

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2014년 9월 4일 (04.09.2014)



(10) 국제공개번호
WO 2014/133361 A1

- (51) 국제특허분류:
C07D 307/80 (2006.01) A61K 31/343 (2006.01)
C07D 313/10 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2014/001686
- (22) 국제출원일: 2014년 2월 28일 (28.02.2014)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2013-0022038 2013년 2월 28일 (28.02.2013) KR
10-2013-0109840 2013년 9월 12일 (12.09.2013) KR
- (71) 출원인: 에스케이케미칼주식회사 (SK CHEMICALS CO., LTD.) [KR/KR]; 463-400 경기도 성남시 분당구 판교로 310, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 이주영 (LEE, Ju Young); 442-873 경기도 수원시 팔달구 일월로 18 번길 4-26, 172-1604, Gyeonggi-do (KR). 이정아 (LEE, Jeong A); 425-826 경기도 안산시 단원구 선부로 33, 102-103, Gyeonggi-do (KR). 안재승 (AHN, Jaeseung); 121-820 서울시 마포구 월드컵로 21길 76, 101 호, Seoul (KR). 류제호 (RYU, Je Ho); 463-440 경기도 성남시 분당구 판교원로 30 번길 4-8, Gyeonggi-do (KR). 한민영 (HAN, Min-Young); 463-921 경기도 성남시 분당구 내정로 165 번길 38, 601-1706, Gyeonggi-do (KR). 유태경 (YOO, Taekyung); 437-080 경기도 의왕시 내손중앙로 11, 1114-1401, Gyeonggi-do (KR). 사준호 (SA, Joon Ho); 462-080 경기도 성남시 중원구 도촌로 8 번길 23, 407 호, Gyeonggi-do (KR). 김재선 (KIM, Jae-Sun); 441-880 경기도 수원시 권선구 정조로 402, 15/5, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 제일특허법인 (FIRSTLAW P.C.); 137-739 서울시 서초구 마방로 60, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

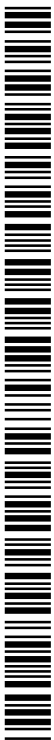
- 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

(54) Title: TRICYCLIC COMPOUND AND USE THEREOF

(54) 발명의 명칭 : 삼환식 화합물 및 이의 용도

(57) Abstract: The present invention relates to: a compound selected from the group consisting of a tricyclic compound having the structure of formula I, a pharmaceutically acceptable salt, an isomer, a solvate and a precursor thereof; and a use thereof. The compound effectively controls GPR40, and thus, can be effectively used for the prophylaxis or treatment of diseases associated with GPR40, for example, diabetes and many other diseases.

(57) 요약서: 본 발명은 화학식 I의 구조를 갖는 삼환식 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 용매화물 및 전구체로 이루어진 군에서 선택되는 화합물 및 그 용도에 관한 것으로서, 상기 화합물은 GPR40을 효과적으로 조절하므로, GPR40이 관련된 질환, 예를 들어 당뇨병 및 여러 질환을 예방 또는 치료하는데 유용하게 사용될 수 있다.



WO 2014/133361 A1

【명세서】

【발명의 명칭】

삼환식 화합물 및 이의 용도

5 【기술분야】

본 발명은 신규 삼환식 화합물 및 이의 용도에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 화학식 I의 구조를 갖는 삼환식 화합물 및 당뇨병을 포함하는 여러 질환에 대한 이의 예방 또는 치료 용도에 관한 것이다.

10 【배경기술】

당뇨병은 다양한 미세혈관 및 대혈관 합병증 및 이환율을 야기하는 진행성 쇠약 장애이다. 가장 흔한 유형의 당뇨병인 제 2 형 당뇨병은, 보상성 고인슐린혈증 후의 부적당한 인슐린 분비와 연관된 인슐린 저항성 증가를 특징으로 한다. 유리 지방산(FFA)은 주로 글루코스-자극된 인슐린 분비(GSIS)를 촉진함으로써 β 세포로부터의 인슐린 분비에 영향을 미치며, β 세포에서 발현되는 G 단백질-커플링된 수용체(G protein-coupled receptor; GPR)가 혈당 수치의 변화에 반응하여 인슐린의 방출을 조절하는 것으로 알려져 있다(Nature, 2003, vol. 422, p.173-176 참조). 그 중, GPR40(지방산 수용체 1(FFAR1)로도 알려져 있음)은, 췌장섬과 특히 β 세포에서 우선적으로 발현되어 종쇄 내지 장쇄 지방산 유도 인슐린 분비를 매개하는 막-결합 FFA 수용체이다. GPR40을 조절하는 화합물은 인크레틴 효과를 발휘하여 GSIS를 촉진시킬 수 있을 뿐만 아니라 광범위한 항당뇨 약물들과 조합되어 당뇨병 등을 치료하는데 사용될 수 있다고 알려져 있다. 나아가, GPR40을 조절하는 화합물은 당뇨병 외에도, 내당능 장애, 케톤증, 산증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 망막증, 황반 부종, 고지혈증, 생식기 장애, 피부 질환, 관절염, 골감소증, 동맥경화증, 혈전성 질환, 소화불량, 기억 및 학습장애, 우울증, 조울증, 정신분열증, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 시각 장애, 식욕조절 장애(예를 들면, 식욕과다증), 비만, 저혈당증, 고혈압, 부종, 인슐린 저항성, 불안정형 당뇨병, 지방 위축, 인슐린 알레르기, 인슐린종, 지질독성, 췌장 피로, 과인슐린혈증, 암(예를 들면, 유방암), 대사 증후군, 면역 질환(예를 들면, 면역결핍증), 염증성 질환(예를 들면, 장염, 관절염, 알레르기), 다발성 경화증, 급성 신부전 등과 같은 여러 질환의 치료에 사용될 수 있는 것으로 알려져 있다.

GPR40 수용체 조절 작용을 가지며 당뇨병의 예방 또는 치료제로 유용한 다수의 화합물이 보고되어 있다. 예를 들어, WO 2004/106276 및 WO 2005/051890에 GPR40 수용체 조절 작용을 갖는 화합물들이 개시되어 있다. 최근에는 WO 2008/001931, WO

2008/130514 및 WO 2012/010413 에 GPR40 수용체 조절 작용을 가지며 당뇨병의 예방 또는 치료제로 유용한 화합물들이 개시되어 있다.

이와 같이 GPR40 을 조절하는 화합물을 탐색하기 위한 노력이 계속되고 있으나, 우수한 효능을 나타내는 새로운 화합물이 여전히 요구된다.

5

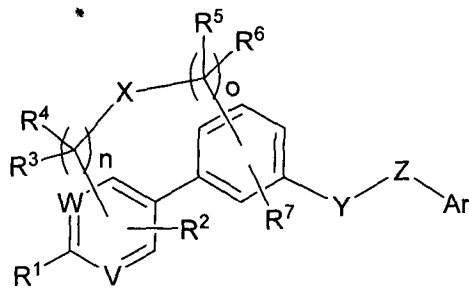
【발명의 개요】

본 발명의 목적은 신규 삼환식 화합물을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 상기 삼환식 화합물의 약학적 용도를 제공하는 것이다.

상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 하기 화학식 I의 삼환식 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 용매화물 및 전구체로 이루어진 군에서 선택되는 화합물을 제공한다:

<화학식 I>



상기 식에서, V, W, X, Y, Z, Ar, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, n 및 o는 명세서 중에서 정의한 바와 같다.

상기 다른 목적에 따라, 본 발명은 상기 화학식 I의 삼환식 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 용매화물 및 전구체로 이루어진 군에서 선택되는 화합물을, GRP40에 관련된 다양한 질환, 예를 들어, 당뇨병, 내당능 장애, 케톤증, 산증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 망막증, 황반 부종, 고지혈증, 생식기 장애, 피부 질환, 관절증, 골감소증, 동맥경화증, 혈전성 질환, 소화불량, 기억 및 학습장애, 우울증, 조울증, 정신분열증, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 시각 장애, 식욕조절 장애, 비만, 저혈당증, 고혈압, 부종, 인슐린 저항성, 불안정형 당뇨병, 지방 위축, 인슐린 알레르기, 인슐린종, 지질독성, 체장 피로, 과인슐린혈증, 암, 대사 증후군, 면역 질환, 염증성 질환, 다발성 경화증 및 급성 신부전으로 이루어진 군에서 선택되는 질환을 예방 또는 치료하기 위한 약제를 제조하는데 사용하는 용도를 제공한다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 I의 삼환식 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 용매화물 및 전구체로 이루어진 군에서 선택되는 화합물, 및 약학적으로 허용

가능한 담체를 포함하는 상기 GRP40 에 관련된 다양한 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 I 의 삼환식 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 용매화물 및 전구체로 이루어진 군에서 선택되는 화합물을 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 포유류에서의 상기 GRP40 에 관련된 다양한 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

【발명의 상세한 설명】

10 이하 본 발명에서 사용된 용어를 정의한다.

본 발명에 사용된 용어 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 포함한다.

본 발명에 사용된 용어 "알킬" 또는 "알킬렌"은 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 또는 직쇄의 포화지방족 탄화수소기를 포함한다. 예를 들어, "C₁₋₆ 알킬"은 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 나타낸다. 구체적인 알킬기의 예로는 메틸(Me), 에틸(Et), 프로필(예를 들어, n-프로필 및 이소프로필), 부틸(예를 들어, n-부틸, 이소부틸, t-부틸) 및 펜틸(예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

본 발명에 사용된 용어 "알콕시"는 -O-알킬기를 지칭한다. "C₁₋₆ 알콕시"는 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 및 C₆ 의 알콕시기를 포함한다. 구체적인 알콕시기의 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시(예를 들면, n-프로폭시 및 이소프로폭시) 및 t-부톡시를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 유사하게, 본 발명에 사용된 용어 "알킬티오"는 황 가교를 통해 부착되어 있는, 지정된 개수의 탄소 원자를 갖는 알킬기, 예를 들어 -S-메틸기 및 -S-에틸기를 포함한다.

본 발명에 사용된 용어 "아미노"는 모노- 또는 다-C₁₋₆ 알킬-아미노기(예를 들어, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노), 모노- 또는 다-C₆₋₁₄ 아릴-아미노기(예를 들어, 페닐아미노, 디페닐아미노, 1-나프틸아미노, 2-나프틸아미노), 모노- 또는 다-C₇₋₁₆ 아르알킬-아미노기(예를 들어, 벤질아미노, 페네틸아미노), N-C₁₋₆ 알킬-N-C₆₋₁₄ 아릴-아미노기(예를 들어, N-메틸-N-페닐아미노, N-에틸-N-페닐아미노), N-C₁₋₆ 알킬-N-C₇₋₁₆ 아르알킬-아미노기(예를 들어, N-메틸-N-벤질아미노, N-에틸-N-벤질아미노)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

본 발명에 사용된 용어 "아실"은 포르밀기, 카복실기, 카바모일기, C₁₋₆ 알킬-카보닐기, C₁₋₆ 알콕시-카보닐기, C₃₋₈ 사이클로알킬-카보닐기, C₆₋₁₄ 아릴-카보닐기, C₇₋₁₆ 아르알킬-카보

닐기, C₆₋₁₄ 아릴옥시-카보닐기, C₇₋₁₆ 아르알킬옥시-카보닐기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬카바모일기, 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-카바모일기, C₃₋₈ 사이클로알킬-카바모일기, C₇₋₁₆ 아르알킬-카바모일기, 질소-함유 헤테로사이클릴-카보닐기, 티오카바모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-포스포노기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

- 5 본 발명에 사용된 문구 "치환되거나 치환되지 않은"은 하기의 예로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 화합물을 지칭하기 위해 사용된다. 예를 들어, 치환된 화합물의 경우, N, O, S, S(=O) 및 S(=O)₂로 이루어진 군에서 선택되는 헤테로 성분을 1 내지 4개 함유하는 4원 내지 7원의 헤테로사이클릴(임의의 할로겐화 C₁₋₆알킬기, 하이드록시기 및 C₁₋₆알콕시-카보닐기 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환기, 10 바람직하게는, 피리딜, 티아졸릴, 피롤리디닐, 옥소피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 1-옥시도테트라하이드로티오피라닐, 1,1-디옥시도테트라하이드로티오피라닐 및 옥세타닐 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해서 치환될 수 있음), C₃₋₈ 사이클로알킬, 하이드록시, 할로겐화 C₁₋₆ 알콕시, 아미노, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-아미노, N-C₁₋₆ 알킬-N-C₁₋₆ 알킬-카보닐-아미노, C₇₋₁₆ 아르알킬옥시, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬설피닐, C₁₋₆ 알킬설포닐, 및 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-포스포노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 15

- 본 발명에 사용된 용어 "카보사이클릴"은 임의의 안정한 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 또는 7-, 8-, 9- 또는 10-원 바이사이클릭 고리의 라디칼기를 포함하며, 이들은 포화, 부분 불포화, 불포화 또는 방향족일 수 있다. 이러한 카보사이클릴의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로부테닐, 사이클로펜틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥실, 사이클로헵테닐, 사이클로헵틸, 사이클로헵테닐, 아다만틸, 사이클로옥틸, 사이클로옥테닐, 사이클로옥타디에닐, 플루오레닐, 페닐, 나프틸, 인다닐 및 아다만틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 달리 명시되지 않는 한, 바람직한 카보사이클릴은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 또는 나프틸이다. "카보사이클릴"이 사용되는 경우, 이것은 "아릴"을 포함한다. "아릴"기는, 예를 들어 페닐 및 나프틸을 비롯한 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 탄화수소기를 지칭한다. "바이사이클릭 카보사이클"은 2개의 융합된 고리를 함유하며 탄소 원자로 구성된 안정한 9- 또는 10-원 카보사이클릴기를 의미한다. 2개의 융합된 고리 중, 1개의 고리는 제 2 고리에 융합된 벤조 고리이고; 제 2 고리는 포화, 부분 불포화 또는 불포화인 5- 또는 6-원 탄소 고리이다. 바이사이클릭 카보사이클릴기는 안정한 구조를 생성하는 임의의 탄소 원자에서 그의 펜던트기에 부착될 수 있다. 20 25 30

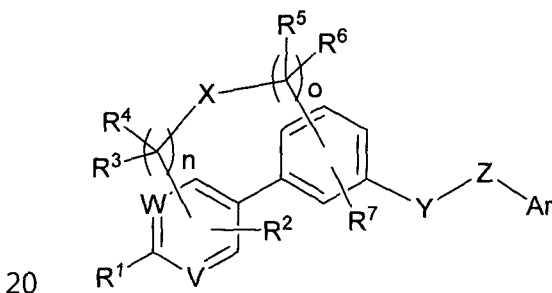
본 발명에서 사용된 용어 "헤테로사이클릴"은 별도의 명시가 없다면, 예를 들어 탄소 원자 외에 고리-구성 원자로서, N, O, S, S(=O) 및 S(=O)₂로 이루어진 군에서 선택되는 1 종 또는 2 종 이상의 헤테로 성분을 1 내지 4개 포함하는 5원 내지 14원의 (모노사

이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭의) 헤테로사이클릴, 바람직하게는 (i) 5 원 내지 14 원(바람직하게는 5 원 내지 10 원)의 방향족 헤테로사이클릴 및 (ii) 5 원 내지 10 원의 비방향족 헤테로사이클릴 등을 포함한다. 이들 중, 5 원 또는 6 원의 방향족 헤테로사이클릴이 바람직하다. 방향족 헤테로사이클릴의 예로는 티에닐, 퓨릴, 피리딜, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리다지닐, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 인돌릴, 2-벤조티아졸릴, 2-벤즈옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조[b]티에닐, 벤조[b]퓨라닐, 퀴놀릴 및 이소퀴놀릴을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 비방향족 헤테로사이클릴의 예로는 피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 이미다졸리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피라닐 및 테트라하이드로피라닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

본 발명에 사용된 문구 "약학적으로 허용가능한"은 공정한 의학적 판단의 범주 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 및/또는 다른 문제점 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적 이익/위험 비율이 균형을 이루는 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭한다.

본 발명은 하기 화학식 I 의 삼환식 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 용매화물 및 전구체로 이루어진 군에서 선택되는 화합물을 제공한다:

<화학식 I>



상기 식에서,

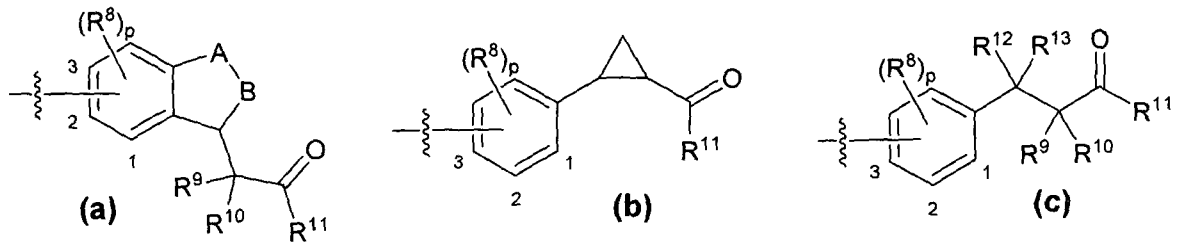
V 및 W 는 각각 독립적으로 =C(R¹⁴)- 또는 =N-이고;

X 는 -CH₂-, -O-, -O-CH₂-O-, -S-, -C(=O)-, -S(=O)-, -S(=O)₂- 또는 -NR¹⁵-이며;

Y 는 C₁₋₆ 알킬렌이고;

Z 는 -O-, -S-, -C(=O)-, -S(=O)-, -S(=O)₂- 또는 -NR¹⁵-이며;

Ar 은 하기 치환기 구조식 (a) 내지 (c) 중 어느 하나이고,



여기서,

A 는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{15}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$ 또는 $-\text{CH}(\text{OR}^{15})-$ 이고;

B 는 C_{1-3} 알킬렌이고;

- 5 **R¹** 은 수소, 할로겐, 하이드록시, 아미노, 나이트로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-10} 알콕시, C_{1-6} 알킬티오, 아실, C_{1-6} 알킬설폰일옥시, C_{3-12} 카보사이클릴, C_{3-12} 카보사이클릴옥시, C_{3-12} 카보사이클릴설폰일옥시, 5-14 원 헤테로사이클릴, 5-14 원 헤테로사이클릴옥시, 또는 5-14 원 헤테로사이클릴설폰일옥시이며;

- 10 **R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷** 은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 아미노, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬티오, 아실, C_{3-12} 카보사이클릴, 또는 5-14 원 헤테로사이클릴이고;

R⁸ 은 수소, 할로겐, 하이드록시, 아미노, 나이트로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬티오이며;

R⁹ 및 R¹⁰ 은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

R¹¹ 은 하이드록시, 아미노, 또는 C_{1-6} 알콕시이며;

- 15 **R¹²** 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, C_{3-12} 카보사이클릴, 또는 5-14 원 헤테로사이클릴이고;

R¹³ 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;

R¹⁴ 는 수소, 할로겐, 아미노, $-\text{CF}_3$, 나이트로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬티오, 아실, C_{3-12} 카보사이클릴, 또는 5-14 원 헤테로사이클릴이고;

- 20 **R¹⁵** 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;

n, o 및 p 는 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3 이며;

상기 알킬렌, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 아미노, 아실, 알킬설폰일옥시, 카보사이클릴, 카보사이클릴옥시, 카보사이클릴설폰일옥시, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴옥시, 및 헤테로사이클릴설폰일옥시는 각각 독립적으로 4-7 원 헤테로사이클릴(하

- 25 이드록시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시-카보닐 중에서 선택된 1 내지 3 개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않음), C_{3-8} 사이클로알킬, 하이드록시, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, 아미노, 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-아미노, N- C_{1-6} 알킬-N- C_{1-6} 알킬-카보닐-아미

노, C₇₋₁₆ 아르알킬옥시, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬설퍼닐, C₁₋₆ 알킬설포닐, 및 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-포스포노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

상기 헤테로사이클릴은 N, O, S, S(=O) 및 S(=O)₂ 로 이루어진 군에서 선택되는 헤테로
5 성분을 1 내지 4 개 함유한다.

하나의 바람직한 구체예에서, 상기 화학식 I의 화합물은

상기 **V** 및 **W** 가 각각 독립적으로 =C(R¹⁴)- 또는 =N-이고;

상기 **X** 가 -CH₂-, -O-, -O-CH₂-O-, -S-, 또는 -NR¹⁵-이며;

10 상기 **Y** 가 C₁₋₃ 알킬렌이고;

상기 **Z** 가 -O-, -S-, 또는 -NR¹⁵-이며, 상기 **Z** 는 Ar의 2 번 또는 3 번 탄소 위치에 치환되고;

상기 **Ar** 이 상기 치환기 구조식 (a) 내지 (c) 중 어느 하나이고;

상기 **A** 가 -CH₂-, -CF₂-, -O- 또는 -NR¹⁵-이고;

15 상기 **B** 가 C₁₋₂ 알킬렌이고;

상기 **R¹** 이 수소, 할로겐, 하이드록시, 아미노, 나이트로, 시아노, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₁₀ 알콕시, C₁₋₆ 알킬티오, 아실, C₁₋₆ 알킬설포닐옥시, C₃₋₁₂ 카보사이클릴, C₃₋₁₂ 카보사이클릴옥시, C₃₋₁₂ 카보사이클릴설포닐옥시, 5-14 원 헤테로사이클릴, 5-14 원 헤테로사이클릴옥시, 또는 5-14 원 헤테로사이클릴설포닐옥시이며;

20 상기 **R²** 가 수소, 할로겐, 아미노, 시아노, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬티오, C₃₋₁₂ 카보사이클릴, 또는 5-14 원 헤테로사이클릴이고;

상기 **R³**, **R⁴**, **R⁵** 및 **R⁶** 이 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 아미노, C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알콕시이며;

상기 **R⁷** 이 수소, 할로겐, 아미노, 시아노, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬티오, C₃₋₁₂ 카보사이클릴, 또는 5-14 원 헤테로사이클릴이고;
25

상기 **R⁸** 이 수소, 할로겐, 아미노, C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알콕시이며;

상기 **R⁹** 및 **R¹⁰** 이 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록시, C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알콕시이고;

상기 **R¹¹** 이 하이드록시 또는 C₁₋₆ 알콕시이며;

30 상기 **R¹²** 가 수소, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알콕시 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₂

카보사이클릴, 또는 5-14 원 헤테로사이클릴이고;

상기 R^{13} 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;

상기 R^{14} 가 수소, 할로젠, 아미노, $-CF_3$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 아실, C_{3-12} 카보사이클릴, 또는 5-14 원 헤테로사이클릴이고;

5 상기 R^{15} 이 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;

상기 n , o 및 p 가 각각 독립적으로 0, 1 또는 2 이고;

상기 알킬렌, 알킬, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 아미노, 아실, 알킬설폰일옥시, 카보사이클릴, 카보사이클릴옥시, 카보사이클릴설폰일옥시, 헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴옥시는 각각 독립적으로 4-7 원 헤테로사이클릴(하이드록시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시-카보닐 중에서 선택된 1 내지 3 개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않음), C_{3-8} 사이클로알킬, 하이드록시, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, 아미노, 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-아미노, N- C_{1-6} 알킬-N- C_{1-6} 알킬-카보닐-아미노, C_{7-16} 아르알킬옥시, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬설피닐, C_{1-6} 알킬설폰닐, 및 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-포스포노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

15 상기 헤테로사이클릴은 N, O, S, S(=O) 및 S(=O)₂로 이루어진 군에서 선택되는 헤테로성분을 1 내지 4 개 함유할 수 있다.

다른 바람직한 구체예에서, 상기 화학식 I의 화합물은

상기 V 및 W 가 각각 독립적으로 $=C(R^{14})-$ 또는 $=N-$ 이고;

20 상기 X 가 $-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-$, $-S-$, 또는 $-NR^{15}-$ 이며;

상기 Y 가 C_{1-3} 알킬렌이고;

상기 Z 가 $-O-$, $-S-$, 또는 $-NR^{15}-$ 이며, Z 는 Ar의 2 번 또는 3 번 탄소 위치에 치환되며;

상기 Ar 이 상기 치환기 구조식 (a) 내지 (c) 중 어느 하나이고;

상기 A 가 $-CH_2-$, $-CF_2-$, $-O-$ 또는 $-NR^{15}-$ 이고;

25 상기 B 가 C_{1-2} 알킬렌이며;

상기 R^1 이 수소, 할로젠, 하이드록시, 아미노, C_{1-6} 알킬, C_{1-10} 알콕시, 아실, C_{1-6} 알킬설폰일옥시, C_{3-12} 카보사이클릴옥시, 5-14 원 헤테로사이클릴, 또는 5-14 원 헤테로사이클릴옥시이고;

30 상기 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 이 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 아미노, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

상기 R^9 및 R^{10} 이 각각 독립적으로 수소 또는 할로겐이고;

상기 R^{11} 이 하이드록시 또는 C_{1-6} 알콕시이며;

상기 R^{12} 가 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, C_{3-12} 카보사이클릴, 또는 5-14 원 헤테로사이클릴이고;

5 상기 R^{13} 이 수소이며;

상기 R^{14} 가 수소, 할로겐, 아미노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 아실이고;

상기 R^{15} 이 수소, 메틸, 에틸 또는 이소프로필이며;

상기 n , o 및 p 가 각각 독립적으로 0, 1 또는 2 이고;

상기 알킬렌, 알킬, 알키닐, 알콕시, 아미노, 아실, 알킬설폰일옥시, 카보사이클릴옥시,
 10 헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴옥시는 각각 독립적으로 4-7 원 헤테로사이클릴(하이드록시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시-카보닐 중에서 선택된 1 내지 3 개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않음), C_{3-8} 사이클로알킬, 하이드록시, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, 아미노, 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-아미노, N- C_{1-6} 알킬-N- C_{1-6} 알킬-카보닐-아미노, C_{7-16} 아르알킬옥시, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬설피닐, C_{1-6} 알킬설폰일, 및 모노- 또는 디- C_{1-6}
 15 알킬-포스포노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

상기 헤테로사이클릴은 N, O, S, S(=O) 및 S(=O)₂로 이루어진 군에서 선택되는 헤테로성분을 1 내지 4 개 함유할 수 있다.

또 다른 바람직한 구체예에서, 상기 화학식 I의 화합물은

20 상기 V 및 W 가 각각 독립적으로 =CH- 또는 =N-이고;

상기 X 가 -CH₂-, -O-, -O-CH₂-O- 또는 -N(CH₂CH₃)-이며;

상기 Y 가 메틸렌이고;

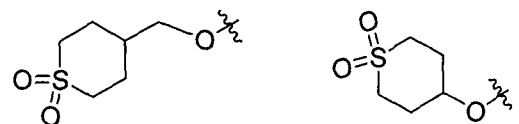
상기 Z 가 -O- 또는 -NH-이며, 여기서 상기 Z 는 Ar의 2 번 또는 3 번 탄소 위치에 치환되고;

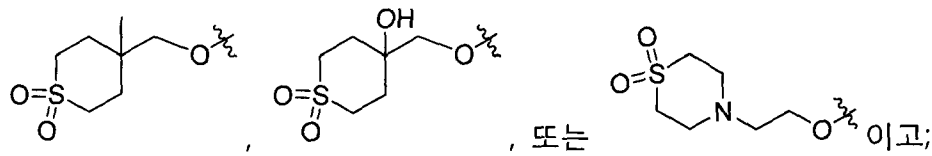
25 상기 Ar 이 상기 치환기 구조식 (a) 내지 (c) 중 어느 하나이고;

상기 A 가 -O-이고, 상기 B 가 메틸렌이며;

상기 R^1 이 메틸설폰일프로폭시, 에틸설폰일프로폭시, 에톡시에톡시, 모르폴리노, 모르

폴리노에톡시, 테트라하이드로퓨란일옥시,





상기 R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 이 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고;

상기 R⁷ 및 R⁸ 이 각각 독립적으로 수소 또는 플루오로이며;

상기 R⁹ 및 R¹⁰ 이 수소이고;

상기 R¹¹ 이 하이드록시이며;

상기 R¹² 가 수소, 메틸, 프로필, 사이클로프로필, 에톡시메틸, 에틸닐, -CH=CH-CH₃,

—C≡C—CH₃, 플루오로페닐, 또는 메틸옥사졸릴이고;

상기 R¹³ 이 수소이며;

상기 n 및 o 가 각각 독립적으로 0, 1 또는 2 이고;

상기 p 가 0 또는 1 일 수 있다.

본 발명에 따르는 바람직한 화합물의 구체적인 예는 다음과 같다:

- (1) 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안눌렌-4-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (2) (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (3) (1S,2S)-2-(4-(((9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (4) (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (5) (S)-2-(6-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안눌렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (6) (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안눌렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (7) 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안눌렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

- (8) (1R,2R)-2-(4-(((10-메틸-8-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-4-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (9) (1S,2S)-2-(4-(((10-메틸-8-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- 5 (10) (S)-2-(6-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-1-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (11) (S)-2-(6-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (12) (S)-2-(6-((7-(2-에톡시에톡시)-5-메틸-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- 10 (13) 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-4-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (14) 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- 15 (15) (1S,2S)-2-(4-(((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (16) (1S,2S)-2-(4-(((8-(2-에톡시에톡시)-10-메틸-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (17) (S)-2-(6-((8-(2-에톡시에톡시)-10-메틸-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- 20 (18) (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (19) (1S,2S)-2-(4-(((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-4-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- 25 (20) (S)-2-(6-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (21) (1S,2S)-2-(4-(((3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-10-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (22) (1S,2S)-2-(4-(((9-(2-에톡시에톡시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- 30 (23) (S)-2-(6-((9-(2-에톡시에톡시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디

하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(24) (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;

5 (25) (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;

(26) (S)-2-(6-((10-메틸-8-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(27) (S)-2-(6-((9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

10 (28) (1S,2S)-2-(4-(((9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;

(29) (1S,2S)-2-(4-(((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;

15 (30) (1S,2S)-2-(4-((10-메틸-8-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;

(31) (1S,2S)-2-(4-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;

(32) (S)-2-(6-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

20 (33) 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(34) (1S,2S)-2-(4-(((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;

25 (35) 2-((3S)-6-((9-(2-에톡시에톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(36) 2-((3S)-6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(37) 2-((3S)-6-((9-(2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

30 (38) 2-((3S)-6-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

- (39) (1S,2S)-2-(4-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (40) (1S,2S)-2-(2-플루오로-4-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- 5 (41) (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실산;
- (42) (S)-2-(6-((3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-10-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (43) (S)-2-(6-((6,6-디메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- 10 (44) (S)-2-(6-((5-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (45) (1S,2S)-2-(4-((5-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- 15 (46) 2-((3S)-6-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (47) 2-((3S)-6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- 20 (48) (1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (49) (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (50) (1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실산;
- 25 (51) (1S,2S)-2-(2-플루오로-4-[9-(4-하이드록시-1,1-디옥시도-헥사하이드로-티오피란-4-일)메톡시]-11-메틸-6,7-디하이드로-5-옥사-디벤조[a,c]사이클로헵텐-2-일메톡시)-페닐)-사이클로프로판카복실산;
- (52) (1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실산;
- 30

- (53) (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(메틸설폰닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실산;
- (54) 2-((3S)-6-((6,6,11-트리메틸-9-(3-(메틸설폰닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- 5 (55) 2-((3S)-6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (56) 2-((3S)-6-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- 10 (57) 2-((3S)-6-((9-(3-(메틸설폰닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (58) (1S,2S)-2-(4-((11-메틸-9-(3-(메틸설폰닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (59) (1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-15 디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (60) (1S,2S)-2-(4-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (61) (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(메틸설폰닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]20 아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (62) (1S,2S)-2-(2-플루오로-4-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (63) (1S,2S)-2-(2-플루오로-4-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)25 사이클로프로판카복실산;
- (64) (S)-2-(6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산
- (65) (S)-2-(6-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)30 아세트산;

- (66) (S)-2-(6-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (67) (1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- 5 (68) (1S,2S)-2-(4-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (69) (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (70) (1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- 10 (71) (1S,2S)-2-(4-(((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (72) (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- 15 (73) (1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (74) (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- 20 (75) (1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (76) (1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실
- 25 산;
- (77) (1S,2S)-2-(4-(((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (78) (1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- 30 (79) 2-((S)-6-(((R)-6-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀

-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(80) (S)-2-(6-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)디벤조[d,f][1,3]디옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(81) 2-((3S)-6-((1-메틸-3-모르폴리노-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헥타[1,2-d]피리미딘-10-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(82) (S)-2-(6-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(83) (S)-2-(6-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

10 (84) (S)-2-(6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(85) (S)-2-(6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

15 (86) 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(87) (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;

(88) 2-((3S)-6-((9-(2-에톡시에톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(89) (1S,2S)-2-(4-((1-메틸-3-모르폴리노-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헥타[1,2-d]피리미딘-10-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;

(90) 2-((3S)-6-((1-메틸-3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헥타[1,2-d]피리미딘-10-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

25 (91) (S)-2-(6-(((9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(92) (S)-2-(6-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(93) (S)-2-(6-((9-((4-메틸-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(94) (1S,2S)-2-(4-(((9-((4-메틸-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡

시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;

(95) (S)-2-(6-((3-플루오로-9-((4-메틸-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(96) (S)-2-(6-((3-플루오로-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(97) (S)-2-(6-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(98) (S)-2-(6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(99) (S)-2-(6-((3-플루오로-9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(100) (1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;

(101) (1S,2S)-2-(4-((3-플루오로-9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;

(102) (1S,2S)-2-(4-((3-플루오로-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;

(103) (1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;

(104) (1S,2S)-2-(4-(((3-플루오로-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;

(105) (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;

(106) 2-((S)-6-((3-플루오로-9-(((R)-테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(107) (S)-2-(6-((3-플루오로-9-(2-모르폴리노에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아

눌렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(108) (S)-3-(4-((9-(3-(메틸설폰일)프로폭시))-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

(109) (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시))-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

(110) (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시))-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

(111) (S)-3-(4-((9-(3-(에틸설폰일)프로폭시))-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

10 (112) (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시))-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

(113) (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시))-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

15 (114) (S)-3-(4-((3-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시))-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헥타[1,2-b]피리딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

(115) (R)-3-사이클로프로필-3-(3-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시))-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-2-일)메톡시)페닐)프로판산;

(116) 3-사이클로프로필-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시))-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-2-일)메톡시)페닐)프로판산;

20 (117) (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시))-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-2-일)메톡시)페닐)헥산산;

(118) (R,Z)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시))-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-엔산;

25 (119) (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시))-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-2-일)메톡시)페닐)-3-(5-메틸이속사졸-3-일)프로판산;

(120) (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시))-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-2-일)메톡시)페닐)-3-(이속사졸-3-일)프로판산;

(121) 3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시))-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-2-일)메톡시)페닐)-3-(3-메틸이속사졸-5-일)프로판산;

30 (122) (S)-3-(4-((3-(3-(메틸설폰일)프로폭시))-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헥타[1,2-b]피리딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

- (123) (S)-3-(4-((3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헥타[1,2-b]피리딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;
- (124) (S)-3-(4-((3-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헥타[1,2-b]피리딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;
- 5 (125) (S)-3-(4-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;
- (126) (S)-3-(4-((7-(2-에톡시에톡시)-5-메틸-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;
- (127) (S)-3-(4-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-1-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;
- 10 (128) (S)-3-(4-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;
- (129) (S)-3-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)디벤조[d,f][1,3]디옥세핀-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;
- 15 (130) (S)-3-(4-((6,6-디메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;
- (131) (S)-3-(4-((1-메틸-3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헥타[1,2-d]피리미딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;
- (132) (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)부탄산;
- 20 (133) (R)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)부탄산;
- (134) (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)-4-에톡시부탄산;
- 25 (135) (S)-3-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)헥스-4-인산;
- (136) (S)-3-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)헥스-4-인산;
- (137) 3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)프로판산;
- 30 (138) (S)-3-(4-((11-메틸-9-(((R)-테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤

조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

(139) (R)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)펜트-4-인산;

(140) (S)-3-(4-((5-에틸-9-(((R)-테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

(141) (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산나트륨;

(142) 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산나트륨;

(143) (1S,2S)-2-(4-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산나트륨;

(144) (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산나트륨;

(145) (S)-2-(6-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산나트륨;

(146) (S)-3-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산나트륨; 및

(147) (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산나트륨.

본 발명은 상기 화학식 I 의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 용매화물 및 전구체를 포함한다.

본 발명에 사용된 "약학적으로 허용가능한 염"은 모 화합물을 산 또는 염기를 사용하여 그의 염으로 제조하여 변형시킨 유도체를 지칭한다. 약학적으로 허용가능한 염의 예는 염기성기의 무기 또는 유기산 염, 예컨대 아민; 산성기의 알칼리 또는 유기 염, 예컨대 카복실산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 약학적으로 허용가능한 염은, 예를 들어 비독성 무기 또는 유기산으로부터 형성된, 모 화합물의 통상적인 비독성 염 또는 4 급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 비독성 염은, 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 설파산, 인산 및 질산으로부터 유래된 것들; 및 유기산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 석신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 하이드록시말레산, 페닐아세트산, 글

루탐산, 벤조산, 살리실산, 설파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔설펜산, 메탄설펜산, 에탄 디설펜산, 옥살산, 이세티온산 등으로부터 제조된 염을 포함한다.

본 발명의 약학적으로 허용되는 염은 통상의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성
 5 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물 또는 유기 용매 중에서, 또는 둘의 혼합물 중에서(일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토나이트릴과 같은 비수성 매질이 바람직함) 유리 산 또는 염기 형태의 이들 화합물을 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

또한, 화학식 I의 화합물은 이에 포함된 카복실기(-COOH) 중의 수소원자를 잃고 그
 10 대신 알칼리계 금속(Li, Na, K 등)이 이온결합된 형태를 가질 수 있으며, 이러한 이온염 화합물도 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 형태로서 본 발명의 범주에 포함될 수 있다.

또한, 화학식 I의 화합물은 하나 이상의 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 포함할 수
 15 있으며, 광학 활성 또는 라세미 형태로 분리될 수 있다. 따라서, 구체적으로는, 상기 화학식 I의 모든 키랄형, 부분입체이성질형, 라세미형 및 모든 기하 이성질형이 포함된다. 이러한 광학 활성 형태를 제조하고 분리하는 방법은 당해 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 입체이성질체의 혼합물은, 라세믹 형태의 분리, 정상상, 역상 및 키랄 크로마토그래피, 우선 염 형성, 재결정화 등을 포함하는 표준 기법에 의해, 또는 키랄 출발 물질로부터의, 또는 표적 키랄 중심의 합성에 의한 키랄 합성에 의해 분리될 수
 20 있다.

나아가, 화학식 I의 화합물은 용매화물 형태를 가질 수 있다. 용매화물은 본 발명의 화
 합물과 하나 이상의 용매 분자 (유기 또는 무기 여부에 관계없이)의 물리적 회합을 의
 미한다. 상기 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 하나 이상
 25 의 용매 분자가 결정성 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에 용매화물은 단리가능할 것이다. 용매화물내 용매 분자는 규칙적 배열 및/또는 비-규칙적 배열로 존재할 수 있다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매 분자를 포함할 수 있다. "용매화물"은 용액-상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포함한다. 예시적 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트 및 이소프로판올레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 용매화 방법은 일반적으로 당업계에 공지되어 있다.

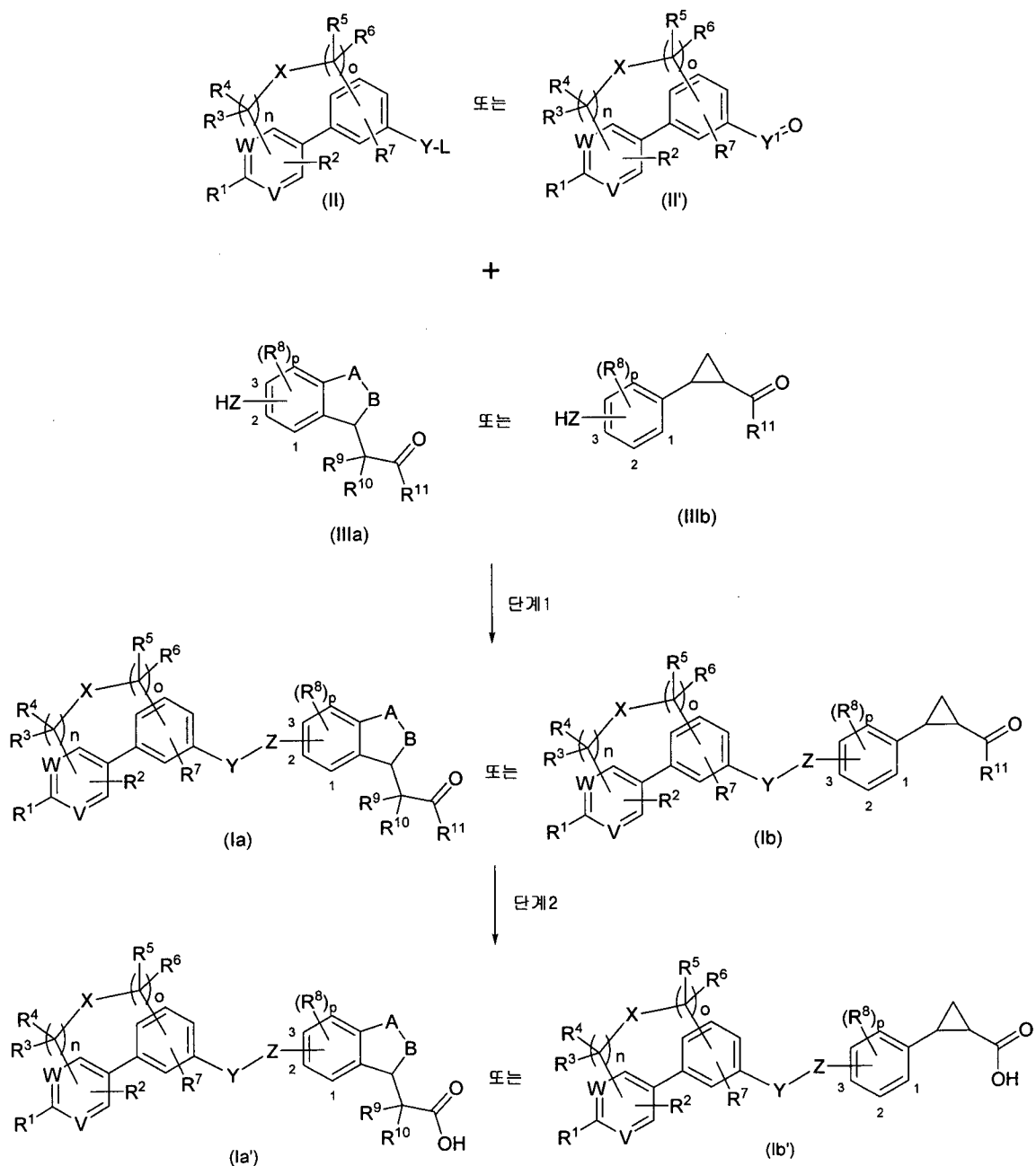
또한, 화학식 I의 화합물은 전구체 형태를 가질 수 있다. 생체내에서 전환되어 생리활
 30 성제(즉, 화학식 I의 화합물)를 제공할 임의의 화합물은 본 발명의 범주 및 취지 내의 전구약물이다. 다양한 형태의 전구약물 및 그 제조 방법이 당업계에 널리 공지되어 있다.

- 카복시기를 함유하는 화합물은 체내에서의 가수분해에 의해 화학식 I 의 화합물 그 자체를 생성하는 전구약물로서 기능하는 생리적으로 가수분해성인 에스테르를 형성할 수 있다. 바람직하게는, 많은 경우에 주로 소화 효소의 영향 하에 가수분해가 일어나기 때문에 이러한 전구약물은 경구로 투여된다. 에스테르 그 자체가 활성인 경우 또는 가수분해가 혈액 중에서 일어나는 경우에 비경구 투여가 이용될 수 있다. 화학식 I 의 화합물의 생리학상 가수분해성인 에스테르의 예는 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬벤질, 4-메톡시벤질, 인다닐, 프탈릴, 메톡시메틸, C₁₋₆ 알카노일옥시-C₁₋₆ 알킬 (예를 들어, 아세톡시메틸, 피발로일옥시메틸 또는 프로피오닐옥시메틸), C₁₋₆ 알콕시카보닐옥시-C₁₋₆ 알킬 (예를 들어, 메톡시카보닐-옥시메틸 또는 에톡시카보닐옥시메틸, 글리실옥시메틸, 페닐글리실옥시메틸, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)-메틸), 및 예를 들어 페니실린 및 세팔로스포린 업계에서 사용되는 다른 널리 공지된 생리적으로 가수분해성인 에스테르를 포함한다. 이러한 에스테르는 당업계에 공지된 통상의 기술에 의해 제조할 수 있다.

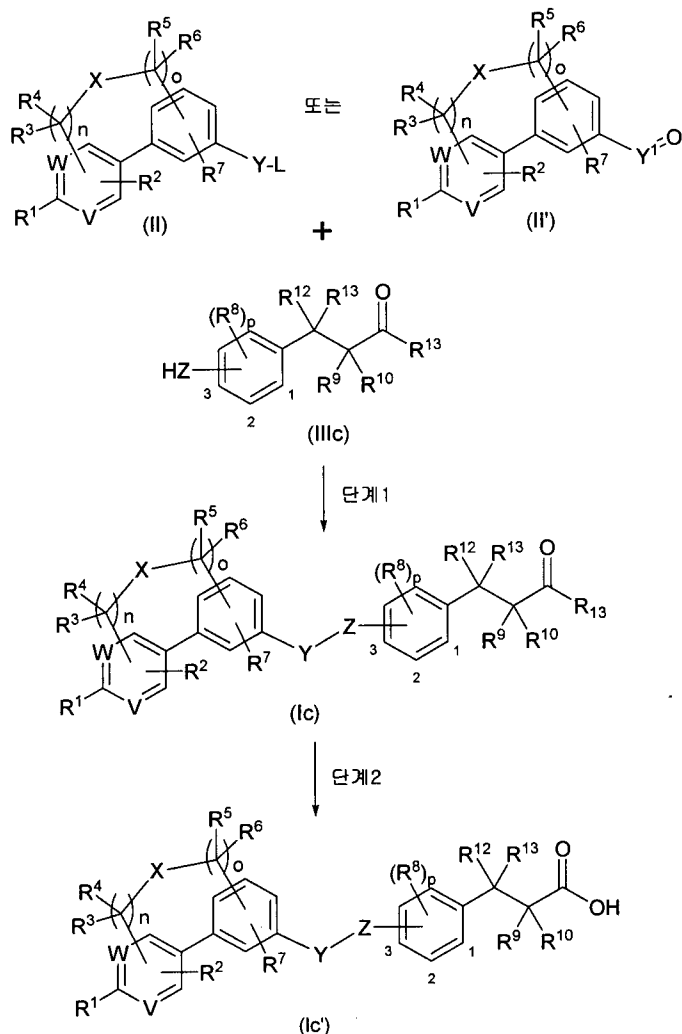
본 발명의 화합물들은 하기의 방법, 후술하는 실시예에 기재된 방법, 공지된 방법 또는 당업자에게 자명한 방법, 또는 이들의 변형된 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 하기 반응식에서 화합물의 각 기호는 특별히 설명되지 않으면 상기에서 정의된 바와 같다.

- 5 화합물 Ia, Ia', Ib, Ib', Ic 및 Ic'는 하기 반응식 1, 2 또는 이와 유사한 방법으로 제조될 수 있다.

<반응식 1>



<반응식 2>



상기 반응식 1 및 2 에서, L 은 이탈기 또는 하이드록시기이고, Y¹=O 는 Y 의 케톤 또는 알데하이드 형태이다.

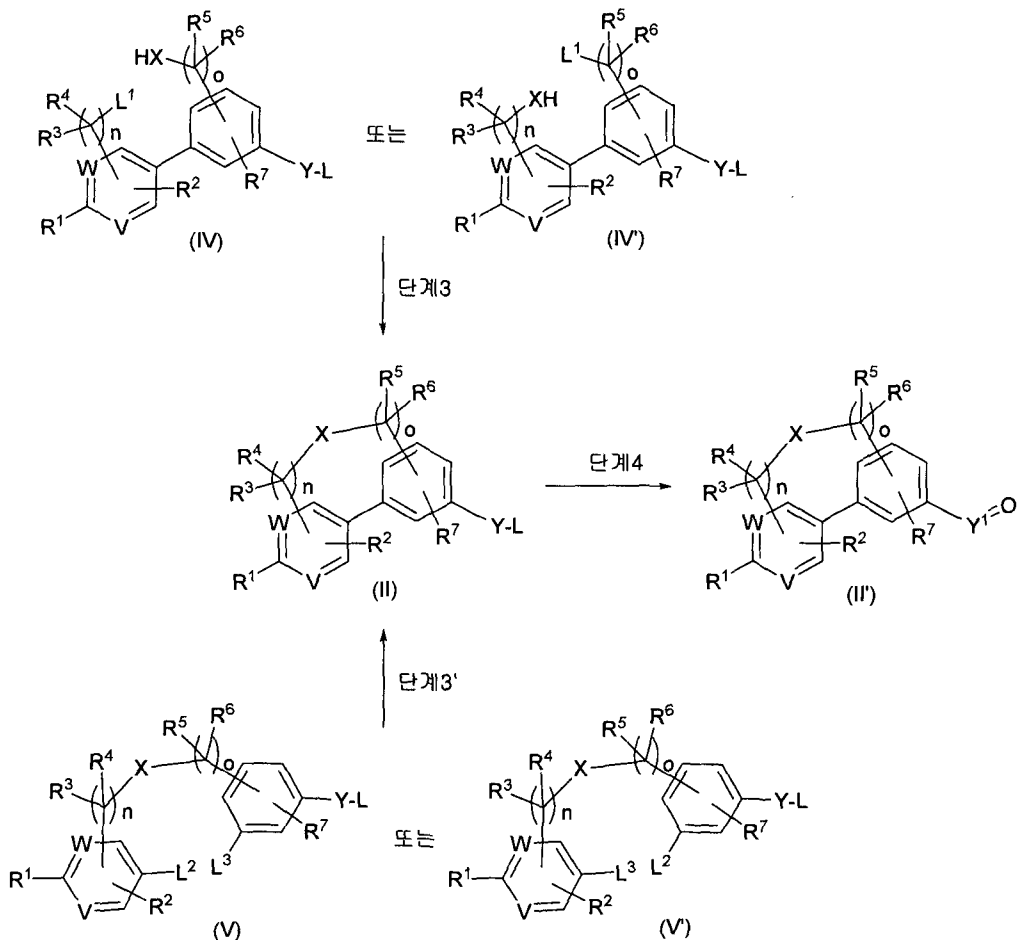
- 5 예컨대, 상기 화합물 Ia 은 L 이 이탈기인 경우 적당한 염기(예를 들면, 나트륨 수소화물, 탄산칼륨, 탄산세슘 등)의 존재 하에서 중간체 II 와 IIIa 의 결합반응으로 합성될 수 있고, L 이 하이드록시기인 경우 미쯔노부 반응(Mitsunobu reaction)으로 합성될 수 있다. 또한 화합물 Ia 는 적당한 환원제(예를 들면, 시안화수소화붕소나트륨, 트리아세톡시수소화붕소나트륨, 수소화붕소나트륨 등)의 존재하에서 중간체 II'와 IIIa 의 환원적 아미노화 반응으로도 합성될 수 있다. 중간체인 이민체를 반응계 내에서 안정적으로 단리할 수 있는 경우에는 해당 이민체를 얻은 후 별도의 환원 반응을 통해 합성될 수도 있다.
- 10 상기 화합물 Ia, Ib 또는 Ic 의 R''가 하이드록시가 아닌 경우, 화합물 Ia, Ib 또는 Ic 를 적당한 산 또는 염기 존재하에서 가수분해하면 카복실기를 갖는 화합물 Ia', Ib' 또는 Ic' 를 합성할 수 있다.

상기 반응식 1의 중간체 II 및 II'는 하기 반응식 3 또는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 경우에 따라서는 기본 골격 또는 치환기의 종류에 기초한 특징을 이용하여 다양한 공지된 합성법을 적용하여 제조할 수 있다. 또한, 관능기의 종류에 따라서는 해당 관능기를 원료 내지 중간체의 단계에서 적당한 보호기, 즉 용이하게 해당 관능기로 전환 가능한 기로 치환하는 것이 제조 기술상 효과적인 경우가 있다. 그 후 필요에 따라 보호기를 제거하여 원하는 화합물을 얻을 수 있다.

상기 반응식 1의 중간체 II는 단계 3에서와 같이 적절한 염기 존재하에서 분자내 고리화 반응에 의해서 제조할 수 있고, 경우에 따라서는 단계 3'에서와 같이 스즈키 반응(Suzuki reaction)으로도 제조할 수 있다.

한편, 중간체 II'는 적당한 산화제(예를 들면, 망간 옥사이드, 데스-마틴(Dess-Martin) 시약(1,1,1-트리아세톡시-1,1-디하이드로-1,2-벤조요오독솔-3(1H)-온) 등을 이용하여 중간체 II를 산화시켜 제조할 수 있다.

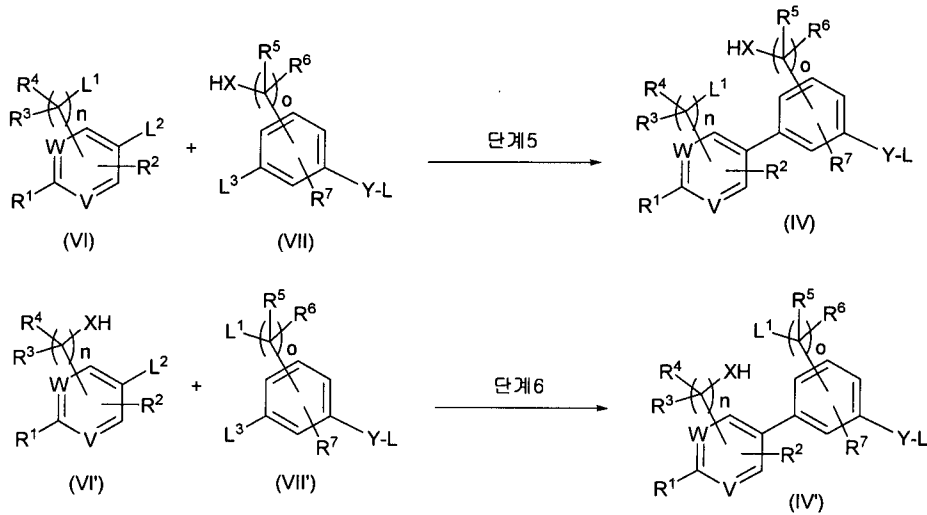
<반응식 3>



상기 반응식 3에서 L, L¹, L² 및 L³는 이탈기를 나타낸다.

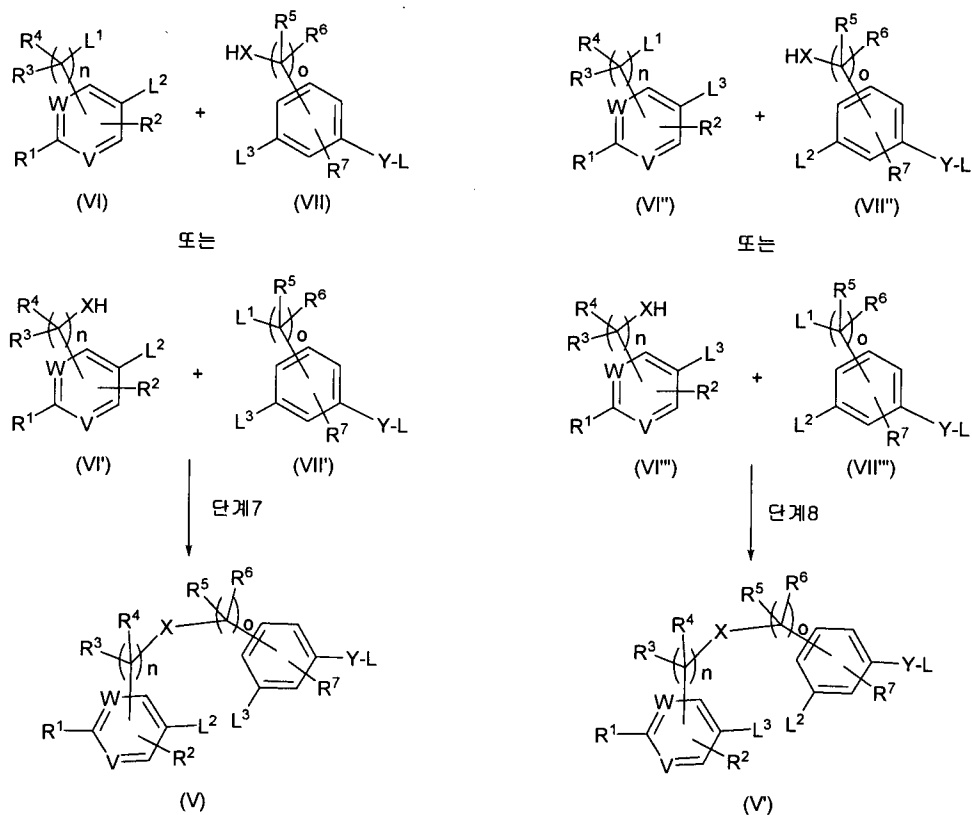
상기 반응식 3의 중간체 IV 및 IV'는 하기 반응식 4에서와 같이 스즈키 반응 또는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

<반응식 4>



또한, 상기 반응식 3의 중간체 V 및 V'는 하기 반응식 5에서와 같이 적당한 염기 존재하에서 결합반응에 의해서 제조할 수 있다.

<반응식 5>



상기와 같이 제조된 본 발명의 화합물들은 유리된 상태로, 또는 통상적인 방법에 의한 조염 처리를 실시하여 그의 염으로서 단리·정제된다. 단리·정제는 추출, 농축, 증류 제거, 결정화, 여과, 재결정, 각종 크로마토그래피 등의 통상적인 화학 조작을 적용하여 행해진다.

- 5 각종 이성질체는 이성질체간의 물리 화학적 성질의 차를 이용하여 통상적인 방법에 의해 단리할 수 있다. 예를 들어, 라세미 혼합물은, 타르타르산 등의 일반적인 광학 활성산과의 부분입체이성질체염으로 유도하여 광학 분할하는 방법 등의 일반적인 라세미 분할법이나 각종 크로마토그래피에 의해 광학적으로 순수한 이성질체로 분리할 수 있다. 또한, 부분입체이성질체 혼합물은, 예를 들면 분별 결정화 또는 각종 크로마토그
- 10 래피 등에 의해 분리할 수 있다. 또한, 광학 활성인 화합물은 적당한 광학 활성인 원료를 사용함으로써 제조할 수도 있다.

화학식 I 의 화합물이 입체이성질체를 포함하는 경우, 이성질체 단독 및 각 이성질체의 혼합물 둘 다 본 발명의 범위에 포함된다. 또한, 화학식 I 의 화합물은 수화물 또는 비수화물일 수 있다.

- 15 화학식 I 의 화합물은 동위원소(예를 들어, ^3H , ^{14}C , ^{35}S 등) 등으로 표시될 수 있다.

- 본 발명에 따른 화학식 I 의 삼환식 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 용매화물 및 전구체로부터 선택되는 화합물은 GPR40 수용체 기능 조절 작용(GPR40 수용체 작용제(agonist) 활성 및 GPR40 수용체 길항제(antagonist) 활성), 특히 GPR40
- 20 수용체 작용제 활성을 나타내고, 낮은 독성 및 보다 적은 부작용(예를 들어, 급성 독성, 만성 독성, 유전독성, 발생적 독성, 심장 독성, 약물 상호작용 및 발암성)을 나타낸다. 그러므로, 본 발명의 화합물들은 안전한 GPR40 수용체 기능 조절제, 바람직하게는 GPR40 작용제로서 유용하다.

- 본 발명의 화합물, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물은 포유류(예를 들어, 마우스, 래트, 햄스터, 토끼, 고양이, 개, 소, 양, 원숭이, 인간 등)에서 우수한 GPR40 수용체 기능 조절 작용을 나타내고, GPR40 수용체가 관여하는 생리학적 기능의 조절제 또는 GPR40 수용체가 관여하는 질환의 예방 또는 치료제로 유용하다.

구체적으로, 본 발명의 화합물, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물은 인슐린 분비 조절제(바람직하게는 인슐린 분비촉진제), 저혈당약 및 췌장 β 세포 보호제로서 유용하다.

30

또한, 본 발명의 화합물, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물은 당뇨병, 내당능 장애, 케톤증, 산증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 망막증, 황반 부종, 고지혈증,

5 생식기 장애, 피부 질환, 관절증, 골감소증, 동맥경화증, 혈전성 질환, 소화불량, 기억 및 학습장애, 우울증, 조울증, 정신분열증, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 시각 장애, 식욕 조절 장애(예를 들면, 식욕과다증), 비만, 저혈당증, 고혈압, 부종, 인슐린 저항성, 불안
 10 정형 당뇨병, 지방 위축, 인슐린 알레르기, 인슐린종, 지질독성, 췌장 피로, 과인슐린혈 증, 암(예를 들면, 유방암), 대사 증후군, 면역 질환(예를 들면, 면역결핍증), 염증성 질환(예를 들면, 장염, 관절염, 알레르기), 다발성 경화증, 급성 신부전 등과 같은 질환; 특
 히, 당뇨병, 내당능 장애, 케톤증, 산증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 망막증, 황반 부종, 고지혈증, 생식기 장애, 피부 질환, 관절증, 골감소증, 동맥경화증, 혈전성 질환, 소화불량, 기억 및 학습 장애 등과 같은 질환의 예방 또는 치료제로서 유
 용하다.

여기에서, 당뇨병은 제 1형 당뇨병, 제 2형 당뇨병 및 임신성 당뇨병을 포함할 수 있다. 또한, 고지혈증은 고트리글리세리드혈증, 고콜레스테롤혈증, 고 HDL-혈증, 식후 고지혈 증 등을 포함한다.

15 하나의 구체예에서, 본 발명의 화합물, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물은 제 2형 당뇨병의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물 외에 기타 약물과 조합하여 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 약물의 예로는 당뇨병 치료제, 당뇨병 합병
 20 증 치료제, 고지혈증 치료제, 항고혈압제, 항비만제, 이뇨제, 화학요법제, 면역요법제, 항염증약, 항혈전제, 골다공증 치료제, 비타민, 항치매제, 요실금 또는 빈뇨증 치료제, 배뇨장애 치료제 등을 들 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 당업계에서 통상적으로 사용되고 있는
 25 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 등을 사용하여 통상적인 제조방법에 따라 제조될 수 있다.

본 발명에 따른 약학적 조성물은 다양한 형태의 제형으로 제조되어 투여될 수 있다. 상기 제형의 투여 경로는 정제, 환제, 캡슐제, 과립제, 산제, 액제 등에 의한 경구 투여, 또는 관절 내, 정맥 내, 근육 내 등의 주사제, 좌제, 점안제, 안연고, 경피용 액제, 연고
 30 제, 경피용 접착제, 경점막 액제, 경점막 접착제, 흡입제 등에 의한 비경구 투여 등을 포함한다.

본 발명에 따른 경구 투여를 위한 고상 제형의 예로는, 정제, 환제, 산제, 과립제 등을

들 수 있다. 이러한 제형은 1종 또는 2종 이상의 유효 성분을 1종 이상의 약리학적으
로 불활성인 부형제, 예를 들면 젓당, 만니톨, 포도당, 하이드록시프로필셀룰로오스, 미
결정 셀룰로오스, 전분, 폴리비닐피롤리돈 및/또는 메타규산알루미늄산마그네슘 등과 혼
합하여 제조된다. 상기 제형은 약리학적으로 불활성인 첨가제, 예를 들면 스테아르산마
그네슘과 같은 윤활제나 카복시메틸스타치나트륨 등과 같은 붕해제, 안정화제, 용해 보
조제를 함유할 수도 있다. 정제 또는 환제는 필요에 따라 당의 또는 위용성 또는 장용
성 물질의 필름으로 코팅될 수도 있다.

본 발명에 따른 경구 투여를 위한 액상 제형의 예로는, 유제, 용액제, 현탁제, 시럽제
또는 엘릭시르제 등을 들 수 있으며, 이는 일반적으로 사용되는 약리학적으로 불활성
인 희석제, 예를 들면 정제수 또는 에탄올을 포함할 수 있다. 상기 액상 제형은 그 외
에도 가용화제, 습윤제, 현탁제와 같은 보조제, 감미제, 풍미제, 방향제, 방부제를 함
유할 수도 있다.

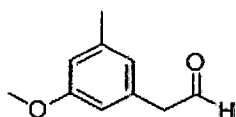
비경구 투여를 위한 주사제는, 무균의 수성 또는 비수성의 용액제, 현탁제 또는 유제를
포함한다. 수성의 용제로서는, 예를 들면 주사용 증류수 또는 생리 식염액이 포함된다.
비수용성의 용제로서는, 예를 들면 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜 또는 올리브유와
같은 식물유, 에탄올과 같은 알코올류, 또는 폴리소르베이트 80 등이 있다. 이러한 조
성물은, 추가로 등장화제, 방부제, 습윤제, 유화제, 분산제, 안정화제 또는 용해 보조제
를 포함할 수도 있다. 이들은 예를 들면 박테리아 보류 필터를 사용한 여과, 살균제의
배합 또는 조사에 의해 무균화된다. 또한, 이들은 무균의 고체 조성물을 제조하고, 사
용 전에 무균수 또는 무균의 주사용 용매에 용해 또는 현탁하여 사용할 수도 있다.

이하 본 발명을 실시예에 의해 보다 구체적으로 설명한다.

단 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범주를 제한하고자 하
는 것이 아니다. 하기 실시예에 사용된 약어 및 화학적 기호들은 달리 나타내지 않는
한 그의 통상적이며 관습적인 의미를 갖는다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 기재된
화합물은 본원에 개시된 반응식 및 다른 방법을 이용하여 제조, 단리 및 특징 규명되
었거나, 또는 이를 이용하여 제조될 수 있다.

**실시예 1: 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설폰닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조
[a,c][7]안놀렌-4-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조**

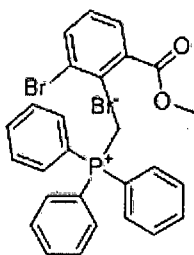
<1-1> 2-(3-메톡시-5-메틸페닐)아세트알데하이드의 제조



5 디클로로메탄(60 mL) 중의 2-(3-메톡시-5-메틸페닐)에탄올(문헌[Australian Journal of Chemistry, 1999, vol. 52, #11, p.1093-1108]에 기재된 방법에 따라 제조; 1.06 g, 6.37 mmol) 용액에 0°C에서 데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane; 3.25 g, 7.65 mmol)을 천천히 첨가하고 상온에서 30 분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 1N NaOH 수용액 및 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 감압 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(열은 황색 오일, 749 mg, 4.56 mmol, 72% 수율)을 수득하였다.

10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.72 (t, 1H), 6.65 (d, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.61 (d, 2H), 2.33 (s, 3H).

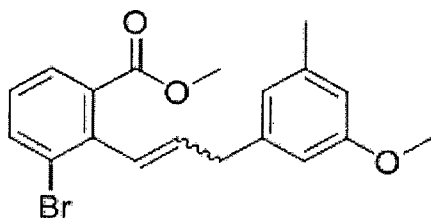
<1-2> (2-브로모-6-(메톡시카보닐)벤질)트리페닐포스포늄 브로마이드의 제조



15 톨루엔(100 mL) 중의 메틸 3-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트(문헌[US 6518257 B1]에 기재된 방법에 따라 제조; 4.2 g, 13.64 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀(3.58 g, 13.64 mmol)을 첨가하고 95°C에서 15 시간 동안 교반하였다. 생성된 화합물을 상온으로 냉각시키고, 헥산(100 mL)으로 희석한 후 10 분 이상 상온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고 헥산으로 세척한 후, 생성된 고체를 진공 건조하여 표제 화합물(흰색 고체, 7.0 g, 12.27 mmol, 90% 수율)을 수득하였다.

20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88-7.74 (m, 5H), 7.71-7.52 (m, 12H), 7.35 (td, 1H), 5.58 (d, 2H), 3.59 (s, 3H).

<1-3> 메틸 3-브로모-2-(3-(3-메톡시-5-메틸페닐)프로프-1-엔-1-일)벤조에이트의 제조

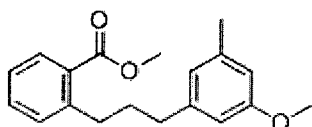


<1-1>에서 수득한 화합물(1.57 g, 9.56 mmol)을 디클로로메탄(57 mL) 및 THF(38 mL)에 용해시키고, 여기에 <1-2>에서 수득한 화합물(5.45 g, 9.56 mmol)을 첨가한 다음, 이어서 K_2CO_3 (3.97 g, 28.7 mmol) 및 18-크라운-6(505 mg, 1.91 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 70°C에서 1 시간 동안 교반한 후 <1-2>에서 수득한 화합물(1.09 g, 1.91 mmol)을 첨가하고 4 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc 및 NH_4Cl 포화 수용액으로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기층을 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과하여 감압 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(E/Z 혼합물, 무색 오일, 1.11 g, 31% 수율)을 수득하였다.

10 E form: ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.66-6.58 (m, 4H), 5.82 (dt, 1H), 3.80 (d, 3H), 3.67 (d, 3H), 3.50 (d, 2H), 2.32 (t, 3H).

Z form: ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (ddd, 2H), 7.22 (m, 1H), 6.62-6.49 (m, 4H), 5.93 (dt, 1H), 3.82 (d, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.08 (d, 2H), 2.27 (t, 3H).

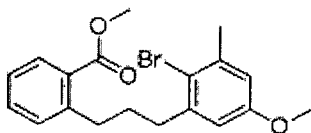
15 <1-4> 메틸 2-(3-(3-메톡시-5-메틸페닐)프로필)벤조에이트의 제조



<1-3>에서 수득한 화합물(1.5 g, 3.99 mmol)을 EtOAc(15 mL)에 용해시키고, 여기에 10% Pd/C(1.5 g, 1.40 mmol)을 첨가하여 수소 기체 하에서 5 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 감압 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 984 mg, 83% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.55 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.02-2.96 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.96-1.87 (m, 2H).

25 <1-5> 메틸 2-(3-(2-브로모-5-메톡시-3-메틸페닐)프로필)벤조에이트의 제조



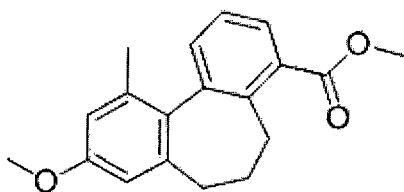
<1-4>에서 수득한 화합물(980 mg, 3.29 mmol)을 CH₃CN(30 mL)에 용해시키고, 여기에 N-브로모석신이미드(585 mg, 3.29 mmol)를 첨가하고 상온에서 3 시간 동안 교반하였다.

- 5 생성된 화합물을 감압 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 1.2 g, 97% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (dd, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.64 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.99-1.84 (m, 2H).

10

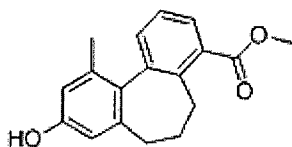
<1-6> 메틸 9-메톡시-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-4-카복실레이트의 제조



<1-5>에서 수득한 화합물(500 mg, 1.32 mmol), 트리사이클로헥실포스핀 테트라플루오로보레이트(137 mg, 0.370 mmol) 및 K₂CO₃(365 mg, 2.64 mmol)을 N,N-디메틸아세트아미드(4 mL)와 혼합하고, 여기에 팔라듐(II) 아세테이트(42 mg, 0.185 mmol)를 첨가하고 질소로 치환하여 150°C에서 15 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시켜 EtOAc 로 희석하고, NH₄Cl 포화 수용액 및 염수로 세척하였다. 이후, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 농축한 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 43 mg, 11% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.66 (m, 1H), 7.42-7.28 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.30-3.21 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.24-1.95 (m, 4H).

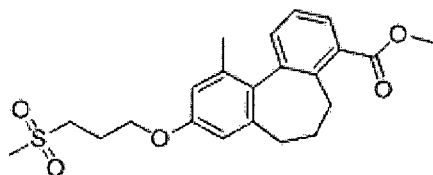
- 25 <1-7> 메틸 9-하이드록시-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-4-카복실레이트의 제조



<1-6>에서 수득한 화합물(147 mg, 0.5 mmol)을 디클로로메탄(5 mL)에 용해시키고, 여기에 0°C에서 보론 트리브로마이드(1M 디클로로메탄 용액, 1 mL, 1 mmol)를 천천히 첨가하고 온도를 서서히 올려 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 메탄올(2 mL) 및 디클로로메탄(15 mL)으로 희석하고, 포화 NH₄Cl 수용액으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 및 감압 농축한 후 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 93 mg, 66% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (dd, 1H), 7.40-7.28 (m, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.30-3.19 (m, 1H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.23-2.10 (m, 3H), 2.05-1.95 (m, 1H).

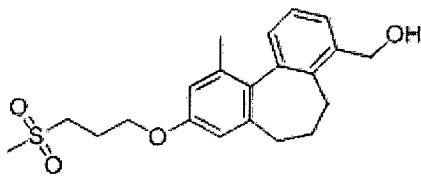
<1-8> 메틸 11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안룰렌-4-카복실레이트의 제조



<1-7>에서 수득한 화합물(90 mg, 0.318 mmol)을 DMF(4 mL)에 용해시키고, 여기에 3-(메틸설포닐)프로필 4-메틸벤젠설포네이트(112 mg, 0.383 mmol) 및 K₂CO₃(66 mg, 0.478 mmol)을 첨가하고 90°C에서 15 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc 로 희석한 후 NH₄Cl 포화 수용액 및 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 및 감압 농축한 후 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 124 mg, 97% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (dd, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.55 - 2.28 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (m, 3H), 2.01 (m, 1H).

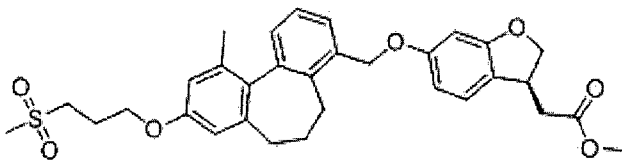
<1-9> (11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안룰렌-4-일)메탄올의 제조



<1-8>에서 수득한 화합물(122 mg, 0.303 mmol)을 THF(4 mL)에 용해시키고, 여기에 0°C에서 LiAlH_4 (1M THF 용액, 455 μL , 0.455 mmol)를 천천히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 온도를 서서히 올려 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 디클로로메탄 및 황산나트륨 포화 수용액으로 희석하고 층을 분리하였다. 유기층을 MgSO_4 으로 건조시키고, 감압 농축한 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 100 mg, 88% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.17 (m, 3H), 6.73 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.20-4.12 (m, 2H), 3.34-3.22 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.87 (dd, 1H), 2.49-2.30 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.25-2.04 (m, 2H), 1.67 (br s, 1H).

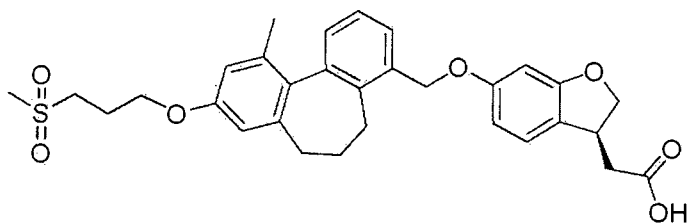
<1-10> 메틸 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-4-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



<1-9>에서 수득한 화합물(100 mg, 0.267 mmol), (S)-메틸 2-(6-하이드록시-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트(문헌[WO 2008/001931]에 기재된 방법을 참고하여 제조; 56 mg, 0.267 mmol) 및 트리부틸포스핀(100 μL , 0.4 mmol)을 THF(3.6 mL)에 용해시키고, 여기에 1,1'-(아조디카보닐)디피페리딘(101 mg, 0.4 mmol)을 천천히 첨가하고 2 시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 126 mg, 84% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (dd, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.51 (d, 1H), 5.08 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.77 (t, 1H), 4.28 (dd, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.75-2.71 (m, 2H), 2.58 (dd, 1H), 2.44 (dd, 1H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (ddt, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.99 (m, 1H).

<1-11> 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-4-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



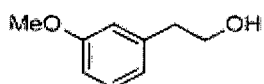
<1-10>에서 수득한 화합물(126 mg, 0.223 mmol)을 메탄올(2.4 mL) 및 THF(1.2 mL)에 용해시키고, 여기에 2N NaOH(330 μ L, 0.66 mmol)를 첨가하고 75°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 상온으로 식히고, 물을 넣은 후 1N 시트르산 수용액으로 pH를 5로 맞추었다. 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 황산나트륨으로 건조 및 감압 농축한 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 112 mg, 91% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 549 $[M-H]^-$.

^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (dd, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.08 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.31 (dd, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.83 (dd, 1H), 2.74 (dd, 1H), 2.64 (dd, 1H), 2.44 (dd, 1H), 2.41-2.33 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (ddt, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.99 (m, 1H).

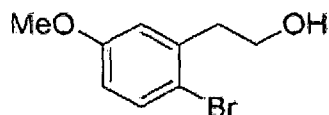
15 실시예 2: (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

<2-1> 2-(3-메톡시-페닐)-에탄올의 제조



(3-메톡시-페닐)-아세트산 메틸 에스테르(2.5 g, 13.9 mmol)를 EtOH/H₂O(40/10 mL)에 용해시키고, 여기에 $CaCl_2$ (1.5g, 13.9mmol)를 첨가한 후, 고체가 모두 녹으면 $NaBH_4$ (1.1g, 27.8mmol)를 천천히 첨가하였다. 1 시간 30 분 동안 교반한 후 물과 2N HCl을 첨가하여 pH를 3~4로 맞추고 농축하였다. 상기 혼합물을 물로 희석하고 디클로로메탄으로 추출하고 유기층을 황산나트륨으로 건조 및 감압 농축한 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 1.44 g, 68% 수율)을 수득하였다.

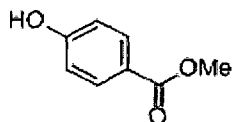
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (t, 1H), 6.78 - 6.84 (m, 3H), 3.85 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.85 (t, 2H), 1.52 (br s, 1H).

<2-2> 2-(2-브로모-5-메톡시-페닐)-에탄올의 제조

<2-1>에서 수득한 화합물(1.44 g, 9.46 mmol)을 CH₃CN(26 mL)에 용해시키고, 여기에
 5 N-브로모석신이미드(1.68 g, 9.46 mmol)를 가하고 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응
 혼합물을 감압 농축한 후, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(얇은 갈
 색 오일, 2.1 g, 96% 수율)을 수득하였다.

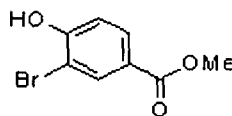
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 3.88 (q, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.99 (t, 2H), 1.41 (t, 1H).

10

<2-3> 4-하이드록시-벤조산 메틸 에스테르의 제조

4-하이드록시-벤조산(10 g, 72.4 mmol)을 메탄올(130 mL)에 용해시키고, 여기에 황산
 (1.9mL)을 넣고 4 시간 동안 환류 하에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축하고 물
 15 로 희석하여 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조 및
 감압 농축한 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 고
 체, 11.01 g, 99% 수율)을 수득하였다.

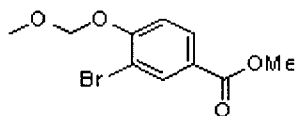
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 3.89 (s, 3H).

<2-4> 3-브로모-4-하이드록시-벤조산 메틸 에스테르의 제조

<2-3>에서 수득한 화합물(5 g, 32.9 mmol)을 디클로로메탄(350 mL)에 용해시키고, 여기
 에 0°C에서 디클로로메탄(50 mL)에 Br₂(1.7 mL, 32.9 mmol)를 녹인 용액을 천천히 첨가
 하여 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 상온에서 5 시간 동안 더 교반
 25 한 후 물과 Na₂S₂O₃ 수용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고
 염수로 세척한 후, 황산나트륨으로 건조 및 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로
 마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 고체, 6.18 g, 81% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.89 (s, 3H).

<2-5> 3-브로모-4-메톡시메톡시-벤조산 메틸 에스테르의 제조

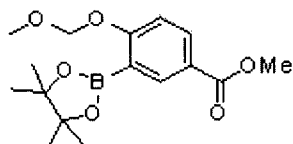


5

<2-4>에서 수득한 화합물(3 g, 13.0 mmol)을 아세톤(25 mL)에 용해시키고, 여기에 K_2CO_3 (2.3 g, 16.9 mmol) 및 클로로-메톡시-메탄(1.2 mL, 15.6 mmol)을 첨가하여 상온에서 교반하였다. 3 시간 후 상기 혼합물을 여과하고 농축한 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 3.25 g, 91% 수율)을 수득하였다.

10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.52 (s, 3H).

<2-6> 4-메톡시메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-벤조산 메틸 에스테르의 제조



15

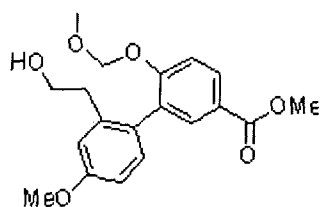
<2-5>에서 수득한 화합물(3.2 g, 11.6 mmol) 및 비스(피나콜라토)디보론(4.4 g, 17.4 mmol)을 1,4-디옥산(60 mL)에 용해시키고, 여기에 아세트산 칼륨(3.4 g, 34.8 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II)의 착물(473 mg, 0.58 mmol)를 첨가한 후, 질소로 치환하였다. 상기 혼합물을 90°C에서 22 시간 동안 교반한 후 상온으로 식히고 염수로 희석하였다. 상기 혼합물을 EtOAc 로 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조한 후, 실리카 겔로 여과 및 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 2.79 g, 75% 수율)을 수득하였다.

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

25

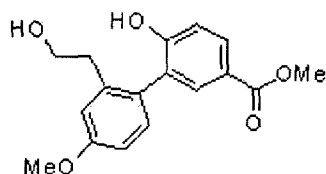
<2-7> 2'-(2-하이드록시-에틸)-4'-메톡시-6-메톡시메톡시-바이페닐-3-카복실산 메틸 에스테르의 제조



<2-2>에서 수득한 화합물(1.67 g, 7.2 mmol), <2-6>에서 수득한 화합물(2.5 g, 7.8 mmol) 및 K_2CO_3 (3.4 g, 34.8 mmol)을 1,4-디옥산(26 mL)에 용해시키고, 여기에 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)의 착물(294 mg, 0.36 mmol)을 첨가하고 질소로 치환하였다. 상기 반응 혼합물을 90°C에서 14 시간 동안 교반한 후 상온으로 식히고 염수로 희석하였다. 상기 혼합물을 EtOAc 로 추출하고, 황산마그네슘으로 건조 및 감압 농축한 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(오일, 2.4 g, 96% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.66 (q, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 1.37 (t, 1H).

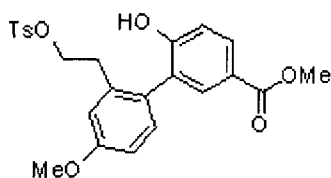
<2-8> 6-하이드록시-2'-(2-하이드록시-에틸)-4'-메톡시-바이페닐-3-카복실산 메틸 에스테르의 제조



<2-7>에서 수득한 화합물(2.4 g, 6.9 mmol)을 메탄올(60 mL)에 용해시키고, 여기에 p-TsOH·H₂O(4.0 g, 20.8 mmol)를 첨가하여 상온에서 교반하였다. 30 분 후 p-TsOH·H₂O(2.0 g, 10.4 mmol)를 추가하여 14 시간 동안 교반한 후 농축하였다. 상기 혼합물을 물과 디클로로메탄으로 희석하고 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 염기성화한 후, 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 및 감압 농축한 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 고체, 1.50 g, 72% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.00 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.50 (br s, 1H).

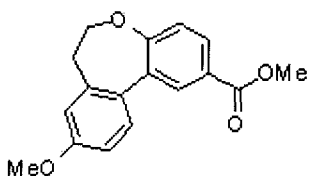
<2-9> 6-하이드록시-4'-메톡시-2'-[2-(톨루엔-4-설포닐옥시)-에틸]-바이페닐-3-카복실산 메틸 에스테르의 제조



<2-8>에서 수득한 화합물(1.5 g, 4.96 mmol)을 디클로로메탄(60 mL)에 용해시키고, 여기에 피리딘(2.0 mL, 24.8 mmol)을 첨가하여 고체를 녹이고 0°C에서 p-TsCl(1.4 g, 7.44 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 온도를 서서히 올려 상온에서 16 시간 동안 교반한 후 물로 희석하고 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 및 감압 농축한 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 고체, 2.23 g, 98% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).

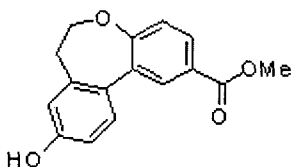
<2-10> 9-메톡시-6,7-디하이드로-5-옥사-디벤조[a,c]사이클로헵텐-2-카복실산 메틸 에스테르의 제조



<2-9>에서 수득한 화합물(2.23 g, 4.88 mmol)을 DMF(60 mL)에 용해시키고, 여기에 K_2CO_3 (2.0 g, 14.65 mmol)을 첨가하여 90°C에서 1 시간 30 분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물과 염수로 희석하고, 여과한 후 물로 세척하였다. 얻어진 고체를 35°C에서 진공 건조하여 표제 화합물(흰색 고체, 1.26 g, 91% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.62 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.81 (t, 2H).

<2-11> 9-하이드록시-6,7-디하이드로-5-옥사-디벤조[a,c]사이클로헵텐-2-카복실산 메틸 에스테르의 제조

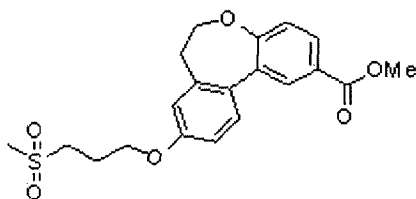


<1-7>에 기재된 과정에 따라, <2-10>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 852.2 mg, 77% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.61 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.78 (t, 2H).

5

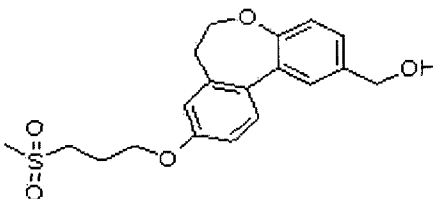
<2-12> 9-(3-메탄설폰닐-프로폭시)-6,7-디하이드로-5-옥사-디벤조[a,c]사이클로헵텐-2-카복실산 메틸 에스테르의 제조



10 <1-8>에 기재된 과정에 따라, <2-11>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 396.7 mg, >100% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.61 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.29 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 2.38 (m, 2H).

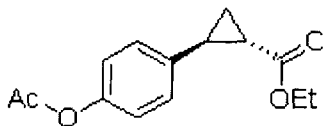
15 <2-13> [9-(3-메탄설폰닐-프로폭시)-6,7-디하이드로-5-옥사-디벤조[a,c]사이클로헵텐-2-일]-메탄올의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <2-12>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 294.7 mg, 86% 수율)을 수득하였다.

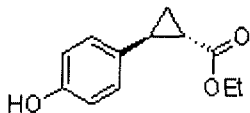
20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.72 (d, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.77 (t, 2H), 2.37 (m, 2H), 1.75 (br t, 1H).

<2-14> (1S,2S)-2-(4-아세톡시-페닐)-사이클로프로판카복실산 에틸 에스테르의 제조



- 클로로포름(10 mL)을 아르곤으로 치환하고 (CuOTf)₂-톨루엔(39.8 mg, 0.077 mmol) 및 (2R)-4-tert-부틸-2-([1-[(4R)-4-tert-부틸-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-2-일]-1-메틸에틸]-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸(45.3 mg, 0.154 mmol)을 첨가하고 1 시간 10 분 동안 교반하였다. 아세트산 4-비닐-페닐 에스테르(2.5 g, 15.4 mmol)를 클로로포름(10 mL)에 용해시키고, 아르곤으로 치환한 다음, 여기에 상기 제조된 용액을 첨가하였다. 디아조-아세트산 에틸 에스테르(2.1 mL, 17.0 mmol)를 클로로포름(30 mL)에 용해시키고, 아르곤으로 치환한 다음, 상기 혼합물에 3 시간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실리카 겔로 여과하고 EtOAc/디클로로메탄(1/9)으로 세척하고, 감압하에서 농축한 후, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 3.6 g, 94% 수율)을 수득하였다.

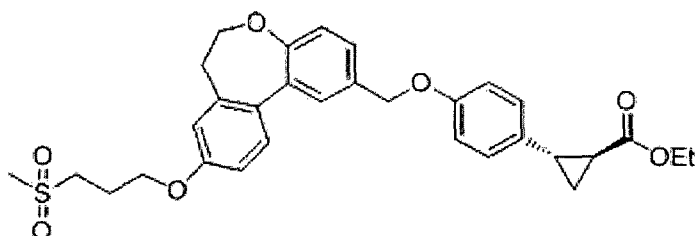
<2-15> (1S,2S)-2-(4-하이드록시-페닐)-사이클로프로판카복실산 에틸 에스테르의 제조



- <2-14>에서 수득한 화합물(2.6 g, 10.47 mmol)을 MeOH/H₂O(80/20 mL)에 용해시키고, 여기에 NH₄OAc(6.46 g, 83.78 mmol)을 첨가하고 환류하에서 3 시간 30 분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 상온으로 식히고 농축하였다. 이어서, 물로 희석하고 EtOAc로 추출한 후 유기층을 염수로 세척하였다. 그 다음, 유기층을 황산마그네슘으로 건조 및 감압 농축한 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 1.77 g, 80% 수율, 97%ee)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.00 (d, 2H), 6.74 (d, 2H), 4.85 (br s, 1H), 4.16 (q, 2H), 2.47 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.28 (t, 3H), 1.24 (m, 1H).

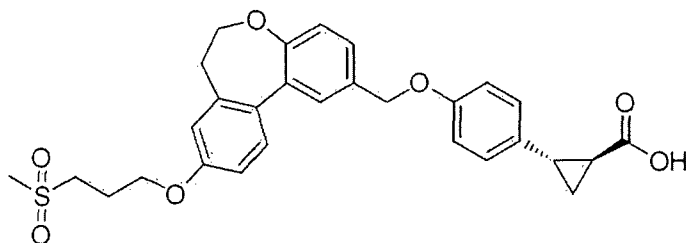
- <2-16> (1S,2S)-에틸 2-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<2-13>에서 수득한 화합물(88.8 mg, 0.25 mmol), <2-15>에서 수득한 화합물(50.5 mg, 0.25 mmol) 및 PPh₃(96.5 mg, 0.37 mmol)를 THF(2 mL)에 용해시키고, 여기에 디에틸 아조디카복실레이트(40% 톨루엔 용액, 0.17 mL, 0.37 mmol)를 천천히 첨가하여 3 시간 30 분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압 농축한 후, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(오일, 99.4 mg, 74% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.89 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.15 (q, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.78 (t, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.26 (t, 3H), 1.24 (m, 1H).

<2-17> (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



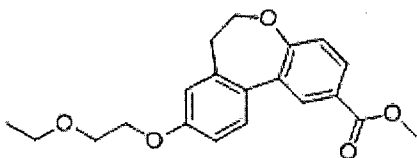
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <2-16>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(희색 고체, 74.5 mg, 79% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 521 [M-H]⁻.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.90 (dd, 1H), 5.05 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.78 (t, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.35 (m, 1H).

실시예 3: (1S,2S)-2-(4-(((9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

<3-1> 메틸 9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-카복실레이트의 제조

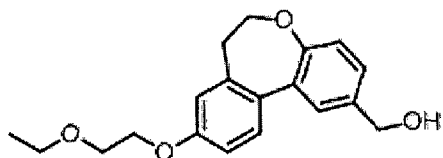


<2-11>에서 수득한 화합물(100 mg, 0.37 mmol) 및 K_2CO_3 (61 mg, 0.44 mmol)을 DMF(1.5 mL)에 용해시키고, 상기 혼합 용액에 KI(12 mg, 74 μ mol) 및 2-클로로에틸 에틸 에테르(62 μ L, 0.56 mmol)를 차례로 첨가한 후, 80°C에서 18 시간 동안 교반하였다.

- 5 상기 혼합물을 EtOAc 로 희석하고, 포화 NH_4Cl 수용액으로 세척하였다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조 및 감압 농축한 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 94 mg, 73% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.61 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (t, 2H), 3.63 (q, 2H), 2.80 (t, 2H), 1.26 (t, 3H).

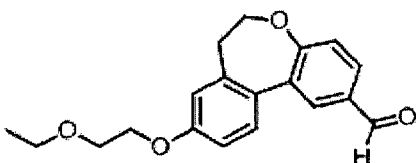
<3-2> (9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메탄올의 제조



<3-1>에서 수득한 화합물(90 mg, 0.26 mmol)을 THF(5 mL)에 용해시키고, 여기에 0°C에서 $LiAlH_4$ (0.53 mL, 0.53 mmol)를 천천히 첨가한 후, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고 포화 황산나트륨 수용액으로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조 및 감압 농축한 후, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 80 mg, 97% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.39 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.73 (d, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.63 (q, 2H), 2.77 (t, 2H), 1.67 (t, 1H), 1.26 (t, 3H).

<3-3> 9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-카르보알데하이드의 제조

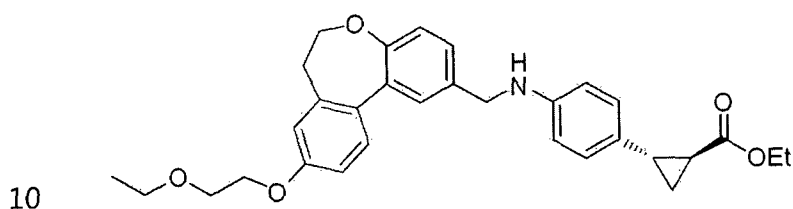


- 25 <3-2>에서 수득한 화합물(80 mg, 0.25 mmol)을 CH_3CN (4 mL)에 용해시키고, 여기에

MnO₂(110 mg, 1.27 mmol)를 첨가한 후, 60°C에서 70 분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 감압 농축한 후, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 79 mg, 100% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 10.01 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.64 (t, 2H), 4.19 (q, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.63 (q, 2H), 2.83 (t, 2H), 1.26 (t, 3H).

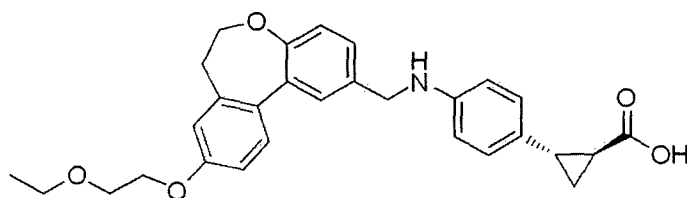
<3-4> (1S,2S)-에틸 2-(4-(((9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<3-3>에서 수득한 화합물(79 mg, 0.25 mmol) 및 (1S,2S)-2-(4-아미노-페닐)-사이클로프로판카복실산 에틸 에스테르(문헌[Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2006, p.1840-1845]에 기재된 방법에 따라 제조; 52 mg, 0.25 mmol)를 디클로로메탄(3 mL)에 용해시키고, 여기에 AcOH(29 µL, 0.51 mmol)를 첨가한 후, 실온에서 1 시간 교반하였다. 상기 혼합물을 0°C로 냉각시키고 Na(OAc)₃BH(107 mg, 0.51 mmol)를 천천히 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 물로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조 및 감압 농축한 후, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 발포체, 121 mg, 95% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.90-6.94 (m, 3H), 6.88 (d, 1H), 6.57-6.62 (m, 2H), 4.54 (t, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.13-4.18 (m, 4H), 4.00 (br, 1H), 3.81 (t, 2H), 3.63 (q, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.42-2.45 (m, 1H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.50-1.53 (m, 1H), 1.24-1.28 (m, 6H), 1.21-1.23 (m, 1H).

<3-5> (1S,2S)-2-(4-(((9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



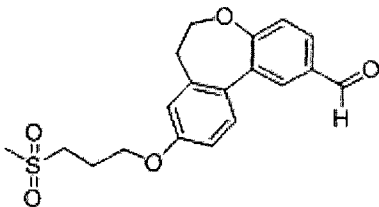
<3-4>에서 수득한 화합물(121 mg, 0.24 mmol)을 THF(1.5 mL) 및 MeOH(3 mL)에 용해시키고, 여기에 2N NaOH(0.36 mL, 0.72 mmol)를 첨가한 후, 80°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 0.5M 시트르산 수용액을 이용하여 pH 약 3~4 로 희석하였다. 층을 추출하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조 및 감압 농축한 후, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 발포체, 100 mg, 88% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 472 [M-H]⁻.

¹H NMR(600MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.92-6.96 (m, 3H), 6.88 (d, 1H), 6.58-6.60 (m, 2H), 4.54 (t, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.63 (q, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.50-2.53 (m, 1H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.56-1.59 (m, 1H), 1.31-1.34 (m, 1H), 1.26 (t, 3H).

실시예 4: (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

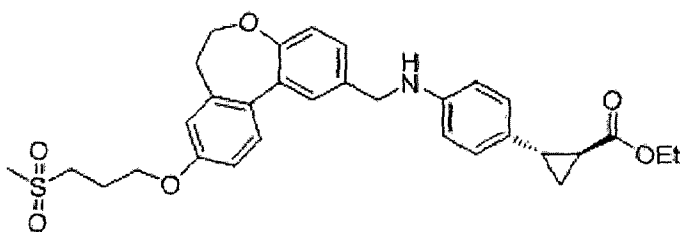
<4-1> 9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-카르보알데하이드의 제조



<3-3>에 기재된 과정에 따라, <2-13>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 103.4 mg, 99% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.01 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.65 (t, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.29 (t, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 2.39 (m, 2H).

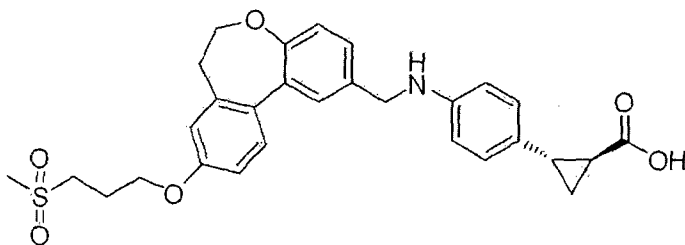
<4-2> (1S,2S)-에틸 2-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<3-4>에 기재된 과정에 따라, <4-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(오일, 150.2 mg, 94% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.87 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.57 (d, 2H), 4.53 (t, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.14 (q, 2H), 4.00 (br s, 1H), 3.27 (t, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.76 (t, 2H), 2.32-2.46 (m, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.26 (t, 3H), 1.21 (m, 1H).

10 <4-3> (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



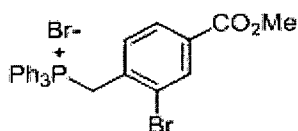
<3-5>에 기재된 과정에 따라, <4-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 68.9 mg, 49% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 520 [M-H]⁻.

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.58 (d, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.77 (t, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.32 (m, 1H).

20 실시예 5: (S)-2-(6-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

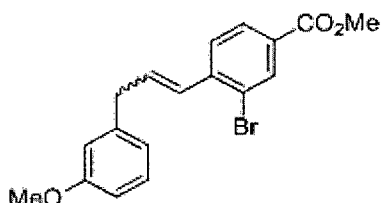
<5-1> (2-브로모-4-(메톡시카보닐)벤질)트리페닐포스포늄 브로마이드의 제조



<1-2>에 기재된 과정에 따라, 메틸 3-브로모-4-(3-(3-메톡시페닐)프로프-1-엔-1-일)벤조에이트(문헌[Journal of the American Chemical Society, 2002, vol. 124, #50, p.14993-15000]에 기재된 방법에 따라 제조; 2.90 g, 9.42 mmol)로부터 표제 화합물(백색 고체, 4.95 g, 92% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 7.84-7.62 (m, 17H), 5.90 (d, 2H), 3.90 (s, 3H).

<5-2> 메틸 3-브로모-4-(3-(3-메톡시페닐)프로프-1-엔-1-일)벤조에이트의 제조

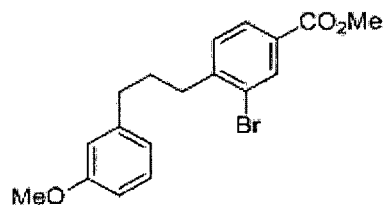


<1-3>에 기재된 과정에 따라, <5-1>에 수득한 화합물 및 2-(3-메톡시페닐)아세트알데하이드로부터 표제 화합물(E/Z 혼합물, 연황색 오일, 3.13 g, 84% 수율)을 수득하였다.

E form: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.90-6.73 (m, 4H), 6.41 (dt, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.59 (d, 2H).

Z form: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.90-6.73 (m, 3H), 6.63 (d, 1H), 6.05 (dt, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.49 (d, 2H).

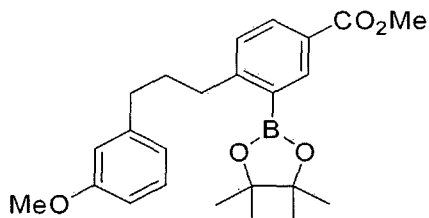
<5-3> 메틸 3-브로모-4-(3-(3-메톡시페닐)프로필)벤조에이트의 제조



<5-2>에서 수득한 화합물(3.13 g, 8.67 mmol)을 EtOAc(30 mL)에 용해시키고, 여기에 10% Pd/C(600 mg, 0.56 mmol)를 첨가하고 수소기류 하에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 EtOAc로 세척한 후 여과물을 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 2.39 g, 76% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.76-6.73 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H).

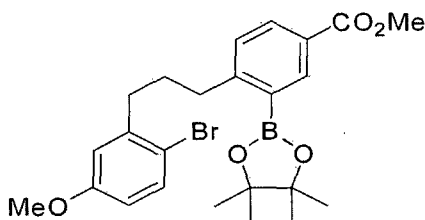
5 <5-4> 메틸 4-(3-(3-메톡시페닐)프로필)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트의 제조



10 <5-3>에서 수득한 화합물(2.39 g, 6.58 mmol)을 DMF(30 mL)에 용해시키고, 여기에 비스(피나콜라토)디보론(2.01 g, 7.90 mmol) 및 KOAc(1.94 g, 19.74 mmol)를 첨가하고 질소로 치환하였다. 이어서, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(269 mg, 0.33 mmol)을 첨가하고 100°C에서 10 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후 물을 첨가하고 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후 여과 및 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 1.88 g, 70% 수율)을 수득하였다.

15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.73-6.71 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.98 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.34 (s, 12H).

20 <5-5> 메틸 4-(3-(2-브로모-5-메톡시페닐)프로필)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트의 제조



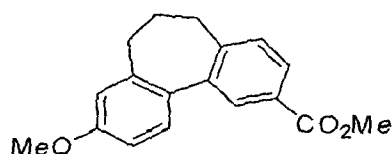
25 <5-4>에서 수득한 화합물(1.87 g, 4.56 mmol)을 아세트나이트릴(30 mL)에 용해시키고, 여기에 0°C에서 N-브로모석신이미드(0.81 g, 4.56 mmol)를 첨가하고 실온으로 승온하여 3 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압 농축한 후 물을 가하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후 여과 및 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 1.96 g, 88% 수율)

을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.03 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.34 (s, 12H).

5

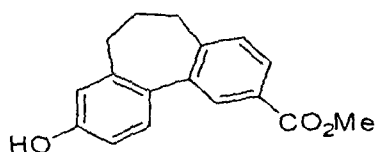
<5-6> 메틸 9-메톡시-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-카복실레이트의 제조



<5-5>에서 수득한 화합물(1.82 g, 3.72 mmol)을 1,4-디옥산(25 mL)에 용해시키고, 여기에 K_2CO_3 (1.54 g, 11.16 mmol)를 첨가하고 질소로 치환하였다. 이어서, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (152 mg, 0.19 mmol)를 첨가하고 95°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후 NH_4Cl 포화수용액을 가하고 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후 여과 및 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 695 mg, 66% 수율)을 수득하였다.

15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.55 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.25-2.16 (m, 2H).

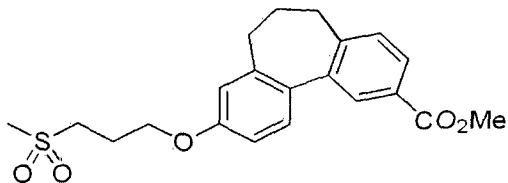
<5-7> 메틸 9-하이드록시-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-카복실레이트의 제조



20 <5-6>에서 수득한 화합물(685 mg, 2.43 mmol)을 디클로로메탄(25 mL)에 용해시키고, 여기에 0°C에서 BBr_3 (1M 디클로로메탄 용액, 4.85 mL, 4.85 mmol)를 서서히 첨가하고 실온으로 승온하여 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 0°C에서 메탄올 및 물을 차례로 가한 후 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후
25 여과 및 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 발포체, 643 mg, 99% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.29 (d, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.54 (t, 2H), 2.43 (t, 2H), 2.24-2.14 (m, 2H).

<5-8> 메틸 9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-카복실레이트의 제조

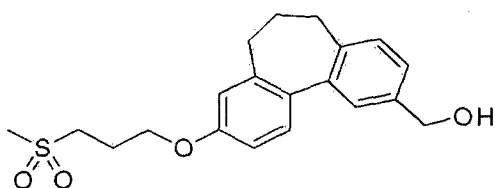


- 5 <1-8>에 기재된 과정에 따라, <5-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 고체, 424 mg, 98% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.29 (t, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.54 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.43-2.34 (m, 2H), 2.25-2.16 (m, 2H).

10

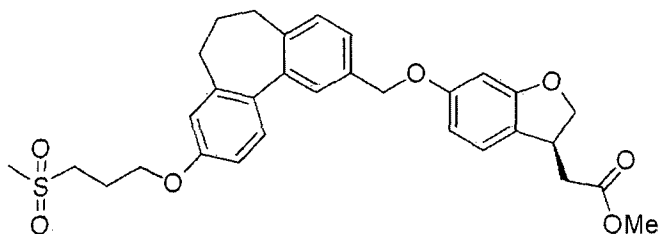
<5-9> (9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메탄올의 제조



- 15 <1-9>에 기재된 과정에 따라, <5-8>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 고체, 338 mg, 87% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.29-7.21 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.74 (d, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.29 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.49 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.42-2.33 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 2H), 1.65 (t, 1H).

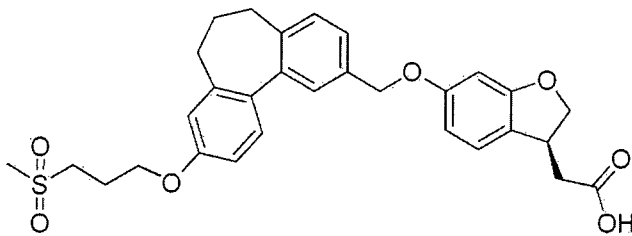
20 <5-10> (S)-메틸 2-(6-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



<1-10>에 기재된 과정에 따라, <5-9>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 발포체, 103 mg, 84% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.53-6.48 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.27 (dd, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.29 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.76 (dd, 1H), 2.56 (dd, 1H), 2.50 (t, 2H), 2.47 (t, 2H), 2.42-2.33 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 2H).

<5-11> (S)-2-(6-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



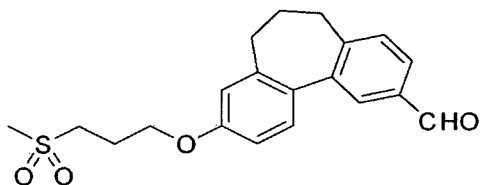
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <5-10>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 발포체, 81 mg, 83% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 535 [M-H]⁻.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.54-6.49 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.29 (dd, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.29 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.82 (dd, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.50 (t, 2H), 2.47 (t, 2H), 2.42-2.33 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 2H).

실시예 6: (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

<6-1> 9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-카르보알데하이드의 제조



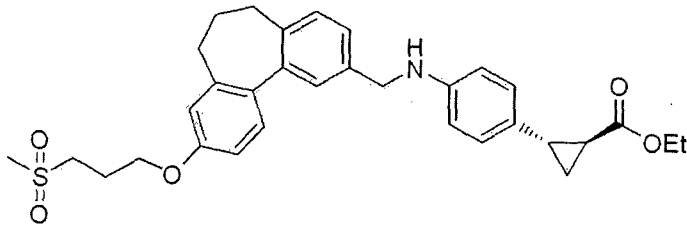
<3-3>에 기재된 과정에 따라, <5-9>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 고체,

80 mg, 89% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.05 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.30 (t, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.57 (t, 2H), 2.47 (t, 2H), 2.43-2.34 (m, 2H), 2.27-2.18 (m, 2H).

5

<6-2> (1S,2S)-에틸 2-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



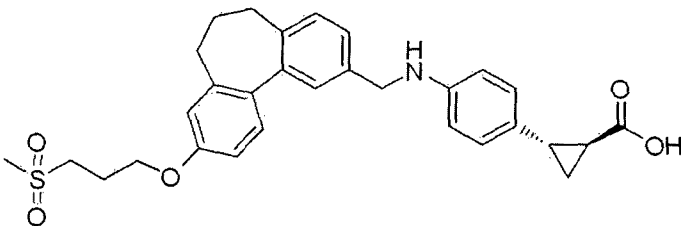
<3-4>에 기재된 과정에 따라, <6-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 발포체, 115 mg, 97% 수율)을 수득하였다.

10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, 1H), 7.29-7.18 (m, 3H), 6.93 (d, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.59 (d, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.15 (q, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.29 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.48 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.44-2.33 (m, 3H), 2.21-2.12 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.53-1.48 (m, 1H), 1.27 (t, 3H), 1.24-1.19 (m, 1H).

15

<6-3> (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



<3-5>에 기재된 과정에 따라, <6-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 고체, 82 mg, 77% 수율)을 수득하였다.

20

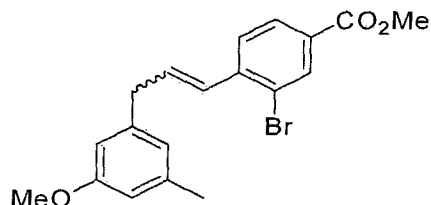
MS m/z 518 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.31 (s, 1H), 7.28-7.17 (m, 3H), 6.94 (d, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.58 (d, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.48 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.41-2.32 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 1H), 1.60-1.54 (m, 1H), 1.35-1.24 (m, 2H).

25

실시예 7: 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

5 <7-1> 메틸 3-브로모-4-(3-(3-메톡시-5-메틸페닐)프로프-1-엔-1-일)벤조에이트의 제조

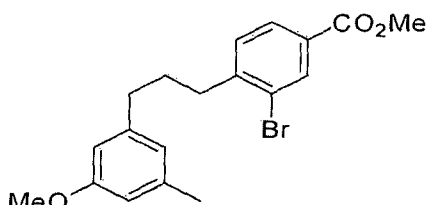


<1-3>에 기재된 과정에 따라, <5-1>에서 수득한 화합물 및 <1-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(E/Z 혼합물, 무색 오일, 3.04 g, 94% 수율)을 수득하였다.

E form: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, 1H), 7.88 (ddd, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.67-6.54 (m, 3H), 6.40 (dt, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.55 (d, 2H), 2.32 (s, 3H).

Z form: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.67-6.54 (m, 4H), 6.04 (dt, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.45 (d, 2H), 2.31 (s, 3H).

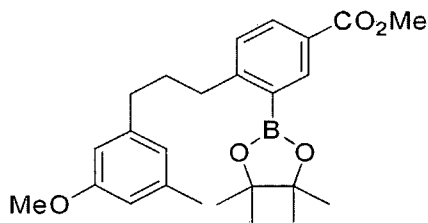
15 <7-2> 메틸 3-브로모-4-(3-(3-메톡시-5-메틸페닐)프로필)벤조에이트의 제조



<5-3>에 기재된 과정에 따라, <7-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 2.68 g, 88% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.56 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.00-1.89 (m, 2H).

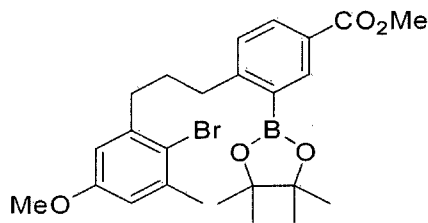
20 <7-3> 메틸 4-(3-(3-메톡시-5-메틸페닐)프로필)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트의 제조



<5-4>에 기재된 과정에 따라, <7-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 1.21 g, 40% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.98 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.34 (s, 12H).

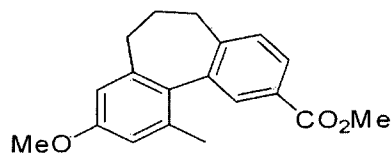
<7-4> 메틸 4-(3-(2-브로모-5-메톡시-3-메틸페닐)프로필)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트의 제조



<5-5>에 기재된 과정에 따라, <7-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 1.36 g, 96% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.03 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.34 (s, 12H).

<7-5> 메틸 9-메톡시-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안눌렌-2-카복실레이트의 제조

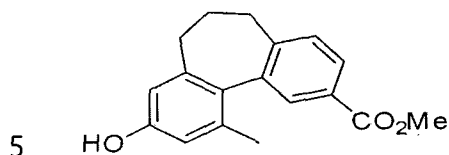


<5-6>에 기재된 과정에 따라, <7-4>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 283 mg, 35% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.49-2.35 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.28-2.17

(m, 1H), 2.12-1.98 (m, 2H).

<7-6> 메틸 9-하이드록시-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안눌렌-2-카복실레이트의 제조

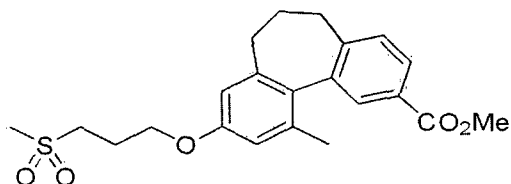


<5-7>에 기재된 과정에 따라, <7-5>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 발포체, 345 mg, 97% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 2H).

10

<7-7> 메틸 11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안눌렌-2-카복실레이트의 제조

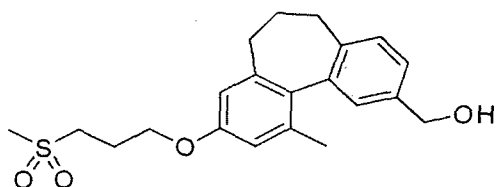


15 <1-8>에 기재된 과정에 따라, <7-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 발포체, 285 mg, 93% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93-7.90 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.29 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.47-2.32 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 2H).

20

<7-8> 11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안눌렌-2-일) 메탄올의 제조



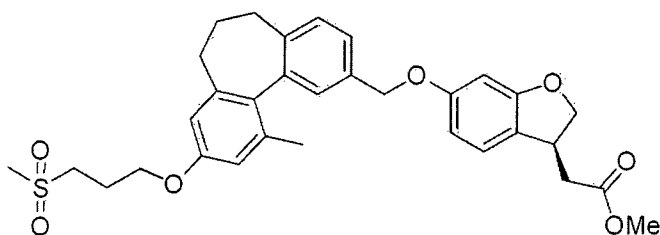
<1-9>에 기재된 과정에 따라, <7-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 발포

체, 212 mg, 81% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.71 (d, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.62 (t, 1H).

5

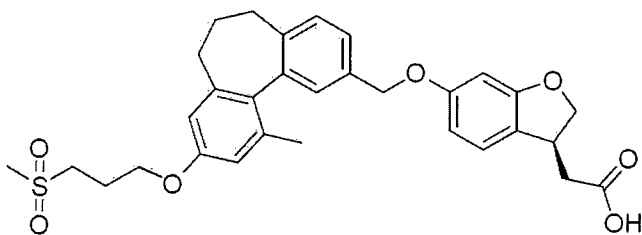
<7-9> 메틸 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안눌렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



<1-10>에 기재된 과정에 따라, <7-8>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 59 mg, 36.3% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.31-7.26 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.49 (dt, 1H), 6.47-6.45 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.74 (dd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 3H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.06-1.98 (m, 2H).

<7-10> 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안눌렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <7-9>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 27 mg, 47% 수율)을 수득하였다.

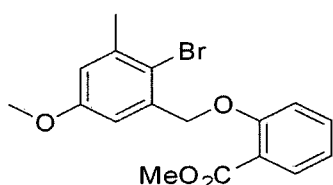
MS m/z 549 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.31-7.26 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.50 (dt, 1H), 6.47-6.45 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.31-4.25 (m,

1H), 4.14 (t, 2H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.31-3.22 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.82 (dd, 2H), 2.61 (dd, 1H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 3H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 2H).

5 **실시예 8: (1R,2R)-2-(4-(((10-메틸-8-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-4-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조**

<8-1> 메틸 2-((2-브로모-5-메톡시-3-메틸벤질)옥시)벤조에이트의 제조

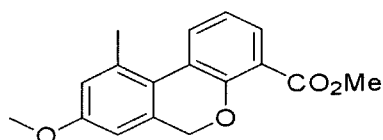


- 10 2-브로모-1-(브로모메틸)-5-메톡시-3-메틸벤젠(문헌[Journal of Organic Chemistry, 1994, vol. 59, #16, p.4473-4481]에 기재된 방법에 따라 제조; 2.50 g, 8.50 mmol)을 DMF(25 mL)에 용해시키고, 여기에 K₂CO₃(2.35 g, 17.01 mmol) 및 메틸 2-하이드록시벤조에이트(1.42 g, 9.35 mmol)를 첨가하고 65°C에서 15 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후 NH₄Cl 포화수용액을 가하고 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후 여과 및 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(백색 고체, 2.71 g, 87% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (dd, 1H), 7.47 (ddd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

20

<8-2> 메틸 8-메톡시-10-메틸-6H-벤조[c]크로멘-4-카복실레이트의 제조



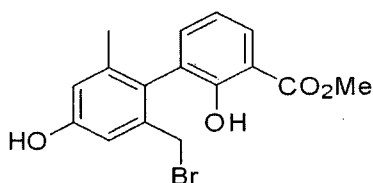
- <8-1>에서 수득한 화합물(2.70 g, 7.39 mmol), PCy₃-HBF₄(381 mg, 1.04 mmol) 및 K₂CO₃(2.04 g, 14.79 mmol)를 DMA(25 mL)에 현탁시킨 후 질소로 치환하였다. 여기에 Pd(OAc)₂(116 mg, 0.52 mmol)를 가하고 135°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후 NH₄Cl 포화수용액을 가하고 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후 여과 및 감압 농축하였다. 잔류물

을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(연황색 오일, 1.85 g, 88% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).

5

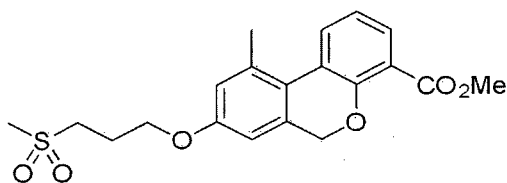
<8-3> 메틸 2'-(브로모메틸)-2,4'-디하이드록시-6'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-카복실레이트의 제조



<8-2>에서 수득한 화합물(1.84 g, 6.47 mmol)을 디클로로메탄(25 mL)에 용해시키고, 여기에 0°C 에서 BBr_3 (1M 디클로로메탄 용액, 19.4 mL, 19.4 mmol)를 서서히 첨가하고 실온으로 승온한 후 1 시간 동안 교반하였다. 0°C 에서 반응 혼합물에 증류수 및 1N HCl 수용액을 차례로 가하고 5% 메탄올/디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후 여과 및 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(백색 발포체, 1.55 g, 68% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.02 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

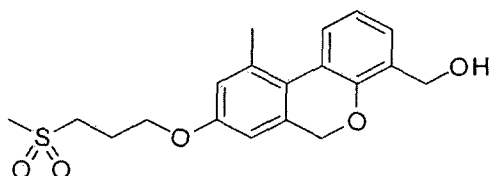
<8-4> 메틸 10-메틸-8-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-4-카복실레이트의 제조



<8-3>에서 수득한 화합물(800 mg, 2.28 mmol)을 DMF(10 mL)에 용해시키고, K_2CO_3 (945 mg, 6.83 mmol)를 첨가하고 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 여기에 3-(메틸설포닐)프로필 4-메틸벤젠설포네이트(799 mg, 2.73 mmol)를 첨가하고 90°C 에서 15 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 후, NH_4Cl 포화수용액을 가하고 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후 여과 및 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(백색 발포체, 848 mg, 95% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.27 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.41-2.32 (m, 2H).

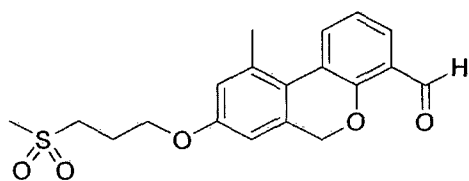
5 <8-5> (10-메틸-8-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-4-일)메탄올의 제조



<8-4>에서 수득한 화합물(840 mg, 2.15 mmol)을 THF(25 mL)에 현탁시킨 후 0°C 에서 LiAlH_4 (1M THF 용액, 3.23 mL, 3.23 mmol)를 첨가하고 실온으로 승온한 후 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 0°C 에서 황산나트륨 포화수용액을 가하고 물을 첨가한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후 여과 및 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(백색 발포체, 652 mg, 84% 수율)을 수득하였다.

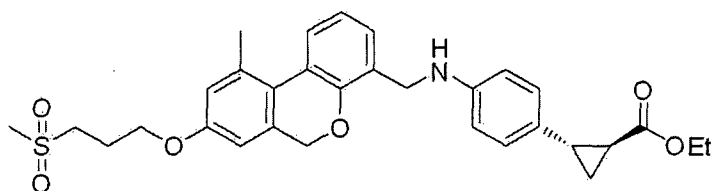
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (dd, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.76 (d, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.41-2.32 (m, 2H), 2.21 (t, 1H).

<8-6> 10-메틸-8-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-4-카르보알데하이드의 제조



<3-3>에 기재된 과정에 따라, <8-5>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 90.2 mg, 91% 수율)을 수득하였다.

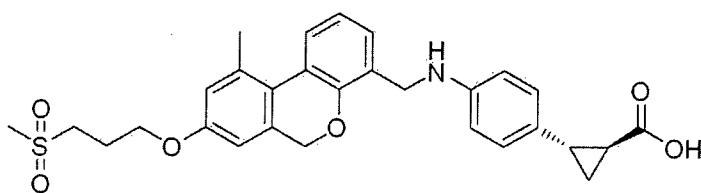
<8-7> (1R,2R)-에틸 2-(4-(((10-메틸-8-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-4-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<3-4>에 기재된 과정에 따라, <8-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 125.7 mg, 91% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.92 (d, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.60 (d, 3H), 4.94 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.15 (dt, 4H), 3.32-3.20 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.54-1.44 (m, 1H), 1.26 (t, 4H).

<8-8> (1R,2R)-2-(4-(((10-메틸-8-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-4-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



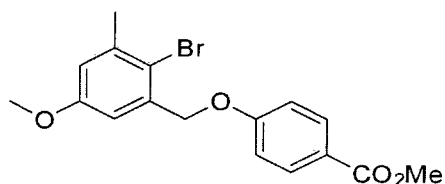
<3-5>에 기재된 과정에 따라 <8-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(적갈색 발포체, 57.5 mg, 48% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 520 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.60 (d, 3H), 4.94 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.33-3.20 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.50 (s, 1H), 2.44-2.29 (m, 2H), 1.77 (dd, 1H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.30 (d, 1H).

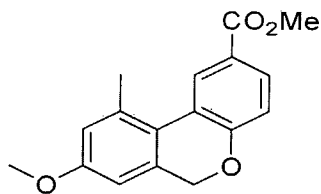
실시예 9: (1S,2S)-2-(4-(((10-메틸-8-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

<9-1> 메틸 2-((2-브로모-5-메톡시-3-메틸벤질)옥시)벤조에이트의 제조



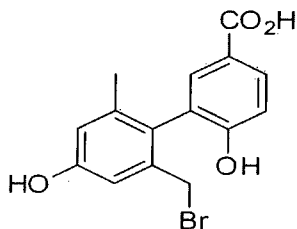
<8-1>에 기재된 과정에 따라, 2-브로모-1-(브로모메틸)-5-메톡시-3-메틸벤젠 및 메틸 4-하이드록시벤조에이트로부터 표제 화합물(백색 고체, 2.85 g, 92% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

<9-2> 메틸 8-메톡시-10-메틸-6H-벤조[c]크로멘-2-카복실레이트의 제조

5 <8-2>에 기재된 과정에 따라, <9-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(연황색 고체, 1.99 g, 91% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).

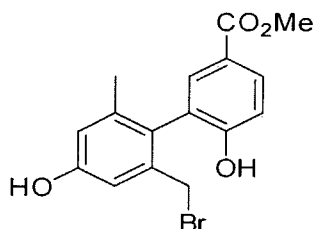
<9-3> 2'-(브로모메틸)-4',6-디하이드록시-6'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-카복실산의 제조

10

15 <9-2>에서 수득한 화합물(1.98 g, 6.96 mmol)을 디클로로메탄(25 mL)에 용해시키고, 0°C에서 BBr_3 (1M 디클로로메탄 용액, 20.9 mL, 20.9 mmol)를 서서히 첨가하고 실온으로 승온한 후 3 시간 동안 교반하였다. 0°C에서 상기 반응 혼합물에 물 및 1N HCl 수용액을 차례로 가하고 10% 메탄올/디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후 여과 및 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(연황색 발포체, 1.64 g, 70% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.14 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 1.88 (s, 3H).

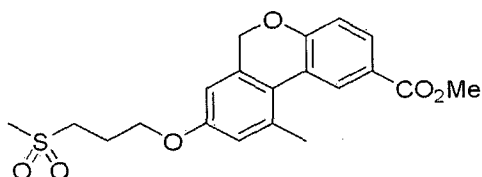
20 <9-4> 메틸 2'-(브로모메틸)-4',6-디하이드록시-6'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-카복실레이트의 제조



<9-3>에서 수득한 화합물(1.40 g, 4.15 mmol)을 메탄올(20 mL)에 용해시키고, 0°C에서 SOCl₂(0.6 mL, 8.30 mmol)를 서서히 첨가하고 70°C에서 1 시간 동안 환류 하에서 교반 하였다. 0°C에서 상기 반응 혼합물에 NaHCO₃ 포화수용액을 서서히 가하여 중화시킨 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후 여과 및 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(백색 고체, 0.92 g, 63% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.21 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

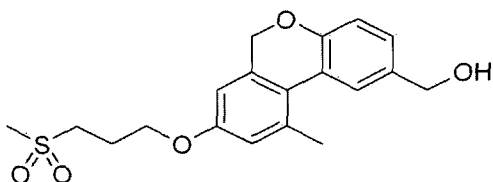
10 <9-5> 메틸 2-(10-메틸-8-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-2-일)아세테이트의 제조



<8-4>에 기재된 과정에 따라, <9-4>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 고체, 520 mg, 99% 수율)을 수득하였다.

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.27 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.42-2.33 (m, 2H).

<9-6> (10-메틸-8-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메탄올의 제조

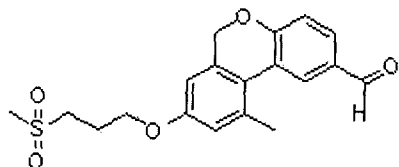


20

<8-5>에 기재된 과정에 따라, <9-5>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 고체, 436 mg, 82% 수율)을 수득하였다.

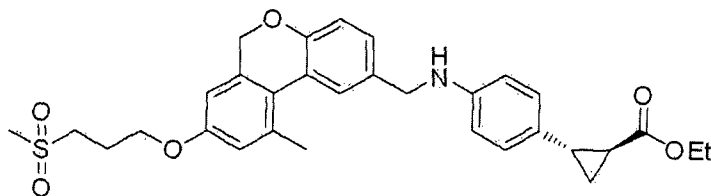
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.70 (d, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.41-2.32 (m, 2H), 1.66 (t, 1H).

25

<9-7> 8-(3-메탄설폰닐-프로폭시)-10-메틸-6H-벤조[c]크로멘-2-카르보알데하이드의 제조

<3-3>에 기재된 과정에 따라, <9-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 95.2 mg, 96%)을 수득하였다.

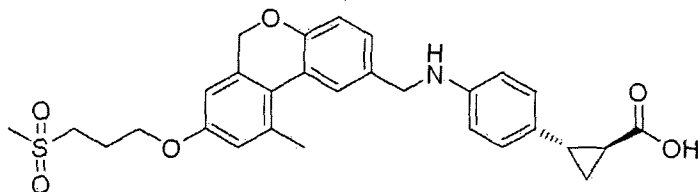
- 5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.37 (m, 2H).

<9-8> (1S,2S)-에틸 2-(4-(((10-메틸-8-(3-(메틸설폰닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조

10

<3-4>에 기재된 과정에 따라, <9-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 126.9 mg, impure)을 수득하였다.

- 15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (1H, d), 7.74 (dd, 1H), 7.11-7.18 (m, 5H), 6.79 (d, 1H), 6.61 (d, 1H); 4.98 (s, 2H), 4.11-4.22 (m, 6H), 3.27 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 1.30 (t, 3H).

<9-9> (1S,2S)-2-(4-(((10-메틸-8-(3-(메틸설폰닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

- 20 <3-5>에 기재된 과정에 따라, <9-8>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(희색 고체, 21.7 mg, 18% 수율)을 수득하였다.

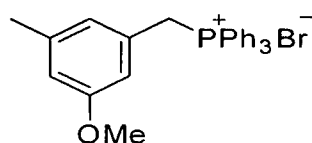
MS m/z 520 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.73 (d,

1H), 6.60 (d, 1H), 6.59 (d, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.32 (m, 1H).

5 실시예 10: (S)-2-(6-((5-메틸-7-(3-(메틸설폰닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-1-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

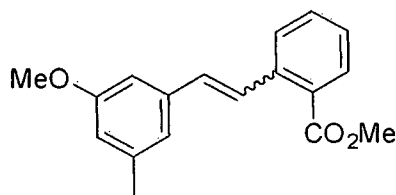
<10-1> (3-메톡시-5-메틸벤질)트리페닐포스포늄 브로마이드의 제조



10 1-(브로모메틸)-3-메톡시-5-메틸벤젠(문헌[Australian Journal of Chemistry, 1999, vol.52, p.1093-1108]에 기재된 방법으로 제조; 2.3 g, 10.46 mmol) 및 PPh₃(2.74 g, 10.46 mmol)을 톨루엔(70 mL)에 첨가하여 95°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 상온으로 식히고, 헥산을 가하여 10 분간 교반한 후 여과하고 헥산으로 세척하였다. 이후, 진공 건조하여 표제 화합물(흰색 고체, 3.75g, 75% 수율)을 수득하였다.

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.84 - 7.57 (m, 15H), 6.57 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.28 (d, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.07 (s, 3H).

<10-2> 메틸 2-(3-메톡시-5-메틸스티릴)벤조에이트의 제조

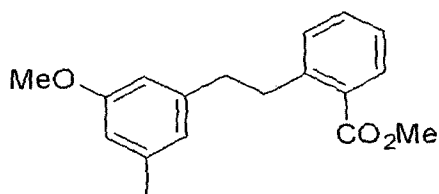


20 <10-1>에서 수득한 화합물(4.37 g, 9.15 mmol), 메틸 2-포밀벤조에이트(1.50 g, 9.15 mmol), THF(92 mL) 및 디클로로메탄(69 mL)의 혼합물에 K₂CO₃(3.80 g, 27.46 mmol) 및 18-크라운-6(484 mg, 1.83 mmol)를 첨가하고 3 시간 동안 환류하에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 상온으로 식힌 후, NH₄Cl 포화 수용액을 가하였다. 이어서, EtOAc로 추출한 후 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과물을 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 2.58g, ~100% 수율, E/Z 혼합물)을 수득하였다.

25 Z-form : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02-7.97 (m, 1H), 7.36-7.23 (m, 3H), 7.04 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.53-6.49 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

E-Form : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

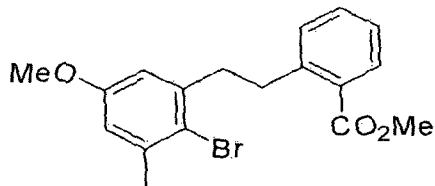
5 <10-3> 메틸 2-(3-메톡시-5-메틸페닐)벤조에이트의 제조



<10-2>에서 수득한 화합물(2.65 g, 9.38 mmol)을 EtOAc(90 mL)에 용해시키고, 여기에 Pd/C(10 중량% 건조 기준, 265 mg)을 첨가하고 수소 하에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 EtOAc 로 세척하였다. 여과물을 감압 농축 및 진공 건조하여 표제 화합물(노란색 오일, 2.43 g, 91% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (dd, 1H), 7.41 (td, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.57 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

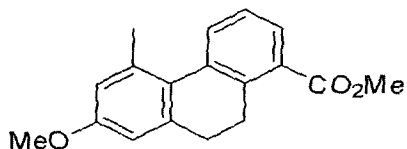
15 <10-4> 메틸 2-(2-브로모-5-메톡시-3-메틸페닐)벤조에이트의 제조



<10-3>에서 수득한 화합물(2.43 g, 8.54 mmol)을 CH_3CN (85 mL)에 용해시키고, 여기에 N-브로모석신이미드(1.60 g, 8.97 mmol)를 첨가한 후, 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압 농축하고 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 고체, 2.87 g, 92% 수율)을 수득하였다.

20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (dd, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 3.90(s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

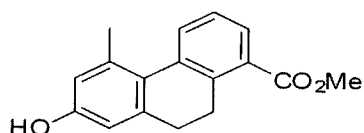
<10-5> 메틸 7-메톡시-5-메틸-9,10-디하이드로페난트렌-1-카복실레이트의 제조



<10-4>에서 수득한 화합물(2.87 g, 7.90 mmol)을 N,N-디메틸아세트아미드(26 mL)에 용해시키고, 여기에 트리사이클로헥실포스핀 테트라플루오로보레이트(407 mg, 1.10 mmol) 및 K₂CO₃(2.18 g, 15.80 mmol)을 첨가하고 질소로 치환하였다. 이어서, 팔라듐(II) 아세테이트(124 mg, 0.55 mmol)를 첨가하고 135°C에서 15 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 상온으로 식히고, 포화 NH₄Cl 수용액과 물을 가하였다. 이어서, EtOAc 로 추출한 후 유기층을 염수로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고 여과한 후, 농축한 잔류물을 실리카 겔 프로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 1.18 g, 53% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (m, 2H), 7.30 (t, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.55 (s, 3H)

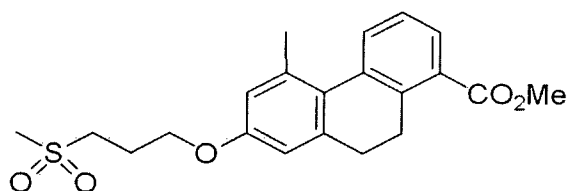
<10-6> 메틸 7-하이드록시-5-메틸-9,10-디하이드로페난트렌-1-카복실레이트의 제조



<10-5>에서 수득한 화합물(1.06 g, 3.75 mmol)을 디클로로메탄(37 mL)에 용해시키고, 여기에 0°C에서 보른 트리브로마이드(1M MC 용액, 7.5 mL, 7.50 mmol)를 천천히 적가하고 1 시간 40 분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 상온으로 승온하여 20 분간 더 교반한 다음 0°C에서 메탄올을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물에 물을 첨가하고 디클로로메탄으로 추출하고 황산마그네슘으로 건조시켰다. 여과물을 감압 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 944 mg, 94% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (m, 2H), 7.29 (t, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.07 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.52 (s, 3H).

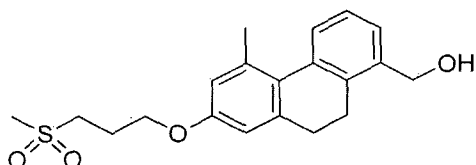
<10-7> 메틸 5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-1-카복실레이트의 제조



<1-8>에 기재된 과정에 따라, <10-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 284 mg, 98% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (td, 2H), 7.30 (t, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.67 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.37 (m, 1H).

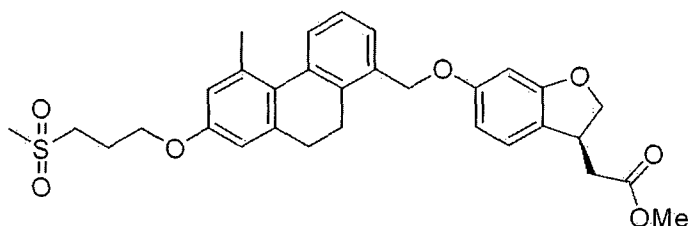
5 <10-8> (5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-1-일)메탄올의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <10-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 215 mg, 82% 수율)을 수득하였다.

10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (m, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.79 (d, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.86 - 2.68 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.44 - 2.28 (m, 2H), 1.55 (t, 1H)

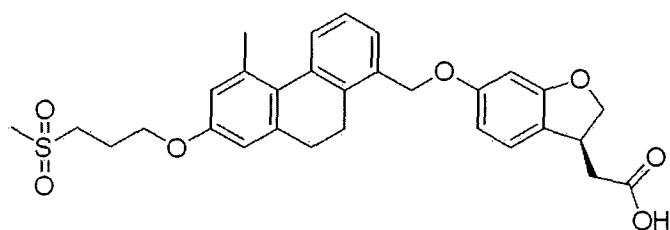
15 <10-9> (S)-메틸 2-(6-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-1-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



<1-10>에 기재된 과정에 따라, <10-8>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 89 mg, 79% 수율)을 수득하였다.

20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (dd, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.51 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.28 (dd, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.84 - 2.69 (m, 5H), 2.59 (m, 4H), 2.36 (m, 2H)

<10-10> (S)-2-(6-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-1-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

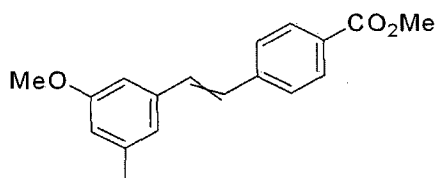


<1-11>에 기재된 과정에 따라, <10-9>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 84 mg, 99% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 535 [M-H]⁻.

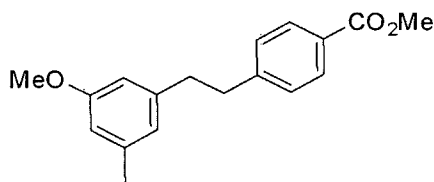
- 5 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (dd, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.58 - 6.46 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.78 (t, 1H), 4.30 (dd, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.88 - 3.77 (m, 1H), 3.33 - 3.21 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.87 - 2.62 (m, 5H), 2.57 (s, 3H), 2.36 (m, 2H)
- 10 **실시예 11: (S)-2-(6-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조**

<11-1> 메틸 4-(3-메톡시-5-메틸스티릴)벤조에이트의 제조



- 15 <10-2>에 기재된 과정에 따라, <10-1>에서 수득한 화합물 및 메틸 4-포밀벤조에이트로부터 표제 화합물(흰색 고체, 1.70 g, 96% 수율, E/Z 혼합물)을 수득하였다.
- Z-form : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).
- E-form : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 6.72-6.52 (m, 5H), 3.89 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
- 20

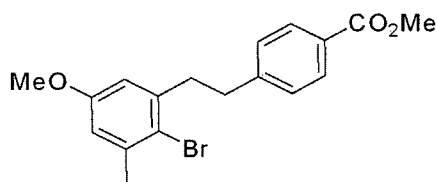
<11-2> 메틸 4-(3-메톡시-5-메틸펜에틸)벤조에이트의 제조



<10-3>에 기재된 과정에 따라, <11-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 1.70 g, 99% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.57(s, 1H), 6.51(s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.02 - 2.79 (m, 4H), 2.30 (s, 3H)

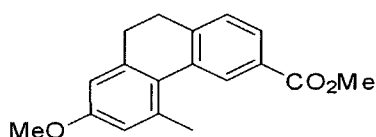
<11-3> 메틸 4-(2-브로모-5-메톡시-3-메틸페닐)벤조에이트의 제조



<10-4>에 기재된 과정에 따라, <11-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 1.86 g, 85% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 6.68 (d, 1H) 6.60 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.09 - 2.89 (m, 4H), 2.41 (s, 3H).

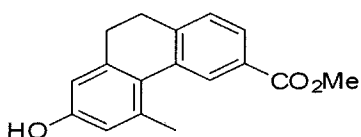
<11-4> 메틸 7-메톡시-5-메틸-9,10-디하이드로페난트렌-3-카복실레이트의 제조



<10-5>에 기재된 과정에 따라, <11-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 1.23 g, 86% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.84 - 2.70 (m, 4H), 2.64 (s, 3H).

<11-5> 메틸 7-하이드록시-5-메틸-9,10-디하이드로페난트렌-3-카복실레이트의 제조

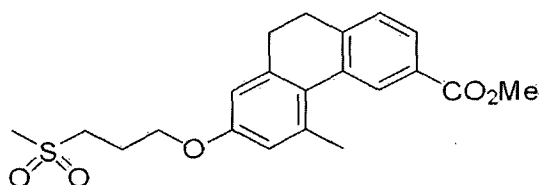


<10-6>에 기재된 과정에 따라, <11-4>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 768 mg, 66% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.84 - 2.65 (m, 4H), 2.60 (s, 3H).

5

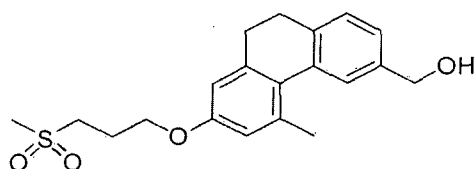
<11-6> 메틸 5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-3-카복실레이트의 제조



10 <1-8>에 기재된 과정에 따라, <11-5>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 266 mg, 92% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.36 (m, 2H).

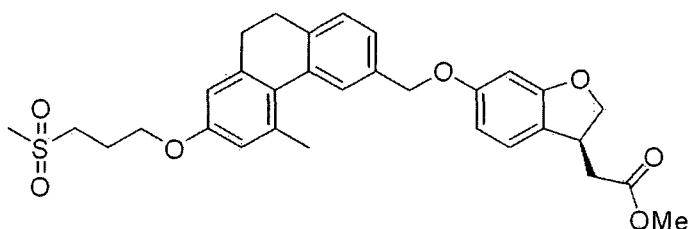
15 <11-7> (5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메탄올의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <11-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 194 mg, 79% 수율)을 수득하였다.

20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, 1H), 7.30 - 7.13 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.72 (d, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.33 - 3.21 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.73 (s, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 1.62 (t, 1H).

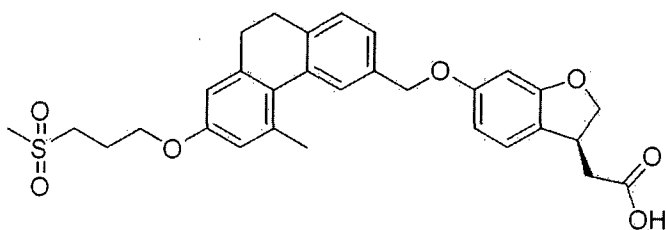
<11-8> (S)-메틸 2-(6-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



<1-10>에 기재된 과정에 따라, <11-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 115 mg, 80% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (s, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.55 - 6.44 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.26 (dd, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.33 - 3.21 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.82 - 2.68 (m, 5H), 2.60 - 2.51 (m, 4H), 2.41 - 2.30 (m, 2H).

10 <11-9> (S)-2-(6-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



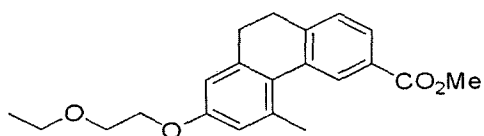
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <11-8>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 101 mg, 92% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 535 [M-H]⁻.

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (s, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.56 - 6.45 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.29 (dd, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.81 (t, 1H), 3.33 - 3.21 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.40 - 2.31 (m, 2H).

20 실시예 12: (S)-2-(6-((7-(2-에톡시에톡시)-5-메틸-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

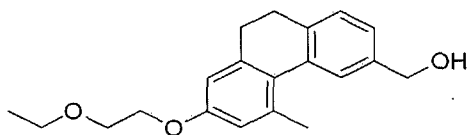
<12-1> 메틸 7-(2-에톡시에톡시)-5-메틸-9,10-디하이드로페난트렌-3-카복실레이트의 제조



<3-1>에 기재된 과정에 따라, <11-5>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(노란색 오일, 410 mg, ~100% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (t, 2H), 3.62 (q, 2H), 2.76 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 1.26 (t, 3H).

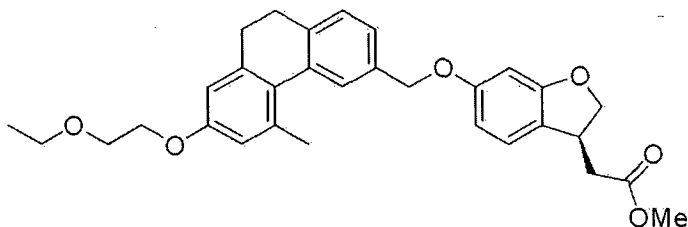
<12-2> (7-(2-에톡시에톡시)-5-메틸-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메탄올의 제조



<3-2>에 기재된 과정에 따라, <12-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 332 mg, 95% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (s, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.62 (q, 2H), 2.72 (s, 4H), 2.61 (s, 3H), 1.25 (t, 3H).

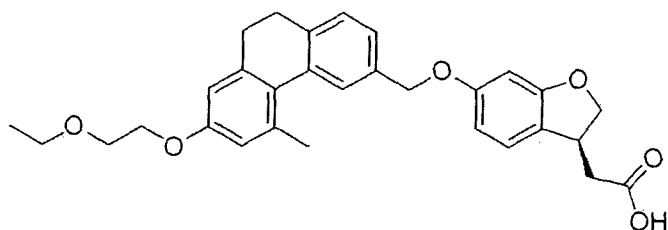
<12-3> (S)-메틸 2-(6-((7-(2-에톡시에톡시)-5-메틸-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



<1-10>에 기재된 과정에 따라, <12-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 135 mg, 84% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (s, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.55 - 6.44 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.26 (dd, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.85 - 3.75 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.61 (q, 2H), 2.82 - 2.68 (m, 5H), 2.63 - 2.47 (m, 4H), 1.25 (t, 3H).

<12-4> (S)-2-(6-((7-(2-에톡시에톡시)-5-메틸-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



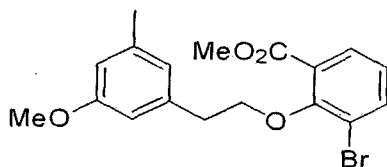
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <12-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 93 mg, 77% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 487 [M-H]⁻.

- 5 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.56 - 6.45 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.29 (dd, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.89 - 3.73 (m, 3H), 3.62 (q, 2H), 2.81 (dd, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.25 (t, 3H).

- 10 실시예 13: 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-4-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

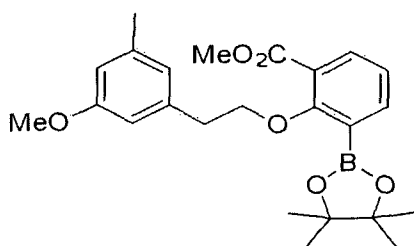
<13-1> 메틸 3-브로모-2-(3-메톡시-5-메틸페닐)벤조에이트의 제조



- 15 2-(3-메톡시-5-메틸페닐)에탄올(문헌[Australian Journal of Chemistry, 1999, vol.52, p.1093-1108]에 기재된 방법에 따라 제조; 113 mg, 0.68 mmol) 및 메틸 3-브로모-2-하이드록시벤조에이트(참고: 문헌[Organic and Biomolecular Chemistry, 2004, vol. 2, p.963-964]; 157 mg, 0.68 mmol)를 THF(7 mL)에 용해시키고, 여기에 PPh₃(267 mg, 1.02 mmol)을 가하고, 디에틸 아조디카복실레이트(40% 톨루엔 용액, 0.46 mL, 1.02 mmol)를 천천히 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 2 시간 동안 교반한 후 감압 농축하
- 20 고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(노란색 오일, 253 mg, 98% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (td, 2H), 7.03 (t, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.14 (t, 2H), 2.31(s, 3H).

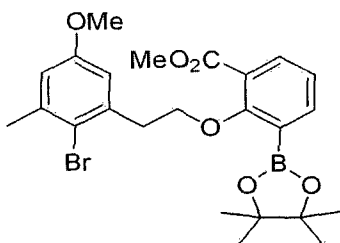
- 25 <13-2> 메틸 2-(3-메톡시-5-메틸페닐)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트의 제조



<13-1>에서 수득한 화합물(248 mg, 0.65 mmol) 및 비스(피나콜라토)디보론(249 mg, 0.98 mmol)을 1,4-디옥산(7 mL)에 용해시키고, 여기에 KOAc(193 mg, 1.96 mmol)를 가하고 질소로 치환하였다. 이어서, 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페노센]디클로로팔라듐(II)의 착물(27 mg, 0.033 mmol)을 가하고, 90°C에서 15 시간 동안 반응시켰다. 상기 반응 혼합물을 상온으로 식히고 셀라이트로 여과한 후 EtOAc 로 세척하였다. 여과물을 감압 농축한 다음 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 131 mg, <13-2>와 비스(피나콜라토)디보론의 1.0: 0.17 혼합물)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.92 - 7.80 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.13 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.37 (s, 12H).

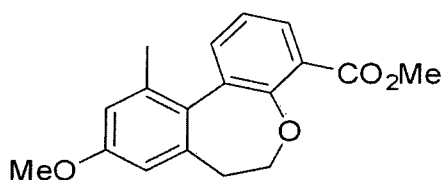
<13-3> 메틸 2-(2-브로모-5-메톡시-3-메틸페네티톡시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트의 제조



<13-2>에서 수득한 화합물(126 mg, <13-2>와 비스(피나콜라토)디보론의 1.0:0.17의 혼합물)을 아세트나이트릴(5 mL)에 용해시키고, 여기에 N-브로모석신이미드(48 mg, 0.26 mmol)를 가하고, 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 109 mg, 81% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.33 (t, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

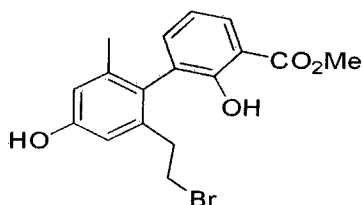
<13-4> 메틸 9-메톡시-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-4-카복실레이트의 제조



<13-3>에서 수득한 화합물(106 mg, 0.21 mmol)을 1,4-디옥산(4 mL)에 용해시키고, 여기에 K_2CO_3 (87 mg, 0.63 mmol)을 가하고 질소로 치환하였다. 이어서, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (15 mg, 0.021 mmol)을 넣고 100°C에서 15 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 상온으로 식히고, 물을 가한 후 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 모아 황산마그네슘으로 건조킨 후, 여과물을 감압 농축하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 8 mg, 13% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.44 (ddd, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.84 (td, 1H), 2.54 (dd, 1H), 2.34 (s, 3H).

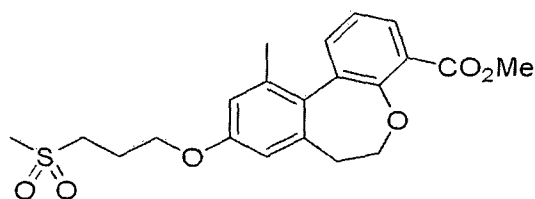
<13-5> 메틸 2'-(2-브로모에틸)-2,4'-디하이드록시-6'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-카복실레이트의 제조



<13-4>에서 수득한 화합물(8 mg, 0.027 mmol)을 디클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, 여기에 0°C에서 보론 트리브로마이드(1M MC 용액, 54 mL, 0.053 mmol)을 천천히 적가하고, 같은 온도에서 1 시간 20 분 동안 교반한 후, 0°C에서 메탄올(0.2 mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물에 물을 넣고 디클로로메탄으로 추출한 후, 5% 메탄올/디클로로메탄으로 한 번 더 추출하고 유기층을 황산마그네슘으로 건조시켰다. 여과물을 감압 농축하여 표제 화합물(무색 오일, 10 mg, ~100% 수율)을 수득하였고, 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.00 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 2.95 - 2.78 (m, 2H), 1.98 (s, 3H).

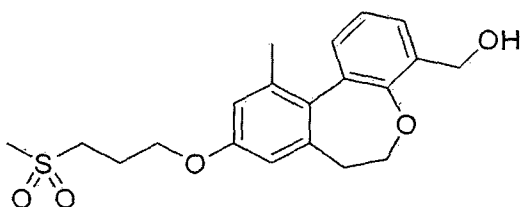
<13-6> 메틸 11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-4-카복실레이트의 제조



<13-5>에서 수득한 화합물(11 mg, 0.03 mmol)을 DMF(2 mL)에 용해시키고, 여기에 K_2CO_3 (6 mg, 0.045 mmol)를 가하고 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 3-(메틸설포닐)프로필 4-메틸벤젠설포네이트(11 mg, 0.036 mmol)를 가하고, 90°C에서 16 시간 동안 교반한 후, 상온으로 식혔다. 상기 혼합물을 감압 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 10 mg, 82% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.69 (dd, 1H), 4.43 (ddd, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.83 (td, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 2H), 2.33 (s, 3H).

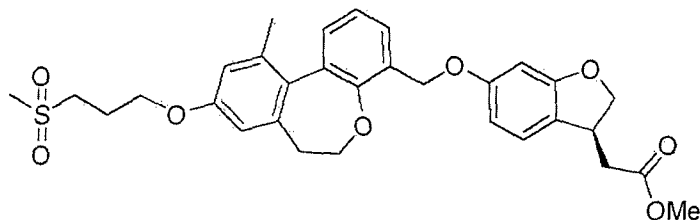
<13-7> (11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-4-일)메탄올의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <13-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 7 mg, 75% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.22(t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.89 (dd, 1H), 4.64 (dd, 1H), 4.56 - 4.36 (m, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.85 (td, 1H), 2.52 (dd, 1H), 2.44 - 2.29 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (dd, 1H).

<13-8> 메틸 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-4-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조

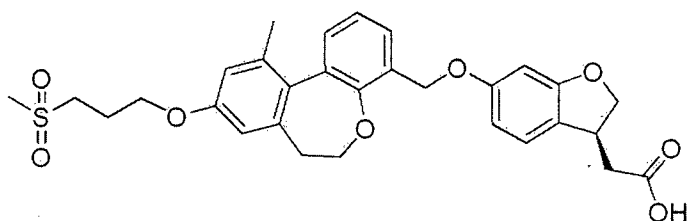


<1-10>에 기재된 과정에 따라, <13-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오

일, 7 mg, 93% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.59 - 6.48 (m, 2H), 5.20 (d, 1H), 4.99 (d, 1H), 4.77 (t, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 2H), 4.28 (dd, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.87 (td, 1H), 2.77 (dd, 1H), 2.65 - 2.47 (m, 2H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).

<13-9> 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-4-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



10 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <13-8>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 7 mg, 72% 수율)을 수득하였다.

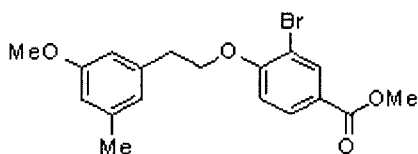
MS m/z 551 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.60 - 6.48 (m, 2H), 5.20 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 2H), 4.31 (dd, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.92 - 2.76 (m, 2H), 2.71 - 2.47 (m, 2H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).

실시예 14: 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

20

<14-1> 3-브로모-4-[2-(3-메톡시-5-메틸-페닐)-에톡시]-벤조산메틸 에스테르의 제조



2-(3-메톡시-5-메틸-페닐)-에탄올(문헌[Australian Journal of Chemistry, 1999, vol.52, p.1093-1108]에 기재된 방법에 따라 제조; 1.9 g, 11.6 mmol), <2-4>에서 수득한 화합물 (2.7 g, 11.6 mmol) 및 PPh_3 (4.6 g, 17.4 mmol)을 THF(85 mL)에 용해시키고, 여기에 디에틸 아조디카복실레이트(40% 톨루엔 용액, 7.9 mL, 17.4 mmol)을 천천히 첨가하였다. 2

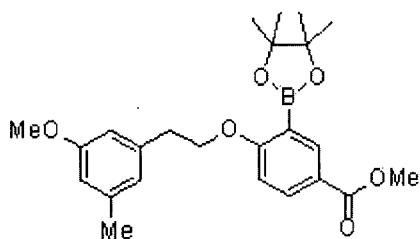
25

시간 후 상기 반응 혼합물을 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 4.18 g, 95% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.11 (t, 2H), 2.32 (s, 3H).

5

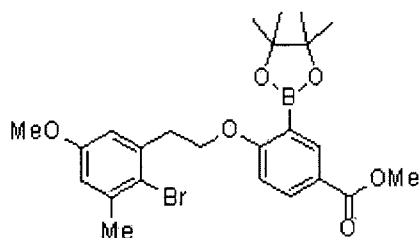
<14-2> 4-[2-(3-메톡시-5-메틸-페닐)-에톡시]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤조산메틸 에스테르의 제조



<14-1>에서 수득한 화합물(4.18 g, 11.0 mmol) 및 비스(피나콜라토)디보론(4.2 g, 16.5 mmol)을 DMF(60 mL)에 용해시키고, 여기에 아세트산칼륨(3.2 g, 33 mmol) 및 디클로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II)의 착물을 가하고 아르곤으로 치환하였다. 상기 반응 혼합물을 100°C에서 20 시간 동안 교반한 후 상온으로 식히고 염수로 희석하였다. 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 염수로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조 및 감압 농축하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(오일, 6.1 g, >100% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.08 (t, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

<14-3> 4-[2-(2-브로모-5-메톡시-3-메틸-페닐)-에톡시]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤조산메틸 에스테르의 제조

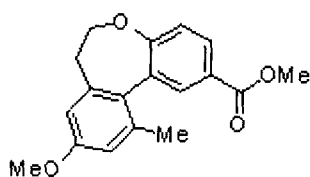


<14-2>에서 수득한 화합물(6.1 g, 11.0 mmol)을 CH_3CN (70 mL)에 용해시키고, 여기에 NBS(1.9 g, 11.0 mmol)를 가하고 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압 농축하고 EtOAc/헥산(약 1/1 혼합물)으로 재결정화한 후 여과하였다. 여과액을 감압 농축하고 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(오일, 6.48 g, >100% 수율)을 수득하였다.

수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.27 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

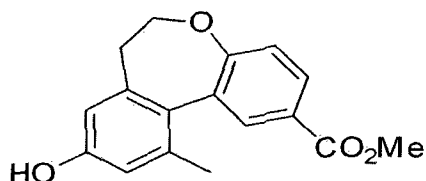
5 <14-4> 9-메톡시-11-메틸-6,7-디하이드로-5-옥사-디벤조[a,c]사이클로헵텐-2-카복실산 메틸 에스테르의 제조



10 <14-3>에서 수득한 화합물(6.48 g, 11.0 mmol) 및 K_2CO_3 (4.5 g, 33.0 mmol)를 1,4-디옥산(70 mL)에 용해시키고, 여기에 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(III)의 착물(718 mg, 0.88 mmol)을 가하고 아르곤으로 치환하였다. 100°C에서 17 시간 동안 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 상온으로 식히고 물로 희석하였다. 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 황산마그네슘으로 건조 및 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 고체, 2.4 g, 96% 수율)을 수득하였다.

15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.45-4.53 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.38 (s, 3H).

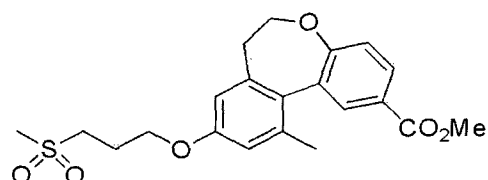
20 <14-5> 메틸 9-하이드록시-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-카복실레이트의 제조



25 <14-4>에서 수득한 화합물(300 mg, 1.01 mmol)을 디클로로메탄(10 mL)에 용해시키고, 여기에 0°C에서 보론 트리브로마이드(1M 디클로로메탄 용액, 2.0 mL, 2.01 mmol)을 천천히 적가하고 같은 온도에서 3 시간 동안 교반하였다. 이후, 0°C에서 메탄올(4 mL)을 적가하고, 물을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 5% 메탄올/디클로로메탄(40 mL)으로 추출한 후, 유기층을 황산마그네슘으로 건조시켰다. 여과물을 감압 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 고체, 119 mg, 42% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.80 (td, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.34 (s, 3H).

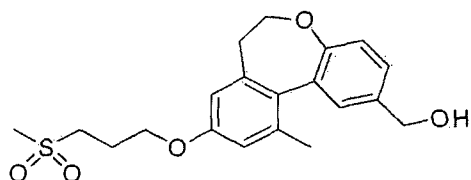
<14-6> 메틸 11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-카복실레이트의 제조



<1-8>에 기재된 과정에 따라, <14-5>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 169 mg, 63% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.82 (td, 1H), 2.52 (dd, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).

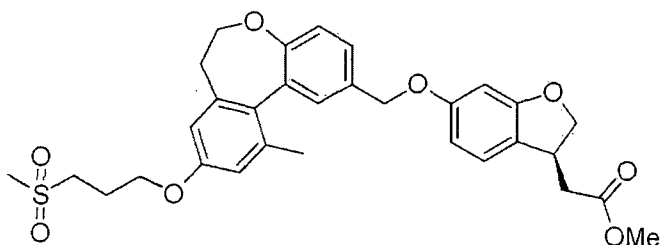
<14-7> (11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메탄올의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <14-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 266 mg, 85% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.27 (m, 2H), 7.14 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.71 (d, 2H), 4.41 (m, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.52 - 2.45 (m, 2H), 2.42 - 2.31 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.64 (t, 1H).

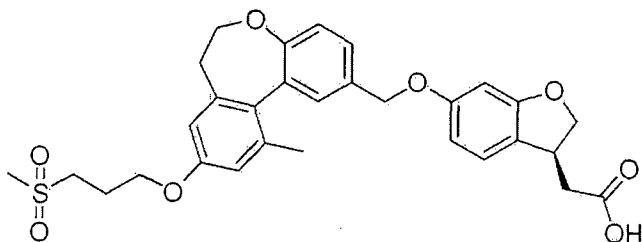
<14-8> 메틸 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



<1-10>에 기재된 과정에 따라, <14-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 126 mg, 84% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.48 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.26 (dd, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.27 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.77 (m, 2H), 2.61 - 2.45 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

10 <14-9> 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



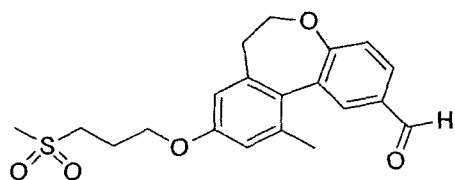
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <14-8>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 116 mg, 98% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 551 [M-H]⁻.

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.18 - 7.03 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.49 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.29 (dd, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.91 - 2.77 (m, 2H), 2.67 - 2.45 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

20 실시예 15: (1S,2S)-2-(4-(((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산

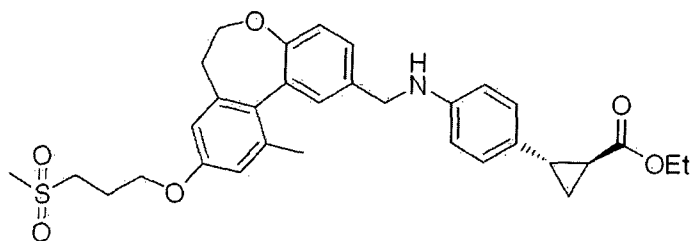
<15-1> 11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-카브알데하이드의 제조



<3-3>에 기재된 과정에 따라, <14-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 109 mg, ~100% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.01 (s, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.57 - 4.45 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.84 (td, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.46 - 2.30 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).

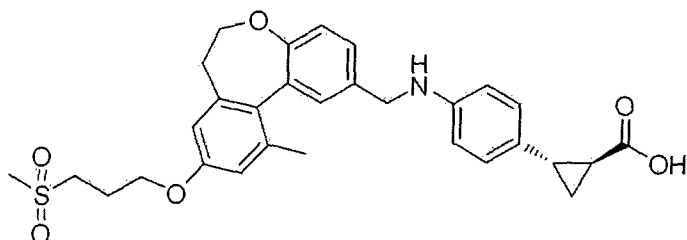
<15-2> (1S,2S)-에틸 2-(4-(((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<3-4>에 기재된 과정에 따라, <15-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 138 mg, 96% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.62 - 6.52 (m, 2H), 4.45 - 4.37 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.22 - 4.11 (m, 4H), 4.03 (s, 1H), 3.27 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.54 - 2.30 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.33 - 1.16 (m, 1H), 1.27 (t, 3H).

<15-3> (1S,2S)-2-(4-(((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



<3-5>에 기재된 과정에 따라, <15-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 126 mg, 97% 수율)을 수득하였다.

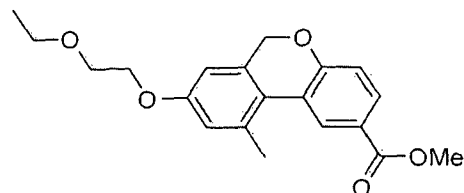
MS m/z 534 [M-H]⁻.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.57 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.57 (dt, 1H), 1.33 (m, 1H).

5

실시예 16: (1S,2S)-2-(4-(((8-(2-에톡시에톡시)-10-메틸-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

<16-1> 메틸 8-(2-에톡시에톡시)-10-메틸-6H-벤조[c]크로멘-2-카복실레이트의 제조



10

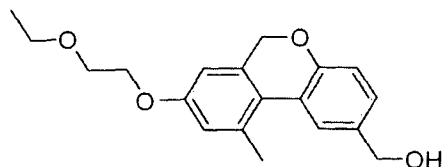
<9-4>에서 수득한 화합물(180 mg, 0.51 mmol)을 DMF(5 mL)에 용해시키고, 여기에 Cs₂CO₃(500 mg, 1.54 mmol)를 첨가한 후 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 2-클로로에틸 에틸 에테르(67 mL, 0.61 mmol)를 첨가하고 90°C에서 15 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc로 희석한 후 포화 NH₄Cl 수용액으로 세척하였다. 물층을 EtOAc로 1 회 더 추출한 후 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 감압 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 고체, 100 mg, 57% 수율)을 수득하였다.

15

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.18 - 4.13 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.83 - 3.78 (m, 2H), 3.62 (q, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.25 (t, 3H)

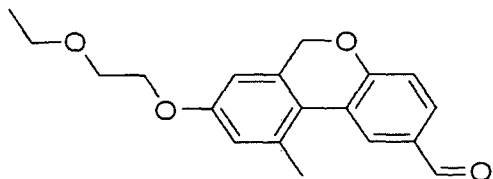
20

<16-2> (8-(2-에톡시에톡시)-10-메틸-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메탄올의 제조



<3-2>에 기재된 과정에 따라, <16-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(연황색 오일, 207 mg, 99% 수율)을 수득하였다.

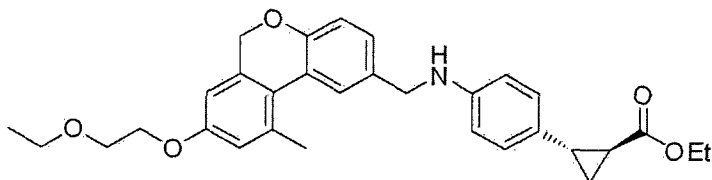
25

<16-3> 8-(2-에톡시에톡시)-10-메틸-6H-벤조[c]크로멘-2-카르보알데하이드의 제조

<3-3>에 기재된 과정에 따라, <16-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(연황색 오일, 207 mg, 99% 수율)을 수득하였다.

- 5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.96 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.19 - 4.14 (m, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.62 (q, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.26 (t, 3H).

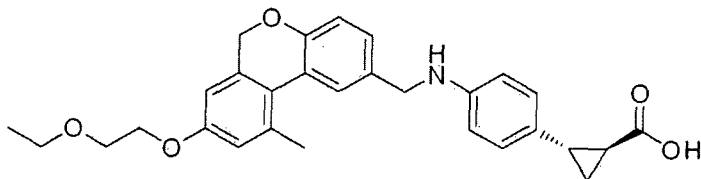
10 <16-4> (1S,2S)-에틸 2-(4-(((8-(2-에톡시에톡시)-10-메틸-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<3-4>에 기재된 과정에 따라, <16-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(연황색 오일, 137 mg, 99% 수율)을 수득하였다.

- 15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.59 (d, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.15 (q, 2H), 4.11 (q, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.82 - 3.77 (m, 2H), 3.61 (q, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.51 (dt, 1H), 1.27 (t, 3H), 1.27 - 1.18 (m, 1H), 1.25 (t, 3H)

20 <16-5> (1S,2S)-2-(4-(((8-(2-에톡시에톡시)-10-메틸-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



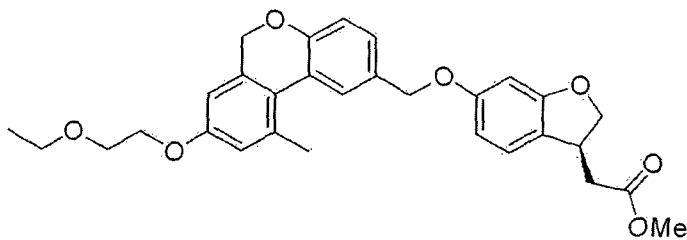
<3-5>에 기재된 과정에 따라, <16-4>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(연황색 발포체, 64 mg, 50% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 472 [M-H]⁻.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.59 (d, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.17 - 4.12 (m, 2H), 3.82 - 3.77 (m, 2H), 3.61 (q, 2H), 2.57 - 2.50 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.58 (dt, 1H), 1.37 - 1.28 (m, 1H), 1.25 (t, 3H).

실시예 17: (S)-2-(6-((8-(2-에톡시에톡시)-10-메틸-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

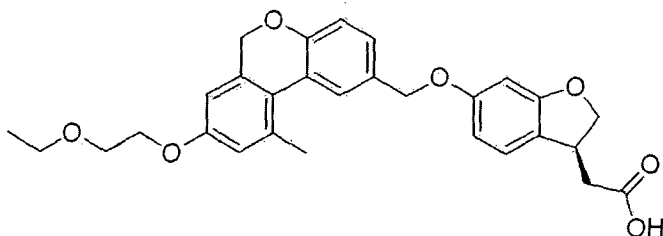
10 <17-1> (S)-메틸 2-(6-((8-(2-에톡시에톡시)-10-메틸-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



<1-10>에 기재된 과정에 따라, <16-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 113 mg, 83% 수율)을 수득하였다.

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.54 - 6.46 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.26 (dd, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.79 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.61 (q, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.62 - 2.50 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.25 (t, 3H).

20 <17-2> (S)-2-(6-((8-(2-에톡시에톡시)-10-메틸-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <17-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 98 mg, 89% 수율)을 수득하였다.

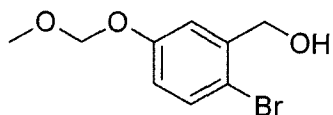
MS m/z 489 [M-H]⁻.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.05 (t, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.55 - 6.46 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.29 (dd, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.80 (m, 3H), 3.61 (q, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.68 - 2.51 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.25 (t, 3H).

5

실시예 18: (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

<18-1> (2-브로모-5-(메톡시메톡시)페닐)메탄올의 제조



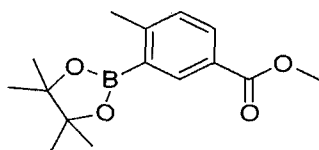
10

(3-(메톡시메톡시)페닐)메탄올(문헌[Journal of Organic Chemistry, 2006, vol. 71, #9, p.3650-3652]에 기재된 방법에 따라 제조; 3.45g, 20.5 mmol)을 CH₃CN(51.25 mL)에 용해시키고, 여기에 N-브로모석신이미드(4.01 g, 22.55 mmol)를 첨가하여 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 농축한 뒤, 디클로로메탄으로 희석하여 여과하였다. 여과액을 농축하고 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 고체, 4.63 g, 91% 수율)을 수득하였다.

15

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.71 (d, 2H), 3.47 (s, 3H), 1.97 (t, 1H)

<18-2> 메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트의 제조



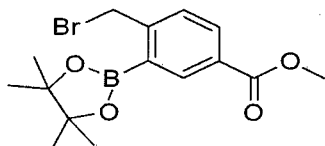
메틸 3-브로모-4-메틸벤조에이트(3 mL, 19.2 mmol)를 1,4-디옥산(96 mL)에 용해시키고, 여기에 비스(피나콜라토)디보론(7.31 g, 28.2 mmol), 아세트산칼륨(5.65 g, 57.6 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(2.8 g, 3.84 mmol)를 첨가하였다. 아르곤으로 치환하고, 상기 혼합물을 90°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 가한 뒤, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고 농축한 후, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(미색 고체, 4.46 g, 84% 수율)을 수득하였다.

25

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 3.94-3.87 (m, 3H), 2.58

(s, 3H), 1.35 (d, 12H).

<18-3> 메틸 4-(브로모메틸)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트의 제조



5

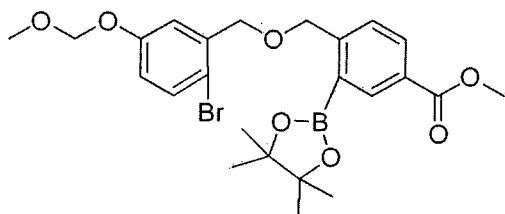
메틸 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(1.15 g, 4.16 mmol)를 ACN(27.7 mL)에 용해시키고, 여기에 N-브로모석신이미드(888 mg, 4.99 mmol) 및 AIBN(13.6 mg, 0.083 mmol)을 첨가한 후, 90°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 농축한 뒤 디클로로메탄에 희석하여 여과하였다. 여과액을 농축한 뒤 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 1.4 g, 95% 수율)을 수득하였다.

10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.37 (d, 12H).

<18-4> 메틸 4-(((2-브로모-5-(메톡시메톡시)벤질)옥시)메틸)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트의 제조

15

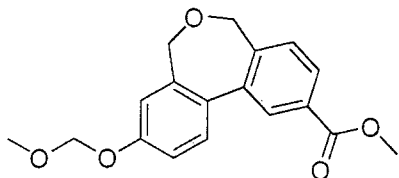


<18-1>에서 수득한 화합물(973.5 mg, 3.94 mmol)을 DMF(13.1 mL)에 용해시키고, 여기에 0°C에서 NaH(315.2 mg, 7.88 mmol)를 천천히 첨가하고 5 분간 교반하였다. 한편, <18-3>에서 수득한 화합물(1.4 g, 3.94 mmol)을 DMF(5 mL)에 용해시키고, 이 용액을 상기 혼합물에 천천히 첨가한 후, 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 0°C에서 물을 서서히 가하고, 염수와 EtOAc를 첨가한 뒤 여과하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조 및 농축한 후, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 고체, 851.1 mg, 42% 수율)을 수득하였다.

20

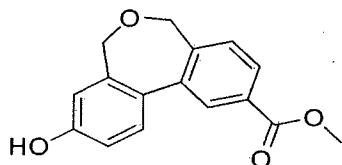
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.86 (dd, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).

25

<18-5> 메틸 9-(메톡시메톡시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-카복실레이트의 제조

<18-4>에서 수득한 화합물(851 mg, 1.63 mmol)을 1,4-디옥산(15 mL)에 용해시키고, 아르곤으로 치환하였다. 여기에 K_2CO_3 (675.8 mg, 4.89 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(59.6 mg, 0.082 mmol)를 차례로 첨가한 뒤 아르곤으로 치환하고, 혼합물을 90°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과한 뒤 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과액을 농축한 뒤 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 고체, 265.3 mg, 52% 수율)을 수득하였다.

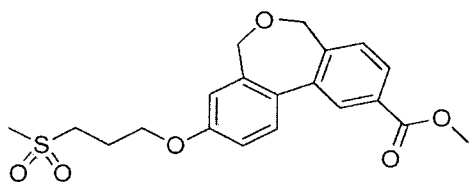
- 10 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.57-7.45 (m, 2H), 7.20 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.52 (s, 3H).

<18-6> 메틸 9-하이드록시-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-카복실레이트의 제조

- 15 <18-5>에서 수득한 화합물(195.3 mg, 0.62 mmol)을 메탄올(6.2 mL)에 용해시키고, 여기에 p-TsOH·H₂O(353.8 mg, 1.86 mmol)를 첨가한 뒤 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaHCO_3$ 수용액을 첨가하여 pH를 약 8로 조정하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 모아 황산마그네슘으로 건조 및 농축한 후, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 고체, 136 mg, 81% 수율)을 수득하였다.

- 20 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.50 (dd, 2H), 7.00 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.96(s,3H).

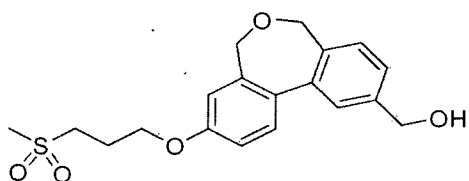
<18-7> 메틸 9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-카복실레이트의 제조



<1-8>에 기재된 과정에 따라, <18-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 487.9 mg, 74% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.52 (dd, 2H), 7.04 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.21 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.35-3.24 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.42 (dd, 2H).

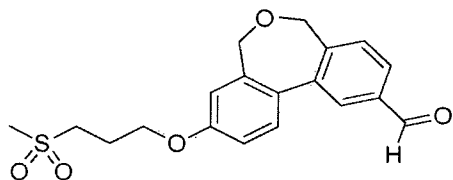
<18-8> 9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메탄올의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <18-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 417 mg, 92% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.81 (d, 2H), 4.33 (d, 4H), 4.19 (t, 2H), 3.36-3.17 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.49-2.27 (m, 2H), 1.77 (t, 1H).

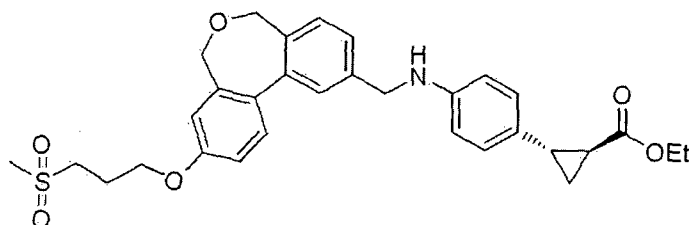
<18-9> 9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-카르보알데하이드의 제조



<3-3>에 기재된 과정에 따라, <18-8>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 63.3 mg, 83% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.12 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.57 (dd, 2H), 7.06 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.21 (t, 2H), 3.36-3.23 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.42 (d, 2H).

<18-10> (1S,2S)-에틸 2-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조

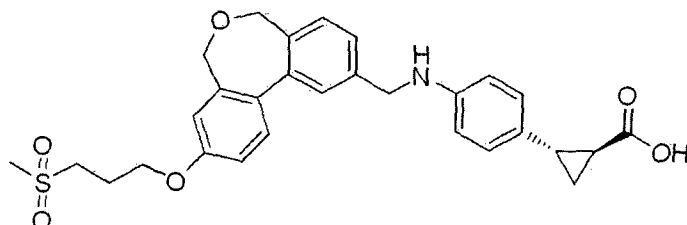


- 5 <3-4>에 기재된 과정에 따라, <18-9>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(미색 발포체, 83.8 mg, 85% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.98-6.90 (m, 3H), 6.59 (d, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.23-4.10 (m, 4H), 3.35-3.24 (m, 2H), 2.98(s,3H),2.42(m,3H),1.79(m,1H),1.53-1.47(m,1H),1.25(m,4H).

10

<18-11> (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



- 15 <3-5>에 기재된 과정에 따라, <18-10>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 42.7 mg, 55% 수율)을 수득하였다.

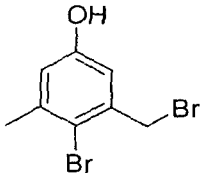
MS m/z 520 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.98-6.90 (m, 3H), 6.60 (d, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.35-3.23 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.43-2.32 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.20 (d, 1H).

20

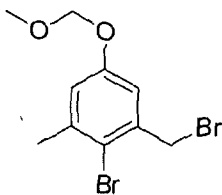
실시예 19: (1S,2S)-2-(4-(((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-4-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

<19-1> 4-브로모-3-(브로모메틸)-5-메틸페놀의 제조



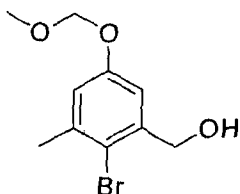
- 2-브로모-1-(브로모메틸)-5-메톡시-3-메틸벤젠(문헌[Chemistry - A European Journal, 2004, vol. 10, #16, p.3931-3935]의 방법에 따라 제조; 6.6 g, 22.5 mmol)을 디클로로메탄(34 mL)에 용해시키고, 여기에 0°C에서 BBr₃(34 mL, 34 mmol)을 천천히 첨가하였다. 5 상기 반응 혼합물을 상온에서 3 시간 동안 교반하고 0°C에서 메탄올을 첨가하였다. 상기 혼합물을 물로 세척하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조 및 농축한 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(연황색 고체, 6.0 g, 95% 수율)을 수득하였다.
- 10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.80 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

<19-2> 2-브로모-1-(브로모메틸)-5-(메톡시메톡시)-3-메틸벤젠의 제조



- <19-1>에서 수득한 화합물(6g, 21.4mmol)을 아세톤(70 mL)에 용해시키고, 여기에 메틸 클로로메틸 에테르(MOMCl, 2.4 mL, 32.1 mmol) 및 K₂CO₃(4.8g, 34.2mmol)를 첨가하였다. 15 상기 반응 혼합물을 상온에서 2 시간 동안 교반하고 여과하였다. 걸러진 K₂CO₃ 고체를 헥산으로 세척하고 농축한 후, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 6.2 g, 89% 수율)을 수득하였다.
- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).
- 20

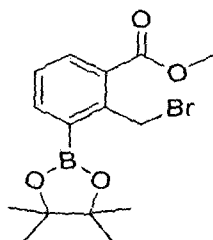
<19-3> (2-브로모-5-(메톡시메톡시)-3-메틸페닐)메탄올의 제조



- 5 <19-2>에서 수득한 화합물(6.2 g, 19.1 mmol)을 1,4-디옥산(50 mL) 및 물(50 mL)에 용해 시키고, 여기에 CaCO_3 (8.6 g, 86.0 mmol)을 첨가한 후, 100°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 여과하고 잔류물을 EtOAc 로 희석 후, 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조 및 농축하였다. 농축물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(백색 고체, 4.8 g, 96% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.72 (d, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.02 (t, 1H).

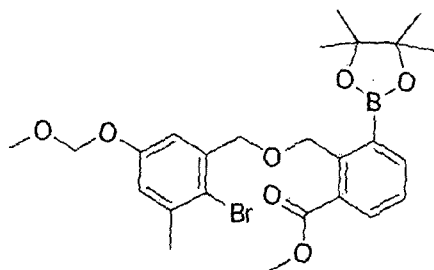
- 10 <19-4> 메틸 2-(브로모메틸)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트의 제조



- 15 메틸 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(문헌[EP 2011788 A1]의 방법에 따라 제조; 2.0 g, 7.1 mmol)을 CH_3CN (40 mL)에 용해시키고, 여기에 AIBN(23 mg, 0.14 mmol) 및 N-브로모석신이미드(1.5 g, 8.5 mmol)를 첨가하여 90°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 2.2 g, 87% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97-7.93 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.39 (s, 12H).

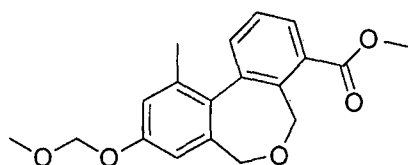
- 20 <19-5> 메틸 2-(((2-브로모-5-(메톡시메톡시)-3-메틸벤질)옥시)메틸)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트의 제조



<18-4>에 기재된 과정에 따라, <19-3>에서 수득한 화합물 및 <19-4>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 320 mg, 69% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.30 (s, 12H).

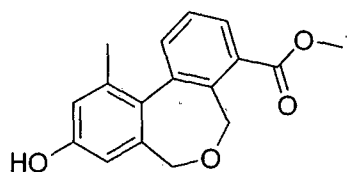
5 <19-6> 메틸 9-(메톡시메톡시)-11-메틸-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-4-카복실레이트의 제조



<18-5>에 기재된 과정에 따라, <19-5>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 63 mg, 32% 수율)을 수득하였다.

10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.41 (d, 1H), 5.24 (q, 2H), 4.43 (d, 1H), 4.00-3.84 (m, 5H), 3.52 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

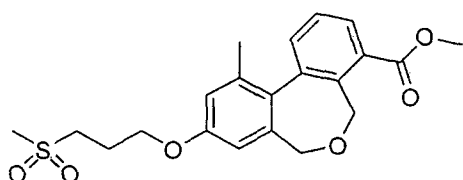
<19-7> 메틸 9-하이드록시-11-메틸-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-4-카복실레이트의 제조



15 <18-6>에 기재된 과정에 따라, <19-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 고체, 53 mg, 97% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.47 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.46 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.96 (m, 4H), 2.36 (s, 3H).

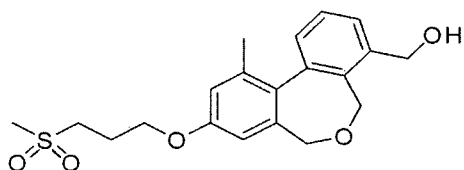
20 <19-8> 메틸 11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-4-카복실레이트의 제조



<1-8>에 기재된 과정에 따라, <19-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 고체, 66 mg, 85% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.46 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.41 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 4.02-3.84 (m, 5H), 3.28 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.58-2.33 (m, 5H).

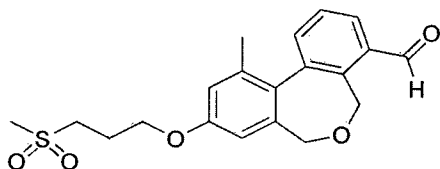
5 <19-9> (11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-4-일)메탄올의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <19-8>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 고체, 47 mg, 77% 수율)을 제조하였다.

10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.31 (m, 3H), 6.89 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.97-4.79 (m, 3H), 4.38 (d, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.97 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.35-3.21 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.47-2.29 (m, 5H), 1.86 (dd, 1H).

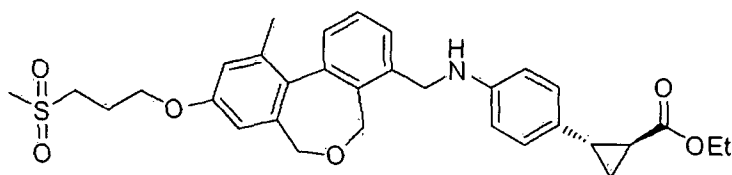
15 <19-10> 11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-4-카르발데하이드의 제조



<3-3>에 기재된 과정에 따라, <19-9>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 고체, 40 mg, 85% 수율)을 수득하였다.

20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.45 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.69-7.56 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.58 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.34-3.23 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.49-2.33 (m, 5H).

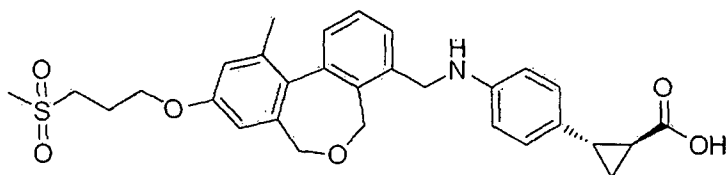
<19-11> (1S,2S)-에틸 2-(4-(((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-4-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<3-4>에 기재된 과정에 따라, <19-10>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 고체, 51 mg, 85% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.31 (m, 3H), 6.96 (d, 2H), 6.89 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.63 (d, 2H), 4.79 (d, 1H), 4.42 (dt, 3H), 4.25-4.04 (m, 6H), 4.00-3.88 (m, 2H), 3.33-3.22 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.50-2.31 (m, 6H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.63-1.46 (m, 2H), 1.31-1.18 (m, 6H).

<19-12> (1S,2S)-2-(4-(((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시))-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-4-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



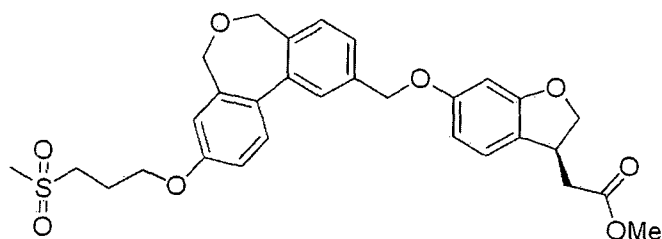
<3-5>에 기재된 과정에 따라, <19-11>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 고체, 27 mg, 57% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 534 [M-H]⁻.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.33 (m, 3H), 6.96 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.64-6.60 (m, 2H), 4.78 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.40 (q, 2H), 4.20-4.14 (m, 2H), 3.96 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.54-2.49 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40-2.34 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.57 (dt, 1H), 1.35-1.31 (m, 1H).

실시예 20: (S)-2-(6-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시))-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

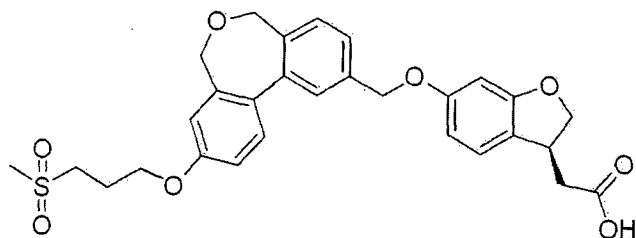
<20-1> (S)-메틸 2-(6-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시))-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



<1-10>에 기재된 과정에 따라, <18-8>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(미색 발포체, 130.1 mg, 87% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.03 (dd, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.51 (dt, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.27 (dd, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.35-3.23 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.76 (dd, 1H), 2.57 (dd, 1H), 2.47-2.32 (m, 2H).

10 <20-2> (S)-2-(6-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



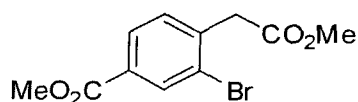
<1-11>에 따라 <20-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 70.2 mg, 55% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 537 [M-H]⁻.

15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.60 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.12 (d, 3H), 6.51 (d, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.69 (t, 1H), 4.21 (dd, 7H), 3.68 (s, 1H), 3.30-3.23 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.79-2.61 (m, 2H), 2.18 (s, 2H).

20 실시예 21: (1S,2S)-2-(4-(((3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-10-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

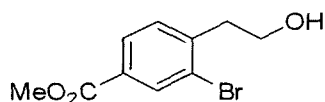
<21-1> 메틸 3-브로모-4-(2-메톡시-2-옥소에틸)벤조에이트의 제조



메틸 3-브로모-4-(시아노메틸)벤조에이트(문헌[European Journal of Organic Chemistry, 2009, 2, p.223-237]의 방법에 따라 제조; 1.82 g, 7.16 mmol)를 메탄올(30 mL)에 용해시키고, 여기에 0°C에서 황산(6 mL)을 천천히 첨가하고 100°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 이어서, 황산(3 mL)을 추가로 첨가한 후 100°C에서 5 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 0°C에서 물을 첨가하고 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 물로 세척한 후, 45°C에서 1 시간 및 상온에서 15 시간 진공 건조하여 표제 화합물(황색 고체, 1.76 g, 85% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

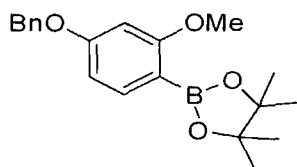
<21-2> 메틸 3-브로모-4-(2-하이드록시에틸)벤조에이트의 제조



<21-1>에서 수득한 화합물(1.44 g, 5.02 mmol)을 디클로로메탄(50 mL)에 용해시키고, 여기에 -78°C에서 DIBAL-H(1M 디클로로메탄 용액, 7.5 mL, 7.52 mmol)을 천천히 첨가하여 같은 온도에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 메탄올과 물의 1:1 혼합물(8 mL)을 첨가하고, 이어서 포화 소듐 포타슘 타르타레이트 용액(50 mL)을 첨가하고 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 추출한 후, 물층을 디클로로메탄으로 1 회 더 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조한 후, 감압 농축하였다. 잔류물에 메탄올(50 mL)을 가하고, 0°C 로 냉각시킨 후 NaBH_4 (474 mg, 12.5 mmol)를 첨가하고 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 물을 가한 후 EtOAc 및 물로 희석하고 층을 분리하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조 및 농축한 후 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(노란색 오일, 331 mg, 25% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 3.94 - 3.90 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.08 (t, 2H)

<21-3> 2-(4-(벤질옥시)-2-메톡시페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란의 제조



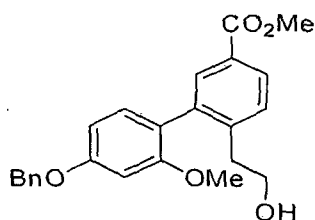
<2-6>에 기재된 과정에 따라, 4-(벤질옥시)-1-브로모-2-메톡시벤젠(문헌[US 2001/7873

A1]의 방법을 따라 제조)로부터 표제 화합물(무색 오일, 1.32 g, 66% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, 1H), 7.50 - 7.31 (m, 5H), 6.55 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.33 (s, 12H)

5

<21-4> 메틸 4'-(벤질옥시)-6-(2-하이드록시에틸)-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-3-카복실레이트의 제조

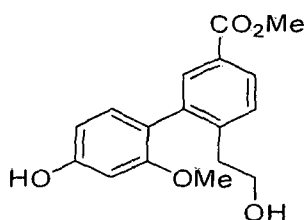


<2-7>에 기재된 과정에 따라, <21-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(노란색 오일, 638 mg, 96% 수율)을 수득하였다.

10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 6H), 7.04 (d, 1H), 6.65 - 6.60 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.70 - 3.67 (m, 2H), 2.76 - 2.82 (m, 2H).

15 <21-5> 메틸 4'-하이드록시-6-(2-하이드록시에틸)-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-3-카복실레이트의 제조



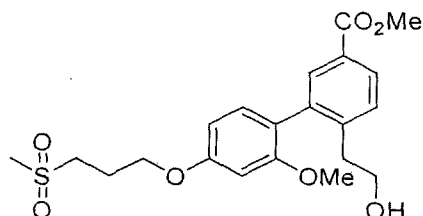
<21-4>에서 수득한 화합물(598 mg, 1.52 mmol)을 디클로로메탄(15 mL)에 용해시키고, 여기에 -78°C 에서 BBr_3 (1M 헵탄 용액, 1.8 mL, 1.82 mmol)를 첨가하였다. 30 분 후 상기 반응 혼합물에 메탄올(5 mL)을 첨가하고 반응 온도를 서서히 상온으로 올린 다음, 물을 넣고 포화 NaHCO_3 수용액으로 중화시켰다. 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 황산마그네슘으로 건조 및 농축한 후, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 331 mg, 72% 수율)을 수득하였다.

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.50 - 6.44 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.68 - 3.73 (m, 2H), 2.82 - 2.77 (m, 2H)

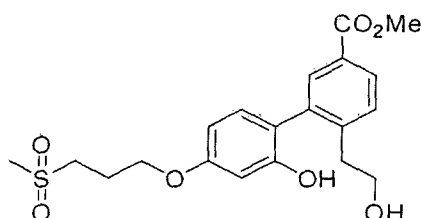
25

<21-6> 메틸 6-(2-하이드록시에틸)-2'-메톡시-4'-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-[1,1'-바이페닐]-3-카복실레이트의 제조



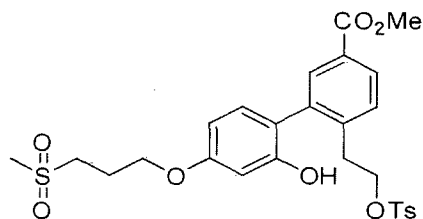
- 5 <21-5>에서 수득한 화합물(300 mg, 0.99 mmol)을 DMF(5 mL)에 용해시키고, 여기에 3-(메틸설포닐)프로필 4-메틸벤젠설포네이트(318 mg, 1.09 mmol) 및 Cs_2CO_3 (354 mg, 1.09 mmol)를 첨가하고 50°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 여과하고 EtOAc 로 세척하였다. 여과액을 농축한 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 고체, 411 mg, 73% 수율)을 수득하였다.
- 10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.55 - 6.51 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.72 - 3.67 (m, 2H), 3.32 - 3.27 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.80 - 2.75 (m, 2H), 2.43 - 2.36 (m, 2H).

<21-7> 메틸 2'-하이드록시-6-(2-하이드록시에틸)-4'-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-[1,1'-바이페닐]-3-카복실레이트의 제조



- 15 <21-6>에서 수득한 화합물(157 mg, 0.28 mmol)을 디클로로메탄(4 mL)에 용해시키고, 여기에 0°C에서 BBr_3 (1M 디클로로메탄 용액, 0.69 mmol, 0.70 mL)를 첨가하고 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 메탄올(2 mL)을 첨가하고 반응 온도를 서서히 상온으로 올린 다음, 물을 넣고 포화 NaHCO_3 수용액으로 중화하였다. 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 감압 농축한 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(우윳빛 오일, 23.5 mg, 20% 수율)을 수득하였다.
- 20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.55 - 6.52 (m, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85 - 3.80 (m, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.85 - 2.77 (m, 2H), 2.41 - 2.32 (m, 2H).
- 25

<21-8> 메틸 2'-하이드록시-4'-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6-(2-(토실옥시)에틸)-[1,1'-바이페닐]-3-카복실레이트의 제조

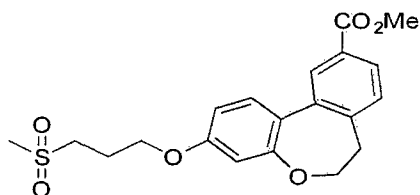


- 5 <2-9>에 기재된 과정에 따라, 실시예 <21-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물 (흰색 고체, 63.5 mg, 79% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.52 - 6.48 (m, 2H), 4.14 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.93 - 2.87 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.40 - 2.33 (m, 2H)

10

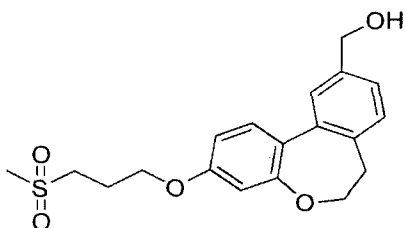
<21-9> 메틸 3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-10-카복실레이트의 제조



- 15 <2-10>에 기재된 과정에 따라, <21-8>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물 (흰색 고체, 26 mg, 59% 수율)을 수득하였다.

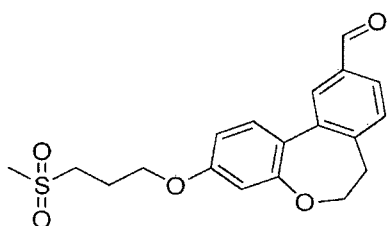
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.58 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.87 (t, 2H), 2.43 - 2.33 (m, 2H).

- 20 <21-10> (3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-10-일)메탄올의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <21-9>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(연황색 오일, 26 mg, 99% 수율)을 수득하였다.

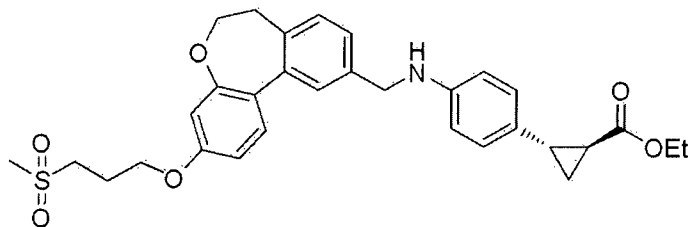
5 <21-11> 3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-10-카르보알데하이드의 제조



<3-3>에 기재된 과정에 따라, <21-10>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(연황색 오일, 19 mg, 73% 수율)을 수득하였다.

10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.06 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.90 (t, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 2H).

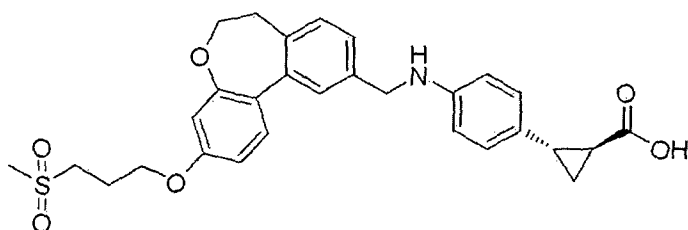
15 <21-12> (1S,2S)-에틸 2-(4-(((3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-10-일)메틸)아미노) 페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<3-4>에 기재된 과정에 따라, <21-11>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(연황색 오일, 15 mg, 51% 수율)을 수득하였다.

20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 3H), 6.94 (d, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.58 (d, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.19 - 4.11 (m, 4H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 2.45 - 2.34 (m, 3H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.54 - 1.47 (m, 1H), 1.27 (t, 3H), 1.28 - 1.21 (m, 1H)

<21-13> (1S,2S)-2-(4-(((3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-10-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



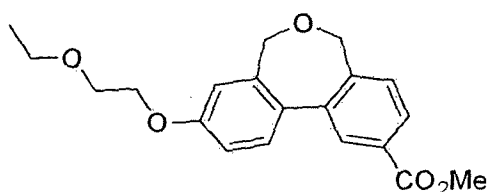
<3-5>에 기재된 과정에 따라, <21-12>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 12 mg, 85% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 520 [M-H]⁻

- 5 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 - 7.37 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 3H), 6.94 (d, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.58 (d, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.30 - 3.24 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 2.55 - 2.48 (m, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.61 - 1.54 (m, 1H), 1.37 - 1.25 (m, 1H)

- 10 **실시예 22: (1S,2S)-2-(4-(((9-(2-에톡시에톡시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조**

<22-1> 메틸 9-(2-에톡시에톡시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-카복실레이트의 제조



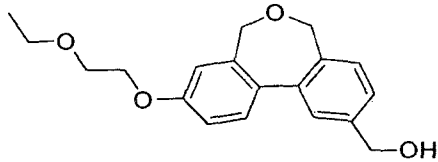
15

<18-6>에서 수득한 화합물(180 mg, 0.66 mmol)을 DMF(6 mL)에 용해시키고, 여기에 2-클로로에틸 에틸 에테르(80 mL, 0.73 mmol) 및 Cs₂CO₃(238 mg, 0.73 mmol)를 첨가한 후 90°C에서 15 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석한 후 포화 NH₄Cl 수용액으로 세척하였다. 물층을 EtOAc 로 1 회 더 추출한 후 유기층을 황산마그네슘으로 건조 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 고체, 229 mg, 100% 수율)을 수득하였다.

20

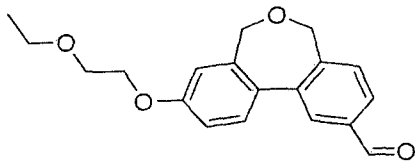
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.22 - 4.19 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.85 - 3.82 (m, 2H), 3.63 (q, 2H), 1.27 (t, 3H)

25

<22-2> (9-(2-에톡시에톡시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메탄올의 제조

<3-2>에 기재된 과정에 따라, <22-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(미황색 오일, 207 mg, 99% 수율)을 수득하였다.

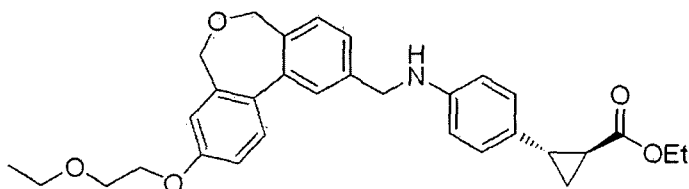
- 5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.06 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.80 (d, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.22 - 4.17 (m, 2H), 3.86 - 3.81 (m, 2H), 3.63 (q, 2H), 1.75 (t, 1H), 1.26 (t, 3H)

<22-3> 9-(2-에톡시에톡시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-카르보알데하이드의 제조

10

<3-3>에 기재된 과정에 따라, <22-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(미황색 오일, 89 mg, 89% 수율)을 수득하였다.

- 15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.12 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.24 - 4.19 (m, 2H), 3.87 - 3.82 (m, 2H), 3.63 (q, 2H), 1.27 (t, 3H)

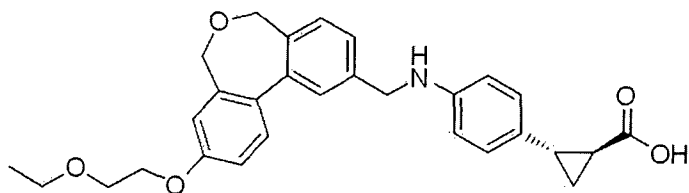
<22-4> (1S,2S)-에틸 2-(4-(((9-(2-에톡시에톡시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조

- 20 <3-4>에 기재된 과정에 따라, <22-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(연황색 오일, 140 mg, 97% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.59 (d, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.22 - 4.17 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 3.86 - 3.80 (m, 2H), 3.63 (q, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.51 (dt,

1H), 1.27 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 1.26 - 1.19 (m, 1H)

<22-5> (1S,2S)-2-(4-(((9-(2-에톡시에톡시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



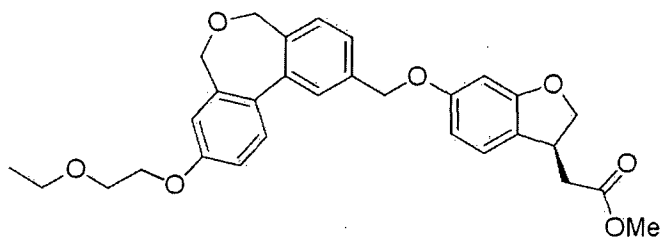
<3-5>에 기재된 과정에 따라, <22-4>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(연황색 발포체, 67 mg, 50% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 472 [M-H]⁻

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.59 (d, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.22 - 4.17 (m, 2H), 3.85 - 3.70 (m, 2H), 3.63 (q, 2H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.58 (dt, 1H), 1.37 - 1.26 (m, 1H), 1.26 (t, 3H).

실시에 23: (S)-2-(6-(((9-(2-에톡시에톡시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

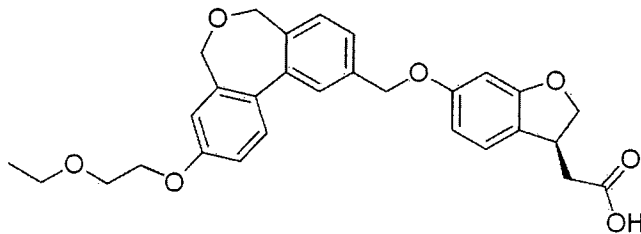
<23-1> (S)-메틸 2-(6-(((9-(2-에톡시에톡시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



<1-10>에 기재된 과정에 따라, <22-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 114 mg, 72% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.41 - 7.42 (m, 2H), 7.09 - 7.00 (m, 3H), 6.55 - 6.48 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.27 (dd, 1H), 4.23 - 4.17 (m, 2H), 3.86 - 3.81 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.63 (q, 2H), 2.76 (dd, 1H), 2.56 (dd, 1H), 1.26 (t, 3H)

<23-2> (S)-2-(6-((9-(2-에톡시에톡시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



- 5 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <23-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 99 mg, 100% 수율)을 수득하였다.

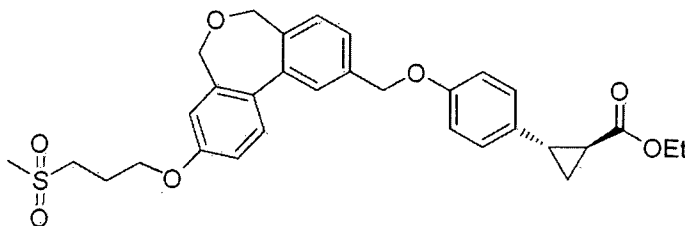
MS m/z 489 [M-H]⁻

- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.50 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.33 (s, 2H),
10 4.30 (dd, 1H), 4.22 - 4.18 (m, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 3H), 3.63 (q, 2H), 2.82 (dd, 1H), 2.63 (dd, 1H), 1.26 (t, 3H).

실시예 24: (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

15

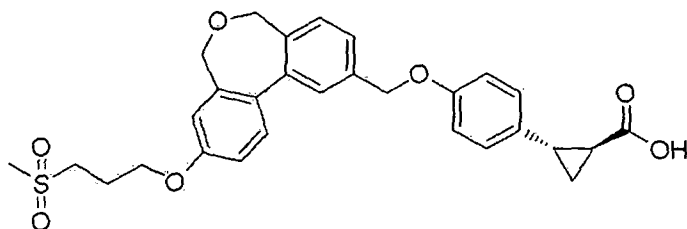
<24-1> (1S,2S)-에틸 2-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



- 20 <2-16>에 기재된 과정에 따라, <18-8>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(미황색 오일, 143 mg, 99% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.02 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.92 (d, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.12 (q, 2H), 3.29 (t, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.53 - 2.43 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.56 (dt, 1H), 1.30 - 1.23 (m, 1H), 1.28 (t, 3H)

<24-2> (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



- 5 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <24-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 104 mg, 78% 수율)을 수득하였다.

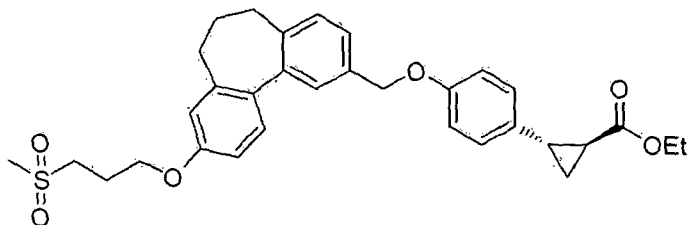
MS m/z 521 [M-H]⁻

- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.02 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.33 - 3.26 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.63 (dt, 1H), 1.40 - 1.32 (m, 1H)
- 10

실시예 25: (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

15

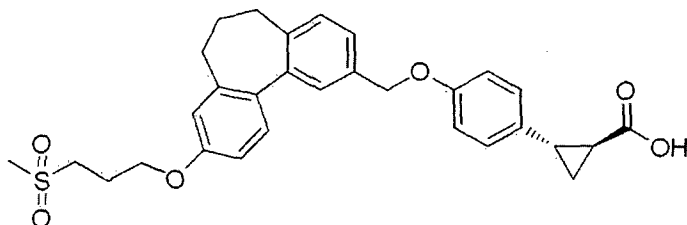
<25-1> (1S,2S)-에틸 2-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



- <2-16>에 기재된 과정에 따라, <5-9>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(미황색 오일, 111 mg, 87% 수율)을 수득하였다.
- 20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.86 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.33 - 3.26 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.54 - 2.44 (m, 5H), 2.44 - 2.33 (m, 2H), 2.24 - 2.15 (m, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.56 (dt, 1H), 1.30 - 1.23 (m, 1H), 1.29 (t, 3H)

<25-2> (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



- 5 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <25-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 88.3 mg, 86% 수율)을 수득하였다.

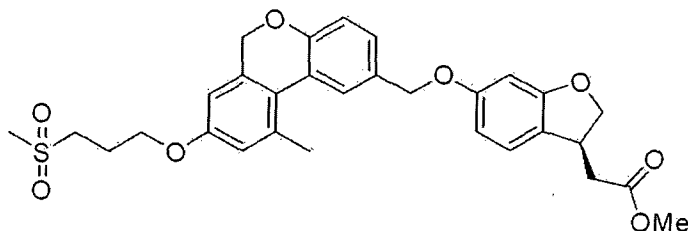
MS m/z 519 [M-H]⁻

- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.53 - 2.43 (m, 4H), 2.42 - 2.32 (m, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.66 (dt, 1H), 1.40 - 1.32 (m, 1H)
- 10

실시예 26: (S)-2-(6-((10-메틸-8-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

15

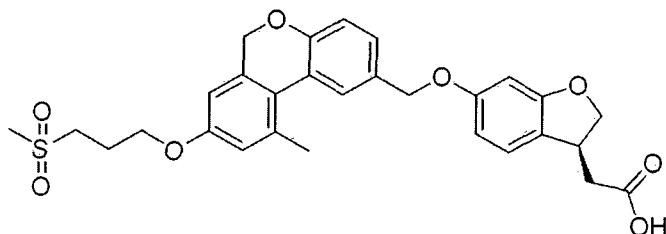
<26-1> (S)-메틸 2-(6-((10-메틸-8-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



- 20 <1-10>에 기재된 과정에 따라, <9-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 89 mg, 58% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR(600MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.48 (d, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.27 (dd, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.79-3.83 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.25-3.28 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.75 (dd, 1H), 2.54-2.58 (m, 4H), 2.35-2.38 (m, 2H).

<26-2> (S)-2-(6-((10-메틸-8-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



- 5 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <26-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 발포체, 43 mg, 50% 수율)을 수득하였다.

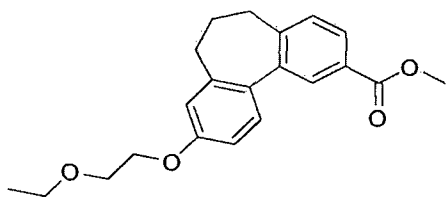
MS m/z 537 $[M-H]^-$.

- ^1H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.75 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.04-7.08 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.29 (dd, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.80-3.83 (m, 1H), 3.26 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.81 (dd, 1H), 2.63 (dd, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.34-2.38 (m, 2H).

실시예 27: (S)-2-(6-((9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

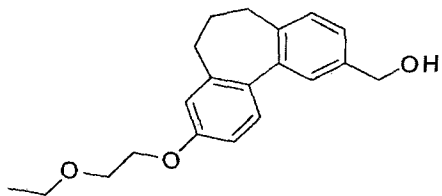
15

<27-1> 메틸 9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-카복실레이트의 제조



- 20 <3-1>에 기재된 과정에 따라, <5-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 210 mg, 87% 수율)을 수득하였다.

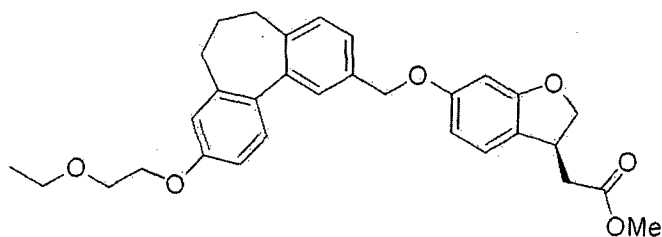
^1H NMR(600MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (t, 2H), 3.63 (q, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.71-2.21 (m, 2H), 1.26 (t, 3H).

<27-2> (9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메탄올의 제조

<3-2>에 기재된 과정에 따라, <27-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 171 mg, 88% 수율)을 수득하였다.

- 5 ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.74 (d, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.63 (q, 2H), 2.44-2.59 (m, 4H), 2.14-2.19 (m, 2H), 1.66 (t, 1H), 1.26 (t, 3H)

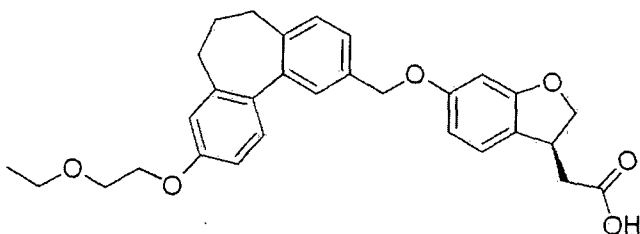
10 <27-3> (S)-메틸 2-(6-((9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



<1-10>에 기재된 과정에 따라, <27-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 102 mg, 71% 수율)을 수득하였다.

- 15 ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.73-4.77 (m, 1H), 4.25-4.28 (m, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.78-3.83 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.63 (q, 2H), 2.76 (dd, 1H), 2.57 (dd, 1H), 2.45-2.50 (m, 4H), 2.14-2.19 (m, 2H), 1.25 (t, 3H).

20 <27-4> (S)-2-(6-((9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



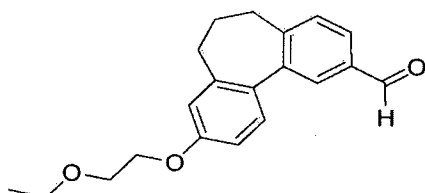
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <27-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 82 mg, 84% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 487 [M-H]⁻.

¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.05-7.7 (m, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.29 (dd, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.80-3.83 (m, 3H), 3.62 (q, 2H), 2.81 (dd, 1H), 2.63 (dd, 1H), 2.45-2.50 (m, 4H), 2.15-2.18 (m, 2H), 1.26 (t, 3H).

실시예 28: (1S,2S)-2-(4-(((9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

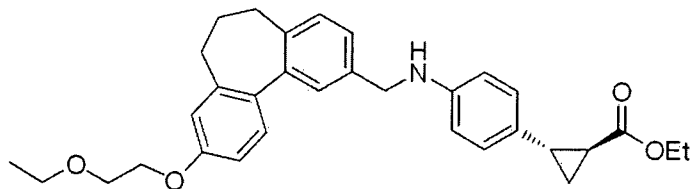
<28-1> 9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-카브알데하이드의 제조



<3-3>에 기재된 과정에 따라, <27-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 78 mg, 98% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 10.04 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.64 (q, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.19-2.24 (m, 2H), 1.27 (t, 3H).

<28-2> (1S,2S)-에틸 2-(4-(((9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조

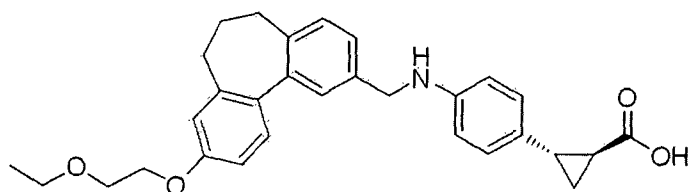


<3-4>에 기재된 과정에 따라, <28-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 108 mg, 88% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, 1H), 7.26-7.27 (m, 1H), 7.23-7.24 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.93-6.94 (m, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.58-6.59 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.13-4.18 (m, 4H), 4.00 (br, 1H), 3.82 (t, 2H), 3.63 (q, 2H), 2.43-2.48 (m, 5H), 2.14-2.18 (m, 2H), 1.77-1.79 (m, 1H), 1.49 -1.52 (m, 1H), 1.24-1.28 (m, 6H), 1.21-1.23 (m, 1H).

5

<28-3> (1S,2S)-2-(4-(((9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



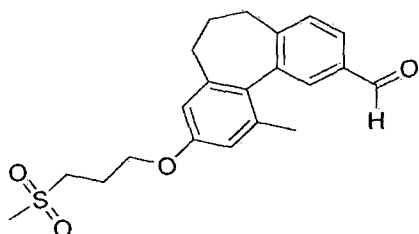
10 <3-5>에 기재된 과정에 따라, <28-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 94 mg, 94% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 470 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

15 ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ ppm 7.32 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.59 (d, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.63 (q, 2H), 2.50-2.53 (m, 1H), 2.44-2.49 (m, 4H), 2.13-2.18 (m, 2H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.56-1.59 (m, 1H), 1.31-1.34 (m, 1H), 1.26 (t, 3H).

실시예 29: (1S,2S)-2-(4-(((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

20 <29-1> 11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-카브알데하이드의 제조

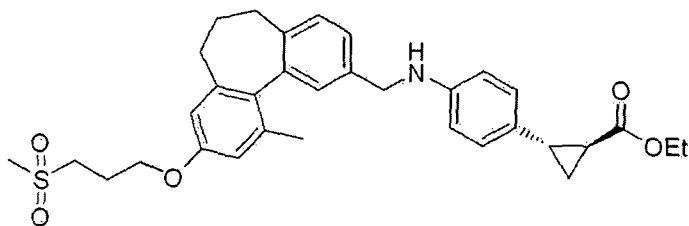


<3-3>에 기재된 과정에 따라, <7-8>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 100 mg, 100% 수율)을 수득하였다.

25 ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 10.02 (s, 1H), 7.76-7.77 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.64

(d, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.28-3.30 (m, 2H), 2.59-2.62 (m, 1H), 2.36-2.45 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.19-2.22 (m, 1H), 2.05-2.10 (m, 2H).

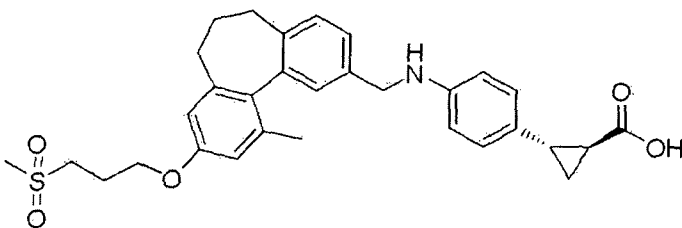
<29-2> (1S,2S)-에틸 2-(4-(((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디
 5 벤조[a,c][7]안눌렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<3-4>에 기재된 과정에 따라, <29-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 116 mg, 79% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 7.17-7.22 (m, 3H), 6.91 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.56 (d, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.12-4.16 (m, 4H), 4.00 (br, 1H), 3.25-3.28 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.46-2.50 (m, 1H), 2.39-2.43 (m, 2H), 2.20-2.37 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.98-2.03 (m, 2H), 1.74-1.77 (m, 1H), 1.48-1.51 (m, 1H), 1.26 (t, 3H), 1.19-1.22 (m, 1H).

<29-3> (1S,2S)-2-(4-(((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조
 15 [a,c][7]안눌렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



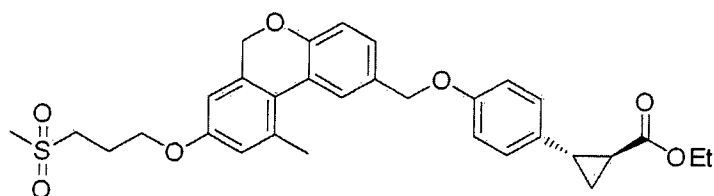
<3-5>에 기재된 과정에 따라, <29-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 100 mg, 89% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 532 [M-H]⁻

¹H NMR(600MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.19 (m, 3H), 6.87-6.88 (m, 2H), 6.67-6.68 (m, 1H), 6.59-6.60 (m, 1H), 6.51-6.52 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.10-4.12 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.45-2.49 (m, 2H), 2.38-2.41 (m, 1H), 2.29-2.35 (m, 4H), 2.18-2.23 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.97-2.01 (m, 2H), 1.73-1.75 (m, 1H), 1.52-1.54 (m, 1H).

실시예 30: (1S,2S)-2-(4-((10-메틸-8-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

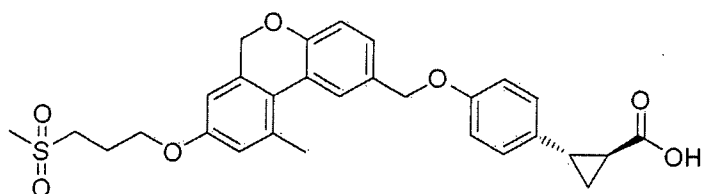
<30-1> (1S,2S)-에틸 2-(4-((10-메틸-8-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<2-16>에 기재된 과정에 따라, <9-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 132 mg, 87% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.02-7.05 (m, 3H), 6.89-6.92 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.12-4.18 (m, 4H), 3.25-3.27 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.46-2.50 (m, 1H), 2.34-2.38 (m, 2H), 1.80-1.83 (m, 1H), 1.54-1.57 (m, 1H), 1.23-1.29 (m, 4H).

<30-2> (1S,2S)-2-(4-((10-메틸-8-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <30-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 105 mg, 84% 수율)을 수득하였다.

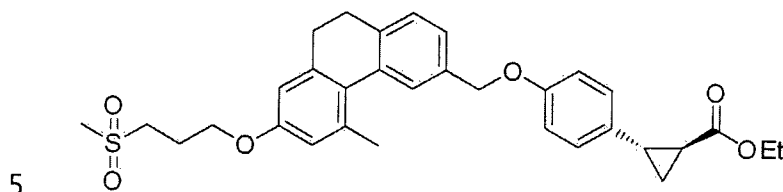
MS m/z 521 $[\text{M}-\text{H}]^-$

^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.02-7.05 (m, 3H), 6.89-6.92 (m, 2H), 6.47 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.24-3.27 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.54-2.57 (m, 4H), 2.33-2.37 (m, 2H), 1.80-1.83 (m, 1H), 1.59-1.63 (m, 1H), 1.33-1.36 (m, 1H).

실시예 31: (1S,2S)-2-(4-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌

-3-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

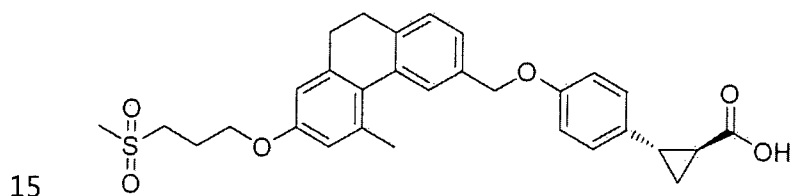
<31-1> (1S,2S)-에틸 2-(4-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<2-16>에 기재된 과정에 따라, <11-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 93 mg, 76% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.02-7.03 (m, 2H), 6.90-6.92 (m, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.13-4.18 (m, 4H), 3.25-3.28 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.72 (s, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.46-2.48 (m, 2H), 2.34-2.37 (m, 1H), 1.80-1.83 (m, 1H), 1.53-1.56 (m, 1H), 1.23-1.29 (m, 4H).

<31-2> (1S,2S)-2-(4-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



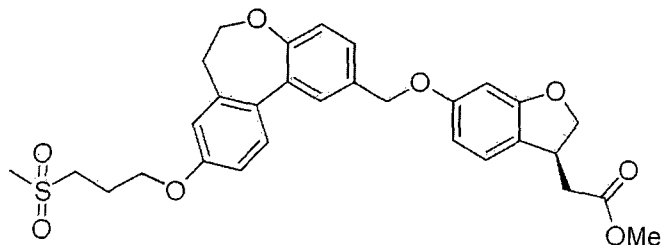
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <31-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 73 mg, 85% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 519 [M-H]⁻

¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.03-7.05 (m, 2H), 6.90-6.92 (m, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.25-3.28 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.73 (s, 4H), 2.54-2.57 (m, 4H), 2.33-2.38 (m, 2H), 1.81-1.84 (m, 1H), 1.60-1.63 (m, 1H), 1.33-1.36 (m, 1H).

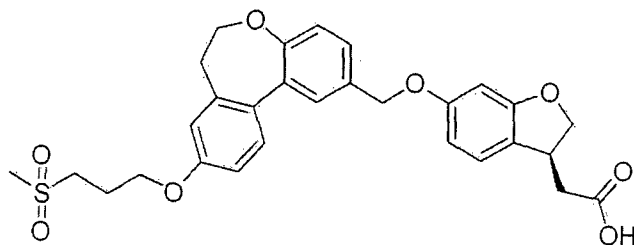
실시예 32: (S)-2-(6-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

<32-1> (S)-메틸 2-(6-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



- 5 <1-10>에 기재된 과정에 따라, <2-13>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 112 mg, 83% 수율)을 수득하였다.
- ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.48 (d, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.56 (t, 2H), 4.27 (dd, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.79-3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.27-3.29 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.74-2.79 (m, 3H), 2.54-2.59 (m, 1H), 2.35-2.40 (m, 2H).
- 10

<32-2> (S)-2-(6-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



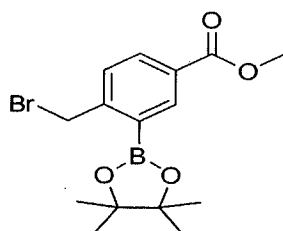
- 15 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <32-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 90 mg, 84% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 537 $[\text{M}-\text{H}]^-$

- ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.56 (t, 2H), 4.30 (dd, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.79-3.84 (m, 1H), 3.27-3.29 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.77-2.83 (m, 3H), 2.61-2.65 (m, 1H), 2.35-2.40 (m, 2H).
- 20

실시예 33: 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

<33-1> 메틸 4-(브로모메틸)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트의 제조

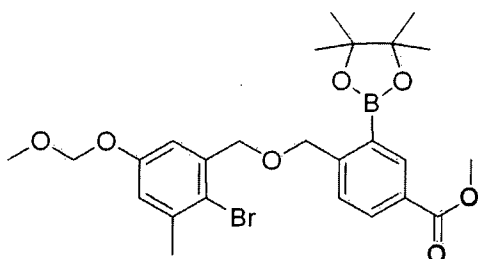


- 5 <1-4>에 기재된 과정에 따라, 메틸 4-(브로모메틸)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (문헌[Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom), 2012, vol. 48, #34, p.4115-4117]의 방법에 따라 제조)로부터 표제 화합물(백색 고체, 3.0 g, 92% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.38 (s, 12H).

10

<33-2> 메틸 4-(((2-브로모-5-(메톡시메톡시)-3-메틸벤질)옥시)메틸)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트의 제조

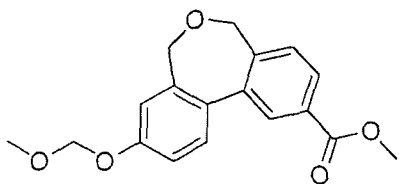


- 15 <18-4>에 기재된 과정에 따라, <19-3>에서 수득한 화합물 및 <33-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 고체, 1.75 g, 47% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.34 (s, 13H).

20

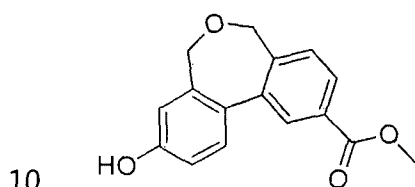
<33-3> 메틸 9-(메톡시메톡시)-11-메틸-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-카복실레이트의 제조



<18-5>에 기재된 과정에 따라, <33-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 246 mg, 23% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.23 (q, 2H), 4.51 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.16 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

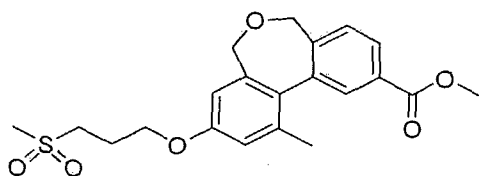
<33-4> 메틸 9-하이드록시-11-메틸-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-카복실레이트의 제조



<18-6>에 기재된 과정에 따라, <33-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 고체, 187 mg, 88% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

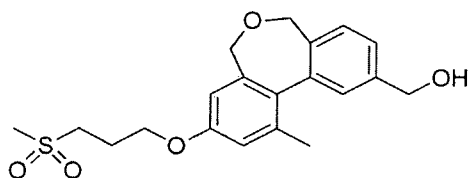
<33-5> 메틸 11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-카복실레이트의 제조



<1-8>에 기재된 과정에 따라, <33-4>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 고체, 217 mg, 82% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.20-4.11 (m, 3H), 3.98 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.36-3.22 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.50-2.33 (m, 5H).

<33-6> (11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메탄올의 제조

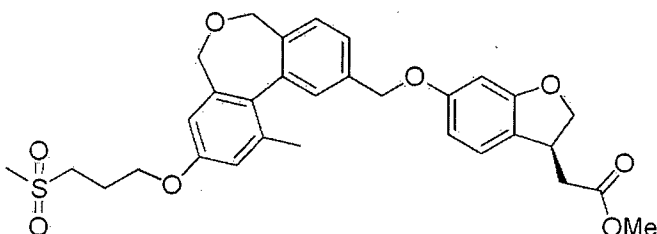


- 5 <1-9>에 기재된 과정에 따라, <33-5>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 고체, 171 mg, 85% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.34 (m, 3H), 6.89 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.78 (d, 2H), 4.47 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.18 (t, 2H), 4.12 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.28 (dd, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.47-2.32 (m, 5H), 1.71 (t, 1H).

10

<33-7> 메틸 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조

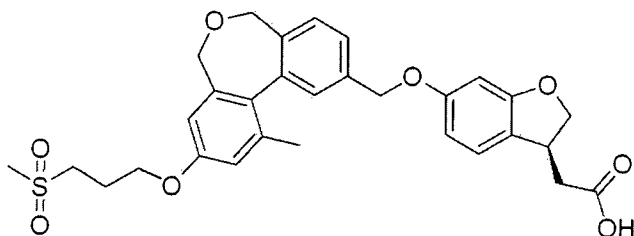


- 15 <1-10>에 기재된 과정에 따라, <33-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 고체, 25 mg, 20% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.37 (m, 3H), 7.03 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.54-6.43 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.27 (dd, 1H), 4.19-4.09 (m, 4H), 4.01 (d, 1H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.74 (d, 3H), 3.34-3.22 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.75 (dd, 1H), 2.56 (dd, 1H), 2.46-2.28 (m, 5H), 2.04 (s, 1H), 1.26 (t, 2H).

20

<33-8> 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



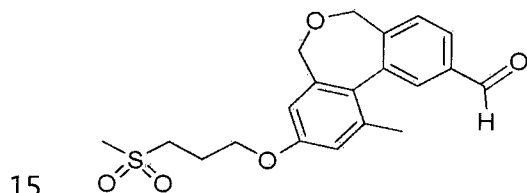
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <33-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 고체, 11 mg, 46% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 551 [M-H]⁻.

- 5 ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.41 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.49 (ddd, 1H), 6.46 (t, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.28 (ddd, 1H), 4.16 (t, 2H), 4.11 (dd, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.79 (dd, 1H), 2.61 (dd, 1H), 2.40-2.33 (m, 5H).

- 10 **실시예 34: (1S,2S)-2-(4-(((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조**

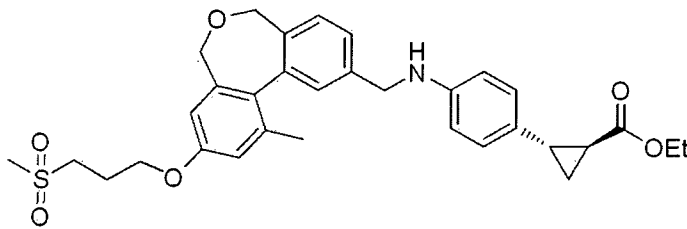
<34-1> 11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-카브알데하이드의 제조



<3-3>에 기재된 과정에 따라, <33-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 고체, 57 mg, 67% 수율)을 수득하였다.

- 20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.10 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.23-4.10 (m, 3H), 3.99 (d, 1H), 3.36-3.23 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.49-2.30 (m, 5H).

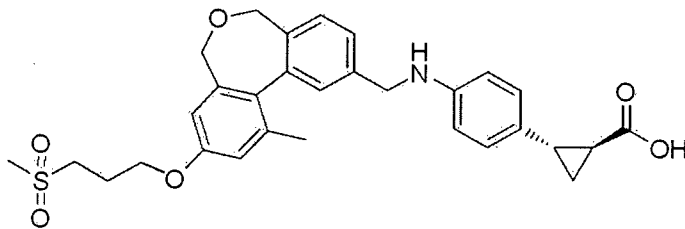
<34-2> (1S,2S)-에틸 2-(4-(((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<3-4>에 기재된 과정에 따라, <34-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 고체, 67 mg, 78% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.30 (m, 3H), 6.92 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.57 (d, 2H), 4.46 (d, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.36 (d, 1H), 4.23-4.05 (m, 6H), 3.99 (d, 1H), 3.27 (dd, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.49-2.31 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.55-1.46 (m, 1H), 1.32-1.16 (m, 4H).

<34-3> (1S,2S)-2-(4-(((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시))-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세판-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



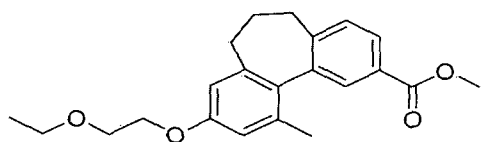
<3-5>에 기재된 과정에 따라, <34-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 고체, 11 mg, 46% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 534 [M-H]⁻.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, 4H), 7.33 (dd, 2H), 6.92 (d, 4H), 6.84 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 6.59-6.54 (m, 4H), 4.45 (d, 2H), 4.40 (s, 4H), 4.35 (d, 2H), 4.15 (t, 4H), 4.09 (d, 2H), 3.98 (d, 2H), 3.30-3.23 (m, 4H), 2.96 (s, 6H), 2.52-2.48 (m, 2H), 2.38-2.35 (m, 4H), 2.27 (s, 6H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.56 (dt, 3H), 1.34-1.28 (m, 3H), 1.28-1.23 (m, 3H).

실시예 35: 2-((3S)-6-((9-(2-에톡시에톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안눌렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

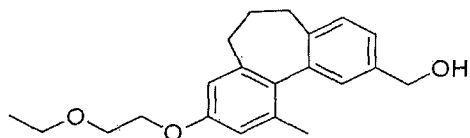
<35-1> 메틸 9-(2-에톡시에톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안눌렌-2-카복실레이트의 제조



<3-1>에 기재된 과정에 따라, <7-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 67 mg, 86% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.16 (dd, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (dd, 2H), 3.63 (q, 2H), 2.61-2.14 (m, 7H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.26 (t, 3H).

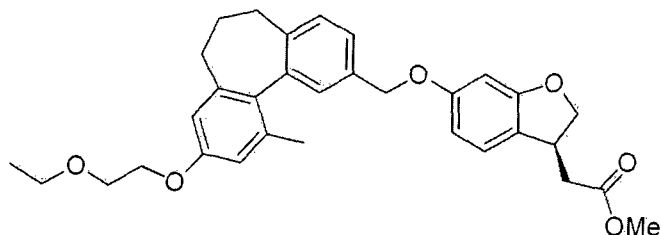
<35-2> (9-(2-에톡시에톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메탄올의 제조



<3-2>에 기재된 과정에 따라, <35-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 59 mg, 88% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.20 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.16 (dd, 2H), 3.81 (dd, 2H), 3.62 (q, 2H), 2.53-2.18 (m, 7H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.26 (t, 3H).

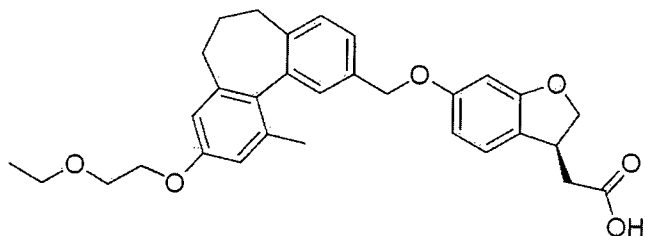
<35-3> 메틸 2-((3S)-6-((9-(2-에톡시에톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



<1-10>에 기재된 과정에 따라, <35-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 80 mg, 93% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.18 (m, 4H), 7.02 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.48 (dd, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.26 (dd, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.88-3.75 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 2.75 (dd, 1H), 2.59-2.24 (m, 7H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.26 (t, 4H).

<35-4> 2-((3S)-6-((9-(2-에톡시에톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안눌렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



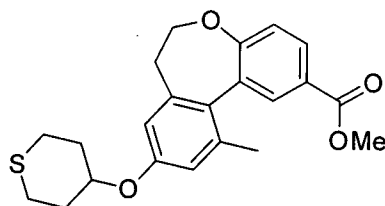
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <35-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 고체, 56 mg, 71% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 501 [M-H]⁻.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.25 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.52-6.48 (m, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 2H), 3.83-3.77 (m, 3H), 3.61 (q, 2H), 2.79 (dd, 1H), 2.60 (dd, 1H), 2.48 (ddd, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.23 (d, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.24 (t, 4H).

실시에 36: 2-((3S)-6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

<36-1> 메틸 11-메틸-9-((테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-카복실레이트의 제조

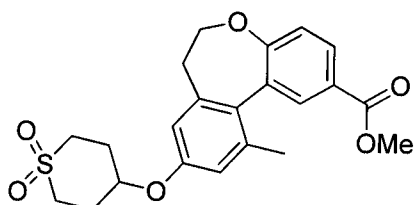


<14-5>에서 수득한 화합물(80 mg, 0.28 mmol), 테트라하이드로-2H-티오피란-4-올(33.1 mg, 0.28 mmol) 및 트리페닐포스핀(110.2 mg, 0.42 mmol)을 THF(2.5 mL)에 용해시키고, 여기에 디에틸 아조디카복실레이트(DEAD, 191 μL, 0.42 mmol)를 천천히 첨가하고 19 시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 고체, 33.7 mg, 31% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.67 (d,

¹H), 4.50 - 4.38 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.00 - 2.92 (m, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.63 - 2.47 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 2H)

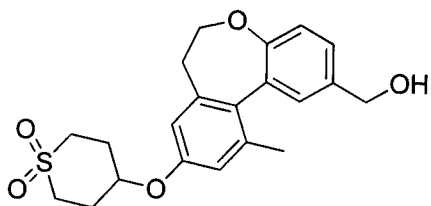
5 <36-2> 메틸 9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-카복실레이트의 제조



10 <36-1>에서 수득한 화합물(71.1 mg, 0.18 mmol)을 다클로로메탄(3 mL)에 용해시키고, 여기에 0°C에서 m-CPBA(87.4 mg, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 20 분 후 상기 반응 혼합물을 상온에서 30 분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 Na₂S₂O₃ 수용액을 넣고 디클로로메탄 및 황산나트륨 포화 수용액으로 희석하여 층을 분리하였다. 수층을 디클로로메탄으로 2 회 추출한 후 유기층을 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 감압 농축한 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 94.4 mg, 99% 수율)을 수득하였다.

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.50 - 4.45 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.52 (m, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.37 (s, 3H)

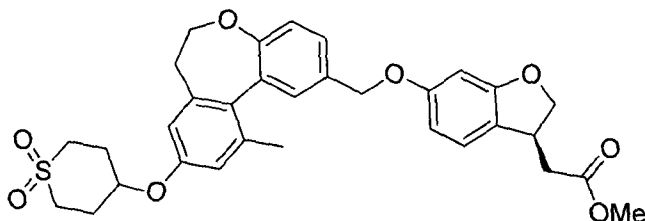
<36-3> 4-((2-(하이드록시메틸)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-9-일)옥시)테트라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드의 제조



20 <1-9>에 기재된 과정에 따라, <36-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 87.0 mg, 99% 수율)을 수득하였다.

25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.71 (m, 3H), 4.43 - 4.39 (m, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.54 - 2.42 (m, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.78 (t, 1H)

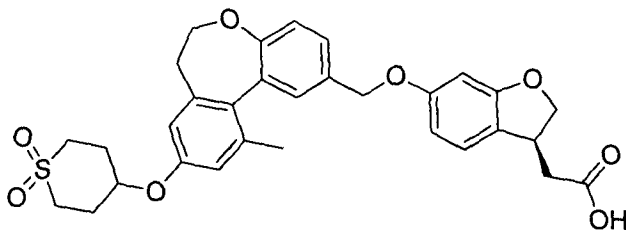
<36-4> 메틸 2-((3S)-6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



5 <1-10>에 기재된 과정에 따라, <36-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 114.4 mg, 88% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.48 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.26 (dd, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.87 - 2.70 (m, 2H), 2.60 - 2.47 (m, 4H), 2.38 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

<36-5> 2-((3S)-6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



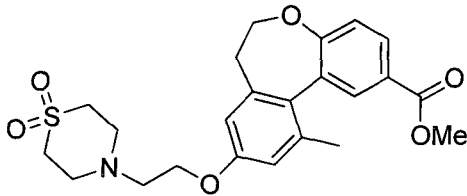
15 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <36-4>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 93.3 mg, 83% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 563 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

20 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.54 - 6.48 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.29 (dd, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.79 (d, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.55 - 2.49 (m, 3H), 2.39 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).

25 실시예 37: 2-((3S)-6-((9-(2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

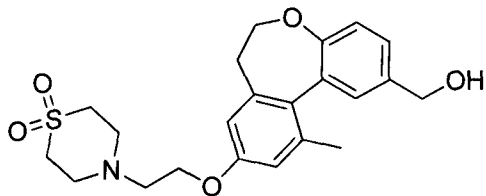
<37-1> 메틸 9-(2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-카복실레이트의 제조



<14-5>에서 수득한 화합물(80 mg, 0.28 mmol), 4-(2-하이드록시에틸)티오모르폴린 1,1-
 5 디옥사이드 (50.4 mg, 0.28 mmol) 및 트리페닐포스핀(110.2 mg, 0.42 mmol)을 THF(2.5 mL)에 용해시키고, 여기에 디에틸 아조디카복실레이트(DEAD, 191 μ L, 0.42 mmol)을 천천히 첨가하고 19 시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 고체, 57.5 mg, 46% 수율)을 수득하였다.

- 10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.49 - 4.44 (m, 2H), 4.27 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.17 (m, 4H), 3.08 (m, 4H), 3.00 (t, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.36 (s, 3H)

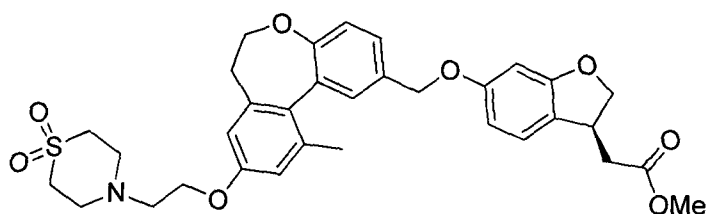
<37-2> 4-(2-((2-(하이드록시메틸)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-9-일)옥시)에틸)티오모르폴린 1,1-디옥사이드의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <37-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 93.6 mg, 75% 수율)을 수득하였다.

- 20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (s, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.18 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 3.01 (t, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.65 (s, 1H).

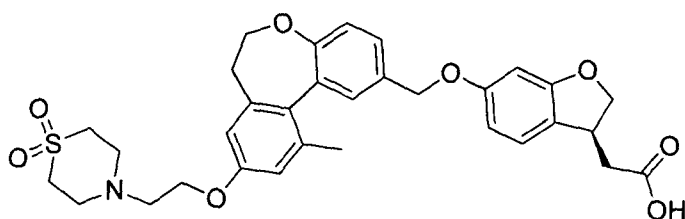
<37-3> 메틸 2-((3S)-6-((9-(2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일아세테이트의 제조



<1-10>에 기재된 과정에 따라, <37-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 120.2 mg, 88% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 - 7.32 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.51 - 6.46 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.26 (dd, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.18 (m, 4H), 3.08 (m, 4H), 3.00 (t, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.74 (dd, 1H), 2.54 (dd, 1H), 2.48 (dd, 1H), 2.32 (s, 3H).

10 <37-4> 2-((3S)-6-((9-(2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



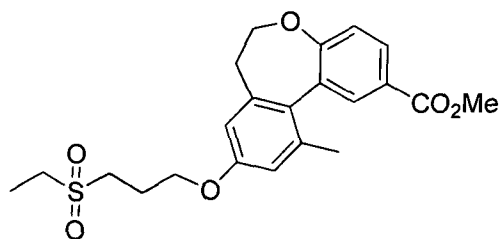
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <37-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 81.1 mg, 68% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 592 [M-H]⁻.

15 ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.33 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.52 - 6.47 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.29 (dd, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.20 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 3.02 (t, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.80 (dd, 1H), 2.61 (dd, 1H), 2.49 (dd, 1H), 2.32 (s, 3H).

20 실시예 38: 2-((3S)-6-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

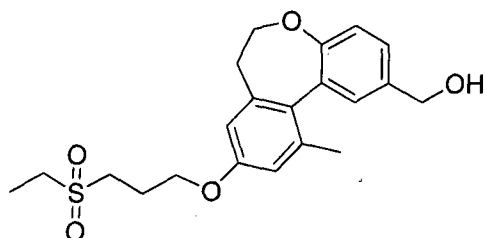
<38-1> 메틸 9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-카복실레이트의 제조



<14-5>에서 수득한 화합물(160 mg, 0.56 mmol)와 1-클로로-3-(에틸설포닐)프로판(문헌 [US 2009/270355 A1]에 기재된 방법에 따라 제조; 162 mg, 0.95 mmol)의 DMF(1.87 mL) 용액에 K₂CO₃(201 mg, 1.46 mmol), KI(19 mg, 0.112 mmol)을 넣고 90°C에서 5 시간 동안 교반하였다. 상온으로 식힌 반응 혼합물에 증류수를 넣고 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO₄ 로 건조하였다. 여과물을 감압 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(노란색 오일, 165 mg, 70% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, 1H), 7.98 (dd, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.54 - 4.38 (m, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.27 - 3.16 (m, 2H), 3.06 (q, 2H), 2.87 - 2.74 (m, 1H), 2.57 - 2.30 (m, 6H), 1.46 (t, 3H).

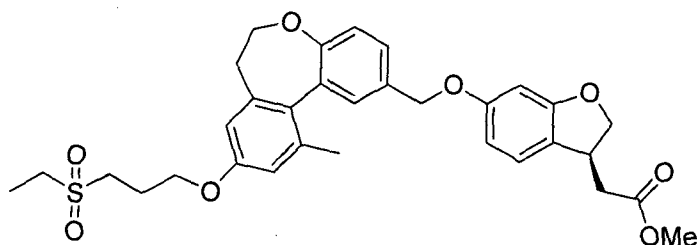
<38-2> (9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메탄올의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <38-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 129 mg, 84% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.72 (d, 2H), 4.44 - 4.36 (m, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.28 - 3.15 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 5H), 1.64 (t, 1H), 1.45 (t, 3H).

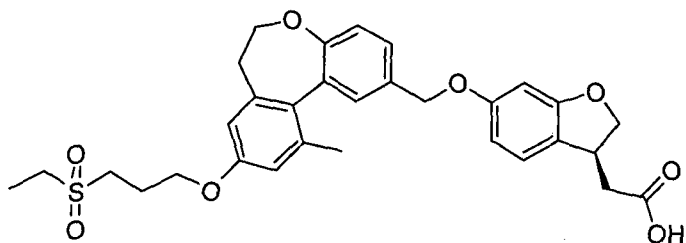
<38-3> 메틸 2-((3S)-6-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일아세테이트의 제조



<1-10>에 기재된 과정에 따라, <38-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 58.7 mg, 56% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.52 - 6.42 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.49 - 4.35 (m, 2H), 4.27 (dd, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.27 - 3.14 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.75 (dd, 1H), 2.63 - 2.42 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.45 (t, 3H).

10 <38-4> 2-((3S)-6-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



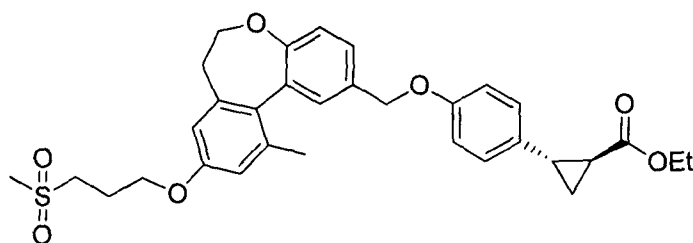
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <38-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 49.2 mg, 87% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 565 [M-H]⁻.

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.54 - 6.44 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 2H), 4.29 (dd, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.27 - 3.16 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.92 - 2.75 (m, 2H), 2.62 (dd, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.45 (t, 3H).

20 실시예 39: (1S,2S)-2-(4-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

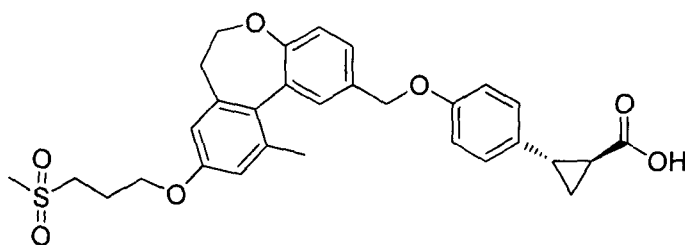
<39-1> (1S,2S)-에틸 2-(4-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<2-16>에 기재된 과정에 따라, <14-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 66 mg, 45% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.45 - 4.37 (m, 2H), 4.22 - 4.09 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.92 - 2.74 (m, 1H), 2.55 - 2.33 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.28 (t, 3H), 1.25 (m, 1H).

10 <39-2> (1S,2S)-2-(4-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



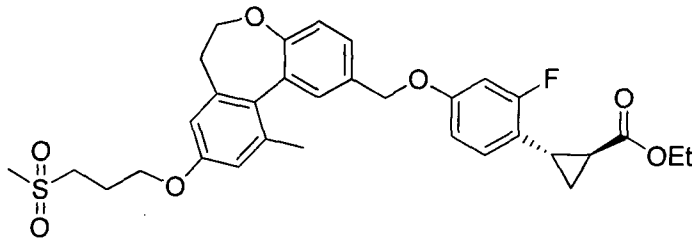
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <39-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 54.6 mg, 85% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 535 [M-H]⁻.

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.46 - 4.37 (m, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.34 - 3.22 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.91 - 2.74 (m, 1H), 2.61 - 2.32 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.91 - 1.78 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.42 - 1.32 (m, 1H).

20 실시예 40: (1S,2S)-2-(2-플루오로-4-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조

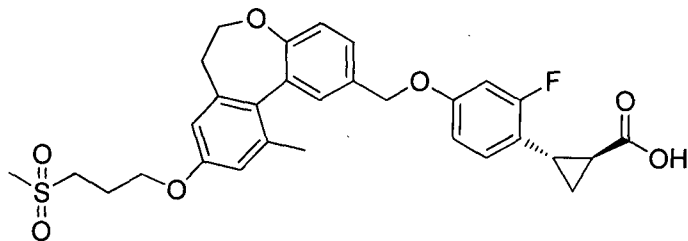
<40-1> (1S,2S)-에틸 2-(2-플루오로-4-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<14-7>에서 수득한 화합물(98.9 mg, 0.26 mmol), (1S,2S)-에틸 2-(2-플루오로-4-하이드록시페닐)사이클로프로판카복실레이트(56 mg, 0.267 mmol) 및 트리부틸포스핀(97.4 μ L, 0.39 mmol)을 THF(1.73 mL)에 용해시키고, 여기에 1,1'-(아조디카보닐)디피페리딘(98.4 mg, 0.39 mmol)을 천천히 첨가하고 1.5 시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(노란색 발포체, 122.2 mg, 81% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.71 - 6.62 (m, 3H), 5.04 (s, 2H), 4.49 - 4.36 (m, 2H), 4.23 - 4.08 (m, 4H), 3.32 - 3.20 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.61 - 2.44 (m, 2H), 2.43 - 2.33 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.91 - 1.78 (m, 1H), 1.60 - 1.49 (m, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 4H).

<40-2> (1S,2S)-2-(2-플루오로-4-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시))-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



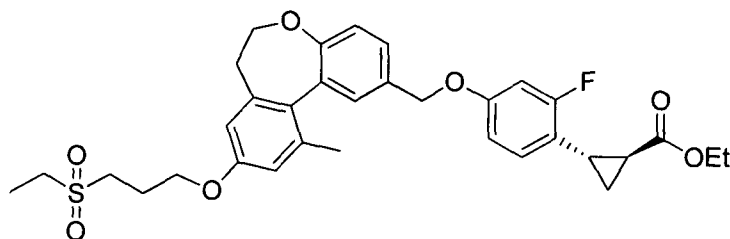
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <40-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 119.7 mg, 102% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 553 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.71 - 6.64 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 4.49 - 4.35 (m, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.33 - 3.21 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.68 - 1.56 (m, 1H), 1.40 (m, 1H).

실시예 41: (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시))-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

<41-1> (1S,2S)-에틸 2-(4-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조

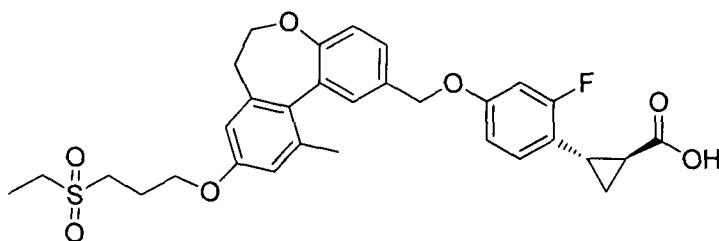


- 5 <40-1>에 기재된 과정에 따라, <38-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(미색 발포체, 81.9 mg, 91.5% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.72 - 6.62 (m, 3H), 5.04 (s, 2H), 4.45 - 4.39 (m, 2H), 4.25 - 4.06 (m, 4H), 3.27 - 3.14 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.62 - 2.44 (m, 2H), 2.43 - 2.32 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.60 - 1.50 (m, 1H), 1.45 (t, 3H), 1.27 (m, 4H).

10

<41-2> (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



- 15 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <41-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 56.5 mg, 71% 수율)을 수득하였다.

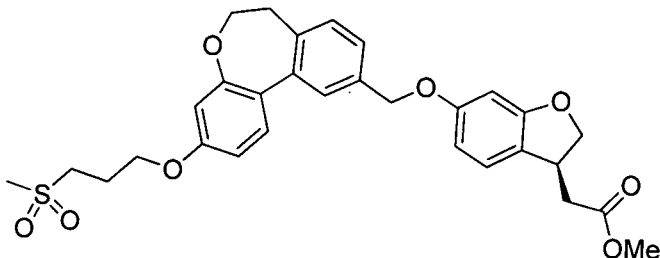
MS m/z 567 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.71 - 6.65 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 4.47 - 4.37 (m, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.26 - 3.15 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.91 - 2.75 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 1H), 1.45 (t, 3H), 1.41 - 1.33 (m, 1H).

20

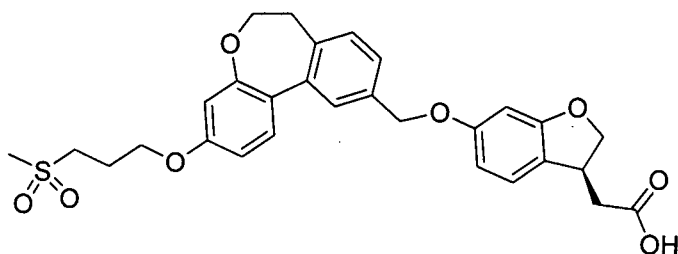
실시예 42: (S)-2-(6-((3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-10-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

<42-1> (S)-메틸 2-(6-((3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-10-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



- 5 <1-10>에 기재된 과정에 따라, <21-10>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 42 mg, 65.5% 수율)을 수득하였다.
- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (s, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 7.03 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.56 - 6.43 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.57 (t, 2H), 4.27 (dd, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.93 - 3.75 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.38 - 3.18 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 2.76 (dd, 1H), 2.56 (dd, 1H), 2.47 - 2.27 (m, 2H).
- 10

<42-2> (S)-2-(6-((3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-10-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

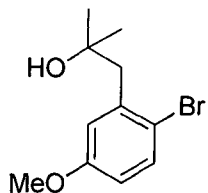


- 15 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <42-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 32 mg, 78.2% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 537 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.54 - 6.46 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.56 (t, 2H), 4.29 (dd, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.89 - 3.75 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.87 - 2.75 (m, 3H), 2.62 (dd, 1H), 2.37 (m, 2H).
- 20

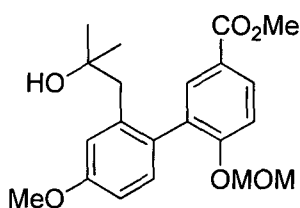
실시예 43: (S)-2-(6-((6,6-디메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

<43-1> 1-(2-브로모-5-메톡시페닐)-2-메틸프로판-2-올의 제조

1-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로판-2-올(문헌[Bioorg. Med. Chem. Lett., 2012, vol. 22, p.1130-1135]에 기재된 방법에 따라 제조; 1.98 g, 10.98 mmol)의 CH₃CN(50 mL) 용액에
 5 N-브로모석신이미드(1.95 g, 10.98 mmol)를 넣고 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(노란색 오일, 1.826 g, 64% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 1.29 (s, 6H).

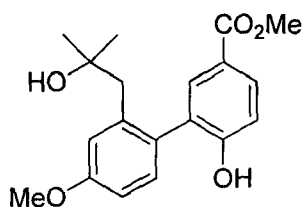
10

<43-2> 메틸 2'-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-4'-메톡시-2-(메톡시메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-카복실레이트의 제조

<43-1>에서 수득한 화합물(1.63 g, 6.301 mmol)과 <2-6>에서 수득한 화합물 (2.03 g, 6.301 mmol)의 1,4-디옥산(30 mL) 용액에 K₂CO₃(2.61 g, 18.903 mmol)를 넣고 질소로
 15 치환하였다. Pd(dppf)Cl₂·MC(257 mg, 0.315 mmol)을 넣고 90°C에서 13 시간 동안 반응하였다. 상온으로 식힌 후 반응 혼합물에 증류수와 염수를 넣고 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO₄ 로 건조 및 감압 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(노란색 오일, 2.25 g, 96% 수율)을 수득하였다.

20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 5.21 - 5.07 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 2.88 - 2.55 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H).

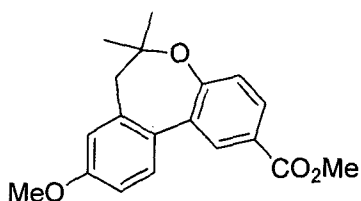
25 <43-3> 메틸 2-하이드록시-2'-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카복실레이트의 제조



<43-2>에서 수득한 화합물(2.24 g, 6.780 mmol)의 MeOH(35 mL) 용액에 p-톨루엔설폰산 일수화물(3.87 g, 20.341 mmol)를 넣고 상온에서 19 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 증류수를 넣고 NaHCO₃ 포화 수용액을 가해 중화하였다. CH₂Cl₂으로 추출한 유기층을 모아 MgSO₄로 건조 및 감압 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(노란색 발포체, 1.35 g, 68% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.40 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.85 - 2.52 (m, 2H), 1.12 (s, 6H).

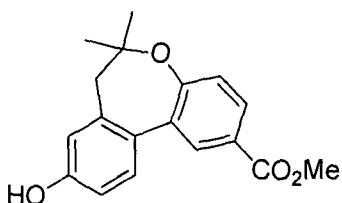
10 <43-4> 메틸 9-메톡시-6,6-디메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-카복실레이트의 제조



<43-3>에서 수득한 화합물(1.35 g, 4.086 mmol)의 THF(40 mL) 용액에 PBu₃(1.5 mL, 6.129 mmol), 1,1'-(아조디카보닐)디피페리딘(1.547 g, 6.129 mmol)을 차례로 넣고 상온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 767 mg, 60% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.59 (s, 2H), 1.42 (s, 6H).

20 <43-5> 메틸 9-하이드록시-6,6-디메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-카복실레이트의 제조

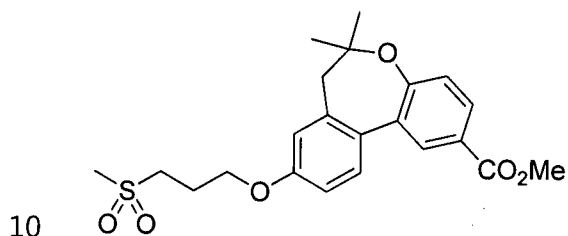


0°C 에서 <43-4>에서 수득한 화합물(784 mg, 2.510 mmol)의 CH₂Cl₂(20 mL) 용액에

BBr₃(1.0M CH₂Cl₂ 용액, 4.4mL, 4.380m mol)를 천천히 적가하였다. 같은 온도에서 2.5 시간 동안 교반한 후, MeOH 을 천천히 적가하였다. 증류수를 가한 다음 CH₂Cl₂으로 추출한 후 유기층을 모아 MgSO₄ 로 건조하였다. 여과물을 감압 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 377 mg, 50% 수율)을 수득하였다.

- 5 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.56 (s, 2H), 1.42 (s, 6H).

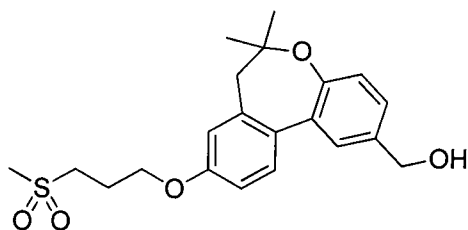
<43-6> 메틸 6,6-디메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-카복실레이트의 제조



<1-8>에 기재된 과정에 따라, <43-5>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 137 mg, 88% 수율)을 수득하였다.

- 15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.34 - 3.21 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.58 (s, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 2H), 1.42 (s, 6H).

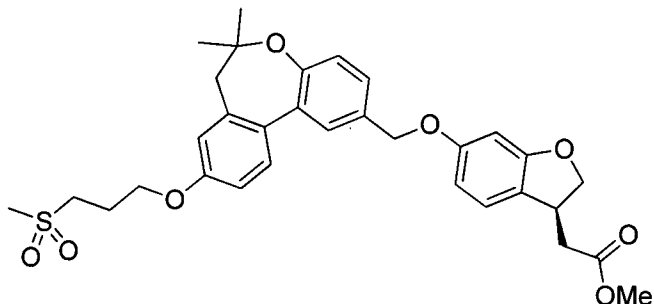
<43-7> (6,6-디메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일) 메탄올의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <43-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 105 mg, 83% 수율)을 수득하였다.

- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.71 (d, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.34 - 3.19 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.55 (s, 2H), 2.46 - 2.23 (m, 2H), 1.91 (t, 1H), 1.40 (s, 6H).

<43-8> (S)-메틸 2-(6-((6,6-디메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조

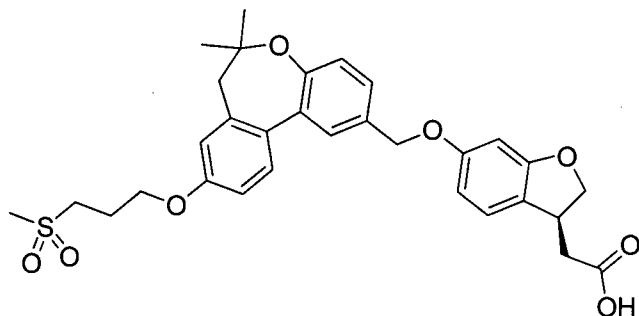


- 5 <1-10>에 기재된 과정에 따라, <43-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 141 mg, 90% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.04 (dd, 2H), 6.89 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.57 - 6.41 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.27 (dd, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.91 - 3.75 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.39 - 3.20 (m, 2H), 2.97 (d, 3H), 2.76 (dd, 1H), 2.65 - 2.47

- 10 (m, 3H), 2.47 - 2.27 (m, 2H), 1.41 (s, 6H).

<43-9> (S)-2-(6-((6,6-디메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



- 15 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <43-8>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 126 mg, 92% 수율)을 수득하였다.

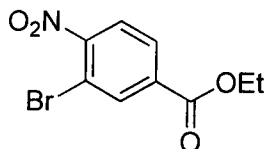
MS m/z 565 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 6.89 (dd, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.56 - 6.42 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.30 (dd, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.36 - 3.21 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.82 (dd, 1H), 2.63 (dd, 1H), 2.57 (s, 2H), 2.45 - 2.29 (m, 2H), 1.41 (s, 6H).

20

실시예 44: (S)-2-(6-((5-에틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조 [b,d]아제핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

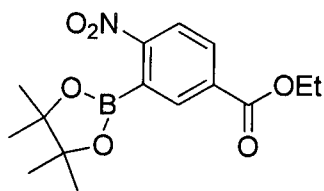
<44-1> 에틸 3-브로모-4-나이트로벤조에이트의 제조



에틸 4-아미노-3-브로모벤조에이트(문헌[Journal of the American Chemical Society, 2002, vol. 124, p.5350-5364]에 기재된 방법에 따라 제조; 2.20 g, 9.01 mmol)를 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (40 mL)에 용해시키고, 과산화수소(5.67 mL, 30% 수용액, 50.0 mmol)를 넣고 60°C에서 15 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축하고 EtOAc 로 희석하여 2N NaOH 수용액과 NaHCO_3 수용액 및 염수로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조 및 감압 농축한 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(열은 황색 고체, 1.94 g, 79% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 4.44 (q, 2H), 1.43 (t, 3H).

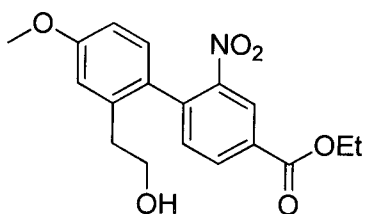
<44-2> 에틸 4-나이트로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보란-2-일)벤조에이트의 제조



<44-1>에서 수득한 화합물(820 mg, 2.99 mmol) 및 비스(피나콜라토)디보론(1.14 g, 4.49 mmol)의 1,4-디옥산(16 mL)에 용해시키고, 여기에 아세트산 칼륨(881 mg, 8.89 mmol)과 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II)의 착물(122 mg, 0.15 mmol)을 첨가한 후, 질소로 치환하였다. 상기 혼합물을 90°C에서 15 시간 동안 교반한 후 상온으로 식히고 염수로 희석하였다. 상기 혼합물을 EtOAc 로 추출하고, 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과 및 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(열은 황색 고체, 610 mg, 64% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.21 - 8.18 (m, 3H), 4.44 (q, 2H), 1.44 (s, 12H), 1.42 (t, 3H).

<44-3> 에틸 2'-(2-하이드록시에틸)-4'-메톡시-2-나이트로-[1,1'-바이페닐]-4-카복실레이트의 제조

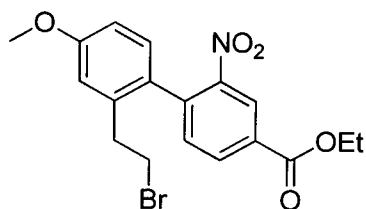


5 <44-2>에서 수득한 화합물 (432 mg, 1.87 mmol)과 <2-2>에서 수득한 화합물(600 mg, 1.87 mmol)을 1,4-디옥산(8 mL)에 용해시키고, 여기에 K_2CO_3 (775 g, 5.61 mmol)를 첨가하고 질소로 치환하였다. 이어서, 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II)의 착물(76 mg, 0.093 mmol)을 첨가하고 90°C에서 15 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 상온으로 식히고 NH_4Cl 포화수용액을 가하고 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후 여과 및 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(열은 갈색 오일, 379 mg, 59% 수율)를 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.82 (dd, 1H), 4.44 - 4.40 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (q, 2H), 2.81-2.76 (m, 1H), 2.69 - 2.65 (m, 1H), 1.47 (t, 1H), 1.41 (t, 3H).

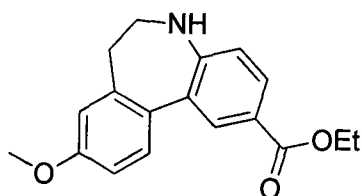
15

<44-4> 에틸 2'-(2-브로모에틸)-4'-메톡시-2-나이트로-[1,1'-바이페닐]-4-카복실레이트의 제조



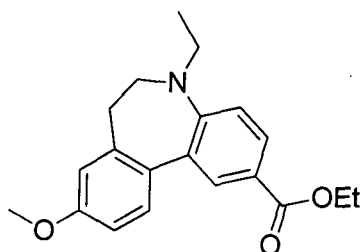
20 <44-3>에서 수득한 화합물(370 mg, 1.07 mmol)을 디클로로메탄(5 mL)에 용해시키고, 여기에 0°C에서 트리페닐포스핀(463 mg, 1.77 mmol)과 피리딘 (0.51 mL, 6.21 mmol), 테트라브로모메탄(532 mg, 1.61 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 5 시간 동안 교반하고 감압 농축한 후, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(열은 황색 오일, 405 mg, 93% 수율)을 수득하였다.

25 ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (dd, 1H), 4.45 - 4.41 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.42 (t, 2H), 3.07 - 3.03 (m, 1H), 2.93 - 2.88 (m, 1H), 1.41 (t, 3H).

<44-5> 에틸 9-메톡시-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-2-카복실레이트의 제조

<44-4>에서 수득한 화합물(400 mg, 0.98 mmol)을 메탄올(5 mL)에 용해시키고, 여기에 10% Pd/C(40 mg, 0.38 mmol)를 첨가하고 수소기류 하에서 15 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 EtOAc 로 세척한 후 여과물을 감압 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 179 mg, 61% 수율)를 수득하였다.

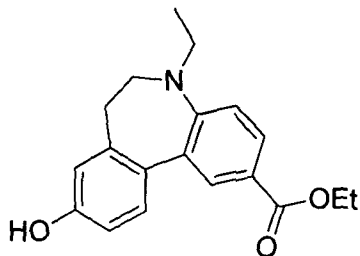
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.36 (q, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 1.38 (t, 3H).

<44-6> 에틸 5-에틸-9-메톡시-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-2-카복실레이트의 제조

<44-5>에서 수득한 화합물(35 mg, 0.118 mmol)을 DMF (1 mL)에 용해시키고, 여기에 0°C에서 NaH (7.06 mg, 0.177 mmol)를 천천히 첨가하고 30 분간 교반하였다. 상기 혼합물에 아이오도 에탄(14 μL , 0.177 mmol)을 천천히 첨가한 후, 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 0°C에서 물을 가하고, EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과물을 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 19 mg, 50% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.96-7.93 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.36 (q, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.54 (t, 2H), 3.17 (q, 2H), 2.72 (t, 2H), 1.38 (t, 3H), 1.09 (t, 3H).

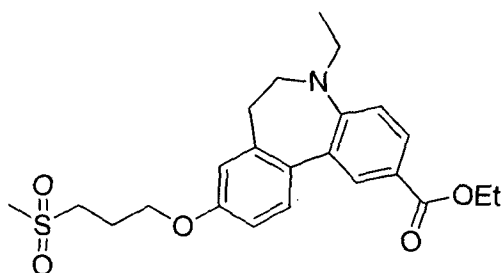
<44-7> 에틸 5-에틸-9-하이드록시-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-2-카복실레이트

트의 제조

<1-7>에 기재된 과정에 따라, <44-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 90 mg, 42% 수율)을 수득하였다.

- 5 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.96-7.93 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.38 (q, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.17 (q, 2H), 2.69 (t, 2H), 1.39 (t, 3H), 1.10 (t, 3H).

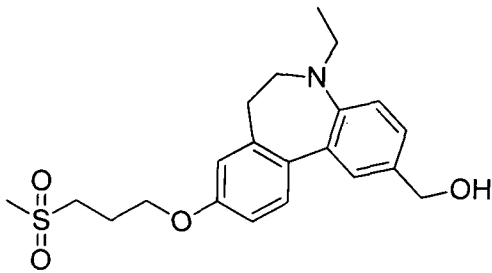
10 <44-8> 에틸 5-에틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-2-카복실레이트의 제조



<1-8>에 기재된 과정에 따라, <44-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 329 mg, 85% 수율)을 수득하였다.

- 15 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.95 - 7.93 (m, 2H), 7.34 - 7.32 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.37 (q, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.55 - 3.52 (m, 2H), 3.29 (t, 2H), 3.17 (q, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.72 (t, 2H), 2.37 - 2.35 (m, 2H), 1.38 (t, 3H), 1.09 (t, 3H).

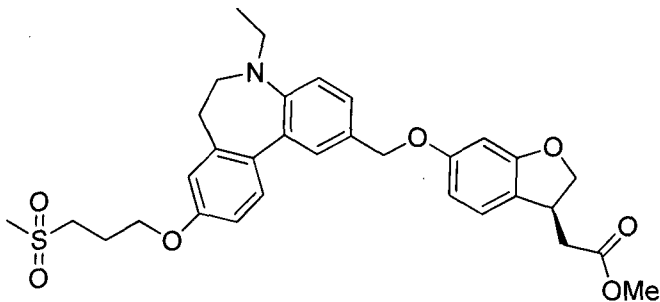
<44-9> (5-에틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-2-일) 메탄올의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <44-8>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 229 mg, 80% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.31 - 7.29 (m, 3H), 7.04 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.43 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.10 (q, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 2.39 - 2.36 (m, 2H), 1.61 (t, 1H), 1.04 (t, 3H).

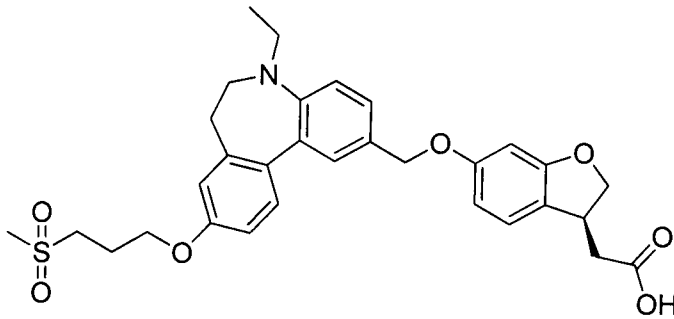
<44-10> (S)-메틸 2-(6-((5-에틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



<1-10>에 기재된 과정에 따라, <44-9>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 33 mg, 22% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.34 - 7.32 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.75 (t, 2H), 4.26 (dd, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.83 - 3.78 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.42 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.09 (q, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.75 (dd, 1H), 2.65 (t, 2H), 2.55 (dd, 1H), 2.38 - 2.33 (m, 2H), 1.03 (t, 3H).

<44-11> (S)-2-(6-((5-에틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <44-10>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 58 mg, 92% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 565 [M-H]⁻.

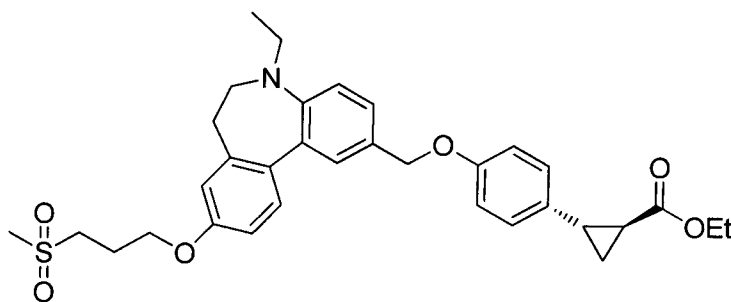
- 5 ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.35 - 7.34 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.77 (t, 2H), 4.29 (dd, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.83 - 3.80 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 3.10 (q, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.80 (dd, 1H), 2.66 (t, 2H), 2.60 (dd, 1H), 2.39 - 2.35 (m, 2H), 1.75 - 1.70 (m, 1H), 1.57 - 1.53 (m, 1H), 1.43 - 1.39 (m, 1H), 1.04 (t, 3H).

10

실시에 45: (1S,2S)-2-(4-((5-에틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

<45-1> (1S,2S)-에틸 2-(4-((5-에틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조

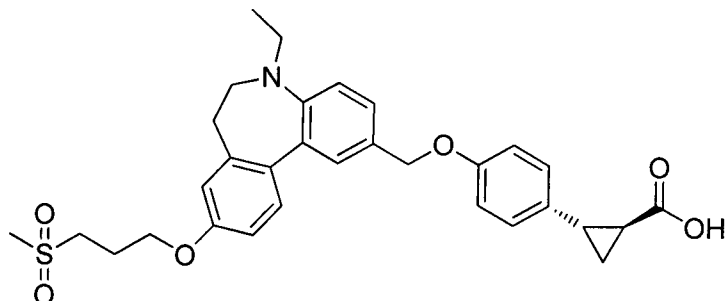
15



<2-16>에 기재된 과정에 따라, <44-9>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 98 mg, 55% 수율)을 수득하였다.

- 20 ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.35 - 7.34 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.04 (d, 3H), 6.91 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.18 - 4.14 (m, 4H), 3.42 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.09 (q, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.66 (t, 2H), 2.50 - 2.46 (m, 1H), 2.39 - 2.35 (m, 2H), 1.84 - 1.81 (m, 1H), 1.57 - 1.54 (m, 2H), 1.29 - 1.25 (m, 5H), 1.04 (t, 3H).

<45-2> (1S,2S)-2-(4-((5-에틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



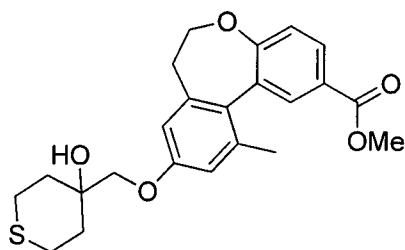
- 5 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <45-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 69 mg, 77% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 549 [M-H]⁻.

- ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.34 - 7.33 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.05 - 7.02 (m, 3H), 6.92 (d, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.14 (t, 4H), 3.42 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.08 (q, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.66 (t, 2H), 2.57 - 2.54 (m, 1H), 2.38 - 2.33 (m, 2H), 1.84 - 1.81 (m, 1H), 1.62 - 1.59 (m, 1H), 1.36 - 1.33 (m, 1H), 1.03 (t, 3H).

- 실시예 46: 2-((3S)-6-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

<46-1> 메틸 9-((4-하이드록시테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-카복실레이트의 제조

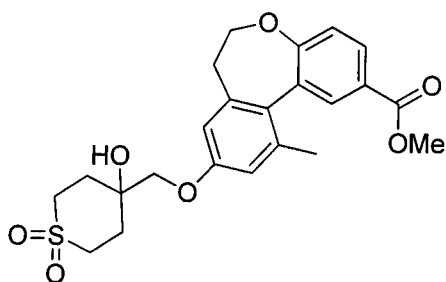


- 20 <14-5>에서 수득한 화합물(105.6 mg, 0.37 mmol)을 DMF(4 mL)에 용해시키고, 여기에 1-옥사-6-티아스피로[2.5]옥탄 6,6-디옥사이드(49.3 mg, 0.38 mmol) 및 K₂CO₃(77 mg, 0.56 mmol)을 첨가하고 90°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc 로 희석한 후 NH₄Cl 포화 수용액 및 염수로 세척하였다. 유기

층을 Na_2SO_4 으로 건조 및 감압 농축한 후 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 50.7 mg, 33% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.88 - 2.72 (m, 1H), 2.50 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.84 (m, 2H)

<46-2> 메틸 9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-카복실레이트의 제조

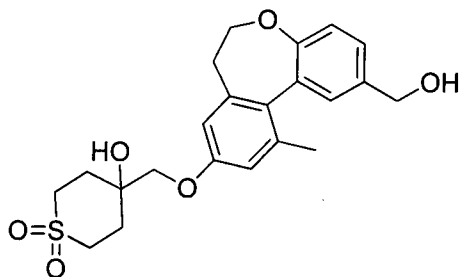


10 <36-2>에 기재된 과정에 따라, <46-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 84.6 mg, 92% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.50 - 4.45 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (m, 4H)

15

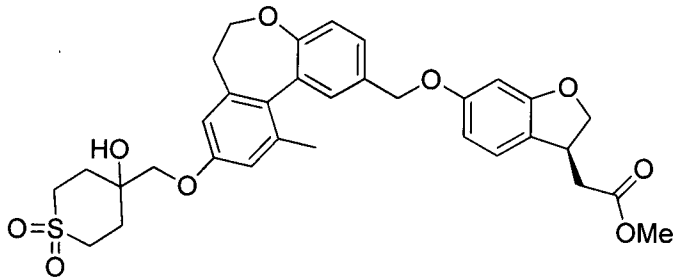
<46-3> 4-하이드록시-4-(((2-(하이드록시메틸)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-9-일)옥시)메틸)테트라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드의 제조



20 <1-9>에 기재된 과정에 따라, <46-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 83.9 mg, 106% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.71 (d, 2H), 4.40 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (m, 4H), 1.68 (t, 1H)

<46-4> 메틸 2-((3S)-6-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



5

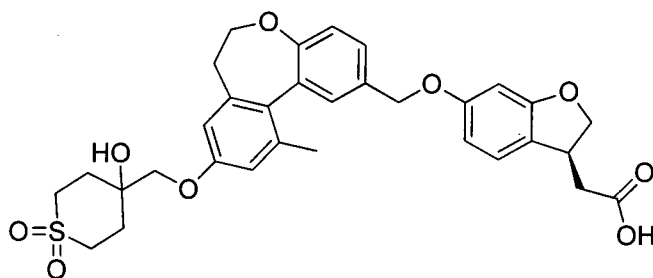
<1-10>에 기재된 과정에 따라, <46-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 45.2 mg, 69% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.26 (dd, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.75 (dd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (m, 4H).

10

<46-5> 2-((3S)-6-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

15



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <46-4>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 20.1 mg, 46% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 593 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

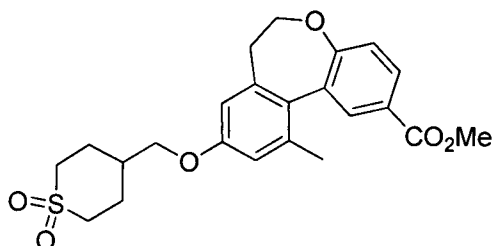
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.29 (dd, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.55 - 3.44 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.80 (dd, 1H), 2.61 (dd, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (m, 4H)

20

실시예 47: 2-((3S)-6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

5

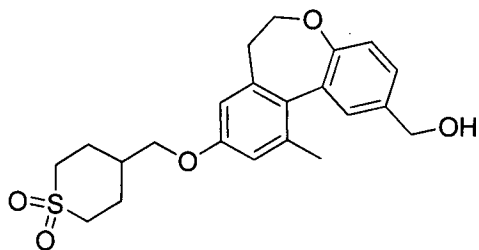
<47-1> 메틸 9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-카복실레이트의 제조



- 10 <14-5>에서 수득한 화합물(80 mg, 0.28 mmol)와 (1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트(문헌[Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2011, vol. 21, p.1748-1753]에 기재된 방법에 따라 제조; 108 mg, 0.34 mmol)의 DMF(1 mL) 용액에 K₂CO₃(50 mg, 0.36 mmol)을 넣고 90°C에서 14 시간 동안 교반하였다. 상온으로 식힌 반응 혼합물에 증류수를 넣고 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO₄ 로 건조하였다. 여과물을 감압 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여
- 15 표제 화합물(흰색 발포체, 133 mg, 110% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 - 7.96 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.55 - 4.43 (m, 2H), 3.94 - 3.86 (m, 4H), 3.21 - 2.98 (m, 4H), 2.81 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.18 - 2.01 (m, 3H).

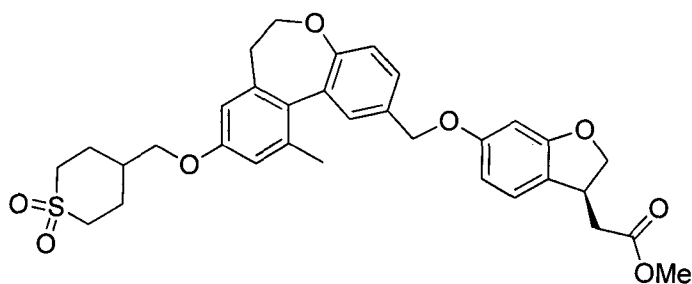
- 20 <47-2> 4-(((2-(하이드록시메틸)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-9-일)옥시)메틸)테트라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <47-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 57.3 mg, 51% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.72 (d, 2H), 4.46 - 4.37 (m, 2H), 3.92 (d, 2H), 3.21 - 2.98 (m, 4H), 2.81 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 2H), 2.13 - 1.96 (m, 3H), 1.64 (t, 1H).

- 5 <47-3> 메틸 2-((3S)-6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트
이트의 제조

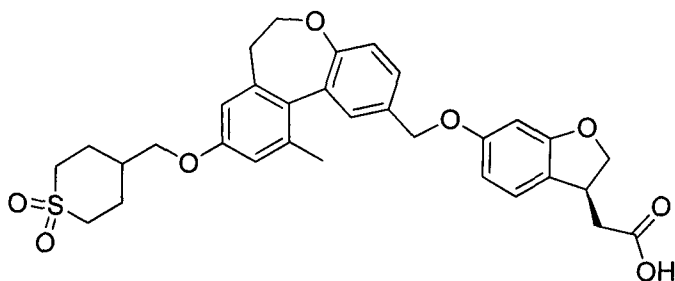


- 10 <1-10>에 기재된 과정에 따라, <47-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발
포체, 71 mg, 85% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.51 - 6.45 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 2H), 4.27 (dd, 1H), 3.90 (d, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.22 - 2.98 (m, 4H), 2.83 (m, 1H), 2.75 (dd, 1H), 2.62 - 2.44 (m, 2H), 2.38 - 2.25 (m, 5H), 2.14 - 1.96 (m, 3H).

15

- <47-4> 2-((3S)-6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸
-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산
의 제조



- 20 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <47-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발
포체, 47.9 mg, 69% 수율)을 수득하였다.

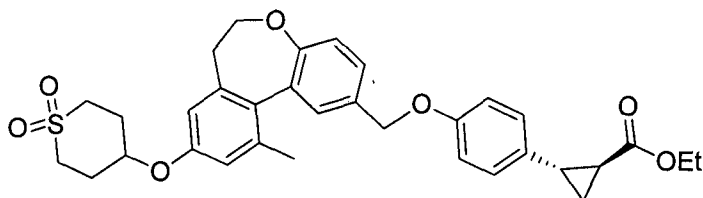
MS m/z 577 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.68

(d, 1H), 6.53 - 6.44 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 2H), 4.29 (d, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.20 - 2.95 (m, 4H), 2.94 - 2.73 (m, 2H), 2.62 (dd, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 5H), 2.13 - 1.95 (m, 3H).

5 실시예 48: (1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

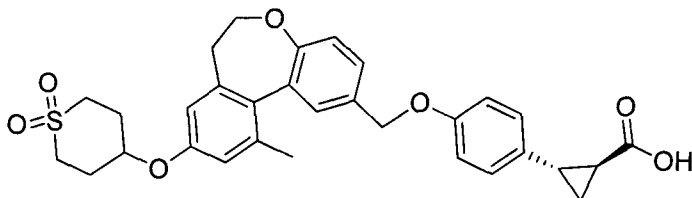
10 <48-1> (1S,2S)-에틸 2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<2-16>에 기재된 과정에 따라, <36-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 42.0 mg, 52% 수율)을 수득하였다.

15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 2H), 4.16 (q, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.01 - 2.74 (m, 3H), 2.60 - 2.26 (m, 9H), 1.82 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.33 - 1.20 (m, 4H).

20 <48-2> (1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <48-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 36.6 mg, 91% 수율)을 수득하였다.

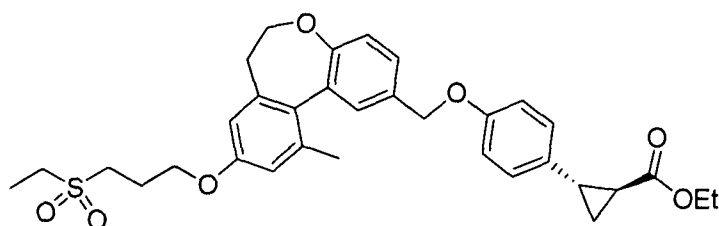
MS m/z 571 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.80

(d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.00 - 2.75 (m, 3H), 2.61 - 2.27 (m, 9H), 1.83 (m, 1H), 1.69 - 1.56 (m, 1H), 1.36 (m, 1H).

실시예 49: (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조
[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

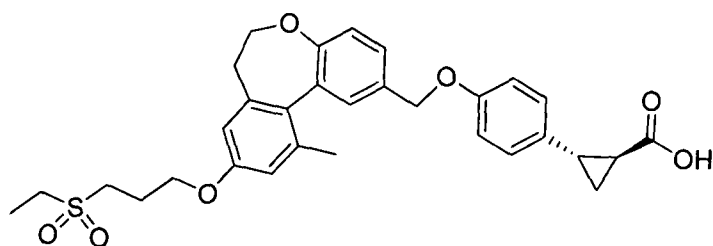
<49-1> (1S,2S)-에틸 2-(4-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조
[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<2-16>에 기재된 과정에 따라, <38-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(백색 발
 포체, 105.8 mg, 76% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.76
 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.21 - 4.06 (m, 4H), 3.27 - 3.14 (m, 2H), 3.05
 (q, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.53 - 2.43 (m, 2H), 2.40 - 2.28 (m, 5H) 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.61 - 1.49
 (m, 1H), 1.44 (t, 3H), 1.32 - 1.19 (m, 4H).

<49-2> (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥
세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <49-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발
 포체, 85.8 mg, 92% 수율)을 수득하였다.

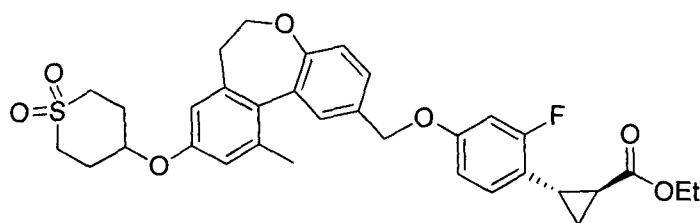
MS m/z 573 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.76
 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.41 (m, 2H), 4.14 (q, 2H), 3.26 - 3.13 (m, 2H), 3.05 (q, 2H),

2.82 (m, 1H), 2.63 - 2.43 (m, 2H), 2.43 - 2.25 (m, 5H), 1.89 - 1.76 (m, 1H), 1.69 - 1.56 (m, 1H), 1.44 (t, 3H), 1.35 (m, 1H).

5 실시예 50: (1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

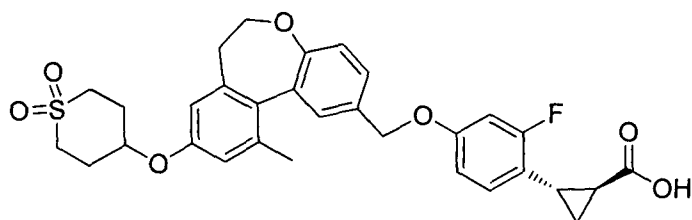
10 <50-1> (1S,2S)-에틸 2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<40-1>에 기재된 과정에 따라, <36-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 38.2 mg, 76% 수율)을 수득하였다.

15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.70 - 6.63 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.16 (q, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.01 - 2.78 (m, 3H), 2.60 - 2.27 (m, 9H), 1.84 (m, 1H), 1.60 - 1.51 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 3H).

20 <50-2> (1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <50-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 31.9 mg, 88% 수율)을 수득하였다.

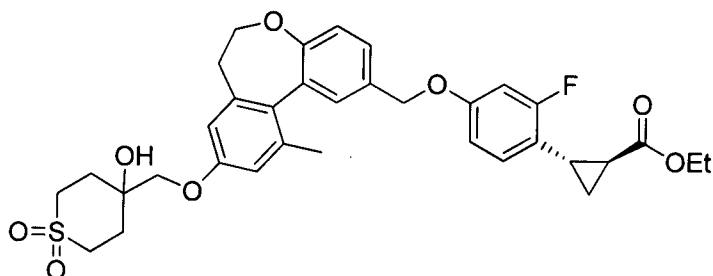
25 MS m/z 565 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.74 - 6.64 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.90 - 2.76 (m, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.57 - 2.26 (m, 8H), 1.85 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.37 (m, 1H).

5

실시예 51: (1S,2S)-2-{2-플루오로-4-[9-(4-하이드록시-1,1-디옥시도-헥사하이드로-티오피란-4-일메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5-옥사-디벤조[a,c]사이클로헵텐-2-일메톡시]-페닐}-사이클로프로판카복실산의 제조

10 <51-1> (1S,2S)-에틸 2-{2-플루오로-4-[9-(4-하이드록시-1,1-디옥시도-헥사하이드로-티오피란-4-일메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5-옥사-디벤조[a,c]사이클로헵텐-2-일메톡시]-페닐}-사이클로프로판카복실레이트의 제조

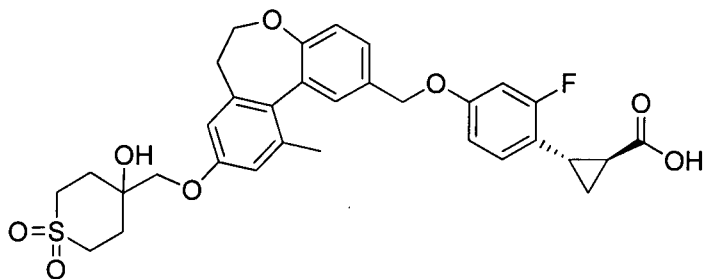


15 <40-1>에 기재된 과정에 따라, <46-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 16.3 mg, 28% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.70 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.12 (q, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.49 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 1.29 (t, 3H), 1.25 (m, 1H).

20

<51-2> (1S,2S)-2-{2-플루오로-4-[9-(4-하이드록시-1,1-디옥시도-헥사하이드로-티오피란-4-일메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5-옥사-디벤조[a,c]사이클로헵텐-2-일메톡시]-페닐}-사이클로프로판카복실산의 제조



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <51-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 3.9 mg, 25% 수율)을 수득하였다.

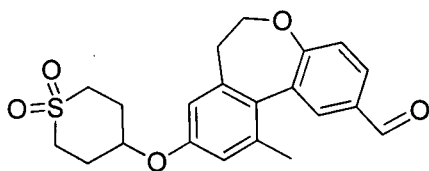
MS m/z 595 [M-H]⁻.

- 5 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.70 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.42 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.49 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.37 (m, 1H).

- 10 **실시예 52: (1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실산의 제조**

<52-1> 9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로

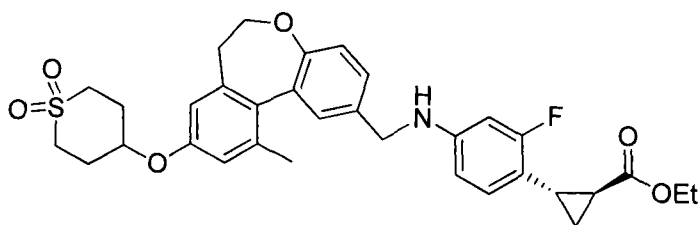
- 15 로디벤조[b,d]옥세핀-2-카르보알데하이드의 제조



<3-3>에 기재된 과정에 따라, <36-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 31.9 mg, 88% 수율)을 수득하였다.

- 20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.01 (s, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.58 - 4.41 (m, 2H), 4.12 (q, 5H), 3.42 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.91 - 2.75 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.46 - 2.32 (m, 2H), 2.38 (s, 3H).

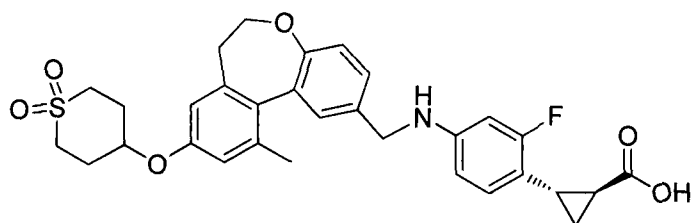
- 25 **실시예 52: (1S,2S)-에틸 2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조**



<52-1>에서 수득한 화합물(25 mg, 0.065 mmol) 및 (1S,2S)-에틸 2-(4-아미노-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실레이트(14.5 mg, 0.065 mmol)를 디클로로메탄(1 mL)에 용해시키고, 여기에 AcOH(7.44 μ L, 0.13 mmol)를 첨가하고 교반하면서 Na(OAc)₃BH(27.5 mg, 0.13 mmol)를 천천히 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반한 후, 물과 CH₂Cl₂로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조 및 감압 농축한 후, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 29.6 mg, 77% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.35 - 6.26 (m, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.31 (d, 2H), 4.16 (q, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.88 - 2.72 (m, 1H), 2.58 - 2.29 (m, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.78 (s, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.33 - 1.18 (m, 4H).

<52-3> (1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시))-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <52-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 23.2 mg, 82% 수율)을 수득하였다.

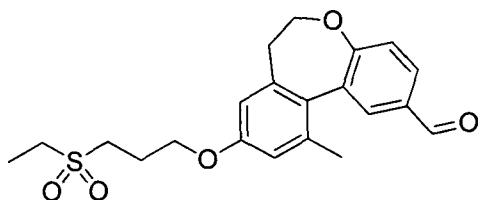
MS m/z 564 [M-H]⁻.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.83 - 6.73 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.38 - 6.23 (m, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.65 - 2.30 (m, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.37 (m, 1H).

실시예 53: (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시))-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조

[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

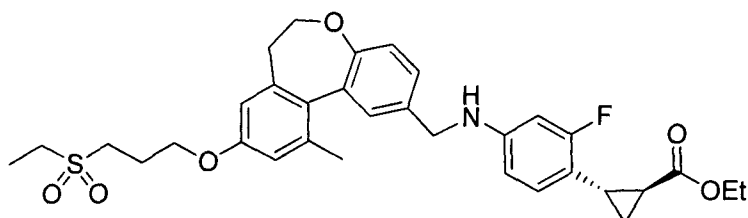
<53-1> 9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-카브알데하이드의 제조



<3-3>에 기재된 과정에 따라, <38-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 86.3 mg, 97% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.01 (s, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.58 - 4.43 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.28 - 3.15 (m, 2H), 3.06 (q, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.45 (t, 3H).

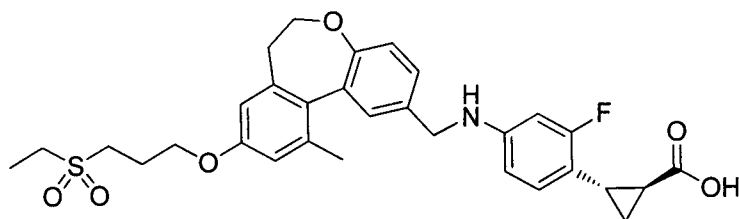
<53-2> (1S,2S)-에틸 2-(4-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<52-2>에 기재된 과정에 따라, <53-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 96.0 mg, 73% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.15 - 7.07 (m, 1H), 6.79 - 6.71 (m, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.37 - 6.24 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.31 (d, 2H), 4.24 - 4.04 (m, 4H), 3.27 - 3.14 (m, 2H), 3.04 (q, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.55 - 2.43 (m, 2H), 2.42 - 2.29 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.86 - 1.73 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.44 (t, 3H), 1.34 - 1.17 (m, 4H).

<53-3> (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



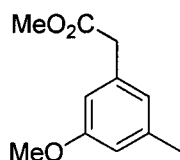
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <53-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 79.8 mg, 88% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 566 $[M-H]^-$.

- 5 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.82 - 6.72 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.36 - 6.27 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.27 - 3.15 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.44 (t, 3H), 1.36 (m, 1H).

10 **실시예 54: 2-((3S)-6-((6,6,11-트리메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조**

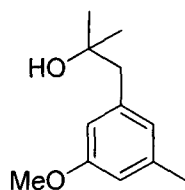
<54-1> 메틸 2-(3-메톡시-5-메틸페닐)아세테이트의 제조



- 15 2-(3-메톡시-5-메틸페닐)아세트나이트릴(문헌[Australian Journal of Chemistry, 1999, vol. 52, # 11, p. 1093-1108]에 기재된 방법에 따라 제조; 8.80 g, 54.591 mmol)의 MeOH(150 mL) 용액에 황산(50 mL)를 천천히 적가한 후 15 시간 동안 환류하였다. 상온으로 식힌 후 반응 혼합물에 증류수를 넣고 CH_2Cl_2 으로 추출하였다. 유기층을 모아 $MgSO_4$ 로 건조한 후, 여과물을 감압 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물
- 20 (무색 오일, 8.26 g, 78% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.69 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).

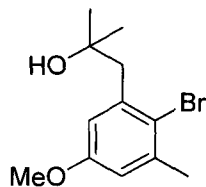
<54-2> 1-(3-메톡시-5-메틸페닐)-2-메틸프로판-2-올의 제조



0°C 에서 <54-1>에서 수득한 화합물(9.66 g, 49.735 mmol)의 THF(160 mL) 용액에 MeMgBr(3.0M Et₂O 용액, 57 mL, 169.902 mmol)를 첨가하고 상온으로 승온하여 4.5 시간 동안 교반하였다. 0°C 에서 NH₄Cl 포화 수용액을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물
 5 에 EtOAc, NH₄Cl 포화 수용액, 증류수를 가한 후 층 분리하였다. 수층을 EtOAc 로 한 번 더 추출한 다음 유기층을 모아 MgSO₄ 로 건조하였다. 여과물을 감압 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(노란색 오일, 9.07 g, 94% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.66 - 6.59 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.79 (d, 3H), 2.70 (s, 2H), 2.32
 10 (s, 3H), 1.43 (s, 1H), 1.24 (s, 6H).

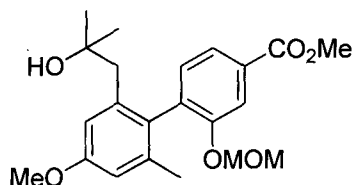
<54-3> 1-(2-브로모-5-메톡시-3-메틸페닐)-2-메틸프로판-2-올의 제조



<43-1>에 기재된 과정에 따라, <54-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(노란색
 15 오일, 11.93 g, 98% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 6.74 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 2.40 (s, 3H),
 1.54 (d, 1H), 1.28 (s, 6H).

<54-4> 메틸 2'-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-4'-메톡시-2-(메톡시메톡시)-6'-메틸-[1,1'- 20 바이페닐]-4-카복실레이트의 제조

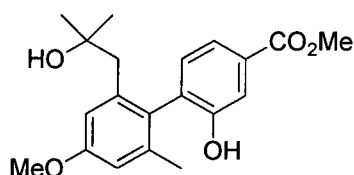


<54-3>에서 수득한 화합물(1 g, 3.661 mmol)과 <2-6>에서 수득한 화합물(1.77 g, 5.491 mmol)의 톨루엔(23 mL)과 증류수(2.3 mL) 혼합물에 K₃PO₄(301 mg, 0.732 mmol)를 넣고 질소로 치환하였다. Pd(OAc)₂(82 mg, 0.366 mmol)를 넣고 100 °C에서 18 시간 동안 교반

하였다. 상온으로 식힌 후 반응 혼합물에 증류수와 염수를 넣고 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO_4 로 건조하였다. 여과물을 감압 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(노란색 오일, 388 mg, 27% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.17 - 5.09 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.70 - 2.50 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H).

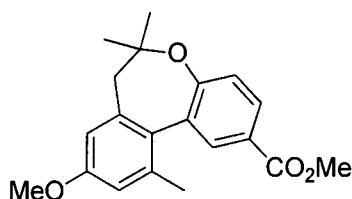
<54-5> 메틸 2-하이드록시-2'-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-4'-메톡시-6'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카복실레이트의 제조



<43-3>에 기재된 과정에 따라, <54-4>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(노란색 오일, 301 mg, 83% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.03 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.70 (d, 1H), 2.49 (d, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.13 (s, 3H).

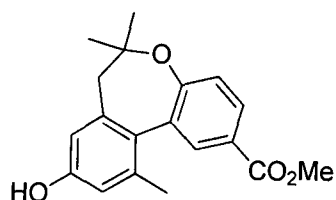
<54-6> 메틸 9-메톡시-6,6,11-트리메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-카복실레이트의 제조



<43-4>에 기재된 과정에 따라, <54-5>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 82 mg, 29% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.60 (d, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (d, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

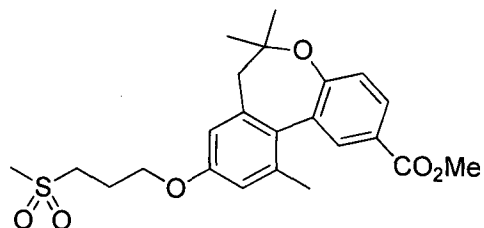
<54-7> 메틸 9-하이드록시-6,6,11-트리메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-카복실레이트의 제조



<43-5>에 기재된 과정에 따라, <54-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 52 mg, 72% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.57 (d, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (d, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

<54-8> 메틸 6,6,11-트리메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-카복실레이트의 제조

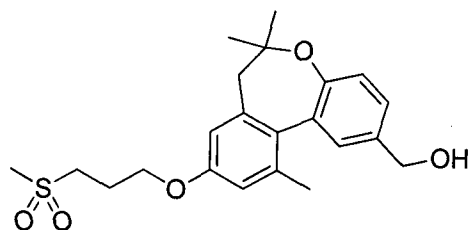


10 <1-8>에 기재된 과정에 따라, <54-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 71 mg, 99% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.59 (d, 1H), 2.45 - 2.28 (m, 6H), 1.38 (d, 3H), 1.33 (d, 3H).

15

<54-9> (6,6,11-트리메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메탄올의 제조

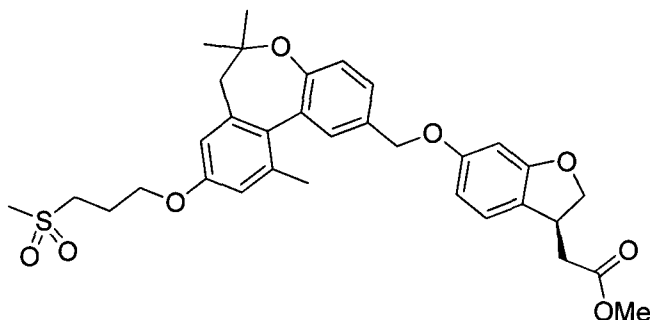


20 <1-9>에 기재된 과정에 따라, <54-8>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 60 mg, 90% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.37 - 3.18 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.59 (d, 1H), 2.40 - 2.28 (m,

6H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).

<54-10> 메틸 2-((3S)-6-((6,6,11-트리메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



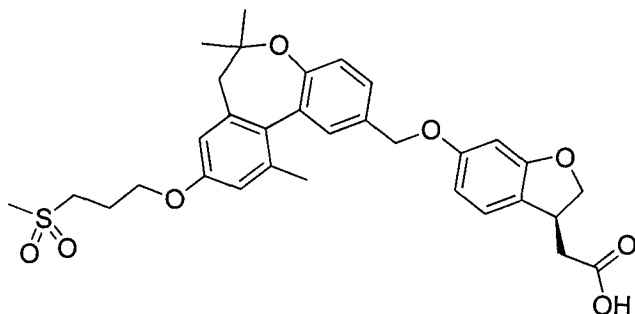
5

<1-10>에 기재된 과정에 따라, <54-9>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 68 mg, 77% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.53 - 6.45 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.35 - 4.23 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.87 - 3.75 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.34 - 3.21 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.68 - 2.50 (m, 2H), 2.42 - 2.23 (m, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

10

<54-11> 2-((3S)-6-((6,6,11-트리메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



15

<1-11>에 기재된 과정에 따라, <54-10>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 57 mg, 86% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 579 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.06 (dd, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.54 - 6.45 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.29 (dd, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.90 - 3.75 (m, 1H), 3.34 - 3.22 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.82 (dd, 1H), 2.68 - 2.56 (m, 2H), 2.44 - 2.25 (m, 6H),

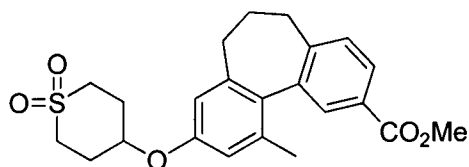
20

1.37 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).

실시예 55: 2-((3S)-6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)

5 아세트산의 제조

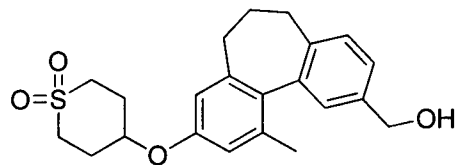
<55-1> 메틸 9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카복실레이트의 제조



- 10 <7-6>에서 수득한 화합물(180 mg, 0.638 mmol)과 1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일 4-메틸벤젠설포네이트(388mg, 1.275 mmol)의 DMF(3.2 mL) 용액에 K₂CO₃(176 mg, 1.275 mmol)를 넣고 90°C에서 14 시간 동안 교반하였다. 상온으로 식힌 후 반응 혼합물에 NH₄Cl 포화 수용액 및 증류수를 넣고 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO₄ 로 건조하였다. 여과물을 감압 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피로
- 15 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 213 mg, 81% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96 - 7.89 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.46 (t, 2H), 3.03 - 2.89 (m, 2H), 2.65 - 2.14 (m, 11H), 2.05 (m, 2H).

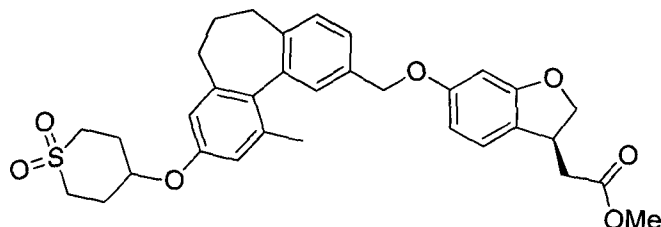
- <55-2> 4-((10-(하이드록시메틸)-1-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-3-일)옥시)테트라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드의 제조**
- 20



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <55-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 158 mg, 80% 수율)을 수득하였다.

- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29 - 7.20 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.70 (m, 3H), 3.46 (t, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.59 - 2.17 (m, 11H), 2.11 - 1.95 (m, 2H), 1.76 (br s, 1H).
- 25

<55-3> 메틸 2-((3S)-6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조

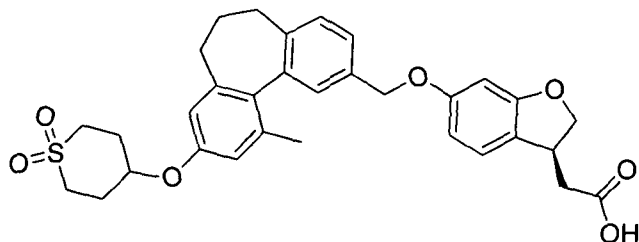


- 5 <1-10>에 기재된 과정에 따라, <55-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 103 mg, 88% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 - 7.19 (m, 3H), 7.02 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.54 - 6.42 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.26 (dd, 1H), 3.87 - 3.74 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.46 (t, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.75 (dd, 1H), 2.62 - 2.28 (m, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (m, 2H).

10

<55-4> 2-((3S)-6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



15

- <1-11>에 기재된 과정에 따라, <55-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 84 mg, 84% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 561 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

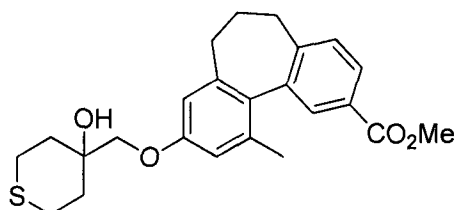
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33 - 7.20 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.54 - 6.43 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.29 (dd, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.46 (t, 2H), 3.03 - 2.89 (m, 2H), 2.81 (dd, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.57 - 2.28 (m, 8H), 2.24 (s, 3H), 2.04 (m, 2H).

20

실시예 56: 2-((3S)-6-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-

일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

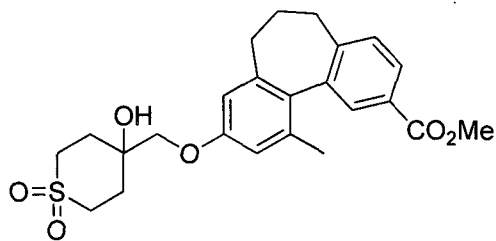
<56-1> 메틸 9-((4-하이드록시테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카복실레이트의 제조



<7-6>에서 수득한 화합물(240 mg, 0.850 mmol)과 1-옥사-6-티아스피로[2.5]옥탄(문헌 [WO 2005/63729 A1]에 기재된 방법에 따라 제조; 363 mg, 2.787 mmol)의 DMF(4.3 mL) 용액에 K_2CO_3 (235 mg, 1.700 mmol)와 KI(28 mg, 0.170 mmol)을 넣고 90°C에서 15 시간 동안 교반하였다. 상온으로 식힌 후 반응 혼합물에 NH_4Cl 포화 수용액과 증류수를 넣고 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 모아 염수로 씻고, $MgSO_4$ 로 건조하였다. 여과물을 감압 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 317 mg, 90% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 3.91 (d, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.21 - 3.02 (m, 2H), 2.63 - 2.33 (m, 5H), 2.31 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.16 - 1.96 (m, 4H), 1.91 - 1.76 (m, 2H).

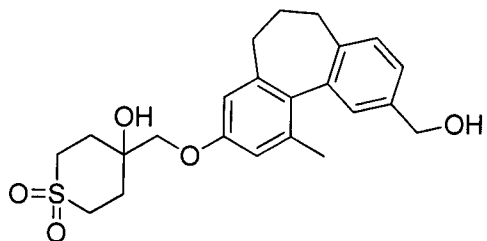
<56-2> 메틸 9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카복실레이트의 제조



0°C 에서 <56-1>에서 수득한 화합물(314 mg, 0.761 mmol)의 CH_2Cl_2 (8 mL) 용액에 MCPBA($\leq 77\%$, 358 mg, 1.598 mmol)를 넣고 같은 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 0°C 에서 $Na_2S_2O_3$ 포화 수용액을 천천히 적가하고 증류수를 가하였다. $NaHCO_3$ 포화 수용액을 pH=8까지 가한 다음 CH_2Cl_2 으로 추출하였다. 유기층을 모아 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과물을 감압 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 338 mg, ~100% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99 - 7.88 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.61 - 3.40 (m, 2H), 3.06 - 2.87 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.52 - 2.16 (m, 11H), 2.11 - 1.99 (m, 2H).

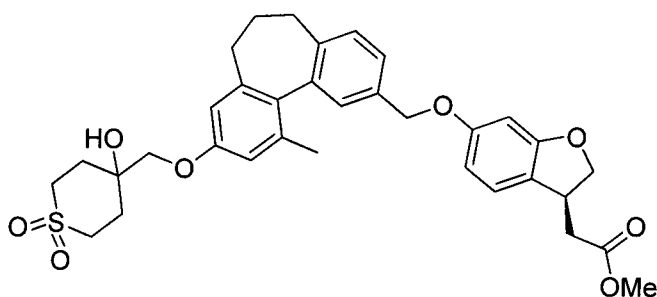
- 5 <56-3> 4-하이드록시-4-(((10-(하이드록시메틸)-1-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-3-일)옥시)메틸)테트라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <56-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 288 mg, 92% 수율)을 수득하였다.

- 10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28 - 7.21 (m, 3H), 6.75 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.72 (d, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.57 - 3.42 (m, 2H), 3.05 - 2.86 (m, 2H), 2.60 - 2.18 (m, 12H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.63 (t, 1H).

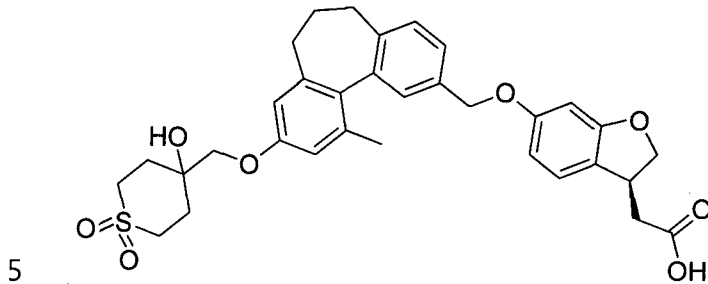
- 15 <56-4> 메틸 2-((3S)-6-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



<1-10>에 기재된 과정에 따라, <56-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 86 mg, 84% 수율)을 수득하였다.

- 20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 - 7.20 (m, 3H), 7.02 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.52 - 6.42 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.26 (dd, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.59 - 3.41 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.75 (dd, 1H), 2.62 - 2.37 (m, 4H), 2.37 - 2.16 (m, 9H), 2.08 - 1.96 (m, 2H).

<56-5> 2-((3S)-6-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <56-4>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 49 mg, 58% 수율)을 수득하였다.

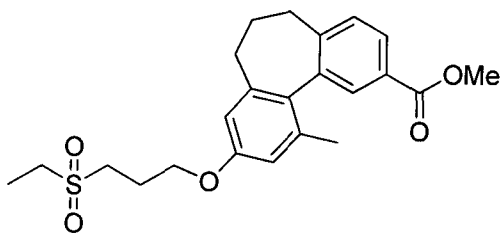
MS m/z 591 [M-H]⁻.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 - 7.20 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.55 - 6.42 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.29 (dd, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.60 - 3.40 (m, 2H), 3.03 - 2.89 (m, 2H), 2.81 (dd, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.57 - 2.17 (m, 11H), 2.05 (m, 2H).

실시예 57: 2-((3S)-6-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

15

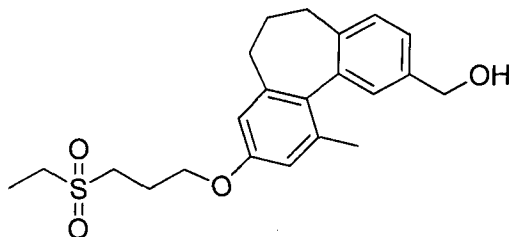
<57-1> 메틸 9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카복실레이트의 제조



<7-6>에서 수득한 화합물 (130 mg, 0.46 mmol)을 DMF (5 mL)에 용해시키고, 여기에 1-클로로-3-(에틸설포닐)프로판 (143 mg, 0.84 mmol), K₂CO₃ (371 mg, 1.38 mmol) 및 KI (30 mg, 0.18 mmol)를 첨가하고 90°C에서 7 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc 와 염화암모늄 포화수용액으로 희석한 후 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 및 감압 농축한 후 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 172 mg, 90% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93 - 7.90 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.22 (dd, 2H), 3.06 (q, 2H), 2.60 - 2.16 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.45 (t, 3H).

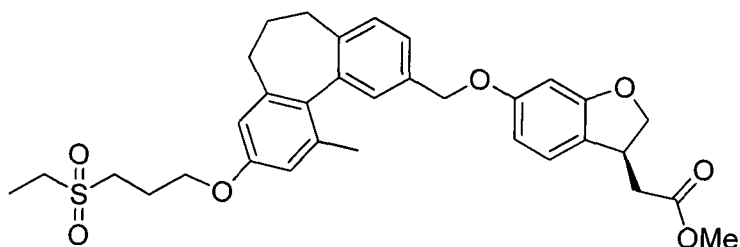
- 5 <57-2> (9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메탄올의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <57-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 138 mg, 86% 수율)을 수득하였다.

- 10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27 - 7.23 (m, 3H), 6.73 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.71 (d, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.21 (dd, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.54 - 2.19 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.61 (t, 1H), 1.45 (t, 3H).

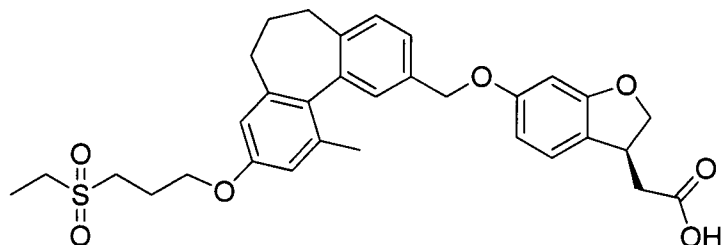
- 15 <57-3> 메틸 2-((3S)-6-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



<1-10>에 기재된 과정에 따라, <57-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 83 mg, 86% 수율)을 수득하였다.

- 20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 - 7.22 (m, 3H), 7.02 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.51 - 6.45 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.26 (dd, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.22 (dd, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.75 (dd, 1H), 2.60 - 2.21 (m, 7H), 2.24 (s, 3H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.45 (t, 3H).

<57-4> 2-((3S)-6-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]

아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

<1-11>에 기재된 과정에 따라, <57-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 53 mg, 67% 수율)을 수득하였다.

5 MS m/z 563 [M-H]⁻.

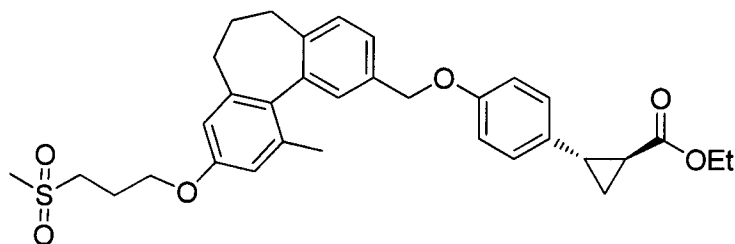
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30 - 7.22 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.52 - 6.47 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.28 (dd, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 3.21 (dd, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.81 (dd, 1H), 2.61 (dd, 1H), 2.53 - 2.21 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.44 (t, 3H).

10

실시예 58: (1S,2S)-2-(4-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

<58-1> (1S,2S)-에틸 2-(4-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조

15

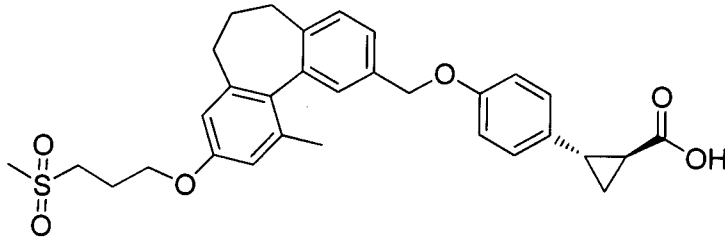


<2-16>에 기재된 과정에 따라, <7-8>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 77 mg, 79% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30 - 7.22 (m, 3H), 7.02 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 4H), 3.28 (dd, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.54 - 2.20 (m, 7H), 2.24 (s, 3H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.84 - 1.78 (m, 1H), 1.58 - 1.52 (m, 1H), 1.28 (t, 3H), 1.27 - 1.21 (m, 1H).

20

<58-2> (1S,2S)-2-(4-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



5 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <58-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 54 mg, 76% 수율)을 수득하였다.

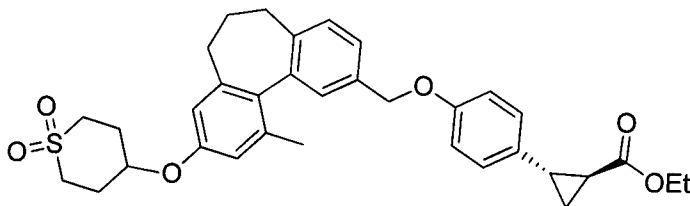
MS m/z 533 [M-H]⁻.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30 - 7.22 (m, 3H), 7.03 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.28 (dd, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.59 - 2.21 (m, 7H), 2.23 (s, 3H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.85 - 1.79 (m, 1H), 1.64 - 1.58 (m, 1H), 1.38 - 1.32 (m, 1H).

10

실시예 59: (1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

15 <59-1> (1S,2S)-에틸 2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조

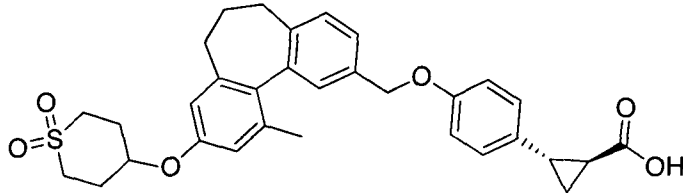


20 <2-16>에 기재된 과정에 따라, <55-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 97 mg, 82% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 - 7.21 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.03 - 2.88 (m, 2H), 2.61 - 2.27 (m, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.12 - 1.94 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.61 - 1.49 (m, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 4H).

25

<59-2> (1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



- 5 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <59-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 82 mg, 89% 수율)을 수득하였다.

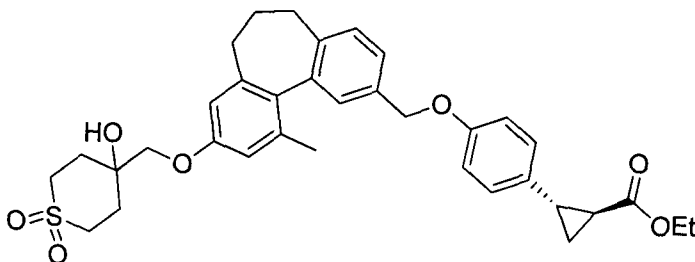
MS m/z 545 [M-H]⁻.

- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 - 7.20 (m, 3H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 3.46 (t, 2H), 3.03 - 2.87 (m, 2H), 2.61 - 2.27 (m, 9H), 2.23 (s, 3H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.35 (m, 1H).
- 10

실시예 60: (1S,2S)-2-(4-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

15

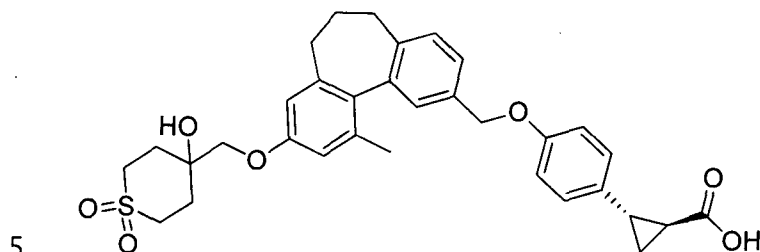
<60-1> (1S,2S)-에틸 2-(4-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



- 20 <1-10>에 기재된 과정에 따라, <56-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 84 mg, 83% 수율)을 수득하였다.

- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 - 7.20 (m, 3H), 7.06 - 6.96 (m, 2H), 6.93 - 6.83 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.14 (q, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.58 - 3.38 (m, 2H), 3.07 - 2.85 (m, 2H), 2.59 - 2.16 (m, 13H), 2.05 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 1H), 1.58 - 1.50 (m, 2H), 1.27 (m, 4H).
- 25

<60-2> (1S,2S)-2-(4-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <60-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 47 mg, 59% 수율)을 수득하였다.

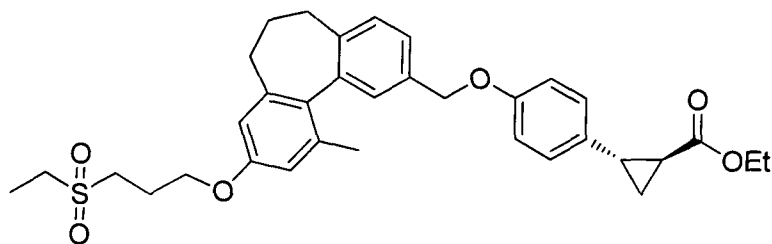
MS m/z 575 [M-H]⁻.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 - 7.20 (m, 3H), 7.10 - 6.96 (m, 2H), 6.95 - 6.82 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.60 - 3.36 (m, 2H), 3.05 - 2.86 (m, 2H), 2.63 - 2.16 (m, 12H), 2.03 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.35 (m, 1H).

실시예 61: (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

15

<61-1> (1S,2S)-에틸 2-(4-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조

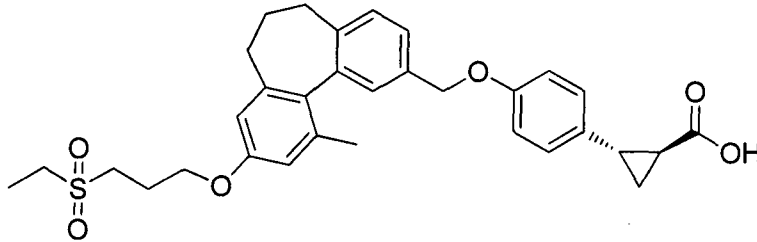


<2-16>에 기재된 과정에 따라, <57-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 89 mg, 86% 수율)을 수득하였다.

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30 - 7.22 (m, 3H), 7.02 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.20 - 4.13 (m, 4H), 3.21 (dd, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.53 - 2.21 (m, 7H), 2.24 (s, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.84 - 1.78 (m, 1H), 1.58 - 1.52 (m, 1H), 1.45 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.27 - 1.21 (m, 1H).

<61-2> (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



- 5 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <61-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 59 mg, 72% 수율)을 수득하였다.

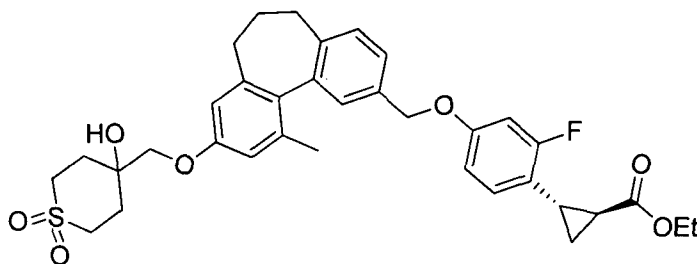
MS m/z 547 [M-H]⁻.

- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30 - 7.22 (m, 3H), 7.03 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.21 (dd, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.59 - 2.21 (m, 7H), 2.23 (s, 3H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.85 - 1.79 (m, 1H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 1.45 (t, 3H), 1.38 - 1.32 (m, 1H).
- 10

실시에 62: (1S,2S)-2-(2-플루오로-4-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

15

<62-1> (1S,2S)-에틸 2-(2-플루오로-4-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



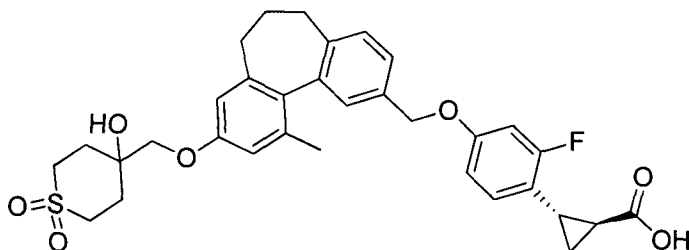
20

<40-1>에 기재된 과정에 따라, <56-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 85 mg, 81% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 - 7.20 (m, 3H), 6.87 (t, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.71 - 6.60 (m,

3H), 5.05 (s, 2H), 4.23 - 4.06 (q, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.03 - 2.87 (m, 2H), 2.64 - 2.17 (m, 13H), 2.05 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.35 - 1.20 (m, 4H).

- 5 <62-2> (1S,2S)-2-(2-플루오로-4-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



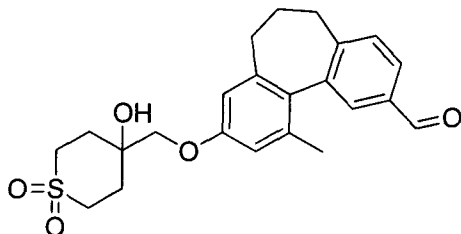
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <62-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 39 mg, 48% 수율)을 수득하였다.

- 10 MS m/z 593 [M-H]⁻.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 - 7.20 (m, 3H), 6.88 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.71 - 6.60 (m, 3H), 5.06 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.58 - 2.15 (m, 11H), 2.03 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.44 - 1.31 (m, 1H).

- 15 실시에 63: (1S,2S)-2-(2-플루오로-4-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

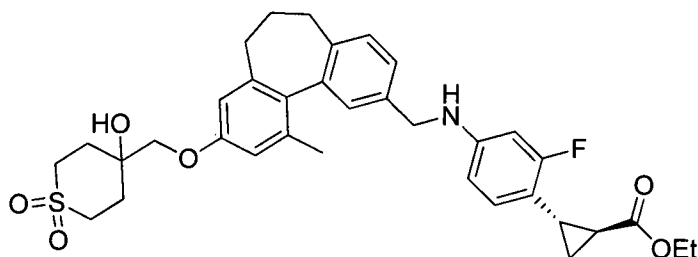
- 20 <63-1> 9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카브알데하이드의 제조



<3-3>에 기재된 과정에 따라, <56-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 72 mg, ~100% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.02 (s, 1H), 7.86 - 7.67 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.62 - 3.41 (m, 2H), 3.06 - 2.88 (m, 2H), 2.69 - 2.05 (m, 14H).

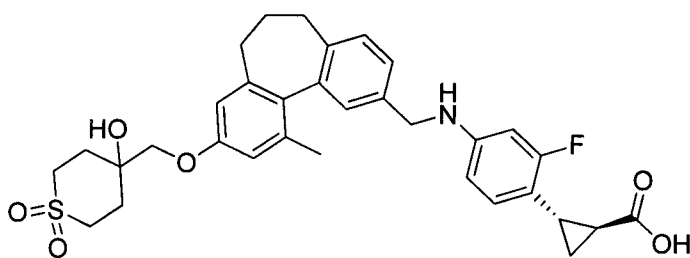
- 5 <63-2> (1S,2S)-에틸 2-(2-플루오로-4-(((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<52-2>에 기재된 과정에 따라, <63-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 97 mg, 90% 수율)을 수득하였다.

- 10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23 - 7.14 (m, 3H), 6.80 - 6.68 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.37 - 6.22 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.14 (q, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.58 - 3.36 (m, 2H), 3.04 - 2.85 (m, 2H), 2.58 - 2.22 (m, 10H), 2.20 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.27 (m, 4H).

- 15 <63-3> (1S,2S)-2-(2-플루오로-4-(((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <63-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 69 mg, 74% 수율)을 수득하였다.

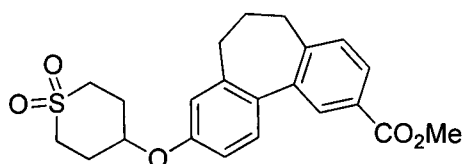
- 20 MS m/z 592 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23 - 7.13 (m, 3H), 6.81 - 6.68 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.30 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.59 - 3.39 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.65 - 2.13 (m, 12H), 2.03 (d, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.35 (m, 1H).

실시예 64: (S)-2-(6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시))-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

5

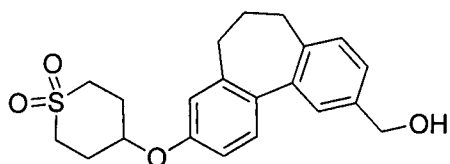
<64-1> 메틸 9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-2-카복실레이트의 제조



10 <55-1>에 기재된 과정에 따라, <5-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 467 mg, 131% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.53 - 3.41 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.59 - 2.30 (m, 8H), 2.22 (m, 2H).

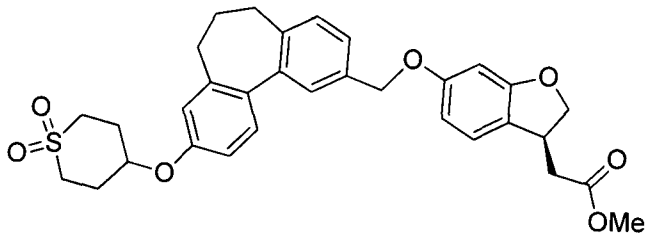
15 <64-2> 4-((10-(하이드록시메틸)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-3-일)옥시)테트라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <64-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 329.5 mg, 87% 수율)을 수득하였다.

20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 - 7.20 (m, 3H), 6.89 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.73 (m, 3H), 3.58 - 3.37 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.47 (m, 8H), 2.19 (m, 2H), 1.69 (t, 1H).

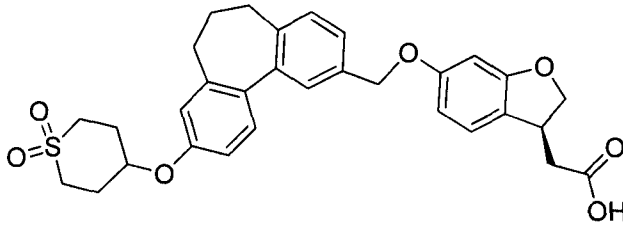
25 <64-3> (S)-메틸 2-(6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시))-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트레이트의 제조



<1-10>에 기재된 과정에 따라, <64-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(황색 발포체, 140.5 mg, 83% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.39 - 7.30 (m, 3H), 7.24 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.55 - 6.44 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.27 (dd, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.53 - 3.38 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.76 (dd, 1H), 2.63 - 2.24 (m, 9H), 2.18 (m, 2H).

10 <64-4> (S)-2-(6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



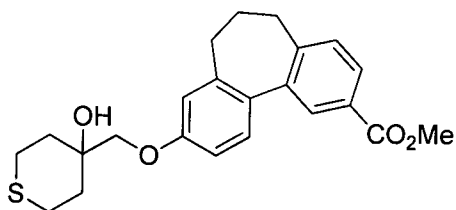
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <64-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 51.4 mg, 38% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 547 [M-H]⁻.

15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.36 (s, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 3H), 7.11 (d, 1H), 7.05 - 6.94 (m, 2H), 6.53 - 6.42 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.68 (t, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.21 (t, 4H), 2.70 (dd, 1H), 2.56 - 2.46 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 4H), 2.32 - 2.17 (m, 4H), 2.12 (m, 2H).

20 실시예 65: (S)-2-(6-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

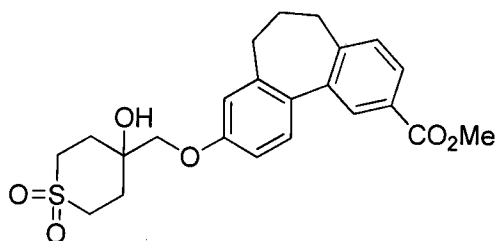
25 <65-1> 메틸 9-((4-하이드록시테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카복실레이트의 제조



<56-1>에 기재된 과정에 따라, <5-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 290 mg, 81% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.20 - 3.03 (m, 2H), 2.61 - 2.40 (m, 6H), 2.27 - 2.07 (m, 5H), 1.92 - 1.77 (m, 2H).

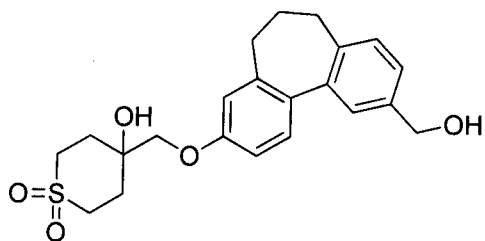
<65-2> 메틸 9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카복실레이트의 제조



<56-2>에 기재된 과정에 따라, <65-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 292 mg, 94% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.50 - 2.42 (m, 3H), 2.36 - 2.16 (m, 6H).

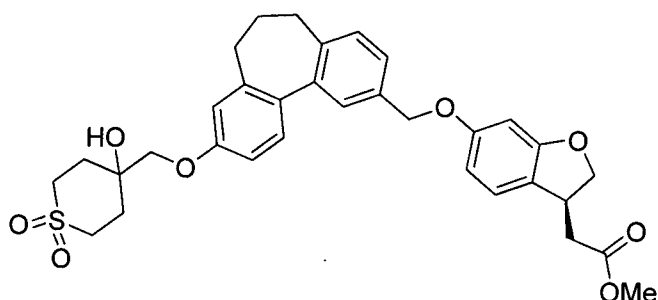
<65-3> 4-하이드록시-4-(((10-(하이드록시메틸)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-3-일)옥시)메틸)테트라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <65-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 256 mg, 94% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 - 7.20 (m, 4H), 6.87 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.74 (d, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.58 - 3.41 (m, 2H), 3.03 - 2.87 (m, 2H), 2.55 - 2.40 (m, 5H), 2.35 - 2.11 (m, 6H), 1.67 (t, 1H).

- 5 <65-4> (S)-메틸 2-(6-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

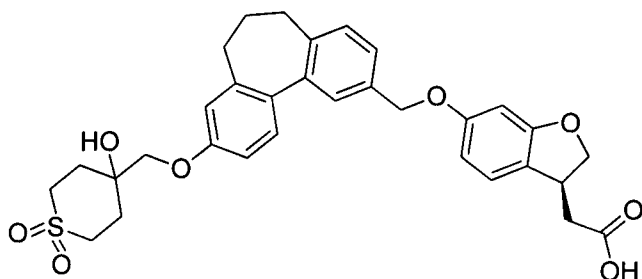


- 10 <1-10>에 기재된 과정에 따라, <65-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 103 mg, 88% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 - 7.28 (m, 3H), 7.24 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.56 - 6.44 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.27 (dd, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.59 - 3.40 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.76 (dd, 1H), 2.64 - 2.39 (m, 6H), 2.36 - 2.09 (m, 6H).

15

- <65-5> (S)-2-(6-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



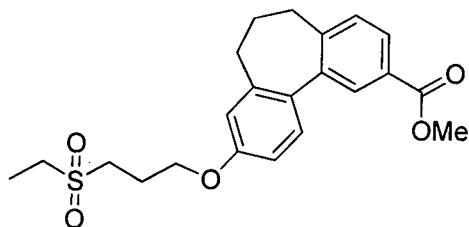
- 20 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <65-4>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 57 mg, 57% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 577 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 - 7.20 (m, 4H), 7.07 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.57 - 6.46 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.30 (dd, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.59 - 3.42 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.82 (dd, 1H), 2.63 (dd, 1H), 2.49 (m, 4H), 2.35 - 2.12 (m, 6H).

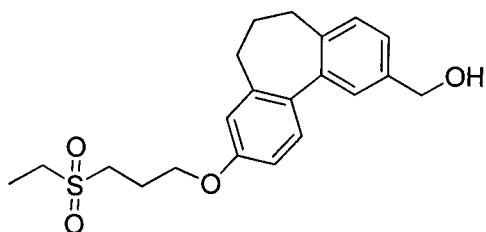
5 **실시예 66: (S)-2-(6-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조**

<66-1> 메틸 9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-2-카복실레이트의 제조



10 <5-7>에서 수득한 화합물(240 mg, 0.89 mmol)을 DMF(5 mL)에 용해시키고, 여기에 1-클로로-3-(에틸설포닐)프로판 (306 mg, 1.79 mmol) 및 K_2CO_3 (371 mg, 2.68 mmol)을 첨가하고 90°C 에서 3 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc 와 물로 희석한 후 추출하였다. 수층을 EtOAc 로 1 회 더 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 및 감압 농축한 후 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 390 mg, 108% 수율)을 수득하여 다음 반응에 사용하였다.

20 <66-2> (9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-2-일)메탄올의 제조

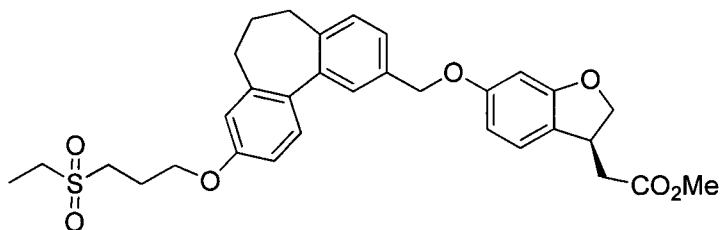


<1-9>에 기재된 과정에 따라, <66-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 275 mg, 82% 수율)을 수득하였다.

25 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.73 (d, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.49 (t, 2H), 2.46 (t,

2H), 2.39 - 2.35 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.65 (t, 1H), 1.45 (t, 3H).

<66-3> (S)-메틸 2-(6-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아
눌렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조

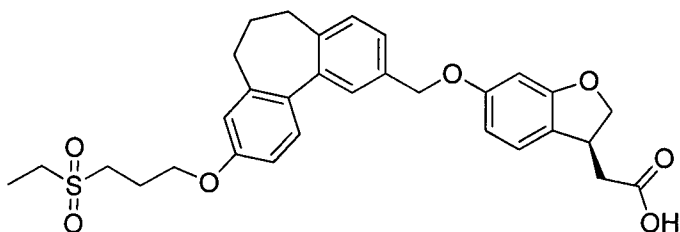


5

<1-10>에 기재된 과정에 따라, <66-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발
포체, 92 mg, 68% 수율)을 수득하여 다음 반응에 사용하였다.

<66-4> (S)-2-(6-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-2-
일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

10



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <66-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발
포체, 41 mg, 45% 수율)을 수득하였다.

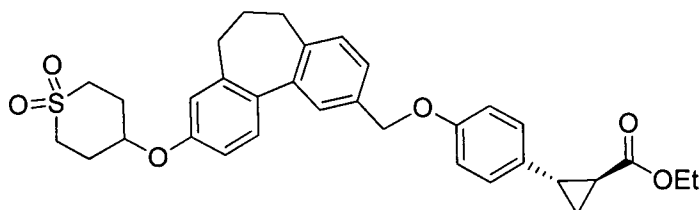
MS m/z 549 [M-H]⁻.

15 ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.52 (dd, 2H), 6.49 (d, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.29 (dd, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.82 (dd, 1H), 2.63 (dd, 1H), 2.48 (m, 4H), 2.39 - 2.34 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.45 (t, 3H).

20 실시예 67: (1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥
시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산
의 제조

<67-1> (1S,2S)-에틸 2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥

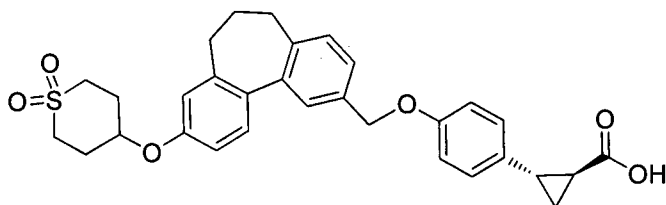
시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



5 <2-16>에 기재된 과정에 따라, <64-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(황색 오일, 106.3 mg, 68% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (s, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.94 - 6.81 (m, 4H), 5.07 (s, 2H), 4.71 (br s, 1H), 4.17 (q, 2H), 3.54 - 3.35 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.58 - 2.26 (m, 9H), 2.19 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.58 - 1.50 (m, 1H), 1.33 - 1.17 (m, 4H).

10 <67-2> (1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



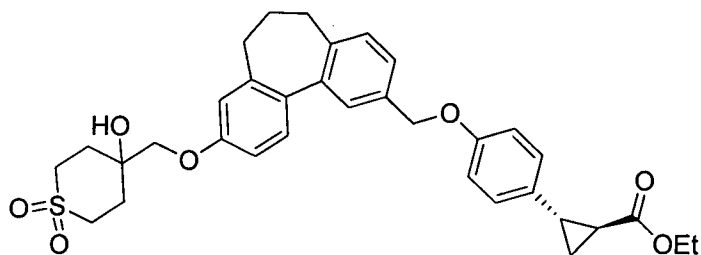
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <67-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 55.8 mg, 58% 수율)을 수득하였다.

15 MS m/z 531 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 - 7.21 (m, 4H), 7.05 (d, 2H), 6.97 - 6.81 (m, 4H), 5.07 (s, 2H), 4.71 (br s, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.66 - 2.31 (m, 9H), 2.19 (m, 2H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.63 (dd, 1H), 1.42 - 1.30 (m, 1H).

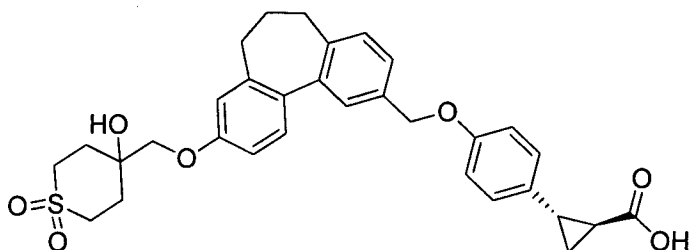
20 **실시예 68: (1S,2S)-2-(4-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조**

25 <68-1> (1S,2S)-에틸 2-(4-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판

카복실레이트의 제조

<2-16>에 기재된 과정에 따라, <65-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 99 mg, 84% 수율)을 수득하였다.

- 5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 - 7.28 (m, 3H), 7.24 (d, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 2H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 6.87 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.14 (q, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.63 - 3.38 (m, 2H), 3.07 - 2.85 (m, 2H), 2.60 - 2.38 (m, 6H), 2.39 - 2.10 (m, 6H), 1.82 (m, 1H), 1.67 - 1.51 (m, 2H), 1.33 - 1.20 (m, 4H).
- 10 <68-2> (1S,2S)-2-(4-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



- <1-11>에 기재된 과정에 따라, <68-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 67 mg, 71% 수율)을 수득하였다.
- 15

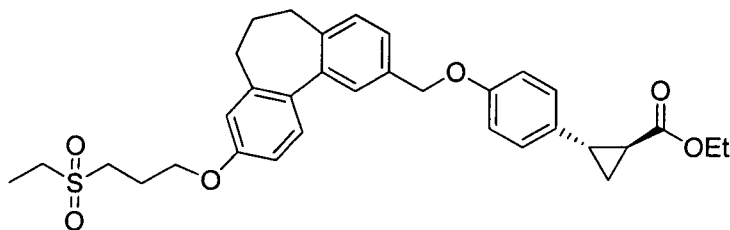
MS m/z 561 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 - 7.29 (m, 3H), 7.26 (d, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 6.87 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.58 - 3.40 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.63 - 2.41 (m, 5H), 2.36 - 2.11 (m, 6H), 1.83 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.36 (m, 1H).

20

실시에 69: (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

<69-1> (1S,2S)-에틸 2-(4-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조

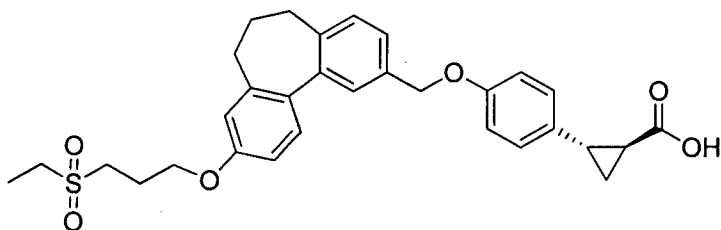


<2-16>에 기재된 과정에 따라, <66-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 108 mg, 80% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.16 (m, 4H), 3.22 (m, 2H), 3.06 (q, 2H), 2.47 (m, 4H), 2.37 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.45 (t, 2H), 1.27 (t, 2H), 1.26 (m, 1H)

10

<69-2> (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <69-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 79 mg, 76% 수율)을 수득하였다.

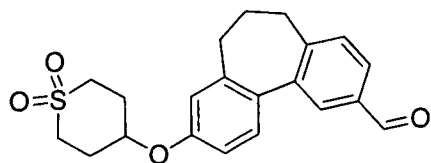
MS m/z 533 $[\text{M}-\text{H}]^-$

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.57 - 2.54 (m, 1H), 2.50 - 2.44 (m, 4H), 2.37 - 2.34 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.44 (t, 3H), 1.36 - 1.33 (m, 1H)

20

실시예 70: (1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

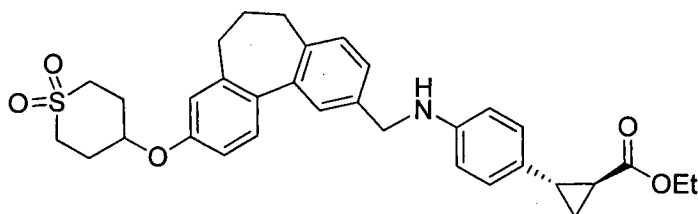
<70-1> 9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카브알데하이드의 제조



5 <3-3>에 기재된 과정에 따라, <64-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 55.4 mg, 50% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.05 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.66 - 2.32 (m, 8H), 2.23 (m, 2H).

10 <70-2> (1S,2S)-에틸 2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조

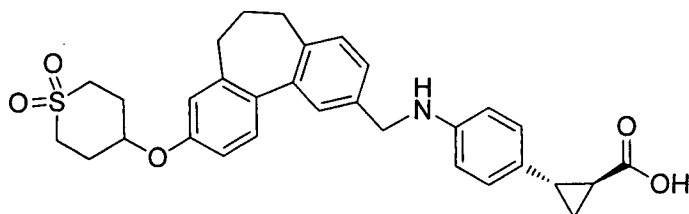


15 <3-4>에 기재된 과정에 따라, <70-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 109.6 mg, 98% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 - 7.23 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.87 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.58 (d, 2H), 4.70 (br s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.14 (q, 2H), 4.03 (br s, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.59 - 2.31 (m, 9H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.55 - 1.46 (m, 1H), 1.31 - 1.16 (m, 4H).

20

<70-3> (1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



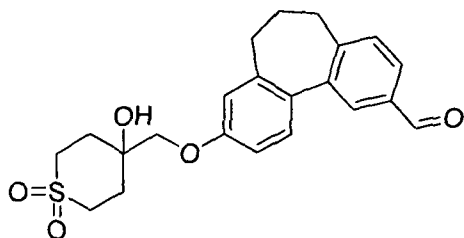
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <70-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 92.2 mg, 84.5% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 530 [M-H]⁻.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 - 7.24 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.87 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.59 (d, 2H), 4.70 (br s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.53 - 3.37 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.58 - 2.31 (m, 9H), 2.17 (m, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.33 (m, 1H).

실시예 71: (1S,2S)-2-(4-(((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

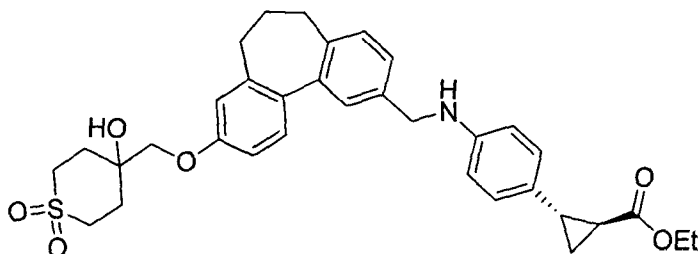
<71-1> 9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카브알데하이드의 제조



<3-3>에 기재된 과정에 따라, <65-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 83 mg, 92% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.04 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.57 (t, 2H), 2.47 (t, 2H), 2.36 - 2.15 (m, 6H).

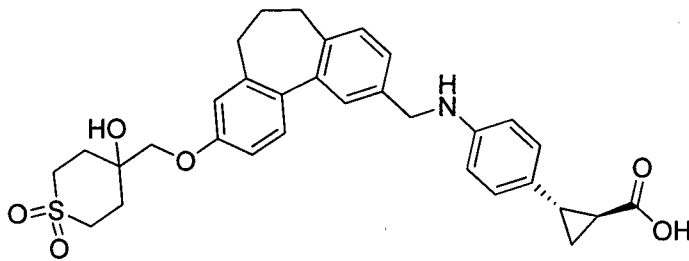
<71-2> (1S,2S)-에틸 2-(4-(((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<3-4>에 기재된 과정에 따라, <71-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 100 mg, 82% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 - 7.16 (m, 4H), 6.99 - 6.90 (m, 2H), 6.86 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.63 - 6.53 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.14 (q, 2H), 4.02 (br s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.60 - 3.40 (m, 2H), 3.03 - 2.87 (m, 2H), 2.55 - 2.38 (m, 6H), 2.36 - 2.11 (m, 6H), 2.05 (s, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 1H), 1.55 - 1.44 (m, 1H), 1.34 - 1.18 (m, 4H).

<71-3> (1S,2S)-2-(4-(((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판 카복실산의 제조



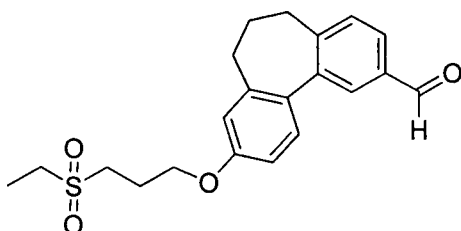
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <71-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 68 mg, 71% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 560 [M-H]⁻.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 - 7.23 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.86 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.59 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.91 (d, 2H), 3.62 - 3.38 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.61 - 2.38 (m, 5H), 2.36 - 2.09 (m, 6H), 1.78 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.39 - 1.28 (m, 1H).

실시예 72: (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

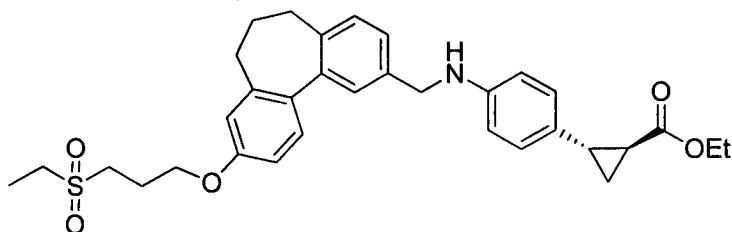
<72-1> 9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카브알데하이드의 제조



<3-3>에 기재된 과정에 따라, <66-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 82 mg, 91% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.05 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.06 (q, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.47 (t, 2H), 2.42 - 2.34 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.45 (t, 3H).

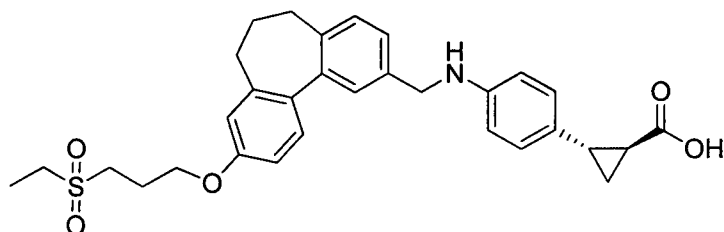
<72-2> (1S,2S)-에틸 2-(4-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<3-4>에 기재된 과정에 따라, <72-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 122 mg, 100% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.58 (d, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.15 (q, 2H), 3.22 (dd, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.46 (m, 4H), 2.36 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.81 - 1.75 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.45 (t, 3H), 1.27 (t, 3H), 1.23 (m, 1H).

<72-3> (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



<3-5>에 기재된 과정에 따라, <72-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 105 mg, 91% 수율)을 수득하였다.

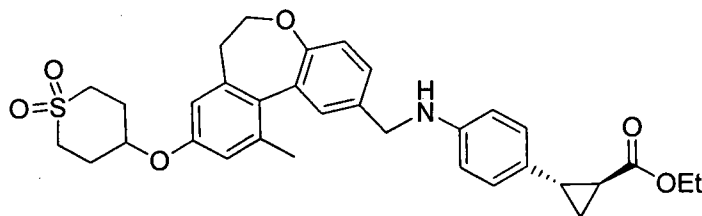
MS m/z 532 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.82 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.58 (d, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.21 (dd, 2H), 3.04 (q,

2H), 2.51 - 2.49 (m, 1H), 2.46 (m, 4H), 2.37 - 2.33 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.43 (t, 3H), 1.34 - 1.30 (m, 1H).

실시예 73: (1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

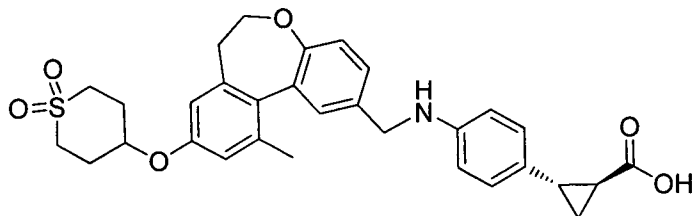
<73-1> (1S,2S)-에틸 2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<3-4>에 기재된 과정에 따라, <52-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 54.6 mg, 95% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.57 (d, 2H), 4.69 (br s, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.15 (q, 2H), 4.05 (br s, 1H), 3.43 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.89 - 2.73 (m, 1H), 2.58 - 2.30 (m, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.55 - 1.47 (m, 1H), 1.32 - 1.17 (m, 4H).

<73-2> (1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



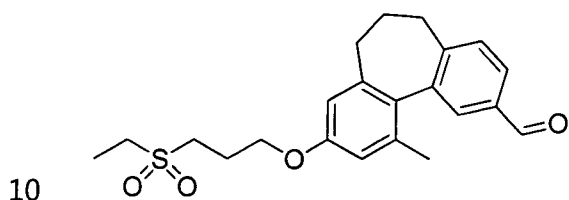
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <73-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 45.2 mg, 87% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 570 [M+Na]⁺.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.57 (d, 2H), 4.69 (br s, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.58 - 2.30 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.33 (m, 1H).

5 **실시예 74: (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조**

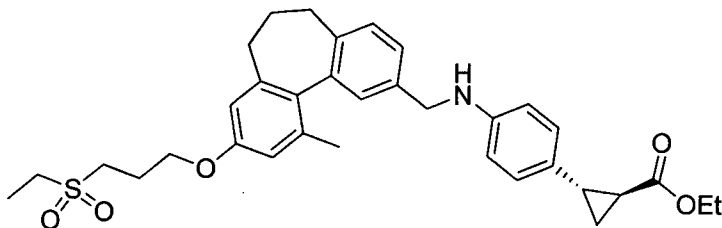
<74-1> 9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카르보알데하이드의 제조



<3-3>에 기재된 과정에 따라, <57-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 124 mg, ~100% 수율)을 수득하였다.

15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.02 (s, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.31 - 3.16 (m, 2H), 3.07 (q, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.53 - 1.96 (m, 10H), 1.45 (t, 3H).

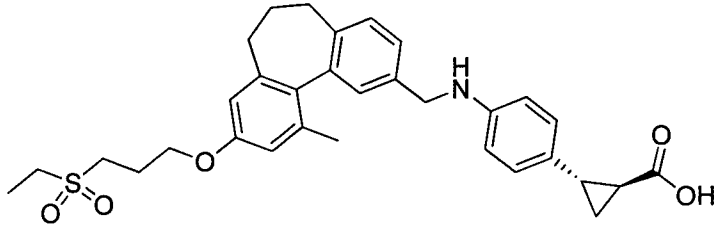
<74-2> (1S,2S)-에틸 2-(4-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



20 <3-4>에 기재된 과정에 따라, <74-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 142 mg, 77% 수율)을 수득하였다.

25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 - 7.15 (m, 3H), 6.96 - 6.85 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.60 - 6.49 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.20 - 4.00 (m, 5H), 3.27 - 3.15 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.55 - 2.14 (m, 9H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.44 (t, 3H), 1.32 - 1.15 (m, 4H).

<74-3> (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



- 5 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <74-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 125 mg, 93% 수율)을 수득하였다.

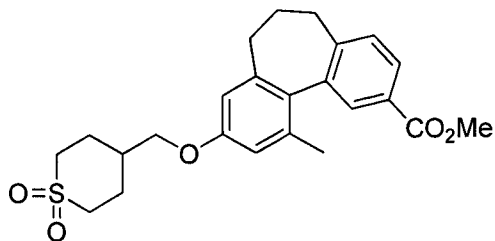
MS m/z 546 [M-H]⁻.

- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 - 7.15 (m, 3H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.60 - 6.51 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.26 - 3.15 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.56 - 2.21 (m, 7H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (m, 3H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.44 (t, 3H), 1.37 - 1.29 (m, 1H).
- 10

실시에 75: (1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

15

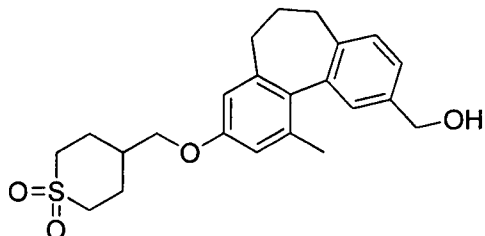
<75-1> 메틸 9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카복실레이트의 제조



- 20 <47-1>에 기재된 과정에 따라, <7-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물 (무색 오일, 143 mg, 94% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 5H), 3.23 - 2.97 (m, 4H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.52 - 2.16 (m, 8H), 2.14 - 1.97 (m, 5H).

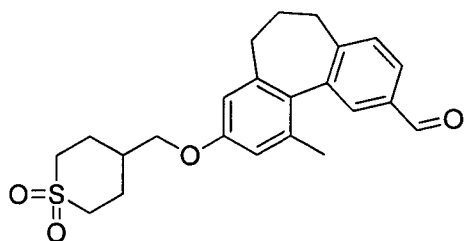
<75-2> 4-(((10-(하이드록시메틸)-1-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-3-일)옥시)메틸)테트라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드의 제조



- 5 <1-9>에 기재된 과정에 따라, <75-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 121 mg, 91% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28 - 7.20 (m, 3H), 6.72 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.71 (d, 2H), 3.90 (d, 2H), 3.22 - 2.94 (m, 4H), 2.58 - 2.19 (m, 9H), 2.15 - 1.93 (m, 5H), 1.68 (t, 1H).

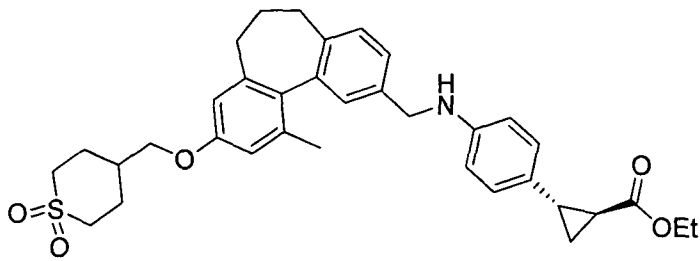
10 <75-3> 9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카르보알데하이드의 제조



<3-3>에 기재된 과정에 따라, <75-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 100 mg, 83% 수율)을 수득하였다.

- 15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.02 (s, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.25 - 2.93 (m, 4H), 2.61 (m, 1H), 2.55 - 2.16 (m, 8H), 2.16 - 2.00 (m, 5H).

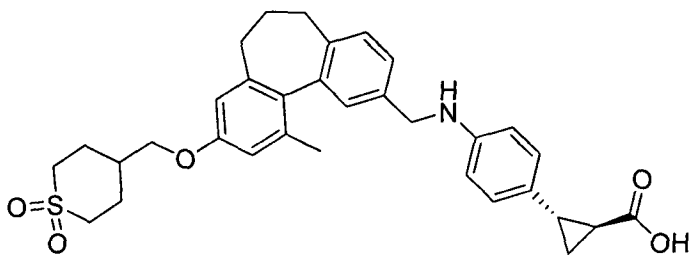
20 <75-4> (1S,2S)-에틸 2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<3-4>에 기재된 과정에 따라, <75-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 130 mg, 88% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 - 7.16 (m, 3H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.59 - 6.51 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.14 (q, 2H), 4.03 (br s, 1H), 3.89 (d, 2H), 3.20 - 2.95 (m, 4H), 2.56 - 2.22 (m, 7H), 2.20 (s, 3H), 2.12 - 1.95 (m, 5H), 1.76 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.30 - 1.18 (m, 4H).

10 <75-5> (1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



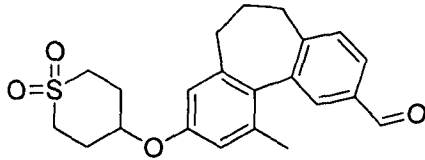
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <75-4>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(노란색 발포체, 99 mg, 80% 수율)을 수득하였다.

15 MS m/z 558 [M-H]⁻.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 - 7.15 (m, 3H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.60 - 6.50 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.89 (d, 2H), 3.20 - 2.95 (m, 4H), 2.59 - 2.21 (m, 7H), 2.19 (s, 3H), 2.10 - 1.95 (m, 5H), 1.75 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.39 - 1.30 (m, 1H).

20 실시예 76: (1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

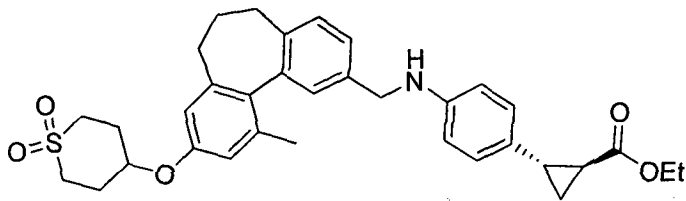
<76-1> 9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카브알데하이드의 제조



<3-3>에 기재된 과정에 따라, <55-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 112 mg, 96% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.02 (s, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.46 (t, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.68 - 2.34 (m, 7H), 2.31 (s, 3H), 2.29 - 2.00 (m, 3H).

10 <76-2> (1S,2S)-에틸 2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조

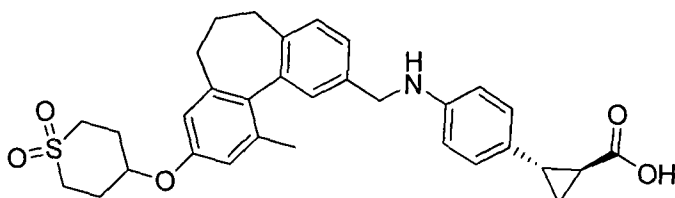


<3-4>에 기재된 과정에 따라, <76-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 139 mg, 83% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.26 - 7.15 (m, 3H), 6.98 - 6.87 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.61 - 6.50 (m, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.14 (q, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.45 (t, 2H), 3.04 - 2.84 (m, 2H), 2.59 - 2.13 (m, 12H), 2.05 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.32 - 1.17 (m, 4H).

20

<76-3> (1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



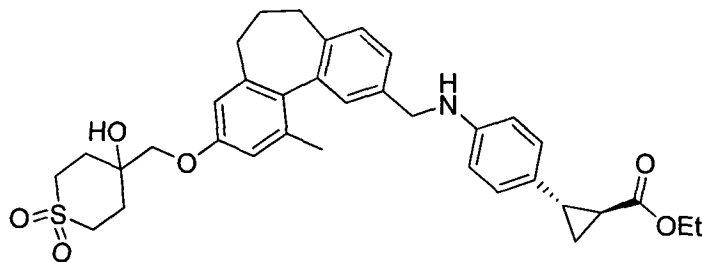
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <76-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 120 mg, 91% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 544 [M-H]⁻.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 - 7.17(m, 3H), 6.98 - 6.84 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.60 - 6.48 (m, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.04 - 2.84 (m, 2H), 2.55 - 2.20 (m, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.85 - 1.68 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.39 - 1.29 (m, 1H).

실시에 77: (1S,2S)-2-(4-(((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

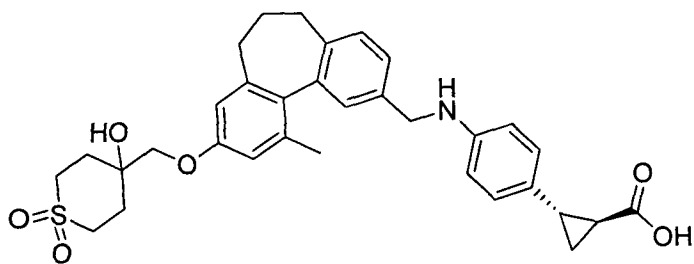
<77-1> (1S,2S)-에틸 2-(4-(((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<3-4>에 기재된 과정에 따라, <63-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 76 mg, 90% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 - 7.17 (m, 3H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.59 - 6.50 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.15 (q, 2H), 4.05 (br s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.61 - 3.39 (m, 2H), 3.03 - 2.85 (m, 2H), 2.58 - 2.13 (m, 12H), 2.02 (m, 2H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.35 - 1.17 (m, 4H).

<77-2> (1S,2S)-2-(4-(((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



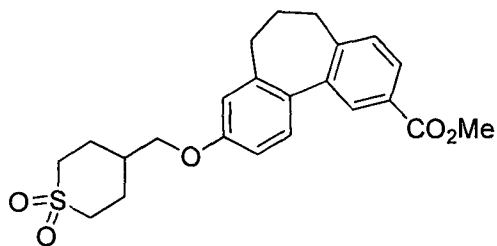
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <77-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(노란색 발포체, 48 mg, 66% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 574 [M-H]⁻.

- 5 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 - 7.17 (m, 3H), 6.92 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.60 - 6.51 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.57 - 3.38 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.58 - 2.21 (m, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.39 - 1.29 (m, 1H).

10 실시예 78: (1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

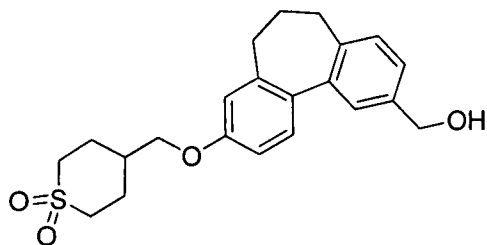
<78-1> 메틸 9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카복실레이트의 제조



<47-1>에 기재된 과정에 따라, <5-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 130.4 mg, 105% 수율)을 수득하였다.

- 15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 3.93 (s, 5H), 3.26 - 2.96 (m, 4H), 2.55 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.27 - 2.14 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 3H).

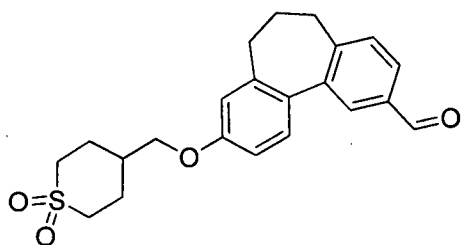
20 <78-2> 4-(((10-(하이드록시메틸)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-3-일)옥시)메틸)테트라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <78-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 70.7 mg, 68% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 - 7.19 (m, 3H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.74 (d, 2H), 3.92 (d, 2H), 3.26 - 2.92 (m, 4H), 2.48 (m, 4H), 2.33 (m, 2H), 2.24 - 1.96 (m, 5H), 1.68 (t, 1H).

<78-3> 9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카브알데하이드의 제조

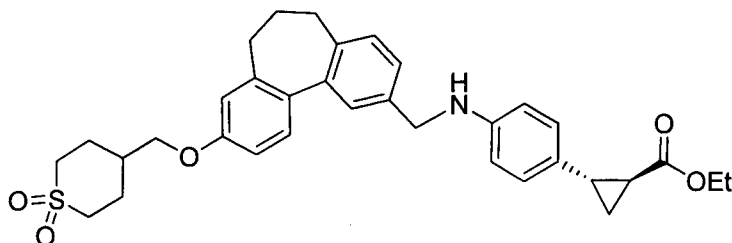


10 <3-3>에 기재된 과정에 따라, <78-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 95.8 mg, 89% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.05 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 3.93 (d, 2H), 3.24 - 2.95 (m, 4H), 2.58 (t, 2H), 2.48 (t, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.15 - 1.96 (m, 3H).

15

<78-4> (1S,2S)-에틸 2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조

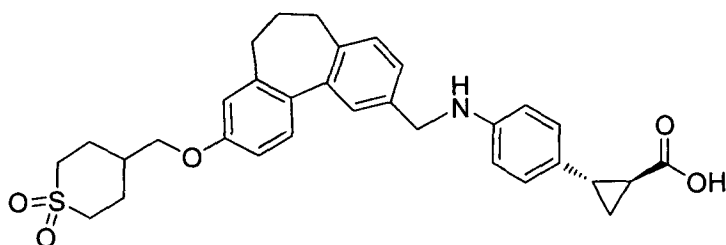


20 <3-4>에 기재된 과정에 따라, <78-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발

포체, 124.8 mg, 87% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 - 7.22 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.59 (d, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.14 (q, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.20 - 2.98 (m, 4H), 2.54 - 2.38 (m, 5H), 2.31 (m, 2H), 2.23 - 2.12 (m, 2H), 2.13 - 1.96 (m, 3H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.33 - 1.17 (m, 4H).

<78-5> (1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



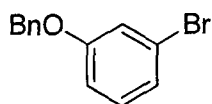
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <78-4>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 129.3 mg, 108% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 544 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 - 7.17 (m, 4H), 6.94 (d, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.60 (d, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.91 (d, 2H), 3.21 - 2.96 (m, 4H), 2.57 - 2.39 (m, 5H), 2.30 (m, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.33 (m, 1H).

실시예 79: 2-((S)-6-(((R)-6-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

<79-1> 1-(벤질옥시)-3-브로모벤젠의 제조

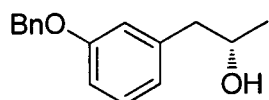


3-브로모페놀(3 g, 17.34 mmol)의 아세톤(100 mL) 용액에 벤질 브로마이드(2.2 mL, 19.07 mmol)와 K_2CO_3 (7.0 g, 52.02 mmol)을 첨가하고 혼합물을 15 시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 상온으로 식힌 후 여과하고 아세톤으로 씻어주었다. 여과 액을 농축한 후 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 고체, 5.1 g, 100% 수율)을 수

득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50 - 7.30 (m, 5H), 7.20 - 7.01 (m, 3H), 6.98 - 6.80 (m, 1H), 5.05 (s, 2H).

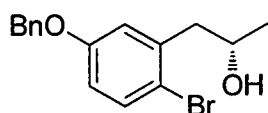
5 <79-2> (S)-1-(3-(벤질옥시)페닐)프로판-2-올의 제조



10 <79-1>에서 수득한 화합물(3.37 g, 12.8 mmol)의 THF(100 mL) 용액을 -78°C 로 냉각한 후 n-BuLi(1.6M 헥센 용액, 8.4 mL, 13.44 mmol)을 천천히 첨가하고 20 분간 교반하였다. 반응 혼합물에 (S)-(-)프로필렌옥사이드(985 L, 14.08 mmol)와 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2.3 mL, 19.2 mmol)을 첨가하고 같은 온도에서 1.5 시간 동안 교반하였다. NH_4Cl 포화 수용액을 넣고 서서히 상온으로 올린 후 반응 혼합물을 EtOAc 로 2 회 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고 농축한 후 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 2.3 g, 74.6% 수율)을 수득하였다.

15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 - 7.29 (m, 5H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 6.91 - 6.75 (m, 3H), 5.06 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 2.77 (dd, 1H), 2.66 (dd, 1H), 1.51 (d, 1H), 1.24 (d, 3H).

<79-3> (S)-1-(5-(벤질옥시)-2-브로모페닐)프로판-2-올의 제조

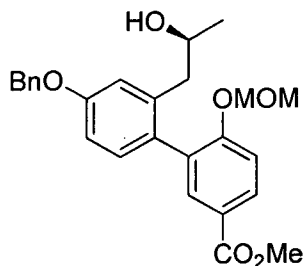


20 <79-2>에서 수득한 화합물(2.2 g, 9.07 mmol)의 아세토나이트릴(90 mL) 용액을 0°C 로 냉각한 후 NBS(1.6 g, 9.07 mmol)를 첨가하고 4 시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축한 후 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 고체, 2.48 g, 85.1% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.49 - 7.28 (m, 5H), 6.90 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.12 (m, 1H), 2.92 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H), 1.47 (d, 1H), 1.27 (d, 3H).

25

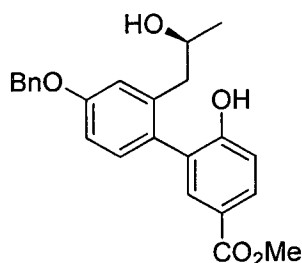
<79-4> (S)-메틸 4'-(벤질옥시)-2'-(2-하이드록시프로필)-6-(메톡시메톡시)-[1,1'-바이페닐]-3-카복실레이트의 제조



<79-3>에서 수득한 화합물(2.00 g, 6.22 mmol)의 1,4-디옥산(50 mL) 용액에 메틸 4-(메톡시메톡시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보란-2-일)벤조에이트(1.67 g, 5.18 mmol), Pd(dppf)Cl₂(211 mg, 0.259 mmol), K₂CO₃(2.15 g, 15.4 mmol)을 첨가하고 90°C 에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 셀라이트로 여과하고 에틸 아세테이트(EA)로 씻어주었다. 여과액을 농축한 후 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(갈색 오일, 1.84 g, 81.7% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (dd, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50 - 7.30 (m, 5H), 7.23 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 5.22 - 5.04 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (br s, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.74 - 2.48 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.03 (d, 3H).

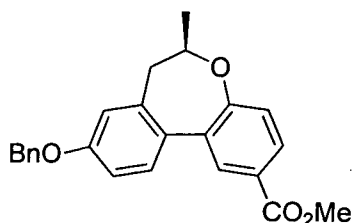
<79-5> (S)-메틸 4'-(벤질옥시)-6-하이드록시-2'-(2-하이드록시프로필)-[1,1'-바이페닐]-3-카복실레이트의 제조



<79-4>에서 수득한 화합물(268 mg, 0.614 mmol)의 MeOH(6 mL) 용액에 p-TsOH·H₂O(350 mg, 1.84 mmol)을 첨가하고 50°C 에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 상온으로 식힌 후 증류수로 묽히고 NaHCO₃ 포화 수용액으로 중화하였다. 수층을 CH₂Cl₂ 로 2 회 추출하고 유기층을 모아 MgSO₄ 로 건조시키고 농축한 후 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(노란색 오일, 225 mg, 93.3% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (dd, 1H), 7.86 - 7.74 (m, 1H), 7.50 - 7.30 (m, 5H), 7.14 (d, 1H), 7.06 - 6.93 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.74 - 2.42 (m, 4H), 1.20 (d, 3H).

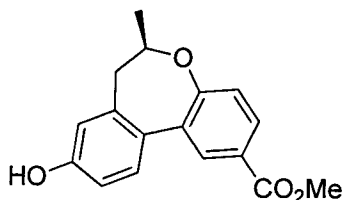
<79-6> (R)-메틸 9-(벤질옥시)-6-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-카복실레이트의 제조



<79-5>에서 수득한 화합물(225 mg, 0.573 mmol)의 THF(5 mL) 용액에 PBU_3 (0.021 mL, 0.860 mmol), ADD(217 mg, 0.860 mmol)을 넣고 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축한 후 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(얇은 노란색 오일, 150 mg, 69.9% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.52 - 7.30 (m, 6H), 7.12 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.97 - 4.78 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.82 (dd, 1H), 2.52 (dd, 1H), 1.39 (d, 3H).

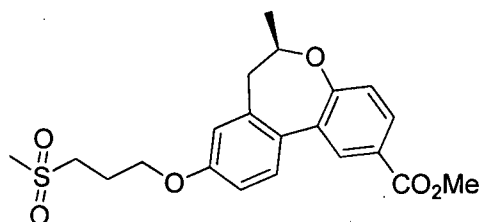
<79-7> (R)-메틸 9-하이드록시-6-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-카복실레이트의 제조



<79-6>에서 수득한 화합물(153 mg, 0.408 mmol)의 MeOH(4 mL) 용액에 Pd-C(30 mg)을 넣고 H_2 기류하에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 셀라이트로 여과하고 EA 로 씻어 주었다. 여과액을 농축한 후 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(노란색 오일, 114 mg, 98.2% 수율)을 수득하였다

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.95 - 4.79 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.80 (dd, 1H), 2.50 (dd, 1H), 1.40 (d, 3H).

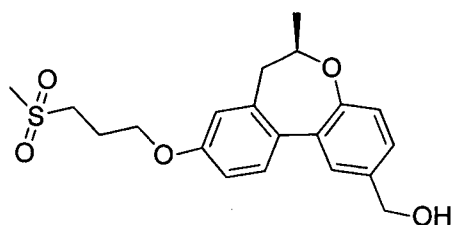
<79-8> (R)-메틸 6-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-카복실레이트의 제조



<1-8>에 기재된 과정에 따라, <79-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 204 mg, 99.0% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.40 - 3.21 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.82 (dd, 1H), 2.52 (dd, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 2H), 1.40 (d, 3H).

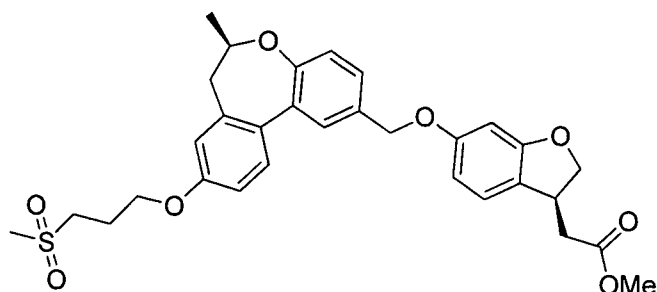
<79-9> (R)-6-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일 메탄올의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <79-8>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(옅은 노란색 오일, 142 mg, 76.3% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 4.73 (d, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.40 - 3.16 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.80 (dd, 1H), 2.49 (dd, 1H), 2.44 - 2.28 (m, 2H), 1.69 (t, 1H), 1.38 (d, 3H).

<79-10> 메틸 2-((S)-6-(((R)-6-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일아세테이트의 제조

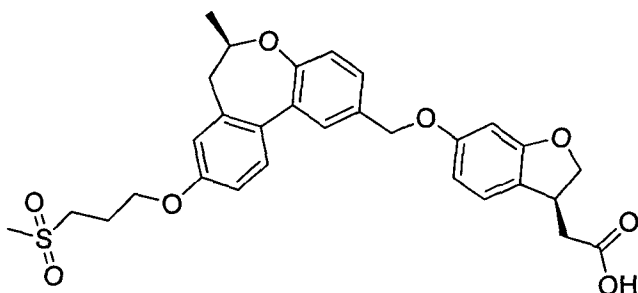


<1-10>에 기재된 과정에 따라, <79-9>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발

포체, 126 mg, 69.2% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45 - 7.30 (m, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 2H), 6.90 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.54 - 6.45 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.89 - 4.71 (m, 3H), 4.27 (dd, 1H), 4.17 (t, 2H), 4.01 - 3.75 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.85 - 2.71 (m, 2H), 2.63 - 2.44 (m, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 2H), 1.38 (d, 3H).

<79-11> 2-((S)-6-(((R)-6-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

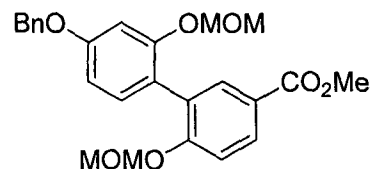


<1-11>에 기재된 과정에 따라, <79-10>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 129 mg, 88.0% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 551 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.16 - 7.01 (m, 2H), 6.90 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.58 - 6.45 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.89 - 4.71 (m, 2H), 4.30 (dd, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.43 - 3.18 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 2.62 (dd, 1H), 2.51 (dd, 1H), 2.45 - 2.28 (m, 2H), 1.38 (d, 3H).

실시예 80: (S)-2-(6-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)디벤조[d,f][1,3]디옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



4-(벤질옥시)-1-브로모-2-(메톡시메톡시)벤젠(문헌[Synthesis, 1999, #6, p.1017-1021]에

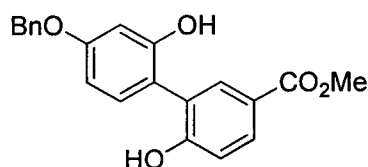
기재된 방법에 따라 제조; 4.82 g, 14.921 mmol)과 <2-6>에서 수득한 화합물(4.37 g, 13.564 mmol)의 1,4-디옥산(70 mL) 용액에 K_2CO_3 (5.62 g, 40.693 mmol)를 넣고 질소로 치환하였다. $Pd(dppf)Cl_2 \cdot MC$ (554 mg, 0.678 mmol)을 넣고 100°C에서 13 시간 동안 교반하였다. 상온으로 식힌 후 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 CH_2Cl_2 으로 씻어주었다.

- 5 여과물을 감압 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(노란색 오일, 2.61 g, 44% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.50 - 7.31 (m, 5H), 7.23 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.88 (d, 3H), 3.39 (d, 3H), 3.34 (d, 3H).

10

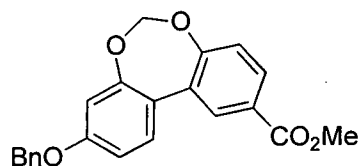
<80-2> 메틸 4'-(벤질옥시)-2',6-디하이드록시-[1,1'-바이페닐]-3-카복실레이트의 제조



<43-3>에 기재된 과정에 따라, <80-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 1.99 g, 95% 수율)을 수득하였다.

- 15 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.49 - 7.31 (m, 5H), 7.17 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.96 (br s, 1H), 5.43 (br s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.89 (d, 2H).

<80-3> 메틸 9-(벤질옥시)디벤조[d,f][1,3]디옥세핀-2-카복실레이트의 제조



20

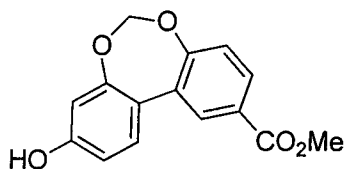
<80-2>에서 수득한 화합물(1.99 g, 5.680 mmol), K_2CO_3 (4.71 g, 34.079 mmol)와 NaI(426 mg, 2.840 mmol)의 DMF(20 mL) 혼합물에 디브로모에탄(1.2 mL, 17.040 mmol)을 넣고 80°C에서 13 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석하고 증류수, NH_4Cl 포화 수용액, 염수로 차례로 씻어주었다. $MgSO_4$ 로 건조한 후 여과물을 감압 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 고체, 1.68 g, 82% 수율)을 수득하였다.

25

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.49 - 7.30 (m, 5H),

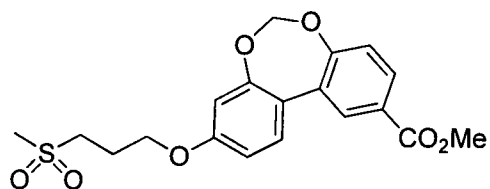
7.12 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

<80-4> 메틸 9-하이드록시디벤조[d,f][1,3]디옥세핀-2-카복실레이트의 제조



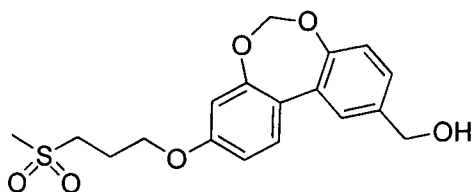
- 5 <80-3>에서 수득한 화합물(1.68 g, 4.636 mmol)의 CH_2Cl_2 (25 mL)와 MeOH(25 mL) 용액에 Pd/C(10 wt% loading dry basis, 340 mg)을 넣고 수소 기류 하에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 농축하였다. CH_2Cl_2 로 희석하여 10 분간 교반하고 여과하였다. 여과한 고체를 진공 건조하여 표제 화합물(흰색 고체, 1.12 g, 89% 수율)을 수득하였다.
- 10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.61 (dd, 1H), 5.56 (d, 2H), 3.94 (d, 3H).

<80-5> 메틸 9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)디벤조[d,f][1,3]디옥세핀-2-카복실레이트의 제조



- 15 <1-8>에 기재된 과정에 따라, <80-4>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 442 mg, ~100% 수율)을 수득하였다.
- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.34 - 3.23 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.46 - 2.29 (m, 2H).
- 20

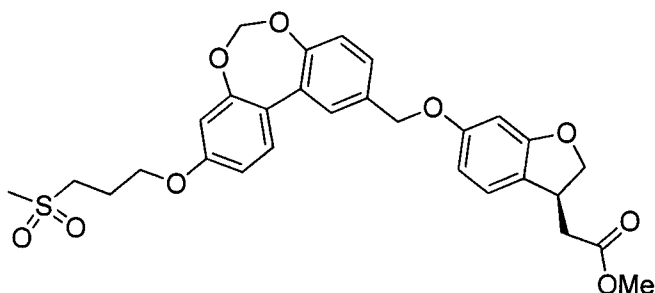
<80-6> (9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)디벤조[d,f][1,3]디옥세핀-2-일)메탄올의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <80-5>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 353 mg, 88% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.72 - 7.60 (m, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.73 (d, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.39 - 3.19 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.45 - 2.30 (m, 2H), 1.68 (t, 1H).

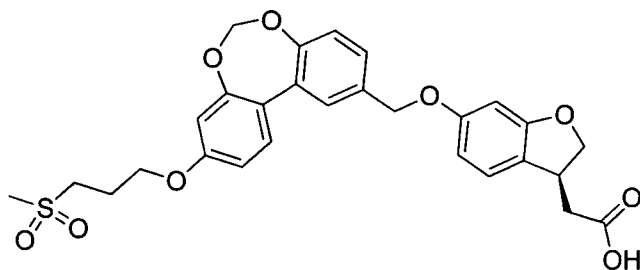
<80-7> (S)-메틸 2-(6-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)디벤조[d,f][1,3]디옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



10 <1-10>에 기재된 과정에 따라, <80-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 137 mg, 87% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.54 - 6.45 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.34 - 4.22 (dd, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.34 - 3.20 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.76 (dd, 1H), 2.57 (dd, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 2H).

<80-8> (S)-2-(6-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)디벤조[d,f][1,3]디옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



20 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <80-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 114 mg, 90% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 539 $[\text{M-H}]^-$.

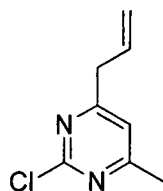
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.57 - 6.43 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.78 (t, 1H), 4.30 (dd, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.34 - 3.19 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.82 (dd, 1H), 2.63 (dd, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 2H).

5

실시에 81: 2-((3S)-6-((1-메틸-3-모르폴리노-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-d]피리미딘-10-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

<81-1> 4-알릴-2-클로로-6-메틸피리미딘의 제조

10



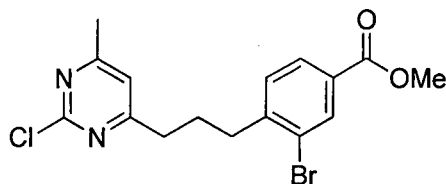
15

2,4-디클로로-6-메틸피리미딘(10 g, 60.350 mmol), 2-알릴-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(11.5 mL, 61.350 mmol), K_3PO_4 (26.0 g, 122.699 mmol), THF(240 mL), 증류수(30 mL)를 교반하면서 수 분간 질소 치환하였다. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2.15 g, 3.067 mmol)를 첨가하고 80°C 에서 17 시간 동안 반응하였다. 반응 혼합물을 상온으로 식히고, EtOAc, 증류수를 가하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 EtOAc 로 한 번 더 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO_4 로 건조한 후, 여과물을 감압 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(노란색 오일, 5.93 g, 57% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.00 (s, 1H), 6.06 - 5.90 (m, 1H), 5.26 - 5.14 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.51 (s, 3H).

20

<81-2> 메틸 3-브로모-4-(3-(2-클로로-6-메틸피리미딘-4-일)프로필)벤조에이트의 제조



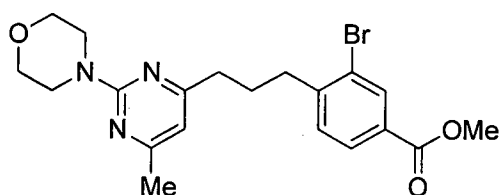
25

<81-1>에서 수득한 화합물(5.02 g, 29.771 mmol), THF(35 mL) 용액에 9-BBN(0.5M THF 용액, 65.5 mL, 32.748 mmol)을 첨가하고 상온에서 2.5 시간 동안 교반하였다. DMF(100 mL), 메틸 3-브로모-4-아이오도벤조에이트(11.17 g, 32.748 mmol), K_2CO_3 (12.34 g, 89.313 mmol)을 넣고 수 분간 질소 치환하였다. $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{MC}$ (1.22 g, 1.489 mmol)를 넣고

100°C에서 16 시간 동안 반응하였다. 상온으로 식힌 반응 혼합물에 증류수, 염수를 넣고 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO₄ 로 건조하였다. 여과물을 감압 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(노란색 오일, 5.38 g, 47% 수율)을 수득하였다.

- 5 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.90 - 2.74 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.17 - 1.99 (m, 2H).

<81-3> 메틸 3-브로모-4-(3-(6-메틸-2-모르폴리노피리미딘-4-일)프로필)벤조에이트의 제조



10

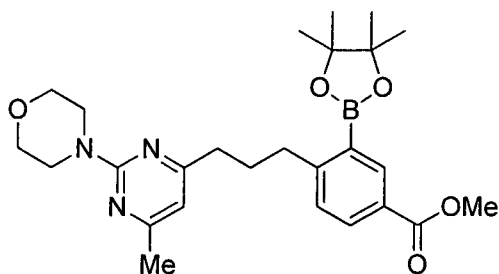
<81-2>에서 수득한 화합물 메틸 3-브로모-4-(3-(2-클로로-6-메틸피리미딘-4-일)프로필)벤조에이트 (500 mg, 1.30 mmol)을 CH₃CN(5 mL)에 용해시키고, 여기에 모르폴린 (228 μL, 2.60 mmol) 및 i-Pr₂NEt(340 μL, 1.95 mmol)을 첨가하고 60°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 모르폴린 (228 μL, 2.60 mmol)을 추가하고, 13 시간 후 모르폴린 (228 μL, 2.60 mmol)을 추가하였다. 3 시간 후 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc 로 희석한 후 염수를 넣어 3 회 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조 및 감압 농축한 후 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 고체, 519.9 mg, 92% 수율)을 수득하였다.

15

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (m, 8H), 2.83 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.03 (m, 2H)

20

<81-4> 메틸 4-(3-(6-메틸-2-모르폴리노피리미딘-4-일)프로필)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보란-2-일)벤조에이트의 제조

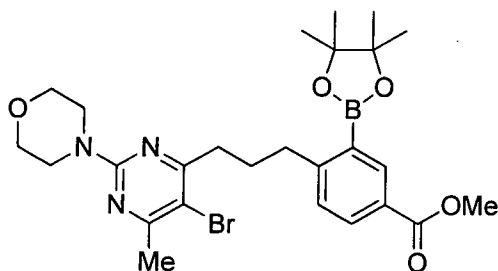


- 25 <5-4>에 기재된 과정에 따라, <81-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(얇은 녹

색 오일, 508.4 mg, 88% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (m, 8H), 2.99 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.35 (s, 12H)

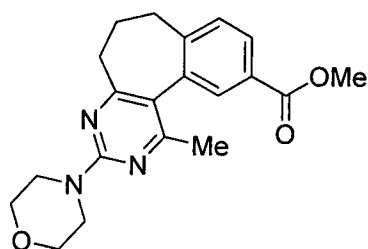
5 <81-5> 메틸 4-(3-(5-브로모-6-메틸-2-모르폴리노피리미딘-4-일)프로필)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보란-2-일)벤조에이트의 제조



<5-5>에 기재된 과정에 따라, <81-4>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 528.2 mg, 89% 수율)을 수득하였다.

10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (m, 8H), 3.03 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.34 (s, 12H)

<81-6> 메틸 1-메틸-3-모르폴리노-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-d]피리미딘-10-카복실레이트의 제조



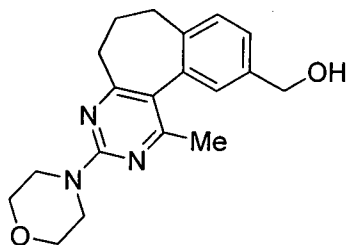
15

<5-6>에 기재된 과정에 따라, <81-5>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 104.8 mg, 32% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (m, 8H), 2.61-2.39 (m, 6H), 2.40 (s, 3H), 1.81 (m, 2H)

20

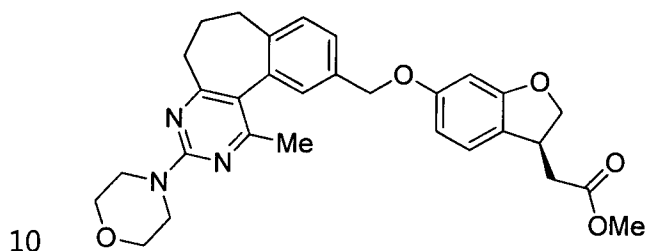
<81-7> (1-메틸-3-모르폴리노-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-d]피리미딘-10-일)메탄올의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <81-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 88.2 mg, 90% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.13 - 7.30 (m, 3H), 4.71 (d, 2H), 3.88 - 3.74 (m, 8H), 2.66 - 2.34 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.25 - 2.01 (m, 2H)

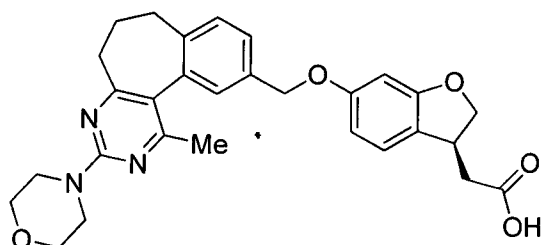
<81-8> 메틸 2-((3S)-6-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



<1-10>에 기재된 과정에 따라, <81-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 84.5 mg, 61% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32 - 7.19 (m, 3H), 7.02 (d, 1H), 6.51 - 6.46 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.26 (dd, 1H), 3.88 - 3.74 (m, 9H), 3.72 (s, 3H), 2.74 (dd, 1H), 2.61 - 2.32 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 2.25 - 2.02 (m, 2H)

<81-9> 2-((3S)-6-((1-메틸-3-모르폴리노-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-d]피리미딘-10-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <81-8>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발

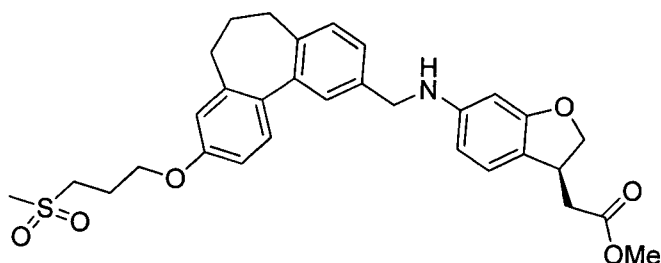
포체, 76.4 mg, 95% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 502 [M+H].

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32 - 7.21 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 6.52 - 6.46 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.28 (dd, 1H), 3.74 - 3.87 (m, 9H), 2.79 (dd, 1H), 2.65 - 2.36 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 2.25 - 2.02 (m, 2H)

실시예 82: (S)-2-(6-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

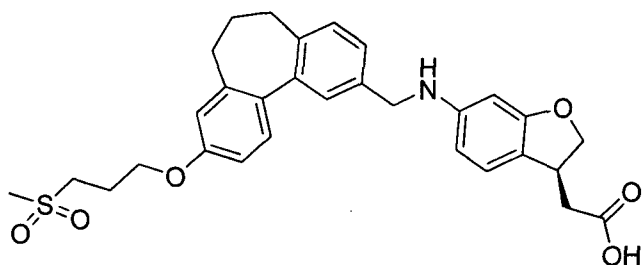
10 <82-1> (S)-메틸 2-(6-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



15 <6-1>에서 수득한 화합물(80 mg, 0.223 mmol)와 (S)-메틸 2-(6-아미노-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트(문헌[WO 2010/143733 A1]에 기재된 방법에 따라 제조; 46 mg, 0.223 mmol)의 CH_2Cl_2 (2 mL) 용액에 AcOH(0.03 mL, 0.446 mmol)을 첨가하고 상온에서 20 분간 교반한 다음, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (95 mg, 0.446 mmol)를 넣고 3.5 시간 더 교반하였다. 반응 혼합물에 증류수를 가해 CH_2Cl_2 로 추출하고, 유기층을 모아 MgSO_4 로 건조하였다. 여과물을 감압 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 124 mg, >100% 수율)을 수득하였다.

20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 - 7.21 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.22 - 6.10 (m, 2H), 4.70 (t, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.26 - 4.00 (m, 4H), 3.76 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.35 - 3.21 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.73 (dd, 1H), 2.59 - 2.42 (m, 5H), 2.42 - 2.30 (m, 2H), 2.18 (m, 2H).

25 <82-2> (S)-2-(6-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



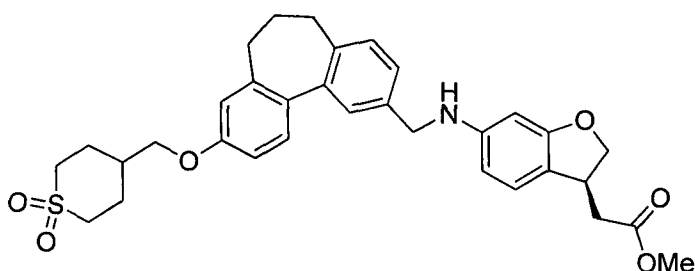
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <82-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(노란색 발포체, 102 mg, 84% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 534 $[M-H]^-$.

- 5 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 - 7.21 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.24 - 6.11 (m, 2H), 4.72 (t, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.24 (dd, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.33 - 3.23 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.79 (dd, 1H), 2.59 (dd, 1H), 2.47 (m, 4H), 2.37 (m, 2H), 2.17 (m, 2H).

- 10 **실시예 83: (S)-2-(6-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조**

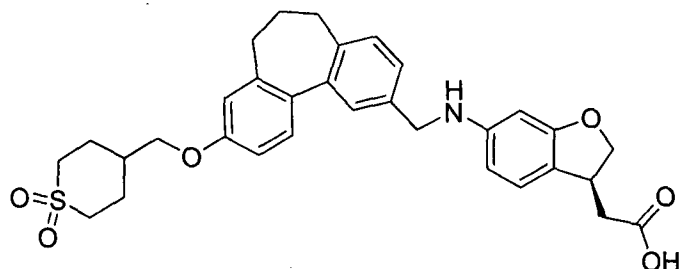
- 15 <83-1> (S)-메틸 2-(6-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



<82-1>에 기재된 과정에 따라, <78-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(미색 발포체, 164.1 mg, 109% 수율)을 수득하였다.

- 20 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.34 - 7.23 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.21 - 6.13 (m, 2H), 4.71 (t, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.22 (dd, 1H), 4.07 (br s, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.21 - 2.96 (m, 4H), 2.73 (dd, 1H), 2.58 - 2.39 (m, 5H), 2.31 (m, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 2.12 - 1.95 (m, 3H).

<83-2> (S)-2-(6-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산
의 제조



5

<1-11>에 기재된 과정에 따라, <83-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(미색 발포체, 154.8 mg, 98% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 562 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.34 - 7.23 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.23 - 6.11 (m, 2H), 4.72 (t, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.24 (dd, 1H), 3.92 (d, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.21 - 2.97 (m, 4H), 2.79 (dd, 1H), 2.59 (dd, 1H), 2.48 (m, 4H), 2.31 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.13 - 1.97 (m, 3H).

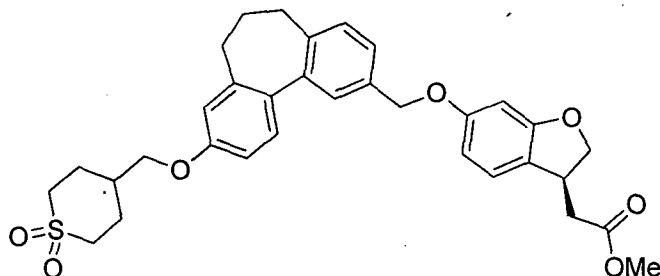
10

실시예 84: (S)-2-(6-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

15

<84-1> (S)-메틸 2-(6-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조

20

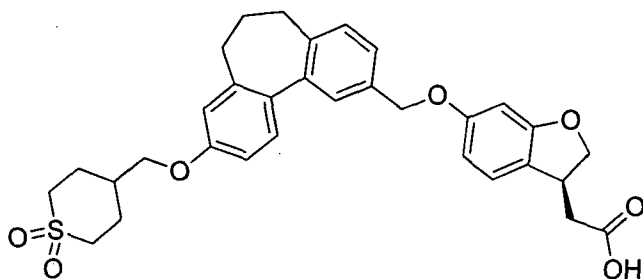


<1-10>에 기재된 과정에 따라, <84-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 190 mg, 104% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 - 7.27 (m, 3H), 7.23 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.54 - 6.43 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.27 (dd, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.24 - 2.93 (m, 4H), 2.76 (dd, 1H), 2.65 - 2.41 (m, 5H), 2.32 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.12 - 1.97 (m, 3H).

5

<84-2> (S)-2-(6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



10 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <84-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 93 mg, 52% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 561 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

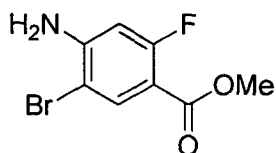
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.37 - 7.22 (m, 4H), 7.11 (d, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.51 - 6.45 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.68 (t, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.93 (d, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.27 - 3.00 (m, 4H), 2.70 (dd, 1H), 2.54 - 2.30 (m, 5H), 2.22 - 2.00 (m, 5H), 1.87 - 1.68 (m, 2H).

15

실시예 85: (S)-2-(6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

20

<85-1> 메틸 4-아미노-5-브로모-2-플루오로벤조에이트의 제조



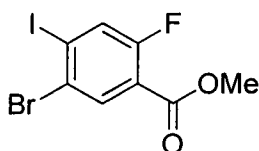
메틸 4-아미노-2-플루오로벤조에이트(문헌[Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2009, vol. 17, p.7042-7051]에 기재된 방법에 따라 제조; 7.93 g, 46.9 mmol)를 CHCl_3 (140 mL)

25 에 용해시키고, 여기에 0°C에서 N-브로모석신이미드 (8.34 g, 46.9 mmol)를 넣고 상온에

서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축한 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 고체, 8.70 g, 75% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.61 (br s, 2H), 3.88 (s, 3H).

5 <85-2> 메틸 5-브로모-2-플루오로-4-아이오도벤조에이트의 제조

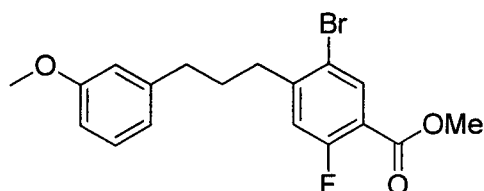


<85-1>에서 수득한 화합물(8.7 g, 35.1 mmol)을 아세톤에 용해시키고, 여기에 0°C에서 6N 염산 수용액(58.5 mL, 351 mmol)을 넣고 5 분간 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 3.5M NaNO_2 수용액(15 mL, 52.6 mmol)을 넣고 60 분간 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 3.5M KI 수용액(20 mL, 70.1 mmol)을 천천히 첨가하고 2 시간 교반하였다. 상기 혼합물을 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 포화 수용액으로 희석시키고, EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 여과 및 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 고체, 8.81 g, 70% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 3.93 (s, 3H).

15

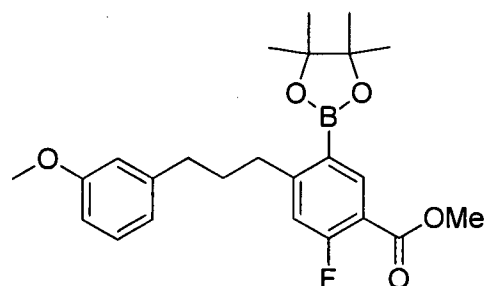
<85-3> 메틸 5-브로모-2-플루오로-4-(3-(3-메톡시페닐)프로필)벤조에이트의 제조



1-알릴-3-메톡시벤젠(문헌[Journal of Organic Chemistry, 2013, vol. 78, p.9772-9780]에 기재된 방법에 따라 제조; 2.44 g, 16.5 mmol)를 THF(19 mL)에 용해시키고, 9-BBN(0.5M THF 용액, 39.5 mL, 19.8 mmol)를 서서히 첨가하고 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 <88-2>에서 수득한 화합물(6.5 g, 18.1 mmol), K_2CO_3 (6.83 g, 49.3 mmol)과 DMF(38mL)를 첨가하고 질소로 치환하였다. 이어서, 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)의 착물(672 mg, 0.823 mmol)을 첨가하고 110°C에서 15 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 상온으로 식히고 NH_4Cl 포화 수용액을 가하고 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후 여과 및 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 3.49 g, 55% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.76 - 6.74 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.76 (dd, 2H), 2.68 (t, 2H), 1.98 - 1.93 (m, 2H).

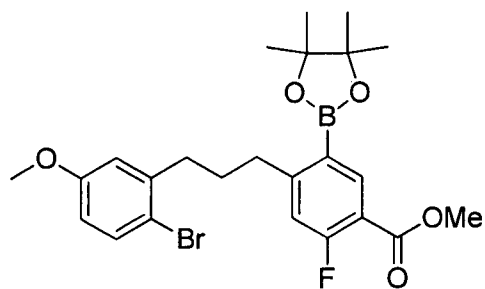
<85-4> 메틸 2-플루오로-4-(3-(3-메톡시페닐)프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보란-2-일)벤조에이트의 제조



<5-4>에 기재된 과정에 따라, <85-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 5.02 g, 77% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.74 - 6.72 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.96 (dd, 2H), 2.65 (t, 2H), 1.89 - 1.86 (m, 2H).

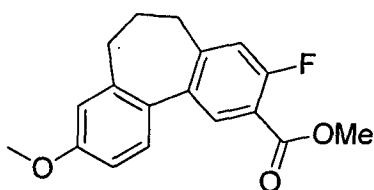
<85-5> 메틸 4-(3-(2-브로모-5-메톡시페닐)프로필)-2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보란-2-일)벤조에이트의 제조



<5-5>에 기재된 과정에 따라, <85-4>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 5.5 g, 93% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.62 (dd, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.00 (dd, 2H), 2.74 (t, 2H), 1.89 - 1.86 (m, 2H).

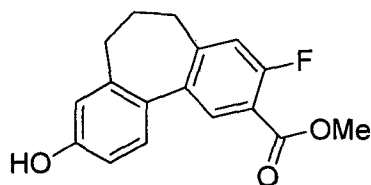
<85-6> 메틸 3-플루오로-9-메톡시-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카복실레이트의 제조



<5-6>에 기재된 과정에 따라, <85-5>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 1.89 g, 58% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.51 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.21 - 2.18 (m, 2H).

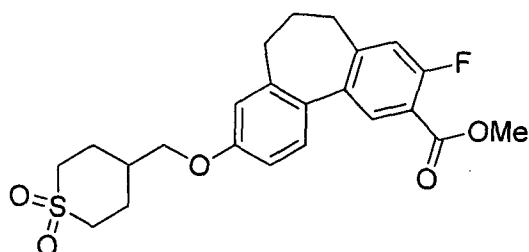
<85-7> 메틸 3-플루오로-9-하이드록시-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-2-카복실레이트의 제조



10 <5-7>에 기재된 과정에 따라, <85-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 1.69 g, 94% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.51 (t, 2H), 2.43 (t, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 2H).

15 <85-8> 메틸 9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-2-카복실레이트의 제조

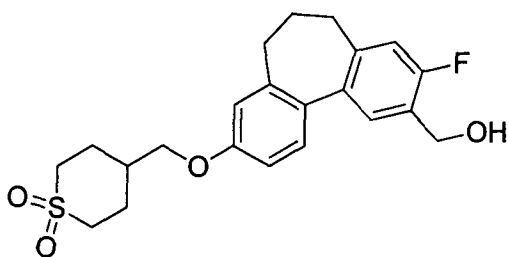


<85-7>에서 수득한 화합물(80 mg, 0.279 mmol)을 DMF(1 mL)에 용해시키고, 여기에 (1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트(문헌 [Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2011, vol. 21, p.1748-1753]에 기재된 방법
20 에 따라 제조; 133 mg, 0.419 mmol) 및 K_2CO_3 (58 mg, 0.419 mmol)을 첨가하고 90°C 에서 15 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc 로 희석한

후 NH_4Cl 포화 수용액 및 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 및 감압 농축한 후 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 118 mg, 98% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (d, 2H), 3.18 - 3.14 (m, 2H), 3.08 - 3.05 (m, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.33 - 2.31 (m, 2H), 2.22 - 2.17 (m, 2H), 2.09 - 2.05 (m, 2H).

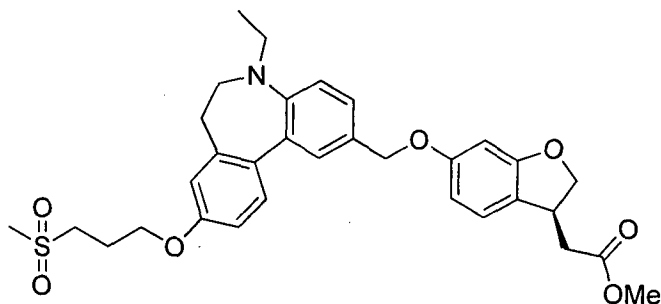
<85-9> 4-(((9-플루오로-10-(하이드록시메틸)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-3-일)옥시)메틸)테트라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <85-8>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 103 mg, 95% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.79 (d, 2H), 3.92 (d, 2H), 3.18-3.13 (m, 2H), 3.08 - 3.03 (m, 2H), 2.48 - 2.44 (m, 4H), 2.34 - 2.30 (m, 2H), 2.19 - 2.14 (m, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.83 (t, 1H).

<85-10> (S)-메틸 2-(6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일아세테이트의 제조



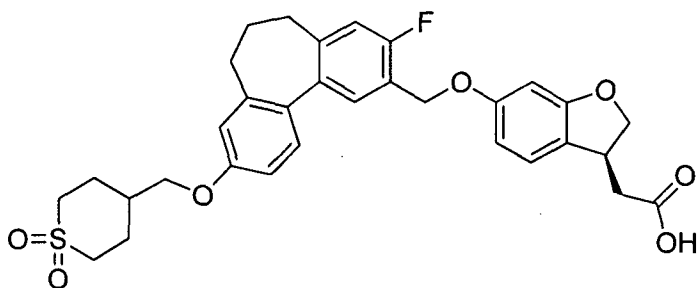
<1-10>에 기재된 과정에 따라, <85-9>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 139 mg, 92% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.83 (dd,

1H), 6.77 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.78 (t, 1H), 4.27 (dd, 1H), 3.90 (d, 2H), 3.83 - 3.80 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.17 - 3.14 (m, 2H), 3.07 - 3.03 (m, 2H), 2.75 (dd, 1H), 2.56 (dd, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 4H), 2.34 - 2.30 (m, 2H), 2.19 - 2.14 (m, 2H), 2.09 - 2.04 (m, 2H).

5

<85-11> (S)-2-(6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



10 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <85-10>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 125 mg, 94% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 580 [M-H]⁻.

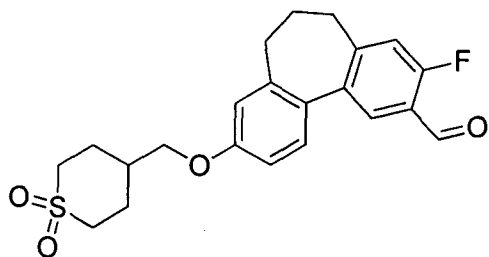
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.29 (dd, 1H), 3.90 (d, 2H), 3.83 - 3.80 (m, 1H), 3.17 - 3.13 (m, 2H), 3.08 - 3.03 (m, 2H), 2.81 (dd, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 4H), 2.34 - 2.30 (m, 2H), 2.19 - 2.15 (m, 2H), 2.09 - 2.04 (m, 2H).

15

실시에 86: 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

20

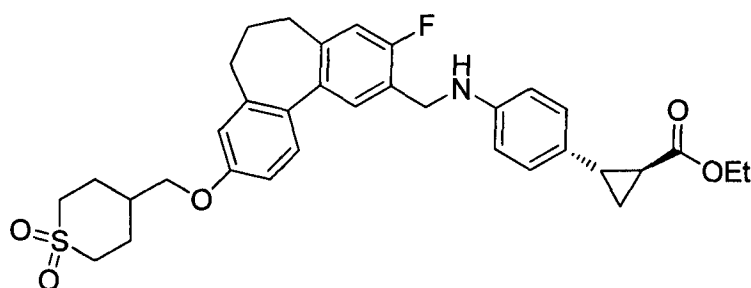
<86-1> 9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카르보알데하이드의 제조



<3-3>에 기재된 과정에 따라, <85-9>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 89 mg, 88% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 10.37 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.79 (d, 2H), 3.90 (d, 2H), 3.17 - 3.13 (m, 2H), 3.08 - 3.03 (m, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.34 - 2.30 (m, 2H), 2.22 - 2.16 (m, 2H), 2.80 - 2.03 (m, 2H), 1.83 (t, 1H).

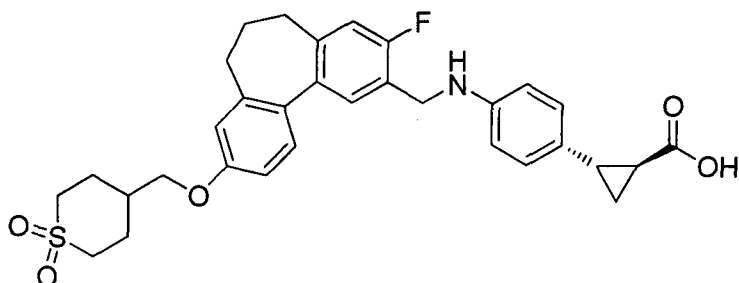
<86-2> (1S,2S)-에틸 2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<3-4>에 기재된 과정에 따라, <86-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 121 mg, 95% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.95-6.92 (m, 3H), 6.81 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.60 (d, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.15 (q, 2H), 4.02 (br s, 1H), 3.89 (d, 2H), 3.17 - 3.13 (m, 2H), 3.07 - 3.03 (m, 2H), 2.46 - 2.41 (m, 4H), 2.33 - 2.29 (m, 2H), 2.18 - 2.15 (m, 2H), 2.08 - 2.04 (m, 2H), 1.79 - 1.76 (m, 1H), 1.53 - 1.49 (m, 1H), 1.28 - 1.24 (m, 4H), 1.23 - 1.21 (m, 1H).

<86-3> 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



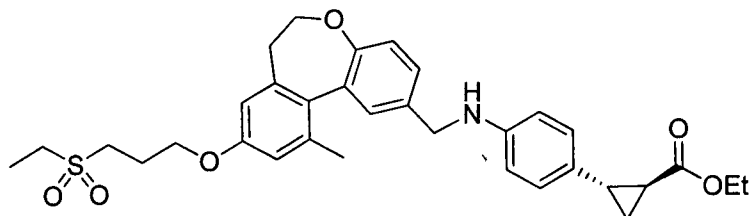
<3-5>에 기재된 과정에 따라, <86-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 98 mg, 86% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 563 [M-H]⁻.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.95 - 6.92 (m, 3H), 6.80 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.59 (d, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.90 (d, 2H), 3.16 - 3.13 (m, 2H), 3.07 - 3.02 (m, 2H), 2.52 - 2.48 (m, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 4H), 2.33 - 2.29 (m, 2H), 2.18 - 2.15 (m, 2H), 2.08 - 2.04 (m, 2H), 1.79 - 1.76 (m, 1H), 1.58 - 1.55 (m, 1H), 1.33 - 1.30 (m, 1H).

실시예 87: (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

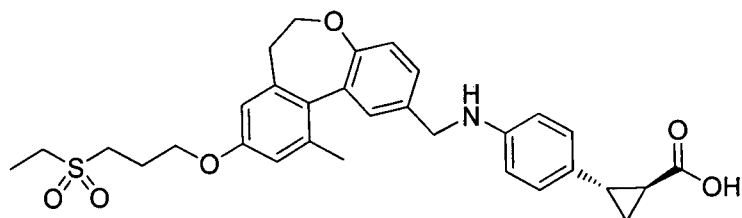
10 <87-1> (1S,2S)-에틸 2-(4-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<3-4>에 기재된 과정에 따라, <53-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 89.6 mg, 103% 수율)을 수득하였다.

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.57 (d, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.22 - 4.07 (m, 4H), 4.03 (br s, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.54 - 2.29 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.44 (t, 3H), 1.32 - 1.17 (m, 4H).

20 <87-2> (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



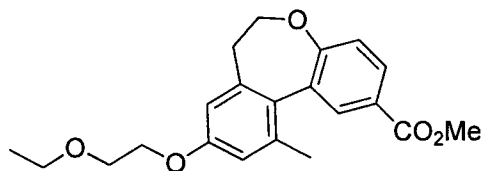
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <87-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 72.8 mg, 88% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 550 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.57 (d, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.28 - 3.14 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.56 - 2.42 (m, 2H), 2.42 - 2.28 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.44 (t, 3H), 1.38 - 1.30 (m, 1H).

실시에 88: 2-((3S)-6-((9-(2-에톡시에톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

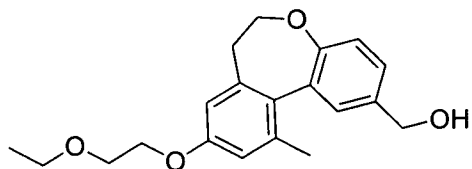
10 **<88-1> 메틸 9-(2-에톡시에톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-카복실레이트의 제조**



<3-1>에 기재된 과정에 따라, <14-5>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물 (노란색 오일, 143 mg, >100% 수율)을 수득하였다.

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.55 - 4.39 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 3.63 (q, 2H), 2.88 - 2.73 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.26 (t, 3H).

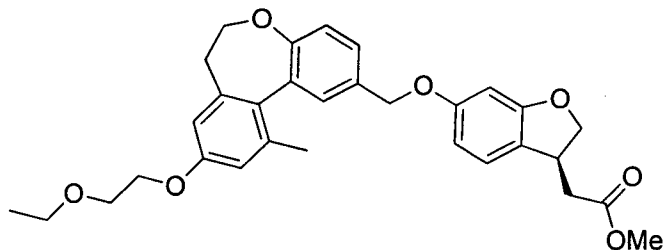
20 **<88-2> (9-(2-에톡시에톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메탄올의 제조**



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <88-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물 (무색 오일, 110 mg, 95% 수율)을 수득하였다.

25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.71 (d, 2H), 4.41 (m, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.86 - 3.76 (m, 2H), 3.62 (q, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.53 - 2.43 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.67 (t, 1H), 1.26 (t, 3H).

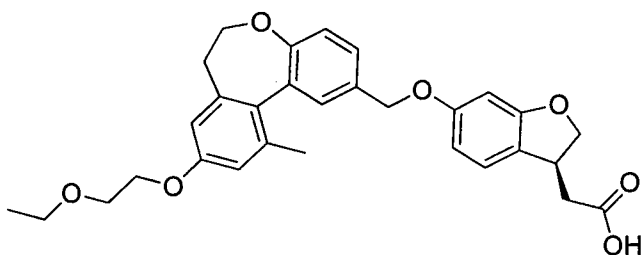
<88-3> 메틸 2-((3S)-6-((9-(2-에톡시에톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



- 5 <1-10>에 기재된 과정에 따라, <88-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물 (흰색 발포체, 129 mg, 77% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.54 - 6.42 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.26 (dd, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.81 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 2.91 - 2.68 (m, 2H), 2.63 - 2.41 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.26 (t, 3H).

<88-4> 2-((3S)-6-((9-(2-에톡시에톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



- 15 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <88-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 121 mg, 96% 수율)을 수득하였다.

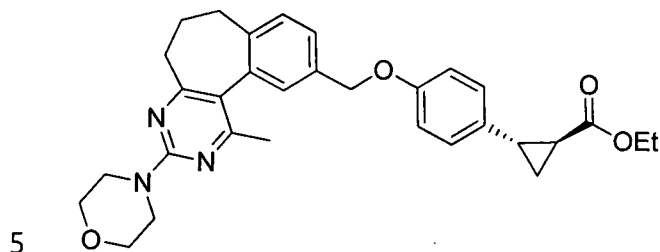
MS m/z 503 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.54 - 6.43 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.29 (dd, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 3.81 (m, 3H), 3.62 (q, 2H), 2.90 - 2.75 (m, 2H), 2.61 (dd, 1H), 2.53 - 2.43 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.26 (t, 3H).

실시에 89: (1S,2S)-2-(4-((1-메틸-3-모르폴리노-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵

타[1,2-d]피리미딘-10-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

<89-1> (1S,2S)-에틸 2-(4-((1-메틸-3-모르폴리노-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-d]피리미딘-10-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조

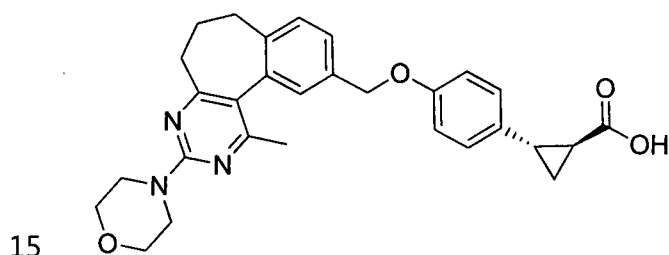


<2-16>에 기재된 과정에 따라, <89-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 123 mg, 79% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.15 (q, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 2.52 - 2.37 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.26 (t, 3H), 1.24 (m, 1H)

10

<89-2> (1S,2S)-2-(4-((1-메틸-3-모르폴리노-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-d]피리미딘-10-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <89-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 71 mg, 71% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 484 [M-H]⁻

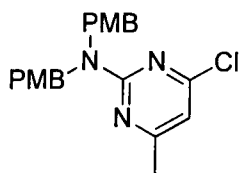
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 2.58 - 2.49 (m, 3H), 2.46 - 2.37 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.23 - 2.16 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.33 (m, 1H)

20

실시에 90: 2-((3S)-6-((1-메틸-3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]

사이클로헵타[1,2-d]피리미딘-10-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

<90-1> 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸피리미딘-2-아민의 제조



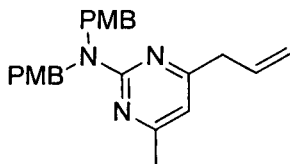
5

4-클로로-6-메틸피리미딘-2-아민(10.0 g, 69.6 mmol)의 DMF(200 mL) 용액에 NaH(60%, 미네랄오일 분산용액, 7.24 g, 181 mmol)를 넣고 15 분간 교반한 후, 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠(24.6 mL, 181 mmol)을 첨가하고 상온에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 증류수를 천천히 첨가하고 EtOAc 을 가하였다. 증류수와 염수로 차례로 씻은 다음, 유기층을 MgSO₄ 로 건조하였다. 여과물을 감압 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 고체, 19.6 g, 73% 수율)을 수득하였다.

10

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21 - 7.12 (m, 4H), 6.87 - 6.79 (m, 4H), 6.44 (s, 1H), 4.74 (s, 4H), 3.80 (s, 6H), 2.31 (s, 3H).

15 <90-2> 4-알릴-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸피리미딘-2-아민의 제조

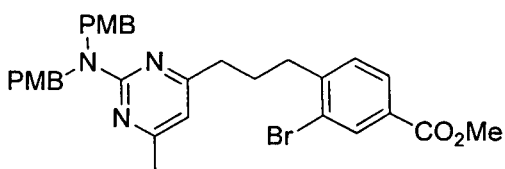


<81-1>에 기재된 과정에 따라, <90-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 5.89 g, 42% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23 - 7.14 (m, 4H), 6.86 - 6.78 (m, 4H), 6.29 (s, 1H), 6.10 - 5.95 (m, 1H), 5.21 - 5.07 (m, 2H), 4.77 (s, 4H), 3.79 (d, 6H), 3.36 - 3.28 (m, 2H), 2.30 (s, 3H).

20

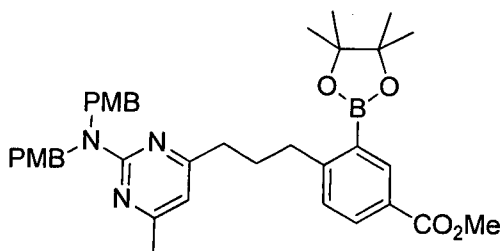
<90-3> 메틸 4-(3-(2-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-4-일)프로필)-3-브로모벤조에이트의 제조



<81-2>에 기재된 과정에 따라, <90-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(노란색 고체, 5.78 g, 63% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.18 (m, 5H), 6.85 - 6.76 (m, 4H), 6.29 (s, 1H), 4.79 (s, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 2.82 - 2.73 (m, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.07 - 1.95 (m, 2H).

<90-4> 메틸 4-(3-(2-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-4-일)프로필)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보란-2-일)벤조에이트의 제조

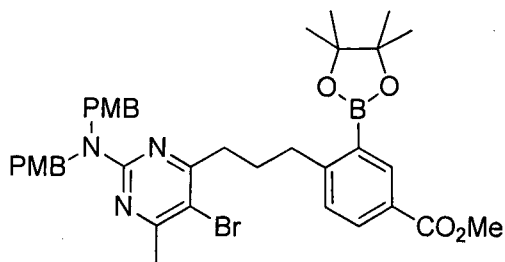


10 <5-4>에 기재된 과정에 따라, <90-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물 (노란색 오일, 3.38 g, 54% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.18 (m, 5H), 6.81 (m, 4H), 6.26 (s, 1H), 4.77 (s, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.00 - 2.93 (m, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.94(m, 1H), 1.31 (s, 12H).

15

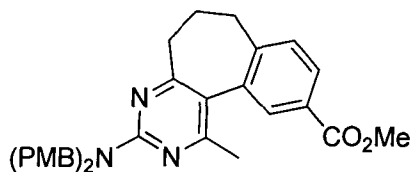
<90-5> 메틸 4-(3-(2-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-5-브로모-6-메틸피리미딘-4-일)프로필)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보란-2-일)벤조에이트의 제조



20 <5-5>에 기재된 과정에 따라, <90-4>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물 (노란색 오일, 3.60 g, 95% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 5H), 6.90 - 6.75 (m, 4H), 4.73 (s, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.04 - 2.94 (m, 2H), 2.85 - 2.74 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.30 (s, 12H).

<90-6> 메틸 3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-1-메틸-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헥사[1,2-d]피리미딘-10-카복실레이트의 제조

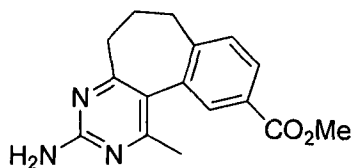


- 5 <5-6>에 기재된 과정에 따라, <90-5>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물 (흰색 발포체, 453 mg, 18% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 4H), 6.89 - 6.83 (m, 4H), 4.83 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 2.71 - 2.48 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.36 - 2.03 (m, 3H).

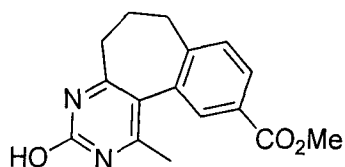
10

<90-7> 메틸 3-아미노-1-메틸-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헥사[1,2-d]피리미딘-10-카복실레이트의 제조



- 15 0°C 에서 <90-6>에서 수득한 화합물(347 mg, 0.663 mmol)의 CH_2Cl_2 (7 mL) 용액에 TFA(7 mL)와 H_2SO_4 (15 방울)를 차례로 첨가하였다. 약 10 분 후 상온으로 승온하여 4.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하고 0°C 에서 증류수를 가하였다. NH_4OH 를 첨가한 다음(pH 8~9) CH_2Cl_2 으로 추출하고, 유기층을 모아 MgSO_4 로 건조하였다. 여과물을 감압 농축하고, 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 169 mg, 90% 수율)을 수득하였다.
- 20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99 - 7.88 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.56 - 2.42 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.37 - 2.07 (m, 3H).

<90-8> 메틸 3-하이드록시-1-메틸-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헥사[1,2-d]피리미딘-10-카복실레이트의 제조

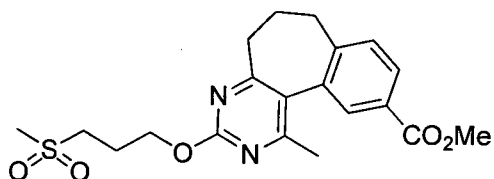


25

- <90-7>에서 수득한 화합물(343 mg, 1.211 mmol)의 아세트산(8.4 mL)와 증류수(1.8 mL) 용액에 60°C에서 NaNO₂(125 mg, 1.816 mmol)/증류수(1.8 mL) 용액을 20 분간 적가하고, 같은 온도에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 상온으로 식히고 증류수를 가하였다. EtOAc 로 추출하고 유기층을 모아 MgSO₄로 건조하였다. 여과물을 감압 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(노란색 발포체, 194 mg, 53% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (dd, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.83 - 2.50 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.44 - 2.08 (m, 3H).

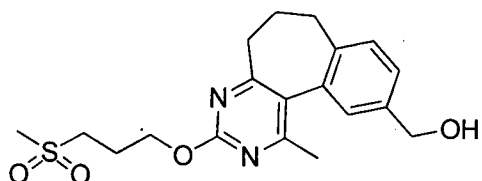
- 10 <90-9> 메틸 1-메틸-3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-d]피리미딘-10-카복실레이트의 제조



<1-8>에 기재된 과정에 따라, <90-8>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물 (노란색 발포체, 242 mg, 69% 수율)을 수득하였다.

- 15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.57 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.36 - 3.26 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.68 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.46 - 2.34 (m, 4H), 2.24 (m, 2H).

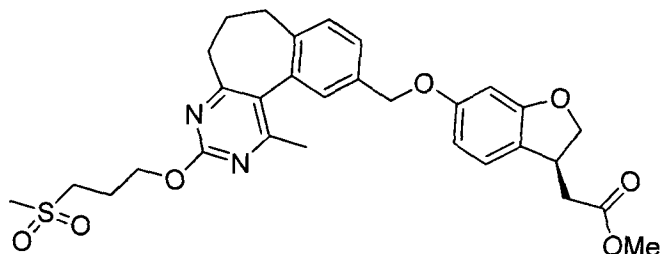
- 20 <90-10> (1-메틸-3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-d]피리미딘-10-일)메탄올의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <90-9>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물 (흰색 발포체, 157 mg, 70% 수율)을 수득하였다.

- 25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 - 7.23 (m, 3H), 4.75 (d, 2H), 4.56 (m, 2H), 3.37 - 3.25 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.63 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.45 - 2.31 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 1.79 (t, 1H).

<90-11> 메틸 2-((3S)-6-((1-메틸-3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-d]피리미딘-10-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조

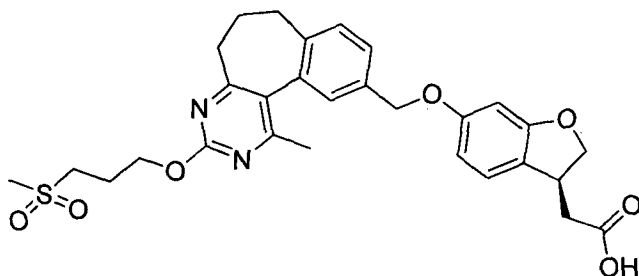


- 5 <1-10>에 기재된 과정에 따라, <90-10>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 131 mg, 87% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 - 7.25 (m, 3H), 7.04 (d, 1H), 6.48 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.56 (t, 2H), 4.27 (dd, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.39 - 3.24 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.75 (dd, 1H), 2.69 - 2.43 (m, 4H), 2.43 - 2.31 (m, 6H), 2.30 - 2.10 (m, 2H).

10

<90-12> 2-((3S)-6-((1-메틸-3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-d]피리미딘-10-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



- 15 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <90-11>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 89 mg, 70% 수율)을 수득하였다.

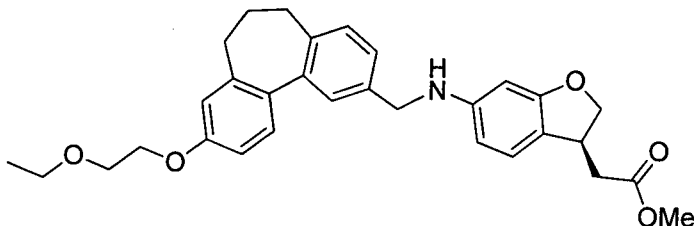
MS m/z 551 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 - 7.27 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 6.54 - 6.41 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.34 - 4.23 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.40 - 3.25 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.80 (dd, 1H), 2.70 - 2.5 (m, 3H), 2.55 - 1.75 (m, 9H).

20

실시예 91: (S)-2-(6-(((9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

<91-1> (S)-메틸 2-(6-(((9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조

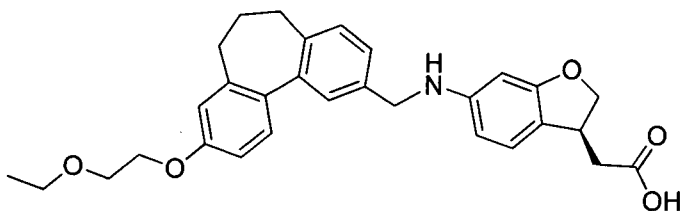


5 <82-1>에 기재된 과정에 따라, <28-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(황색 오일, 122.3 mg, 79% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 - 7.21 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.21 - 6.11 (m, 2H), 4.71 (t, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.25 - 4.14 (m, 3H), 4.05 (br s, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 2.73 (dd, 1H), 2.60 - 2.39 (m, 5H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 1.26 (t, 3H).

10

<91-2> (S)-2-(6-(((9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



15 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <91-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(미색 발포체, 92.4 mg, 79% 수율)을 수득하였다.

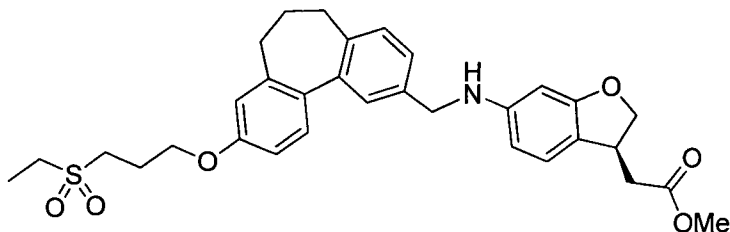
MS m/z 486 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.34 - 7.21 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.22 - 6.12 (m, 2H), 4.72 (t, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.24 (dd, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.85 - 3.71 (m, 3H), 3.62 (q, 2H), 2.78 (dd, 1H), 2.58 (dd, 1H), 2.47 (m, 4H), 2.22 - 2.07 (m, 2H), 1.25 (t, 3H).

실시예 92: (S)-2-(6-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

25 <92-1> (S)-메틸 2-(6-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조

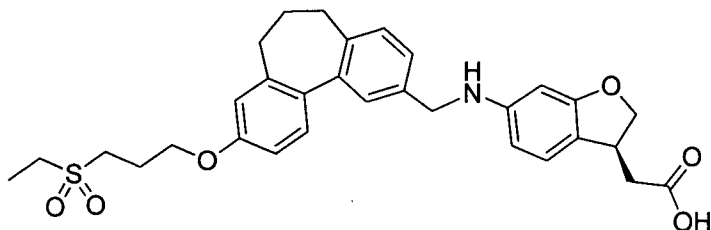
[a,c][7]아눌렌-2-일)메틸)아미노)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일아세테이트의 제조



<82-1>에 기재된 과정에 따라, <72-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 162 mg, 103% 수율)을 수득하였다.

- 5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.34 - 7.22 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.22 - 6.13 (m, 2H), 4.70 (t, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.21 (dd, 1H), 4.16 (t, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.28 - 3.16 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.73 (dd, 1H), 2.60 - 2.42 (m, 5H), 2.42 - 2.29 (m, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 1.44 (t, 3H).

- 10 <92-2> (S)-2-(6-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-2-일)메틸)아미노)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

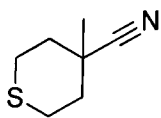


<1-11>에 기재된 과정에 따라, <92-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(미색 발포체, 150.4 mg, 94% 수율)을 수득하였다.

- 15 MS m/z 548 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.39 - 7.21 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.23 - 6.10 (m, 2H), 4.71 (t, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.75 (dd, 1H), 2.61 (dd, 1H), 2.47 (m, 4H), 2.41 - 2.28 (m, 2H), 2.24 - 2.08 (m, 2H), 1.44 (t, 3H).

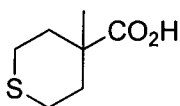
20

실시예 93: (S)-2-(6-(((9-(4-메틸-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

<93-1> 4-메틸테트라하이드로-2H-티오피란-4-카보나이트릴의 제조

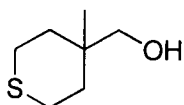
테트라하이드로-2H-티오피란-4-카보나이트릴(1.27 g, 10.0 mmol)의 THF (30 mL) 용액에 LDA(2M THF/헵탄 용액, 6.5 mL, 13.0 mmol)를 천천히 적가하였다. 30 분 후 MeI(811 μ L, 13.0 mmol)를 첨가하고 50 분간 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 물을 천천히 첨가하고 Et₂O 와 염수로 희석한 후 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 여과액을 감압 농축한 후 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 1.07 g, 76% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.03-2.94 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.37 (s, 3H).

<93-2> 4-메틸테트라하이드로-2H-티오피란-4-카복실산의 제조

<93-1>에서 수득한 화합물(1.07 g, 7.58 mmol)의 THF/H₂O (14/7 mL) 용액에 NaOH(3.0 g, 75.8 mmol)를 첨가하였다. 100°C 에서 24 시간 동안 교반하고 농축하였다. Et₂O 와 물로 희석한 후 추출하고 수층을 진한 염산으로 ~pH 1 로 산성화하였다. EtOAc 로 추출하고 유기층을 황산나트륨으로 건조 및 감압 농축한 후 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 992.2 mg, 82% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.78-2.70 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.24 (s, 3H).

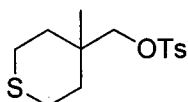
<93-3> (4-메틸테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메탄올의 제조

<93-2>에서 수득한 화합물(992 mg, 6.191 mmol)의 THF (25 mL) 용액에 BH₃-THF(1.0M THF 용액, 7.4 mL, 7.429 mmol)를 천천히 적가하고, 70°C에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 0°C 에서 증류수를 천천히 첨가한 다음, 반응 혼합물을 감압 농축하였다. 농축한 반응 혼합물에 다시 증류수를 넣고, 1M HCl 수용액을 첨가하였다(pH 3). CH₂Cl₂ 으로 추출하고 유기층을 모아 MgSO₄ 로 건조하였다. 여과물을 감압 농축 및 진공 건조하여 표제

화합물(무색 오일, 856 mg, 95% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.37 (d, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.58 - 2.47 (m, 2H), 1.78 - 1.58 (m, 4H), 1.32 (t, 1H), 0.94 (s, 3H).

5 <93-4> (4-메틸테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트의 제조

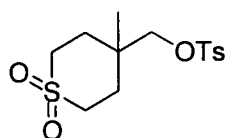


10 0°C 에서 <93-3>에서 수득한 화합물(413 mg, 2.824 mmol)의 CH_2Cl_2 (10 mL) 용액에 피리딘(5 mL)과 m-톨루엔설포닐 chloride(1.62 g, 8.472 mmol)를 차례로 첨가하였다. 10 분 후 상온으로 승온하여 4 시간 동안 교반하였다. 0°C 에서 차가운 증류수를 가하고 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 모아 1M HCl 수용액, 증류수, 염수로 차례로 씻어준 다음, MgSO_4 로 건조하였다. 여과물을 감압 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 733 mg, 86% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.50 - 2.36 (m, 5H), 1.71 - 1.52 (m, 4H), 0.93 (s, 3H).

15

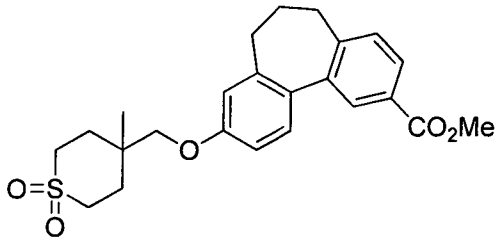
<93-5> (4-메틸-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트의 제조



20 0°C 에서 <93-4>에서 수득한 화합물(733 mg, 2.440 mmol)의 CH_2Cl_2 (15 mL) 용액에 MCPBA($\geq 77\%$, 1.15 g, 5.123 mmol)를 첨가하고, 같은 온도에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 증류수, NaHCO_3 포화 수용액을 가하고, CH_2Cl_2 으로 추출하였다. 유기층을 모아 염수로 씻고, MgSO_4 로 건조하였다. 감압 농축한 여과물을 CH_2Cl_2 /Hexane 으로 재결정하여 표제 화합물(흰색 고체, 695 mg, 83% 수율)을 수득하였다.

25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85 - 7.71 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.05 - 2.84 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.08 (s, 3H).

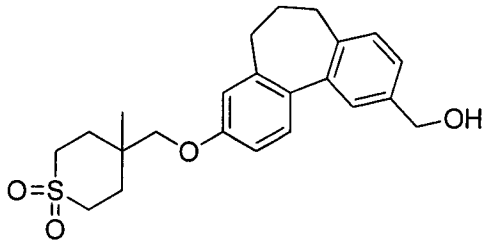
<93-6> 메틸 9-((4-메틸-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카복실레이트의 제조



<5-7>에서 수득한 화합물(200 mg, 0.745 mmol), <93-5>에서 수득한 화합물(372 mg, 1.118 mmol), K_2CO_3 (155 mg, 1.118 mmol)와 KI(25 mg, 0.185 mmol)의 DMF(4 mL) 혼합물을 90°C에서 33 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 상온으로 식히고, NH_4Cl 포화 수용액과 증류수를 가하였다. EtOAc 로 추출한 유기층을 모아 염수로 씻고, $MgSO_4$ 로 건조하였다. 감압 농축한 여과물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (노란색 발포체, 162 mg, 51% 수율)을 수득하였다

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 3.93 (d, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.55 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.37 - 2.13 (m, 4H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.21 (s, 3H).

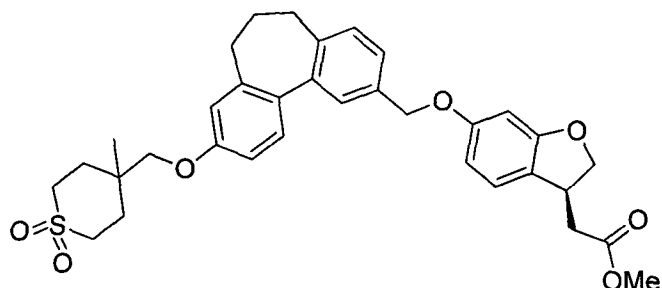
<93-7> 4-(((10-(하이드록시메틸)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-3-일)옥시)메틸)-4-메틸테트라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <93-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 238 mg, 94% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 - 7.20 (m, 4H), 6.86 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.74 (d, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.11 (m, 4H), 2.48 (q, 4H), 2.36 - 2.22 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.72 (t, 1H), 1.21 (s, 3H).

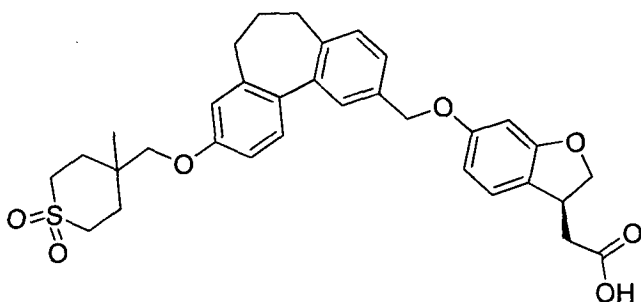
<93-8> (S)-메틸 2-(6-((9-((4-메틸-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시))-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일 아세테이트의 제조



<1-10>에 기재된 과정에 따라, <93-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 159 mg, 90% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 - 7.27 (m, 3H), 7.26 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.55 - 6.43 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.27 (dd, 1H), 3.82 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.22 - 3.01 (m, 4H), 2.76 (dd, 1H), 2.63 - 2.40 (m, 5H), 2.35 - 2.10 (m, 4H), 2.11 - 1.94 (m, 2H), 1.21 (s, 3H).

<93-9> (S)-2-(6-((9-((4-메틸-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



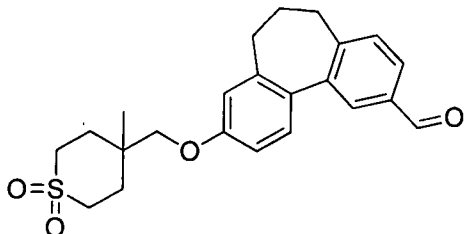
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <93-8>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 114 mg, 73% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 575 [M-H]⁻.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 - 7.28 (m, 3H), 7.24 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.55 - 6.45 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.30 (dd, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.22 - 3.01 (m, 4H), 2.82 (dd, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.49 (m, 4H), 2.35 - 2.12 (m, 4H), 2.11 - 1.98 (m, 2H), 1.21 (s, 3H).

실시예 94: (1S,2S)-2-(4-(((9-((4-메틸-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판 카복실산의 제조

<94-1> 9-((4-메틸-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카르보알데하이드의 제조

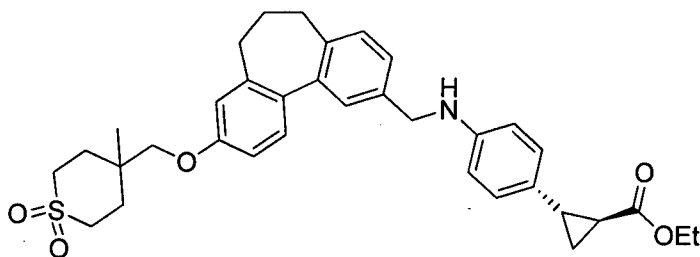


- 5 <3-3>에 기재된 과정에 따라, <93-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 101 mg, 87% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.05 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.58 (t, 2H), 2.48 (t, 2H), 2.35 - 2.16 (m, 4H), 2.11 - 1.97 (m, 2H), 1.23 (s, 3H).

10

<94-2> (1S,2S)-에틸 2-(4-(((9-((4-메틸-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판 카복실레이트의 제조

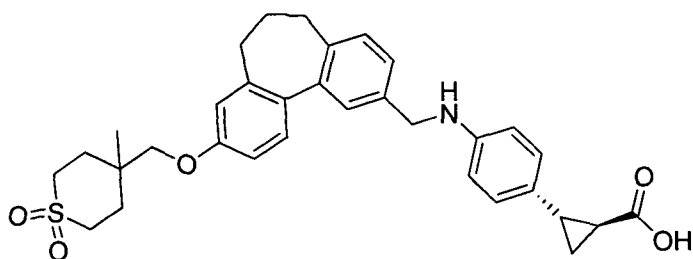


- 15 <3-4>에 기재된 과정에 따라, <94-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 192 mg, 130% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 - 7.22 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.63 - 6.52 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.10 (m, 4H), 2.56 - 2.37 (m, 5H), 2.35 - 2.11 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.26 - 1.20 (m, 4H), 1.20 (s, 3H).

20

<94-3> (1S,2S)-2-(4-(((9-((4-메틸-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



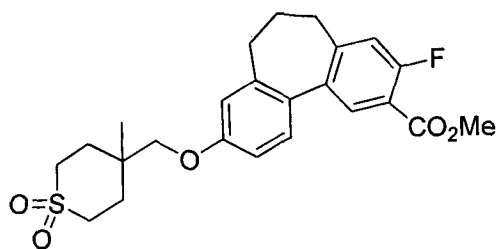
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <94-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(노란색 발포체, 108 mg, 59% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 558 [M-H]⁻.

- 5 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 - 7.16 (m, 4H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.64 - 6.54 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.10 (m, 4H), 2.56 - 2.40 (m, 5H), 2.35 - 2.11 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.20 (s, 3H).

10 실시예 95: (S)-2-(6-((3-플루오로-9-((4-메틸-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시))-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

<95-1> 메틸 3-플루오로-9-((4-메틸-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카복실레이트의 제조

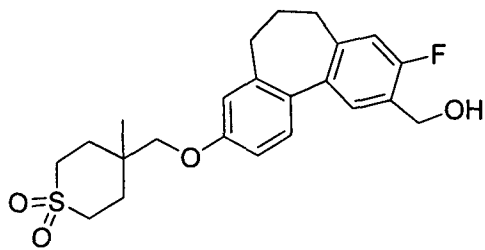


15

<93-5>에 기재된 과정에 따라, <85-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 155.8 mg, 61% 수율)을 수득하였다.

- 20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.19 - 3.06 (m, 4H), 2.55 - 2.40 (m, 4H), 2.35 - 2.13 (m, 4H), 2.09 - 2.03 (m, 2H), 1.21 (s, 3H).

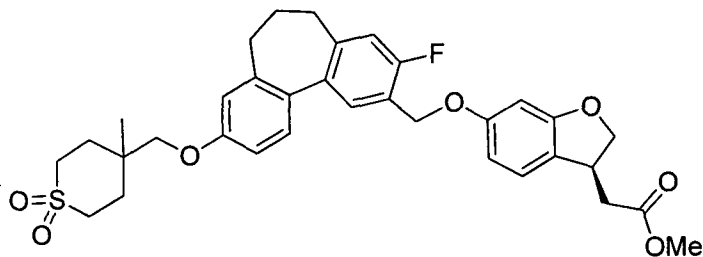
<95-2> 4-(((9-플루오로-10-(하이드록시메틸)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-3-일)옥시)메틸)-4-메틸테트라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <95-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 131.2 mg, 90% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.80 (d, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.20 - 3.01 (m, 4H), 2.51 - 2.39 (m, 4H), 2.35 - 2.22 (m, 2H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 1.80 (t, 1H), 1.21 (s, 3H).

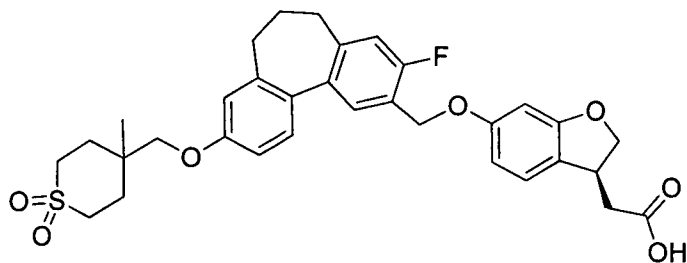
10 <95-3> (S)-메틸 2-(6-((3-플루오로-9-((4-메틸-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시))-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일아세테이트의 제조



<1-10>에 기재된 과정에 따라, <95-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(황색 발포체, 193.5 mg, 102% 수율)을 수득하였다.

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.38 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.54 - 6.47 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.27 (dd, 1H), 3.88 - 3.74 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.19 - 3.01 (m, 4H), 2.76 (dd, 1H), 2.56 (dd, 1H), 2.51 - 2.40 (m, 4H), 2.28 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 1.21 (s, 3H).

20 <95-4> (S)-2-(6-((3-플루오로-9-((4-메틸-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시))-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

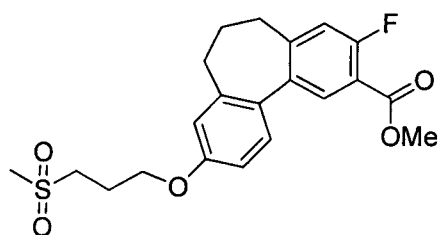


<1-11>에 기재된 과정에 따라, <95-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 63.3 mg, 34% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 617 $[M+Na]^+$.

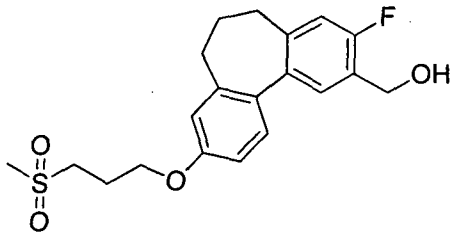
- 5 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.42 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.57 - 6.46 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.30 (dd, 1H), 3.89 - 3.76 (m, 3H), 3.19 - 3.01 (m, 4H), 2.82 (dd, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.47 (t, 4H), 2.28 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 2H), 1.20 (s, 3H).
- 10 **실시예 96: (S)-2-(6-((3-플루오로-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조**

<96-1> 메틸 3-플루오로-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카복실레이트의 제조



- 15 <1-8>에 기재된 과정에 따라, <85-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 471 mg, >100% 수율)을 수득하였다.
- ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.49 (t, 2H), 2.44 (t, 2H), 2.38 - 2.35 (m, 2H), 2.18 (m, 2H).
- 20

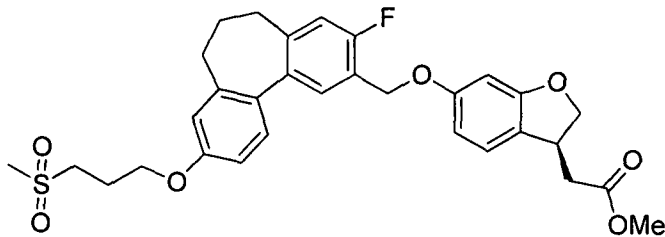
<96-2> (3-플루오로-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메탄올의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <96-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 314 mg, 81% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.78 (d, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.45 (t, 2H), 2.44 (t, 2H), 2.38 - 2.34 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.76 (t, 1H).

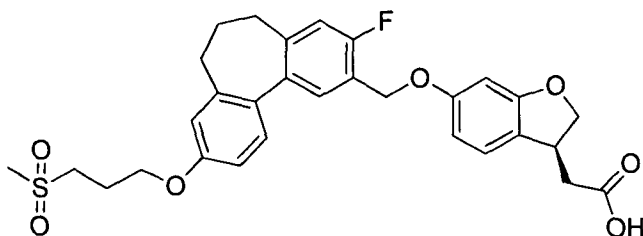
<96-3> (S)-메틸 2-(6-((3-플루오로-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



<1-10>에 기재된 과정에 따라, <96-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 96 mg, 61% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.53 - 6.50 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.27 (dd, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.86 - 3.76 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.29 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.76 (dd, 1H), 2.56 (dd, 1H), 2.47 (m, 4H), 2.37 (m, 2H), 2.17 (m, 2H).

<96-4> (S)-2-(6-((3-플루오로-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <96-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고

체, 76 mg, 81% 수율)을 수득하였다.

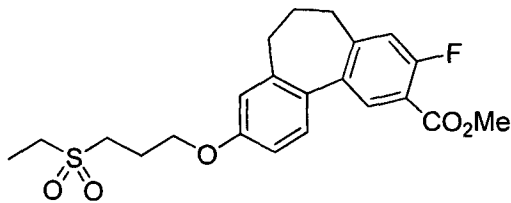
MS m/z 553 [M-H]⁻.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.50 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.29 (dd, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.83 - 3.80 (m, 1H), 3.29 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.81 (dd, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.47 (m, 4H), 2.39 - 2.35 (m, 2H), 2.17 (m, 2H).

실시예 97: (S)-2-(6-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

10

<97-1> 메틸 9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카복실레이트의 제조



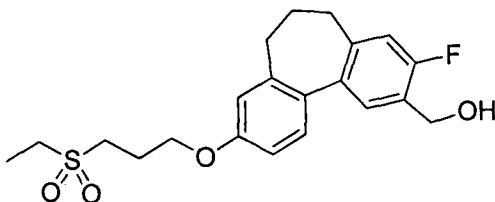
15

<38-1>에 기재된 과정에 따라, <85-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 281.5 mg, 96% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.57 - 2.29 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 1.45 (t, 3H).

20

<97-2> (9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메탄올의 제조



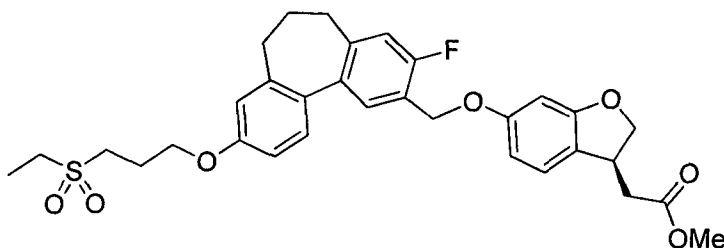
<1-9>에 기재된 과정에 따라, <97-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 194.2 mg, 74% 수율)을 수득하였다.

25

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.78 (d,

1H), 4.79 (d, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.27 - 3.15 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.52 - 2.29 (m, 6H), 2.17 (m, 1H), 1.79 (t, 1H), 1.45 (t, 3H).

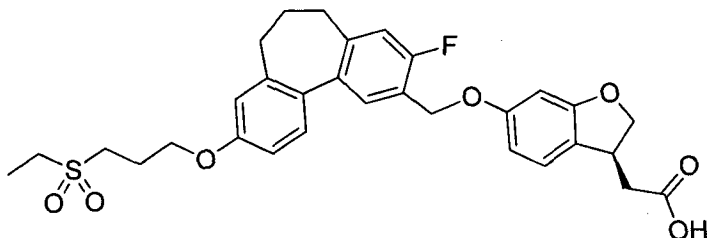
- 5 <97-3> (S)-메틸 2-(6-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



<1-10>에 기재된 과정에 따라, <97-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 150.4 mg, 99% 수율)을 수득하였다.

- 10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.55 - 6.47 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.28 (dd, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.28 - 3.15 (m, 2H), 3.06 (q, 2H), 2.76 (dd, 1H), 2.57 (dd, 1H), 2.51 - 2.41 (m, 4H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 1.45 (t, 3H).

- 15 <97-4> (S)-2-(6-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



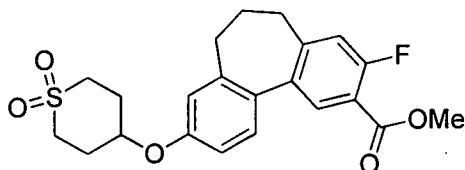
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <97-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 120.8 mg, 82% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 567 [M-H]⁻.

- 20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.56 - 6.46 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.30 (dd, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 2H), 3.06 (q, 2H), 2.82 (dd, 1H), 2.63 (dd, 1H), 2.47 (m, 4H), 2.42 - 2.29 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.45 (t, 3H).

실시에 98: (S)-2-(6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

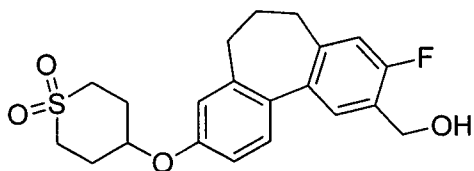
- 5 <98-1> 메틸 9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카복실레이트의 제조



- 10 <85-7>에서 수득한 화합물(200 mg, 0.699 mmol)을 DMF(4 mL)에 용해시키고, 여기에 1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일 4-메틸벤젠설포네이트 (425 mg, 1.4 mmol) 및 K_2CO_3 (193 mg, 1.4 mmol)을 첨가하고 90°C에서 15 시간 동안 교반하였다. 상
- 기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc 로 희석한 후 NH_4Cl 포화 수용액 및 염
- 수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 및 감압 농축한 후 잔류물을 실리카
- 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 234 mg, 80% 수율)을 수득하
- 였다.

- 15 ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.73 - 4.70 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.45 (td, 2H), 2.96 (dd, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 2H).

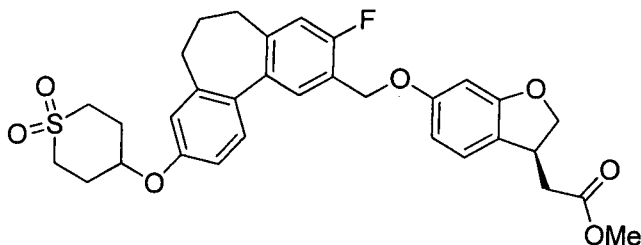
- 20 <98-2> 4-((9-플루오로-10-(하이드록시메틸)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-3-일)옥시)테트라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <98-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 170 mg, 79% 수율)을 수득하였다.

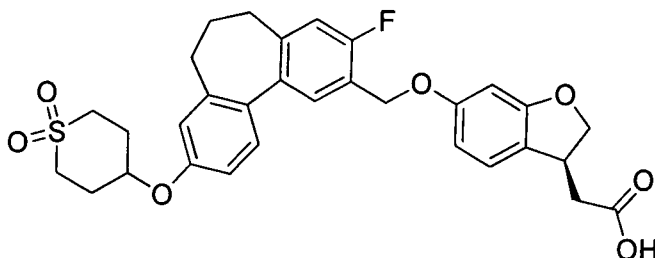
- 25 ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.72 - 4.69 (m, 1H), 3.45 (td, 2H), 2.97 (dd, 2H), 2.54 - 2.45 (m, 5H), 2.42 - 2.37 (m, 2H), 2.19 - 2.16 (m, 2H), 1.85 (t, 1H).

<98-3> (S)-메틸 2-(6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일 아세테이트의 제조



- 5 <1-10>에 기재된 과정에 따라, <98-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 97 mg, 77% 수율)을 수득하였다.
- ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.72 - 4.69 (m, 1H), 4.27 (dd, 1H), 3.84 - 3.79 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.45 (td, 2H), 2.98 - 2.93 (m, 2H), 2.75 (dd, 1H), 2.57 (dd, 1H), 2.53 - 2.45 (m, 6H), 2.39 (t, 2H), 2.20 - 2.15 (m, 2H).
- 10

<98-4> (S)-2-(6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



15

<1-11>에 기재된 과정에 따라, <98-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 82 mg, 88% 수율)을 수득하였다.

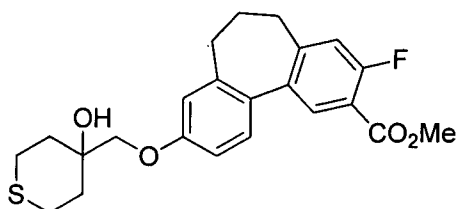
MS m/z 566 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

- ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.71 - 4.69 (m, 1H), 4.29 (dd, 1H), 3.84 - 3.79 (m, 1H), 3.45 (td, 2H), 2.98 - 2.94 (m, 2H), 2.81 (dd, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.53 - 2.45 (m, 6H), 2.42 - 2.36 (m, 2H), 2.20 - 2.15 (m, 2H).
- 20

실시예 99: (S)-2-(6-((3-플루오로-9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티

오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

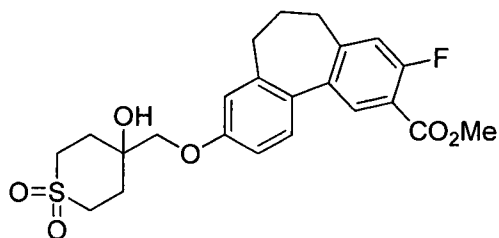
<99-1> 메틸 3-플루오로-9-((4-하이드록시테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카복실레이트의 제조



<56-1>에 기재된 과정에 따라, <85-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 219 mg, 59% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.17 - 3.04 (m, 2H), 2.56 - 2.41 (m, 6H), 2.25 - 2.07 (m, 5H), 1.85 (m, 2H).

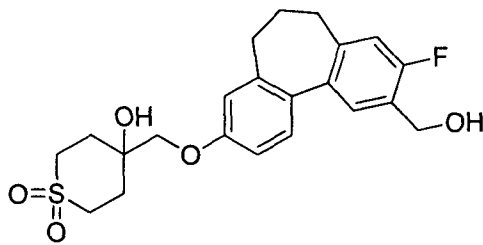
<99-2> 메틸 3-플루오로-9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카복실레이트의 제조



<56-2>에 기재된 과정에 따라, <99-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 382 mg, 107% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.02 - 2.88 (m, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.48 (m, 4H), 2.33 - 2.25 (m, 4H), 2.21 (m, 2H).

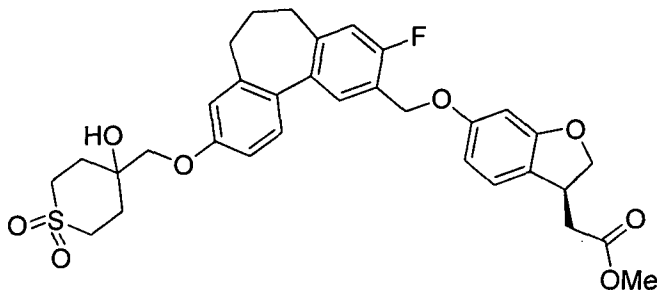
<99-3> 4-(((9-플루오로-10-(하이드록시메틸)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-3-일)옥시)메틸)-4-하이드록시테트라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <99-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 294 mg, 82% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.78 (d, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.01 - 2.87 (m, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.45 (t, 4H), 2.27 (m, 4H), 2.17 (m, 3H).

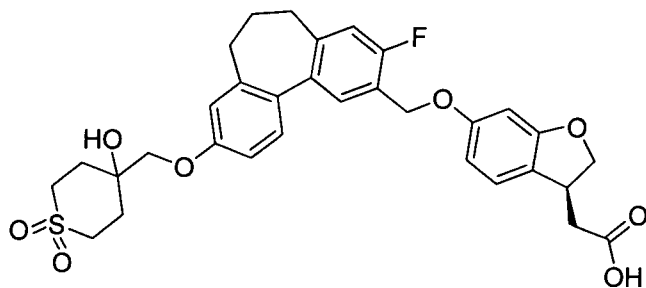
10 <99-4> (S)-메틸 2-(6-((3-플루오로-9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



<1-10>에 기재된 과정에 따라, <99-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 138 mg, 72% 수율)을 수득하였다.

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.56 - 6.43 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.26 (dd, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.75 (dd, 1H), 2.56 (dd, 1H), 2.46 (t, 4H), 2.32 - 2.22 (m, 4H), 2.18 (m, 2H).

20 <99-5> (S)-2-(6-((3-플루오로-9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

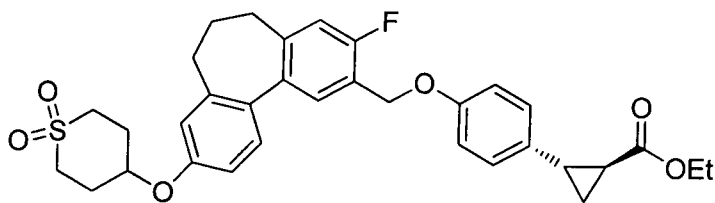


<1-11>에 기재된 과정에 따라, <99-4>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 103 mg, 76% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 595 [M-H]⁻.

- 5 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.56 - 6.43 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.30 (dd, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.59 - 3.41 (m, 2H), 3.03 - 2.89 (m, 2H), 2.80 (dd, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.47 (t, 4H), 2.29 (m, 4H), 2.17 (m, 2H).
- 10 **실시예 100: (1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조**

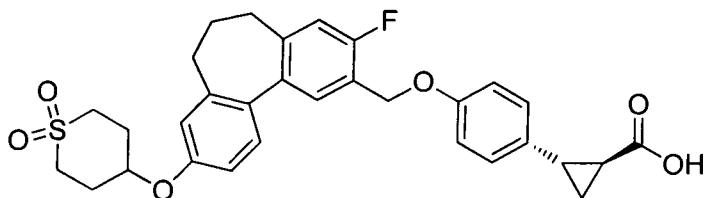
- 15 <100-1> (1S,2S)-에틸 2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<2-16>에 기재된 과정에 따라, <98-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 82 mg, 65% 수율)을 수득하였다.

- 20 ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.92 (d, 2H), 6.87 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.72 - 4.69 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 3.45 (td, 2H), 2.98 - 2.93 (m, 2H), 2.50 - 2.45 (m, 7H), 2.39 (t, 2H), 2.20 - 2.15 (m, 2H), 1.83 - 1.81 (m, 1H), 1.56 - 1.54 (m, 1H), 1.29 - 1.24 (m, 4H).

<100-2> (1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



- 5 <2-17>에 기재된 과정에 따라, <100-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 77 mg, 98% 수율)을 수득하였다.

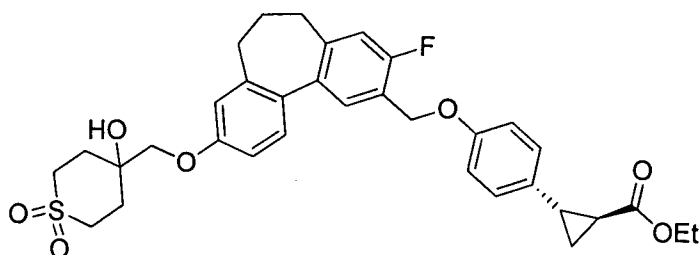
MS m/z 550 [M-H]⁻.

- ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.72 - 4.69 (m, 1H), 3.45 (td, 2H), 2.98 - 2.94 (m, 2H), 2.56 - 2.54 (m, 1H), 2.53 - 2.43 (m, 6H), 2.42 - 2.36 (m, 2H), 2.20 - 2.15 (m, 2H), 1.85 - 1.82 (m, 1H), 1.65 - 1.60 (m, 1H), 1.36 - 1.34 (m, 1H).

실시에 101: (1S,2S)-2-(4-((3-플루오로-9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)

- 15 사이클로프로판카복실산의 제조

<101-1> (1S,2S)-에틸 2-(4-((3-플루오로-9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



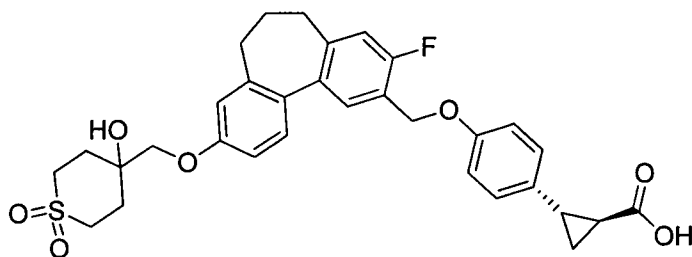
20

<2-16>에 기재된 과정에 따라, <99-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 148 mg, 71% 수율)을 수득하였다.

- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 2H), 6.86 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.01 - 2.85 (m, 2H), 2.53 - 2.38 (m, 5H), 2.27 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.54

(m, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 3H).

<101-2> (1S,2S)-2-(4-((3-플루오로-9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로
 5 프로판카복실산의 제조



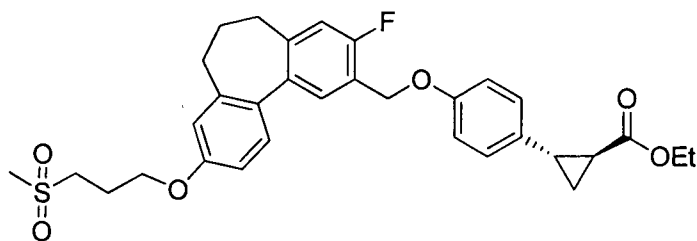
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <101-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 128 mg, 91% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 579 [M-H]⁻.

10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 6.86 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.59 - 3.40 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.47 (t, 4H), 2.35 - 2.23 (m, 4H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.36 (m, 1H).

15 **실시에 102: (1S,2S)-2-(4-((3-플루오로-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조**

<102-1> (1S,2S)-에틸 2-(4-((3-플루오로-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



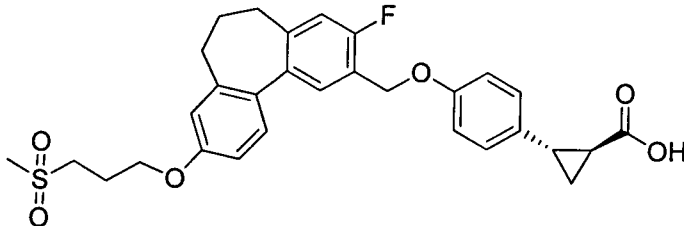
20

<2-16>에 기재된 과정에 따라, <96-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 90 mg, 58% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.92 (d,

2H), 6.83 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.51 - 2.41 (m, 5H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.27 (t, 3H), 1.25 (m, 1H)

- 5 <102-2> (1S,2S)-2-(4-((3-플루오로-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <102-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 81 mg, 94% 수율)을 수득하였다.

- 10 MS m/z 537 [M-H]⁻

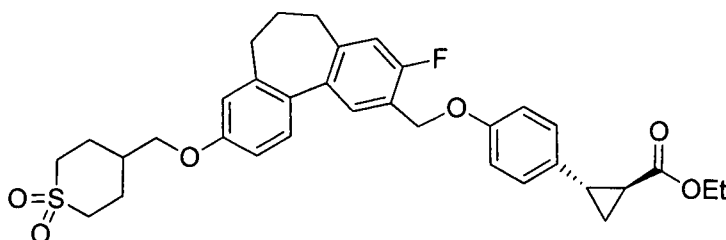
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.92 (d, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.57 - 2.54 (m, 1H), 2.45 (m, 4H), 2.37 - 2.35 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.35 (m, 1H)

15

실시예 103: (1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

20

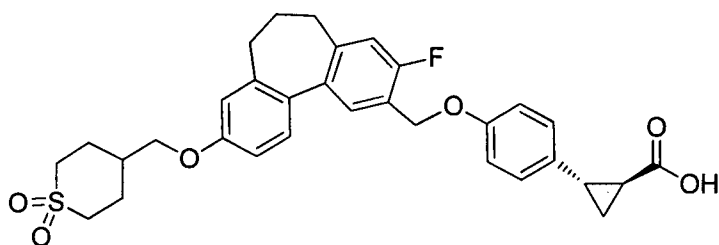
<103-1> (1S,2S)-에틸 2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<2-16>에 기재된 과정에 따라, <85-9>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 124.3 mg, 61% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.92 (d, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 3.90 (d, 2H), 3.21 - 2.89 (m, 4H), 2.53 - 2.41 (m, 5H), 2.30 (m, 2H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 3H), 1.88 - 1.77 (m, 1H), 1.60 - 1.50 (m, 1H), 1.32 - 1.25 (m, 4H).

<103-2> (1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산



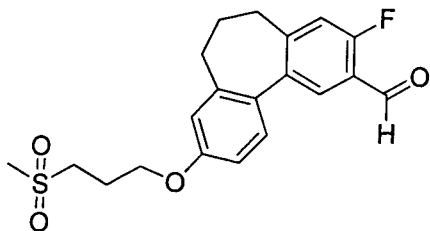
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <103-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 94.2 mg, 79% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 587 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.91 (d, 2H), 3.21 - 2.97 (m, 4H), 2.56 (m, 1H), 2.47 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 3H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.36 (m, 1H).

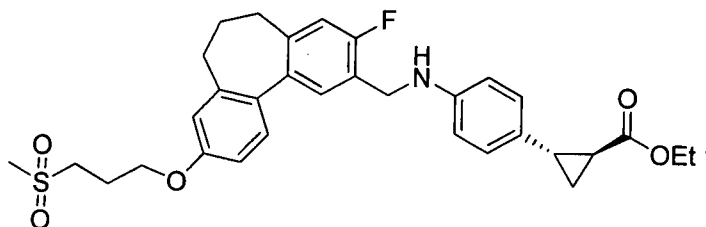
실시예 104: (1S,2S)-2-(4-(((3-플루오로-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시))-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조

<104-1> 3-플루오로-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카르보알데하이드의 제조



<3-3>에 기재된 과정에 따라, <96-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 77 mg, 74% 수율)을 수득하여 다음 반응에 사용하였다.

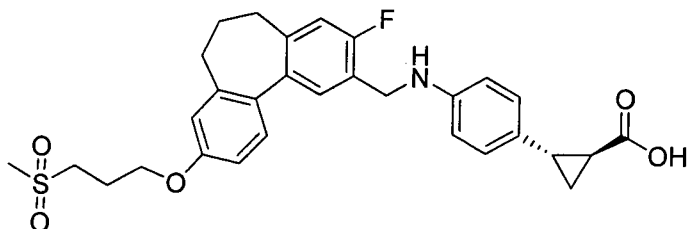
- 5 <104-2> (1S,2S)-에틸 2-(4-(((3-플루오로-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<3-4>에 기재된 과정에 따라, <104-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 92 mg, 80% 수율)을 수득하였다.

- 10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.81 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.59 (d, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.15 (q, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.46 - 2.33 (m, 6H), 2.15 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.26 (t, 3H), 1.21 (m, 1H).

- 15 <104-3> (1S,2S)-2-(4-(((3-플루오로-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



<3-5>에 기재된 과정에 따라, <104-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 82 mg, 93% 수율)을 수득하였다.

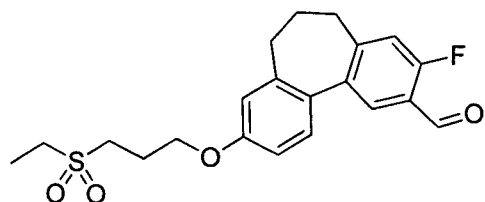
MS m/z 536 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

- 20 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.92 (d, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.59 (d, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.51 - 2.47

(m, 1H), 2.43 (m, 4H), 2.37 - 2.33 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.32 (m, 1H).

5 **실시에 105: (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조**

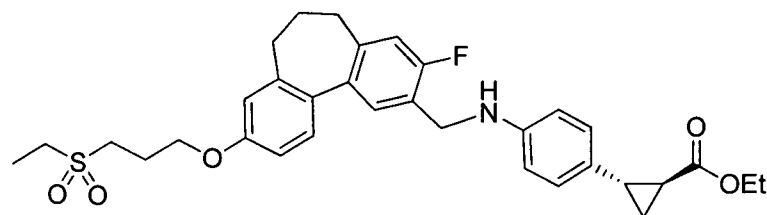
<105-1> 9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카르보알데하이드의 제조



<3-3>에 기재된 과정에 따라, <97-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 73.2 mg, 81% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.38 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.29 - 3.16 (m, 2H), 3.06 (q, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.42 - 2.32 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.45 (t, 3H).

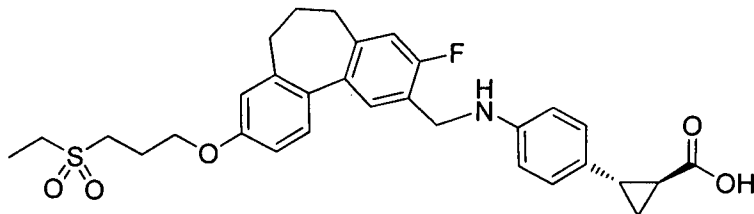
<105-2> (1S,2S)-에틸 2-(4-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실레이트의 제조



<3-4>에 기재된 과정에 따라, <105-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 116.7 mg, 106% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.99 - 6.88 (m, 3H), 6.82 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.62 (d, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.21 - 4.09 (m, 4H), 3.28 - 3.16 (m, 2H), 3.06 (q, 2H), 2.51 - 2.31 (m, 7H), 2.15 (m, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.56 - 1.48 (m, 1H), 1.45 (t, 3H), 1.32 - 1.18 (m, 4H).

<105-3> (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산의 제조



- 5 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <105-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 92.4 mg, 84% 수율)을 수득하였다.

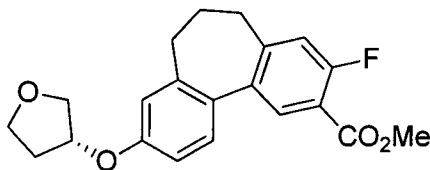
MS m/z 550 [M-H]⁻.

- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.29 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.99 - 6.87 (m, 3H), 6.82 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.60 (d, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.30 - 3.12 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.56 - 2.27 (m, 7H), 2.13 (m, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.44 (t, 3H), 1.32 (m, 1H).
- 10

실시에 106: 2-((S)-6-((3-플루오로-9-((R)-테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

15

<106-1> (R)-메틸 3-플루오로-9-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카복실레이트의 제조

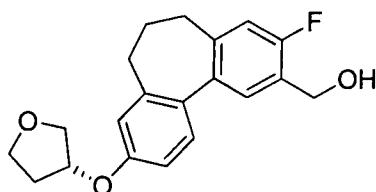


- <85-7>에서 수득한 화합물(100 mg, 0.349 mmol)을 DMF(1 mL)에 용해시키고, 여기에 (S)-테트라하이드로퓨란-3-일 메탄설포네이트(문헌[Journal of the American Chemical Society, 1993, vol. 115, p.801-803]에 기재된 방법에 따라 제조; 87 mg, 0.524 mmol) 및 Cs₂CO₃(171 mg, 0.524 mmol)을 첨가하고 90°C에서 15 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc 로 희석한 후 NH₄Cl 포화 수용액 및 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 및 감압 농축한 후 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 108 mg, 87% 수율)을 수득하였다.
- 20
- 25

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.75 (d,

1H), 4.99 - 4.95 (m, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 3H), 3.94 - 3.91 (m, 4H), 2.50 (t, 2H), 2.44 (t, 2H), 2.22 - 2.16 (m, 4H).

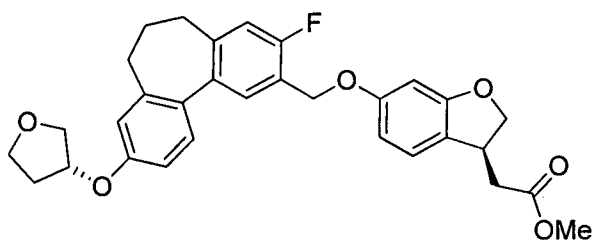
<106-2> (R)-(3-플루오로-9-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시))-6,7-디하이드로-5H-디벤조
[a,c][7]아놀렌-2-일)메탄올의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <106-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 170 mg, 79% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.99 - 4.97 (m, 1H), 4.79 (d, 2H), 4.05 - 4.00 (m, 3H), 3.95 - 3.91 (m, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 4H), 2.25 - 2.15 (m, 4H), 1.84 (t, 1H).

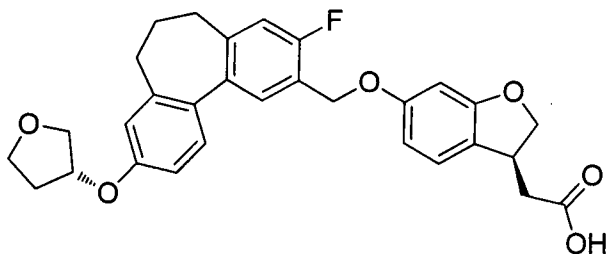
<106-3> 메틸 2-((S)-6-((3-플루오로-9-(((R)-테트라하이드로퓨란-3-일)옥시))-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일아세테이트의
제조



<1-10>에 기재된 과정에 따라, <106-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 139 mg, 92% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.50 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.98-4.96 (m, 1H), 4.76 (t, 1H), 4.27 (dd, 1H), 4.05-3.99 (m, 3H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.83-3.80 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.76 (dd, 1H), 2.57 (dd, 1H), 2.49-2.45 (m, 4H), 2.24-2.15 (m, 4H).

<106-4> 2-((S)-6-((3-플루오로-9-(((R)-테트라하이드로퓨란-3-일)옥시))-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <106-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 118 mg, 99% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 504 $[M-H]^-$.

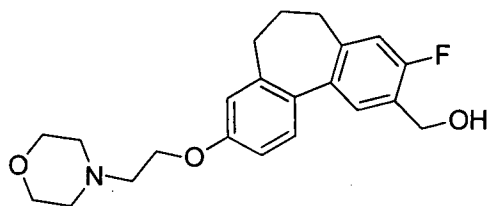
- 5 ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.50 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.98 - 4.96 (m, 1H), 4.77 (t, 1H), 4.30 (dd, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 3H), 3.95 - 3.91 (m, 1H), 3.83 - 3.80 (m, 1H), 2.81 (dd, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.48 - 2.45 (m, 4H), 2.25 - 2.15 (m, 4H).

10

실시예 107: (S)-2-(6-((3-플루오로-9-(2-모르폴리노에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조

<107-1> (3-플루오로-9-(2-모르폴리노에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메탄올의 제조

15

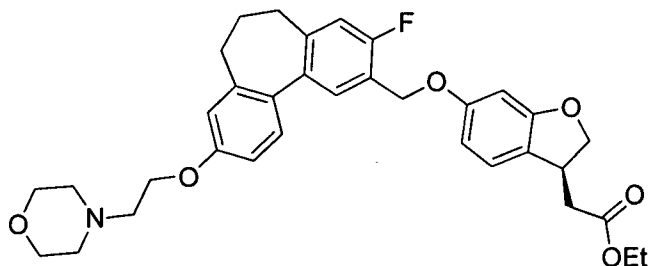


<85-7>에서 수득한 화합물(100 mg, 0.349 mmol)의 DMF(3.5 mL) 용액에 4-(2-클로로에틸)모르폴린·HCl(98 mg, 0.524 mmol)와 Cs_2CO_3 (284 mg, 0.873 mmol)을 넣고 90°C에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 식히고 NH_4Cl 포화 수용액을 가하였다. EtOAc 로 2 회 추출하고 유기층을 모아 $MgSO_4$ 로 건조시키고 농축한 후 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-(3-플루오로-9-(2-모르폴리노에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일아세테이트(흰색 고체, 138 mg, 98.9% 수율)를 수득하였다. <1-9>에 기재된 과정에 따라, 메틸 2-(3-플루오로-9-(2-모르폴리노에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일아세테이트(138 mg, 0.345 mmol)로부터 표제 화합물(엷은 노란색 오일, 122 mg, 95.2% 수율)을 수득하였다.

25

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.88 - 3.62 (m, 4H), 2.83 (t, 2H), 2.73 - 2.54 (m, 4H), 2.46 (m, 4H), 2.17 (m, 2H).

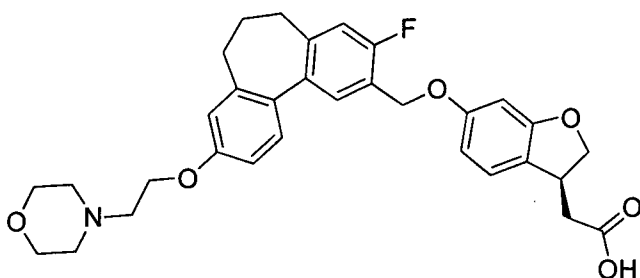
- 5 <107-2> (S)-메틸 2-(6-((3-플루오로-9-(2-모르폴리노에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세테이트의 제조



<1-10>에 기재된 과정에 따라, <107-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 221 mg, 99% 수율)을 수득하였다.

- 10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.57 - 6.38 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.27 (dd, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.79 - 3.73 (m, 5H), 3.71 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 2.76 (dd, 1H), 2.63 - 2.41 (m, 9H), 2.22 - 2.09 (m, 2H).

- 15 <107-3> (S)-2-(6-((3-플루오로-9-(2-모르폴리노에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산의 제조



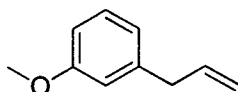
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <107-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 132 mg, 62.1% 수율)을 수득하였다.

- 20 MS m/z 594 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.48 (d, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.74 (t, 1H), 4.35 - 4.15 (m, 3H), 3.87 - 3.71 (m, 5H), 2.92 (t, 2H), 2.80 - 2.69 (m, 5H), 2.63 - 2.40 (m, 13H), 2.23 - 2.10 (m, 2H).

**실시에 108: (S)-3-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아
눌렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조**

5 <108-1> 1-알릴-3-메톡시벤젠의 제조

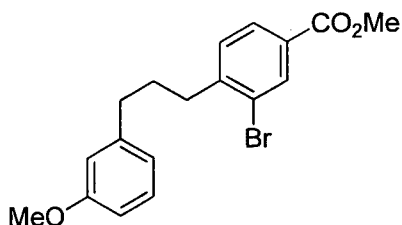


10 (3-메톡시페닐)마그네슘 브로마이드 (1M 톨루엔/THF 용액, 100 mL, 100.0 mmol)의 THF(150 mL)에 용액에 0°C 에서 알릴브로마이드(13.0 mL, 150.0 mmol) 을 천천히 첨가 하였다. 온도를 서서히 올려 상온에서 18 시간 동안 교반하였다. 포화 NH₄Cl 수용액을 첨가하고 Et₂O 로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후 여과 및 감압 농축 하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 12.0 g, 81% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (dd, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.97 (m, 1H), 5.12 - 5.05 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.38 (d, 2H)

15

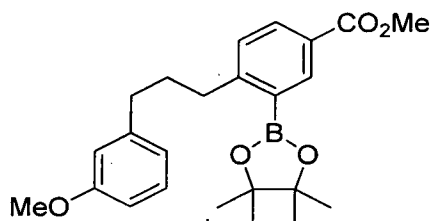
<108-2> 메틸 3-브로모-4-(3-(3-메톡시페닐)프로필)벤조에이트의 제조



20 <108-1>에서 수득한 화합물(6.22 g, 42.0 mmol)을 THF(42 mL)에 용해시키고, 9-BBN(0.5 몰 THF 용액, 100 mL, 50.0 mmol)를 첨가한 후 3 시간 동안 교반하였다. DMF(100 mL), K₂CO₃(17.5g, 126.0 mmol), 메틸 3-브로모-4-아이오도벤조에이트(15.7g, 46.0 mmol), 및 PdCl₂(dppf)(1.72 g, 2.1 mmol)을 첨가하고 질소로 치환한 후 110°C에서 18시간 동안 교 반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후 포화 NH₄Cl 수용액을 첨가하고 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후 여과 및 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색
25 오일, 10.6 g, 69% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.75 - 6.73 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 1.99 - 1.93 (m, 2H)

<108-3> 메틸 4-(3-(3-메톡시페닐)프로필)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트의 제조

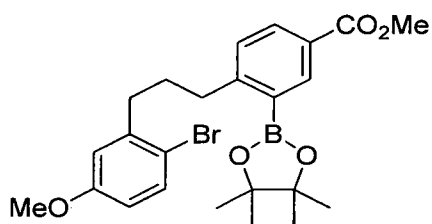


- 5 <108-2>에서 수득한 화합물(10.6 g, 29.2 mmol)을 DMF(30 mL)에 용해시키고, 여기에 비스(피나콜라토)디보론(8.9 g, 35.0 mmol), KOAc(8.6 g, 87.6 mmol), PdCl₂(dppf)(1.22 g, 1.5 mmol)을 첨가하고 질소로 치환하였다. 110°C에서 16 시간 동안 교반한 후 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후 포화 NH₄Cl 수용액을 첨가하고 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후 여과 및 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(엷은 녹색 오일, 13.0 g, 100% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.74 - 6.72 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.98 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.34 (s, 12H).

15

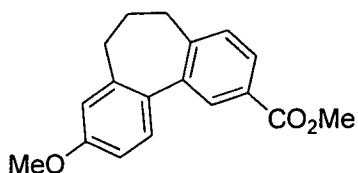
<108-4> 메틸 4-(3-(2-브로모-5-메톡시페닐)프로필)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트의 제조



- 20 <108-3>에서 수득한 화합물(13.0g, 29.2 mmol)을 아세트나이트릴(150 mL)에 용해시키고, 0°C에서 N-브로모석신이미드(5.2 g, 29.2 mmol)를 첨가하고 실온으로 승온하여 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압 농축한 후 헥산을 가하고 여과하였다. 여과액을 감압 농축하고 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(엷은 녹색 오일, 13.6 g, 95% 수율)을 수득하였다.

- 25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.03 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.34 (s, 12H).

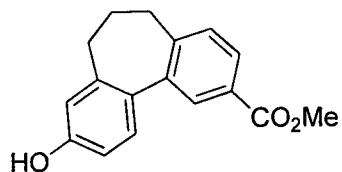
<108-5> 메틸 9-메톡시-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안눌렌-2-카복실레이트의 제조



- 5 <108-4>에서 수득한 화합물(13.6 g, 27.7 mmol)을 1,4-디옥산(140 mL)에 용해시키고, K_2CO_3 (11.5 g, 83.2 mmol)와 $PdCl_2(dppf)$ (1.1 g, 1.4 mmol)를 첨가하고 질소로 치환하였다. 110°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후 감압 농축하였다. 디클로메탄을 넣어 희석한 후 셀라이트로 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 4.6 g, 58% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.55 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.25 - 2.16 (m, 2H).

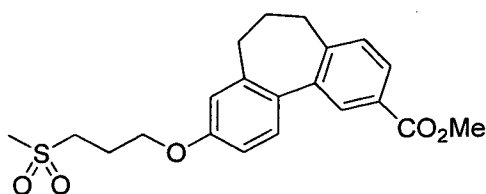
15 <108-6> 메틸 9-하이드록시-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안눌렌-2-카복실레이트의 제조



- 20 <108-5>에서 수득한 화합물(685 mg, 2.43 mmol)을 디클로로메탄(25 mL)에 용해시키고, 0°C에서 BBr_3 (1M 디클로로메탄 용액, 4.85 mL, 4.85 mmol)를 서서히 첨가하고 실온으로 승온하여 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 0°C에서 메탄올 및 물을 차례로 가한 후 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후 여과 및 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 발포체, 643 mg, 99% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.29 (d, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.54 (t, 2H), 2.43 (t, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 2H).

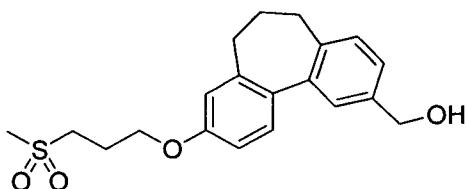
25 <108-7> 메틸 9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안눌렌-2-카복실레이트의 제조



<108-6>에서 수득한 화합물(100 mg, 0.37 mmol)을 DMF(4 mL)에 용해시키고, 3-(메틸설포닐)프로필 4-메틸벤젠설포네이트(131 mg, 0.45 mmol) 및 Cs_2CO_3 (182 mg, 0.56 mmol)을 첨가하고 50°C에서 15 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc 로 희석한 후 NH_4Cl 포화 수용액 및 염수로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조 및 감압 농축한 후 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 165 mg, 99% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.29 (t, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.54 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 2H), 2.25 - 2.16 (m, 2H).

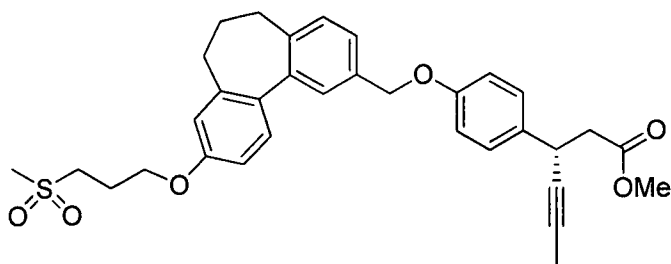
<108-8> (9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메탄올의 제조



<108-7>에서 수득한 화합물(165 mg, 0.43 mmol)을 THF(4 mL)에 용해시키고, 0°C에서 LiAlH_4 (1M THF 용액, 849 μL , 0.85 mmol)를 천천히 첨가하였다. 2 시간 동안 교반한 후 상기 혼합물에 NH_4Cl 포화 수용액을 넣고 여과하였다. 여과액을 염수로 세척하고 유기층을 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압 농축한 후 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 124 mg, 81% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.74 (d, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.29 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.49 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 1.65 (t, 1H).

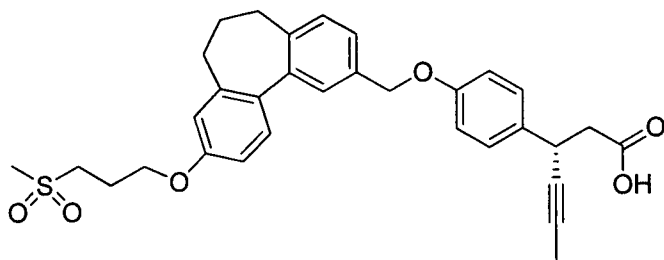
<108-9> (S)-메틸 3-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조



<108-8>에서 수득한 화합물(124 mg, 0.34 mmol), (S)-메틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트(문헌[Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, **2012**, 22, p.1267-1270]에 기재된 방법을 참고하여 제조; 75 mg, 0.34 mmol) 및 트리부틸포스핀(129 μ L, 0.52 mmol)을 THF(3.5 mL)에 용해시키고, 1,1'-(아조디카보닐)디피페리딘(130 mg, 0.52 mmol)을 첨가하고 2 시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 145 mg, 75% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.17 (t, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.29 (t, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.71 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.38 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.82 (d, 3H).

<108-10> (S)-3-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조



<108-9>에서 수득한 화합물(142 mg, 0.25 mmol)을 메탄올(2 mL) 및 THF(1 mL)에 용해시키고, 2N NaOH(380 μ L, 0.76 mmol)를 첨가하고 75°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 상온으로 식히고, 물을 넣은 후 0.5M 시트르산 수용액으로 pH를 ~4로 맞추었다. 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 황산마그네슘으로 건조 및 감압 농축한 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 88 mg, 64% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 545 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

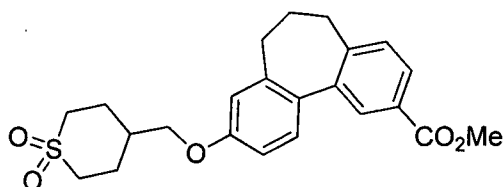
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.17 (t, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.29 (s,

3H), 2.97 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.38 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.84 (d, 3H).

실시예 109: (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조

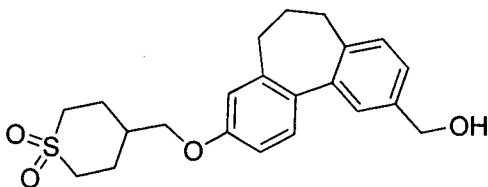
5

<109-1> 메틸 9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카복실레이트의 제조



- <108-6>에서 수득한 화합물(100 mg, 0.37 mmol)을 DMF(4 mL)에 용해시키고, (1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트(142 mg, 0.45 mmol) 및 Cs₂CO₃(182 mg, 0.56 mmol)을 첨가하고 50°C에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc 로 희석한 후 NH₄Cl 포화 수용액으로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조 및 감압 농축한 후 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 148 mg, 96% 수율)을 수득하였다.
- 15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (d, 2H), 3.10 (m, 4H), 2.54 (t, 2H), 2.44 (t, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.07 (m, 2H).

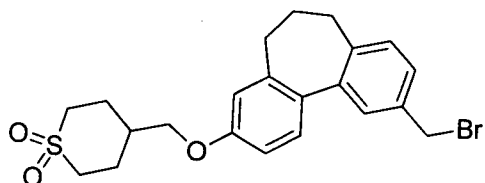
- <109-2> 4-(((10-(하이드록시메틸)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-3-일)옥시)메틸)테트라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드의 제조
- 20



- <109-1>에서 수득한 화합물(147 mg, 0.36 mmol)을 THF(3.5 mL)에 용해시키고, 0°C에서 LiAlH₄(1M THF 용액, 709 μL, 0.71 mmol)를 천천히 첨가하였다. 1.5 시간 동안 교반한 후 상기 혼합물에 NH₄Cl 포화 수용액을 넣고 여과하였다. 여과액을 염수로 세척하고 유기층을 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압 농축한 후 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 112 mg, 82% 수율)을 수득하였다.
- 25

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.74 (d, 2H), 3.92 (d, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.48 (m, 4H), 2.33 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.07 (m, 3H), 1.64 (t, 1H).

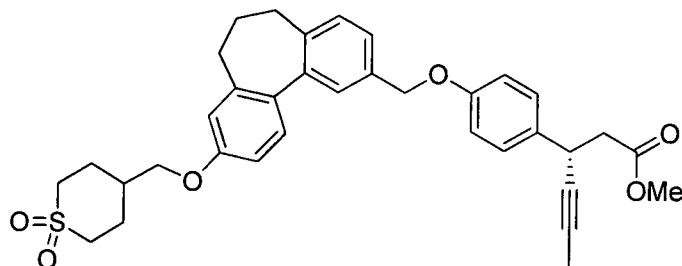
5 <109-3> 4-(((10-(브로모메틸)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-3-일)옥시)메틸)테트라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드의 제조



<109-2>에서 수득한 화합물(680 mg, 1.76 mmol)을 디클로로메탄(14 mL)에 용해시키고, 여기에 DMF (68 μL , 0.88 mmol)과 티오닐 브로마이드(0.15 mL, 1.94 mmol)을 서서히 첨가하고 혼합물을 1 시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축한 후 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 고체, 618 mg, 78% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.91 (d, 2H), 3.71-3.13 (m, 2H), 3.08 - 3.03 (m, 2H), 2.50 - 2.45 (m, 4H), 2.34 - 2.31 (m, 2H), 2.19 - 2.16 (m, 2H), 2.09 - 2.05 (m, 3H).

<109-4> (S)-메틸 3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조



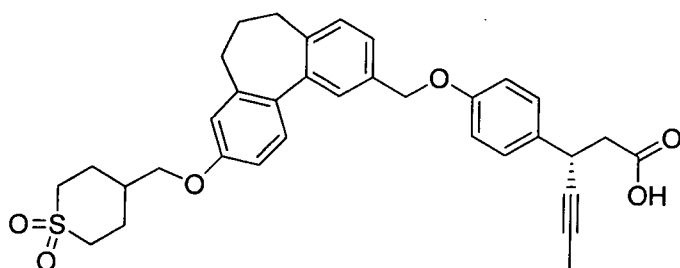
20 방법 1: <109-2>에서 수득한 화합물(110 mg, 0.29 mmol), (S)-메틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트(문헌[Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, **2012**, 22, p.1267-1270]에 기재된 방법을 참고하여 제조; 62 mg, 0.29 mmol) 및 트리부틸포스핀(106 μL , 0.43 mmol)을 THF(3.5 mL)에 용해시키고, 1,1'-(아조디카보닐)디피페리딘(108 mg, 0.43 mmol)을 첨가하고 2 시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 103 mg, 62% 수율)을 수득하였

다.

방법 2: <109-3>에서 수득한 화합물(100 mg, 0.22 mmol)과 (S)-메틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트(문헌[Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, **2012**, 22, p.1267-1270]에 기재된 방법을 참고하여 제조; 58 mg, 0.27 mmol)를 아세톤(3 mL)에 용해시키고, Cs₂CO₃(87 mg, 0.27 mmol)를 첨가하고 혼합물을 16 시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축한 후 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 120 mg, 92% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.10 (m, 4H), 2.72 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.34 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.08 (m, 3H), 1.83 (d, 3H).

<109-5> (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조



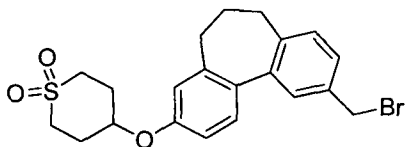
<109-4>에서 수득한 화합물(103 mg, 0.18 mmol)을 메탄올(1.5 mL) 및 THF(0.8 mL)에 용해시키고, 2N NaOH(263 μL, 0.53 mmol)를 첨가하고 75°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 상온으로 식히고, 물을 넣은 후 0.5M 시트르산 수용액으로 pH 를 ~4 로 맞추었다. 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 황산마그네슘으로 건조 및 감압 농축한 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 73 mg, 72% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 571 [M-H]⁻.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.92 (d, 2H), 3.19 - 3.12 (m, 4H), 2.76 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.33 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.07 (m, 3H), 1.83 (d, 3H).

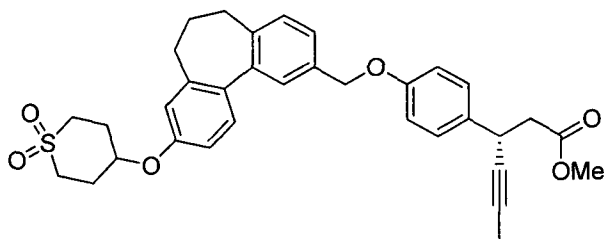
실시예 110: (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조

<110-1> 4-((10-(브로모메틸)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-3-일)옥시)테트라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드의 제조



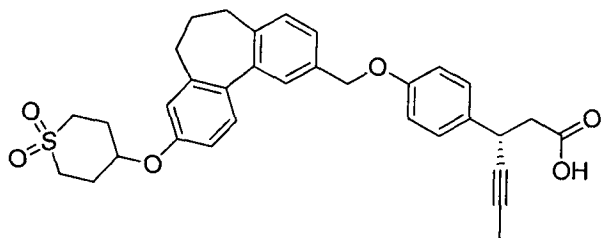
- 5 <64-2>에서 수득한 화합물(83 mg, 0.22 mmol)을 디클로로메탄(2.2 mL)에 용해시키고, 여기에 DMF (8.5 μ L, 0.11 mmol)과 티오닐 브로마이드(18.6 μ L, 0.24 mmol)을 서서히 첨가하고 혼합물을 2 시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축한 후 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 93 mg, 97% 수율)을 수득하였다.
- 10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 - 7.29 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.74 - 4.68 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 3.00 - 2.92 (m, 2H), 2.55 - 2.35 (m, 8H), 2.22 - 2.15 (m, 2H).

15 <110-2> (S)-메틸 3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조



- <110-1>에서 수득한 화합물(93 mg, 0.21 mmol)과 (S)-메틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트(문헌[Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, **2012**, 22, p.1267-1270]에 기재된 방법을 참고하여 제조; 55 mg, 0.25 mmol)를 아세톤(1 mL)에 용해시키고, Cs_2CO_3 (81 mg, 0.25 mmol)를 첨가하고 혼합물을 16 시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축한 후 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 114 mg, 95% 수율)을 수득하였다.
- 20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 - 7.22 (m, 6H), 6.97 - 6.83 (m, 4H), 5.07 (s, 2H), 4.73 - 4.68 (m, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.52 - 3.41 (m, 2H), 2.99 - 2.92 (m, 2H), 2.80 - 2.62 (m, 2H), 2.55 - 2.35 (m, 7H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 1.84 - 1.82 (m, 3H).
- 25

<110-3> (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조



5 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <110-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 83 mg, 74% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 557 [M-H]⁻.

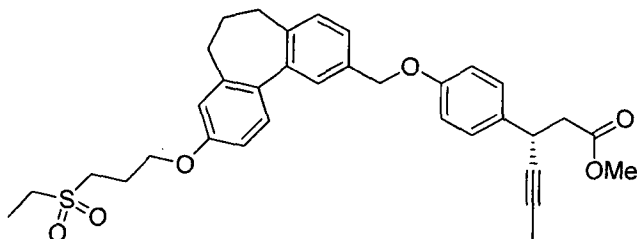
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 - 7.23 (m, 6H), 6.97 - 6.83 (m, 4H), 5.07 (s, 2H), 4.73 - 4.68 (m, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.52 - 3.40 (s, 2H), 3.00 - 2.92 (m, 2H), 2.85 - 2.67 (m, 2H), 2.58 - 2.32 (m, 7H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 1.84 - 1.82 (m, 3H).

10

실시에 111: (S)-3-(4-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조

<111-1> (S)-메틸 3-(4-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조

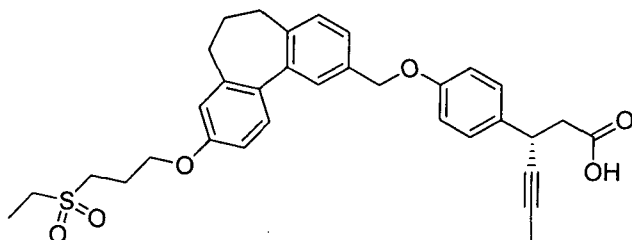
15



<108-3>에 기재된 과정에 따라, <66-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(황색 오일, 57 mg, 66% 수율)을 수득하였다.

20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 5H), 6.97 - 6.93 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.17 (t, 2H), 4.10 - 4.04 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.25 - 3.20 (m, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.81 - 2.62 (m, 2H), 2.52 - 2.46 (m, 4H), 2.42 - 2.33 (m, 2H), 2.22 - 2.16 (m, 2H), 1.83 (d, 3H), 1.45 (t, 3H).

<111-2> (S)-3-(4-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌

-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조

<1-11>에 기재된 과정에 따라, <111-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 33 mg, 58% 수율)을 수득하였다.

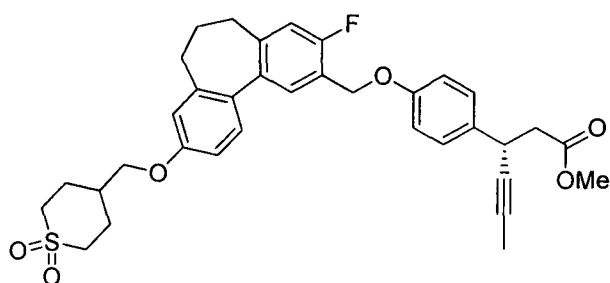
5 MS m/z 559 [M-H]⁻.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 5H), 6.98 - 6.93 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.17 (t, 2H), 4.10 - 4.04 (m, 1H), 3.25 - 3.20 (m, 2H), 3.09 - 3.02 (m, 2H), 2.85 - 2.67 (m, 2H), 2.52 - 2.46 (m, 4H), 2.42 - 2.33 (m, 2H), 2.22 - 2.16 (m, 2H), 1.83 (d, 3H), 1.45 (t, 3H).

10

실시예 112: (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조

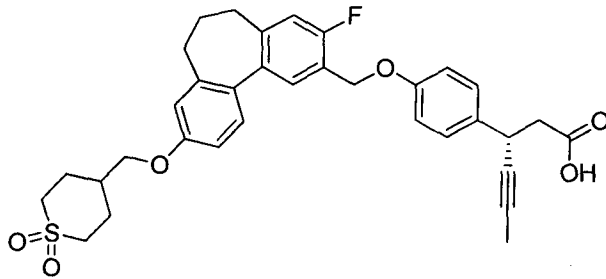
15 <112-1> (S)-메틸 3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조



<108-3>에 기재된 과정에 따라, <85-9>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(황색 오일, 112.8 mg, 64% 수율)을 수득하였다.

20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44 - 7.24 (m, 4H), 6.99 - 6.77 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.10 - 4.04 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.67 (m, 3H), 3.18 - 3.00 (m, 4H), 2.80 - 2.62 (m, 2H), 2.50 - 2.43 (m, 4H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 2.20 - 2.14 (m, 2H), 2.10 - 2.05 (m, 3H), 1.82 (m, 3H).

<112-2> (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조



5 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <112-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 55 mg, 49% 수율)을 수득하였다.

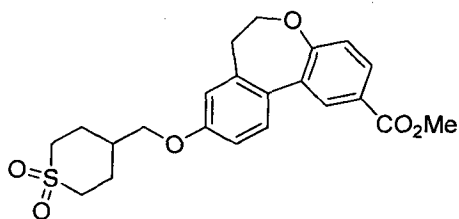
MS m/z 589 [M-H]⁻.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44 - 7.24 (m, 4H), 6.99 - 6.94 (m, 3H), 6.85 - 6.77 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.10 - 4.04 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.18 - 3.00 (m, 4H), 2.85 - 2.65 (m, 2H), 2.50 - 2.43 (m, 4H), 2.33 - 2.27 (m, 2H), 2.20 - 2.13 (m, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 3H), 1.83 (m, 3H).

10

실시에 113: (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조

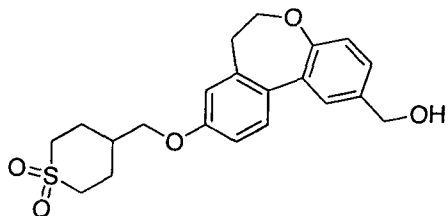
15 <113-1> 메틸 9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-카복실레이트의 제조



<47-1>에 기재된 과정에 따라, <2-11>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 155 mg, 100% 수율)을 수득하였다.

20 ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.61 (t, 2H), 3.94 - 3.90 (m, 5H), 3.17 - 3.14 (m, 2H), 3.08 - 3.03 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.34 - 2.30 (m, 2H), 2.10 - 2.05 (m, 3H).

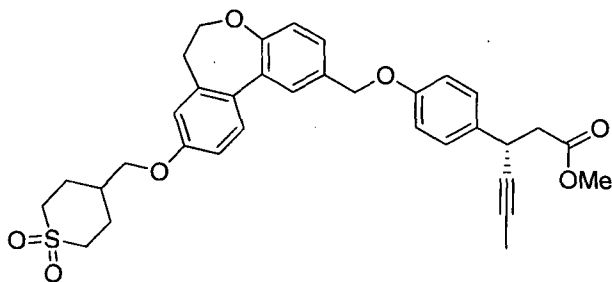
<113-2> 4-(((2-(하이드록시메틸)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-9-일)옥시)메틸)테트

라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드의 제조

<1-9>에 기재된 과정에 따라, <113-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 122 mg, 85% 수율)을 수득하였다.

- 5 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.40 - 7.38 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 3.93 (d, 2H), 3.19 - 3.14 (m, 2H), 3.12 - 3.07 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.35 - 2.31 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 3H).

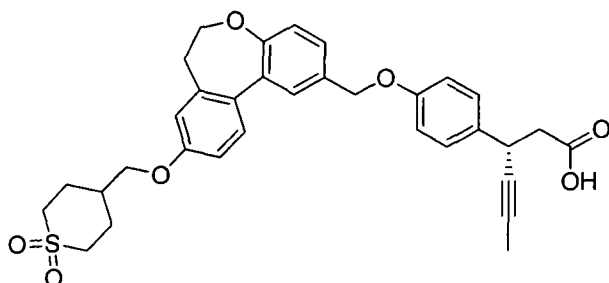
10 <113-3> (S)-메틸 3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조



<108-3>에 기재된 과정에 따라, <113-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 125 mg, 70% 수율)을 수득하였다.

- 15 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.94 - 6.92 (m, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.06 - 4.04 (m, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.16 - 3.12 (m, 2H), 3.06 - 3.02 (m, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 3H), 2.67 - 2.63 (m, 1H), 2.31 - 2.29 (m, 2H), 2.08 - 2.03 (m, 3H), 1.81 (d, 3H).

20 <113-4> (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조



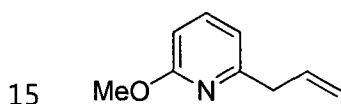
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <113-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 104 mg, 88% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 573 $[M-H]^-$.

- 5 ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.95 - 6.92 (m, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.06 - 4.03 (m, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.16 - 3.12 (m, 2H), 3.06 - 3.01 (m, 2H), 2.81 - 2.76 (m, 3H), 2.72 - 2.68 (m, 1H), 2.32 - 2.28 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 3H), 1.81 (d, 3H).

- 10 **실시예 114: (S)-3-(4-((3-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조**

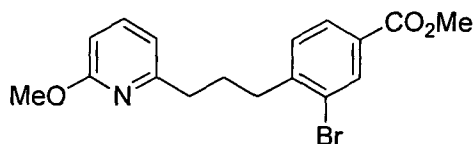
<114-1> 2-알릴-6-메톡시피리딘의 제조



- 2-브로모-6-메톡시피리딘(2 mL, 16.488 mmol), 2-알릴-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(3.4 mL, 18.136 mmol), CsF(7.51 g, 49.463 mmol), THF(60 mL) 혼합물을 교반하면서 수 분간 질소 치환하였다. $Pd(PPh_3)_4$ (1.91 g, 1.649 mmol)을 넣고 20 시간 동안 환류하였다. 상온으로 식힌 반응 혼합물에 증류수를 가하고 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 모아 $MgSO_4$ 로 건조하고, 농축한 후 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (무색 오일, 1.838 g, 75% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (t, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.21 - 5.03 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.47 (d, 2H).

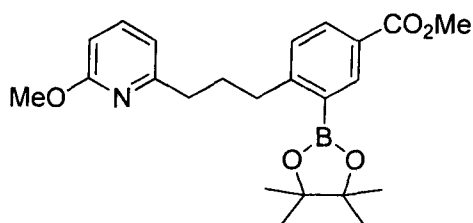
- 25 <114-2> 메틸 3-브로모-4-(3-(6-메톡시피리딘-2-일)프로필)벤조에이트의 제조



<108-2>에 기재된 과정에 따라, <114-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 2.368 g, 53% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.90 - 2.81 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.15 - 2.02 (m, 2H).

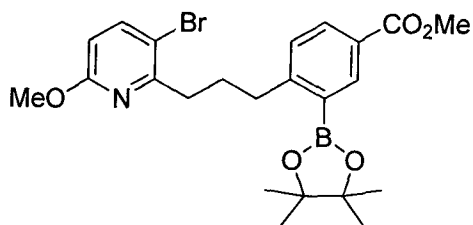
<114-3> 메틸 4-(3-(6-메톡시피리딘-2-일)프로필)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보란-2-일)벤조에이트의 제조



<108-3>에 기재된 과정에 따라, <114-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 1.671 g, 63% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.06 - 2.96 (m, 2H), 2.80 - 2.66 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.34 (s, 12H).

<114-4> 메틸 4-(3-(3-브로모-6-메톡시피리딘-2-일)프로필)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보란-2-일)벤조에이트의 제조



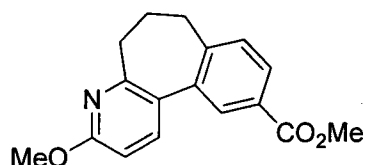
0°C 에서 <114-3>에서 수득한 화합물(1.44 g, 3.501 mmol), THF(35 mL) 용액에 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이단토인(1.00 g, 3.501 mmol)을 넣고 상온으로 승온하여 63시간 동안 교반하였다. 포화 Na₂S₂O₃ 수용액과 증류수를 가하고 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 모아 Na₂SO₄ 로 건조하고, 농축한 후 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합

물(무색 오일, 1.838 g, 75% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.10 - 2.99 (m, 2H), 2.96 - 2.83 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.34 (s, 12H).

5

<114-5> 메틸 3-메톡시-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-10-카복실레이트의 제조



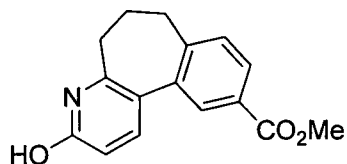
<108-5>에 기재된 과정에 따라, <114-4>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 416 mg, 64% 수율)을 수득하였다.

10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.61 (m, 4H), 2.43 - 2.27 (m, 2H).

<114-6> 메틸 3-하이드록시-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-10-카복실레이트의 제조

15

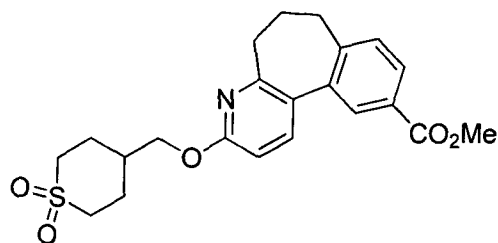


<108-6>에 기재된 과정에 따라, <114-5>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(미색 고체, 278 mg, 59% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.64 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.41 (m, 2H).

20

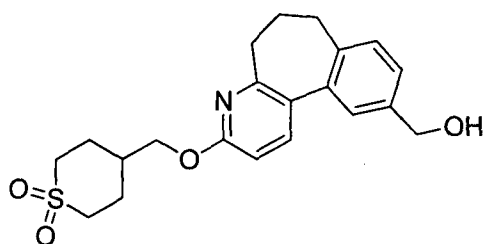
<114-7> 메틸 3-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-10-카복실레이트의 제조



<47-1>에 기재된 과정에 따라, <114-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 119 mg, 74% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 - 7.91 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.29 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.20 - 2.97 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 2.33 (m, 2H), 2.06 (m, 3H).

<114-8> 4-(((10-(하이드록시메틸)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-일)옥시)메틸)테트라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드의 제조

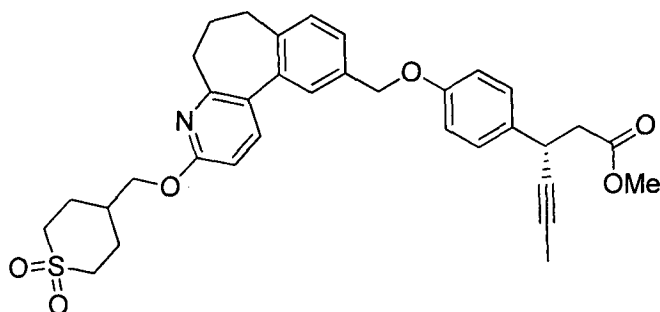


10 <1-9>에 기재된 과정에 따라, <114-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 87 mg, 83% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 3H), 6.70 (d, 1H), 4.75 (d, 2H), 4.28 (d, 2H), 3.19 - 2.97 (m, 4H), 2.62 (t, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.37 - 2.23 (m, 4H), 2.14 - 1.98 (m, 3H), 1.66 (t, 1H).

15

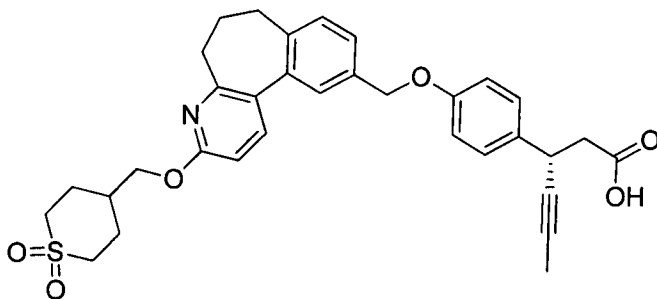
<114-9> (S)-메틸 3-(4-((3-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조



<108-9>에 기재된 과정에 따라, <114-8>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 72 mg, 55% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, 1H), 7.39 - 7.23 (m, 7H), 6.98 - 6.88 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.20 - 2.95 (m, 4H), 2.73 (m, 2H),
5 2.63 (t, 2H), 2.54 (t, 2H), 2.30 (m, 4H), 2.06 (m, 3H), 1.83 (d, 3H).

<114-10> (S)-3-(4-((3-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조



10 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <114-9>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 78 mg, 85% 수율)을 수득하였다.

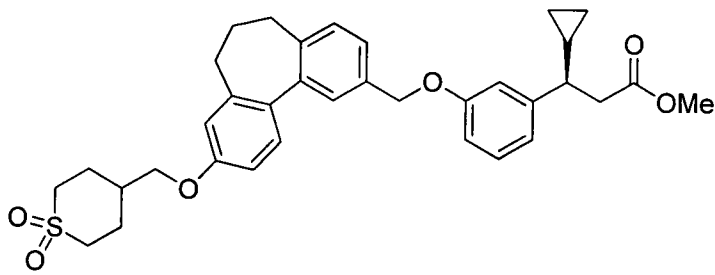
MS m/z 572 [M-H]⁻.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, 1H), 7.37 - 7.20 (m, 7H), 6.98 - 6.88 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.20 - 1.95 (m, 4H), 2.76 (m, 2H), 2.63 (t, 2H),
15 2.54 (t, 2H), 2.30 (m, 4H), 2.07 (m, 3H), 1.83 (d, 3H).

실시예 115: (R)-3-사이클로프로필-3-(3-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)프로판산의 제조

20

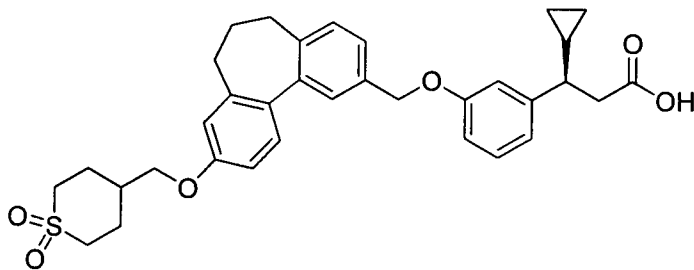
<115-1> (R)-메틸 3-사이클로프로필-3-(3-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)프로판산의 제조



<110-2>에 기재된 과정에 따라, <109-3>에서 수득한 화합물 및 (R)-메틸 3-사이클로프로필-3-(3-하이드록시페닐)프로판오에이트(문헌[ACS Medicinal Chemistry Letters, 2012, vol. 3, p.726-730]에 기재된 방법으로 제조)로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 98.5 mg, 93% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 6.90 - 6.75 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 3.92 (d, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.21 - 2.96 (m, 4H), 2.73 (dd, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.41 - 2.25 (m, 3H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 2.12 - 1.96 (m, 3H), 1.01 (m, 1H), 0.56 (m, 1H), 0.40 (m, 1H), 0.25 (m, 1H), 0.14 (m, 1H).

<115-2> (R)-3-사이클로프로필-3-(3-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)프로판산의 제조



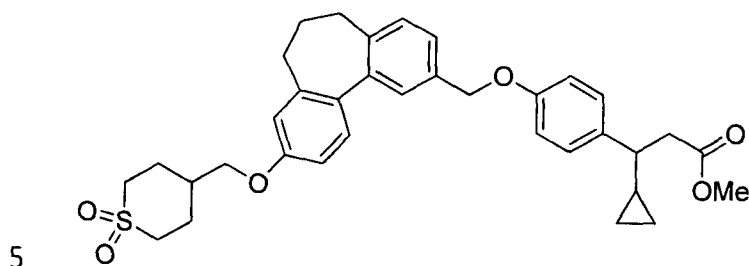
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <115-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 74.7 mg, 76% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 573 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 6.92 - 6.81 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.23 - 2.92 (m, 4H), 2.78 (d, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.41 - 2.24 (m, 3H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 2.12 - 1.97 (m, 3H), 1.00 (m, 1H), 0.58 (m, 1H), 0.41 (m, 1H), 0.28 (m, 1H), 0.16 (m, 1H).

실시예 116: 3-사이클로프로필-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)프로판산의 제조

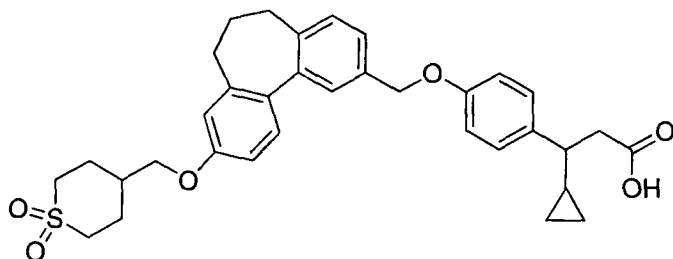
<116-1> 메틸 3-사이클로프로필-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)프로파노에이트
의 제조



<110-2>에 기재된 과정에 따라, <109-3>에서 수득한 화합물 및 메틸 3-사이클로프로필-3-(4-하이드록시페닐)프로파노에이트(문헌[WO 2008/130514 A1]에 기재된 방법으로 제조)로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 98.5 mg, 93% 수율)을 수득하였다.

10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.92 (d, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.23 - 2.95 (m, 4H), 2.82 - 2.62 (m, 2H), 2.56 - 2.40 (m, 4H), 2.38 - 2.26 (m, 3H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 3H), 0.99 (m, 1H), 0.57 (m, 1H), 0.42 (m, 1H), 0.31 - 0.19 (m, 1H), 0.19 - 0.06 (m, 1H).

15 <116-2> 3-사이클로프로필-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)프로판산의 제조



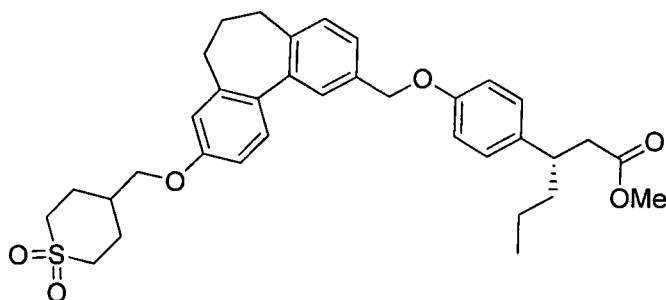
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <116-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 74.7 mg, 76% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 573 $[\text{M-H}]^-$.

20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.91 (d, 2H), 3.22 - 2.94 (m, 4H), 2.76 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.41 - 2.25 (m, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.12 - 1.97 (m, 3H), 1.03 (m, 1H), 0.88 (m, 1H), 0.58 (m, 1H), 0.42 (m, 1H), 0.26 (m, 1H), 0.16 (m, 1H).

실시예 117: (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥산산의 제조

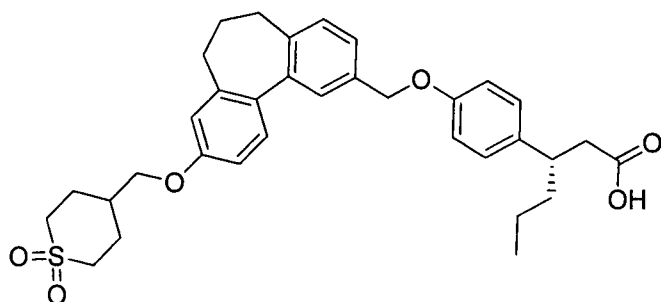
5 <117-1> (S)-메틸 3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥사노에이트의 제조



<110-2>에 기재된 과정에 따라, <109-3>에서 수득한 화합물 및 (S)-메틸 3-(4-하이드록시페닐)헥사노에이트(문헌[WO2008/130514 A1]에 기재된 방법으로 제조)로부터 표제 화합물(무색 오일, 41 mg, 48% 수율)을 수득하였다.

10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, 1H), 7.36 - 7.20 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.91 (d, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.22 - 2.97 (m, 5H), 2.63 - 2.42 (m, 6H), 2.31 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 3H), 1.62 - 1.47 (m, 2H), 1.22 - 1.12 (m, 2H), 0.85 (t, 3H).

15 <117-2> (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥산산의 제조



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <117-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 27 mg, 71% 수율)을 수득하였다.

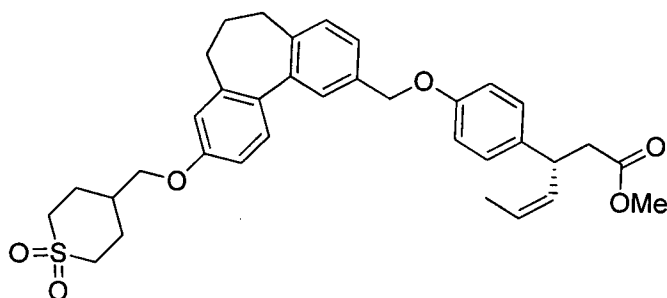
20 MS m/z 575 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.91 (d, 2H), 3.21 - 2.96 (m, 5H), 2.60 (t, 2H),

2.49 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.12 - 1.96 (m, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 0.85 (t, 3H).

실시에 118: (R,Z)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-엔산의 제조

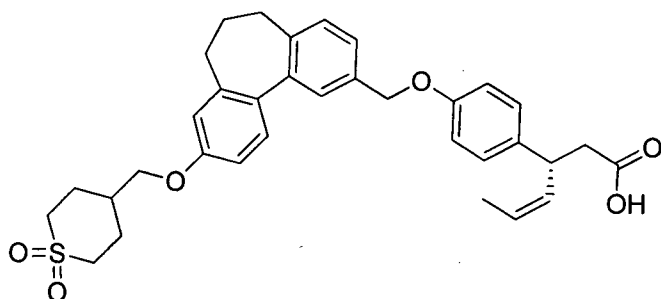
<118-1> (R,Z)-메틸 3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-에노에이트의 제조



10 <109-4>에서 수득한 화합물(173 mg, 0.295 mmol)의 EtOAc(3 mL)용액에 Pd/C(10 wt% loading dry basis, 21 mg)을 넣고, 수소 기류 하에서 6 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트에 여과하고 EtOAc 로 씻어주었다. 농축한 후 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 발포체, 57 mg, 29% 수율)을 수득하였다.

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 6.98 - 6.87 (m, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.58 - 5.45 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.21 - 4.05 (m, 1H), 3.92 (d, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.12 (m, 4H), 2.77 - 2.55 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.32 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.06 (m, 3H), 1.69 (d, 3H).

20 <118-2> (R,Z)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-엔산의 제조



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <118-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색

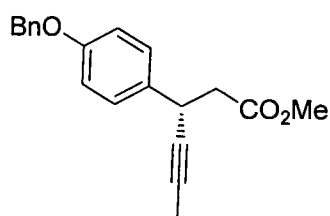
발포체, 45 mg, 84% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 573 [M-H]⁻.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.61 - 5.44 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.20 - 4.07 (m, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.80 - 2.58 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.06 (m, 3H), 1.69 (d, 3H).

실시에 119: (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-
10 디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)-3-(5-메틸이속사졸-3-일)프로판
산의 제조

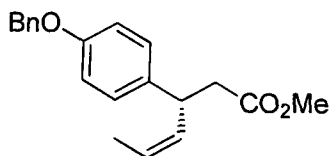
<119-1> (S)-메틸 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조



(S)-메틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트(문헌[Bioorganic & Medicinal Chemistry
15 Letters, 2012, 22, p.1267-1270]에 기재된 방법을 참고하여 제조; 1.06 g, 4.857 mmol)와
Cs₂CO₃(1.90 g, 5.828 mmol)의 아세톤(25 mL) 혼합물에 벤질 브로마이드(0.64 mL, 5.342
mmol)를 넣고 상온에서 17.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 아세톤으
로 씻어주었다. 여과물을 감압 농축하고 EtOAc (50mL), 피페라진(1.26 g, 14.570 mmol)
을 넣고 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 EtOAc 로 씻어주었다. 1M
20 염산 수용액, 포화 NaHCO₃ 수용액, 염수로 차례로 씻어준 다음 MgSO₄ 로 건조하였다.
농축한 후 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(노란색 고체, 1.38 g, 92%
수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 - 7.26 (m, 7H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.06 (m,
1H), 3.66 (s, 3H), 2.85 - 2.59 (m, 2H), 1.82 (d, 3H).

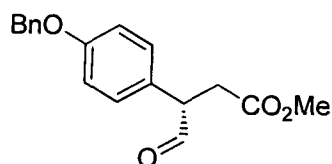
<119-2> (R,Z)-메틸 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-에노에이트의 제조



<118-1>에 기재된 과정에 따라, <119-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 1.40 g, 94% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 - 7.28 (m, 5H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 6.95 - 6.85 (m, 2H), 5.57 - 5.44 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.77 - 2.55 (m, 2H), 1.69 (d, 3H).

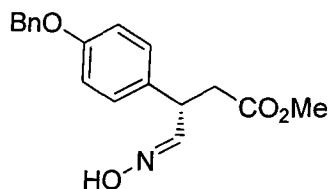
<119-3> (S)-메틸 3-(4-(벤질옥시)페닐)-4-옥소부타노에이트의 제조



10 <119-2>에서 수득한 화합물(1.398 g, 4.504 mmol)의 1,4-디옥산(40 mL)/ 증류수(10 mL) 혼합물에 2,6-루티딘(1.05 mL, 9.008 mmol)을 넣고 OsO₄(4 wt% 수용액, 0.55 mL, 0.0901 mmol)을 천천히 첨가하였다. 2 분 후 NaIO₄(3.85 g, 18.016 mmol)/증류수(20 mL) 용액을 첨가하고 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 EtOAc, 0.5M 염산 수용액을 가하고 층 분리하였다. 유기층을 0.5M 염산 수용액, 포화 NaHCO₃ 수용액, 염수로 차례로 씻어준 다음 Na₂SO₄로 건조하였다. 농축한 후 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(노란색 고체, 746 mg, 60% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.66 (s, 1H), 7.39 (m, 5H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 7.03 - 6.93 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.10 (dd, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.13 (dd, 1H), 2.58 (dd, 1H).

20 <119-4> (S)-메틸 3-(4-(벤질옥시)페닐)-4-(하이드록시이미노)부타노에이트의 제조

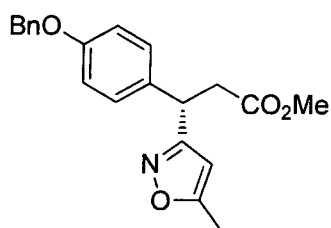


<119-3>에서 수득한 화합물(203 mg, 0.680 mmol)의 EtOH(14 mL) 용액에 NH₂OH·HCl(71 mg, 1.021 mmol), 증류수(0.4 mL)를 차례로 넣고 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하고 EtOAc, 증류수를 가해 층 분리하였다. 수층을 EtOAc로 한 번 더 추출하고 유기층을 모아 MgSO₄로 건조하였다. 농축한 후 실리카 겔 크

로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(노란색 고체, 184 mg, 86% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, 1H), 7.48 - 7.29 (m, 5H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.98 (dd, 1H), 2.67 (dd, 1H).

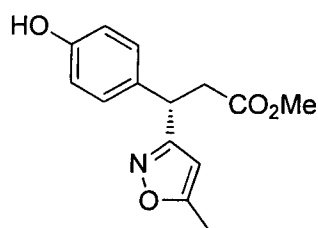
5 <119-5> (S)-메틸 3-(4-(벤질옥시)페닐)-3-(5-메틸이소자졸-3-일)프로파노에이트의 제조



<119-4>에서 수득한 화합물(107 mg, 0.341 mmol)의 DMF(1.5 mL) 용액에 NCS(46 mg, 0.341mmol)를 넣고 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. EtOAc, 증류수를 가해 층 분리하고 유기층을 염수로 씻어주었다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과물을 농축 및 건조하였다. CH_2Cl_2 (4.3 mL)를 가해 녹인 용액에 프로핀(3 wt% 헵탄 용액)을 넣고 교반하면서, 트리에틸아민(0.095 mL, 0.683 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 17 시간 동안 교반하였다. EtOAc 를 가해 희석하고 포화 NH_4Cl 수용액, 염수로 차례로 씻어주었다. Na_2SO_4 로 건조하고, 농축한 후 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 고체, 37 mg, 31% 수율)을 수득하였다.

15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46 - 7.28 (m, 5H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 6.95 - 6.84 (m, 2H), 5.70 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.49 (t, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.26 (dd, 1H), 2.89 (dd, 1H), 2.33 (d, 3H).

<119-6> (S)-메틸 3-(4-하이드록시페닐)-3-(5-메틸이소자졸-3-일)프로파노에이트의 제조

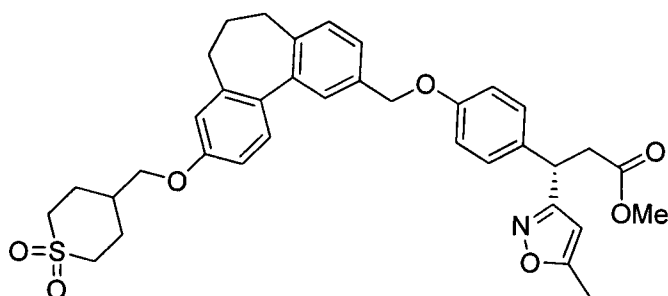


20 0°C 에서 <119-5>에서 수득한 화합물(25.6 mg, 0.0729 mmol), CH_2Cl_2 (1.5 mL) 용액에 BCl_3 (1.0M CH_2Cl_2 용액, 0.115 mL, 0.146 mmol)를 첨가하고 상온으로 승온하여 2 시간 동안 교반하였다. 0°C 에서 MeOH 을 천천히 첨가하고 증류수를 가하였다. CH_2Cl_2 로 추출하고 유기층을 모아 Na_2SO_4 로 건조하였다. 농축한 후 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 18.7 mg, 98% 수율)을 수득하였다.

25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.16 - 7.04 (m, 2H), 6.80 - 6.68 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.51 (s,

1H), 4.47 (t, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.24 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.33 (d, 3H).

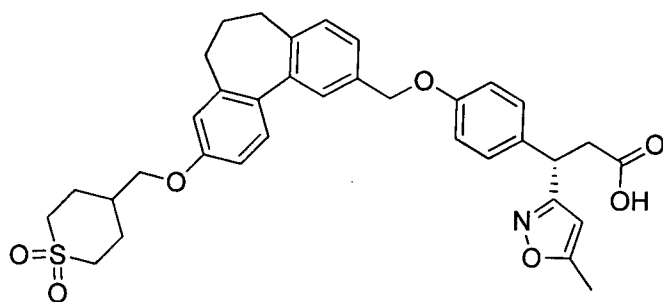
<119-7> 메틸 3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)-3-(5-메틸이속사졸-3-일)프로파노에
 5 이트의 제조



<110-2>에 기재된 과정에 따라, <109-3>에서 수득한 화합물 및 <119-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 108 mg, 126% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 3H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.49 (t, 1H), 3.92 (d, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.26 (dd, 1H), 3.20 - 2.97 (m, 4H), 2.90 (dd, 1H), 2.48 (m, 4H), 2.38 - 2.25 (m, 5H), 2.18 (m, 2H), 2.06 (m, 3H).

<119-8> (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)-3-(5-메틸이속사졸-3-일)프로판산의
 15 제조



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <119-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 58 mg, 55% 수율)을 수득하였다.

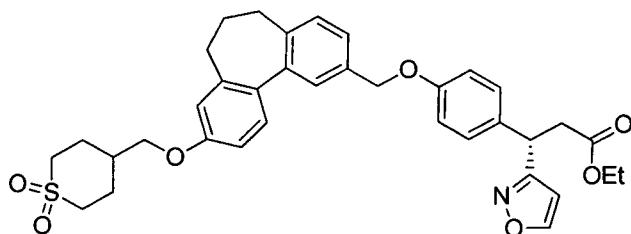
20 MS m/z 614 [M-H]⁻.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 3H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.46 (t, 1H), 3.92 (d, 2H),

3.30 (dd, 1H), 3.21 - 2.98 (m, 4H), 2.93 (dd, 1H), 2.48 (m, 4H), 2.38 - 2.24 (m, 5H), 2.17 (m, 2H), 2.06 (m, 3H).

실시에 120: (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-
5 디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)-3-(이속사졸-3-일)프로판산의
제조

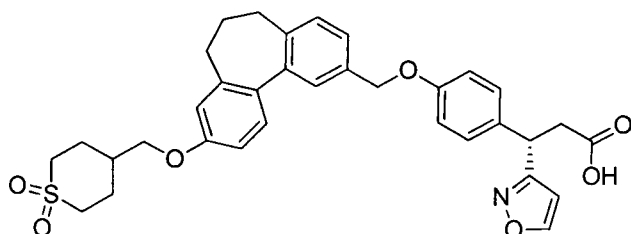
<120-1> (S)-에틸 3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-
10 디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)-3-(이속사졸-3-일)프로파노에이트
의 제조



<110-2>에 기재된 과정에 따라, <109-3>에서 수득한 화합물과 (S)-에틸 3-(4-하이드록
시페닐)-3-(이속사졸-3-일)프로파노에이트 (문헌[WO 2008/30520 A1]에 기재된 방법에
따라 제조; 42 mg, 0.16 mmol)로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 80 mg, 95% 수율)을 수
15 득하였다.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 7.23 (d, 1H),
7.20 - 7.17 (m, 2H), 6.96 - 6.93 (m, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.05 (s, 2H),
4.58 (t, 1H), 4.10 - 4.06 (m, 2H), 3.91 (d, 2H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 3.17 - 3.13 (m, 2H), 3.07
- 3.03 (m, 2H), 2.95 - 2.91 (m, 1H), 2.51 - 2.46 (m, 4H), 2.34 - 2.31 (m, 2H), 2.19 - 2.17 (m,
20 2H), 2.09 - 2.05 (m, 3H), 1.17 (t, 3H).

<120-2> (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하
이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)-3-(이속사졸-3-일)프로판산의 제조



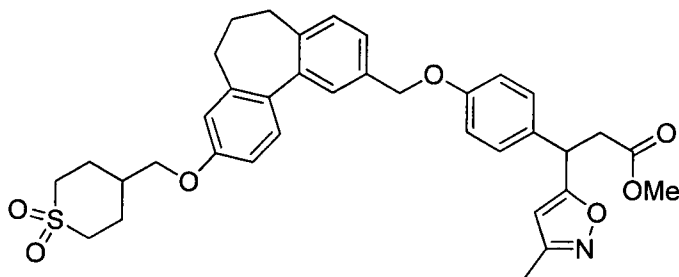
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <120-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 71 mg, 93% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 600 [M-H]⁻.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.19 - 7.17 (m, 2H), 6.96 - 6.93 (m, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.55 (t, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.37 - 3.33 (m, 1H), 3.17 - 3.13 (m, 2H), 3.07 - 3.03 (m, 2H), 3.00 - 2.96 (m, 1H), 2.51 - 2.46 (m, 4H), 2.33 - 2.30 (m, 2H), 2.20 - 2.15 (m, 2H), 2.09 - 2.04 (m, 3H).

10 실시예 121: 3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)-3-(3-메틸이속사졸-5-일)프로판산의 제조

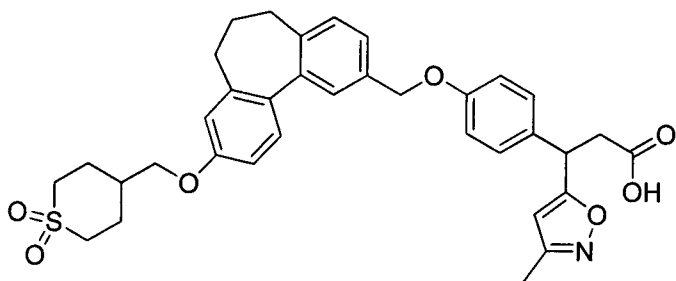
15 <121-1> 메틸 3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)-3-(3-메틸이속사졸-5-일)프로판산에 이트의 제조



<110-2>에 기재된 과정에 따라, <109-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 64.6 mg, >100% 수율)을 수득하였다.

20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.58 (t, 1H), 3.90 (d, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.18 - 3.01 (m, 5H), 2.91 (dd, 1H), 2.48 (m, 4H), 2.32 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 2.06 (m, 3H).

25 <121-2> 3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)-3-(3-메틸이속사졸-5-일)프로판산의 제조



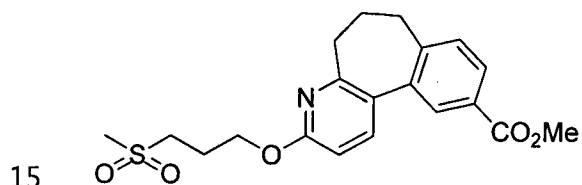
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <121-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 40.9 mg, 66% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 637 [M+Na]⁺.

- 5 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.58 (t, 1H), 3.90 (d, 2H), 3.22 - 3.05 (m, 5H), 2.94 (dd, 1H), 2.48 (m, 4H), 2.32 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 2.06 (m, 3H).

- 10 **실시예 122: (S)-3-(4-((3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헥타[1,2-b]피리딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조**

<122-1> 메틸 3-(3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헥타[1,2-b]피리딘-10-일)메톡시페닐)헥스-4-인산의 제조

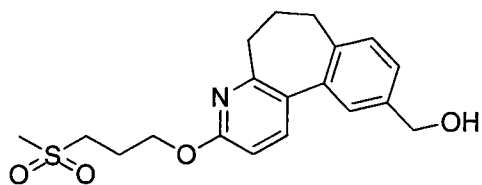


<1-8>에 기재된 과정에 따라, <116-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 94 mg, 72% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 - 7.90 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.51 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.32 - 3.19 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.59 (m, 4H), 2.44 - 2.24 (m, 4H).

20

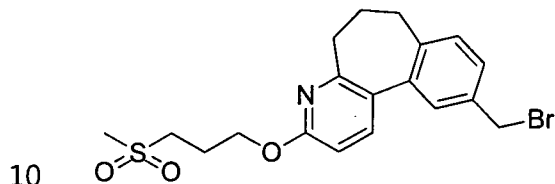
<122-2> (3-(3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헥타[1,2-b]피리딘-10-일)메탄올의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <122-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 65 mg, 72% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 3H), 6.70 (d, 1H), 4.74 (d, 2H), 4.50 (t, 2H), 3.33 - 3.20 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.61 (t, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.44 - 2.20 (m, 4H), 1.81 (t, 1H).

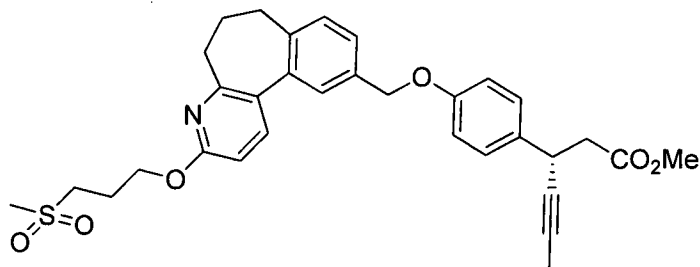
<122-3> 10-(브로모메틸)-3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헥사[1,2-b]피리딘의 제조



<110-1>에 기재된 과정에 따라, <122-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 74.8 mg, 95% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, 1H), 7.35 - 7.19 (m, 3H), 6.71 (d, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.51 (t, 2H), 3.35 - 3.21 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.62 (t, 2H), 2.52 (t, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 2H), 2.33 - 2.21 (m, 2H).

<122-4> (S)-메틸 3-(4-((3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헥사[1,2-b]피리딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조

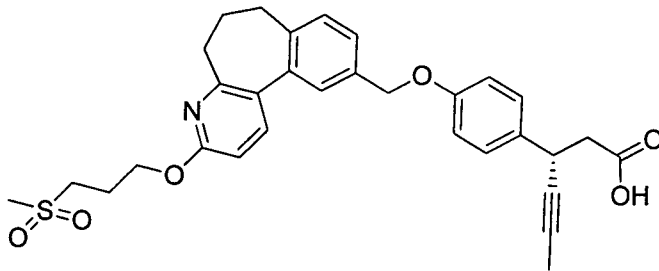


<110-2>에 기재된 과정에 따라, <122-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 86 mg, 87% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, 1H), 7.39 - 7.22 (m, 5H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.70 (d,

1H), 5.07 (s, 2H), 4.50 (t, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.33 - 3.16 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.82 - 2.65 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.44 - 2.23 (m, 4H), 1.83 (d, 3H).

- 5 <122-5> (S)-3-(4-((3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조



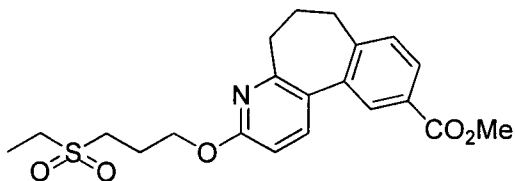
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <122-4>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 71 mg, 85% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 570 [M+Na]⁺.

- 10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 5H), 7.00 - 6.87 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.50 (t, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.31 - 3.21 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.42 - 2.21 (m, 4H), 1.83 (d, 3H).

- 15 실시예 123: (S)-3-(4-((3-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조

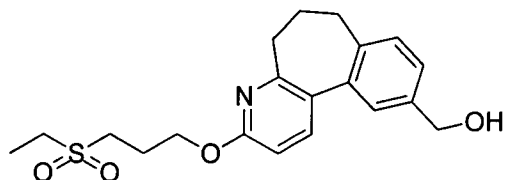
<123-1> 메틸 3-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-10-카복실레이트의 제조



- 20 <38-1>에 기재된 과정에 따라, <116-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 102 mg, 75% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 - 7.89 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.51 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.59 (m, 4H), 2.43 - 2.23 (m, 4H), 1.43 (t, 3H).

<123-2> (3-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-10-일)메탄올의 제조

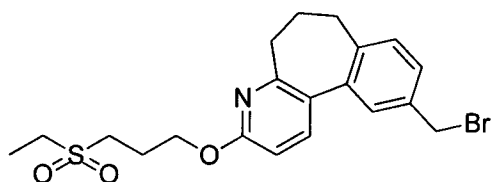


- 5 <1-9>에 기재된 과정에 따라, <123-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 74 mg, 80% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (d, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 3H), 6.69 (d, 1H), 4.74 (d, 2H), 4.49 (t, 2H), 3.26 - 3.16 (m, 2H), 3.04 (q, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.44 - 2.21 (m, 4H), 1.74 (t, 1H), 1.43 (t, 3H).

10

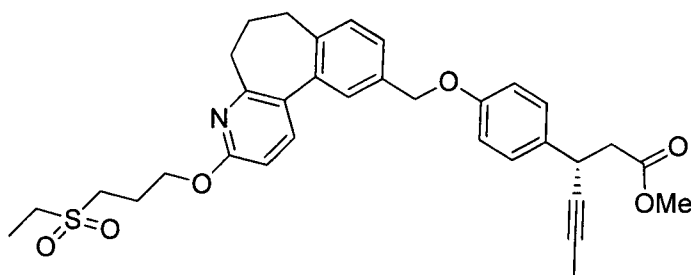
<123-3> 10-(브로모메틸)-3-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-b]피리딘의 제조



- 15 <109-3>에 기재된 과정에 따라, <123-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 80.7 mg, 99% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (d, 1H), 7.35 - 7.18 (m, 3H), 6.71 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.50 (t, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.52 (t, 2H), 2.41 - 2.20 (m, 4H), 1.44 (t, 3H).

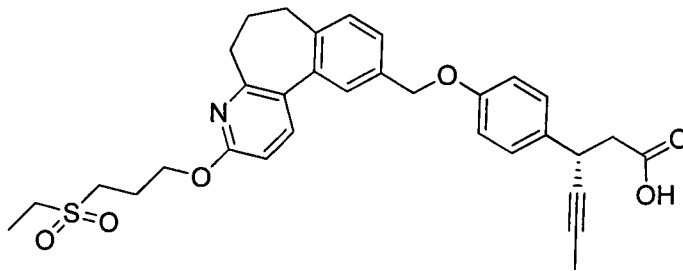
- 20 <123-4> (S)-메틸 3-(4-((3-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조



<110-2>에 기재된 과정에 따라, <123-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 94 mg, 89% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (d, 1H), 7.38 - 7.21 (m, 5H), 6.99 - 6.87 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.50 (t, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.29 - 3.15 (m, 2H), 3.04 (q, 2H), 2.84 - 2.66 (m, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.43 - 2.20 (m, 4H), 1.83 (d, 3H), 1.43 (t, 3H).

<123-5> (S)-3-(4-((3-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조



10 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <123-4>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 85 mg, 93% 수율)을 수득하였다.

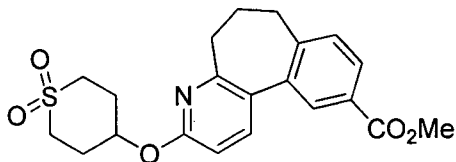
MS m/z 584 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (d, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 5H), 7.00 - 6.89 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.49 (t, 2H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.29 - 3.14 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.33 (m, 4H), 1.83 (dd, 3H), 1.43 (t, 3H).

실시예 124: (S)-3-(4-((3-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조

20

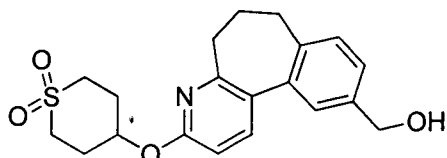
<124-1> 메틸 3-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-10-카복실레이트의 제조



25 <55-1>에 기재된 과정에 따라, <116-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(노란색 고체, 116 mg, 81% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99 - 7.91 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.37 - 7.30 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.53 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.50 - 3.33 (m, 2H), 3.05 - 2.90 (m, 2H), 2.65 - 2.51 (m, 6H), 2.44 (m, 2H), 2.40 - 2.25 (m, 2H).

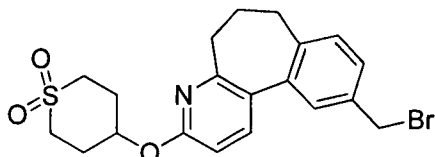
- 5 <124-2> 4-((10-(하이드록시메틸)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-일)옥시)테트라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <124-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 100 mg, 90% 수율)을 수득하였다.

- 10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 3H), 6.72 (d, 1H), 5.59 - 5.46 (m, 1H), 4.74 (d, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.08 - 2.91 (m, 2H), 2.65 - 2.34 (m, 8H), 2.29 (m, 2H), 1.74 (t, 1H).

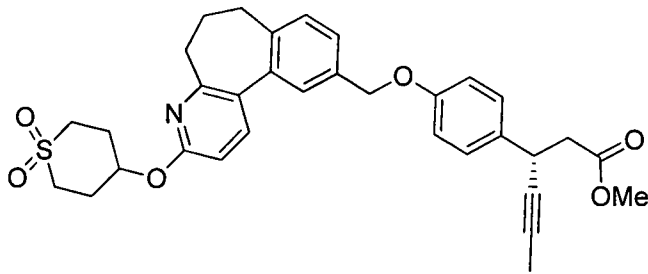
- 15 <124-3> 4-((10-(브로모메틸)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-일)옥시)테트라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드의 제조



<110-1>에 기재된 과정에 따라, <124-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 110.6 mg, 87% 수율)을 수득하였다.

- 20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.52 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.50 - 3.34 (m, 2H), 3.04 - 2.91 (m, 2H), 2.65 - 2.49 (m, 6H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 2.29 (m, 2H).

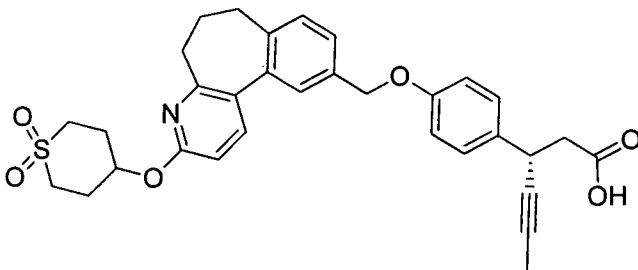
- 25 <124-4> (S)-메틸 3-(4-((3-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조



<110-2>에 기재된 과정에 따라, <124-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 124 mg, 87% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 5H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 5.52 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.52 - 3.31 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.83 - 2.48 (m, 8H), 2.49 - 2.35 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.83 (d, 3H).

<124-5> (S)-3-(4-((3-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조



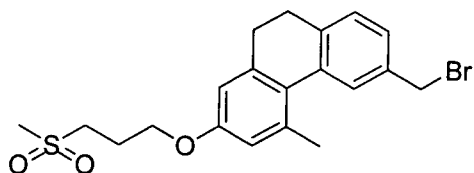
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <124-4>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 115 mg, 95% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 560 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 5H), 7.02 - 6.86 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 5.52 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.53 - 3.32 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.66 - 2.49 (m, 6H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.83 (d, 3H).

실시예 125: (S)-3-(4-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조

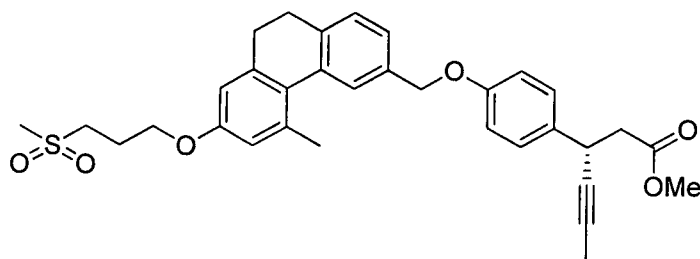
<125-1> 6-(브로모메틸)-4-메틸-2-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌의 제조



<110-1>에 기재된 과정에 따라, <11-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 104 mg, 89% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (s, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.72 (s, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.44 - 2.28 (m, 2H).

<125-2> (S)-메틸 3-(4-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조

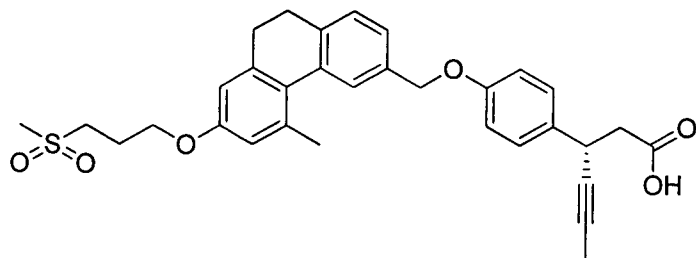


10 <110-2>에 기재된 과정에 따라, <125-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 55 mg, 84% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (s, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 4H), 6.93 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.14 (t, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.34 - 3.21 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.81 - 2.60 (m, 6H), 2.54 (s, 3H), 2.42 - 2.27 (m, 2H), 1.82 (d, 3H).

15

<125-3> (S)-3-(4-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조



20 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <125-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 37.2 mg, 73% 수율)을 수득하였다.

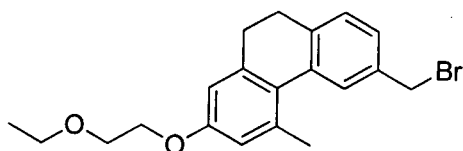
MS m/z 569 [M+Na]⁺.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.79 (dd, 1H), 2.74 - 2.66 (m, 5H), 2.52 (s, 3H), 2.38 - 2.30 (m, 2H), 1.82 (d, 3H).

5

실시예 126: (S)-3-(4-((7-(2-에톡시에톡시)-5-메틸-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조

<126-1> 6-(브로모메틸)-2-(2-에톡시에톡시)-4-메틸-9,10-디하이드로페난트렌의 제조



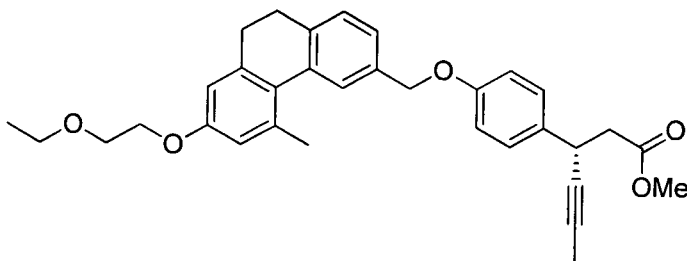
10

<110-1>에 기재된 과정에 따라, <12-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 228 mg, 85% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 2H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.61 (q, 2H), 2.71 (s, 4H), 2.59 (s, 3H), 1.24 (t, 3H).

15

<126-2> (S)-메틸 3-(4-((7-(2-에톡시에톡시)-5-메틸-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조

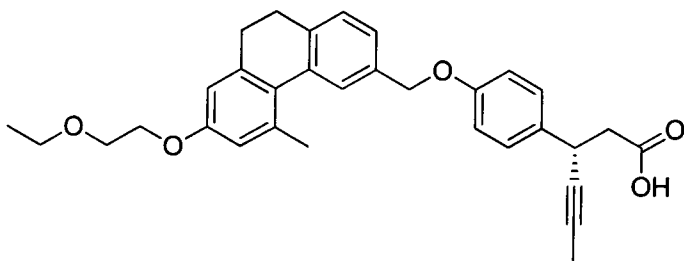


<110-2>에 기재된 과정에 따라, <126-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 110 mg, 122% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (s, 1H), 7.33 - 7.17 (m, 4H), 6.98 - 6.90 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.15 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.61 (q, 2H), 2.82 - 2.59 (m, 6H), 2.53 (s, 3H), 1.83 (d, 3H), 1.26 (t, 3H).

25

<126-3> (S)-3-(4-((7-(2-에톡시에톡시)-5-메틸-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조



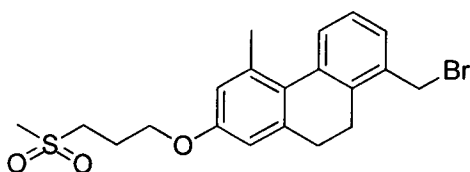
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <126-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 72 mg, 67% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 521 [M+Na]⁺.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.19 - 4.09 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 2H), 3.61 (q, 2H), 2.79 (dd, 1H), 2.74 - 2.66 (m, 5H), 2.52 (s, 3H), 1.82 (d, 3H), 1.24 (t, 3H).

실시예 127: (S)-3-(4-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-1-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조

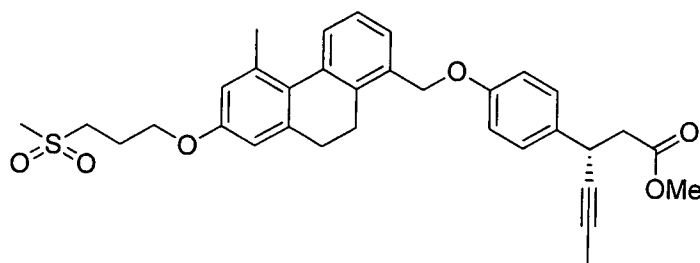
<127-1> 1-(브로모메틸)-5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌의 제조



<110-1>에 기재된 과정에 따라, <10-8>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 126 mg, 95% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (dd, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.83 - 2.76 (m, 2H), 2.76 - 2.71 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.39 - 2.32 (m, 2H).

<127-2> (S)-메틸 3-(4-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-1-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조

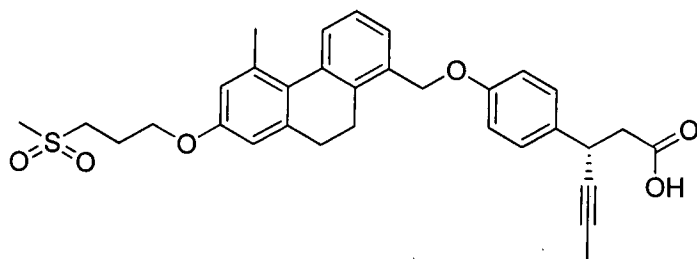


<110-2>에 기재된 과정에 따라, <127-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 50 mg, 76% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (dd, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 5H), 6.95 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.17 - 4.02 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.84 - 2.61 (m, 6H), 2.57 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 1.83 (d, 3H).

<127-3> (S)-3-(4-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-1-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조

10



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <127-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 39.1 mg, 85% 수율)을 수득하였다.

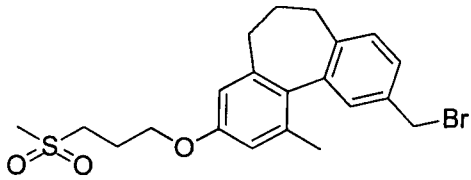
MS m/z 569 [M+Na]⁺.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (dd, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.13 (t, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.81 (dd, 1H), 2.77 - 2.67 (m, 5H), 2.56 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 1.83 (d, 3H).

실시예 128: (S)-3-(4-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조

20

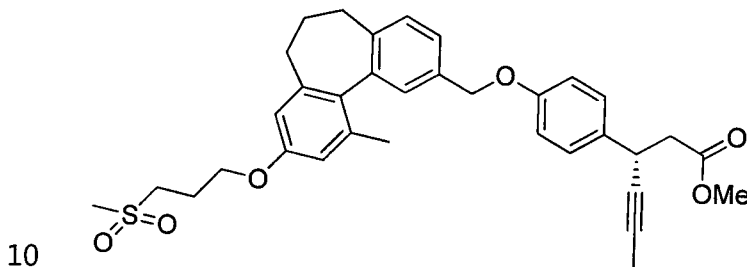
<128-1> 10-(브로모메틸)-1-메틸-3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌의 제조



<110-1>에 기재된 과정에 따라, <5-9>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 98 mg, 81% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.57 - 4.49 (m, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.30 - 3.24 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.49 (ddd, 1H), 2.41 (ddd, 1H), 2.39 - 2.20 (m, 7H), 2.07 - 1.95 (m, 2H).

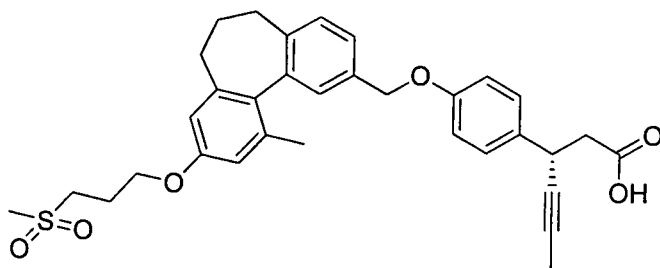
<128-2> (S)-메틸 3-(4-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조



<110-2>에 기재된 과정에 따라, <128-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 63 mg, 100% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 - 7.18 (m, 5H), 6.92 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.18 - 4.00 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.82 - 2.59 (m, 2H), 2.56 - 2.19 (m, 9H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.82 (d, 3H).

<128-3> (S)-3-(4-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조



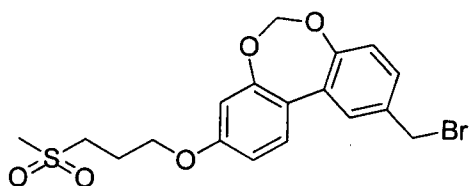
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <128-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 50.0 mg, 85% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 583 [M+Na]⁺.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.32 - 7.26 (m, 4H), 7.23 (d, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.13 (t, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.78 (dd, 1H), 2.69 (dd, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.38 - 2.19 (m, 7H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.82 (d, 3H).

실시예 129: (S)-3-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)디벤조[d,f][1,3]디옥세핀-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조

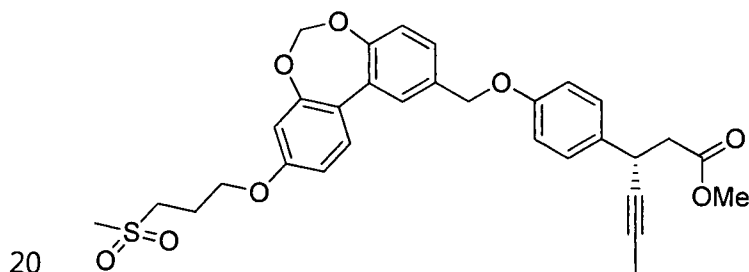
10 **<129-1> 2-(브로모메틸)-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)디벤조[d,f][1,3]디옥세핀의 제조**



<110-1>에 기재된 과정에 따라, <80-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 57 mg, 47% 수율)을 수득하였다.

15 ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.41 - 2.32 (m, 2H).

<129-2> (S)-메틸 3-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)디벤조[d,f][1,3]디옥세핀-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조



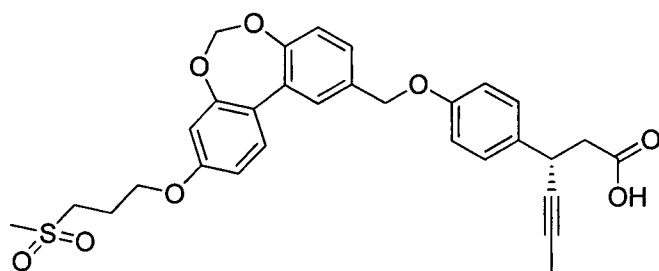
<110-2>에 기재된 과정에 따라, <129-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 66 mg, 89% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 3H), 7.11 (d, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.13 (t, 2H), 4.06 (m, 1H),

3.65 (s, 3H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.75 (dd, 1H), 2.65 (dd, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 2H), 1.82 (d, 3H).

<129-3> (S)-3-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)디벤조[d,f][1,3]디옥세핀-2-일)메톡시)페닐)

5 헥스-4-인산의 제조



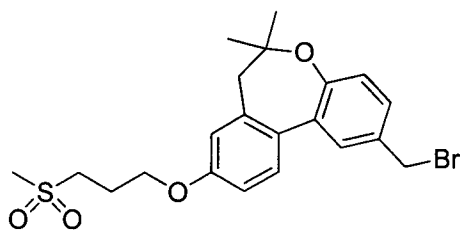
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <129-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 47 mg, 73% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 573 [M+Na]⁺.

10 ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.95 - 6.92 (m, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.13 (t, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.81 (dd, 1H), 2.70 (dd, 1H), 2.36 (m, 2H), 1.82 (d, 3H).

15 **실시에 130: (S)-3-(4-((6,6-디메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조**

<130-1> 2-(브로모메틸)-6,6-디메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀의 제조



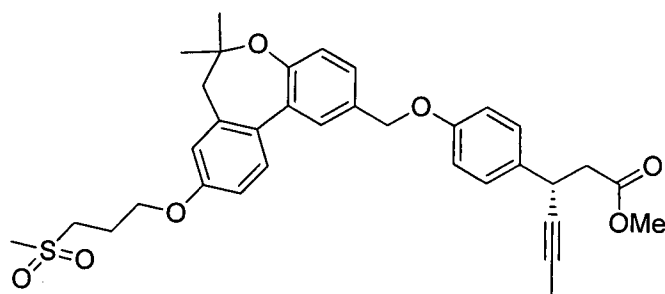
20

<110-1>에 기재된 과정에 따라, <43-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 112 mg, 91% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.4 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.90 (dd,

1H), 6.78 (d, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.57 (s, 2H), 2.46 - 2.30 (m, 2H), 1.40 (s, 6H).

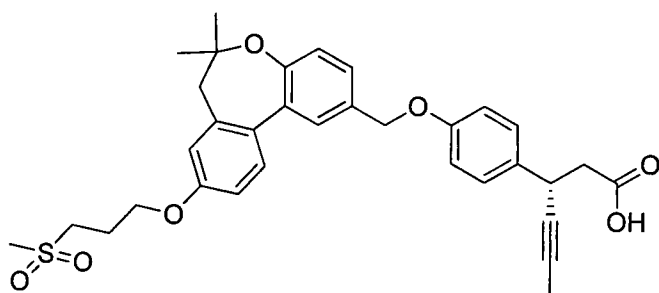
<130-2> (S)-메틸 3-(4-((6,6-디메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조
[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조



<110-2>에 기재된 과정에 따라, <130-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 125 mg, 88% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.96 - 6.92 (m, 2H), 6.89 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.09 - 4.03 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.33 - 3.23 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.75 (dd, 1H), 2.65 (dd, 1H), 2.56 (s, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 2H), 1.82 (d, 3H), 1.40 (s, 6H).

<130-3> (S)-3-(4-((6,6-디메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥
세핀-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <130-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 109 mg, 89% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 599 [M+Na]⁺.

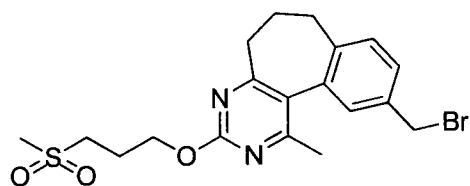
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.96 - 6.93 (m, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.32 - 3.23 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.80 (dd, 1H), 2.70 (dd, 1H), 2.56 (s, 2H), 2.43 -

2.28 (m, 2H), 1.82 (d, 3H), 1.40 (s, 6H).

실시에 131: (S)-3-(4-((1-메틸-3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-d]피리미딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조

5

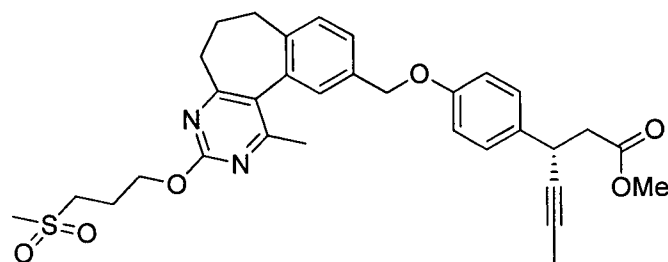
<131-1> 10-(브로모메틸)-1-메틸-3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-d]피리미딘의 제조



10 <110-1>에 기재된 과정에 따라, <90-10>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 47 mg, 84% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 - 7.20 (m, 3H), 4.65 - 4.45 (m, 4H), 3.37 - 3.26 (m, 2H), 2.96 (s, 5H), 2.64 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.44 - 2.31 (m, 8H), 2.31 - 2.08 (m, 2H).

15 <131-2> (S)-메틸 3-(4-((1-메틸-3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-d]피리미딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조

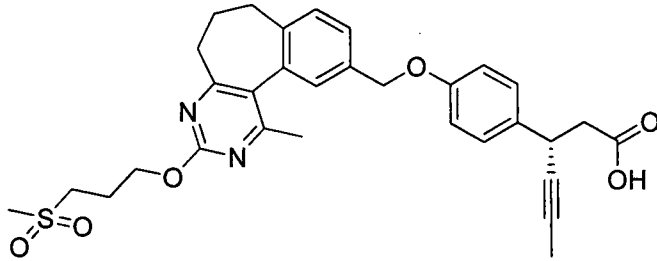


<110-2>에 기재된 과정에 따라, <131-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(무색 오일, 38 mg, 62% 수율)을 수득하였다.

20 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (dd, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 4H), 6.93 - 6.89 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.53 (h, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.35 - 3.27 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.74 (dd, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.42 - 2.34 (m, 6H), 2.22 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.81 (d, 3H).

<131-3> (S)-3-(4-((1-메틸-3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이

클로헥타[1,2-d]피리미딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조



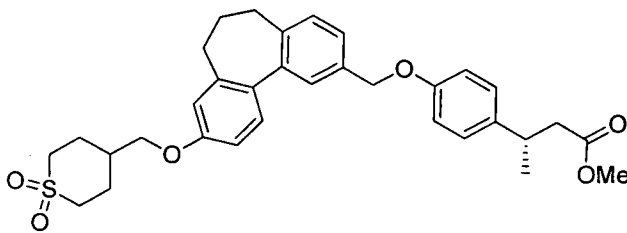
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <131-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 28 mg, 76% 수율)을 수득하였다.

5 MS m/z 585 [M+Na]⁺.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.36 - 7.32 (d, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 4H), 6.91 (d, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.54 (h, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.34 - 3.25 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.79 (dd, 1H), 2.69 (dd, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 6H), 2.22 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.82 (d, 3H).

10 **실시에 132: (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)부탄산의 제조**

<132-1> (S)-메틸 3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)부타노에이트의 제조



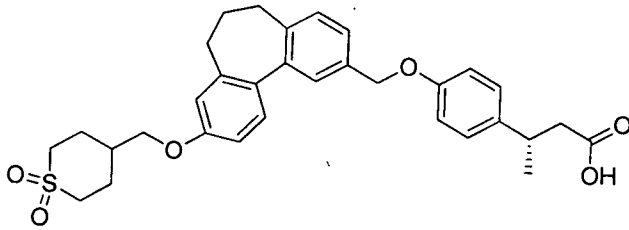
15

<110-2>에 기재된 과정에 따라, <109-3>에서 수득한 화합물과 (S)-메틸 3-(4-하이드록시페닐)부타노에이트 (문헌[WO2008/130514 A1, 2008]에 기재된 방법에 따라 제조; 31 mg, 0.16 mmol)로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 69 mg, 92% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 2H), 6.95 - 6.92 (m, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.91 (d, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.26 - 3.22 (m, 1H), 3.17 - 3.13 (m, 2H), 3.07 - 3.02 (m, 2H), 2.61 - 2.57 (m, 1H), 2.54 - 2.46 (m, 5H), 2.34 - 2.30 (m, 2H), 2.20 - 2.15 (m, 2H), 2.09 - 2.05 (m, 3H), 1.27 (d, 3H).

20

<132-2> (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)부탄산의 제조



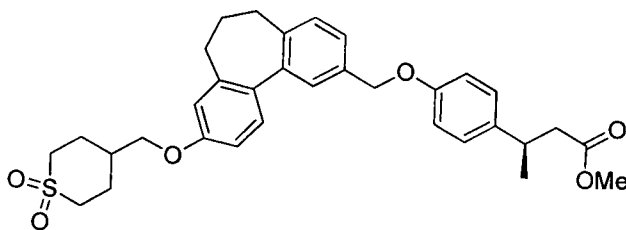
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <132-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 55 mg, 79% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 547 [M-H]⁻.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 2H), 6.95 - 6.93 (m, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.91 (d, 2H), 3.26 - 3.22 (m, 1H), 3.17 - 3.13 (m, 2H), 3.07 - 3.02 (m, 2H), 2.66 - 2.62 (m, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 2.51 - 2.46 (m, 4H), 2.34 - 2.30 (m, 2H), 2.20 - 2.17 (m, 2H), 2.09 - 2.04 (m, 3H), 1.30 (d, 3H).

실시에 133: (R)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)부탄산의 제조

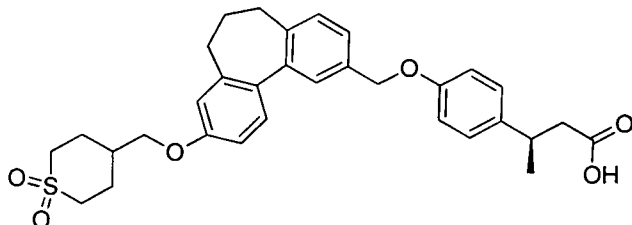
<133-1> (R)-메틸 3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)부타노에이트의 제조



<110-2>에 기재된 과정에 따라, <109-3>에서 수득한 화합물과 (R)-메틸 3-(4-하이드록시페닐)부타노에이트 (문헌[WO2008/130514 A1, 2008]에 기재된 방법에 따라 제조; 31 mg, 0.16 mmol)로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 68mg, 90% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 2H), 6.95 - 6.92 (m, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.91 (d, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.26 - 3.22 (m, 1H), 3.17 - 3.13 (m, 2H), 3.07 - 3.02 (m, 2H), 2.61 - 2.57 (m, 1H), 2.54 - 2.46 (m, 5H), 2.34 - 2.30 (m, 2H), 2.20 - 2.15 (m, 2H), 2.10 - 2.05 (m, 3H), 1.27 (d, 3H).

<133-2> (R)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)부탄산의 제조



- 5 <1-11>에 기재된 과정에 따라, <133-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 55 mg, 79% 수율)을 수득하였다.

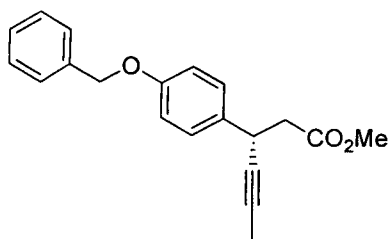
MS m/z 547 [M-H]⁻.

- ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 2H), 6.95 - 6.93 (m, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.91 (d, 2H), 3.26 - 3.22 (m, 1H), 3.17 - 3.13 (m, 2H), 3.07 - 3.02 (m, 2H), 2.65 - 2.62 (m, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 2.52 - 2.46 (m, 4H), 2.34 - 2.30 (m, 2H), 2.20 - 2.15 (m, 2H), 2.09 - 2.02 (m, 3H), 1.30 (d, 3H).

실시에 134: (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)-4-에톡시부탄산의 제조

15

<134-1> (S)-메틸 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조

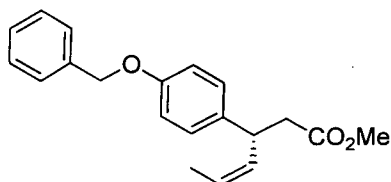


- (S)-메틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트(문헌[Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22, p.1267-1270]에 기재된 방법을 참고하여 제조; 500 mg, 2.29 mmol)의 아세톤(11 mL)에 용액에 벤질 브로마이드(0.3 mL, 2.52 mmol)와 Cs₂CO₃(896 mg, 2.75 mmol)을 첨가하고 혼합물을 15 시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 아세톤으로 씻어주었다. 여과 액을 농축한 후 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 고체, 671 mg, 95% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.43 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.32 (m, 1H),

7.31 - 7.28 (m, 2H), 6.93 - 6.91 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.07 - 4.04 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.77 - 2.73 (m, 1H), 2.67 - 2.64 (m, 1H), 1.82 (d, 3H).

<134-2> (R,Z)-메틸 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-에노에이트의 제조

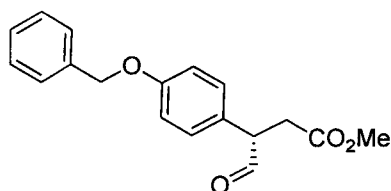


5

<134-1>에서 수득한 화합물(671 mg, 2.18 mmol)의 에틸 아세테이트(30 mL) 용액에 린들라(Lindlar) 촉매(100 mg)를 넣고 수소 기류하에서 6 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축한 후 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 620 mg, 92% 수율)을 수득하였다.

10 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.43 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.37 (m, 2H), 7.33 - 7.32 (m, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 6.92 - 6.90 (m, 2H), 5.53 - 5.50 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.15 - 4.13 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.72 - 2.68 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 1.69 - 1.68 (m, 3H).

<134-3> (S)-메틸 3-(4-(벤질옥시)페닐)-4-옥소부타노에이트의 제조

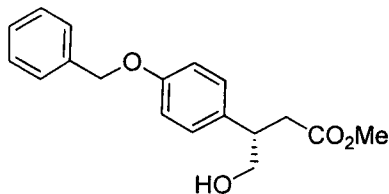


15

<134-2>에서 수득한 화합물(620 mg, 2.00 mmol)의 아세톤(20 mL)과 증류수(5 mL) 용액에 2,6-루티딘(0.46 mL, 3.99 mmol)과 OsO_4 (4wt% 수용액, 0.24 mL, 0.04 mmol)를 서서히 첨가하고 상온에서 5 분간 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 NaIO_4 (1M 수용액, 8 mL, 8.00 mmol)을 서서히 첨가하고 4 시간 교반하였다. 상기 혼합물을 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 포화 수용액으로 희석시키고, EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 0.5M 염산 수용액으로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 여과 및 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 417 mg, 70% 수율)을 수득하였다.

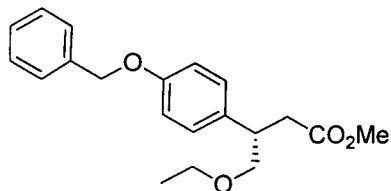
20

25 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 9.67 (s, 1H), 7.43 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.38 (m, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 7.00 - 6.97 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.11 - 4.09 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.15 - 3.11 (m, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 1H).

<134-4> (S)-메틸 3-(4-(벤질옥시)페닐)-4-하이드록시부타노에이트의 제조

<134-3>에서 수득한 화합물(417 mg, 1.40 mmol)의 EtOAc(6.3 mL)와 아세트산(0.7 mL) 용액에 소듐 시아노보로하이드라이드(88 mg, 1.40 mmol)를 서서히 첨가하고 상온에서 20 분간 교반하였다. 상기 혼합물에 NH₄Cl 포화 수용액을 가하고 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후 여과 및 감압 농축하였다. 잔류 물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 고체, 399 mg, 95% 수율)을 수득하였다.

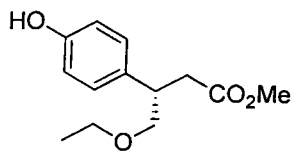
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.41 (m, 2H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.33-3.30 (m, 1H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.65-2.61 (m, 1H).

<134-5> (S)-메틸 3-(4-(벤질옥시)페닐)-4-에톡시부타노에이트의 제조

<134-4>에서 수득한 화합물(220 mg, 0.73 mmol)의 클로로포름(3 mL) 용액을 0°C로 냉각시키고 DIPEA(0.38 mL, 2.20 mmol)와 트리에틸옥소늄 테트라플루오로보레이트(1M 클로로포름 용액, 1.83mL, 1.83 mmol)를 서서히 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반한 후 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후 여과 및 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 220 mg, 92% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.43 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 2H), 6.92 - 6.90 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.57 - 3.54 (m, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 4H), 2.86 - 3.83 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 1.17 (t, 3H).

<134-6> (S)-메틸 4-에톡시-3-(4-하이드록시페닐)부타노에이트의 제조

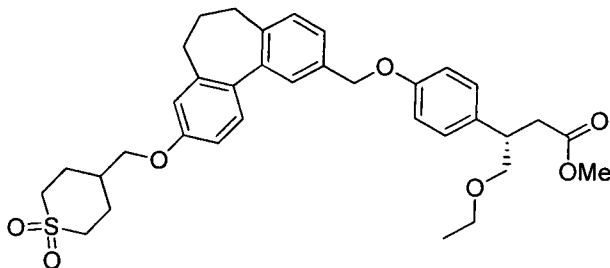


<134-5>에서 수득한 화합물(217 mg, 0.66 mmol)의 메탄올(6 mL) 용액에 10% Pd/C(21 mg, 0.02 mmol)를 첨가하고 수소기류 하에서 4 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 EtOAc 로 세척한 후 여과물을 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(흰색 고체, 156 mg, 99% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.07 - 7.04 (m, 2H), 6.69 - 6.67 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.57 - 3.55 (m, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 3H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 2.86 - 3.83 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 1.17 (t, 3H).

10

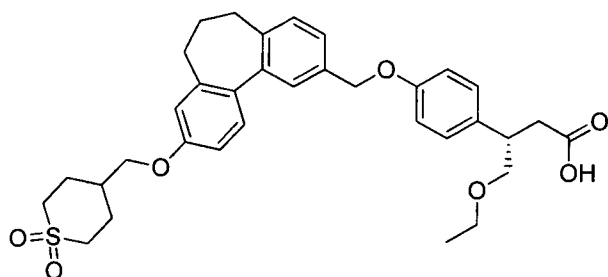
<134-7> (S)-메틸 3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)-4-에톡시부타노에이트의 제조



<110-2>에 기재된 과정에 따라, <109-3>에서 수득한 화합물과 <134-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 90 mg, 95% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.16 - 7.14 (m, 2H), 6.95 - 6.92 (m, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.91 (d, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.57 - 3.55 (m, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 3H), 3.41 - 3.38 (m, 1H), 3.18 - 3.14 (m, 2H), 3.07 - 3.03 (m, 2H), 2.87 - 2.83 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.51 - 2.47 (m, 4H), 2.34 - 2.30 (m, 2H), 2.20 - 2.16 (m, 2H), 2.10 - 2.05 (m, 3H), 1.17 (t, 3H).

<134-8> (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)-4-에톡시부탄산의 제조



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <134-7>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 82 mg, 93% 수율)을 수득하였다.

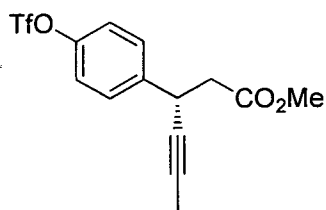
MS m/z 591 $[M-H]^-$.

- 5 ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.16 - 7.14 (m, 2H), 6.95 - 6.92 (m, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.91 (d, 2H), 3.59 - 3.57 (m, 1H), 3.51 - 3.46 (m, 3H), 3.38 - 3.36 (m, 1H), 3.16 - 3.13 (m, 2H), 3.07 - 3.03 (m, 2H), 2.92 - 2.89 (m, 1H), 2.65 - 2.61 (m, 1H), 2.52 - 2.46 (m, 4H), 2.34 - 2.30 (m, 2H), 2.20 - 2.16 (m, 2H), 2.09 - 2.05 (m, 3H), 1.17 (t, 3H).

10

실시예 135: (S)-3-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)헥스-4-인산의 제조

<135-1> (S)-메틸 3-(4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조

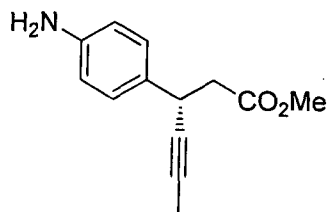


15

0°C 에서 (S)-메틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트(문헌[Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22, p.1267-1270]에 기재된 방법을 참고하여 제조; 395 mg, 1.81 mmol)의 피리딘(10 mL) 용액에 트리플산 무수물(0.37 mL, 2.17 mmol)을 첨가하고, 상온으로 승온하여 15 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석하고 1M 염산 수용액으로 씻어주었다. 수층을 EtOAc 로 한 번 더 추출하고, 유기층을 모아 염수로 씻어주었다. $MgSO_4$ 로 건조하고 농축한 후 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(무색 오일, 415 mg, 65% 수율)을 수득하였다.

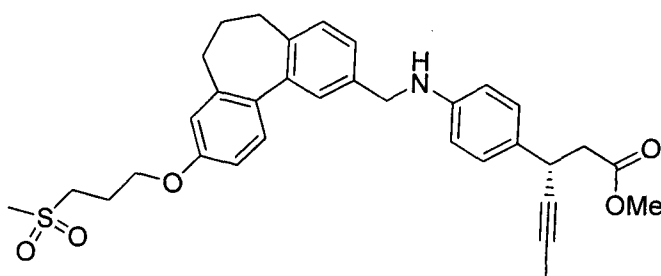
20

^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.78 (dd, 1H), 2.66 (dd, 1H), 1.83 (d, 2H).

<135-2> (S)-메틸 3-(4-아미노페닐)헥스-4-이노에이트의 제조

5 <135-1>에서 수득한 화합물(415 mg, 1.185 mmol), 벤조페논이민(0.28 mL, 1.659 mmol)과 Cs_2CO_3 (1.16 g, 3.554 mmol)의 THF(5 mL) 혼합물을 질소로 치환하였다. 잔포스(Xantphos, 41 mg, 0.0711 mmol)와 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (33 mg, 0.0355 mmol)를 넣고 12 시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 상온으로 식히고 셀라이트에 여과한 다음, CH_2Cl_2 로 씻어주었다. 농축한 여과물을 THF(4 mL)에 녹인 용액에 3M 염산 수용액(1.2 mL, 3.554 mmol)을 가하고 30 분간 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석하고 포화 NaHCO_3 수용액을 가한 후 층 분리하였다. 수층을 CH_2Cl_2 로 추출하고, 유기층을 모아 Na_2SO_4 로 건조하였다. 농축한 후 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(노란색 오일, 134 mg, 52% 수율)을 수득하였다.

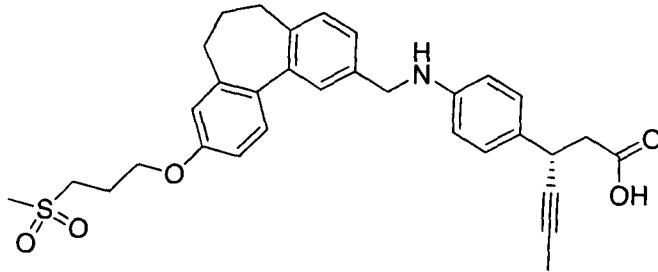
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.17 - 7.11 (m, 2H), 6.66 - 6.59 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.60 (br s, 2H), 2.72 (dd, 1H), 2.62 (dd, 1H), 1.81 (d, 3H).

<135-3> (S)-메틸 3-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조

20 <3-4>에 기재된 과정에 따라, <6-1>에서 수득한 화합물 및 <135-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(노란색 발포체, 138 mg, 97% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.63 - 6.58 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.72 (dd, 1H), 2.63 (dd, 1H), 2.51 - 2.42 (m, 4H), 2.39 - 2.31 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.81 (d, 3H).

<135-4> (S)-3-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)헥스-4-인산의 제조



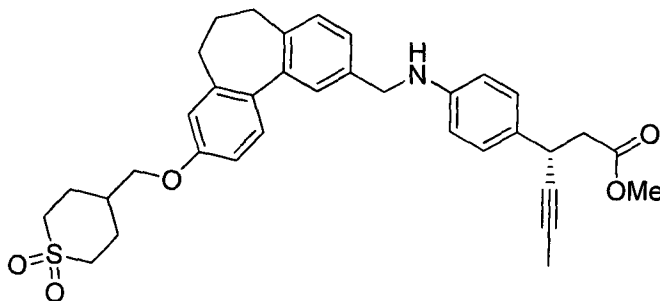
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <135-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(노란색
5 발포체, 96 mg, 71% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 544 [M-H]⁻.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.18 (m, 3H),
6.83 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.64 - 6.58 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.31
- 3.23 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.76 (dd, 1H), 2.68 (dd, 1H), 2.53 - 2.40 (m, 4H), 2.40 - 2.30 (m,
10 2H), 2.16 (m, 2H), 1.81 (d, 3H).

실시예 136: (S)-3-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡
시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)헥스-4-인산의 제조

15 <136-1> (S)-메틸 3-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡
시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)헥스-4-이노에이트의
제조

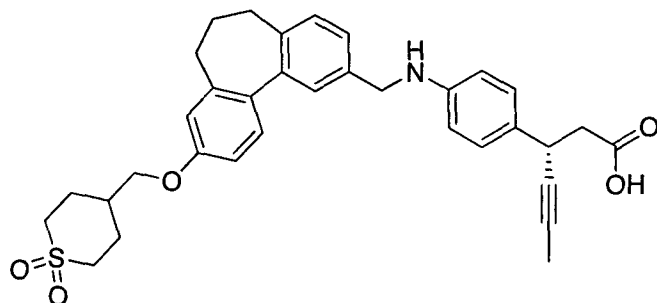


<3-4>에 기재된 과정에 따라, <78-3>에서 수득한 화합물 및 <135-2>에서 수득한 화
20 합물로부터 표제 화합물(노란색 오일, 136 mg, 100% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.17 -
7.14 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.63 - 6.57 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.03 (br s, 1H), 3.99

(m, 1H), 3.90 (d, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.72 (dd, 1H), 2.63 (dd, 1H), 2.52 - 2.41 (m, 4H), 2.31 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 3H), 1.80 (d, 3H).

- 5 <136-2> (S)-3-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)헥스-4-인산의 제조



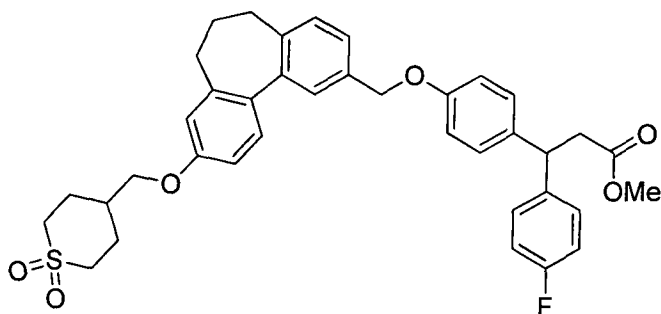
<1-11>에 기재된 과정에 따라, <136-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(노란색 발포체, 75 mg, 56% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 570 [M-H]⁻.

- 10 ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 3H), 6.82 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.63 - 6.58 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.90 (d, 2H), 3.19 - 3.09 (m, 2H), 3.08 - 2.96 (m, 2H), 2.77 (dd, 1H), 2.68 (dd, 1H), 2.52 - 2.39 (m, 4H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.11 - 1.98 (m, 3H), 1.81 (d, 3H).

- 15 실시예 137: 3-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)프로판산의 제조

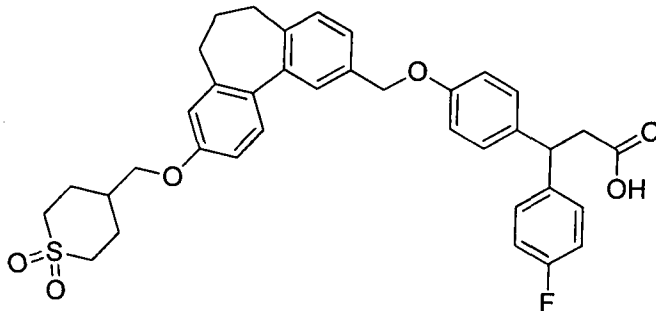
20 <137-1> 메틸 3-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)프로판산의 제조



<110-2>에 기재된 과정에 따라, <109-3>에서 수득한 화합물 및 메틸 3-(4-플루오로페닐)-3-(4-하이드록시페닐)프로파노에이트(문헌[Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22, p.1267-1270]에 기재된 방법을 참고하여 제조)로부터 표제 화합물(무색 오일, 85 mg, 99% 수율)을 수득하였다.

- 5 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 6.98 - 6.93 (m, 2H), 6.93 - 6.89 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.48 (t, 1H), 3.90 (d, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.21 - 3.11 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.99 (dd, 2H), 2.47 (m, 4H), 2.31 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 3H).

- 10 <137-2> 3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)프로판산의 제조



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <137-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 63 mg, 79% 수율)을 수득하였다.

- 15 MS m/z 627 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

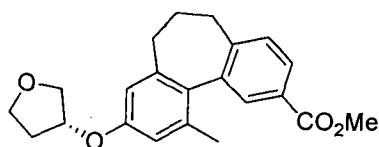
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 6.98 - 6.93 (m, 2H), 6.93 - 6.88 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.46 (t, 1H), 3.90 (d, 2H), 3.19 - 3.09 (m, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.12 - 1.97 (m, 3H).

20

실시예 138: (S)-3-(4-((11-메틸-9-(((R)-테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조

<138-1> 메틸 11-메틸-9-(((R)-테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-카복실레이트의 제조

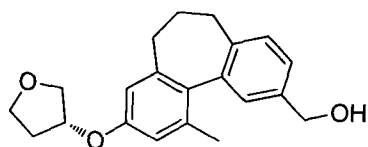
25



<106-1>에 기재된 과정에 따라, <7-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 71 mg, 93% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.72 - 6.70 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.99 - 4.96 (m, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 3H), 3.95 - 3.92 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.58 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 2H).

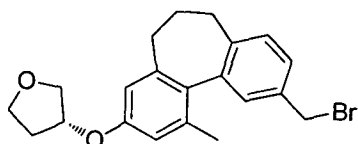
<138-2> (11-메틸-9-(((R)-테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-2-일)메탄올의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <138-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 60 mg, 92% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.26 - 7.22 (m, 3H), 6.70 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 6.98 - 6.96 (m, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 3H), 3.94 - 3.91 (m, 1H), 2.52 - 2.49 (m, 1H), 2.44 - 2.40 (m, 1H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.26 - 2.19 (m, 3H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.61 (t, 1H).

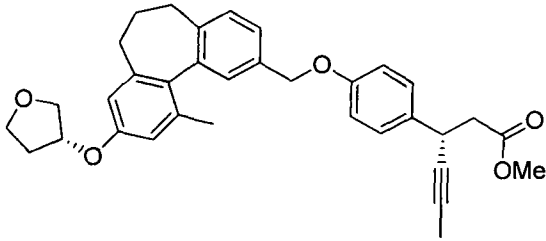
<138-3> (R)-3-((10-(브로모메틸)-1-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-3-일)옥시)테트라하이드로 furan 의 제조



<110-1>에 기재된 과정에 따라, <138-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 58 mg, 82% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.98 - 4.96 (m, 1H), 4.56 - 4.52 (m, 2H), 4.04 - 3.99 (m, 3H), 3.94 - 3.91 (m, 1H), 2.52 - 2.48 (m, 1H), 2.44 - 2.41 (m, 1H), 2.37 - 2.32 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 3H), 2.05 - 1.99 (m, 2H).

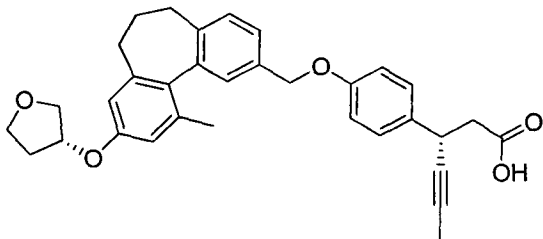
<138-4> (S)-메틸 3-(4-((11-메틸-9-(((R)-테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조



<110-2>에 기재된 과정에 따라, <138-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 75 mg, 95% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.30 - 7.27 (m, 4H), 7.24 - 7.23 (m, 1H), 6.94 - 6.91 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.98 - 4.96 (m, 1H), 4.05 - 4.00 (m, 4H), 3.94 - 3.92 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.52 - 2.48 (m, 1H), 2.77 - 2.73 (m, 1H), 2.67 - 2.63 (m, 1H), 2.52 - 2.49 (m, 1H), 2.44 - 2.41 (m, 1H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 6H), 2.05 - 2.00 (m, 2H), 1.83 - 1.82 (m, 3H).

<138-5> (S)-3-(4-((11-메틸-9-(((R)-테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <138-4>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 54 mg, 74% 수율)을 수득하였다.

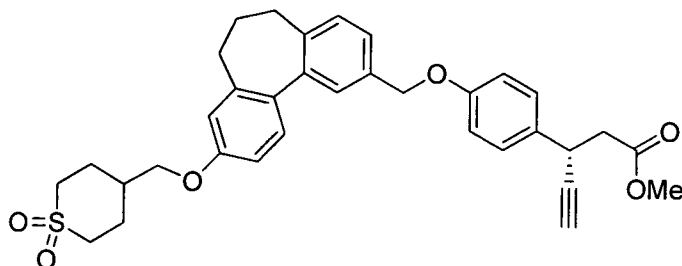
MS m/z 509 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.30 - 7.28 (m, 4H), 7.24 - 7.23 (m, 1H), 6.94 - 6.92 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.98 - 4.95 (m, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 4H), 3.94 - 3.92 (m, 1H), 2.52 - 2.48 (m, 1H), 2.82 - 2.78 (m, 1H), 2.72 - 2.69 (m, 1H), 2.52 - 2.49 (m, 1H), 2.43 - 2.40 (m, 1H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 6H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.83 - 1.82 (m, 3H).

실시예 139: (R)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-

디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)펜트-4-인산의 제조

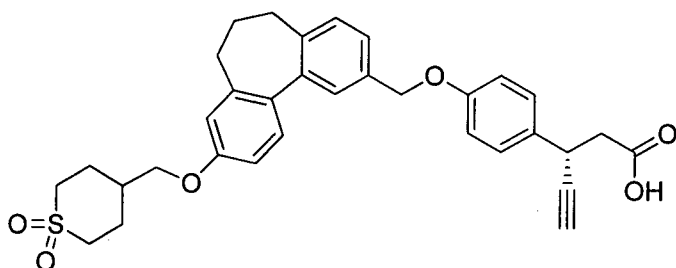
<139-1> (R)-메틸 3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)펜트-4-이노에이트의 제조



<110-2>에 기재된 과정에 따라, <109-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 75.2 mg, 75% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 4H), 7.24 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.14 (t, 1H), 3.92 (d, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.18 - 3.02 (m, 4H), 2.83 (dd, 1H), 2.71 (dd, 1H), 2.48 (m, 4H), 2.33 (m, 2H), 2.29 (d, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.07 (m, 3H).

<139-2> (R)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)펜트-4-인산의 제조



<1-11>에 기재된 과정에 따라, <139-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 65.4 mg, 90% 수율)을 수득하였다.

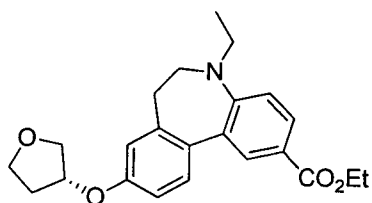
MS m/z 580 [M+Na]⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 4H), 7.24 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.12 (t, 1H), 3.92 (d, 2H), 3.18 - 3.01 (m, 4H), 2.88 (dd, 1H), 2.76 (dd, 1H), 2.49 (m, 4H), 2.33 (m, 2H), 2.30 (d, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.07 (m, 3H).

실시예 140: (S)-3-(4-((5-에틸-9-(((R)-테트라하이드로퓨란-3-일)옥시))-6,7-디하이드로

-5H-디벤조[b,d]아제핀-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조

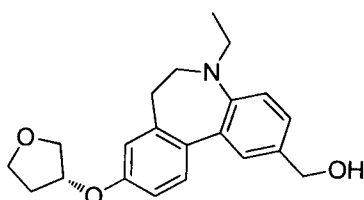
<140-1> (R)-에틸 5-에틸-9-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-2-카복실레이트의 제조



<106-1>에 기재된 과정에 따라, <44-6>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 110 mg, 85% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.96 - 7.93 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.99 - 4.97 (m, 1H), 4.36 (q, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 3H), 3.95 - 3.90 (m, 1H), 3.53 (t, 2H), 3.17 (q, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.27 - 2.19 (m, 2H), 1.38 (t, 3H), 1.09 (t, 3H).

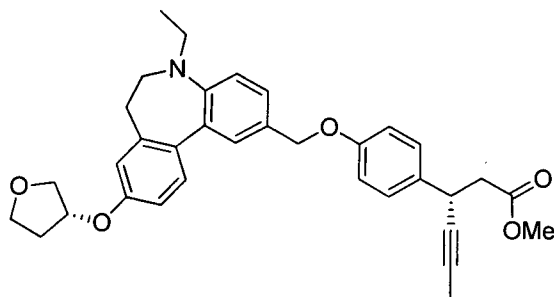
<140-2> (R)-(5-에틸-9-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-2-일)메탄올의 제조



<1-9>에 기재된 과정에 따라, <140-1>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 91 mg, 90% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.31 - 7.29 (m, 3H), 7.03 - 7.02 (m, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.99 - 4.96 (m, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 3H), 3.94 - 3.91 (m, 1H), 3.42 (t, 2H), 3.10 (q, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.24 - 2.20 (m, 2H), 1.60 (t, 1H), 1.04 (t, 3H).

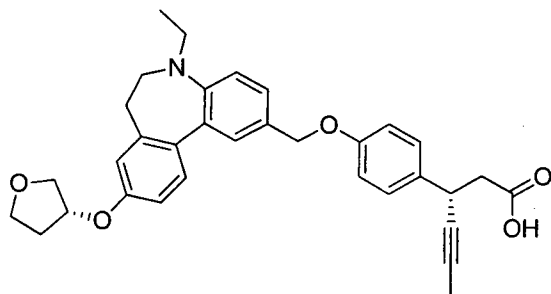
<140-3> (S)-메틸 3-(4-((5-에틸-9-(((R)-테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조



<108-3>에 기재된 과정에 따라, <140-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 55mg, 38% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.35 - 7.33 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 3H), 7.05 - 7.03 (m, 1H),
5 6.96 - 6.94 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.99 - 4.96 (m, 1H), 4.08 - 3.99
(m, 4H), 3.94 - 3.91 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 3.10 (q, 2H), 2.78 - 2.74 (m, 1H), 2.68
- 2.64 (m, 3H), 2.24 - 2.20 (m, 2H), 1.83 (d, 3H), 1.05 (t, 3H).

<140-4> (S)-3-(4-((5-에틸-9-(((R)-테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산의 제조

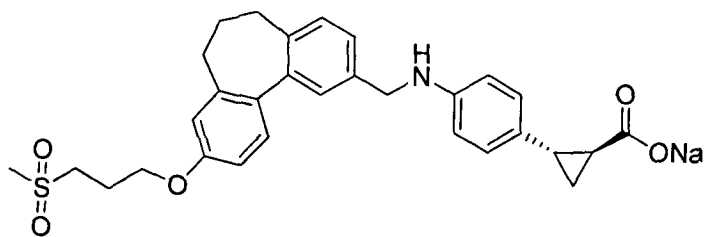


<1-11>에 기재된 과정에 따라, <140-3>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 발포체, 45 mg, 90% 수율)을 수득하였다.

MS m/z 524 [M-H]⁻.

15 ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.35 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 3H), 7.05 - 7.03 (m, 1H), 6.97 - 6.95 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.98 - 4.96 (m, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 4H), 3.94 - 3.91 (m, 1H), 3.43 (t, 2H), 3.10 (q, 2H), 2.82 - 2.78 (m, 1H), 2.73 - 2.69 (m, 1H), 2.66 (t, 2H), 2.24 - 2.20 (m, 2H), 1.84 (d, 3H), 1.05 (t, 3H).

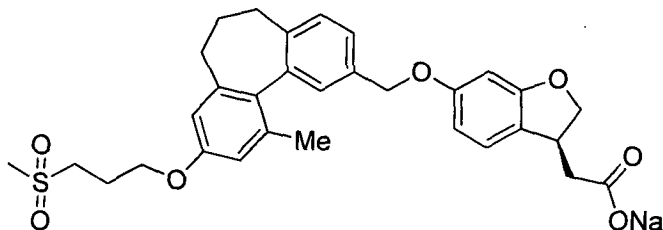
20 실시예 141: (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조
[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산나트륨의 제조



<6-3>에서 수득한 화합물(90.5 mg, 0.174 mmol)을 물(1.9 mL)에 현탁시키고, 1N NaOH(183 μ L, 0.183 mmol)를 첨가하여 교반하였다. 상기 혼합물을 아세트나이트릴로 희석하고 고체가 완전히 녹을 때까지 교반한 후 감압 농축하여 표제 화합물(흰색 고체, 89.5 mg, 95% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.27 (s, 1H), 7.23 - 7.7.14 (m, 3H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.70 (d, 2H), 6.47 (d, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.10 (t, 2H), 2.47(m, 5H), 2.35 (m, 4H), 2.14 - 2.04 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.01 (m, 1H), 0.63 (m, 1H).

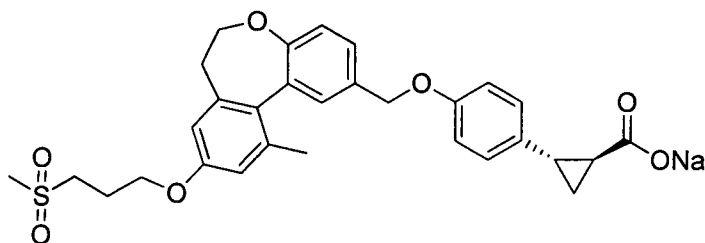
10 실시예 142: 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조
[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산나트륨의 제조



<7-10>에서 수득한 화합물(56.8 mg, 0.103 mmol)을 물(1.2 mL)에 현탁시키고, 1N NaOH(108 μ L, 0.108 mmol)를 첨가하여 고체가 모두 녹을 때까지 교반하였다. 상기 혼합물을 아세트나이트릴로 희석하고 감압 농축하여 표제 화합물(흰색 고체, 56.6 mg, 96% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.26 (m, 3H), 7.04 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.41-6.36 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.63 (t, 2H), 4.12 - 4.07 (m, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.29 (dd, 2H), 2.15 (m, 6H), 2.05 - 1.93 (m, 4H).

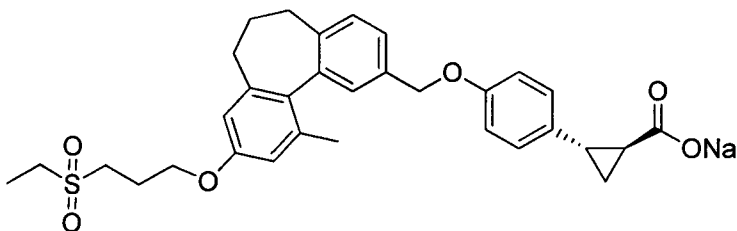
실시예 143: (1S,2S)-2-(4-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산나트륨의 제조



<142>에 기재된 과정에 따라, <39-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 55.1 mg, 94% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.34 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 6.79 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.29 (m, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.07 (m, 1H), 0.07 (m, 1H).

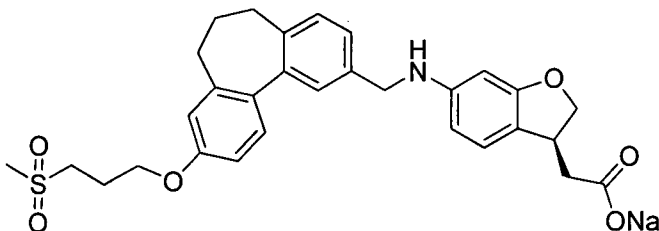
실시예 144: (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산나트륨의 제조



<142>에 기재된 과정에 따라, <58-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 72.6 mg, 95% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.31 - 7.24 (m, 3H), 6.92 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (q, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (m, 3H), 1.97 (m, 4H), 1.34 (m, 1H), 1.24 (t, 3H), 1.09 (m, 1H), 1.72 (m, 1H).

실시예 145: (S)-2-(6-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아눌렌-2-일)메틸)아미노)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산나트륨의 제조

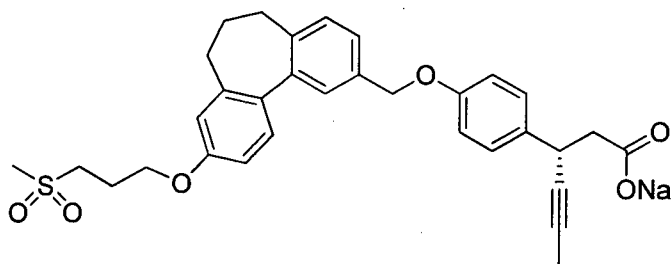


<142>에 기재된 과정에 따라, <82-2>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 65.3 mg, 96% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.27 (s, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 3H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.06 - 6.00 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.53 (t, 1H), 4.19 (d, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.00 (t, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 2.25 (dd, 1H), 2.18-2.02 (m, 4H), 1.91 (dd, 1H).

5

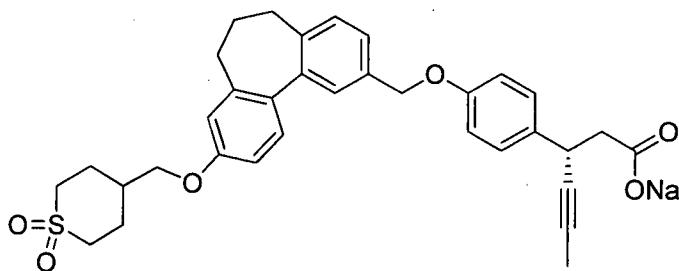
실시예 146: (S)-3-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산나트륨의 제조



10 <142>에 기재된 과정에 따라, <108-10>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 45.8 mg, 92% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.35 - 7.20 (m, 6H), 6.92 - 6.87 (m, 4H), 5.06 (s, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.27 (t, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.37 (m, 4H), 2.25 (dd, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 5H), 1.71 (d, 3H).

15 **실시예 147: (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산나트륨의 제조**



<142>에 기재된 과정에 따라, <109-4>에서 수득한 화합물로부터 표제 화합물(흰색 고체, 18.6 mg, 99% 수율)을 수득하였다.

20 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.34 - 7.20 (m, 6H), 6.91 - 6.87 (m, 4H), 5.06 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.90 (d, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.36 (m, 4H), 2.25 (dd, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 6H), 1.79 (m, 2H), 1.74 (d, 3H).

상기 실시예의 화합물 1 내지 147 의 구조를 하기 표 1 에 정리하였다.

【표 1】

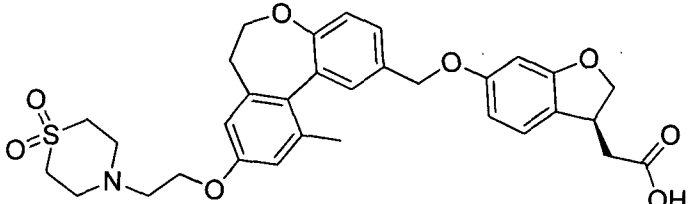
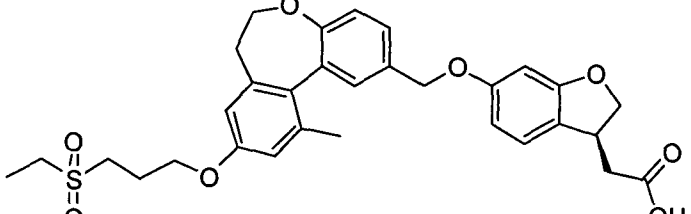
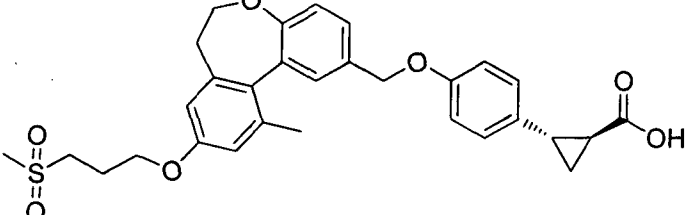
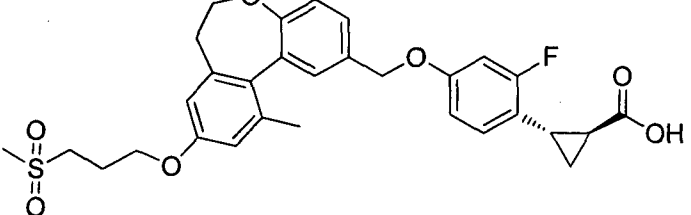
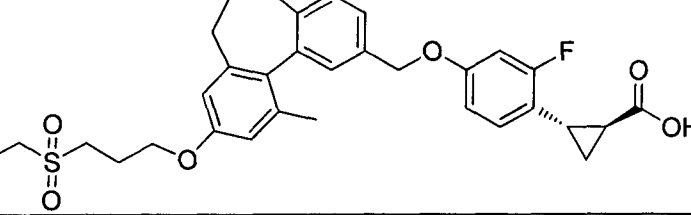
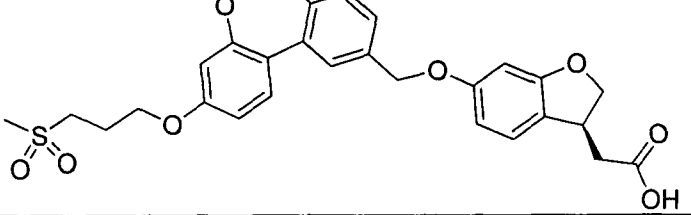
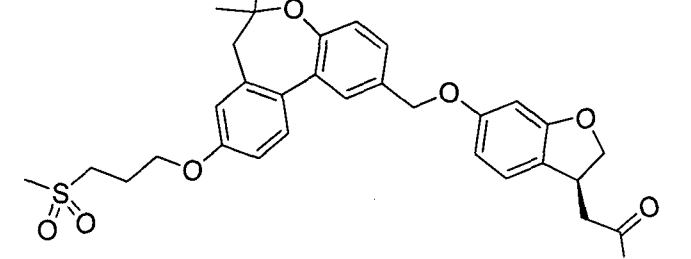
No.	화합물명	구조식
1	2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안눌렌-4-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
2	(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카르복실산	
3	(1S,2S)-2-(4-(((9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카르복실산	
4	(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카르복실산	
5	(S)-2-(6-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안눌렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
6	(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안눌렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카르복실산	

7	2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
8	(1R,2R)-2-(4-(((10-메틸-8-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-4-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카르복실산	
9	(1S,2S)-2-(4-(((10-메틸-8-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카르복실산	
10	(S)-2-(6-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-1-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
11	(S)-2-(6-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
12	(S)-2-(6-((7-(2-에톡시에톡시)-5-메틸-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
13	2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-4-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
14	2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	

15	(1S,2S)-2-(4-(((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카르복실산	
16	(1S,2S)-2-(4-(((8-(2-에톡시에톡시)-10-메틸-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카르복실산	
17	(S)-2-(6-((8-(2-에톡시에톡시)-10-메틸-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
18	(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카르복실산	
19	(1S,2S)-2-(4-(((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-4-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카르복실산	
20	(S)-2-(6-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
21	(1S,2S)-2-(4-(((3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-10-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카르복실산	

22	(1S,2S)-2-(4-(((9-(2-에톡시에톡시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카르복실산	
23	(S)-2-(6-(((9-(2-에톡시에톡시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
24	(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카르복실산	
25	(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카르복실산	
26	(S)-2-(6-(((10-메틸-8-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
27	(S)-2-(6-(((9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
28	(1S,2S)-2-(4-(((9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카르복실산	
29	(1S,2S)-2-(4-(((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카르복실산	

30	(1S,2S)-2-(4-((10-메틸-8-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카르복실산	
31	(1S,2S)-2-(4-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카르복실산	
32	(S)-2-(6-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
33	2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
34	(1S,2S)-2-(4-(((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카르복실산	
35	2-((3S)-6-((9-(2-에톡시에톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안눌렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
36	2-((3S)-6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	

37	2-((3S)-6-((9-(2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
38	2-((3S)-6-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
39	(1S,2S)-2-(4-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산	
40	(1S,2S)-2-(2-(플루오로-4-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산	
41	(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실산	
42	(S)-2-(6-((3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-10-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
43	(S)-2-(6-((6,6-디메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	

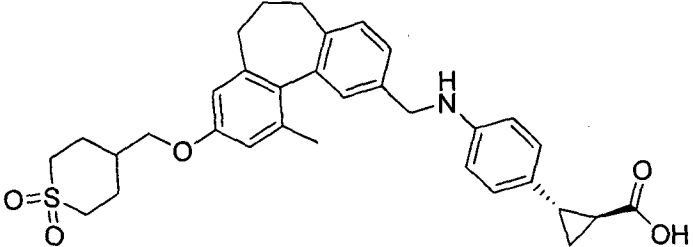
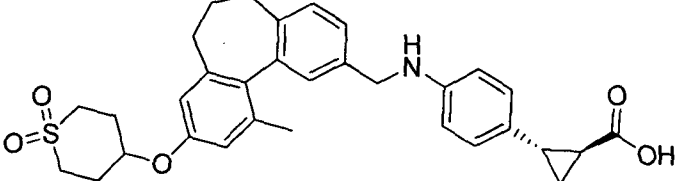
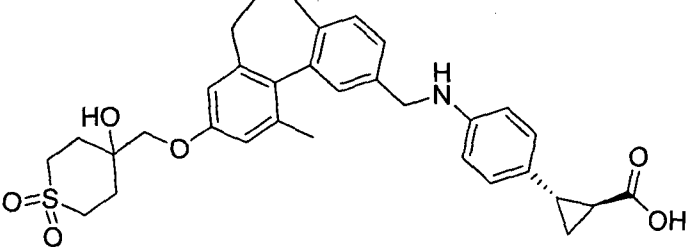
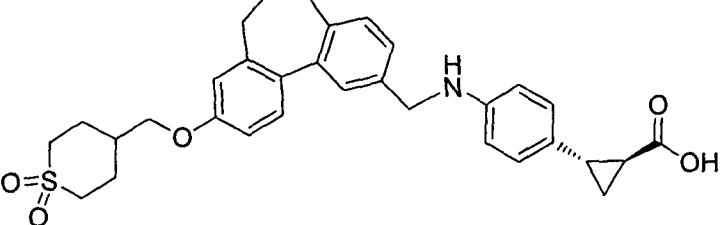
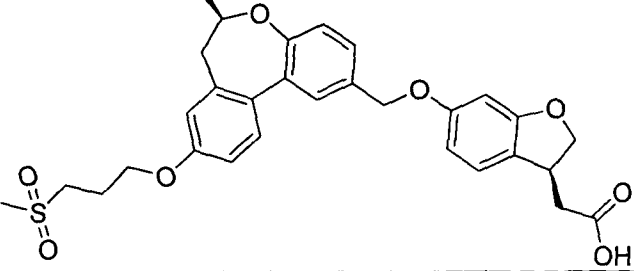
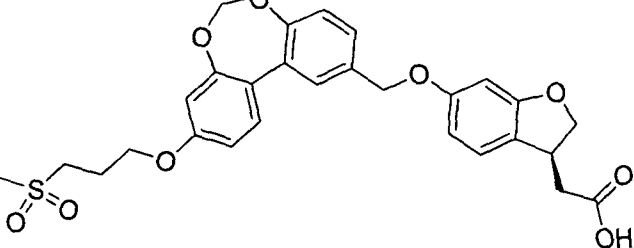
44	(S)-2-(6-((5-에틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
45	(1S,2S)-2-(4-((5-에틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산	
46	2-((3S)-6-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
47	2-((3S)-6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
48	(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산	
49	(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산	

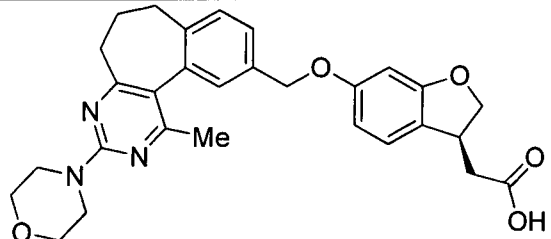
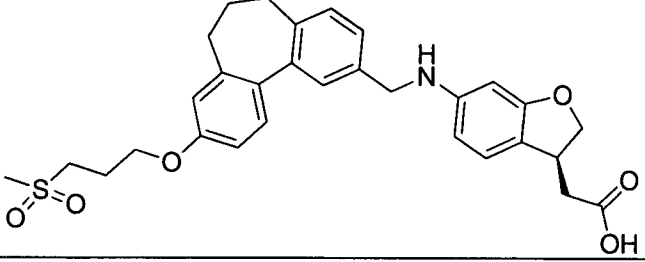
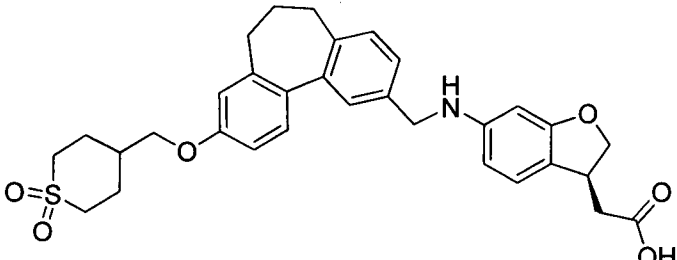
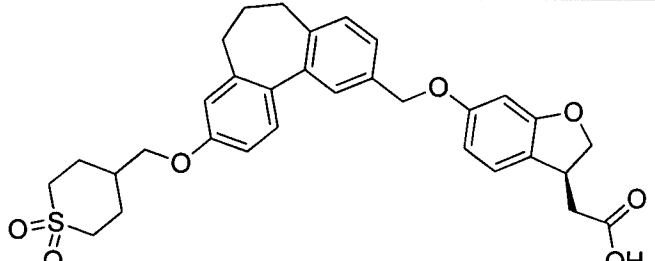
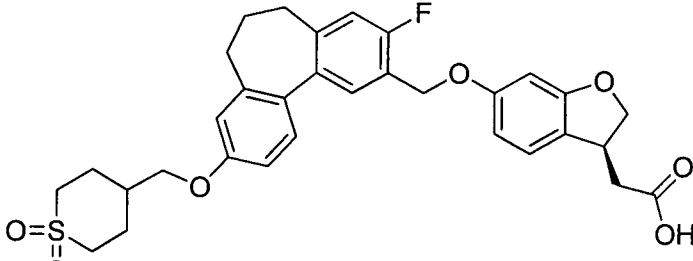
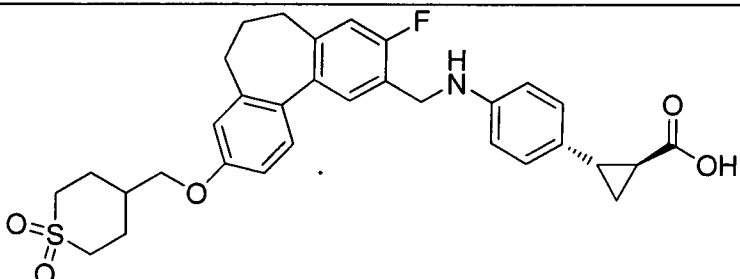
50	(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도 테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실산	
51	(1S,2S)-2-(2-플루오로-4-[9-(4-하이드록시-1,1-디옥시도-헥사하이드로-티오피란-4-일)메톡시]-11-메틸-6,7-디하이드로-5-옥사-디벤조[a,c]사이클로헵텐-2-일)메톡시]-페닐)-사이클로프로판카복실산	
52	(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-디옥시도 테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실산	
53	(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실산	
54	2-((3S)-6-((6,6,11-트리메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
55	2-((3S)-6-((9-((1,1-디옥시도 테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	

56	2-((3S)-6-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
57	2-((3S)-6-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
58	(1S,2S)-2-(4-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산	
59	(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산	
60	(1S,2S)-2-(4-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산	
61	(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산	

62	(1S,2S)-2-(2-(2-플루오로-4-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산	
63	(1S,2S)-2-(2-(2-플루오로-4-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산	
64	(S)-2-(6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
65	(S)-2-(6-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
66	(S)-2-(6-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
67	(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산	

68	(1S,2S)-2-(4-(((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산	
69	(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산	
70	(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산	
71	(1S,2S)-2-(4-(((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산	
72	(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산	
73	(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산	
74	(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클	

	로프로판카복실산	
75	(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-디옥시도 테트라하이드로-2H-티오피란 -4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하 이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌 -2-일)메틸)아미노)페닐)사이클 로프로판카복실산	
76	(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-디옥시도 테트라하이드로-2H-티오피란 -4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하 이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌 -2-일)메틸)아미노)페닐)사이클 로프로판카복실산	
77	(1S,2S)-2-(4-(((9-((4-하이드록시 -1,1-디옥시도테트라하이드로 -2H-티오피란-4-일)메톡시)-11- 메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조 [a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노) 페닐)사이클로프로판카복실산	
78	(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-디옥시도 테트라하이드로-2H-티오피란 -4-일)메톡시)-6,7-디하이드로 -5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일) 메틸)아미노)페닐)사이클로프로 판카복실산	
79	2-((S)-6-(((R)-6-메틸-9-(3-(메틸 설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드 로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡 시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3- 일)아세트산	
80	(S)-2-(6-(((9-(3-(메틸설포닐)프로 폭시)디벤조[d,f][1,3]디옥세핀 -2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤 조퓨란-3-일)아세트산	

81	2-((3S)-6-((1-메틸-3-모르폴리노-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-d]피리미딘-10-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
82	(S)-2-(6-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
83	(S)-2-(6-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
84	(S)-2-(6-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
85	(S)-2-(6-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
86	2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	

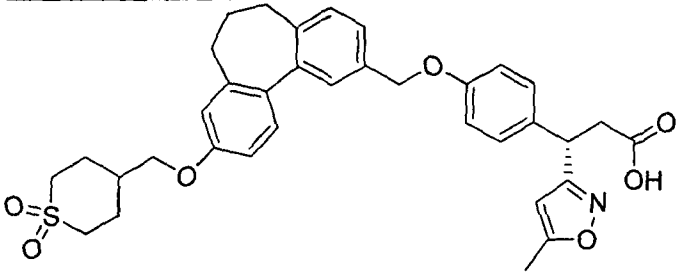
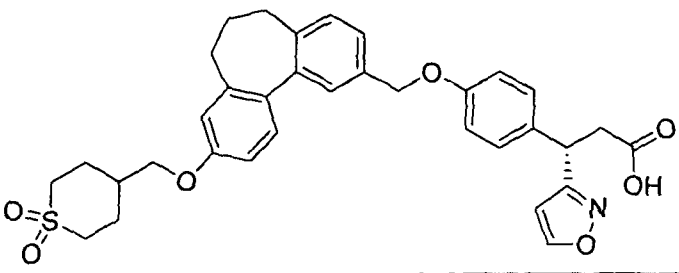
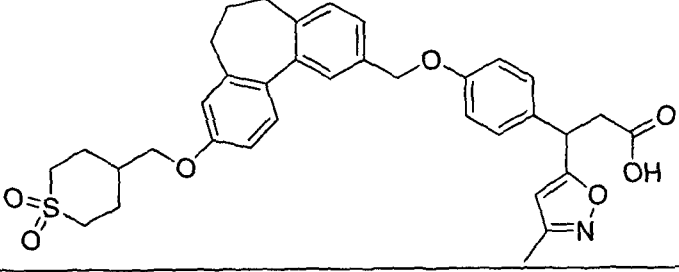
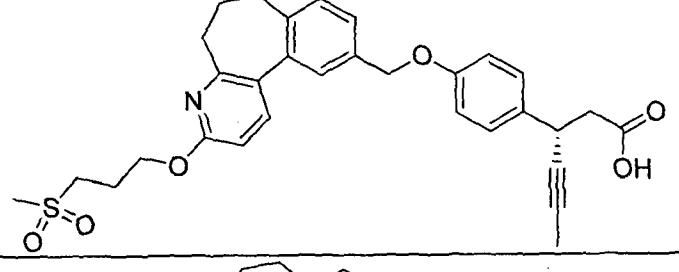
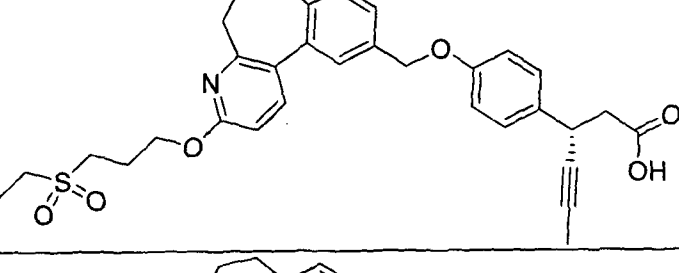
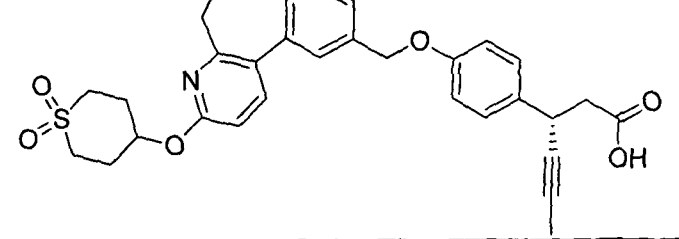
87	(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산	
88	2-((3S)-6-((9-(2-에톡시에톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
89	(1S,2S)-2-(4-((1-메틸-3-모르폴리노-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헥타[1,2-d]피리미딘-10-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산	
90	2-((3S)-6-((1-메틸-3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헥타[1,2-d]피리미딘-10-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
91	(S)-2-(6-(((9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
92	(S)-2-(6-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
93	(S)-2-(6-((9-((4-메틸-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	

94	(1S,2S)-2-(4-(((9-((4-메틸-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산	
95	(S)-2-(6-((3-플루오로-9-((4-메틸-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
96	(S)-2-(6-((3-플루오로-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
97	(S)-2-(6-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
98	(S)-2-(6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
99	(S)-2-(6-((3-플루오로-9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	

100	(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도 테트라하이드로-2H-티오피란 -4-일)옥시)-3-플루오로-6,7-디 하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀 렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프 로판카복실산	
101	(1S,2S)-2-(4-((3-플루오로-9-((4- 하이드록시-1,1-디옥시도테트라 하이드로-2H-티오피란-4-일)메 톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤 조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페 닐)사이클로프로판카복실산	
102	(1S,2S)-2-(4-((3-플루오로 -9-(3-(메틸설포닐)프로폭 시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조 [a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐) 사이클로프로판카복실산	
103	(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도 테트라하이드로-2H-티오피란 -4-일)메톡시)-3-플루오로-6,7- 디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아 놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로 프로판카복실산	
104	(1S,2S)-2-(4-((3-플루오로 -9-(3-(메틸설포닐)프로폭 시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조 [a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노) 페닐)사이클로프로판카복실산	
105	(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(에틸설포 닐)프로폭시)-3-플루오로-6,7-디 하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀 렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이 클로프로판카복실산	
106	2-((S)-6-((3-플루오로-9-(((R)-테 트라하이드로퓨란-3-일)옥 시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조 [a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3- 디하이드로벤조퓨란-3-일)아세	

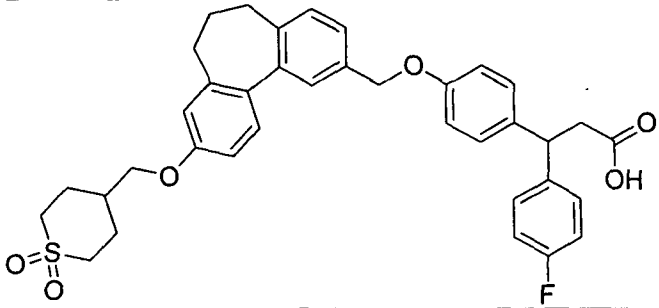
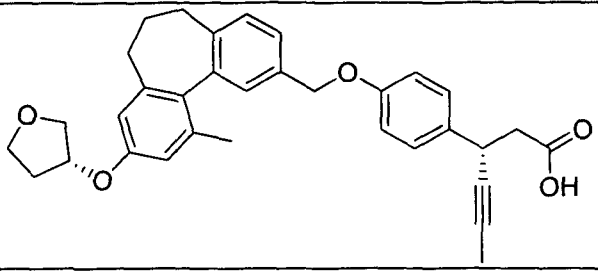
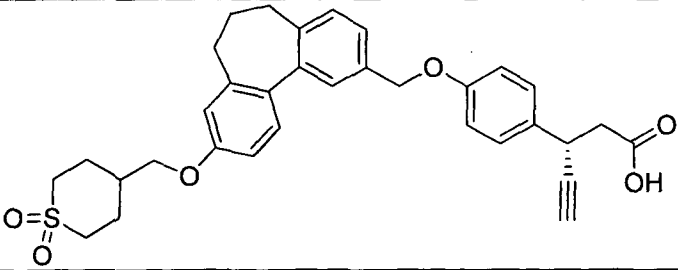
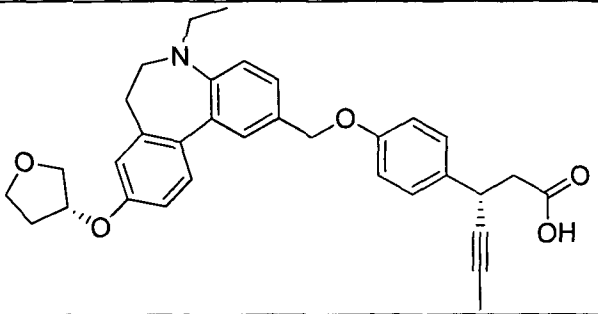
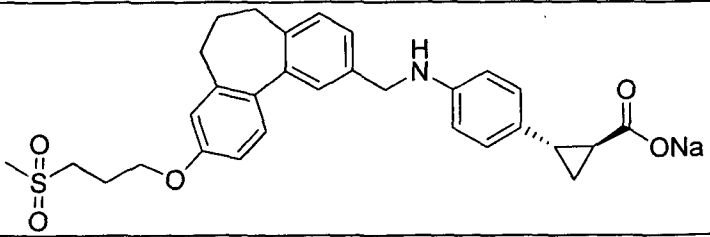
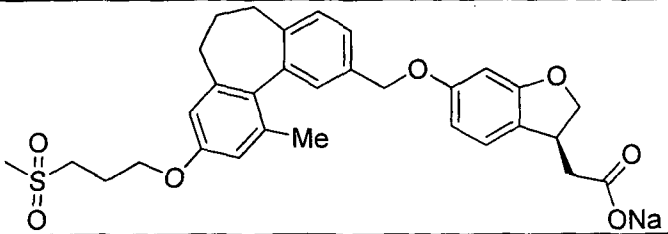
	트산	
107	(S)-2-(6-((3-플루오로-9-(2-모르폴리노에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산	
108	(S)-3-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산	
109	(S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산	
110	(S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산	
111	(S)-3-(4-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산	
112	(S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산	

113	(S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산	
114	(S)-3-(4-((3-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산	
115	(R)-3-사이클로프로필-3-(3-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)프로판산	
116	3-사이클로프로필-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)프로판산	
117	(S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥산산	
118	(R,Z)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-엔산	

119	(S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)-3-(5-메틸이속사졸-3-일)프로판산	
120	(S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)-3-(이속사졸-3-일)프로판산	
121	3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)-3-(3-메틸이속사졸-5-일)프로판산	
122	(S)-3-(4-((3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산	
123	(S)-3-(4-((3-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산	
124	(S)-3-(4-((3-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산	

125	(S)-3-(4-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산	
126	(S)-3-(4-((7-(2-에톡시에톡시)-5-메틸-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산	
127	(S)-3-(4-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-1-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산	
128	(S)-3-(4-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산	
129	(S)-3-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)디벤조[d,f][1,3]디옥세핀-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산	
130	(S)-3-(4-((6,6-디메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산	

131	(S)-3-(4-((1-메틸-3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헥타[1,2-d]피리미딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산	
132	(S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)부탄산	
133	(R)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)부탄산	
134	(S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)-4-에톡시부탄산	
135	(S)-3-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)헥스-4-인산	
136	(S)-3-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)헥스-4-인산	

137	3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)프로판산	
138	(S)-3-(4-((11-메틸-9-(((R)-테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산	
139	(R)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)펜트-4-인산	
140	(S)-3-(4-((5-에틸-9-(((R)-테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산	
141	(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산나트륨	
142	2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산나트륨	

143	(1S,2S)-2-(4-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산나트륨	
144	(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산나트륨	
145	(S)-2-(6-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산나트륨	
146	(S)-3-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산나트륨	
147	(S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산나트륨	

시험예 1: GPR40 작용제(agonist) 결합 반수저해농도 측정

- 5 본 발명에 따른 화합물의 GPR40 조절 효능을 살펴보기 위하여, 인간 GPR40 단백질에 결합한 방사성 동위원소인 ^3H 로 표지된 프로판산(3-(4-((2,6'-디메틸-6-((4-(^3H))-페닐메톡시)바이페닐-3-일)메톡시)페닐)프로판산)에서 방출되는 방사선량의 변동을 지표로 하여 Microbeta2™(퍼킨엘머사)를 이용하여 본 발명의 화합물의 반수저해농도(IC₅₀)를 측정하였다.

구체적으로, 시험 화합물을 DMSO 에 연속희석하여 준비하고, 96-웰 투명 플레이트의 웰에 결합 완충액(25 mM HEPES pH 7.5, 5 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 0.1% 유리 지방산 BSA, 시그마)을 100 μ L 넣어준 후, 상기 희석한 화합물, 500 mM 농도로 DMSO 에 용해하여 준비한 방사성 동위원소로 표지되지 않은 프로판산 및 DMSO 를 각각 5 μ L 씩 분주하였다. ³H 로 표지된 프로판산은 결합 완충액에 1 nM 의 농도로 용해하여 해당 웰에 50 μ L 씩 분주하였고, 인간 GPR40 단백질이 포함된 막 단백질은 20 μ g/웰의 농도로 결합 완충액에 용해하여 해당 웰에 100 μ L 씩 분주하였다.

분주가 완료된 플레이트를 25°C에서 230 rpm 의 속도로 2 시간 동안 진탕 배양하였다. 인간 GPR40 결합체를 필터매트 A(Filtermat A; 퍼킨엘머사)에 세포회수기(cell harvester, 퍼킨엘머사)를 이용하여 옮기고, 50 mM 트리스-HCl 로 10 회 세척 후 건조하여 멜티렉스(Meltilex; 퍼킨엘머사)로 신틸레이션(scintillation)한 후, Microbeta2™ 로 방출 방사선량을 측정하였다. 10 mM 의 표지되지 않은 프로판산이 들어있는 웰과 DMSO 만 들어있는 웰의 결합체에서 방출되는 방사선량을 각각 0% 및 100%로 하여 방사선량의 변화 곡선을 구해, 시험 화합물의 반수저해농도 농도를 산출하였다. 상기 시험 결과를 표 2 에 나타내었다.

【표 2】

화합물	반수저해농도 (nM)	화합물	반수저해농도 (nM)
실시예 1	157.8	실시예 59	71.0
실시예 6	116.2	실시예 61	26.6
실시예 14	17.7	실시예 65	159.8
실시예 18	752.1	실시예 76	14.7
실시예 25	102.8	실시예 79	84.4
실시예 31	45.7	실시예 81	180.7
실시예 38	39.1	실시예 93	50.5
실시예 41	125.0	실시예 105	16.2
실시예 44	75.7	실시예 108	9.6
실시예 47	53.1	실시예 109	5.6

상기 표에서 보는 바와 같이, 본 발명의 화합물들은 낮은 농도에서 프로판산의 GRP40 에 대한 결합을 저해하는 것으로 나타났다.

시험예 2: 랫트에서의 혈당 저하율 측정

수컷 ZFDM 랫트(일본 SLC 사)를 대상으로, 본 발명의 화합물의 당 부하 후의 혈당 억제 작용을 살펴보았다.

- 구체적으로, 1 주간 예비 사육한 수컷 ZFDM 랫트(7 주령)를 밤새 절식하여 피검 동물로
 5 서 사용하였다. 시험 화합물을 0.5% 메틸셀룰로오스 현탁액으로 제조하여 글루코스 (1.5 g/kg) 부하 1 시간 전에 0.1~30 mg/kg의 양으로 랫트에 경구 투여하였다. 대조군의 경우, 0.5% 메틸셀룰로오스를 투여하였다. 글루코스 투여 후 0, 15, 30, 60 및 120 분
 10 째에 랫트에 꼬리에서 채혈하여 혈당을 측정하였다. t=0-120 분으로부터의 혈당 변동 프로파일을 이용하여 화합물 처리에 대해 곡선하 면적(AUC)을 계산한 후, 대조군에 대한 혈당 저하율(%)을 산출하였다. 그 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

【표 3】

화합물	혈당 저하율 (%)	화합물	혈당 저하율 (%)
실시에 6	18.0	실시에 78	27.4
실시에 26	31.0	실시에 108	37.5
실시에 57	21.7		

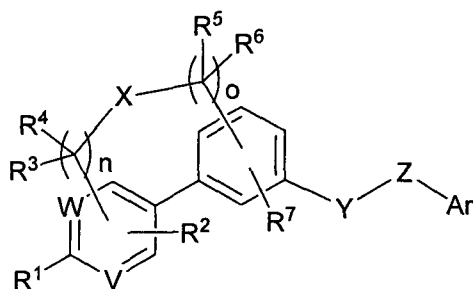
상기 표 3에서 보듯이, 본 발명의 화합물이 혈당 저하 효과를 나타냄을 알 수 있었다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

하기 화학식 I 의 삼환식 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 용매화물 및 전구체로 이루어진 군에서 선택되는 화합물:

<화학식 I>



상기 식에서,

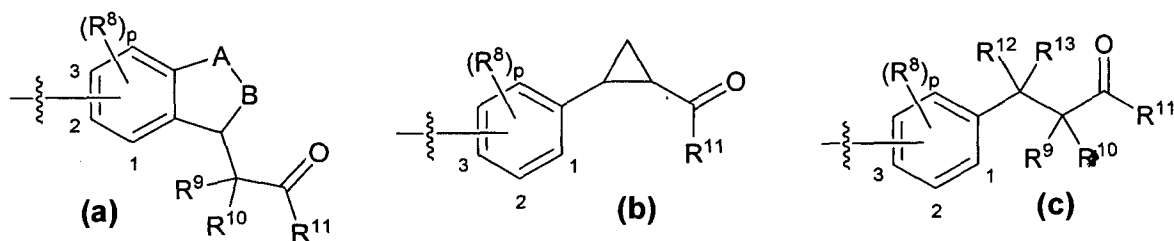
V 및 **W** 는 각각 독립적으로 $=C(R^{14})-$ 또는 $=N-$ 이고;

X 는 $-CH_2-$, $-O-$, $-O-CH_2-O-$, $-S-$, $-C(=O)-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$ 또는 $-NR^{15}-$ 이며;

Y 는 C_{1-6} 알킬렌이고;

Z 는 $-O-$, $-S-$, $-C(=O)-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$ 또는 $-NR^{15}-$ 이며;

Ar 은 하기 치환기 구조식 (a) 내지 (c) 중 어느 하나이고,



여기서,

A 는 $-CH_2-$, $-CF_2-$, $-O-$, $-NR^{15}-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-C(=O)-$ 또는 $-CH(OR^{15})-$ 이고;

B 는 C_{1-3} 알킬렌이고;

R¹ 은 수소, 할로겐, 하이드록시, 아미노, 나이트로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-10} 알콕시, C_{1-6} 알킬티오, 아실, C_{1-6} 알킬설폰일옥시, C_{3-12} 카보사이클릴, C_{3-12} 카보사이클릴옥시, C_{3-12} 카보사이클릴설폰일옥시, 5-14 원 헤테로사이클릴, 5-14 원 헤테로사이클릴옥시, 또는 5-14 원 헤테로사이클릴설폰일옥시이며;

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 **R⁷** 은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 아미노, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알

콕시, C₁₋₆ 알킬티오, 아실, C₃₋₁₂ 카보사이클릴, 또는 5-14 원 헤테로사이클릴이고;

R⁸ 은 수소, 할로겐, 하이드록시, 아미노, 나이트로, 시아노, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 또는 C₁₋₆ 알킬티오이며;

R⁹ 및 R¹⁰ 은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록시, C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알콕시이고;

R¹¹ 은 하이드록시, 아미노, 또는 C₁₋₆ 알콕시이며;

R¹² 은 수소, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알콕시 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₂ 카보사이클릴, 또는 5-14 원 헤테로사이클릴이고;

R¹³ 은 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이며;

R¹⁴ 는 수소, 할로겐, 아미노, -CF₃, 나이트로, 시아노, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬티오, 아실, C₃₋₁₂ 카보사이클릴, 또는 5-14 원 헤테로사이클릴이고;

R¹⁵ 은 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이며;

n, o 및 p 는 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3 이며;

상기 알킬렌, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 아미노, 아실, 알킬설폰일옥시, 카보사이클릴, 카보사이클릴옥시, 카보사이클릴설폰일옥시, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴옥시, 및 헤테로사이클릴설폰일옥시는 각각 독립적으로 4-7 원 헤테로사이클릴(하이드록시, 할로겐화 C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시-카보닐 중에서 선택된 1 내지 3 개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않음), C₃₋₈ 사이클로알킬, 하이드록시, C₁₋₆ 알콕시, 할로겐화 C₁₋₆ 알콕시, 아미노, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-아미노, N-C₁₋₆ 알킬-N-C₁₋₆ 알킬-카보닐-아미노, C₇₋₁₆ 아르알킬옥시, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬설피닐, C₁₋₆ 알킬설폰닐, 및 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-포스포노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

상기 헤테로사이클릴은 N, O, S, S(=O) 및 S(=O)₂로 이루어진 군에서 선택되는 헤테로 성분을 1 내지 4 개 함유한다.

【청구항 2】

제 1 항에 있어서,

상기 V 및 W 가 각각 독립적으로 =C(R¹⁴)- 또는 =N-이고;

상기 X 가 -CH₂-, -O-, -O-CH₂-O-, -S-, 또는 -NR¹⁵-이며;

상기 Y 가 C₁₋₃ 알킬렌이고;

상기 Z 가 -O-, -S-, 또는 -NR¹⁵-이며, 상기 Z 는 Ar 의 2 번 또는 3 번 탄소 위치에 치환되고;

상기 **Ar** 이 상기 치환기 구조식 (a) 내지 (c) 중 어느 하나이고;

상기 **A** 가 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$ 또는 $-\text{NR}^{15}-$ 이고;

상기 **B** 가 C_{1-2} 알킬렌이고;

상기 **R¹** 이 수소, 할로겐, 하이드록시, 아미노, 나이트로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-10} 알콕시, C_{1-6} 알킬티오, 아실, C_{1-6} 알킬설폰일옥시, C_{3-12} 카보사이클릴, C_{3-12} 카보사이클릴옥시, C_{3-12} 카보사이클릴설폰일옥시, 5-14 원 헤테로사이클릴, 5-14 원 헤테로사이클릴옥시, 또는 5-14 원 헤테로사이클릴설폰일옥시이며;

상기 **R²** 가 수소, 할로겐, 아미노, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬티오, C_{3-12} 카보사이클릴, 또는 5-14 원 헤테로사이클릴이고;

상기 **R³**, **R⁴**, **R⁵** 및 **R⁶** 이 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 아미노, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이며;

상기 **R⁷** 이 수소, 할로겐, 아미노, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬티오, C_{3-12} 카보사이클릴, 또는 5-14 원 헤테로사이클릴이고;

상기 **R⁸** 이 수소, 할로겐, 아미노, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이며;

상기 **R⁹** 및 **R¹⁰** 이 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

상기 **R¹¹** 이 하이드록시 또는 C_{1-6} 알콕시이며;

상기 **R¹²** 가 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, C_{3-12} 카보사이클릴, 또는 5-14 원 헤테로사이클릴이고;

상기 **R¹³** 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;

상기 **R¹⁴** 가 수소, 할로겐, 아미노, $-\text{CF}_3$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 아실, C_{3-12} 카보사이클릴, 또는 5-14 원 헤테로사이클릴이고;

상기 **R¹⁵** 이 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;

상기 **n**, **o** 및 **p** 가 각각 독립적으로 0, 1 또는 2 이고;

상기 알킬렌, 알킬, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 아미노, 아실, 알킬설폰일옥시, 카보사이클릴, 카보사이클릴옥시, 카보사이클릴설폰일옥시, 헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴옥시는 각각 독립적으로 4-7 원 헤테로사이클릴(하이드록시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시-카보닐 중에서 선택된 1 내지 3 개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않음), C_{3-8} 사이클로알킬, 하이드록시, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, 아미노, 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-아미노, N- C_{1-6} 알킬-N- C_{1-6} 알킬-카보닐-아미노, C_{7-16} 아르알킬옥시, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬설피닐, C_{1-6} 알킬설폰닐, 및 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-포스포노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상

의 치환기로 치환될 수 있고;

상기 헤테로사이클릴은 N, O, S, S(=O) 및 S(=O)₂로 이루어진 군에서 선택되는 헤테로 성분을 1 내지 4 개 함유하는 것을 특징으로 하는, 화합물.

【청구항 3】

제 1 항에 있어서,

상기 **V** 및 **W** 가 각각 독립적으로 =C(R¹⁴)- 또는 =N- 이고;

상기 **X** 가 -CH₂-, -O-CH₂-O-, -O-, -S-, 또는 -NR¹⁵-이며;

상기 **Y** 가 C₁₋₃ 알킬렌이고;

상기 **Z** 가 -O-, -S-, 또는 -NR¹⁵-이며, Z 는 Ar 의 2 번 또는 3 번 탄소 위치에 치환되며;

상기 **Ar** 이 상기 치환기 구조식 (a) 내지 (c) 중 어느 하나이고;

상기 **A** 가 -CH₂-, -CF₂-, -O- 또는 -NR¹⁵-이고;

상기 **B** 가 C₁₋₂ 알킬렌이며;

상기 **R¹** 이 수소, 할로겐, 하이드록시, 아미노, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₁₀ 알콕시, 아실, C₁₋₆ 알킬설폰일옥시, C₃₋₁₂ 카보사이클릴옥시, 5-14 원 헤테로사이클릴, 또는 5-14 원 헤테로사이클릴옥시이고;

상기 **R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸** 이 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 아미노, C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알콕시이고;

상기 **R⁹ 및 R¹⁰** 이 각각 독립적으로 수소 또는 할로겐이고;

상기 **R¹¹** 이 하이드록시 또는 C₁₋₆ 알콕시이며;

상기 **R¹²** 가 수소, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알콕시 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₂ 카보사이클릴, 또는 5-14 원 헤테로사이클릴이고;

상기 **R¹³** 이 수소이며;

상기 **R¹⁴** 가 수소, 할로겐, 아미노, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 또는 아실이고;

상기 **R¹⁵** 이 수소, 메틸, 에틸 또는 이소프로필이며;

상기 **n, o** 및 **p** 가 각각 독립적으로 0, 1 또는 2 이고;

상기 알킬렌, 알킬, 알키닐, 알콕시, 아미노, 아실, 알킬설폰일옥시, 카보사이클릴옥시, 헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴옥시는 각각 독립적으로 4-7 원 헤테로사이클릴(하이드록시, 할로겐화 C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시-카보닐 중에서 선택된 1 내지 3 개의 치환기로 치환

되거나 치환되지 않음), C₃₋₈ 사이클로알킬, 하이드록시, C₁₋₆ 알콕시, 할로겐화 C₁₋₆ 알콕시, 아미노, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-아미노, N-C₁₋₆ 알킬-N-C₁₋₆ 알킬-카보닐-아미노, C₇₋₁₆ 아르알킬옥시, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬설피닐, C₁₋₆ 알킬설포닐, 및 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-포스포노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

상기 헤테로사이클릴은 N, O, S, S(=O) 및 S(=O)₂로 이루어진 군에서 선택되는 헤테로 성분을 1 내지 4개 함유하는 것을 특징으로 하는, 화합물.

【청구항 4】

제 1 항에 있어서,

상기 **V** 및 **W** 가 각각 독립적으로 =CH- 또는 =N-이고;

상기 X 가 -CH₂-, -O-, -O-CH₂-O- 또는 -N(CH₂CH₃)-이며;

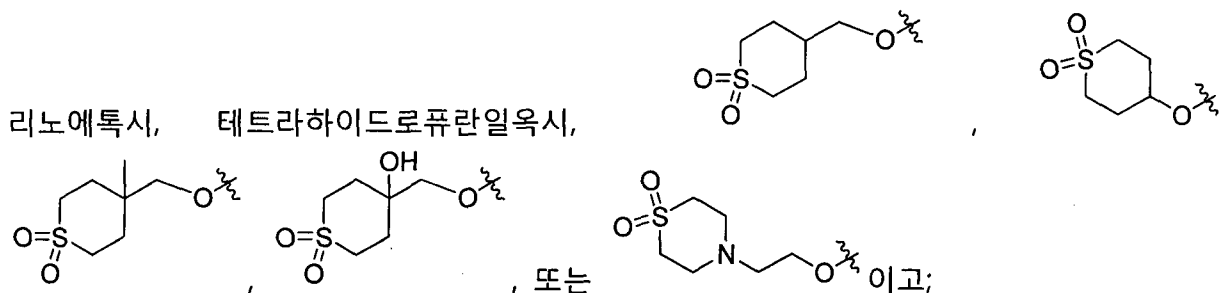
상기 Y 가 메틸렌이고;

상기 Z 가 -O- 또는 -NH-이며, 여기서 상기 Z 는 Ar 의 2 번 또는 3 번 탄소 위치에 치환되고;

상기 Ar 이 상기 치환기 구조식 (a) 내지 (c) 중 어느 하나이고;

상기 **A** 가 -O-이고, 상기 **B** 가 메틸렌이며;

상기 R¹ 이 메틸설포닐프로폭시, 에틸설포닐프로폭시, 에톡시에톡시, 모르폴리노, 모르폴



상기 R² 가 수소 또는 메틸이며;

상기 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 이 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고;

상기 R^7 및 R^8 이 각각 독립적으로 수소 또는 플루오로이며;

상기 R^9 및 R^{10} 이 수소이고;

상기 R^{11} 이 하이드록시이며;

상기 R¹² 가 수소, 메틸, 프로필, 사이클로프로필, 에톡시메틸, 에티닐, -CH=CH-CH₃, -C≡C-CH₃, 플루오로페닐, 또는 메틸옥사졸릴이고;

상기 R^{13} 이 수소이며;

상기 n 및 o 가 각각 독립적으로 0, 1 또는 2 이고;

상기 p 가 0 또는 1 인 것을 특징으로 하는 화합물.

【청구항 5】

제 1 항에 있어서,

하기의 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

- (1) 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-4-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (2) (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (3) (1S,2S)-2-(4-(((9-(2-메톡시메톡시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (4) (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (5) (S)-2-(6-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (6) (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (7) 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (8) (1R,2R)-2-(4-(((10-메틸-8-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-4-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (9) (1S,2S)-2-(4-(((10-메틸-8-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (10) (S)-2-(6-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-1-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (11) (S)-2-(6-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

- (12) (S)-2-(6-((7-(2-에톡시에톡시)-5-메틸-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (13) 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-4-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (14) 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (15) (1S,2S)-2-(4-(((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (16) (1S,2S)-2-(4-(((8-(2-에톡시에톡시)-10-메틸-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (17) (S)-2-(6-((8-(2-에톡시에톡시)-10-메틸-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (18) (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (19) (1S,2S)-2-(4-(((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-4-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (20) (S)-2-(6-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (21) (1S,2S)-2-(4-(((3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-10-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (22) (1S,2S)-2-(4-(((9-(2-에톡시에톡시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (23) (S)-2-(6-((9-(2-에톡시에톡시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (24) (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (25) (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안눌렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (26) (S)-2-(6-((10-메틸-8-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (27) (S)-2-(6-((9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안눌렌-2-일)메톡시)-2,3-

디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(28) (1S,2S)-2-(4-(((9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안눌렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;

(29) (1S,2S)-2-(4-(((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안눌렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;

(30) (1S,2S)-2-(4-((10-메틸-8-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6H-벤조[c]크로멘-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;

(31) (1S,2S)-2-(4-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;

(32) (S)-2-(6-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(33) 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(34) (1S,2S)-2-(4-(((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-5,7-디하이드로디벤조[c,e]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;

(35) 2-((3S)-6-((9-(2-에톡시에톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]안눌렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(36) 2-((3S)-6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(37) 2-((3S)-6-((9-(2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(38) 2-((3S)-6-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(39) (1S,2S)-2-(4-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;

(40) (1S,2S)-2-(2-플루오로-4-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;

(41) (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실산;

(42) (S)-2-(6-((3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-10-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

- (43) (S)-2-(6-((6,6-디메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (44) (S)-2-(6-((5-에틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (45) (1S,2S)-2-(4-((5-에틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (46) 2-((3S)-6-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (47) 2-((3S)-6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (48) (1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (49) (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (50) (1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실산;
- (51) (1S,2S)-2-(2-플루오로-4-[9-(4-하이드록시-1,1-디옥시도-헥사하이드로-티오피란-4-일)메톡시]-11-메틸-6,7-디하이드로-5-옥사-디벤조[a,c]사이클로헵텐-2-일)메톡시-페닐)-사이클로프로판카복실산;
- (52) (1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실산;
- (53) (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실산;
- (54) 2-((3S)-6-((6,6,11-트리메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (55) 2-((3S)-6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (56) 2-((3S)-6-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

- (57) 2-((3S)-6-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (58) (1S,2S)-2-(4-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (59) (1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (60) (1S,2S)-2-(4-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (61) (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (62) (1S,2S)-2-(2-플루오로-4-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (63) (1S,2S)-2-(2-플루오로-4-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (64) (S)-2-(6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산
- (65) (S)-2-(6-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (66) (S)-2-(6-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (67) (1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (68) (1S,2S)-2-(4-((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (69) (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (70) (1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로

-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;

(71) (1S,2S)-2-(4-(((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;

(72) (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;

(73) (1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;

(74) (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;

(75) (1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;

(76) (1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;

(77) (1S,2S)-2-(4-(((9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;

(78) (1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;

(79) 2-((S)-6-(((R)-6-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(80) (S)-2-(6-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)디벤조[d,f][1,3]디옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(81) 2-((3S)-6-((1-메틸-3-모르폴리노-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-d]피리미딘-10-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(82) (S)-2-(6-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(83) (S)-2-(6-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(84) (S)-2-(6-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

- (85) (S)-2-(6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (86) 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (87) (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (88) 2-((3S)-6-((9-(2-에톡시에톡시)-11-메틸-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (89) (1S,2S)-2-(4-((1-메틸-3-모르폴리노-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헥타[1,2-d]피리미딘-10-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (90) 2-((3S)-6-((1-메틸-3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헥타[1,2-d]피리미딘-10-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (91) (S)-2-(6-(((9-(2-에톡시에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (92) (S)-2-(6-(((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (93) (S)-2-(6-((9-((4-메틸-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (94) (1S,2S)-2-(4-(((9-((4-메틸-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;
- (95) (S)-2-(6-((3-플루오로-9-((4-메틸-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (96) (S)-2-(6-((3-플루오로-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (97) (S)-2-(6-((9-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (98) (S)-2-(6-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;
- (99) (S)-2-(6-((3-플루오로-9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)

아세트산;

(100) (1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;

(101) (1S,2S)-2-(4-((3-플루오로-9-((4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;

(102) (1S,2S)-2-(4-((3-플루오로-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;

(103) (1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산;

(104) (1S,2S)-2-(4-(((3-플루오로-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;

(105) (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산;

(106) 2-((S)-6-((3-플루오로-9-(((R)-테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(107) (S)-2-(6-((3-플루오로-9-(2-모르폴리노에톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산;

(108) (S)-3-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

(109) (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

(110) (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

(111) (S)-3-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

(112) (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-3-플루오로-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

(113) (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

(114) (S)-3-(4-((3-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로

-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

(115) (R)-3-사이클로프로필-3-(3-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)프로판산;

(116) 3-사이클로프로필-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)프로판산;

(117) (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥산산;

(118) (R,Z)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-엔산;

(119) (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)-3-(5-메틸이속사졸-3-일)프로판산;

(120) (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)-3-(이속사졸-3-일)프로판산;

(121) 3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)-3-(3-메틸이속사졸-5-일)프로판산;

(122) (S)-3-(4-((3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

(123) (S)-3-(4-((3-(3-(에틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

(124) (S)-3-(4-((3-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

(125) (S)-3-(4-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

(126) (S)-3-(4-((7-(2-에톡시에톡시)-5-메틸-9,10-디하이드로페난트렌-3-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

(127) (S)-3-(4-((5-메틸-7-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-9,10-디하이드로페난트렌-1-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

(128) (S)-3-(4-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

(129) (S)-3-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)디벤조[d,f][1,3]디옥세핀-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;

- (130) (S)-3-(4-((6,6-디메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;
- (131) (S)-3-(4-((1-메틸-3-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-벤조[3,4]사이클로헥타[1,2-d]피리미딘-10-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;
- (132) (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)부탄산;
- (133) (R)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)부탄산;
- (134) (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)-4-에톡시부탄산;
- (135) (S)-3-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)헥스-4-인산;
- (136) (S)-3-(4-(((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)헥스-4-인산;
- (137) 3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)프로판산;
- (138) (S)-3-(4-((11-메틸-9-(((R)-테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;
- (139) (R)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)펜트-4-인산;
- (140) (S)-3-(4-((5-에틸-9-(((R)-테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산;
- (141) (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메틸)아미노)페닐)사이클로프로판카복실산나트륨;
- (142) 2-((3S)-6-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일)아세트산나트륨;
- (143) (1S,2S)-2-(4-((11-메틸-9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로디벤조[b,d]옥세핀-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산나트륨;
- (144) (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-11-메틸-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)사이클로프로판카복실산나트륨;
- (145) (S)-2-(6-(((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)

메틸)아미노)-2,3-디하이드로벤조퓨란-3-일아세트산나트륨;

(146) (S)-3-(4-((9-(3-(메틸설포닐)프로폭시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산나트륨; 및

(147) (S)-3-(4-((9-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-6,7-디하이드로-5H-디벤조[a,c][7]아놀렌-2-일)메톡시)페닐)헥스-4-인산나트륨.

【청구항 6】

제 1 항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는,

당뇨병, 내당능 장애, 케톤증, 산증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 망막증, 황반 부종, 고지혈증, 생식기 장애, 피부 질환, 관절증, 골감소증, 동맥경화증, 혈전성 질환, 소화불량, 기억 및 학습장애, 우울증, 조울증, 정신분열증, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 시각 장애, 식욕조절 장애, 비만, 저혈당증, 고혈압, 부종, 인슐린 저항성, 불안정형 당뇨병, 지방 위축, 인슐린 알레르기, 인슐린종, 지질독성, 췌장 피로, 과인슐린혈증, 암, 대사 증후군, 면역 질환, 염증성 질환, 다발성 경화증 및 급성 신부전으로 이루어진 군에서 선택되는 질환을 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물.

【청구항 7】

제 6 항에 있어서,

상기 약학적 조성물이 제 2 형 당뇨병을 예방 또는 치료하기 위한 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

【청구항 8】

제 6 항에 있어서,

상기 약학적 조성물이 GPR40 을 조절하는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

【청구항 9】

제 1 항에 따르는 화합물을 포유류에 투여하는 것을 포함하는,

포유류에서의 당뇨병, 내당능 장애, 케톤증, 산증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 망막증, 황반 부종, 고지혈증, 생식기 장애, 피부 질환, 관절증, 골감소증, 동맥경화

증, 혈전성 질환, 소화불량, 기억 및 학습장애, 우울증, 조울증, 정신분열증, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 시각 장애, 식욕조절 장애, 비만, 저혈당증, 고혈압, 부종, 인슐린 저항성, 불안정형 당뇨병, 지방 위축, 인슐린 알레르기, 인슐린종, 지질독성, 췌장 피로, 과인슐린혈증, 암, 대사 증후군, 면역 질환, 염증성 질환, 다발성 경화증 및 급성 신부전으로 이루어진 군에서 선택되는 질환을 예방 또는 치료하는 방법.

【청구항 10】

제 1 항에 따르는 화합물을,

당뇨병, 내당능 장애, 케톤증, 산증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 망막증, 황반 부종, 고지혈증, 생식기 장애, 피부 질환, 관절증, 골감소증, 동맥경화증, 혈전성 질환, 소화불량, 기억 및 학습장애, 우울증, 조울증, 정신분열증, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 시각 장애, 식욕조절 장애, 비만, 저혈당증, 고혈압, 부종, 인슐린 저항성, 불안정형 당뇨병, 지방 위축, 인슐린 알레르기, 인슐린종, 지질독성, 췌장 피로, 과인슐린혈증, 암, 대사 증후군, 면역 질환, 염증성 질환, 다발성 경화증 및 급성 신부전으로 이루어진 군에서 선택되는 질환을 예방 또는 치료하기 위한 약제를 제조하는데 사용하는 용도.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2014/001686

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 307/80(2006.01)i, C07D 313/10(2006.01)i, A61K 31/343(2006.01)i, A61P 3/10(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 307/80; C07D 409/12; C07C 229/46; A61K 31/192; C07C 233/59; C07D 213/65; C07C 59/68; C07C 59/72; C07D 313/10; A61K 31/343; A61P 3/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: GPR40, diabetes,

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2012-0004166 A1 (KEIL, Stefanie et al.) 05 January 2012 See the entire document	1-8,10
A	KR 10-1058772 B1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 24 August 2011 See the entire document	1-8,10
A	WO 2008-130514 A1 (AMGEN INC.) 30 October 2008 See the entire document	1-8,10
A	WO 2005-051890 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 09 June 2005 See the entire document	1-8,10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 JUNE 2014 (27.06.2014)

Date of mailing of the international search report

27 JUNE 2014 (27.06.2014)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2014/001686

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 9 pertains to a method for treatment of the human by surgery or therapy, and to a diagnostic method, and thus pertains to subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2014/001686

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 2012-0004166 A1	05/01/2012	AU 2011-281835 A1	24/01/2013
		CA 2804110 A1	26/01/2012
		CN 103080063 A	01/05/2013
		EP 2590929 A1	15/05/2013
		JP 2013-535410 A	12/09/2013
		KR 10-2013-0095255 A	27/08/2013
		TW 201221505 A	01/06/2012
		WO 2012-010413 A1	26/01/2012
KR 10-1058772 B1	24/08/2011	AU 2007-265966 A1	03/01/2008
		CA 2656003 A1	03/01/2008
		CA 2656003 C	25/03/2014
		CA 2838448 A1	03/01/2008
		CN 101616913 A	30/12/2009
		CN 101616913 B	23/01/2013
		CN 102731451 A	17/10/2012
		CN 103070854 A	01/05/2013
		CN 103083307 A	08/05/2013
		EP 2041123 A2	01/04/2009
		EP 2041123 B1	01/02/2012
		EP 2041123 B9	24/04/2013
		EP 2248812 A2	10/11/2010
		EP 2248812 A3	16/03/2011
		EP 2248812 B1	25/12/2013
		EP 2431367 A2	21/03/2012
		EP 2431367 A3	04/07/2012
		JP 04-401428 B2	20/01/2010
		JP 04-917634 B2	18/04/2012
		JP 05-409757 B2	05/02/2014
		JP 2009-280595 A	03/12/2009
		JP 2009-542580 A	03/12/2009
		JP 2012-062320 A	29/03/2012
		TW 1354668 B	21/12/2011
		TW200811125 A	01/03/2008
		US 2010-0004312 A1	07/01/2010
		US 2010-0197761 A1	05/08/2010
		US 2012-0046338 A1	23/02/2012
		US 2013-0267589 A1	10/10/2013
		US 2014-0080891 A1	20/03/2014
		US 7732626 B2	08/06/2010
		US 8088821 B2	03/01/2012
		US 8492430 B2	23/07/2013
		US 8598226 B2	03/12/2013
		WO 2008-001931 A2	03/01/2008
		WO 2008-001931 A3	11/09/2009
WO 2008-130514 A1	30/10/2008	AU 2008-241490 A1	30/10/2008
		AU 2008-241490 B2	21/07/2011
		CA 2683751 A1	30/10/2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2014/001686

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2005-051890 A1	09/06/2005	CA 2683751 C	08/01/2013
		EP 2139843 A1	06/01/2010
		EP 2139843 B1	25/12/2013
		JP 2010-524932 A	22/07/2010
		US 2009-0111859 A1	30/04/2009
		US 7572934 B2	11/08/2009
		US 2009-0105257 A1	23/04/2009
		US 7834013 B2	16/11/2010

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07D 307/80(2006.01)i, C07D 313/10(2006.01)i, A61K 31/343(2006.01)i, A61P 3/10(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07D 307/80; C07D 409/12; C07C 229/46; A61K 31/192; C07C 233/59; C07D 213/65; C07C 59/68; C07C 59/72; C07D 313/10; A61K 31/343; A61P 3/10

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: GPR40, diabetes,

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	US 2012-0004166 A1 (KEIL STEFANIE 외 6명) 2012.01.05 문헌전체 참조	1-8,10
A	KR 10-1058772 B1 (다케다 야쿠힌 고교 가부시키키가이샤) 2011.08.24 문헌전체 참조	1-8,10
A	WO 2008-130514 A1 (AMGEN INC.) 2008.10.30 문헌전체 참조	1-8,10
A	WO 2005-051890 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2005.06.09 문헌전체 참조	1-8,10

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2014년 06월 27일 (27.06.2014)

국제조사보고서 발송일

2014년 06월 27일 (27.06.2014)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

 대한민국 특허청
(302-701) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-472-7140

심사관

최원철

전화번호 +82-42-481-5578



제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 9
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
제9항은 수술 또는 치료에 의한 사람의 치료방법 및 진단방법에 관한 것이므로 PCT 조약 제17조(2)(a)(i) 및
조약규칙 39.1(IV)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니
다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합
니다.
2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를
요구하지 아니하였습니다.
3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상
으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발
명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에
관한 기재

- ☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- ☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된
기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- ☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2012-0004166 A1	2012/01/05	AU 2011-281835 A1 CA 2804110 A1 CN 103080063 A EP 2590929 A1 JP 2013-535410 A KR 10-2013-0095255 A TW 201221505 A WO 2012-010413 A1	2013/01/24 2012/01/26 2013/05/01 2013/05/15 2013/09/12 2013/08/27 2012/06/01 2012/01/26
KR 10-1058772 B1	2011/08/24	AU 2007-265966 A1 CA 2656003 A1 CA 2656003 C CA 2838448 A1 CN 101616913 A CN 101616913 B CN 102731451 A CN 103070854 A CN 103083307 A EP 2041123 A2 EP 2041123 B1 EP 2041123 B9 EP 2248812 A2 EP 2248812 A3 EP 2248812 B1 EP 2431367 A2 EP 2431367 A3 JP 04-401428 B2 JP 04-917634 B2 JP 05-409757 B2 JP 2009-280595 A JP 2009-542580 A JP 2012-062320 A TW I354668 B TW200811125 A US 2010-0004312 A1 US 2010-0197761 A1 US 2012-0046338 A1 US 2013-0267589 A1 US 2014-0080891 A1 US 7732626 B2 US 8088821 B2 US 8492430 B2 US 8598226 B2 WO 2008-001931 A2 WO 2008-001931 A3	2008/01/03 2008/01/03 2014/03/25 2008/01/03 2009/12/30 2013/01/23 2012/10/17 2013/05/01 2013/05/08 2009/04/01 2012/02/01 2013/04/24 2010/11/10 2011/03/16 2013/12/25 2012/03/21 2012/07/04 2010/01/20 2012/04/18 2014/02/05 2009/12/03 2009/12/03 2012/03/29 2011/12/21 2008/03/01 2010/01/07 2010/08/05 2012/02/23 2013/10/10 2014/03/20 2010/06/08 2012/01/03 2013/07/23 2013/12/03 2008/01/03 2009/09/11
WO 2008-130514 A1	2008/10/30	AU 2008-241490 A1 AU 2008-241490 B2 CA 2683751 A1	2008/10/30 2011/07/21 2008/10/30

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		CA 2683751 C	2013/01/08
		EP 2139843 A1	2010/01/06
		EP 2139843 B1	2013/12/25
		JP 2010-524932 A	2010/07/22
		US 2009-0111859 A1	2009/04/30
		US 7572934 B2	2009/08/11
WO 2005-051890 A1	2005/06/09	US 2009-0105257 A1	2009/04/23
		US 7834013 B2	2010/11/16