, 2H, J=8.2Hz).

<2056>

**실시예 13.12 2-부틸-1-[(6'-에틸-3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온**

<2057>

13.12.1 2-부틸-1-[(6'-에틸-3'-메톡시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2058>

<2059>

2-부틸-1-[(4-브로모페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.52) 및 6-에틸-3-메톡시페닐보론산(3-브로모-4-에틸아니솔(실시예 10.1.2)를 사용하여 전술한 방법(방법 13A)에 따라 제조됨)을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 13B)을 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 석유에테르/에틸아세테이트 80/20 에서 70/30). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<2060>

수율: 95%

<2061>

R<sub>f</sub> (석유에테르/에틸아세테이트 60/40): 0.35

<2062>

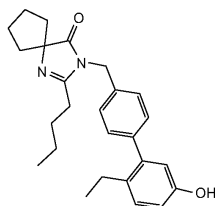
IR:  $\nu$  CO 1718  $\text{cm}^{-1}$

<2063>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.04 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.29-1.38 (m, 2H); 1.54-1.62 (m, 2H); 1.82-2.05 (m, 8H); 2.34-2.37 (m, 2H); 2.47-2.52 (m, 2H); 3.78 (s, 3H); 4.73 (s, 2H); 6.72 (d, 1H, J=2.8Hz); 6.86 (dd, 1H, J=8.7Hz J=2.8Hz); 7.18-7.21 (m, 2H); 7.29 (d, 3H, J=8.1Hz).



<2064> 13.12.2 2-부틸-1-[(6'-에틸-3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2065>

<2066> 2-부틸-1-[(6'-에틸-3'-메톡시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.12.1)을 사용하여 전술한 탈메틸화 반응(방법 13B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 디클로로메탄/메탄올 100/0 에서 95/5). 산물은 베이지색 분말로 수득되었다.

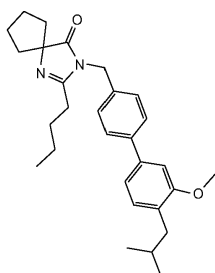
<2067> 수율: 91%

<2068> R<sub>f</sub> (석유에테르/에틸아세테이트 20/80): 0.65

<2069> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.84 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.03 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.27-1.42 (m, 2H); 1.57-1.69 (m, 2H); 1.98-2.12 (m, 8H); 2.41-2.50 (m, 4H); 4.83 (s, 2H); 6.66 (d, 1H, J=2.7Hz); 6.83 (dd, 1H, J=8.3Hz, J=2.7Hz); 7.14-7.18 (m, 3H); 7.29 (d, 2H, J=8.1Hz).

<2070> 실시예 13.13 2-부틸-1-[(3'-하이드록시-4'-이소부틸바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온

<2071> 13.13.1 2-부틸-1-[(4'-이소부틸-3'-메톡시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2072>

<2073> 2-부틸-1-[(4-브로모페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.52) 및 4-이소부틸-3-메톡시페닐보론산(3-브로모-6-이소부틸아니솔(실시예 10.3.3)를 사용하여 전술한 방법(방법 13A)에 따라 제조됨)을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 13B)을 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 석유에테르/에틸아세테이트 80/20 에서 70/30). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

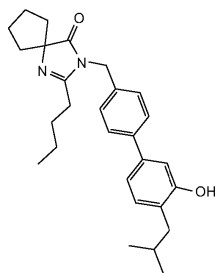
<2074> 수율: 79%

<2075> R<sub>f</sub> (석유에테르/에틸아세테이트 60/40): 0.4

<2076> IR: ν CO 1718 cm<sup>-1</sup>

<2077> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.83-0.93 (m, 9H); 1.26-1.40 (m, 2H); 1.52-1.64 (m, 2H); 1.81-2.04 (m, 9H); 2.31-2.37 (m, 2H); 2.51 (d, 2H, J=7.1Hz); 3.85 (s, 3H); 4.71 (s, 2H); 7.02-7.15 (m, 3H); 7.21 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.55 (d, 2H, J=8.1Hz).

<2078> 13.13.2 2-부틸-1-[(3'-하이드록시-4'-이소부틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2079>

<2080> 2-부틸-1-[(4'-이소부틸-3'-메톡시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온 (실시예 13.13.1)을 사용하여 전술한 탈메틸화 반응(방법 13B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 황색 분말로 수득되었다.

<2081>

수율: 92%

<2082>

R<sub>f</sub> (석유에테르/에틸아세테이트 20/80): 0.7

<2083>

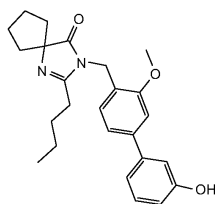
IR:  $\nu$  CO 1728  $\text{cm}^{-1}$

<2084>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.73 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.94 (d, 6H, J=6.6Hz); 1.18-1.28 (m, 2H); 1.48-1.66 (m, 2H); 1.88-2.09 (m, 9H); 2.34-2.38 (m, 2H); 2.53 (d, 2H, J=7.1Hz); 4.72 (s, 2H); 7.03 (m, 2H); 7.11-7.16 (m, 3H); 7.46 (d, 2H, J=8.3Hz); 8.91 (s, 1H).

<2085>

실시예 13.14 2-부틸-1-[(3'-하이드록시-3'-메톡시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2086>

<2087> 2-부틸-1-[(4-브로모-2-메톡시페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.53) 및 3-하이드록시페닐보론산을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 13A)을 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유에테르/에틸아세테이트 60/40). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<2088>

수율: 76%

<2089>

R<sub>f</sub> (석유에테르/에틸아세테이트 60/40): 0.22

<2090>

IR:  $\nu$  CO 1727  $\text{cm}^{-1}$

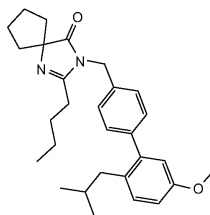
<2091>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.80 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.22-1.37 (m, 2H); 1.51-1.63 (m, 2H); 1.88-2.11 (m, 8H); 2.40-2.46 (m, 2H); 3.88 (s, 3H); 4.78 (s, 2H); 6.88 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=1.3Hz); 7.04-7.10 (m, 5H); 7.27-7.34 (m, 1H); 8.86 (s, 1H).

<2092>

실시예 13.15 2-부틸-1-[(3'-하이드록시-6'-이소부틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온

<2093> 13.15 .1 2-부틸-1-[(6'-이소부틸-3'-메톡시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2094>

<2095> 2-부틸-1-[(4-브로모페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.52) 및 6-이소부틸-3-메톡시페닐보론산(3-브로모-4-이소부틸아니솔(실시예 10.3.2)를 사용하여 전술한 방법(방법 13A)에 따라 제조됨)을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 13B)을 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 석유에테르/에틸아세테이트 80/20 에서 70/30). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<2096>

수율: 79%

<2097>

R<sub>f</sub> (석유에테르/에틸아세테이트 40/60): 0.6

<2098>

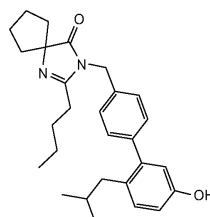
IR:  $\nu$  CO 1724  $\text{cm}^{-1}$

<2099>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.70 (d, 6H, J=6.6Hz); 0.86 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.28-1.38 (m, 2H); 1.54-1.62 (m, 3H); 1.83-2.07 (m, 8H); 2.32-2.39 (m, 4H); 3.78 (s, 3H); 4.74 (s, 2H); 6.71 (d, 1H, J=2.7Hz); 6.83 (dd, 1H, J=8.4Hz, J=2.7Hz); 7.14 (d, 1H, J=8.4Hz); 7.17 (d, 2H, J=8.0Hz); 7.26 (d, 2H, J=8.0Hz).

<2100>

13.15 .2 2-부틸-1-[(3'-하이드록시-6'-이소부틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2101>

<2102> 2-부틸-1-[(6'-이소부틸-3'-메톡시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.15.1)을 사용하여 전술한 탈메틸화 반응(방법 13B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출구배 디클로로메탄/메탄올 100/0 에서 98/2). 산물은 황색 분말로 수득되었다.

<2103>

수율: 100%

<2104>

R<sub>f</sub> (석유에테르/에틸아세테이트 20/80): 0.7

<2105>

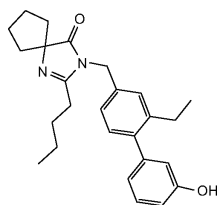
IR:  $\nu$  CO 1730  $\text{cm}^{-1}$

<2106>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.69-0.78 (m, 9H); 1.18-1.32 (m, 2H); 1.45-1.62 (m, 3H); 1.87-2.09 (m, 8H); 2.35-2.42 (m, 4H); 4.76 (s, 2H); 6.70 (d, 1H, J=2.6Hz); 6.82 (dd, 1H, J=8.3Hz, J=2.6Hz); 7.08 (d, 1H, J=8.3Hz); 7.16 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.24 (d, 2H, J=8.2Hz); 9.01 (s, 1H).

<2107>

실시예 13.16 2-부틸-1-[(2-에틸-3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2108>

<2109>

2-부틸-1-[(4-브로모-3-에틸페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.54) 및 3-하이드록시페닐보론산을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 13A)을 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유에테르/에틸아세테이트 80/20). 산물은 베이지색 고체로 수득되었다.

<2110>

수율: 64%

<2111>

R<sub>f</sub> (석유에테르/에틸아세테이트 60/40): 0.48

<2112>

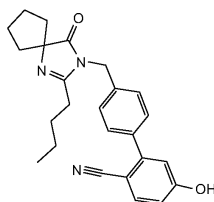
IR:  $\nu$  CO 1732 cm<sup>-1</sup>

<2113>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.73 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.04 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.20-1.35 (m, 2H); 1.49-1.58 (m, 2H); 1.86-2.08 (m, 8H); 2.38-2.45 (m, 2H); 2.58 (q, 2H); 4.73 (s, 2H); 6.77-6.80 (m, 2H); 2.87 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.01 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.07 (s, 1H); 7.15 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.27-7.30 (m, 1H); 8.55 (s, 1H).

<2114>

실시예 13.17 2-부틸-1-[(6'-시아노-3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2115>

<2116>

2-부틸-1-[(4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]이옥사보로란-2-일)페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.55) 및 2-브로모-4-하이드록시벤조니트릴(실시예 10.4)를 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 13A)을 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유에테르/에틸아세테이트 80/20 에서 50/50). 산물은 갈색 오일로 수득되었다.

<2117>

수율: 30%

<2118>

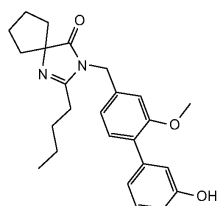
R<sub>f</sub> (석유에테르/에틸아세테이트 40/60): 0.3

<2119>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.83 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.22-1.28 (m, 2H); 1.51-1.59 (m, 2H); 1.80-1.99 (m, 8H); 2.34-2.40 (m, 2H); 4.75 (s, 2H); 6.92 (dd, 1H, J=8.6Hz, J=2.3Hz); 6.95 (d, 1H, J=2.3Hz); 7.24 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.51 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.56 (d, 1H, J=8.6Hz); 9.86 (s, 1H).

<2120>

실시예 13.18 2-부틸-1-[(2-메톡시-3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2121>

<2122>

2-부틸-1-[(4-브로모-3-메톡시페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.56) 및 3-하이드록시페닐보론산을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 13A)을 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마

토그래피하였다(용출액 석유에테르/에틸아세테이트 60/40). 산물은 베이지색 고체로 수득되었다.

<2123>

수율: 78%

<2124>

R<sub>f</sub> (석유에테르/에틸아세테이트 60/40): 0.25

<2125>

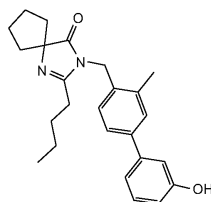
IR:  $\nu$  CO 1725 cm<sup>-1</sup>

<2126>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.72 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.06-1.21 (m, 2H); 1.28-1.40 (m, 2H); 1.81-2.07 (m, 10H); 3.77 (s, 3H); 4.70 (s, 2H); 6.60 (s, 1H); 6.77-6.87 (m, 4H); 7.18-7.29 (m, 2H); 8.48 (s, 1H).

<2127>

**실시예 13.19 2-부틸-1-[(3'-하이드록시-3-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온**



<2128>

<2129>

2-부틸-1-[(4-브로모-2-메틸페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.57) 및 3-하이드록시페닐보로산을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 13A)을 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유에테르/에틸아세테이트 80/20). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2130>

수율: 71%

<2131>

R<sub>f</sub> (석유에테르/에틸아세테이트 60/40): 0.5

<2132>

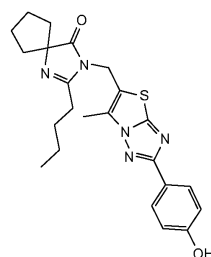
IR:  $\nu$  CO 1718 cm<sup>-1</sup>

<2133>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.78 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.20-1.35 (m, 2H); 1.50-1.62 (m, 2H); 1.95-2.14 (m, 8H); 2.32-2.38 (m, 5H); 4.76 (s, 2H); 6.85-6.93 (m, 2H); 7.09 (s, 1H); 7.12 (s, 1H); 7.27-7.35 (m, 2H); 7.41 (s, 1H); 8.64 (s, 1H).

<2134>

**실시예 13.20 2-부틸-1-[[2-[(4-하이드록시페닐)-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸-5-일]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온**



<2135>

<2136>

2-부틸-1-[[2-[(4-메톡시페닐)-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸-5-일]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.61)을 사용하여 전술한 탈메틸화 반응(방법 13B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출구배 디클로로메탄/메탄올 90/10 에서 70/30). 산물은 백색 분말로 수득되었다.

<2137>

수율: 70.2%

<2138>

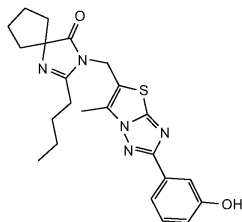
R<sub>f</sub> (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.1

<2139>

IR:  $\nu$  CO 1727 cm<sup>-1</sup>

<2140> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.94 (t, 3H, J=7.6Hz); 1.42 (m, 2H); 1.70 (m, 6H); 1.95 (m, 4H); 2.48 (t, 2H, J=8.2Hz); 2.63 (s, 3H); 4.78 (s, 2H); 6.89 (d, 2H, J=8.8Hz); 8.02 (d, 2H, J=8.8Hz).

<2141> 실시예 13.21 2-부틸-1-[[2-[(3-하이드록시페닐)-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸-5-일]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2142>

<2143> 2-부틸-1-[[2-[(3-메톡시페닐)-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸-5-일]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.62)을 사용하여 전술한 탈메틸화 반응(방법 13B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출구배 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 백색 분말로 수득되었다.

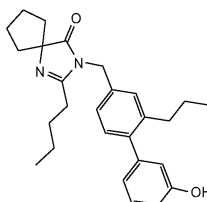
<2144> 수율: 63.9%

<2145> R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 50/50): 0.1

<2146> IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1727  $\text{cm}^{-1}$

<2147> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.93 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.44 (m, 2H); 1.83 (m, 10H); 2.50 (t, 2H, J=7.6Hz); 2.65 (s, 3H); 4.80 (s, 2H); 6.92 (m, 1H); 7.33 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.66 (m, 1H); 7.71 (d, 1H, J=7.6Hz).

<2148> 실시예 13.22 2-부틸-1-[(3'-하이드록시-2-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2149>

<2150> 2-부틸-1-[(4-브로모-3-프로필페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.58) 및 3-하이드록시페닐보론산을 사용하여 전술한 스즈키반응(방법 13A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 석유에테르/에틸아세테이트 80/20). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

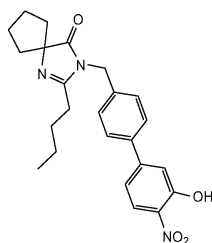
<2151> 수율: 68%

<2152> R<sub>f</sub> (석유에테르/에틸아세테이트 60/40): 0.48

<2153> IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1722  $\text{cm}^{-1}$

<2154> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.74-0.81 (m, 6H, J=7.5Hz); 1.23-1.32 (m, 2H); 1.40-1.60 (m, 4H); 1.89-2.10 (m, 8H); 2.39-2.45 (m, 2H); 2.55 (t, 2H, J=7.5Hz); 4.73 (s, 2H); 6.75-6.89 (m, 3H); 6.99 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.06 (sl, 1H); 7.14 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.24 (t, 1H, J=7.5Hz); 9.12 (s, 1H).

<2155> 실시예 13.23 2-부틸-1-[(3'-하이드록시-6'-니트로바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2156>

<2157> 2-부틸-1-[(4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]이옥사보로란-2-일)페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.55) 및 3-브로모-4-니트로페놀을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 13A)을 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유에테르/에틸아세테이트 80/20 에서 60/40). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<2158>

수율: 33%

<2159>

R<sub>f</sub> (석유에테르/에틸아세테이트 60/40): 0.55

<2160>

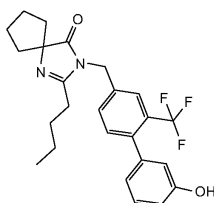
IR:  $\nu$  CO 1724  $\text{cm}^{-1}$

<2161>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25-1.4 (m, 2H); 1.51-1.65 (m, 2H); 1.81-2.03 (m, 8H); 2.31-2.37 (m, 2H); 4.74 (s, 2H); 7.18 (dd, 1H, J=8.8Hz, J=1.9Hz); 7.28 (d, 2H, J=8.3Hz); 7.32 (d, 1H, J=1.9Hz); 7.59 (d, 2H, J=8.3Hz); 8.14 (d, 1H, J=8.8Hz); 10.66 (s, 1H).

<2162>

실시예 13.24 2-부틸-1-[(3'-하이드록시-2-트리플루오로메틸바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2163>

<2164> 2-부틸-1-[(4-브로모-3-트리플루오로메틸페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.59) 및 3-하이드록시페닐보론산을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 13A)을 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유에테르/에틸아세테이트 70/30). 산물은 황색 고체로 수득되었다.

<2165>

수율: 75%

<2166>

R<sub>f</sub> (석유에테르/에틸아세테이트 60/40): 0.54

<2167>

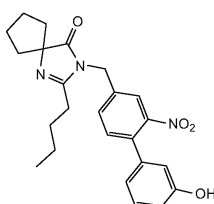
IR:  $\nu$  CO 1735  $\text{cm}^{-1}$

<2168>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.77 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.21-1.36 (m, 2H); 1.47-1.59 (m, 2H); 1.88-2.05 (m, 8H); 2.38-2.44 (m, 2H); 4.79 (s, 2H); 6.82 (s, 2H); 6.91 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.24-7.39 (m, 3H); 7.49 (s, 1H); 8.65 (s, 1H).

<2169>

실시예 13.25 2-부틸-1-[(3'-하이드록시-2-니트로메틸바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2170>

<2171> 2-부틸-1-[(4-브로모-3-니트로페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.60) 및 3-하이드록시페닐보론산을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 13A)을 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유에테르/에틸아세테이트 70/30). 산물은 베이지색 고체로 수득되었다.

<2172> 수율: 84%

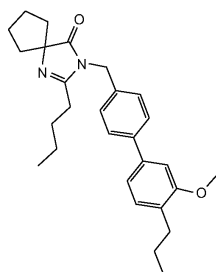
<2173> Rf (석유에테르/에틸아세테이트 60/40): 0.23

<2174> IR:  $\nu$  CO 1741  $\text{cm}^{-1}$

<2175> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.83 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.30-1.42 (m, 2H); 1.55-1.68 (m, 2H); 1.88-2.07 (m, 8H); 2.44-2.50 (m, 2H); 4.81 (s, 2H); 6.79 (s, 1H); 1.84-1.94 (s, 2H); 7.32 (t, 1H, J=7.5Hz); 7.47 (s, 2H); 7.57 (s, 1H); 9.16 (s, 1H).

<2176> 실시예 13.26 2-부틸-1-[(3'-하이드록시-4'-프로필바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온

<2177> 13.26.1 2-부틸-1-[(3'-메톡시-4'-프로필바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2178>

<2179> 2-부틸-1-[(4-브로모페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.52) 및 3-메톡시-4-프로필페닐보론산(3-브로모-4-프로필아니솔(실시예 10.2.3)를 사용하여 전술한 방법(방법 13A)에 따라 제조됨)을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 13B)을 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출구배 석유에테르/에틸아세테이트 80/20 에서 60/40). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

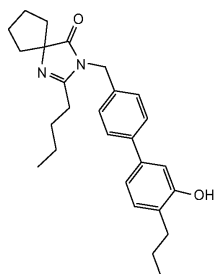
<2180> 수율: 82%

<2181> Rf (석유에테르/에틸아세테이트 60/40): 0.4

<2182> IR:  $\nu$  CO 1723  $\text{cm}^{-1}$

<2183> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.97 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.29-1.41 (m, 2H); 1.52-1.71 (m, 4H); 1.80-2.03 (m, 8H); 2.30-2.37 (m, 2H); 2.58-2.64 (m, 2H); 3.88 (s, 3H); 4.71 (s, 2H); 7.01 (d, 1H, J=1.4Hz); 7.08 (dd, 1H, J=7.7Hz, J=1.6Hz); 7.17-7.23 (m, 3H); 7.54 (d, 2H, J=8.2Hz).

<2184> 13.26.2 2-부틸-1-[(3'-하이드록시-4'-프로필바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온

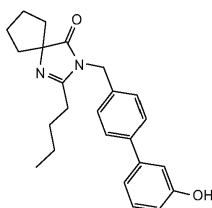


<2185>

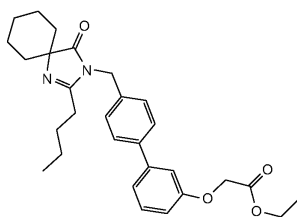
<2186> 2-부틸-1-[(3'-메톡시-4'-프로필바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.26.1)을 사용하여 전술한 탈메틸화 반응(방법 13B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출구배 디클로로메탄/메탄올 100/0 에서 95/5). 산물은 황색 분말로 수득되었다.



- <2187> 수율: 93%
- <2188> R<sub>f</sub> (석유에테르/에틸아세테이트 20/80): 0.65
- <2189> IR:  $\nu$  CO 1731 cm<sup>-1</sup>
- <2190> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.74 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.98 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.19-1.28 (m, 2H); 1.48-1.56 (m, 2H); 1.62-1.70 (m, 2H); 1.88-2.03 (m, 8H); 2.33-2.37 (m, 2H); 2.61-2.64 (m, 2H); 4.72 (s, 2H); 7.00-7.02 (m, 2H); 7.15-7.17 (m, 3H); 7.46 (d, 2H, J=8.2Hz).
- <2191> 실시예 13.27 2-부틸-1-[(3'-하이드록시페닐메틸)-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



- <2192>
- <2193> 2-부틸-1-[(4-브로모페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.52) 및 3-하이드록시페닐보론산을 사용하여 전술한 스즈키 반응(방법 13A)을 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 석유에테르/에틸아세테이트 70/30). 산물은 백색 고체로 수득되었다.
- <2194> 수율: 82%
- <2195> R<sub>f</sub> (석유에테르/에틸아세테이트 60/40): 0.25
- <2196> IR:  $\nu$  CO 1730 cm<sup>-1</sup>
- <2197> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.79 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.21-1.36 (m, 2H); 1.51-1.62 (m, 2H); 1.90-12.13 (m, 8H); 2.37-2.34 (m, 2H); 4.77 (s, 2H); 6.87 (d, 1H, J=8.3Hz); 7.08-7.11 (m, 2H); 7.21 (d, 2H, J=8Hz); 7.27-7.33 (m, 1H); 7.52 (d, 2H, J=8Hz); 8.95 (s, 1H).
- <2198> 실시예 14. 페놀 O-알킬화를 위한 일반 과정
- <2199> **방법 14A:** 아세토니트릴내 페놀 용액(1eq)에 포타슘 카보네이트(3 내지 6eq)가하고, 이후 브롬화 유도체(2 내지 4eq)를 적가하였다. 반응 혼합물을 환류하며 12시간 교반하였다. 아세토니트릴을 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 물에 취하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 소듐 설페이트상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에서 증발시켰다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.
- <2200> **방법 14B:** 아세토니트릴내 페놀 용액(1eq)에 포타슘 카보네이트(3eq), t 이후 브롬화 유도체(2eq)를 적가하였다. 반응 혼합물을 환류하며 12시간 교반하였다. 포타슘 카보네이트를 여과하고 아세토니트릴을 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.
- <2201> **방법 14C:** 아세토니트릴내 페놀 용액(1eq)에 포타슘 카보네이트(3eq), 이후 브롬화 유도체(2eq)를 적가하였다. 반응 혼합물을 환류하며 12시간 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 다시 포타슘 카보네이트(3eq), 이후 브롬화 유도체(2eq)를 가하였다. 반응 혼합물을 다시 환류하며 12시간 교반하였다. 포타슘 카보네이트를 여과하고 아세토니트릴을 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.
- <2202> 실시예 14.1 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2203>

<2204>

2-부틸-1-[(3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.1) 및 에틸브로모아세테이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2205>

수율: 61.5%

<2206>

R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 70/30): 0.25

<2207>

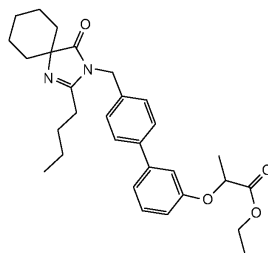
IR:  $\nu$  CO 1721 및 1759  $\text{cm}^{-1}$

<2208>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.34 (m, 5H); 1.63 (m, 12H); 2.35 (t, 2H, J=8.2Hz); 4.29 (q, 2H, J=7.3Hz); 4.68 (s, 2H); 4.71 (s, 2H); 6.89 (dd, 1H, J=1.8Hz, J=8.2Hz); 7.13 (dd, 1H, J=1.8Hz); 7.21 (m, 3H); 7.36 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.53 (d, 2H, J=8.2Hz).

<2209>

실시예 14.2 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2210>

<2211>

2-부틸-1-[(3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.1) 및 에틸 2-브로모프로파노에이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1 에서 7/3). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<2212>

수율: 83.8%

<2213>

R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 60/40): 0.55

<2214>

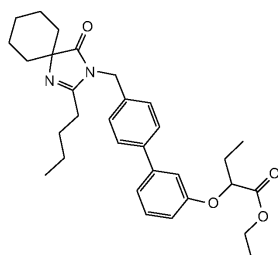
IR:  $\nu$  CO 1723 및 1752  $\text{cm}^{-1}$

<2215>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.26 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.35 (m, 2H); 1.66 (m, 15H); 2.35 (t, 2H, J=8.2Hz); 4.23 (q, 2H, J=7Hz); 4.71 (s, 2H); 4.81 (q, 1H, J=7Hz); 6.85 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=2Hz); 7.11 (m, 1H); 7.19 (m, 3H); 7.33 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.53 (d, 2H, J=8.2Hz).

<2216>

실시예 14.3 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-에틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2217>

<2218> 2-부틸-1-[(3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.1) 및 에틸 2-브로모부타노에이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1 에서 7/3). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

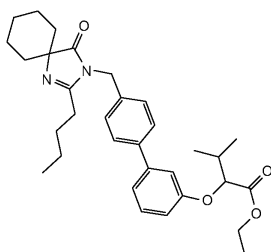
<2219> 수율: 84.3%

<2220> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 60/40): 0.55

<2221> IR:  $\nu$  CO 1724 및 1752  $\text{cm}^{-1}$

<2222> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.12 (t, 3H, J=7.6Hz); 1.26 (t, 3H, J=7Hz); 1.37 (m, 2H); 1.69 (m, 14H); 2.03 (m, 2H); 2.37 (t, 2H, J=8.2Hz); 4.24 (q, 2H, J=7Hz); 4.62 (q, 1H, J=7Hz); 4.72 (s, 2H); 6.86 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=2Hz); 7.12 (m, 1H); 7.21 (m, 3H); 7.34 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.52 (d, 2H, J=8.2Hz).

<2223> 실시예 14.4 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-(1,1-디메틸에틸)-메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2224>

<2225> 2-부틸-1-[(3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.1) 및 에틸 2-브로모이소발레레이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14C)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1 에서 7/3). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

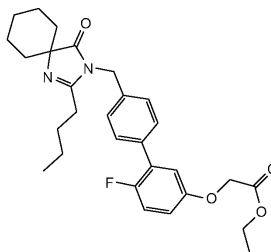
<2226> 수율: 87.2%

<2227> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 60/40): 0.6

<2228> IR:  $\nu$  CO 1725 및 1751  $\text{cm}^{-1}$

<2229> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.11 (m, 6H); 1.26 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.35 (m, 2H); 1.71 (m, 12H); 2.33 (m, 3H); 4.24 (q, 2H, J=7.3Hz); 4.42 (d, 1H, J=5.9Hz); 4.73 (s, 2H); 6.86 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=1.7Hz); 7.13 (m, 1H); 7.21 (m, 3H); 7.34 (t, 1H, J=8.9Hz); 7.54 (d, 2H, J=8.2Hz).

<2230> 실시예 14.5. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2231>

<2232> 2-부틸-1-[(6'-플루오로-3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.2) 및 에틸 2-브로모아세테이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 1/0 에서 7/3). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2233>

수율: 83.8%

<2234>

R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 60/40): 0.5

<2235>

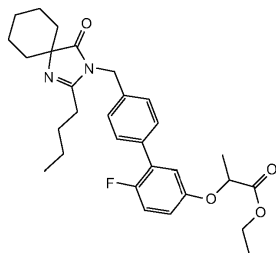
IR:  $\nu$  CO 1721 및 1758  $\text{cm}^{-1}$

<2236>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.35 (m, 5H); 1.61 (m, 12H); 2.36 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.27 (q, 2H, J=7Hz); 4.62 (s, 2H); 4.71 (s, 2H); 6.83 (m, 1H); 6.95 (m, 1H); 7.07 (m, 1H); 7.22 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.49 (d, 2H, J=7Hz).

<2237>

실시예 14.6. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-메틸메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2238>

<2239>

2-부틸-1-[(6'-플루오로-3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.2) 및 에틸 2-브로모프로파노에이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 1/0 에서 7/3). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2240>

수율: 61.4%

<2241>

R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 70/30): 0.45

<2242>

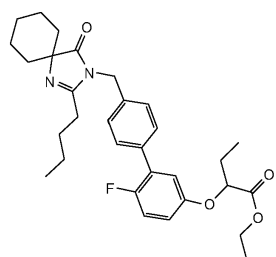
IR:  $\nu$  CO 1724  $\text{cm}^{-1}$

<2243>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.26 (t, 3H, J=7Hz); 1.33 (m, 2H); 1.64 (m, 15Hz); 2.36 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.22 (q, 2H, J=7Hz); 4.72 (m, 3H); 6.81 (m, 1H); 6.94 (m, 1H); 7.05 (t, 1H, J=9.7Hz); 7.22 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.49 (d, 2H, J=6.9Hz).

<2244>

실시예 14.7. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-에틸메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2245>

<2246>

2-부틸-1-[(6'-플루오로-3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.2) 및 에틸 2-브로모부타노에이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 1/0 에서 7/3). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2247>

수율: 33.5%

<2248>

R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 60/40): 0.4

<2249>

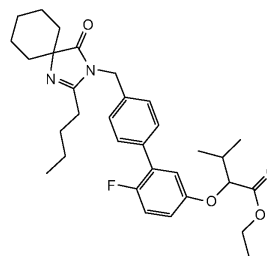
IR:  $\nu$  CO 1724  $\text{cm}^{-1}$

<2250>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.09 (t, 3H, J=7.6Hz); 1.25 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.36 (m, 2H); 1.63 (m, 12H); 1.99 (m, 2H); 2.36 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.23 (q, 2H, J=7Hz); 4.53 (t, 1H, J=6.2Hz); 4.72 (s, 2H); 6.81 (m, 1H); 6.94 (m, 1H); 7.05 (t, 1H, J=9.1Hz); 7.22 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.49 (d, 2H, J=7Hz).

<2251>

실시예 14.8. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-(1,1-디메틸메틸)-메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온

<2252>

2-부틸-1-[(6'-플루오로-3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.2) 및 에틸 2-브로모이소발러레이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 1/0 에서 7/3). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2253>

수율: 75%

<2254>

Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 60/40): 0.4

<2255>

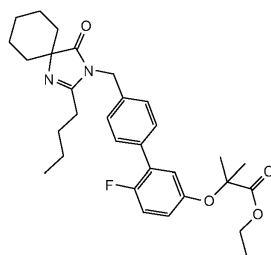
IR:  $\nu$  CO 1725  $\text{cm}^{-1}$

<2256>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.11 (m, 6H, J=6.4Hz); 1.25 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.36 (m, 2H, J=7.6Hz); 1.56 (m, 12H); 2.31 (m, 3H); 4.23 (q, 2H, J=7Hz); 4.34 (d, 1H, J=5.6Hz); 4.72 (s, 2H); 6.81 (m, 1H); 6.94 (m, 1H); 7.05 (t, 1H, J=9.7Hz); 7.21 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.49 (d, 2H, J=7Hz).

<2257>

실시예 14.9. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-(1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2258>

<2259>

2-부틸-1-[(6'-플루오로-3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.2) 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14C)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 8/2 에서 7/3). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2260>

수율: 89.2%

<2261>

Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 60/40): 0.55

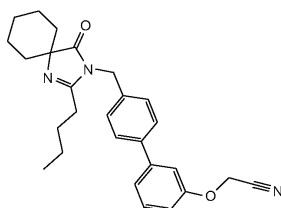
<2262>

IR:  $\nu$  CO 1727  $\text{cm}^{-1}$

<2263>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (t, 3H, J=7Hz); 1.34 (m, 2H); 1.63 (m, 18H); 2.35 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.23 (q, 2H, J=7Hz); 4.71 (s, 2H); 6.82 (m, 1H); 6.98 (m, 2H); 7.21 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.47 (d, 2H, J=7.3Hz).

<2264> 실시예 14.10. 2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1-[(3'-((1-(시아노)메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2265>

<2266> 2-부틸-1-[(3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.1) 및 2-브로모아세트니트릴을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

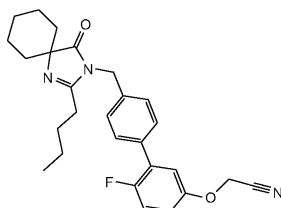
<2267> 수율: 90.9%

<2268> R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 60/40): 0.45

<2269> IR:  $\nu$  CO 1716 cm<sup>-1</sup>

<2270> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.89 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.33 (m, 2H); 1.65 (m, 12H, J=8.2Hz); 2.38 (m, 2H); 4.74 (s, 2H); 4.85 (s, 2H); 6.99 (dd, 1H, J=7.9Hz, J=2Hz); 7.18 (m, 1H); 7.26 (m, 4H); 7.44 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.56 (d, 2H, J=8.2Hz).

<2271> 실시예 14.11. 2-부틸-1-[(6'-플루오로-3'-((1-(시아노)메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2272>

<2273> 2-부틸-1-[(6'-플루오로-3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.2) 및 2-브로모아세트니트릴을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

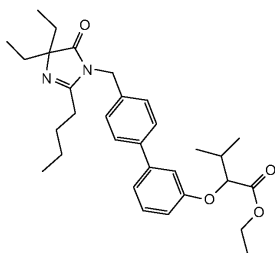
<2274> 수율: 90.1%

<2275> R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 60/40): 0.45

<2276> IR:  $\nu$  CO 1760 cm<sup>-1</sup>

<2277> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.35 (m, 2H); 1.63 (m, 12H); 2.36 (t, 2H, J=8.2Hz); 4.72 (s, 2H); 4.78 (s, 2H); 6.94 (m, 1H); 7.02 (m, 1H); 7.14 (t, 1H, J=9.4Hz); 7.23 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.51 (d, 2H, J=7.3Hz).

<2278> 실시예 14.12. 2-부틸-1-[(3'-((1-(에톡시카보닐-1-(1,1-디메틸메틸)메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2279>

<2280>

2-부틸-1-[(3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.3) 및 에틸 2-브로모이소발러테이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14C)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1 에서 7/3). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2281>

수율: 71.7%

<2282>

R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 60/40): 0.45

<2283>

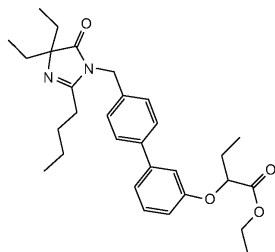
IR:  $\nu$  CO 1726 및 1751  $\text{cm}^{-1}$

<2284>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.73 (t, 6H, J=7.6Hz); 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.09 (t, 6H, J=8.5Hz); 1.24 (t, 3H, J=7Hz); 1.36 (m, 2H); 1.64 (m, 2H); 1.83 (q, 4H, J=7.3Hz); 2.29 (m, 1H); 2.4 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.22 (q, 2H, J=7Hz); 4.41 (d, 1H, J=5.6Hz); 4.7 (s, 2H); 6.84 (dd, 1H, J=7.9Hz, J=1.8Hz); 7.17 (m, 2H); 7.29 (m, 3H); 7.53 (d, 2H, J=8.2Hz).

<2285>

실시예 14.13. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-에틸메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2286>

<2287>

2-부틸-1-[(3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.3) 및 에틸 2-브로모부타노에이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1 에서 7/3). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2288>

수율: 71.9%

<2289>

R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 60/40): 0.4

<2290>

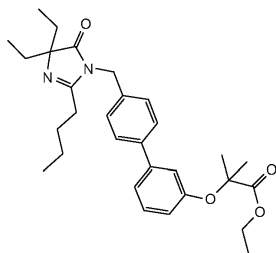
IR:  $\nu$  CO 1726 및 1753  $\text{cm}^{-1}$

<2291>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.73 (t, 6H, J=7.6Hz); 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.11 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (t, 3H, J=7Hz); 1.39 (m, 2H); 1.64 (m, 2H); 1.81 (q, 4H, J=7.3Hz); 1.99 (m, 2H); 2.4 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.23 (q, 2H, J=7Hz); 4.62 (t, 1H, J=6.4Hz); 4.7 (s, 2H); 6.85 (dd, 1H, J=7.9Hz, J=1.8Hz); 7.12 (m, 1H); 7.18 (m, 1H); 7.31 (m, 3H); 7.53 (d, 2H, J=8.2Hz).

<2292>

실시예 14.14. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2293>

<2294>

2-부틸-1-[(3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.3) 및 에틸 2-브로모부타노에이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14C)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1 에서 7/3). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2295>

수율: 70.7%

<2296>

Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 60/40): 0.4

<2297>

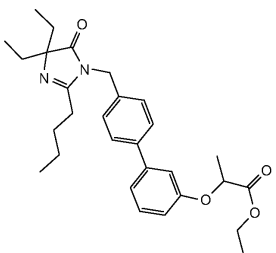
IR:  $\nu$  CO 1728  $\text{cm}^{-1}$

<2298>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.73 (t, 6H, J=7.6Hz); 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.24 (t, 3H, J=7Hz); 1.36 (m, 2H); 1.63 (m, 8H); 1.83 (q, 4H, J=7.3Hz); 2.41 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.24 (q, 2H, J=7Hz); 4.71 (s, 2H); 6.81 (dd, 1H, J=7.9Hz, J=1.8Hz); 7.09 (m, 1H); 7.26 (m, 4H); 7.52 (d, 2H, J=8.2Hz).

<2299>

실시예 14.15. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-메틸메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2300>

<2301>

2-부틸-1-[(3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.3) 및 에틸 2-브로모프로파노에이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14C)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1 에서 7/3). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2302>

수율: 79.7%

<2303>

Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 60/40): 0.4

<2304>

IR:  $\nu$  CO 1725 및 1755  $\text{cm}^{-1}$

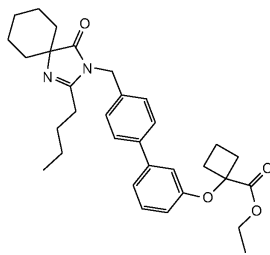
<2305>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.73 (t, 6H, J=7.6Hz); 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.24 (t, 3H, J=7Hz); 1.36 (m, 2H); 1.16 (d, 5H); 1.83 (q, 4H, J=7.3Hz); 2.41 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.24 (q, 2H, J=7.02); 4.71 (s, 2H); 4.8 (q, 1H, J=7Hz); 6.83 (dd, 1H, J=7.9Hz, J=1.8Hz); 7.1 (m, 1H); 7.17 (m, 1H); 7.3 (m, 3H); 7.52 (d, 2H, J=8.2Hz).

<2306>

실시예 14.16. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-스피로사이클로부틸-메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온





<2307>

<2308>

2-부틸-1-[(3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.1) 및 에틸 2-브로모사이클로부탄카복실레이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14C)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1 에서 7/3). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2309>

수율: 40%

<2310>

R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 60/40): 0.5

<2311>

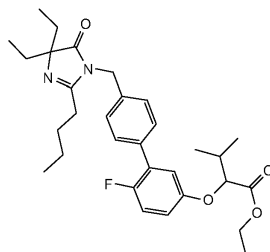
IR:  $\nu$  CO 1725 cm<sup>-1</sup>

<2312>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.88 (t, 3H, J=7Hz); 1.18 (t, 3H, J=7Hz); 1.35 (m, 2H); 1.71 (m, 12H); 2.02 (m, 2H); 2.5 (m, 4H); 2.78 (m, 2H); 4.22 (q, 2H, J=7Hz); 4.74 (s, 2H); 6.65 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=2Hz); 6.94 (m, 1H); 7.18 (m, 3H); 7.3 (m, 1H); 7.51 (d, 2H, J=8.2Hz9).

<2313>

실시예 14.17. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-(1,1-디메틸메틸)-메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2314>

<2315>

2-부틸-1-[(6'-플루오로-3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.4) 및 에틸 2-브로모이소발러레이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14C)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1 에서 7/3). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2316>

수율: 84.7%

<2317>

R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 60/40): 0.3

<2318>

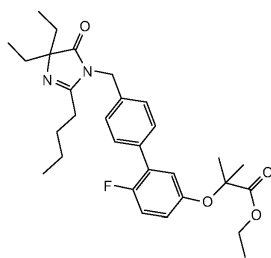
IR:  $\nu$  CO 1726 및 1750 cm<sup>-1</sup>

<2319>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.75 (t, 6H, J=7.3Hz); 0.9 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.1 (t, 6H, J=6.4Hz); 1.26 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.38 (m, 2H); 1.64 (m, 2H); 1.85 (q, 4H, J=7.3Hz); 2.29 (m, 1H); 2.43 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.23 (q, 2H, J=7.3Hz); 4.35 (d, 1H, J=5.3Hz); 4.73 (s, 2H); 6.82 (m, 1H); 6.95 (m, 1H); 7.05 (t, 1H, J=9.4Hz); 7.29 (d, 2H, J=7.6Hz); 7.51 (d, 2H, J=7Hz).

<2320>

실시예 14.18. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2321>

<2322>

2-부틸-1-[(6'-플루오로-3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.4) 및 에틸 2-브로모이소발라테이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1 에서 7/3). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2323>

수율: 42.7%

<2324>

R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 60/40): 0.25

<2325>

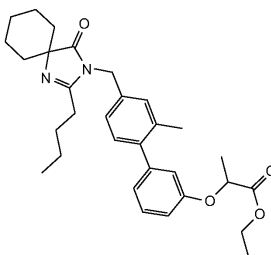
IR:  $\nu$  CO 1727 cm<sup>-1</sup>

<2326>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.73 (t, 6H, J=7.3Hz); 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (t, 3H, J=7Hz); 1.34 (m, 2H); 1.62 (m, 8H); 1.83 (q, 4H, J=7.3Hz); 2.41 (t, 2H, J=8.2Hz); 4.23 (q, 2H, J=7Hz); 4.71 (s, 2H); 6.81 (m, 1H); 6.98 (m, 2H); 7.28 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.48 (d, 2H, J=7.3Hz).

<2327>

실시예 14.19. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-메틸메틸)옥시)-2-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2328>

<2329>

2-부틸-1-[(3'-하이드록시-2-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.5) 및 에틸 2-브로모프로파노에이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1 에서 7/3). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2330>

수율: 77.9%

<2331>

R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 60/40): 0.5

<2332>

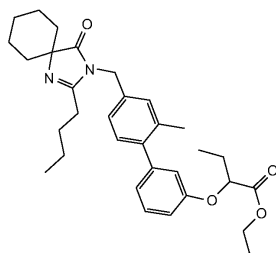
IR:  $\nu$  CO 1725 cm<sup>-1</sup>

<2333>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.89 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.36 (m, 2H); 1.65 (m, 15H); 2.23 (s, 3H); 2.44 (m, 2H); 4.22 (q, 2H, J=7Hz); 4.69 (s, 2H); 4.77 (q, 1H, J=6.7Hz); 6.81 (m, 1H); 6.88 (m, 2H); 7.01 (m, 2H); 7.17 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.31 (t, 1H, J=7.9Hz).

<2334>

실시예 14.20. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-에틸메틸)옥시)-2-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2335>

<2336>

2-부틸-1-[(3'-하이드록시-2-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥살-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.5) 및 에틸 2-브로모부타노에이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1 에서 7/3). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2337>

수율: 77.9%

<2338>

R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 60/40): 0.5

<2339>

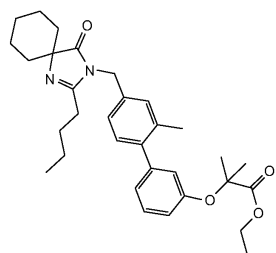
IR:  $\nu$  CO 1725 cm<sup>-1</sup>

<2340>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.89 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.36 (m, 2H); 1.65 (m, 15H); 2.23 (s, 3H); 2.44 (m, 2H); 4.22 (q, 2H, J=7Hz); 4.69 (s, 2H); 4.77 (q, 1H, J=6.7Hz); 6.81 (m, 1H); 6.88 (m, 2H); 7.01 (m, 2H); 7.17 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.31 (t, 1H, J=7.9Hz).

<2341>

실시예 14.21. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-2-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥살-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2342>

<2343>

2-부틸-1-[(3'-하이드록시-2-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥살-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.5) 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 100/0 에서 70/30). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2344>

수율: 72.4%

<2345>

R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 70/30): 0.55

<2346>

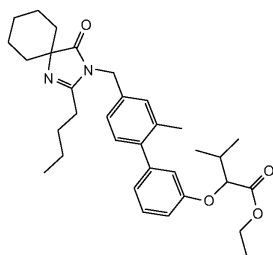
IR:  $\nu$  CO 1727 cm<sup>-1</sup>

<2347>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.89 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.24 (t, 3H, J=7Hz); 1.36 (m, 2H); 1.65 (m, 18H); 2.23 (s, 3H); 2.42 (m, 2H); 4.23 (q, 2H, J=7Hz); 4.69 (s, 2H); 6.79 (m, 1H); 6.83 (m, 1H); 6.91 (m, 1H); 7 (m, 2H); 7.15 (d, 1H, J=7.6Hz); 7.27 (m, 1H).

<2348>

실시예 14.22. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-(1,1-디메틸메틸)-메틸)옥시)-2-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥살-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2349>

<2350>

2-부틸-1-[(3'-하이드록시-2-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥살-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.5) 및 에틸 2-브로모-3-메틸프로파노에이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 60/40). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2351>

수율: 65.1%

<2352>

R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 60/40): 0.65

<2353>

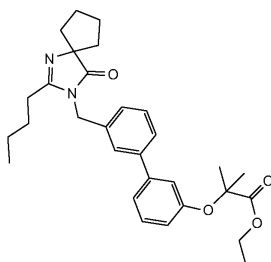
IR:  $\nu$  CO 1726 및 1752  $\text{cm}^{-1}$

<2354>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.89 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.09 (t, 6H, J=7Hz); 1.25 (t, 3H, J=7Hz); 1.36 (m, 2H); 1.65 (m, 12H); 2.23 (s, 3H); 2.29 (m, 1H); 2.4 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.22 (q, 2H, J=7Hz); 4.38 (d, 1H, J=5.6Hz); 4.68 (s, 2H); 6.86 (m, 3H); 7.0 (m, 2H); 7.16 (d, 1H, J=7.6Hz); 7.3 (m, 1H).

<2355>

실시예 14.23. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)-옥시)바이페닐-3-일)메틸]-4-스피로사이클로헥탈-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2356>

<2357>

2-부틸-1-[(3'-하이드록시바이페닐-3-일)메틸]-4-스피로사이클로헥탈-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.6) 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유 에테르/에틸아세테이트 60/40). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2358>

수율: 36%

<2359>

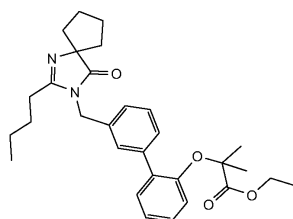
R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 60/40): 0.49, IR:  $\nu$  CO 1727  $\text{cm}^{-1}$

<2360>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.84 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.25 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.29 (m, 2H); 1.57 (m, 2H); 1.63 (s, 6H); 1.80-2.04 (m, 8H); 2.33 (t, 2H, J=7.5Hz); 4.25 (q, 2H, J=7Hz); 4.74 (s, 2H); 6.81 (ddd, 1H, J=8Hz? J=2.4Hz, J=0.8Hz); 7.08 (d, 1H, J=2Hz); 7.13 (dt, 1H, J=7.7Hz); 7.16 (dt, 1H, J=7.8Hz, J=1Hz); 7.28 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.33 (d, 1H, J=1.8Hz); 7.38 (t, 1H, J=7.5Hz); 7.47 (dt, 1H, J=7.8Hz).

<2361>

실시예 14.24. 2-부틸-1-[(2'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)-옥시)바이페닐-3-일)메틸]-4-스피로사이클로헥탈-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2362>

<2363> 2-부틸-1-[(2'-하이드록시바이페닐-3-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.7) 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유 에테르/에틸아세테이트 60/40). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

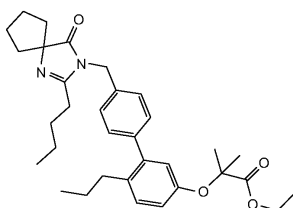
<2364> 수율: 46%

<2365> R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 60/40): 0.55

<2366> IR:  $\nu$  CO 1731 cm<sup>-1</sup>

<2367> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.85 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.24 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.29 (m, 2H); 1.41 (s, 6H); 1.57 (m, 2H); 1.75-2.10 (m, 8H); 2.33 (t, 2H, J=7.5Hz); 4.22 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.73 (s, 2H); 6.86 (dd, 1H, J=8.1Hz, J=0.8Hz); 7.01-7.12 (m, 2H); 7.19 (dd, 1H, J=7.8Hz, J=1.5Hz); 7.26-7.30 (m, 1H); 7.33-7.39 (m, 2H); 7.47 (d, 1H, J=7.8Hz).

<2368> 실시예 14.25. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2369>

<2370> 2-부틸-1-[(3'-하이드록시-6'-프로필바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.8) 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 석유 에테르/에틸아세테이트 80/20 에서 60/40). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

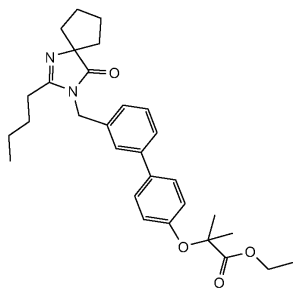
<2371> 수율: 78%

<2372> R<sub>f</sub> (석유 에테르/에틸아세테이트 20/80): 0.5

<2373> IR:  $\nu$  CO 1633 및 1724 cm<sup>-1</sup>

<2374> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.79 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.24 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.31-1.49 (m, 4H); 1.54-1.67 (m, 2H); 1.61 (s, 6H); 1.84-2.08 (m, 8H); 2.34-2.40 (m, 2H); 2.43-2.49 (m, 2H); 4.24 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.76 (s, 2H); 6.71 (d, 1H, J=2.6 Hz); 6.8 (dd, 1H, J=8.3Hz, J=2.6Hz); 7.13-7.33 (m, 5H).

<2375> 실시예 14.26. 2-부틸-1-[(4'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-3-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2376>

<2377>

2-부틸-1-[(4'-하이드록시바이페닐-3-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.9) 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 석유 에테르/에틸아세테이트 80/20 에서 60/40). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<2378>

수율: 85%

<2379>

R<sub>f</sub> (석유 에테르/에틸아세테이트 40/60): 0.3

<2380>

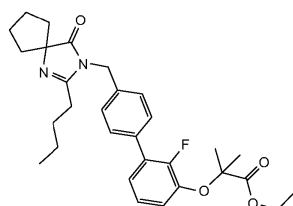
IR:  $\nu$  CO 1631 및 1728  $\text{cm}^{-1}$

<2381>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.84 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.18-1.38 (m, 5H); 1.51-1.63 (m, 8H); 1.80-2.05 (m, 8H); 2.33 (m, 2H); 4.25 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.73 (s, 2H); 6.91 (d, 2H, J=8.7Hz); 7.08 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.32-7.47 (m, 5H).

<2382>

실시예 14.27. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-2'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2383>

<2384>

2-부틸-1-[(2'-플루오로-3'-하이드록시바이페닐-3-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.10) 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 석유 에테르/에틸아세테이트 80/20 에서 60/40). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<2385>

수율: 83%

<2386>

R<sub>f</sub> (석유 에테르/에틸아세테이트 60/40): 0.3

<2387>

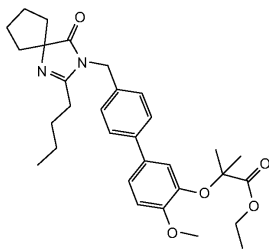
IR:  $\nu$  CO 1632 및 1725  $\text{cm}^{-1}$

<2388>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.29 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.29-1.38 (m, 2H); 1.54-1.61 (m, 2H); 1.61 (s, 6H); 1.82-2.04 (m, 8H); 2.32-2.36 (m, 2H); 4.26 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.73 (s, 2H); 6.94-6.98 (m, 1H); 7.03-7.07 (m, 2H); 7.23 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.50 (d, 2H, J=8Hz).

<2389>

실시예 14.28. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-4'-메톡시-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2390>

<2391> 2-부틸-1-[(3'-하이드록시-4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.11) 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 석유 에테르/에틸아세테이트 80/20 에서 60/40). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

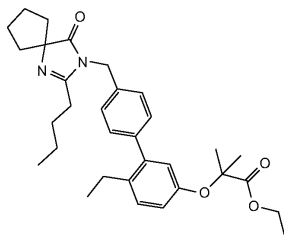
<2392> 수율: 51%

<2393> R<sub>f</sub> (석유 에테르/에틸아세테이트 60/40): 0.37

<2394> IR:  $\nu$  CO 1627 및 1732  $\text{cm}^{-1}$

<2395> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.84 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.24 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.28-1.36 (m, 2H); 1.52-1.60 (m, 2H); 1.58 (s, 6H); 1.79-2.02 (m, 8H); 2.29-2.33 (m, 2H); 3.82 (s, 3H); 4.23 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.68 (s, 2H); 6.91 (d, 1H, J=8.4Hz); 7.14 (d, 1H, J=2.2Hz); 7.16-7.21 (m, 3H); 7.45 (d, 2H, J=8.2Hz).

<2396> 실시예 14.29. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-에틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2397>

<2398> 2-부틸-1-[(6'-에틸-3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.12) 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 석유 에테르/에틸아세테이트 80/20 에서 70/30). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

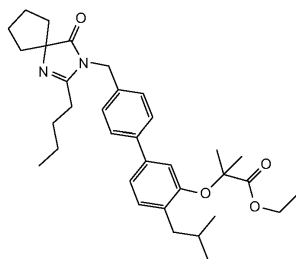
<2399> 수율: 95%

<2400> R<sub>f</sub> (석유 에테르/에틸아세테이트 60/40): 0.2

<2401> IR:  $\nu$  CO 1633 및 1727  $\text{cm}^{-1}$

<2402> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.04 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.24 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.26-1.40 (m, 2H); 1.51-1.63 (m, 8H); 1.81-2.03 (m, 8H); 2.31-2.37 (m, 2H); 2.48 (q, 2H, J=7.5Hz); 4.22 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.72 (s, 2H); 6.89 (d, 1H, J=2.6Hz); 6.98 (dd, 1H, J=8.4Hz, J=2.6Hz); 7.12-7.17 (m, 3H); 7.23 (d, 2H, J=8.4Hz).

<2403> 실시예 14.30. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-4'-이소부틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2404>

<2405>

2-부틸-1-[(3'-하이드록시-4'-이소부틸바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.13) 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 석유 에테르/에틸아세테이트 80/20 에서 60/40). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<2406>

수율: 50%

<2407>

R<sub>f</sub> (석유 에테르/에틸아세테이트 60/40): 0.3

<2408>

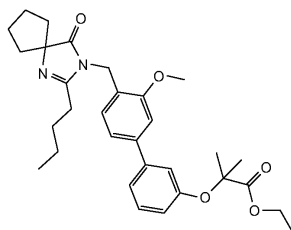
IR:  $\nu$  CO 1632 및 1727  $\text{cm}^{-1}$

<2409>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.92 (d, 6H, J=6.6Hz); 1.17 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.28-1.31 (m, 2H); 1.53-1.60 (m, 3H); 1.64 (s, 6H); 1.80-2.05 (m, 8H); 2.30-2.34 (m, 2H); 2.51 (d, 2H, J=7.1Hz); 4.21 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.70 (s, 2H); 6.85 (dd, 1H, J=1.5Hz); 7.08 (d, 1H, J=7.7Hz, J=1.5Hz); 7.14 (d, 1H, J=7.7Hz); 7.18 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.46 (d, 2H, J=8.2Hz).

<2410>

실시예 14.31. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-3-메톡시-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2411>

<2412>

2-부틸-1-[(3'-하이드록시-3-메톡시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.14) 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유 에테르/에틸아세테이트 80/20). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2413>

수율: 45%

<2414>

R<sub>f</sub> (석유 에테르/에틸아세테이트 70/30): 0.57

<2415>

IR:  $\nu$  CO 1630 및 1728  $\text{cm}^{-1}$

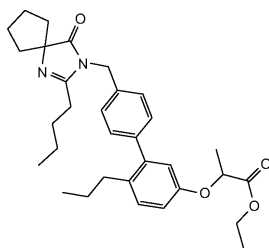
<2416>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.89 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.27 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.31-1.40 (m, 2H); 1.54-1.61 (m, 2H); 1.66 (s, 6H); 1.82-2.10 (m, 8H); 2.34-2.41 (m, 2H); 3.93 (s, 3H); 4.28 (q, 2H, J=7.5Hz); 4.74 (s, 2H); 6.83 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=2.5Hz); 7.02-7.12 (m, 4H); 7.22 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.34 (d, 1H, J=7.5Hz).

<2417>

실시예 14.32. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-메틸메틸)옥시)-6'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥틸-1H-이미다졸-5(4H)-온





<2418>

<2419>

2-부틸-1-[(3'-하이드록시-6'-프로필바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.8) 및 에틸 2-브로모프로파노에이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 100/0 에서 70/30). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2420>

수율: 84%

<2421>

Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 70/30): 0.2

<2422>

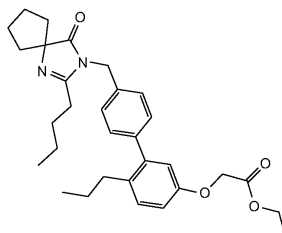
IR:  $\nu$  CO 1726 및 1632  $\text{cm}^{-1}$

<2423>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.78 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.24 (t, 3H, J=7Hz); 1.35 (m, 4H); 1.62 (m, 5H); 1.87 (m, 2H); 2.01 (m, 6H); 2.40 (m, 4H); 4.22 (q, 2H, J=7.3Hz); 4.73 (m, 3H); 6.71 (d, 1H, J=2.9Hz); 6.81 (dd, 1H, J=8.5Hz, J=2.9Hz); 7.16 (m, 3H); 7.24 (d, 2H, J=8.2Hz).

<2424>

실시예 14.33. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐메틸)옥시)-6'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2425>

<2426>

2-부틸-1-[(3'-하이드록시-6'-프로필바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.8) 및 에틸 2-브로모아세테이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 100/0 에서 70/30). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2427>

수율: 46%

<2428>

Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 70/30): 0.2

<2429>

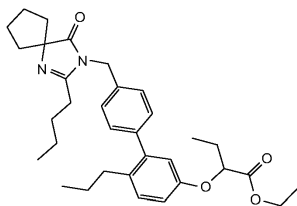
IR:  $\nu$  CO 1724, 1759 및 1632  $\text{cm}^{-1}$

<2430>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.78 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.29 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.39 (m, 6H); 1.59 (m, 2H); 1.98 (m, 6H); 2.45 (m, 4H); 4.27 (q, 2H, J=7.2Hz); 4.61 (s, 2H); 4.77 (s, 2H); 6.73 (d, 1H, J=2.9Hz); 6.86 (dd, 1H, J=8.5Hz, J=2.9Hz); 7.18 (m, 3H); 7.26 (m, 2H).

<2431>

실시예 14.34. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-에틸메틸)옥시)-6'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2432>

<2433>

2-부틸-1-[(3'-하이드록시-6'-프로필바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.8) 및 에틸 2-브로모부타노에이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 100/0 에서 70/30). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2434>

수율: 90%

<2435>

Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 70/30): 0.2

<2436>

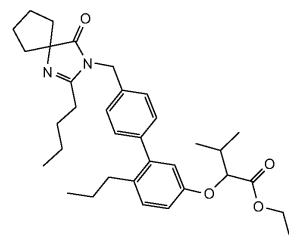
IR:  $\nu$  CO 1726, 1753 및 1633  $\text{cm}^{-1}$

<2437>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.78 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.88 (t, 3H, J=7Hz); 1.08 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.36 (m, 4H); 1.63 (m, 2H); 1.89-2.05 (m, 10H); 2.44 (m, 4H); 4.22 (q, 2H, J=7Hz); 4.54 (t, 1H, J=6.1Hz); 4.76 (s, 2H); 6.72 (d, 1H, J=2.9Hz); 6.81 (dd, 1H, J=8.5Hz, J=2.9Hz); 7.16 (m, 3H); 7.24 (m, 2H).

<2438>

실시예 14.35. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-(1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2439>

<2440>

2-부틸-1-[(3'-하이드록시-6'-프로필바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.8) 및 에틸 2-브로모-3-메틸부타노에이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 100/0 에서 70/30). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2441>

수율: 73%

<2442>

Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 70/30): 0.2

<2443>

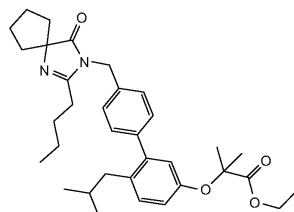
IR:  $\nu$  CO 1727 및 1632  $\text{cm}^{-1}$

<2444>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.78 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.06 (m, 6H); 1.24 (t, 3H, J=7Hz); 1.38 (m, 4H); 1.60 (m, 2H); 1.97 (m, 8H); 2.24 (m, 1H); 2.43 (m, 4H); 4.21 (q, 2H, J=7.3Hz); 4.34 (d, 1H, J=5.6Hz); 4.77 (s, 2H); 6.72 (d, 1H, J=2.9Hz); 6.81 (dd, 1H, J=8.5Hz, J=2.9Hz); 7.16 (m, 3H); 7.26 (m, 2H).

<2445>

실시예 14.36. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-이소부틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2446>

<2447>

2-부틸-1-[(3'-하이드록시-6'-이소부틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥센-11H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.15) 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 진술한 일반 과정(방법 14A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출구배 석유 에테르/에틸아세테이트 80/20 에서 60/40). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2448>

수율: 91%

<2449>

R<sub>f</sub> (석유 에테르/에틸아세테이트 60/40): 0.35

<2450>

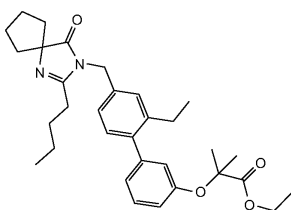
IR:  $\nu$  CO 1633 및 1728  $\text{cm}^{-1}$

<2451>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.69 (d, 6H, J=6.6Hz); 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.23 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.30-1.42 (m, 2H); 1.54-1.66 (m, 3H); 1.60 (s, 6H); 1.83-2.06 (m, 8H); 2.31-2.40 (m, 4H); 4.23 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.75 (s, 2H); 6.70 (dd, 1H, J=2.7Hz); 6.74-6.80 (m, 1H); 7.09 (d, 1H, J=8.4Hz); 7.16 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.23 (d, 2H, J=8.2Hz).

<2452>

실시예 14.37. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-2-에틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥센-11H-이미다졸-5(4H)-온



<2453>

<2454>

2-부틸-1-[3'-하이드록시-2-에틸바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥센-11H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.16) 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 진술한 일반 과정(방법 14A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유 에테르/에틸아세테이트 80/20). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2455>

수율: 43%

<2456>

R<sub>f</sub> (사이클로헥산/에틸아세테이트 70/30): 0.63

<2457>

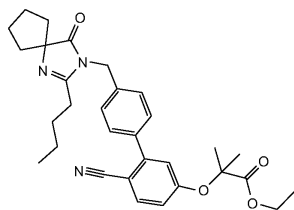
IR:  $\nu$  CO 1626 및 1720  $\text{cm}^{-1}$

<2458>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.89 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.06 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.25 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.32-1.41 (m, 2H); 1.55-1.67 (m, 8H); 1.83-2.06 (m, 8H); 2.35-2.41 (m, 2H); 2.53 (q, 2H, J=7.5Hz); 4.24 (q, 2H, J=7.5Hz); 4.72 (s, 2H); 6.79-6.93 (m, 3H); 7.01 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=2.5Hz); 7.07 (sl, 1H); 7.14 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.34 (m, 1H).

<2459>

실시예 14.38. 2-부틸-6'-시아노-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥센-11H-이미다졸-5(4H)-온



<2460>

<2461> 2-부틸-1-[(6'-시아노-3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온 (실시예 13.17) 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 석유에테르/에틸아세테이트 80/20 에서 50/50). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

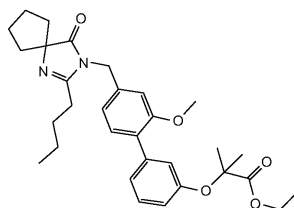
<2462> 수율: 12%

<2463> R<sub>f</sub> (석유에테르/에틸아세테이트 40/60): 0.5

<2464> IR:  $\nu$  CO 1632 및 1726  $\text{cm}^{-1}$

<2465> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.22 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.51-1.67 (m, 2H); 1.67 (s, 8H); 1.82-2.04 (m, 8H); 2.32-2.38 (m, 2H); 4.23 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.74 (s, 2H); 6.81 (dd, 1H, J=8.6Hz, J=2.5Hz); 6.90 (d, 1H, J=2.5Hz); 7.26 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.51 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.62 (d, 1H, J=8.6Hz).

<2466> 실시예 14.39. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-2-메톡시-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2467>

<2468> 2-부틸-1-[(3'-하이드록시-2-메톡시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.18) 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 석유 에테르/에틸아세테이트 80/20). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

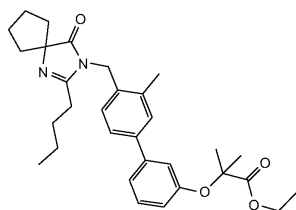
<2469> 수율: 72%

<2470> R<sub>f</sub> (석유 에테르/에틸아세테이트 70/30): 0.55

<2471> IR:  $\nu$  CO 1633 및 1725  $\text{cm}^{-1}$

<2472> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.77 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.15-1.20 (m, 2H); 1.26 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.33-1.40 (m, 2H); 1.62 (s, 6H); 1.77-2.01 (m, 10H); 3.76 (s, 3H); 4.24 (q, 2H, J=7.5Hz); 4.62 (s, 2H); 6.55 (d, 1H, J=7.5Hz); 6.81 (s, 1H); 6.83-6.93 (m, 3H); 7.17 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.29 (m, 1H, J=7.5Hz).

<2473> 실시예 14.40. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-3-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2474>

<2475> 2-부틸-1-[(3'-하이드록시-3-메틸바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.19) 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 14A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 석유에테르/에틸아세테이트 80/20). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

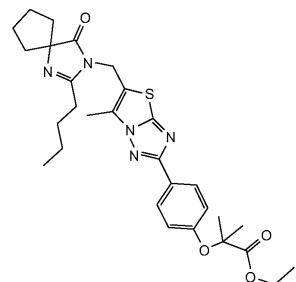
<2476> 수율: 70%

<2477> Rf (석유에테르/에틸아세테이트 70/30): 0.6

<2478> IR:  $\nu$  CO 1623 및 1729  $\text{cm}^{-1}$

<2479> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.23-1.34 (m, 5H); 1.52-1.60 (m, 2H); 1.63 (s, 6H); 1.48-2.02 (m, 8H); 2.26-2.30 (m, 2H); 2.37 (s, 3H); 4.24 (q, 2H, J=7.5Hz); 4.70 (s, 2H); 6.81 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=2.5Hz); 6.92 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.08 (m, 1H); 7.19 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.26-7.30 (m, 1H); 7.33-7.37 (m, 2H).

<2480> 실시예 14.41 2-부틸-1-[[2-[(4-(1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐]-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸-5-일]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2481>

<2482> 2-부틸-1-[[2-[(4-하이드록시페닐]-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸-5-일]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.20) 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 일반과정(방법 14B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 석유에테르/에틸아세테이트 90/10 에서 70/30). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

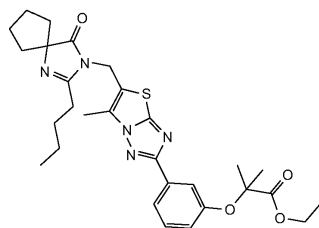
<2483> 수율: 91.2%

<2484> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 50/50): 0.3

<2485> IR:  $\nu$  CO 1634 및 1731  $\text{cm}^{-1}$

<2486> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.94 (t, 3H, J=7.6Hz); 1.25 (m, 5H); 1.43 (m, 2H); 1.67 (m, 8H); 1.95 (m, 6H); 2.58 (t, 2H, J=7.6Hz); 2.64 (s, 3H); 4.24 (q, 2H, J=7.3Hz); 4.94 (s, 2H); 6.90 (d, 2H, J=8.8Hz); 7.99 (d, 2H, J=8.8Hz).

<2487> 실시예 14.42 2-부틸-1-[[2-[(3-(1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐]-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸-5-일]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2488>

<2489> 2-부틸-1-[[2-[(3-하이드록시페닐)-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸-5-일]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.21) 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 일반과정(방법 14B)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 사이클로헥산/에틸아세테이트 80/20에서 50/50). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

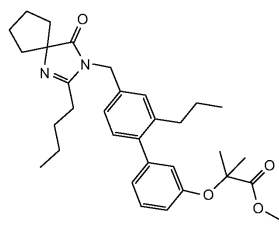
<2490> 수율: 77.1%

<2491> Rf (사이클로헥산/에틸아세테이트 50/50): 0.3

<2492> IR:  $\nu$  CO 1635 및 1731  $\text{cm}^{-1}$

<2493> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.93 (t, 3H, J=7.6Hz); 1.26 (t, 3H, J=7Hz); 1.42 (m, 2H); 1.72 (m, 10H); 1.92 (m, 6H); 2.44 (t, 2H, J=7.9Hz); 2.06 (s, 3H); 4.25 (q, 2H, J=7Hz); 4.73 (s, 2H); 6.89 (dd, 1H, J=7.9Hz, J=2.3Hz); 7.30 (m, 1H); 7.67 (m, 1H); 7.76 (d, 1H, J=7.6Hz).

<2494> 실시예 14.43. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-2-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2495>

<2496> 2-부틸-1-[(3'-하이드록시-2-프로필바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.22) 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 일반과정(방법 14A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 석유에테르/에틸아세테이트 80/20). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

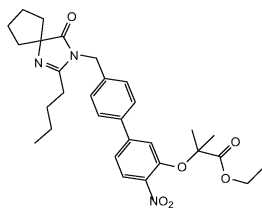
<2497> 수율: 72%

<2498> Rf (석유에테르/에틸아세테이트 70/30): 0.65

<2499> IR:  $\nu$  CO 1628 및 1726  $\text{cm}^{-1}$

<2500> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.77 (t, 3H, J=7.5Hz); 0.88 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.23 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.30-1.47 (m, 4H); 1.55-1.61 (m, 8H); 1.80-2.01 (m, 8H); 2.34-2.38 (m, 2H); 2.51 (t, 2H, J=7.5Hz); 4.23 (q, 2H, J=7.5Hz); 4.70 (s, 2H); 6.77 (m, 1H); 6.84 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=2.5Hz); 6.89 (d, 1H, J=7.5Hz); 6.99 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=2.5Hz); 7.07 (s, 1H); 7.12 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.25 (m, 1H).

<2501> 실시예 14.44. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-4'-니트로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2502>

<2503>

2-부틸-1-[(3'-하이드록시-6'-니트로바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.23) 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 일반과정(방법 14A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 석유에테르/에틸아세테이트 80/20 에서 50/50). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<2504>

수율: 52%

<2505>

R<sub>f</sub> (석유에테르/에틸아세테이트 50/50): 0.5

<2506>

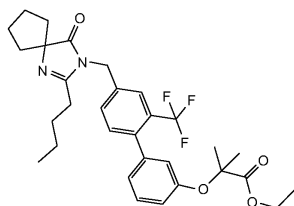
IR:  $\nu$  CO 1632 및 1726 cm<sup>-1</sup>

<2507>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.85 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.21 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.28-1.40 (m, 2H); 1.52-1.64 (m, 2H); 1.67 (s, 6H); 1.79-2.03 (m, 8H); 2.29-2.35 (m, 2H); 4.23 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.72 (s, 2H); 7.15 (d, 1H, J=1.6Hz); 7.23-7.26 (m, 3H); 4.715-7.19 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.84 (d, 1H, J=8.4Hz).

<2508>

실시예 14.45. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-2-트리플루오로메틸바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2509>

<2510>

2-부틸-1-[(3'-하이드록시-2-트리플루오로메틸바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.24) 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 일반과정(방법 14A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유에테르/에틸아세테이트 70/30). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2511>

수율: 96%

<2512>

R<sub>f</sub> (석유에테르/에틸아세테이트 60/40): 0.33

<2513>

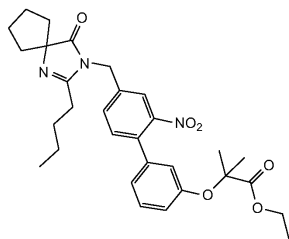
IR:  $\nu$  CO 1633 및 1728 cm<sup>-1</sup>

<2514>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.89 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.23 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.33-1.44 (m, 2H); 1.56-1.68 (m, 8H); 1.84-2.01 (m, 8H); 2.34-2.40 (m, 2H); 2.22 (q, 2H, J=7.5Hz); 4.78 (s, 2H); 6.81 (s, 1H); 6.92-6.94 (m, 2H); 7.24-7.36 (m, 3H); 7.51 (s, 1H).

<2515>

실시예 14.46. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-2-니트로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2516>

<2517>

2-부틸-1-[(3'-하이드록시-2-니트로메틸바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.25) 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 일반과정(방법 14A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유에테르/에틸아세테이트 70/30). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2518>

수율: 94%

<2519>

R<sub>f</sub> (석유에테르/에틸아세테이트 60/40): 0.33

<2520>

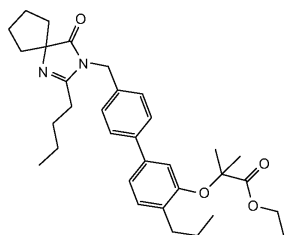
IR:  $\nu$  CO 1635 및 1726  $\text{cm}^{-1}$

<2521>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.91 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.24 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.34-1.43 (m, 2H); 1.54-1.70 (m, 8H); 1.84-2.04 (m, 8H); 2.34-2.40 (m, 2H); 2.24 (q, 2H, J=7.5Hz); 4.77 (s, 2H); 6.79 (s, 1H); 6.88-6.93 (m, 2H); 7.29 (m, 1H); 7.41 (s, 2H); 7.64 (s, 1H).

<2522>

실시예 14.47. 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-4'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2523>

<2524>

2-부틸-1-[(3'-하이드록시-4'-프로필바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.26) 및 에틸 2-브로모이소부티레이트를 사용하여 전술한 일반과정(방법 14A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유에테르/에틸아세테이트 80/20 에서 60/40). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

<2525>

수율: 75%

<2526>

R<sub>f</sub> (석유에테르/에틸아세테이트 50/50): 0.5

<2527>

IR:  $\nu$  CO 1633 및 1727  $\text{cm}^{-1}$

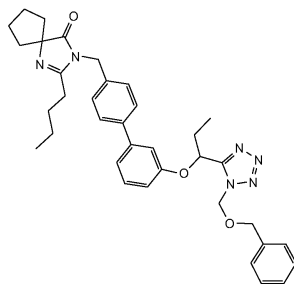
<2528>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.84 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.95 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.17 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.23-1.38 (m, 2H); 1.53-1.68 (m, 10H); 1.79-2.02 (m, 8H); 2.28-2.34 (m, 2H); 2.58-2.61 (m, 2H); 4.21 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.68 (s, 2H); 6.85 (s, 1H); 7.09 (d, 1H, J=7.8Hz); 7.15-7.19 (m, 3H); 7.44 (d, 2H, J=8.1Hz).

<2529>

실시예 14.48. 2-부틸-1-[(3'-((1-(1-벤질옥시메틸테트라졸-5-일)-1-에틸메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온





<2530>

<2531>

2-부틸-1-[(3'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 13.27) 및 1-(1-(벤질옥시메틸)-1H-테트라졸-5-일)프로필 메탄설포네이트(실시예 11.3)를 사용하여 전술한 일반과정(방법 14A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 석유에테르/에틸아세테이트 70/30). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2532>

수율: 81%

<2533>

R<sub>f</sub> (석유에테르/에틸아세테이트 60/40): 0.38

<2534>

IR:  $\nu$  CO 1719 cm<sup>-1</sup>

<2535>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.89 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.10 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.24-1.43 (m, 2H); 1.54-1.66 (m, 2H); 1.80-2.02 (m, 8H); 2.15-2.38 (m, 4H); 4.60 (s, 2H); 4.73 (s, 2H); 5.60 (t, 1H, J=5Hz); 5.91 (s, 2H); 6.99 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.14-7.34 (m, 10H); 7.51-7.54 (m, 2H).

<2536>

MS (ESI): 607 (M+H)

<2537>

**실시예 15. 본 발명에 따른 일반식 (I) 화합물**

<2538>

본 발명에 따른 일반식 (I) 화합물은 다음과 같은 다양한 방법으로 제조될 수 있다:

<2539>

**방법 15A:** 에틸 또는 메틸 에스테르의 사포닌화

<2540>

에탄올내 에틸 또는 메틸 에스테르 용액(1eq)에 소듐 하이드록사이드 1N 용액(2 내지 5eq)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 교반하였다. 감압하에 에탄올을 증발시켰다. 반응혼합물을 산성화한 후 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 소듐 설페이트상에서 건조하고, 여과하고 감압하 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하거나 재결정하였다.

<2541>

**방법 15B:** 터트-부틸에스테르의 산 가수분해

<2542>

디클로로메탄내 터트-부틸 에스테르 용액(1eq)에 트리플루오로아세트산(69eq)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄에 취하고, 물로 세척한 후 식염수로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트상에서 건조하고, 여과하고 감압하 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하거나 재결정하였다.

<2543>

**방법 15C:** 이미다졸론 치환

<2544>

전술한 방법 중 하나를 후속하여 아세토니트릴 내 적절한 브롬화 유도체의 이미다졸론 치환 또는 포타슘 카보네이트로 또는 N,N-디메틸포름아미드의 치환에 의해 직접 제조될 수 있다(방법 10A 및 방법 10B).

<2545>

**방법 15D:** 카보닐 환원

<2546>

트리플루오로아세트산 내 카보닐 유도체 용액에 트리에틸실란(1eq)을 질소 대기하에서 적가하였다. 반응 혼합물을 55℃에서 8시간 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 증발시키고, 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다.

<2547>

**방법 15E:** 테트라졸 합성.

<2548>

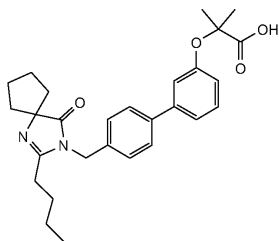
니트릴(1eq), 트리메틸실릴아자이드(2eq) 및 비스(트리부틸틴)옥사이드(1eq)를 스킨크 튜브내에서 톨루엔에 녹였다. 반응 혼합물을 110℃에서 48시간 질소 공기하에서 교반하였다. 이후 혼합물을 실온에서 12시간 교반하

고, 염산 6N 용액으로 산성화하여 pH 1로 하였다. 침전물을 디클로로메탄에 취하였다. 유기층을 물로 세척하고, 소듐 설페이트상에서 건조하고, 여과하고 감압하 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다.

<2549> **방법 15F:** 테트라졸 탈보호.

<2550> 디옥산내 보호된 테트라졸 용액 (1eq)에 염산 6N (45eq)을 가하였다. 반응 혼합물을 55℃에서 교반하였다. 유기층을 소듐 하이드록사이드 1N 용액으로 3회 추출하였다. 이후 유기층을 pH 2까지 산성화 하였다. 이후 수층을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 마그네슘 설페이트상에서 건조하고, 감압하 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다.

<2551> **화합물 1.** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2552>

<2553> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.1)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상(용출액 디클로로메탄/메탄올 9/1) 및 제조 HPLC(구배 물/메탄올/트리플루오로아세트산)에서 크로마토그래피하였다. 산물은 백색 분말로 수득되었다.

<2554> 수율: 8%

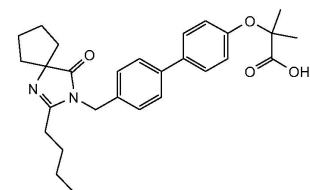
<2555> Rf (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.30

<2556> MP: 169-171℃ IR:  $\nu$  CO : 1727  $\text{cm}^{-1}$

<2557> NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 0.79 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.51 (quint, 2H, J=7.3Hz); 1.54 (s, 6H); 1.65-1.95 (m, 8H); 2.34 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.72 (s, 2H); 6.81 (dd, 1H, J=1.8Hz, J=7.3Hz); 7.06 (t, 1H, J=2Hz); 7.22-7.26 (m, 3H); 7.35 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.6 (d, 2H, J=8.2Hz); 13.1 (s, 1H),

<2558> MS (MALDI-TOF): 463 (M+H)

<2559> **화합물 2.** 2-부틸-1-[(4'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2560>

<2561> 2-부틸-1-[(4'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.2)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 백색 분말로 수득되었으며, 아세토니트릴에서 재결정하였다.

<2562> 수율: 30%, Rf (디클로로메탄/메탄올 9/1): 0.15

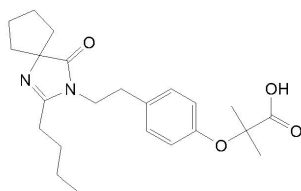
<2563> MP: 180℃, IR:  $\nu$  CO : 1735  $\text{cm}^{-1}$

<2564> NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 0.79 (t, 3H, J=7.4 Hz); 1.20-1.35 (m, 2H); 1.45-1.60 (m, 2H); 1.54 (s, 6H); 1.65-1.75 (m, 2H); 1.75-1.95 (m, 6H); 2.38 (m, 2H); 4.73 (s, 2H); 6.88 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.22 (d, 2H, J=8.1Hz);

7.57 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.61 (d, 2H, J=8.1Hz), 13.11 (s, 1H).

MS (APCI): 463 (M+H)

**화합물 3:** 2-부틸-1-[2-(4-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)에틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



2-부틸-1-[2-(4-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)에틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.3)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물을 백색 분말로 수득되었다.

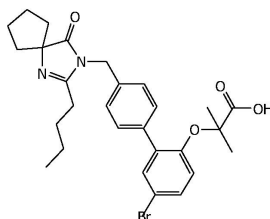
수율: 12%, R<sub>f</sub> (디클로로메탄/메탄올 9/1): 0.40

MP: 50-53°C, IR:  $\nu$ CO : 1773 cm<sup>-1</sup>; 1730 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (sext, 2H, J=7.3Hz); 1.47 (quint, 2H, J=7.3Hz); 1.66 (s, 6H); 1.88 (t, 2H, J=7.9Hz); 1.95-2.20 (m, 8H); 2.92 (t, 2H, J=5.8Hz); 3.77 (t, 2H, J=5.8Hz); 6.88 (m, 4H).

MS (ESI): 402 (M+H)

**화합물 4:** 1-[(5'-브로모-2'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



1-[(5'-브로모-2'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.4)을 사용하여 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하고(용출액 디클로로메탄/메탄올 9/1), 이후 제조 HPLC(용출 구배 물/메탄올/트리플루오로아세트산)로 정제하였다. 산물은 백색 분말로 수득되었다.

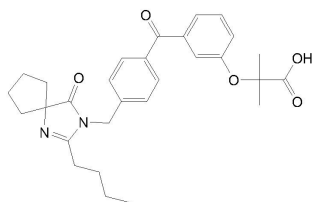
수율: 18%, R<sub>f</sub> (디클로로메탄/메탄올 9/1): 0.40

IR:  $\nu$ CO : 1773 cm<sup>-1</sup>; 1730 cm<sup>-1</sup>; 1626 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.90 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.30-1.43 (m, 2H); 1.39 (s, 6H); 1.60-1.72 (quint, 2H, J=7.9Hz); 1.95-2.25 (m, 8H); 2.67 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.88 (s, 2H); 6.95 (d, 1H, J=8.8Hz); 7.2 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.38 (dd, 1H, J=8.8Hz, J=2.6Hz); 7.45 (d, 1H, J=2.6Hz); 7.50 (d, 2H, J=7.9Hz).

MS (ESI): 541-542-543 (M+H)

**화합물 5:** 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2581>

<2582>

2-부틸-1-[(4-[(3-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥센틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.5)을 사용하여 사용하여 진술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 9/1). 산물은 백색 분말로 수득되었다.

<2583>

수율: 8%, Rf (디클로로메탄/메탄올 9/1): 0.40

<2584>

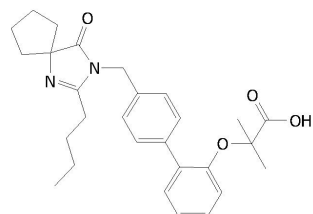
IR:  $\nu$  CO : 1726  $\text{cm}^{-1}$

<2585>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.84 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.31 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.50-1.68 (m, 8H); 1.75-2.10 (m, 8H); 2.36 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.78 (s, 2H); 7.12-7.40 (m, 6H); 7.75 (d, 2H, J=7.9Hz). MS (ESI): 491 (M+H)

<2586>

**화합물 6:** 2-부틸-1-[(2'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥센틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2587>

<2588>

2-부틸-1-[(2'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥센틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.4)을 사용하여 사용하여 진술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하고(용출액 디클로로메탄/메탄올 9/1), 이후 제조 HPLC(용출 구배 물/메탄올/트리플루오로아세트산)로 정제하였다. 산물은 백색 분말로 수득되었다.

<2589>

수율: 30%, Rf (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.30

<2590>

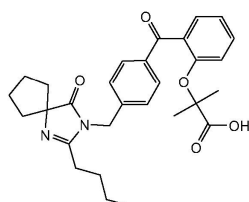
MP: 74-80°C IR:  $\nu$  CO : 1735 및 1627  $\text{cm}^{-1}$

<2591>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.32 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.41 (s, 6H); 1.55 (quint, 2H, J=7.3Hz); 1.85-2.10 (m, 8H); 2.37 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.74 (s, 2H); 7.03 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.11 (t, 1H, J=7.3Hz); 7.17-7.24 (m, 3H); 7.32 (d, 1H, J=7.3Hz); 7.5 (d, 2H, J=7.9Hz). MS (ESI): 463 (M+H)

<2592>

**화합물 7:** 2-부틸-1-[[4-[(2-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥센틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2593>

<2594>

2-부틸-1-[[4-[(2-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥센틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.6)을 사용하여 사용하여 진술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 9/1). 산물은 백색 분말로 수득되었다.

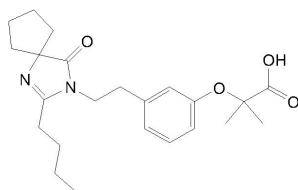
<2595>

수율: 43%, Rf (디클로로메탄/메탄올 9/1): 0.25

<2596> MP: 85-90℃ IR:  $\nu$ CO : 1727, 1662, 및 1633  $\text{cm}^{-1}$

<2597> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 0.78 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.12 (s, 6H); 1.23 (sext, 2H, 7.6Hz); 1.44 (quint, 2H, J=7.9Hz); 1.65-1.83 (m, 8H); 2.29 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.76 (s, 2H); 6.84 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.03 (t, 1H, J=7.3Hz); 7.26 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.36 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.42 (t, 1H, J=7.3Hz); 7.70 (d, 2H, J=8.2Hz).  
MS (ESI): 491 (M+H)

<2598> **화합물 8:** 2-부틸-1-[2-(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)에틸]-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2599>

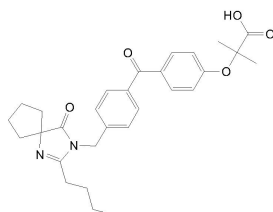
<2600> 2-부틸-1-[2-(3-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)에틸]-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온 (실시예 12.7)을 사용하여 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 9/1). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2601> 수율: 38%, Rf (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.30

<2602> IR:  $\nu$ CO(에스테르) : 1732  $\text{cm}^{-1}$

<2603> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.20-1.40 (sext, 2H, J=7.3Hz); 1.49-1.66 (quint, 2H, J=7.6Hz); 1.66 (s, 6H); 1.90-2.15 (m, 6H); 2.16-2.30 (m, 4H); 2.96 (t, 2H, J=5.8Hz); 3.95 (t, 2H, J=5.8Hz); 6.47 (s, 1H); 6.87 (t, 2H, J=8.8Hz); 7.26 (t, 1H, J=7.9Hz). MS (ESI): 401 (M+H)

<2604> **화합물 9:** 2-부틸-1-[4-[(4-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2605>

<2606> 2-부틸-1-[4-[(4-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.8)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 9/1). 산물은 백색 분말로 수득되었다.

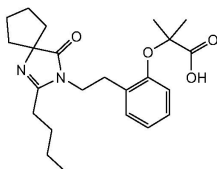
<2607> 수율: 43%, Rf (디클로로메탄/메탄올 9/1): 0.25

<2608> MP: 90-99℃ IR:  $\nu$ CO : 1726  $\text{cm}^{-1}$

<2609> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.78 (t, 3H, J=7Hz); 1.25 (sext, 2H, J=7.3Hz); 1.46 (quint, 2H, J=7.3Hz); 1.53 (s, 6H); 1.67-1.84 (m, 8H); 2.33 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.78 (s, 2H); 6.89 (d, 2H, J=8.8Hz); 7.29 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.66 (m, 4H).

<2610> MS (ESI): 491 (M+H)

<2611> **화합물 10:** 2-부틸-1-[2-(2-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)에틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2612>

<2613>

2-부틸-1-[2-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐]에틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.9)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 9/1). 산물은 백색 분말로 수득되었다.

<2614>

수율: 56%, Rf (디클로로메탄/메탄올 9/1): 0.40

<2615>

MP: 51-57°C, IR:  $\nu$  CO(에스테르): 1732  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu$  CO (락톤): 1623  $\text{cm}^{-1}$

<2616>

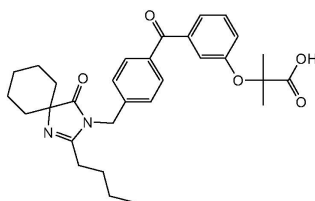
NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.84 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.31 (quint, 2H, J=7.6Hz); 1.54 (m, 8H); 1.96 (m, 8H); 2.36 (t, 2H, J=7.6Hz); 2.95 (t, 2H, J=5.9Hz); 3.95 (t, 2H, J=5.9Hz); 4.77 (s, 2H); 7.13-7.37 (m, 2H); 7.75 (d, 2H, J=7.9Hz).

<2617>

MS (ESI): 491 (M+H)

<2618>

**화합물 11:** 2-부틸-1-[4-[(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2619>

<2620>

2-부틸-1-[4-[(3-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.10)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 9/1). 산물은 백색 분말로 수득되었다.

<2621>

수율: 56%

<2622>

Rf (디클로로메탄/메탄올 9/1): 0.30

<2623>

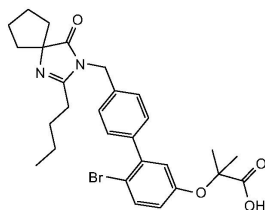
MP: 68-75°C IR:  $\nu$  CO: 1726  $\text{cm}^{-1}$

<2624>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.84 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.33 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.51-1.78 (m, 18H); 2.38 (t, 2H, J=7Hz); 4.77 (s, 2H); 7.08-7.52 (m, 6H); 7.75 (d, 2H, J=7.9Hz). MS (ESI): 505 (M+H)

<2625>

**화합물 12:** 1-[(6'-브로모-3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2626>

<2627>

1-[(6'-브로모-3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.1)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하고(용출액 디클로로메탄/메탄올 9/1), 제조 HPLC로 정제하였다(구배 물/메탄올/트리

플루오로아세트산). 산물은 백색 분말로 수득되었다.

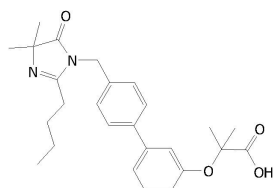
<2628> 수율: 7%, Rf (디클로로메탄/메탄올 9/1): 0.50

<2629> MP: 174-176°C IR:  $\nu$  CO: 1737  $\text{cm}^{-1}$

<2630> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.80 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.27 (sext, 2H, J=7.9Hz); 1.54 (quint, 2H, J=7.3Hz); 1.64 (s, 6H); 1.84-2.03 (m, 8H); 2.42 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.74 (s, 2H); 6.82 (dd, 1H, J=8.8Hz, J=1.6Hz); 6.88 (d, 1H, J=2.9Hz); 7.17 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.36 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.52 (d, 1H, J=8.8Hz).

<2631> MS (ESI): 541-543 (M+H)

<2632> **화합물 13:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2633>

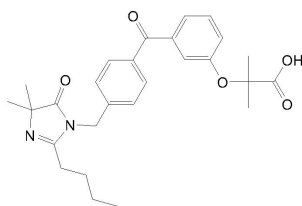
<2634> 2-부틸-4,4-디메틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-1H-이미다졸-5(4H)-온 (실시예 12.11)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 9/1). 이후 산물을 제조 HPLC로 정제하였다(구배 물/메탄올/트리플루오로아세트산). 산물은 백색 분말로 수득되었다.

<2635> 수율: 27%, Rf (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.3

<2636> MP: 171-173°C IR:  $\nu$  CO: 1730  $\text{cm}^{-1}$

<2637> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 0.79 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.23 (s, 6H); 1.30 (sext, 2H, J=7.3Hz); 1.49 (quint, 2H, J=7.9Hz); 1.54 (s, 6H); 2.34 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.71 (s, 2H); 6.81 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=1.8Hz); 7.07 (s, 1H); 7.22-7.25 (m, 3H); 7.35 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.6 (d, 2H, J=8.2Hz). MS (ESI): 463 (M+H)

<2638> **화합물 14:** 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4,4-디메틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2639>

<2640> 2-부틸-4,4-디메틸-1-[[4-[(3-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.12)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물을 제조 HPLC로 정제하였다(구배 물/메탄올/트리플루오로아세트산). 산물은 백색 분말로 수득되었다.

<2641> 수율: 67%, Rf (디클로로메탄/메탄올 9/1): 0.35

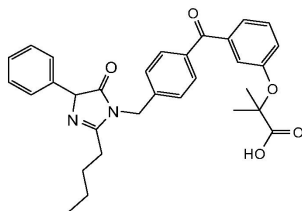
<2642> MP: 167-169°C IR:  $\nu$  CO: 1746 및 1661  $\text{cm}^{-1}$

<2643> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.84 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.33 (sext, 2H, J=7.3Hz); 1.41 (s, 6H); 1.54-1.63 (m, 8H); 2.39 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.78 (s, 2H); 7.16 (d, 1H, J=7.6Hz); 7.25-7.43 (m, 5H); 7.78 (d, 2H, J=8.2Hz).

<2644> MS (ESI): 465 (M+H); 487 (M+Na); 503 (M+K)

<2645> **화합물 15:** 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-페닐-1H-이미다졸-

5(4H)-온



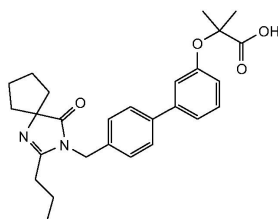
2-부틸-1-[[4-[(3-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-페닐-1H-이미다졸-5(4H)-온 (실시예 12.13)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 갈색 고체로 수득되었다.

수율: 25%, Rf (디클로로메탄/메탄올 9/1): 0.35

MP: 115-120°C, IR:  $\nu$  CO: 1736 및 1656  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.84 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.15-1.29 (m, 2H); 1.46 (quint, 2H, J=7.3Hz); 1.57 (s, 6H); 2.28 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.26 (s, 1H); 4.72 (s, 2H); 6.82 (m, 1H); 7.09 (m, 1H); 7.19-7.30 (m, 5H); 7.31 (m, 2H); 7.52 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.78 (d, 2H, J=8.2Hz). MS (ESI): 513 (M+H)

**화합물 16:** 1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-프로필-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



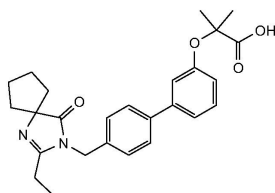
1-[(3'-((1-tert-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-프로필-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.14)를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15B)에 따라 제조하였다. 산물은 에틸 아세테이트로 세척하고, 여과하고, 고 감압하에서 건조하였다. 산물을 백색 분말로 수득하였다.

수율: 47%, Rf (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.35

MP: 134-190°C IR:  $\nu$  CO: 1763 및 1731  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.59-1.72 (m, 8H); 1.90-2.12 (m, 8H); 2.52 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.75 (s, 2H); 6.94 (dd, 1H, J=7.3Hz, J=1.8Hz); 7.15 (s, 1H); 7.18 (d, 2H, J=7.6Hz); 7.23 (d, 1H, J=7.3Hz); 7.32 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.52 (d, 2H, J=8.2Hz). MS (ESI): 449 (M+H); 471 (M+Na); 487 (M+K)

**화합물 17:** 1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-에틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



1-[(3'-((1-tert-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-에틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.15)를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15B)에 따라 제조하였다. 산물은 무색 오일로 수득하였다.

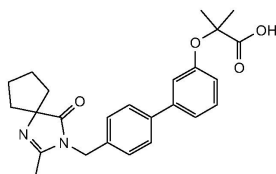


<2660> 수율: 99%, R<sub>f</sub> (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.35

<2661> IR:  $\nu$ CO: 1776 및 1730 cm<sup>-1</sup>

<2662> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.20-1.32 (m, 3H); 1.65 (s, 6H); 1.92-2.31 (m; 8H); 2.80 (m, 2H); 4.89 (s, 2H); 6.92 (d, 1H, J=7.3Hz); 7.16 (s, 1H); 7.19-7.27 (m, 3H); 7.35 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.58 (d, 2H, J=8.2Hz). MS (ESI): 433 (M-H)

<2663> **화합물 18:** 1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-메틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2664>

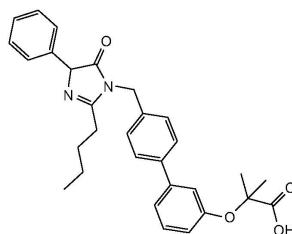
<2665> 1-[(3'-((1-tert-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-메틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.16)를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15B)에 따라 제조하였다. 산물은 백색 분말로 수득하였다.

<2666> 수율: 99%, R<sub>f</sub> (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.30

<2667> MP: 81-88°C IR:  $\nu$ CO: 1776 및 1729 cm<sup>-1</sup>

<2668> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.70 (s, 6H); 1.92-2.26 (m, 8H); 2.52 (s, 3H); 4.86 (s, 2H); 6.98 (d, 1H, J=7.3Hz); 7.19 (s, 1H); 7.20-7.26 (m, 3H); 7.39 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.59 (d, 2H, J=8.2Hz). MS (ESI): 419 (M-H)

<2669> **화합물 19:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-페닐-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2670>

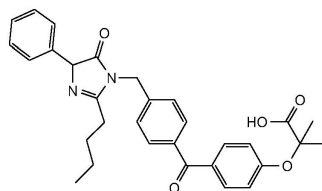
<2671> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-페닐-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.17)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 제조 HPLC로 정제하였다(구배 물/메탄올/트리플루오로아세트산). 산물은 백색 분말로 수득되었다.

<2672> 수율: 30%, R<sub>f</sub> (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.30

<2673> MP: 197-199°C IR:  $\nu$ CO: 1692cm<sup>-1</sup>

<2674> NMR <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 0.73 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.02-1.12 (sext, 2H, J=7.3Hz); 1.31-1.42 (quint, 2H, J=7.3Hz); 1.54 (s, 6H); 2.15-2.28 (m, 2H); 3.17-3.33 (m, 2H); 6.79 (dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.8Hz); 7.04 (t, 1H, J=1.8Hz); 7.17-7.25 (m, 3H); 7.27-7.41 (m, 4H); 7.42-7.50 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.60-7.67 (d, 2H, J=7.3Hz); 10.62 (s, 1H); 13.12 (s, 1H). MS (ESI): 463 (M+H)

<2675> **화합물 20:** 2-부틸-1-[[4-[(4-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-페닐-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2676>

<2677>

2-부틸-1-[[4-[(4-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-페닐-1H-이미다졸-5(4H)-온 (실시예 12.18)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 제조 HPLC로 정제하였다(구매 물/메탄올/트리플루오로아세트산). 산물은 백색 분말로 수득되었다.

<2678>

수율: 46%, Rf (디클로로메탄/메탄올 9/1): 0.40

<2679>

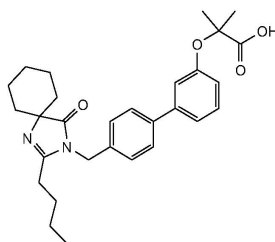
MP: 215-217°C, IR:  $\nu$ CO: 1725 및 1650  $\text{cm}^{-1}$

<2680>

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 0.76 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.02-1.15 (m, 2H); 1.30-1.41 (quint, 2H, J=7.3Hz); 1.60 (s, 6H); 2.18-2.30 (m, 2H); 3.21-3.48 (m, 2H); 6.89 (d, 2H, J=8.8Hz); 7.26-7.42 (m, 5H); 7.54-7.59 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.60-7.69 (m, 4H); 10.07 (s, 1H); 13.29 (s, 1H). MS (ESI): 513 (M+H)

<2681>

**화합물 21:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2682>

<2683>

2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.19)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 제조 HPLC로 정제하였다(구매 물/메탄올/트리플루오로아세트산). 산물은 백색 분말로 수득되었다.

<2684>

수율: 46%, Rf (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.30

<2685>

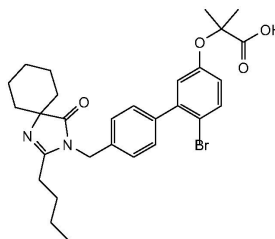
MP: 160-162°C IR:  $\nu$ CO: 1725 및 1629  $\text{cm}^{-1}$

<2686>

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 0.79 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.30-1.42 (m, 2H); 1.52 (quint, 2H, J=7.3Hz); 1.54 (s, 6H); 1.59-1.78 (m, 8H); 2.35 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.72 (s, 2H); 6.81 (dd, 1H, J=7.9Hz, J=1.5Hz); 7.06 (t, 1H, J=2Hz); 7.19-7.28 (m, 3H); 7.35 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.59 (d, 2H, J=8.2Hz); 13.11 (s, 1H). MS (ESI): 477 (M+H)

<2687>

**화합물 22:** 1-[(6'-브로모-3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2688>

<2689>

1-[(6'-브로모-3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.19)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 제조

HPLC로 정제하였다(구배 물/메탄올/트리플루오로아세트산). 산물은 백색 분말로 수득되었다.

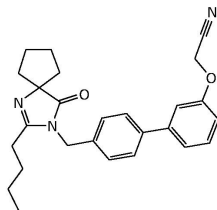
<2690> 수율: 5%, Rf (디클로로메탄/메탄올 9/1): 0.40

<2691> MP: 170-172°C IR:  $\nu$  CO: 1736 및 1629  $\text{cm}^{-1}$

<2692> NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 0.79 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.32-1.41 (m, 2H); 1.49 (quint, 2H, J=7.3Hz); 1.52 (s, 6H); 1.59-1.78 (m, 8H); 2.37 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.74 (s, 2H); 6.75-6.81 (m, 2H); 7.21 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.37 (d, 1H, J=8.2Hz); 7.60 (d, 2H, J=9Hz); 13.19 (s, 1H).

<2693> MS (ESI): 555-557 (M+H); 577-579 (M+Na)

<2694> **화합물 23:** 2-부틸-1-[(3'-(시아노메톡시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2695>

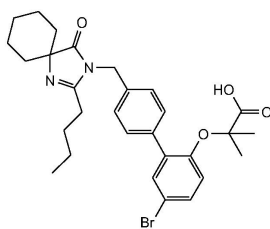
<2696> 2-부틸-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 3.4) 및 2-((4'-브로모메틸바이페닐-3-일)옥시)아세트나이트릴(실시예 6.5)를 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15C)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 98/2). 산물은 백색 분말로 수득되었다.

<2697> 수율: 19%, Rf (디클로로메탄/메탄올 98/2): 0.34

<2698> MP: 128-130°C IR:  $\nu$  CO: 1714 및 1638  $\text{cm}^{-1}$

<2699> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.30-1.40 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.53-1.65 (quint, 2H, J=8.5Hz); 1.80-2.10 (m, 8H); 2.35 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.73 (s, 2H); 4.83 (s, 2H); 6.94-7.01 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=2.6Hz); 7.17 (s, 1H); 7.24 (d, 1H, J=8.2Hz); 7.29 (d, 2H, J=7.6Hz); 7.38-7.46 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.54 (d, 2H, J=8.2Hz). MS (ESI): 416 (M+H)

<2700> **화합물 24:** 1-[(5'-브로모-2'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2701>

<2702> 1-[(5'-브로모-2'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.20)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 제조 HPLC로 정제하였다(용출구배 물/메탄올/트리플루오로아세트산). 산물은 황색 오일로 수득되었다.

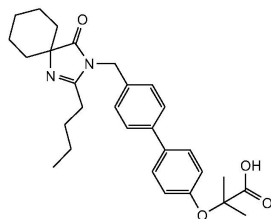
<2703> 수율: 14%, Rf (디클로로메탄/메탄올 9/1): 0.30

<2704> IR:  $\nu$  CO: 1777 및 1627  $\text{cm}^{-1}$

<2705> NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 0.80 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.32 (sext, 2H, J=7.9Hz); 1.41 (s, 6H); 1.51 (quint, 2H, J=7.3Hz); 1.55-1.72 (m, 8H); 2.66 (m, 4H); 4.87 (s, 2H); 6.79 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.28 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.43-7.48 (m, 2H); 7.53 (d, 2H, J=8.2Hz). MS (APCI): 557-558 (M+H)

<2706> **화합물 25:** 2-부틸-1-[(4'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미

다졸-5(4H)-온



<2707>

<2708>

2-부틸-1-[(4'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.21)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 제조 HPLC로 정제하였다(용출구배 물/메탄올/트리플루오로아세트산). 산물은 백색 분말로 수득되었다.

<2709>

수율: 64%, Rf (디클로로메탄/메탄올 9/1): 0.25

<2710>

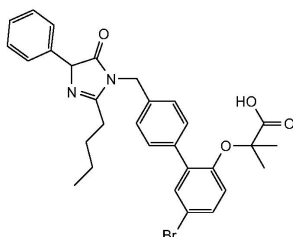
MP: 75-77°C IR:  $\nu$ CO: 1729 및 1627  $\text{cm}^{-1}$

<2711>

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 0.79 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.21-1.35 (sext, 2H, J=7.3Hz); 1.42-1.55 (m, 2H); 1.54 (s, 6H); 1.59-1.76 (m, 8H); 2.50 (m, 4H); 4.77 (s, 2H); 6.88 (d, 2H, J=8.8Hz); 7.23 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.56 (d, 2H, J=8.8Hz); 7.61 (d, 2H, J=8.5Hz). MS (APCI): 477 (M+H)

<2712>

**화합물 26:** 1-[(5'-브로모-2'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4-페닐-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2713>

<2714>

1-[(5'-브로모-2'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-부틸-4-페닐-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.22)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 제조 HPLC로 정제하였다(용출구배 물/메탄올/트리플루오로아세트산). 산물은 백색 분말로 수득되었다.

<2715>

수율: 7%, Rf (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.30

<2716>

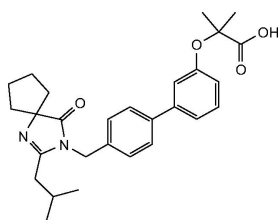
MP: 199-201°C IR:  $\nu$ CO: 1786 및 1666  $\text{cm}^{-1}$

<2717>

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 0.78 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.02-1.18 (sext, 2H, J=7.9Hz); 1.38 (m, 2H); 1.40 (s, 6H); 2.40 (t, 2H, J=7.6Hz); 3.20-3.50 (m, 3H); 6.80 (d, 1H, J=8.8Hz); 7.18 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.30-7.50 (m, 7H); 7.62 (d, 2H, J=8.2Hz). MS (ESI): 579-580-581 (M+H)

<2718>

**화합물 27:** 1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-(2-메틸)프로필-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2719>

<2720>

1-[(3'-((1-tert-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-(2-메틸)프로필-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.23)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15B)에 따라 제조하였다. 산물

은 디클로로메탄/디에틸에테르 혼합물내에서 재결정하였다. 산물은 백색 분말로 수득되었다.

<2721>

수율: 61%, R<sub>f</sub> (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.32

<2722>

MP: 213-216°C IR:  $\nu$  CO: 1731 및 1630 cm<sup>-1</sup>

<2723>

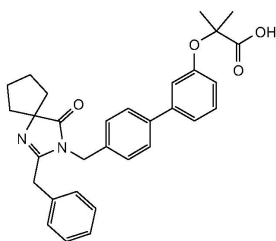
NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.95 (d, 6H, J=6.7Hz); 1.69 (s, 6H); 1.90-2.20 (m, 10H); 2.50 (m, 1H); 4.80 (s, 2H); 6.95 (d, 1H, J=7.3Hz); 7.19 (s, 1H); 7.20 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.27 (m, 1H); 7.36 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.55 (d, 2H, J=8.2Hz).

<2724>

MS (ESI): 461 (M-H)

<2725>

**화합물 28:** 2-벤질-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2726>

<2727>

2-벤질-1-[(3'-((1-터트-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.24)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15B)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다(용출 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1 에서 0/1). 산물은 백색 분말로 수득되었다.

<2728>

수율: 38%, R<sub>f</sub> (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.30

<2729>

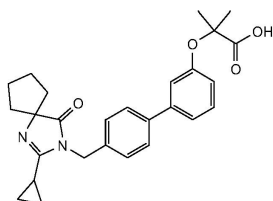
MP: 149-153°C IR:  $\nu$  CO: 1736 및 1627 cm<sup>-1</sup>

<2730>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.68 (s, 6H); 1.90-2.15 (m, 8H); 3.75 (s, 2H); 4.49 (s, 2H); 6.92 (dd, 1H, J=7.3Hz, J=1.8Hz); 7.08 (d, 2H, J=7.6Hz); 7.11-7.22 (m, 4H); 7.24-7.38 (m, 4H); 7.45 (d, 2H, J=8.2Hz). MS (ESI): 495 (M-H)

<2731>

**화합물 29:** 1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-사이클로프로필-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2732>

<2733>

1-[(3'-((1-터트-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-사이클로프로필-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.25)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15B)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1 에서 0/1). 산물은 백색 분말로 수득되었다.

<2734>

수율: 12%. R<sub>f</sub> (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.30

<2735>

MP: 175-177°C, IR:  $\nu$  CO: 1734 및 1600 cm<sup>-1</sup>

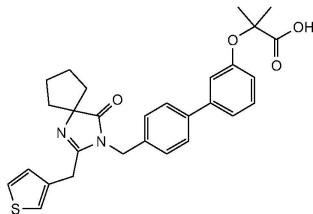
<2736>

NMR <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 0.80 (d, 4H, J=7.1Hz); 1.53 (s, 6H); 1.61 (m, 1H); 1.72-1.90 (m, 8H); 4.84 (s, 2H); 6.82 (dd, 1H, J=7.3Hz, J=1.8Hz); 7.09 (s, 1H); 7.22-7.31 (m, 3H); 7.35 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.6 (d, 2H,

$J=8.2\text{Hz})$ .

<2737> MS (ESI): 445 (M-H)

<2738> 화합물 30: 1-[(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-(티오펜-2-일)메틸-4-스피로사이클로헥세닐-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2739>

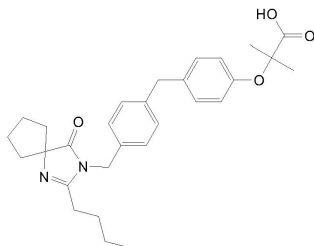
<2740> 1-[(3'-((1-터트-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-2-(티오펜-2-일)메틸-4-스피로사이클로펜텐-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시에 12.26)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15B)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 사이클로헥산/에틸아세테이트 9/1 에서 0/1). 산물은 백색 분말로 수득되었다.

<2741> 수율: 15%, Rf (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.31

<2742> MP: 102-110°C, IR:  $\nu$  CO: 1738 및 1625  $\text{cm}^{-1}$

**<2743>** NMR  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.70 (s, 6H); 1.90-2.19 (m, 8H); 3.75 (s, 2H); 4.59 (s, 2H); 6.91-7.02 (m, 2H); 7.07 (s, 1H); 7.09-7.20 (m, 3H); 7.21-7.40 (m, 3H); 7.49 (d, 2H, J=8.2Hz). MS (ESI): 501 (M-H)

<2744> 화합물 31: 2-부틸-1-[4-[(4-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)메틸)페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2745>

**<2746>** 2-부틸-1-[[4-[(4-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)메틸)페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.27)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다.

<2747> 수율: 29%

<2748> 이 산물은 또한 2-부틸-1-[[4-[(4-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)페닐)카보닐]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시에 15 - 화합물 9)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15D)에 따라 제조될 수 있다. 산물을 실리카겔상(용출 디클로로메탄/메탄올 95/5)에서 클로마토그래피하였다. 산물을 백색 분말로 수득하였다.

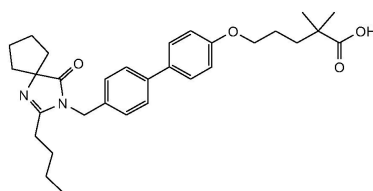
<2749> 수율: 20%

<2750> Rf (디클로로메탄/에틸아세테이트 95/5): 0.50

<2751> MP: 147-149°C IR:  $\nu$  CO: 1733  $\text{cm}^{-1}$

**<2752>** NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.80 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.27 (sext, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.51 (quint, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.58 (s, 6H); 1.84–2.01 (m, 8H); 2.36 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 3.89 (s, 2H); 4.66 (s, 2H); 6.84 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.00–7.06 (m, 4H); 7.13 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ). MS (ESI): 475 (M–H)

<2753> **화합물 32:** 2-부틸-1-[(4'-((4-카복시-4,4-디메틸부탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2754>

<2755> 2-부틸-1-[(4'-((4-메톡시카보닐-4,4-디메틸부탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.28)을 사용하여 진술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 디클로로메탄/메탄올 95/5, 이후 사이클로헥산/에틸아세테이트 7/3). 산물은 황색 분말로 수득되었다.

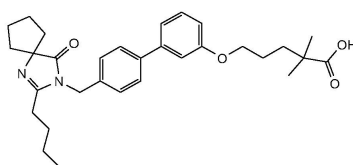
<2756> 수율: 28%, Rf (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.30

<2757> IR:  $\nu$  CO: 1729  $\text{cm}^{-1}$

<2758> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.25 (s, 6H); 1.20-1.40 (m, 2H); 1.49 (quint, 2H, J=8.4Hz); 1.68-1.90 (m, 6H); 1.91-2.10 (m, 4H); 2.18 (t, 2H, 8Hz); 2.36 (t, 2H, J=7.6Hz); 3.98 (t, 2H, J=6Hz); 4.66 (s, 2H); 6.95 (d, 2H, J=9.2Hz); 7.21 (d, 1H, J=8Hz); 7.30 (d, 1H, J=8.8Hz); 7.42-7.55 (m, 4H).

<2759> MS (ESI): 503 (M-H)

<2760> **화합물 33:** 2-부틸-1-[(3'-((4-카복시-4,4-디메틸부탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2761>

<2762> 2-부틸-1-[(3'-((4-메톡시카보닐-4,4-디메틸부탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.29)을 사용하여 진술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 사이클로헥산/에틸아세테이트 6/4, 이후 7/3). 산물은 백색 오일로 수득되었다.

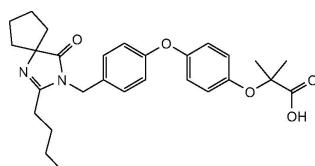
<2763> 수율: 20%, Rf (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.30

<2764> IR:  $\nu$  CO: 1736  $\text{cm}^{-1}$

<2765> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H, J=8Hz); 1.15 (s, 6H); 1.26 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.55-1.75 (m, 6H); 1.88 (m, 2H); 1.92-2.10 (m, 6H); 2.40 (t, 2H, J=8Hz); 3.95 (t, 2H, J=6Hz); 4.66 (s, 2H); 6.92 (d, 1H, J=8Hz); 7.05 (t, 1H, J=2Hz); 7.11 (d, 2H, J=8Hz); 7.28 (d, 2H, J=8Hz); 7.51 (d, 2H, J=8Hz).

<2766> MS (ESI): 503 (M-H)

<2767> **화합물 34:** 2-부틸-1-[[4-[(4-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)옥시)페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2768>

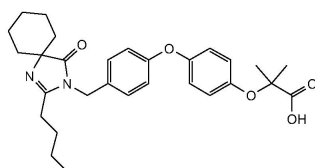
<2769> 2-부틸-1-[[4-[(4-(1-tert-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)옥시]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.30)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15B)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 디클로로메탄/메탄올 98/2). 산물은 황색 분말로 수득되었다.

<2770> 수율: 96%, Rf (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.30

<2771> IR:  $\nu$  CO: 1730  $\text{cm}^{-1}$

<2772> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.31 (sext, 2H, J=7Hz); 1.55 (m, 2H); 1.60 (s, 6H); 1.80-2.08 (m, 8H); 2.40 (t, 2H, J=8Hz); 4.66 (s, 2H); 6.85-7.00 (m, 6H); 7.10 (d, 2H, J=8Hz). MS (ESI): 477 (M-H)

<2773> **화합물 35:** 2-부틸-1-[[4-[(4-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)옥시)페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2774>

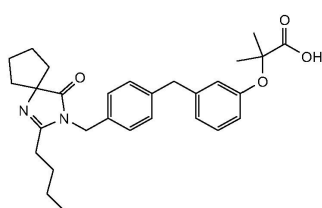
<2775> 2-부틸-1-[[4-[(4-(1-tert-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)옥시]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.31)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15B)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 디클로로메탄/메탄올 97/3). 산물은 황색 분말로 수득되었다.

<2776> 수율: 70%, Rf (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.30

<2777> IR:  $\nu$  CO: 1732  $\text{cm}^{-1}$

<2778> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.20-1.40 (m, 4H); 1.42-1.55 (m, 4H); 1.59 (s, 6H); 1.69-1.85 (m, 6H); 2.39 (t, 2H, J=8Hz); 4.63 (s, 2H); 6.85-6.95 (m, 6H); 7.08 (d, 2H, J=8Hz). MS (ESI): 491 (M-H)

<2779> **화합물 36:** 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)메틸]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2780>

<2781> 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)메틸]페닐]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.32)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 디클로로메탄/메탄올 100/0 에서 97/3). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<2782> 수율: 40%, Rf (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.30

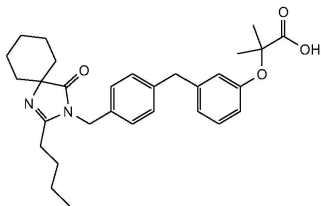
<2783> IR:  $\nu$  CO: 1737  $\text{cm}^{-1}$

<2784> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.82 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.28 (sext, 2H, J=7Hz); 1.52 (quint, 2H, J=7Hz); 1.55 (s, 6H); 1.78-2.08 (m, 8H); 2.35 (t, 2H, J=8Hz); 3.90 (s, 2H); 4.67 (s, 2H); 6.70 (s, 1H); 6.72 (d, 1H, J=8Hz); 6.80 (d, 1H, J=8Hz); 7.05 (d, 2H, J=8Hz); 7.12 (m, 3H). MS (ESI): 475 (M-H)

<2785> **화합물 37:** 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)메틸]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-



1H-이미다졸-5(4H)-온



<2786>

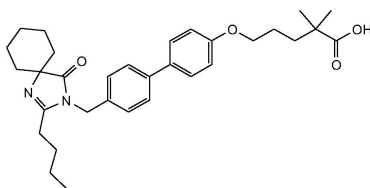
<2787> 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)메틸]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.33)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 디클로로메탄/메탄올 100/0 에서 98/2). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<2788> 수율: 64%, Rf (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.30

<2789> IR:  $\nu$  CO: 1741  $\text{cm}^{-1}$

<2790> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.82 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.29 (m, 2H); 1.40-1.68 (m, 8H); 1.55 (s, 6H); 1.69-1.85 (m, 4H); 2.37 (t, 2H, J=8Hz); 3.90 (s, 2H); 4.65 (s, 2H); 6.70 (s, 1H); 6.73 (d, 1H, J=8Hz); 6.81 (d, 1H, J=8Hz); 7.05 (d, 2H, J=8Hz); 7.11 (m, 3H). MS (ESI): 489 (M-H)

<2791> **화합물 38:** 2-부틸-1-[(4'-((4-카복시-4,4-디메틸부탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2792>

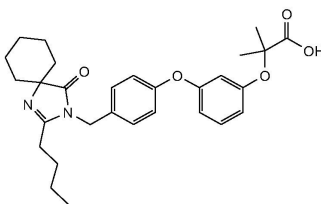
<2793> 2-부틸-1-[(4'-((4-메톡시카보닐-4,4-디메틸부탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.34)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 무정형 고체로 수득되었다.

<2794> 수율: 62%, Rf (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.30

<2795> IR:  $\nu$  CO: 1730  $\text{cm}^{-1}$

<2796> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.25 (s, 6H); 1.20-1.40 (m, 2H); 1.42-11.65 (m, 4H); 1.66-1.90 (m, 8H); 1.90-2.10 (m, 2H); 2.18 (t, 2H, J=8Hz); 2.38 (t, 2H, 8Hz); 3.98 (t, 2H, J=8Hz); 4.70 (s, 2H); 6.93 (d, 2H, J=9.2Hz); 7.18 (d, 1H, J=8Hz); 7.48 (t, 4H, J=8.8Hz). MS (ESI): 517 (M-H)

<2797> **화합물 39:** 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)옥시]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2798>

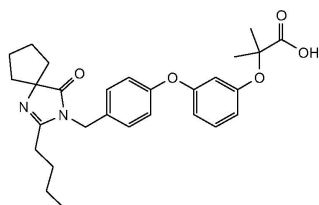
<2799> 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-tert-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)옥시]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.35)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15B)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 디클로로메탄/메탄올 98/2). 산물은 무색의 매우 점성인 오일로 수득되었다.

<2800> 수율: 74%, R<sub>f</sub> (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.30

<2801> IR:  $\nu$  CO: 1772 및 1732  $\text{cm}^{-1}$

<2802> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.91 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.38 (sext, 2H, J=7Hz); 1.45-1.69 (m, 2H); 1.59 (s, 6H); 1.70-1.95 (m, 10H); 2.87 (t, 2H, J=8Hz); 4.85 (s, 2H); 6.52 (s, 1H); 6.69 (d, 1H, J=8Hz); 6.73 (d, 1H, J=8Hz); 7.01 (d, 2H, J=8Hz); 7.12 (d, 2H, J=8Hz); 7.23 (t, 1H, J=8Hz). MS (ESI): 491 (M-H)

<2803> **화합물 40:** 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)옥시]페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2804>

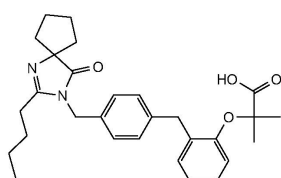
<2805> 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-터트-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)옥시]페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.36)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15B)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 디클로로메탄/메탄올 98/2). 산물은 무색의 매우 점성인 오일로 수득되었다.

<2806> 수율: 50%, R<sub>f</sub> (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.30

<2807> IR:  $\nu$  CO: 1770 및 1735  $\text{cm}^{-1}$

<2808> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.34 (sext, 2H, J=7Hz); 1.55-1.65 (m, 2H); 1.55 (s, 6H); 1.90-2.15 (m, 8H); 2.58 (t, 2H, J=8Hz); 4.73 (s, 2H); 6.53 (s, 1H); 6.65 (dd, 2H, J=8Hz, J=2Hz); 6.97 (d, 2H, J=8Hz); 7.10 (d, 2H, J=8Hz); 7.19 (t, 1H, J=8Hz). MS (ESI): 477 (M-H)

<2809> **화합물 41:** 2-부틸-1-[[4-[(2-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)메틸]페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2810>

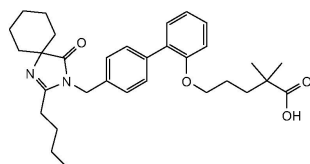
<2811> 2-부틸-1-[[4-[(2-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)메틸]페닐)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.37)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 디클로로메탄/메탄올 98/2). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<2812> 수율: 26%, R<sub>f</sub> (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.30

<2813> IR:  $\nu$  CO: 1736  $\text{cm}^{-1}$

<2814> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.81 (t, 3H, J=7Hz); 1.28 (sext, 2H, J=7Hz); 1.50 (s, 6H); 1.45-1.60 (m, 2H); 1.80-2.08 (m, 8H); 2.38 (t, 2H, J=8Hz); 3.95 (s, 2H); 4.67 (s, 2H); 6.77 (d, 1H, J=8Hz); 6.90 (t, 1H, J=8Hz); 7.03 (d, 2H, J=8Hz); 7.10 (t, 2H, J=8Hz); 7.18 (d, 2H, J=8Hz). MS (ESI): 475 (M-H)

<2815> **화합물 42:** 2-부틸-1-[(2'-((4-카복시-4,4-디메틸부탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2816>

<2817>

2-부틸-1-[(2'-((4-메톡시카보닐-4,4-디메틸부탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.38)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 디클로로메탄/메탄올 99.5/0.5). 산물은 백색 오일로 수득되었다.

<2818>

수율: 63%, Rf (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.30

<2819>

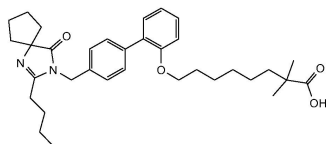
IR:  $\nu$  CO: 1734  $\text{cm}^{-1}$

<2820>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H, J=7Hz); 1.16 (s, 6H); 1.20-1.45 (m, 8H); 1.49- 1.90 (m, 10H) 2.38 (t, 2H, J=8Hz); 3.91 (t, 2H, J=6Hz); 4.73 (s, 2H); 6.94 (d, 1H, J=8Hz); 7.02 (t, 1H, J=8Hz); 7.15 (d, 2H, J=8Hz); 7.29 (t, 2H, J=8Hz); 7.49 (d, 2H, J=8Hz). MS (ESI): 517 (M-H)

<2821>

**화합물 43:** 2-부틸-1-[(2'-((7-카복시-7,7-디메틸헵탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헵틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2822>

<2823>

2-부틸-1-[(2'-((7-메톡시카보닐-7,7-디메틸헵탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헵틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.39)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 디클로로메탄/메탄올 99/1). 산물은 무색 오일로 수득되었다.

<2824>

수율: 6%, Rf (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.30

<2825>

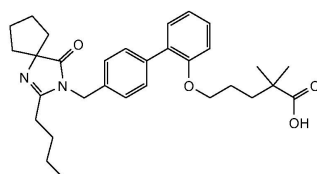
IR:  $\nu$  CO: 1730  $\text{cm}^{-1}$

<2826>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H, J=7Hz); 1.16 (s, 6H); 1.11-1.40 (m, 8H); 1.41-1.72 (m, 6H); 1.85-2.10 (m, 8H); 2.35 (t, 2H, J=8Hz); 3.92 (t, 2H, J=6Hz); 4.79 (s, 2H); 6.94 (d, 1H, J=8Hz); 7.01 (t, 1H, J=8Hz); 7.13 (d, 2H, J=8Hz); 7.27 (t, 2H, J=8Hz); 7.47 (d, 2H, J=8Hz). MS (ESI): 545 (M-H)

<2827>

**화합물 44:** 2-부틸-1-[(2'-((4-카복시-4,4-디메틸부탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헵틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2828>

<2829>

2-부틸-1-[(2'-((4-메톡시카보닐-4,4-디메틸부탄-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헵틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.40)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 디클로로메탄/메탄올 99.5/0.5). 산물은 백색 오일로 수득되었다.

<2830>

수율: 54%, Rf (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.30

<2831>

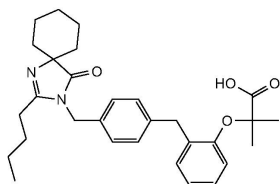
IR:  $\nu$  CO: 1736  $\text{cm}^{-1}$

<2832>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H, J=7Hz); 1.16 (s, 6H); 1.35 (sext, 2H, J=7.2Hz); 1.52-1.70 (m, 8H); 1.78-

2.10 (m, 6H); 2.35 (t, 2H, J=8Hz); 3.91 (t, 2H, J=6Hz); 4.74 (s, 2H); 6.93 (d, 1H, J=8Hz); 7.02 (t, 1H, J=8Hz); 7.15 (d, 2H, J=8Hz); 7.29 (t, 2H, J=8Hz); 7.50 (d, 2H, J=8Hz). MS (ESI): 503 (M-H)

<2833> **화합물 45:** 2-부틸-1-[[4-[(2-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)메틸]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2834>

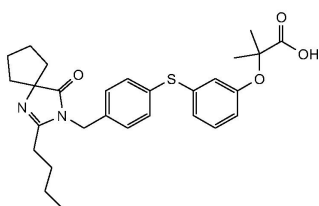
<2835> 2-부틸-1-[[4-[(2-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)메틸]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시에 12.41)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 디클로로메탄/메탄올 97/3). 산물은 황색 고체로 수득되었다.

<2836> 수율: 18%, R<sub>f</sub> (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.30

<2837> IR:  $\nu$  CO: 1742 cm<sup>-1</sup>

<2838> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.85 (t, 3H, J=7Hz); 1.31-1.45 (m, 2H); 1.50-1.70 (m, 4H); 1.52 (s, 6H); 1.71-2.00 (m, 8H); 2.05 (t, 2H, J=8Hz); 3.95 (s, 2H); 4.74 (s, 2H); 6.72 (d, 1H, J=9Hz); 6.92 (t, 1H, J=8Hz); 7.02 (d, 2H, J=8Hz); 7.11 (t, 2H, J=8Hz); 7.19 (d, 2H, J=8Hz). MS (ESI): 489 (M-H)

<2839> **화합물 46:** 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)티오]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2840>

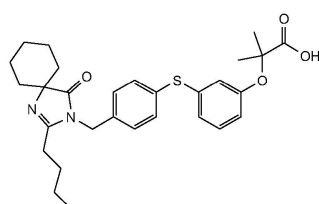
<2841> 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-터트-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)티오]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시에 12.42)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15B)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 디클로로메탄/메탄올 98/2). 산물은 무정형 황색 고체로 수득되었다.

<2842> 수율: 26%, R<sub>f</sub> (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.30

<2843> IR:  $\nu$  CO: 1738 cm<sup>-1</sup>

<2844> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.86 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.20-1.45 (m, 2H); 1.45-1.70 (m, 2H); 1.55 (s, 6H); 1.75-2.10 (m, 8H); 2.39 (t, 2H, J=6Hz); 4.69 (s, 2H); 6.62 (d, 1H, J=2Hz); 6.75 (dd, 1H, J=8Hz, J=2Hz); 6.95 (d, 1H, J=8Hz); 7.02-7.20 (m, 3H); 7.35 (d, 2H, J=8Hz). MS (ESI): 493 (M-H)

<2845> **화합물 47:** 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)티오]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2846>

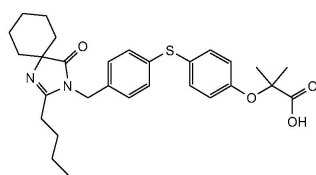
<2847> 2-부틸-1-[[4-[(3-((1-tert-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)티오]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.43)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15B)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 디클로로메탄/메탄올 99/1). 산물은 무정형 베이지색 고체로 수득되었다.

<2848> 수율: 80%, Rf (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.30

<2849> IR:  $\nu$  CO: 1738  $\text{cm}^{-1}$

<2850> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.90 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.20-1.45 (m, 4H); 1.53 (s, 6H); 1.55-2.00 (m, 10H); 2.86 (t, 2H, J=6Hz); 4.82 (s, 2H); 6.72 (d, 1H, J=2Hz); 6.82 (dd, 1H, J=8Hz, J=2Hz); 7.08 (d, 1H, J=8Hz); 7.15-7.25 (m, 3H); 7.32 (d, 2H, J=8Hz). MS (ESI): 507 (M-H)

<2851> **화합물 48:** 2-부틸-1-[[4-[(4-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)티오]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2852>

<2853> 2-부틸-1-[[4-[(4-((1-tert-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)티오]페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.44)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15B)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 디클로로메탄/메탄올 100/0 에서 99/1). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

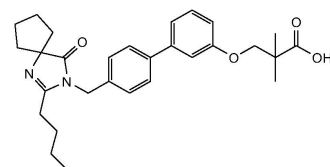
<2854> 수율: 16%, Rf (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.30

<2855> IR:  $\nu$  CO: 1730  $\text{cm}^{-1}$

<2856> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.82 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.10-1.40 (m, 4H); 1.41-1.85 (m, 10H); 1.62 (s, 6H); 2.39 (t, 2H, J=8Hz); 4.62 (s, 2H); 6.90 (d, 2H, J=8Hz); 6.99 (d, 2H, J=8Hz); 7.11 (d, 2H, J=8Hz); 7.31(d, 2H, J=8Hz).

<2857> MS (ESI): 507 (M-H)

<2858> **화합물 49:** 2-부틸-1-[(3'-((2-카복시-2,2-디메틸에틸-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2859>

<2860> 2-부틸-1-[(3'-((2-메톡시카보닐-2,2-디메틸메틸-1-일)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.45)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 디클로로메탄/메탄올 99/1). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

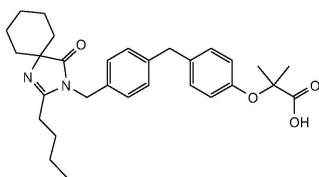
<2861> 수율: 40%, Rf (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.30

<2862> IR:  $\nu$  CO: 1730  $\text{cm}^{-1}$

<2863> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  + 2 drops of  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.87 (t, 3H, J=7Hz); 1.19 (s, 6H); 1.20-1.47 (m, 4H); 1.48-1.65 (m, 2H); 1.80-2.12 (m, 6H); 2.44 (t, 2H, J=8Hz); 3.97 (s, 2H); 4.77 (s, 2H); 7.00 (m, 2H); 7.02 (d, 2H,

J=8Hz); 7.28 (d, 2H, J=8Hz); 7.50 (d, 2H, J=8Hz). MS (ESI): 475 (M-H)

<2864> **화합물 50:** 2-부틸-1-[[4-[(4-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)메틸)페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2865>

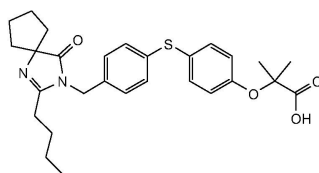
<2866> 2-부틸-1-[[4-[(4-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)메틸)페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.46)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 디클로로메탄/메탄올 100/0 에서 98/2). 산물은 황색 분말로 수득되었다.

<2867> 수율: 10%, R<sub>f</sub> (디클로로메탄/에틸아세테이트 95/5): 0.50

<2868> IR:  $\nu$  CO: 1733 cm<sup>-1</sup>

<2869> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.83 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.28 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.52 (quint, 2H, J=7.6Hz); 1.60 (s, 6H); 1.55-1.86 (m, 10H); 2.38 (t, 2H, J=7.6Hz); 3.91 (s, 2H); 4.66 (s, 2H); 6.86 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.03-7.11 (m, 4H); 7.13 (d, 2H, J=8.2Hz). MS (ESI): 489 (M-H)

<2870> **화합물 51:** 2-부틸-1-[[4-[(4-((1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)티오)페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2871>

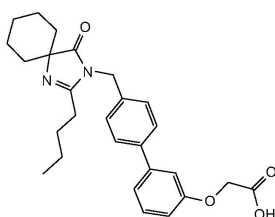
<2872> 2-부틸-1-[[4-[(4-((1-티트-부틸옥시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)티오)페닐]메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 12.47)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15B)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 디클로로메탄/메탄올 100/0 에서 98/2). 산물은 베이지색 고체로 수득되었다.

<2873> 수율: 70%, R<sub>f</sub> (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.32

<2874> IR:  $\nu$  CO: 1732 cm<sup>-1</sup>

<2875> NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.82 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.29 (sext, 2H, J=7Hz); 1.52 (quint, 2H, J=7Hz); 1.62 (s, 6H); 1.82-2.08 (m, 8H); 2.45 (t, 2H, J=8Hz); 4.66 (s, 2H); 6.88 (dd, 2H, J=8Hz, J=2Hz); 7.01 (d, 2H, J=8Hz); 7.13 (dd, 2H, J=8Hz, J=2Hz); 7.32 (d, 2H, J=8Hz). MS (ESI): 493 (M-H)

<2876> **화합물 52:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2877>

<2878> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온

(실시예 14.1)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<2879>

수율: 94.4%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.35

<2880>

MP: 82-85°C, IR:  $\nu$  CO: 1731  $\text{cm}^{-1}$

<2881>

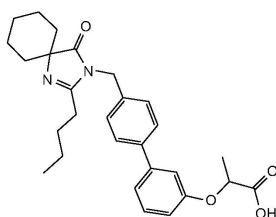
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.81 (t, 3H, J=7.29Hz); 1.28 (m, 2H); 1.56 (m, 12H); 2.43 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.71 (m, 4H); 6.95 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=1.8Hz); 7.09 (m, 1H); 7.18 (m, 3H); 7.37 (t, 2H, J=7.9Hz); 7.53 (d, 2H, J=8.2Hz).

<2882>

MS (ESI): 447 (M-H)

<2883>

**화합물 53:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2884>

<2885>

2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.2)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<2886>

수율: 87%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.35

<2887>

MP: 85°C, IR:  $\nu$  CO: 1729  $\text{cm}^{-1}$

<2888>

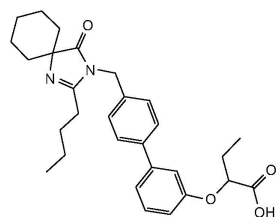
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.74 (t, 3H, J=7.23Hz); 1.21 (m, 2H); 1.57 (m, 15H); 2.43 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.69 (q, 2H); 4.82 (q, 1H, J=6.7Hz); 6.94 (dd, 1H); 7.09 (m, 1H); 7.15 (m, 3H); 7.34 (t, 1H, J=8.2Hz); 7.51 (d, 2H, J=7.9Hz).

<2889>

MS (ESI): 461 (M-H)

<2890>

**화합물 54:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-에틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2891>

<2892>

2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-에틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.3)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<2893>

수율: 64%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.35

<2894>

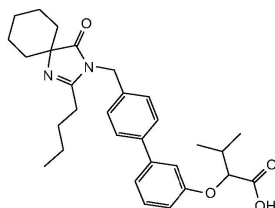
MP: 170°C, IR:  $\nu$  CO: 1728  $\text{cm}^{-1}$

<2895>

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.72 (t, 3H, J= 7.3Hz); 1.15 (m, 5H); 1.55 (m, 12H); 2.07 (m, 2H); 2.39 (m, 2H); 4.67 (m, 3H); 6.96 (dd, 1H, J=8.2Hz); 7.1 (m, 1H); 7.15 (m, 3H); 7.34 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.51 (d, 2H, J=8.2Hz).

<2896> MS (ESI): 475 (M-H)

<2897> **화합물 55:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-(1,1-디메틸메틸)메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2898>

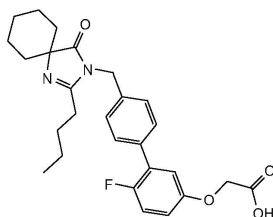
<2899> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-(1,1-디메틸메틸)-메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.4)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<2900> 수율: 89.4%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.4

<2901> MP: 105°C, IR:  $\nu$  CO: 1733, 1772  $\text{cm}^{-1}$

<2902> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.79 (t, 3H, J= 7.3Hz); 1.13 (d, 6H, J=6.7Hz); 1.29 (m, 2H); 1.52 (m, 3H); 1.84 (m, 9H); 2.34 (m, 1H); 2.75 (m, 2H); 4.47 (d, 1H, J=5.3Hz); 4.79 (s, 2H); 6.91 (dd, 1H, J= 8.2Hz); 7.15 (m, 4H); 7.34 (t, 1H, J=7.4Hz); 7.54 (d, 2H, J= 7.9Hz). MS (ESI): 489 (M-H)

<2903> **화합물 56:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2904>

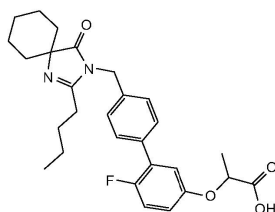
<2905> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.5)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<2906> 수율: 68.5%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.35

<2907> MP: 102-105°C, IR:  $\nu$  CO: 1729  $\text{cm}^{-1}$

<2908> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (t, 3H, J= 7.3Hz); 1.39 (m, 14H); 2.73 (m, 2H); 4.67 (s, 2H); 4.82 (s, 2H); 6.92 (m, 2H); 7.09 (t, 1H, J=9.4Hz); 7.21 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.52 (d, 2H, J=7.3Hz). MS (ESI): 467 (M+H)

<2909> **화합물 57:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-메틸메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2910>

<2911> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-메틸메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-



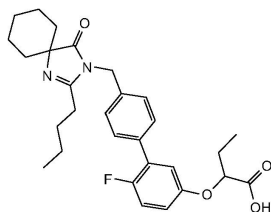
1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.6)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<2912> 수율: 60.5%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.25

<2913> MP: 96°C, IR:  $\nu$  CO: 1733  $\text{cm}^{-1}$

<2914> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.78 (t, 3, J=7.32); 1.27-1.79 (m, 18); 2.53 (m, 2); 4.77 (m, 2); 6.92 (m, 2); 7.08 (t, 1, J=9.63); 7.18 (d, 2, J=8.19); 7.5 (d, 2, J=7.29). MS (ESI): 481 (M+H)

<2915> **화합물 58:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-에틸메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2916>

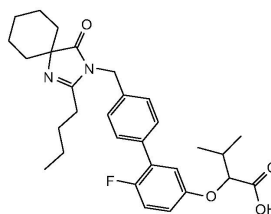
<2917> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-에틸메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.7)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<2918> 수율: 75.6%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.35

<2919> MP: 93°C, IR:  $\nu$  CO: 1731  $\text{cm}^{-1}$

<2920> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.8 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.13 (t, 3H, J= 7.3Hz); 1.27 (m, 2H); 1.65 (m, 12H); 2.05 (t, 2H, J=7Hz); 2.57 (m, 2H); 4.58 (t, 1H, J=5.9Hz); 4.76 (s, 2H); 6.92 (m, 2H); 7.07 (t, 1H, J=9.7Hz); 7.18 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.5 (d, 2H, J=7.3Hz). MS (ESI): 495 (M+H)

<2921> **화합물 59:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-(1,1-디메틸메틸)메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2922>

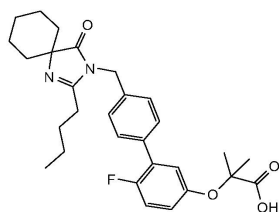
<2923> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-(1,1-디메틸메틸)메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.8)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<2924> 수율: 80.5%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.35

<2925> MP: 95°C, IR:  $\nu$  CO: 1732  $\text{cm}^{-1}$

<2926> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.76 (t, 3H, J=7. 3Hz); 1.14 (m, 6H); 1.24 (m, 2H); 1.6 (m, 12H); 2.32 (m, 1H); 2.49 (m, 2H); 4.37 (d, 1H, J=7.6Hz); 4.73 (m, 2H); 6.92 (m, 2H); 7.07 (t, 1H, J=9.1Hz); 7.18 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.49 (d, 2H, J=7.3Hz). MS (ESI): 509 (M+H)

<2927> **화합물 60:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2928>

<2929>

2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.9)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<2930>

수율: 45.5%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.25

<2931>

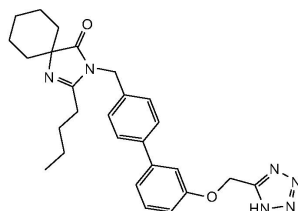
MP: 72°C, IR:  $\nu$  CO: 1730  $\text{cm}^{-1}$

<2932>

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.79 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.44 (m, 20H); 2.35 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.72 (s, 2H); 6.87 (m, 1H); 6.94 (m, 1H); 7.22 (m, 3H); 7.49 (d, 2H, J=7.6Hz); 13.13 (s, 1H). MS (ESI): 495 (M+H)

<2933>

**화합물 61:** 2-부틸-4-스피로사이클로헥실-1-[(3'-((1-(테트라졸-5-일)메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2934>

<2935>

2-부틸-1-[(3'-(1-시아노메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.10)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15E)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 디클로로메탄/메탄올 95/5 에서 90/10). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<2936>

수율: 36.4%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.2

<2937>

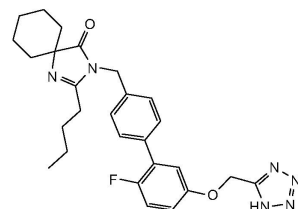
MP: 76°C, IR:  $\nu$  CO: 1721  $\text{cm}^{-1}$

<2938>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.78 (t, 3H, J= 7.3Hz); 0.87 (m, 2H); 1.51 (m, 12H); 2.38 (t, 2H, J=8.2Hz); 4.73 (s, 2H); 5.49 (s, 2H); 6.94 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=1.9Hz); 7.11 (m, 1H); 7.16 (m, 3H); 7.34 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.44 (d, 2H, J=7.9Hz). MS (ESI): 471 (M+H)

<2939>

**화합물 62:** 2-부틸-1-[(6'-플루오로-3'-((1-(테트라졸-5-일)메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2940>

<2941>

2-부틸-1-[(6'-플루오로-3'-((1-(시아노)메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.11)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15E)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 구배 디클로로메탄/메탄올 95/5 에서 90/10). 산물은 황색 고체로 수득되었다.

<2942>

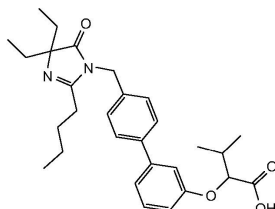
수율: 63.9%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.2

<2943> MP: 96°C, IR:  $\nu$  CO: 1720  $\text{cm}^{-1}$

<2944> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.8 (m, 3H); 1.48 (m, 14H); 2.36 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.73 (s, 2H); 5.42 (s, 2H); 7.06 (m, 1H); 7.23 (m, 4H); 7.76 (d, 2H, J=7.6Hz).

<2945> MS (ESI): 491 (M+H)

<2946> **화합물 63:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-(1,1-디메틸메틸)메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2947>

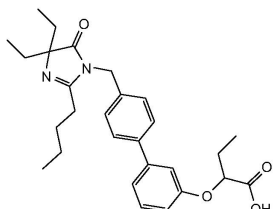
<2948> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-(1,1-디메틸메틸)메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.12)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<2949> 수율: 78.2%, Rf (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.3

<2950> MP: 65°C, IR:  $\nu$  CO: 1736  $\text{cm}^{-1}$

<2951> NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.63 (t, 6H, J= 7Hz); 0.81 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.03 (d, 6H, J=6.7Hz); 1.32 (m, 2H); 1.53 (m, 2H); 1.66 (m, 4H); 2.21 (m, 1H); 2.42 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.59 (d, 1H, J=4.4Hz); 4.71 (s, 2H); 6.86 (dd, 1, J=7.2Hz, J=1.8Hz); 7.13 (m, 1H); 7.23 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.32 (m, 3H); 7.62 (d, 2H, J= 8.2Hz); 13.07 (s, 1H). MS (ESI): 479 (M+H)

<2952> **화합물 64:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-에틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2953>

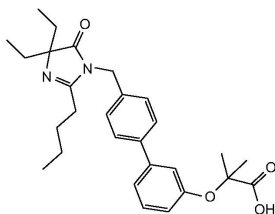
<2954> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-에틸메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.13)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<2955> 수율: 38.3%, Rf (디클로로메탄/메탄올 95/5): 0.3

<2956> MP: 184°C, IR:  $\nu$  CO: 1739  $\text{cm}^{-1}$

<2957> NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.63 (t, 6H, J=7.3Hz); 0.81 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.03 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.32 (m, 2H); 1.53 (m, 2H); 1.64 (m, 4H); 1.88 (m, 2H); 2.42 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.71 (s, 2H); 4.75 (t, 1H, J=5.6Hz); 6.85 (dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.7Hz); 7.13 (m, 1H); 7.23 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.32 (m, 3H); 7.65 (d, 2H, J=8.2Hz); 13.08 (s, 1H). MS (ESI): 465 (M+H)

<2958> **화합물 65:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2959>

<2960>

2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온 (실시예 14.14)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<2961>

수율: 86.8%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.3

<2962>

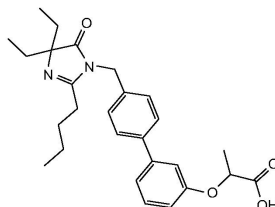
MP: 144°C, IR:  $\nu$  CO: 1715  $\text{cm}^{-1}$

<2963>

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.63 (t, 6H, J=7Hz); 0.81 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.29 (m, 2H); 1.53 (m, 8H); 1.64 (m, 4H); 2.42 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.71 (s, 2H); 6.81 (dd, 1H, J=7.6Hz); 7.07 (m, 1H); 7.31 (m, 4H); 7.59 (d, 2H, J=8.19); 13.11 (s, 1H). MS (ESI): 465 (M+H)

<2964>

**화합물 66:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-메틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2965>

<2966>

2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-메틸메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온 (실시예 14.15)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<2967>

수율: 56.3%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.3

<2968>

MP: 186°C, IR:  $\nu$  CO: 1723  $\text{cm}^{-1}$

<2969>

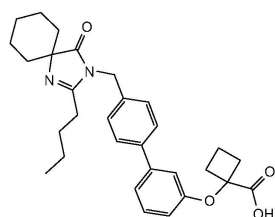
NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.64 (t, 6H, J=7.3Hz2); 0.81 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.31 (m, 2H); 1.53 (m, 5H); 1.67 (m, 4H); 2.45 (m, 2H); 4.72 (s, 2H); 4.96 (q, 1H, J=6.7Hz); 6.85 (dd, 1H, J=7.9Hz, J=1.7Hz); 7.13 (m, 1H); 7.23 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.32 (m, 3); 7.64 (d, 2H, J=7.9Hz); 13.02 (s, 1).

<2970>

MS (ESI): 451 (M+H)

<2971>

**화합물 67:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-스피로사이클로부틸메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2972>

<2973>

2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-스피로사이클로부틸메틸)옥시)바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.16)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<2974>

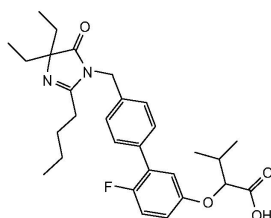
수율: 45.3%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.4

<2975> MP: 184°C, IR:  $\nu$  CO: 1728  $\text{cm}^{-1}$

<2976> NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.79 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.38 (m, 14H); 1.93 (m, 2H); 2.35 (m, 4H); 2.69 (m, 2H); 4.71 (s, 2H); 6.61 (dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.7Hz); 6.9 (m, 1H); 7.2 (m, 3H); 7.33 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.58 (d, 2H, J=8.2Hz).

<2977> MS (ESI): 487 (M-H)

<2978> **화합물 68:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-(1,1-디메틸메틸)메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2979>

<2980> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-(1,1-디메틸메틸)-메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.17)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

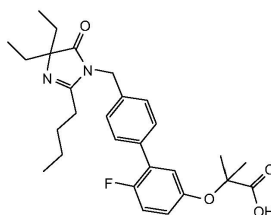
<2981> 수율: 49.3%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.4

<2982> MP: 65°C, IR:  $\nu$  CO: 1734  $\text{cm}^{-1}$

<2983> NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.64 (t, 6H, J=7Hz); 0.81 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.01 (d, 6H, J=6.7Hz); 1.29 (m, 2H); 1.53 (m, 2H); 1.65 (m, 4H); 2.21 (m, 1H); 2.43 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.54 (d, 1H, J=4.7Hz); 4.72 (s, 2H); 6.89 (m, 1H); 6.95 (m, 1H); 7.21 (m, 1H); 7.31 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.53 (d, 2H, J=7Hz).

<2984> MS (ESI): 495 (M-H)

<2985> **화합물 69:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2986>

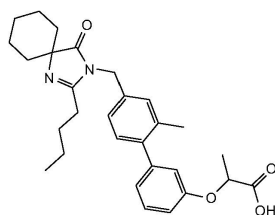
<2987> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4,4-디에틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.18)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<2988> 수율: 63.5%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.4

<2989> MP: 62°C, IR:  $\nu$  CO: 1736  $\text{cm}^{-1}$

<2990> NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.63 (t, 6H, J=7.6Hz); 0.81 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.3 (m, 2H); 1.52 (m, 8H); 1.65 (m, 4H); 2.43 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.72 (s, 2H); 6.87 (m, 1H); 6.94 (m, 1H); 7.22 (t, 1H, J=9.4Hz); 7.3 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.5 (d, 2H, J=7.3Hz). MS (ESI): 481 (M-H)

<2991> **화합물 70:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-메틸메틸)옥시)-3-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2992>

<2993>

2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-메틸메틸)옥시)-3-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.19)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<2994>

수율: 43.2%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.4

<2995>

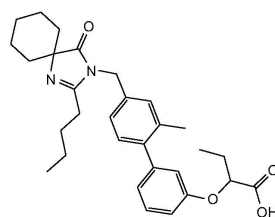
MP: 81°C, IR:  $\nu$  CO: 1730  $\text{cm}^{-1}$

<2996>

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.8 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.49 (m, 17H); 2.18 (s, 3H); 2.36 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.67 (s, 2H); 4.83 (q, 1H, J=6.7Hz); 6.75 (m, 1H); 6.85 (m, 2H); 6.97 (m, 1H); 7.05 (s, 1H); 7.16 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.32 (t, 1H, J=7.9Hz); 13.03 (s, 1H). MS (ESI): 475 (M-H)

<2997>

**화합물 71:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-에틸메틸)옥시)-3-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<2998>

<2999>

2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-에틸메틸)옥시)-3-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.20)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<3000>

수율: 73.2%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.4

<3001>

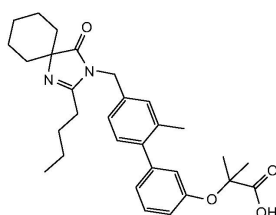
MP: 77°C, IR:  $\nu$  CO: 1731  $\text{cm}^{-1}$

<3002>

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.8 (t, 3H, J=7Hz); 0.99 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.41 (m, 14H); 1.88 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 2.36 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.67 (m, 3H); 6.76 (m, 1H); 6.86 (m, 2H); 6.97 (m, 1H); 7.05 (m, 1H); 7.16 (d, 1H, J=7.6Hz); 7.32 (t, 1H, J=7.9Hz); 13.01 (s, 1H). MS (ESI): 489 (M-H)

<3003>

**화합물 72:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-3-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<3004>

<3005>

2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-3-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.21)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

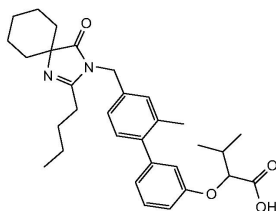
<3006>

수율: 63.6%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.4

<3007> MP: 140°C, IR:  $\nu$ CO: 1737  $\text{cm}^{-1}$

<3008> NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.8 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.29 (m, 6H); 1.51 (m, 8H); 1.63 (m, 6H); 2.18 (s, 3H); 2.36 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.66 (s, 2H); 6.71 (m, 1H); 6.82 (m, 1H); 6.9 (m, 1H); 6.97 (m, 1H); 7.05 (m, 1H); 7.15 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.32 (t, 1H, J=7.9Hz); 13.06 (s, 1H). MS (ESI): 489 (M-H)

<3009> **화합물 73:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-(1,1-디메틸메틸)메틸)옥시)-3-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<3010>

<3011> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-(1,1-디메틸메틸)-메틸)옥시)-3-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.22)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

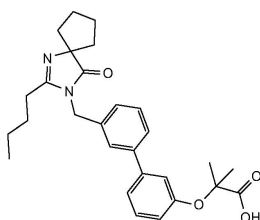
<3012> 수율: 84.4%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.4

<3013> MP: 92°C, IR:  $\nu$ CO: 1731  $\text{cm}^{-1}$

<3014> NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.8 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.01 (d, 6H, J=6.7Hz); 1.27 (m, 6H); 1.49 (m, 2H); 1.67 (m, 6H); 2.19 (m, 4H); 2.36 (t, 2H, J=7.62); 4.48 (d, 1H, J=5Hz); 4.67 (s, 2H); 6.76 (m, 1H); 6.86 (m, 2H); 6.97 (m, 1H, J=7.6Hz); 7.05 (s, 1H); 7.16 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.32 (t, 1H, J=7.9Hz); 12.99 (s, 1H).

<3015> MS (ESI): 503 (M-H)

<3016> **화합물 74:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-3-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<3017>

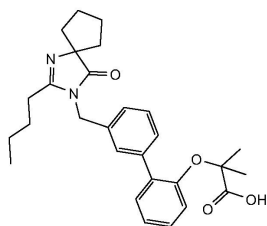
<3018> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)-옥시)바이페닐-3-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.23)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<3019> 수율: 25%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.4

<3020> MP: 70°C, IR:  $\nu$ CO: 1731  $\text{cm}^{-1}$

<3021> NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.77 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.24 (m, 3H); 1.48 (m, 2H); 1.54 (s, 6H); 1.75 (m, 1H); 1.86 (s, 6H); 2.43 (m, 2H); 4.80 (s, 2H); 6.82 (dd, 1H, J=2Hz J=7.9Hz); 7.05 (d, 1H, J=2Hz); 7.14 (m, 1H); 7.20 (m, 1H); 7.37 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.45 (m, 2H); 7.51 (m, 1H). MS (ESI): 463 (M+H)

<3022> **화합물 75:** 2-부틸-1-[(2'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-3-일)메틸]-4-스피로사이클로헥실-1H-이미다졸-5(4H)-온



<3023>

<3024>

2-부틸-1-[(2'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)-옥시)바이페닐-3-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.24)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<3025>

수율: 25%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.4

<3026>

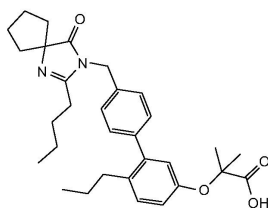
MP: 167°C, IR:  $\nu$  CO: 1742  $\text{cm}^{-1}$

<3027>

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.77 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.23 (m, 3H); 1.37 (s, 6H); 1.47 (m, 2H); 1.69 (m, 1H); 1.84 (s, 6H); 2.38 (m, 2H); 4.75 (s, 2H); 6.82 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.05 (t, 1H, J=7.3Hz); 7.13 (m, 1H); 7.27 (m, 3H); 7.40 (d, 2H, J=4.7Hz). MS (ESI): 463 (M+H)

<3028>

**화합물 76:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<3029>

<3030>

2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.25)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 92/8). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<3031>

수율: 89%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.4

<3032>

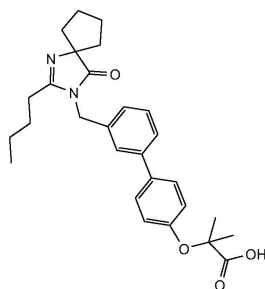
MP < 60°C, IR:  $\nu$  CO: 1721  $\text{cm}^{-1}$

<3033>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.80 (m, 6H); 1.27 (m, 2H); 1.42 (m, 2H); 1.52 (m, 2H); 1.59 (s, 6H); 1.88 (m, 8H); 2.41 (m, 4H); 4.73 (s, 2H); 6.75 (d, 1H, J=2.6Hz); 6.87 (dd, 1H, J=8.4Hz, J=2.6Hz); 7.15 (m, 3H); 7.23 (d, 2H, J=8.2Hz). MS (ESI): 505 (M+H)

<3034>

**화합물 77:** 2-부틸-1-[(4'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-3-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<3035>

<3036>

2-부틸-1-[(4'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)바이페닐-3-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.26)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크



로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 92/8). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

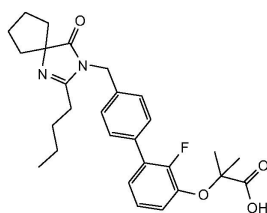
<3037> 수율: 84%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.3

<3038> MP: 170°C, IR:  $\nu$  CO: 1727  $\text{cm}^{-1}$

<3039> NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.74 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.20 (m, 2H); 1.47 (m, 2H); 1.64 (s, 6H); 1.94 (m, 8H); 2.37 (m, 2H); 4.72 (s, 2H); 6.95 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.07 (d, 1H, J=7.4Hz); 7.09 (d, 1H, J=7.6Hz); 7.37 (m, 4H); 10.26 (s, 1H).

<3040> MS (ESI): 463 (M+H)

<3041> **화합물 78:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-2'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<3042>

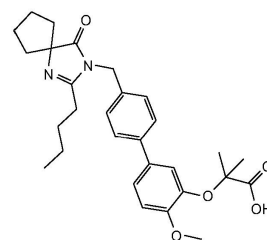
<3043> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-2'-플루오로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.27)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 92/8). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<3044> 수율: 77%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.4

<3045> MP: 162°C, IR:  $\nu$  CO: 1732  $\text{cm}^{-1}$

<3046> NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.79 (t, 3H, J=6.3Hz); 1.27 (m, 2H); 1.43-1.52 (m, 8H); 1.67 (m, 2H); 1.83 (m, 6H); 2.35 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.73 (s, 2H); 6.97 (m, 1H); 7.08-7.19 (m, 2H); 7.24 (d, 2H, J=7.1Hz); 7.51 (d, 2H, J=7.1Hz); 13.16 (s, 1H). MS (ESI): 481 (M+H)

<3047> **화합물 79:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-4'-메톡시-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<3048>

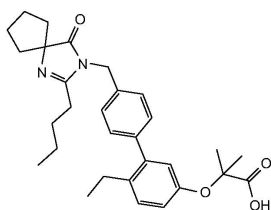
<3049> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-4'-메톡시-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.28)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 92/8). 산물은 점성 오일로 수득되었다.

<3050> 수율: 78.9%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.6

<3051> IR:  $\nu$  CO: 1729  $\text{cm}^{-1}$

<3052> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.22-1.37 (m, 2H); 1.50-1.60 (m, 2H); 1.61 (s, 6H); 1.83-2.03 (m, 8H); 2.35-2.41 (m, 2H); 3.91 (s, 3H); 4.72 (s, 2H); 6.99 (d, 1H, J=8.4Hz); 7.19 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.25-7.30 (m, 2H); 7.49 (d, 2H, J=8.1Hz). MS (ESI): 493 (M+H)

<3053> **화합물 80:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-에틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<3054>

<3055> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-에틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.29)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

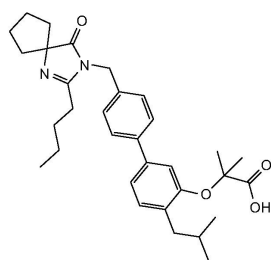
<3056> 수율: 82%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.3

<3057> MP: 143°C, IR:  $\nu$  CO: 1626 및 1724  $\text{cm}^{-1}$

<3058> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.81 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.00 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.23-1.32 (m, 2H); 1.43-1.57 (m, 8H); 1.84-2.01 (m, 8H); 2.36-2.40 (m, 2H); 2.44 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.71 (s, 2H); 6.74 (d, 1H); 6.84 (dd, 1H); 7.06 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.13 (d, 2H, J=7.7Hz); 7.21 (d, 2H, J=7.4Hz).

<3059> MS (ESI): 491 (M+H)

<3060> **화합물 81:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-4'-이소부틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<3061>

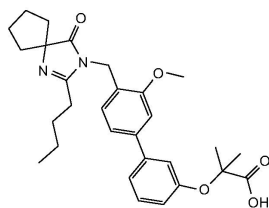
<3062> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-4'-이소부틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.30)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<3063> 수율: 79%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.45

<3064> MP: 78°C, IR:  $\nu$  CO: 1624 및 1736  $\text{cm}^{-1}$

<3065> NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.71 (t, 3H, J=7.2Hz); 0.92 (d, 6H, J=6.5Hz); 1.28-1.31 (m, 2H); 1.53-1.60 (m, 3H); 1.65 (s, 6H); 1.84-2.00 (m, 8H); 2.35-2.41 (m, 2H); 2.51 (d, 2H, J=6.9Hz); 4.67 (s, 2H); 7.00-7.14 (m, 5H); 7.46 (d, 2H, J=7.8Hz). MS (ESI): 519 (M+H)

<3066> **화합물 82:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-2-메톡시-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<3067>

<3068>

2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-3-메톡시-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.31)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<3069>

수율: 75%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.4

<3070>

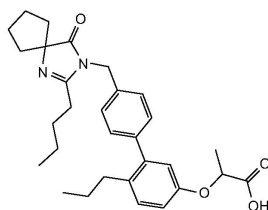
MP: 154°C, IR:  $\nu$  CO: 1727  $\text{cm}^{-1}$

<3071>

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.82 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.20-1.30 (m, 2H); 1.45-1.55 (m, 2H); 1.60 (s, 6H); 1.82-1.98 (m, 8H); 1.36-1.40 (m, 2H); 3.88 (s, 3H); 4.73 (s, 2H); 6.90 (d, 1H, J=6.2Hz); 6.99-7.10 (m, 3H); 7.16-7.20 (m, 2H); 7.28 (s, 1H); 8.82 (s, 1H). MS (ESI): 493 (M+H)

<3072>

**화합물 83:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-메틸메틸)옥시)-6'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<3073>

<3074>

2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-메틸메틸)옥시)-6'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.32)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 90/10). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<3075>

수율: 23.8%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.2

<3076>

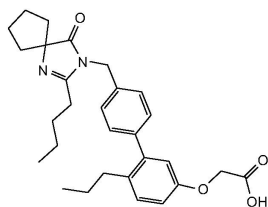
MP: 76°C, IR:  $\nu$  CO: 1730  $\text{cm}^{-1}$

<3077>

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.69 (t, 3H, J=7Hz); 0.76 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.17-1.50 (m, 9H); 1.68 (m, 2H); 1.84 (m, 6H); 2.35 (m, 4H); 4.75 (m, 3H); 6.56 (d, 1H, J=2.7Hz); 6.78 (dd, 1H, J=8.5Hz, J=2.7Hz); 7.17 (m, 3H); 7.25 (d, 2H, J=8.2Hz). MS (ESI): 489 (M-H)

<3078>

**화합물 84:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시메틸)옥시)-6'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<3079>

<3080>

2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-메틸)옥시)-6'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.33)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 90/10). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

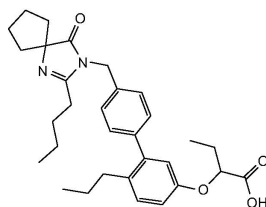
<3081>

수율: 42.4%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.2

<3082> MP: 76°C, IR:  $\nu$  CO: 1729  $\text{cm}^{-1}$

<3083> NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.69 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.76 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.18-1.50 (m, 6H); 1.67 (m, 2H); 1.84 (m, 6H); 2.36 (m, 4H); 4.54 (s, 2H); 4.73 (s, 2H); 6.60 (d, 1H, J=2.9Hz); 6.81 (dd, 1H, J=8.5Hz, J=2.9Hz); 7.17 (m, 3H); 7.26 (d, 2H, J=8.2Hz). MS (ESI): 475 (M-H)

<3084> **화합물 85:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-에틸메틸)옥시)-6'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<3085>

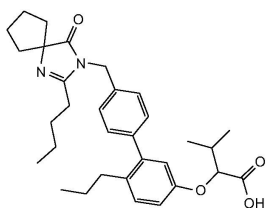
<3086> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-에틸메틸)옥시)-6'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.34)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 90/10). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<3087> 수율: 52.9%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.2

<3088> MP: 74°C, IR:  $\nu$  CO: 1738 및 1775  $\text{cm}^{-1}$

<3089> NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.70 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.79 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.98 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.27 (m, 4H); 1.46 (m, 2H); 1.87 (m, 10H); 2.41 (t, 2H, J=7.9Hz); 2.54 (m, 2H); 4.60 (t, 1H, J=5.3Hz); 4.84 (s, 2H); 6.60 (d, 1H, J=2.6Hz); 6.81 (dd, 1H, J=8.5Hz, J=2.6Hz); 7.18 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.28 (m, 4H). MS (ESI): 503 (M-H)

<3090> **화합물 86:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1-(1,1-디메틸메틸)메틸)옥시)-6'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<3091>

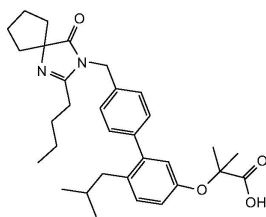
<3092> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1-(1,1-디메틸메틸)메틸)옥시)-6'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.35)을 사용하여 전술한 일반 과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물은 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출액 디클로로메탄/메탄올 90/10). 산물은 백색 고체로 수득되었다.

<3093> 수율: 69.3%, Rf (디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.2

<3094> MP: 81°C, IR:  $\nu$  CO: 1736 및 1775  $\text{cm}^{-1}$

<3095> NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.70 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.79 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.99 (d, 6H, J=6.8Hz); 1.33 (m, 4H); 1.48 (m, 2H); 1.87 (m, 8H); 2.16 (m, 1H); 2.40 (t, 2H, J=8.2Hz); 2.51 (m, 2H); 4.41 (d, 1H, J=5.3Hz); 4.83 (s, 2H); 6.60 (d, 1H, J=2.6Hz); 6.80 (dd, 1H, J=8.5Hz, J=2.6Hz); 7.19 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.28 (m, 4H); 12.93 (s, 1H). MS (ESI): 519 (M+H)

<3096> **화합물 87:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-이소부틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<3097>

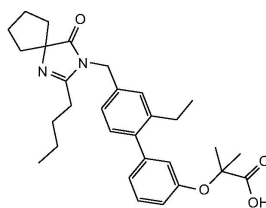
<3098> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-이소부틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온 (실시예 14.36)을 사용하여 전술한 일반과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 백색 고체로 수득하였다.

<3099> 수율: 90%, Rf(디클로로메탄/메탄올 90/10):0.3

<3100> MP < 50°C, IR:  $\nu$  CO 1731  $\text{cm}^{-1}$

<3101> NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.68 (d, 6H, J=6.6Hz); 0.81 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.20-1.35 (m, 2H); 1.48-1.60 (m, 3H); 1.60 (s, 6H); 1.85-2.03 (m, 8H); 2.36-2.44 (m, 4H); 4.74 (s, 2H); 6.76 (d, 1H, J=2.5Hz); 6.84 (dd, 1H, J=8.4Hz, J=2.5Hz); 7.07 (d, 1H, J=8.4Hz); 7.13 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.23 (d, 2H, J=8.1Hz); 12.30 (s, 1H). MS (ESI): 519 (M+H)

<3102> **화합물 88:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-3-에틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<3103>

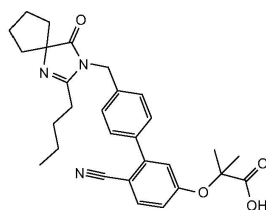
<3104> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-3-에틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온 (실시예 14.37)을 사용하여 전술한 일반과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 백색 고체로 수득하였다.

<3105> 수율: 83%, Rf(디클로로메탄/메탄올 90/10):0.45

<3106> MP: 160°C, IR:  $\nu$  CO: 1732  $\text{cm}^{-1}$

<3107> NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.80 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.01 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.23-1.32 (m, 2H); 1.44-1.55 (m, 8H); 1.67-1.86 (m, 8H); 2.34-2.40 (m, 2H); 2.52 (q, 2H, J=7.5Hz); 4.71 (s, 2H); 6.71 (s, 1H); 6.84-6.87 (m, 2H); 7.01 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.10-7.15 (m, 2H); 7.29 (m, 1H); 13.34 (s, 1H). MS (ESI): 491 (M+H)

<3108> **화합물 89:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-시아노-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<3109>

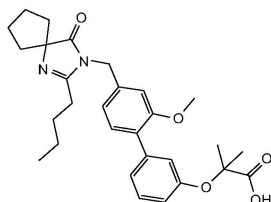
<3110> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-6'-시아노-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.38)을 사용하여 전술한 일반과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 백색 고체로 수득하였다.

<3111> 수율: 83%, Rf(디클로로메탄/메탄올 90/10):0.15

<3112> MP < 50°C, IR:  $\nu$  CO: 1735 cm<sup>-1</sup>

<3113> NMR <sup>1</sup>H (DMSO): 0.79 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.17-1.32 (m, 2H); 1.47-1.57 (m, 2H); 1.73 (s, 6H); 1.87-2.04 (m, 8H); 2.39-2.46 (m, 2H); 4.76 (s, 2H); 6.93 (d, 1H, J=2.4Hz); 7.00 (dd, 1H, J=8.6Hz, J=2.4Hz); 7.25 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.51 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.66 (d, 1H, J=8.6Hz). MS (ESI): 488 (M+H)

<3114> **화합물 90:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-3-메톡시-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<3115>

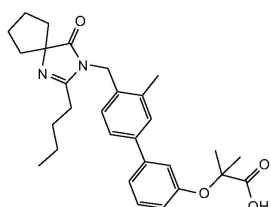
<3116> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-3-메톡시-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온 (실시예 14.39)을 사용하여 전술한 일반과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 백색 고체로 수득하였다.

<3117> 수율: 85%, Rf(디클로로메탄/메탄올 90/10):0.42

<3118> MP: 157°C, IR:  $\nu$  CO: 1728 cm<sup>-1</sup>

<3119> NMR <sup>1</sup>H (DMSO): 0.73 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.10-1.19 (m, 2H); 1.28-1.37 (m, 2H); 1.53 (s, 6H); 1.62-1.82 (m, 8H); 1.99-2.05 (m, 2H); 3.72 (s, 3H); 4.59 (s, 2H); 6.49 (s, 1H); 6.78 (s, 1H); 6.86-6.96 (m, 3H); 7.21 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.33 (m, 1H); 13.18 (s, 1H). MS (ESI): 493 (M+H)

<3120> **화합물 91:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-2-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<3121>

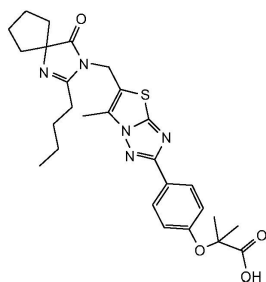
<3122> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-2-메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.40)을 사용하여 전술한 일반과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 백색 고체로 수득하였다.

<3123> 수율: 83%, Rf(디클로로메탄/메탄올 90/10):0.54

<3124> MP: 160°C, IR:  $\nu$  CO: 1732 cm<sup>-1</sup>

<3125> NMR <sup>1</sup>H (DMSO): 0.78 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.19-1.33 (m, 2H); 1.43-1.55 (m, 8H); 1.72-1.88 (m, 8H); 2.28-2.36 (m, 5H); 4.71 (s, 2H); 6.85 (m, 2H); 7.09 (s, 1H); 7.23-7.48 (m, 4H); 13.21 (s, 1H). MS (ESI): 477 (M+H)

<3126> **화합물 92:** 2-부틸-1-[[2-[(4-(1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐)-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸-5-일]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<3127>

<3128>

2-부틸-1-[[2-[(4-(1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐]-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸-5-일]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.41)을 사용하여 전술한 일반과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 백색 고체로 수득하였다.

<3129>

수율: 49.9%, Rf(디클로로메탄/메탄올 90/10):0.4

<3130>

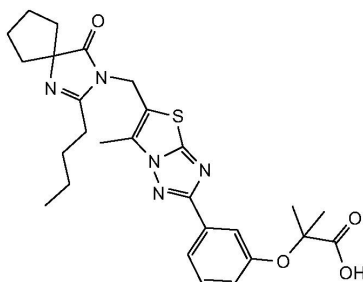
MP: 110°C, IR:  $\nu$  CO: 1728  $\text{cm}^{-1}$

<3131>

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.85 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.38 (m, 2H); 1.52-1.67 (m, 10H); 1.83 (m, 6H); 2.52 (m, 2H); 2.58 (s, 3H); 4.93 (s, 2H); 6.91 (d, 2H, J=9Hz); 7.95 (d, 2H, J=9Hz); 13.13 (s, 1H).

<3132>

**화합물 93:** 2-부틸-1-[[2-[(3-(1-카복시-1,1-디메틸메틸옥시)페닐]-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸-5-일]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<3133>

<3134>

2-부틸-1-[[2-[(3-(1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸옥시)페닐]-6-메틸-티아졸로[3,2-b][1,2,4]트리아졸-5-일]메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.42)을 사용하여 전술한 일반과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 백색 고체로 수득하였다.

<3135>

수율: 61.7%, Rf(디클로로메탄/메탄올 90/10):0.3

<3136>

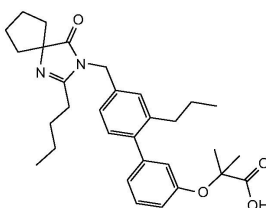
MP: 145°C, IR:  $\nu$  CO: 1725  $\text{cm}^{-1}$

<3137>

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.84 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.32 (m, 2H); 1.56 (m, 10H); 1.81 (m, 6H); 2.50 (m, 2H); 2.58 (s, 3H); 4.92 (s, 2H); 6.94 (m, 1H); 7.33 (m, 1H); 7.55 (m, 1H); 7.63 (d, 1H, J=7.6Hz).

<3138>

**화합물 94:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-3-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<3139>

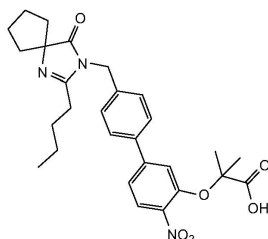
<3140> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-2-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.43)을 사용하여 전술한 일반과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 디클로로메탄/메탄올 98/2). 산물은 백색 고체로 수득하였다.

<3141> 수율: 71%, Rf(디클로로메탄/메탄올 90/10):0.5

<3142> MP: 59°C, IR:  $\nu$  CO: 1731  $\text{cm}^{-1}$

<3143> NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.76-0.86 (m, 6H); 1.22-1.63 (m, 12H); 1.92-2.04 (m, 8H); 2.42-2.56 (m, 4H); 4.72 (s, 2H); 6.87-7.04 (m, 4H); 7.04 (s, 1H); 7.14 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.27 (m, 1H); 8.68 (s, 1H). MS (ESI): 503 (M+H)

<3144> **화합물 95:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-4'-니트로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<3145>

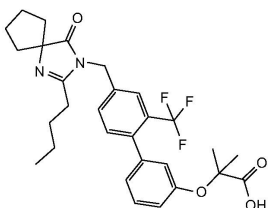
<3146> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-4'-니트로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.44)을 사용하여 전술한 일반과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 디클로로메탄/메탄올 98/2). 산물은 황색 고체로 수득하였다.

<3147> 수율: 77%, Rf(디클로로메탄/메탄올 90/10):0.4

<3148> MP < 50°C, IR:  $\nu$  CO: 1734  $\text{cm}^{-1}$

<3149> NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.74 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.15-1.29 (m, 2H); 1.45-1.57 (m, 2H); 1.71 (s, 6H); 1.84-1.99 (m, 8H); 2.40-2.46 (m, 2H); 4.73 (s, 2H); 7.19-7.22 (m, 3H); 7.29 (s, 1H); 7.49 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.85 (d, 1H, J=8.4Hz); 10.11 (s, 1H). MS (ESI): 508 (M+H)

<3150> **화합물 96:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-3-트리플루오로메틸-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<3151>

<3152> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-3-트리플루오로메틸바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.45)을 사용하여 전술한 일반과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 디클로로메탄/메탄올 98/2). 산물은 백색 고체로 수득하였다.

<3153> 수율: 80%, Rf(디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.54

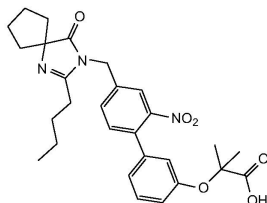
<3154> MP: 90°C, IR:  $\nu$  CO: 1735  $\text{cm}^{-1}$

<3155> NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.77 (t, 3H, J=8Hz); 1.21-1.30 (m, 2H); 1.42-1.49 (m, 8H); 1.66-1.84 (m, 8H); 2.36-2.39 (m, 2H); 4.83 (s, 2H); 6.73 (s, 1H); 6.87-6.89 (m, 2H); 7.31 (m, 1H); 7.37-7.45 (m, 2H); 7.59 (s, 1H); 13.15 (s, 1H).



<3156> MS (ESI): 531 (M+H)

<3157> **화합물 97:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-3-니트로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<3158>

<3159> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-3-니트로-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.46)을 사용하여 전술한 일반과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 디클로로메탄/메탄올 90/10). 산물은 황색 고체로 수득하였다.

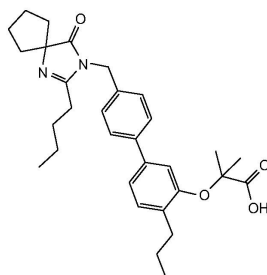
<3160> 수율: 82%, Rf(디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.54

<3161> MP: 101°C, IR:  $\nu$  CO: 1731  $\text{cm}^{-1}$

<3162> NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.82 (t, 3H, J=6.8Hz); 1.26-1.33 (m, 2H); 1.52 (m, 8H); 1.69-1.86 (m, 8H); 2.39-2.44 (m, 2H); 4.85 (s, 2H); 6.75 (s, 1H); 7.88-7.98 (m, 2H); 7.35 (m, 1H); 7.52-7.58 (m, 2H); 7.80 (s, 1H); 13.25 (s, 1H).

<3163> MS (ESI): 508 (M+H)

<3164> **화합물 98:** 2-부틸-1-[(3'-((1-카복시-1,1-디메틸메틸)옥시)-4'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<3165>

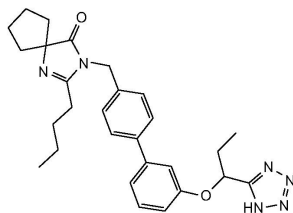
<3166> 2-부틸-1-[(3'-((1-에톡시카보닐-1,1-디메틸메틸)옥시)-4'-프로필-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.47)을 사용하여 전술한 일반과정(방법 15A)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 디클로로메탄/메탄올 95/5). 산물은 백색 고체로 수득하였다.

<3167> 수율: 78%, Rf(디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.8

<3168> MP: 74°C, IR:  $\nu$  CO: 1731  $\text{cm}^{-1}$

<3169> NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.72 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.98 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.11-1.26 (m, 2H); 1.42-1.54 (m, 2H); 1.54-1.70 (m, 2H); 1.66 (s, 6H); 1.84-2.98 (m, 8H); 2.36-2.42 (m, 2H); 2.60-2.65 (m, 2H); 4.68 (s, 2H); 7.02 (d, 1H); 7.07-7.20 (m, 4H); 7.43 (d, 2H, J=8.2Hz). MS (ESI): 505 (M+H)

<3170> **화합물 99:** 2-부틸-1-[(3'-((1-(테트라졸-5-일)-1-에틸메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온



<3171>

<3172>

2-부틸-1-[(3'-((1-(1-벤질옥시메틸테트라졸-5-일)-1-에틸메틸)옥시)-바이페닐-4-일)메틸]-4-스피로사이클로펜틸-1H-이미다졸-5(4H)-온(실시예 14.48)을 사용하여 전술한 일반과정(방법 15F)에 따라 제조하였다. 산물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다(용출 디클로로메탄/메탄올 90/10). 산물은 백색 고체로 수득하였다.

<3173>

수율: 93%, Rf(디클로로메탄/메탄올 90/10): 0.2

<3174>

MP: 76°C, IR:  $\nu$  CO: 1633  $\text{cm}^{-1}$

<3175>

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.74 (t, 3H, J=7Hz); 1.08 (t, 3H, J=7Hz); 1.18-1.27 (m, 2H); 1.42-1.51 (m, 2H); 1.90-2.04 (m, 8H); 2.10-2.25 (m, 2H); 2.30-2.36 (m, 2H); 4.70 (s, 2H); 5.69 (t, 1H, J=7Hz); 6.85 (d, 1H, J=7.3Hz); 7.09 (m, 5H); 7.43 (d, 2H, J=7.8Hz); 10.40 (s, 1H). MS (ESI): 485 (M-H)

<3176>

**실시예 16. 본 발명에 따른 화합물의 PPAR 활성화 성질의 생체의 평가**

<3177>

본 발명에 따른 화합물의 PPAR 활성화 성질을 생체외에서 평가하였다.

<3178>

**원리**

<3179>

PPAR 활성화는 원숭이 신장 피브로블라스트 라인(COS-7)을 사용하여, 효모 Gal4 전사인자의 DNA 결합 도메인 및 상이한 PPARs의 리간드에 대한 결합 도메인으로 구성된 키메라의 전사 활성을 측정함으로써, 생체외 평가되었다. 화합물들은 Gal4-PPAR  $\alpha$ ,  $\gamma$  및  $\delta$  키메라에 대해 0.01 내지 100  $\mu\text{M}$  용량으로 테스트되었다.

<3180>

**프로토콜**

<3181>

**세포 배양**

<3182>

ATCC (American type culture collection)로부터 COS-7 세포를 입수하여, 10%(v/v) 소태아혈청, 100U/ml 페니실린(Gibco, Paisley, UK) 및 2mM의 L-글루타민(Gibco, Paisley, UK) 보충 DMEM 배지에서 배양하였다. 세포들을 5%  $\text{CO}_2$ 를 함유하는 습성 대기에서 37°C에서 인큐베이션하였다.

<3183>

**트랜스펙션에 사용되는 플라스미드에 대한 설명**

<3184>

플라스미드 Gal4(RE)\_TkpGL3, pGal4-hPPAR  $\alpha$ , pGal4-hPPAR  $\gamma$ , pGal4-hPPAR  $\delta$  및 pGal4- $\phi$ 는 문헌에 잘 기술되어 있다(Raspe E *et al.*, 1999). 이들 구축체 pGal4-hPPAR  $\alpha$ , pGal4-hPPAR  $\gamma$ , 및 pGal4-hPPAR  $\delta$ 는 인간 PPAR  $\alpha$ , PPAR  $\gamma$  및 PPAR  $\delta$  핵 수용체의 DEF 도메인에 해당하고 PCR로 증폭된 DNA 단편을 pGal4- $\phi$  벡터내에 클로닝하여 수득하였다.

<3185>

**트랜스펙션**

<3186>

현탁액내 COS-7 세포를 1/10 비율의 pGal4-PPAR / Gal4(RE)\_TkpGL3로 10% 소태아혈청 존재하에 웰당 150 ng의 DNA로 트랜스펙션하였다. 상기 세포를 96-웰 플레이트에 위치시키고 ( $4 \times 10^4$  세포/웰), 이후 24시간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 테스트 화합물로의 활성화는 혈청이 없는 매질내에서 24시간 동안 37°C에서 수행되었다. 실험이 끝났을 때, 세포들을 용해시키고 Steady-Lite<sup>TM</sup> HTS (Perkin Elmer) 또는 Steady Glow 루시퍼라제 키트 (Promega)를 제조자 지시대로 사용하여 루시퍼라제 활성을 측정하였다.

<3187>

**결과**

<3188>

**실시예 16.1 용량에 따른 pGal4-hPPAR( $\alpha$  /  $\gamma$  /  $\delta$ )의 트랜스활성화**

<3189>

본 발명에 따른 화합물을 3 PPAR 아이소형에 대해 0.01 내지 100  $\mu\text{M}$  용량에서 테스트하였다. 수득된 결과를 도 1a에 자세히 나타내었다.

- <3190> pGal4-hPPAR로 트랜스팩션되고 본 발명에 따른 화합물로 처리된 세포들에서는 현저하며 용량-의존적인 루시퍼라제 활성 증대가 나타났다.
- <3191> 도 1a는 이러한 용량 의존적인 특이적 친화 특성을 보여준다. 예컨대 화합물 1은 hPPAR  $\alpha$ 에 대해 3  $\mu$ M의 EC50, hPPAR  $\gamma$ 에 대해 8  $\mu$ M의 EC50을 가지며, 화합물 21은 hPPAR  $\alpha$ 에 대해 0.6  $\mu$ M의 EC50, hPPAR  $\gamma$ 에 대해 1  $\mu$ M의 EC50을 가진다.
- <3192> 도 1b는 hPPAR  $\alpha$  및 hPPAR  $\gamma$ 에 대한 본 발명에 따른 화합물의 EC50을 도시한 것이다. EC50이 낮을 수록 본 발명에 따른 화합물의 수용체 친화력은 더 높다. 놀랍게도 본 발명에 따른 화합물은 PPAR에 결합하며 높은 친화성으로 이들을 활성화한다. 어떤 화합물(예, 화합물 1)은 두 PPAR 아이소형을 활성화하며, 반면 다른 화합물은 이들 중 하나만을 활성화한다(예, 화합물 25는 오직 hPPAR  $\alpha$  만을 활성화한다).
- <3193> **결론**
- <3194> 이상의 결과들은 본 발명에 따른 화합물이 hPPAR  $\alpha$  및/또는 hPPAR  $\gamma$ 와 결합하고 상당한 정도로 활성화시킴을 보여준다. 본 발명에 따른 화합물에 의해 성취되는 트랜스활성화 수준은 다양하며 테스트된 화합물의 구조 및 PPAR 서브타입에 의존한다.
- <3195> **실시예 17. 본 발명에 따른 화합물 및 안지오텐신 II AT1 수용체간의 결합에 대한 생체의 평가**
- <3196> **원리**
- <3197> 제시된 결과는 시중에서 현재 판매되고 있는 항고혈압제의 기저 타겟인 안지오텐신 II AT1 수용체에 대한 본 발명에 따른 화합물의 특이적 결합을 보여준다. IC50는 대조 분자(사랄라신)의 결합 50%를 저해하는데 필요한 본 발명에 따른 화합물의 농도를 의미한다. IC50이 낮을수록 AT1 수용체에 대한 화합물의 친화성이 강하다.
- <3198> **프로토콜**
- <3199> 결합 테스트는 CEREP (Celle L'Evescault, France (86))에서 Bergsma *et al.* (Bergsma DJ *et al.*, 1992)프로토콜에 따라 수행되었다: 결합은 인간 AT1 수용체를 발현하는 재조합 CHO 세포상에서 수행되었다. 대조 화합물은 [<sup>125</sup>I][Sar1,Ile<sup>8</sup>]-ATII 0.05 nM이었다. 프로토콜은 37°C에서 60분간 인큐베이션하는 것으로 구성되었다. 신틸레이션 계수에 의해 측정되었다.
- <3200> **결과**
- <3201> **실시예 17.1 용량에 따른 인간 안지오텐신 II AT1 수용체에 대한 본 발명 화합물의 결합**
- <3202> 인간 안지오텐신 II AT1 수용체에 대해 본 발명에 따른 화합물을 0.001 내지 10  $\mu$ M의 용량에서 테스트하였다.
- <3203> 인간 안지오텐신 II AT1 수용체에 대해 본 발명의 화합물은 상당한 용량의존적인 결합 증대를 나타낸다. 도 2는 인간 안지오텐신 II AT1 수용체에 대한 본 발명에 따른 화합물의 IC50 (50% 저해 농도)를 보여준다. IC50가 낮을 수록 AT1 수용체에 대한 화합물의 친화성은 더 높다.
- <3204> **결론**
- <3205> 이상의 결과들은 본 발명에 따른 화합물이 인간 안지오텐신 II AT1 수용체에 상당하게 용량-의존적으로 결합함을 보여준다. 본 발명에 따른 화합물의 결합 수준은 다양하며 화합물 기의 성질에 의존한다(예, L1, L2, R1, R2, E 등의 기의 성질에 따라).
- <3206> **실시예 18. 안지오텐신 II AT1 수용체에 대한 본 발명에 따른 화합물의 길항 효과에 대한 엑스 비보 평가**
- <3207> **원리**
- <3208> 개시된 결과는 안지오텐신 II AT1 수용체에 대한 본 발명에 따른 화합물의 활성을 보여준다. 이러한 활성은 작용제 또는 길항제이며 분리된 기관에서 엑스 비보로 평가되었다. 작용 활성은 조직 수축에 해당한다. 길항 활성은 조직 확장에 해당한다.
- <3209> **프로토콜**
- <3210> 상기 엑스 비보 테스트는 Pendleton *et al.* (Pendleton RG *et al.*, 1989)에 기초한 프로토콜에 따라 CEREP (Celle L'Evescault, France (86))에서 수행되었다.

<3211> 내피가 손상되지 않은 토끼 가슴대동맥 링을 하기 조성(mM):NaCl 118.0, KCl 4.7, MgSO<sub>4</sub> 1.2, CaCl<sub>2</sub> 2.5, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, NaHCO<sub>3</sub> 25.0, 및 글루코스 11.0 (pH 7.4)의 산소화된 생리적 식염수를 함유하고 예열된(37℃) 기관용 배쓰 (95% O<sub>2</sub> 및 5% CO<sub>2</sub>)에 현탁시켰다.

<3212> 베렉스트라민(1 μM), 프로프라놀롤(1 μM), 피릴라민(1 μM), 아트로핀(1 μM), 메티세지드(1 μM) 및 캡토프릴(0.1 μM)을 모두 사용하여 각각 α-아드레날린성, β-아드레날린성, 히스타민성 H1 무스카린성 및 5-HT<sub>2</sub> 수용체를 차단하고 펩티드 분해를 방지하도록 시험에 수행되었다. 모든 조직은 등적 긴장 리코딩(isometric tension recording)에 적절한 힘 센서에 결합하였다. 4g의 휴식 긴장으로 신장된 후 60분간 안정화되었다. 안정화동안 수회 세척하고 긴장을 조정하였다. 실험은 8개 조직 배쓰를 갖는 분리 기관의 반-자동 시스템 및 멀티채널 데이터 애크지션으로 수행되었다.

<3213> 작용제 활성(Agonist activity)

<3214> 조직은 대조 작용제(안지오텐신 II 0.003 μM)의 최대농도 이하의 농도에 노출시켜 반응을 검증하고 대조 수축 반응을 수득하였다.

<3215> 수회 세척하고 기저 톤을 회복한 후, 본 발명에 따른 화합물 또는 동일한 작용제를 농도를 증가시켜 조직에 노출하였다. 상이한 농도를 누적적으로 가하고, 각각을 안정한 반응에 도달할때까지 최대 30분간 조직과 접촉하도록 두었다. 작용제 타입 반응(수축)이 등록되는 경우, 대조 길항제(사랄라신 0.01 μM)를 본 발명에 따른 화합물의 최대 농도에 대해 테스트하여 반응에서 AT1 수용체가 관여하는 것을 확인하였다.

<3216> 길항제 활성(Antagonist activity)

<3217> 조직은 대조 작용제(안지오텐신 II 0.003 μM)의 최대농도 이하의 농도에 노출시켜 반응을 검증하고 대조 수축 반응을 수득하였다.

<3218> 안지오텐신 II에 의해 유도된 수축이 안정화된 후, 본 발명에 따른 화합물 또는 대조 길항제(사랄라신)의 농도를 증가시키며 누적적으로 가하였다. 각 농도는 안정한 반응이 보일때 까지 조직과 접촉하도록 하였으며, 최대 30분간 두었다.

<3219> 본 발명에 따른 화합물의 안지오텐신 II에 의해 유도된 수축에 대한 저해 효과는 AT1 수용체에 대한 길항 활성을 의미한다.

<3220> 결과

<3221> 개시된 결과(퍼센트로 표시)는 토끼 가슴대동맥에서 인간 안지오텐신 II AT1 수용체의 작용제 및 길항제로서 테스트된 본 발명에 따른 화합물 1, 21, 53 및 80 의 효과를 보여준다. 측정된 파라미터는 각 화합물 농도에 의해 유도된 긴장의 최대 변화이다. 결과는 안지오텐신 II에 대한 대조 반응의 퍼센트로 표현된다. 비-처리 조직에서, 화합물 1, 21, 53 및 80은 수축을 유도하지 않는다. 안지오텐신 II에 미리 노출된 조직에서는 본 발명에 따른 화합물 1, 21, 53 및 80은 대조 작용제의 수축 반응에 대해 저해 효과를 나타낸다.

<3222> 따라서 상기 결과는 본 발명에 따른 화합물이 인간 안지오텐신 II AT1 수용체에 대해 작용제 성질을 나타내지 않으며(도 3a), 본 발명에 따른 화합물은 용량-의존적 방식으로 인간 AT1 안지오텐신 II 수용체 길항제임을 보여준다(도 3b).

<3223> 결론

<3224> 본 발명에 따른 화합물은 놀랍게도 인간 안지오텐신 II AT1 수용체에 대해 길항제 활성을 나타낸다.

<3225> **실시예 19. 본 발명에 따른 화합물의 아포 E2/E2 마우스에 대한 지질 저하 성질 및 HDL-콜레스테롤 합성 자극 성질의 생체내 평가**

<3226> 원리

<3227> 본 발명에 따른 화합물을 고지혈증 E2/E2 마우스에 처치한 후, 혈장 지질 및 간에서의 PPAR 타겟 유전자의 유전자 발현을 분석함으로써, 본 발명 화합물의 지질저하 효과를 생체내 평가하였다.

<3228> 사용된 쥐 모델은 인간 아포지질단백 E 아이소형 E2를 갖는 형질전환 마우스인 아포 E2/E2 마우스이다(Sullivan PM et al., 1998). 아포지질단백은 저밀도 및 초저밀도 지질단백(LDL-VLDL)의 구성성분으로 인간에서 3개의 아이소형 E2, E3, 및 E4로 존재한다. E2 형은 아미노산 위치 158에 영향을 미치는 돌연변이를 나타내어, LDL 수용

체에 대한 이 단백질의 친화성을 매우 약화시킨다. 따라서 VLDL 소실이 거의 존재하지 않는다. 이후 저-밀도 지질단백의 축적이 타입 III로 알려져 있는 혼합 고지혈증과 함께 발생한다(고 콜레스테롤 및 트리글리세라이드 수준).

<3229> PPAR $\alpha$ 는 지질의 수송(아포 AI, 아포 AII 및 아포 CIII와 같은 아포지질단백, FAT와 같은 막 수송체) 및 지질의 이화(ACO, CPT-I 또는 CPT-II, 지방산  $\beta$ -산화 효소)에 관련된 유전자 발현을 조절한다. 따라서 PPAR $\alpha$  활성화제의 처치는 쥐 뿐 아니라 인간에서 순환 트리글리세라이드 수준의 감소를 초래한다. 본 발명에 따른 화합물을 처치한 후 혈장 지질 수준을 측정함으로써 본 발명에 따른 화합물의 PPAR 작용제 성질 및 지질저하효과를 평가할 수 있다.

<3230> 생체외에서 미리 측정된 PPAR $\alpha$ 의 작용제 성질은 간에서 PPAR $\alpha$  조절하에서 직접 타겟 유전자의 과잉 발현을 초래한다. 본 실험에서 연구된 유전자는 ACO(아실 코-엔자임 A 옥시다제, 지방산  $\beta$ -산화 기전에서의 핵심 효소), 아포 CIII (지질 대사에 관련된 아포지질단백) 및 PDK-4 (피루베이트 데하이드로게나제 키나제 아이소형 4, 당 대사에 관련된 효소)이다.

<3231> 또한 PPAR $\gamma$  작용제를 동물에 처치할 경우, 백색 지방 조직에서, 직접 PPAR 조절하에 있는 타겟 유전자의 과잉-발현이 초래된다: 본 실험에서 연구된 유전자는 PEPCK(포스포에놀피루베이트 카복시키나제, 글루코신생 효소)이다.

<3232> 본 발명에 따른 화합물을 처치한 후 PPAR 타겟 유전자의 전사활성을 측정함으로써, 본 발명에 따른 화합물의 지질저하 효과에 관한 정보를 얻을 수 있다.

### <3233> 프로토콜

#### <3234> 동물처치

<3235> 아포 E2/E2 형질전환마우스들은  $20\pm3^{\circ}\text{C}$ 의 일정 온도에서 12시간/12시간 광/암 사이클하에서 보존되었다. 1주간의 적응기간이 지난후, 마우스의 체중을 측정하고, 실험전 측정된 체중 및 혈장 지질 수준이 고르게 분포하도록 5 마리씩 군을 나누었다. 테스트 화합물을 카복시메틸셀룰로스(시그마 C4888)에 현탁시키고 경-위 튜브(intra-gastric tube)를 사용하여 1일 1회 7일간 선택한 용량으로 투여하였다. 동물들은 음식과 물에 자유롭게 접근할 수 있도록 하였다. 실험이 끝났을 때, 동물을 4시간 절식후 마취시키고, 항응고제(EDTA)를 사용하여 혈액 샘플을 취하고, 체중을 재후 안락사시켰다. 3000 회전/분의 속도로 20분간 원심분리하여 혈장을 수득하였다. 샘플을  $+4^{\circ}\text{C}$ 에서 보관하였다.

<3236> 간 및 부고환 지방 조직 샘플을 적출하여 액체 질소내에서 냉동시킨 후 이후 분석을 위해  $-80^{\circ}\text{C}$ 에서 보관하였다.

#### <3237> 혈장 지질의 측정

<3238> 혈장 지질 농도(전체 콜레스테롤 및 트리글리세라이드)는 제조자 지시에 따라 효소 분석법(bioMerieux-Lyon-France)으로 측정하였다.

#### <3239> 혈장 지질단백 분획에서의 콜레스테롤 분포 분석

<3240> 혈장의 상이한 지질분획(VLDL, LDL, HDL)을 겔 여과 크로마토그래피로 분리하였다. 각 분획에서의 콜레스테롤 농도를 제조자 지시에 따라 효소 분석법(bioMerieux-Lyon-France)으로 측정하였다.

#### <3241> 정량적 RT-PCR에 의한 유전자 발현 분석

#### <3242> 간 조직

<3246> NucleoSpin<sup>®</sup> 96 RNA 키트(Macherey Nagel, Hoerd, France)를 제조자 지시에 따라 사용하여 간 단편으로부터 전체 RNA를 추출하였다.

<3247> 이후  $1\mu\text{g}$ 의 전체 RNA (리보그린 RNA 정량 키트(Molecular Probes)를 사용하여 정량)를 1X 버퍼 (시그마),



1.5mM의 DTT, 0.18mM의 dNTPs (Promega), 200ng의 pdN6 (Amersham), 30U의 RNase 저해제 (Sigma), 및 1 $\mu$ l의 MMLV-RT (Sigma)를 함유하는 용액내에 전체 20 $\mu$ l 부피가 되도록 넣고 37℃에서 1시간 반응시켜 cDNA로 역전사하였다.

#### <3248> 지방 조직

<3249> 지방조직의 전체 RNA를 구아니딘 티오시아네이트를 사용하는 방법으로 조직 단편에서 추출하였다. 조직을 간단히 5mL의 용해 버퍼(구아니딘 티오시아네이트4M, EDTA pH8 10 mM, Tris HCl pH 7.5 50 mM 및 b-머캅토에탄올 1.4%)내에서 폴리트론을 사용하여 균일화하였다. 층을 분리하게 위해 500  $\mu$ M의 소듐 아세테이트 2M pH4, 5 mL의 페놀 및 2 mL의 클로로포름/이소아밀알콜(49:1)혼합물을 첨가하였다. 원심분리후 수층을 수거하고 이소프로판올 존재하에 RNA를 침전시켰다. 두번째 침전후, RNA를 70도 에탄올로 세척하고, 건조한 후 RNase가 없는 일부피의 물에 다시 현탁시켰다. 이후 정제/DNase I 처리 단계를 NucleoSpin<sup>®</sup> 96 RNA 키트(Macherey-Nagel)를 제조자 지시대로 사용하여 수행하였다.

<3250> 1  $\mu$ g의 전체 RNA (리보그린 RNA 정량키트(Molecular Probes)로 정량)을 버퍼 1X (Sigma), 1.5 mM의 DTT, 0.18 mM의dNTPs (Promega), 200 ng의 pdN6 (Amersham), 30U의 RNase 저해제 (Sigma) 및 1  $\mu$ l의 MMLV-RT (Sigma)을 함유하는 전체 20 $\mu$ l 내에서 37℃에서 1시간 동안 반응하여 cDNA로 역전사하였다.

<3251> PCR 정량 시험은 MyiQ Single-Color 실시간 PCR 검출 시스템(Biorad, Marnes-la-Coquette, France)을 사용하고, iQ SYBR Green Supermix키트를 제조자 지시에 따라 사용하며, 96-웰 플레이트내 혼성화 온도 55℃에서 5 $\mu$ l의 희석 역전사용액으로 수행하였다. 연구된 유전자를 위해 사용된 특이적 프라이머쌍은 하기와 같다:

<3252> ● PDK4: 센스 프라이머: 5'-TACTCCACTGCTCCAACACCTG-3' (서열 번호: 1) 및 안티센스 프라이머 5'-GTTCTTCGGTTCCTGCTG-3'(서열 번호: 2)

<3253> ● ACO: 센스 프라이머: 5'-GAAGCCAGCGTTACGAGGTG-3' (서열번호: 3) 및 안티센스 프라이머 5'-TGGAGTCTTGGGACGGTG-3'(서열번호: 4)

<3254> ● ApoCIII: 센스 프라이머: 5'-CTCTTGCTCTCCTGGCATC-3'(서열번호: 5) 및 안티센스 프라이머 5'-GCATCCTGGACCGTCTTGA-3'(서열번호: 6)

<3255> ● PEPCCK: 센스 프라이머: 5'-AAGGAAAACGCCTGAACCT-3' (서열 번호: 11) 및 안티센스 프라이머 5'-GTAAGGGAGGTCGGTGTGA-3'(SEQ ID NO: 12).

<3256> 양 경우 모두(간 조직 및 지방 조직), 방출된 형광의 양은 반응 초기에 존재하고 PCR 동안 증폭된 cDNA 양에 직접적으로 비례한다. 연구된 각 타겟에 대해, 일정 범위의 용액이 수  $\mu$ l의 상이한 역-전사 용액으로 이루어진 연속적인 혼합물에 대해 수행되었다. 상기 범위의 PCR 용액에 대한 포인트로부터 얻어진 효율 곡선을 사용하여 각 타겟의 상대적인 발현 수준이 측정되었다.

<3257> 이후 관심 유전자의 발현 수준을 하기 대조 유전자들의 발현 수준에 대해 정규화하였다.

<3258> - 간조직에서, 36B4 (특이적 프라이머: 센스 프라이머: 5'-CATGCTCAACATCTCCCTTCTCC-3' (서열번호: 15) 및 안티센스 프라이머: 5'-GGGAAGGTGTAATCCGTCTCCACAG-3'(서열번호: 16)),

<3259> - 지방조직에서, 18S(특이적 프라이머: 센스 프라이머: 5'-CGGACACGGACAGGATTGACAG-3'(서열번호: 17) 및 안티센스 프라이머: 5'-AATCTCGGGTGGCTGAACGC-3'(서열번호: 18)).

<3260> 유도 인자, 즉 상대적인 시그널(본 발명에 따른 화합물에 의해 유도된) 및 대조군에서 획득된 상대값의 평균간의 비율을 산출하였다. 유도 인자가 높을 수록 화합물은 유전자 발현을 더 많이 촉진한다. 최종 결과를 각 실험군에서 얻은 유도값의 평균으로 나타내었다.

#### <3261> 결과

##### <3262> 혈장 지질의 측정

<3263> 도 4a 및 4b, 5a 및 5c에 대한 결과는 화합물 1을 25, 50, 100 및 200 mpk로, 또는 화합물 21을 10, 30 또는 100 mpk로 7일간 처리한 후 전체 콜레스테롤 및 트리글리세라이드 수준의 현저한 용량-의존적 감소를 보여준다.

<3264> 도 5b는 화합물 21을 7일간 처리하는 것이 VLDL 및 LDL 분획의 감소 및 HDL-콜레스테롤 분획의 증가를 포함하는 지질단백 분획에서의 콜레스테롤 분포의 변화를 초래함을 보여준다.

- <3265> 정량적 RT-PCR에 의한 유전자 발현 분석
- <3266> 도 4c, 4d, 5d 및 5e에 도시한 결과는 본 발명에 따른 화합물이 PDK4 코딩유전자의 간에서의 발현의 상당한 증가 및 ACO 코딩유전자의 간발현 증가를 유도함을 보여준다. 도 4e에 개시된 결과는 본 발명에 따른 화합물이 APOCIII의 간에서의 발현의 상당한 감소를 유발함을 보여준다. 도 4f는 본 발명에 따른 화합물이 지방 조직에서 PEPCCK 코딩 유전자의 발현을 상당히 그리고 용량-의존적으로 증가시킴을 보여준다.
- <3267> 결론
- <3268> 본 발명에 따른 화합물은 지질저하효과를 가지며, 혈장 콜레스테롤 및 트리글리세라이드 수준을 감소시킨다. 또한 본 발명에 따른 화합물은 몸에 유익한 HDL 콜레스테롤 분획을 증가시킨다. 또한 본 발명에 따른 화합물은 지질 및 당대사에 관련된 효소를 코딩하는 유전자의 조절자이다. 이러한 생체내 결과는 본 발명에 따른 화합물의 고지혈증과 같은 주요 질환에 대한 치료적 효과를 입증한다.
- <3269> **실시예 20. 본 발명에 따른 화합물의 db/db 마우스에 대한 항당뇨 성질 및 지질저하 성질의 생체내 평가**
- <3270> 원리
- <3271> 본 발명에 따른 화합물을 경구 투여한 후 혈장 지질을 분석하고, 혈장 글루코스와 인슐린 수준을 측정하고, PPAR 타겟 유전자의 유전자 발현을 분석함으로써 본 발명에 따른 화합물의 인슐린 내성 및 지질저하효과를 생체내 평가하였다. 이러한 테스트들은 db/db 마우스에서 수행되었다.
- <3272> 프로토콜
- <3273> 동물 처치
- <3274> 암컷 db/db 마우스들은  $20 \pm 3^\circ\text{C}$ 의 일정 온도에서 12시간/12시간 광/암 사이클하에서 보존되었다. 1주간의 적응기간이 지난후, 마우스의 체중을 측정하고, 실험 전 측정된 체중 및 혈장 지질 수준이 고르게 분포하도록 8마리씩 군을 나누었다. 테스트 화합물을 카복시메틸셀룰로스(시그마 C4888)에 현탁시키고 경-위 튜브를 사용하여 1일 1회 28일간 선택한 용량으로 투여하였다. 동물들은 음식과 물에 자유롭게 접근할 수 있도록 하였다(표준 식사). 실험 중 음식을 섭취하고 체중 증가를 기록하였다. 실험이 끝났을 때, 동물을 4시간 절식후 마취시키고, 항응고제(EDTA)를 사용하여 혈액 샘플을 취하고, 체중을 잔후 안락사시켰다. 3000 회전/분의 속도로 20분간 원심분리하여 혈장을 수득하였다. 샘플을  $+4^\circ\text{C}$ 에서 보관하였다.
- <3275> 간 조직 및 지방 부고환 조직 샘플을 적출하여 바로 액체 질소내에서 냉동시킨 후 이후 분석을 위해  $-80^\circ\text{C}$ 에서 보관하였다.
- <3276> 혈장 지질의 측정
- <3277> 혈장 지질 농도(전체 콜레스테롤 및 트리글리세라이드)는 제조자 지시에 따라 효소 분석법(bioMerieux-Lyon-France)에 의해 측정되었다.
- <3278> 혈당 및 인슐린 측정
- <3279> 쥐 혈장 글루코스는 글루코스 RTU 키트(Biomerieux)를 사용하여 효소-비색법에 의해 측정하였다. 글루코스는 글루코스 옥시다제의 작용에 의해 글루콘산으로 전환된다; 상기 반응은 하이드로젠 퍼옥사이드를 방출한다. 하이드로젠 퍼옥사이드는 트린더 반응에 의해 측정하며, 상기 반응은 페놀 및 아미노-4-안티피린의 존재하에 퍼옥시다제의 작용에 의해 물 및 착색 산물, 퀴논이민을 생성시킨다. 퀴논이민에 의한 색 강도는 샘플내 존재하는 글루코스 양과 비례한다.
- <3280> 쥐 인슐린은 ELISA법에 의해 측정되었다(INSKRO20키트 사용, Crystal chem사 제공). 마이크로플레이트를 쥐 항-인슐린 항체로 코팅하였다. 이후 인슐린을 분석할 혈청을 상기 플레이트에 위치시켰다. 귀니피그 항-인슐린 항체를 사용하여 마우스 인슐린 및 항-인슐린 단클론 항체에 의해 형성된 복합체를 인식하였다. 최종적으로 퍼옥시다제로 라벨한 항-귀니피그 항체를 가하고 귀니피그 항-인슐린 항체와 결합시켰다. OPD (오르토 페닐 디아민)효소 기질을 추가하여 비색 반응을 수행하였다. 색의 강도는 샘플내 존재하는 인슐린의 양과 비례한다.
- <3281> 정량적 RT-PCR에 의한 유전자 발현 분석
- <3282> 간 조직
- <3283> NucleoSpin<sup>®</sup> 96 RNA 키트 (Macherey Nagel, Hoerd, France)를 제조자 지시에 따라 사용하여 간 단편으로부터

전체 RNA를 추출하였다.

### <3284> 지방부고환조직

<3285> 지방 조직의 전체 RNA는 구아니딘 티오시아네이트를 사용하는 방법으로 조직 단편으로부터 추출하였다. 조직들은 5mL의 용해 버퍼(구아니딘 티오시아네이트4M, EDTA pH8 10 mM, Tris HCl pH 7.5 50 mM 및 b-머캅토에탄올 1.4%)내에서 폴리트론을 사용하여 잠시 균일화되었다. 층을 분리하기 위해 500  $\mu$ M의 소듐 아세테이트 2M pH4, 5 mL의 페놀 및 2 mL의 클로로포름/이소아밀 알콜 혼합물(49:1)을 가했다. 원심분리후, 수층을 수거하고 이소프로판올을 존재하에 RNA를 침전시켰다. 두번째 침전 후, RNA를 70도 에탄올로 세척하고, 건조하고, 다시 1 부피의 RNase가 없는 물에 현탁시켰다. RNA의 정제/DNase I 처리를 제조사 지시에 따라 NucleoSpin<sup>®</sup> 96 RNA 키트 (Macherey-Nagel)를 사용하여 수행하였다.

<3286> 이후 1  $\mu$ g의 전체 RNA(분광계로 정량)를 1X 버퍼 (Sigma), 1.5mM의 DTT, 0.18mM의 dNTPs (Promega), 200ng의 pdN6 (Amersham), 30U의 RNase 저해제 (Sigma) 및 1  $\mu$ L의 MMLV-RT (Sigma)를 함유하는 용액에 전체 20 $\mu$ L 부피가 되게 넣고 37°C에서 1시간 반응시켜 cDNA로 역전사하였다.

<3287> PCR 정량 시험은 MyiQ Single-Color 실시간 PCR 검출 시스템(Biorad, Marnes-la-Coquette, France)을 사용하고, iQ SYBR Green Supermix 키트를 제조사 지시에 따라 사용하며, 96-웰 플레이트에서 혼성화 온도 55°C에서 5  $\mu$ L의 희석 역전사 용액내에서 수행되었다. 연구된 유전자를 위해 사용된 특이적 프라이머 쌍은 하기와 같다:

<3288> ● PDK4: 센스 프라이머: 5'-TACTCCACTGCTCCAACACCTG-3' (서열번호 : 1) 및 안티센스 프라이머 5'-GTTCTTCGGTTCCTGCTTG-3'(서열번호: 2)

<3289> ● CPT1b: 센스 프라이머: 5'-GGACTGAGACTGTGCGTTCCTG-3' (서열번호: 7) 및 안티센스 프라이머: 5'-AGTGCTGGCGGATGTGGTT-3'(서열번호: 8)

<3290> ● ApoCIII: 센스 프라이머: 5'-CTCTTGGCTCTCCTGGCATC-3' (서열번호: 5) 및 안티센스 프라이머: 5'-CGATCCTGGACCGTCTTGGA-3'(서열번호: 6)

<3291> ● Fgb: 센스 프라이머: 5'-AAGAAGATGGTGGTGGCTGGTG-3' (서열번호: 9) 및 안티센스 프라이머 5'-GGGACTATTGCTGTGGGAAG-3'(서열번호: 10)

<3292> ● PEPCK: 센스 프라이머: 5'-AAGGAAACGCCTTGAACCT-3' (서열번호: 11) 및 안티센스 프라이머 5'-GTAAGGGAGGTGCGTGTGA-3'(서열번호: 12).

<3293> 방출되는 형광량은 반응시작시 존재하며 PCR 동안 증폭되는 cDNA양에 직접적으로 비례한다. 연구된 각 타겟에 대해, 일정 범위의 용액이 수  $\mu$ L의 상이한 역-전사 용액으로 이루어진 연속적인 혼합물에 대해 수행되었다. 상기 범위의 PCR 용액에 대한 포인트로부터 얻어진 효율 곡선을 사용하여 각 타겟의 상대적인 발현 수준이 측정되었다.

<3294> 이후 관심 유전자의 발현 수준은 간조직에서는 대조 유전자 36B4 (특이적 프라이머: 센스 프라이머: 5'-CATGCTCAACATCTCCCCCTTCTCC-3' (서열번호: 15) 및 안티센스 프라이머: 5'-GGGAAGGTGTAATCCGTCTCCACAG-3'(서열번호: 16)의 발현수준에 대해, 지방 조직에서는 대조 유전자 18S(특이적 프라이머: 센스 프라이머: 5'-CGGACACGGACAGGATTGACAG-3'(서열번호: 17) 및 안티센스 프라이머: 5'-AATCTCGGGTGGCTGAACGC-3'(서열번호: 18)에 대해 정규화하였다. 각 샘플에 대한 유도 인자를 산출하였다. 유도 인자가 높을 수록, 화합물은 더 많이 유전자 발현을 촉진한다. 최종 결과는 각 실험군에 대해 얻어진 유도값의 평균으로 나타내었다.

### <3295> 결과

#### <3296> 혈장 지질의 측정

<3297> 도 6a 및 6b, 7a 및 7b는 화합물 1을 10, 30 또는 100 mpk로, 그리고 화합물 21 을 100 mpk로 28일간 처치후 수득된 혈장 트리글리세라이드 및 자유 지방산 수준을 대조 동물에서 얻어진 수준과 비교하여 도시한 것이다. 예기치않게, 본 발명의 화합물을 처치함으로써 트리글리세라이드 및 자유 지방산의 수준이 상당히, 그리고 용량-의존적으로 경감하였다.

#### <3298> 혈당 및 인슐린 측정

<3299> 도 6c, 6d, 7c 및 7d는 화합물 1을 10, 30 또는 100 mpk로, 화합물 21을 100 mpk로 28일간 처치한 후 혈장 글



루코스 및 인슐린 수준을 대조 동물에서 측정한 값과 비교하여 도시한 것이다. 예기치 않게, 본 발명에 따른 화합물의 처치에 의해 당혈증(glycemia) 및 인슐린혈증(insulinemia)는 현저히 경감되었다.

### <3300> 정량적 RT-PCR에 의한 유전자 발현 분석

<3301> 본 발명에 따른 화합물은 *생체내*에서 PPARs 타겟 유전자 발현의 조절자임이 밝혀졌다. 도 6e 내지 6h 및 7e 내지 7i 에 나타낸 바와 같이 화합물 1 및 2를 50 mpk로 28일간 db/db 마우스에 투여한 결과 간에서 PDK4 코딩 유전자 발현의 현저한 증가 (도 6e 및 7e) 및 CPT1b 코딩 유전자 발현의 증가(도 6f 및 7f) 및 ApoCIII 코딩 유전자 발현의 감소 (도 6g 및 7 g) 및 FBb 코딩 유전자 발현의 감소 (도 6h 및 도 7h)가 유발되었다. 또한 본 발명에 따른 화합물은 간에서의 PEPCK 발현을 상당히 증가시켰다.

<3302> 이러한 모든 유전자는 지질 및 당 대사, 항-염증 반응에 깊이 관련된 효소를 코딩한다. 이들의 발현이 본 발명에 따른 화합물에 의해 조절된다는 사실은 본 발명의 화합물들이 대사 질환의 치료에 매우 효과적임을 보여준다.

### <3303> 결론

<3304> 예기치않게 상기 실험 데이터는 본 발명에 따른 화합물들이 *생체내*에서 인슐린 민감성을 개선시키며, 또한 지질 저하 효과를 나타내는 것(혈장 트리글리세라이드 및 자유 지방 수준의 감소)을 보여주었다. 또한 상기 실험데이터는 본 발명에 따른 화합물이 지질 및 당대사 그리고 항-염증반응에 관련된 효소를 코딩하며 PPAR의 활성화에 의해 조절되는 유전자의 발현을 조정함을 보여주었다.

### <3305> 실시예 21. 래트에서의 본 발명에 따른 화합물의 안지오텐신 II 길항 성질의 생체내 평가(정맥 투여)

<3306> 본 발명에 따른 화합물의 안지오텐신 II 길항 성질을 위스타 타입의 정상혈압쥐에 정맥투여하여 *인 vivo* 평가하였다.

### <3307> 원리

<3308> 본 실험은 안지오텐신 II의 연속적인 정맥 투여에 의하거나(실시예 21.1) 또는 안지오텐신 II의 반복적인 정맥 투여에 의해(실시예 21.2) 고혈압이 유발된 위스타 래트에서 본 발명에 따른 화합물의 항-고혈압 효과를 보여주기 위한 것이다. 본 발명에 따른 화합물을 용량을 증가시켜 가며 동물에 처치하였다. 연구를 검증하기 위해 대조 동물에는 동일한 조건으로 운반체 또는 기준물질을 투여하였다.

### <3309> 실시예 21.1 래트에서의 본 발명에 따른 화합물의 안지오텐신 II 길항제 성질의 생체 내 평가(정맥 투여): 안지오텐신 II 관류하 동물 처치

#### <3310> 프로토콜

<3311> 위스타 래트(수컷, 200-250g, 5-6주령, CERJ)을 수술을 위해 펜토바비탈(50 mg/kg)로 마취시켰다. 카테타를 안지오텐신 II 관류를 위해 우측 목정맥에 위치시켰다. 본 발명에 따른 화합물을 위해 좌측 목정맥에 카테타를 설치하였다. 오토-실린저 세트를 사용하여 5 ml/시간 (운반체 NaCl 0.15M)으로 안지오텐신 II 관류를 100 ng/kg/분으로 시행하였다. 본 발명에 따른 화합물에 대한 운반체로는  $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$  (50 mM pH 9.6) 용액을 사용하였다. 동맥압은 카테타를 통해 경동맥내 있는 센서 세트로 측정하였다.

### <3312> 결과

<3313> 동물의 동맥압은 안지오텐신 II 관류가 제위치로 되기 전에, 기저 조건에서 수분동안 측정하였다. 평균 동맥압(P)는 mmHg로 나타내었으며 안정 플라투로 상승하였다. 안정화된 후 본 발명에 따른 화합물을 연속적으로 주입하였다. 실시간으로 파라미터를 측정하고 전 주입이 최대 효과에 도달할 때 주입을 수행하였다.

<3314> 안지오텐신 II 관류하에서, 화합물 1(도 8a) 및 화합물 21(도 8b)에 의해 측득된 결과에서 보인 바와 같이 본 발명에 따른 화합물은 상승된 용량에서는 안지오텐신 II에 대해 상당하고 용량-의존적인 방식으로 길항 효과를 나타내었다.

### <3315> 실시예 21.2 래트에서의 본 발명에 따른 화합물의 안지오텐신 II 길항 효과의 생체내 평가(정맥 투여): 안지오텐신 II의 반복 투여에 의한 동물 처치

#### <3316> 프로토콜

<3317> 위스타 래트(수컷, 200-250g, 5-6주령, CERJ)을 수술을 위해 펜토바비탈(50 mg/kg)로 마취시켰다. 안지오텐신

II 투여를 위해 우측 목정맥에 카테타를 설치하였다. 본 발명에 따른 화합물의 투여를 위해 좌측 목정맥에 카테타를 위치시켰다. 수동 실린저를 사용하여 실험자에 의해 예정된 간격으로 안지오텐신 II를 주사하였다.

#### <3318> 결과

<3319> 동물의 동맥압을 기저 조건에서 수분간 측정하고, 안지오텐신 II (50, 100 및 200 ng/kg)를 세번 연속적으로 주사하였다. 안지오텐신 II를 주사할 때마다, 평균 동맥압이 매우 일시적으로 증가하였다(mmHg로 표시). 본 발명에 따른 화합물을 이후 정맥주사한 후(20 mpk) 안지오텐신 II를 3번 주사하는 사이클을 반복하였다. 본 발명에 따른 화합물의 투여전 및 투여후 반응 범위를 비교함으로써 본 발명에 따른 화합물의 항-고혈압효과를 평가하였다.

<3320> 안지오텐신 II를 반복 투여하는 경우, 화합물 1에서 보인 바와 같이(도 8c), 본 발명에 따른 화합물은 단일 용량에서 안지오텐신 II에 대해 길항 효과를 나타내었다.

#### <3321> **실시예 22. 본 발명에 따른 화합물의 심장 보호 효과의 생체내 평가**

#### <3322> 원리

<3323> 두개의 이전 실시예(실시예 20 및 21)은 본 발명에 따른 화합물들이 최소한 두개의 약학적 성질을 생체내에서 가짐을 보여주었다: 안지오텐신 II 길항제 및 PPAR 작용제. 본 연구의 목적은 본 발명에 따른 분자의 주요 질환에 대한 치료적 효과를 측정하기 위함이다: 고지혈증을 수반하거나 수반하지 않는 동맥성 고혈압.

#### <3324> 프로토콜

#### <3325> 동물 처리

<3326> SHR 래트 (자발적 고혈압 쥐) (수컷, 300-320g, 16주령, Charles River France)를 20±3℃의 일정한 온도에서 12/12 시간의 광/암 사이클에 두었다. 시험할 본 발명에 따른 화합물을 카복시메틸셀룰로스(시그마 C4888)에 분산시키고 경-위튜브로 선택된 용량으로 1일 1회 14일간 동물에 투여하였다. 동물은 음식과 물에 자유롭게 접근하였다.

#### <3327> 동맥압 측정

<3328> 실험이 끝날 때, 5시간 절식후, 수술을 위해 펜토바비탈(50mg/kg)로 마취하였다. 헤파린 처리한 카테타를 경동맥내 위치시켜 동맥압을 측정하였다. 두번째 카테타를 목정맥에 위치시켜 안지오텐신 II를 투여하였다. 동맥압은 기저 톤에서 18분간 측정하고 기록하였다. 이 단계에서, 대조 동물의 평균 동맥압을 본 발명의 화합물을 투여한 동물과 비교하였다. 15분 후 안지오텐신 II (50 ng/kg)를 세번 연속적으로 정맥 투여하고, 본 발명에 따른 화합물로 처리된 동물의 안지오텐신 II에 대한 반응을 평가하였다.

<3329> 동맥압 측정이 끝난 후, 항응고제(EDTA)를 사용하여 혈액 샘플을 취한 후, 동물을 처사시켰다. 3000회전/분의 속도로 20분간 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 샘플을 +4℃에서 보관하였다.

<3330> 간 및 부고환 지방 조직 샘플을 취하고, 칭량한 후 바로 액체 질소에서 냉각한 후 추후 분석을 위해 -80℃에 보관하였다.

#### <3331> 지질 파라미터의 측정

<3332> 혈장 총 콜레스테롤, 트리글리세라이드, 자유지방산 및 글루코스 농도들을 효소 분석법을 사용하여(bioMerieux-Lyon-France and Wako-Japan) 제조자 지시에 따라 측정하였다. 인슐린 혈증은 ELISA법(크리스탈 챔 Inc-USA)을 제조자 지시에 따라 사용하여 측정하였다.

#### <3333> 정량적 RT-PCR에 의한 유전자 발현 분석

<3334> 전술한 과정(실시예 20)에 따라 정량적 RT-PCR에 의한 유전자 발현 분석을 시행하였다.

#### <3335> 결과

#### <3336> 지질 파라미터의 측정

<3337> 도 9는 화합물 1을 150mpk로 14일 투여후 트리글리세라이드 수준을 도시한 것이다. 혈장 트리글리세라이드 수준은 예기치 않게 상기 투여에 의해 감소되었다.

#### <3338> 동맥압의 측정

<3339> 안지오텐신 II의 반복적인 정맥 투여전

<3340> 만성적 처치후, 도 10a의 화합물 1을 150mpk로 투여한 경우에 보여지는 바와 같이 본 발명에 따른 화합물은 항 고혈압 효과를 나타낸다.

<3341> 안지오텐신II의 반복적인 정맥 투여후

<3342> 만성 처치 및 안지오텐신 II의 반복투여후, 본 발명에 따른 화합물은 안지오텐신 II에 대해 상당한 길항적 효과를 나타내며, 이는 화합물 1을 150 mpk(도 10b)로, 화합물 21(도 10c)을 100 mpk로 투여한 경우에서 확인된다: 안지오텐신 II에 의해 유발된 고혈압의 감소는 본 발명에 따른 화합물의 길항 효과를 입증한다.

<3343> 정량적 RT-PCR에 의한 유전자 발현 분석

<3344> 도 11a 및 11b에 도시한 바와 같이 본 발명에 따른 화합물은 ACO 및 PDK-4를 각각 코딩하는 유전자의 간발현을 상당히 증가시킨다.

<3345> 결론

<3346> 혈장 트리글리세라이드 수준의 감소는 본 발명에 따른 화합물의 지질저하효과를 입증한다. 또한 본 발명에 따른 화합물은 항고혈압 성질을 갖는다. 고혈압 래트에서 얻어진 이러한 생체내 결과는 본 발명에 따른 화합물의 고 지혈증 수반 또는 비수반 고혈압과 같은 주요 질환에 치료적 효과를 입증한다.

<3347> 실시예 23. 본 발명에 따른 화합물의 단핵구에서의 항-염증 성질의 생체외 평가

<3348> 원리

<3349> 본 발명에 따른 화합물의 항-염증효과는 24시간 동안 본 발명에 따른 화합물

<3350> 로 처리하고 동시에 PMA (포볼 12-미리스테이트 13-아세테이트, 세포내에서 염증반응을 촉진하며 마크로파지로의 분화를 촉진한다)로 자극시킨 THP1 단핵구에 의한 MCP1(단핵구 화학주성 단백질-1)의 분비를 측정함으로써 평가되었다. MCP-1가 적게 분비될 수록 본 발명에 따른 화합물은 염증 반응을 더 많이 저해한다.

<3351> 프로토콜

<3352> THP-1 세포 배양 및 처리

<3353> THP-1 인간 단핵구 라인(ATCC 공급원)은 25mM 헤페스 (Gibco; 42401-018), 1% 글루타민 (Gibco; 25030-24), 1% 페니실린/스트렙토마이신 (Biochrom AG; A 2213) 및 10% 탈보충 소태아혈청(SVF, Gibco; 26050-088)를 보충한 RPMI1640 배지에서 배양되었다.

<3354> 상기 세포를 24-웰 플레이트 (Primaria BD Falcon)에 870,000 세포/웰의 밀도로 넣고, 5 ng/ml의 포볼 12-미리스테이트 13-아세테이트 (PMA) 및 1μM의 본 발명에 따른 화합물 8의 존재하에 0.2% 소태아혈청을 함유하는 배양 배지내에서 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 본 발명에 따른 화합물을 디메틸설폭사이드 (DMSO, Fluka; 41640)에 녹였다. 본 발명에 따른 화합물의 효과를 DMSO 단독 효과와 비교하였다.

<3355> RNA 추출, 역전사 및 정량적 PCR

<3356> 처치후, 전체 RNA를 NucleoSpin<sup>®</sup> 96 RNA kit (Macherey Nagel, Hoerd, France)을 제조자 지시에 따라 사용하여 세포에서 추출하였다.

<3357> 이후 1 μg의 전체 RNA(분광계로 정량)를 1X 버퍼 (Sigma), 1.5mM의 DTT, 0.18mM의 dNTPs (Promega), 200ng의 pdN6 (Amersham), 30U의 RNase 저해제(Sigma) 및 1 μl의 MMLV-RT (Sigma)를 함유하는 용액에 전체 20μl 부피가 되게 넣고 37°C에서 1시간 반응시켜 cDNA로 역전사하였다.

<3358> PCR 정량 시험은 MyiQ Single-Color 실시간 PCR 검출 시스템(Biorad, Marnes-la-Coquette, France)을 사용하고, iQ SYBR Green Supermix 키트를 제조자지시에 따라 사용하며, 96-웰 플레이트에서 혼성화 온도 55°C에서 5 μl의 희석 역전사 용액내에서 수행되었다. 연구된 유전자를 위해 사용된 특이적 프라이머 쌍은 하기와 같다:

<3359> ● MCP1: 센스 프라이머: 5'-AGTCTTCGGAGTTTGGGTTG-3'(서열 번호: 13) 및 안티센스 프라이머: 5'-AGGAAGATCTCAGTCAGAGG-3'(서열 번호: 14)

<3360> 방출되는 형광량은 PCR로 증폭된 반응 시작시 존재하는 상보 DNA양에 직접적으로 비례한다. 연구된 각 타겟에

대해, 일정 범위의 용액이 수  $\mu\text{l}$ 의 상이한 역-전사 용액으로 이루어진 연속적인 혼합물에 대해 수행되었다. 상기 범위의 PCR 용액에 대한 포인트로부터 얻어진 효율 곡선을 사용하여 각 타겟의 상대적인 발현 수준이 측정되었다.

<3361> 이후 관심 유전자의 발현 수준은 간조직에서는 대조 유전자 36B4 (특이적 프라이머: 센스 프라이머: 5'-CATGCTCAACATCTCCCCCTTCTCC-3' (서열번호: 15) 및 안티센스 프라이머: 5'-GGGAAGGTGTAATCCGTCTCCACAG-3' (서열번호: 16))의 발현수준에 대해 정규화하였다.

<3362> 각 샘플에 대한 유도 인자를 산출하였다. 유도 인자가 높을 수록, 화합물은 더 많이 유전자 발현을 촉진한다. 최종 결과는 각 실험군에 대해 얻어진 유도값의 평균으로 나타내었다.

### <3363> 결과

<3364> 생체의 단핵구상에서, 본 발명에 따른 화합물은 항-염증 효과를 나타낸다. 도 12에 도시된 결과는 본 발명에 따른 화합물들이 10  $\mu\text{M}$ 의 농도에서 단핵구에 의한 MCP1 발현을 상당히 감소시킴을 보여준다.

### <3365> 결론

<3366> 예기치 않게, 상기 개시된 실험데이터는 본 발명에 따른 화합물들이 PMA에 의해 자극된 단핵구에 대해 항-염증 효과를 나타냄을 보여준다.

### <3367> 실시예 24. 내피 세포에서의 본 발명에 따른 화합물의 항-염증효과의 생체의 평가

#### <3368> 원리

<3369> 본 발명에 따른 화합물의 항-염증효과는 24시간 동안 본 발명에 따른 화합물로 처리하고 이후 LPS(세포내에서 염증 반응을 일으키는 리포폴리사카라이드)에 의해 자극된 인간 제대 정맥 내피세포(HUVEC)의 내피세포에서의 MCP1 (단핵구 화학주성 단백질-1), IL-8 (인터루킨 8) VCAM (혈관성 세포 부착 분자) 및 ICAM (세포내 부착 분자-1)의 분비를 측정함으로써, 평가되었다. 마커들이 적게 분비될 수록, 본 발명에 의한 화합물들은 염증반응을 더 많이 저해한다.

#### <3370> 프로토콜

##### <3371> HUVEC 세포의 배양 및 처리

<3372> 인간 제대 정맥의 내피세포(HUVEC, ATCC 공급원에서 수득)는 EGM SingleQuots (CAMBREX; CC-4133, 젠타마이신 및 소 뇌 추출물[BBE]을 추가하지 않음) 및 HE 보체(해파린 최종 0.1 g/L, [SIGMA; H3149], hECGS [인간 내피 세포 성장 인자, Becton Dickinson; 356006] 최종 0.03 g/L)을 보충한 EBM 배지 (Endothelial Basal Media, CAMBREX; CC-3121)에서 배양하였다.

<3373> 세포들을 24-웰 플레이트에 (BD Biosciences; Biocoat 356408) 50,000 세포수/웰의 밀도로 위치시키고, 37°C에서 5% CO<sub>2</sub>에서 24 시간 HE 보체가 없고, 10 내지 50  $\mu\text{M}$ 의 본 발명에 따른 화합물을 함유하는 배양 배지내에서 인큐베이션하였다. 본 발명에 따른 혼합물을 디메틸설폭사이드(DMSO, Fluka; 41640)에 녹였다. 본 발명에 따른 혼합물의 효과를 DMSO 단독 효과와 비교하였다.

##### <3374> 염증 마커 분비 측정

<3375> 처리 배지를 취해 하기 세트를 사용하여 마커 농도를 측정하였다:

<3376> - Elisa "인간 MCP-1 ELISA 세트"(BD OptEIA; 555179)를 제조자 지시에 따라 사용

<3377> - Elisa "인간 IL-8 ELISA 세트"(BD OptEIA; 555244)를 제조자 지시에 따라 사용

<3378> - Elisa "인간 VCAM-1 세트"(R&D Biosciences; DY809)를 제조자 지시에 따라 사용

<3379> - Elisa "인간 ICAM-1 세트"(R&D Biosciences; DY720)를 제조자 지시에 따라 사용.

<3380> 상기 마커를 플레이트상에 위치시키고 항-마커 항체로 특이적으로 인식하였다. 상기 항체 그 자체는 퍼옥사이드 라벨된 제2 항체에 의해 인식된다. 효소 반응에서 생성되는 색은 고정된 마커 양에 비례하며, 비색법에 의해 측정될 수 있다. 기지 농도를 대표하는 점들에 대해 측정하고, 각 샘플에서의 마커농도를 산출한다. 최종 결과를 각 실험군에서 수득된 유도 값의 평균으로 표시한다. 유도 인자, 즉 본 발명에 따른 화합물에 의해 유도된 시그널과 대조군에서 유발된 시그널간의 비율을 산출한다. 이 유도인자가 낮을 수록, 화합물은 분석된 마커의 분비

를 더 많이 저해한다.

### <3381> **결과**

<3382> 생체외 HUVEC에서 본 발명에 따른 화합물은 항-염증효과를 나타낸다. 도 13a, 13b, 13c, 13d에 나타낸 결과는 본 발명의 화합물들이 10 및 50  $\mu$ M에서 내피세포에 의한 염증 마커의 분비(MCP1, IL8, VCAM, ICAM)를 상당한 정도로 감소시킴을 보여준다.

### <3383> **결론**

<3384> 예기치않게, 상기 개시된 실험데이터는 본 발명에 따른 화합물들이 LPS에 의해 자극된 내피세포(HUVEC)에 대해 항-염증효과를 나타냄을 보여준다.

### <3385> **전체적인 결론**

<3386> 본 발명에 따른 화합물들은 지질 저하 효과를 가지며(혈장 콜레스테롤 및 트리글리세라이드 수준을 감소시킨다), 또한 항당뇨효과(혈장 글루코스 및 인슐린 수준을 감소시킨다)를 가진다. 또한 생체내에서, 본 발명에 따른 화합물은 동맥압을 감소시키는 성질을 갖는다.

<3387> 또한 본 발명에 따른 화합물은 항-염증효과를 갖는다.

<3388> 또한 본 발명에 따른 화합물은 지질 및 당 대사, 염증 반응에 특이적으로 관련된 효소를 코딩하는 유전자의 발현을 조절한다.

<3389> 이와 같은 생체내 및 생체외에서 얻어진 결과들은 본 발명의 화합물들이 고지혈증, 제2형 당뇨병 및 비만과 같은 주요 질환의 치료에 치료적 효과를 나타냄을 보여준다.

### <3390> **참고문헌**

<3391> Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, Qi N, Wang J, Avery MA and Kurtz TW, *Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR $\gamma$ -modulating activity*, Hypertension, **2004**, 43 (5), 993-1002

<3392> Bergsma DJ, Ellis C, Kumar C, Nuthulaganti P, Kersten H, Elshourbagy N, Griffin E, Stadel JM and Aiyar N, *Cloning and characterization of a human angiotensin II type 1 receptor*, Biochem Biophys Res Commun, **1992**, 183 (3), 989-95

<3393> Bernhart C, Breliere J, Clement J, Nisato D, Perreault P, Muneaux C and Muneaux Y, *N-substituted heterocyclic derivatives, their preparation and the pharmaceutical compositions in which they are present*, **1993**, (US 5270317),

<3394> Bernhart C, Perreaut P, Ferrari B, Muneaux Y, Assens J, Clement J, Haudricourt F, Muneaux C, Taillades J and Vignal M, *A new series of imidazolones: highly specific and potent nonpeptide AT1 angiotensin II receptor antagonists.*, J Med Chem, **1993**, 36 (22), 3371-80

<3395> Black SL, Jales AR, Brandt W, Lewis JW and Husbands SM, *The role of the side chain in determining relative delta- and kappa-affinity in C5'-substituted analogues of naltrindole*, J Med Chem, **2003**, 46 (2), 314-7

<3396> de Gasparo M, Inagami T, Wright JW and Unger T, *International Union of Pharmacology. XXIII. The Angiotensin II Receptors*, Pharmacol Rev, **2000**, 52 (3), 415-472

<3397> Denke MA, *Combination therapy*, J Manag Care Pharm, **2003**, 9 (1 Suppl), 17-9

<3398> Fox-Tucker J, *The Cardiovascular Market Outlook to 2010*, BUSINESS INSIGHTS REPORTS, **2005**, 1-174

<3399> International Atherosclerosis Society, *Harmonized Clinical Guidelines on Prevention of Atherosclerotic Vascular Disease*, **2003**,

<3400> Kintscher U, Lyon CJ and Law RE, *Angiotensin II, PPAR- $\gamma$  and atherosclerosis*, Front Biosci, **2004**, 9 359-69

<3401> Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung WJ, Ahn JY, Kim JA, Lee Y and Shin EK, *Additive beneficial effects of*



*fenofibrate combined with candesartan in the treatment of hypertriglyceridemic hypertensive patients*, Diabetes Care, **2006**, 29 (2), 195-201

<3402> Kota BP, Huang TH and Roufogalis BD, *An overview on biological mechanisms of PPARs*, Pharmacol Res, **2005**, 51 (2), 85-94

<3403> Kurtz TW, *Treating the metabolic syndrome: telmisartan as a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator*, Acta Diabetol, **2005**, 42 Suppl 1 S9-16

<3404> Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart JC and Staels B, *Sorting out the roles of PPARalpha in energy metabolism and vascular homeostasis*, J Clin Invest, **2006**, 116 (3), 571-580

<3405> McElwain S and Nelson J, *The preparation of orthoesters*, J Am Chem Soc, **1942**, 64 (8), 1825-27

<3406> Mensah M, *The Atlas of Heart Disease and Stroke*, **2004**,

<3407> Morphy R and Rankovic Z, *Designed multiple ligands. An emerging drug discovery paradigm*, J Med Chem, **2005**, 48 (21), 6523-43

<3408> Pendleton RG, Gessner G and Horner E, *Studies on inhibition of angiotensin II receptors in rabbit adrenal and aorta*, J Pharmacol Exp Ther, **1989**, 248 (2), 637-43

<3409> Raspe E, Madsen L, Lefebvre AM, Leitersdorf I, Gelman L, Peinado-Onsurbe J, Dallongeville J, Fruchart JC, Berge R and Staels B, *Modulation of rat liver apolipoprotein gene expression and serum lipid levels by tetradecylthioacetic acid (TTA) via PPARalpha activation*, J Lipid Res, **1999**, 40 (11), 2099-110

<3410> Sawyer JS, Schmittling EA, Palkowitz JA and Smith WJ, 3rd, *Synthesis of Diaryl Ethers, Diaryl Thioethers, and Diarylamines Mediated by Potassium Fluoride-Alumina and 18-Crown-6: Expansion of Scope and Utility(1)*, J Org Chem, **1998**, 63 (18), 6338-6343

<3411> Sullivan PM, Mezdoor H, Quarfordt SH and Maeda N, *Type III hyperlipoproteinemia and spontaneous atherosclerosis in mice resulting from gene replacement of mouse Apoe with human Apoe\*2*, J Clin Invest, **1998**, 102 (1), 130-5

<3412> Tsang JW, Schmied B, Nyfeler R and Goodman M, *Peptide sweeteners. 6. Structural studies on the C-terminal amino acid of L-aspartyl dipeptide sweeteners*, J Med Chem, **1984**, 27 (12), 1663-8

<3413> Vera T, Taylor M, Bohman Q, Flasch A, Roman RJ and Stec DE, *Fenofibrate prevents the development of angiotensin II-dependent hypertension in mice*, Hypertension, **2005**, 45 (4), 730-5

<3414> Zou Y, Wang Q, Tao F and Ding Z, *Palladium catalyzed Suzuki cross-coupling reaction in molten tetra-n-butylammonium bromide*, Chin J Chem, **2004**, 22 215-8

## 도면의 간단한 설명

### 약어

<523> - Cpd = 화합물

<524> - Ctrl = 대조

<525> - Ang. II = 안지오텐신 II

<526> - P = 동맥압

<527> - mpk = mg/kg/일

<528> - LDL-콜레스테롤 = 저밀도 지질단백 콜레스테롤

<529> - HDL-콜레스테롤 = 고밀도 지질단백 콜레스테롤

<530> - VLDL-콜레스테롤 = 초저밀도 지질단백 콜레스테롤

- <531> 도 1은 본 발명에 따른 화합물의 PPAR 활성화 성질을 *생체외* 평가한 것을 도시한 것으로, PPAR 활성화는 원숭이 신장 피브로블라스트 라인(COS-7)을 사용하여 *생체외* 평가하였으며, 효모 Gal4 전사인자의 DNA 결합 도메인 및 상이한 PPARs의 리간드에 대한 결합 도메인으로 구성된 키메라의 전사 활성을 측정함으로써 수행되었다. 화합물들은 Gal4-PPAR  $\alpha$ ,  $\gamma$  및  $\delta$  키메라에 대해 0.01 내지 100  $\mu$ M 용량으로 테스트하였다. 각 조건에 대해 유도 인자, 즉 화합물에 의해 유도된 발광과 대조에 의해 유도된 발광간의 비율을 측정하였다. 유도 인자가 높을 수록 화합물은 높은 PPAR 활성화 성질을 갖는다.
- <532> - 도 1a: 본 발명에 따른 화합물을 Gal4-PPAR  $\alpha$  및 Gal4-PPAR  $\gamma$  키메라에 대해 0.01내지 100  $\mu$ M 용량으로 테스트한 결과를 도시한 것이다.
- <533> - 도 1b: 본 발명에 따른 화합물의 PPAR  $\alpha$  및 Gal4-PPAR  $\gamma$  (인간 이소형)에 대한 EC50( $\mu$ M)를 도시한 것이며, EC50은 최대 효과의 50%가 얻어지는 화합물의 농도에 해당하고, EC50이 낮을 수록, 화합물의 수용체에 대한 친화력이 높다.
- <534> 도 2는 본 발명에 따른 화합물과 인간 안지오텐신 II AT1 수용체와의 결합을 *생체외* 평가한 것으로, 개시된 결과는 본 발명에 따른 화합물의 인간 안지오텐신 II AT1 수용체에의 특이적 결합을 반영한다. 특이적 결합은 전체결합과 과량의 라벨되지 않은 대조 리간드(사랄라신) 존재하에 측정된 비-특이적 결합간의 차에 해당한다. 방사성-라벨 분자의 치환은 본 발명에 따른 화합물의 각 용량에 대해 측정되었다. IC50은 대조 분자(사랄라신)의 결합을 50% 저해하는데 필요한 화합물의 농도이며, IC50이 낮을 수록 AT1 수용체에 대한 화합물의 친화력이 강하다.
- <535> 도 3a 및 3b는 본 발명에 따른 화합물의 안지오텐신 II AT1 수용체에 대한 길항 효과를 *엑스 비보*로 평가한 것으로, 개시된 결과(퍼센트로 표시)는 토끼 가슴 대동맥에서 인간 안지오텐신 II AT1 수용체의 작용제 또는 길항제로 테스트된 본 발명에 따른 화합물 1, 21, 53 및 80의 효과를 나타낸 것이다. 측정된 파라미터는 각 농도의 화합물에 의해 유도된 긴장의 최대 변화이며, 상기 결과는 안지오텐신 II에 대한 대조 반응의 퍼센트로 표시하였다.
- <536> - 도 3a: 0.3, 3 및 30  $\mu$ M에서의 본 발명에 따른 화합물의 작용제 효능을 도시한 것이다.
- <537> - 도 3b: 0.3, 3 및 30  $\mu$ M에서의 본 발명에 따른 화합물의 길항제 효능을 도시한 것이다.
- <538> 도 4a 내지 4f는 본 발명에 따른 화합물의 지질저하 작용을 *생체내* 평가한 것으로, 본 발명에 따른 화합물을 아포지질단백 E의 E2 아이소형을 갖는 인간화된 마우스(E2/E2 마우스)에서의 효과를 *생체내* 평가하였다. 본 발명에 따른 화합물을 7일간 경구 투여한 후에 고지혈 E2/E2 마우스의 전체 콜레스테롤, 트리글리세라이드 수준을 측정하였다. 수득된 파라미터를 대조 동물(본 발명에 따른 화합물을 처치하지 않은 동물)에서 수득한 것과 대조하였다: 측정된 차이는 본 발명에 따른 화합물의 체중 및 지질저하에 대한 효과를 보여준다.
- <539> - 도 4a: 화합물 1을 25, 50, 100 및 200 mpk로 7일 처치한 후 혈장 콜레스테롤 수준을 도시한 것이다.
- <540> - 도 4b: 화합물 1을 25, 50, 100 및 200 mpk로 8일 처치한 후 혈장 트리글리세라이드 수준을 도시한 것이다.
- <541> 본 발명에 따른 화합물의 효능을 간 및 부고환 조직에서 지질 및/또는 당 대사에 관련된 유전자 발현을 측정하여 평가하였다. 각 유전자에 대한 발현 수준은 대조 유전자(간 조직에 대해서는 36B4, 부고환 조직에 대해서는 18S)의 발현수준에 대해 정규화하였다. 이후 유도 인자 즉 상대적인 시그널(본 발명에 따른 화합물에 의해 유도된) 및 대조군에서 수득된 상대값의 평균간의 비율을 산출하였다. 유도 인자가 높을 수록 화합물은 간 유전자 발현을 더 많이 촉진한다. 최종 결과를 각 실험군에서 얻은 유도값의 평균으로 나타내었다.
- <542> - 도 4c: 화합물 1을 4가지 용량(25, 50, 100 및 200 mpk)으로 투여하고 7일 후, E2/E2 마우스의 간 조직내 PDK4(피루베이트 데하이드로게나제 키나제의 아이소형 4)의 발현을 도시한 것이다.
- <543> - 도 4d: 화합물 1을 4가지 용량(25, 50, 100 및 200 mpk)으로 투여하고 7일 후, E2/E2 마우스의 간 조직내 ACO (아실-CoA 옥시다제)의 발현을 도시한 것이다.
- <544> - 도 4e: 화합물 1을 4가지 용량(25, 50, 100 및 200 mpk)으로 투여하고 7일 후, E2/E2 마우스의 간 조직내 ApoCIII (아포지질단백 C3)의 발현을 도시한 것이다.
- <545> - 도 4f: 화합물 1을 4가지 용량(25, 50, 100 및 200 mpk)으로 투여하고 7일 후, E2/E2 마우스의 간 조직내 PEPCK (포스포에놀피루베이트 카복실키나제)의 발현을 도시한 것이다.

- <546> 도 5a 내지 5e는 아포E2/E2 마우스에서 본 발명에 따른 화합물의 지질저하 작용을 *생체내* 평가한 것으로, 본 발명에 따른 화합물을 아포지질단백 E의 E2 아이소형을 갖는 인간화된 마우스(E2/E2 마우스)에서의 효과를 *생체내* 평가하였다. 본 발명에 따른 화합물을 7일간 경구 투여한 후에 고지혈 E2/E2 마우스의 전체 콜레스테롤, 트리글리세라이드 수준을 측정하였다. 수득된 파라미터를 대조 동물(본 발명에 따른 화합물을 처치하지 않은 동물)에서 수득한 것과 대조하였다: 측정된 차이는 본 발명에 따른 화합물의 체중 및 지질저하에 대한 효과를 보여준다.
- <547> - 도 5a: 화합물 21을 10, 30 및 100 mpk로 7일 처치한 후 혈장 콜레스테롤 수준을 도시한 것이다.
- <548> - 도 5b: 화합물 21을 10, 30 및 100 mpk로 7일 처치한 후 상이한 혈장 지질단백 분획에서 콜레스테롤의 분포를 도시한 것이다.
- <549> - 도 5c: 화합물 21을 10, 30 및 100 mpk로 7일 처치한 후 혈장 트리글리세라이드 수준을 도시한 것이다.
- <550> 본 발명에 따른 화합물의 효능을 간에서 지질 및/또는 당 대사, 에너지 소모(energy dissipation) 및 항-염증 반응에 관련된 유전자 발현을 측정하여 평가하였다. 각 유전자에 대한 발현 수준은 대조 36B4 유전자의 발현수준에 대해 정규화하였다. 이후 유도 인자 즉 상대적인 시그널(본 발명에 따른 화합물에 의해 유도된) 및 대조군에서 수득된 상대값의 평균간의 비율을 산출하였다. 유도 인자가 높을 수록 화합물은 간 유전자 발현을 더 많이 촉진한다. 최종 결과를 각 실험군에서 얻은 유도값의 평균으로 나타내었다.
- <551> - 도 5d: 화합물 21을 10, 30 및 100 mpk로 7일 처치한 후, E2/E2 마우스의 간 조직내 PDK4(피루베이트 데하이드로게나제 키나제의 아이소형 4)의 발현을 도시한 것이다.
- <552> - 도 5e: 화합물 21을 10, 30 및 100 mpk로 7일 처치한 후, E2/E2 마우스의 간 조직내 ACO (아실-CoA 옥시다제)의 발현을 도시한 것이다.
- <553> 도 6a 내지 6h는 본 발명에 따른 화합물의 db/db 마우스에 대한 항당뇨 성질 및 지질 저하 성질을 *생체내* 평가한 것이다. 본 발명에 따른 화합물을 28일간 경구 투여한 후 총 콜레스테롤, 트리글리세라이드 및 혈장 글루코스 및 인슐린 수준을 측정하여 본 발명에 따른 화합물의 효과를 *생체내* 평가하였다. 수득된 파라미터를 대조 동물(본 발명에 따른 화합물을 처치하지 않은 동물)에서 수득한 것과 대조하였다: 측정된 차이는 본 발명에 따른 화합물의 지질저하효과 및 인슐린 저항에 대한 효과를 보여준다.
- <554> - 도 6a: 화합물 1을 10, 30 및 100 mpk로 28일 처치 후 혈장 트리글리세라이드 수준을 도시한 것이다.
- <555> - 도 6b: 화합물 1을 10, 30 및 100 mpk로 28일 처치 후 혈장 지질 수준을 도시한 것이다.
- <556> - 도 6c: 화합물 1을 10, 30 및 100 mpk로 28일 처치 후 혈당을 도시한 것이다.
- <557> - 도 6d: 화합물 1을 10, 30 및 100 mpk로 28일 처치 후 혈중 인슐린 수준을 도시한 것이다.
- <558> 또한 본 발명에 따른 화합물의 효능을 간 조직에서 지질 및/또는 당 대사, 에너지 소모 및 항-염증 반응에 관련된 유전자 발현을 측정하여 평가하였다. 각 유전자 발현 수준은 대조 유전자 36B4의 발현수준에 대해 정규화하였다. 유도 인자 즉 상대적인 시그널(본 발명에 따른 화합물에 의해 유도된) 및 대조군에서 수득된 상대값의 평균간의 비율을 산출하였다. 유도 인자가 높을 수록 화합물은 유전자 발현을 더 많이 촉진한다. 최종 결과를 각 실험군에서 얻은 유도값의 평균으로 나타내었다.
- <559> - 도 6e: 화합물 1을 10, 30 및 100 mpk로 투여하고 28일 후, db/db 마우스의 간 조직내 PDK4(피루베이트 데하이드로게나제 키나제의 아이소형 4)의 발현을 도시한 것이다.
- <560> - 도 6f: 화합물 1을 10, 30 및 100 mpk로 투여하고 28일 후, db/db 마우스의 간 조직내 CPT1b(카르니틴 팔미토일 트랜스퍼라제 1b)의 발현을 도시한 것이다.
- <561> - 도 6g: 화합물 1을 10, 30 및 100 mpk로 투여하고 28일 후, db/db 마우스의 간 조직내 ApoCIII (아포지질단백 C3)의 발현을 도시한 것이다.
- <562> - 도 6h: 화합물 1을 10, 30 및 100 mpk로 투여하고 28일 후, db/db 마우스의 간 조직내 FGB(피브리노겐 베타 사슬)의 발현을 도시한 것이다.
- <563> 도 7a 내지 7i는 본 발명에 따른 화합물의 지질 저하 성질을 *생체내* 평가한 것이다. 본 발명에 따른 화합물을 28일간 경구 투여한 후 혈장 콜레스테롤, 트리글리세라이드 및 혈장 글루코스 및 인슐린 수준을 측정하여 본 발



명에 따른 화합물의 효과를 db/db 마우스에서 *생체내* 평가하였다. 수득된 파라미터를 대조 동물(본 발명에 따른 화합물을 처리하지 않은 동물)에서 수득한 것과 대조하였다: 측정된 차이는 본 발명에 따른 화합물의 지질저하 효과 및 인슐린 저항에 대한 효과를 보여준다.

<564> - 도 7a: 화합물 21을 100 mpk로 28일 처리 후 혈장 트리글리세라이드 수준을 도시한 것이다.

<565> - 도 7b: 화합물 21을 100 mpk로 28일 처리 후 혈장 지질 수준을 도시한 것이다.

<566> - 도 7c: 화합물 21을 100 mpk로 28일 처리 후 혈당을 도시한 것이다.

<567> - 도 7d: 화합물 21을 100 mpk로 28일 처리 후 혈중 인슐린 수준을 도시한 것이다.

<568> 또한 본 발명에 따른 화합물의 효능을 간 및 지방 부고환 조직에서 지질 및/또는 당 대사, 에너지 소모 및 항-염증 반응에 관련된 유전자 발현을 측정하여 평가하였다. 각 유전자 발현 수준은 대조 유전자(간 조직에 대해서는 36B4, 부고환 조직에 대해서는 18S)의 발현수준에 대해 정규화하였다. 유도 인자 즉 상대적인 시그널(본 발명에 따른 화합물에 의해 유도된) 및 대조군에서 수득된 상대값의 평균간의 비율을 산출하였다. 유도 인자가 높을수록 화합물은 유전자 발현을 더 많이 촉진한다. 최종 결과를 각 실험군에서 얻은 유도값의 평균으로 나타내었다.

<569> - 도 7e: 화합물 21을 100 mpk로 투여하고 28일 후, db/db 마우스의 간 조직내 PDK4(피루베이트 데하이드로게나제 키나제의 아이소형 4)의 발현을 도시한 것이다.

<570> - 도 7f: 화합물 21을 100 mpk로 투여하고 28일 후, db/db 마우스의 간 조직내 CPT1b(카르니틴 팔미토일 트랜스퍼라제 1b)의 발현을 도시한 것이다.

<571> - 도 7g: 화합물 21을 100 mpk로 투여하고 28일 후, db/db 마우스의 간 조직내 ApoCIII (아포지질단백 C3)의 발현을 도시한 것이다.

<572> - 도 7h: 화합물 21을 100 mpk로 투여하고 28일 후, db/db 마우스의 간 조직내 FGB(피브리노겐 베타 사슬)의 발현을 도시한 것이다.

<573> - 도 7i: 화합물 21을 100 mpk로 투여하고 28일 후, db/db 마우스의 지방 부고환 조직내 PEPCK(포스포에놀피루베이트 카복시키나제)의 발현을 도시한 것이다.

<574> 도 8a 내지 8b는 쥐에서의 본 발명에 따른 화합물의 안지오텐신 II 길항성질을 *생체내* 평가한 것이다.

<575> - 도 8a: 안지오텐신 II 관류 및 화합물 1(1, 3, 10 및 30 mpk)로 정맥 처리한 윈스타 래트의 동맥압(P)을 나타낸 것이며, 상기 결과는(mm Hg로 표시)는 본 발명에 따른 화합물을 특정 용량으로 투여한 후 측정된 동맥압을 표시한다.

<576> - 도 8b: 안지오텐신 II 관류 및 화합물 21(1, 3, 10 및 30 mpk)로 정맥 처리한 윈스타 래트의 동맥압(P)을 나타낸 것이며, 상기 결과는(mm Hg로 표시)는 본 발명에 따른 화합물을 특정 용량으로 투여한 후 측정된 동맥압을 표시한다.

<577> - 도 8c: 반복된 안지오텐신 II(50, 100 및 200 ng/kg) 투여 및 화합물 1(20 mpk)로 정맥 처리한 윈스타 래트의 동맥압( $\Delta$ P)의 차이를 측정하여 나타낸 것이다. 상기 결과는(mm Hg로 표시)는 기저압 및 안지오텐신 II 정맥 투여후 측정된 압력(일시적인 고혈압)과 본 발명에 따른 화합물을 20 mpk로 정맥 투여한 후 측정된 압력간의 동맥압 차이를 나타낸 것이다.

<578> 도 9, 10 및 11은 본 발명에 따른 화합물의 심장 보호 성질을 *생체내* 평가한 것이다.

<579> - 도 9: 화합물 1을 150 mpk로 14일 처리 후 혈장 트리글리세라이드 수준을 도시한 것이다. 측정된 수준은 대조 동물(본 발명의 화합물을 처리하지 않은 동물)에서 얻은 값과 대조하였으며, 측정된 차이는 본 발명에 따른 화합물의 지질저하효과를 보여준다.

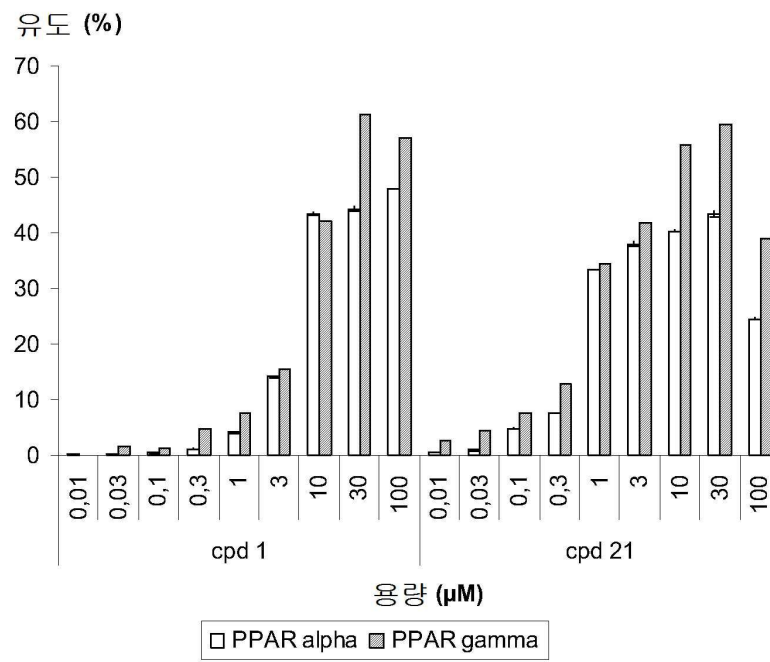
<580> - 도 10a: 안지오텐신 II (50 ng/kg) 의 반복 투여전에, 화합물 1(150 mpk)로 14일간 투여한 SHR 래트의 동맥압(P)을 나타낸 것이며, 상기 결과는(mm Hg로 표시)는 처리 14일 후 측정된 동맥압이다.

<581> - 도 10b: 안지오텐신 II (50 ng/kg)를 세번 연속하여 정맥 투여한 후, 화합물 1(150 mpk)로 14일간 투여한 SHR 래트의 동맥압( $\Delta$ P) 차이를 나타낸 것이며, 상기 결과는(mm Hg로 표시)는 기저압 및 안지오텐신 II 정맥 투여후 측정된 압력(일시적인 고혈압)과의 측정된 동맥압 차이를 나타낸 것이다.

- <582> - 도 10c: 안지오텐신 II (50 ng/kg)를 세번 연속하여 정맥 투여한 후, 화합물 21(100 mpk)로 14일간 투여한 SHR 래트의 동맥압( $\Delta P$ ) 차이를 나타낸 것이며, 상기 결과는(mm Hg로 표시)는 기저압 및 안지오텐신 II 정맥 투여후 측정된 압력(일시적인 고혈압)과의 측정된 동맥압 차이를 나타낸 것이다.
- <583> - 도 11a: 화합물 1을 150 mpk로 투여하고 14일 후, SHR 래트의 간 조직내 ACO 발현을 도시한 것이다.
- <584> - 도 11b: 화합물 1을 150 mpk로 투여하고 14일 후, SHR 래트의 간 조직내 PDK4의 발현을 도시한 것이다.
- <585> 각 유전자 발현 수준을 측정하고, 대조 36B4 유전자의 발현수준에 대해 정규화하였다. 유도 인자 즉 상대적인 시그널(본 발명에 따른 화합물에 의해 유도된) 및 대조군에서 수득된 상대값의 평균간의 비율을 산출하였다. 유도 인자가 높을 수록 화합물은 유전자 발현을 더 많이 촉진한다. 최종 결과를 각 실험군에서 얻은 유도값의 평균으로 나타내었다.
- <586> 도 12는 본 발명에 따른 화합물을 처리하고 PMA로 자극한 단핵구에 의한 MCP1 분비를 측정함으로써 본 발명 화합물의 항-염증 성질을 *생체외* 평가한 것을 도시한 것이다. 본 발명에 따른 화합물의 항-염증효과는 24시간 동안 본 발명에 따른 화합물로 처리하고 동시에 PMA (포볼 12-미리스테이트 13-아세테이트, 세포내에서 염증 반응을 촉진하며 매크로파지로의 분화를 촉진한다)로 자극시킨 THP1 단핵구에 의한 MCP1 (단핵구 화학주성 단백질-1)의 분비를 측정함으로써 평가되었다. MCP-1가 적게 분비될 수록 본 발명에 따른 화합물은 염증 반응을 더 많이 저해한다.
- <587> 도 12: 본 발명에 따른 화합물 10  $\mu M$ 을 처리하고 24시간 후, THP1 단핵구에서의 MCP1 (단핵구 화학주성 단백질-1)의 분비를 도시한 것이다.
- <588> 도 13은 본 발명에 따른 화합물을 처리하고 LPS로 자극한 HUVEC(인간 제대 정맥 내피 세포)에 의한 MCP1, IL8, VCAM 및 ICAM 분비를 측정함으로써 본 발명 화합물의 항-염증 성질을 *생체외* 평가한 것을 도시한 것이다. 본 발명에 따른 화합물의 항-염증효과는 24시간 동안 LPS 1  $\mu g/\mu l$ (리포폴리사카라이드로서 세포의 염증을 유발한다)로 자극시킨 HUVEC(인간 제대 정맥 내피 세포)에 의한 MCP1 (단핵구 화학주성 단백질-1), IL8(인터루킨 8), VCAM(혈관 세포 흡착 분자) 및 ICAM(세포간 세포 흡착 분자)의 분비를 측정함으로써 평가되었다. 염증 마커가 적게 분비될 수록 본 발명에 따른 화합물은 염증 반응을 더 많이 저해한다.
- <589> 도 13a: 본 발명에 따른 화합물 10  $\mu M$ 을 처리하고 24시간 후, HUVEC에서의 MCP1의 분비를 도시한 것이다.
- <590> 도 13b: 본 발명에 따른 화합물 10 및 50  $\mu M$ 을 처리하고 24시간 후, HUVEC에서의 IL8의 분비를 도시한 것이다.
- <591> 도 13c: 본 발명에 따른 화합물 10 및 50  $\mu M$ 을 처리하고 24시간 후, HUVEC에서의 VCAM의 분비를 도시한 것이다.
- <592> 도 13d: 본 발명에 따른 화합물 10 및 50  $\mu M$ 을 처리하고 24시간 후, HUVEC에서의 ICAM의 분비를 도시한 것이다.
- <593> 통계분석
- <594> 상이한 약리학적 테스트의 통계 연구는 변수의 단변량 분석(ANOVA)으로 수행되었다. 결과는 파라미터 p 값에 따라 대조군에 대해 표시되었다:  $p < 0.05$ (\*로 표시);  $p < 0.01$ (\*\*로 표시);  $p < 0.001$ (\*\*\*로 표시).

도면

도면1a



도면1b

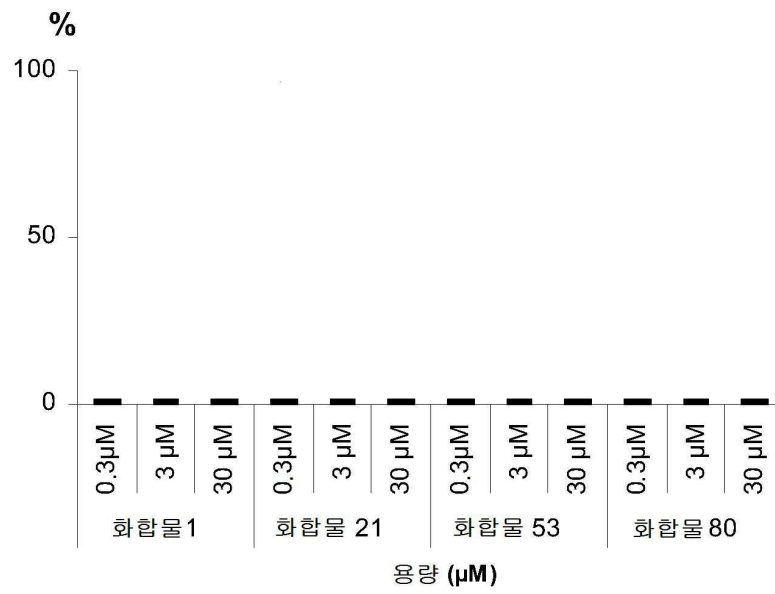
화합물	EC50 (μM)	
	hPPARalpha	hPPARgamma
1	2.98	4.83
2	9.85	8.56
4	6.54	>50
6	>50	3.59
9	>50	16.62
11	12.88	12.89
12	0.02	3.26
14	>50	3.44
19	>50	5.96
21	0.50	1.28
22	0.07	0.42
23	3.32	4.82
25	7.04	
27	27.10	3.97
28	11.35	9.58
30	1.85	2.54
31	6.56	4.10
32	10.48	2.74
33	0.90	0.74
34	3.52	4.33
35	1.85	3.69
36	0.70	0.52
37	0.71	0.40
38	1.03	3.11
39	1.65	1.69
40	4.51	6.26
41	10.62	5.17
42	2.25	1.72
43	0.36	0.65
44	1.32	1.13
45	3.50	1.68
46	0.59	0.61
47	0.48	0.33
48	2.21	0.48
49	10.36	3.40
50	1.82	1.24
51	3.19	1.04
52	7.79	5.19
53	11.14	10.18
54	2.53	3.13
55	0.31	2.40
56	>50	11.69
57	5.67	6.82
58	1.35	2.28
59	1.03	5.52
60	0.23	0.42

61	0.75	0.59
62	1.68	1.37
63	11.98	15.60
64	>50	18.31
65	33.07	14.00
68	3.82	3.13
69	11.90	7.62
70	13.81	4.41
71	6.57	1.18
72	0.42	0.29
73	0.50	0.21
74	0.49	3.41
75	11.85	>50
76	0.15	3.91
77	4.01	2.73
78	0.49	3.36
79	15.00	12.68
80	0.03	1.60
81	0.38	0.85
82	9.12	5.11
83	4.19	8.04
84	14.84	13.93
85	0.56	2.91
86	0.18	2.79
87	0.50	3.58
88	8.14	2.22
90	3.01	20.06

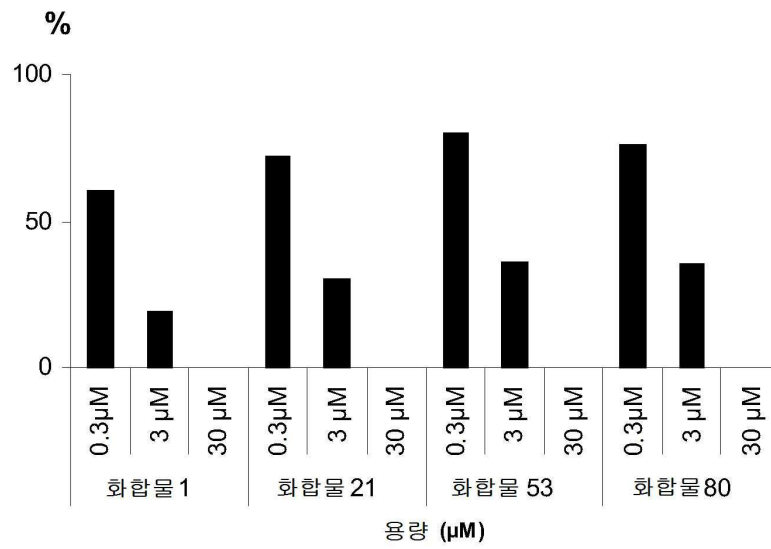
도면2

IC <sub>50</sub> (μM)		IC <sub>50</sub> (μM)	
화합물	IC <sub>50</sub>	화합물	IC <sub>50</sub>
1	0,59	58	0,88
5	2,10	59	2,30
6	0,62	60	1,30
7	2,80	61	1,40
11	1,50	62	1,70
12	2,70	63	3,20
13	0,85	64	1,10
14	3,50	65	2,30
16	0,61	66	0,93
17	1,40	67	1,50
21	0,58	68	4,60
22	1,80	69	1,90
24	1,90	70	0,51
25	4,10	71	0,41
29	1,20	72	0,65
33	3,40	73	1,40
36	3,40	76	1,10
37	4,60	79	0,36
39	3,20	80	0,39
40	3,10	83	0,68
42	2,80	84	1,40
44	2,00	85	1,00
49	0,32	86	1,40
52	0,47	87	2,50
53	0,16	88	1,10
54	0,29	89	0,55
55	0,50	91	1,80
56	0,64	93	6,70
57	0,40		

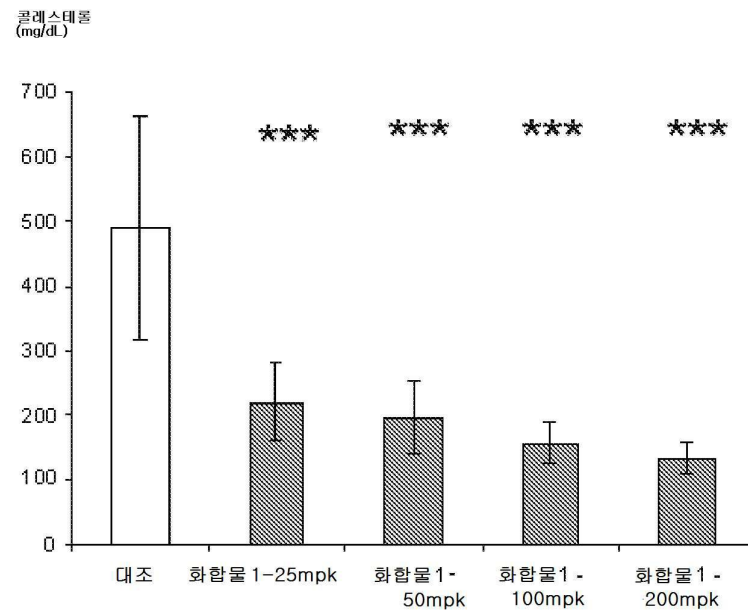
도면3a



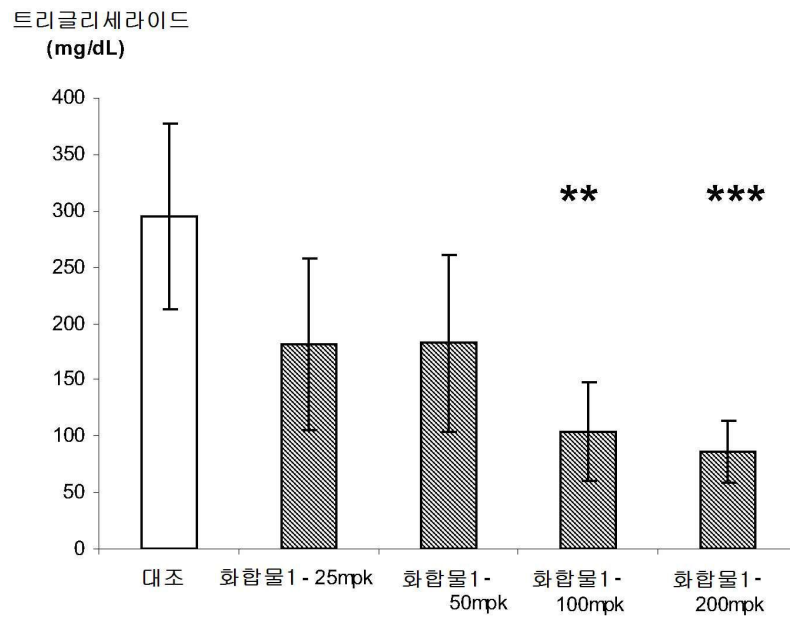
도면3b



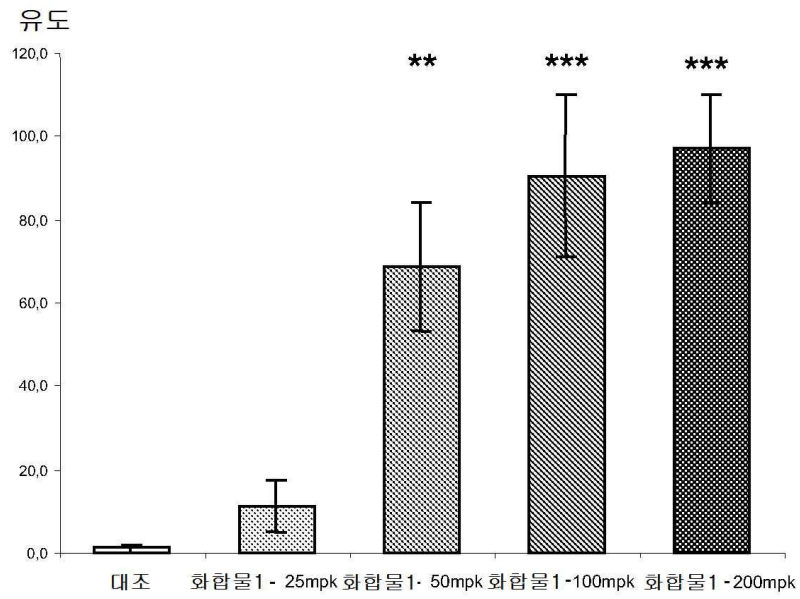
도면4a



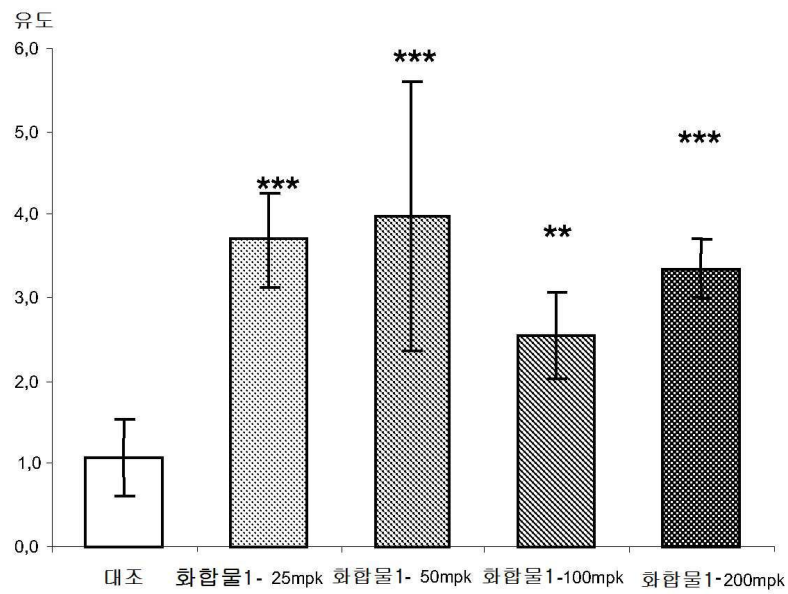
도면4b



도면4c

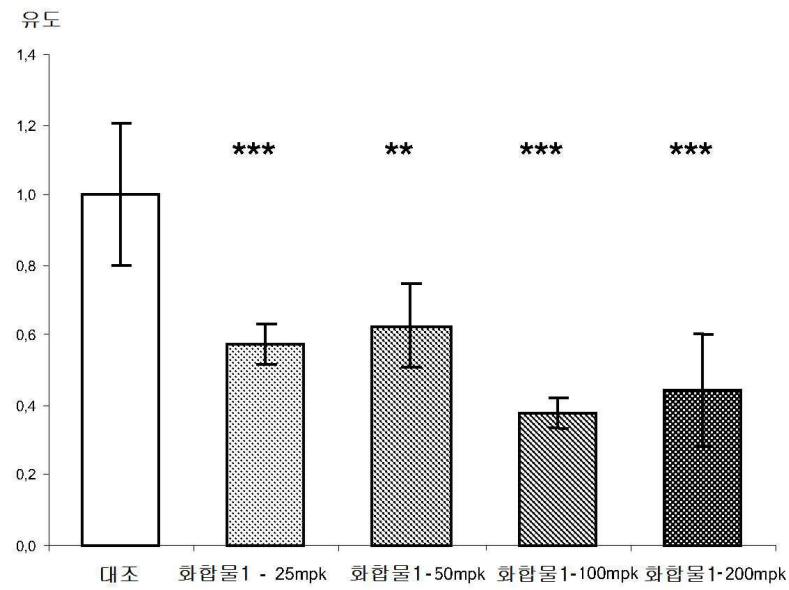


도면4d

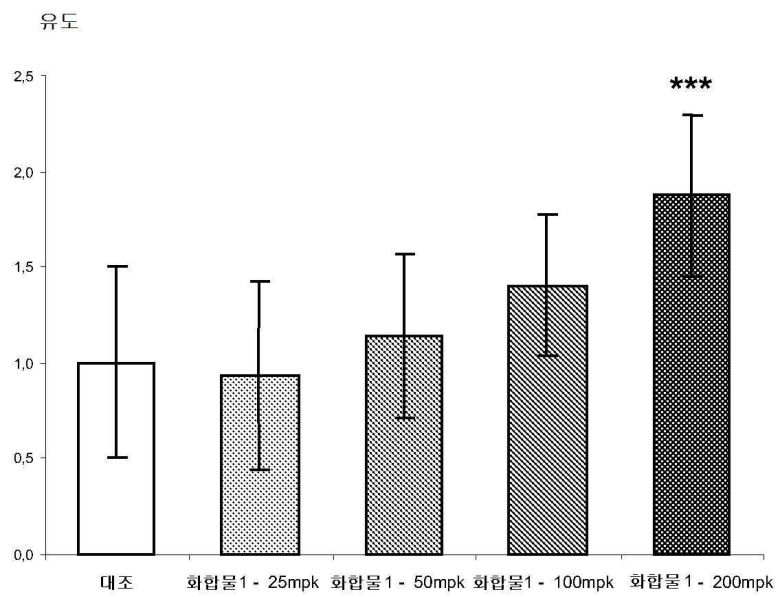




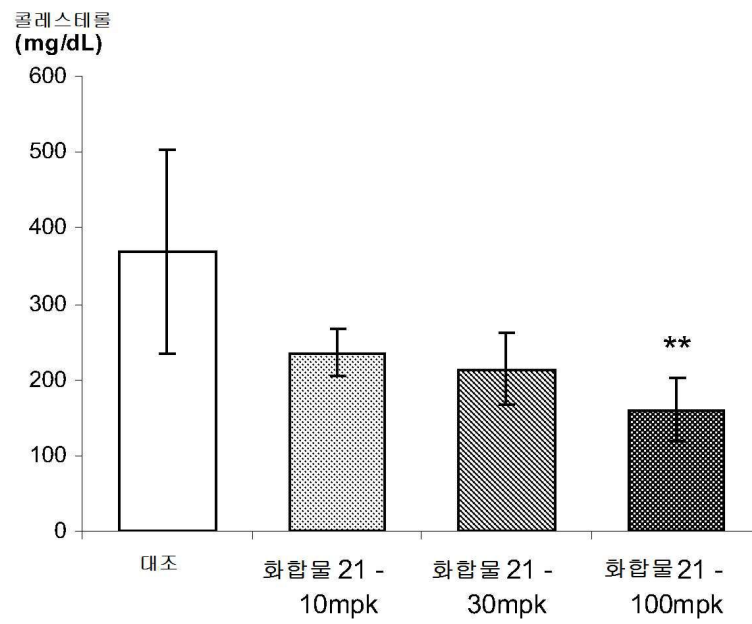
도면4e



도면4f

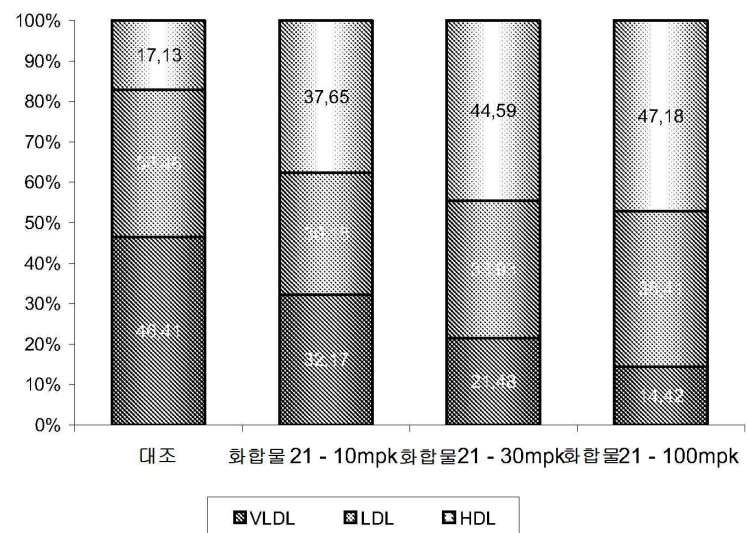


도면5a

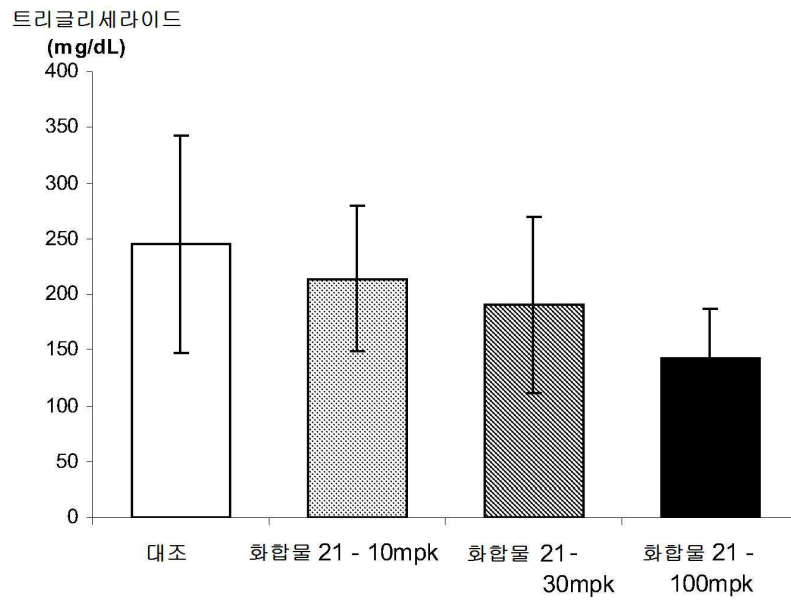


도면5b

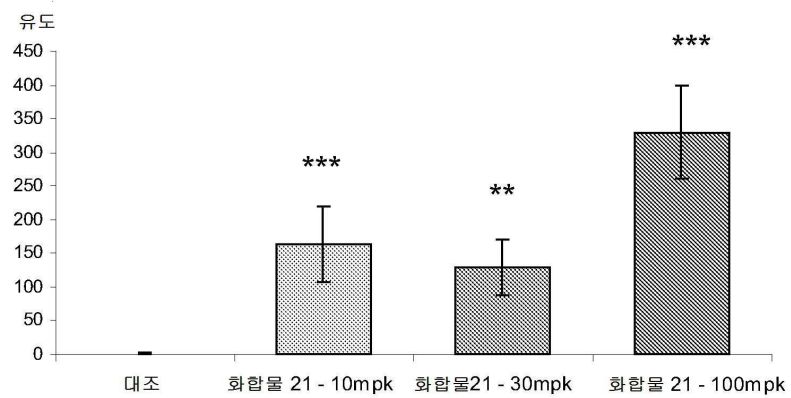
지질단백내콜레스테롤분포 (%)



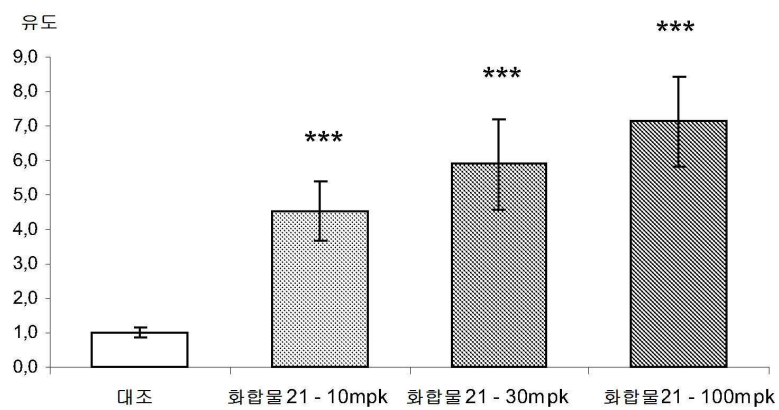
도면5c



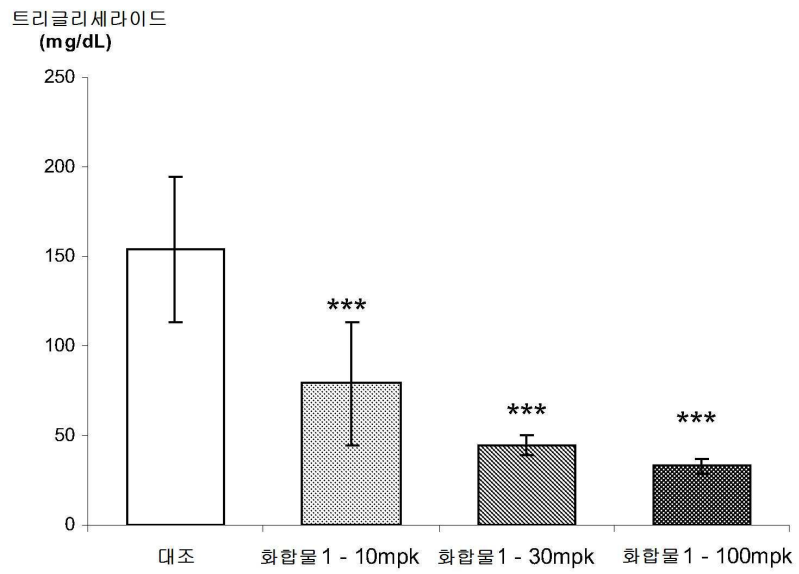
도면5d



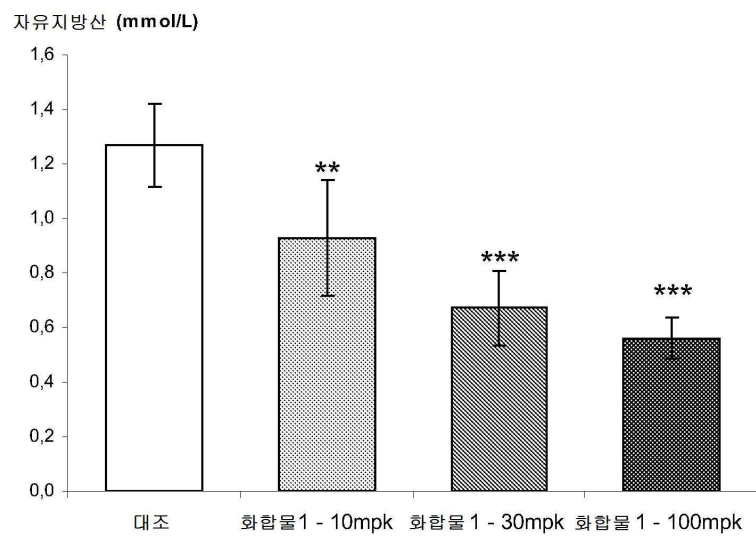
도면5e



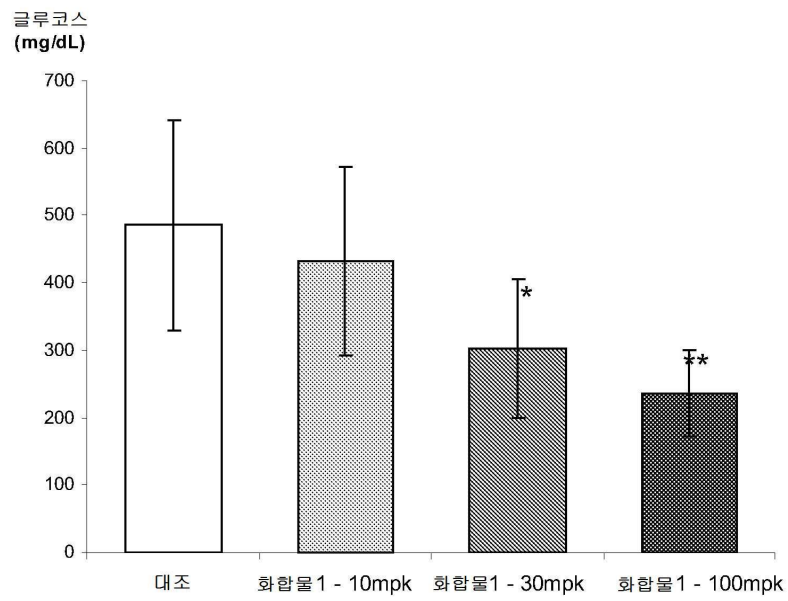
도면6a



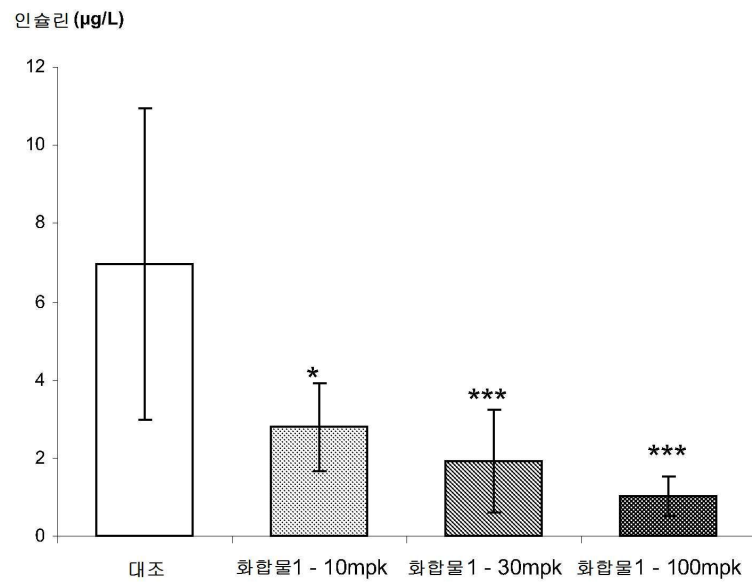
도면6b



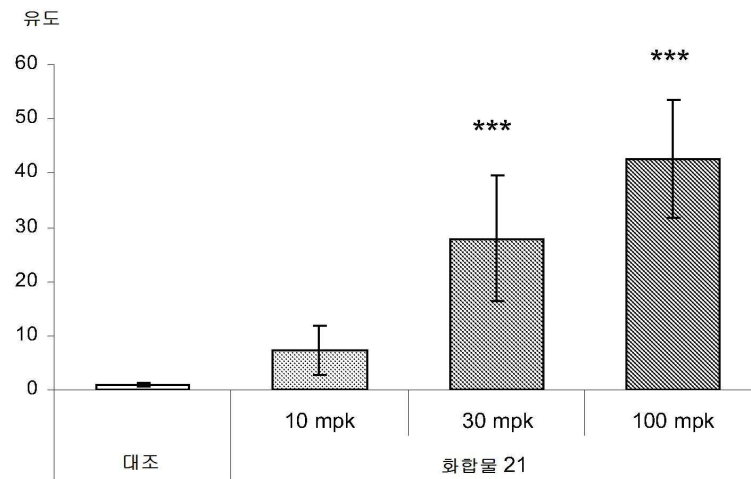
도면6c



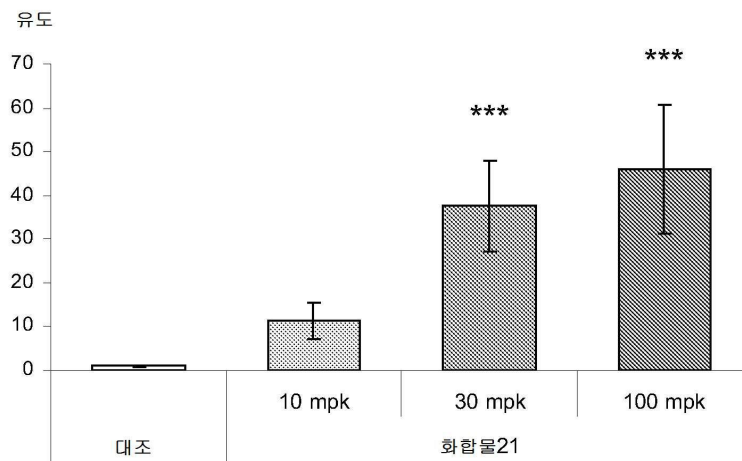
도면6d



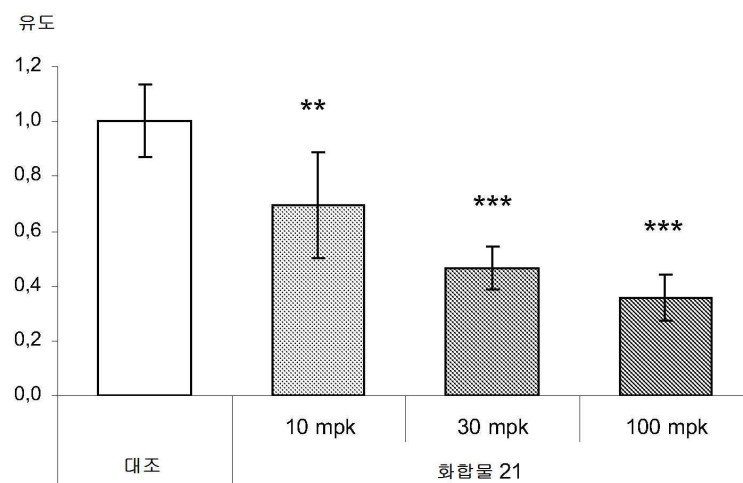
도면6e



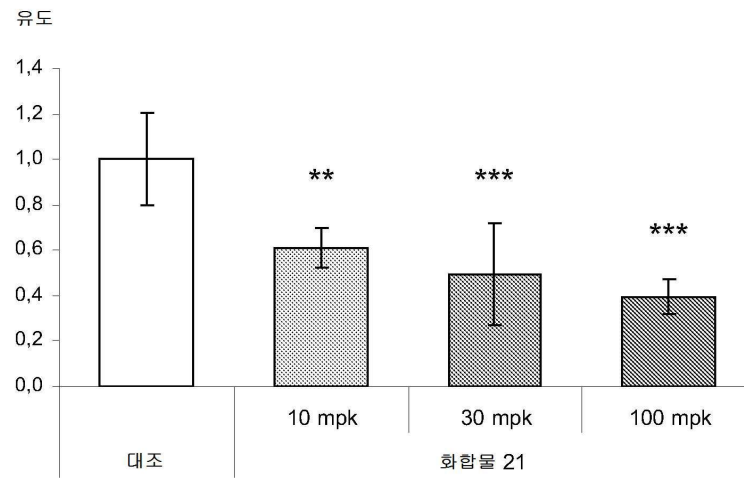
도면6f



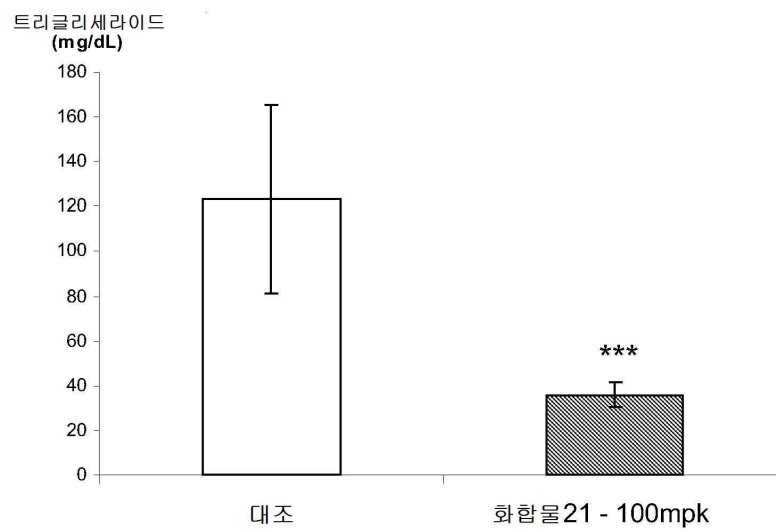
도면6g



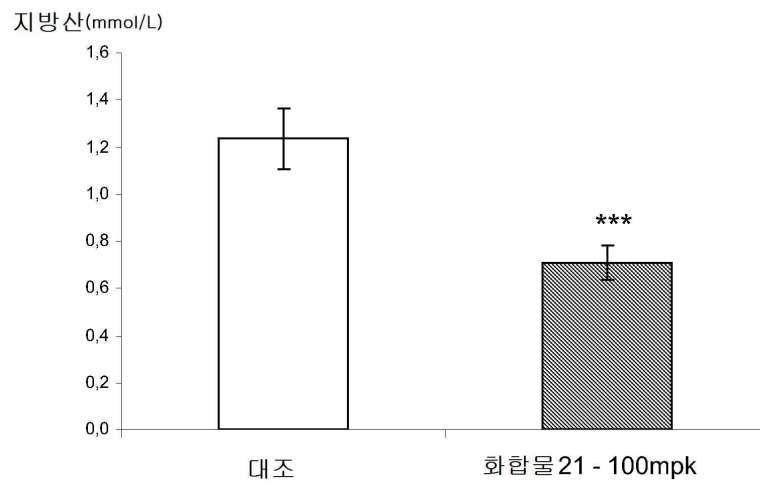
도면6h



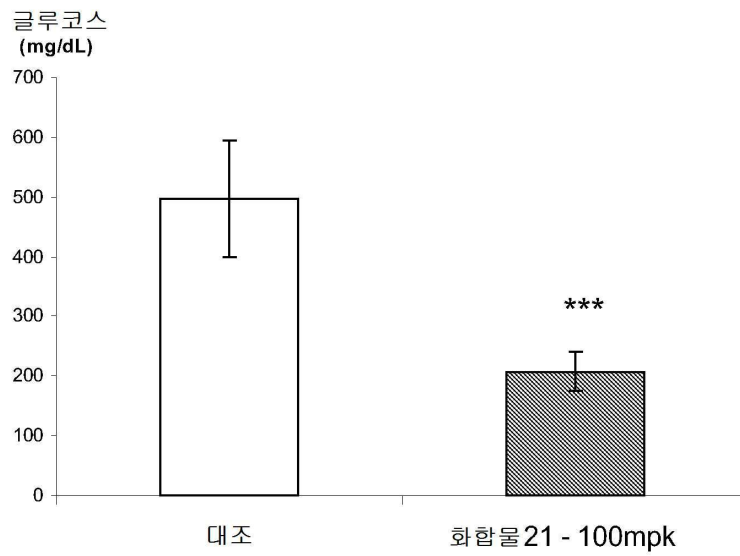
도면7a



도면7b

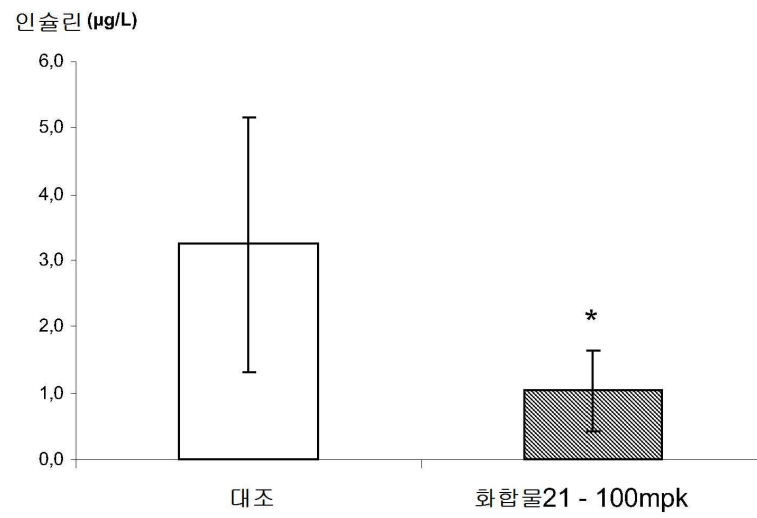


도면7c

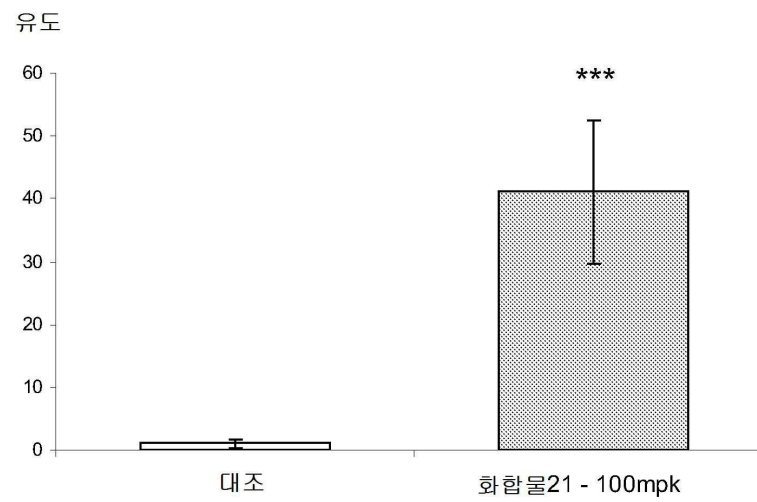




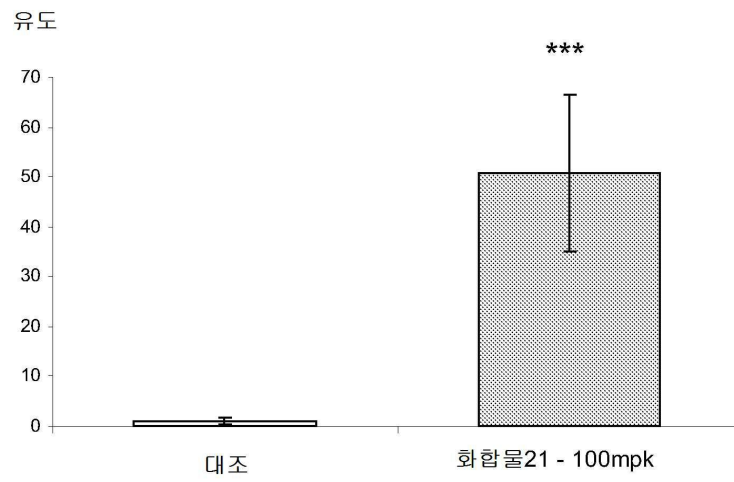
도면7d



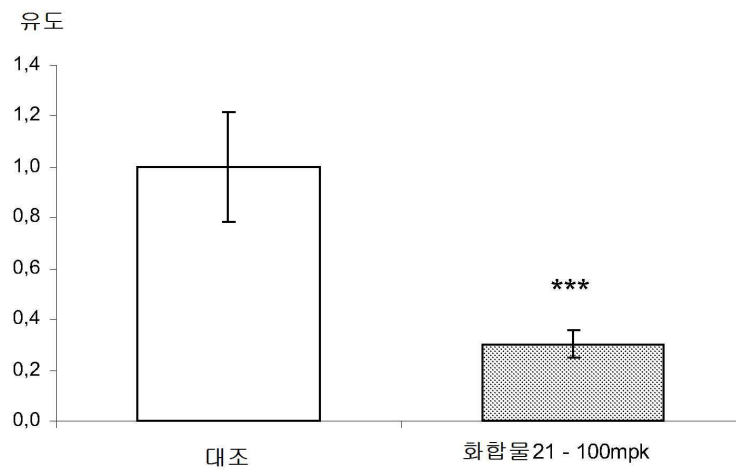
도면7e



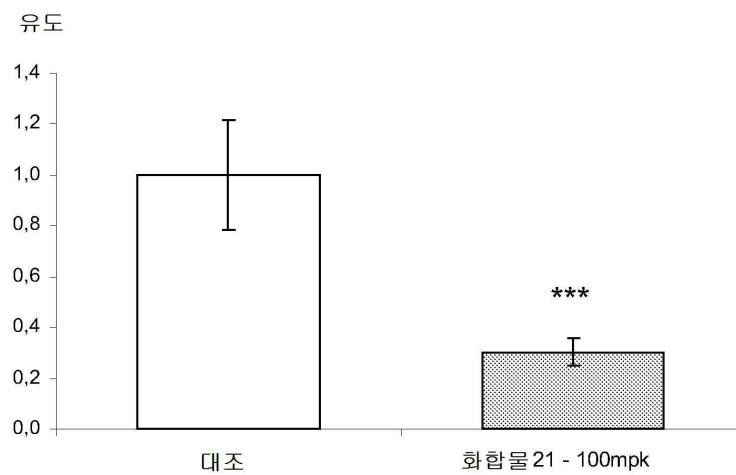
도면7f



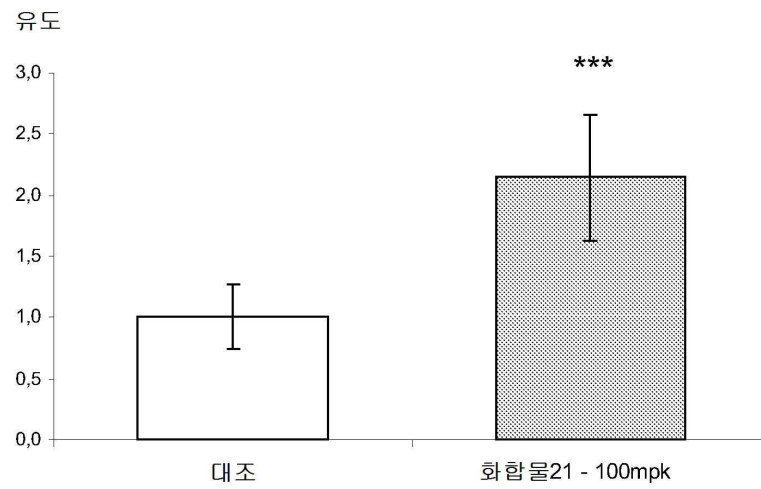
도면7g



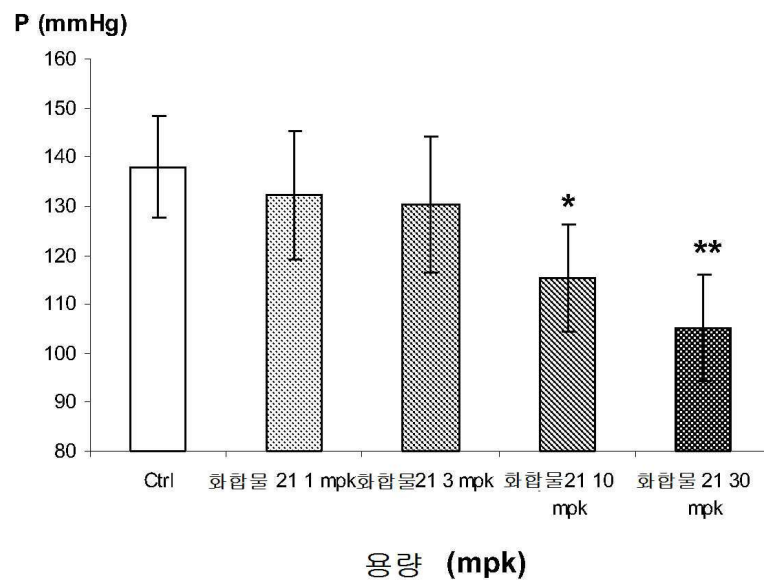
도면7h



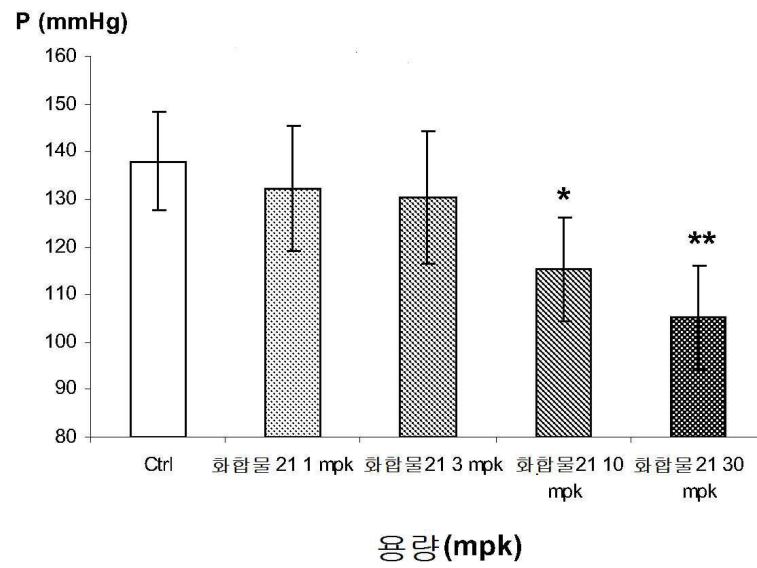
도면7i



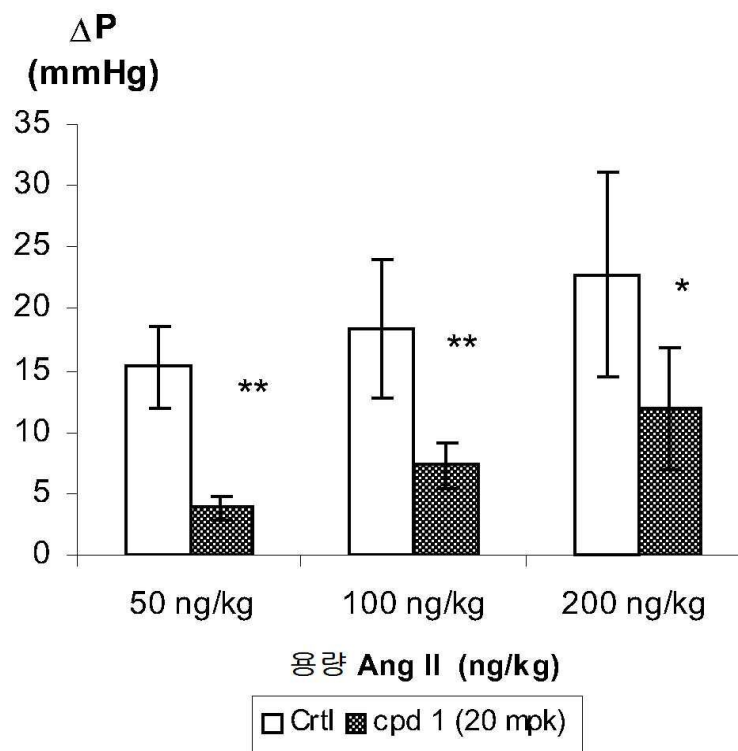
도면8a



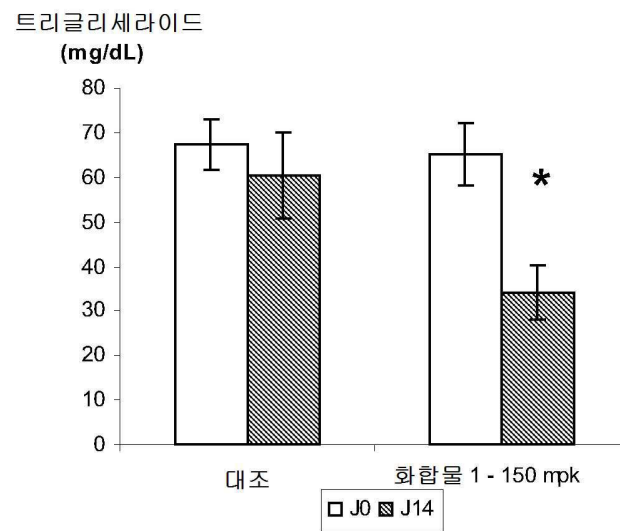
도면8b



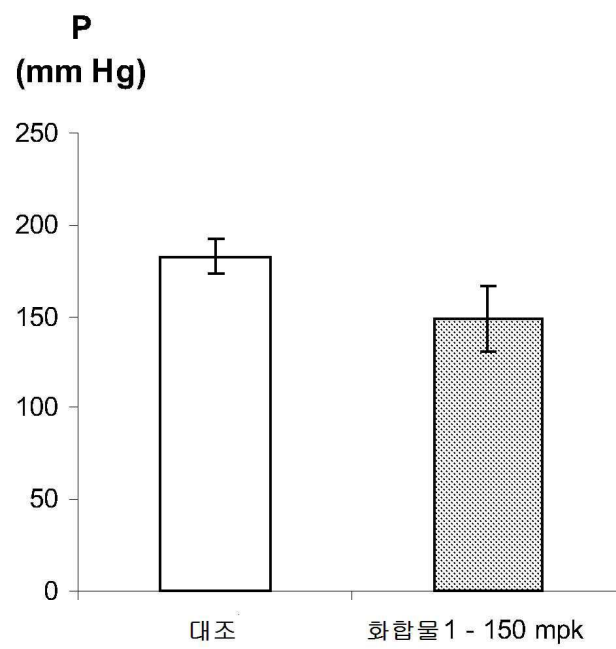
도면8c



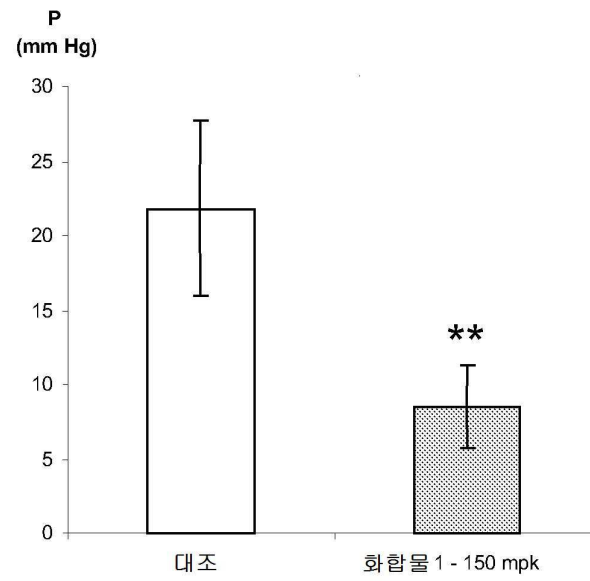
도면9



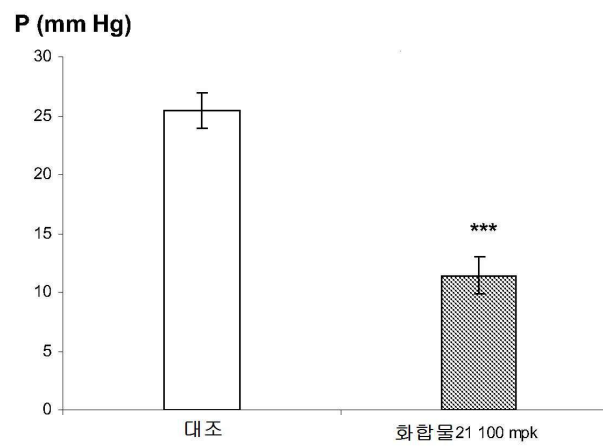
도면10a



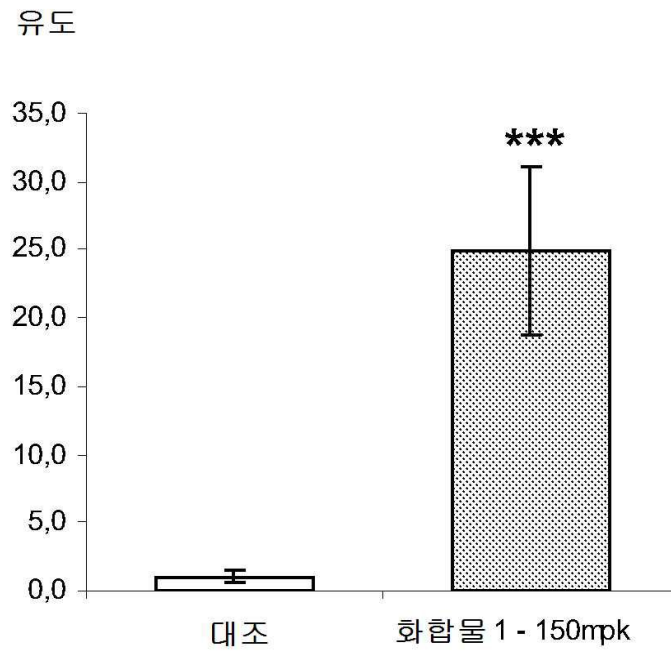
도면10b



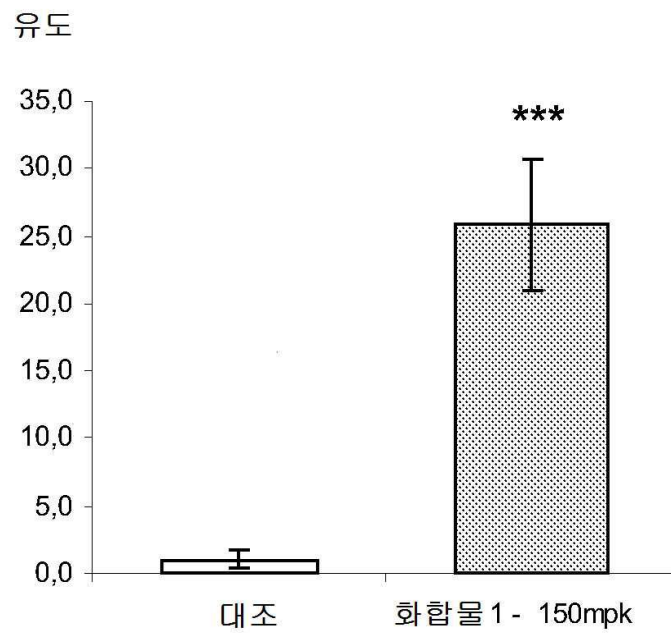
도면10c



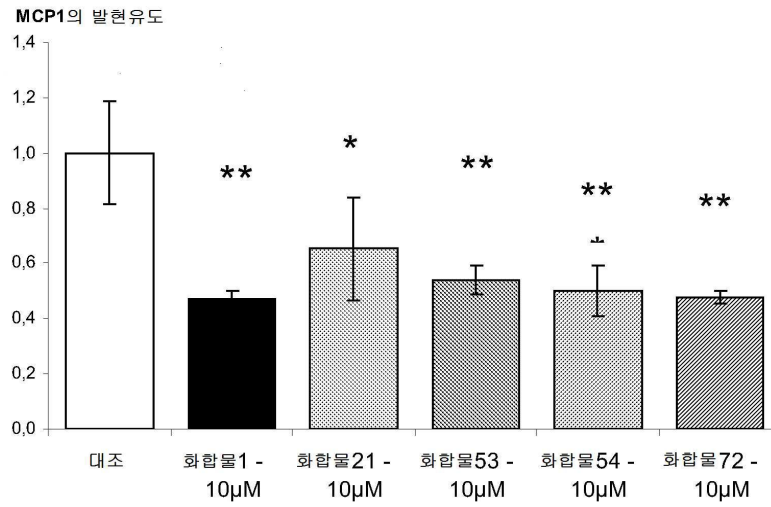
도면11a



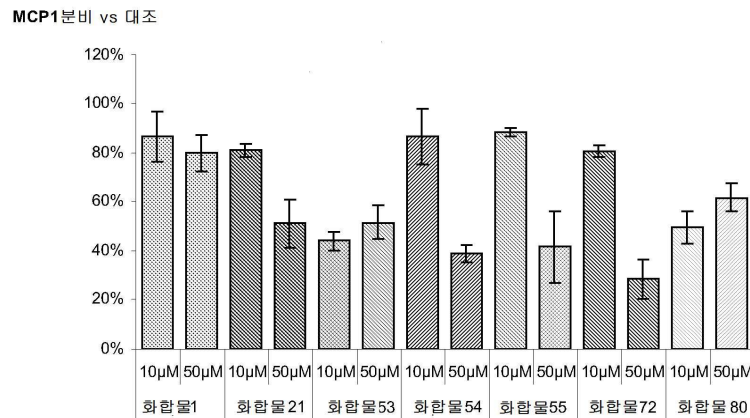
도면11b



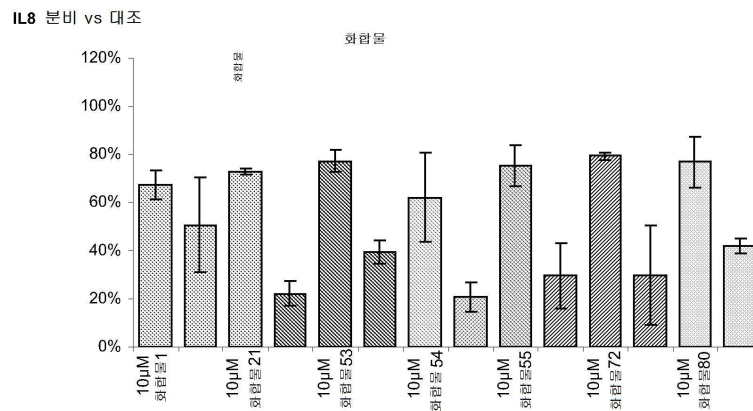
도면12



도면13a



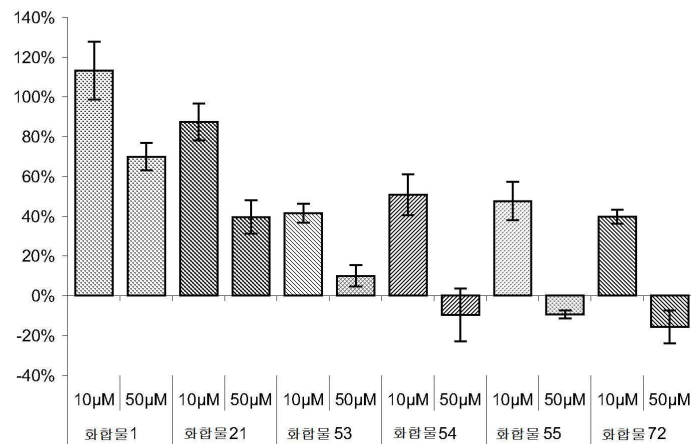
도면13b





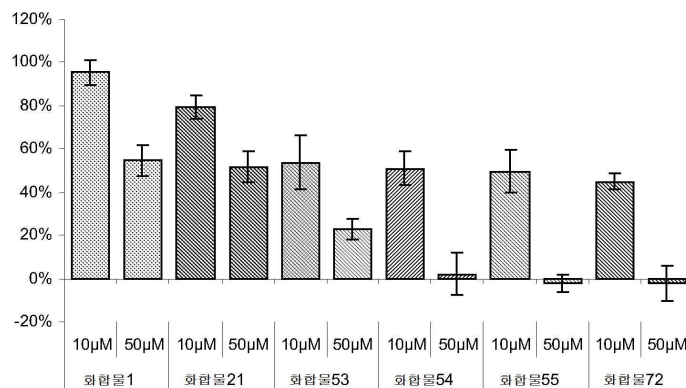
### 도면13c

VCAM분비 vs 대조



### 도면13d

ICAM분비 vs 대조



### 서열목록

#### SEQUENCE LISTING

<110> GENFIT

<120> SUBSTITUTED IMIDAZOLONE DERIVATIVES, PREPARATION AND USES

<130> IP20091294

<150> FR 0606752

<151> 2006-07-24

<160> 18

<170> KopatentIn 1.71

<210> 1

<211> 22

<212> DNA

<213> artificial

<220>

<223> sens primer PDK4

<400> 1

tactccactg ctccaacacc tg

22

<210> 2

<211> 20

<212> DNA

<213> artificial

<220>

<223> antisens primer PDK4

<400> 2

gttcttcggt tccctgcttg

20

<210> 3

<211> 20

<212> DNA

<213> artificial

<220>

<223> sens primer ACO

<400> 3

gaagccagcg ttacgaggtg

20

<210> 4

<211> 20

<212> DNA

<213> artificial

<220>

<223> antisens primer ACO

<400> 4  
tggagtcttt gggacgggtg 20

<210> 5  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> artificial

<220>  
<223> sens primer APO CIII

<400> 5  
ctcttggtc tcctggcatc 20

<210> 6  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> artificial

<220>  
<223> antisens primer APO CIII

<400> 6  
gcatcctgga ccgtcttgga 20

<210> 7  
<211> 22  
<212> DNA  
<213> artificial

<220>  
<223> sens primer CPT1b

<400> 7  
ggactgagac tgtcgttcc tg 22

<210> 8  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> artificial

<220>  
<223> antisens primer CPT1b

<400> 8  
agtgcttggc ggatgtggtt 20

<210> 9  
<211> 22  
<212> DNA  
<213> artificial

<220>  
<223> sens primer FGb

<400> 9  
aagaagatgg tgggtggctgg tg 22

<210> 10  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> artificial

<220>  
<223> antisens primer FGb

<400> 10  
gggactattg ctgtgggaag 20

<210> 11  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> artificial

<220>  
<223> sens primer PEPCK

<400> 11  
aaggaaaacg ccttgaacct 20

<210> 12

<211> 20  
 <212> DNA  
 <213> artificial

<220>  
 <223> antisens primer PEPCK

<400> 12  
 gtaaggagg tcggtgtga 20

<210> 13  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> artificial

<220>  
 <223> sens primer MCP1

<400> 13  
 agtcttcgga gtttgggtt g 21

<210> 14  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> artificial

<220>  
 <223> antisens primer MCP1

<400> 14  
 aggaagatct cagtgcagag g 21

<210> 15  
 <211> 25  
 <212> DNA  
 <213> artificial

<220>  
 <223> sens primer 36B4

<400> 15  
 catgctcaac atctccccct tctcc 25

<210> 16  
 <211> 25  
 <212> DNA  
 <213> artificial

<220>  
 <223> antisens primer 36B4

<400> 16  
 gggaaggtgt aatccgtctc cacag 25

<210> 17  
 <211> 22  
 <212> DNA  
 <213> artificial

<220>  
 <223> sens primer 18S

<400> 17  
 cggacacgga caggattgac ag 22

<210> 18  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> artificial

<220>  
 <223> antisens primer 18S

<400> 18  
 aatctcgggt ggetgaacgc 20