(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.
C07C 205/38 (2006.01)
C07C 255/54 (2006.01)
C07C 311/08 (2006.01)
C07D 215/36 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0064657
(43) 공개일자 2006년06월13일

(21) 출원번호 10-2006-7003429
(22) 출원일자 2006년02월20일
번역문 제출일자 2006년02월20일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2004/003551
국제출원일자 2004년08월18일
(87) 국제공개번호 WO 2005/018529
국제공개일자 2005년03월03일

(30) 우선권주장 0302281-1 2003년08월21일 스웨덴(SE)
0412448.3 2004년06월04일 영국(GB)

(71) 출원인 아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제

(72) 발명자 본너트, 로저, 빅터
영국 엘이11 5알에이치 러프버러 레스터셔 베이크웰 로드아스트라제네카 알 앤드 디 찬우드
파텔, 아닐
영국 엘이11 5알에이치 러프버러 레스터셔 베이크웰 로드아스트라제네카 알 앤드 디 찬우드
톰, 스티븐
영국 엘이11 5알에이치 러프버러 레스터셔 베이크웰 로드아스트라제네카 알 앤드 디 찬우드

(74) 대리인 장수길
김영

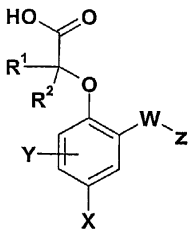
심사청구 : 없음

(54) 페녹시아세트산 유도체

요약

본 발명은 CRTh2 수용체의 조절이 이로운 질환 또는 상태, 예컨대 천식 및 비염의 치료에 유용한 하기 화학식 I의 특정 2-치환된 페녹시아세트산 유도체에 관한 것이다.

<화학식 I>



식 중, 변수들은 청구항에 정의된 바와 같다.

색인어

치환된 페녹시아세트산, 호흡기 질환, CRTh2 수용체

명세서

기술분야

본 발명은 호흡기 질환의 치료에 유용한 제약 화합물로서 치환된 페녹시아세트산, 그를 함유하는 제약 조성물 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.

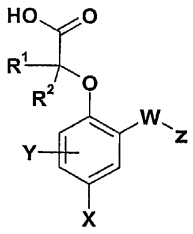
배경기술

EPA 1 170 594호는 프로스타글란딘 D2에 의해 매개되는 질환 상태의 치료에 유용한 화합물, 즉 고아 수용체(orphan receptor) CRTh2의 리간드를 식별하는 방법을 개시하고 있다. GB 1356834호는 소염, 진통 및 해열 활성을 보유하는 일련의 상기 화합물을 개시하고 있다. 특정 페녹시아세트산이 CRTh2 수용체에서 활성이고, 결과적으로 천식 및 COPD를 비롯한 다양한 호흡기 질환의 치료에 잠재적으로 유용할 것으로 예상된다고 밝혀졌다.

발명의 상세한 설명

따라서, 제1 측면에서 본 발명은 하기 화학식 I 의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, CRTh2 수용체 활성의 조절이 이로운 인간의 질환 또는 상태의 치료 방법을 제공한다.

화학식 I



식 중,

W는 O, $S(O)_n$ (여기서, n은 0, 1 또는 2임), NR^{15}, CR^1OR^2 또는 CR^1R^2이고;

X는 수소, 할로겐, 시아노, 니트로, $S(O)_nR^6$, OR^{12}, 또는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬이고;

Y는 수소, 할로겐, CN, 니트로, SO_2R^3, OR^4, SR^4, SOR^3, $SO_2NR^4R^5$, $CONR^4R^5$, NR^4R^5, $NR^6SO_2R^3$, $NR^6CO_2R^6$, NR^6COR^3, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_7 시클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, 상기 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_7 시클로알킬 및 C_{1-6} 알킬기는 할로겐, OR^6 및 NR^6R^7, $S(O)_nR^6$ (여기서, n은 0, 1 또는 2임)으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

Z는 수소, 할로겐, CN, OH, SH, 니트로, CO_2R^6, SO_2R^9, OR^9, SR^9, SOR^9, $SO_2NR^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$, $NHSO_2R^9$, $NR^9SO_2R^9$, $NR^6CO_2R^6$, $NHCOR^9$, NR^9COR^9, 아릴, 헤테로아릴, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_7 시클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고, 상기 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_7 시클로알킬 및 C_{1-6} 알킬기는 할로겐, C_3-C_7 시클로알킬, OR^6, NR^6R^7, $S(O)_nR^6$ (여기서, n은 0, 1 또는 2임), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7, $SO_2NR^6R^7$ 및 $NR^6SO_2R^7$로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R^1 및 R^2는 독립적으로 수소 원자, 할로겐, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_7 시클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬기를 나타내고, 상기 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_7 시클로알킬 및 C_{1-6} 알킬기는 할로겐, C_3-C_7 시클로알킬, NR^6R^7, OR^6, $S(O)_nR^6$ (여기서, n은 0, 1 또는 2임)으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는

R^1 및 R^2는 함께, O, S, NR^6으로부터 선택되는 하나 이상의 원자를 임의로 함유하며, 그 자체는 하나 이상의 C_1-C_3 알킬 또는 할로겐으로 임의로 치환되는 3 내지 8원의 고리를 형성할 수 있고;

R^3은 할로겐, C_3-C_7 시클로알킬, OR^6 및 NR^6R^7, $S(O)_nR^6$ (여기서, n은 0, 1 또는 2임), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7, $SO_2NR^6R^7$ 및 $NR^6SO_2R^7$로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있는 C_3-C_7 시클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

R^4 및 R^5는 독립적으로 수소, C_3-C_7 시클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내고, 상기 C_3-C_7 시클로알킬 및 C_{1-6} 알킬기는 할로겐, C_3-C_7 시클로알킬, OR^6 및 NR^6R^7, $S(O)_nR^6$ (여기서, n은 0, 1 또는 2임), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7, $SO_2NR^6R^7$ 및 $NR^6SO_2R^7$로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는

R^4 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, O, $S(O)_n$ (여기서, n은 0, 1 또는 2임), NR^8로부터 선택되는 하나 이상의 원자를 임의로 함유하며, 그 자체는 할로겐 또는 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환되는 3 내지 8원의 포화 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

R^6 및 R^7은 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

R^8은 수소, C_1-C_4 알킬, -COC_1-C_4 알킬, CO_2C_1-C_4 알킬, SO_2R^6 또는 $CONR^6C_1$-C_4 알킬이고;

R^9는 아릴, 헤테로아릴, C_3-C_7 시클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내고, 상기 C_3-C_7 시클로알킬 및 C_{1-6} 알킬기는 할로겐, C_3-C_7 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, OR^6 및 NR^6R^7, $S(O)_nR^6$ (여기서, n은 0, 1 또는 2임), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7, $SO_2NR^6R^7$ 및 $NR^6SO_2R^7$로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

R^{10} 및 R^{11}은 독립적으로 아릴 또는 헤테로아릴, 수소, C_3-C_7 시클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내고, 상기 C_3-C_7 시클로알킬 및 C_{1-6} 알킬기는 할로겐, C_3-C_7 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, OR^6 및 NR^6R^7, $S(O)_nR^6$ (여기서, n은 0, 1 또는 2임), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7, $SO_2NR^6R^7$ 및 $NR^6SO_2R^7$로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는

R^{10} 및 R^{11}은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, O, $S(O)_n$ (여기서, n은 0, 1 또는 2임), NR^8로부터 선택되는 하나 이상의 원자를 임의로 함유하며, 그 자체는 할로겐 또는 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환되는 3 내지 8원의 포화 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

R^{12}는 수소 원자, 또는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

R^{15}는 수소 원자, C_{1-6} 알킬, SO_2R^6 또는 COR^6을 나타낸다.

아릴의 예로는 페닐 및 나프틸을 들 수 있다.

헤테로아릴은 N, S 및 O로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는, 5 내지 7원의 방향족 고리로서 정의되거나 또는 6,6- 또는 6,5-융합 비시클릭 고리일 수 있다. 예로는 피리딘, 피리미딘, 티아졸, 옥사졸, 피라졸, 이미다졸, 푸란, 이속사졸, 피롤, 이소티아졸 및 아줄렌, 나프틸, 인덴, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 인돌, 인돌리진, 벤조[b]푸란, 벤조[b]티오펜, 1H-인다졸, 벤즈이미다졸, 벤즈티아졸, 벤족사졸, 퓨린, 4H-퀴놀리진, 신놀린, 프탈라진, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 1,8-나프티리딘, 프테리딘, 및 퀴놀론을 들 수 있다.

아릴 또는 헤테로아릴기는 수소, 할로겐, CN, OH, SH, 니트로, CO_2R^6, SO_2R^9, OR^9, SR^9, SOR^9, $SO_2NR^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$, $NHSO_2R^9$, $NR^9SO_2R^9$, $NR^6CO_2R^6$, $NHCOR^9$, NR^9COR^9, 아릴, 헤테로아릴, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_7 시클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고, 상기 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_7 시클로알킬 및 C_{1-6} 알킬기는 할로겐, C_3-C_7 시클로알킬, OR^6, NR^6R^7, $S(O)_nR^6$ (여기서, n은 0, 1 또는 2임), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7, $SO_2NR^6R^7$ 및 $NR^6SO_2R^7$로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 치환기는 적합하다면 질소 원자를 비롯한 아릴 및 헤테로아릴 고리 상의 임의의 적합한 위치에 있을 수 있다.

본 명세서의 내용에서, 달리 나타내지 않는 한, 알킬 또는 알케닐기, 또는 치환기에서의 알킬 또는 알케닐 잔기는 선형 또는 분지형일 수 있다.

R^4, R^5, R^{10} 및 R^{11}에 대해 정의된 바와 같은 헤테로시클릭 고리는 포화 헤테로사이클을 의미하며, 그 예로는 모르폴린, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘 및 피페라진을 들 수 있다.

화학식 I의 특정 화합물은 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명이 화학식 I의 화합물의 모든 기하 이성질체 및 광학 이성질체, 및 라세미체를 비롯한 그의 혼합물을 포함한다는 것을 알 것이다. 호변 이성질체 및 그의 혼합물은 또한 본 발명의 한 측면을 형성한다.

바람직하게는 W는 O, $S(O)_n$ (여기서, n은 0, 1 또는 2임), CR^1R^2 또는 NR^{15} (여기서, R^{15}는 수소 또는 메틸임)이다.

보다 바람직하게는 W는 O, CH_2 또는 NR^{15} (여기서, R^{15}는 수소 또는 메틸임)이다.

보다 더 바람직하게는 W는 O, CH_2 또는 NH이다.

가장 바람직하게는 W는 O이다.

바람직하게는 X는 할로겐, 특히 플루오로 및 클로로, 또는 하나 이상의 할로겐 원자, 예컨대 CF_3으로 임의로 치환된 C_{1-2} 알킬이다.

보다 바람직하게는 X는 플루오로, 클로로 또는 트리플루오로메틸이다.

보다 더 바람직하게는 X는 플루오로 또는 클로로이다.

바람직하게는 Y는 수소, 할로겐, 특히 플루오로 및 클로로, 또는 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸이다.

보다 바람직하게는 Y는 수소 또는 할로겐, 특히 플루오로 및 클로로이다.

보다 더 바람직하게는 Y는 수소이다.

바람직하게는 Z는 상기에서 정의된 바와 같이 임의로 치환된 페닐, 피리딜 또는 피리미딜이고, 보다 바람직하게는 Z는 상기에서 정의된 바와 같이 임의로 치환된 페닐이다.

모든 Z기에 대한 바람직한 치환기로는 본원에 예시된 치환기, 특히 할로겐, CN, 하나 이상의 할로겐 원자로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬, SO_2R^9, OR^9, SR^9, SOR^9, $SO_2NR^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NHSO_2R^9$, $NR^9SO_2R^9$, $NHCOR^9$ 또는 NR^9COR^9를 들 수 있다. 바람직하게는 R^9는 메틸 또는 에틸이다.

모든 Z기에 대한 보다 바람직한 치환기로는 할로겐, 특히 플루오로 및 클로로, 하나 이상의 할로겐 원자로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬, SO_2R^9, $SO_2NR^{10}R^{11}$, $NHSO_2R^9$ 또는 $NR^9SO_2R^9$를 들 수 있다.

바람직하게는 Z는 1 또는 2 개의 치환기로 치환된 페닐이고, 바람직하게는 4-위치의 치환기가 SO_2R^9, $SO_2NR^{10}R^{11}$, $NHSO_2R^9$ 또는 $NR^9SO_2R^9$로부터 선택된다. 바람직하게는 R^9는 메틸 또는 에틸이다. 바람직하게는 R^{10} 및 R^{11}은 둘 다 메틸이다.

바람직하게는 Z는 2 개의 치환기로 치환된 페닐이고, 바람직하게는 4-위치의 치환기가 SO_2R^9, SO_2NMe_2, $NHSO_2R^9$ 또는 $NR^9SO_2R^9$ (여기서, R^9는 메틸 또는 에틸임)로부터 선택되고, 2- 또는 3-위치의 치환기가 플루오로, 클로로, 또는 하나 이상의 할로겐 원자로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택된다.

바람직하게는 R^1 및 R^2는 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬이다.

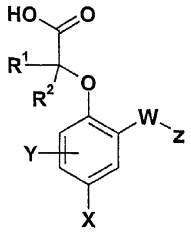
보다 바람직하게는 R^1 및 R^2는 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

바람직하게는 산 사슬 중 R^1이 알킬이고, R^2가 수소인 경우, S-이성질체가 바람직하다.

화학식 I의 바람직한 화합물로는 본원에 예시된 화합물, 그의 제약상 허용가능한 염 및 용매화물 뿐만 아니라 유리 염기 형태 모두를 들 수 있다.

추가의 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 아군, 즉, 하기 화학식 IA의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다.

화학식 IA



식 중,

W는 O, CH_2, $S(O)_n$ (여기서, n은 0, 1 또는 2임) 또는 NR^{15} (여기서, R^{15}는 수소 또는 메틸임)이고;

X는 할로겐, 또는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬이고;

Y는 수소, 할로겐 또는 C_{1-6} 알킬이고;

Z는 할로겐, CN, 하나 이상의 할로겐 원자로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬, SO_2R^9, OR^9, SR^9, SOR^9, $SO_2NR^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NHSO_2R^9$, $NR^9SO_2R^9$, $NHCOR^9$, NR^9COR^9로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 임의로 치환된 페닐, 피리딜 또는 피리미딜이고;

R^1 및 R^2는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

R^6 및 R^7은 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

R^8은 수소, C_{1-4} 알킬, $-COC_1-C_4$ 알킬, $CO_2C_1-C_4$ 알킬, SO_2R^6 또는 $CONR^6C_1-C_4$ 알킬이고;

R^9는 할로겐으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

R^{10} 및 R^{11}은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내되, 단,

· 2-[4-메틸-2-(벤질)페녹시]아세트산, 2-[4-클로로-2-(벤질)페녹시]프로판산, 2-[4-브로모-2-(4-클로로페녹시)페녹시]프로판산 및 2-[4-클로로-2-(4-클로로페녹시)페녹시]프로판산 화합물은 제외되고;

· X가 플루오로이고, W가 S인 경우, Z는 5-플루오로-2-히드록시페닐이 아니고,

·X가 클로로이고, Y가 3-메틸이고, R^1 및 R^2가 둘 다 수소이며, W가 CH_2인 경우, Z는 페닐이 아니다.

적합한 W는 O, CH_2, $S(O)_n$ (여기서, n은 0, 1 또는 2임) 또는 NR^{15} (여기서, R^{15}는 수소 또는 메틸임)이다. 바람직하게는 W는 O, S, CH_2, NH 또는 NMe이고, 보다 바람직하게는 W는 O, CH_2 또는 NH이고, 보다 더 바람직하게는 W는 O 또는 NH이고, 가장 바람직하게는 W는 O이다.

바람직하게는 R^1 및 R^2는 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 보다 바람직하게는 R^1 및 R^2는 둘 다 수소이거나, 또는 이들 중 하나는 수소이고 다른 하나는 메틸이다.

바람직하게는 X는 할로겐, 특히 플루오로 및 클로로, 또는 하나 이상의 할로겐 원자로 임의로 치환된 C_{1-2} 알킬, 예컨대 CF_3이다.

보다 바람직하게는 X는 플루오로, 클로로 또는 트리플루오로메틸이다.

보다 더 바람직하게는 X는 플루오로 또는 클로로이다.

바람직하게는 Y는 수소, 할로겐, 특히 플루오로 및 클로로, 또는 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸이다.

보다 바람직하게는 Y는 수소 또는 할로겐, 특히 플루오로 및 클로로이다.

보다 더 바람직하게는 Y는 수소이다.

바람직하게는 Z는 2 개의 치환기로 치환된 페닐이고, 바람직하게는 4-위치의 치환기가 SO_2R^9, $SO_2NR^{10}R^{11}$, $NHSO_2R^9$ 또는 $NR^9SO_2R^9$로부터 선택되고, 2- 또는 3-위치의 치환기가 플루오로, 클로로, 또는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택된다. 바람직하게는 R^9는 메틸 또는 에틸이다. 바람직하게는 R^{10} 및 R^{11}은 둘 다 메틸이다.

화학식 IA의 바람직한 화합물로는

[4-클로로-2-[[4-(에틸술포닐)페닐]티오]페녹시]-아세트산,

[4-클로로-2-[[4-(에틸술포닐)-2-메틸페닐]티오]페녹시]-아세트산,

[4-클로로-2-[4-(에틸술포닐)페녹시]페녹시]-아세트산,

[4-클로로-2-[[4-(메틸술포닐)페닐]아미노]페녹시]-아세트산,

(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)아세트산,

(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]티오}페녹시)아세트산,

(4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)아세트산,

{4-클로로-2-[(5-클로로피리딘-2-일)티오]페녹시}아세트산,

{4-클로로-2-[(2-클로로-4-시아노페닐)티오]페녹시}아세트산,

(4-클로로-2-{[2-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)아세트산,

(4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]술피닐}페녹시)아세트산,

(4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]술포닐}페녹시)아세트산,

[4-클로로-2-({4-[(메틸아미노)카르보닐]페닐}티오)페녹시]아세트산,

(2S)-2-(4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)프로판산,

(2R)-2-(4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)프로판산,

(2S)-2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)프로판산,

(2S)-2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]티오}페녹시)프로판산,

2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)-2-메틸프로판산,

{4-클로로-2-[4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}아세트산,

{4-클로로-2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}아세트산,

{4-클로로-2-[2-클로로-4-(에틸술포닐)페녹시]페녹시}아세트산,

(2S)-2-{4-클로로-2-[4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}프로판산,

(2S)-2-{4-클로로-2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}프로판산,

(2S)-2-{4-클로로-2-[2-클로로-4-(에틸술포닐)페녹시]페녹시}프로판산,

{4,5-디클로로-2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}아세트산,

{2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]-4,5-디플루오로페녹시}아세트산,

2-{4-클로로-2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}-2-메틸프로판산,

(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}페녹시)아세트산,

(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}페녹시)아세트산,

[2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산,

(2S)-2-[2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로판산,

[2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]티오}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산,

(2S)-2-[2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]티오}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로판산,

[2-({4-[(디메틸아미노)술포닐]페닐}티오)-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산,

[2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산,

[2-[2-클로로-4-(에틸술포닐)페녹시]-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산,

2-[2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]-4-(트리플루오로메틸)페녹시]부탄산,

[2-{4-[(디메틸아미노)술포닐]페녹시}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산,

(2S)-2-[2-{4-[(디메틸아미노)술포닐]페녹시}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로판산,

{2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]-4-플루오로페녹시}아세트산,

{2-[2-클로로-4-(에틸술포닐)페녹시]-4-플루오로페녹시}아세트산,

2-{2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]-4-플루오로페녹시}-2-메틸프로판산,

(2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}-4-플루오로페녹시)아세트산,

(2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]티오}-4-플루오로페녹시)아세트산,

2-(2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}-4-플루오로페녹시)-2-메틸프로판산,

(2-{2-클로로-4-[(에틸술포닐)아미노]페녹시}-4-플루오로페녹시)아세트산,

(2S)-2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}페녹시)프로판산,

2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}페녹시)-2-메틸프로판산,

(2S)-2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}페녹시)프로판산,

2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}페녹시)-2-메틸프로판산,

[4-클로로-2-(피리미딘-5-일옥시)페녹시]아세트산,

[4-클로로-2-(퀴놀린-3-일옥시)페녹시]아세트산,

(2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}-4-플루오로페녹시)아세트산,

(2S)-2-(2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}-4-플루오로페녹시)프로판산,

{4-클로로-2-[[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐](메틸)아미노]페녹시}아세트산,

{4-클로로-2-[[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐](에틸)아미노]페녹시}아세트산,

(2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}-4-플루오로페녹시)아세트산,

{2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}아세트산,

{4-클로로-2-[4-(메틸술포닐)-3-(트리플루오로메틸)페녹시]페녹시}아세트산,

[4-클로로-2-(퀴놀린-8-일티오)페녹시]아세트산,

(2S)-2-[4-클로로-2-(4-니트로페녹시)페녹시]-프로판산,

(2S)-2-(2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}-4-플루오로페녹시)프로판산,

2-(2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}-4-플루오로페녹시)-2-메틸프로판산,

[2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산,

[2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산

[2-[4-(에틸술포닐)벤질]-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산,

[4-클로로-2-(3-시아노벤질)페녹시]아세트산, 및

이들의 제약상 허용가능한 염 및 용매화물을 들 수 있다.

상기 화학식 I의 화합물은 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 바람직하게는 염기 부가염, 예컨대 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 리튬, 마그네슘, 아연, 벤자틴, 클로로프로카인, 콜린, tert-부틸아민, 디에탄올아민, 에탄올아민, 에틸디아

민, 메글루민, 트로메타민 또는 프로카인 염, 또는 산 부가염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 포스페이트, 아세테이트, 푸마레이트, 말레에이트, 타르트레이트, 시트레이트, 옥살레이트, 메탄술포네이트 또는 p-톨루엔술포네이트로 전환될 수 있다.

당업자들은 본 발명의 방법에서 출발 시약 또는 중간체 화합물의 특정 관능기가 보호기에 의해 보호될 필요가 있을 수 있음을 인지할 것이다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 제조는 적절한 단계에서 하나 이상의 보호기의 제거를 포함할 수 있다. 관능기의 보호 및 탈보호는 문헌 ['Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973) 및 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)]에 충분히 기재되어 있다.

화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키고, 임의로 이 후 임의 순서로

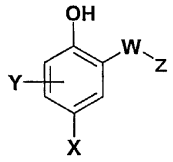
· 임의의 보호기를 제거하고,

· 에스테르기 R^{13}을 상응하는 산으로 가수분해하고,

· 술피드를 술폭시드 또는 술폰으로 산화하고,

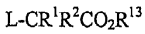
· 제약상 허용가능한 염을 형성하여 제조할 수 있다.

화학식 II



식 중, W, X, Y 및 Z는 화학식 I에서 정의된 바와 같거나, 또는 그의 보호된 유도체이다.

화학식 III



식 중, R^1 및 R^2는 화학식 I에서 정의된 바와 같거나, 또는 그의 보호된 유도체이고, R^{13}은 H 또는 C_1-C_{10} 알킬기이고, L은 이탈기이다.

상기 반응은 DMF와 같은 적합한 용매에서 탄산칼륨 등의 염기를 사용하여 수행될 수 있다. 적합한 R^{13}기로는 C_{1-6} 알킬기, 예컨대 메틸, 에틸 또는 tert-부틸을 들 수 있다. 적합한 L은 이탈기, 예컨대 할로, 특히 염소 또는 브롬이다. L은 또한 미쯔노부 반응(Mitsunobu reaction)이 예를 들어 트리페닐포스핀 및 디에틸 아조디카르복실레이트를 사용하여 화합물 II와 함께 수행될 수 있도록 히드록시일 수 있다.

에스테르기 R^{13}의 가수분해는 통상의 절차를 이용하여, 예를 들어 메틸 및 에틸 에스테르를 수성 수산화나트륨으로 처리하고, tert-부틸 에스테르를 트리플루오로아세트산과 같은 산으로 처리하여 수행될 수 있다.

화학식 II의 바람직한 중간체로는

4-클로로-2-[[4-(에틸술포닐)-2-메틸페닐]티오]-페놀,

4-클로로-2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}페놀,

4-클로로-2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]티오}페놀,

4-클로로-2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]페놀,

4-클로로-2-[2-클로로-4-(에틸술포닐)페녹시]페놀,

2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}-4-(트리플루오로메틸)페놀,

2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}-4-플루오로페놀,

4-클로로-2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}페놀,

2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}-4-플루오로페놀,

2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}-4-플루오로페놀,

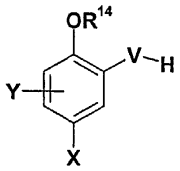
2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}-4-(트리플루오로메틸)페놀,

2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}-4-(트리플루오로메틸)페놀

을 들 수 있다.

화학식 II의 화합물은 하기 화학식 IV의 화합물을 하기 화학식 V의 화합물과 반응시킨 후, R^{14} (여기서, R^{14}는 H가 아님)를 탈보호하여 제조할 수 있다.

화학식 IV



화학식 V

식 중,

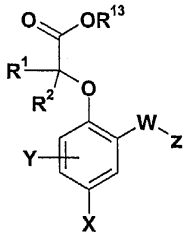
X, Y 및 Z는 화학식 I에서 정의된 바와 같거나, 또는 그의 보호된 유도체이고, V는 S, NR^6 또는 O이고, R^{14}는 H 또는 적합한 보호기, 예를 들어 벤질이고, L^1은 요오다이드, 브로마이드, 클로라이드, 플루오라이드 또는 활성화된 알콜, 예컨대 트리플레이트이다.

상기 반응은 1-메틸-2-피롤리디논과 같은 적합한 용매에서 탄산칼륨과 같은 염기를 사용하여, 바람직하게는 승온에서 수행될 수 있다. 상기 반응은 또한 팔라듐 또는 구리 촉매로 촉매화될 수 있다.

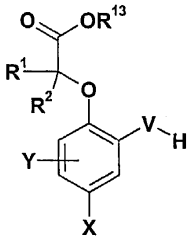
화학식 V의 바람직한 중간체로는 3-클로로-4-플루오로페닐 메틸 술폰, 3-클로로-4-플루오로페닐 에틸 술폰을 들 수 있다.

상기 단계의 순서는 변경될 수 있고, 예를 들어 하기 화학식 VII의 화합물을 화학식 V의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 VI의 화합물을 형성할 수 있다.

화학식 VI



화학식 VII



화학식 VII의 바람직한 중간체로는

2-(4-클로로-2-히드록시페녹시)-2-메틸프로판산,

(4-플루오로-2-히드록시페녹시)아세트산,

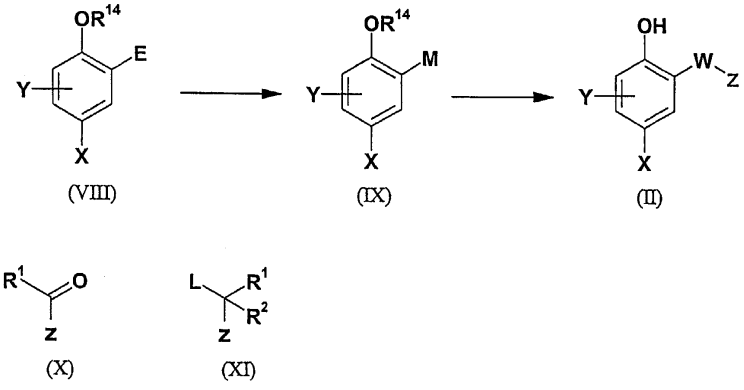
2-(4-플루오로-2-히드록시페녹시)-2-메틸프로판산,

(2S)-2-(4-클로로-2-히드록시페녹시)프로판산

을 들 수 있다.

화학식 I의 화합물은 하기 반응식 1에 설명된 바와 같이 화학식 VIII의 화합물로부터 유기금속 (IX)을 형성한 후, X 또는 XI과 같은 친전자체와 반응시키고, 이어서 R^{14}를 탈보호하여 제조할 수 있다.

반응식 1



식 중,

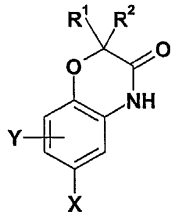
X, Y는 화학식 I에서 정의된 바와 같거나, 그의 보호된 유도체이고, W는 CR^1OR^2 또는 CR^1R^2로 정의되고, R^{13}은 화학식 IV에서 정의된 바와 같고, E는 수소 또는 할로겐이고, M은 금속, 예컨대 Na 또는 Li이다. 예를 들어, R^{14}가 벤질이고, E가

브롬인 경우, 부틸 리튬을 사용하여 M이 Li인 중간체를 형성할 수 있다. 상기 반응은 THF 중 -78 ℃에서 수행되고, 이어서 친전자체, 예컨대 X 또는 XI로 켄칭된다. R^2가 OH인 경우, 환원, 예를 들어 Pd/C로 수소화하여 제거할 수 있다. 이어서 보호기 R^{14}를 제거할 수 있다.

V가 S인 화학식 IV의 화합물은 화학식 IX의 화합물을 황 원소와 반응시켜 제조할 수 있다.

W가 N인 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 XII의 화합물을 화학식 V의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 XII

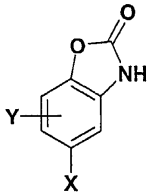


식 중, X, Y, R^1 및 R^2는 화학식 I에서 정의된 바와 같거나, 그의 보호된 유도체이다.

상기 반응은 1-메틸-2-피롤리디논과 같은 적합한 용매에서 탄산칼륨과 같은 염기를 사용하여, 바람직하게는 승온에서 수행될 수 있다.

W가 N인 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 XIII의 화합물을 화학식 V의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

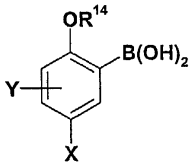
화학식 XIII



상기 반응은 1-메틸-2-피롤리디논과 같은 적합한 용매에서 탄산칼륨과 같은 염기를 사용하여, 바람직하게는 승온에서 수행될 수 있다.

W가 C인 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 XIV의 화합물을 하기 화학식 XV의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 XIV



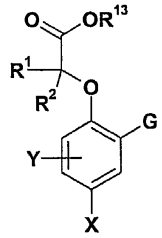
화학식 XV

식 중, X, Y, R^1, R^2, R^{14}, Z 및 L은 상기에서 정의된 바와 같거나, 또는 그의 보호된 유도체이다.

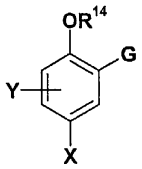
상기 반응은 에틸렌 글리콜디메틸에테르와 같은 적합한 용매에서 탄산나트륨과 같은 염기 및 팔라듐 촉매와 함께 바람직하게는 승온에서 수행될 수 있다.

화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 XVI의 화합물 또는 하기 화학식 XVII의 화합물을 하기 화학식 XVIII의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 XVI



화학식 XVII



화학식 XVIII

식 중, X, Y, R^1, R^2, R^{13}, R^{14}, Z 및 W는 상기에서 정의된 바와 같거나, 또는 그의 보호된 유도체이고, G는 할로겐, 트리플레이트 또는 보론산이다.

상기 반응은 이소-프로판올과 같은 적합한 용매에서 탄산칼륨과 같은 염기 및 구리와 같은 금속 촉매를 사용하여, 바람직하게는 승온에서 수행될 수 있다.

추가의 측면에서, 본 발명은 신규한 화학식 I/IA의 화합물, 및 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물의 치료 용도를 제공한다.

화학식 I의 화합물은 약제로서, 특히 CRTh2 수용체 활성의 조절제로서의 활성을 가지며, PGD_2 및 그의 대사물질의 과도한 또는 조절되지 않은 생산에 의해 악화되거나 야기된, 인간 및 인간이 아닌 동물에서의 상태/질환의 치료 (치료 또는 예방)에 사용될 수 있다. 상기 상태/질환의 예로는

(1) (호흡기) - 기관지, 알러지성, 내재성, 외재성, 운동-유도성, 약물-유도성 (아스피린 및 NSAID-유도성 포함) 및 먼지-유도성 천식, 간헐성 및 지속성 두가지 모두, 및 모든 중증도의 천식을 비롯한 천식, 및 기도 과민반응의 다른 원인을 비롯한 기도의 폐쇄성 질환; 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD); 전염성 및 호산성 기관지염을 비롯한 기관지염; 기종; 기관지확장증; 낭포성 섬유증; 사르코이드증; 농부폐 및 관련 질환; 과민성 폐렴; 잠원성 섬유성 치조염을 비롯한 폐 섬유증, 특발성 간질성 폐렴, 섬유증 복합성 항-신생물 요법, 및 폐결핵 및 아르페르길루증을 비롯한 만성 감염, 및 기타 진균 감염; 폐 이식의 합병증; 폐 맥관계의 맥관염 및 혈전성 장애, 및 폐 고혈압; 기도의 염증 및 분비 상태와 관련된 만성 기침, 및 의원성 기침 치료를 비롯한 제토 활성; 약물성 비염 및 혈관운동성 비염을 비롯한 급성 및 만성 비염; 신경증성 비염 (고초열)을 비롯한 다년성 및 계절성 알러지성 비염; 비내 폴립증; 일반 감기, 및 호흡기 신시티아 바이러스, 인플루엔자, 코로나바이러스 (SARS 포함) 및 아데노바이러스로 인한 감염을 비롯한 급성 바이러스성 감염,

(2) (골 및 관절) 골관절염/골관절증, 1차 및 2차의, 예를 들어 선천적인 고관절 형성이상과 연관되거나 또는 이를 비롯한 관절염; 경부 및 요부 척추염, 및 허리 및 목 통증; 류마티스 관절염 및 스틸병; 강직성 척추염, 건선성 관절염, 반응성 관절염 및 미분화된 척추관절증을 비롯한 혈청인자 음성 척추관절병증; 패혈성 관절염 및 기타 감염-관련 관절증 및 골 장애, 예를 들어 포트병 및 포셋 증후군을 비롯한 폐결핵; 요산염 통풍, 칼슘 피로포스페이트 침착 질환, 및 칼슘 인회석 관련 건, 낭병성 및 활액성 염증을 비롯한 급성 및 만성 결정-유도성 활막염; 베쳇병; 1차 및 2차 쇼그렌 증후군; 전신성 경화증 및 제한성 경피증; 전신 홍반 루푸스, 혼합된 결합 조직 질환 및 미분화된 결합 조직 질환; 피부근염 및 다발성근염을 비롯한 염증성 근병증; 류마티스성 다발성근육통; 어떠한 관절 분포 및 관련 증후군의 특발성 염증성 관절염, 및 류마티스열 및 그

의 전신성 합병증을 비롯한 소아 관절염; 거대 세포 동맥염, 다까야수 동맥염, 처그-스트라우스 증후군, 결절성 다발성 동맥염, 현미경적 다발성 동맥염, 및 바이러스성 감염, 과민반응, 한냉글로불린 및 파라단백질과 연관된 혈관염을 비롯한 혈관염; 허리 통증; 가족성 지중해열, 머클-웰스 증후군, 가족성 아일랜드열, 및 키쿠지병; 약물-유도성 관절통, 건염 및 근병증,

(3) (피부) 건선, 아토피성 피부염, 접촉 피부염 또는 기타 습진성 피부병, 및 지연형 과민반응; 식물피부염 및 광피부염; 지루성 피부염, 포진성 피부염, 편평 태선, 경화성 위축성 태선, 괴저성 농피증, 피부 사르코이드증, 원판상 홍반성 루푸스, 천포창, 유천포창, 수포성 표피박리증, 두드러기, 혈관부종, 맥관염, 독성 홍반증, 피부 호산구증, 원형 탈모증, 남성형 탈모증, 스위츠 증후군, 웨버-크리스찬 증후군, 다형 홍반; 감염성 및 비감염성 봉소염; 지방층염; 피부 림프종, 비-흑색종 피부암 및 기타 이형성증 병변; 고정 약진을 비롯한 약물-유도성 장애,

(4) (눈) 안검염; 다년성 및 춘계 알러지성 결막염을 비롯한 결막염; 홍채염; 전포도막염 및 후포도막염; 맥락막염; 자가면역; 망막에 영향을 미치는 퇴행성 또는 염증성 장애; 교감성 안염을 비롯한 안염; 사르코이드증; 바이러스, 진균 및 세균을 비롯한 감염,

(5) (위장관) 설염, 치은염, 치주염; 역류성 식도염을 비롯한 식도염; 호산성 위장염, 비만세포증, 크론병, 궤양성 결장염을 비롯한 결장염, 직장염, 항문 소양증; 복강 질환, 과민성 장 증후군, 및 장으로부터 멀리 떨어져서 영향을 미칠 수 있는 음식-관련 알러지 (예를 들어, 편두통, 비염 또는 습진),

(6) (복부) 자가면역 간염, 알콜성 간염 및 바이러스성 간염을 비롯한 간염; 간섬유증 및 간경화증; 담낭염; 급성 및 만성 췌장염,

(7) (비뇨생식기) 간질성 신장염 및 사구체신염을 비롯한 신장염; 신증후군; 급성 및 만성 (간질성) 방광염, 후너 궤양을 비롯한 방광염; 급성 및 만성 요도염, 전립선염, 부고환염, 난소염 및 난관염; 외음부질염; 페이로니병; 발기불능 (남성 및 여성 모두),

(8) (동종이식 거부) 예를 들어, 신장, 심장, 간, 폐, 골수, 피부 또는 각막 이식 후, 또는 수혈 후 급성 및 만성 동종이식 거부; 또는 만성 이식편 대 숙주 질환,

(9) (CNS) 알쯔하이머병, 및 CJD 및 nvCJD를 비롯한 기타 치매 장애; 아밀로이드증; 다발성 경화증 및 기타 탈수초성 증후군; 대뇌 아테롬경화증 및 맥관염; 측두 동맥염; 중증성 근무력증; 내장 통증, 두통, 편두통, 삼차 신경통, 구강 안면 통증, 관절 및 골 통증, 암 및 종양 침해로부터 발생하는 통증, 당뇨성, 대상포진후 및 HIV-연관 신경병증 통증을 비롯한 신경병성 통증 증후군을 비롯한 급성 및 만성 통증 (중추 또는 말초 기원의 급성, 간헐성 또는 지속성 통증); 신경사르코이드증; 악성, 전염성 또는 자가면역 과정의 중추 및 말초 신경계 합병증,

(10) 하시모토 갑상선염, 그레이브병, 애디슨병, 당뇨병, 특발성 혈소판감소성 자발증, 호산성 근막염, 과-IgE 증후군, 항포스포지질 증후군을 비롯한 기타 자가 면역 및 알러지성 장애,

(11) 염증 또는 면역학적 요인의 기타 장애; 후천성 면역 결핍증 (AIDS), 나병, 세자리 증후군 및 부종양성 증후군을 포함함,

(12) (심혈관) 관상 및 말초 순환에 영향을 미치는 아테롬경화증; 심낭염; 심근염, 심근 사르코이드증을 비롯한 염증성 및 자가 면역성 심근병증; 허혈성 재관류 손상; 심내막염, 판막염, 및 감염성 (예를 들어, 매독)을 비롯한 대동맥염; 혈관염; 심부정맥 혈전증 및 정맥류의 합병증을 비롯한 정맥염 및 혈전증을 비롯한 근접 및 말초 정맥의 장애.

(13) (종양학) 전립선, 유방, 폐, 난소, 췌장, 대장 및 결장, 위, 피부 및 뇌 종양을 비롯한 일반적인 암, 및 골수에 영향을 미치는 악성 종양 (백혈병 포함) 및 림프증식성 시스템, 예를 들어 호지킨 및 비호지킨 림프종의 치료; 전이성 질환 및 종양 재발, 및 부종양성 증후군의 예방 및 치료를 포함함,

(14) PGD_2 또는 그의 대사물질의 증가된 수준과 관련된 질환을 들 수 있다.

따라서, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 치료용 화학식 IA의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다.

바람직하게는 본 발명의 화합물 I/IA는 케모킨 수용체가 CRTh2 수용체 아족에 속하는 것인 질환의 치료에 사용된다.

본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 특정 상태는 천식, 비염, 및 PGD_2 또는 그의 대사물질 수준이 상승된 다른 질환이다. 본 발명의 화합물은 천식 또는 비염치료에 사용되는 것이 바람직하다.

추가 측면에서, 본 발명은 치료용 의약 제조에 있어서 상기 정의된 화학식 I/IA의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

본 발명은 또한 화학식 I/IA의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 생체내에서 가수분해가능한 에스테르, 또는 화학식 I/IA의 화합물을 포함하는 제약 조성물 또는 제제가 상기 열거된 하나 이상의 상태의 치료를 위해 다른 치료제(들)과 동시에 또는 순서대로, 또는 복합 제제로서 투여되는 병용 요법에 관한 것이다.

특히, 염증 질환, 류마티스 관절염, 건선, 염증성 장 질환, COPD, 천식 및 알러지성 비염의 치료를 위해 본 발명의 화합물은 작용제, 예컨대 종양 괴사 인자 알파 (TNF-α) 억제제, 예컨대 항-TNF 모노클로날 항체 (예를 들어, 레미케이드 (Remicade), CDP-870 및 아달리무마브) 및 TNF 수용체 면역글로불린 분자 (예컨대 엔브렐(Enbrel)); 국소적으로 또는 전신적으로 투여되는 비-선택적인 시클로-옥시게나제 (COX)-1/COX-2 억제제 (예컨대 피록시캄; 디클로페낙; 프로피온산, 예컨대 나프록센, 플루비프로펜, 페노프로펜, 케토프로펜 및 이부프로펜; 페나메이트, 예컨대 메페남산, 이도메타신, 술린닥, 아자프로파존; 피라졸론, 예를 들어 페닐부타존; 살리실레이트, 예컨대 아스피린), COX-2 억제제 (예컨대 멜록시캄, 셀레콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브, 루마로콕시브, 파레콕시브 및 에토리콕시브); 글루코코르티코스테로이드 (국소, 경구, 근육내, 정맥내 또는 관절내 경로로 투여됨); 메토트렉세이트, 레푸노미드; 히드록시클로로퀸, d-페니실라민, 오라노핀 또는 기타 비경구용 또는 경구용 금 제제와 병용될 수 있다.

본 발명은 또한 류코트리엔 생합성 억제제, 5-리폭시게나제 (5-LO) 억제제 또는 5-리폭시게나제 활성화 단백질 (FLAP) 길항제: 예컨대 질레우톤; ABT-761; 펜레우톤; 테폭살린; 애보트(Abbott)-79175; 애보트-85761; N-(5-치환된)-티오펜-2-알킬술폰아미드; 2,6-디-tert-부틸페놀 히드라존; 메톡시테트라히드로피란, 예컨대 제네카(Zeneca) ZD-2138; 화합물 SB-210661; 피리디닐-치환된 2-시아노나프탈렌 화합물, 예컨대 L-739,010; 2-시아노퀴놀린 화합물, 예컨대 L-746,530; 인돌 및 퀴놀린 화합물, 예컨대 MK-591, MK-886, 및 BAY x 1005와 본 발명의 화합물과의 병용에 관한 것이다.

본 발명은 또한 페노티아진-3-1s, 예컨대 L-651,392; 아미디노 화합물, 예컨대 CGS-25019c; 벤족살아민, 예컨대 온타졸라스트; 벤젠카르복시미드아미드, 예컨대 BIIL 284/260; 및 화합물, 예컨대 자피를루카스트, 아블루카스트, 몬텔루카스트, 프란루카스트, 베를루카스트 (MK-679), RG-12525, Ro-245913, 이랄루카스트 (CGP 45715A) 및 BAY x 7195로 이루어진 군으로부터 선택되는, 류코트리엔(LT)B4, LTC4, LTD4 및 LTE4에 대한 수용체 길항제와 본 발명의 화합물과의 병용에 관한 것이다.

본 발명은 또한 포스포디에스테라제 (PDE) 억제제, 예컨대 테오필린 및 아미노필린을 비롯한 메틸크산타닌; 및 PDE4 억제제 및 이소형 PDE4D의 억제제, 및 PDE5의 억제제를 비롯한 선택적인 PDE 이소엔자임 억제제와 본 발명의 화합물과의 병용에 관한 것이다.

본 발명은 또한 경구로, 국소로 또는 비경구로 투여되는 히스타민 1형 수용체 길항제, 예컨대 세티리진, 로라타딘, 데슬로라타딘, 펙소페나딘, 아크리바스틴, 테르페나딘, 아스테미졸, 아젤라스틴, 레보카바스틴, 클로르페니라민, 프로메타진, 시클리진 및 미졸라스틴과 본 발명의 화합물과의 병용에 관한 것이다.

본 발명은 또한 위보호 히스타민 2형 수용체 길항제와 본 발명의 화합물과의 병용에 관한 것이다.

본 발명은 또한 히스타민 4형 수용체의 길항제와 본 발명의 화합물과의 병용에 관한 것이다.

본 발명은 또한 알파-1/알파-2 아드레날린 수용체 아고니스트 혈관수축제 교감신경흥분제, 예컨대 프로필헥세드린, 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 에페드린, 슈도에페드린, 나파졸린 히드로클로라이드, 옥시메타졸린 히드로클로라이드, 테트라히드로졸린 히드로클로라이드, 크실로메타졸린 히드로클로라이드, 트라마졸린 히드로클로라이드 및 에틸노르에피네프린 히드로클로라이드와 본 발명의 화합물과의 병용에 관한 것이다.

본 발명은 또한 무스카린성 수용체 (M1, M2 및 M3) 길항제를 비롯한 항콜린제, 예컨대 아트로핀, 효스킨, 글리크피롤레이트, 이프라트로퓸 브로마이드; 티오트로퓸 브로마이드; 옥시트로퓸 브로마이드; 피렌제핀; 및 텔렌제핀과 본 발명의 화합물과의 병용에 관한 것이다.

본 발명은 또한 베타-아드레날린 수용체 아고니스트 (베타 수용체 아형 1 내지 4 포함), 예컨대 이소프레날린, 살부타몰, 포르모테롤, 살메테롤, 테르부탈린, 오르시프레날린, 비톨테롤 메실레이트 및 피르부테롤과 본 발명의 화합물과의 병용에 관한 것이다.

본 발명은 또한 나트륨 크로모글리세이트 및 네도크로밀 나트륨을 비롯한 크로몬과 본 발명의 화합물과의 병용에 관한 것이다.

본 발명은 또한 인슐린-유사 성장 인자 I형 (IGF-1) 모방체와 본 발명의 화합물과의 병용에 관한 것이다.

본 발명은 또한 흡입용 글루코코르티코이드, 예컨대 플루니솔리드, 트리암시놀론 아세토니드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 부데소니드, 플루티카손 프로피오네이트, 시클레소니드 및 모메타손 푸로에이트와 본 발명의 화합물과의 병용에 관한 것이다.

본 발명은 또한 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP), 즉 스트로멜리신, 콜라게나제 및 젤라티나제 뿐만 아니라 아그레카나제; 특히 콜라게나제-1 (MMP-1), 콜라게나제-2 (MMP-8), 콜라게나제-3 (MMP-13), 스트로멜리신-1 (MMP-3), 스트로멜리신-2 (MMP-10) 및 스트로멜리신-3 (MMP-11), 및 MMP-9 및 MMP-12의 억제제와 본 발명의 화합물과의 병용에 관한 것이다.

본 발명은 또한 케모킨 수용체 기능의 조절제, 예컨대 CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 및 CCR11 (C-C 계열); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 및 CXCR5 (C-X-C 계열), 및 CX3CR1 (C-X3-C 계열)의 길항제와 본 발명의 화합물과의 병용에 관한 것이다.

본 발명은 또한 시토킨 또는 시토킨의 기능 조절제 (알파-, 베타- 및 감마-인터페론 포함); IL1 내지 15를 비롯한 인터루킨 (IL), 및 인터루킨 길항제 또는 억제제 (시토킨 시그날링 경로에 작용하는 작용제 포함)과 본 발명의 화합물과의 병용에 관한 것이다.

본 발명은 또한 면역글로불린 (Ig) 또는 Ig 제제, 또는 Ig 기능을 조절하는 길항제 또는 항체, 예컨대 항-IgE (오말리주마브)와 본 발명의 화합물과의 병용에 관한 것이다.

본 발명은 또한 탈리도미드 및 유도체, 레티노이드, 디트라놀, 및 칼시포트리올을 비롯한 다른 전신 또는 국소-투여되는 소염제와 본 발명의 화합물과의 병용에 관한 것이다.

본 발명은 또한 페니실린 유도체, 테트라사이클린, 마크롤리드, 베타-락탐, 플루오로퀴놀론 및 흡입용 아미노글리코시드를 비롯한 항세균제; 및 아시클로비어, 팜시클로비어, 발라시클로비어, 간시클로비어, 시도포비어를 비롯한 항바이러스제; 아만타딘, 리만타딘; 리바비린; 자나마비어 및 오셀타마비어; 프로테아제 억제제, 예컨대 인디나비어, 넬피나비어, 리토나비어 및 사퀴나비어; 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 예컨대 디다노신, 라미부딘, 스타부딘, 잘시타빈, 지도부딘; 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 예컨대 네비라핀, 에파비렌즈와 본 발명의 화합물과의 병용에 관한 것이다.

본 발명은 또한 심혈관제, 예컨대 칼슘 채널 차단제, 베타-아드레날린 수용체 차단제, 안지오텐신-전환 효소 (ACE) 억제제, 안지오텐신-2 수용체 길항제; 지질 저하제, 예컨대 스타틴 및 피브레이트; 혈액 세포 형태의 조절제, 예컨대 펜톡시필린; 혈전용해제, 및 혈소판 응집 억제제를 비롯한 항응고제와 본 발명의 화합물과의 병용에 관한 것이다.

본 발명은 또한 CNS제, 예컨대 항우울제 (예컨대 세르트랄린), 항-파킨슨병 약물 (예컨대 데프레닐, L-도파, 레퀴프 (Requip), 미라펙스(Mirapex), MAOB 억제제, 예컨대 셀레진 및 라사길린, comP 억제제, 예컨대 타스마르(Tasmar), A-2 억제제, 도파민 재흡수 억제제, NMDA 길항제, 니코틴 아고니스트, 도파민 아고니스트, 및 뉴런의 일산화질소 신타제의 억제제), 및 항-알쯔하이머 약물, 예컨대 도네페질, 타크린, COX-2 억제제, 프로펜토필린 또는 메트리포네이트와 본 발명의 화합물과의 병용에 관한 것이다.

본 발명은 또한 중추 및 말초-작용 진통제를 비롯한 급성 및 만성 통증용 치료제, 예컨대 오피오이드 유사체 및 유도체, 카르바마제핀, 페니토인, 나트륨 발프로에이트, 아미트립틸린 및 기타 항우울제, 및 비-스테로이드성 소염제와 본 발명의 화합물과의 병용에 관한 것이다.

본 발명은 또한 비경구 또는 국소-투여되는 국부 마취제, 예컨대 리그노카인과 본 발명의 화합물과의 병용에 관한 것이다.

본 발명은 또한 (i) 트립타제 억제제; (ii) 혈소판 활성화 인자 (PAF) 길항제; (iii) 인터루킨 전환 효소 (ICE) 억제제; (iv) IMPDH 억제제; (v) VLA-4 길항제를 비롯한 부착 분자 억제제; (vi) 카테프신; (vii) MAP 키나제 억제제; (viii) 글루코스-6 포스페이트 디히드로게나제 억제제; (ix) 키닌-B.sub1.- 및 B.sub2.-수용체 길항제; (x) 항-통풍제, 예를 들어, 콜히친; (xi) 크산틴 옥시다제 억제제, 예를 들어 알로푸리놀; (xii) 요산뇨 배설 촉진제, 예를 들어 프로베네시드, 술핀피라존 및 벤즈브로마론; (xiii) 성장 호르몬 분비촉진제; (xiv) 변형 성장 인자 (TGFβ); (xv) 혈소판-유래의 성장 인자 (PDGF); (xvi) 섬유아세포 성장 인자, 예를 들어, 염기성 섬유아세포 성장 인자 (bFGF); (xvii) 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자 (GM-CSF); (xviii) 캡사이신 크림; (xix) NKP-608C, SB-233412 (탈네탄트) 및 D-4418로 이루어진 군으로부터 선택되는 타치키닌(Tachykinin) NK.sub1. 및 NK.sub3. 수용체 길항제; (xx) UT-77 및 ZD-0892로 이루어진 군으로부터 선택되는 엘라스타제 억제제; (xxi) TNFβ 전환 효소 억제제 (TACE); (xxii) 유도성 일산화질소 신타제 억제제 (iNOS), (xxiii) TH2 세포 상에서 발현되는 화학유인성 수용체-상동 분자 (CRTh2 길항제), 또는 (xxiv) P38의 억제제와 본 발명의 화합물과의 병용에 관한 것이다.

본 발명의 화합물은 또한 호르몬제, 예컨대 랄록시펜, 및 비포스포네이트, 예컨대 알렌드로네이트를 비롯한 항-골다공증제와 병용될 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한 골관절염 치료용으로 존재하는 치료제와 병용될 수 있다. 함께 사용되는 적합한 작용제로는 표준 비-스테로이드성 소염제 (이하, NSAID), 예컨대 피록시캄, 디클로페낙, 프로피온산, 예컨대 나프록센, 플루비프로펜, 페노프로펜, 케토프로펜 및 이부프로펜, 페나메이트, 예컨대 메페남산, 인도메타신, 술린닥, 아파존, 피라졸론, 예컨대 페닐부타존, 살리실레이트, 예컨대 아스피린, COX-2 억제제, 예컨대 셀레콕시브, 발데콕시브, 로페콕시브 및 에토리콕시브, 진통제, 및 관절 치료제, 예컨대 코르티코스테로이드 및 하이알루론산 유도체, 및 영양 첨가제, 예컨대 글루코사민을 들 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한 암 치료를 위해 존재하는 치료제와 병용될 수 있다. 함께 사용되는 적합한 작용제로는

(i) 의학 종양학에서 사용되는 바와 같은 항증식제/항신생물제 및 이들의 조합, 예컨대 알킬화제 (예를 들어, 시스-플라틴, 카르보플라틴, 시클로포스파미드, 질소 머스타드, 멜팔란, 클로람부실, 부술판 및 니트로소우레아); 항대사물질 (예를 들어, 항폴레이트, 예컨대 플루오로피리미딘 유사 5-플루오로우라실 및 테가푸르, 랄티트렉세드, 메토트렉세이트, 시토신 아라비노시드, 히드록시우레아, 겜시타빈 및 파클리탁셀; 항종양 항생제 (예를 들어, 안트라시클린 유사 아드리아마이신, 블레오마이신, 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신-C, 닥티노마이신 및 미트라마이신); 항유사분열제 (예를 들어, 빈카 알칼로이드 유사 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 및 비노렐빈 및 탁소이드 유사 탁솔 및 탁소테르); 및 토포이소머라제 억제제 (예를 들어, 에피포도필로톡신 유사 에토포시드 및 테니포시드, 암사크린, 토포테칸 및 캄프토테신);

(ii) 세포 성장 억제제, 예컨대 항에스트로겐제 (예를 들어, 타목시펜, 토레미펜, 랄록시펜, 드롤록시펜 및 요오독시펜), 에스트로겐 수용체 하향 조절제 (예를 들어, 풀베스트란트), 항안드로겐제 (예를 들어, 비칼루타미드, 플루타미드, 닐루타미드 및 시프로테론 아세테이트), LHRH 길항제 또는 LHRH 아고니스트 (예를 들어, 고세렐린, 류프로렐린 및 부세렐린), 프로게스토겐제 (예를 들어, 메게스트롤 아세테이트), 아로마타제 억제제 (예를 들어, 아나스트로졸, 레트로졸, 보라졸 및 엑세메스탄) 및 5α-리덕타제의 억제제, 예컨대 피나스테리드;

(iii) 암 세포 침해를 억제하는 작용제 (예를 들어, 메탈로프로테이나제 억제제 유사 마리마스타트 및 우로키나제 플라스미노겐 활성제 수용체 기능의 억제제);

(iv) 성장 인자 기능의 억제제, 예를 들어 성장 인자 항체를 포함하는 상기 억제제, 성장 인자 수용체 항체 (예를 들어, 항-erbb2 항체 트라스투주마브 및 항-erbb1 항체 세툭시마브 [C225]), 파르네실 트랜스퍼라제 억제제, 티로신 키나제 억제제 및 세린/트레오닌 키나제 억제제, 예를 들어 상피 성장 인자 계열의 억제제 (예를 들어, EGFR 계열 티로신 키나제 억제제, 예컨대 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민 (게피티니브,

AZD1839), N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민 (에를로티니브, OSI-774) 및 6-아크릴아미도-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민 (CI 1033)), 예를 들어 혈소판-유래의 성장 인자 계열의 억제제, 및 예를 들어 간세포 성장 인자 계열의 억제제;

(v) 맥관 내피 성장 인자의 효과를 억제하는 것과 같은 항혈관형성제 (예를 들어, 항-맥관 내피 세포 성장 인자 항체 베바시주마브, 국제 특허 출원 WO 97/22596호, WO 97/30035호, WO 97/32856호 및 WO 98/13354호에 개시되어 있는 것과 같은 화합물) 및 다른 메카니즘에 의해 작용하는 화합물 (예를 들어, 리노미드, 인테그린 αγβ3 기능의 억제제 및 안지오스타틴);

(vi) 맥관 손상제, 예컨대 콤브레타스타틴 A4 및 국제 특허 출원 WO 99/02166호, WO 00/40529호, WO 00/41669호, WO 01/92224호, WO 02/04434호 및 WO 02/08213호에 개시된 화합물;

(vii) 안티센스 요법, 예를 들어 ISIS 2503과 같은 상기 열거된 표적으로 향하는 것들, 항-ras 안티센스;

(viii) 예를 들어, 이상 p53 또는 이상 BRCA1 또는 BRCA2와 같은 이상 유전자를 대체하는 접근법, GDEPT (유전자-지시 효소 전구약물 요법) 접근법, 예컨대 시토신 디아미나제, 티미딘 키나제 또는 세균성 니트로리덕타제 효소를 사용하는 접근법, 및 화학요법 또는 방사능요법에 대한 환자 용인성을 증가시키는 접근법, 예컨대 다중-약물 내성 유전자 요법을 비롯한 유전자 치료 접근법; 및

(ix) 예를 들어, 환자 종양 세포의 면역원성을 증가시키는 생체외 및 생체내 접근법, 예컨대 인터루킨 2, 인터루킨 4 또는 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자와 같은 시토킨으로의 형질감염, T-세포 무력을 감소시키는 접근법, 시토킨-형질전환된 수상 세포와 같은 형질감염된 면역 세포를 사용하는 접근법, 시토킨-형질감염된 종양 세포주를 사용하는 접근법 및 항-개체특이적 항체를 사용하는 접근법을 비롯한 면역요법 접근법

을 들 수 있다.

추가 측면에서, 본 발명은 CRTh2 수용체 활성의 조절이 이로운 인간의 질환 또는 상태 치료용 의약 제조에 있어서 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

본 발명의 명세서에서, 용어 "치료"는 또한 달리 특별히 명시되어 있지 않는 한 "예방"을 포함한다. 용어 "치료의" 및 "치료적으로"도 이에 따라 해석될 것이다.

본 발명은 또한 상기 정의된 바와 같이 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 프로스타노이드가 그의 수용체 (특히 CRTh2 수용체)에 결합하는, PGD2 또는 그의 대사물질에 의해 매개되는 질환의 치료 방법을 제공한다.

본 발명은 또한 상기 정의된 바와 같은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 특히 건선과 같은 염증 질환을 앓고 있거나 걸릴 위험이 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 상기 질환의 치료 방법을 제공한다.

상기 언급된 치료 용도를 위해, 투여량은 당연히 사용되는 화합물, 투여 방법, 목적하는 치료 및 대상 장애에 따라 다양해질 것이다.

화학식 I의 화합물, 전구약물, 및 그의 제약상 허용가능한 염 및 용매화물은 그 자체로도 사용될 수 있지만, 일반적으로 화학식 I의 화합물/염/용매화물 (활성 성분)이 제약상 허용가능한 아쥬번트, 희석제 또는 담체와 함께 제약 조성물의 형태로 투여될 것이다. 투여 방법에 따라서, 제약 조성물은 바람직하게는 0.05 내지 99 중량%, 보다 바람직하게는 0.05 내지 80 중량%, 보다 더 바람직하게는 0.10 내지 70 중량%, 보다 더욱 바람직하게는 0.10 내지 50 중량%의 활성 성분을 포함할 것이고, 모든 중량%는 전체 조성물을 기준으로 한다.

본 발명은 또한 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 제약상 허용가능한 아쥬반트, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

제약 조성물은 액제, 현탁액제, 헵타플루오로알칸 에어로졸 및 건조 분말 제제의 형태로 국소적으로 (예를 들어, 폐 및(또는) 기도 또는 피부로) 투여될 수 있거나; 또는 정제, 캡슐제, 시럽제, 산제 또는 입제의 형태로 경구 투여로 또는 액제 또는 현탁액제의 형태로 비경구 투여로, 또는 피하 투여로, 또는 좌제의 형태로 직장 투여로, 또는 경피적으로 전신으로 투여될 수 있다. 바람직하게는 본 발명의 화합물은 경구로 투여된다.

본 발명은 하기 비제한적인 실시예로 설명될 것이고, 여기서 달리 언급되지 않는 한,

(i) 주어진 경우, ^{1}H NMR 데이타는 내부 표준으로서의 테트라메틸실란 (TMS)에 대해 백만 당 부 (ppm)로 주어지는, 특징적인 주요 양성자에 대한 델타 값의 형태로 나타내고;

(ii) 질량 스펙트럼 (MS)은 일반적으로 모질량을 나타내는 이온만으로 보고되고, 달리 언급되지 않는 한, 나타낸 질량 이온은 양의 질량 이온 - $(M+H)^+$ 이고;

(iii) 실시예의 표제 화합물 및 방법은 어드벤스드 케미칼 디벨롭먼트 인크(Advanced Chemical Development Inc., 캐나다 소재)로부터의 ACD/네임(name) (버전 6.0)을 이용하여 명명되었고;

(iv) 달리 언급되지 않는 한, 역상 HPLC를 시메트리(Symmetry), 노바팍(NovaPak) 또는 엑스-테라(Ex-Terra) 역상 실리카 컬럼을 이용하여 수행하였고;

(v) 용매는 $MgSO_4$ 또는 Na_2SO_4로 건조하였고;

(vi) 최종 화합물은 유리산 또는 나트륨과 같은 적합한 염으로서 제조하였고;

(vii) 하기 약어를 사용하였다.

EtOAc 에틸아세테이트

DCM 디클로로메탄

NMP N-메틸피롤리딘

DMF N,N-디메틸포름아미드

THF 테트라히드로푸란

mcpba 3-클로로퍼옥시벤조산 (알드리치(Aldrich) 최대 77%)

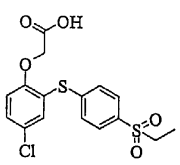
Pd(dppf)Cl_2 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 과 디클로로메탄의 착물

RT 실온

실시예

실시예 1

[4-클로로-2-[[4-(에틸술포닐)페닐]티오]페녹시]-아세트산, 나트륨 염



(i) 5-클로로-2-메톡시-벤젠티올

트리페닐포스핀 (11.4 g)을 THF (30 ml) 중 5-클로로-2-메톡시벤젠술포닐 클로라이드 (3.0 g)의 교반 용액에 나누어서 첨가하였다. 물 (4 ml)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 반응물을 물 (25 ml), 및 이어서 2 M 수산화나트륨 용액으로 희석하고, 에테르로 세척하였다. 수성층을 2 M 염산으로 산성화하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조하고, 감압하 증발시켰다. 수율 3.1 g.

MS: ESI (-ve) 173 (M-1)

(ii) 4-클로로-2-[[4-(에틸술포닐)페닐]티오]-1-메톡시-벤젠

탄산칼륨 (0.315 g)을 NMP (10 ml) 중 단계 (i)의 생성물 (0.4 g) 및 에틸-(4-브로모-페닐)-술폰 (0.285 g)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 90 ℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 물/에틸아세테이트 사이에 분배시키고, 유기물을 분리하고, 건조하고, 감압하 증발시켰다. 잔류물을 25% 에틸아세테이트/이소헥산으로 용리하면서 실리카 상의 크로마토그래피로 정제하였다. 수율 0.4 g

^{1}H NMR $CDCl_3$: δ 7.76-6.91 (7H, m); 3.81 (3H, s) ; 3.13-3.06 (2H, q) ; 1.30-1.22 (3H, t).

(iii) 4-클로로-2-[[4-(에틸술포닐)페닐]티오]-페놀

삼브롬화붕소 (DCM 중 1 M, 2.3 ml) 용액을 0 ℃에서 DCM (20 ml) 중 단계 (ii)의 생성물 (0.4 g)의 교반 용액에 서서히 첨가하였다. 0.5 시간 후, 삼브롬화붕소 용액 4 ml를 추가로 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 분쇄된 얼음으로 켄칭하고, 물과 DCM 사이에 분배시켰다. 유기물을 분리하고, 건조하고, 감압하 증발시켰다. 수율 0.3 g.

MS: ESI (-ve) 327 (M-1)

(iv) [4-클로로-2-[[4-(에틸술포닐)페닐]티오]페녹시]-아세트산, 1,1-디메틸에틸 에스테르

DMF (20 ml) 중 단계 (iii)의 생성물 (0.3 g), tert-부틸브로모아세테이트 (0.15 ml) 및 탄산칼륨 (0.13 g)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 물과 에틸아세테이트 사이에 분배시키고, 유기물을 분리하고, 건조하고, 감압하 증발시켰다. 수율 0.55 g.

MS: ESI (+ve) 460 ($M+NH_4$)

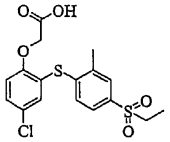
(v) [4-클로로-2-[[4-(에틸술포닐)페닐]티오]페녹시]-아세트산, 나트륨 염

트리플루오로아세트산 (10 ml)을 DCM (10 ml) 중 단계 (iv)의 생성물 (0.55 g)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 감압하 증발시키고, 잔류물을 역상 HPLC로 정제하였다. 수산화나트륨을 사용하여 나트륨 염을 제조하였다. 수율 0.21 g.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 7.74-7.71(2H,m) ;7.49-6.90 (4H, m) ; 6.90-6.88 (1H, d) ; 4.16 (2H, s) ; 3.26-3.22 (2H, q) ; 1.11-1.06 (3H, t).
MS: ESI (-ve) 385 (M-1)

실시예 2

[4-클로로-2-[[4-(에틸술포닐)-2-메틸페닐]티오]페녹시]-아세트산, 나트륨 염



(i) 1-브로모-4-(에틸티오)-2-메틸-벤젠

브롬 (2.2 ml)을 0 ℃에서 아세트산 (20 ml) 중 1-(에틸티오)-3-메틸벤젠 (6.6 g)의 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 이어서 용매를 감압하 제거하였다. 잔류물을 DCM으로 용리하면서 실리카 상의 크로마토그래피로 정제하였다. 수율 6.6 g.

MS: APCI (+ve): 247/9 (M+1)

(ii) 1-브로모-4-(에틸술포닐)-2-메틸-벤젠

3-클로로퍼옥시벤조산 (순도 70%, 11.8 g)을 DCM (60 ml) 중 단계 (i)의 생성물 (5 g)의 용액에 첨가하고, 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 DCM/메타이아황산나트륨 수용액 사이에 분배시키고, 유기물을 탄산수소나트륨 수용액, 물로 세척하고, 건조하고, 감압하 증발시켰다. 수율 5.73 g.

^{1}H NMR $CDCl_3$: δ 7.76-7.73 (2H, m) ; 7.58-7.56 (1H, m) ; 3.10 (2H, q) ; 2.49 (3H, s) ; 1.28 (3H, t)

(iii) 4-클로로-2-[[4-(에틸술포닐)-2-메틸페닐]티오]-1-메톡시-벤젠

부제 화합물을 단계 (ii)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (ii)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.25 g.

^{1}H NMR $CDCl_3$ δ 7.70-6.91(6H, m) ;3.82 (3H, s) ; 3.13-3.06 (2H, q) ; 2.48 (3H, s) ; 1.30-1.22 (3H, t).

(iv) 4-클로로-2-[[4-(에틸술포닐)-2-메틸페닐]티오]-페놀

부제 화합물을 단계 (iii)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (iii)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.3 g.

MS: ESI (-ve) 341 (M-1)

(v) [4-클로로-2-[[4-(에틸술포닐)-2-메틸페닐]티오]페녹시]아세트산, 1,1-디메틸에틸 에스테르

부제 화합물을 단계 (iv)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (iv)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.5 g.

MS: ESI (+ve) 474 ($M+NH_4$)

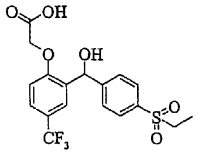
(vi) [4-클로로-2-[[4-(에틸술포닐)-2-메틸페닐]티오]페녹시]-아세트산, 나트륨 염

표제 화합물을 단계 (v)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (v)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.225 g.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 7.73-7.72(1H, d) 7.55-7.52 (1H, dd) ; 7.41-7.38 (1H, dd) ; 7.27-7.21 (2H, m) ; 6.89-6.87 (1H, d) ; 4.14 (2H, s) ; 3.27-3.22 (2H, q) ; 2.42 (3H, s) ; 1.10-1.07 (3H, t).
MS: ESI (-ve) 399 (M-1)

실시예 3

[2-[[4-(에틸술포닐)페닐](히드록시)메틸]-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산



(i) 벤질 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)페닐 에테르

벤질 브로마이드 (21.4 ml)를 DMF (200 ml) 중 2-브로모-4-트리플루오로메틸페놀 (46.4 g) 및 탄산칼륨 (39 g)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 18 시간 후, 상기 혼합물을 디에틸에테르와 물 사이에 분배시키고, 유기층을 물, 2 M 수산화나트륨 용액, 물로 세척하고, 건조하고, 용매를 감압하 증발시켰다. 수율 58.7 g.

^{1}H NMR $CDCl_3$: δ 7.83 (1H, s) ; 7.51-7.32 (6H, m) ; 6.98 (1H, d) ; 5.21 (2H, s)

(ii) [2-(벤질옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐][4-(에틸티오)페닐]메탄올

부틸 리튬 (헥산 중 1.6 M, 1.03 ml) 용액을 -78 ℃에서 디에틸에테르 (20 ml) 중 단계 (i)의 생성물 (0.5 g)의 교반 용액에 첨가하였다. 1 시간 후, 4-에틸술파닐-벤즈알데히드 (0.25 g)를 첨가하고, 1 시간 더 교반하였다. 상기 반응물을 물로 켄칭하고, 디에틸에테르로 추출하고, 유기층을 건조하고, 이어서 감압하 증발시켰다. 잔류물을 50% 디에틸에테르/이소헥산으로 용리하면서 실리카 상의 크로마토그래피로 정제하였다. 수율 0.7 g.

^{1}H NMR $CDCl_3$: δ 7.36-7.13 (12H, m) ; 6.04-6.03 (1H, d) ; 5.05 (2H, s) ; 2.96-2.89 (2H, q)
; 2.64-2.62 (1H, d) ; 1.33-1.28 (3H, t).
MS: ESI (+ve) 401 (M-OH)

(iii) [2-(벤질옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐][4-(에틸술포닐)페닐]메탄올

부제 화합물을 단계 (ii)의 생성물을 사용하여 실시예 2 단계 (ii)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.45 g.

MS: ESI (+ve) 468 ($M+NH_4$)

(iv) 2-[[4-(에틸술포닐)페닐](히드록시)메틸]-4-(트리플루오로메틸)페놀

에탄올 (20 ml) 중 단계 (iii)의 생성물 (0.225 g), 탄소 상의 10% 팔라듐 (0.05 g)의 혼합물을 45 분 동안 1 Bar에서 수소화하였다. 여과 후, 용매를 감압하 증발시켰다. 수율 0.22 g.

MS: ESI (-ve) 359 (M-H)

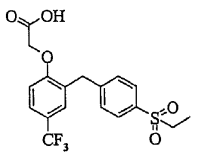
(v) [2-[[4-(에틸술포닐)페닐](히드록시)메틸]-4-(트리플루오로메틸)페녹시] 아세트산

표제 화합물을 단계 (iv)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (iv) 및 (v)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.045 g.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 7.80-7.52 (6H, m) ; 7.07-7.04 (1H, d) ; 6.12 (1H, s) ; 4.46 (2H, s) ;
3.41 (1H, bm) ; 3.27-3.20 (2H, q) ; 1.09-1.04 (3H, t).
MS: ESI (+ve) 436 ($M+NH_4$)

실시예 4

[2-[4-(에틸술포닐)벤질]-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산



(i) 2-[4-(에틸술포닐)벤질]-4-(트리플루오로메틸)페놀

에탄올 (20 ml) 중 실시예 3 단계 (iii)의 생성물 (0.225 g), 탄소 상의 10% 팔라듐 (0.05 g) 및 아세트산 (2 방울)의 혼합물을 2 시간 동안 3 Bar에서, 및 이어서 5 시간 동안 5 Bar에서 수소화하였다. 여과 후, 용매를 감압하 증발시켰다. 수율 0.16 g.

MS: ESI (-ve) 343 (M-H)

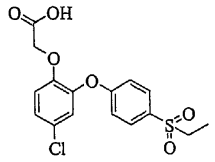
(ii) [2-[4-(에틸술포닐)벤질]-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산

표제 화합물을 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (iv) 및 (v)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.11 g.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 7.75-7.46 (6H, m) ; 6.92-6.89 (1H, d) ; 4.21 (2H, s) ; 4.10 (2H, s) ;
3.31-3.19(2H, q) ; 1.09-1.04 (3H, t).
MS: ESI (-ve) 401 (M-H)

실시예 5

[4-클로로-2-[4-(에틸술포닐)페녹시]페녹시]-아세트산, 나트륨 염



(i) (4-클로로-2-메톡시페녹시)-아세트산, 에틸 에스테르

부제 화합물을 에틸 브로모아세테이트 및 4-클로로-2-메톡시페놀을 사용하여 실시예 1 단계 (iv)의 방법으로 제조하였다. 수율 2.7 g.

^{1}H NMR $CDCl_3$: δ 6.88-6.74 (3H, m) ; 4.64 (2H, s) ; 4.29-4.21 (2H, q) ; 3.88-3.87 (3H, s) ;
1.30-1.20 (3H, t).

(ii) (4-클로로-2-히드록시페녹시)-아세트산

48% 수성 브롬화수소 (30 ml) 중 단계 (i)의 생성물 (2.7 g)의 혼합물을 2 시간 동안 환류하 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 물로 세척하고, 건조하였다. 수율 1.7 g.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 6.89-6.72 (3H, m) ; 4.66 (2H, m) ; 3.79 (1H, s).

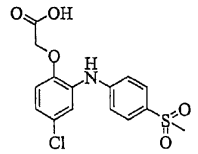
(iii) [4-클로로-2-[4-(에틸술포닐)페녹시]페녹시]-아세트산, 나트륨 염

탄산세슘 (0.2 g)을 NMP (20 ml) 중 단계 (ii)의 생성물 (0.3 g), 에틸-(4-브로모-페닐)-술폰 (0.37 g) 및 요오드화구리 (5 mol%)의 교반 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 170 ℃ (오일조 온도)에서 10 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 1 M 수산화나트륨 용액으로 켄칭하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 수성층을 염산으로 산성화하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 건조하고, 감압하 증발시켰다. 잔류물을 역상 HPLC로 정제하고, 수산화나트륨을 사용하여 나트륨 염을 형성하였다. 수율 0.068 g.

^{1}H NMR DMSO-d6 : δ 7.81-6.91(7H, m) ; 4.06 (2H, s) ; 3.26-3.21 (2H, q) ; 1.11-1.08 (3H,
t).
MS: ESI (-ve) 369 (M-H)

실시예 6

[4-클로로-2-[[4-(메틸술포닐)페닐]아미노]페녹시]-아세트산



(i) (4-클로로-2-니트로페녹시)-아세트산, 에틸 에스테르

부제 화합물을 에틸 브로모아세테이트 및 4-클로로-2-니트로페놀을 사용하여 실시예 1 단계 (iv)의 방법으로 제조하였다. 수율 1.4 g.

(ii) 6-클로로-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온

철분말 (1.4 g)을 아세트산 (30 ml) 중 단계 (i)의 생성물 (1.4 g)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 감압하 증발시켰다. 수율 0.44 g.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 8.43 (1H, m) ; 6.92-6.81 (3H, m) ; 4.61 (2H, s).

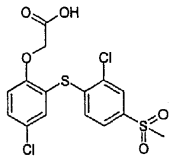
(iii) [4-클로로-2-[[4-(메틸술포닐)페닐]아미노]페녹시]-아세트산

탄산칼륨 (0.265 g)을 NMP (20 ml) 중 단계 (ii)의 생성물 (0.44 g) 및 4-플루오로페닐 메틸 술폰 (0.331 g)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 120 ℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 상기 반응물을 물로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 유기물을 건조하고, 감압하 증발시켰다. 잔류물을 역상 HPLC로 정제하였다. 수율 0.096 g.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 11.33 (1H, s) ; 7.72-7.69 (2H, d) ; 7.31-7.30 (1H, m) ; 7.20-7.00 (3H, m) ; 6.92-6.89 (1H, d) ; 4.14 (2H, s) ; 3.11 (3H, s)
MS: APCI (+ve) 356 (M+H)

실시예 7

(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)아세트산



(i) 3-클로로-4-플루오로페닐 메틸 술피드

요오도메탄 (1.15 ml)을 DMF (20 ml) 중 3-클로로-4-플루오로-벤젠티올 (3.0 g), 탄산칼륨 (2.48 g)의 교반 혼합물에 첨가하고, 밤새 두었다. 상기 반응물을 물로 희석하고, 디에틸에테르로 추출하고, 유기물을 건조하고, 감압하 증발시켰다. 수율 4.3 g.

1H NMR: $CDCl_3$: δ 7.31-7.14 (2H, m), 7.13-7.03 (1H, m), 3.23-3.21 (3H, s).

(ii) 3-클로로-4-플루오로페닐 메틸 술폰

부제 화합물을 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 2 단계 (ii)의 방법으로 제조하였다.

1H NMR: $CDCl_3$: δ 8.06-8.03 (1H, m), 7.89-7.84 (1H, m), 7.38-7.32 (1H, m), 3.08 (3H, s).

(iii) 4-클로로-2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}페놀

부제 화합물을 단계 (ii)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (i) 내지 (iii)의 방법으로 제조하였다.

MS: ESI(-ve) 347(M-1)

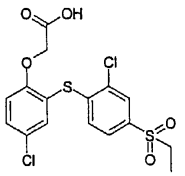
(iv) (4-클로로-2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)아세트산

표제 화합물을 단계 (iii)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (iv) 내지 (v)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.158 g.

1H NMR: DMSO-d6: δ 13.12 (1H, bs), 7.997-7.99 (1H, m), 7.69-7.58 (3H, m), 7.18-6.97 (2H, d), 4.80 (2H, s), 3.24 (3H, s).
MS: ESI(-ve) 406(M-1)

실시예 8

(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]티오}페녹시)아세트산, 나트륨 염



(i) 3-클로로-4-플루오로페닐 에틸 술폰

부제 화합물을 요오도에탄을 사용하여 실시예 7 단계 (i) 내지 (ii)의 방법으로 제조하였다.

1H NMR: $CDCl_3$: δ 8.01-7.98 (1H, d), 7.84-7.79 (1H, m), 7.37-7.31 (1H, m), 3.17-3.09 (2H, q), 1.33-1.26 (3H, t).

(ii) 4-클로로-2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]티오}페놀

부제 화합물을 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (i) 내지 (iii)의 방법으로 제조하였다.

MS: ESI(-ve) 362(M-1)

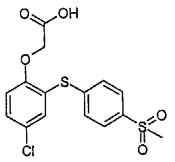
(iii) (4-클로로-2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]티오}페녹시)아세트산, 나트륨 염

표제 화합물을 단계 (ii)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (iv) 내지 (v)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.19 g.

1H NMR: DMSO-d6: δ 7.90-7.89 (1H, d), 7.61-7.58 (1H, d), 7.53-7.49 (2H, m), 7.29-7.27 (1H, d), 6.95-6.92 (1H, d), 4.17 (2H, s), 3.34-3.30 (2H, m), 1.14-1.08 (3H, m).
MS: ESI(-ve) 420(M-1)

실시예 9

(4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)아세트산



(i) 4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]티오}페놀

부제 화합물을 메틸-(4-브로모-페닐)술폰을 사용하여 실시예 1 단계 (i) 내지 (iii)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.98 g.

MS: ESI(-ve) 313(M-1)

(ii) tert-부틸 (4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)아세테이트

부제 화합물을 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (iv)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.95 g.

MS: ESI(+ve) 443(M+NH_4)

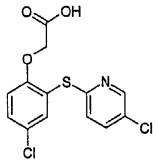
(iii) (4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)아세트산

표제 화합물을 단계 (ii)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (v)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.165 g.

1H NMR: DMSO-d6: δ 7.80-7.77 (2H, m), 7.47-7.41 (3H, m), 7..38-7.37 (1H, d), 6.93-6.91 (1H, d), 4.27 (2H, s), 3.19 (3H, s).
MS: ESI(-ve) 371(M-1)

실시예 10

{4-클로로-2-[(5-클로로피리딘-2-일)티오]페녹시}아세트산

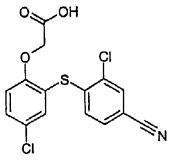


표제 화합물을 실시예 1의 일반적인 방법으로 제조하였다.

1H NMR: DMSO-d6: δ 8.46-8.45 (1H, m), 7.76-7.73 (1H, d), 7.59-7.58 (1H, d), 7.52-7.50 (1H, d), 7.10-7.04 (2H, m), 4.74 (2H, s).
MS: ESI(-ve) 329(M-1)

실시예 11

{4-클로로-2-[(2-클로로-4-시아노페닐)티오]페녹시}아세트산

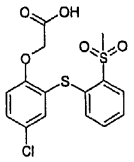


표제 화합물을 실시예 1의 일반적인 방법으로 제조하였다.

1H NMR: DMSO-d6: δ 8.07 (1H, d), 7.62-7.57 (3H, m), 7.16-7.12 (1H, m), 6.90-6.87 (1H, d), 4.75 (2H, s).
MS: ESI(-ve) 353(M-1)

실시예 12

(4-클로로-2-{[2-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)아세트산

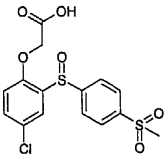


표제 화합물을 실시예 1의 일반적인 방법으로 제조하였다.

1H NMR: DMSO-d6: δ 13.05 (1H, bs), 7.94-7.92 (1H, d), 7.60-7.42 (4H, m), 7.42-7.08 (2H, m), 4.67 (2H, s), 3.44 (3H, s).
MS: ESI(-ve) 371(M-1)

실시예 13

(4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]술피닐}페녹시)아세트산, 나트륨 염



(i) tert-부틸 (4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]술피닐}페녹시)아세테이트

3-클로로퍼옥시벤조산 (순도 70%, 0.2 g)을 DCM (10 ml) 중 실시예 9 단계 (ii)의 생성물 (0.35 g)의 용액에 첨가하고, 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 DCM/메타이아황산나트륨 수용액 사이에 분배시키고, 유기물을 탄산수소나트륨 수용액, 물로 세척하고, 건조하고, 감압하 증발시켰다. 수율 0.34 g.

MS: APCI(-ve) 388(M-tert-부틸)

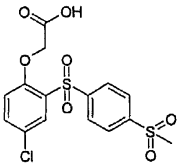
(ii) (4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]술피닐}페녹시)아세트산, 나트륨 염

표제 화합물을 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (v)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.071 g.

1H NMR: DMSO-d6: δ 8.33-8.31 (2H, d), 8.01-7.99 (2H, d), 7.56-7.55 (1H, d), 7.45-7.42 (1H, d), 6.95-6.93 (1H, d), 4.30-4.22 (2H, q), 3.24 (3H, s).
MS: APCI(+ve) 389(M+1)

실시예 14

(4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]술포닐}페녹시)아세트산



(i) tert-부틸 (4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]술포닐}페녹시)아세테이트

3-클로로퍼옥시벤조산 (순도 70%, 0.4 g)을 DCM (10 ml) 중 실시예 9 단계 (ii)의 생성물 (0.35 g)의 용액에 첨가하고, 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 DCM/메타이아황산나트륨 수용액 사이에 분배시키고, 유기물을 탄산수소나트륨 수용액, 물로 세척하고, 건조하고, 감압하 증발시켰다. 수율 0.36 g.

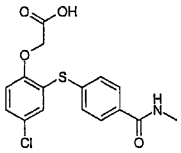
(ii) (4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]술포닐}페녹시)아세트산

표제 화합물을 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (v)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.108 g.

1H NMR: DMSO-d6: δ 8.35-8.32 (2H, d), 8.10-8.06 (2H, d), 7.96-7.95 (1H, d), 7.71-7.68 (1H, d), 7.08-7.06 (1H, d), 4.46 (2H, s), 3.27 (3H, s).
MS: ESI(-ve) 403(M-1)

실시예 15

[4-클로로-2-({4-[(메틸아미노)카르보닐]페닐}티오)페녹시]아세트산



(i) 에틸 4-[(5-클로로-2-메톡시페닐)티오]벤조에이트

DMSO (20 ml) 중 실시예 1 단계 (i)의 생성물 (0.5 g), 에틸-4-플루오로-벤조에이트 (0.32 ml), 알루미나 상의 25중량% 플루오르화칼륨 (1.25 g) 및 18-크로운-6 (8 mg)의 혼합물을 140 ℃에서 4 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각하고, 에틸아세테이트 (100 ml)로 희석하고, 여과하고, 여액을 물, 염수로 세척하고, 건조하고, 감압하 증발시켰다. 잔류물을 DCM/이소헥산 (2:1)으로 용리하면서 실리카 상의 크로마토그래피로 정제하였다. 수율 0.24 g.

MS: ESI(+ve) 323(M+1)

(ii) 4-[(5-클로로-2-메톡시페닐)티오]벤조산

메탄올 (30 ml) 및 물 (5 ml) 중 단계 (i)의 생성물 (0.24 g), 수산화리튬 (0.036 g)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이어서 2 M 염산으로 산성화하였다. 상기 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하고, 유기물을 건조하고, 감압하 증발시켰다. 수율 0.23 g.

MS: ESI(-ve) 293(M-1)

(iii) 4-[(5-클로로-2-메톡시페닐)티오]-N-메틸벤즈아미드

DMF (10 ml) 중 단계 (ii)의 생성물 (0.23 g), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (0.22 g), 1-히드록시벤조트리아졸 (0.15 g), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.3 g) 및 메틸아민 (THF 중 2 M, 0.78 ml)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하고, 유기물을 건조하고, 감압하 증발시켰다. 수율 0.24 g.

MS: ESI(+ve) 308(M+1)

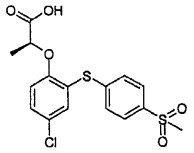
(iv) [4-클로로-2-({4-[(메틸아미노)카르보닐]페닐}티오)페녹시]아세트산

표제 화합물을 단계 (iii)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (iii) 내지 (v)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.119 g.

1H NMR: DMSO-d6: δ 13.12 (1H, bs), 8.47-8.46 (1H, m), 7.82-7.80 (2H, m), 7.40-7.34 (3H, m), 7.04-7.01 (2H, m), 4.78 (2H, s), 2.66 (3H, s).
MS: ESI(-ve) 350(M-1)

실시예 16

(2S)-2-(4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)프로판산



(i) tert-부틸 (2S)-2-(4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)프로파노에이트

디이소프로필 아조디카르복실레이트 (0.19 ml)를 THF (10 ml) 중 실시예 9 단계 (i)의 생성물 (0.3 g), 트리페닐포스핀 (0.25 g), R-tert-부틸 락테이트 (0.14 g)의 교반 용액에 첨가하였다. 2 시간 후, 용매를 감압하 증발시키고, 잔류물을 디에틸에테르/이소헥산 (2:1)으로 용리하면서 실리카 상의 크로마토그래피로 정제하였다. 수율 0.6 g.

MS: ESI(+ve) 460(M+NH4)

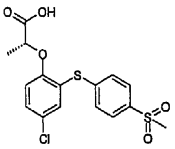
(ii) (2S)-2-(4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)프로판산

표제 화합물을 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (v)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.15 g.

1H NMR: DMSO-d6: δ 7.82-7.80 (2H, m), 7.46-7.39 (4H, m), 6.95-6.93 (1H, d), 4.66-4.64 (1H, m), 3.18 (3H, s), 1.25-1.23 (3H, d).
MS: ESI(-ve) 385 (M-1)

실시예 17

(2R)-2-(4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)프로판산



(i) 메틸 (2R)-2-(4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)프로파노에이트

부제 화합물을 S-메틸 락테이트를 사용하여 실시예 16 단계 (i)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.35 g.

MS: ESI(+ve) 418 (M+NH4)

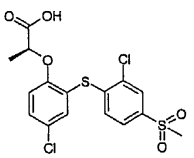
(ii) (2R)-2-(4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)프로판산

표제 화합물을 단계 (i)의 생성물의 사용하여 실시예 15 단계 (ii)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.13 g.

1H NMR: DMSO-d6: δ 7.82-7.79 (2H, m), 7.47-7.40 (4H, m), 6.96-6.94 (1H, d), 4.70-4.67 (1H, q), 3.18 (3H, s), 1.26-1.12 (3H, d).
MS: ESI(-ve) 385 (M-1)

실시예 18

(2S)-2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)프로판산, 나트륨 염

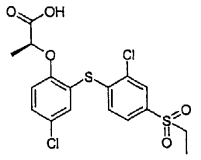


표제 화합물을 실시예 7 단계 (iii)의 생성물을 사용하여 실시예 16의 방법으로 제조하였다. 수율 0.2 g.

1H NMR: DMSO-d6: δ 7.96-7.95 (1H, m), 7.67-7.63 (1H, m), 7.49-7.45 (2H, m), 7.35-7.32 (1H, m), 6.93-6.90 (1H, d), 4.27-4.20(1H, q), 3.23 (3H, s), 1.17-1.06 (3H, d).
MS: ESI(-ve) 419/421 (M-1)

실시예 19

(2S)-2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]티오}페녹시)프로판산, 나트륨 염

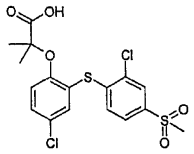


표제 화합물을 실시예 8 단계 (ii)의 생성물을 사용하여 실시예 16의 방법으로 제조하였다. 수율 0.54 g.

1H NMR: DMSO-d6: δ 7.90-7.89 (1H, m), 7.62-7.47 (3H, m), 7.30-7.28 (1H, d), 6.95-6.92 (1H, d), 4.35-4.32 (1H, q), 3.39-3.29 (2H, q), 1.13-1.05 (6H, d+t).
MS: ESI(-ve) 433 (M-1)

실시예 20

2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)-2-메틸프로판산

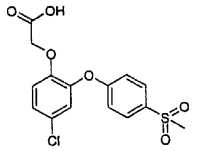


표제 화합물을 실시예 7 단계 (iii)의 생성물 및 tert-부틸-2-브로모이소부티레이트를 사용하여 실시예 1 단계 (iv)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.028 g.

1H NMR: DMSO-d6: δ 8.02-8.01 (1H, m), 7.73-7.69 (1H, m), 7.56-7.50 (2H, m), 7.12-6.95 (2H, d), 3.25 (3H, s), 1.33 (6H, s).
MS: ESI(-ve) 433/435 (M-1)

실시예 21

{4-클로로-2-[4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}아세트산, 나트륨 염

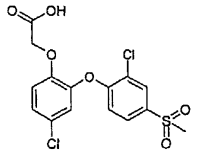


NMP (20 ml) 중 실시예 5 단계 (ii)의 생성물 (0.3 g), 메틸-(4-플루오로-페닐)술폰 (0.226 g) 및 탄산칼륨 (0.18 g)의 혼합물을 160 ℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 에틸아세테이트/2 M 염산 사이에 분배시키고, 유기물을 분리하고, 건조하고, 감압하 증발시켰다. 잔류물을 역상 HPLC로 정제하고, 수산화나트륨으로부터 나트륨 염을 형성하였다. 수율 0.103 g.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 7.85-7.80 (1H, d), 7.25-7.14 (5H, d), 6.95-6.91 (1H, d), 4.10 (2H, s), 3.17(3H, s).
MS: ESI(-ve) 355(M-1)

실시예 22

{4-클로로-2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}아세트산, 나트륨 염

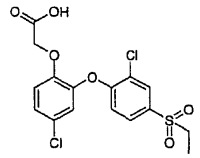


표제 화합물을 실시예 5 단계 (ii) 및 실시예 7 단계 (ii)의 생성물을 사용하여 실시예 21의 방법으로 제조하였다. 수율 0.132 g.

1H NMR: DMSO-d6: δ 8.05-8.04 (1H, m), 7.73-7.71 (1H, m), 7.28-7.25 (2H, m), 7.18-7.16 (1H, m), 6.96-6.94 (1H, m), 4.11 (2H, s), 3.24(3H, s).
MS: ESI(-ve) 389(M-1)

실시예 23

{4-클로로-2-[2-클로로-4-(에틸술포닐)페녹시]페녹시}아세트산

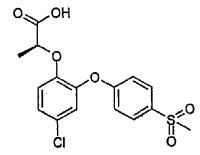


표제 화합물을 실시예 5 단계 (ii) 및 실시예 8 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 21의 방법으로 제조하였다. 수율 0.296 g.

1H NMR: DMSO-d6: δ 8.00-7.99 (1H, d), 7.72-7.68 (1H, m), 7.34-7.32 (2H, m), 7.07-7.04 (2H, d), 4.41(2H, s), 3.39-3.29 (2H, q), 1.15-1.07 (3H, t).
MS: ESI(-ve) 403/405 (M-1)

실시예 24

(2S)-2-{4-클로로-2-[4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}프로판산, 나트륨 염



(i) 4-클로로-1-메톡시-2-[4-(메틸술포닐)페녹시]벤젠

부제 화합물을 5-클로로-2-메톡시-페놀을 사용하여 실시예 1 단계 (ii)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.35 g.

1H NMR: $CDCl_3$: δ 7.88-7.85 (2H, d), 7.27-6.95 (5H, m), 3.78 (3H, s), 3.06-3.05 (3H, s).

(ii) 4-클로로-2-[4-(메틸술포닐)페녹시]페놀

부제 화합물을 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (iii)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.17 g.

MS: APCI(-ve) 297(M-1)

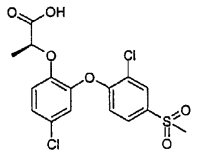
(iii) (2S)-2-{4-클로로-2-[4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}프로판산, 나트륨 염

표제 화합물을 단계 (ii)의 생성물을 사용하여 실시예 16의 방법으로 제조하였다. 수율 0.063 g.

1H NMR: DMSO-d6: δ 7.85-7.80 (2H, m), 7.22-7.16 (4H, m), 6.93-6.90(1H, d), 4.19-4.12 (1H, q), 3.14 (3H, s), 1.11-1.06 (3H, d).
MS: ESI(-ve) 369(M-1)

실시예 25

(2S)-2-{4-클로로-2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}프로판산



(i) 3-클로로-4-(5-클로로-2-메톡시페녹시)페닐 메틸 술폰

부제 화합물을 실시예 7 단계 (ii)의 생성물 및 5-클로로-2-메톡시 페놀을 사용하여 실시예 1 단계 (ii)의 방법으로 제조하였다. 수율 4.0 g.

MS: ESI(+ve) 363($M+NH_4$)

(ii) 4-클로로-2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]페놀

부제 화합물을 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (iii)의 방법으로 제조하였다. 수율 3.0 g.

MS: ESI(-ve) 331(M-1)

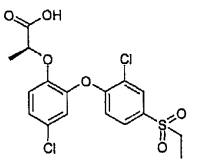
(iii) (2S)-2-{4-클로로-2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}프로판산

표제 화합물을 단계 (ii)의 생성물을 사용하여 실시예 16의 방법으로 제조하였다. 수율 0.206 g.

1H NMR: DMSO-d6: δ 8.09-8.08 (1H, m), 7.78-7.75 (1H, m), 7.39-7.32 (2H, m), 7.09-7.07 (1H, d), 7.00-6.98 (1H, d), 4.87-4.80 (1H, q), 3.24 (3H, s), 1.25-1.15 (3H, d).
MS: ESI(-ve) 403/405 (M-1)

실시예 26

(2S)-2-{4-클로로-2-[2-클로로-4-(에틸술포닐)페녹시]페녹시}프로판산



(i) 4-클로로-2-[2-클로로-4-(에틸술포닐)페녹시]-1-메톡시벤젠

부제 화합물을 실시예 8 단계 (i)의 생성물 및 5-클로로-2-메톡시 페놀을 사용하여 실시예 1 단계 (ii)의 방법으로 제조하였다. 수율 3.30 g.

MS: ESI(+ve) 378($M+NH_4$)

(ii) 4-클로로-2-[2-클로로-4-(에틸술포닐)페녹시]페놀

부제 화합물을 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (iii)의 방법으로 제조하였다. 수율 3.10 g.

MS: ESI(-ve) 345(M-1)

(iii) 메틸 (2S)-2-{4-클로로-2-[2-클로로-4-(에틸술포닐)페녹시]페녹시}프로파노에이트

부제 화합물을 단계 (ii)의 생성물 및 R-메틸 락테이트를 사용하여 실시예 16 단계 (i)의 방법으로 제조하였다. 수율 2.30 g.

MS: ESI(+ve) 435($M+NH_4$)

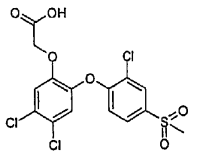
(iv) (2S)-2-{4-클로로-2-[2-클로로-4-(에틸술포닐)페녹시]페녹시}프로판산

물 (10 ml) 및 THF (10 ml) 중 단계 (iii)의 생성물 (2.3 g) 및 수산화리튬 (0.303 g)의 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 희석하고, 디에틸에테르로 추출하고, 이어서 수성층을 2 M 염산으로 산성화하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 상기 에틸 아세테이트 층을 건조하고, 감압하 증발시키고, 잔류물을 RPHPLC로 정제하였다.

1H NMR: DMSO-d6: δ 7.99-7.67 (2H, m), 7.33-6.95 (4H, m), 4.36-4.34 (1H, q), 3.35-3.29 (2H, q), 1.25-1.15 (6H, m).
MS: ESI (-ve) 417/419 (M-1)

실시예 27

{4,5-디클로로-2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}아세트산

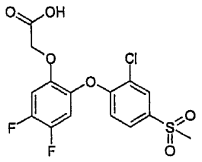


DMF (10 ml) 중 수소화나트륨 (오일 중 60 중량% 분산액, 0.223 g) 및 4,5-디클로로카테콜 (1 g)의 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. tert-부틸-브로모아세테이트 (0.9 ml)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 이어서 탄산칼륨 (0.77 g) 및 실시예 7 단계 (ii)의 생성물 (0.7 g)을 첨가하고, 혼합물을 90 ℃에서 14 시간 동안 가열하였다. 상기 생성물을 2 M 수산화나트륨 용액 및 디에틸에테르 사이에 분배시키고, 수성층을 2 M 염산으로 산성화하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 상기 에틸아세테이트 층을 건조하고, 감압하 증발시키고, 잔류물을 RPHPLC로 정제하였다. 수율 0.349 g.

1H NMR: DMSO-d6: δ 8.06-7.71 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.27-7.13 (2H, m), 4.32.(2H, s), 3.24 (3H, s).
MS: ESI(-ve) 423/425 (M-1)

실시예 28

{2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]-4,5-디플루오로페녹시}아세트산



(i) 4,5-디플루오로-2-메톡시페놀

나트륨 티오메톡시드 (0.4 g)를 실온에서 DMF (10 ml) 중 1,2-디플루오로-4,5-디메톡시벤젠 (1.0 g) 용액에 첨가하고, 이어서 100 ℃에서 4 시간 동안 가열하였다. 나트륨 티오메톡시드 0.8 g을 더 첨가하고, 혼합물을 2 시간 더 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각하고, 에틸아세테이트/2 M 염산 사이에 분배시키고, 유기물을 건조하고, 감압하 증발시켰다. 수율 1.05 g.

(ii) tert-부틸 (4,5-디플루오로-2-메톡시페녹시)아세테이트

부제 화합물을 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (iv)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.75 g.

1H NMR: $CDCl_3$: δ 6.76-6.70 (2H, m), 4.51 (2H, s), 3.84 (3H, s), 1.48 (9H, s).

(iii) (4,5-디플루오로-2-히드록시페녹시)아세트산

DMF (20 ml) 중 단계 (ii)의 생성물 (0.75 g) 및 염화리튬 (0.345 g)의 혼합물을 150 ℃에서 6 시간 동안 가열하고, 냉각하고, 에틸아세테이트/2 M 염산 사이에 분배시켰다. 유기물을 건조하고, 감압하 증발시켰다. 수율 0.7 g.

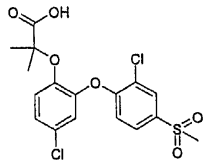
(iv) {2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]-4,5-디플루오로페녹시}아세트산

DMF (10 ml) 중 수소화나트륨 (오일 중 60 중량% 분산액, 0.275 g) 및 단계 (iii)의 생성물 (0.7 g)의 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 실시예 7 단계 (ii)의 생성물 (0.715 g)을 첨가하고, 혼합물을 85 ℃에서 15 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 2 M 수산화나트륨 용액 및 디에틸에테르 사이에 분배시키고, 수성층을 2 M 염산으로 산성화하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 상기 에틸아세테이트 층을 건조하고, 감압하 증발시키고, 잔류물을 RPHPLC로 정제하였다. 수율 0.076 g.

1H NMR: DMSO-d6: δ 8.07 (1H, s), 7.76-7.73 (1H, m), 7.59-7.54 (1H, m), 7.43-7.38 (1H, m), 6.98-6.96 (1H, m), 4.69(2H, s), 3.24 (3H, s).
MS: ESI(-ve) 391 (M-1)

실시예 29

2-{4-클로로-2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}-2-메틸프로판산



(i) 2-(벤질옥시)-4-클로로페놀

술푸릴 클로라이드 (0.965 ml)를 0 ℃에서 건조 톨루엔 (20 ml) 중 2-(벤질옥시)페놀 (2.0 g)의 교반 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하고, 이어서 0 ℃로 냉각하고, 빙수로 켄칭한 후, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기물을 건조하고, 감암하 증발시키고, 잔류물을 DCM/이소헥산 (1:1)으로 용리하면서 실리카 상의 크로마토그래피로 정제하였다. 수율 1.5 g.

MS: ESI(-ve) 233 (M-1)

(ii) 2-[2-(벤질옥시)-4-클로로페녹시]-2-메틸프로판산

분말화된 수산화나트륨 (0.253 g)을 0 ℃에서 아세톤 (40 ml) 중 단계 (i)의 생성물 (1.5 g) 및 1,1,1-트리클로로-2-메틸프로판올 (3.0 g)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 상기 혼합물을 0 ℃로 냉각하고, 수산화나트륨의 추가 부분 (0.253 g)을 첨가하였다. 3 회 반복한 후, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이어서 2 M 염산으로 켄칭하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기물을 건조하고, 감압하 증발시키고, 잔류물을 디에틸에테르:이소헥산 (1:1)으로 용리하면서 실리카 상의 크로마토그래피로 정제하였다. 수율 1.4 g.

(iii) 2-(4-클로로-2-히드록시페녹시)-2-메틸프로판산

에틸아세테이트 (30 ml) 중 단계 (ii)의 생성물 (1.4 g) 및 10% Pd/C (0.14 g)의 혼합물을 3 시간 동안 2Bar에서 수소화하고, 이어서 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 감압하 증발시켰다. 수율 0.6 g.

MS: ESI(-ve) 229 (M-1)

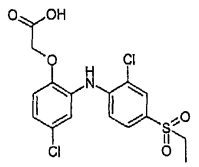
(iv) 2-{4-클로로-2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}-2-메틸프로판산

표제 화합물을 단계 (iii)의 생성물을 사용하여 실시예 28 단계 (iv)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.039 g.

1H NMR: DMSO-d6: δ 8.08-8.07 (1H, s), 7.78-7.75 (1H, m), 7.39-7.39 (1H, m), 7.28-7.25(1H, m), 7.06-6.98 (2H, m), 3.24 (3H, s), 1.22 (6H, s).
MS: ESI(-ve) 417 (M-1)

실시예 30

(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}페녹시)아세트산

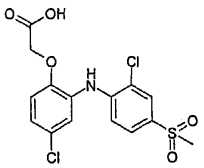


DMF 중 실시예 8 단계 (i)의 생성물 (0.21 g), 6-클로로-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온 (0.15 g) 및 탄산칼륨 (0.23 g)의 혼합물을 120 ℃의 마이크로웨이브 (CEM, 50W)에서 5 분 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 추가의 5 분 동안 140 ℃에서 가열하고, 냉각하고, 에틸아세테이트/2 M 염산 사이에 분배시켰다. 유기물을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조하고, 감압하 증발시켰다. 잔류물을 RPHPLC로 정제하였다. 수율 0.08 g.

1H NMR: DMSO-d6: δ 8.82 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.57 (1H, d), 7.33(1H, s), 7.17 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.07 (1H, d), 4.51 (2H, s), 3.24 (2H, q), 1.10 (3H, t)
MS: APCI(-ve) 402 (M-1)

실시예 31

(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}페녹시)아세트산

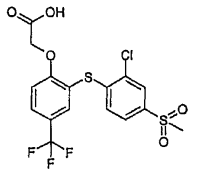


표제 화합물을 실시예 7 단계 (ii)의 생성물을 사용하여 실시예 30의 방법으로 제조하였다. 수율 1.54 g.

1H NMR: DMSO-d6: δ 13.14 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.61 (1H, d), 7.35(1H, s),
7.22 (1H, d), 7.09 (1H, d), 6.99 (1H, d), 4.77 (2H, s), 3.18 (3H, s)
MS: APCI(+ve) 391(M+1)

실시예 32

[2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산



(i) 2-(벤질옥시)-5-(트리플루오로메틸)벤젠티올

부틸리튬 (헥산 중 1.6 M, 18.5 ml) 용액을 -78 ℃에서 건조 디에틸에테르 (40 ml) 중 2-(벤질옥시)-5-트리플루오로메틸 티오페놀 (7.0 g)의 교반 용액에 적가하였다. 40 분 후, 황 원소 (0.68 g)를 첨가하고, 혼합물을 -78 ℃에서 1 시간 동안 교반하고, 2 M NaOH 용액으로 켄칭하고, 디에틸에테르로 추출하였다. 수성층을 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 상기 에틸 아세테이트층을 건조하고, 감압하 증발시켰다. 잔류물을 디에틸에테르:이소헥산 1:6으로 용리하면서 실리카 상의 크로마토그래피로 정제하였다. 수율 4.40 g.

MS: ESI(-ve) 283 (M-1)

(ii) 4-{[2-(벤질옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐]티오}-3-클로로페닐 메틸 술폰

부제 화합물을 단계 (i)의 생성물 및 실시예 7 단계 (ii)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (ii)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.43 g.

1H NMR: $CDCl_3$: δ 7.89-6.81(11H, m), 5.13(2H, s), 3.00 (3H, s).

(iii) 2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}-4-(트리플루오로메틸)페놀

부제 화합물을 단계 (ii)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (iii)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.22 g.

MS: ESI(-ve) 381/383 (M-1)

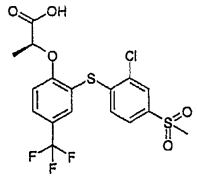
(iv) [2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산

표제 화합물을 단계 (iii)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (iv) 내지 (v)의 방법을 사용하여 제조하였다. 수율 0.054 g.

1H NMR: DMSO-d6: δ 7.998-7.99 (1H, s), 7.90-7.88 (2H, m), 7.67-7.65 (1H, d), 7.28-
7.26 (1H, d), 7.03-7.01(1H, d), 4.77 (2H, s), 3.23(3H, s).
MS: ESI(-ve) 438 (M-1)

실시예 33

(2S)-2-[2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로판산, 나트륨 염

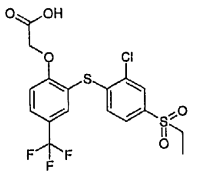


표제 화합물을 실시예 32 단계 (iii)의 생성물을 사용하여 실시예 16의 방법으로 제조하였다.

1H NMR: DMSO-d6: δ 7.97 (1H, s), 7.82-7.80 (2H, m), 7.66-7.65 (1H, m), 7.31-7.28 (1H, d), 7.10-7.07 (1H, d), 4.54-4.49 (1H, q), 2.99 (3H, s), 1.20-1.18 (3H, d).
MS: ESI(-ve) 453 (M-1)

실시예 34

[2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]티오}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산, 나트륨 염

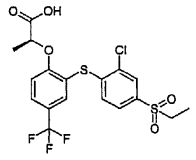


표제 화합물을 실시예 8 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 32의 방법으로 제조하였다.

1H NMR: DMSO-d6: δ 7.90-7.81 (3H, m), 7.59-7.56 (1H, d), 7.30-7.27 (1H, d), 7.10-7.08 (1H, d), 4.27 (2H, s), 3.39-3.29 (2H, q), 1.10-1.07 (3H, t).
MS: ESI(-ve) 453 (M-1)

실시예 35

(2S)-2-[2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]티오}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로판산, 나트륨 염

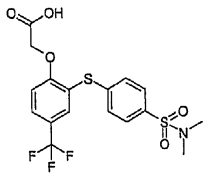


표제 화합물을 실시예 16 및 실시예 32의 방법으로 제조하였다.

1H NMR: DMSO-d6: δ 7.90-7.78 (3H, m), 7.60-7.57 (1H, m), 7.37-7.35 (1H, d), 7.06-7.04 (1H, d), 4.37-4.35 (1H, q), 3.34-3.29 (2H, q), 1.14-1.05 (6H, d+t).
MS: ESI(-ve) 467 (M-1)

실시예 36

[2-({4-[(디메틸아미노)술포닐]페닐}티오)-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산, 나트륨 염



(i) 4-플루오로-N,N-디메틸벤젠술폰아미드

디메틸아민 히드로클로라이드 (1.27 g)를 디클로로메탄 (30 ml) 중 4-플루오로-벤젠술포닐 클로라이드 (3.0 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (5.37 ml)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 건조하고, 감압하 증발시켰다. 수율 3.0 g.

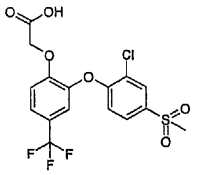
(ii) [2-({4-[(디메틸아미노)술포닐]페닐}티오)-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산, 나트륨 염

표제 화합물을 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 32의 방법으로 제조하였다.

1H NMR: DMSO-d6: δ 7.73-7.71 (1H, m), 7.62-7.60 (3H, m), 7.51-7.49 (2H, d), 7.04-7.02 (1H, d), 4.25 (2H, s), 2.58 (6H, s).
MS: ESI(-ve) 434 (M-1)

실시예 37

[2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산



(i) 벤질 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐 에테르

건조 DMF (20 ml) 중 5-(트리플루오로메틸)-2-플루오로페놀 (2.0 g), 벤질 브로마이드 (1.45 ml) 및 탄산칼륨 (1.65 g)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 켄칭하고, 고체를 여과하고, 건조하였다. 수율 2.20 g.

1H NMR: $CDCl_3$: δ 7.47-7.14 (8H, m), 5.16 (2H, s).

(ii) 2-(벤질옥시)-1-메톡시-4-(트리플루오로메틸)벤젠

메탄올 (25 중량%, 20 ml) 중 나트륨 메톡시드 및 단계 (i)의 생성물 (1.20 g)의 용액을 100 ℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 물 (100 ml)로 켄칭하고, 고체를 여과하고, 건조하였다. 수율 1.28 g.

1H NMR: $CDCl_3$: δ 7.46-6.91 (8H, m), 5.15 (2H, s), 3.19 (3H, s).

(iii) 2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페놀

부제 화합물을 단계 (ii)의 생성물을 사용하여 실시예 29 단계 (iii)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.70 g.

MS: ESI(-ve) 191 (M-1)

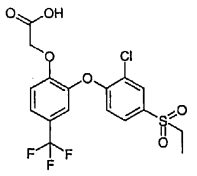
(iv) [2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산

표제 화합물을 단계 (iii)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (ii) 내지 (v)의 방법으로 제조하였다.

1H NMR: DMSO-d6: δ 8.08 (1H, m), 7.77-7.65 (3H, m), 7.33-7.30 (1H, d), 6.95-6.92 (1H, d), 4.79 (2H, s), 3.25 (3H, s).
MS: ESI(-ve) 423 (M-1)

실시예 38

[2-[2-클로로-4-(에틸술포닐)페녹시]-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산

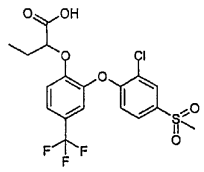


표제 화합물을 실시예 8 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 37의 방법으로 제조하였다.

1H NMR: DMSO-d6: δ 7.99 (1H, s), 7.68-7.54 (3H, m), 7.20-7.18 (1H, d), 7.11-7.09 (1H, d), 4.20 (2H, s), 3.35-3.30 (2H, q), 1.12-1.08 (3H, t).
MS: ESI(-ve) 437 (M-1)

실시예 39

2-[2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]-4-(트리플루오로메틸)페녹시]부탄산, 나트륨 염

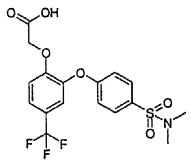


표제 화합물을 에틸-2-부티레이트를 사용하여 실시예 37의 방법으로 제조하였다.

1H NMR: DMSO-d6: δ 8.05-8.04 (1H, s), 7.71-7.68 (1H, m), 7.57-7.56 (2H, m), 7.17-7.15 (1H, d), 7.05-7.03 (1H, d), 4.14-4.11 (1H, t), 3.20 (3H, s), 1.59-1.52 (2H, m), 0.52-0.49 (3H, t).
MS: ESI(-ve) 451 (M-1)

실시예 40

[2-{4-[(디메틸아미노)술포닐]페녹시}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산, 나트륨 염



(i) 4-[2-히드록시-5-(트리플루오로메틸)페녹시]-N,N-디메틸벤젠술폰아미드

부제 화합물을 실시예 37 단계 (iii) 및 실시예 36 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (ii) 내지 (iii)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.95 g.

MS: ESI (-ve) 360 (M-1).

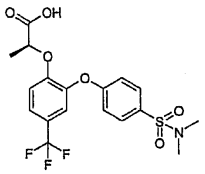
(ii) [2-{4-[(디메틸아미노)술포닐]페녹시}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산, 나트륨 염

표제 화합물을 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (iv) 내지 (v)의 방법으로 제조하였다.

1H NMR: DMSO-d6: δ 7.68-7.66 (2H, m), 7.56-7.54 (1H, d), 7.50-7.49 (1H, m), 7.20-7.07 (3H, m), 4.21 (2H, s), 2.58 (6H, s).
MS: ESI(-ve) 418 (M-1)

실시예 41

(2S)-2-[2-{4-[(디메틸아미노)술포닐]페녹시}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로판산, 나트륨 염

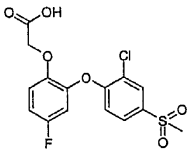


표제 화합물을 실시예 40 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 16의 방법으로 제조하였다.

1H NMR: DMSO-d6: δ 7.68-7.64 (2H, m), 7.55-7.51 (2H, m), 7.22-7.20 (2H, m), 7.07-7.05 (1H, d), 4.35-4.30 (1H, m), 2.57 (6H, s), 1.12-1.09 (3H, d).
MS: ESI(-ve) 432 (M-1)

실시예 42

{2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]-4-플루오로페녹시}아세트산



(i) tert-부틸 (4-플루오로-2-메톡시페녹시)아세테이트

부제 화합물을 4-플루오로-2-메톡시페놀을 사용하여 실시예 1 단계 (iv)의 방법으로 제조하였다. 수율 1.0 g.

MS: ESI(-ve) 201 (M-t-부틸)

(ii) (4-플루오로-2-히드록시페녹시)아세트산

부제 화합물을 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 28 단계 (iii)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.72 g.

MS: ESI(-ve) 185 (M-1)

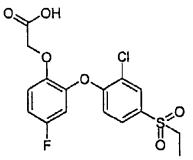
(iii) {2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]-4-플루오로페녹시}아세트산

표제 화합물을 단계 (ii)의 생성물 및 실시예 7 단계 (ii)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (ii)의 방법으로 제조하였다.

1H NMR: DMSO-d6: δ 8.08 (1H, s), 7.78-7.75 (1H, d), 7.25-7.22 (1H, m), 7.16-7.15 (2H, m), 6.96-6.93 (1H, d), 4.69 (2H, s), 3.24 (3H, s).
MS: ESI(-ve) 373 (M-1)

실시예 43

{2-[2-클로로-4-(에틸술포닐)페녹시]-4-플루오로페녹시}아세트산

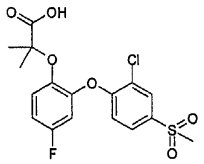


표제 화합물을 실시예 8 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 42의 방법으로 제조하였다.

1H NMR: DMSO-d6: δ 8.00-7.99 (1H, m), 7.72-7.69 (1H, d), 7.21-7.02 (4H, m), 4.43 (2H, s), 3.40-3.30 (2H, q), 1.12-1.07 (3H, t).
MS: ESI(-ve) 387 (M-1)

실시예 44

2-{2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]-4-플루오로페녹시}-2-메틸프로판산



(i) tert-부틸 2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-2-메틸프로파노에이트

탄산칼륨 (0.97 g)을 아세토니트릴 (20 ml) 중 2-메톡시-4-플루오로페놀 (1.0 g) 및 tert-부틸-2-브로모이소부티레이트 (1.31 ml)의 용액에 첨가하고, 환류하 26 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기물을 건조하고, 감압하 증발시켰다. 잔류물을 이소헥산:디에틸에테르 3:1을 사용하여 용리하면서 실리카 상의 크로마토그래피로 정제하였다. 수율 0.83 g.

1H NMR: $CDCl_3$: δ 6.94-6.89 (1H, m), 6.64-6.59 (1H, m), 6.55-6.49 (1H, m), 3.79 (3H, s), 1.52-1.41 (15H, 2 x s).

(ii) 2-(4-플루오로-2-히드록시페녹시)-2-메틸프로판산

부제 화합물을 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 28 단계 (iii)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.7 g.

MS: ESI(-ve) 213 (M-1)

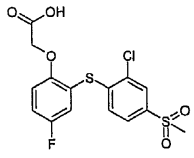
(iii) 2-{2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]-4-플루오로페녹시}-2-메틸프로판산

표제 화합물을 단계 (ii)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (ii)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.065 g.

1H NMR: DMSO-d6: δ 8.08-8.07 (1H, s), 7.79-7.75 (1H, d), 7.27-7.23 (1H, m), 7.12-7.09 (2H, m), 6.97-6.95 (1H, d), 3.24 (3H, s), 1.23 (6H, s).
MS: ESI(-ve) 401 (M-1)

실시예 45

(2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}-4-플루오로페녹시)아세트산



(i) 5-플루오로-2-메톡시벤젠술포닐 클로라이드

4-플루오로아니솔 (10.0 g)을 0 ℃에서 클로로술폰산 (45.81 g)에 조심스럽게 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 이어서 빙수 (500 ml)로 켄칭하고, 고체를 여과하고, 건조하였다. 수율 16.50 g.

1H NMR: $CDCl_3$: δ 7.72-7.68 (1H, m), 7.44-7.38 (1H, m) 7.12-7.08 (1H, m), 4.05 (3H, s).

(ii) 5-플루오로-2-메톡시벤젠티올

부제 화합물을 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (i)의 방법으로 제조하였다. 수율 1.7 g.

MS: ESI (-ve) 157 (M-1)

(iii) 3-클로로-4-[(5-플루오로-2-메톡시페닐)티오]페닐 메틸 술폰

부제 화합물을 단계 (ii)의 생성물 및 실시예 7 단계 (ii)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (ii)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.8 g.

1H NMR: $CDCl_3$: δ 7.91-7.90 (1H, s), 7.59-7.56 (1H, d) 7.26-7.17 (2H, m), 7.00-6.96 (1H, m), 6.82-6.79 (1H, d), 3.80 (3H, s), 3.03 (3H, s).

(iv) 2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}-4-플루오로페놀

부제 화합물을 단계 (iii)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (iii)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.6 g.

MS: ESI (-ve) 331 (M-1)

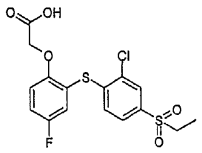
(v) (2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}-4-플루오로페녹시)아세트산

수소화나트륨 (오일 중 60% 분산액, 0.024 g)을 건조 DMF (10 ml) 중 단계 (iv)의 생성물 (0.20 g)에 첨가하고, 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 메틸-브로모아세테이트 (0.060 ml)를 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 디에틸에테르로 추출하였다. 유기물을 건조하고, 감압하 증발시켜 오일을 수득하였다. 상기 오일을 THF (20 ml) 및 물 (10 ml)에 용해하고, 이어서 수산화나트륨 (0.037 g)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 2 M HCl로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기물을 건조하고, 감압하 증발시켰다. 잔류물을 역상 HPLC로 정제하였다. 수율 0.045 g.

1H NMR: DMSO-d6: δ 8.00-7.99 (1H, s), 7.70-7.66 (1H, d), 7.45-7.37 (2H, m), 7.18-7.14 (1H, m), 7.02-6.99 (1H, m), 4.77(2H, s), 3.24 (3H, s).
MS: ESI(-ve) 389 (M-1)

실시예 46

(2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]티오}-4-플루오로페녹시)아세트산

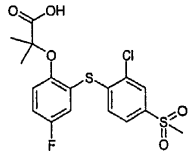


표제 화합물을 실시예 8 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 45의 방법으로 제조하였다. 수율 0.029 g.

1H NMR: DMSO-d6: δ 7.92 (1H, s), 7.64-7.61 (1H, d), 7.44-7.34 (2H, m), 7.10-7.06 (2H, m), 4.55(2H, s), 3.41-3.28 (2H, q), 1.11-1.06 (3H, t).
MS: ESI(-ve) 403 (M-1)

실시예 47

2-(2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}-4-플루오로페녹시)-2-메틸프로판산

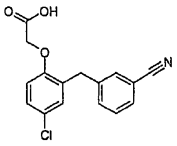


표제 화합물을 실시예 45 단계 (iv)의 생성물을 사용하여 실시예 29 단계 (ii)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.05 g.

1H NMR: DMSO-d6: δ 7.98-7.97 (1H, s), 7.70-7.67 (1H, d), 7.32-7.20 (2H, m), 7.07-7.02 (2H, m), 3.24 (3H, s), 1.21 (6H, s).
MS: ESI(-ve) 417 (M-1)

실시예 48

[4-클로로-2-(3-시아노벤질)페녹시]아세트산



(i) 3-[2-(벤질옥시)-5-클로로벤질]벤조니트릴

에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (30 ml) 중 2-벤질옥시-5-클로로페닐보론산 (2.1 g), 3-시아노벤질 브로마이드 (1.57 g), 탄산나트륨 (1.7 g) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (0.46 g)의 혼합물을 80 ℃에서 5 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각하고, 물/디에틸에테르 사이에 분배시키고, 유기물을 분리하고, 건조하고, 감압하 증발시켰다. 잔류물을 5% 에틸아세테이트/이소헥산으로 용리하면서 실리카 상의 크로마토그래피로 정제하였다. 수율 0.53 g.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 7.68-7.24 (11H, m) ; 7.08 (1H, d) ; 5.10 (2H, s) ; 3.97 (2H, s)

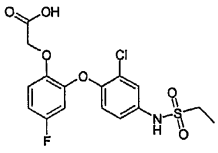
(ii) [4-클로로-2-(3-시아노벤질)페녹시]아세트산

표제 화합물을 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (iii) 내지 (v)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.175 g.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 7.81 (1H, s) ; 7.68-7.63 (2H, m) ; 7.47 (1H, t) ; 7.34 (1H, d) ; 7.24 (1H, dd) ; 6.93 (1H, d) ; 4.74 (2H, s) ; 3.99 (2H, s)
MS: APCI(-ve) 300/302 (M-1)

실시예 49

(2-{2-클로로-4-[(에틸술포닐)아미노]페녹시}-4-플루오로페녹시)아세트산



(i) 2-클로로-1-(5-플루오로-2-메톡시페녹시)-4-니트로벤젠

수소화나트륨 (오일 중 60% 분산액, 0.281 g)을 DMF (20 ml) 중 5-플루오로-2-메톡시페놀 (1.0 g)의 용액에 첨가하고, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 2-클로로-1-플루오로-4-니트로벤젠 (1.23 g)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고, 이어서 물로 희석하고, 디에틸에테르로 추출하였다. 유기물을 건조하고, 감압하 증발시켰다. 수율 1.95 g.

MS: ESI(-ve) 296 (M-1)

(ii) 3-클로로-4-(5-플루오로-2-메톡시페녹시)아닐린

철 분말 (2.0 g)을 아세트산 (40 ml) 중 단계 (i)의 생성물 (1.95 g)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 감압하 증발시켰다. 잔류물을 탄산수소나트륨 수용액 및 에틸아세테이트 사이에 분배시키고, 유기물을 건조하고, 감압하 증발시켰다.

MS: ESI (+ve) 268 (M+1)

(iii) 2-(4-아미노-2-클로로페녹시)-4-플루오로페놀

부제 화합물을 단계 (ii)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (iii)의 방법으로 제조하였디. 수율 0.75 g.

MS: ESI (-ve) 252 (M-1)

(iv) tert-부틸 [2-(4-아미노-2-클로로페녹시)-4-플루오로페녹시]아세테이트

부제 화합물을 단계 (iii)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (iv)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.38 g.

^{1}H NMR $CDCl_3$: δ 6.96-6.33 (6H, m) ; 4.62 (2H, s) ; 3.68 (2H, s) ; 1.47 (9H, s)

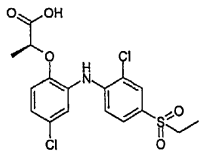
(v) (2-{2-클로로-4-[(에틸술포닐)아미노]페녹시}-4-플루오로페녹시)아세트산

에탄 술포닐 클로라이드 (0.05 ml)를 피리딘 (10 ml) 중 단계 (iv)의 생성물 (0.19 g)의 용액에 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하 증발시키고, 잔류물을 DCM (10 ml) 및 트리플루오로아세트산 (10 ml)에 용해하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 RPHPLC로 정제하였다. 수율 0.062 g.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 7.36-6.74 (6H, m) ; 4.59 (2H, s) ; 3.16-3.08 (2H, q) ; 1.22-1.18 (3H, t)
MS: ESI (-ve) 402 (M-1)

실시예 50

(2S)-2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}페녹시)프로판산



(i) 4-클로로-2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}페놀

부제 화합물을 실시예 8 단계 (i)의 생성물 (1.0 g) 및 5-클로로-2-벤족사졸론 (0.85 g)을 사용하여 실시예 1 단계 (ii)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.55 g.

MS: ESI (-ve) 345 (M-1)

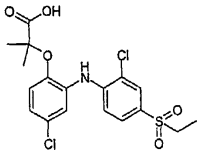
(ii) (2S)-2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}페녹시)프로판산

표제 화합물을 단계 (i)의 생성물 (0.24 g)을 사용하여 실시예 16의 방법으로 제조하였다. 수율 0.04 g.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 8.84 (1H, bs) ; 7.80 (1H, s) ; 7.58 (1H, s) ; 7.34 (1H, s) ; 7.17-7.06 (3H, m) ; 4.60 (1H, q) ; 3.24 (2H, q) ; 1.36 (3H, d) ; 1.09 (3H, t)
MS: ESI (-ve) 416 (M-1)

실시예 51

2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}페녹시)-2-메틸프로판산

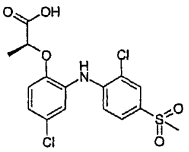


표제 화합물을 실시예 50 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 29 단계 (ii)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.16 g.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 8.15 (1H, bs) ; 7.83 (1H, s) ; 7.60 (1H, d) ; 7.36 (1H, s) ; 7.13 (1H, d) ; 7.01-6.94 (2H, m) ; 3.27 (2H, q) ; 1.38 (6H, s) ; 1.08 (3H, t)
MS: ESI (-ve) 430 (M-1)

실시예 52

(2S)-2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}페녹시)프로판산

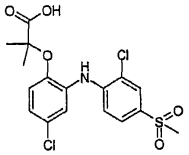


표제 화합물을 실시예 7 단계 (ii)의 생성물을 사용하여 실시예 50의 방법으로 제조하였다. 수율 0.075 g.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 7.94 (1H, s) ; 7.88 (1H, s) ; 7.64 (1H, d) ; 7.37-7.32 (1H, m) ; 7.20-7.06 (3H, m) ; 4.89 (1H, q) ; 3.18 (3H, s) ; 1.38 (3H, d)
MS: ESI (-ve) 402 (M-1)

실시예 53

2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}페녹시)-2-메틸프로판산

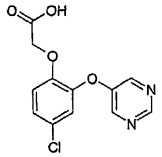


표제 화합물을 실시예 50 단계 (i) 및 실시예 29 단계 (ii)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.05 g.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 7.86 (1H, s) ; 7.64 (1H, d) ; 7.28-7.22 (1H, m) ; 7.10-7.06 (2H, m) ; 7.02 (1H, d) ; 3.17 (3H, s) ; 1.39 (6H, s)
MS: ESI (-ve) 416 (M-1)

실시예 54

[4-클로로-2-(피리미딘-5-일옥시)페녹시]아세트산

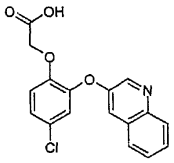


NMP (2 ml) 중 실시예 5 단계 (ii)의 생성물 (0.2 g), 5-브로모피리미딘 (0.308 g), 테트라메틸헵탄-3,5-디온 (0.046 g), 탄산세슘 (0.65 g) 및 염화제일구리 (0.045 g)의 혼합물을 30 ℃에서 밤새, 및 이어서 150 ℃에서 가열하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 디에틸에테르로 세척하고, 2 M 염산을 사용하여 pH 4로 산성화하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 상기 에틸아세테이트층을 물로 세척하고, 건조하고, 감압하 증발시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트/아세트산으로 용리하면서 실리카 상의 크로마토그래피로 정제하였다. 수율 0.007 g.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 8.92 (1H, s) ; 8.52 (2H, s) ; 7.42 (1H, s) ; 7.33 (1H, dd) ; 7.13 (1H, d) ; 4.74 (2H, s)
MS: ESI (-ve) 279 (M-1)

실시예 55

[4-클로로-2-(퀴놀린-3-일옥시)페녹시]아세트산

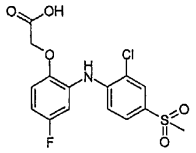


표제 화합물을 실시예 54의 방법으로 제조하였다. 수율 0.035 g.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 8.00 (1H, d) ; 7.84 (1H, d) ; 7.67-7.63 (2H, m) ; 7.54 (1H, t) ; 7.38 (1H, d) ; 7.32 (1H, dd) ; 7.17 (1H, d) ; 4.74 (2H, s)
MS: ESI (-ve) 328 (M-1)

실시예 56

(2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}-4-플루오로페녹시)아세트산



(i) 2-클로로-N-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-4-(메틸술포닐)아닐린

디옥산 (60 ml) 중 2-브로모-4-플루오로아니솔 (6.0 g), 2-클로로-4-메틸술포닐아닐린 (9.0 g), 탄산세슘 (14.7 g), 팔라듐 아세테이트 (0.33 g) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리-i-프로필-1,1'-비페닐 (0.54 g)의 혼합물을 100 ℃에서 20 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각하고, 에틸아세테이트/물 사이에 분배시켰다. 유기물을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조하고, 감압하 증발시켰다. 잔류물을 25% 에틸아세테이트/이소헥산으로 용리하면서 실리카 상의 크로마토그래피로 정제하였다. 수율 3.2 g.

MS: ESI (+ve) 330 (M+1)

(ii) 2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}-4-플루오로페놀

부제 화합물을 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (iii)의 방법으로 제조하였다. 수율 2.2 g.

MS: ESI (+ve) 316 (M+1)

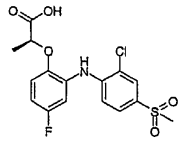
(iii) (2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}-4-플루오로페녹시)아세트산

나트륨 tert-부톡시드 (0.073 g)를 THF (10 ml) 중 단계 (ii)의 생성물 (0.2 g)의 용액에 첨가하고, 실온에서 5 분 동안 교반하였다. 에틸 브로모아세테이트 (0.078 ml)를 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반한 후, 2 M 수산화나트륨 용액 (2 ml)을 첨가하였다. 3 시간 후, 2 M 염산을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 염수로 세척하고, 건조하고, 감압하 증발시켰다. 잔류물을 RPHPLC로 정제하였다. 수율 0.11 g.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 13.14 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.18 (s, 3H)
MS: ESI (-ve) 372 (M-1)

실시예 57

(2S)-2-(2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}-4-플루오로페녹시)프로판산

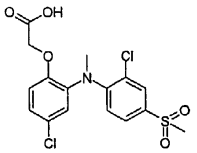


디이소프로필 아조디카르복실레이트 (0.14 ml)를 THF (10 ml) 중 실시예 56 단계 (ii)의 생성물 (0.2 g), 트리페닐포스핀 (0.18 g), R-메틸 락테이트 (0.1 g) 의 교반 용액에 첨가하였다. 20 시간 후, 1 M 수산화나트륨 수용액 (2 ml)을 첨가하고, 4 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물 (30 ml)로 희석하고, 이어서 에틸 아세테이트/2 M 염산 사이에 분배시켰다. 유기물을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조하고, 감압하 증발시켰다. 잔류물을 RPHPLC로 정제하였다. 수율 0.094 g.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 13.23 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.86 (q, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)
MS: ESI (-ve) 386 (M-1)

실시예 58

{4-클로로-2-[[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐](메틸)아미노]페녹시}아세트산

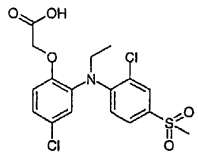


수소화나트륨 (오일 중 60% 분산액, 0.11 g)을 DMF (5 ml) 중 실시예 31의 생성물 (0.5 g)의 용액에 첨가하고, 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 요오드화메틸 (1 ml)을 첨가하고, 5 시간 동안 교반한 후, 메탄올 (1 ml) 및 이어서 1 M 수산화나트륨 용액 (3 ml)을 첨가하였다. 추가의 20 시간 동안 교반한 후, 생성물을 2 M 염산으로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 염수로 세척하고, 건조하고, 감압하 증발시켰다. 잔류물을 RPHPLC로 정제하였다. 수율 0.21 g.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 13.01 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.23 (s, 3H)
MS: ESI (-ve) 402 (M-1)

실시예 59

{4-클로로-2-[[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐](에틸)아미노]페녹시}아세트산

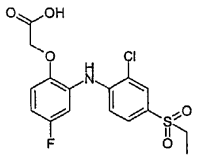


표제 화합물을 요오도에탄을 사용하여 실시예 58의 방법으로 제조하였다. 수율 0.017 g.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 7.79 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.80 (q, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.13 (t, 3H)
MS: ESI (-ve) 416 (M-1)

실시예 60

(2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}-4-플루오로페녹시)아세트산



(i) 5-플루오로-1,3-벤족사졸-2(3H)-온

DCM (100 ml) 및 아세토니트릴 (30 ml) 중 2-아미노-4-플루오로페놀 (4.0 g), 카르보닐디이미다졸 (1.7 g)의 용액을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하 제거하고, 잔류물을 30% 에틸아세테이트/이소헥산으로 용리하면서 실리카 상의 크로마토그래피로 정제하였다. 수율 4.0 g.

MS: ESI (+ve) 154 (M+1)

(ii) 2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}-4-플루오로페놀

NMP (20 ml) 중 단계 (i)의 생성물 (1.38 g), 실시예 8 단계 (i)의 생성물 (2.0 g) 및 탄산칼륨 (3.7 g)의 혼합물을 CEM 마이크로웨이브 (100 ℃/50 와트)에서 15 분 동안 가열하였다. 메탄올 (30 ml) 및 이어서 1 M 수산화나트륨 용액을 첨가하고, 반응물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 2 M 염산으로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기물을 물, 염수로 세척하고, 건조하고, 감압하 증발시켰다. 잔류물을 25% 에틸아세테이트/이소헥산으로 용리하면서 실리카 상의 크로마토그래피로 정제하였다. 수율 2.0 g.

MS: ESI (+ve) 330 (M+1)

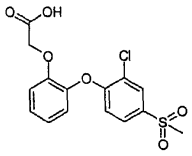
(iii) (2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}-4-플루오로페녹시)아세트산

표제 화합물을 단계 (ii)의 생성물을 사용하여 실시예 56 단계 (iii)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.35 g.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 13.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.99 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.25 (q, 2H), 1.10 (t, 3H)
MS: ESI (-ve) 386 (M-1)

실시예 61

{2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}아세트산



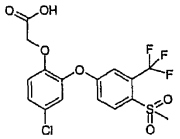
수소화나트륨 (오일 중의 68% 분산액, 0.24 g)을 DMF (20 ml) 중 (2-히드록시페녹시)아세트산 (0.5 g)의 용액에 첨가하고, 40 ℃에서 30 분 동안 교반하였다. 실시예 7 단계 (ii)의 생성물 (0.62 g)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 75 ℃에서 30 시

간 동안 가열하였다. 2 M 수산화나트륨 용액을 첨가하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 수성층을 2 M 염산으로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 건조하고, 감압하 증발시키고, 잔류물을 RPHPLC로 정제하였다. 수율 0.21 g.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 8.05-6.93 (7H, m) ; 4.47 (2H, s) ; 3.23 (3H, s)
MS: APCI (-ve) 355 (M-1)

실시예 62

{4-클로로-2-[4-(메틸술포닐)-3-(트리플루오로메틸)페녹시]페녹시}아세트산



(i) 4-브로모-2-(트리플루오로메틸)페닐 메틸 술피드

DMF (4 ml) 중 나트륨 티오메톡시드 (0.317 g) 및 5-브로모-2-플루오로벤조트리플루오라이드 (1.0 g)의 혼합물을 50 ℃에서 1 시간 동안 가열하고, 이어서 물에 붓고, 이소헥산으로 추출하였다. 유기물을 염수로 세척하고, 건조하고, 감압하 증발시켰다. 수율 0.762 g.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 7.74 (1H, d) ; 7.59 (1H, dd) ; 7.22 (1H, d) ; 2.51 (3H, s)

(ii) 4-브로모-2-(트리플루오로메틸)페닐 메틸 술폰

부제 화합물을 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 2 단계 (ii)의 방법으로 제조하였다. 수율 0.8 g.

(iii) 메틸 {4-클로로-2-[4-(메틸술포닐)-3-(트리플루오로메틸)페녹시]페녹시}아세테이트

DMSO (10 ml) 중 나트륨 tert-부톡시드 (0.96 g), 실시예 5 단계 (ii)의 생성물 (0.4 g)의 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 단계 (ii)의 생성물 (0.66 g)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 120 ℃에서 6 시간 동안 가열하고, 냉각하고, 에틸 아세테이트/2 M 염산 사이에 분배시켰다. 유기물을 분리하고, 물로 세척하고, 건조하고, 감압하 증발시켰다. 잔류물을 DCM/메탄올 중 트리메틸디아조메탄을 사용하여 에스테르화하였다. 수율 0.205 g.

^{1}H NMR $CDCl_3$: δ 8.22 (1H, d) ; 7.47 (1H, d) ; 7.27-7.13 (3H, m) ; 6.86 (1H, d) ; 4.61 (2H, s) ; 3.74 (3H, s) ; 3.17 (3H, s) ;

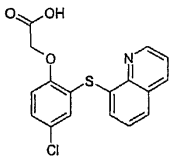
(iv) {4-클로로-2-[4-(메틸술포닐)-3-(트리플루오로메틸)페녹시]페녹시}아세트산

1 M 수산화나트륨 용액 (0.5 ml)을 메탄올 (1 ml) 및 테트라히드로푸란 (3 ml) 중 단계 (iii)의 생성물 (0.197 g)의 용액에 첨가하고, 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하 증발시키고, 잔류물을 DCM/2 M 염산 사이에 분배시켰다. 유기물을 건조하고, 감압하 증발시키고, 잔류물을 DCM-이소헥산으로부터 재결정화하였다. 수율 0.108 g.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 13.10 (1H, s) ; 8.16 (1H, d) ; 7.51 (1H, d) ; 7.46 (1H, d) ; 7.38 (1H, dd) ; 7.33 (1H, dd) ; 7.18 (1H, d) ; 4.75 (2H, s) ; 3.24 (3H, s)
MS: APCI (-ve) 423 (M-1)

실시예 63

[4-클로로-2-(퀴놀린-8-일티오)페녹시]아세트산



(i) tert-부틸 (4-클로로-2-요오도페녹시)아세테이트

부제 화합물을 4-클로로-2-요오도-페놀 (4.75 g)을 사용하여 실시예 1 단계 (iv)의 방법으로 제조하였다. 수율 6.88 g.

^{1}H NMR $CDCl_3$: δ 7.77 (1H, d) ; 7.24 (1H, dd) ; 6.61 (1H, d) ; 4.55 (2H, s) ; 1.48 (9H, s)

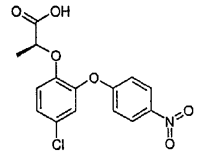
(ii) [4-클로로-2-(퀴놀린-8-일티오)페녹시]아세트산

이소-프로판올 (3 ml) 중 단계 (i)의 생성물 (0.262 g), 8-퀴놀린티올 히드로클로라이드 (0.141 g), 요오드화구리(I) (7 mg), 탄산칼륨 (0.295 g) 및 에틸렌 글리콜 (0.08 ml)의 혼합물을 80 ℃에서 48 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 DCM/2 M 염산 사이에 분배시키고, 유기물을 건조하고, 감압하 증발시키고, 잔류물을 DCM:메탄올:아세트산 (90:9:1)으로 용리하면서 실리카 상의 크로마토그래피로 정제하였다. 잔류물을 디에틸에테르/메탄올로 처리하고, 여과하고 건조하였다. 수율 0.101 g.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 13.00 (1H, bs) ; 8.95 (1H, d) ; 8.42 (1H, d) ; 7.81 (1H, d) ; 7.63 (1H, dd) ; 7.57-7.37 (3H, m) ; 7.08 (2H, d) ; 4.79 (2H, s)
MS: APCI (-ve) 344/6 (M-1)

실시예 64

(2S)-2-[4-클로로-2-(4-니트로페녹시)페녹시]-프로판산



(i) 메틸 (2S)-2-(4-클로로-2-포르밀페녹시)프로파노에이트

부제 화합물을 5-클로로-2-히드록시벤즈알데히드 및 메틸 (2R)-2-(4-톨루엔술포닐)락테이트를 사용하여 실시예 1 단계 (ii)의 방법으로 제조하였다.

^{1}H NMR $CDCl_3$: δ 10.50 (1H, s) ; 7.81 (1H, d) ; 7.44 (1H, dd) ; 6.79 (1H, d) ; 4.87 (1H, q) ; 3.77 (3H, s) ; 1.70 (3H, d)

(ii) (2S)-2-(4-클로로-2-히드록시페녹시)프로판산

부제 화합물을 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 1 단계 (ii) 및 실시예 26 단계 (iv)의 방법으로 제조하였다.

MS: APCI (-ve) 215/7 (M-1)

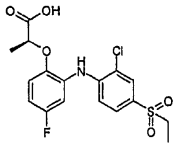
(iii) (2S)-2-[4-클로로-2-(4-니트로페녹시)페녹시]-프로판산

NMP (3 ml) 중 (2S)-2-(4-클로로-2-히드록시페녹시)-프로판산 (0.216 g) 및 1-플루오로-4-니트로-벤젠 (0.127 g)의 용액에 탄산칼륨 (0.276 g)을 첨가하고, 상기 반응물을 90 ℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 물 및 디에틸에테르를 첨가하였다. 수성층을 분리하고, 디에틸에테르로 재추출하였다. 수성층을 단리하고, pH 2로 산성화하고, 디에틸에테르로 추출하였다. 제2 추출물을 건조하고, 감압하 증발시켰다. 잔류물을 30 내지 50% 에틸아세테이트/이소헥산 + 1% AcOH로 용리하면서 실리카 상의 크로마토그래피로 정제하였다. 수율 0.2 g.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 8.22 (2H, d), 7.40 (1H, d), 7.34 (1H, dd), 7.09 (3H, m), 4.85 (1H, q), 1.26 (3H, d).
MS: APCI (-ve) 336

실시예 65

(2S)-2-(2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}-4-플루오로페녹시)프로판산

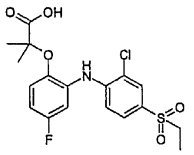


표제 화합물을 실시예 60 단계 (ii)의 생성물을 사용하여 실시예 57의 방법으로 제조하였다.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 13.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 4.85 (q, 1H), 3.26 (q, 2H), 1.42 (d, 3H), 1.10 (t, 3H)
MS: APCI (-ve) 400

실시예 66

2-(2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}-4-플루오로페녹시)-2-메틸프로판산, 나트륨 염

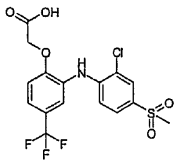


표제 화합물을 실시예 60 단계 (ii)의 생성물을 사용하여 실시예 29 단계 (ii)의 방법으로 제조하였다.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 10.67 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 3.24 (q, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.10 (t, 3H)
MS: APCI (-ve) 414

실시예 67

[2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산



(i) 2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}-4-(트리플루오로메틸)페놀

부제 화합물을 5-(트리플루오로메틸)-1,3-벤족사졸-2(3H)-온 및 실시예 7 단계 (ii)의 생성물을 사용하여 실시예 60 단계 (ii)의 방법으로 제조하였다.

MS: ESI (+ve) 366 (M+1)

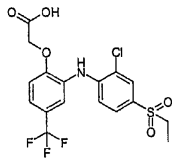
(ii) [2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산

표제 화합물을 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 56 단계 (iii)의 방법으로 제조하였다.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 8.50 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.19 (d, 1H),
7.02 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.17 (s, 3H)
MS: APCI (-ve) 422 (M-1)

실시예 68

[2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산



(i) 2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}-4-(트리플루오로메틸)페놀

부제 화합물을 5-(트리플루오로메틸)-1,3-벤족사졸-2(3H)-온 및 실시예 8 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 60 단계 (ii)의 방법으로 제조하였다.

MS: ESI (+ve) 380 (M+1)

(ii) [2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산

표제 화합물을 단계 (i)의 생성물을 사용하여 실시예 56 단계 (iii)의 방법으로 제조하였다.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 13.18 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (m, 2H),
7.23 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.24 (q, 2H), 1.10 (t, 3H)
MS: APCI (-ve) 436 (M-1)

약리 데이타

리간드 결합 분석

특이 활성이 100 내지 210 Ci/mmol인 [^{3}H]PGD_2를 퍼킨 엘머 라이프 사이언스(Perkin Elmer Life Sciences)에서 구입하였다. 모든 다른 화학물질은 분석용 등급이었다.

rhCRTh2/Gα16을 발현하는 HEK 세포를 10% 우 태아 혈청 (하이클론(Hyclone), 1 mg/ml 게네티신, 2 mM L-글루타민 및 1% 불필수 아미노산을 함유하는 DMEM 중에 통상적으로 유지하였다. 막 제조를 위해, 트랜스펙션된 부착성 HEK 세포를 2 층의 조직 배양기 (피셔(Fisher), 카달로그 번호 TKT-170-070E) 내에서 전면 생장시켰다. 마지막 18 시간의 배양 동안 500 mM 나트륨 부티레이트를 첨가하여 수용체 발현을 최대로 유도하였다. 부착성 세포를 포스페이트 완충 염수 (PBS, 세포 배양기 당 50 ml)로 1회 세척하고, 세포 배양기 당 50 ml의 빙냉의 막 균질화 완충액 [20 mM HEPES (pH 7.4), 0.1 mM 디티오트레이톨, 1 mM EDTA, 0.1 mM 페닐 메틸 술포닐 플루오라이드 및 100 ㎍/ml 바시트라신]을 첨가하여 탈착시켰다. 세포를 4 ℃에서 10 분 동안 220 x g에서 원심분리하여 펠렛화하고, 신선한 막 균질화 완충액의 원 부피의 절반으로 재현탁시키고, 튜브를 얼음 내에 계속 유지하면서 폴리트론 균질화기를 사용하여 20 초 동안 2 회 붕괴시켰다. 파괴되지 않은 세포는 4 ℃에서 10 분 동안 220 x g에서 원심분리하여 제거하고, 막 분획은 4 ℃에서 30 분 동안 90000 x g에서 원심분리하여 펠렛화하였다. 최종 펠렛을 사용된 세포 배양기 당 막 균질화 완충액 4 ml 중에 재현탁하고, 단백질 함량을 측정하였다. 막을 적당하게 분취하여 -80 ℃에 저장하였다.

모든 분석은 코닝(Corning) 투명 바닥의 백색 96-웰 NBS 플레이트 (피셔)에서 수행하였다. 분석에 앞서, CRTh2를 함유한 HEK 세포막을 SPA PVT WGA 비즈 (아머샴(Amersham)) 상에 코팅하였다. 코팅을 위해 막을 전형적으로 비즈 1 mg 당 25 ㎍의 막 단백질에서 비즈와 함께 4 ℃에서 밤새 일정하게 교반하면서 인큐베이션하였다 (최적의 코팅 농도는 막의

각 배치에 대해 결정됨). 상기 비즈를 원심분리 (4 ℃에서 7 분 동안 800 x g)로 펠렛화하고, 분석 완충액 (5 mM 염화마그네슘을 함유한 50 mM HEPES, pH 7.4)으로 세척하고, 마지막으로 10 mg/ml의 비즈 농도로 분석 완충액에 재현탁시켰다.

각각의 분석물은 분석 완충액 및 화합물 용액 10 ㎕ 또는 13,14-디히드로-15-케토 프로스타글란딘 D_2 (DK-PGD_2, 비-특이적 결합 측정용, 케이만 케미칼 컴퍼니(Cayman chemical company)) 중에 6.25 nM [^{3}H]PGD_2 20 ㎕, 막 포화 SPA 비즈 20 ㎕를 함유하였다. 화합물 및 DK-PGD_2를 DMSO에 용해시키고, 동일한 용매에 필요한 최종 농도의 100 배로 희석시켰다. 분석 완충액을 첨가하여 10% DMSO의 최종 농도를 얻고 (여기서, 화합물은 필요한 최종 농도의 10 배임), 이 용액을 분석 플레이트에 첨가하였다. 상기 분석 플레이트를 실온에서 2 시간 동안 인큐베이션하고, 왈락 마이크로베타 (Wallac Microbeta) 액체 섬광 계수기 (웰 당 1 분) 상에서 계수하였다.

화학식 I의 화합물은 10 μM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다.

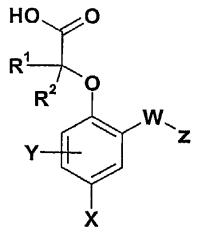
특히, 실시예 4는 pIC_{50} = 8.0, 실시예 5는 pIC_{50} = 8.0 및 실시예 43은 pIC_{50} = 9.0을 갖는다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I 의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, CRTh2 수용체 활성의 조절이 이로운 질환 또는 상태의 치료 방법.

<화학식 I>



식 중,

W는 O, $S(O)_n$ (여기서, n은 0, 1 또는 2임), NR^{15}, CR^1OR^2 또는 CR^1R^2이고;

X는 수소, 할로겐, 시아노, 니트로, $S(O)_nR^6$, OR^{12}, 또는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬이고;

Y는 수소, 할로겐, CN, 니트로, SO_2R^3, OR^4, SR^4, SOR^3, $SO_2NR^4R^5$, $CONR^4R^5$, NR^4R^5, $NR^6SO_2R^3$, $NR^6CO_2R^6$, NR^6COR^3, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_7 시클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이고, 상기 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_7 시클로알킬 및 C_{1-6} 알킬기는 할로겐, OR^6 및 NR^6R^7, $S(O)_nR^6$ (여기서, n은 0, 1 또는 2임)으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

Z는 수소, 할로겐, CN, OH, SH, 니트로, CO_2R^6, SO_2R^9, OR^9, SR^9, SOR^9, $SO_2NR^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$, $NHSO_2R^9$, $NR^9SO_2R^9$, $NR^6CO_2R^6$, $NHCOR^9$, NR^9COR^9, 아릴, 헤테로아릴, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_7 시클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고, 상기

C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_7 시클로알킬 및 C_{1-6} 알킬기는 할로겐, C_3-C_7 시클로알킬, OR^6, NR^6R^7, $S(O)_nR^6$ (여기서, n은 0, 1 또는 2임), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7, $SO_2NR^6R^7$ 및 $NR^6SO_2R^7$로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R^1 및 R^2는 독립적으로 수소 원자, 할로겐, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_7 시클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬기를 나타내고, 상기 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_7 시클로알킬 및 C_{1-6} 알킬기는 할로겐, C_3-C_7 시클로알킬, NR^6R^7, OR^6, $S(O)_nR^6$ (여기서, n은 0, 1 또는 2임)으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는

R^1 및 R^2는 함께, O, S, NR^6으로부터 선택되는 하나 이상의 원자를 임의로 함유하며, 그 자체는 하나 이상의 C_1-C_3 알킬 또는 할로겐으로 임의로 치환되는 3 내지 8원의 고리를 형성할 수 있고;

R^3은 할로겐, C_3-C_7 시클로알킬, OR^6 및 NR^6R^7, $S(O)_nR^6$ (여기서, n은 0, 1 또는 2임), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7, $SO_2NR^6R^7$ 및 $NR^6SO_2R^7$로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있는 C_3-C_7 시클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

R^4 및 R^5는 독립적으로 수소, C_3-C_7 시클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내고, 상기 C_3-C_7 시클로알킬 및 C_{1-6} 알킬기는 할로겐, C_3-C_7 시클로알킬, OR^6 및 NR^6R^7, $S(O)_nR^6$ (여기서, n은 0, 1 또는 2임), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7, $SO_2NR^6R^7$ 및 $NR^6SO_2R^7$로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는

R^4 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, O, $S(O)_n$ (여기서, n은 0, 1 또는 2임), NR^8로부터 선택되는 하나 이상의 원자를 임의로 함유하며, 그 자체는 할로겐 또는 C_{1-3} 알킬로 임의로 치환되는 3 내지 8원의 포화 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

R^6 및 R^7은 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

R^8은 수소, C_1-C_4 알킬, $-COC_1$-C_4 알킬, CO_2C_1-C_4 알킬, SO_2R^6 또는 $CONR^6C_1$-C_4 알킬이고;

R^9는 아릴, 헤테로아릴, C_3-C_7 시클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내고, 상기 C_3-C_7 시클로알킬 및 C_{1-6} 알킬기는 할로겐, C_3-C_7 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, OR^6 및 NR^6R^7, $S(O)_nR^6$ (여기서, n은 0, 1 또는 2임), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7, $SO_2NR^6R^7$ 및 $NR^6SO_2R^7$로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

R^{10} 및 R^{11}은 독립적으로 아릴 또는 헤테로아릴, 수소, C_3-C_7 시클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내고, 상기 C_3-C_7 시클로알킬 및 C_{1-6} 알킬기는 할로겐, C_3-C_7 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, OR^6 및 NR^6R^7, $S(O)_nR^6$ (여기서, n은 0, 1 또는 2임), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7, $SO_2NR^6R^7$ 및 $NR^6SO_2R^7$로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는

R^{10} 및 R^{11}은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, O, $S(O)_n$ (여기서, n은 0, 1 또는 2임), NR^8로부터 선택되는 하나 이상의 원자를 임의로 함유하며, 그 자체는 할로겐 또는 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환되는 3 내지 8원의 포화 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

R^{12}는 수소 원자, 또는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

R^{15}는 수소 원자, C_{1-6} 알킬, SO_2R^6 또는 COR^6을 나타낸다.

청구항 2.

제1항에 있어서, W가 O, $S(O)_n$ (여기서, n은 0, 1 또는 2임), CR^1R^2 또는 NR^{15} (여기서, R^{15}는 수소 또는 메틸임)인 것인 방법.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1 및 R^2가 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬인 것인 방법.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X가 할로겐, 시아노, 또는 하나 이상의 할로겐 원자로 임의로 치환된 C_{1-2} 알킬인 것인 방법.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 수소, 할로겐 또는 C_{1-6} 알킬인 것인 방법.

청구항 6.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 할로겐, CN, SO_2R^9, OR^9, SR^9, SOR^9, $SO_2NR^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NHSO_2R^9$, $NR^9SO_2R^9$, $NHCOR^9$, NR^9COR^9로 각각 임의로 치환된 페닐, 피리딜 또는 피리미딜인 것인 방법.

청구항 7.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 할로겐, CN, SO_2R^9, OR^9, SR^9, SOR^9, $SO_2NR^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NHSO_2R^9$, $NR^9SO_2R^9$, $NHCOR^9$, NR^9COR^9로 임의로 치환된 페닐인 것인 방법.

청구항 8.

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물이

[4-클로로-2-[[4-(에틸술포닐)페닐]티오]페녹시]-아세트산,

[4-클로로-2-[[4-(에틸술포닐)-2-메틸페닐]티오]페녹시]-아세트산,

[2-[[4-(에틸술포닐)페닐](히드록시)메틸]-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산

[2-[4-(에틸술포닐)벤질]-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산,

[4-클로로-2-[4-(에틸술포닐)페녹시]페녹시]-아세트산,

[4-클로로-2-[[4-(메틸술포닐)페닐]아미노]페녹시]-아세트산,

(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)아세트산,

(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]티오}페녹시)아세트산,

(4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)아세트산,

{4-클로로-2-[(5-클로로피리딘-2-일)티오]페녹시}아세트산,

{4-클로로-2-[(2-클로로-4-시아노페닐)티오]페녹시}아세트산,

(4-클로로-2-{[2-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)아세트산,

(4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]술피닐}페녹시)아세트산,

(4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]술포닐}페녹시)아세트산,

[4-클로로-2-({4-[(메틸아미노)카르보닐]페닐}티오)페녹시]아세트산,

(2S)-2-(4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)프로판산,

(2R)-2-(4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)프로판산,

(2S)-2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)프로판산,

(2S)-2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]티오}페녹시)프로판산,

2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)-2-메틸프로판산,

{4-클로로-2-[4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}아세트산,

{4-클로로-2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}아세트산,

{4-클로로-2-[2-클로로-4-(에틸술포닐)페녹시]페녹시}아세트산,

(2S)-2-{4-클로로-2-[4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}프로판산,

(2S)-2-{4-클로로-2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}프로판산,

(2S)-2-{4-클로로-2-[2-클로로-4-(에틸술포닐)페녹시]페녹시}프로판산,

{4,5-디클로로-2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}아세트산,

{2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]-4,5-디플루오로페녹시}아세트산,

2-{4-클로로-2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}-2-메틸프로판산,

(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}페녹시)아세트산,

(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}페녹시)아세트산,

[2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산,

(2S)-2-[2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로판산,

[2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]티오}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산,

(2S)-2-[2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]티오}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로판산,

[2-({4-[(디메틸아미노)술포닐]페닐}티오)-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산,

[2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산,

[2-[2-클로로-4-(에틸술포닐)페녹시]-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산,

2-[2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]-4-(트리플루오로메틸)페녹시]부탄산,

[2-{4-[(디메틸아미노)술포닐]페녹시}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산,

(2S)-2-[2-{4-[(디메틸아미노)술포닐]페녹시}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로판산,

{2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]-4-플루오로페녹시}아세트산,

{2-[2-클로로-4-(에틸술포닐)페녹시]-4-플루오로페녹시}아세트산,

2-{2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]-4-플루오로페녹시}-2-메틸프로판산,

(2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}-4-플루오로페녹시)아세트산,

(2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]티오}-4-플루오로페녹시)아세트산,

2-(2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}-4-플루오로페녹시)-2-메틸프로판산,

[4-클로로-2-(3-시아노벤질)페녹시]아세트산,

(2-{2-클로로-4-[(에틸술포닐)아미노]페녹시}-4-플루오로페녹시)아세트산,

(2S)-2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}페녹시)프로판산,

2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}페녹시)-2-메틸프로판산,

(2S)-2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}페녹시)프로판산,

2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}페녹시)-2-메틸프로판산,

[4-클로로-2-(피리미딘-5-일옥시)페녹시]아세트산,

[4-클로로-2-(퀴놀린-3-일옥시)페녹시]아세트산,

(2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}-4-플루오로페녹시)아세트산,

(2S)-2-(2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}-4-플루오로페녹시)프로판산,

{4-클로로-2-[[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐](메틸)아미노]페녹시}아세트산,

{4-클로로-2-[[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐](에틸)아미노]페녹시}아세트산,

(2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}-4-플루오로페녹시)아세트산,

{2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}아세트산,

{4-클로로-2-[4-(메틸술포닐)-3-(트리플루오로메틸)페녹시]페녹시}아세트산,

[4-클로로-2-(퀴놀린-8-일티오)페녹시]아세트산,

(2S)-2-[4-클로로-2-(4-니트로페녹시)페녹시]-프로판산,

(2S)-2-(2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}-4-플루오로페녹시)프로판산,

2-(2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}-4-플루오로페녹시)-2-메틸프로판산,

[2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산,

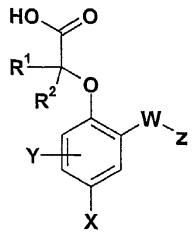
[2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산, 및

이들의 제약상 허용가능한 염 및 용매화물로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 9.

하기 화학식 IA의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물.

<화학식 IA>



식 중,

W는 O, CH_2, $S(O)_n$ (여기서, n은 0, 1 또는 2임) 또는 NR^{15} (여기서, R^{15}는 수소 또는 메틸임)이고;

X는 할로겐, 또는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬이고;

Y는 수소, 할로겐 또는 C_{1-6} 알킬이고;

Z는 할로겐, CN, 하나 이상의 할로겐 원자로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬, SO_2R^9, OR^9, SR^9, SOR^9, $SO_2NR^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NHSO_2R^9$, $NR^9SO_2R^9$, $NHCOR^9$, NR^9COR^9로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 임의로 치환된 페닐, 피리딜 또는 피리미딜이고;

R^1 및 R^2는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

R^6 및 R^7은 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

R^8은 수소, C_{1-4} 알킬, $-COC_1-C_4$ 알킬, $CO_2C_1-C_4$ 알킬, SO_2R^6 또는 $CONR^6C_1-C_4$ 알킬이고;

R^9는 할로겐으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

R^{10} 및 R^{11}은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내되, 단,

· 2-[4-메틸-2-(벤질)페녹시]아세트산, 2-[4-클로로-2-(벤질)페녹시]프로판산, 2-[4-브로모-2-(4-클로로페녹시)페녹시]프로판산 및 2-[4-클로로-2-(4-클로로페녹시)페녹시]프로판산 화합물은 제외되고;

· X가 플루오로이고, W가 S인 경우, Z는 5-플루오로-2-히드록시페닐이 아니고,

·X가 클로로이고, Y가 3-메틸이고, R^1 및 R^2가 둘 다 수소이며, W가 CH_2인 경우, Z는 페닐이 아니다.

청구항 10.

제9항에 있어서, W가 O 또는 NH인 화합물.

청구항 11.

제9항에 있어서, W가 O인 화합물.

청구항 12.

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^2가 독립적으로 수소 또는 메틸인 화합물.

청구항 13.

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, X가 플루오로 또는 클로로인 화합물.

청구항 14.

제9항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 수소인 화합물.

청구항 15.

제9항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 4-위치에서 SO_2R^9, $SO_2NR^{10}R^{11}$, $NHSO_2R^9$ 또는 $NR^9SO_2R^9$ (여기서, R^9는 메틸 또는 에틸임)로부터 선택되는 치환기로 치환되고, 2- 또는 3-위치에서 플루오로, 클로로, 또는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택되는 치환기로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 16.

제9항에 있어서,

[4-클로로-2-[[4-(에틸술포닐)페닐]티오]페녹시]-아세트산,

[4-클로로-2-[[4-(에틸술포닐)-2-메틸페닐]티오]페녹시]-아세트산,

[4-클로로-2-[4-(에틸술포닐)페녹시]페녹시]-아세트산,

[4-클로로-2-[[4-(메틸술포닐)페닐]아미노]페녹시]-아세트산,

(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)아세트산,

(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]티오}페녹시)아세트산,

(4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)아세트산,

{4-클로로-2-[(5-클로로피리딘-2-일)티오]페녹시}아세트산,

{4-클로로-2-[(2-클로로-4-시아노페닐)티오]페녹시}아세트산,

(4-클로로-2-{[2-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)아세트산,

(4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]술피닐}페녹시)아세트산,

(4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]술포닐}페녹시)아세트산,

[4-클로로-2-({4-[(메틸아미노)카르보닐]페닐}티오)페녹시]아세트산,

(2S)-2-(4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)프로판산,

(2R)-2-(4-클로로-2-{[4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)프로판산,

(2S)-2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)프로판산,

(2S)-2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]티오}페녹시)프로판산,

2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}페녹시)-2-메틸프로판산,

{4-클로로-2-[4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}아세트산,

{4-클로로-2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}아세트산,

{4-클로로-2-[2-클로로-4-(에틸술포닐)페녹시]페녹시}아세트산,

(2S)-2-{4-클로로-2-[4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}프로판산,

(2S)-2-{4-클로로-2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}프로판산,

(2S)-2-{4-클로로-2-[2-클로로-4-(에틸술포닐)페녹시]페녹시}프로판산,

{4,5-디클로로-2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}아세트산,

{2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]-4,5-디플루오로페녹시}아세트산,

2-{4-클로로-2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}-2-메틸프로판산,

(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}페녹시)아세트산,

(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}페녹시)아세트산,

[2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산,

(2S)-2-[2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로판산,

[2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]티오}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산,

(2S)-2-[2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]티오}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로판산,

[2-({4-[(디메틸아미노)술포닐]페닐}티오)-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산,

[2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산,

[2-[2-클로로-4-(에틸술포닐)페녹시]-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산,

2-[2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]-4-(트리플루오로메틸)페녹시]부탄산,

[2-{4-[(디메틸아미노)술포닐]페녹시}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산,

(2S)-2-[2-{4-[(디메틸아미노)술포닐]페녹시}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]프로판산,

{2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]-4-플루오로페녹시}아세트산,

{2-[2-클로로-4-(에틸술포닐)페녹시]-4-플루오로페녹시}아세트산,

2-{2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]-4-플루오로페녹시}-2-메틸프로판산,

(2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}-4-플루오로페녹시)아세트산,

(2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]티오}-4-플루오로페녹시)아세트산,

2-(2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}-4-플루오로페녹시)-2-메틸프로판산,

(2-{2-클로로-4-[(에틸술포닐)아미노]페녹시}-4-플루오로페녹시)아세트산,

(2S)-2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}페녹시)프로판산,

2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}페녹시)-2-메틸프로판산,

(2S)-2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}페녹시)프로판산,

2-(4-클로로-2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}페녹시)-2-메틸프로판산,

[4-클로로-2-(피리미딘-5-일옥시)페녹시]아세트산,

[4-클로로-2-(퀴놀린-3-일옥시)페녹시]아세트산,

(2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}-4-플루오로페녹시)아세트산,

(2S)-2-(2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}-4-플루오로페녹시)프로판산,

{4-클로로-2-[[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐](메틸)아미노]페녹시}아세트산,

{4-클로로-2-[[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐](에틸)아미노]페녹시}아세트산,

(2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}-4-플루오로페녹시)아세트산,

{2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]페녹시}아세트산,

{4-클로로-2-[4-(메틸술포닐)-3-(트리플루오로메틸)페녹시]페녹시}아세트산,

[4-클로로-2-(퀴놀린-8-일티오)페녹시]아세트산,

(2S)-2-[4-클로로-2-(4-니트로페녹시)페녹시]-프로판산,

(2S)-2-(2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}-4-플루오로페녹시)프로판산,

2-(2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}-4-플루오로페녹시)-2-메틸프로판산,

[2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산,

[2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산,

[2-[4-(에틸술포닐)벤질]-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아세트산,

[4-클로로-2-(3-시아노벤질)페녹시]아세트산, 및

그의 제약상 허용가능한 염 및 용매화물로부터 선택되는 화합물.

청구항 17.

제8항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 치료에 사용되기 위한 화학식 IA의 화합물.

청구항 18.

제9항 내지 제16항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 IA의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 제약상 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 제약 조성물.

청구항 19.

CRTh2 수용체 활성의 조절이 이로운 질환 치료용 의약 제조에 있어서, 제9항 내지 제16항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I/IA의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 용도.

청구항 20.

제19항에 있어서, 질환이 천식 또는 비염인 것인 용도.

청구항 21.

(a) 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계, 또는

(b) 하기 화학식 V의 화합물을 하기 화학식 VII의 화합물과 반응시키는 단계, 및

임의로, (a) 또는 (b) 단계 후 임의 순서로

· 임의의 보호기를 제거하는 단계,

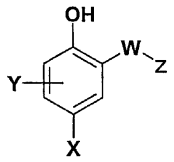
· 에스테르기 R^{13}을 상응하는 산으로 가수분해하는 단계,

· 술피드를 술폭시드 또는 술폰으로 산화하는 단계,

· 제약상 허용가능한 염을 형성하는 단계

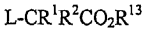
를 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

<화학식 II>



식 중, W, X, Y 및 Z는 화학식 I에서 정의된 바와 같거나, 또는 그의 보호된 유도체이다.

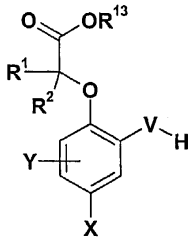
<화학식 III>



식 중, R^1 및 R^2는 화학식 I에서 정의된 바와 같거나, 또는 그의 보호된 유도체이고, R^{13}은 수소 또는 C_1-C_{10} 알킬기이고, L은 이탈기이다.

<화학식 V>

<화학식 VII>



식 중, X, Y 및 Z는 화학식 I에서 정의된 바와 같거나, 또는 그의 보호된 유도체이고, V는 S, NR^6 또는 O이고, R^{13}은 H 또는 C_1-C_{10} 알킬기이고, L^1은 요오다이드, 브로마이드, 클로라이드, 플루오라이드 또는 활성화된 알콜이다.

청구항 22.

제21항에 정의된 화학식 II의 화합물.

청구항 23.

4-클로로-2-[[4-(에틸술포닐)-2-메틸페닐]티오]-페놀,

4-클로로-2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}페놀,

4-클로로-2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]티오}페놀,

4-클로로-2-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페녹시]페놀,

4-클로로-2-[2-클로로-4-(에틸술포닐)페녹시]페놀,

2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}-4-(트리플루오로메틸)페놀,

2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]티오}-4-플루오로페놀,

4-클로로-2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}페놀,

2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}-4-플루오로페놀,

2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}-4-플루오로페놀,

2-{[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}-4-(트리플루오로메틸)페놀, 또는

2-{[2-클로로-4-(에틸술포닐)페닐]아미노}-4-(트리플루오로메틸)페놀

로부터 선택되는 화학식 II의 화합물.

청구항 24.

제21항에 정의된 화학식 VII의 화합물.

청구항 25.

2-(4-클로로-2-히드록시페녹시)-2-메틸프로판산,

(4-플루오로-2-히드록시페녹시)아세트산,

2-(4-플루오로-2-히드록시페녹시)-2-메틸프로판산,

(2S)-2-(4-클로로-2-히드록시페녹시)프로판산

으로부터 선택되는 화학식 VII의 화합물.