



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0127722
 (43) 공개일자 2015년11월17일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 307/79</i> (2006.01) <i>A61K 31/343</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/357</i> (2006.01) <i>C07D 263/56</i> (2006.01)
 <i>C07D 277/64</i> (2006.01) <i>C07D 307/80</i> (2006.01)
 <i>C07D 307/81</i> (2006.01) <i>C07D 307/82</i> (2006.01)
 <i>C07D 307/84</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07D 307/79</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/343</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-7029093
 (22) 출원일자(국제) 2014년03월07일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2015년10월13일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2014/021790
 (87) 국제공개번호 WO 2014/159061
 국제공개일자 2014년10월02일
 (30) 우선권주장
 61/783,118 2013년03월14일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 안센 파마슈티카 엔.브이.
 벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30</p> <p>(72) 발명자
 수이 지후아
 미국 19403-1885 펜실베이니아주 노리스타운 볼드
 이글 서클 2704
 수바신헤 나린 엘.
 미국 19341 펜실베이니아주 엑스톤 롱 럿지 레인
 302</p> <p>(74) 대리인
 최규팔</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 **GPR120의 작용제로서 유용한 벤조 융합된 헤테로사이클릭 유도체**

(57) 요약

본 발명은 벤조 융합된 헤테로사이클릭 유도체, 이들을 함유하는 약제학적 조성물 및 GPR120에 의해 조절되는 장애 및 상태의 치료에서의 이들의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명의 화합물은 예를 들어, 제2형 당뇨병의 치료에 유용한 GPR120의 작용제이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/357 (2013.01)
C07D 263/56 (2013.01)
C07D 263/56 (2013.01)
C07D 277/64 (2013.01)
C07D 307/80 (2013.01)
C07D 307/81 (2013.01)
C07D 307/82 (2013.01)
C07D 307/84 (2013.01)
C07D 493/04 (2013.01)

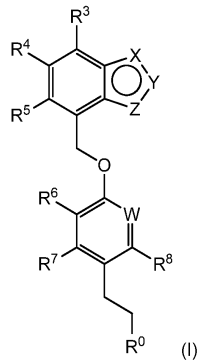
명세서

청구범위

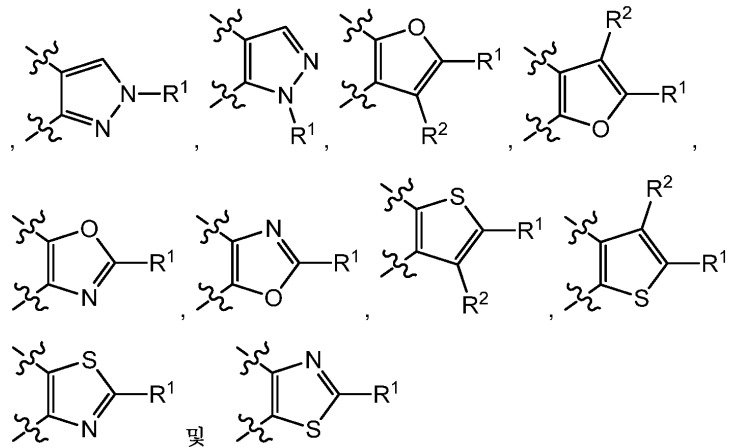
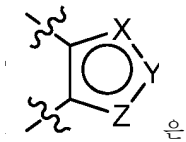
청구항 1

화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I]



상기 식에서,



로 이루어진 군으로부터 선택되고;

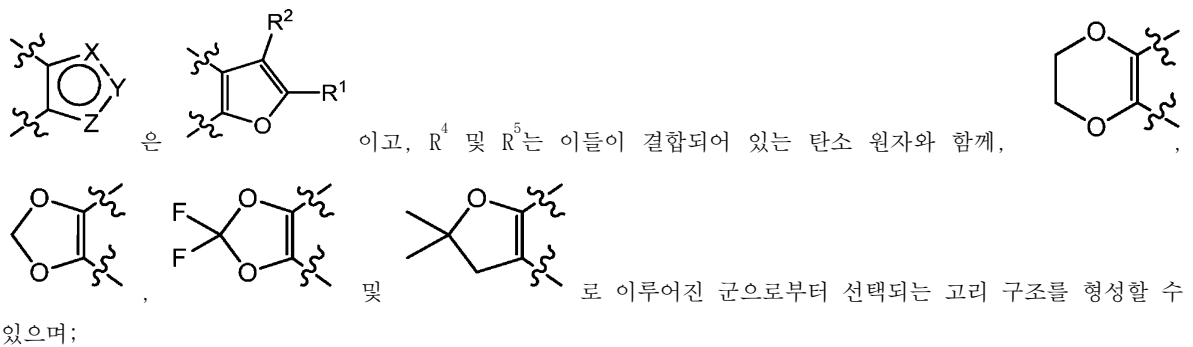
R¹은 시아노, C₁₋₆알킬, -(하이드록시 치환된 C₁₋₄알킬), 클로로 치환된 C₁₋₄알킬, 플루오로 치환된 C₁₋₄알킬, C₂₋₄알케닐, 클로로 치환된 C₂₋₄알케닐, 플루오로 치환된 C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알키닐, -(C₁₋₄알킬)-O-(C₁₋₄알킬), -(C₁₋₄알킬)-SO-(C₁₋₄알킬), -(C₁₋₄알킬)-SO₂-(C₁₋₄알킬), -(C₁₋₄알킬)-NR^AR^B, -(C₁₋₄알킬)-NR^A-C(O)-(C₁₋₄알킬), -(C₁₋₄알킬)-NR^A-SO₂-(C₁₋₄알킬), -C(O)OH, -C(O)O-(C₁₋₄알킬), -C(O)-(C₁₋₄알킬), -C(O)-NR^AR^B, C₃₋₈사이클로알킬, -(C₁₋₄알킬)-(C₃₋₈사이클로알킬), 아릴 및 -(C₁₋₂알킬)-(아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서, R^A 및 R^B는 각각 독립적으로 수소 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R²는 수소, 할로젠 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

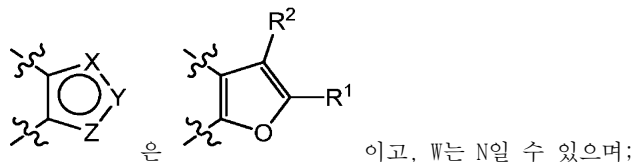
R³는 수소, 클로로 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, C₁₋₄알킬, 클로로 치환된 C₁₋₄알킬, 플루오로 치환된 C₁₋₄알킬, C₂₋₄알케닐, 클로로 치환된 C₂₋₄알케닐, 플루오로 치환된 C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알키닐, 클로로 치환된 C₂₋₄알키닐, 플루오로 치환된 C₂₋₄알키닐, C₁₋₄알콕시, 플루오로 치환된 C₁₋₄알콕시, -O-(C₁₋₄알킬)-O-(C₁₋₄알킬), -(C₁₋₄알킬)-O-(C₁₋₄알킬), -(C₁₋₄알킬)-SO₂-(C₁₋₄알킬), -(C₂₋₄알케닐)-SO₂-(C₁₋₄알킬), -C(O)-NR^{C,D}, -O-(아릴) 및 -O-(C₁₋₂알킬)-아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며(여기서, R^C 및 R^D는 각각 독립적으로 수소 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨);

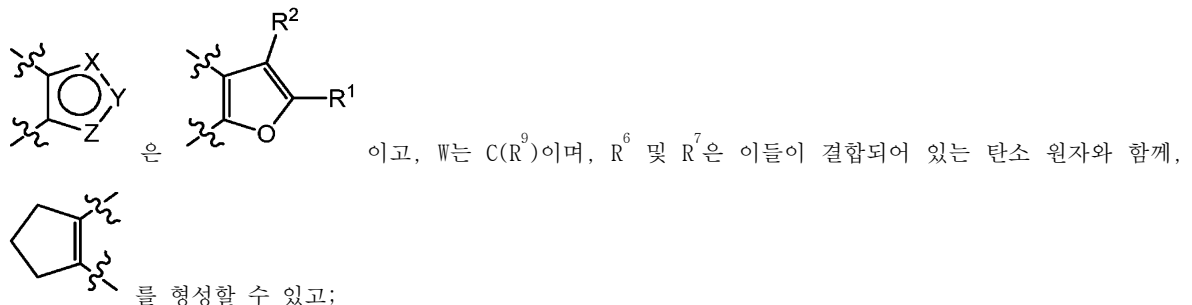
단, R⁴ 또는 R⁵ 중 적어도 하나는 수소, 클로로 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되거나;



W는 C(R⁹)로 이루어진 군으로부터 선택되거나(여기서, R⁹은 수소, 플루오로 및 브로모로 이루어진 군으로부터 선택됨);



R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, C₁₋₆알킬, 클로로 치환된 C₁₋₄알킬, 플루오로 치환된 C₁₋₄알킬, 브로모 치환된 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시 및 플루오로 치환된 C₁₋₄알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

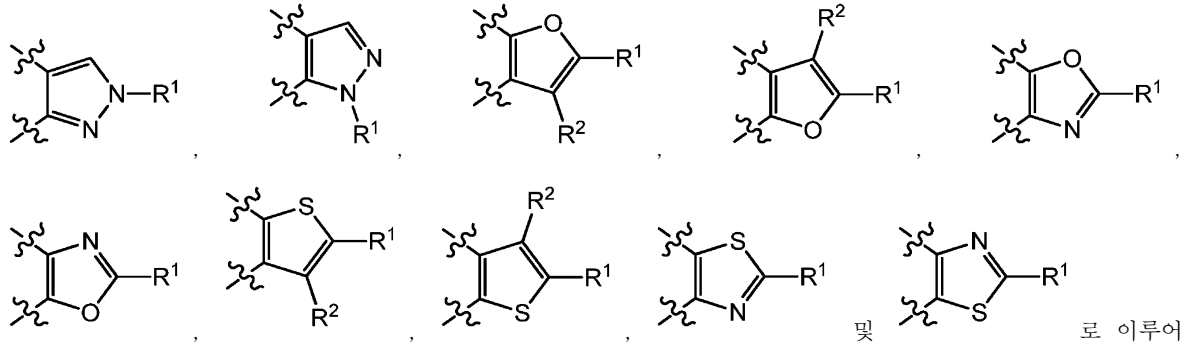
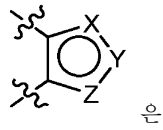


R⁸은 수소, 할로젠, 시아노, C₁₋₆알킬, 클로로 치환된 C₁₋₄알킬, 플루오로 치환된 C₁₋₄알킬, 브로모 치환된 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 플루오로 치환된 C₁₋₄알콕시 및 -(C₁₋₄알킬)-C(O)OH로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R⁰는 -CH₂OH 및 -C(O)OH로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서,



진 군으로부터 선택되고;

여기서,

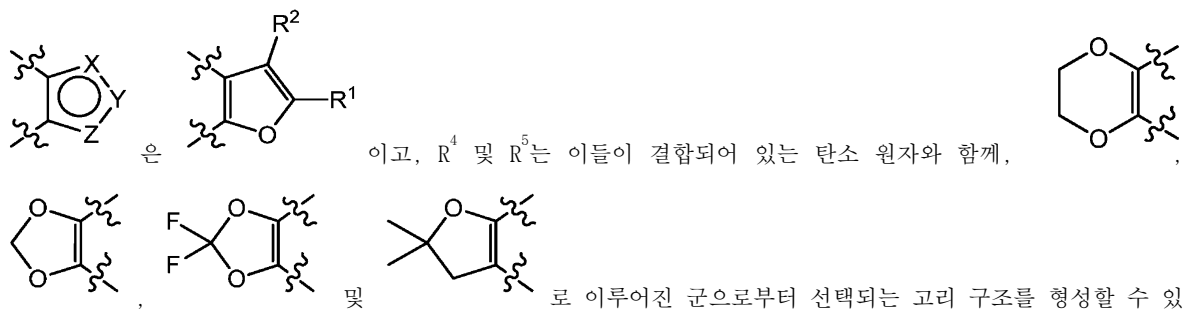
R¹은 시아노, C₁₋₆알킬, -(하이드록시 치환된 C₁₋₄알킬), 플루오로 치환된 C₁₋₄알킬, C₂₋₄알케닐, 플루오로 치환된 C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알키닐, -(C₁₋₄알킬)-O-(C₁₋₄알킬), -(C₁₋₄알킬)-NR^AR^B, -(C₁₋₄알킬)-NR^A-C(O)-(C₁₋₄알킬), -(C₁₋₄알킬)-NR^A-SO₂-(C₁₋₄알킬), -C(O)OH, -C(O)O-(C₁₋₄알킬), -C(O)-(C₁₋₄알킬), -C(O)-NR^AR^B, C₃₋₆사이클로알킬, -(C₁₋₄알킬)-(C₃₋₆사이클로알킬), 페닐 및 -(C₁₋₂알킬)-(페닐)로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서, R^A 및 R^B는 각각 독립적으로 수소 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R²는 수소, 할로젠 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R³는 수소, 클로로 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

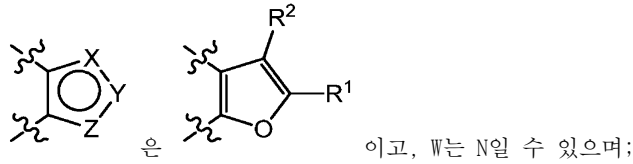
R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, C₁₋₄알킬, 플루오로 치환된 C₁₋₄알킬, C₂₋₄알케닐, 플루오로 치환된 C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알키닐, 플루오로 치환된 C₂₋₄알키닐, C₁₋₄알콕시, 플루오로 치환된 C₁₋₄알콕시, -O-(C₁₋₄알킬)-O-(C₁₋₄알킬), -(C₁₋₄알킬)-O-(C₁₋₄알킬), -(C₁₋₄알킬)-SO₂-(C₁₋₄알킬), -(C₂₋₄알케닐)-SO₂-(C₁₋₄알킬), -C(O)-NR^CR^D, -O-(페닐) 및 -O-(C₁₋₂알킬)-(페닐)로 이루어진 군으로부터 선택되며(여기서, R^C 및 R^D는 각각 독립적으로 수소 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨);

단, R⁴ 또는 R⁵ 중 적어도 하나는 수소, 클로로 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

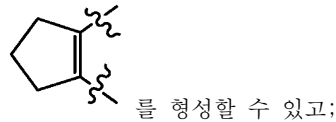
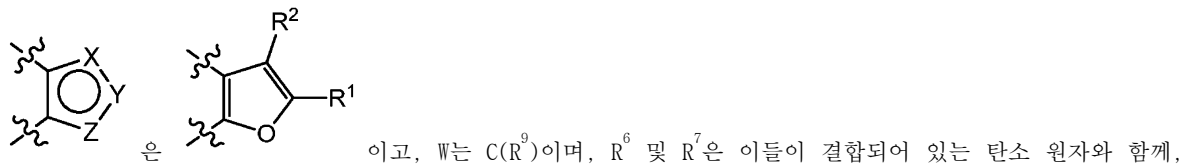


으며;

W는 C(R⁰)로 이루어진 군으로부터 선택되거나(여기서, R⁰은 수소, 플루오로 및 브로모로 이루어진 군으로부터 선택됨);



R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, C₁₋₆알킬, 플루오로 치환된 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시 및 플루오로 치환된 C₁₋₄알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

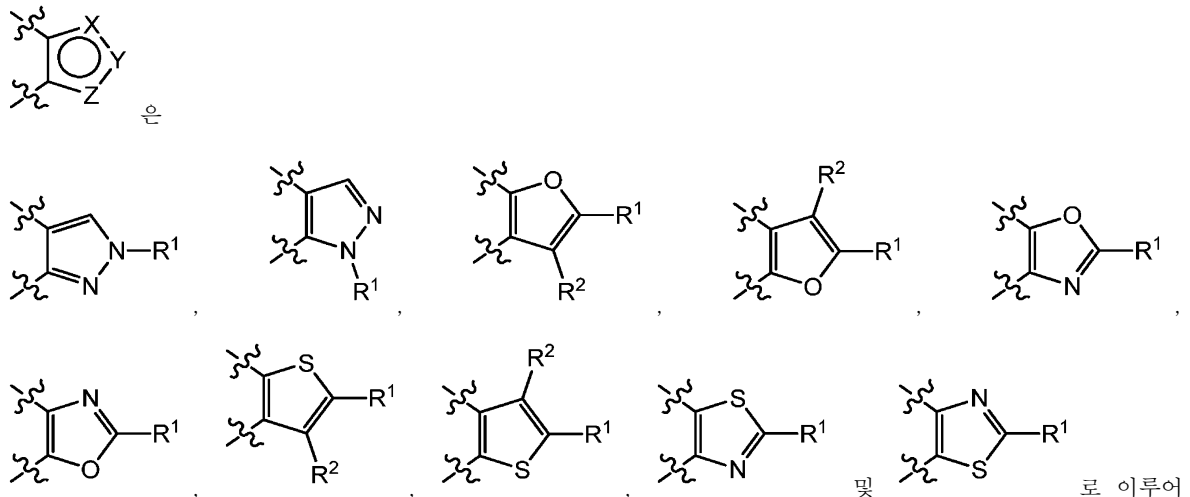


R⁸은 수소, 할로젠, 시아노, C₁₋₄알킬, 플루오로 치환된 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 플루오로 치환된 C₁₋₄알콕시 및 -(C₁₋₄알킬)-C(O)OH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁰는 -CH₂OH 및 -C(O)OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제2항에 있어서,



진 군으로부터 선택되고;

여기서,

R¹은 시아노, C₁₋₄알킬, -(하이드록시 치환된 C₁₋₂알킬), 플루오로 치환된 C₁₋₂알킬, 플루오로 치환된 C₂₋₄알케닐,

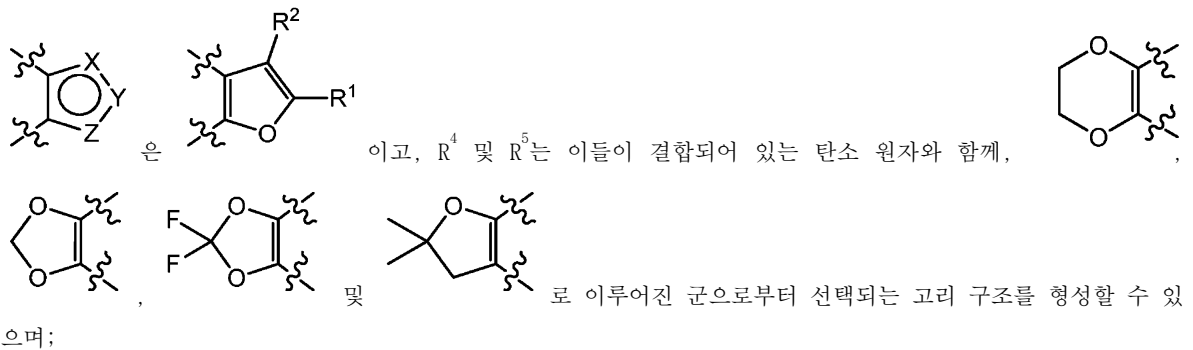
$-(C_{1-2}\text{알킬})-O-(C_{1-2}\text{알킬})$, $-(C_{1-2}\text{알킬})-NR^A R^B$, $-(C_{1-2}\text{알킬})-NR^A-C(O)-(C_{1-2}\text{알킬})$, $-(C_{1-2}\text{알킬})-NR^A-SO_2-(C_{1-2}\text{알킬})$, $-C(O)OH$, $-C(O)-(C_{1-2}\text{알킬})$, $-C(O)-NR^A R^B$, C_{5-6} 사이클로알킬, $-(C_{1-2}\text{알킬})-(C_{5-6}\text{사이클로알킬})$, 페닐 및 $-(C_{1-2}\text{알킬})-(\text{페닐})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서, R^A 및 R^B 는 각각 독립적으로 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2 는 수소, 할로젠 및 C_{1-2} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

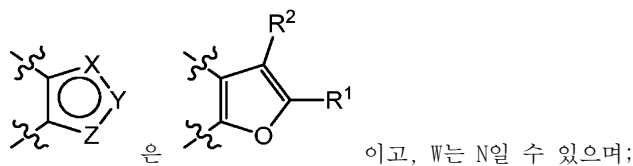
R^3 는 수소, 클로로 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, C_{1-4} 알킬, 플루오로 치환된 C_{1-2} 알킬, C_{2-4} 알킬닐, 플루오로 치환된 C_{2-4} 알킬닐, C_{1-4} 알콕시, 플루오로 치환된 C_{1-4} 알콕시, $-O-(C_{1-2}\text{알킬})-O-(C_{1-2}\text{알킬})$, $-(C_{1-4}\text{알킬})-SO_2-(C_{1-2}\text{알킬})$, $-(C_{2-4}\text{알케닐})-SO_2-(C_{1-2}\text{알킬})$, $-C(O)-NR^C R^D$, $-O-(\text{페닐})$ 및 $-O-(C_{1-2}\text{알킬})-(\text{페닐})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며(여기서, R^C 및 R^D 는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-2} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨);

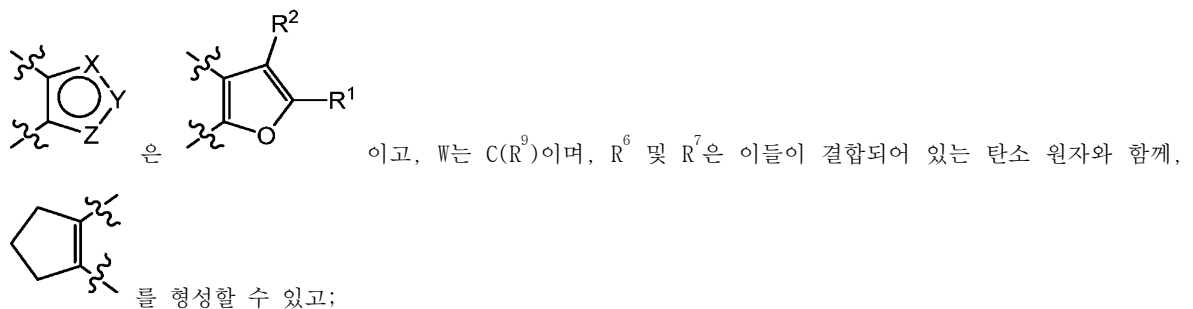
단, R^4 또는 R^5 중 적어도 하나는 수소, 클로로 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되거나;



W 는 $C(R^9)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나(여기서, R^9 은 수소, 플루오로 및 브로모로 이루어진 군으로부터 선택됨);



R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 플루오로 치환된 C_{1-2} 알킬 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

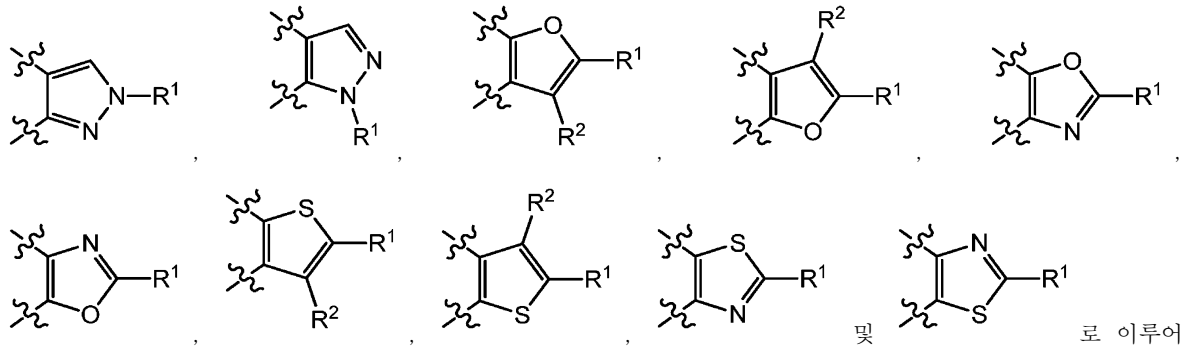
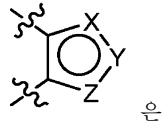


R⁸은 수소, C₁₋₂알킬 및 플루오로 치환된 C₁₋₂알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R⁰는 -CH₂OH 및 -C(O)OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제3항에 있어서,



진 군으로부터 선택되고;

여기서,

R¹은 시아노, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, 아이소펜틸, 아이소부틸, t-부틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 2,2-다이플루오로에틸, 2-플루오로-에텐-1-일, 하이드록실-메틸-, 하이드록실-에틸-, 메톡시-메틸-, 메톡시-에틸-, 카르복시-, 메틸-카르보닐-, 아미노카르보닐-, 다이메틸아미노-에틸-, 메틸-카르보닐-아미노-에틸-, 메틸-설포닐-아미노-에틸-, 사이클로펜틸, 사이클로펜틸-메틸- 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되며;

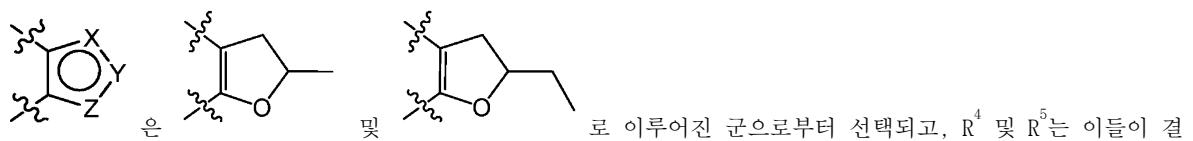
R²는 수소, 플루오로, 브로모 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

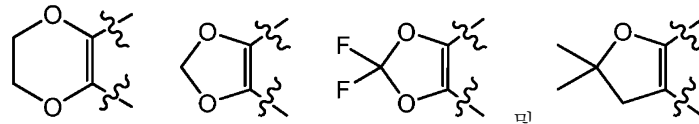
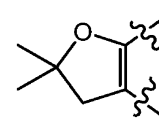
R³는 수소 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R⁴는 수소, 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도, 1,1,-다이플루오로에트-1-일, 에티닐, 프로프-1-인-1-일, 3,3,3-트라이플루오로프로프-1-인-1-일, 트라이플루오로메틸, 에톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 시아노, 다이메틸아미노카르보닐-, 3-(메틸설포닐)-프로프-1-일 및 3-(메틸설포닐)-프로프-1-인-1-일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

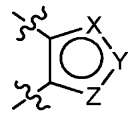
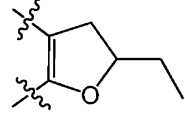
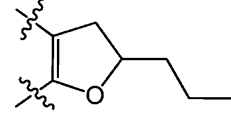
R⁵는 수소, 플루오로, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 아이소프로필옥시, 아이소부틸옥시, 2,2,2-트라이플루오로 에톡시, 다이플루오로메톡시, 페닐옥시, 벤질옥시, 메톡시-에톡시- 및 3-(메틸설포닐)-프로프-1-일로 이루어진 군으로부터 선택되며;

단, R⁴ 또는 R⁵ 중 적어도 하나는 수소, 클로로 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되거나;



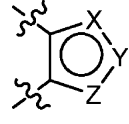
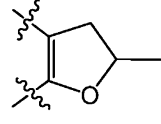
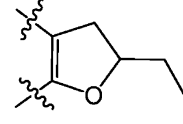
함되어 있는 탄소 원자와 함께,  및  로 이루어진 군으로부터 선택되는 고리 구조를 형성할 수 있으며;

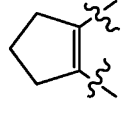
W는 C(R⁹)로 이루어진 군으로부터 선택되거나(여기서, R⁹은 수소, 플루오로 및 브로모로 이루어진 군으로부터 선택됨);

 은  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고, W는 N일 수 있으며;

R⁶은 수소, 플루오로, 메틸 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁷은 수소, 플루오로, 메틸, n-프로필, 아이소부틸, 아이소펜틸 및 트라이플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

 은  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고, W는 CH이며, R⁶ 및 R⁷

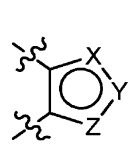
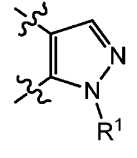
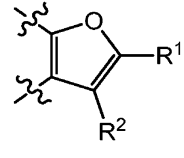
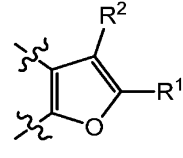
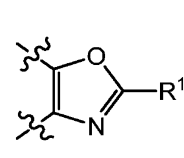
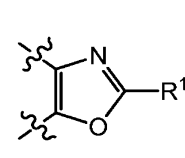
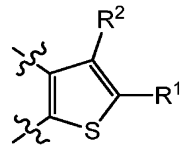
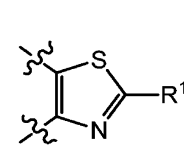
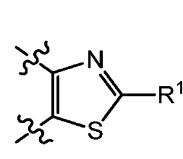
은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께,  를 형성할 수 있고;

R⁸은 수소, 메틸 및 트라이플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R⁰는 -CH₂OH 및 -C(O)OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제4항에 있어서,

 은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

여기서,

R¹은 시아노, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, 아이소부틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 2,2-다이플루오로에틸, 2-플루오로-에텐-1-일, 하이드록실-에틸-, 메톡시-메틸- 및 메톡시-에틸-로 이루어진 군으로부터 선택되며;

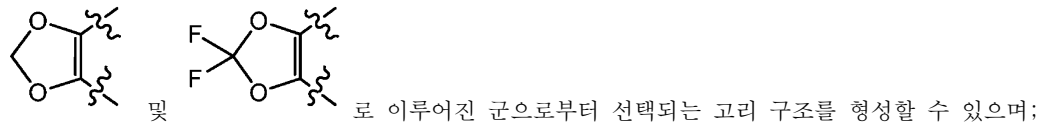
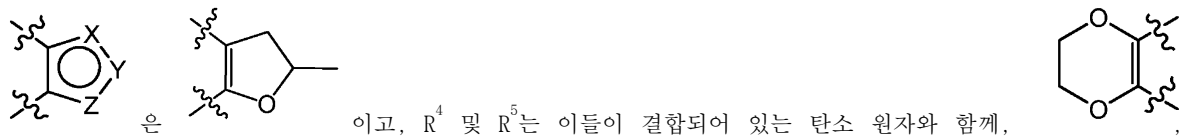
R²는 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R³는 수소 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R⁴는 수소, 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도, 트라이플루오로메틸, 에틸닐, 에톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 프로프-1-인-1-일 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁵는 수소, 플루오로, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 아이소프로필옥시, 아이소부틸옥시, 2,2,2-트라이플루오로 에톡시, 다이플루오로메톡시 및 메톡시-에톡시-로 이루어진 군으로부터 선택되며;

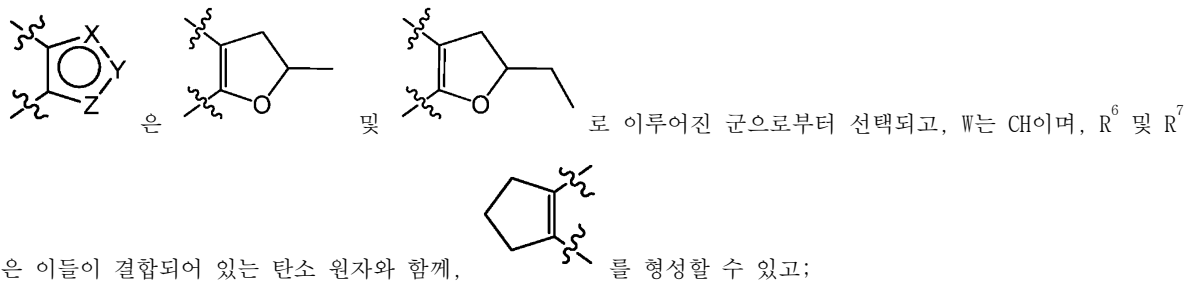
단, R⁴ 또는 R⁵ 중 적어도 하나는 수소, 클로로 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되거나;



W는 C(R⁹)로 이루어진 군으로부터 선택되고(여기서, R⁹은 수소 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택됨);

R⁶는 수소, 플루오로, 메틸 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R⁷은 수소, 플루오로, 메틸, n-프로필, 아이소펜틸 및 트라이플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되거나;



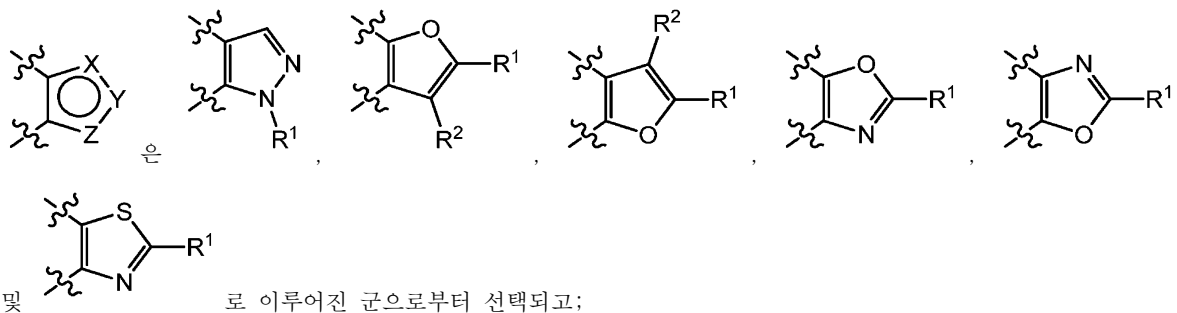
은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께,

R⁸은 수소이며;

R⁰는 -C(O)OH인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제4항에 있어서,



여기서,

R^1 은 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, 2,2-다이플루오로에틸, 2-플루오로-에텐-1-일 및 메톡시-메틸-로 이루어진 군으로부터 선택되며;

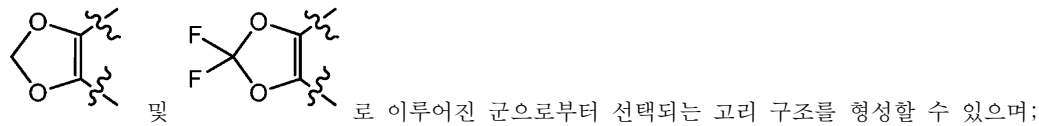
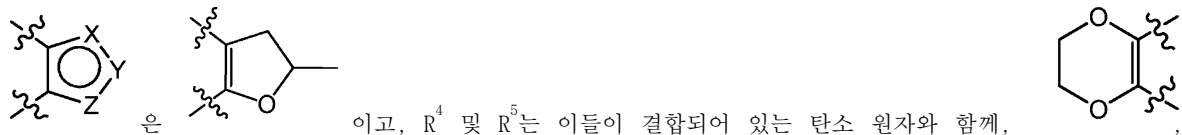
R^2 는 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3 는 수소 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^4 는 수소, 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도, 트라이플루오로메틸, 에틸닐, 에톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 프로프-1-인-1-일 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5 는 수소, 플루오로, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 아이소프로필옥시, 아이소부틸옥시, 2,2,2-트라이플루오로 에톡시, 다이플루오로메톡시 및 메톡시-에톡시-로 이루어진 군으로부터 선택되며;

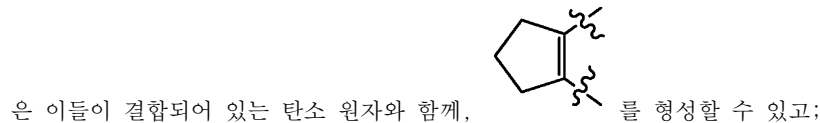
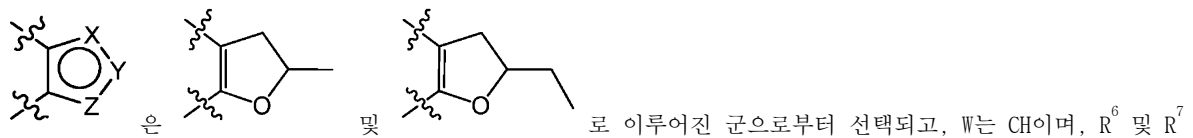
단, R^4 또는 R^5 중 적어도 하나는 수소, 클로로 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되거나;



W 는 $C(R^9)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고(여기서, R^9 은 수소 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택됨);

R^6 는 수소, 플루오로 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^7 은 플루오로, 메틸, n-프로필 및 트라이플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

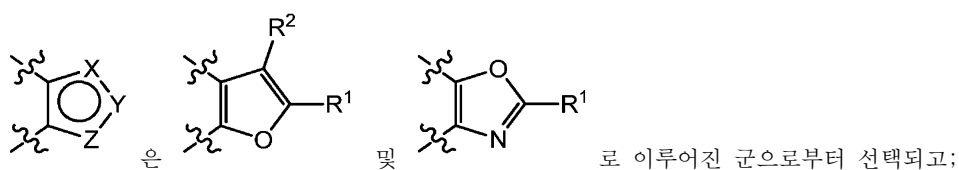


R^8 은 수소이며;

R^0 는 -C(O)OH인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제4항에 있어서,



여기서,

R^1 은 메틸, 에틸, n-프로필, 2,2-다이플루오로에틸 및 2-플루오로-에텐-1-일로 이루어진 군으로부터 선택되며;

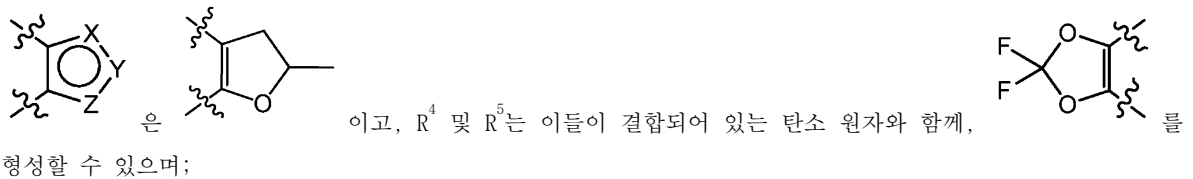
R^2 는 수소이고;

R^3 는 수소 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^4 는 수소, 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도, 에틸닐, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 프로프-1-인-1-일 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5 는 수소, 플루오로, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 아이소프로필옥시, 아이소부틸옥시, 2,2,2-트라이플루오로에톡시, 다이플루오로메톡시 및 메톡시-에톡시-로 이루어진 군으로부터 선택되며;

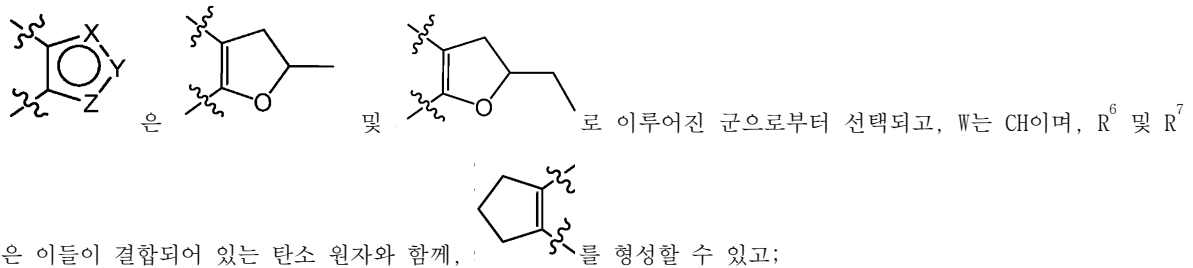
단, R^4 또는 R^5 중 적어도 하나는 수소, 클로로 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되거나;



W는 $C(R^9)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고(여기서, R^9 은 수소 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택됨);

R^6 는 수소, 플루오로 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^7 은 플루오로, 메틸 및 n-프로필로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

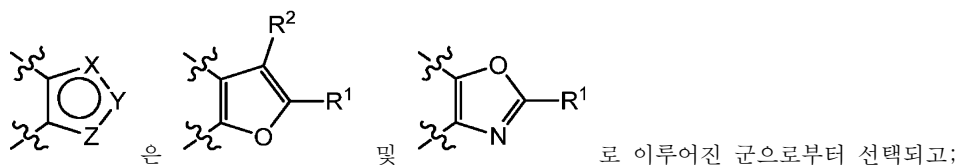


R^8 은 수소이며;

R^0 는 -C(O)OH인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제4항에 있어서,



여기서,

R^1 은 메틸, 에틸, n-프로필, 2,2-다이플루오로에틸 및 2-플루오로-에텐-1-일로 이루어진 군으로부터 선택되며;

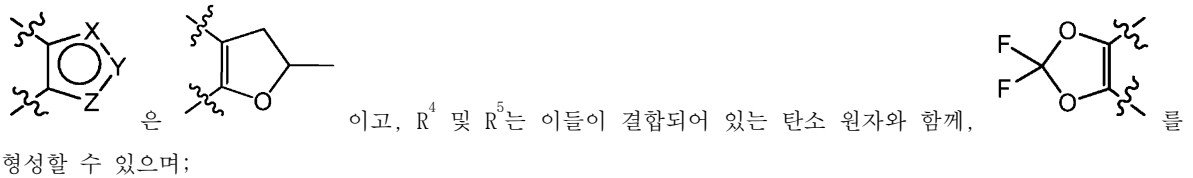
R^2 는 수소이고;

R³는 수소이며;

R⁴는 클로로, 브로모, 요오도, 에틸닐, 트라이플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁵는 수소, 메틸, 에틸, 메톡시 및 디플루오로메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되며;

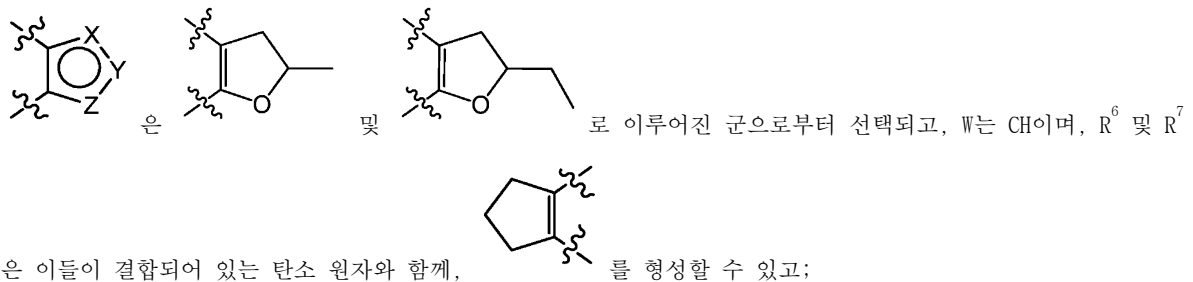
단, R⁴ 또는 R⁵ 중 적어도 하나는 수소 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되거나;



W는 CH이고;

R⁶는 메틸이며;

R⁷은 메틸이거나;

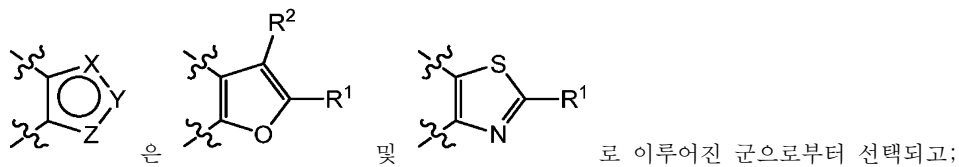


R⁸는 수소이며;

R⁰는 -C(O)OH인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제4항에 있어서,



여기서,

R¹은 메틸, 에틸 및 2-플루오로-에텐-1-일로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R²는 수소이고;

R³는 수소이며;

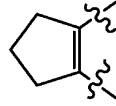
R⁴는 클로로 및 트라이플루오로메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

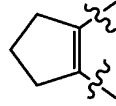
R⁵는 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되며;

W는 CH이고;

R⁶는 메틸이며;

R⁷은 메틸이거나;



R⁶ 및 R⁷은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께,  를 형성할 수 있고;

R⁸은 수소이며;

R⁰는 -C(O)OH인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제1항에 있어서,

3-{4-[(5-클로로-2-에틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산;

3-(2,3-다이메틸-4-[[2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시]페닐)프로판산;

3-(7-[[2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일)프로판산;

3-{4-[(5-클로로-2-메틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산;

3-{4-[(5-클로로-2,6-다이메틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산;

3-(4-[[2-(2-플루오로에테닐)-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산;

3-{4-[(6-클로로-2-메틸-1,3-벤조티아졸-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제1항의 화합물과 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항의 화합물과 약제학적으로 허용가능한 담체를 혼합하여 제조되는 약제학적 조성물.

청구항 13

제1항의 화합물과 약제학적으로 허용가능한 담체를 혼합하는 것을 포함하는 약제학적 조성물의 제조 방법.

청구항 14

제1항의 화합물의 치료적 유효량을 GPR120 수용체에 의해 조절되는 장애의 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 치료 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, GPR120 수용체에 의해 조절되는 장애는 비만, 비만 관련 장애, 경구 내당능 장애(impaired oral glucose tolerance), 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병, 대사 증후군, 대사 증후군 X, 이상지질혈증, LDL 상승, 트라이글리세라이드 상승, 비만성 염증(obesity induced inflammation), 골다공증 및 비만 관련 심혈관 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 16

제11항의 조성물의 치료적 유효량을 비만, 비만 관련 장애, 경구 내당능 장애, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병, 대사 증후군, 대사 증후군 X, 이상지질혈증, LDL 상승, 트라이글리세라이드 상승, 비만성 염증, 골다공증 및 비

만 관련 심혈관 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 장애의 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 치료 방법.

청구항 17

제1항의 화합물의 치료적 유효량을 비만, 비만 관련 장애, 경구 내당능 장애, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병, 대사 증후군, 대사 증후군 X, 이상지질혈증, LDL 상승, 트라이글리세라이드 상승, 비만성 염증, 골다공증 및 비만 관련 심혈관 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 장애의 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 치료 방법.

청구항 18

(a) 비만, (b) 비만 관련 장애, (c) 경구 내당능 장애, (d) 인슐린 저항성, (e) 제2형 당뇨병, (f) 대사 증후군, (g) 대사 증후군 X, (h) 이상지질혈증, (i) LDL 상승, (j) 트라이글리세라이드 상승, (k) 비만성 염증, (l) 골다공증 및 (m) 비만 관련 심혈관 장애의 치료를 필요로 하는 대상에서의, (a) 비만, (b) 비만 관련 장애, (c) 경구 내당능 장애, (d) 인슐린 저항성, (e) 제2형 당뇨병, (f) 대사 증후군, (g) 대사 증후군 X, (h) 이상지질혈증, (i) LDL 상승, (j) 트라이글리세라이드 상승, (k) 비만성 염증, (l) 골다공증 및 (m) 비만 관련 심혈관 장애의 치료용 약제를 제조하기 위한 제1항에 따른 화합물의 용도.

청구항 19

비만, 비만 관련 장애, 경구 내당능 장애, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병, 대사 증후군, 대사 증후군 X, 이상지질혈증, LDL 상승, 트라이글리세라이드 상승, 비만성 염증, 골다공증 및 비만 관련 심혈관 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 장애의 치료를 필요로 하는 대상에서의, 상기 장애의 치료 방법에서 사용하기 위한 제1항에 따른 화합물의 용도.

청구항 20

제1항에 있어서, 약제로 사용하기 위한 화합물.

청구항 21

제1항에 있어서, GPR120 수용체에 의해 조절되는 장애의 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 22

제1항에 있어서, 비만, 비만 관련 장애, 경구 내당능 장애, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병, 대사 증후군, 대사 증후군 X, 이상지질혈증, LDL 상승, 트라이글리세라이드 상승, 비만성 염증, 골다공증 및 비만 관련 심혈관 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는, GPR120 수용체에 의해 조절되는 장애의 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 23

GPR120 수용체에 의해 조절되는 장애의 치료에 사용하기 위한, 제1항에 따른 화합물을 포함하는 조성물.

청구항 24

비만, 비만 관련 장애, 경구 내당능 장애, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병, 대사 증후군, 대사 증후군 X, 이상지질혈증, LDL 상승, 트라이글리세라이드 상승, 비만성 염증, 골다공증 및 비만 관련 심혈관 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는, GPR120 수용체에 의해 조절되는 장애의 치료에 사용하기 위한, 제1항에 따른 화합물을 포함하는 조성물.

청구항 25

본원에 기재된 화합물.

청구항 26

본원에 기재된 바와 같은 제1항의 화합물의 제조 방법.

청구항 27

본원에 기재된 방법 중 어느 하나에 따라 제조되는 생성물.

청구항 28

본원에 기재된 바와 같은 화합물의 치료적 유효량을 본원에 기재된 임의의 장애의 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 치료 방법.

청구항 29

제1항에 따른 화합물의 치료적 유효량을 본원에 기재된 임의의 장애의 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원과의 상호 참조

[0002] 본 출원은 전문이 본 명세서에 참고로 포함된, 2013년 3월 14일자로 출원된 미국 가출원 제61/783,118호의 이익을 주장한다.

[0003] 본 발명은 벤조 융합된 헤테로사이클릭 유도체, 이들을 함유하는 약제학적 조성물 및 GPR120에 의해 조절되는 장애 및 상태의 치료에서의 그들의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명의 화합물은 관련 질환 및 장애, 예를 들어, 제2형 당뇨병의 치료에 유용한 GPR120의 작용제이다.

배경 기술

[0004] 당뇨병 유행은 전세계에서 퍼지고 있고, 세계 보건 기구(WHO)는 전세계적으로 당뇨병이 있는 환자의 발병률을 1억 7천 7백만명으로 보고하고 있다. 모든 형태의 당뇨병의 총 발생 빈도는 세계 인구의 약 2.8%로 추정된다. 새로 당뇨병으로 진단된 환자의 수는 매년 4 내지 5%씩 증가한다. 당뇨병이 있는 사람의 총 수는 전세계적으로 2030년에는 3억 6천 6백만명(4.4% 발병률)으로 증가할 것으로 예상된다. 제2형 당뇨병은 모든 당뇨병 환자의 약 95%를 차지한다. 제2형 당뇨병의 장기간 합병증에는 죽상 동맥 경화증, 심장병, 뇌졸중, 말기 신장질환, 실명에 이르는 망막병증, 신경 손상, 성 기능 장애, 잦은 감염 및 때때로 하지절단을 초래하는, 치료하기 어려운 족부궤양을 포함한다. 일반적인 모집단과 비교하여, 당뇨병 환자는 심혈관 질환이 발병되거나 뇌졸중에 걸릴 가능성이 2배이고, 일과성 허혈성 발작에 걸릴 가능성이 2 내지 6배 높고, 하지절단을 요구할 가능성이 15 내지 40배 높다. 2007년도에 미국에서 당뇨병에 따른 총 추정되는 비용은 의료비 \$1160억을 포함하는 \$1740억이었다. 당뇨병으로 인한 의료비의 가장 큰 구성 요소는 병원 입원 치료(총 비용의 50%), 당뇨병 약제 및 의약품(12%), 당뇨병의 합병증을 치료하기 위한 소매 처방전(retail prescription)(11%) 및 의사 방문(9%)이다. 이것은 제2형 당뇨병에 대한 현재의 약물 요법의 지속되는 효능의 부족과 관련될 수 있다 (50% 초과 제2형 환자들은 5년의 치료 후, 현재의 경구용 약제를 사용하여 목표한 혈당 조절에 도달하지 못한다). 당뇨병에 대한 개선된 의식(awareness), 진단 및 새롭고 더욱 효과적인 약물 요법에 대한 상당한 필요성이 존재한다는 여론이 있다.

[0005] GLP-1은 식후 결장 안의 특정 세포로부터 분비되고, 소화관, 뇌 및 췌장과 관련된 글루코스 항상성 유지의 주요 조절 인자이다. GLP-1은 포만감을 또한 개선시키는 중에 인슐린 분비를 강화시키고, 글루카곤 분비를 감소시키며, β-세포 기능을 유지한다. 제2형 당뇨병 환자에서 식후 GLP-1 레벨은 감소되고, 위우회술 후 현저히 올라, 이들 환자에서 제2형 당뇨병의 완화에 기여한다. GLP-1 (자누비아(JANUVIA) (머크(Merck)), 갈브스(GALVUS) (노바티스(Novartis)))의 반감기를 연장하거나 GLP-1 수용체(바이에타(BYETTA) 아밀린(Amylin))를 활성화하는 접근법을 제2형 당뇨병에 사용하는 것이 최근 승인되었다.

[0006] 제2형 당뇨병이 있는 환자의 고인슐린혈증은 부족한 췌장 인슐린 분비와 상승된 글루카곤 레벨과 결합된 말초 인슐린 저항성(peripheral insulin resistance)으로부터 기인된다. 비만과 말초 인슐린 저항성 및 고인슐린혈증은 강한 상관 관계를 가진다. 지방 조직외에 인슐린 반응성 조직(즉, 근육과 간)에서의 유리지방산의 축적은 조직의 인슐린 저항성을 야기한다. 게다가, 유리지방산은 췌장과 결장 내에 직접 영향을 미치며, 유리지방산의 만성 노출이 인슐린 분비를 약화시켜 β-세포에 유해한 반면, 급성 노출로 글루코스 의존성 인슐린 분비와 GLP-1의 방출을 더욱 자극한다. 간에서, 고인슐린혈증 자체는 질환 진행의 악순환을 일으키는 간 글루코스 배출량(hepatic glucose output)과 간 지방산 축적을 증가시킴으로써, 인슐린 저항성을 악화시키는 것과 관련되어 있

다. 현재 치료적 전략은 당뇨병의 악화에서 유리지방산의 복합적 병리를 부분적으로만 다룬다. 간과 췌장 기능을 모두 겨냥하는 제제는 직접 또는 간접적으로 GLP-1의 방출을 통해, 독립적으로 또는 현재 치료와 병용하여, β -세포의 기능을 유지하면서 혈당 조절을 현저히 향상시킬 수 있다. GLP-1의 방출을 강화시키는 제제는 체중을 감소시키는 능력을 또한 가져, 추가의 이익을 제공한다

[0007] GPR120은 주로 장과 지방에서 발현되는 7개의 막관통 G 단백질 연결 수용체(seven transmembrane g-protein coupled receptor; GPCR)이다. GPR120 긴 사슬 유리지방산(FFA)에 대한 수용체로서 작용한다. GLP-1 발현 세포주에서의 GPR120 급성 FFA 자극은 GLP-1 방출을 증폭시킨다. 마우스의 결장으로의 α -리놀렌산의 투여는 당 부하(glucose challenge) 후 GLP-1을 증가시키고, 인슐린 방출을 강화한다. GPR40의 작용제와 대조적으로, 기존 연구는 GPR120 작용제가 GLP-1 방출을 통해 간접적으로 인슐린 분비를 강화하고, 글루카곤을 감소시킬 것을 시사한다. GPR120은 또한 지방에서 발현되고, 발현은 분화 동안 유도된다. 3T3-L1 지방세포에서의 GPR120 발현의 억제제는 지방세포의 분화를 감소시키는 것으로 보여진다. 지방에서, 또는 수용체가 또한 발견되는 허의 미각세포에서 수용체의 역할은 여전히 명확하지 않다.

[0008] GPR120은 긴 사슬 지방산에 대한 수용체로 작용하는 Gq 연결 GPCR이다. 이는 GPR 40, 41, 43을 포함하는 지질 결합 GPCR 패밀리에 속한다. 기능적으로, GPR120의 가장 가까운 상동체(homolog)는 GPR40이다. 클로닝된 쥐와 마우스 GPR120 수용체는 클로닝되고, 인간 수용체와 85% 초과 상동성을 가진다. GPR120은 Gq를 통해 신호를 보내어, 세포내 Ca^{2+} 레벨을 상승시키고 MAP 키나제 신호 전달 캐스케이드를 활성화시킨다. GPR120의 칼슘 플럭스의 활성화와 PKC활성화는 FFA가 L-세포에서 GLP-1 방출에 기여하는 방법일 가능성이 크다.

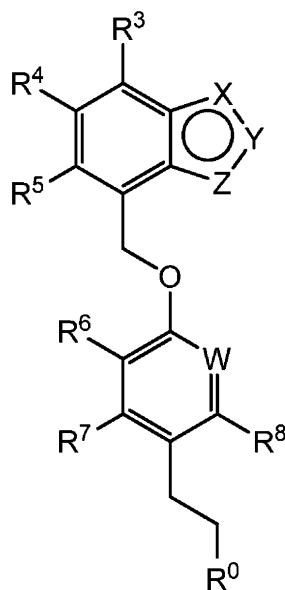
[0009] 강력한 선택적 약리학적 도구 또는 GPR120 녹아웃(knockout) 마우스의 문서화된 대사 표현형(metabolic phenotype)의 부족으로 인해 GPR120에 대해 상대적으로 거의 알려지지 않았지만, 소분자 관점에서 GLP-1을 상승시키는 가능성은 제2형 당뇨병과 관련 장애의 치료에 있어서 충족되지 않은 의학적 필요성에 대한 신규한 접근법으로 매우 매력적이다. 상승 GLP-1의 유익한 효과는 이미 임상에서 잘 입증되었고, 개선된 글루코스 항상성 유지에 더하여, 체중 감소의 가능성을 제공한다. 따라서, GPR120 작용제는 간 인슐린 민감도에 영향을 미치고 β -세포 기능을 유지하는 기존 당뇨 치료법을 보완할 수 있는 것으로 이론화된다.

[0010] 비만, 제2형 당뇨병, 이상지질혈증 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 장애의 치료를 위한 GPR120 작용제에 대한 필요성이 남아있다.

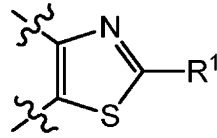
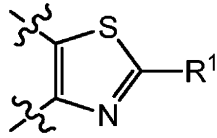
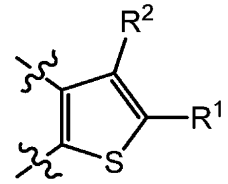
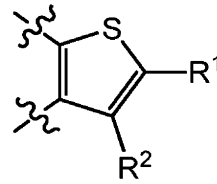
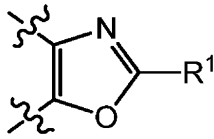
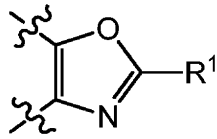
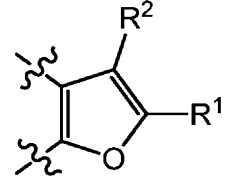
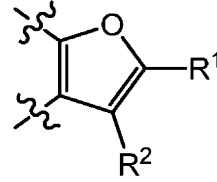
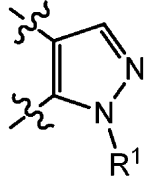
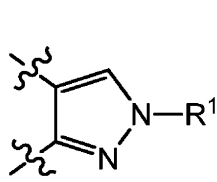
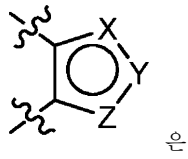
발명의 내용

[0011] 본 발명은 하기 화학식(I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

[0012] [화학식(I)]



[0013]
[0014] 상기 식에서,



및 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

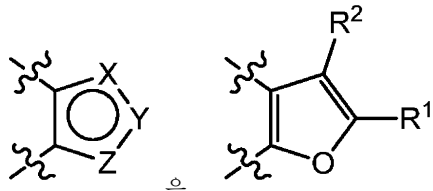
R¹은 시아노, C₁₋₆알킬, -(하이드록시 치환된 C₁₋₄알킬), 클로로 치환된 C₁₋₄알킬, 플루오로 치환된 C₁₋₄알킬, C₂₋₄알케닐, 클로로 치환된 C₂₋₄알케닐, 플루오로 치환된 C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알키닐, -(C₁₋₄알킬)-O-(C₁₋₄알킬), -(C₁₋₄알킬)-SO₂-(C₁₋₄알킬), -(C₁₋₄알킬)-SO₂-(C₁₋₄알킬), -(C₁₋₄알킬)-NR^AR^B, -(C₁₋₄알킬)-NR^A-C(O)-(C₁₋₄알킬), -(C₁₋₄알킬)-NR^A-SO₂-(C₁₋₄알킬), -C(O)OH, -C(O)O-(C₁₋₄알킬), -C(O)-(C₁₋₄알킬), -C(O)-NR^AR^B, C₃₋₈사이클로알킬, -(C₁₋₄알킬)-(C₃₋₈사이클로알킬), 아릴 및 -(C₁₋₂알킬)-(아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서, R^A 및 R^B는 각각 독립적으로 수소 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R²은 수소, 할로젠 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

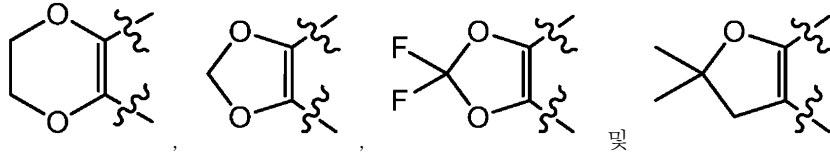
R³은 수소, 클로로 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, C₁₋₄알킬, 클로로 치환된 C₁₋₄알킬, 플루오로 치환된 C₁₋₄알킬, C₂₋₄알케닐, 클로로 치환된 C₂₋₄알케닐, 플루오로 치환된 C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알키닐, 클로로 치환된 C₂₋₄알키닐, 플루오로 치환된 C₂₋₄알키닐, C₁₋₄알콕시, 플루오로 치환된 C₁₋₄알콕시, -O-(C₁₋₄알킬)-O-(C₁₋₄알킬), -(C₁₋₄알킬)-O-(C₁₋₄알킬), -(C₁₋₄알킬)-SO₂-(C₁₋₄알킬), -(C₂₋₄알케닐)-SO₂-(C₁₋₄알킬), -C(O)-NR^CR^D, -O-(아릴) 및 -O-(C₁₋₂알킬)-아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며(여기서, R^C 및 R^D는 각각 독립적으로 수소 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨);

단, R⁴ 또는 R⁵ 중 적어도 하나는 수소, 클로로 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

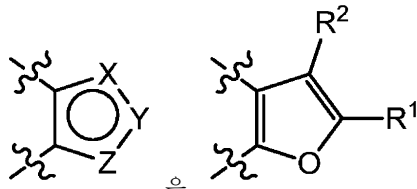


[0022] 은 이고, R^4 및 R^5 는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께,



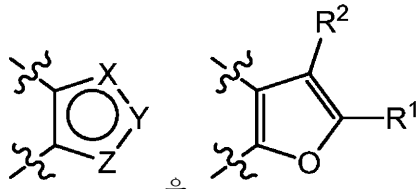
고리 구조를 형성할 수 있으며;

[0023] W 는 $C(R^9)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나(여기서, R^9 이 수소, 플루오로 및 브로모로 이루어진 군으로부터 선택됨);

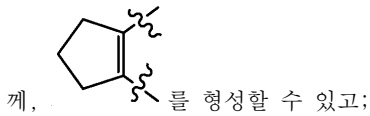


[0024] 은 이고, W 는 N 일 수 있으며;

[0025] R^6 및 R^7 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, C_{1-6} 알킬, 클로로 치환된 C_{1-4} 알킬, 플루오로 치환된 C_{1-4} 알킬, 브로모 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 및 플루오로 치환된 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나;



[0026] 은 이고, W 는 $C(R^9)$ 이며, R^6 및 R^7 는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함



께, 를 형성할 수 있고;

[0027] R^8 는 수소, 할로젠, 시아노, C_{1-6} 알킬, 클로로 치환된 C_{1-4} 알킬, 플루오로 치환된 C_{1-4} 알킬, 브로모 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 플루오로 치환된 C_{1-4} 알콕시 및 $-(C_{1-4}알킬)-C(O)OH$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0028] R^0 은 $-CH_2OH$ 및 $-C(O)OH$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0029] 본 발명은 또한 화학식(I)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 방법에 따라 제조되는 생성물에 관한 것이다.

[0030] 본 발명의 예시는 약제학적으로 허용가능한 담체 및 본 명세서에 기재된 방법에 따라 제조되는 생성물을 포함하는 약제학적 조성물이다. 본 발명의 예시는 본 명세서에 기재된 방법에 따라 제조되는 생성물과 약제학적으로 허용가능한 담체를 혼합하여 제조되는 약제학적 조성물이다. 본 발명의 예시는 본 명세서에 기재된 방법에 따라 제조되는 생성물과 약제학적으로 허용가능한 담체를 혼합하는 단계를 포함하는 약제학적 조성물의 제조 방법이다.

[0031] 본 발명의 예시는 GPR120에 의해 조절되는 장애(비만, 비만 관련 장애, 경구 내당능 장애(impaired oral

glucose tolerance), 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병, 대사 증후군, 대사 증후군 X, 이상지질혈증, LDL 상승, 트라이글리세라이드 상승, 비만성 염증(obesity induced inflammation), 골다공증 및 비만 관련 심혈관 장애로 이루어진 군으로부터 선택)의 치료를 필요로 하는 대상에게 상기 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물 중 어느 하나의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 GPR120에 의해 조절되는 장애를 치료하는 방법이다.

[0032]

일 실시형태에서, 본 발명은 약제로서 사용되는 위한 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 GPR120에 의해 조절되는 장애(비만, 비만 관련 장애, 경구 내당능 장애, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병, 대사 증후군, 대사 증후군 X, 이상지질혈증, LDL 상승, 트라이글리세라이드 상승, 비만성 염증, 골다공증 및 비만 관련 심혈관 장애로 이루어진 군으로부터 선택)의 치료에 사용하기 위한 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 GPR120에 의해 조절되는 장애(비만, 비만 관련 장애, 경구 내당능 장애, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병, 대사 증후군, 대사 증후군 X, 이상지질혈증, LDL 상승, 트라이글리세라이드 상승, 비만성 염증, 골다공증 및 비만 관련 심혈관 장애로 이루어진 군으로부터 선택)의 치료를 위한 화학식(I)의 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0033]

본 발명의 다른 예는 치료를 필요로 하는 대상에서의 (a) 비만, (b) 비만 관련 장애, (c) 경구 내당능 장애, (d) 인슐린 저항성, (e) 제2형 당뇨병, (f) 대사 증후군, (g) 대사 증후군 X, (h) 이상지질혈증, (i) LDL 상승, (j) 트라이글리세라이드 상승, (k) 비만성 염증, (l) 골다공증 및 (m) 비만 관련 심혈관 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서 본 명세서에 기재된 화합물 중 어느 하나의 용도이다. 다른 예에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상에서의 비만, 비만 관련 장애, 경구 내당능 장애, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병, 대사 증후군, 대사 증후군 X, 이상지질혈증, LDL 상승, 트라이글리세라이드 상승, 비만성 염증, 골다공증 및 비만 관련 심혈관 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 장애를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물에 관한 것이다.

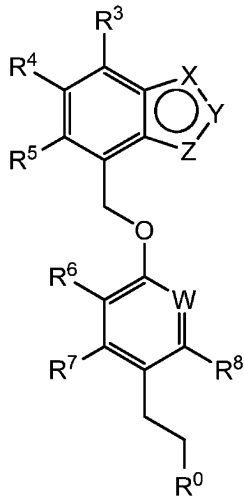
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034]

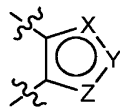
본 발명은 하기 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다:

[0035]

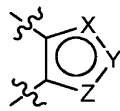
[화학식(I)]



[0036]



[0037]

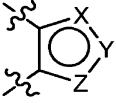
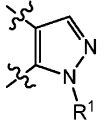
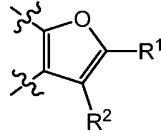
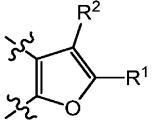
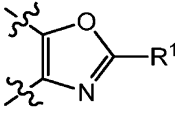
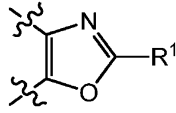
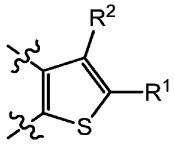
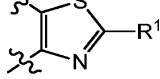
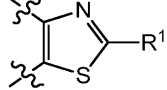
상기 식에서, , R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, W 및 R⁰는 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 본 발명의 화합물은 비만, 비만 관련 장애, 경구 내당능 장애, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병, 대사 증후군, 대사 증후군 X, 이상지질혈증, LDL 상승, 트라이글리세라이드 상승, 비만성 염증, 골다공증 및 비만 관련 심혈관 장애, 바람직하게는, 비만, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병 또는 이상지질혈증을 포함하는 관련 장애 및 질환의 치료에 유용한 GPR120 작용제이다.

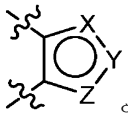
[0038]

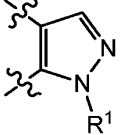
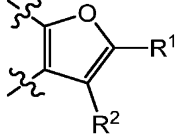
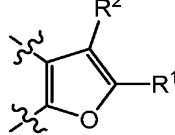
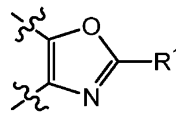
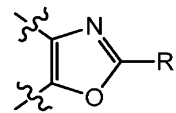
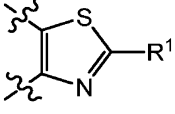
본 발명의 화학식(I)의 화합물은 예상외로 P450 활성을 유도하지 않는 것으로 밝혀졌다. 특히, 예상외로 R⁴ 및

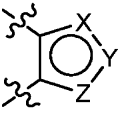
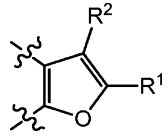
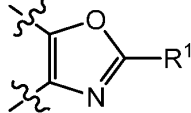
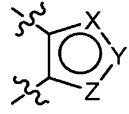
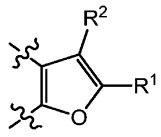
/또는 R⁵ 위치, 바람직하게는 R⁴ 위치에서의 치환이 이런 원하는 효과를 얻기에 가장 효과적인 것으로 밝혀졌다.

[0039]

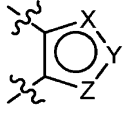
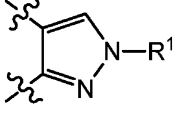
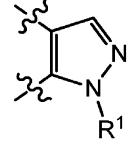
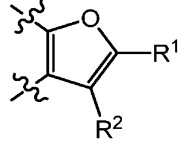
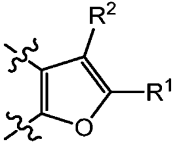
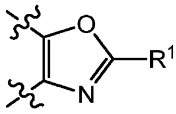
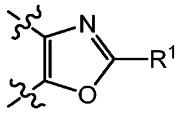
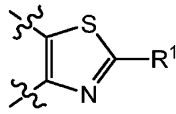
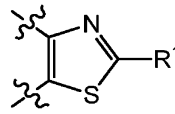
일 실시형태에서, 본 발명은  은, , , , , , ,  및  로 이루어진 군

으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은  은

, , , ,  및  로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서,

본 발명은  은  및  로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은  은  인 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0040]

다른 실시형태에서, 본 발명은  은, , , , , , ,  및  로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0041]

일 실시형태에서, 본 발명은 R¹이 시아노, C₁₋₆알킬, -(하이드록시 치환된 C₁₋₄알킬), 플루오로 치환된 C₁₋₄알킬, C₂₋₄알케닐, 플루오로 치환된 C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알키닐, -(C₁₋₄알킬)-O-(C₁₋₄알킬), -(C₁₋₄알킬)-NR^AR^B, -(C₁₋₄알킬)-

$\text{NR}^{\text{A}}\text{-C(O)}\text{-(C}_{1-4}\text{알킬)}$, $\text{-(C}_{1-4}\text{알킬})\text{-NR}^{\text{A}}\text{-SO}_2\text{-(C}_{1-4}\text{알킬)}$, -C(O)OH , $\text{-C(O)O-(C}_{1-4}\text{알킬)}$, $\text{-C(O)-(C}_{1-4}\text{알킬)}$, $\text{-C(O)-NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$, $\text{C}_{3-6}\text{사이클로알킬}$, $\text{-(C}_{1-4}\text{알킬})\text{-(C}_{3-6}\text{사이클로알킬)}$, 페닐 및 $\text{-(C}_{1-2}\text{알킬})\text{-(페닐)}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{A} 및 R^{B} 가 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 R^1 이 시아노, C_{1-4} 알킬, $\text{-(하이드록시 치환된 C}_{1-2}\text{알킬)}$, 플루오로 치환된 C_{1-2} 알킬, 플루오로 치환된 C_{2-4} 알케닐, $\text{-(C}_{1-2}\text{알킬})\text{-O-(C}_{1-2}\text{알킬)}$, $\text{-(C}_{1-2}\text{알킬})\text{-NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$, $\text{-(C}_{1-2}\text{알킬})\text{-NR}^{\text{A}}\text{-C(O)-(C}_{1-2}\text{알킬)}$, $\text{-(C}_{1-2}\text{알킬})\text{-NR}^{\text{A}}\text{-SO}_2\text{-(C}_{1-2}\text{알킬)}$, -C(O)OH , $\text{-C(O)-(C}_{1-2}\text{알킬)}$, $\text{-C(O)-NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$, $\text{C}_{5-6}\text{사이클로알킬}$, $\text{-(C}_{1-2}\text{알킬})\text{-(C}_{5-6}\text{사이클로알킬)}$, 페닐 및 $\text{-(C}_{1-2}\text{알킬})\text{-(페닐)}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{A} 및 R^{B} 가 각각 독립적으로 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0042] 다른 실시형태에서, 본 발명은 R^1 이 시아노, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, 아이소펜틸, 아이소부틸, t-부틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 2,2-다이플루오로에틸, 2-플루오로-에텐-1-일, 하이드록실-메틸-, 하이드록실-에틸-, 메톡시-메틸-, 메톡시-에틸-, 카르복시-, 메틸-카르보닐-, 아미노카르보닐-, 다이메틸아미노-에틸-, 메틸-카르보닐-아미노-에틸-, 메틸-설포닐-아미노-에틸-, 사이클로펜틸, 사이클로펜틸-메틸- 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0043] 다른 실시형태에서, 본 발명은 R^1 이 시아노, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, 아이소부틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 2,2-다이플루오로에틸, 2-플루오로-에텐-1-일, 하이드록실-에틸-, 메톡시-메틸- 및 메톡시-에틸-로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 R^1 이 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, 2,2-다이플루오로에틸, 2-플루오로-에텐-1-일 및 메톡시-메틸-로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 R^1 이 메틸, 에틸, n-프로필, 2,2-다이플루오로에틸 및 2-플루오로-에텐-1-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0044] 일 실시형태에서, 본 발명은 R^2 가 수소, 할로젠 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 R^2 가 수소, 할로젠 및 C_{1-2} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0045] 다른 실시형태에서, 본 발명은 R^2 가 수소, 플루오로, 브로모 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 R^2 가 수소와 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 R^2 가 수소인 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0046] 일 실시형태에서, 본 발명은 R^3 가 수소, 클로로 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 R^3 가 수소와 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 R^3 가 수소인 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0047] 일 실시형태에서, 본 발명은 R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, C_{1-4} 알킬, 플루오로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 플루오로 치환된 C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, 플루오로 치환된 C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 알콕시, 플루오로 치환된 C_{1-4} 알콕시, $\text{-O-(C}_{1-4}\text{알킬})\text{-O-(C}_{1-4}\text{알킬)}$, $\text{-(C}_{1-4}\text{알킬})\text{-O-(C}_{1-4}\text{알킬)}$, $\text{-(C}_{1-4}\text{알킬})\text{-SO}_2\text{-(C}_{1-4}\text{알킬)}$, $\text{-(C}_{2-4}\text{알케닐})\text{-SO}_2\text{-(C}_{1-4}\text{알킬)}$, $\text{-C(O)-NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, -O-(페닐) 및 $\text{-O-(C}_{1-2}\text{알킬})\text{-(페닐)}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되(여기서,

R^C 및 R^D 가 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨), 단, R^4 또는 R^5 중 적어도 하나는 수소, 클로로 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, C_{1-4} 알킬, 플루오로 치환된 C_{1-2} 알킬, C_{2-4} 알킬, 플루오로 치환된 C_{2-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 플루오로 치환된 C_{1-4} 알콕시, $-O-(C_{1-2}알킬)-O-(C_{1-2}알킬)$, $-(C_{1-4}알킬)-SO_2-(C_{1-2}알킬)$, $-(C_{2-4}알케닐)-SO_2-(C_{1-2}알킬)$, $-C(O)-NR^C R^D$, $-O-(페닐)$ 및 $-O-(C_{1-2}알킬)-(페닐)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되되 (여기서, R^C 및 R^D 가 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-2} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨); 단, R^4 또는 R^5 중 적어도 하나는 수소, 클로로 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0048]

다른 실시형태에서, 본 발명은 R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, C_{1-4} 알킬, 클로로 치환된 C_{1-4} 알킬, 플루오로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 클로로 치환된 C_{2-4} 알케닐, 플루오로 치환된 C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알킬, 클로로 치환된 C_{2-4} 알킬, 플루오로 치환된 C_{2-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 플루오로 치환된 C_{1-4} 알콕시, $-O-(C_{1-4}알킬)-O-(C_{1-4}알킬)$, $-(C_{1-4}알킬)-O-(C_{1-4}알킬)$, $-(C_{1-4}알킬)-SO_2-(C_{1-4}알킬)$, $-C(O)-NR^C R^D$, $-O-(아릴)$ 및 $-O-(C_{1-2}알킬)-아릴$ 로 이루어진 군으로부터 선택되되(여기서, R^C 및 R^D 가 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨), 단, R^4 또는 R^5 중 적어도 하나는 수소, 클로로 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0049]

다른 실시형태에서, 본 발명은 R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 수소, 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도, 메틸, 에틸, 트라이플루오로메틸, 1,1-다이플루오로에틸, 에틸, 프로프-1-인-1-일, 3,3,3-트라이플루오로프로프-1-인-1-일, 메톡시, 에톡시, 아이소프로필옥시, 아이소부틸옥시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 2,2,2-트라이플루오로에톡시, 페닐옥시, 벤질옥시, 시아노, 다이메틸아미노카르보닐-, 메톡시-에톡시-, 3-(메틸설포닐)-프로프-1-일 및 3-(메틸설포닐)-프로프-1-인-1-일로 이루어진 군으로부터 선택되되, 단, R^4 또는 R^5 중 적어도 하나가 수소, 클로로 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0050]

다른 실시형태에서, 본 발명은 R^4 가 수소, 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도, 트라이플루오로메틸, 1,1-다이플루오로에틸, 에틸, 프로프-1-인-1-일, 3,3,3-트라이플루오로프로프-1-인-1-일, 에톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 시아노, 다이메틸아미노카르보닐-, 3-(메틸설포닐)-프로프-1-일 및 3-(메틸설포닐)-프로프-1-인-1-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0051]

다른 실시형태에서, 본 발명은 R^4 가 수소, 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도, 에틸, 트라이플루오로메틸, 에톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 프로프-1-인-1-일 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 R^4 가 수소, 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도, 에틸, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 프로프-1-인-1-일 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 R^4 가 클로로, 브로모, 요오도, 에틸, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0052]

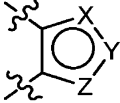
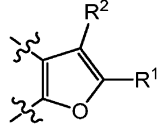
다른 실시형태에서, 본 발명은 R^5 가 수소, 플루오로, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 아이소프로필옥시, 아이소부틸옥시, 2,2,2-트라이플루오로에톡시, 다이플루오로메톡시, 페닐옥시, 벤질옥시, 메톡시-에톡시- 및 3-(메틸설포닐)-프로프-1-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

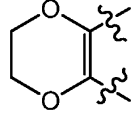
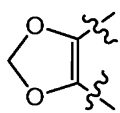
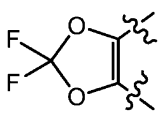
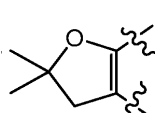
[0053]

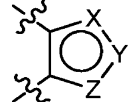
다른 실시형태에서, 본 발명은 R^5 가 수소, 플루오로, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 아이소프로필옥시, 아이소부틸옥시, 2,2,2-트라이플루오로에톡시, 다이플루오로메톡시 및 메톡시-에톡시-로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 R^5 가 수소, 메틸, 에틸, 메톡시 및 다이플

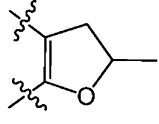
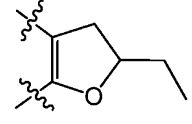
루오로메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

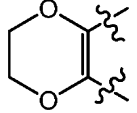
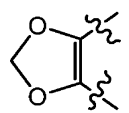
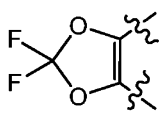
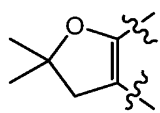
[0054]

일 실시형태에서, 본 발명은  은  이고, R⁴ 및 R⁵가 이들이 결합되어 있는 탄소 원자

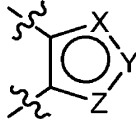
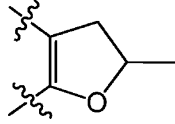
와 함께, , ,  및  로 이루어진 군으로부터 선택되는

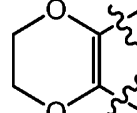
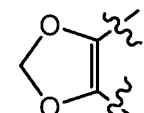
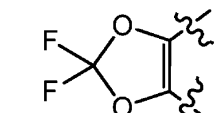
고리 구조를 형성할 수 있는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은  은

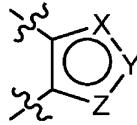
은  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고, R⁴ 및 R⁵가 이들이 결합되어 있는

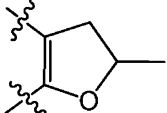
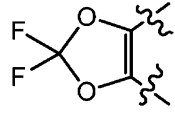
탄소 원자와 함께, , ,  및  로 이루어진 군으로부터 선택되는 고리 구조를 형성할 수 있는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0055]

다른 실시형태에서, 본 발명은  은  이거나, R⁴ 및 R⁵가 이들이 결합되어 있는 탄

소 원자와 함께, , ,  로 이루어진 군으로부터 선택되는 고리

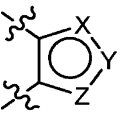
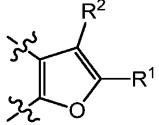
구조를 형성할 수 있는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은  은

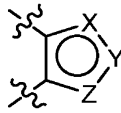
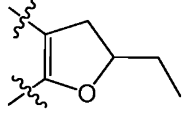
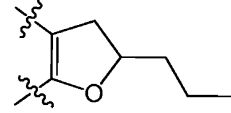
 이거나, R⁴ 및 R⁵가 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께,  를 형성할 수 있는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0056]

일 실시형태에서, 본 발명은 W가 CH, C(F) 및 C(Br)로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 W가 CH 및 C(F)로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 W가 CH인 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 W가 N인 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0057]

일 실시형태에서, 본 발명은  은  이고, W가 N일 수 있는 화학식(I)의 화합물에 관한

것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은  은  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고, W가 N일 수 있는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0058]

일 실시형태에서, 본 발명은 R⁶ 및 R⁷가 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C₁₋₆알킬, 플루오로 치환된 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시 및 플루오로 치환된 C₁₋₄알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 R⁶ 및 R⁷가 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C₁₋₆알킬, 플루오로 치환된 C₁₋₂알킬 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0059]

다른 실시형태에서, 본 발명은 R⁶ 및 R⁷가 각각 독립적으로 수소, 플루오로, 메틸, n-프로필, 아이소부틸, 아이소펜틸, 트라이플루오로메틸 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

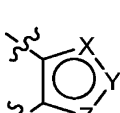
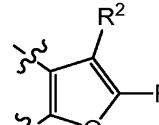
[0060]

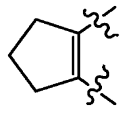
다른 실시형태에서, 본 발명은 R⁶가 수소, 플루오로, 메틸 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 R⁶가 수소, 플루오로 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 R⁶가 메틸인 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

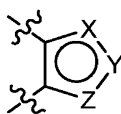
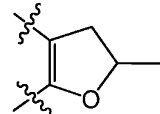
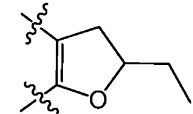
[0061]

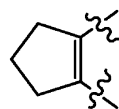
다른 실시형태에서, 본 발명은 R⁷이 수소, 플루오로, 메틸, n-프로필, 아이소부틸, 아이소펜틸 및 트라이플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 R⁷이 수소, 플루오로, 메틸, n-프로필, 아이소펜틸 및 트라이플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 R⁷이 플루오로, 메틸, n-프로필 및 트라이플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 R⁷이 플루오로, 메틸 및 n-프로필로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 R⁷이 메틸인 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

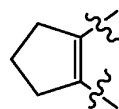
[0062]

일 실시형태에서, 본 발명은  은  이고, W는 C(R⁹)이며, R⁶ 및 R⁷이 이들이 결합되

어 있는 탄소 원자와 함께,  를 형성할 수 있는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태

에서, 본 발명은  은  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고, W는

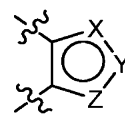


CH이며, R^6 및 R^7 이 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께,  를 형성할 수 있는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0063] 일 실시형태에서, 본 발명은 R^8 이 수소, 할로젠, 시아노, C_{1-4} 알킬, 플루오로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 플루오로 치환된 C_{1-4} 알콕시 및 $-(C_{1-4}알킬)-C(O)OH$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 R^8 이 수소, C_{1-2} 알킬 및 플루오로 치환된 C_{1-2} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0064] 다른 실시형태에서, 본 발명은 R^8 이 수소, 메틸 및 트라이플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 R^8 이 수소와 트라이플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 R^8 이 수소인 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0065] 일 실시형태에서, 본 발명은 R^0 이 $-CH_2OH$ 인 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 R^0 이 $-C(O)OH$ 인 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.



[0066] 본 발명의 추가의 실시형태에는 본 명세서에 정의된 하나 이상의 변수(즉, $R^0, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, W$ 등)에 대하여 선택되는 치환기가 본 명세서에서 정의된 바와 같은 완전한 리스트로부터 선택되는 임의의 개별 치환기 또는 치환기들의 임의의 서브세트이도록 독립적으로 선택되는 실시형태가 포함된다.

[0067] 본 발명의 다른 실시형태는 하기 표 1 내지 4에 열거된 대표적인 화합물로부터 선택되는 임의의 단일 화합물 또는 화합물들의 서브세트이다. 본 발명의 대표적인 화합물은 하기 표 1 내지 4에 열거된 바와 같다. 달리 언급되지 않으면, 입체 중심(stereogenic center)이 열거된 화합물에 존재 하는 경우에 화합물은 입체 이성질체로 제조되었다.

[0068]

[표 1]

화학식(I)의 대표적인 화합물

식별 번호		R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
1	4-(2,3-다이메틸-벤조푸릴)	H	H	H	F	F	H
2	7-(2-메틸-벤조푸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
3	7-(2-에틸-벤조푸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
4	7-(2-트라이플루오로메틸-벤조푸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
5	7-(2-메틸-3-플루오로-벤조푸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
6	4-(2-메틸-벤조푸릴)	H	H	H	F	F	H
7	7-(1-메틸-인다졸릴)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
8	7-(2-메틸-인다졸릴)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
9	7-(2-아이소퀸틸-벤조푸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
10	7-(2-메톡시-에틸-벤조푸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
11	7-(2-에틸-벤조푸릴)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
12	7-(2-에틸-벤조푸릴)	H	OCF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H
13	7-(2-n-프로필-벤조푸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
14	7-(2-하이드록시-메틸-벤조푸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
15	7-(2-하이드록시-에틸-벤조푸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
16	7-(2-에틸-벤조푸릴)	H	F	H	F	F	H

[0069]

18	7-(2-사이클로헥틸-벤조푸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
19	7-(2-사이클로헥틸-메틸-벤조푸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
20	7-(2-벤질-벤조푸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
21	7-(2-메톡시-메틸-벤조푸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
22	7-(2-아이소프로필-벤조푸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
23	7-(2-아이소부틸-벤조푸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
24	7-(2-메틸-카르보닐-아미노-에틸-벤조푸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
25	7-(2-메틸-설폰닐-아미노-에틸-벤조푸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
26	7-(2-나이트릴-아미노-에틸-벤조푸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
27	7-(2-이부틸-벤조푸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
29	7-(2-에틸-벤조푸릴)	H	-O-에틸	H	CH ₃	CH ₃	H
31	7-(2-n-프로필-벤조푸릴)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
32	7-(2-다이플루오로-메틸-벤조푸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
35	7-(2-n-프로필-벤조푸릴)	H	OCF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H
36	7-(2-메틸-벤조푸릴)	H	OCF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H
37	7-(2-n-프로필-벤조푸릴)	H	CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H
38	7-(2-n-프로필-벤조푸릴)	H	에틸닐	H	CH ₃	CH ₃	H
40	7-(2-에틸-벤조푸릴)	H	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
41	7-(2-n-프로필-벤조푸릴)	H	Cl	H	시아노	CH ₃	H
42	7-(2-아미노-카르보닐-벤조푸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
43	7-(2-카르복시-벤조푸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
44	7-(2-에틸-벤조푸릴)	H	Cl	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H

[0070]

45	7-(2-에틸-벤조푸릴)	H	Br	H	CH ₃	CH ₃	H
46	7-(2-n-프로필-벤조푸릴)	H	-C(O)-N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	CH ₃	H
47	7-(2-n-프로필-벤조푸릴)	H	I	H	CH ₃	CH ₃	H
48	7-(2,3-다이메틸-벤조푸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
49	7-(2-시아노-벤조푸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
56	7-(2-메틸-카르보닐-벤조푸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
57	7-(2-에틸-벤조푸릴)	H	다이플루오로-메톡시	H	CH ₃	CH ₃	H
58	7-(2-n-프로필-벤조푸릴)	H	프로프-1-인-1-일	H	CH ₃	CH ₃	H
59	7-(2-n-프로필-벤조푸릴)	H	Cl	H	F	F	H
60	4-(2,3-다이메틸-벤조푸릴)	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H
61	7-(2-에틸-벤조푸릴)	H	Cl	에틸	CH ₃	CH ₃	H
62	7-(2-에틸-벤조푸릴)	H	Cl	에톡시	CH ₃	CH ₃	H
63	7-(2-에틸-벤조푸릴)	H	Cl	메톡시-에톡시-	CH ₃	CH ₃	H
64	7-(2-에틸-벤조푸릴)	H	Cl	2,2,2-트라이플루오로-에톡시	CH ₃	CH ₃	H
65	7-(2-에틸-벤조푸릴)	H	Cl	아이소-프로필-옥시-	CH ₃	CH ₃	H
66	7-(2-에틸-벤조푸릴)	H	H	에톡시	CH ₃	CH ₃	H
67	7-(2-에틸-벤조푸릴)	H	Cl	아이소부틸-옥시	CH ₃	CH ₃	H
68	7-(2-에틸-벤조푸릴)	H	Cl	벤질-옥시-	CH ₃	CH ₃	H
69	7-(2-에틸-벤조푸릴)	H	Cl	다이플루오로-메톡시	CH ₃	CH ₃	H
70	7-(2-에틸-벤조푸릴)	H	H	다이플루오로-메톡시	CH ₃	CH ₃	H
71	7-(2-메틸-벤조푸릴)	F	OCF ₃	F	CH ₃	CH ₃	H
72	7-(2-n-프로필-벤조푸릴)	H	3,3,3-트라이플루오로-프로프-1-인-1-일	H	CH ₃	CH ₃	H
73	7-(2-에틸-벤조푸릴)	H	Cl	페닐-옥시-	CH ₃	CH ₃	H

[0071]

74	7-(2-메틸-벤조푸릴)	OCH ₃	OCF ₃	F	F	F	H
75	7-(2-메틸-벤조푸릴)	F	OCF ₃	F	F	F	H
76	7-(2-메틸-벤조푸릴)	H	다이플루오로-메톡시	H	CH ₃	CH ₃	H
77	7-(2-n-프로필-벤조푸릴)	H	다이플루오로-메톡시	H	CH ₃	CH ₃	H
78	7-(2-메틸-벤조푸릴)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
79	7-(2-n-프로필-벤조푸릴)	H	1,1-다이플루오로-에틸-	H	CH ₃	CH ₃	H
80	4-(2,3-다이메틸-벤조푸릴)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
81	4-(2-메틸-벤조푸릴)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
83	7-(2-메틸-벤조푸릴)	H	프로프-1-인-1-일	H	CH ₃	CH ₃	H
84	7-(2-메틸-벤즈옥사졸릴)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
85	7-(2-메틸-벤조푸릴)	H	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
87	7-(2-(2,2-다이플루오로-에틸)-벤조푸릴)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
88	7-(2-(2-플루오로-에틸-1-일)-벤조푸릴)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
91	7-(2-메틸-벤조티에닐)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
94	7-(2-하이드록시-에틸-벤조푸릴)	H	OCF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H
95	4-(2-메틸-벤즈옥사졸릴)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
96	7-(2-(2,2-다이플루오로-에틸)-벤조푸릴)	H	OCF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H
97	7-(2-(2-플루오로-에틸-1-일)-벤조푸릴)	H	OCF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H
98	4-(2-메틸-벤조티아졸릴)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
99	7-(2-메틸-벤조푸릴)	H	3-(메틸-설포닐)-프로프-1-인-1-일	H	CH ₃	CH ₃	H
100	7-(2-메틸-벤조푸릴)	H	3-(메틸-설포닐)-프로프-1-일	H	CH ₃	CH ₃	H
101	4-(2-메틸-벤조티에닐)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H

[0072]

104	4-(2- <i>t</i> -부틸-벤조티아졸릴)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
105	4-(2-에틸-벤조티아졸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
106	4-(2-아이소프로필-벤조티아졸릴)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
107	4-(2- <i>t</i> -부틸-벤조티아졸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
108	7-(2-메틸-벤조푸릴)	H	Cl	3-(메틸-설포닐)프로프-1-일	CH ₃	CH ₃	H
109	4-(2-에틸-벤조티아졸릴)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
110	4-(2-아이소부틸-벤조티아졸릴)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
111	4-(2-아이소프로필-벤조티아졸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
112	7-(2-메틸-벤조푸릴)	H	OCF ₃	H	H	CF ₃	H
115	4-(2-아이소부틸-벤조티아졸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
117	4-(2-트라이플루오로-메틸-벤조티아졸릴)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
118	4-(2-메틸-벤조티아졸릴)	H	OCF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H
119	4-(2-트라이플루오로-메틸-벤조티아졸릴)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
121	7-(2-메틸-벤조티아졸릴)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
122	7-(2-에틸-벤조푸릴)	H	시아노	H	CH ₃	CH ₃	H

[0073]

[0074]

하기 표 2에서, "R⁶ 및 R⁷ 과 함께" 및 "R⁴ 및 R⁵ 와 함께"로 표제된 열에 나타난 고리 구조는 도시된 바와 같은 배향으로 표의 상단에 도시된 구조에 포함된다.

[0075]

[표 2]

화학식(1)의 대표적인 화합물

식별 번호		R ⁴	R ⁵	R ⁶ 및 R ⁷ 과 함께
52	7-(2-에틸-1-벤조퓨릴)	OCF ₃	H	
54	7-(2-에틸-1-벤조퓨릴)	Cl	H	
55	7-(2-에틸-1-벤조퓨릴)	OCF ₃	H	
식별 번호		R ⁴ 및 R ⁵ 과 함께	R ⁶	R ⁷
30	7-(2-에틸-1-벤조퓨릴)		CH ₃	CH ₃
82	7-(2-에틸-1-벤조퓨릴)		CH ₃	CH ₃
89	7-(2-에틸-1-벤조퓨릴)		CH ₃	CH ₃
90	7-(2-에틸-1-벤조퓨릴)		CH ₃	CH ₃

[0076]

[0077]

[표 3]

대표적인 화학식(I)의 화합물

식별 번호		R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
17	7-(2-에틸-벤조푸릴)	F	H	F	H	F	C(O)OH
50	7-(2-에틸-벤조푸릴)	OCF ₃	H	H	n-프로필	F	C(O)OH
51	7-(2-에틸-벤조푸릴)	OCF ₃	H	H	아이소펜틸	F	C(O)OH
53	7-(2-에틸-벤조푸릴)	OCF ₃	H	H	아이소부틸	F	C(O)OH
86	7-(2-메틸-벤조푸릴)	Cl	CH ₃	F	H	F	C(O)OH
92	7-(2-메틸-벤조티에닐)	Cl	H	F	H	F	C(O)OH
93	7-(2-메틸-벤조티에닐)	Cl	H	F	H	F	CH ₂ OH
102	4-(2-메틸-벤조티에닐)	Cl	H	F	H	F	C(O)OH
103	4-(2-메틸-벤조티에닐)	Cl	H	F	H	F	CH ₂ OH
120	4-(2-에틸-3-브로모-벤조푸릴)	OCF ₃	H	CH ₃	CH ₃	Br	C(O)OH

[0078]

[0079]

[표 4]

대표적인 화학식(I)의 화합물

식별 번호		R ⁴	R ⁷	R ⁸	R ⁹
28	7-(2-에틸-벤조푸릴)	F	H	CF ₃	C(O)OH
33	7-(2-에틸-벤조푸릴)	F	CH ₃	H	C(O)OH
34	7-(2-n-프로필-벤조푸릴)	Cl	CH ₃	H	C(O)OH
123	7-(2-에틸-벤조푸릴)	F	H	CH ₃	C(O)OH

[0080]

[0081]

다른 실시형태에서, 본 발명은 하기 표 5에 열거된 화합물로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 화합물에 관한 것이다.

[0082]

[표 5]

본 발명의 대표적인 화합물

식별 번호	화합물 명칭	합성에 번호
1	3-{4-[(2,3-다이메틸-1-벤조푸란-4-일)메톡시]-2,3-다이플루오로페닐}프로판산	86
2	3-{4-[(5-플루오로-2-메틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	1
3	3-{4-[(2-에틸-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	83
4	3-{4-[(5-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	84
5	3-{4-[(3,5-다이플루오로-2-메틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	85
6	3-{2,3-다이플루오로-4-[(2-메틸-1-벤조푸란-4-일)메톡시]페닐}프로판산	87
7	3-{4-[(5-칼로로-1-메틸-1H-인다졸-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	81
8	3-{4-[(5-칼로로-2-메틸-2H-인다졸-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	82
9	3-{4-[(5-플루오로-2-(3-메틸부틸)-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	2
10	3-{4-[(5-플루오로-2-(2-메톡시에틸)-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	3
11	3-{4-[(5-칼로로-2-에틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	88
12	3-{4-[(2-에틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	89
13	3-{4-[(5-플루오로-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	4
14	3-{4-[(5-플루오로-2-(하이드록시메틸)-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	5
15	3-{4-[(5-플루오로-2-(2-하이드록시에틸)-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	6
16	3-{4-[(2-에틸-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이플루오로페닐}프로판산	90
17	3-{4-[(2-에틸-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-3,5-다이플루오로페닐}프로판산	91
18	3-{4-[(2-사이클로헥틸-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	7
19	3-{4-[(2-사이클로헥틸메틸)-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	8
20	3-{4-[(2-벤질-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	9
21	3-{4-[(5-플루오로-2-(메톡시메틸)-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	10
22	3-{4-[(5-플루오로-2-(1-메틸에틸)-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	11
23	3-{4-[(5-플루오로-2-(2-메틸프로필)-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	12
24	3-{4-[(2-2-(아세틸아미노)에틸)-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	13

[0083]

25	3-{4-[(5-플루오로-2-{2-[(메틸설포닐)아미노]에틸}-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	14
26	3-[4-{2-[2-(다이메틸아미노)에틸]-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일]메톡시}-2,3-다이메틸페닐}프로판산	15
27	3-{4-[(2-tert-부틸-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	16
28	3-{6-[(2-에틸-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}프로판산	92
29	3-{4-[(5-에톡시-2-에틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	17
30	3-{4-[(6-에틸-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조[1,2-b:4,5-b']다이푸란-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	93
31	3-{4-[(5-클로로-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	94
32	3-(4-{[2-(다이플루오로메틸)-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일]메톡시}-2,3-다이메틸페닐}프로판산	95
33	3-{6-[(2-에틸-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-4-메틸피리딘-3-일}프로판산	96
34	3-{6-[(5-클로로-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-4-메틸피리딘-3-일}프로판산	97
35	3-(2,3-다이메틸-4-{[2-프로필-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시}페닐}프로판산	98
36	3-(2,3-다이메틸-4-{[2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시}페닐}프로판산	99
37	3-(2,3-다이메틸-4-{[2-프로필-5-(트라이플루오로메틸)-1-벤조푸란-7-일]메톡시}페닐}프로판산	18
38	3-{4-[(5-에틸-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	19
40	3-{4-[(5-클로로-2-에틸-6-메틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	20
41	3-{4-[(5-클로로-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-3-시아노-2-메틸페닐}프로판산	100
42	3-{4-[(2-카르바모일-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	21
43	7-{[4-(2-카르복시에틸)-2,3-다이메틸페녹시]메틸}-5-플루오로-1-벤조푸란-2-카르복실산	22
44	3-{4-[(5-클로로-2-에틸-6-메톡시-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	23
45	3-{4-[(5-브로모-2-에틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	101
46	3-(4-{[5-(다이메틸카르바모일)-2-프로필-1-벤조푸란-7-일]메톡시}-2,3-다이메틸페닐}프로판산	24
47	3-{4-[(5-요오도-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	25
48	3-{4-[(5-플루오로-2,3-다이메틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	102
49	3-{4-[(2-시아노-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	26
50	3-(4-{[2-에틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시}-5-플루오로-2-프로필페닐}프로판산	27

[0084]

51	3-[4-{[2-에틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시}-5-플루오로-2-(3-메틸부틸)페닐]프로판산	28
52	3-(7-{[2-에틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시}-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일)프로판산	29
53	3-[4-{[2-에틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시}-5-플루오로-2-(2-메틸프로필)페닐]프로판산	30
54	3-{7-[(5-클로로-2-에틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일}프로판산	31
55	3-(7-{[2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시}-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일)프로판산	103
56	3-[4-[(2-아세틸-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로판산	32
57	3-(4-{[5-(다이플루오로메톡시)-2-에틸-1-벤조푸란-7-일]메톡시}-2,3-다이메틸페닐)프로판산	33
58	3-{2,3-다이메틸-4-[(2-프로필-5-프로프-1-인-1-일)-1-벤조푸란-7-일]메톡시}페닐]프로판산	34
59	3-[4-[(5-클로로-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이플루오로페닐]프로판산	104
60	3-[4-[(2,3-다이메틸-1-벤조푸란-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로판산	105
61	3-[4-[(5-클로로-2,6-다이에틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로판산	35
62	3-[4-[(5-클로로-6-에톡시-2-에틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로판산	36
63	3-(4-{[5-클로로-2-에틸-6-(2-메톡시에톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시}-2,3-다이메틸페닐)프로판산	37
64	3-(4-{[5-클로로-2-에틸-6-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시}-2,3-다이메틸페닐)프로판산	38
65	3-(4-{[5-클로로-2-에틸-6-(1-메틸에톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시}-2,3-다이메틸페닐)프로판산	39
66	3-[4-[(6-에톡시-2-에틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로판산	40
67	3-(4-{[5-클로로-2-에틸-6-(2-메틸프로폭시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시}-2,3-다이메틸페닐)프로판산	41
68	3-(4-{[6-(벤질옥시)-5-클로로-2-에틸-1-벤조푸란-7-일]메톡시}-2,3-다이메틸페닐)프로판산	42
69	3-(4-{[5-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-2-에틸-1-벤조푸란-7-일]메톡시}-2,3-다이메틸페닐)프로판산	43
70	3-(4-{[6-(다이플루오로메톡시)-2-에틸-1-벤조푸란-7-일]메톡시}-2,3-다이메틸페닐)프로판산	44
71	3-(4-{[4,6-다이플루오로-2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시}-2,3-다이메틸페닐)프로판산	106
72	3-(2,3-다이메틸-4-[(2-프로필-5-(3,3,3-트라이플루오로프로프-1-인-1-일)-1-벤조푸란-7-일)메톡시]페닐)프로판산	45
73	3-[4-[(5-클로로-2-에틸-6-페톡시-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로판산	46
74	3-(2,3-다이플루오로-4-[(6-플루오로-4-메톡시-2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일)메톡시]페닐)프로판산	107
75	3-(4-{[4,6-다이플루오로-2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시}-2,3-다이플루오로페닐)프로판산	108

[0085]

76	3-(4-{{5-(다이플루오로메톡시)-2-메틸-1-벤조푸란-7-일}메톡시}-2,3-다이메틸페닐)프로판산	47
77	3-(4-{{5-(다이플루오로메톡시)-2-프로필-1-벤조푸란-7-일}메톡시}-2,3-다이메틸페닐)프로판산	48
78	3-(4-{{5-(클로로-2-메틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시}-2,3-다이메틸페닐}프로판산	49
79	3-(4-{{5-(1,1-다이플루오로에틸)-2-프로필-1-벤조푸란-7-일}메톡시}-2,3-다이메틸페닐)프로판산	50
80	3-(4-{{6-(클로로-2,3-다이메틸-1-벤조푸란-4-일)메톡시}-2,3-다이메틸페닐}프로판산	109
81	3-(4-{{6-(클로로-2-메틸-1-벤조푸란-4-일)메톡시}-2,3-다이메틸페닐}프로판산	110
82	3-(2,3-다이메틸-4-{{6-메틸프로[2,3-]](1,3)벤조다이옥솔-4-일}메톡시)페닐)프로판산	51
83	3-(2,3-다이메틸-4-{{2-메틸-5-프로프-1-인-1-일-1-벤조푸란-7-일}메톡시}페닐)프로판산	52
84	3-(4-{{5-(클로로-2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-7-일)메톡시}-2,3-다이메틸페닐}프로판산	111
85	3-(4-{{5-(클로로-2,6-다이메틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시}-2,3-다이메틸페닐}프로판산	53
86	3-(4-{{5-(클로로-2,6-다이메틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시}-3,5-다이플루오로페닐}프로판산	54
87	3-(4-{{5-(클로로-2-(2,2-다이플루오로에틸)-1-벤조푸란-7-일)메톡시}-2,3-다이메틸페닐}프로판산	112
88	3-(4-{{5-(클로로-2-(2-플루오로비닐)벤조푸란-7-일)메톡시}-2,3-다이메틸페닐}프로판산	77
89	3-(4-{{2,2-다이플루오로-6-메틸프로[2,3-]](1,3)벤조다이옥솔-4-일}메톡시}-2,3-다이메틸페닐)프로판산	55
90	3-(2,3-다이메틸-4-{{7-메틸-2,3-다이하이드로프로[2,3-]](1,4)벤조다이옥신-5-일}메톡시)페닐)프로판산	56
91	3-(4-{{5-(클로로-2-메틸-1-벤조티오펜-7-일)메톡시}-2,3-다이메틸페닐}프로판산	57
92	3-(4-{{5-(클로로-2-메틸-1-벤조티오펜-7-일)메톡시}-3,5-다이플루오로페닐}프로판산	58
93	3-(4-{{5-(클로로-2-메틸-1-벤조티오펜-7-일)메톡시}-3,5-다이플루오로페닐}프로판-1-올	59
94	3-(4-{{2-(2-하이드록시에틸)-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일}메톡시}-2,3-다이메틸페닐)프로판산	113
95	3-(4-{{6-(클로로-2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-4-일)메톡시}-2,3-다이메틸페닐}프로판산	114
96	3-(4-{{2-(2,2-다이플루오로에틸)-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일}메톡시}-2,3-다이메틸페닐)프로판산	115
97	3-(4-{{2-(2-플루오로에틸)-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일}메톡시}-2,3-다이메틸페닐)프로판산	116
98	3-(4-{{6-(클로로-2-메틸-1,3-벤조티아졸-4-일)메톡시}-2,3-다이메틸페닐}프로판산	117
99	3-(2,3-다이메틸-4-{{2-메틸-5-[3-(메틸설포닐)프로프-1-인-1-일]-1-벤조푸란-7-일}메톡시)페닐)프로판산	60
100	3-(2,3-다이메틸-4-{{2-메틸-5-[3-(메틸설포닐)프로필]-1-벤조푸란-7-일}메톡시)페닐)프로판산	61

[0086]

101	3-{4-[(6-클로로-2-메틸-1-벤조티오펜-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	62
102	3-{4-[(6-클로로-2-메틸-1-벤조티오펜-4-일)메톡시]-3,5-다이플루오로페닐}프로판산	63
103	3-{4-[(6-클로로-2-메틸-1-벤조티오펜-4-일)메톡시]-3,5-다이플루오로페닐}프로판-1-올	64
104	3-{4-(2-tert-부틸-6-클로로-1,3-벤조티아졸-4-일)메톡시}-2,3-다이메틸페닐}프로판산	65
105	3-{4-[(2-에틸-6-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	66
106	3-{4-[(6-클로로-2-(1-메틸에틸)-1,3-벤조티아졸-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	67
107	3-{4-(2-tert-부틸-6-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일)메톡시}-2,3-다이메틸페닐}프로판산	68
108	3-{4-[(5-클로로-2-메틸-6-[3-(메틸설포닐)프로필]-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	69
109	3-{4-[(6-클로로-2-에틸-1,3-벤조티아졸-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	70
110	3-{4-[(6-클로로-2-(2-메틸프로필)-1,3-벤조티아졸-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	71
111	3-{4-[(6-플루오로-2-(1-메틸에틸)-1,3-벤조티아졸-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	72
112	3-{4-[(2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2-(트라이플루오로메틸)페닐}프로판산	73
115	3-{4-[(6-플루오로-2-(2-메틸프로필)-1,3-벤조티아졸-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	76
117	3-{4-[(6-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	78
118	3-(2,3-다이메틸-4-[[2-메틸-6-(트라이플루오로메톡시)-1,3-벤조티아졸-4-일]메톡시]페닐}프로판산	118
119	3-{4-[(6-클로로-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	79
120	3-(5-브로모-4-[[3-브로모-2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	119
121	3-{4-[(5-클로로-2-메틸-1,3-벤조티아졸-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	80
122	3-(6-((2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-2-메틸피리딘-3-일)프로판산	75
123	3-{4-[(5-시아노-2-에틸벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산	74

[0087]

[0088]

일 실시형태에서, 본 발명은 3-{4-[(5-클로로-2-에틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산; 3-(2,3-다이메틸-4-[[2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시]페닐}프로판산; 3-(7-[[2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일)프로판산; 3-{4-[(5-클로로-2-메틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산; 3-{4-[(5-클로로-2,6-다이메틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산; 3-(4-[[2-(2-플루오로에틸)-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산; 3-{4-[(6-클로로-2-메틸-1,3-벤조티아졸-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0089]

일 실시형태에서, 본 발명은 화학식(I)의 화합물에 관한 것으로, 여기서, 화학식의 화합물은 본 명세서에 후술되는 생물학적 실시예 1에서 교시되는 β-아레스틴(arrestin) A 절차에 따라 측정된 EC₅₀ 또는 약 1.0 mM 미만, 바람직하게는 약 0.500 mM 미만, 더욱 바람직하게는 약 0.200 mM 미만, 더욱 바람직하게는 약 0.100 mM 미만, 더욱 바람직하게는 약 0.050 mM 미만을 갖는다.

[0090]

일 실시형태에서, 본 발명은 화학식(I)의 화합물에 관한 것으로, 여기서, 화학식의 화합물은 본 명세서에 후술되는 생물학적 실시예 2에서 교시되는 칼슘 A 절차에 따라 측정된 EC₅₀ 또는 약 1.0 mM 미만, 바람직하게는 약 0.500 mM 미만, 더욱 바람직하게는 약 0.200 mM 미만, 더욱 바람직하게는 약 0.100 mM 미만, 더욱 바람직하게는 약 0.050 mM 미만을 갖는다.

[0091]

정의

[0092]

본 명세서에 사용되는 바와 같이, "할로겐"은 염소, 브롬, 불소 및 요오드를 의미한다.

[0093]

본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬"은 단독으로 사용되든지 치환기의 일부로 사용되든지 간에, 직선형 및 분지형 사슬을 포함한다. 예를 들어, 알킬 라디칼에는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, 아

이소부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸 등이 포함된다. 달리 언급되지 않는 한, 용어 " C_{X-Y} 알킬"(여기서, X 및 Y는 정수이다)은 X 내지 Y개의 탄소 원자의 직선형 및 분지형 사슬 조성물을 포함한다. 예를 들어, " C_{1-4} 알킬"은 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, 아이소부틸 및 t-부틸을 포함하는 1 내지 4개의 탄소 원자의 직선형 및 분지형 사슬 조성물을 포함한다.

[0094] 당업자는 용어 " $-(C_{1-4}$ 알킬)-"은 본 명세서에 정의된 바와 같은 임의의 C_{1-4} 알킬 탄소 사슬을 나타내는 것이고, 여기서, 상기 C_{1-4} 알킬 사슬은 2가(divalent)이며, 2개의 부착점, 바람직하게는 2개의 말단 탄소 원자를 통해 추가로 결합됨을 인식할 것이다.

[0095] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "플루오로 치환된 C_{1-4} 알킬"은 적어도 하나의 플루오로 원자로 치환된, 바람직하게는 1개 내지 3개의 플루오로 원자로 치환된 상기 정의된 바와 같은 임의의 C_{1-4} 알킬기를 의미한다. 적합한 예에는 $-CF_3$, $-CH_2-CF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_2-CF_3$, $-CF_2-CF_3$ 등이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0096] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "클로로 치환된 C_{1-4} 알킬"은 적어도 하나의 클로로 원자로 치환된, 바람직하게는 1개 내지 3개의 클로로 원자로 치환된 상기 정의된 바와 같은 임의의 C_{1-4} 알킬기를 의미한다. 적합한 예로는 $-CCl_3$, $-CH_2-CCl_3$, $-CCl_2-CCl_2-CCl_2-CCl_3$, $-CCl_2-CCl_3$ 등이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0097] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "브로모 치환된 C_{1-4} 알킬"은 적어도 하나의 브로모 원자로 치환된, 바람직하게는 1개 내지 3개의 브로모 원자로 치환된 상기 정의된 바와 같은 임의의 C_{1-4} 알킬기를 의미한다. 적합한 예로는 $-CH_2Br$, $-CH_2-CBr_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2Br$, $-CH(Br)-CH_3$ 등이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0098] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "하이드록시 치환된 C_{1-4} 알킬"은 적어도 하나의 하이드록시기로 치환된 상기 정의된 바와 같은 C_{1-4} 알킬기를 의미한다. 일 실시형태에서, C_{1-4} 알킬기는 하나의 하이드록시기로 치환된다. 다른 실시형태에서, C_{1-4} 알킬기는 말단 탄소에서 하이드록시기로 치환된다. 적합한 예로는 $-CH_2(OH)$, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH(OH)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-OH$ 등이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0099] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "알케닐"은 단독으로 사용되든지 치환기의 일부로서 사용되든지 간에 적어도 하나의 이중 결합, 바람직하게는 하나의 이중 결합을 포함하는 직선형 및 분지형 탄소 사슬을 포함한다. 달리 언급되지 않는 한, 용어 " C_{X-Y} 알케닐"(여기서, X 및 Y는 정수이다)은 X 내지 Y개의 탄소 원자의 적어도 하나의 이중 결합을 포함하는 직선형 및 분지형 사슬 조성물을 포함한다. 예를 들어, " C_{2-4} 알케닐"은 예컨대, $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH_2-CH_3$ 등을 포함하는 적어도 하나의 이중 결합을 포함하는 2 내지 4개의 탄소 원자의 직선형 및 분지형 사슬 조성물을 포함한다.

[0100] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "플루오로 치환된 C_{2-4} 알케닐"은 적어도 하나의 플루오로 원자로 치환된, 바람직하게는 1개 내지 3개의 플루오로 원자로 치환된 상기 정의된 바와 같은 임의의 C_{2-4} 알케닐기를 의미한다. 적합한 예로는 2-플루오로-에테닐 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0101] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "클로로 치환된 C_{2-4} 알케닐"은 적어도 하나의 클로로 원자로 치환된, 바람직하게는 1개 내지 3개의 클로로 원자로 치환된 상기 정의된 바와 같은 임의의 C_{2-4} 알케닐기를 의미한다. 적합한 예로는 2-클로로-에테닐 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0102] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬닐"은 단독으로 사용되든지 치환기의 일부로서 사용되든지 간에 적어도 하나의 삼중 결합, 바람직하게는 하나의 삼중 결합을 포함하는 직선형 및 분지형 탄소 사슬을 포함한다. 달리 언급되지 않는 한, 용어 " C_{X-Y} 알킬닐"(X 및 Y는 정수이다)은 X 내지 Y개의 탄소 원자의 적어도 하나의 삼중 결합을 포함하는 직선형 및 분지형 사슬 조성물을 포함한다. 예를 들어, " C_{2-4} 알킬닐"은 예컨대, $-CCH_2$, $-CH_2-CCH_2$, $-CC-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CCH$, $-CH_2-CC-CH_3$, $-CC-CH_2-CH_3$ 등을 포함하는 적어도 하나의 이중 결합을 포함하는 2개

내지 4개의 탄소 원자의 직선형 및 분지형 사슬 조성물을 포함한다.

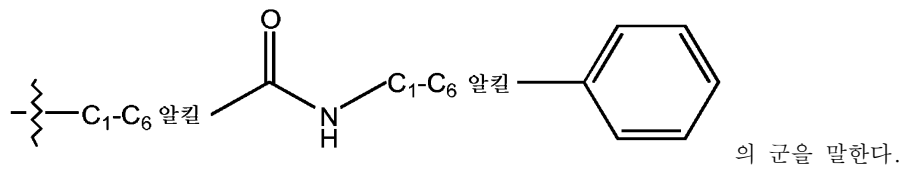
- [0103] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "플루오로 치환된 C₂₋₄알킬닐"은 적어도 하나의 플루오로 원자로 치환된, 바람직하게는 1개 내지 3개의 플루오로 원자로 치환된 상기 정의된 바와 같은 임의의 C₂₋₄알킬닐기를 의미한다. 적합한 예로는 3-플루오로-프로프-1-인-1-일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0104] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "클로로 치환된 C₂₋₄알킬닐"은 적어도 하나의 클로로 원자로 치환된, 바람직하게는 1개 내지 3개의 클로로 원자로 치환된 상기 정의된 바와 같은 C₂₋₄알킬닐기를 의미한다. 적합한 예로는 3-클로로-프로프-1-인-1-일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0105] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, "알콕시"는 상술된 직선형 또는 분지형 사슬 알킬기의 산소 에테르 라디칼을 나타낸다. 예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, sec-부톡시, t-부톡시, n-헥실옥시 등이 있다. 달리 언급되지 않는 한, 용어 "C_{X-Y}알콕시"(X 및 Y는 정수이다)는 X 내지 Y개의 탄소 원자의 상술한 산소 에테르 라디칼을 포함한다. 예를 들어, "C₁₋₄알콕시"는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 아이소프로폭시, n-부톡시, 아이소부톡시 및 t-부톡시를 포함하는 1개 내지 4개의 탄소 원자의 산소 에테르 라디칼을 포함한다.
- [0106] 당업자는 용어 "-(C₁₋₄알콕시)-"는 본 명세서에 정의된 바와 같은 1개 내지 4개의 탄소 원자의 임의의 산소 에테르 라디칼을 나타내고, 여기서, 상기 C₁₋₄알콕시는 2가 이며, 2개의 부착점, 바람직하게는 2개의 말단 탄소 원자를 통해 추가로 결합됨을 인지할 것이다.
- [0107] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "플루오로 치환된 C₁₋₄알콕시"는 적어도 하나의 플루오로 원자로 치환된, 바람직하게는 1개 내지 3개의 플루오로 원자로 치환된 상기 정의된 바와 같은 임의의 C₁₋₄알콕시기를 의미한다. 적합한 예로는 -O-CF₃, -O-CH₂-CF₃, -O-CF₂-CF₂-CF₂-CF₃, -O-CF₂-CF₃ 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0108] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "C₃₋₈사이클로알킬"은 임의의 안정적인 3원 내지 8원 모노사이클릭 포화 고리계, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 의미한다.
- [0109] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, "아릴"은 예를 들어, 페닐, 나프틸, 플루오렌일 등의 비치환된 카르보사이클릭 방향족기를 말한다. 일 실시형태에서, 아릴기는 페닐 또는 나프틸, 바람직하게는 페닐이다.
- [0110] 특정 기가 "치환"되는 경우(예를 들어, C₁₋₄알킬, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알킬닐, C₅₋₆사이클로알킬, 아릴 등), 이런 기는 치환기의 리스트로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기, 바람직하게는 1개 내지 5개의 치환기, 더욱 바람직하게는 1개 내지 3개의 치환기, 가장 바람직하게는 1개 내지 2개의 치환기를 가질 수 있다.
- [0111] 치환기와 관련하여, 용어 "독립적으로"는 하나를 초과하는 이러한 치환기가 가능한 경우, 이러한 치환기가 서로 동일하거나 상이할 수 있음을 의미한다.
- [0112] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 기호 "*"는 입체 중심의 존재를 나타낼 것이다.
- [0113] 본 발명에 따른 화합물이 적어도 하나의 카이랄 중심을 가지는 경우, 이에 따라서 그들은 거울상 이성질체로 존재할 수 있다. 화합물이 2개 이상의 카이랄 중심을 갖는 경우, 그들은 추가로 부분입체 이성질체로 존재할 수 있다. 모든 이러한 이성질체 및 이들의 혼합물이 본 발명의 범주 내에 포함됨을 이해하여야 한다. 바람직하게는, 화합물이 거울상 이성질체로 존재하는 경우, 거울상 이성질체는 약 80% 이상의 거울상 이성질체 과잉률(enantiomeric excess)로, 더 바람직하게는 약 90% 이상의 거울상 이성질체 과잉률로, 더욱 더 바람직하게는 약 95% 이상의 거울상 이성질체 과잉률로, 더욱 더 바람직하게는 약 98% 이상의 거울상 이성질체 과잉률로, 가장 바람직하게는 약 99% 이상의 거울상 이성질체 과잉률로 존재한다. 유사하게, 화합물이 부분입체 이성질체로 존재하는 경우, 부분입체 이성질체는 약 80% 이상의 부분입체 이성질체 과잉률(diastereomeric excess), 더욱 바람직하게는, 약 90% 이상의 부분입체 이성질체 과잉률, 더욱 바람직하게는, 약 95% 이상의 부분입체 이성질체 과잉률, 더욱 바람직하게는, 약 98% 이상의 부분입체 이성질체 과잉률, 가장 바람직하게는 약 99% 이상의 부분

입체 이성질체 과잉물로 존재한다.

[0114] 또한, 본 발명의 화합물에 대한 결정 형태 중 일부는 다형체로 존재할 수 있으며, 이러한 형태가 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다. 게다가, 본 발명의 화합물 중 일부는 물과의 용매화물 (즉, 수화물), 또는 일반적인 유기 용매와의 용매화물을 형성할 수 있으며, 이러한 용매화물은 또한 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0115] 또한, 본 발명의 범위 내에서, 임의의 원소는 특히 화학식(I)의 화합물과 관련하여 언급된 경우, 자연 존재비 또는 동위원소적으로 풍부한 형태로 자연적으로 발생하였거나 합성하여 제조된 상기 원소의 모든 동위원소 및 동위원소 혼합물을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 수소에 대한 언급은 이의 범위내에 ^1H , ^2H (D) 및 ^3H (T)를 포함한다. 유사하게, 탄소 및 산소에 대한 언급은 각각 이들의 범위 내에 ^{12}C , ^{13}C 및 ^{14}C , 및 ^{16}O 및 ^{18}O 를 포함한다. 동위원소는 방사성이거나 비방사성일 수 있다. 화학식(I)의 방사성표지된 화합물은 ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br 및 ^{82}Br 의 군으로부터 선택되는 방사성 동위원소를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 방사성 동위원소는 ^3H , ^{11}C 및 ^{18}F 의 군으로부터 선택된다.

[0116] 본 명세서 전체에 걸쳐 사용되는 표준 명명법 하에서, 표기된 결사슬의 말단부가 먼저 기재되고, 이어서 부착점을 향해서 인접한 작용기가 기재된다. 따라서, 예를 들어, "페닐 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬아미노카르보닐 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬" 치환기는 화학식



[0118] 본 명세서, 특히 반응 도식 및 실시예에서 사용되는 약어는 하기와 같다:

AcOH	=	아세트산
ADDP	=	1,1'-(아조다이카르보닐)다이피페리딘
AIBN	=	아조비스아이소부티로니트릴
브레트포스(BrettPhos)	=	팔라듐 2-(다이사이클로헥실포스포노)3,6-
[(COD)Pd(CH ₂ TMS) ₂]	=	다이메톡시-2',4',6'-트리아이소프로필-1,1'-바이페닐
Bu ₃ P	=	트라이부틸포스핀
BuLi	=	부틸 리튬
n-BuLi	=	n-부틸 리튬
Sec-BuLi	=	sec-부틸 리튬
t-BuLi	=	tert-부틸 리튬
Cu(OAc) ₂	=	아세트산 구리
[C ₈ min][PF ₆] 중의 DAST	=	1-메틸-3-옥틸이미다졸륨 헥사플루오로포스페이트 중의 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드
DCE	=	다이클로로에탄
DCE	=	다이클로로에탄
DCM	=	다이클로로메탄
DEA	=	다이에틸아민
DEAD	=	다이에틸아조다이카르복실레이트
DIBAL 또는 DIBAL-H	=	다이아이소부틸알루미늄 하이드라이드
DIAD	=	다이아이소프로필아조다이카르복실레이트
DIBAL 또는 DIBAL-H	=	다이아이소부틸알루미늄 하이드라이드
DIPEA 또는 DIEA	=	다이아이소프로필에틸아민
DMA	=	다이메틸 아디페이트
DMAP	=	4-N,N-다이메틸아미노피리딘
DME	=	다이메틸에테르
DMF	=	N,N-다이메틸포름아미드
DMP	=	데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane)
DMSO	=	다이메틸설폭사이드
dppf	=	1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센
Et ₃ NH	=	다이에틸아민
Et ₂ O	=	다이에틸 에테르
Et ₃ N 또는 TEA	=	트라이에틸아민
EtOAc	=	에틸 아세테이트
EtOH	=	에탄올

[0119]

EtO 메실레이트 또는 EtOMs	=	에틸 메탄설포네이트
EtO 트리플레이트(Triflate) 또는 EtOTf	=	에틸 트라이플루오로메탄설포네이트
hep	=	헵탄
HPLC	=	고압 액체 크로마토그래피
LAH	=	수소화알루미늄리튬
LDA	=	리튬 다이아이소프로필아미드
LDL	=	저밀도 지질단백질
Li(Bu ^t O) ₃ AlH	=	리튬 트라이-tert-부톡시알루미늄 하이드라이드
mCPBA 또는 m-CPBA	=	메타-클로로퍼옥시벤조산
Me	=	메틸 (즉, -CH ₃)
MeOH	=	메탄올
메실(Mesy)	=	메틸설포닐
MOM	=	메톡시 메틸 에테르
MsCl	=	메실 클로라이드
MsOH	=	메탄 설포산
MTBE	=	메틸 t-부틸 에테르
NAHMDS	=	소듐 비스(트라이메틸실릴)아미드
NBS	=	N-브로모석신이미드
n-BuLi	=	n-부틸 리튬
NCS	=	N-클로로석신이미드
NMP	=	N-메틸-2-피롤리디논
Pd/C	=	탄소 상의 팔라듐 촉매
Pd ₂ (dba) ₃	=	트리스(다이벤질리덴 아세톤)다이팔라듐 (0)
Pd(dppe)Cl ₂	=	팔라듐 1,2-비스(다이페닐포스피노)에탄 다이클로라이드
Pd(dppf)Cl ₂	=	[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)
Pd ₂ (OAc) ₂	=	팔라듐(II)아세트레이트
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ 또는 PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂	=	비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드
Pd(PPh ₃) ₄	=	테트라키스(트라이페닐포스핀) 팔라듐(0)
PE	=	석유 에테르
PPA	=	페닐프로판올아민
PPh ₃	=	트라이페닐포스핀

[0120]

P(o-tol) ₃ 또는 P(o-톨릴) ₃	=	트라이(o-톨릴)포스핀
로셀염(Rochelle's Salt)	=	타르타르산 나트륨 칼륨
sec-BuLi	=	Sec-부틸 리튬
TBAF	=	테트라-n-부틸 암모늄 플루오라이드
TBDMS	=	Tert-부틸다이메틸실릴
TBDMSCl	=	Tert-부틸다이메틸실릴 클로라이드
t-BuNO ₂	=	Tert-부틸나이트레이트
TEA	=	트라이에틸아민
TF ₂ O	=	트리플릭 무수물(Triflic anhydride)
TFA	=	트라이플루오로아세트산
THF	=	테트라하이드로퓨란
THP	=	테트라하이드로피라닐
TLC	=	박층 크로마토그래피
TMEDA	=	테트라메틸에틸렌디아민
TMS	=	트라이메틸실릴
토실(Tosyl)	=	p-톨루엔설포닐
TsOH 또는 p-TsOH	=	톨루엔 설포산

[0121]

[0122]

본 발명의 목적상, 용어 "GPR120 수용체에 의해 조절되는"은 GPR120 수용체에 의해 매개되는 상태를 포함하지만 이에 한정되지 않는, GPR120 수용체의 조절에 의해 영향을 받는 상태를 말하는 데 사용된다.

[0123]

본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "GPR120 수용체에 의해 조절되는 장애"는

GPR120 수용체 작용제를 사용한 치료에 따라 이의 특이적 증상중 적어도 하나가 경감되거나 제거되는 것을 특징으로 하는 임의의 질환, 장애 또는 상태를 의미한다. 적합한 예로는 비만, 비만 관련 장애, 경구 내당능 장애, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병, 대사 증후군, 대사 증후군 X, 이상지질혈증, LDL 상승, 트라이글리세라이드 상승, 비만성 염증, 골다공증 및 비만 관련 심혈관 장애; 바람직하게는, 비만, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병, 이상지질혈증 또는 대사 증후군 X; 더욱 바람직하게는, 제2형 당뇨병 또는 이상지질혈증이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.

[0124] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "비만 관련 심혈관 장애"는 임의의 심혈관 질환, 장애 또는 상태를 의미하며, 여기서, 비만 또는 당뇨병(바람직하게는, 제2형 당뇨병)은 상기 장애 또는 상태를 개시하거나 악화시키는 역할을 한다. 적합한 예로는 고혈압, 죽상 동맥 경화증 및 심장 섬유증(cardiac fibrosis)을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0125] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "치료하는", "치료" 등은 질환, 상태, 또는 장애에 대항하기 위한 목적으로 대상 또는 환자(바람직하게는 포유류, 더 바람직하게는 인간)의 관리 및 케어를 포함할 것이며, 상기 증상 또는 합병증의 발병을 예방하거나, 증상 또는 합병증을 완화시키거나(하나 이상의 증상의 빈도 또는 중증도를 감소시키는 것을 포함), 질환, 상태 또는 장애를 없애기 위하여 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0126] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "예방"은 알려진 발병 경로에 따른 (a)추가적인 증상의 발병을 연기 또는 회피, 및/또는 (b)장애 또는 상태의 발병의 연기 또는 회피를 포함한다.

[0127] 당업자는 본 발명이 예방 방법에 관한 것이며, 이를 필요로 하는 대상(즉, 예방을 필요로 하는 대상)이 예방되어야 하는 장애, 질환 또는 상태의 적어도 1가지의 증상을 경험하거나 나타낸 적이 있는 임의의 대상 또는 환자(바람직하게는 포유류, 더욱 바람직하게는 인간)를 포함하는 것을 인지할 것이다. 추가로, 예방을 필요로 하는 대상은 예방될 장애, 질환 또는 상태의 임의의 증상을 나타내지 않았지만, 의사, 임상 또는 기타 의료 전문가가 상기 장애, 질환 또는 상태의 발병 위험이 있다고 생각하는 대상(바람직하게는 포유류, 더 바람직하게는 인간)일 수 있다. 예를 들어, 대상은 가족력, 경향, 공존(동반) 장애 또는 상태, 유전자 검사 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 대상의 병력의 결과로서의 장애, 질환 또는 상태의 발병 위험이 있다고(그에 따라 예방 또는 예방적 치료가 필요) 생각될 수 있다.

[0128] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "대상"은 치료, 관찰, 또는 실험의 대상이 되어 왔던 동물, 바람직하게는 포유류, 가장 바람직하게는 인간을 말한다. 바람직하게는, 대상은 치료 및/또는 예방될 질환 또는 장애의 적어도 한 가지의 증상을 경험하고/하거나 나타내었다.

[0129] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 치료 중인 질환 또는 장애의 증상의 경감을 포함하는, 연구자, 수의사, 의사 또는 기타 임상가에 의해 추구되는 조직계, 동물 또는 인간에서의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 의미한다.

[0130] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "조성물"은 특정 양의 특정 성분을 포함하는 생성물, 및 특정 양의 특정 성분들의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0131] 본 기재된 상세한 설명에서 더욱 심도있게 제공되는 바와 같이, "반응하는" 및 "반응되는"과 같은 용어는 하기 중 어느 하나인 화학적 실체(chemical entity)에 관하여 본 명세서에서 사용된다: (a)그러한 화학적 실체의 실제적으로 인용되는 형태, 및 (b) 화합물이 명명되는 경우 고려되는 매질 내에서의 그러한 화학적 실체 형태 중 임의의 형태.

[0132] 당업자는 달리 특정되지 않는 경우 반응 단계(들)가 공지된 방법에 따라 적합한 조건 하에서 수행되어 원하는 생성물을 제공한다는 것을 인식할 것이다. 당업자는 시약 또는 시약 부류/유형(예를 들어, 염기, 용매 등)이 공정의 하나 초과 단계에서 언급되는 본 발명에서 제시된 바와 같은 명세서와 청구범위에서, 개별 시약이 각 반응 단계에 대하여 독립적으로 선택되며, 서로 동일하거나 상이할 수 있음을 또한 인지할 것이다. 예를 들어, 공정의 두 단계가 시약으로서 유기 또는 무기 염기를 언급하는 경우, 제1 단계에 대해 선택되는 유기 또는 무기 염기는 제2 단계의 유기 또는 무기 염기와 동일하거나 상이할 수 있다. 추가로, 당업자는 본 발명의 반응 단계가 다양한 용매 또는 용매 시스템 내에서 수행될 수 있는 경우, 상기 반응 단계는 또한 적합한 용매 또는 용매 시스템의 혼합물 내에서 수행될 수 있음을 인지할 것이다.

[0133] 보다 간결한 설명을 제공하기 위해서, 본 명세서에 주어진 정량적인 표현의 일부는 용어 "약"으로 한정되지 않는다. 용어 "약" 이 명시적으로 사용되든지 사용되지 않든지 간에, 본 명세서에서 주어진 모든 양은 실제 주어

진 값을 지칭하고자 하며, 또한 이러한 주어진 값에 있어서 실험 및/또는 측정 조건으로 인한 근사치를 포함하는 당업계 통상적인 기술에 기초하여 합리적으로 추론될 이러한 주어진 값에 대한 근사치를 말하고자 하는 것임이 이해된다.

[0134] 보다 간결한 설명을 제공하기 위하여, 본 명세서에서의 정량적 표현 중 일부는 대략 양 X 내지 대략 양 Y의 범위로서 언급된다. 범위가 언급되는 경우, 그 범위는 언급된 상한치 및 하한치에 한정되지 않으며, 오히려 대략 양 X 내지 대략 양 Y의 전체 범위, 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위를 포함하는 것으로 이해된다.

[0135] 적합한 용매, 염기, 반응 온도, 및 다른 반응 파라미터 및 성분의 예는 본 명세서에서 하기의 상세한 설명에서 제공된다. 당업자는 상기 예의 목록이 이후에 나오는 청구범위에 개시된 발명을 임의의 방식으로 제한하는 것으로 의도되지 않으며, 상기와 같이 제한하는 것으로 해석되어서는 안됨을 인지할 것이다. 당업자는 본 발명의 반응 단계가 다양한 용매 또는 용매 시스템에서 수행될 수 있으며, 상기 반응 단계는 또한 적절한 용매 또는 용매 시스템의 혼합물에서 수행될 수 있음을 또한 인지할 것이다.

[0136] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "비양자성 용매"는 양성자를 제공하지 않는 임의의 용매를 의미한다. 적합한 예에는 DMF, 1,4-다이옥산, THF, 아세토니트릴, 피리딘, 다이클로로에탄, 다이클로로메탄, MTBE, 톨루엔, 아세톤 등이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0137] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "이탈기"는 치환 반응(substitution or displacement) 반응 중에 이탈되는 하전되거나 하전되지 않은 원자 또는 기를 의미한다. 적합한 예에는 Br, Cl, I, 메실레이트, 토실레이트 등이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0138] 본 발명의 화합물의 제조 방법 중 어느 하나 중에, 임의의 관심 분자 상의 민감성 또는 반응성 기를 보호하는 것이 필요하고/하거나 바람직할 수 있다. 이것은 문헌[Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973]; 및 문헌[T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991]에 기재된 것과 같은 통상적인 보호기에 의해 달성될 수 있다. 보호기는 당업계에서 알려진 방법을 이용하여 편리한 후속 단계에서 제거될 수 있다.

[0139] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "질소 보호기"는 질소 원자에 부착되어, 상기 질소 원자가 반응에 참여하는 것으로부터 보호할 수 있으며, 반응 후 쉽게 제거될 수 있는 기를 의미할 것이다. 적합한 질소 보호기에는 카르바메이트 - 화학식 -C(O)O-R(여기서, R은 예를 들어, 메틸, 에틸, t-부틸, 벤질, 페닐에틸, CH₂=CH-CH₂- 등이다)의 기; 아마이드 - 화학식 -C(O)-R'(여기서, R'은 예를 들어, 메틸, 페닐, 트라이플루오로메틸 등이다)의 기; N-설포닐 유도체 - 화학식 -SO₂-R"(여기서, R"은 예를 들어, 톨릴, 페닐, 트라이플루오로메틸, 2,2,5,7,8-헥사메틸크로만-6-일-, 2,3,6-트라이메틸-4-메톡시벤젠 등이다)의 기가 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다. 다른 적합한 질소 보호기는 문헌[T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991]과 같은 문헌에서 발견할 수 있다.

[0140] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "산소 보호기"는 산소 원자에 부착되어, 상기 산소 원자가 반응에 참여하는 것으로부터 보호할 수 있으며, 반응 후 쉽게 제거될 수 있는 기를 의미할 것이다. 적절한 산소 보호기는 아세틸, 벤조일, t-부틸-다이메틸실릴, 트라이메틸실릴(TMS), MOM, THP 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 다른 적절한 산소 보호기는 문헌[T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991]과 같은 문헌에서 발견할 수 있다.

[0141] 본 발명에 따른 화합물의 제조 방법이 입체 이성질체의 혼합물을 생성하는 경우, 이들 이성질체는 분취용 크로마토그래피와 같은 종래 기술에 의해 분리될 수 있다. 화합물은 라세미 형태로 제조될 수 있거나, 개별 거울상 이성질체는 거울상 이성질체 특이적 합성에 의해 또는 분할에 의해 제조될 수 있다. 화합물은 예를 들어, 표준 기술, 예를 들어, (-)-다이-p-톨루오일-D-타르타르산 및/또는 (+)-다이-p-톨루오일-L-타르타르산과 같은 광학 활성 산을 이용한 염 형성과, 이어서 분획 결정화 및 유리 염기의 재생에 의한 부분입체 이성질체 쌍의 형성에 의해 그들의 구성성분 거울상 이성질체로 분할될 수 있다. 화합물은 또한 부분입체 이성질체 에스테르 또는 아마이드의 형성, 이어서, 크로마토그래피 분리 및 카이랄 보조물의 제거에 의해 분할될 수 있다. 대안적으로, 화합물은 카이랄 HPLC 컬럼을 이용하여 분할될 수 있다.

[0142] 추가로, 표준에 대한 카이랄 HPLC를 사용하여, 거울상 이성질체 과잉률 (%ee)을 측정할 수 있다. 거울상 이성질체 과잉률은 하기와 같이 계산될 수 있다:

[0143]
$$\frac{[R\text{-S물}]}{[R\text{물}+S\text{물}]} \times 100\%$$

[0144] (여기서, R몰 및 S몰은 R몰+S몰 = 1이 되게 하는, 혼합물 내의 R 및 S 몰 분율임). 또한, 거울상 이성질체 과잉률은 원하는 거울상 이성질체 및 제조된 혼합물의 고유 광회전도(specific rotation)로부터 하기와 같이 계산될 수 있다:

[0145]
$$ee = ([\alpha - \text{obs}] / [\alpha - \text{max}]) \times 100.$$

[0146] 본 발명은 본 발명의 화합물의 전구약물을 그 범주 내에 포함한다. 일반적으로, 이러한 전구약물은 생체 내에서, 요구되는 화합물로 쉽게 전환가능한 화합물의 작용성 유도체일 것이다. 따라서, 본 발명의 치료 방법에서, 용어 "투여하는"은 명확히 개시된 화합물을 이용하거나 명확히 개시되지 않았으나 환자에게 투여 후 생체 내에서 명시된 화합물로 전환될 수 있는 화합물을 이용하는, 기재된 다양한 장애의 치료를 포함한다. 적합한 전구약물 유도체의 선택과 제조를 위한 통상적인 절차는 예를 들어, 문헌 ["Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985]에 기재되어 있다.

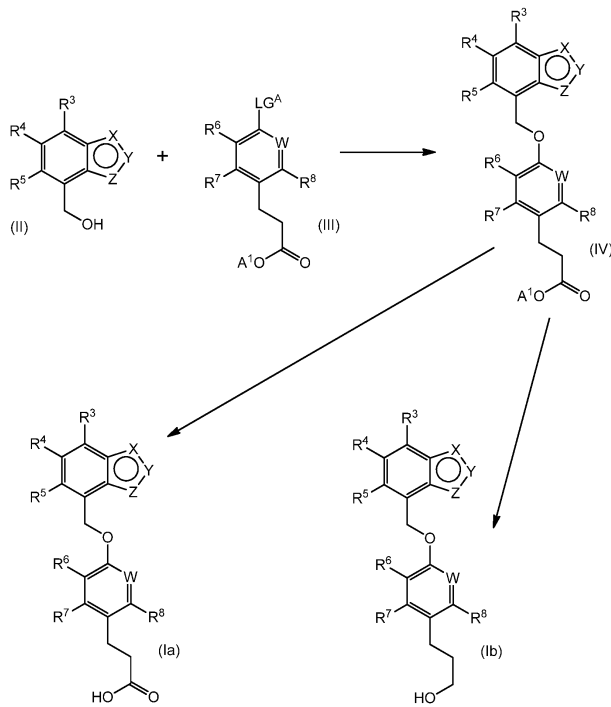
[0147] 의약에서의 용도의 경우, 본 발명의 화합물의 염은 비독성의 "약제학적으로 허용가능한 염"을 말한다. 그러나, 다른 염이 본 발명에 따른 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조에 유용할 수 있다. 화합물의 적절한 약제학적으로 허용가능한 염에는 예를 들어, 화합물의 용액을 염산, 황산, 푸마르산, 말레산, 석신산, 아세트산, 벤조산, 시트르산, 타르타르산, 탄산 또는 인산과 같은 약제학적으로 허용가능한 산의 용액과 혼합함으로써 형성될 수 있는 산 부가 염이 포함된다. 또한, 본 발명의 화합물이 산성 부분(moiety)을 가질 경우, 이의 적절한 약제학적으로 허용가능한 염은 알칼리 금속 염, 예를 들어, 나트륨 또는 칼륨 염; 알칼리 토 금속 염, 예컨대 칼슘 또는 마그네슘 염; 및 적절한 유기 리간드로 형성된 염, 예컨대 4차 암모늄 염을 포함할 수 있다. 그와 같이, 대표적인 약제학적으로 허용가능한 염은 아세트산염, 벤젠설포산염, 벤조산염, 중탄산염, 중황산염, 중주석산염, 붕산염, 브롬화물, 에테르산칼슘, 캄실산염, 탄산염, 염화물, 클라불라네이트, 시트르산염, 이염산염, 에테르산염, 에디실산염, 에스톨산염, 에실레이트, 푸마르산염, 글루세이트, 글루콘산염, 글루탐산염, 글리콜릴아르사닐레이트, 핵실레소르시네이트, 하이드라바민, 브롬화수소산염, 염산염, 하이드록시나프토에이트, 요오드화물, 아이소티오네이트, 락트산염, 락토비온산염, 라우르산염, 말산염, 말레산염, 만델산염, 메실산염, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 납산염, 질산염, N-메틸글루카민 암모늄 염, 올레산염, 파모에이트(엠본산염), 팔미트산염, 판토텐산염, 인산염/이인산염, 폴리갈락투로네이트, 살리실산염, 스테아르산염, 황산염, 서브아세테이트, 석신산염, 타닌산염, 주석산염, 테오클레이트, 토실산염, 트라이에티오다이드 및 발레르산염을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0148] 약제학적으로 허용가능한 염의 제조에 사용될 수 있는 대표적인 산은 아세트산, 2,2-다이클로로아세트산, 아실화된 아미노산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, L-아스파르트산, 벤젠설포산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, (+)-캄포르산, 캄포르설포산, (+)-(1S)-캄포르-10-설포산, 카프릭산, 카프로산, 카프릴산, 신남산, 시트르산, 사이클람산, 도데실설퍼릭산, 에탄-1,2-다이설포산, 에탄설포산, 2-하이드록시-에탄설포산, 포르산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티스산, 글루코헵톤산, D-글루콘산, D-글루코론산, L-글루탐산, α-옥소-글루타르산, 글리콜산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염산, (+)-L-락트산, (±)-DL-락트산, 락토비온산, 말레산, (-)-L-말산, 말론산, (±)-DL-만델산, 메탄설포산, 나프탈렌-2-설포산, 나프탈렌-1,5-다이설포산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 질산, 올레산, 오르트산, 옥살산, 팔미트산, 파모익산, 인산, L-파이로글루탐산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 세바식산, 스테아르산, 석신산, 황산, 타닌산, (+)-L-타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔설포산 및 운데실렌산을 비롯한 산을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0149] 약제학적으로 허용가능한 염의 제조에 사용될 수 있는 대표적인 염기는 암모니아, L-아르기닌, 베네타민, 벤자틴, 수산화칼슘, 콜린, 데아놀, 다이에탄올아민, 다이에틸아민, 2-(다이에틸아미노)-에탄올, 에탄올아민, 에틸렌다이아민, N-메틸-글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, L-라이신, 수산화마그네슘, 4-(2-하이드록시에틸)-모르폴린, 피페라진, 수산화칼륨, 1-(2-하이드록시에틸)-피롤리딘, 2차 아민, 수산화나트륨, 트라이에탄올아민, 트로메타민 및 수산화아연을 포함하는 염기를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0150] 일반적인 합성 방법

[0151] 화학식(I)의 화합물은 하기 반응 도식 1에 약술된 과정에 따라 제조될 수 있다.



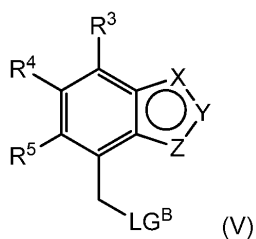
[0152]

[0153] 반응 도식 1

[0154] 따라서, 알려진 방법으로 제조되거나, 이하에서 기재된 바와 같이 제조된 화합물인 화학식(II)의 적절하게 치환된 화합물을 DEAD/PPh₃, ADPP/Bu₃P, DIAD/PPh₃ 등의 적절하게 선택된 커플링 시스템의 존재하에; THF, 1,4-다이옥산, CH₂Cl₂, 톨루엔 등의 적절하게 선택된 유기 용매 중에서; 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 화학식(III)의 적절하게 치환된 화합물(여기서, LG^A는 OH 등과 같은 적절하게 선택된 이탈기이고, A¹은 메틸, 에틸, t-부틸 등과 같은 적절하게 선택된 C₁₋₄알킬임)과 반응시켜, 대응하는 화학식(IV)의 화합물을 얻는다.

[0155] 대안적으로, 알려진 방법으로 제조되거나, 이하에서 기재된 바와 같이 제조된 화합물인 화학식(II)의 적절하게 치환된 화합물을, NaH 등과 같은 적절하게 선택된 염기의 존재하에; DMF, DMSO, NMP 등의 적절하게 선택된 용매 중에서; 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 화학식(III)의 화합물(여기서, LG^A는 F, Cl, Br, 메실 등과 같은 적절하게 선택된 이탈기임)과 반응시켜 대응하는 화학식(IV)의 화합물을 얻는다.

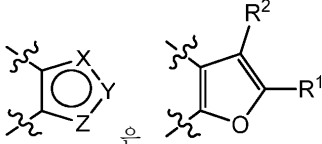
[0156] 당업자는 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(V)의 화합물(여기서, LG^B는 Cl, Br, I, 메실, 토실 등과 같은 적절하게 선택된 이탈기임)을, 탄산 칼륨, 탄산 세슘, TEA, DIEA 등과 같은 적절하게 선택된 염기의 존재하에; DMF, THF, DCM 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(III)의 화합물(여기서, LG^A는 OH 등과 같은 적절하게 선택된 이탈기임)과 반응시켜; 대응하는 화학식(IV)의 화합물을 얻음으로써, 화학식(IV)의 화합물을 대안적으로 제조할 수 있음을 인지할 것이다:

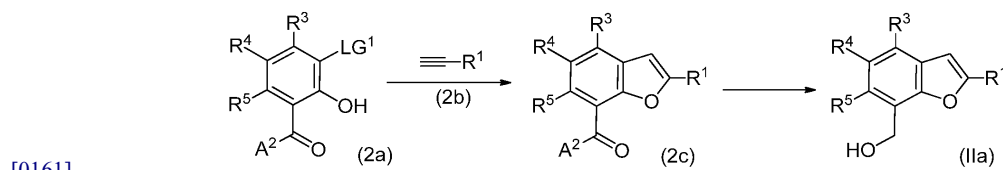


[0157]

[0158] 화학식(IV)의 화합물을 NaOH, LiOH, KOH 등과 같은 적절하게 선택된 염기와 반응시키거나; A¹이 t-부틸일 경우, TFA 등과 같은 적절하게 선택된 산과 반응시켜; R⁰는 C(O)OH인 화학식(I)의 화합물인 대응하는 화학식(Ia)의 화합물을 얻는다.

[0159] 대안적으로, 화학식(IV)의 화합물을 LAH, DIBAL 등과 같은 적절하게 선택된 환원제와 반응시켜; R⁰는 CH₂OH인 화학식(I)의 화합물인 대응하는 화학식(Ib)의 화합물을 얻는다.

[0160]  이고 R²는 수소인 화학식(II)의 화합물을 하기 반응 도식 2에 개요된 과정에 따라 제조할 수 있다.



[0162] 반응 도식 2

[0163] 따라서, 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(2a)의 화합물(여기서, LG¹은 Br, I, -OSO₂CF₃ 등과 같은 적절하게 선택된 이탈기이고, A²는 수소 또는 메톡시, 에톡시 등의 적절하게 선택된 C₁₋₄알콕시임)을, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(dppe)Cl₂ 등과 같은 적절하게 선택된 커플링제의 존재하에; CuI의 존재하에; TEA, Et₂NH 등과 같은 적절하게 선택된 유기 염기의 존재하에; DMF, TEA, Et₂NH 등과 같은 적절하게 선택된 유기 용매 중에서; 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(2b)의 화합물과 반응시켜, 대응하는 화학식(2c)의 화합물을 얻는다.

[0164] 적절하게 치환된 화학식(2c)의 화합물(여기서, R⁴ 및/또는 R⁵는 CH₃O임)을 BBr₃ 등과 같은 적절하게 선택된 탈메틸화제와 반응시켜; 얻어진 화합물을, 예를 들어, 클로로다이플루오로메탄을 사용하여 알킬화하여; 대응하는 화학식(2c)의 화합물(여기서, R⁴ 및/또는 R⁵는 -OCF₂H임)을 얻거나; 적절하게 치환된 화학식(2c)의 화합물(여기서, R⁴ 및/또는 R⁵는 CH₃O-임)을 브로모에탄과 반응시켜; 대응하는 화학식(2c)의 화합물(여기서, R⁴ 및/또는 R⁵는 -OCH₂CH₃임)을 얻거나; 적절하게 치환된 화학식(2c)의 화합물(여기서, R⁴ 및/또는 R⁵는 CH₃O임)을, 예를 들어, 1-브로모-2-메톡시에탄과 반응시켜; 대응하는 화학식(2c)의 화합물(여기서, R⁴ 및/또는 R⁵는 -OCH₂CH₂OCH₃임)을 얻거나; 적절하게 치환된 화학식(2c)의 화합물(여기서, R⁴ 및/또는 R⁵는 CH₃O임)을, 예를 들어, 트라이플루오로 메틸 트라이플루오로메탄설포네이트와 반응시켜; 대응하는 화학식(2c)의 화합물(여기서, R⁴ 및/또는 R⁵는 -OCH₂CF₃임)을 얻거나; 적절하게 치환된 화학식(2c)의 화합물(여기서, R⁴ 및/또는 R⁵는 CH₃O임)을, 예를 들어, 2-브로모프로판과 반응시켜; 대응하는 화학식(2c)의 화합물(여기서, R⁴ 및/또는 R⁵는 -OCH(CH₃)₂임)을 얻거나; 적절하게 치환된 화학식(2c)의 화합물(여기서, R⁴ 및/또는 R⁵는 CH₃O임)을, 예를 들어, 1-브로모-2-메틸프로판과 반응시켜; 대응하는 화학식(2c)의 화합물(여기서, R⁴ 및/또는 R⁵는 -OCH₂CH(CH₃)₂임)을 얻거나; 적절하게 치환된 화학식(2c)의 화합물(여기서, R⁴ 및/또는 R⁵는 CH₃O임)을, 예를 들어, 2-(트라이메틸실릴)페닐 트리플레이트와 반응시켜; 대응하는 화학식(2c)의 화합물(여기서, R⁴ 및/또는 R⁵는 -O-페닐임)을 얻음으로써, 화학식(2c)의 화합

물의 제조에 있어서 원하는 R⁴ 및/또는 R⁵ 치환기(들)를 얻을 수 있음을 당업자는 또한 인지할 것이다.

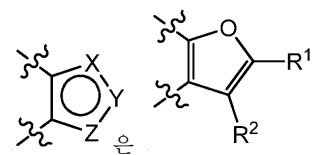
[0165] 대안적으로, 적절하게 치환된 화학식(2c)의 화합물(여기서, R⁴ 및/또는 R⁵는 CH₃O임)을 적절하게 선택된 탈메틸 화제, 예를 들어, BBr₃ 등과 반응시켜; 얻어진 생성물을 예를 들어, 트리플릭 무수물과 반응시켜; 얻어진 생성물을 스즈키(Suzuki) 커플링 조건하에(예를 들어, Pd(Ph₃)₄ 등의 적절하게 선택된 촉매의 존재하에); K₃PO₄ 등과 같은 적절하게 선택된 염기의 존재하에; THF 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 적절하게 치환된 보론산과 반응시켜, 대응하는 화학식(2c)의 화합물(여기서, R⁴ 및/또는 R⁵는 CH₃임)을 얻는다.

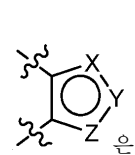
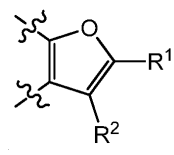
[0166] 대안적으로, 적절하게 치환된 화학식(2c)의 화합물(여기서, R⁴ 및/또는 R⁵는 CH₃O임)을 적절하게 선택된 탈메틸 화제, 예를 들어, BBr₃와 반응시켜; 얻어진 생성물을, 예를 들어, 트리플릭 무수물과 반응시켜; 얻어진 생성물을 Pd(dppf)Cl₂ 등과 같은 적절하게 선택된 촉매의 존재하에; THF 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 예를 들어, 다이에틸아연과 반응시켜, 대응하는 화학식(2c)의 화합물(여기서, R⁴ 및/또는 R⁵는 CH₂CH₃임)을 얻는다.

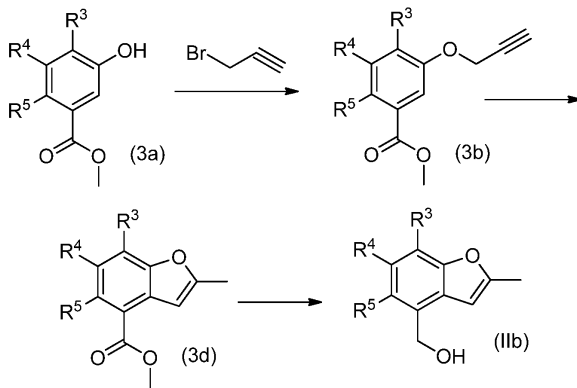
[0167] 대안적으로, 적절하게 치환된 화학식(2c)의 화합물(여기서, R⁴ 및/또는 R⁵는 Cl임)을 THF 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 예를 들어, LiAlH₄ 등과 반응시켜, 대응하는 화학식(2c)의 화합물(여기서, R⁴ 및/또는 R⁵는 H임)을 얻을 수 있다.

[0168] 대안적으로, 적절하게 치환된 화학식(2c)의 화합물(여기서, R⁴ 및/또는 R⁵는 요오드)을 CuI의 존재하에; Pd(PPh₃)₂Cl₂ 등과 같은 적절하게 선택된 촉매의 존재하에; TEA 등과 같은 적절하게 선택된 염기의 존재하에; 아세토니트릴, DMF 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 약 70°C 내지 약 90°C 범위의 온도에서; 예를 들어, 적절하게 치환된 프로핀-1-일, 예컨대, 3-(메틸셀파닐)프로프-1-인과 반응시켜, 대응하는 화학식(2c)의 화합물(여기서, R⁴ 및/또는 R⁵는 CH₃SCH₂CC-임)을 얻을 수 있다.

[0169] 화학식(2c)의 화합물을 반응시켜, 대응하는 화학식(IIa)의 화합물을 얻는다. 특히, A²는 수소인 화학식(2c)의 화합물을 THF, MeOH, 톨루엔 등과 같은 적절하게 선택된 유기 용매 중에서; NaBH₄, LAH 등과 같은 적절하게 선택된 환원제와 반응시켜, 대응하는 화학식(IIa)의 화합물을 얻는다. 대안적으로, A²는 적절하게 선택된 C₁₋₄알콕시인 화학식(2c)의 화합물을 THF, 톨루엔, CH₂Cl₂ 등과 같은 적절하게 선택된 유기 용매 중에서; 적합한 온도(환원제의 선택에 의해 결정되며, 당업자에 의해 용이하게 결정됨)에서; DIBAL, LAH, LiBH₄ 등과 같은 적절하게 선택된 환원제와 반응시켜, 대응하는 화학식(IIa)의 화합물을 얻는다.



[0170] 하기 반응 도식 3에 개요된 절차에 따라, 화학식(II)의 화합물(여기서, 은 이고, 예를 들어, R¹은 메틸이며, R²는 수소임)을 제조할 수 있다.



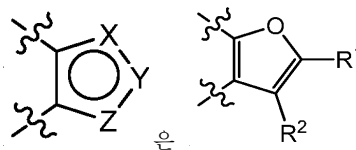
반응 도식 3

따라서, 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(3a)의 화합물을 K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaH 등과 같은 적절하게 선택된 무기 염기의 존재하에; DMF, THF, CH_3CN 등과 같은 적절하게 선택된 유기 용매 중에서; 알려진 화합물인 알킬닐 브로마이드와 반응시켜, 대응하는 화학식(3b)의 화합물을 얻는다.

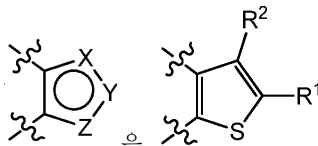
화학식(3b)의 화합물을 촉매량의 CsF의 존재하에, N,N-다이에틸아닐린에서 환류시켜(약 217°C에서), 대응하는 화학식(3c)의 화합물을 얻는다.

화학식(3c)의 화합물을 THF, 톨루엔, CH_2Cl_2 등과 같은 적절하게 선택된 유기 용매 중에서, DIBAL, LAH, $LiBH_4$ 등과 같은 적절하게 선택된 환원제와 반응시켜, 대응하는 화학식(IIb)의 화합물을 얻는다.

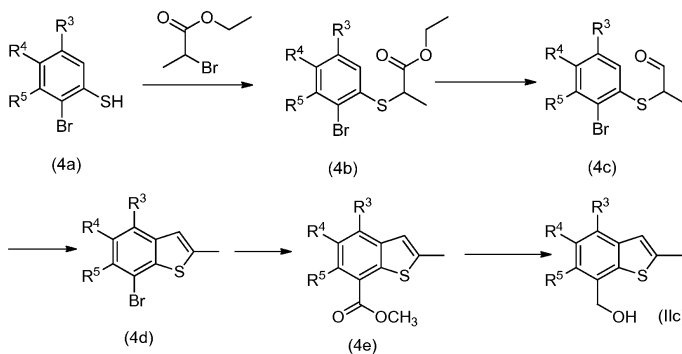
상기 반응 도식 3에 개요된 절차에 따라, 알킬닐 브로마이드 대신에 적절하게 치환된 화학식 $Br-CC(R^2)$ 의 화합



물을 사용하여 화학식(I)의 화합물(여기서, R^1 은 메틸 이외의 것이고/이거나, R^2 는 수소 이외의 것임)을 유사하게 제조할 수 있음을 당업자는 인지할 것이다.



화학식(II)의 화합물(여기서, R^1 은 메틸이며, R^2 는 수소임)을 하기 반응 도식 4에 개요된 절차에 따라, 제조할 수 있다.



반응 도식 4

따라서, 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(4a)의 화합물을 K_2CO_3 ,

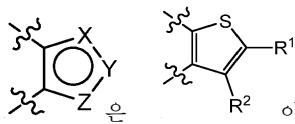
Cs₂CO₃, NaH, DIPEA 등과 같은 적절하게 선택된 염기의 존재하에; THF, DMF, 아세톤, CH₃CN 등과 같은 적절하게 선택된 유기 용매 중에서; 알려진 화합물인 에틸 2-브로모프로파노에이트와 반응시켜, 대응하는 화학식(4b)의 화합물을 얻는다.

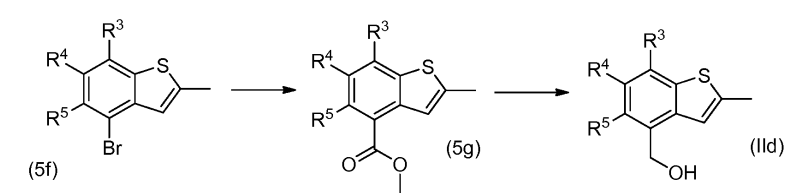
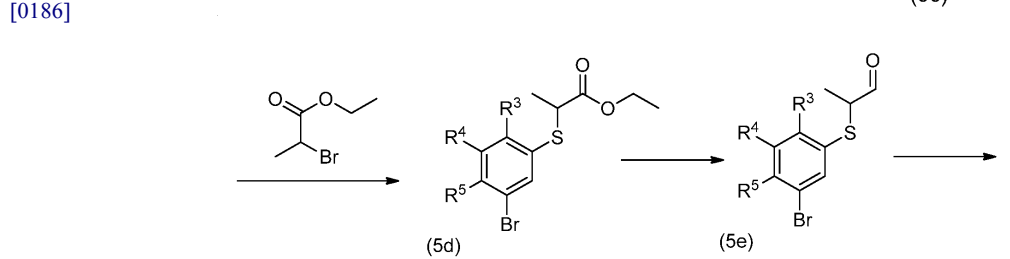
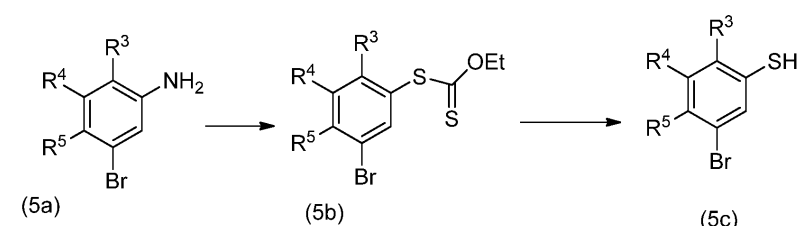
[0181] 화학식(4b)의 화합물을 THF, Et₂O, CH₂Cl₂ 등과 같은 적절하게 선택된 유기 용매 중에서; DIBAL, LAH, LiBH₄ 등과 같은 적절하게 선택된 환원제와 반응시켜, 대응하는 화학식(4c)의 화합물을 얻는다.

[0182] 화학식(4c)의 화합물을 PPA와 혼합하고, 150°C에서 가열하여, 대응하는 화학식(4d)의 화합물을 얻는다.

[0183] 화학식(4d)의 화합물을 Pd(dppf)Cl₂, Pd(OAc)₂/ 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센 등과 같은 적절하게 선택된 촉매의 존재하에; 메탄올 중에서, 60°C에서, 18시간 동안, 일산화탄소와 반응시켜, 대응하는 화학식(4e)의 화합물을 얻는다.

[0184] 화학식(4e)의 화합물을 THF, CH₂Cl₂, 톨루엔 등과 같은 적절하게 선택된 유기 용매 중에서; LAH, LiBH₄, DIBAL 등과 같은 적절하게 선택된 환원제와 반응시켜, 대응하는 화학식(IIc)의 화합물을 얻는다.

[0185] 하기 반응 도식 5에 개요된 절차에 따라, 화학식(II)의 화합물(여기서, 은 메틸이며, R²는 수소임)을 제조할 수 있다.



[0187] 반응 도식 5
 [0188] 따라서, 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(5a)의 화합물을 NaNO₂ 및 HCl_(aq)과 반응시켜, 다이아조늄염을 생성한 후, 이를 알려진 화합물인 순수한 KSC(=S)OCH₂CH₃과 반응시켜, 대응하는 화학식(5b)의 화합물을 얻고; 이어서, KOH, NaOH 등과 같은 적절하게 선택된 염기와 반응시켜, 대응하는 화학식(5c)의 화합물을 얻는다.

[0190] 화학식(5c)의 화합물을 K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaH, DIPEA 등과 같은 적절하게 선택된 염기의 존재하에; THF, DMF, 아세톤, CH₃CN 등과 같은 적절하게 선택된 유기 용매 중에서; 알려진 화합물인 에틸 2-브로모프로파노에이트와 반응시켜, 대응하는 화학식(5d)의 화합물을 얻는다.

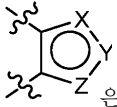
[0191] 화학식(5d)의 화합물을 THF, CH₂Cl₂, 톨루엔 등과 같은 적절하게 선택된 유기 용매 중에서; 바람직하게는 약 -78 °C 내지 약 20°C의 범위의 온도에서, 예를 들어, 약 -78°C에서(환원제의 선택에 의해 결정되며, 당업자에 의해 용이하게 결정됨); DIBAL, LiBH₄, LAH 등과 같은 적절하게 선택된 환원제와 반응시켜, 대응하는 화학식(5e)의 화합물을 얻는다.

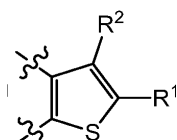
[0192] 화학식(5e)의 화합물을 알려진 화합물인 PPA와 혼합하고, 약 150°C로 가열하여, 대응하는 화학식(5f)의 화합물을 얻는다.

[0193] 화학식(5f)의 화합물을 Pd(dppf)Cl₂, Pd(OAc)₂/ 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센 등과 같은 적절하게 선택된 촉매의 존재하에; TEA 등의 적절하게 선택된 유기 염기의 존재하에; 메탄올 등의 유기 용매 중에서, 60°C에서 18시간 동안; 일산화탄소와 반응시켜 대응하는 화학식(5g)의 화합물을 얻는다.

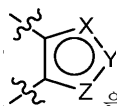
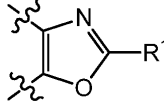
[0194] 화학식(5g)의 화합물을 THF, CH₂Cl₂, 톨루엔 등과 같은 적절하게 선택된 유기 용매 중에서; 바람직하게는 약 -78 °C 내지 약 30°C의 범위의 온도, 예를 들어 약 -78°C에서; DIBAL, LAH, LiBH₄ 등과 같은 적절하게 선택된 환원제와 반응시켜, 대응하는 화학식(IIId)의 화합물을 얻는다.

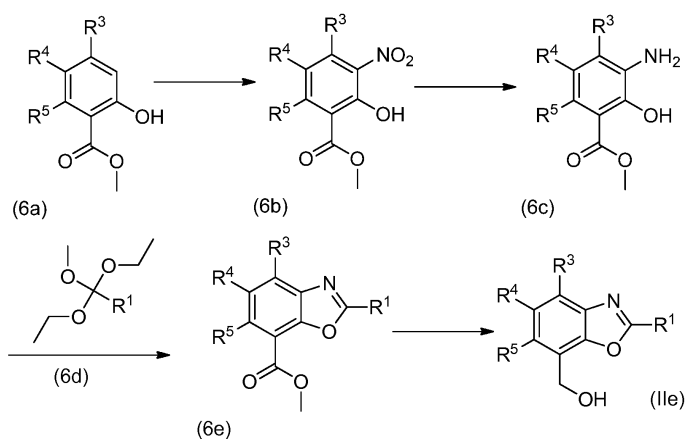
[0195] 에틸 2-브로모프로피오에이트 대신에 적절하게 치환된 화학식 Br-CH(R¹)-CO₂CH₂CH₃의 화합물을 사용하여, 상기

반응 도식 4 또는 반응 도식 5에 개요된 절차에 따라, 화학식(I)의 화합물(여기서, 은



이고, R²는 수소이며, R¹는 메틸 이외의 것임)이 유사하게 제조될 수 있음을 당업자는 인지할 것이다.

[0196] 상기 반응 도식 6에 개요된 절차에 따라, 화학식(I)의 화합물(여기서,  이고, R¹은 예를 들어, 알킬, 할로겐 치환된 알킬, 알킬 에스테르, 페닐 또는 벤질임)을 제조할 수 있다.



[0197]

[0198] 반응 도식 6

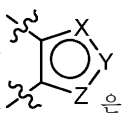
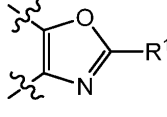
[0199] 따라서, 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(6a)의 화합물을 적절하게 선택된 니트로화제, 예를 들어, HNO₃/ H₂SO₄, KNO₃/H₂SO₄와 반응시켜, 대응하는 화학식(6b)의 화합물을 얻는다.

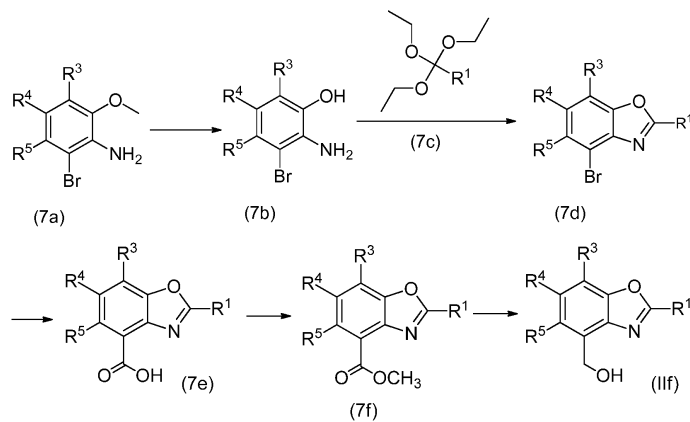
[0200] 화학식(6b)의 화합물을 AcOH, EtOAc, THF 등과 같은 적절하게 선택된 유기 용매 중에서; Fe, SnCl₂, TiCl₃와 같

은 적절하게 선택된 환원제와 반응시켜, 대응하는 화학식(6c)의 화합물을 얻는다.

[0201] 화학식(6c)의 화합물을 pTsOH 등과 같은 적절하게 선택된 산의 존재하에; 바람직하게는 약 100℃ 내지 약 120℃의 범위의 온도에서, 예를 들어, 약 100℃에서; 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(6d)의 화합물과 반응시켜, 대응하는 화학식(6e)의 화합물을 얻는다.

[0202] 화학식(6e)의 화합물을 THF, 톨루엔, CH₂Cl₂ 등과 같은 적절하게 선택된 유기 용매 중에서; 바람직하게는 약 -78℃ 내지 30℃의 범위의 온도에서, 예를 들어, 약 -78℃에서; DIBAL, LAH, LiBH₄ 등과 같은 적절하게 선택된 환원제와 반응시켜, 대응하는 화학식(IIe)의 화합물을 얻는다.

[0203] 하기 반응 도식 7에 개요된 절차에 따라, 화학식(I)의 화합물(여기서, 은 임)을 제조할 수 있다.



[0204]

[0205] 반응 도식 7

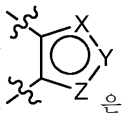
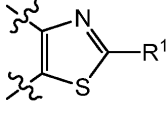
[0206] 따라서, 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(7a)의 화합물을 CH₂Cl₂ 등과 같은 적절하게 선택된 유기 용매 중에서; 약 실온에서; 예를 들어, BBr₃와 반응시켜 대응하는 화학식(7b)의 화합물을 얻는다.

[0207] 화학식(7b)의 화합물을 pTsOH, 황산, MsOH 등과 같은 적절하게 선택된 산의 존재하에; 바람직하게는 약 80℃ 내지 약 120℃의 범위의 온도에서, 예를 들어, 약 100℃에서; 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(7c)의 화합물과 반응시켜, 대응하는 화학식(7d)의 화합물을 얻는다.

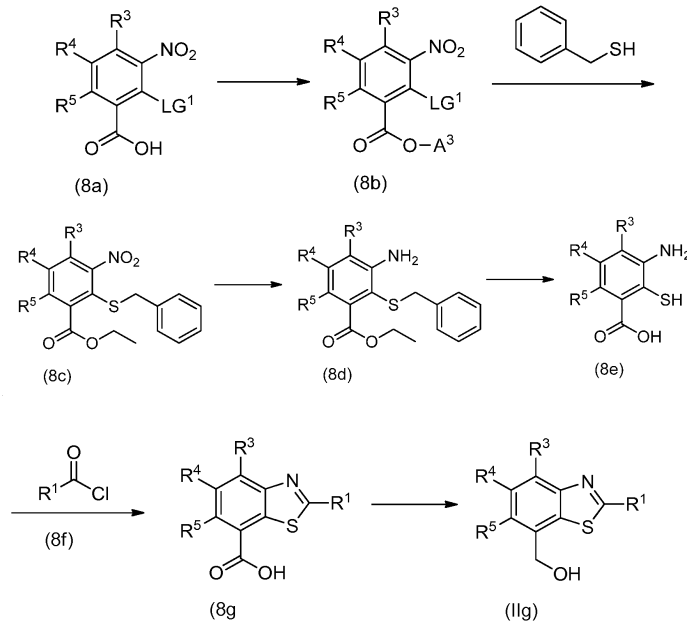
[0208] 화학식(7d)의 화합물을 Pd(dppf)Cl₂, Pd(OAc)₂/ 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센 등과 같은 적절하게 선택된 촉매의 존재하에; K₂CO₃와 같은 적절하게 선택된 무기 염기의 존재하에, DMF 중에서, 80℃에서, 18시간 동안, 일산화탄소와 반응시켜 대응하는 화학식(7e)의 화합물을 얻는다.

[0209] 화학식(7e)의 화합물을 메탄올, 에탄올 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 예를 들어, 알려진 화합물인 TMS-다이아조메탄과 반응시켜, 대응하는 화학식(7f)의 화합물을 얻는다.

[0210] 화학식(7f)의 화합물을 THF, CH₂Cl₂, 톨루엔 등과 같은 적절하게 선택된 유기 용매 중에서; 바람직하게는 약 -78℃ 내지 약 30℃의 범위의 온도에서, 예를 들어, 약 -78℃에서; DIBAL, LAH, LiBH₄ 등과 같은 적절하게 선택된 환원제와 반응시켜 대응하는 화학식(II f)의 화합물을 얻는다.

[0211] 하기 반응 도식 8에 개요된 절차에 따라, 화학식(I)의 화합물(여기서, 은 임)을 제조

할 수 있다.



[0212]

[0213]

[0214]

[0215]

반응 도식 8

따라서, 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(8a)의 화합물을 K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 등과 같은 적절하게 선택된 무기 염기의 존재하에; 아세톤, CH_3CN 등과 같은 적절하게 선택된 유기 용매 중에서; 바람직하게는 약 20°C 내지 약 80°C 의 범위의 온도에서, 예를 들어, 약 55°C 에서; 다이에틸 황산염, 다이메틸 황산염 등과 같은 적절하게 선택된 알킬화제 반응시켜(대응하는 에스테르를 얻음), 대응하는 화학식(8b)의 화합물(여기서, A^3 는 적절하게 선택된 알킬, 바람직하게는 C_{1-4} 알킬 예컨대, 메틸, 에틸, t-부틸 등 임)을 얻는다. 대안적으로, 화학식(8a)의 화합물을 메탄올 중에서, 예를 들어, 다이아조메탄과 반응시키거나, 적절하게 선택된 화학식 A^3OH 의 알코올(여기서, A^3 는 메틸 또는 에틸임) 중에서 HCl 과 반응시켜, 대응하는 화학식(8b)의 화합물(여기서, A^3 는 대응하는 알킬임)을 얻는다.

[0216]

화학식(8b)의 화합물을 K_2CO_3 , Cs_2CO_3 등과 같은 적절하게 선택된 무기 염기의 존재하에; DMF, NMP, DMA 등과 같은 적절하게 선택된 유기 용매 중에서; 바람직하게는 약 90°C 의 온도에서; 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 페닐메탄티올과 반응시켜 대응하는 화학식(8c)의 화합물을 얻는다.

[0217]

화학식(8c)의 화합물을 에탄올, THF, AcOH 등과 같은 적절하게 선택된 용매의 존재하에; 바람직하게는 약 20°C 내지 약 80°C 의 범위의 온도에서, 예를 들어, 약 60°C 에서; Fe, SnCl_2 , TiCl_2 등과 같은 적절하게 선택된 환원제와 반응시켜 대응하는 화학식(8d)의 화합물을 얻는다.

[0218]

화학식(8d)의 화합물을 톨루엔, 벤젠 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 바람직하게는 약 30°C 내지 약 80°C 의 범위의 상승된 온도에서, 예를 들어, 약 30°C 의 온도에서; 예를 들어, AlCl_3 과 반응시켜, 대응하는 화학식(8e)의 화합물을 얻는다.

[0219]

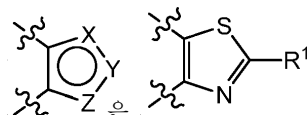
화학식(8e)의 화합물을 NMP, DMF 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 바람직하게는 약 150°C 내지 약 170°C 의 범위의 상승된 온도에서, 예를 들어, 약 160°C 의 온도에서; 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(8f)의 화합물과 반응시켜, 대응하는 화학식(8g)의 화합물을 얻는다.

[0220]

화학식(8g)의 화합물을 다이에틸 에테르, THF 등과 같은 적절하게 선택된 유기 용매 중에서; 바람직하게는 약 0°C 내지 약 22°C 의 범위의 온도에서, 예를 들어, 약 0°C 에서; LiAlH_4 , $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 등과 같은 적절하게 선택된 환원제와 반응시켜, 대응하는 화학식(IIg)의 화합물을 얻는다.

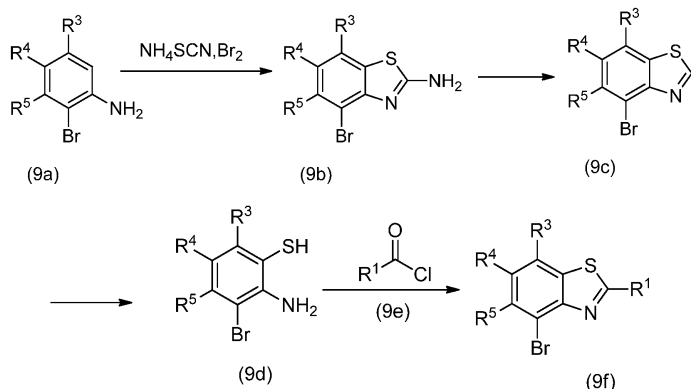
[0221]

하기 반응 도식 9에 개요된 절차에 따라, 화학식(I)의 화합물(여기서,

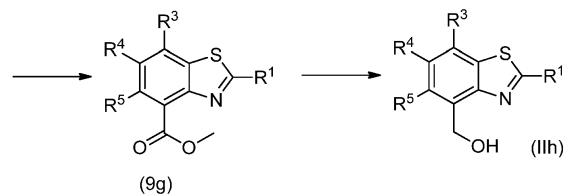


은 임)을 제조

할 수 있다.



[0222]



[0223]

[0224]

반응 도식 9

[0225]

따라서, 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(9a)의 화합물을 아세트산 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 바람직하게는 약 0°C 내지 약 실온의 범위의 온도에서, 예를 들어, 약 0°C에서; 알려진 화합물인 NH₄SCN 및 Br₂와 반응시켜 대응하는 화학식(9b)의 화합물을 얻는다.

[0226]

화학식(9b)의 화합물을 1,4-다이옥산, THF, DMF 등과 같은 적절하게 선택된 유기 용매 중에서; 바람직하게는 약 50°C 내지 약 80°C의 범위의 온도에서, 예를 들어, 약 60°C에서; t-BuNO₂, 아질산 아이소아밀 등과 같은 적절하게 선택된 아질산염과 반응시켜, 대응하는 화학식(9c)의 화합물을 얻는다.

[0227]

화학식(9c)의 화합물을 에탄올 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 바람직하게는 약 70°C 내지 약 100°C의 범위의 온도에서, 예를 들어, 약 80°C에서; 예를 들어, N₂H₄와 반응시켜 대응하는 화학식(9d)의 화합물을 얻는다.

[0228]

화학식(9d)의 화합물을 NMP 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 바람직하게는 약 120°C 내지 약 140°C의 범위의 온도에서, 예를 들어, 약 130°C에서; 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(9e)의 화합물과 반응시켜, 대응하는 화학식(9f)의 화합물을 얻는다.

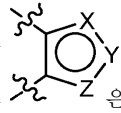
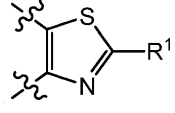
[0229]

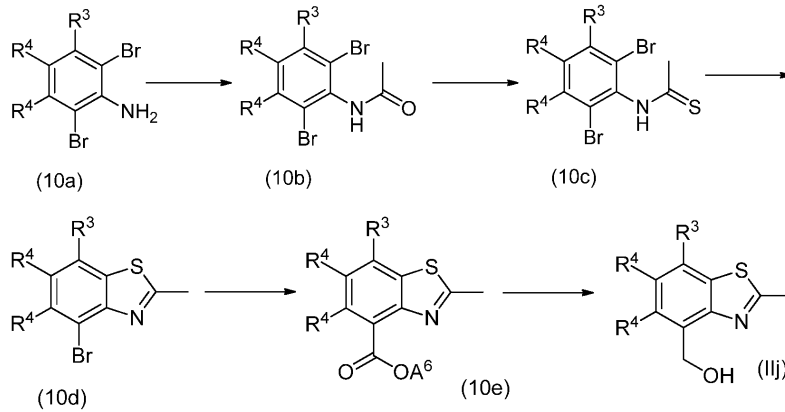
화학식(9f)의 화합물을 Pd(dppf)Cl₂, Pd(OAc)₂/ 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센 등과 같은 적절하게 선택된 촉매의 존재하에; K₂CO₃, Cs₂CO₃ 등과 같은 적절하게 선택된 무기 염기의 존재하에; DMF, DMSO 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 바람직하게는 약 실온 내지 약 100°C의 범위의 온도에서, 예를 들어, 약 80°C에서; 일산화탄소와 반응시켜, 대응하는 화학식(9g)의 화합물을 얻는다.

[0230]

화학식(9g)의 화합물을 THF, DCM, 톨루엔 등과 같은 적절하게 선택된 유기 용매 중에서; 바람직하게는 약 0°C 내지 약 22°C의 범위의 온도에서, 예를 들어, 약 0°C에서; LAH, DIBAL 등과 같은 적절하게 선택된 환원제와 반응시켜, 대응하는 화학식(IIh)의 화합물을 얻는다.

[0231]

하기 반응 도식 10에 개요된 절차에 따라, 화학식(1)의 화합물(여기서, 은 이고, R¹은 예를 들어, 메틸임)을 대안적으로 제조할 수 있다.



[0232]

반응 도식 10

[0233]

따라서, 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(10a)의 화합물을 약 80℃ 내지 약 100℃의 범위의 온도에서, 예를 들어, 약 90℃에서, 아세트산 중의 아세트산 무수물과 반응시켜, 대응하는 화학식(10b)의 화합물을 얻는다.

[0235]

화학식(10b)의 화합물을 톨루엔, 벤젠 등과 같은 적절하게 선택된 유기 용매 중에서; 바람직하게는 약 80℃ 내지 약 120℃의 범위의 온도에서, 예를 들어, 약 111℃에서; 알려진 화합물인 2,4-비스(4-메톡시페닐)-1,3,2,4-다이티아다이포스페탄 2,4-다이설파이드와 반응시켜, 대응하는 화학식(10c)의 화합물을 얻는다.

[0236]

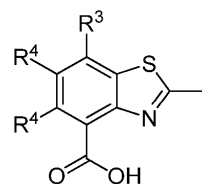
화학식(10c)의 화합물을 CuI의 존재하에; Cs₂CO₃의 존재하에; DME, 1,4-다이옥산 등과 같은 적절하게 선택된 유기 용매 중에서; 바람직하게는 약 70℃ 내지 약 100℃의 범위의 온도에서, 예를 들어, 약 81℃에서; 알려진 화합물인 3,4,7,8-테트라메틸-1,10-페난트롤린과 반응시켜, 대응하는 화학식(10d)의 화합물을 얻는다.

[0237]

화학식(10d)의 화합물을 Pd(dppf)Cl₂ 등과 같은 적절하게 선택된 촉매의 존재하에; TEA, DIPEA 등과 같은 적절하게 선택된 염기의 존재하에; 적절하게 선택된 화학식 A⁶OH의 알코올(여기서, A⁶는 C₁₋₄알킬, 바람직하게는 메틸 또는 에틸 등(즉, C₁₋₄알킬 알코올, 바람직하게는 메탄올 또는 에탄올) 중에서; 바람직하게는 약 60℃의 온도에서; 일산화탄소와 반응시켜 대응하는 화학식(10e)의 화합물을 얻는다.

[0238]

대안적으로, 화학식(10d)의 화합물을 Pd(dppf)Cl₂, Pd(OAc)₂/ 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센 등과 같은 적절하게 선택된 촉매의 존재하에; K₂CO₃ 등과 같은 적절하게 선택된 무기 염기의 존재하에; DMF 등의 적절하게 선택된 용매 중에서; 예를 들어, 80℃의 온도에서; 일산화탄소와 반응시켜, 대응하는 카르복실산인 화학식(10f)의 화합물을 얻는다:



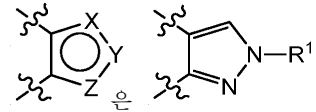
[0239]

[0240]

이러한 화학식(10f)의 화합물을 메탄올, 에탄올 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 예를 들어, 알려진 화합물인 TMS-다이아조메탄과 반응시켜, 에스테르화하여, 대응하는 화학식(10e)의 화합물(여기서, A⁶는 메틸임)을 얻는다.

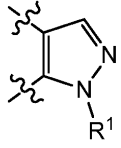
[0241]

화학식(10e)의 화합물을 CH_2Cl_2 , THF, 톨루엔 등과 같은 적절하게 선택된 유기 용매 중에서; 바람직하게는 약 -78°C 내지 약 22°C 의 범위의 온도에서, 예를 들어, 약 -78°C 에서; DIBAL, LAH, LiBH_4 등과 같은 적절하게 선택된 환원제와 반응시켜, 대응하는 화학식(IIj)의 화합물을 얻는다.

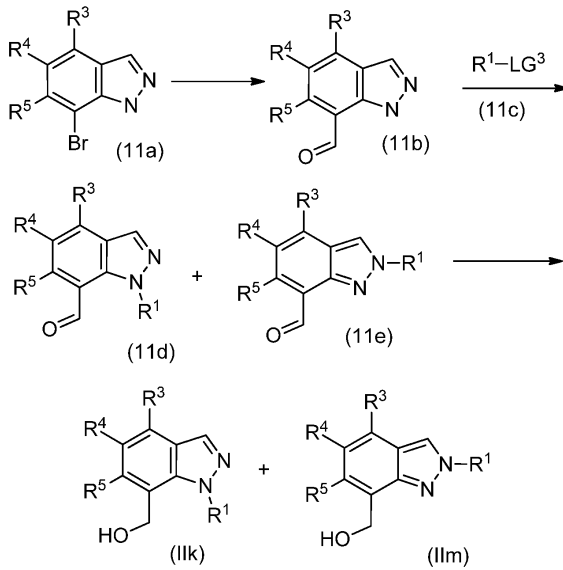


[0242]

하기 반응 도식 11에 개요된 바와 같이, 화학식(I)의 화합물(여기서,



임)을 제조할 수 있다.



[0243]

[0244]

반응 도식 11

[0245]

따라서, 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(11a)의 화합물을, THF, 다이에틸 에테르 등과 같은 적절하게 선택된 유기 용매 중에서; NaH, 페닐 리튬 등과 같은 적절하게 선택된 염기와 반응시킨 후; THF, 1,4-다이옥산 등과 같은 적절하게 선택된 유기 용매 중에서; $t\text{-BuLi}$, $n\text{-BuLi}$, sec-BuLi 등과 같은 적절하게 선택된 염기, 이어서, DMF와 반응시켜, 대응하는 화학식(11b)의 화합물을 얻는다. 대안적으로, 예를 들어, THF 중에서, 화학식(11a)의 화합물을 예를 들어, $n\text{-BuLi}$ 및 DMF의 2 당량 이상과 반응시켜, 대응하는 화학식(11b)의 화합물을 얻는다.

[0246]

알려진 방법에 따라, 화학식(11b)의 화합물을 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 선택된 화학식(11c)의 화합물(여기서, LG^3 는 Br, I 등과 같은 적절하게 선택된 이탈기)과 반응시켜, 대응하는 화학식(11d)의 화합물과 화학식(11e)의 화합물의 혼합물을 얻는다. 예를 들어, R^1 은 알킬인 화학식(11b)의 화합물을 CH_3I , EtO트리플레이트, EtO메실레이트 등과 같은 적절하게 선택된 알킬화제와 반응시킨다.

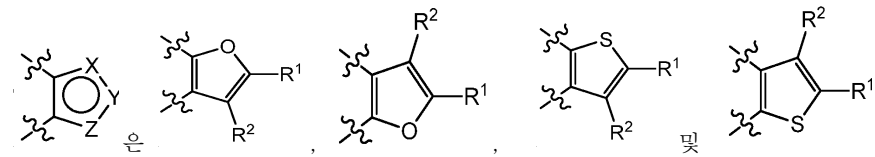
[0247]

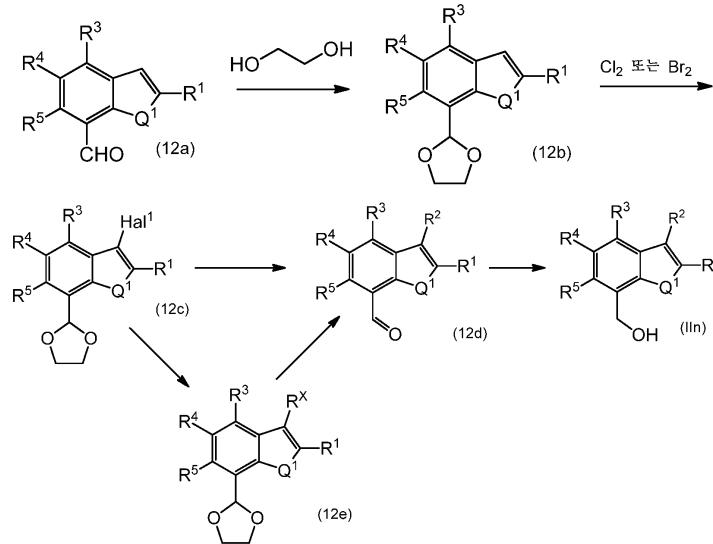
화학식(11d)의 화합물과 화학식(11e)의 화합물의 혼합물을 THF, 메탄올 등과 같은 적절하게 선택된 유기 용매 중에서; $\text{Li}(\text{Bu}^t\text{O})_3\text{AlH}$, NaBH_4 등과 같은 적절하게 선택된 환원제와 반응시켜, 대응하는 화학식(IIk)의 화합물과 화학식(IIm)의 화합물의 혼합물을 얻는다.

[0248]

알려진 방법에 따라, 예를 들어, 역상 HPLC에 의해, 화학식(IIk)의 화합물과 화학식(IIm)의 화합물의 혼합물을 임의로 분리한다.

[0249]

화학식(II)의 화합물(여기서,  은, R^2 는 수소 이외의 것임)을 하기 반응 도식 12에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.



[0250]

반응 도식 12

[0251]

[0252]

따라서, 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(12a)의 화합물(여기서, Q^1 은 O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택됨)을 p-TsOH, MsOH 등의 존재하에; 알려진 화합물인 트라이에틸 오소포름산 염의 존재하에; 톨루엔, 트라이에틸 오소포름산염 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 알려진 화합물인 에탄-1,2-다이올과 반응시켜 대응하는 화학식(12b)의 화합물을 얻는다.

[0253]

알려진 방법에 따라, 화학식(12b)의 화합물을 반응시켜, 대응하는 화학식(12c)의 화합물(여기서, Hal^1 은 클로로 또는 브로모임)을 얻는다. 예를 들어, Hal^1 이 클로로인 경우, 화학식(12b)의 화합물을 아세트산의 존재하에 Cl_2 와 반응시킬 수 있다. 대안적으로, Hal^1 이 브로모인 경우, 화학식(12b)의 화합물을 아세트산 나트륨 등의 존재하에; 클로로포름, 아세트산 등과 같은 용매 중에서; 바람직하게는 약 $0^\circ C$ 내지 약 실온의 범위의 온도에서; Br_2 와 반응시킬 수 있다.

[0254]

화학식(12c)의 화합물을, 예를 들어, 실온에서, 수중에서 HCl과 반응시켜 대응하는 화학식(12d)의 화합물을 얻는다.

[0255]

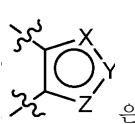
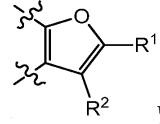
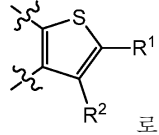
대안적으로, 이어서, 알려진 방법에 따라, 화학식(12c)의 화합물을 또한 임의로 반응시켜(하나 이상의 단계를 통해), 대응하는 화학식(12e)의 화합물(여기서, R^x 는 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐 및 C_{2-4} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택됨)을 얻는다. 예를 들어, 화학식(12c)의 화합물을 예를 들어, 팔라듐 2-(다이사이클로헥실포스피노)3,6-다이메톡시-2',4',6'-트리아이소프로필-1,1'-바이페닐 촉매 (브레트포스 [(COD)Pd(CH₂TMS)₂])의 존재하에; 톨루엔과 같은 용매 중에서; CsF와 같은 적절하게 선택된 플루오르화제와 반응시켜, 대응하는 화학식(12e)의 화합물(여기서, R^2 는 플루오로임)을 얻을 수 있다. 대안적으로, 알려진 방법에 따라, 화학식(12c)의 화합물을 CH_3I 와 같은 적절하게 선택된 요오드화 알킬과 반응시켜, 대응하는 화학식(12e)의 화합물(여기서, R^2 는 C_{1-4} 알킬임)을 얻을 수 있다. 또한 대안적으로, 화학식(12c)의 화합물을 THF 중에서, 약 $50^\circ C$ 에서, CH_3MgBr , Ni 아세틸아세토네이트, 4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸크산텐의 존재하에; $CH_2=CH-ZnBr$ 등과 같은 적절

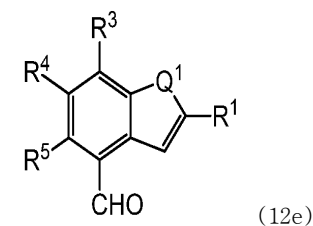
하게 선택된 알케닐-브롬화아연과 반응시키거나, DMF 중의 TEA, C:CuI, C:PdCl₂의 존재하에; 약 80°C에서; (PPh₃)₂ CCH-CH₃ 등과 같은 적절하게 선택된 알킬닐과 반응시켜, 대응하는 화학식(12e)의 화합물(여기서, R^x는 대응하는 C₂₋₄알케닐 또는 C₂₋₄알킬닐임)을 얻을 수 있다.

[0256] 화학식(12e)의 화합물을 반응시켜 대응하는 화학식(12d)의 화합물을 얻는다. 예를 들어, 화학식(12e)의 화합물을 실온에서, 수증의 H⁺와 반응시켜 대응하는 화학식(12d)의 화합물을 얻는다. 당업자는 화학식(12e)의 화합물의 R^x가 C₂₋₄알케닐 또는 C₂₋₄알킬닐인 경우, Pd/C 등과 같은 적절하게 선택된 촉매의 존재하에; 화학식(12e)의 화합물을 H₂(g)와 반응시켜, 1,3-다이옥솔란-2-일의 하이드록시메틸(고리를 열어 양성자를 제거)로의 전환과 C₂₋₄알케닐 또는 C₂₋₄알킬닐의 대응하는 C₂₋₄알킬로의 환원을 얻음을 인지할 것이다.

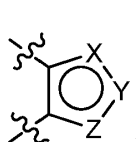
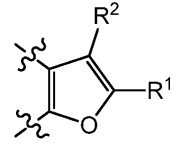
[0257] 화학식(12d)의 화합물을 메탄올, THF 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; Li(Bu^tO)₃AlH, NaBH₄ 등과 같은 적절하게 선택된 환원제와 반응시켜, 대응하는 화학식(IIIn)의 화합물을 얻는다.

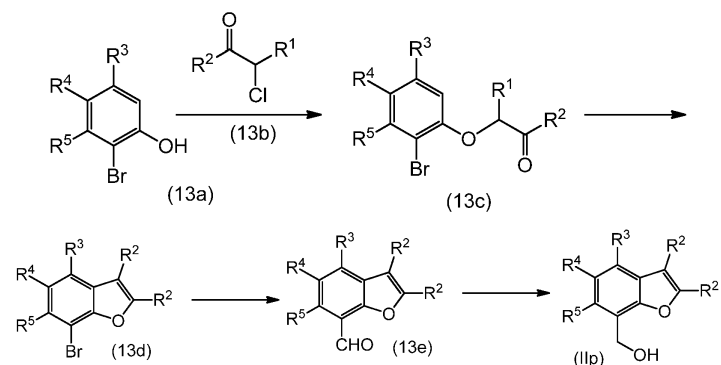
[0258] 상기 반응 도식 12에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 적절하게 치환된 하기 화학식(12e)의 화합물을 선택하고,

대신 사용함으로써, 화학식(II)의 화합물(여기서,  은  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고, R²는 수소 이외의 것임)을 유사하게 제조할 수 있다:



[0259] 여기서, 화학식(12a)의 화합물에 대한 Q¹은 O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고, 그 안에 기재된 바와 같이 반응한다.

[0261] 대안적으로 화학식(II)의 화합물(여기서,  은  이고, R²는 수소 이외의 것임)을 하기 반응 도식 13에 기재된 바와 같은 절차에 따라 제조할 수 있다.



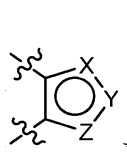
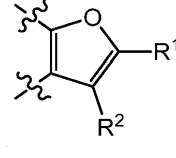
[0262] 반응 도식 13

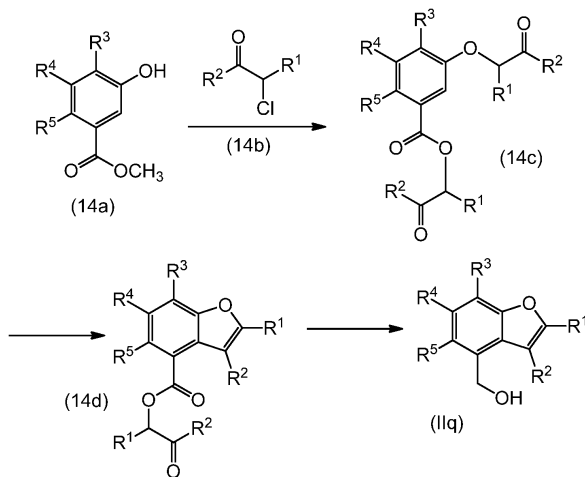
[0264] 따라서, 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(13a)의 화합물을, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 등과 같은 적절하게 선택된 무기 염기의 존재하에; KI 등과 같은 적절하게 선택된 촉매의 존재하에; 아세톤, DMF, 아세트니트릴 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 바람직하게는 약 60°C 내지 약 120°C의 범위의 온도에서, 예를 들어, 약 환류 온도 (약 70°C)에서; 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(13b)의 화합물과 반응시켜, 대응하는 화학식(13c)의 화합물을 얻는다.

[0265] 화학식(13c)의 화합물을 순수하게; 바람직하게는 약 22°C 내지 약 40°C의 범위의 온도에서(예를 들어, 약 30°C에서); H_2SO_4 , TFA, 캄퍼설폰산 등과 같은 적절하게 선택된 산과 반응시켜, 대응하는 화학식(13d)의 화합물을 얻는다.

[0266] 화학식(13d)의 화합물을 예를 들어, DMF 등의 존재하에; THF, 다이에틸 에테르 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; n-BuLi, 아이소프로필 마그네슘 클로라이드 등과 같은 적절하게 선택된 염기와 반응시켜, 대응하는 화학식(13e)의 화합물을 얻는다.

[0267] 화학식(13e)의 화합물을 메탄올, THF, DCM 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; $NaBH_4$, DIBAL 등과 같은 적절하게 선택된 환원제와 반응시켜, 대응하는 화학식(IIp)의 화합물을 얻는다.

[0268] 대안적으로, 화학식(II)의 화합물(여기서,  은  이고, R²는 수소 이외의 것임)을 하기 반응 도식 14에 기재된 바와 같은 절차에 따라 제조할 수 있다.



[0269] 반응 도식 14

[0271] 따라서, 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(14a)의 화합물을 K_2CO_3 , Cs_2CO_3 등과 같은 적절하게 선택된 무기 염기의 존재하에; KI 등과 같은 적절하게 선택된 촉매의 존재하에; 아세톤, DMF, 아세트니트릴 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 바람직하게는 약 60°C 내지 약 120°C의 범위의 온도에서, 예를 들어, 약 환류 온도(약 70°C); 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(14b)의 화합물과 반응시켜, 대응하는 화학식(14c)의 화합물을 얻는다.

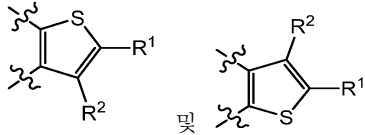
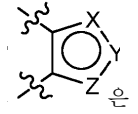
[0272] 화학식(14c)의 화합물을 순수하게; 바람직하게는 약 22°C 내지 약 40°C의 범위의 온도에서(예를 들어, 약 30°C에서); H_2SO_4 , TFA, 캄퍼설폰산 등과 같은 적절하게 선택된 산과 반응시켜, 대응하는 화학식(14d)의 화합물을 얻는다.

[0273] 화학식(14d)의 화합물을 DCM, 메탄올 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; DIBAL, $LiBH_4$ 등과 같은 적절하게 선택된 환원제와 반응시켜, 대응하는 화학식(IIq)의 화합물을 얻는다.

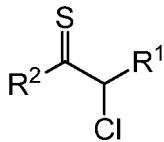
[0274]

상기 반응 도식 13 및 14에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 그 안의 화학식(14b)의 화합물 대신에 적절하게 치

환된 하기 화학식(14e)의 화합물을 선택하고, 사용하여, 화학식(II)의 화합물(여기서,



할 것이다:

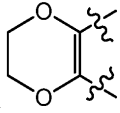


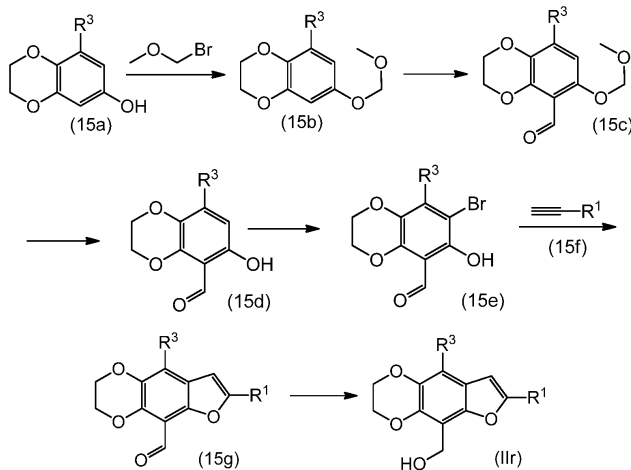
(14e).

[0275]

[0276]

하기 반응 도식 15에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 화학식(II)의 화합물(여기서, R⁴ 및 R⁵는 이들이 결합되어

있는 탄소 원자와 함께,  을 형성할 수 있음)을 제조할 수 있다.



[0277]

[0278]

반응 도식 15

[0279]

따라서, 적절하게 치환된 화학식(15a)의 화합물을 NaH, Cs₂CO₃ 등과 같은 적절하게 선택된 염기의 존재하에; THF, DMF 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 알려진 화합물인 브로모(메톡시)메탄과 반응시켜, 대응하는 화학식(15b)의 화합물을 얻는다.

[0280]

화학식(15b)의 화합물을 DMF 등의 존재하에; THF, 다이에틸 에테르 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; n-BuLi 등과 같은 적절하게 선택된 염기와 반응시켜, 대응하는 화학식(15c)의 화합물을 얻는다.

[0281]

화학식(15c)의 화합물을 DCM, 다이에틸 에테르 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; TFA, HCl 등과 같은 적절하게 선택된 산과 반응시켜, 대응하는 화학식(15d)의 화합물을 얻는다.

[0282]

화학식(15d)의 화합물을 클로로포름, DCM 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; Br₂, NBS 등과 같은 적절하게 선택된 브롬화제와 반응시켜, 대응하는 화학식(15e)의 화합물을 얻는다.

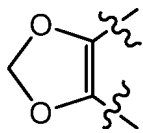
[0283]

화학식(15e)의 화합물을 Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(dppe)Cl₂ 등과 같은 적절하게 선택된 커플링제의 존재하에; CuI의 존재하에; TEA, DIPEA 등과 같은 적절하게 선택된 유기 염기의 존재하에; 순수하게 또는 DMF 등과 같은

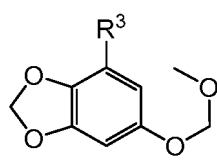
적절하게 선택된 용매 중에서; 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(15f)의 화합물과 반응시켜, 대응하는 화학식(15g)의 화합물을 얻는다.

[0284] 화학식(15g)의 화합물을 THF, 메탄올 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; LAH, NaBH₄ 등과 같은 적절하게 선택된 환원제와 반응시켜, 대응하는 화학식(IIr)의 화합물을 얻는다.

[0285] 상기 반응 도식 15에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 화학식(II)의 화합물(여기서, R⁴ 및 R⁵는 이들이 결합되어

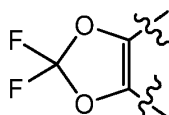


있는 탄소 원자와 함께, 을 형성할 수 있음)을 화학식(15b)의 화합물 대신에 적절하게 치환된 하기 화학식(15h)의 화합물을 선택하고, 사용하여, 그 안에 기재된 바와 같이 반응시켜, 유사하게 제조할 수 있다:

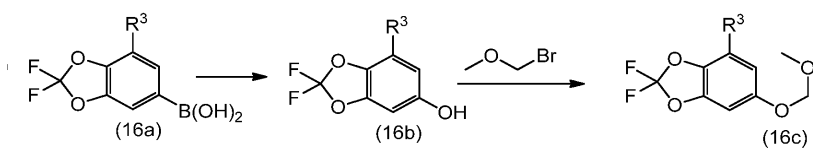


[0286] (15h).

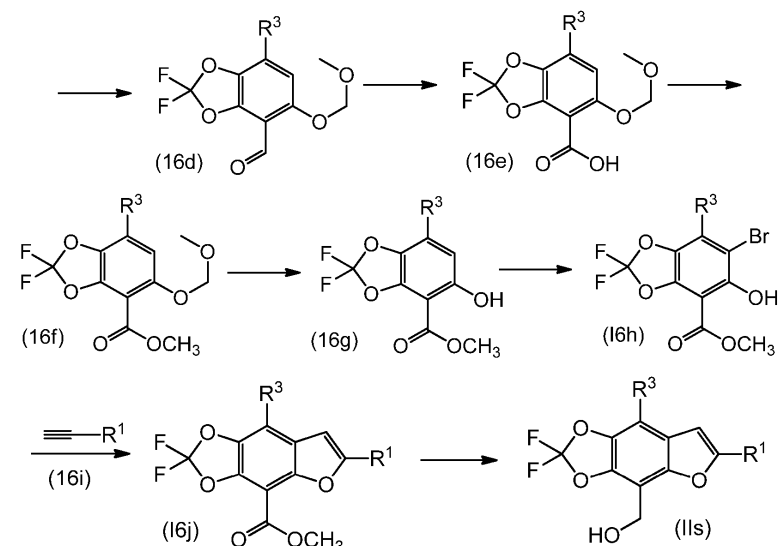
[0287] 하기 반응 도식 16에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 화학식(II)의 화합물(여기서, R⁴ 및 R⁵는 이들이 결합되어



있는 탄소 원자와 함께, 을 형성할 수 있음)을 제조할 수 있다.



[0288]

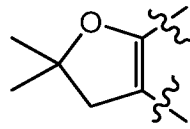


[0289]

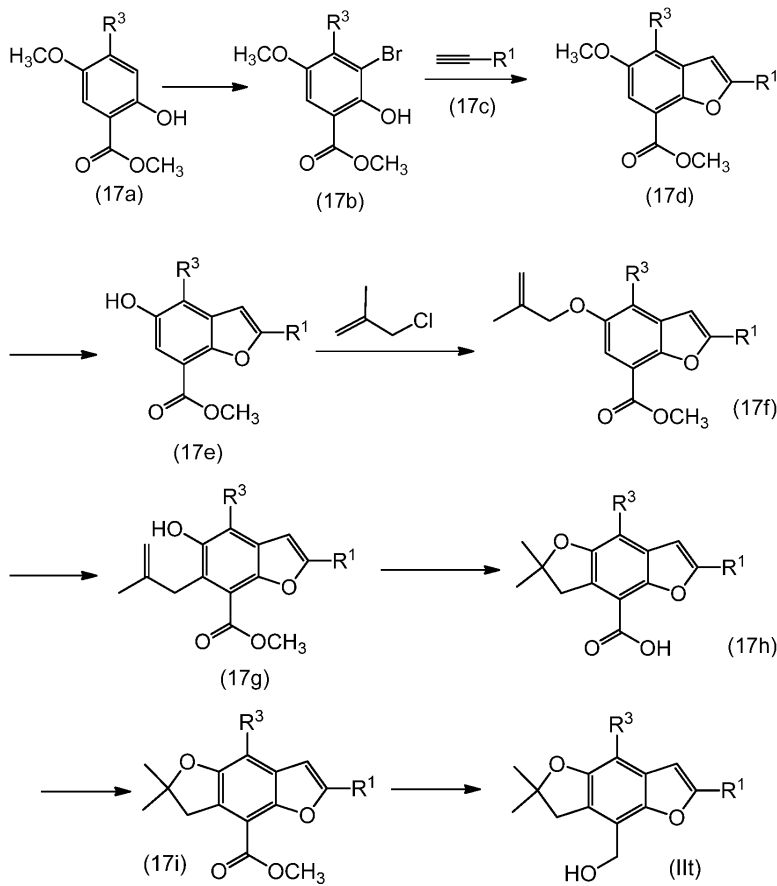
[0290] 반응 도식 16

[0291] 따라서, 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(16a)의 화합물을 디에틸 에테르, THF, DCM 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 적절하게 선택된 H₂O₂ 등과 같은 산화제와 반응시켜, 대응하는 화학식(16b)의 화합물을 얻는다.

- [0292] 화학식(16b)의 화합물을 NaH, Cs₂CO₃ 등과 같은 적절하게 선택된 염기의 존재하에; THF, DMF 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 알려진 화합물인 브로모(메톡시)메탄과 반응시켜, 대응하는 화학식(16c)의 화합물을 얻는다.
- [0293] 화학식(16c)의 화합물을 예를 들어, DMF 등의 존재하에; THF, 다이에틸 에테르 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; n-BuLi 등과 같은 적절하게 선택된 염기와 반응시켜, 대응하는 화학식(16d)의 화합물을 얻는다.
- [0294] 화학식(16d)의 화합물을 수성 NaOH, 수성 수산화칼륨 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; Ag₂O, mCPBA, 하이포아염소산나트륨 등과 같은 적절하게 선택된 산화제와 반응시켜, 대응하는 화학식(16e)의 화합물을 얻는다.
- [0295] 화학식(16e)의 화합물을 메탄올, 에탄올 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 알려진 화합물인 TMS 다이아조메탄과 반응시켜, 대응하는 화학식(16f)의 화합물을 얻는다.
- [0296] 화학식(16f)의 화합물을 DCM, 다이에틸 에테르, THF 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; TFA, HCl 등과 같은 적절하게 선택된 산과 반응시켜, 대응하는 화학식(16g)의 화합물을 얻는다.
- [0297] 화학식(16g)의 화합물을 클로로포름, DCM 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; Br₂, NBS 등과 같은 적절하게 선택된 브롬화제와 반응시켜, 대응하는 화학식(16h)의 화합물을 얻는다.
- [0298] 화학식(16h)의 화합물을 Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(dppe)Cl₂ 등과 같은 적절하게 선택된 커플링제의 존재하에; CuI의 존재하에; DIPEA, TEA 등과 같은 적절하게 선택된 유기 염기의 존재하에; 순수하게 또는 DMF 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(16i)의 화합물과 반응시켜, 대응하는 화학식(16j)의 화합물을 얻는다.
- [0299] 화학식(16j)의 화합물을 THF, 메탄올 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; LAH, NaBH₄ 등과 같은 적절하게 선택된 환원제와 반응시켜, 대응하는 화학식(IIs)의 화합물을 얻는다.
- [0300] 하기 반응 도식 17에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 화학식(II)의 화합물(여기서, R⁴ 및 R⁵는 이들이 결합되어



있는 탄소 원자와 함께, 을 형성할 수 있음)을 제조할 수 있다.



[0301]

[0302]

반응 도식 17

[0303]

따라서, 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(17a)의 화합물을 클로로포름, DCM 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; Br_2 , NBS 등과 같은 적절하게 선택된 브롬화제와 반응시켜, 대응하는 화학식(17b)의 화합물을 얻는다.

[0304]

화학식(17b)의 화합물을 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{dppe})\text{Cl}_2$ 등과 같은 적절하게 선택된 커플링제의 존재하에; CuI 의 존재하에; TEA, DIPEA 등과 같은 적절하게 선택된 유기 염기의 존재하에; 순수하게 또는 DMF 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(17c)의 화합물과 반응시켜, 대응하는 화학식(17d)의 화합물을 얻는다.

[0305]

화학식(17d)의 화합물을 DCM, DCE 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; BBr_3 등과 같은 적절하게 선택된 루이스산과 반응시켜, 대응하는 화학식(17e)의 화합물을 얻는다.

[0306]

화학식(17e)의 화합물을 K_2CO_3 , Cs_2CO_3 등과 같은 적절하게 선택된 염기의 존재하에; DMF, 아세톤 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 알려진 화합물인 3-클로로-2-메틸프로프-1-엔과 반응시켜, 대응하는 화학식(17f)의 화합물을 얻는다.

[0307]

화학식(17e)의 화합물을 약 180°C 내지 약 200°C 의 범위의 온도로, 예를 들어, 약 192°C 로 가열시키고, 재배열을 일으키는 이 온도에서 유지시켜, 대응하는 화학식(17f)의 화합물을 얻는다.

[0308]

화학식(17f)의 화합물을 순수하게 또는 DCM 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 수성 포름산, 아세트산, TFA 등과 같은 적절하게 선택된 유기산과 반응시켜, 대응하는 화학식(17g)의 화합물을 얻는다.

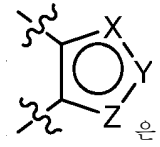
[0309]

화학식(17g)의 화합물을 메탄올, 에탄올 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 알려진 화합물인 TMS 다이아조메탄과 반응시켜, 대응하는 화학식(17h)의 화합물을 얻는다.

[0310]

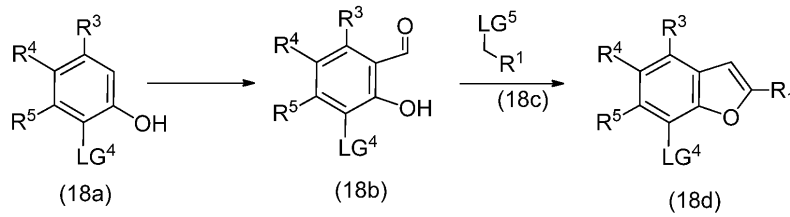
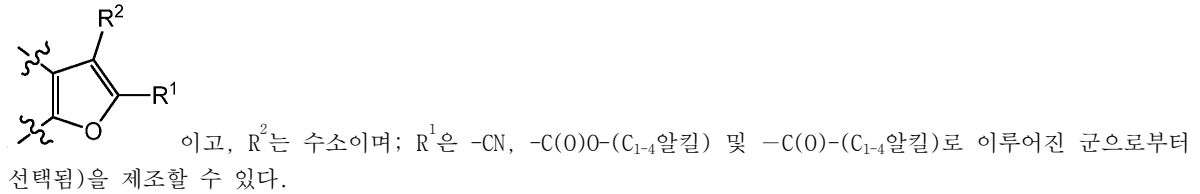
화학식(17h)의 화합물을 DCM, THF 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; DIBAL, LAH 등과 같은 적절하게 선택

택된 환원제와 반응시켜, 대응하는 화학식(IIt)의 화합물을 얻는다.

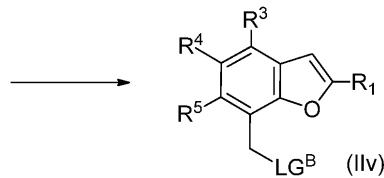


[0311]

하기 반응 도식 18에 개요된 절차에 따라, 화학식(II)의 화합물(여기서,



[0312]



[0313]

반응 도식 18

[0314]

따라서, 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(18a)의 화합물(여기서, LG⁴는 CH₃, Br, I 등과 같은 적절하게 선택된 기임)을 TFA 등과 같은 적절하게 선택된 산의 존재하에; 순수하게; 약 실온 내지 약 100°C의 범위의 온도에서, 예를 들어, 약 80°C에서; 예를 들어, 헥사메틸렌테트라민과 반응시켜, 대응하는 화학식(18b)의 화합물을 얻는다.

[0315]

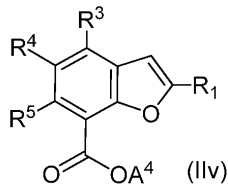
화학식(18b)의 화합물을 탄산 칼륨 Cs₂CO₃ 등과 같은 적절하게 선택된 염기의 존재하에; 아세토니트릴, 아세톤, DMF 등과 같은 적절하게 선택된 유기 용매 중에서; 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(18c)의 화합물(여기서, LG⁵는 Cl, Br, I, OSO₂CF₃ 등과 같은 적절하게 선택된 이탈기이고, R¹은 -CN, -C(O)O-(C₁₋₄알킬) 및 -C(O)-(C₁₋₄알킬)로 이루어진 군으로부터 선택됨)과 반응시켜, 대응하는 화학식(18d)의 화합물을 얻는다.

[0316]

화학식(18d)의 화합물을 반응시켜, 대응하는 화학식(IIv)의 화합물(여기서, LG^B는 Br, OH 등과 같은 적절하게 선택된 이탈기임)을 얻는다. LG⁴는 메틸인 화학식(18d)의 화합물을 예를 들어, AIBN 등의 존재하에; DCM, CCl₄ 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 약 50°C 내지 약 80°C의 범위의 온도에서; NBS 등과 같은 적절하게 선택된 브롬화제와 반응시켜, 대응하는 화학식(IIv)의 화합물(여기서, LG^B는 Br임)을 얻는다.

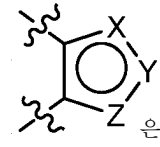
[0317]

대안적으로, LG⁴는 브로모 또는 요오도인 화학식(18d)의 화합물을 Pd(dppf)Cl₂ 등과 같은 적절하게 선택된 촉매의 존재하에; TEA, DIPEA 등과 같은 적절하게 선택된 염기의 존재하에; 적절하게 선택된 화학식 A⁴OH(여기서, A⁴는 C₁₋₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 바람직하게는 메틸 또는 에틸임)의 알코올 중에서; 예를 들어, 약 60°C에서; 일산화탄소와 반응시켜, 대응하는 에스테르인 화학식(18e)의 화합물을 얻었다.

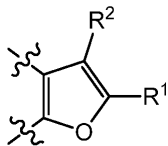


[0318] (18e).

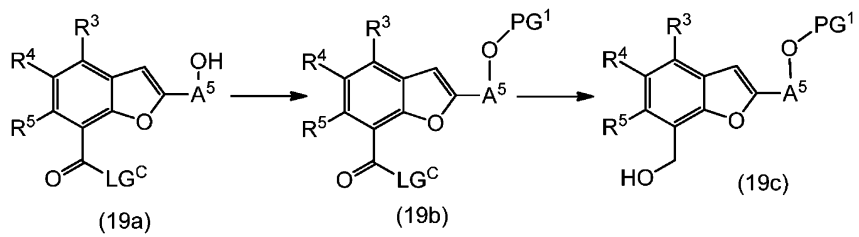
[0319] 이어서, 이를 CH₂Cl₂, THF, 톨루엔 등과 같은 적절하게 선택된 유기 용매 중에서; 바람직하게는 약 -78°C 내지 약 22°C의 범위의 온도에서, 예를 들어, 약 -78°C에서; DIBAL, LAH, LiBH₄ 등과 같은 적절하게 선택된 환원제와 반응시켜, 대응하는 화학식(IIv)의 화합물(여기서, LG^B는 OH임)을 얻는다.



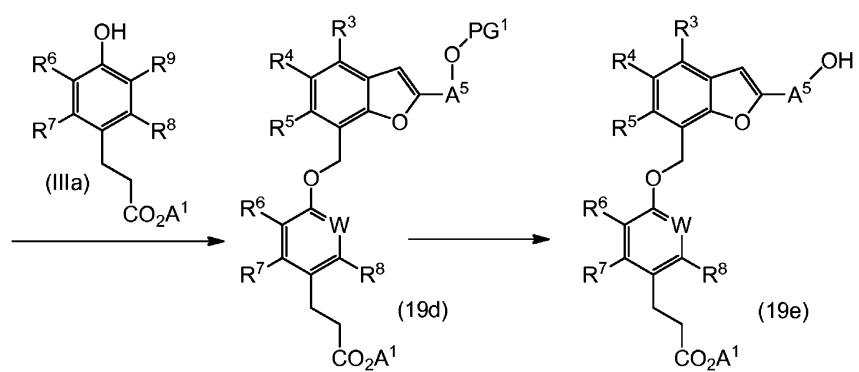
[0320] 하기 반응 도식 19에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 화학식(I)의 화합물(여기서,



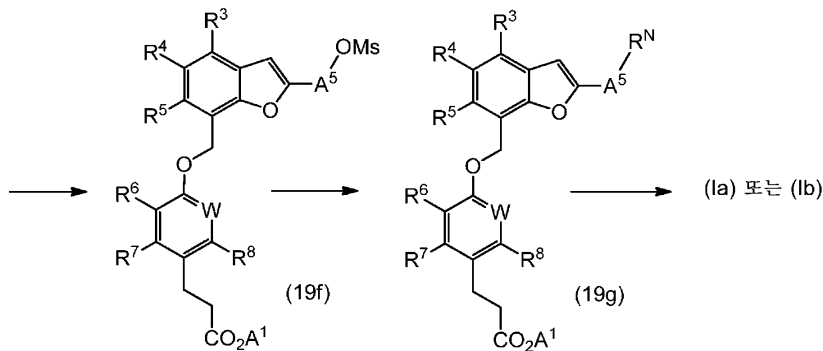
이고, R¹은 -(C₁₋₄알킬)-NR^AR^B, -(C₁₋₄알킬)-NR^A-C(O)-(C₁₋₄알킬), -(C₁₋₄알킬)-NR^A-SO₂-(C₁₋₄알킬)로 이루어진 군으로부터 선택됨)을 대안적으로 제조할 수 있다.



[0321]



[0322]



[0323]

[0324]

반응 도식 19

[0325]

따라서, 예를 들어, 상기 반응 도식 2에 기재된 바와 같이 제조된, 적절하게 치환된 화학식(19a)의 화합물(여기서, A⁵는 -(C₁₋₄알킬)-이고, LG^C는 OH 또는 메톡시, 에톡시 등과 같은 적절하게 선택된 C₁₋₄알콕시임)을 알려진 방법에 따라 보호하여, 대응하는 화학식(19b)의 화합물(여기서, PG¹은 대응하는 산소 보호기임)을 얻는다. 예를 들어, 화학식(19a)의 화합물을 THF 중의 TBDMSCl과 반응시켜, 대응하는 화학식(19b)화합물(여기서, PG¹은 TBDMS임)을 얻는다.

[0326]

화학식(19b)의 화합물을 THF, MeOH, 톨루엔 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; LAH, NaBH₄ 등과 같은 적절하게 선택된 환원제와 반응시켜, 대응하는 화학식(19c)의 화합물을 얻는다.

[0327]

화학식(19c)의 화합물을 예를 들어, PPh₃ 및 DEAD의 혼합물과 같은 적절하게 선택된 커플링 시스템의 존재하에; THF와 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 상기 반응 도식 1에 기재된 바와 같은 적절하게 치환된 화학식(III a)의 화합물과 반응시켜, 대응하는 화학식(19d)의 화합물을 얻는다.

[0328]

화학식(19d)의 화합물을 예를 들어, 보호기는 TBDMS이고, THF 중의 TBAF과 반응시키는 알려진 방법에 따라 탈보호하여, 대응하는 화학식(19e)의 화합물을 얻는다.

[0329]

화학식(19e)의 화합물을 TEA 등과 같은 적절하게 선택된 유기 염기의 존재하에; DCM 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 예를 들어, 염화 메실과 반응시켜, 대응하는 화학식(19f)의 화합물을 얻는다.

[0330]

이어서, 화학식(19f)의 화합물을 알려진 방법에 따라, 하나 이상의 단계로 반응시켜, R¹ 치환기를 추가로 작용화시킨다. 예를 들어, 화학식(19f)의 화합물을 K₂CO 등과 같은 적절하게 선택된 염기의 존재하에; DMF 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 적절하게 치환된 화학식 NR^AR^B의 아민과 반응시켜, 대응하는 화학식(19g)의 화합물(여기서, R^N은 NR^AR^B임)을 얻을 수 있다. 대안적으로, 화학식(19f)의 화합물을 DMF 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서 Na₃와 반응시키고, 이어서, Pd/C 등과 같은 적절하게 선택된 촉매의 존재하에; 메탄올 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 수소와 같은 적절하게 선택된 환원제와 추가로 반응시켜, 대응하는 화학식(19g)의 화합물(여기서, R^N은 NH₂임)을 얻을 수 있다.

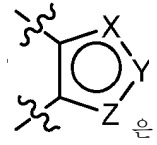
[0331]

당업자는 화학식(19g)의 화합물(여기서, R^N은 NH₂임)을 알려진 방법에 따라 추가로 반응시켜, 말단 아민을 작용화시켜, 예를 들어, 적절하게 치환된 산염화물 또는 적절하게 치환된 설포닐 클로라이드와 반응함으로써, 대응하는 화학식(19g)의 화합물(여기서, R^N은 각각 -NH-C(O)-(C₁₋₄알킬) 또는 -NH-SO₂-(C₁₋₄알킬)임)을 얻을 수 있음을 인지할 것이다.

[0332]

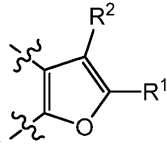
당업자는 화학식(19g)의 화합물이 상기 반응 도식 1에 기재된 바와 같은 화학식(IV)의 화합물에 대응하고, 상기 반응 도식 1에 기재된 바와 같이 반응하여, 대응하는 화학식(1a) 또는 화학식(1b)의 화합물을 얻을 수 있음을

또한 인지할 것이다.



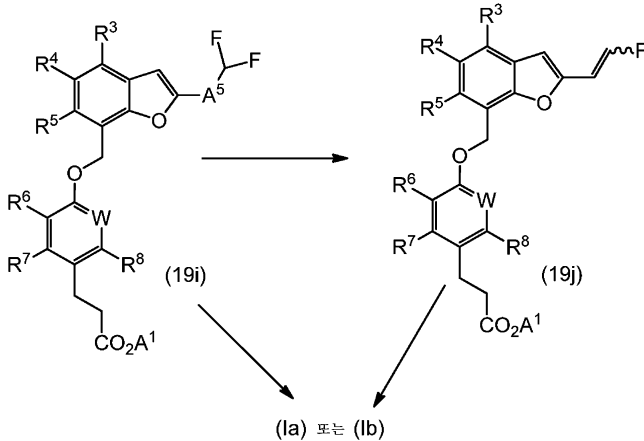
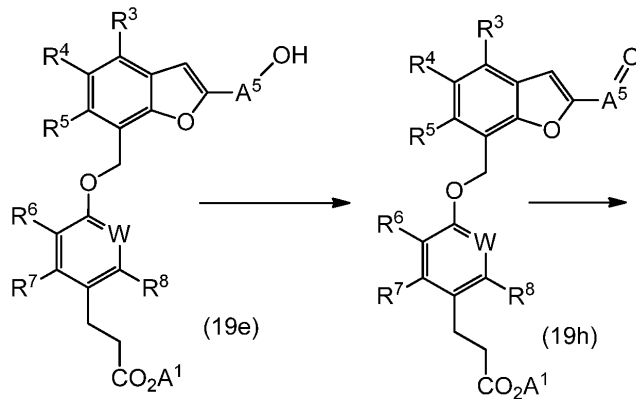
[0333]

하기 반응 도식 20에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 화학식(I)의 화합물(여기서,



이고, R¹은 예를 들어, -(C₁₋₄알킬)-CF₂H 또는 -CHCHF(입)을 제조할 수 있다.

[0334]



[0335]

[0336]

[0337]

반응 도식 20

따라서, 예를 들어, 상기 반응 도식 19에 기재된 바와 같이 제조된, 적절하게 치환된 화학식(19e)의 화합물(여기서, 하이드록시 기는 말단 탄소 원자에서, A⁵ -(C₁₋₄알킬)-에 결합됨)을 THF, DCM 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane)(1,1,1-트리아세톡시-1,1-다이하이드로-1,2-벤즈아이오독솔-3(1H)-온), 클로로크롬산피리디늄 등과 같은 적절하게 선택된 산화제와 반응시켜, 대응하는 화학식(19h)의 화합물(여기서, -A⁵=O는 대응하는 알데하이드를 나타냄)을 얻는다.

[0338]

화학식(19h)의 화합물을 THF, DCM 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 약 0°C 내지 약 실온의 범위의 온도에서; 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드, 비스(2-메톡시에틸)아미노황 트라이플루오라이드 등과 같은 적절하게 선택된 플루오로화 시약과 반응시켜, 대응하는 화학식(19i)의 화합물을 얻는다.

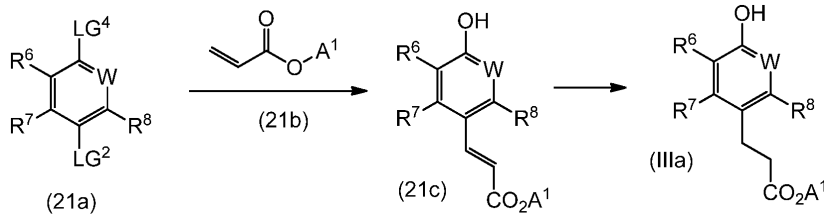
[0339]

당업자는 화학식(19i)의 화합물이 상기 반응 도식 1에 기재된 바와 같은 화학식(IV)의 화합물에 대응하고, 상기 반응 도식 1에 기재된 바와 같이 반응하여, 대응하는 화학식(Ia) 또는 화학식(Ib)의 화합물을 얻을 수 있음을 또한 인지할 것이다.

[0340] 대안적으로, 화학식(19i)의 화합물의 A²는 -CH₂-이인 경우, 화학식(19i)의 화합물을 THF, 메탄올 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 예를 들어, 실온에서; 나트륨 메톡사이드, 수산화나트륨 등과 같은 적절하게 선택된 염기와 반응시켜, 대응하는 화학식(19j)의 화합물을 얻을 수 있다.

[0341] 당업자는 화학식(19j)의 화합물이 상기 반응 도식 1에 기재된 바와 같은 화학식(IV)의 화합물에 대응하고, 상기 반응 도식 1에 기재된 바와 같이 반응하여, 대응하는 화학식(Ia) 또는 화학식(Ib)의 화합물을 얻을 수 있음을 또한 인지할 것이다.

[0342] 반응 도식 21에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 화학식(III)의 화합물을 제조할 수 있다.



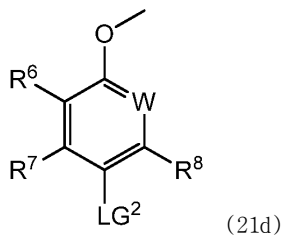
[0343]

[0344] 반응 도식 21

[0345] 따라서, 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(21a)의 화합물(여기서, LG²는 브로모, 요오도, 트리플레이트 등과 같은 적절하게 선택된 이탈기이고, LG⁴는 OH(W는 C(R⁹)인 경우) 또는 할로젠(W는 N인 경우)임)을 PdCl₂, Pd(OAc)₂ 등과 같은 적절하게 선택된 촉매의 존재하에; P(o-톨릴)₃, PPh₃ 등과 같은 적절하게 선택된 리간드의 존재하에; DIPEA, TEA 등과 같은 적절하게 선택된 염기의 존재하에; DMF, NMP 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 바람직하게는 약 110°C 내지 약 140°C의 범위의 온도에서, 예를 들어, 약 120°C에서; 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(21b)의 화합물(여기서, A¹은 메틸, 에틸, t-부틸 등과 같은 적절하게 선택된 C₁₋₄알킬임)과 반응시켜, 대응하는 화학식(21c)의 화합물을 얻는다.

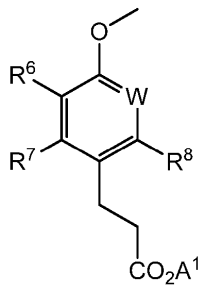
[0346] 화학식(21c)의 화합물을 Pd/C 등과 같은 적절하게 선택된 촉매의 존재하에; 메탄올, 아세트산에틸 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; H₂ 기체와 같은 적절하게 선택된 환원제와 반응시켜, 대응하는 화학식(IIIa)의 화합물을 얻는다.

[0347] 상기 반응 도식 19에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 화학식(21a)의 화합물 대신에 적절하게 치환된 하기 화학식(21d)의 화합물을 선택하여, 사용하고,



[0348]

[0349] 그 안에 기재된 바와 같이 상기 화합물과 반응시켜, 대응하는 화학식(21e)의 화합물을 얻어, 화학식(III)의 화합물을 대안적으로 제조할 수 있음을 당업자는 인지할 것이다:



[0350]

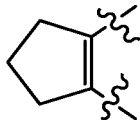
(21e).

[0351]

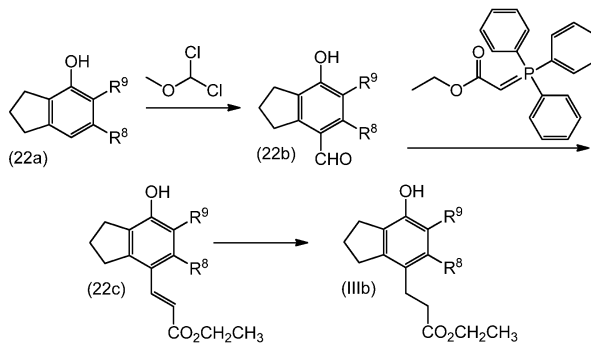
이어서, 상기 화합물을 DCM, DCE 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; BBr₃ 등과 같은 적절하게 선택된 루이스산과 반응시켜, 대응하는 화학식(III)의 화합물을 얻는다.

[0352]

하기 반응 도식 22에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 화학식(III)의 화합물(여기서, W는 C(R⁹)이고, R⁶ 및 R⁷은 본 명세서에 정의된 바와 같으며, 예를 들어, R⁶ 및 R⁷은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께,



을 형성할 수 있음)을 제조할 수 있다.



[0353]

[0354]

반응 도식 20

[0355]

따라서, 알려진 화합물 또는 알려진 방법으로 제조된 화합물인 적절하게 치환된 화학식(22a)의 화합물을 TiCl₄ 등과 같은 적절하게 선택된 루이스산의 존재하에; DCM, DCE 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 알려진 화합물인 다이클로로메틸에테르와 반응시켜, 대응하는 화학식(22b)의 화합물을 얻는다.

[0356]

화학식(22b)의 화합물을 NaH, NaHMDS 등과 같은 적절하게 선택된 염기의 존재하에; THF, DCM 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; 알려진 화합물인 에틸 (트라이페닐포스포라닐리딘)아세테이트와 반응시켜, 대응하는 화학식(22c)의 화합물을 얻는다.

[0357]

화학식(22c)의 화합물을 Pd/C 등과 같은 적절하게 선택된 촉매의 존재하에; 메탄올, 아세트산에틸 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; H₂ 기체와 같은 적절하게 선택된 환원제와 반응시켜, 대응하는 화학식(IIIb)의 화합물을 얻는다.

[0358]

알려진 방법에 따라, R⁴ 치환기를 적절하게 치환된 화학식(IV)의 화합물(여기서, R⁴는 예를 들어, 요오도임)과 반응시켜, 화학식(I)의 화합물 내로 대안적으로 포함시킬 수 있음을 당업자는 또한 인지할 것이다. 예를 들어,

[0359]

(a) 적절하게 치환된 화학식(IV)의 화합물(여기서, R⁴는 요오도임)을 CuI, NMP/DMP의 존재하에, 약 100°C에서, 예를 들어, 메틸 2,2-다이플루오로-2-(플루오로설포닐)아세테이트와 반응시키고, 이어서, THF 및 물의 혼합물 중에서, 염기, 예를 들어, LiOH와 반응시켜, 대응하는 화학식(IV)의 화합물(여기서, R⁴는 CF₃임)을 얻을 수 있거나,

- [0360] (b) 적절하게 치환된 화학식(IV)의 화합물(여기서, R^4 는 요오도임)을 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 와 같은 촉매의 존재하에; $\text{CO}(\text{g})$ 의 존재하에, DMF와 같은 용매 중에서; 예를 들어, 알려진 화합물인 적절하게 치환된 화학식 $\text{HNR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$ 아민과 반응시키고, 이어서, THF 및 물의 혼합물 중에서; 염기, 예를 들어 LiOH와 반응시켜, 대응하는 화학식(IV)의 화합물(여기서, R^4 는 대응하는 치환된 아미드 ($-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$)임을 얻을 수 있거나,
- [0361] (c) 적절하게 치환된 화학식(IV)의 화합물(여기서, R^4 는 요오도임)을 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, DIPEA 및 LiCl의 존재하에, DMF 중에서, 약 150°C에서 마이크로웨이브 하에; 예를 들어, 아세트산 무수물과 반응시켜, 대응하는 화학식(IV)의 화합물(여기서, R^4 는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 임)을 얻을 수 있으며, 이를 예를 들어, 알려진 화합물인 $[\text{C}_{8\text{min}}][\text{PF}_6]$ 중의 DAST와 약 55°C에서 하룻밤 동안 추가로 임의로 반응시키고; 이어서, THF와 물의 혼합물 중에서; LiOH 등의 염기와 반응시켜, 대응하는 화학식(IV)의 화합물(여기서, R^4 는 $-\text{CF}_2(\text{CH}_3)_2$ 임)을 얻을 수 있거나,
- [0362] (d) 적절하게 치환된 화학식(IV)의 화합물(여기서, R^4 는 요오도임)을 DIPEA, *n*-BuLi, $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 의 존재하에; 약 80°C에서, 하룻밤 동안, 예를 들어, 알려진 화합물인 2-브로모-3,3,3-트라이플루오로프로프-1-엔과 반응시켜, 대응하는 화학식(IV)의 화합물(여기서, R^4 는 $-\text{CC}-\text{CF}_3$ 임)을 얻을 수 있거나,
- [0363] (e) 적절하게 치환된 화학식(IV)의 화합물(여기서, R^4 는 요오도임)을 CuI, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, TEA의 존재하에, 예를 들어, 아세토니트릴 중에서, 하룻밤 동안, 약 70°C 내지 약 90°C에서; 예를 들어, 플루오로, 클로로 또는 TMS 치환된 에틴과 반응시킨 후, THF 및 물의 혼합물 중에서; 염기, 예를 들어 LiOH와 반응시켜, 대응하는 화학식(IV)의 화합물(여기서, R^4 는 대응하는 플루오로, 클로로 또는 TMS 치환된 에틸닐임)을 얻을 수 있으며, 이를 THF 중에서, 약 30°C에서, 예를 들어, TBAF와 추가로 반응시키고, 이어서, THF 및 물의 혼합물 중에서; 염기, 예컨대 LiOH와 반응시켜, 대응하는 화학식(IV)의 화합물(여기서, R^4 는 에틸닐임)을 얻을 수 있다.
- [0364] 알려진 방법에 따라, R^4 치환기를 적절하게 치환된 화학식(IV)의 화합물(여기서, R^4 는 예를 들어, $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CC}-$ 임)와 반응시켜, 화학식(I)의 화합물 내로 대안적으로 포함시킬 수 있음을 당업자는 또한 인지할 것이다. 예를 들어,
- [0365] (a) 적절하게 치환된 화학식(IV)의 화합물(여기서, R^4 는 $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CC}-$ 임)을 DCM, 물/메탄올 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; mCPBA, 과산화황산 칼륨, 과산화수소 등과 같은 적절하게 선택된 산화제와 반응시켜, 대응하는 화학식(IV)의 화합물(여기서, R^4 는 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CC}-$ 임)을 얻을 수 있거나,
- [0366] (b) 적절하게 치환된 화학식(IV)의 화합물(여기서, R^4 는 $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CC}-$ 임)을 Pd/C 등과 같은 적절하게 선택된 촉매의 존재하에; 수소와 같은 적절하게 선택된 환원제와 반응시켜, 대응하는 화학식(IV)의 화합물(여기서, R^4 는 $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 임)을 얻을 수 있고; 이어서, 이 화합물을 DCM, 물/메탄올 등과 같은 적절하게 선택된 용매 중에서; mCPBA, 과산화황산 칼륨, 과산화수소 등과 같은 적절하게 선택된 산화제와 반응시켜, 대응하는 화학식(IV)의 화합물(여기서, R^4 는 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 임)을 얻을 수 있다.
- [0367] 상기 기재된 변형을 화학식(IV)의 화합물(여기서, R^5 는 요오도임)에 대안적으로 적용하여, 대응하는 화학식(V)의 화합물(여기서, R^5 는 기재된 바와 같이 작용화됨)을 얻을 수 있음을 당업자는 또한 인지할 것이다
- [0368] 약제학적 조성물
- [0369] 본 발명은 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 하나 이상의 화학식(I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 추가로 포함한다. 활성 성분으로서 본 명세서에 개시된 본 발명의 화합물을 하나 이상 포함하는 약제학적 조성물을 통상의 약제학적 배합 기술에 따라, 화합물 또는 화합물들을 약제학적 담체와 친밀하게 혼합함으로써 제조할 수 있다. 담체는 원하는 투여 경로(예를 들어, 경구, 비경구)에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수

있다. 따라서, 현탁액, 엘릭시르 및 액체와 같은 액체 경구 제제의 경우, 적절한 담체와 첨가제에는 물, 글리콜, 오일, 알코올, 착향제, 방부제, 안정화제, 착색제 등이 포함되며; 분말, 캡슐 및 정제와 같은 고형 경구 제제의 경우, 적절한 담체 및 첨가제에는 전분, 당, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등을 포함한다. 고형 경구 제제는 또한 주요 흡수 부위를 조절하기 위해 당과 같은 물질로 코팅되거나 장용 코팅될 수 있다. 비경구 투여에 있어서, 담체는 보통 멸균수로 이루어질 것이며, 용해성 또는 보존성을 증가시키기 위하여 다른 성분들이 첨가될 수 있다. 주사가 가능한 현탁액 또는 액체는 또한 적절한 첨가제와 함께 수성 담체를 이용하여 제조될 수 있다.

[0370]

본 발명의 약제학적 조성물을 제조하기 위한 활성 성분으로서의 하나 이상의 본 발명의 화합물은 통상적인 약제학적 배합 기술에 따라, 약제학적 담체와 친밀하게 혼합되며, 여기서, 담체는 예를 들어, 경구 또는 비경구 투여, 예를 들어, 근육내 투여를 위해 요구되는 제제 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 투여 형태의 조성물의 제조에서, 일반적인 약제학적 매질 중 하나를 이용할 수 있다. 따라서 예를 들어, 현탁액, 엘릭시르 및 액체와 같은 액체 경구 제제의 경우, 적절한 담체와 첨가제에는 물, 글리콜, 오일, 알코올, 착향제, 방부제, 착색제 등이 포함되며; 분말, 캡슐, 캡슐릿(caplet), 젤캡 및 정제와 같은 고형 경구 제제의 경우, 적절한 담체 및 첨가제에는 전분, 당, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등이 포함된다. 정제 및 캡슐은 그들의 투여 용이성으로 인해 가장 유익한 경구 투여 단위 형태를 대표하며, 이 경우에 고체 약제학적 담체가 명백히 이용된다. 필요에 따라, 정제는 표준 기술에 의해 당 코팅되거나 장용 코팅될 수 있다. 비경구에 있어서, 담체는 보통 예를 들어, 용해도를 돕기 위한 목적으로 또는 보존을 위하여 포함될 수 있는 다른 성분들을 통해 멸균수를 포함할 것이다. 주사가 가능한 현탁액도 제조될 수 있으며, 이 경우 적절한 액체 담체, 현탁액 등이 이용될 수 있다. 본 명세서에서 약제학적 조성물은 예를 들어, 정제, 캡슐, 분말, 주사제, 티스푼(teaspoonful) 등의 투여 단위 당, 상기에 개시한 효과적인 용량을 전달하는 데 필요한 활성 성분의 양을 함유할 것이다. 본 명세서에 약제학적 조성물은 예를 들어, 정제, 캡슐, 분말, 주사제, 좌약, 티스푼 등의 단위 투여 단위 당 약 0.01 mg 내지 약 1000 mg 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위를 함유할 것이고, 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 300 mg/kg/일 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위, 바람직하게는 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 100 mg/kg/일 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위, 바람직하게는 약 0.5 mg/kg/일 내지 약 50 mg/kg/일, 바람직하게는 약 1.0 mg/kg/일 내지 약 25 mg/kg/일 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위의 용량으로 주어질 수 있다. 그러나, 투여량은 환자의 필요, 치료될 상태의 중증도 및 이용되는 화합물에 따라 변할 수 있다. 연일 투여 또는 주기 후 투여(post-periodic dosing) 중 어느 하나의 사용이 이용될 수 있다.

[0371]

바람직하게는 이들 조성물은 경구, 비경구, 비강내, 설하 또는 직장 투여를 위하여, 또는 흡입 또는 통기에 의한 투여를 위해, 정제, 알약, 캡슐, 분말, 과립, 멸균 비경구용 용액 또는 현탁액, 계량된 에어로졸 또는 액체 스프레이, 점적제, 앰플, 자기주사 장치 또는 좌약과 같은 단위 제형으로 되어있다. 대안적으로, 조성물은 1주일에 1회 또는 1달에 1회 투여에 적합한 형태로 제시될 수 있으며; 예를 들어, 테카노에이트 염과 같은 활성 화합물의 불용성 염은 근육내 주사용 데포 제제(depot preparation)를 제공하기 위하여 사용될 수 있다. 정제와 같은 고형 조성물을 제조하기 위해서, 주요 활성 성분은 약제학적 담체, 예를 들어, 통상적인 타정 성분, 예를 들어, 옥수수 전분, 락토스, 수크로스, 소르비톨, 활석, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 이인산칼슘 또는 검, 및 기타 약제학적 희석제, 예를 들어, 물과 혼합되어, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 균질 혼합물을 함유하는 고형 예비제형(preformulation) 조성물을 형성한다. 이들 예비제형 조성물을 균질하다고 할 경우, 그것은 활성 성분이 균일하게 조성물 전체에 걸쳐 분산되어 조성물이 정제, 알약 및 캡슐과 같은 동등하게 효과적인 투여 형태로 쉽게 세분될 수 있게 됨을 의미한다. 이어서, 이러한 고형 예비제형 조성물은 본 발명의 활성 성분 약 0.01 mg 내지 약 1,000 mg, 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위를 함유하는 상기 기재된 유형의 단위 제형으로 세분된다. 신규 조성물의 정제 또는 알약은 코팅되거나 달리 배합되어 장기간 작용의 이점을 주는 투여 형태를 제공할 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 알약은 내부 투여 및 외부 투여 성분을 포함할 수 있고, 후자는 전자에 대한 엔벨로프(envelope) 형태로 되어있다. 두 성분은 장용층에 의해 분리될 수 있고, 이것에 의해 위장 속에서의 분해에 견디서 내부 성분이 십이지장으로 온전하게 통과하거나 방출이 지연될 수 있는 역할을 한다. 이러한 장용 층 또는 코팅에 다양한 재료가 사용될 수 있으며, 이러한 물질로는 셀락, 세틸 알코올 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 재료와 함께 많은 중합체성 산을 포함한다.

[0372]

본 발명의 신규 조성물을 경구로 또는 주사에 의해 투여하기 위해 혼입될 수 있는 액체 형태는 수용액, 적절히 착향된 시럽, 수성 또는 오일 현탁액, 및 면실유, 참기름, 코코넛유, 또는 땅콩유와 같은 식용유 및 엘릭시르 및 유사한 약제학적 비히클을 가진 착향된 에멀전을 포함한다. 수성 현탁액에 적절한 분산제 또는 현탁제는 합성 및 천연 검, 예를 들어, 트래거캔스, 아카시아, 알지네이트, 텍스트란, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸

셀룰로오스, 폴리비닐-피롤리돈 또는 젤라틴을 포함한다.

- [0373] 본 명세서에 기재된 바와 같은 장애를 치료하는 방법(들)은 또한 본 명세서에서 정의된 화합물 중 어느 하나와 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 사용하여 수행될 수 있다. 약제학적 조성물은 약 0.01 mg 내지 약 1000 mg 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위의 화합물; 바람직하게는 약 1.0 mg 내지 약 500 mg 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위의 화합물을 함유할 있고, 선택된 투여 방식에 적합한 임의의 형태로 구성될 수 있다. 담체는 결합제, 현탁제, 윤활제, 착향제, 감미제, 방부제, 염료 및 코팅을 포함하지만 이에 한정되지 않는 필요한 불활성 약제학적 부형제를 포함한다. 경구 투여에 적절한 조성물은 알약, 정제, 캡슐, 캡슐(각각이 즉시 방출형, 정시 방출형 및 서방형 제형을 포함함), 입제, 및 분말과 같은 고체 형태 및 용액, 시럽, 엘릭시르, 에멀전 및 현탁액과 같은 액체 형태를 포함한다. 비경구 투여에 유용한 형태는 멸균 용액, 에멀전 및 현탁액을 포함한다.
- [0374] 유리하게는, 본 발명의 화합물은 1일 1회 용량으로 투여될 수 있거나, 총 1일 투여량은 1일 2회, 3회 또는 4회의 분할 용량으로 투여될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 화합물은 당업자에게 잘 알려진 적절한 비강내 비히클의 국소적 이용을 통한 비강내 제형으로 또는 경피용 피부 패치를 통해 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여하기 위하여, 투여량 투여는 물론 투여 요법에 걸쳐 간헐적이기 보다는 연속적일 것이다.
- [0375] 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태의 경구 투여에 있어서, 활성 약물 성분은 경구용의 비독성인 약제학적으로 허용가능한 불활성 담체, 예를 들어, 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합될 수 있다. 더욱이, 원하거나 필요할 경우, 적절한 결합제; 윤활제, 봉해제 및 착색제는 또한 혼합물 내에 혼입될 수 있다. 적절한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당, 예를 들어, 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예를 들어, 아카시아, 트레거캔스 또는 올레산나트륨, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨 등을 제한 없이 포함한다. 봉해제는 전분, 메틸 셀룰로오스, 한천, 벤토나이트, 잔탄 검 등을 제한 없이 포함한다.
- [0376] 액체 형태는 적절하게 착향된 현탁제 또는 분산제, 예를 들어, 합성 및 천연 검, 예를 들어, 트레거캔스, 아카시아, 메틸-셀룰로오스 등에 있다. 비경구 투여에 있어서, 멸균 현탁액 및 용액이 요구된다. 일반적으로 적절한 방부제를 함유하는 등장성 제제는 정맥내 투여가 필요할 때 이용된다.
- [0377] 본 발명의 약제학적 조성물을 제조하기 위하여, 활성 성분으로서의 화학식(I)의 화합물을 통상적인 약제 배합 기술에 따라 약제학적 담체와 친밀하게 혼합하는데, 상기 담체는 투여에 요구되는 제제의 형태(예를 들어 경구 또는 비경구)에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용가능한 담체가 당업계에 잘 알려져 있다. 이들 약제학적으로 허용가능한 담체의 일부에 대한 설명은 미국 약학회(American Pharmaceutical Association) 및 영국 약사회(Pharmaceutical Society of Great Britain)에 의해 공개된 문헌[The Handbook of Pharmaceutical Excipients]에서 찾아볼 수 있다.
- [0378] 약제학적 조성물을 제형화하는 방법은 마셀 데커 인코퍼레이티드(Marcel Dekker, Inc.)에서 간행된 문헌 [Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3, Lieberman 등에 의해 편집]; 문헌 [Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2, Avis 등에 의해 편집]; 및 문헌 [Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2, Lieberman 등에 의해 편집]과 같은 많은 간행물에 기재되어 있다.
- [0379] 본 발명의 화합물은 본 명세서에서 개시된 장애의 치료가 필요할 때마다 임의의 전술한 조성물로 그리고 당업계에 확립된 투여 요법에 따라 투여될 수 있다.
- [0380] 생성물의 일일 투여량은 하루에 성인 1인당 약 0.01 mg 내지 약 1,000 mg의 넓은 범위 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위에 걸쳐 변할 수 있다. 경구 투여에 있어서, 조성물은 치료될 환자에 대한 투여량의 증상에 따른 조정을 위하여 바람직하게는 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250 및 500 밀리그램의 활성 성분을 함유하는 정제 형태로 제공된다. 약물의 유효량은 보통 일일 체중 1 kg 당 약 0.01 mg 내지 약 300 mg 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위의 투여 수준으로 공급된다. 바람직하게는, 상기 범위는 일일 체중 1 kg 당 약 0.1 내지 약 100.0 mg/kg 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위이다. 더 바람직하게는, 일일 체중 1 kg 당 약 0.5 내지 약 50.0 mg/kg 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위이다. 더 바람직하게는, 일일 체중 1 kg 당 약 1.0 내지 약 25.0 mg/kg 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위이다. 화합물은 1일 1 내지 4회의 요법으로 투여될 수 있다.
- [0381] 투여될 최적 투여량은 당업자가 쉽게 결정할 수 있으며, 사용되는 구체적인 화합물, 투여 양식, 제제의 강도,

투여 양식, 및 질환 상태의 진행에 따라 변할 것이다. 또한, 환자 연령, 체중, 식이 및 투여 시간을 포함하는 치료될 특정 환자와 관련된 인자로 인해 투여량의 조정이 필요할 것이다.

[0382] 당업자는 적절한 알려진 그리고 일반적으로 용인되는 세포 및/또는 동물 모델을 이용한 생체 내 실험 및 시험관 내 실험에 의해 주어진 장애를 치료하거나 예방하는 시험 화합물의 능력을 예측함을 인지할 것이다.

[0383] 당업자는 추가로 건강한 환자 및/또는 주어진 장애를 앓고 있는 환자에서, 첫 임상 적용(first-in-human), 투여량 범위 및 효능 시험을 포함하는 인간 임상 시험이 임상 및 의학 분야에서 잘 알려진 방법에 따라 완료될 수 있음을 인지할 것이다.

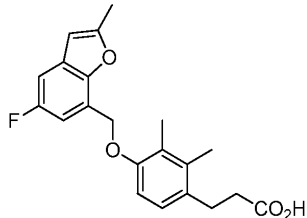
[0384] 합성예

[0385] 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위해 개시되며, 이하에 나오는 청구범위에 개시된 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않으며, 상기와 같이 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0386] 하기의 실시예에서, 일부 합성 생성물은 잔류물로서 분리된 것으로 열거된다. 당업자는 용어 "잔류물"이 생성물이 분리되는 물리적 상태를 제한하지 않으며, 예를 들어, 고체, 오일, 폼(foam), 겔, 시럽 등을 포함할 수 있음을 이해할 것이다.

[0387] 실시예 1

[0388] 3-{4-[(5-플루오로-2-메틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산



[0389] a) 메틸 5-플루오로-2-메틸벤조푸란-7-카르복실레이트

[0390] 메틸 3-브로모-5-플루오로-2-하이드록시벤조에이트 (6 g, 24.09 mmol, 실시예 5 단계(b)와 같이 제조됨), PdCl₂(PPh₃)₂ (1.68 g, 2.39 mmol), CuI (456 mg, 2.39 mmol), N,N-다이메틸포름아미드 (24 mL) 및 트라이에틸아민(4.85 g, 47.93 mmol)의 혼합물에 -40°C에서, 30분 동안, 프로프-1-인 (1.9 g, 47.42 mmol)을 도입하여, 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 그리고 하룻밤 동안 75°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 아세트산에틸(100 mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 물로 세정하였다(3×25 mL). 얻어진 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (5/95)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 백색 고체로서의 메틸 5-플루오로-2-메틸-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

[0392] b) (5-플루오로-2-메틸벤조푸란-7-일)메탄올

[0393] 테트라하이드로푸란 (70 mL) 중의 메틸 5-플루오로-2-메틸-1-벤조푸란-7-카르복실레이트 (2 g, 9.61 mmol)의 용액에 LAH (548 mg, 14.44 mmol)를 0°C에서 조금씩 첨가하였다. 얻어진 용액을 30분 동안 0°C에서 수/빙욕에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 Na₂SO₄ · 10H₂O (3 g)를 첨가하여 켄칭(quenched)하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (40/60)를 사용하여, 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 (5-플루오로-2-메틸벤조푸란-7-일)메탄올을 얻었다.

[0394] c) (5-플루오로-2-메틸벤조푸란-7-일)메틸 메탄설포네이트

[0395] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, (5-플루오로-2-메틸-1-벤조푸란-7-일)메탄올 (2.8 g, 15.54 mmol), 다이클로로메탄 (50 mL) 및 트라이에틸아민 (4.72 g, 46.64 mmol)을 주입하였다. 이어서, 얻어진 혼합물에 MsCl (4.47 g)을 교반하면서 0°C에서, 적가하였다. 얻어진 용액을 3시간 동안 0°C에서, 수/빙욕에서 교반하였다. 얻어진 용액을 DCM (100 mL)으로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 물로 세정하였다(3×30 mL). 얻어진 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (10/90)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 무색 오일로서의 (5-플루오로-2-메틸-1-벤조푸란-7-일)메틸 메탄설포네이트를 얻었다.

[0396] d) 에틸 3-(4-((5-플루오로-2-메틸벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트

[0397] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 3-(4-하이드록시-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 (2.15 g, 9.67 mmol) (미국 특허 출원 공개 제20110313003호에 기재된 바와 같이 제조됨, 2011년 12월 22일), N,N-다이메틸포름아미드 (15 mL), 탄산 칼륨 (4.01 g, 29.01 mmol) 및 (5-플루오로-2-메틸-1-벤조푸란-7-일)메틸 메탄설포네이트 (2.5 g, 9.68 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 얻어진 용액을 물로 희석하였다(15 mL). 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×20 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (5/95)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 백색 고체로서의 에틸 3-[4-[(5-플루오로-2-메틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로파노에이트를 얻었다.

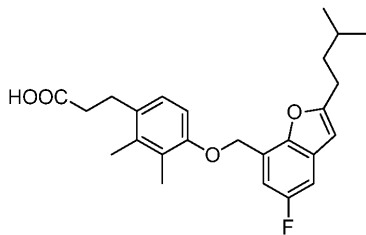
[0398] e) 3-{4-[(5-플루오로-2-메틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산

[0399] 150-mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 3-[4-[(5-플루오로-2-메틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로파노에이트 (3.5 g, 9.10 mmol), 테트라하이드로푸란 (50 mL), 물 (50 mL) 및 LiOH (1.1 g, 45.93 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 용액의 pH를 1N HCl로 4 내지 5로 조절하였다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. 얻어진 고체를 오븐에서 감압 하에 건조시켜, 백색 고체로서의 3-[4-[(5-플루오로-2-메틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로판산을 얻었다.

[0400] ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ : 7.06-7.13 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.97 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₁H₂₁FO₄에 대한 계산치, 355.1 (M-H), 실측치 355.1.

[0401] **실시예 2**

[0402] **3-(4-[(5-플루오로-2-(3-메틸부틸)-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산**



[0403] .

[0404] a) 메틸 5-플루오로-2-아이소펜틸벤조푸란-7-카르복실레이트

[0405] 50-mL 밀폐관에, 메틸 3-브로모-5-플루오로-2-하이드록시벤조에이트 (1 g, 4.02 mmol, 실시예 5 단계(b)와 같이 제조됨), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (282 mg, 0.40 mmol), CuI (76 mg, 0.40 mmol), N,N-다이메틸포름아미드 (8 mL), TEA (814 mg, 8.04 mmol) 및 5-메틸헥스-1-인 (758 mg, 7.88 mmol)을 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 75 °C에서 교반하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (30 mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 포화 염수 (3×30 mL)로 세정하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1/30)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 메틸 5-플루오로-2-(3-메틸부틸)-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

[0406] b) (5-플루오로-2-아이소펜틸벤조푸란-7-일)메탄올

[0407] 테트라하이드로푸란 (10 mL) 중의 메틸 5-플루오로-2-(3-메틸부틸)-1-벤조푸란-7-카르복실레이트 (300 mg, 1.14 mmol)의 용액에 LAH (129 mg, 3.40 mmol)를 여러 배치로 0°C에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 1시간 동안 15°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 황산나트륨·10H₂O (2 g)을 첨가하여, 켄칭하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:30 내지 1:10)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 [5-플루오로-2-(3-메틸부틸)-1-벤조푸란-7-일]메탄올 200 mg (67%)을 얻었다.

[0408] c) 에틸 3-(4-((5-플루오로-2-아이소펜틸벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트

[0409] 질소의 불활성 분위기로 퍼징하여 유지된 50-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, [5-플루오로-2-(3-메틸부틸)-1-벤조푸란-7-일]메탄올 (50 mg, 0.19 mmol, 90%), 에틸 3-(4-하이드록시-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 (70 mg, 0.31 mmol) (미국 특허 출원 제20110313003호에 기재된 바와 같이 제조됨, 2011년 12월 22일), PPh₃ (83 mg, 0.32 mmol), 테트라하이드로푸란 (3 mL) 및 DEAD (55 mg, 0.32 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 3시간 동안 30°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 PE/EtOAc (40/1)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 에틸 3-(4-[[5-플루오로-2-(3-메틸부틸)-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트를 얻었다.

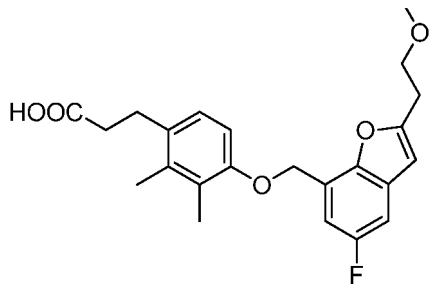
[0410] d) 3-(4-([5-플루오로-2-(3-메틸부틸)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산

[0411] 테트라하이드로푸란 (3 mL) 중의 에틸 3-(4-[[5-플루오로-2-(3-메틸부틸)-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 (60 mg, 0.14 mmol)의 용액에 수증의 (3 mL) LiOH (60 mg, 2.51 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 30°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 용액의 pH값을 염화수소 (2 N)를 사용하여 pH 5로 조절하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸의 아세트산에틸 (2×5 mL)로 추출하고, 유기층을 합해, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 RP-C18-HPLC로 정제하여, 백색 고체로서의 3-(4-[[5-플루오로-2-(3-메틸부틸)-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산을 얻었다.

[0412] ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.05-7.11(m, 2H), 6.98(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.8(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.37(s, 1H), 5.30(s, 2H), 2.95(t, J=8.4 Hz, 2H), 2.77(d, J=7.5 Hz, 1H), 2.60 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.25(s, 7H), 1.60-1.68(m, 3H), 0.96(d, J=6.0 Hz, 6H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₅H₂₉FO₄에 대한 계산치, 413 (M+H), 실측치 413.

[0413] **실시예 3**

[0414] 3-(4-([5-플루오로-2-(2-메톡시에틸)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산



[0415]

[0416] a) 메틸 5-플루오로-2-(2-하이드록시에틸)벤조푸란-7-카르복실레이트

[0417] 질소의 불활성 분위기로 퍼징하여 유지된 30-mL 밀폐관에, 메틸 3-브로모-5-플루오로-2-하이드록시벤조에이트 (1.24 g, 4.98 mmol, 실시예 5, 단계(b)에 기재된 바와 같이 제조됨), 부트-3-인-1-올 (700 mg, 9.99 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (350 mg, 0.50 mmol), CuI (95 mg, 0.50 mmol), 트라이에틸아민 (1.01 g, 9.98 mmol) 및 N,N-다이메틸포름아미드 (5 mL)를 주입하였다. 얻어진 용액을 21시간 동안 75°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물의 첨가에 의해 쉐킷하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×10 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (21/79)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수집한 분획을 합해, 진공 하에 농축시켜, 황색 고체로서의 메틸 5-플루오로-2-(2-하이드록시에틸)-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₁₂H₁₁FO₄에 대한 계산치, 239 (M+H), 실측치 239.

[0418] b) 메틸 5-플루오로-2-(2-메톡시에틸)벤조푸란-7-카르복실레이트

[0419] 50-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 5-플루오로-2-(2-하이드록시에틸)-1-벤조푸란-7-카르복실레이트 (500 mg, 2.10 mmol), N,N-다이메틸포름아미드 (10 mL), 수소화나트륨 (150 mg, 3.75 mmol, 60%) 및 요오도메탄 (540 mg, 3.80 mmol)을 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 30°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물의 첨가에 의해 쉐킷하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×5 mL)로 추출하여, 유기층을 합했다. 얻어진 혼합물을 염화나트륨 (aq)으로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 얻어진 잔류물을

아세트산에틸/석유 에테르 (10/90)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 얻어진 용액을 활성탄을 첨가하여 탈색하여, 무색 오일로서의 메틸 5-플루오로-2-(2-메톡시에틸)-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₁₃H₁₃FO₄에 대한 계산치, 253 (M+H), 실측치 253.

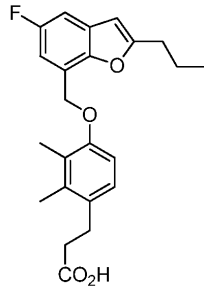
[0420] c) 3-(4-([5-플루오로-2-(2-메톡시에틸)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산

[0421] 실시예 2에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 메틸 5-플루오로-2-(2-메톡시에틸)벤조푸란-7-카르복실레이트와 에틸 3-(4-하이드록시-2,3-다이메틸페닐)프로판노에이트를 반응시켜 표제 화합물을 제조하였다.

[0422] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.14-7.07(m, 2H), 6.98(d, J=8.1 Hz, 1H), 6.80(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.48(s, 1H), 5.30(s, 2H), 3.75(t, J=6.6 Hz, 2H), 3.39(s, 3H), 3.05(t, J=6.6 Hz, 2H), 2.95(t, J=6.6 Hz, 2H), 2.61(t, J=8.1 Hz, 2H), 2.25(s, 6H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₃H₂₃FO₅에 대한 계산치, 423.2 (M+Na), 실측치 423.2.

[0423] **실시예 4**

[0424] 3-{4-[(5-플루오로-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산



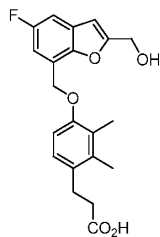
[0425]

[0426] 실시예 2에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 단계(a)에서 5-메틸헥스-1-인 대신에 펜트-1-인을 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다.

[0427] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.06 - 7.12 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.95 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.57 - 2.63 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.17 - 1.84 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₃H₂₃FO₄에 대한 계산치, 407.2 (M+Na), 실측치 407.1.

[0428] **실시예 5**

[0429] 3-(4-([5-플루오로-2-(하이드록시메틸)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산



[0430]

[0431] a) 메틸 5-플루오로-2-하이드록시벤조에이트

[0432] 1-L 둥근 바닥 플라스크에, 5-플루오로-2-하이드록시벤조산 (20 g, 128.11 mmol), 메탄올 (250 mL) 및 황산 (20 mL)을 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 80°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (300 mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 중탄산 나트륨 (3×100 mL)으로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (95:5)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 백색 고체로서의 메틸 5-플루오로-2-하이드록시벤조에이트를 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₈H₇FO₃에 대한 계산치, 172 (M+H), 실측치 172.

- [0433] b) 메틸 3-브로모-5-플루오로-2-하이드록시벤조에이트
- [0434] 메탄올 (400 mL) 중의 메틸 5-플루오로-2-하이드록시벤조에이트 (14 g, 82.29 mmol)의 용액에 메탄올 (200 mL) 중의 Br₂ (14.5 g, 90.73 mmol, 1.13 당량)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 15°C에서 교반하였다. 얻어진 용액을 농축시켜, PE/EtOAc (95:5)를 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체로서의 메틸 3-브로모-5-플루오로-2-하이드록시벤조에이트를 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₈H₆BrFO₃에 대한 계산치, 249 (M+H), 실측치 249.
- [0435] c) 메틸 5-플루오로-2-(((트라이메틸실릴)옥시)메틸)벤조푸란-7-카르복실레이트
- [0436] N,N-다이메틸포름아미드 (7.5 mL) 중의 메틸 3-브로모-5-플루오로-2-하이드록시벤조에이트 (1.86 g, 7.47 mmol), 트라이메틸(프로프-2-인-1-일옥시)실란 (1.92 g, 14.97 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (52.5 mg, 0.07 mmol), TEA (1.515 g, 14.97 mmol) 및 CuI (142.5 mg, 0.75 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 25°C에서, 이어서, 21시간 동안 75°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물 (7.5 mL)로 희석하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×15 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (20:1 내지 3:1)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 담황색 오일로서의 메틸 5-플루오로-2-[[[(트라이메틸실릴)옥시]메틸]-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₁₄H₁₄FO₄Si에 대한 계산치, 297 (M+H), 실측치 297.
- [0437] d) 메틸 5-플루오로-2-(하이드록시메틸)벤조푸란-7-카르복실레이트
- [0438] 테트라하이드로푸란 (60 mL) 중의 메틸 5-메틸-2-[[[(트라이메틸실릴)옥시]메틸]-1-벤조푸란-7-카르복실레이트 (2.96 g, 5.06 mmol, 50%)의 용액에 TBAF (5.24 g, 20.04 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 30분 동안 25°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 혼합물을 물로 세정하였다(1×100 mL). 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×100 mL)로 추출하여, 유기층을 합했다. 얻어진 혼합물을 염수 (2×50 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켜, 농축하였다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (20:1 내지 2:1)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 담황색 오일로서의 메틸 2-(하이드록시메틸)-5-메틸-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₁₁H₉FO₄에 대한 계산치, 225 (M+H), 실측치 225.
- [0439] e) 메틸 2-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-5-플루오로벤조푸란-7-카르복실레이트
- [0440] 5-플루오로-2-(하이드록시메틸)-1-벤조푸란-7-카르복실레이트 (800 mg, 3.57 mmol), TBDMSCl (566.2 mg, 3.75 mmol), 다이클로로메탄 (20 mL) 및 이미다졸 (243 mg, 3.57 mmol)의 혼합물을 하룻밤 동안 20°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 세정하였다 (1×5 mL). 얻어진 용액을 DCM (3×30 mL)으로 추출하여, 유기층을 합해, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (200:1 내지 10:1)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 담황색 오일로서의 메틸 2-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-플루오로-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₁₇H₂₃FO₄Si에 대한 계산치, 339 (M+H), 실측치 339.
- [0441] f) (2-(((Tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-5-플루오로벤조푸란-7-일)메탄올
- [0442] 테트라하이드로푸란 (40 mL) 중의 메틸 2-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-플루오로-1-벤조푸란-7-카르복실레이트 (700 mg, 2.07 mmol)의 용액에 LiAlH₄ (236.1 mg, 6.22 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 5분 동안 20°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 Na₂SO₄·10H₂O (500 mg)의 첨가에 의해 쉐킷하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 여과액을 아세트산에틸/석유 에테르 (200:1 내지 5:1)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 담황색 오일로서의 (2-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메탄올을 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₁₆H₂₃FO₃Si에 대한 계산치, 311 (M+H), 실측치 311.
- [0443] g) 에틸 3-(4-((2-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트
- [0444] 테트라하이드로푸란 (2 mL) 중의 (2-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메탄올 (124 mg, 0.40 mmol)의 용액에 에틸 3-(4-하이드록시-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 (107 mg, 0.48 mmol),

DEAD (84 mg, 0.48 mmol) 및 PPh₃ (126 mg, 0.48 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 30°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (200:1 내지 50:1)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 무색 오일로서의 에틸 3-[4-[(2-[[tert-부틸다이메틸실릴]옥시]메틸]-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로파노에이트를 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₉H₃₉FO₅Si에 대한 계산치, 515 (M+H), 실측치 515.

[0445] h) 에틸 3-(4-((5-플루오로-2-(하이드록시메틸)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트

[0446] 테트라하이드로푸란 (5 mL) 중의 에틸 3-[4-[(2-[[tert-부틸다이메틸실릴]옥시]메틸]-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로파노에이트 (100 mg, 0.19 mmol)의 용액에 TBAF (105 mg, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 1시간 동안 20°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 세정하였다 (1×5 mL). 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (20:1 내지 4:1)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 백색 고체로서의 에틸 3-(4-[[5-플루오로-2-(하이드록시메틸)-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트를 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₃H₂₅FO₅에 대한 계산치, 401 (M+H), 실측치 401.

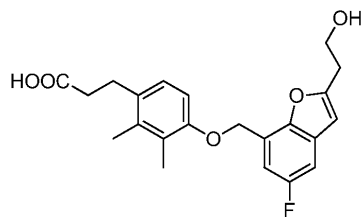
[0447] i) 3-(4-((5-플루오로-2-(하이드록시메틸)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산

[0448] 테트라하이드로푸란 (5 mL) 중의 에틸 3-(4-[[5-플루오로-2-(하이드록시메틸)-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 (90 mg, 0.22 mmol)의 용액에 수중의 (5 mL) LiOH 용액을 (90 mg, 3.76 mmol) 첨가하였다. 얻어진 용액을 14시간 동안 20°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 용액의 pH를 염화수소 (2 mol/L)를 사용하여, pH 6으로 조절하였다. 상기 고체를 여과에 의해 수집하여, 백색 고체로서의 3-(4-[[5-플루오로-2-(하이드록시메틸)-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산을 얻었다.

[0449] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.38 - 7.41 (dd, J₁=2.7 Hz, J₂=2.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (dd, J₁=2.4 Hz, J₂=2.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 2.73 - 2.80 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₁H₂₁FO₅에 대한 계산치, 395.1 (M+Na), 실측치 395.1.

[0450] **실시예 6**

[0451] **3-(4-[[5-플루오로-2-(2-하이드록시에틸)-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산**



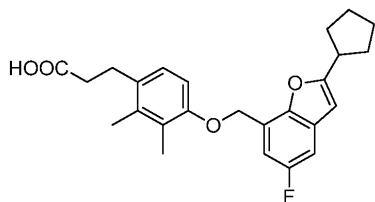
[0452] .

[0453] 실시예 5에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 단계(e)에서, 메틸 5-플루오로-2-(하이드록시메틸)-1-벤조푸란-7-카르복실레이트 대신에 메틸 5-플루오로-2-(2-하이드록시에틸)벤조푸란-7-카르복실레이트 (실시예 3, 단계(a)에 기재된 바와 같이 제조됨)를 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다.

[0454] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.18-7.13 (m, 2H), 7.01 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.340 (s, 2H), 4.04 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.09 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.98 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.64 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₂H₂₃FO₅에 대한 계산치, 409 (M+Na), 실측치 409.

[0455] **실시예 7**

[0456] **3-(4-[(2-사이클로펜틸-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산**



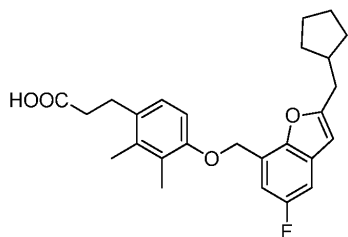
[0457]

[0458] 실시예 2에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 단계(a)에서, 5-메틸헥스-1-인 대신에 에틸닐사이클로펜탄을 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다.

[0459] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.06-7.11 (m, 2H), 6.98 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.16-3.24 (m, 1H), 2.95 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.99-2.11 (m, 2H), 1.69-1.80 (m, 9H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FO}_4$ 에 대한 계산치, 433.2 (M+Na), 실측치 433.0.

[0460] **실시예 8**

[0461] **3-(4-[(2-사이클로펜틸메틸)-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산**



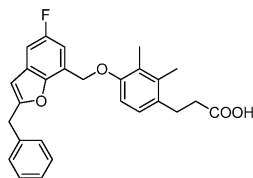
[0462]

[0463] 실시예 2에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 단계(a)에서, 5-메틸헥스-1-인 대신에 프로프-2-인-1-일사이클로펜탄을 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다.

[0464] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.06-7.11 (m, 2H), 6.97 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.95 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.75 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.60 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.25-2.34 (m, 7H), 1.79-1.86 (m, 2H), 1.54-1.68 (m, 4H), 1.25-1.31 (m, 2H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FO}_4$ 에 대한 계산치, 447 (M+Na), 실측치 447.

[0465] **실시예 9**

[0466] **3-(4-[(2-벤질-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산**



[0467]

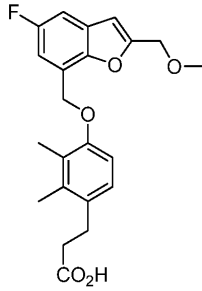
[0468] 실시예 2에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 단계(a)에서 5-메틸헥스-1-인 대신에 프로프-2-인-1-일벤젠을 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다.

[0469] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.25-7.36 (m, 5H), 7.04-7.13 (m, 2H), 6.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.94 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.23 (d, $J=3.3$ Hz, 6H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FO}_4$ 에 대한 계산치, 431 (M-H), 실측치 431.

[0470] **실시예 10**

[0471]

3-(4-([5-플루오로-2-(메톡시메틸)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산



[0472]

[0473]

실시예 2에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 단계(a)에서, 5-메틸헥스-1-인 대신에 메톡시에탄올을 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다.

[0474]

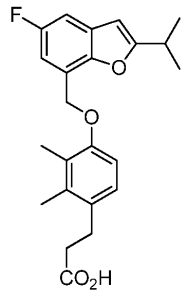
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.42 - 7.45 (m, 1H), 7.23 - 7.27 (m, 1H), 6.86 - 6.95 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.72 - 2.80 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.38 - 2.43 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FO}_5$ 에 대한 계산치, 409 (M+Na), 실측치 409.

[0475]

실시예 11

[0476]

3-(4-([5-플루오로-2-(1-메틸에틸)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산



[0477]

[0478]

실시예 2에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 단계(a)에서, 5-메틸헥스-1-인 대신에 3-메틸부트-1-인을 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다.

[0479]

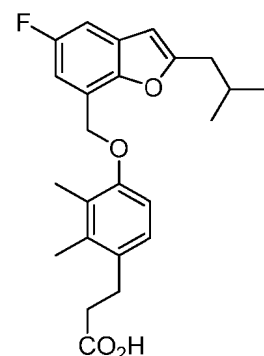
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.07 - 7.11 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.97 - 3.11 (m, 1H), 2.94 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FO}_4$ 에 대한 계산치, 407.2 (M+Na), 실측치 407.1.

[0480]

실시예 12

[0481]

3-(4-([5-플루오로-2-(2-메틸프로필)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산



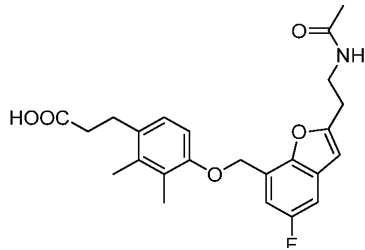
[0482]

[0483] 실시예 2에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 단계(a)에서, 5-메틸헥스-1-인 대신에 4-메틸펜트-1-인을 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다.

[0484] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.07 - 7.11 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.95 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.57 - 2.64 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.00 - 2.18 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₄H₂₇FO₄에 대한 계산치, 399 (M+Na), 실측치 399.

[0485] **실시예 13**

[0486] **3-[4-((2-[2-(아세틸아미노)에틸]-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐]프로판산**



[0487]

[0488] a) 에틸 3-(4-((5-플루오로-2-(2-((메틸설포닐)옥시)에틸)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판오에이트

[0489] 질소의 불활성 분위기로 퍼징하여 유지된 100-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 3-(4-[[5-플루오로-2-(2-하이드록시에틸)-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판오에이트 (1.3 g, 3.14 mmol, 실시예 6에 기재된 바와 같이 제조됨), 다이클로로메탄 (20 mL), 트라이에틸아민 (950 mg, 9.39 mmol) 및 MsCl (715 mg)를 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 20°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물의 첨가에 의해 켄칭하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×10 mL)로 추출하여, 유기층을 합했다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1/20)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수집한 분획을 합해, 진공 하에 농축시켜, 무색 오일로서의 1 에틸 3-[4-([5-플루오로-2-[2-(메탄설포닐옥시)에틸]-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐]프로판오에이트를 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₅H₂₉FO₇S에 대한 계산치, 493 (M+H), 실측치 493.

[0490] b) 에틸 3-(4-((2-(2-아지도에틸)-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판오에이트

[0491] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 3-[4-([5-플루오로-2-[2-(메탄설포닐옥시)에틸]-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐]프로판오에이트 (1 g, 2.03 mmol), N,N-다이메틸포름아미드 (15 mL) 및 NaN₃ (132 mg, 2.03 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 60°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물의 첨가에 의해 켄칭하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×10 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1/2)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수집한 분획을 합해, 진공 하에 농축시켜, 무색 오일로서의 에틸 3-(4-[[2-(2-아지도에틸)-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판오에이트를 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₄H₂₆FN₃O₄에 대한 계산치, 440 (M+H), 실측치 440.

[0492] c) 에틸 3-(4-((2-(2-아미노에틸)-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판오에이트

[0493] MeOH (15 mL) 중의 에틸 3-(4-[[2-(2-아지도에틸)-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐) 프로판오에이트 (700 mg, 1.59 mmol)의 용액에 탄소 상의 팔라듐(700 mg)과 수소를 첨가하여, 얻어진 용액을 하룻밤 동안 20°C에서 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켜, 무색 오일로서의 에틸 3-(4-[[2-(2-아미노에틸)-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판오에이트를 얻었다.

[0494] d) 에틸 3-(4-((2-(2-아세트아미도에틸)-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판오에이트

[0495] 8-mL 바이알에, 에틸 3-(4-[[2-(2-아미노에틸)-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판오에이트 (50 mg, 0.12 mmol), 다이클로로메탄 (2 mL), 트라이에틸아민 (36 mg, 0.36 mmol) 및 아세트일 클로라이드 (11 mg, 0.14 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 20°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진

공 하에 농축시켜, 황색 오일로서의 에틸 3-(4-[[2-(2-아세트아미도에틸)-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트를 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₆H₃₀FNO₅에 대한 계산치, 456 (M+H), 실측치 456.

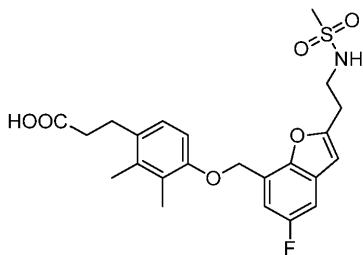
[0496] e) 3-[4-((2-[2-(아세틸아미노)에틸]-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐]프로판산

[0497] THF 1 mL 중의 에틸 3-(4-[[2-(2-아세트아미도에틸)-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 (40 mg, 0.09 mmol)의 용액에 수증의 (1 mL) LiOH 용액(40 mg, 1.67 mmol) 첨가하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 20°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (2×1 mL)로 추출하여, 수층을 합했다. 용액의 pH 값을 염화수소 (1 mol/L)를 사용하여, pH 2로 조절하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×2 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 RP-C18-HPLC에 의해 정제하여, 백색 고체로서의 3-(4-[[2-(2-아세트아미도에틸)-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산 1.9 mg (5%)을 얻었다.

[0498] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.06 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.36 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J=9.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.43-3.37 (m, 2H), 2.94 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.80 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.45-2.18 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.81 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₄H₂₆FNO₅에 대한 계산치, 428 (M+H), 실측치 428.

[0499] **실시예 14**

[0500] **3-(4-[(5-플루오로-2-{2-[(메틸설포닐)아미노]에틸}-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산**



[0501]

[0502] a) 에틸 3-(4-((5-플루오로-2-(2-(메틸설포닐아미도)에틸)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트

[0503] 8-mL 바이알에, 에틸 3-(4-[[2-(2-아미노에틸)-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 (50 mg, 0.12 mmol, 실시예 13의 단계(c)에 기재된 바와 같이 제조됨), 다이클로로메탄 (2 mL), 트라이에틸아민 (36 mg, 0.36 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드 (16 mg, 0.14 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 20°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켜, 황색 오일로서의 에틸 3-(4-[[5-플루오로-2-(2-메탄설포닐아미도에틸)-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트를 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₅H₃₀FNO₆S에 대한 계산치, 492 (M+H), 실측치 492.

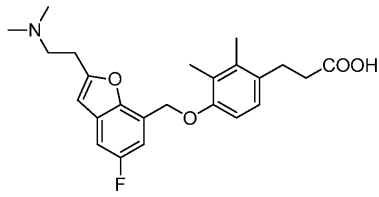
[0504] b) 3-(4-[(5-플루오로-2-{2-[(메틸설포닐)아미노]에틸}-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산

[0505] 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 표제 화합물을 제조하였다.

[0506] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.41-7.37 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.02 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.80 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.45-2.40 (m, 4H), 2.18-2.09 (m, 6H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₃H₂₆FNO₆S에 대한 계산치, 464 (M+H), 실측치 464.

[0507] **실시예 15**

[0508] **3-[4-((2-[2-(다이메틸아미노)에틸]-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐]프로판산**



[0509]

[0510] a) 에틸 3-(4-((2-[2-(다이메틸아미노)에틸]-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판오에이트

[0511]

8-mL 바이알에, 에틸 3-[4-([5-플루오로-2-[2-(메탄설포닐옥시)에틸]-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐]프로판오에이트 (100 mg, 0.20 mmol, 실시예 13에 기재된 바와 같이 제조됨), 다이메틸아민 (49 mg, 1.09 mmol), 탄산 칼륨 (84 mg, 0.61 mmol) 및 N,N-다이메틸포름아미드 (2 mL)를 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 40°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물의 첨가에 의해 켄칭하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×1 mL)로 추출하여, 유기층을 합했다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1/10)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수집한 분획을 합해, 진공 하에 농축시켜, 무색 오일로서의 에틸 3-[4-([2-[2-(다이메틸아미노)에틸]-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐]프로판오에이트를 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₆H₃₂FNO₄에 대한 계산치, 442 (M+H), 실측치 442.

[0512]

b) 3-[4-((2-[2-(다이메틸아미노)에틸]-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐]프로판산

[0513]

실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 표제 화합물을 제조하였다.

[0514]

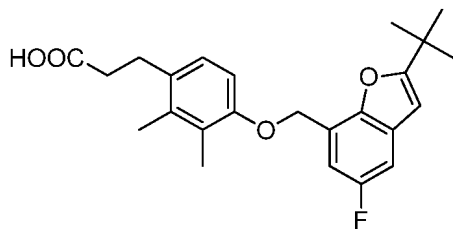
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ : 9.62 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.267-7.22 (m, 1H), 6.91 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.91-6.86 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.53-3.48 (m, 2H), 3.31-3.26 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.81 (t, J=8.1 Hz, 3H), 2.43 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.18-2.16 (m, 6H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₄H₂₈FNO₄에 대한 계산치, 414 (M+H), 실측치 464.

[0515]

실시예 16

[0516]

3-[4-[(2-tert-부틸-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로판산



[0517]

[0518]

실시예 2에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 단계(a)에서, 5-메틸헥스-1-인 대신에 3,3-다이메틸부트-1-인을 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다.

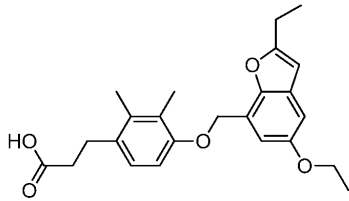
[0519]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.09-7.15 (m, 2H), 7.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.97 (t, J=7.5 Hz, 1H), 2.62 (t, J=7.5 Hz, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.39 (s, 9H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₄H₂₇FO₄에 대한 계산치, 399 (M+H), 실측치 399 및 416 (M+H30).

[0520]

실시예 17

[0521] 3-{4-[(5-에톡시-2-에틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산



[0522]

[0523] a) 메틸 3-브로모-5-에톡시-2-하이드록시벤조에이트

[0524] 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 5-에톡시-2-하이드록시벤조에이트 (5 g, 27.45 mmol), 메탄올 (100 mL) 및 Br₂ (4.83 g, 30.22 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (100 mL)로 희석하여, Na₂SO₃ (aq) (3×20 mL)로 세정하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:5)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 담황색 고체로서의 메틸 3-브로모-5-에톡시-2-하이드록시벤조에이트를 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₁₀H₁₁BrO₄에 대한 계산치, 275.0 (M+H), 실측치 275.0.

[0525] b) 메틸 5-에톡시-2-에틸벤조푸란-7-카르복실레이트

[0526] 실시예 2 단계(a)의 절차에 따라, 부트-1-인과 메틸 3-브로모-5-에톡시-2-하이드록시벤조에이트를 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[0527] c) (5-에톡시-2-에틸벤조푸란-7-일)메틸 메탄설포네이트

[0528] 실시예 1 단계(b)의 절차에 따라, LiAlH₄ 환원 및 메실화에 의해 메틸 3-브로모-5-에톡시-2-하이드록시벤조에이트를 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[0529] d) 에틸 3-(4-((5-에톡시-2-에틸벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트

[0530] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, (5-에톡시-2-에틸-1-벤조푸란-7-일)메틸 메탄설포네이트 (121 mg, 0.41 mmol), 탄산 칼륨 (168 mg, 1.22 mmol), N,N-다이메틸포름아미드 (10 mL) 및 에틸 3-(4-하이드록시-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 (90 mg, 0.40 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (100 mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×20 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켜, 무색 오일로서의 에틸 3-[4-[(5-에톡시-2-에틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로파노에이트를 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₆H₃₂O₅에 대한 계산치, 425 (M+H), 실측치 425.

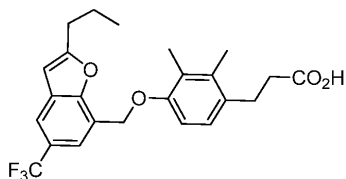
[0531] e) 3-{4-[(5-에톡시-2-에틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산

[0532] 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 표제 화합물을 제조하였다.

[0533] ¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl) δ : 6.98 (s, 1H), 6.96 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.03 (q, J=5.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J=7.9 Hz, 2H), 2.77 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.59 (t, J=8.1 Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.41 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.32 (t, J=7.5 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₄H₂₈O₅에 대한 계산치, 395 (M+H), 실측치 395.

[0534] 실시예 18

[0535] **3-(2,3-다이메틸-4-([2-프로필-5-(트라이플루오로메틸)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)페닐)프로판산**



[0536]
[0537] a) 5-요오도-2-프로필벤조푸란-7-카르보알데하이드

[0538] 실시예 2의 단계(a)의 절차에 따라, 2-하이드록시-3,5-다이요오도벤즈알데하이드와 펜트-1-인을 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[0539] b) (5-요오도-2-프로필벤조푸란-7-일)메탄올

[0540] 테트라하이드로푸란 (40 mL) 중의 5-요오도-2-프로필-1-벤조푸란-7-카르보알데하이드 (2.7 g, 8.60 mmol)의 용액에 LiBH₄ (570 mg, 25.91 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 30분 동안 0°C에서 교반하였다. 반응물을 물 (5 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×30 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 석유 에테르/EtOAc (200:1 내지 5:1)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 담황색 고체로서의 (5-요오도-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메탄올을 얻었다.

[0541] c) 에틸 3-(4-((5-요오도-2-프로필벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판오에이트

[0542] 실시예 1의 절차에 따라, 5-요오도-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메탄올을 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[0543] d) 에틸 3-(2,3-다이메틸-4-((2-프로필-5-(트라이플루오로메틸)벤조푸란-7-일)메톡시)페닐)프로판오에이트

[0544] NMP/DMF (7/7 mL) 중의 에틸 3-[4-[(5-요오도-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로판오에이트 (150 mg, 0.29 mmol), 메틸 2,2-다이플루오로-2-(플루오로설포닐)아세테이트 (443 mg, 2.31 mmol) 및 CuI (438 mg, 2.30 mmol)의 혼합물을 18시간 동안 100°C에서 교반하였다. 얻어진 용액을 물(15 mL)로 희석하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×30 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 PE/EtOAc (200:1 내지 10:1)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 담황색 오일로서의 에틸 3-(2,3-다이메틸-4-[[2-프로필-5-(트라이플루오로메틸)-1-벤조푸란-7-일]메톡시]페닐)프로판오에이트를 얻었다.

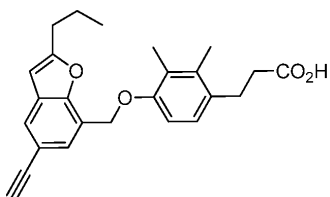
[0545] e) 3-(2,3-다이메틸-4-([2-프로필-5-(트라이플루오로메틸)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)페닐)프로판산

[0546] 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 표제 화합물을 제조하였다.

[0547] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.98-7.01 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.82-6.85 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.93-2.98 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.75-2.80 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.58-2.63 (t, J=7.9 Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.72-1.85 (m, 2H), 0.99-1.04 (t, J=7.4 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₄H₂₅F₃O₄에 대한 계산치, 433 (M-H), 실측치 433.

[0548] **실시예 19**

[0549] **3-{4-[(5-에틸닐-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산**



[0550]
[0551] a) 에틸 3-(2,3-다이메틸-4-((2-프로필-5-((트라이메틸실릴)에틸)벤조푸란-7-일)메톡시)페닐)프로판오에이트

[0552] N,N-다이메틸포름아미드 (15 mL) 중의 에틸 3-[4-[(5-요오도-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로파노에이트 (150 mg, 0.29 mmol, 실시예 18에 기재된 바와 같이 제조됨), 에틸닐트라이메틸실란 (57 mg, 0.58 mmol), CuI (5.5 mg, 0.03 mmol), TEA (58 mg, 0.57 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (21 mg, 0.10 당량)의 혼합물을 18시간 동안 90°C에서 교반하였다. 얻어진 용액을 물(15 mL)로 희석하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×30 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 PE/EtOAc (200:1 내지 10:1)을 사용하여, 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 담황색 오일로서의 에틸 3-[2,3-다이메틸-4-([2-프로필-5-[2-(트라이메틸실릴)에틸닐]-1-벤조푸란-7-일)메톡시]페닐]프로파노에이트를 얻었다.

[0553] b) 에틸 3-(4-((5-에틸닐-2-프로필벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트

[0554] 테트라하이드로푸란 (10 mL) 중의 에틸 3-[2,3-다이메틸-4-([2-프로필-5-[2-(트라이메틸실릴)에틸닐]-1-벤조푸란-7-일)메톡시]페닐]프로파노에이트 (150 mg, 0.31 mmol)의 용액에 TBAF (0.6 mL, 2.00 당량)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 1시간 동안 30°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 용액을 물로 희석하였다(5 mL). 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×15 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켜, 담황색 오일로서의 에틸 3-[4-[(5-에틸닐-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로파노에이트를 얻었다.

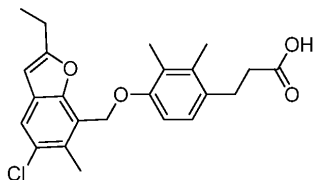
[0555] c) 3-{4-[(5-에틸닐-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산

[0556] 실시예 1의 절차에 따라, 에틸 3-(4-((5-에틸닐-2-프로필벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트를 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[0557] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.97-6.99 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.80-6.83 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 2.92-3.00 (m, 3H), 2.72-2.77 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.57-2.63 (t, J=8.1 Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.71-1.83 (m, 2H), 0.98-1.03 (t, J=7.4 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₃H₂₆O₄에 대한 계산치, 389 (M-H), 실측치 389.

[0558] 실시예 20

[0559] 3-{4-[(5-클로로-2-에틸-6-메틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산



[0560]

[0561] a) 메틸 2-하이드록시-6-메톡시벤조에이트

[0562] 2-하이드록시-6-메톡시벤조산 (20 g, 118.94 mmol), 메탄올 (300 mL) 및 황산 (5 mL)의 혼합물을 하룻밤 동안 가열 환류시켰다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/헥산 (1/30)을 사용하여, 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 무색 오일로서의 메틸 2-하이드록시-6-메톡시벤조에이트를 얻었다.

[0563] b) 메틸 3-클로로-6-하이드록시-2-메톡시벤조에이트

[0564] 500-mL 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 2-하이드록시-6-메톡시벤조에이트 (15 g, 82.34 mmol), CH₃CN (200 mL), NCS (10.9 g, 81.63 mmol) 및 CF₃COOH (20 mL)를 주입하였다. 얻어진 용액을 3시간 동안 25°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (300 mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물 (300 mL)을 염수(300 mL), NaHCO₃(aq) (300 mL) 및 염수 (300 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 EtOAc/PE (1/30)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 무색 오일로서의 메틸 3-클로로-6-하이드록시-2-메톡시벤조에이트를 얻었다.

[0565] c) 메틸 3-브로모-5-클로로-2-하이드록시-6-메톡시벤조에이트

[0566] 500-mL 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 3-클로로-6-하이드록시-2-메톡시벤조에이트 (10.7 g, 49.40 mmol), CH₃CN

(200 mL) 및 NBS (6.59 g, 3.42 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 3시간 동안 75°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (30/1 내지 1/10)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 고체로서의 메틸 3-브로모-5-클로로-2-하이드록시-6-메톡시벤조에이트를 얻었다.

[0567] d) 메틸 5-클로로-2-에틸-6-메톡시벤조푸란-7-카르복실레이트

[0568] 150-mL 밀폐관에, 메틸 3-브로모-5-클로로-2-하이드록시-6-메톡시벤조에이트 (10 g, 33.84 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5.7 g, 8.12 mmol), CuI (772 mg, 4.05 mmol), N,N-다이메틸포름아미드 (80 mL), 트라이에틸아민 (8.1 g, 80.05 mmol) 및 부트-1-인 (4.3 g, 79.50 mmol)을 주입하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 동안 75°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물(100 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×100 mL)로 추출하여, 유기층을 합했다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×200 mL)로 세정하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1/50 내지 1/30)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 갈색 오일로서의 메틸 5-클로로-2-에틸-6-메톡시-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

[0569] e) 5-클로로-2-에틸-6-하이드록시벤조푸란-7-카르복실산

[0570] 다이클로로메탄 (200 mL) 중의 메틸 5-클로로-2-에틸-6-메톡시-1-벤조푸란-7-카르복실레이트 (7 g, 26.05 mmol)의 용액에 -70°C에서 BBr₃ (14 mL)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 1시간 동안 25°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물(300 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (2×200 mL)로 추출하여, 유기층을 합했다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×300 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 황산나트륨으로 건조시켜, 진공 하에 농축시켜, 갈색 오일로서의 5-클로로-2-에틸-6-하이드록시-1-벤조푸란-7-카르복실산을 얻었다.

[0571] f) 메틸 5-클로로-2-에틸-6-하이드록시벤조푸란-7-카르복실레이트

[0572] 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 5-클로로-2-에틸-6-하이드록시-1-벤조푸란-7-카르복실산 (4 g, 16.62 mmol), 메탄올 (100 mL) 및 황산 (5 mL)을 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 가열 환류시켰다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1/30 내지 20/1)를 사용하여, 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 고체로서의 메틸 5-클로로-2-에틸-6-하이드록시-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

[0573] g) 메틸 5-클로로-2-에틸-6-(((트라이플루오로메틸)설포닐)옥시)벤조푸란-7-카르복실레이트

[0574] 메틸 5-클로로-2-에틸-6-하이드록시-1-벤조푸란-7-카르복실레이트 (1 g, 3.93 mmol), 다이클로로메탄 (20 mL) 및 트라이에틸아민 (1.2 g, 11.86 mmol)의 혼합물에 Tf₂O (2.2 g, 7.80 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 3시간 동안 25°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물(20 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 얻어진 용액을 DCM (2×20 mL)으로 추출하여, 유기층을 합해, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1/30)를 사용하여, 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 고체로서의 메틸 5-클로로-2-에틸-6-[(트라이플루오로메탄)설포닐옥시]-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

[0575] h) 메틸 5-클로로-2-에틸-6-메틸벤조푸란-7-카르복실레이트

[0576] 10-mL 밀폐관에, 메틸 5-클로로-2-에틸-6-[(트라이플루오로메탄)설포닐옥시]-1-벤조푸란-7-카르복실레이트 (300 mg, 0.78 mmol), 메틸보론산 (186 mg, 3.11 mmol), 테트라하이드로푸란 (5 mL), K₃PO₄ (655 mg, 3.09 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (113 mg, 0.15 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 75°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1/30 내지 1/10)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 무색 오일로서의 메틸 5-클로로-2-에틸-6-메틸-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

[0577] i) (5-클로로-2-에틸-6-메틸벤조푸란-7-일)메탄올

[0578] 테트라하이드로푸란 (10 mL) 중의 메틸 5-클로로-2-에틸-6-메틸-1-벤조푸란-7-카르복실레이트 (200 mg, 0.79 mmol)의 용액에 LAH (36 mg, 0.95 mmol, 1.20 당량)를 0 내지 5°C에서 여러 배치로 첨가하였다. 얻어진 용액을 1시간 동안 25°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 Na₂SO₄ · 10H₂O (1g)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1/30 내지 1/5)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 고체로서의 (5-클로로-2-에틸-6-메틸-1-벤조

푸란-7-일)메탄올을 얻었다.

[0579] i) 에틸 3-(4-((5-클로로-2-에틸-6-메틸벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트

[0580] 질소의 불활성 분위기로 퍼징하여 유지된 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, (5-클로로-2-에틸-6-메틸-1-벤조푸란-7-일)메탄올 (100 mg, 0.45 mmol), 에틸 3-(4-하이드록시-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 (148 mg, 0.67 mmol), 톨루엔 (5 mL), ADDP (223 mg, 0.89 mmol) 및 n-Bu₃P (180 mg, 0.89 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 60°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 용액을 다이에틸 에테르 (3 mL)로 희석하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 잔류물을 PE/EtOAc (30/1)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 진공 하에 농축시켜, 황색 오일로서의 에틸 3-[4-[(5-클로로-2-에틸-6-메틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로파노에이트를 얻었다.

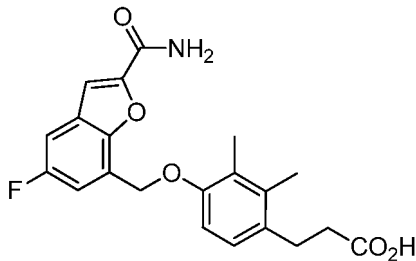
[0581] k) 3-{4-[(5-클로로-2-에틸-6-메틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산

[0582] 테트라하이드로푸란 (2 mL) 중의 에틸 3-[4-[(5-클로로-2-에틸-6-메틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로파노에이트 (120 mg, 0.28 mmol)의 용액에 수중의 (2 mL) LiOH 용액(120 mg, 5.01 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 40°C에서 교반하였다. pH를 염화수소 (2 mol/L)를 사용하여, pH 5로 조절하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (2×5 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 RP-C18-HPLC에 의해 정제하여, 백색 고체로서의 3-[4-[(5-클로로-2-에틸-6-메틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로판산을 얻었다.

[0583] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.48 (s,1H), 6.92-7.03 (m, 2H), 6.30 (s,1H),5.32 (s,2H), 2.95 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.73-2.81 (m, 2H), 2.60 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.50 (s,3H),2.22 (s,3H), 2.14 (s,2H), 1.315 (t, J=7.8 Hz,3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₃H₂₅C10₄에 대한 계산치, 399 (M-H), 실측치 399.

[0584] **실시예 21**

[0585] 3-{4-[(2-카르바모일-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산



[0586]

[0587] a) 5-플루오로-2-하이드록시-3-메틸벤즈알데하이드

[0588] 1000-mL 둥근 바닥 플라스크에, 4-플루오로-2-메틸페놀(52.5 g, 416.24 mmol), 트라이플루오로아세트산 (320 mL) 및 메탄아민 (103 g)을 주입하였다. 얻어진 잔류물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 여기에 황산 (50 mL, 50%)과 물(300 mL)을 첨가하여, 얻어진 용액을 4시간 동안 20°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 H₂O로 세정하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×50 mL)로 추출하여, 유기층을 합했다. 얻어진 혼합물을 NH₄HCO₃(aq)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜, 황색 고체로서의 5-플루오로-2-하이드록시-3-메틸벤즈알데하이드를 얻었다.

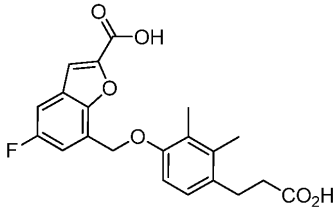
[0589] b) 에틸 5-플루오로-7-메틸벤조푸란-2-카르복실레이트

[0590] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 5-플루오로-2-하이드록시-3-메틸벤즈알데하이드 (3 g, 19.46 mmol), 에틸 2-브로모아세테이트 (4 g, 23.95 mmol), 탄산 칼륨 (8.28 g, 59.91 mmol) 및 CH₃CN (40 mL)를 주입하였다. 얻어진 용액을 60시간 동안 70°C에서 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (8/92)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수집한 분획을 합해, 진공 하에 농축시켜, 무색 오일로서의 에틸 5-플루오로-7-메틸-1-벤조푸란-2-카르복실레이트를 얻었다.

- [0591] c) 5-플루오로-7-메틸벤조푸란-2-카르복실산
- [0592] THF 20 mL 중의 에틸 5-플루오로-7-메틸-1-벤조푸란-2-카르복실레이트 (3.2 g, 14.40 mmol)의 용액에 수중의 (20 mL) LiOH 용액(3.2 g, 133.61 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 25°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 용액의 pH 값을 염화수소 (1 mol/L)를 사용하여, pH 3으로 조절하였다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. 고체를 오븐에서 감압 하에 건조시켜, 백색 고체로서의 5-플루오로-7-메틸-1-벤조푸란-2-카르복실산을 얻었다.
- [0593] d) 5-플루오로-7-메틸벤조푸란-2-카르복사미드
- [0594] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 5-플루오로-7-메틸-1-벤조푸란-2-카르복실산 (1 g, 5.15 mmol), 테트라하이드로푸란 (15 mL) 및 카르보닐 다이이미다졸 (920 mg, 5.67 mmol)을 주입하고, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. NH₃(g)를 도입하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물의 첨가에 의해 쉐킷하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×10 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜, 황색 오일로서의 5-플루오로-7-메틸-1-벤조푸란-2-카르복사미드를 얻었다.
- [0595] e) 5-플루오로-7-메틸벤조푸란-2-카르보니트릴
- [0596] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 5-플루오로-7-메틸-1-벤조푸란-2-카르복사미드 (400 mg, 0.52 mmol), N,N-다이메틸포름아미드 (10 mL) 및 트라이클로로-1,3,5-트리아진 (2.2 g, 11.93 mmol)을 주입하여, 혼합물을 하룻밤 동안 25°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물의 첨가에 의해 쉐킷하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×5 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (10/90)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수집한 분획을 합해, 진공 하에 농축시켜, 백색 고체로서의 5-플루오로-7-메틸-1-벤조푸란-2-카르보니트릴을 얻었다.
- [0597] f) 7-(브로모메틸)-5-플루오로벤조푸란-2-카르보니트릴
- [0598] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 5-플루오로-7-메틸-1-벤조푸란-2-카르보니트릴 (100 mg, 0.57 mmol), CCl₄ (5 mL), NBS (111 mg, 0.62 mmol) 및 AIBN (9 mg, 0.05 mmol)을 주입하였다. 얻어진 용액을 16시간 동안 70°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (2/98)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수집한 분획을 합해, 진공 하에 농축시켜, 황색 고체로서의 7-(브로모메틸)-5-플루오로-1-벤조푸란-2-카르보니트릴을 얻었다.
- [0599] g) 에틸 3-(4-((2-시아노-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트
- [0600] 8-mL 바이알에, 7-(브로모메틸)-5-플루오로-1-벤조푸란-2-카르보니트릴 (60 mg, 0.24 mmol), 에틸 3-(4-하이드록시-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 (63 mg, 0.28 mmol), 탄산 칼륨 (40 mg, 0.29 mmol) 및 CH₃CN (2 mL)을 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 60°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (10/90)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수집한 분획을 합해, 진공 하에 농축시켜, 백색 고체로서의 에틸 3-[4-[(2-시아노-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로파노에이트를 얻었다.
- [0601] h) 3-[4-[(2-카르바모일-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로판산
- [0602] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 3-[4-[(2-시아노-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로파노에이트 (50 mg, 0.13 mmol), LiOH (50 mg, 2.09 mmol), 테트라하이드로푸란 (2 mL) 및 물 (2 mL)을 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 30°C에서 교반하였다. 용액의 pH 값을 염화수소 (1 mol/L)를 사용하여, pH 2로 조절하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×1 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 RP-C18-HPLC로 정제하여, 백색 고체로서의 3-[4-[(2-카르바모일-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로판산을 얻었다.
- [0603] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.09v(s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, J=5.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.98-6.88 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 2.78 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.41 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₁H₂₀FNO₅에 대한 계산치, 408.1 (M+Na), 실측치 408.1.
- [0604] 실시예 22

[0605]

7-[4-(2-카르복시에틸)-2,3-다이메틸페녹시]메틸]-5-플루오로-1-벤조푸란-2-카르복실산



[0606]

[0607]

50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 3-[4-[(2-시아노-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로파노에이트 (50 mg, 0.13 mmol, 실시예 21에 기재된 바와 같이 제조됨), LiOH (50 mg, 2.09 mmol), 테트라하이드로푸란 (2 mL) 및 물 (2 mL)을 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 30°C에서 교반하였다. 용액의 pH 값을 염화수소 (1 mol/L)를 사용하여, pH 2로 조절하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×1 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 RP-C18-HPLC로 정제하여, 백색 고체로서의 7-[4-(2-카르복시에틸)-2,3-다이메틸페녹시메틸]-5-플루오로-1-벤조푸란-2-카르복실산을 얻었다.

[0608]

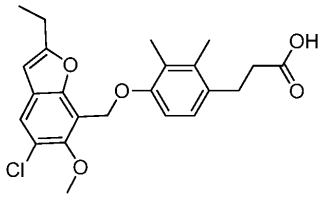
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.68 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.45 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.97-6.88 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 2.78 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.40 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₁H₁₉FO₆에 대한 계산치, 409.1 (M+Na), 실측치 409.1.

[0609]

실시예 23

[0610]

3-[4-[(5-클로로-2-에틸-6-메톡시-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로판산



[0611]

[0612]

실시예 1의 절차에 따라, 메틸 5-클로로-2-에틸-6-메톡시벤조푸란-7-카르복실레이트 (실시예 20에 기재된 바와 같이 제조됨)를 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[0613]

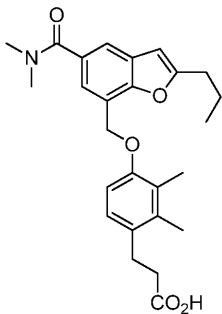
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.50 (s, 1H), 6.97-7.07 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.98 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.76-2.79 (m, 2H), 2.67 (t, J=8.7 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.31 (t, J=8.2 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₃H₂₅ClO₅에 대한 계산치, 415 (M-H), 실측치 415.

[0614]

실시예 24

[0615]

3-(4-[(5-(다이메틸카르바모일)-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산



[0616]

[0617]

a) 에틸 3-(4-((5-(다이메틸카르바모일)-2-프로필벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트

[0618]

N,N-다이메틸포름아미드 (5 mL) 중의 에틸 3-[4-[(5-요오도-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페

닐]프로파노에이트 (150 mg, 0.29 mmol, 실시예 18에 기재된 바와 같이 제조됨), 다이메틸아민 (0.72 mL, 5.00 당량), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (12.2 mg, 0.02 mmol)의 혼합물에 CO(기체)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 18시간 동안 25 내지 30℃에서 교반하였다. 얻어진 용액을 물 (10 mL)로 희석하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×10 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 PE/EtOAc (5/1)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 담황색 오일로서의 에틸 3-(4-[[5-(다이메틸카르바모일)-2-프로필-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트를 얻었다.

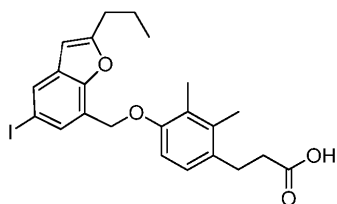
[0619] b) 에틸 3-(4-((5-(다이메틸카르바모일)-2-프로필벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트

[0620] 테트라하이드로푸란 (5 mL) 중의 에틸 3-(4-[[5-(다이메틸카르바모일)-2-프로필-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 (120 mg, 0.26 mmol)의 혼합물에 수중의 (5 mL) LiOH 용액(120 mg, 5.01 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 18시간 동안 25℃에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. pH를 염화수소 (2 mol/L)를 사용하여, pH 6으로 조절하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 백색 고체로서의 3-(4-[[5-(다이메틸카르바모일)-2-프로필-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산을 얻었다.

[0621] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.94-6.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.78-6.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.91-2.98 (m, 6H), 2.74-2.79 (m, 4H), 2.55-2.60 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.75-1.85 (m, 2H), 0.99-1.04 (t, J=7.4 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₆H₃₁NO₅에 대한 계산치, 438 (M+H), 실측치 438.

[0622] **실시예 25**

[0623] 3-(4-[(5-요오도-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산



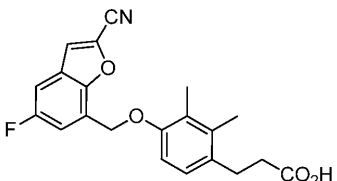
[0624] .

[0625] 테트라하이드로푸란 (5 mL) 중의 에틸 3-[4-[(5-요오도-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로파노에이트 (50 mg, 0.10 mmol, 실시예 18에 기재된 바와 같이 제조됨)의 혼합물에 수중의 (5 mL) LiOH 용액 (50 mg)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 18시간 동안 25 내지 30℃에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 용액의 pH 값을 염화수소 (2 mol/L)를 사용하여, pH 6으로 조절하였다. 고체를 여과에 의해 수집하여, 백색 고체로서의 3-[4-[(5-요오도-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로판산을 얻었다.

[0626] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.96-6.99 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.79-6.82 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.92-2.98 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.71-2.76 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.58-2.63 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.70-1.82 (m, 2H), 0.97-1.03 (t, J=7.4 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₃H₂₅IO₄에 대한 계산치, 491 (M-H), 실측치 491.

[0627] **실시예 26**

[0628] 3-(4-[(2-시아노-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산



[0629] .

[0630] a) (E)-Tert-부틸 3-(4-(벤질옥시)-2,3-다이메틸페닐)아크릴레이트

[0631] 1-(벤질옥시)-4-브로모-2,3-다이메틸벤젠 (14.4 g, 49.45 mmol), 부틸 프로프-2-에노에이트 (31.7 g, 247.33 mmol), PdCl₂ (0.88 g), (톨릴)₃P (3.01 g), DIEA (19.2 g, 148.56 mmol) 및 N,N-다이메틸포름아미드 (200 mL)의 혼합물을 하룻밤 동안 80°C에서 교반하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (800 mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 물과(3×200 mL) 염수 (1×200 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켜, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1/99)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 (E)-tert-부틸 3-(4-(벤질옥시)-2,3-다이메틸페닐)아크릴레이트를 얻었다.

[0632] b) Tert-부틸 3-(4-하이드록시-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트

[0633] 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, tert-부틸 (2E)-3-[4-(벤질옥시)-2,3-다이메틸페닐]프로프-2-에노에이트 (10 g, 29.55 mmol), 메탄올 (100 mL), 탄소 상의 팔라듐 (10 g) 및 H₂(기체)를 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켜, 백색 고체로서의 tert-부틸 3-(4-하이드록시-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트를 얻었다.

[0634] c) Tert-부틸 3-(4-((2-시아노-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트

[0635] 7-(브로모메틸)-5-플루오로-1-벤조푸란-2-카르보니트릴 (20 mg, 0.08 mmol, 실시예 21의 단계f에 기재된 바와 같이 제조됨), tert-부틸 3-(4-하이드록시-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 (23 mg, 0.09 mmol), 탄산 칼륨 (22 mg, 0.16 mmol) 및 CH₃CN (1 mL)의 혼합물을 하룻밤 동안 60°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (20/80)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수집한 분획을 합해, 진공 하에 농축시켜, 무색 오일로서의 tert-부틸 3-[4-((2-시아노-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐]프로파노에이트를 얻었다.

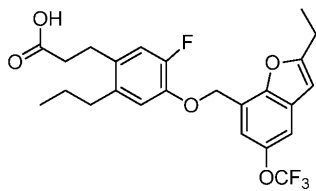
[0636] d) 3-(4-((2-시아노-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산

[0637] tert-부틸 3-[4-((2-시아노-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐]프로파노에이트 (20 mg, 0.05 mmol), 트라이플루오로아세트산 (0.25 mL) 및 다이클로로메탄 (1 mL)의 혼합물을 1시간 동안 30°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 RP-C18-HPLC로 정제하여, 백색 고체로서의 3-(4-((2-시아노-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산을 얻었다.

[0638] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ " 7.46 (s, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.99 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.76 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.96 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.60 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₁H₁₈FNO₄에 대한 계산치, 366 (M-H), 실측치 366.

[0639] **실시예 27**

[0640] **3-(4-([2-에틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-5-플루오로-2-프로필페닐)프로판산**



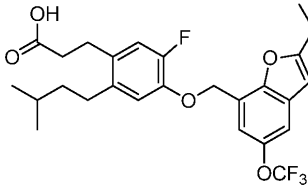
[0641] .

[0642] 실시예 1의 절차에 따라, (2-프로필-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-일)메탄올 (실시예 89의 단계(e)에 기재된 바와 같이 제조됨) 및 에틸 3-(5-플루오로-4-하이드록시-2-프로필페닐)프로파노에이트 (미국 특허 출원 제 20110313003호에 기재된 바와 같이 제조됨, 2011년 12월 22일)를 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[0643] ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 7.26 (s, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 6.84-6.93 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.78-2.91 (m, 4H), 2.58-2.63 (m, 2H), 2.48-2.53 (m, 2H), 1.49-1.59 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.918 (t, J = 7.2 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₄H₂₄F₄O₅에 대한 계산치, 467.2 (M-H), 실측치 467.2.

[0644] **실시예 28**

[0645] 3-[4-([2-에틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-5-플루오로-2-(3-메틸부틸)페닐]프로판산



[0646] .
 [0647] a) (E)-1-플루오로-2-메톡시-4-(3-메틸부트-1-엔-1-일)벤젠

[0648] 아이소부틸트라이페닐포스포늄 브로마이드 (19 g, 47.58 mmol), 테트라하이드로푸란 (100 mL), 수소화나트륨 (1.9 g, 79.17 mmol) 및 4-플루오로-3-메톡시벤즈알데하이드 (5 g, 32.44 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물(100 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×100 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1/50 내지 1/30)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 무색 오일로서의 (E)-1-플루오로-2-메톡시-4-(3-메틸부트-1-엔-1-일)벤젠을 얻었다.

[0649] b) 1-플루오로-4-아이소펜틸-2-메톡시벤젠

[0650] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, (E)-1-플루오로-2-메톡시-4-(3-메틸부트-1-엔-1-일)벤젠 (3.3 g, 16.99 mmol), 탄소 상의 팔라듐 (330 mg), 메탄올 (30 mL) 및 수소 별분을 주입하였다. 얻어진 용액을 2시간 동안 실온에서, 교반하여, 여과하여, 농축시켜, 무색 오일로서의 1-플루오로-2-메톡시-4-(3-메틸부틸)벤젠을 얻었다.

[0651] c) 5-플루오로-2-아이소펜틸-4-메톡시벤즈알데하이드

[0652] 1-플루오로-2-메톡시-4-(3-메틸부틸)벤젠 (2.9 g, 14.78 mmol), 다이클로로메탄 (40 mL), TiCl₄ (5 g, 26.60 mmol) 및 다이클로로(메톡시)메탄 (1.69 g, 14.70 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 다음에 반응물을 물 40 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 얻어진 용액을 DCM (40 mL)으로 추출하여, 유기층을 합해, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1/50 내지 1/30)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 고체로서의 5-플루오로-4-메톡시-2-(3-메틸부틸)벤즈알데하이드를 얻었다.

[0653] d) (E)-에틸 3-(5-플루오로-2-아이소펜틸-4-메톡시페닐)아크릴레이트

[0654] (카르보메톡시메틸렌)트라이페닐포스포란 (5.297 g, 15.20 mmol), 5-플루오로-4-메톡시-2-(3-메틸부틸)벤즈알데하이드 (3.1 g, 13.82 mmol) 및 톨루엔 (50 mL)의 혼합물을 하룻밤 동안 90°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1/50 내지 1/30)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 에틸 (2E)-3-[5-플루오로-4-메톡시-2-(3-메틸부틸)페닐]프로프-2-에노에이트를 얻었다.

[0655] e) 에틸 3-(5-플루오로-2-아이소펜틸-4-메톡시페닐)프로파노에이트

[0656] 에틸 (2E)-3-[5-플루오로-4-메톡시-2-(3-메틸부틸)페닐]프로프-2-에노에이트 (3.5 g, 11.89 mmol), 메탄올 (100 mL) 및 탄소 상의 팔라듐 (3 g)의 혼합물에 수소 별분을 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하여, 황색 오일로서의 에틸 3-[5-플루오로-4-메톡시-2-(3-메틸부틸)페닐]프로파노에이트를 얻었다.

[0657] f) 에틸 3-(5-플루오로-4-하이드록시-2-아이소펜틸페닐)프로파노에이트

[0658] 다이클로로메탄 (100 mL) 중의 에틸 3-[5-플루오로-4-메톡시-2-(3-메틸부틸)페닐]프로파노에이트 (3.2 g, 10.80 mmol)의 용액에 -40°C에서 교반하면서 BBr₃ (8 mL)를 적가하였다. 얻어진 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물(100 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 얻어진 용액을 DCM (2×100 mL)으로 추출하여, 유기층을 합해, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1/50 내지 1/30)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 무색 오일로서의 에틸 3-(5-플루오로-4-하이드록시-2-아이소펜틸페닐)프로파노에이트를 얻었다.

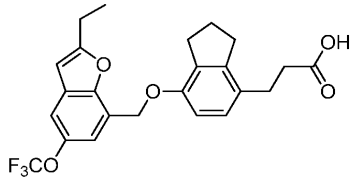
[0659] g) 3-[4-([2-에틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-5-플루오로-2-(3-메틸부틸)페닐]프로판산

[0660] 실시예 27에 따라, 에틸 3-(5-플루오로-4-하이드록시-2-아이소펜틸페닐)프로파노에이트를 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[0661] ^1H NMR: (300 Mhz, CDCl_3 , ppm) δ : 7.29 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.92-6.82 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.91-2.77 (m, 4H), 2.63-2.61 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 1.39-1.31 (m, 5H), 0.93-0.90 (m, 6H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{O}_5$ 에 대한 계산치, 495 (M-H), 실측치 495.

[0662] **실시예 29**

[0663] **3-(7-([2-에틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일)프로판산**

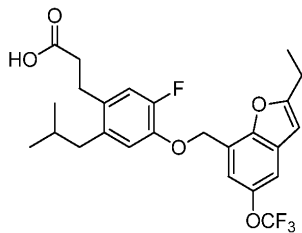


[0664] 실시예 1의 절차에 따라, (2-프로필-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-일)메탄올 (실시예 89, 단계(e)에 기재된 바와 같이 제조됨)과 에틸 3-(7-하이드록시-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일)프로판오에이트 (미국 특허 출원 제20110313003호에 기재된 바와 같이 제조됨, 2011년 12월 22일)를 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[0666] ^1H NMR: (300 Mhz, CDCl_3 , ppm) δ : 7.28-7.24 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.98-2.86 (m, 6H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.63 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.34 (t, J=7.5 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_5$ 에 대한 계산치, 447 (M-H), 실측치 447.

[0667] **실시예 30**

[0668] **3-[4-([2-에틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-5-플루오로-2-(2-메틸프로필)페닐]프로판산**



[0669] a) 1-플루오로-2-메톡시-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤젠

[0670] 질소의 불활성 분위기로 퍼징하여 유지된 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 아이소프로필트라이페닐포스포늄 요오다이드 (9.6 g, 22.21 mmol), 테트라하이드로푸란 (40 mL) 및 수소화나트륨 (900 mg, 22.50 mmol, 60%)을 주입하여, 얻어진 용액을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 얻어진 혼합물에 4-플루오로-3-메톡시벤즈알데하이드 (2.3 g, 14.92 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 물(40 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×40 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1/50 내지 1/30)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 무색 오일로서의 1-플루오로-2-메톡시-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤젠을 얻었다.

[0672] b) 에틸 3-(5-플루오로-4-하이드록시-2-아이소부틸페닐)프로판오에이트

[0673] 실시예 28의 절차에 따라, 단계(b)에서, (E)-1-플루오로-2-메톡시-4-(3-메틸부트-1-엔-1-일)벤젠 대신에 1-플루오로-2-메톡시-4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)벤젠을 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다.

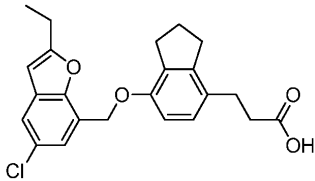
[0674] c) 3-[4-([2-에틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-5-플루오로-2-(2-메틸프로필)페닐]프로판산

[0675] 실시예 1의 절차에 따라, (2-프로필-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-일)메탄올 (실시예 89에 기재된 바와 같이 제조됨)과 에틸 3-(5-플루오로-4-하이드록시-2-아이소부틸페닐)프로판오에이트를 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[0676] ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 7.28 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.90 (d, J=12.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J=12.3 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.89-2.78 (m, 4H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.38 (d, J=7.2 Hz, 2H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.36-1.25 (m, 3H), 0.85-0.83 (m, 6H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₅H₂₆F₄O₅에 대한 계산치, 481 (M-H), 실측치 481.

[0677] **실시예 31**

[0678] **3-{7-[(5-클로로-2-에틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일}프로판산**



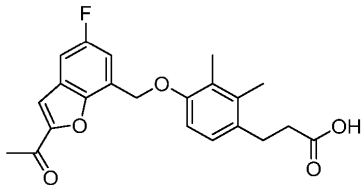
[0679]

[0680] 실시예 20의 단계(j)의 절차에 따라, (5-클로로-2-에틸벤조푸란-7-일)메탄올 (실시예 88의 단계(b)에 기재된 바와 같이 제조됨)과 에틸 3-(7-하이드록시-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일)프로파노에이트 (미국 특허 출원 공개 제20110313003호에 기재된 바와 같이 제조됨, 2011년 12월 22일)를 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[0681] ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.43 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.78-3.00 (m, 8H), 2.64 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.01-2.16 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.34 (t, J=7.5 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₃H₂₃ClO₄에 대한 계산치, 397 (M-H), 실측치 397.

[0682] **실시예 32**

[0683] **3-{4-[(2-아세틸-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산**



[0684]

[0685] a) 3-브로모-5-플루오로-2-하이드록시벤즈알데하이드

[0686] 2-브로모-4-플루오로페놀 (5 g, 26.18 mmol), 트라이플루오로아세트산 (60 mL) 및 헥사메틸렌테트라민 (3.68 g, 26.29 mmol)의 혼합물을 하룻밤 동안 80°C에서 교반하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (2×20 mL)로 추출하여, 유기층을 합했다. 얻어진 혼합물을 H₂O로 세정하였다. 얻어진 혼합물을 중탄산 나트륨 (aq)으로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켜, 진공 하에 농축시켜, 황색 고체로서의 3-브로모-5-플루오로-2-하이드록시벤즈알데하이드를 얻었다.

[0687] b) 1-(7-브로모-5-플루오로벤조푸란-2-일)에탄올

[0688] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 3-브로모-5-플루오로-2-하이드록시벤즈알데하이드 (2 g, 9.13 mmol), 1-클로로프로판-2-온 (1.1 g, 11.89 mmol), 탄산 칼륨 (2.25 g, 16.28 mmol) 및 N,N-다이메틸포름아미드 (20 mL)를 주입하여, 얻어진 용액을 2시간 동안 80°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물의 첨가에 의해 켄칭하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (2×20 mL)로 추출하여, 유기층을 합했다. 얻어진 혼합물을 염화나트륨(aq)으로 세정하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (10/90)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수집한 분획을 합해, 진공 하에 농축시켜, 황색 오일로서의 1-(7-브로모-5-플루오로-1-벤조푸란-2-일)에탄-1-온을 얻었다.

[0689] c) 메틸 2-아세틸-5-플루오로벤조푸란-7-카르복실레이트

[0690] 1-(7-브로모-5-플루오로-1-벤조푸란-2-일)에탄-1-온 (2.2 g, 8.56 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (1 g, 1.23 mmol), 트라

이에틸아민 (5 g, 49.41 mmol) 및 메탄올 (30 mL)의 혼합물에 CO (g)를 도입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 60°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (20/80)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수집한 분획을 합해, 진공 하에 농축시켜, 황색 고체로서의 메틸 2-아세틸-5-플루오로-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

[0691] d) 메틸 5-플루오로-2-(2-메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)벤조푸란-7-카르복실레이트

[0692] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 2-아세틸-5-플루오로-1-벤조푸란-7-카르복실레이트 (500 mg, 2.12 mmol), 에탄-1,2-다이올 (5 g, 80.56 mmol), TsOH (40 mg, 0.23 mmol) 및 톨루엔 (10 mL)을 주입하여, 혼합물을 하룻밤 동안 70°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (30/70)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수집한 분획을 합해, 진공 하에 농축시켜, 황색 오일로서의 메틸 5-플루오로-2-(2-메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

[0693] e) (5-플루오로-2-(2-메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)벤조푸란-7-일)메탄올

[0694] 테트라하이드로푸란 (10 mL) 중의 메틸 5-플루오로-2-(2-메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)-1-벤조푸란-7-카르복실레이트 (400 mg, 1.43 mmol)의 용액에 LAH (163 mg, 4.30 mmol)를 첨가하고, 얻어진 용액을 2시간 동안 30°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 황산나트륨 · 10H₂O의 첨가에 의해 켄칭하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켜, 황색 오일로서의 [5-플루오로-2-(2-메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)-1-벤조푸란-7-일]메탄올을 얻었다.

[0695] f) 1-(5-플루오로-7-(하이드록시메틸)벤조푸란-2-일)에탄올

[0696] 8-mL 바이알에, [5-플루오로-2-(2-메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)-1-벤조푸란-7-일]메탄올 (30 mg, 0.12 mmol), 아세톤 (1 mL) 및 염화수소 (1N) (1 mL)를 주입하였다. 얻어진 용액을 2시간 동안 30°C에서 교반하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×1 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (35/65)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수집한 분획을 합해, 진공 하에 농축시켜, 백색 고체로서의 1-[5-플루오로-7-(하이드록시메틸)-1-벤조푸란-2-일]에탄-1-올을 얻었다.

[0697] g) (2-아세틸-5-플루오로벤조푸란-7-일)메틸 메탄설포네이트

[0698] 8-mL 바이알에, 1-[5-플루오로-7-(하이드록시메틸)-1-벤조푸란-2-일]에탄-1-올 (20 mg, 0.10 mmol), 다이클로로메탄 (1 mL), 메탄설포닐 클로라이드 (20 mg, 0.17 mmol) 및 트라이에틸아민 (30 mg, 0.30 mmol)을 주입하여, 혼합물을 하룻밤 동안 30°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물의 첨가에 의해 켄칭하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×1 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜, 황색 오일로서의 (2-아세틸-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메틸 메탄설포네이트를 얻었다.

[0699] h) Tert-부틸 3-(4-((2-아세틸-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트

[0700] (2-아세틸-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메틸 메탄설포네이트 (30 mg, 0.10 mmol), tert-부틸 3-(4-하이드록시-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 (28 mg, 0.11 mmol, 실시예 22에 기재된 바와 같이 제조됨) 및 탄산 칼륨 (45 mg, 0.33 mmol)의 혼합물을 N,N-다이메틸포름아미드 (1 mL) 중에서, 하룻밤 동안 30°C에서 교반하였다. 얻어진 용액을 H₂O로 희석하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (2×1 mL)로 추출하여, 유기층을 합했다. 얻어진 용액을 아세트산에틸로 추출하여, 유기층을 합했다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1/5)를 사용하여, 분취용 TLC에 의해 정제하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸로 추출하여, 유기층을 합하여, 황색 오일로서의 tert-부틸 3-[4-[(2-아세틸-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로파노에이트를 얻었다.

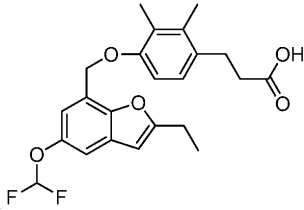
[0701] i) 3-[4-[(2-아세틸-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로판산

[0702] tert-부틸 3-[4-[(2-아세틸-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로파노에이트 (20 mg, 0.05 mmol), 다이클로로메탄 (1 mL) 및 트라이플루오로아세트산 (0.2 mL)의 혼합물을 3시간 동안 30°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 농축시켜, RP-C18-HPLC로 정제하여, 백색 고체로서의 3-[4-[(2-아세틸-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로판산을 얻었다.

[0703] ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.50 (s, 1H), 7.44-7.43 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 2.98-2.99 (m, 2H), 2.78-2.61 (m, 5H), 2.13-2.17 (m, 6H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₂H₂₁FO₅에 대한 계산치, 383 (M-H), 실측치 383.

[0704] 실시예 33

[0705] 3-(4-([5-(다이플루오로메톡시)-2-에틸-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산



[0706] a) 메틸 3-브로모-2-하이드록시-5-메톡시벤조에이트

[0707] 메탄올 (150 g, 4.68 mol) 중의 메틸 2-하이드록시-5-메톡시벤조에이트 (10 g, 54.89 mmol)의 용액에 Br₂ (10.4 g, 65.08 mmol)를 첨가하여, 얻어진 용액을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켜, 아세트산에틸 (100 mL)로 희석하여, Na₂S₂O₃ (aq) (3×50 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:3)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 메틸 3-브로모-2-하이드록시-5-메톡시벤조에이트를 얻었다.

[0708] b) 메틸 2-에틸-5-메톡시벤조푸란-7-카르복실레이트

[0709] 메틸 3-브로모-2-하이드록시-5-메톡시벤조에이트 (10.3 g, 39.45 mmol), N,N-다이메틸포름아미드 (100 mL), TEA (8.0 g, 79.06 mmol), CuI (750 mg, 3.94 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2.77 g, 3.95 mmol) 및 부트-1-인 (4.28 g, 79.13 mmol)의 혼합물을 하룻밤 동안 80°C에서 교반하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (300 mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×50 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:3)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 메틸 2-에틸-5-메톡시-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

[0710] c) 메틸 2-에틸-5-하이드록시벤조푸란-7-카르복실레이트

[0711] 다이클로로메탄 (50 mL) 중의 메틸 2-에틸-5-메톡시-1-벤조푸란-7-카르복실레이트 (1.5 g, 6.40 mmol)의 용액에 BBr₃ (3.2 g)를 -78°C에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물 (15 mL)의 첨가에 의해 쉐킷하였다. 얻어진 용액을 DCM (100 mL)으로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×40 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:3)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 메틸 2-에틸-5-하이드록시-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

[0712] d) 메틸 5-(다이플루오로메톡시)-2-에틸-1-벤조푸란-7-카르복실레이트

[0713] 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 2-에틸-5-하이드록시-1-벤조푸란-7-카르복실레이트 (280 mg, 1.27 mmol), 1,4-다이옥산 (15 mL), 물 (0.5 mL), 수산화 나트륨(153 mg, 3.83 mmol), 테트라부틸암모늄 요오다이드 (469.6 mg, 1.27 mmol) 및 클로로다이플루오로메탄 (219 mg, 2.53 mmol)을 주입하여, 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (50 mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×10 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:3)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 무색 오일로서의 메틸 5-(다이플루오로메톡시)-2-에틸-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

[0714] e) 3-(4-([5-(다이플루오로메톡시)-2-에틸-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산

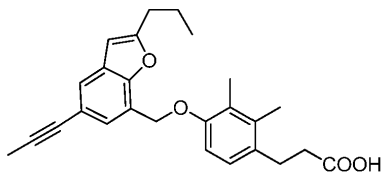
[0715] 실시예 1의 절차에 따라, 메틸 5-(다이플루오로메톡시)-2-에틸-1-벤조푸란-7-카르복실레이트와 에틸 3-(4-하이드록시-2,3-다이메틸페닐)프로판오에이트 (미국 특허 출원 공개 제20110313003호에 기재된 바와 같이 제조됨, 2011년 12월 22일)를 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[0716] ¹H NMR: (300 MHz, CD₃Cl) δ: 7.19 (d, J=2.7 Hz, 2H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J=10.8 Hz, 1H),

6.49 (t, $J=74.4$ Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.96 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.82 (q, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.35 (t, $J=7.5$ Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): $C_{23}H_{24}F_2O_5$ 에 대한 계산치, 317 (M-H), 실측치 417.

[0718] **실시예 34**

[0719] **3-(2,3-다이메틸-4-[(2-프로필-5-프로프-1-인-1-일-1-벤조푸란-7-일)메톡시]페닐)프로판산**



[0720] a) 에틸 3-(2,3-다이메틸-4-[(5-(프로프-1-인-1-일)-2-프로필벤조푸란-7-일)메톡시]페닐)프로판오에이트

[0721] MeCN (2 mL) 중의 에틸 3-[4-[(5-요오도-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로판오에이트 (520 mg, 1.00 mmol, 실시예 18에 기재된 바와 같이 제조됨), CuI (15 mg, 0.08 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (54 mg) 및 트라이에틸아민 (1 mL)의 혼합물에 프로프-1-인 (15.4 mg, 0.38 mmol)을 -78°C에서 교반하면서, 적가하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 25°C에서 교반하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (20 mL)로 희석하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (10/90)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수집한 분획을 합해, 진공 하에 농축시켜, 담황색 오일로서의 에틸 3-(2,3-다이메틸-4-[[5-(프로프-1-인-1-일)-2-프로필-1-벤조푸란-7-일]메톡시]페닐)프로판오에이트를 얻었다.

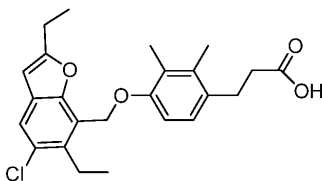
[0722] b) 3-(2,3-다이메틸-4-[(2-프로필-5-프로프-1-인-1-일-1-벤조푸란-7-일)메톡시]페닐)프로판산

[0723] 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 표제 화합물을 제조하였다.

[0724] ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.47 (s,1H), 7.39 (s,1H), 6.99 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.35 (s,1H), 5.26 (s,2H), 2.95 (t, $J=8.1$ Hz,2H), 2.73 (t, $J=7.2$ Hz,2H), 2.59 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.21 (s,6H), 2.05 (s,3H), 1.80-1.82 (m,2H), 1.03 (t, $J=7.2$ Hz,3H), 1.35 (t, $J=7.5$ Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): $C_{26}H_{28}O_4$ 에 대한 계산치, 403 (M-H), 실측치 403.

[0725] **실시예 35**

[0726] **3-(4-[(5-클로로-2,6-다이에틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산**



[0727] a) 메틸 5-클로로-2,6-다이에틸벤조푸란-7-카르복실레이트

[0728] 메틸 5-클로로-2-에틸-6-[(트라이플루오로메탄)설포닐옥시]-1-벤조푸란-7-카르복실레이트 (200 mg, 0.52 mmol, 실시예 20의 단계(g)에 기재된 바와 같이 제조됨), 테트라하이드로푸란 (4 mL), Pd(dppf)Cl₂ (37 mg, 0.05 mmol), LiCl (150 mg, 3.57 mmol) 및 다이에틸아민 (310 mg, 2.51 mmol)의 혼합물을 하룻밤 동안 60°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1/30 내지 1/20)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 메틸 5-클로로-2,6-다이에틸-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

[0729] b) 3-(4-[(5-클로로-2,6-다이에틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산

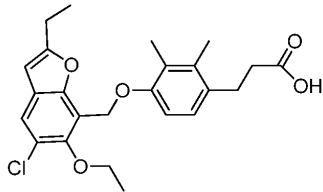
[0730] 실시예 1의 절차에 따라, 메틸 5-클로로-2,6-다이에틸-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 반응시켜 표제 화합물을

제조하였다.

[0733] $^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.43 (s, 1H), 6.85-6.97 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.86-2.89 (m, 4H), 2.573-2.68 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.14-1.25 (m, 6H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClO}_4$ 에 대한 계산치, 413 (M-H), 실측치 413.

[0734] **실시예 36**

[0735] **3-{4-[(5-클로로-6-에톡시-2-에틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산**



[0736] a) 메틸 5-클로로-6-에톡시-2-에틸벤조푸란-7-카르복실레이트

[0737] 8-mL 바이알에, 메틸 5-클로로-2-에틸-6-하이드록시-1-벤조푸란-7-카르복실레이트 (100 mg, 0.39 mmol, 실시예 20의 단계(e)에 기재된 바와 같이 제조됨), 아세톤 (2 mL), 브로모에탄 (0.5 mL), Cs_2CO_3 (639 mg, 1.96 mmol) 를 투입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 60°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물(5 mL)의 첨가에 의해 쉐킷하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (2×5 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 P/E (30/1 내지 20/1)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 메틸 5-클로로-6-에톡시-2-에틸-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

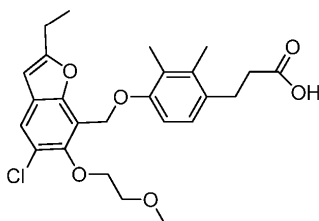
[0739] b) 3-{4-[(5-클로로-6-에톡시-2-에틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산

[0740] 실시예 1의 절차에 따라, 메틸 5-클로로-6-에톡시-2-에틸-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[0741] $^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.49 (s, 1H), 6.96-7.06 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.09-4.16 (m, 2H), 2.97 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.73-2.81 (m, 2H), 2.63 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.41 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.309 (t, J=7.2 Hz, 5H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClO}_5$ 에 대한 계산치, 429 (M-H), 실측치 429.

[0742] **실시예 37**

[0743] **3-(4-[(5-클로로-2-에틸-6-(2-메톡시에톡시)-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산**

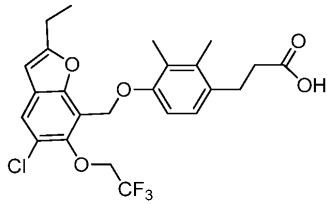


[0744] 실시예 36에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 단계(a)에서, 브로모에탄 대신에 1-브로모-2-메톡시에탄을 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다.

[0746] $^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.46 (s, 1H), 6.95-7.03 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.20 (t, J=4.8 Hz, 2H), 3.70 (t, J=4.5 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.95 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.70-2.78 (m, 2H), 2.59 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.28 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.30 (t, J=7.2 Hz, 5H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClO}_6$ 에 대한 계산치, 459 (M-H), 실측치 459.

[0747] **실시예 38**

[0748] **3-(4-([5-클로로-2-에틸-6-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산**



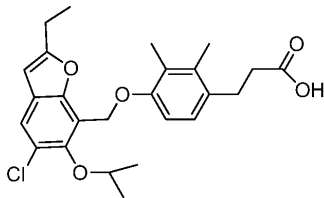
[0749]

[0750] 실시예 36에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 브로모에탄 대신에 트라이플루오로메틸 트라이플루오로메탄설폰네이트를, 탄산 세슘 대신에, 탄산 칼륨을 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다.

[0751] $^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.51 (s, 1H), 6.94-7.05 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.42-4.50 (m, 2H), 2.97 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.75-2.82 (m, 2H), 2.64(t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.32 (t, $J=7.5$ Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{O}_5$ 에 대한 계산치, 483 (M-H), 실측치 483.

[0752] **실시예 39**

[0753] **3-(4-([5-클로로-2-에틸-6-(1-메틸에톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산**



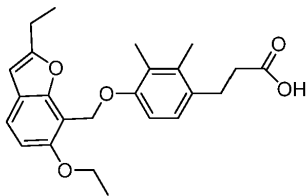
[0754]

[0755] 실시예 36에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 브로모에탄 대신에 2-브로모프로판을 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다.

[0756] $^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.49 (s, 1H), 7.05 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.51-4.59 (m, 2H), 2.98 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.72-2.79 (m, 2H), 2.63 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.28-1.36 (m, 9H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClO}_5$ 에 대한 계산치, 443 (M-H), 실측치 443.

[0757] **실시예 40**

[0758] **3-(4-([6-에톡시-2-에틸-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산**



[0759]

[0760] a) 메틸 5-클로로-6-에톡시-2-에틸벤조푸란-7-카르복실레이트

[0761] 8-mL 바이알에, 메틸 5-클로로-2-에틸-6-하이드록시-1-벤조푸란-7-카르복실레이트 (100 mg, 0.39 mmol), 아세톤 (2 mL), 브로모에탄 (0.5 mL) 및 Cs_2CO_3 (639 mg, 1.96 mmol)을 주입하여, 얻어진 용액을 하룻밤 동안 60°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물(5 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (2×5 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 P/E (30/1 내지 20/1)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 메틸 5-클로로-6-에톡시-2-에틸-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다,

[0762] b) (6-에톡시-2-에틸벤조푸란-7-일)메탄올

[0763] 테트라하이드로푸란 (3 mL) 중의 메틸 5-클로로-6-에톡시-2-에틸-1-벤조푸란-7-카르복실레이트 (100 mg, 0.35 mmol)의 용액에 LAH (40 mg, 1.05 mmol)를 여러 배치로 첨가하였다. 얻어진 용액을 2시간 동안 25°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 Na₂SO₄ · 10H₂O (1 g)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1/30 내지 1/5)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 (6-에톡시-2-에틸벤조푸란-7-일)메탄올과 (5-클로로-6-에톡시-2-에틸-1-벤조푸란-7-일)메탄올을 얻었다.

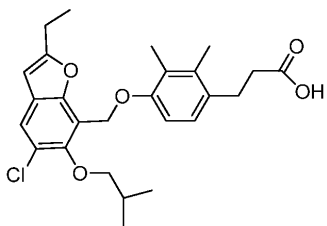
[0764] c) 3-{4-[(6-에톡시-2-에틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산

[0765] 실시예 1에 따라, (6-에톡시-2-에틸벤조푸란-7-일)메탄올을 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[0766] ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.35 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.01(s, 2H), 6.85 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.08-4.15 (m, 2H), 2.96 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.73-2.80 (m, 2H), 2.61 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.38-1.43 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.31 (t, J=7.5 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₄H₂₈O₅에 대한 계산치, 395 (M-H), 실측치 395.

[0767] **실시예 41**

[0768] **3-(4-[[5-클로로-2-에틸-6-(2-메틸프로폭시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산**



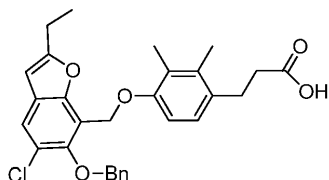
[0769]

[0770] 실시예 36에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 브로모에탄 대신에 1-브로모-2-메틸프로판을 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다.

[0771] ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.48 (s, 1H), 6.94-7.05 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.82 (d, J=6.6 Hz, 1H), 2.97 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.73-2.80 (m, 2H), 2.64 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.31 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.9 Hz, 6H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₆H₃₁ClO₅에 대한 계산치, 457 (M-H), 실측치 457.

[0772] **실시예 42**

[0773] **3-(4-[[6-(벤질옥시)-5-클로로-2-에틸-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산**

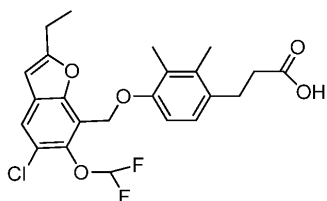


[0774]

[0775] 실시예 36에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 브로모에탄 대신에 벤질 브로마이드를 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다. ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.53 (s, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.01 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 2.97 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.74-2.82 (m, 2H), 2.62 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.32 (t, J=7.5 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₉H₂₉ClO₅에 대한 계산치, 491 (M-H), 실측치 491.

[0776] **실시예 43**

[0777] **3-(4-([5-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-2-에틸-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산**



[0778]

[0779] a) 메틸 5-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-2-에틸벤조푸란-7-카르복실레이트

[0780] CF₂Cl의 불활성 분위기로 퍼징하여 유지된 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 5-클로로-2-에틸-6-하이드록시-1-벤조푸란-7-카르복실레이트 (100 mg, 0.39 mmol, 실시예 20의 단계(e)에 기재된 바와 같이 제조됨), 1,4-다이옥산 (3 mL), 수중의(0.2 mL) 수산화 나트륨 용액(47 mg, 1.18 mmol) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드 (145 mg, 0.39 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 25°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 P/E (30/1 내지 20/1)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 메틸 5-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-2-에틸-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

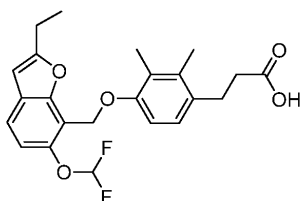
[0781] b) 3-(4-([5-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-2-에틸-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산

[0782] 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 메틸 5-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-2-에틸-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

[0783] ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.56 (s, 1H), 7.04 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.61 (t, J=74.7 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.97 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.76-2.83 (m, 2H), 2.62 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.32 (t, J=7.5 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₃H₂₃ClF₂O₅에 대한 계산치, 451 (M-H), 실측치 451.

[0784] **실시예 44**

[0785] **3-(4-([6-(다이플루오로메톡시)-2-에틸-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산**



[0786]

[0787] a) (6-(다이플루오로메톡시)-2-에틸벤조푸란-7-일)메탄올

[0788] 테트라하이드로푸란 (3 mL) 중의 메틸 5-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-2-에틸-1-벤조푸란-7-카르복실레이트 (80 mg, 0.26 mmol)의 용액에 LAH (30 mg, 0.79 mmol)를 여러 배치로 첨가하였다. 얻어진 용액을 2시간 동안 25°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 Na₂SO₄ · 10H₂O (1 g)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1/30 내지 1/5)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 (6-(다이플루오로메톡시)-2-에틸벤조푸란-7-일)메탄올과 [5-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-2-에틸-1-벤조푸란-7-일]메탄올을 얻었다.

[0789] b) 3-(4-([6-(다이플루오로메톡시)-2-에틸-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산

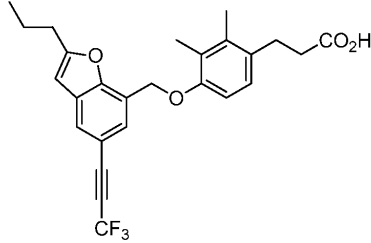
[0790] 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라, (6-(다이플루오로메톡시)-2-에틸벤조푸란-7-일)메탄올을 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다.

[0791] ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.95-7.10 (m, 3H), 6.51 (t, J=74.9 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.96 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.76-2.84 (m, 2H), 2.62 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.33 (t, J=7.5 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₃H₂₄F₂O₅에 대한 계산치, 418 (M-

H), 실측치 418.

실시예 45

3-(2,3-다이메틸-4-((2-프로필-5-(3,3,3-트라이플루오로프로프-1-인-1-일)-1-벤조푸란-7-일)메톡시)페닐)프로판산



a) 에틸 3-(2,3-다이메틸-4-((2-프로필-5-(3,3,3-트라이플루오로프로프-1-인-1-일)벤조푸란-7-일)메톡시)페닐)프로판노에이트

테트라하이드로푸란 (10 mL) 중의 다이아이소프로필아민 (128 mg)의 용액에 -78℃에서 n-BuLi (0.5 mL, 2.5N)을 첨가하여, 얻어진 용액을 15분 동안 교반하였다. 이런 용액에 2-브로모-3,3,3-트라이플루오로프로프-1-엔 (100.6 mg, 0.58 mmol) 및 ZnCl₂·TMEDA (159 mg)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 -78℃에서 교반하였다. 이어서, 에틸 3-[4-[(5-요오도-2-프로필-1-벤조푸란-7-yl)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로판노에이트 (200 mg, 0.38 mmol, 실시예 18에 기재된 바와 같이 제조됨)과 Pd(PPh₃)₄ (22 mg, 0.02 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반한 후, 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 아세트산에틸 (40 mL)로 희석시켜, 염수 (3×10 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켜, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:5)를 사용하여, 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 에틸 3-(2,3-다이메틸-4-((2-프로필-5-(3,3,3-트라이플루오로프로프-1-인-1-일)벤조푸란-7-일)메톡시)페닐)프로판노에이트를 얻었다.

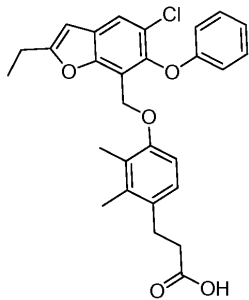
b) 3-(2,3-다이메틸-4-((2-프로필-5-(3,3,3-트라이플루오로프로프-1-인-1-일)-1-벤조푸란-7-일)메톡시)페닐)프로판산

상기 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 단계(b)에서 제조된 에스테르의 가수분해에 의해 제조하였다.

¹H NMR: (400 MHz, CD₃OD) δ 7.79 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.91 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.82 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.51 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.86-1.63 (m, 2H), 1.08 (t, J=7.2 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₆H₂₅F₃O₄에 대한 계산치, 457 (M-H), 실측치 457.

실시예 46

3-(4-[(5-클로로-2-에틸-6-페녹시-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산



a) 메틸 5-클로로-2-에틸-6-페녹시벤조푸란-7-카르복실레이트

질소의 불활성 분위기로 피징하여 유지된 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 5-클로로-2-에틸-6-하이드록시-

1-벤조푸란-7-카르복실레이트 (300 mg, 1.18 mmol, 실시예 20의 단계 (f)에서 제조됨), CH₃CN (8 mL), 2-(트라이메틸실릴)페닐 트라이플루오로메탄설포네이트 (703 mg, 2.36 mmol) 및 CsF (535 mg, 3.54 mmol)를 주입하고, 얻어진 혼합물을 하룻밤 동안 가열 환류시켰다. 이어서, 반응물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (2×10 mL)로 추출하여, 아세테이트와 유기층을 합해, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 P/E (30/1 내지 10/1)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 메틸 5-클로로-2-에틸-6-페녹시-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

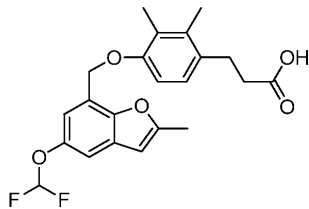
[0805] b) 3-(4-[(5-클로로-2-에틸-6-페녹시-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산

실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 메틸 5-클로로-2-에틸-6-페녹시-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.57 (s, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 6.92-7.01 (m, 2H), 6.78-6.84 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.92 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.77-2.84 (m, 2H), 2.57 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.34 (t, J=7.5 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₈H₂₇ClO₅에 대한 계산치, 501 (M+Na), 실측치 501.

[0808] 실시예 47

[0809] 3-(4-[[5-(다이플루오로메톡시)-2-메틸-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산



[0811] a) 메틸 5-메톡시-2-메틸벤조푸란-7-카르복실레이트

150-mL 밀폐관에, 메틸 3-브로모-2-하이드록시-5-메톡시벤조에이트 (3.0 g, 11.49 mmol, 실시예 33의 단계(a)에 기재된 바와 같이 제조됨), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.805 g), CuI (219 mg, 1.15 mmol), TEA (2.33 g, 23.03 mmol) 및 N,N-다이메틸포름아미드 (50 mL)를 주입하였다. 얻어진 잔류물을 -78℃로 냉각시키고, 프로프-1-인 (923 mg, 23.04 mmol)을 도입하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 동안 80℃에서 교반하였다. 얻어진 용액을 EtOAc로 희석하고, 염수 (3×50 mL)로 희석하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 황색 고체로서의 메틸 5-메톡시-2-메틸-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

[0813] b) 메틸 5-하이드록시-2-메틸벤조푸란-7-카르복실레이트

질소의 불활성 분위기로 퍼징하여 유지된 50-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 다이클로로메탄 (20 mL) 중의 메틸 5-메톡시-2-메틸-1H-인덴-7-카르복실레이트 (500 mg, 2.29 mmol)를 주입하였다. 이어서, 얻어진 혼합물에 -78℃에서 BBr₃ (1.13 g)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물(5 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 얻어진 용액을 DCM (30 mL)으로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×10 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:3)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 고체로서의 메틸 5-하이드록시-2-메틸-1H-인덴-7-카르복실레이트를 얻었다.

[0815] c) 메틸 5-(다이플루오로메톡시)-2-메틸벤조푸란-7-카르복실레이트

클로로다이플루오로메탄의 불활성 분위기로 퍼징하여 유지된 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 5-하이드록시-2-메틸-1-벤조푸란-7-카르복실레이트 (310 mg, 1.50 mmol), 1,4-다이옥산 (10 mL), 물 (1 mL), 수산화 나트륨 (182.4 mg, 4.56 mmol) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드 (561 mg, 1.52 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (50 mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×10 mL)로 세정하였다. 고체를 오븐에서 감압 하에 건조시켰다.

고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:4)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 담황색 고체로서의 메틸 5-(다이플루오로메톡시)-2-메틸-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

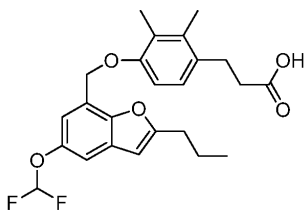
[0817] d) 3-(4-([5-(다이플루오로메톡시)-2-메틸-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산

[0818] 실시예 1에 따라, 메틸 5-(다이플루오로메톡시)-2-메틸벤조푸란-7-카르복실레이트를 반응시켜 표제 화합물을 제조하였다

[0819] ¹H NMR: (400 Mhz, CD₃Cl) δ : 7.19 (d, J=4.8 Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J=11.2 Hz, 1H), 6.50 (t, J=74.4 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.98 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.62 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.27 (s, 6H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₂H₂₂F₂O₅에 대한 계산치, 403 (M-H), 실측치 403.

[0820] 실시예 48

[0821] 3-(4-([5-(다이플루오로메톡시)-2-프로필-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산



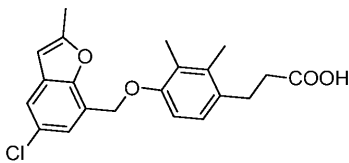
[0822]

[0823] 실시예 47에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 단계(a)에서, 프로프-1-인 대신에 펜트-1-인을 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다.

[0824] ¹H NMR: (300 Mhz, CD₃Cl) δ : 7.19 (d, J=5.4 Hz, 2H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J=74.4 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.96 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.76 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.61 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.5 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₄H₂₆F₂O₅에 대한 계산치, 431 (M-H), 실측치 431.

[0825] 실시예 49

[0826] 3-(4-([5-클로로-2-메틸-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산



[0827]

[0828] a) 메틸 3-브로모-5-클로로-2-하이드록시벤조에이트

[0829] 1-L 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 5-클로로-2-하이드록시벤조에이트 (16 g, 85.75 mmol), 메탄올 (200 mL) 및 Br₂ (16.5 g, 103.25 mmol)를 주입하고, 얻어진 혼합물을 10분 동안 20°C에서 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집한 후, 메탄올로 세정하여, 백색 분말로서의 메틸 3-브로모-5-클로로-2-하이드록시벤조에이트를 얻었다.

[0830] b) 메틸 5-클로로-2-메틸벤조푸란-7-카르복실레이트

[0831] 80-mL 튜브에, 메틸 3-브로모-5-클로로-2-하이드록시벤조에이트 (3 g, 11.30 mmol), Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (0.791 g), CuI (215 mg, 1.13 mmol), TEA (2.28 g, 22.53 mmol), N,N-다이메틸포름아미드 (30 mL) 및 프로프-1-인 (950 mg, 23.71 mmol)을 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 80°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 아세트산에틸 (100 mL)로 추출하여, 염수로 세정하였다. 얻어진 혼합물을 농축시켜, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 고체로서의 메틸 5-클로로-2-메틸-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

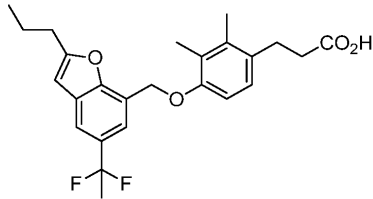
[0832] c) 3-(4-([5-클로로-2-메틸-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산

[0833] 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 메틸 5-클로로-2-메틸-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 반응시켜 표제 화합물을 제조하였다.

[0834] ¹H NMR: (300 Mhz, CD₃OD) δ: 7.39 (d, J=1.8, 1H), 7.24 (d, J=1.8, 1H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 5H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₁H₂₁ClO₄에 대한 계산치, 371 (M-H), 실측치 371.

[0835] **실시예 50**

[0836] **3-(4-([5-(1,1-다이플루오로에틸)-2-프로필-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산**



[0837]

[0838] a) 에틸 3-(4-((5-(1,1-다이플루오로에틸)-2-프로필벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트

[0839] 5-mL 플라스크에, 에틸 3-[4-[(5-요오도-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로파노에이트 (20 mg, 0.04 mmol, 실시예 18에 기재된 바와 같이 제조됨), N,N-다이메틸포름아미드 (1 mL), LiCl (8 mg), DIPEA (10 mg), Pd₂(dba)₃ (0.5 mg) 및 아세트 아세이트 (20 mg, 0.20 mmol)를 주입하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 150°C에서 마이크로웨이브 방사선을 사용하여 조사하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (20 mL)로 희석하고, 염수 (3×10 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켜, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 백색 고체로서의 에틸 3-[4-[(5-아세트-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로파노에이트를 얻었다.

[0840] b) 에틸 3-(4-((5-(1,1-다이플루오로에틸)-2-프로필벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트

[0841] 질소의 불활성 분위기로 퍼징하여 유지된 8-mL 바이알에, [C₈min][PF₆] (2 mL) 중의 DAST (0.5 mL)와 에틸 3-[4-[(5-아세트-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐]프로파노에이트 (170 mg, 0.39 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 55°C에서 교반하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (50 mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×10 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:3)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 무색 오일로서의 에틸 3-(4-[[5-(1,1-다이플루오로에틸)-2-프로필-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트를 얻었다.

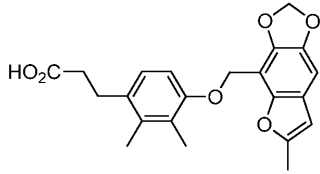
[0842] c) 3-(4-([5-(1,1-다이플루오로에틸)-2-프로필-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산

[0843] 8-mL 바이알에, 에틸 3-(4-[[5-(1,1-다이플루오로에틸)-2-프로필-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 (30 mg, 0.07 mmol), LiOH (30 mg, 1.25 mmol), 테트라하이드로푸란 (2 mL) 및 물(2 mL)을 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 용액의 pH를 염화수소 (1 mol/L)를 사용하여, pH 4 내지 5로 조절하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×20 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 진공 하에 농축시켜, 백색 고체로서의 2 3-(4-[[5-(1,1-다이플루오로에틸)-2-프로필-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산을 얻었다.

[0844] ¹H NMR: (400 Mhz, CD₃Cl) δ 7.63 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.02 (t, J=4.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.98 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.78 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.63 (t, J=5.4 Hz, 2H), 2.26 (d, J=4.4 Hz, 6H), 1.99 (t, J=18.0 Hz, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.03 (t, J=7.2 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₈H₂₈F₂O₄에 대한 계산치, 429 (M-H), 실측치 429.

[0845] **실시예 51**

[0846] **3-(2,3-다이메틸-4-[(6-메틸푸로[2,3-f][1,3]벤조다이옥솔-4-일)메톡시]페닐)프로판산**



[0847]

[0848] a) 5-(메톡시메톡시)벤조[d][1,3]다이옥솔

[0849]

250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-올 (6 g, 39.44 mmol), 테트라하이드로푸란 (100 mL)을 주입하였다. 이어서, 얻어진 혼합물에 0 내지 5°C에서 수소화나트륨 (1.56 g, 65.00 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 잔류물을 30분 동안 0°C에서 교반하였다. 이어서, 얻어진 혼합물에 브로모(메톡시)메탄 (8.08 g, 64.66 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (100 mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×50 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:3)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 무색 오일로서의 6-(메톡시메톡시)-2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신을 얻었다.

[0850]

b) 5-(메톡시메톡시)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-카르브알데하이드

[0851]

질소의 불활성 분위기로 퍼징하여 유지된 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 5-(메톡시메톡시)-2H-1,3-벤조다이옥솔 (6.6 g, 36.23 mmol), 테트라하이드로푸란 (150 mL), BuLi (22 mL, 36.23 mmol), TMEDA (4.26 g, 36.66 mmol) 및 N,N-다이메틸포름아미드 (4.02 g)를 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물(1 mL)의 첨가에 의해 킨칭하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (200 mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×40 mL)로 세정하였다. 고체를 오븐에서 감압 하에 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:3)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 고체로서의 5-(메톡시메톡시)-2H-1, 3-벤조다이옥솔-4-카르브알데하이드를 얻었다.

[0852]

c) 5-하이드록시벤조[d][1,3]다이옥솔-4-카르브알데하이드

[0853]

250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 5-(메톡시메톡시)-2H-1,3-벤조다이옥솔-4-카르브알데하이드 (7 g, 33.30 mmol), 다이클로로메탄 (100 mL) 및 트라이플루오로아세트산 (5 mL)을 주입하였다. 얻어진 용액을 1시간 동안 0°C에서 교반하였다. 얻어진 용액을 DCM (100 mL)으로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×50 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:1)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 무색 오일로서의 5-하이드록시-2H-1,3-벤조다이옥솔-4-카르브알데하이드를 얻었다.

[0854]

d) 6-브로모-5-하이드록시벤조[d][1,3]다이옥솔-4-카르브알데하이드

[0855]

250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 5-하이드록시-2H-1,3-벤조다이옥솔-4-카르브알데하이드 (3.1 g, 18.66 mmol), 메탄올 (150 mL) 및 Br₂ (3.53 g, 22.09 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (150 mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 Na₂SO₃ (3×40 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:2)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 고체로서의 6-브로모-5-하이드록시-2H-1,3-벤조다이옥솔-4-카르브알데하이드를 얻었다.

[0856]

e) 6-메틸-[1,3]다이옥솔로[4,5-f]벤조푸란-4-카르브알데하이드

[0857]

100-mL 밀폐관에, 6-브로모-5-하이드록시-2H-1,3-벤조다이옥솔-4-카르브알데하이드 (1.1 g, 4.49 mmol), N,N-다이메틸포름아미드 (30 mL), CuI (85 mg, 0.45 mmol), TEA (907 mg, 8.96 mmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (314 mg, 0.45 mmol)를 주입하였다. 이어서, 얻어진 혼합물에 -78°C에서 프로프-1-인 (359 mg, 8.96 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 80°C에서 오일욕에서 교반하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (100 mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 염화나트륨(aq) (3×20 mL)으로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세

트산에틸/석유 에테르 (1:3)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 무색 오일로서의 6-메틸-[1,3]다이옥솔로[4,5-f]벤조푸란-4-카르보알데하이드를 얻었다.

[0858] f) (6-메틸-[1,3]다이옥솔로[4,5-f]벤조푸란-4-일)메탄올

[0859] 8-mL 바이알에, 6-메틸-[1,3]다이옥솔로[4,5-f]벤조푸란-4-카르보알데하이드 (50 mg, 0.24 mmol), 테트라하이드로푸란 (2 mL) 및 LiAlH₄ (28 mg, 0.74 mmol)를 0 내지 5°C에서 주입하였다. 얻어진 용액을 30분 동안 0°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물(1 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (20 mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×10 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:3)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 고체로서의 (6-메틸-[1,3]다이옥솔로[4,5-f]벤조푸란-4-일)메탄올을 얻었다.

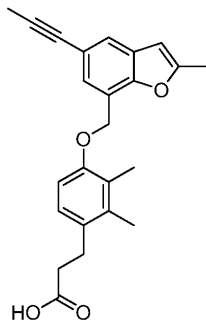
[0860] g) 3-{2,3-다이메틸-4-[(6-메틸푸로[2,3-f][1,3]벤조다이옥솔-4-일)메톡시]페닐}프로판산

[0861] 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 6-메틸-[1,3]다이옥솔로[4,5-f]벤조푸란-4-일)메탄올을 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[0862] ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.01 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 2.96 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₂H₂₂O₆에 대한 계산치, 381 (M-H), 실측치 381.

[0863] 실시예 52

[0864] 3-{2,3-다이메틸-4-[(2-메틸-5-프로프-1-인-1-일-1-벤조푸란-7-일)메톡시]페닐}프로판산



[0865] a) 2-메틸-5-(프로프-1-인-1-일)벤조푸란-7-카르보알데하이드

[0867] 5-mL 밀폐관에, 2-하이드록시-3,5-다이요오도벤즈알데하이드 (500 mg, 1.34 mmol), Cu₂O (115 mg, 0.80 mmol) 및 피리딘 (3 mL)을 주입하였다. 이에 이어서, 프로프-1-인 (160 mg, 3.99 mmol)을 -78°C에서 교반하면서 적가하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 120°C에서 교반하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (20 mL)로 희석하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (10/90)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수집한 분획을 합해, 진공 하에 농축시켜, 무색 오일로서의 2-메틸-5-(프로프-1-인-1-일)-1-벤조푸란-7-카르보알데하이드를 얻었다.

[0868] b) (2-메틸-5-(프로프-1-인-1-일)벤조푸란-7-일)메탄올

[0869] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2-메틸-5-(프로프-1-인-1-일)-1-벤조푸란-7-카르보알데하이드 (50 mg, 0.25 mmol), 테트라하이드로푸란 (10 mL) 및 LAH (19 mg, 0.50 mmol)를 0°C에서 조금씩 주입하였다. 얻어진 용액을 2시간 동안 25°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 Na₂SO₄ · 10H₂O (100 mg)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (40/60)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수집한 분획을 합해, 진공 하에 농축시켜, 무색 오일로서의 (2-메틸-5-(프로프-1-인-1-일)벤조푸란-7-일)메탄올을 얻었다.

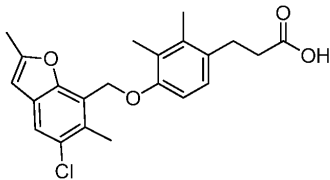
[0870] c) 3-{2,3-다이메틸-4-[(2-메틸-5-프로프-1-인-1-일-1-벤조푸란-7-일)메톡시]페닐}프로판산

[0871] 질소의 불활성 분위기로 퍼징하여 유지된 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, (2-메틸-5-(프로프-1-인-1-일)벤조푸란-7-일)메탄올 (70 mg, 0.35 mmol), 에틸 3-(4-하이드록시-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 (116 mg, 0.52 mmol), Bu₃P (177 mg), ADDP (185 mg, 0.74 mmol) 및 톨루엔 (30 mL)을 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 60°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 용액을 다이에틸 에테르 (30 mL)로 희석하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (10/90)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수집한 분획을 합해, 진공 하에 농축시켜, 무색 오일로서의 에틸 3-(2,3-다이메틸-4-[[2-메틸-5-(프로프-1-인-1-일)-1-벤조푸란-7-일]메톡시]페닐)프로파노에이트를 얻었다.

[0872] ¹H NMR: (300 MHz, CD₃OD) δ : 7.44 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.98 (d, J=6.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J=6.3 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.91 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.51 (t, J=6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₄H₂₄O₄에 대한 계산치, 375 (M-H), 실측치 375.

[0873] **실시예 53**

[0874] **3-{4-[(5-클로로-2,6-다이메틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산**



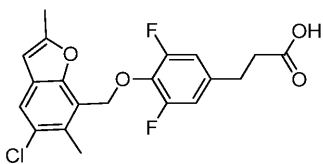
[0875]

[0876] 실시예 20에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 단계 (d)에서, 부트-1-인 대신에 프로프-1-인을 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다.

[0877] ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.62 (s, 1H), 6.93-7.05 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.98 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.63 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₂H₂₃ClO₄에 대한 계산치, 385 (M-H), 실측치 385.

[0878] **실시예 54**

[0879] **3-{4-[(5-클로로-2,6-다이메틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-3,5-다이플루오로페닐}프로판산**



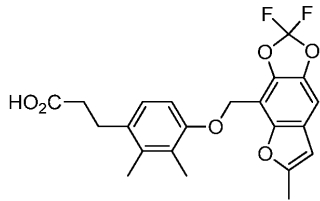
[0880]

[0881] 실시예 53에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 에틸 3-(4-하이드록시-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 대신에 에틸 3-(3,5-다이플루오로-4-하이드록시페닐)프로파노에이트 (미국 특허 출원 공개 제20110313003호에 기재된 바와 같이 제조됨, 2011년 12월 22일)를 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다.

[0882] ¹H NMR: (300 MHz, CD₃OD) δ : 7.49 (s, 1H), 6.84 (d, J=9.3 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 2.84 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.54-2.59 (m, 5H), 2.39 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₀H₁₇ClF₂O₄에 대한 계산치, 393 (M-H), 실측치 393.

[0883] **실시예 55**

[0884] 3-{4-[(2,2-다이플루오로-6-메틸푸로[2,3-f][1,3]벤조다이옥솔-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산



[0885]

[0886] a) 2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-올

[0887] 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, (2,2-다이플루오로-2H-1,3-벤조다이옥솔-5-일)보론산 (5 g, 24.76 mmol), H₂O₂ (50 mL) 및 테트라하이드로푸란 (100 mL)을 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×30 mL)로 추출하여, 아세테이트와 유기층을 합해, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:1)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 2,2-다이플루오로-2H-1,3-벤조다이옥솔-5-올을 얻었다.

[0888] b) 2,2-다이플루오로-5-(메톡시메톡시)벤조[d][1,3]다이옥솔

[0889] 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2,2-다이플루오로-2H-1,3-벤조다이옥솔-5-올 (4.2 g, 24.12 mmol), 테트라하이드로푸란 (100 mL) 및 수소화나트륨 (1.5 g, 62.50 mmol)을 주입하였고, 혼합물을 1시간 동안 0℃에서 교반하였다. 이어서, 브로모(메톡시)메탄 (4.49 g, 35.93 mmol)을 첨가하고, 얻어진 용액을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 물(5 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (100 mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×30 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:3)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 2,2-다이플루오로-5-(메톡시메톡시)-2H-1,3-벤조다이옥솔을 얻었다.

[0890] c) 2,2-다이플루오로-5-(메톡시메톡시)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-카르브알데하이드

[0891] 질소의 불활성 분위기로 퍼징하여 유지된 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2,2-다이플루오로-5-(메톡시메톡시)-2H-1,3-벤조다이옥솔 (4.4 g, 20.17 mmol), 테트라하이드로푸란 (50 mL)을 주입하였다. 이어서, 얻어진 혼합물에 n-BuLi (18.9 mL)을 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 -78℃에서 교반하였다. 이어서, 얻어진 혼합물에 TMEDA (2.3 g, 19.79 mmol)와 N,N-다이메틸포름아미드 (2.2 g, 30.10 mmol)를 첨가하고, 얻어진 용액을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물(1 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (150 mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×40 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:2)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 2,2-다이플루오로-5-(메톡시메톡시)-2H-1,3-벤조다이옥솔-4-카르브알데하이드를 얻었다.

[0892] d) 2,2-다이플루오로-5-(메톡시메톡시)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-카르복실산

[0893] 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2,2-다이플루오로-5-(메톡시메톡시)-2H-1,3-벤조다이옥솔-4-카르브알데하이드 (4.0 g, 16.25 mmol), Ag₂O (5.6 g) 및 수산화 나트륨 (5% 수성) (100 mL)을 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 용액의 pH 값을 염화수소 (6 mol/L)를 사용하여, pH 2 내지 3으로 조절하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×50 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:1)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 2,2-다이플루오로-5-(메톡시메톡시)-2H-1,3-벤조다이옥솔-4-카르복실산을 얻었다.

[0894] e) 메틸 2,2-다이플루오로-5-(메톡시메톡시)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-카르복실레이트

[0895] 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2,2-다이플루오로-5-(메톡시메톡시)-2H-1,3-벤조다이옥솔-4-카르복실산 (3.2 g, 12.21 mmol), 메탄올 (100 mL) 및 아지도트라이메틸실란 (2.08 g, 18.05 mmol)을 주입하였다. 얻어진 용액을 3시간 동안 0℃에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (100

mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×40 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:3)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 고체로서의 메틸 2,2-다이플루오로-5-(메톡시메톡시)-2H-1,3-벤조다이옥솔-4-카르복실레이트를 얻었다.

[0896] f) 메틸 2,2-다이플루오로-5-하이드록시벤조[d][1,3]다이옥솔-4-카르복실레이트

[0897] 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 2,2-다이플루오로-5-(메톡시메톡시)-2H-1,3-벤조다이옥솔-4-카르복실레이트 (3.0 g, 10.86 mmol), 다이클로로메탄 (100 mL)을 주입한 후, CF₃COOH (10 mL)를 0 내지 5°C에서 빙/수욕에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 2시간 동안 0°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×50 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:1)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 고체로서의 메틸 2,2-다이플루오로-5-하이드록시-2H-1,3-벤조다이옥솔-4-카르복실레이트를 얻었다.

[0898] g) 메틸 6-브로모-2,2-다이플루오로-5-하이드록시벤조[d][1,3]다이옥솔-4-카르복실레이트

[0899] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 2,2-다이플루오로-5-하이드록시-2H-1,3-벤조다이옥솔-4-카르복실레이트 (800 mg, 3.45 mmol)를 주입한 후, 메탄올 (30 mL)과 Br₂ (707 mg, 4.42 mmol)를 0 내지 5°C에서 빙/수욕에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 3시간 동안 0°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (50 mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×15 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:2)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 갈색 고체로서의 메틸 6-브로모-2,2-다이플루오로-5-하이드록시-2H-1,3-벤조다이옥솔-4-카르복실레이트를 얻었다.

[0900] h) 메틸 2,2-다이플루오로-6-메틸-[1,3]다이옥솔로[4,5-f]벤조푸란-4-카르복실레이트

[0901] 50-mL 밀폐관에, 메틸 6-브로모-2,2-다이플루오로-5-하이드록시-2H-1,3-벤조다이옥솔-4-카르복실레이트 (760 mg, 2.44 mmol), CuI (47 mg, 0.25 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (172 mg, 0.25 mmol), TEA (495 mg, 4.89 mmol) 및 N,N-다이메틸포름아미드 (15 mL)를 주입하였다. 이어서, 얻어진 혼합물에 -78°C에서 프로프-1-인 (196 mg, 4.89 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 75°C에서 교반하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (50 mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×15 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:3)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 고체로서의 메틸 2,2-다이플루오로-6-메틸-[1,3]다이옥솔로[4,5-f]벤조푸란-4-카르복실레이트를 얻었다.

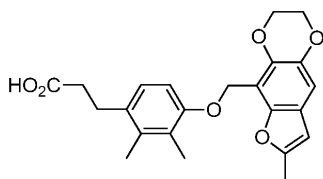
[0902] i) 3-{4-[(2,2-다이플루오로-6-메틸푸로[2,3-f][1,3]벤조다이옥솔-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산

[0903] 실시예 20의 절차에 따라, 메틸 2,2-다이플루오로-6-메틸-[1,3]다이옥솔로[4,5-f]벤조푸란-4-카르복실레이트를 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[0904] ¹H NMR: (300 MHz, CD₃OD) δ: 7.26 (s, 1H), 6.99 (d, J=6.3 Hz, 2H), 6.90 (d, J=6.3 Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 2.91 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.56-2.47 (m, 5H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₂H₂₀F₂O₆에 대한 계산치, 417 (M-H), 실측치 417.

[0905] **실시예 56**

[0906] 3-{2,3-다이메틸-4-[(7-메틸-2,3-다이하이드로푸로[2,3-g][1,4]벤조다이옥신-5-일)메톡시]페닐}프로판산



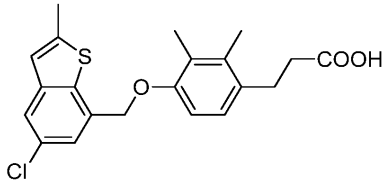
[0907]

[0908] 실시예 55에 기재된 절차에 따라, 단계 (b)에서, 2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-올 대신에 2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-올을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

[0909] ¹H NMR: (300 MHz, CD₃OD) δ: 6.98-6.89 (m, 3H), 6.28 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.27-4.22 (m, 4H), 2.89 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.49 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.281 (s, 3H), 2.03 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₃H₂₄O₆에 대한 계산치, 395 (M-H), 실측치 395.

[0910] **실시예 57**

[0911] **3-{4-[(5-클로로-2-메틸-1-벤조티오펜-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산**



[0912] .
 [0913] a) 에틸 2-((2-브로모-4-클로로페닐)티오)프로파노에이트

[0914] 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2-브로모-4-클로로벤젠-1-티올(5 g, 22.37 mmol), 아세톤 (100 mL), 에틸 2-브로모프로파노에이트 (12 g, 66.29 mmol) 및 탄산 칼륨 (9.2 g, 66.57 mmol)을 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 가열 환류시켰다. 이어서, 반응물을 물(200 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (2×200 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1/100 내지 1/10)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 무색 오일로서의 에틸 2-[(2-브로모-4-클로로페닐)설파닐]프로파노에이트를 얻었다.

[0915] b) 2-((2-브로모-4-클로로페닐)티오)프로판알

[0916] 질소의 불활성 분위기로 퍼징하여 유지된 100-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 2-[(2-브로모-4-클로로페닐)설파닐]프로파노에이트 (4 g, 12.36 mmol) 및 다이클로로메탄 (100 mL)을 주입하였다. 이어서, 얻어진 혼합물에 -70℃에서 DIBAL-H (24 mL)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 30분 동안 -70℃에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물(40 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×50 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 EtOAc/PE(1/100 내지 1/30)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 무색 오일로서의 2-[(2-브로모-4-클로로페닐)설파닐]프로판알을 얻었다.

[0917] c) 7-브로모-5-클로로-2-메틸벤조[b]티오펜

[0918] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, PPA (10 mL) 및 2-[(2-브로모-4-클로로페닐)설파닐]프로판알 (1.2 g, 4.29 mmol)을 주입하고, 혼합물을 45분 동안 150℃에서 가열하였다. 얻어진 잔류물을 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 반응물을 물(20 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (2×20 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1/100 내지 1/10)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 고체로서의 7-브로모-5-클로로-2-메틸-1-벤조티오펜을 얻었다.

[0919] d) 메틸 5-클로로-2-메틸벤조[b]티오펜-7-카르복실레이트

[0920] 질소의 불활성 분위기로 퍼징하여 유지된 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 7-브로모-5-클로로-2-메틸-1-벤조티오펜 (900 mg, 3.44 mmol), 메탄올 (20 mL), 트라이에틸아민 (1 g, 9.88 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (504 mg, 0.69 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 60℃에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 P/E (100/1 내지 10/1)을 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 백색 고체로서의 메틸 5-클로로-2-메틸-1-벤조티오펜-7-카르복실레이트를 얻었다.

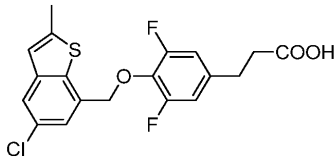
[0921] e) 3-{4-[(5-클로로-2-메틸-1-벤조티오펜-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산

[0922] 실시예 20에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 5-클로로-2-메틸-1-벤조티오펜-7-카르복실레이트로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[0923] ¹H NMR: (300 MHz, CD₃OD) δ: 7.61 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.91 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.85 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.15 (s, 6H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₁H₂₁ClO₃S에 대한 계산치, 387 (M-H), 실측치 387.

[0924] **실시예 58**

[0925] **3-[4-[(5-클로로-2-메틸-1-벤조티오펜-7-일)메톡시]-3,5-다이플루오로페닐]프로판산**



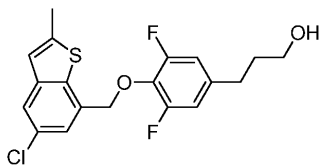
[0926]

[0927] 실시예 57에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 에틸 3-(4-하이드록시-2,3-다이메틸페닐)프로판노에이트 대신에 에틸 3-(3,5-다이플루오로-4-하이드록시페닐)프로판노에이트(미국 특허 출원 공개 제20110313003호에 기재된 바와 같이 제조됨, 2011년 12월 22일)를 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다.

[0928] $^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CD_3OD) δ : 7.62 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.81-6.89 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 2.82 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.52-2.57 (m, 5H), 1.71-1.80 (m, 2H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 계산치, 395 (M-H), 실측치 395.

[0929] **실시예 59**

[0930] **3-[4-[(5-클로로-2-메틸-1-벤조티오펜-7-일)메톡시]-3,5-다이플루오로페닐]프로판-1-올**

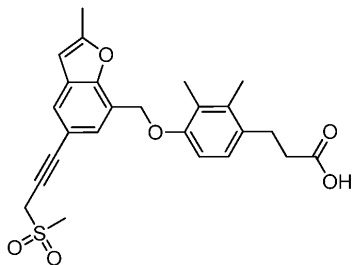


[0931]

[0932] 테트라하이드로푸란 (5 mL) 중의 에틸 3-[4-[(5-클로로-2-메틸-1-벤조티오펜-7-일)메톡시]-3,5-다이플루오로페닐]프로판노에이트 (100 mg, 0.24 mmol, 실시예 58에 기재된 바와 같이 제조됨)의 용액에 LAH (8.9 mg, 0.23 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 30분 동안 0°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (500 mg)의 첨가에 의해 킨칭하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켜, 얻어진 잔류물을 역상- C_{18} -HPLC에 의해 정제하여, 백색 고체로서의 3-[4-[(5-클로로-2-메틸-1-벤조티오펜-7-일)메톡시]-3,5-다이플루오로페닐]프로판-1-올을 얻었다. $^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CD_3OD) δ : 7.70 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.77-6.85 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.51 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.56-2.63 (m, 5H), 1.71-1.80 (m, 2H).

[0933] **실시예 60**

[0934] **3-[2,3-다이메틸-4-((2-메틸-5-[3-(메틸설포닐)프로프-1-인-1-일]-1-벤조푸란-7-일)메톡시)페닐]프로판산**



[0935]

[0936] a) **3-(2,3-다이메틸-4-((2-메틸-5-[3-(메틸티오)프로프-1-인-1-일]벤조푸란-7-일)메톡시)페닐]프로판산**

[0937] 테트라하이드로푸란 (2 mL) 중의 에틸 3-[2,3-다이메틸-4-((2-메틸-5-[3-(메틸설포닐)프로프-1-인-1-일]-1-벤조푸란-7-일)메톡시)페닐]프로판노에이트 (100 mg, 0.22 mmol, 실시예 61에 기재된 바와 같이 제조됨)의 용액에 수중의 (2 mL) LiOH 용액(100 mg, 4.18 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 잔류물을 하룻밤 동안 25°C에서 교반하고, pH를 염화수소 (2 mol/L)를 사용하여 pH 5로 조절하였다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸 (3×10 mL)로 추출하

여, 유기층을 합해, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜, 황색 오일로서의 3-[2,3-다이메틸-4-((2-메틸-5-[3-(메틸설파닐)프로프-1-인-1-일]-1-벤조푸란-7-일)메톡시)페닐]프로판산을 얻었다.

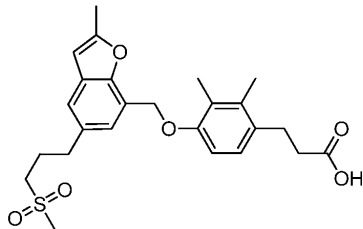
[0938] b) 3-[2,3-다이메틸-4-((2-메틸-5-[3-(메틸설파닐)프로프-1-인-1-일]-1-벤조푸란-7-일)메톡시)페닐]프로판산

[0939] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 3-[2,3-다이메틸-4-((2-메틸-5-[3-(메틸설파닐)프로프-1-인-1-일]-1-벤조푸란-7-일)메톡시)페닐]프로판산 (120 mg, 0.28 mmol), 다이클로로메탄 (3 mL) 및 m-CPBA (98 mg, 0.57 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 1시간 동안 25°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켜, RP-C18-HPLC로 정제하여, 백색 고체로서의 3-(4-[[5-(3-메탄설폰닐프로프-1-인-1-일)-2-메틸-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산을 얻었다.

[0940] ¹H NMR: (300 Mhz, CD₃OD) δ: 7.61 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.91 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.42-2.60 (m, 5H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₅H₂₆O₆S에 대한 계산치, 481 (M+Na), 실측치 481.

[0941] **실시예 61**

[0942] **3-[2,3-다이메틸-4-((2-메틸-5-[3-(메틸설파닐)프로필]-1-벤조푸란-7-일)메톡시)페닐]프로판산**



[0943]

[0944] a) 5-요오도-2-메틸벤조푸란-7-카르보알데하이드

[0945] 50-mL 밀폐관에, 2-하이드록시-3,5-다이요도벤즈알데하이드 (2 g, 5.35 mmol), 피리딘 (10 mL), Cu₂O (460 mg, 3.21 mmol) 및 피리딘 (-78°C에서 제조됨, 5 mL) 중의 프로프-1-인 용액(212 mg, 5.29 mmol, 0.99 당량)을 주입하였다. 얻어진 용액을 1시간 동안 120°C에서 교반하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (10 mL)로 희석하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×20 mL)로 추출하여, 유기층을 합했다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×30 mL)로 세정하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1/30 내지 1/20)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 고체로서의 5-요오도-2-메틸-1-벤조푸란-7-카르보알데하이드를 얻었다.

[0946] b) 2-메틸-5-(3-(메틸티오)프로프-1-인-1-일)벤조푸란-7-카르보알데하이드

[0947] 50-mL 밀폐관에, 5-요오도-2-메틸-1-벤조푸란-7-카르보알데하이드 (1.2 g, 4.19 mmol), 3-(메틸설파닐)프로프-1-인 (724 mg, 8.40 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (147 mg, 0.21 mmol), CuI (80 mg, 0.42 mmol), N,N-다이메틸포름아미드 (20 mL) 및 TEA (1.27 g, 12.55 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 80°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 킨칭하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×20 mL)로 추출하여, 유기층을 합했다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×30 mL)로 세정하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 PE/EtOAc (30/1 내지 20/1)을 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 2-메틸-5-[3-(메틸설파닐)프로프-1-인-1-일]-1-벤조푸란-7-카르보알데하이드를 얻었다.

[0948] c) 에틸 3-(2,3-다이메틸-4-((2-메틸-5-(3-(메틸티오)프로프-1-인-1-일)벤조푸란-7-일)메톡시)페닐)프로판노에이트

[0949] 실시예 20의 절차에 따라, LiAlH₄를 사용한 2-메틸-5-[3-(메틸설파닐)프로프-1-인-1-일]-1-벤조푸란-7-카르보알데하이드 알데하이드의 환원에 의해 표제 화합물을 제조하고, 에틸 3-(4-하이드록시-2,3-다이메틸페닐)프로판노에이트에 커플링하였다.

[0950] d) 에틸 3-(2,3-다이메틸-4-((2-메틸-5-(3-(메틸티오)프로필)벤조푸란-7-일)메톡시)페닐)프로판노에이트

[0951] H₂의 불활성 분위기로 퍼징하여 유지된 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 3-[2,3-다이메틸-4-([2-메틸-5-[3-(메틸설페닐)프로필]-1-벤조푸란-7-일]메톡시)페닐]프로파노에이트 (150 mg, 0.33 mmol), 아세트산에틸 (5 mL) 및 탄소 상의 팔라듐 (150 mg)을 주입하였다. 얻어진 용액을 4시간 동안 25°C에서 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켜, 황색 오일로서의 에틸 3-[2,3-다이메틸-4-([2-메틸-5-[3-(메틸설페닐)프로필]-1-벤조푸란-7-일]메톡시)페닐]프로파노에이트를 얻었다.

[0952] e) 3-(2,3-다이메틸-4-((2-메틸-5-(3-(메틸티오)프로필)벤조푸란-7-일)메톡시)페닐)프로판산

[0953] 테트라하이드로푸란 (2 mL) 중의 에틸 3-[2,3-다이메틸-4-([2-메틸-5-[3-(메틸설페닐)프로필]-1-벤조푸란-7-일]메톡시)페닐]프로파노에이트 (130 mg, 0.29 mmol)의 용액에 수증의(2 mL) LiOH 용액(130 mg, 5.43 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 25°C에서 교반하였다. 용액의 pH 값을 염화수소 (2 mol/L)를 사용하여, pH 5로 조절하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×10 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜, 황색 오일로서의 3-[2,3-다이메틸-4-([2-메틸-5-[3-(메틸설페닐)프로필]-1-벤조푸란-7-일]메톡시)페닐]프로판산을 얻었다.

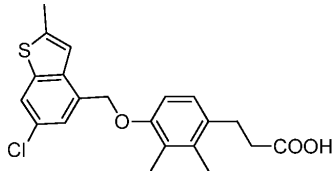
[0954] f) 3-[2,3-다이메틸-4-((2-메틸-5-[3-(메틸설페닐)프로필]-1-벤조푸란-7-일)메톡시)페닐]프로판산

[0955] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 3-[2,3-다이메틸-4-([2-메틸-5-[3-(메틸설페닐)프로필]-1-벤조푸란-7-일]메톡시)페닐]프로판산 (100 mg, 0.23 mmol), 다이클로로메탄 (3 mL) 및 m-CPBA (80 mg, 0.46 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 2시간 동안 25°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 RP-HPLC (C18)로 정제하여, 백색 고체로서의 3-(4-[[5-(3-메탄설페닐)프로필]-2-메틸-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산을 얻었다.

[0956] ¹H NMR: (300 MHz, CD₃OD) δ: 7.19 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.71-2.97 (m, 8H), 2.34-2.66 (m, 5H), 1.93-2.11 (m, 10H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₅H₃₀O₆S에 대한 계산치, 481 (M+Na), 실측치 481.

[0957] **실시예 62**

[0958] **3-{4-[(6-클로로-2-메틸-1-벤조티오펜-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산**



[0959]

[0960] a) 3-브로모-5-클로로벤젠티올

[0961] 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 3-브로모-5-클로로벤젠-1-설포닐 클로라이드 (3.8 g, 13.11 mmol), PPh₃ (12 g, 45.75 mmol), 테트라하이드로푸란 (200 mL) 및 물 (10 mL)을 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 50°C에서 교반하였다. 얻어진 용액을 수산화 나트륨 (100 mL)으로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 아세트산에틸 (2×200 mL)로 세정하였다. 용액의 pH 값을 염화수소 (6 mol/L)를 사용하여, pH 3으로 조절하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (2×300 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 무수 황산나트륨으로 건조시켰고, 진공 하에 농축시켜, 적색 오일로서의 3-브로모-5-클로로벤젠-1-티올을 얻었다.

[0962] b) 에틸 2-((3-브로모-5-클로로페닐)티오)프로파노에이트

[0963] 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 3-브로모-5-클로로벤젠-1-티올(8.8 g, 39.37 mmol), 에틸 2-브로모프로파노에이트 (21.4 g, 118.21 mmol), 탄산 칼륨 (16.4 g, 118.66 mmol) 및 아세톤 (100 mL)을 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 60°C에서 교반하였다. 얻어진 용액을 물 (50 mL)로 희석하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×50 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (5/95)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수집한 분획을 합해, 진공 하에 농축시켜, 황색 오일로서의 에틸 2-((3-브로모-5-클로로페닐)티오)프로파노에이트를 얻었다.

[0964] c) 2-((3-브로모-5-클로로페닐)티오)프로판알

[0965] 톨루엔 (20 mL) 중의 에틸 2-[(3-브로모-5-클로로페닐)설페닐]프로파노에이트 (2 g, 6.18 mmol)의 용액에 DIBAL (6.2 mL, 1mol/L)을 -78℃에서 교반하면서, 적가하였다. 얻어진 용액을 30분 동안 -78℃에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물(20 mL)의 첨가에 의해 킨칭하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (4×20 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (5/95)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수집한 분획을 합해, 진공 하에 농축시켜, 황색 오일로서의 2-[(3-브로모-5-클로로페닐)설페닐]프로판알을 얻었다.

[0966] d) 4-브로모-6-클로로-2-메틸벤조[b]티오펜

[0967] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, PPA (5 mL)를 주입하고, 2-[(3-브로모-5-클로로페닐)설페닐]프로판알 (1.2 g, 4.29 mmol)을 150℃에서 30분 내로 교반하면서 적가하였다. 얻어진 용액을 30분 동안 150℃에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물(20 mL)의 첨가에 의해 킨칭하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×20 mL)로 추출하여, 유기층을 합해, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1/99)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수집한 분획을 합해, 진공 하에 농축시켜, 백색 고체로서의 4-브로모-6-클로로-2-메틸-1-벤조티오펜을 얻었다.

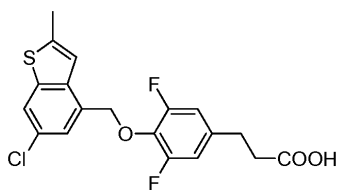
[0968] e) 3-{4-[(6-클로로-2-메틸-1-벤조티오펜-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산

[0969] 실시예 57에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 단계(d)에서 7-브로모-5-클로로-2-메틸-1-벤조티오펜 대신에 4-브로모-6-클로로-2-메틸벤조[b]티오펜을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

[0970] ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.71 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.99 (d, J=6.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J=6.3 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.98 (t, J=6 Hz, 2H), 2.60-2.64 (m, 5H), 2.26 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₁H₂₁ClO₃S에 대한 계산치, 387 (M-H), 실측치 387.

[0971] **실시예 63**

[0972] 3-{4-[(6-클로로-2-메틸-1-벤조티오펜-4-일)메톡시]-3,5-다이플루오로페닐}프로판산



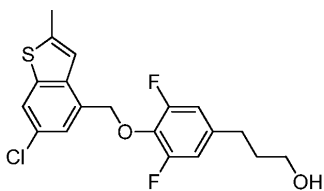
[0973]

[0974] 실시예 62에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 에틸 3-(4-하이드록시-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 대신에 에틸 3-(3,5-다이플루오로-4-하이드록시페닐)프로파노에이트를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

[0975] ¹H NMR: (300 MHz, CD₃OD) δ: 7.74 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.91 (d, J=6.9 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.88 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.57-2.62 (m, 5H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₁₉H₁₅ClF₂O₃S에 대한 계산치, 395 (M-H), 실측치 395.

[0976] **실시예 64**

[0977] 3-{4-[(6-클로로-2-메틸-1-벤조티오펜-4-일)메톡시]-3,5-다이플루오로페닐}프로판-1-올



[0978]

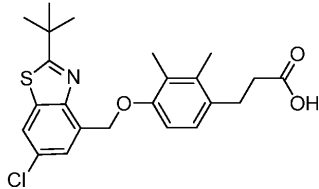
[0979] 실시예 59의 절차에 따라, 3-{4-[(6-클로로-2-메틸-1-벤조티오펜-4-일)메톡시]-3,5-다이플루오로페닐}프로판산

(실시예 63에 기재된 바와 같이 제조됨)을 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[0980] $^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CD_3OD) δ : 7.74 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.86 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.56 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 2.62-2.66 (m, 5H), 1.76-1.83 (m, 2H).

[0981] **실시예 65**

[0982] **3-{4-[(2-tert-부틸-6-클로로-1,3-벤조티아졸-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산**



[0983]

[0984] a) 2-아미노-3-브로모-5-클로로벤젠티올

[0985] 실시예 66에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 2-브로모-4-플루오로아닐린 대신에 2-브로모-4-클로로아닐린을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

[0986] b) 4-브로모-2-(tert-부틸)-6-클로로벤조[d]티아졸

[0987] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2-아미노-3-브로모-5-클로로벤젠-1-티올(400 mg, 1.68 mmol), NMP (10 mL)와 2,2-다이메틸프로판노일 클로라이드 (403 mg, 3.34 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 1시간 동안 130°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸의 아세트산에틸 (3×10 mL)로 추출하여, 유기층을 합했다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×20 mL)로 세정하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1/30 내지 1/10)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 4-브로모-2-tert-부틸-6-클로로-1,3-벤조티아졸을 얻었다.

[0988] c) 메틸 2-tert-부틸-6-클로로-1,3-벤조티아졸-4-카르복실레이트

[0989] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 4-브로모-2-tert-부틸-6-클로로-1,3-벤조티아졸 (150 mg, 0.49 mmol), 메탄올 (10 mL), Pd(dppf)Cl₂ (72 mg, 0.10 mmol) 및 트라이에틸아민 (149 mg, 1.47 mmol)을 주입하였다. CO(g)를 도입하고, 얻어진 용액을 하룻밤 동안 60°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 TLC(PE/EtOAc=5/1)로 정제하여, 고체로서의 메틸 2-tert-부틸-6-클로로-1,3-벤조티아졸-4-카르복실레이트를 얻었다.

[0990] d) (2-Tert-부틸-6-클로로-1,3-벤조티아졸-4-일)메탄올

[0991] 에테르 (2 mL) 중의 메틸 2-tert-부틸-6-클로로-1,3-벤조티아졸-4-카르복실레이트 (120 mg, 0.42 mmol)의 용액에 0°C에서 LAH (16 mg, 0.42 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 30분 동안 0°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 황산나트륨·10H₂O (500 mg)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 잔류물을 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 생성물을 분취용 TLC 플레이트 (PE/EA=5/1)로 정제하여, 황색 오일로서의 (2-tert-부틸-6-클로로-1,3-벤조티아졸-4-일)메탄올을 얻었다.

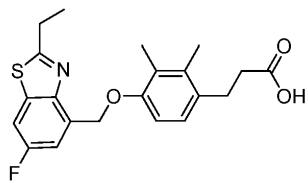
[0992] e) **3-{4-[(2-tert-부틸-6-클로로-1,3-벤조티아졸-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산**

[0993] 실시예 20의 단계(j)에 기재된 바와 같은 절차에 따라, (2-tert-부틸-6-클로로-1,3-벤조티아졸-4-일)메탄올을 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[0994] $^1\text{H NMR}$: (300 MHz, DMSO) δ : 8.21 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.94(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.77 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.39 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.15 (s, 6H), 1.47 (s, 9H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₃H₂₆ClNO₃S에 대한 계산치, 432 (M+H), 실측치 431.

[0995] **실시예 66**

[0996] 3-{4-[(2-에틸-6-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산



[0997]

[0998] a) 4-브로모-6-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민

[0999] 아세트산 (80 mL) 중의 2-브로모-4-플루오로아닐린 (10 g, 52.63 mmol)과 NH₄SCN (20 g)의 용액에 아세트산 (20 mL) 중의 Br₂ (9.2 g, 57.57 mmol)의 용액을 0 내지 5°C에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 2시간 동안 0°C에서 교반하였다. 얻어진 용액을 물 (200 mL)로 희석하였다. 용액의 pH를 수산화 나트륨 (10%)을 이용하여, pH 7 내지 8로 조절하였고, 얻어진 잔류물을 여과에 의해 수집하여, 황색 고체로서의 4-브로모-6-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민을 얻었다.

[1000] b) 4-브로모-6-플루오로벤조[d]티아졸

[1001] 500-mL 둥근 바닥 플라스크에, 4-브로모-6-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민 (12.0 g, 48.57 mmol), 1,4-다이옥산 (100 mL) 및 3-메틸부틸 니트라이트(31 g, 264.63 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 1시간 동안 60°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서의 4-브로모-6-플루오로-1,3-벤조티아졸을 얻었다.

[1002] c) 2-아미노-3-브로모-5-플루오로벤젠티올

[1003] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 4-브로모-6-플루오로-1,3-벤조티아졸 (2.0 g, 8.62 mmol), 에탄올 (20 mL) 및 NH₂NH₂ · H₂O (1.7 g)를 주입하였다. 얻어진 용액을 2시간 동안 80°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켜, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서의 2-아미노-3-브로모-5-플루오로벤젠-1-티올을 얻었다.

[1004] d) 4-브로모-2-에틸-6-플루오로벤조[d]티아졸

[1005] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2-아미노-3-브로모-5-플루오로벤젠-1-티올(800 mg, 3.60 mmol), NMP (20 mL) 및 프로파노일 클로라이드 (667 mg, 7.21 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 1.5시간 동안 130°C에서 교반하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (100 mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×30 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켜, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서의 4-브로모-2-에틸-6-플루오로벤조[d]티아졸을 얻었다.

[1006] e) 메틸 2-에틸-6-플루오로벤조[d]티아졸-4-카르복실레이트

[1007] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 4-브로모-2-에틸-6-플루오로벤조[d]티아졸 (320 mg, 1.23 mmol), 메탄올 (20 mL), TEA (373 mg, 3.69 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (135 mg)를 주입하였다. CO(g)를 도입하고, 얻어진 용액을 하룻밤 동안 60°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켜, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서의 메틸 2-에틸-6-플루오로벤조[d]티아졸-4-카르복실레이트를 얻었다.

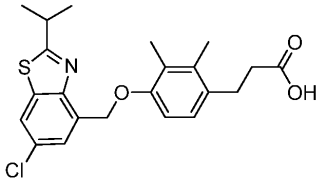
[1008] f) 3-{4-[(2-에틸-6-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산

[1009] 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 메틸 2-에틸-6-플루오로벤조[d]티아졸-4-카르복실레이트를 반응시켜 표제 화합물을 제조하였다.

[1010] ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) : 7.95 (dd, J₁=8.7 Hz, J₂=2.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, J₁=9.9 Hz, J₂=2.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.14 (q, J₁=15.0 Hz, J₂=7.5 Hz, 2H), 2.77 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.40 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.38 (t, J=7.5 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₁H₂₂FNO₃S에 대한 계산치, 388 (M+H), 실측치 388.

[1011] **실시예 67**

[1012] **3-(4-([6-클로로-2-(1-메틸에틸)-1,3-벤조티아졸-4-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산**



[1013]

[1014] a) **4-브로모-6-클로로-2-아이소프로필벤조[d]티아졸**

[1015] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2-아미노-3-브로모-5-클로로벤젠-1-티올(400 mg, 1.68 mmol, 실시예 65에 기재된 바와 같이 제조됨), NMP (10 mL) 및 2-메틸프로파노일 클로라이드 (359 mg, 3.37 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 1시간 동안 130°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×10 mL)로 추출하여, 유기층을 합했다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×20 mL)로 세정하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1/30 내지 1/10)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 담황색 오일로서의 4-브로모-6-클로로-2-아이소프로필벤조[d]티아졸을 얻었다.

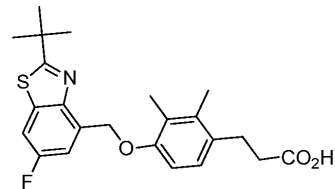
[1016] b) **3-(4-([6-클로로-2-(1-메틸에틸)-1,3-벤조티아졸-4-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산**

[1017] 실시예 65에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 4-브로모-6-클로로-2-아이소프로필벤조[d]티아졸을 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[1018] ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ: 8.21 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.40-3.49 (m, 1H), 2.77 (t, J=8.1 Hz, 2H), 2.40 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.42 (s, 3H), 1.40 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₂H₂₄ClNO₃S에 대한 계산치, 416 (M-H), 실측치 416.

[1019] **실시예 68**

[1020] **3-(4-[(2-tert-부틸-6-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산**



[1021]

[1022] a) **4-브로모-2-(tert-부틸)-6-플루오로벤조[d]티아졸**

[1023] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2-아미노-3-브로모-5-플루오로벤젠-1-티올(800 mg, 3.60 mmol, 실시예 66에 기재된 바와 같이 제조됨), NMP (10 mL) 및 2, 2-다이메틸프로파노일 클로라이드 (872 mg, 7.23 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 1.5시간 동안 130°C에서 교반하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (100 mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×30 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:5)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 4-브로모-2-tert-부틸-6-플루오로-1,3-벤조티아졸을 얻었다.

[1024] b) **3-(4-[(2-tert-부틸-6-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산**

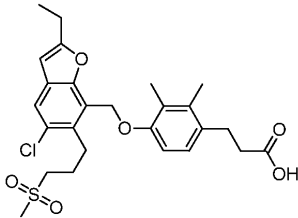
[1025] 실시예 65에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 4-브로모-2-(tert-부틸)-6-플루오로벤조[d]티아졸을 반응시켜 표제 화합물을 제조하였다.

[1026] ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ: 7.95 (dd, J₁=8.7 Hz, J₂=2.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J₁=9.9 Hz, J₂=2.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.77 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.38 (t, J=7.5

Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.47 (s, 9H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₃H₂₆FNO₃S에 대한 계산치, 416 (M-H), 실측치 416.

[1027] **실시예 69**

[1028] **3-[4-((5-클로로-2-메틸-6-[3-(메틸설포닐)프로필]-1-벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐]프로판산**



[1029] a) 메틸 5-클로로-2-메틸-6-(((트라이플루오로메틸)설포닐)옥시)벤조푸란-7-카르복실레이트

[1030] 실시예 20에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 단계 (d)에서, 부트-1-인 대신에 프로프-1-인을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

[1031] b) 메틸 5-클로로-2-메틸-6-(3-((트라이메틸실릴)옥시)프로프-1-엔-1-일)벤조푸란-7-카르복실레이트

[1032] 메틸 5-클로로-2-메틸-6-[(트라이플루오로메탄)설포닐옥시]-1-벤조푸란-7-카르복실레이트 (1 g, 2.68 mmol), DMF (10 mL), 트라이메틸[[[(2E)-3-(테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)프로프-2-엔-1-일]옥시]]실란 (1.37 g, 5.35 mmol), Pd(OAc)₂ (60 mg, 0.27 mmol), 2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이메톡시바이페닐 (220 mg, 0.54 mmol), K₃PO₄ (1.4 g, 6.60 mmol) 및 물 (1 mL)의 혼합물. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 70°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물(20 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×30 mL)로 추출하여, 유기층을 합했다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×50 mL)로 세정하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 PE/EtOAc (30/1 내지 10/1)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 메틸 5-클로로-2-메틸-6-[(1E)-3-((트라이메틸실릴)옥시)프로프-1-엔-1-일]-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

[1033] c) 메틸 5-클로로-6-(3-하이드록시프로프-1-엔-1-일)-2-메틸벤조푸란-7-카르복실레이트

[1034] 100-mL 둥근 플라스크에, 메틸 5-클로로-2-메틸-6-[(1E)-3-((트라이메틸실릴)옥시)프로프-1-엔-1-일]-1-벤조푸란-7-카르복실레이트 (800 mg, 2.27 mmol), 테트라하이드로푸란 (10 mL) 및 TBAF(1N) (5 mL)를 주입하였다. 얻어진 용액을 4시간 동안 25°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 PE/EtOAc (30/1 내지 5/1)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 백색 고체로서의 메틸 5-클로로-6-[(1E)-3-하이드록시프로프-1-엔-1-일]-2-메틸-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

[1035] d) 메틸 5-클로로-2-메틸-6-(3-((메틸설포닐)옥시)프로프-1-엔-1-일)벤조푸란-7-카르복실레이트

[1036] 50-mL 둥근 플라스크에, 메틸 5-클로로-6-[(1E)-3-하이드록시프로프-1-엔-1-일]-2-메틸-1-벤조푸란-7-카르복실레이트 (100 mg, 0.36 mmol), 다이클로로메탄 (3 mL), 트라이에틸아민 (108 mg, 1.07 mmol) 및 MsCl (81 mg, 0.71 mmol)을 주입하였다. 얻어진 용액을 2시간 동안 25°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 얻어진 용액을 DCM (3×10 mL)으로 추출하여, 유기층을 합했다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×30 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 황산나트륨으로 건조시켜, 진공 하에 농축시켜, 황색 오일로서의 메틸 5-클로로-6-[(1E)-3-(메탄설포닐옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-메틸-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

[1037] e) 메틸 5-클로로-2-메틸-6-(3-(메틸티오)프로프-1-엔-1-일)벤조푸란-7-카르복실레이트

[1038] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 5-클로로-6-[(1E)-3-(메탄설포닐옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-메틸-1-벤조푸란-7-카르복실레이트 (80 mg, 0.22 mmol), N,N-다이메틸포름아미드 (2 mL), CH₃SNa (78 mg, 1.11 mmol), Cs₂CO₃ (362 mg, 1.11 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 1시간 동안 25°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×10 mL)로 추출하여, 유기층을 합했다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×20 mL)로 세정하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 PE/EtOAc (30/1 내지 10/1)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 갈색 오일로서의 메틸 5-클로로-2-메틸-

6-[(1E)-3-(메틸설파닐)프로프-1-엔-1-일]-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

[1040] f) 메틸 5-클로로-2-메틸-6-(3-(메틸티오)프로필)벤조푸란-7-카르복실레이트

[1041] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 5-클로로-2-메틸-6-[(1E)-3-(메틸설파닐)프로프-1-엔-1-일]-1-벤조푸란-7-카르복실레이트 (40 mg, 0.13 mmol), 테트라하이드로푸란 (2 mL) 및 탄소 상의 팔라듐 (40 mg)을 주입하였다. 수소 (기체)를 도입하고, 혼합물을 4시간 동안 25°C에서 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켜, 무색 오일로서의 메틸 5-클로로-2-메틸-6-[3-(메틸설파닐)프로필]-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

[1042] g) 3-(4-((5-클로로-2-에틸-6-(3-(메틸티오)프로필)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산

[1043] 실시예 20에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 메틸 5-클로로-2-메틸-6-(3-(메틸티오)프로필)벤조푸란-7-카르복실레이트를 LiAlH₄ 환원, 커플링 및 가수분해 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

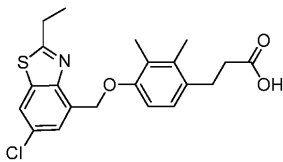
[1044] h) 3-[4-((5-클로로-2-메틸-6-[3-(메틸설파닐)프로필]-1-벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐]프로판산

[1045] 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 3-[4-((5-클로로-2-메틸-6-[3-(메틸설파닐)프로필]-1-벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐]프로판산 (15 mg, 0.03 mmol), 다이클로로메탄 (1 mL) 및 m-CPBA (11 mg, 0.06 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 2시간 동안 25°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켜, RP-C18-HPLC로 정제하여, 황백색 고체로서의 3-(4-[[5-클로로-6-(3-메탄설파닐프로필)-2-메틸-1-벤조푸란-7-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산을 얻었다.

[1046] ¹H NMR: (300 MHz, CD₃OD) δ: 7.57 (s, 1H), 6.97-7.04 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.09-3.20 (m, 4H), 2.86-2.95 (m, 5H), 2.43-2.54 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 2.10-2.22 (m, 5H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₅H₂₉ClO₆S에 대한 계산치, 491 (M-H), 실측치 491.

[1047] **실시예 70**

[1048] **3-{4-[(6-클로로-2-에틸-1,3-벤조티아졸-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산**



[1049] a) (6-클로로-2-에틸벤조[d]티아졸-4-일)메탄올

[1051] 실시예 65의 단계 (b)에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 2,2-다이메틸프로파노일 클로라이드 대신에 프로파노일 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

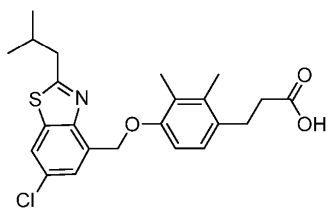
[1052] b) 3-{4-[(6-클로로-2-에틸-1,3-벤조티아졸-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산

[1053] 실시예 20의 단계(j)에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 6-클로로-2-에틸벤조[d]티아졸-4-일)메탄올을 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[1054] ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ: 8.19 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.12-3.19 (m, 2H), 2.77 (t, J=8.1 Hz, 2H), 2.40 (t, J=8.1 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.38 (t, J=7.5 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₁H₂₂ClNO₃S에 대한 계산치, 404 (M+H), 실측치 404.

[1055] **실시예 71**

[1056] **3-(4-([6-클로로-2-(2-메틸프로필)-1,3-벤조티아졸-4-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산**

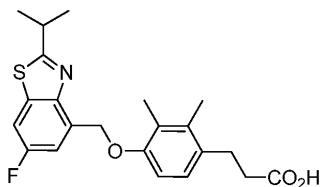


[1057]
 [1058] 실시예 65에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 단계 (b)에서, 2,2-다이메틸프로파노일 클로라이드 대신에 3-메틸부타노일 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

[1059] ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ : 8.19 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.31 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.01 (d, J=6.9 Hz, 2H), 2.77 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.39 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.14-2.17 (m, 7H), 1.00 (s, 3H), 0.09 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₃H₂₆ClNO₃S에 대한 계산치, 432 (M+H), 실측치 432.

[1060] **실시예 72**

[1061] **3-(4-([6-플루오로-2-(1-메틸에틸)-1,3-벤조티아졸-4-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산**



[1062]
 [1063] a) 4-브로모-6-플루오로-2-아이소프로필벤조[d]티아졸

[1064] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2-아미노-3-브로모-5-플루오로벤젠-1-티올(800 mg, 3.60 mmol, 실시예 66에 기재된 바와 같이 제조됨), NMP (10 mL) 및 2-메틸프로파노일 클로라이드 (771 mg, 7.24 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 1.5시간 동안 130°C에서 교반하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸(100 mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×30 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:5)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 4-브로모-6-플루오로-2-(프로판-2-일)-1,3-벤조티아졸을 얻었다.

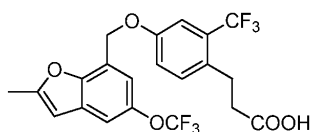
[1065] b) 3-(4-([6-플루오로-2-(1-메틸에틸)-1,3-벤조티아졸-4-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산

[1066] 실시예 65에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 4-브로모-6-플루오로-2-(프로판-2-일)-1,3-벤조티아졸을 반응시켜 표제 화합물을 제조하였다.

[1067] ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ : 7.95 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.48-3.39 (m, 1H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.50-2.37 (m, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.41 (d, J=6.3 Hz, 6H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₂H₂₄FNO₃S에 대한 계산치, 400 (M+H), 실측치 400.

[1068] **실시예 73**

[1069] **3-[4-([2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2-(트라이플루오로메틸)페닐]프로판산**



[1070]
 [1071] a) 메틸 2-하이드록시-5-(트라이플루오로메톡시)벤조에이트

[1072] 다이클로로메탄 (10 mL)과 메탄올 (2 mL) 중의 2-하이드록시-5-(트라이플루오로메톡시)벤조산 (2.2 g, 9.90 mmol)의 용액에 0 °C에서 tms-다이아조메탄 (2M) (5 mL)을 적가하여, 용액을 3시간 동안 25°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물의 첨가에 의해 켄칭하였다. 얻어진 용액을 DCM (3×10 mL)으로 추출하여, 유기층을 합해, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (10/90)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수집한 분획을 합해, 진공 하에 농축시켜, 무색 오일로서의 메틸 2-하이드록시-5-(트라이플루오로메톡시)벤조에이트를 얻었다.

[1073] b) 메틸 3-브로모-2-하이드록시-5-(트라이플루오로메톡시)벤조에이트

[1074] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 2-하이드록시-5-(트라이플루오로메톡시)벤조에이트 (1 g, 4.23 mmol), CH₃CN (20 mL) 및 NBS (1.5 g, 8.43 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 75°C에서 오일욕에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (2/98)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수집한 분획을 합해, 진공 하에 농축시켜, 황색 오일로서의 메틸 3-브로모-2-하이드록시-5-(트라이플루오로메톡시)벤조에이트를 얻었다.

[1075] c) 메틸 2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-카르복실레이트

[1076] 50-mL 압력 탱크 반응기(pressure tank reactor)에, 메틸 3-브로모-2-하이드록시-5-(트라이플루오로메톡시)벤조에이트 (1.2 g, 3.81 mmol), 프로프-1-인 (300 mg, 7.49 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (268 mg, 0.38 mmol), CuI (73 mg, 0.38 mmol), 트라이에틸아민 (760 mg, 7.51 mmol) 및 N,N-다이메틸포름아미드 (10 mL)를 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 75°C에서 오일욕에서 교반하였다. 얻어진 용액을 물로 희석하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (3×15 mL)로 추출하여, 유기층을 합했다. 얻어진 혼합물을 물로 세정하였다(2×15 mL). 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (10/90)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수집한 분획을 합해, 진공 하에 농축시켜, 황색 고체로서의 메틸 2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

[1077] d) 에틸 3-(4-하이드록시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)프로파노에이트

[1078] 실시예 86에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 단계(a)에서, 4-브로모-2,3-다이플루오로페놀 대신에 4-브로모-3-(트라이플루오로메틸)페놀을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

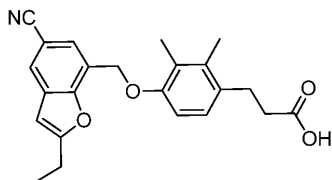
[1079] e) 3-[4-([2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2-(트라이플루오로메틸)페닐]프로판산

[1080] 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 메틸 2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-카르복실레이트와 에틸 3-(4-하이드록시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)프로파노에이트를 반응시켜 표제 화합물을 제조하였다.

[1081] ¹H NMR: (300 MHz, CD₃OD) δ: 7.52-7.24 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.04 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.57 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₁H₁₆F₆O₅에 대한 계산치, 461 (M-H), 실측치 461.

[1082] 실시예 74

[1083] 3-(4-((5-시아노-2-에틸벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산



[1084] 단계 A: 에틸 3-(4-((5-브로모-2-에틸벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트

[1086] 실시예 83에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 단계(c)에서, 메틸 2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-카르복실레이트 대신에 메틸 5-브로모-2-에틸벤조푸란-7-카르복실레이트 (실시예 101의 단계 (a)에 기재된 바와 같이 제조됨)를 사용하여 에틸 3-(4-((5-브로모-2-에틸벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트를 제조하였다.

[1087] 단계 B: 에틸 3-(4-((5-시아노-2-에틸벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트

[1088] NMP (6 mL) 중의 에틸 3-(4-((5-브로모-2-에틸벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 (300 mg, 0.65 mmol), 시안화아연 (77 mg, 0.65 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (75 mg, 0.065 mmol)의 혼합물을 75분 동안 마이크로웨이브 반응기에서 120℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, EtOAc로 희석하였다. EtOAc 용액을 물과 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시켰다. EtOAc를 진공 하에 제거하여, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 에틸 3-(4-((5-시아노-2-에틸벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트를 얻었다.

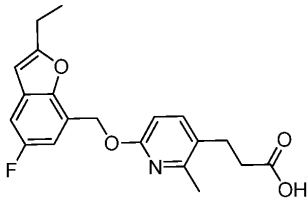
[1089] 단계 C: 3-(4-((5-시아노-2-에틸벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산

[1090] 실시예 86의 단계 (e)에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 에틸 3-(4-((5-시아노-2-에틸벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트로부터 수산화 나트륨을 이용하여 가수분해하여, 3-(4-((5-시아노-2-에틸벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산 제조하였다.

[1091] ¹H NMR (클로로포름-d) δ: 7.77 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.91 - 3.00 (m, 2H), 2.80 - 2.90 (m, 2H), 2.58 - 2.65 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.36 (t, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₃H₂₃N₃O₄에 대한 계산치, 777.3 (M₂+Na), 실측치 777.3.

[1092] 실시예 75

[1093] 3-(6-((2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-2-메틸피리딘-3-일)프로판산



[1094] 단계 A: 에틸 3-(6-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)프로파노에이트

[1095] 실시예 86의 단계 (a 및 b)에 기재된 절차에 따라, 4-브로모-2,3-다이플루오로페놀 대신에 3-브로모-6-플루오로-2-메틸피리딘을 사용하여, 에틸 3-(6-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)프로파노에이트를 제조하였다.

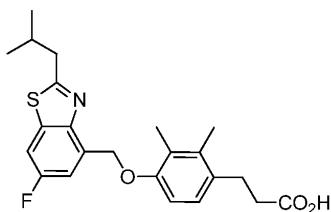
[1096] 단계 B: 3-(6-((2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-2-메틸피리딘-3-일)프로판산

[1097] 실시예 96에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 에틸 3-(6-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)프로파노에이트와 (2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-일)메탄올 (실시예 83 (c)에 기재된 바와 같이 제조됨)로부터 3-(6-((2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-2-메틸피리딘-3-일)프로판산을 제조하였다.

[1098] ¹H NMR (MeOD) δ: 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 2.88 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.78 - 2.85 (m, 2H), 2.52 - 2.58 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.34 (t, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₀H₂₀FN₃O₄에 대한 계산치, 358.1 (M+H), 실측치 358.0.

[1099] 실시예 76

[1100] 3-(4-([6-플루오로-2-(2-메틸프로필)-1,3-벤조티아졸-4-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산



[1101] 실시예 68에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 2, 2-다이메틸프로파노일 클로라이드 대신에 3-메틸부타노일 클로

라이드를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

[1104]

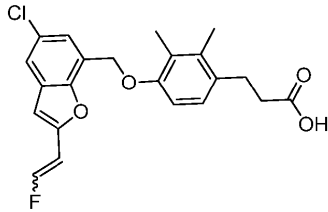
¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ: 7.96 (dd, J=6.3 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=7.5 Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J=6.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J=6.3 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.02 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.78 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.41 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.21-2.11 (m, 7H), 1.01 (s, 6H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₃H₂₆FNO₃S에 대한 계산치, 414 (M-H), 실측치 414.

[1105]

실시예 77

[1106]

3-(4-((5-클로로-2-(2-플루오로비닐)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산 (E/Z의 혼합물)



[1107]

[1108]

실시예 116에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 에틸 3-(4-((5-클로로-2-(2-플루오로비닐)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판오에이트 (실시예 112에 기재된 바와 같이 제조됨)를 사용하여, 3-(4-((5-클로로-2-(2-플루오로비닐)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산 (E/Z의 혼합물)을 제조하였다.

[1109]

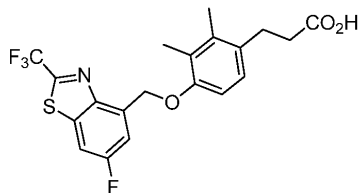
¹H NMR (클로로포름-d) δ: 7.27 - 7.56 (m, 3H), 6.49 - 7.03 (m, 3H), 5.69 - 6.39 (m, 1H), 5.22 - 5.32 (m, 2H), 2.87 - 3.03 (m, 2H), 2.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.18 - 2.30 (m, 6H).

[1110]

실시예 78

[1111]

3-(4-((6-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-4-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산



[1112]

[1113]

a) 4-브로모-6-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)벤조[d]티아졸

[1114]

100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2-아미노-3-브로모-5-플루오로벤젠-1-티올(800 mg, 3.60 mmol, 실시예 66에 기재된 바와 같이 제조됨), NMP (10 mL) 및 트라이플루오로아세틸 2,2,2-트라이플루오로아세테이트 (1.5 g, 7.14 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 1.5시간 동안 130°C에서 교반하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (100 mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×30 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:10)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 4-브로모-6-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸을 얻었다.

[1115]

b) 메틸 6-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)벤조[d]티아졸-4-카르복실레이트

[1116]

100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 4-브로모-6-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸 (300 mg, 1.00 mmol), 메탄올 (20 mL), TEA (303 mg, 2.99 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (110 mg, 0.15 mmol)를 주입하였다. CO(g)를 도입하고, 혼합물을 하룻밤 동안 60°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:5)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 메틸 6-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-4-카르복실레이트를 얻었다.

[1117]

c) (6-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로벤조[d]티아졸-4-일)메탄올

[1118]

실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라, LiAlH₄ 환원을 이용하여 메틸 6-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)벤

조[d]티아졸-4-카르복실레이트를 반응시켜 표제 화합물을 제조하였다.

[1119] d) (6-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)벤조[d]티아졸-4-일)메탄올

[1120] 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, [6-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로-1,3-벤조티아졸-4-일]메탄올 (100 mg, 0.39 mmol), 다이클로로메탄 (10 mL) 및 테트라클로로사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온 (194 mg, 0.79 mmol)을 주입하였다. 얻어진 용액을 30분 동안 25°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/헥산 (1:4)을 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 [6-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-4-일]메탄올을 얻었다.

[1121] e) Tert-부틸 3-(4-((6-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)벤조[d]티아졸-4-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트

[1122] 질소의 불활성 분위기로 퍼징하여 유지된 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, [6-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-4-일]메탄올 (40 mg, 0.16 mmol), tert-부틸 3-(4-하이드록시-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 (60 mg, 0.24 mmol, 실시예 26에 기재된 바와 같이 제조됨), ADDP (87 mg, 0.35 mmol), Bu₃P (48 mg) 및 톨루엔 (10 mL)을 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 60°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:10)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 백색 고체로서의 tert-부틸 3-(4-[[6-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-4-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트를 얻었다.

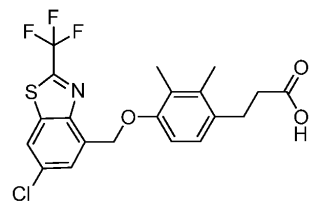
[1123] f) 3-(4-[[6-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-4-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산

[1124] 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, tert-부틸 3-(4-[[6-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-4-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 (50 mg, 0.10 mmol), 다이클로로메탄 (10 mL) 및 트라이플루오로아세트산 (2 mL)을 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 25°C에서 교반하였다. 얻어진 용액을 DCM (10 mL)으로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×5 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켜, 황백색 고체로서의 3-(4-[[6-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-4-일]메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산을 얻었다.

[1125] ¹H NMR: (400 Mhz, DMSO) δ : 7.95 (dd, J=8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=9.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 2.77 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.41 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₀H₁₇F₄NO₃S에 대한 계산치, 426 (M-H), 실측치 426.

[1126] **실시예 79**

[1127] 3-(4-((6-클로로-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-4-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산



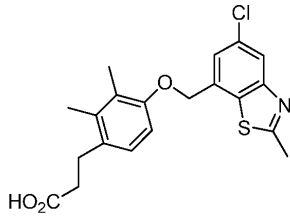
[1128]

[1129] 실시예 78에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 2-아미노-3-브로모-5-플루오로벤젠-1-티올 대신에 2-아미노-3-브로모-5-클로로벤젠-1-티올(실시예 65에 기재된 바와 같이 제조됨)을 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다.

[1130] ¹H NMR: (300 Mhz, DMSO) δ : 8.51 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.86-6.97 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 2.78 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.40 (d, J=7.2 Hz, 1H), 2.16 (s, 6H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₀H₁₇ClF₃NO₃S에 대한 계산치, 442 (M-H), 실측치 442.

[1131] **실시예 80**

[1132] 3-{4-[(5-클로로-2-메틸-1,3-벤조티아졸-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산



[1133]

[1134] a) 에틸 2,5-다이클로로-3-니트로벤조에이트

[1135] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2,5-다이클로로-3-니트로벤조산 (1 g, 4.24 mmol), 탄산 칼륨 (2.34 g, 16.93 mmol), 아세톤 및 다이에틸 설페이트 (1.6 g, 10.38 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 1시간 동안 55°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:10)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 무색 오일로서의 에틸 2,5-다이클로로-3-니트로벤조에이트를 얻었다.

[1136] b) 에틸 2-(벤질티오)-5-클로로-3-니트로벤조에이트

[1137] 질소의 불활성 분위기로 퍼징하여 유지된 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 2,5-다이클로로-3-니트로벤조에이트 (1.1 g, 4.17 mmol), N,N-다이메틸포름아미드 (20 mL), 탄산 칼륨 (1.73 g, 12.52 mmol) 및 페닐메탄티올 (570 mg, 4.59 mmol)을 주입하였다. 얻어진 용액을 6시간 동안 90°C에서 교반하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (100 mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×30 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:5)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 고체로서의 에틸 2-(벤질설페닐)-5-클로로-3-니트로벤조에이트를 얻었다.

[1138] c) 에틸 3-아미노-2-(벤질티오)-5-클로로벤조에이트

[1139] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 2-(벤질설페닐)-5-클로로-3-니트로벤조에이트 (1.2 g, 3.41 mmol), 에탄올 (30 mL), Fe (1.9 g) 및 NH₄Cl(aq) (10 mL)을 주입하였다. 얻어진 혼합물을 6시간 동안 60°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (100 mL)로 희석하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:3)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 오일로서의 에틸 3-아미노-2-(벤질티오)-5-클로로벤조에이트를 얻었다.

[1140] d) 3-아미노-5-클로로-2-메르캅토벤조산

[1141] 질소의 불활성 분위기로 퍼징하여 유지된 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 3-아미노-2-(벤질설페닐)-5-클로로벤조에이트 (800 mg, 2.49 mmol), toluene (30 mL) 및 AlCl₃ (1.32 g)를 주입하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 30°C에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 다이클로로메탄/메탄올 (10:1)을 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 고체로서의 3-아미노-5-클로로-2-메르캅토벤조산을 얻었다.

[1142] e) 5-클로로-2-메틸벤조[d]티아졸-7-카르복실산

[1143] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 3-아미노-5-클로로-2-메르캅토벤조산 (600 mg, 2.76 mmol), NMP (10 mL) 및 아세틸 클로라이드 (433 mg, 5.52 mmol)를 주입하였다. 얻어진 용액을 2시간 동안 130°C에서 교반하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 (100 mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 염수 (3×30 mL)로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켜, 황색 오일로서의 5-클로로-2-메틸-1,3-벤조티아졸-7-카르복실산을 얻었다.

[1144] f) (5-클로로-2-메틸벤조[d]티아졸-7-일)메탄올

[1145] 다이에틸 에테르 (20 mL) 중의 5-클로로-2-메틸-1,3-벤조티아졸-7-카르복실산 (380 mg, 1.67 mmol)의 용액에 LiAlH₄ (127 mg, 3.35 mmol)를 0 내지 5°C에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 30분 동안 0°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물(1 mL)의 첨가에 의해 퀘칭하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (1:2)를 사용한 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 황색 고체로서의 (5-클로로-

2-메틸-1,3-벤조티아졸-7-일)메탄올을 얻었다.

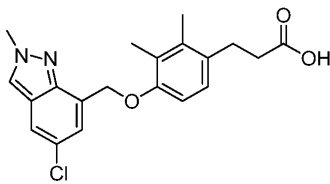
[1146] g) 3-{4-[(5-클로로-2-메틸-1,3-벤조티아졸-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산

[1147] 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라, (5-클로로-2-메틸-1,3-벤조티아졸-7-일)메탄올을 반응시켜 표제 화합물을 제조하였다.

[1148] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 12.08 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.90 - 6.99 (m, 1H), 6.78 - 6.87 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.73 - 2.81 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₀H₂₀ClNO₃S에 대한 계산치, 388 (M-H), 실측치 388.

[1149] **실시예 81**

[1150] **3-(4-((5-클로로-2-메틸-2H-인다졸-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산**



[1151]

[1152] a) 5-클로로-2-메틸-2H-인다졸-7-카르보알데하이드 및 5-클로로-1-메틸-1H-인다졸-7-카르보알데하이드

[1153] 건조 DMF (5 mL) 중의 시판되는 5-클로로-1H-인다졸-7-카르보알데하이드 (344 mg, 1.90 mmol)의 용액을 건조 DMF (15 mL) 중의 NaH (56 mg, 2.22 mmol)의 현탁액에 조심스럽게 첨가하고, 30분 동안 주위 온도에서 교반하였다. 메틸 요오다이드 (140 μL, 2.25 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 하룻밤 동안 교반하였다. 다음날, 용액을 물에 조심스럽게 붓고, 다이에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정한 후, 진공 중에서 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 10 내지 100% dcm/헵탄)로 정제하여, 다음 단계에서 추가의 분리 없이 사용되는 잔류물로서의 표제 이성질체의 혼합물(약 60:40, 알데하이드 NMR 신호의 적분에 기초함)을 얻었다.

[1154] b) (5-클로로-2-메틸-2H-인다졸-7-일)메탄올 및 (5-클로로-1-메틸-1H-인다졸-7-일)메탄올.

[1155] 상기 단계(a)에서 제조된 잔류물(368 mg, 1.89 mmol)을 건조 THF (12 mL) 에서 용해시켜, 아르곤 하에서 리튬 알루미늄-트라이-tert-부톡시하이드라이드 (2.50 mL, 2.50 mmol, THF 중의 1 M)의 용액으로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 주석산 나트륨의 포화 용액을 첨가하여, 얻어진 혼합물을 실온에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 다이에틸 에테르로 추출하고, 이어서 진공 중에서 농축시켜, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 단계 그래디언트: DCM -> 10% 다이에틸 에테르/DCM -> 다이에틸 에테르)로 정제하여, 분리된 잔류물로서 표제 화합물을 얻었다.

[1156] (5-클로로-2-메틸-2H-인다졸-7-일)메탄올: ¹H NMR (MeOD) δ: 8.14 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.19 (s, 3H).

[1157] (5-클로로-1-메틸-1H-인다졸-7-일)메탄올: ¹H NMR (MeOD) δ: 7.94 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.32 (s, 3H).

[1158] c) 에틸 3-(4-((5-클로로-2-메틸-2H-인다졸-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)-프로판오에이트

[1159] 격막 캡과 교반막대를 갖춘 40 mL 바이알에, (5-클로로-2-메틸-2H-인다졸-7-일)메탄올 (28.8 mg, 0.146 mmol), 에틸 3-(4-하이드록시-2,3-다이메틸페닐)-프로판오에이트 (69.4 mg, 0.312 mmol), 트라이페닐포스핀 (88 mg, 0.336 mmol) 및 건조 THF (12 mL)를 주입하였다. 바이알을 아르곤 하에서 0°C로 냉각시키고, 다이아이소프로필 아조다이카르복실레이트 (70 μL, 0.338 mmol)로 적가 처리하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 동안 실온으로 가온시킨 후, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 50% 에테르/헵탄)로 정제하여, 잔류물로서 표제 화합물을 얻었다.

[1160] ¹H NMR (클로로포름-d) δ: 7.87 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (d,

J = 8.3 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.18 - 4.26 (m, 3H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.85 - 2.97 (m, 2H), 2.53 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

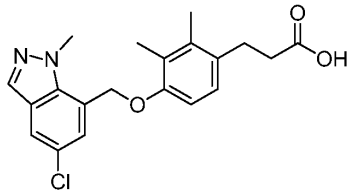
[1161] d) 3-(4-((5-클로로-2-메틸-2H-인다졸-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산

[1162] 20 mL 신틸레이션 바이알에, 에틸 3-(4-((5-클로로-2-메틸-2H-인다졸-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)-프로판노에이트 (16 mg, 0.0399 mmol), 이어서 수산화칼륨 (100 μ L, 0.25 mmol, 2.5 M 수성), THF (10 mL) 메탄올 (2 mL) 및 물 (2 mL)을 주입하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 동안 주위 온도에서 교반한 후, pH를 수성 HCl을 첨가하여 약 pH 4로 조절하였다. 얻어진 혼합물을 아세트산에틸로 추출하여, 유기층을 (MgSO₄)로 건조 시킨 후, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[1163] ¹H NMR (아세트니트릴-d₃) δ : 8.10 및 8.05 (s, 1H), 7.65 - 7.69 및 7.56 - 7.63 (s, 1H), 7.29 - 7.33 및 7.20 (s, 1H), 6.91 - 6.99 (m, 1H), 6.78 - 6.86 (m, 1H), 5.44 - 5.48 및 5.38 - 5.44 (m, 2H), 4.17 - 4.20 및 4.12 - 4.17 (m, 3H), 2.81 - 2.89 (m, 2H), 2.46 - 2.53 (m, 2H), 2.22 (s, 3H) 노트: 다른 메틸기는 물 피크 아래 덮혀짐.

[1164] **실시예 82**

[1165] **3-(4-((5-클로로-1-메틸-1H-인다졸-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산**



[1166]

[1167] a) 에틸 3-(4-((5-클로로-1-메틸-1H-인다졸-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)-프로판노에이트

[1168] 격막 캡과 교반막대를 갖춘 40 mL 바이알에, (5-클로로-1-메틸-1H-인다졸-7-일)메탄올 (76 mg, 0.387 mmol, 실시예 81의 단계 b에 기재된 바와 같이 제조됨), 에틸 3-(4-하이드록시-2,3-다이메틸페닐)-프로판노에이트 (86 mg, 0.389 mmol), 트라이페닐포스핀 (107 mg, 0.408 mmol) 및 건조 THF (12 mL)를 주입하였다. 바이알을 아르곤 하에서 0°C로 냉각시키고, 다이아이소프로필아조다이카복실레이트 (80 μ L, 0.386 mmol)로 적가 처리하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 동안 실온으로 가온시킨 후, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 50% 에테르/헵탄)로 정제하여, 잔류물로서 표제 화합물을 얻었다.

[1169] ¹H NMR (클로로포름-d) δ : 7.94 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.26 (t, 3H).

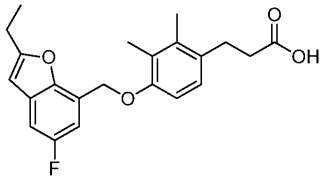
[1170] b) 3-(4-((5-클로로-1-메틸-1H-인다졸-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산

[1171] 20 mL 바이알에, 에틸 3-(4-((5-클로로-1-메틸-1H-인다졸-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)-프로판노에이트 (70 mg, 0.175 mmol), 이어서 수산화칼륨 (300 μ L, 0.75 mmol, 2.5 M 수성), THF (10 mL) 메탄올 (2 mL) 및 물 (2 mL)을 주입하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 동안 주위 온도에서 교반한 후, pH를 수성 HCl을 첨가하여 약 pH 4로 조절하였다. 얻어진 혼합물을 아세트산에틸로 추출하여, 유기층을 (MgSO₄)로 건조시키고, 진공 중에서 농축하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[1172] ¹H NMR (아세트니트릴-d₃) δ : 7.96 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.98 - 7.08 (m, 1H), 6.86 - 6.95 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 2.83 - 2.92 (m, 2H), 2.46 - 2.55 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

[1173] **실시예 83**

[1174] 3-(4-((2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산



[1175]
 [1176] a) 메틸 3-브로모-5-플루오로-2-하이드록시벤조에이트

[1177] 1-L 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 5-플루오로-2-하이드록시벤조에이트 (9.40 g, 55.25 mmol)와 메탄올 (320 mL)을 주입하였다. 브롬 (3.21 mL, 62.43 mmol)과 메탄올 (140 mL)의 용액을 첨가 깔때기를 통해 적가하였다. 생성된 혼합물을 하룻밤 실온에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 중에서 농축시켜, 아날로직스(Analogix) IF-280, 400g 컬럼, 95:5 헵탄:EtOAc 를 사용하여 정제하여, 메틸 3-브로모-5-플루오로-2-하이드록시벤조에이트를 얻었다.

[1178] ¹H NMR (클로로포름-d) δ : 7.17 - 7.22 (m, 1H), 6.93 - 6.96 (m, 1H), 및 3.49 (s, 3H).

[1179] b) 메틸 2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-카르복실레이트

[1180] 20 mL 밀폐관에, 메틸 3-브로모-5-플루오로-2-하이드록시벤조에이트 (1.39 g, 4.01 mmol)와 DMF (4.0 mL)를 주입하였다. 얻어진 혼합물을 드라이 아이스와 아세톤욕(acetone bath)을 사용하여 -78°C로 냉각시켰다. 이어서, 얻어진 혼합물을 10분 동안 1-부턴으로 버블링하였다. 이어서, 얻어진 혼합물에 요오드화구리 (76.5 mg, 0.402 mmol)와 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (281.8 mg, 0.402 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 아르곤으로 플라싱하고, 튜브를 밀폐시켜, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 75°C로 가열하고, 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 중에서 농축시켜, 아날로직스 IF-280, 150g 컬럼, 95:5 내지 90:10 헵탄:EtOAc를 사용하여 정제하여, 메틸 2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

[1181] ¹H NMR (클로로포름-d) δ : 7.52 - 7.58 (m, 1H), 7.28 - 7.34 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.82 (q, J = 7.8 Hz, J = 11.7 Hz, 2H) 및 1.35 (t, J = 7.8 Hz, 3H).

[1182] c) (2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-일)메탄올

[1183] 20 mL 바이알에, 메틸 2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-카르복실레이트 (200 mg, 0.90 mmol)와 다이클로로메탄 2.4 mL를 주입하였다. 얻어진 혼합물을 드라이 아이스와 아세톤욕을 사용하여 -78°C로 냉각시켰다. 이어서, 얻어진 혼합물에 DIBAL의 다이클로로메탄 용액 (3.60 mL, 3.60 mmol)을 시린지를 통해 적가하였다. 얻어진 혼합물을 20분에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 얻어진 혼합물을 수산화 나트륨 수용액 (50 mL)에 부었다. 층들을 분리하고, 수층을 아세트산에틸 (매회 100 mL)로 3번 더 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시켜, 셀라이트(CELITE)를 통해 여과하여, 진공 중에서 농축하여, 추가의 정제없이 사용되는 (2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-일)메탄올을 얻었다.

[1184] ¹H NMR (클로로포름-d) δ : 7.04 - 7.08 (m, 1H), 6.95 - 7.02 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.94 - 4.99 (m, 2H), 2.80 (q, J = 7.8 Hz, J = 11.7 Hz, 2H) 및 1.33 (t, J = 7.8 Hz, 3H).

[1185] d) 에틸 3-(4-((2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트

[1186] 10 mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 3-(4-하이드록시-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 (389.0 mg, 1.79 mmol), (2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-일)메탄올 (174.0 mg, 0.896 mmol), 트라이페닐포스핀 (367.0 mg, 1.40 mmol) 및 테트라하이드로푸란 (1.26 mL)을 주입하였다. 얻어진 혼합물을 빙/수욕을 사용하여 냉각시켰다. 이어서, 얻어진 혼합물에 40% wt 다이에틸 아조다이카르복실레이트 용액(0.66 mL, 1.44 mmol)을 적가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 동안 교반하면서, 실온으로 가온시켰다. 얻어진 혼합물을 진공 중에서 농축시켜, 아날로직스 IF-280, 40g 컬럼, 95:5 내지 90:10 헵탄:EtOAc를 사용하여 정제하여, 에틸 3-(4-((2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트를 얻었다.

[1187] ¹H NMR (클로로포름-d) δ : 7.02 - 7.13 (m, 2H), 6.91 - 7.00 (m, 1H), 6.73 - 6.82 (m, 1H), 6.35 (s,

1H), 5.28 (s, 2H), 4.13 (q, $J = 7.8$ Hz, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.87 – 2.96 (m, 2H), 2.80 (q, $J = 7.8$ Hz, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.47 – 2.56 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H) 및 1.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H).

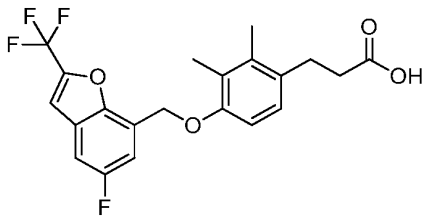
[1188] e) 3-(4-((2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산

[1189] 10 mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 3-(4-((2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판노에이트 (243.5 mg, 0.611 mmol), 테트라하이드로푸란 (5.1 mL), 물 (2.1 mL) 및 수산화리튬 (256.4 mg, 6.11 mmol)을 주입하였다. 생성된 혼합물을 하룻밤 실온에서 교반하였다. 이어서, 얻어진 혼합물을 다이에틸 에테르로 세정하였다. 이어서, 얻어진 잔류물을 2N HCl로 산성화하였다. 얻어진 혼합물을 아세트산에틸 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시켜, 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 잔류물을 정제하여 아날로직스 IF-280, 40g 컬럼, 90:10 내지 50:50 헵탄:EtOAc를 사용하여 정제하여, 3-(4-((2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산을 얻었다.

[1190] ¹H NMR (클로로포름-d) δ : 7.06 – 7.14 (m, 2H), 6.96 – 7.02 (m, 1H), 6.77 – 6.83 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.90 – 3.00 (m, 2H), 2.80 (q, $J = 7.8$ Hz, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.56 – 2.65 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.25 (s, 3H) 및 1.37 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H); LC/MS (ES+) m/z 371 (M+1).

[1191] **실시예 84**

[1192] 3-(4-((5-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산



[1193]

[1194] a) 메틸 5-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)벤조푸란-7-카르복실레이트

[1195] 20 mL 밀폐관에, 메틸 3-브로모-5-플루오로-2-하이드록시벤조에이트 (1.39 g, 4.01 mmol, 실시예 83에 기재된 바와 같이 제조됨)과 다이메틸포름아미드 4.0 mL를 주입하였다. 얻어진 혼합물을 드라이 아이스와 아세트온을 사용하여 -78°C로 냉각시켰다. 이어서, 얻어진 혼합물을 3,3,3-트라이플루오로프로프-1-인으로 10분 동안 버블링한 후; 요오드화구리 (76.5 mg, 0.402 mmol)와 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (281.8 mg, 0.402 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 플라싱하고, 튜브를 밀폐하여, 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 75°C로 가열하고, 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 중에서 농축시켜, 얻어진 잔류물을 아날로직스 IF-280, 150g 컬럼, 95:5 내지 90:10 헵탄:EtOAc를 사용하여, 다음 단계에서 직접 사용되는 메틸 5-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

[1196] b) (5-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)벤조푸란-7-일)메탄올

[1197] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 5-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)벤조푸란-7-카르복실레이트 (1.05 g, 4.00 mmol)와 다이클로로메탄 10.5 mL를 주입하였다. 얻어진 혼합물을 드라이 아이스와 아세트온을 사용하여 -78°C로 냉각시켰다. 이어서, 얻어진 혼합물에 DIBAL의 다이클로로메탄 용액 (16.0 mL, 16.0 mmol)을 시린지를 통해 적가하였다. 얻어진 혼합물을 20분에 걸쳐 실온으로 가온시킨 후, 수산화 나트륨 수용액(50 mL)에 부었다. 층들을 분리하고, 수층을 아세트산에틸 (매회 100 mL)로 3번 더 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시켜, 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 중에서 농축시켜, 추가의 정제없이 사용되는 (5-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)벤조푸란-7-일)메탄올을 얻었다.

[1198] ¹H NMR (클로로포름-d) δ : 7.56 – 7.61 (m, 1H), 7.51 – 7.55 (m, 1H), 6.30-6.36 (m, 1H), 및 4.94 – 5.03 (m, 2H).

[1199] c) 에틸 3-(4-((5-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판노에이트

[1200] 10 mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 3-(4-하이드록시-2,3-다이메틸페닐)프로판노에이트 (1.71 g, 7.69 mmol), (5-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)벤조푸란-7-일)메탄올 (900.0 mg, 3.84 mmol), 트라이페닐포스핀 (1.57 g,

6.00 mmol) 및 테트라하이드로푸란 (5.4 mL)을 주입하였다. 얻어진 혼합물을 빙/수욕을 사용하여 냉각시켰다. 이어서, 40% wt 다이에틸 아조다이카르복실레이트 용액(2.8 mL, 6.19 mmol)을 적가하고, 얻어진 혼합물을 하룻밤 동안 교반하면서, 실온으로 가온시켰다. 얻어진 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 얻어진 잔류물을 아날로직스 IF-280, 150g 컬럼, 95:5 내지 90:10 헵탄:EtOAc를 사용하여 정제하여, 에틸 3-(4-((5-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트를 얻었다.

¹H NMR (클로로포름-d) δ : 6.93 - 7.05 (m, 3H), 6.65 - 6.72 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.13 (q, J = 7.8 Hz, J = 11.7 Hz, 2H), 2.86 - 2.96 (m, 2H), 2.47 - 2.57 (m, 2H), 2.24 (s, 6H) 및 1.25 (t, J = 7.8 Hz, 3H).

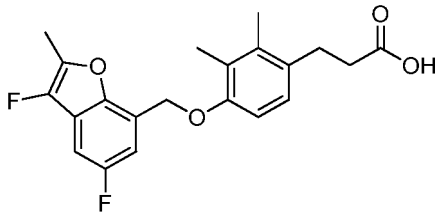
d) 3-(4-((5-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산

50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 3-(4-((5-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 (215.6 mg, 0.492 mmol), 테트라하이드로푸란 (4.1 mL), 물 (1.7 mL) 및 수산화리튬 (206 mg, 4.92 mmol)을 주입하였다. 생성된 혼합물을 하룻밤 실온에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 다이에틸 에테르로 세정하였다. 이어서, 얻어진 잔류물을 2N HCl로 산성화하였다. 얻어진 혼합물을 아세트산에틸 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시켜, 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아날로직스 IF-280, 40g 컬럼, 90:10 내지 50:50 헵탄:EtOAc를 사용하여 정제하여, 3-(4-((5-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산을 얻었다.

¹H NMR (클로로포름-d) δ : 6.94 - 7.05 (m, 3H), 6.66 - 6.74 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 2.90 - 2.98 (m, 2H), 2.55 - 2.65 (m, 2H) 및 2.25 (s, 6H); LC/MS (ES+) m/z 434 (M+Na).

실시예 85

3-(4-((3,5-다이플루오로-2-메틸벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산



a) 메틸 5-플루오로-2-메틸벤조푸란-7-카르복실레이트

20 mL 밀폐관에, 메틸 3-브로모-5-플루오로-2-하이드록시벤조에이트 (1.39 g, 4.01 mmol)와 다이메틸포름아미드 4.0 mL를 주입하였다. 얻어진 혼합물을 드라이 아이스와 아세트론을 사용하여 -78°C로 냉각시켰다. 이어서, 얻어진 혼합물을 10분 동안 프로판으로 버블링한 후, 요오드화구리 (76.5 mg, 0.402 mmol)와 PdCl₂(Ph₃P)₂ (281 mg, 0.402 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 아르곤으로 플라싱하고, 튜브를 밀폐하여, 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 75°C로 가열하고, 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 중에서 농축시켜, 얻어진 잔류물을 아날로직스 IF-280, 150g 컬럼, 95:5 헵탄:EtOAc를 사용하여 정제하여, 다음 단계에서 직접 사용되는 메틸 5-플루오로-2-메틸벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

¹H NMR (클로로포름-d) δ : 7.50 - 7.59 (m, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.98 (s, 3H) 및 2.52 (s, 3H).

b) 메틸 2-브로모-3,5-다이플루오로-2-메틸-2,3-다이하이드로벤조푸란-7-카르복실레이트

폴리프로필렌 튜브에, N-브로모석신이미드 (222.3 mg, 1.25 mmol)와 다이에틸 에테르 (6.0 mL) 및 70% 피리디늄 폴리(하이드로젠 플루오라이드) 용액 (1.20 mL, 0.961 mmol)을 주입하였다. 튜브를 아르곤으로 플라싱하고, 드라이 아이스와 아세트론을 사용하여 -78°C로 냉각시켰다. 다이에틸 에테르 (1.0 mL) 중의 메틸 5-플루오로-2-메틸벤조푸란-7-카르복실레이트 (200 mg, 0.961 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 얻어진 잔류물 교반하고, 하룻밤 동안 실온으로 가온시켰다. 얻어진 혼합물을 빙수에 부어, 다이에틸 에테르로 추출하였다. 얻어진 혼합물을 포화 중탄산나트륨으로 세정하여, 유기층을 황산마그네슘으로 건조시켜, 셀라이트를 통해 여과하여, 진공 중에서 농축시켜, 추가의 정제없이 사용되는 메틸 2-브로모-3,5-다이플루오로-2-메틸-2,3-다이하이드

드로벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

[1213] $^1\text{H NMR}$ (클로로포름-d) δ : 7.58 - 7.65 (m, 1H), 7.28 - 7.35 (m, 1H), 5.29 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H) 및 2.12 (d, $J = 18.2$ Hz, 3H).

[1214] c) 메틸 3,5-다이플루오로-2-메틸벤조푸란-7-카르복실레이트

[1215] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 2-브로모-3,5-다이플루오로-2-메틸-2,3-다이하이드로벤조푸란-7-카르복실레이트 (300 mg, 0.977 mmol) 및 다이메틸설폭사이드 9.8 mL를 주입하였다. 이어서, 얻어진 혼합물에 1,8-다이아조바이사이클로운데스-7-엔 (0.29 mL, 1.95 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 다이에틸 에테르로 희석하고, 포화 염화암모늄 수용액으로 세정하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시켜, 셀라이트를 통해 여과하여, 진공 중에서 농축시켜, 추가의 정제없이 사용되는 메틸 3,5-다이플루오로-2-메틸벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

[1216] $^1\text{H NMR}$ (클로로포름-d) δ : 7.59 - 7.67 (m, 1H), 7.26 - 7.34 (m, 1H), 4.00 (s, 3H) 및 2.55 (s, 3H).

[1217] d) (3,5-다이플루오로-2-메틸벤조푸란-7-일)메탄올

[1218] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 3,5-다이플루오로-2-메틸벤조푸란-7-카르복실레이트 (280 mg, 1.24 mmol)와 다이클로로메탄 3.3 mL를 주입하였다. 얻어진 혼합물을 드라이 아이스와 아세톤육을 사용하여 -78°C 로 냉각시켰다. 이어서, 얻어진 혼합물에 DIBAL의 다이클로로메탄 용액 (5.0 mL, 5.0 mmol)을 시린지를 통해 적가하였다. 얻어진 혼합물을 20분에 걸쳐 실온으로 가온시킨 후, 수산화 나트륨 수용액(50 mL)에 부었다. 층들을 분리하고, 수층을 아세트산에틸 (매회 100 mL)로 3번 더 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시켜, 셀라이트를 통해 여과하여, 진공 중에서 농축시켜, 추가의 정제없이 사용되는 (3,5-다이플루오로-2-메틸벤조푸란-7-일)메탄올을 얻었다.

[1219] e) 에틸 3-(4-((3,5-다이플루오로-2-메틸벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트

[1220] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 3-(4-하이드록시-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 (0.875 g, 3.94 mmol), (3,5-다이플루오로-2-메틸벤조푸란-7-일)메탄올 (390 mg mg, 1.97 mmol), 트라이페닐포스핀 (0.805 g, 3.07 mmol) 및 테트라하이드로푸란 (2.8 mL)을 주입하였다. 얻어진 혼합물을 빙/수육을 사용하여 냉각시켰다. 이어서, 얻어진 혼합물에 40% wt 다이에틸 아조다이크아르복실레이트 용액(1.4 mL, 3.17 mmol)을 적가하고, 혼합물을 하룻밤 동안 교반하면서, 실온으로 가온시켰다. 얻어진 혼합물을 진공 중에서 농축시켜, 얻어진 잔류물을 아날로직스 IF-280, 40g 컬럼, 95:5 내지 90:10 헵탄:EtOAc를 사용하여 정제하여, 에틸 3-(4-((3,5-다이플루오로-2-메틸벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트를 얻었다.

[1221] $^1\text{H NMR}$ (클로로포름-d) δ : 7.12 - 7.18 (m, 1H), 6.99 - 7.05 (m, 1H), 6.71 - 6.77 (m, 1H), 6.61 - 6.67 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.13 (q, $J = 7.8$ Hz, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.85 - 2.96 (m, 2H), 2.47 - 2.56 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H) 및 1.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H).

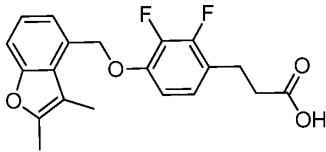
[1222] f) 3-(4-((3,5-다이플루오로-2-메틸벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산

[1223] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 3-(4-((3,5-다이플루오로-2-메틸벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 (209.6 mg, 0.521 mmol), 테트라하이드로푸란 (4.3 mL), 물 (1.8 mL) 및 수산화리튬 (219 mg, 5.21 mmol)을 주입하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 다이에틸 에테르로 세정하였다. 이어서, 얻어진 잔류물을 2N HCl로 산성화하였다. 얻어진 혼합물을 아세트산에틸 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시켜, 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아날로직스 IF-280, 40g 컬럼, 90:10 내지 50:50 헵탄:EtOAc를 사용하여 정제하여, 3-(4-((3,5-다이플루오로-2-메틸벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산을 얻었다.

[1224] $^1\text{H NMR}$ (클로로포름-d) δ : 7.14 - 7.20 (m, 1H), 7.03 - 7.07 (m, 1H), 6.73 - 6.80 (m, 1H), 6.64 - 6.70 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.89 - 2.97 (m, 2H), 2.55 - 2.64 (m, 2H), 2.45 (s, 3H) 및 2.25 (s, 6H); LC/MS (ES+) m/z 375 (M+1).

[1225] **실시예 86**

[1226] 3-(4-((2,3-다이메틸-1-벤조푸란-4-일)메톡시)-2,3-다이플루오로페닐)프로판산



[1227]
[1228] a) (E)-에틸 3-(2,3-다이플루오로-4-하이드록시페닐)아크릴레이트

[1229] DMF (30 mL) 중의 4-브로모-2,3-다이플루오로페놀(14.37 g, 66 mmol), TEA (33 mL, 237.4 mmol), 에틸 아크릴레이트 (22.33 mL, 204.35 mmol), Pd(OAc)₂ (0.77 g, 3.45 mmol) 및 트라이-*o*-톨릴포스핀 (1.40 g, 4.61 mmol)의 혼합물을 압력 튜브에서 아르곤으로 탈기/재충전 후, 하룻밤 동안 110°C에서 가열하였다. 얻어진 잔류물을 실온으로 냉각시켜, EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 얻어진 잔류물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, 여과액을 진공 하에 증발시켰다. 얻어진 잔류물을 2N HCl을 사용하여 약 pH 2로 산성화하여, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 분획을 물과 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 진공 하에 증발시켜, 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피 (40 내지 50% EtOAc/헵탄)에 의해 정제하여, 황색 고체로서의 (E)-에틸 3-(2,3-다이플루오로-4-하이드록시페닐)아크릴레이트를 얻었다.

[1230] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) ppm 1.34 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 4.27 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 6.45 (d, J=16.2 Hz, 1 H), 6.76 - 6.87 (m, 1 H), 7.15 - 7.24 (m, 1 H), 7.70 (d, J=16.2 Hz, 1 H).

[1231] b) 에틸 3-(2,3-다이플루오로-4-하이드록시페닐)프로파노에이트

[1232] 파 보틀(Parr bottle) 내에서 에탄올 (100 mL) 중의 (E)-에틸 3-(2,3-다이플루오로-4-하이드록시페닐)아크릴레이트 (5.10 g, 20.58 mmol)의 용액에 Pd/C (10%, 1.5 g)를 첨가하였다. 용기에 수소 (40PSI)를 주입하고, 하룻밤 동안 흔들었다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 진공 중에서 농축시켜, 에틸 3-(2,3-다이플루오로-4-하이드록시페닐)프로파노에이트를 얻었다.

[1233] c) (2,3-다이메틸벤조푸란-4-일)메탄올

[1234] DCM 중의 메틸 2,3-다이메틸벤조푸란-4-카르복실레이트 (2 g, 9.79 mmol, PCT 출원 제WO 2008/038251호에 기재된 바와 같이 제조됨)의 용액을 -78°C로 냉각시켰다. 이어서, 얻어진 용액에 DIBAL (1M, 39.2 mL, 39.2 mmol)을 적가하였다. 얻어진 용액을 2시간 동안 -78°C에서 교반하고, 실온으로 가온시켰다. 얻어진 용액을 빙욕에서 냉각시켜, 포화NH₄Cl로 킨칭하고, 1시간 동안 교반하였다. 유기층을 디켄팅(decanted)하여, 수층을 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 NaOH 용액 (1.0 M)과 염수로 세정한 후, Na₂SO₄로 건조시켜, 진공 중에서 농축시켜, 오일을 얻었다. 오일을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (2,3-다이메틸벤조푸란-4-일)메탄올을 얻었다.

[1235] d) 에틸 3-(4-((2,3-다이메틸벤조푸란-4-일)메톡시)-2,3-다이플루오로페닐)프로파노에이트

[1236] THF 중의 (2,3-다이메틸벤조푸란-4-일)메탄올 (76.5 mg, 0.43 mmol), 에틸 3-(2,3-다이플루오로-4-하이드록시페닐)프로파노에이트 (100 mg, 0.43 mmol) 및 PPh₃ (114 mg, 0.43 mmol)의 용액을 빙욕에서 냉각시켜, 다이에틸 아조다이크아르복실레이트 (68 uL, 0.43 mmol)로 처리하였다. 얻어진 용액을 교반하고, 18시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여, 잔류물을 실리카 분취용 TLC에 의해 정제하여, 에틸 3-(4-((2,3-다이메틸벤조푸란-4-일)메톡시)-2,3-다이플루오로페닐)프로파노에이트를 얻었다.

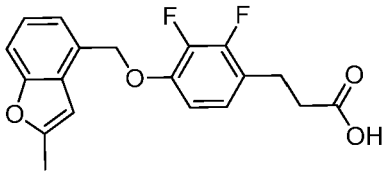
[1237] e) 3-(4-((2,3-다이메틸벤조푸란-4-일)메톡시)-2,3-다이플루오로페닐)프로판산

[1238] MeOH 중의 에틸 3-(4-((2,3-다이메틸벤조푸란-4-일)메톡시)-2,3-다이플루오로페닐)프로파노에이트 (120 mg, 0.31 mmol)의 용액을 NaOH (5M, 0.62 mL, 3.1 mmol)로 처리하여, 얻어진 용액을 18시간 동안 교반하였다. 메탄올을 진공 하에 제거하여, 잔류물을 2N HCl로 중화한 후, EtOAc로 추출하였다. 용매를 진공 하에 제거하여, 3-(4-((2,3-다이메틸벤조푸란-4-일)메톡시)-2,3-다이플루오로페닐)프로판산을 얻었다.

[1239] ¹H NMR (클로로포름-*d*) δ : 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 - 7.14 (m, 2H), 6.76 - 6.82 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 2.57 - 2.65 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (t, 2H).

[1240] **실시예 87**

[1241] **3-(2,3-다이플루오로-4-((2-메틸-1-벤조푸란-4-일)메톡시)페닐)프로판산**



[1242] a) 메틸 3-(프로프-2-인-1-일옥시)벤조에이트

[1243] DMF 중의 메틸 3-하이드록시벤조에이트 (7.0 g, 46 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (9.9 g, 71.8 mmol)와 브롬화프로판르 길(8.2 g, 66.7 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 18시간 동안 교반하고, 물로 희석하여, EtOAc (x2)로 추출하였다. 유기층을 합해, 황산나트륨으로 건조시켜, 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 크로마토그래피 (0 내지 20% EtOAc/헵탄)에 의해 정제하여, 메틸 3-(프로프-2-인-1-일옥시)벤조에이트를 얻었다.

[1244] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 2.55 (t, *J*=2.4 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.73 (d, *J*=2.4 Hz, 2 H), 7.17 (dt, *J*=6.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.36 (t, *J*=7.9 Hz, 1 H), 7.63 (dd, *J*=2.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.65 - 7.71 (m, 1 H).

[1245] b) 메틸 2-메틸벤조푸란-4-카르복실레이트

[1246] N,N-다이에틸아닐린 (20 mL) 중의 메틸 3-(프로프-2-인-1-일옥시)벤조에이트 (2.2 g, 11.7 mmol)와 CsF (2.3 g, 15.4 mmol)의 용액을 5시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켜, EtOAc로 희석하였다. EtOAc 용액을 2N HCl (x3)로 추출하였다. 유기 분획을 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시켜, 증발시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 메틸 2-메틸벤조푸란-4-카르복실레이트를 얻었다.

[1247] c) (2-메틸벤조푸란-4-일)메탄올

[1248] DCM 중의 메틸 2-메틸벤조푸란-4-카르복실레이트 (0.73 g, 3.84 mmol, 문헌[ISHIKAWA, T., et al., Heterocycles, 1994, pp371-80, Vol. 39(1)]에 기재된 바와 같이 제조됨)의 용액을 -78°C로 냉각시켰다. 이어서, 얻어진 혼합물에 DIBAL (1M, 15.4 mL, 15.4 mmol)을 적가하였다. 얻어진 용액을 20분 동안 -78°C에서 교반하고, 실온으로 가온시켰다. 얻어진 용액을 1N NaOH와 얼음의 혼합물에 부어, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 분획을 NaOH 용액 (1.0M)과 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시켜, 진공 중에서 농축시켜, 얻은 오일을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜, (2-메틸벤조푸란-4-일)메탄올을 얻었다.

[1249] d) 에틸 3-(2,3-다이플루오로-4-((2-메틸벤조푸란-4-일)메톡시)페닐)프로파노에이트

[1250] THF 중의 (2-메틸벤조푸란-4-일)메탄올 (70.5 mg, 0.43 mmol), 에틸 3-(2,3-다이플루오로-4-하이드록시페닐)프로파노에이트 (100 mg, 0.43 mmol, 실시예 86에 기재된 바와 같이 제조됨)와 PPh₃ (114 mg, 0.43 mmol)의 용액을 빙욕에서 냉각시켜, 다이에틸아조다이카르복실레이트 (68 uL, 0.43 mmol)로 처리하였다. 얻어진 용액을 교반하고, 18시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여, 잔류물을 실리카 분취용 TLC에 의해 정제하여, 에틸 3-(2,3-다이플루오로-4-((2-메틸벤조푸란-4-일)메톡시)페닐)프로파노에이트를 얻었다.

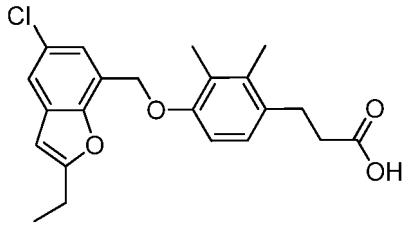
[1251] e) 3-(2,3-다이플루오로-4-((2-메틸벤조푸란-4-일)메톡시)페닐)프로판산

[1252] MeOH 중의 에틸 3-(2,3-다이플루오로-4-((2-메틸벤조푸란-4-일)메톡시)페닐)프로파노에이트 (116 mg, 0.31 mmol)의 용액을 NaOH (5M, 0.62 mL, 3.1 mmol)로 처리하여, 얻어진 용액을 18시간 동안 교반하였다. 메탄올을 진공 하에 제거하여, 잔류물을 2N HCl로 중화한 후, EtOAc로 추출하였다. 용매를 진공 하에 제거하여, 3-(2,3-다이플루오로-4-((2-메틸벤조푸란-4-일)메톡시)페닐)프로판산을 얻었다.

[1253] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 2.39 - 2.49 (m, 5 H), 2.76 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 6.56 (s, 1 H), 6.74 - 6.90 (m, 2 H), 7.13 - 7.22 (m, 2 H), 7.36 - 7.42 (m, 1 H). ESI-MS (*m/z*): C₁₉H₁₆F₂O₄에 대한 계산치: 369.1 (M+Na); 실측치: 369.1.

[1255] **실시예 88**

[1256] **3-(4-[(5-클로로-2-에틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산**



[1257]

[1258] a) 5-클로로-2-에틸벤조푸란-7-카르보알데하이드

[1259] 20-mL 밀폐관에, 5-클로로-2-하이드록시-3-요오도벤즈알데하이드 (5g, 12.7 mmol, 72%), 다이클로로비스(트라이페닐포스핀)팔라듐 (0.89 g, 1.27 mmol), 요오드화구리(I) (0.24 g, 1.27 mmol), TEA (3.5 mL, 25.5 mmol) 및 DMF 12.7 mL를 주입하였다. 튜브를 아르곤으로 플라싱하고, 부트-1-인 (1.4 g, 25.5 mmol)을 도입하여, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 실온에서 그리고 하룻밤 동안 75°C에서 교반하였다. 얻어진 잔류물을 실온으로 냉각시켜, 진공 중에서 농축시켜, 실리카 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, 5-클로로-2-에틸벤조푸란-7-카르보알데하이드를 얻었다.

[1260] b) (5-클로로-2-에틸벤조푸란-7-일)메탄올

[1261] MeOH 중의 5-클로로-2-에틸벤조푸란-7-카르보알데하이드 (390 mg, 1.87 mmol)의 용액을 빙욕에서 냉각시켜, 수소화붕소나트륨 (85 mg, 2.24 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 잔류물을 EtOAc로 추출하여, Na₂SO₄로 건조시켜, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, b) (5-클로로-2-에틸벤조푸란-7-일)메탄올을 얻었다.

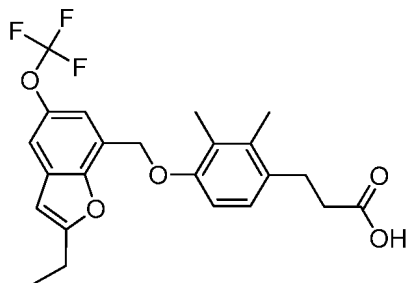
[1262] c) 3-(4-[(5-클로로-2-에틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산

[1263] 실시예 2에 기재된 바와 같은 절차에 따라, (5-클로로-2-에틸벤조푸란-7-일)메탄올을 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[1264] ¹H NMR (MeOD) δ: 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.89 - 2.98 (m, 2H), 2.82 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.50 - 2.57 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.35 (t, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₂H₂₃C10에 대한 계산치, 409.1 (M+Na), 실측치 409.0.

[1265] **실시예 89**

[1266] **3-(4-([2-에틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산**



[1267] a) 2-메톡시-5-(트라이플루오로메톡시)벤즈알데하이드

[1269] DCM 500 mL 중의 1-메톡시-4-(트라이플루오로메톡시)벤젠 (25 g, 130.1 mmol)의 용액에 티타늄(IV)테트라클로라이드를 -78°C에서 1분간 걸쳐서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 30분 동안 교반하고, 다이클로로메틸메틸 에테르 (27.5 mL, 294.9 mmol)를 첨가하였다. 빙욕이 만료되게 두고, 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 잔류물을 조심스럽게 물에 붓고, DCM으로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 물과 염수로 세정하여,

(Na₂SO₄)로 건조하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 2-메톡시-5-(트라이플루오로메톡시)벤즈알데하이드를 얻었다.

[1270] b) 2-하이드록시-5-(트라이플루오로메톡시)벤즈알데하이드

[1271] DCM 중의 2-메톡시-5-(트라이플루오로메톡시)벤즈알데하이드 (19.5 g, 88.6 mmol)의 용액에 삼브롬화붕소 (17.6 mL, 186.0 mmol)를 -78℃에서 약 1분간에 걸쳐 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 냉각욕을 빙욕으로 교체하여 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 잔류물을 서서히 얼음으로 부어, DCM (x2)으로 추출하였다. 추출물을 (Na₂SO₄)로 건조시켜, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 2-하이드록시-5-(트라이플루오로메톡시)벤즈알데하이드를 얻었다.

[1272] c) 2-하이드록시-3-요오도-5-(트라이플루오로메톡시)벤즈알데하이드

[1273] DMF 중의 (196 mL) 2-하이드록시-5-(트라이플루오로메톡시)벤즈알데하이드 (20 g, 97.0 mmol)와 NIS (54.6 g, 242.7 mmol)의 용액을 실온에서 아르곤 하에 48시간 동안 교반하였다. DMF를 진공 하에 제거하여, 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 1N HCl, 티오황산나트륨 및 포화 NaCl로 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시켜, 증발시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 30% EtOAc/헵탄 20 분에 걸쳐)로 정제하여, 2-하이드록시-3-요오도-5-(트라이플루오로메톡시)벤즈알데하이드를 얻었다.

[1274] d) 2-프로필-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-카르브알데하이드

[1275] 실시예 88의 단계 (a)에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 부트-1-인 대신에 펜트-1-인을 사용하여 2-하이드록시-3-요오도-5-(트라이플루오로메톡시)벤즈알데하이드를 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[1276] e) (2-프로필-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-일)메탄올

[1277] 실시예 88의 단계 (b)에 기재된 바와 같은 절차에 따라, NaBH₄를 사용한 환원에 의해 2-프로필-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-카르브알데하이드를 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

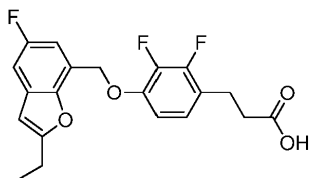
[1278] f) 3-(4-([2-에틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산

[1279] 실시예 2에 기재된 절차에 따라, (2-프로필-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-일)메탄올을 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[1280] ¹H NMR (클로로포름-d) δ : 7.29 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.91 - 2.99 (m, 2H), 2.81 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.56 - 2.64 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.34 (t, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₃H₂₃F₃O₅에 대한 계산치, 437.1 (M+H), 실측치 437.0.

[1281] **실시예 90**

[1282] **3-(4-([2-에틸-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이플루오로페닐)프로판산**



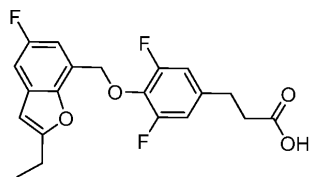
[1283]

[1284] 실시예 83에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 에틸 3-(4-하이드록시-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 대신에 에틸 3-(2,3-다이플루오로-4-하이드록시페닐)프로파노에이트 (실시예 86에 기재된 바와 같이 제조됨)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

[1285] ¹H NMR (클로로포름-d) δ : 7.12 (dd, J = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 6.77 - 6.90 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 2.80 - 2.87 (m, 2H), 2.77 (q, 2H), 2.47 - 2.56 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₀H₁₇F₃O₄에 대한 계산치, 401.1 (M+Na), 실측치 401.0.

[1286] **실시예 91**

[1287] **3-(4-[(2-에틸-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-3,5-다이플루오로페닐)프로판산**



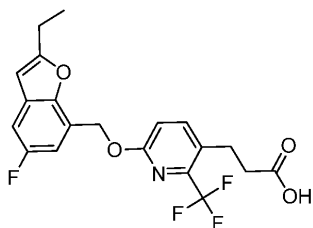
[1288]

[1289] 실시예 83에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 에틸 3-(4-하이드록시-2,3-다이메틸페닐)프로판노에이트 대신에 에틸 3-(3,5-다이플루오로-4-하이드록시페닐)프로판노에이트 (미국 특허 출원 공개 제20110313003에 기재된 바와 같이 제조됨, 2011년 12월 22일)를 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다.

[1290] ¹H NMR (클로로포름-d) δ: 7.10 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.69 - 6.80 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 2.83 - 2.92 (m, 2H), 2.77 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.60 - 2.70 (m, 2H), 1.31 (t, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₀H₁₇F₃O₄에 대한 계산치, 401.1 (M+Na), 실측치 401.0.

[1291] **실시예 92**

[1292] **3-(6-[(2-에틸-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)프로판산**



[1293]

[1294] a) 6-클로로-3-요오도-2-(트라이플루오로메틸)피리딘

[1295] THF 중의 LDA (1.8 M, 24.5 mL)의 용액을 -78 °C로 냉각시켜, THF 중의 2-클로로-6-(트라이플루오로메틸)피리딘 (4 g, 22.0 mmol)의 용액을 적가하였다. 용액을 -78°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 얻어진 혼합물에 THF 중의 요오드 (5.6 g, 22.0 mmol)의 용액을 30분에 걸쳐 적가하였다. 용액을 -78°C에서 45분 동안 교반한 후, 2M HCl로 켄칭하였다. 얻어진 혼합물을 Et₂O (2X)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 티오황산나트륨, 포화 NaHCO₃, 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시켜, 6-클로로-3-요오도-2-(트라이플루오로메틸)피리딘을 얻었다.

[1296] b) (E)-에틸 3-(6-클로로-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)아크릴레이트

[1297] 실시예 86의 단계 (a)에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 4-브로모-2,3-다이플루오로페놀 대신에 6-클로로-3-요오도-2-(트라이플루오로메틸)피리딘을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

[1298] c) (E)-에틸 3-(6-((2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)아크릴레이트

[1299] DMF 중의 (2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-일)메탄올 (362 mg, 1.86 mmol, 실시예 83에 기재된 바와 같이 제조됨)의 용액에 NaH (60%, 80 mg, 2.02 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 얻어진 용액에 (E)-에틸 3-(6-클로로-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)아크릴레이트 (434 mg, 1.55 mmol)를 적가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. DMF를 진공 하에 제거하여, 잔류물을 포화 NH₄Cl에 용해시켜, EtOAc로 추출하였다. 유기 분획을 농축시켜, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, (E)-에틸 3-(6-((2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)아크릴레이트를 얻었다.

[1300] d) 에틸 3-(6-((2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)프로판노에이트

[1301] EtOAc 중의 (E)-에틸 3-(6-((2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)아크릴레이트 (230 mg, 0.53 mmol)의 용액에 비스(노르보르나디엔)로듐(I) 테트라플루오로보레이트 (24 mg, 0.06

mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 H₂ (별분) 분위기 하에, 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 잔류물을 농축시켜, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 에틸 3-(6-((2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)프로파노에이트를 얻었다.

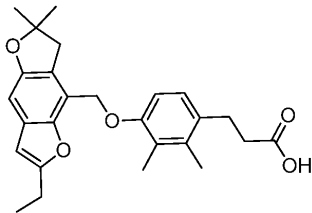
[1302] d) 3-(6-((2-에틸-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시)-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)프로판산

[1303] 실시예 1에 기재된 절차에 따라, 에틸 3-(6-((2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)프로파노에이트를 반응시켜 표제 화합물을 제조하였다.

[1304] ¹H NMR (MeOH) δ: 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 6.48 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 2.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.82 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.58 - 2.68 (m, 2H), 1.32 (t, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₀H₁₇F₄NO₄에 대한 계산치, 412.1 (M+H), 실측치 412.0.

[1305] **실시예 93**

[1306] **3-(4-((6-에틸-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조[1,2-b:4,5-b']다이푸란-4-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산**



[1307] a) 메틸 2-에틸-5-((2-메틸알릴)옥시)벤조푸란-7-카르복실레이트

[1309] DMF 중의 (15 mL) 메틸 2-에틸-5-하이드록시벤조푸란-7-카르복실레이트 (0.61 g, 2.77 mmol, 실시예 33에 기재된 바와 같이 제조됨)의 용액에 탄산 칼륨 (0.84 g, 6.10 mmol)과 3-클로로-2-메틸프로프-1-엔 (0.63 mL, 6.10 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 70°C에서 18시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시켜, 고체를 여과하여, EtOAc로 세정하였다. EtOAc 용액을 물과 염수로 세정하여, 황산나트륨으로 건조시켜, 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 메틸 2-에틸-5-((2-메틸알릴)옥시)벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

[1310] b) 메틸 2-에틸-5-하이드록시-6-(2-메틸알릴)벤조푸란-7-카르복실레이트

[1311] 순수한 메틸 2-에틸-5-((2-메틸알릴)옥시)벤조푸란-7-카르복실레이트 (0.72 g, 2.63 mmol)를 192°C에서 18시간 동안 가열하였다. 얻어진 혼합물을 냉각시켜, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 메틸 2-에틸-5-하이드록시-6-(2-메틸알릴)벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

[1312] c) 메틸 6-에틸-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조[1,2-b:4,5-b']다이푸란-4-카르복실레이트

[1313] 포름산 중의 메틸 2-에틸-5-하이드록시-6-(2-메틸알릴)벤조푸란-7-카르복실레이트 (0.20 g, 0.73 mmol)의 혼합물을 100°C에서 18시간 동안 가열하였다. 포름산을 진공 하에 제거하여, 잔류물을 MeOH에서 용해하고, 황색이 지속될 때까지 TMS-다이아조메탄으로 처리하였다. 얻어진 잔류물을 농축시켜, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 메틸 6-에틸-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조[1,2-b:4,5-b']다이푸란-4-카르복실레이트를 얻었다.

[1314] d) (6-에틸-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조[1,2-b:4,5-b']다이푸란-4-일)메탄올

[1315] 실시예 86의 단계 (c)에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 메틸 6-에틸-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조[1,2-b:4,5-b']다이푸란-4-카르복실레이트를 DIBAL과 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[1316] e) 4-(클로로메틸)-6-에틸-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조[1,2-b:4,5-b']다이푸란

[1317] 메틸렌 클로라이드 (2.8 mL) 중의 (6-에틸-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조[1,2-b:4,5-b']다이푸란-4-일)메탄올 (40 mg, 0.16 mmol)과 염화 티오닐 (0.014 mL, 0.19 mmol)의 혼합물을 실온에서, 아르곤 하에, 4시간 동

안 교반하였다. 얻어진 잔류물을 농축시켜, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1318] f) 에틸 3-(4-((6-에틸-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조[1,2-b:4,5-b']다이푸란-4-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트

[1319] 아세토니트릴 (2.9 mL) 중의 4-(클로로메틸)-6-에틸-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조[1,2-b:4,5-b']다이푸란 (43 mg, 0.16 mmol), 에틸 3-(4-하이드록시-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 (72 mg, 0.32 mmol) 및 탄산 세슘 (137 mg, 0.42 mmol)의 혼합물을 Ar 하에서 70°C에서 하룻밤 동안 가열하였다. 얻어진 잔류물을 여과하여, 여과액을 농축시켜, EtOAc로 희석하고, 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시켰다. 얻어진 잔류물을 분취용 TLC에 의해 정제하여, 에틸 3-(4-((6-에틸-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조[1,2-b:4,5-b']다이푸란-4-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트를 얻었다.

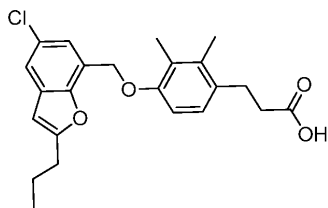
[1320] g) 3-{4-[(6-에틸-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조[1,2-b:4,5-b']다이푸란-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산

[1321] 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 에틸 3-(4-((6-에틸-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조[1,2-b:4,5-b']다이푸란-4-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트를 반응시켜 표제 화합물을 제조하였다.

[1322] ¹H NMR (클로로포름-d) δ : 6.94 - 7.01 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.90 - 2.99 (m, 2H), 2.75 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.55 - 2.65 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.47 (s, 6H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₆H₃₀O₅에 대한 계산치, 423.2 (M+H), 실측치 423.0.

[1323] **실시예 94**

[1324] **3-{4-[(5-클로로-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산**



[1325] a) 메틸 5-클로로-2-하이드록시-3-요오도벤조에이트

[1327] DMF 중의 (22 mL) 메틸 5-클로로-2-하이드록시벤조에이트 (2 g, 10.7 mmol)와 NIS (6.0 g, 26.8 mmol)의 용액을 실온에서 Ar 하에서, 48시간 동안 교반하였다. DMF를 진공 하에 제거하여, 잔류물을 EtOAc에 용해시켜, 1N HCl, 티오황산나트륨 및 포화 NaCl로 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시켜, 증발시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중의 0 내지 30% EtOAc 20분에 걸쳐)로 정제하여, 메틸 5-클로로-2-하이드록시-3-요오도벤조에이트를 얻었다.

[1328] b) 메틸 5-클로로-2-프로필벤조푸란-7-카르복실레이트

[1329] 실시예 83에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 단계 (b)에서, 1-부틴 대신에 1-펜틴을 사용하여, 메틸 5-클로로-2-하이드록시-3-요오도벤조에이트를 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[1330] c) (5-클로로-2-프로필벤조푸란-7-일)메탄올

[1331] 실시예 83의 단계(c)에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 메틸 5-클로로-2-프로필벤조푸란-7-카르복실레이트를 반응시켜 표제 화합물을 제조하였다.

[1332] d) 3-{4-[(5-클로로-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산

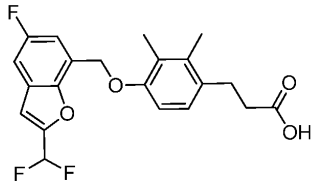
[1333] 실시예 83에 기재된 바와 같은 절차에 따라, (5-클로로-2-프로필벤조푸란-7-일)메탄올을 반응시켜 표제 화합물을 제조하였다.

[1334] ¹H NMR (클로로포름-d) δ : 7.40 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 2.95 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.57 - 2.66 (m,

2H), 2.25 (s, 6H), 1.70 - 1.83 (m, 2H), 1.01 (t, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₃H₂₅ClO₄에 대한 계산치, 423.1 (M+Na), 실측치 423.0.

[1335] **실시예 95**

[1336] **3-(4-((2-(다이플루오로메틸)-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산**



[1337] a) 메틸 3-(4-((5-플루오로-2-(하이드록시메틸)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판오에이트

[1339] MeOH 중의 3-(4-((5-플루오로-2-(하이드록시메틸)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산 (30 mg, 0.08 mmol, 실시예 5에 기재된 바와 같이 제조됨)의 용액을 빙욕에서 냉각시키고, 영구적인 황색이 얻어질 때까지 TMS-다이아조메탄으로 처리하였다. 과량의 다이아조메탄을 AcOH로 켄칭하고, 용매를 증발시켰다. 얻어진 잔류물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1340] b) 메틸 3-(4-((5-플루오로-2-포르밀벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판오에이트

[1341] DCM 중의 (2 mL) 메틸 3-(4-((5-플루오로-2-(하이드록시메틸)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판오에이트 (31 mg, 0.08 mmol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난 (40 mg, 0.09 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 얻어진 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 포화 Na₂CO₃로 세정하였다. 얻어진 잔류물을 분취용 TLC에 의해 정제하여, 메틸 3-(4-((5-플루오로-2-포르밀벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판오에이트를 얻었다.

[1342] c) 메틸 3-(4-((2-(다이플루오로메틸)-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판오에이트

[1343] 메탄올 중의 메틸 3-(4-((5-플루오로-2-포르밀벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판오에이트 (30 mg, 0.08 mmol)의 용액에 비스(2-메톡시에틸)아미노황 트라이플루오라이드 (0.04 mL, 0.23 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜, 분취용 TLC에 의해 정제하여, 메틸 3-(4-((2-(다이플루오로메틸)-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판오에이트를 얻었다.

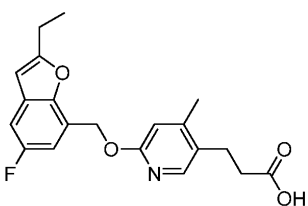
[1344] d) 3-(4-((2-(다이플루오로메틸)-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산

[1345] 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 메틸 3-(4-((2-(다이플루오로메틸)-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판오에이트를 반응시켜 표제 화합물을 제조하였다.

[1346] ¹H NMR (클로로포름-d) δ: 7.32 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.25 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.90 - 3.00 (m, 2H), 2.56 - 2.66 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₁H₁₉F₃O₄에 대한 계산치, 415.1 (M+Na), 실측치 415.0.

[1347] **실시예 96**

[1348] **3-(6-((2-에틸-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시)-4-메틸피리딘-3-일)프로판산**



[1349]

[1350] a) 에틸 3-(6-플루오로-4-메틸피리딘-3-일)프로파노에이트

[1351] 실시예 86에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 단계(a)에서, 4-브로모-2,3-다이플루오로페놀 대신에 5-브로모-2-플루오로-4-메틸피리딘을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

[1352] b) 에틸 3-(6-((2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-4-메틸피리딘-3-일)프로파노에이트

[1353] DMF 중의 (2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-일)메탄올 (314 mg, 1.62 mmol, 실시예 83에 기재된 바와 같이 제조됨)의 용액에 NaH (60%, 70 mg, 1.75 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액에 DMF 중의 (에틸 3-(6-플루오로-4-메틸피리딘-3-일)프로파노에이트 (284 mg, 1.35 mmol)를 적가하고, 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. DMF를 진공 하에 제거하여, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 에틸 3-(6-((2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-4-메틸피리딘-3-일)프로파노에이트를 얻었다.

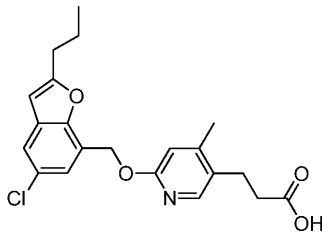
[1354] c) 3-{6-[(2-에틸-5-플루오로-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-4-메틸피리딘-3-일}프로판산

[1355] 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 에틸 3-(6-((2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-일)메톡시)-4-메틸피리딘-3-일)프로파노에이트를 반응시켜 표제 화합물을 제조하였다.

[1356] ¹H NMR (MeOD) δ: 7.96 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 2.93 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.81 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.28 - 1.43 (m, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₀H₂₀FNO₄에 대한 계산치, 358.1 (M+H), 실측치 358.0.

[1357] **실시예 97**

[1358] **3-{6-[(5-클로로-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-4-메틸피리딘-3-일}프로판산**



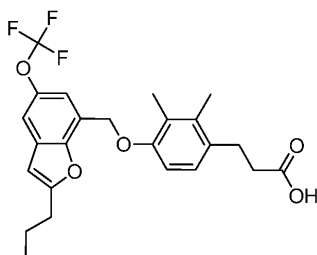
[1359]

[1360] 실시예 96에 기재된 바와 같은 절차에 따라, (2-에틸-5-플루오로벤조푸란-7-일)메탄올 대신에 (5-클로로-2-프로필벤조푸란-7-일)메탄올 (실시예 94에 기재된 바와 같이 제조됨)을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

[1361] ¹H NMR (클로로포름-d) δ: 8.22 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 2.94 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.63 - 2.70 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.76 (sxt, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₁H₂₂ClNO₄에 대한 계산치, 388.1 (M+H), 실측치 388.0.

[1362] **실시예 98**

[1363] **3-(2,3-다이메틸-4-((2-프로필-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일)메톡시)페닐)프로판산**



[1364]

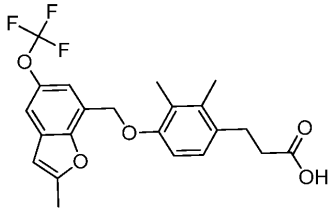
[1365] 실시예 89에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 부트-1-인 대신에 펜트-1-인을 사용하여 표제 화합물을

제조하였다.

[1366] $^1\text{H NMR}$ (클로로포름-d) δ : 7.24 - 7.31 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.91 - 3.00 (m, 2H), 2.76 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.56 - 2.66 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.78 (sxt, J = 7.4 Hz, 2H), 1.02 (t, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_5$ 에 대한 계산치, 451.2 (M+H), 실측치 451.0.

[1367] **실시예 99**

[1368] **3-(2,3-다이메틸-4-([2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)페닐)프로판산**



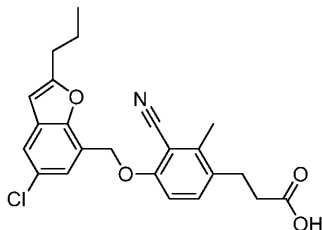
[1369]

[1370] 실시예 89에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 부트-1-인 대신에 프로프-1-인을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

[1371] $^1\text{H NMR}$ (클로로포름-d) δ : 7.22 - 7.30 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.90 - 2.99 (m, 2H), 2.56 - 2.66 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.25 (s, 6H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_5$ 에 대한 계산치, 423.1 (M+H), 실측치 423.0.

[1372] **실시예 100**

[1373] **3-{4-[(5-클로로-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-3-시아노-2-메틸페닐}프로판산**



[1374]

[1375] a) **3-브로모-6-플루오로-2-메틸벤조니트릴**

[1376] 진한 황산 (40 mL) 중의 냉각된(0°C) 2-플루오로-6-메틸벤조니트릴 (2 g, 14.8 mmol)의 용액에 NBS (2.7 g, 15.6 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 잔류물을 0°C에서 3시간 동안 교반하고, 얼음-물 (400 mL)에 부었다. 얻어진 용액을 EtOAc (80 mL)로 3회 추출하고, 합한 유기층을 물과 염수로 세정하여, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 3-브로모-6-플루오로-2-메틸벤조니트릴을 얻었다.

[1377] b) **에틸 3-(3-시아노-4-플루오로-2-메틸페닐)프로파노에이트**

[1378] 실시예 86에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 3-브로모-6-플루오로-2-메틸벤조니트릴을 반응시켜 표제 화합물을 제조하였다.

[1379] c) **3-{4-[(5-클로로-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-3-시아노-2-메틸페닐}프로판산**

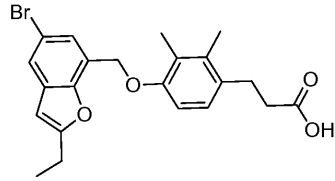
[1380] 실시예 96에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 에틸 3-(3-시아노-4-플루오로-2-메틸페닐)프로파노에이트와 (5-클로로-2-프로필벤조푸란-7-일)메탄올 (실시예 94에 기재된 바와 같이 제조됨)을 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[1381] $^1\text{H NMR}$ (클로로포름-d) δ : 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.25 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.92 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.5 Hz, 2H),

2.60 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.78 (sxt, 2H), 1.02 (t, J = 7.5 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₃H₂₂ClNO₄에 대한 계산치, 431.1 (M+H), 실측치 431.0.

[1382] **실시예 101**

[1383] **3-{4-[(5-브로모-2-에틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산**



[1384]

[1385] a) 메틸 5-브로모-2-에틸벤조푸란-7-카르복실레이트

[1386] 실시예 83의 단계 (b)에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 메틸 3-브로모-5-플루오로-2-하이드록시벤조에이트 대신에 메틸 5-브로모-2-하이드록시-3-요오도벤조에이트를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

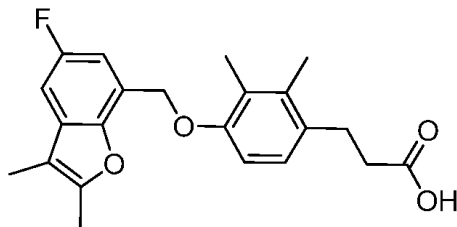
[1387] b) 3-{4-[(5-브로모-2-에틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산

[1388] 실시예 83에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 메틸 5-브로모-2-에틸벤조푸란-7-카르복실레이트를 반응시켜 표제 화합물을 제조하였다.

[1389] ¹H NMR (MeOD) δ: 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.89 - 2.99 (m, 2H), 2.82 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.49 - 2.59 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₂H₂₃BrO₄에 대한 계산치, 431.1 (M+H), 실측치 431.0.

[1390] **실시예 102**

[1391] **3-{4-[(5-플루오로-2,3-다이메틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산**



[1392]

[1393] a) 3-(2-브로모-4-플루오로페녹시)부탄-2-온

[1394] 아세트니트릴 (20 mL) 중의 2-브로모-4-플루오로페놀(5 g, 26.2 mmol), 탄산 칼륨 (10.8 g, 78.5 mmol), 3-클로로부탄-2-온 (2.6 mL, 26.2 mmol) 및 요오드화칼륨 (1.2 g, 7.4 mmol)의 혼합물을 70°C로 가열하고, 18시간 동안 교반하였다. 얻어진 잔류물을 실온으로 냉각시켜, 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 진공 하에 농축시켜, 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 물과 포화 NaCl로 세정하였다. 용액을 Na₂SO₄로 건조시켜, 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 3-(2-브로모-4-플루오로페녹시)부탄-2-온을 얻었다.

[1395] b) 7-브로모-5-플루오로-2,3-다이메틸벤조푸란

[1396] 3-(2-브로모-4-플루오로페녹시)부탄-2-온 (4g, 15.3 mmol)을 조금씩 30°C에서 황산 (2 mL)에 첨가하고, 6시간 동안 교반하였다. 얻어진 잔류물을 실온으로 냉각시켜, 얼음에 부었다. 얻어진 수성 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. EtOAc 분획을 1N NaOH, 물 및 포화 NaCl로 세정하였다. EtOAc 분획을 Na₂SO₄로 건조시켜, 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 7-브로모-5-플루오로-2,3-다이메틸벤조푸란을 얻었다.

[1397] c) 5-플루오로-2,3-다이메틸벤조푸란-7-카르브알데하이드

[1398] THF (30 mL) 중의 7-브로모-5-플루오로-2,3-다이메틸벤조푸란 (1.56 g, 6.42 mmol)의 용액에 -78°C에서 n-BuLi

(1.6M hex, 4.41 mL)을 첨가하였다. 이 온도에서 30분 동안 교반한 후, DMF (2.5 mL, 32.09 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 가온시켰다. 수성 NH₄Cl을 첨가하고, 수상을 EtOAc로 추출하였다. EtOAc 상을 MgSO₄로 건조시켜, 여과하여, 감압 하에 증발시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 5-플루오로-2,3-다이메틸벤조푸란-7-카르브알데하이드를 얻었다.

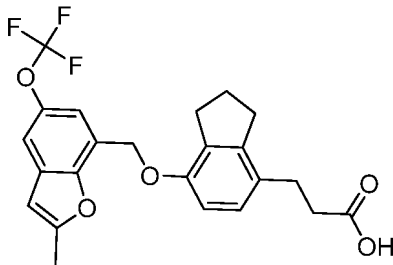
d) 3-(4-[(5-플루오로-2,3-다이메틸-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산

실시예 88에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 5-플루오로-2,3-다이메틸벤조푸란-7-카르브알데하이드를 반응시켜 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR (클로로포름-d) δ : 7.09 (dd, J = 9.9, 2.3 Hz, 1H), 6.95 - 7.03 (m, 2H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.95 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.56 - 2.65 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₂H₂₃FO₄에 대한 계산치, 371.1 (M+H), 실측치 471.0.

실시예 103

3-(7-([2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일)프로판산



a) (2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-일)메탄올

실시예 89에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 부트-1-인 대신에 프로핀을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

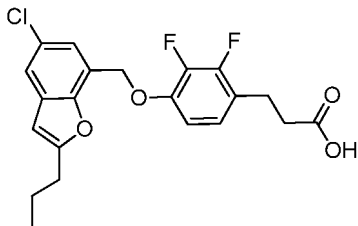
b) 3-(7-([2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일)프로판산

실시예 87에 기재된 바와 같은 절차에 따라, (2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-일)메탄올과 에틸 3-(7-하이드록시-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일)프로파노에이트 (미국 특허 출원 제20110313003호에 기재된 바와 같이 제조됨, 2011년 12월 22일)를 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR (클로로포름-d) δ : 7.27 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.96 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.86 - 2.93 (m, 4H), 2.59 - 2.68 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.11 (quin, J = 7.5 Hz, 2H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₃H₂₁F₃O₅에 대한 계산치, 435.1 (M+H), 실측치 435.0.

실시예 104

3-(4-[(5-클로로-2-프로필-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이플루오로페닐)프로판산

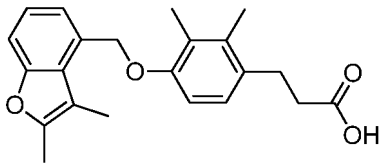


실시예 87에 기재된 바와 같은 절차에 따라, (5-클로로-2-프로필벤조푸란-7-일)메탄올 (실시예 94의 단계 b에 기재된 바와 같이 제조됨)과 에틸 3-(2,3-다이플루오로-4-하이드록시페닐)프로파노에이트 (실시예 86의 단계 b에 기재된 바와 같이 제조됨)를 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[1414] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 7.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.81 - 6.89 (m, 1H), 6.71 - 6.80 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 2.90 - 3.00 (m, 2H), 2.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.63 - 2.71 (m, 2H), 1.69 - 1.85 (m, 2H), 1.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{O}_4$ 에 대한 계산치, 431.1 (M+Na), 실측치 431.0.

[1415] **실시예 105**

[1416] **3-(4-[(2,3-다이메틸-1-벤조푸란-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산**



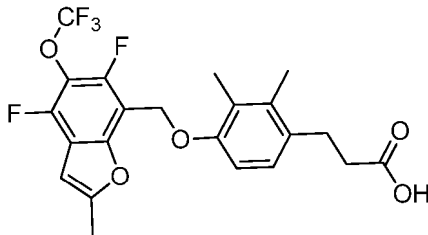
[1417]

[1418] 실시예 86에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 에틸 3-(2,3-다이플루오로-4-하이드록시페닐)프로판오에이트 대신에 에틸 3-(2,3-다이메틸-4-하이드록시페닐)프로판오에이트를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

[1419] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 7.36 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.13 - 7.24 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.92 - 3.00 (m, 2H), 2.57 - 2.67 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

[1420] **실시예 106**

[1421] **3-(4-[(4,6-다이플루오로-2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐)프로판산**



[1422]

[1423] a) 3,5-다이플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페놀

[1424] 다이에틸 에테르 (200 mL) 중의 5-브로모-1,3-다이플루오로-2-(트라이플루오로메톡시)벤젠 (20 g, 72.2 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에서, -78°C 에서 $n\text{-BuLi}$ (1.6M 헥산, 49.6 mL)의 용액을 서서히 첨가하였다. 얻어진 잔류물을 30분 동안 교반한 후, 다이에틸 에테르 (100 mL) 중의 트라이메틸붕산염 (9.04 mL, 79.4 mmol)의 용액에 캐놀라(cannula)를 통해 -70°C 에서 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 온도를 실온으로 올리고, 이어서 -10°C 로 재냉각시켰다. 용액을 0°C 에서 유지하면서, 빙초산 (14.2 mL), 이어서 수증의 (20 mL) 30% 과산화수소 수용액(20 mL)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 40분 동안 추가로 교반하면서, 실온으로 가온시켰다. 포화 염화암모늄 수용액 (200 mL), 이어서 테트라하이드로푸란 (100 mL)을 첨가하고, 유기층을 분리하여, 포화 NaHCO_3 와 물 (300 mL) 및 염수 (100 mL)로 세정하여, 황산마그네슘으로 건조시켜, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하여, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 3,5-다이플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페놀을 얻었다.

[1425] b) 1,3-다이플루오로-5-메톡시-2-(트라이플루오로메톡시)벤젠

[1426] 아세톤 28 mL 중의 3,5-다이플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페놀(10 g, 46.71 mmol), 탄산 칼륨 (19.37 g, 140.13 mmol) 및 메틸 요오다이드 (8.72 mL, 140.13 mmol)의 혼합물을 Ar 분위기 하에서, 18시간 동안 환류시켰다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 여과하여, 고체를 제거하였다. 여과액을 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 1,3-다이플루오로-5-메톡시-2-(트라이플루오로메톡시)벤젠을 얻었다.

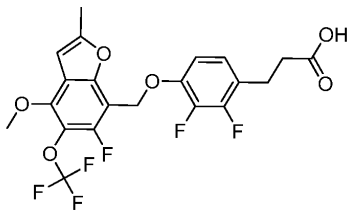
[1427] c) 3-(4-([4,6-다이플루오로-2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산

[1428] 실시예 89에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 단계(a)에서, 1-메톡시-4-(트라이플루오로메톡시)벤젠 대신에 1,3-다이플루오로-5-메톡시-2-(트라이플루오로메톡시)벤젠을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

[1429] ¹H NMR (클로로포름-d) δ : 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.85 - 3.01 (m, 2H), 2.55 - 2.68 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₂H₁₉F₅O₅에 대한 계산치, 481.1 (M+Na), 실측치 481.0.

[1430] 실시예 107

[1431] 3-(2,3-다이플루오로-4-([6-플루오로-4-메톡시-2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)페닐)프로판산



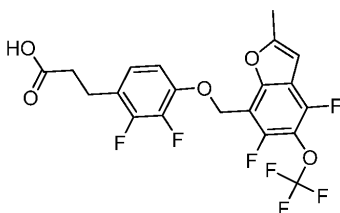
[1432]

[1433] THF/MeOH의 혼합물 중의 에틸 3-(4-((4,6-다이플루오로-2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이플루오로페닐)프로판오에이트 (304 mg, 0.62 mmol, 실시예 108에 기재된 바와 같이 제조됨)의 용액에 NaOH (25 mg, 0.62 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 얻어진 혼합물에 침전물이 형성될 때까지 6N HCl를 첨가하였다. 이를 여과에 의해 수집하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 3-(2,3-다이플루오로-4-([6-플루오로-4-메톡시-2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)페닐)프로판산을 얻었다.

[1434] ¹H NMR (클로로포름-d) δ : 6.78 - 6.97 (m, 2H), 6.56 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 2.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.61 - 2.76 (m, 2H), 2.44 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₁H₁₆F₆O₆에 대한 계산치, 501.1 (M+Na), 실측치 501.0.

[1435] 실시예 108

[1436] 3-(4-([4,6-다이플루오로-2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이플루오로페닐)프로판산



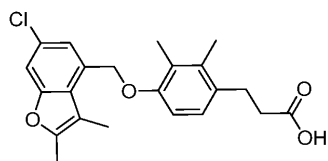
[1437]

[1438] 실시예 106에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 에틸 3-(4-하이드록시-2,3-다이메틸페닐)프로판오에이트 대신에 에틸 3-(2,3-다이플루오로-4-하이드록시페닐)프로판오에이트 (실시예 86에 기재된 바와 같이 제조됨)를 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다.

[1439] ¹H NMR (클로로포름-d) δ : 6.79 - 6.95 (m, 2H), 6.51 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 2.89 - 3.02 (m, 2H), 2.61 - 2.71 (m, 2H), 2.47 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₀H₁₃F₇O₅에 대한 계산치 489.0 (M+Na), 실측치 489.0.

[1440] 실시예 109

[1441] **3-{4-[(6-클로로-2,3-다이메틸-1-벤조푸란-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산**



[1442]

[1443] a) 메틸 3-클로로-5-하이드록시벤조에이트

[1444] 3-클로로-5-하이드록시벤조산 (2 g, 11.6 mmol)을 MeOH에서 용해시키고, 빙욕에서 냉각시켰다. 염화수소 기체를 용액으로 10분 동안 버블링하고, 플라스크를 캡핑하여, 용액을 실온으로 가온시키고, 18시간 동안 교반하였다. 얻어진 잔류물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 메틸 3-클로로-5-하이드록시벤조에이트를 얻었다.

[1445] b) 3-옥소부탄-2-일 3-클로로-5-((3-옥소부탄-2-일)옥시)벤조에이트

[1446] 아세톤 (20 mL) 중의 메틸 3-클로로-5-하이드록시벤조에이트 (2 g, 10.72 mmol), 3-클로로-2-부탄온 (2.28 g, 21.44 mmol), 탄산 칼륨 (4.44 g, 32.15 mmol) 및 요오드화칼륨 (0.48 g, 2.89 mmol)의 혼합물을 환류에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물과 다이에틸 에테르를 첨가하고, 층들을 분리하여, 수층을 다이에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기층을 NaOH 용액 (1.0 M)과 물로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시켜, 진공 중에서 농축시켜, 3-옥소부탄-2-일 3-클로로-5-((3-옥소부탄-2-일)옥시)벤조에이트를 얻었다.

[1447] c) 3-옥소부탄-2-일 6-클로로-2,3-다이메틸벤조푸란-4-카르복실레이트

[1448] 3-옥소부탄-2-일 3-클로로-5-((3-옥소부탄-2-일)옥시)벤조에이트 (0.24 g, 0.78 mmol)를 황산 (0.1 mL)에 30°C에서 조금씩 첨가한 후, 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 잔류물을 실온으로 냉각시켜, 얼음에 부었다. 얻어진 수성 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. EtOAc 분획을 1N NaOH, 물 및 포화 NaCl로 세정하였다. EtOAc 분획을 Na₂SO₄로 건조시켜, 증발시키고, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 3-옥소부탄-2-일 6-클로로-2,3-다이메틸벤조푸란-4-카르복실레이트를 얻었다.

[1449] d) (6-클로로-2,3-다이메틸벤조푸란-4-일)메탄올

[1450] DCM 중의 (1.3 mL) 3-옥소부탄-2-일 6-클로로-2,3-다이메틸벤조푸란-4-카르복실레이트 (0.15 g, 0.51 mmol)의 용액에 DIBAL의 1M DCM 용액을 (4.07 mL) 4.07 mmol) -78°C에서 첨가하였다. 45분 후, 용액을 실온에 이르게 두고, 포화 NaCl에 부어, 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여, EtOAc로 세정하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시켜, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, (6-클로로-2,3-다이메틸벤조푸란-4-일)메탄올을 얻었다.

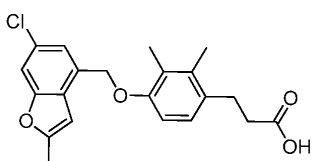
[1451] e) 3-{4-[(6-클로로-2,3-다이메틸-1-벤조푸란-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산

[1452] 실시예 83에 기재된 바와 같은 절차에 따라, (6-클로로-2,3-다이메틸벤조푸란-4-일)메탄올을 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[1453] ¹H NMR (클로로포름-d) δ : 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.92 - 2.99 (m, 2H), 2.58 - 2.66 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₂H₂₃ClO₄에 대한 계산치, 409.1 (M+Na), 실측치 409.0.

[1454] **실시예 110**

[1455] **3-{4-[(6-클로로-2-메틸-1-벤조푸란-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산**



[1456]

[1457] a) (6-클로로-2-메틸벤조푸란-4-일)메탄올

[1458] 실시예 87에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 메틸 3-하이드록시벤조에이트 대신에 메틸 3-클로로-5-하이드록시벤조에이트를 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다.

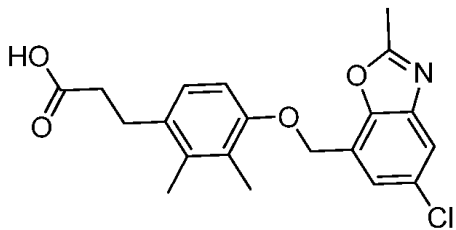
[1459] b) 3-{4-[(6-클로로-2-메틸-1-벤조푸란-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산

[1460] 실시예 83의 절차에 따라, (6-클로로-2-메틸벤조푸란-4-일)메탄올을 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[1461] ¹H NMR (클로로포름-d) δ: 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.94 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.53 - 2.67 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)

[1462] **실시예 111**

[1463] 3-{4-[(5-클로로-2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산



[1464]

[1465] a) 메틸 5-클로로-2-하이드록시-3-니트로벤조에이트

[1466] 병용에서 냉각시킨 황산 (40 mL) 중의 메틸 5-클로로-2-하이드록시벤조에이트 (5g, 26.8 mmol)의 용액에 황산 (5 mL) 중의 질산 (4.6 mL) 의 혼합물을 적가하였다. 얻어진 잔류물을 실온으로 가운시키고, 5시간 동안 교반하여, 얼음으로 부었다. 형성되는 얻어진 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세정하여, 고진공 하에 건조시켜, 메틸 5-클로로-2-하이드록시-3-니트로벤조에이트를 얻었다.

[1467] b) 메틸 3-아미노-5-클로로-2-하이드록시벤조에이트

[1468] 메탄올 (60 mL)과 아세트산 (60 mL) 중의 메틸 5-클로로-2-하이드록시-3-니트로벤조에이트 (2g, 8.6 mmol)의 용액에 철 분말 (9.6 g, 171.5)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 환류에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 얻어진 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, 고체를 EtOAc (3x)로 세정하고, 여과액을 증발시켰다. 검정색 잔류물을 EtOAc로 용해시키고, 물, 포화 Na₂CO₃로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시켰다. EtOAc를 증발시켜, 메틸 3-아미노-5-클로로-2-하이드록시벤조에이트를 얻었다.

[1469] c) 메틸 5-클로로-2-메틸벤조[d]옥사졸-7-카르복실레이트

[1470] 메틸 3-아미노-5-클로로-2-하이드록시벤조에이트 (1.32 g, 6.53 mmol), 트라이에틸오쏘아세테이트 (4 mL, 21.2 mmol) 및 p-톨루엔설폰산 (40 mg, 0.21 mmol)의 용액을 100°C에서 18시간 동안 가열하였다. 얻어진 혼합물을 진공 중에서 농축시켜, 얻어진 잔류물을 30% EtOAc/헵탄을 이용한 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 메틸 5-클로로-2-메틸벤조[d]옥사졸-7-카르복실레이트를 얻었다.

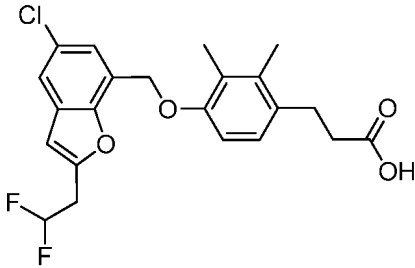
[1471] d) 3-{4-[(5-클로로-2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-7-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산

[1472] 실시예 83에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 메틸 5-클로로-2-메틸벤조[d]옥사졸-7-카르복실레이트를 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[1473] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 12.14 (br. s., 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.90 - 7.00 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.72 - 2.84 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.15 (s, 4H), 2.13 (s, 3H).

[1474] **실시예 112**

[1475] 3-(4-([5-클로로-2-(2,2-다이플루오로에틸)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산



[1476]
[1477] a) 메틸 5-클로로-2-(2-하이드록시에틸)벤조푸란-7-카르복실레이트

[1478] 메틸 5-클로로-2-하이드록시-3-요오도벤조에이트 (실시에 94의 단계 (a)에 기재된 바와 같이 제조됨)와 부트-3-인-1-올 (실시에 1, 단계 (a)에 기재된 바와 같이 제조됨)로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[1479] b) 메틸 5-클로로-2-(2-옥소에틸)벤조푸란-7-카르복실레이트

[1480] DCM 중의 (2 mL) 메틸 5-클로로-2-(2-하이드록시에틸)벤조푸란-7-카르복실레이트 (0.80 g, 3.14 mmol)의 용액에 데스-마틴 페리옥시디안(1.60 g, 3.77 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 얻어진 잔류물을 분취용 TLC에 의해 정제하여, 메틸 5-클로로-2-(2-옥소에틸)벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

[1481] c) 메틸 5-클로로-2-(2,2-다이플루오로에틸)벤조푸란-7-카르복실레이트

[1482] DCM (3 mL)의 메틸 5-클로로-2-(2-옥소에틸)벤조푸란-7-카르복실레이트 (0.50 g, 1.98 mmol)의 용액에 비스(2-메톡시에틸)아미노황 트라이플루오라이드 (1.10 mL, 5.94 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0 내지 20% EtOAc/헵탄)로 정제하여, 메틸 5-클로로-2-(2,2-다이플루오로에틸)벤조푸란-7-카르복실레이트를 얻었다.

[1483] d) (5-클로로-2-(2,2-다이플루오로에틸)벤조푸란-7-일)메탄올

[1484] 실시에 86 단계 (c)에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 메틸 5-클로로-2-(2,2-다이플루오로에틸)벤조푸란-7-카르복실레이트를 DIBAL에 의해 환원시켜 표제 화합물을 제조하였다.

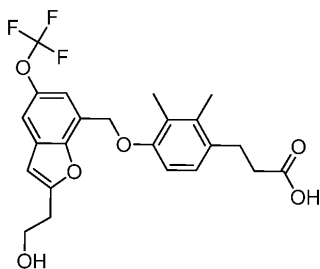
[1485] e) 3-(4-([5-클로로-2-(2,2-다이플루오로에틸)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산

[1486] 실시에 83에 기재된 바와 같은 절차에 따라, (5-클로로-2-(2,2-다이플루오로에틸)벤조푸란-7-일)메탄올을 반응시켜 표제 화합물을 제조하였다.

[1487] ¹H NMR (MeOH) δ: 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.16 (tt, J = 56.0, 4.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.36 - 3.46 (m, 2H), 2.86 - 2.99 (m, 2H), 2.49 - 2.59 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

[1488] **실시에 113**

[1489] 3-(4-([2-(2-하이드록시에틸)-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산



[1490]
[1491] a) 2-(2-하이드록시에틸)-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-카르브알데하이드

[1492] 2-하이드록시-3-요오도-5-(트라이플루오로메톡시)벤즈알데하이드 (실시에 89의 단계 (c)에 기재된 바와 같이 제조됨)와 부트-3-인-1-올 (실시에 1의 단계 a)에 기재된 바와 같이 제조됨)로부터 2-(2-하이드록시에틸)-5-(트라

이플루오로메톡시)벤조푸란-7-카르브알데하이드를 제조하였다.

[1493] b) 2-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에틸)-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-카르브알데하이드

[1494] DCM 중의 (25 mL), 얼음 냉각시킨 2-(2-하이드록시에틸)-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-카르브알데하이드 (1.45 g, 5.29 mmol)의 용액에 다이하이드로피란 (2.42 mL, 26.4 mmol)과 p-톨루엔설폰산 일수화물(9.1 mg, 0.053 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 10분 동안, 그리고 실온에서 1.25시간 동안 교반하였다. 얻어진 잔류물을 다이에틸 에테르와 포화 염수 (40 mL), 포화 중탄산나트륨 (40 mL) 및 물 (80 mL)로 이루어진 용액에 분배하였다. 유기상을 포화 염수로 2회 세정하고, (MgSO₄-K₂CO₃)로 건조시켜, 진공 중에서 증발시켜, 2-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에틸)-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-카르브알데하이드를 얻었다.

[1495] c) 2-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에틸)-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-일)메탄올

[1496] 실시예 88의 단계 (b)에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 2-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에틸)-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-카르브알데하이드를 NaBH₄ 환원하여, 표제 화합물을 제조하였다.

[1497] d) 에틸 3-(2,3-다이메틸-4-((2-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에틸)-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-일)메톡시)페닐)프로파노에이트

[1498] 실시예 83의 단계(d)에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 미즈노부 커플링 반응(Mitsunobu coupling)에 따라, (2-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에틸)-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-일)메탄올을 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[1499] e) 에틸 3-(4-((2-(2-하이드록시에틸)-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트

[1500] 에탄올 (30 mL) 중의 에틸 3-(2,3-다이메틸-4-((2-(2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에틸)-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-일)메톡시)페닐)프로파노에이트 (1.6 g, 2.83 mmol)의 용액에 피리디늄 p-톨루엔설폰에이트 (0.30 g, 1.19 mmol)를 첨가하고, 얻어진 용액을 55°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 에탄올을 진공 하에 제거하여, 잔류물을 10% 시트르산의 용액에 부어, EtOAc로 추출하였다. EtOAc를 진공 하에 제거하여, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 에틸 3-(4-((2-(2-하이드록시에틸)-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트를 얻었다.

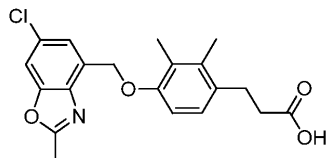
[1501] f) 3-(4-((2-(2-하이드록시에틸)-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산

[1502] 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 에틸 3-(4-((2-(2-하이드록시에틸)-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트를 반응시켜, 표제 화합물을 제조하였다.

[1503] ¹H NMR (MeOH) δ: 7.33 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.90 - 2.98 (m, 2H), 2.50 - 2.57 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₃H₂₃F₃O₆에 대한 계산치, 453.1 (M+H), 실측치 453.0.

[1504] **실시예 114**

[1505] **3-(4-((6-클로로-2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-4-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산**



[1506] .

[1507] a) 2-아미노-3-브로모-5-클로로페놀

[1508] DCM에 용해된 2-브로모-4-클로로-6-메톡시아닐린 (5 g, 21.14 mmol)의 용액에 삼브롬화붕소 (6.01 mL, 63.42 mmol)를 -78°C에서 적가하였다. 얻어진 용액을 실온으로 가온시키고, 18시간 동안 교반하였다. 얼음을 서서히 첨가하여 반응물을 찬침시키고, 얻어진 혼합물을 진공 하에 증발시켜, DCM을 제거하고, 물로 희석하였다. 수용

액을 NaOH를 첨가하여 중화시키고, 형성된 고체를 여과에 의해 수집하여, 물로 세정하여, 진공 하에 건조시켜, 2-아미노-3-브로모-5-클로로페놀을 얻었다.

b) 4-브로모-6-클로로-2-메틸벤조[d]옥사졸

메틸 2-아미노-3-브로모-5-클로로페놀(4.65 g, 20.90 mmol), 트라이에틸오쏘아세테이트 (20 mL, 105.83 mmol) 및 p-톨루엔설폰산 (200 mg, 1.05 mmol)의 용액을 18시간 동안 100°C에서 가열하였다. 반응물을 진공 중에서 농축시켜, 얻어진 잔류물을 30% EtOAc/헵탄을 이용한 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 4-브로모-6-클로로-2-메틸벤조[d]옥사졸을 얻었다.

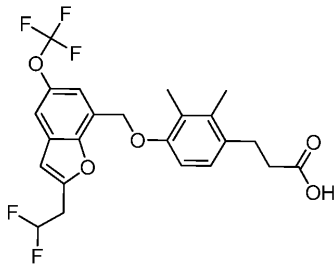
c) 3-{4-[(6-클로로-2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산

실시예 118의 단계 (d)에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 4-브로모-2-메틸-6-(트라이플루오로메톡시)벤조[d]티아졸 대신에 4-브로모-6-클로로-2-메틸벤조[d]옥사졸을 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR (MeOD) δ: 7.46 - 7.55 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.87 - 2.98 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.48 - 2.58 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₀H₂₀ClNO₄에 대한 계산치, 374 (M+H), 실측치 374.

실시예 115

3-(4-([2-(2,2-다이플루오로에틸)-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산

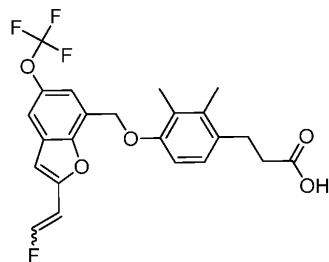


실시예 95 에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 단계 (b)에서, 3-(4-((5-플루오로-2-(하이드록시메틸)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산 대신에 에틸 3-(4-((2-(2-하이드록시에틸)-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산 (실시예 113 단계 (e)에 기재된 바와 같이 제조됨)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR (클로로포름-d) δ: 7.36 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.12 (tt, J = 55.9, 4.5 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.37 (td, J = 15.9, 4.5 Hz, 2H), 2.89 - 3.00 (m, 2H), 2.57 - 2.65 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₃H₂₁F₅O₅에 대한 계산치, 495 (M+Na), 실측치 495.

실시예 116

3-(4-([2-(2-플루오로에틸)-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산 (E/Z의 혼합물)



a) 에틸 3-(4-((2-(2,2-다이플루오로에틸)-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)

프로파노에이트

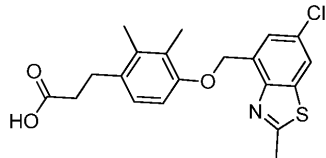
[1523] 실시예 95에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 단계 (b)에서, 3-(4-((5-플루오로-2-(하이드록시메틸)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 대신에 에틸 3-(4-((2-(2-하이드록시에틸)-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 (실시예 113에 기재된 바와 같이 제조됨)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

[1524] b) 3-(4-([2-(2-플루오로에테닐)-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산 (E/Z의 혼합물)

[1525] THF/MeOH 중의 에틸 3-(4-((2-(2,2-다이플루오로에틸)-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트 (50 mg, 0.10 mmol)의 용액을 병속에서 냉각시켜, NaOH (4 mg, 0.10 mmol)로 처리하고, 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 얻어진 혼합물에 HCl (6N)을 첨가하여, pH를 약 5로 만들고, 얻어진 침전물을 수집하여, 역상 HPLC로 정제하여, 3-(4-([2-(2-플루오로에테닐)-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일]메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산 (E/Z의 혼합물)을 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₀H₂₀F₄O₅에 대한 계산치, 475 (M+Na), 실측치 475.

[1526] 실시예 117

[1527] 3-{4-[(6-클로로-2-메틸-1,3-벤조티아졸-4-일)메톡시]-2,3-다이메틸페닐}프로판산

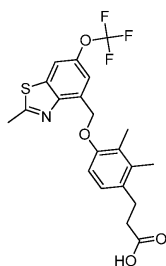


[1528] 실시예 118에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 단계(a)에서, 2,6-다이브로모-4-(트라이플루오로메톡시)아닐린 대신에 4-클로로-2,6-다이브로모아닐린을 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다.

[1530] ¹H NMR (MeOD) δ: 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 2.90 - 2.96 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.50 - 2.57 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₀H₂₀ClNO₃S에 대한 계산치, 390 (M+H), 실측치 390.

[1531] 실시예 118

[1532] 3-(2,3-다이메틸-4-([2-메틸-6-(트라이플루오로메톡시)-1,3-벤조티아졸-4-일]메톡시)페닐)프로판산



[1533] a) N-(2,6-다이브로모-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트아미드

[1535] 아세트산 (10 mL) 중의 2,6-다이브로모-4-(트라이플루오로메톡시)아닐린 (5.0 g, 14.9 mmol)의 용액에 아세트산 무수물 (2.1 mL, 22.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물 48시간 동안 90°C에서 교반하였다. 얻어진 잔류물을 실온으로 냉각시켜, 빙수에 부어, 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세정하여, 진공 하에 건조시켜, N-(2,6-다이브로모-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트아미드를 얻었다.

[1536] b) N-(2,6-다이브로모-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)에탄티오아미드

[1537] 톨루엔 (90 mL) 중의 N-(2,6-다이브로모-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트아미드 (5.5 g, 14.6 mmol)의 용액에 로손 시약(Lawesson's reagent) (3.0 g, 7.3 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 2.5시간 동안 가열 환류시켰다.

얻어진 잔류물을 농축시켜, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, N-(2,6-다이브로모-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)에탄티오아미드를 얻었다.

[1538] c) 4-브로모-2-메틸-6-(트라이플루오로메톡시)벤조[d]티아졸

[1539] DME (10 mL) 중의 N-(2,6-다이브로모-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)에탄티오아미드 (2.6 g, 6.7 mmol)의 용액에 요오드화구리(I) (66 mg, 0.35 mmol), 3,4,7,8-테트라메틸-1,10-페난트린 (165 mg, 0.70 mmol) 및 탄산세슘 (3.3 g, 10.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 81°C에서 20 시간 동안 교반하였다. 얻어진 잔류물을 셀라이트를 통해 여과하여, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 4-브로모-2-메틸-6-(트라이플루오로메톡시)벤조[d]티아졸을 얻었다.

[1540] d) 2-메틸-6-(트라이플루오로메톡시)벤조[d]티아졸-4-카르복실산

[1541] DMF 중의 (13 mL) 4-브로모-2-메틸-6-(트라이플루오로메톡시)벤조[d]티아졸 (1.85 g, 5.93 mmol), 탄산 칼륨 (3.85 g, 27.83 mmol), Pd(OAc)₂ (133 mg, 0.59 mmol) 및 1,10-비스(다이페닐포스피노)페로센 (0.70 g, 1.24 mmol)의 현탁액에 기체 CO를 15분 동안 버블링하였다. 얻어진 잔류물을 18시간 동안 CO 벌룬 하에 80°C로 가열하였다. 얻어진 혼합물을 냉각시켜, 포화 NaHCO₃ 수용용액과 EtOAc에 분배하고, 여과하였다. 수층을 분리하고, 10% 시트르산으로 산성화하여, EtOAc로 추출하였다. EtOAc 층을 Na₂SO₄로 건조시켜, 증발시켜, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용되는 2-메틸-6-(트라이플루오로메톡시)벤조[d]티아졸-4-카르복실산을 얻었다.

[1542] e) 메틸 2-메틸-6-(트라이플루오로메톡시)벤조[d]티아졸-4-카르복실레이트

[1543] 메타노(5 mL)에 염화 티오닐 (1.31 mL, 18.10 mmol)을 -5°C에서 적가하고, 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반하였다. 2-메틸-6-(트라이플루오로메톡시)벤조[d]티아졸-4-카르복실산 (1.40 g, 5.05 mmol)을 동일한 온도에서 도입하고, 혼합물을 15분 동안 교반한 후, 70°C에서 하룻밤 동안 저장하였다. 얻어진 잔류물을 농축시킨 후, 아세트산에틸과 빙수를 잔류물에 첨가하고, pH를 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 pH 7.5로 조절하였다. 생성물을 아세트산에틸로 추출하고, 추출물을 물로 세정하여, 황산나트륨으로 건조시켜, 농축시켜, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 메틸 2-메틸-6-(트라이플루오로메톡시)벤조[d]티아졸-4-카르복실레이트를 얻었다.

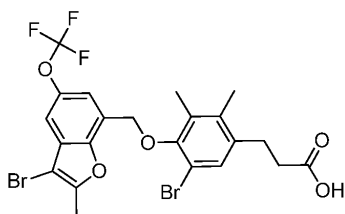
[1544] f) 3-(2,3-다이메틸-4-((2-메틸-6-(트라이플루오로메톡시)-1,3-벤조티아졸-4-일)메톡시)페닐)프로판산

[1545] 실시예 83에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 메틸 2-메틸-6-(트라이플루오로메톡시)벤조[d]티아졸-4-카르복실레이트를 반응시켜 표제 화합물을 제조하였다.

[1546] ¹H NMR (MeOH) δ : 7.70 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 2.90 - 2.97 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.49 - 2.57 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₁H₂₀F₃NO₄S에 대한 계산치, 439.1 (M+H), 실측치 440.0.

[1547] **실시예 119**

[1548] 3-(5-브로모-4-((3-브로모-2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산



[1549]

[1550] a) 에틸 3-(5-브로모-4-((3-브로모-2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판노에이트

[1551] 병용에서 냉각된 아세트산 (1.3 mL) 중의 에틸 3-(2,3-다이메틸-4-((2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-일)메톡시)페닐)프로판노에이트 (0.25 g, 0.55 mmol, 실시예 99에 기재된 바와 같이 제조됨)와 아세트산 나트륨 (0.05 g, 0.61 mmol)의 혼합물에 브롬 (0.06 mL, 1.11 mmol)을 적가하였다. 혼합물 30분 동안 교반하고,

얻어진 용액을 감압 하에 농축시켜, 얻어진 오일을 아세트산에틸에 용해시키고, 5% NaHSO₃ 수용액, 물로 연속적으로 세정하여, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과액을 농축시켜, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 에틸 3-(5-브로모-4-((3-브로모-2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트를 얻었다.

[1552] b) 3-(5-브로모-4-((3-브로모-2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)-1-벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로판산

[1553] 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라, 에틸 3-(5-브로모-4-((3-브로모-2-메틸-5-(트라이플루오로메톡시)벤조푸란-7-일)메톡시)-2,3-다이메틸페닐)프로파노에이트를 반응시켜 표제 화합물을 제조하였다.

[1554] ¹H NMR (클로로포름-d) δ: 7.42 (s, 1H), 7.27 - 7.30 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.89 - 2.99 (m, 2H), 2.62 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI, m/z): C₂₂H₁₉Br₂F₃O₅에 대한 계산치, 601/603 (M+Na), 실측치 601/603.

[1555] **생물학적 실시예 1**

[1556] **인간 GPR120 디스커브알엑스(DiscoverX) 패쓰헌터(PathHunter) 베타-아레스틴 분석**

[1557] **분석 원리:**

[1558] G단백질 연결 수용체 GPR120과 작용제 (중/긴 사슬 지방산 또는 저분자 작용제)의 결합은 포스포리파아제 C를 활성화시켜, 이노시톨 1,4,5-트리스포스페이트 (InsP₃ 또는 IP₃)의 생성을 통해 세포내 Ca²⁺의 방출로 이어진다. GPR120 활성화는 또한 β-아레스틴의 동원(recruitment)을 통해 세포내 시그널링을 일으킬 수 있다. 본 방법에서, 인간 GPR120 수용체의 작용제 유도성 활성화를, 하기에 상세하게 설명되는 바와 같이, 디스커브알엑스에 의해 조작된 패쓰헌터 CHO-K1 GPR120 β-아레스틴 세포주를 사용하여 모니터링한다. 프로링크(ProLink)/효소 도너(Enzyme Donor) (PK)-태깅된 GPCR과 효소 액티베이터 (Enzyme Activator; EA)-태깅된 β-아레스틴 융합 단백질을 공동발현하도록 세포주를 고안하였다. GPR120 수용체 자극/활성화시에, EA-태깅된 β-아레스틴 부분이 태깅된 수용체로 전좌되어, 2개의 효소 단편을 아주 근접하게 두었다. 이들 조건 하에, 이러한 단편들은 효소 단편 상보성(Enzyme Fragment Complementation; EFC)을 통해 상호작용하고, 활성 베타-갈락토시다아제(gal) 효소 복합체를 형성할 수 있다. 이러한 활성 베타-갈락토시다아제 복합체는 기질을 효소로 가수분해하여, 검출가능한 광 신호를 생성할 수 있다; 따라서, 작용제 농도의 함수로서 활성을 EC₅₀ 값으로 표현하여, 상대적인 화합물 활성을 측정할 수 있다. 따라서, 이러한 시험관 내 분석은 GPR120의 화합물 작용제 활성을 평가하는 역할을 한다.

[1559] **절차 β-아레스틴 A:**

[1560] 절차 β-아레스틴 A에서, 사용되는 세포는 인간 GPR120의 긴 형태(long form)를 발현하는 패쓰헌터 CHO-K1 GPR120 β-아레스틴 세포주(젠뱅크(Genbank) 수탁번호 NM_181745)이며, 3000개의 세포/웰을 갖는다.

[1561] **절차 β-아레스틴 B:**

[1562] 절차 β-아레스틴 B에서, 사용되는 세포는 GPR120 수용체의 짧은 형태(short form)를 발현하는 패쓰헌터 CHO-K1 GPR120S β-아레스틴 세포주(수탁번호 NM_181745)이며, 5000개의 세포/웰을 갖는다.

[1563] **분석 절차:**

[1564] 선택된 CHO-K1 GPR120 β-아레스틴 세포를 10% 소태아혈청(FBS), 1% 글루타민, 1x p/s, 800 μg/ml G418 및 300 μg/ml 히그로마이신 B (선택사항)로 보충된 함스(Ham's) F12 배지에서 배양하였다. 표준 세포배양 절차를 사용하여, 세포 스톱을 서브 컨플루언트(sub-confluent) 상태로 유지시키고 성장시켰다. 실험 전날, 세포를 비효소적 세포 해리 완충액을 사용하여 수확하고, 원하는 농도에서 완전 성장 배지(complete growth media)에 재현탁시켰다. 이어서, 웰당 25 μL 부피의 적정 수의 세포로 코닝(Corning) 384 플레이트를 접종시켰다. 접종된 플레이트를 하룻밤 동안 37°C에서 인큐베이션하였다.

[1565] 실험일에, (a) Ca⁺⁺ 및 Mg⁺⁺를 가진 HBSS (b) 20 mM HEPES 및 (c) 0.1% BSA 안정제 (pH 7.4)를 함유한 분석용 완충액을 제조하였다. 성장 배지를 세포 플레이트로부터 조심스럽게 제거하고, 각 웰에 분석용 완충액 20 μL를 첨가하였다. 이어서, 플레이트를 37°C에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 시험 화합물을 분석용 완충액에서 원

하는 농도로(특히, 25 μM, 12.5 μM, 6.25 μM, 3.125 μM, 1.562 μM, 0.781 μM, 0.391 μM, 0.195 μM, 0.098 μM, 0.049 μM, 0.024 μM, 0.012 μM의 농도 중 하나 이상으로) 연속적으로 희석시켰다. 이어서, 화합물 희석액 5 μl를 각각의 웰에 첨가하고, 37°C에서 90분 동안 인큐베이션하였다. 검출 시약을 제조업자의 설명서에 따라 제조하였다. 검출 시약 12 μL를 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 실온에서 60분 동안 인큐베이션하였다.

[1566] 플레이트를 엔비전 인스트루먼트 (EnVision instrument) 상에서 (프로토콜 명: 발광(Luminescence), 플레이트 종류: 384 코스타(Costar), 측정 높이: 3 mm, 측정 시간: 1 s, 개구: 384 플레이트 개구를 사용) 판독하였다. 양성 대조군에 대한 활성화도(%)를 하기 식을 이용하여 계산하였다:

$$\text{활성도 (\%)} = \frac{\text{Count}_{\text{화합물}} - \text{Count}_{\text{비활}}}{\text{Count}_{\text{양성 대조군}} - \text{Count}_{\text{비활}}} \times 100\%$$

[1568] 활성화도(%) 값을 시험 화합물 농도에 대하여 플로팅하고, 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 5.0을 사용한 비선형 회귀법을 사용하여, 힐(Hill) 기울기 = 1 (고정값)인 S자형(sigmoidal) 용량-반응 곡선(dose-response curve)에 피팅(fitting)하여, EC₅₀ 값을 계산하였다. 피팅식은 Y=최저값 + (최고값-최저값)/(1+10^{-(LogEC₅₀-X)*힐 기울기))이고, 여기서, X는 농도의 로그값이고, Y는 반응도이다.}

[1569] **생물학적 실시예 2: 시험관 내 분석**

[1570] **칼슘 플럭스(Flux)에서의 인간 GPR120 분석**

[1571] 분석 원리

[1572] 이러한 시험관 내 분석은 GPR120 수용체의 짧은 스플라이싱 변이체(short splice varian) (시퀀싱 데이터에 의해 확인된 수탁 번호 NM_001195755.1을 가지는 SVS)에 대한 시험 화합물 작용제 활성을 평가하는 역할을 한다. 인간 짧은 스플라이싱 변이체 #2 (NM_001195755.1)는 변이체 1(인간 긴 스플라이싱 변이체 NM_181745.3)과 비교해 인프레임 (in-frame) 코딩 엑손이 없어, 아이소형(isoform) GPR120-L에 비해 16 aa 단백질 절편이 부족한, 더욱 짧은 아이소형 (GPR120-S)으로 이어진다. 본 분석 플랫폼은 안정하게 트랜스펙션된 HEK-293 세포를 사용하여, 인간 GPR120 짧은 형태를 발현한다. 이들 세포를 먼저 Ca⁺² 민감성 염료인 Fluo-4 NW로 로딩하였다. 자극시에, 세포내 방출된 Ca⁺²는 염료와 결합하여, 이의 형광 강도를 변화시킬 수 있다. 형광 신호와, 그리고 이에 따라 세포내 [Ca²⁺] 플럭스의 이러한 증가를 FLIPR 판독기를 사용한 형광 영상(fluorescence imaging)에 의해 검출하고, 정량화하였다. 작용제의 효과를 농도의 함수로 측정하고, 반응 곡선을 기초로 한 EC₅₀ 계산에 사용하였다.

[1573] **절차 칼슘 A:**

[1574] 이 절차에서, 2500개의 세포/웰을 사용하였다.

[1575] **절차 칼슘 B:**

[1576] 이 절차에서, 4200개의 세포/웰을 사용하였다.

[1577] 분석 절차:

[1578] 인간 GPR120 클론(젠뱅크 수탁 번호 NM_001195755.1)을 네오마이신 내성 유전자를 가진 포유류 발현 벡터 pcDNA3.1에 삽입하였다. 상기 클론을 HEK293 백그라운드(background)에 삽입함으로써 안정한 포유류 세포를 생성하였다. 긴 사슬 지방산에 반응하는 클론성 세포는 RT-qPCR에 의해 확인된 GPR120의 발현 레벨을 갖는다. 인간 HEK-GPR120 세포를 돌베코 변형 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle's Medium; DMEM)/F12 배지(10% 소태아 혈청 (FBS), 1% L-글루타민 및 1% 페니실린/스트렙토마이신 및 0.5 mg/ml G-418로 보충됨)에서 배양하였다. 세포가 로그 페이즈(log-phase) 성장을 유지하도록 1주에 2회 나누었다.

[1579] 분석의 준비에서, 인간 GPR120 (성장 배지 25uL 중의 2.5K개의 세포/웰)으로 안정하게 트랜스펙션된 HEK 세포를 384-웰 플레이트로 접종한 후, 하룻밤 동안 (37°C, 5% CO₂) 인큐베이션하였다. 다음날, 배지를 20 μl 분석용 완충액으로 교체하고, 세포를 1시간 동안 37°C에서 굶겼다(starved). 분석용 완충액 10 ml, 250 mM 프로베네시드 100 μl, 성분 A 1병 및 DMSO 중의 염료 20 μl를 사용하여, 염료 로딩된 용액 (2X 염료)을 제조하였다. 이어서, 2X 염료 20 μl가 로딩된 용액을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 37°C에서 30분 동안, 이어서, 실

온에서 추가로 15분 동안 인큐베이션한 후, FLIPR 상에서 분석을 수행하였다.

- [1580] 시험 화합물을 분석용 완충액 (시험 화합물 2 μ l + 분석용 완충액 198 μ l, 분석 플레이트의 최종 DMSO는 0.2% 임)에서, 원하는 농도, 특히 100 μ M, 50 μ M, 25 μ M, 12.5 μ M, 6.25 μ M, 3.125 μ M, 1.562 μ M, 0.781 μ M, 0.391 μ M, 0.195 μ M, 0.098 μ M, 0.049 μ M, 0.024 μ M 및 0.012 μ M에서 제조하였다.
- [1581] 분석을 하기 파라미터를 사용하여 FLIPR 플레이트 판독기에서 수행하였다. 기준선을 1초 간격으로 10초 동안 판독하였다. 기준선을 판독한 후, 리간드 10 μ L를 화합물 플레이트로부터 세포 플레이트로 옮기도록 프로그램을 설정하였다. 흡인을 10 μ l/초 속도, 4.6 μ l 높이에서 실행하였다; 분배를 30 μ l/초 속도, 45 μ l 높이에서 실행하였다. 화합물을 첨가한 후, 1초 간격으로 측정치를 수집하면서, 각각의 웰을 300초 동안 판독하였다.
- [1582] FLIPR로부터의 동력학적 데이터(kinetic data)는 데이터 수집을 위하여, 5분 윈도우(window)에 기초하였다. 각각의 샘플웰의 형광을 최대 반응값 마이너스 최소 반응값으로 정의된 정규화된 RFU 값의 각각에 대한 계산에 사용하였다. 정규화된 형광 판독치(RFU)를 하기와 같이 계산하였다:
- [1583] $RFU = F_{\text{최대}} - F_{\text{최소}}$
- [1584] 그래프패드 프리즘 5.0을 사용한 비선형 회귀법을 사용하여, 가변 힐 기울기(<2)를 갖는 S자형 용량-반응 곡선에 데이터를 피팅하여, EC_{50} 값을 계산하였다. 피팅식은 $Y = \text{최저값} + (\text{최고값} - \text{최저값}) / (1 + 10^{-(\text{Log}EC_{50} - X) * \text{힐 기울기}})$ 이고, 여기서, X는 농도의 로그값이고, Y는 반응도이다.
- [1585] 화학식(1)의 대표적인 화합물을 상기 생물학적 실시예 1 및 2에 기재된 바와 같은 절차에 따라 시험하고, 결과는 하기 표6에 열거하였다.

[1586]

[표 6]

GPR120 EC₅₀ (μM)

식별 번호	B-아레스틴 A EC ₅₀ (μM)	B-아레스틴 B EC ₅₀ (μM)	칼슘 A EC ₅₀ (μM)	칼슘 B EC ₅₀ (μM)
1	>19.9986			
2	0.374		0.051	
3	0.327		0.058	
4	5.206		0.279	
5	0.949		1.241	
6	>19.9986			
7	0.108		0.124	
8	0.613		0.297	
9			2.750	
10			0.424	
11	0.283	0.094	0.023	
12	0.151	0.070	0.039	
13	0.302			
14			1.315	
15			4.754	
17	0.455		0.345	
18	1.666		0.653	
19			1.681	
20			5.286	
21	0.458		0.159	
22	0.797		0.166	
23	0.470		0.339	
29	0.616		0.107	
30			0.759	
31	0.232		0.044	
32	2.907		0.277	
33			1.107	
34			1.015	
35	0.190		0.040	
36	0.085	0.069	0.010	0.012
37	0.271		0.043	
38			0.028	
40	0.107		0.034	
41	0.626		0.291	
44	0.230		0.027	
45	0.095		0.024	
47	0.197		0.022	
49	0.507		0.237	
50	0.496		0.059	
51			0.392	
52	0.374		0.029	
53			0.673	
54	0.429	0.150	0.036	
55	0.073		0.028	
57	0.077		0.017	
58	0.410		0.087	
59	0.146		0.093	
60	0.706		0.162	
61	0.190		0.024	
62	0.274		0.067	
63	0.231		0.067	
64	0.271		0.056	

[1587]

65	0.240		0.096	
66	1.412		0.077	
67	0.221		0.093	
69	0.223		0.045	
70	2.499	1.291	0.162	
71	0.045		0.064	
75	0.394		0.182	
76	0.144		0.020	
77	0.176		0.028	
78	0.121		0.020	
79	2.225			
80	0.249		0.151	
81	0.817		0.136	
82	0.851		0.153	
83	0.440		0.051	
84	0.434		0.131	
85	0.238		0.015	
86	0.460		0.207	
87	0.409		0.079	
88	0.594		0.147	
89	0.119		0.017	
90	0.532		0.113	
91	0.629		1.915	
92			0.417	
93	0.536		1.598	
94			0.274	
95			0.134	
96	0.148		0.030	
97	0.169		0.020	
98	0.154		0.018	
99			>5.00034	
100			>5.00034	
101			3.200	
102			>5.00034	
103			2.998	
104		1.549	1.883	0.499
105		0.402	0.204	0.091
106		0.882		0.184
107		3.917		1.012
108				2.737
109		0.191		0.038
110		3.309		0.949
111		0.299		0.107
112		0.110	0.121	
115		0.772	0.468	
117		0.681	0.422	
118		0.237	0.065	
119		1.439		
120			1.543	
121		1.188	0.382	
123			1.415	

[1588]

[1589]

생물학적 실시예 3: 생체내 분석

[1590]

GPR120 DIO 마우스 OGTT 스크리닝

[1591]

12 내지 16주 동안 고지방 식이(60% HFD)를 한 18 내지 22주령 C57B16 마우스를 실험 당일 아침 7시에 음식을 제거하여, 6시간 동안 단식시켰다. 실험 전날, 동물들을 체중에 따라 처리군으로 분류하였다. 약 30 내지 50g의 범위를 벗어난 동물은 실험에서 배제하였다. 동물들을 총 5 내지 8일 동안 (실험 바로 전 1 내지 3일) 처리하고, 대조군처리(sham)하였다. 실험날 아침에, 글루코스 (1ml 시린지 내)를 만들었다. 시험 화합물을 계속 회전시키다가 실험 시작 바로 전에 1ml 시린지에 넣었다. 꼬리 체혈(tail snip)을 통해 동물의 혈액을 채취하여, 치료제 투여 전에 기저 글루코스 레벨을 측정하였다. 바이엘(Bayer)의 아센시아 브리즈 혈당 모니터링 시스템(Ascensia BREEZE Blood Glucose Monitoring System)을 글루코스 레벨 측정에 사용하였다.

[1592]

약 오전 9 내지 11시에 동물을 실험 시설로 옮겨, 순응할 시간을 주었다. 대략 오후 1시에 동물마다 30초 간격으로 혈액 채취와 투여를 시작하였다. 글루코스 투여 30분 전에, 모든 군에 10ml/kg (개별 동물 각각에 대해 투여량 부피를 따로 계산함) 투여량 부피로 투여하였다. 시험 화합물을 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg 및 30 mg/kg 중의 하나 이상의 양으로 투여하였다.

[1593]

첫 투여 30분 후 (시험 화합물 사용), 제2 기준선 또는 T=0에 대한 동물 혈액을 다시 채취하고, PO 주사를 통해 글루코스 (20% 용액; 테크노바(TEKNOVA), 카달로그 번호 G0525인 250ml 멸균병)를 즉시 투여하였다. 글루코스의 정확한 투여량 부피를 또한 개별 동물 각각에 대해 따로 계산하였다.

[1594]

글루코스 투입 후, 15, 30, 45, 60 및 90분 뒤에 꼬리 출혈을 통해 혈당을 측정하였다. 동물 한 마리가 "HI"값에 도달하면, 혈당측정기의 상한(600mg/dl)을 혈당값으로 대체하고, 실험을 제외없이 정상인 것으로

분석하였다. 처리군의 50% 이상이 한번이라도 "HI" 값에 도달한다면, 실험을 무효로 간주하고 반복하였다. 글루코스 값을 엑셀 스프레드시트에 입력하여, 글루코스 AUC, 및 화합물후(post-compound) 및 글루코스후(post-glucose) 델타 AUC를 계산하는데 사용하였다. 글루코스 변동폭(excursion) 곡선 및 AUC의 다른 버전들을 그래프패드 프리즘 5에 그래핑하였다.

[1595] 통계적 방법:

[1596] 노트: 본 실험에서 완료한 모든 통계는 통계 소프트웨어 패키지 그래프패드 프리즘 5를 사용하여 완료하였다. DIO 마우스에서의 OGTT의 GPR120 화합물을 스크리닝한 데이터 세트를 분석하기 위한 표준 절차를 하기와 같이 열거하였다. 그래프패드 프리즘 5를 사용하여 실행한 통계 자료에 더하여, 마이크로소프트 엑셀을 사용하여, 하기 상세히 설명한 대로 비히클 군의 AUC에 대한 변화율을 계산하였다.

[1597] -30 내지 0에서의 BSLN 글루코스, -30 내지 90분에서의 원 글루코스 (Raw glucose) AUC, -30 내지 90분에서의 델타 글루코스 AUC, 0 내지 90분에서의 원 글루코스 AUC, 0 내지 90분에서의 델타 글루코스 AUC의 변화를 평균 값 뿐만 아니라 적절한 경우, 평균, SEM 및/또는 비히클의 변화율(%)을 비히클 평균 군(vehicle mean group)으로부터의 변화율(%)을 계산하는데 사용하여, 컬럼 통계 분석(Column Statistics Analysis)을 사용하여 분석하였고; 비히클과 비교하여 통계적으로 유의한지 알아보기 위해 각각의 처리군을 검사하여, 터키 사후 검사(Tukey Post-Test) (컬럼의 모든 쌍을 비교함)를 사용하여 일원분산분석(One-Way ANOVA)을 사용하였다 (*= P<0.05, **= P<0.01, ***= P<0.001).

[1598] 본 발명의 대표적인 화합물을 생물학적 실시예 2에 기재된 바와 같은 절차에 따라 시험하고, 결과를 하기 표 7에 열거하였다.

[1599] [표 7]

GPR120 DIO OGTT 결과

식별 번호	10 mg/kg 에서의 DIO 의 글루코스 AUC(-30 내지 90) 저하
11	-0.39
12	-0.70
31	-0.67
37	0.03
44	0.07
52	0.03
55	-0.41
75	-31%
85	-37%
98	-0.33

[1600] 생물학적 실시예 4: 생체 내 분석

[1601] A: GPR120 C57b16 마우스 IPGTT

[1602] 8주령 수컷 C57b1/6J 마우스를 잭슨(Jackson) 실험실로부터 주문하였다. 실험 당일, 25 내지 30 그램 범위 내 어딘가에 있는 개개의 마우스를 칭량하였다. 실험 당일 아침 7시에 음식을 제거하여, 마우스를 단식시켰다. 오전 10시에 동물을 실험실로 옮겨, 적응할 시간을 주었다. 실험 전날 밤이나 당일 아침에 글루코스 (인슐린 시린지)를 만들었다. 1.5g/kg으로(20% 글루코스 7.5ml/kg, 스트레이트(straight); 테크노바 카탈로그 번호가 G0525인 250ml 멸균병)로 글루코스를 투입(IP)하였다. 시험 화합물을 계속 회전시키고, 실험 시작 바로 전에 시린지에 넣었다. 꼬리 체혈(tail snip)을 통해 동물의 혈액을 채취하여, 치료제 투여 전에 기저 글루코스 레벨을 측정하였다. 바이엘(독특한 10-테스트 디스크를 사용)의 아센시아 브리즈 혈당 모니터링 시스템을 글루코스 레벨 측정에 사용하였다. 약 오후 12:45에 혈액 채취를 시작하고, 바로 이어서 1분 간격으로 투여를 시작하였다. 글루코스 투여 30분 전에, 모든 군에 10ml/kg (개별 동물 각각에 대해 투여량 부피를 따로 계산함) 투여량 부피로 투여하였다. 첫 투여 30분 후, 2차 기준선 또는 T=0에 대한, 동물의 혈액을 다시 채취하고, i.p. 주사를 통해 글루코스를 즉시 투여하였다. 글루코스의 정확한 투여량 부피를 또한 개별 동물 각각에 대해 따로 계산하였다. 화합물 투여 -30분 전에, t=0 (글루코스 투여 바로 전)에, 및 글루코스 투여 후 15, 30, 45, 60, 90분 뒤에 글루코스 측정치를 얻었다.

[1603] 글루코스 값을 엑셀 시트에 입력하고, 그래프패드 프리즘에서 그래핑하였다. 프리즘으로부터 하기를 계산하였다: -30 내지 0에서의 BSLN 글루코스, -30 내지 90분에서의 원 글루코스 AUC, -30 내지 90분에서의 델타 글루코스 AUC, 0 내지 90분에서의 원 글루코스 AUC, 0 내지 90에서의 델타 글루코스 AUC.

[1604] B: C57b16 마우스 OGTT:

[1606] 분석 설계는 상기 C57b16 마우스 IPGTT에 대해 기재된 바와 동일하다. 3g/kg (40% 글루코스 7.5ml/kg)로 글루코스를 PO 투입한다는 것이 다르다.

[1607] 본 발명의 대표적인 화합물을 상기 생물학적 실시예 3에 기재된 절차에 따라 시험하고, 결과를 하기 표 8에 열거하였다. 하기 나타낸 결과에서, 표기 "nd"는 숫자가 보고되지 않았음(결과가 비히클과 다르지 않음)을 나타낸다. 화합물을 한번 보다 많이 테스트한 경우, 각각의 결과를 개별적으로 열거하였다.

[1608] [표 8]

GPR120 C57b16 마우스 IPGTT 및 OGTT 결과

식별 번호	C57 IPGTT				C57 OGTT
	1mg/kg	3mg/kg	10mg/kg	30mg/kg	30mg/kg
2				-50	
2				-54	
2				-64	-53
2				-27	-52
2				-67	-40
2				-57	
2				-32	
2					-34
3					-35
4					nd
11				-39	
12				-66	
13				-38	
22			nd		
27				-42	
28				-45	
29			nd		
35				-47	
35		-15	-28	-42	
36				-54	
40			-41		
44			nd		
45			-15		
47			-27		
55		-14			
55			-10		
57			-25		
58			-20		
63			nd		
71			-35		
71	nd	-12	-23		
78			-21		
87		-13			
88		-6			
89		-11			

[1609]

[1610] C57b16 마우스 IPGTT 및 OGTT 용량 반응을 본 발명의 대표적인 화합물에 대해 측정하고, 결과를 하기 표 9에 열거하였다.

[1611] [표 9]

C57bl6 마우스 IPGTT 및 OGTT 용량 반응

용량 반응 C57 IPGTT				
식별 번호	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
2	-3%	-20%	-27%	-53%
36		-7%	-36%	-46%
40	-28%	13%	-34%	
용량 반응 C57 OGTT				
식별 번호	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
2		-29%	-31%	-51%
3		-15%	-24%	-35%
11		-30%	-38%	-43%
12		6%	-26%	-30%
13				-43%
13		-16%	-16%	-63%

[1612]

[1613] **제제 실시예 1 (예언적(Prophetic) 실시예)**

[1614] **고형 경구 제형**

[1615] 경구용 조성물의 구체적 실시 형태로서, 실시예 53에서와 같이 제조된 화합물 #85 100 mg을 충분히 미분된 락토스를 이용하여 조제하여 580 내지 590 mg의 총량을 제공하여, 크기 0의 경질젤 캡슐을 채웠다.

[1616] 전술한 명세서가 설명을 목적으로 제공된 실시예와 함께, 본 발명의 원리를 교시한다고 하더라도, 발명의 실행이 하기 특허청구범위 및 그들의 등가물의 범주 내에 속하는 모든 통상적인 변형, 개조 및/또는 변경을 포함하는 것으로 이해될 것이다.