



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0022801
 (43) 공개일자 2012년03월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07C 43/225 (2006.01) C07C 69/76 (2006.01)
 C07D 207/06 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2011-7024853
 (22) 출원일자(국제) 2010년04월21일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2011년10월21일
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2010/057034
 (87) 국제공개번호 WO 2010/123016
 국제공개일자 2010년10월28일
 (30) 우선권주장
 JP-P-2009-103765 2009년04월22일 일본(JP)

(71) 출원인
아스텔라스세이야쿠 가부시카가이사
 일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메 3반 11고
 (72) 발명자
네고로, 겐지
 일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메 3반 11고
오오누키, 게이
 일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메 3반 11고
 아스텔라스세이야쿠 가부시카가이사 내
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
위혜숙, 장수길

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **카르복실산 화합물**

(57) 요약

본 발명은 의약 조성물, 인슐린 분비 촉진제, 당뇨병의 예방·치료제로서 유용한 GPR40 아고니스트 작용을 갖는 화합물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

본 발명자들은 GPR40 아고니스트 작용을 갖는 화합물에 대해서 예의 검토한 결과, 2 또는 3환 부분에 메틸렌을 통해 카르복실산이 결합하고, 또한 2 또는 3환 부분에 -O-메틸렌 또는 -NH-메틸렌을 통해 6원 단환 방향환으로 치환된 벤젠환이 결합하는 본 발명 화합물 (I) 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염이 우수한 GPR40 아고니스트 활성을 갖는 것을 발견하였다. 또한, 이들 화합물이 우수한 인슐린 분비 촉진 작용을 갖고, 당부하 후의 혈당 상승을 강력하게 억제하는 것을 발견하고, 본 발명을 완성하였다.

(72) 발명자

요네토쿠, 야스히로

일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메
3반 11고 아스텔라스세이야쿠 가부시키키가이샤 내

구라모토, 가즈유키

일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메
3반 11고 아스텔라스세이야쿠 가부시키키가이샤 내

우라노, 야스하루

일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메
3반 11고 아스텔라스세이야쿠 가부시키키가이샤 내

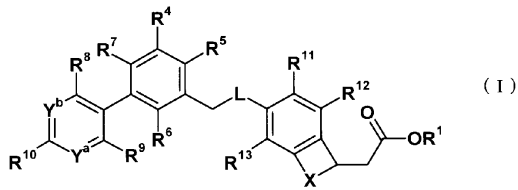
와타나베, 히데유키

일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메
3반 11고 아스텔라스세이야쿠 가부시키키가이샤 내

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염.



(식 중,

L은 O 또는 NH이고,

R¹은 H 또는 저급알킬이고,

X는 1,2-페닐렌 또는 -Z-C(R²)(R³)-이고,

Z는 O 또는 CH₂이고,

R² 및 R³은, R²와 R³이 일체가 되어 치환되어 있을 수도 있는 C₂₋₇ 알킬렌이고,

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ 및 R⁹는 서로 동일 또는 상이하고, H, 할로겐, 치환되어 있을 수도 있는 저급알킬 또는 -O-(치환되어 있을 수도 있는 저급알킬)이고,

R¹⁰은 H, OH, -O-(치환되어 있을 수도 있는 헤테로환기) 또는 -O-(CR¹⁰¹R¹⁰²)_n-R¹⁰³이고,

R¹⁰¹ 및 R¹⁰²는 서로 동일 또는 상이하고, H, OH, 할로겐 또는 치환되어 있을 수도 있는 저급알킬, 또는

R¹⁰¹과 R¹⁰²가 서로 일체가 되어 옥소(=O)이고,

n은 1, 2, 3 또는 4이고,

R¹⁰³은 H, OH, 할로겐, NR^{N1}R^{N2}, -SO₂-(치환되어 있을 수도 있는 저급알킬), 치환되어 있을 수도 있는 아릴, -O-(치환되어 있을 수도 있는 저급알킬) 또는 치환되어 있을 수도 있는 헤테로환기이고,

R^{N1} 및 R^{N2}는 서로 동일 또는 상이하고, H, -SO₂-(치환되어 있을 수도 있는 저급알킬) 또는 치환되어 있을 수도 있는 저급알킬이고,

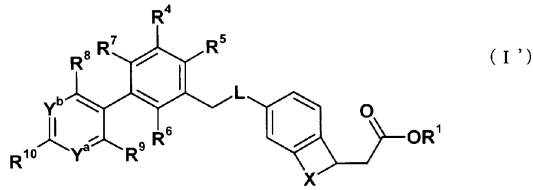
R¹¹, R¹² 및 R¹³은 서로 동일 또는 상이하고, H, 할로겐, 치환되어 있을 수도 있는 저급알킬 또는 -O-(치환되어 있을 수도 있는 저급알킬)이고,

Y^a 및 Y^b는 서로 동일 또는 상이하고, N 또는 C-R^Y이고,

R^Y는 H, 할로겐, 치환되어 있을 수도 있는 저급알킬 또는 -O-(치환되어 있을 수도 있는 저급알킬)임)

청구항 2

화학식 (I')의 화합물 또는 그의 염.



(식 중,

L은 O 또는 NH이고,

R¹은 H 또는 저급알킬이고,

X는 1,2-페닐렌 또는 -Z-C(R²)(R³)-이고,

Z는 O 또는 CH₂이고,

R² 및 R³은, R²와 R³이 일체가 되어 C₂₋₇ 알킬렌이고,

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ 및 R⁹는 서로 동일 또는 상이하고, H, 할로젠, 저급알킬 또는 -O-저급알킬이고,

R¹⁰은 H, OH, -O-헤테로환기 또는 -O-(CR¹⁰¹R¹⁰²)_n-R¹⁰³이고,

R¹⁰¹ 및 R¹⁰²는 서로 동일 또는 상이하고, H, OH, 할로젠 또는 OH로 치환되어 있을 수도 있는 저급알킬, 또는

R¹⁰¹과 R¹⁰²가 서로 일체가 되어 옥소(=O)이고,

n은 1, 2, 3 또는 4이고,

R¹⁰³은 H, OH, 할로젠, NR^{N1}R^{N2}, -SO₂-저급알킬 또는 아릴 또는 옥소(=O)로 치환되어 있을 수도 있는 -O-저급알킬 또는 저급알킬 또는 옥소(=O)로 치환되어 있을 수도 있는 헤테로환기이고,

R^{N1} 및 R^{N2}는 서로 동일 또는 상이하고, H, -SO₂-저급알킬 또는 옥소(=O)로 치환되어 있을 수도 있는 저급알킬이고,

Y^a 및 Y^b는 서로 동일 또는 상이하고, N 또는 C-R^Y이고,

R^Y는 H, 할로젠, 저급알킬 또는 -O-저급알킬임)

청구항 3

제1항에 있어서, X가 1,2-페닐렌이고, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ 및 R⁹가 서로 동일 또는 상이하고, H 또는 저급알킬이고, R¹⁰이 H 또는 -O-(CR¹⁰¹R¹⁰²)_n-R¹⁰³이고, R¹⁰¹ 및 R¹⁰²가 서로 동일 또는 상이하고, H, OH 또는 저급알킬이고, R¹⁰³이 OH 또는 아릴 또는 옥소(=O)로 치환되어 있을 수도 있는 -O-저급알킬인 화합물 또는 그의 염.

청구항 4

제3항에 있어서, R¹이 H이고, R⁶이 저급알킬이고, R⁴, R⁵ 및 R⁷이 H이고, R⁸ 및 R⁹가 저급알킬이고, R¹⁰이 -O-(CR¹⁰¹R¹⁰²)_n-R¹⁰³이고, n이 2, 3 또는 4이고, Y^a 및 Y^b가 C-R^Y이고, R^Y가 H인 화합물 또는 그의 염.

청구항 5

제4항에 있어서, X가 $-Z-C(R^2)(R^3)-$ 이고, Z가 CH_2 이고, R^2 및 R^3 이 일체가 되어 C_{2-7} 알킬렌이고, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 가 서로 동일 또는 상이하고, H 또는 저급알킬이고, R^{10} 이 H 또는 $-O-(CR^{101}R^{102})_n-R^{103}$ 이고, R^{101} 및 R^{102} 가 서로 동일 또는 상이하고, H, OH 또는 저급알킬이고, R^{103} 이 OH 또는 아틸 또는 옥소(=O)로 치환되어 있을 수도 있는 -O-저급알킬인 화합물 또는 그의 염.

청구항 6

제4항에 있어서, R^1 이 H, 메틸 또는 에틸이고, R^2 및 R^3 이 일체가 되어 에틸렌이고, R^6 이 저급알킬이고, R^4 , R^5 및 R^7 이 H이고, R^8 및 R^9 가 저급알킬이고, R^{10} 이 $-O-(CR^{101}R^{102})_n-R^{103}$ 이고, n이 2, 3 또는 4이고, Y^a 및 Y^b 가 $C-R^Y$ 이고, R^Y 가 H인 화합물 또는 그의 염.

청구항 7

제6항에 있어서, R^1 이 H이고, R^6 이 메틸이고, R^4 , R^5 및 R^7 이 H이고, R^8 및 R^9 가 메틸이고, R^{10} 이 H 또는 $-O-(CR^{101}R^{102})_n-R^{103}$ 이고, R^{101} 및 R^{102} 가 서로 동일 또는 상이하고, H, OH 또는 메틸이고, n이 2, 3 또는 4이고, R^{103} 이 OH 또는 메톡시이고, Y^a 및 Y^b 가 $C-R^Y$ 이고, R^Y 가 H인 화합물 또는 그의 염.

청구항 8

제1항에 있어서, X가 $-Z-C(R^2)(R^3)-$ 이고, Z가 O이고, R^2 및 R^3 이 일체가 되어 C_{2-7} 알킬렌이고, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 가 서로 동일 또는 상이하고, H 또는 저급알킬이고, R^{10} 이 H 또는 $-O-(CR^{101}R^{102})_n-R^{103}$ 이고, R^{101} 및 R^{102} 가 서로 동일 또는 상이하고, H, OH 또는 저급알킬이고, R^{103} 이 OH 또는 아틸 또는 옥소(=O)로 치환되어 있을 수도 있는 -O-저급알킬인 화합물 또는 그의 염.

청구항 9

제8항에 있어서, R^1 이 H, 메틸 또는 에틸이고, X가 $-Z-C(R^2)(R^3)-$ 이고, Z가 O이고, R^2 및 R^3 이 일체가 되어 에틸렌이고, R^6 이 저급알킬이고, R^4 , R^5 및 R^7 이 H이고, R^8 및 R^9 가 저급알킬이고, R^{10} 이 $-O-(CR^{101}R^{102})_n-R^{103}$ 이고, n이 2, 3 또는 4이고, Y^a 및 Y^b 가 $C-R^Y$ 이고, R^Y 가 H인 화합물 또는 그의 염.

청구항 10

제9항에 있어서, R^1 이 H이고, R^6 이 메틸이고, R^4 , R^5 및 R^7 이 H이고, R^8 및 R^9 가 메틸이고, R^{10} 이 H 또는 $-O-(CR^{101}R^{102})_n-R^{103}$ 이고, R^{101} 및 R^{102} 가 서로 동일 또는 상이하고, H, OH 또는 메틸이고, n이 2, 3 또는 4이고, R^{103} 이 OH 또는 메톡시이고, Y^a 및 Y^b 가 $C-R^Y$ 이고, R^Y 가 H인 화합물 또는 그의 염.

청구항 11

제1항에 있어서,
 (3-{[4'-(2-히드록시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-9H-플루오렌-9-일)아세트산,
 {5'-[(4'-{[(2R)-2,3-디히드록시프로필]옥시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-1'-일]아세트산,
 {5'-[(4'-{[(2S)-2,3-디히드록시프로필]옥시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-1'-일]아세트산,

- {3-[(2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-9H-플루오렌f-9-일}아세트산,
 {3-[(4'-{[(2R)-2,3-디히드록시프로필}옥시]-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-9H-플루오렌-9-일}아세트산,
 {3-[(4'-{[(2S)-2,3-디히드록시프로필}옥시]-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-9H-플루오렌-9-일}아세트산,
 [5'-{[(4'-(2-히드록시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메틸}아미노]-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일}아세트산,
 (5'-{[(4'-{[(2R)-2,3-디히드록시프로필}옥시]-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메틸}아미노]-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일}아세트산,
 (5'-{[(4'-{[(2S)-2,3-디히드록시프로필}옥시]-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메틸}아미노]-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일}아세트산,
 [5'-{[(4'-(3-히드록시-3-메틸부톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메틸}아미노]-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일}아세트산,
 (6-{[4'-(2-히드록시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일}아세트산,
 (6-{[4'-(3-히드록시-3-메틸부톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일}아세트산,
 {6-[(4'-{[(2R)-2,3-디히드록시프로필}옥시]-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일}아세트산,
 {6-[(4'-{[(2S)-2,3-디히드록시프로필}옥시]-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일}아세트산,
 [5'-{[(4'-(2-메톡시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메틸}아미노]-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일}아세트산,
 [5'-{[(3-[2-(2-히드록시에톡시)-4,6-디메틸피리미딘-5-일]-2-메틸벤질}옥시)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일}아세트산,
 [5'-{[(3-[2-(3-히드록시-3-메틸부톡시)-4,6-디메틸피리미딘-5-일]-2-메틸벤질}옥시)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일}아세트산,
 [(1'S)-5'-{[(4'-(2-히드록시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메틸}아미노]-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일}아세트산,
 [(1'R)-5'-{[(4'-(2-히드록시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메틸}아미노]-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일}아세트산,
 (6-{[4'-(2-메톡시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일}아세트산,
 {6-[(4'-{[(3R)-3,4-디히드록시부틸}옥시]-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일}아세트산,
 {6-[(4'-{[(3S)-3,4-디히드록시부틸}옥시]-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일}아세트산,
 (6-{[4'-(2-에톡시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일}아세트산,
 (6-{[4'-(3-메톡시프로폭시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일}아세트산,
 [(9S)-3-{[4'-(2-히드록시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-9H-플루오렌-9-일}아세트산,
 [(9R)-3-{[4'-(2-히드록시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-9H-플루오렌-9-일}아세트산,

[(3R)-6-{{4'-(2-메톡시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일}메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,

[(3S)-6-{{4'-(2-메톡시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일}메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,

[(3R)-6-{{4'-(3-히드록시-3-메틸부톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일}메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,

[(3S)-6-{{4'-(3-히드록시-3-메틸부톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일}메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,

[(3R)-6-{{4'-(2-히드록시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일}메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,

[(3S)-6-{{4'-(2-히드록시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일}메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산, 6-{{4'-(2-메톡시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일}메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,

[(3S)-6-{{4'-(2-메톡시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일}메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,

[(3R)-6-{{4'-(3-히드록시-3-메틸부톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일}메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,

[(3S)-6-{{4'-(3-히드록시-3-메틸부톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일}메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,

[(3R)-6-{{4'-(2-히드록시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일}메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,

[(3S)-6-{{4'-(2-히드록시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일}메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,

{{(3R)-6-[(4'-{[(2R)-2,3-디히드록시프로필]옥시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일}메톡시)-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,

{{(3S)-6-[(4'-{[(2R)-2,3-디히드록시프로필]옥시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일}메톡시)-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,

{{(3R)-6-[(4'-{[(2S)-2,3-디히드록시프로필]옥시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일}메톡시)-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,

{{(3S)-6-[(4'-{[(2S)-2,3-디히드록시프로필]옥시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일}메톡시)-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,

[(1'S)-5'--{{4'-(2-메톡시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일}메틸}아미노)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-1'-일]아세트산,

[(1'R)-5'--{{4'-(2-메톡시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일}메틸}아미노)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-1'-일]아세트산,

{{(3R)-6-[(4'-{[(3S)-3,4-디히드록시부틸]옥시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일}메톡시)-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,

{{(3S)-6-[(4'-{[(3S)-3,4-디히드록시부틸]옥시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일}메톡시)-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,

{{(3R)-6-[(4'-{[(3R)-3,4-디히드록시부틸]옥시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일}메톡시)-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산, 또는

{{(3S)-6-[(4'-{[(3R)-3,4-디히드록시부틸]옥시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일}메톡시)-3H-스피로[1-벤조푸란-

2,1'-시클로프로판]-3-일}아세트산인 화합물 또는 그의 염.

청구항 12

제1항에 기재된 화합물 또는 그의 염 및 제약학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 의약 조성물.

청구항 13

제1항에 기재된 화합물 또는 그의 염을 함유하는 GPR40이 관여하는 질환의 예방용 또는 치료용 의약 조성물.

청구항 14

GPR40이 관여하는 질환의 예방용 또는 치료용 의약 조성물의 제조를 위한 제1항에 기재된 화합물 또는 그의 염의 사용.

청구항 15

GPR40이 관여하는 질환의 예방 또는 치료를 위한 제1항에 기재된 화합물 또는 그의 염의 사용.

청구항 16

제1항에 기재된 화합물 또는 그의 염의 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 GPR40이 관여하는 질환의 예방 또는 치료 방법.

청구항 17

제1항에 있어서, GPR40이 관여하는 질환의 예방 또는 치료를 위한 화합물 또는 그의 염.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 의약, 특히 인슐린 분비 촉진제, 당뇨병의 예방/치료제로서 유용한 신규 카르복실산 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 당뇨병은 만성적인 고혈당을 주징으로 하는 질환으로서, 인슐린 작용의 절대적 또는 상대적인 부족에 의해 발병한다. 임상에 있어서는 그 특징으로부터 인슐린 의존성 당뇨병(IDDM)과 인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM)으로 대별된다. 인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM)에 있어서, 췌장 β 세포로부터의 인슐린 분비 저하는 주요한 발병 원인의 하나로서, 특히 초기의 인슐린 분비 장애에 의한 식후 고혈당이 보인다.

[0003] 최근 들어, 대규모 임상 시험에 의해, 당뇨병성 합병증의 발병 및 진전 억제에는 식후 고혈당의 시정이 중요한 것이 확인되었다. 또한, 식후 고혈당만의 시기에 동맥 경화가 발병하는 것, 식후 경증 고혈당의 지속이 심혈관 질환 등의 원인에 의한 사망률을 높이는 것이 보고되어 있다. 식후 고혈당은 예로 들어 경증이어도 심혈관사의 독립적인 위험 인자인 것을 나타내고 있다. 이상과 같은 지견에 의해, 식후 고혈당에 대한 약물 치료의 필요성이 인식되게 되어 있다.

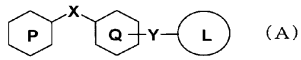
[0004] 현재, 인슐린 분비 촉진제로서는 술폰닐우레아(SU)제가 주류인데, 저혈당을 일으키기 쉽고, 장기간 투여에 있어서는 췌장의 피폐에 의해 이차 무효를 야기하는 것이 알려져 있다. 또한, SU제는 식간의 혈당 컨트롤에는 유효하지만, 식후의 과혈당을 억제하는 것은 곤란하다.

[0005] GPR40은 지방산의 수용체로서 동정된 췌장의 β 세포에 고발현하고 있는 G 단백질 공액형 수용체로서, 지방산의 인슐린 분비 작용에 관여하고 있는 것이 보고되어 있다(비특허문헌 1).

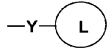
[0006] 따라서, GPR40 아고니스트는 인슐린 분비 촉진 작용에 기초하여, 식후 고혈당의 시정이 기대되는 것으로부터, 인슐린 의존성 당뇨병(IDDM), 인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM) 또는 경계형(내당능?공복시 혈당치 이상) 경증 당뇨병의 예방/치료제로서 유용하다.

[0007] 특허문헌 1에서는 광범한 화합물을 포함하는 화학식 (A)의 화합물이 GPR40 수용체 조절 작용을 갖고, 인슐린 분비 촉진약이나 당뇨병의 예방 및/또는 치료약으로서 유용한 것이 보고되어 있다. 그러나, 본원 발명의 구조를

갖는 화합물의 구체적 개시는 없다.



(식 중, 환 P는 치환기를 가질 수도 있는 방향환을, 환 Q는

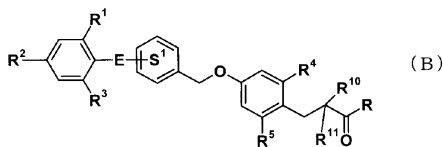


이외에 추가로 치환기를 가질 수도 있는 방향환을, X 및 Y는 스페이서를,



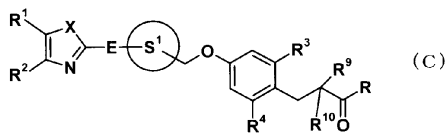
는 양이온을 방출할 수 있는 기를 나타냄)

특허문헌 2에서는 화학식 (B)의 화합물이 GPR40 수용체 조절 작용을 갖고, 인슐린 분비 촉진약이나 당뇨병의 예방 및/또는 치료약으로서 유용한 것이 보고되어 있다.



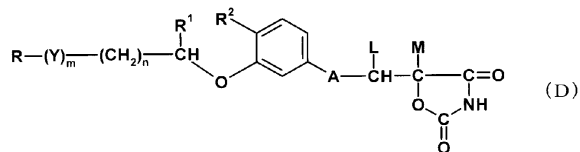
(식 중의 기호는 해당 공보 참조.)

특허문헌 3에서는 화학식 (C)의 화합물이 GPR40 수용체 조절 작용을 갖고, 인슐린 분비 촉진약이나 당뇨병의 예방 및/또는 치료약으로서 유용한 것이 보고되어 있다.



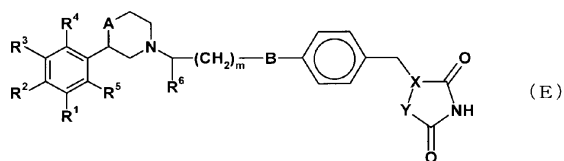
(식 중의 기호는 해당 공보 참조.)

특허문헌 4에서는 화학식 D의 옥사졸리딘디온 화합물이 혈당 저하 작용 및 혈중 지질 저하 작용을 갖고, 당뇨병의 치료에 유용한 것이 보고되어 있다.



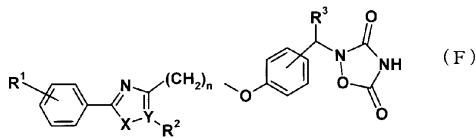
(식 중의 기호는 해당 공보 참조.)

특허문헌 5에서는 화학식 (E)의 화합물이 고지혈증, 고혈당증, 비만 등에 유용한 것이 보고되어 있다.



(식 중의 A는 산소 원자 또는 황 원자를 의미하고, 다른 기호는 해당 공보 참조.)

비특허문헌 2에서는 화학식 (F)의 옥사디아졸리딘디온 화합물이 혈당 저하 작용을 갖고, 당뇨병의 치료에 유용한 것이 보고되어 있다.



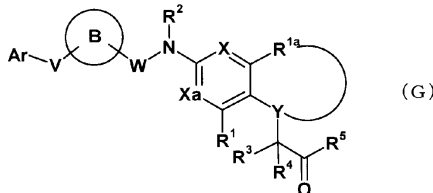
[0027]

[0028]

(식 중, X는 O, S 또는 N을, Y는 C 또는 N을, n은 1 또는 2를 의미하고, 다른 기호는 해당 문헌 참조.)

[0029]

특허문헌 6에서는 화학식 (G)의 화합물이 GPR40 수용체 조절 작용을 갖고, 인슐린 분비 촉진약이나 당뇨병의 예방 및/또는 치료약으로서 유용한 것이 보고되어 있다.



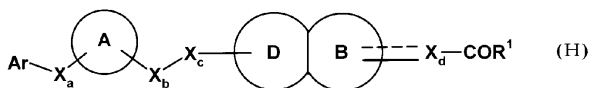
[0030]

[0031]

(식 중의 기호는 해당 공보 참조.)

[0032]

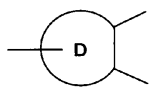
특허문헌 7에서는 화학식 (H)의 화합물이 GPR40 수용체 조절 작용을 갖고, 인슐린 분비 촉진약이나 당뇨병의 예방 및/또는 치료약으로서 유용한 것이 보고되어 있다.



[0033]

[0034]

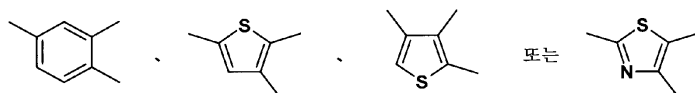
(식 중,



[0035]

[0036]

는,



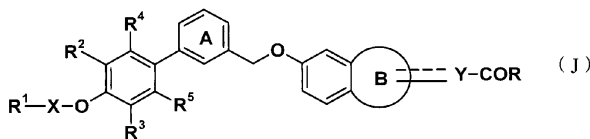
[0037]

[0038]

를, 다른 기호는 해당 공보 참조.)

[0039]

특허문헌 8에서는 화학식 (J)의 화합물이 GPR40 수용체 조절 작용을 갖고, 인슐린 분비 촉진약이나 당뇨병의 예방 및/또는 치료약으로서 유용한 것이 보고되어 있다.



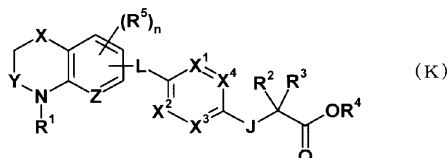
[0040]

[0041]

(식 중의 기호는 해당 공보 참조.)

[0042]

특허문헌 9에서는 화학식 (K)의 화합물이 GPR40 수용체 조절 작용을 갖고, 인슐린 분비 촉진약이나 당뇨병 (IDDM, NIDDM 등) 등의 GPR40이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료약으로서 유용한 것이 보고되어 있다.



[0043]

[0044] (식 중의 기호는 해당 공보 참조.)

선행기술문헌

특허문헌

- [0045] (특허문헌 0001) 국제 공개 제2004/041266호 공보
- (특허문헌 0002) 국제 공개 제2005/063729호 공보
- (특허문헌 0003) 국제 공개 제2005/063725호 공보
- (특허문헌 0004) 일본 특허 출원 공개 제2000-212174호 공보
- (특허문헌 0005) 일본 특허 출원 공개 (평)7-2848호 공보
- (특허문헌 0006) 국제 공개 제2005/087710호 공보
- (특허문헌 0007) 국제 공개 제2004/106276호 공보
- (특허문헌 0008) 국제 공개 제2008/001931호 공보
- (특허문헌 0009) 국제 공개 제2008/066097호 공보

비특허문헌

- [0046] (비특허문헌 0001) 「네이처(Nature)」, (영국), 2003년, 422권, p.173-176
- (비특허문헌 0002) 「유로피언 저널 오브 메디시널 케미스트리(European Journal of Medicinal Chemistry)」, (프랑스), 2001년, 36권, p.31-42

발명의 내용

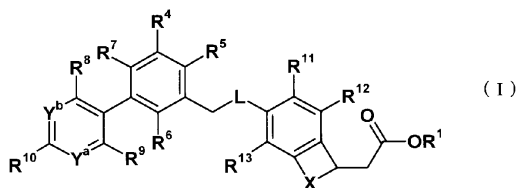
해결하려는 과제

[0047] 본 발명은 의약 조성물, 인슐린 분비 촉진제, 당뇨병의 예방·치료제로서 유용한 GPR40 아고니스트 작용을 갖는 화합물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0048] 본 발명자들은, GPR40 아고니스트 작용을 갖는 화합물에 대해서 예의 검토한 결과, 2 또는 3환 부분에 메틸렌을 통해 카르복실산이 결합하고, 또한 2 또는 3환 부분에 -O-메틸렌 또는 -NH-메틸렌을 통해 6원 단환 방향환으로 치환된 벤젠환이 결합하는 본 발명 화합물 (I) 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염이 우수한 GPR40 아고니스트 활성을 갖는 것을 발견하였다. 또한, 이들 화합물이 우수한 인슐린 분비 촉진 작용을 갖고, 당부하 후의 혈당 상승을 강력하게 억제하는 것을 발견하고, 본 발명을 완성하였다.

[0049] 즉, 본 발명은 하기 화학식 (I)로 표시되는 카르복실산 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 및 화학식 (I)로 표시되는 카르복실산 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염을 갖는 조성물에 관한 것이다.



- [0050]
- [0051] (식 중,
- [0052] L은 O 또는 NH이고,

- [0053] R^1 은 H 또는 저급알킬이고,
- [0054] X는 1,2-페닐렌 또는 $-Z-C(R^2)(R^3)-$ 이고,
- [0055] Z는 O 또는 CH_2 이고,
- [0056] R^2 및 R^3 은, R^2 와 R^3 이 일체가 되어 치환되어 있을 수도 있는 C_{2-7} 알킬렌이고,
- [0057] R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9 는 서로 동일 또는 상이하고, H, 할로겐, 치환되어 있을 수도 있는 저급알킬 또는 $-O-$ (치환되어 있을 수도 있는 저급알킬)이고,
- [0058] R^{10} 은 H, OH, $-O-$ (치환되어 있을 수도 있는 헤테로환기) 또는 $-O-(CR^{101}R^{102})_n-R^{103}$ 이고,
- [0059] R^{101} 및 R^{102} 는 서로 동일 또는 상이하고, H, OH, 할로겐 또는 치환되어 있을 수도 있는 저급알킬, 또는
- [0060] R^{101} 과 R^{102} 가 서로 일체가 되어 옥소(=O)이고,
- [0061] n은 1, 2, 3 또는 4이고,
- [0062] R^{103} 은 H, OH, 할로겐, $NR^{N1}R^{N2}$, $-SO_2-$ (치환되어 있을 수도 있는 저급알킬), 치환되어 있을 수도 있는 아릴, $-O-$ (치환되어 있을 수도 있는 저급알킬) 또는 치환되어 있을 수도 있는 헤테로환기이고,
- [0063] R^{N1} 및 R^{N2} 는 서로 동일 또는 상이하고, H, $-SO_2-$ (치환되어 있을 수도 있는 저급알킬) 또는 치환되어 있을 수도 있는 저급알킬이고,
- [0064] R^{11}, R^{12} 및 R^{13} 은 서로 동일 또는 상이하고, H, 할로겐, 치환되어 있을 수도 있는 저급알킬 또는 $-O-$ (치환되어 있을 수도 있는 저급알킬)이고,
- [0065] Y^a 및 Y^b 는 서로 동일 또는 상이하고, N 또는 $C-R^Y$ 이고,
- [0066] R^Y 는 H, 할로겐, 치환되어 있을 수도 있는 저급알킬 또는 $-O-$ (치환되어 있을 수도 있는 저급알킬)임)
- [0067] 또한, 특허 기재가 없는 한, 본 명세서 중의 어느 한 화학식 중의 기호가 다른 화학식에 있어서도 이용되는 경우, 동일한 기호는 동일한 의미를 나타낸다. 또한, R^{10} 에 있어서의 $-O-(CR^{101}R^{102})_n-R^{103}$ 의 n이 2, 3 또는 4인 때, $CR^{101}R^{102}$ 는 서로 동일하거나 상이할 수 있고, 예를 들면 n=2의 경우, $-O-C(=O)-CH_2-R^{103}$ 일 수도 있다.

- [0068] 또한, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 함유하는 GPR40이 관여하는 질환의 예방용 또는 치료용 의약 조성물, 즉, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 함유하는 GPR40이 관여하는 질환의 예방 또는 치료제에 관한 것이다.
- [0069] 또한, 본 발명은 GPR40이 관여하는 질환의 예방용 또는 치료용 의약 조성물의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 사용, GPR40이 관여하는 질환의 예방 또는 치료를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염 및 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 GPR40이 관여하는 질환의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다.

발명의 효과

- [0070] 본 발명 화합물은, 우수한 GPR40 아고니스트 작용을 갖는 것으로부터, 인슐린 분비 촉진제, 당뇨병(인슐린 의존성 당뇨병(IDDM), 인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM) 또는 경계형(내당능?공복시 혈당치 이상) 경증 당뇨병) 등의 GPR40이 관여하는 질환의 예방?치료제로서 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0071] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다. 또한, 본 명세서에 있어서 「화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염」을 「본

발명 화합물 (I)」이나 「화합물 (I)」이라고 표기하는 경우가 있다.

- [0072] 본 명세서 중, 「저급알킬」이란 직쇄 또는 분지상의 탄소수가 1 내지 6(이후, C₁₋₆이라 약기함)의 알킬, 예를 들면 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헥실 등이다. 별도의 양태로서는, C₁₋₄ 알킬이고, 또 다른 양태로서는, C₁₋₃ 알킬이다.
- [0073] 「알킬렌」이란 직쇄 또는 분지상의 알킬렌, 예를 들면 메틸렌, 에틸렌, 트리메틸렌, 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌, 프로필렌, 메틸메틸렌, 에틸에틸렌, 1,2-디메틸에틸렌, 1,1,2,2-테트라메틸에틸렌 등이다. 별도의 양태로서는, C₁₋₆ 알킬렌이고, 또 다른 양태로서는, C₁₋₄ 알킬렌이고, 또 다른 양태로서는, C₁₋₃ 알킬렌이고, 또한 또 다른 양태로서는, C₂₋₇ 알킬렌이다.
- [0074] 「아릴」이란 C₆₋₁₄의 단환 내지 삼환식 방향족 탄화수소환기이고, C₅₋₈ 시클로알켄과 그의 이중 결합 부위에서 축합한 환기를 포함한다. 예를 들면, 페닐, 나프틸, 5-테트라히드로나프틸, 4-인데닐, 1-플루오레닐 등이다.
- [0075] 「헤테로환」이란 i) 산소, 황 및 질소로부터 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 4개 함유하는 3 내지 8원의, 별도의 양태로서는 5 내지 7원의 단환 헤테로환 및 ii) 해당 단환 헤테로환이 단환 헤테로환, 벤젠환, C₅₋₈ 시클로알칸 및 C₅₋₈ 시클로알켄으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 환과 축환하여 형성되는, 산소, 황 및 질소로부터 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 5개 함유하는 이 내지 삼환식 헤테로환(이들 이 내지 삼환식 헤테로환은 스피로환을 포함함)으로부터 선택되는 환기를 의미한다. 환 원자인 황 또는 질소가 산화되어 옥시드나 디옥시드를 형성할 수도 있다.
- [0076] 「헤테로환」으로서 이하의 양태를 들 수 있다.
- [0077] (1) 단환식 포화 헤테로환기
- [0078] (a) 1 내지 4개의 질소 원자를 포함하는 것, 예를 들면 아제파닐, 디아제파닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피라졸리디닐, 피페라지닐, 아조카닐, 헥사메틸렌이미노, 호모피페라지닐 등;
- [0079] (b) 1 내지 3개의 질소 원자 및 1 내지 2개의 황 원자 및/또는 1 내지 2개의 산소 원자를 포함하는 것, 예를 들면 티오모르폴리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 옥사졸리디닐, 모르폴리닐 등;
- [0080] (c) 1 내지 2개의 황 원자를 포함하는 것, 예를 들면 테트라히드로티오피라닐 등;
- [0081] (d) 1 내지 2개의 황 원자 및 1 내지 2개의 산소 원자를 포함하는 것, 예를 들면 옥사티올라닐 등;
- [0082] (e) 1 내지 2개의 산소 원자를 포함하는 것, 예를 들면 옥시라닐, 옥세타닐, 디옥솔라닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 1,4-디옥사닐 등;
- [0083] (2) 단환식 불포화 헤테로환기
- [0084] (a) 1 내지 4개의 질소 원자를 포함하는 것, 예를 들면 피롤릴, 2-피롤리닐, 이미다졸릴, 2-이미다졸리닐, 피라졸릴, 2-피라졸리닐, 피리디닐, 디히드로피리디닐, 테트라히드로피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 디히드로트리아지닐, 아제피닐 등;
- [0085] (b) 1 내지 3개의 질소 원자 및 1 내지 2개의 황 원자 및/또는 1 내지 2개의 산소 원자를 포함하는 것, 예를 들면 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 디히드로티아지닐, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사지닐 등;
- [0086] (c) 1 내지 2개의 황 원자를 포함하는 것, 예를 들면 티에닐, 티에피닐, 디히드로디티오피라닐, 디히드로디티오닐, 2H-티오피라닐 등;
- [0087] (d) 1 내지 2개의 황 원자 및 1 내지 2개의 산소 원자를 포함하는 것, 구체적으로는, 디히드로옥사티오피라닐 등;
- [0088] (e) 1 내지 2개의 산소 원자를 포함하는 것, 예를 들면 푸릴, 디히드로푸릴, 피라닐, 2H-피라닐, 옥세피닐, 디옥솔릴 등;
- [0089] (3) 축합다환식 포화 헤테로환기
- [0090] (a) 1 내지 5개의 질소 원자를 포함하는 것, 예를 들면 퀴누클리디닐, 7-아자비시클로[2.2.1]헵틸, 3-아자비시

클로[3.2.2]노나닐, 2,8-디아자스피로[4.5]데크-8-일, 2,3,6,8-테트라아자스피로[4.5]데칸-8-일 등;

- [0091] (b) 1 내지 4개의 질소 원자 및 1 내지 3개의 황 원자 및/또는 1 내지 3개의 산소 원자를 포함하는 것, 예를 들면 트리티아디아자인데닐, 디옥솔로이미다졸리디닐, 6-옥사-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-일, 6-티아-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-일 등;
- [0092] (c) 1 내지 3개의 황 원자 및/또는 1 내지 3개의 산소 원자를 포함하는 것, 예를 들면 2,6-디옥사비시클로[3.2.2]옥트-7-일, 2-옥사-6-티아스피로[4.5]데칸-8-일 등;
- [0093] (4) 축합다환식 불포화 헤테로환기
- [0094] (a) 1 내지 5개의 질소 원자를 포함하는 것, 예를 들면 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 인돌리디닐, 벤조이미다졸릴, 디히드로벤조이미다졸릴, 테트라히졸로벤조이미다졸릴, 퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 테트라히드로이소퀴놀릴, 인다졸릴, 이미다조피리디닐, 벤조트리아졸릴, 테트라졸로피리다지닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 퀴녹살리닐, 디히드로퀴녹살리닐, 테트라히드로퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 디히드로인다졸릴, 벤조피리미디닐, 나프티리디닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 피리도피롤리디닐, 트리아졸로피페리디닐, 9,10-디히드로아크리딘, 2,8-디아자스피로[4.5]데크-3-엔-8-일, 2,3,6,8-테트라아자스피로[4.5]데크-1-엔-8-일 등;
- [0095] (b) 1 내지 4개의 질소 원자 및 1 내지 3개의 황 원자 및/또는 1 내지 3개의 산소 원자를 포함하는 것, 예를 들면 벤조티아졸릴, 디히드로벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 이미다조티아졸릴, 이미다조티아디아졸릴, 벤조옥사졸릴, 디히드로벤조옥사졸릴, 디히드로벤조옥사지닐, 벤조옥사디아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 벤조이소옥사졸릴, 티아졸로피페리디닐, 10H-페노티아진, 6-옥사-2,8-디아자스피로[4.5]데크-3-엔-8-일, 6-티아-2,8-디아자스피로[4.5]데크-3-엔-8-일 등;
- [0096] (c) 1 내지 3개의 황 원자를 포함하는 것, 예를 들면 벤조티에닐, 벤조디티오피라닐, 크로마닐, 디벤조[b,d]티에닐 등;
- [0097] (d) 1 내지 3개의 황 원자 및 1 내지 3개의 산소 원자를 포함하는 것, 예를 들면 벤조옥사티오피라닐, 페녹사지닐, 2-옥사-6-티아스피로[4.5]데크-3-엔-8-일 등;
- [0098] (e) 1 내지 3개의 산소 원자를 포함하는 것, 예를 들면 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 디히드로벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 크로마닐, 크로메닐, 이소크로메닐, 디벤조[b,d]푸라닐, 메틸렌디옥시페닐, 에틸렌디옥시페닐, 크산테닐 등;
- [0099] 등.
- [0100] 「질소 함유 헤테로환」 기란 상기한 「헤테로환」 기 중, (1)(a), (1)(b), (2)(a), (2)(b), (3)(a), (3)(b), (4)(a) 및 (4)(b) 등과 같이, 1 내지 5개의 질소 원자를 포함하고 있는 것을 말한다.
- [0101] 「질소 함유 단환식 포화 헤테로환」 기란 상기한 「단환식 포화 헤테로환」 기 중, (1)(a), (1)(b) 등과 같이, 1 내지 5개의 질소 원자를 포함하고 있는 것을 말한다.
- [0102] 「질소 함유 단환식 불포화 헤테로환」 기란 상기한 「헤테로환」 기 중, (2)(a), (2)(b) 등과 같이, 1 내지 5개의 질소 원자를 포함하고 있는 것을 말한다.
- [0103] 「질소 함유 축합다환식 포화 헤테로환」 기란 상기한 「헤테로환」 기 중, (3)(a), (3)(b) 등과 같이, 1 내지 5개의 질소 원자를 포함하고 있는 것을 말한다.
- [0104] 「질소 함유 축합다환식 불포화 헤테로환」 기란 상기한 「헤테로환」 기 중, (4)(a) 및 (4)(b) 등과 같이, 1 내지 5개의 질소 원자를 포함하고 있는 것을 말한다.
- [0105] 「6원 단환 방향환」이란 상기 「아릴」 및 「헤테로환」 중, 방향족성을 갖는 6원환 구조의 단환식의 환기를 말한다. 예를 들면, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐 등이다.
- [0106] 또한, 상기한 「아릴」 및 「헤테로환」 기는 1가기로 기재하고 있지만, 이들은 경우에 따라서는 2가 이상의 기를 나타낼 수도 있다.
- [0107] 「할로젠」은 F, Cl, Br, I를 의미하고, 바람직하게는, F, Cl, Br이다.
- [0108] 「R²와 R³이 일체가 되어 C₂₋₇ 알킬렌」이란 R²와 R³이, 이들이 결합하는 탄소 원자와 일체가 되어 C₃₋₈의 포화 탄화수소환을 형성하는 것을 나타낸다. 해당 포화 탄화수소환으로서는, 예를 들면 시클로프로판, 시클로부탄, 시

클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헵탄, 시클로옥탄 등이다. 별도의 양태로서는, C₂₋₆ 알킬렌이고, 또 다른 양태로서는, C₂₋₄ 알킬렌이다.

- [0109] 본 명세서에 있어서, 「치환되어 있을 수도 있다」란 비치환, 혹은 치환기를 1 내지 5개 갖고 있는 것을 의미한다. 또한, 복수개의 치환기를 갖는 경우, 이들의 치환기는 동일하거나, 서로 상이할 수도 있다. 예를 들면, -NR^{N1}R^{N2}에 있어서 R^{N1} 및 R^{N2}가 모두 저급알킬인 경우, 본 치환기는 에틸메틸아미노기를 포함한다.
- [0110] R¹⁰³에 있어서의 「치환되어 있을 수도 있는 아릴」 및 「치환되어 있을 수도 있는 헤테로환」기에 있어서 허용되는 치환기가 있는 양태로서는, 예를 들면 하기의 (a) 내지 (i)에 나타내어지는 기 및 옥소(=O)를 들 수 있다. 또한, 별도의 양태로서는, 예를 들면 하기의 (a), (b), (f) 및 (i)에 나타내어지는 기 및 옥소(=O)를 들 수 있다. 또 다른 양태로서는, 예를 들면 하기의 (i)에 나타내어지는 기 및 옥소(=O)를 들 수 있다.
- [0111] (a) 할로젠.
- [0112] (b) -OH, -O-저급알킬(이 저급알킬은, 1개 내지 3개의 할로젠으로 치환되어 있을 수도 있음).
- [0113] (c) 1개 또는 2개의 저급알킬로 치환되어 있을 수도 있는 아미노, 니트로.
- [0114] (d) -SH, -S-저급알킬(이 저급알킬은, 1개 내지 3개의 할로젠으로 치환되어 있을 수도 있음).
- [0115] (e) -SO₂-저급알킬, -SO₂-시클로알킬, -SO₂-헤테로환기, -SO₂-아릴, 1개 또는 2개의 저급알킬로 치환되어 있을 수도 있는 술폰모일.
- [0116] (f) -CHO, -CO-저급알킬, -CO-시클로알킬, -CO-단환식 포화헤테로환기(이 헤테로환기는, 할로젠, 저급알킬, -O-저급알킬 또는 옥소(=O)로 치환되어 있을 수도 있음), 시아노.
- [0117] (g) 아릴 또는 시클로알킬. 또한, 이들의 기는 할로젠, 저급알킬 또는 -O-저급알킬로 각각 치환되어 있을 수도 있다.
- [0118] (h) 헤테로환기. 또한, 이 헤테로환기는 할로젠, 저급알킬, -O-저급알킬 또는 옥소(=O)로 치환되어 있을 수도 있다.
- [0119] (i) 상기 (a) 내지 (h)에 나타내어지는 치환기로부터 선택되는 1개 이상의 기로 치환되어 있을 수도 있는 저급알킬.
- [0120] 「R²와 R³이 일체가 되어 치환되어 있을 수도 있는 C₂₋₇ 알킬렌」에 있어서 허용되는 치환기가 있는 양태로서는, 예를 들면 상기한 (a) 내지 (h)에 나타내어지는 기를 들 수 있다. 또한, 별도의 양태로서는, 예를 들면 상기한 (a), (b), (f)에 나타내어지는 기 및 옥소(=O)를 들 수 있다. 또 다른 양태로서는, 예를 들면 상기한 (a) 및 (b)에 나타내어지는 기 및 옥소(=O)를 들 수 있다.
- [0121] R¹⁰에 있어서의 「치환되어 있을 수도 있는 헤테로환기」에 있어서 허용되는 치환기가 있는 양태로서는, 예를 들면 상기한 (a) 내지 (i)에 나타내어지는 기 및 옥소(=O)를 들 수 있다. 또한, 별도의 양태로서는, 예를 들면 상기한 (a), (b), (f) 및 (i)에 나타내어지는 기 및 옥소(=O)를 들 수 있다. 또 다른 양태로서는, 예를 들면 상기한 (i)에 나타내어지는 기 및 옥소(=O)를 들 수 있다.
- [0122] R¹⁰¹ 및 R¹⁰²에 있어서의 「치환되어 있을 수도 있는 저급알킬」에 있어서 허용되는 치환기가 있는 양태로서는, 예를 들면 상기한 (a) 내지 (h)에 나타내어지는 기를 들 수 있다. 또한, 별도의 양태로서는, 예를 들면 상기한 (a) 내지 (e)에 나타내어지는 기 및 옥소(=O)를 들 수 있다. 또 다른 양태로서는, 예를 들면 상기한 (b)에 나타내어지는 기 및 옥소(=O)를 들 수 있다.
- [0123] R¹⁰³에 있어서의 「치환되어 있을 수도 있는 저급알킬」에 있어서 허용되는 치환기가 있는 양태로서는, 예를 들면 상기한 (a) 내지 (h)에 나타내어지는 기를 들 수 있다. 또한, 별도의 양태로서는, 예를 들면 상기한 (g) 및 (h)에 나타내어지는 기 및 옥소(=O)를 들 수 있다. 또 다른 양태로서는, 예를 들면 상기한 (g)에 나타내어지는 기 및 옥소(=O)를 들 수 있다.
- [0124] R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ 및 R⁹에 있어서의 「치환되어 있을 수도 있는 저급알킬」에 있어서 허용되는 치환기가 있는

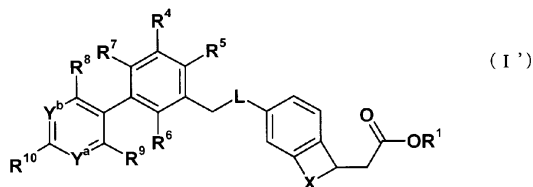
양태로서는, 예를 들면 상기한 (a) 내지 (h)에 나타내어지는 기를 들 수 있다. 또한, 별도의 양태로서는, 예를 들면 상기한 (a), (b)에 나타내어지는 기 및 옥소(=O)를 들 수 있다. 또 다른 양태로서는, 예를 들면 상기한 (a)에 나타내어지는 기 및 옥소(=O)를 들 수 있다.

[0125] R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 에 있어서의 「치환되어 있을 수도 있는 저급알킬」에 있어서 허용되는 치환기가 있는 양태로서는, 예를 들면 상기한 (a) 내지 (h)에 나타내어지는 기를 들 수 있다. 또한, 별도의 양태로서는, 예를 들면 상기한 (a), (b)에 나타내어지는 기 및 옥소(=O)를 들 수 있다. 또 다른 양태로서는, 예를 들면 상기한 (a)에 나타내어지는 기 및 옥소(=O)를 들 수 있다.

[0126] R^{N1} 및 R^{N2} 에 있어서의 「치환되어 있을 수도 있는 저급알킬」에 있어서 허용되는 치환기가 있는 양태로서는, 예를 들면 상기한 (a) 내지 (h)에 나타내어지는 기를 들 수 있다. 또한, 별도의 양태로서는, 예를 들면 상기한 (a), (b)에 나타내어지는 기 및 옥소(=O)를 들 수 있다. 또 다른 양태로서는, 예를 들면 상기한 (a)에 나타내어지는 기 및 옥소(=O)를 들 수 있다.

[0127] R^Y 에서의 「치환되어 있을 수도 있는 저급알킬」에 있어서 허용되는 치환기가 있는 양태로서는, 예를 들면 상기한 (a) 내지 (h)에 나타내어지는 기를 들 수 있다. 또한, 별도의 양태로서는, 예를 들면 상기한 (a), (b)에 나타내어지는 기 및 옥소(=O)를 들 수 있다. 또 다른 양태로서는, 예를 들면 상기한 (a)에 나타내어지는 기 및 옥소(=O)를 들 수 있다.

[0128] 본 발명 화합물 (I)이 있는 양태로서, 화학식 (I')의 화합물 또는 그의 염이 나타내어진다.



- [0129] (식 중,
- [0130] L은 O 또는 NH이고,
- [0131] R^1 은 H 또는 저급알킬이고,
- [0132] X는 1,2-페닐렌 또는 $-Z-C(R^2)(R^3)-$ 이고,
- [0133] Z는 O 또는 CH_2 이고,
- [0134] R^2 및 R^3 은, R^2 와 R^3 이 일체가 되어 C_{2-7} 알킬렌이고,
- [0135] R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 는 서로 동일 또는 상이하고, H, 할로겐, 저급알킬 또는 -O-저급알킬이고,
- [0136] R^{10} 은 H, OH, -O-헤테로환기 또는 $-O-(CR^{101}R^{102})_n-R^{103}$ 이고,
- [0137] R^{101} 및 R^{102} 는 서로 동일 또는 상이하고, H, OH, 할로겐 또는 OH로 치환되어 있을 수도 있는 저급알킬, 또는
- [0138] R^{101} 과 R^{102} 가 서로 일체가 되어 옥소(=O)이고,
- [0139] n은 1, 2, 3 또는 4이고,
- [0140] R^{103} 은 H, OH, 할로겐, $NR^{N1}R^{N2}$, $-SO_2$ -저급알킬 또는 아틸 또는 옥소(=O)로 치환되어 있을 수도 있는 -O-저급알킬 또는 저급알킬 또는 옥소(=O)로 치환되어 있을 수도 있는 헤테로환기이고,
- [0141] R^{N1} 및 R^{N2} 는 서로 동일 또는 상이하고, H, $-SO_2$ -저급알킬 또는 옥소(=O)로 치환되어 있을 수도 있는 저급알킬이
- [0142] 고,

- [0143] Y^a 및 Y^b 는 서로 동일 또는 상이하고, N 또는 $C-R^Y$ 이고,
- [0144] R^Y 는 H, 할로젠, 저급알킬 또는 -O-저급알킬임)
- [0145] 본 발명 화합물 (I) 및 (I')가 있는 양태를 이하에 나타내었다.
- [0146] (1) R^1 이 H, 메틸 또는 에틸인 화합물.
- [0147] (2) R^1 이 H인 화합물.
- [0148] (3) X가 1,2-페닐렌인 화합물.
- [0149] (4) X가 $-Z-C(R^2)(R^3)-$ 이고, Z가 CH_2 인 화합물.
- [0150] (5) X가 $-Z-C(R^2)(R^3)-$ 이고, Z가 O인 화합물.
- [0151] (6) R^2 및 R^3 이 일체가 되어 C_{2-7} 알킬렌인 화합물.
- [0152] (7) R^2 및 R^3 이 일체가 되어 에틸렌인 화합물.
- [0153] (8) R^6 이 저급알킬인 화합물.
- [0154] (9) R^6 이 메틸인 화합물.
- [0155] (10) R^4 , R^5 및 R^7 이 H인 화합물.
- [0156] (11) R^8 및 R^9 가 저급알킬인 화합물.
- [0157] (12) R^8 및 R^9 가 메틸인 화합물.
- [0158] (13) R^{10} 이 H 또는 $-O-(CR^{101}R^{102})_n-R^{103}$ 이고, R^{101} 및 R^{102} 가 서로 동일 또는 상이하고, H, OH 또는 저급알킬이고, n이 2, 3 또는 4이고, R^{103} 이 OH 또는 아틸 또는 옥소(=O)로 치환되어 있을 수도 있는 -O-저급알킬인 화합물.
- [0159] (14) R^{10} 이 H 또는 $-O-(CR^{101}R^{102})_n-R^{103}$ 이고, R^{101} 및 R^{102} 가 서로 동일 또는 상이하고, H, OH 또는 메틸이고, n이 2, 3 또는 4이고, R^{103} 이 OH 또는 메톡시인 화합물.
- [0160] (15) Y^a 및 Y^b 가 $C-R^Y$ 이고, R^Y 가 H인 화합물.
- [0161] 또한, 본 발명 화합물 (I) 및 (I')의 별도의 양태로서는, 상기 (1) 내지 (15)에 기재된 기 중 2 이상의 조합을 포함하는 화합물로서, 구체적으로는 이하의 화합물을 들 수 있다.
- [0162] (16) R^1 이 H, 메틸 또는 에틸이고, X가 1,2-페닐렌이고, R^6 이 저급알킬이고, R^4 , R^5 및 R^7 이 H이고, R^8 및 R^9 가 저급알킬이고, R^{10} 이 H 또는 $-O-(CR^{101}R^{102})_n-R^{103}$ 이고, R^{101} 및 R^{102} 가 서로 동일 또는 상이하고, H, OH 또는 저급알킬이고, n이 2, 3 또는 4이고, R^{103} 이 OH 또는 아틸 또는 옥소(=O)로 치환되어 있을 수도 있는 -O-저급알킬이고, Y^a 및 Y^b 가 $C-R^Y$ 이고, R^Y 가 H인 화합물.
- [0163] (17) R^1 이 H, 메틸 또는 에틸이고, X가 1,2-페닐렌이고, R^6 이 메틸이고, R^4 , R^5 및 R^7 이 H이고, R^8 및 R^9 가 메틸이고, R^{10} 이 H 또는 $-O-(CR^{101}R^{102})_n-R^{103}$ 이고, R^{101} 및 R^{102} 가 서로 동일 또는 상이하고, H, OH 또는 메틸이고, n이 2, 3 또는 4이고, R^{103} 이 OH 또는 메톡시이고, Y^a 및 Y^b 가 $C-R^Y$ 이고, R^Y 가 H인 화합물.
- [0164] (18) R^1 이 H이고, X가 1,2-페닐렌이고, R^6 이 저급알킬이고, R^4 , R^5 및 R^7 이 H이고, R^8 및 R^9 가 저급알킬이고, R^{10}

이 H 또는 $-O-(CR^{101}R^{102})_n-R^{103}$ 이고, R^{101} 및 R^{102} 가 서로 동일 또는 상이하고, H, OH 또는 저급알킬이고, n이 2, 3 또는 4이고, R^{103} 이 OH 또는 아릴 또는 옥소(=O)로 치환되어 있을 수도 있는 -O-저급알킬이고, Y^a 및 Y^b 가 $C-R^Y$ 이고, R^Y 가 H인 화합물.

[0165] (19) R^1 이 H이고, X가 1,2-페닐렌이고, R^6 이 메틸이고, R^4 , R^5 및 R^7 이 H이고, R^8 및 R^9 가 메틸이고, R^{10} 이 H 또는 $-O-(CR^{101}R^{102})_n-R^{103}$ 이고, R^{101} 및 R^{102} 가 서로 동일 또는 상이하고, H, OH 또는 메틸이고, n이 2, 3 또는 4이고, R^{103} 이 OH 또는 메톡시이고, Y^a 및 Y^b 가 $C-R^Y$ 이고, R^Y 가 H인 화합물.

[0166] (20) R^1 이 H, 메틸 또는 에틸이고, X가 $-Z-C(R^2)(R^3)-$ 이고, Z가 CH_2 이고, R^2 및 R^3 이 일체가 되어 C_{2-7} 알킬렌이고, R^6 이 저급알킬이고, R^4 , R^5 및 R^7 이 H이고, R^8 및 R^9 가 저급알킬이고, R^{10} 이 H 또는 $-O-(CR^{101}R^{102})_n-R^{103}$ 이고, R^{101} 및 R^{102} 가 서로 동일 또는 상이하고, H, OH 또는 저급알킬이고, n이 2, 3 또는 4이고, R^{103} 이 OH 또는 아릴 또는 옥소(=O)로 치환되어 있을 수도 있는 -O-저급알킬이고, Y^a 및 Y^b 가 $C-R^Y$ 이고, R^Y 가 H인 화합물.

[0167] (21) R^1 이 H, 메틸 또는 에틸이고, X가 $-Z-C(R^2)(R^3)-$ 이고, Z가 CH_2 이고, R^2 및 R^3 이 일체가 되어 에틸렌이고, R^6 이 메틸이고, R^4 , R^5 및 R^7 이 H이고, R^8 및 R^9 가 메틸이고, R^{10} 이 H 또는 $-O-(CR^{101}R^{102})_n-R^{103}$ 이고, R^{101} 및 R^{102} 가 서로 동일 또는 상이하고, H, OH 또는 메틸이고, n이 2, 3 또는 4이고, R^{103} 이 OH 또는 메톡시이고, Y^a 및 Y^b 가 $C-R^Y$ 이고, R^Y 가 H인 화합물.

[0168] (22) R^1 이 H이고, X가 $-Z-C(R^2)(R^3)-$ 이고, Z가 CH_2 이고, R^2 및 R^3 이 일체가 되어 C_{2-7} 알킬렌이고, R^6 이 저급알킬이고, R^4 , R^5 및 R^7 이 H이고, R^8 및 R^9 가 저급알킬이고, R^{10} 이 H 또는 $-O-(CR^{101}R^{102})_n-R^{103}$ 이고, R^{101} 및 R^{102} 가 서로 동일 또는 상이하고, H, OH 또는 저급알킬이고, n이 2, 3 또는 4이고, R^{103} 이 OH 또는 아릴 또는 옥소(=O)로 치환되어 있을 수도 있는 -O-저급알킬이고, Y^a 및 Y^b 가 $C-R^Y$ 이고, R^Y 가 H인 화합물.

[0169] (23) R^1 이 H이고, X가 $-Z-C(R^2)(R^3)-$ 이고, Z가 CH_2 이고, R^2 및 R^3 이 일체가 되어 에틸렌이고, R^6 이 메틸이고, R^4 , R^5 및 R^7 이 H이고, R^8 및 R^9 가 메틸이고, R^{10} 이 H 또는 $-O-(CR^{101}R^{102})_n-R^{103}$ 이고, R^{101} 및 R^{102} 가 서로 동일 또는 상이하고, H, OH 또는 메틸이고, n이 2, 3 또는 4이고, R^{103} 이 OH 또는 메톡시이고, Y^a 및 Y^b 가 $C-R^Y$ 이고, R^Y 가 H인 화합물.

[0170] (24) R^1 이 H, 메틸 또는 에틸이고, X가 $-Z-C(R^2)(R^3)-$ 이고, Z가 O이고, R^2 및 R^3 이 일체가 되어 C_{2-7} 알킬렌이고, R^6 이 저급알킬이고, R^4 , R^5 및 R^7 이 H이고, R^8 및 R^9 가 저급알킬이고, R^{10} 이 H 또는 $-O-(CR^{101}R^{102})_n-R^{103}$ 이고, R^{101} 및 R^{102} 가 서로 동일 또는 상이하고, H, OH 또는 저급알킬이고, n이 2, 3 또는 4이고, R^{103} 이 OH 또는 아릴 또는 옥소(=O)로 치환되어 있을 수도 있는 -O-저급알킬이고, Y^a 및 Y^b 가 $C-R^Y$ 이고, R^Y 가 H인 화합물.

[0171] (25) R^1 이 H, 메틸 또는 에틸이고, X가 $-Z-C(R^2)(R^3)-$ 이고, Z가 O이고, R^2 및 R^3 이 일체가 되어 에틸렌이고, R^6 이 메틸이고, R^4 , R^5 및 R^7 이 H이고, R^8 및 R^9 가 메틸이고, R^{10} 이 H 또는 $-O-(CR^{101}R^{102})_n-R^{103}$ 이고, R^{101} 및 R^{102} 가 서로 동일 또는 상이하고, H, OH 또는 메틸이고, n이 2, 3 또는 4이고, R^{103} 이 OH 또는 메톡시이고, Y^a 및 Y^b 가 $C-R^Y$ 이고, R^Y 가 H인 화합물.

[0172] (26) R^1 이 H이고, X가 $-Z-C(R^2)(R^3)-$ 이고, Z가 O이고, R^2 및 R^3 이 일체가 되어 C_{2-7} 알킬렌이고, R^6 이 저급알킬이고, R^4 , R^5 및 R^7 이 H이고, R^8 및 R^9 가 저급알킬이고, R^{10} 이 H 또는 $-O-(CR^{101}R^{102})_n-R^{103}$ 이고, R^{101} 및 R^{102} 가 서로 동

일 또는 상이하고, H, OH 또는 저급알킬이고, n이 2, 3 또는 4이고, R¹⁰³이 OH 또는 아릴 또는 옥소(=O)로 치환되어 있을 수도 있는 -O-저급알킬이고, Y^a 및 Y^b가 C-R^Y이고, R^Y가 H인 화합물.

- [0173] (27) R¹이 H이고, X가 -Z-C(R²)(R³)-이고, Z가 O이고, R² 및 R³이 일체가 되어 에틸렌이고, R⁶이 메틸이고, R⁴, R⁵ 및 R⁷이 H이고, R⁸ 및 R⁹가 메틸이고, R¹⁰이 H 또는 -O-(CR¹⁰¹R¹⁰²)_n-R¹⁰³이고, R¹⁰¹ 및 R¹⁰²가 서로 동일 또는 상이하고, H, OH 또는 메틸이고, n이 2, 3 또는 4이고, R¹⁰³이 OH 또는 메톡시이고, Y^a 및 Y^b가 C-R^Y이고, R^Y가 H인 화합물.
- [0174] 또한, 본 발명 화합물 (I) 및 (I')의 또 다른 양태로서는, 이하의 화합물을 들 수 있다.
- [0175] (28) R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ 및 R⁹가 서로 동일 또는 상이하고, H 또는 저급알킬인 화합물.
- [0176] (29) R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ 및 R⁹가 서로 동일 또는 상이하고, H 또는 메틸인 화합물.
- [0177] (30) Y^a 및 Y^b가 N인 화합물. .
- [0178] (31) Y^a 및 Y^b가 C-R^Y인 화합물.
- [0179] (32) L이 O인 화합물.
- [0180] (33) L이 NH인 화합물.
- [0181] (34) R¹⁰이 H 또는 -O-(CR¹⁰¹R¹⁰²)_n-R¹⁰³인 화합물.
- [0182] (35) R¹⁰¹ 및 R¹⁰²가 서로 동일 또는 상이하고, H, OH 또는 저급알킬인 화합물.
- [0183] (36) R¹⁰¹ 및 R¹⁰²가 서로 동일 또는 상이하고, H, OH 또는 메틸인 화합물.
- [0184] (37) n이 2, 3 또는 4인 화합물.
- [0185] (38) R¹⁰³이 OH 또는 아릴 또는 옥소(=O)로 치환되어 있을 수도 있는 -O-저급알킬인 화합물.
- [0186] (39) R¹⁰³이 OH 또는 메톡시인 화합물.
- [0187] (40) R¹¹, R¹² 및 R¹³이 H인 화합물.
- [0188] 또한, 본 발명 화합물 (I) 및 (I')의 또 다른 양태로서는, 상기 (1) 내지 (15) 및 (28) 내지 (40)에 기재된 기종 2 이상의 조합을 포함하는 화합물로서, 구체적으로는 이하의 화합물을 들 수 있다.
- [0189] (41) R⁶이 저급알킬인 (28)에 기재된 화합물.
- [0190] (42) R⁶이 메틸인 (28) 내지 (29)에 기재된 화합물.
- [0191] (43) R⁴, R⁵ 및 R⁷이 H인 (28) 내지 (29)에 기재된 화합물.
- [0192] (44) R⁸ 및 R⁹가 저급알킬인 (28)에 기재된 화합물.
- [0193] (45) R⁸ 및 R⁹가 메틸인 (28) 내지 (29)에 기재된 화합물.
- [0194] (46) R¹이 H, 메틸 또는 에틸인 (8) 내지 (12), (28) 내지 (29) 또는 (41) 내지 (45)에 기재된 화합물.
- [0195] (47) R¹이 H인 (8) 내지 (12), (28) 내지 (29) 또는 (41) 내지 (45)에 기재된 화합물.
- [0196] (48) X가 1,2-페닐렌인 (8) 내지 (12), (28) 내지 (29) 또는 (41) 내지 (47)에 기재된 화합물.
- [0197] (49) X가 -Z-C(R²)(R³)-이고, Z가 CH₂인 (8) 내지 (12), (28) 내지 (29) 또는 (41) 내지 (47)에 기재된 화합물.

- [0198] (50) X가 $-Z-C(R^2)(R^3)-$ 이고, Z가 0인 (8) 내지 (12), (28) 내지 (29) 또는 (41) 내지 (47)에 기재된 화합물.
- [0199] (51) R^2 및 R^3 이 일체가 되어 C_{2-7} 알킬렌인 (8) 내지 (12), (28) 내지 (29), (41) 내지 (47) 또는 (50)에 기재된 화합물.
- [0200] (52) R^2 및 R^3 이 일체가 되어 에틸렌인 (8) 내지 (12), (28) 내지 (29), (41) 내지 (47) 또는 (50)에 기재된 화합물.
- [0201] (53) R^{10} 이 H 또는 $-O-(CR^{101}R^{102})_n-R^{103}$ 인 (8) 내지 (12), (28) 내지 (29) 또는 (41) 내지 (52)에 기재된 화합물.
- [0202] (54) R^{101} 및 R^{102} 가 서로 동일 또는 상이하고, H, OH 또는 저급알킬인 (8) 내지 (12), (28) 내지 (29) 또는 (41) 내지 (53)에 기재된 화합물.
- [0203] (55) R^{101} 및 R^{102} 가 서로 동일 또는 상이하고, H, OH 또는 메틸인 (8) 내지 (12), (28) 내지 (29) 또는 (41) 내지 (53)에 기재된 화합물.
- [0204] (56) n이 2, 3 또는 4인 (8) 내지 (12), (28) 내지 (29) 또는 (41) 내지 (55)에 기재된 화합물.
- [0205] (57) R^{103} 이 OH 또는 아릴 또는 옥소(=O)로 치환되어 있을 수도 있는 $-O-$ 저급알킬인 (8) 내지 (12), (28) 내지 (29) 또는 (41) 내지 (56)에 기재된 화합물.
- [0206] (58) R^{103} 이 OH 또는 메톡시인 (8) 내지 (12), (28) 내지 (29) 또는 (41) 내지 (56)에 기재된 화합물.
- [0207] (59) R^{10} 이 H 또는 $-O-(CR^{101}R^{102})_n-R^{103}$ 이고, R^{101} 및 R^{102} 가 서로 동일 또는 상이하고, H, OH 또는 저급알킬이고, n이 2, 3 또는 4이고, R^{103} 이 OH 또는 아릴 또는 옥소(=O)로 치환되어 있을 수도 있는 $-O-$ 저급알킬인 (8) 내지 (12), (28) 내지 (29) 또는 (41) 내지 (52)에 기재된 화합물.
- [0208] (60) R^{10} 이 H 또는 $-O-(CR^{101}R^{102})_n-R^{103}$ 이고, R^{101} 및 R^{102} 가 서로 동일 또는 상이하고, H, OH 또는 메틸이고, n이 2, 3 또는 4이고, R^{103} 이 OH 또는 메톡시인 (8) 내지 (12), (28) 내지 (29) 또는 (41) 내지 (52)에 기재된 화합물.
- [0209] (61) Y^a 및 Y^b 가 N인 (8) 내지 (12), (28) 내지 (29) 또는 (41) 내지 (60)에 기재된 화합물.
- [0210] (62) Y^a 및 Y^b 가 $C-R^Y$ 인 (8) 내지 (12), (28) 내지 (29) 또는 (41) 내지 (60)에 기재된 화합물.
- [0211] (63) Y^a 및 Y^b 가 $C-R^Y$ 이고, R^Y 가 H인 (8) 내지 (12), (28) 내지 (29) 또는 (41) 내지 (60)에 기재된 화합물.
- [0212] (64) L이 0인 (8) 내지 (12), (28) 내지 (29) 또는 (41) 내지 (63)에 기재된 화합물.
- [0213] (65) L이 NH인 (8) 내지 (12), (28) 내지 (29) 또는 (41) 내지 (63)에 기재된 화합물.
- [0214] (66) R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 이 H인 (1) 내지 (39) 또는 (41) 내지 (65)에 기재된 화합물.
- [0215] 본 발명에 포함되는 구체적 화합물의 예로서 이하의 화합물을 들 수 있다.
- [0216] (3-{[4'-(2-히드록시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-9H-플루오렌-9-일)아세트산,
- [0217] {5'-[(4'-{[(2R)-2,3-디히드록시프로필]옥시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-1'-일]아세트산,
- [0218] {5'-[(4'-{[(2S)-2,3-디히드록시프로필]옥시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-1'-일]아세트산,
- [0219] {3-[(2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-9H-플루오렌-9-일}아세트산,
- [0220] {3-[(4'-{[(2R)-2,3-디히드록시프로필]옥시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-9H-플루오렌-9-일}아세트산,

- [0221] {3-[(4'-{[(2S)-2,3-디히드록시프로필}옥시]-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-9H-플루오렌-9-일}아세트산,
- [0222] [5'-({[4'-(2-히드록시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메틸}아미노)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일]아세트산,
- [0223] (5'-{[(4'-{[(2R)-2,3-디히드록시프로필}옥시]-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메틸}아미노]-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일]아세트산,
- [0224] (5'-{[(4'-{[(2S)-2,3-디히드록시프로필}옥시]-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메틸}아미노]-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일]아세트산,
- [0225] [5'-({[4'-(3-히드록시-3-메틸부톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메틸}아미노)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일]아세트산,
- [0226] (6-{[4'-(2-히드록시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,
- [0227] (6-{[4'-(3-히드록시-3-메틸부톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,
- [0228] {6-[(4'-{[(2R)-2,3-디히드록시프로필}옥시]-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,
- [0229] {6-[(4'-{[(2S)-2,3-디히드록시프로필}옥시]-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,
- [0230] [5'-({[4'-(2-메톡시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메틸}아미노)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일]아세트산,
- [0231] [5'-({[3-[2-(2-히드록시에톡시)-4,6-디메틸피리미딘-5-일]-2-메틸벤질}옥시)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일]아세트산,
- [0232] [5'-({[3-[2-(3-히드록시-3-메틸부톡시)-4,6-디메틸피리미딘-5-일]-2-메틸벤질}옥시)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일]아세트산,
- [0233] [(1'S)-5'-({[4'-(2-히드록시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메틸}아미노)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일]아세트산,
- [0234] [(1'R)-5'-({[4'-(2-히드록시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메틸}아미노)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일]아세트산,
- [0235] (6-{[4'-(2-메톡시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,
- [0236] {6-[(4'-{[(3R)-3,4-디히드록시부틸}옥시]-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,
- [0237] {6-[(4'-{[(3S)-3,4-디히드록시부틸}옥시]-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,
- [0238] (6-{[4'-(2-에톡시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,
- [0239] (6-{[4'-(3-메톡시프로폭시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,
- [0240] [(9S)-3-{[4'-(2-히드록시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-9H-플루오렌-9-일]아세트산,
- [0241] [(9R)-3-{[4'-(2-히드록시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-9H-플루오렌-9-일]아세트산,
- [0242] [(3R)-6-{[4'-(2-메톡시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,

- [0243] [(3S)-6-{{[4'-(2-메톡시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,
- [0244] [(3R)-6-{{[4'-(3-히드록시-3-메틸부톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,
- [0245] [(3S)-6-{{[4'-(3-히드록시-3-메틸부톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,
- [0246] [(3R)-6-{{[4'-(2-히드록시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,
- [0247] [(3S)-6-{{[4'-(2-히드록시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,
- [0248] {{(3R)-6-[[4'-{[(2R)-2,3-디히드록시프로필]옥시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,
- [0249] {{(3S)-6-[[4'-{[(2R)-2,3-디히드록시프로필]옥시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,
- [0250] {{(3R)-6-[[4'-{[(2S)-2,3-디히드록시프로필]옥시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,
- [0251] {{(3S)-6-[[4'-{[(2S)-2,3-디히드록시프로필]옥시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,
- [0252] [(1'S)-5'--{{[4'-(2-메톡시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메틸}아미노}-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-1'-일]아세트산,
- [0253] [(1'R)-5'--{{[4'-(2-메톡시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메틸}아미노}-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-1'-일]아세트산,
- [0254] {{(3R)-6-[[4'-{[(3S)-3,4-디히드록시부틸]옥시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,
- [0255] {{(3S)-6-[[4'-{[(3S)-3,4-디히드록시부틸]옥시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산,
- [0256] {{(3R)-6-[[4'-{[(3R)-3,4-디히드록시부틸]옥시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산, 또는
- [0257] {{(3S)-6-[[4'-{[(3R)-3,4-디히드록시부틸]옥시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일]아세트산.
- [0258] 화학식 (I)의 화합물에는, 치환기의 종류에 따라서 호변 이성체나 기하 이성체가 존재할 수 있다. 본 명세서 중, 화학식 (I)의 화합물이 이성체의 일 형태만으로 기재되는 경우가 있지만, 본 발명은 그것 이외의 이성체도 포함하고, 이성체가 분리된 것 또는 이들의 혼합물도 포함한다.
- [0259] 또한, 화학식 (I)의 화합물에는 비대칭 탄소 원자나 축비대칭을 갖는 경우가 있고, 이들에 기초하는 광학 이성체가 존재할 수 있다. 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 광학 이성체의 분리된 것 또는 이들의 혼합물도 포함한다.
- [0260] 또한, 본 발명은 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 제약학적으로 허용되는 프로드러그도 포함한다. 제약학적으로 허용되는 프로드러그란 가용매 분해에 의해 또는 생리학적 조건 하에서, 아미노기, 수산기, 카르복실기 등으로 변환될 수 있는 기를 갖는 화합물이다. 프로드러그를 형성하는 기로서는, 예를 들면 Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985)나, 「의약품의 개발」(히로카와 쇼텐, 1990년) 제7권 분자 설계163-198에 기재된 기를 들 수 있다.
- [0261] 또한, 화학식 (I)의 화합물의 염이란 화학식 (I)의 화합물의 제약학적으로 허용되는 염이고, 치환기의 종류에 따라서, 산부가염 또는 염기와의 염을 형성하는 경우가 있다. 구체적으로는, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 인산 등의 무기산이나, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 푸마르산,

말레산, 락트산, 말산, 만텔산, 타르타르산, 디벤조일타르타르산, 디톨루오일타르타르산, 시트르산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 아스파라긴산, 글루탐산 등의 유기산과의 산부가염, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 알루미늄 등의 무기염기, 메틸아민, 에틸아민, 에탄올아민, 리신, 오르니틴 등의 유기염기와의 염, 아세틸류신 등의 각종 아미노산 및 아미노산 유도체와의 염이나 암모늄염 등을 들 수 있다.

[0262] 또한, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염의 각종 수화물이나 용매화물 및 결정다형의 물질도 포함한다. 또한, 본 발명은 여러가지의 방사성 또는 비방사성 동위체로 라벨된 화합물도 포함한다.

[0263] 또한, 본 명세서에 있어서는, 이하의 기호를 이용한다.

[0264] Pr: 제조예 번호,

[0265] Ex: 실시예 번호,

[0266] Data: 물리 화학적 데이터,

[0267] FAB+: FAB-MS(양이온)에 있어서의 m/z치를 나타내고, 특별히 명기하는 경우를 제외하고 [M+H]⁺ 피크를 나타낸다,

[0268] FAB-: FAB-MS(음이온)에 있어서의 m/z치를 나타내고, 특별히 명기하는 경우를 제외하고 [M-H]⁻ 피크를 나타낸다,

[0269] ESI+: ESI-MS(양이온)에 있어서의 m/z치를 나타내고, 특별히 명기하는 경우를 제외하고 [M+H]⁺ 피크를 나타낸다,

[0270] ESI-: ESI-MS(음이온)에 있어서의 m/z치를 나타내고, 특별히 명기하는 경우를 제외하고 [M-H]⁻ 피크를 나타낸다,

[0271] EI: EI-MS(양이온)에 있어서의 m/z치를 나타내고, 특별히 명기하는 경우를 제외하고 M⁺ 피크를 나타낸다,

[0272] NMR1: DMSO-d₆ 중의 ¹H NMR에서의 δ (ppm),

[0273] NMR2: CDCl₃ 중의 ¹H NMR에서의 δ (ppm),

[0274] Structure: 구조식(*: 비대칭 탄소가 존재함으로써 입체 이성체를 갖게 되는 화합물로서, 절대 배치가 결정되지 않은 화합물.),

[0275] TBDMS: tert-부틸디메틸실릴,

[0276] NMP: N-메틸-2-피롤리돈,

[0277] DMSO: 디메틸설폭사이드,

[0278] THF: 테트라히드로푸란,

[0279] EtOAc: 아세트산에틸,

[0280] DMF: N,N-디메틸포름아미드,

[0281] CDI: 카르보닐디이미다졸,

[0282] DBU: 디아자비시클로운데센.

[0283] (제조법)

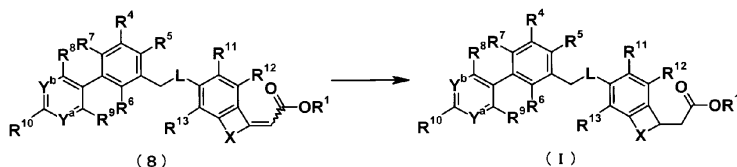
[0284] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염은, 그의 기본 구조 또는 치환기의 종류에 기초하는 특징을 이용하여, 여러가지의 공지된 합성법을 적용하여 제조할 수 있다. 그 때, 관능기의 종류에 따라서는, 해당 관능기를 원료로부터 중간체에 이르는 단계에서 적당한 보호기(용이하게 해당 관능기로 전환 가능한 기)로 치환하여 두는 것이 제조 기술 상 효과적인 경우가 있다. 특히, 이하의 제조예 및 실시예 화합물 중, OH를 갖는 화합물을 이용할 때는, 이 OH기가 부반응을 일으키지 않도록 적절한 보호기를 도입하여 반응을 진행시키는 것이 바람직한 경우가 있다. 이러한 보호기로서는, 예를 들면 우츠(P. G. M. Wuts) 및 그린(T. W. Greene) 저, 「Greene's Protective

Groups in Organic Synthesis(제4판, 2006년)」에 기재된 보호기 등을 들 수 있고, 이들의 반응 조건에 따라서 적절하게 선택하여 이용하면 된다. 이러한 방법으로서, 해당 보호기를 도입하여 반응을 행한 후, 필요에 따라서 보호기를 제거함으로써 원하는 화합물을 얻을 수 있다.

[0285] 또한, 화학식 (I)의 화합물의 프로드러그는 상기 보호기와 마찬가지로, 원료로부터 중간체에 이르는 단계에서 특정한 기를 도입, 또는 얻어진 화학식 (I)의 화합물을 이용하여 추가로 반응을 행함으로써 제조할 수 있다. 반응은 통상의 에스테르화, 아마이드화, 탈수 등, 당업자에 공지된 방법을 적용함으로써 행할 수 있다.

[0286] 이하, 화학식 (I)의 화합물의 대표적인 제조법을 설명한다. 각 제조 방법은 해당 설명에 부기한 참고 문헌을 참조하여 행할 수도 있다. 또한, 본 발명의 제조법은 이하에 나타낸 예에 한정되는 것은 아니다.

[0287] (제1 제조 방법)



[0288] 본 발명 화합물 (I)은 화합물 (8)의 수소 첨가 반응에 의해 얻을 수 있다.

[0289] 이 반응에서는, 수소 분위기 하, 반응에 불활성인 용매 중, 화합물 (8)을 금속 촉매 존재 하에서, 통상 1시간 내지 5일간 교반한다. 이 반응은 통상 냉각 하부터 가열 하, 바람직하게는 실온에서 행해진다. 여기서 이용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정되지 않지만, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올 등의 알코올류, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄 등의 에테르류, 물, 아세트산에틸, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폰시드 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 금속 촉매로서는, 팔라듐탄소, 팔라듐흑, 수산화팔라듐 등의 팔라듐 촉매, 백금판, 산화백금 등의 백금 촉매, 환원니켈, 라니-니켈 등의 니켈 촉매, 테트라키스트리페닐포스핀클로로로듐 등의 로듐 촉매, 환원철 등의 철 촉매 등이 바람직하게 이용된다. 수소 가스 대신에, 화합물 (8)에 대하여 등량 내지 과잉량의 시클로헥센, 포름산 또는 포름산암모늄 등을 수소원으로서 이용할 수도 있다.

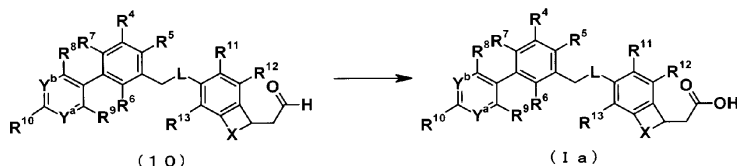
[0291] 또한, 본 반응은 화합물 (8)을 메탄올의 존재 하에서 마그네슘과 접촉시킴으로써도 행할 수 있는 경우가 있다. 이 반응은 통상 냉각 하부터 가열 하, 바람직하게는 실온에서 행해진다. 여기서 이용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정되지 않지만, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올 등의 알코올류, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄 등의 에테르류, 물, 아세트산에틸, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폰시드 및 이들의 혼합물을 들 수 있다.

[0292] [문헌]

[0293] M. Hudlicky 저, 「Reductions in Organic Chemistry, 2nd ed (ACS Monograph: 188)」, ACS, 1996년

[0294] 일본화학회편 「실험 화학 강좌(제5판)」 19권 (2005년)(마루젠)

[0295] (제2 제조 방법)



[0296] 본 발명 화합물 (I) 중 R¹=H인 화합물 (Ia)는 화합물 (10)의 산화 반응에 의해 얻을 수 있다.

[0298] 이 반응에서는, 반응에 불활성인 용매 중, 냉각 하부터 가열 하, 바람직하게는 -20℃ 내지 80℃에서, 화합물 (10)을 등량 또는 과잉량의 산화제로, 통상 0.1시간 내지 3일간 처리한다. 여기서 이용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정되지 않지만, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄 또는 클로로포름 등의 할로젠화탄화수소류, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폰시드, 아세트산에틸, 물 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다. 산화제로서는, 예를 들면 아염소산나트륨, 과산화수소, 쿠멘히드로퍼옥시드, 과아세트산, 과벤조산, m-클로로과벤

조산, 옥손(등록상표), 활성 이산화망간, 크롬산, 과망간산칼륨, 과요오드산나트륨이 바람직하게 이용된다. 또한, 아염소산나트륨을 산화제로서 이용하는 경우, 반응계 중에서 발생하는 염소 화합물을 포착하기 위해서 2-메틸-2-부텐과 같은 화합물을 이용하여, 인이수소나트륨 등의 산의 조건하에서 행하면 반응을 유리하게 진행시킬 수 있는 경우가 있다.

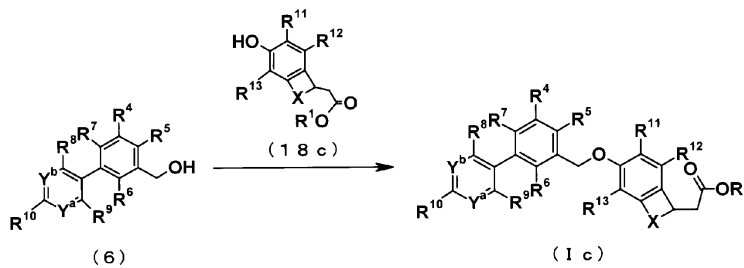
[0299] [문헌]

[0300] B. M. Trost 저, 「Comprehensive Organic Synthesis」, 제7권, 1991년

[0301] M. Hudlicky 저, 「Oxidation in Organic Chemistry (ACS Monograph: 186)」, ACS, 1990년

[0302] 일본화학회편 「실험 화학 강좌(제5판)」 17권 (2005년)(마루젠)

[0303] (제3 제조 방법)

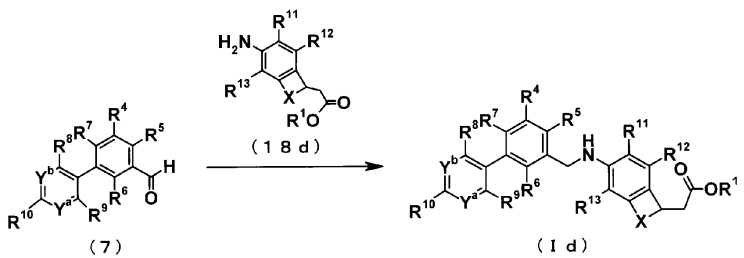


[0304]

[0305] 본 발명 화합물 (I) 중 L이 0인 화합물 (Ic)는 화합물 (6)과 화합물 (18c)와의 미쯔노부 반응에 의해 얻을 수 있다.

[0306] 이 반응에서는, 반응에 불활성인 용매 중, 냉각 하부부터 가열 하, 바람직하게는 -20℃ 내지 80℃에서, 아조 화합물 및 인 화합물의 존재 하, 화합물 (6)을 등량 또는 과잉량의 (18c)와 통상 0.1시간 내지 3일간 처리한다. 여기서 이용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정되지 않지만, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄 또는 클로로포름 등의 할로젠화탄화수소류, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폭시드 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다. 아조 화합물로서는, 예를 들면 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘, 아조디카르복실산디에틸, 아조디카르복실산디이소프로필을 사용할 수 있어, 인 화합물로서는, 예를 들면 트리부틸포스핀, 트리페닐포스핀이 바람직하게 이용된다. 또한, 아조 화합물 및 인 화합물 대신에, 예를 들면 (시아노메틸렌)트리메틸포스포런이나 (시아노메틸렌)트리부틸포스포런 등의 인일리드 화합물을 이용할 수도 있다.

[0307] (제4 제조 방법)



[0308]

[0309] 본 발명 화합물 (Id)는 화합물 (7)과 화합물 (18d)와의 반응에 의해 얻을 수 있다.

[0310] 이 반응에서는, 화합물 (7)과 등량 또는 한쪽이 과잉량인 화합물 (18d)를 이용하여, 이들의 혼합물을, 환원제의 존재 하, 반응에 불활성인 용매 중, -45℃ 내지 가열 환류 하, 바람직하게는 0℃ 내지 80℃에서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기서 이용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정되지 않지만, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄 또는 클로로포름 등의 할로젠화탄화수소류, 메탄올, 에탄올 등의 알코올류, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄 등의 에테르류, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폭시드 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 환원제로서는, 시안화수소화붕소나트륨, 트리아세톡시수소화붕소나트륨, 수소화붕소나트륨 등을 들 수 있다. 분자체 등의 탈수제 또는 아세트산, 염산, 티타늄(IV)이소프로폭시드 착체 등의 산 존재 하에서 반응을 행하는 것이 바람직한 경우가 있다. 반응에 따라서는, 화합물 (7)과 화합물 (18d)와의 축합에 의해 생성되는

이민을 안정적인 중간체로서 단리할 수 있는 경우가 있다. 그와 같은 경우에는, 이 이민 중간체를 생성시키고, 필요에 따라 일단 단리하고, 이어서 환원 반응에 처하여 화합물 (Id)를 얻을 수 있다. 또한, 상기 환원제에서의 처리 대신에, 메탄올, 에탄올, 아세트산에틸 등의 용매 중, 아세트산, 염산 등의 산의 존재 하 또는 비존재 하에서, 환원 촉매(예를 들면, 팔라듐탄소, 라니-니켈 등)를 이용하여 반응을 행할 수도 있다. 이 경우, 반응을 상압 내지 50기압의 수소 분위기 하에서, 냉각 하부터 가열 하에서 행하는 것이 바람직하다.

[0311] [문헌]

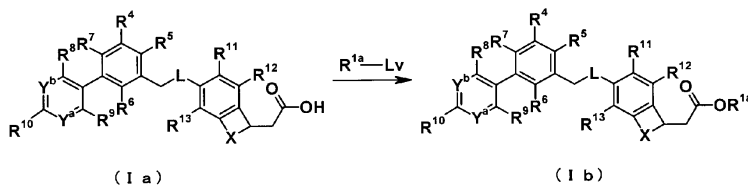
[0312] A. R. Katritzky 및 R. J. K. Taylor 저, 「Comprehensive Organic Functional Group TransformationsII」, 제2권, Elsevier Pergamon, 2005년

[0313] 일본화학회편 「실험 화학 강좌(제5판)」 14권 (2005년)(마루젠)

[0314] (그 밖의 제조 방법)

[0315] 화학식 (I)에 있어서의 여러가지의 치환기는, 본 발명 화합물 (I)을 원료로 하여, 당업자에 있어서 자명한 반응 또는 이들의 변형을 이용함으로써 다른 관능기로 용이하게 변환할 수 있다. 예를 들면, 가수분해, 알킬화, 할로젠화, 수소 첨가 등, 당업자가 통상 채용할 수 있는 공정을 임의로 조합하여 행할 수 있다. 그 예를 몇가지 나타낸다. 또한, R¹⁰에 있어서, 디히드록시기를 갖는 화합물은 메틸렌디옥시거나 디메틸메틸렌디옥시기를 갖는 화합물을 가수분해함으로써 얻을 수 있다.

[0316] (제5 제조 방법)



[0317]

[0318] (식 중, Lv는 이탈기를 나타냄)

[0319] 본 발명 화합물 (Ib)는 화합물 (Ia)와 R^{1a}-Lv와의 반응에 의해 얻을 수 있다. 여기서, 이탈기의 예에는 할로젠, 메탄술폰닐옥시, p-톨루엔술폰닐옥시 등이 포함된다.

[0320] 이 반응에서는, 화합물 (Ia)와 등량 또는 과잉량의 R^{1a}-Lv를 이용하여, 이들의 혼합물을 반응에 불활성인 용매 중 또는 무용매 하, 냉각 하부터 가열 환류 하, 바람직하게는 0℃ 내지 80℃에서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기서 이용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로젠화탄화수소류, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폰, 아세트산에틸, 아세토니트릴 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 또는 N-메틸모르폴린 등의 유기염기 또는 탄산세슘, 인산칼륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨 또는 수산화칼륨 등의 무기염기의 존재 하에서 반응을 행하는 것이, 반응을 원활히 진행시키는 데에 있어서 유리한 경우가 있다.

[0321] 또한, 상기 반응은 특별히 한정은 되지 않지만, 예를 들면 울만(Ullmann) 반응이나 부흐발트-하트위그(Buchwald-Hartwig) 반응 등에 사용되는 것과 같은 촉매를 이용하여 행할 수도 있다. 여기서 이용되는 촉매는, 특별히 한정은 되지 않지만, 트리스(디벤질리덴아세톤)팔라듐, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 등과 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9'-디메틸크산텐(Xantphos), 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐(SPhos), 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐(XPhos) 등을 적절하게 조합시켜 사용할 수 있다.

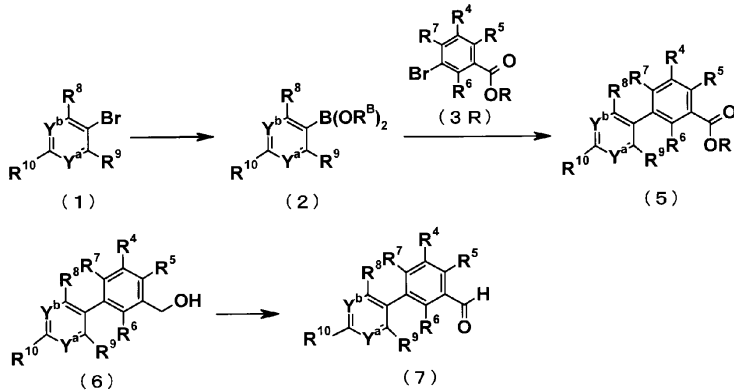
[0322] 또한, 상기 반응은 촉합제의 존재 하에서 행할 수도 있다. 여기서 이용되는 촉합제의 예로서는, 특별히 한정되지 않지만, 디시클로헥실카르보다이미드, 디이소프로필카르보다이미드, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보다이미드염산염 등을 사용할 수 있다.

[0323] [문헌]

[0324] S. R. Sandler 및 W. Karo 저, 「Organic Functional Group Preparations」, 제2판, 제1권, Academic Press Inc., 1991년

[0325] 일본화학회편 「실험 화학 강좌(제5판)」 14권 (2005년)(마루젠)

[0326] (원료 합성 1)



[0327]

[0328] (식 중, R은 저급알킬을, R^B는 H 또는 저급알킬 또는 2개의 R^B가 일체가 되어 C₂₋₇ 알킬렌을 나타냄)

[0329] 화합물 (7)은 화합물 (1)로부터 제조할 수 있다.

[0330] 우선, 화합물 (2)는 화합물 (1)의 보론산에스테르화 반응에 의해 얻을 수 있다.

[0331] 이 반응에서는, 반응에 불활성인 용매 중, 냉각 하부터 가열 하, 바람직하게는 -20℃ 내지 60℃에서, 화합물 (1) 및 등량 또는 과잉량의 보론산에스테르화 시약과의 혼합물을 유기 금속 화합물의 존재 하에서 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기서 이용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄 또는 클로로포름 등의 할로겐화탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄 등의 에테르류, DMF, DMSO, EtOAc, 아세토니트릴 또는 물 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 보론산에스테르화 시약의 예로서는, 붕산트리이소프로필, 붕산트리부틸 등을 들 수 있다. 본 반응에 이용되는 유기 금속 화합물의 예로서는, n-부틸리튬 등의 유기 리튬 화합물을 들 수 있다.

[0332] 또한, 화합물 (2) 중 R^B가 H의 화합물은, 상술한 우츠 등의 문헌을 참조하여, 화합물 (2)를 가수분해 반응에 처함으로써 얻을 수 있다.

[0333] 또한, 화합물 (5)는 화합물 (2)와 화합물 (3R)과의 커플링 반응에 의해 얻을 수 있다.

[0334] 이 반응에서는, 화합물 (2)와 등량 또는 과잉량의 화합물 (3R)의 혼합물을, 반응에 불활성인 용매 중 또는 무용매 하, 냉각 하부터 가열 환류 하, 바람직하게는 0℃ 내지 80℃에서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기서 이용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, 디메틸에테르, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로겐화탄화수소류, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폰, 아세트산에틸, 아세토니트릴 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 트리에틸아민, N,N-다이소프로필에틸아민 또는 N-메틸모르폴린 등의 유기염기 또는 탄산칼륨, 탄산나트륨, 인산칼륨 또는 수산화칼륨 등의 무기염기의 존재 하에서 반응을 행하는 것이, 반응을 원활히 진행시키는 데에 있어서 유리한 경우가 있다.

[0335] 또한, 상기 반응은 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면 스즈키-미야우라 크로스 커플링 반응에 사용되는 것과 같은 촉매를 이용하여 행할 수도 있다. 여기서 이용되는 촉매는, 특별히 한정은 되지 않지만, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 아세트산팔라듐(II), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스페닐포스피노)페로센]팔라듐(II), 염화비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 등을 사용할 수 있다. 또한, 금속팔라듐(0)을 이용하여 커플링 반응을 행할 수도 있다.

[0336] 화합물 (6)은 화합물 (5)의 환원 반응에 의해 얻을 수 있다.

[0337] 이 반응에서는, 반응에 불활성인 용매 중, 냉각 하부터 가열 하, 바람직하게는 -20℃ 내지 80℃에서, 화합물 (5)를 등량 또는 과잉량의 환원제로, 통상 0.1시간 내지 3일간 처리한다. 여기서 이용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정되지 않지만, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄 등의 에테르류, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올 등의 알코올류, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸

술폭시드, 아세트산에틸 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 환원제로서는, 수소화알루미늄리튬, 수소화붕소나트륨 또는 디소부틸알루미늄하이드라이드 등의 하이드라이드 환원제, 나트륨, 아연, 철, 백금 등의 금속 환원제, 기타 하기 문헌 중의 환원제가 바람직하게 이용된다.

[0338] 마지막으로, 화합물 (7)은 화합물 (6)의 산화 반응에 의해 제조할 수 있다. 여기서, 산화 반응은 (제2 제조 방법)에 기재된 반응 조건을 이용하여 실시할 수 있다. 또한, 본 반응에 있어서는, 스윈(Swern) 산화 등의 DMSO 산화 또는 데스마틴(Dess-Martin) 시약을 이용한 산화가 바람직하게 이용된다.

[0339] [문헌]

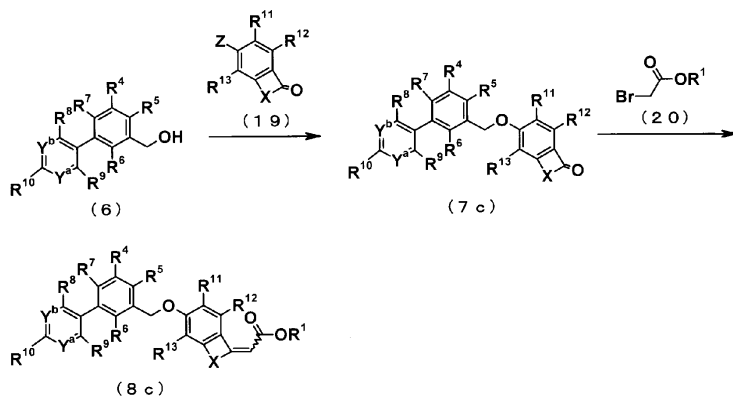
[0340] M. Hudlicky 저, 「Reductions in Organic Chemistry, 2nd ed (ACS Monograph: 188)」, ACS, 1996년

[0341] R. C. Larock 저, 「Comprehensive Organic Transformations」, 제2판, VCH Publishers, Inc., 1999년

[0342] T. J. Donohoe 저, 「Oxidation and Reduction in Organic Synthesis (Oxford Chemistry Primers 6)」, Oxford Science Publications, 2000년

[0343] 일본화학회편 「실험 화학 강좌(제5판)」 14권 (2005년)(마루젠)

[0344] (원료 합성 2)



[0345]

[0346] 화합물 (8c)는 화합물 (6)으로부터 제조할 수 있다.

[0347] 우선, 화합물 (7c)는 화합물 (6)의 치환 반응에 의해 얻을 수 있다. 이 반응에서는, (그 밖의 제조 방법)의 (제2 제조 방법)에 기재된 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0348] 다음으로, 화합물 (8c)는 화합물 (7c)를 레포르마츠키(Reformatsky) 반응에 처함으로써 얻을 수 있다.

[0349] 이 반응에서는, 화합물 (7c)와 등량 또는 과잉량의 화합물 (20)을 이용하여, 이들의 혼합물을, 아연 분말의 존재 하, 반응에 불활성인 용매 중 또는 무용매 하, 냉각 하부터 가열 환류, 바람직하게는 0℃ 내지 200℃, 더욱 바람직하게는 20℃ 내지 120℃에서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기서 이용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정되지는 않지만, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로겐화탄화수소류, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폭시드 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 또한, 아연 분말과 화합물 (20)을 미리 처리하여, 레포르마츠키 시약으로서 반응에 이용할 수도 있다.

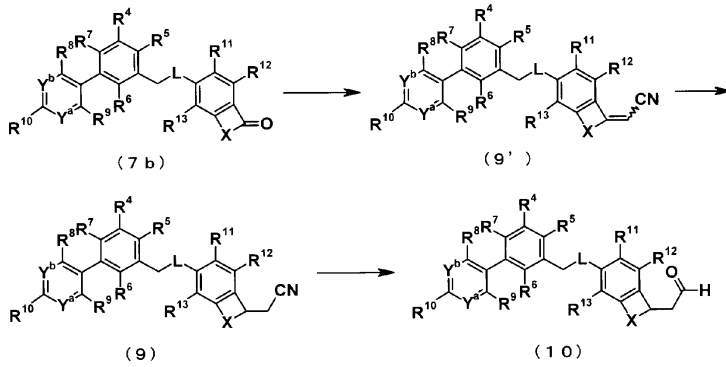
[0350] [문헌]

[0351] S. R. Sandler 및 W. Karo 저, 「Organic Functional Group Preparations」, 제2판, 제1권, Academic Press Inc., 1991년

[0352] 일본화학회편 「실험 화학 강좌(제5판)」 14권 (2005년)(마루젠)

[0353] Synthesis 2006, 4, 629-632

[0354] (원료 합성 3)



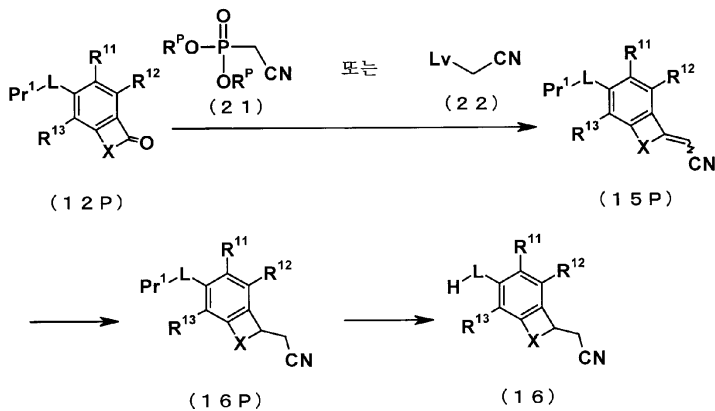
[0355]

[0356] 화합물 (10)은 화합물 (7b)로부터 제조할 수 있다.

[0357] 우선, 화합물 (9)는 화합물 (7b)를 커플링 반응 및 수소 첨가 반응에 처함으로써 얻을 수 있다. 여기서, 커플링 반응은 후술하는 (원료 합성 4)에 기재된 반응 조건을, 수소 첨가 반응은 상술한 (제1 제조 방법)에 기재된 반응 조건을 이용하여 실시할 수 있다.

[0358] 다음으로, 화합물 (10)은 화합물 (9)의 환원 반응에 의해 얻을 수 있다. 본 반응에서는 수소화알루미늄리튬, 수소화붕소나트륨 또는 디이소부틸알루미늄하이드라이드 등의 하이드라이드 환원제, 나트륨, 아연, 철, 백금 등의 금속 환원제, 기타, 상술한 (원료 합성 1)에 기재된 문헌 중의 환원제가 이용된다.

[0359] (원료 합성 4)



[0360]

[0361] (식 중, Pr¹은 보호기를, R^p는 저급알킬을 나타냄)

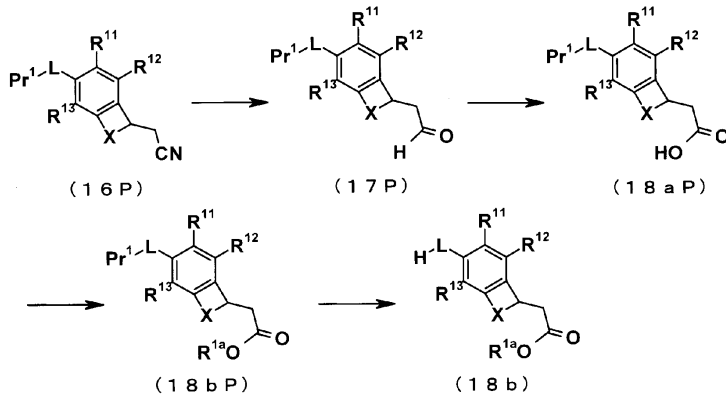
[0362] 화합물 (16)은 화합물 (12P)로부터 제조할 수 있다.

[0363] 우선, 화합물 (15P)는 화합물 (12P)와 인산에스테르와의 커플링 반응에 의해 얻을 수 있다. 본 반응은 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들면 호너-에몬스(Horner-Emmons) 반응이나 비티히(Wittig) 반응에 의해 행할 수 있다.

[0364] 이 반응에서는, 반응에 불활성인 용매 중, 냉각 하부터 가열 하, 바람직하게는 -20℃ 내지 80℃에서, 화합물 (12P)를 등량 또는 과잉량의 인산에스테르 화합물 (21)의 존재 하에서, 통상 0.1시간 내지 3일간 처리한다. 여기서 이용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정되지 않지만, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄 등의 에테르류, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폰 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다. 나트륨비스(트리메틸실릴)아미드, n-부틸리튬, tert-부톡시칼륨, 나트륨에톡시드, 나트륨메톡시드, 수소화나트륨 등의 염기의 존재 하에서 반응을 행하는 것이, 반응을 원활히 진행시키는 데에 있어서 유리한 경우가 있다. 인산에스테르 화합물 (21)의 예로서는, (시아노메틸)포스포산디에틸 등을 들 수 있다. 또한, 본 반응은 인산에스테르 화합물 (21) 대신에 인 화합물의 존재 하에서 화합물 (22)를 이용함으로써도 행할 수 있다. 인 화합물의 예로서는, 알킬트리페닐포스포늄염이 바람직하게 이용되고, 보다 구체적으로는, (메톡시메틸)트리페닐포스포늄 클로라이드, (메틸티오메틸)트리페닐포스포늄 등을 들 수 있다.

[0365] 다음으로, 화합물 (16)은 화합물 (15P)를 수소 첨가 반응 및 탈보호 반응에 처함으로써 얻을 수 있다. 여기서 수소 첨가 반응은 제2 방법(제1 제조 방법)에 기재된 반응 조건을 이용하고, 또한 탈보호 반응은 상술한 우츠 등의 문헌을 참조하여 실시할 수 있다.

[0366] (원료 합성 5)



[0367] 화합물 (18b)는 화합물 (16P)를 환원 반응, 산화 반응, 치환 반응 및 탈보호 반응에 처함으로써 얻을 수 있다. 환원 반응은 (원료 합성 1)에 기재된 반응 조건을, 산화 반응은 (제2 제조 방법)에 기재된 반응 조건을, 치환 반응은 (제5 제조 방법)에 기재된 반응 조건을 각각 사용할 수 있다.

[0369] 화학식 (I)의 화합물은, 유리 화합물, 그의 염, 수화물, 용매화물 또는 결정다형의 물질로서 단리되어, 정제된다. 화학식 (I)의 화합물의 염은, 통상법의 조염 반응에 처함으로써 제조할 수도 있다.

[0370] 단리, 정제는, 추출, 분별 결정화, 각종 분획 크로마토그래피 등, 통상의 화학 조작을 적용하여 행해진다.

[0371] 각종 이성체는 적당한 원료 화합물을 선택함으로써 제조할 수 있고 또는 이성체 간의 물리 화학적 성질의 차를 이용하여 분리할 수 있다. 예를 들면, 광학 이성체는, 라세미체의 일반적인 광학분할법(예를 들면, 광학 활성인 염기 또는 산과의 디아스테레오머염으로 유도하는 분별 결정화나, 키랄 칼럼 등을 이용한 크로마토그래피 등)에 의해 얻어지고, 또한 적당한 광학 활성인 원료 화합물로부터 제조할 수도 있다.

[0372] 화학식 (I)의 화합물의 약리 활성은 이하의 시험에 의해 확인하였다.

[0373] 시험법 1: GPR40 아고니스트 활성 측정

[0374] i) 인간 GPR40의 클로닝

[0375] 이하에 나타내는 절차에 따라서, 인간 genomic DNA(Clontech사)를 템플릿으로 하여 PCR법에 의해 GPR40의 전장 배열을 취득하였다.

[0376] 서열번호 1로 표시되는 염기 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 정방향 프라이머로서, 서열번호 2로 표시되는 염기 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 역방향 프라이머로서 이용하였다. 또한, 상기 정방향 프라이머 및 역방향 프라이머의 각각의 5' 말단에는, XbaI 인식 부위를 포함하는 염기 서열이 부가되어 있다. PCR은 Taq DNA 폴리메라아제(Ex Taq DNA polymerase; 다카라바이오사)를 이용하여, 5% 디메틸설폭시드(DMSO) 존재 하에서, 94°C(15초간)/55°C(30초간)/72°C(1분간)을 포함하는 사이클을 30회 반복하였다. 그 결과, 약 0.9kbp의 DNA 단편이 증폭되었다. 이 DNA 단편을 XbaI로 소화한 후, 플라스미드 pEF-BOS-dhfr(Nucleic Acids Research, 18, 5322, 1990)의 XbaI 부위에 삽입함으로써 플라스미드 pEF-BOS-dhfr-GPR40을 얻었다.

[0377] 플라스미드 pEF-BOS-dhfr-GPR40에 있어서의 GPR40 유전자의 염기 서열은 DNA 서열 분석기(ABI377 DNA Sequencer; Applied Biosystems사)를 이용하여 디데옥시 터미네이터법에 의해 결정하였다. GPR40 유전자의 염기 서열은 서열번호 3으로 표시되는 염기 서열과 같았다. 서열번호 3으로 표시되는 염기 서열은 903 염기의 오픈리딩 프레임(ORF)을 갖고 있고, 이 ORF로부터 예측되는 아미노산 서열(300 아미노산)은 서열번호 4로 표시되는 아미노산 서열과 같았다.

[0378] ii) GPR40 안정 발현 세포의 취득

[0379] GPR40 단백질을 발현시키는 세포로서 CHO dhfr-세포(디히드로엽산리덕타아제(dhfr) 유전자 결실의 CHO 세포)를

사용하였다. 또한, GPR40 단백질을 발현시키기 위한 발현 플라스미드로서, 상기 i)에서 얻어진 플라스미드 pEF-BOS-dhfr-GPR40을 이용하였다. 6웰플레이트(아사히테크노글라스사)에, CHO dhfr-세포를, 80-90% 콘플루언트가 되도록 10% 소태아혈청(FCS)을 포함하는 α MEM 배지 중에서 과중하여 밤새 배양 후, 1웰당 2 μ g의 플라스미드 pEF-BOS-dhfr-GPR40을, 트랜스펙션 시약(Lipofectamine2000; Invitrogen사)을 이용하여 유전자 도입하였다. 유전자 도입으로부터 24시간 배양한 후, 세포를 희석하여 재과중하였다. 그 때, 10% FCS를 포함하는 α MEM 배지로부터, 10% FCS를 포함하지만, 핵산을 포함하지 않는 α MEM 배지로 변경하였다. 20일간 배양한 후, 형성된 세포의 콜로니를 개별로 회수하고 배양하여 GPR40을 안정적으로 발현하는 CHO 세포를 취득하였다. 그 중에서 내재성 리간드인 올레산, 리놀레산에 반응성이 높은 세포를 선택하였다.

[0380] iii) GPR40 아고니스트 활성 측정

[0381] 본 시험은 세포 내 칼슘 농도의 변동을 지표로 하여, FLIPR(등록상표, 몰레큘러 디바이스사)로 측정하였다. 이하, 시험 방법에 대해서 기술한다.

[0382] 인간 GPR40을 발현시킨 CHO 세포주를 384 구멍 블랙플레이트(백톤-디킨슨사)에 1구멍당 6×10^3 개로 뿌리고, CO₂ 인큐베이터에 밤새 배양하였다.

[0383] 발광 색소는 Calcium-3 어세이키트(몰레큘러 디바이스사)를 사용하여, 1병에 대하여 HBSS-HEPES 버퍼(PH 7.4, 1 \times HBSS, 20 mM HEPES, 인비트로젠사) 10 ml에 용해하였다. 프로베네시드(시그마사) 35.68 mg을 1 M NaOH 250 μ l로 용해 후, HBSS-HEPES 버퍼 250 μ l를 가하여 제조하였다. 형광 색소 용액은 플레이트 1매당, HBSS-HEPES 버퍼 16 ml, 형광 색소 640 μ l, 32 μ l 프로베네시드를 혼합하여 제조하였다. 플레이트의 배지를 제거하고, 형광 색소 용액을 1구멍당 40 μ l 분주 후, 실온에서 2시간 인큐베이트하였다. 피검 화합물은 DMSO로 용해 후, HBSS-HEPES 버퍼로 희석하고, 10 μ l를 플레이트에 분주에 의해 반응을 개시하고, 세포 내 칼슘 농도의 변동을 FLIPR로 측정하였다. 측정 1분 후의 형광 강도 변화의 용량 반응 곡선에 의해 피검 화합물의 EC₅₀치를 산출하였다.

[0384] 그 결과, 본 발명 화합물은, GPR40 아고니스트 활성을 나타내었다. 본 발명 화합물의 대표적인 화합물의 EC₅₀치를 표 1에 나타내었다. Ex는 후술 실시예 화합물 번호를 나타낸다.

표 1

Ex	EC ₅₀ (μ M)	Ex	EC ₅₀ (μ M)	Ex	EC ₅₀ (μ M)
2	0.52	21	0.81	23	0.52
2-2	0.79	21-1	0.75	25b	0.21
4	0.25	21-2	0.81	25-3a	0.56
6	0.78	21-3	0.71	25-3b	0.19
8	0.61	22	0.25	25-5a	0.35
8-3	0.61	22-1	0.27	25-5b	0.26
8-12	0.59	22-2	0.43	25-7a	0.49
20	0.49	22-3	0.47	25-7b	0.33

[0385]

[0386] 시험 방법 2: MIN6 세포를 이용한 인슐린 분비 촉진 작용

[0387] 본 시험에서는, 마우스 췌장 β 세포주인 MIN6 세포를 이용하여 피검 화합물의 인슐린 분비 촉진 작용을 검토하였다. 이하, 시험 방법을 나타낸다.

[0388] 96구멍 플레이트에 5×10^4 개/구멍(200 μ l)이 되도록 MIN6 세포를 뿌렸다. 배지는 10% FBS, 55 μ M 2-머캅토에탄올, 100 U/ml 페니실린, 100 μ g/ml 스트렙토마이신을 포함하는 DMEM(25 mM 글루코오스)를 이용하였다. 2일 후에 배지를 아스피레이터로 제거하고, 37°C로 데운 2.8 mM 글루코오스를 포함하는 KRB-HEPES (116 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 1.2 mM KH₂PO₄, 1.2 mM MgSO₄, 0.25 mM CaCl₂, 25 mM NaHCO₃, 0.005% FFA Free BSA, 24 mM HEPES(pH 7.4)) 200 μ l로 한번 세정하고, 재차, 동일 완충액 200 μ l를 넣고 1시간, 37°C에서 인큐베이트하였다. 상기 완충액을 아스피레이터로 제거하고, 재차, 완충액으로 세정(200 μ l) 후, 2.8 mM 또는 22.4 mM 글루코오스를 포함하는 KRB-HEPES에 소정의 농도의 피검 화합물을 첨가한 것을, 각 구멍에 100 μ l씩 가하고, 2시간

37°C에서 인큐베이트하였다. 상기 샘플을 분취하고, 100배 희석하고, 인슐린 농도를 인슐린 RIA 키트(아마삼 RI사)를 이용하여 정량하였다.

[0389] 그 결과, 본 발명 화합물은 우수한 인슐린 분비 촉진 작용을 갖는 것이 확인되었다.

[0390] 시험 방법 3: 정상 마우스 단회 경구 당부하 시험

[0391] 본 시험에서는 정상마우스를 이용하여 피검 화합물의 당부하 후의 혈당 상승 억제 작용에 대해서 검토하였다. 이하, 시험 방법을 나타낸다.

[0392] 1주간 예비 사육한 웅성 ICR 마우스 (6주령)을 밤새 절식하여, 피검동물로서 이용하였다. 피검 화합물은 0.01 M 수산화나트륨 수용액을 투여 용매로서 이용하고, 글루코오스(2 g/kg) 부하 30분 전에 10 mg/kg 경구 투여하였다. 대조군은 0.01 M 수산화나트륨 수용액 투여로 하였다. 글루코오스 부하 30분 시의 대조군에 대한 혈당 상승 억제율(%)을 산출하였다.

[0393] 대표적인 화합물의 시험 결과를 표 2에 나타내었다. Ex는 후술 실시예 화합물 번호를 나타낸다. 그 결과, 본 발명 화합물은 우수한 혈당 상승 억제 작용을 갖는 것이 확인되었다.

표 2

Ex	혈당 상승 억제율 (%)	Ex	혈당 상승 억제율 (%)	Ex	혈당 상승 억제율 (%)
2	37	8-12	24	22	34
2-2	34	20	40	22-1	35
4	20	21	43	22-2	34
6	35	21-1	30	22-3	38
8	25	21-2	23	23	20
8-3	21	21-3	32	25b	33

[0394]

[0395] (비교실험)

[0396] 국제 공개 제2005/087710호 공보에 기재된 실시예 72의 화합물을 상기 시험 방법 3과 동일한 방법을 이용하여 10 mg/kg 경구 투여 시에 있어서의 혈당 상승 억제율을 측정하면 9%이고, 30 mg/kg으로 경구 투여했을 때의 혈당 상승 억제율은 20%였다. 한편, 본 발명 화합물 중에는, 0.3 mg/kg으로 경구 투여했을 때에도 20% 이상의 혈당 상승 억제 작용을 나타내는 화합물이 있었다. 따라서, 본 발명 화합물이 해당 화합물보다도 저용량으로 효과적으로 혈당 상승 억제 작용을 나타내는 것이 분명해졌다. 또한, 본 시험은 혈당 상승 억제율이 20% 이상을 나타낸 최소투여량 또는 대조군에 대하여 유의(Dunnet 다중 비교 검정)한 저하를 나타낸 최소투여량을 최소 유효 용량(MED)으로 하였다.

[0397] 이상으로부터, 화학식 (I)의 화합물은 우수한 GPR40 아고니스트 작용을 갖고, 강력한 인슐린 분비 촉진 작용 및 혈당 상승 억제 작용의 효과를 갖는 것이 확인되었다. 따라서, 인슐린 분비 촉진제 또는 당뇨병의 예방·치료제로서 이용할 수 있다.

[0398] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 1종 또는 2종 이상을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물은, 해당 분야에 있어서 통상 이용되고 있는 부형제, 즉, 약제용 부형제나 약제용 담체 등을 이용하여, 통상 사용되고 있는 방법에 의해서 제조할 수 있다.

[0399] 투여는 정제, 환제, 캡슐제, 과립제, 산제, 액제 등에 의한 경구 투여 또는 관절 내, 정맥 내, 근육 내 등의 주사제, 좌제, 점안제, 안연고, 경피용 액제, 연고제, 경피용 첩부제, 경점막 액제, 경점막 첩부제, 흡입제 등에 의한 비경구 투여 중의 어느 형태일 수도 있다.

[0400] 경구 투여를 위한 고체 조성물로서는, 정제, 산제, 과립제 등이 이용된다. 이러한 고체 조성물에 있어서는, 1종 또는 2종 이상의 유효 성분을, 적어도 1종의 불활성인 부형제와 혼합한다. 조성물은 통상법에 따라서, 불활성인 첨가제, 예를 들면 활택제나 붕괴제, 안정화제, 용해 보조제를 함유하고 있을 수도 있다. 정제 또는 환제는 필요에 따라 당의 또는 위용성 또는 장용성 물질의 필름으로 피막할 수도 있다.

[0401] 경구 투여를 위한 액체 조성물은, 약제적으로 허용되는 유탕제, 용액제, 현탁제, 시럽제 또는 엘릭시르제 등을 포함하여, 일반적으로 이용되는 불활성인 희석제, 예를 들면 정제수 또는 에탄올을 포함한다. 해당 액체 조성

물은 불활성인 희석제 이외에 가용화제, 습윤제, 현탁제와 같은 보조제, 감미제, 풍미제, 방향제, 방부제를 함유하고 있을 수도 있다.

[0402] 비경구 투여를 위한 주사제는, 무균의 수성 또는 비수성의 용액제, 현탁제 또는 유탁제를 함유한다. 수성의 용제로서는, 예를 들면 주사용 증류수 또는 생리식염액이 포함된다. 비수성의 용제로서는, 예를 들면 에탄올과 같은 알코올류가 있다. 이러한 조성물은, 또한 등장화제, 방부제, 습윤제, 유화제, 분산제, 안정화제 또는 용해 보조제를 포함할 수도 있다. 이들은 예를 들면 박테리아 보류 필터를 통과시키는 여과, 살균제의 배합 또는 조사에 의해서 무균화된다. 또한, 이들은 무균의 고체 조성물을 제조하여, 사용 전에 무균수 또는 무균의 주사용 용매에 용해 또는 현탁하여 사용할 수도 있다.

[0403] 외용제로서는, 연고제, 경고제, 크림제, 젤리제, 파프제, 분무제, 로션제, 점안제, 안연고 등을 포함한다. 일반적으로 이용되는 연고 기재, 로션 기재, 수성 또는 비수성의 액제, 현탁제, 유제 등을 함유한다.

[0404] 흡입제나 경비제 등의 경점막제는 고체, 액체 또는 반고체상의 것이 이용되고, 종래 공지된 방법에 의해서 제조할 수 있다. 예를 들면 공지된 부형제나, 또한 pH 조정제, 방부제, 계면 활성제, 활택제, 안정제나 증점제 등이 적절하게 첨가 되어 있을 수도 있다. 투여는, 적당한 흡입 또는 취송을 위한 디바이스를 사용할 수 있다. 예를 들면, 계량 투여 흡입 디바이스 등의 공지된 디바이스나 분무기를 사용하여, 화합물을 단독으로 또는 처방된 혼합물의 분말로서 또는 의약적으로 허용할 수 있는 담체와 조합하여 용액 또는 현탁액으로서 투여할 수 있다. 건조 분말 흡입기 등은, 단회 또는 다수회의 투여용의 것일 수도 있고, 건조 분말 또는 분말 함유 캡슐을 이용할 수 있다. 또는, 적당한 구출제, 예를 들면 클로로플루오로알칸 또는 이산화탄소 등이 바람직한 기체를 사용한 가압 에어졸 스프레이 등의 형태일 수도 있다.

[0405] 통상 경구 투여의 경우, 1일의 투여량은 체중당 약 0.001 내지 100 mg/kg, 바람직하게는 0.1 내지 30 mg/kg, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 10 mg/kg이 적당하고, 이것을 1회에 또는 2회 내지 4회로 나눠 투여한다. 정맥 내 투여되는 경우에는, 1일의 투여량은 체중당 약 0.0001 내지 10 mg/kg이 적당하고, 1일 1회 내지 복수회로 나눠 투여한다. 또한, 경점막제로서는, 체중당 약 0.001 내지 100 mg/kg을 1일 1회 내지 복수회로 나눠 투여한다. 투여량은 증상, 연령, 성별 등을 고려하여 개개의 경우에 따라서 적절하게 결정된다.

[0406] 화학식 (I)의 화합물은, 상술한 화학식 (I)의 화합물이 유효성을 나타낸다고 생각되는 질환의 여러가지의 치료제 또는 예방제와 병용할 수 있다. 해당 병용은, 동시 투여 또는 별개로 연속하여, 혹은 원하는 시간 간격을 두고 투여할 수도 있다. 동시 투여 제제는, 배합제이거나 별개로 제제화되어 있을 수도 있다.

[0407] [실시예]

[0408] 이하, 실시예에 기초하여, 화학식 (I)의 화합물의 제조법을 더욱 상세히 설명한다. 또한, 본 발명은 이하에 나타내어지는 구체적 실시예 및 제조예의 제조법에만 한정되는 것은 아니고, 화학식 (I)의 화합물은 이들의 제조법의 조합 또는 당업자에 자명한 방법에 의해서도 제조될 수 있다.

[0409] 제조예 1

[0410] 질소 기류 하, 4-브로모-3,5-디메틸페놀(150.00 g)의 아세토니트릴(1200 mL) 용액에 탄산칼륨(257.80 g)을 가하였다. 계속해서 클로로메틸메틸에테르(68 mL)를 적하하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 다음으로, 반응 혼합물에 탄산칼륨(25.80 g)을 가하고 실온에서 15분간 교반하였다. 계속해서, 반응 혼합물에 클로로메틸메틸에테르(5.6 mL)를 적하하고, 실온에서 1.5시간 교반하였다. 마지막으로, 반응 혼합물에 실온에서 클로로메틸메틸에테르(2.8 mL)를 적하하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 아세토니트릴로 세정하였다. 여액을 감압 하 농축하고, 얻어진 잔사를 디에틸에테르로 희석 후, 1 M 수산화나트륨 수용액 및 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하였다. 유기층을 분리하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거함으로써 2-브로모-5-(메톡시메톡시)-1,3-디메틸벤젠(180.30 g)을 박황색 고체로서 얻었다.

[0411] 제조예 1의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 제조예 1-1의 화합물을 제조하였다.

[0412] 제조예 2

[0413] 질소 기류 하, 2-브로모-5-(메톡시메톡시)-1,3-디메틸벤젠(124.36 g)의 THF(845 mL) 용액에 드라이아이스-아세톤욕에서 냉각 하, 1.55 M n-부틸리튬 핵산 용액(360 mL)을 적하하고, 동일 온도에서 0.5시간 교반하였다. 다음으로, 반응 혼합물에 붕산트리이소프로필(135 mL)의 THF(150 mL) 용액을 적하하고, 동일 온도에서 0.5시간 교반하였다. 드라이아이스-아세톤욕을 벗어나서, 약 5℃가 될 때까지 승온시키면서 1시간 교반하였다. 반응 혼

합물에 포화 염화암모늄 수용액(400 mL)을 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하 농축하고, 얻어진 잔사에 물(300 mL) 및 헵탄(200 mL)을 가하고, 실온에서 5분간 교반하였다. 그 후, 빙냉 하에서 0.5시간 교반하고, 고체를 여과 추출하고 물(100 mL) 및 헵탄(100 mL)으로 세정하였다. 얻어진 고체를 감압 하 가열 건조함으로써 [4-(메톡시메톡시)-2,6-디메틸페닐]보론산(100.53 g)을 백색 고체로서 얻었다.

[0414] 제조예 3

[0415] 3-브로모-2-메틸벤조산(112.0 g) 및 메탄올(1000 mL)의 혼합물에 농황산(31 mL)을 교반 하에서 가하였다. 이 반응 혼합물을 가열 환류 하에서 22시간 교반하였다. 감압 하 용매를 증류 제거하고, 얻어진 잔사에 포화 탄산 수소나트륨 수용액(110 mL) 및 탄산수소나트륨(50 g)을 조금씩 가하여 pH 7 내지 8로 하였다. 추가로 물(200 mL)을 가한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거함으로써 3-브로모-2-메틸벤조산메틸(116.4 g)을 담황색 고체로서 얻었다.

[0416] 제조예 4

[0417] {5'-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-1'-일}아세트산(56.25 g), 탄산수소칼륨(20.00 g), 요오드화메틸(12.7 mL) 및 DMF(850 mL)의 혼합물을 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 혼합물에 탄산수소칼륨(5.30 g) 및 요오드화메틸(3.3 mL)을 가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 혼합물에 아세트산(10 mL)을 가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 감압 하 용매를 증류 제거한 후, 얻어진 잔사에 물(1000 mL)을 가하고, 톨루엔-아세트산에틸 용액으로 추출하였다. 유기층을 물, 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거 후, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 {5'-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-1'-일}아세트산메틸(26.50 g)을 담갈색 엷상물로서 얻었다.

[0418] 제조예 5

[0419] 질소 기류 하, [4-(메톡시메톡시)-2,6-디메틸페닐]보론산(86.00 g), 3-브로모-2-메틸벤조산메틸(86.00 g), 인산삼칼륨(239.07 g), 디시클로헥실(2',6'-디메톡시비페닐-2-일)포스핀(1.55 g) 및 아세트산팔라듐(II)(0.85 g)을 혼합한 후, 톨루엔(1290 mL) 및 물(129 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 70°C까지 승온하고, 동일 온도에서 2시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉하고, 물(300 mL)을 가하고, 셀라이트 여과 후, 아세트산에틸을 가하고, 분액하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-톨루엔-아세트산에틸)로 정제함으로써 4'-(메톡시메톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-카르복실산메틸(105.93 g)을 박황색 결정으로서 얻었다.

[0420] 제조예 5의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 제조예 5-1 내지 5-2의 화합물을 제조하였다.

[0421] 제조예 6

[0422] 5-브로모-2-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)-4,6-디메틸피리미딘(7.21 g), 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산메틸(6.10 g), 아세트산팔라듐(II)(242 mg), 디시클로헥실(2',6'-디메톡시비페닐-2-일)포스핀(848 mg), 인산삼칼륨(12.7 g), 톨루엔(100 mL) 및 물(10 mL)의 혼합물을 질소 분위기 하, 80°C에서 24시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉한 후, 물 및 아세트산에틸을 가하고, 불용물을 셀라이트 여과에 의해 제거하였다. 여액을 분액한 후, 수층을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거 후, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 3-[2-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)-4,6-디메틸피리미딘-5-일]-2-메틸벤조산메틸(7.30 g)을 담황색 유상물로서 얻었다.

[0423] 제조예 6의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 제조예 6-1 내지 6-4의 화합물을 제조하였다.

[0424] 제조예 7

[0425] 질소 기류 하, 빙냉 하에서 THF(300 mL)에 수소화알루미늄리튬(4.00 g)을 가하고, 이어서 4'-(메톡시메톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-카르복실산메틸(25.00 g)의 THF(100 mL) 용액을 적하하였다. 반응 혼합물을 빙냉 하 10분간 교반한 후, 빙욕을 벗어나서, 실온까지 승온시키면서 40분간 교반하였다. 반응 혼합물에 빙냉 하에서

황산나트륨십수화물(35.00 g)을 조금씩 가한 후, 빙욕을 벗어나서, 실온까지 승온시키면서 0.5시간 교반하였다. 셀라이트 여과로 불용물을 여과 분별 후, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)에 의해 정제하여 [4'-(메톡시메톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메탄올(21.88 g)을 무색 엷상물로서 얻었다.

[0426] 제조예 7의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 제조예 7-1 내지 7-6의 화합물을 제조하였다.

[0427] 제조예 8

[4'-(메톡시메톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메탄올(1.13 g), 3-플루오로-9H-플루오렌-9-온(785 mg) 및 DMF(10 mL)의 혼합물에 수소화나트륨(미네랄 오일 약 40% 첨가, 210 mg)을 가하고, 실온에서 1시간 교반 후, 50℃에서 추가로 1시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물(40 mL)을 가하고 아세트산에틸로 추출한 후, 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제하여 3-([4'-(메톡시메톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시)-9H-플루오렌-9-온(1.36 g)을 황색 비정질 고체로서 얻었다.

[0429] 제조예 8의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 제조예 8-1 내지 8-6의 화합물을 제조하였다.

[0430] 제조예 9

[0431] 질소 기류 하, 3-([4'-(메톡시메톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시)-9H-플루오렌-9-온(1.35 g)의 THF(20 mL) 용액에 아연 분말(570 mg)을 가하고, 그 후 브로모아세트산에틸(0.78 mL)의 THF(10 mL) 용액의 약 2 mL를 가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 10분간 교반 후, 전번의 브로모아세트산에틸(0.78 mL)의 THF(10 mL) 용액의 나머지 전량을 적하하였다. 적하 종료 후, 서서히 실온까지 방냉하면서 45분간 교반하였다. 반응 혼합물에 1 M 염산(10 mL)을 가하고, 실온에서 1.5시간 교반 후, 50℃에서 추가로 1시간 교반하였다. 반응 혼합물에 1 M 염산(10 mL)을 가하고, 추가로 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸로 추출한 후, 이 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제하여 (3-([4'-(메톡시메톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시)-9H-플루오렌-9-일리덴)아세트산에틸(1.22 g)을 황색 비정질 고체로서 얻었다.

[0432] 제조예 9의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 제조예 9-1 내지 9-2의 화합물을 제조하였다.

[0433] 제조예 10

[0434] (3-([4'-(메톡시메톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시)-9H-플루오렌-9-일리덴)아세트산에틸(1.20 g), 1 M 염산(5 mL), 에탄올(10 mL) 및 THF(2 mL)의 혼합물을 실온에서 1.5시간 교반한 후, 농염산(1 mL)을 가하고, 실온에서 16시간 교반 후, 50℃에서 추가로 4시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가하고 아세트산에틸로 추출한 후, 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 황색 비정질 고체(1.17 g)에 DMF(10 mL), 아세트산 2-브로모에틸(0.37 mL) 및 탄산세슘(1.6 g)을 가하고, 50℃에서 4시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물(50 mL)을 가하고 톨루엔-아세트산에틸 용액으로 추출한 후, 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제하여 (3-([4'-(2-아세톡시메톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시)-9H-플루오렌-9-일리덴)아세트산에틸(950 mg)을 황색 유상물로서 얻었다.

[0435] 제조예 11

[0436] 4-브로모-3,5-디메틸페놀(50.00 g), 3,4-디히드로-2H-피란(47.00 mL), 피리딘 4-메틸벤젠술폰산염(12.00 g) 및 디클로로메탄(500 mL)의 혼합물을 실온에서 17.5시간 교반하였다. 감압 하 용매를 증류 제거하고, 잔사에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)에 의해 정제하여 2-(4-브로모-3,5-디메틸페녹시)테트라히드로-2H-피란(67.57 g)을 무색 유상물로서 얻었다.

[0437] 제조예 12

- [0438] 질소 기류 하, 2-(4-브로모-3,5-디메틸페녹시)테트라히드로-2H-피란(67.57 g)의 THF(850 mL) 용액을 드라이아이스-아세톤욕에서 냉각하였다. 1.66 M n-부틸리튬 헥산 용액(160 mL)을 적하하고, 동일 온도에서 1.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(55 mL)의 THF(150 mL) 용액을 적하하였다. 드라이아이스-아세톤욕을 벗어나서, 실온까지 승온시키면서 2시간 교반하였다. 감압 하 용매를 증류 제거하고, 잔사에 물(400 mL)을 가하고, 아세트산에틸(500 mL)로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액(300 mL)으로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 잔사에 메탄올(75 mL)을 가하고, 얼음-메탄올욕에서 냉각 하 0.5시간 교반하였다. 고체를 여과 취출하고, 감압 하 건조함으로써 2-[3,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시]테트라히드로-2H-피란(58.53 g)을 백색 고체로서 얻었다. 또한, 여액을 감압 하 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)에 의해 정제함으로써 2-[3,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시]테트라히드로-2H-피란(9.16 g)을 백색 고체로서 얻었다.
- [0439] 제조예 13
- [0440] 질소 분위기 하, 3-브로모-2-메틸벤조산메틸(53.00 g), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비-1,3,2-디옥사보롤란(88.10 g), 염화비스트리페닐포스핀팔라듐(8.12 g), 트리페닐포스핀(6.07 g), 아세트산칼륨(68.10 g), 디옥산(530 mL)의 혼합물을 100℃에서 29시간 가열 교반 후, 실온까지 방냉하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 아세트산에틸로 세정하였다. 얻어진 여액을 감압 하 농축하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제하여 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산메틸(54.00 g)을 무색 유상물로서 얻었다.
- [0441] 제조예 14
- [0442] [2,2',6'-트리메틸-4'-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)비페닐-3-일]메탄올(35.35 g)의 클로로포름(300 mL) 용액에 이산화망간(70.00 g)을 가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 19시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉하고, 셀라이트 여과로 불용물을 여과 분별 후, 클로로포름으로 세정하였다. 여액에 무수 황산마그네슘과 활성탄(3.00 g)을 가하였다. 여과로 건조제와 활성탄을 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거함으로써 2,2',6'-트리메틸-4'-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)비페닐-3-카르발데히드(37.82 g)를 갈색 엷상물로서 얻었다.
- [0443] 제조예 14의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 제조예 14-1 내지 14-11의 화합물을 제조하였다.
- [0444] 제조예 15
- [0445] 2,2',6'-트리메틸-4'-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)비페닐-3-카르발데히드(35.13 g)의 THF(350 mL) 용액에 1 M 염산(350 mL)을 가하고, 실온에서 3.5시간 교반하였다. 감압 하 용매를 증류 제거하고, 잔사에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산마그네슘과 활성탄(3.00 g)을 가하였다. 셀라이트 여과로 건조제와 활성탄을 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 잔사에 헵탄(100 mL)을 가하고, 빙냉 하 0.5시간 교반하였다. 고체를 여과 취출하고, 헵탄(20 mL)으로 세정 후, 감압 하 가열 건조함으로써 4'-히드록시-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-카르발데히드(22.46 g)를 담황색 고체로서 얻었다.
- [0446] 제조예 16
- [0447] 4'-히드록시-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-카르발데히드(2.00 g)의 DMF(20 mL) 용액에 탄산세슘(8.13 g)과 벤조산 2-브로모에틸(1.70 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 70℃까지 승온하고, 14시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉하고, 물(100 mL)을 가한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 벤조산 2-[(3'-포르밀-2,2',6'-트리메틸비페닐-4-일)옥시]에틸(1.56 g)을 무색 유상물로서 얻었다.
- [0448] 제조예 16의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 제조예 16-1 내지 16-13의 화합물을 제조하였다.
- [0449] 제조예 17
- [0450] 4-플루오로-2-히드록시벤조산메틸(29.55 g), 탄산칼륨(31.00 g) 및 아세톤(280 mL)의 혼합물에 3-브로모디히드로푸란-2(3H)-온(25 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 60℃까지 승온하고, 12시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉하고, 여과하였다. 여액을 감압 하 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 4-플루오로-2-[(2-옥소테트라히드로푸란-3-일)옥시]벤조산메틸(31.90 g)을 백색

고체로서 얻었다.

- [0451] 제조예 18
- [0452] 4'-히드록시-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-카르발데히드(500 mg), (3-브로모 프로폭시)(tert-부틸)디메틸실란(0.53 mL), 인산칼륨(1.30 g) 및 DMF(8 mL)의 혼합물을 65℃에서 15.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 톨루엔-아세트산에틸 용액으로 추출하였다. 또한, 수층을 톨루엔-아세트산에틸 용액으로 추출하였다. 유기층을 합치고, 물 및 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)에 의해 정제하여 4'-(3-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-카르발데히드(775 mg)를 무색 엷상물로서 얻었다.
- [0453] 제조예 18의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 제조예 18-1 내지 18-6의 화합물을 제조하였다.
- [0454] 제조예 19
- [0455] 4'-히드록시-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-카르발데히드(800 mg), 브로모아세트산에틸(0.45 mL), 탄산칼륨(1.30 g) 및 아세톤(15 mL)의 혼합물을 실온에서 5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 브로모아세트산에틸(0.30 mL)을 가하고, 실온에서 13.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)에 의해 정제하여 [(3'-포르밀-2,2',6'-트리메틸비페닐-4-일)옥시]아세트산에틸(962 mg)을 무색 엷상물로서 얻었다.
- [0456] 제조예 20
- [0457] 벤조산 2-[(3'-포르밀-2,2',6'-트리메틸비페닐-4-일)옥시]에틸(740 mg) 및 메탄올(7.5 mL)의 혼합물에 빙냉 하에서 수소화붕소나트륨(80 mg)을 가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거함으로써 벤조산 2-[(3'-(히드록시메틸)-2,2',6'-트리메틸비페닐-4-일)옥시]에틸(670 mg)을 무색 엷상물로서 얻었다.
- [0458] 제조예 20의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 제조예 20-1 내지 20-3의 화합물을 제조하였다.
- [0459] 제조예 21
- [0460] 수소화나트륨(미네랄 오일 약 40% 첨가, 2.10 g) 및 비스(2-메톡시에틸)에테르(50 mL)의 혼합물에 빙냉 하, 디에틸포스포노아세트산에틸(11.0 mL)을 가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 3-(벤질옥시)-9H-플루오렌-9-온(5.03 g)의 비스(2-메톡시에틸)에테르(50 mL) 용액을 가하고, 반응 혼합물을 150℃에서 0.5시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉한 후, 물(300 mL)을 가하고, 아세트산에틸 용액으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거 후, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제하고, 얻어진 황색 유상물(12.3 g)을 톨루엔(60 mL)으로 희석 후, 물, 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 하 용매를 증류 제거함으로써 [3-(벤질옥시)-9H-플루오렌-9-일 리덴]아세트산에틸(6.13 g)을 황색 유상물로서 얻었다.
- [0461] 제조예 22
- [0462] 질소 기류 하, 수소화나트륨(미네랄 오일 약 40% 첨가, 1.30 g) 및 DMF(70 mL)의 혼합물에, 빙냉 하에서 (시아노메틸)포스포산디에틸(4.80 mL)을 조금씩 가하고, 동일 온도에서 0.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 5'-{[4'-(메톡시메톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온(4.83 g)의 DMF(30 mL) 용액을 가하고, 60℃에서 17시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉하고, 물을 가하고, 톨루엔-아세트산에틸 용액으로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)에 의해 정제하여 [5'-{[4'-(메톡시메톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-1'(3'H)-일리덴]아세트니트릴(3.69 g)을 백색 비정질 고체로서 얻었다.
- [0463] 제조예 22의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 제조예 22-1 내지 22-3의 화합물을 제조하였다.

- [0464] 제조예 23
- [0465] 수소화나트륨(미네랄 오일 약 40% 첨가, 15.0 g) 및 DMF(230 mL)의 혼합물에 빙냉 하에서 시아노메틸포스포산 디에틸(59.0 mL)을 적하하였다. 반응 혼합물을 빙냉 하 45분간 교반한 후, 1'-옥소-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-5'-카르복실산메틸(26.4 g)의 DMF(230 mL) 용액을 가하고, 실온에서 2.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 5 M 수산화나트륨 수용액(50 mL)을 가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 그 후, 물(500 mL)을 가하고, 빙냉 하에서 1 M 염산(300 mL)을 가하였다. 추가로 물(500 mL)을 가한 후, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 생긴 고체를 여과 취출하고, 수세 후, 감압 하 가열 건조함으로써 1'-(시아노메틸)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-5'-카르복실산(30.9 g)을 녹갈색 고체로서 얻었다.
- [0466] 제조예 24
- [0467] [3-(벤질옥시)-9H-플루오렌-9-일리덴]아세트산에틸(6.13 g), 에탄올(60 mL) 및 아세트산에틸(15 mL)의 혼합물에 질소 분위기 하, 10% 팔라듐-활성탄(900 mg)을 가하였다. 다음으로, 3.0 내지 4.0 kg/cm²의 수소 분위기 하로 하고, 실온에서 8시간 교반하였다. 촉매를 셀라이트 여과에 의해 제거 후, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 (3-히드록시-9H-플루오렌-9-일)아세트산에틸(4.49 g)을 무색 엷상물로서 얻었다.
- [0468] 제조예 25
- [0469] 질소 기류 하, NMP(250 mL)에 빙냉 하에서 수소화나트륨(미네랄 오일 약 40% 첨가, 21.00 g)를 가하고, 동일 온도에서 10분간 교반하였다. 그 후, 5-플루오로인단-1-온(15.00 g)과 1,2-디브로모에탄(30 mL)의 NMP(50 mL) 용액을 적하하였다. 적하 종료 후, 동일 온도에서 10분간 교반하였다. 또한, 1,2-디브로모에탄(10 mL)을 적하하고, 반응 혼합물을 동일 온도에서 0.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물 및 포화 염화나트륨 수용액을 가하고, 톨루엔-아세트산에틸 용액으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 5'-플루오로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온(10.06 g)을 박황색 고체로서 얻었다.
- [0470] 제조예 25의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 제조예 25-1 내지 25-2의 화합물을 제조하였다.
- [0471] 제조예 26
- [0472] [5'-{[4'-(메톡시메톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'(3'H)-일리덴]아세트니트릴(3.69 g) 및 메탄올(65 mL)의 혼합물에 마그네슘(절삭편상, 1.70 g)을 가하였다. 반응 혼합물에 마그네슘(절삭편상, 0.10 g), 요오드(1조각) 및 메탄올(5 mL)의 혼합물을 실온에서 0.5시간 교반한 것을 3 방울 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물에 아세트산에틸 및 1 M 염산을 가하고, 실온에서 0.5시간 교반 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)에 의해 정제하여 (5'-{[4'-(메톡시메톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일)아세트니트릴(2.59 g)을 황색 엷상물로서 얻었다.
- [0473] 제조예 26의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 제조예 26-1 내지 26-4의 화합물을 제조하였다.
- [0474] 제조예 27
- [0475] (5'-{[4'-(메톡시메톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일)아세트니트릴(2.59 g)의 THF(30 mL) 및 메탄올(13 mL) 용액에 1 M 염산(24 mL)을 가하고, 55°C에서 15.5시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거함으로써 {5'-{[4'-히드록시-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일}아세트니트릴(2.36 g)을 담황색 비정질 고체로서 얻었다.
- [0476] 제조예 27의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 제조예 27-2의 화합물을 제조하였다.
- [0477] 제조예 28

- [0478] 질소 기류 하, {5'-[(4'-[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-1'-일}아세트니트릴(400 mg)의 톨루엔(10 mL) 용액을 드라이아이스-아세톤욕에서 냉각하였다. 반응 혼합물에 0.99 M 수소화디소부틸알루미늄톨루엔 용액(1.00 mL)을 적하로 가하고, 동일 온도에서 15분간 교반하였다. 반응 혼합물에 아세트산에틸 및 포화 (+)-타르타르산나트륨칼륨 수용액을 가하고, 실온까지 승온하면서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 아세트산에틸로 세정하였다. 얻어진 여액을 감압 하 농축함으로써 {5'-[(4'-[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-1'-일}아세트알데히드(383 mg)를 무색 엷상물로서 얻었다.
- [0479] 제조예 28의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 제조예 28-1 내지 28-4의 화합물을 제조하였다.
- [0480] 제조예 29
- [0481] 2,2',6'-트리메틸비페닐-3-벤조산메틸(2.21 g)의 디클로로메탄(20 mL) 용액에 0°C에서 1.0 M 수소화디소부틸알루미늄톨루엔 용액(22 mL)을 적하한 후, 동일 온도에서 0.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 (+)-타르타르산나트륨칼륨 수용액(25 mL)을 가하고, 셀라이트 여과 후, 아세트산에틸-디에틸에테르 용액으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하여 (2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메탄올(1.90 g)을 무색 유상물로서 얻었다.
- [0482] 제조예 30
- [0483] 질소 기류 하, 4'-[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시}-N-메톡시-N, 2,2',6'-테트라메틸비페닐-3-카르복사미드(131.00 g)의 톨루엔(1000 mL) 용액을 드라이아이스-아세톤욕에서 냉각하였다. 반응 혼합물에 0.99 M 수소화디소부틸알루미늄톨루엔 용액(352 mL)을 적하하고, 동일 온도에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 (+)-타르타르산나트륨칼륨 수용액을 가하고, 실온까지 승온하고, 1.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 아세트산에틸을 가하고, 셀라이트 여과하고, 아세트산에틸로 세정하였다. 얻어진 여액을 분액하고, 유기층을 물 및 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 여액을 감압 하 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 4'-[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-카르발데히드(111.51 g)를 백색 고체로서 얻었다.
- [0484] 제조예 31
- [0485] 4'-[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-카르복실산메틸(168.40 g), 메탄올(500 mL) 및 THF(500 mL)의 혼합물에 5 M 수산화나트륨 수용액(135 mL)을 가하고, 65°C에서 4시간 교반 후, 실온까지 방냉하였다. 반응 혼합물을 감압 하 농축하고, 얻어진 잔사에 물(500 mL)을 가하고, 또한 빙냉 하에서 1 M 염산(600 mL)을 적하하고, 이어서 10% 시트르산 수용액(350 mL)을 가하였다. 혼합물을 아세트산에틸로 추출하고, 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거함으로써 4'-[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-카르복실산(160.08 g)을 황색 고체로서 얻었다.
- [0486] 제조예 32
- [0487] [(3'-포르밀-2,2',6'-트리메틸비페닐-4-일)옥시]아세트산에틸(1.31 g)의 THF(13 mL) 및 메탄올(13 mL) 용액에 1 M 수산화나트륨 수용액(8 mL)을 가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 1 M 염산을 가하여 산성(pH 1)으로 하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거함으로써 [(3'-포르밀-2,2',6'-트리메틸비페닐-4-일)옥시]아세트산(1.19 g)을 백색 비정질 고체로서 얻었다.
- [0488] 제조예 33
- [0489] 4'-(3-히드록시-3-메틸부톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-카르발데히드(763 mg)의 디클로로메탄(10 mL) 용액에 빙냉 하, 트리에틸아민(0.80 mL), 무수아세트산(0.50 mL) 및 N,N-디메틸피리딘-4-아민(40 mg)을 가하고, 빙욕을 벗어나서, 실온까지 승온시키면서 8시간 교반하였다. 반응 혼합물에 트리에틸아민(0.80 mL), 무수아세트산(0.50 mL) 및 N,N-디메틸피리딘-4-아민(40 mg)을 가하고, 55°C에서 17시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 1 M 염산 및 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매

를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)에 의해 정제하여 아세트산 3-[(3'-포르밀-2,2',6-트리메틸비페닐-4-일)옥시]-1,1-디메틸프로필(676 mg)을 무색 엷상물로서 얻었다.

[0490] 제조예 33의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 제조예 33-1 내지 33-2의 화합물을 제조하였다.

[0491] 제조예 34

[0492] 5'-브로모스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온(41.00 g), 아세트산팔라듐(II)(3.88 g), 1,3-비스(디페닐포스포노)프로판(7.13 g), 트리에틸아민(48.2 mL), DMF(230 mL) 및 메탄올(115 mL)의 혼합물을 일산화탄소 기류 하, 실온에서 15분간 교반하였다. 반응 혼합물을 일산화탄소 분위기 하, 70℃에서 13시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉한 후, 물, 아세트산에틸 및 톨루엔을 가하고, 불용물을 셀라이트 여과에 의해 제거하였다. 여액을 분액하고, 수층을 톨루엔-아세트산에틸 용액으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거 후, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올)로 정제함으로써 1'-옥소-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-5'-카르복실산메틸(35.85 g)을 담황색 고체로서 얻었다.

[0493] 제조예 35

[0494] 1'-(시아노메틸렌)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-5'-카르복실산(57.60 g), 트리에틸아민(70.0 mL), tert-부탄올(350 mL) 및 톨루엔(700 mL)의 혼합물에 아지드화인산디페닐(75.0 mL)을 가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 100℃에서 추가로 24시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉하고, 물을 가한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거 후, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 tert-부틸[1'-(시아노메틸렌)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-5'-일]카르바메이트(53.00 g)를 담황색 고체로서 얻었다.

[0495] 제조예 36

[0496] tert-부틸[1'-(2-옥소에틸)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-5'-일]카르바메이트(2.07 g), 2-메틸-2-부텐(2.4 mL) 및 디옥산(40 mL)의 혼합물에 빙냉 하, 아염소산나트륨(1.20 g), 인산이수소나트륨(3.30 g) 및 물(10 mL)의 혼합물을 가하였다. 반응 혼합물을 빙냉 하, 0.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거 후, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 {5'-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-1'-일}아세트산(1.25 g)을 담갈색 엷상물로서 얻었다.

[0497] 제조예 37

[0498] {5'-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-1'-일}아세트산메틸(26.50 g) 및 4 M 염화수소 디옥산 용액(250 mL)의 혼합물을 실온에서 0.5시간 교반한 후, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 THF(100 mL)로 희석하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액(150 mL)을 가한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거 후, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 (5'-아미노-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-1'-일)아세트산메틸(16.50 g)을 오렌지색 고체로서 얻었다.

[0499] 제조예 37의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 제조예 37-1 내지 37-2의 화합물을 제조하였다.

[0500] 제조예 38

[0501] 4'-{[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-카르복실산(160.08 g), 1H-벤조트리아졸-1-올(64.30 g) 및 DMF(800 mL)의 혼합물에 트리에틸아민(70 mL), N-메톡시메탄아민염산염(46.40 g) 및 N-[3-(디메틸아미노)프로필]-N'-에틸카르보디이미드염산염(91.20 g)을 순차 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물(1000 mL)을 가하고, 톨루엔으로 추출하였다. 유기층을 물, 5% 시트르산 수용액, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 염화나트륨 수용액으로 순차 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 약 70℃로 가온하고, 헵탄(1000 mL)을 적하로 가하였다. 실온까지 방냉하고, 이어서 빙냉 하 0.5시간 교반하였다. 고체를 여과 취출하고, 헵탄으로 세정 후, 감압 하 건조함으로써 4'-{[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시}-N-메톡시-

N, 2,2',6'-테트라메틸비페닐-3-카르복사미드(154.05 g)를 백색 고체로서 얻었다.

- [0502] 제조예 39
- [0503] 아세트산[4'-(3-아미노프로폭시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메틸(1.40 g)의 디클로로메탄(20 mL) 용액에 빙냉 하에서 트리에틸아민(0.86 mL), 무수프로판산(0.60 mL) 및 N,N-디메틸피리딘-4-아민(60 mg)을 가하고, 빙욕을 벗어나서, 실온까지 승온시키면서 14.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올)에 의해 정제하여 아세트산{2,2',6'-트리메틸-4'-[3-(프로피오닐아미노)프로폭시]비페닐-3-일}메틸(1.57 g)을 무색 엷상물로서 얻었다.
- [0504] 제조예 39의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 제조예 39-1의 화합물을 제조하였다.
- [0505] 제조예 40
- [0506] 5-브로모-4,6-디메틸피리미딘-2-올(1.00 g), (2-브로모에톡시)(tert-부틸)디메틸실란(1.59 mL), 탄산칼륨(1.36 g) 및 DMF(10 mL)의 혼합물을 100℃에서 3시간 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 실온에 복귀하고, (2-브로모에톡시)(tert-부틸)디메틸실란(0.50 mL)을 가한 후, 혼합물을 100℃에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉한 후, 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거 후, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 5-브로모-2-(2-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]에톡시)-4,6-디메틸피리미딘(1.01 g)을 무색 유상물로서 얻었다.
- [0507] 제조예 40의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 제조예 40-1 내지 40-4의 화합물을 제조하였다.
- [0508] 제조예 41
- [0509] 5-브로모-2-[(2,2-디메틸-1,3-디옥산-5-일)메톡시]-4,6-디메틸피리미딘(3.62 g)의 THF(30 mL) 용액에 1 M 염산(30 mL)을 가하고, 실온에서 2.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 1 M 수산화나트륨 수용액(30 mL)을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거 후, 감압 하 용매를 증류 제거함으로써 2-[(5-브로모-4,6-디메틸피리미딘-2-일)옥시]메틸}프로판-1,3-디올(3.08 g)을 백색 고체로서 얻었다.
- [0510] 제조예 42
- [0511] 2-[(5-브로모-4,6-디메틸피리미딘-2-일)옥시]메틸}프로판-1,3-디올(3.08 g), tert-부틸(클로로)디메틸실란(4.80 g), 이미다졸(2.90 g) 및 DMF(25 mL)의 혼합물을 실온에서 2일간 교반하였다. 반응 혼합물에 물(100 mL)을 가하고, 톨루엔-아세트산에틸 용액으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거 후, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 5-브로모-2-[3-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]-2-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]메틸}프로폭시]-4,6-디메틸피리미딘(5.40 g)을 무색 유상물로서 얻었다.
- [0512] 제조예 43
- [0513] 4-플루오로-2-[(2-옥소테트라히드로푸란-3-일)옥시]벤조산메틸(31.78 g)의 메탄올(500 mL) 용액에 5 M 수산화나트륨 수용액(125 mL)을 가하고, 60℃에서 2시간 교반 후, 실온까지 방냉하였다. 반응 혼합물에 1 M 염산(650 mL)을 가하고, 감압 하 농축하였다. 잔사를 2-프로판올-클로로포름 용액으로 추출하고, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하여 박황색 고체(36.15 g)를 얻었다.
- [0514] 얻어진 고체(36.15 g)를 디옥산(320 mL)에 용해하고, 톨루엔(320 mL) 및 4-메틸벤젠술폰산일수화물(9.00 g)을 가하고, 딘스타크 장치를 부착하고, 가열 환류 하에서 5시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하 농축하고, 얻어진 잔사에 물을 가하고, THF-클로로포름 용액으로 추출한 후에, 2-프로판올-클로로포름 용액으로 재차 추출하고, 이들을 합한 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거함으로써 4-플루오로-2-[(2-옥소테트라히드로푸란-3-일)옥시]벤조산(27.90 g)을 박갈색 고체로서 얻었다.
- [0515] 제조예 44

- [0516] 4-플루오로-2-[(2-옥소테트라히드로푸란-3-일)옥시]벤조산(27.90 g)에 무수아세트산(350 mL) 및 트리에틸아민(80 mL)을 가하고, 가열 환류 하에서 4.5시간 교반하였다. 반응 혼합물을 방냉하고, 감압 하 농축하였다. 얻어진 잔사에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 6-플루오로-4',5'-디히드로-3H-스피로[1-벤조푸란-2,3'-푸란]-2',3-디온(19.49 g)을 박황색 고체로서 얻었다.
- [0517] 제조예 45
- [0518] 6-플루오로-4',5'-디히드로-3H-스피로[1-벤조푸란-2,3'-푸란]-2',3-디온(19.48 g), 염화나트륨(1.13 g) 및 DMSO(200 mL)의 혼합물을 150℃까지 승온하고, 동일 온도에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉하고, 물을 가하고, 톨루엔-아세트산에틸 용액 및 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 6-플루오로-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-온(13.18 g)을 박황색 고체로서 얻었다.
- [0519] 제조예 46
- [0520] 질소 기류 하, [5'-(메톡시메톡시)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일]아세토니트릴(12.23 g)의 톨루엔(180 mL) 용액에 드라이아이스-아세톤욕에 의한 냉각 하에서 1.01 M 수소화디소부틸알루미늄톨루엔 용액(150 mL)을 적하하였다. 반응 혼합물을 서서히 0℃까지 승온하고, 빙냉 하에서 포화 (+)-타르타르산나트륨칼륨 수용액(400 mL)을 조금씩 가하였다. 반응 혼합물에 아세트산에틸을 가하고, 실온에서 잠시 교반 후, 셀라이트 여과하였다. 여액을 분액하고, 수층을 재차 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 합치고, 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거함으로써 황색 유상물(12.33 g)을 얻었다.
- [0521] 얻어진 황색 유상물(12.23 g) 및 2-메틸-2-부텐(17.6 mL)의 디옥산(280 mL) 용액에 빙냉 하에서 아염소산나트륨(7.02 g), 인산이수소나트륨(23.70 g) 및 물(70 mL)의 혼합물을 적하하였다. 적하 종료 후, 동일 온도에서 0.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 아세트산에틸 및 물을 가하고, 분액하였다. 수층을 재차 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 합치고, 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 황색 시럽상 물질(8.46 g)을 얻었다.
- [0522] 얻어진 황색 시럽상 물질(8.46 g)의 DMF(130 mL) 용액에 탄산수소칼륨(6.46 g) 및 요오드화메틸(6.0 mL)을 가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 톨루엔-아세트산에틸 용액으로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 [5'-(메톡시메톡시)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일]아세트산메틸(5.82 g)을 황색 유상물로서 얻었다.
- [0523] 제조예 47
- [0524] 아세트산 [4'-(3-아미노프로폭시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메틸(600 mg)의 디클로로메탄(10 mL)에 빙냉 하에서 트리에틸아민(0.30 mL), 메탄술포닐클로라이드(0.15 mL)를 가하고, 빙욕을 벗어나서, 실온까지 승온시키면서 14.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올)에 의해 정제하여 아세트산 (2,2',6'-트리메틸-4'-(3-[(메틸술포닐)아미노]프로폭시)비페닐-3-일)메틸(725 mg)을 무색 엷상물로서 얻었다.
- [0525] 제조예 47의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 제조예 47-1의 화합물을 제조하였다.
- [0526] 제조예 48
- [0527] 아세트산 (2,2',6'-트리메틸-4'-(3-[(메틸술포닐)아미노]프로폭시)비페닐-3-일)메틸(725 mg)의 THF(6 mL) 및 메탄올(6 mL) 용액에 1 M 수산화나트륨 수용액(3 mL)을 가하고, 실온에서 1.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 10% 시트르산 수용액을 가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거함으로써 N-(3-([3'-(히드록시메틸)-2,2',6'-트리메틸비페닐-

4-일]옥시}프로필)메탄술폰아미드(668 mg)를 무색 엷상물로서 얻었다.

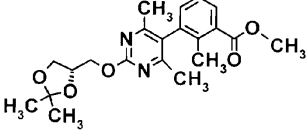
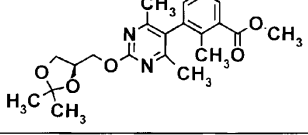
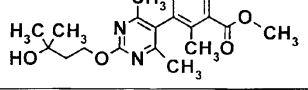
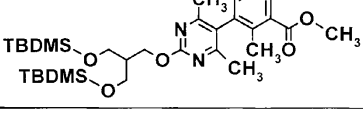
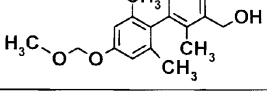
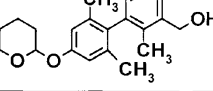
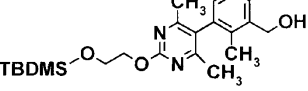
- [0528] 제조예 48의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 제조예 48-1 내지 48-3의 화합물을 제조하였다.
- [0529] 제조예 49
- [0530] N-(3-([3'-(히드록시메틸)-2,2',6-트리메틸비페닐-4-일]옥시}프로필)프로판아미드(801 mg), 트리에틸아민(0.35 mL) 및 디클로로메탄(12 mL)의 혼합물을 빙냉하고, 클로로(트리메틸)실란(0.30 mL)을 가하고, 10분간 교반하였다. 빙욕을 벗어나서, 실온까지 승온시키면서 1시간 교반하였다. 감압 하 용매를 증류 제거하고, 얻어진 잔사에 THF를 가하였다. 불용물을 여과분별하고, THF로 세정하고, 여액을 감압 하 농축하였다. 얻어진 잔사를 THF(10 mL)에 용해하고, 빙냉 하에서 수소화나트륨(미네랄 오일 약 40% 첨가, 100 mg)를 가하고, 동일 온도에서 15분간 교반하였다. 반응 혼합물에 빙냉 하에서 요오드화메틸(0.15 mL)을 가하고, 빙욕을 벗어나서, 실온까지 승온시키면서 40분간 교반하고, 또한 요오드화메틸(0.20 mL)을 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물에 1 M 수산화나트륨 수용액을 가하고, 실온에서 10분간 교반하고, 또한 1 M 염산을 가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)에 의해 정제하여 N-(3-([3'-(히드록시메틸)-2,2',6-트리메틸비페닐-4-일]옥시}프로필)-N-메틸프로판아미드(243 mg)를 무색 엷상물로서 얻었다.
- [0531] 제조예 50
- [0532] 테트라히드로-2H-피란-4-올(1.00 g)의 피리딘(10 mL) 용액에 빙냉 하에서 4-메틸벤젠술폰닐클로라이드를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3일간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 1 M 염산, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거함으로써 4-메틸벤젠술폰산 테트라히드로-2H-피란-4-일(2.72 g)을 박오렌지색 유상물로서 얻었다.
- [0533] 제조예 50의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 제조예 50-1의 화합물을 제조하였다.
- [0534] 제조예 51
- [0535] 후술하는 실시예 12의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 제조예 51 및 제조예 51-1 내지 51-3의 화합물을 제조하였다.
- [0536] 제조예 52
- [0537] 후술하는 실시예 10의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 제조예 52 및 제조예 52-1 내지 52-3의 화합물을 제조하였다.
- [0538] 제조예 화합물의 구조를 표 3 내지 표 20 및 표 57에, 물리 화학적 데이터를 표 21 내지 표 25에 각각 나타낸다.

표 3

Pr	Structure
1	
1-1	
2	
3	
4	
5	
5-1	
5-2	
6	

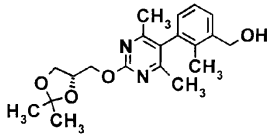
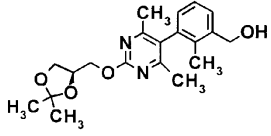
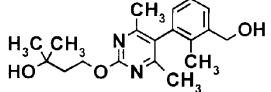
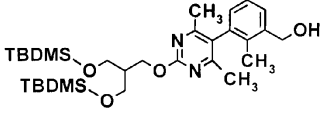
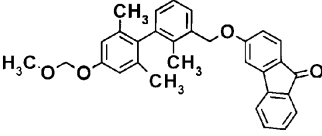
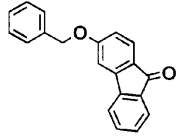
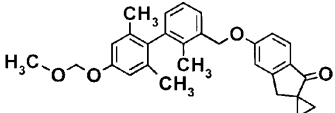
[0539]

표 4

Pr	Structure
6-1	
6-2	
6-3	
6-4	
7	
7-1	
7-2	

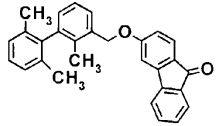
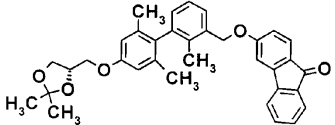
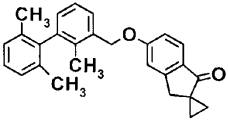
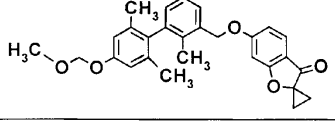
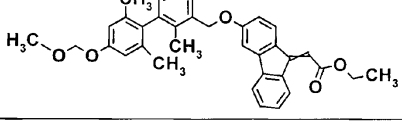
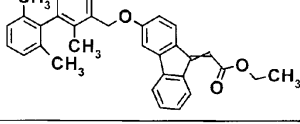
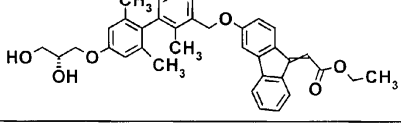
[0540]

표 5

Pr	Structure
7-3	
7-4	
7-5	
7-6	
8	
8-1	
8-2	

[0541]

표 6

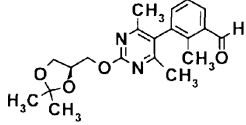
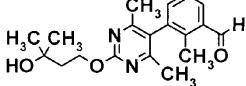
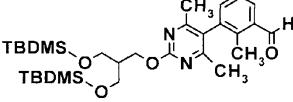
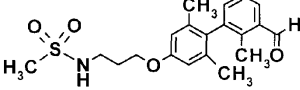
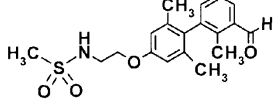
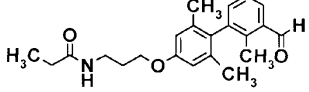
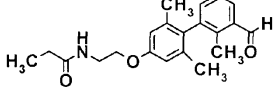
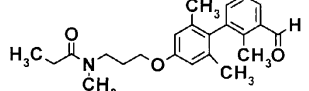
Pr	Structure
8-3	
8-4	
8-5	
8-6	
9	
9-1	
9-2	

[0542]

표 7

Pr	Structure
10	
11	
12	
13	
14	
14-1	
14-2	

표 8

Pr	Structure
14-3	
14-4	
14-5	
14-6	
14-7	
14-8	
14-9	
14-10	

[0544]

표 9

Pr	Structure
14-11	
15	
16	
16-1	
16-2	
16-3	
16-4	

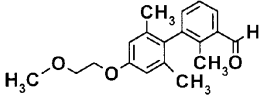
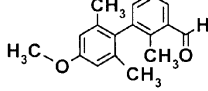
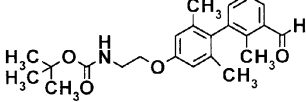
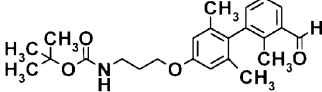
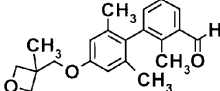
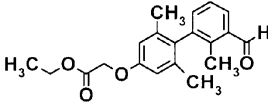
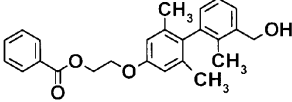
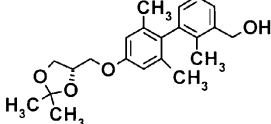
[0545]

표 10

Pr	Structure
16-5	
16-6	
16-7	
16-8	
16-9	
17	
18	
18-1	

[0546]

표 11

Pr	Structure
18-2	
18-3	
18-4	
18-5	
18-6	
19	
20	
20-1	

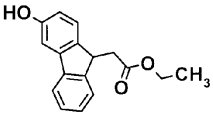
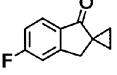
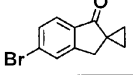
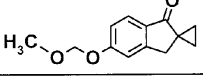
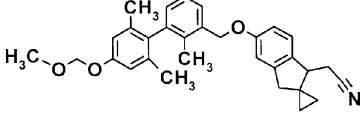
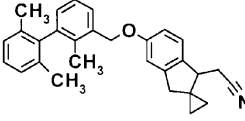
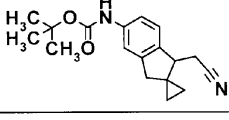
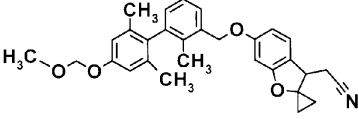
[0547]

표 12

Pr	Structure
20-2	
20-3	
21	
22	
22-1	
22-2	
23	

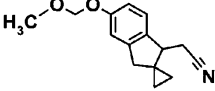
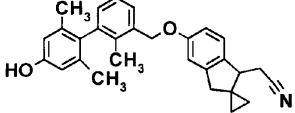
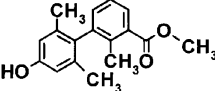
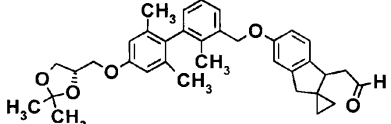
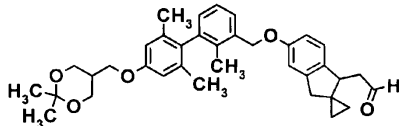
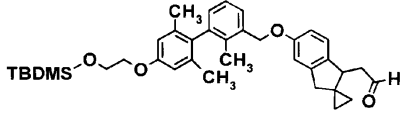
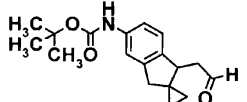
[0548]

표 13

Pr	Structure
24	
25	
25-1	
25-2	
26	
26-1	
26-2	
26-3	

[0549]

표 14

Pr	Structure
26-4	
27-2	
27-1	
28	
28-1	
28-2	
28-3	

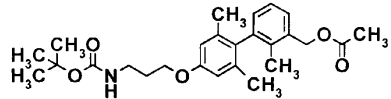
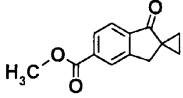
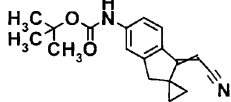
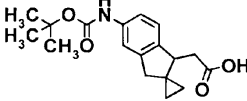
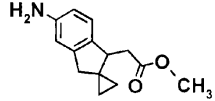
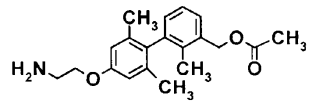
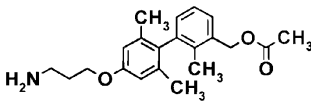
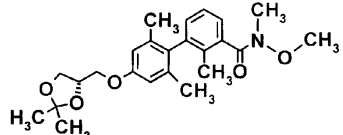
[0550]

표 15

Pr	Structure
28-4	
29	
30	
31	
32	
33	
33-1	

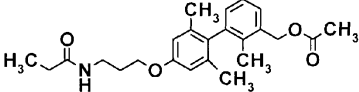
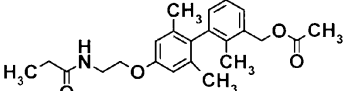
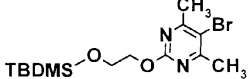
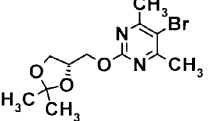
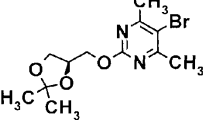
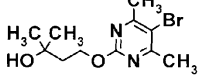
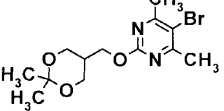
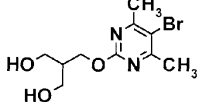
[0551]

표 16

Pr	Structure
33-2	
34	
35	
36	
37	
37-1	
37-2	
38	

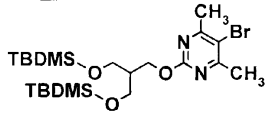
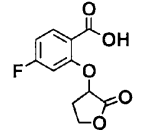
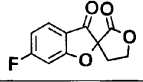
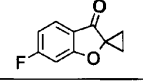
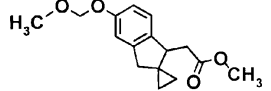
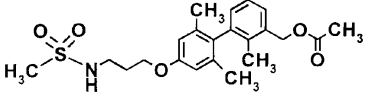
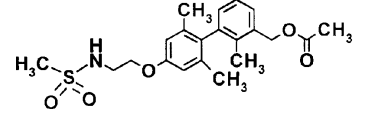
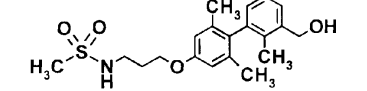
[0552]

표 17

Pr	Structure
39	
39-1	
40	
40-1	
40-2	
40-3	
40-4	
41	

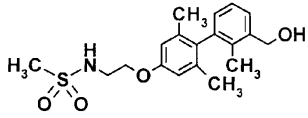
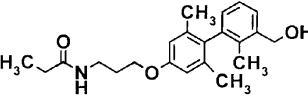
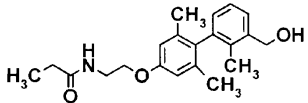
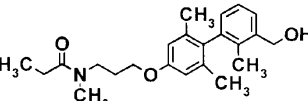
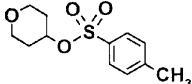
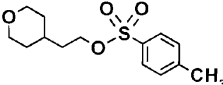
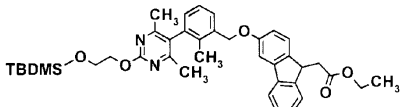
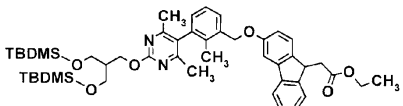
[0553]

표 18

Pr	Structure
42	
43	
44	
45	
46	
47	
47-1	
48	

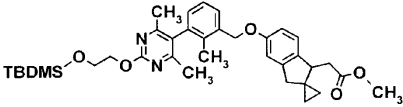
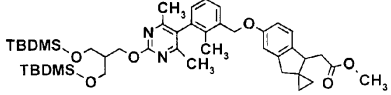
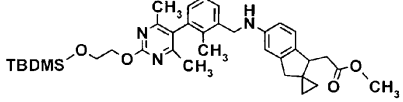
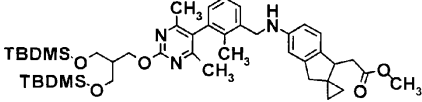
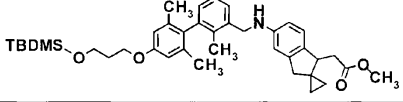
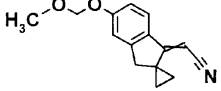
[0554]

표 19

Pr	Structure
48-1	
48-2	
48-3	
49	
50	
50-1	
51	
51-1	

[0555]

표 20

Pr	Structure
51-2	
51-3	
52	
52-1	
52-2	
22-3	

[0556]

표 21

Pr	Data
1	EI : 244, 246
1-1	ESI- : 191
2	ESI- : 208
3	EI : 228, 230
4	ESI+ : 332
5	EI : 314
5-1	ESI+ : 355
5-2	NMR1 : 1.86 (6H, s), 2.07 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.12-7.28 (4H, m), 7.40 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.70-7.84 (1H, m)
6	ESI+ : 431
6-1	ESI+ : 387
6-2	ESI+ : 387
6-3	ESI+ : 359
6-4	ESI+ : 589
7	NMR2 : 1.61 (1H, t, J = 5.8 Hz), 1.90 (6H, s), 1.97 (3H, s), 3.52 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.20 (2H, s), 6.80 (2H, s), 6.93-7.02 (1H, m), 7.17-7.29 (1H, m), 7.31-7.42 (1H, m)
7-1	ESI+ : 327
7-2	ESI+ : 403
7-3	ESI+ : 359
7-4	ESI+ : 359
7-5	ESI+ : 331
7-6	ESI+ : 561
8	ESI- : 463
8-1	ESI+ : 287
8-2	ESI+ : 443
8-3	ESI- : 403
8-4	NMR1 : 1.32 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.86 (6H, s), 1.96 (3H, s), 3.74-3.80 (1H, m), 3.97-4.05 (2H, m), 4.08-4.14 (1H, m), 4.38-4.45 (1H, m), 5.31 (2H, s), 6.76 (2H, s), 6.97-7.04 (2H, m), 7.30 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.55-7.63 (4H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.4 Hz)
8-5	ESI+ : 383
8-6	ESI+ : 445
9	ESI+ : 535
9-1	ESI+ : 475
9-2	ESI+ : 565
10	ESI+ : 577
11	EI : 284, 286

[0557]

표 22

Pr	Data
12	FAB+ : 333
13	ESI+ : 277
14	FAB+ : 325
14-1	ESI+ : 401
14-2	ESI+ : 357
14-3	ESI+ : 357
14-4	ESI+ : 311 [(M-OH)+]
14-5	ESI+ : 559
14-6	ESI- : 374
14-7	ESI- : 360
14-8	ESI+ : 354
14-9	ESI+ : 340
14-10	ESI+ : 368
14-11	NMR2 : 1.26 (9H, s), 3.80 (3H, s), 6.76 (1H, dd, J = 3.0, 6.0 Hz), 6.88 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J = 8.0, 9.0 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 1.9, 8.0 Hz), 9.97 (1H, s)
15	ESI+ : 241
16	ESI+ : 389
16-1	FAB+ : 537
16-2	FAB+ : 582
16-3	EI : 385
16-4	ESI+ : 327
16-5	ESI+ : 355
16-6	ESI+ : 327
16-7	ESI- : 508
16-8	ESI+ : 352
16-9	ESI+ : 366
17	ESI- : 253
18	ESI+ : 413
18-1	ESI+ : 313
18-2	EI : 298
18-3	EI : 254
18-4	ESI+ : 384
18-5	ESI+ : 398
18-6	ESI+ : 325
19	ESI+ : 327

[0558]

표 23

Pr	Data
20	NMR2 : 1.91 (6H, s), 1.97 (3H, s), 4.30-4.38 (2H, m), 4.65-4.82 (4H, m), 6.72 (2H, s), 6.95-7.00 (1H, m), 7.22-7.28 (4H, m), 7.34-7.39 (1H, m), 7.41-7.48 (2H, m), 7.54-7.61 (1H, m), 8.05-8.11 (2H, m)
20-1	NMR1 : 1.32 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.83 (9H, s), 3.72-4.45 (5H, m), 4.54 (2H, d, J = 5.2 Hz), 5.11 (1H, t, J = 5.3 Hz), 6.73 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.37 (1H, d, J = 7.4 Hz)
20-2	ESI+ : 386
20-3	ESI+ : 400
21	ESI- : 355
22	ESI- : 464
22-1	ESI+ : 406
22-2	ESI- : 466
23	ESI- : 224
24	ESI- : 267
25	ESI+ : 177
25-1	ESI+ : 237, 239
25-2	ESI+ : 219
26	ESI- : 466
26-1	ESI- : 406
26-2	ESI+ : 299
26-3	ESI- : 468
26-4	NMR2 : 0.58-0.78 (3H, m), 0.78-0.94 (1H, m), 2.34-2.64 (3H, m), 2.93 (1H, dd, J = 5.6, 7.6 Hz), 3.26 (1H, d, J = 16.3 Hz), 3.49 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.88-6.96 (2H, m), 7.24-7.32 (1H, m)
27-2	ESI- : 422
27-1	ESI- : 269
28	ESI+ : 541
28-1	FAB+ : 554
28-2	FAB- : 583
28-3	ESI+ : 302
28-4	ESI+ : 513
29	NMR1 : 1.83 (3H, s), 1.86 (6H, s), 4.55 (2H, d, J = 5.3 Hz), 5.13 (1H, t, J = 5.4 Hz), 6.84-6.88 (1H, m), 7.08-7.20 (3H, m), 7.25 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 6.9 Hz)
30	ESI+ : 355
31	ESI- : 369
32	ESI- : 297
33	FAB+ : 368
33-1	ESI+ : 428

[0559]

표 24

Pr	Data
33-2	FAB- : 440
34	ESI+ : 217
35	ESI- : 295
36	ESI- : 316
37	ESI- : 232
37-1	ESI+ : 328
37-2	ESI+ : 342
38	ESI+ : 414
39	ESI+ : 398
39-1	ESI+ : 384
40	ESI+ : 361, 363
40-1	ESI+ : 317, 319
40-2	NMR2 : 1.39 (3H, s), 1.47 (3H, s), 2.57 (6H, s), 3.94 (1H, dd, J = 5.4, 8.5 Hz), 4.16 (1H, dd, J = 6.3, 8.6 Hz), 4.27 (1H, dd, J = 6.6, 10.3 Hz), 4.42-4.53 (2H, m)
40-3	NMR2 : 1.31 (6H, s), 1.62 (1H, s), 2.01 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.56 (6H, s), 4.51 (2H, t, J = 6.7 Hz)
40-4	NMR2 : 1.43 (3H, s), 1.46 (3H, s), 2.13-2.23 (1H, m), 2.56 (6H, s), 3.88 (1H, dd, J = 5.7, 12.1 Hz), 4.09 (1H, dd, J = 4.1, 12.1 Hz), 4.41 (2H, d, J = 6.9 Hz)
41	ESI+ : 291, 293
42	ESI+ : 519, 521
43	ESI- : 239
44	ESI+ : 223
45	ESI+ : 179
46	NMR1 : 0.44-0.61 (3H, m), 0.61-0.74 (1H, m), 2.36 (1H, dd, J = 8.6, 15.4 Hz), 2.46-2.58 (2H, m), 3.02 (1H, dd, J = 6.2, 8.5 Hz), 3.09 (1H, d, J = 16.3 Hz), 3.36 (3H, s), 3.60 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.79 (1H, dd, J = 2.4, 8.2 Hz), 6.85-6.90 (1H, m), 7.04 (1H, d, J = 8.3 Hz)
47	ESI- : 419
47-1	ESI- : 404
48	ESI- : 376
48-1	ESI- : 362
48-2	ESI+ : 356
48-3	ESI+ : 342
49	ESI+ : 370
50	NMR2 : 1.60-1.92 (4H, m), 2.45 (3H, s), 3.41-3.53 (2H, m), 3.82-3.92 (2H, m), 4.63-4.78 (1H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.0 Hz) NMR2 : 1.13-1.30 (2H, m), 1.42-1.70 (5H, m), 2.46 (3H, s), 3.31 (2H, dt, J = 2.0, 12.0 Hz), 3.85-3.94 (2H, m), 4.08 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.5 Hz)

[0560]

표 25

Pr	Data
50-1	NMR2 : 1.13-1.30 (2H, m), 1.42-1.70 (5H, m), 2.46 (3H, s), 3.31 (2H, dt, J = 12.0, 2.0 Hz), 3.85-3.94 (2H, m), 4.08 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.5 Hz)
51	ESI+ : 653
51-1	ESI+ : 811
51-2	ESI+ : 617
51-3	ESI+ : 775
52	ESI+ : 616
52-1	ESI+ : 774
52-2	ESI+ : 628
22-3	ESI+ : 242
16-10	FAB+ : 551
16-11	ESI+ : 325
16-12	EI : 338
16-13	FAB+ : 353
27	NMR1 : 0.40-0.59 (3H, m), 0.59-0.70 (1H, m), 2.32 (1H, dd, J = 8.6, 15.3 Hz), 2.40-2.55 (2H, m), 2.97 (1H, dd, J = 6.2, 8.6 Hz), 3.02 (1H, d, J = 16.1 Hz), 3.59 (3H, s), 6.52 (1H, dd, J = 2.3, 8.1 Hz), 6.55-6.62 (1H, m), 6.90 (1H, d, J=8.2Hz), 9.15 (1H, s)

[0561]

[0562] 실시예 1

- [0563] (3-{[4'-(2-아세톡시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-9H-플루오렌-9-일)아세트산에틸(470 mg), 10% 팔라듐-활성탄(50% 함유품, 100 mg) 및 에탄올(5 mL)의 혼합물을, 수소(1.94 atm)분위기 하, 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과한 후, 감압 하 용매를 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 (3-{[4'-(2-아세톡시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-9H-플루오렌-9-일)아세트산에틸(368 mg)을 무색 유상물로서 얻었다.
- [0564] 실시예 1의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 실시예 1-1의 화합물을 제조하였다.
- [0565] 실시예 2
- [0566] (3-{[4'-(2-아세톡시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-9H-플루오렌-9-일)아세트산에틸(358 mg), 1 M 수산화나트륨 수용액(1.8 mL), 에탄올(5 mL) 및 THF(5 mL)의 혼합물을 50℃에서 18시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉하고, 1 M 염산(2 mL)을 가하고 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제하여 얻어진 황색 유상물(113 mg)에, THF 및 1 M 수산화나트륨 수용액(0.22 mL)을 가하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 ODS 칼럼 크로마토그래피(아세트니트릴-물)로 정제하여 얻어진 잔사(95 mg)에 디에틸에테르를 가하여 고체를 여과 취출하고, 디에틸에테르로 세정 후, 감압 하 가열 건조함으로써 (3-{[4'-(2-히드록시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-9H-플루오렌-9-일)아세트산나트륨(71 mg)을 백색 고체로서 얻었다.
- [0567] 실시예 2의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 실시예 2-1 내지 2-2의 화합물을 제조하였다.
- [0568] 실시예 3
- [0569] 벤조산 2-({[3'-({[9-(2-에톡시-2-옥소에틸)-9H-플루오렌-3-일]옥시)메틸]-2,2',6'-트리메틸비페닐-4-일]옥시)에틸(835 mg), 1 M 수산화나트륨 수용액(7.0 mL), THF(4.5 mL) 및 에탄올(4.5 mL)의 혼합물을 실온에서 5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 1 M 염산(8 mL)을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거 후, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 (3-{[4'-(2-히드록시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-9H-플루오렌-9-일)아세트산(501 mg)을 담황색 비정질 고체로서 얻었다.
- [0570] 실시예 3의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 실시예 3-1의 화합물을 제조하였다.
- [0571] 실시예 4
- [0572] {5'-[4'-{[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-1'-일]아세트알데히드(383 mg), 2-메틸-2-부텐(0.23 mL) 및 디옥산(8 mL)의 혼합물에, 빙냉 하에서 아염소산나트륨(120 mg), 인산이수소나트륨(340 mg) 및 물(2 mL)의 혼합물을 가하고 실온에서 0.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 THF(5 mL)에 용해하고, 1 M 염산(4 mL)을 가하고, 실온에서 3.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올)로 정제하여 미담갈색 유상물(316 mg)을 얻었다. 얻어진 미담갈색 유상물(316 mg)을 아세트니트릴(5 mL)에 용해하고, 1 M 수산화나트륨 수용액(0.65 mL)을 가하고, 실온에서 0.5시간 교반한 후, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 ODS 칼럼 크로마토그래피(아세트니트릴-물)로 정제하여 백색 비정질 고체를 얻었다. 이것에 디에틸에테르(10 mL)를 가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 고체를 여과 취출하고, 디에틸에테르로 세정 후, 감압 하 가열 건조함으로써 {5'-[4'-{[(2R)-2,3-디히드록시프로필]옥시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-1'-일]아세트산나트륨(60 mg)을 백색 고체로서 얻었다.
- [0573] 실시예 4의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 실시예 4-1의 화합물을 제조하였다.
- [0574] 실시예 5
- [0575] (5'-{[4'-(2-{tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에톡시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-1'-일]아세트알데히드(374 mg), 2-메틸-2-부텐(0.22 mL) 및 디옥산(8 mL)의 혼합물에, 빙냉 하에서 아염소산나트륨(110 mg), 인산이수소나트륨(300 mg) 및 물(2 mL)의 혼합물을 가하고 실온

에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 THF(5 mL)에 용해하고, 1 M 염산(3 mL)을 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물에 1 M 수산화나트륨 수용액을 가하고, 디에틸에테르로 세정 후, 수층에 1 M 염산을 가하여 산성(pH 1)으로 하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 THF(5 mL)에 용해하고, 1 M 수산화나트륨 수용액(0.3 mL)을 가하고, 실온에서 0.5시간 교반한 후, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 ODS 칼럼 크로마토그래피(아세토니트릴-물)로 정제하여 백색 비정질 고체를 얻었다. 얻어진 백색 비정질 고체에 디에틸에테르(10 mL)를 가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 고체를 여과 취출하고, 디에틸에테르로 세정 후, 감압 하 가열 건조함으로써 (5'-{[4'-(2-히드록시 에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-1'-일)아세트산 나트륨(54 mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[0576] 실시예 6

[0577] {3-[(2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-9H-플루오렌-9-일}아세트산에틸(717 mg), 1 M 수산화나트륨 수용액(3 mL), 에탄올(3 mL) 및 THF(3 mL)의 혼합물을 실온에서 17시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물(15 mL) 및 1 M 염산(3 mL)을 가하고 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제하여 얻어진 황색 유상물(672 mg)에, THF 및 1 M 수산화나트륨 수용액(1.5 mL)을 가하고 감압 하 용매를 증류 제거한 후, 에탄올 및 1 M 염화칼슘 수용액(0.75 mL)을 가하여 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 ODS 칼럼 크로마토그래피(아세토니트릴-회염산)로 정제하여 황색 비정질 고체(241 mg)를 얻었다. 얻어진 황색 비정질 고체에 THF 및 1 M 수산화나트륨 수용액(0.54 mL)을 가하고, 감압 하 농축하였다. 잔사에 아세토니트릴, 물 및 1 M 염화칼슘 수용액(0.27 mL)을 가하였다. 석출한 고체를 여과 취출하고, 수세 후, 감압 하 가열 건조함으로써 {3-[(2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-9H-플루오렌-9-일}아세트산 0.5칼슘염(216 mg)을 미황색 고체로서 얻었다.

[0578] 실시예 7

[0579] {3-[(4'-{[(2R)-2,3-디히드록시프로필]옥시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-9H-플루오렌-9-일리덴}아세트산에틸(600 mg), 메탄올(10 mL) 및 THF(1 mL)의 혼합물에 마그네슘(절삭편상, 250 mg)을 가하고 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물에 1 M 염산(20 mL) 및 아세트산에틸을 가하여 잠시 교반한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제하여 {3-[(4'-{[(2R)-2,3-디히드록시프로필]옥시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-9H-플루오렌-9-일}아세트산에틸(192 mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[0580] 실시예 8

[0581] {3-[(4'-{[(2R)-2,3-디히드록시프로필]옥시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-9H-플루오렌-9-일}아세트산에틸(182 mg), 1 M 수산화나트륨 수용액(0.65 mL), 에탄올(2 mL) 및 THF(2 mL)의 혼합물을 실온에서 19시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물(10 mL) 및 1 M 염산(0.7 mL)을 가하고 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하여 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올)로 정제하였다. 얻어진 황색 유상물(172 mg)에 THF 및 1 M 수산화나트륨 수용액(0.32 mL)을 가하고, 감압 하 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 ODS 칼럼 크로마토그래피(아세토니트릴-물)로 정제하였다. 감압 하 용매를 증류 제거하고, 얻어진 잔사(153 mg)에 아세토니트릴 및 디에틸에테르를 가하였다. 고체를 여과 취출하고, 감압 하 가열 건조함으로써 {3-[(4'-{[(2R)-2,3-디히드록시프로필]옥시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-9H-플루오렌-9-일}아세트산 나트륨(73 mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[0582] 실시예 8의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 실시예 8-1 내지 8-23의 화합물을 제조하였다.

[0583] 실시예 9

[0584] {5'-[(2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-1'-일}아세트알데히드(342 mg), 2-메틸-2-부텐(0.30 ml) 및 디옥산(8 mL)의 혼합물에, 빙냉 하에서 아염소산나트륨(150 mg), 인산이수소나트륨(400 mg) 및 물(2 mL)의 혼합물을 가하고 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가하

고 아세트산에틸로 추출한 후, 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 THF에 용해하고, 1 M 수산화나트륨 수용액(0.80 mL)을 가하고, 감압 하 농축한 후, 잔사를 ODS 칼럼 크로마토그래피(아세트니트릴-물)로 정제하였다. 얻어진 유상물(73 mg)에 메탄올 및 1 M 염화칼슘 수용액(0.10 mL)을 가하고, 감압 하 농축한 후, 잔사에 물을 가하여 고체를 여과 취출하고 수세 후, 감압 하 가열 건조함으로써 {5'-[(2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일}아세트산 0.5칼슘염(57 mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[0585] 실시예 10

[0586] 4'-{[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-카르발데히드(300 mg), (5'-아미노-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일)아세트산메틸(200 mg), 아세트산(0.25 mL) 및 THF(7 mL)의 혼합물을 실온에서 4.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 빙냉 하에서 트리아세톡시수소화붕소나트륨(300 mg)을 가하고, 빙냉 하에서 1시간 교반하였다. 그 후, 빙욕을 벗어나서, 실온까지 승온시키면서 17시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물(10 mL)을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)에 의해 정제하여 (5'-{[(4'-{[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메틸]아미노}-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일)아세트산메틸(426 mg)을 갈색 유상물로서 얻었다.

[0587] 실시예 10의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 실시예 10-1 내지 10-22의 화합물을 제조하였다.

[0588] 실시예 11

[0589] (5'-{[(4'-{[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메틸]아미노}-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일)아세트산메틸(426 mg)의 THF(3 mL) 및 메탄올(3 mL) 용액에 1 M 염산(3 mL)을 가하고, 실온에서 4.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 1 M 수산화나트륨 수용액(6 mL)을 가하고, 실온에서 1.5시간 교반하였다. 반응 혼합물을 50℃까지 승온하고, 3시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉하고, 10% 시트르산 수용액(30 mL)을 가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 메탄올(5 mL)에 용해하고, 1 M 수산화나트륨 수용액(0.82 mL)을 가하고, 실온에서 0.5시간 교반한 후, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 ODS 칼럼 크로마토그래피(아세트니트릴-물)로 정제하여 백색 비정질 고체를 얻었다. 얻어진 백색 비정질 고체에 디에틸에테르(10 mL)를 가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 고체를 여과 취출하고, 디에틸에테르로 세정 후, 감압 하 가열 건조함으로써 (5'-{[(4'-{[(2R)-2,3-디히드록시프로필]옥시}-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메틸]아미노}-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일)아세트산나트륨(220 mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[0590] 실시예 11의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 실시예 11-1의 화합물을 제조하였다.

[0591] 실시예 12

[0592] [3-(2'-{[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시}-4,6-디메틸피리미딘-5-일)-2-메틸페닐]메탄올(1.14 g), (3-히드록시-9H-플루오렌-9-일)아세트산에틸(0.92 g), 트리부틸포스핀(1.2 mL) 및 THF(12 mL)의 혼합 용액에 빙냉 하, 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘(1.20 g)을 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2일간 교반하였다. 불용물을 여과 분별 후, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)에 의해 정제함으로써 (3'-{[3-(2'-{[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시}-4,6-디메틸피리미딘-5-일)-2-메틸벤질]옥시}-9H-플루오렌-9-일)아세트산에틸(1.30 g)을 담황색 비정질 고체로서 얻었다.

[0593] 실시예 12의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 실시예 12-1 내지 12-6의 화합물을 제조하였다.

[0594] 실시예 13

[0595] (3'-{[3-(2'-{[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시}-4,6-디메틸피리미딘-5-일)-2-메틸벤질]옥시}-9H-플루오렌-9-일)아세트산에틸(1.30 g), 1 M 염산(6 mL) 및 THF(6 mL)의 혼합물을 실온에서 1.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 1 M 염산(6 mL)을 가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액(20 ml)을 가한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거 후, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 감압

하 건조하고, (3-{[3-(2-{{(2R)-2,3-디히드록시프로필}옥시)-4,6-디메틸피리미딘-5-일]-2-메틸벤질}옥시)-9H-플루오렌-9-일)아세트산에틸(1.15 g)을 담황색 비정질 고체로서 얻었다.

[0596] 실시예 13의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 실시예 13-1 내지 13-3의 화합물을 제조하였다.

[0597] 실시예 14

[0598] (5'-{[4'-(3-히드록시-3-메틸부톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일)아세트알데히드(457 mg), 2-메틸-2-부텐(0.30 mL) 및 디옥산(10 mL)의 혼합물에, 빙냉 하에서 아염소산나트륨(150 mg), 인산이수소나트륨(420 mg) 및 물(3 mL)의 혼합물을 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 메탄올(6 mL)에 용해하고, 1 M 수산화나트륨 수용액(2 mL)을 가하고, 실온에서 0.5시간 교반한 후, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 ODS 칼럼 크로마토그래피(아세트니트릴-물)로 정제하여 백색 비정질 고체를 얻었다. 얻어진 백색 비정질 고체에 디이소프로필에테르(10 mL)를 가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 고체를 여과 취출하고, 디이소프로필에테르로 세정 후, 감압 하 가열 건조함으로써 (5'-{[4'-(3-히드록시-3-메틸부톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일)아세트산나트륨(252 mg)을 담청색 고체로서 얻었다.

[0599] 실시예 15

[0600] [5'-{[4'-(3-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메틸}아미노]-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일]아세트산메틸(1.11 g)의 THF(6 mL) 및 메탄올(6 mL) 용액에 1 M 염산(5 mL)을 가하고, 실온에서 2시간 교반한 후, 1 M 수산화나트륨 수용액(10 mL)을 가하고, 50℃에서 2시간 교반하였다. 그 후, 1 M 수산화나트륨 수용액(1 mL)을 가하고, 50℃에서 추가로 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 10% 시트르산 수용액(50 mL)을 가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층에 무수 황산마그네슘과 활성탄(0.5 g)을 가하였다. 여과로 건조제와 활성탄을 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올)에 의해 정제하여 백색 비정질 고체(789 mg)를 얻었다.

[0601] 얻어진 백색 비정질 고체를 메탄올(5 mL)에 용해하고, 1 M 수산화나트륨 수용액(1.6 mL)을 가하고, 실온에서 0.5시간 교반한 후, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사에 디에틸에테르(10 mL)를 가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 고체를 여과 취출하고, 디에틸에테르로 세정 후, 감압 하 가열 건조함으로써 [5'-{[4'-(3-히드록시프로폭시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메틸}아미노]-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일]아세트산나트륨(670 mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[0602] 실시예 16

[0603] (6-{[4'-(메톡시메톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일)아세트니트릴(6.08 g)의 에탄올(125 mL) 용액에 물(30 mL), 수산화칼륨(60.00 g)을 가하고, 스틸제 오토클레이브 중, 150℃에서 8시간 교반 후, 실온까지 냉각하였다. 반응 혼합물에 1 M 염산(1100 mL)을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하여 박갈색 비정질 고체(6.95 g)를 얻었다.

[0604] 얻어진 박갈색 비정질 고체(6.95 g)의 DMF(100 mL) 용액에 탄산수소칼륨(2.60 g) 및 요오드화메틸(2.40 mL)을 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 혼합물에 탄산수소칼륨(2.60 g) 및 요오드화메틸(2.40 mL)을 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 혼합물에 탄산수소칼륨(2.60 g) 및 요오드화메틸(2.40 mL)을 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 톨루엔-아세트산에틸 용액으로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 (6'-{[4'-(메톡시메톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일)아세트산메틸(5.60 g)을 무색 시럽상 물질로서 얻었다.

[0605] 실시예 17

[0606] (6-{[4'-(메톡시메톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일)아세트산메틸(5.59 g)의 메탄올(100 mL) 및 THF(15 mL) 용액에 실온에서 농염산(2.50 mL)을 가하고, 55℃에

서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉하고, 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거함으로써 (6-{[4'-히드록시-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일)아세트산메틸(5.02 g)을 백색 비정질 고체로서 얻었다.

[0607] 실시예 18

[5'-({3-[2-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)에톡시]-4,6-디메틸피리미딘-5-일]-2-메틸벤질}옥시)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-1'-일]아세트산메틸(843 mg)의 THF(8 mL) 용액에 빙냉 하에서 1 M 테트라부틸암모늄플루오라이드 THF 용액(4.0 mL)을 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물에 10% 시트르산 수용액(10 mL) 및 물(10 mL)을 가한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거 후, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 [5'-({3-[2-(2-히드록시에톡시)-4,6-디메틸피리미딘-5-일]-2-메틸벤질}옥시)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-1'-일]아세트산메틸(589 mg)을 백색 비정질 고체로서 얻었다.

[0609] 실시예 18의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 실시예 18-1의 화합물을 제조하였다.

[0610] 실시예 19

{[3'-({[1'-(2-메톡시-2-옥소에틸)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-5'-일]아미노)메틸]-2,2',6'-트리메틸비페닐-4-일}옥시}아세트산의 DMF(8 mL) 용액에 1H-벤조트리아졸-1-올(120 mg), 트리에틸아민(0.13 mL), 메틸아민염산염(60 mg), N-[3-(디메틸아미노)프로필]-N'-에틸카르보다이미드염산염(170 mg)을 가하고, 실온에서 14.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)에 의해 정제하여 {5'-({2,2',6'-트리메틸-4'-[2-(메틸아미노)-2-옥소에톡시]비페닐-3-일}메틸)아미노)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-1'-일}아세트산메틸(320 mg)을 백색 비정질 고체로서 얻었다.

[0612] 실시예 19의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 실시예 19-1 내지 19-2의 화합물을 제조하였다.

[0613] 실시예 20

(6-{[4'-히드록시-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일)아세트산메틸(206 mg)의 DMF(4 mL) 용액에 탄산세슘(220 mg) 및 아세트산 2-브로모에틸(0.06 mL)을 가하고, 반응 혼합물을 65°C에서 15시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉하고, 물 및 포화 염화나트륨 수용액을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다.

[0615] 얻어진 잔사를 메탄올(3 mL) 및 THF(3 mL)에 용해하고, 1 M 수산화나트륨 수용액(2.5 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 50°C까지 승온하고, 2시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉하고, 1 M 염산(3.0 mL) 및 물(30 mL)을 가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올)로 정제하여 미황색 비정질 고체(191 mg)를 얻었다. 얻어진 미황색 비정질 고체(191 mg)를 메탄올(2 mL)에 용해하고, 1 M 수산화나트륨 수용액(0.39 mL)을 가하고, 감압 하 농축하였다. 얻어진 잔사에 디에틸에테르(10 mL)를 가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 고체를 여과 취출하고, 감압 하 가열 건조함으로써 (6-{[4'-(2-히드록시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일)아세트산나트륨(170 mg)을 박황색 고체로서 얻었다.

[0616] 실시예 21

[0617] (6-{[4'-히드록시-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일)아세트산메틸(274 mg)의 DMF(5 mL) 용액에 탄산세슘(293 mg) 및 4-메틸벤젠술폰산 3-히드록시-3-메틸부틸(185 mg)을 가하고, 반응 혼합물을 65°C에서 15시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉하고, 물 및 포화 염화나트륨 수용액을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다.

[0618] 얻어진 잔사를 메탄올(3 mL) 및 THF(3 mL)에 용해하고, 1 M 수산화나트륨 수용액(3.0 mL)을 가하였다. 반응 혼

합물을 50℃까지 승온하고, 2시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉하고, 1 M 염산(3.5 mL) 및 물(30 mL)을 가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올)로 정제하여 갈색 시럽상 물질(331 mg)을 얻었다. 얻어진 갈색 시럽상 물질(331 mg)을 메탄올(1 mL)에 용해하고, 1 M 수산화나트륨 수용액(0.60 mL)을 가하였다. 이 용액을 ODS 칼럼 크로마토그래피(아세토니트릴-물)로 정제하여 미황색 비정질 고체(221 mg)를 얻었다. 얻어진 고체(221 mg)에 다이소프로필에테르(10 mL)를 가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 고체를 여과 취출하고, 감압 하 가열 건조함으로써 (6-{[4'-(3-히드록시-3-메틸부톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일)아세트산나트륨(175 mg)을 미황색 고체로서 얻었다.

[0619] 실시예 21의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 실시예 21-1 내지 21-6의 화합물을 제조하였다.

[0620] 실시예 22

[0621] {6-[(4'-히드록시-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일}아세트산메틸(356 mg)의 DMF(6 mL) 용액에 탄산세슘(380 mg) 및 4-메틸벤젠술폰산[(4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메틸(250 mg)을 가하고, 반응 혼합물을 65℃에서 15시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉하고, 물 및 포화 염화나트륨 수용액을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다.

[0622] 얻어진 잔사를 메탄올(4 mL) 및 THF(4 mL)에 용해하고, 1 M 염산(4 mL)을 가하고, 50℃에서 1.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 5 M 수산화나트륨 수용액(2 mL)을 가하고, 50℃에서 3시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉하고, 1 M 염산(10 mL) 및 물(20 mL)을 가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 메탄올(1 mL)에 용해하고, 1 M 수산화나트륨 수용액(0.80 mL)을 가하고, ODS 칼럼 크로마토그래피(아세토니트릴-물)로 정제하여 박황색 비정질 고체(305 mg)를 얻었다. 얻어진 박황색 비정질 고체(305 mg)에 디에틸에테르(10 mL)를 가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 고체를 여과 취출하고, 디에틸에테르로 세정 후, 감압 하 가열 건조함으로써 {6-[(4'-[(2R)-2,3-디히드록시프로필]옥시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일}아세트산나트륨(266 mg)을 박황색 고체로서 얻었다.

[0623] 실시예 22의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 실시예 22-1 내지 22-3의 화합물을 제조하였다.

[0624] 실시예 23

[0625] [5'-({3-[2-(2-히드록시에톡시)-4,6-디메틸피리미딘-5-일]-2-메틸벤질}옥시)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일]아세트산메틸(589 mg), 1 M 수산화나트륨 수용액(6 mL), THF(3 mL) 및 에탄올(3 mL)의 혼합물을 실온에서 14시간 교반하였다. 반응 혼합물에 10% 시트르산 수용액(12 mL)을 가한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거 후, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올)로 정제하여 백색 비정질 고체(551 mg)를 얻었다. 얻어진 백색 비정질 고체에 헥산을 가하여 교반하였다. 고체를 여과 취출하고, 헥산으로 세정 후, 감압 하 가열 건조함으로써 [5'-({3-[2-(2-히드록시에톡시)-4,6-디메틸피리미딘-5-일]-2-메틸벤질}옥시)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일]아세트산(462 mg)을 백색 분말 고체로서 얻었다.

[0626] 실시예 23의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 실시예 23-1 내지 23-3의 화합물을 제조하였다.

[0627] 실시예 24

[0628] (5'-아미노-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일)아세트산메틸(400 mg), 3-[2-(3-히드록시-3-메틸부톡시)-4,6-디메틸피리미딘-5-일]-2-메틸벤즈알데히드(625 mg), 아세트산(0.52 ml) 및 THF(7 mL)의 혼합물을 실온에서 3시간 교반한 후, 트리아세톡시수소화붕소나트륨(740 mg)을 가하고, 실온에서 또한 5시간 교반하였다. 그 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액(20 mL)을 가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올)에 의해 정제하여 황색 비정질 고체(977 mg)를 얻었다.

[0629] 얻어진 황색 비정질 고체(977 mg)의 THF(10 mL) 및 메탄올(10 mL) 용액에 1 M 수산화나트륨 수용액(9 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 교반 후, 실온까지 방냉하고, 실온에서 12시간 정치하였다. 반응 혼합

물에 10% 시트르산 수용액(20 mL) 및 물(30 mL)을 가하고, 2-프로판올-클로로포름 용액으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 메탄올(2 mL)에 용해하고, 1 M 수산화나트륨 수용액(1.8 mL)을 가하고, ODS 칼럼 크로마토그래피(아세토니트릴-물)로 정제하여 박황색 비정질 고체(792 mg)를 얻었다. 얻어진 박황색 비정질 고체(792 mg)에 디이소프로필에테르(12 mL)를 가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 고체를 여과 취출하고, 디이소프로필에테르로 세정 후, 감압 하 가열 건조함으로써 [5'-({3-[2-(3-히드록시-3-메틸부톡시)-4,6-디메틸피리미딘-5-일]-2-메틸벤질}아미노)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일]아세트산나트륨(736 mg)을 박황색 고체로서 얻었다.

[0630] 실시예 25

[0631] [5'-({4'-((2-히드록시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메틸}아미노)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일]아세트산(100 mg)을 HPLC[다이셀(Daice)사 CHIRALPAK AD-H, 세미 분취 칼럼(10×250 mm, 5 μm), 이동상: 헥산/에탄올=70/30(0.1% 트리플루오로아세트산 첨가)]로 광학분할함으로써 [5'-({4'-((2-히드록시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메틸}아미노)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일]아세트산의 광학 활성체 25a 및 25b를 제1 피크, 제2 피크로서 각각 39 mg, 40 mg 분취하였다(>99%ee)(절대 배치는 미결정).

[0632] 실시예 25의 방법과 동일하게 하여, 후술 표에 나타내는 실시예 25-1a 및 25-1b로부터 25-7a 및 25-7b의 화합물을 분취하였다.

[0633] 실시예 26

[0634] [5'-({3-[2-(2-({tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)에톡시]-4,6-디메틸피리미딘-5-일]-2-메틸벤질}아미노)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일]아세트산메틸(878 mg)의 THF(4.5 ml) 용액에 1 M 염산(9 mL)을 가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 혼합물에 5 M 수산화나트륨 수용액(3 mL)을 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉하고, 10% 시트르산 수용액(10 mL)을 가한 후, 2-프로판올-클로로포름 용액으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 여과로 건조제를 제거 후, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올)로 정제하여 담황색 비정질 고체(736 mg)를 얻었다. 얻어진 담황색 비정질 고체에 헥산을 가하고, 교반하였다. 고체를 여과 취출하고, 헥산으로 세정 후, 감압 하 가열 건조함으로써 [5'-({3-[2-(2-히드록시에톡시)-4,6-디메틸피리미딘-5-일]-2-메틸벤질}아미노)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일]아세트산(573 mg)을 백색 분말 고체로서 얻었다.

[0635] 실시예 26의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 실시예 26-1 내지 26-3의 화합물을 제조하였다.

[0636] 실시예 27

[0637] (5'-({3-(2-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-4,6-디메틸피리미딘-5-일)-2-메틸벤질}아미노)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일]아세트산메틸(850 mg)의 THF(4.5 mL) 용액에 1 M 염산(9 mL)을 가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 혼합물에 5 M 수산화나트륨 수용액(3 mL)을 가하고, 실온에서 1시간 교반한 후, 50℃에서 추가로 2시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉하고, 10% 시트르산 수용액(10 mL)을 가한 후, 2-프로판올-클로로포름 용액으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 여과로 건조제를 제거 후, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올)로 정제하여 담갈색 비정질 고체(770 mg)를 얻었다. 얻어진 담갈색 비정질 고체에 헥산을 가하여 교반하였다. 고체를 여과 취출하고, 헥산으로 세정 후, 감압 하 가열 건조함으로써 (5'-({3-(2-((2R)-2,3-디히드록시프로필)옥시)-4,6-디메틸피리미딘-5-일)-2-메틸벤질}아미노)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일]아세트산(642 mg)을 담갈색 분말 고체로서 얻었다.

[0638] 실시예 27의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 실시예 27-1의 화합물을 제조하였다.

[0639] 실시예 28

[0640] (6-({4'-히드록시-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일)아세트산메틸(300 mg)의 DMF(4 mL) 용액에 인산칼륨(350 mg) 및 (3-브로모프로폭시)(tert-부틸)디메틸실란(0.17 mL)을 가하고, 반응 혼합물을 65℃에서 13시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉하고, 물을 가하고, 톨루엔-아세트산에틸 용액으로 추출하였다. 또한, 수층을 톨루엔-아세트산에틸 용액으로 추출하였다. 유기층

을 합치고, 물 및 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)에 의해 정제하여 무색 유상물을 얻었다.

[0641] 얻어진 무색 유상물을 메탄올(2 mL) 및 THF(2 mL)에 용해하고, 1 M 염산(1 mL)을 가하고, 50°C에서 61시간 교반한 후, 1 M 수산화나트륨 수용액(2.6 mL)을 가하고, 50°C에서 8시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉하고, 실온에서 39시간 정치한 후, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 ODS 칼럼 크로마토그래피(아세트니트릴-물)로 정제하여 백색 비정질 고체를 얻었다. 얻어진 백색 비정질 고체에 디이소프로필에테르(10 mL)를 가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 고체를 여과 취출하고, 디이소프로필에테르로 세정 후, 감압 하 가열 건조함으로써 (6-{[4'-(3-히드록시프로폭시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일)아세트산나트륨(278 mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[0642] 실시예 29

[0643] (6-{[4'-(3-히드록시-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시}-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일)아세트산메틸(300 mg)의 DMF(4 mL) 용액에 인산칼륨(350 mg) 및 tert-부틸(3-브로모프로필)카르바메이트(180 mg)를 가하고, 반응 혼합물을 65°C에서 13시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉하고, 물을 가하고, 톨루엔-아세트산에틸 용액으로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)에 의해 정제하여 무색 유상물을 얻었다.

[0644] 얻어진 무색 유상물의 메탄올(1 mL) 용액에 4 M 염화수소디옥산 용액(1 mL)을 가하고, 실온에서 1시간 교반한 후, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄(4 mL)에 용해하고, 트리에틸아민(0.12 mL), 메탄술폰닐클로라이드(0.06 mL)를 가하고, 실온에서 41.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 THF(2 mL) 및 메탄올(2 mL)에 용해하고, 1 M 수산화나트륨 수용액(1.5 mL)을 가하고, 55°C에서 7시간 교반한 후, 실온까지 방냉하고, 실온에서 16시간 정치하여, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 ODS 칼럼 크로마토그래피(아세트니트릴-물)로 정제하여 백색 비정질 고체를 얻었다. 얻어진 백색 비정질 고체에 디이소프로필에테르(10 mL)를 가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 고체를 여과 취출하고, 디이소프로필에테르로 세정 후, 감압 하 가열 건조함으로써 {6-[(2,2',6'-트리메틸-4'-[3-[(메틸술폰닐)아미노]프로폭시]비페닐-3-일)메톡시]-3H-스피로[1-벤조푸란-2,1'-시클로프로판]-3-일}아세트산나트륨(107 mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[0645] 실시예 30

[0646] (3-{[4'-(2-히드록시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-9H-플루오렌-9-일)아세트산(1.26 g)을 HPLC[다이셀(Daice)사 CHIRALCEL OJ-H, 세미 분취 칼럼(10×250 mm, 5 μm), 이동층: 헥산/에탄올=60/40]로 광학분할함으로써 (3-{[4'-(2-히드록시에톡시)-2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일]메톡시}-9H-플루오렌-9-일)아세트산의 광학 활성체 30a 및 30b를 제1 피크, 제2 피크로서 각각 389 mg, 438 mg 분취하였다(>99%ee)(절대 배치는 미결정).

[0647] 실시예 31

[0648] 실시예 20의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 실시예 31 및 31-1 내지 31-2의 화합물을 제조하였다.

[0649] 실시예 32

[0650] 실시예 22의 방법과 동일하게 하여 후술 표에 나타내는 실시예 32 및 32-1의 화합물을 제조하였다.

[0651] 실시예 33

[0652] 질소 기류 하, {5'-[(2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-1-일}아세트니트릴(340 mg)의 톨루엔(10 mL) 용액에 -55°C 이하에서 0.99 M 수소화다이소부틸알루미늄의 톨루엔 용액(1.3 mL)을 적하하고, 동일 온도에서 45분간 교반한 후, 추가로 0.99 M 수소화다이소부틸알루미늄톨루엔 용액(1 mL)을 가하고, 동일 온도에서 0.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 아세트산에틸 및 포화 (+)-타르타르산 나트륨칼륨 수용액을 가하고, 실온에서 교반한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수

용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거함으로써 백색 비정질 고체(350 mg)를 얻었다.

[0653] 얻어진 백색 비정질 고체(350 mg), 2-메틸-2-부텐(0.30 mL) 및 디옥산(8 mL)의 혼합물에, 빙냉 하 아염소산나트륨(150 mg), 인산이수소나트륨(400 mg) 및 물(2 mL)의 혼합물을 가하고 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가하고 아세트산에틸로 추출한 후, 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과로 건조제를 제거하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 THF에 용해하고, 1 M 수산화나트륨 수용액(0.80 mL)을 가하고, 감압 하 농축한 후, 잔사를 ODS 칼럼 크로마토그래피(아세토니트릴-물)로 정제하였다. 얻어진 유상물(73 mg)에 메탄올 및 1 M 염화칼슘 수용액(0.10 mL)을 가하여 용매를 감압증류 제거한 후, 잔사에 물을 가하고, 고체를 여과 취출하였다. 얻어진 고체를 물로 세정하고, 감압 하 가열 건조함으로써 {5'-[(2,2',6'-트리메틸비페닐-3-일)메톡시]-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인텐]-1'-일}아세트산 0.5칼슘염(57 mg)을 백색 고체로서 얻었다.

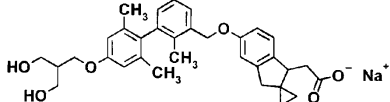
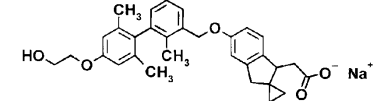
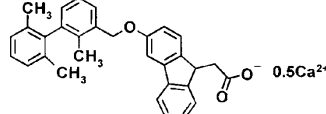
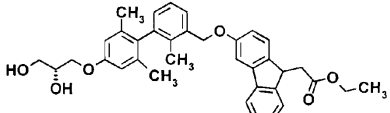
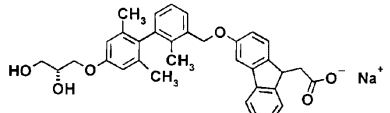
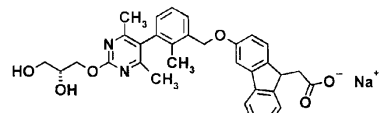
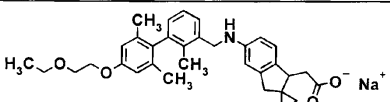
[0654] 실시예 화합물의 구조를 표 26 내지 표 44에, 물리 화학적 데이터를 표 45 내지 표 56에 각각 나타낸다.

표 26

Ex	Structure
1	
1-1	
2	
2-1	
2-2	
3	
3-1	
4	

[0655]

표 27

Ex	Structure
4-1	
5	
6	
7	
8	
8-1	
8-2	

[0656]

표 28

Ex	Structure
8-3	
8-4	
8-5	
8-6	
8-7	
8-8	
8-9	
8-10	

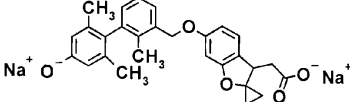
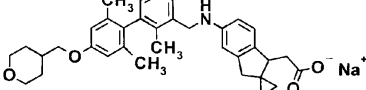
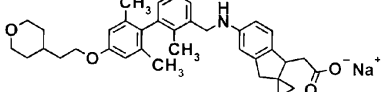
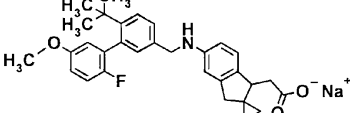

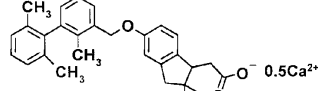
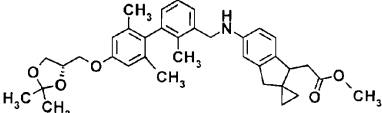
[0657]

표 29

Ex	Structure
8-11	
8-12	
8-13	
8-14	
8-15	
8-16	
8-17	
8-18	

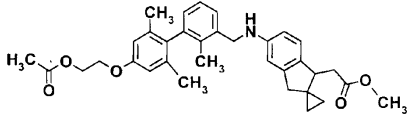
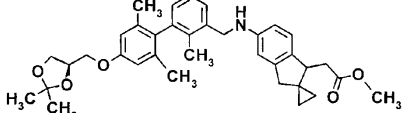
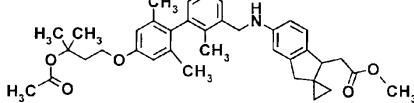
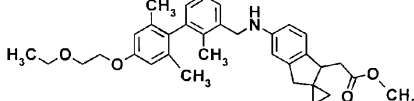
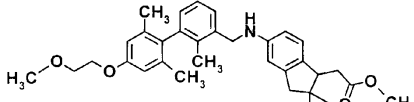
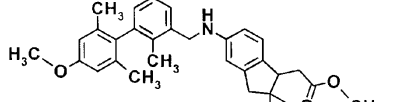
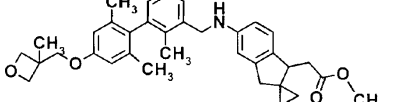
[0658]

표 30

Ex	Structure
8-19	
8-20	
8-21	
8-22	
8-23	
9, 33	
10	

[0659]

표 31

Ex	Structure
10-1	
10-2	
10-3	
10-4	
10-5	
10-6	
10-7	

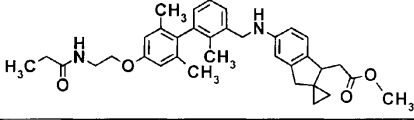
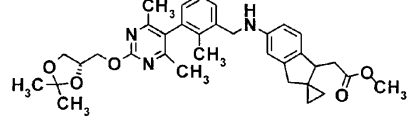
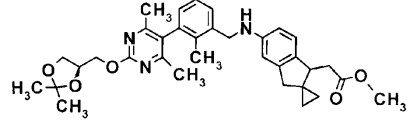
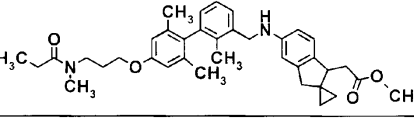
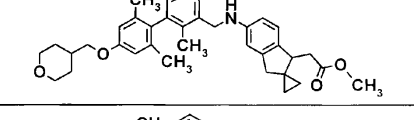
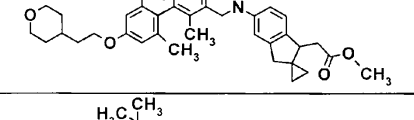
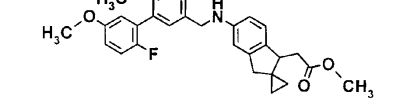
[0660]

표 32

Ex	Structure
10-8	
10-9	
10-10	
10-11	
10-12	
10-13	
10-14	

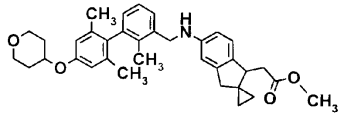
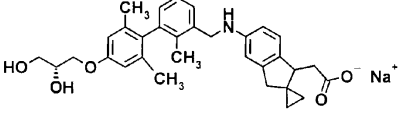
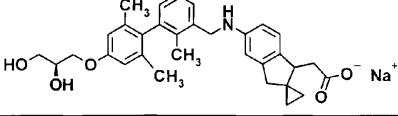
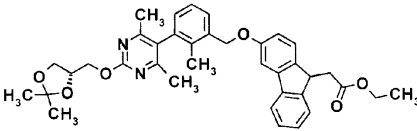
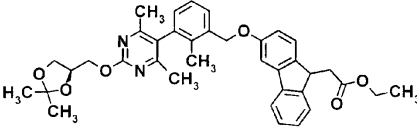
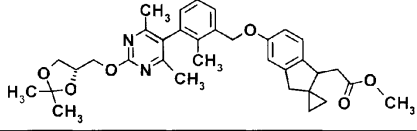
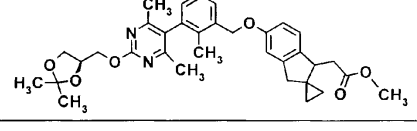
[0661]

표 33

Ex	Structure
10-15	
10-16	
10-17	
10-18	
10-19	
10-20	
10-21	

[0662]

표 34

Ex	Structure
10-22	
11	
11-1	
12	
12-1	
12-2	
12-3	

[0663]

표 35

Ex	Structure
12-4	
12-5	
12-6	
13	
13-1	
13-2	
13-3	

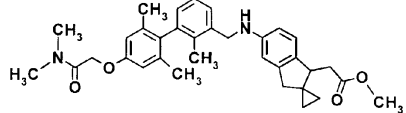
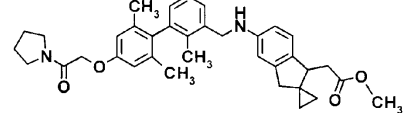
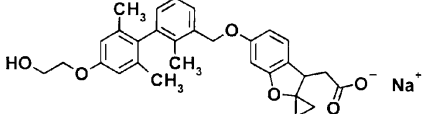
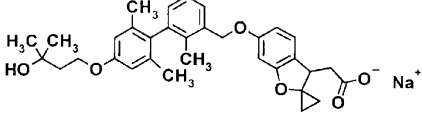
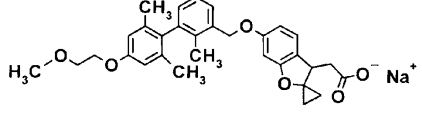
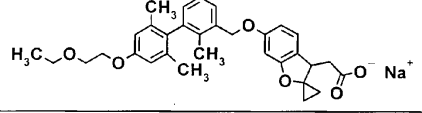
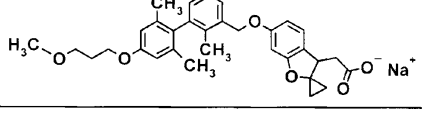
[0664]

표 36

Ex	Structure
14	
15	
16	
17	
18	
18-1	
19	

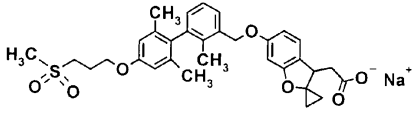
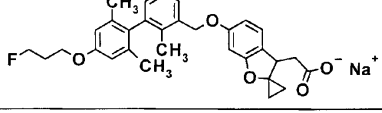
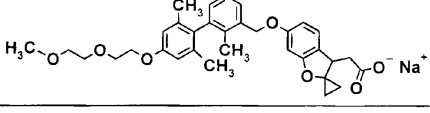
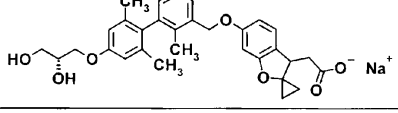
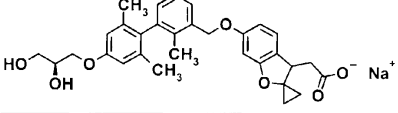
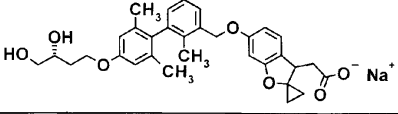
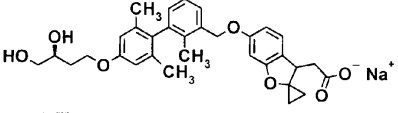
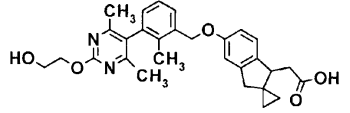
[0665]

표 37

Ex	Structure
19-1	
19-2	
20	
21	
21-1	
21-2	
21-3	

[0666]

표 38

Ex	Structure
21-4	
21-5	
21-6	
22	
22-1	
22-2	
22-3	
23	

[0667]

표 39

Ex	Structure
23-1	
23-2	
23-3	
24	
25a	
25b	
25-1a	

[0668]

표 40

Ex	Structure
25-1b	
25-2a	
25-2b	
25-3a	
25-3b	
25-4a	
25-4b	

[0669]

표 41

Ex	Structure
25-5a	
25-5b	
25-6a	
25-6b	
25-7a	
25-7b	
26	

[0670]

표 42

Ex	Structure
26-1	
26-2	
26-3	
27	
27-1	
28	
29	

[0671]

표 43

Ex	Structure
30a	
30b	
31	
31-1	
31-2	
31-3	
32	

[0672]

표 44

Ex	Structure
32-1	

[0673]

표 45

Ex	Data
1	NMR1 : 1.15-1.21 (3H, m), 1.86 (6H, s), 1.96 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.69-2.86 (2H, m), 3.66-4.28 (5H, m), 4.30-4.38 (2H, m), 5.22 (2H, s), 6.76 (2H, s), 6.95-7.04 (2H, m), 7.26-7.56 (7H, m), 7.75-7.90 (1H, m)
1-1	NMR1 : 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.89 (6H, s), 1.96 (3H, s), 2.72-2.86 (2H, m), 4.15 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.25 (1H, t, J = 7.5 Hz), 5.23 (2H, s), 6.97-7.04 (2H, m), 7.11-7.21 (3H, m), 7.31 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.39 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 7.5 Hz)
2	NMR1 : 1.87 (6H, s), 1.97 (3H, s), 2.12-2.28 (2H, m), 3.68-3.76 (2H, m), 4.00 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.28 (1H, t, J = 7.3 Hz), 4.86-5.00 (1H, br), 5.20 (2H, s), 6.73 (2H, s), 6.91-6.99 (2H, m), 7.21-7.34 (3H, m), 7.48 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.52-7.59 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.4 Hz) ESI- : 507
2-1	NMR1 : 0.22-0.32 (1H, m), 0.38-0.55 (2H, m), 0.69-0.79 (1H, m), 1.75-1.98 (11H, m), 2.43-2.55 (1H, m), 2.78 (1H, d, J = 15.8 Hz), 2.99-3.11 (1H, m), 3.67-3.77 (2H, m), 3.92-4.02 (2H, m), 4.21 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.78-5.08 (1H, m), 5.73 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.33-6.44 (2H, m), 6.71 (2H, s), 6.81-6.87 (1H, m), 6.93-7.01 (1H, m), 7.14-7.23 (1H, m), 7.25-7.33 (1H, m) ESI- : 484
2-2	NMR1 : 0.23-0.32 (1H, m), 0.37-0.56 (2H, m), 0.68-0.80 (1H, m), 1.18 (6H, s), 1.78-1.97 (13H, m), 2.44-2.55 (1H, m), 2.78 (1H, d, J = 15.8 Hz), 3.02-3.11 (1H, m), 4.08 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.21 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.36-4.47 (1H, br), 5.73 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.31-6.43 (2H, m), 6.70 (2H, s), 6.81-6.88 (1H, m), 6.91-7.01 (1H, m), 7.13-7.23 (1H, m), 7.26-7.33 (1H, m) ESI- : 526
3	NMR1 : 1.86 (6H, s), 1.97 (3H, s), 2.65 (1H, dd, J = 7.4, 16.4 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 7.0, 16.2 Hz), 3.69-3.75 (2H, m), 3.99 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.23 (1H, t, J = 7.1 Hz), 4.84-4.90 (1H, m), 5.22 (2H, s), 6.73 (2H, s), 6.96-6.99 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.26-7.34 (2H, m), 7.38(1H, t, J = 7.3 Hz), 7.46-7.52 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.88 (1H, d, J = 7.4 Hz) ESI- : 507
3-1	NMR2 : 0.53-0.77 (4H, m), 1.93 (6H, s), 1.98 (3H, s), 2.39-2.64 (3H, m), 3.06-3.20 (2H, m), 3.93-4.03 (2H, m), 4.06-4.16 (2H, m), 4.29 (2H, s), 6.47-6.58 (2H, m), 6.70 (2H, s), 6.93-7.01 (1H, m), 7.05-7.13 (1H, m), 7.15-7.28 (1H, m), 7.29-7.37 (1H, m) ESI- : 484
4	NMR1 : 0.27-0.36 (1H, m), 0.41-0.57 (2H, m), 0.71-0.80 (1H, m), 1.80-2.00 (11H, m), 2.60 (1H, d, J = 16.1 Hz), 2.88 (1H, d, J = 16.1 Hz), 3.09-3.17 (1H, m), 3.40-3.53 (2H, m), 3.74-3.90 (2H, m), 3.95-4.03 (1H, m), 4.76-4.94 (1H, m), 5.01-5.19 (3H, m), 6.69-6.78 (3H, m), 6.81-6.86 (1H, m), 6.92-6.97 (1H, m), 7.16-7.22 (1H, m), 7.22-7.30 (1H, m), 7.38-7.44 (1H, m) ESI- : 515
4-1	NMR1 : 0.27-0.37 (1H, m), 0.41-0.57 (2H, m), 0.70-0.80 (1H, m), 1.80-2.02 (12H, m), 2.61 (1H, d, J = 16.0 Hz), 2.88 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.09-3.19 (1H, m), 3.47-3.59 (4H, m), 3.93-4.02 (2H, m), 4.53-4.74 (2H, m), 5.06 (2H, s), 6.68-6.79 (3H, m), 6.80-6.87 (1H, m), 6.90-6.99 (1H, m), 7.16-7.30 (2H, m), 7.37-7.46 (1H, m) ESI- : 529
5	NMR1 : 0.27-0.37 (1H, m), 0.41-0.57 (2H, m), 0.70-0.80 (1H, m), 1.78-2.02 (11H, m), 2.61 (1H, d, J = 16.0 Hz), 2.88 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.08-3.19 (1H, m), 3.66-3.77 (2H, m), 3.93-4.04 (2H, m), 4.75-5.15 (3H, m), 6.68-6.79 (3H, m), 6.81-6.87 (1H, m), 6.92-6.99 (1H, m), 7.14-7.30 (2H, m), 7.37-7.46 (1H, m) ESI- : 485

[0674]

표 46

Ex	Data
6	NMR1 : 1.88 (6H, s), 1.93 (3H, s), 2.36-2.46 (2H, m), 4.31-4.44 (1H, m), 5.16 (2H, s), 6.84-6.93 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.10-7.36 (6H, m), 7.46(1 H, d, J = 7.4 Hz), 7.54-7.58 (1H, m), 7.62(1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.83 (1H, d, J = 7.6 Hz) ESI- : 447
7	ESI- : 565
8	NMR1 : 1.86 (6H, s), 1.97 (3H, s), 2.12-2.78 (2H, m), 3.30-3.53 (2H, m), 3.75-4.31 (4H, m), 4.75-4.91 (1H, m), 5.03-5.18 (1H, m), 5.16-5.22 (2H, m), 6.73 (2H, s), 6.87-7.00 (2H, m), 7.19-7.35 (3H, m), 7.37-7.84 (5H, m) ESI- : 537
8-1	NMR1 : 2.03 (3H, s), 2.05 (6H, s), 2.14 (1H, dd, J = 7.6, 14.8 Hz), 2.22 (1H, dd, J = 7.1, 14.5 Hz), 3.43-3.50 (2H, m), 3.79-3.86 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J = 6.5, 10.9 Hz), 4.27 (1H, t, J = 7.2 Hz), 4.32 (1H, dd, J = 4.1, 11.1 Hz), 4.74-4.88 (1H, br), 5.04-5.15 (1H, br), 5.23 (2H, s), 6.91-6.97 (1H, m), 7.11 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.27-7.37 (2H, m), 7.51-7.60 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.5 Hz) ESI+ : 541
8-2	NMR1 : 0.21-0.33 (1H, m), 0.37-0.58 (2H, m), 0.68-0.81 (1H, m), 1.14 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.80-1.98 (1H, m), 2.44-2.57 (1H, m), 2.78 (1H, d, J = 15.8 Hz), 3.01-3.11 (1H, m), 3.52 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.66-3.75 (2H, m), 4.03-4.13 (2H, m), 4.15-4.27 (2H, m), 5.74 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.32-6.43 (2H, m), 6.72 (2H, s), 6.82-6.88 (1H, m), 6.93-7.01 (1H, m), 7.15-7.23 (1H, m), 7.27-7.34 (1H, m) ESI- : 512
8-3	NMR1 : 0.21-0.32 (1H, m), 0.35-0.57 (2H, m), 0.68-0.80 (1H, m), 1.79-1.96 (1H, m), 2.43-2.57 (1H, m), 2.77 (1H, d, J = 15.8 Hz), 2.98-3.10 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.62-3.70 (2H, m), 4.04-4.14 (2H, m), 4.16-4.25 (2H, m), 5.74 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.33-6.44 (2H, m), 6.72 (2H, s), 6.81-6.87 (1H, m), 6.92-7.00 (1H, m), 7.15-7.23 (1H, m), 7.25-7.34 (1H, m) ESI- : 498
8-4	NMR1 : 0.19-0.32 (1H, m), 0.38-0.54 (2H, m), 0.70-0.80 (1H, m), 1.80-1.96 (1H, m), 2.44-2.55 (1H, m), 2.77 (1H, d, J = 15.9 Hz), 3.01-3.09 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.16-4.26 (2H, m), 5.74 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.31-6.44 (2H, m), 6.71 (2H, s), 6.81-6.88 (1H, m), 6.93-6.99 (1H, m), 7.15-7.23 (1H, m), 7.26-7.33 (1H, m) ESI- : 454
8-5	NMR1 : 0.22-0.32 (1H, m), 0.37-0.55 (2H, m), 0.69-0.79 (1H, m), 1.38 (3H, s), 1.79-1.94 (1H, m), 2.44-2.54 (1H, m), 2.77 (1H, d, J = 15.8 Hz), 3.01-3.09 (1H, m), 4.05 (2H, s), 4.16-4.25 (2H, m), 4.32 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.51 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.73 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.34-6.43 (2H, m), 6.77 (2H, s), 6.81-6.87 (1H, m), 6.92-7.00 (1H, m), 7.14-7.22 (1H, m), 7.27-7.33 (1H, m) ESI- : 524
8-6	NMR1 : 0.21-0.31 (1H, m), 0.37-0.55 (2H, m), 0.69-0.80 (1H, m), 1.79-1.99 (13H, m), 2.23 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.43-2.55 (1H, m), 2.77 (1H, d, J = 15.8 Hz), 3.02-3.09 (1H, m), 3.48 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.55 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.08 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.17-4.25 (2H, m), 5.73 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.32-6.42 (2H, m), 6.72 (2H, s), 6.80-6.88 (1H, m), 6.92-7.00 (1H, m), 7.14-7.23 (1H, m), 7.26-7.32 (1H, m) ESI- : 551
8-7	NMR1 : 0.22-0.32 (1H, m), 0.36-0.56 (2H, m), 0.68-0.80 (1H, m), 1.78-2.00 (15H, m), 2.22 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.45-2.57 (1H, m), 2.77 (1H, d, J = 15.8 Hz), 3.01-3.10 (1H, m), 3.30-3.43 (4H, m), 3.96 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.16-4.26 (2H, m), 5.73 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.32-6.44 (2H, m), 6.70 (2H, s), 6.81-6.88 (1H, m), 6.91-6.99 (1H, m), 7.14-7.22 (1H, m), 7.26-7.32 (1H, m) ESI- : 565

[0675]

표 47

Ex	Data
8-8	NMR1 : 2.03 (3H, s), 2.05 (6H, s), 2.13(1H, dd, J = 7.7, 14.7 Hz), 2.21 (1H, dd, J = 7.1, 14.7 Hz), 3.44-3.49 (2H, m), 3.78-3.87 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J = 6.3, 10.9 Hz), 4.27 (1H, t, J = 7.4 Hz), 4.33 (1H, dd, J = 4.4, 10.9 Hz), 4.73-4.81 (1H, m), 5.03-5.10 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.95 (1H, dd, J = 2.4, 8.3 Hz), 7.09-7.13 (1H, m), 7.24 (1H, dt, J = 1.1, 7.4 Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.53-7.59 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.5 Hz) ESI+ : 541
8-9	NMR1 : 0.22-0.32 (1H, m), 0.36-0.55 (2H, m), 0.69-0.80 (1H, m), 1.78-1.97 (11H, m), 2.43-2.56 (1H, m), 2.67 (3H, d, J = 4.5 Hz), 2.77 (1H, d, J = 15.8 Hz), 3.00-3.10 (1H, m), 4.21 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.46 (2H, s), 5.73 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.32-6.42 (2H, m), 6.75 (2H, s), 6.81-6.87 (1H, m), 6.93-6.99 (1H, m), 7.15-7.23 (1H, m), 7.26-7.33 (1H, m), 8.01-8.10 (1H, m) ESI- : 511
8-10	NMR1 : 0.21-0.30 (1H, m), 0.37-0.55 (2H, m), 0.70-0.80 (1H, m), 1.80-1.96 (11H, m), 2.45-2.57 (1H, m), 2.77 (1H, d, J = 15.8 Hz), 2.87 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.02-3.10 (1H, m), 4.21 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.78 (2H, s), 5.74 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.31-6.42 (2H, m), 6.70 (2H, s), 6.82-6.87 (1H, m), 6.92-6.99 (1H, m), 7.14-7.23 (1H, m), 7.26-7.34 (1H, m) ESI- : 525
8-11	NMR1 : 0.23-0.33 (1H, m), 0.38-0.55 (2H, m), 0.70-0.79 (1H, m), 1.72-1.96 (15H, m), 2.42-2.57 (1H, m), 2.77 (1H, d, J = 15.8 Hz), 3.02-3.10 (1H, m), 3.24-3.44 (2H, m), 3.49 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.21 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.70 (2H, s), 5.74 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.32-6.44 (2H, m), 6.71 (2H, s), 6.81-6.87 (1H, m), 6.93-7.00 (1H, m), 7.15-7.24 (1H, m), 7.26-7.33 (1H, m) ESI- : 551
8-12	NMR1 : 0.28-0.39 (1H, m), 0.42-0.58 (2H, m), 0.70-0.80 (1H, m), 1.18 (6H, s), 1.82-2.02 (5H, m), 2.03 (6H, s), 2.60 (1H, d, J = 16.2 Hz), 2.89 (1H, d, J = 16.1 Hz), 3.13 (1H, t, J = 7.2 Hz), 3.20-3.80 (2H, m), 4.30-4.55 (3H, m), 5.09 (2H, s), 6.76 (1H, dd, J = 2.4, 8.3 Hz), 6.82-6.89 (1H, m), 7.06-7.12 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.46-7.52 (1H, m) ESI- : 529
8-13	NMR1 : 1.18 (6H, s), 1.87 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.03 (3H, s), 2.05 (6H, s), 2.14-2.32 (2H, m), 4.27 (1H, t, J = 7.3 Hz), 4.35-4.56 (3H, m), 5.23 (2H, s), 6.95 (1H, dd, J = 2.4, 8.3 Hz), 7.09-7.14 (1H, m), 7.21-7.28 (1H, m), 7.28-7.37 (2H, m), 7.52-7.60 (3H, m), 7.63 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.4 Hz) ESI- : 551
8-14	NMR1 : 0.21-0.32 (1H, m), 0.36-0.55 (2H, m), 0.70-0.79 (1H, m), 1.81-1.96 (13H, m), 2.44-2.53 (1H, m), 2.77 (1H, d, J = 15.9 Hz), 2.91 (3H, s), 3.02-3.08 (1H, m), 3.12 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.97-4.09 (2H, m), 4.21 (2H, d, J = 5.3 Hz), 5.73 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.30-6.44 (2H, m), 6.71 (2H, s), 6.81-6.88 (1H, m), 6.92-7.01 (1H, m), 7.09-7.24 (2H, m), 7.25-7.35 (1H, m) ESI- : 575
8-15	NMR1 : 0.20-0.32 (1H, m), 0.38-0.55 (2H, m), 0.70-0.79 (1H, m), 1.80-1.97 (11H, m), 2.44-2.55 (1H, m), 2.77 (1H, d, J = 15.9 Hz), 2.97 (3H, s), 3.02-3.11 (1H, m), 3.25-3.45 (2H, m), 3.98-4.08 (2H, m), 4.21 (2H, d, J = 5.2 Hz), 5.74 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.32-6.44 (2H, m), 6.73 (2H, s), 6.81-6.88 (1H, m), 6.93-7.01 (1H, m), 7.14-7.23 (1H, m), 7.26-7.52 (2H, m) ESI- : 561

[0676]

표 48

Ex	Data
8-16	NMR1 : 0.23-0.32 (1H, m), 0.37-0.56 (2H, m), 0.69-0.80 (1H, m), 0.99 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.79-1.97 (13H, m), 2.08 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.46-2.55 (1H, m), 2.77 (1H, d, J = 15.9 Hz), 3.01-3.11 (1H, m), 3.14-3.25 (2H, m), 3.98 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.21 (2H, d, J = 5.3 Hz), 5.74 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.32-6.44 (2H, m), 6.70 (2H, s), 6.81-6.87 (1H, m), 6.92-7.00 (1H, m), 7.13-7.23 (1H, m), 7.26-7.34 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m) ESI- : 553
8-17	NMR1 : 0.22-0.33 (1H, m), 0.38-0.56 (2H, m), 0.69-0.80 (1H, m), 1.00 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.81-1.96 (11H, m), 2.11 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.45-2.55 (1H, m), 2.78 (1H, d, J = 15.8 Hz), 3.02-3.10 (1H, m), 3.30-3.49 (2H, m), 3.99 (2H, t, 5.8 Hz), 4.21 (2H, d, J = 5.3 Hz), 5.74 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.30-6.43 (2H, m), 6.72 (2H, s), 6.79-6.87 (1H, m), 6.93-7.01 (1H, m), 7.14-7.23 (1H, m), 7.24-7.34 (1H, m), 8.07 (1H, t, J = 5.5 Hz) ESI- : 539
8-18	NMR1 : 0.23-0.33 (1H, m), 0.37-0.55 (2H, m), 0.69-0.78 (1H, m), 0.90-1.01 (3H, m), 1.78-2.05 (13H, m), 2.26-2.38 (2H, m), 2.44-2.54 (1H, m), 2.77 (1H, d, J = 15.9 Hz), 2.81-3.00 (3H, m), 3.02-3.11 (1H, m), 3.25-3.51 (2H, m), 3.92-4.05 (2H, m), 4.21 (2H, d, J = 5.3 Hz), 5.74 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.34-6.42 (2H, m), 6.66-6.74 (2H, m), 6.81-6.87 (1H, m), 6.94-7.00 (1H, m), 7.14-7.23 (1H, m), 7.26-7.32 (1H, m) ESI- : 567
8-19	NMR1 : 0.65-0.87 (2H, m), 0.90-1.01 (2H, m), 1.78 (6H, s), 1.90 (3H, s), 2.18-2.27 (2H, m), 3.52-3.70 (1H, m), 5.04 (2H, s), 6.43 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 2.2, 8.2 Hz), 6.53 (2H, s), 6.89-6.98 (1H, m), 7.11-7.18 (1H, m), 7.19-7.28 (1H, m), 7.33-7.42 (1H, m) ESI- : 443
8-20	NMR1 : 0.20-0.32 (1H, m), 0.36-0.46 (1H, m), 0.46-0.56 (1H, m), 0.68-0.80 (1H, m), 1.28-1.41 (2H, m), 1.65-1.74 (2H, m), 1.85 (6H, s), 1.91 (3H, s), 2.00 (1H, m), 2.49 (1H, d, J = 15.5 Hz), 2.77 (1H, d, J = 15.5 Hz), 3.06 (1H, t, J = 7.0 Hz), 3.30-3.50 (4H, m), 3.83 (2H, d, J = 6.5 Hz), 3.85-3.94 (2H, m), 4.21 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.74 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.36 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.40 (1H, s), 6.71 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 7.5, 7.5 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.5 Hz) ESI+ : 540
8-21	NMR1 : 0.20-0.30 (1H, m), 0.36-0.45 (1H, m), 0.45-0.54 (1H, m), 0.68-0.79 (1H, m), 1.17-1.30 (2H, m), 1.60-1.80 (5H, m), 1.80-1.94 (3H, m), 1.85 (6H, s), 1.90 (3H, s), 2.49 (1H, d, J = 15.5 Hz), 2.76 (1H, d, J = 15.5 Hz), 3.06 (1H, t, J = 7.0 Hz), 3.24-3.50 (2H, m), 3.81-3.89 (2H, m), 4.01 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.20 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.73 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.36 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.71 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.5 Hz) ESI+ : 554
8-22	NMR1 : 0.20-0.30 (1H, m), 0.35-0.44 (1H, m), 0.44-0.54 (1H, m), 0.67-0.78 (1H, m), 1.14 (9H, s), 1.80-1.94 (2H, m), 2.48 (1H, dd, J = 4.0, 16.0 Hz), 2.75 (1H, dd, J = 3.0, 16.0 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 3.0, 4.0 Hz), 3.74 (3H, s), 4.17 (2H, t, J = 6.0 Hz), 5.86 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.32 (1H, dd, J = 1.8, 8.0 Hz), 6.37 (1H, s), 6.78 (1H, dd, J = 3.0, 6.0 Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.15 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 1.8, 8.0 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.0 Hz) ESI+ : 488
8-23	NMR1 : 0.21-0.32 (1H, m), 0.36-0.46 (1H, m), 0.46-0.55 (1H, m), 0.68-0.79 (1H, m), 1.53-1.65 (2H, m), 1.80-2.03 (4H, m), 1.85 (6H, s), 1.91 (3H, s), 2.46 (1H, d, J = 16.0 Hz), 2.77 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.06 (1H, t, J = 7.0 Hz), 3.40-3.54 (2H, m), 3.82-3.90 (2H, m), 4.20 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.54 (1H, m), 5.74 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.36 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.40 (1H, s), 6.75 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.18 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.5 Hz) ESI+ : 526

[0677]

표 49

Ex	Data
9	NMR1 : 0.30-0.40 (1H, m), 0.43-0.59 (2H, m), 0.70-0.79 (1H, m), 1.87 (6H, s), 1.89 (3H, s), 1.99-2.18 (2H, m), 2.60 (1H, d, J = 16 Hz), 2.92 (1H, d, J = 16 Hz), 3.12-3.27 (1H, m), 5.05 (2H, s), 6.70-6.76 (1H, m), 6.85 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.09-7.19 (3H, m), 7.21-7.31 (2H, m), 7.41 (1H, d, J = 7.3Hz) ESI- : 425
10	ESI+ : 570
10-1	ESI+ : 542
10-2	ESI+ : 570
10-3	ESI+ : 584
10-4	ESI+ : 528
10-5	ESI+ : 514
10-6	ESI+ : 470
10-7	ESI+ : 540
10-8	ESI+ : 567
10-9	ESI+ : 581
10-10	ESI- : 512
10-11	ESI+ : 604
10-12	ESI+ : 591
10-13	ESI+ : 577
10-14	ESI+ : 569
10-15	ESI+ : 555
10-16	ESI+ : 572
10-17	ESI+ : 572
10-18	NMR2 : 0.49-0.72 (4H, m), 1.14 (3H, q, J = 7.6 Hz), 1.92 (6H, s), 1.97 (3H, s), 2.01-2.11 (2H, m), 2.29-2.56 (5H, m), 2.94-3.07 (3H, m), 3.08-3.17 (2H, m), 3.49-3.64 (2H, m), 3.68 (3H, s), 4.00 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.29 (2H, s), 6.47-6.57 (2H, m), 6.63-6.69 (2H, m), 6.91-7.06 (2H, m), 7.16-7.36 (2H, m) ESI+ : 583
10-19	ESI+ : 554
10-20	ESI+ : 568
10-21	ESI+ : 502
10-22	ESI+ : 540
11	NMR1 : 0.22-0.32 (1H, m), 0.38-0.55 (2H, m), 0.69-0.79 (1H, m), 1.78-1.98 (1H, m), 2.43-2.55 (1H, m), 2.78 (1H, d, J = 15.8 Hz), 3.00-3.10 (1H, m), 3.27-3.52 (2H, m), 3.74-3.90 (2H, m), 3.95-4.03 (1H, m), 4.21 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.81-4.95 (1H, m), 5.07-5.21 (1H, m), 5.73 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.33-6.43 (2H, m), 6.71 (2H, s), 6.82-6.87 (1H, m), 6.93-6.99 (1H, m), 7.15-7.22 (1H, m), 7.26-7.33 (1H, m) ESI- : 514
11-1	NMR1 : 0.22-0.31 (1H, m), 0.37-0.55 (2H, m), 0.70-0.79 (1H, m), 1.80-1.98 (1H, m), 2.41-2.54 (1H, m), 2.78 (1H, d, J = 15.8 Hz), 3.01-3.10 (1H, m), 3.41-3.53 (2H, m), 3.74-3.90 (2H, m), 3.93-4.04 (1H, m), 4.21 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.79-4.99 (1H, m), 5.07-5.26 (1H, m), 5.73 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.33-6.44 (2H, m), 6.71 (2H, s), 6.81-6.88 (1H, m), 6.93-7.00 (1H, m), 7.14-7.22 (1H, m), 7.26-7.33 (1H, m) ESI- : 514
12	ESI+ : 609
12-1	ESI+ : 609
12-2	ESI+ : 573
12-3	ESI+ : 573
12-4	ESI+ : 545

[0678]

표 50

Ex	Data
12-5	ESI+ : 581
12-6	ESI+ : 641
13	ESI+ : 569
13-1	ESI+ : 569
13-2	ESI+ : 533
13-3	ESI+ : 533
14	ESI- : 527
15	NMR1 : 0.21-0.32 (1H, m), 0.38-0.55 (2H, m), 0.70-0.80 (1H, m), 1.79-1.97 (13H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.77 (1H, d, J = 15.9 Hz), 3.02-3.11 (1H, m), 3.52-3.61 (2H, m), 3.97-4.08 (2H, m), 4.15-4.26 (2H, m), 4.56-4.68 (1H, m), 5.74 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.32-6.43 (2H, m), 6.70 (2H, s), 6.81-6.88 (1H, m), 6.93-7.00 (1H, m), 7.13-7.22 (1H, m), 7.25-7.34 (1H, m) ESI- : 498
16	NMR1 : 0.65-1.08 (4H, m), 1.84 (6H, s), 1.90 (3H, s), 2.48-2.74 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.54-3.67 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.52 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.56 (1H, dd, J = 2.3, 8.2 Hz), 6.81 (2H, s), 6.92-7.00 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.37-7.43 (1H, m)
17	ESI+ : 459
18	ESI+ : 503
18-1	ESI+ : 547
19	ESI+ : 527
19-1	ESI+ : 541
19-2	ESI+ : 567
20	NMR1 : 0.62-0.85 (2H, m), 0.85-1.13 (2H, m), 1.84 (6H, s), 1.90 (3H, s), 2.00-2.17 (2H, m), 3.63 (1H, t, J = 7.2 Hz), 3.67-3.77 (2H, m), 3.99 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.77-5.00 (1H, br), 5.05 (2H, s), 6.41 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 2.3, 8.2 Hz), 6.72 (2H, s), 6.92-6.98 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.36-7.43 (1H, m) ESI- : 487
21	NMR1 : 0.62-0.85 (2H, m), 0.85-1.06 (2H, m), 1.18 (6H, s), 1.84 (6H, s), 1.90 (3H, s), 2.04-2.20 (2H, m), 3.64 (1H, t, J = 7.1 Hz), 4.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.33-4.53 (1H, br), 5.05 (2H, s), 6.42 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 2.3, 8.2 Hz), 6.71 (2H, s), 6.93-6.98 (1H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 7.26 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.36-7.42 (1H, m) ESI- : 529
21-1	NMR1 : 0.62-0.89 (2H, m), 0.89-1.01 (2H, m), 1.84 (6H, s), 1.90 (3H, s), 2.20-2.31 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.42-3.76 (3H, m), 4.04-4.14 (2H, m), 5.05 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.50 (1H, dd, J = 2.2, 8.2 Hz), 6.72 (2H, s), 6.91-6.98 (1H, m), 7.12-7.19 (1H, m), 7.22-7.30 (1H, m), 7.36-7.42 (1H, m) ESI- : 501
21-2	NMR1 : 0.65-0.82 (2H, m), 0.90-1.02 (2H, m), 1.14 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.84 (6H, s), 1.90 (3H, s), 2.13-2.19 (2H, m), 3.51 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.56-3.66 (1H, m), 3.66-3.74 (2H, m), 4.05-4.13 (2H, m), 5.05 (2H, s), 6.43 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 2.2, 8.2 Hz), 6.73 (2H, s), 6.89-6.99 (1H, m), 7.11-7.19 (1H, m), 7.21-7.31 (1H, m), 7.36-7.44 (1H, m) ESI- : 515
21-3	NMR1 : 0.66-0.82 (2H, m), 0.90-1.01 (2H, m), 1.84 (6H, s), 1.87-2.00 (5H, m), 2.12-2.22 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.48 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.58-3.69 (1H, m), 4.02 (2H, t, J = 6.3 Hz), 5.05 (2H, s), 6.43 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 2.2, 8.2 Hz), 6.71 (2H, s), 6.89-6.97 (1H, m), 7.11-7.19 (1H, m), 7.21-7.29 (1H, m), 7.36-7.43 (1H, m) ESI- : 515

[0679]

표 51

Ex	Data
21-4	NMR1 : 0.67-0.83 (2H, m), 0.91-1.02 (2H, m), 1.85 (6H, s), 1.90 (3H, s), 2.10-2.21 (4H, m), 3.04 (3H, s), 3.22-3.33 (2H, m), 3.55-3.67 (1H, m), 4.09 (2H, t, J = 6.1 Hz), 5.05 (2H, s), 6.43 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 2.2, 8.2 Hz), 6.73 (2H, s), 6.92-6.98 (1H, m), 7.11-7.18 (1H, m), 7.22-7.30 (1H, m), 7.36-7.43 (1H, m) ESI- : 563
21-5	NMR1 : 0.66-0.81 (2H, m), 0.89-1.02 (2H, m), 1.84 (6H, s), 1.90 (3H, s), 2.05-2.19 (4H, m), 3.55-3.67 (1H, m), 4.08 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.54-4.72 (2H, m), 5.05 (2H, s), 6.42 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 2.2, 8.2 Hz), 6.74 (2H, s), 6.90-6.99 (1H, m), 7.11-7.20 (1H, m), 7.22-7.30 (1H, m), 7.35-7.43 (1H, m) ESI- : 503
21-6	NMR1 : 0.66-0.76 (1H, m), 0.79-0.89 (1H, m), 0.90-1.01 (2H, m), 1.84 (6H, s), 1.90 (3H, s), 2.24-2.36 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.29-3.82 (7H, m), 4.03-4.15 (2H, m), 5.06 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.51 (1H, dd, J = 2.2, 8.2 Hz), 6.73 (2H, s), 6.90-6.99 (1H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.22-7.32 (1H, m), 7.34-7.45 (1H, m) ESI- : 545
22	NMR1 : 0.62-0.85 (2H, m), 0.85-1.08 (2H, m), 1.84 (6H, s), 1.90 (3H, s), 2.04-2.18 (2H, m), 3.39-3.55 (2H, m), 3.64 (1H, t, J = 7.1 Hz), 3.73-3.83 (1H, m), 3.86 (1H, dd, J = 6.0, 9.7 Hz), 3.99 (1H, dd, J = 4.5, 9.7 Hz), 4.78-4.95 (1H, br), 5.05 (2H, s), 5.10-5.25 (1H, br), 6.42 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 2.3, 8.2 Hz), 6.71 (2H, s), 6.92-6.98 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.36-7.42 (1H, m) ESI- : 517
22-1	NMR1 : 0.62-0.85 (2H, m), 0.85-1.08 (2H, m), 1.84 (6H,s), 1.90 (3H, s), 2.04-2.18 (2H, m), 3.39-3.55 (2H, m), 3.64 (1H, t, J = 7.1 Hz), 3.73-3.83 (1H, m), 3.86 (1H, dd, J = 6.0, 9.7 Hz), 3.99 (1H, dd, J = 4.5, 9.7 Hz), 4.72-4.93 (1H, br), 5.05 (2H, s), 5.07-5.22 (1H, br), 6.42 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 2.3, 8.2 Hz), 6.71 (2H, s), 6.92-6.98 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.36-7.42 (1H, m) ESI- : 517
22-2	NMR1 : 0.66-0.82 (2H, m), 0.90-1.06 (2H, m), 1.56-1.71 (1H, m), 1.84 (6H, s), 1.85-1.99 (4H, m), 2.09-2.20 (2H, m), 3.17-3.54 (2H, m), 3.57-3.72 (2H, m), 4.01-4.12 (2H, m), 4.58-4.83 (2H, m), 5.05 (2H, s), 6.42 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 2.2, 8.2 Hz), 6.71 (2H, s), 6.91-6.98 (1H, m), 7.11-7.19 (1H, m), 7.22-7.30 (1H, m), 7.36-7.42 (1H, m) ESI- : 531
22-3	NMR1 : 0.67-0.84 (2H, m), 0.88-1.01 (2H, m), 1.58-1.70 (1H, m), 1.84 (6H, s), 1.85-1.99 (4H, m), 2.04-2.19 (2H, m), 3.17-3.54 (2H, m), 3.57-3.69 (2H, m), 4.02-4.11 (2H, m), 4.62-4.86 (2H, m), 5.05 (2H, s), 6.42 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 2.2, 8.2 Hz), 6.71 (2H, s), 6.92-6.99 (1H, m), 7.13-7.19 (1H, m), 7.22-7.30 (1H, m), 7.36-7.43 (1H, m) ESI- : 531
23	NMR1 : 0.45-0.59 (3H, m), 0.69-0.75 (1H, m), 1.97 (3H, s), 2.03 (6H, s), 2.22-2.31 (1H, m), 2.37-2.57 (2 H, m), 3.00-3.09 (2H, m), 3.73 (2H, q, J = 5.2 Hz), 4.32 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.89 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.11 (2H, s), 6.83 (1H, dd, J = 2.4, 8.2 Hz), 6.91-6.93 (1H, m), 7.08-7.14 (2H, m), 7.32 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.48-7.52 (1H, m) ESI+ : 489
23-1	NMR1 : 0.46-0.60 (3H, m), 0.69-0.75 (1H, m), 1.97 (3H,s), 2.04 (6H,s), 2.26 (1H, dd, J = 8.5, 15.8 Hz), 2.38-2.45 (1H, m), 2.48-2.57 (1H, m), 3.01-3.10 (2H, m), 3.43-3.49 (2H, m), 3.78-3.87 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J = 6.4, 10.9 Hz), 4.32 (1H, dd, J = 4.2, 10.8 Hz), 4.66-4.71 (1H, m), 4.96-5.01 (1H, m), 5.11 (2H, s), 6.83 (1H, dd, J=2.4, 8.3 Hz), 6.91-6.93 (1H, m), 7.08-7.14 (2H, m), 7.32 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.48-7.52 (1H, m), 12.00-12.50 (1H, m) ESI+ : 519

[0680]

표 52

Ex	Data
23-2	NMR1 : 0.46-0.59 (3H, m), 0.68-0.75 (1H, m), 1.97 (3H, s), 2.04 (6H, s), 2.27 (1H, dd, J = 8.4, 15.7 Hz), 2.42 (1H, dd, J = 6.2, 15.7 Hz), 2.48-2.57 (1H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.43-3.49 (2H, m), 3.79-3.85 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J = 6.4, 10.9 Hz), 4.32 (1H, dd, J = 4.3, 10.9 Hz), 4.65-4.72 (1H, m), 4.95-5.01 (1H, m), 5.11 (2H, s), 6.84 (1H, dd, J = 2.4, 8.3 Hz), 6.92 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.08-7.14 (2H, m), 7.32 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.48-7.52 (1H, m), 12.01-12.54 (1H, m) ESI+ : 519
23-3	NMR1 : 0.46-0.59 (3H, m), 0.69-0.75 (1H, m), 1.94-2.05 (10H, m), 2.27 (1H, dd, J = 8.5, 15.7 Hz), 2.42 (1H, dd, J = 6.2, 15.7 Hz), 2.47-2.57 (1H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.48-3.59 (4H, m), 4.29 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.52-4.58 (1H, m), 5.11 (2H, s), 6.83 (1H, dd, J = 2.4, 8.3 Hz), 6.92 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.08-7.14 (2H, m), 7.32 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.48-7.52 (1H, m), 12.00-12.55 (1H, m) ESI+ : 533
24	NMR1 : 0.22-0.34 (1H, m), 0.36-0.56 (2H, m), 0.68-0.80 (1H, m), 1.18 (6H, s), 1.82-2.00 (5H, m), 2.04 (6H, s), 2.44-2.54 (1H, m), 2.79 (1H, d, J = 15.9 Hz), 3.06 (1H, t, J = 7.1 Hz), 3.20-3.60 (2H, m), 4.23 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.32-4.60 (3H, m), 5.79 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.32-6.39 (1H, m), 6.39-6.44 (1H, m), 6.94-7.02 (2H, m), 7.24 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.3 Hz) ESI- : 528
25a	NMR2 : 0.48-0.96 (4H, m), 1.93 (6H, s), 1.98 (3H, s), 2.36-2.70 (3H, m), 3.00-3.22 (2H, m), 3.92-4.03 (2H, m), 4.05-4.18 (2H, m), 4.29 (2H, s), 6.46-6.64 (2H, m), 6.70 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.16-7.40 (2H, m) ESI- : 484 [α] _D ²⁵ : -44.2°(c = 0.65, CHCl ₃)
25b	NMR2 : 0.48-0.96 (4H, m), 1.93 (6H, s), 1.98 (3H, s), 2.36-2.70 (3H, m), 3.00-3.22 (2H, m), 3.92-4.03 (2H, m), 4.05-4.18 (2H, m), 4.30 (2H, s), 6.46-6.64 (2H, m), 6.70 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.16-7.40 (2H, m) ESI- : 484 [α] _D ²⁵ : +38.7°(c = 0.50, CHCl ₃)
25-1a	NMR1 : 0.70-0.76 (1H, m), 0.92-1.05 (3H, m), 1.84 (6H, s), 1.90 (3H, s), 2.44-2.60 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.58 (1H, t, J = 7.0 Hz), 3.66 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.09 (2H, t, J = 4.8 Hz), 5.07 (2H, s), 6.50-6.57 (2H, m), 6.72 (2H, s), 6.96 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.3 Hz) ESI- : 501.2 [α] _D ²⁵ : -46.4°(c = 1.00, CHCl ₃)
25-1b	NMR1 : 0.70-0.75 (1H, m), 0.90-1.04 (3H, m), 1.84 (6H, s), 1.89 (3H, s), 2.44-2.60 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.58 (1H, t, J = 7.4 Hz), 3.66 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.09 (2H, t, J = 4.4 Hz), 5.07 (2H, s), 6.51 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.55-6.57 (1H, m), 6.72 (2H, s), 6.96 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.0 Hz) ESI- : 501.2 [α] _D ²⁵ : +42.6°(c = 1.00, CHCl ₃)
25-2a	NMR1 : 0.70-0.75 (1H, m), 0.90-1.02 (3H, m), 1.18 (6H, s), 1.83-1.86 (8H, m), 1.90 (3H, s), 2.45-2.60 (2H, m), 3.58 (1H, t, J = 7.2 Hz), 4.07 (2H, t, J = 7.2 Hz), 5.07 (2H, s), 6.51 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.55-6.57 (1H, m), 6.71 (2H, s), 6.96 (1H, d, J = 6.5 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.4 Hz) ESI- : 529.2 [α] _D ²⁵ : -38.8°(c = 0.96, CHCl ₃)

[0681]

표 53

Ex	Data
25-2b	NMR1 : 0.71-0.75 (1H, m), 0.90-1.03 (3H, m), 1.18 (6H, s), 1.83-1.86 (8H, m), 1.90 (3H, s), 2.44-2.60 (2H, m), 3.58 (1H, t, J = 6.7 Hz), 4.07 (2H, t, J = 6.7 Hz), 5.07 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.55-6.57 (1H, m), 6.71 (2H, s), 6.96 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.0 Hz) ESI- : 529.2 $[\alpha]_D^{25} : +34.8^\circ (c = 0.83, \text{CHCl}_3)$
25-3a	NMR1 : 0.71-0.75 (1H, m), 0.90-1.01 (3H, m), 1.84 (6H, s), 1.90 (3H, s), 2.44-2.60 (2H, m), 3.58 (1H, t, J = 6.8 Hz), 3.70-3.73 (2H, m), 4.00 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.86 (1H, t, J = 4.5 Hz), 5.07 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.54-6.57 (1H, m), 6.72 (2H, s), 6.94-6.97 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.40 (1H, d, J = 6.6 Hz) ESI- : 487.1 $[\alpha]_D^{25} : -48.0^\circ (c = 1.00, \text{CHCl}_3)$
25-3b	NMR1 : 0.71-0.75 (1H, m), 0.90-1.03 (3H, m), 1.84 (6H, s), 1.90 (3H, s), 2.44-2.60 (2H, m), 3.58 (1H, t, J = 7.1 Hz), 3.70-3.73 (2H, m), 3.99 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.86 (1H, t, J = 5.8 Hz), 5.07 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.55-6.57 (1H, m), 6.72 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 6.5 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.1 Hz) ESI- : 487.1 $[\alpha]_D^{25} : +45.7^\circ (c = 0.70, \text{CHCl}_3)$
25-4a	NMR1 : 0.70-0.75 (1H, m), 0.90-1.04 (3H, m), 1.84 (6H, s), 1.90 (3H, s), 2.44-2.59 (2H, m), 3.42-3.47 (2H, m), 3.58 (1H, t, J = 6.8 Hz), 3.79-3.88 (2H, m), 3.97-4.04 (1H, m), 4.67 (1H, t, J = 6.1 Hz), 4.94 (1H, d, J = 4.7 Hz), 5.07 (2H, s), 6.51 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.55-6.57 (1H, m), 6.72 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.4 Hz) ESI- : 517.1 $[\alpha]_D^{25} : -41.0^\circ (c = 1.00, \text{CHCl}_3)$
25-4b	NMR1 : 0.70-0.75 (1H, m), 0.86-1.02 (3H, m), 1.84 (6H, s), 1.90 (3H, s), 2.44-2.60 (2H, m), 3.43-3.47 (2H, m), 3.58 (1H, t, J = 6.6 Hz), 3.76-3.88 (2H, m), 3.97-4.04 (1H, m), 4.67 (1H, t, J = 5.3 Hz), 4.94 (1H, d, J = 5.3 Hz), 5.07 (2H, s), 6.51 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.55-6.57 (1H, m), 6.72 (2H, s), 6.96 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.2 Hz) ESI- : 517.1 $[\alpha]_D^{25} : +45.1^\circ (c = 1.00, \text{CHCl}_3)$
25-5a	NMR1 : 0.71-0.75 (1H, m), 0.90-1.02 (3H, m), 1.84 (6H, s), 1.90 (3H, s), 2.44-2.58 (2H, m), 3.43-3.49 (2H, m), 3.58 (1H, t, J = 6.3 Hz), 3.77-3.88 (2H, m), 3.97-4.04 (1H, m), 4.67 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.94 (1H, d, J = 4.7 Hz), 5.07 (2H, s), 6.51 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.55-6.57 (1H, m), 6.72 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.40 (1H, d, J = 6.3 Hz) ESI- : 517.1 $[\alpha]_D^{25} : -39.6^\circ (c = 0.70, \text{CHCl}_3)$
25-5b	NMR1 : 0.71-0.75 (1H, m), 0.90-1.02 (3H, m), 1.84 (6H, s), 1.90 (3H, s), 2.44-2.60 (2H, m), 3.45 (2H, s), 3.58 (1H, t, J = 6.9 Hz), 3.80-3.88 (2H, m), 3.97-4.04 (1H, m), 4.67 (1H, t, J = 4.9 Hz), 4.94 (1H, d, J = 4.4 Hz), 5.07 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.55-6.57 (1H, m), 6.72 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.40 (1H, d, J = 6.9 Hz) ESI- : 517.2 $[\alpha]_D^{25} : +44.5^\circ (c = 0.99, \text{CHCl}_3)$

[0682]

표 54

Ex	Data
25-6a	NMR1: 0.44-0.54 (3H, m), 0.65-0.69 (1H, m), 1.85 (6H, s), 1.91 (3H, s), 2.17-2.43 (3H, m), 2.92-2.98 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.65-3.67 (2H, m), 4.08-4.10 (2H, m), 4.22 (2H, d, J = 4.8 Hz), 5.89 (1H, t, J = 4.8 Hz), 6.40-6.44 (2H, m), 6.72 (2H, s), 6.84-6.90 (2H, m), 7.19 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.7 Hz) ESI- : 498.2 [α] _D ²⁵ : -46.9°(c=0.86, CHCl ₃)
25-6b	NMR1: 0.45-0.53 (3H, m), 0.65-0.69 (1H, m), 1.85 (6H, s), 1.91 (3H, s), 2.18-2.43 (3H, m), 2.92-2.98 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.65-3.67 (2H, m), 4.08-4.10 (2H, m), 4.22 (2H, d, J = 4.5 Hz), 5.89 (1H, t, J = 4.5 Hz), 6.40-6.44 (2H, m), 6.72 (2H, s), 6.84-6.90 (2H, m), 7.19 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.8 Hz) ESI- : 498.2 [α] _D ²⁵ : +53.0°(c=1.00, CHCl ₃)
25-7a	NMR1: 0.71-0.75 (1H, m), 0.90-1.02 (3H, m), 1.59-1.67 (1H, m), 1.84 (6H, s), 1.90-1.95 (4H, m), 2.44-2.60 (2H, m), 3.30-3.39 (2H, m), 3.58 (1H, t, J = 6.9 Hz), 3.65 (1H, s), 4.07 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.57 (1H, s), 4.62 (1H, d, J = 4.7 Hz), 5.07 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.55-6.57 (1H, m), 6.71 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.5 Hz) ESI- : 531.2 [α] _D ²⁵ : -40.3°(c=0.43, CHCl ₃)
25-7b	NMR1 : 0.71-0.75 (1H, m), 0.90-1.03 (3H, m), 1.63-1.67 (1H, m), 1.84 (6H, s), 1.90-1.95 (4H, m), 2.44-2.60 (2H, m), 3.34-3.42 (2H, m), 3.58 (1H, t, J = 7.0 Hz), 3.65 (1H, s), 4.07 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.57 (1H, s), 4.62 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.07 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.55-6.57 (1H, m), 6.71 (2H, s), 6.96 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.14 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 6.9 Hz) ESI- : 531.2 [α] _D ²⁵ : +38.9°(c=0.69, CHCl ₃)
26	NMR1 : 0.41-0.56 (3H, m), 0.64-0.71 (1H, m), 1.97 (3H, s), 2.04 (6H, s), 2.21 (1H, dd, J = 8.4, 15.5 Hz), 2.32-2.45 (2H, m), 2.91-2.99 (2H, m), 3.70-3.76 (2H, m), 4.24 (2H, d, J = 5.0 Hz), 4.32 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.89 (1H, t, J = 5.3 Hz), 5.92 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.41 (1H, dd, J = 1.9, 8.1 Hz), 6.44-6.47 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.97-7.01 (1H, m), 7.25 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.4 Hz), 11.87-12.43 (1H, br) ESI+ : 488
26-1	NMR1 : 2.03 (3H, s), 2.05 (6H, s), 2.65 (1H, dd, J = 7.4, 16.2 Hz), 2.72 (1H, dd, J = 7.0, 16.1 Hz), 3.69-3.79 (2H, m), 4.20-4.26 (1H, m), 4.30-4.37 (2H, m), 4.78-4.91 (1H, br), 5.24 (2H, s), 7.02 (1H, dd, J = 2.3, 8.3 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.28-7.42 (3H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54-7.60 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.87 (1H, d, J = 7.4 Hz), 11.87-13.03 (1H, br) ESI+ : 511
26-2	NMR1 : 1.96-2.07 (10H, m), 2.64 (1H, dd, J = 7.4, 16.2 Hz), 2.72 (1H, dd, J = 7.1, 16.2 Hz), 3.49-3.58 (4H, m), 4.20-4.25 (1H, m), 4.30 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.51-4.59 (2H, m), 5.24 (2H, s), 7.02 (1H, dd, J = 2.4, 8.3 Hz), 7.09-7.14 (1H, m), 7.29-7.41 (3H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54-7.60 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 7.6 Hz) ESI+ : 555
26-3	NMR1 : 0.41-0.56 (3H, m), 0.64-0.71 (1H, m), 1.94-2.06 (10H, m), 2.21 (1H, dd, J = 8.4, 15.5 Hz), 2.32-2.45 (2H, m), 2.91-2.99 (2H, m), 3.49-3.59 (4H, m), 4.24 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.29 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.51-4.59 (2H, m), 5.88-5.95 (1H, m), 6.38-6.47 (2H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.96-7.01 (1H, m), 7.25 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.33-7.39 (1H, m), 11.91-12.43 (1H, br) ESI+ : 532

[0683]

표 55

Ex	Data
27	NMR1 : 0.41-0.56 (3H, m), 0.64-0.71 (1H, m), 1.97 (3H, s), 2.04 (6H, s), 2.21 (1H, dd, J = 8.4, 15.5 Hz), 2.32-2.45 (2H, m), 2.91-3.00 (2H, m), 3.42-3.49 (2H, m), 3.78-3.86 (1H,m), 4.17-4.27 (3H, m), 4.32 (1H, dd, J = 4.3, 10.9 Hz), 4.63-4.75 (1H, br), 4.92-5.04 (1H,br), 5.87-5.97 (1H, m), 6.41 (1H, dd, J = 2.1, 8.2 Hz), 6.44-6.47 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.97-7.01 (1H, m), 7.25 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.4 Hz), 11.76-12.49 (1H, br) ESI+ : 518
27-1	NMR1 : 0.41-0.56 (3H, m), 0.64-0.71 (1H, m), 1.97 (3H, s), 2.04 (6H, s), 2.21 (1H, dd, J = 8.4, 15.5 Hz),2.32-2.45 (2H, m), 2.91-3.00 (2H, m), 3.42-3.51 (2H, m), 3.78-3.86 (1H,m), 4.17-4.27 (3H,m),4.32 (1H, dd, J = 4.4, 10.9 Hz), 4.64-4.74 (1H,m), 4.94-5.02 (1H, m), 5.88-5.96 (1H, m), 6.41 (1H, dd, J = 2.0, 8.2 Hz), 6.44-6.47 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.97-7.01 (1H, m), 7.25 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.34-7.38 (1H, m), 11.85-12.49 (1H, br) ESI+ : 518
28	NMR1 : 0.66-0.89 (2H, m), 0.91-1.01 (2H, m), 1.80-1.93 (1H, m), 2.21-2.28 (2H, m), 3.38-3.67 (3H, m), 4.03 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.30-4.80 (1H, m), 5.05 (2H, s), 6.44 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.50 (1H, dd, J = 2.2, 8.2 Hz), 6.71 (2H, s), 6.91-6.98 (1H, m), 7.11-7.19 (1H, m), 7.21-7.29 (1H, m), 7.34-7.44 (1H, m) ESI- : 501
29	NMR1 : 0.66-0.82 (2H, m), 0.90-1.07 (2H, m), 1.84 (6H, s), 1.85-1.97 (5H, m), 2.06-2.20 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.06-3.18 (2H, m), 3.56-3.69 (1H, m), 4.03 (2H, t, J = 6.1 Hz), 5.05 (2H, s), 6.42 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 2.2, 8.2 Hz), 6.72 (2H, s), 6.92-6.99 (1H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.21-7.32 (1H, m), 7.35-7.42 (1H, m) ESI- : 578
30a	NMR1 : 1.87 (6H, s), 1.97 (3H, s), 2.65 (1H, dd, J = 7.4, 16.2 Hz), 2.72 (1H, dd, J = 7.0, 16.2 Hz), 3.68-3.76 (2H, m), 3.99 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.23 (1H, t, J = 7.1 Hz), 4.76-4.97 (1H, br), 5.22 (2H, s), 6.73 (2H, s), 6.95-7.03 (2H, m), 7.25-7.34 (2H, m), 7.38 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.46-7.52 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 7.4 Hz) ESI- : 507 [α] _D ²⁵ : -8.7°(c 0.89,CHCl ₃)
30b	NMR1 : 1.86 (6H, s), 1.97 (3H, s), 2.60-2.74 (2H, m), 3.69-3.75 (2H, m), 3.99 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.20-4.26 (1H, m), 4.84-4.89 (1H, m), 5.22 (2H, s), 6.73 (2H, s), 6.95-7.03 (2H, m), 7.26-7.33 (2H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.46-7.52 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 7.4 Hz) ESI- : 507 [α] _D ²⁵ : +8.7° (c 0.89,CHCl ₃)
31	NMR1 : 0.69-0.75 (1H, m), 0.90-1.02 (3H, m), 1.84 (6H, s), 1.90 (3H, s), 2.44-2.59 (2H, m), 3.56 (1H, t, J = 7.7 Hz), 3.71 (2H, s), 4.00 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.81 (1H, s), 5.07 (2H, s), 6.49 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.54-6.57 (1H, m), 6.71 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.5 Hz) ESI+ : 489
31-1	NMR1 : 0.72-0.75 (1H, m), 0.90-1.02 (3H, m), 1.16 (6H, s), 1.84-1.86 (8H, m), 1.90 (3H, s), 2.44-2.60 (2H, m), 3.59 (1H, t, J = 6.6 Hz), 4.08 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.34 (1H, s), 5.07 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.55-6.57 (1H, m), 6.74 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 6.9 Hz) ESI+ : 531

[0684]

표 56

Ex	Data
31-2	NMR1 : 0.71-0.75 (1H, m), 0.90-1.03 (3H, m), 1.84 (6H, s), 1.90 (3H, s), 1.91-1.98 (2H, m), 2.44-2.59 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.48 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.57-3.62 (1H, m), 4.02 (2H, t, J = 6.2 Hz), 5.07 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.54-6.57 (1H, m), 6.71 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.26 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.2 Hz) ESI+ : 517
31-3	NMR1 : 0.70-0.75 (1H, m), 0.90-1.05 (3H, m), 1.14 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.84 (6H, s), 1.90 (3H, s), 2.44-2.60 (2H, m), 3.52 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.57-3.62 (1H, m), 3.70 (2H, t, J = 4.7 Hz), 4.09 (2H, t, J = 4.7 Hz), 5.07 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.54-6.57 (1H, m), 6.72 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.6 Hz) ESI+ : 517
32	NMR1 : 0.70-0.75 (1H, m), 0.89-1.02 (3H, m), 1.84 (6H, s), 1.90 (3H, s), 2.44-2.60 (2H, m), 3.46 (2H, s), 3.58 (1H, t, J = 6.9 Hz), 3.79 (1H, s), 3.84-3.88 (1H, m), 3.98-4.01 (1H, m), 4.64 (1H, s), 4.90 (1H, s), 5.07 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.55-6.57 (1H, m), 5.71 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.6 Hz) ESI+ : 519
32-1	NMR1 : 0.71-0.75 (1H, m), 0.90-1.01 (3H, m), 1.84 (6H, s), 1.90 (3H, s), 2.44-2.59 (2H, m), 3.46 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.59 (1H, t, J = 7.1 Hz), 3.78-3.88 (2H, m), 3.98-4.01 (1H, m), 4.65 (1H, s), 4.91 (1H, s), 5.07 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.54-6.57 (1H, m), 6.71 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.7 Hz) ESI+ : 519

[0685]

표 57

Pr	Structure
16-10	
16-11	
16-12	
16-13	
27	

[0686]

산업상 이용가능성

[0687]

화학식 (I)의 화합물은, 우수한 GPR40 아고니스트 작용을 갖고, 인슐린 분비 촉진제 또는 당뇨병(인슐린 의존성 당뇨병(IDDM), 인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM) 또는 경계형(내당능?공복시 혈당치이상) 경증 당뇨병), 인슐린 저항성 질환 및 비만 등의 GPR40이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료제로서 사용할 수 있다.

[0688]

[서열목록 프리텍스트]

[0689]

이하의 서열목록의 숫자 색인 <223>에는, 「Artificial Sequence」의 설명을 기재한다. 구체적으로는, 서열목록의 서열번호 1의 서열로 표시되는 염기 서열은 인공적으로 합성한 프라이머의 염기 서열이다. 또한, 서열목록의 서열번호 2의 서열로 표시되는 염기 서열은 인공적으로 합성한 프라이머의 염기 서열이다.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Astellas Pharma Inc.

<120> carboxylic acid compounds

<130> A10019

<160> 4

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Description of Artificial Sequence:an artificailly synthesized pri

mer sequence

<220><223> Inventor: Negoro, Ohnuki, Kei; Yonetoku, Yasuhiro;

Inventor: Kuramoto, Kazuyuki; Urano, Yasuharu, Watanabe, Hideyuki

<400> 1

ggtctagaat ggacctgccc cgcga 25

<210> 2

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Description of Artificial Sequence:an artificailly synthesized pri

mer sequence

<400> 2

ggtctagatt acttctggga cttgccc 27

<210> 3

<211> 903

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

atggacctgc ccccgagct ctctctcggc ctctatgtgg ccgctttgc gctgggcttc 60

ccgctcaacg tcttgccat ccgaggcgcg acggcccacg cccggctccg tctcacccct 120

agcctggtct acgccctgaa cctgggctgc tccgacctgc tgctgacagt ctctctgccc 180

ctgaaggcgg tggaggcgt agcctccggg gcttggectc tgccggcctc gctgtgcccc 240

gtcttcgcgg tggcccactt cttcccactc tatgccggcg ggggcttctt ggcccacctg 300

agtgcaggcc gctacctggg agcagccttc cccttgggct accaagcctt ccggaggccg 360

tgctattcct ggggggtgtg cgcggccatc tgggcccctg tctgtgtca cctgggtctg 420

gtctttgggt tggaggctcc aggaggctgg ctggaccaca gcaacacctc cctgggcatc 480

aacacaccgg tcaacggctc tccggtctgc ctggaggcct gggaccgggc ctctgcccgc 540

ccggcccgtc ttagcctctc tctctgctc tttttctgc ccttgccat cacagccttc 600

tgctactgg gctgctccg ggcaactggc cactccggcc tgacgcacag gcggaagctg 660

cgggccgcct ggggtggccgg cggggccctc ctacagctgc tgctctgcgt aggaccctac 720

aacgcctcca acgtggccag cttctgttac cccaatctag gaggctcctg gcggaagctg 780

gggctcatca cgggtgctg gagtgtggtg cttaatccgc tggtagccgg ttacttggga 840

```

aggggtcctg gcctgaagac agtgtgtgcg gcaagaacgc aagggggcaa gtcccagaag 900
taa 903
<210> 4
<211> 300
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400>
> 4
Met Asp Leu Pro Pro Gln Leu Ser Phe Gly Leu Tyr Val Ala Ala Phe
1 5 10 15
Ala Leu Gly Phe Pro Leu Asn Val Leu Ala Ile Arg Gly Ala Thr Ala
20 25 30
His Ala Arg Leu Arg Leu Thr Pro Ser Leu Val Tyr Ala Leu Asn Leu
35 40 45
Gly Cys Ser Asp Leu Leu Leu Thr Val Ser Leu Pro Leu Lys Ala Val
50 55 60

Glu Ala Leu Ala Ser Gly Ala Trp Pro Leu Pro Ala Ser Leu Cys Pro
65 70 75 80
Val Phe Ala Val Ala His Phe Phe Pro Leu Tyr Ala Gly Gly Gly Phe
85 90 95
Leu Ala Ala Leu Ser Ala Gly Arg Tyr Leu Gly Ala Ala Phe Pro Leu
100 105 110
Gly Tyr Gln Ala Phe Arg Arg Pro Cys Tyr Ser Trp Gly Val Cys Ala
115 120 125

Ala Ile Trp Ala Leu Val Leu Cys His Leu Gly Leu Val Phe Gly Leu
130 135 140
Glu Ala Pro Gly Gly Trp Leu Asp His Ser Asn Thr Ser Leu Gly Ile
145 150 155 160
Asn Thr Pro Val Asn Gly Ser Pro Val Cys Leu Glu Ala Trp Asp Pro
165 170 175
Ala Ser Ala Gly Pro Ala Arg Phe Ser Leu Ser Leu Leu Leu Phe Phe
180 185 190

```


Leu Pro Leu Ala Ile Thr Ala Phe Cys Tyr Val Gly Cys Leu Arg Ala
 195 200 205
 Leu Ala His Ser Gly Leu Thr His Arg Arg Lys Leu Arg Ala Ala Trp
 210 215 220
 Val Ala Gly Gly Ala Leu Leu Thr Leu Leu Leu Cys Val Gly Pro Tyr
 225 230 235 240
 Asn Ala Ser Asn Val Ala Ser Phe Leu Tyr Pro Asn Leu Gly Gly Ser
 245 250 255

 Trp Arg Lys Leu Gly Leu Ile Thr Gly Ala Trp Ser Val Val Leu Asn
 260 265 270
 Pro Leu Val Thr Gly Tyr Leu Gly Arg Gly Pro Gly Leu Lys Thr Val
 275 280 285
 Cys Ala Ala Arg Thr Gln Gly Gly Lys Ser Gln Lys
 290 295 300