(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0027743
(43) 공개일자 2009년03월17일

(51) Int. Cl.
C07D 409/12 (2006.01) *A61K 31/192* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7001696
(22) 출원일자 2009년01월23일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2009년01월23일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2007/063208
국제출원일자 2007년06월26일
(87) 국제공개번호 WO 2008/001931
국제공개일자 2008년01월03일
(30) 우선권주장
JP-P-2006-177099 2006년06월27일 일본(JP)

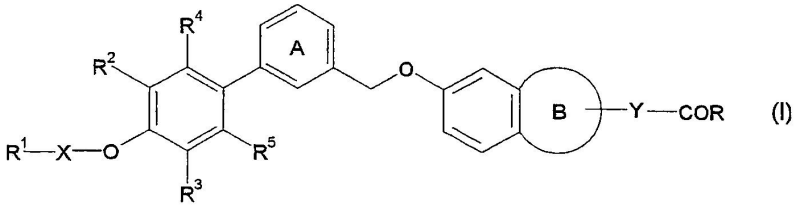
(71) 출원인
다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤
일본 오사까시 쥬오구 도쇼마찌 4-1-1
(72) 발명자
야스마 츠네오
일본 오사카후 오사카시 요도가와쿠 주소혼마치 2쵸메 17-85 다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤 나이
네고로 노부유키
일본 오사카후 오사카시 요도가와쿠 주소혼마치 2쵸메 17-85 다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤 나이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 융합 환형 화합물

(57) 요 약

본 발명은 하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 제공한다:



[식중 각 기호는 명세서 내에 정의된 바와 같음]. 화합물 또는 이의 염 또는 이의 프로드러그는 GPR40 수용체 기능 조절 작용을 갖고, 인슐린 분비촉진제 또는 당뇨병 등의 예방 또는 치료를 위한 제제로서 유용하다.

(72) 발명자

야마시타 마사유키

일본 오사카후 오사카시 요도가와쿠 주소혼마치 2 쵸메 17-85 다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤 나이

이토우 마사히로

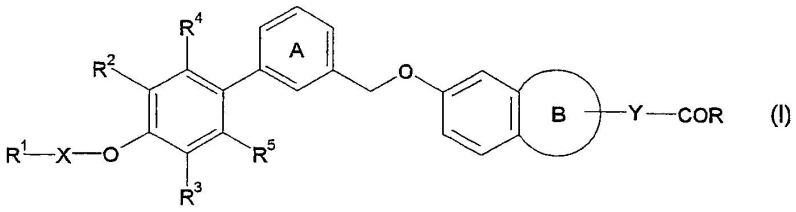
일본 오사카후 오사카시 요도가와쿠 주소혼마치 2 쵸메 17-85 다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤 나이

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 염:

[화학식 I]



[식중

R^1 는 R^6-SO_2- (여기서 R^6 은 치환기) 또는 임의로 치환된 1,1-디옥시도테트라히드로티오피라닐기이고;

X 는 직접결합 또는 2가 탄화수소기이며;

R^2 및 R^3 은 동일하거나 상이하고, 각각 수소 원자, 할로겐 원자, 임의로 치환된 탄화수소기 또는 임의로 치환된 히드록시기이며;

R^4 및 R^5 는 동일하거나 상이하고, 각각 히드록시기(들)에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬기이며;

고리 A 는 할로겐 원자, 임의로 치환된 탄화수소기, 임의로 치환된 히드록시기 및 임의로 치환된 아미노기로부터 선택된 치환기(들)를 임의적으로 추가로 갖는 벤젠 고리이고;

고리 B 는 5원 내지 7원 고리이며;

Y 는 직접결합 또는 CH_2 이고;

R 은 임의로 치환된 히드록시기임].

청구항 2

제 1 항에 있어서, R^1 이 R^6-SO_2- (여기서 R^6 은 치환기임)인 화합물.

청구항 3

제 2 항에 있어서, R^6 이 C_{1-6} 알킬기인 화합물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, X 가 C_{1-6} 알킬렌기인 화합물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, R^2 및 R^3 이 동일하거나 상이하고, 각각 수소 원자, 할로겐 원자 또는 C_{1-6} 알킬기인 화합물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, R^4 및 R^5 가 동일하거나 상이하고, 각각 C_{1-6} 알킬기인 화합물.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 고리 A 가 비치환된 벤젠 고리인 화합물.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 고리 B 가 테트라히드로퓨란인 화합물.

청구항 9

제 1 항에 있어서, Y 가 CH_2 인 화합물.

청구항 10

제 1 항에 있어서, R 이 히드록시기인 화합물.

청구항 11

제 1 항에 있어서, [(3S)-6-({4'-[(4-히드록시-1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)메톡시]-2',6'-디메틸비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산, [(3S)-6-({2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산, [(3S)-6-({3'-플루오로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산, [(3S)-6-({3'-클로로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산, [(3S)-6-({3',5'-디클로로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산, 및 [(3S)-6-({2',6'-디에틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산에서 선택되는 것인 화합물.

청구항 12

제 1 항의 화합물의 프로드러그.

청구항 13

제 1 항의 화합물 또는 이의 프로드러그를 포함하는 GPR40 수용체 기능 조절제.

청구항 14

제 1 항의 화합물 또는 이의 프로드러그를 포함하는 약제.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 당뇨병 예방 또는 치료를 위한 제제인 약제.

청구항 16

제 1 항의 화합물 또는 이의 프로드러그의 유효량을 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 당뇨병 예방 또는 치료 방법.

청구항 17

당뇨병 예방 또는 치료를 위한 제제의 제조를 위한 제 1 항의 화합물 또는 이의 프로드러그의 용도.

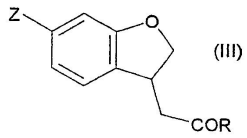
청구항 18

(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일)아세트산 또는 이의 염.

청구항 19

하기 화학식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 비대칭 환원 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 (Ⅲ)으로 표시되는 화합물 또는 이의 염의 광학 활성 형태의 제조방법:

[화학식 III]

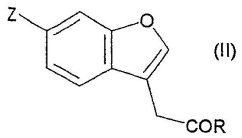


[식중

Z 는 할로겐 원자 또는 임의로 치환된 히드록시기이고;

R 은 임의로 치환된 히드록시기임],

[화학식 II]



[식중 각 기호는 상기 정의된 바와 같음].

명 세 서

기 술 분 야

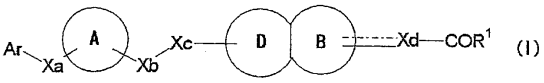
<1> 본 발명은 GPR40 수용체 기능 조절 작용을 갖는 신규한 융합 환형 화합물에 관한 것이다.

배 경 기 술

<2> 당뇨병 등의 예방 또는 치료를 위한 제제로서 유용한 GPR40 수용체로서, 하기 화합물이 보고되어 있다.

<3> (1) WO2004/041266 는 방향족 고리 및 양이온을 방출 가능한 기를 갖는 화합물을 포함하는 GPR40 수용체 기능 조절제를 개시한다.

<4> (2) WO2004/106276 는 하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물을 개시한다:

<5> 

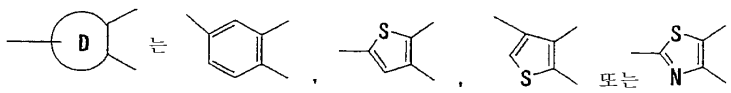
<6> [식중

<7> Ar 은 임의로 치환된 환형기이고;

<8> 고리 A 는 임의로 치환된 고리 (상기 고리는 티아졸, 옥사졸, 이미다졸 및 피라졸이어서는 안됨)이며;

<9> Xa 및 Xb 는 각각 직접결합 또는 주쇄에 원자 1 내지 5 를 갖는 스페이서(spacer)이고;

<10> Xc 는 O, S, SO 또는 SO_2 이며;

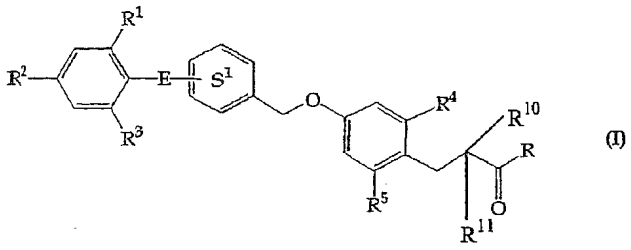
<11> 

<12> 고리 B 는 5원 내지 7원 고리이고;

<13> Xd 는 직접결합, CH 또는 CH_2 이며;

<14> R^1 은 임의로 치환된 히드록시기이다.

<15> (3) WO2005/063729 은 하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물을 개시한다:



(I)

<16>

<17> [식중

<18> R^1, R^3, R^4 및 R^5 은 각각 수소 원자, 할로겐 원자, 임의로 치환된 탄화수소기 또는 임의로 치환된 히드록시기이고;

<19> R^{10} 및 R^{11} 은 각각 수소 원자, 할로겐 원자 또는 C_{1-6} 알콕시기이며;

<20> R 는 임의로 치환된 히드록시기 또는 임의로 치환된 아미노기이고;

<21> R^2 는 할로겐 원자, 니트로기, 임의로 치환된 탄화수소기, 임의로 치환된 히드록시기, 임의로 치환된 아미노기, 임의로 치환된 머캅토기, 임의로 치환된 아실기 또는 임의로 치환된 헤테로시클릭기이며;

<22> E 는 직접결합, 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬렌기, $-W^1-O-W^2-$, $-W^1-S-W^2-$ 또는 $-W^1-N(R^6)-W^2-$ (여기서 W^1 및 W^2 는 각각 직접결합 또는 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬렌기이고, R^6 는 수소 원자, 임의로 치환된 아실기 또는 임의로 치환된 탄화수소기임)이고;

<23> 고리 S^1 는 할로겐 원자, 임의로 치환된 탄화수소기, 임의로 치환된 히드록시기 및 임의로 치환된 아미노기로부터 선택된 치환기(들)에 의해 임의로 추가 치환되며;

<24> 다만, R^1 및 R^3 는 동시에 H 이어서는 안됨].

<25> 그러나, 어떤 문헌에도 본 발명의 화합물을 구체적으로 개시되어 있지 않다.

<26> 합성 중간체로서 유용한 디히드로벤조퓨란 화합물로서, 하기 화합물이 보고되어 있다.

<27> (1) WO2004/106276 는 메틸 (6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일)아세테이트를 개시한다.

<28> (2) HelveticChimica Acta (1982), 65(6), 1837-1852 는 7-메톡시-3-(카르복시메틸)-2,3-디히드로벤조퓨란의 광학분할을 개시한다.

<29> (3) WO01/14358 는 3-(카르복시메틸)-2,3-디히드로벤조퓨란의 광학분할을 개시한다.

발명의 상세한 설명

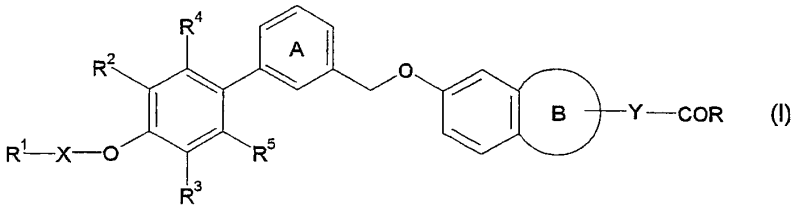
<30> 본 발명은 당뇨병 등의 예방 또는 치료를 위한 인슐린 분비촉진제 또는 제제로서 유용한, GPR40 수용체 기능 조절 작용을 갖는 신규한 융합 환형 화합물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

<31> 본 발명자들은 다양한 연구를 꾸준히 실행해왔고, 특정 화학 구조에 기초한, 우수한 GPR40 수용체 작용약 활성을 갖고, 약품로서 안정성 등과 같은 우수한 특성, 특히 저독성을 나타내며, 혈액 지속가능성 등과 같은 양호한 약물동태를 보여주는 뜻밖에 하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물을 발견하였고, 따라서 이는 본 발명의 완성의 결과로서, 포유류에서 GPR40 수용체와 관계된 병리 또는 질병의 예방 또는 치료를 위한 안전하고 유용한 약제일 수 있다.

<32> 따라서, 본 발명은 하기 [1] 내지 [19]에 관한 것이다:

<33> [1] 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 염 (이후, 화합물 (I)로 약칭됨)

화학식 I



(I)

<34>

<35> [식중

<36> R^1 은 R^6-SO_2- (여기서 R^6 은 치환기임) 또는 임의로 치환된 1,1-디옥시도테트라히드로티오피라닐기이고;

<37> X 는 직접결합 또는 2가 탄화수소기이며;

<38> R^2 및 R^3 는 동일하거나 상이하고, 각각 수소 원자, 할로겐 원자, 임의로 치환된 탄화수소기 또는 임의로 치환된 히드록시기이며;

<39> R^4 및 R^5 는 동일하거나 상이하고, 각각 히드록시기(들)에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬기이며;

<40> 고리 A 는 할로겐 원자, 임의로 치환된 탄화수소기, 임의로 치환된 히드록시기 및 임의로 치환된 아미노기로부터 선택된 치환기(들)를 임의적으로 추가로 갖는 벤젠 고리이고;

<41> 고리 B 는 5원 내지 7원 고리이며;

<42> Y 는 직접결합 또는 CH_2 이고;

<43> R 은 임의로 치환된 히드록시기임];

<44> [2] R^1 이 R^6-SO_2- (여기서 R^6 은 치환기임)인 화합물 (I);

<45> [3] R^6 이 C_{1-6} 알킬기인 상기 언급된 [2]의 화합물;

<46> [4] X 가 C_{1-6} 알킬렌기인 화합물 [I];

<47> [5] R^2 및 R^3 이 동일하거나 상이하고, 각각 수소 원자, 할로겐 원자 또는 C_{1-6} 알킬기인 화합물 [I];

<48> [6] R^4 및 R^5 는 동일하거나 상이하고, 각각 C_{1-6} 알킬기인 화합물 [I];

<49> [7] 고리 A 가 비치환된 벤젠 고리인 화합물 [I];

<50> [8] 고리 B 가 테트라히드로퓨란인 화합물 [I];

<51> [9] Y 가 CH_2 인 화합물 [I];

<52> [10] R 이 히드록시기인 화합물 [I];

<53> [11] [(3S)-6-({4'-[(4-히드록시-1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)메톡시]-2',6'-디메틸비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산, [(3S)-6-({2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산, [(3S)-6-({3'-플루오로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산, [(3S)-6-({3'-클로로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산, [(3S)-6-({3',5'-디클로로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산, 및 [(3S)-6-({2',6'-디에틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산에서 선택되는 것인 화합물 [I];

<54> [12] 화합물 (I) 의 프로드러그;

<55> [13] 화합물 (I) 또는 이의 프로드러그를 포함하는 GPR40 수용체 기능 조절제;

<56> [14] 화합물 (I) 또는 이의 프로드러그를 포함하는 약제;

<57> [15] 당뇨병의 예방 또는 치료를 위한 제제인 상기 언급된 [14]의 약제;

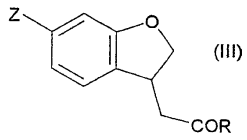
<58> [16] 화합물 (I) 또는 이의 프로드러그의 유효량을 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 당뇨병 예방 또는 치료 방법;

<59> [17] 당뇨병의 예방 또는 치료를 위해 제제의 제조를 위한 화합물 (I) 또는 이의 프로드러그의 용도;

<60> [18] (6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일)아세트산 또는 이의 염;

<61> [19] 하기 화학식 (Ⅱ)로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 비대칭 환원 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 (Ⅲ)으로 표시되는 화합물 또는 이의 염 (이후 화합물 (Ⅲ)으로 약칭함) 의 광학 활성 형태의 제조방법;

화학식 III

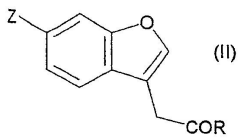
<62> 

<63> [식중

<64> Z 는 할로겐 원자 또는 임의로 치환된 히드록시기;

<65> R 은 임의로 치환된 히드록시기임];

화학식 II

<67> 

<68> [식중 각 기호는 상기 정의된 바와 같음]; 기타 등등.

<69> 본 발명의 화합물은 우수한 GPR40 수용체 작용약 활성을 갖고, 약품으로서 안정성 등과 같은 우수한 특성을 보여주며, 특히 저독성이고, 혈액 지속가능성 등과 같은 양호한 약물동태를 보여주어, 따라서 이는 포유류에서 GPR40 수용체-관련 병리 또는 질병의 예방 또는 치료를 위한 안전하고 유용한 약제일 수 있다.

<70> [발명의 상세한 설명]

<71> 본 명세서에서 "할로겐 원자" 로서 별도의 명시가 없다면, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 및 요오드 원자가 언급될 수 있다.

<72> 본 명세서에서 "임의로 치환된 탄화수소기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, "임의로 치환된 C_{1-6} 알킬기", "임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐기", "임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐기", "임의로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬기", "임의로 치환된 C_{6-14} 아릴기", "임의로 치환된 C_{7-16} 아르알킬기" 등이 언급될 수 있다.

<73> 본 명세서에서 "C_{1-6} 알킬기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실 등이 언급될 수 있다.

<74> 본 명세서에서 "C_{2-6} 알케닐기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, 비닐, 프로펜닐, 이소프로펜닐, 2-부텐-1-일, 4-펜텐-1-일, 5-헥센-1-일 등이 언급될 수 있다.

<75> 본 명세서에서 "C_{2-6} 알키닐기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, 2-부틴-1-일, 4-펜틴-1-일, 5-헥신-1-일

등이 언급될 수 있다.

<76> 본 명세서에서 "C_{3-8} 시클로알킬기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등이 언급될 수 있다.

<77> 본 명세서에서 "C_{6-14} 아릴기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 2-비페닐일, 3-비페닐일, 4-비페닐일, 2-안트릴 등이 언급될 수 있다. C_{6-14} 아릴은 부분 포화될 수 있고, 부분 포화된 C_{6-14} 아릴로서, 예를 들어 테트라히드로나프틸 등이 언급될 수 있다.

<78> 본 명세서에서 "C_{7-16} 아르알킬기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, 벤질, 페네틸, 디페닐메틸, 1-나프틸메틸, 2-나프틸메틸, 2,2-디페닐에틸, 3-페닐프로필, 4-페닐부틸, 5-페닐펜틸, 2-비페닐일메틸, 3-비페닐일메틸, 4-비페닐일메틸 등이 언급될 수 있다.

<79> 본 명세서에서 "임의로 치환된 히드록시기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, "히드록시기", "임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시기", "임의로 치환된 헤테로시클릴옥시기", "임의로 치환된 C_{6-14} 아릴옥시기", "임의로 치환된 C_{7-16} 아르알킬옥시기" 등이 언급될 수 있다.

<80> 본 명세서에서 "C_{1-6} 알콕시기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, tert-부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시 등이 언급될 수 있다.

<81> 본 명세서에서 "C_{1-6} 알콕시-C_{1-6} 알콕시기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, 메톡시메톡시, 메톡시에톡시, 에톡시메톡시, 에톡시에톡시 등이 언급될 수 있다.

<82> 본 명세서에서 "헤테로시클릴옥시기" 로서 하기 "헤테로시클릭기"에 의해 치환된 히드록시기가 언급될 수 있다.
헤테로시클릴옥시기의 바람직한 예로는, 테트라히드로피라닐옥시, 티아졸릴옥시, 피리딜옥시, 피라졸릴옥시, 옥사졸릴옥시, 티에닐옥시, 퓨릴옥시 등이 언급될 수 있다.

<83> 본 명세서에서 "C_{6-14} 아릴옥시기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, 페녹시, 1-나프틸옥시, 2-나프틸옥시 등이 언급될 수 있다.

<84> 본 명세서에서 "C_{7-16} 아르알킬옥시기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, 벤질옥시, 페네틸옥시 등이 언급될 수 있다.

<85> 본 명세서에서 "임의로 치환된 머캅토기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, "머캅토기", "임의로 치환된 C_{1-6} 알킬티오기", "임의로 치환된 헤테로시클릴티오기", "임의로 치환된 C_{6-14} 아릴티오기", "임의로 치환된 C_{7-16} 아르알킬티오기"등이 언급될 수 있다.

<86> 본 명세서에서 "C_{1-6} 알킬티오기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 부틸티오, sec-부틸티오, tert-부틸티오 등이 언급될 수 있다.

<87> 본 명세서에서 "헤테로시클릴티오기" 로서 별도의 명시가 없다면, 하기 "헤테로시클릭기"에 의해 치환된 머캅토기가 언급될 수 있다. 헤테로시클릴티오기의 바람직한 예로서, 테트라히드로피라닐티오, 티아졸릴티오, 피리딜티오, 피라졸릴티오, 옥사졸릴티오, 티에닐티오, 퓨릴티오 등이 언급될 수 있다.

<88> 본 명세서에서 "C_{6-14} 아릴티오기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, 페닐티오, 1-나프틸티오, 2-나프틸티오 등이 언급될 수 있다.

<89> 본 명세서에서 "C_{7-16} 아르알킬티오기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, 벤질티오, 페네틸티오 등이 언급될 수 있다.

<90> 본 명세서에서 "헤테로시클릭기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어 탄소 원자 외에 고리-구성 원자로서, 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자에서 선택된 1 종 또는 2종의 헤테로 원자 1 내지 4 개를 포함하는 5원 내지 14원 (모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭) 헤테로시클릭기, 바람직하게는 (i) 5원 내지 14원 (바람직하게는 5원 내지 10원) 방향족 헤테로시클릭기, (ii) 5원 내지 10원 비방향족 헤테로시클릭기 등이 언급될 수 있다.
이들 중, 5원 또는 6원 방향족 헤테로시클릭기가 바람직하다. 특히, 방향족 헤테로시클릭기, 예컨대 티

에닐 (예컨대, 2-티에닐, 3-티에닐), 퓨릴 (예컨대, 2-퓨릴, 3-퓨릴), 피리딜 (예컨대, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜), 티아졸릴 (예컨대, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴), 옥사졸릴 (예컨대, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴), 피라지닐, 피리미디닐 (예컨대, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐), 피롤릴 (예컨대, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴), 이미다졸릴 (예컨대, 1-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴), 피라졸릴 (예컨대, 1-피라졸릴, 3-피라졸릴, 4-피라졸릴), 트리아졸릴 (예컨대, 1-트리아졸릴, 2-트리아졸릴), 테트라졸릴, 피리다지닐 (예컨대, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐), 이소티아졸릴 (예컨대, 3-이소티아졸릴, 4-이소티아졸릴, 5-이소티아졸릴), 이속사졸릴 (예컨대, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴), 인돌릴 (예컨대, 1-인돌릴, 2-인돌릴, 3-인돌릴), 2-벤조티아졸릴, 2-벤즈옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴 (예컨대, 1-벤즈이미다졸릴, 2-벤즈이미다졸릴), 벤조[b]티에닐 (예컨대, 2-벤조[b]티에닐, 3-벤조[b]티에닐), 벤조[b]퓨라닐 (예컨대, 2-벤조[b]퓨라닐, 3-벤조[b]퓨라닐), 퀴놀릴 (예컨대, 2-퀴놀릴, 3-퀴놀릴, 4-퀴놀릴, 5-퀴놀릴, 8-퀴놀릴), 이소퀴놀릴 (예컨대, 1-이소퀴놀릴, 3-이소퀴놀릴, 4-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴) 등;

<91> 비방향족 헤테로시클릭기, 예컨대 피롤리디닐 (예컨대, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐), 옥사졸리디닐 (예컨대, 2-옥사졸리디닐), 이미다졸리닐 (예컨대, 1-이미다졸리닐, 2-이미다졸리닐, 4-이미다졸리닐), 피페리디닐 (예컨대, 피페리디노, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐), 피페라지닐 (예컨대, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐), 모르폴리닐 (예컨대, 2-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 모르폴리노), 티오모르폴리닐 (예컨대, 2-티오모르폴리닐, 3-티오모르폴리닐, 티오모르폴리노), 테트라히드로피라닐 등 및 기타 등이 언급될 수 있다.

<92> 본 명세서에서 "C_{1-6} 알킬-카르보닐기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, 아세틸, 이소부타노일, 이소펜타노일 등이 언급될 수 있다.

<93> 본 명세서에서 "C_{1-6} 알콕시-카르보닐기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, tert-부톡시카르보닐 등이 언급될 수 있다.

<94> 본 명세서에서 "C_{3-8} 시클로알킬-카르보닐기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, 시클로펜틸카르보닐, 시클로헥실카르보닐 등이 언급될 수 있다.

<95> 본 명세서에서 "C_{6-14} 아릴-카르보닐기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, 벤조일, 1-나프토일, 2-나프토일 등이 언급될 수 있다.

<96> 본 명세서에서 "C_{7-16} 아르알킬-카르보닐기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, 페닐아세틸, 2-페닐프로파노일 등이 언급될 수 있다.

<97> 본 명세서에서 "C_{6-14} 아릴옥시-카르보닐기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, 페녹시카르보닐, 나프틸옥시카르보닐 등이 언급될 수 있다.

<98> 본 명세서에서 "C_{7-18} 아르알킬옥시-카르보닐기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, 벤질옥시카르보닐, 페네틸옥시카르보닐 등이 언급될 수 있다.

<99> 본 명세서에서 "질소-함유 헤테로시클릴-카르보닐기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, 피롤리디닐카르보닐, 피페리디노카르보닐 등이 언급될 수 있다.

<100> 본 명세서에서 "C_{1-6} 알킬술포닐기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, 메틸술포닐, 에틸술포닐 등이 언급될 수 있다.

<101> 본 명세서에서 "C_{6-14} 아릴술포닐기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, 페닐술포닐, 1-나프틸술포닐, 2-나프틸술포닐 등이 언급될 수 있다.

<102> 본 명세서에서 "C_{1-6} 알킬술피닐기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, 메틸술피닐, 에틸술피닐 등이 언급될 수 있다.

<103> 본 명세서에서 "C_{6-14} 아릴술피닐기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, 페닐술피닐, 1-나프틸술피닐, 2-나프틸술피닐 등이 언급될 수 있다.

<104> 본 명세서에서 "임의로 에스테르화된 카르복실기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어, 카르복실기, C_{1-6} 알

콕시-카르보닐기, C_{6-14} 아릴옥시-카르보닐기, C_{7-16} 아르알킬옥시-카르보닐기 등이 언급될 수 있다.

<105> 본 명세서에서 "임의로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬기" 로서 별도의 명시가 없다면, 상기 언급된 "할로겐 원자" 1 내지 5 개에 의해 임의로 치환된 상기 언급된 "C_{1-6} 알킬기"가 언급될 수 있다. 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, tert-부틸, 이소부틸, 트리플루오로메틸 등이 언급될 수 있다.

<106> 본 명세서에서 "임의로 할로겐화된 C_{1-6} 알콕시기" 로서 별도의 명시가 없다면, 상기 언급된 "할로겐 원자" 1 내지 5 개에 의해 임의로 치환된 상기 언급된 "C_{1-6} 알콕시기"가 언급될 수 있다. 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, tert-부톡시, 트리플루오로메톡시 등이 언급될 수 있다.

<107> 본 명세서에서 "모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-아미노기" 로서 별도의 명시가 없다면, 상기 언급된 "C_{1-6} 알킬기(들)" 에 의해 치환된 모노- 또는 디-치환된 아미노기가 언급될 수 있다. 예를 들어, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노 등이 언급될 수 있다.

<108> 본 명세서에서 "모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-아미노기" 로서 별도의 명시가 없다면, 상기 언급된 "C_{6-14} 아릴기(들)" 에 의해 치환된 모노- 또는 디-치환된 아미노기가 언급될 수 있다. 예를 들어, 페닐아미노, 디페닐아미노, 1-나프틸아미노, 2-나프틸아미노 등이 언급될 수 있다.

<109> 본 명세서에서 "모노- 또는 디-C_{7-16} 아르알킬-아미노기" 로서 별도의 명시가 없다면, 상기 언급된 "C_{7-16} 아르알킬기(들)" 에 의해 치환된 모노- 또는 디-치환된 아미노기가 언급될 수 있다. 예를 들어, 벤질아미노, 페네틸아미노 등이 언급될 수 있다.

<110> 본 명세서에서 "N-C_{1-6} 알킬-N-C_{6-14} 아릴-아미노기" 로서 별도의 명시가 없다면, 상기 언급된 "C_{1-6} 알킬기" 및 상기 언급된 "C_{6-14} 아릴기" 에 의해 치환된 아미노기가 언급될 수 있다. 예를 들어, N-메틸-N-페닐아미노, N-에틸-N-페닐아미노 등이 언급될 수 있다.

<111> 본 명세서에서 "N-C_{1-6} 알킬-N-C_{7-16} 아르알킬-아미노기" 로서 별도의 명시가 없다면, 상기 언급된 "C_{1-6} 알킬기" 및 상기 언급된 "C_{7-16} 아르알킬기" 에 의해 치환된 아미노기가 언급될 수 있다. 예를 들어, N-메틸-N-벤질아미노, N-에틸-N-벤질아미노 등이 언급될 수 있다.

<112> 본 명세서에서 "모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-카르바모일기" 로서 별도의 명시가 없다면, 상기 언급된 "C_{1-6} 알킬기(들)" 에 의해 모노- 또는 디-치환된 카르바모일기가 언급될 수 있다. 예를 들어, 메틸카르바모일, 에틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 디에틸카르바모일, 에틸메틸카르바모일 등이 언급될 수 있다.

<113> 본 명세서에서 "모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-카르바모일기" 로서 별도의 명시가 없다면, 상기 언급된 "C_{6-14} 아릴기(들)" 에 의해 모노- 또는 디-치환된 카르바모일기가 언급될 수 있다. 예를 들어, 페닐카르바모일, 1-나프틸카르바모일, 2-나프틸카르바모일 등이 언급될 수 있다.

<114> 본 명세서에서 "모노- 또는 디-C_{3-8} 시클로알킬-카르바모일기" 로서 별도의 명시가 없다면, 상기 언급된 "C_{3-8} 시클로알킬기(들)" 로 모노- 또는 디-치환된 카르바모일기가 언급될 수 있다. 예를 들어, 시클로프로필카르바모일 등이 언급될 수 있다.

<115> 본 명세서에서 "모노- 또는 디-C_{7-16} 아르알킬-카르바모일기" 로서 별도의 명시가 없다면, 상기 언급된 "C_{7-16} 아르알킬기(들)" 에 의해 모노- 또는 디-치환된 카르바모일기가 언급될 수 있다. 예를 들어, 벤질카르바모일 등이 언급될 수 있다.

<116> 본 명세서에서 "모노- 또는 디-5원 내지 7원 헤테로시클릴-카르바모일기" 로서 별도의 명시가 없다면, 5원 내지 7원 헤테로시클릭기(들)에 의해 모노- 또는 디-치환된 카르바모일기가 언급될 수 있다. 5원 내지 7원 헤테로시클릭기로서, 탄소 원자 외에 고리-구성 원자로서, 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자로부터 선택된 1종 또는 2종의 헤테로 원자 1 내지 4 개를 포함하는 헤테로시클릭기가 언급될 수 있다. 모노- 또는 디-5원 내지 7원 헤테로시클릴-카르바모일기의 바람직한 예로서, 2-피리딜카르바모일, 3-피리딜카르바모일, 4-피리딜카르바모일, 2-티에닐카르바모일, 3-티에닐카르바모일 등이 언급될 수 있다.

<117> 본 명세서에서 "모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-술파모일기" 로서 별도의 명시가 없다면, 상기 언급된 "C_{1-6} 알킬기

(들)" 에 의해 모노- 또는 디-치환된 술파모일기가 사용될 수 있고, 예를 들어, 메틸술파모일, 에틸술파모일, 디메틸술파모일, 디에틸술파모일 등이 언급될 수 있다.

<118> 본 명세서에서 "모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-술파모일기" 로서 별도의 명시가 없다면, 상기 언급된 "C_{6-14} 아릴기(들)" 에 의해 모노- 또는 디-치환된 술파모일기가 사용될 수 있고, 예를 들어, 페닐술파모일, 디페닐술파모일, 1-나프틸술파모일, 2-나프틸술파모일 등이 언급될 수 있다.

<119> 본 명세서에서 "모노- 또는 디-C_{7-16} 아르알킬-술파모일기" 로서 별도의 명시가 없다면, 상기 언급된 "C_{7-16} 아르알킬기(들)" 에 의해 모노- 또는 디-치환된 술파모일기가 사용될 수 있고, 예를 들어, 벤질술파모일 등이 언급될 수 있다.

<120> 본 명세서에서 "임의로 치환된 C_{1-6} 알킬기", "임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐기", "임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐기", "임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시기", "임의로 치환된 C_{1-6} 알킬티오기" 로서 별도의 명시가 없다면, 예를 들어 치환가능한 위치에 하기에서 선택된 치환기 1 내지 5를 각각 임의로 갖는 "C_{1-6} 알킬기", "C_{2-6} 알케닐기", "C_{2-6} 알키닐기", "C_{1-6} 알콕시기" 및 "C_{1-6} 알킬티오기" 가 언급될 수 있다:

<121> (1) 할로겐 원자;

<122> (2) 히드록시기;

<123> (3) 아미노기;

<124> (4) 니트로기;

<125> (5) 시아노기;

<126> (6) 할로겐 원자, 히드록시기, 아미노기, 니트로기, 시아노기, 임의로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-아미노기, C_{6-14} 아릴기, 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-아미노기, C_{3-8} 시클로알킬기, C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알콕시-C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알킬티오기, C_{1-6} 알킬술피닐기, C_{1-6} 알킬술포닐기, 임의로 에스테르화된 카르복실기, 카르바모일기, 티오카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-카르바모일기, 술파모일기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-술파모일기 및 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-술파모일기로부터 선택된 1 내지 3 의 치환기에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릭기, 바람직하게는 퓨릴, 피리딜, 티에닐, 피라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴;

<127> (7) 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-아미노기;

<128> (8) 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-아미노기;

<129> (9) 모노- 또는 디-C_{7-16} 아르알킬-아미노기;

<130> (10) N-C_{1-6} 알킬-N-C_{6-14} 아릴-아미노기;

<131> (11) N-C_{1-6} 알킬-N-C_{7-16} 아르알킬-아미노기;

<132> (12) C_{3-8} 시클로알킬기;

<133> (13) 임의로 할로겐화된 C_{1-6} 알콕시기;

<134> (14) C_{1-6} 알킬티오기;

<135> (15) C_{1-6} 알킬술피닐기;

<136> (16) C_{1-6} 알킬술포닐기;

<137> (17) 임의로 에스테르화된 카르복실기;

<138> (18) C_{1-6} 알킬-카르보닐기;

<139> (19) C_{3-8} 시클로알킬-카르보닐기;

<140> (20) C_{6-14} 아릴-카르보닐기;

<141> (21) 카르바모일기;

<142> (22) 티오카르바모일기;

<143> (23) 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-카르바모일기;

<144> (24) 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-카르바모일기;

<145> (25) 모노- 또는 디-5원 내지 7원 헤테로시클릴-카르바모일기;

<146> (26) 카르복실기(들)에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬-카르보닐아미노기 (예컨대, 아세틸아미노, 프로피오닐아미노);

<147> (27) 할로겐 원자, 히드록시기, 아미노기, 니트로기, 시아노기, 임의로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-아미노기, C_{6-14} 아릴기, 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-아미노기, C_{3-8} 시클로알킬기, C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알콕시-C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알킬티오기, C_{1-6} 알킬술피닐기, C_{1-6} 알킬술포닐기, 임의로 에스테르화된 카르복실기, 카르바모일기, 티오카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-카르바모일기, 술파모일기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-술파모일기 및 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-술파모일기에서 선택된 치환기 1 내지 3 에 의해 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴옥시기;

<148> (28) 할로겐 원자, 히드록시기, 아미노기, 니트로기, 시아노기, 임의로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-아미노기, C_{6-14} 아릴기, 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-아미노기, C_{3-8} 시클로알킬기, C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알콕시-C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알킬티오기, C_{1-6} 알킬술피닐기, C_{1-6} 알킬술포닐기, 임의로 에스테르화된 카르복실기, 카르바모일기, 티오카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-카르바모일기, 술파모일기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-술파모일기 및 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-술파모일기에서 선택된 치환기 1 내지 3 에 의해 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴기;

<149> (29) 헤테로시클릴옥시기;

<150> (30) 술파모일기;

<151> (31) 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-술파모일기;

<152> (32) 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-술파모일기;

<153> (33) 할로겐 원자, 히드록시기, 아미노기, 니트로기, 시아노기, 임의로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-아미노기, C_{6-14} 아릴기, 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-아미노기, C_{3-8} 시클로알킬기, C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알콕시-C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알킬티오기, C_{1-6} 알킬술피닐기, C_{1-6} 알킬술포닐기, 임의로 에스테르화된 카르복실기, 카르바모일기, 티오카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-카르바모일기, 술파모일기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-술파모일기 및 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-술파모일기에서 선택된 치환기 1 내지 3 에 의해 임의로 치환된 C_{7-16} 아르알킬옥시기.

<154> 본 명세서에서 치환가능한 위치에 하기에서 선택된 치환기 1 내지 5를 각각 임의로 갖는 "임의로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬기", "임의로 치환된 C_{6-14} 아릴기", "임의로 치환된 C_{7-16} 아르알킬기", "임의로 치환된 헤테로시클릭기", "임의로 치환된 헤테로시클릴옥시기", "임의로 치환된 C_{6-14} 아릴옥시기", "임의로 치환된 C_{7-16} 아르알킬옥시기", "임의로 치환된 헤테로시클릴티오기", "임의로 치환된 C_{6-14} 아릴티오기" 및 "임의로 치환된 C_{7-16} 아르알킬티오기" 로서, 예를 들어, "C_{3-8} 시클로알킬기", "C_{6-14} 아릴기", "C_{7-16} 아르알킬기", "헤테로시클릭기", "헤테

로시클릴옥시기", "C_{6-14} 아릴옥시기", "C_{7-16} 아르알킬옥시기", "헤테로시클릴티오기", "C_{6-14} 아릴티오기" 및 "C_{7-16} 아르알킬티오기" 가 언급될 수 있다:

<155> (1) 할로겐 원자;

<156> (2) 히드록시기;

<157> (3) 아미노기;

<158> (4) 니트로기;

<159> (5) 시아노기;

<160> (6) 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬기;

<161> (7) 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐기;

<162> (8) 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐기;

<163> (9) 할로겐 원자, 히드록시기, 아미노기, 니트로기, 시아노기, 임의로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-아미노기, C_{6-14} 아릴기, 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-아미노기, C_{3-8} 시클로알킬기, C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알콕시-C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알킬티오기, C_{1-6} 알킬술피닐기, C_{1-6} 알킬술포닐기, 임의로 에스테르화된 카르복실기, 카르바모일기, 티오카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-카르바모일기, 술파모일기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-술파모일기 및 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-술파모일기에서 선택된 치환기 1 내지 3 에 의해 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴기;

<164> (10) 할로겐 원자, 히드록시기, 아미노기, 니트로기, 시아노기, 임의로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-아미노기, C_{6-14} 아릴기, 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-아미노기, C_{3-8} 시클로알킬기, C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알콕시-C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알킬티오기, C_{1-6} 알킬술피닐기, C_{1-6} 알킬술포닐기, 임의로 에스테르화된 카르복실기, 카르바모일기, 티오카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-카르바모일기, 술파모일기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-술파모일기 및 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-술파모일기에서 선택된 치환기 1 내지 3 에 의해 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴옥시기;

<165> (11) 할로겐 원자, 히드록시기, 아미노기, 니트로기, 시아노기, 임의로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-아미노기, C_{6-14} 아릴기, 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-아미노기, C_{3-8} 시클로알킬기, C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알콕시-C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알킬티오기, C_{1-6} 알킬술피닐기, C_{1-6} 알킬술포닐기, 임의로 에스테르화된 카르복실기, 카르바모일기, 티오카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-카르바모일기, 술파모일기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-술파모일기 및 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-술파모일기에서 선택된 치환기 1 내지 3 에 의해 임의로 치환된 C_{7-16} 아르알킬옥시기;

<166> (12) 할로겐 원자, 히드록시기, 아미노기, 니트로기, 시아노기, 임의로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-아미노기, C_{6-14} 아릴기, 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-아미노기, C_{3-8} 시클로알킬기, C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알콕시-C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알킬티오기, C_{1-6} 알킬술피닐기, C_{1-6} 알킬술포닐기, 임의로 에스테르화된 카르복실기, 카르바모일기, 티오카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-카르바모일기, 술파모일기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-술파모일기 및 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-술파모일기에서 선택된 치환기 1 내지 3 에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릭기, 바람직하게는 퓨릴, 피리딜, 티에닐, 피라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴;

<167> (13) 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-아미노기;

<168> (14) 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-아미노기;

<169> (15) 모노- 또는 디-C_{7-16} 아르알킬-아미노기;

<170> (16) N-C_{1-6} 알킬-N-C_{6-14} 아릴-아미노기;

<171> (17) N-C_{1-6} 알킬-N-C_{7-16} 아르알킬-아미노기;

<172> (18) C_{3-8} 시클로알킬기;

<173> (19) 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시기;

<174> (20) 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬티오기;

<175> (21) C_{1-6} 알킬술피닐기;

<176> (22) C_{1-6} 알킬술포닐기;

<177> (23) 임의로 에스테르화된 카르복실기;

<178> (24) C_{1-6} 알킬-카르보닐기;

<179> (25) C_{3-8} 시클로알킬-카르보닐기;

<180> (26) C_{6-14} 아릴-카르보닐기;

<181> (27) 카르바모일기;

<182> (28) 티오카르바모일기;

<183> (29) 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-카르바모일기;

<184> (30) 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-카르바모일기;

<185> (31) 모노- 또는 디-5원 내지 7원 헤테로시클릴-카르바모일기;

<186> (32) 술파모일기;

<187> (33) 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-술파모일기;

<188> (34) 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-술파모일기;

<189> (35) 카르복실기(들)에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬-카르보닐아미노기 (예컨대, 아세틸아미노, 프로피오닐아미노);

<190> (36) 헤테로시클릴옥시기 등.

<191> 본 명세서에서 "임의로 치환된 아미노기" 로서 별도의 명시가 없다면, 하기 치환기들에서 선택된 1 또는 2 에 의해 임의로 치환된 아미노기가 언급될 수 있다:

<192> (1) 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬기;

<193> (2) 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐기;

<194> (3) 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐기;

<195> (4) 임의로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬기;

<196> (5) 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴기;

<197> (6) 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시기;

<198> (7) 임의로 치환된 아실기;

<199> (8) 임의로 치환된 헤테로시클릭기 (바람직하게는 퓨릴, 피리딜, 티에닐, 피라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴);

<200> (9) 술파모일기;

<201> (10) 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-술파모일기;

<202> (11) 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-술파모일기 등. "임의로 치환된 아미노기"가 2개의 치환기에 의해 치환된 아미노기의 경우, 이들 치환기는 인접한 질소 원자와 함께 질소함유 헤테로시클을 형성할 수 있다. "질소-함유 헤테로시클" 로서, 예를 들어, 탄소 원자 외에 고리-구성 원자로서, 하나 이상의 질소 원자와 임의로 산소 원자, 황 원자 및 질소 원자에서 선택된 헤테로 원자 1 또는 2 를 추가 포함하는 5원 내지 7원 질소함유 헤테로시클이 언급될 수 있다. 질소함유 헤테로시클의 바람직한 예로는, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 티아졸리딘, 옥사졸리딘 등이 언급될 수 있다.

<203> 본 명세서에서 "임의로 치환된 아실기" 로서 별도의 명시가 없다면, 하기 화학식으로 표시된 기가 언급될 수 있다: $-COR^7$, $-CO-OR^7$, $-SO_2R^7$, $-SOR^7$, $-PO(OR^7)(OR^8)$, $-CO-NR^{7a}R^{8a}$, $-CS-NR^{7a}R^{8a}$ 등, 여기서 R^7 및 R^8 는 동일하거나 상이하고, 각각 수소 원자, 임의로 치환된 탄화수소기 또는 임의로 치환된 헤테로시클릭기이고, R^{7a} 및 R^{8a} 는 동일하거나 상이하고, 각각 수소 원자, 임의로 치환된 탄화수소기 또는 임의로 치환된 헤테로시클릭기이거나, R^{7a} 및 R^{8a} 는 인접한 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소함유 헤테로시클을 형성할 수 있다.

<204> R^{7a} 및 R^{8a} 가 인접한 질소 원자와 함께 형성하는 "임의로 치환된 질소-함유 헤테로시클" 의 "질소-함유 헤테로시클" 로서, 예를 들어, 탄소 원자 외에 고리-구성 원자로서, 하나 이상의 질소 원자와 임의로 산소 원자, 황 원자 및 질소 원자에서 선택된 헤테로 원자 1 또는 2 를 추가로 포함하는 5원 내지 7원 질소함유 헤테로시클이 언급될 수 있다. "질소-함유 헤테로시클" 의 바람직한 예로는 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 티아졸리딘, 옥사졸리딘 등이 언급될 수 있다.

<205> 질소-함유 헤테로시클은 치환가능한 위치에 임의로 치환기 1 내지 2 를 갖는다. 이들 치환기로서, 히드록시기, 임의로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬기, C_{6-14} 아릴기, C_{7-16} 아르알킬기 등이 언급될 수 있다.

<206> "임의로 치환된 아실기"의 바람직한 예로서,

<207> 포르밀기;

<208> 카르복실기;

<209> 카르바모일기;

<210> C_{1-6} 알킬-카르보닐기;

<211> C_{1-6} 알콕시-카르보닐기;

<212> C_{3-8} 시클로알킬-카르보닐기;

<213> C_{6-14} 아릴-카르보닐기;

<214> C_{7-16} 아르알킬-카르보닐기;

<215> C_{6-14} 아릴옥시-카르보닐기;

<216> C_{7-16} 아르알킬옥시-카르보닐기;

<217> 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-카르바모일기;

<218> 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-카르바모일기;

<219> 모노- 또는 디-C_{3-8} 시클로알킬-카르바모일기;

<220> 모노- 또는 디-C_{7-16} 아르알킬-카르바모일기;

<221> C_{1-6} 알킬술포닐기;

<222> 니트로기(들)에 의해 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴술포닐기;

<223> 질소-함유 헤테로시클릴-카르보닐기;

<224> C_{1-6} 알킬술피닐기;

<225> C_{6-14} 아릴술피닐기;

<226> 티오카르바모일기;

<227> 술파모일기;

<228> 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-술파모일기;

<229> 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-술파모일기;

<230> 모노- 또는 디-C_{7-16} 아르알킬-술파모일기; 등이 언급될 수 있다.

<231> 화학식 (I)에서 각 기호는 하기에서 상세히 설명한다.

<232> R^1 는 R^6-SO_2- (여기서 R^6 은 치환기임) 또는 임의로 치환된 1,1-디옥시도테트라히드로티오피라닐기이다.

<233> 여기서 사용된 바와 같이, R^6 의 "치환기"로서, "임의로 치환된 탄화수소기", "임의로 치환된 헤테로시클릭기", "임의로 치환된 히드록시기", "임의로 치환된 아미노기", "임의로 치환된 머캅토기", "시아노기", "임의로 치환된 아실기", "할로겐 원자" 등이 언급될 수 있다.

<234> R^6 는 바람직하게는 임의로 치환된 탄화수소기, 더욱 바람직하게는 C_{1-6} 알킬기 (바람직하게는 메틸, 에틸)이다.

<235> R^1 의 "임의로 치환된 1,1-디옥시도테트라히드로티오피라닐기" 의 "1,1-디옥시도테트라히드로티오피라닐기"는 치환가능한 위치에 치환기 1 내지 5 를 임의로 갖고, 바람직하게는 치환기 1 내지 3 를 갖는다. "치환기" 로서, 전술된 "임의로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬기"의 치환기로서 예시된 것들이 사용될 수 있다. "1,1-디옥시도테트라히드로티오피라닐기" 가 치환기를 둘 이상 가지는 경우, 각 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다.

<236> "치환기"는 바람직하게는 히드록시기 등이다.

<237> R^1 는 바람직하게는 히드록시기 등에서 선택된 치환기 1 내지 3 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬술포닐기 (바람직하게는 메틸술포닐, 에틸술포닐) 또는 1,1-디옥시도테트라히드로티오피라닐기이고, 더욱 바람직하게는 히드록시기(들)에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬술포닐기 (바람직하게는 메틸술포닐, 에틸술포닐), 또는 1,1-디옥시도테트라히드로티오피라닐기이다.

<238> 다른 구현예로서, R^1 은 바람직하게는 R^6-SO_2- (여기서 R^6 은 치환기임)이고, 더욱 바람직하게는 C_{1-6} 알킬술포닐기 (바람직하게는 메틸술포닐, 에틸술포닐)이다.

<239> X 는 직접결합 또는 2가 탄화수소기이다.

<240> X의 "2가 탄화수소기"로서, 예를 들어, 2가 사슬 탄화수소기, 2가 시클릭 탄화수소기, 2가 사슬-시클릭 탄화수소기 언급될 수 있다. 특히,

<241> (1) C_{1-10} 알킬렌기 (예컨대, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-CHCH_3-$, $-C(CH_3)_2-$, $-(CH(CH_3))_2-$, $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$, $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$);

<242> (2) C_{2-10} 알케닐렌기 (예컨대, $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH=CH-$, $-CH_2-$

$CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$);

<243> (3) C_{2-10} 알키닐렌기 (예컨대, $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$);

<244> (4) C_{3-8} 시클로알킬렌기 (예컨대, 1,2-시클로프로필렌, 1,3-시클로부틸렌, 1,3-시클로펜틸렌, 1,3-시클로헥실렌, 1,4-시클로헥실렌, 1,4-시클로헵틸렌, 1,5-시클로옥틸렌);

<245> (5) C_{6-14} 아릴렌기 (예컨대, 페닐렌 (예컨대, 1,2-페닐렌, 1,3-페닐렌, 1,4-페닐렌), 나프틸렌 (예컨대, 1,2-나프틸렌, 1,3-나프틸렌, 1,4-나프틸렌, 1,5-나프틸렌, 1,6-나프틸렌, 1,7-나프틸렌, 1,8-나프틸렌, 2,3-나프틸렌, 2,6-나프틸렌, 2,7-나프틸렌), 비페닐렌 (예컨대, 2,2'-비페닐렌, 3,3'-비페닐렌, 4,4'-비페닐렌) 등임. C_{6-14} 아릴렌은 부분 포화될 수 있고, 부분 포화된 C_{6-14} 아릴렌으로서 예를 들어, 테트라히드로나프틸렌 등이 언급될 수 있음);

<246> (6) 상기 언급된 (1) 내지 (5)에서 선택된 임의의 둘의 조합 (예컨대, 메틸렌-페닐렌, 페닐렌-메틸렌, 에틸렌-페닐렌, 페닐렌-에틸렌, 메틸렌-시클로헥실렌, 시클로헥실렌-메틸렌, 메틸렌-나프틸렌, 나프틸렌-메틸렌) 등이

<247> 언급될 수 있다.

<248> X 는 바람직하게는 직접결합 또는 C_{1-10} 알킬렌기 (바람직하게는 C_{1-6} 알킬렌기, 더욱 바람직하게는 직쇄 C_{1-3} 알킬렌기)이고, 더욱 바람직하게는 C_{1-6} 알킬렌기 (바람직하게는 직쇄 C_{1-3} 알킬렌기이고, 더욱 바람직하게는 $-(CH_2)_3-$임)이다.

<249> R^2 및 R^3 는 동일하거나 상이하고, 각각 수소 원자, 할로겐 원자, 임의로 치환된 탄화수소기 또는 임의로 치환된 히드록시기이다.

<250> 바람직하게는, R^2 및 R^3 는 동일하거나 상이하고, 각각 수소 원자; 할로겐 원자; 또는 C_{1-6} 알킬기 (바람직하게는 메틸)이고, 더욱 바람직하게는 R^2 및 R^3 는 각각 수소 원자이다.

<251> R^4 및 R^5 는 동일하거나 상이하고, 각각 히드록시기(들)에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬기이다.

<252> 바람직하게는, R^4 및 R^5 는 동일하거나 상이하고, 각각 C_{1-6} 알킬기이며, 더욱 바람직하게는, R^4 및 R^5 는 각각 메틸이다.

<253> 고리 A 는 할로겐 원자, 임의로 치환된 탄화수소기, 임의로 치환된 히드록시기 및 임의로 치환된 아미노기에서 선택된 치환기(들)를 임의 추가로 갖는 벤젠고리이다.

<254> 고리 A 는 바람직하게는 할로겐 원자;

<255> 1 내지 3의 C_{6-14} 아릴옥시기 (바람직하게는 페녹시)에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬기;

<256> 1 내지 3의 C_{6-14} 아릴기 (바람직하게는 페닐)에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시기; 및

<257> C_{6-14} 아릴옥시기 (바람직하게는 페녹시)에서 선택된 1 내지 3 치환기를 임의의 추가로 갖는 벤젠 고리이고, 더욱 바람직하게는 할로겐 원자, C_{1-6} 알킬기 및 C_{1-6} 알콕시기에서 선택된 치환기 1 내지 3 를 임의의 추가로 갖는 벤젠 고리이고, 특히 바람직하게는 비치환된 벤젠 고리이다.

<258> 고리 B 는 5원 내지 7원 고리이다.

<259> 고리 B의 "5원 내지 7원 고리" 로서, 예를 들어, 벤젠 고리, 5원 내지 7원 방향족 헤테로시클 등과 같은 5원 내지 7원 방향족 고리; 5원 내지 7원 알리시클릭 탄화수소, 5원 내지 7원 비방향족 헤테로시클 등과 같은 5원 내지 7원 비방향족 고리가 언급될 수 있다.

<260> 5원 내지 7원 방향족 헤테로시클로서, 예를 들어, 탄소 원자 외에 고리-구성 원자로서 산소 원자, 황 원자 및 질소 원자에서 선택된 헤테로 원자 1 또는 4 를 추가 포함하는 5원 내지 7원 모노시클릭 방향족 헤테로시클이 언급될 수 있다.

<261> 모노시클릭 방향족 헤테로시클의 바람직한 예로서, 퓨란, 티오펜, 피리딘, 피리미딘, 피리다진, 피라진, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 이속사졸, 이소티아졸, 옥사졸, 티아졸, 옥사디아졸, 티아디아졸, 트리아졸, 테트라졸, 트리아진 등이 언급될 수 있다.

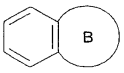
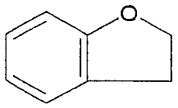
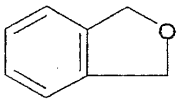
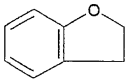
<262> 5원 내지 7원 알리시클릭 탄화수소로서, 탄소수 5 내지 7 의 포화 또는 불포화 알리시클릭 탄화수소, 예를 들어, C_{5-7} 시클로알칸, C_{5-7} 시클로알켄 등이 언급될 수 있다.

<263> C_{5-7} 시클로알칸의 바람직한 예로서, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헵탄 등이 언급될 수 있다.

<264> C_{5-7} 시클로알켄의 바람직한 예로서, 시클로펜텐, 시클로헥센, 시클로헵텐 등이 언급될 수 있다.

<265> 5원 내지 7원 비방향족 헤테로시클로서, 예를 들어, 탄소 원자 외에 고리-구성 원자로서 산소 원자, 황 원자 및 질소 원자에서 선택된 헤테로원자 1 또는 4 를 포함하는 5원 내지 7원 모노시클릭 비방향족 헤테로시클이 언급될 수 있다.

<266> 모노시클릭 비방향족 헤테로시클의 바람직한 예로서, 디히드로퓨란, 테트라히드로퓨란, 디히드로티오펜, 테트라히드로티오펜, 피롤리딘, 피롤린, 피라졸리딘, 피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 헥사메틸렌이민, 옥사졸리딘, 옥사졸린, 티아졸리딘, 티아졸린, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 아제판(azepane), 옥사제판, 테트라히드로피리딘, 디히드로피리딘 등이 언급될 수 있다.

<267> 고리 B 는 바람직하게는 5원 내지 7원 모노시클릭 비방향족 헤테로시클이고, 더욱 바람직하게는 테트라히드로퓨란이다. 즉,  으로 표시되는 고리는  또는  이고, 특히 바람직하게는  이다.

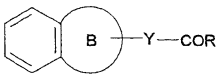
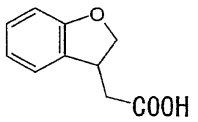
<268> Y 는 직접결합 또는 CH_2 이다.

<269> Y 는 바람직하게는 CH_2 이다.

<270> R 는 임의로 치환된 히드록시기이다.

<271> 여기서 사용된 바와 같이 "임의로 치환된 히드록시기"가 임의로 갖는 "치환기"는 바람직하게는 C_{1-6} 알킬기이다.

<272> R 은 바람직하게는 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기 (바람직하게는 메톡시)이고, 더욱 바람직하게는 히드록시기이다.

<273> 화학식 (I) 에서, 일부 구조로서  은, 바람직하게는 (2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일)아세트산, 즉  이다.

<274> 특히, ((3S)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일)아세트산의 일부 구조를 갖는 화합물 (I)은 우수한 GPR40 수용체 작용약 활성을 갖아, 바람직하다.

<275> 화합물 (I)의 바람직한 예로서, 하기 화합물이 언급될 수 있다.

<276> [화합물 A]

<277> 화합물 (I), 여기서

<278> R^1 은 히드록시기 등에서 선택된 치환기 1 내지 3 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬술포닐기 (바람직하게는 메틸

술포닐, 에틸술포닐), 또는 1,1-디옥시도테트라히드로티오피라닐기 [R^1 은 바람직하게는 히드록시(들)에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬술포닐기 (바람직하게는 메틸술포닐, 에틸술포닐), 또는 1,1-디옥시도테트라히드로티오피라닐기];

<279> X 는 직접결합 또는 C_{1-6} 알킬렌기 (바람직하게는 직쇄 C_{1-3} 알킬렌기)이며;

<280> R^2 및 R^3 는 동일하거나 상이하고, 각각 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 C_{1-6} 알킬기 (바람직하게는 메틸)이고;

<281> R^4 및 R^5 는 동일하거나 상이하고, 각각 C_{1-6} 알킬기 (바람직하게는 메틸)이며;

<282> 고리 A 는 할로겐 원자, C_{1-6} 알킬기 및 C_{1-6} 알콕시기에서 선택된 치환기 1 내지 3 을 임의 추가로 갖는 벤젠 고리(바람직하게는 비치환된 벤젠 고리)이고;

<283> 고리 B 는 5원 내지 7원 모노시클릭 비방향족 헤테로시클 (바람직하게는 테트라히드로퓨란)이며;

<284> Y 는 CH_2 이고;

<285> R 은 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기이다 [R 은 바람직하게는 히드록시기임].

<286> [화합물 B]

<287> 화합물 (I), 여기서

<288> R^1 은 히드록시기 등에서 선택된 치환기 1 내지 3 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬술포닐기 (바람직하게는 메틸술포닐, 에틸술포닐) 또는 1,1-디옥시도테트라히드로티오피라닐기이고 [R^1 은 바람직하게는 히드록시기(들)에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬술포닐기 (바람직하게는 메틸술포닐, 에틸술포닐), 또는 1,1-디옥시도테트라히드로티오피라닐기];

<289> X 는 직접결합 또는 C_{1-6} 알킬렌기 (바람직하게는 직쇄 C_{1-3} 알킬렌기) 이며;

<290> R^2 및 R^3 는 동일하거나 상이하고, 각각 수소 원자, 할로겐 원자 또는 C_{1-6} 알킬기 (바람직하게는 메틸)이고;

<291> R^4 및 R^5 는 동일하거나 상이하고, 각각 히드록시기(들)에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬기 (바람직하게는 메틸, 에틸) 이며

<292> [바람직하게는, R^4 및 R^5 는 동일하거나 상이하고, 각각 C_{1-6} 알킬기 (바람직하게는 메틸)임];

<293> 고리 A 는 할로겐 원자; 1 내지 3 의 C_{6-14} 아릴옥시기 (바람직하게는 페녹시에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬기); 1 내지 3 의 C_{6-14} 아릴기(바람직하게는 페닐)에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시기; 및 C_{6-14} 아릴옥시기 (바람직하게는 페녹시)에서 선택된 치환기 1 내지 3 을 임의 추가로 갖는 벤젠 고리이고

<294> [고리 A 는 바람직하게는 할로겐 원자, C_{1-6} 알킬기 및 C_{1-6} 알콕시기에서 선택된 치환기 1 내지 3 을 임의 추가로 갖는 벤젠고리이고, 특히 바람직하게는 비치환된 벤젠 고리임];

<295> 고리 B 는 5원 내지 7원 모노시클릭 비방향족 헤테로시클 (바람직하게는 테트라히드로퓨란)이고;

<296> Y 는 CH_2 이며;

<297> R 은 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기이다 [R 은 바람직하게는 히드록시기임].

<298> [화합물 C]

<299> 하기 화합물들에서 선택된 화합물 (I):

<300> [(3S)-6-({4'-[(4-히드록시-1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)메톡시]-2',6'-디메틸비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산 (실시예 6), [(3S)-6-({2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭

시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산 (실시예 10), [(3S)-6-({3'-플루오로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산 (실시예 13), [(3S)-6-({3'-클로로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산 (실시예 22), [(3S)-6-({3',5'-디클로로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산 (실시예 24), 및 [(3S)-6-({2',6'-디에틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산 (실시예 26).

<301> 화합물 (I)의 염으로서, 예를 들어, 금속염, 암모늄염, 유기 염기염, 무기산염, 유기산염, 염기성 또는 산성 아미노산염 등이 언급될 수 있다.

<302> 금속염의 바람직한 예로는 나트륨염, 칼륨염 등과 같은 알칼리 금속염; 칼슘염, 마그네슘염, 바륨염 등과 같은 알칼린 토금속염; 알루미늄염 등을 포함한다.

<303> 유기염기염의 바람직한 예는 트리메틸아민, 트리에틸아민, 피리딘, 피콜린, 2,6-루티딘, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 시클로헥실아민, 디시클로헥실아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민 등을 갖는 염을 포함한다.

<304> 무기산염의 바람직한 예는 염산, 브롬산, 질산, 황산, 인산 등을 포함한다.

<305> 유기산염의 바람직한 예는, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프탈산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 말레산, 시트르산, 숙신산, 말산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 등을 갖는 염을 포함한다.

<306> 염기성 아미노산염의 바람직한 예는 아르기닌, 리신, 오르니틴 등을 갖는 염을 포함한다. 산성 아미노산염의 바람직한 예는 아르파르트산, 글루탐산 등을 갖는 염을 포함한다.

<307> 상기 언급된 염들 중에서, 약리학적으로 허용가능한 염이 바람직하다.

<308> 화합물 (I)의 프로드러그는 생체에서 생리 조건하에 효소, 위산 등으로 인한 반응으로 화합물 (I)로 변환된 화합물이고, 즉 효소적 산화, 환원, 가수분해 등에 의해 화합물 (I)로 변환된 화합물, 위산으로 인한 가수분해에 의해 화합물 (I)로 변환된 화합물 등이다.

<309> 화합물 (I)의 프로드러그의 예는 화합물 (I)의 아미노기가 아실화, 알킬화 또는 인산화된 화합물 (예컨대, 화합물 (I)의 아미노기가 에이코사노일화 (eicosanoylated), 알라닐화 (alanylated), 펜틸아미노카르보닐화, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메톡시카르보닐화, 테트라히드로퓨라닐화, 피롤리딜메틸화, 피발로일옥시메틸화 또는 tert-부틸화된 화합물); 화합물 (I)의 히드록시기가 아실화, 알킬화, 인산화 또는 붕산화된 화합물 (예컨대, 화합물 (I)의 히드록시기가 아세틸화, 팔미토일화(palmitoylated), 프로파노일화(propanoylated), 피발로일화(pivaloylated), 숙시닐화 (succinylated), 푸마릴화(fumarylated), 알라닐화 (alanylated) 또는 디메틸아미노메틸카르보닐화된 화합물); 화합물 (I)의 카르복실기가 에스테르화 또는 아미드화된 화합물 (예컨대, 화합물 (I)의 카르복실기가 에스테르화 C_{1-6} 알킬, 에스테르화 페닐, 에스테르화 카르복시메틸, 에스테르화 디메틸아미노메틸, 에스테르화 피발로일옥시메틸, 에스테르화 에톡시카르보닐옥시에틸, 에스테르화 프탈리딜, 에스테르화 (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메틸, 에스테르화 또는 메틸아미드화 시클로헥실옥시카르보닐에틸) 등을 포함한다. 이들 중, 화합물 (I)의 카르복실기가 메틸, 에틸, tert-부틸 등과 같은 C_{1-6} 알킬기에 의해 에스테르화되는 화합물이 바람직하다. 이들 화합물은 공지된 방법 그 자체에 따라 화합물 (I)로부터 제조될 수 있다.

<310> 화합물 (I)의 프로드러그는 Development of Pharmaceutical Products, vol. 7, Molecule Design, 163-198, Hirokawa Shoten (1990)에 기술된 바와 같이 생리 조건하에서 화합물 (I)로 변환되는 화합물일 수 있다.

<311> 이하, 화합물 (I)의 제조방법을 설명한다.

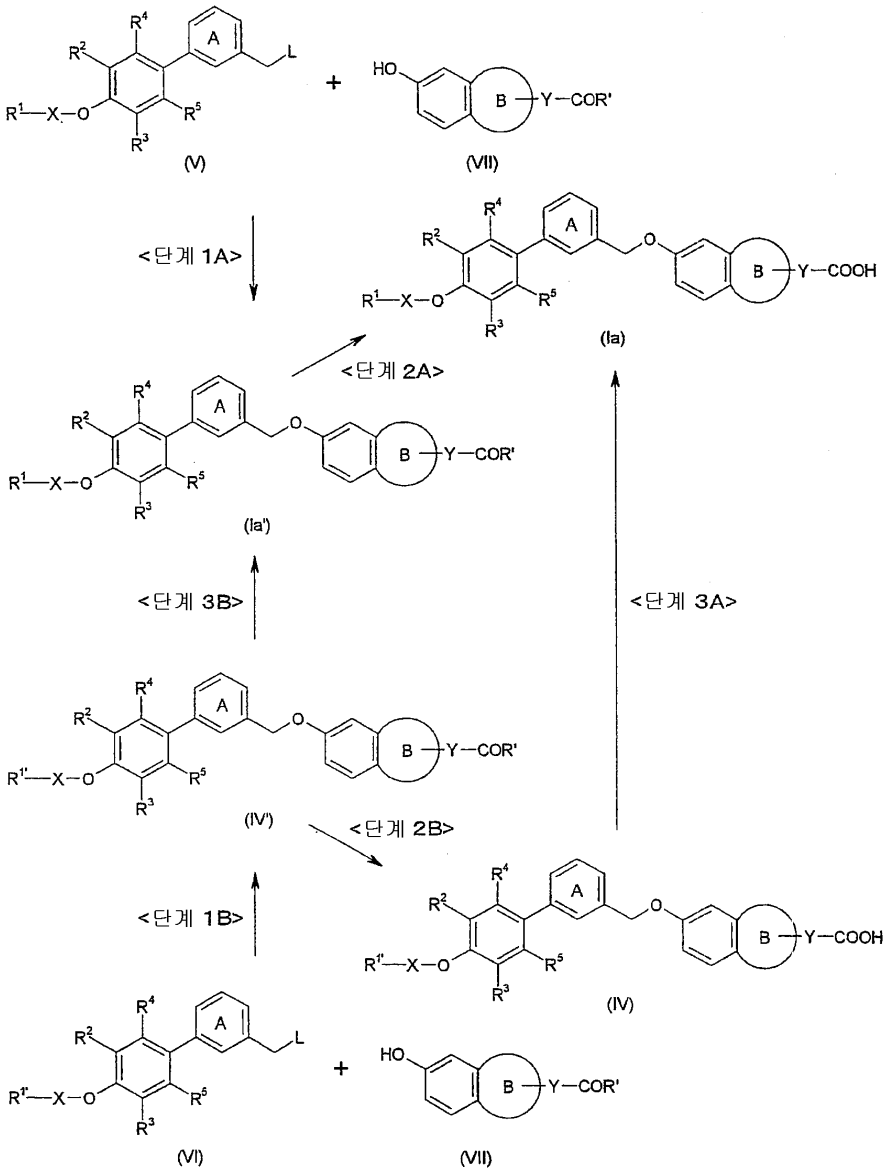
<312> 하기 도식의 그림에서 화합물의 각 기호는 특별히 설명되지 않으면 상기 정의된 바와 같다. 도식에서 기술된 각 화합물은 반응을 저해하지 않는 한 염을 형성할 수 있고, 그러한 염으로서 화합물 (I)의 염과 유사한 것들이 언급될 수 있다.

<313> 각 단계에서 수득된 화합물은 또한 미가공 생성물로서 다음 반응에서 반응 혼합물의 형태로 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 반응 혼합물로부터 단리되고 추가로 재결정, 증류, 크로마토그래피 등과 같은 분리 방법에 의해 쉽게 정제될 수 있다.

<314> 화합물 (I) (예컨대, 화학식 (Ia) 및 (Ia')로 표시되는 화합물 (각각 화합물 (Ia) 및 화합물 (Ia')로 약칭됨))

은 예를 들어, 하기 도식 1 에 보이는 방법 또는 이에 유사한 방법에 따라 제조될 수 있다.

<315> [도식 1]



<316>

<317> 여기서 $R^{1'}$는 R^6-S- (여기서 R^6 은 상기 정의된 바와 같음) 또는 테트라히드로티오피라닐기이고, R' 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시기이며, L 은 이탈기 또는 히드록시기이고, 다른 기호는 상기 정의된 바와 같다.

<318> <단계 1A>

<319> (i) L 이 히드록시기인 경우, 화합물 (Ia')는 화학식 (V) 로 표시되는 화합물 및 화학식 (VII) 로 표시되는 화합물 (각각 화합물 (V) 및 화합물 (VII)으로 약칭됨) 을 미쯔노부 반응(Mitsunobu reaction) (Synthesis, 1981, pages 1-27)시킴으로써 제조될 수 있다.

<320> 미쯔노부 반응에서, 화합물 (V) 및 화합물 (VII)은 아조디카르보닐 화합물 (예컨대, 디에틸 아조디카르복실레이트, 디이소프로필 아조디카르복실레이트, 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘) 및 포스핀 (예컨대, 트리페닐포스핀, 트리부틸포스핀)의 존재에서 반응된다.

<321> 사용되는 화합물 (VII)의 양은 일반적으로 화합물 (V) 1 mol 당, 약 0.2 내지 약 5 mol, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 2 mol 이다.

<322> 사용되는 아조디카르보닐 화합물 및 포스핀의 양은 각각 화합물 (V) 1 mol 당, 일반적으로 약 1 내지 약 5 mol

이고, 바람직하게는 약 1 내지 약 2 mol이다.

<323> 상기 반응은 유리하게는 반응에 비활성 용매를 사용하여 수행된다. 상기 용매는 반응이 진행하는 한 특별히 제한되지 않지만, 예를 들어, 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 디페닐 에테르, 테트라히드로퓨란, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 등과 같은 에테르; 벤젠, 톨루엔 등과 같은 방향족 탄화수소; 시클로헥산, 헥산 등과 같은 포화 탄화수소; N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 헥사메틸포스포아미드 등과 같은 아미드; 디클로로메탄, 클로로포름, 탄소 테트라클로라이드, 1,2-디클로로에탄 등과 같은 할로겐화 탄화수소; 아세토니트릴, 프로피오니트릴 등과 같은 니트릴; 아세톤, 에틸 메틸 케톤 등과 같은 케톤; 디메틸 술폭시드 등과 같은 술폭시드; 이의 혼합 용매 등이 바람직하다.

<324> 반응 온도는 일반적으로 -20 내지 200 ℃ 이고, 바람직하게는 0 내지 100 ℃ 이다. 반응 시간은 일반적으로 5 분 내지 100 시간이고, 바람직하게는 30 분 내지 72 시간이다.

<325> (ii) L 이 이탈기인 경우, 화합물 (Ia')는 염기 존재하에 화합물 (V)와 화합물 (VII)이 반응함으로써 제조될 수 있다.

<326> L 의 이탈기로서, 예를 들어, 할로겐 원자, 임의로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬술포닐옥시기 (예컨대, 메탄술포닐옥시, 에탄술포닐옥시, 트리클로로메탄술포닐옥시, 트리플루오로메탄술포닐옥시), 치환기(들)를 임의로 갖는 C_{6-10} 아릴술포닐옥시기 [예를 들어, C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕시기 및 니트로기에서 선택된 치환기 1 내지 3 을 임의로 갖는 C_{6-10} 아릴술포닐옥시기 (예컨대, 페닐술포닐옥시, 나프틸술포닐옥시) 등; 특히, 페닐술포닐옥시, m-니트로페닐술포닐옥시, p-톨루엔술포닐옥시 등], 아실옥시기 (예컨대, 트리클로로아세톡시, 트리플루오로아세톡시) 등이 언급될 수 있다.

<327> 염기로서, 예를 들어, 리튬 수산화물, 나트륨 수산화물, 칼륨 수산화물 등과 같은 알칼리 금속 수산화물; 바륨 수산화물 등과 같은 알칼린 토금속 수산화물; 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘 등과 같은 알칼리 금속 탄산염; 탄산수소나트륨 등과 같은 알칼리 금속 탄산수소염; 트리칼륨 인산염 등과 같은 알칼리 금속 인산염; 나트륨 아세테이트, 암모늄 아세테이트 등과 같은 아세테이트; 피리딘, 루티딘 등과 같은 방향족 아민; 트리에틸아민, 트리프로필아민, 트리부틸아민, N-에틸디이소프로필아민, 시클로헥실디메틸아민, 4-디메틸아미노피리딘, N,N-디메틸아닐린, N-메틸피페리딘, N-메틸피롤리딘, N-메틸모르폴린 등과 같은 3차 아민; 나트륨 수소화물, 칼륨 수소화물 등과 같은 알칼리 금속 수소화물; 나트륨 아미드, 리튬 디이소프로필아미드, 리튬 헥사메틸디실라지드 등과 같은 금속 아미드; 나트륨 메톡시드, 나트륨 에톡시드, 나트륨 tert-부톡시드, 칼륨 tert-부톡시드 등과 같은 탄소수 1 내지 6 의 알칼리 금속 알콕시드; 메틸리튬, n-부틸리튬, sec-부틸리튬, tert-부틸리튬 등과 같은 유기 리튬 등이 언급될 수 있다.

<328> 사용되는 화합물 (VII)의 양은 일반적으로 화합물 (V) 1 mol 당, 약 0.2 내지 약 10 mol 이고, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 2 mol 이다.

<329> 사용되는 염기의 양은 일반적으로 화합물 (V) 1 mol 당, 약 1 내지 약 10 mol 이고, 바람직하게는 약 1 내지 약 3 mol 이다.

<330> 상기 반응은 유리하게는 반응에 비활성 용매를 사용하여 수행된다. 상기 용매로서, 단계 1A-(i)에서 예시된 것들이 언급될 수 있다.

<331> 반응 온도는 일반적으로 -70 내지 150 ℃ 이고, 바람직하게는 -20 내지 100 ℃ 이다. 반응 시간은 일반적으로 10 분 내지 100 시간이고, 바람직하게는 20 분 내지 72 시간이다.

<332> <단계 1B>

<333> 화학식 (IV')로 표시되는 화합물 (화합물 (IV')로 약칭됨) 은 단계 1A 에 보이는 방법 또는 이에 유사한 방법에 따라, 화학식 (VI)으로 표시되는 화합물 (화합물 (VI)로 약칭됨)과 화합물 (VII)을 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

<334> <단계 2A>

<335> 화합물 (Ia)는 화합물 (Ia')를 가수분해 반응 시킴으로써 제조될 수 있다.

<336> 상기 가수분해 반응은 통상적인 방법에 따라 산 또는 염기를 사용하여 수행된다.

<337> 산으로서 예를 들어, 염산, 황산 등과 같은 미네랄 산; 보론 트리클로라이드, 보론 트리브로마이드 등과 같은 루이스산; 트리플루오로아세트산, p-톨루엔술폰산 등과 같은 유기산 등이 언급될 수 있다. 루이스산은 티올 또는 술피드와 동시에 사용될 수 있다.

<338> 염기로서 예를 들어, 리튬 수산화물, 나트륨 수산화물, 칼륨 수산화물 등과 같은 알칼리 금속 수산화물; 바륨 수산화물 등과 같은 알칼린 토금속 수산화물; 탄산나트륨, 탄산칼륨 등과 같은 알칼리 금속 탄산염; 나트륨 메톡시드, 나트륨 에톡시드, 칼륨 tert-부톡시드 등과 같은 탄소수 1 내지 6 의 알칼리 금속 알콕시드; 트리에틸아민, 이미다졸, 포름아미딘 등과 같은 (수화물을 포함하는) 유기염 등이 언급될 수 있다.

<339> 사용되는 산 또는 염기의 양은 일반적으로 화합물 (Ia') 1 mol 당, 약 0.5 내지 약 10 mol 이고, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 6 mol 이다.

<340> 상기 가수분해 반응은 반응에 용매 없이 또는 비활성 용매를 사용하여 수행된다. 상기 용매는 반응이 진행되는 한 특별히 제한되지 않지만, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 프로판올 등과 같은 알코올; 벤젠, 톨루엔 등과 같은 방향족 탄화수소; 시클로헥산, 헥산 등과 같은 포화 탄화수소; 포름산, 아세트산 등과 같은 유기산; 테트라히드로퓨란, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 등과 같은 에테르; N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 등과 같은 아미드; 디클로로메탄, 클로로포름, 탄소 테트라클로라이드, 1,2-디클로로에탄 등과 같은 할로겐화 탄화수소; 아세토니트릴, 프로피오니트릴 등과 같은 니트릴; 아세톤, 에틸 메틸 케톤 등과 같은 케톤; 디메틸 술폭시드 등과 같은 술폭시드; 물; 이의 혼합 용매 등이 바람직하다.

<341> 반응 온도는 일반적으로 -10 내지 200 ℃ 이고, 바람직하게는 0 내지 120 ℃ 이다. 반응 시간은 일반적으로 10 분 내지 100 시간이고, 바람직하게는 10 분 내지 24 시간이다.

<342> <단계 2B>

<343> 화합물 (IV)는 화합물 (IV')을 가수분해 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

<344> 상기 가수분해 반응은 단계 2A에서 보이는 방법 또는 이에 유사한 방법에 따라 수행된다.

<345> <단계 3A>

<346> 화합물 (Ia) 는 화합물 (IV)을 산화 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

<347> 상기 산화 반응은 일반적으로 통상적인 방법에 따라 산화제를 사용하여 수행된다. 산화제로서 예를 들어, 수소 과산화물, 과아세트산, m-클로로퍼벤조산, tert-부틸히드로과산화물, 칼륨 과옥시황산염, 나트륨 메타과요오드산염, 나트륨 과붕산염, 나트륨 차아염소산염, 질산, 크롬산, 나트륨 중크롬산염, 칼륨 과망산염, 산화 오스뮴(VII), 산화 루테늄(VII), 요오드 벤젠 디클로라이드, 요오드벤젠 디아세테이트, 할로겐, 오존, 일중항 산소 등이 언급될 수 있다.

<348> 사용되는 산화제의 양은 대략 산화제의 종류에 따라 결정된다. 일반적으로 화합물 (IV) 1 mol 당, 약 0.25 내지 약 10 mol 이고, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 5 mol 이다.

<349> 상기 반응은 유리하게는 반응에 비활성 용매를 사용하여 수행된다. 상기 용매로서, 단계 2A에 예시된 것들이 언급될 수 있다.

<350> 반응 온도는 일반적으로 -10 내지 200 ℃ 이고, 바람직하게는 0 내지 120 ℃ 이다. 반응 시간은 일반적으로 10 분 내지 100 시간이고, 바람직하게는 10 분 내지 24 시간이다.

<351> <단계 3B>

<352> 화합물 (Ia')는 화합물 (IV')을 산화 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

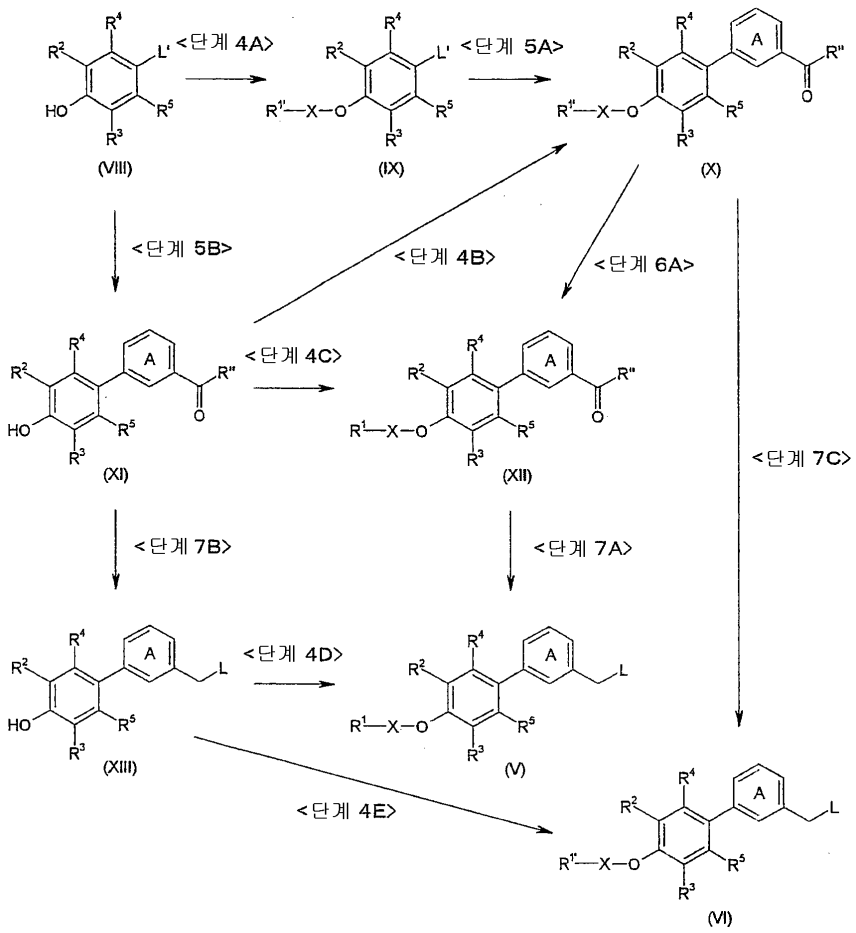
<353> 상기 산화 반응은 단계 3A 에서 보이는 방법 또는 이에 유사한 방법에 따라 수행된다.

<354> 상기 언급된 도식 1에 사용된 화합물 (VII)은, 예를 들어, Journal of Medicinal Chemistry, vol.39, pages 4928-4934, 1996; Bioorganic and Medicinal Chemistry, vol.9, pages 1325-1335, 2001; Heterocycles, vol.41, pages 647-650, 1995; Journal of Medicinal Chemistry, vol.43, pages 2049-2063, 2000; Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1, pages 2895-2900, 1996 등에 기술된 방법 또는 이에 유사한 방법에 따라 제조될 수 있다.

<355> 상기 언급된 도식 1에 사용된 화합물 (V) 및 화합물 (VI), 예를 들어, 하기 도식 2에 보이는 방법 또는 이에 유

사한 방법에 따라 제조될 수 있다.

<356> [도식 2]



<357>

<358> 여기서 R'' 는 수소 원자 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시기이고, L' 는 이탈기이며, 다른 기호들은 상기 정의된 바와 같다.

<359> L' 의 "이탈기"로서, 전술된 L 로서 예시된 것들이 언급될 수 있다.

<360> <단계 4A>

<361> 화학식 (IX)로 표시되는 화합물 (화합물 (IX)로 약칭됨)은 단계 1에 보이는 방법 또는 이에 유사한 방법에 따라, 화학식 (VIII)로 표시되는 화합물 (이후 화합물 (VIII)으로 약칭됨)과 화학식 $R^{1'}$-X-L'' 로 표시되는 화합물 (이후 화합물 $R^{1'}$-X-L'' 로 약칭됨) 또는 1-옥사-6-티아스피로[2.5]옥탄을 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

<362> 여기서, L''는 이탈기 또는 히드록시기이고, 다른 기호는 상기 정의된 바와 같다. L'' 의 "이탈기"로서, 전술된 L로서 예시된 것들이 언급될 수 있다.

<363> <단계 4B>

<364> 화학식 (X)로 표시되는 화합물 (화합물 (X)로 약칭됨)은 단계 1A에서 보이는 방법 또는 이에 유사한 방법에 따라, 화학식 (XI)으로 표시된 화합물 (이후, 화합물 (XI) 약칭됨)과 화합물 $R^{1'}$-X-L'' 또는 1-옥사-6-티아스피로[2.5]옥탄을 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

<365> <단계 4C>

<366> 화학식 (XII)으로 표시되는 화합물 (화합물 (XII)로 약칭됨)은 단계 1A에 보이는 방법 또는 이에 유사한 방법에 따라 화합물 (XI)과 화학식 R^{1}-X-L'' 로 표시되는 화합물 (이후, 화합물 R^{1}-X-L''로서 약칭됨) 또는 1-옥사-

6-티아스피로[2.5]옥탄 6,6-디옥시드를 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

<367> <단계 4D>

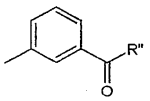
<368> 화합물 (V)은 단계 1A 에서 보이는 방법 또는 이에 유사한 방법에 따라, 화학식 (XIII)로 표시되는 화합물 (이후 화합물 (XIII)로 약칭됨)과 화합물 R^{1}-X-L'' 또는 1-옥사-6-티아스피로[2.5]옥탄 6,6-디옥시드를 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

<369> <단계 4E>

<370> 화합물 (VI)은 단계 1A 에 보이는 방법 또는 이에 유사한 방법에 따라, 화합물 (XIII)과 화합물 $R^{1'}$-X-L'' 또는 1-옥사-6-티아스피로[2.5]옥탄을 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

<371> <단계 5A>

<372> 화합물 (X)은 화합물 (IX) 및 화학식 Ar-M으로 표시되는 화합물 (화합물 Ar-M으로 약칭됨)을 커플링 반응시킴으로써; 또는 공지된 방법 그 자체에 따라 화합물 (IX)의 L' 가 금속 (예컨대, 칼륨, 나트륨, 리튬, 마그네슘, 구리, 아연, 주석, 탈륨 등, 이들은 복합될 수 있음)으로 변환됨으로써; 생성 화합물과 화학식 Ar-L'''으로 표시되는 화합물 (화합물 Ar-L'''로 약칭됨)을 커플링 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

<373> 여기서, Ar 은  이고,

<374> M 은 금속 (예컨대, 칼륨, 나트륨, 리튬, 마그네슘, 구리, 아연, 주석, 탈륨 등이고, 이들은 복합될 수 있음)이며, L'''은 이탈기이고, 다른 기호들은 상기 정의된 바와 같다. L'''의 "이탈기" 로서, 전술된 L의 예시된 것들이 언급될 수 있다.

<375> 상기 커플링 반응은 일반적으로 염기 존재하에서 수행된다. 염기로서, 예를 들어, 나트륨 수소화물, 칼륨 수소화물 등과 같은 알칼리 금속 수소화물; 리튬 수산화물, 나트륨 수산화물, 칼륨 수산화물 등과 같은 알칼리 금속 수산화물; 마그네슘 수산화물, 칼슘 수산화물, 바륨 수산화물 등과 같은 알칼린 토금속 수산화물; 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘 등과 같은 알칼리 금속 탄산염; 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨 등과 같은 알칼리 금속 탄산수소염; 트리칼륨 인산염 등과 같은 알칼리 금속 인산염; 나트륨 메톡시드, 나트륨 에톡시드, 나트륨 tert-부톡시드 등과 같은 탄소수 1 내지 6 의 알칼리 금속 알콕시드; 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 피콜린, N-메틸피롤리딘, N-메틸모르폴린, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]-5-노넨, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 등과 같은 유기 염기; 메틸리튬, n-부틸리튬, sec-부틸리튬, tert-부틸리튬 등과 같은 유기 리튬; 나트륨 아미드, 리튬 디이소프로필아미드, 리튬 헥사메틸디실라지드 등과 같은 금속 아미드 등이 언급될 수 있다.

<376> 사용되는 화합물 Ar-M 또는 화합물 Ar-L''' 의 양은 일반적으로 화합물 (IX)의 1 mol 당, 약 0.1 내지 약 10 mol 이고, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 2 mol 이다. 사용되는 염기의 양은 일반적으로 화합물 (IX) 1 mol 당, 약 1 내지 약 20 mol 이고, 바람직하게는 약 1 내지 약 5 mol 이다.

<377> 상기 커플링 반응은 유리하게는 반응에 비활성 용매를 사용하여 수행된다. 상기 용매는 반응이 진행하는 한 특히 제한되지 않지만, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, tert-부탄올 등과 같은 알코올; 1,4-디옥산, 테트라히드로퓨란, 디에틸 에테르, tert-부틸 메틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 1,2-디메톡시에탄 등과 같은 에테르; 에틸 포르메이트, 에틸 아세테이트, n-부틸 아세테이트 등과 같은 에스테르; 디클로로메탄, 클로로포름, 탄소 테트라클로라이드, 트리클로로에틸렌 등과 같은 할로겐화 탄화수소; n-헥산, 벤젠, 톨루엔 등과 같은 탄화수소; N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 등과 같은 아미드; 아세토니트릴, 프로피오니트릴 등과 같은 니트릴; 디메틸 술폭시드 등과 같은 술폭시드; 술폴란; 헥사메틸포스포아미드; 물; 이의 혼합 용매 등이 바람직하다.

<378> 상기 커플링 반응은 필요하다면 사용되는 금속 촉매에 의해 촉진될 수 있다. 금속 촉매로서, 다양한 리간드를 갖는 금속 복합체가 사용될 수 있고, 예를 들어 팔라듐 화합물 [예컨대, 팔라듐(II) 아세테이트, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드, 디클로로비스(트리에틸포스핀)팔라듐(II), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸, 팔라듐(II) 아세테이트 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센의 복합체]; 니켈 화합물 [예컨대, 테트라키스(트리페닐포스핀)니켈(0), 비스

(트리에틸포스핀)니켈(II) 클로라이드, 비스(트리페닐포스핀)니켈(II) 클로라이드]; 로듐 화합물 [예컨대, 트리스(트리페닐포스핀)로듐(Ⅲ) 클로라이드]; 코발트 화합물; 구리 화합물 [예컨대, 산화구리, 염화구리(II)]; 플라티늄 화합물 등이 언급될 수 있다. 이들 중, 팔라듐 화합물, 니켈 화합물 및 구리 화합물이 바람직하다.

<379> 사용되는 금속 촉매의 양은 일반적으로 화합물 (IX) 1 mol 당, 약 0.000001 내지 약 5 mol 이고, 바람직하게는 약 0.0001 내지 약 0.2 mol 이다. 산화제에 불안정한 금속 촉매가 상기 반응에 사용될 때, 반응은 바람직하게는 불활성 기체 (예컨대, 아르곤 기체 또는 질소 기체) 흐름에서 수행된다.

<380> 반응 온도는 일반적으로 -10 내지 250 ℃ 이고, 바람직하게는 0 내지 150 ℃ 이다. 반응 시간은 화합물 (IX), 화합물 Ar-M 또는 화합물 Ar-L''', 금속 촉매, 염기 및 용매, 반응 온도 등에 따라 변하는데, 일반적으로 1 분 내지 200 시간이고, 바람직하게는 5 분 내지 약 100 시간이다.

<381> <단계 5B>

<382> 화합물 (XI)는 화합물 (VIII) 및 화합물 Ar-M 을 커플링 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

<383> 상기 커플링 반응은 단계 5A 에서 보이는 방법 또는 이에 유사한 방법에 따라 수행될 수 있다.

<384> <단계 6A>

<385> 화합물 (XII) 은 화합물 (X)을 산화 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

<386> 상기 산화 방법은 단계 3A 에 보이는 방법 또는 이에 유사한 방법에 따라 제조될 수 있다.

<387> <단계 7A>

<388> 화합물 (V)은 화합물 (XII)로부터 제조될 수 있다.

<389> L 이 히드록시기인 화합물 (V) [이후 때때로 화합물 (V')로 약칭됨] 는 화합물 (XII)을 환원 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

<390> 상기 환원 반응은 일반적으로 통상적인 방법에 따라 환원제를 사용하여 수행된다. 환원제로서, 예를 들어, 알루미늄 수소화물, 디이소부틸알루미늄 수소화물, 트리부틸주석 수소화물 등과 같은 금속 수소화물; 나트륨 시아노붕소수소화물, 나트륨 트리아세톡시붕소수소화물, 나트륨 붕소수소화물, 리튬 알루미늄 수소화물 등과 같은 금속 수소화물 복합체; 보란 테트라히드로퓨란 복합체, 보란 디메틸술피드 복합체 등과 같은 보란 복합체; 텍실보란, 디시아밀보란 등과 같은 알킬 보란; 디보란; 아연, 알루미늄, 주석, 철 등과 같은 금속; 나트륨, 리튬 등/액상 암모니아 (버치환원 (Birch reduction)) 등과 같은 알칼리 금속 등이 언급될 수 있다.

<391> 사용되는 환원제의 양은 대략 환원제의 종류에 따라 결정된다. 예를 들어, 사용되는 금속 수소화물, 금속 수소화물 복합체, 보란 복합체, 알킬 보란 또는 디보란은 일반적으로 화합물 (XII) 1 mol 당, 약 0.25 내지 약 10 mol 이고, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 5 mol 이며, 사용되는 (버치환원을 위해 사용되는 알카리 금속을 함유하는) 금속의 양은 일반적으로 화합물 (XII) 1 mol 당, 약 1 내지 약 20 mol 이고, 바람직하게는 약 1 내지 약 5 mol 이다.

<392> 상기 환원 반응은 유리하게는 반응에 비활성 용매를 사용하여 수행된다. 상기 용매가 반응이 진행하는 한 특별히 제한되지 않지만, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, tert-부탄올 등과 같은 알코올; 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 디페닐 에테르, 테트라히드로퓨란, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 등과 같은 에테르; 벤젠, 톨루엔 등과 같은 방향족 탄화수소; 시클로헥산, 헥산 등과 같은 포화 탄화수소; N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 헥사메틸포스포아미드 등과 같은 아미드; 포름산, 아세트산, 프로피오닉산, 트리플루오로아세트산, 메탄술폰산 등과 같은 유기산; 이의 혼합 용매 등이 바람직하다.

<393> 반응 온도는 일반적으로 -20 내지 100 ℃ 이고, 바람직하게는 0 내지 80 ℃ 이다. 반응 시간은 사용되는 시약 또는 용매에 따라 변화하고, 일반적으로 10 분 내지 100 시간이고, 바람직하게는 30 분 내지 50 시간이다.

<394> L 이 이탈기인 화합물 (V) 은 화합물 (V')와 할로겐화제 또는 술포닐화제와 반응함으로써 제조될 수 있다.

<395> 할로겐화제로세, 예를 들어 티오닐 클로라이드, 인 트리브롬화물 등이 사용될 수 있다. 이러한 경우, L 이 할로겐 원자 (예컨대, 염소, 브롬)인 화합물 (V)가 제조될 수 있다.

<396> 화합물 (V')과 할로겐화제의 반응은 반응에 용매 없이 또는 비활성 용매를 사용하여 수행된다. 반응에 비활성 용매로서, 예를 들어, 디클로로메탄, 클로로포름, 탄소 테트라클로라이드 등과 같은 할로겐화 탄화수소; 벤

젠, 톨루엔, 자일렌 등과 같은 방향족 탄화수소; 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, tert-부틸 메틸 에테르, 테트라히드로퓨란, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 등과 같은 에테르; 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, n-부틸 아세테이트, tert-부틸 아세테이트 등과 같은 에스테르 등이 언급될 수 있다. 대안적으로, 할로겐화제는 초과량으로 사용되어 용매를 대체할 수 있다.

<397> 사용되는 할로겐화제의 양은 일반적으로 화합물 (V') 1 mol 당, 약 1 내지 약 10 mol 이고, 바람직하게는 약 1 내지 약 5 mol 이다.

<398> 반응 온도는 일반적으로 -20 내지 100 ℃ 이고, 바람직하게는 0 내지 80 ℃ 이다. 반응 시간은 일반적으로 10 분 내지 100 시간이고, 바람직하게는 30 분 내지 48 시간이다.

<399> 술포닐화제로서, 예를 들어, 메탄술포닐 클로라이드, 벤젠술포닐 클로라이드, p-톨루엔술포닐 클로라이드 등과 같은 술포닐 할라이드; 메탄술폰산 무수물, 트리플루오로메탄술폰산 무수물 등과 같은 술폰산 무수물 등이 사용될 수 있다. 이러한 경우, L 이 예를 들어, 메탄술포닐옥시, 벤젠술포닐옥시, p-톨루엔술포닐옥시, 트리플루오로메탄술포닐옥시 등인 화합물 (V) 가 제조될 수 있다.

<400> 화합물 (V')와 술포닐화제의 반응은 일반적으로 염기의 존재하에서 반응에 비활성 용매로 수행된다. 반응에 비활성 용매로서, 화합물 (V')와 할로겐화제와의 상기 언급된 반응에 예시된 것들이 언급될 수 있다.

<401> 사용되는 술포닐화제의 양은 일반적으로 화합물 (V') 1 mol 당, 약 1 내지 약 10 mol 이고, 바람직하게는 약 1 내지 약 5 mol 이다.

<402> 염기로서, 예를 들어, 트리에틸아민, N-메틸모르폴린 등과 같은 아민; 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨 등과 같은 알칼리 금속 탄산수소염; 탄산칼륨 등과 같은 알칼리 금속 탄산염 등이 언급될 수 있다.

<403> 사용되는 염기의 양은 일반적으로 화합물 (V') 1 mol 당, 약 1 내지 약 10 mol 이고, 바람직하게는 약 1 내지 약 5 mol 이다.

<404> 반응 온도는 일반적으로 -20 내지 100 ℃ 이고, 바람직하게는 -10 내지 80 ℃ 이다. 반응 시간은 일반적으로 10 분 내지 24 시간이고, 바람직하게는 30 분 내지 8 시간이다.

<405> <단계 7B>

<406> 화합물 (XIII) 은 단계 7A 에 보이는 방법 또는 이에 유사한 방법에 따라 화합물 (XI)로부터 제조될 수 있다.

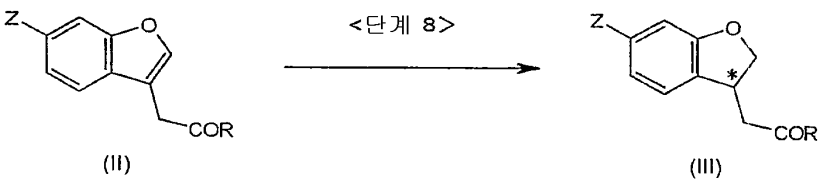
<407> <단계 7C>

<408> 화합물 (VI) 단계 7A 에 보이는 방법 또는 이에 유사한 방법에 따라 화합물 (X)로부터 제조될 수 있다.

<409> 상기 언급된 도식 2에서 사용되는 화합물 (VIII), 화합물 $R^{1'}$-X-L'', 화합물 R^{1}-X-L'', 화합물 Ar-M 및 화합물 Ar-L'' 는 상업적으로 쉽게 이용가능하고, 또한 공지된 방법 그 자체 또는 이에 유사한 방법에 따라 제조될 수 있다.

<410> 화합물 (VII) 중, (6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일)아세트산 (이는 특히 유용한 화합물임) 또는 이의 염 또는 화합물을 포함하는 화합물 (III)의 광학 활성 형태는 예를 들어, 도식 3에 보이는 방법 또는 이에 유사한 방법에 따라 제조될 수 있다.

<411> [도식 3]

<412>


(II) (III)

<413> 여기서 *로 표시된 탄소 원자는 비대칭 탄소 원자이고, 다른 기호는 상기 정의된 바와 같다.

<414> <단계 8>

<415> 화합물 (III)의 광학 활성 형태는 화합물 (II)을 비대칭 환원 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

<416> 상기 비대칭 환원 반응은 유리하게는 염기의 존재하에, 촉매로서 광학 활성 로듐-포스핀 복합체를 사용하는 수소화에 의해 수행된다.

<417> 상기 광학 활성 로듐-포스핀 복합체는 공지된 방법에 따라 광학 활성 포스핀과 로듐 복합체로부터 제조하고, 공지된 수단 (예컨대, 농축, 용매 추출, 분류, 결정제, 재결정제, 크로마토그래피)에 따라 단리되거나 정제함으로써 수득될 수 있다.

<418> 상기 광학 활성 로듐-포스핀 복합체는 광학 활성 포스핀 또는 로듐 복합체를 반응계에 첨가함으로써 또한 제조될 수 있다.

<419> 이러한 경우, 반응계에 광학 활성인 포스핀과 로듐 복합체의 첨가 시간 및 순서는 특히 제한되지 않고, 반응계에 동시에 첨가되거나 엇갈리는 방식(staggered manner)으로 첨가될 수 있다.

<420> 광학 활성 포스핀으로서, 예를 들어, 2,2'-비스-(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸 (이후, 때때로 BINAP 으로 약칭됨); BINAP 의 나프틸 고리에 치환기(들) (예컨대, C_{1-6} 알킬기, C_{6-14} 아릴기 등) 를 갖는 BINAP 유도체, 예를 들어, 2,2'-비스-(디페닐포스피노)-6,6'-디메틸-1,1'-비나프틸; BINAP 의 나프틸 고리가 부분 수소화된 BINAP 유도체, 예를 들어, 2,2'-비스-(디페닐포스피노)-5,6,7,8,5',6',7',8'-옥타히드로-1,1'-비나프틸 (H8 BINAP); BINAP의 인 원자에 결합된 벤젠 고리에 치환기 1 내지 5 (예컨대, C_{1-6} 알킬기 등) 를 갖는 BINAP 유도체, 예를 들어, 2,2'-비스-(디-p-톨릴포스피노)-1,1'-비나프틸 (tol-BINAP), 2,2'-비스[비스(3,5-디메틸페닐)포스피노]-1,1'-비나프틸 (xyl-BINAP); 2,2'-비스(디시클로헥실포스피노)-6,6'-디메틸-1,1'-비페닐 (BICHEP), 2,3-비스(디페닐포스피노)부탄 (CHIRAPHOS), 1-시클로헥실-1,2-비스(디페닐포스피노)에탄 (CYCPHOS), 1,2-비스[(2-메톡시페닐)페닐포스피노]에탄 (디PAMP), 1,2-비스(디페닐포스피노)프로판 (PROPHOS), 2,4-비스(디페닐포스피노)펜탄 (SKEWPHOS), 1-[1',2-비스(디페닐포스피노)페로세닐]에틸렌디아민 (BPPFA), 1-치환-3,4-비스(디페닐포스피노)피롤리딘 (DEGPHOS), 2,3-O-이소프로필리덴-2,3-디히드록시-1,4-비스(디페닐포스피노)부탄 (디OP), 치환-1,2-비스포스포라노벤젠 (DuPHOS), 치환-1,2-비스포스포라노에탄 (BPE), 5,6-비스-(디페닐포스피노)-2-노르보넨 (NORPHOS), N,N'-비스(디페닐포스피노)-N,N'-비스(1-페닐에틸)에틸렌디아민 (PNNP), 2,2'디페닐포스피노-1,1'-비시클로펜틸 (BICP), 4,12-비스(디페닐포스피노)-[2,2]-파라시클로판 (PhanePHOS), N-치환-N-디페닐포스피노-1-[2-(디페닐포스피노)페로세닐]에틸아민 (BoPhoz), 1-[2-(2-치환-포스피노)페로세닐]에틸-2-치환-포스핀 (Josiphos), 1-[2-(2'-2-치환-포스피노페닐)페로세닐]에틸-2-치환-포스핀 (Walphos), 2,2'-비스(α-N,N-디메틸아미노페닐메틸)-1,1'-비스(2-치환-포스피노)페로센 (Mandyphos), 2-치환-포스피노-2-[α-(N,N-디메틸아미노)-o-2-치환-포스피노페닐-메틸]페로센 (Taniaphos), 1,1-비스(2-치환-포스포타노)페로센 (FerroTANE), 치환-Solphos 등이 언급될 수 있다. 이들 중, DIOP, DuPHOS, BPE, BoPhoz, Josiphos, Walphos, Mandyphos, Taniaphos, FerroTANE 등이 바람직하고, FerroTANE 및 BPE 이 특히 바람직하다.

<421> 로듐 복합체로서, 예를 들어, 아세틸아세토나토비스(시클로옥텐)로듐(I), 아세틸아세토나토비스(에틸렌)로듐(I), 아세틸아세토나토비스(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I), 비스(1,5-시클로옥타디엔)로듐 테트라플루오로보레이트(I), (1,5-시클로옥타디엔)로듐 트리플루오로메탄술포네이트(I), 클로로비스(시클로옥텐)로듐(I) 이량체, 클로로비스(에틸렌)로듐(I) 이량체, 클로로(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I) 이량체, 클로로(디카르보닐)로듐(I) 이량체, 클로로노르보네인디엔로듐(I) 이량체, 클로로트리스(트리페닐포스핀)로듐(I), 히드록시(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I) 이량체, 디카르보닐아세틸아세토나토로듐(I), 디카르보닐(펜타메틸시클로펜타디에닐)로듐(Ⅲ) 등이 언급될 수 있다. 이들 중, 비스(1,5-시클로옥타디엔)로듐 테트라플루오로보레이트(I) 및 (1,5-시클로옥타디엔)로듐 트리플루오로메탄술포네이트(I)가 바람직하고, (1,5-시클로옥타디엔)로듐 트리플루오로메탄술포네이트(I) 이 특히 바람직하다.

<422> 사용되는 광학 활성 로듐-포스핀 복합체의 양은 반응 용기, 반응 방식 등에 따라 변화하고, 예를 들어 화합물 (II) 1 mol 당, 약 0.1 내지 약 0.00001 mol 이고, 바람직하게는 약 0.02 내지 약 0.0001 mol 이다.

<423> 상기 반응에 사용되는 염기로서, 예를 들어, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화세슘 등과 같은 수산화 알칼리 금속; 리튬 메톡시드, 나트륨 메톡시드, 칼륨 메톡시드, 리튬 에톡시드, 나트륨 에톡시드, 칼륨 에톡시드, 리튬 프로폭시드, 나트륨 프로폭시드, 칼륨 프로폭시드, 리튬 이소프로폭시드, 나트륨 이소프로폭시드, 칼륨 이소프로폭시드, 칼륨 tert-부톡시드 등과 같은 탄소수 1 내지 6 의 알칼리 금속 알콕시드; 나트륨 티오메톡시드 등과 같은 탄소수 1 내지 6 의 알칼리 금속 티오알콕시드 등이 언급될 수 있다. 이들 중, 수산화 알칼리 금속 및 알칼리 금속 알콕시드가 바람직하고, 탄소수 1 내지 6 의 알칼리 금속 알콕시드가 특히 바람직하다.

<424> 사용되는 염기의 양은 화합물 (II) 1 mol 당, 약 0.01 내지 약 100 mol 이고, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 10 mol 이다.

<425> 상기 반응은 일반적으로 용매에서 수행된다. 상기 용매는 반응에 비활성되는 한 특별히 제한되지 않고, 출발 물질 화합물과 촉매를 용해시킬 수 있는 것이며, 예를 들어, 톨루엔, 자일렌 등과 같은 방향족 탄화수소; 헵탄, 헥산 등과 같은 지방족 탄화수소; 염화메틸렌 등과 같은 할로겐화 탄화수소; 디에틸 에테르, 테트라히드로퓨란 등과 같은 에테르; 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 부탄올, 벤질 알코올 등과 같은 알코올; 아세토니트릴 등과 같은 니트릴; N,N-디메틸포름아미드 등과 같은 아미드; 디메틸 술폭시드 등과 같은 술폭시드 등이 사용될 수 있다. 이들 용매는 적절한 비율로 혼합하여 사용될 수 있다. 용매는 바람직하게는 알코올이고, 특히 바람직하게는 메탄올이다.

<426> 상기 언급된 용매는 바람직하게는 반응에 사용된 후 건조 및 탈기 후 반응에 사용된다.

<427> 사용되는 용매의 양은 화합물 (II) 등의 용해성에 따라 대략 결정된다. 예를 들어, 알코올 (바람직하게는 메탄올)이 용매로서 사용될 때, 반응은 거의 무용매계 내지 화합물 (II)에 비해 100 배 중량 이상의 알코올 용매계 범위 상태에서 진행한다. 일반적으로, 상기 용매는 화합물 (II)에 비해 약 2 배 내지 약 50 배 중량으로 사용되는 것이 바람직하다.

<428> 상기 수소화는 임의의 배치 반응 및 연속 반응에 의해 수행될 수 있다. 추가로, 상기 수소화는 수소의 존재하에서 수행되고, 수소압력은 예를 들어 1 내지 200 atm 이며, 바람직하게는 1 내지 10 atm 이다.

<429> 반응 온도는 일반적으로 -30 ℃ to 100 ℃ 이고, 바람직하게는 10 ℃ 내지 80 ℃ 이며, 더욱 바람직하게는 20 ℃ 내지 50 ℃ 이다. 반응 시간은 일반적으로 0.5 내지 48 시간이고, 바람직하게는 1 내지 24 시간이다.

<430> 비대칭 환원 반응에 의해 수득되는 화합물 (Ⅲ) 의 광학 활성 형태는 공지된 수단 (예컨대, 분별 재결정, 키랄 컬럼 방법)에 의해 정제될 수 있다.

<431> 각 전술된 반응에서, 출발 화합물이 치환기로서 아미노기, 카르복실기, 히드록시기 또는 머캅토기를 가질 때, 펩티드 화학에서 일반적으로 사용되는 보호기는 이들 기로 도입될 수 있다. 반응 후 필요에 따라, 보호기를 제거함으로써, 표적 화합물이 수득될 수 있다.

<432> 아미노-보호기로서, 예를 들어 치환기(들)을 임의로 각각 갖는 포르밀기; C_{1-6} 알킬-카르보닐기 (예컨대, 아세틸, 프로피오닐), 벤조일기, C_{1-6} 알콕시-카르보닐기 (예컨대, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐 (Boc)), 알릴옥시카르보닐기 (Alloc), 페닐옥시카르보닐기, 플루오레닐메틸옥시카르보닐기 (Fmoc), C_{7-10} 아르알킬옥시-카르보닐기 (예컨대, 벤질옥시카르보닐), 트리틸기, 프탈로일기, 디티아숙시노일기 및 N,N-디메틸아미노메틸렌기 등이 사용될 수 있다. 치환기로서, 예를 들어, 페닐기, 할로겐 원자, C_{1-6} 알킬-카르보닐기 (예컨대, 아세틸, 프로피오닐, 발레릴(valeryl)), 임의로 할로겐화된 C_{1-6} 알콕시기, 니트로기 등이 사용될 수 있다. 상기 치환기(들)의 수는 약 1 내지 3 이다.

<433> 카르복실-보호기로서, 예를 들어, 치환기(들)을 임의로 각각 갖는, C_{1-6} 알킬기, 알릴기, 벤질기, 페닐기, 트리틸기 및 트리알킬실릴기 (예컨대, 트리메틸실릴, tert-부틸디메틸실릴, 트리이소프로필실릴) 등이 사용될 수 있다. 치환기로서, 예를 들어, 할로겐 원자, 포르밀기, C_{1-6} 알킬-카르보닐기 (예컨대, 아세틸, 프로피오닐, 발레릴), 임의로 할로겐화된 C_{1-6} 알콕시기, 니트로기, C_{1-6} 알킬기, C_{6-10} 아릴기 (예컨대, 페닐, 나프틸) 등이 사용된다. 치환기(들)의 수는 약 1 내지 3 이다.

<434> 히드록시-보호기로서, 예를 들어, 치환기(들)을 임의로 각각 갖는, 포르밀기; C_{1-6} 알킬기, C_{7-10} 아르알킬기, C_{1-6} 알킬-카르보닐기 (예컨대, 아세틸, 프로피오닐), 벤조일기, 페닐옥시카르보닐기, C_{7-10} 아르알킬옥시-카르보닐기 (예컨대, 벤질옥시카르보닐), C_{7-10} 아르알킬-카르보닐기 (예컨대, 벤질카르보닐), 테트라히드로피라닐기, 테트라히드로퓨라닐기, 퓨라닐기 및 트리알킬실릴기 (예컨대, 트리메틸실릴, tert-부틸디메틸실릴, 트리이소프로필실릴) 등이 사용될 수 있다. 치환기로서, 예를 들어, 할로겐 원자, C_{1-6} 알킬기, C_{7-10} 아르알킬기 (예컨대, 벤질), C_{6-10} 아릴기 (예컨대, 페닐, 나프틸), C_{1-6} 알콕시기, 니트로기 등이 사용된다. 치환기(들)의 수는 약 1 내지 4 이다.

<435> 머캅토-보호기로서, 예를 들어 치환기(들)을 임의로 각각 갖는, C_{1-6} 알킬기 및 C_{7-20} 아르알킬기 (예컨대, 벤질, 트리틸) 등이 언급될 수 있다. 치환기로서, 예를 들어, 할로겐 원자, C_{1-6} 알킬기, 페닐기, C_{7-10} 아르알킬기 (예컨대, 벤질), C_{1-6} 알콕시기, 니트로기 등이 사용된다. 치환기(들)의 수는 약 1 내지 4 이다.

<436> 보호기를 제거하기 위해, 공지된 방법 그 자체 또는 이에 유사한 방법이 사용된다. 예를 들어, 산, 염기, 자외선, 히드라진, 페닐히드라진, 나트륨 N-메틸디티오카르바메이트, 테트라부틸암모늄 플루오라이드, 팔라듐(II) 아세테이트 등으로 처리 또는 환원이 사용된다.

<437> 상기 언급된 반응 단계에서, 바람직한 곳에서 본 발명의 화합물은 가수분해, 탈보호, 아실화, 알킬화, 수소화, 산화, 환원, 탄소 사슬 연장 및 치환기 교환 반응을 단독 또는 이들 중 둘 이상의 조합을 추가로 사용함으로써 합성될 수 있다. 이들 반응에 있어, 예를 들어, Shin Jikken Kagaku Koza, Vols. 14 and 15, 1977 (Maruzen Press) 에 기술된 방법 등이 채택된다.

<438> 대상 생성물이 상기 언급된 방법에 의해 자유 형태로 수득 될 경우, 생성물은 통상적인 방법에 의해 염으로 변환될 수 있고, 염으로 수득 될 경우, 생성물은 통상적인 방법에 의해 자유 형태 또는 다른 염으로 변환될 수 있다. 따라서 수득되는 본 발명의 화합물은 공지된 수단, 예컨대 상 이동, 농축, 용매 추출, 분류, 결정제, 재결정제, 크로마토그래피 등에 의해 반응 혼합물로부터 단리되고 정제될 수 있다.

<439> 화합물 (I)이 입체 배치 이성질체 (입체이성질체), 부분이성질체 (diastereomer), 콘포머(conformer) 등으로서 존재하는 경우, 이들 각각은 요구되는 상기 분리 및 정제에 의해 단리될 수 있다. 추가로, 화합물 (I) 이 라세미 화합물의 형태일 때, 임의의 통상적인 광학 재용액에 의해 S- 및 R- 형태로 분리될 수 있다.

<440> 화합물 (I)이 입체이성질체를 포함하는 경우, 이성질체 단독 또는 상기 각 이성질체의 혼합물 둘 모두는 본 발명의 범위에 포함된다.

<441> 또한, 화합물 (I)은 수화물 또는 비-수화물일 수 있다. 화합물 (I)의 수화물은 보통 우수한 저장 안정성을 나타낸다.

<442> 화합물 (I)은 동위원소 (예컨대, ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S 등) 등으로 표시될 수 있다.

<443> 화합물 (I) 및 이의 프로드러그 (이후, 본 발명의 화합물로서 총체적으로 약칭됨) 는 GPR40 수용체 기능 조절 작용, 특히 GPR40 수용체 작용약 활성을 갖고, 독성 (예컨대, 적혈구 수, 헤마토크리트 값, 헤모글로빈 농도, MCH, MCHC, MCV, 혈소판 수, 백혈구 수, 망상 적혈구 수, 백혈구 분류 등과 같은 혈액변수; 총 단백질, 알부민, A/G 비율, 글루코오스, 총 콜레스테롤, 트리글리세리드, 요소 질소, 크레아티닌, 총 빌리루빈, AST, ALT, LDH, ALP, CK, Na, K, Cl, 칼슘, 무기 인, 레티놀 (비타민 A) 등과 같은 혈액 생화학 변수에 영향) 및 보다 적은 부작용 (예컨대, 급성 독성, 만성 독성, 유전 독성, 생식 독성, 심장 독성, 약물간 상호작용, 발암성)이 낮고, 이들은 안전한 GPR40 수용체 기능 조절제, 바람직하게는 GPR40 작용약으로서 유용하다.

<444> 본 발명의 화합물은 포유류 (예컨대, 쥐, 래트, 햄스터, 토끼, 고양이, 개, 소, 양, 원숭이, 인간)에서 우수한 GPR40 수용체 기능 조절 작용을 갖고, 생리 작용 GPR40 수용체가 포함된 생리작용의 조절제로서, 또는 GPR40 수용체가 포함된 병리 또는 질병의 예방 또는 치료를 위한 제제로서 유용하다.

<445> 상세하게는, 본 발명의 화합물은 인슐린 분비 조절제 (바람직하게는 인슐린 분비촉진제), 혈당강화제 및 췌장 β 세포 보호제로서 유용하다.

<446> 특히, 본 발명의 화합물은 이의 GPR40 수용체 작용약 활성을 기초로 혈당치-의존 인슐린 분비촉진제로서 유용하다. 즉, 술포닐우레아와 달리, 본 발명의 화합물은 저혈당을 야기시키지 않은 인슐린 분비촉진제로서 유용하다.

<447> 또한, 본 발명의 화합물은, 예컨대 당뇨병, 내당능이상, 케톤증, 산과다증, 당뇨 합병증 (예컨대, 당뇨병성 말초신경병증, 당뇨병성 신장병, 당뇨망막병증, 대혈관장애, 당뇨병성 괴저), 황반부종, 고지혈증, 생식기장애, 피부병, 관절증, 골다공증, 동맥경화증, 혈전증, 소화불량, 기억 및 학습 장애, 우울증, 조우울증, 정신분열증, 주의력 결핍 과잉작용장애, 시력장애, 식욕조절중추장애 (예컨대, 과식증), 비만, 저혈당증, 고혈압, 부종, 인슐린 저항, 불안정형 당뇨병, 지방 위축, 인슐린 알레르기, 인슐린종, 리포독성(lipotoxicity), 고인슐린혈증, 암 (예컨대, 유방암), 대사 증후군, 면역장애 (예컨대, 면역부전), 염증성 질환 (예컨대, 장염, 관절염, 알레르기), 다발성 경화증, 급성 신부전증 등과 같은 질병의 예방 및 치료를 위한 제제로서 유용하다. 여기서, 당

뇨병은 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 임신성 당뇨병 및 비만성 당뇨병을 포함한다. 또한, 고지혈증은 고중성지방혈증, 과다콜레스테롤, 하이포 고밀도 지질단백혈증, 식후 고지혈증 등을 포함한다.

<448> 당뇨병의 진단기준에 대해, 사단법인 일본 당뇨병 학회는 1999 년에 새로운 당뇨병 진단기준을 보고하였다.

<449> 상기 보고에 따르면, 당뇨병은 임의의 공복시 혈당치 (정맥내 플라즈마의 당농도)가 126 mg/dl 이상, 75 g 경구 당부하 시험 (75 g OGTT) 2h 치 (정맥내 플라즈마의 당농도)이 200 mg/dl 이상, 비공복시 혈당치(정맥내 플라즈마의 당농도)가 200 mg/dl 이상을 나타내는 상태이다. 상기 언급된 당뇨병에 해당하지 않고, "공복시 혈당치(정맥내 플라즈마의 당농도)가 110 mg/dl 미만이거나 75 g 경구 당부하 시험 (75 g OGTT) 2h 치 (정맥내 플라즈마의 당농도)는 140 mg/dl 미만을 보여주는 상태"와 다른 상태는 "경계형" 이라 불린다.

<450> 또한, ADA (미국 당뇨병 협회, American Diabetes Association) 및 WHO는 당뇨병의 새로운 진단기준을 보고 하였다.

<451> 상기 보고에 따르면, 당뇨병은 공복시 혈당치 (정맥내 플라즈마의 당농도)가 126 mg/dl 이상, 75 g 경구 당부하 시험 (75 g OGTT) 2h 치 (정맥내 플라즈마의 당농도는 200 mg/dl 이상을 나타내는 상태이다.

<452> ADA 및 WHO 의 상기 언급된 보고에 따르면, 내당능이상은 75 g 경구 당부하 시험 2 시간치 (정맥내 플라즈마의 당농도)가 140 mg/dl 이상 200 mg/dl 미만을 보여주는 상태이다. ADA의 보고에 따르면, 공복혈당치 (정맥내 플라즈마의 당농도)가 110 mg/dl 이상 126 mg/dl 미만을 보여주는 상태가 IFG (공복혈당장애, Impaired Fasting glucose)로 불린다. WHO의 보고에 따르면, IFG (공복혈당장애)는 공복혈당치 (정맥내 플라즈마의 당농도)가 110 mg/dl 이상 126 mg/dl 미만을 보여주는 상태를 의미하고, 이는 IFG (공복당혈장애, Impaired Fasting glycemia)라 불린다.

<453> 본 발명의 화합물은 또한 상기 언급된 새로운 진단기준에 따라 측정되는 바와 같이, 당뇨병, 경계형, 내당능이상, IFG (공복혈당장애) 및 IFG (공복당혈장애)의 예방 또는 치료를 위한 제제로서 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 경계형, 내당능이상, IFG (공복혈당장애) 또는 IFG (공복당혈장애)에서 당뇨병으로의 진행을 막을 수 있다.

<454> 본 발명의 화합물은 또한 술포닐우레아 2차성 상실을 갖는 당뇨병을 위한 치료제로서 유용하고, 술포우레아 화합물 및 고속-작용 인슐린 분비촉진제가 인슐린 분비 효과를 제공하지 못하여 충분한 저혈당 효과를 제공하지 못하는 당뇨병 환자에게 우수한 인슐린 분비 효과 및 저혈당 효과를 제공한다.

<455> 여기서, 술포닐우레아 화합물로서, 술포닐우레아 골격 또는 이의 유도체 (예컨대, 톨부타미드, 글리벤클라미드, 글리클라지드, 클로프로파미드, 톨라자미드, 아세토헥사미드, 글리코피라미드, 글리메피리드, 글리피지드, 글리부졸 등) 를 갖는 화합물이 언급될 수 있다.

<456> 고속-작용 인슐린 분비촉진제로서 술포닐우레아 골격을 갖지 않음에도, 술포닐우레아 화합물과 동일한 방식으로 췌장 β 세포로부터 인슐린 분비를 촉진하는 화합물, 예컨대 글리니드 화합물 (레파글리니드, 세나글리니드, 나테글리니드, 미티글리니드 또는 이의 칼슘염 수화물 등) 등이 언급될 수 있다.

<457> 본 발명의 화합물은 저독성을 보이고, 본 발명의 화합물 그 자체의 형태 또는 약제 조제를 위한 일반적인 제조 방법을 위해 채택된 공지된 방법 그 자체에 따라 약제 조제를 위해 약리학적으로 허용가능한 운반체와 함께 혼합된 후 경구 또는 비경구 (예컨대, 국소, 직장, 정맥내 투여)로 안전하게 투여될 수 있다.

<458> 전술된 약제 조제의 복용 형태는, 예를 들어 (설하정 및 구강 분해가능 정제를 포함하는) 정제, (소프트 캡슐 및 마이크로 캡슐을 포함하는) 캡슐, 과립, 분말, 트로키, 시럽, 에멀젼, 현탁액 등과 같은 구강제; 또는 주사액 (예컨대, 피하 주사액, 정맥내 주사액, 근육내 주사액, 복강내 주사액, 링겔 주사액(drip infusions)), 외부제제 (예컨대, 경피조제, 연고), 좌약 (예컨대, 직장 좌약, 질 좌약), 환약, 점비제, 폐질환제 (흡입제), 점안제 등과 같은 비구강제이다.

<459> 상기 조제들은 제어-방출 조제 (예컨대, 지속-방출 마이크로캡슐), 예컨대 단시간-방출형 조제, 지속-방출 조제 등일 수 있다.

<460> 약제 조제에서 본 발명의 화합물의 함량은 총 조제에 대해 약 0.01 내지 약 100 중량% 이다. 상기 복용량은 투여 대상, 투여 경로, 질병, 상태 등에 따라 변화하는데, 예를 들어 (활성 성분으로서) 본 발명의 화합물이 당뇨병 환자 (체중 약 60 kg)에게 하루에 약 0.01 내지 약 30 mg/체중kg, 바람직하게는 하루에 약 0.1 내지 약 20 mg/체중kg, 더욱 바람직하게는 하루에 약 1 내지 약 20 mg/체중kg 이 경구로 투여될 수 있고, 이는 하루에

한번 또는 몇 회 나누어 투여될 수 있다.

<461> 상기 언급된 약리학적 허용가능한 운반체로서, 조제 물질로서 통상적으로 사용되는 다양한 유기 또는 무기 운반체 물질이 언급될 수 있다. 예를 들어, 고형 조제를 위한 부형제, 윤활제, 결합제 및 붕괴제; 액상 조제를 위한 용매, 용해 보조제, 현탁제, 등장제, 완충 및 완화제가 언급될 수 있다. 필요하다면, 방부제, 산화방지제, 착색제, 감미제, 흡수제, 습윤제 등과 같은 통상적인 첨가제가 사용될 수 있다.

<462> 부형제로서, 예를 들어, 락토오스, 수크로오스, D-만니톨, 전분, 옥수수 전분, 결정 셀룰로오스, 경질무수규산 등이 언급될 수 있다.

<463> 윤활제로서, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 탈크, 콜로이달 실리카 등이 언급될 수 있다.

<464> 결합제로서, 예를 들어, 결정 셀룰로오스, 수크로오스, D-만니톨, 덱스트린, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 전분, 사카로오스, 젤라틴, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨 등이 언급될 수 있다.

<465> 붕괴제로서, 예를 들어, 전분, 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 카르복시메틸전분 나트륨, L-히드록시프로필셀룰로오스 등이 언급될 수 있다.

<466> 용매로서, 예를 들어, 주사액용 물, 알코올, 프로필렌 글리콜, 마크로골, 참깨 오일, 옥수수 오일, 올리브 오일 등이 언급될 수 있다.

<467> 용해 보조제로서, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, D-만니톨, 벤질 벤조에이트, 에탄올, 트리스아미노메탄, 콜레스테롤, 트리에탄올아민, 탄산나트륨, 나트륨 시트레이트 등이 언급될 수 있다.

<468> 현탁제로서, 예를 들어, 스테아릴트리에탄올아민, 나트륨 라우릴 술페이트, 라우릴 아미노프로피오네이트, 렉시틴, 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 글리세롤 모노스테아레이트 등과 같은 계면활성제; 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 메틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 등과 같은 친수성 중합체 등이 언급될 수 있다.

<469> 등장제로서, 예를 들어, 글루코오스, D-소르비톨, 나트륨 클로라이드, 글리세린, D-만니톨 등이 언급될 수 있다.

<470> 완충제로서, 예를 들어, 인산염, 아세테이트, 탄산염, 구연산염 등과 같은 완충제 등이 언급될 수 있다.

<471> 완화제로서, 예를 들어, 벤질 알코올 등이 언급될 수 있다.

<472> 방부제로서, 예를 들어, p-히드록시벤조에이트, 클로로부탄올, 벤질 알코올, 페네틸 알코올, 디히드로아세트산, 소르브산 등이 언급될 수 있다.

<473> 산화방지제로서, 예를 들어, 아황산염, 아스코르브산, α-토코페롤 등이 언급될 수 있다.

<474> 착색제로서, 예를 들어, 수용성의 식용 타르 안료 (예컨대, 식용색소 적색 번호 2 및 3, 식용색소 황색 번호 4 및 5, 식용색소 청색 번호 1 및 2 등과 같은 식용착색제), 불수용성 레이크 안료 (예컨대, 전술된 수용성의 식용 타르 안료의 알루미늄염 등), 천연 안료 (예컨대, β-카로틴, 클로로필, 붉은 산화철 등) 등이 언급될 수 있다.

<475> 감미제로서, 예를 들어, 사카린 나트륨, 디칼륨 글리시리지네이트, 아스파탐, 스테비아 등이 언급될 수 있다.

<476> 또한, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물 외의 약물과 조합하여 사용될 수 있다.

<477> 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 약물 (이후, 종종 조합약물로서 약칭함)로서, 예를 들어 당뇨병을 위한 다른 치료제, 당뇨 합병증을 위한 치료제, 고지혈증을 위한 치료제, 항고혈압제, 항비만제, 이뇨제, 화학요법제, 면역요법제, 항염제, 항혈전제, 골다공증을 위한 치료제, 비타민, 항치매제, 빈뇨 또는 요실금을 위한 치료제, 배뇨통를 위한 치료제 등이 언급될 수 있다. 구체적으로, 하기 제제가 언급될 수 있다.

<478> 당뇨병을 위한 치료제의 예는 인슐린 조제 (예컨대, 소 또는 돼지의 췌장으로부터 추출된 동물 인슐린 조제; 대장균 또는 효모를 사용하여 유전자조작으로 합성된 인간 인슐린 조제; 아연 인슐린; 프로타민 아연 인슐린; 인슐린의 단편 또는 유도체 (예컨대, INS-1), 경구 인슐린 조제), PPAR 작용 조절제 (예컨대, 피오글리타존 또는 이의 염 (바람직하게는 히드로클로라이드), 로시글리타존 또는 이의 염 (바람직하게는 말리에이트), 레글리잔

(Reglixane), 네토글리타존(Netoglitazone), FK-614, 리보글리타존(Rivoglitazone), WO01/38325에 기재된 화합물, 테사글리타자(Tesaglitazar), 라가글리타자(Ragaglitazar), 무라글리타자(Muraglitazar), ONO-5816, 에다글리타존(Edaglitazone), LM-4156, 메타글리다센(Metaglidasen) (MBX-102), 나베글리타자(Naveglitazar), MX-6054, LY-510929, 발라글리타존(Balaglitazone), T-131 또는 이의 염, THR-0921), α-글루코시다제 억제제 (예컨대, 보글리보스, 아카르보스, 미글리톨, 에미글리테이트), 비구아니드 (예컨대, 펜포르민, 메트포르민, 부포르민 또는 이의 염 (예컨대, 히드로클로라이드, 푸마레이트, 숙시네이트)), 인슐린 분비촉진제 [술포닐우레아 (예컨대, 톨부타미드, 글리벤클라미드, 글리클라지드, 클로르프로파미드, 톨라자미드, 아세토헥사미드, 글리코피라미드, 글리메피리드), 레파글리니드, 세나글리니드, 미티글리니드 또는 이의 칼슘염 수화물, 나테글리니드], GLP-1 수용체 작용약 [예컨대, GLP-1, GLP-1 MR 제제, NN-2211, AC-2993 (exendin-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH_2, CJC-1131], 디펩티딜 펩티다제 IV 억제제 (예컨대, NVP-DPP-278, PT-100, P32/98, P93/01, NVP-DPP-728, 빌다글립틴, 삭사글립틴, T-6666, 시타글리틴, TS-021, 알로글립틴 또는 이의 염 (바람직하게는 벤조에이트), 2-[[6-[(3R)-3-아미노-1-피페리디닐]-3,4-디히드로-3-메틸-2,4-디옥소-1(2H)-피리미디닐]메틸]-4-플루오로벤조니트릴 또는 이의 염 (바람직하게는 숙시네이트), 2-[2-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-5-플루오로-6-옥소-6H-피리미딘-1-일메틸]-벤조니트릴 또는 이의 염 (바람직하게는 주석산염)), β3 작용약 (예컨대, AJ-9677), 아밀린 작용약 (예컨대, 프람린티드), 포스포티로신 포스파타아제 억제제 (예컨대, 나트륨 바나데이트), 글루코네오제네시스 억제제 (예컨대, 글리코젠 포스포릴라제 억제제, 글루코오스-6-포스파타아제 억제제, 글루카곤 길항제), SGLT (나트륨-글루코오스 동시이동자) 억제제 (예컨대, T-1095), 11β-히드록시스테로이드 디히드로지나아제 억제제 (예컨대, BVT-3498), 아디포넥틴 또는 이의 작용약, IKK 억제제 (예컨대, AS-2868), 렙틴저항개선 약물, 소마토스타틴 수용체 작용약 (WO01/25228, WO03/42204, WO98/44921, WO98/45285, WO99/22735 에 기재된 화합물), 글루코키나아제 활성제 (예컨대, RO-4389620, PSN-010), GIP (글루코오스-의존 인슐린노트로픽 펩티드), PACAP (뇌하수체 아데닐레이트 시크라제 활성화 폴리펩티드), GPR119 작용약 (예컨대, PSN119-1) 등을 포함한다.

<479> 당뇨 합병증을 위한 치료제의 예는 알도스 리덕타아제 억제제 (예컨대, 톨레스타트, 에팔레스타트, 제나레스타트, 조폴레스타트, 피다레스타트, 미날레스타트, 라니레스타트, CT-112), 뉴로트로픽 인자 및 이의 증진약물 (예컨대, NGF, NT-3, BDNF, WO01/14372 에 기재된 뉴로트로핀 생성-분비 촉진제 (예컨대, 4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸-1-이미다졸릴)-5-[3-(2-메틸페녹시)프로필]옥사졸)), 단백질 키나아제 C (PKC) 억제제 (예컨대, 루복시스타우린 메실레이트), AGE 억제제 (예컨대, ALT-945, 피마제딘(pimagedine), 피라톡산틴, N-페나크릴티아졸륨 브롬화물 (ALT-766), EXO-226, ALT-711, 피리도린, 피리독사민), 활성 산소 스캐빈저 (예컨대, 티오트산), 뇌혈관 확장약 (예컨대, 티아푸리드), 소마토스타틴 수용체 작용약 (예컨대, BIM23190), 아포프토시스 신호 조절 키나아제-1 (ASK-1) 억제제 등을 포함한다.

<480> 고지혈증을 위한 치료제의 예는 HMG-CoA 리덕타아제 억제제 (예컨대, 프라바스타틴, 심바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 피타바스타틴, 로수바스타틴 또는 이의 염 (예컨대, 나트륨염, 칼슘염)), 스쿠알렌 신타아제 억제제 (예컨대, WO97/10224 에 기재된 화합물, 예컨대 N-[[(3R,5S)-1-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-7-클로로-5-(2,3-디메톡시페닐)-2-옥소-1,2,3,5-테트라히드로-4,1-벤족사제핀-3-일]아세틸]피페리딘-4-아세트산), 피브레이트 화합물 (예컨대, 벤자피브레이트, 클로피브레이트, 심피브레이트, 클리노피브레이트), 산화 방지제 (예컨대, 리포산, 프로부콜), ACAT 억제제 (예컨대, 아바시미베(Avasimibe), 에플루시미베(Eflucimibe), 팩티미베(Pactimibe)), 음이온 교환 수지 (예컨대, 콜레스티라민), 프로부콜, 니코틴산 약물 (예컨대, 니코몰, 니세리트롤), 에틸 이코사펜테이트, 식물 스테롤 (예컨대, 소이스테롤, γ-오리자놀) 등을 포함한다.

<481> 항고혈압제의 예는 안지오텐신 변환효소 억제제 (예컨대, 카프토프릴, 에날라프릴, 델라프릴), 안지오텐신 II 길항제 (예컨대, 로사르탄, 칸데사르탄 실렉세틸, 에프로사르탄, 발사르탄, 텔미사르탄, 이르사르탄, 올메사르탄 메독소밀, 타소사르탄, 1-[[2'-(2,5-디히드로-5-옥소-4H-1,2,4-옥사디아졸-3-일)비페닐-4-일]메틸]-2-에톡시-1H-벤즈이미다졸-7-카르복실산), 칼슘 길항제 (channel blocker) (예컨대, 마니디핀, 니페디핀, 아몰디핀, 에포니디핀, 니카르디핀), 칼륨 채널 개구약 (예컨대, 레브크로마칼림, L-27152, AL0671, NIP-121), 클로니딘 등을 포함한다.

<482> 항비만제의 예는 중추 신경계에 작용하는 항비만제 (예컨대, 덱스펜플루라민, 펜플루라민, 펜테르민, 시부트라민, 암페프라몬 덱스암페타민, 마진돌, 페닐프로판올아민, 클로벤조렉스; MCH 수용체 길항제 (예컨대, SB-568849; SNAP-7941; WO01/82925 및 WO01/87834)에 기재된 화합물; 뉴로펩티드 Y 길항제 (예컨대, CP-422935);

카나비노이드 수용체 길항제 (예컨대, SR-141716, SR-147778); 그렐린 길항제; 11β-히드록시스테로이드 디히드로지나아제 억제제 (예컨대, BVT-3498)), 췌장 리파아제 억제제 (예컨대, 올리스타트, 세티리스타트 (ATL-962)), β3 작용약 (예컨대, AJ-9677), 펩티드 식욕 상실제 (예컨대, 렙틴, CNTF (섬모 신경영향 인자, Ciliary Neurotropic Factor)), 콜레시스토키닌 작용약 (예컨대, 린티트립트, FPL-15849), 식이 억제제 (feeding deterrent) (예컨대, P-57), ACC2 억제제 (예컨대, CP-640186) 등을 포함한다.

<483> 이뇨제의 예는 크산틴 유도체 (예컨대, 나트륨 살리실레이트 및 테로브로민, 칼슘 살리실레이트 및 테오브로민), 티아지드 조제 (예컨대, 에티아지드, 시클로펜티아지드, 트리클로로메티아지드, 히드로클로로티아지드, 히드로플루메티아지드, 벤질히드로클로로티아지드, 펜플루티지드, 폴리티아지드, 메티클로티아지드), 항알도스테론 조제 (예컨대, 스피노락톤, 트리암테렌), 탄산염 탈수효소 억제제 (예컨대, 아세타졸아미드), 클로로벤젠술폰아미드 조제 (예컨대, 클로르탈리돈, 메프루시드, 인다파미드), 아조세미드, 이소소르비드, 데타크린산, 피레타니드, 부메타니드, 푸로세미드 등을 포함한다.

<484> 화학요법제의 예는 알킬화제 (예컨대, 시클로포스파미드, 이포스파미드), 메타볼릭 길항제 (예컨대, 메토트렉사트, 5-플루오로우라실), 항종양 항생 물질 (예컨대, 미토마이신, 아드리아마이신), 식물유래 항암제 (예컨대, 빈크리스틴, 빈데신, 택솔), 시스플라틴, 카르보플라틴, 에토포시드 등을 포함한다. 이들 중, 5-플루오로우라실 유도체인 푸툴론(Furtulon) 또는 네오푸툴론(NeoFurtulon) 등이 바람직하다.

<485> 면역요법제의 예는 미생물 또는 박테리아 성분 (예컨대, 뮤라밀 디펩티드 유도체, 피시바닐), 면역 증강활성을 갖는 폴리사카리드 (예컨대, 렌티난, 스키조필란(schizophyllan), 크레스틴), 유전자 공학 기술에 의해 수득된 사이토카인 (예컨대, 인터페론, 인터류킨(IL)), 콜로니-자극 인자 (예컨대, 과립구 콜로니 자극 인자, 에리스로포이에틴) 등을 포함한다. 이들 중, IL-1, IL-2, IL-12 등과 같은 인터류킨이 바람직하다.

<486> 항염제의 예는 아스피린, 아세타미노펜, 인도메타신 등과 같은 비-스테로이달 항염제를 포함한다.

<487> 항혈전제의 예는 헤파린 (예컨대, 헤파린 나트륨, 헤파린 칼슘, 달테파린 나트륨), 와파린 (예컨대, 와파린 칼륨), 항트롬빈 약물 (예컨대, 아가트로반), 혈전용해제(thrombolytic agent) (예컨대, 우로키나아제, 티소키나아제, 알테플라제(alteplase), 나테플라제(nateplase), 몬테플라제(monteplase), 파미테플라제(pamiteplase)), 혈소판 응집 억제제 (예컨대, 티클로피딘 히드로클로라이드, 실로스타졸, 에틸 이코사펜테이트, 베라프로스트 나트륨, 사포그릴레이트 히드로클로라이드) 등을 포함한다.

<488> 골다공증을 위한 치료제로는 알파칼시돌, 칼시트리올, 엘카토닌, 칼시토닌 살몬, 에스트리올, 이프리플라본, 파미드로네이트 디소듐, 알렌드로네이트 나트륨 수화물, 인카드로네이트 디소듐, 리세드로네이트 디소듐 등을 포함한다.

<489> 비타민의 예는 비타민 B_1, 비타민 B_{12} 등을 포함한다.

<490> 항치매제의 예는 타크린, 도네페질, 리바스티그민, 갈란타민 등을 포함한다.

<491> 빈뇨 또는 요실금을 위한 치료제의 예는 플라복사테 히드로클로라이드, 옥시부티닌 히드로클로라이드, 프로피베린 히드로클로라이드 등을 포함한다.

<492> 배뇨통의 예는 아세틸콜린 에스테라제 억제제 (예컨대, 디스티그민) 등을 포함한다.

<493> 또한, 동물 모델 및 임상적 상태에서 입증된 악액질 개선 작용을 갖는 약물, 예컨대 시클로옥시제나아제 억제제 (예컨대, 인도메타신), 프로게스테론 유도체 (예컨대, 메게스트롤 아세테이트), 글루코스테로이드 (예컨대, 덱사메타손), 메토클로프라미드제, 테트라히드로카나비놀제, 지방 대사작용 개선제 (예컨대, 에이코사펜타노산), 성장 호르몬, IGF-1, TNF-α, LIF, IL-6, 온코스타틴 M 등과 같은 악액질-유도 인자에 대한 항체 등은 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있다.

<494> 또한, 당화 억제제 (예컨대, ALT-711), 신경재생 촉진 약물 (예컨대, Y-128, VX853, 프로사프티드), 항울제 (예컨대, 데시프라민, 아미트리프틸린, 이미프라민), 항간질제 (예컨대, 라모트리진, 트리렙탈, 케프라, 조네그란, 프레가발린, 하르코세리드(Harkoseride), 카르바마제핀), 항부정맥제 (예컨대, 멕실레틴), 아세틸클로린 수용체 리간드 (예컨대, ABT-594), 엔도텔린 수용체 길항제 (예컨대, ABT-627), 모노아민 흡수 억제제 (예컨대, 트라마돌), 마약성 진통제 (예컨대, 모르핀), GABA 수용체 작용약 (예컨대, 가바펜틴, 가바펜틴 MR 제), α_2 수용체 작용약 (예컨대, 클로니딘), 국소 마취약 (예컨대, 캅사이신), 항불안 약물 (예컨대, 벤조티아제핀), 포스포디에스테라아제 억제제 (예컨대, 실데나필), 도파민 수용체 작용약 (예컨대, 아포모르핀), 미다졸람, 케토코나졸

등은 또한 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있다.

<495> 조합 약물은 바람직하게는 인슐린 조제, PPAR 작용 조절제 (바람직하게는 피오글리타존 또는 이의 히드로클로라이드), α-글루코시다아제 억제제 (바람직하게는 보글리보스), 비구아니드 (바람직하게는 메트포르민 또는 이의 히드로클로라이드), 술포닐우레아 (바람직하게는 글리벤클아미드, 글리메피리드), 미티글리니드 또는 이의 칼슘염 수화물, 나테글리니드, 디펩티딜 펩티다아제 IV 억제제 (바람직하게는 알로글립틴 또는 이의 벤조에이트, 2-[[6-[(3R)-3-아미노-1-피페리디닐]-3,4-디히드로-3-메틸-2,4-디옥소-1(2H)-피리미디닐]메틸]-4-플루오로벤조니트릴 또는 이의 숙시네이트, 2-[2-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-5-플루오로-6-옥소-6H-피리미딘-1-일메틸]-벤조니트릴 또는 이의 타르타레이트) 등이다.

<496> 본 발명의 화합물과 병용약을 조합함으로써, 우수한 효과 예컨대,

<497> (1) 본 발명의 화합물 또는 병용약의 단독 투여에 비추어 본 발명의 화합물 또는 병용약의 감소된 복용량,

<498> (2) 본 발명의 화합물의 작용 및 메커니즘과 다른 병용약을 선별함으로써 장기 치료 기간의 설정 가능.

<499> (3) 본 발명의 화합물의 작용 및 메커니즘과 다른 병용약을 선별함으로써 지속 치료 효과의 설계 가능,

<500> (4) 본 발명의 화합물과 병용약의 조합된 사용에 의해 제공되는 상승 효과 등이 달성될 수 있다.

<501> 본 발명의 화합물 및 병용약이 조합되어 사용될 때, 본 발명의 화합물 및 병용약의 투여시간은 제한되지 않고, 본 발명의 화합물 및 병용약은 투여대상에 동시에 투여될 수 있거나, 시간차 (staggered time)를 두어 투여될 수 있다. 병용약의 투여량은 임상적으로 사용되는 투여량에 따라 결정될 수 있고, 투여대상, 투여경로, 질병, 조합 등에 따라 대략적으로 선별될 수 있다.

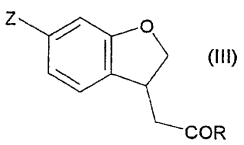
<502> 본 발명의 화합물 및 병용약의 투여 형태로서, 하기 방법들이 언급될 수 있다: (1) 본 발명의 화합물 및 병용약이 동시에 제제화어 단일 조제로 투여된다; (2) 본 발명의 화합물 및 병용약이 개별적으로 제제화되어 두 종류의 조제가 동일한 투여경로에 의해 동시에 투여된다; (3) 본 발명의 화합물 및 병용약이 개별적으로 제제화되어 두 종류의 조제가 시간차를 두어 동일한 투여경로에 의해 투여된다; (4) 본 발명의 화합물 및 병용약이 개별적으로 제제화되어 두 종류의 조제가 다른 투여경로에 의해 동시에 투여된다; (5) 본 발명의 화합물 및 병용약은 개별적으로 제제화되어 두 종류의 조제가 시간차를 두어 다른 투여경로를 통해 투여된다 (예를 들어, 본 발명의 화합물 및 병용약은 상기 순서 또는 역순서로 투여됨) 등.

<503> 본 발명은 또한 (6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일)아세트산에 관한 것이고, 이는 본 발명의 화합물 또는 이의 염을 제조하기 위한 출발물질로서 유용한 화합물이다.

<504> 상기 화합물은 예를 들어, 하기 언급된 실시예 17에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다. 상기 화합물은 라세미 화합물 또는 광학 활성 형태일 수 있다. 화합물의 염으로서, 화합물 (I)의 염과 유사한 것들이 언급될 수 있고, 바람직한 것은 금속염이다.

<505> 또한, 본 발명은 하기 화학식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 비대칭 환원 반응시키는 것을 포함하는, 화학식 (Ⅲ)으로 표시되는 화합물 또는 이의 염의 광학 활성 형태의 제조 방법을 제공한다:

<506> [화학식 Ⅲ]



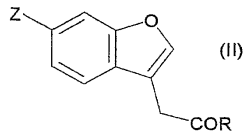
<507>

<508> [식중

<509> Z 는 할로겐 원자 또는 임의로 치환된 히드록시기이고;

<510> R 은 임의로 치환된 히드록시기임],

<511> [화학식 II]

<512> 

<513> [식중 각 기호는 상기 정의된 바와 같음].

<514> 여기서, Z 는 바람직하게는 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기이고, 더욱 바람직하게는 히드록시기이다.

<515> R 은 바람직하게는 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기이고, 더욱 바람직하게는 히드록시기이다.

<516> 화합물 (II) 및 화합물 (Ⅲ)의 염으로서, 화합물 (I)의 염과 유사한 것들이 언급될 수 있고, 바람직하게는 각각 금속염이다.

실 시 예

<517> 본 발명은 하기 참조예, 실시예, 제제예 및 실험예를 참조하여 상세하게 추가로 설명되고, 이들은 단순히 실시한 예들에 불과하며 한정적으로 해석되어서는 안되고, 본 발명의 범위를 벗어나지 않게 변경될 수 있다.

<518> 하기 참조예 및 실시예에서 "실온" 이라는 용어는 일반적으로 약 10 ℃ 내지 약 35 ℃이 범위를 나타낸다. 화학수율은 분리수율 (mol/mol%) 이거나, 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 수득되었다. 광학 활성 형태의 광학 순도 (비대칭 수율)은 거울상 이성질체 과잉률(enantiomeric excess)에 따라 평가되었다 (% e.e.). 거울상 이성질체 과잉률은 하기식에 의해 측정되었다:

<519> 거울상 이성질체 과잉률 (% e.e.) = 100 × [(R)-(S)]/[(R)+(S)] 또는 100 × [(S)-(R)]/[(R)+(S)]

<520> 식중 (R) 및 (S) 는 각각 고성능 액체 크로마토그래피에서 각 거울상 이성질체의 부분임.

<521> 크로마토그래피에 사용되는 용매는 부피% 이고, 다른 "%" 는 중량% 이다.

<522> 양성자 NMR 스펙트럼에 의한 넓은 피크로 인해 확인될 수 없는 OH 양성자, NH 양성자 등은 데이터에 포함되지 않는다.

<523> 여기에 사용된 다른 기호는 하기를 의미한다:

<524> s: 일중항

<525> d: 이중항

<526> t: 삼중항

<527> q: 사중항

<528> m: 다중항

<529> br: 넓음(broad)

<530> J: 결합정수

<531> Hz: 헤르츠

<532> $CDCl_3$: 중수소화 클로로포름

<533> DMSO-d_6: 중수소화 디메틸 술폭시드

<534> ^1H NMR: 양성자 핵 자기 공명

<535> (R,R)-Me-BPE: (+)-1,2-비스((2R,5R)-2,5-디메틸포스포라노)에탄

<536> (S,S)-Et-FerroTANE: (-)-1,1'-비스((2S,4S)-2,4-디에틸 포스포타노)페로센

<537> 하기 참조예 및 실시예에 있어, 녹는점, 질량스펙트럼 (MS) 및 핵 자기 공명 스펙트럼 (NMR)은 하기 조건하에서

측정되었다.

<538> 녹는점 측정 장비: Yanagimoto 미량 녹는점 측정 장치, 또는 Bechi 녹는점 측정 장치 형태 B-545가 사용되었다.

<539> MS 측정 장비: Waters Corporation ZMD, Waters Corporation ZQ2000 또는 Micromass Ltd., platform II

<540> 이온화 방법: 전자 분무 이온화법 (Electron Spray Ionization) (ESI) 또는 대기압 화학 이온화법 (Atmospheric Pressure Chemical Ionization) (APCI). 특정하게 표시되어 있지 않으면 ESI가 사용되었다.

<541> NMR 측정 장비: Varian Inc. Varian Gemini 200 (200 MHz), Varian Gemini 300 (300 MHz), Bruker BioSpin Corp. AVANCE 300, JEOL JNM-AL400.

<542> 참조예 및 실시예에서, 분취용 HPLC에 의한 정제는 하기 조건하에서 수행되었다.

<543> 분취용 HPLC 장비: Gilson, Inc., 고수율 정제 시스템 (high through-put purification system)

<544> 컬럼: YMC Combiprep ODS-A S-5 μm, 20 × 50 mm

<545> 용매:

<546> 용액 A; 0.1% 트리플루오로아세트산-함유 물,

<547> 용액 B; 0.1% 트리플루오로아세트산-함유 아세토니트릴

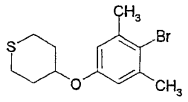
<548> 그레디언트 사이클(gradient cycle) A: 0.00 분 (용액 A/용액 B = 90/10), 1.20 분 (용액 A/용액 B = 90/10), 4.75 분 (용액 A/용액 B = 0/100), 7.30 분 (용액 A/용액 B = 0/100), 7.40 분 (용액 A/용액 B = 90/10), 7.50 분 (용액 A/용액 B = 90/10).

<549> 그레디언트 사이클 B: 0.00 분 (용액 A/용액 B = 95/5), 1.00 분 (용액 A/용액 B = 95/5), 5.20 분 (용액 A/용액 B = 5/95), 6.40 분 (용액 A/용액 B = 5/95), 6.50 분 (용액 A/용액 B = 95/5), 6.60 분 (용액 A/용액 B = 95/5).

<550> 유속: 25 ml/min, 검출 방법: UV 220 nm

<551> 실시예에서, 고성능 액체 크로마토그래피 조건의 "체류 시간"에서 괄호안 수치는 광학 이성질체의 혼합물로 제조된 각 광학 이성질체의 비를 보여준다.

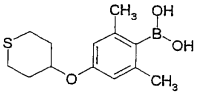
<552> **참조예 1** 4-(4-브로모-3,5-디메틸페녹시)테트라히드로-2H-티오피란

<553> 

<554> 테트라히드로퓨란 (5 mL) 중, 4-브로모-3,5-디메틸페놀 (0.201 g, 1.00 mmol), 테트라히드로-2H-티오피란-4-올 (0.130 g, 1.10 mmol) 및 트리페닐포스핀 (0.341 g, 1.30 mmol)의 용액에 디에틸 아조디카르복실레이트 (톨루엔 중 40% 용액, 0.591 mL, 1.30 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 테트라히드로-2H-티오피란-4-올 (0.0591 g, 0.500 mmol), 트리페닐포스핀 (0.157 g, 0.600 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (톨루엔 중 40% 용액, 0.272 mL, 0.600 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 추가로 1.5 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 0:100 - 20:80)로 정제하여, 무색 결정의 상기 표제 화합물 (0.261 g, 수율 86%) 을 얻었다.

<555> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.93-2.07(2H, m), 2.10-2.23(2H, m), 2.37(6H, s), 2.49-2.61(2H, m), 2.85-2.98(2H, m), 4.26-4.35(1H, m), 6.65(2H, s).

<556> **참조예 2** [2,6-디메틸-4-(테트라히드로-2H-티오피란-4-일옥시)페닐]브론산

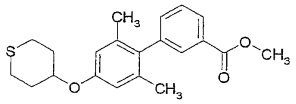
<557> 

<558> 테트라히드로퓨란 (50 mL) 중 4-(4-브로모-3,5-디메틸페녹시)테트라히드로-2H-티오피란 (3.01 g, 10.0 mmol) 용액에 n-부틸리튬 헥산 용액 (1.6 M, 6.57 mL, 10.5 mmol)을 -78 ℃에서 적가하고, 이 반응 혼합물을 같은 온

도에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 트리이소프로필 보레이트 (6.92 mL, 30.0 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물이 실온으로 따뜻해지도록 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물을 얼음 냉각시켜, 2 M 염산 (50 mL)을 추가하였고, 이 혼합물을 2.5 시간 동안 교반하였다. 수성층 및 유기층을 분리시키고, 유기층을 중성으로 조절하면서, 동시에 포화 식염수 및 포화 수성 탄산수소나트륨으로 세척하였다. 상기 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 차가운 헥산으로 세척하여, 무색 결정의 상기 표제 화합물 (1.89 g, 수율 71%)을 얻었다.

<559> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.90-2.06(2H, m), 2.09-2.23(2H, m), 2.35(6H, s), 2.48-2.62(2H, m), 2.83-2.98(2H, m), 4.28-4.40(1H, m), 6.51(2H, s), 6.59(2H, s).

<560> **참조예 3** 메틸 2',6'-디메틸-4'-(테트라히드로-2H-티오피란-4-일옥시)비페닐-3-카르복실레이트

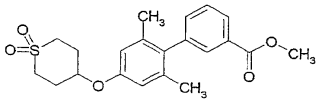
<561> 

<562> 참조예 6과 동일한 방식으로, 상기 표제 화합물을 [2,6-디메틸-4-(테트라히드로-2H-티오피란-4-일옥시)페닐]브론산 및 메틸 3-브로모벤조에이트로부터 무색 결정을 수득하였다.

<563> 수율 86%.

<564> 녹는점 69-71 ℃.

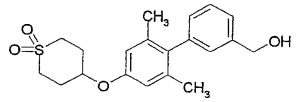
<565> **참조예 4** 메틸 4'-[(1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)옥시]-2',6'-디메틸비페닐-3-카르복실레이트

<566> 

<567> 에틸 아세테이트 (20 mL) 중 메틸 2',6'-디메틸-4'-(테트라히드로-2H-티오피란-4-일옥시)비페닐-3-카르복실레이트 (1.56 g, 4.38 mmol) 용액에 m-클로로퍼벤조산 (65%, 2.44 g, 9.20 mmol)을 얼음-냉각 하에서 첨가하고, 이 혼합물이 실온으로 따뜻해지도록 16 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 에틸 아세테이트를 추가하였다. 이 혼합물을 포화 수성 탄산수소나트륨 및 수성 티오황산나트륨 용액의 혼합물로 세척하고 나서, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트-헥산으로부터 재결정하여, 무색 결정의 상기 표제 화합물 (1.45 g, 수율 85%)을 얻었다.

<568> 녹는점 180 ℃.

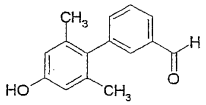
<569> **참조예 5** {4'-[(1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)옥시]-2',6'-디메틸비페닐-3-일}메탄올

<570> 

<571> 테트라히드로퓨란 (2 mL) 중 메틸 4'-[(1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)옥시]-2',6'-디메틸비페닐-3-카르복실레이트 (0.128 g, 0.33 mmol) 용액에 리튬 알루미늄 수소화물 (80%, 15.7 mg, 0.33 mmol)을 얼음-냉각하에서 소량 첨가하고, 이 혼합물을 동일한 온도로 1.5 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 황산나트륨 10 수화물 (0.106 g, 0.33 mmol)을 소량 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 불용성 물질을 셀리트를 통해 여과하고, 여과액을 감압하에 농축시켜 무색 비결정질 분말의 상기 표제 화합물 (0.111 g, 수율 93%) 을 얻었다.

<572> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.76(1H, t, J=5.6Hz), 2.00(6H, s), 2.29-2.44(2H, m), 2.44-2.58(2H, m), 2.87-3.02(2H, m), 3.37-3.53(2H, m), 4.63-4.70(1H, m), 4.74(2H, d, J=5.6Hz), 6.68(2H, s), 7.05(1H, dt, J=7.4, 1.5Hz), 7.12(1H, s), 7.31-7.38(1H, m), 7.42(1H, t, J=7.4Hz).

<573> **참조예 6** 4'-히드록시-2',6'-디메틸비페닐-3-카르발데히드

<574> 

<575> 4-브로모-3,5-디메틸페놀 (10.3 g, 51.0 mmol) 및 (3-포르밀페닐)브론산 (7.67 g, 51.2 mmol)을 1 M 수성 탄산나트륨 용액 (150 mL), 에탄올 (50 mL) 및 톨루엔 (150 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 아르곤 치환후, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (2.95 g, 2.55 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 아르곤 대기하에서 80 ℃로 24 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 냉각하고, 물을 첨가하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 불용성 물질을 셀리트를 통해 여과하였다. 여과액의 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 10:90 - 40:60)로 정제하여 담황색 결정의 상기 표제 화합물 (9.53 g, 수율 83%)을 얻었다.

<576> MS m/z 227 $(M + H)^+$.

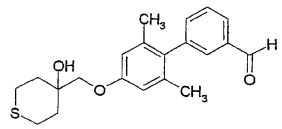
<577> **참조예 7** 1-옥사-6-티아스피로[2.5]옥탄

<578>

<579> 디메틸술폭시드 (120 mL) 중 트리메틸술폭소늄 요오드화물 (37.1 g, 165.1 mmol) 현탁액에 나트륨 수소화물 (오일 중 60%, 6.10 g, 152.4 mmol)을 실온에서 천천히 첨가하고, 이 혼합물을 1 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 디메틸술폭시드 (60 mL) 중 테트라히드로-4H-티오피란-4-온 (14.8 g, 127.0 mmol) 용액을 20 분에 걸려 반응 혼합물에 적가하고, 반응 용액을 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물로 희석하고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 연속 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실온에 남겨두어, 침전된 결정을 소량의 헥산으로 세척하고 건조하여 무색 침상의 상기 표제 화합물 (8.22 g, 수율 50%)을 얻었다.

<580> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.69-1.82(2H, m), 1.93-2.09(2H, m), 2.56-2.73(4H, m), 2.85-3.01(2H, m).

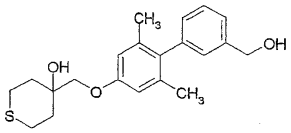
<581> **참조예 8** 4'-[(4-히드록시테트라히드로-2H-티오피란-4-일)메톡시]-2',6'-디메틸비페닐-3-카르발데히드

<582> 

<583> N,N-디메틸포름아미드 (150 mL) 중 1-옥사-6-티아스피로[2.5]옥탄 (6.33 g, 48.6 mmol) 및 4'-히드록시-2',6'-디메틸비페닐-3-카르발데히드 (10.0 g, 44.2 mmol) 용액에 탄산칼륨 (6.11 g, 44.2 mmol)을 실온에서 첨가하고, 이 혼합물을 100 ℃ 에서 12 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 1 M 염산으로 중화시키고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조 및 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 디이소프로필 에테르로부터 결정제하여 무색 결정의 상기 표제 화합물 (12.3 g, 수율 78%)을 얻었다.

<584> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.77-1.91(2H, m), 2.00(6H, s), 2.06-2.16(2H, m), 2.19(1H, s), 2.42-2.53(2H, m), 3.04-3.18(2H, m), 3.81(2H, s), 6.69(2H, s), 7.41(1H, dt, J=7.5, 1.5Hz), 7.59(1H, t, J=7.5Hz), 7.66(1H, t, J=1.5Hz), 7.87(1H, dt, J=7.5, 1.5Hz), 10.05(1H, s).

<585> **참조예 9** 4-({[3'-(히드록시메틸)-2,6-디메틸비페닐-4-일]옥시}메틸)테트라히드로-2H-티오피란-4-올

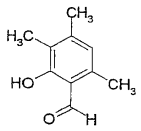


<586>

<587> 테트라히드로퓨란 (8 mL) 및 메탄올 (4 mL)의 혼합 용매 중 4'-[(4-히드록시테트라히드로-2H-티오피란-4-일)메톡시]-2',6'-디메틸비페닐-3-카르발데히드 (2.12 g, 5.95 mmol)의 용액에 수소화붕소나트륨 (0.225 g, 5.95 mmol)을 얼음-냉각하에서 첨가하고, 이 혼합물을 동일한 온도에서 20 분 동안 교반하였다. 이 반응 용액을 감압하에서 농축시켜, 수성 암모늄 클로라이드 용액을 잔류물에 첨가하고, 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조 및 감압하에 농축시켜, 무색 결정의 상기 표제 화합물 (1.87 g, 수율 88%)을 얻었다.

<588> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.70(1H, t, J=5.8Hz), 1.76-1.90(2H, m), 2.01(6H, s), 2.05-2.16(2H, m), 2.20(1H, s), 2.40-2.53(2H, m), 3.03-3.18(2H, m), 3.80(2H, s), 4.73(2H, d, J=5.8Hz), 6.67(2H, s), 7.02-7.09(1H, m), 7.12(1H, s), 7.31-7.37(1H, m), 7.41(1H, t, J=7.4Hz).

<589> **참조예 10** 2-히드록시-3,4,6-트리메틸벤잘데히드

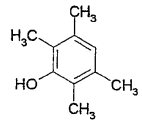


<590>

<591> 디클로로메탄 (20 mL) 중 2,3,5-트리메틸페놀 (13.6 g, 100 mmol,) 용액을 얼음 냉각시키고, 티타늄 테트라클로라이드 (41.7 g, 220 mmol)을 0.5 시간에 걸쳐 질소 대기하에서 적가하고, 이 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 디클로로메틸 메틸 에테르 (11.5 g, 100 mmol) 를 적가하고, 이 혼합물을 6 시간 동안 추가로 적가하였다. 이 반응 혼합물을 포화 수성 암모늄 클로라이드 용액으로 처리하였고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 이 추출물을 희석된 염산, 포화 수성 탄산수소나트륨 및 포화 식염수로 연속 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 5:95 - 50:50) 로 정제하여 담갈색 결정의 상기 표제 화합물 (6.58 g, 수율 40%)을 얻었다.

<592> MS m/z 165 $(M + H)^+$.

<593> **참조예 11** 2,3,5,6-테트라메틸페놀

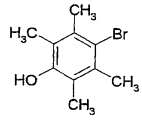


<594>

<595> 2-히드록시-3,4,6-트리메틸벤잘데히드 (6.58 g, 40.1 mmol)를 메탄올 (120 mL) 중에 용해시키고, 10% 팔라듐-탄소 (50% 물 함유 생성물, 1.0 g) 를 수소 대기하에서 (벌룬(balloon) 압력) 추가하고, 이 혼합물을 실온에서 22 시간 동안 교반하였다. 이 결정을 여과하고, 여과액을 감압하에서 농축하였다. 침전된 결정을 메탄올로부터 재결정하여 무색 결정의 상기 표제 화합물 (0.73 g, 수율 12%)을 얻었다. 이 모액을 감압하에서 농축시키고 두 번째 생성물(second crop) (5.10 g, 수율 85%)를 얻었다.

<596> MS m/z 151 $(M + H)^+$.

<597> **참조예 12** 4-브로모-2,3,5,6-테트라메틸페놀

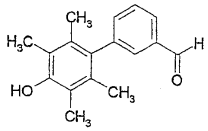


<598>

<599> 아세트산 (90 ml) 중 2,3,5,6-테트라메틸페놀 (5.10 g, 34.0 mmol) 현탁액에 브롬 용액 (1.98 mL, 38.6 mmol)을 실온에서 적가하고, 이 혼합물을 5 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 수성 티오황산나트륨 용액 및 포화 식염수로 연속 세척하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 침전된 결정을 석유 에테르로 세척하여 담황색 결정의 상기 표제 화합물 (5.10 g, 수율 66%)을 얻었다. 이 모액을 감압하에서 농축시키고, 석유 에테르로 세척하여 두 번째 생성물 (1.38 g, 수율 18%)을 얻었다.

<600> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.23(6H, s), 2.40(6H, s), 4.59(1H, s).

<601> **참조예 13** 4'-히드록시-2',3',5',6'-테트라메틸비페닐-3-카르발데히드

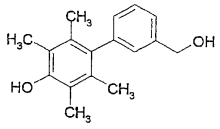
<602> 

<603> 참조예 6과 동일한 방식으로, 상기 표제 화합물을 4-브로모-2,3,5,6-테트라메틸페놀 및 (3-포르밀페닐)브론산으로부터 무색 결정을 수득하였다.

<604> 수율 79%.

<605> MS m/z 255 $(M + H)^+$.

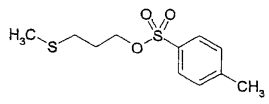
<606> **참조예 14** 3'-(히드록시메틸)-2,3,5,6-테트라메틸비페닐-4-올

<607> 

<608> 메탄올 (10 mL) 및 테트라히드로퓨란 (20 mL)의 혼합 용매 중 4'-히드록시-2',3',5',6'-테트라메틸비페닐-3-카르발데히드 용액 (2.03 g, 8.00 mmol) 을 얼음-냉각시키고, 수소화붕소나트륨 (90%, 0.336 g, 8.00 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 2 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 이 혼합물을 희석된 염산으로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 수득한 결정을 헵탄-에틸 아세테이트로부터 재결정시켜 무색 결정의 상기 표제 화합물 (1.90 g, 수율 93%) 을 얻었다.

<609> 녹는점 152-153 ℃.

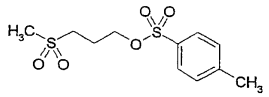
<610> **참조예 15** 3-(메틸티오)프로필 4-메틸벤젠술포네이트

<611> 

<612> 톨루엔 (50 mL) 중 3-(메틸티오)-1-프로판올 용액 (5.30 g, 50.0 mmol), 트리에틸아민 (10.5 mL, 75.0 mmol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸-1,6-헥산디아민 (0.861 g, 5.00 mmol) 을 얼음-냉각시키고, 톨루엔 (50 mL) 중 p-톨루엔술포닐 클로라이드 용액 (14.3 g, 75.0 mmol)을 질소 대기하에서 적가하였다. 추가로 적가한 후, 혼합물이 실온으로 따뜻해지도록 3 시간동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 10:90 - 40:60)로 정제하여 무색 오일의 상기 표제 화합물 (12.2 g, 수율 94%)을 얻었다.

<613> MS m/z 261 $(M + H)^+$.

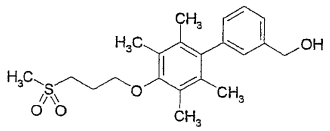
<614> **참조예 16** 3-(메틸술포닐)프로필 4-메틸벤젠술포네이트

<615> 

<616> 메탄올 (250 mL) 중 3-(메틸티오)프로필 4-메틸벤젠술포네이트 용액 (12.2 g, 46.9 mmol)에 물 (250 mL) 중 칼륨 퍼록시술페이트 용액 (상표명: OXONE, 57.7 g, 93.8 mmol)을 얼음-냉각하에서 적가하였다. 추가로 적가한 후, 혼합물이 실온으로 따뜻해지도록 20 시간동안 교반하였다. 메탄올을 감압하에서 증발시키고, 이 혼합물을 물로 희석시키고, 유기 물질을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 침전된 결정을 에틸 아세테이트-헵탄으로 세척하여 무색 결정의 상기 표제 화합물 (13.1 g, 수율 96%)을 얻었다.

<617> MS m/z 293 $(M + H)^+$.

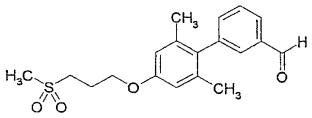
<618> **참조예 17** {2',3',5',6'-테트라메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메탄올

<619> 

<620> N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 3'-(히드록시메틸)-2,3,5,6-테트라메틸비페닐-4-올 (0.616 g, 2.40 mmol) 및 3-(메틸술포닐)프로필 4-메틸벤젠술포네이트 (1.05 g, 3.60 mmol) 용액에 탄산칼륨 (0.597 g, 4.32 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 90 ℃ 에서 12 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 1 M 수성 나트륨 수산화물 용액 및 포화 식염수로 연속 세척하였고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 40:60 - 80:20)로 정제하고, 수득한 결정을 헵탄-에틸 아세테이트로부터 재결정시켜 무색 결정의 상기 표제 화합물 (0.577 g, 수율 85%)을 얻었다.

<621> 녹는점 132-134 ℃.

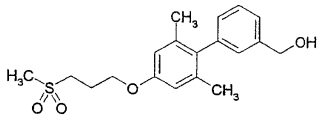
<622> **참조예 18** 2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-카르발데히드

<623> 

<624> N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 4'-히드록시-2',6'-디메틸비페닐-3-카르발데히드 (2.26 g, 10.0 mmol) 및 3-(메틸술포닐)프로필 4-메틸벤젠술포네이트 (3.51 g, 12.0 mmol) 용액에 탄산칼륨 (1.80 g, 13.0 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 90 ℃ 에서 24 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 1 M 수성 나트륨 수산화물 용액 및 포화 식염수로 연속 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 40:60 - 80:20)로 정제하고, 수득한 결정을 헵탄-에틸 아세테이트로부터 재결정시켜 무색 결정의 상기 표제 화합물 (2.68 g, 수율 77%) 을 얻었다.

<625> MS m/z 347 $(M + H)^+$.

<626> **참조예 19** {2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메탄올

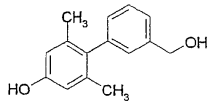
<627> 

<628> 메탄올 (10 mL) 및 테트라히드로퓨란 (20 mL) 혼합 용매 중 2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-카르발데히드 용액 (2.66 g, 7.68 mmol) 을 얼음-냉각시키고, 수소화붕소나트륨 (90%, 0.323 g, 7.68 mmol)

을 첨가하고, 혼합물을 6 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 이 혼합물을 희석된 염산으로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 수득한 결정을 헵탄-에틸 아세테이트로부터 재결정시켜 무색 결정의 상기 표제 화합물 (2.60 g, 수율 97%)을 얻었다.

<629> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.68(1H, t, J=5.9Hz), 2.00(6H, s), 2.30-2.40(2H, m), 2.97(3H, s), 3.24-3.31(2H, m), 4.13(2H, t, J=5.7Hz), 4.73(2H, d, J=5.9Hz), 6.64(2H, s), 7.03-7.08(1H, m), 7.12(1H, s), 7.31-7.37(1H, m), 7.41(1H, t, J=7.5Hz).

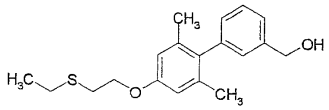
<630> **참조예 20** 3'-(히드록시메틸)-2,6-디메틸비페닐-4-올

<631> 

<632> 메탄올 (30 mL) 및 테트라히드로퓨란 (60 mL)의 혼합 용매 중 4'-히드록시-2',6'-디메틸비페닐-3-카르발데히드 용액 (6.95 g, 30.7 mmol)을 얼음-냉각시키고 수소화붕소나트륨 (90%, 1.29 g, 30.7 mmol) 을 첨가하고, 혼합물이 실온으로 따뜻해지도록 20 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 희석된 염산으로 처리하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 수득한 결정을 헵탄-에틸 아세테이트로부터 재결정시켜 무색 결정의 상기 표제 화합물 (6.56 g, 수율 93%) 을 얻었다.

<633> 녹는점 175 ℃.

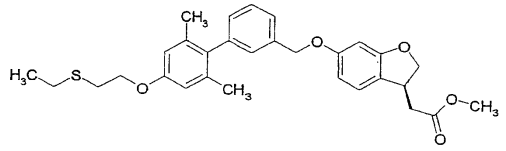
<634> **참조예 21** {4'-[2-(에틸티오)에톡시]-2',6'-디메틸비페닐-3-일}메탄올

<635> 

<636> N,N-디메틸포름아미드 (15 mL) 중 3'-(히드록시메틸)-2,6-디메틸비페닐-4-올 (1.83 g, 8.00 mmol) 및 2-클로로에틸 에틸 술피드 (1.07 mL, 12.0 mmol) 용액에 탄산칼륨 (1.33 g, 9.60 mmol) 및 칼륨 요오드 (0.132 g, 0.800 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 95 ℃ 에서 24 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 1 M 수성 나트륨 수산화물 용액 및 포화 식염수로 연속 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 10:90 - 50:50)로 정제하고, 무색 오일의 상기 표제 화합물 (1.19 g, 수율 47%)을 얻었다.

<637> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.31(3H, t, J=7.3Hz), 1.67(1H, t, J=5.8Hz), 2.00(6H, s), 2.67(2H, q, J=7.3Hz), 2.92(2H, t, J=7.0Hz), 4.16(2H, t, J=7.0Hz), 4.73(2H, d, J=5.8Hz), 6.66(2H, s), 7.06(1H, dt, J=7.3, 1.3Hz), 7.12 (1H, s), 7.30-7.36(1H, m), 7.41(1H, t, J=7.3Hz).

<638> **참조예 22** 메틸 [(3S)-6-({4'-[2-(에틸티오)에톡시]-2',6'-디메틸비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트

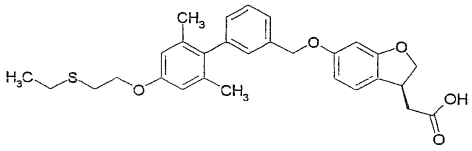
<639> 

<640> 톨루엔 (20 mL) 중 메틸 [(3S)-6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트 (0.250 g, 1.20 mmol), {4'-[2-(에틸티오)에톡시]-2',6'-디메틸비페닐-3-일}메탄올 (0.380 g, 1.20 mmol) 및 트리부틸포스핀 (0.388 g, 1.92 mmol) 용액을 교반하고, 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 (0.484 g, 1.92 mmol) 을 첨가하고, 혼합물

을 실온에서 1 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 이 반응 혼합물에 헥산 (10 mL) 을 첨가하고, 침전된 불용성 물질을 여과하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 5:95 - 40:60) 로 정제하고, 담황색의 상기 표제 화합물 (0.363 g, 수율 60%)을 얻었다.

<641> MS m/z 507 $(M + H)^+$.

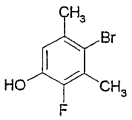
<642> **참조예 23** [(3S)-6-({4'-[2-(에틸티오)에톡시]-2',6'-디메틸비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산

<643> 

<644> 메탄올 (1.5 mL) 및 테트라히드로퓨란 (3 mL)의 혼합 용매 중 메틸 [(3S)-6-({4'-[2-(에틸티오)에톡시]-2',6'-디메틸비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트 용액 (0.358 g, 0.707 mmol)에 2 M 수성 나트륨 수산화물 용액 (0.750 mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 50 ℃ 에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물로 희석하고, 1 M 염산으로 산성화시켜, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시키고 무색 오일의 상기 표제 화합물 (0.309 g, 수율 89%)을 얻었다.

<645> MS m/z 493 $(M + H)^+$.

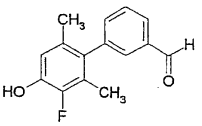
<646> **참조예 24** 4-브로모-2-플루오로-3,5-디메틸페놀

<647> 

<648> 1,2-디클로로에탄 (20 mL) 중 4-브로모-3,5-디메틸페놀 용액 (2.00 g, 9.95 mmol)에 N-플루오로피리디늄 트리플레이트 (6.15 g, 24.9 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 환류하에 7 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 1 M 수성 티오황산나트륨 용액으로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물 및 포화 식염수로 연속 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 0:100 - 30:70) 로 정제하고, 무색 오일의 상기 표제 화합물 (0.790 g, 수율 36%) 을 얻었다.

<649> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.29-2.36(6H, m), 5.04(1H, d, J=4.0Hz), 6.79(1H, d, J=9.0Hz).

<650> **참조예 25** 3'-플루오로-4'-히드록시-2',6'-디메틸비페닐-3-카르발데히드

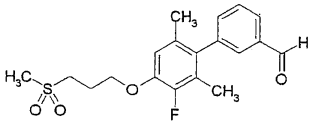
<651> 

<652> 참조예 6과 동일한 방식으로, 상기 표제 화합물을 4-브로모-2-플루오로-3,5-디메틸페놀 및 (3-포르밀페닐)브론산으로부터 무색 결정으로 수득하였다.

<653> 수율 49%.

<654> MS m/z 245 $(M + H)^+$.

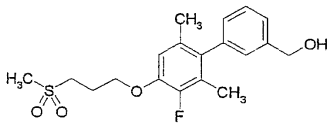
<655> **참조예 26** 3'-플루오로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-카르발데히드

<656> 

<657> N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 3'-플루오로-4'-히드록시-2',6'-디메틸비페닐-3-카르발데히드 (2.44 g, 10.0 mmol) 및 3-(메틸술포닐)프로필 4-메틸벤젠술포네이트 (3.51 g, 12.0 mmol) 용액에 탄산칼륨 (1.80 g, 13.0 mmol) 을 첨가하고, 이 혼합물을 90 ℃ 에서 24 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 1 M 수성 나트륨 수산화물 용액 및 포화 식염수로 연속 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 40:60 - 80:20)로 정제하여, 수득한 결정을 헵탄-에틸 아세테이트로부터 재결정시켜 무색 결정의 상기 표제 화합물 (3.45 g, 수율 95%)을 얻었다.

<658> MS m/z 365 $(M + H)^+$.

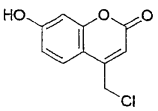
<659> **참조예 27** {3'-플루오로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메탄올

<660> 

<661> 메탄올 (10 mL) 및 테트라히드로퓨란 (20 mL) 의 혼합 용매 중 3'-플루오로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-카르발데히드 용액 (2.77 g, 8.00 mmol) 을 얼음-냉각시키고, 수소화붕소나트륨 (90%, 0.336 g, 8.00 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 8 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 이 혼합물을 희석된 염산으로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 40:60 - 80:20)로 정제하고 수득한 결정을 헵탄-에틸 아세테이트로부터 재결정시켜 무색 결정의 상기 표제 화합물 (2.75 g, 수율 94%)을 얻었다.

<662> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.67(1H, t, J=5.9Hz), 1.91-1.95(3H, m), 1.97(3H, s), 2.32-2.45(2H, m), 2.98(3H, s), 3.27-3.35(2H, m), 4.20(2H, t, J=5.8Hz), 4.74(2H, d, J=5.9Hz), 6.70(1H, d, J=8.3Hz), 7.03(1H, d, J=7.5Hz), 7.10(1H, s), 7.32-7.47(2H, m).

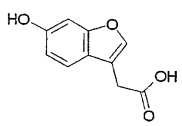
<663> **참조예 28** 4-(클로로메틸)-7-히드록시-2H-크로멘-2-온

<664> 

<665> 얼음-냉각하에서, 에틸 4-클로로아세토아세테이트 (14.0 g, 85.0 mmol) 를 농축 황산 (30 mL)에서 용해시키고, 레조르시놀 (8.81 g, 80.0 mmol) 을 소량 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 얼음 물에 붓고, 침전된 고체를 여과로 수집하고, 물로 세척하고, 공기 건조하여 베이지색 분말의 상기 표제 화합물 (14.1 g, 수율 84%) 을 얻었다.

<666> MS m/z 211 $(M + H)^+$.

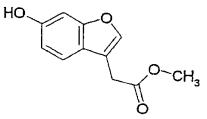
<667> **참조예 29** (6-히드록시-1-벤조퓨란-3-일)아세트산

<668> 

<669> 4-(클로로메틸)-7-히드록시-2H-크로멘-2-온 (10.9 g, 51.8 mmol) 을 1 M 수성 나트륨 수산화물 용액 (500 mL)에 용해시키고, 혼합물을 환류하에 2 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 냉각하고, 농축 황산으로 산성화시켜 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시키고 갈색 결정의 상기 표제 화합물 (8.27 g, 수율 83%)을 얻었다.

<670> MS m/z 193 $(M + H)^+$.

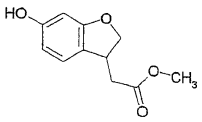
<671> **참조예 30** 메틸 (6-히드록시-1-벤조퓨란-3-일)아세테이트

<672> 

<673> (6-히드록시-1-벤조퓨란-3-일)아세트산 (9.85 g, 51.3 mmol)을 메탄올 (45 mL) 중에 현탁시키고, 농축 황산 (5 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 환류하에 4시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 디에틸 에테르로 추출하였다. 이 추출물을 포화 수성 탄산수소나트륨 및 포화 식염수로 연속 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 10:90 - 50:50.)로 정제하고, 수득한 결정을 에틸 아세테이트-헥산으로부터 재결정하여 담황 각기둥의 상기 표제 화합물 (7.38 g, 수율 70%)을 얻었다.

<674> MS m/z 207 $(M + H)^+$.

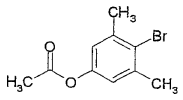
<675> **참조예 31** 메틸 (6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일)아세테이트

<676> 

<677> 메탄올 (100 mL) 중 메틸 (6-히드록시-1-벤조퓨란-3-일)아세테이트 (11.4 g, 55.3 mmol) 용액에 10% 팔라듐-탄소 (50% 물 함유 생성물, 2 g) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 수소 대기하에서 (벌룬 압력) 교반하였다. 촉매를 여과하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 20:80 - 50:50)로 정제하고, 수득된 고체를 에틸 아세테이트-헥산으로 재결정하여 무색 각기둥의 상기 표제 화합물 (8.74 g, 수율 76%) 을 얻었다.

<678> MS m/z 209 $(M + H)^+$.

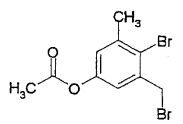
<679> **참조예 32** 4-브로모-3,5-디메틸페닐 아세테이트

<680> 

<681> 피리딘 (13 mL) 중 4-브로모-3,5-디메틸페놀 용액 (10.1 g, 50.0 mmol)에 무수 아세트산 (7.66 g, 38.6 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 50 ℃ 에서 30 분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 얼음-냉각하고, 0.5 M 염산으로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시키켜 황색 오일의 상기 표제 화합물 (12.1 g, 수율 99%) 을 얻었다.

<682> ^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.28(3H, s), 2.40(6H, s), 6.82(2H, s).

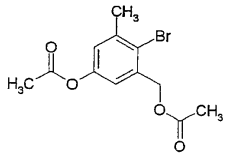
<683> **참조예 33** 4-브로모-3-(브로모메틸)-5-메틸페닐 아세테이트

<684> 

<685> 탄소 테트라클로라이드 (100 mL) 중 4-브로모-3,5-디메틸페닐 아세테이트 (12.1 g, 49.8 mmol), N-브로모숙신이미드 (9.79 g, 55.0 mmol) 및 2,2'-아조비스이소부티로니트릴 (82.1 mg, 0.500 mmol) 현탁액을 75 ℃에서 5 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 이 혼합물을 얼음-냉각하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르로 희석하고, 불용성 물질을 여과하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 0:100 - 25:75) 로 정제하여 무색 결정의 상기 표제 화합물 (11.7 g, 수율 73%) 을 얻었다.

<686> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.29(3H, s), 2.43(3H, s), 4.60(2H, s), 6.97(1H, d, J=2.7Hz), 7.07(1H, d, J=2.7Hz).

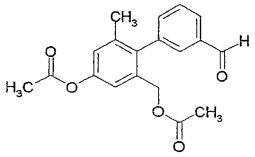
<687> **참조예 34** 5-아세톡시-2-브로모-3-메틸벤질 아세테이트

<688> 

<689> N,N-디메틸포름아미드 (60 mL) 중 4-브로모-3-(브로모메틸)-5-메틸페닐 아세테이트 용액 (11.7 g, 36.3 mmol)에 나트륨 아세테이트 (5.96 g, 72.6 mmol) 를 첨가하고, 이 혼합물을 70 ℃에서 4 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 이 혼합물에 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 물 및 포화 식염수로 연속 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 0:100 - 25:75) 로 정제하고, 담황 오일의 상기 표제 화합물 (7.29 g, 수율 67%) 을 얻었다.

<690> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.15(3H, s), 2.30(3H, s), 2.42(3H, s), 5.18(2H, s), 6.95-7.03(2H, m).

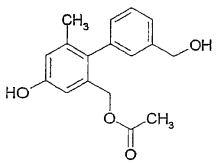
<691> **참조예 35** (4-아세톡시-3'-포르밀-6-메틸비페닐-2-일)메틸 아세테이트

<692> 

<693> 참조예 6과 동일한 방식으로, 상기 표제 화합물을 5-아세톡시-2-브로모-3-메틸벤질 아세테이트 및 (3-포르밀페닐)브론산으로부터 황색 오일로 수득하였다. 수율 50%.

<694> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.00(3H, s), 2.03(3H, s), 2.33(3H, s), 4.74(2H, s), 7.02(1H, d, J=2.5Hz), 7.07(1H, d, J=2.5Hz), 7.43-7.48(1H, m), 7.62(1H, t, J=7.6Hz), 7.71(1H, t, J=1.7Hz), 7.88-7.93(1H, m), 10.05(1H, s).

<695> **참조예 36** [4-히드록시-3'-(히드록시메틸)-6-메틸비페닐-2-일]메틸 아세테이트

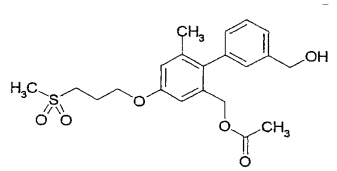
<696> 

<697> 테트라히드로퓨란 (10 mL) 및 메탄올 (5 mL)의 혼합 용매 중 (4-아세톡시-3'-포르밀-6-메틸비페닐-2-일)메틸 아세테이트 용액 (1.63 g, 4.99 mmol)에 수소화붕소나트륨 (90%, 0.210 g, 5.00 mmol)을 얼음-냉각하에서 첨가하고, 혼합물을 동일 온도에서 3 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 이 반응 혼합물에 수성 시트르산 용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 20:80 - 80:20)로 정제하여 무색 오일의 상기 표제 화합물 (1.02 g, 수율 71%) 을 얻었다.

<698> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.00(3H, s), 2.01(3H, s), 4.72(2H, s), 4.75(2H, s), 5.20(1H, br s), 6.73(1H, d,

J=2.5Hz), 6.78(1H, d, J=2.5Hz), 7.05-7.11(1H, m), 7.15(1H, s), 7.31-7.43(2H, m).

<699> **참조예 37** {3'-(히드록시메틸)-6-메틸-4-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-2-일}메틸 아세테이트

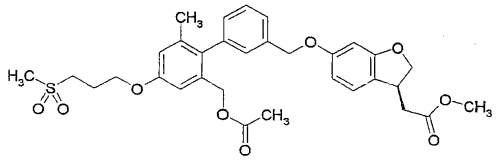


<700>

<701> N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 [4-히드록시-3'-(히드록시메틸)-6-메틸비페닐-2-일]메틸 아세테이트 (1.02 g, 3.56 mmol) 및 3-(메틸술포닐)프로필 4-메틸벤젠술포네이트 (1.25 g, 4.27 mmol) 용액에 탄산칼륨 (0.640 g, 4.32 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 90 ℃ 에서 21 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 50:50 - 100:0) 로 정제하고, 무색 오일의 상기 표제 화합물 (0.87 g, 수율 60%) 을 얻었다.

<702> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.81(1H, t, J=6.0Hz), 2.01(3H, s), 2.03(3H, s), 2.31-2.43(2H, m), 2.97(3H, s), 3.24-3.32(2H, m), 4.16(2H, t, J=5.7Hz), 4.72(2H, d, J=6.0Hz), 4.76(2H, s), 6.78(1H, d, J=2.5Hz), 6.83(1H, d, J=2.5Hz), 7.05-7.10(1H, m), 7.15(1H, s), 7.32-7.43(2H, m).

<703> **참조예 38** 메틸 [(3S)-6-({2'-(아세톡시메틸)-6'-메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트

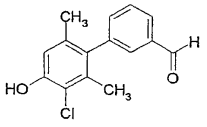


<704>

<705> 톨루엔 (15 mL) 중 메틸 [(3S)-6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트 (0.208 g, 1.00 mmol), {3'-(히드록시메틸)-6-메틸-4-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-2-일}메틸 아세테이트 (0.360 g, 1.00 mmol) 및 트리부틸포스핀 (0.324 g, 1.60 mmol) 을 교반하고, 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 (0.404 g, 1.60 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 이 혼합물에 헥산 (8 mL) 을 첨가하고, 침전된 불용성 물질을 여과하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 30:70 - 70:30)로 정제하고, 무색 오일의 상기 표제 화합물 (0.432 g, 수율 79%)을 얻었다.

<706> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.01(6H, s), 2.31-2.42(2H, m), 2.50-2.61(1H, m), 2.70-2.80(1H, m), 2.98(3H, s), 3.24-3.32(2H, m), 3.72(3H, s), 3.75-3.86(1H, m), 4.12-4.18(2H, m), 4.26(1H, dd, J=9.2, 6.0Hz), 4.71-4.79(3H, m), 5.04(2H, s), 6.43-6.50(2H, m), 6.78(1H, d, J=2.5Hz), 6.83(1H, d, J=2.5Hz), 7.02(1H, d, J=7.9Hz), 7.07-7.12(1H, m), 7.19(1H, s), 7.36-7.45(2H, m).

<707> **참조예 39** 3'-클로로-4'-히드록시-2',6'-디메틸비페닐-3-카르발데히드



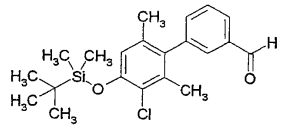
<708>

<709> N,N-디메틸포름아미드 (50 mL) 중 4'-히드록시-2',6'-디메틸비페닐-3-카르발데히드 용액 (11.3 g, 50.0 mmol) 에 N-클로로숙신이미드 (6.68 g, 50.0 mmol)을 얼음-냉각하에서 소량 첨가하고, 혼합물을 실온에서 13 시간 동안 교반하고 나서, 50 ℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 N-클로로숙신이미드 (1.34 g, 10.0 mmol) 을 첨가하고, 이 혼합물을 동일 온도에서 3 시간 동안 교반하였다. N-클로로숙신이미드 (0.668 g, 5.00 mmol) 을 다시 첨가하고, 혼합물을 동일 온도에서 1 시간 동안 추가로 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하

고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 5:95 - 40:60)로 정제하고, 수득한 결정을 에틸 아세테이트-헵탄으로부터 재결정하여, 무색 결정의 상기 표제 화합물 (8.47 g, 수율 65%)을 얻었다.

<710> MS m/z 261 $(M + H)^+$.

<711> **참조예 40** 4'-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3'-클로로-2',6'-디메틸비페닐-3-카르발데히드

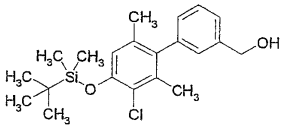
<712> 

<713> N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 3'-클로로-4'-히드록시-2',6'-디메틸비페닐-3-카르발데히드 (1.41 g, 5.41 mmol) 및 이미다졸 (1.10 g, 16.2 mmol) 용액에

<714> tert-부틸디메틸클로로실란 (1.22 g, 8.09 mmol)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 디에틸 에테르로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 0:100 - 20:80)으로 정제하여, 무색 오일의 상기 표제 화합물 (1.78 g, 수율 88%)을 얻었다.

<715> MS m/z 375 $(M + H)^+$.

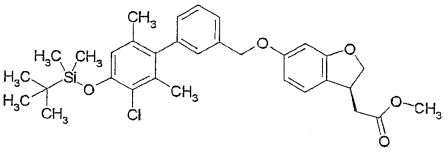
<716> **참조예 41** (4'-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3'-클로로-2',6'-디메틸비페닐-3-일)메탄올

<717> 

<718> 테트라히드로퓨란 (10 mL) 및 메탄올 (5 mL)의 혼합 용매 중 4'-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3'-클로로-2',6'-디메틸비페닐-3-카르발데히드 용액 (1.78 g, 4.75 mmol) 에 수소화붕소나트륨 (90%, 90 mg, 2.38 mmol)을 얼음-냉각하에서 첨가하고, 혼합물을 동일 온도에서 2 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 5:95 - 40:60) 로 정제하여, 무색 오일의 상기 표제 화합물 (1.74 g, 수율 97%) 을 얻었다.

<719> MS m/z 377 $(M + H)^+$.

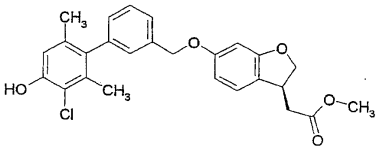
<720> **참조예 42** 메틸 {(3S)-6-[(4'-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3'-클로로-2',6'-디메틸비페닐-3-일)메톡시]-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일}아세테이트

<721> 

<722> 참조예 22 와 동일한 방식으로, 상기 표제 화합물을 무색 결정으로 (4'-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3'-클로로-2',6'-디메틸비페닐-3-일)메탄올 및 메틸 [(3S)-6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트로부터 수득하였다. 수율 77%.

<723> MS m/z 567 $(M + H)^+$.

<724> **참조예 43** 메틸 {(3S)-6-[(3'-클로로-4'-히드록시-2',6'-디메틸비페닐-3-일)메톡시]-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일}아세테이트

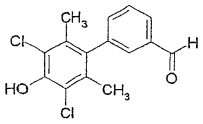


<725>

<726> 테트라히드로퓨란 (20 mL) 중 메틸 {(3S)-6-[(4'-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3'-클로로-2',6'-디메틸비페닐-3-일)메톡시]-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일}아세테이트 용액 (2.01 g, 3.54 mmol) 에 1 M 테트라부틸암모늄 플루오리드 테트라히드로퓨란 용액 (3.9 mL, 3.9 mmol) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 동일 온도에서 3 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 10:90 - 50:50) 로 정제하여, 무색 오일의 상기 표제 화합물 (1.41 g, 수율 88%) 얻었다.

<727> MS m/z 453 $(M + H)^+$.

<728> **참조예 44** 3',5'-디클로로-4'-히드록시-2',6'-디메틸비페닐-3-카르발데히드

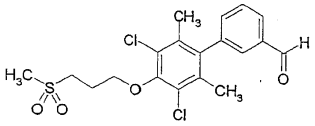


<729>

<730> N,N-디메틸포름아미드 (50 mL) 중 4'-히드록시-2',6'-디메틸비페닐-3-카르발데히드 용액 (11.3 g, 50.0 mmol) 에 N-클로로숙신이미드 (13.4 g, 100 mmol)를 얼음-냉각하에서 소량 첨가하고, 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반하고 나서, 50 ℃ 에서 2 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 침전된 결정을 에틸 아세테이트-헵탄으로 세척하고, 무색 결정의 상기 표제 화합물 (8.88 g, 수율 60%) 을 얻었다.

<731> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.03(6H, s), 6.00(1H, s), 7.35-7.40(1H, m), 7.60-7.66(2H, m), 7.88-7.94(1H, m), 10.06(1H, s).

<732> **참조예 45** 3',5'-디클로로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-카르발데히드

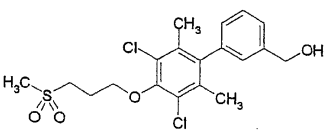


<733>

<734> 참조예 18와 동일한 방식으로, 상기 표제 화합물을 무색 결정으로 3',5'-디클로로-4'-히드록시-2',6'-디메틸비페닐-3-카르발데히드 및 3-(메틸술포닐)프로필 4-메틸벤젠술포네이트로부터 수득하였다. 수율 53%.

<735> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.03(6H, s), 2.37-2.48(2H, m), 3.00(3H, s), 3.44-3.51(2H, m), 4.18(2H, t, J=5.7Hz), 7.34-7.39(1H, m), 7.61-7.68(2H, m), 7.89-7.94(1H, m), 10.06(1H, s).

<736> **참조예 46** [3',5'-디클로로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일]메탄올



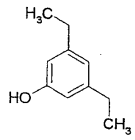
<737>

<738> 참조예 41와 동일한 방식으로, 상기 표제 화합물을 무색 오일로 3',5'-디클로로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-카르발데히드로부터 수득하였다.

<739> 수율 98%.

<740> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.76(1H, t, J=5.7Hz), 2.03(6H, s), 2.36-2.47(2H, m), 3.00(3H, s), 3.43-3.51(2H, m), 4.16(2H, t, J=5.7Hz), 4.75(2H, d, J=5.7Hz), 6.97-7.03(1H, m), 7.07-7.08(1H, m), 7.36-7.48(2H, m).

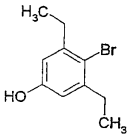
<741> **참조예 47** 3,5-디에틸페놀

<742> 

<743> 4-에틸페놀 (25.7 g, 210 mmol) 및 알루미늄 클로라이드 (62.5 g, 469 mmol)의 혼합물을 115 ℃ 에서 4 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 이 혼합물을 60 ℃ 에서 냉각시키고, 얼음물에 넣고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 0:100 - 25:75) 로 정제하여, 붉은 갈색 오일의 상기 표제 화합물 (12.3 g, 수율 78%)을 얻었다.

<744> MS m/z 151 $(M + H)^+$.

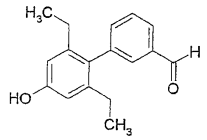
<745> **참조예 48** 4-브로모-3,5-디에틸페놀

<746> 

<747> 메탄올 (100 mL) 중 3,5-디에틸페놀 용액 (9.30 g, 61.9 mmol)에 테트라부틸암모늄 트리브로미드 (29.8 g, 61.9 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 증발시키고, 잔류물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 0:100 - 25:75)으로 정제하여, 수득한 결정을 헵탄으로부터 재결정시키고, 무색 결정의 상기 표제 화합물 (1.85 g)을 얻었다. 모액을 감압하에서 농축시키고, 상기 표제 화합물 (8.68 g)을 농갈색 결정 (총 10.5 g, 총 수율 74%)으로 얻었다.

<748> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.21(6H, t, J=7.6Hz), 2.73(4H, q, J=7.6Hz), 4.65(1H, s), 6.59(2H, s).

<749> **참조예 49** 2',6'-디에틸-4'-히드록시비페닐-3-카르발데히드

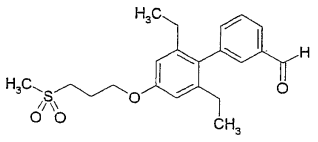
<750> 

<751> 참조예 6과 동일한 방식으로, 상기 표제 화합물을 4-브로모-3,5-디에틸페놀 및 (3-포르밀페닐)브론산로부터 황색 오일로 얻었다.

<752> 수율 68%.

<753> MS m/z 255 $(M + H)^+$.

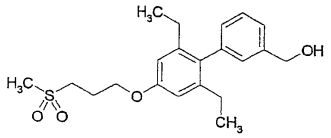
<754> **참조예 50** 2',6'-디에틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-카르발데히드

<755> 

<756> N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 2',6'-디에틸-4'-히드록시비페닐-3-카르발데히드 (2.44 g, 9.59 mmol) 및 3-(메틸술포닐)프로필 4-메틸벤젠술포네이트 (3.36 g, 11.5 mmol) 용액에 탄산칼륨 (1.73 g, 12.5 mmol) 을 첨가하고, 이 혼합물을 90 ℃ 에서 70 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 30:70 - 70:30) 로 정제하여담황색 오일의 상기 표제 화합물 (2.86 g, 수율 80%) 을 얻었다.

<757> MS m/z 375 $(M + H)^+$.

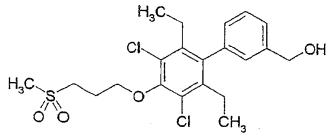
<758> **참조예 51** {2',6'-디에틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메탄올

<759> 

<760> 메탄올 (8 mL) 및 테트라히드로퓨란 (16 mL)의 용매 중 2',6'-디에틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-카르발데히드 (2.86 g, 7.64 mmol) 용액을 얼음-냉각시키고, 수소화붕소나트륨 (90%, 0.161 g, 3.82 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 이 혼합물을 10% 수성 시트르산 용액으로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 40:80 - 80:20)로 정제하여, 수득한 결정을 헵탄-에틸 아세테이트로부터 재결정시켜, 무색 결정의 상기 표제 화합물 (2.41 g, 수율 84%) 을 얻었다.

<761> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.01(6H, t, J=7.5Hz), 1.66(1H, t, J=5.9Hz), 2.24-2.42(6H, m), 2.97(3H, s), 3.25-3.33(2H, m), 4.16(2H, t, J=5.7Hz), 4.73(2H, d, J=5.9Hz), 6.67(2H, s), 7.06-7.10(1H, m), 7.12-7.16(1H, m), 7.32-7.43(2H, m).

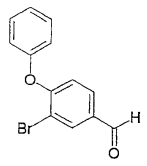
<762> **참조예 52** {3',5'-디클로로-2',6'-디에틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메탄올

<763> 

<764> 아세토니트릴 (5 mL) 중 {2',6'-디에틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메탄올 용액 (0.377 g, 1.00 mmol)에 N-클로로숙신이미드 (0.267 g, 2.00 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 3일 동안 실온에서 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 15:85 - 50:50) 로 정제하여, 무색 오일의 상기 표제 화합물 (0.260 g, 수율 58%) 을 얻었다.

<765> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 0.94(6H, t, J=7.4Hz), 1.74(1H, t, J=5.6Hz), 2.36-2.48(6H, m), 3.00(3H, s), 3.44-3.53(2H, m), 4.18(2H, t, J=5.7Hz), 4.75(2H, d, J=5.6Hz), 7.05-7.11(1H, m), 7.14(1H, s), 7.37-7.47(2H, m).

<766> **참조예 53** 3-브로모-4-페녹시벤잘데히드

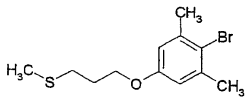
<767> 

<768> N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 3-브로모-4-플루오로벤잘데히드 (2.03 g, 10.0 mmol) 및 페놀 (0.941 g,

10.0 mmol) 용액에 탄산칼륨 (1.66 g, 12.0 mmol) 를 첨가하고, 상기 혼합물을 90 ℃ 에서 16 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 0:100 - 15:85) 로 정제하여, 담황색 오일의 상기 표제 화합물 (2.27 g, 수율 82%) 을 얻었다.

<769> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 6.90(1H, d, J=8.5Hz), 7.05-7.11(2H, m), 7.21-7.29(1H, m), 7.38-7.47(2H, m), 7.72(1H, dd, J=8.5, 2.1Hz), 8.17(1H, d, J=2.1Hz), 9.89(1H, s).

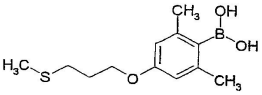
<770> **참조예 54** 2-브로모-1,3-디메틸-5-[3-(메틸티오)프로폭시]벤젠

<771> 

<772> 톨루엔 (320 mL) 중 4-브로모-3,5-디메틸페놀 (4.02 g, 20.0 mmol), 3-(메틸티오)-1-프로판올 (2.12 g, 20.0 mmol) 및 트리부틸포스핀 (7.97 mL, 32.0 mmol)의 용액에 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 (8.07 g, 32.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 이 반응 혼합물에 헥산 (160 mL) 을 첨가하고, 불용성 물질을 여과하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 0:100 - 25:75) 로 정제하여, 담황색 오일의 상기 표제 화합물 (5.03 g, 수율 87%) 을 얻었다.

<773> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.00-2.10(2H, m), 2.12(3H, s), 2.37(6H, s), 2.67(2H, t, J=7.1Hz), 4.02(2H, t, J=6.1Hz), 6.65(2H, s).

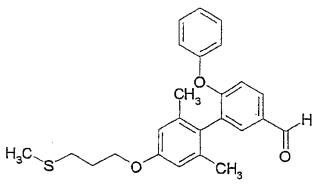
<774> **참조예 55** {2,6-디메틸-4-[3-(메틸티오)프로폭시]페닐}브론산

<775> 

<776> 참조예 2와 동일한 방식으로, 무색 결정의 상기 표제 화합물을 2-브로모-1,3-디메틸-5-[3-(메틸티오)프로폭시]벤젠으로부터 수득하였다. 수율 87%.

<777> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.00-2.10(2H, m), 2.12(3H, s), 2.36(6H, s), 2.67(2H, t, J=7.2Hz), 4.04(2H, t, J=6.1Hz), 4.53(2H, s), 6.55(2H, s).

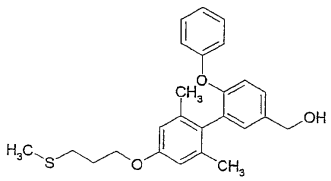
<778> **참조예 56** 2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸티오)프로폭시]-6-페녹시비페닐-3-카르발데히드

<779> 

<780> 3-브로모-4-페녹시벤잘데히드 (1.11 g, 4.00 mmol), {2,6-디메틸-4-[3-(메틸티오)프로폭시]페닐}브론산 (1.02 g, 4.00 mmol), 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시-1,1'-비페닐 (0.263 g, 0.640 mmol) 및 트리칼륨 인산염 (1.70 g, 8.00 mmol) 를 톨루엔 (20 mL) 및 물 (4 mL)의 혼합 용매 중에 용해하였다, 아르곤 치환 후, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.147 g, 0.160 mmol) 을 첨가하였다. 이 혼합물을 100 ℃ 에서 18 시간 동안 아르곤 대기하에서 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 물을 첨가하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 불용성 물질을 셀리트를 통해 여과하였다. 여과액의 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 0:100 - 20:80) 로 정제하여, 황색 오일의 상기 표제 화합물 (1.13 g, 수율 70%) 을 얻었다.

<781> MS m/z 407 $(M + H)^+$.

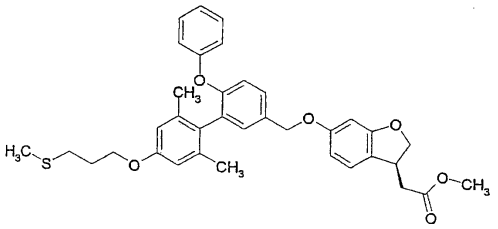
<782> **참조예 57** {2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸티오)프로폭시]-6-페녹시비페닐-3-일}메탄올

<783> 

<784> 참조예 41와 동일한 방식으로, 무색 오일의 상기 표제 화합물을 2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸티오)프로폭시]-6-페녹시비페닐-3-카르발데히드로부터 얻었다. 수율 92%.

<785> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.63(1H, t, J=5.8Hz), 2.00-2.10(8H, m), 2.12(3H, s), 2.68(2H, t, J=7.2Hz), 4.04(2H, t, J=6.1Hz), 4.69(2H, d, J=5.8Hz), 6.61(2H, s), 6.82-6.89(2H, m), 6.93-7.04(2H, m), 7.14(1H, d, J=2.1Hz), 7.18-7.32(3H, m).

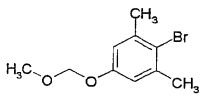
<786> **참조예 58** 메틸 [(3S)-6-({2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸티오)프로폭시]-6-페녹시비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트

<787> 

<788> 참조예 22와 동일한 방식으로, 무색 오일의 상기 표제 화합물 {2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸티오)프로폭시]-6-페녹시비페닐-3-일}메탄올 및 메틸 [(3S)-6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트로부터 수득하였다. 수율 71%.

<789> MS m/z 599 $(M + H)^+$.

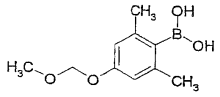
<790> **참조예 59** 2-브로모-5-(메톡시메톡시)-1,3-디메틸벤젠

<791> 

<792> 질소 대기하에서, 헥산 (50 mL) 을 나트륨 수소화물 (오일 중 50%, 12.6 g, 264 mmol)에 첨가하였다. 이 혼합물을 30 초 동안 교반하고, 가만히 놓아둔 다음, 상등액을 제거하였다. 여기에 테트라히드로퓨란 (460 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 0 ℃ 로 냉각하였다. 테트라히드로퓨란 (50 mL) 중 4-브로모-3,5-디메틸페놀 (53.0 g, 264 mmol) 을 천천히 적가하였다. 추가로 적가한 후, 혼합물을 0 ℃ 에서 10 분 동안 교반하고, 실온으로 따뜻하게 하고, 20분 동안 교반하였다. 그리고 나서, 클로로메틸 메틸 에테르 (22.3 g, 277 mmol) 를 실온에서 천천히 첨가하고, 혼합물을 24 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 1 M 수성 나트륨 수산화물 용액 (80 mL)으로 희석하였다. 테트라히드로퓨란을 감압하에서 증발시키고, 잔류물을 디에틸 에테르로 추출하였다. 이 추출물을 2 M 수성 나트륨 수산화물 용액 및 포화 식염수로 연속 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트: 헥산 = 0:100 - 10:90) 로 정제하여, 무색 오일의 상기 표제 화합물 (47.6 g, 수율 74%) 을 얻었다.

<793> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.38(6H, s), 3.47(3H, s), 5.13(2H, s), 6.79(2H, s).

<794> **참조예 60** [4-(메톡시메톡시)-2,6-디메틸페닐]브론산

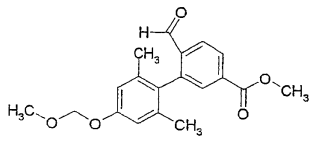
<795> 

<796> 참조예 2와 동일한 방식으로, 무색 결정의 상기 표제 화합물을 2-브로모-5-(메톡시메톡시)-1,3-디메틸벤젠로부터 수득하였다.

<797> 수율 91%.

<798> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.36(6H, s), 3.46(3H, s), 4.65(2H, s), 5.15(2H, s), 6.68(2H, s).

<799> **참조예 61** 메틸 6-포르밀-4'-(메톡시메톡시)-2',6'-디메틸비페닐-3-카르복실레이트

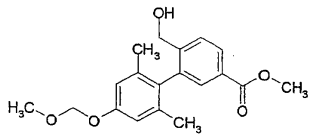
<800> 

<801> 참조예 56과 동일한 방식으로, 황색의 상기 표제 화합물을 [4-(메톡시메톡시)-2,6-디메틸페닐]브론산 및 메틸 3-브로모-4-포르밀벤조에이트로부터 수득하였다.

<802> 수율 79%.

<803> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.94(6H, s), 3.52(3H, s), 3.95(3H, s), 5.21(2H, s), 6.84(2H, s), 7.89-7.91(1H, m), 8.06-8.10(1H, m), 8.11-8.17(1H, m), 9.73(1H, d, J=0.8Hz).

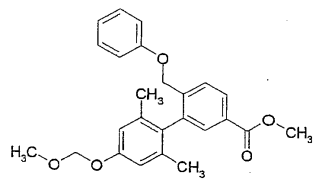
<804> **참조예 62** 메틸 6-(히드록시메틸)-4'-(메톡시메톡시)-2',6'-디메틸비페닐-3-카르복실레이트

<805> 

<806> 참조예 41와 동일한 방식으로, 무색 오일의 상기 표제 화합물을 메틸 6-포르밀-4'-(메톡시메톡시)-2',6'-디메틸비페닐-3-카르복실레이트로부터 수득하였다. 수율 93%.

<807> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.58(1H, t, J=5.9Hz), 1.92(6H, s), 3.52(3H, s), 3.91(3H, s), 4.38(2H, d, J=5.9Hz), 5.20(2H, s), 6.81(2H, s), 7.68(1H, d, J=8.0Hz), 7.73(1H, d, J=1.7Hz), 8.06(1H, dd, J=8.0, 1.7Hz).

<808> **참조예 63** 메틸 4'-(메톡시메톡시)-2',6'-디메틸-6-(페녹시메틸)비페닐-3-카르복실레이트

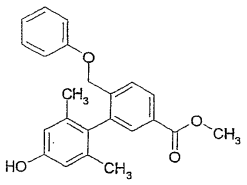
<809> 

<810> 참조예 22와 동일한 방식으로, 무색 오일의 상기 표제 화합물을 메틸 6-(히드록시메틸)-4'-(메톡시메톡시)-2',6'-디메틸비페닐-3-카르복실레이트 및 페놀로부터 수득하였다.

<811> 수율 96%.

<812> MS m/z 407 $(M + H)^+$.

<813> **참조예 64** 메틸 4'-히드록시-2',6'-디메틸-6-(페녹시메틸)비페닐-3-카르복실레이트

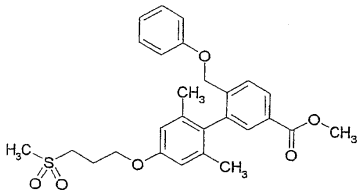


<814>

<815> 메탄올 (10 mL) 및 디메톡시에탄 (5 mL)의 혼합 용매 중 메틸 4'-(메톡시메톡시)-2',6'-디메틸-6-(페녹시메틸)비페닐-3-카르복실레이트 용액 (1.77 g, 4.35 mmol)에 10% 염화수소-메탄올 용액 (1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 45 ℃ 에서 16 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 10:90 - 25:75) 로 정제하여, 무색 비결정질의 분말의 상기 표제 화합물 (1.47 g, 수율 93%)을 얻었다.

<816> MS m/z 363 $(M + H)^+$.

<817> **참조예 65** 메틸 2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]-6-(페녹시메틸)비페닐-3-카르복실레이트



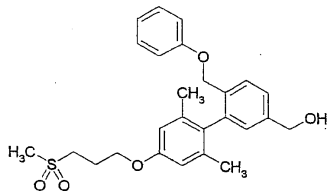
<818>

<819> 참조예 18과 동일한 방식으로, 무색 오일의 상기 표제 화합물을 메틸 4'-히드록시-2',6'-디메틸-6-(페녹시메틸)비페닐-3-카르복실레이트 및 3-(메틸술포닐)프로필 4-메틸벤젠술포네이트로부터 수득하였다.

<820> 수율 92%.

<821> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.95(6H, s), 2.28-2.42(2H, m), 2.96(3H, s), 3.22-3.32(2H, m), 3.91(3H, s), 4.13(2H, t, J=5.4Hz), 4.68(2H, s), 6.65(2H, s), 6.77-6.85(2H, m), 6.88-6.97(1H, m), 7.17-7.28(2H, m), 7.71-7.80(2H, m), 8.07(1H, dd, J=8.0, 1.9Hz).

<822> **참조예 66** {2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]-6-(페녹시메틸)비페닐-3-일}메탄올



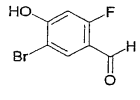
<823>

<824> 참조예 5와 동일한 방식으로, 무색 오일의 상기 표제 화합물을 메틸 2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]-6-(페녹시메틸)비페닐-3-카르복실레이트로부터 수득하였다.

<825> 수율 100%.

<826> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.72(1H, t, J=6.0Hz), 1.96(6H, s), 2.29-2.41(2H, m), 2.95(3H, s), 3.23-3.31(2H, m), 4.11(2H, t, J=5.7Hz), 4.64(2H, s), 4.74(2H, d, J=6.0Hz), 6.63(2H, s), 6.77-6.84(2H, m), 6.88-6.96(1H, m), 7.08(1H, d, J=1.6Hz), 7.18-7.26(2H, m), 7.40(1H, dd, J=7.9, 1.6Hz), 7.64(1H, d, J=7.9Hz).

<827> **참조예 67** 5-브로모-2-플루오로-4-히드록시벤잘데히드

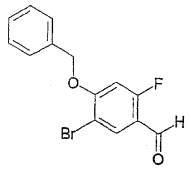


<828>

<829> 아세트산 (70 mL) 중 2-플루오로-4-히드록시벤잘데히드 용액 (2.16 g, 15.4 mmol) 에 아세트산 (10 mL) 중 브롬 용액 (2.71 g, 17.0 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 45 ℃ 에서 26 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물에 식염수를 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 이 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 5:95 - 40:60) 로 정제하여, 무색 결정의 상기 표제 화합물 (2.74 g, 수율 81%)을 얻었다.

<830> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 6.85(1H, d, J=12.2Hz), 7.94(1H, d, J=7.5Hz), 9.96(1H, s), 12.08(1H, br s).

<831> **참조예 68** 4-(벤질옥시)-5-브로모-2-플루오로벤잘데히드

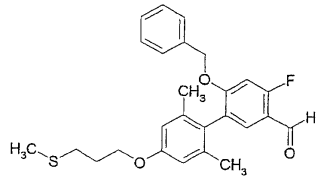
<832> 

<833> 참조예 18과 동일한 방식으로, 무색 결정의 상기 표제 화합물을 5-브로모-2-플루오로-4-히드록시벤잘데히드 및 벤질 브로미드로부터 수득하였다.

<834> 수율 85%.

<835> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 5.35(2H, s), 7.33-7.53(6H, m), 8.01(1H, d, J=7.5Hz), 10.03(1H, s).

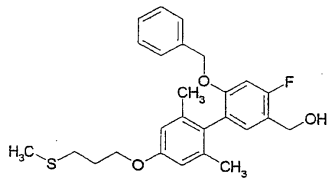
<836> **참조예 69** 6-(벤질옥시)-4-플루오로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸티오)프로폭시]비페닐-3-카르발데히드

<837> 

<838> 참조예 56과 동일한 방식으로, 황색 오일의 상기 표제 화합물 4-(벤질옥시)-5-브로모-2-플루오로벤잘데히드 및 {2,6-디메틸-4-[3-(메틸티오)프로폭시]페닐}브론산으로부터 수득하였다. 수율 88%.

<839> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.97(6H, s), 2.06-2.12(2H, m), 2.14(3H, s), 2.71(2H, t, J=7.2Hz), 4.09(2H, t, J=6.1Hz), 5.12(2H, s), 6.67(2H, s), 6.74(1H, d, J=12.4Hz), 7.16-7.22(2H, m), 7.27-7.36(3H, m), 7.58(1H, d, J=8.3Hz), 10.23(1H, s).

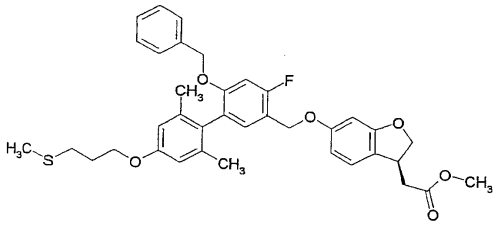
<840> **참조예 70** {6-(벤질옥시)-4-플루오로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸티오)프로폭시]비페닐-3-일}메탄올

<841> 

<842> 참조예 41과 동일한 방식으로, 무색 오일의 상기 표제 화합물을 6-(벤질옥시)-4-플루오로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸티오)프로폭시]비페닐-3-카르발데히드로부터 수득하였다. 수율 89%.

<843> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.68(1H, t, J=5.9Hz), 1.99(6H, s), 2.03-2.14(2H, m), 2.14(3H, s), 2.71(2H, t, J=7.2Hz), 4.09(2H, t, J=6.5Hz), 4.69(2H, d, J=5.9Hz), 5.01(2H, s), 6.67(2H, s), 6.72(1H, d, J=11.9Hz), 7.05(1H, d, J=8.7Hz), 7.14-7.20(2H, m), 7.20-7.34(3H, m).

<844> **참조예 71** 메틸 [(3S)-6-({6-(벤질옥시)-4-플루오로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸티오)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트



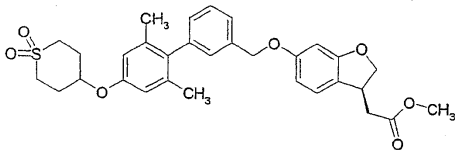
<845>

<846> 참조예 22와 동일한 방식으로, 무색 오일의 상기 표제 화합물을 {6-(벤질옥시)-4-플루오로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸티오)프로폭시]비페닐-3-일}메탄올 및 메틸 [(3S)-6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트로부터 수득하였다.

<847> 수율 80%.

<848> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.97(6H, s), 2.04-2.13(2H, m), 2.14(3H, s), 2.54(1H, dd, J=16.5, 9.3Hz), 2.66-2.79(3H, m), 3.71(3H, s), 3.73-3.85(1H, m), 4.08(2H, t, J=6.1Hz), 4.25(1H, dd, J=9.1, 6.1Hz), 4.74(1H, t, J=8.9Hz), 5.02(4H, s), 6.42-6.50(2H, m), 6.66(2H, s), 6.73(1H, d, J=11.7Hz), 7.00(1H, d, J=7.9Hz), 7.10(1H, d, J=8.7Hz), 7.14-7.34(5H, m).

<849> **실시예 1** 메틸 [(3S)-6-({4'-[(1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)옥시]-2',6'-디메틸비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트

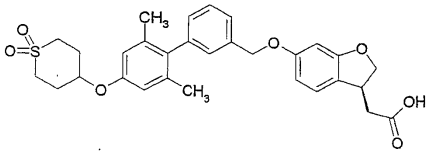


<850>

<851> 톨루엔 (15 mL) 중 메틸 [(3S)-6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트 (0.208 g, 1.00 mmol), {4'-[(1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)옥시]-2',6'-디메틸비페닐-3-일}메탄올 (0.360 g, 1.00 mmol) 및 트리부틸포스핀 (0.324 g, 1.60 mmol)의 용액을 교반하고, 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 (0.404 g, 1.60 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 이 반응 혼합물에 헥산 (8 mL) 을 첨가하고, 침전된 불용성 물질을 여과하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 30:70 - 70:30) 로 정제하여, 무색 오일의상기 표제 화합물 (0.432 g, 수율 79%) 을 얻었다.

<852> MS m/z 551 $(M + H)^+$.

<853> **실시예 2** [(3S)-6-({4'-[(1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)옥시]-2',6'-디메틸비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산

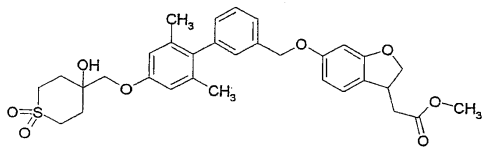


<854>

<855> 메탄올 (2 mL) 및 테트라히드로퓨란 (4 mL) 의 혼합 용매 중 메틸 [(3S)-6-({4'-[(1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)옥시]-2',6'-디메틸비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트 용액 (0.427 g, 0.775 mmol)에 2 M 수성 나트륨 수산화물 용액 (1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 50 ℃ 에서 2 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물로 희석하고, 1 M 염산으로 산성화시켜, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 침전된 결정을 헥산-에틸 아세테이트로부터 재결정시키고, 무색 결정의 상기 표제 화합물 (0.352 g, 수율 85%) 을 얻었다.

<856> MS m/z 537 $(M + H)^+$.

<857> **실시예 3** 메틸 [6-({4'-[(4-히드록시-1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)메톡시]-2',6'-디메틸비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트



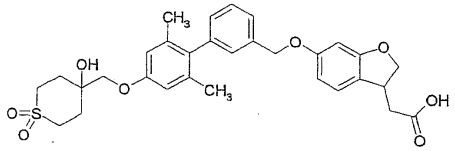
<858>

<859> 에틸 아세테이트 (5 mL) 중 메틸 [6-({4'-[(4-히드록시테트라히드로-2H-티오피란-4-일)메톡시]-2',6'-디메틸비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트 용액 (0.689 g, 1.26 mmol)에 m-클로로퍼벤조산 (72%, 0.602 g, 2.51 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1 M 수성 나트륨 수산화물 용액 및 포화 식염수로 연속 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 50:50 - 100:0)로 정제하고, 수득한 결정을 헥산-에틸 아세테이트로 재결정하여, 무색 결정의 상기 표제 화합물 (0.416 g, 수율 57%)을 얻었다.

<860> MS m/z 581 $(M + H)^+$.

<861> **실시예 4**

[6-({4'-[(4-히드록시-1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)메톡시]-2',6'-디메틸비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산



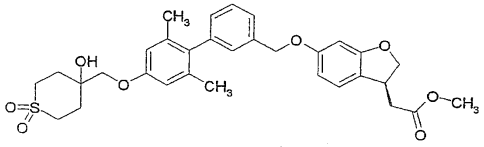
<862>

<863> 실시예 2와 동일한 방식으로, 무색 결정의 상기 표제 화합물을 메틸 [6-({4'-[(4-히드록시-1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)메톡시]-2',6'-디메틸비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트로부터 수득하였다.

<864> 수율 89%.

<865> MS m/z 567 $(M + H)^+$.

<866> **실시예 5** 메틸 [(3S)-6-({4'-[(4-히드록시-1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)메톡시]-2',6'-디메틸비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트



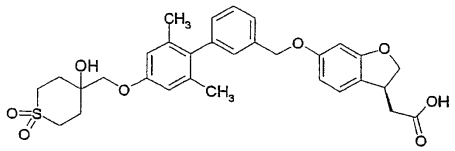
<867>

<868> 에틸 아세테이트 (15 mL) 중 메틸 [(3S)-6-({4'-[(4-히드록시테트라히드로-2H-티오피란-4-일)메톡시]-2',6'-디메틸비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트 용액 (1.43 g, 2.61 mmol)에 m-클로로퍼벤조산 (65%, 1.39 g, 5.22 mmol) 을 얼음-냉각하에서 첨가하고, 혼합물을 동일 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 수성 티오황산나트륨 용액, 1 M 수성 나트륨 수산화물 용액 및 포화 식염수로 연속 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 40:60 - 80:20)으로 정제하고, 수득한 결정을 헵탄-에틸 아세테이트로부터 재결정시켜 무색 결정의 상기 표제 화합물 (1.20 g, 수율 79%)을 얻었다.

<869> MS m/z 581 $(M + H)^+$.

<870> **실시예 6** [(3S)-6-({4'-[(4-히드록시-1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)메톡시]-2',6'-디메틸비페닐

-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산



<871>

<872> 메탄올 (2 mL) 및 테트라히드로퓨란 (4 mL)의 혼합 용매 중 메틸 [(3S)-6-({4'-[(4-히드록시-1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)메톡시]-2',6'-디메틸비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트 용액 (0.482 g, 0.830 mmol) 에 2 M 수성 나트륨 수산화물 용액 (1 mL) 을 첨가하고, 이 혼합물을 50 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물로 희석하고, 1 M 염산으로 산성화시켜, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 침전된 결정을 헵탄-에틸 아세테이트로부터 재결정시켜, 무색 결정의 상기 표제 화합물 (0.358 g, 수율 76%) 을 얻었다.

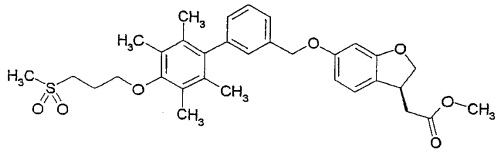
<873> MS m/z 567 $(M + H)^+$.

<874> $C_{31}H_{34}O_8S$ 의 원소 분석

<875> 계산치: C, 65.71; H, 6.05.

<876> 측정치: C, 65.69; H, 6.03.

<877> **실시예 7** 메틸 [(3S)-6-({2',3',5',6'-테트라메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트

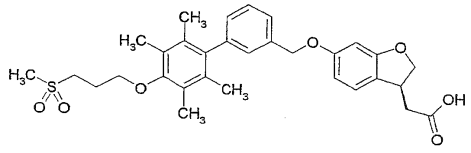


<878>

<879> 톨루엔 (15 mL) 중 메틸 [(3S)-6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트 (0.208 g, 1.00 mmol), {2',3',5',6'-테트라메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메탄올 (0.377 g, 1.00 mmol) 및 트리부틸포스핀 (0.324 g, 1.60 mmol)의 용액을 교반하고, 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 (0.404 g, 1.60 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 이 반응 혼합물에 헥산 (8 mL) 을 첨가하고, 침전된 불용성 물질을 여과하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 30:70 - 80:20) 로 정제하여, 무색 오일의 상기 표제 화합물 (0.462 g, 수율 82%) 을 얻었다.

<880> MS m/z 567 $(M + H)^+$.

<881> **실시예 8** [(3S)-6-({2',3',5',6'-테트라메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산

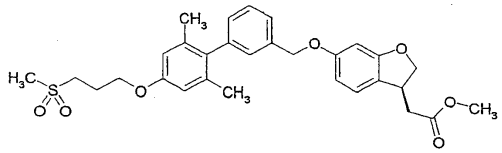


<882>

<883> 메탄올 (2 mL) 및 테트라히드로퓨란 (4 mL)의 혼합 용매 중 메틸 [(3S)-6-({2',3',5',6'-테트라메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트 용액 (0.457 g, 0.806 mmol) 에 2 M 수성 나트륨 수산화물 용액 (1 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 50 ℃ 에서 2 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물로 희석하고, 1 M 염산으로 산성화시켜, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 침전된 결정을 헵탄-에틸 아세테이트로부터 재결정시켜, 무색 결정의 상기 표제 화합물 (0.417 g, 수율 94%) 을 얻었다.

<884> MS m/z 553 $(M + H)^+$.

<885> **실시예 9** 메틸 [(3S)-6-({2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트

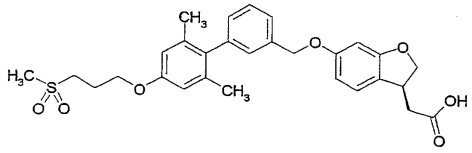


<886>

<887> 톨루엔 (15 mL) 중 메틸 [(3S)-6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트 (0.208 g, 1.00 mmol), {2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메탄올 (0.348 g, 1.00 mmol) 및 트리부틸포스핀 (0.324 g, 1.60 mmol) 용액을 교반하고, 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 (0.404 g, 1.60 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 이 반응 혼합물에 헥산 (8 mL) 을 첨가하고, 침전된 불용성 물질을 여과하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 40:60 - 80:20) 로 정제하여, 무색 오일의 상기 표제 화합물 (0.442 g, 수율 82%) 을 얻었다.

<888> MS m/z 539 $(M + H)^+$.

<889> **실시예 10** [(3S)-6-({2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산



<890>

<891> 메탄올 (2 mL) 및 테트라히드로퓨란 (4 mL)의 혼합 용매 중 메틸 [(3S)-6-({2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트 용액 (0.438 g, 0.813 mmol)에 2 M 수성 나트륨 수산화물 용액 (1 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 50 ℃ 에서 2 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물로 희석하고, 1 M 염산으로 산성화시켜, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 침전된 결정을 헵탄-에틸 아세테이트로부터 재결정시켜, 무색 결정의 상기 표제 화합물 (0.377 g, 수율 88%)을 얻었다.

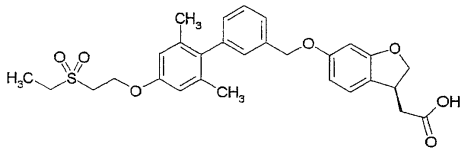
<892> MS m/z 525 $(M + H)^+$.

<893> $C_{29}H_{32}O_7S$ 의 원소 분석

<894> 계산치: C, 66.39; H, 6.15.

<895> 측정치: C, 66.23; H, 6.14.

<896> **실시예 11** [(3S)-6-({4'-[2-(에틸술포닐)에톡시]-2',6'-디메틸비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산



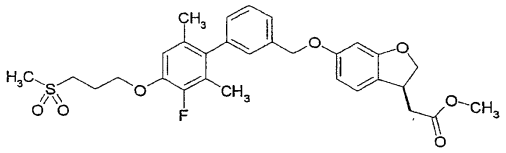
<897>

<898> 메탄올 (10 mL) 중 [(3S)-6-({4'-[2-(에틸티오)에톡시]-2',6'-디메틸비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산 용액 (0.304 g, 0.617 mmol) 에 물 (5 mL) 중 칼륨 퍼록시술페이트 용액 (상표명: OXONE, 0.569 g, 0.926 mmol) 을 얼음-냉각하에서 적가하고, 혼합물이 실온으로 따뜻해지도록 12 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염

수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하고, 수득한 결정을 헵탄-에틸 아세테이트로부터 재결정시켜, 무색 결정의 상기 표제 화합물 (0.237 g, 수율 73%)을 얻었다.

<899> MS m/z 525 $(M + H)^+$.

<900> **실시예 12** 메틸 [(3S)-6-({3'-플루오로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트



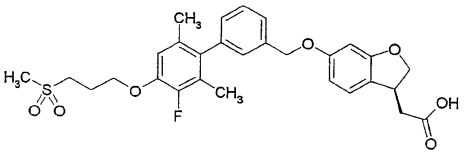
<901>

<902> 톨루엔 (45 mL) 및 테트라히드로퓨란 (5 mL)의 혼합 용매 중 메틸 [(3S)-6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트 (0.729 g, 3.50 mmol), {3'-플루오로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메탄올 (1.28 g, 3.50 mmol) 및 트리부틸포스핀 (1.13 g, 5.60 mmol) 용액을 교반하고, 1,1'-아조디카르보닐)디피페리딘 (1.41 g, 5.60 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다.

이 반응 혼합물에 헥산 (50 mL) 을 첨가하고, 침전된 불용성 물질을 여과하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 40:60 - 80:20) 및 기본 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 40:60 - 100:0)로 정제하고, 수득한 결정을 헵탄-에틸 아세테이트로부터 재결정시켜 무색 결정의 상기 표제 화합물 (1.50 g, 수율 77%)을 얻었다.

<903> MS m/z 557 $(M + H)^+$.

<904> **실시예 13** [(3S)-6-({3'-플루오로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산



<905>

<906> 메탄올 (4 mL) 및 테트라히드로퓨란 (8 mL)의 혼합 용액 중 메틸 [(3S)-6-({3'-플루오로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트 용액 (0.418 g, 0.740 mmol)에 2 M 수성 나트륨 수산화물 용액 (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 50 ℃ 에서 2 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물로 희석하고, 1 M 염산으로 산성화시켜, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 50:50 - 100:0)로 정제하고, 수득한 결정을 헥산-에틸 아세테이트로부터 재결정시키고, 무색 결정의 상기 표제 화합물 (0.248 g, 수율 62%)을 얻었다.

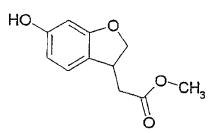
<907> MS m/z 543 $(M + H)^+$.

<908> $C_{29}H_{31}FO_7S$ 의 원소 분석

<909> 계산치: C, 64.19; H, 5.76.

<910> 측정치: C, 64.40; H, 5.92.

<911> **실시예 14** 메틸 (6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일)아세테이트의 광학 활성 형태



<912>

<913> (1,5-시클로옥타디엔)로듐 트리플루오로메탄술포네이트 (12 mg) 및 (R,R)-Me-BPE (6.5 mg)의 혼합물에 아르곤 가스로 충분히 치환된 메탄올 (2.5 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 이것을 메틸 (6-히드록시-1-벤조퓨란-3-일)아세테이트 (51 mg)에 첨가하고, 이 혼합물을 70 ℃ 에서 3 시간 동안 0.7 MPa 수소 대기 하에서 교반하였다. 이 혼합물을 HPLC로 정량하였다. 결과적으로, 거울상 이성질체 과잉률은 47.9% 였고, 수율은 41.5% 였다.

<914> (고성능 액체 크로마토그래피의 조건)

<915> 컬럼: CHIRALPAK AS (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD 제조)

<916> 이동상: n-헥산/2-프로판올 (부피 비율: 85/15)

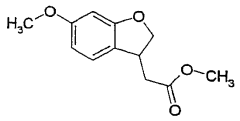
<917> 유속: 0.75 mL/min

<918> 검출: UV (220 nm)

<919> 온도: 실온

<920> 체류 시간: 15 분 (74.0%), 19 분 (26.0%)

<921> **실시예 15** 메틸 (6-메톡시-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일)아세테이트의 광학 활성 형태

<922> 

<923> (1,5-시클로옥타디엔)로듐 트리플루오로메탄술포네이트 (12 mg) 및 (R,R)-Me-BPE (6.5 mg) 에 아르곤 가스로 충분히 치환된 메탄올 (2.5 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 이것을 메틸 (6-메톡시-1-벤조퓨란-3-일)아세테이트 (55 mg)에 첨가하고, 이 혼합물을 70 ℃ 에서 3 시간 동안 0.7 MPa 수소 대기 하에서 교반하였다. 이 혼합물을 HPLC로 정량하였다. 결과적으로, 거울상 이성질체 과잉률은 52.8% 였고, 수율은 24.3% 였다.

<924> (고성능 액체 크로마토그래피의 조건)

<925> 컬럼: CHIRALPAK AD-RH (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD 제조)

<926> 이동상: 아세토니트릴/물 (부피 비율: 40/60)

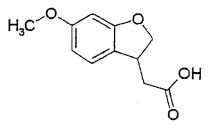
<927> 유속: 1.0 mL/min

<928> 검출: UV (220 nm)

<929> 온도: 실온

<930> 체류 시간: 19 분 (76.4%), 25 분 (23.6%)

<931> **실시예 16** (6-메톡시-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일)아세트산의 광학 활성 형태

<932> 

<933> (1,5-시클로옥타디엔)로듐 트리플루오로메탄술포네이트 (5.9 mg) 및 (S,S)-Et-FerroTANE (5.5 mg) 의 혼합물에 아르곤 가스로 충분히 치환된 메탄올 (2.5 mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 이것을 (6-메톡시-1-벤조퓨란-3-일)아세트산 (51.5 mg) 및 나트륨 메톡시드 (7 mg)의 혼합물에 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 0.7 MPa 수소 대기하에서 교반하였다. 이 혼합물을 HPLC로 정량하였다. 결과적으로, 거울상 이성질체 과잉률은 86.2% 였고, 수율은 88.4% 였다.

<934> (고성능 액체 크로마토그래피의 조건)

<935> 컬럼: CHIRALPAK AS-H (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD 제조)

<936> 이동상: n-헥산/2-프로판올/트리플루오로아세테이트 (부피 비율: 95/5/0.1)

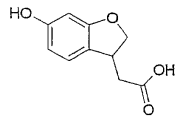
<937> 유속: 1.0 mL/min

<938> 검출: UV (220 nm)

<939> 온도: 실온

<940> 체류 시간: 22 분 (93.1%), 24 분 (6.9%)

<941> **실시예 17** (6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일)아세트산의 광학 활성 형태

<942> 

<943> (1,5-시클로옥타디엔)로듐 트리플루오로메탄술포네이트 (47 mg) 및 (S,S)-Et-FerroTANE (44 mg)의 혼합물에 아르곤 가스로 충분히 치환된 메탄올 (15 mL) 을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. (6-히드록시-1-벤조퓨란-3-일)카르복실산 (1.92 g) 및 나트륨 메톡시드 (270 mg) 의 혼합물에 아르곤 가스로 충분히 치환된 메탄올 (35 mL) 을 첨가하였다. 여기에 미리 제조된 메탄올 용액을 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 0.7 MPa 수소 대기하에서 교반하였다. 이 혼합물을 HPLC로 정량하였다. 결과적으로, 거울상 이성질체 과잉률은 91.2% 였고, 수율은 98.5% 였다.

<944> (고성능 액체 크로마토그래피의 조건)

<945> 컬럼: CHIRALPAK AD-H (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD 제조)

<946> 이동상: n-헥산/에탄올/트리플루오로아세테이트 (부피 비율: 90/10/0.1)

<947> 유속: 1.0 mL/min

<948> 검출: UV (220 nm)

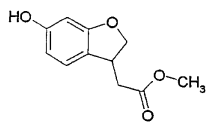
<949> 온도: 실온

<950> 체류 시간: 27 분 (4.4%), 29 분 (95.6%)

<951> 이 혼합물을 중화하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물은 물 및 에틸 아세테이트로 나뉘었다. 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 천연 여과 및 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제시켜, 무색 결정 (1.56 g)을 얻었다. 수율 80.5%, 거울상 이성질체 과잉률 90.3%.

<952> ^{1}H-NMR (400 MHz, 테트라히드로퓨란-d_6) δ: 2.43(1H, dd, J=16, 11Hz), 2.67(1H, dd, J=16, 11Hz), 3.67(1H, m), 4.15(1H, dd, J=9Hz) 4.64(1H, t-like, J=9Hz), 6.13(1H, d, J=2Hz), 6.20(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.93(1H, d, J=8Hz) 8.03(1H, br s), 10.9(1H, s).

<953> **실시예 18** 메틸 [(3S)-6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트

<954> 

<955> (1,5-시클로옥타디엔)로듐 트리플루오로메탄술포네이트 (656 mg) 및 (S,S)-Et-FerroTANE (620 mg)의 혼합물에 아르곤 가스에 의해 충분히 치환된 메탄올 (200 mL) 을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. (6-히드록시-1-벤조퓨란-3-일)아세테이트 (26.1 g) 및 나트륨 메톡시드 (3.8 g)의 혼합물에 아르곤 가스에 의해 충분히 치환된 메탄올 (500 mL) 을 첨가하였다. 미리 제조한메탄올 용액을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 0.7 MPa 수소 대기하에서 교반하였다. 이 혼합물을 HPLC로 정량하였다. 결과적으로, 거울상 이성질체 과잉률은 90.8% 였고, 수율은 정량이었다.

<956> (고성능 액체 크로마토그래피의 조건)

<957> 컬럼: CHIRALPAK AD-H (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD 제조)

<958> 이동상: n-헥산/에탄올/트리플루오로아세테이트 (부피 비율: 90/10/0.1)

<959> 유속: 1.0 mL/min

<960> 검출: UV (220 nm)

<961> 온도: 실온

<962> 체류 시간: 27 분 (4.6%), 29 분 (95.4%)

<963> 이 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물은 희석된 염산 및 에틸 아세테이트로 나뉘었다. 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 천연 여과 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 (200 mL) 중 현탁시키고, 농축 황산 (14.9 mL) 을 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 환류하에 1.5 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 얼음물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다.

추출물을 포화 수성 탄산수소나트륨 및 포화 식염수로 연속 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트) 로 정제하여, 담갈색 고체의 상기 표제 화합물 (26.3 g, 수율 93%) 을 얻었다. 이 생성물을 고성능 액체 크로마토그래피의 조건에 따라 정제하여 상기 표제 화합물 (24.4 g, 거울상 이성질체 과잉률 99.6%, 수율 93%)을 얻었다.

<964> (고성능 액체 크로마토그래피의 조건)

<965> 컬럼: CHIRALPAK AD (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD 제조)

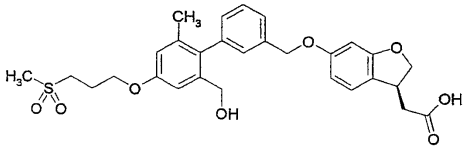
<966> 이동상: n-헥산/2-프로판올 (부피 비율: 88/12)

<967> 유속: 60 mL/min

<968> 검출: UV (220 nm)

<969> 온도: 30 ℃

<970> **실시예 19** [(3S)-6-({2'-(히드록시메틸)-6'-메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산

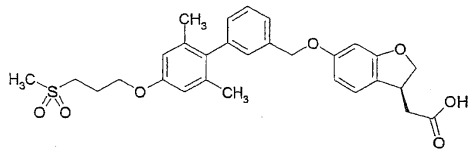
<971> 

<972> 메탄올 (4 mL) 및 테트라히드로퓨란 (8 mL)의 혼합 용액 중 메틸 [(3S)-6-({2'-(아세톡시메틸)-6'-메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트 용액 (1.11 g, 1.86 mmol) 에 2 M 수성 나트륨 수산화물 용액 (2 mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 50 ℃ 에서 2 시간 동안 교반하였다.

이 혼합물을 물로 희석하고, 1 M 염산으로 산성화시켜, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 50:50 - 100:0) 및 분취용 HPLC 로 정제하고, 수득한 결정을 헵탄-에틸 아세테이트로부터 재결정시켜 무색 결정의 상기 표제 화합물 (0.508 g, 수율 51%)을 얻었다.

<973> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.00(3H, s), 2.30-2.41(2H, m), 2.55-2.67(1H, m), 2.72-2.81(1H, m), 2.96(3H, s), 3.23-3.31(2H, m), 3.73-3.85(1H, m), 4.16(2H, t, J=5.9Hz), 4.25-4.34(3H, m), 4.69-4.78(1H, m), 5.08(2H, s), 6.40-6.50(2H, m), 6.74(1H, d, J=2.7Hz), 6.93(1H, d, J=2.7Hz), 7.00-7.10(2H, m), 7.16(1H, s), 7.36-7.46(2H, m).

<974> **실시예 20** [(3S)-6-({2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산 0.5 히드레이트



<975>

<976> [(3S)-6-({2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산을 에탄올-물로부터 재결정시켜, 무색 결정의 상기 표제 화합물을 얻었다. 수율 85%.

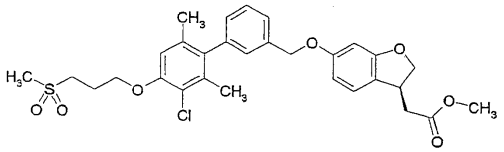
<977> $C_{29}H_{32}O_7S \cdot 5\ H_2O$ 의 원소 분석

<978> 계산치: C, 66.39; H, 6.15.

<979> 측정치: C, 66.23; H, 6.14.

<980> ^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.99 (6H, s), 2.29-2.41(2H, m), 2.61(1H, dd, J=16.9, 9.2Hz), 2.81(1H, dd, J=16.9, 5.5Hz), 2.97(3H, s), 3.23-3.31(2H, m), 3.75-3.87(1H, m), 4.13(2H, t, J=5.8Hz), 4.28(1H, dd, J=9.1, 6.0Hz), 4.76(1H, t, J=9.1Hz), 5.06(2H, s), 6.44-6.52(2H, m), 6.64(2H, s), 7.02-7.10(2H, m), 7.16(1H, s), 7.35-7.46(2H, m).

<981> **실시예 21** 메틸 [(3S)-6-({3'-클로로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트

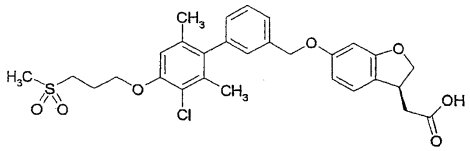


<982>

<983> 참조예 18와 동일한 방식으로, 무색 점성 오일의 상기 표제 화합물을 메틸 {(3S)-6-[(3'-클로로-4'-히드록시-2',6'-디메틸비페닐-3-일)메톡시]-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일}아세테이트 및 3-(메틸술포닐)프로필 4-메틸벤젠술포네이트으로부터 수득하였다. 수율 88%.

<984> MS m/z 573 $(M + H)^+$.

<985> **실시예 22** [(3S)-6-({3'-클로로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산



<986>

<987> 메탄올 (2 mL) 및 테트라히드로퓨란 (4 mL)의 혼합 용매 중 메틸 [(3S)-6-({3'-클로로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트 용액(0.676 g, 1.18 mmol)에 2 M 수성 나트륨 수산화물 용액 (1.2 mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 50 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물로 희석하고, 1 M 염산으로 산성화시켜, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 침전된 결정을 디에틸 에테르-에틸 아세테이트로부터 재결정시키고, 무색 결정의 상기 표제 화합물 (0.418 g, 수율 63%) 을 얻었다.

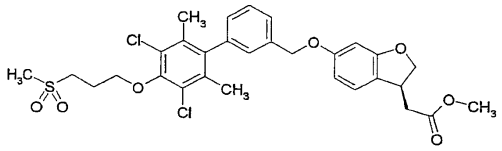
<988> MS m/z 559 $(M + H)^+$.

<989> $C_{29}H_{31}ClO_7S$ 의 원소 분석

<990> 계산치: C, 62.30; H, 5.59.

<991> 측정치: C, 62.03; H, 5.58.

<992> **실시예 23** 메틸 [(3S)-6-({3',5'-디클로로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트

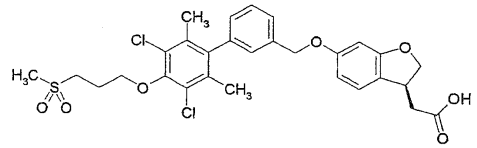


<993>

<994> 톨루엔 (18 mL) 중 메틸 [(3S)-6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트 (0.237 g, 1.14 mmol), {3',5'-디클로로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메탄올 (0.475 g, 1.14 mmol) 및 트리부틸포스핀 (0.453 mL, 1.82 mmol) 을 교반하고, 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 (0.459 g, 1.82 mmol) 을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 이 반응 혼합물에 헥산 (9 mL) 을 첨가하고, 침전된 불용성 물질을 여과하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 30:70 - 70:30) 로 정제시키고, 황색 오일의 상기 표제 화합물 (0.622 g, 수율 89%) 을 얻었다.

<995> MS m/z 607 $(M + H)^+$.

<996> **실시예 24** [(3S)-6-({3',5'-디클로로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산



<997>

<998> 메탄올 (2 mL) 및 테트라히드로퓨란 (4 mL)의 혼합 용매 중 메틸 [(3S)-6-({3',5'-디클로로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트 용액 (0.617 g, 1.02 mmol) 에 2 M 수성 나트륨 수산화물 용액 (1 mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 50 ℃ 에서 2 시간 동안 교반하였다.

이 혼합물을 물로 희석하고, 10% 수성 시트르산 용액으로 산성화시켜, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 침전된 결정을 헵탄-에틸 아세테이트로부터 재결정시켜, 무색 결정의 상기 표제 화합물 (0.520 g, 수율 86%) 을 얻었다.

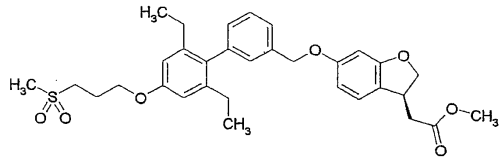
<999> MS m/z 593 $(M + H)^+$.

<1000> $C_{29}H_{30}Cl_2O_7S$ 의 원소 분석

<1001> 계산치: C, 58.69; H, 5.09.

<1002> 측정치: C, 58.69; H, 4.99.

<1003> **실시예 25** 메틸 [(3S)-6-({2',6'-디에틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트



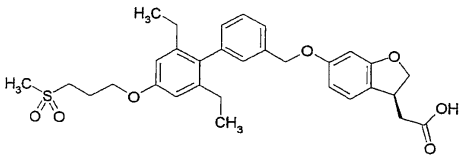
<1004>

<1005> 톨루엔 (16 mL) 중 메틸 [(3S)-6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트 (0.208 g, 1.00 mmol), {2',6'-디에틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메탄올 (0.377 g, 1.00 mmol) 및 트리부틸포스핀 (0.399 mL, 1.60 mmol) 용액을 교반하고, 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 (0.404 g, 1.60 mmol) 을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 이 반응 혼합물에 헥산 (8 mL) 을 첨가하고, 침전된 불용성 물질을 여과하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼

크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 30:70 - 70:30) 로 정제하여, 황색 오일의 상기 표제 화합물 (0.526 g, 수율 93%) 을 얻었다.

<1006> MS m/z 567 $(M + H)^+$.

<1007> **실시예 26** [(3S)-6-({2',6'-디에틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산



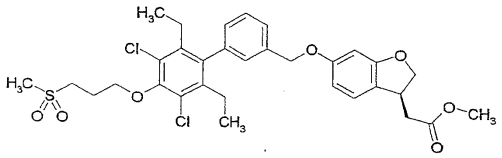
<1008>

<1009> 메탄올 (2 mL) 및 테트라히드로퓨란 (4 mL) 의 혼합 용매 중 메틸 [(3S)-6-({2',6'-디에틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트 용액 (0.521 g, 0.919 mmol) 에 2 M 수성 나트륨 수산화물 용액 (1 mL) 을 첨가하고, 이 혼합물을 50 ℃ 에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물로 희석하고, 10% 수성 시트르산 용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 침전된 결정을 헵탄-에틸 아세테이트로부터 재결정시켜 무색 결정의 상기 표제 화합물 (0.413 g, 수율 81%)을 얻었다.

<1010> MS m/z 553 $(M + H)^+$.

<1011> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 0.98(6H, t, J=7.5Hz), 2.22-2.42(6H, m), 2.55-2.66(1H, m), 2.75-2.85(1H, m), 2.97(3H, s), 3.25-3.33(2H, m), 3.74-3.86(1H, m), 4.15(2H, t, J=5.7Hz), 4.28(1H, dd, J=9.1, 6.1Hz), 4.75(1H, t, J=9.1Hz), 5.07(2H, s), 6.43-6.51(2H, m), 6.66(2H, s), 7.04(1H, d, J=8.3Hz), 7.06-7.12(1H, m), 7.18(1H, s), 7.35-7.45(2H, m).

<1012> **실시예 27** 메틸 [(3S)-6-({3',5'-디클로로-2',6'-디에틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트

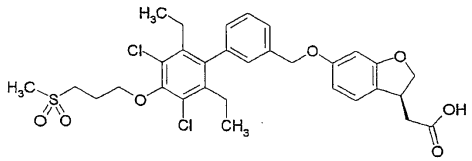


<1013>

<1014> 실시예 23와 동일한 방식으로, 무색 오일의 상기 표제 화합물을 메틸 [(3S)-6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트 및 {3',5'-디클로로-2',6'-디에틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메탄올로부터 수득하였다. 수율 74%.

<1015> MS m/z 635 $(M + H)^+$.

<1016> **실시예 28** [(3S)-6-({3',5'-디클로로-2',6'-디에틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산

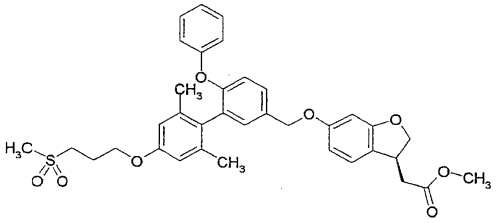


<1017>

<1018> 실시예 24와 동일한 방식으로, 무색 결정의 상기 표제 화합물 메틸 [(3S)-6-({3',5'-디클로로-2',6'-디에틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트로부터 수득하였다. 수율 66%.

<1019> MS m/z 621 $(M + H)^+$.

<1020> **실시예 29** 메틸 [(3S)-6-({2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]-6-페녹시비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트

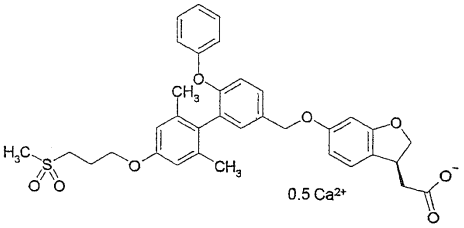


<1021>

<1022> 실시예 5와 동일한 방식으로, 무색 오일의 상기 표제 화합물 메틸 [(3S)-6-({2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸티오)프로폭시]-6-페녹시비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트로부터 수득하였다. 수율 99%.

<1023> MS m/z 631 $(M + H)^+$.

<1024> **실시예 30** [(3S)-6-({2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]-6-페녹시비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산 0.5 칼슘염

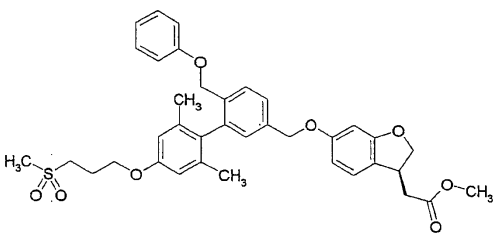


<1025>

<1026> 메탄올 (2 mL) 및 테트라히드로퓨란 (4 mL) 중 메틸 [(3S)-6-({2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]-6-페녹시비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트 용액 (0.371 g, 0.588 mmol)에 2 M 수성 나트륨 수산화물 용액 (0.6 mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 50 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물로 희석하고, 1 M 염산으로 산성화시켜, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 및 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 40:60 - 100:0) 로 정제하여, 오일 (0.342 g)을 얻었다. 수득한 오일을 메탄올 (2 mL) 및 물 (1 mL)의 혼합 용매에 용해시켜, 1 M 수성 나트륨 수산화물 용액 (0.555 mL) 을 첨가하고. 여기에 1 M 수성 칼슘 클로라이드 용액 (0.333 mL) 을 첨가하였다. 침전된 고체를 여과로 수집하고, 물로 세척하고, 건조하여 무색 분발의 상기 표제 화합물 (0.256 g, 수율 68%) 를 얻었다.

<1027> ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.95(6H, s), 2.01-2.29(3H, m), 2.43-2.55(1H, m), 3.01(3H, s), 3.20-3.29(2H, m), 3.62-3.74(1H, m), 4.04(2H, t, J=6.0Hz), 4.11-4.19(1H, m), 4.68(1H, t, J=8.9Hz), 4.99(2H, s), 6.36-6.43(2H, m), 6.64(2H, s), 6.79-6.85(2H, m), 6.95(1H, d, J=8.5Hz), 7.00-7.12(2H, m), 7.16(1H, d, J=2.0Hz), 7.23-7.31(2H, m), 7.37(1H, dd, J=8.5, 2.0Hz).

<1028> **실시예 31** 메틸 [(3S)-6-({2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]-6-(페녹시메틸)비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트

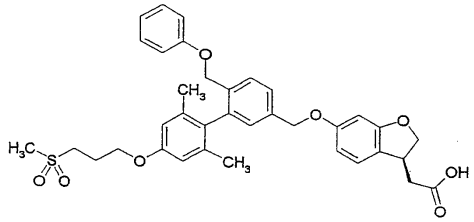


<1029>

<1030> 실시예 1과 동일한 방식으로, 무색 오일의 상기 표제 화합물을 {2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]-6-(페녹시메틸)비페닐-3-일}메탄올 및 메틸 [(3S)-6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트로부터 수득하였다. 수율 72%.

<1031> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.95(6H, s), 2.28-2.41(2H, m), 2.55(1H, dd, J=16.5, 9.1Hz), 2.74(1H, dd, J=16.5, 5.4Hz), 2.95(3H, s), 3.22-3.31(2H, m), 3.71(3H, s), 3.74-3.87(1H, m), 4.11(2H, t, J=5.7Hz), 4.26(1H, dd, J=9.0, 6.1Hz), 4.64(2H, s), 4.75(1H, t, J=9.0Hz), 5.06(2H, s), 6.43-6.50(2H, m), 6.62(2H, s), 6.77-6.84(2H, m), 6.87-6.95(1H, m), 7.01(1H, d, J=7.9Hz), 7.12(1H, d, J=1.5Hz), 7.18-7.26(2H, m), 7.44(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 7.65(1H, d, J=7.9Hz).

<1032> **실시예 32** [(3S)-6-({2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]-6-(페녹시메틸)비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산

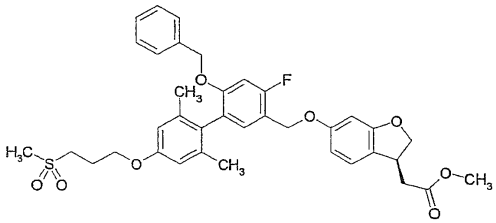


<1033>

<1034> 실시예 2와 동일한 방식으로, 무색 오일의 상기 표제 화합물을 메틸 [(3S)-6-({2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]-6-(페녹시메틸)비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트로부터 수득하였다. 수율 99%.

<1035> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.95(6H, s), 2.28-2.42(2H, m), 2.61(1H, dd, J=16.7, 9.1Hz), 2.80(1H, dd, J=16.7, 5.3Hz), 2.95(3H, s), 3.21-3.33(2H, m), 3.73-3.88 (1H, m), 4.11(2H, d, J=7.2Hz), 4.28(1H, dd, J=9.1, 6.1Hz), 4.64(2H, s), 4.75(1H, t, J=8.9Hz), 5.06(2H, s), 6.42-6.52(2H, m), 6.62(2H, s), 6.77-6.97(3 H, m), 7.00-7.26(4H, m), 7.40-7.50(1H, m), 7.65(1H, d, J=8.0Hz).

<1036> **실시예 33** 메틸 [(3S)-6-({6-(벤질옥시)-4-플루오로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트

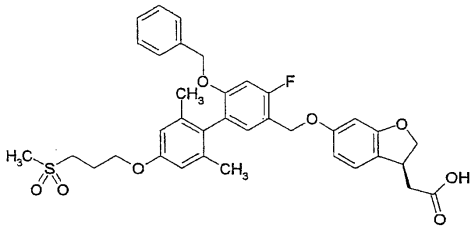


<1037>

<1038> 실시예 5와 동일한 방식으로, 무색 오일의 상기 표제 화합물을 메틸 [(3S)-6-({6-(벤질옥시)-4-플루오로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸티오)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트로부터 수득하였다. 수율 78%.

<1039> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.97(6H, s), 2.29-2.41(2H, m), 2.54(1H, dd, J=16.3, 9.1Hz), 2.73(1H, dd, J=16.3, 5.3Hz), 2.95(3H, s), 3.22-3.32(2H, m), 3.71(3H, s), 3.73-3.86(1H, m), 4.12(2H, t, J=5.7Hz), 4.25(1H, dd, J=9.1, 6.1Hz), 4.73(1H, t, J=9.1Hz), 5.01(4H, s), 6.41-6.50(2H, m), 6.64(2H, s), 6.74(1H, d, J=11.7Hz), 7.00(1H, d, J=8.0Hz), 7.09(1H, d, J=8.7Hz), 7.14-7.34(5H, m).

<1040> **실시예 34** [(3S)-6-({6-(벤질옥시)-4-플루오로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산



<1041>

<1042> 실시예 2와 동일한 방식으로, 무색 비결정질의 분말의 상기 표제 화합물을 메틸 [(3S)-6-({6-(벤질옥시)-4-플루오로-2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸술포닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-3-일]아세테이트로부터 수득하였다. 수율 81%.

<1043> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.97(6H, s), 2.29-2.41(2H, m), 2.60(1H, dd, J=16.6, 9.1Hz), 2.79(1H, dd, J=16.6, 5.6Hz), 2.95(3H, s), 3.23-3.31(2H, m), 3.74-3.86(1H, m), 4.12(2H, t, J=5.7Hz), 4.28(1H, dd, J=9.1, 6.0Hz), 4.75(1H, t, J=9.1Hz), 5.02(4H, s), 6.42-6.50(2H, m), 6.64(2H, s), 6.74(1H, d, J=11.7Hz), 7.04(1H, d, J=8.1Hz), 7.09(1H, d, J=8.7Hz), 7.14-7.21(2H, m), 7.22-7.34(3H, m).

<1044> **제제예 1** (캡슐 제조)

<1045> 1) 실시예 1의 화합물 30 mg

<1046> 2) 미정질 셀룰로오스 10 mg

<1047> 3) 락토오스 19 mg

<1048> 4) 마그네슘 스테아레이트 1 mg

<1049> 총 60 mg

<1050> 상기 언급한 1), 2), 3) 및 4)를 혼합하여 젤라틴 캡슐에 채웠다.

<1051> **제제예 2** (정제 제조)

<1052> 1) 실시예 1의 화합물 30 g

<1053> 2) 락토오스 50 g

<1054> 3) 옥수수 전분 15 g

<1055> 4) 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘 44 g

<1056> 5) 마그네슘 스테아레이트 1 g

<1057> 1000 개의 정제 총 140 g

<1058> 상기 언급한 1), 2) 및 3) 의 총량 및 4)의 30 g을 물로 혼련시키고, 진공 건조 및 과립화 시켰다. 과립화된 분말을 4)의 14 g 및 5)의 1 g과 혼합하고, 정제 기계로 정제화하였다. 이런 과정으로, 정제 당 실시예 1 의 화합물 30 mg 을 함유하는 정제 1000개를 수득하였다.

<1059> **실험예 1** 인간유래 GPR40 에서 수용체 기능 조절 작용 (작용약 작용)

<1060> 작용약 활성을 측정하기 위해 인간유래 GPR40 를 안정하게 발현하는 CHO 세포계를 사용하였다. 특별히 설명하지 않는 한, 10% 투석된 송아지 태아 혈청 (fetal calf serum) (TRA Thermo Electron)이 보충된 α-MEM 매질 (Invitrogen or Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) 에서 CHO 세포계를 배양하였다.

<1061> 분석 하루전, 합류점(confluence) 근처까지 배양한 세포를 PBS (Invitrogen 사)로 헹구고, 0.5 mM EDTA (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)을 사용하여 분리시키고, 원심분리기로 복구하였다. 수득한 세포를 1 mL 매질 당 $3x10^5$ 세포로 계산하여 희석하였다. 세포를 96-웰 블랙 클리어 바닥 플레이트 (Coster)로 웰 당 100 mL로 분배하고, CO_2 인큐베이터에서 밤새 배양하였다. 이런 방식으로 제조한 CHO 세포에 다양한 시험 화합물을 첨가하고, 세포내 칼슘 농도의 변화를 FLIPR (Molecular Device) 또는 Cell Lux (PerkinElmer)를 사용하여 측정하였다. FLIPR 또는 Cell Lux 를 사용하여 세포내 칼슘 농도의 변화를 측정하기 위해, 하기 전

처리를 수행하였다.

<1062> 세포에 형광염료 Fluo3-AM (Molecular Device)를 첨가하기 위해서, 지방산-유리 BSA 를 최종 농도 0.1% 로 α-MEM 매질에 첨가하여 분석 용액 (assay buffer)을 얻었다. 1N NaOH 중 500 mM 프로베네시드을 용해시키고, 용액을 분석 용액에 최종 농도 2.5 mM 로 첨가함으로써 형광염료 용액을 제조하고, 결과 용액 (10 mL) 을 성분 A (Molecular Device)의 1 바이알에 첨가하였다. 분석 하루 전에 CHO 세포가 담겨진 96-웰 블랙 클리어 바닥 플레이트의 매질을 제거하였다. 이 세포를 D-PBS(-)로 세척하고, 여기에 분석 용액 (지방산-유리 BSA가 첨가된 α-MEM 매질, 최종 농도 0.1%) 의 50 μL를 추가로 첨가하여, 세포를 CO_2 인큐베이터에서 60 분 동안 37 ℃ 로 배양하였다. 그리고 나서, 형광염료 용액을 웰 당 100 μL로 분배하여 형광염료를 흡입시켰다.

<1063> 이 시간 동안, 시험 화합물을 분석 용액을 갖고 주어진 농도로 희석하고, 폴리프로필렌 96-웰 플레이트 (샘플 플레이트)에 100 μL 씩 분배하였다. 세포 플레이트 및 샘플 플레이트를 동시에 FLIPR 또는 Cell Lux 에 설정시켰다. 전술한 전처리 후, 다양한 시험 화합물의 50 μL 를 추가한 다음 세포내 칼슘 농도에서의 변화를 FLIPR 또는 Cell Lux를 사용하여 측정하였다. 결과로부터, 10 μM γ-리놀렌산 (GPR40 작용약)의 활성이 100% 일 때, 각 화합물 (1 μM) 의 작용약 활성을 상대적 활성값으로 계산하였다. 결과는 하기 표 1에 나타낸다.

<1064> 실시예 2, 6, 8, 10, 11 및 13의 화합물의 분석을 위해 FLIPR 를 채택하였고, 실시예 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32 및 34의 화합물의 분석을 위해 Cell Lux 를 채택하였다

표 1

<1065>

화합물 번호.	상대적 활성값
실시예 2	107
실시예 6	102
실시예 8	112
실시예 10	114
실시예 11	120
실시예 13	125
실시예 19	118
실시예 20	118
실시예 22	121
실시예 24	96
실시예 26	101
실시예 28	92
실시예 30	108
실시예 32	104
실시예 34	119
γ-리놀레산	100

산업상 이용 가능성

<1066> 본 발명의 화합물은 우수한 GPR40 수용체 기능 조절 작용을 갖고, 인슐리 분비촉진제 또는 당뇨병 등의 예방 또는 치료를 위한 제제로서 유용하다.

<1067> 본 출원은 일본 특허 출원번호 제 2006/177099호에 바탕을 두고, 이의 내용은 본원에 참고로 포함된다.