



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.	(45) 공고일자	2007년04월20일
C07D 401/12 (2006.01)	(11) 등록번호	10-0709498
C07D 403/00 (2006.01)	(24) 등록일자	2007년04월13일

(21) 출원번호	10-2001-7013757	(65) 공개번호	10-2002-0060928
(22) 출원일자	2001년10월26일	(43) 공개일자	2002년07월19일
심사청구일자	2005년04월28일		
번역문 제출일자	2001년10월26일		
(86) 국제출원번호	PCT/US2000/011833	(87) 국제공개번호	WO 2000/64888
국제출원일자	2000년04월28일	국제공개일자	2000년11월02일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 코스타리카, 도미니카, 모로코, 남아프리카, 인도, 인도네시아, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 탄자니아,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 60/131,455 1999년04월28일 미국(US)

(73) 특허권자 사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하  
독일 테-65926 프랑크푸르트 암 마인 브뤼닝스트라췌 50

(72) 발명자

자요시자이드  
미국펜실베이니아주19426칼리지빌체리우드코트108

맥기한제라드엠.  
미국펜실베이니아주19425체스터스프링즈스프링하우스로드1711

켈리마이클에프.  
미국펜실베이니아주19382웨스트체스터하트시즈드라이브1086

라보디니에르리샤르에프.  
미국펜실베이니아주19426칼리지빌리차드웨이220

장리타오  
미국펜실베이니아주19426칼리지빌세익스피어드라이브456

그론버그로버트디.  
미국펜실베이니아주19426칼리지빌아이언브릿지드라이브4173

맥개리다니엘지.  
미국펜실베이니아주19406킹오브프러시아밸리포즈썬클3000아파트먼트  
1148

콜필드토마스제이.  
미국펜실베이니아주19460피닉스빌비스타드라이브362

민니치앤  
미국펜실베이니아주19454몽고메리빌군원레인2107

밥코마크  
미국펜실베이니아주19341익스톤섬머크로프트드라이브526

(74) 대리인 이병호  
장훈  
이범래

(56) 선행기술조사문헌 WO 98 27974 A \* WO 99 11255 A  
WO 97 28137 A  
\* 심사관에 의하여 인용된 문헌

심사관 : 고태욱

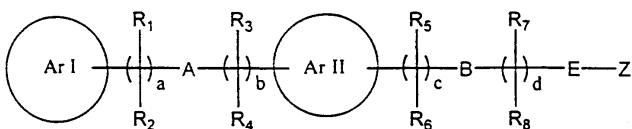
전체 청구항 수 : 총 9 항



(54) P P A R 수용체 리간드로서의 디아릴 산 유도체

(57) 요약

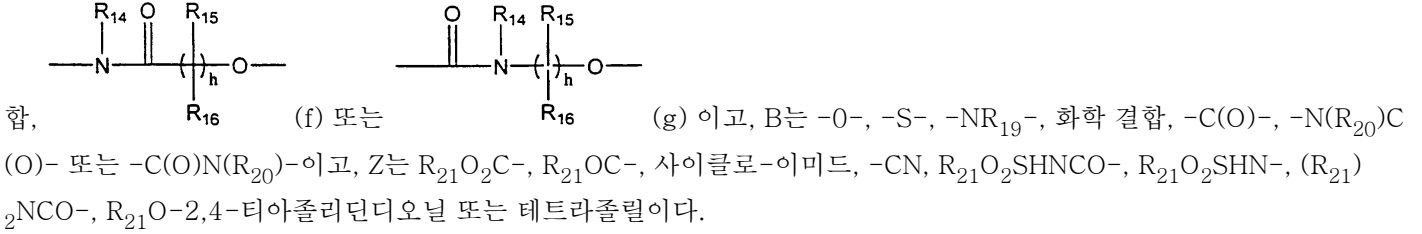
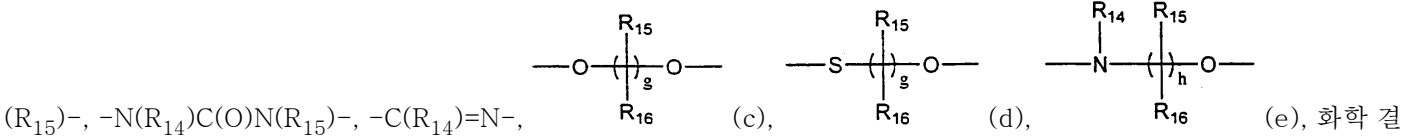
본 발명은 PPAR 리간드 수용체 결합체로서의 화학식 I의 디아릴 산 유도체 및 이의 약제학적 조성물에 관한 것이다.

화학식 I



본 발명의 PPAR 리간드 수용체 결합체는 PPAR 수용체의 효능제 또는 길항제로서 유용하고, 여기서  (a) 및  (b)는 독립적으로 아릴, 융합 아릴사이클로알케닐, 융합 아릴사이클로아릴, 융합 아릴헥테로사이클레닐, 융합 아릴헥테로

사이클릴, 헤테로아릴, 융합 헤테로아릴사이클로알킬, 융합 헤테로아릴사이클로알킬, 융합 헤테로아릴헤테로사이클레닐 또는 융합 헤테로아릴헤테로사이클틸이고, A는 -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>13</sub>-, -C(O)-, -N(R<sub>14</sub>)C(O)-, -C(O)N

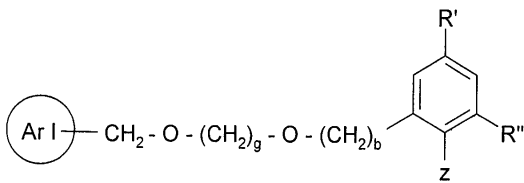


### 특허청구의 범위

#### 청구항 1.

화학식 Ia의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 Ia



상기 화학식 Ia에서,

Ar I 는 치환되지 않거나, 페닐, 할로젠, 또는 할로젠 또는 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬로 치환된 페닐로 치환된 옥사졸릴 또는 퀴놀리닐이고,

b는 0 또는 1이고,

g는 2, 3, 4 또는 5이고,

Z는 R<sub>21</sub>O<sub>2</sub>C-이고,

R<sub>21</sub>은 수소 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬이며,

R'는 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알콕시, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬-페닐, 하이드록실, 또는 치환되지 않거나 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬로 치환된 페닐이고,

R''는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬 또는 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬이다.

#### 청구항 2.

삭제

청구항 3.  
삭제

청구항 4.  
삭제

청구항 5.  
삭제

청구항 6.  
삭제

청구항 7.  
삭제

청구항 8.  
삭제

청구항 9.  
삭제

청구항 10.  
삭제

청구항 11.  
삭제

청구항 12.  
삭제

청구항 13.  
삭제

청구항 14.  
삭제

청구항 15.  
삭제

청구항 16.  
삭제

청구항 17.  
삭제

청구항 18.  
삭제

청구항 19.  
삭제

청구항 20.

삭제

청구항 21.

삭제

청구항 22.

삭제

청구항 23.

삭제

청구항 24.

삭제

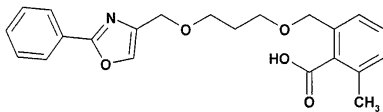
청구항 25.

삭제

청구항 26.

삭제

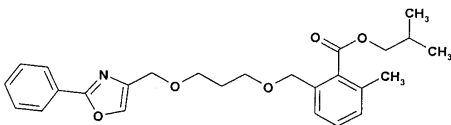
청구항 27.



화학식

의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 28.



화학식

의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 29.

삭제

청구항 30.

삭제

청구항 31.

삭제

청구항 32.

삭제

청구항 33.

삭제

**청구항 34.**

삭제

**청구항 35.**

제1항에 있어서,



가 옥사졸릴-페닐 또는 퀴놀리닐이고,

b가 0 또는 1이고,

g가 3, 4 또는 5이고,

Z가 R<sub>21</sub>O<sub>2</sub>C-이고;

R<sub>21</sub>이 수소 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬이고,

R'가 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬 또는 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬-페닐이고,

R''가 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬 또는 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬인 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 36.**

제1항 또는 제35항에 있어서, R'가 수소이고 R''가 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬인 화합물.

**청구항 37.**

제1항 또는 제35항에 있어서, R''가 메틸인 화합물.

**청구항 38.**

제1항 또는 제35항에 있어서, R<sub>21</sub>이 수소 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬인 화합물.

**청구항 39.**

제1항 또는 제35항에 있어서, Z가 -CO<sub>2</sub>H인 화합물.

**청구항 40.**



제1항 또는 제35항에 있어서, 가 2-페닐옥사졸-4-일인 화합물.

청구항 41.  
삭제

청구항 42.  
삭제

청구항 43.  
삭제

청구항 44.  
삭제

청구항 45.  
삭제

청구항 46.  
삭제

청구항 47.  
삭제

청구항 48.  
삭제

청구항 49.  
삭제

청구항 50.  
삭제

청구항 51.  
삭제

청구항 52.  
삭제

청구항 53.  
삭제

청구항 54.  
삭제

청구항 55.  
삭제

청구항 56.  
삭제

청구항 57.

삭제

청구항 58.

삭제

청구항 59.

삭제

청구항 60.

삭제

청구항 61.

삭제

청구항 62.

삭제

청구항 63.

삭제

청구항 64.

삭제

청구항 65.

삭제

청구항 66.

삭제

청구항 67.

삭제

청구항 68.

삭제

청구항 69.

삭제

청구항 70.

삭제

청구항 71.

삭제

청구항 72.

삭제

청구항 73.

삭제

청구항 74.



삭제

청구항 75.

삭제

청구항 76.

삭제

청구항 77.

삭제

청구항 78.

삭제

청구항 79.

삭제

청구항 80.

삭제

청구항 81.

삭제

청구항 82.

삭제

청구항 83.

삭제

청구항 84.

삭제

청구항 85.

삭제

청구항 86.

삭제

청구항 87.

삭제

청구항 88.

삭제

청구항 89.

삭제

청구항 90.

삭제

명세서

## 발명의 배경

본 발명은 디아릴 산 유도체 및 이의 약제학적 조성물의 PPAR 리간드 수용체 결합제로서의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 PPAR 리간드 수용체 결합제는 PPAR 수용체의 효능제 또는 길항제로서 유용하다.

## 발명의 분야

피옥시좀 증식 활성화 수용체(PPAR)는 3가지 서브유형, 즉 PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta$  및 PPAR $\gamma$ 로 구분될 수 있다. 이들은 상이한 유전자로 암호화된다(참조: Motojima, Cell Structure and Function, 18:267-277, 1993). 또한, PPAR $\gamma$ 의 2가지 동종 형태는 또한, PPAR $\gamma_1$  및 PPAR $\gamma_2$ 로서 존재한다. 이들 2가지 단백질은 NH<sub>2</sub>-터미널-30 아미노산이 상이하고, 이는 대체 프로모터의 사용 및 차등 mRNA 분할의 결과이다(참조: Vidal-Puig., Jimenez, Linan, Lowell, Hamann, Hu, Spiegelman, Flier, Moller, J. Clin. Invest., 97:2553-2561, 1996).

PPAR에 의해 조절된 생물학적 과정은 본원에서 기술된 PPAR 수용체 리간드에 반응하는 수용체 또는 수용체 배합물에 의해 조절된 과정이다. 이들 과정은, 예를 들면, 플라즈마 지질 전송과 지방산 대사, 저혈당증/고인슐린증(예를 들면, 췌장 베타 세포 기능이상증, 인슐린 분비 장애 및/또는 인슐린, 인슐린 수용체에 대한 자가항체 또는 췌장 베타 세포를 자극하는 자가항체로 인한 자가면역성 저혈당증으로부터 초래)에 개입된 인슐린 민감성 및 혈중 글루코즈 수준의 조절, 아테롬성 동맥경화성 플라크의 형성, 염증 반응, 발암, 비대증, 지방세포 분화를 유발하는 대식세포 분화가 포함된다.

비만은 지방 조직의 과도한 축적이다. 이러한 분야에서의 최근 업적으로 PPAR $\gamma$ 가 지방세포 유전자의 발현 및 분화에서 중요한 역할을 한다는 것을 발견하였다. 과도한 지방 조직은 심각한 의료 상태, 예를 들면, 비인슐린 의존성 당뇨병(NIDDM), 고혈압증, 관상동맥 질병, 고지혈증 비만 및 특정 악성종양의 진행과 관련된다. 지방세포는 또한, 종양 신생인자  $\alpha$ (TNF $\alpha$ ) 및 다른 분자의 형성을 통해 글루코즈 생체항상성(homeostasis)에 영향을 줄 수 있다.

비인슐린 의존성 당뇨병(NIDDM) 또는 유형 II 당뇨병은 당뇨병의 더욱 일반적인 형태이고, 이러한 형태의 질병을 경험한 고혈당증 환자의 90 내지 95%에 이른다. NIDDM에서, 췌장  $\beta$ -세포 양의 감소, 인슐린 분비시의 몇가지 명백한 장애 또는 조직에서 인슐린에 대한 민감도의 감소가 나타난다. 이러한 형태의 당뇨병 증후에는 피로, 빈번한 배뇨, 갈증, 흐린 시야, 빈번한 감염 및 염증의 느린 치유, 당뇨병성 신경 손상 및 신장 질환이 포함된다.

인슐린의 대사 작용에 대한 내성은 비인슐린 의존성 당뇨병(NIDDM)의 중요한 특징 중의 하나이다. 인슐린 내성증은 인슐린 민감성 목적 기관, 예를 들면, 지방세포 및 골격 근육에서 글루코즈의 손상된 흡수 및 이용 및 간의 글루코즈 배출의 손상된 억제력을 특징으로 한다. 기능적 인슐린 결핍 및 간의 글루코즈 배출을 억제하는 인슐린의 손상은 신속한 고혈당증을 야기한다. 췌장  $\beta$ -세포는 증가된 수준의 인슐린을 분비함으로써 인슐린 내성을 상쇄시킨다. 그러나,  $\beta$ -세포는 인슐린의 이러한 고배출을 유지할 수 없고, 결국 글루코즈 유도된 인슐린 배출로 인해 글루코즈 생체항상성의 악화 및 명백한 당뇨병의 후속적 진행을 초래한다.

고인슐린증은 또한, 인슐린 내성증, 고트리글리세라이드증 및 저밀도 지단백질 중의 증가된 플라즈마 농도와 관련된다. 인슐린 내성증 및 고인슐린증과 이러한 대사 질환의 관련성은 "신드롬 X"라고 칭해왔고, 이는 증가된 고혈압의 위험 및 관상동맥 질환과 매우 관련되어 있다.

메트포르민(Metformin)은 사람의 당뇨병 치료에 사용되는 것으로 당해 기술분야에서 공지되어 있다(참고 문헌: 미국 특허 제3,174,901호). 메트포르민은 주로 간 글루코즈 생성을 감소시키는 작용을 한다. 트로글리타존(Troglitazone)<sup>R</sup>은 주로 인슐린에 대해 반응하고 글루코즈를 흡수하는 골격 근육의 능력을 강화시키는 작용을 한다고 공지되어 있다. 메트포르민 및 트로글리타존을 포함하는 배합 치료법이 당뇨병 관련된 이상증의 치료에 사용될 수 있다고 공지되어 있다(참조 문헌: DDT 3:79-88, 1998).

PPAR $\gamma$  활성화제, 특히 트로글리타존<sup>R</sup>은 지방 종양인 지방육종에서 암 조직을 정상 조직으로 전환시킨다는 것이 밝혀졌다(참고 문헌: PNAS 96:3951-3956, 1999). 또한, PPAR $\gamma$  활성화제는 유방 및 결장 암의 치료에 유용할 수 있다고 제안된 바 있다(참조 문헌: PNAS 95:8806-8811, 1998, Nature Medicine 4:1046-1052, 1998).

또한, PPAR $\gamma$  활성화제, 예를 들면, 트리글리타존<sup>R</sup>은 다낭성 난소 증후군(PCO)의 치료에 관련된다. 다낭성 난소 증후군은 만성적 배란 억제 및 고안드로겐증에 의해 특징화되는 여성의 증후이다. 이러한 증후를 갖는 여성은 종종 인슐린 내성증 및 비인슐린 의존성 당뇨병의 진행에 대한 증가된 위험을 갖는다(참고 문헌: Dunaif, Scott, Finegood, Quintana, Whitcomb, J. Clin. Endocrinol. Metab., 81:3299, 1996).

또한, 최근에 PPAR $\gamma$  활성화제는 프로게스테론의 생성을 증가시키고, 과립막 세포 배양액에서 스테로이드생성을 억제하므로 폐경기의 치료에 유용할 수 있다고 밝혀졌다(참고 문헌: 미국 특허 제5,814,647호, Urban et al., September 29, 1998; B. Lohrke et al., Journal of Endocrinology, 159, 429-39, 1998). 폐경기는 여성의 재생산성 기간의 종료시 발생하는 내분비성, 신체적 및 생리학적 변화의 증후로서 정의된다.

피옥시좀은 산화환원 전위 및 각종 기질, 예를 들면, 과산화수소의 대사에 의한 세포의 산화적 스트레스를 조절하는 역할을 하는 세포 기관이다. 산화적 스트레스 매개된 다수의 질환이 존재한다. 예를 들면, 조직 손상에 대한 염증 반응, 기종의 발병, 허혈증 관련된 기관 손상(쇼크), 독소루비신 유도된 심장 손상, 약물 유도된 간장독증, 아테롬성 동맥경화증 및 산소과다성 폐 손상은 각각 반응성 산소 종의 생성 및 세포의 환원 용량의 변화와 관련된다. 그러므로, 다른 것들 중, PPAR $\alpha$  활성화제는 산화환원 전위 및 세포에서의 산화적 스트레스를 조절하여 이러한 질환의 치료에 효과적이라고 생각된다(참고 문헌: Poynter et al, J. Biol. Chem. 273, 32833-41, 1998).

PPAR $\alpha$  효능제는 NF $\kappa$ B 매개된 전사를 억제함으로써 산화질소 신타제(NOS) 및 사이클로옥시게나제-2(COX-2) 효소 경로를 유발하는 등과 같은 각종 염증 반응의 조절(참고 문헌: Pineda-Torra, I. T al. 1999, Curr. Opinion in Lipidology, 10, 151-9)하고, 따라서 광범위한 염증 질병 및 다른 병변의 치료적 개입에 사용될 수 있다(참고 문헌: Colville-Nash, et al., Journal of Immunology, 161, 978-84, 1998; Staels et al, Nature, 393, 790-3, 1998).

피옥시좀 증식인자는 PPAR을 활성화시키고, 다시 말해, 전사 인자로서 작용하여, 분화, 세포 성장 및 피옥시좀의 증식을 유발한다. PPAR 활성화제는 또한, 과형성증, 발암 뿐만 아니라, 동물 세포, 예를 들면, 설치류 세포의 효소적 용량을 변화시키는데 중요한 역할을 한다고 생각되나, PPAR 활성화제는 사람 세포에 최소한의 바람직하지 않은 효과를 갖는다고 나타난다(참고 문헌: Green, Biochem. Pharm. 43(3):393, 1992). PPAR의 활성화로 감마 글루타미드 트랜스펩티다제 및 카탈라제의 신속한 증가를 초래한다.

PPAR $\alpha$ 는 다수의 중쇄 및 장쇄 지방산에 의해 활성화되고, 조직, 예를 들면, 간, 심장, 골격 근육 및 갈색 지방 조직에서 지방산의  $\beta$ -산화 촉진시키는데 관련된다(참고 문헌: Isseman and Green, supra; Beck et al., Proc. R. Soc. Lond. 247:83-87, 1992; Gottlicher et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4653-4657, 1992). 약리학적 PPAR $\alpha$  활성화제, 예를 들면, 페노피브레이트, 클로피브레이트, 젠피브로질 및 베자피브레이트는 또한, LDL 콜레스테롤에서의 온화한 감소와 함께 혈장 트리글리세라이드의 실질적 감소와 관련되고, 이들은 특히, 고트리글리세라이드증, 고지혈증 및 비만의 치료에 사용된다. PPAR $\alpha$ 는 또한, 염증 질환에 관련된다고 공지되어 있다(참고 문헌: Schoonjans, K., Current Opinion in Lipidology, 8, 159-66, 1997).

사람 핵 수용체 PPAR $\delta$ 는 사람 골육종 세포 cDNA 라이브러리로부터 클로닝되었고, 이는 문헌[참조: A. Schmidt et al., Molecular Endocrinology, 6:1634-1641 (1992)]에 모두 기술되어 있고, 이의 내용은 본원에서 참조로 인용된다. PPAR $\delta$ 는 또한, 문헌에서 PPAR $\beta$  및 NUC1로 칭하며, 이의 각 명칭은 동일한 수용체를 칭한다는 것을 주시해야 한다. 예를 들면, 문헌(참조: A. Schmidt et al., Molecular Endocrinology, 6: pp 1634-1641, 1992)에서, 수용체는 NUC1이라 칭한다. PPAR $\delta$ 는 배아 및 성인 조직 둘다에서 관찰된다. 이러한 수용체는 일부 지방 특이적 유전자의 발현을 조절하는데 관련되고, 지방형성 과정에 중요한 역할을 한다고 보고 되었다(참조 문헌: Amri, E. et al., J. Biol. Chem. 270, 2367-71, 1995).

아테롬성 동맥경화성 질병은 다수의 인자, 예를 들면, 고혈압, 당뇨병, 낮은 수준의 고밀도 지단백질(HDL) 및 높은 수준의 저밀도 지단백질(LDL)에 의해 유발된다고 공지되어 있다. 혈장 지방 농도에 대한 효과를 통한 위험 감소 및 다른 위험 인자 이외에, PPAR $\alpha$  효능제는 직접적인 아테롬성 보호 효과를 나타낸다(참고 문헌: Frick, M. H. et al., 1997, Circulation 96:2137-2143, de Faire, et al., 1997, Cardiovasc. Drugs Ther. II Suppl 1: 257-63: 257-263).

최근에, PPAR $\delta$  효능제가 HDL 수준을 상승시키는데 유용하여 아테롬성 동맥경화성 질병을 치료하는데 유용하다는 것이 발견되었다(참고 문헌: Leibowitz et al.; WO/9728149). 아테롬성 동맥경화성 질병은 혈관 질병, 관상동맥 심장 질병, 대뇌혈관 질병 및 말초 혈관 질병을 포함한다. 관상동맥 심장 질병은 CHD 사망, 심근경색 및 관상동맥 혈관재생을 포함한다. 대뇌혈관 질병은 허혈성 또는 출혈성 발작 및 지속적인 허혈성 공격을 포함한다.

PPAR $\gamma$  서브유형은 지방세포 분화를 활성화시키는데 관여하나, 간에서 피옥시좀 증식을 촉진시키는데는 관여하지 않는다. PPAR $\gamma$ 의 활성화는 지방세포 특이적 유전자 발현의 활성화를 통해 지방세포 분화에 관련된다(참고 문헌: Lehmann, Moore, Smith-Oliver, Wilkison, Willson, Kliewer, J. Biol. Chem., 270:12953-12956, 1995). PPAR $\gamma$  수용체에 대한 DNA 서열은 문헌[참조: Elbrecht et al., BBRC 224; 431-427 (1996)]에 기술되어 있다. 피브레이트 및 지방산을 포함한 피옥시좀 증식인자는 PPAR의 전사 활성을 활성화시키지만, 프로스타글란딘 J<sub>2</sub> 유도체, 예를 들면, 아라키돈산 대사물질 15-데옥시-델타<sup>12</sup>, 14-프로스타글란딘 J<sub>2</sub>(15d-PGJ<sub>2</sub>)만이 PPAR $\gamma$  서브유형에 대한 특이적 천연 리간드로서 동정되었고, 이는 티아졸리딘디온을 또한 결합시킨다. 이러한 프로스타글란딘은 PPAR $\gamma$  의존성 지방형성을 활성화시키지만, PPAR $\alpha$ 를 고 농도에서만 활성화시킨다(참고 문헌: Froman, Tontonoz, Chen, Brun, Spiegelman, Evans, Cell, 83:803-812, 1995; Kliewer, Lenhard, Wilson, Patel, Morris, Lehman, Cell, 83:813-819, 1995). 이는 PPAR 족 서브유형들이 리간드에 대한 이들의 약리학적 반응에서 서로 구별된다는 추가의 증거이다.

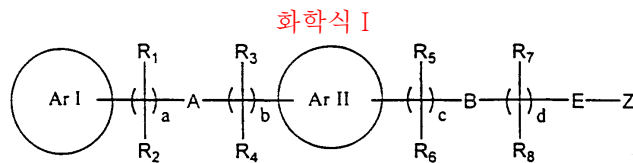
PPAR $\alpha$  및 PPAR $\gamma$  둘 다를 활성화시키는 화합물은 아테롬성 동맥경화증, 비인슐린 의존성 당뇨병, 신드롬 X와 관련된 이상지혈증[참고 문헌: stels, B. et al., Curr. Pharm. Des., 3(1), 1-14 (1997)] 및 가족성 혼합성 고지혈증(FCH)의 치료에 사용될 수 있는 유효한 저트리글리세라이드성 약물이어야 한다고 제안된 바 있다. 신드롬 X는 고지혈증을 특징으로 하는, 비인슐린 의존성 당뇨병(유형 II 당뇨병)으로 진행될 수 있는 고인슐린증, 이상지혈증 및 손상된 글루코즈 내성을 유발하는 초기 인슐린 내성 상태를 특징으로 하는 증후이다. FCH는 동일한 환자 및 가족내에서 고콜레스테롤증 및 고트리글리세라이드증을 특징으로 한다.

본 발명은 PPAR 수용체를 조절하는데 유용한 일련의 화합물 및 이와 관련된 다수의 다른 약제학적 용도에 관한 것이다.

**발명의 요약**

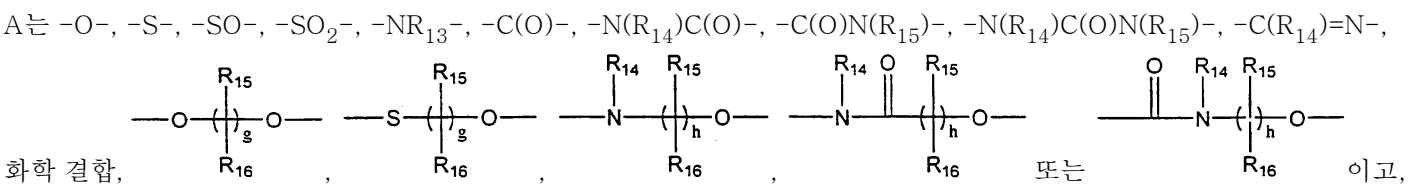
본 발명은 PPAR 리간드 수용체 결합제이고, PPAR 수용체의 효능제 및 길항제로서 유용한 신규한 방향족 화합물 및 이로부터 제조되는 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한, 이전에 공지된 화합물에 대한 신규한 용도의 발견을 포함한다.

본 발명의 신규한 화합물을 포함하여, 본 발명에 따라 사용하는 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, N-옥사이드, 수화물 또는 용매화물이다.



상기 화학식 I에서,

Ar I 및 Ar II는 독립적으로 아릴, 융합 아릴사이클로알케닐, 융합 아릴사이클로알킬, 융합 아릴헤테로사이클레닐, 융합 아릴헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 융합 헤테로아릴사이클로알케닐, 융합 헤테로아릴사이클로알킬, 융합 헤테로아릴헤테로사이클레닐 또는 융합 헤테로아릴헤테로사이클릴이고,



B는 -O-, -S-, -NR<sub>19</sub>-, 화학 결합, -C(O)-, -N(R<sub>20</sub>)C(O)- 또는 -C(O)N(R<sub>20</sub>)-이고,

E는 화학 결합 또는 에틸렌 그룹이고,

a는 0 내지 6이고,

b는 0 내지 4이고,

c는 0 내지 4이고,

d는 0 내지 6이고,

g는 1 내지 5이고,

h는 1 내지 4이고,

R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>7</sub>은 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬, 카복실, 알콕시카보닐 또는 아르알킬이고,

R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> 및 R<sub>8</sub>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-X이고,

q는 0 내지 3이고,

X는 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 하이드록시, 알콕시, 아르알콕시, 헤테로아르알콕시, 카복실, 알콕시카보닐, 테트라졸릴, 아실, 아실HNSO<sub>2</sub><sup>-</sup>, -SR<sub>23</sub>, Y<sup>1</sup>Y<sup>2</sup>N- 또는 Y<sup>3</sup>Y<sup>4</sup>NCO-이고,

Y<sup>1</sup> 및 Y<sup>2</sup>는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이거나, Y<sup>1</sup> 및 Y<sup>2</sup> 중의 하나는 수소 또는 알킬이고 Y<sup>1</sup> 및 Y<sup>2</sup> 중의 다른 하나는 아실 또는 아로일이고,

Y<sup>3</sup> 및 Y<sup>4</sup>는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고,

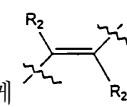
Z는 R<sub>21</sub>O<sub>2</sub>C-, R<sub>21</sub>OC-, 사이클로-이미드, -CN, R<sub>21</sub>O<sub>2</sub>SHNCO-, R<sub>21</sub>O<sub>2</sub>SHN-, (R<sub>21</sub>)<sub>2</sub>NCO-, R<sub>21</sub>O-2,4-티아졸리딘디오닐 또는 테트라졸릴이고,

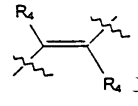
R<sub>19</sub> 및 R<sub>21</sub>은 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 사이클로알킬 또는 아르알킬이고,

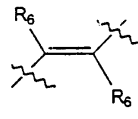
R<sub>13</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>19</sub> 및 R<sub>23</sub>은 독립적으로 R<sub>22</sub>OC-, R<sub>22</sub>NHOC-, 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아르알킬 또는 아르알킬이고,

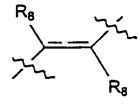
R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>18</sub> 및 R<sub>20</sub>은 독립적으로 수소, 알킬, 아르알킬, 카보닐 또는 알콕시카보닐이거나,

R<sub>14</sub>와 R<sub>15</sub>는 이들이 결합된 탄소원자 및 질소원자와 함께 5원 또는 6원 아자헤테로사이클릴 그룹을 형성하거나,

a가 2 내지 6인 경우, 한 쌍 이상의 인접한 R<sub>1</sub> 라디칼은 이들이 결합된 탄소원자와 함께  그룹을 형성하거나,

b가 2 내지 4인 경우, 한 쌍 이상의 인접한 R<sub>3</sub> 라디칼은 이들이 결합된 탄소원자와 함께  R<sub>3</sub> 그룹을 형성하거나,

c가 2 내지 4인 경우, 한 쌍 이상의 인접한 R<sub>5</sub> 라디칼은 이들이 결합된 탄소원자와 함께  R<sub>5</sub> 그룹을 형성하거나,

d가 2 내지 6인 경우, 한 쌍 이상의 인접한 R<sub>7</sub> 라디칼은 이들이 결합된 탄소원자와 함께  R<sub>7</sub> 그룹 또는 5원 사이클로알킬 그룹을 형성하거나,

d가 2 내지 6인 경우, 한 쌍 이상의 인접하지 않은 R<sub>7</sub> 라디칼은 이들이 결합된 탄소원자와 함께 5원 사이클로알킬 그룹을 형성하거나,

짝을 이룬 R<sub>5</sub> 라디칼과 R<sub>6</sub> 라디칼은 이들이 결합된 탄소원자와 함께 5원 사이클로알킬 그룹을 형성하거나,

짝을 이룬 R<sub>7</sub> 라디칼과 R<sub>8</sub> 라디칼은 이들이 결합된 탄소원자와 함께 5원 사이클로알킬 그룹을 형성하며,

R<sub>22</sub>는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아르알킬 또는 아르알킬이다.

### 발명의 상세한 설명

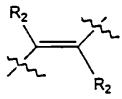
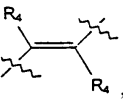
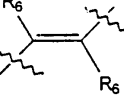
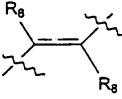
상기 및 명세서 전반에 걸쳐 사용된 하기 용어는 다른 언급이 없는 한, 하기 의미를 갖는다고 사료된다.

#### 정의

본 발명의 명세서에서, 용어 "본 발명에 따라서 사용하기 위한 화합물" 및 등가의 표현은 본 명세서에서 허용되는 전구약물, 약제학적으로 허용되는 염, 및 용매화물, 예를 들면, 수화물을 포함하는 상기한 화학식 I의 화합물을 포함함을 의미한다. 유사하게, 중간체는 그 자체가 청구되든지 안되든지, 본 명세서에서 또한 허용되는 이의 염 및 용매화물을 포함함을 의미한다. 명료하게 하기 위해, 본원에서 또한 허용되는 경우, 특정 예는 본원에서 종종 나타나지만, 이들 예는 순전히 예시이고 본 명세서에서 또한 허용되는 경우의 다른 예를 제외하려는 것은 아니다.

"전구약물(prodrug)"은 대사 수단에 의해 생체내에서 이의 N-옥사이드를 포함하는 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있는 화합물을 의미한다. 예를 들면, 하이드록시 그룹을 함유하는 화학식 I의 화합물의 에스테르는 생체내에서 가수분해에 의해 모 분자로 전환될 수 있다. 또는, 카복시 그룹을 함유하는 화학식 I의 화합물의 에스테르는 생체내에서 가수분해에 의해 모 분자로 전환될 수 있다.

"환자"는 사람 및 다른 동물 둘 다를 포함한다.

본 발명에서, 잔기 , ,  또는  는 신 및 안티 배위 둘 다를 포함한다.

"화학 결합"은 원자들 사이의 직접 단일 결합을 의미한다.

"아실"은 알킬 그룹이 본원에서 기술된 바와 같은 H-CO- 또는 알킬-CO- 그룹을 의미한다. 바람직한 아실은 저급 알킬을 함유한다. 아실 그룹의 예로는 포르밀, 아세틸, 프로파노일, 2-메틸프로파노일, 부타노일 및 팔미토일이 포함된다.

"알케닐"은 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 지방족 탄화수소 그룹을 의미하고, 쇠 중의 탄소수가 약 2 내지 약 15인 직쇄 또는 측쇄일 수 있다. 바람직한 알케닐 그룹은 쇠 중의 탄소수가 2 내지 약 12, 더욱 바람직하게는 약 2 내지 약 4이다. 측쇄는 하나 이상의 저급 알킬 그룹, 예를 들면, 메틸, 에틸 또는 프로필이 직쇄 알케닐 쇠에 부착됨을 의미한다. "저급 알케닐"은 쇠 중의 탄소수가 약 2 내지 약 4임을 의미하고 직쇄이거나 측쇄일 수 있다. 알케닐 그룹은 하나 이상의 할로 그룹에 의해 임의로 치환된다. 알케닐 그룹의 예로는 에테닐, 프로페닐, n-부테닐, i-부테닐, 3-메틸부트-2-에닐, n-펜테닐, 헥테닐, 옥테닐 및 데세닐이 포함된다.

"알콕시"는 알킬 그룹이 본원에서 기술된 바와 같은 알킬-O-그룹을 의미한다. 알콕시 그룹의 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시 및 헥톡시가 포함된다.

"알콕시카보닐"은 알킬 그룹이 본원에서 기술된 바와 같은 알킬-O-CO- 그룹을 의미한다. 알콕시카보닐 그룹의 예로는 메톡시카보닐, 에톡시카보닐 또는 3급-부톡시카보닐이 포함된다.

"알킬"은 쇠 중의 탄소수가 약 1 내지 약 20인 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 지방족 탄화수소 그룹을 의미한다. 바람직한 알킬 그룹은 쇠 중의 탄소수가 1 내지 약 13이다. 측쇄는 하나 이상의 저급 알킬 그룹, 예를 들면, 메틸, 에틸 또는 프로필이 선형 알킬 쇠에 부착됨을 의미한다. "저급 알킬"은 쇠 중의 탄소수가 약 1 내지 약 4임을 의미하고 직쇄 또는 측쇄일 수 있다. 알킬은 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 "알킬 그룹 치환체"로 임의로 치환되고, 할로, 카복시, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클레닐, 아릴, 알콕시, 알콕시카보닐, 아르알콕시카보닐, 헤테로아르알콕시카보닐,  $Y^1Y^2NCO-$ (여기서,  $Y^1$  및  $Y^2$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이거나,  $Y^1$  및  $Y^2$ 는 이들이 부착된 질소원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성한다)가 포함된다. 알킬 그룹의 예로는 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, t-부틸, n-펜틸 및 3-펜틸이 포함된다. 바람직하게는 알킬 그룹 치환체는 아실, 카복시, 카복시메틸, 메톡시카보닐에틸, 벤질옥시카보닐메틸, 피리디메틸옥시카보닐메틸 및 알콕시카보닐로부터 선택된다.

"알킬설퍼닐"은 알킬 그룹이 상기 정의한 바와 같은 알킬-SO- 그룹을 의미한다. 바람직한 그룹은 알킬 그룹이 저급 알킬인 것이다.

"알킬설포닐"은 알킬 그룹이 상기 정의한 바와 같은 알킬-SO<sub>2</sub>- 그룹을 의미한다. 바람직한 그룹은 알킬 그룹이 저급 알킬인 것이다.

"알킬티오"는 알킬 그룹이 상기 정의한 바와 같은 알킬-S- 그룹을 의미한다. 알킬티오 그룹의 예로는 메틸티오, 에틸티오, i-프로필티오 및 헥틸티오가 포함된다.

"아르알콕시"는 아르알킬 그룹이 본원에서 정의된 바와 같은 아르알킬-O- 그룹을 의미한다. 아르알콕시 그룹의 예로는 벤질옥시 및 1- 및 2-나프탈렌메톡시가 포함된다.

"아르알콕시카보닐"은 아르알킬 그룹이 본원에서 정의된 바와 같은 아르알킬-O-CO- 그룹을 의미한다. 아르알콕시카보닐 그룹의 예는 벤질옥시카보닐이다.

"아르알킬"은 아릴 및 알킬 그룹이 본원에서 정의된 바와 같은 아릴-알킬- 그룹을 의미한다. 바람직한 아르알킬은 저급 알킬 잔기를 함유한다. 아르알킬 그룹의 예로는 벤질, 2-펜에틸 및 나프탈렌메틸이 포함된다.

"아르알킬설퍼닐"은 아르알킬 그룹이 본원에서 정의된 바와 같은 아르알킬-SO<sub>2</sub>- 그룹을 의미한다.

"아르알킬설퍼닐"은 아르알킬 그룹이 본원에서 정의된 바와 같은 아르알킬-SO- 그룹을 의미한다.

"아르알킬티오"는 아르알킬 그룹이 본원에서 정의된 바와 같은 아르알킬-S- 그룹을 의미한다. 아르알킬티오 그룹의 예는 벤질티오이다.

"아로일"은 아릴 그룹이 본원에서 정의된 바와 같은 아릴-CO- 그룹을 의미한다. 아로일 그룹의 예로는 벤조일 및 1- 및 2-나프토일이 포함된다.

"아릴"은 탄소수가 약 6 내지 약 14, 바람직하게는 약 6 내지 약 10인 방향족 모노사이클릭 또는 다중사이클릭 환 시스템을 의미한다. 아릴은 동일하거나 상이할 수 있고 본원에서 정의된 바와 같은 하나 이상의 "환 시스템 치환체"로 임의로 치환된다. 아릴 그룹의 예로는 페닐, 나프틸, 치환된 페닐 및 치환된 나프틸이 포함된다.

"아릴디아조"는 아릴 및 디아조 그룹이 본원에서 정의된 바와 같은 아릴-디아조 그룹을 의미한다.

"융합 아릴사이클로알케닐"은 본원에서 정의된 바와 같은 융합된 아릴 및 사이클로알케닐을 의미한다. 바람직한 융합 아릴 사이클로알케닐은 이의 아릴이 페닐이고, 사이클로알케닐이 약 5개 내지 약 6개의 환 원자로 이루어진 것이다. 융합 아릴 사이클로알케닐 그룹은 이와 같이 결합할 수 있는 융합된 시스템의 임의의 원자를 통해 화합물의 나머지에 결합될 수 있다. 융합 아릴사이클로알케닐은 "환 시스템 치환체"가 본원에서 정의한 바와 같은 하나 이상의 환 시스템 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있다. 융합 아릴사이클로알케닐 그룹의 예로는 1,2-디하이드로나프틸레닐, 인데닐, 1,4-나프토퀴노닐 등이 포함된다.

"융합 아릴사이클로알킬"은 본원에서 정의된 바와 같은 융합된 아릴 및 사이클로알킬을 의미한다. 바람직한 융합 아릴사이클로알킬은 이의 아릴이 페닐이고, 사이클로알킬이 약 5개 내지 약 6개의 환 원자로 이루어진 것이다. 융합 아릴사이클로알킬 그룹은 이와 같이 결합할 수 있는 융합된 시스템의 임의의 원자를 통해 화합물의 나머지에 결합될 수 있다. 융합 아릴 사이클로알킬은 "환 시스템 치환체"가 본원에서 정의한 바와 같은 하나 이상의 환 시스템에 의해 임의로 치환될 수 있다. 융합 아릴사이클로알킬 그룹의 예로는 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸레닐, 1,4-디메틸-2,3-디하이드로나프탈레닐, 2,3-디하이드로-1,4-나프토퀴노닐,  $\alpha$ -테트라롤로닐 등이 포함된다.

"융합 아릴헤테로사이클레닐"은 아릴 및 헤테로사이클레닐 그룹이 본원에서 정의된 바와 같은 융합된 아릴 및 헤테로사이클레닐을 의미한다. 바람직한 융합 아릴헤테로사이클레닐 그룹은 이의 아릴이 페닐이고, 헤테로사이클레닐이 약 5개 내지 약 6개의 환 원자로 이루어진 것이다. 융합 아릴헤테로사이클레닐 그룹은 이와 같이 결합될 수 있는 융합된 환 원자의 임의의 원자를 통해 나머지 화합물에 결합될 수 있다. 융합 아릴헤테로사이클레닐의 헤테로사이클레닐 부분 앞의 접두어로서 아자, 옥사 또는 티아의 명칭은 질소, 산소 또는 황원자가 각각 환 원자로서 존재함을 의미한다. 융합 아릴헤테로사이클레닐이 "환 시스템 치환체"가 본원에서 정의된 바와 같은 하나 이상의 환 시스템 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있다. 융합 아릴헤테로사이클레닐의 질소원자는 염기성 질소원자일 수 있다. 융합 아릴헤테로사이클레닐의 헤테로사이클레닐 부분의 질소 또는 황원자는 또한 상응하는 N-산화물, S-산화물 또는 S,S-이산화물로 임의로 산화된다. 융합 아릴헤테로사이클레닐의 예로는 3H-인돌리닐, 2(1H)퀴놀리노닐, 2H-1-옥소이소퀴놀리닐, 1,2-디하이드로퀴놀리닐, (2H)퀴놀리닐 N-옥사이드, 3,4-디하이드로퀴놀리닐, 1,2-디하이드로이소퀴놀리닐, 3,4-디하이드로이소퀴놀리닐, 크로모닐, 3,4-디하이드로이소퀴놀살리닐, 4-(3H)퀴나졸리노닐, 4H-크로멘-2-일 등이 포함된다. 바람직하게는, 2(1H)퀴놀리노닐, 1,2-디하이드로퀴놀리닐, (2H)퀴놀리닐 N-옥사이드 또는 4-(3H)퀴나졸리노닐이 포함된다.

"융합 아릴헤테로사이클릴"은 아릴 및 헤테로사이클릴 그룹이 본원에서 정의한 바와 같은 융합된 아릴 및 헤테로사이클릴을 의미한다. 바람직한 융합 아릴헤테로사이클릴은 이의 아릴이 페닐이고 헤테로사이클릴이 약 5개 내지 약 6개의 환 원자로 이루어진 것이다. 융합 아릴헤테로사이클릴은 이와 같이 결합할 수 있는 융합된 시스템의 임의의 원자를 통해 나머지 화합물에 결합될 수 있다. 융합 아릴헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 부분 앞의 접두어로서 아자, 옥사 또는 티아의 명칭은 질소, 산소 또는 황원자가 각각 환 원자로서 존재함을 의미한다. 융합 아릴헤테로사이클릴 그룹은 "환 시스템 치환체"가 본원에서 정의된 바와 같은 하나 이상의 환 시스템 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있다. 융합 아릴헤테로사이클릴의 질소원자는 염기성 질소원자일 수 있다. 융합 아릴헤테로사이클릴의 헤테로사이클릴 부분의 질소 또는 황원자는 또한 상응하는 N-산화물, S-산화물 또는 S,S-이산화물로 임의로 산화된다. 융합 아릴헤테로사이클릴 환 시스템의 예로는 인돌리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 1H-2,3-디하이드로이소인돌-2-일, 2,3-디하이드로벤즈[f]이소인돌-2-일, 1,2,3,4-테트라하이드로벤즈[g]이소퀴놀린-2-일, 크로마닐, 이소크로마노닐, 2,3-디하이드로크로모닐, 1,4-벤조디옥산, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살리닐 등이 포함된다. 바람직하게는, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살리닐 및 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐이 포함된다.

"아릴옥시"는 아릴 그룹이 본원에서 정의된 바와 같은 아릴-O- 그룹을 의미한다. 그룹의 예로는 페녹시 및 2-나프틸옥시가 포함된다.

"아릴옥시카보닐"은 아릴 그룹이 본원에서 정의된 바와 같은 아릴-O-CO- 그룹을 의미한다. 아릴옥시카보닐 그룹의 예로는 페녹시카보닐 및 나프톡시카보닐이 포함된다.



"아릴설포닐"은 아릴 그룹이 본원에서 정의된 바와 같은 아릴-SO<sub>2</sub>- 그룹을 의미한다.

"아릴설피닐"은 아릴 그룹이 본원에서 정의된 바와 같은 아릴-SO- 그룹을 의미한다.

"아릴티오"은 아릴 그룹이 본원에서 정의된 바와 같은 아릴-S- 그룹을 의미한다. 아릴티오 그룹의 예로는 페닐티오 및 나프틸티오가 포함된다.

"카바모일"은 NH<sub>2</sub>-CO- 그룹이다.

"카복시"는 HO(O)C-(카복시산) 그룹을 의미한다.

"본 발명의 화합물" 및 등가의 표현은 상기한 화학식 I의 화합물을 포함하고, 이들 표현은 본원의 의미에서도 허용되는 청구약물, 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 용매화물, 예를 들면, 수화물이 포함된다. 유사하게, 중간체는 그 자체가 청구되든지 안되든지 본원의 의미에서도 허용되는 이의 염 및 용매화물을 포함함을 의미한다. 명료하게 하기 위해, 본 명세서에서 또한 허용되는 특정 예는 본원에서 종종 나타나지만, 이들 예는 순전히 예시이고 본 명세서에서 또한 허용되는 경우의 다른 예를 제외하려는 것은 아니다.

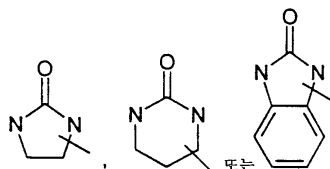
"사이클로알콕시"는 사이클로알킬 그룹이 본원에서 정의된 바와 같은 사이클로알킬-O-그룹을 의미한다. 사이클로알콕시 그룹의 예로는 사이클로펜틸옥시 및 사이클로헥실옥시가 포함된다.

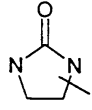
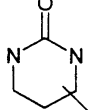
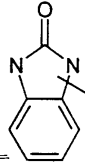
"사이클로알킬-알콕시"는 사이클로알킬 그룹 및 알킬렌 그룹이 본원에서 정의된 바와 같은 사이클로알킬-알킬렌-O-그룹을 의미한다. 사이클로알킬-알콕시 그룹의 예로는 사이클로펜틸메틸렌-옥시 및 사이클로헥실메틸렌-옥시가 포함된다.

"사이클로알케닐"은 탄소수 약 3 내지 약 10, 바람직하게는 약 5 내지 약 10의 비방향족 모노- 또는 다중-사이클릭 환 시스템을 의미하고, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유한다. 환 시스템 중의 환의 바람직한 환 크기는 약 5개 내지 약 6개의 환 원자를 포함한다. 사이클로알케닐은 동일하거나 상이할 수 있고 본원에서 정의된 바와 같은 하나 이상의 "환 시스템 치환체"로 임의로 치환된다. 모노사이클릭 사이클로알케닐의 예로는 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐 등이 포함된다. 다중사이클릭 사이클로알케닐의 예는 노르보르닐레닐이다.

"사이클로알킬"은 탄소수가 약 3 내지 약 10, 바람직하게는 약 5 내지 약 10인 비방향족 모노- 또는 다중사이클릭 환 시스템을 의미한다. 환 시스템 중의 환의 바람직한 환 크기는 약 5개 내지 약 6개의 환 원자를 포함한다. 사이클로알킬은 동일하거나 상이할 수 있고 본원에서 정의된 바와 같은 하나 이상의 "환 시스템 치환체"로 임의로 치환된다. 모노사이클릭 사이클로알킬의 예로는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 등이 포함된다. 다중사이클릭 사이클로알킬의 예는 1-데칼린, 노르보르닐, 아다만트-(1- 또는 2-)일 등이 포함된다.

"사이클로알킬렌"은 탄소수가 약 3 내지 약 6인 2가 포화 카보사이클릭 그룹을 의미한다. 바람직한 사이클로알킬렌 그룹으로는 1,1-, 1,2-, 1,3- 및 1,4-시스 또는 트랜스-사이클로헥실렌 및 1,1-, 1,2- 및 1,3-사이클로펜틸렌이 포함된다.



"사이클로-이미드"는 화학식  ,  또는  의 화합물을 의미한다. 사이클로-이미드 잔기는 카바모일 잔기의 탄소원자 또는 질소원자 중의 하나를 통해 모 원자에 부착될 수 있다. 이미드 그룹의 예로는 N-프탈이미드이다.

"디아조"는 2가 -N=N- 라디칼을 의미한다.

"할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다. 바람직하게는 플루오로, 클로로 및 브로모이고, 더욱 바람직하게는 플루오로 및 클로로이다.

"할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다. 바람직하게는 플루오로, 클로로 및 브로모이고, 더욱 바람직하게는 플루오로 및 클로로이다.

"헤테로아르알킬"은 헤테로아릴 및 알킬 그룹이 본원에서 정의한 바와 같은 헤테로아릴-알킬 그룹을 의미한다. 바람직한 헤테로아르알킬은 저급 알킬 잔기를 함유한다. 헤테로아르알킬 그룹의 예로는 티에닐메틸, 피리딜메틸, 이미다졸릴메틸 및 피라지닐메틸이 포함된다.

"헤테로아르알킬티오"는 헤테로아르알킬 그룹이 본원에서 정의된 바와 같은 헤테로아르알킬-S- 그룹을 의미한다. 헤테로아르알킬티오 그룹의 예가 3-피리딘프로판티올이다.

"헤테로아르알콕시"는 헤테로아르알킬 그룹이 본원에서 정의된 바와 같은 헤테로아르알킬-O- 그룹을 의미한다. 헤테로아르알콕시 그룹의 예는 4-피리딜메틸옥시이다.

"헤테로아로일"은 헤테로아릴 그룹이 본원에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴-CO- 그룹을 의미한다. 헤테로아로일 그룹의 예는 티오펜노일, 니코티노일, 피롤-2-일카보닐 및 1- 및 2-나프토일 및 피리디노일이 포함된다.

"헤테로아릴디아조"는 헤테로아릴 및 디아조 그룹이 본원에서 정의한 바와 같은 헤테로아릴-디아조-그룹을 의미한다.

"헤테로아릴"은 환 시스템 중의 하나 이상의 탄소원자가 헤테로 원자, 즉 탄소 이외의 질소, 산소 또는 황원자에 의해 치환되는, 탄소수가 약 5 내지 약 14, 바람직하게는 약 5 내지 약 10인 방향족 모노사이클릭 또는 다중사이클릭 환 시스템을 의미한다. 환 시스템 중의 환의 바람직한 환 크기는 약 5개 내지 약 6개의 환 원자를 포함한다. 헤테로아릴 환은 동일하거나 상이할 수 있고, 본원에서 정의한 바와 같은 하나 이상의 "환 시스템 치환체"에 의해 임의로 치환된다. 헤테로아릴 앞의 접두어로서 아자, 옥사 또는 티아의 명칭은 질소, 산소 또는 황원자가 각각 환원자로서 존재함을 의미한다. 헤테로아릴의 질소원자는 염기성 질소원자일 수 있고, 상응하는 N-옥사이드로 임의로 산화될 수 있다. 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴 그룹의 예로는 피라지닐, 티에닐, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 신놀리닐, 프테리디닐, 벤조푸릴, 푸라자닐, 피롤릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 피리다지닐, 안다졸릴, 퀴놀살리닐, 프탈라지닐, 이미다조[1,2-a]피리딘, 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 벤조푸라자닐, 아자인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 티에노피리디, 티에노피리미디, 피롤로피리디, 이미다조피리디, 나프티리디닐, 벤조아자인돌, 1,2,4-티아지닐, 벤조티아졸릴, 푸릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 이소옥사졸릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 피리디, 피리미디닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 1,3,4-티아디아졸릴, 티아졸릴, 티에닐 및 티아졸릴이 포함된다. 바람직한 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴 그룹으로는 퀴놀리닐, 인다졸릴, 인돌릴, 퀴나졸리닐, 피리디, 피리미디닐, 푸릴, 벤조티아졸릴, 퀴놀살리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐 및 이소퀴놀리닐이 포함된다.

"융합 헤테로아릴사이클로알케닐"은 헤테로아릴 및 사이클로알케닐 그룹이 본원에서 정의된 바와 같은 융합된 헤테로아릴 및 사이클로알케닐을 의미한다. 바람직한 융합 헤테로아릴사이클로알케닐은 이의 헤테로아릴이 페닐이고, 사이클로알케닐이 약 5개 내지 약 6개의 환 원자로 이루어진 것이다. 융합 헤테로아릴사이클로알케닐 그룹은 이와 같이 결합할 수 있는 융합된 시스템의 임의의 원자를 통해 나머지 화합물에 결합될 수 있다. 융합 헤테로아릴사이클로알케닐의 헤테로아릴 부분 앞의 접두어로서 아자, 옥사 또는 티아의 명칭은 질소, 산소 또는 황원자가 각각 환원자로서 존재함을 의미한다. 융합 헤테로아릴사이클로알케닐은 "환 시스템 치환체"가 본원에서 정의한 바와 같은 하나 이상의 환 시스템 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있다. 융합 헤테로아릴사이클로알케닐의 질소원자는 염기성 질소원자일 수 있다. 융합 헤테로아릴사이클로알케닐의 헤테로아릴 부분의 질소원자는 또한 상응하는 N-옥사이드로 임의로 산화될 수 있다. 융합 헤테로아릴사이클로알케닐 그룹의 예로는 5,6-디하이드로퀴놀릴, 5,6-디하이드로이소퀴놀릴, 5,6-디하이드로퀴놀살리닐, 5,6-디하이드로퀴나졸리닐, 4,5-디하이드로-1H-벤즈이미다졸릴, 4,5-디하이드로벤즈옥사졸릴, 1,4-나프토퀴놀릴 등이 포함된다.

"융합 헤테로아릴사이클로알킬"은 헤테로아릴 및 사이클로알킬 그룹이 본원에서 정의된 바와 같은 융합된 헤테로아릴 및 사이클로알킬을 의미한다. 바람직한 융합 헤테로아릴사이클로알킬은 이의 헤테로아릴이 약 5개 내지 약 6개의 환원자로 이루어지고, 사이클로알킬이 약 5개 내지 약 6개의 환 원자로 이루어진 것이다. 융합 헤테로아릴사이클로알킬은 이와 같이 결합할 수 있는 융합된 시스템의 임의의 원자를 통해 나머지 화합물에 결합될 수 있다. 융합 헤테로아릴사이클로알킬의 헤테로아릴 부분 앞의 접두어로서 아자, 옥사 또는 티아의 명칭은 질소, 산소 또는 황원자가 각각 환원자로서 존재함을 의미한다. 융합 헤테로아릴사이클로알킬은 "환 시스템 치환체"가 본원에서 정의한 바와 같은 하나 이상의 환 시스템에 의해 임의로 치환될 수 있다. 융합 헤테로아릴사이클로알킬의 질소원자는 염기성 질소원자일 수 있다. 융합 헤테로아릴사이클로알킬의 헤테로아릴 부분의 질소원자는 또한, 상응하는 N-옥사이드로 임의로 산화될 수 있다. 융합 헤테로아릴사이클로알킬의 예로는 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀릴, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀살리닐, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤즈아미다졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로벤즈옥사

졸릴, 1H-4-옥사-1,5-디아자나프탈렌-2-오닐, 1,3-디하이드로이미디졸-[4,5]-피리딘-2-오닐, 2,3-디하이드로-1,4-디나프토퀴놀닐 등이 포함되고, 바람직하게는 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀리닐 또는 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀리닐이 포함된다.

"융합 헤테로아릴헤테로사이클레닐"은 헤테로아릴 및 헤테로사이클레닐 그룹이 본원에서 정의된 바와 같은 융합된 헤테로아릴 및 헤테로사이클레닐을 의미한다. 바람직한 융합 헤테로아릴헤테로사이클레닐 그룹은 이의 헤테로아릴이 약 5개 내지 약 6개의 환원자로 이루어지고, 헤테로사이클레닐이 약 5개 내지 약 6개의 환 원자로 이루어진 것이다. 융합 헤테로아릴헤테로사이클레닐 그룹은 이와 같이 결합될 수 있는 융합된 환 원자의 임의의 원자를 통해 나머지 화합물에 결합될 수 있다. 융합 헤테로아릴헤테로사이클레닐의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클레닐 부분 앞의 접두어로서 아자, 옥사 또는 티아의 명칭은 질소, 산소 또는 황원자가 각각 환 원자로서 존재함을 의미한다. 융합 헤테로아릴헤테로사이클레닐은 "환 시스템 치환체"가 본원에서 정의된 바와 같은 하나 이상의 환 시스템 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있다. 융합 헤테로아릴헤테로사이클레닐의 질소원자는 염기성 질소원자일 수 있다. 융합 헤테로아릴헤테로사이클레닐의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클레닐 부분의 질소 또는 황원자는 또한, 상응하는 N-산화물, S-산화물 또는 S,S-이산화물로 임의로 산화될 수 있다. 융합 헤테로아릴헤테로사이클레닐의 예로는 7,8-디하이드로[1,7]나프티리디닐, 1,2-디하이드로[2,7]나프티리디닐, 6,7-디하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딜, 1,2-디하이드로-1,5-나프티리디닐, 1,2-디하이드로-1,6-나프티리디닐, 1,2-디하이드로-1,7-나프티리디닐, 1,2-디하이드로-1,8-나프티리디닐, 1,2-디하이드로-2,6-나프티리디닐 등이 포함된다.

"융합 헤테로아릴헤테로사이클릴"은 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 그룹이 본원에서 정의한 바와 같은 융합된 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴을 의미한다. 바람직한 융합 헤테로아릴헤테로사이클릴은 이의 헤테로아릴이 약 5개 내지 약 6개의 환 원자로 이루어지고, 헤테로사이클릴이 약 5개 내지 약 6개의 환 원자로 이루어진 것이다. 융합 헤테로아릴헤테로사이클릴은 이와 같이 결합할 수 있는 융합된 시스템의 임의의 원자를 통해 나머지 화합물에 결합될 수 있다. 융합 헤테로아릴헤테로사이클릴의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 부분 앞의 접두어로서 아자, 옥사 또는 티아의 명칭은 질소, 산소 또는 황 원자가 환 원자로서 각각 존재함을 의미한다. 융합 헤테로아릴헤테로사이클릴은 "환 시스템 치환체"가 본원에서 정의된 바와 같은 하나 이상의 환 시스템 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있다. 융합 헤테로아릴헤테로사이클릴의 질소원자는 염기성 질소원자일 수 있다. 융합 헤테로아릴헤테로사이클릴의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 부분의 질소 또는 황원자는 또한, 상응하는 N-산화물, S-산화물 또는 S,S-이산화물로 임의로 산화될 수 있다. 융합 헤테로아릴헤테로사이클릴 그룹의 예로는 2,3-디하이드로-1H 피롤[3,4-b]퀴놀린-2-일, 1,2,3,4,-테트라하이드로벤즈[b][1,7]나프티리딘-2-일, 1,2,3,4-테트라하이드로벤즈[b][1,6]나프티리딘-2-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-9H-피리도[3,4-b]인돌-2-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-9H-피리도[4,3-b]인돌-2-일, 2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,4-b]인돌-2-일, 1H-2,3,4,5-테트라하이드로아제피노[3,4-b]인돌-2-일, 1H-2,3,4,5-테트라하이드로아제피노[4,3-b]인돌-3-일, 1H-2,3,4,5-테트라하이드로아제피노[4,5-b]인돌-2-일, 5,6,7,8-테트라하이드로[1,7]나프티리디닐, 1,2,3,4-테트라하이드로[2,7]나프티리디닐, 2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딜, 2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딜, 3,4-디하이드로-2H-1-옥사[4,6]디아자나프탈레닐, 4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딜, 6,7-디하이드로[5,8]디아자나프탈레닐, 1,2,3,4-테트라하이드로[1,5]나프티리디닐, 1,2,3,4-테트라하이드로[1,6]나프티리디닐, 1,2,3,4-테트라하이드로[1,7]나프티리디닐, 1,2,3,4-테트라하이드로[1,8]나프티리디닐, 1,2,3,4-테트라하이드로[2,6]나프티리디닐 등이 포함된다.

"헤테로아릴설포닐"은 헤테로아릴 그룹이 본원에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴-SO<sub>2</sub>- 그룹을 의미한다.

"헤테로아릴설피닐"은 헤테로아릴 그룹이 본원에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴-SO- 그룹을 의미한다.

"헤테로아릴티오"는 헤테로아릴 그룹이 본원에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴-S- 그룹을 의미한다. 헤테로아릴티오 그룹의 예로는 피리디티오 및 퀴놀리니티오가 포함된다.


"헤테로사이클레닐"은 환 시스템 중의 하나 이상의 탄소원자가 헤테로 원자, 예를 들면, 질소, 산소 또는 황원자에 의해 치환되고, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-질소 이중 결합을 함유하는, 탄소수 약 3 내지 약 10, 바람직하게는 약 5 내지 약 10의 비방향족 모노사이클릭 또는 다중사이클릭 탄화수소 환 시스템을 의미한다. 환 시스템 중의 환의 바람직한 환 크기는 약 5개 내지 약 6개의 환 원자이다. 헤테로사이클레닐 앞의 접두어로서 아자, 옥사 또는 티아의 명칭은 질소, 산소 또는 황원자가 환 원자로서 각각 존재함을 의미한다. 헤테로사이클레닐은 "환 시스템 치환체"가 본원에서 정의된 바와 같은 하나 이상의 환 시스템 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있다. 헤테로사이클레닐의 질소원자는 염기성 질소원자일 수 있다. 헤테로사이클레닐의 질소 또는 황 원자는 또한, 상응하는 N-산화물, S-산화물 또는 S,S-이산화물로 임의로 산화된다. 모노사이클릭 아자헤테로사이클레닐 그룹의 예로는 1,2,3,4-테트라하이드로피리딘, 1,2-디하이드로피리딜,

1,4-디하이드로피리딜, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘, 1,4,5,6-테트라하이드로피리미딘, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 2-이미다졸리닐, 2-피라졸리닐 등이 포함된다. 옥사헤테로사이클레닐 그룹의 예로는 3,4-이하이드로-2H-피란, 디하이드로푸릴 및 플루오로디하이드로푸릴이 포함된다. 다중사이클릭 옥사헤테로사이클레닐 그룹의 예로는 7-옥사비사이클로 [2.2.1]헵테닐이다. 모노사이클릭 티아헤테로사이클레닐 환의 예로는 디하이드로티오펜 및 디하이드로티오피라닐이 포함된다.

"헤테로사이클릴"은 환 시스템 중의 하나 이상의 탄소원자가 헤테로 원자, 예를 들면, 질소, 산소 또는 황에 의해 치환되는, 탄소수 약 3 내지 약 10, 바람직하게는 약 5 내지 약 10의 비방향족 포화 모노사이클릭 또는 다중사이클릭 환 시스템을 의미한다. 환 시스템 중의 환의 바람직한 환 크기는 약 5개 내지 약 6개의 환 원자를 포함한다. 헤테로사이클릴 앞의 접두어로서 아자, 옥사 또는 티아의 명칭은 질소, 산소 또는 황 원자가 환 원자로서 각각 존재함을 의미한다. 헤테로사이클릴은 동일하거나 상이할 수 있고 본원에서 정의된 바와 같은 하나 이상의 "환 시스템 치환체"에 의해 임의로 치환될 수 있다. 헤테로사이클릴의 질소원자는 염기성 질소원자일 수 있다. 헤테로사이클릴의 질소 또는 황 원자는 또한, 상응하는 N-산화물, S-산화물 또는 S,S-이산화물로 임의로 산화된다. 모노사이클릭 헤테로사이클릴 환의 예로는 피페리딜, 피롤리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티아졸리디닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,4-디옥사닐, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로티오피라닐 등이 포함된다. 다중사이클릭 헤테로사이클릴 환의 예로는 1,4-디아자비사이클로-[2.2.2]옥탄 및 1,2-사이클로헥산디카복실산 무수물이 포함된다.

"환 시스템 치환체"로는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 아르알콕시, 사이클로알킬알킬옥시, 아실, 아로일, 할로, 니트로, 시아노, 카복시, 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 아르알콕시카보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 알킬설피닐, 아릴설피닐, 헤테로아릴설피닐, 알킬티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 아르알킬티오, 헤테로아르알킬티오, 융합 사이클로알킬, 융합 사이클로알케닐, 융합 헤테로사이클릴, 융합 헤테로사이클레닐, 아릴아조, 헤테로아릴아조, R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-, R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>NCO-, R<sup>e</sup>O<sub>2</sub>CN- 및 R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>NSO<sub>2</sub>- (여기서, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이거나, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup> 중의 하나는 수소 또는 알킬이고, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup> 중의 다른 하나는 아로일 또는 헤테로아로일이고, R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클레닐, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이다) 이 포함된다. 환이 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클레닐인 경우, 환 시스템 치환체는 또한, 이의 탄소원자(들) 위에 메틸렌(H<sub>2</sub>C=), 옥소(O=), 티옥소(S=)를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 환 치환체는 옥소 (O=), 알킬, 아릴, 알콕시, 아르알콕시, 할로, 카복시, 알콕시카보닐 및 R<sup>c</sup>O<sub>2</sub>CN- (여기서, R<sup>c</sup>는 사이클로알킬이다) 으로부터 선택된다.



"테트라졸릴"은 화학식  의 그룹(여기서, 수소원자는 알킬, 카복시알킬 또는 알콕시카보닐알킬에 의해 임의로 치환된다)을 의미한다.

"PPAR 리간드 수용체 결합제"는 PPAR 수용체에 결합하는 리간드를 의미한다. 본 발명의 PPAR 리간드 수용체 결합제는 PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\delta$  또는 PPAR- $\gamma$  수용체의 효능제 또는 길항체로서 유용하다.

"약제학적으로 허용되는 염"이란 용어는 본 발명의 화합물의 비교적 무독성의 무기 또는 유기 산 부가 염을 칭한다. 염은 화합물의 최종 분리 및 정제 도중에 또는 정제된 화합물을 유리 염기 형태로 적합한 유기산 또는 무기산과 따로 반응시켜 형성된 염을 분리함으로써 동일 반응계에서 제조할 수 있다. 대표적인 염에는 브롬화수소, 염화수소, 설페이트, 비설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 발레레이트, 올레에이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 라우레이트, 보레이트, 벤조에이트, 락테이트, 포스페이트, 토실레이트, 시트레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 석시네이트, 타르트레이트, 나프틸레이트, 메실레이트, 글루코헵토네이트, 락티오비오네이트, 라우릴설포네이트 염 등이 포함된다(참고 문헌: S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 66: 1-19, 1977, 모든 내용은 본원에서 참조로 인용된다).

"치료하는"은 PPAR 활성화와 관련된 하나 이상의 생리학적 또는 생화학적 파라미터를 부분 또는 완전 완화 또는 억제시킴을 의미한다.

"조절한다"란 용어는 호르몬 조절하에 유지된 유전자(들)의 발현을 직접적으로(리간드로서 수용체에 결합함으로써) 또는 간접적으로(전구체로부터 리간드의 제조를 촉진시키는 리간드용 전구체 또는 유도체로서) 유도하거나 이러한 조절하에서 유지된 유전자(들)의 발현을 억제하는 화합물의 능력을 칭한다.

"비만"이란 용어는 일반적으로 개체의 나이, 성별 및 키에 대한 평균 중량을 약 20 내지 30% 이상 초과하는 개체를 칭한다. 기술적으로, "비만"이란 개체로서의 남성은 신체 질량 지수가 27.3kg/m<sup>2</sup>를 초과하는 것으로 정의된다. 당해 기술분야의 숙련인들은 본 발명의 방법이 상기 기준내에 속하는 개인으로 제한되지 않는다는 것을 용이하게 인식한다. 사실상, 본 발명의 방법은 또한 상기한 통상의 기준을 벗어나는 개인, 예를 들면, 비만이기 쉬운 사람들에게 의해 유리하게 실시할 수 있다.

"더 낮은 혈중 글루코즈 수준에 대해 효과적인 양"이란 어구는 목적하는 효과를 달성하기에 충분히 높은 순환 농도를 제공하기에 충분한 수준의 화합물을 칭한다. 이러한 농도는 통상적으로 약 10nM 내지 2μM의 범위이고, 약 100nm 내지 약 500nM 범위의 농도가 바람직하다.

"더 낮은 트리글리세라이드 수준에 대해 효과적인 양"이란 어구는 목적하는 효과를 달성하기에 충분히 높은 순환 농도를 제공하기에 충분한 수준의 화합물을 칭한다. 이러한 농도는 통상적으로 약 10nM 내지 2μM의 범위이고, 약 100nm 내지 약 500nM 범위의 농도가 바람직하다.

#### 바람직한 양태

본 발명에 따르는 바람직한 양태에는 PPAR 수용체를 위한 결합제로서의, 화학식 I의 화합물( 및 이의 약제학적 조성물)의 용도가 포함된다.

더욱 특히, PPAR-α 수용체에 결합하는 화학식 I의 화합물,

PPAR-δ 수용체에 결합하는 화학식 I의 화합물,

PPAR-γ 수용체에 결합하는 화학식 I의 화합물,

PPAR-α 및 PPAR-γ 수용체에 결합하는 화학식 I의 화합물,

PPAR-α 및 PPAR-δ 수용체에 결합하는 화학식 I의 화합물,

PPAR-γ 및 PPAR-δ 수용체에 결합하는 화학식 I의 화합물,

PPAR 수용체 효능제로서 작용하는 화학식 I의 화합물,

PPAR-α 수용체 효능제로서 작용하는 화학식 I의 화합물,

PPAR-δ 수용체 효능제로서 작용하는 화학식 I의 화합물,

PPAR-γ 수용체 효능제로서 작용하는 화학식 I의 화합물,

PPAR-α 및 PPAR-γ 수용체 효능제로서 작용하는 화학식 I의 화합물,

PPAR-α 및 PPAR-δ 수용체 효능제로서 작용하는 화학식 I의 화합물,

PPAR-γ 및 PPAR-δ 수용체 효능제로서 작용하는 화학식 I의 화합물,

PPAR-α 수용체 길항제 및 PPAR-γ 수용체 효능제로서 작용하는 화학식 I의 화합물,

PPAR-α 수용체 길항제 및 PPAR-δ 수용체 효능제로서 작용하는 화학식 I의 화합물,

PPAR-γ 수용체 길항제 및 PPAR-δ 수용체 효능제로서 작용하는 화학식 I의 화합물,

PPAR- $\alpha$  수용체 효능제 및 PPAR- $\gamma$  수용체 길항제로서 작용하는 화학식 I의 화합물,  
 PPAR- $\alpha$  수용체 효능제 및 PPAR- $\delta$  수용체 길항제로서 작용하는 화학식 I의 화합물,  
 PPAR- $\gamma$  수용체 효능제 및 PPAR- $\delta$  수용체 길항제로서 작용하는 화학식 I의 화합물,  
 PPAR 수용체 길항제로서 작용하는 화학식 I의 화합물,  
 PPAR- $\alpha$  수용체 길항제로서 작용하는 화학식 I의 화합물,  
 PPAR- $\delta$  수용체 길항제로서 작용하는 화학식 I의 화합물,  
 PPAR- $\gamma$  수용체 길항제로서 작용하는 화학식 I의 화합물,  
 PPAR- $\alpha$  및 PPAR- $\gamma$  수용체 길항제로서 작용하는 화학식 I의 화합물,  
 PPAR- $\alpha$  및 PPAR- $\delta$  수용체 길항제로서 작용하는 화학식 I의 화합물 및  
 PPAR- $\gamma$  및 PPAR- $\delta$  수용체 길항제로서 작용하는 화학식 I의 화합물의 용도가 포함된다.

본 발명에 따르는 양태는 PPAR 리간드 결합 활성을 갖는 화학식 I의 화합물에 의해 조절될 수 있는 생리학적 질환이 있는 환자에게 약제학적 유효량의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 투여함을 포함하여, 이러한 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다. 이렇게 조절될 수 있는 생리학적 질환에는, 예를 들면, 지방 축적 세포를 생성하는 세포의 분화, (예를 들면 췌장 베타 세포 기능이상증, 인슐린 분비 중앙 및/또는 인슐린에 대한 자가항체, 인슐린 수용체에 대한 자가항체 또는 췌장 베타 세포에 자극하는 자가항체로 인한 자가면역성 저혈당증으로부터 초래되는) 저혈당증/고인슐린증과 관련된 인슐린 민감도 및 혈중 글루코스 수준의 조절, 아테롬성 동맥경화성 플라크의 형성을 야기하는 대식세포 분화, 염증성 반응, 발암, 과형성증, 지방세포 유전자 발현, 지방세포 분화, 췌장  $\beta$ -세포 질량의 감소, 인슐린 분비, 인슐린에 대한 조직 민감도, 지방종양 세포 성장, 만성 배란억제, 과안드로겐증, 프로게스테론 형성, 스테로이드형성증, 산화환원 전위 및 세포에서의 산화적 스트레스, 산화질소 합성(NOS) 형성, 증가된 감마 글루타미드 트랜스펩티다제, 카탈라제, 혈장 트리글리세라이드, HDL 및 LDL 콜레스테롤 수준 등이 포함된다.

본 발명의 또다른 양태는 환자에게 약제학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 사용하여 환자의, 인슐린, 글루코스, 유리 지방산(FFA) 또는 생리학적으로 유해한 혈중 트리글리세라이드 수준과 관련된 질병의 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명에 따르는 양태는 생리학적으로 유해한 혈중 트리글리세라이드 수준과 관련된 생리학적 질환이 있는 환자에게 약제학적 유효량의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 투여하여 이러한 환자를 치료하고자 한다.

본 발명의 양태는 당뇨병 치료제, 지혈증 치료제, 고혈압 치료제 또는 아테롬성 동맥경화증 치료제로서의 또는 비만 치료에서의 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적 조성물의 용도이다.

본 발명에 따르는 또다른 양태는 환자에게 혈중 글루코스 수준을 낮추기 위한 약제학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 투여하여 환자의 저혈당증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 바람직하게는, 본 발명에 따라서 치료되는 저혈당증의 형태는 유형 II 당뇨병이다.

본 발명에 따르는 또다른 양태는 환자에게 (트리글리세라이드 수준을 감소시키기 위해) 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 치료학적 유효량을 투여함을 포함하여, 환자의 트리글리세라이드 수준을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양태는 환자에게 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 치료학적 유효량을 투여함을 포함하여, 환자의 고인슐린증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양태는 환자에게 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 치료학적 유효량을 투여함을 포함하여, 환자의 인슐린 내성증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양태는 환자에게 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 치료학적 유효량을 투여함을 포함하여, 환자의 심혈관 질환, 예를 들면, 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양태는 환자에게 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 치료학적 유효량을 투여함을 포함하여, 환자의 고지혈증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양태는 환자에게 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 투여함을 포함하여, 환자의 고혈압을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양태는 환자에게 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 치료학적 유효량을 투여함을 포함하여, 환자의 식이 질환(eating disorder)을 치료하는 방법에 관한 것이다. 식이 질환의 치료에는 신경성 식욕 부진증 및 과식 질환, 예를 들면, 비만 및 식욕 부진성 기아와 같은 식이 질환이 있는 환자의 식욕 및/또는 식품 흡수율의 조절이 포함된다.

본 발명의 또다른 양태는 환자에게 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 치료학적 유효량을 투여함을 포함하여, 낮은 HDL 수준과 관련된 질병 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 낮은 HDL 수준과 관련된 질병에는 아테롬성 동맥경화성 질병이 포함된다.

본 발명의 또다른 양태는 환자에게 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 치료학적 유효량을 투여함을 포함하여, 다낭성 난소 증후군을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양태는 환자에게 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 치료학적 유효량을 투여함을 포함하여, 폐경기를 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 양태는 환자에게 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 치료학적 유효량을 투여함을 포함하여, 염증 질병, 예를 들면, 류마티즘성 관절염, 만성 저해성 폐 질병(기종 또는 만성 기관지염) 또는 천식을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 국면은 유리한 배합 치료법에서 그 자체로 및 그 자체를 사용하는데 효과적인 신규한 약제학적 조성물을 제공하는데, 그 이유는 본 발명에 따라서 사용될 수 있는 다수의 활성 성분을 포함하기 때문이다.

또다른 양태에서, 본 발명은 환자에게 화학식 I의 화합물의 치료학적 유효량을 투여하고, 또한, 추가의 저혈당제의 치료학적 유효량을 투여함을 포함하여, 환자의 생리학적으로 유해한 혈중 인슐린, 글루코즈, 유리 지방산(FFA) 또는 트리글리세라이드의 수준과 관련된 질병 상태를 치료하는 방법을 제공한다.

또다른 국면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 치료학적 유효량을 투여하고, 또한, 비구아니딘 화합물의 치료학적 유효량을 투여함을 포함하여, 환자의 생리학적으로 유해한 혈중 인슐린, 글루코즈, 유리 지방산(FFA) 또는 트리글리세라이드의 수준과 관련된 질병 상태를 치료하는 방법을 제공한다.

또다른 국면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 치료학적 유효량을 투여하고, 또한, 메트포르민의 치료학적 유효량을 투여함을 포함하여, 환자의 생리학적으로 유해한 혈중 인슐린, 글루코즈, 유리 지방산(FFA) 또는 트리글리세라이드의 수준과 관련된 질병 상태를 치료하는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한, 질병을 치료하는데 유용한 두개 이상의 활성 성분을 배합하는 키트 또는 단일 패키지를 제공한다. 키트는 화학식 I의 화합물(단독 또는 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께) 및 추가의 저혈당제(단독 또는 희석제 또는 담체와 함께)를 제공할 수 있다.

당해 기술분야에서 공지된 다수의 저혈당제, 예를 들면, 인슐린, 비구아니딘(예: 메트포르민 및 부포르민), 설폰닐우레아(예: 아세트헥사미드, 클로로프로파미드, 툴라자미드, 툴부타미드, 글리부라드, 글리피지드 및 글리클라지드), 티아졸리딘 디온(예: 트로글리타존),  $\alpha$ -글락코시다제 억제제(예: 아카보스 및 미글라톨) 및 B<sub>3</sub> 아드레날린수용체 효능제(예: CL-316, 243)가 존재한다.

설폰닐우레아는 인슐린 방출을 자극할 수 있지만 인슐린 내성증에 대해 작용할 수 없고, 화학식 I의 화합물은 인슐린 내성증에 대해 작용할 수 있기 때문에, 이러한 약제의 배합이 인슐린 분비 및 인슐린 내성의 결핍 둘 다와 관련된 상태의 치료제로서 사용될 수 있다고 간주된다.

그러므로, 본 발명은 또한, 화학식 I의 화합물, 및 설폰닐우레아, 비구아니딘, 티아졸리딘디온, B<sub>3</sub>-아드레날린수용체 효능제, α-글리코시다제 억제제 및 인슐린으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 저혈당제를 투여함을 포함하여, 환자의 당뇨병 유형 II를 치료하는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한, 화학식 I의 화합물, 및 아세토헥사미드, 클로르프로파미드, 톨라자미드, 톨부타미드, 글리부리드, 글리피지드 및 글리클라지드로 이루어진 그룹으로부터 선택된 설폰닐우레아를 투여함을 포함하여, 환자의 당뇨병 유형 II를 치료하는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한, 화학식 I의 화합물, 및 메트포르민 및 부포르민으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 비구아니딘을 투여함을 포함하여, 환자의 당뇨병 유형 II를 치료하는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한, 화학식 I의 화합물, 및 아카보스 및 미글라톨로 이루어진 그룹으로부터 선택된 α-글리코시다제 억제제를 투여함을 포함하여, 환자의 당뇨병 유형 II를 치료하는 방법을 제공한다.

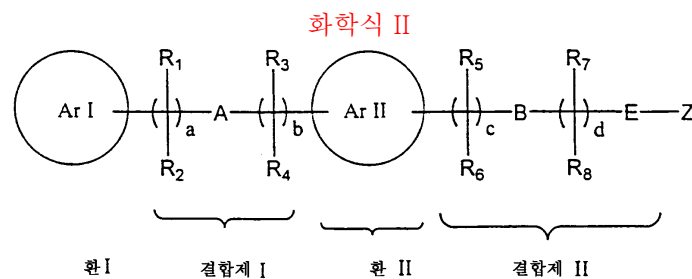
본 발명은 또한, 화학식 I의 화합물, 및 티아졸리딘디온(예: 트로글리타존)을 투여함을 포함하여, 환자의 당뇨병 유형 II를 치료하는 방법을 제공한다.



상기 나타낸 바와 같이, 화학식 I의 화합물은 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 저혈당제와 함께 투여할 수 있다. 배합 치료법에는 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 추가의 저혈당제를 함유하는 단일 약제학적 투여 제형의 투여 뿐만 아니라, 화학식 I의 화합물 및 개별 약제학적 투여 제형 중의 각각의 추가의 저혈당제의 투여를 포함한다. 예를 들면, 화학식 I의 화합물 및 저혈당제가 환자에게 단일 경구 투여 조성물, 예를 들면, 정제 또는 캡슐제로 투여될 수 있거나, 개별 경구 투여 제형 중의 각각의 제제로 투여될 수 있다. 개별 투여 제형이 사용되는 경우, 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 추가의 저혈당제는 실질적으로 동시에, 즉 동시다발적으로 또는 개별적으로 시차를 두고, 즉 연속적으로 투여될 수 있다.

예를 들면, 화학식 I의 화합물은 인슐린, 비구아니딘(예: 메트포르민 및 부포르민), 설폰닐우레아(예: 아세토헥사미드, 클로르프로파미드, 톨라자미드, 톨부타미드, 글리부리드, 글리피지드 및 글리클라지드), 티아졸리딘디온(예: 트로글리타존), α-글리코시다제 억제제(예: 아카보스 및 미글라톨) 및 B<sub>3</sub> 아드레날린수용체 효능제(예: CL-316, 243)와 같은 추가의 저혈당제 중의 하나 이상과 함께 투여될 수 있다.



화학식 I의 화합물은 바람직하게는 비구아니딘, 특히 메트포르민과 함께 투여된다.



화학식 I의 화합물은 화학식 II로 나타낸 바와 같이 표시될 수 있는 두개 이상의 방향족 또는 헤테로 방향족 환을 함유하고, 세 중의 서로에 대한 이들의 치환체 패턴은 하기와 같다.



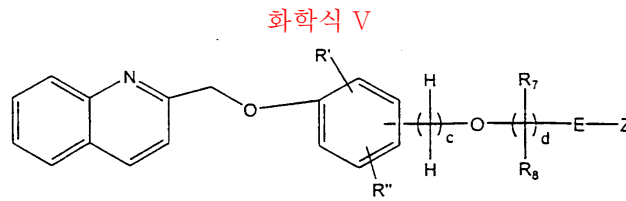
화학식 II의 화합물의 바람직한 국면은  이 퀴놀리닐, 벤조티오페닐, 벤조이미다졸릴, 퀴나졸리닐, 벤조티아졸릴, 퀴녹살리닐, 나프틸, 피리딜, 1H-인다졸릴, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 벤조푸라닐, 티에닐 또는 인돌릴로부터 선택되고, 결합제의 한쪽 말단, 결합제 I가 바람직하게는 환 잔기의 2-위치에서  에 부착되는 화합물이다.



화학식 II의 화합물의 또다른 국면은  이 6원 아릴 또는 헤테로아릴 그룹이고, 결합제 I과 결합제 II는 서로에 대해 1,3- 또는 1,4-위치에서  에 부착되는 화합물이다.

화학식 II의 화합물의 또다른 국면은  이 나프틸 그룹이고, 결합제 I과 결합제 II가 나프틸 잔기에서 서로에 대해 1,4- 또는 2,4-위치에서  에 부착되는 화합물이다.

화학식 II의 화합물의 추가의 바람직한 국면은 하기 화학식 V로 기술된다:





상기 화학식 V에서,

$R_7$ ,  $R_8$ ,  $c$ ,  $d$ ,  $E$  및  $Z$ 는 상기 정의한 바와 같고,

$c + d$ 는 1 내지 3이고,

$R'$  및  $R''$ 는 환 시스템 치환체이다.

본 발명의 또다른 국면은  가 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아자헤테로아릴 또는 임의로 치환된 융합 아릴헤테로사이클레닐 또는 융합 아릴헤테로사이클릴이고,  는 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 나프틸, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 융합 아릴헤테로사이클레닐인 본 발명의 화합물이다.

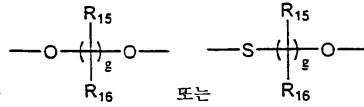
본 발명의 또다른 국면은  $a$ 가 1 또는 2이고,  $R_1$  및  $R_2$ 가 수소이고,  $A$ 가 화학 결합이고,  $b$ 가 0인 본 발명의 화합물이다.

본 발명의 또다른 국면은  $a$ 가 0, 1 또는 2이고,  $A$ 가  $-C(O)N(R_{15})-$  또는  $-N(R_{14})C(O)-$ 이고,  $b$ 가 0 또는 1인 본 발명의 화합물이다.

본 발명의 또다른 더욱 바람직한 국면은  $R_1$  및  $R_2$ 가 둘 다 수소이고,  $a$ 가 1이고,  $A$ 가  $-O-$ 이고,  $b$ 가 0인 본 발명의 화합물이다.

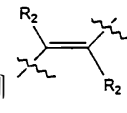
본 발명의 또다른 더욱 바람직한 국면은  $R_1$  및  $R_2$ 가 둘 다 수소이고,  $a$ 가 2이고,  $A$ 가  $-O-$ 이고,  $b$ 가 0인 본 발명의 화합물이다.

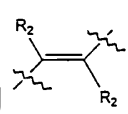
본 발명의 또다른 더욱 바람직한 국면은  $a$ 가 0이고,  $A$ 가  $-O-$  또는  $-NR_{13}-$ 이고,  $R_{13}$ 이 수소 또는 알킬이고,  $R_3$  및  $R_4$ 가 둘 다 독립적으로 수소이고  $b$ 가 1인 본 발명의 화합물이다.



본 발명의 또다른 국면은 a가 0이고, A가 이고, R<sub>15</sub> 및 R<sub>16</sub>이 수소이고, g가 1, 2, 3 또는 4 이고, b가 0인 본 발명의 화합물이다.

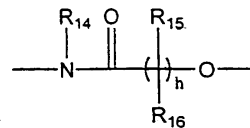
본 발명의 또다른 국면은 a가 0이고, A가 -NR<sub>13</sub>-이고, b가 1이고, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 수소이고, R<sub>13</sub>이 수소, 알킬 또는 R<sub>22</sub> (O=C)-인 본 발명의 화합물이다.

본 발명의 또다른 국면은 a가 2이고, 인접한 R<sub>1</sub> 라디칼이 이들 라디칼이 결합된 탄소원자와 함께  그룹을 형성하고, R<sub>2</sub>가 수소이고, A가 화학 결합 또는 -O-이고, b가 0인 본 발명의 화합물이다.

본 발명의 또다른 국면은 a가 6이고, 한 쌍 이상의 인접한 R<sub>1</sub> 라디칼이 이들 라디칼이 결합된 탄소원자와 함께  그룹을 형성하고, R<sub>2</sub>가 수소 또는 알킬이고, A가 -O-이고, b가 0인 본 발명의 화합물이다.

본 발명의 또다른 국면은 a가 1, 2 또는 3이고, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 수소이고, A가 -O-이고, b가 0인 본 발명의 화합물이다.

본 발명의 또다른 국면은 a가 1이고, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 수소이고, A가 -O-이고, b가 1인 본 발명의 화합물이다.



본 발명의 또다른 국면은 a가 2이고, A가 이고, h가 1 또는 2이고, b가 0인 본 발명의 화합물이다.

본 발명의 또다른 국면은 c가 0이고, d가 0이고, B 및 E가 화학 결합이고, Z가 R<sub>21</sub>O<sub>2</sub>SHNCO-이고, R<sub>21</sub>이 페닐인 본 발명의 화합물이다.

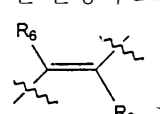
본 발명의 또다른 국면은 c가 0이고, d가 2이고, B가 -C(O)N(R<sub>20</sub>)이고, E가 화학 결합이고, Z가 테트라졸릴 그룹 또는 -CO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>이고, R<sub>20</sub>이 수소, 알킬, 알콕시카보닐인 본 발명의 화합물이다.

본 발명의 또다른 국면은 c가 0 또는 4이고, d가 0 또는 1이고, B 및 E가 화학 결합이고, Z가 테트라졸릴, NH<sub>2</sub>CO- 또는 -CO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>이고, R<sub>21</sub>이 수소 또는 저급 알킬인 본 발명의 화합물이다.

본 발명의 또다른 국면은 c가 0 또는 1이고, d가 0 또는 1이고, B가 -O- 또는 화학 결합이고, E가 화학 결합이고, Z가 테트라졸릴, NH<sub>2</sub>CO- 또는 -CO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>이고, R<sub>21</sub>이 수소 또는 저급 알킬인 본 발명의 화합물이다.

본 발명의 또다른 국면은 c가 0이고, d가 1이고, B가 -O- 또는 화학 결합이고, E가 화학 결합이고, R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>이 수소 또는 알킬이고, Z가 테트라졸릴, NH<sub>2</sub>CO- 또는 -CO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>이고, R<sub>21</sub>이 수소 또는 저급 알킬인 본 발명의 화합물이다.

본 발명의 또다른 양태는 c가 2 또는 4이고, 한 쌍 이상의 인접한 R<sub>5</sub> 라디칼이 R<sub>5</sub> 라디칼이 결합된 탄소원자와 함께

 그룹을 형성하고, d가 0이고, D 및 E가 화학 결합이고, Z가 테트라졸릴 그룹 또는 -CO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>이고, R<sub>21</sub>이 수소 인 본 발명의 화합물이다.

본 발명의 또다른 국면은 c가 0이고, d가 3 또는 4이고, B가 -O-이고, E가 화학 결합이고, R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>이 수소 또는 알킬이거나, 하나 이상의 R<sub>7</sub>이 카복실 또는 알콕시카보닐이고, Z가 테트라졸릴, -CO<sub>2</sub>R<sub>21</sub> 또는 (R<sub>21</sub>)<sub>2</sub>NC(O)-이고, R<sub>21</sub>이 수소 또는 저급 알킬인 본 발명의 화합물이다.

본 발명의 또다른 국면은 c가 0이고, d가 1, 2 또는 3이고, B가 -C(O)-이고, E가 화학 결합이고, R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>이 수소 또는 알킬이고, Z가 테트라졸릴 또는 -CO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>이고, R<sub>21</sub>이 수소 또는 저급 알킬인 본 발명의 화합물이다.

본 발명의 또다른 국면은 c가 4이고, d가 0이고, B 및 E가 화학 결합이고, R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>이 수소 또는 알킬이고, Z가 테트라졸릴 또는 -CO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>이고, R<sub>21</sub>이 수소 또는 저급 알킬인 본 발명의 화합물이다.


본 발명의 또다른 국면은 c가 0, 1 또는 2이고, d가 1, 2 또는 3이고, B가 -S- 또는 NR<sub>19</sub>이고, E가 화학 결합이고, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>이 수소이고, Z가 테트라졸릴 또는 -CO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>이고, R<sub>21</sub>이 수소 또는 저급 알킬인 본 발명의 화합물이다.


본 발명의 또다른 국면은 R<sub>6</sub> 및 R<sub>8</sub>이 (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-X이고, q가 0, 1 또는 2이고, X가 독립적으로 수소, 아르알킬 또는 저급 알킬인 본 발명의 화합물이다.

본 발명의 또다른 국면은 한 쌍 이상의 두 R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub> 라디칼이 이들 라디칼이 결합된 탄소원자와 함께 5원 사이클로알킬 그룹을 형성하는 본 발명의 화합물이다.

본 발명의 또다른 국면은 한 쌍 이상의 두 R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub> 라디칼이 이들 라디칼이 결합된 탄소원자와 함께 5원 사이클로알킬 그룹을 형성하는 본 발명의 화합물이다.

본 발명의 또다른 국면은 Z가 -CO<sub>2</sub>H, -CN 또는 테트라졸릴 그룹인 본 발명의 화합물이다.

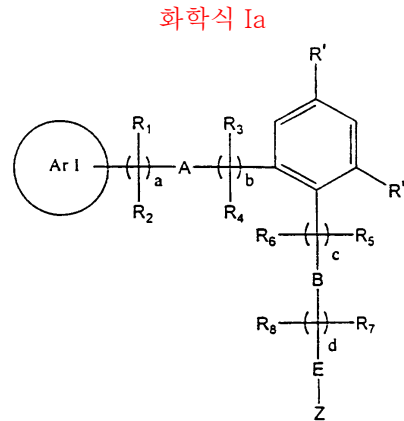
본 발명의 바람직한 국면은 가 임의로 치환된 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 이소퀴놀리닐, N-알킬-퀴놀린-4-오닐, 퀴나졸린-4-오닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 젠조푸라닐, 벤조티오펜닐, 인돌리닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 이소옥사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 페닐 또는 나프탈레닐 그룹(여기서, 치환체는 본원에서 정의된 바와 같은 환 시스템 치환체, 더욱 바람직하게는 페닐, 치환된 페닐, 티에닐, 치환된 티에닐, 사이클로알킬, 저급 알킬, 측쇄 알킬, 플루오로, 클로로, 알콕시, 아르알킬옥시, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메틸옥시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체이다)인 본 발명의 화합물이다.

본 발명의 더욱 바람직한 국면은 가 치환되지 않은 퀴놀린-2-일, 3-치환된 퀴놀린-2-일, 4-치환된 퀴놀린-2-일, 6-치환된 퀴놀린-2-일 또는 7-치환된 퀴놀린-2-일; 치환되지 않은 퀴노잘린-2-일, 3-치환된 퀴노잘린-2-일, 6-치환된 퀴노잘린-2-일 또는 3,6-이치환된 퀴노잘린-2-일; 치환되지 않은 퀴나졸린-2-일, 4-치환된 퀴나졸린-2-일 또는 6-치환된 퀴나졸린-2-일; 치환되지 않은 이소퀴놀린-3-일, 6-치환된 이소퀴놀린-3-일 또는 7-치환된 이소퀴놀린-3-일; 3-치환된-퀴나졸린-4-온-2-일; N-치환된 퀴놀린-4-온-2-일; 2-치환된-옥사졸-4-일 또는 2,5-이치환된-옥사졸-4-일; 4-치환된 옥사졸-2-일 또는 4,5-이치환된-옥사졸-2-일; 2-치환된 티아졸-4-일 또는 2,5-이치환된 티아졸-4-일; 4-치환된 티아졸-2-일 또는 4,5-이치환된-티아졸-2-일; 5-치환된-[1,2,4]옥사디아졸-3-일; 3-치환된-[1,2,4]옥사디아졸-5일; 5-치환된-이미다졸-2-일 또는 3,5-이치환된-이미다졸-2-일; 2-치환된-이미다졸-5-일 또는 2,3-이치환된-이미다졸-5-일; 3-치환된-이소옥사졸-5-일; 5-치환된-이소옥사졸-3-일; 5-치환된-[1,2,4]티아디아졸-3-일; 3-치환된-[1,2,4]-티아디아졸-5-일; 2-치환된-[1,3,4]티아디아졸-5-일; 2-치환된-[1,3,4]-옥사디아졸-5-일; 1-치환된-피라졸-3-일, 3-치환된-피라졸-5-일; 3-치환된-[1,2,4]-트리아졸-5-일, 1-치환된-[1,2,4]-트리아졸-3-일; 3-치환된 피리딘-2-일, 5-치환된 피리딘-2-일, 6-치환된 피리딘-2-일 또는 3,5-이치환된 피리딘-2-일; 3-치환된 피라진-2-일, 5-치환된 피라진-2-일, 6-치환된 피라진-2-일 또는 3,5-이치환된-피라진-2-일; 5-치환된 피리미딘-2-일 또는 6-치환된-피리미딘-2-일; 6-치환된-피리다진-3-일 또는 4,6-이치환된-피리다진-3-일, 치환되지 않은 나프탈렌-2-일, 3-치환된 나프탈렌-2-일, 4-치환된 나프탈렌-2-일, 6-치환된 나프탈렌-2-일 또는 7-치환된 나프탈렌-2-일; 2-

치환된 페닐, 4-치환된 페닐 또는 2,4-이치환된 페닐; 치환되지 않은-벤조티아졸-2-일 또는 5-치환된-벤조티아졸-2-일; 치환되지 않은 벤즈옥사졸-2-일 또는 5-치환된-벤즈옥사졸-2-일; 치환되지 않은-벤즈이미다졸-2-일 또는 5-치환된-벤즈이미다졸-2-일; 치환되지 않은-티오펜-2-일, 3-치환된-티오펜-2-일, 6-치환된-티오펜-2-일 또는 3,6-이치환된-티오펜-2-일; 치환되지 않은-벤조푸란-2-일, 3-치환된-벤조푸란-2-일, 6-치환된-벤조푸란-2-일 또는 3,6-이치환된-벤조푸란-2-일; 3-치환된-벤조푸란-6-일 또는 3,7-이치환된-벤조푸란-6-일(여기서, 치환체는 본원에서 정의된 바와 같은 환 시스템 치환체, 더욱 바람직하게는 페닐, 치환된-페닐, 티에닐, 치환된 티에닐, 사이클로알킬, 저급 알킬, 측쇄 알킬, 플루오로, 클로로, 알콕시, 아르알킬옥시, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메틸옥시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체이다)인 본 발명의 화합물이다.

본 발명의 또다른 더욱 바람직한 국면은 a가 0이고, A가 -O- 또는 -NR<sub>13</sub>-이고, R<sub>13</sub>이 수소 또는 알킬이고, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 둘 다 독립적으로 수소이고, b가 1이고, ArI가 3-치환된 퀴놀린-2-일, 4-치환된 퀴놀린-2-일, 6-치환된 퀴놀린-2-일, 7-치환된 퀴놀린-2-일, 치환되지 않은 퀴녹살린-2-일, 3-치환된 퀴녹살린-2-일, 6-치환된 퀴녹살린-2-일, 3,6-이치환된 퀴녹살린-2-일, 치환되지 않은 퀴나졸린-2-일, 4-치환된 퀴나졸린-2-일, 6-치환된 퀴나졸린-2-일, 치환되지 않은 이소퀴놀린-3-일, 6-치환된 이소퀴놀린-3-일, 7-치환된 이소퀴놀린-3-일, 4-치환된 옥사졸-2-일, 4,5-이치환된-옥사졸-2-일, 4-치환된-티아졸-2-일, 4,5-이치환된-티아졸-2-일, 5-치환된-이미다졸-2-일, 3,5-이치환된-이미다졸-2-일, 1-치환된-피라졸-3-일, 3-치환된-피라졸-5-일, 3-치환된 피리딘-2-일, 5-치환된 피리딘-2-일, 6-치환된 피리딘-2-일 또는 3,5-이치환된 피리딘-2-일, 3-치환된 피라진-2-일, 5-치환된 피라진-2-일, 6-치환된 피라진-2-일, 3,5-이치환된 피라진-2-일, 5-치환된 피리미딘-2-일, 6-치환된-피리미딘-2-일, 6-치환된-피리다진-3-일, 4,6-이치환된 피리다진-3-일, 치환되지 않은-벤조티아졸-2-일, 5-치환된 벤조티아졸-2-일, 치환되지 않은-벤즈옥사졸-2-일, 5-치환된-벤즈옥사졸-2-일, 치환되지 않은 벤즈아미다졸-2-일, 5-치환된-벤즈이미다졸-2-일, 3-치환된-벤조푸란-6-일 또는 3,7-이치환된-벤조푸란-6-일인 본 발명의 화합물이다.

본 발명의 또다른 국면은 화학식 Ia로 기술된 화학식 I의 화합물이다.



상기 화학식 Ia에서,

ArI 는 독립적으로 아릴, 융합 아릴사이클로알케닐, 융합 아릴사이클로알킬, 융합 아릴헤테로사이클레닐, 융합 아릴헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 융합 헤테로아릴사이클로알케닐, 융합 헤테로아릴사이클로알킬, 융합 헤테로아릴헤테로사이클레닐 또는 융합 헤테로아릴헤테로사이클릴이고,

a는 1이고,

b는 0이고,

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 수소이고,

A는 -O-이고,

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>은 수소이고,


c는 0이고,

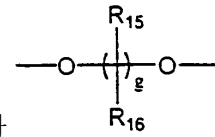
d는 0이고,

B 및 E는 화학 결합이고,


Z는  $R_{21}O_2C^-$ ,  $R_{21}OC^-$ , 사이클로-이미드,  $-CN$ ,  $R_{21}O_2SHNCO^-$ ,  $R_{21}O_2SHN^-$ ,  $(R_{21})_2NCO^-$ ,  $R_{21}O^-$ , 2,4-티아졸리딘디온일 또는 테트라졸릴이고,

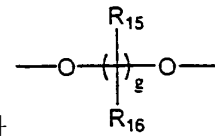
R' 및 R"는 본원에서 정의한 바와 같은 환 시스템 치환체이고, 더욱 바람직하게는, R'는 수소, 저급 알킬, 할로, 알콕시, 아릴옥시 또는 아르알킬옥시이고, R"는 저급 알킬, 수소, 아르알킬옥시, 알콕시, 사이클로알킬알킬옥시 또는 할로이다.

본 발명의 또다른 국면은 가 독립적으로 아릴, 융합 아릴사이클로알케닐, 융합 아릴사이클로알킬, 융합 아릴헤테로사이클레닐, 융합 아릴헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 융합 헤테로아릴사이클로알케닐, 융합 헤테로아릴사이클로알킬, 융합




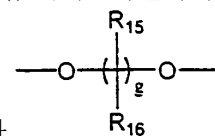
헤테로아릴헤테로사이클레닐 또는 융합 헤테로아릴헤테로사이클릴이고, a가 1이고, A가  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_{15}$  및  $R_{16}$ 이 수소이고, b가 0 또는 1이고, c가 0이고, d가 0이고, B 및 E가 화학 결합이고, Z가  $-CO_2H$ 이고, R' 및 R"가 본원에서 정의한 바와 같은 환 시스템 치환체이고, 더욱 바람직하게는, R'가 수소, 저급 알킬, 할로, 알콕시, 아릴옥시 또는 아르알킬옥시이고, R"가 저급 알킬, 알콕시, 아르알콕시, 사이클로알킬알콕시 또는 할로인 화학식 Ia로 기술된 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 또다른 국면은 가 독립적으로 아릴, 융합 아릴사이클로알케닐, 융합 아릴사이클로알킬, 융합 아릴헤테로사이클레닐, 융합 아릴헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 융합 헤테로아릴사이클로알케닐, 융합 헤테로아릴사이클로알킬, 융합




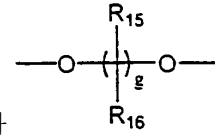
헤테로아릴헤테로사이클레닐 또는 융합 헤테로아릴헤테로사이클릴이고, a가 1이고, A가  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_{15}$  및  $R_{16}$ 이 수소이고, b가 0 또는 1이고, c가 0이고, d가 0이고, B 및 E가 화학 결합이고, Z가  $-CO_2H$ 이고, R'가 수소이고, R"가 저급 알킬인 화학식 Ia로 기술된 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 또다른 국면은 가 독립적으로 아릴, 융합 아릴사이클로알케닐, 융합 아릴사이클로알킬, 융합 아릴헤테로사이클레닐, 융합 아릴헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 융합 헤테로아릴사이클로알케닐, 융합 헤테로아릴사이클로알킬, 융합



헤테로아릴헤테로사이클레닐 또는 융합 헤테로아릴헤테로사이클릴이고, a가 1이고, A가  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_{15}$  및  $R_{16}$ 이 수소이고,  $R_7$  및  $R_8$ 이 독립적으로 수소이고, b가 0 또는 1이고, c가 0이고, d가 1이고, B 및 E가 화학 결합이고, Z가  $-CO_2H$ 이고, R' 및 R"가 본원에서 정의한 바와 같은 환 시스템 치환체이고, 더욱 바람직하게는, R'가 수소, 저급 알킬, 할로, 알콕시, 아릴옥시 또는 아르알킬옥시이고, R"가 저급 알킬, 알콕시, 아르알콕시, 사이클로알킬알콕시 또는 할로인 화학식 Ia로 기술된 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 또다른 국면은 가 독립적으로 아릴, 융합 아릴사이클로알케닐, 융합 아릴사이클로알킬, 융합 아릴헤테로사이클레닐, 융합 아릴헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 융합 헤테로아릴사이클로알케닐, 융합 헤테로아릴사이클로알킬, 융합



헤테로아릴헤테로사이클레닐 또는 융합 헤테로아릴헤테로사이클릴이고, a가 1이고, A가 3, 4 또는 5이고, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>15</sub> 및 R<sub>16</sub>이 독립적으로 수소이고, R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>이 수소이고, b가 0 또는 1이고, c가 0이고, d가 1이고, B 및 E가 화학 결합이고, Z가 -CO<sub>2</sub>H이고, R'가 수소이고, R"가 저급 알킬인 화학식 Ia로 기술된 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 또다른 국면은 a가 0 내지 2이고, b가 0 내지 1이고, A가 -O- 또는 -NR<sub>13</sub>-이고, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 독립적으로 수소이고, R<sub>13</sub>이 수소, R<sub>22</sub>OC- 또는 알킬이고, c가 0이고, d가 0이고, B 및 E가 화학 결합이고, Z가 -CO<sub>2</sub>H이고, R' 및 R"가 본원에서 정의한 바와 같은 환 시스템 치환체이고, 더욱 바람직하게는, R'가 저급 알킬, 할로, 알콕시, 아릴옥시 또는 아르알킬이고, R"가 저급 알킬 또는 할로인 화학식 Ia로 기술된 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 더욱 바람직한 국면은 a가 1 또는 2이고, A가 -O-이고, b가 0이고, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>이 독립적으로 수소이고, c가 0이고, d가 1이고, B 및 E가 화학 결합이고, R'가 수소, 할로 또는 벤질옥시이고, R"가 저급 알킬, 바람직하게는 메틸이고, Z가 -CO<sub>2</sub>H인 화학식 Ia로 기술된 화학식 I의 화합물이다.


본 발명의 더욱 바람직한 국면은 a가 1 또는 2이고, A가 -O-이고, b가 0이고, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>이 독립적으로 수소이고, c가 0이고, d가 1이고, B 및 E가 화학 결합이고, R'가 수소, 할로 또는 벤질옥시이고, R"가 저급 알킬, 바람직하게는 메틸이고, Z가 -CO<sub>2</sub>H인 화학식 Ia로 기술된 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 더욱 바람직한 국면은 a가 1 또는 2이고, A가 -O-이고, b가 0이고, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>이 독립적으로 수소이고, c가 0이고, B가 -O-이고, d가 1이고, B 및 E가 화학 결합이고, R'가 할로이고, R"가 저급 알킬, 바람직하게는 메틸이고, Z가 -CO<sub>2</sub>H인 화학식 Ia로 기술된 화학식 I의 화합물이다.


본 발명의 더욱 바람직한 국면은 a가 1이고, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 수소이고, A가 -O-이고, b가 0이고, c가 0이고, d가 0이고, B 및 E가 화학 결합이고, R'가 수소, 아르알콕시 또는 할로이고, R"가 저급 알킬, 바람직하게는 메틸이고, Z가 -CO<sub>2</sub>H인 화학식 Ia로 기술된 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 더욱 바람직한 국면은 a가 1이고, A가 -O-이고, b가 0이고, c가 0이고, d가 0이고, B 및 E가 화학 결합이고, R'가 수소이고, R"가 저급 알킬이고, Z가 -CO<sub>2</sub>H인 화학식 Ia로 기술된 화학식 I의 화합물이다.




본 발명의 더욱 바람직한 국면은 가 아릴 또는 헤테로아릴이고, a가 1이고, A가 -O-이고, b가 0이고, c가 0이고, d가 0이고, B 및 E가 화학 결합이고, R'가 수소이고, R"가 저급 알킬이고, Z가 -CO<sub>2</sub>H인 화학식 Ia로 기술된 화학식 I의 화합물이다.

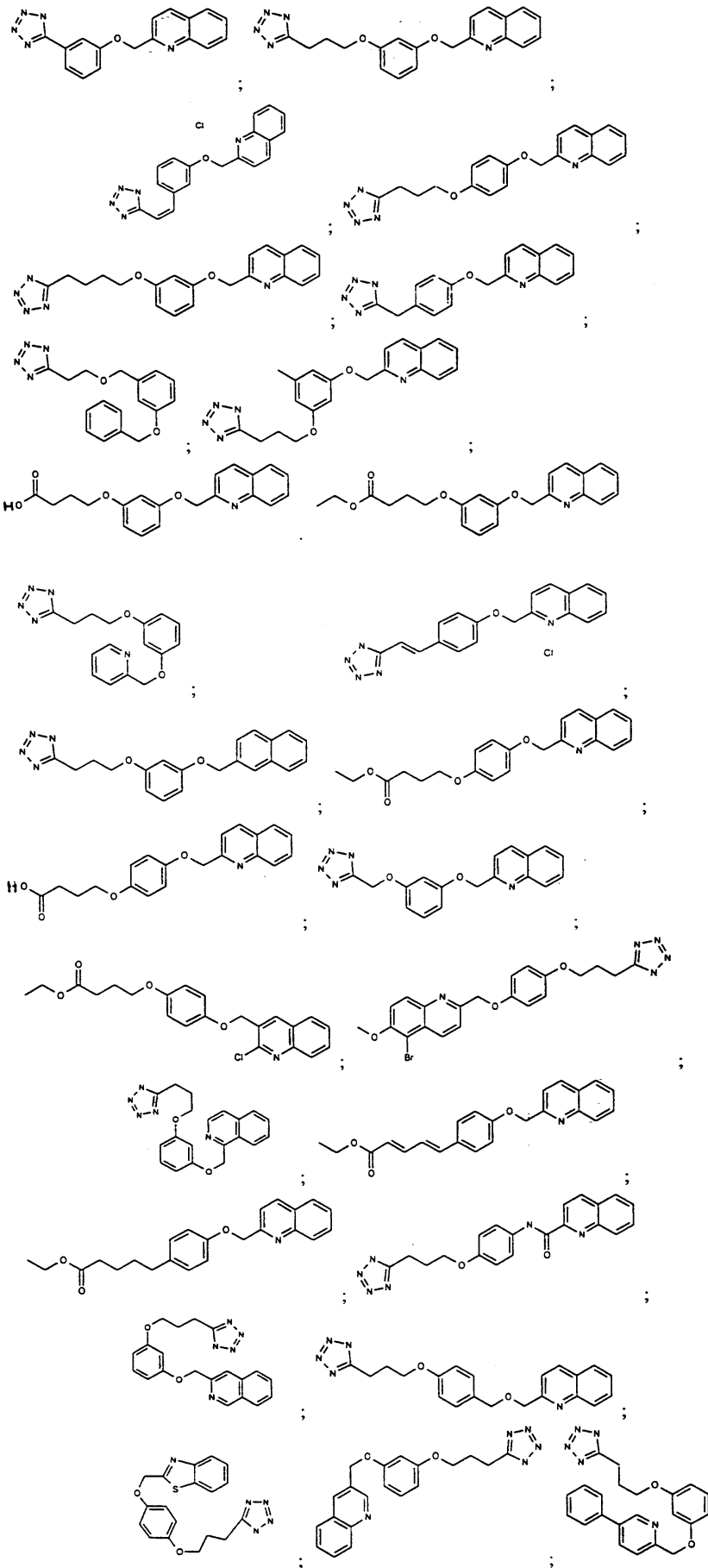


본 발명의 더욱 바람직한 국면은 가 임의로 치환된 아자헤테로아릴이고, a가 1이고, A가 -O-이고, b가 0이고, c가 0이고, d가 0이고, B 및 E가 화학 결합이고, R'가 수소이고, R"가 저급 알킬이고, Z가 -CO<sub>2</sub>H인 화학식 Ia로 기술된 화학식 I의 화합물이다.



본 발명의 더욱 바람직한 국면은 가 임의로 치환된 퀴놀리닐 또는 5원 헤테로아릴 그룹(여기서, 헤테로아릴 그룹은 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 사이클로헥실에 의해 치환된다)이고, a가 1이고, A가 -O-이고, b가 0이고, c가 0이고, d가 0이고, B 및 E가 화학 결합이고, R'가 수소이고, R"가 저급 알킬이고, Z가 -CO<sub>2</sub>H인 화학식 Ia로 기술된 화학식 I의 화합물이다.

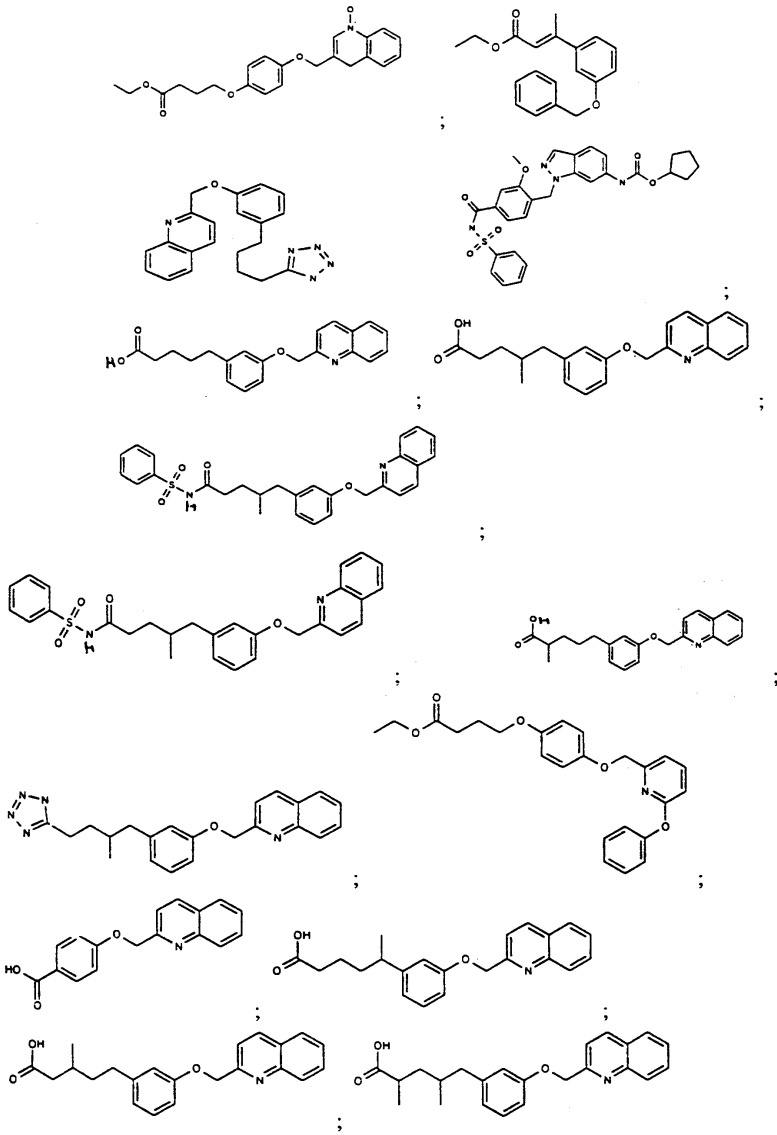
본 발명에 따르는 바람직한 화합물은 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:

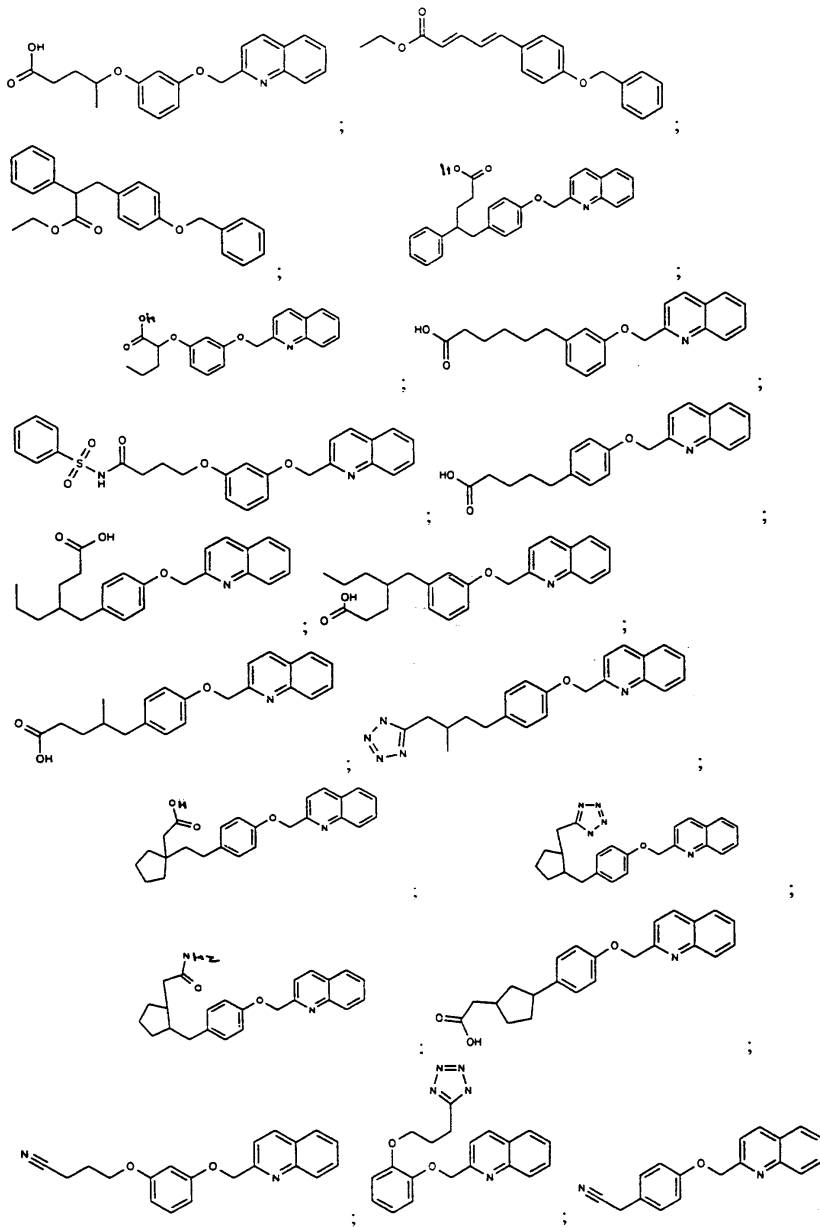


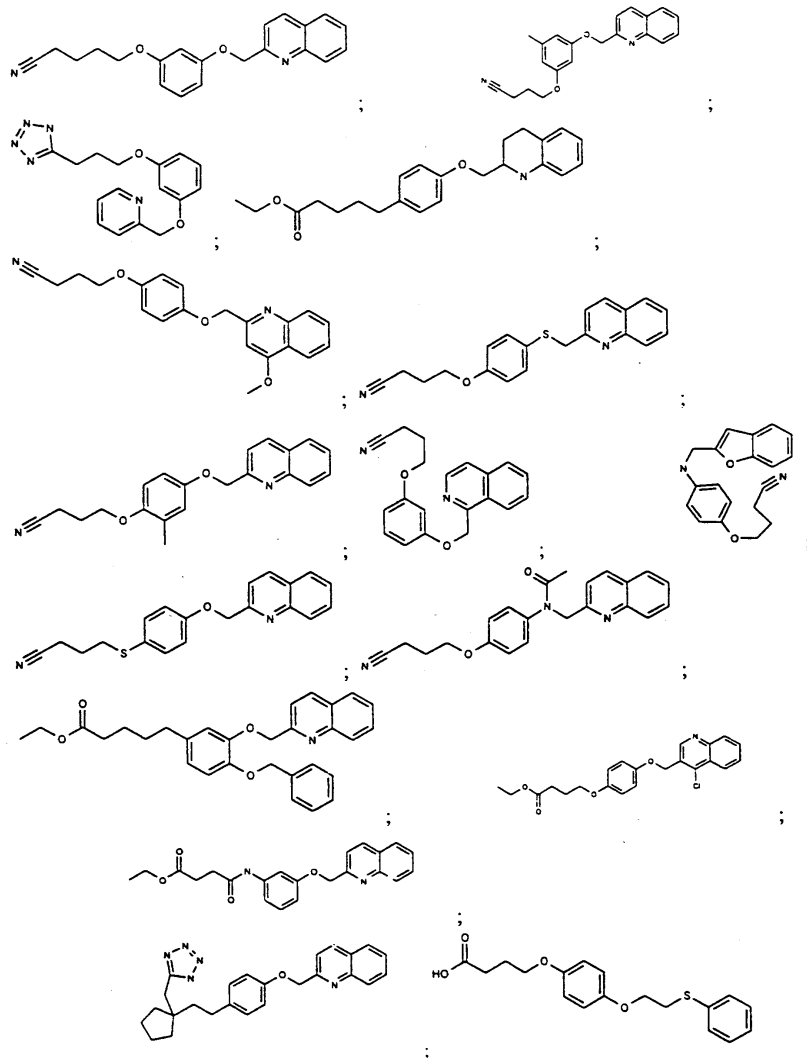




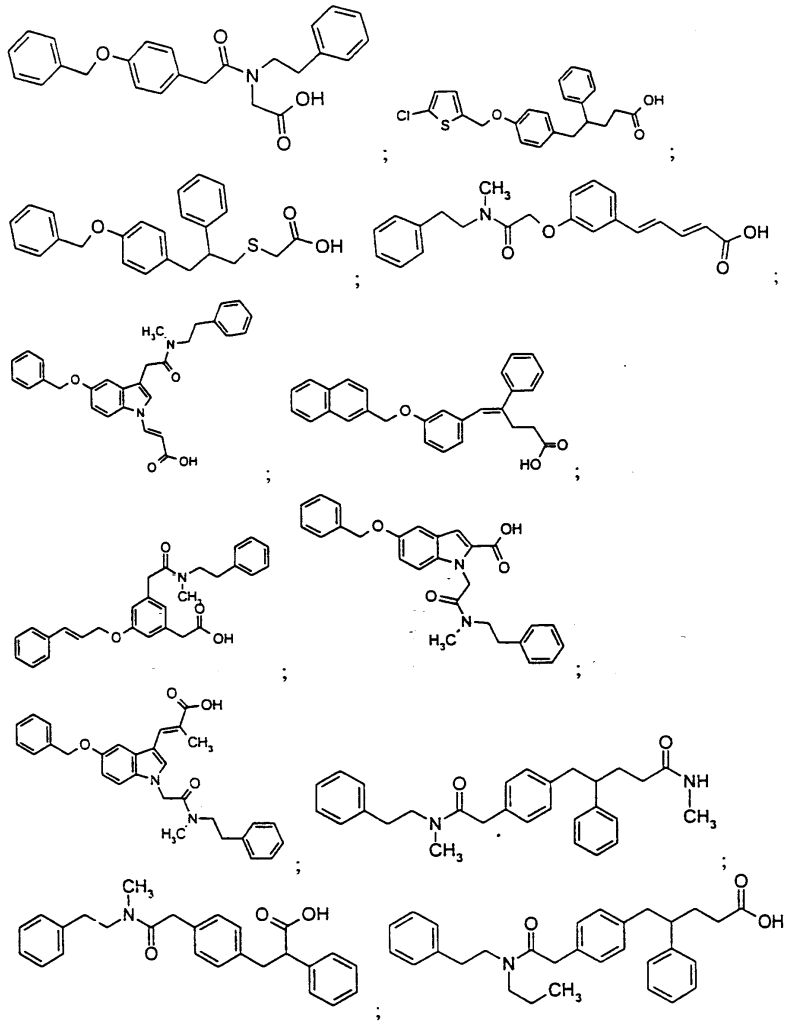




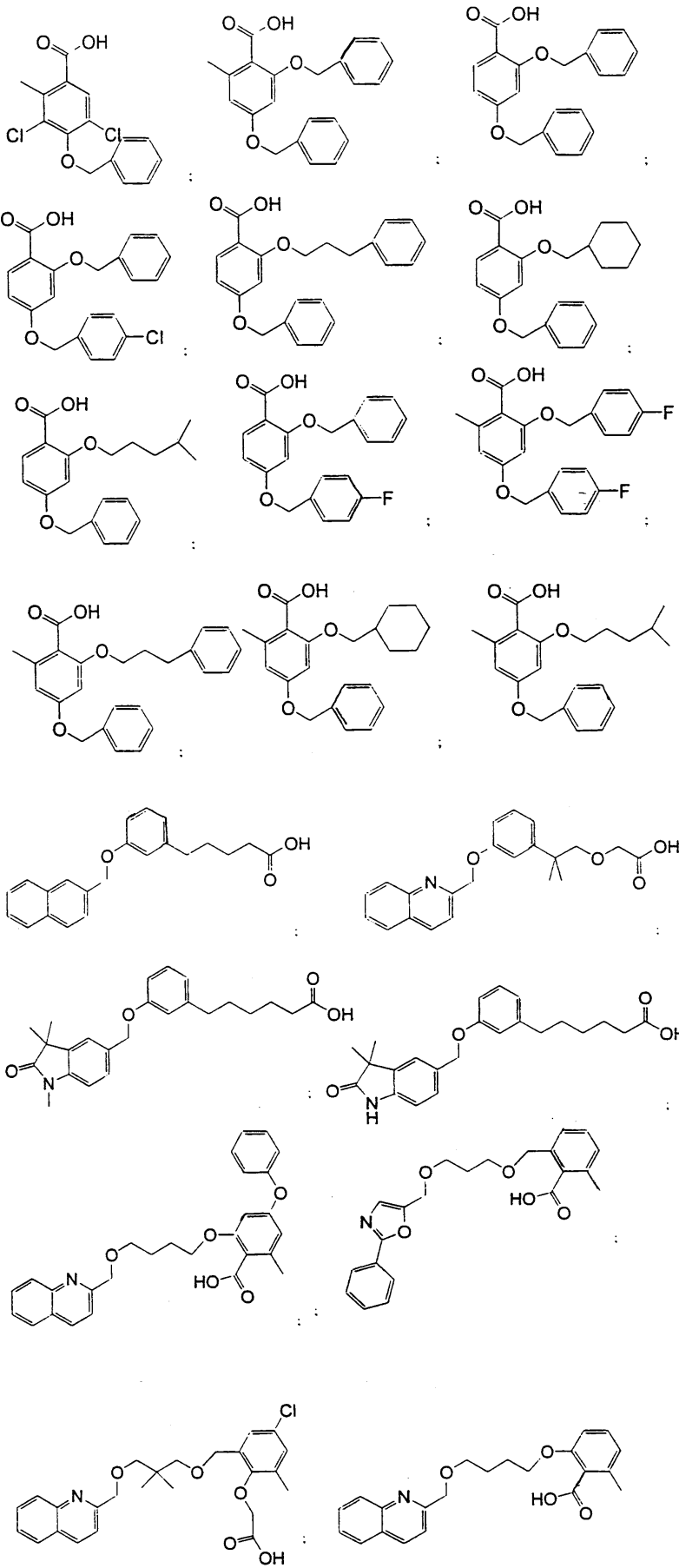




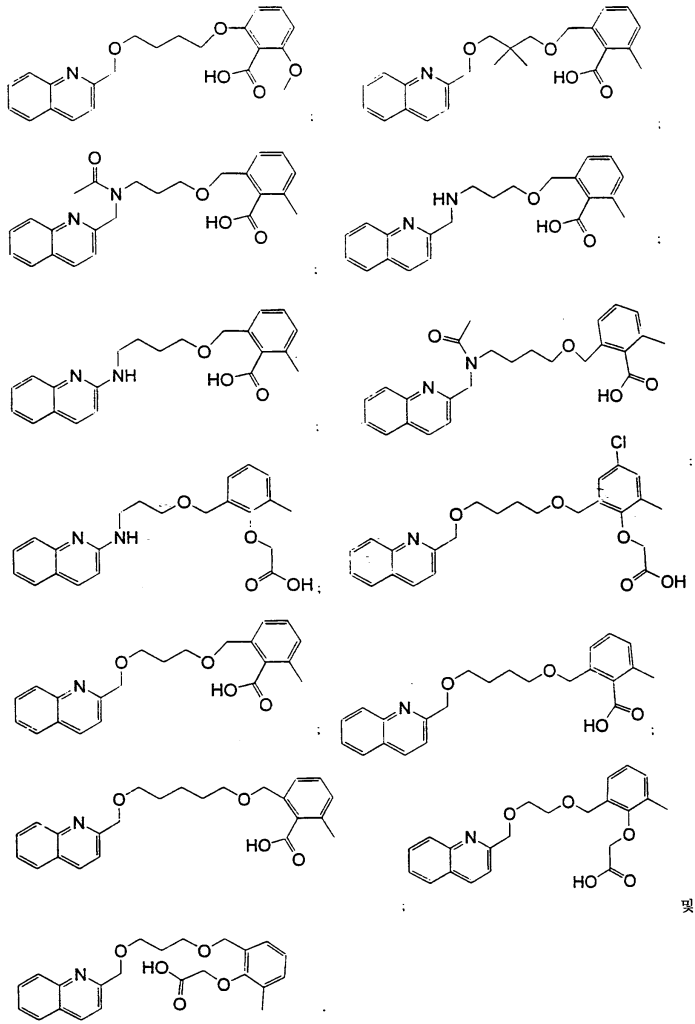






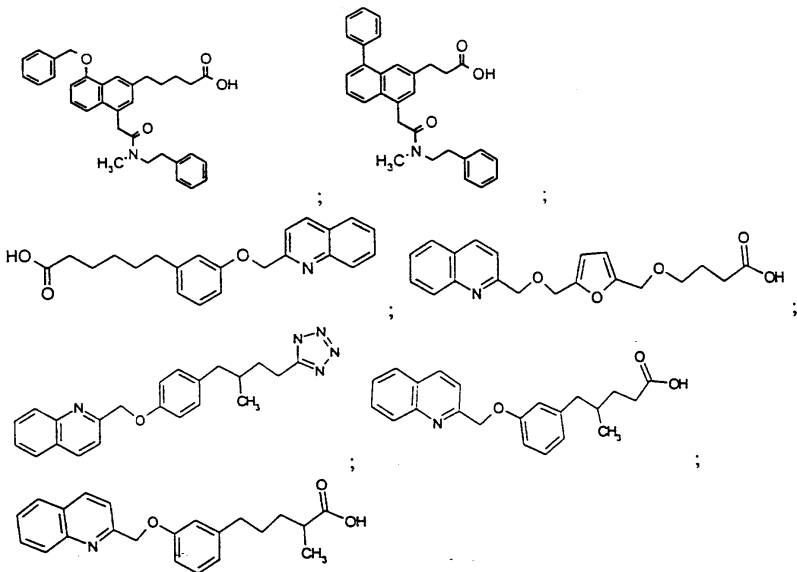


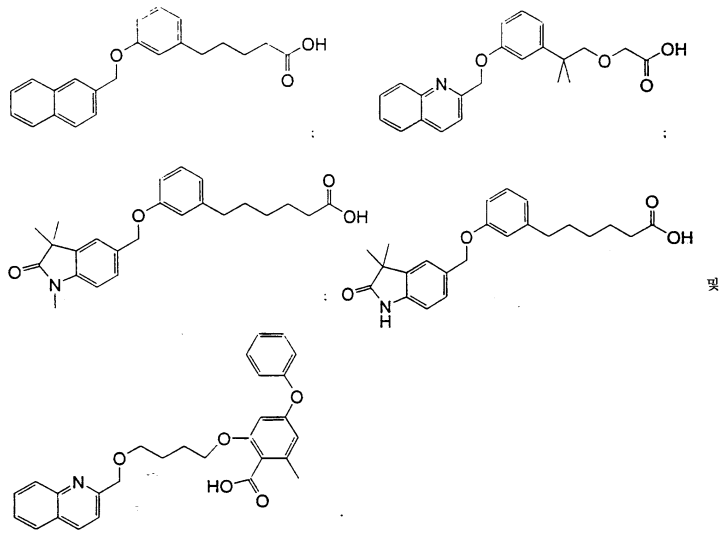
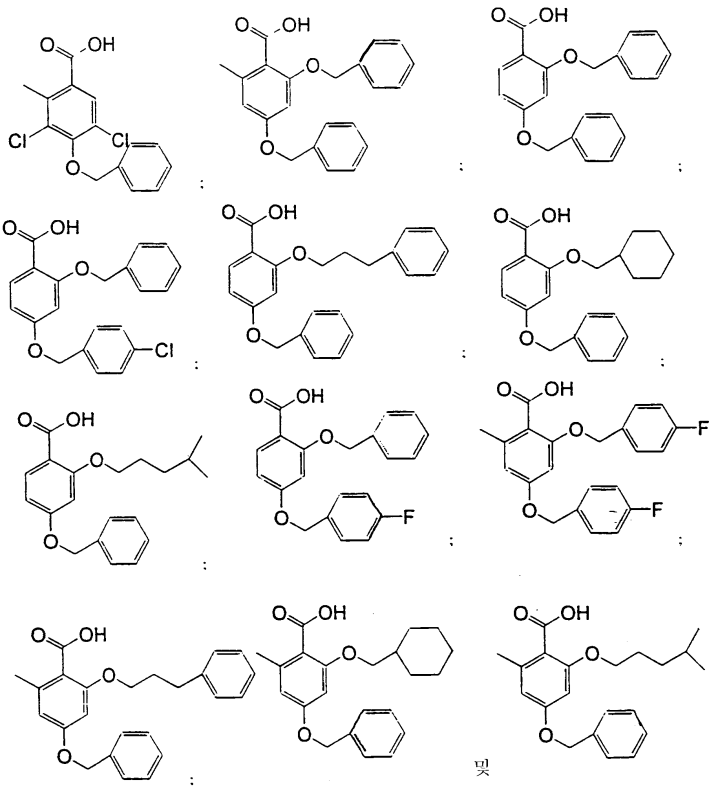




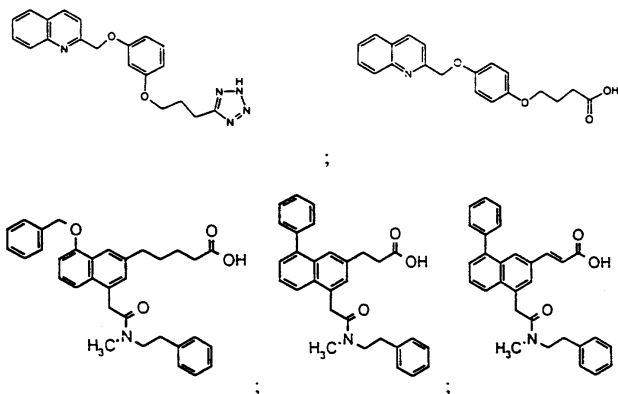
및

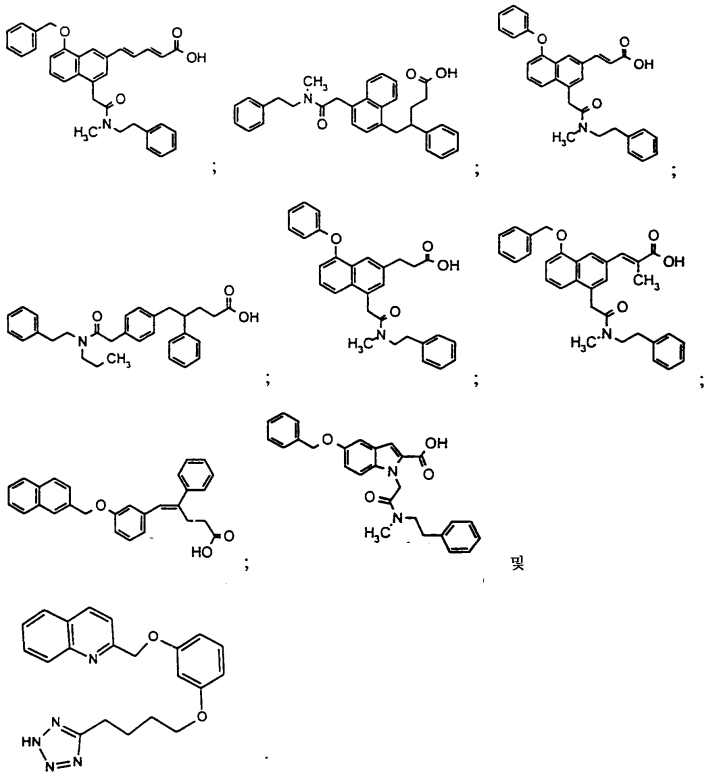
본 발명에 따르는 바람직한 화합물은 다음 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:



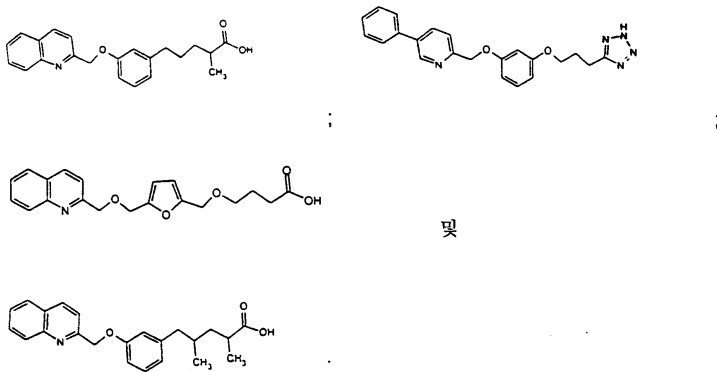


PPAR $\gamma$ 에 대해 선택적인 화합물은 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:

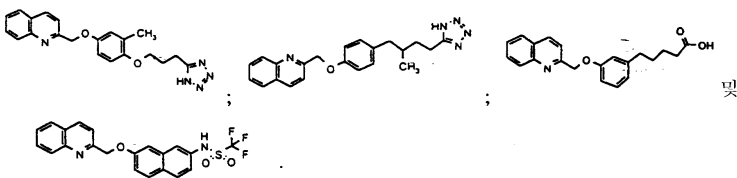




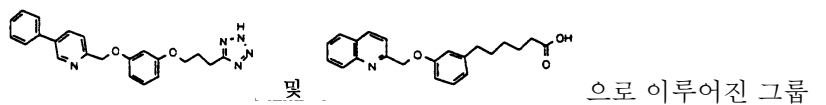
PPARα에 대해 선택적인 화합물은 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:



PPARα 및 PPARγ 활성을 갖는 바람직한 화합물은 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:



PPARα 및 PPARδ 활성을 갖는 바람직한 화합물은  
으로부터 선택된다.



본 발명은 또한, 본원에서 기술된 본 발명의 바람직한 국면의 모든 조합을 포함한다. 본 발명에 따르는 유용한 화합물은 본  
원에 기술된 방법 뿐만 아니라, 특정 실시예 및 본원에서 참조로 인용되는 문헌[참조: Galembo, Robert A., Jr et al., J.  
Med. Chem. (1990), 33(10), 2828-41; Youssefyeh, Raymond et al., J. Med. Chem(1990), 33(4), 1186-94;

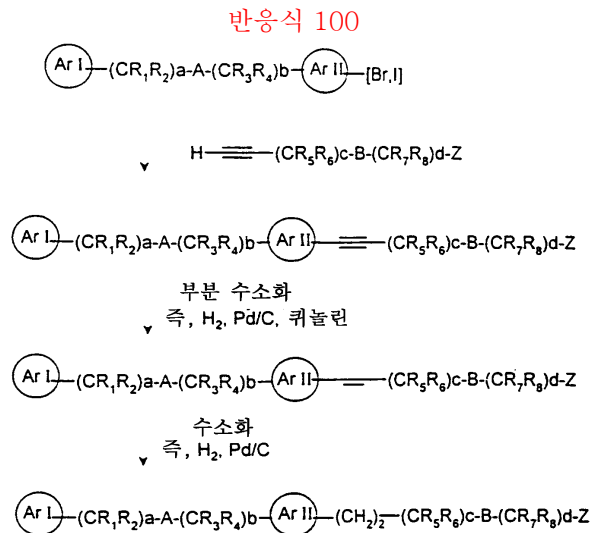
Youssefyeh, Raymond. et al., 국제공개특허공보 제WO 8705510호; Astles, Peter Charles et. al., 국제공개특허공보 제WO 9513262호; Jayossi et al., 아벤티스 파마슈티칼즈 프로덕츠 인크.(Aventis Pharmaceuticals Products Inc.)의 명칭으로 국제공개특허공보, 변리사 참조 번호 제A3536A-WO, 2000년 5월 28일 출원; 및 Jayossi et al. "Therapeutic uses of Tri-Aryl Acid Derivatives"란 명칭의 미국 비-가출원 특허원 변리사 참조 번호 제A3536A-US, 2000년 5월 28일 출원]에 의해 제조될 수 있다.

본 발명에 따르는 유용한 화합물은 장쇄 분자에 대해 일반적인 바와 같이 세그먼트로 제조될 수 있다. 또한, 분자의 A 및 B 부위에서 축합 반응을 사용하여 이러한 분자를 합성하는 것이 편리하다. 화학식 I의 화합물은 지금까지 사용된 방법 또는 문헌에 기술된 공지된 방법의 적용 또는 응용에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 모두 본원에서 참조로 인용된 문헌[참조: "Developolment of a novel series of (2-quinolinylmethoxy)phenyl-containing compounds as high-affinity leukotriene receptor antagonists. 1. Initial structure-activity relationships" J. Med. Chem. (1990), 33(4), 1186-1194; "The development of a novel series of (quinolin-2-ylmethoxy)phenyl-containing compounds as high-affinity leukotriene receptor antagonists. 3. Structural variation of the acidic side chain to give antagonists of enhanced potency" J. Med. Chem. (1990), 33(10), 2828-41; "A Novel Series of [2-(Methylphenethylamino)-2-oxoethyl]benzene-Containing Leukotriene B4 Antagonists: Initial Structure-Activity Relationships.", J. Med. Chem. (1996), 39(19), 3748-3755; 및 "Structure-Activity Relationships Study of Two Series of Leukotriene B4 Antagonists: Novel Indolyl and Naphthyl Compounds Substituted with a 2-[Methyl(2-phenethyl)amino]-2-oxoethyl Side Chain." J. Med. Chem. (1996), 39(19), 3756-3768]에 기술된 합성 방법론이 사용될 수 있다.

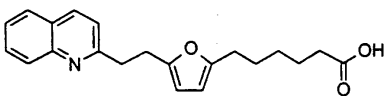
본 발명의 구조 화합물을 합성하는데 사용될 수 있는 추가의 방법론은 하기 기술되어 있다. Pd(0) 촉매를 사용하는 아릴-할라이드와 말단 알킨과의 커플링[소니카시라 커플링(Sonikashira coupling) 또는 이의 변형을 사용하여 반응식 100에 기술된 분자를 형성하는데 사용될 수 있다.

예를 들면, 촉매 독(예: 퀴놀린)을 사용하는 온화한 수소화 조건을 사용한 부분 환원으로 시스 올레핀을 수득할 수 있다. 올레핀의 이성체화가 수행되어, 경우에 따라, 트랜스 올레핀을 제공할 수 있다. 이러한 올레핀 둘 다는 추가의 작업을 위한 중간체로서 사용될 수 있다. 이들은 또한, 자체가 PPAR 조절제로서 작용할 수 있는 화합물이다.

올레핀의 환원은 수소화, 예를 들면 H<sub>2</sub>, Pd/C에 의해 수행될 수 있다.

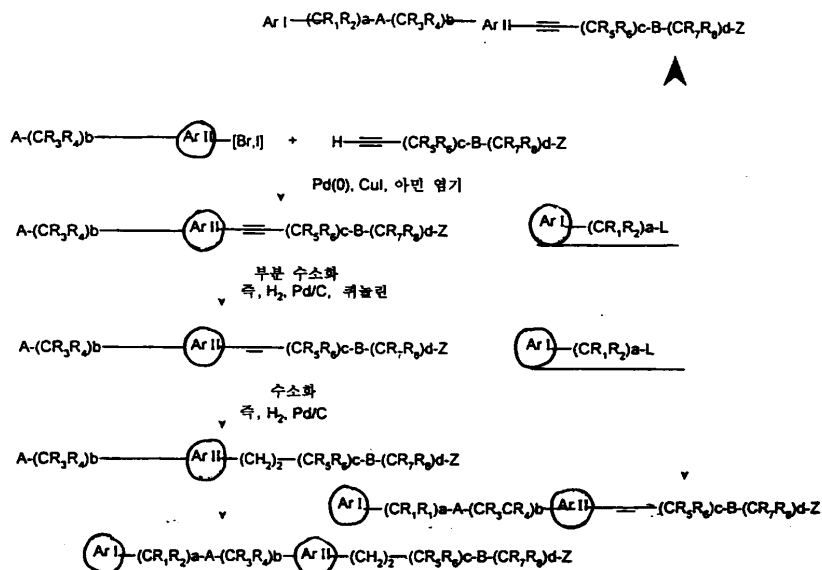


이러한 화학 반응을 사용하여 제조될 수 있는 유사체의 예는 다음과 같다:

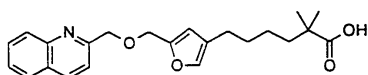


이러한 화학반응의 변형은 하기 반응식 101에 나타낸다. 아릴 할라이드와 말단 알킨과의 커플링으로 상기와 같이 후속적으로 환원될 수 있는 중간체를 제공한 다음, 이전의 부분에서 기술한 이탈 그룹 L을 갖는 중간체와 커플링시킨다. 또는, 각각의 알킨 또는 알켄 중간체는 이탈 그룹 L을 함유하는 분획과 커플링시켜 상응하는 알킬 및 알케닐 유사체를 제공한다.

반응식 101

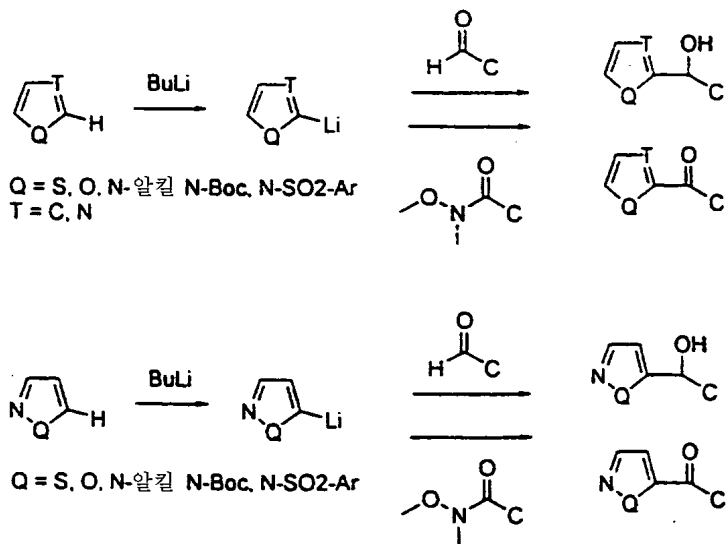


이러한 화학반응에 의해 제조될 수 있는 유사체의 예는 다음과 같다:



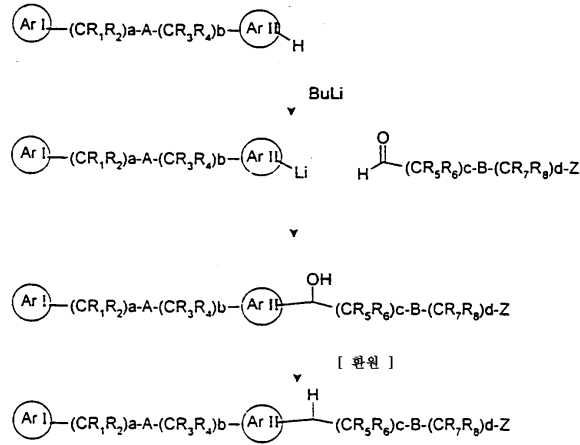
사용될 수 있는 추가의 화학 반응은 반응식 102에 나타낸다. 산성 C-H 결합을 갖는 헤테로방향족 시스템은 염기, 예를 들면, BuLi 또는 그리나드 시약을 사용하여 탈양성자화시킬 수 있고, 수득한 음이온은 나타낸 바와 같은 친전자체, 예를 들면, 알데히드, 케톤, 카복실산 유도체, 에폭사이드 등과 반응시킬 수 있다.

반응식 102

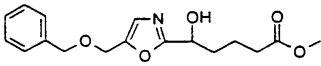


이러한 화학반응의 추가의 작업은 반응식 103에 나타내고, 여기서, 헤테로방향족 환은 염기, 예를 들면, BuLi를 사용하여 탈양성자화시키고 음이온은 알데히드와 축합시킨다. 수득한 알콜은 티오노 카바메이트 또는 잔테이트의 바톤(Barton's) 수소화주석 매개된 환원과 같은 조건을 사용하거나, 벤질 알콜, 예를 들면, Et<sub>3</sub>SiH, TFA의 환원을 위한 조건을 사용하여 탈산소시킬 수 있다. 축합 생성물의 대표적 예는 하기 나타낸다.

반응식 103

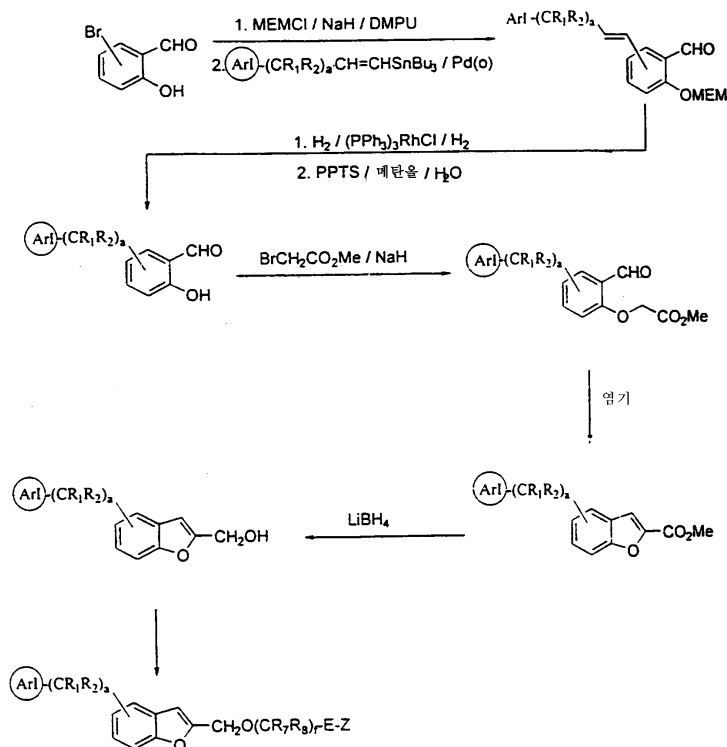


이러한 화학반응을 사용하여 제조될 수 있는 축합 생성물은 다음과 같다:

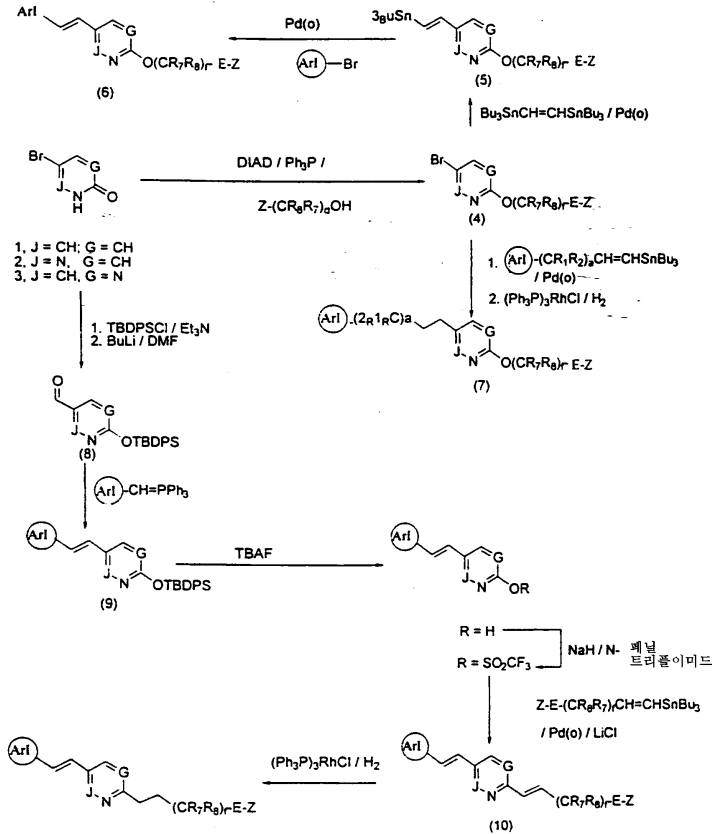


본 발명의 또다른 양태에서, ArI 또는 ArII는 벤조푸란으로서 정의된다. 이러한 유형의 환 시스템은 문헌(참조: Friedlichsen, W., Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Vol 2. Katritzky, A.R.; Rees, C.W.; Scriven, E.F.V. Eds. Elsevier Science 1996)의 방법을 사용하여 다양한 방식으로 제조될 수 있다. 본 발명에 관한 특히 적합한 방법은 반응식 104에서 예시한 바와 같이 브로모 치환된 오르토 하이드록시 벤즈알데히드로부터 2-메톡시카보닐 치환된 벤조푸란의 형성을 포함한다(참고 문헌: Foster, R.T.; Robertson, A.; Bushra, A.; J. Chem Soc., 1948, 2254). 폐환은 염기, 예를 들면, 메탄올 중의 나트륨 메톡사이드 또는 용매, 예를 들면, THF, DME, DMPU 또는 이들의 혼합물 중의 리튬 헥사메틸디실라자이드의 존재하에, 일반적으로  $-78^{\circ}\text{C}$  내지 환류 온도에서 수행된다. 이어서, 수득한 2-메톡시카보닐 벤조푸란은 반응식 104에 예시된 바와 같이 또는 이들의 실험 부분에서 기술된 바와 같이 추가로 유도체화되어 적합하게 치환된 각종 벤조푸란을 제공할 수 있다.

반응식 104



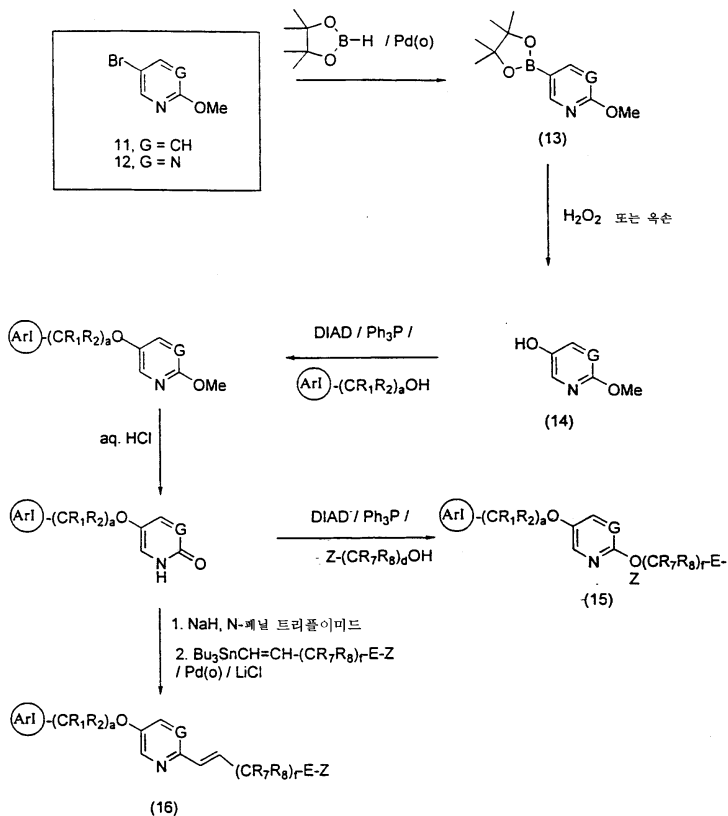
본 발명의 하나의 특정 양태에서, ArI 또는 ArII는 헤테로사이클, 예를 들면, 피리딘, 피리미딘 및 피리다진으로서 정의된다. 원칙적으로, 이러한 종류의 적합하게 관능화된 환 시스템은 특정 전구체의 관능화에 이어서 환 합성 또는 예비형성된 환 시스템의 유도체화에 의해 제조될 수 있다. 화학 문헌[참조: (a) Katritzky, A.R.; Rees, C.W.; Scriven, E.F.V. Eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Vol 5 and 6. Elsevier Science 1996 및 본원의 참고문헌]에서 상기 헤테로사이클릭 골격의 합성 및 관능화로의 다수의 접근법이 존재한다. 본 발명에 관한 특히 유용한 프로토콜에는 반응식 A에 나타낸 바와 같은 하이드록실 치환된 헤테로사이클의 미쓰노부(Mitsunobu) 에스테르화 반응이 포함된다. 5-브로모-피리딘-2-온(1, G, J=CH), 5-브로모-피리딘-2-온(2, G=N, J=CH) 또는 6-브로모-피리진-3-온(3, G=CH, J=N)을 미쓰노부 조건하에서 알콜로 처리하여 상응하는 브로모-치환된 헤테로사이클릭 에테르(4)를 제공한다(일반법에 대한 참조: Mitsunobu, O., Synthesis, 1981, 1).



이러한 헤테로사이클릭 브로마이드는 다수의 방법으로 추가로 관능화될 수 있다. 예를 들면, 비닐 스타난과의 커플링은 팔라듐(0) 촉매 하에서 수행되어 알케닐 측쇄(5 및 6)를 갖는 시스템을 제공한다. 촉매 및 반응 온도의 선택은 사용된 기질에 따라 좌우되지만, 대부분 일반적으로 50 내지 150°C의 온도에서 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 클로라이드, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센/비스-디벤질리덴아세톤 팔라듐 또는 1,2-비스-(디페닐포스피노)에탄/비스(아세토니트릴)디클로로팔라듐이다. 적합한 용매로는 DMF, DMPU, HMPA, DMSO, 톨루엔 및 DME가 포함된다(참조: Farina, V. Krishnamurthy, V.; Scott, W.J. Organic Reactions, 1997, 50, 1). 예를 들면, 약 20°C 내지 80°C의 온도에서 톨루엔, THF 또는 알콜과 같은 용매 중의 윌킨슨 촉매(Wilkinson's Catalyst)를 사용하는 올레핀의 환원으로 상응하는 알칸(7)을 제공한다. 헤테로사이클릭 브로마이드(예: 1)는 또한, 일반적으로 낮은 온도(-50°C 이하)에서 알킬 리튬 시약을 사용하여 금속화될 수 있다(용매, 예를 들면, 디클로로메탄 또는 DMF 중의 염기, 예를 들면, 트리에틸아민 또는 이미다졸의 존재하에 적합한 실릴 클로라이드 또는 트리플레이트와의 반응에 의해 O-실릴 에테르로서 카보닐 관능기를 보호한 후). 이러한 공정을 위한 적합한 용매로는 THF 또는 디에틸 에테르 단독 또는 예를 들면, HMPA, TMEDA 또는 DABCO와 같은 첨가제와의 혼합물이 포함된다. 이어서, 수득한 아릴 리튬 종은 각종 친전자체, 예를 들면, 알데히드, 알킬 할라이드, 옥시란, 아지리딘 또는 a,b-불포화 카보닐과 반응하여 각종 관능화된 측쇄로 치환된 헤테로사이클을 제공한다. 특히, 친전자체로서 DMF를 사용함으로써, 이러한 방법은 헤테로사이클(8) 상의 알데히드 관능 그룹을 위치시키는데 사용될 수 있다. 이어서, 알데히드는 Wittig 또는 호르너 에몬스 반응(Horner Emons reaction)에 의해 추가로 관능화시켜 올레핀 치환된 헤테로사이클릭 실릴 에테르(9)를 제조한다(참조: Cadogan, J.I.G. Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis, Academic Press, 1979 및 본원의 참고문헌). 실릴 에테르는 실온 이상에서 THF 중의 테트라부틸 암모늄 플루오라이드를 사용하여 분해될 수 있다(참조: Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and

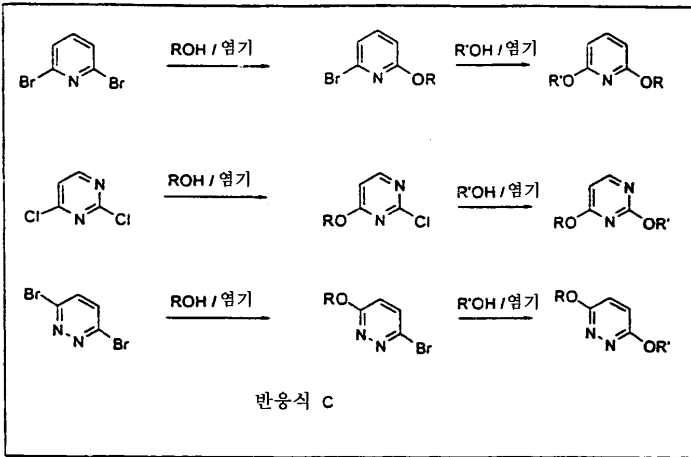
P.G.M. Wuts; John Wiley Publications 1998 및 본원의 참고문헌). 수득한 하이드록실 관능기는 실온 이하에서 용매(예: THF 또는 DME) 중의 N-페닐 트리플리미드 및 염기(예: 수소화나트륨 또는 나트륨 헥사메틸디실라지드)를 사용하여 상응하는 트리플레이트로 전환시킬 수 있다. 염화리튬 및 상기한 바와 같은 pd(o) 촉매의 존재하에 비닐(또는 알킬닐) 스타난과 수득한 트리플레이트의 커플링으로 상응하는 비스알케닐 치환된 헤테로사이클(10)을 제조한다.

브로모 치환된 헤테로사이클(예: 반응식 B, 11 및 12)은 먼저, 보레이트 에스테르(13)로 전환시킨 다음, 탄소 붕소 결합을 0°C 이상에서 산 또는 염기(예: 아세트산, 탄산나트륨 또는 수산화나트륨)의 존재하에 산화제, 예를 들면, 수성 과산화수소 또는 염기(예: 탄산나트륨)의 존재하에 옥손을 사용하여 산화적으로 분해시킴으로써 유사한 하이드록실 치환된 시스템으로 전환될 수 있다(참조: Webb, K.S.; Levy, D. Tetrahedron Letts., 1995, 36, 5117 및 Koster, R.; Morita, Y. Angew, Chem., 1966, 78, 589).

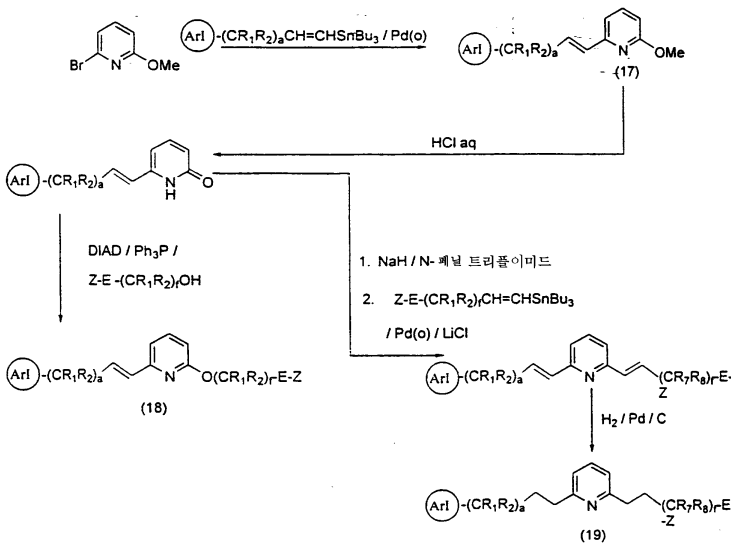


수득한 하이드록시 치환된 헤테로사이클(14)은 이미 상기한 바와 같이 추가로 유도체화되어 에테르(15) 또는 알케닐(16) 치환된 측쇄를 수득할 수 있다. 환 질소에 대해 오르토 또는 파라에 위치하는 특정 헤테로사이클릭 브로마이드 또는 클로라이드는 실온 이상의 온도에서 톨루엔, DMSO, THF, DMPU 또는 HMPA와 같은 용매 속에서 염기, 예를 들면, 수소화나트륨의 존재하에 용이하게 알콜로 치환될 수 있다(참조: Kelly, T.R. et al., J. Amer. Chem. Soc., 1994, 116, 3657 and Newkome, G.R. et al. J. Org. Chem., 1977, 42, 1500). 특히, 조절된 화학양론적 양의 알콜 시약을 사용하는 2,6-디브로모-피리딘의 가알콜분해로 알콜시 치환된-브로모 피리딘을 제공한다. 추가의 동량의 또다른 알콜과 이러한 생성물의 후속 반응은 비대칭 디알콕시 치환된 헤테로사이클을 제공한다.

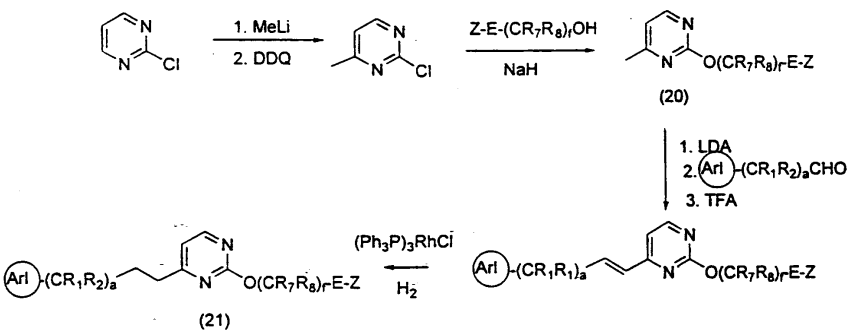




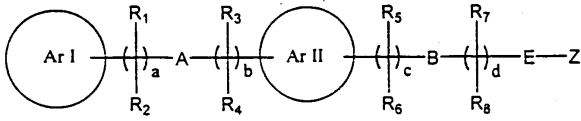
2,4-디클로로-피리미딘 또는 2,6-디브로모-피리다진을 사용하는 유사한 방법은 상응하는 디알콕시-치환된 피리미딘 및 피리다진을 제공한다. 이러한 헤테로사이클릭 시스템 중의 질소에 대해 오르토에 위치하는 단순한 알콕시 그룹은 일반적으로 실온 이상에서 수성 염산을 사용하여 상응하는 하이드록시 치환체로 가수분해될 수 있다(반응식 D).



예를 들면, 2-메톡시-6-알케닐-치환된 피리딘(17)을 염산으로 처리하여 6-알케닐 치환된 피리딘-2-온을 제공한다. 이러한 중간체는 또한, 상기한 바와 같이 상응하는 2-알콕시(18) 또는 2-알킬(19) 치환된 시스템으로 추가로 유도체화될 수 있다. 이러한 헤테로사이클릭 시스템 중의 환 질소에 대해 오르토에 위치하는 메틸, 메틸렌 또는 메틴 그룹은 용매, 예를 들면, THF, 에테르 또는 HMPA 중의 염기, 예를 들면, 알킬 리튬 또는 LDA를 사용하여 일반적으로 낮은 온도(0°C 미만)에서 탈양성자화될 수 있고, 수득한 음이온을 알데히드 에폭사이드 알킬 할라이드 또는 a,b-불포화 카보닐 화합물과 같은 친전자체와 반응시켜 각종 관능화된 측쇄 치환체를 제공한다.

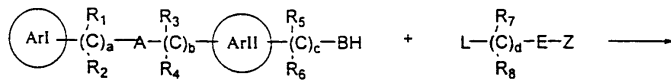
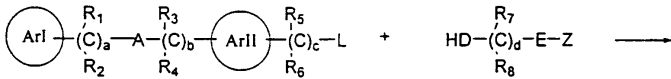
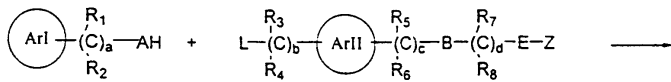
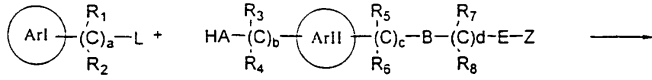


예를 들면(반응식 E), 2-알콕시-4-메틸-피리미딘(20)을 -78°C에서 LDA로, 이어서 알데히드로 처리하여 상응하는 하이드록시 부가물을 수득한다. 용매, 예를 들면, 디클로로메탄 속에서 트리플루오로아세트산을 사용한 연속 탈수에 이어, 수득한 올레핀의 수소화로 4-알킬-2-알콕시-피리미딘(21)을 제공한다. 상기한 바와 같이, 화학식 I의 화합물은 공지된 화합물 또는 용이하게 제조될 수 있는 중간체로부터 인식된 공정에 의해 제조될 수 있다. 또한, 화학식



의 화합물을 제조하기 위해, 하기 반응 또는 이들 반응을 조합하여 사용

할 수 있다:



상기식에서,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, a, b, c, d, A 및 B는 상기 정의한 바와 같고,

E는 화학 결합이고,

Z는 -CN, -COOR<sub>3</sub> 또는 테트라졸이고,

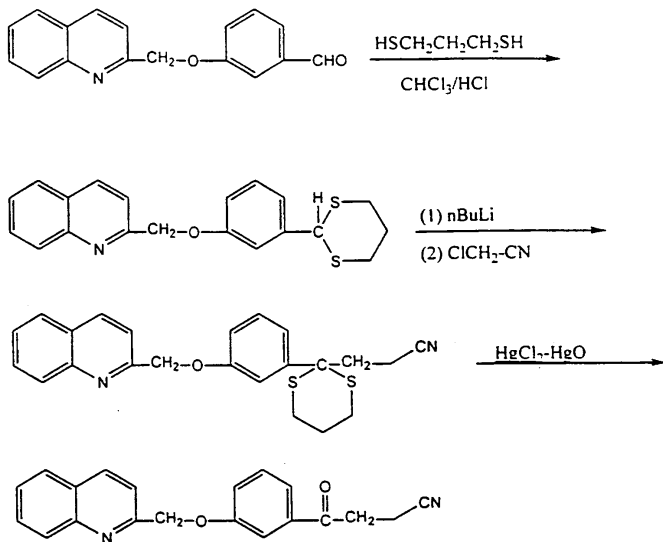
L은 이탈 그룹, 예를 들면, 할로, 토실레이트 또는 메실레이트이다.

A 또는 B가 O 또는 S인 경우, 알콜 또는 티올을 탈양성자화시키는데 일반적으로 사용되는 임의의 염기, 예를 들면, 수소화나트륨, 수산화나트륨, 트리에틸아민, 중탄산나트륨 또는 디이소프로필에틸아민이 사용될 수 있다.

반응 온도는 약 실온 내지 환류 온도의 범위이고, 반응 시간은 약 2 내지 약 96시간으로 다양하다. 반응은 일반적으로 반응물이 용해되고, 또한 불활성인 용매 속에서 수행된다. 적합한 용매로는 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 디옥산 등이 포함되나, 이에 제한되지 않는다.

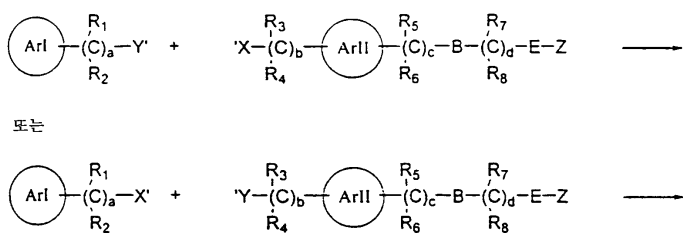
B가 SO 또는 SO<sub>2</sub>인 경우, m-클로로벤조산 또는 과요오드산나트륨을 사용하여 티오 화합물을 처리하면 설피닐 화합물을 수득한다. 설피닐 화합물의 제조는 설피닐 화합물을 아세트산 속에 용해시키고, 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>로 처리하는 공지된 방법에 의해 수행될 수 있다.

B가 -C(=O)-인 화합물은 하기 연속 반응에 의해 제조될 수 있다:



알데히드와 1,3-프로판디올과의 축합으로 디티안 화합물을 수득한다. 당해 반응은 HCl 기체를 반응 혼합물로 버블링하면서 약 -20℃의 강하 온도에서 클로로포름 속에서 수행한다. 이어서, 디티안 화합물을 N-부틸 리튬을 사용하여 비극성 용매 속에서 약 -78℃에서 처리한 다음, 치환된 벤질 클로라이드와 반응시킨다. 이로 인해 환 III이 분자로 첨가된다. 이어서, 디티안 잔기는 염화수은-산화수은 혼합물로 처리하여 착체를 형성한 다음, 목적하는 화합물 분리한다.

A가 화학 결합인 화합물들은 공지된 커플링 방법, 예를 들면 적합한 알킬 할라이드와 적합한 유기금속성 시약(예: 리튬 유기구리 시약)과의 반응(참조: Posner, Org. React. 22, 235-400(1975), Normant, Synthesis 63-80(1972), Posner, "An introduction to Synthesis Using Organocopper Reagents" p. 68-81, Wiley, New York, 1980), 적합한 리튬 유기구리 시약 또는 그리나드 시약과 적합한 황산 또는 설펜산 에스테르와의 커플링(참조: "An introduction to Synthesis Using Organocopper Reagents" p. 68-81, Wiley, New York, 1980, Kharasch and Reinmuth "Grignard Reactions of Non Metallic Substances", pp 1277-1286, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1954) 또는 알킬 결합을 형성하는 다른 공지된 반응(참조: March "Advanced Organic Chemistry" p. 1149, Third Edition, Wiley, NY, 1985)에 의해 제조될 수 있다.



상기식에서,

X'는 할라이드, 황산 에스테르 또는 설펜산 에스테르이고,

Y'는 리튬 유기구리 시약 또는 그리나드 시약이다.

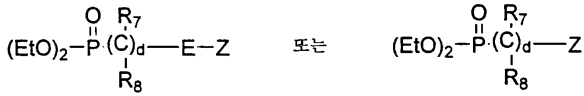
관련된 반응 또는 시약에 바람직하지 않은 영향을 주지 않는 한, 사용되는 시약 또는 용매의 특성에 대한 특별한 제한은 없다.

또는, A가 화학 결합인 화합물은 적합한 환원제, 예를 들면, H<sub>2</sub>/Pd/C를 사용하여 A가 에틸렌 잔기인 적합한 화합물을 환원시켜 제조할 수 있다.

분자의 다른 부분에 바람직하지 않은 영향을 주지 않는 한, 당해 반응에 사용된 용매 또는 환원제의 특성에 대한 특별한 제한은 없고, 이러한 유형의 반응에 통상적으로 사용되는 용매 및 환원제를 동일하게 여기서 사용할 수 있다. 적합한 환원제

의 예는 H<sub>2</sub>/Pd/C이다. 다른 환원제는 당해 기술분야에서 공지되어 있다(참조: Mitsui and Kasahara,, Zabicky, "The Chemistry of Alkenes", vol. 2, pp. 175-214, Interscience, NY, 1970; 및 Rylander "Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals," pp. 59-120, Academic Press, NY, 1967).

E가 에틸렌 잔기인 이들 화합물은 적합한 알데히드 또는 케톤을 화학식



의 치환된 위티그 시약과 반응시켜 제조한다. 축합으로 이중 결합을 형성한다. 위티그 시약은 당해 기술분야에서 공지된 방법, 예를 들면, 트리페닐 포스핀 또는 디에틸포스폰을 적합한 치환된 알킬/아릴 브로마이드와 반응시킨 다음, 강한 유기금속성 염기, 예를 들면, n-BuLi 또는 NaOH로 처리하여 목적하는 일라이드를 수득하는 방법에 의해 제조한다. 통상의 위티그 반응 조건은 표준 방법, 예를 들면, 문헌[참조: Bestmann and Vostrowsky, Top. Curr. Chem. 109, 85-164 (1983) 및 Pommer and Thieme, Top. Curr. Chem. 109, 165-188 (1983)]에 따라서 사용할 수 있다.

관련된 반응 또는 시약에 바람직하지 않은 영향을 주지 않는 한 사용될 용매의 특성에 대한 특별한 제한은 없다.

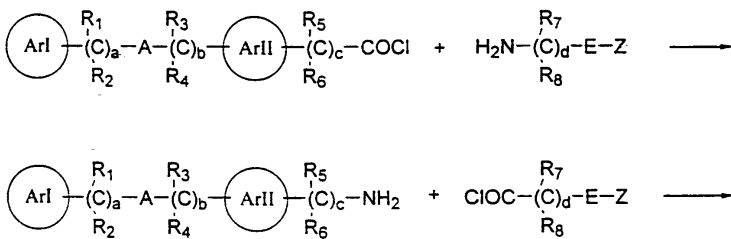
물론, 위티그 시약이 분자의 환 II 위치에서 형성되는 경우 위티그 축합이 또한, 발생하고, 이어서 알데히드와 축합된다.

관련 반응 또는 시약에 바람직하지 않은 영향을 주지 않는 한, 사용될 용매의 특성에 특별한 제한은 없다.

분자의 다른 부분에 바람직하지 않은 영향을 주지 않는 한, 본 발명에 사용될 용매 또는 환원제의 특성에 대한 특별한 제한은 없고, 이러한 유형의 반응에서 일반적으로 사용되는 임의의 용매 및 환원제가 여기서 동일하게 사용된다. 적합한 환원제의 예는 H<sub>2</sub>/Pd/C이다. 다른 환원제는 당해 기술분야에서 공지되어 있다(참고 문헌: Mitsui and Kasahara,, Zabicky, "The Chemistry of Alkenes", vol. 2, pp. 175-214, Interscience, NY, 1970; 및 Rylander "Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals," pp. 59-120, Academic Press, NY, 1967).

테트라졸은 합성법의 다양한 단계에서 나트륨 아자이드 및 산으로부터 동일 반응계에서 형성된 하이드라즈산으로 처리함으로써 니트릴로부터 형성될 수 있다.

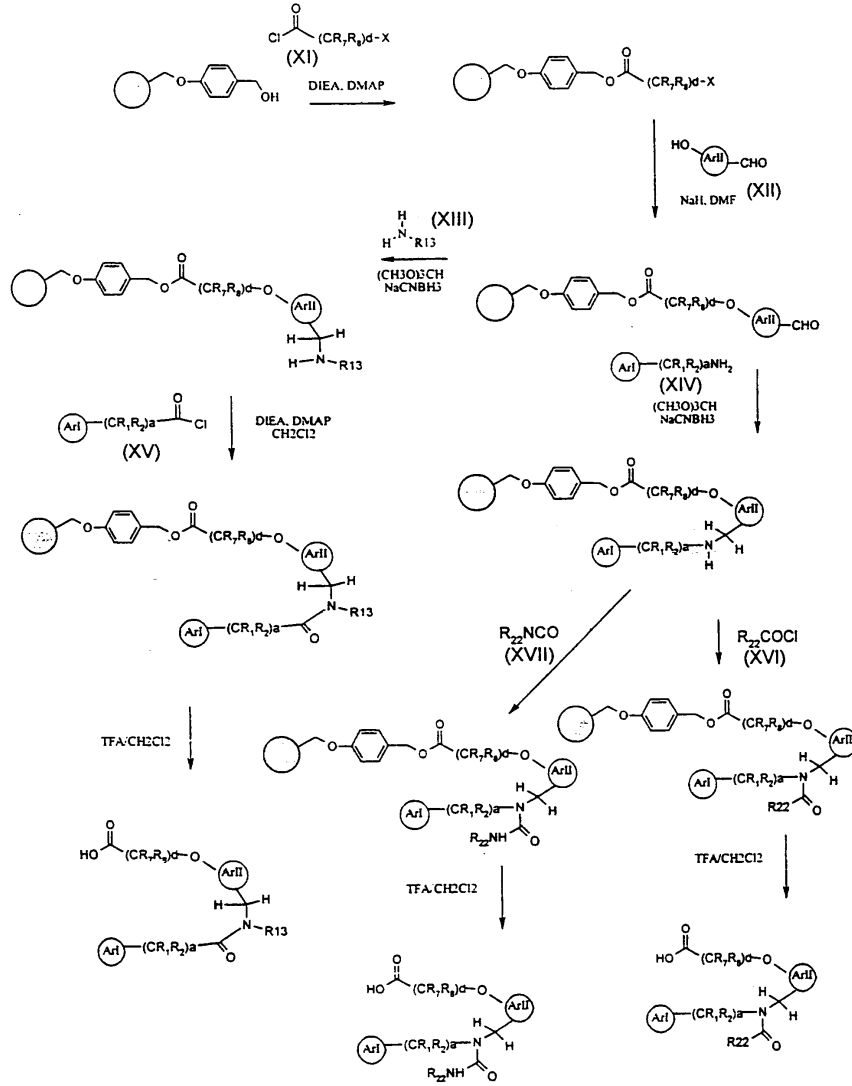
B는 -N(R<sub>20</sub>)C(O)- 또는 -C(O)N(R<sub>20</sub>)-인 경우, 산 할라이드와 적합한 아민과의 축합으로 하기 반응식에서 나타낸 목적하는 화합물을 수득한다.



B 및/또는 E가 화학 결합인 화합물은 또한, 상기한 바와 같은 A가 화학 결합인 화합물과 유사한 커플링 방법에 의해 합성될 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물은 반응식 105 및 표 3에 나타낸 화합물(XI) 내지 (XVII)를 사용하여 하기 나타낸 바와 같이 고체상 방법에 의해 용이하게 합성될 수 있다.

반응식 105



[표 3a]

$\text{Cl}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3)-\text{X}$ (XI)	$\text{HO}-\text{C}(\text{Arl})-\text{CHO}$ (XII)	$\text{H}_2\text{N}-\text{N}(\text{R}_1\text{R}_2)-\text{R}_3$ (XIII)	$\text{C}(\text{Arl})-(\text{CR}_1\text{R}_2)_n\text{NH}_2$ (XIV)	$\text{C}(\text{Arl})-(\text{CR}_1\text{R}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ (XV)	$\text{R}_{22}\text{COCl}$ (XVI)	$\text{R}_{22}\text{NCO}$ (XVII)

[표 3b]

$\text{Cl}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3)-\text{X}$ (XI)	$\text{HO}-\text{C}(\text{Arl})-\text{CHO}$ (XII)	$\text{H}_2\text{N}-\text{N}(\text{R}_1\text{R}_2)-\text{R}_3$ (XIII)	$\text{C}(\text{Arl})-(\text{CR}_1\text{R}_2)_n\text{NH}_2$ (XIV)	$\text{C}(\text{Arl})-(\text{CR}_1\text{R}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ (XV)	$\text{R}_{22}\text{COCl}$ (XVI)	$\text{R}_{22}\text{NCO}$ (XVII)

유사하게, 본 발명의 다른 화합물은 숙련가가 상기한 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

본 발명에 따르는 유용한 화합물은 또한, 지금까지 사용되거나 문헌[참조: R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 1989]에 기술된 방법과 같은 다른 공지된 방법을 적용 또는 응용하여 제조될 수 있다.

하기 반응에서, 반응에서 바람직하지 않은 관련 화합물을 피하기 위해 최종 생성물에서 목적하는 반응성 관능성 그룹, 예를 들면, 하이드록시, 아미노, 이미노, 티오 또는 카복시 그룹을 보호하는 것이 필요할 수 있다. 통상의 보호 그룹은 표준 방법에 따라서 사용될 수 있다(참고 문헌: T.W. Green and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991; 및 J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry" Plenum Press, 1973).

본 발명의 추가의 특징에 따라서, 본 발명에 따르는 유용한 화합물은 본 발명의 다른 화합물의 상호전환에 의해 제조될 수 있다.

하나 이상의 질소 환 원자를 함유하는 그룹, 바람직하게는 이민(=N)을 포함하는 본 발명의 화합물은 상응하는 화합물로 전환시킬 수 있는데, 여기서 그룹 중의 하나 이상의 질소 환 원자를 과산, 예를 들면, 아세트산 중의 퍼아세트산 또는 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 중의 m-클로로퍼옥시벤조산과 대략 실온 내지 환류 온도, 바람직하게는 승온에서 반응시켜 N-옥사이드로 산화시킨다.

본 발명의 생성물은 하나 이상의 비대칭성 탄소원자가 존재할 수 있기 때문에 좌선성 및 우선성 이성체의 라세미 혼합물로서 수득할 수 있다. 두개의 비대칭성 탄소원자가 존재하는 경우, 생성물은 신 및 안티 배위를 기본으로 하는 디아스테레오머 혼합물로서 존재할 수 있다. 이들 디아스테레오머는 분별 결정에 의해 분리될 수 있다. 이어서, 각각의 디아스테레오머는 통상의 방법에 의해 우선성 및 좌선성 광학 이성체로 분리될 수 있다.

화학식 I의 특정 화합물이 기하 이성체화를 나타낼 수 있다는 것은 또한 당해 기술분야의 숙련인에게 명백할 것이다. 기하 이성체에는 알케닐 잔기를 갖는 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 형태가 포함된다. 본 발명은 각각의 기하 이성체, 입체 이성체 및 이들의 혼합물을 포함한다.

이러한 이성체는 공지된 방법, 예를 들면, 크로마토그래피 기술 및 재결정화 기술의 적용 또는 응용에 의해 이들 혼합물로부터 분리될 수 있거나, 예를 들면, 본원에 기술된 방법의 적용 또는 응용에 의해 이들 중간체의 적합한 이성체로부터 개별적으로 제조된다.

해상도는 2종의 디아스테레오머 생성물을 형성하기 위해 염 형성, 에스테르 형성 또는 아마이드 형성에 의해 라세미 화합물을 광학 활성 화합물과 혼합하는데 일반적인 중간 단계에서 수행하는 것이 최선일 수 있다. 산을 광학 활성 염기로 첨가하는 경우, 상이한 특성 및 상이한 용해도를 갖고 분별 결정화에 의해 분리될 수 있는 2종의 디아스테레오머 염이 제조된다. 염이 반복 결정화에 의해 완전히 분리되는 경우, 염기는 산 가수분해에 의해 분리 제거되고, 에난티오머적으로 정제된 산이 수득된다.

본 발명에 따르는 유용한 화합물은 유리 염기 또는 산 형태이거나 약제학적으로 허용되는 이의 염 형태로 유용하다. 모든 형태는 본 발명의 범위내이다.

본 발명에 따르는 유용한 화합물이 염기성 잔기로 치환되는 경우, 산 부가 염이 형성되고, 단순히 사용하기에 더욱 편리한 형태이고, 실제로 염을 사용하면 본질적으로 유리 염기 형태를 사용할 정도의 양을 형성한다. 산 부가 염을 제조하는데 사용할 수 있는 산은 바람직하게는, 유리 염기, 약제학적으로 허용되는 염, 즉 음이온이 약제학적 용량의 염으로 환자에게 무독성이어서 유리 염기 중의 이러한 화합물의 유익한 약제학적 효과가 음이온에 허용되는 부작용에 의해 손상되지 않는 염과 배합하는 경우, 제조되는 염이 포함된다. 당해 염기성 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이 바람직하지만, 모든 산 부가 염은 특정 염 자체가, 예를 들면, 염이 단지 정제 및 동정을 목적으로 형성되는 경우 또는 이온 교환 공정에 의해 약제학적으로 허용되는 염을 제조하는데의 중간체로서 사용되는 경우와 같이 중간 생성물로서만 바람직한 경우에도, 유리 염기 형태의 공급원으로서 유용하다. 본 발명의 범위내에서 유용한 약제학적으로 허용되는 염은 무기산, 예를 들면, 염산, 트리플루오로아세트산, 황산, 인산 및 설파산, 및 유기산, 예를 들면, 아세트산, 시트르산, 락트산, 타르타르산, 말론산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 사이클로헥실설파산, 퀴산 등으로부터 유도된 염이다. 상응하는 산 부가 염으로는 하이드로할라이드, 예를 들면, 하이드로클로라이드 및 하이드로브로마이드, 트리플루오로아세테이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 설파메이트, 아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 타르트레이트, 말로네이트, 옥살레이트, 살리실레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 푸마레이트, 말레에이트, 메틸렌-비스-β-하이드록시나프토에이트, 젠티세이트, 메실레이트, 이소티오네이트, 디-p-톨루일타르트레이트, 메탄설폰네이트, 에탄설폰네이트, 벤젠설폰네이트, p-톨루엔설폰네이트, 사이클로헥실설파메이트 및 퀴네이트가 각각 포함된다.

본 발명에 따르는 유용한 화합물의 산 부가 염은 공지된 방법의 적용 또는 응용에 의해 유리 염기와 적합한 염의 반응으로 제조된다. 예를 들면, 본 발명의 화합물의 산 부가 염은 유리 염기를 수용액 또는 수성 알콜 용액, 또는 적합한 산을 함유하는 다른 적합한 용매에 용해시키고, 용액을 증발시켜 염을 분리하거나 유기 용매에서 유리 염기 및 산을 반응시킴으로써 제조되고, 이 경우에는 염을 직접 분리하거나 용액의 농축화로 수득할 수 있다.

본 발명에 따르는 유용한 화합물은 공지된 방법의 적용 또는 응용에 의해 산 부가 염으로부터 재생될 수 있다. 예를 들면, 본 발명에 따르는 유용한 모 화합물은 알칼리, 예를 들면, 중탄산나트륨 수용액 또는 암모니아 수용액으로 처리하여 이들의 산 부가염으로부터 재생될 수 있다.

본 발명에 따르는 유용한 화합물이 산성 잔기로 치환되는 경우, 염기 부가염이 형성될 수 있고, 단순히 사용하기에 더욱 편리한 형태이고, 실제로 염을 사용하여 본질적으로 유리 산 형태를 사용할 정도의 양을 형성한다. 염기 부가염을 제조하는데 사용할 수 있는 염기는 바람직하게는, 유리 산, 약제학적으로 허용되는 염, 즉 양이온이 약제학적 복용량의 염으로 동물 유기체에 무독성이어서 이러한 유리 산의 중의 본 발명의 화합물의 유익한 약제학적 효과가 양이온에 허용되는 부작용에 의해 손상되지 않는 염과 배합하는 경우 제조되는 염이 포함된다. 본 발명에 따르는 유용한 약제학적으로 허용되는 염으로는, 예를 들면, 수소화나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 수산화알루미늄, 수산화리튬, 수산화마그네슘, 수산화아연, 암모니아, 에틸렌디아민, N-메틸-글루카민, 라이신, 아르기닌, 오르니틴, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 디에탄올아민, 프로카인, 디에틸아민, N-벤질펜에틸아민, 피페라진, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 테트라메틸암모늄 하이드록사이드 등의 염기로부터 유도된 염을 포함한, 알칼리 및 알칼리 토금속 염이 포함된다.

본 발명에 따르는 유용한 화합물의 금속 염은 수소화물, 수산화물, 탄산염 또는 수성 또는 유기 용매 중의 선택된 금속의 유사한 반응성 화합물을 유리 산 형태의 화합물과 접촉시킴으로써 수득할 수 있다. 사용된 수성 용매는 물일 수 있거나 물과 유기 용매, 바람직하게는 알콜, 예를 들면, 메탄올 또는 에탄올, 케톤, 예를 들면, 아세톤, 지방족 에테르, 예를 들면, 테트라하이드로푸란 또는 에스테르, 예를 들면, 에틸 아세테이트와의 혼합물일 수 있다. 이러한 반응은 일반적으로 주변 온도에서 수행되나, 경우에 따라, 가열하면서 수행될 수 있다.

본 발명에 따르는 유용한 화합물의 아민 염은 수성 또는 유기 용매 중의 아민을 유리 산 형태의 화합물과 접촉시킴으로써 수득할 수 있다. 적합한 수성 용매로는 물 및 물과 알콜, 예를 들면, 메탄올 또는 에탄올, 에테르, 예를 들면, 테트라하이드로푸란, 니트릴, 예를 들면, 아세토니트릴 또는 케톤, 예를 들면, 아세톤과의 혼합물이 포함된다. 아미노산 염은 유사하게 제조될 수 있다.

본 발명에 따르는 유용한 화합물의 염기 부가염은 공지된 방법의 적용 또는 응용에 의해 염으로부터 재생될 수 있다. 예를 들면, 본 발명에 따르는 유용한 모 화합물은 산, 예를 들면, 염산으로 처리함으로써 이의 염기 부가 염으로부터 재생될 수 있다.

본 발명에 따르는 유용한 염 형태는 또한, 4급화 질소를 갖는 화합물이 포함된다. 4급화 염은 화합물 중의  $sp^3$  또는  $sp^2$  혼성화 질소의 알킬화에 의한 바와 같은 방법에 의해 형성된다.

당해 기술분야의 숙련인에게 명백한 바와 같이, 본 발명에 따르는 유용한 일부 화합물은 안정한 염을 형성하지 않는다. 그러나, 산 부가염은 대부분 마찬가지로 본 질소 함유 헤테로아릴 그룹을 갖는 본 발명에 따르는 화합물 및/또는 치환체로서 아미노 그룹을 함유하는 화합물에 의해 형성된다. 본 발명에 따르는 유용한 화합물의 바람직한 산 부가염은 산 불안정 그룹이 존재하지 않는 화합물이다.

자체로 활성 화합물로서 유용한 뿐만 아니라, 본 발명에 따르는 유용한 화합물의 염은, 예를 들면, 염과 모 화합물 사이의 용해도 차이, 부 생성물 및/또는 출발 물질을 사용하여 당해 기술분야의 숙련인에게 익히 공지된 기술에 의해 화합물의 정제를 목적으로 사용될 수 있다.

예를 들면, R, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>에서 정의된 바와 같은 본 발명에 따르는 유용한 화합물에 대한 각종 치환체는 중간체 중의 어느 하나에 첨가되거나 치환 또는 전환 반응의 공지된 방법에 의해 최종 생성물의 형성 후에 첨가된 출발 화합물에 존재할 수 있다. 치환체 자체가 반응성인 경우, 치환체 자체는 당해 기술분야의 공지된 기술에 따라서 보호될 수 있다. 당해 기술분야에 공지된 각종 보호 그룹이 사용될 수 있다. 다수의 이들 가능한 그룹의 예는 문헌[참조: "Protective Group in Organic Synthesis" by T. W. Green, John Wiley and Sons, 1981]에서 발견될 수 있다. 예를 들면, 니트로 그룹은 질화에 의해 방향족 환으로 첨가될 수 있고, 이어서 니트로 그룹은 환원에 의해 다른 그룹, 예를 들면, 아미노로 및 아미노 그룹의 디아조화 및 디아조 그룹의 치환에 의해 할로 그룹으로 전환된다. 아실 그룹은 프리델-크래프트 아실화에 의해 아릴 그룹상에서 치환될 수 있다. 이어서, 아실 그룹은 볼프-키슈너 환원(Wolf-Kishner reduction) 및 클레멘슨 환원(Clemmenson reduction)을 포함한 각종 방법에 의해 상응하는 알킬 그룹으로 전환될 수 있다. 아미노 그룹을 알킬화시켜 모노 및 디알킬 아미노 그룹을 형성하고, 메캅토 및 하이드록시 그룹을 알킬화시켜 상응하는 에테르를 형성한다. 1급 알콜은 당해 기술분야에서 공지된 산화제에 의해 산화시켜 카복실산 또는 알데히드를 형성할 수 있고, 2급 알콜은 산화시켜 케톤을 형성할 수 있다. 따라서, 치환 또는 변형 반응은 출발 물질, 중간체 또는 최종 생성물의 분자 전체에 대한 각종 치환체를 제공하기 위해 사용될 수 있다.



출발 물질 및 중간체는 공지된 방법, 예를 들면 참조예 또는 이의 명백한 화학 등가물에서 기술된 방법의 적용 또는 응용에 의해 제조된다.

본 발명은 본 발명에 따르는 화합물의 제조를 예시하는 하기 실시예에 의해 추가로 예시되나 이에 제한되지 않는다.

**실시예**

**실시예 1**

**3-(2-퀴놀리닐메틸옥시)벤질 알콜**

DMF 50ml 중의 2-퀴놀리닐메틸 클로라이드 HCl 12.8g(0.06mol), 3-하이드록시벤질 알콜 7.5g(0.06mol) 및 탄산칼슘 18g의 혼합물을 70°C에서 밤새 가열한다. 반응 혼합물을 물로 붓고, 침전된 생성물을 수집하고, 여과하고, 건조시켜 3-(2-퀴놀리닐메틸옥시)벤질 알콜을 수득한다.

**실시예 2**

상기 실시예 1의 2-퀴놀리닐메틸 클로라이드를 하기 표 1의 퀴놀린 화합물로 대체하는 경우, 상응하는 화합물이 수득된다.

**[표 1]**

2-클로로메틸퀴놀린
2-브로모메틸퀴놀린
2-(1-클로로에틸)퀴놀린
2-(2-클로로에틸)퀴놀린
2-브로모에틸퀴놀린
3-클로로메틸퀴놀린
4-클로로메틸퀴놀린
2-(β-클로로에틸)퀴놀린
2-(β-클로로프로필)퀴놀린
2-(β-클로로-β-펜에틸)퀴놀린
2-클로로메틸-4-메틸퀴놀린
2-클로로메틸-6-메틸퀴놀린
2-클로로메틸-8-메틸퀴놀린
2-클로로메틸-6-메톡시퀴놀린
2-클로로메틸-6-니트로퀴놀린
2-클로로메틸-6,8-디메틸퀴놀린

**실시예 3**

상기 실시예 1의 3-하이드록시벤질 알콜을 하기 표 2의 화합물로 대체하는 경우, 상응하는 생성물이 수득된다.

**[표 2]**

1,2-벤젠디올
1,3-벤젠디올

1,4-벤젠디올
2-머캅토펜올
3-머캅토펜올
4-머캅토펜올
1,3-디머캅토펜젠
1,4-디머캅토펜젠
3-하이드록시벤질 알콜
3-하이드록시에틸페놀
4-하이드록시벤질 알콜
4-하이드록시에틸페놀
2-메틸레졸시놀
5-메틸레졸시놀
5-메톡시레졸시놀
5-메틸-1,4-디하이드록시벤젠
3-(N-아세틸아미노)페놀
3-(N-아세틸아미노)벤질 알콜
2-하이드록시- $\alpha$ -메틸벤질 알콜
2-하이드록시- $\alpha$ -에틸벤질 알콜
2-하이드록시- $\alpha$ -프로필벤질 알콜
3-하이드록시- $\alpha$ -메틸벤질 알콜
3-하이드록시- $\alpha$ -에틸벤질 알콜
3-하이드록시- $\alpha$ -프로필벤질 알콜
4-하이드록시- $\alpha$ -메틸벤질 알콜
4-하이드록시- $\alpha$ -에틸벤질 알콜
4-하이드록시- $\alpha$ -프로필벤질 알콜

실시예 4

실시예 2, 표 1의 화합물을 실시예 1의 조건하에서 실시예 3, 표 2의 화합물과 반응시키는 경우, 상응하는 화합물이 수득된다.

실시예 5

3-(2-퀴놀리닐메틸옥시)벤질 클로라이드

CHCl<sub>3</sub> 150ml 중의 3-(2-퀴놀리닐메틸옥시)벤질 알콜 14.5g의 교반 용액에 티오닐 클로라이드 7.5ml를 10분 동안 적가한다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 세척한다. 유기 용액을 분리하고, 건조시키고 증발시켜 3-(2-퀴놀리닐메틸옥시)벤질 클로라이드를 수득하고, 다음 단계에서 추가로 정제하지 않고 사용된다.

실시예 6

실시예 5의 3-(2-퀴놀리닐메틸옥시)벤질 알콜 대신 실시예 2 내지 4에 의해 제조된 화합물을 사용하는 경우, 상응하는 클로라이드가 제조된다.

실시예 7

$\alpha$ -(3-하이드록시메틸페녹시)아세토니트릴

아세톤(160ml) 및 디메틸포름아미드(20ml) 중의 3-하이드록시메틸 페놀(0.081mol), 브로모아세토니트릴(0.081mol) 및 무수 탄산칼륨(0.081mol)의 혼합물을 48시간 동안 환류 가열한다. 반응 혼합물을 여과 증발시킨다. 잔사를 에틸 아세테이

트(150ml)로 희석하고, 10% 수산화나트륨 수용액(3×100ml), 이어서 염수(3×100ml)로 세척한다. 에틸 아세테이트 용액을 건조시키고(황산마그네슘) 실리카 겔 컬럼(약 100g)을 사용하여 크로마토그래피하고 석유 에테르:에틸아세테이트 1:1 (2ℓ)로 용출시킨다. 수득한 오일은 다음 단계에서 직접 사용한다.

실시예 8

α-(3-클로로메틸페녹시)아세트니트릴

디에틸에테르(150ml) 중의 α-(3-하이드록시메틸페녹시)아세트니트릴(0.055mol)을 티오닐 클로라이드(0.060mol) 및 소량의 디메틸포름아미드와 40℃에서 1시간 동안 교반한다. 이어서, 용액을 물 및 염수로 세척한 다음, 증발시켜 α-(3-클로로메틸페녹시)아세트니트릴을 황색 오일로서 수득한다.

실시예 9

실시예 7의 브로모아세트니트릴을 하기 표 12의 니트릴로 대체하는 경우 상응하는 생성물이 제조된다.

[표 12]

α-브로모-α-메틸아세트니트릴
α-브로모-β-에틸아세트니트릴
α-브로모프로피오니트릴
β-브로모프로피오니트릴
β-브로모-β-메틸프로피오니트릴-브로모부티로니트릴
β-브로모부티로니트릴
α-브로모부티로니트릴

실시예 10

실시예 7의 3-하이드록시메틸페놀을 하기 표 13a의 화합물로 대체하는 경우, 상응하는 생성물이 제조된다.

[표 13a]

2-하이드록시메틸페놀
4-하이드록시메틸페놀
3-머캅토벤질알콜
4-머캅토벤질알콜
3-하이드록시메틸-N-아세틸아미딘
4-하이드록시메틸-N-아세틸아미딘
4-하이드록시메틸아미딘
4-메틸-2-하이드록시메틸페놀
2-메틸-5-하이드록시메틸페놀
4-메틸-3-하이드록시메틸페놀
5-메틸-3-하이드록시메틸페놀
3-메틸-4-하이드록시메틸페놀
2-메틸-4-하이드록시메틸페놀
3-메틸-5-하이드록시메틸페놀
4-메톡시-3-하이드록시메틸페놀
3-메톡시-4-하이드록시메틸페놀

2-메톡시-4-하이드록시메틸페놀
5-메톡시-3-하이드록시메틸페놀
3-메톡시-5-하이드록시메틸페놀
2-메톡시-5-하이드록시메틸페놀
2-(1'-하이드록시메틸)페놀
3-(1'-하이드록시메틸)페놀
4-(1'-하이드록시메틸)페놀
2-(2'-하이드록시메틸)페놀
3-(2'-하이드록시메틸)페놀
4-(2'-하이드록시메틸)페놀
2-(3'-하이드록시프로필)페놀
3-(3'-하이드록시프로필)페놀
4-(3'-하이드록시프로필)페놀
2-(2'-하이드록시프로필)페놀
3-(2'-하이드록시프로필)페놀
4-(2'-하이드록시프로필)페놀
2-(1'-하이드록시프로필)페놀
3-(1'-하이드록시프로필)페놀
4-(1'-하이드록시프로필)페놀
3-(4'-하이드록시부틸)페놀
4-(4'-하이드록시부틸)페놀

실시예 11

5-(3-클로로프로필)테트라졸

디메틸 포름아미드 50ml 중의 4-클로로부티로니트릴 3.5g, 나트륨 아지드 2.3g 및 염화암모늄 1.9g의 혼합물을 140°C에서 20시간 동안 교반한다. 반응 혼합물은 얼음 위에 붓고 1N 수산화나트륨으로 염기성화시키고, 에틸 아사테이트로 2회 추출한다. 수성 분획을 아세트산으로 산성화시키고 에틸아세테이트로 추출한다. 에틸아세테이트를 증발시켜 5-(3-클로로프로필)-테트라졸을 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용한다.

실시예 12

상기 실시예 11의 4-클로로부티로니트릴을 하기 표 19의 니트릴로 대체하는 경우, 상응하는 테트라졸 생성물이 수득된다.

[표 19]

클로로아세토니트릴
브로모아세토니트릴
3-클로로프로피오니트릴
4-클로로부티로니트릴
5-클로로펜타노니트릴
6-클로로헥사노니트릴
2-클로로프로피오니트릴
2-메틸-3-클로로프로피오니트릴
2-클로로부티로니트릴
3-클로로부티로니트릴
4-메틸-5-클로로펜타노니트릴

2-메틸-3-클로로프로피오니트릴
3-벤질-4-클로로부티로니트릴
3-카브에톡시메틸-4-클로로부티로니트릴
3-메톡시메틸-4-클로로부티로니트릴
2,3-디메틸-4-클로로펜타노니트릴
3,3-디메틸-4-클로로펜타노니트릴
스피로-(3,3-사이클로프로판)-4-클로로부티로니트릴
1-클로로메틸-2-시아노메틸사이클로부탄
1-클로로메틸-2-시아노메틸사이클로헥산
3-사이클로프로필메틸-4-클로로부티로니트릴
3-디메틸아미노메틸-4-클로로부티로니트릴
3-메틸렌-4-클로로부티로니트릴
3-프로필리덴-4-클로로부티로니트릴

실시예 13

에틸-4-벤질옥시-2-하이드록시-6-메틸-벤조에이트

에틸-2,4-디하이드록시-6-메틸 벤조에이트(4g, 21mmol)를 아세톤(80ml)에 용해시키고 이 용액에 탄산칼륨(2.9g, 21mmol) 및 벤질 브로마이드(2.5ml, 21mmol)를 첨가한다. 이 혼합물을 환류에서 16시간 동안 가열한다. 냉각된 반응물에 에틸 아세테이트(100ml) 및 물(100ml)을 첨가한다. 유기층을 물(2×80ml) 및 염수(2×80ml)로 세척한 다음, 황산마그네슘에서 건조시키고, 진공에서 용매를 제거한다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카, 헥산 중의 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다: <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (m, 5H), 6.41 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.40 (q, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.40 (t, 3H).

실시예 13a

에틸 2,4-비스-(4-플루오로-벤질옥시)-6-메틸-벤조에이트

표제 화합물은 벤질 브로마이드 대신 2배량의 4-플루오로벤질 브로마이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 13과 본질적으로 동일한 방법을 사용하여 제조한다.

실시예 14

에틸-4-벤질옥시-2-메틸-6-(3-페닐-프로폭시)-벤조에이트

에틸-4-벤질옥시-2-하이드록시-6-메틸-벤조에이트(0.5g, 1.8mmol)를 DMF(10ml)에 용해시키고 60% 수소화나트륨(0.07g, 1.8mmol)을 첨가하여 20분 동안 교반하여 투명한 용액을 수득한다. 이어서, 브로모-3-페닐 프로판(0.27ml, 1.8mol)을 첨가하고, 당해 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 가열하고 실온에서 밤새 교반한다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 헥산 중의 5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다: <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.17-7.40 (m, 10H), 6.39 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.38 (q, 2H), 3.91 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.38 (t, 3H); MS (EI) 404 (M)<sup>+</sup>.

하기 화합물은 1-브로모-3-페닐 프로판 대신 언급한 브로마이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 14에 사용된 본질적으로 동일한 방법을 사용하여 제조한다.

실시예 14a

에틸-4-벤질옥시-2-사이클로헥실메톡시-6-메틸-벤조에이트

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32-7.41 (m, 5H), 6.36 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.35 (q, 2H), 3.71 (d, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.71 (m, 5H), 1.34 (t, 3H), 0.88-1.24 (m, 6H); MS (EI) 383 (M)<sup>+</sup>. 사이클로헥실 메틸 브로마이드로부터 제조한다.

#### 실시예 14b

##### 에틸-4-벤질옥시-2-메틸-6-(4-메틸펜틸옥시)-벤조에이트

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32-7.41 (m, 5H), 6.37 (d, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.35 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.68-1.78 (m, 2H), 1.55-1.59 (m, 2H), 1.26-1.39 (m, 5H), 0.89 (d, 4H); MS (EI) 370 (M)<sup>+</sup>. 1-브로모-4-메틸펜탄으로부터 제조한다.

삭제

삭제

#### 실시예 15

##### 4-벤질옥시-2-메틸-6-(3-페닐-프로폭시)-벤조산

에틸-4-벤질옥시-2-메틸-6-(3-페닐-프로폭시)-벤조에이트(0.57g, 1.4mmol) 및 10N 수산화나트륨(1.4ml, 14mmol)을 에탄올(6ml) 속에서 합하여 환류에서 6시간 동안 가열한다. 용매를 진공하에 제거하고, 디클로로메탄을 잔사에 첨가한다. 이어서, 1N 염산을 첨가하여 혼합물을 pH 1로 산성화시킨다. 수성 층을 디클로로메탄으로 1회 추출하고, 합한 유기층을 물로 1회 세척한다. 유기층을 황산마그네슘에서 건조시키고 용매를 진공하에 제거하여 표제 화합물을 황갈색 고체로서 수득한다. 고체를 에틸 아세테이트/석유 에테르로부터 재결정화시켜 분석적으로 순수한 샘플을 수득한다: 융점 109 내지 111°C,  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.18-7.41 (m, 10H), 6.55 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.10 (t, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.16-2.21 (m, 2H); MS (EI) 376 (M)<sup>-</sup>.

하기 화합물은 에틸-4-벤질옥시-2-(1-페닐-3-프로폭시)-6-메틸 벤조에이트 대신 언급된 에스테르를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 12에 사용된 본질적으로 동일한 방법을 사용하여 제조한다.

#### 실시예 15a

##### 4-벤질옥시-2-사이클로헥실메톡시-6-메틸-벤조산

융점 127 내지 128°C(에틸 아세테이트/석유 에테르);  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.42 (m, 5H), 6.55 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.91 (d, 2H), 2.63(s, 3H), 1.75-1.86 (m, 6H), 1.05-1.32 (m, 5H); MS (EI) 354 (M)<sup>+</sup>. 에틸-4-벤질옥시-2-사이클로헥실메톡시-6-메틸-벤조에이트로부터 제조한다.

#### 실시예 15b

##### 4-벤질옥시-2-메틸-6-(4-메틸-펜틸옥시)-벤조산

융점 83 내지 85°C(에틸 아세테이트/석유 에테르);  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.42 (m, 5H), 6.55 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.10 (t, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.83-1.89 (m, 2H), 1.58-1.63 (m, 1H), 1.32-1.37 (m, 2H), 0.92 (d, 4H); MS (EI) 342 (M)<sup>+</sup>. 에틸-4-벤질옥시-2-메틸-6-(4-메틸-펜틸옥시)-벤조에이트로부터 제조한다.

#### 실시예 15c

2,4-비스-(4-플루오로-벤질옥시)-6-메틸-벤조산

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.35 (m, 4H), 7.11-7.03 (m, 4H), 6.49 (d, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 2.54 (s, 3H); MS (EI) 384 (M)<sup>+</sup>. 에틸-2,4-비스-(4-플루오로-벤질옥시)-6-메틸-벤조에이트로부터 제조한다.

실시예 162-(3-요오도페녹시메틸)-나프탈렌

에탄올(40ml) 중의 3-요오도페놀(4.0g, 18mmol) 용액에 수산화칼륨(1.0g, 18mmol) 및 2-(브로모메틸)나프탈렌(4.0g, 18mmol)을 첨가하고, 당해 혼합물을 밤새 환류시킨다. 고온 반응물을 여과하고 여액을 얼음 중에서 냉각시킨다. 수득한 침전물을 여과 수집하여 표제 화합물을 수득한다.  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84-7.89 (m, 4H), 7.48-7.53 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.29-7.32 (m, 1H), 6.95-7.04 (m, 2H), 5.20 (s, 2H); MS (EI) 360 (M)<sup>+</sup>.

실시예 176-[3-(나프탈렌-2-일메톡시)-페닐]-헥스-5-인산(vnoic acid)

피페리딘(5ml) 중의 2-(3-요오도페녹시메틸)-나프탈렌(0.5g, 14mmol) 및 헥신산(0.19g, 1.7mmol) 용액을 아르곤으로 20분 동안 퍼징한다. 이어서, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디클로라이드(0.01g, 0.014mmol) 및 요오드화구리(0.005g, 0.028mmol)를 첨가하고 당해 혼합물을 오일 욕 속에서 75°C에서 1.5시간 동안 가열한 다음, 밤새 실온이 되게 한다. 용매를 진공하에 제거하고 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중의 4% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83-7.88 (m, 4H), 7.48-7.54 (m, 3H), 7.19 (t, 1H), 6.98-7.05 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 2.47 (t, 2H), 1.80-1.91 (m, 4H); MS (EI) 344 (M)<sup>+</sup>.

실시예 186-[3-(나프탈렌-2-일메톡시)-페닐]-헥산산

메탄올(15ml) 중의 6-[3-(나프탈렌-2-일메톡시)-페닐]-헥스-5-인산(0.54g, 1.4mmol)의 용액에 10% Pd/C(0.10g)을 첨가하고, 당해 혼합물을 파르(Parr) 장치에 넣고, 수소로 43psi로 가압한다. 반응 혼합물을 밤새 진탕시킨다. 반응물을 여과하고 용매를 진공하에 제거한다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중의 5% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83-7.89 (m, 4H), 7.46-7.56 (m, 3H), 7.17-7.22 (m, 1H), 6.77-6.85 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.31 (t, 2H), 1.58-1.70 (m, 6H); MS (EI) 348 (M)<sup>+</sup>.

실시예 193급-부틸-디페닐(3-요오도-벤질옥시)실란

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (40ml) 중의 3-요오도-벤질 알콜(4.68g, 20mmol) 용액에 이미다졸(1.49g, 22mmol) 및 3급-부틸디페닐실릴 클로라이드(5.74g, 22mmol)를 첨가한다. 수득한 혼합물을 1시간 동안 교반하고 에테르로 희석하고 물 및 염수로 세척하여  $\text{MgSO}_4$ 에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물을 오일(9.41g)로서 수득한다. MS (EI) 472 (M)<sup>+</sup>.

실시예 206-[3-(3급-부틸디페닐실릴옥시메틸)-페닐]-헥스-5-이놀

THF(70ml) 중의 3급-부틸-디페닐(3-요오도-벤질옥시)실란(8.49g, 18mmol) 용액에 헥스-5-이놀(2.5ml, 22mmol),  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (990mg, 0.85mmol) 및  $\text{CuI}$ (171mg, 0.9mmol)를 첨가한다. 이 용액을 탈기시키고 아르곤 대기하에 놓는다. 이 용액에 피페리딘(5.4ml, 54mmol)을 첨가하고, 4시간 동안 계속 교반한다. 반응 혼합물을 에테르로 희석하고 물 및 염수로 세척하고  $\text{MgSO}_4$ 에서 건조시켜 농축시킨다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 헥산 중의 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(6.84g)로서 수득한다.  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (m, 4H), 7.40 (m, 6H), 7.27 (m, 4H), 4.71 (s, 2H), 3.71 (t, 2H), 2.47 (t, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.10 (s, 9H).

#### 실시예 21

##### 6-[3-(3급-부틸디페닐실릴옥시메틸)-페닐]-헥사놀

에틸 아세테이트(10ml) 중의 6-[3-(3급-부틸디페닐실릴옥시메틸)-페닐]-헥스-5-이놀(880mg, 2mmol) 용액에 탄소상  $\text{Pd}$ (120mg, Pd 10중량%)를 첨가한다. 혼합물을 수소 대기하에 17시간 동안 교반하고 아르곤으로 피지하여 셀라이트를 통해 여과하고 농축시켜 표제 화합물을 오일(5.9g)로서 수득한다. MS (EI) 389 ( $\text{M-tBu}^-$ ).

#### 실시예 22

##### 6-[3-(3급-부틸디페닐실릴옥시메틸)-페닐]-헥산산

아세트니트릴(28ml) 중의 6-[3-(3급-부틸디페닐실릴옥시메틸)-페닐]-헥사놀(5.9g, 13.2mmol) 용액에  $\text{CCl}_4$ (28ml) 및 물(43ml)을 첨가한다. 당해 혼합물에  $\text{NaIO}_4$ (11.7g, 54mmol) 및  $\text{RuCl}_3(\text{H}_2\text{O})$ (100mg, 0.5mmol)를 첨가한다. 수득한 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 희석하고 물 및 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 에서 건조시키고 목탄으로 활성화시키고 셀라이트를 통해 여과하고 농축시킨다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 헥산 중의 20% 에틸 아세테이트/5% 디클로로메탄)로 정제시켜 표제 화합물을 오일(3.46g)로서 수득한다. MS (ESI) 461 ( $\text{M+H}^+$ ).

#### 실시예 23

##### 6-[3-(3급-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-페닐]-헥산산 메틸 에스테르

DMF(15ml) 중의 6-[3-(3급-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-페닐]-헥산산(3.3g, 7.2mmol) 용액에 탄산칼륨(1.09g, 7.9mmol) 및 요오도메탄( $500\mu\text{l}$ , 7.9mmol)을 첨가한다. 혼합물을 6시간 동안 교반한 다음, 에테르로 희석한다. 유기층을 물, 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 에서 건조시키고 농축시킨다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(10% 에테르/헥산을 사용하여 용출시킴)로 정제시켜 표제 화합물 2.42g을 수득한다.  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (m, 4H), 7.38 (m, 6H), 7.20 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.59 (t, 2H), 2.30 (t, 2H), 1.64 (m, 4H), 1.37 (m, 2H), 1.10 (s, 9H).

#### 실시예 24

##### 6-(3-하이드록시메틸-페닐)-헥산산 메틸 에스테르

THF(10ml) 중의 6-[3-(3급-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-페닐]-헥산산 메틸 에스테르(2.37g, 5mmol) 용액에 아세트산( $283\mu\text{l}$ , 5mmol) 및 1M TBAF(5ml)를 첨가한다. 용액을 2시간 동안 교반한 다음, EtOAc/에테르(1:1)로 희석한다. 유기층을 물, 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 에서 건조시키고 농축시킨다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(35% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 용출시킴)로 정제시켜 표제 화합물 1.12g을 수득한다. MS (EI) 236 ( $\text{M}^+$ ).

#### 실시예 25

##### 6-(3-브로모메틸-페닐)-헥산산 메틸 에스테르



THF(10ml) 중의 6-(3-하이드록시메틸-페닐)-헥산산 메틸 에스테르(587mg, 2.48mmol) 용액에 트리페닐포스핀(716mg, 2.73mmol)을 첨가하고, 균질해질 때까지 교반한 다음 0°C로 냉각시킨다. NBS(486mg, 2.73mmol)를 적가하고 반응 혼합물을 45분 동안 교반한다. 혼합물을 농축시키고 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(10% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 용출시킴)로 정제시켜 표제 화합물 682mg을 수득한다. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.60(t, 2H), 2.31 (t, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.37 (m, 2H).

#### 실시예 26

##### 6-메톡시-3-메틸-1,3-디하이드로-인돌-2-온

THF(20ml) 중의 6-메톡시-1,3-디하이드로-인돌-2-온(840mg, 5.2mmol, 참조: Quallich, G. J., Morrissey, P. M. Synthesis 1993, 51-53) 냉각(-78°C) 용액에 TMEDA(1.57ml, 10.4ml), 이어서 2.5M n-BuLi(4.16ml, 10.4mmol)를 적가한다. 혼합물을 15분 동안 교반한 다음, -25°C로 가온한다. 요오도메탄(405μl, 6.5mmol)을 적가하고 20분 동안 교반한다. 반응물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 급냉시키고 실온으로 가온하고 EtOAc로 희석한다. 유기 층을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액, 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시켜 농축한다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(45% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 용출시킴)로 정제시켜 표제 화합물 679mg을 수득한다. MS (ESI) 178 (M+H)<sup>-</sup>.

#### 실시예 27

##### 6-메톡시-3,3-디메틸-1,3-디하이드로-인돌-2-온

THF(13ml) 중의 6-메톡시-1,3-디하이드로-인돌-2-온(679mg, 3.83mmol) 냉각(-78°C) 용액에 TMEDA(1.16ml, 7.66ml), 이어서 2.5M n-BuLi(3.06ml, 7.66mmol)를 적가한다. 혼합물을 15분 동안 교반한 다음, -25°C로 가온한다. 요오도메탄(275μl, 4.40mmol)을 적가하고 30분 동안 교반한다. 반응물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 급냉시키고 실온으로 가온하고 EtOAc로 희석한다. 유기 층을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액, 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시켜 농축한다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(35% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 용출시킴)로 정제시켜 표제 화합물을 백색 결정성 고체로서 601mg 수득한다. MS (ESI) 192 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 실시예 28

##### 6-메톡시-1,3,3-트리메틸-1,3-디하이드로-인돌-2-온

THF(10.5ml) 중의 6-메톡시-3,3-디메틸-1,3-디하이드로-인돌-2-온(600mg, 3.14mmol) 냉각 용액(-5°C 내지 0°C)에 60% NaH(132mg, 3.30mmol)를 첨가하고 혼합물을 15분 동안 교반한다. 반응 혼합물에 요오도메탄(215μl, 3.45mmol)을 적가하고 냉각 욕을 제거하고 2시간 동안 교반한다. 반응물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 급냉시키고 실온으로 가온하고 EtOAc로 희석한다. 유기 층을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액, 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시켜 농축한다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(30% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 용출시킴)로 정제시켜 표제 화합물 601mg을 백색 결정성 고체로서 수득한다. MS (ESI) 206 (M+H)<sup>-</sup>.

#### 실시예 29

##### 6-하이드록시-1,3,3-트리메틸-1,3-디하이드로-인돌-2-온

아세트산(880μl) 중의 6-메톡시-1,3,3-트리메틸-1,3-디하이드로-인돌-2-온(601mg, 2.93mmol) 용액에 브롬화수소산(H<sub>2</sub>O 중의 48%)(8.8ml)을 첨가한다. 수득한 용액을 환류(105°C 내지 110°C)로 가열하고, 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 감압하에서 농축시킨다. 잔사를 EtOAc에 용해시키고 유기 층을 물, 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시켜 농축한다. 잔사를 소량의 에테르로 연마하여 정제시켜, 표제 화합물 495mg을 회백색 고체로서 수득한다. MS (ESI) 192 (M+H)<sup>+</sup>.

실시예 306-[3-(1,3,3-트리메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-일옥시메틸)-페닐]-헥산산 메틸 에스테르

DMF(7.6ml) 중의 6-하이드록시-1,3,3-트리메틸-1,3-디하이드로-인돌-2-온(396mg, 2.07mmol) 용액에 6-(3-브로모메틸-페닐)-헥산산 메틸 에스테르(682mg, 2.28mmol) 및 탄산칼륨(315mg, 2.28mmol)을 첨가한다. 수득한 혼합물을 60°C로 가열하고, 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각하고 EtOAc로 희석한다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시켜 농축한다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(30% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 용출시킴)로 정제시켜, 표제 화합물 352mg을 수득한다. MS (ESI) 410 (M+ H)<sup>-</sup>.

실시예 316-[3-(1,3,3-트리메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-일옥시메틸)-페닐]-헥산산

(1:1)THF/CH<sub>3</sub>OH(1ml) 중의 6-[3-(1,3,3-트리메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-일옥시메틸)-페닐]-헥산산 메틸 에스테르(110mg, 0.27mmol) 용액에 물 250 $\mu$ l 및 10N NaOH 용액(270 $\mu$ l)을 첨가한다. 혼합물을 16시간 동안 교반하고 5°C로 냉각시키고 2N HCl 용액을 사용하여 pH 4로 조정하고, EtOAc로 희석한다. 유기 층을 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시켜 농축한다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(50% 에틸 아세테이트/5% 메탄올/헥산을 사용하여 용출시킴)로 정제시켜 표제 화합물 67mg을 수득한다. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.29 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.64 (t, 2H), 2.36 (t, 2H), 1.66 (m, 4H), 1.40 (m, 2H), 1.34 (s, 6H), MS (ESI) 396 (M+ H)<sup>+</sup>.

실시예 32a메틸 2,6-디메틸-벤조에이트

디클로로메탄(200ml) 중의 2,6-디메틸벤조산(20.2g, 134mmol) 냉각(0°C) 용액에 DMF(1ml), 이어서 옥살릴 클로라이드(14ml, 162mmol)를 첨가한다. 첨가 완료시, 냉 욕을 제거하고 3시간 동안 계속 교반한다. 수득한 용액을 진공하에 농축시키고, 잔사를 메탄올(200ml) 및 트리에틸아민(40ml)을 포함하는 냉각(0°C) 용액에 천천히 첨가한다. 첨가 완료시, 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 염산 용액(400ml, 2N)에 부은 다음, 에테르로 추출한다. 에테르 추출물은 염산 용액(1N), 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척한 다음, MgSO<sub>4</sub>에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용한다. MS (EI) 164 (M)<sup>+</sup>.

하기 화합물은 메탄올 대신 언급된 알코올을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 32a에서 사용된 본질적으로 동일한 방법을 사용하여 제조한다.

실시예 32b이소부틸 2,6-디메틸-벤조에이트

MS (EI) 206 (M)<sup>+</sup>. 2-메틸-1-프로판올로부터 제조한다.

실시예 33a메틸 2-브로모메틸-6-메틸-벤조에이트

CCl<sub>4</sub>(250ml) 중의 메틸 2,6-디메틸-벤조에이트(22.0g, 134mmol, 실시예 1) 용액에 N-브로모-석신이미드(19g, 107mmol), 이어서 벤조일 퍼옥사이드(1.0g, 4.0mmol)를 첨가한다. 수득한 용액을 환류로 가온하고 이 온도에서 20분 동

안 교반한다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시킨 다음, 에테르(200ml)로 희석하고 여과 농축시킨다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 헥산 중의 4% 아세톤)로 정제시켜 표제 화합물을 수득한다. 이 생성물(약 85% 순도, 나머지는 메틸 2,6-디메틸-벤조에이트이다)은 추가의 정제 없이 사용한다. MS (EI) 242, 244 ( $M^+$  Br 패턴).

하기 화합물은 메틸 2,6-디메틸-벤조에이트 대신 언급된 에스테르를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 33a에서 사용된 본질적으로 동일한 방법을 사용하여 제조한다.

#### 실시예 33b

##### 이소부틸 2-브로모메틸-6-메틸-벤조에이트

MS (EI) 286, 288 ( $M^+$  Br 패턴), 이소부틸 2,6-디메틸-벤조에이트(실시예 32b)로부터 제조한다.

#### 실시예 34a

##### 3-(퀴놀린-2-일메톡시)프로판-1-올

1,3-프로판디올(6.0ml, 85mmol)을 THF(80ml) 중의 20% DMPU에 용해시키고 0°C로 냉각한다. 수소화나트륨(60%, 3.6mg, 90mmol)을 적가하고 내용물을 15분 동안 0°C에서 교반한다. 2-클로로메틸퀴놀린(7.64g, 42.7mmol)을 첨가하고 반응물을 밤새 교반한다. 반응물을 물(700ml)에 붓고 에틸 아세테이트(1×200ml)로 추출한다. 염화나트륨을 수성 층에 첨가하고 에틸 아세테이트(2×200ml)로 다시 추출한다. 유기층을 풀링하고 물(2×300ml) 및 염수(2×300ml)로 세척하고  $MgSO_4$ 에서 건조시키고 여과하고 진공하에 오일로 감소시킨다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중의 2.5% 메탄올)로 정제시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) 218 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

다음 화합물은 1,3-프로판디올 대신에 언급된 디올을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 34a에서 사용된 본질적으로 동일한 방법을 사용하여 제조한다.

#### 실시예 34b

##### 4-(퀴놀린-2-일메톡시)-부탄-1-올

MS (ESI) 232 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. 1,4-부탄디올로부터 제조한다.

#### 실시예 34c

##### 5-(퀴놀린-2-일메톡시)-펜탄-1-올

MS (ESI) 246 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. 1,5-부탄디올로부터 제조한다.

#### 실시예 34d

##### 2-(퀴놀린-2-일메톡시)-에탄올

MS (ESI) 232 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. 에틸렌 글리콜로부터 제조한다.

#### 실시예 34e

##### 2,2-디메틸-3-(퀴놀린-2-일메톡시)-프로판-1-올

MS (ESI) 246 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. 네오펜틸 글리콜로부터 제조한다.

실시예 35a메틸 2-메틸-6-[3-(퀴놀린-2-일메톡시)-프로폭시메틸]-벤조에이트

3-(퀴놀린-2-일메톡시)-프로판-1-올(4.6g, 21.2mmol, 실시예 3a)을 THF(50ml) 중의 20% DMPU에 용해시키고 0°C로 냉각시킨다. 수소화나트륨(60%, 920mg, 23mmol)을 적가하고 내용물을 15분 동안 0°C에서 교반한다. 메틸 2-브로모메틸-6-메틸-벤조에이트(77%, 7.25g, 23mmol, 실시예 2a)를 첨가하고 반응물을 실온으로 가온시키고 밤새 계속 교반한다. 반응물을 물(600ml)에 붓고 에틸 아세테이트(3×200ml)로 추출한다. 유기 분획물은 풀링하고 물(3×250ml) 및 염수(2×300ml)로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>에 건조시키고, 여과하고, 감압하에 오일로 감소시킨다. 조 물질은 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중의 2% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) 380 (M+H)<sup>+</sup>.

하기 화합물은 3-(퀴놀린-2-일메톡시)-프로판-1-올 대신 언급된 알콜을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 35a에 사용된 본질적으로 동일한 방법을 사용하여 제조한다.

실시예 35b메틸 2-메틸-6-[4-(퀴놀린-2-일메톡시)-부톡시메틸]-벤조에이트

MS (ESI) 394 (M+H)<sup>+</sup>. 4-(퀴놀린-2-일메톡시)-부탄-1-올(실시예 34b)로부터 제조한다.

실시예 35c메틸 2-메틸-6-[5-(퀴놀린-2-일메톡시)-펜톡시메틸]-벤조에이트

MS (ESI) 408 (M+H)<sup>+</sup>. 5-(퀴놀린-2-일메톡시)-펜탄-1-올(실시예 34c)로부터 제조한다.

실시예 35d메틸 2-[2,2-디메틸-3-(퀴놀린-2-일메톡시)-프로폭시메틸]-6-메틸-벤조에이트

MS (ESI) 408 (M+H)<sup>+</sup>. 2,2-디메틸-3-(퀴놀린-2-일메톡시)-프로판-1-올(실시예 34e)로부터 제조한다.

실시예 36a2-메틸-6-[3-(퀴놀린-2-일메톡시)-프로폭시메틸]-벤조산

메틸 2-메틸-6-[3-(퀴놀린-2-일메톡시)-프로폭시메틸]-벤조에이트(3.3g, 8.7mmol, 실시예 35a)를 에탄올(81ml)에 용해시킨다. 10N NaOH(9ml, 90mmol)를 첨가하고 내용물을 90°C로 밤새 가열한다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 용적을 진공하에 감소시킨다. 2N HCl(45ml, 90mmol)을 첨가하고 pH를 약 4로 조정한다. 내용물을 물(400ml)에 붓고 디클로로메탄(3×200ml)으로 추출한다. 유기층을 합하고 염수(2×300ml)로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시키고 여과하여 진공하에 건조물로 감소시킨다. 조 물질은 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중의 3% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.27 (d, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.26-7.11 (m, 3H), 5.01 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.73 (t, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.89 (오중선, 2H); MS (ESI) 366 (M+H)<sup>+</sup>.

하기 화합물은 메틸 2-메틸-6-[3-(퀴놀린-2-일메톡시)-프로폭시메틸]-벤조에이트 대신 언급한 에스테르를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 36a에 사용된 본질적으로 동일한 방법을 사용하여 제조한다.

실시예 36b

2-메틸-6-[4-(퀴놀린-2-일메톡시)-부톡시메틸]-벤조산

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.29-8.22 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.28-7.15 (m, 3H), 4.93 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.84-1.70 (m, 4H); MS (ESI) 380 (M+H)<sup>+</sup>. 메틸 2-메틸-6-[4-(퀴놀린-2-일메톡시)-부톡시메틸]-벤조에이트로부터 제조한다.

실시예 36c2-메틸-6-[5-(퀴놀린-2-일메톡시)-펜톡시메틸]-벤조산

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.22 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.75-7.64 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.25-7.13 (m, 3H), 4.93 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.53 (t, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.72-1.63 (m, 6H); MS (ESI) 394 (M+H)<sup>+</sup>. 메틸 2-메틸-6-[5-(퀴놀린-2-일메톡시)-펜톡시메틸]-벤조에이트(실시예 35c)로부터 제조한다.

실시예 36d2-[2,2-디메틸-3-(퀴놀린-2-일메톡시)-프로폭시메틸]-6-메틸-벤조산

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.23-7.10 (m, 3H), 4.94 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.34(s, 2H), 2.49 (s, 3H), 0.96 (s, 6H); MS (ESI) 394 (M+H)<sup>+</sup>. 메틸 2-[2,2-디메틸-3-(퀴놀린-2-일메톡시)-프로폭시메틸]-6-메틸-벤조에이트(실시예 35d)로부터 제조한다.

하기 화합물은 공용매로서 DMPU 없이, 3-(퀴놀린-2-일메톡시)-프로판-1-올 대신 언급된 알코올, 메틸-2-브로모메틸-6-메틸-벤조에이트 대신 언급된 알킬화 시약을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 35a에서 사용된 본질적으로 동일한 방법을 사용하여 제조한다.

실시예 37a{2-메틸-6-[3-(퀴놀린-2-일메톡시)-프로폭시메틸]-페녹시}-아세트니트릴

MS (ESI) 377 (M+H)<sup>+</sup>. 3-(퀴놀린-2-일메톡시)-프로판-1-올(실시예 34a) 및 2-(브로모메틸-6-메틸-페녹시)-아세트니트릴로부터 제조한다.

실시예 37b{2-메틸-6-[4-(퀴놀린-2-일메톡시)-부톡시메틸]-페녹시}-아세트니트릴

MS (ESI) 391 (M+H)<sup>+</sup>. 4-(퀴놀린-2-일메톡시)-부탄-1-올(실시예 34b) 및 2-(브로모메틸-6-메틸-페녹시)-아세트니트릴로부터 제조한다.

실시예 37c{2-메틸-6-[2-(퀴놀린-2-일메톡시)-에톡시메틸]-페녹시}-아세트니트릴

MS (ESI) 363 (M+H)<sup>+</sup>. 2-(퀴놀린-2-일메톡시)-에탄올(실시예 34d) 및 2-(브로모메틸-6-메틸-페녹시)-아세트니트릴로부터 제조한다.

실시예 37d

{4-클로로-2-메틸-6-[4-(퀴놀린-2-일메톡시)-부톡시메틸]-페녹시}-아세트니트릴

MS (ESI) 424 (M+H)<sup>+</sup>. 4-(퀴놀린-2-일메톡시)-부탄-1-올(실시예 34b) 및 (2-브로모메틸-4-클로로-6-메틸-페녹시)-아세트니트릴로부터 제조한다.

실시예 37e

{4-클로로-2-[2,2-디메틸-3-(퀴놀린-2-일메톡시)-프로폭시메틸]-6-메틸-페녹시}-아세트니트릴

MS (ESI) 439 (M+H)<sup>+</sup>. 2,2-디메틸-3-(퀴놀린-2-일메톡시)-프로판-1-올(실시예 34e) 및 (2-브로모메틸-4-클로로-6-메틸-페녹시)-아세트니트릴로부터 제조한다.

실시예 38a

{2-메틸-6-[3-(퀴놀린-2-일메톡시)-프로폭시메틸]-페녹시}-아세트산

{2-메틸-6-[3-(퀴놀린-2-일메톡시)-프로폭시메틸]-페녹시}-아세트니트릴(333mg, 0.89mmol, 실시예 6a)을 에탄올(8 ml)에 용해시킨다. 10N NaOH(900 $\mu$ l, 9.0mmol)를 첨가하고 내용물을 60°C에서 2시간 동안 가열한다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 pH를 2N HCl을 사용하여 약 4로 조정한다. 내용물을 수성 NH<sub>4</sub>Cl(10%, 100ml) 및 에틸 아세테이트(100 ml) 사이로 분배시킨다. 수성층을 에틸 아세테이트(2 $\times$ 75ml)로 추가로 추출한다. 유기 분획물을 합하고 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl(2 $\times$ 125ml)로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시키고 여과하고 진공하에 오일로 감소시킨다. 조 물질은 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중의 6% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.29-8.21 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.15 (dd, 2H), 7.00 (dd, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.55(s, 2H), 3.70-3.47 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.95 (m, 2H); MS (ESI) 396 (M+H)<sup>+</sup>.

하기 화합물은 {2-메틸-6-[3-(퀴놀린-2-일메톡시)-프로폭시메틸]-페녹시}-아세트니트릴 대신 언급된 니트릴을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 38a에서 사용된 본질적으로 동일한 방법을 사용하여 제조한다.

실시예 38b

{2-메틸-6-[4-(퀴놀린-2-일메톡시)-부톡시메틸]-페녹시}-아세트산

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.22-8.19 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.01 (dd, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.64-3.59 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.75 (m, 4H); MS (ESI) 410 (M+H)<sup>+</sup>. {2-메틸-6-[4-(퀴놀린-2-일메톡시)-부톡시메틸]-페녹시}-아세트니트릴(실시예 37b)로부터 제조한다.

실시예 38c

{2-메틸-6-[2-(퀴놀린-2-일메톡시)-에톡시메틸]-페녹시}-아세트산

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.18-8.11 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.76-3.70 (m, 4H), 2.22 (s, 3H); MS (ESI) 382 (M+H)<sup>+</sup>. {2-메틸-6-[2-(퀴놀린-2-일메톡시)-에톡시메틸]-페녹시}-아세트니트릴(실시예 37c)로부터 제조한다.

실시예 38d

{4-클로로-2-메틸-6-[4-(퀴놀린-2-일메톡시)-부톡시메틸]-페녹시}-아세트산

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.26-8.22 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.68-3.59 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.76 (s(브로드), 4H); MS (ESI) 444 (M+H)<sup>+</sup>. {4-클로로-2-메틸-6-[4-(퀴놀린-2-일메톡시)-부톡시메틸]-페녹시}-아세트니트릴(실시예 37d)로부터 제조한다.

실시예 38e

{4-클로로-2-[2,2-디메틸-3-(퀴놀린-2-일메톡시)-프로폭시메틸]-6-메틸-페녹시}-아세트산

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.33-8.15 (m, 1H), 8.15-7.98 (m, 1H), 7.97-7.30 (m, 4H), 7.20-7.00 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 0.94 (s, 6H); MS (ESI) 459 (M+H)<sup>+</sup>. {4-클로로-2-[2,2-디메틸-3-(퀴놀린-2-일메톡시)-프로폭시메틸]-6-메틸-페녹시}-아세트니트릴(실시예 37e)로부터 제조한다.

실시예 39a

N-(4-하이드록시-부틸)-N-퀴놀린-2-일메틸-아세트아미드

무수 메탄올(20ml) 중의 4-아미노-1-부탄올(943 $\mu\text{l}$ , 10mmol) 용액에 2-퀴놀린-카복스알데히드(1.57g, 10mmol)를 첨가한다. 용액을 실온에서 20분 동안 교반한다. 고체  $\text{NaBH}_4$ (380mg, 10mmol)를 적가하고, 내용물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 디클로로메탄(10ml) 중의 아세틸 클로라이드(704 $\mu\text{l}$ , 10mmol) 용액을 15분 동안 적가하고, 내용물을 2시간 더 실온에서 교반한다. 물(100ml)을 첨가하고, 내용물을 디클로로메탄(3 $\times$ 100ml)으로 추출한다. 유기 분획물을 풀링하고 염수(2 $\times$ 150ml)로 세척하고  $\text{MgSO}_4$ 에서 건조하고 여과하여 진공하에 오일로 감소시킨다. 조 물질은 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중의 3% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) 273 (M+H)<sup>+</sup>.

하기 화합물은 4-아미노-부탄올 대신 언급된 아미노 알콜을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 39a에서 사용된 본질적으로 동일한 방법을 사용하여 제조한다.

실시예 39b

N-(3-하이드록시-프로필)-N-퀴놀린-2-일메틸-아세트아미드

MS (ESI) 259 (M+H)<sup>+</sup>. 3-아미노-1-프로판올로부터 제조한다.

실시예 40a

메틸 2-[4-아세틸-퀴놀린-2-일메틸-아미노)-부톡시메틸]-6-메틸-벤조에이트

N-(3-하이드록시-프로필)-N-퀴놀린-2-일메틸-아세트아미드(410mg, 1.5mmol, 실시예 39a)를 THF(3ml) 중의 20% DMPU에 용해시키고 0 $^\circ\text{C}$ 로 냉각시킨다. 수소화나트륨(60%, 66mg, 1.65mmol)을 첨가하고 내용물을 10분 동안 교반한다. 메틸 2-브로모메틸-6-메틸-벤조에이트(77%, 365mg, 1.5mmol, 실시예 2a)를 첨가한다. 내용물을 실온이 되게 하고, 밤새 교반한다. 내용물을 물(100ml)에 붓고 에틸 아세테이트(3 $\times$ 75ml)로 추출한다. 유기 분획물을 풀링하고 물(2 $\times$ 100ml) 및 염수(2 $\times$ 100ml)로 세척하고  $\text{MgSO}_4$ 에서 건조시키고, 여과하여 진공하에 오일로 감소시킨다. 조 물질은 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중의 3% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) 435 (M+H)<sup>+</sup>.

하기 화합물은 N-(3-하이드록시-프로필)-N-퀴놀린-2-일메틸-아세트아미드 대신 언급된 알콜을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 40a에서 사용된 본질적으로 동일한 방법을 사용하여 제조한다.

실시예 40b

메틸 2-[3-아세틸-퀴놀린-2-일메틸-아미노]-프로폭시메틸]-6-메틸-벤조에이트

MS (ESI) 421 (M+ H)<sup>+</sup>. N-(3-하이드록시-프로필)-N-퀴놀린-2-일메틸-아세트아미드(실시예 39b)로부터 제조한다.

실시예 41a2-[4-(아세틸-퀴놀린-2-일메틸-아미노)-부톡시메틸]-6-메틸-벤조산

메틸 2-[4-(아세틸-퀴놀린-2-일메틸-아미노)-부톡시메틸]-6-메틸-벤조에이트(375mg, 0.86mmol, 실시예 40a)를 에탄올(7.5ml)에 용해시킨다. 10N NaOH(860 $\mu$ l, 8.6mmol)를 첨가하고 내용물을 90 $^{\circ}$ C로 밤새 가열한다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 2N HCl(4.3ml)을 첨가하고, 이어서 2N HCl을 적가하여 pH 약 4 내지 6으로 조정한다. 내용물을 물(100ml)에 붓고, 디클로로메탄(3 $\times$ 75ml)으로 추출한다. 유기 분획물을 풀링하고 염수(3 $\times$ 100ml)로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 건조물로 감소시킨다. 조 물질은 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중의 6% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 로타머 2:1  $\delta$  8.37 (d, 5H), 8.28-8.15 (m, 1.5H), 7.88-7.83 (m, 1.25H), 7.80-7.73 (m, 1.75H), 7.65-7.57 (m, 1.25H), 7.43 (d, .25H), 7.33-7.10 (m, 3H), 5.24 (s, 1.33H), 5.01(s, .66H), 4.67 (s, 1.33H), 4.63 (s, .66H), 3.55-3.45 (s, 2.66H), 3.39-3.32 (m, 1.33H), 2.58 (s, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.31 (s, 1H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.77-1.62 (m, 2H); MS (ESI) 421 (M+ H)<sup>+</sup>.

하기 화합물은 메틸 2-[4-(아세틸-퀴놀린-2-일메틸-아미노)-부톡시메틸]-6-메틸-벤조에이트 대신 언급된 에스테르를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 41a에서 사용된 본질적으로 동일한 방법을 사용하여 제조한다.

실시예 41b2-[3-(아세틸-퀴놀린-2-일메틸-아미노)-프로폭시메틸]-6-메틸-벤조산

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 로타머 9:1  $\delta$  8.32-8.22 (m, 2H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.11-7.08 (m, 1H), 7.11-7.08(m, 1H), 5.05 (s, 1.8H), 4.95 (s, .2H), 4.66 (s, 1.8H), 4.61 (s, .2H), 3.65-3.47 (m, 4H), 2.58 (s, 2.7), 2.51 (s, .3H), 2.31 (s, .3H), 2.14 (s, 2.7H), 2.00-1.92 (오중선, 2H); MS (ESI) 407 (M+ H)<sup>+</sup>. 2-[3-(아세틸-퀴놀린-2-일메틸-아미노)프로폭시메틸]-6-메틸-벤조에이트(실시예 40b)로부터 제조한다.

실시예 42a4-(퀴놀린-2-일아미노)-부탄-1-올

2-클로로퀴놀린(3.26g, 20mmol) 및 4-아미노-1-부탄올을 무수 DMSO(10ml)에 용해시키고 140 $^{\circ}$ C로 4시간 동안 가열한다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 물(250ml)에 붓고 에틸 아세테이트(3 $\times$ 100ml)로 추출한다. 유기 분획물을 풀링하고 염수(3 $\times$ 150ml)로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 건조물로 감소시킨다. 조 물질은 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중의 7% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) 217 (M+ H)<sup>+</sup>.

하기 화합물은 4-아미노-부탄올 대신 언급된 아미노 알콜을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 42a에서 사용된 본질적으로 동일한 방법을 사용하여 제조한다.

실시예 42b3-(퀴놀린-2-일아미노)-프로판-1-올

MS (ESI) 203 (M+ H)<sup>+</sup>. 3-아미노-프로판올로부터 제조한다.



실시예 43a메틸 2-메틸-6-[4-(퀴놀린-2-일아미노)-부톡시메틸]-벤조에이트

4-(퀴놀린-2-일아미노)-부탄-1-올(432mg, 2.0mmol, 실시예 42a)을 THF(5ml) 중의 20% DMPU에 용해시키고 0℃로 냉각시킨다. 수소화나트륨(60%, 88mg, 2.2mmol)을 부가하고 내용물을 10분 동안 교반한다. 메틸 2-브로모메틸-6-메틸-벤조에이트(77%, 631mg, 2.0mmol, 실시예 2a)를 첨가하고, 내용물을 실온으로 가온하고, 밤새 계속 교반한다. 반응물을 물(100ml)에 붓고, 에틸 아세테이트(3×75ml)로 추출한다. 염화나트륨을 제2 및 제3 추출물 상의 수성층으로 첨가한다. 유기 분획물을 풀링하고 염수(2×150ml)로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 오일로 감소시킨다. 조 물질은 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중의 3% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) 379 (M+H)<sup>+</sup>.

하기 화합물은 4-(퀴놀린-2-일아미노)-부탄-1-올 대신 언급된 알콜을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 43a에서 사용된 본질적으로 동일한 방법을 사용하여 제조한다.

실시예 43b메틸 2-메틸-6-[3-(퀴놀린-2-일아미노)-프로폭시메틸]-벤조에이트

MS (ESI) 365 (M+H)<sup>+</sup>. 3-(퀴놀린-2-일아미노)-프로판-1-올(실시예 42b)로부터 제조한다.

하기 화합물은 메틸 2-[4-(아세틸-퀴놀린-2-일메틸-아미노)-부톡시메틸]-6-메틸-벤조에이트 대신 언급된 에스테르를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 41a에서 사용된 본질적으로 동일한 방법을 사용하여 제조한다.

실시예 44a2-메틸-6-[4-(퀴놀린-2-일아미노)-부톡시메틸]-벤조산

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.25-7.00 (m, 4H), 6.72 (d, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.42-3.36 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.67-1.59 (m, 4H); MS (ESI) 365 (M+H)<sup>+</sup>. 메틸 2-메틸-6-[4-(퀴놀린-2-일아미노)-부톡시메틸]-벤조에이트(실시예 43a)로부터 제조한다.

실시예 44b2-메틸-6-[3-(퀴놀린-2-일아미노)-프로폭시메틸]-벤조산

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (d, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.19-7.06 (m, 3H), 6.70 (d, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.57-3.51 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.14-2.06 (오중선, 2H); MS (ESI) 351 (M+H)<sup>+</sup>. 메틸 2-메틸-6-[3-(퀴놀린-2-일아미노)-프로폭시메틸]-벤조에이트(실시예 43b)로부터 제조한다.

하기 화합물은 3-(퀴놀린-2-일메톡시)-프로판-1-올 대신 언급된 알콜을, 메틸 2-브로모메틸-6-메틸-벤조에이트 대신 언급된 알킬화 시약을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 35a에서 사용된 본질적으로 동일한 방법을 사용하여 제조한다.

실시예 45{2-메틸-6-[3-(퀴놀린-2-일아미노)-프로폭시메틸]-페녹시}-아세토니트릴

MS (ESI) 362 (M+H)<sup>+</sup>. 3-(퀴놀린-2-일아미노)-프로판-1-올 및 (2-브로모메틸-6-메틸-페녹시)-아세토니트릴로부터 제조한다.

실시예 46{2-메틸-6-[3-(퀴놀린-2-일아미노)-프로폭시메틸]-페녹시}-아세트산

{2-메틸-6-[3-(퀴놀린-2-일아미노)-프로폭시메틸]-페녹시}-아세트니트릴(270mg, 0.75mmol)을 에탄올(6ml)에 용해시킨다. 10N NaOH(750 $\mu$ l, 7.5mmol)를 첨가하고 내용물을 60°C로 4시간 동안 가열한다. 반응물을 실온으로 냉각시킨다. 2N HCl(3.75ml, 7.5mmol)을 첨가하고, pH를 약 4 내지 6으로 조정한다. 내용물을 물(150ml)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 $\times$ 75ml)로 추출한다. 유기 분획물을 풀링하고, 염수(3 $\times$ 100ml)로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시키고 여과하고 진공하여 건조물로 감소시킨다. 조 물질은 그 자체를 시험하기에 충분히 순수하여 표제 화합물을 수득한다. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11.04 (s(브로드), 1H), 7.88 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.26-7.12 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.57-3.53 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.05 (오중선, 2H); MS (ESI) 381 (M+H)<sup>+</sup>.

실시예 47a메틸 2-메톡시-6-[4-(퀴놀린-2-일메톡시)-부톡시]-벤조에이트

4-(퀴놀린-2-일메톡시)-부탄-1-올(1.62g, 7.0mmol) 및 메틸 2-하이드록시-6-메톡시-벤조에이트(1.72g, 9.45mmol, 실시예 27)를 무수 THF(10ml)에 용해시킨다. 트리페닐포스핀(2.48g, 9.45mmol)을 첨가하고 내용물을 -10°C로 냉각시킨다. 무수 THF(2.0ml) 중의 DEAD(1.54ml, 9.8mmol) 용액을 10분 동안 적가하고, 실온이 되게하고 밤새 교반한다. 반응물을 물(200ml)에 붓고, 디클로로메탄(3 $\times$ 75ml)으로 추출한다. 유기 분획물을 풀링하고, 염수(2 $\times$ 200ml)로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>에서 건조시키고 여과하고 진공하여 건조 감소시킨다. 조 물질은 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중의 2.5% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) 396 (M+H)<sup>+</sup>.

하기 화합물은 메틸 2-하이드록시-6-메톡시-벤조에이트 대신 언급된 페놀을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 47a에서 사용된 본질적으로 동일한 방법을 사용하여 제조한다.

실시예 47b에틸 2-메틸-6-[4-(퀴놀린-2-일메톡시)-부톡시]-벤조에이트

MS (ESI) 394 (M+H)<sup>+</sup>. 에틸 6-메틸살리실레이트로부터 제조한다(참조: Hauser, Frank M., Synthesis 1980, 10, 814-15).

실시예 47c에틸 4-벤질옥시-2-메틸-6-[4-(퀴놀린-2-일메톡시)-부톡시]-벤조에이트

MS (ESI) 502 (M+H)<sup>+</sup>. 에틸 4-벤질옥시-2-하이드록시-6-메틸 벤조에이트로부터 제조한다.

하기 화합물은 메틸 2-메틸-6-[3-(퀴놀린-2-일메톡시)-프로폭시메틸]-벤조에이트 대신 언급된 에스테르를 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예에서 사용된 본질적으로 동일한 방법을 사용하여 제조한다.

실시예 48a2-메톡시-6-[4-(퀴놀린-2-일메톡시)-부톡시]-벤조산

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.33 (d, 1H), 8.23(d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.56 (t, 2H), 7.19 (t, 1H), 6.49 (t, 2H), 4.88(s, 2H), 4.04 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (t, 2H), 1.91-1.87 (m, 4H); MS (ESI) 382 (M+ H)<sup>+</sup>. 메틸 2-메톡시-6-[4-(퀴놀린-2-일메톡시)-부톡시]-벤조에이트로부터 제조한다.

실시예 48b

2-메틸-6-[4-(퀴놀린-2-일메톡시)-부톡시]-벤조산

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.27-8.22 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.77(t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.76 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.93-1.87 (m, 4H); MS (ESI) 366 (M+ H)<sup>-</sup>. 에틸 2-메틸-6-[4-(퀴놀린-2-일메톡시)-부톡시]-벤조에이트로부터 제조한다.

실시예 48c

4-벤질옥시-2-메틸-6-[4-(퀴놀린-2-일메톡시)-부톡시]-벤조산

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.32 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.75-7.58 (m, 3H), 7.41-7.33 (m, 5H), 6.45 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.02 (t, 2H), 4.69 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 4H); MS (ESI) 473 (M+ H)<sup>+</sup>. 에틸 4-벤질옥시-2-메틸-6-[4-(퀴놀린-2-일메톡시)-부톡시]-벤조에이트로부터 제조한다.

실시예 49

3-(2-페닐-옥사졸-4-일메톡시)-프로판-1-올

1,3-프로판디올(3.6ml, 50mmol)을 THF 중의 10% DMPU에 용해시키고 0°C로 냉각시킨다. 수소화나트륨(60%, 400mg, 10mmol)을 적가한다. 내용물을 0°C에서 10분 동안 교반하고 실온으로 가온하고 10분 더 교반한다. 4-클로로메틸-2-페닐-옥사졸(2.0g, 10mmol, 실시예 21)을 첨가하고 내용물을 60°C로 4일 동안 가열한다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 물(200ml)에 붓고, 에틸 아세테이트(2×200ml)로 추출한다. 유기 분획물을 풀링하고, 염수(2×200ml)로 세척하고  $\text{MgSO}_4$ 에서 건조시키고 여과하고 진공하에 오일로 감소시킨다. 조 물질은 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중의 2% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) 234 (M+ H)<sup>-</sup>.

실시예 50

이소부틸 2-메틸-6-[3-(2-페닐-옥사졸-4-일메톡시)-프로폭시메틸]-벤조에이트

3-(2-페닐-옥사졸-4-일메톡시)-프로판-1-올(1.26g, 5.4mmol)을 THF(20ml) 중의 10% DMPU에 용해시키고 0°C로 냉각시킨다. 수소화나트륨(60%, 237mg, 5.9mmol)을 적가한다. 내용물을 0°C에서 10분 동안 교반하고 실온으로 가온하고 10분 더 교반한다. 이소부틸 2-브로모메틸-6-메틸-벤조에이트(2.69g, 5.4mmol, 실시예 2b)를 첨가하고 실온이 되게 하고 밤새 교반한다. 반응물을 물(200ml)에 붓고, 에틸 아세테이트(2×200ml)로 추출한다. 유기 분획물을 풀링하고, 염수(2×200ml)로 세척하고  $\text{MgSO}_4$ 에서 건조시키고 여과하고 진공하에 오일로 감소시킨다. 조 물질은 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 헥산 중의 15 내지 20%의 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(1.06g)을 수득한다. MS (ESI) 438 (M+ H)<sup>+</sup>.

하기 화합물은 메틸 2-메틸-6-[3-(퀴놀린-2-일메톡시)-프로폭시메틸]-벤조에이트 대신 언급한 에스테르를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예에서 사용된 본질적으로 동일한 방법을 사용하여 제조한다.

실시예 51

2-메틸-6-[3-(2-페닐-옥사졸-4-일메톡시)-프로폭시메틸]-벤조산

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07-8.04 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.48-7.46 (m, 3H), 7.24-7.14 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.88 (오중선, 2H); MS (ESI) 382 (M+H)<sup>+</sup>. 이소부틸 2-메틸-6-[3-(2-페닐-옥사졸-4-일메톡시)-프로폭시메틸]-벤조에이트로부터 제조한다.

#### 실시예 52

##### 4-클로로메틸-2-페닐-옥사졸

벤즈아미드(1.21g, 10mmol)를 1,3-디클로로아세톤(1.26g, 10mmol)과 혼합하고 혼합물을 130°C로 가열하고 이 온도에서 1시간 동안 교반한다. 이어서, 수득한 혼합물을 냉각시키고 에틸 아세테이트로 희석하고  $\text{K}_2\text{CO}_3$  용액(포화), 이어서 염수로 세척하고  $\text{MgSO}_4$ 에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물을 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용한다. MS (ESI) 194 (M+H, Cl 패턴)<sup>+</sup>.

#### 실시예 53

##### 2-시아노메톡시-3-메틸벤즈알데히드

DMF(150ml) 중의 2-하이드록시-3-메틸벤즈알데히드(10.2g, 75.0mmol, 알드리히), 브로모아세토니트릴(5.70ml, 82.5mmol) 및 탄산칼륨(11.4g, 82.5mmol)의 혼합물을 55°C로 3시간 동안 가열하고, 냉각시킨 다음, 에테르로 희석한다. 이 혼합물을 증류수, 포화 NaCl 용액으로 세척하고 유기층을  $\text{MgSO}_4$ 에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득한다.  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.20 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.29 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

#### 실시예 54

##### (2-하이드록시메틸-6-메틸-페녹시)-아세토니트릴

수소화붕소나트륨(16.0ml, 32.1mmol)의 2M 트리글림 용액을 THF(180ml) 중의 2-시아노메톡시-3-메틸벤즈알데히드(11.25g, 64.2mmol)의 냉각(-78°C) 용액에 천천히 첨가한다. 1시간 동안 교반한 후, 반응물을 0°C로 2시간 동안 가온한 다음, 2N HCl(16.8ml)로 급냉시키고 에테르로 희석한다. 유기 층을 분리하고 증류수 및 염수로 2회 세척한 다음  $\text{MgSO}_4$ 에서 건조시킨다. 유기 용액을 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 수득한다.

#### 실시예 55

##### (2-브로모메틸-6-메틸-페녹시)-아세토니트릴

트리페닐포스핀(15.2g, 57.8mmol)을 THF(175ml) 중의 (2-하이드록시메틸-6-메틸-페녹시)-아세토니트릴(9.3g, 52.5mmol)에 첨가한다. 혼합물을 균질할때까지 교반하고 0°C로 냉각시킨 다음, N-브로모석신이미드(10.3g, 57.8mmol)를 3개 분량으로 첨가한다. 90분 후, 반응물을 농축시키고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카, 5:1 hex:EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 담황색 결정성 고체로서 수득한다. MS (EI) 239, 241 (M)<sup>+</sup>, Br 패턴.

#### 실시예 56

##### (4-클로로-2,6-디메틸-페녹시)-아세토니트릴

4-클로로-2,6-디메틸페놀(5.0g, 32mmol), 브로모아세토니트릴(2.2ml, 32mmol) 및 탄산칼륨(6.6g, 48mmol)을 아세톤(50ml)과 합하고 18시간 동안 환류 가열한다. 반응물을 여과하고 농축시키고 잔사를 디클로로메탄 및 물에 분배한다. 유기 상을 1N HCl 및 물로 세척한 다음, 황산마그네슘에서 건조시키고 농축시켜 컬럼 크로마토그래피(실리카, 헥산 중의 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (EI) 195 (M)<sup>+</sup>, Cl 패턴.

실시예 57

(2-브로모메틸-4-클로로-6-메틸-페녹시)-아세토니트릴

(4-클로로-2,6-디메틸-페녹시)-아세토니트릴(700mg, 3.6mmol), N-브로모석신이미드(510mg, 2.9mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드(72mg, 0.29mmol)를 사염화탄소(10ml) 중에서 16시간 동안 환류 가열한다. 반응물을 냉각시키고 여과하고 여액을 농축시켜 컬럼 크로마토그래피(실리카, 헥산 중의 5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (EI) 273, 275 (M)<sup>+</sup>, Br 패턴.

실시예 58

메틸 6-메톡시살리실레이트

메탄올(40ml) 중의 6-메톡시살리실산(10.0g, 59.5mmol) 및 황산(2ml)의 혼합물을 48시간 동안 환류 가열한다. 일부 산이 남지만, 반응물을 농축시켜 메탄올을 제거하고 에틸 아세테이트 및 포화 탄산나트륨 용액으로 분배한다. 유기 상을 분리하고 TLC 부석으로 산이 남지 않을때까지 탄산나트륨으로 세척한다. 유기 상을 건조시키고 농축하여 표제 화합물을 저 용점 고체로서 수득한다.

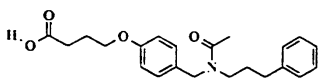
실시예 59

에틸 4-벤질옥시-2-하이드록시-6-메틸-벤조에이트

아세톤(80ml) 중의 에틸-2,4-디하이드록시-6-메틸 벤조에이트(4.22g, 22mmol) 용액을 탄산칼륨(3.0g, 22mmol) 및 벤질 브로마이드(2.6ml, 22mmol)에 첨가하고 당해 혼합물을 환류하에 밤새 가열한다. 냉각 반응물을 에틸 아세테이트(100 ml) 및 물(100ml)로 희석하고 유기 층을 물(2×80ml) 및 염수(2×80ml)로 세척한다. 유기 층을 황산마그네슘에서 건조시키고 용매를 제거하여 추가의 정제가 필요없이 표제 화합물을 수득한다. MS (EI) 286 (M)<sup>+</sup>.

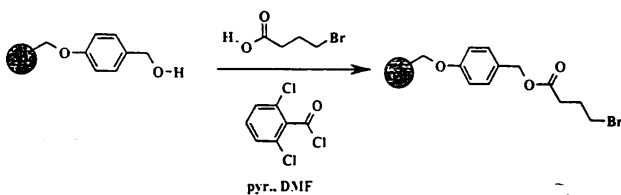
본 발명의 화합물의 고체 상 합성

하기는 본 발명의 화합물의 고체 상 합성의 예이다.



실험 방법:

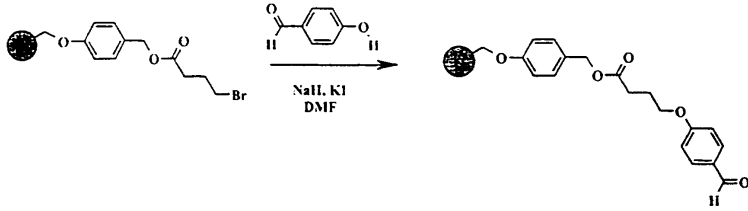
1. 산 첨가:



3l 용적의 3구 환저 플라스크에 4-브로모부티르산(23.38g, 140mmol) 및 DMF(1.5l)를 충전시킨다. 반응 플라스크에 오버헤드 교반기를 장착시킨다. 산을 용해시키기 위해 10분 동안 교반한 후, 2,6-디클로로벤조일 클로라이드(19.0ml, 127mmol) 및 피리딘(10.3ml, 129mmol)을 다시 첨가한다. 2.5시간 동안 교반한 후, 이어서, MicroKAN[1456, 왕 수지 (Wang resin) 15mg(microKAN 당 첨가를 1.7mmol/g), 25.5µmol/microKAN, 37.1mmol]을 반응 플라스크에 첨가한다. 반응물을 18시간 동안 교반한다. 이 기간이 완료되면, 반응 혼합물을 플라스크로부터 배출시킨다. DMF(1.5l)를 반응 플라스크에 첨가한다. 플라스크는 약 15분 동안 교반하고 용매를 배출시킨다. MicroKAN은 DMF(2×6l), THF(3×6l), 디클로

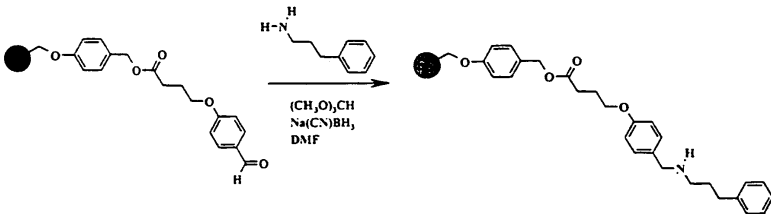
로메탄(3×6ℓ) 및 에테르(2×6ℓ)의 세척 순서로 세척하고 20분 동안 교반하고 반복적으로 배출시킨다. 최종 세척 후, MicroKAN은 간헐적으로 교반하면서 플라스크를 통해 질소 증기를 취입시켜 건조시킨다. 충분히 건조시킨 후, MicroKAN은 다음 반응을 위해 선별한다.

**2. 페놀 전위**



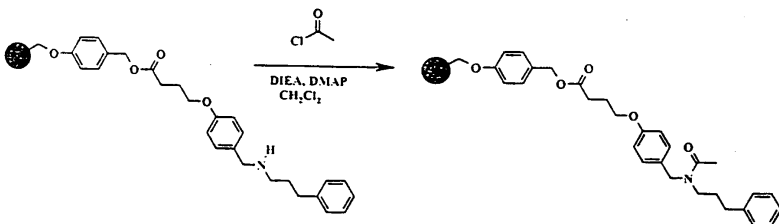
3ℓ 용적의 3구 환저 플라스크에 4-하이드록시벤즈알데히드(17.1g, 140mmol) 및 DMF(1.5ℓ)를 충전시킨다. 반응 플라스크에 오버헤드 교반기를 장착시키고, 반응 플라스크는 빙수 욕에 침지시킨다. 약 15분 후, 수소화나트륨(오일 중 60% 분산액, 6.48g, 180mmol)을 조심스럽게 첨가한다. 약 30분 후, 빙수 욕을 제거하고 반응물을 대기 온도에서 1시간 동안 교반한다. 이의 종료시, MicroKAN[1274, 25.5μmol/microKAN, 32.5mmol] 및 요오드화칼륨(1.0g)을 반응 혼합물에 첨가한다. 반응 플라스크를 60℃로 가열한 오일 욕에 침지시킨다. 14시간 후, 반응 플라스크를 오일 욕으로부터 제거하고 대기 온도로 냉각시킨다. 반응 용매를 제거한다. DMF(1.2ℓ)를 반응 플라스크에 첨가한다. 플라스크를 약 15분 동안 교반하고 용매를 배출시킨다. DMF:물(1:1, 1.2ℓ)을 반응 플라스크에 첨가한다. 플라스크는 약 15분 동안 교반하고 용매를 배출시킨다. 이를 3회 이상 또는 세척물로부터의 유출물이 투명할때까지 반복한다. 이어서, 반응 플라스크를 THF(2×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ) 및 에테르(1×4ℓ)의 세척 순서로 반복적으로 세척한다. 최종 세척 후, MicroKAN은 간헐적으로 교반하면서 플라스크를 통해 질소 증기를 취입시켜 건조시킨다. 충분히 건조시킨 후, MicroKAN은 다음 반응을 위해 선별한다.

**3. 환위적 아민화**



2ℓ 용적의 3구 환저 플라스크에 MicroKAN[784, 25.5μmol/microKAN, 20.0mmol], 트리메틸오르토포르메이트(850ml) 및 3-페닐-1-프로필아민(22.99g, 170mmol)을 충전시킨다. 반응 플라스크에 오버헤드 교반기를 장착시킨다. 2시간 후, 수소화시아노붕소나트륨(21.37g, 340mmol)을 조심스럽게 첨가한다. 약 10분 후, 아세트산(17.0ml, 297mmol)을 첨가한다. 1시간 더 교반한 후, 반응 플라스크에서 배출시킨다. 메탄올(800ml)을 플라스크에 첨가한다. 약 10분 동안 교반한 후, 플라스크에서 배출시킨다. MicroKAN을 DMF(3×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ) 및 에테르(1×4ℓ)의 세척 순서로 세척한다. 최종 세척 후, MicroKAN은 간헐적으로 교반하면서 플라스크를 통해 질소 증기를 취입시켜 건조시킨다. 충분히 건조시킨 후, MicroKAN은 다음 반응을 위해 선별한다.

**4. 아실화**



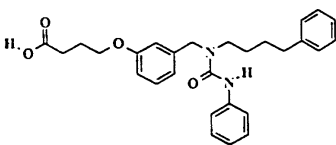
2ℓ 용적의 3구 환저 플라스크에 MicroKAN[784, MicroKAN 당 수지 15mg(첨가율 1.7mmol/g) 25.5μmol/microKAN, 20.0mmol] 및 디클로로메탄(800ml)을 충전시킨다. 반응 플라스크에 오버헤드 교반기를 장착시킨다. N,N-디이소프로필 에틸아민(20.9ml, 120mmol) 및 4-N,N-디메틸아미노피리딘(195mg, 1.6mmol)을 첨가한다. 약 15분 후, 아세틸 클로라이드(6.3g, 80.0mmol)를 첨가한다. 반응 혼합물을 6시간 동안 교반한 후, 반응 플라스크를 배출시킨다. 디클로로메탄(800ml)을 반응 플라스크에 첨가한다. 약 10분 동안 교반한 후, 반응 플라스크에서 배출시킨다. 이를 반복한다. 모든 아실화 반응물로부터의 MicroKAN은 2개의 분리된 큰 플라스크에서 랜덤하게 혼합하고, 디클로로메탄(1×4ℓ), THF(2×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ) 및 에테르(1×4ℓ)의 순서로 반복적으로 세척한다.

**5. 분해**

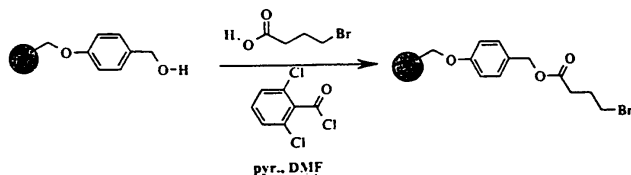
MicroKAN은 IRORI AccuCleave 96 분해 단계의 각각의 웰로 선별한다. 웰에는 디클로로메탄(600ml), 이어서 TFA:디클로로메탄 혼합물(1:1, 600ml)을 충전시킨다. 약 40분 동안 교반한 후, 반응 웰을 96-웰 포맷의 2ml 마이크로튜브로 배출시킨다. 반응 웰에 다시 디클로로메탄(600ml)을 충전시킨다. 수동 교반 후, 여기에서 또한 96-웰 포맷의 2ml 마이크로튜브로 배출시킨다. 분해 각테일을 사반트 스피드백(Savant Speedvac)을 사용하여 진공하에 제거한다. 분해 모 판으로부터의 농축 생성물을 THF로 재구성하여 팩카드 멀티프로브 리퀴드 핸들러(Packard MultiProbe liquid handler)를 사용하여 2개의 딸 판으로 전달한다. 딸 판을 제니백(Genie Vac)을 사용하여 진공에서 농축시킨다.

분석: MS: m/z 370.2(M+ H<sup>+</sup>)

**실험 방법**

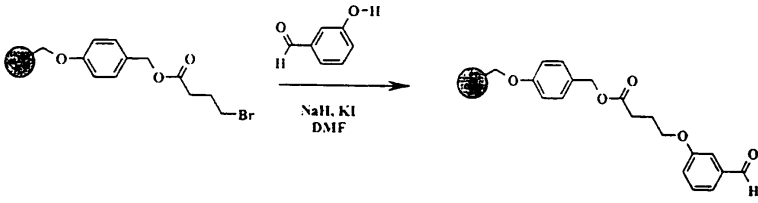


**1. 산 첨가**



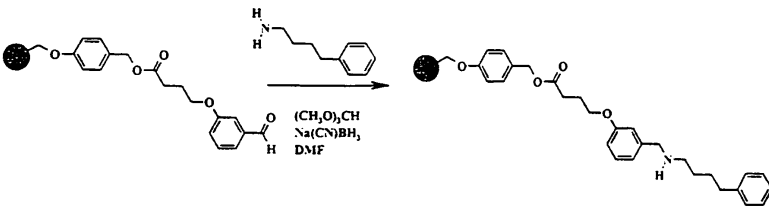
3ℓ 용적의 3구 환저 플라스크에 4-브로모부티르산(23.38g, 140mmol) 및 DMF(1.5ℓ)를 충전시킨다. 반응 플라스크에 오버헤드 교반기를 장착시킨다. 산을 용해시키기 위해 10분 동안 교반한 후, 2,6-디클로로벤조일 클로라이드(19.0ml, 127mmol) 및 피리딘(10.3ml, 129mmol)을 다시 첨가한다. 2.5시간 동안 교반한 후, 이어서, MicroKAN[1456, 왕 수지 15mg(microKAN 당 첨가율 1.7mmol/g), 25.5μmol/microKAN, 37.1mmol]을 반응 플라스크에 첨가한다. 반응물을 18시간 동안 교반한다. 이 기간이 완료되면, 반응 혼합물을 플라스크로부터 배출시킨다. DMF(1.5ℓ)를 반응 플라스크에 첨가한다. 플라스크는 약 15분 동안 교반하고 용매를 배출시킨다. MicroKAN은 세척하고 20분 동안 교반하고 DMF(2×6ℓ), THF(3×6ℓ), 디클로로메탄(3×6ℓ) 및 에테르(2×6ℓ)의 세척 순서로 반복적으로 배출시킨다. 최종 세척 후, MicroKAN은 간헐적으로 교반하면서 플라스크를 통해 질소 증기를 취입시켜 건조시킨다. 충분히 건조시킨 후, MicroKAN은 다음 반응을 위해 선별한다.

**2. 페놀 전위**



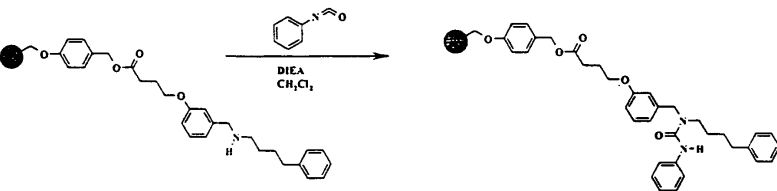
3ℓ 용적의 3구 환저 플라스크에 3-하이드록시벤즈알데히드(17.1g, 140mmol) 및 DMF(1.5ℓ)를 충전시킨다. 반응 플라스크에 오버헤드 교반기를 장착시키고, 반응 플라스크는 빙수 욕에 침지시킨다. 약 15분 후, 수소화나트륨(오일 중 60% 분산액, 6.48g, 180mmol)을 조심스럽게 첨가한다. 약 30분 후, 빙수 욕을 제거하고 반응물을 대기 온도에서 1시간 동안 교반한다. 이의 종료시, MicroKAN[1274, 25.5μmol/microKAN, 32.5mmol] 및 요오드화칼륨(1.0g)을 반응 혼합물에 첨가한다. 반응 플라스크를 60℃로 가열한 오일 욕에 침지시킨다. 14시간 후, 반응 플라스크를 오일 욕으로부터 제거하고 대기 온도로 냉각시킨다. 반응 용매를 제거한다. DMF(1.2ℓ)를 반응 플라스크에 첨가한다. 플라스크를 약 15분 동안 교반하고 용매를 배출시킨다. DMF:물(1:1, 1.2ℓ)을 반응 플라스크에 첨가한다. 플라스크는 약 15분 동안 교반하고 용매를 배출시킨다. 이를 3회 이상 또는 세척물로부터의 유출물이 투명할때까지 반복한다. 이어서, 반응 플라스크를 THF(2×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ) 및 에테르(1×4ℓ)의 세척 순서로 반복적으로 세척한다. 최종 세척 후, MicroKAN은 간헐적으로 교반하면서 플라스크를 통해 질소 증기를 취입시켜 건조시킨다. 충분히 건조시킨 후, MicroKAN은 다음 반응을 위해 선별한다.

3. 환위적 아민화



2ℓ 용적의 3구 환저 플라스크에 MicroKAN[784, 25.5μmol/microKAN, 20.0mmol], 트리메틸오르토포르메이트(850ml) 및 4-페닐-1-부틸아민(25.37g, 170mmol)을 충전시킨다. 반응 플라스크에 오버헤드 교반기를 장착시킨다. 2시간 후, 수소화시아노붕소나트륨(21.37g, 340mmol)을 첨가한다. 약 10분 후, 아세트산(17.0ml, 297mmol)을 첨가한다. 1시간 더 교반한 후, 반응 플라스크에서 배출시킨다. 메탄올(800ml)을 플라스크에 첨가한다. 약 10분 동안 교반한 후, 플라스크에서 배출시킨다. MicroKAN을 DMF(3×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ) 및 에테르(1×4ℓ)의 세척 순서로 세척한다. 최종 세척 후, MicroKAN은 간헐적으로 교반하면서 플라스크를 통해 질소 증기를 취입시켜 건조시킨다. 충분히 건조시킨 후, MicroKAN은 다음 반응을 위해 선별한다.

4. 아실화



2ℓ 용적의 3구 환저 플라스크에 MicroKAN[784, 25.5μmol/microKAN, 20.0mmol] 및 디클로로메탄(800ml)을 충전시킨다. 반응 플라스크에는 오버헤드 교반기를 장착시킨다. N,N-디이소프로필에틸아민(20.9ml, 120mmol)을 첨가한다. 약 15분 후, 페닐 이소시아네이트(9.5g, 80.0mmol)를 첨가한다. 반응 혼합물을 61시간 동안 교반한 후, 반응 플라스크에서 배출시킨다. 디클로로메탄(800ml)을 반응 플라스크에 첨가한다. 약 10분 동안 교반한 후, 반응 플라스크에서 배출시킨다. 이



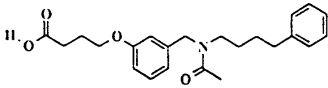
를 반복한다. 모든 아실화 반응물로부터의 MicroKAN은 2개의 분리된 큰 플라스크에서 랜덤하게 혼합하고, 디클로로메탄(1×4ℓ), THF(2×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ) 및 에테르(1×4ℓ)의 순서로 반복적으로 세척한다.

**5. 분해**

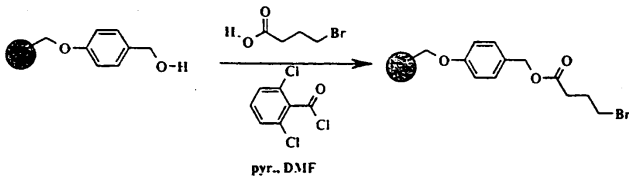
MicroKAN은 IRORI AccuCleave 96 분해 단계의 각각의 웰로 선별한다. 웰에는 디클로로메탄(600ml), 이어서 TFA:디클로로메탄 혼합물(1:1, 600ml)을 충전시킨다. 약 40분 동안 교반한 후, 반응 웰을 96-웰 포맷의 2ml 마이크로튜브로 배출시킨다. 반응 웰에 다시 디클로로메탄(600ml)을 충전시킨다. 수동 교반 후, 여기에서 또한 96-웰 포맷의 2ml 마이크로튜브로 배출시킨다. 분해 각테일을 사반트 스피드백을 사용하여 진공하에 제거한다. 분해 모 판으로부터의 농축 생성물을 THF로 재구성하여 팩카드 멀티프로브 리퀴드 핸들러를 사용하여 2개의 딸 판으로 전달한다. 딸 판을 제니백을 사용하여 진공에서 농축시킨다.

분석: MS: m/z 461.3(M+ H<sup>-</sup>)

**실험 방법**

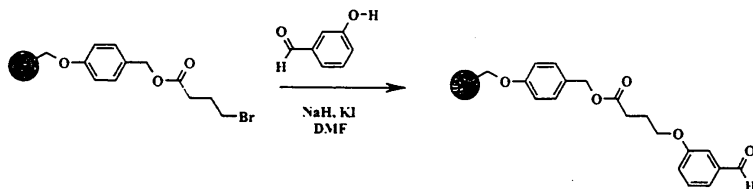


**1. 산 첨가**



3ℓ 용적의 3구 환저 플라스크에 4-브로모부티르산(23.38g, 140mmol) 및 DMF(1.5ℓ)를 충전시킨다. 반응 플라스크에 오버헤드 교반기를 장착시킨다. 산을 용해시키기 위해 10분 동안 교반한 후, 2,6-디클로로벤조일 클로라이드(19.0ml, 127mmol) 및 피리딘(10.3ml, 129mmol)을 다시 첨가한다. 2.5시간 동안 교반한 후, 이어서, MicroKAN[1456, 왕 수지 (microKAN 당 첨가율 1.7mmol/g), 25.5μmol/microKAN, 37.1mmol]을 반응 플라스크에 첨가한다. 반응물을 18시간 동안 교반한다. 이 기간이 완료되면, 반응 혼합물을 플라스크로부터 배출시킨다. DMF(1.5ℓ)를 반응 플라스크에 첨가한다. 플라스크는 약 15분 동안 교반하고 용매를 배출시킨다. MicroKAN은 세척하고 20분 동안 교반하고 DMF(2×6ℓ), THF(3×6ℓ), 디클로로메탄(3×6ℓ) 및 에테르(2×6ℓ)의 세척 순서로 반복적으로 배출시킨다. 최종 세척 후, MicroKAN은 간헐적으로 교반하면서 플라스크를 통해 질소 증기를 취입시켜 건조시킨다. 충분히 건조시킨 후, MicroKAN은 다음 반응을 위해 선별한다.

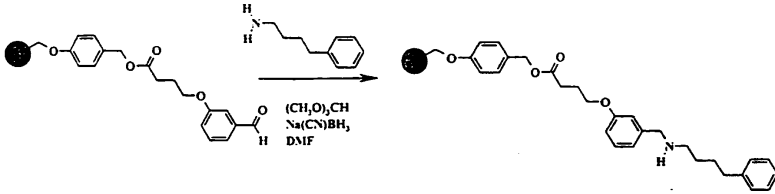
**2. 페놀 전위**



3ℓ 용적의 3구 환저 플라스크에 3-하이드록시벤즈알데히드(17.1g, 140mmol) 및 DMF(1.5ℓ)를 충전시킨다. 반응 플라스크에 오버헤드 교반기를 장착시키고, 반응 플라스크는 빙수 욕에 침지시킨다. 약 15분 후, 수소화나트륨(오일 중 60% 분산액, 6.48g, 180mmol)을 조심스럽게 첨가한다. 약 30분 후, 빙수 욕을 제거하고 반응물을 대기 온도에서 1시간 동안 교반한다. 이의 종료시, MicroKAN[1274, 수지 MicroKAN 당 15mg(첨가율 1.7mmol/g) 25.5μmol/microKAN, 32.5mmol] 및 요오드화칼륨(1.0g)을 반응 혼합물에 첨가한다. 반응 플라스크를 60℃로 가열한 오일 욕에 침지시킨다. 14시간 후, 반응 플라스크를 오일 욕으로부터 제거하고 대기 온도로 냉각시킨다. 반응 용매를 제거한다. DMF(1.2ℓ)를 반응 플라스크에

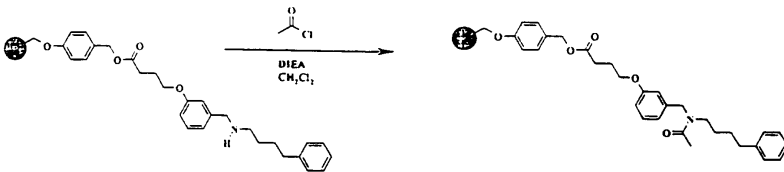
첨가한다. 플라스크를 약 15분 동안 교반하고 용매를 배출시킨다. DMF:물(1:1, 1.2ℓ)을 반응 플라스크에 첨가한다. 플라스크는 약 15분 동안 교반하고 용매를 배출시킨다. 이를 3회 이상 또는 세척물로부터의 유출물이 투명할때까지 반복하고, 반응 플라스크를 THF(2×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ) 및 에테르(1×4ℓ)의 세척 순서로 반복적으로 세척한다. 최종 세척 후, MicroKAN은 간헐적으로 교반하면서 플라스크를 통해 질소 증기를 취입시켜 건조시킨다. 충분히 건조시킨 후, MicroKAN은 다음 반응을 위해 선별한다.

3. 환위적 아민화



2ℓ 용적의 3구 환저 플라스크에 MicroKAN[784, MicroKAN 당 수지 15mg(첨가율 1.7mmol/g) 25.5μmol/microKAN, 20.0mmol], 트리메틸오르토포르메이트(850ml) 및 4-페닐-1-부틸아민(25.37g, 170mmol)을 충전시킨다. 반응 플라스크에는 오버헤드 교반기가 장착되어 있다. 2시간 후, 수소화시아노붕소나트륨(21.37g, 340mmol)을 첨가한다. 약 10분 후, 아세트산(17.0ml, 297mmol)을 첨가한다. 1시간 더 교반한 후, 반응 플라스크에서 배출시킨다. 메탄올(800ml)을 플라스크에 첨가한다. 약 10분 동안 교반한 후, 플라스크에서 배출시킨다. MicroKAN을 DMF(3×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ) 및 에테르(1×4ℓ)의 세척 순서로 반복적으로 세척한다. 최종 세척 후, MicroKAN은 간헐적으로 교반하면서 플라스크를 통해 질소 증기를 취입시켜 건조시킨다. 충분히 건조시킨 후, MicroKAN은 다음 반응을 위해 선별한다.

4. 아실화

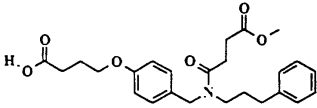


2ℓ 용적의 3구 환저 플라스크에 MicroKAN[784, MicroKAN 당 수지 15mg(1.7mmol/g 첨가율) 25.5μmol/microKAN, 20.0mmol] 및 디클로로메탄(800ml)을 충전시킨다. 반응 플라스크에 오버헤드 교반기를 장착시킨다. N,N-디이소프로필 에틸아민(20.9ml, 120mmol) 및 4-N,N-디메틸아미노피리딘(195mg, 1.6mmol)을 첨가한다. 약 15분 후, 아세틸 클로라이드(6.3g, 80.0mmol)를 첨가한다. 반응 혼합물을 61시간 동안 교반한 후, 반응 플라스크에서 배출시킨다. 디클로로메탄(800ml)을 반응 플라스크에 첨가한다. 약 10분 동안 교반한 후, 플라스크에서 배출시킨다. 이를 반복한다. 모든 아실화 반응물로부터의 MicroKAN은 2개의 분리된 큰 플라스크에서 랜덤하게 혼합하고, 디클로로메탄(1×4ℓ), THF(2×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ) 및 에테르(1×4ℓ)의 순서로 반복적으로 세척한다.

5. 분해

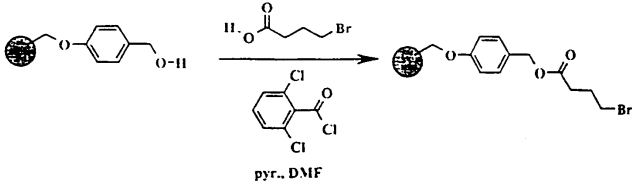
MicroKAN은 IRORI AccuCleave 96 분해 단계의 각각의 웰로 선별한다. 웰에는 디클로로메탄(600ml), 이어서 TFA:디클로로메탄 혼합물(1:1, 600ml)을 충전시킨다. 약 40분 동안 교반한 후, 반응 웰에서 96-웰 포맷의 2ml 마이크로튜브로 배출시킨다. 반응 웰에 다시 디클로로메탄(600ml)을 충전시킨다. 수동 교반 후, 또한 96-웰 포맷의 2ml 마이크로튜브로 배출시킨다. 분해 각테일을 사반트 스피드백을 사용하여 진공하에 제거한다. 분해 모 판으로부터의 농축 생성물을 THF로 재구성하여 패커드 멀티프로브 리퀴드 핸들러를 사용하여 2개의 딸 판으로 전달한다. 딸 판을 제니백을 사용하여 진공에서 농축시킨다.

분석: MS: m/z 384.2(M+ H<sup>+</sup>)



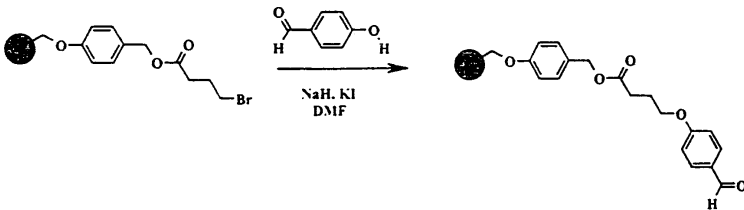
실험 방법

1. 산 첨가



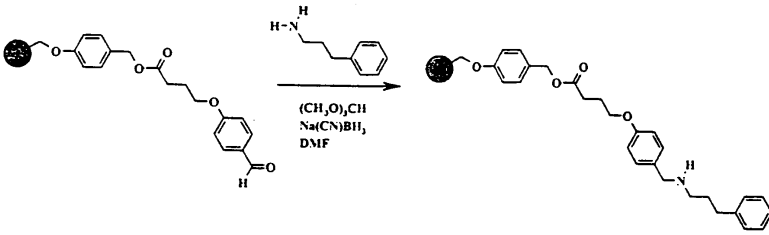
3ℓ 용적의 3구 환저 플라스크에 4-브로모부티르산(23.38g, 140mmol) 및 DMF(1.5ℓ)를 충전시킨다. 반응 플라스크에 오버헤드 교반기를 장착시킨다. 산을 용해시키기 위해 10분 동안 교반한 후, 2,6-디클로로벤조일 클로라이드(19.0ml, 127mmol) 및 피리딘(10.3ml, 129mmol)를 다시 첨가한다. 2.5시간 동안 교반한 후, 이어서, MicroKAN[1456, 왕 수지 15mg (microKAN 당 첨가율 1.7mmol/g), 25.5μmol/microKAN, 37.1mmol]를 반응 플라스크에 첨가한다. 반응물을 18시간 동안 교반한다. 이 기간이 완료되면, 반응 혼합물을 플라스크로부터 배출시킨다. DMF(1.5ℓ)를 반응 플라스크에 첨가한다. 플라스크는 약 15분 동안 교반하고 용매를 배출시킨다. MicroKAN은 세척하고 20분 동안 교반하고 DMF(2×6ℓ), THF(3×6ℓ), 디클로로메탄(3×6ℓ) 및 에테르(2×6ℓ)의 세척 순서로 반복적으로 배출시킨다. 최종 세척 후, MicroKAN은 간헐적으로 교반하면서 플라스크를 통해 질소 증기를 취입시켜 건조시킨다. 충분히 건조시킨 후, MicroKAN은 다음 반응을 위해 선별한다.

2. 페놀 전위



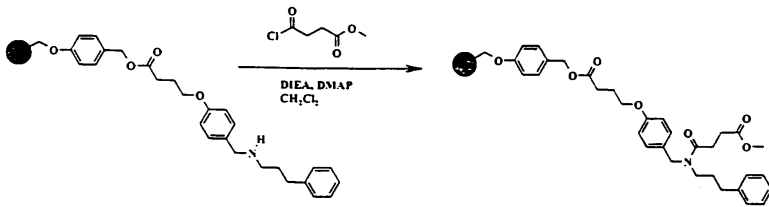
3ℓ 용적의 3구 환저 플라스크에 4-하이드록시벤즈알데히드(17.1g, 140mmol) 및 DMF(1.5ℓ)를 충전시킨다. 반응 플라스크에 오버헤드 교반기를 장착시키고, 반응 플라스크는 빙수 욕에 침지시킨다. 약 15분 후, 수소화나트륨(오일 중 60% 분산액, 6.48g, 180mmol)을 조심스럽게 첨가한다. 약 30분 후, 빙수 욕을 제거하고 반응물을 대기 온도에서 1시간 동안 교반한다. 이의 종료시, MicroKAN[1274, MicroKAN 당 수지 15mg(첨가율 1.7mmol/g) 25.5μmol/microKAN, 32.5mmol] 및 요오드화칼륨(1.0g)을 반응 혼합물에 첨가한다. 반응 플라스크를 60℃로 가열한 오일 욕에 침지시킨다. 14시간 후, 반응 플라스크를 오일 욕으로부터 제거하고 대기 온도로 냉각시킨다. 반응 용매를 제거한다. DMF(1.2ℓ)를 반응 플라스크에 첨가한다. 플라스크를 약 15분 동안 교반한 다음, 용매를 배출시킨다. DMF:물(1:1, 1.2ℓ)을 반응 플라스크에 첨가한다. 플라스크는 약 15분 동안 교반하고 용매를 배출시킨다. 이를 3회 이상 또는 세척물로부터의 유출물이 투명할때까지 반복한다. 반응 플라스크를 THF(2×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ) 및 에테르(1×4ℓ)의 세척 순서로 반복적으로 세척한다. 최종 세척 후, MicroKAN은 간헐적으로 교반하면서 플라스크를 통해 질소 증기를 취입시켜 건조시킨다. 충분히 건조시킨 후, MicroKAN은 다음 반응을 위해 선별한다.

3. 환원적 아민화



2ℓ 용적의 3구 환저 플라스크에 MicroKAN[784, MicroKAN 25.5μmol/microKAN, 20.0mmol], 트리메틸오르토포르메이트(850ml) 및 4-페닐-1-프로필아민(22.99g, 170mmol)을 충전시킨다. 반응 플라스크에 오버헤드 교반기를 장착시킨다. 2시간 후, 수소화시아노붕소나트륨(21.37g, 340mmol)을 첨가한다. 약 10분 후, 아세트산(17.0ml, 297mmol)을 첨가한다. 1시간 더 교반한 후, 반응 플라스크에서 배출시킨다. 메탄올(800ml)을 플라스크에 첨가한다. 약 10분 동안 교반한 후, 플라스크에서 배출시킨다. MicroKAN을 DMF(3×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ) 및 에테르(1×4ℓ)의 세척 순서로 세척한다. 최종 세척 후, MicroKAN은 간헐적으로 교반하면서 플라스크를 통해 질소 증기를 취입시켜 건조시킨다. 충분히 건조시킨 후, MicroKAN은 다음 반응을 위해 선별한다.

4. 아실화



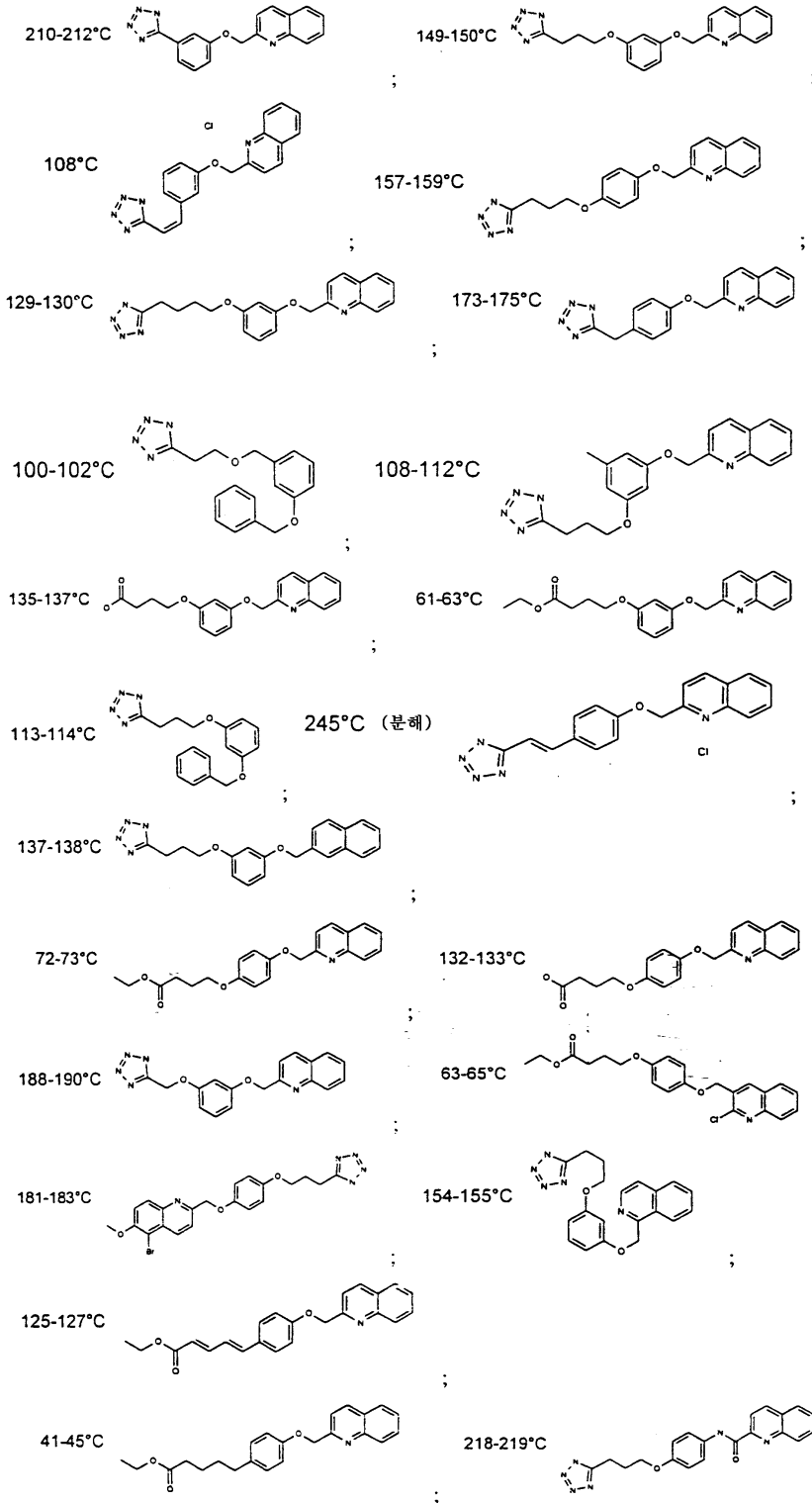
2ℓ 용적의 3구 환저 플라스크에 MicroKAN[784, 25.5μmol/microKAN, 20.0mmol] 및 디클로로메탄(800ml)을 충전시킨다. 반응 플라스크에 오버헤드 교반기를 장착시킨다. N,N-디이소프로필에틸아민(20.9ml, 120mmol) 및 4-N,N-디메틸아미노피리딘(195mg, 1.6mmol)을 첨가한다. 약 15분 후, 메틸 4-클로로-4-옥소부티레이트(12.0g, 80.0mmol)를 첨가한다. 반응 혼합물을 61시간 동안 교반한 후, 반응 플라스크에서 배출시킨다. 디클로로메탄(800ml)을 반응 플라스크에 첨가한다. 약 10분 동안 교반한 후, 플라스크에서 배출시킨다. 이를 반복한다. 모든 아실화 반응물로부터의 MicroKAN은 2개의 분리된 큰 플라스크에서 랜덤하게 혼합하고, 디클로로메탄(1×4ℓ), THF(2×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ), 이어서 메탄올(1×4ℓ), 디클로로메탄(1×4ℓ) 및 에테르(1×4ℓ)의 순서로 반복적으로 세척한다.

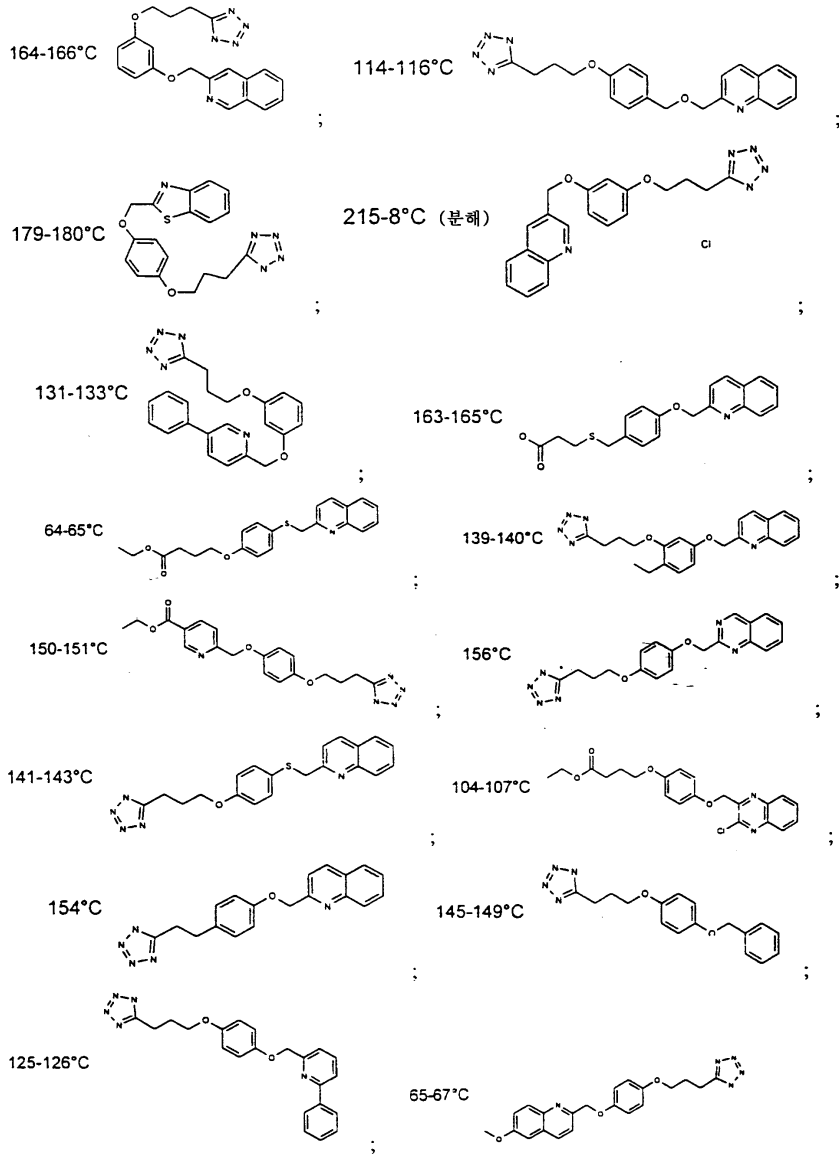
5. 분해

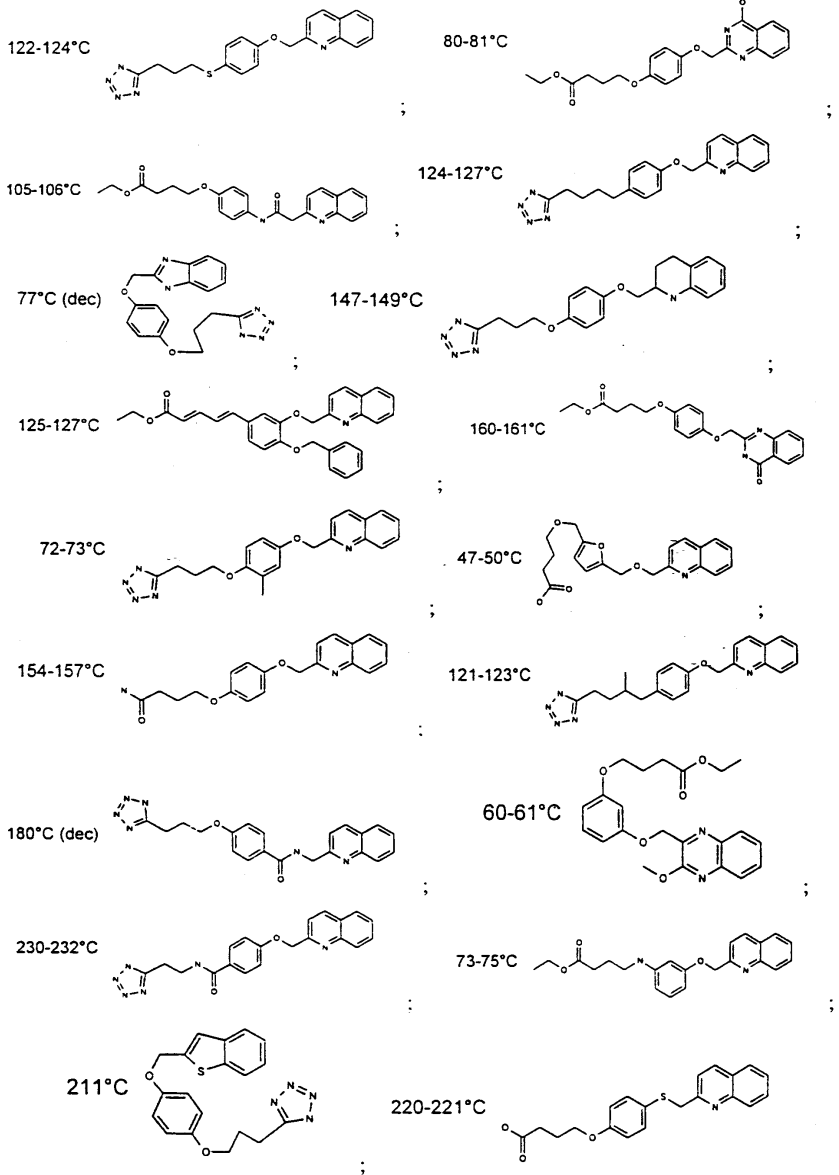
MicroKAN은 IRORI AccuCleave 96 분해 단계의 각각의 웰로 선별한다. 웰에는 디클로로메탄(600ml), 이어서 TFA:디클로로메탄 혼합물(1:1, 600ml)을 충전시킨다. 약 40분 동안 교반한 후, 반응 웰에서 96-웰 포맷의 2ml 마이크로튜브로 배출시킨다. 반응 웰에 다시 디클로로메탄(600ml)을 충전시킨다. 수동 교반 후, 여기에서 또한 96-웰 포맷의 2ml 마이크로튜브로 배출시킨다. 분해 각테일을 사반트 스피드백을 사용하여 진공하에 제거한다. 분해 모 판으로부터의 농축 생성물을 THF로 재구성하여 팩카드 멀티프로브 리퀴드 핸들러를 사용하여 2개의 딸 판으로 전달한다. 딸 판을 제니백을 사용하여 진공에서 농축시킨다.

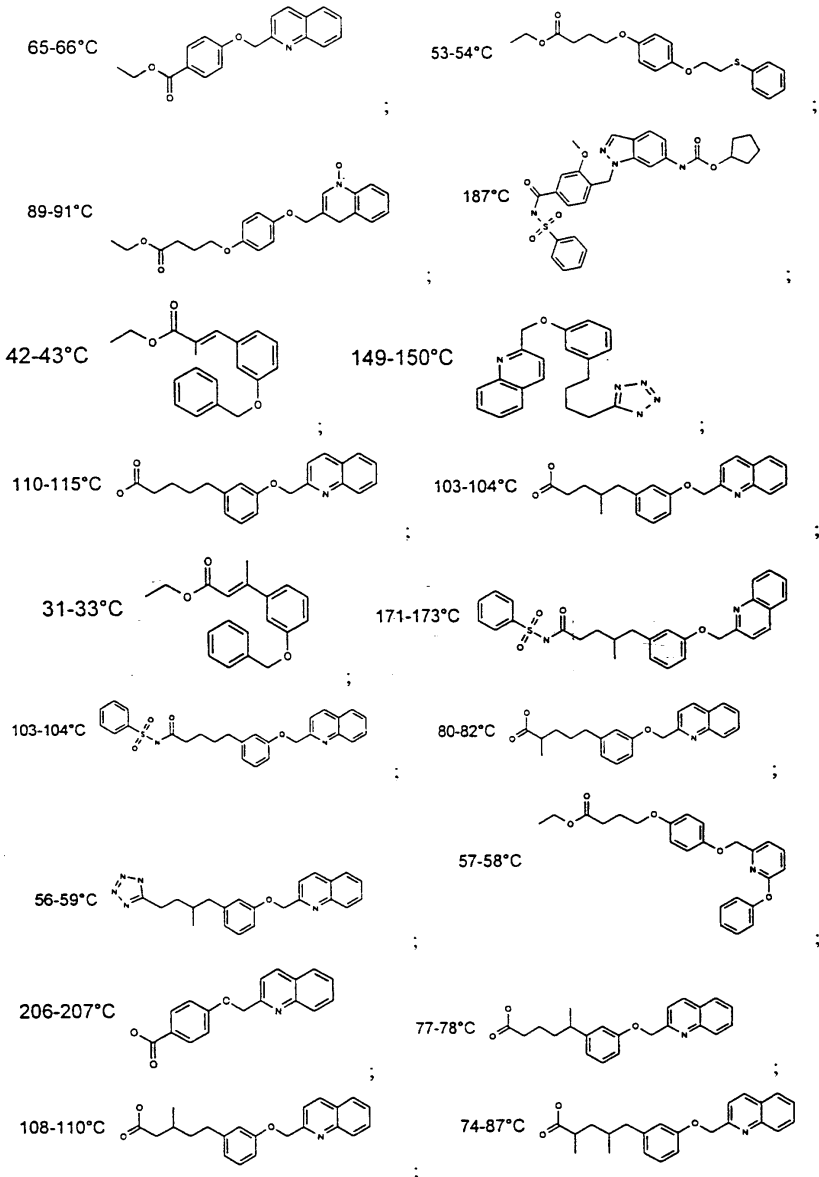
분석: MS: m/z 442.2(M+H<sup>+</sup>)

상기한 방법을 사용하여 다음과 같은 본 발명의 화합물을 제조한다.

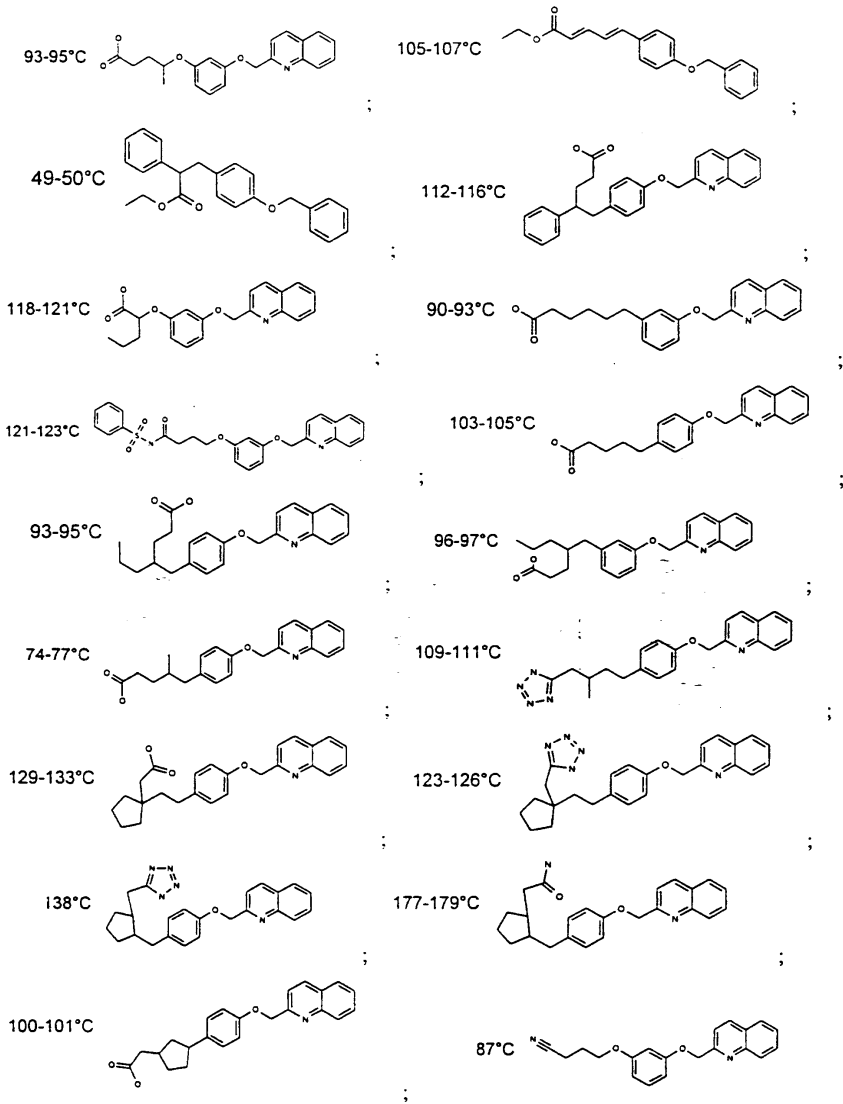


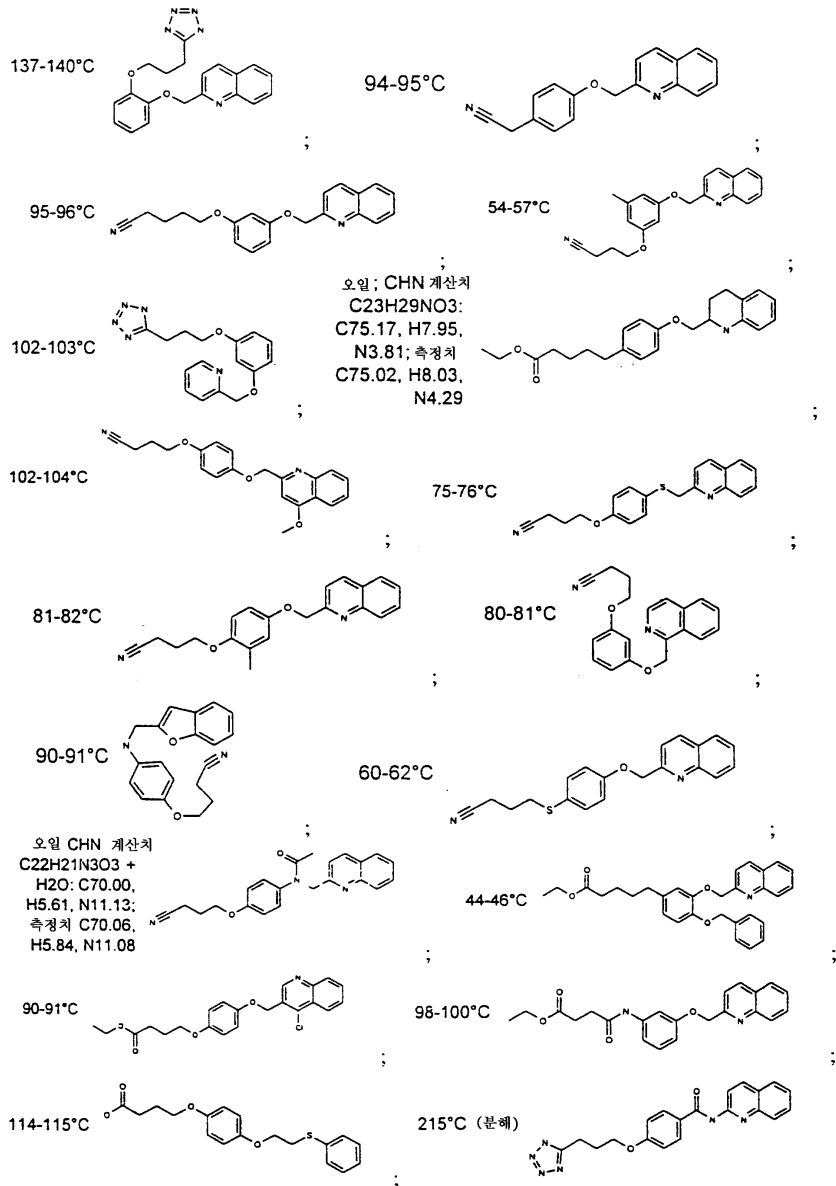


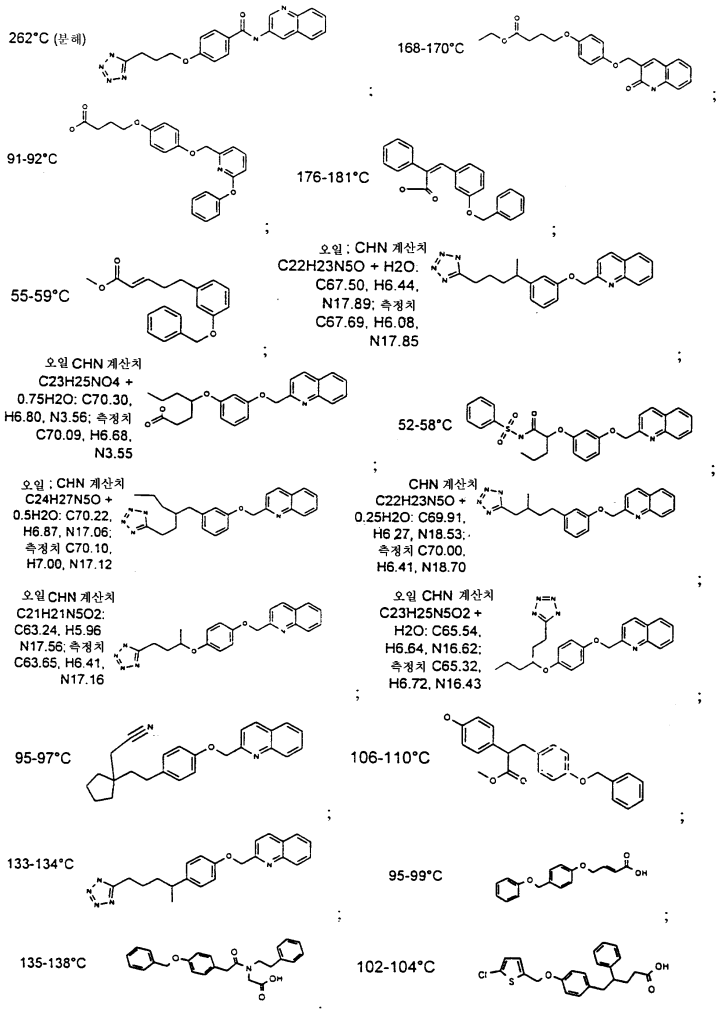


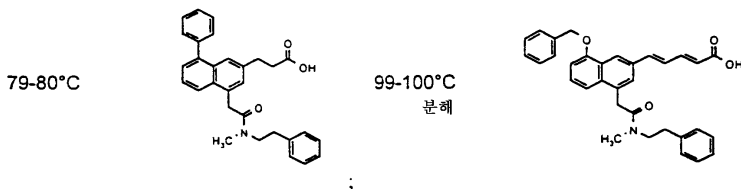
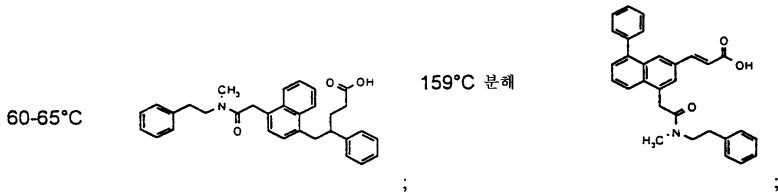
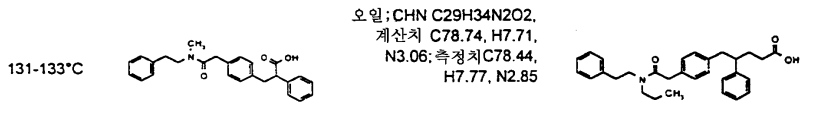
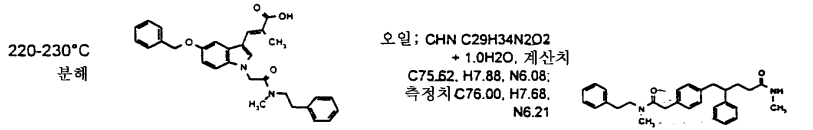
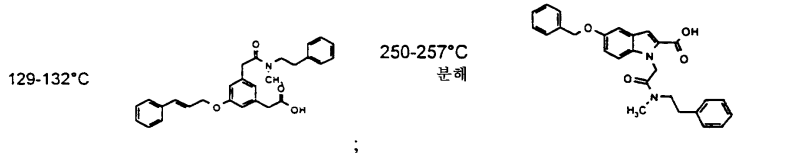
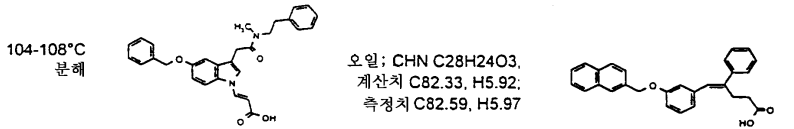
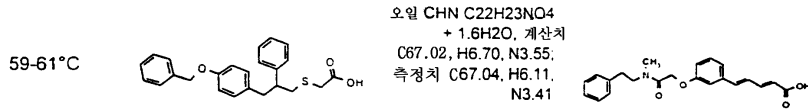


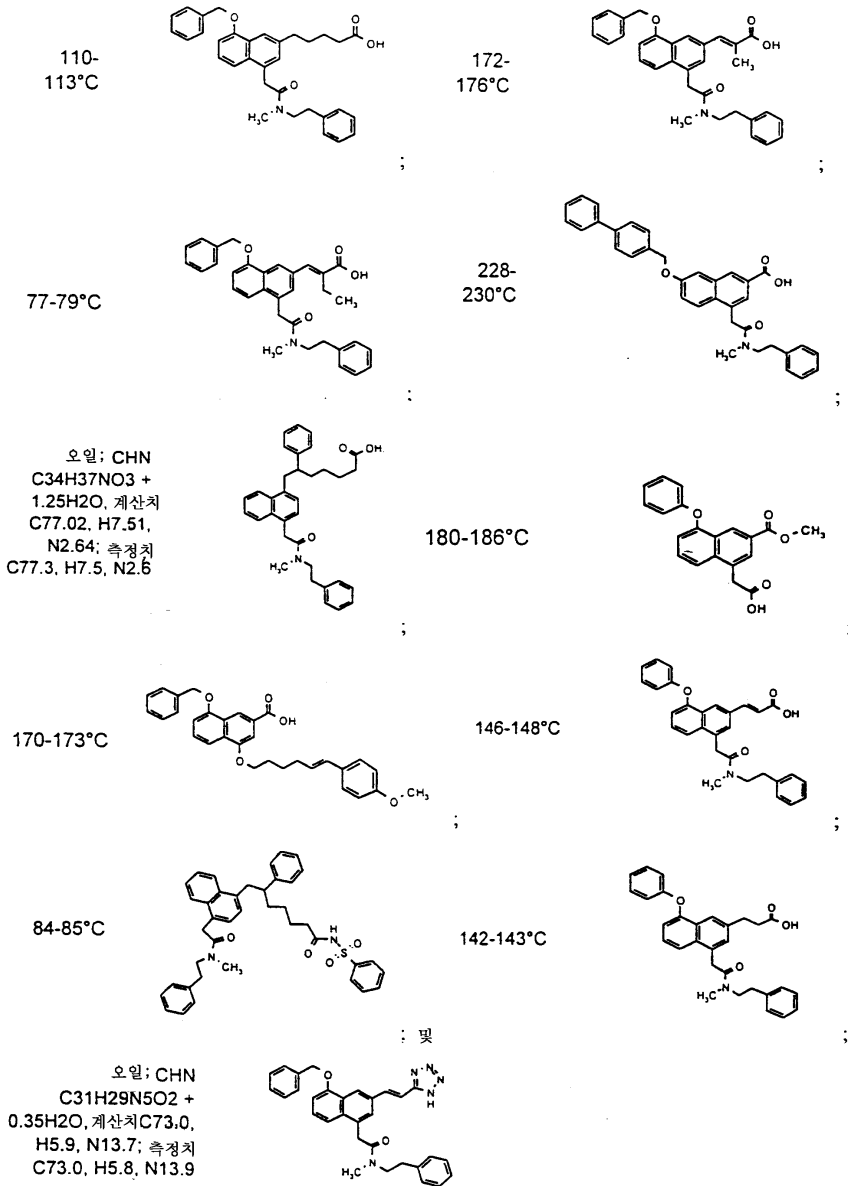












상기한 실시예의 조합을 사용하여, 다양한 화합물을 본 발명의 범위내에서 제조할 수 있다.

본 발명에 따르는 화합물은 문헌에 기술된 시험에 따르는 현저한 약리학적 활성을 나타내고, 이러한 시험 결과는 사람 및 다른 포유류에서의 약리학적 활성과 상호관계가 있다고 여겨진다. 하기 약리학적 시험 결과는 본 발명의 화합물의 통상적 특성이다.

본 발명의 화합물은 PPAR 리간드 수용체 결합제로서 유효한 활성을 갖고, 항당뇨병, 항지혈증, 항고혈압 및 항아테롬성 동맥경화 활성을 갖고, 또한, 당뇨병, 비만 및 다른 관련 질병의 치료에 효과적이라고 예견된다.

hPPARα 결합 검정

PPARα 조절제로서의 본 발명의 활성은 몇몇 관련된 시험관내 및 생체내 예비임상적 검정, 예를 들면, 공지된 PPARα 조절제, 예를 들면, [<sup>3</sup>H]-GW2331(2-(4-[2-(3-[2,4-디플루오로페닐]-1-헵틸우레이도)-에틸]페녹시)-2-메틸부티르산)을 기준으로 조사될 수 있다[참조: S. Kliewer, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94 (1997)].

사람 피육심 증식인자-활성화 수용체 리간드 결합 영역(hPPARα-LBD)

PPAR $\alpha$ 에 대한 결합 검정은, 사람 PPAR $\alpha$ 의 추정적 리간드 결합 영역(아미노산 167-468)(참조: Sher, T., Yi, H.-F., McBride, O. W. & Gonzalez, F.J. (1993) *Biochemistry* 32, 5598-5604)을 암호화하는 cDNA를 PCR[중합효소 연쇄 반응(polymerase Chain Reaction)]로 증폭시키고, 이를 pGEX-2T 플라스미드[파마시아(pharmacia)]의 BamHI 부위 내의 프레임으로 삽입시키는 방법에 의해 수행될 수 있다. GST-hPPAR $\alpha$  융합 단백질의 가용성 분획 또는 글루타티온 S-트랜스퍼라제(GST)만을 이.콜리(E. Coli) BL21(DE3)pLysS 세포에서 과발현시키고 문헌[참조: S. Kliewer, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94 (1997), 4318-4323]에 기술된 바와 같은 세균 추출물로부터 정제한다.

겔 여과 검정: 90nM GST-hPPAR $\alpha$ -LBD 30ml을 50nM  $^3\text{H}$ -GW2331 20ml와, 10mM 트리스, 50mM KCl, 0.05% 트윈 20 및 10mM DTT를 함유하는 결합 완충액에서 10mM 시험 화합물 5ml의 존재 또는 부재하에 혼합한다. 반응 혼합물을 96웰 판 속에서 실온에서 2시간 동안 항온처리한다. 이어서, 반응 혼합물 50ml를 96웰 겔 여과 블록으로 첨가한다(하기 제조 지시)(EdgeBioSystems). 깨끗한 96웰 판의 상부에 놓인 블록은 1,500rpm에서 2분 동안 원심분리한다. 블록을 제거한다. 섬광 유체 100ml를 96웰 판의 각각의 웰에 첨가한다. 밤새 평형화시킨 후, 판을 마이크로베타 카운터(Microbeta counter, wallac)에서 계수한다.

#### 균질화 섬광 근접 결합 검정

스카차드(Scarchard) 분석을 위해, 글루타치온 피복 SPA 비드(1.5mg/ml)[아머삼(Amercham)]를 결합 완충액 속에서 GST-hPPAR $\alpha$ -LBD(10mg/ml)와 혼합한다. 수득한 슬러리를 실온에서 15분 동안 교반하면서 항온처리한다. 이어서, 슬러리 20ml를 다양한 양의  $^3\text{H}$ -GW2331(10 내지 500nM)을 함유하는 결합 완충액 30ml로 첨가한다. 비특이적 결합은 100mM GW2331의 존재하에 측정된다. 이어서, 결합 검정의 경쟁을 위해, 슬러리 20ml를 75nM의  $^3\text{H}$ -GW2331 및 0.03 내지 20mM의 시험 화합물을 함유하는 결합 완충액 30ml로 첨가한다. 대조군 실험을 위해, 글루타치온 피복된 SPA 비드(1.5mg/ml)를 GST 단백질(10mg/ml)로 피복시킨다. 슬러리 20ml를 75nM  $^3\text{H}$ -GW2331과 10mM GW2331의 존재 또는 부재하에 혼합한다. 상기한 실험은 모두 96웰 판에서 수행된다. 반응 혼합물을 함유하는 밀봉 판을 2시간 동안 평형화시키고 마이크로베타 카운터(Wallac)에서 계수한다.

#### hPPAR $\gamma$ 결합 검정

PPAR $\gamma$  조절제로서의 본 발명의 화합물의 활성은 몇몇 관련된 시험관내 및 생체내 예비임상적 검정, 예를 들면, 공지된 PPAR $\gamma$  조절제, 예를 들면, [ $^3\text{H}$ ]-BRL49853을 기준으로 조사될 수 있다[참고 문헌: Lehman L.J. et al., *J. Biol. Chem.* 270, 12953-12956; Lehman L.J.; et al., *J. Biol. Chem.* 272, 3406-3410 (1997) 및 Nichols, J.S., et al., *Analytical Biochemistry* 257, 112-119 (1998)].

#### 사람 피육심 증식인자-활성화 수용체 리간드 결합 영역(hPPAR $\gamma$ -LBD)

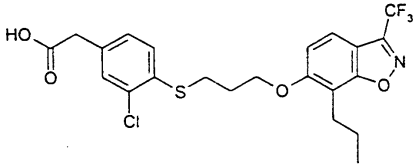
PPAR $\gamma$ 에 대한 결합 검정은, 사람 PPAR $\gamma$ 의 추정적 리간드 결합 영역(아미노산 176-477)[참조: Green, M.E. et al., *Gene expression* 281-299 (1995)]을 암호화하는 cDNA를 PCR(중합효소 연쇄 반응)로 증폭시키고, 이를 pGEX-2T 플라스미드(파마시아)의 BamHI 부위 내의 프레임으로 삽입시키는 방법에 의해 수행될 수 있다. GST-hPPAR $\gamma$  융합 단백질의 가용성 분획 또는 글루타치온 S-트랜스퍼라제(GST)만을 이.콜리 BL21(DE3)pLysS 세포에서 과발현시키고 세균 추출물로부터 정제한다.

결합 검정: 융합 단백질, PBS 중의 GST-PPAR $\gamma$ -LBD(5mg/100 $\mu$ l/웰)를 글루타티온 피복된 96웰 판 속에서 4시간 동안 항온처리한다. 이어서, 비결합 단백질을 제거하고, 판을 세척 완충액(10mM 트리스 50mM KCl 및 0.05% 트윈 20)으로 2회 세척한다. 결합 완충액(10mM 트리스 50mM KCl 및 10mM DTT) 속에 60nM  $^3\text{H}$ -BRL-49853 및 10mM 시험 화합물(냉각 판의 각각의 웰로부터의 0.1mM 화합물 10 $\mu$ l)을 함유하는 반응 혼합물 100ml를 첨가하고 실온에서 2.5시간 동안 항온처리한다. 반응 혼합물을 제거하고, 판을 세척 완충액으로 2회 세척한다. 섬광 유체 100ml를 각각의 웰에 첨가하고, 판을  $\beta$ -카운터에서 계수한다.

#### hPPAR $\delta$ 결합 검정

PPARδ 조절제로서의 본 발명의 화합물의 활성은 몇몇 관련된 시험관내 및 생체내 예비임상적 검정[참고 문헌: WO 제97/28149호; Brown p. et al., Chemistry & Biology, 4, 909-18, (1997)], 예를 들면, 공지된 PPARδ 조절제, 예를 들면, [<sup>3</sup>H<sub>2</sub>]-GW2433 또는 [<sup>3</sup>H<sub>2</sub>] 화합물 X를 기준으로 조사될 수 있다.

화합물 X



hPPARδ 결합 검정은 수용체 hPPARδ의 분리 분취액을 5 내지 10% COS-1 세포 세포질 분해물 및 2.5nM 표지된 ([<sup>3</sup>H] 화합물 X, 17Ci/mmol)을 함유하는 TEGM 속의 시험 화합물(여기서 각각의 시험 샘플 중의 시험 화합물의 농도는 상이하 다)과 4℃에서 최소 12시간 동안, 바람직하게는 약 16시간 동안 항온처리하여 다중 시험 샘플을 제조하고, 추가의 수용체 hPPARδ의 분리 분취액을 시험 화합물을 함유하지 않는다는 것을 제외하고는 동일한 조건 하에서 항온처리하여 대조군 샘플을 제조하는 단계(a),

샘플을 4℃에서 유지시키고, 10분 이상 통과시키면서 텍스트란 젤라틴-피복된 목탄을 각각의 샘플로 첨가함으로써 비결합 리간드를 제거하는 단계(b),

단계 (b)로부터의 각각의 시험 샘플 및 대조군 샘플을 목탄이 펠릿화될 때까지 4℃에서 원심분리시키는 단계(c),

단계(c)로부터의 각각의 시험 샘플 및 대조군 샘플의 상층 분획의 일부를 액체 섬광 카운터에서 계수하고, 시험 화합물의 IC<sub>50</sub>을 측정하기 위해 결과를 분석하는 단계(d)를 포함한다.

hPPARδ 결합 검정에서, 바람직하게는 단일 시험 화합물의 농도를 변화시킨 4종 이상의 시험 샘플을 IC<sub>50</sub>을 측정하기 위 해 제조한다.

본 발명에 따르는 유용한 화합물은 선택된 투여 경로, 예를 들면, 경구 또는 비경구에 적합한 각종 형태로 환자에게 투여될 수 있다. 이러한 관점에서 비경구 투여는 정맥으로, 근육내로, 피하로, 안구내로, 활액내로, 경피, 망막, 설하로 및 협측으로 를 포함한 상피를 통해; 망막, 피부, 안구, 직장을 포함한 국부로 및 흡입 및 에어로졸을 통한 비강 흡입, 및 전신적 직장 경 로에 의한 투여를 포함한다.

활성 화합물은, 예를 들면 불활성 희석제 또는 허용가능한 식용 담체와 함께 경구 투여될 수 있거나, 경질 또는 연질 셀 젤라틴 캡슐에 함유될 수 있거나 정제로 압축될 수 있거나 식이용 식품과 함께 직접 혼입될 수 있다. 경구 치료적 투여를 위 해, 활성 화합물은 부형제와 함께 혼입될 수 있거나 분해성 정제, 협측성 정제, 트로키, 캡슐제, 엘릭서제, 현탁제, 시럽제, 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다. 이러한 조성물 및 제제는 활성 화합물을 0.1% 이상 함유하여야 한다. 조성물 및 제제 의 비율은 물론 다양할 수 있고, 단위의 약 2 내지 약 6중량%까지 일 수 있다. 이와 같이 치료학적으로 유용한 조성물 중의 활성 화합물의 양은 적합한 복용량이 달성되도록 하는 양이다. 본 발명에 따르는 바람직한 조성물 또는 제제는 경구 투여 단위 제형이 활성 화합물을 약 50 내지 300mg 함유하도록 제조된다.

정제, 트로키, 환제, 캡슐제 등은 또한, 결합제, 예를 들면, 검 트라가칸트, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 부형제, 예 를 들면, 인산이칼슘; 붕해제, 예를 들면, 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등; 윤활제, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트, 및 감미제, 예를 들면, 슈크로스, 락토즈 또는 사카린 등을 함유할 수 있거나 향미제, 예를 들면, 페퍼민트, 동록유 또는 체 리향을 첨가할 수 있다. 투여 단위 제형이 캡슐제인 경우, 상기한 유형의 물질 이외에, 액체 담체를 함유할 수 있다. 각종 다 른 물질은 피복제로서 존재할 수 있거나, 또 다르게는 투여 단위의 물리적 형태를 개질시킨다. 예를 들면, 정제, 환제 또는 캡슐제는 셀락, 당 또는 돌 다로 피복될 수 있다. 시럽 또는 엘릭서제는 활성 화합물, 감미제로서의 슈크로스, 보존제로서 의 메틸 및 프로필파라벤, 염료 및 향미제, 예를 들면, 체리향 또는 오렌지 향을 함유할 수 있다. 물론, 임의의 투여 단위 제 형을 제조하는데 사용되는 임의의 물질은 사용된 양이 약제학적으로 순수하고 실질적으로 무독성이어야 한다. 또한, 활성 화합물은 서방성 제제 및 제형으로 혼입될 수 있다.

활성 화합물은 또한, 비경구 또는 복강내로 투여될 수 있다. 유리 염기 또는 약리학적으로 허용되는 염으로서의 활성 화합물의 용액은 계면활성제, 예를 들면, 하이드록시프로필-셀룰로즈와 적합하게 혼합된 물 속에서 제조될 수 있다. 분산액은 또한, 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물 중 및 오일 속에서 제조될 수 있다. 저장 및 사용에 대한 일반적인 조건하에서, 이들 제제는 미생물의 성장을 방지하는 보존제를 함유한다.

주사용으로 적합한 약제학적 제형은 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균 주사용액 또는 분산액의 즉시 제조용 멸균 분말을 포함한다. 모든 경우에, 당해 제형은 멸균되어야 하고, 용이한 시린지성이 존재하는 정도의 유체이어야 한다. 제조 및 저장 조건하에서 안정할 수 있고, 미생물, 예를 들면, 세균 및 진균의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들면, 물, 에탄올, 폴리올(예: 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 이들의 적합한 혼합물, 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적합한 유동성은, 예를 들면, 레시틴과 같은 피복물을 사용하고, 분산액의 경우에 필요한 입자 크기를 유지하고, 계면활성제를 사용함으로써 유지시킬 수 있다. 미생물 작용에 대한 방지는 각종 항세균성 및 항진균성 제제, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로잘 등에 의해 가능할 수 있다. 다수의 경우에, 등장성 제제, 예를 들면, 당 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들면, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 주사가 가능한 조성물의 지연된 흡수가 바람직할 것이다.

멸균 주사 용액은 활성 화합물을 상기 열거된 각종 다른 성분과 함께 적합한 용매 속에 필요한 양으로 혼입하고, 경우에 따라, 후속적으로 멸균 여과시킴으로써 제조된다. 일반적으로, 분산액은 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 것들로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 각종 멸균 활성 성분을 멸균 비히클에 혼입함으로써 제조된다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은 진공 건조 및 동결 건조 기술이고, 이로써 활성 성분의 분말 + 이전의 이의 멸균 여과 용액으로부터의 임의의 추가 목적 성분을 수득한다.

본 발명에 따르는 유용한 치료학적 화합물은 단독으로 또는 상기한 바와 같은 약제학적으로 허용되는 담체와 함께, 화합물의 용해도 및 화학적 특성에 의해 결정된 비율로 선택된 투여 경로 및 표준 약제 관행으로 투여될 수 있다.

의사는 예방 및 치료에 가장 적합할 현존 치료학적 제제의 복용량을 결정할 것이고, 이는 투여 형태 및 특히 선택된 화합물에 따라 변하고, 특히 치료받는 환자에 따라 변할 것이다. 일반적으로 소량의 복용량을 사용하여 치료를 시작하여 환경하에서 최적 효과가 도달할때까지 점진적으로 소량 증가시키는 것이 바람직하다. 치료학적 복용량은 수회의 상이한 투여 단위로 투여될 수 있지만, 일반적으로 1일 0.1 내지 100mM 또는 1일 1kg 당 약 0.1 내지 약 50mg, 또는 10 내지 약 50mg, 또는 더욱 바람직하게는 30 내지 약 50mg일 것이다. 경구 투여용으로는 더 많은 복용량이 필요하다.

본 발명에 따르는 유용한 화합물은 목적하는 치료 효과를 수득하기 위해 필요한 회수만큼 빈번히 투여될 수 있다. 일부 환자는 더 많거나 더 적은 용량에 신속하게 반응할 수 있고, 훨씬 약한 유지 용량으로 충분하다는 것을 발견할 수 있다. 다른 환자에 있어서, 각각의 특정 환자의 생리학적 요건에 따라, 1일 당 1 내지 4회 복용의 비율로 장기간 치료할 필요가 있을 수 있다. 일반적으로, 활성 생성물은 1일 당 1 내지 4회 경구 투여될 수 있다. 다른 환자에 있어서, 1일 당 1 또는 2회 복용 이하를 처방할 필요가 있다는 것은 말할 필요로 없다.

당해 기술분야의 숙련가는 본 발명이 본 발명의 목적을 수행하고, 상기 언급한 목적 및 잇점 뿐만 아니라 본원의 특성들을 수득하기 위해 잘 적용된다는 것을 용이하게 인지할 것이다. 본원에 기술된 화합물, 조성물 및 방법은 대표적인 바람직한 양태로서 나타내거나 예시를 목적으로 하고, 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다.