



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0027798
(43) 공개일자 2011년03월16일

- (51) Int. Cl.
C07D 311/20 (2006.01) *C07D 311/02* (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2011-7001795
 (22) 출원일자(국제출원일자) 2009년06월24일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2011년01월24일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2009/048499
 (87) 국제공개번호 WO 2009/158426
 국제공개일자 2009년12월30일
 (30) 우선권주장
 61/075,615 2008년06월25일 미국(US)

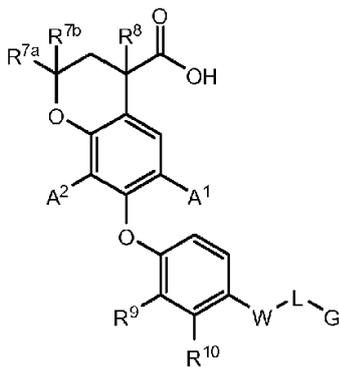
- (71) 출원인
 어레이 바이오파마 인크.
 미국 콜로라도 80301 볼더 월넛 스트리트 3200
 (72) 발명자
 버지스, 로렌스, 이.
 미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200
 어레이 바이오파마 인크.내
 클라크, 크리스토퍼, 티.
 미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200
 어레이 바이오파마 인크.내
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 6-치환 페녹시프로판 카르복실릭 애시드 유도체

(57) 요약

다음 화학식 I의 화합물:



I

여기서 A¹, A², W, L, G, R^{7a}, R^{7b}, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 명세서에 기재된 의미를 가지며, 이 화합물은 면역 질환의 치료에 유용한 DP2 수용체 조절자이다.

(72) 발명자

쿡, 애덤

미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200
어레이 바이오파마 인크.내

코렛, 크리스토퍼, 피.

미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200
어레이 바이오파마 인크.내

딜라일, 로버트, 커크

미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200
어레이 바이오파마 인크.내

도허티, 조지, 에이.

미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200
어레이 바이오파마 인크.내

헌트, 케빈, 더블유.

미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200
어레이 바이오파마 인크.내

로모프, 토드

미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200
어레이 바이오파마 인크.내

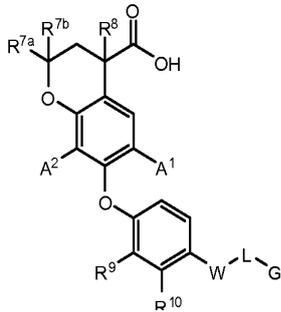
김, 강혁

미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200
어레이 바이오파마 인크.내

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 염:



(I)

[여기서,

A¹은 수소, CN, Cl, F, Br, OMe, (1-4C 알킬) 또는 시클로프로필이고;

A²는 수소, Cl, Br, F, (1-4C 알킬) 또는 시클로프로필이고;

W는 -C(=O)NR¹- 또는 -NR²C(=O)-이고;

R¹ 및 R²는 각각 수소 또는 메틸이고;

L은 결합, -(CR³R⁴)_n-(CR^aR^b)_m-(CR⁵R⁶)-*, (2-4C)알케닐렌, -O(1-4C 알킬)-*, -(1-4C 알킬)-O-*, -(1-4C 알킬)-S-*, (3-6C)시클로알킬렌 또는 hetCyc¹이고, 여기서 *은 G에 부착되는 지점을 나타내며, W가 -NR²C(=O)-인 경우에 L은 -(CH=CH)-가 아니고;

m = 0, 1 또는 2;

n = 0 또는 1;

R^a 및 R^b는 독립적으로 수소 및 (1-4C 알킬)에서 선택되고;

R³은 수소, (1-4C 알킬) 또는 CH₂OH이고;

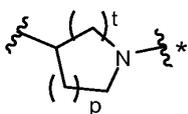
R⁴는 수소 또는 메틸이고;

R⁵는 수소, (1-4C 알킬), OH, -O(1-4C 알킬) 또는 F이고;

R⁶은 수소, F 또는 메틸이거나; 또는

R⁵ 및 R⁶은 이들이 부착된 탄소와 함께 시클로프로필 고리를 형성하고;

hetCyc¹은 다음 화학식을 가지는 기이고;



여기서, t는 1 또는 2이고, p는 0 또는 1이고, *은 G에 부착되는 지점을 나타내고;

G는 Ar¹, Ar², 나프틸, Cl 및 OMe에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 벤조-융합된

(5-6C)시클로알킬 고리, O 및 N에서 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 가지는 벤조-융합된 5-6원 헤테로 사이클릭 고리, (1-4C)알킬에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (3-6C)시클로알킬 고리, 옥사스피로노나닐 고리, 또는 t-부틸이고;

Ar¹은 F, Cl, Br, CF₃, (1-4C)알킬, OH, -O(1-4C 알킬), -S(1-3C 알킬), -SCF₃, 시클로프로필, -CH₂N(1-3C 알킬)₂, -O-(2-3C)플루오로알킬, -O-(1-3C)디플루오로알킬, -O-(1-3C)트리플루오로알킬, -OCH₂(시클로프로필) 및 (3-4C)알킬닐에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이고;

Ar²는 Ar³, -O-Ar⁴, hetAr¹ 또는 -O-hetAr²로 치환된 페닐이고, 여기서 Ar²는 F, Cl 및 CF₃에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 추가 치환되고;

Ar³은 F, Cl, Br 및 (1-4C 알킬)에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이고;

Ar⁴는 F, Cl, Br 및 (1-4C 알킬)에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이고;

hetAr¹은 1-2개의 질소 원자를 가지며 (1-4C 알킬)에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 6원 헤테로아릴이고;

hetAr²는 1-2개의 질소 원자를 가지며 (1-4C 알킬) 및 CF₃에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 6원 헤테로아릴이고;

R^{7a}, R^{7b} 및 R⁸은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고;

R⁹는 수소, 메틸, 플루오로 또는 NO₂이고;

R¹⁰은 수소, 메틸 또는 플루오로임].

청구항 2

제1항에 있어서, W가 -C(=O)NR¹-인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

L이 결합, -(CR³R⁴)_n-(CR^aR^b)_m-(CR⁵R⁶)-* 및 (3-6C)시클로알킬렌에서 선택되고;

G가 Ar¹, Ar² 및 (3-6C)시클로알킬 고리에서 선택된 것인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, L이 결합 및 -(CR³R⁴)_n-(CR^aR^b)_m-(CR⁵R⁶)-*에서 선택된 것인 화합물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, L이 hetCyc¹, -O(1-4C 알킬)-*, -(1-4C 알킬)-O-* 및 -(1-4C 알킬)-S-*에서 선택된 것인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, G가 Ar¹ 또는 Ar²인 화합물.

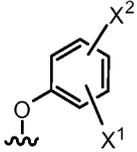
청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

Ar¹이 F, Cl, Br, CF₃, 메틸, 에틸, 프로필, tert-부틸, OH, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, tert-부톡시, SMe, SCF₃, 시클로프로필, CH₂NMe₂, OCH₂CH₂F, OCH₂CH₂CH₂F, OCHF₂, OCF₃, -OCH₂(시클로프로필) 및 프로판일에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이고;

Ar³이 페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 3,4-디메틸페닐 및 2,3-디메틸페닐에서 선택되고;

-O-Ar⁴가 다음 화학식을 가지는 기로부터 선택되고:



여기서, X¹ 및 X²는 플루오로, 클로로 및 브로모에서 독립적으로 선택되고;

hetAr¹은 피리딜 및 피리미딜 고리에서 선택되고, 이들 각각은 하나 이상의 (1-4C 알킬)기로 선택적으로 치환되고;

O-hetAr²는 피리디닐옥시 및 피리미디닐옥시 고리에서 선택되고, 이들 각각은 CF₃로 선택적으로 치환된 것인 화합물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, G가 (3-6C)시클로알킬 고리인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, A¹이 Cl, CN 및 시클로프로필에서 선택되고, A²가 H, Cl 및 시클로프로필에서 선택된 것인 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, A¹이 CN, Cl 또는 시클로프로필인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, A¹이 CN인 화합물.

청구항 12

제10항에 있어서, A¹이 Cl인 화합물.

청구항 13

제10항에 있어서, A²가 수소 및 시클로프로필에서 선택된 것인 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서,

A¹이 CN, Cl 또는 시클로프로필이고;

A²가 수소, Cl, Br 또는 시클로프로필이고;

W는 -C(=O)NH-이고;

L이 결합 또는 $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$ 이고;

G가 Ar^1 , Ar^2 , 나프틸, 또는 (1-4C)알킬에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (3-6C)시클로알킬 고리인 화합물.

청구항 15

제13항에 있어서, G가 Ar^1 이고, 여기서 Ar^1 은 F, Cl, Br, CF_3 , 메틸, 에틸, 프로필, tert-부틸, OH, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, tert-부톡시, SMe, SCF_3 , 시클로프로필, CH_2NMe_2 , OCH_2CH_2F , $OCH_2CH_2CH_2F$, $OCHF_2$, OCF_3 , $-OCH_2$ (시클로프로필) 및 프로핀일에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서, L이 결합 또는 CH_2CH_2 인 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, Ar^1 이 상기 치환체들 중 1 내지 3개로 치환된 것인 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^{7a} , R^{7b} 및 R^8 이 각각 수소인 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^9 및 R^{10} 이 각각 수소인 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 및 제약학적으로 수용가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 21

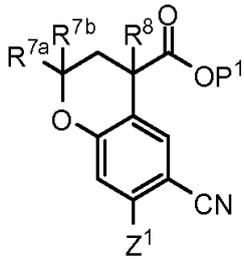
제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유류에서의 면역 장애를 치료하는 방법.

청구항 22

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 장애를 치료하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염.

청구항 23

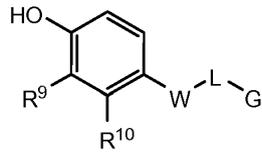
(a) A^1 이 CN이고 A^2 가 수소인 화학식 I의 화합물을 위하여, 염기의 존재하에서 다음 화학식 II를 가지는 해당 화합물을



(II)

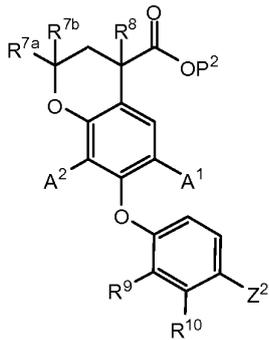
[여기서, P¹은 수소 원자 또는 카르복실 보호기를 나타내고, Z¹은 이탈 원자 또는 이탈기를 나타냄]

다음 화학식 III을 가지는 해당 화합물과 반응시키는 단계; 또는



(III)

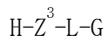
(b) 다음 화학식 IV의 화합물 또는 이의 반응성 유도체를



(IV)

[여기서, P²는 P¹에 관하여 정의된 바와 같고, Z²는 -NH₂ 또는 -C(=O)OH를 나타냄]

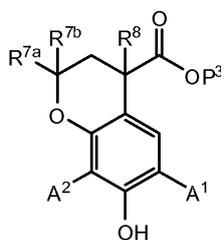
다음 화학식 V의 화합물 또는 이의 반응성 유도체와 커플링하는 단계; 또는



(V)

[여기서, Z³은 각각 OC(=O) 또는 NH를 나타냄]

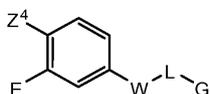
(c) A¹이 Cl, (1-4C 알킬), OMe 또는 시클로프로필이고 A²가 (1-4C 알킬), 클로로, 브로모 또는 시클로프로필인 화학식 I의 화합물을 위하여, 염기의 존재하에 다음 화학식 VI을 가지는 화합물을



(VI)

[여기서, P³은 P¹에 관하여 정의된 바와 같고, A¹은 Cl, (1-4C 알킬) 또는 시클로프로필이고, A²는 (1-4C 알킬), 클로로, 브로모 또는 시클로프로필임]

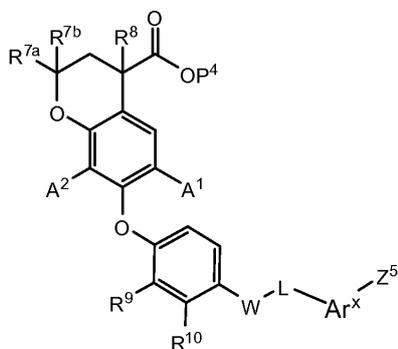
다음 화학식 VII을 가지는 해당 화합물과 커플링하고, 필요한 경우 전자 끄는 기(electron withdrawing group)를 제거하는 단계; 또는



(VII)

[여기서, E는 전자 끄는 기이고, Z⁴는 이탈 원자임]

(d) G가 Ar^x이고 Ar^x가 (1) 시클로프로필 또는 (1-4C)알킬로 치환되고 Ar¹에 관하여 정의된 바와 같이 선택적으로 추가 치환된 Ar¹이거나 (2) Ar³으로 치환되고 F 또는 Cl로 선택적으로 추가 치환된 페닐인 Ar²인 화학식 I의 화합물을 위하여, 전이 금속 촉매 및 리간드의 존재하에 다음 화학식 VIII을 가지는 해당 화합물을

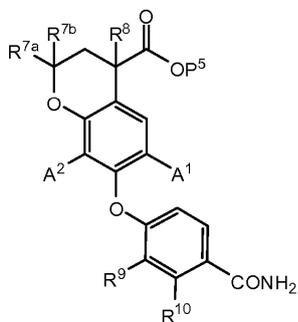


(VIII)

[여기서, P⁴는 P¹에 관하여 정의된 바와 같고, Z⁵는 이탈 원자 또는 이탈기임]

화학식 Y-B(OH)₂ [여기서, Y는 시클로프로필, (1-4C 알킬) 또는 Ar³임]를 가지는 화합물과 반응시키는 단계; 또는

(e) L이 결합이고 G가 Ar¹ 또는 Ar²인 화학식 I의 화합물을 위하여, 금속 촉매 및 리간드의 존재하에 다음 화학식 IX를 가지는 해당 화합물을

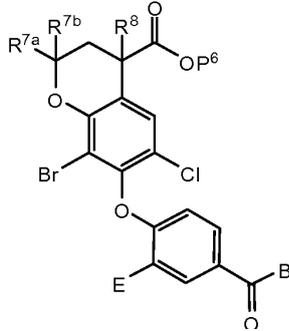


(IX)

[여기서, P⁵는 P¹에 관하여 정의된 바와 같음]

화학식 Ar^1-Z^6 또는 Ar^2-Z^6 [여기서, Z^6 은 이탈 원자 또는 이탈기임]을 가지는 화합물과 반응시키는 단계; 또는

(f) A^1 이 클로로이고 A^2 가 시클로프로필이고 R^9 및 R^{10} 이 수소이고 W가 C(=O)NH인 화학식 I의 화합물을 위하여, 적절한 염기, 금속 촉매 및 리간드의 존재하에 약 100 °C 내지 약 150 °C의 온도에서 다음 화학식 X을 가지는 해당 화합물을



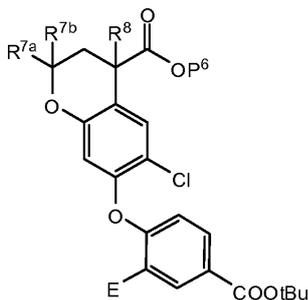
(X)

[여기서, P^6 은 P^1 에 관하여 정의된 바와 같고, E는 전자 끄는 기이고, B는 O-tert부틸, NH_2 또는 NH-L-G임]

약 2 당량의 시클로프로필보로닉 애시드와 반응시킨 후, 필요한 경우 전자 끄는 기를 제거하고, B가 O-tBu인 경우 화학식 H_2N-L-G 를 가지는 화합물과 커플링하거나 또는 B가 NH_2 인 경우 화학식 X-L-G [여기서, X는 이탈기 또는 이탈 원자임]를 가지는 화합물과 커플링하는 단계; 또는

(g) A^1 이 시클로프로필이고 A^2 가 시클로프로필이고 R^9 및 R^{10} 이 수소이고 W가 C(=O)NH인 화학식 I의 화합물을 위하여, 적절한 염기, 금속 촉매 및 리간드의 존재하에 약 100 °C 내지 150 °C의 온도에서 화학식 X를 가지는 해당 화합물을 약 4 당량의 시클로프로필보로닉 애시드와 반응시킨 후, 필요한 경우 전자 끄는 기를 제거하고, B가 O-tBu인 경우 화학식 H_2N-L-G 를 가지는 화합물과 커플링하거나 또는 B가 NH_2 인 경우 화학식 X-L-G [여기서, X는 이탈기 또는 이탈 원자임]를 가지는 화합물과 커플링하는 단계; 또는

(h) A^1 이 시클로프로필이고 A^2 가 수소이고 R^9 및 R^{10} 이 수소이고 W가 C(=O)NH인 화학식 I의 화합물을 위하여, 적절한 염기, 금속 촉매 및 리간드의 존재하에 약 90 °C 내지 150 °C, 예를 들어 120 °C의 온도에서 다음 화학식 XI을 가지는 해당 화합물을



(XI)

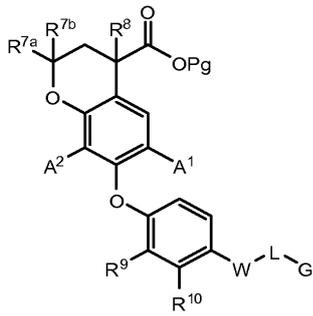
약 3 당량의 시클로프로필보로닉 애시드와 반응시킨 후, 필요한 경우 전자 끄는 기를 제거하고, B가 O-tBu인 경우 화학식 H_2N-L-G 를 가지는 화합물과 커플링하거나 또는 B가 NH_2 인 경우 화학식 X-L-G [여기서, X는 이탈기 또는 이탈 원자임]를 가지는 화합물과 커플링하는 단계; 및

임의의 보호기(들)를 제거하여, 필요한 경우 염을 형성하는 단계

를 포함하는, 제1항의 화합물의 제조 방법.

청구항 24

하기 화학식 Ie의 화합물 또는 이의 염:



(Ie)

[여기서,

Pg는 카르복실 보호기이고;

A¹은 수소, CN, Cl, F, Br, OMe, (1-4C 알킬) 또는 시클로프로필이고;

A²는 수소, Cl, Br, F, (1-4C 알킬) 또는 시클로프로필이고;

W는 -C(=O)NR¹- 또는 -NR²C(=O)-이고;

R¹ 및 R²는 각각 수소 또는 메틸이고;

L은 결합, -(CR³R⁴)_n-(CR^aR^b)_m-(CR⁵R⁶)-*, (2-4C)알케닐렌, -O(1-4C 알킬)-*, -(1-4C 알킬)-O-*, -(1-4C 알킬)-S-*, (3-6C)시클로알킬렌 또는 hetCyc¹이고, 여기서 *은 G에 부착되는 지점을 나타내며, W가 -NR²C(=O)-인 경우에 L은 -(CH=CH)-가 아니고;

m = 0, 1 또는 2;

n = 0 또는 1;

R^a 및 R^b는 독립적으로 수소 및 (1-4C 알킬)에서 선택되고;

R³은 수소, (1-4C 알킬) 또는 CH₂OH이고;

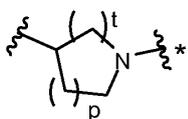
R⁴는 수소 또는 메틸이고;

R⁵는 수소, (1-4C 알킬), OH, -O(1-4C 알킬) 또는 F이고;

R⁶은 수소, F 또는 메틸이거나; 또는

R⁵ 및 R⁶은 이들이 부착된 탄소와 함께 시클로프로필 고리를 형성하고;

hetCyc¹은 다음 화학식을 가지는 기이고;



[여기서, t는 1 또는 2이고, p는 0 또는 1이고, *은 G에 부착되는 지점을 나타냄]

G는 Ar¹, Ar², 나프틸, Cl 및 OMe에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 벤조-융합된

(5-6C)시클로알킬 고리, 0 및 N에서 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 가지는 벤조-융합된 5-6원의 헤테로사이클릭 고리, (1-4C)알킬에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (3-6C)시클로알킬 고리, 옥사스피로노나닐 고리, 또는 t-부틸이고;

Ar¹은 F, Cl, Br, CF₃, (1-4C)알킬, OH, -O(1-4C 알킬), -S(1-3C 알킬), -SCF₃, 시클로프로필, -CH₂N(1-3C 알킬)₂, -O-(2-3C)플루오로알킬, -O-(1-3C)디플루오로알킬, -O-(1-3C)트리플루오로알킬, -OCH₂(시클로프로필) 및 (3-4C)알킬닐에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이고;

Ar²는 Ar³, -O-Ar⁴, hetAr¹ 또는 -O-hetAr²로 치환된 페닐이고, 여기서 Ar²는 F, Cl 및 CF₃에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 추가 치환되고;

Ar³은 F, Cl, Br 및 (1-4C 알킬)에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이고;

Ar⁴는 F, Cl, Br 및 (1-4C 알킬)에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이고;

hetAr¹은 1-2개의 질소 원자를 가지며 (1-4C 알킬)에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 6원의 헤테로아릴이고;

hetAr²는 1-2개의 질소 원자를 가지며 (1-4C 알킬) 및 CF₃에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 6원의 헤테로아릴이고;

R^{7a}, R^{7b} 및 R⁸은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고;

R⁹는 수소, 메틸, 플루오로 또는 NO₂이고;

R¹⁰은 수소, 메틸 또는 플루오로임].

청구항 25

제1항에 있어서, 산의 형태인 화합물.

청구항 26

제1항에 있어서, 소듐염인 화합물.

청구항 27

제1항에 있어서, 실시예 1-239 중 어느 하나에서 명명된 화학식 I의 화합물.

청구항 28

제27항에 있어서, 소듐염인 화합물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 신규한 화합물, 본 발명의 이러한 화합물을 포함하는 제약학적 조성물, 본 발명의 화합물의 제조 방법 및 본 발명의 화합물의 치료에 있어서의 용도에 관련되어 있다. 더욱 구체적으로는, 본 발명은 천식, 알레르기 비염 및 아토피 피부염과 같은 알레르기성 질환 및 프로스타글란딘 D₂ (PGD₂)에 의해 매개되는 그 외 다른 염증성 질환의 치료 및 예방에 유용한 특정한 6-치환된 페녹시크로만 카르복실릭 애시드 유도체에 관련되어 있다.

배경기술

[0002] DP2는 비만 세포, 바소필, 호산구 및 Th2 세포를 비롯한 알레르기성 염증을 매개하는 세포 유형에 대해 선택적으로 발현되는 G-단백 결합 수용체이며 알레르기의 병태생리에 있어서 중요한 역할을 한다는 증거가 증가하고

있다 (Hirai 외, Journal of Experimental Medicine (2001) 193:255-261). DP2를 위한 내인성 배위자 (PGD2 및 이의 활성 대사체)는 활성화된 비만 세포 및 Th2 세포에 의해 만들어지며, 알레르기 질환 부위에서 용이하게 검출될 수 있다. DP2의 주작용(agonism)은 바소필, 호산구 및 Th2 세포의 생체내 및 생체외 이동 및/또는 활성화를 촉진시키는데(Kostenis and Ulven, Trends in Molecular Medicine (2006) 12:1471-148-158), 이는 이러한 수용체가 생체내 질환 과정을 추진할 수 있음을 암시한다. 이를 뒷받침하는 것으로서, 상동 재조합을 통한 유전자 불활성화에 의해 DP2가 결핍되도록 만들어진 쥐는 천식 및 아토피 피부염의 임상전 모델에서 알레르기 반응이 감소되는 증거를 보여준다. 유사한 결과들이 DP2의 선택적 소분자 억제제를 사용하여서도 보고된 바 있다 (reviewed in Pettipher 외, Nature Reviews Drug Discovery (2007) 6:313-325).

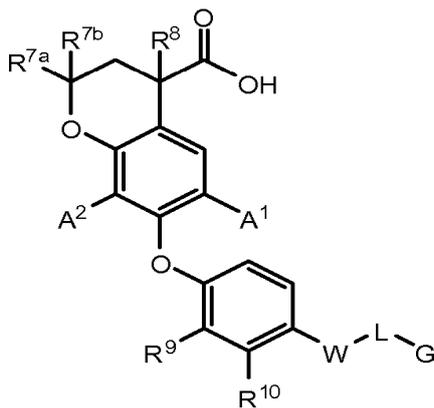
[0003] 알레르기 질환에 대한 표적으로서 DP2에 대한 임상 평가 검증 또한 라마트로반(Ramatroban) (BAY u34505)에 의해 제공된다. 라마트로반은 본래 트롬복산 A2 (TP) 수용체 길항제로서 개발되었으나 알레르기에 있어서 예상밖의 임상 활성을 보였는데, 이는 TP에 대한 이것의 활성에 의해 쉽게 설명될 수 없었다. 라마트로반은 DP2의 억제제이기도 하며 알레르기의 임상전 모델에 있어서의 라마트로반의 활성은 TP 가 아닌 DP2의 선택적 억제제를 사용하여 반복될 수 있음이 최근에 밝혀졌다 (Sugimoto 외, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2003) 305:347-352; Takeshiti 외, International Immunology (2004) 16:947-959). 이러한 발견들은 알레르기 질환에 있어서 라마트로반을 사용하여 나타난 임상적 효능이 DP2에 대항하는 라마트로반의 활성으로 인한 것이라는 관점을 뒷받침한다. 라마트로반은 계절성 알레르기 비염의 치료에 관하여 일본에서 현재 승인되어 있다. 알레르기에서의 약물 표적으로서 DP2의 불활성화에 기초하여, 많은 이들이 알레르기성 질환의 치료를 위해 DP2의 억제제를 개발하고자 노력하여 왔으며, 이들 중 가장 첫번째 개발자는 이제 임상 개발에 들어가있다.

[0004] 출원 번호WO 2004/058164 의 국제 특허 출원은 그 중에서도 보다 통상적으로 DP2로 언급되는, PGD₂-선택적 수용체 CRTH2 (Th2세포에 대하여 발현되는 화학유인물질 수용체-유사 분자)를 조정하는 특정한 2-치환 페녹시페닐아세트 에시드 유도체를 개시한다. 이 화합물은 천식 및 알레르기성 염증과 같은 면역 질환의 치료에 유용한 것이라고들 말한다.

[0005] 이제 페녹시 부분의 4번 위치에 아미드-결합기를 가지는 특정한 페녹시크로만 카르복실릭 에시드 유도체가 DP2 수용체 길항체임이 밝혀졌다.

발명의 내용

[0006] 한 양상에 따르면, 본 발명은 다음의 일반 화학식 I의 화합물:



[0007] I
 [0008] I
 [0009] 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염을 제공하는데, 여기서:

[0010] A¹ 은 수소, CN, Cl, F, Br, OMe, (1-4C 알킬) 또는 시클로프로필이고;

[0011] A² 는 수소, Cl, Br, F, (1-4C 알킬) 또는 시클로프로필이고;

[0012] W 는 -C(=O)NR¹- 또는 -NR²C(=O)- 이고;

- [0013] R^1 및 R^2 는 각각 수소 또는 메틸이고;
- [0014] L은 결합, $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$, (2-4C)알케닐렌, $-O(1-4C\text{ 알킬})-*$, $-(1-4C\text{ 알킬})-O-*$, $-(1-4C\text{ 알킬})-S-*$, (3-6C)시클로알킬렌, 또는 hetCyc¹이며, 여기서 *는 G에 부착되는 부위를 나타내며, W가 $-C(=O)NR^2$ -이면 L은 $-(CH=CH)-$ 가 아니고;
- [0015] $m = 0, 1$ 또는 2;
- [0016] $n = 0$ 또는 1;
- [0017] R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소 및 (1-4C 알킬)에서 선택되고;
- [0018] R^3 은 수소, (1-4C 알킬) 또는 CH_2OH 이고;
- [0019] R^4 는 수소 또는 메틸이고;
- [0020] R^5 는 수소, (1-4C 알킬), OH, $-O(1-4C\text{ 알킬})$ 또는 F이고;
- [0021] R^6 는 수소, F 또는 메틸이고,
- [0022] 또는 R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 탄소와 함께 시클로프로필 고리를 형성하며,
- [0023] $m = 0$ 이고 $n = 0$ 이면, R^5 및 R^6 는 이들이 부착되는 탄소와 함께 고리를 형성하지 않으며;
- [0024] hetCyc¹ 은 다음 화학식을 가지는 기이고
-
- [0025] 여기서 t는 1 또는 2이고, p는 0 또는 1이며, *는 G에 부착되는 지점을 나타내고;
- [0027] G는 Ar^1 , Ar^2 , 나프틸, Cl 및 OMe에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 벤조-융합된 (5-6C)시클로알킬 고리, O 및 N에서 독립적으로 선택된 1-2 헤테로분자를 가지는 벤조-융합된 5-6 원의 헤테로사이클릭 고리, (1-4C)알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (3-6C)시클로알킬 고리, 옥사스피로노나닐 고리, 또는 t-부틸이고;
- [0028] Ar^1 은 F, Cl, Br, CF_3 , (1-4C)알킬, OH, $-O(1-4C\text{ 알킬})$, $-S(1-3C\text{ 알킬})$, $-SCF_3$, 시클로프로필, $-CH_2N(1-3C\text{ 알킬})_2$, $-O(2-3C\text{ 플루오로알킬})$, $-O(1-3C\text{ 디플루오로알킬})$, $-O(1-3C\text{ 트리플루오로알킬})$, $-OCH_2$ (시클로프로필), 및 (3-4C)알킬렌에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이고;
- [0029] Ar^2 는 Ar^3 , $-O-Ar^4$, hetAr¹ 또는 $-O-hetAr^2$ 로 치환된 페닐이며, 여기서 Ar^2 는 F, Cl 및 CF_3 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 추가 치환되며;
- [0030] Ar^3 는 F, Cl, Br 및 (1-4C 알킬)에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이고;
- [0031] Ar^4 는 F, Cl, Br 및 (1-4C 알킬)에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이며;
- [0032] hetAr¹ 은 1-2 개의 질소 원자를 가지며 (1-4C 알킬)에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택

적으로 치환된 6원의 헤테로아릴이고;

- [0033] hetAr² 은 1-2개의 질소 원자를 가지며 (1-4C 알킬) 및 CF₃에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 6원의 헤테로아릴이고;
- [0034] R^{7a}, R^{7b} 및 R⁸ 은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고;
- [0035] R⁹ 는 수소, 메틸, 플루오르 또는 NO₂이고; 및
- [0036] R¹⁰ 은 수소, 메틸 또는 플루오르이다.
- [0037] 본 발명에 따른 화합물은 DP2 길항제이며 천식 및 알레르기성 염증과 같은 면역 질환의 치료에 유용함이 밝혀졌다.
- [0038] 본 발명에 따른 특정 화합물들은 하나 또는 그 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있으며 그러므로 라세미 혼합물과 같은 이성질체들의 혼합물로, 또는 순수한 거울상이성질체 형태로 제조되거나 분리될 수 있음이 이해될 것이다.
- [0039] 화학식 I의 화합물들은 이들의 제약학적으로 수용가능한 염을 포함한다. 또한, 화학식 I의 화합물들은 이러한 화합물들의 그 외 다른 염을 포함할 수도 있으며, 이러한 염은 반드시 제약학적으로 수용가능한 염은 아니며, 화학식 I의 화합물들을 제조 및/또는 정제하기 위한 및/또는 화학식 I의 화합물들의 거울상이성질체들을 분리하기 위한 중간체로서 유용할 수 있다.
- [0040] 화학식 I의 염들의 예에는 리튬, 소듐 또는 포타슘 염과 같은 알칼리 금속 염, 또는 칼슘 염과 같은 알칼리 토 금속염이 포함된다. 특히 소듐 염이 바람직하다.
- [0041] 염의 또다른 예에는 트로메타민 염이 포함된다 (IUPAC 명칭: 2-아미노-2-(하이드록시메틸)-1,3-프로판디올; 트리스(Tris)로도 공지).
- [0042] 화학식 I의 화합물 또는 이들의 염은 용매화물의 형태로 분리될 수 있으며, 따라서 이러한 염의 용매화물이 본 발명의 범위에 포함됨 또한 이해될 것이다.
- [0043] 본 명세서에서 사용되는 용어 "(1-4C)알킬" 은 1 내지 4개의 탄소 원자의, 포화된 직쇄 또는 측쇄 1가 탄화수소 라디칼을 말한다. 알킬기의 예에는, 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, 1-부틸, 2-메틸-1-프로필, 2-부틸, 및 2-메틸-2-프로필이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0044] 본 명세서에서 사용되는 용어 "(2-4C)알케닐렌"은 이중 결합을 가지는 2 내지 4개의 탄소 원자의 직쇄 또는 측쇄 2가 탄화수소 라디칼을 말한다. 이중 결합은 시스- 또는 트랜스- 배향으로 존재할 수 있다.
- [0045] 본 명세서에서 사용되는 용어 "(3-4C)알킬닐"은 삼중 결합을 가지는 3-4 탄소의 직쇄 또는 측쇄 1가 탄화수소 라디칼을 말한다.
- [0046] 본 명세서에서 사용되는 용어 "(2-3C)플루오로알킬"은 수소 원자들 중 하나가 플루오르 원자에 의해 치환된 C₂-C₃ 알킬기를 말한다.
- [0047] 본 명세서에서 사용되는 용어 "(1-3C)디플루오로알킬"은 수소 원자들 중 두 개가 각각 플루오르 원자에 의해 치환된 C₁-C₃ 알킬기를 말한다.
- [0048] 본 명세서에서 사용되는 용어 "(1-3C)트리플루오로알킬"은 수소 원자들 중 세 개가 각각 플루오르 원자에 의해 치환된 C₁-C₃ 알킬기를 말한다.
- [0049] 특정 구체예에서, A¹ 은 CN, C1, (1-4C 알킬) 또는 시클로프로필이다.
- [0050] 특정 구체예에서, A¹ 은 CN, C1, 메틸 또는 시클로프로필이다.
- [0051] 특정 구체예에서, A¹ 은 CN, C1 또는 시클로프로필이다.
- [0052] 특정 구체예에서, A¹ 은 CN 또는 C1이다.

- [0053] 특정 구체예에서, A^1 은 수소이다. 특정 구체예에서, A^1 은 CN이다. 특정 구체예에서, A^1 은 Cl이다. 특정 구체예에서, A^1 은 (1-4C 알킬)이다. A^1 의 한 예는 메틸이다. 특정 구체예에서, A^1 은 시클로프로필이다. 특정 구체예에서, A^1 은 OMe이다. 특정 구체예에서, A^1 은 Br이다.
- [0054] 특정 구체예에서, A^2 는 H, Br, Cl, 시클로프로필 및 메틸에서 선택된다.
- [0055] 특정 구체예에서, A^2 는 H, Br, Cl, 및 시클로프로필에서 선택된다.
- [0056] 특정 구체예에서, A^2 는 수소 및 Br에서 선택된다.
- [0057] 특정 구체예에서, A^2 는 수소 및 Cl에서 선택된다.
- [0058] 특정 구체예에서, A^2 는 수소 및 시클로프로필에서 선택된다.
- [0059] 특정 구체예에서, A^2 는 수소이다. 특정 구체예에서, A^2 는 Cl이다. 특정 구체예에서, A^2 는 Br이다. 특정 구체예에서, A^2 는 (1-4C 알킬)이다. 특수한 예는 메틸이다. 특정 구체예에서, A^2 는 시클로프로필이다.
- [0060] 특정 구체예에서, A^1 은 Cl, CN 및 시클로프로필에서 선택되며, A^2 는 H, Cl 및 시클로프로필에서 선택된다.
- [0061] 특정 구체예에서, A^1 은 CN, Cl 및 시클로프로필에서 선택되며, A^2 는 H이다.
- [0062] 특정 구체예에서, A^1 은 CN이고 A^2 는 수소이다.
- [0063] 특정 구체예에서, A^1 은 Cl이고 A^2 는 수소이다.
- [0064] 특정 구체예에서, A^1 은 시클로프로필이고 A^2 는 수소이다.
- [0065] 특정 구체예에서, A^1 은 Cl이고 A^2 는 Br이다.
- [0066] 특정 구체예에서, A^1 및 A^2 는 모두 Cl이다.
- [0067] 특정 구체예에서, A^1 은 Cl이고 A^2 는 시클로프로필이다.
- [0068] 특정 구체예에서, A^1 및 A^2 는 모두 시클로프로필이다.
- [0069] 특정 구체예에서, A^1 및 A^2 는 모두 수소이다.
- [0070] 특정 구체예에서, R^{7a} 및 R^{7b} 는 모두 수소이다.
- [0071] 특정 구체예에서, R^{7a} 및 R^{7b} 는 모두 메틸이다.
- [0072] 특정 구체예에서, R^{7a} 는 수소이고 R^{7b} 는 메틸이다.
- [0073] 특정 구체예에서, R^8 은 수소이다. 특정 구체예에서, R^8 은 메틸이다.
- [0074] 특정 구체예에서, R^{7a} , R^{7b} 및 R^8 각각은 수소이다.
- [0075] 특정 구체예에서, R^9 는 수소 또는 플루오로이다.
- [0076] 특정 구체예에서, R^9 는 수소이다. 특정 구체예에서, R^9 는 플루오로이다. 특정 구체예에서, R^9 는 메틸이다. 특정 구체예에서, R^9 는 NO_2 이다.
- [0077] 특정 구체예에서, R^{10} 은 수소 또는 플루오로이다.

[0078] 특정 구체예에서, R¹⁰ 은 수소이다. 특정 구체예에서, R¹⁰ 은 플루오로이다. 특정 구체예에서, R¹⁰ 은 메틸이다.

[0079] 특정 구체예에서, R⁹ 및 R¹⁰ 각각은 수소이다.

[0080] 특정 구체예에서, R^{7a}, R^{7b}, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰ 각각은 수소이다.

[0081] 한 구체예에서, W는 -CONR¹-이다. R¹ 에 관한 특수한 값의 예는 수소이다. 한 구체예에서, W 는 -NR²CO-이다. 한 구체예에서 R² 는 수소이다. 또다른 구체예에서, R² 는 메틸이다. W에 대한 값들의 예는 -C(=O)NH-, -NHC(=O)- 및 -N(CH₃)CO-이다.

[0082] 특수한 구체예에서, W는 -C(=O)NH-이다.

[0083] 한 구체예에서, L은 리간드이다.

[0084] 한 구체예에서, L은 - (CR³R⁴)_n-(CR^aR^b)_m-(CR⁵R⁶)-*이다.

[0085] 특정 구체예에서 L이 - (CR³R⁴)_n-(CR^aR^b)_m-(CR⁵R⁶)-*이면, n은 0 또는1이고, m은 0, 1 또는 2이다. 특정 구체예에서, R³, R⁴, R^a, R^b, R⁵ 및 R⁶ 각각은 수소여서, L은 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- 및 -CH₂CH₂CH₂CH₂- 에서 선택 된다.

[0086] 특정 구체예에서 L은 - (CR³R⁴)_n-(CR^aR^b)_m-(CR⁵R⁶)-*이고 여기서 m 또는 n 중 하나는 0이다.

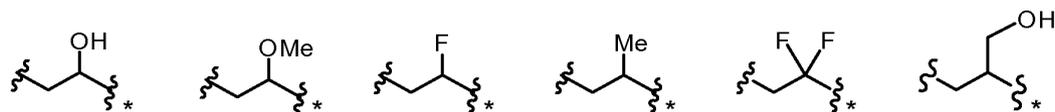
[0087] 특정 구체예에서, L은 결합 및 CH₂CH₂이다.

[0088] 특정 구체예에서 L 이 - (CR³R⁴)_n-(CR^aR^b)_m-(CR⁵R⁶)-*이고, n은 0 또는 1이고, m은 1 또는 2이고, R⁵ 및 R⁶ 는 이들이 부착하는 원자와 함께 시클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구체예에서, R³ 및 R⁴ 각각은 n이 1일 때 R^a 및 R^b 각각은 수소이다. L에 대한 특수한 예들에는 다음 구조들을 가지는 -CH₂(시클로프로프-1,1,-디일) 및 -CH₂CH₂(시클로프로프-1,1,-디일)이 포함된다:



[0089]

[0090] 특정 구체예에서 L 이 - (CR³R⁴)_n-(CR^aR^b)_m-(CR⁵R⁶)-*일 때, R⁵ 는 수소, (1-4C 알킬), OH, -O(1-4C 알킬) 또는 F이고, R⁶ 은 수소, F 또는 메틸이다. 특정 구체예에서, n은 1이고 m은 0이다. 특정 구체예에서, R³ 및 R⁴ 각각은 수소이다. L에 관한 특수한 예들에는 다음 구조가 포함된다:



[0091]

[0092] 여기서 별표는 G 기에 부착되는 부위를 나타낸다.

[0093] 특정 구체예에서 L이 - (CR³R⁴)_n-(CR^aR^b)_m-(CR⁵R⁶)-*인 경우, n은 1이고, m은 0, 1 또는 2이고, R³ 는 수소, (1-4C 알킬) 또는 -CH₂OH이고, R⁴ 는 수소 또는 메틸이다. 특정 구체예에서, R^a, R^b, R⁵ 및 R⁶ 각각은 수소이다. 특정 구체예에서, m은 0이고 R⁵ 및 R⁶ 각각은 수소이다. L의 특수한 예들에는 다음 구조가 포함된다:



[0094]

[0095]

여기서, 별표는 G 기가 부착되는 부위를 나타낸다.

[0096]

특정 구체예에서, L은 (2-4C)알케닐렌이다. L에 관한 특수한 예들에는 $-\text{CH}_2=\text{CH}_2-$ 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2-$ 이 포함된다.

[0097]

특정 구체예에서, L은 $-\text{O}(1-4\text{C 알킬})-\ast$ 이며, 여기서 별표는 G 기에 부착되는 부위를 나타낸다. 특히 $-\text{OCH}_2-\ast$ 가 그 예이다.

[0098]

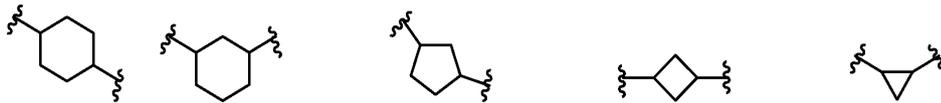
특정 구체예에서, L은 $-(1-4\text{C 알킬})-\text{O}-\ast$ 이며, 여기서 별표는 G 기에 부착되는 부위를 나타낸다. 특히 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\ast$ 가 그 예이다.

[0099]

특정 구체예에서, L은 $-(1-4\text{C 알킬})-\text{S}-\ast$ 이며, 여기서 별표는 G 기에 부착되는 부위를 나타낸다. 특히 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-\ast$ 가 그 예이다.

[0100]

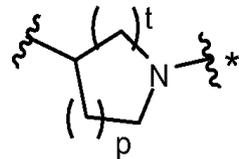
특정 구체예에서, L은 (3-6C)시클로알킬렌, 즉, 고리 안에 3-6개의 탄소 원자들을 가지는 2가 시클로알킬 고리이며, 여기서 라디칼들은 고리 내의 상이한 탄소 원자들 위에 위치된다. 예들에는 시클로프로필렌, 시클로부틸렌, 시클로펜틸렌, 및 시클로헥실렌 고리가 포함된다. L에 관한 특수한 예에는 다음 구조들이 포함된다:



[0101]

[0102]

특정 구체예에서, L은 다음 화학식으로 나타내어지는 hetCyc¹ 인데



[0103]

[0104]

여기서 t 및 p는 본 명세서에서 정의된 바와 같으며 별표는 G 기에 부착되는 부위를 나타낸다. L에 관한 특수한 예들에는 다음 구조들이 포함된다:



[0105]

[0106]

화학식 I의 특정 구체예에서, L은 결합, $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-(\text{CR}^5\text{R}^6)-\ast$, (3-6C)시클로알킬렌, $-\text{O}(1-4\text{C 알킬})-\ast$, $-(1-4\text{C 알킬})-\text{O}-\ast$, 및 $-(1-4\text{C 알킬})-\text{S}-\ast$ 에서 선택된다.

[0107]

화학식 I의 특정 구체예에서, L은 hetCyc¹, $-\text{O}(1-4\text{C 알킬})-\ast$, $-(1-4\text{C 알킬})-\text{O}-\ast$, 및 $-(1-4\text{C 알킬})-\text{S}-\ast$ 에서 선택된다.

[0108]

화학식 I의 특정 구체예에서, L은 $-\text{O}(1-4\text{C 알킬})-\ast$, $-(1-4\text{C 알킬})-\text{O}-\ast$, 및 $-(1-4\text{C 알킬})-\text{S}-\ast$ 에서 선택된다.

[0109]

화학식 I의 특정 구체예에서, L은 hetCyc¹이다.

[0110]

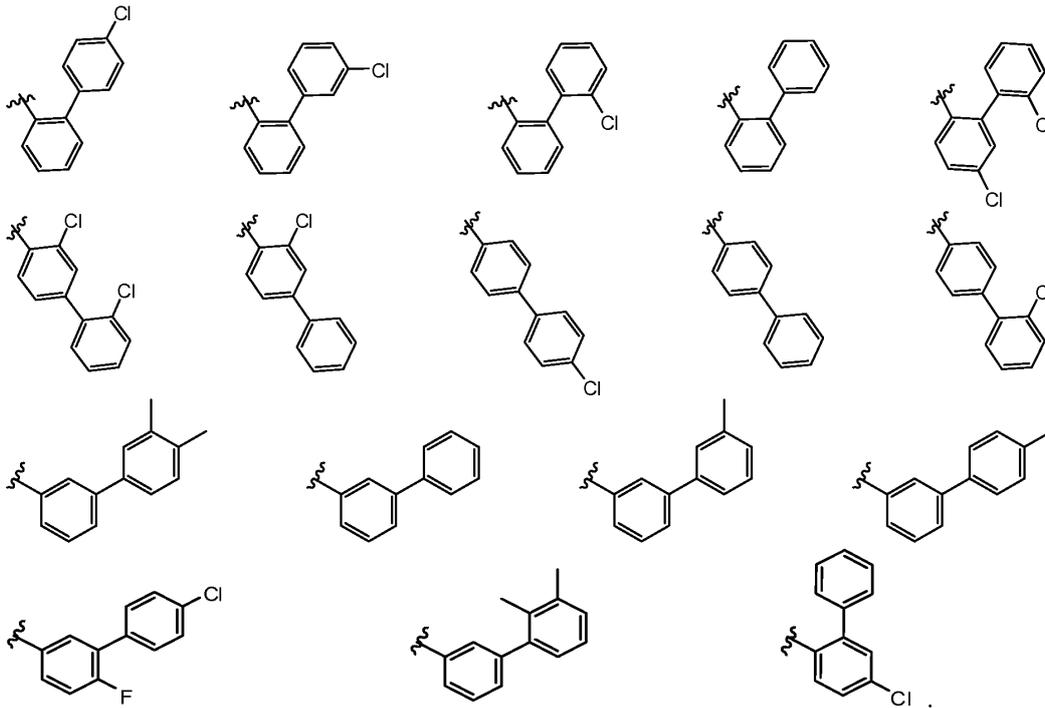
화학식 I의 특정 구체예에서, L은 결합, $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-(\text{CR}^5\text{R}^6)-\ast$, 및 (3-6C)시클로알킬렌에서 선택된다.

[0111]

화학식 I의 특정 구체예에서, L은 결합 및

- [0112] $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)_p$ -*에서 선택된다.
- [0113] 화학식 I 의 특정 구체예에서, L은 결합 및 CH_2CH_2 에서 선택된다.
- [0114] 특정 구체예에서, G기는 Ar^1 이다.
- [0115] 특정 구체예에서, Ar^1 은 F, Cl, Br, CF_3 , (1-4C)알킬, OH, -O(1-4C 알킬), -S(1-3C 알킬), - SCF_3 , 시클로프로필, $-CH_2N(1-3C 알킬)_2$, -O-(2-3C)플루오로알킬, -O-(1-3C)디플루오로알킬, -O-(1-3C)트리플루오로알킬, - OCH_2 (시클로프로필), 및 (3-4C)알킬닐에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체들로 선택적으로 치환된 페닐이다.
- [0116] 특수한 구체예들에서, Ar^1 은 F, Cl, Br, CF_3 , 메틸, 에틸, 프로필, tert-부틸, OH, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, tert-부톡시, SMe, SCF_3 , 시클로프로필, CH_2NMe_2 , OCH_2CH_2F , $OCH_2CH_2CH_2F$, $OCHF_2$, OCF_3 , $-OCH_2$ (시클로프로필), 및 프로핀일에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체들로 선택적으로 치환된 페닐이다. 특정 구체예에서, Ar^1 은 상기 치환체들 중 2개로 선택적으로 치환된 페닐이다. 특정 구체예에서, Ar^1 은 상기 치환체들 중 3개로 선택적으로 치환된 페닐이다.
- [0117] G가 Ar^1 로 나타내어질 때 G에 대한 특수한 예에는, include 페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2,6-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,5-디클로로페닐, 2,3-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 2-클로로-6-플루오로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-브로모페닐, 4-브로모페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2,4-디메틸페닐, 2-하이드록시페닐, 3-하이드록시페닐, 4-하이드록시페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2-tert-부톡시페닐, 2-에톡시페닐, 3-이소프로폭시페닐, 2-트리플루오로메톡시페닐, 2-티오메틸페닐, 3-티오메틸페닐, 4-티오메틸페닐, 4-트리플루오로메틸티오페닐, 2-시클로프로필페닐, 4-시클로프로필페닐, 3-tert-부틸페닐, 4-tert-부틸페닐, 4-(디메틸아미노)메틸페닐, 3,4-디메톡시페닐, 2,3-디메톡시페닐, 2,4-디메톡시페닐, 3-메톡시-4-클로로페닐, 2-클로로-4-메톡시페닐, 2-메톡시-4-브로모페닐, 2-메톡시-4-클로로페닐, 2-메톡시-4-플루오로페닐, 2-메톡시-4-트리플루오로메틸페닐, 2-메톡시-4-시클로프로필페닐, 2-플루오로-5-클로로페닐, 2-클로로-4-트리플루오로메틸페닐, 2-클로로-4-브로모페닐, 2-메틸-4-클로로페닐, 2,5-디메톡시페닐, 2-메톡시-5-브로모페닐, 2-브로모-4-클로로페닐, 2-클로로-4-시클로프로필페닐, 2-시클로프로필-4-클로로페닐, 2,4-디클로로-6-메톡시페닐, 3-메톡시-4-클로로페닐, 4-디플루오로메톡시페닐, 2-클로로-4,6-디메톡시페닐, 2,6-디메톡시페닐, 4-클로로-2,6-디메톡시페닐, 2-클로로-6-메톡시페닐, 2,4-디클로로-6-에톡시페닐, 2-메틸-4-클로로페닐, 2-에틸-4-클로로페닐, 2-프로필-4-클로로페닐, 2,6-디클로로-4-메톡시페닐, 2-트리플루오로메틸-4-클로로페닐, 2,4-디에톡시페닐, 3,5-디메톡시페닐, 2-메톡시-3-클로로페닐, 3-클로로-5-메톡시페닐, 2,4-트리플루오로메틸페닐, 2-에틸페닐, 2-티오메틸-4-클로로페닐, 2-에톡시-4-메톡시페닐, 2-메톡시-5-클로로페닐, 2-에톡시-4-클로로페닐, 2-트리플루오로메톡시-4-클로로페닐, 2-tert-부톡시-4-클로로페닐, 2-시클로프로필메톡시-4-클로로페닐, 2-이소프로폭시-4-클로로페닐, 2-에톡시-4-클로로페닐, 2-프로폭시-5-클로로페닐, 4-클로로-2-(2-플루오로에톡시)페닐, 4-클로로-2-(3-플루오로프로폭시)페닐, 및 2-클로로-4-(프로핀-1-일)페닐이 포함된다.
- [0118] G가 Ar^1 으로 나타내어질 때 G에 대한 또다른 예에는 2,4-디(트리플루오로메틸)페닐, 2-시클로프로필-4-트리플루오로메틸페닐, 2,4,6-트리메톡시페닐, 2-메톡시-4-에톡시페닐, 2-플루오로-4-클로로페닐 및 2-하이드록시-4-클로로페닐이 포함된다.
- [0119] 화학식 I 의 특정 구체예에서, G는 Ar^2 이다.
- [0120] 특정 구체예에서, Ar^2 은 Ar^3 로 치환된 페닐기이며, 여기서 Ar^2 은 F, Cl 및 CF_3 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체들로 선택적으로 추가 치환된다. Ar^3 의 예에는 페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 3,4-디메틸페닐, 및 2,3-디메틸페닐이 포함된다.

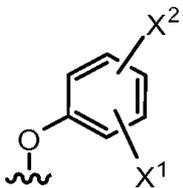
[0121] G가 Ar^2 로 나타내어질 때 G에 대한 특수한 예에는 다음 구조들이 포함된다:



[0122]

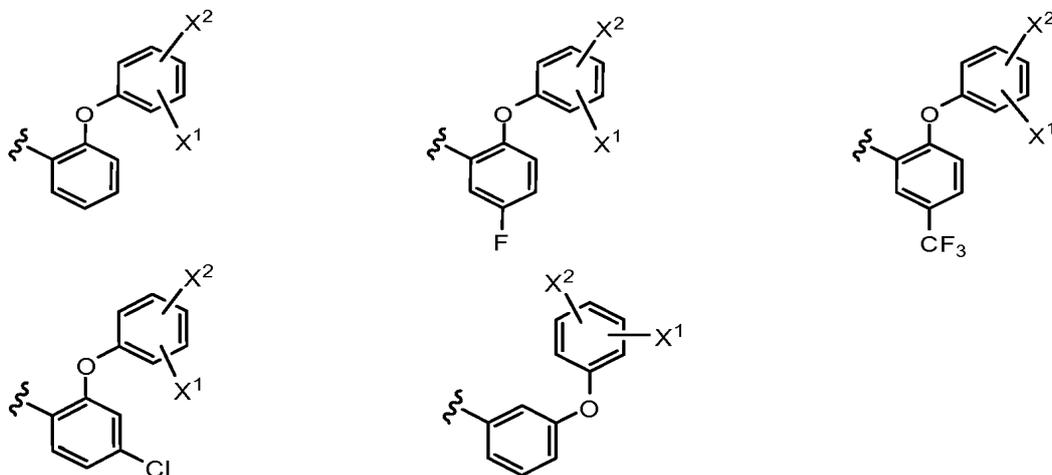
[0123] 화학식 I 의 특정 구체예에서, G는 Ar^2 이고 Ar^2 은 페닐 $O-Ar^4$ 으로 치환된 페닐이며, 여기서 Ar^2 기는 F, Cl 및 CF_3 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체들로 선택적으로 추가 치환된다. $O-Ar^4$ 치환체들의 예에는 플루오로, 클로로 또는 브로모로 선택적으로 치환된 페녹시기가 포함된다. $O-Ar^4$ 의 특수한 예는 다음 구조로 나타내어질 수 있는데:

[0124]



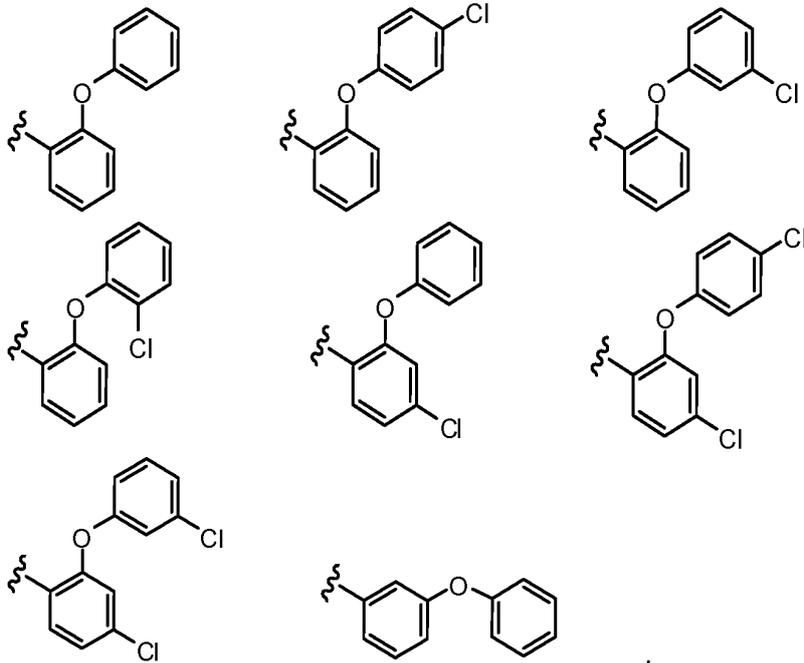
[0125] 여기서 X^1 및 X^2 는 플루오로, 클로로 및 브로모에서 독립적으로 선택된다.

[0126] G가 Ar^2 으로 나타내어질 때 G의 예에는 다음 구조들이 포함되며:



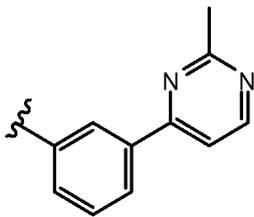
[0127]

[0128] 여기서 X^1 및 X^2 는 플루오로, 클로로 및 브로모에서 독립적으로 선택된다. G가 Ar^2 으로 나타내어질 때 G의 특수한 예에는 다음 구조들이 포함된다:



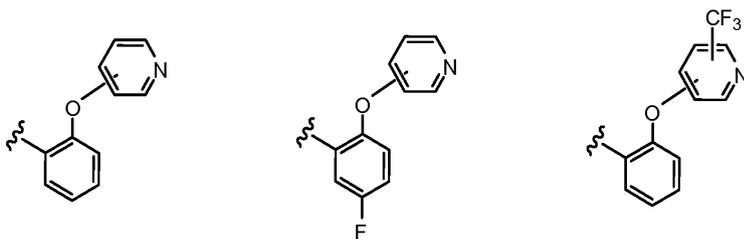
[0129]

[0130] 화학식 I 의 특정 구체예에서, G는 Ar^2 이며 Ar^2 는 $hetAr^1$ 로 치환된 페닐이고, 여기서 상기 Ar^2 는 F, Cl 및 CF_3 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체들로 선택적으로 추가 치환된다. $hetAr^1$ 치환체들의 예에는 피리딜 및 피리미딜 고리가 포함된다. 특정 구체예에서, $hetAr^1$ 은 하나 또는 그 이상의 (1-4C 알킬)기, 예를 들어, 하나 또는 그 이상의 메틸기로 치환된다. $hetAr^1$ 의 특수한 예에는 2-메틸피리미딜과 같은 메틸피리미딜기가 포함된다. G가 Ar^2 로 나타내어질 때 G의 특수한 예는 다음과 같은 구조이다:



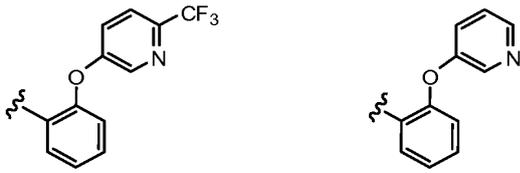
[0131]

[0132] 화학식 I 의 특정 구체예에서, G는 Ar^2 이고 여기서 Ar^2 는 $-O-hetAr^2$ 로 치환된 페닐이며, 여기서 상기 Ar^2 는 F, Cl 및 CF_3 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 추가 치환된다. $O-hetAr^2$ 의 예에는 피리디닐옥시 및 피리미디닐옥시기가 포함되는데, 이들 각각은 CF_3 으로 선택적으로 치환된다. G가 Ar^2 으로 나타내어질 때 G의 예에는 다음 구조들이 포함된다:



[0133]

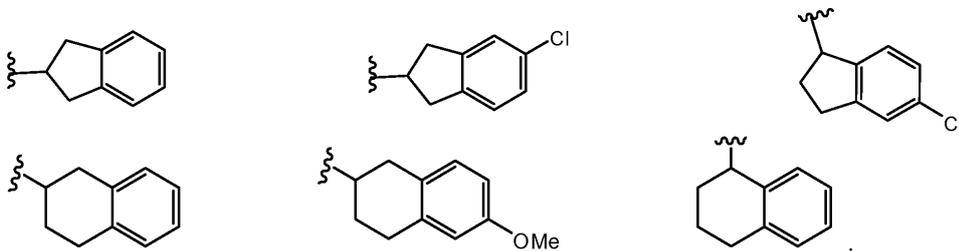
[0134] G가 Ar² 로 나타내어질 때 G의 특수한 예에는 다음 구조들이 포함된다:



[0135]

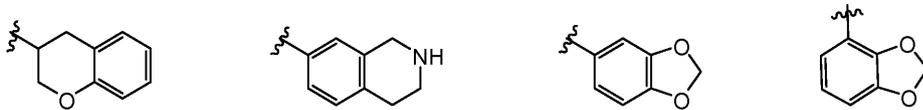
[0136] 특정 구체예에서, G는 나프틸이다. 그 예에는 1-나프틸 및 2-나프틸이 포함된다.

[0137] 특정 구체예에서, G는 Cl 및 OMe에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 벤조-융합된 (5-6C)시클로알킬 고리이다. 벤조-융합된 (5-6C)시클로알킬 고리의 예에는 치환되지 않은 및 치환된 2,3-디하이드로-1H-인덴일 및 테트라하이드로나프틸 고리, 예를 들어, 치환되지 않은 및 치환된 2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일, 2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일, 1,2,3,4-테트라하이드로 나프쓰-2-일 고리가 포함된다. G기에 대한 특수한 예에는 다음 구조들이 포함된다:



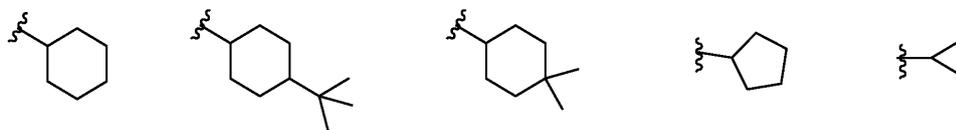
[0138]

[0139] 특정 구체예에서, G는 O 및 N에서 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 가지는 벤조-융합된 5-6 원의 헤테로사이클 고리이다. 그 예에는 크로마닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 및 벤조디옥솔릴 고리가 포함된다. G에 대한 특수한 예에는 다음 구조들이 포함된다:



[0140]

[0141] 특정 구체예에서, G는 (1-4C)알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (3-6C)시클로알킬 고리이다. 그 예에는 하나 또는 그 이상의 알킬기, 예컨대, 하나 또는 그 이상의 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 및 t-부틸기로 선택적으로 치환된 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실 고리가 포함된다. 특정 구체예에서 G는 하나 또는 그 이상의 메틸 또는 t-부틸기로 치환된 시클로알킬기이다. G의 특수한 예에는 다음 구조들이 포함된다:



[0142]

[0143] 특정 구체예에서, G는 옥사스피로노나닐 고리이다. 특수한 예는 1-옥사스피로[4.4]노나닐이다.

[0144] 특정 구체예에서, G는 tert-부틸기이다.

[0145] 특정 구체예에서, G는 Ar¹, Ar² 및 (3-6C)시클로알킬 고리에서 선택된다.

[0146] 특정 구체예에서, G는 Ar¹ 및 Ar²에서 선택된다.

[0147] 특정 구체예에서, G는 Ar¹ 및 Ar²에서 선택되며, Ar² 는 Ar³으로 치환된 페닐이다.

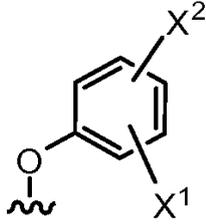
[0148] 화학식 I 의 특수한 구체예들에는 다음의 화합물들이 포함된다:

[0149] Ar¹ 은 F, Cl, Br, CF₃, 메틸, 에틸, 프로필, tert-부틸, OH, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, tert-

부특시, SMe, SCF₃, 시클로프로필, CH₂NMe₂, OCH₂CH₂F, OCH₂CH₂CH₂F, OCHF₂, OCF₃, -OCH₂(시클로프로필), 및 프로필에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이고;

[0150] Ar³ 은 페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 3,4-디메틸페닐, 및 2,3-디메틸페닐에서 선택되며;

[0151] -O-Ar⁴ 는 다음 화학식을 가지는 기에서 선택되는데



[0152] 여기서 X¹ 및 X² 는 플루오로, 클로로 및 브로모에서 독립적으로 선택되고;

[0154] hetAr¹ 은 피리딜 및 피리미딜 고리에서 선택되는데, 이들 각각은 하나 또는 그 이상의 (1-4C 알킬)기로 선택적으로 치환되며; 및

[0155] O-hetAr² 은 피리디닐옥시 및 피리미디닐옥시기에서 선택되는데, 이들 각각은 CF₃으로 선택적으로 치환된다.

[0156] -L-G- 기에 대한 특수한 예들의 예에는 다음과 같은 기들이 포함된다:

[0157] L은 결합이고 G는 Ar¹, Ar², 나프틸, 벤조-융합된 (5-6 C)시클로알킬 고리, 벤조융합된 5-6 원의 헤테로사이클릭 고리, (3-6C)시클로알킬 고리, 또는 옥사스피로노나닐 고리이며;

[0158] L은 CH₂ 이고 G는 Ar¹, 나프틸, 또는 벤조-융합된 (5-6 C)시클로알킬 고리이며;

[0159] L은 CH₂CH₂ 이고 G는 Ar¹, Ar², 나프틸, (3-6C 시클로알킬), 또는 tert-부틸이며;

[0160] L은 - (CR³R⁴)_n-(CR^aR^b)_m-(CR⁵R⁶)- 이고 G는 Ar¹이며;

[0161] L은 CH₂CH₂CH=CH 이고 G는 Ar¹이고;

[0162] L은 -OCH₂ 이고 G는 Ar¹이며;

[0163] L은 CH₂CH₂S-이고 G는 Ar¹이며;

[0164] L은 CH₂CH₂O- 이고 G는 Ar¹이며;

[0165] L은 hetCyc¹ 이고 G는 Ar¹이며; 및

[0166] L은 (3-6C)시클로알킬렌이고 G는 Ar¹이며;

[0167] 여기서 상기 G기 각각은 본 명세서에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다.

[0168] 화학식 I 의 특정 구체예에서, -L-G-는 L이 결합 또는 CH₂CH₂ 이고 G가 Ar¹, Ar², 나프틸, (3-6C 시클로알킬), 또는 tert-부틸인 기이거나, L이 - (CR³R⁴)_n-(CR^aR^b)_m-(CR⁵R⁶)- 이고 m 또는 n 중 하나는 0이고 G는 Ar¹인 기이다.

[0169] 화학식 I 의 특수한 구체예에서, -L-G-는 L이 결합 또는 CH₂CH₂ 이고 G가 Ar¹, Ar² 또는 (3-6C)시클로알킬 고리인

기이거나, L이 $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$ 이고 G가 Ar^1 인 기이다.

[0170] 화학식 I의 특정 구체예에서, -L-G-는 L이 결합 또는 CH_2CH_2 이고 G가 Ar^1 또는 Ar^2 인 기이거나, L이 $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$ 이고 G가 Ar^1 인 기이다.

[0171] 화학식 I의 특정 구체예에서, -L-G-는 L이 결합 또는 $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$ 이고 G가 Ar^1 인 기이다.

[0172] 상기 -L-G- 조합 각각에서, G는 화학식 I에 관하여 기재된 바와 같이 선택적으로 치환된다.

[0173] 상기 -L-G- 조합의 특정 구체예에서, W는 $C(=O)NH$ 이다.

[0174] 화학식 I의 화합물들에는 화학식 Ia의 화합물들이 포함되는데, 여기서:

[0175] A^1 은 CN, Cl, 또는 시클로프로필이고;

[0176] A^2 는 수소, Cl, Br, 또는 시클로프로필이며;

[0177] W는 $-C(=O)NH-$ 이고;

[0178] L은 화학식 I에 관하여 정의된 바와 같으며;

[0179] G는 Ar^1 , Ar^2 , 나프틸, Cl 및 OMe에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 벤조-융합된 (5-6C)시클로알킬 고리, O 및 N에서 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 가지는 벤조-융합된 5-6원의 헤테로사이클릭 고리, 또는 (1-4C)알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (3-6C)시클로알킬 고리이고;

[0180] Ar^1 은 화학식 I에 관하여 정의된 바와 같으며;

[0181] Ar^2 는 화학식 I에 관하여 정의된 바와 같으며;

[0182] R^{7a} , R^{7b} 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소이고;

[0183] R^9 는 수소, 메틸, 플루오로 또는 NO_2 이며; 및

[0184] R^{10} 은 수소, 메틸 또는 플루오로이다.

[0185] 화학식 I의 화합물들에는 또한 화학식 Ib의 화합물들이 포함되는데, 여기서:

[0186] A^1 은 CN, Cl, 또는 시클로프로필이고;

[0187] A^2 는 수소, Cl, Br, 또는 시클로프로필이며;

[0188] W는 $-C(=O)NH-$ 이고;

[0189] L은 화학식 I에 관하여 정의된 바와 같고;

[0190] G는 Ar^1 , Ar^2 , 나프틸, 또는 (1-4C)알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (3-6C)시클로알킬 고리이며;

[0191] Ar^1 은 화학식 I에 관하여 정의된 바와 같고;

[0192] Ar^2 는 화학식 I에 관하여 정의된 바와 같으며;

[0193] R^{7a} , R^{7b} 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소이며;

[0194] R^9 는 수소, 메틸, 플루오로 또는 NO_2 이고; 및

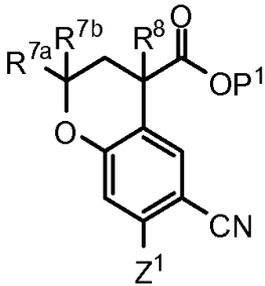
- [0195] R^{10} 은 수소, 메틸 또는 플루오로이다.
- [0196] 화학식 **I**의 화합물들은 또한 화학식 **Ic**의 화합물들도 포함하는데, 여기서:
- [0197] A^1 은 CN, Cl, 또는 시클로프로필이고;
- [0198] A^2 는 수소, Cl, Br, 또는 시클로프로필이며;
- [0199] W는 $-C(=O)NH-$ 이고;
- [0200] L은 결합 또는 $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$ 이며 여기서 R^3, R^4, R^a, R^b, R^5 및 R^6 는 화학식 **I**에 관하여 정의된 바와 같고;
- [0201] G는 Ar^1, Ar^2 , 나프틸, Cl 및 OMe에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 벤조-융합된 (5-6C)시클로알킬 고리, O 및 N에서 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 가지는 벤조-융합된 5-6 원의 헤테로사이클릭 고리, 또는 (1-4C)알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (3-6C)시클로알킬 고리이며;
- [0202] Ar^1 은 화학식 **I**에 관하여 정의된 바와 같고;
- [0203] Ar^2 는 화학식 **I**에 관하여 정의된 바와 같고;
- [0204] R^{7a}, R^{7b} 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소이고;
- [0205] R^9 는 수소, 메틸, 플루오로 또는 NO_2 이고; 및
- [0206] R^{10} 은 수소, 메틸 또는 플루오로이다.
- [0207] 화학식 **Ic**의 특수한 구체에에서, L은 결합 또는 CH_2CH_2 이다.
- [0208] 화학식 **I**의 화합물들에는 또한 화학식 **Id**의 화합물들이 포함되는데, 여기서:
- [0209] A^1 은 CN, Cl, 또는 시클로프로필이고;
- [0210] A^2 는 수소, Cl, Br, 또는 시클로프로필이며;
- [0211] W 는 $-C(=O)NH-$ 이고;
- [0212] L은 결합 또는 $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$ 이며, 여기서 R^3, R^4, R^a, R^b, R^5 및 R^6 은 화학식 **I**에 관하여 정의된 바와 같고;
- [0213] G는 Ar^1, Ar^2 , 나프틸 또는 (1-4C)알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (3-6C)시클로알킬 고리이고;
- [0214] Ar^1 은 화학식 **I**에 관하여 정의된 바와 같고;
- [0215] Ar^2 는 화학식 **I**에 관하여 정의된 바와 같고;
- [0216] R^{7a}, R^{7b} 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소이며;
- [0217] R^9 는 수소, 메틸 또는 플루오로이고; 및
- [0218] R^{10} 은 수소, 메틸 또는 플루오로이다.
- [0219] 화학식 **Id**의 특수한 구체에에서, L 은 결합 또는 CH_2CH_2 이다.

[0220] 화학식 Id의 특정 구체예에서, G는 Ar¹이고, 여기서 Ar¹은 F, Cl, Br, CF₃, 메틸, 에틸, 프로필, tert-부틸, OH, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, tert-부톡시, SMe, SCF₃, 시클로프로필, CH₂NMe₂, OCH₂CH₂F, OCH₂CH₂CH₂F, OCHF₂, OCF₃, -OCH₂(시클로프로필), 및 프로핀일에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이다. 특정 구체예에서, Ar¹은 1 내지 3개의 상기 치환체들로 치환된다. 특정 구체예에서, Ar¹은 상기 치환체 2개로 치환된다.

[0221] 또다른 양상에 따르면, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이들의 염의 제조 방법을 제공하는데, 이 방법은 다음을 포함한다:

[0222] (a) A¹이 CN이고 A²가 수소인 화학식 I의 화합물을 위하여, 염기의 존재하에서

[0223] 다음 화학식 (II)를 가지는 해당 화합물을:

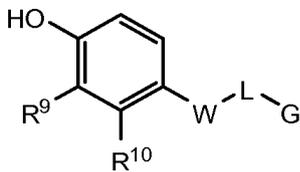


[0224]

[0225] (II)

[0226] 여기서 P¹은 수소 원자 또는 카르복실 보호기를 나타내며 Z¹은 이탈 원자 또는 이탈기를 나타내고,

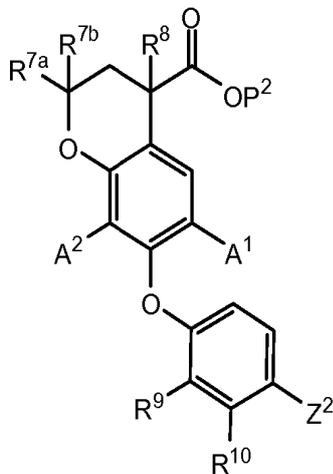
[0227] 다음 화학식 (III)을 가지는 해당 화합물과 반응시키는 단계; 또는



[0228]

[0229] (III)

[0230] (b) 다음 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 반응성 유도체를



[0231]

[0232] (IV)

[0233] 여기서 P^2 는 P^1 에 관하여 정의된 바와 같고 Z^2 는 $-NH_2$ 또는 $-C(=O)OH$ 를 나타내며,

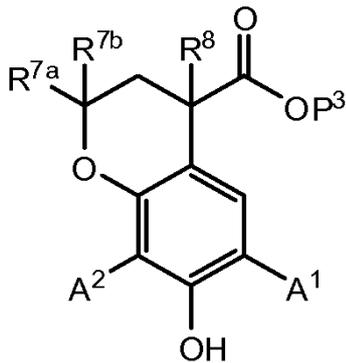
[0234] 다음 화학식 (V)의 화합물 또는 이들의 반응성 유도체와 커플링하는 단계

[0235] $H-Z^3-L-G$

[0236] (V)

[0237] 여기서 Z^3 은 각각 $OC(=O)$ 또는 NH 를 나타내며; 또는

[0238] (c) A^1 이 Cl, (1-4C 알킬), OMe 또는 시클로프로필이고 A^2 가 (1-4C 알킬), 클로로, 브로모 또는 시클로프로필인 화학식 I의 화합물을 위하여, 염기의 존재하에 다음 화학식 (VI)을 가지는 화합물을

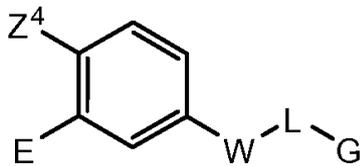


[0239]

[0240] (VI)

[0241] 여기서 P^3 는 P^1 에 관하여 정의된 바와 같고 A^1 은 Cl, (1-4C 알킬), 또는 시클로프로필이며, A^2 는 (1-4C 알킬), 클로로, 브로모 또는 시클로프로필이고,

[0242] 다음 화학식 (VII)을 가지는 해당 화합물과 커플링하는 단계 그리고 필요한 경우 상기 전자 끄는 기를 제거하는 단계

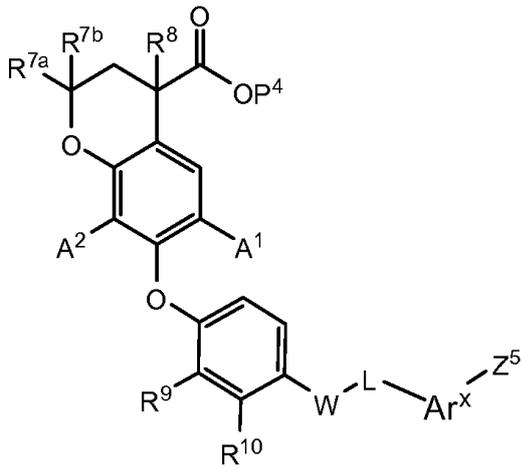


[0243]

[0244] (VII)

[0245] 여기서 E는 전자 끄는 기(electron withdrawing group)이고 Z^4 는 이탈 원자이며; 또는

[0246] (d) G가 Ar^x 이고 Ar^x 는 (1) 시클로프로필 또는 (1-4C)알킬로 치환되고 Ar^1 에 관하여 정의된 바와 같이 선택적으로 추가 치환된 Ar^1 또는 (2) Ar^3 으로 치환되고 F 또는 Cl로 선택적으로 추가 치환된 페닐인 Ar^2 인 화학식 I의 화합물을 위하여, 전이 금속 촉매 및 리간드의 존재하에 다음 화학식 (VIII)을 가지는 해당 화합물을



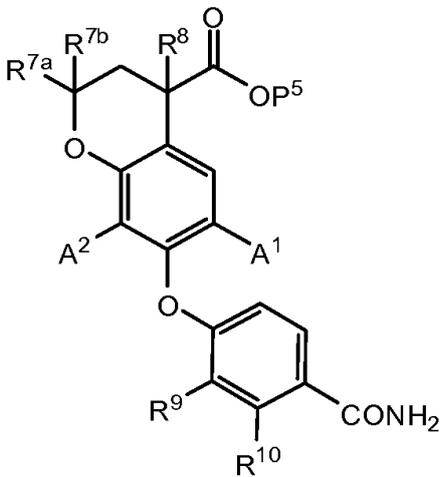
[0247]

[0248] (VIII)

[0249] 여기서 P^4 는 P^1 에 관하여 정의된 바와 같으며 Z^5 는 이탈 원자 또는 이탈기이고,

[0250] 화학식 $Y-B(OH)_2$ 를 가지는 화합물과 반응시키는 단계, 여기서 Y는 시클로프로필, (1-4 C 알킬) 또는 Ar^3 이고; 또
는

[0251] (e) L은 결합이고 G 는 Ar^1 또는 Ar^2 인 화학식 I의 화합물을 위하여, 금속 촉매 및 리간드의 존재하에 다음 화학식 (IX)를 가지는 해당 화합물을



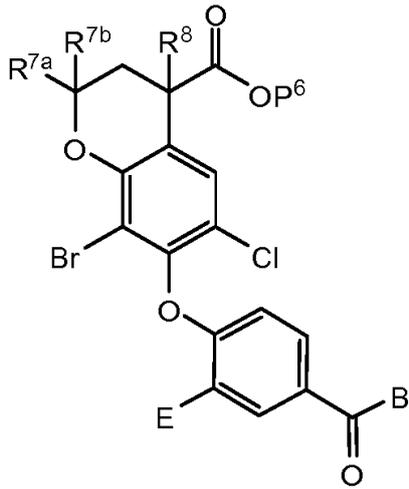
[0252]

[0253] (IX)

[0254] 여기서 P^5 는 P^1 에 관하여 정의된 바와 같으며,

[0255] 화학식 Ar^1-Z^6 또는 Ar^2-Z^6 를 가지는 화합물과 반응시키는 단계, 여기서 Z^6 는 이탈 원자 또는 이탈기이며; 또는

[0256] (f) A^1 은 클로로이고, A^2 는 시클로프로필이고, R^9 및 R^{10} 은 수소이며, W는 $C(=O)NH$ 인 화학식 I의 화합물을 위하여, 적절한 염기, 금속 촉매 및 리간드의 존재하에 약 100 °C 내지 약 150 °C의 온도에서 다음 화학식 (X)을 가지는 해당 화합물을



[0257]

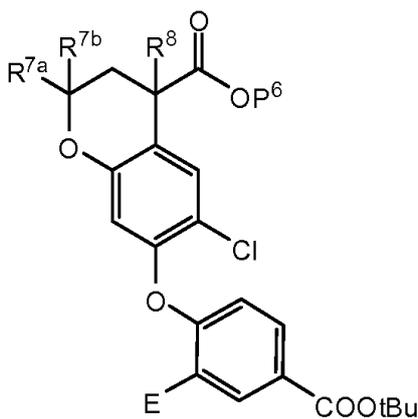
[0258] (X)

[0259] 여기서 P⁶는 P¹에 관하여 정의된 바와 같으며, E는 전자 끄는 기이고, B는 O-tert부틸, NH₂ 또는 NH-L-G이고,

[0260] 약 2 당량의 시클로프로필 보로닉 애시드와 반응시킨 후 필요한 경우 전자 끄는 기를 제거하고, 그리고 B가 O-tBu인 경우 화학식 H₂N-L-G를 가지는 화합물과 커플링하거나 또는 B가 NH₂인 경우 화학식 X-L-G를 가지는 화합물과 커플링하는 단계, 여기서 X는 이탈기 또는 이탈 원자이고; 또는

[0261] (g) A¹이 시클로프로필이고, A²는 시클로프로필이며, R⁹ 및 R¹⁰은 수소이고 W는 C(=O)NH인 화학식 I의 화합물을 위하여, 적절한 염기, 금속 촉매 및 리간드의 존재하에 약 100 °C 내지 150 °C의 온도에서 화학식 (X)를 가지는 해당 화합물을 약 4 당량의 시클로프로필보로닉 애시드와 반응시킨 후, 필요한 경우 전자 끄는 기를 제거하고, 그리고 B가 O-tBu인 경우 화학식 H₂N-L-G를 가지는 화합물과 커플링하거나 또는 B가 NH₂인 경우 화학식 X-L-G를 가지는 화합물과 커플링하는 단계, 여기서 X는 이탈기 또는 이탈 원자이고; 또는

[0262] (h) A¹은 시클로프로필이고, A²는 수소이며, R⁹ 및 R¹⁰은 수소이고 W는 C(=O)NH인 화학식 I의 화합물을 위하여, 적절한 염기, 금속 촉매 및 리간드의 존재하에 약 90 °C 내지 150 °C, 예를 들어 120 °C의 온도에서 다음 화학식 (XI)을 가지는 해당 화합물을



[0263]

[0264] (XI)

[0265] 약 3 당량의 시클로프로필보로닉 애시드와 반응시킨 후, 필요한 경우 전자 끄는 기를 제거하고, 그리고 B가 O-tBu인 경우 화학식 H₂N-L-G를 가지는 화합물과 커플링하거나 또는 B가 NH₂인 경우 화학식 X-L-G를 가지는 화합물과 커플링하는 단계, 여기서 X는 이탈기 또는 이탈 원자이고; 그리고

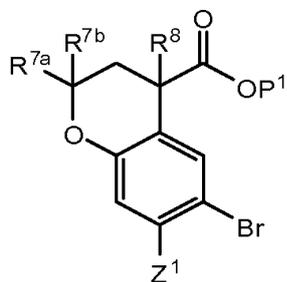
[0266] 필요한 경우 보호기를 제거하여, 염을 형성하는 단계.

[0267] 상기 임의의 방법에서 카르복실 보호기는 임의의 편리한 카르복실 보호기, 예를 들어, Greene & Wuts, eds.,

"Protecting Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, Inc에 기재된 카르복실 보호기일 수 있다. 카르복실 보호기의 예에는 (1-6C)알킬기, 예컨대, 메틸, 에틸 및 t-부틸이 포함된다. 카르복실 보호기는 해당 분야에 공지된 방법을 사용하여 제거될 수 있다. 예를 들면, 알킬 보호기는 가수분해에 의해, 예를 들어, THF 또는 알콜 (예를 들어 에탄올) 또는 이들의 혼합물과 같은 적절한 용매에서 보호되는 화합물을 금속 수소화물, 예를 들어, 리튬, 포타슘 또는 소듐 하이드록사이드로 처리함으로써 제거될 수 있다. Tert-부틸 보호기는 산 가수분해, 예를 들어, 유기 용매에서 TFA 또는 염화수소로 산 가수분해 함으로써 제거될 수 있다.

[0268] 방법 (a)를 보면, Z¹으로 나타내어지는 이탈 원자는 예를 들어, 불소 원자와 같은 할로겐 원자일 수 있다. 대안적으로, Z¹은 트리플레이트(triflate) 또는 토실레이트(tosylate)와 같은 이탈기일 수 있다. 염기는, 예를 들어, 알칼리 금속 수소화물 또는 탄산염, 예컨대, 소듐 하이드라이드, 소듐 카보네이트 또는 포타슘 카보네이트, 또는 3차 아민, 예컨대, 트리에틸아민, 또는 N,N-디이소프로필에틸아민일 수 있다. 편리한 용매에는 N-메틸피롤리딘, 또는 아미드, 설폭사이드 및 니트릴, 예컨대, DMF, DMSO 또는 아세토니트릴이 포함된다. 이 반응은 상승된 온도, 예컨대, 50 내지 150 °C 범위의 온도에서 실시될 수 있다.

[0269] 화학식 (II)의 화합물은 공지이거나 다음 화학식 (IIa)를 가지는 해당 브로모 유도체를 적절한 용매, 예컨대, N-메틸 피롤리딘에서

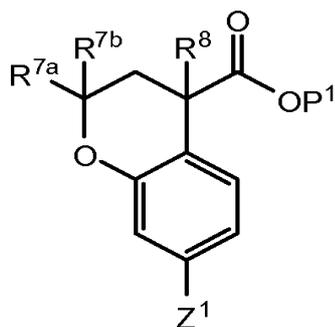


[0270]

[0271] (IIa)

[0272] Cu(I)CN으로 처리함으로써 제조될 수 있다. 반응은 상승된 온도, 예를 들어, 100 내지 200 °C, 예컨대 160 °C에서 편리하게 실시된다.

[0273] 화학식 (IIa)의 화합물은 다음 화학식 (IIb)를 가지는 해당 유도체를 적절한 용매, 예컨대 DMF에서



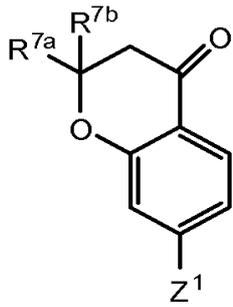
[0274]

[0275] (IIb)

[0276] N-브로모숙신이미드로 처리함으로써 제조될 수 있다. 이 반응은 주위 온도 내지 100 °C, 예를 들어, 50 °C에서 편리하게 실시된다.

[0277] R⁸이 Me인 화학식 (IIb)의 화합물은 적절한 염기, 예컨대, 알칼리 금속 탄산염(예컨대, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트 또는 세슘 카보네이트) 또는 알칼리 금속 수소화물 (예컨대, 소듐 하이드라이드)의 존재하에 R⁸이 H인 화학식 (IIb)의 해당 화합물을 요오드화 메틸과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0278] 화학식 (IIb)의 화합물은 다음 화학식 (IIc)를 가지는 해당 화합물을 해당 분야에 공지된 방법 [예컨대, 에놀 에테르, 에폭사이드, 시아노하이드린, α, β-불포화 설폰, 케텐 티오아세탈, 글리시딕 에스테르, 니트릴 및 α-아세톡시아크릴로니트릴]을 사용하여 동족체화한 후

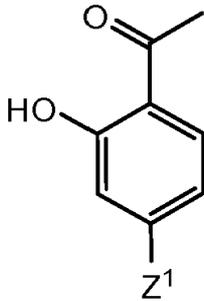


[0279]

[0280] (IIc)

[0281] 하나의 탄소 단위를 추가하기 위해 산성 조건하에서 염화 주석(II)를 사용하여 환원 가수분해함으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 한 구체예에서, 화학식 (IIc)의 화합물은 트리메틸실릴니트릴 및 요오드화 아연 또는 I_2 와 같은 촉매로 순수하게 또는 적절한 용매, 예를 들어, 디클로로메탄에서 처리될 수 있다. 이 반응은 주위 온도에서 편리하게 실시된다.

[0282] R^{7a} 및 R^{7b} 가 각각 Me인 화학식 (IIb)의 화합물은 적절한 염기, 예를 들어, 아민 염기, 예컨대, 파이롤리딘의 존재하에서 다음 화학식을 가지는 화합물을



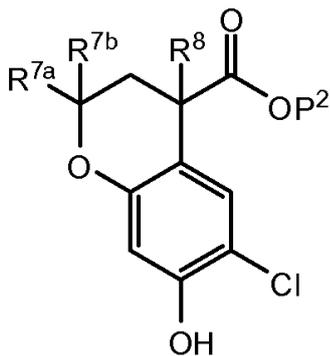
[0283]

[0284] 2-프로판온으로 고리화함으로써 제조될 수 있다. 이 반응은 상승된 온도, 예컨대 50-100 °C, 예를 들어 80 °C에서 편리하게 실시된다.

[0285] 방법 (b)를 보면, 화학식 (IV)의 화합물을 화학식 (V)의 화합물로 커플링하는 것은 종래의 아마이드 결합 형성 조건을 사용하여, 예를 들어 카르복실릭 에시드를 활성화제로 처리한 후 염기의 존재하에 아민을 첨가함으로써 실시될 수 있다. 적절한 활성화제에는 옥살릴 클로라이드, 티오닐 클로라이드, EDCI, HATU, 및 HOBt가 포함된다. 적절한 염기에는 아민 염기, 예를 들어 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 또는 과량의 암모니아가 포함된다. 적절한 용매에는 DCM, DCE, THF, 및 DMF가 포함된다.

[0286] 대안적으로, 아마이드 결합 형성은 카르복실릭 에시드의 반응성 유도체, 예를 들어 산 할로겐화물, 예컨대, 산 염화물을 커플링함으로써 실시될 수 있다.

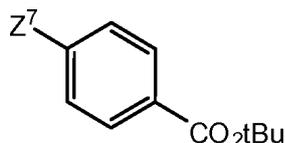
[0287] 특수한 구체예에서, A^1 이 Cl이고 A^2 는 수소이고 Z^2 는 CO_2H 인 화학식 (IV)의 화합물은 염화 구리(I) 및 무기 염기의 존재하에 다음 화학식 (IVa)를 가지는 화합물을



[0288]

[0289] IVa

[0290] 다음 화학식을 가지는 해당 화합물과 커플링한 후



[0291]

[0292] 해당 산을 형성하기 위해 에스테르 가수분해함으로써 제조될 수 있는데, 여기서 Z⁷ 는 이탈 원자 또는 이탈기이다. 적절한 무기 염기에는 탄산염, 예컨대, 세슘 카보네이트가 포함된다. Z⁷으로 나타내어지는 이탈 원자에는 할로젠 원자, 예를 들어 Br 또는 I가 포함된다. 대안적으로, Z⁷ 은 이탈기, 예컨대 알킬설포닐 또는 아릴설포닐기, 예를 들어, 트리플레이트기일 수 있다.

[0293] 방법 (c)를 보면, Z⁴로 나타내어지는 이탈 원자의 예에는 할로젠 원자, 예를 들어 F 및 Cl이 포함된다. 대안적으로, Z⁵ 는 알킬설포닐 또는 아릴설포닐기, 예를 들어, 트리플레이트기와 같은 이탈기일 수 있다. 전자 R는 기의 예에는 NO₂가 포함된다. 전자 R는 기가 NO₂인 구체예에서, 이러한 기는 필요한 경우, 임의의 편리한 환원 조건을 사용하여 (예를 들어, Zn 및 NH₄Cl) 니트로기를 아미노기로 환원시킨 후, 아미노기를 끊음으로써(예를 들어, 아미노 화합물을 이소부틸니트라이트로 처리함으로써) 제거될 수 있다.

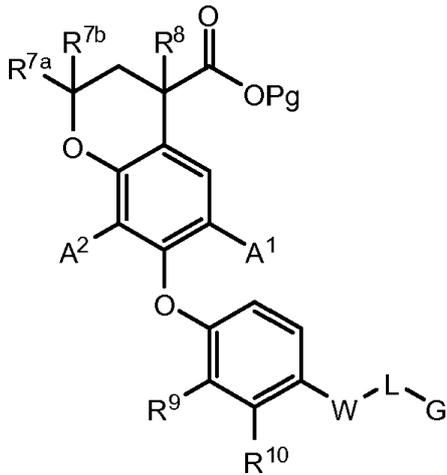
[0294] 방법 (d)를 보면, Z⁵ 로 나타내어지는 이탈 원자의 예에는 F, Cl, Br 및 I가 포함된다. 대안적으로, Z⁵는 알킬설포닐 또는 아릴설포닐기, 예를 들어, 트리플레이트기와 같은 이탈기일 수 있다. 적절한 전이 금속 촉매에는 적절한 리간드의 존재하에 팔라듐 촉매, 예컨대 Pd(II) 촉매, 예를 들어 Pd(OAc)₂가 포함된다. 리간드는 포스핀 리간드, 예컨대 PPh₃일 수 있다. 적절한 염기에는 무기 염기, 예를 들어 알칼리 금속 탄산염, 예컨대, 포타슘 카보네이트, 소듐 카보네이트 또는 세슘 카보네이트가 포함된다. 이 반응은 적절한 용매, 예컨대 DMF, DMA, DMSO, NMP 또는 디옥산에서 약 50-160 °C 범위의 온도에서 편리하게 실시된다.

[0295] 방법 (e)를 보면, Z⁶으로 나타내어지는 이탈 원자는 할로젠 원자, 예를 들어 F, Cl, Br, 또는 I일 수 있다. 대안적으로, Z⁵ 는 알킬설포닐 또는 아릴설포닐기, 예를 들어, 트리플레이트기와 같은 이탈기일 수 있다. 적절한 금속 촉매에는 적절한 리간드의 존재하에 팔라듐 촉매, 예컨대 Pd(II) 촉매, 예를 들어 Pd(OAc)₂가 포함된다. 리간드는 포스핀 리간드, 예컨대 PPh₃일 수 있다. 이 반응은 무기 염기, 예컨대 알칼리 금속 탄산염 (예를 들어 소듐 카보네이트 또는 세슘 카보네이트)의 존재하에 적절한 용매에서, 예컨대, 톨루엔, DMF, THF, 또는 NMP에서 편리하게 실시된다. 이 반응은 50-160 °C 범위의 온도에서 편리하게 실시된다.

[0296] 방법 (f), (g) 및 (h)를 보면, 적절한 염기에는 무기 염기, 예를 들어 알칼리 금속 인산염, 예컨대, 포타슘 포스페이트가 포함된다. 적절한 촉매에는 적절한 리간드의 존재하에 팔라듐 촉매, 예컨대 Pd(II) 촉매, 예를 들어 Pd(OAc)₂ 가 포함된다. 리간드는 포스핀 리간드, 예컨대, 트리스클로헥실포스핀일 수 있다. 전자 R는 기의 예에는 NO₂가 포함된다. 전자 R는 기가 NO₂인 구체예에서, 이러한 기는 필요한 경우 임의의 편리한 환원 조건 (예를 들어, Zn 및 NH₄Cl)을 사용하여 니트로기를 아미노기로 환원시킨 후, 아미노기를 끊음으로써 (예를 들어, 아미노 화합물을 이소부틸니트라이트로 처리함으로써) 제거될 수 있다. 적절한 용매에는 자일렌 및 톨루엔이 포함된다. 이 반응은 용매의 환류 온도에서 편리하게 실시된다.

[0297] 화학식 (IV), (VI), (VIII), (IX), (X) 및 (XI)의 화합물 또한 신규한 것으로 생각되며 본 발명의 또다른 양상으로서 제공된다.

[0298] 본 명세서에서 다음의 일반 화학식 **Ie**의 화합물:



[0299]

[0300] **Ie**

[0301] 또는 이들의 염이 제공되는데, 여기서:

[0302] Pg는 카르복실 보호기이고;

[0303] A¹는 수소, CN, Cl, F, Br, OMe, (1-4C 알킬) 또는 시클로프로필이고;

[0304] A²는 수소, Cl, Br, F, (1-4C 알킬) 또는 시클로프로필이며;

[0305] W는 -C(=O)NR¹- 또는 -NR²C(=O)-이고;

[0306] R¹ 및 R²는 각각 수소 또는 메틸이고;

[0307] L은 결합, -(CR³R⁴)_n-(CR^aR^b)_m-(CR⁵R⁶)-*, (2-4C)알케닐렌, -O(1-4C 알킬)-*, -(1-4C 알킬)-O-*, -(1-4C 알킬)-S-*, (3-6C)시클로알킬렌, 또는 hetCyc¹이며, 여기서 *은 G에 부착하는 부위를 나타내고, W가 -NR²C(=O)- 일 때 L은 -(CH=CH)-이 아니며;

[0308] m = 0, 1 또는 2이고;

[0309] n = 0 또는 1이고;

[0310] R^a 및 R^b는 수소 및 (1-4C 알킬)에서 독립적으로 선택되고;

[0311] R³는 수소, (1-4C 알킬) 또는 CH₂OH이고;

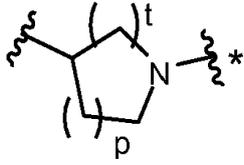
[0312] R⁴는 수소 또는 메틸이고;

[0313] R⁵는 수소, (1-4C 알킬), OH, -O(1-4C 알킬) 또는 F이고;

[0314] R⁶은 수소, F 또는 메틸이며,

[0315] 또는 R⁵ 및 R⁶은 이들이 부착되는 탄소와 함께 시클로프로필 고리를 형성하고;

[0316] hetCyc¹ 은 다음 화학식을 가지는 기이며



[0317] 여기서 t는 1 또는 2 이고 p는 0 또는 1이며, * 는 G에 부착되는 지점을 나타낸다.

[0318] G는 Ar¹, Ar², 나프틸, Cl 및 OMe에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 벤조-용합된 (5-6C)시클로알킬 고리, O 및 N에서 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 가지는 벤조-용합된 5-6 원의 헤테로사이클릭 고리, (1-4C)알킬에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (3-6C)시클로알킬 고리, 옥사스피로노나닐 고리, 또는 t-부틸이며;

[0319] Ar¹ 은 F, Cl, Br, CF₃, (1-4C)알킬, OH, -O(1-4C 알킬), -S(1-3C 알킬), -SCF₃, 시클로프로필, -CH₂N(1-3C 알킬)₂, -O-(2-3C)플루오로알킬, -O-(1-3C)디플루오로알킬, -O-(1-3C)트리플루오로알킬, -OCH₂(시클로프로필), 및 (3-4C)알킬닐에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이고;

[0320] Ar² 는 Ar³, -O-Ar⁴, hetAr¹ 또는 -O-hetAr²로 치환된 페닐이며, 여기서 Ar² 는 F, Cl 및 CF₃에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 추가 치환되고;

[0321] Ar³ 은 F, Cl, Br 및 (1-4C 알킬)에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0322] Ar⁴ 는 F, Cl, Br 및 (1-4C 알킬)에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이고;

[0323] hetAr¹ 은 1-2개의 질소 원자를 가지며, (1-4C 알킬)에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 6원의 헤테로아릴이고;

[0324] hetAr² 은 1-2개의 질소 원자를 가지며 (1-4C 알킬) 및 CF₃ 에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 6원의 헤테로아릴이다;

[0325] R^{7a}, R^{7b} 및 R⁸ 은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고;

[0326] R⁹ 는 수소, 메틸, 플루오로 또는 NO₂이고; 및

[0327] R¹⁰ 은 수소, 메틸 또는플루오로이다.

[0328] 화학식 **Ie**에서 Pg로 나타내어지는 보호기는 임의의 편리한 카르복실 보호기, 예를 들어 Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, Inc에 기재된 바와 같은 카르복실 보호기일 수 있다. 카르복실 보호기의 예에는 (1-6C)알킬기, 예컨대, 메틸, 에틸 및 t-부틸이 포함된다.

[0329] 진술한 방법들은 Pg가 카르복실 보호기 (예를 들어 (1-6C)알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸)인 화학식 **Ie**의 중간체를 형성하는 것을 포함할 수 있으며, 이러한 보호기는 제거되어 화학식 **I**의 화합물을 제공함이 이해될 것이다. 이러한 화합물은 본 발명의 또다른 양상을 구성한다. 화학식 **Ie**의 화합물은 또한 화학식 **I**의 화합물의 전구약물로서 기능할 수 있다.

[0330] 시험 화합물이 DP2 수용체 길항제로서 작용할 수 있는 능력은 실시예 A에 기재된 분석법에 의해 증명될 수 있다.

[0331] DP2의 길항제인 화합물들은 PGD₂에 의해 매개되는 질환 또는 장애, 예를 들어, PGD₂의 과잉생산 또는 조절장애와 관련된 질환 또는 장애들의 치료에 유용하다.

- [0333] 본 명세서에서 사용되는 치료라는 용어는 존재하는 증상의 치료 뿐만 아니라 예방법을 포함한다.
- [0334] 본 발명에 따른 화합물로 치료될 수 있는 질환 또는 장애들의 예에는 면역 질환이 포함된다. 또한, 본 발명의 화합물은 염증성 질환 및 장애의 치료에 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 가려움증/소양감의 치료에도 유용할 수 있다.
- [0335] 면역 질환의 예에는 천식, 피부염, 알레르기 비염, 두드러기, 아나필라틱 쇼크, 혈관부종, 알레르기, 접촉성 과민반응 (예컨대, 니켈 민감성), 약물 과민반응, 및 알레르기성 결막염과 같은 알레르기 염증성 질환 뿐만 아니라, 과호산구 증후군, 건선, 전신성 비만 세포증, 만성폐쇄성 폐질환, 염증성 장질환, 및 관절염과 같은 염증성 자가면역 질환이 포함된다.
- [0336] 면역 질환의 예에는 천식, 아토피 피부염, 알레르기 비염, 계절성 알레르기, 식품 알레르기, 접촉성 과민반응 (예컨대, 니켈 민감성), 과호산구 증후군, 및 알레르기성 결막염과 같은 알레르기 염증성 질환이 포함된다.
- [0337] 알레르기 염증성 질환의 또다른 예에는 천식 (경증-내지-중등증 천식, 중증 천식, 난치성 천식, 스테로이드-내성 천식, 스테로이드-불감 천식, 및 운동유발성 천식을 포함), 알레르기, 예컨대, 중증 알레르기/아나필라틱 쇼크, 식품 알레르기, 식물 알레르기, 약물 알레르기, 라텍스 알레르기, 독액성 좌상(venemous stings)에 대한 알레르기 반응, 계절성 알레르기 비염, 및 통년성 알레르기 비염, 만성 부비동염, 낭포성 섬유증, 호산구 질환 및 장애 (호산구성 위장염, 호산구 식도염, 급성 호산구성 폐렴, 만성 호산구성 폐렴, 폐호산구 증가증 (퇴플러 질환), 호산구성 근육통 증후군, 처그-스트라우스 증후군, 호산구성 근막염, 가족성 호산구성 연조직염, 피부성 호산구증가증, 호산구 증후군을 가지는 비알레르기 비염, 가족성 호산구증가증, 및 호산구증가증 및 전신 증상을 가지는 약물 반응을 포함), 고 IgE 증후군, 위장관의 알레르기 질환, 비열대성 스프루우, 글루텐 장질환, 글루텐 소화장애, 급성 과민 반응, 및 지연성 과민 반응이 포함된다.
- [0338] 알레르기 염증성 질환의 또다른 예에는 중증 알레르기/아나필라틱 쇼크, 호산구성 위장염, 호산구 식도염, 중증 천식, 난치성 천식, 스테로이드-내성 천식, 위장관의 알레르기 질환, 비열대성 스프루우, 글루텐 장질환, 글루텐 소화장애, 급성 과민 반응, 및 지연성 과민 반응이 포함된다.
- [0339] 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 또다른 질환 또는 장애에는 염증성 창자 질환, 예컨대, 크론 병, 궤양성 대장염, 회장염 및 장염, 혈관염, 베체트 증후군, 건선 및 염증성 피부염, 예컨대, 피부염, 습진, 두드러기, 바이러성 피부 병리, 예컨대, 인유두종바이러스, HIV 또는 RLV 감염, 박테리아성, 진균성 및 그 외 다른 기생충 피부 병리로부터 유래한 피부 병리, 및 피부 홍반 루푸스, 호흡기 알레르기 질환, 예컨대, 과민성 폐 질환, 만성폐쇄성 폐질환 등, 자가면역 질환, 예컨대, 관절염 (류마티드 및 건선성 포함), 전신 홍반성 루푸스, 제 I 형 당뇨병, 중증 근무력증, 다발성 경화증, 그레이브스 병, 사구체 신염 등, 이식편 거부반응 (동종이식편 거부반응 및 이식편대 숙주질환 포함), 예컨대, 피부이식편 거부반응, 실질 장기 이식 거부, 골수 이식 거부, 열병, 심혈관 장애, 예컨대, 급성 심부전, 저혈압, 고혈압, 협심증, 심근경색증, 심근병증, 울혈성 심부전, 죽상경화증, 관상동맥 질환, 재협착, 혈전증 및 혈관 협착증, 대뇌혈관 장애, 예컨대, 외상성 뇌손상, 뇌졸중, 허혈 재혈류 손상 및 동맥류, 유방, 피부, 전립선, 자궁경관, 자궁, 난소, 고환, 방광, 폐, 간, 후두, 구강, 결장 및 위장관 (예컨대, 식도, 위, 췌장), 뇌, 갑상선, 혈액 및 림프계의 암, 섬유증, 결합 조직 질환 및 유육종증, 음부 및 생식계 증상들, 예컨대, 발기 부전, 위장내 장애, 예컨대, 위염, 궤양, 오심, 췌장염 및 구토; 신경 장애, 예컨대, 알츠하이머 병, 수면 장애, 예컨대, 불면증, 기면 발작, 수면무호흡증 및 저환기 증후군 (Pickwick Syndrome), 통증, 신장 장애, 시각 장애, 예컨대, 녹내장, 전염성 질환, 바이러스 감염, 예컨대, HIV, 및 박테리아 감염, 예컨대, 부패증, 염증, 홍조, 코막힘, 및 중이염이 포함된다.
- [0340] 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 또다른 질환 또는 장애에는 염증성 창자 질환, 예컨대, IgA 결핍증, 염증성 피부염, 예컨대, 만성 두드러기, 급성 두드러기, 지루성 피부염, 접촉성 피부염, 천포창, 및 박탈성 피부염 (홍피증), 포진상 피부염, 선모충병, 내장 유충 이행증, 편충증, 회충증, 폐분선충증, 구충 감염, 간흡충증, 폐흡충증, 간질충증, 낭미충증, 포충증, 사상충증, 주혈흡충증, 브루셀라증, 고양이 발톱병, 전염성 림프구 증가증, 급성 콕시디오이데스진균증, 전염성 단핵구증, 항산균병, 성홍열, 결핵, 및 피부 홍반 루푸스, 호흡기 알레르기 질환, 예컨대, 과민성 폐 질환, 알레르기성 기관지폐 국균증, 열대성 폐호산구 증가증 등, 및 자가면역 질환, 예컨대, 비만세포증, 백혈구과과 혈관염, 두드러기 혈관염, 호염기성 백혈구증가증, 부신 기능저하증 등, 및 심혈관 장애, 예컨대, 특발성 혈소판 감소증, 하시모토 갑상선염, 굿파스처 증후군, 혈청병, 결절성 다발동맥염, 드레슬러 증후군, 비스코트-올드리치 증후군(Wiskott-Aldrich syndrome), 경피증, 간경변, 및 유육종증, 및 시각 장애, 예컨대, 춘계 각결막염, 아토피 각결막염, 거대 유두 결막염이 포함된다.

- [0341] 따라서 본 발명의 또다른 양상은 PGD2에 의해 매개되는 포유류의 질환 또는 의학적 증상들의 치료 방법을 제공하는데, 이 방법은 하나 또는 그 이상의 화학식 I의 화합물들 또는 이들의 제약학적으로 수용가능한 염 또는 이들의 전구약물을 상기 장애를 치료 또는 예방하기 위한 유효량으로 상기 포유류에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0342] 본 발명의 또다른 양상은 DP2 수용체에 의해 매개되는 포유류의 질환 또는 의학적 증상들을 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 하나 또는 그 이상의 화학식 I의 화합물들 또는 이들의 제약학적으로 수용가능한 염 또는 이들의 전구약물을 상기 장애를 치료 또는 예방하기 위한 유효량으로 상기 포유류에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0343] 본 발명의 또다른 양상은 IL-4, IL-5 및/또는 IL-13의 제조를 통하여 Th2 T 세포를 포함하는 포유류의 질환 또는 의학적 증상들을 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 하나 또는 그 이상의 화학식 I의 화합물 또는 이들의 제약학적으로 수용가능한 염 또는 이들의 전구약물을 상기 장애를 치료 또는 예방하기 위한 유효량으로 상기 포유류에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0344] 본 발명의 또다른 양상은 과립구 (비만 세포, 호산구, 호중구, 호염기구 등.)의 활성화 및 추적하는 것을 포함하는 포유류의 질환 또는 의학적 증상들의 치료 방법을 제공하는데, 이 방법은 하나 또는 그 이상의 화학식 I의 화합물들 또는 이들의 제약학적으로 수용가능한 염 또는 이들의 전구약물을 상기 장애를 치료 또는 예방하기 위한 유효량으로 상기 포유류에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0345] "유효량"이라는 문구는 상기 치료를 필요로하는 포유류에 투여될 때 (i) PGD2에 의해 매개되는 특정 질환, 증상 또는 장애를 치료 또는 예방하거나, (ii) 상기 특정 질환, 증상 또는 장애 중 하나 또는 그 이상의 상태를 악화, 개선 또는 제거하거나, 또는 (iii) 본 명세서에 기재된 특정 질환, 증상 또는 장애 중 하나 또는 그 이상의 증상의 발병을 예방 또는 지연시키기에 충분한 화합물의 양을 의미한다.
- [0346] 상기 양에 해당하는 화학식 I의 화합물의 양은 특정 화합물, 질환 증상 및 질환의 심각도, 치료를 필요로하는 포유류의 신원 (예컨대, 중량)과 같은 요인들에 따라 달라질 것이나, 해당 분야의 종사자에 의해 통상적으로 결정될 수 있다.
- [0347] 본 명세서에서 사용되는 용어 "포유류"는 본 명세서에 기재된 질환을 가지고 있거나 이러한 질환이 발병될 위험이 있는 온혈 동물을 말하며, 기니아 피그, 개, 고양이, 쥐, 생쥐, 햄스터 및 사람을 포함한 영장류가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0348] 본 발명은 또한 PGD2-매개된 증상들의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0349] 본 발명의 또다른 양상은 치료용, 예컨대, PGD2-매개된 증상들의 치료 또는 예방용 약제의 제조에 있어서 화학식 I의 화합물의 용도이다. 또한, DP2의 길항제인 화합물들은 PGD2의 대사산물 및 DP2 수용체를 통하여 작용할 수 있는 그 외 다른 프로스타글란딘 (및 이들의 상응하는 대사산물)에 의해 매개되는 질환 및 장애의 치료에 유용하다.
- [0350] 본 발명의 화합물들은 동일하거나 상이한 작용 기전에 의해 작용하는 하나 또는 그 이상의 추가 약물들과 조합하여 사용될 수 있다. 그 예에는 항염 화합물, 스테로이드 (예컨대, 텍사메타손, 코르티손 및 플루티카손), NSAIDs (예컨대, 이부프로펜, 인도메타신, 및 케토프로펜), 항히스타민제, 및 항류코트리엔제 (예컨대, Singulair[®])가 포함된다.
- [0351] 본 발명의 화합물들은 임의의 편리한 경로에 의해 투여될 수 있는데, 예컨대, 진피에 도포(즉, 피부에 국소 도포), 경피투여로, 또는 위장관으로 (예컨대 직장으로 또는 구강으로), 코로, 폐로, 근육조직으로 또는 맥관구조로 투여될 수 있다.
- [0352] 화합물들은 임의의 편리한 투여 형태로 투여될 수 있는데, 예컨대, 크림, 정제, 분말, 캡슐, 용액, 분산액, 현탁액, 시럽, 스프레이, 좌약, 겔, 에멀전, 및 패치와 같은 약물 전달 수단 등으로 투여될 수 있다. 이러한 조성물들은 제약학적 조제에 통상적인 성분들, 예컨대 희석제, 담체, pH 조절제, 감미제, 벌크화제, 및 그 외 다른 활성제를 함유할 수 있다. 비경구 투여가 바람직한 경우, 조성물들은 주사 또는 주입에 적합한 멸균된 용액 또는 현탁액 형태가 될 것이다. 이러한 조성물들은 본 발명의 또다른 양상을 형성한다.
- [0353] 또다른 양상에 따르면, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이들의 제약학적으로 수용가능한 염을 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다. 한 구체예에서, 제약학적 조성물은 제약학적으로 수용가능한 희석제 또는 담체와 함께 화학식 I의 화합물을 포함한다.
- [0354] 또다른 양상에 따르면, 본 발명은 면역학적 장애의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이들의 제

약학적으로 수용가능한 염을 제공한다.

- [0355] 또다른 양상에 따르면, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 면역학적 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서 화학식 I의 화합물 또는 이들의 제약학적으로 수용가능한 염의 용도를 제공한다.
- [0356] 다음의 예들은 본 발명을 설명한다. 아래 기재된 예들에서, 달리 언급이 없는 한 모든 온도는 섭씨 온도로 설명된다. 반응물들은 Lancaster, TCI 또는 Maybridge의 Aldrich Chemical Company와 같은 상업적 공급업자들로부터 구입되었으며, 달리 언급이 없는 한 추가 정제없이 사용되었다. 테트라하이드로퓨란 (THF), 디클로로메탄 (CH₂Cl₂, 메틸렌 클로라이드), 톨루엔, 및 디옥산은 Aldrich사로부터 Sure seal bottles로 구입하였으며 받은 그대로 사용하였다.
- [0357] 아래 설명된 반응들은 일반적으로 질소 또는 아르곤의 양의 압력하에 수행되었거나 무수 용매에서 건조 튜브 (달리 언급이 없는 한)를 사용하여 수행되었으며, 반응 플라스크들은 통상적으로 모재 및 반응물들을 주사기로 주입하기 위하여 고무 셉타에 맞추어졌다. 유리용기들은 오븐 건조되었으며 및/또는 열 건조되었다.
- [0358] ¹HNMR 스펙트럼은 참조 표준에 따라 테트라메틸실란 (0.00 ppm) 또는 잔여 용매 (CDCl₃: 7.25 ppm; CD₃OD: 3.31 ppm)을 사용하여 CDCl₃ 또는 CD₃OD 용액 (ppm으로 기록)으로서 취득되었다. 피크 다중도를 기록할 때, 다음 약어들이 사용된다: s (단일항), d (이중항), t (삼중항), m (다중항), br (넓어짐), dd (이중항의 이중항), dt (삼중항의 이중항). 커플링 상수가 주어질 때 헤르쯔 (Hz)로 기록된다.
- [0359] 거울상이성질체를 분리하기 위한 라세미 혼합물의 분리는 CHIRALCEL[®] OJ-H 컬럼 (Chiral Technologies사, West Chester, PA) 상에서 아래 기재된 바와 같이 실시되었는데, 이 컬럼 안의 충전 조성물은 5 μM 실리카 겔 위에 코팅된 셀룰로오스 트리스(4-메틸벤조에이트)이다. 거울상이성질체 순도는 퀴닌 (QD)계 컬럼인 CHIRALCEL[®] QD-AX 컬럼 ((Chiral Technologies사, West Chester, PA)을 사용하여 결정되었다.
- [0360] 본 발명의 특정한 화합물들에는 다음이 포함된다:
- [0361] 6-시아노-7-(4-(4-클로로페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드;
- [0362] 7-(4-(4-클로로페닐카르바모일)페녹시)-6-시아노-4-메틸크로만-4-카르복실릭 एसि드;
- [0363] 7-(4-(4-클로로페닐카르바모일)페녹시)-6-시아노-2,2-디메틸크로만-4-카르복실릭 एसि드;
- [0364] 6-시아노-7-(4-(2,4-디클로로페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드;
- [0365] 6-시아노-7-(4-(펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드;
- [0366] 6-시아노-7-(4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드;
- [0367] 7-(4-(4-클로로벤질옥시카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 एसि드;
- [0368] 6-시아노-7-(4-(3,4-디클로로페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드;
- [0369] 6-클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일)-2-니트로페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드;
- [0370] 6-클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드;
- [0371] 6-클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드;
- [0372] 6-클로로-7-(4-(펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드;
- [0373] 6-클로로-7-(4-(4-페닐부틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드;
- [0374] 6-클로로-7-(4-(4-(3-클로로페닐)부틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드;
- [0375] 6-클로로-7-(4-(4-(4-클로로페닐)부틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드;
- [0376] (Z)-6-클로로-7-(4-(4-(2-클로로페닐)부트-3-엔일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드;
- [0377] 6-클로로-7-(4-(4-(2-클로로페닐)부틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드;
- [0378] (Z)-6-클로로-7-(4-(4-(2,4-디클로로페닐)부트-3-엔일카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 एसि드;

- [0379] 6-클로로-7-(4-(4-(2,4-디클로로페닐)부틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0380] 6-클로로-7-(4-(2-메틸펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0381] 6-클로로-7-(4-(2,4-디메틸펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0382] 6-클로로-7-(4-(4-메틸펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0383] 7-(4-(4-브로모펜에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0384] 6-클로로-7-(4-(4-시클로프로필펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0385] 6-클로로-7-(4-(2-시클로프로필에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0386] 6-클로로-7-(4-(2-(2'-클로로바이페닐-4-일)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0387] 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-메틸펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0388] 7-(4-(4-브로모-2-클로로펜에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0389] 6-클로로-7-(4-(2-(2',3-디클로로바이페닐-4-일)에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0390] 6-클로로-7-(4-(2-클로로-4-시클로프로필펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0391] 6-클로로-7-(4-(2-(3-클로로바이페닐-4-일)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0392] 7-(4-(2-브로모-4-클로로펜에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0393] 6-클로로-7-(4-(2-(2',5-디클로로바이페닐-2-일)에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0394] 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-시클로프로필펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0395] 7-(4-(4-브로모-2-메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0396] 6-클로로-7-(4-(4-시클로프로필-2-메톡시펜에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0397] 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로-6-메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0398] 8-브로모-6-클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0399] 7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일)페녹시)-6,8-디시클로프로필크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0400] 6,8-디시클로프로필-7-(4-(2,4-디클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0401] 7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일)페녹시)-6-시클로프로필크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0402] 6-시클로프로필-7-(4-(2,4-디클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0403] 6-클로로-8-시클로프로필-7-(4-(2,4-디클로로펜에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0404] 6-시아노-7-(4-(4-((디메틸아미노)메틸)펜에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드
- [0405] 6-시아노-7-(4-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0406] 6,8-디클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0407] 7-(4-((2-페닐시클로프로필)카르바모일)페녹시)-6-시아노-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실릭 애시드;
- [0408] 7-(4-((3-메톡시펜에틸)카르바모일)페녹시)-6-시아노-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실릭 애시드;
- [0409] 7-(4-((4-플루오로펜에틸)카르바모일)페녹시)-6-시아노-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실릭 애시드;
- [0410] 7-(4-((4-(트리플루오로메틸)펜에틸)카르바모일)페녹시)-6-시아노-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실릭 애시드;
- [0411] 7-(4-((2-(4-클로로페닐)시클로프로필)카르바모일)페녹시)-6-시아노-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실릭 애시드;
- [0412] 7-(4-(크로만-3-일카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 애시드

- [0413] 6-시아노-7-(4-(6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0414] 6-시아노-7-(4-(나프탈렌-1-일메틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0415] 6-시아노-7-(4-(2-(나프탈렌-1-일)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0416] 6-시아노-7-(4-(2-(나프탈렌-2-일)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0417] 7-(4-(4-tert-부틸펜에틸카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0418] 7-(4-(2-(바이페닐-4-일)에틸카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0419] 7-(4-(2-바이페닐-4-일)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0420] 6-클로로-7-(4-((R)-2-페닐프로필카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0421] 6-클로로-7-(4-((S)-2-페닐프로필카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0422] 6-클로로-7-(4-(2-(4-클로로페닐)프로필카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0423] 6-클로로-7-(4-(2-메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0424] 6-클로로-7-(4-(2-(트리플루오로메톡시)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0425] 6-클로로-7-(4-(2-페녹시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0426] 6-시아노-7-(4-(3',4'-디메틸바이페닐-3-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0427] 7-(4-(바이페닐-3-일카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 애시드;

- [0428] 7-(4-(바이페닐-4-일카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 애시드;

- [0429] 7-(4-(4'-클로로바이페닐-4-일카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0430] 6-시아노-7-(4-(3-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0431] 6-클로로-7-(4-(4'-클로로-6-플루오로바이페닐-3-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0432] 6-시아노-7-(4-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0433] 7-(4-(5-클로로-2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0434] 7-(4-(4-클로로페닐카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0435] 6-시아노-7-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0436] 6-시아노-7-(4-(나프탈렌-2-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0437] 6-클로로-7-(4-(3-(4-클로로페닐)프로필카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0438] 6-클로로-7-(4-(3-페닐프로필카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0439] 6-클로로-7-(4-(2-클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0440] 6-클로로-7-(4-(2,6-디클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0441] 6-클로로-7-(4-(2,4-디플루오로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0442] 6-클로로-7-(4-(2-클로로-6-플루오로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0443] 6-클로로-7-(4-(3-하이드록시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0444] 6-클로로-7-(4-(4-하이드록시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0445] 6-클로로-7-(4-(4-플루오로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0446] 6-클로로-7-(4-(2-(나프탈렌-1-일)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;

- [0447] 6-클로로-7-(4-(2-(나프탈렌-2-일)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0448] 6-클로로-7-(4-(2,5-디메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0449] 6-클로로-7-(4-(2,3-디메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0450] 7-(4-(5-브로모-2-메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0451] 7-(4-(2-브로모펜에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0452] 7-(4-(2-(바이페닐-2-일)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0453] 6-클로로-7-(4-(2-시클로프로필펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0454] 6-클로로-7-(4-(2-(4'-클로로바이페닐-2-일)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0455] 6-클로로-7-(4-(2-(3'-클로로바이페닐-2-일)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0456] 6-클로로-7-(4-(2-(2'-클로로바이페닐-2-일)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0457] 6-클로로-7-(4-(2-클로로-4-플루오로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0458] 6-클로로-7-(4-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)펜에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0459] 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0460] 6-클로로-7-(4-(2-클로로-4-메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0461] 6-클로로-7-(4-(4-플루오로-2-메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0462] 6-클로로-7-(4-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)펜에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0463] 6-클로로-7-(4-(2,5-디클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0464] 6-클로로-7-(4-(5-클로로-2-플루오로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0465] 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로펜에틸카르바모일)-페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0466] 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로펜에틸카르바모일)-페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드의 거울상이성질체 2;
- [0467] 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로펜에틸카르바모일)-페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0468] 6-시아노-7-(4-(4'-메틸바이페닐-3-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0469] 6-시아노-7-(4-(3'-메틸바이페닐-3-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0470] 6-시아노-7-(4-(2',3'-디메틸바이페닐-3-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0471] 7-(4-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0472] 6-클로로-7-(4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)메틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0473] 6-클로로-7-(4-(2-(p-톨릴티오)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0474] 6-클로로-7-(4-(2-(4-클로로페닐티오)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0475] 6-클로로-7-(4-(2-에톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0476] 6-클로로-7-(4-(2-(2-클로로페녹시)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0477] 7-(4-(2-tert-부톡시펜에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0478] 6-클로로-7-(4-(2-(메틸티오)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0479] 6-클로로-7-(4-(4-(메틸티오)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0480] 6-클로로-7-(4-(1-(3-클로로페닐)파이롤리딘-3-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0481] 6-클로로-7-(4-(1-(3-클로로페닐)피페리딘-4-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0482] 6-클로로-7-(4-(1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)아제티딘-3-일카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;

- [0483] 6-클로로-7-(4-(1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)파이롤리딘-3-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0484] 6-클로로-7-(4-(1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-일카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0485] 6-클로로-7-(4-(1-(2,4-디클로로페닐)피페리딘-4-일카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0486] 6-클로로-7-(4-((S)-1-(3-클로로페닐)피페리딘-3-일카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0487] 6-시아노-7-(4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)메틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0488] 7-(4-(4-tert-부틸시클로헥실카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0489] 7-(4-(4-클로로페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0490] 7-(4-(4-클로로벤젠에틸카르바모일)-2-메틸페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0491] 6-시아노-7-(4-((R)-2-페닐프로필카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0492] 6-시아노-7-(4-((S)-2-페닐프로필카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0493] 7-(4-(1-(4-클로로페닐)프로판-2-일카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0494] 7-(4-(4-클로로-3-메톡시벤젠에틸카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0495] 7-(4-(3-tert-부틸페닐카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0496] 6-시아노-7-(4-(3-이소프로폭시페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0497] 6-클로로-7-(4-(3,4-디클로로벤질카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0498] 6-클로로-7-(4-(4-(트리플루오로메틸)벤젠에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0499] 6-클로로-7-(4-(3,4-디클로로벤젠에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0500] 6-클로로-7-(4-(2,3-디클로로벤젠에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0501] 6-클로로-7-(4-(4-메톡시벤젠에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0502] 6-클로로-7-(4-(3,4-디메톡시벤젠에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0503] 7-(4-(4-tert-부틸벤젠에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0504] 6-클로로-7-(4-(3-메톡시벤젠에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0505] 6-클로로-7-(4-(2,4-디메톡시벤젠에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0506] 6-클로로-7-(4-(3-플루오로벤젠에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0507] 6-클로로-7-(4-(3-메틸벤젠에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0508] 6-클로로-7-(4-(4-(트리플루오로메틸티오)벤젠에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0509] 6-클로로-7-(4-(3,5-디클로로벤젠에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0510] 6-클로로-7-(4-(3-페녹시벤젠에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0511] 6-클로로-7-(4-(3-클로로벤젠에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0512] 6-클로로-7-(4-(3-(트리플루오로메틸)벤젠에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0513] 6-클로로-7-(4-(2-(트리플루오로메틸)벤젠에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0514] 6-클로로-7-(4-(2-플루오로벤젠에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0515] 6-시아노-7-(4-(3-(트리플루오로메틸)페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0516] 시스-6-클로로-7-(4-(4-페닐시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0517] 트랜스-6-클로로-7-(4-(4-페닐시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;

- [0518] 7-(4-(4-*tert*-부틸시클로헥실카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0519] 6-클로로-7-(4-(4,4-디메틸시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0520] 6-클로로-7-(4-(3-페닐시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0521] 6-클로로-7-(4-(3-(3-클로로페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0522] 6-클로로-7-(4-(3-(4-메틸페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0523] 6-클로로-7-(4-(3-(4-메톡시페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0524] 6-클로로-7-(4-(3-(4-(메틸티오)페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0525] 6-클로로-7-(4-(3-(3-메톡시페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0526] 6-클로로-7-(4-(3-(4-클로로페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0527] 6-클로로-7-(4-(3-페닐시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0528] 6-클로로-7-(4-(3-*p*-톨릴시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0529] 6-클로로-7-(4-(3-(3-클로로페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0530] 6-클로로-7-(4-(3-(4-클로로페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0531] 6-클로로-7-(4-(3-(3-메틸페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0532] 6-클로로-7-(4-(3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0533] 6-클로로-7-(4-(3-(3-플루오로페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0534] 6-클로로-7-(4-(3-(3-(메틸티오)페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0535] 6-클로로-7-(4-(3-(3,4-디클로로페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0536] 6-클로로-7-(4-(3-(4-메톡시페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0537] 6-클로로-7-(4-(3-(4-(메틸티오)페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0538] 6-클로로-7-(4-(4-(4-클로로페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0539] 6-클로로-7-(4-(3-페닐시클로부틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0540] 6-클로로-7-(4-(1-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로판-2-일카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0541] 6-클로로-7-(4-(3,3-디메틸부틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0542] 6-클로로-7-(4-(2-시클로헥실에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0543] 6-클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일)-2-메틸페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0544] 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로펜에틸카르바모일)-2-메틸페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0545] 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로펜에틸카르바모일)-3-메틸페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0546] 6-클로로-7-(4-(2-(4-클로로페닐)-2-하이드록시에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0547] 6-클로로-7-(4-(2-(2-클로로페닐)-2-하이드록시에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0548] 6-클로로-7-(4-(2-시클로헥실에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0549] 7-(4-(1-옥사스피로[4.4]노난-3-일카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0550] 6-클로로-7-(4-(2-(4-클로로페닐)-2-메톡시에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0551] 6-클로로-7-(4-(2-(4-클로로페닐)-2-플루오로에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0552] 6-클로로-7-(4-(3,5-디메톡시벤-에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;

- [0553] 6-클로로-7-(4-(3-클로로-2-메톡시펜-에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0554] 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-(트리플루오로-메틸)펜에틸-카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0555] 7-(4-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0556] 6-클로로-7-(4-(2-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-파이롤-2-일)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0557] 6-클로로-7-(4-(2-(4-클로로페닐)-2,2-디플루오로에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0558] 6-클로로-7-(4-(2-에틸펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0559] 6-클로로-7-(4-(2-(2,4-디클로로페닐)-2-하이드록시에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0560] 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-에톡시펜-에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0561] 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-(시클로프로필-메톡시)펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0562] 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-(2-메톡시에톡시)펜에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0563] 6-클로로-7-(4-(4,5-디클로로-2-에톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0564] 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-이소프로폭시-펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0565] 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-(트리플루오로메톡시)펜에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0566] 6-클로로-7-(4-(3,5-디클로로펜-에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0567] 6-클로로-7-(4-((1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)메틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0568] 6-클로로-7-(4-(2-(4-클로로페녹시) 펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0569] 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-페녹시펜-에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0570] 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-(4-클로로페녹시) 펜에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0571] 6-클로로-7-(4-(2-(3-클로로페녹시) 펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0572] 6-클로로-7-(4-(2-(2-클로로페녹시) 펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0573] 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-(3-클로로페녹시) 펜에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0574] 6-클로로-7-(4-(2-(3,4-디클로로페녹시)-5-플루오로펜에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0575] 6-클로로-7-(4-(2-(2,4-디클로로페녹시)-5-플루오로펜에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0576] 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-(2-플루오로에톡시)펜에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0577] 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-(3-플루오로프로폭시)펜에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0578] 6-클로로-7-(4-(2-클로로-6-메톡시펜-에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0579] 6-클로로-7-(4-(2,6-디메톡시펜-에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0580] 5-클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0581] 7-(4-((1-(4-클로로페닐)시클로프로필)메틸카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0582] 6-클로로-7-(4-(2-페녹시에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0583] 7-(4-(2,4-비스(트리플루오로메틸)펜에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0584] 6-클로로-7-(4-(2,4,6-트리메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0585] 6-클로로-7-(4-(4-(디플루오로메톡시)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0586] 6-클로로-7-(4-(2,6-디클로로-4-메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0587] 6-클로로-7-(4-(2,4-디에톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;

- [0588] 6-클로로-7-(4-(2-클로로-4,6-디메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0589] 6-클로로-7-(4-(4-에톡시-2-메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0590] 6-클로로-7-(4-(2-에톡시-4-메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0591] 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-(메틸티오)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0592] 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-플루오로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0593] 6-클로로-7-(4-((5-클로로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)메틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0594] 6-클로로-7-(4-(2-시클로프로필-4-(트리플루오로메틸)펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0595] 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-하이드록시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0596] 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-시클로프로필펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 거울상이성질체 2;
- [0597] 6-클로로-7-(4-(4-시클로프로필-2-메톡시펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 거울상이성질체 2;
- [0598] 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로-6-메톡시펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 거울상이성질체 2;
- [0599] 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-메톡시펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 거울상이성질체 2;
- [0600] 6-클로로-7-(4-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드;
- [0601] 6-클로로-7-(4-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)펜에틸-카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 거울상이성질체 2;
- [0602] 6-클로로-7-(4-(2,4-디메톡시펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 거울상이성질체 2;
- [0603] 및 이들의 염들. 특히 전술한 화합물들의 소듐염이 언급된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0604] 실시예 A
- [0605] DP-2 결합 억제 분석
- [0606] 사람 DP2의 코딩 서열을 전기천공법으로 사람 백혈병 세포 라인 K562 안으로 넣고, 희석을 제한한 후 사람 DP2에 특이적인 쥐 단일클론 항체로 세포 표면 염색함으로써 DP2를 발현시키는 안정한 클론이 획득되었다. 이들 DP2 발현 클론들 중 하나로부터 막들을 준비하였으며, 0.1% BSA, 1% HSA 또는 4% HSA과 같은 혈청 단백질 농축물 중 하나 또는 그 이상의 존재하에서 프로스타글란딘 D2 (PGD2)의 그 수용체 DP2에 대한 결합을 억제하는 본 발명의 화합물들의 능력을 다음의 절차에 의해 결정하기 위해 사용하였다. 막들 (0.1% BSA에 있어서 1.25 g/well 및 1% 또는 4% HSA에 있어서 6 g/well)을 96-웰의 U자 바닥 폴리프로필렌 플레이트에 있는 150 μ L의 결합 완충용액 (50 mM 트리스-HCl, pH 7.4, 40 mM MgCl₂, 0.1% 소 혈청 알부민, 0.1% NaN₃)에 용해시킨 다양한 농도의 시험 화합물들 및 ³H-라벨된 PGD₂와 혼합하였다. 실온에서 60분 간 배양한 후, 분석물을 여과 플레이트 (#MAFB; Millipore Corporation, Bedford, MA)로 옮기고, 결합 완충용액으로 세번 행구었다. 방사능을 섬광 계수기 (TopCount; PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA)로 측정하였다. 1 μ M 라벨되지 않은 PGD₂ 또는 5M의 공지된 DP2 길항체의 존재하에서 배양하여 비특이적 결합을 결정하였다. 획득된 수치들에 피트된 4가지 지표 표준 산정 곡선의 변곡점으로부터 시험된 각각의 화합물에 대하여 결합의 억제에 관한 EC₅₀ 수치들을 결정하였다. 본 발명의 화합물들은 하나 또는 그 이상의 결합 분석들에서 5 마이크로몰 미만의 EC₅₀ 수치들을 가졌다. 본 발명의 특정 화합물들은 하나 또는 그 이상의 결합 분석들에서 1 마이크로몰 미만의 EC₅₀ 수치들을 가졌다. 본 발명의 특정 화합물들은 하나 또는 그 이상의 결합 분석들에서 0.5 마이크로몰 미만의 EC₅₀ 수치들을 가졌다. 본 발명의 특정 화합물들은 하나 또는 그 이상의 결합 분석들에서 0.25 마이크로몰 미만의 EC₅₀ 수치들을 가졌다.

[0607] 라세미 혼합물로 제조된 본 발명의 특정 화합물들을 분리하여 각각의 거울상이성질체를 분리하였을 경우, 하나의 거울상이성질체가 상기와 같이 DP2 결합 억제 분석에서 시험된 그 외 다른 거울상이성질체보다 더 효능이 있었음이 발견되었다.

[0608] 상기와 같이 DP2 결합 억제 분석에서 시험된 본 발명의 화합물들에 관한 EC₅₀ 수치들이 표 A에 제공되어있다.

[0609] 표 A

실시예 번호	EC ₅₀ (nM) 4% HSA	EC ₅₀ (nM) 1% HSA	EC ₅₀ (nM) 0.1% BSA
1	400.1	16.6	
2		70	
3	5000	129.4	
4		10.7	
5		37.4	
6		77.3	
7		19	
8		16	
9		203	
10	225	13.9	
11 거울상이성질체 2	110.6	9.3	
12	794.3		
13	404.6		
14	824.1		
15	746.4		
16	318		
17	395		
18	502		
19	638.3		
20	758.6		
21	169		
22	438.5		
23	326.6		
24	481.9		
25	3334		
26	160.3		
27	215.8		
28	122.7		
29	136.8		
30	300.6		
31	91.4		
32	88		
33	126		
34	73.1	10.5	
35	64.3		
36	93.05	17.3	
37	55	12	
38	365.6		
39	68.2		
40	42.2		
41	150.3		
42	73.8		
43	51.5		
44	3475.4		
45		1374	
46	176.2	15.8	
47		12.1	
48		30.7	
49		22.5	
50		11	
51	14.8	12.1	
52		90.8	

[0610]

53		60.5	
54		109.1	
55		12.1	
56		14.2	
57		18.9	
58	434.5		
59	157.8		
60	131.2		
61	920.4		
62	88.5		
63	304.8		
64	153.1		
65	80.4		
66	68.2		
67	172.6		
68	206.1		
69	239.9		
70	995.4		
71	119.1		
72		36.4	
73		42.4	
74		23.3	
75		11.9	
76		6.7	
77	356.5		
78	680.8		
79	98.9		
80	165.2		
81	191.4		
82	473.2		
83	568.9		
84	1380.4		
85	344.3		
86	126.5		
87	233.9		
88	202.8		
89	145.5		
90	152.8		
91	192.3		
92	111.2		
93	106.7		
94	287.1		
95	91.8		
96	40.2		
97	190.1		
98	193.2		
99	50.7	5.1	
100	619.4		
101	292.4		
102	48.9	7.7	
103	391.7		
104	955		
105	107.4		
106	62.7	2.65	
거울삼이성질체 2			

[0611]

106	>5000		
거울상이성질체 1			
107	115.3		
108	69.3		
109	103.8		
110	606.7		
111	173.8		
112	4187.9		
113	2382.3		
114	91		
115	2437.8		
116	304.1		
117	246		
118	425.6		
119	206		
120	371		
121	4315		
122	242		
123	259		
124	841		
125	420.7		
126	179.1		
127	270.4		
128	979.5	107.6	
129		21.9	
130		25.7	
131		59.3	
132		37.4	
133	625.2		
134	112.5		
135	204.6		
136	4217		
137	120.5		
138	239.3		
139	226.5		
140	497.7		
141	1000		
142	139.6		
143	1009.3		
144	87.9	16.4	
145	654.6		
146	608.1		
147	239.9		
148	196.3		
149	280.5		
150	341.2		
151	342.8		
152	159.6		
153	521.2		
154	485.3		
155	399		
피크 1			
155	1671.1		
피크 2			
156	509.3		
157	1584.9		

[0612]

158	1648.2		
159	663.7		
160	349.9		
161	1116.9		
162	429.5		
163	509.3		
164	183.2		
165	400.9		
166	272.3		
167	179.1		
168	302		
169	204.2		
170	297.9		
171	332.7		
172	281.8		
173	327.3		
174	722.8		
175	571.5		
176	338.8		
177	163.3		
178	1733.8		
179	1112		
180	407		
181	331.1		
182	151.4		
183	968.3		
184	824.1		
185	857		
186	538		
187	649		
188	758.6		
189	196.8		
190	922.6		
191	164.1		
192	191		
193	639.7		
194	3006		
195	1145.5		
196	269.2		
197	688.7		
198	68.1		
199	110.7		
200	331.1		
201	137.7		
202	71.6		
203	103		
204	196.3		
205	94		
206	64		
207	26.4		
208	41.4		
209	57.7		
210	54.1		
211	37.2		
212	81.5		
213	45.1		

[0613]

214	94.2		
215	58.2		
216	493.2		
217	180.3		
218		143.9	
219		1039	
220	>2000		
221	45		
222	118		
223	209		
224	373		
225	56		
226	88.5		
227	74.5		
228	88.9		
229	67.5		
230	243		
231	225.4		
232	46.5		
233			11.1
234 거울상이성질체 2	21.7		
234 거울상이성질체 1	>5000		
235 거울상이성질체 2	17		
235 거울상이성질체 1	>5000		
236 거울상이성질체 2	34		
236 거울상이성질체 1			1361
237 거울상이성질체 2	25.6		
237 거울상이성질체 1	>5000		
238 거울상이성질체 2	16.2		
239 거울상이성질체 2	48.1		
239 거울상이성질체 1			367

[0614]

[0615] 실시예 B

[0616] 쥐 알레르기 비염 모델

[0617] 알레르기 비염 (AR)은 가장 통상적인 형태의 아토피 질환으로, 5% 내지 22% 범위로 널리 퍼져 있는 것으로 추정되며 (Naclerio, R.M., *N. Engl. J. Med.* 1991, 325:860-869), 치료에 막대한 관련 비용을 들게한다. 사람 환자에서 AR의 전형적인 증상들은 잘 알려져 있으며, 주로 재채기와 코막힘이다 (Corrado O.J., 외, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1987, 24:283-292; Mygind N and Anggard A. *Clin. Rev. Allergy*, 1984, 2:173-188). 코막힘의 3대 주요 원인들은 비중격 및 비갑개의 용량 혈관의 확장, 비 점막의 부종성 종창, 및 직접적인 분비물의 결과인 것으로 생각된다 (Sherwood J.E., 외. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 92:435-441; Juliusson S. and Bende M., *Clin Allergy* 1987, 17:301-305; Mygind N. 외, *Eur J Respir dis Suppl.* 1987, 153:26-33; Gawin A.Z., 외, *J Appl Physiol.* 1991, 71:2460-2468).

[0618] AR에서 비강 반응성은 2단계로 나타나는 것으로 알려져있다: 초기 반응 및 후기 반응. 초기 반응은 알레르겐 노출 후 수분 이내에 나타나며, 재채기, 가려움증, 및 맑은 비루를 일으키는 경향이 있고; 후기 반응은 아토피 비염을 앓고 있는 피험체가 알레르겐에 국소 노출된 후 6 내지 24시간 내에 나타나며, 충혈, 피로, 불안, 및 과민성 (Naclerio, *supra*)으로 특징지어진다. 지속성 조직 부종 및 호산구, 비만 세포, TH2-타입 림프구, 및 대식세포가 관련되는 것으로 생각된다 (Naclerio, *supra*).

[0619] 방법들

[0620] 난알부민 (OVA) 감작방법 및 비 유발검사(nasal challenge)

[0621] Balb/c 쥐들을 Jackson Laboratories (Bar Harbor, ME)로부터 얻었다. 동물들을 통상적인 조건하에 수용하고 OVA가 없는 식이를 유지하였다. 모든 연구에서 6-12주 주령의 암컷 쥐를 사용하였다. 이들 연구에 사용된 모든 동물들은 Institutional Animal Care and Use committee에 의해 승인된 프로토콜하에 있었다. 0일과 14일에 총 100 µL 부피로 2.25 mg의 백반 (AlumImject; Pierce, Rockford, Illinois)에 유화시킨 20 µg의 OVA (Grade V; Sigma Chemical, St Louis, Missouri)를 복강내 주사하여 쥐들을 감작화시켰다. 감작화 후 2주간, 쥐들에게

OVA (식염수에서 10%)를 6일간 마취하지 않고 콧구멍에 한방울씩 떨어뜨려 매일 넣었다. 비 유발검사 1시간전 동물들은 본 발명의 화합물로 4일에 또는 1-6일간 매일 0.1 - 10 mg/kg의 투약량으로 투약되었다.

[0622] 전신체적 기록법으로 호흡 매개변수 측정

[0623] 단일 챔버의 전신체적 기록법 (WBP; Buxco, Troy, NY)을 사용하여 제어되지 않은 지각있는 동물에서 호흡 빈도 (RF), 호기 시간, 및 흡기 시간을 측정하였다. 측정 전에, 쥐들을 일정한 공기흐름하에 20분간 챔버에 두었다. 초기 반응을 하는 동안 호흡 변수들을 측정하기 위하여 (4th 비 유발검사), 바탕선 수치들을 측정한 후 쥐들에게 콧구멍을 통해 OVA (20 µL of 25 mg/mL)를 넣었으며, 그 후 박스 안에 다시 넣었다. RF, 흡기 시간, 및 호기 시간을 측정하였다.

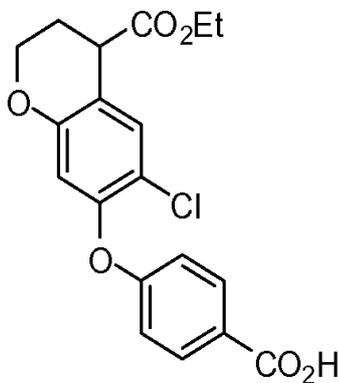
[0624] 기도 저항의 측정

[0625] 저항을 위하여, Pillow 외. (*J Appl Physiol.* 2001, 91:2730-2734)에 의해 설명된 바와 같이 호흡기계의 임피던스를 계산하기 위하여 피스톤 용적 변위 및 실린더 압력의 측정치들이 사용되었다. 간단하게, 각각의 쥐들을 펜토바르비탈 소독으로 마취시키고 (50 mg/kg을 복강내 투여), 양와위로 고정시켰다. 기관 절개된(18-게이지의 캐놀러) 기계적으로 인공호흡시켰다 (160 회의 숨/분, 0.15 mL까지의 일회흡용적). 기관 위쪽 및 후두의 정면 및 우측 외벽들이 제거되었다. 인두의 전벽(frontal wall)을 절개한 후, 무딘 19-게이지의 바늘을 조심스럽게 인두를 통해 비인두 내로 삽입하였다. 바늘을 2-mm 돌출부가 있는 폴리에틸렌 튜브 (외부 직경, 0.165 cm)에 연결하였다. 튜브의 다른 쪽 끝을 맞추고 고안된 인공호흡기에 연결하였다. 비강에 150 회의 숨/분의 속도로 8 mL/kg의 산소를 공급하였다. 피스톤 용적 변위 및 실린더 압력을 측정함으로써 저항을 결정하였다. 최종 OVA 유발검사 후 24시간에 후기 반응의 저항 (지속적 비 폐색)을 측정하였다. 모든 데이터를 FlexiVent 소프트웨어 (Scireq, Montreal, Quebec, Canada)로 분석하였다.

[0626] 본 명세서에 기재된 화합물들은 이 모델에서 효과적인 것으로 나타났거나 나타나게 될 것이다.

[0627] **제조 1**

[0628] 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 애시드



[0629]

[0630] 단계 A: 3-클로로-1-(5-클로로-2,4-디하이드록시페닐)프로판-1-온의 제조: 2-리터의 4-목 둥근 바닥 플라스크를 트리플루오로메탄설포닉 애시드 (500 g, 3.33 mol)로 채우고 플라스크 내용물을 10 °C미만으로 냉각시켰다. 4 내지 8°C의 온도를 유지하면서 4-클로로레조르시놀 (100 g, 0.69 mol)을 20-30 분에 걸쳐 부분부분 첨가하였다. 맑은 용액이 형성될 때까지 (40분) 반응 혼합물을 10°C또는 그 미만에서 교반하였다. 용융될 때까지 3-클로로프로파노익 애시드(78.8 g, 0.73 mol)를 가온시킨 후, 10°C또는 그 미만의 온도를 유지하면서 플라스크에 액체 형태로 45분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 10°C 또는 그 미만에서 추가 10분간 교반한 후, 50-55°C로 서서히 가열하고 6시간 동안 그 온도에서 유지시켰다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 3-리터의 4-목 둥근 바닥 플라스크에 함유된 물(1.1 L)에 적가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 30분간 교반하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 행구었으며 (3 x 540 mL), 40 °C의 팬 건조기에서 수분 함량이 0.5%미만으로 떨어질 때까지 건조시켜, 3-클로로-1-(5-클로로-2,4-디하이드록시페닐)프로판-1-온을 오렌지색 고체로서 산출하였다 (160 g, 98.4% 수율).

[0631] 단계 B: 6-클로로-7-하이드록시크로만-4-온의 제조: 20-리터의 4-목 둥근 바닥 플라스크를 물 (10 L) 및 3-클로로-1-(5-클로로-2,4-디하이드록시페닐)프로판-1-온 (1.62 kg, 6.89 mol)으로 채웠으며, 생성된 혼합물을 교반하

여 10 °C로 냉각시켰다. 10-15 °C의 온도를 유지시키면서 물(2.96 L)에 용해시킨 수산화 나트륨 (606.5 g, 15.16 mol)용액을 40-60 분간 적가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 추가 30분간 교반한 후, 5 °C로 냉각시켰다. 10 °C 또는 그 미만의 온도를 유지시키면서 농축 염산 (1.31 L, 15.98 mol)을 30분간 적가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 추가 30분간 교반하였으며, 생성된 침전물을 여과하여 수집하고 물로 헹구고 (3 x 5.5 L), 1% 미만으로 떨어질 때까지 40 °C에서 건조시켰다. 이러한 미정제 생성물 (1.2 kg)을 10-리터의 4-목 둥근 바닥 플라스크로 옮기고 주위 온도에서 2시간동안 아세토니트릴 (6.0 L)로 교반한 후, 0-5°C로 냉각시키고 추가 2시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물은 여과에 의해 수집되었으며, 4:1 의 아세토니트릴 (1.5 L) 및 물 (1.2 L)로 헹구었으며, 40 °C의 팬 건조기로 수분 함량이 0.5% 미만으로 건조시켜, 6-클로로-7-하이드록시크로만-4-온을 얻은 백색 고체로서 산출하였다 (858 g, 62.7% 수율).

[0632] 단계 C: 6-클로로-4,7-비스(트리메틸실릴옥시)크로만-4-카르보니트릴의 제조: (주의: 이 반응에서 시안화 수소 기체가 생성된다; 적절한 대비책을 취할것). 20-리터의 4-목 둥근 바닥 플라스크를 디클로로메탄 (12.5 L), 요오드 (32 g, 0.13 mol) 및 6-클로로-7-하이드록시크로만-4-온 (1.25 kg, 6.30 mol)으로 채웠다. 생성된 혼합물을 질소하에 교반하고 10°C로 냉각시켰다. 10 °C 또는 그 미만의 온도를 유지하면서 트리메틸실릴 시아나이드 (2.36 L, 18.88 mol)를 30분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 10-11 시간 동안 교반한 후, 20 °C 미만으로 냉각시켰다. 20°C 미만의 온도를 유지하면서 물 (500 mL) 에 용해시킨 소듐 티오 설페이트(59.5 g, 0.38 mol) 용액을 적가하고, 생성된 혼합물을 20 °C미만의 온도를 유지하면서 20분 동안 교반하였다. 소듐 설페이트 무수물 고체(3.75 kg)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 °C미만의 온도를 유지하면서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 HyFlo™층을 통해 여과하고, 그 층을 디클로로메탄으로 세척하였다. 조합된 여과물 및 세척액을 50 °C미만의 온도에서 감압하에 농축시켜 6-클로로-4,7-비스(트리메틸실릴옥시)크로만-4-카르보니트릴을 갈색 오일로서 산출하였다 (2.2 kg, 94.5% 수율).

[0633] 단계 D: 6-클로로-7-하이드록시크로만-4-카르복실릭 에시드의 제조: 20-리터의 4-목 둥근 바닥 플라스크를 빙초산 (2.04 L), 6-클로로-4,7-비스(트리메틸실릴옥시)크로만-4-카르보니트릴 (2.2 kg, 5.94 mol), 및 염화제일주석 2수화물 (3.35 kg, 14.85 mol)로 채우고 생성된 혼합물을 주위 온도에서 교반하였다. 농축된 염산 (5.0 L, 60 mol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 교반하고 12시간 동안 80-85°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 물 (3.6 L)을 첨가하고, 주위 온도에서 15분간 교반을 계속하였다. 이소프로필 아세테이트 (11.5 L) 및 물 (5.8 L)을 첨가하고, 주위 온도에서 15분간 교반을 계속하였다. 층들을 분리하고, 수성층을 이소프로필 아세테이트 (2 x 2 L)로 추출하였다. 유기층들을 조합하고 식염수 (3 x 6 L)로 세척한 후, 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 50°C 미만의 온도에서 감압하에 농축시켜 6-클로로-7-하이드록시크로만-4-카르복실릭 에시드를 갈색 반고체로서 산출하였다 (1.70 kg, 125% 수율).

[0634] 단계 E: 에틸 6-클로로-7-하이드록시크로만-4-카르복실레이트의 제조: 20-리터의 4-목 둥근 바닥 플라스크를 에탄올 (8.6 L) 및 미정제 6-클로로-7-하이드록시크로만-4-카르복실릭 에시드 (1.70 kg, 7.44 mol)로 채우고 생성된 혼합물을 주위 온도에서 교반하였다. 농축된 황산 (397 mL)을 10분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 교반하고 가열하여 16 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 에틸 아세테이트 (9.0 mL)로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 식염수 (2 x 12 L)로 세척하였다. 식염수 세척액을 조합하고 에틸 아세테이트 (4 L)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 식염수 (2 L)로 세척하였다. 유기층을 조합하고 소듐 설페이트를 통해 건조시킨 후, 50°C 미만의 온도에서 감압하에 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 (18 kg) 상에서, 85:15의 헥산:에틸 아세테이트 (235 L)로 용리하는 크로마토그래피로 정제하여, 에틸 6-클로로-7-하이드록시크로만-4-카르복실레이트를 백색 분말 (822 g, 43% 수율)로서 산출하였다. MS (apci) m/z = 255.1 (M-H).

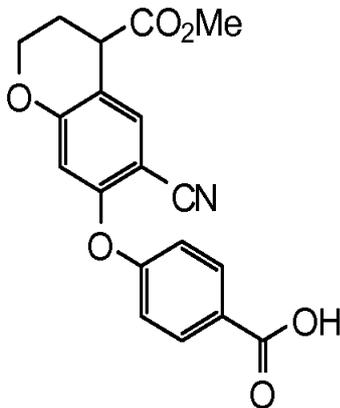
[0635] 단계 F: 에틸 7-(4-(tert-부톡시카르보닐)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트의 제조: 기계적 교반기 및 환류 콘덴서가 구비된 4-목의 5 L 둥근바닥 플라스크에서 Tert-부틸 4-브로모벤조에이트 (210.4 g, 818.2 mmol)를 아르곤으로 사전 탈기시킨 1 L의 디옥산에 용해시켰다. 아르곤 흐름 하에 교반하면서, 에틸 6-클로로-7-하이드록시크로만-4-카르복실레이트 (176.4 g, 687.2 mmol), N,N-디메틸 글라이신 하이드로클로라이드 (35.7 g, 346.2 mmol) 및 염화제일구리 (cuprous 클로라이드)(34.0 g, 342.9 mmol)를 깔대기를 통해 첨가하였다. 그 후 반응 혼합물에 세슘 카보네이트를 첨가하고 0.5 L의 디옥산을 추가로 첨가하였다. 그 후 혼합물을 95-97 °C에서 20 시간 동안 가열하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 3 L의 3:1 헥산:에틸 아세테이트 혼합물에 붓고 활성탄 (300 g)을 첨가하였다. 1시간 동안 주기적으로 교반한 후, 혼합물을 GF/F 종이를 통해 여과하고, 2 L의 헥산:에틸 아세테이트 3:1 혼합물로 필터 케이크를 세척하였다. 생성된 황금 갈색의 용액을 농축시켜 304 g의 미정제 에틸 7-(4-(tert-부톡시카르보닐)-페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트를 제공하였다. 미정제 생성물을 디클로로메탄에 용해시키고, 실리카 겔 상에서 농축시키고 헥산에 용해시킨 10 내지 25% 기울기의 에틸

아세테이트로 용리하는 속성 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 에틸 7-(4-(tert-부톡시카르보닐)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트를 무색의 점성 오일로서 산출하였다 (221 g, 74.3% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.21-4.29 (m, 4H), 3.74 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 2.30-2.36 (m, 1H), 2.05-2.14 (m, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0636] 단계 G: 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 에시드의 제조: 에틸 7-(4-(tert-부톡시카르보닐)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트 (221 g, 0.511 mol)를 에틸 아세테이트 (2.4 N, 1.6 L, 3.84 mol) 에서 염화수소에 용해시키고 생성된 용액을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 이 용액을 농축시켜 198 g의 미정제 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)-벤조익 에시드를 산출하였다. 미정제 생성물을 고온의 이소프로필 아세테이트 (0.5 L) 에 용해시키고 헥산 (1.1 L)으로 희석시켜 재결정화하였다. 48 시간 후, 결정들을 수집하고 헥산으로 세척하였다. 생성된 백색 고체를 고 진공하에 건조시켜 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 에시드를 산출하였다(169 g, 88% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.21-4.31 (m, 4H), 3.75 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 2.31-2.37 (m, 1H), 2.08-2.15 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0637] 제조 2

[0638] 4-(6-시아노-4-(메톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 에시드



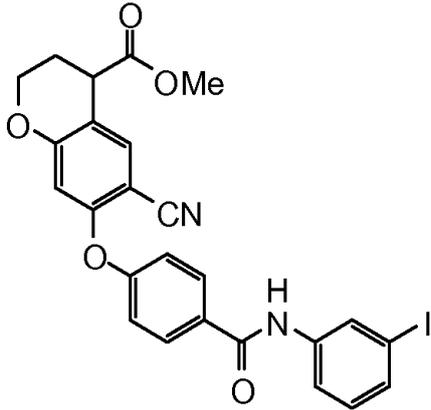
[0639]

[0640] 단계 A: 메틸 7-(4-(tert-부톡시카르보닐)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실레이트의 제조: 클라이젠 헤드 및 콘덴서가 구비된 500 ml의 플라스크를 오븐 건조된 MS 4A 분말 (14.5g), 메틸 6-시아노-7-플루오로크로만-4-카르복실레이트 (14.11 g, 60.00 mmol), tert-부틸 4-하이드록시벤조에이트 (14.57 g, 75.00 mmol), K₂CO₃ (20.73 g, 150.0 mmol), 및 1-메틸-2-피롤리딘온 (120 mL)으로 채웠다. 혼합물을 아르곤으로 1시간 동안 탈기시킨 후, 18시간 동안 115 °C로 가열하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 혼합물을 CELITE 패드를 통해 여과시키고 EtOAc로 행구었다. 조합된 여과물을 물로 세척하였다. EtOAc 층을 MgSO₄를 통해 건조시키고, GF 종이를 통해 여과시키고, 미정제 오일로 농축시켰다. 미정제 오일을 실리카 겔 (헥산에서 EtOAc 기울기)상에서 정제하여, 18.5 g의 원하는 화합물을 반고체로서 산출하였다.

[0641] 단계 B: 4-(6-시아노-4-(메톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 에시드의 제조: 7-(4-(tert-부톡시카르보닐)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실레이트 (18.5 g, 45.185 mmol)를 디클로로메탄 (200 mL)에 용해시켰다. 트리플루오로 아세트산(50 mL)을 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 1.5 시간 동안 교반한 후, 감압하에 농축시켜 미정제 고체를 산출하였다. 고체를 EtOAc (200 ml)에 용해시키고, 교반하면서 헥산 (600 ml)을 첨가하였다. 백색 고체가 바수어지고 여과시켜 수집하여 13.11 g의 원하는 화합물을 백색 고체로서 산출하였다. 모액을 농축시키고 잔여물을 EtOAc (25 ml)에 용해시켰다. 교반하면서 헥산 (100 ml)을 첨가하고 백색 고체가 바수어졌으며 여과에 의해 수집되어, 추가로 1.14 g의 원하는 화합물을 산출하였다.

[0642] 제조 3

[0643] 메틸 6-시아노-7-(4-(3-아이오도페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



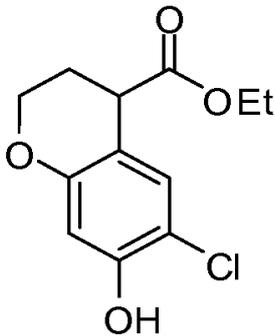
[0644]

[0645] 50 ml의 둥근 바닥 플라스크를 4-(6-시아노-4-(메톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 에시드 (제조 2) (1.466 g, 4.15 mmol), 한 방울의DMF, 및 1,2-디클로로에탄 (10 ml)으로 채웠다. 옥살릴 클로라이드 (디클로로메탄에서 2M) (2.283 ml, 4.565 mmol)를 서서히 첨가하여 혼합물이 맑은 용액이 되었다. 기체 배출이 관찰되었다. 혼합물을 주위 온도에서 17시간 동안 교반하였다. 트리에틸아민 (1.157 ml, 8.30 mmol) 및 3-아이오도아닐린 (0.524 ml, 4.358 mmol)을 염산 용액에 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 (헥산에서 EtOAc 기울기)상에서 정제하여, 2.094 g의 표제 화합물을 맑은 갈색 고체로서 산출하였다 (91%).

[0646]

제조 4

[0647] 에틸 6-클로로-7-하이드록시크로만-4-카르복실레이트



[0648]

[0649] 단계 A: 6-클로로-7-하이드록시크로만-4-온의 제조: 50-리터의 반응기를 트리플루오로메탄설포닉 에시드 (8 kg)로 채우고 반응기를 얼음조에서 냉각시켰다. 반응기에 4-클로로레조르시놀 (1.6 kg, 11.1 mol)을, 내부 온도가 10℃를 넘지 않게 하는 속도로 부분부분 첨가하였다. 그 후 반응기에 3-클로로프로파노익 에시드(1.26 kg, 11.6 mol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 주위 온도로 가온시킨 후, 45-55℃에서 6 시간 동안 가열하였다. 그 후 반응 혼합물을 얼음물 (20 L)에 서서히 첨가하였다. 생성된 슬러리를 2 시간 동안 교반하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물 (12 L)로 세척하고, 대기 건조시켰다. 얼음물 (24 L)에 용해시킨 수산화 나트륨 (1.1 kg, 27.5 mol) 용액에, 내부 온도가 20℃를 넘지 않게 하는 속도로 이 물질을 첨가하였다. 생성된 용액을 20℃ 미만에서 1시간 동안 교반한 후, 냉각시키고 온도가 10℃를 넘지 않게 하는 속도로 농축된 염산 (2.5 L)으로 처리하였다. 생성된 슬러리를 10℃ 미만에서 1시간 동안 교반하고, 생성된 침전물을 여과하여 수집하고 물 (10 L)로 세척하고, 부분적으로 대기 건조시켰다. 4회의 이러한 과정으로부터 얻은 미정제 고체를 조합하고 아세톤 (32 L) 및 물 (40 L)의 혼합물에 첨가하고, 맑은 용액이 형성될 때까지 생성된 혼합물을 교반하고 가열하였다. 그 후 이 용액을 5-10℃로 냉각시켰으며, 생성된 침전물을 여과하여 수집하고, 물 (12 L)로 세척하고, 건조시켜, 6-클로로-7-하이드록시크로만-4-온을 백색 고체로서 산출하였다 (4.6 kg, 52% 수율).

[0650]

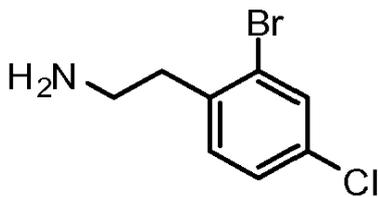
단계 B: 6-클로로-7-하이드록시크로만-4-카르복실릭 에시드, 디시클로헥실아민 염의 제조: (주의: 이 반응에서 시안화 수소 기체가 생성된다; 적절한 대비책을 취할것). 환류 콘덴서, 기계적 교반기, 및 온도계가 구비된10-리터의 4-목 둥근 바닥 플라스크를 질소대기하에 6-클로로-7-하이드록시크로만-4-온 (1.5 kg, 7.6 mol), 요오드

화 아연 (49.0 g, 0.154 mol), 및 트리메틸실릴 시아나이드 (2.5 L, 20.0 mol)로 채웠다. 생성된 혼합물을 45-50℃에서 2 시간 동안 교반한 후, 주위 온도로 냉각시키고 연속적으로 물 (6 L), 소듐 바이카보네이트 포화 용액(2 L), 및 에틸 아세테이트 (5 L)에 용해시킨 소듐 티오 설페이트(2.5 kg) 용액으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 30분간 교반하였다. 층들을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (2 L)로 추출하였다. 유기층을 조합하고 소듐 바이카보네이트 포화 용액 (1 L) 및 식염수 (2 x 1 L)로 세척한 후, 감압하에 농축시켰다. 생성된 갈색 오일에 연속적으로 염화제일주석 2수화물 (5.3 kg, 23.5 mol), 농축된 염산 (7.5 L) 및 빙초산 (2.7 L)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 교반하고 가열하여 18 시간 동안 환류(100℃)시킨 후, 주위 온도로 냉각시켰다. 생성된 오렌지색 침전물을 여과하여 제거하고, 여과물을 디클로로메탄 (5 L)으로 처리하였다. 20 분간 교반한 후, 수성층이 포화될 때까지 고체의 소듐 클로라이드를 첨가하였다. 층들을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄 (2 x 2 L)으로 추출하였다. 유기층을 조합하고 식염수 (1 L)로 세척한 후, 유기층의 pH가 10-11이 될 때까지 10% 수산화 나트륨 수용액으로 처리하였다. 수성층을 농축된 염산을 사용하여 pH 3-4로 산성화시킨 후, 에틸 아세테이트 (3 x 2L)로 추출하였다. 유기층들을 조합하고 주위 온도에서 교반한 후, 디시클로헥실아민(1.5 L)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 생성된 침전물을 여과시켜 수집하고, 에틸 아세테이트 (2 x 1 L)로 세척하고, 건조시켜 6-클로로-7-하이드록시크로만-4-카르복실릭 एसि드, 디시클로헥실아민 염을 미색(off-white) 고체로서 산출하였다(2.0 kg, 64% 수율).

[0651] 단계 C: 에틸 6-클로로-7-하이드록시크로만-4-카르복실레이트의 제조: 환류 콘덴서, 기계적 교반기, 및 온도계가 구비된 10-리터의 4-목 둥근 바닥 플라스크를 6-클로로-7-하이드록시크로만-4-카르복실릭 एसि드, 디시클로헥실아민 염(1.7 kg, 4.1 mol) 및 10% 수산화 나트륨 수용액(4 L)으로 채웠다. 생성된 혼합물을 메틸 tert-부틸 에테르 (2 x 1L)로 추출하였다. 농축된 염산을 사용하여 수성층을 pH 2-3으로 산성화시킨 후, 에틸 아세테이트 (2 x 2L)로 추출하였다. 유기층을 조합하고 마그네슘 설페이트를 통해 건조시킨 후, 감압하에 농축시켰다. 잔여 유리산을 에탄올 (4.5 L)에 용해시키고 생성된 용액에 농축된 황산 (240 mL)을 적가하였다. 생성된 용액을 교반하고 가열하여 16시간 동안 환류시켰다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 용액을 물 (1.5 L)로 희석시키고, 소듐 바이카보네이트 포화 용액(3 L)을 적가하여, 약 3의 명백한 pH를 생성하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 5시간 동안 교반하였으며, 생성된 침전물을 여과하여 수집하고 물 3L로 세척하고, 건조시켜 에틸 6-클로로-7-하이드록시크로만-4-카르복실레이트를 밝은 핑크색 분말로서 산출하였다(850 g, 81% 수율). MS (apci) m/z = 255.1 (M-H).

[0652] 제조 5

[0653] 2-(2-브로모-4-클로로페닐)에탄아민



[0654] 단계 A: 2-브로모-4-클로로-1-(디브로모메틸)벤젠의 제조: 80 mL의 카본 테트라클로라이드에 용해시킨 4-브로모-2-클로로톨루엔 (10.0 g; 48.7 mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드 (0.51 g; 2.09 mmol)의 교반 용액에 N-브로모숙신 이미드 (43.3 g; 243 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 교반하고 가열하여 환류시켰다. 15시간 후, 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 여과시켜 불용성 물질을 제거하고 카본 테트라클로라이드로 두번 세척하였다. 여과물 및 세척액을 조합하고 증류시켰다. 잔여물을 Biotage 65M 컬럼상에서 헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 17.4 g의 2-브로모-4-클로로-1-(디브로모메틸)벤젠을 무색 액체로서 산출하였다.

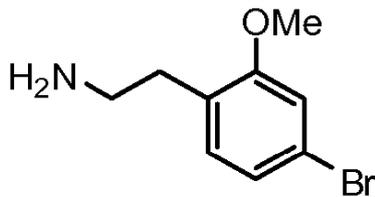
[0656] 단계 B: 2-브로모-4-클로로벤즈알데히드의 제조: 25 mL의 에탄올에 용해시킨 2-브로모-4-클로로-1-(디브로모메틸)벤젠 (17.4 g; 47.9 mmol)의 용액을 교반하고 가열하여 환류시키고, 55 mL의 물에 녹인 질산은(I) (76.1 g; 448 mmol) 용액을 20분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물이 노란색으로 변하였으며 첨가시 즉각적으로 AgBr 침전물이 형성되었다. 첨가가 끝난 후, 혼합물을 추가 한시간 동안 환류하에 교반하였다. 주위 온도에 도달한 후, 혼합물을 200 mL의 물로 희석시키고 여과시켜 불용성 물질을 제거하였다. 여과물을 200 mL의 클로로포름으로 추출하고 불용성 물질을 2 x 200 mL의 클로로포름으로 세척하였다. 클로로포름층을 조합하고 250 mL의 물로 세척한 후, 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 증류시켜 10.3 g의 2-브로모-4-클로로벤즈알데히드를 백색 고체로서 산출하였다.

[0657] 단계 C: 2-브로모-4-클로로-1-(2-니트로비닐)벤젠의 제조: 3.8 mL의 니트로메탄 (70.1 mmol)에 현탁시킨 2-브로모-4-클로로벤즈알데히드 (2.2 g; 10.0 mmol), 메틸아민 하이드로클로라이드 (0.43 g; 6.4 mmol) 및 소듐 아세테이트 (0.53 g; 6.4 mmol)의 현탁액을 주위 온도에서 교반하였다. 19시간 동안 교반한 후, 혼합물을 20 mL의 물 및 40 mL의 디클로로메탄으로 희석시키고, 혼합물을 분별 깔때기로 옮겼다. 흔들어 섞은 후, 유기층을 분리하고, 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 증류시켜, 2.56 g의 밝은 갈색 고체를 산출하였다. 미정제 물질을 Biotage 40S 컬럼상에서 95/5의 헥산/EtOAc로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1.18 g의 2-브로모-4-클로로-1-(2-니트로비닐)벤젠을 밝은 노란색 고체로 산출하였다. MS(apci, neg) m/z = 261.

[0658] 단계 D: 2-(2-브로모-4-클로로페닐)에탄아민의 제조: 주위 온도에서 25 mL의 THF에 현탁시킨 리튬 보로하이드라이드 (0.39 g; 18.0 mmol)의 교반된 현탁액에 클로로트리메틸실란 (3.9 g; 36.0 mmol)을 2분에 걸쳐 적가하였다. 기체가 방출되었으며 혼합물을 약간 가온하였다. 20분간 교반한 후, 기체 방출이 멈추었으며, 형성된 잔여 트리메틸실란을 제거하기 위하여 2분간 아르곤 기체를 혼합물을 통해 발포시켰다. 그 후 20 mL의 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 2-브로모-4-클로로-1-(2-니트로비닐)벤젠 (1.18g; 4.5 mmol) 용액을 주위 온도에서 교반하면서 4분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 교반하고 가열하여 환류시켰다. 2시간 후, 열을 제거하고, 주위 온도로 냉각시킨 후, 혼합물을 얼음조에서 냉각시키고 25 mL의 메탄올로 조심스럽게 퀀칭(quenching)하였다. 용매를 증류시키고, 잔여물이 50 mL의 20% KOH와 25 mL의 디클로로메탄 사이에서 분리되었다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 증류시켜, 0.92 g의 2-(2-브로모-4-클로로페닐)에탄아민을 뛰어난 노란색 오일로서 산출하였다. MS (apci, pos) m/z = 234.

[0659] **제조 6**

[0660] 2-(2-메톡시-4-브로모페닐)에탄아민



[0661]

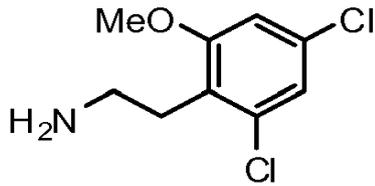
[0662] 단계 A: 4-브로모-2-메톡시벤즈알데히드의 제조: 주위 온도에서 35 mL의 메탄올에 용해시킨 4-브로모-2-플루오로벤즈알데히드 (3.38 g; 16 mmol)의 교반 용액에 소듐 메톡사이드 용액 (4.0 mL의 25% 용액; 17.6 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 교반하고 가열하여 환류시켰다. 2 시간 동안 환류시킨 후 용매를 증류시켰다. 잔여물이 100 mL의 디클로로메탄과 50 mL의 물 사이에서 분배되었다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 증류시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2.13 g의 4-브로모-2-메톡시벤즈알데히드를 백색 고체로서 산출하였다. MS (apci, neg) m/z = 199.

[0663] 단계 B: 4-브로모-2-메톡시-1-(2-니트로비닐)벤젠의 제조: 3 mL의 니트로메탄에 현탁시킨 4-브로모-2-메톡시벤즈알데히드 (1.55 g; 7.2 mmol), 메틸아민 하이드로클로라이드 (0.31 g; 50.4 mmol) 및 소듐 아세테이트 (0.38 g; 4.6 mmol)의 현탁액을 주위 온도에서 교반하였다. 14.5 시간 교반 후, 혼합물을 20 mL의 물 및 40 mL의 디클로로메탄으로 희석시키고, 혼합물을 분별 깔때기로 옮겼다. 흔들어 섞은 후, 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 증류시켜 1.74 g의 4-브로모-2-메톡시-1-(2-니트로비닐)벤젠을 밝은 노란색 고체로서 산출하였다. MS (apci, neg) m/z = 257.

[0664] 단계 C: 2-(4-브로모-2-메톡시페닐)에탄아민의 제조: 주위 온도에서 40 mL의 테트라하이드로퓨란에 현탁시킨 리튬 보로하이드라이드 (0.57 g; 26.3 mmol)의 교반된 현탁액에 클로로트리메틸실란 (5.7 g; 52.7 mmol)을 2분에 걸쳐 적가하였다. 기체가 방출되었으며 혼합물을 약간 가온하였다. 20분간 교반 후, 기체 방출이 멈추었으며, 형성된 잔여 트리메틸실란을 제거하기 위해 아르곤 기체를 2분간 혼합물을 통해 발포시켰다. 그 후 30 mL의 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 4-브로모-2-메톡시벤즈알데히드 (1.7 g; 6.6 mmol)의 용액을 주위 온도에서 교반하면서 4분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 그 후 교반하고 가열하여 환류시켰다. 90분 후, 열을 제거하고, 주위 온도로 냉각시킨 후, 혼합물을 얼음조에서 냉각시키고 40 mL의 메탄올로 조심스럽게 퀀칭시켰다. 용매가 증류되었으며, 잔여물은 80 mL의 20% KOH 및 40 mL의 DCM 사이에서 분배되었다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 증류시켜 1.29 g의 2-(4-브로모-2-메톡시페닐)에탄아민을 어두운 녹색 오일로서 산출하였다. MS (apci, pos) m/z = 230.

[0665] 제조 7

[0666] 2-(2,4-디클로로-6-메톡시페닐)에탄아민



[0667]

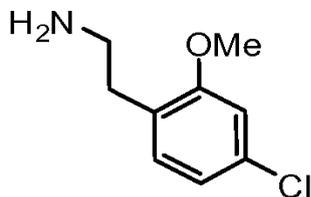
[0668] 단계 A: 2,4-디클로로-6-메톡시벤즈알데히드의 제조: 주위 온도에서 20 mL의 DMF에 용해시킨 2,4-디클로로-6-하이드록시벤즈알데히드 (1.85 g; 9.7 mmol)의 교반 용액에 고체 포타슘 카보네이트 (1.47 g; 10.6 mmol)를 첨가하고, 생성된 노란색 혼합물을 주위 온도에서 교반하였다. 30분 후, 아이오도메탄 (5.5 g; 38.7 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50 °C로 설정된 오일조에서 교반하였다. 10분 후, 반응은 박막 크로마토그래피 (90/10의 헥산/EtOAc)에 의해 완료된 것으로 결정되었다. 총 30분 후 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 200 mL의 물로 희석시켰다. 수 분동안 교반한 후, 형성된 침전물을 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, 진공하에 건조시켜 1.93 g의 2,4-디클로로-6-메톡시벤즈알데히드를 미색 분말로써 산출하였다.

[0669] 단계 B: 1,5-디클로로-3-메톡시-2-(2-니트로비닐)벤젠의 제조: 3 mL의 니트로메탄에 현탁시킨 2,4-디클로로-6-메톡시벤즈알데히드 (0.51 g; 2.5 mmol), 메틸아민 하이드로클로라이드 (0.11 g; 1.6 mmol) 및 소듐 아세테이트 (0.13 g; 1.6 mmol)의 현탁액을 주위 온도에서 교반하였다. 15.5 시간 교반 후, 혼합물을 20 mL의 물 및 40 mL의 DCM으로 희석시키고, 그 후 분별 깔때기로 옮겼다. 흔들어 섞은 후, 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 증류시켜 0.57 g의 1,5-디클로로-3-메톡시-2-(2-니트로비닐)벤젠을 밝은 노란색 고체로써 산출하였다. MS (apci, neg) m/z = 247

[0670] 단계 C: 2-(2,4-디클로로-6-메톡시페닐)에탄아민의 제조: 주위 온도에서 15 mL 테트라하이드로퓨란에 현탁시킨 리튬 보로하이드라이드 (0.20 g; 9.0 mmol)의 교반된 현탁액에 클로로트리메틸실란을 2분에 걸쳐 적가하였다. 기체가 방출되었으며 혼합물을 약간 가온하였다. 20분간 교반한 후, 기체 방출이 멈추었으며, 형성된 잔여 트리메틸실란을 제거하기 위하여 2분간 혼합물을 통해 아르곤 기체를 발포시켰다. 그 후 10 mL의 THF에 용해시킨 1,5-디클로로-3-메톡시-2-(2-니트로비닐)벤젠 (0.56 g; 2.3 mmol)의 용액을 주위 온도에서 4분에 걸쳐 교반하면서 적가하였다. 그 후 생성된 혼합물을 교반하고 가열하여 환류시켰다. 90분 후, 열을 제거하였으며, 주위 온도로 냉각시킨 후, 혼합물을 얼음조에서 냉각시키고 15 mL의 메탄올로 서서히 퀴칭하였다. 용매가 증류되고, 잔여 물이 30 mL의 20% KOH와 15 mL의 디클로로메탄 사이에서 분배되었다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 증류시켜 0.49 g의 2-(2,4-디클로로-6-메톡시페닐)에탄아민을 무연 노란색 오일로서 산출하였다. MS (apci, pos) m/z = 220.

[0671] 제조 8

[0672] 2-(4-클로로-2-메톡시페닐)에탄아민



[0673]

[0674] 단계 A: 2-브로모-4-클로로-1-(디브로모메틸)벤젠의 제조: 800 mL의 카본 테트라클로라이드에 용해시킨 4-브로모-2-클로로톨루엔 (100 g; 487 mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드 5.07 g; 20.9 mmol)의 교반된 용액에 N-브로모숙신이미드를 첨가하고, 생성된 혼합물을 교반하고 가열하여 환류시켰다. 16.5 시간 후, 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 여과하여 불용성 물질을 제거하였으며 카본 테트라클로라이드로 두 번 세척하였다. 여과물 및 세척액을 조합하여 증류시켰다. 오렌지색 잔여 액체는 일부 고체를 함유하였으며, 이 물질을 500 mL의 헥산에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 여과하여 불용성 물질을 제거하고, 여과물 그 자체는 150 mL의 소결유리 깔때기(fritted funnel)에서 1인치의 실리카 겔 패드를 통해 여과되었다. 여과물을 증류시켜 161.5 g의 2-브로모-4-클로로-1-(디브로모메틸)벤젠을 옅은 노란색 액체로써 산출하였다.

[0675] 단계 B: 2-브로모-4-클로로벤즈알데히드의 제조: 250 mL의 에탄올에 용해시킨 2-브로모-4-클로로-1-(디브로모메틸)벤젠 (162 g; 446 mmol) 용액을 교반하고 가열하여 환류시키고, 600 mL의 물에 용해시킨 질산은(I) (576 g; 3.39 mol) 용액을 40분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물은 노란색으로 바뀌었으며 첨가시 즉각적으로 AgBr 침전을 형성하였다. 첨가가 끝난 후, 혼합물을 추가 한 시간 동안 환류하에 교반하였다. 주위 온도에 도달한 후, 혼합물을 소결 유리 깔때기를 통해 여과시켜 침전물을 수집하고, 그 후 이 침전물을 200 mL의 물로 세척하였다. 침전물을 500 mL의 클로로포름으로 세척하였다. 세척액을 조합하고 분별 깔때기에 옮기고 함유된 물을 분리되게 하였다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 증류시켜 93.3 g의 2-브로모-4-클로로벤즈알데히드를 백색 고체로서 산출하였다.

[0676] 단계 C: (2-브로모-4-클로로페닐)메탄올의 제조: 200 mL의 메탄올에 용해시킨 2-브로모-4-클로로벤즈알데히드 (21.95 g; 100.0 mmol)의 용액을 교반하고 얼음조에서 15분간 냉각시키고, 고체 소듐 보로하이드라이드 (1.9 g; 50.0 mmol)를 첨가하였다. 노란색이 형성되었으며 많은 기체 방출이 있었다. 1시간 동안 얼음조에서 교반을 계속하였다. 상기 용액을 200 mL의 물로 희석한 후, 회전 증발기에서 메탄올을 증발시켰다. 잔여 혼합물을 200 mL의 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 50 mL의 식염수로 세척한 후, 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 증류시켰다. 헥산을 사용하여 잔여 고체를 플라스크 밖으로 세척해 낸 후, 여과에 의해 수집하였으며, 막자와 막자사발로 분쇄하여 큰 덩어리들을 부순 후, 헥산으로 세척하고 필터 상에서 대기-건조시켜 17.8 g의 (2-브로모-4-클로로페닐)메탄올을 백색 고체로서 산출하였다.

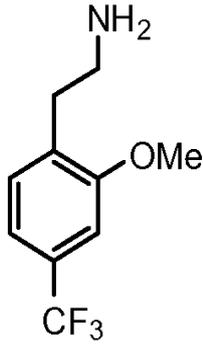
[0677] 단계 D: 2-브로모-1-(브로모메틸)-4-클로로벤젠의 제조: 250 mL의 에테르에 용해시킨 (2-브로모-4-클로로페닐)메탄올 (17.8 g; 80.4 mmol) 용액을 교반하고 얼음조에서 15분간 냉각시켰다. 75 mL의 에테르에 용해시킨 포스포르스 트리브로마이드 (21.8 g; 80.4 mmol) 용액을 30분에 걸쳐 적가하였다. 얼음조에서 추가 30분간 교반한 후, 더 이상 기체가 방출되지 않을 때까지 소듐 바이카보네이트 포화 용액을 조심스럽게 첨가하여 용액을 퀴칭하였다. 생성된 혼합물을 분별 깔때기에 옮기고, 유기층을 50 mL의 식염수로 세척한 후, 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 증류시켜 21.2 g의 옅은 노란색 오일을 산출하였다. 이 물질을 100 mL의 헥산과 25 mL의 EtOAc의 혼합물에 용해시켰다. 이 용액을 150 mL의 소결유리 깔때기에서 2 인치의 실리카 겔 패드를 통해 부었으며, 패드를 2 x 150 mL 헥산으로 용리시켰다. 조합한 여과물을 증류시켜 10.0 g의 2-브로모-1-(브로모메틸)-4-클로로벤젠을 옅은 노란색 오일로서 산출하였다.

[0678] 단계 E: 2-(2-브로모-4-클로로페닐)아세트니트릴의 제조: 15 mL의 95% 에탄올 및 2.5 mL의 물에 용해시킨 2-브로모-1-(브로모메틸)-4-클로로벤젠 (9.8 g; 34.5 mmol) 및 소듐 시아나이드 (2.0 g; 41.4 mmol)의 혼합물을 교반하고 가열하여 환류시켰다. 30분 후, 용매를 증류시키고 잔여물이 100 mL의 에테르와 50 mL의 물 사이에서 분배되었다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 증류시켰다. 잔여 고체를 헥산을 사용하여 플라스크 밖으로 세척해 내고, 여과하고 헥산을 사용하여 세척하고, 필터 상에서 대기 건조시켜 수집하여, 4.82 g의 2-(2-브로모-4-클로로페닐)아세트니트릴을 밝은 노란색 고체로서 산출하였다.

[0679] 단계 F: 2-(4-클로로-2-메톡시페닐)에탄아민의 제조: 2-(2-브로모-4-클로로페닐)아세트니트릴의 일부 (7.1 g; 39.1 mmol)를 붕소 용액 (테트라하이드로푸란에서의 1.0 M 용액 78.2 mL; 78.2 mmol)에 직접 용해시키고, 생성된 용액을 교반하고 가열하여 환류시켰다. 총 90분간 환류한 후, 열을 제거하고 용액을 수 분간 냉각되게 하였으며, 그 후 16 mL의 메탄올을 조심스럽게 첨가하여 용액을 퀴칭하였다. 생성된 용액을 다시 30분간 가열하여 환류시켰다. 그후 용매를 증발시키고 잔여물은 200 mL의 1M HCl (aq.) 및 200 mL의 에테르 사이에서 분배되었다. 수성층을 여과하여 소량의 현탁된 불용성 물질을 제거하고, 42% NaOH (aq.)를 첨가하여 여과물의 pH를 pH>12로 조절하였다. 그 후 여과물을 200 mL의 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 증류시켜 3.89 g의 2-(4-클로로-2-메톡시페닐)에탄아민을 무색 액체로서 산출하였다. MS (apci, pos) m/z = 186.

[0680] **제조 9**

[0681] 2-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄아민



[0682]

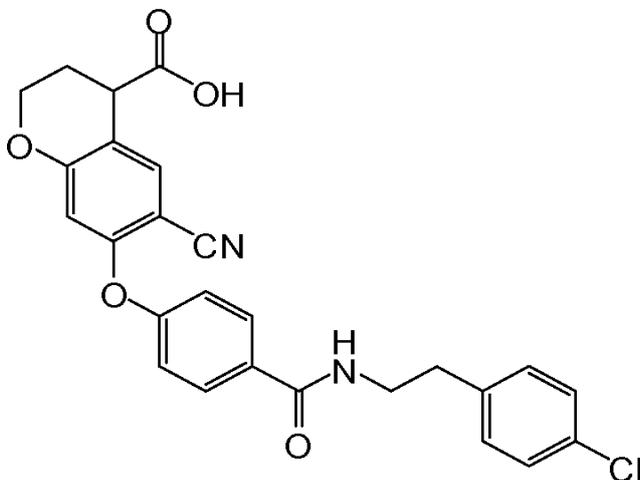
[0683] 단계 A: 2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드의 제조: 2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드 (5.0 g, 26 mmol)를 소듐 메톡사이드 (0.5 M 메탄올에서 57 ml; 29 mmol)을 사용하여 희석시키고, 가열하고 50 °C까지 6시간 동안 교반하였다. 그 후 반응물을 부분적으로 농축시키고, 에틸 아세테이트와 물로 희석하였다. 층들이 분리되었으며 유기층을 MgSO₄를 통해 건조시키고 여과하고 농축시켜 2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드를 산출하였다 (4.5 g, 22 mmol, 85 % 수율).

[0684] 단계 B: (E)-2-메톡시-1-(2-니트로비닐)-4-(트리플루오로메틸)벤젠의 제조: 2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드의 일부 (3.78 g, 18.5 mmol)를 니트로메탄 (7.02 ml, 130 mmol)으로 희석한 후 메틸아민 하이드로클로라이드 (0.750 g, 11.1 mmol) 및 소듐 아세테이트 (0.911 g, 11.1 mmol)를 첨가하였다. 12 시간동안 교반한 후, 반응물을 biotage 40 카트리지 위에 직접 올리고 5% 에틸 아세테이트/헥산 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하여 (E)-2-메톡시-1-(2-니트로비닐)-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 산출하였다 (3.0 g, 12.1 mmol, 65.6 % 수율).

[0685] 단계 C: 2-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄아민의 제조: 리튬 보로하이드라이드의 일부 (0.458 g, 21.0 mmol)를 THF (30 mL)로 희석시킨 후 클로로트리메틸실란 (5.34 ml, 42.1 mmol)을 적가하였다. 15분간 교반한 후, 반응 혼합물을 통해 2분간 아르곤 기체를 발포시켜 반응에 존재하는 트리메틸실란을 제거하였다. (E)-2-메톡시-1-(2-니트로비닐)-4-(트리플루오로메틸)벤젠 (1.3 g, 5.26 mmol)을 부분부분 첨가하였다 (기체 방출이 발생하였음). 상기 반응물을 가열하여 2시간 동안 환류시키고, 0 °C로 냉각시키고, 메탄올 (8 mL)로 조심스럽게 퀵칭하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 디클로로메탄 및 20% KOH수용액으로 희석시켰다. 층들이 분리되고, 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 2-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄아민을 산출하였다 (1.1 g, 5.02 mmol, 95.4 % 수율).

[0686] **실시예 1**

[0687] 6-시아노-7-(4-(4-클로로페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एस이드



[0688]

[0689] 단계 A: 7-플루오로-4-(트리메틸실릴옥시)크로만-4-카르보닐트릴 제조: 7-플루오로-2,3-디하이드로크로멘-4-온

(470 mg, 2.829 mmol) 및 ZnI₂ (45.15 mg, 0.1414 mmol)를 트리메틸실릴 시아나이드 (1.413 mL, 11.32 mmol)로 희석하였다. 이 반응물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반시켰다. 상기 반응물을 CH₂Cl₂ 로 희석하고 포화 소듐 바이카보네이트로 2회 세척하였다. 유기층을 MgSO₄를 통해 건조하여 여과하고 농축시켜 표제 화합물을 산출하였다(750 mg, 99.92% 수율).

[0690] 단계 B: 7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실릭 एसिड 제조: 7-플루오로-4-(트리메틸실릴옥시)크로만-4-카르보닐트릴 (750 mg, 2.83 mmol) 및 SnCl₂ 디하이드레이트 (2551 mg, 11.3 mmol)를 빙초산 (3 mL)과 농축 HCl (3 mL)로 희석하였다. 이 반응물을 오일조에서 130°C에서 가열하여 하룻밤 동안 교반시켰다. 상기 반응물을 냉각시켜 물과 에틸 아세테이트로 희석하였다. 층들이 분리되고 유기층을 MgSO₄를 통해 건조하여 여과하고 농축시켜 표제 화합물을 산출하였다(465 mg, 83.9% 수율).

[0691] 단계 C: 메틸 7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트 제조: 7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실릭 एसिड (346 mg, 1.76 mmol)를 THF (2 mL), 메탄올 (2 mL) 및 4방울의 황산으로 희석하였다. 이 반응물을 55°C에서 가열하여 12시간동안 교반시켰다. 상기 반응물을 주위 온도로 냉각하고 에틸 아세테이트와 포화 소듐 바이카보네이트로 희석하였다. 층들이 분리되고 유기층을 MgSO₄를 통해 건조하여 여과하고 농축시켜 표제 화합물을 산출하였다(366 mg, 98.7% 수율).

[0692] 단계 D: 메틸 6-브로모-7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트 제조: 메틸 7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트 (336 mg, 1.60 mmol)를 DMF (5 mL)로 희석시키고 난 뒤 N-브로모석신이미드 (313 mg, 1.76 mmol)를 첨가하였다. 이 반응물을 50°C에서 가열하여 2.5시간동안 교반시켰다. 상기 반응물을 냉각시켜 에틸 아세테이트로 희석하고 물, 포화 소듐 바이카보네이트, 물, 및 식염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄를 통해 건조하여 여과하고 농축시켰다. 이 물질을 Biotage 40M 카트리지와 5% 내지 50% 기울기의 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 정제함으로써 표제 화합물을 산출하였다 (415 mg, 89.8% 수율).

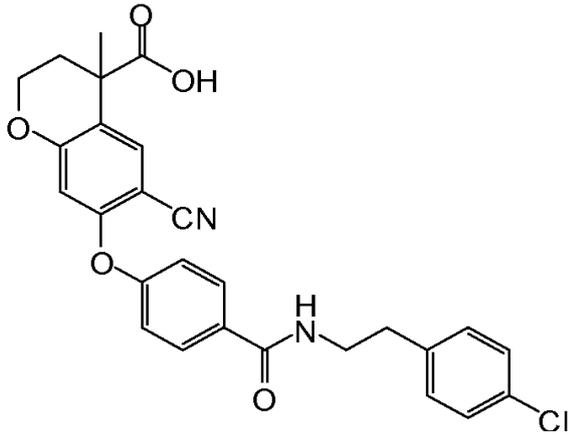
[0693] 단계 E: 메틸 6-시아노-7-플루오로크로만-4-카르복실레이트 제조: 메틸 6-브로모-7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트 (415 mg, 1.44 mmol)를 N-메틸피리롤리돈 (5 mL)으로 희석시키고 난 뒤 Cu(I)CN (643 mg, 7.18 mmol)를 첨가하였다. 이 반응을 아르곤으로 20분 동안 발포시키고, 그 뒤 소량의 아르곤 발포 하에서 6시간 동안 160°C로 가열하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 냉각하고 Biotage 칼럼 상에 직접 넣어 5% 에틸 아세테이트/헥산 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리시켜 표제 화합물을 산출하였다(260 mg, 77.0% 수율).

[0694] 단계 F: 메틸 7-(4-((4-클로로펜에틸)카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실레이트 제조: 메틸 6-시아노-7-플루오로크로만-4-카르복실레이트 (50 mg, 0.21 mmol)를 1-메틸-2-피리롤리돈 (2 mL)으로 희석시킨 뒤 K₂CO₃ (147 mg, 1.1 mmol) 및 N-(4-클로로펜에틸)-4-하이드록시벤즈아미드 (59 mg, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 이 반응을 아르곤으로 10분간 발포시키고 110°C까지 가열하고 6시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 냉각시키고 난 뒤, Biotage 25 칼럼 상에 직접 넣고 5% 에틸 아세테이트/헥산 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리시켜 메틸 7-(4-((4-클로로펜에틸)카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실레이트를 산출하였다(50 mg, 48% 수율). MS (ESI) = 490.9 (M + 1).

[0695] 단계 G: 7-(4-((4-클로로펜에틸)카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 एसिड 제조: 메틸 7-(4-((4-클로로펜에틸)카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실레이트 (100 mg, 0.204 mmol)를 THF (1 mL)로 희석시킨 뒤 NaOH (0.204 mL, 1.02 mmol) 및 500 μL의 물과 메탄올을 첨가하였다. 3시간 동안 교반시킨 뒤, 이 반응물을 에틸 아세테이트와 2N HCl로 희석시켰다. 층들이 분리되고 유기층을 MgSO₄를 통해 건조하여 여과하고 농축시켰다. 이 물질을 Horizon 25 카트리지를 사용하고 0.5% 메탄올/0.5% 아세트 एसि드/CH₂Cl₂ 내지 10% 메탄올/0.5% 아세트 एसि드/CH₂Cl₂의 기울기로 용리하여 정제함으로써 백색 고체로 표제 화합물을 산출하였다(21 mg, 21.6% 수율). MS (ESI) = 476.9 (M + 1).

[0696] 실시예 2

[0697] 7-(4-(4-클로로페닐카르바모일)페녹시)-6-시아노-4-메틸크로만-4-카르복실릭 एसिड



[0698]

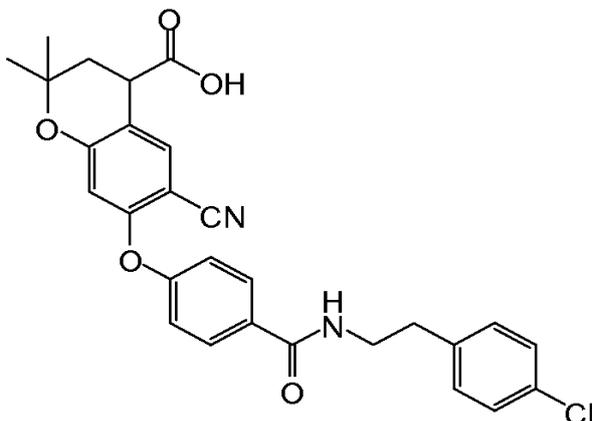
[0699] 단계 A: 메틸 6-시아노-7-플루오로-4-메틸크로만-4-카르복실레이트 제조: 메틸 6-시아노-7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트 (실시예 3으로부터, 단계 E; 28 mg, 0.12 mmol)를 아세트니트릴 (1 mL)로 희석시킨 뒤 K₂CO₃ (49 mg, 0.36 mmol) 및 아이오도메탄 (0.023 mL, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 그 후 이 반응을 60°C에서 1시간 동안 가열하고 냉각한 뒤, NaH (8.6 mg, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응은 LC에 의해 종료된 것으로 간주하였다. 이 반응을 Biotage 25 샘플릿 상에 넣고 5% 에틸 아세테이트/헥산 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산의 기울기로 용리하여 정제함으로써 표제 화합물을 산출하였다(10 mg, 34% 수율).

[0700] 단계 B: 메틸 7-(4-(4-클로로페닐)카르바모일)페녹시)-6-시아노-4-메틸크로만-4-카르복실레이트 제조: 메틸 6-시아노-7-플루오로-4-메틸크로만-4-카르복실레이트 (10 mg, 0.040 mmol)를 N-메틸피롤리돈 (2 mL)으로 희석시킨 뒤 K₂CO₃ (28 mg, 0.20 mmol) 및 N-(4-클로로페닐)-4-하이드록시벤즈아미드 (11 mg, 0.040 mmol)를 첨가하였다. 이 반응을 아르곤으로 10분간 발포시키고 110°C에서 가열하고 5시간 동안 교반하였다. 이 반응을 냉각시키고 난 후, Biotage 25 샘플릿 상에 직접 넣고 5% 에틸 아세테이트/헥산 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 Horizon 상에서 용리시켜 표제 화합물을 산출하였다(12 mg, 59% 수율). MS (ESI) = 504.9 (M + 1).

[0701] 단계 C: 7-(4-(4-클로로페닐)카르바모일)페녹시)-6-시아노-4-메틸크로만-4-카르복실릭 एसि드 제조: 메틸 7-(4-(4-클로로페닐)카르바모일)페녹시)-6-시아노-4-메틸크로만-4-카르복실레이트 (12 mg, 0.0238 mmol)를 THF (500 µL)로 희석시킨 뒤 NaOH (0.0475 mL, 0.238 mmol) 및 200 µL의 물과 메탄올을 첨가하였다. 3시간 동안 교반시킨 뒤, 이 반응을 에틸 아세테이트와 2N HCl로 희석시켰다. 층들이 분리되고 유기층을 MgSO₄를 통해 건조하여 여과하고 농축시켰다. 이 물질을 Horizon 25 카트리지를 사용하고 0.5% 메탄올/0.5% 아세트릭 एसि드/CH₂Cl₂ 내지 10% 메탄올/0.5% 아세트릭 एसि드/CH₂Cl₂의 기울기로 용리하여 정제함으로써 백색 고체로 표제 화합물을 산출하였다(4.0 mg, 34.3% 수율). MS (ESI) = 490.9 (M + 1).

[0702] 실시예 3

[0703] 7-(4-(4-클로로페닐카르바모일)페녹시)-6-시아노-2,2-디메틸크로만-4-카르복실릭 एसि드

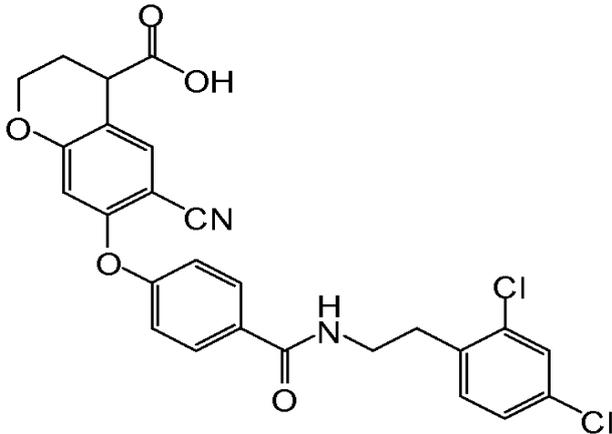


[0704]

- [0705] 단계 A: 7-플루오로-2,2-디메틸-2,3-디하이드로크로멘-4-온 제조: 벤젠 (50 mL)에 용해시킨 프로판-2-온 (12 mL, 37.3 mmol) 및 1-(4-플루오로-2-하이드록시페닐)에탄올 (5.75 g, 37.3 mmol)에 피롤리딘 (3.11 mL, 37.3 mmol)을 첨가하고 이 반응을 80 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 이 반응을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 1N HCl (50 mL), 식염수 (50 mL)으로 세척하여, 마그네슘설페이트를 통해 건조하고 농축시켰다. 잔여 물을 5% 에틸 아세테이트/헥산 내지 50% 에틸 아세테이트의 기울기로 용리하는, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 산출하였다(5.12 g, 70.7% 수율).
- [0706] 단계 B: 7-플루오로-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실릭 एसид 제조: 7-플루오로-2,2-디메틸-2,3-디하이드로크로멘-4-온 (1.000 g, 5.149 mmol)에 트리메틸실릴 시아나이드 (3.215 mL, 25.75 mmol)를 첨가하고, 그 후, 스페큘러 팁으로 요오드화아연을 첨가하였다. 이 반응을 1시간 동안 50°C에서 가열시켰다. 이 반응을 냉각하고 에틸 아세테이트 (40 mL)로 희석하여 포화 소듐 바이카보네이트 (2 x 25 mL), 식염수 (25 mL)으로 세척하고, 마그네슘설페이트를 통해 건조시켜 농축시켰다. 이 생성물을 5 mL의 아세트릭 एसид 및 5 mL의 HCl에 용해시키고 SnCl₂ 디하이드레이트 (4.648 g, 20.60 mmol)를 첨가하였다. 이 반응을 하룻밤 동안 환류(130°C 오일조 온도)에서 가열시켰다. 이 반응을 냉각시켜 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 물(50 mL)과 식염수 (50 mL)으로 세척하여, 마그네슘설페이트를 통해 건조하고 농축시켰다. 잔여물을 0.5% 아세트릭 एसид 함유 0.5% MeOH/CH₂Cl₂ 내지 0.5% 아세트릭 एसид 함유 10% MeOH/ CH₂Cl₂의 기울기로 용리하는 실리카 겔을 통한 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 산출하였다(0.280 g, 24.25% 수율).
- [0707] 단계 C: 메틸 7-플루오로-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트 제조: MeOH (1 mL) 및 CH₂Cl₂ (5 mL)에 용해시킨 7-플루오로-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실릭 एसид (0.280 g, 1.25 mmol)에 TMSCHN₂ (0.937 mL, 1.87 mmol)를 첨가하였다. 첨가한 후에, 이 반응을 농축시켜 실리카 겔 상에 넣고, 이 생성물을 5% 에틸 아세테이트/헥산 내지 40% 에틸 아세테이트/헥산의 기울기를 사용하여 용리시켜 표제 화합물을 산출하였다(0.225 g, 75.6% 수율).
- [0708] 단계 D: 메틸 6-브로모-7-플루오로-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트 제조: 메틸 7-플루오로-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트 (187 mg, 0.785 mmol)를 DMF (5 mL)로 희석시킨 뒤 N-브로모석신이미드 (154 mg, 0.863 mmol)를 첨가하였다. 이 반응을 50°C에서 2.5시간 동안 가열하였다. 이 반응을 냉각시켜 에틸 아세테이트로 희석하고 물, 포화 소듐 바이카보네이트, 물 및 식염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄을 통해 건조하여 여과하고 농축시켰다. 이 물질을 Biotage 40M 카트리지 및 5% 내지 50% 기울기의 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 정제함으로써 표제 화합물을 산출하였다(232 mg, 93.2% 수율).
- [0709] 단계 E: 메틸 6-시아노-7-플루오로-2,2-디메틸크로만-4-카르복실레이트 제조: 메틸 6-브로모-7-플루오로-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트 (232 mg, 0.732 mmol)를 N-메틸피롤리돈 (4 mL)으로 희석시킨 뒤 Cu(I)CN (328 mg, 3.66 mmol)를 첨가하였다. 이 반응을 아르곤으로 15분간 발포시킨 뒤 160°C에서 가열하였다. 상기 반응을 5시간 동안 교반하고 냉각시켰다. 이 반응을 Biotage 25 칼럼 상에 직접 넣고 5% 에틸 아세테이트/헥산 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리시켜 표제 화합물을 산출하였다(120 mg, 62.3% 수율).
- [0710] 단계 F: 메틸 7-(4-((4-클로로펜에틸)카르바모일)페녹시)-6-시아노-2,2-디메틸크로만-4-카르복실레이트 제조: 메틸 6-시아노-7-플루오로-2,2-디메틸크로만-4-카르복실레이트 (19 mg, 0.072 mmol)를 N-메틸피롤리돈 (2 mL)로 희석시킨 뒤 K₂CO₃ (25 mg, 0.18 mmol) 및 N-(4-클로로펜에틸)-4-하이드록시벤즈아미드 (20 mg, 0.072 mmol)를 첨가하였다. 이 반응을 아르곤으로 10분간 발포시킨 뒤 6시간 동안 110°C에서 가열시켰다. 냉각 후에, 이 반응 혼합물을 Biotage 25 칼럼 상에 직접 넣고 5% 에틸 아세테이트/헥산 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리시켜 표제 화합물을 산출하였다(2.0 mg, 5.3% 수율).
- [0711] 단계 G: 7-(4-((4-클로로펜에틸)카르바모일)페녹시)-6-시아노-2,2-디메틸크로만-4-카르복실릭 एसид 제조: 메틸 7-(4-((4-클로로펜에틸)카르바모일) 페녹시)-6-시아노-2,2-디메틸크로만-4-카르복실레이트 (2.0 mg, 0.00385 mmol)를 THF (500 μL)로 희석시킨 뒤 NaOH (0.00771 mL, 0.0385 mmol) 및 200 μL의 물과 메탄올을 첨가하였다. 3시간 동안 교반시킨 뒤, 이 반응을 에틸 아세테이트 및 2N HCl로 희석시켰다. 층들이 분리되고 유기층을 MgSO₄를 통해 건조하여 여과하고 농축시켰다. 이 물질을 0.5 mm 예비 TLC 플레이트를 사용하고 5% 메탄올/0.5% 아세트릭 एसид/CH₂Cl₂ 로 용리하여 정제함으로써 백색 고체로써 표제 화합물을 산출하였다(0.6 mg, 30.8% 수율). MS (ESI) = 504.9 (M + 1).

[0712] 실시예 4

[0713] 6-시아노-7-(4-(2,4-디클로로페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드



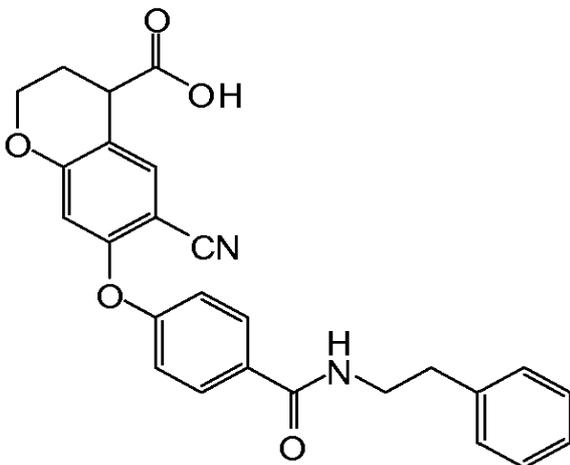
[0714]

[0715] 단계 A: 6-시아노-7-플루오로크로만-4-카르복실릭 애시드 제조: 메틸 6-시아노-7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트 (45 mg, 0.19 mmol)를 THF (1 mL)로 희석시킨 뒤 NaOH (0.19 mL, 0.96 mmol), 200 μ L의 물과 메탄올을 첨가하였다. 3시간 동안 교반시킨 뒤, 이 반응을 에틸 아세테이트 및 2N HCl로 희석시켰다. 층들이 분리되고 유기층을 MgSO₄를 통해 건조하여 여과하고 농축시킴으로써 표제 화합물을 산출하였다(40 mg, 95% 수율).

[0716] 단계 B: 7-(4-((2,4-디클로로페닐)카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 애시드 제조: 6-시아노-7-플루오로크로만-4-카르복실릭 애시드 (40 mg, 0.18 mmol)를 N-메틸피롤리돈 (2 mL)로 희석시킨 뒤 K₂CO₃ (100 mg, 0.72 mmol) 및 N-(2,4-디클로로페닐)-4-하이드록시벤즈아미드 (56 mg, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 이 반응을 아르곤으로 10분간 발포시킨 뒤 140 °C에서 가열하였다. 5시간 동안 교반시킨 뒤, 이 반응을 Biotage 25 카트리지 상에 직접 넣고 0.5% 아세트릭 애시드/0.5% 메탄올/CH₂Cl₂ 내지 0.5% 아세트릭 애시드/10% 메탄올/CH₂Cl₂ 로 용리시켜 표제 화합물을 산출하였다(4.8 mg, 5.2% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.57-8.59 (m, NH), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 1.7, 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.29-4.34 (m, 1H), 4.20-4.26 (m, 1H), 3.85 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.64 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.32-2.37 (m, 1H), 2.08-2.16 (m, 1H).

[0717] 실시예 5

[0718] 6-시아노-7-(4-(벤제틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드



[0719]

[0720] 단계 A: 메틸 7-(4-(테르트-부타옥시카르보닐)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실레이트 제조: 메틸 6-시아노-

7-플루오로크로만-4-카르복실레이트 (실시예 3, 단계 E로부터) (700 mg, 2.98 mmol), 테르트-부틸 4-하이드록시벤조에이트 (578 mg, 2.98 mmol) 및 K₂CO₃ (494 mg, 3.57 mmol)를 N-메틸피롤리돈 (6 mL)으로 희석시키고 아르곤으로 10분간 발포시켰다. 이 반응을 110°C로 가열하고 5시간 동안 교반시켰다. 상기 반응을 Biotage 40M 카트리지에 직접 넣고 5% 에틸 아세테이트/헥산 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리시켜 표제 화합물을 산출하였다(400 mg, 32.8% 수율).

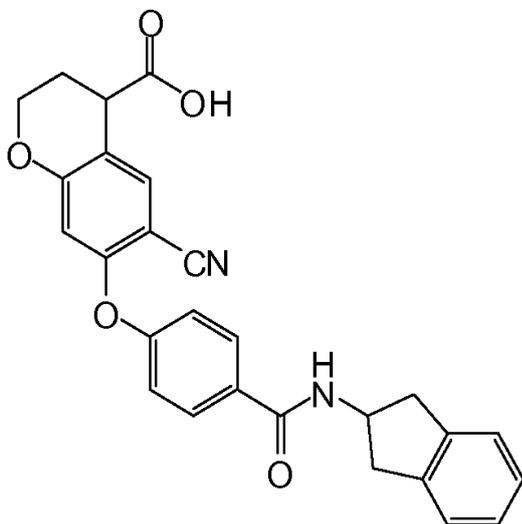
[0721] 단계 B: 4-(6-시아노-4-(메톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 एसि드 제조: 메틸 7-(4-(테르트-부타옥시카르보닐)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실레이트 (400 mg, 0.977 mmol)를 CH₂Cl₂ 로 희석시킨 뒤 TFA (1 mL)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반시킨 뒤, 이 반응을 농축시켜 표제 화합물을 산출하였다(240 mg, 69.5% 수율).

[0722] 단계 C: 메틸 6-시아노-7-(4-(벤에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실레이트 제조: 4-(6-시아노-4-(메톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 एसि드 (13 mg, 0.0368 mmol), HBTU (16.7 mg, 0.0442 mmol)를 N-메틸피롤리돈 (1 mL)으로 희석시킨 뒤 2-페닐에탄아민 (0.00647 mL, 0.0515 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.0160 mL, 0.0920 mmol) 및 DMAP (1.35 mg, 0.0110 mmol)를 첨가하였다. 3시간 동안 교반시킨 뒤, 이 반응을 Biotage 12i 카트리지에 직접 넣고 5% 에틸 아세테이트/헥산 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리시켜 표제 화합물을 산출하였다(16.1 mg, 95.9% 수율).

[0723] 단계 D: 6-시아노-7-(4-(벤에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 एसि드 제조: 메틸 6-시아노-7-(4-(벤에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (16.1 mg, 0.0353 mmol)를 THF (500 µL)로 희석시킨 뒤 NaOH (0.0705 mL, 0.353 mmol)과 물 (100 µL) 및 메탄올 (100 µL)을 첨가하였다. 3시간 동안 교반시킨 뒤, 이 반응을 에틸 아세테이트 및 2N HCl로 희석시켰다. 층들이 분리되고 유기층을 MgSO₄를 통해 건조하여 여과하고 농축시켜 표제 화합물을 산출하였다(12.0 mg, 76.9% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.85 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 5H), 7.15 (d, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.20-4.35 (m, 2H), 3.85 (bt, 1H), 3.58 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H).

[0724] 실시예 6

[0725] 6-시아노-7-(4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드



[0726]

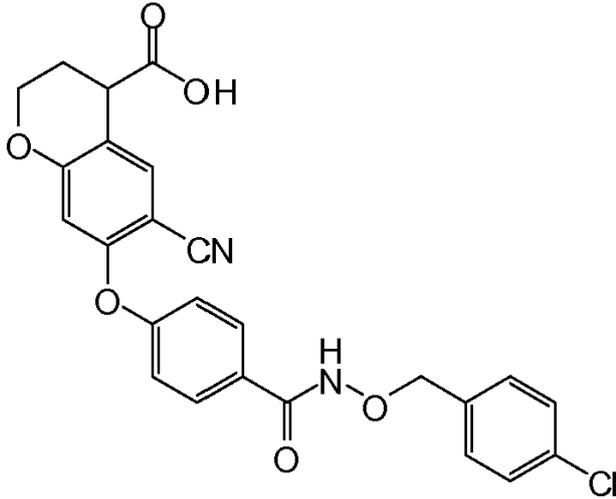
[0727] 단계 A: 7-(4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카르바모일)페녹시)-6-시아노-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트 제조: 4-(6-시아노-4-(메톡시카르보닐) 크로만-7-일옥시)벤조익 एसि드 (실시예 7, 단계 B로부터) (12 mg, 0.034 mmol), HBTU (15 mg, 0.041 mmol)를 N-메틸피롤리돈 (1 mL)으로 희석시킨 뒤 2-아미노인단 (4.5 mg, 0.034 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.015 mL, 0.085 mmol) 및 DMAP (1.2 mg, 0.010 mmol)를 첨가하였다. 3시간 동안 교반시킨 뒤, 이 반응을 Biotage 12i 카트리지에 직접 넣고 5% 에틸 아세테이트/헥산 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리시켜 표제 화합물을 산출하였다(12 mg, 75% 수율).

[0728] 단계 B: 7-(4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카르바모일)페녹시)-6-시아노-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실릭 एसि드 제조: 메틸 7-(4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카르바모일)페녹시)-6-시아노-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트 (12 mg, 0.026 mmol)를 THF (500 µL)로 희석시킨 뒤 NaOH (1.0 mg, 0.026 mmol), 물

(200 μL) 및 메탄올 (200 μL)을 첨가하였다. 2시간 동안 교반시킨 뒤, 이 반응을 2N HCl 및 에틸 아세테이트로 회석시켰다. 층들이 분리되고 유기층을 MgSO_4 를 통해 건조하여 여과하고 농축시켜 표제 화합물을 산출하였다 (10 mg, 86% 수율). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.90 (d, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.15-7.22 (m, 4H), 7.15 (d, 2H), 6.41 (s, 1H) 4.20-4.35 (m, 3H), 3.82 (bt, 1H), 3.3-3.4 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 2.35-2.40 (m, 1H), 2.10-2.15 (m, 1H).

[0729] 실시예 7

[0730] 7-(4-(4-클로로벤질옥시)카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 एसि드



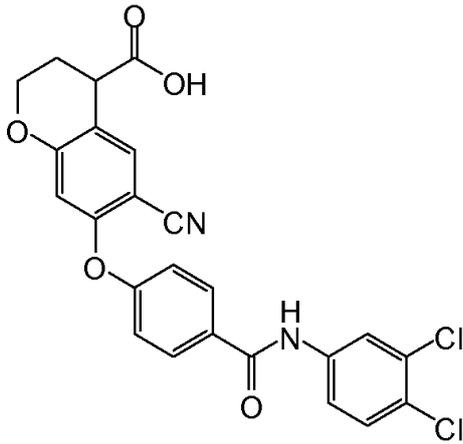
[0731]

[0732] 단계 A: 메틸 7-(4-((4-클로로벤질옥시)카르바모일)페녹시)-6-시아노-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트 제조: 4-(6-시아노-4-(메톡시카르보닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-7-일옥시)벤조익 एसि드 (실시예 7, 단계 B로부터) (17 mg, 0.0481 mmol)를 CH_2Cl_2 (1 mL)로 회석시킨 뒤 CH_2Cl_2 (2M CH_2Cl_2)에 용해시킨 옥살릴 클로라이드 (0.0289 mL, 0.0577 mmol) 및 한 방울의 DMF를 첨가하였다. 이 반응을 20분간 교반시킨 뒤 O-(4-클로로벤질)하이드록실아민 (15.2 mg, 0.0962 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.0335 mL, 0.192 mmol)을 첨가하였다. 30분간 교반시킨 뒤, 이 반응을 Biotage 12i 카트리지 상에 직접 넣고 헥산:에틸 아세테이트 (1:1)로 용리시켜 표제 화합물을 산출하였다(5 mg, 21.1% 수율).

[0733] 단계 B: 7-(4-((4-클로로벤질옥시)카르바모일)페녹시)-6-시아노-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실릭 एसि드 제조: 메틸 7-(4-((4-클로로벤질옥시) 카르바모일)페녹시)-6-시아노-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트 (5 mg, 0.0101 mmol)를 THF (500 μL)로 회석시킨 뒤 NaOH (0.0203 mL, 0.101 mmol), 물 (200 μL) 및 메탄올 (200 μL)을 첨가하였다. 2시간 동안 교반시킨 뒤, 이 반응을 2N HCl 및 에틸 아세테이트로 회석시켰다. 층들이 분리되고 유기층을 MgSO_4 를 통해 건조하여 여과하고 농축시켜 표제 화합물을 산출하였다(4.0 mg, 82.3% 수율). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.80 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.2-4.35 (m, 2H), 3.82 (bt, 1H), 2.35-2.40 (m, 1H), 2.10-2.15 (m, 1H).

[0734] 실시예 8

[0735] 6-시아노-7-(4-(3,4-디클로로페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드



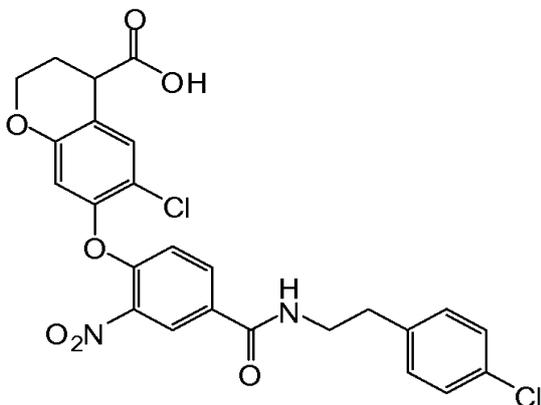
[0736]

[0737] 단계 A: 메틸 7-(4-((3,4-디클로로페닐)카르바모일)페녹시)-6-시아노-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트 제조: 4-(6-시아노-4-(메톡시카르보닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-7-일옥시)벤조익 एसि드 (17 mg, 0.0481 mmol)를 CH₂Cl₂ (1 mL)로 희석시킨 뒤 CH₂Cl₂ (2M CH₂Cl₂)에 용해시킨 옥살릴 클로라이드 (0.0289 mL, 0.0577 mmol) 및 1방울의 DMF를 첨가하였다. 이 반응을 20분간 교반시킨 뒤, 3,4-디클로로벤젠아민 (15.6 mg, 0.0962 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.0210 mL, 0.120 mmol)를 첨가하였다. 30분간 교반시킨 뒤, 이 반응을 Biotage 12i 카트리지 상에 직접 넣어 헥산:에틸 아세테이트 (1:1)로 용리시켜 맑은 오일로써 표제 화합물을 산출하였다(17 mg, 71.0% 수율).

[0738] 단계 B: 7-(4-((3,4-디클로로페닐)카르바모일)페녹시)-6-시아노-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실릭 एसि드 제조: 메틸 7-(4-((3,4-디클로로페닐) 카르바모일)페녹시)-6-시아노-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트 (17 mg, 0.034 mmol)를 THF (500 μL)로 희석시킨 뒤 NaOH (0.041 mL, 0.21 mmol), μL) 및 메탄HCl 및 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 층들이 분리되고 유기층을 MgSO₄를 통해 건조하여 여과하고 농축시켜 표제 화합물을 산출하였다(10 mg, 61% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.1 (d, 1H), 8.0 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.2-4.35 (m, 2H), 3.82 (bt, 1H), 2.35-2.40 (m, 1H), 2.10-2.15 (m, 1H).

[0739] 실시예 9

[0740] 6-클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일)-2-니트로페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드



[0741]

[0742] 단계 A: 4-클로로-N-(4-클로로펜에틸)-3-니트로벤즈아미드 제조: 2-(4-클로로페닐)에탄아민 (2.3 ml, 16 mmol)을 DCM (40 mL)으로 희석시킨 뒤 DCM 내에 DIEA (2.9 ml, 16 mmol) 및 4-클로로-3-니트로벤조일 클로라이드 (3.0 g, 14 mmol)를 적가하였다. 30분간 교반시킨 뒤, 이 반응을 실리카 겔 상에 넣고 헥산:에틸 아세테이트 (2/1)로 용리시켜 백색 고체로써 N-(4-클로로펜에틸)-4-클로로-3-니트로벤즈아미드를 산출하였다(4.0 g, 86% 수율).

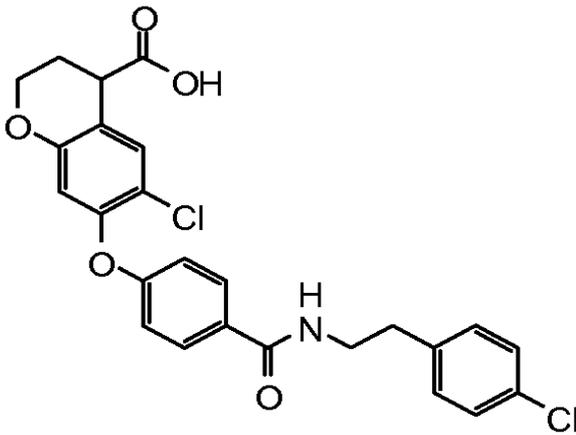
[0743] 단계 B: 메틸 6-클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일)-2-니트로페녹시)크로만-4-카르복실레이트 제조: 메틸

6-클로로-7-하이드록시크로만-4-카르복실레이트 (100 mg, 0.412 mmol) (제조 4, 단계 C에서 에탄올을 메탄올로 치환)를 DMSO (1 mL)로 희석시킨 뒤 K₂CO₃ (68.3 mg, 0.495 mmol) 및 N-(4-클로로펜에틸)-4-클로로-3-니트로벤즈아미드 (140 mg, 0.412 mmol)를 첨가하였다. 이 반응을 62°C로 가열하고 3시간 동안 교반하였다. 이 반응을 냉각하여, 실리카 겔 상에 직접 넣고 5% 에틸 아세테이트/헥산 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리시켜 메틸 7-(4-((4-클로로펜에틸)카르바모일)-2-니트로페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트를 산출하였다(60 mg, 26.7% 수율).

[0744] 단계 C: 6-클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸)카르바모일)-2-니트로페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드 제조: THF (200 μ L)에 용해시킨 메틸 7-(4-((4-클로로펜에틸)카르바모일)-2-니트로페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트 (5 mg, 0.00917 mmol)의 교반된 용액에 NaOH (0.0183 ml, 0.0917 mmol)를 첨가하고 이어서 물과 메탄올 (각각 100 μ L)을 첨가하였다. 2시간 동안 교반시킨 뒤, 이 반응을 에틸 아세테이트 및 2N HCl로 희석시켰다. 층들이 분리되고 유기층을 MgSO₄를 통해 건조하여 여과하고 농축시켜 7-(4-((4-클로로펜에틸)카르바모일)-2-니트로페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실릭 애시드를 산출하였다(1.8 mg, 37.0% 수율). LCMS (apci/pos) = 533.0 (M+H).

[0745] 실시예 10

[0746] 6-클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸)카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드



[0747]

[0748] 단계 A: 에틸 6-클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸)카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실레이트 제조: 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 애시드 (제조 1) (100 g, 265.40 mmol)를 건조 디클로로메탄(750 ml) 및 수 방울의 DMF 내에 용해시켰다. 옥살릴 클로라이드(24.310 ml, 278.67 mmol)를 주위 온도에서 0.5시간에 걸쳐 질소 흐름 하에서 혼합물에 서서히 첨가하였다. 가스 발생이 관측되었다. 이 혼합물을 주위 온도에서 5시간 동안 교반하고 얼음조에서 냉각시켰다. 2-(4-클로로페닐)에탄아민 (40.602 ml, 291.94 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (55.624 ml, 318.48 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도까지 가온시키고 16시간 동안 교반시켰다. 미정제 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고 1N HCl, 물 및 식염수로 세척하고, 마그네슘설페이트를 통해 건조하고 여과하여 감소된 압력 하에서 농축시켰다. 생성된 미정제 고체를 높은 진공 하에서 추가 건조하여 143.5g의 핑크색 고체를 산출하였다. 이 고체를 뜨거운 EtOAc/헥산으로부터 재결정시켜 밝은 보라색 고체로써 130.0g의 표제 화합물을 산출하였다.

[0749] 단계 B: 6-클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸)카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드 제조: 에틸 6-클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸)카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (128.8g, 250.4 mmol)를 EtOH (250 mL) 및 THF (500 mL)에 용해시켰다. NaOH (6N) (62.60 ml, 375.6 mmol)를 첨가하고 이 혼합물을 주위 온도에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 2L 분별 깔때기에 이동시키고 1N HCl (500.8 ml, 500.8 mmol)를 이 혼합물에 첨가하였다. EtOAc (250 ml)를 추가로 첨가하여 층들을 분리시켰다. 유기층을 물과 식염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트를 통해 건조하고 여과하여 감소된 압력 하에서 농축시켰다. 생성된 미정제 고체를 THF 및 헥산으로부터 재결정시켜 희미한 핑크색 고체로써 122.0g의 표제 화합물을 산출하였다(수율 95.0%). ¹H NMR 분석은 이 고체가 THF를 함유하였음을 보여주었다. 상기 THF 함량은 27 mol% (5.2 중량%)이었고 원하는 생성물의 함량은 94.8 중량%였다. MS (apci) m/z = 486.1 (M + H).

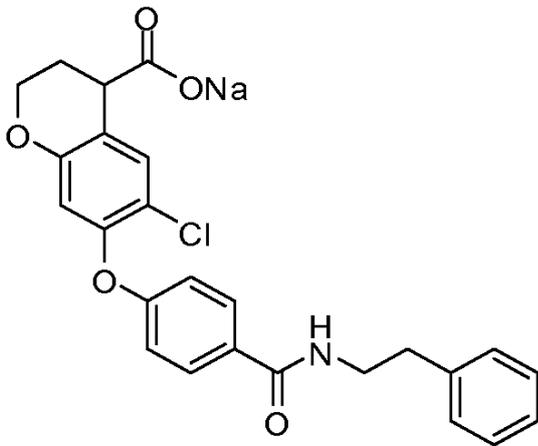
[0750] 실시예 11

[0751] 6-클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसिड의 거울상이성질체 분리

[0752] 6-클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसिड의 거울상이성질체 분리: 6-클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 एसि드 (실시에 10; 140 g)를 메탄올 (50 mg/mL)에 용해시켰다. 이 물질을 CHIRALCEL® OJ-H 칼럼 (3 x 15 cm)을 사용하고 100 bar에서 30% 메탄올/이산화탄소로 용리하고, 3 mL 주입과 100 mL/min의 유속을 사용하는 초임계 유체 크로마토그래피에 의해 분석하였다. 피크 2를 함유하는 분획물들을 수집하고 휘발물질들을 제거하여, 보다 강력한 DP2 결합의 거울상이성질체인, 6-클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드의 거울상이성질체 2를 산출하였다(65 g, 46% 수율). MS (apci) m/z = 486.1 (M+H).

[0753] **실시에 12**

[0754] 소듐 6-클로로-7-(4-(펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

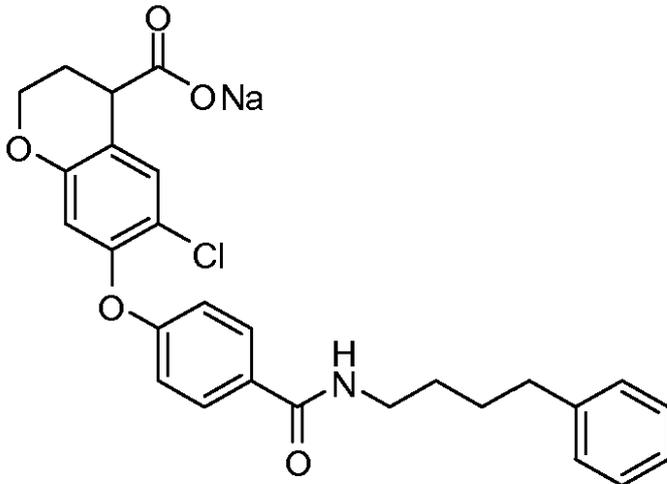


[0755] 단계 A: 에틸 6-클로로-7-(4-(펜에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실레이트 제조: 주위 온도에서 N,N-디메틸포르마미드 (1 mL)에 용해시킨 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸루로로늄 헥사 플루오로포스페이트(84 mg, 0.22 mmol) 및 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 एसि드 (제조 1) (75 mg, 0.20 mmol)의 교반된 용액에 펜에틸아민 (28 µL, 0.22 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (105 µL, 0.60 mmol)을 첨가하였다. 생성된 노란색 용액을 주위 온도에서 1시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물을 물 (10 mL)로 희석시켜 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출하였다. 유기층을 식염수 (5 mL)으로 세척시킨 뒤, 소듐설페이트를 통해 건조하고 농축시켜 미색 고체로써 에틸 6-클로로-7-(4-(펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트를 산출하였다(89 mg, 93% 수율).

[0756] 단계 B: 소듐 6-클로로-7-(4-(펜에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실레이트 제조: 주위 온도에서 에탄올 (0.3 mL) 및 테트라하이드로퓨란 (0.6 mL)의 혼합물에 용해시킨 에틸 6-클로로-7-(4-(펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (88 mg, 0.18 mmol)의 교반된 용액에 1M 소듐하이드록사이드 (0.73 mL, 0.73 mmol)를 첨가하였다. 생성된 약간 뿌연 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 격하게 교반시켰다. 이 반응 혼합물이 에틸 아세테이트 (10 mL) 및 1M 염산 (5 mL) 사이에서 분배되었다. 유기층을 식염수 (5 mL)으로 세척한 뒤 소듐설페이트를 통해 건조하고 농축시켜 무색 오일로써 카르복실릭 एसि드를 산출하였다(71 mg, 86% 수율). 소듐 솔트로 변환시키기 위해, 이 오일을 메탄올 (1 mL)에 용해시키고, 메탄올 (0.036 mL, 0.16 mmol)에 용해시킨 소듐 메톡사이드의 25% (w/v) 용액으로 처리하였다. 생성된 용액을 농축시키고 잔여물을 에테르로부터 2회 농축시켜 미색 유리로써 소듐 6-클로로-7-(4-(펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트를 산출하였다(70 mg, 86% 수율). MS (apci) m/z = 452.1 (M+2H-Na).

[0758] **실시에 13**

[0759] 소듐 6-클로로-7-(4-(4-페닐부틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

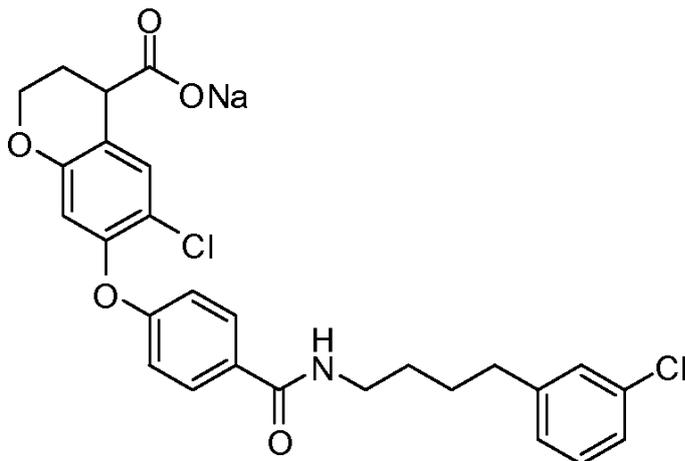


[0760]

[0761] 펜에틸아민을 4-페닐부틸아민으로 치환하여, 실시예 12의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 480.1 (M+2H-Na).

[0762] 실시예 14

[0763] 소듐 6-클로로-7-(4-(4-(3-클로로페닐)부틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[0764]

[0765] 단계 A: (3-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)프로필)트리페닐포스포늄 브로마이드 제조: 톨루엔 (200 mL)에 용해시킨 트리페닐포스핀 (24.5 g, 93.2 mmol) 및 N-(3-브로모프로필)프탈리마이드 (25.0 g, 93.2 mmol)의 용액을 교반시키고 15시간 동안 환류 하에 가열시켰다. 이 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각하고 생성된 침전물을 여과하여 수집하고, 톨루엔으로 세척하여, 진공 하에서 건조시켜 백색 분말로써 (3-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)프로필)트리페닐포스포늄 브로마이드를 산출하였다(17.9 g, 36% 수율).

[0766] 단계 B: (Z)-2-(4-(3-클로로페닐)부트-3-엔일)이소인돌린-1,3-디온의 제조: 주위 온도에서 테트라하이드로퓨란 (170 mL)에 현탁시킨 (3-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)프로필)트리페닐포스포늄 브로마이드 (17.6 g, 33.2 mmol)의 교반된 현탁액에 3-클로로벤즈알데히드 (3.76 mL, 33.2 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 드라이-아이스 아세톤 조를 사용하여 -75°C로 냉각시켰다. 고체 포타슘 t-부톡사이드 (3.72 g, 33.2 mmol)를 첨가하고, 추가로 20분간 조 내에서 지속적으로 교반시켰는데; 온도는 -80°C였다. 냉각 조를 제거하여 내부 온도가 -30°C에 도달하였을 때, 플라스크를 물-얼음조 내에 배치하였다. 온도는 최종적으로 10°C에 고정되었으며 2시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 물 (250 mL)을 함유한 분별 깔때기에 붓고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트(250 mL)로 추출하였다. 유기층을 소듐설페이트를 통해 건조하고 농축시켰다. 잔여물을 90/10 헥산/에틸 아세테이트로 용리하는, 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하고, 백색 고체로써 (Z)-2-(4-(3-클로로페닐)부트-3-엔일)이

소인돌린-1,3-디온을 산출하였다(8.46 g, 82% 수율).

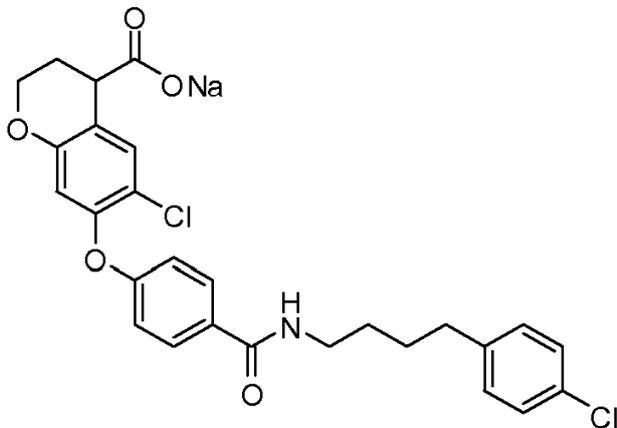
[0767] 단계 C: (Z)-4-(3-클로로페닐)부트-3-엔-1-아민 제조: 주위 온도에서 에탄올 (100 mL)에 현탁시킨 (Z)-2-(4-(3-클로로페닐)부트-3-엔일)이소인돌린-1,3-디온 (8.4 g, 27 mmol)의 교반된 현탁액에 하이드라진 모노하이드레이트 (65%, 2.6 mL, 54 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 교반하고 환류 하에 가열하여, 환류에 도달하였을 때 노란색 용액이 형성되었다. 환류가 시작된 지 약 10분 후에, 반응 혼합물 내에 침전물이 형성되었다. 환류 하에서 총 35분 후에, 이 침전물은 플라스크를 거의 채우고, 열을 제거하였다. 주위 온도에 도달하자마자, 반응 혼합물은 고체 덩어리를 형성하였다. 이 고체 덩어리를 2M의 소듐하이드록사이드 (100 mL)를 첨가하여 용해시켰다. 생성된 용액을 농축시켜 대부분의 에탄올을 제거하였다. 남아있는 뿌연 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하였다. 수성층은 겔로 변환되었으며 유기층을 따라내었다. 유기층을 물 (50 mL)로 세척한 뒤, 소듐설페이트를 통해 건조하고 농축시켜 밝은 갈색 오일로서 (Z)-4-(3-클로로페닐)부트-3-엔-1-아민을 산출하였다 (4.66 g, 95% 수율).

[0768] 단계 D: 4-(3-클로로페닐)부탄-1-아민 제조: 메탄올 (30 mL)에 용해시킨 (Z)-4-(3-클로로페닐)부트-3-엔-1-아민 (1.80 g, 9.91 mmol)의 용액에 플래티늄(IV) 옥사이드 (0.18 g, 0.79 mmol)를 첨가하고, 생성된 교반 혼합물에 주위 온도에서 수소 풍선이 부착되었다. 플라스크를 수소로 5회 퍼지 및 재충전하였으며, 생성된 혼합물을 수소 풍선하에 1시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 촉매를 유리 미세섬유 필터를 통해 여과하여 제거시켰으며, 여과물을 농축시켜 밝은 노란색 오일로서 4-(3-클로로페닐)부탄-1-아민을 산출하였다(1.78 g, 98% 수율).

[0769] 단계 E: 소듐 6-클로로-7-(4-(4-(3-클로로페닐) 부틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 제조: 펜에틸 아민을 4-(3-클로로페닐)부탄-1-아민으로 치환하여, 실시예 12의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 514.1 (M+2H-Na).

[0770] **실시예 15**

[0771] 소듐 6-클로로-7-(4-(4-(4-클로로페닐)부틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[0772]

[0773] 단계 A: 4-(4-클로로페닐)부탄아미드 제조: 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드 (40 mL)에 용해시킨 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트 (3.37 g, 22.0 mmol) 및 4-(4-클로로페닐)부탄노익 애시드 (3.97 g, 20.0 mmol)의 교반된 용액에 고체 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드록로라이드 (4.21 g, 22 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 25분간 교반시키고, 메탄올 (7M, 14.3 mL, 100 mmol)에 용해시킨 암모니아 용액을 첨가하였다. 주위 온도에서 추가로 15분간 교반시킨 뒤, 반응 혼합물을 물 (400 mL)로 희석하고 클로로포름 (100 mL)으로 추출하였다. 유기층을 소듐설페이트를 통해 건조하고 농축시켰다. 잔여 오일을 헥산으로 처리하여 고체를 산출하였고, 이 고체를 여과하여 수집하고 헥산으로 세척하였으며 진공 하에서 건조시켜 미색 분말로써 4-(4-클로로페닐)부탄아미드를 산출하였다(2.40 g, 61% 수율).

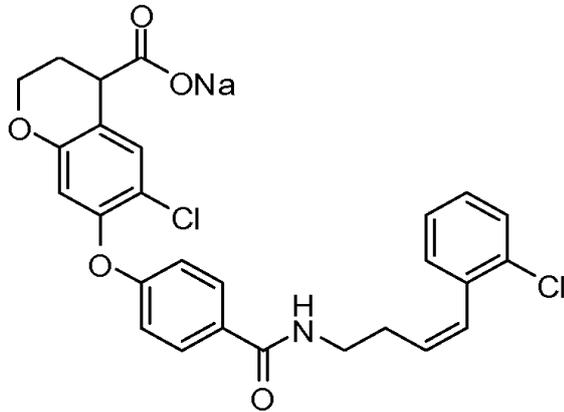
[0774] 단계 B: 4-(4-클로로페닐)부탄-1-아민 제조: 주위 온도에서 디에틸 에테르 (50 mL)에 현탁시킨 리튬 알루미늄 하이드라이드 (1.84 g, 48.6 mmol)의 교반된 현탁액에 테트라하이드로퓨란 (25 mL)에 용해시킨 4-(4-클로로페닐)부탄아미드 용액을 8분 동안 적가하였다. 주위 온도에서 추가로 4시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (2 mL), 10M 소듐 하이드록사이드 (0.75 mL), 및 물 (7 mL)의 순서로 서서히 첨가하여 조심스럽게 퀴청하였다. 이 혼합물을 20분간 교반시킨 뒤, 디에틸 에테르 (50 mL)로 추출하였다. 유기층을 소듐설페이트를 통해 건조하고 농축시켜 밝은 노란색 오일로서 4-(4-클로로페닐)부탄-1-아민을 산출하였다(1.36 g, 61% 수

을).

[0775] 단계 C: 소듐 6-클로로-7-(4-(4-(4-클로로페닐)부틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 제조: 펜에틸아민을 4-(4-클로로페닐)부탄-1-아민으로 치환하여, 실시예 12의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 514.1 (M+2H-Na).

[0776] **실시예 16**

[0777] 소듐 (Z)-6-클로로-7-(4-(4-(2-클로로페닐)부트-3-엔일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

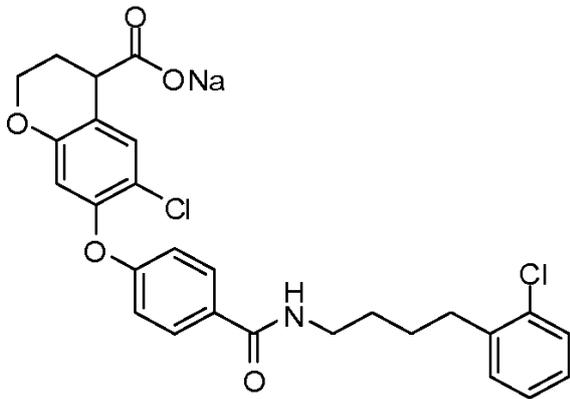


[0778] 단계 A: (Z)-4-(2-클로로페닐)부트-3-엔-1-아민 제조: 3-클로로벤즈알데히드를 2-클로로벤즈알데히드로 치환하여, 실시예 14의 단계 A 내지 C에 따라 제조하였다.

[0780] 단계 B: 소듐 (Z)-6-클로로-7-(4-(4-(2-클로로페닐)부트-3-엔일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 제조: 펜에틸아민을 (Z)-4-(2-클로로페닐)부트-3-엔-1-아민으로 치환하여, 실시예 12의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 512.0 (M+2H-Na).

[0781] **실시예 17**

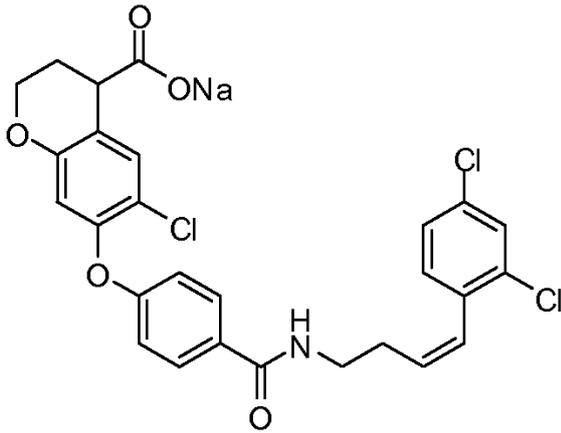
[0782] 소듐 6-클로로-7-(4-(4-(2-클로로페닐)부틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[0783] 메탄올 (2 mL)에 용해시킨 소듐 (Z)-6-클로로-7-(4-(4-(2-클로로페닐)부트-3-엔일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (0.16 g, 0.31 mmol)의 용액에 플래티늄(IV) 옥사이드 (0.018 g, 0.079 mmol)를 첨가하였고, 생성된 교반 혼합물에 주위 온도에서 수소 풍선을 부착하였다. 플라스크를 수소로 5회 피지 및 재충전하였으며, 생성된 혼합물을 수소 풍선하에 30분 동안 교반하였고, 그 동안 촉매가 응집되었다. 메탄올 상청액을 촉매로부터 피펫으로 따라내어 농축하였고, 잔여물을 디에틸 에테르로부터 농축시켜 백색 유리로써 소듐 6-클로로-7-(4-(4-(2-클로로페닐)부틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트를 산출하였다(142 mg, 87% 수율). MS (apci) m/z = 514.1 (M+2H-Na).

[0785] **실시예 18**

[0786] 소듐 (Z)-6-클로로-7-(4-(4-(2,4-디클로로페닐)부트-3-엔일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



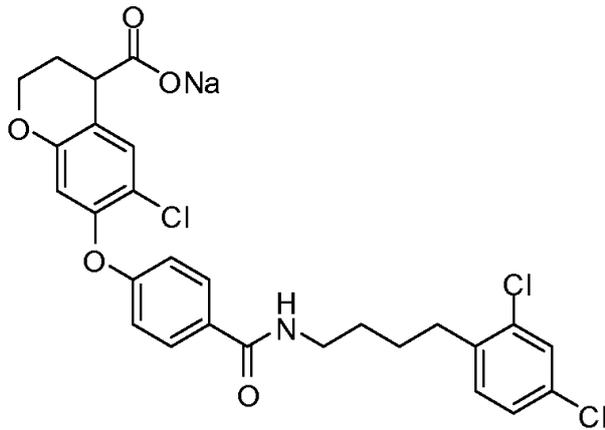
[0787]

[0788] 단계 A: (Z)-4-(2,4-디클로로페닐)부트-3-엔-1-아민 제조: 3-클로로벤즈알데히드를 2,4-디클로로벤즈알데히드로 치환하여, 실시예 14의 단계 A 내지 C에 따라 제조하였다.

[0789] 단계 B: 소듐 (Z)-6-클로로-7-(4-(4-(2,4-디클로로페닐)부트-3-엔일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 제조: 펜에틸아민을 (Z)-4-(2,4-디클로로페닐)부트-3-엔-1-아민으로 치환하여, 실시예 12의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 545.9 (M+2H-Na).

[0790] **실시예 19**

[0791] 소듐 6-클로로-7-(4-(4-(2,4-디클로로페닐)부틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

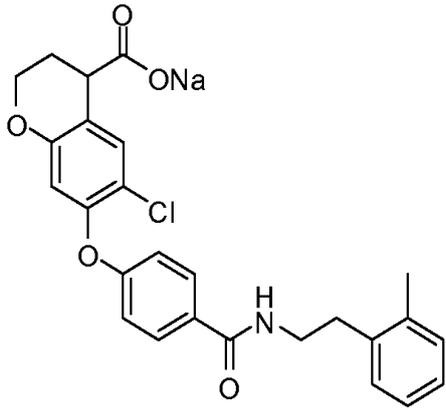


[0792]

[0793] 소듐 (Z)-6-클로로-7-(4-(4-(2-클로로페닐)부트-3-엔일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트를 소듐 (Z)-6-클로로-7-(4-(4-(2,4-디클로로페닐)부트-3-엔일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트로 치환하여, 실시예 17의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 548.1 (M+2H-Na).

[0794] **실시예 20**

[0795] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-메틸펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

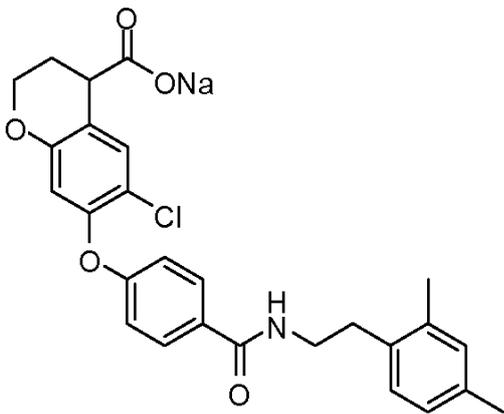


[0796]

[0797] 펜에틸아민을 2-메틸펜에틸아민으로 치환하여, 실시예 12의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 466.0 (M+2H-Na).

[0798] 실시예 21

[0799] 소듐 6-클로로-7-(4-(2,4-디메틸펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

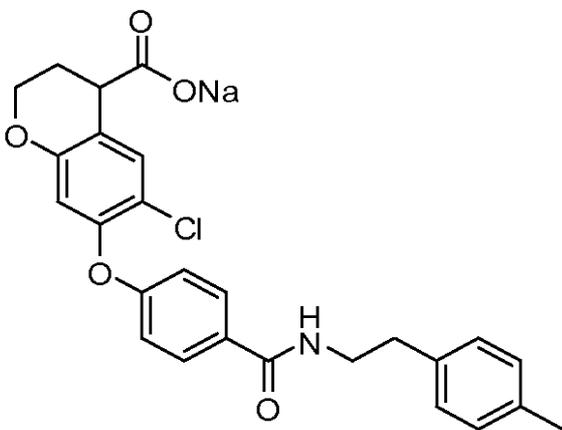


[0800]

[0801] 펜에틸아민을 2,4-디메틸펜에틸아민으로 치환하여, 실시예 12의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 480.0 (M+2H-Na).

[0802] 실시예 22

[0803] 소듐 6-클로로-7-(4-(4-메틸펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[0804]

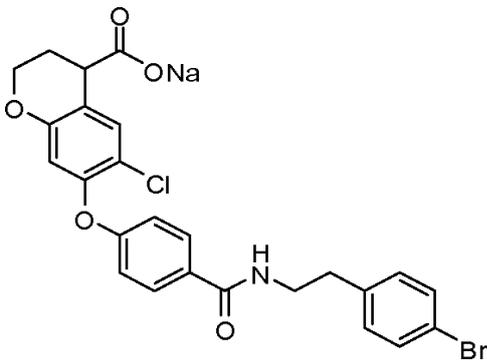
[0805] 단계 A: 에틸 6-클로로-7-(4-(4-메틸펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실레이트 제조: 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL)에 용해시킨 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트 (34 mg, 0.22 mmol) 및 4-(6-

클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 에이드 (제조 1) (75 mg, 0.20 mmol)의 교반된 용액에 고체 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드 (47 mg, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 주위 온도에서 20분간 교반시키고, 4-메틸펜에틸아민 (30 mg, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 주위 온도에서 추가로 30분간 교반시킨 뒤, 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (5 mL)로 추출하였다. 유기층을 식염수 (2 mL)으로 세척한 뒤, 소듐설페이트를 통해 건조하고 농축시켜 무색 오일로서 에틸 6-클로로-7-(4-(4-메틸펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트를 산출하였다(96 mg, 96% 수율).

[0806] 단계 B: 소듐 6-클로로-7-(4-(4-메틸펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실레이트 제조: 에틸 6-클로로-7-(4-*z* (펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트를 에틸 6-클로로-7-(4-(4-메틸펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트로 치환하여, 실시예 12의 단계 B의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 494.1 (M+2H-Na).

[0807] **실시예 23**

[0808] 소듐 7-(4-(4-브로모펜에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트



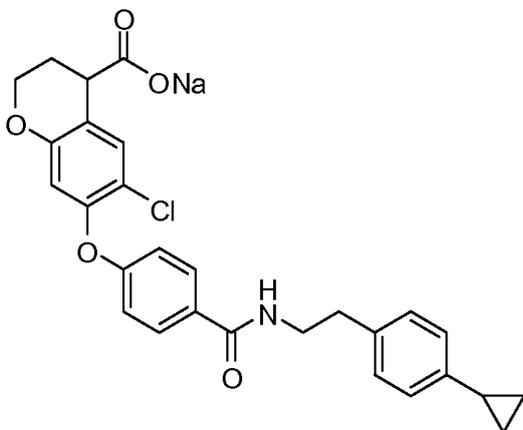
[0809]

[0810] 단계 A: 에틸 7-(4-(4-브로모펜에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트 제조: 4-메틸펜에틸아민을 4-브로모펜에틸아민으로 치환하여, 실시예 22의 단계 A의 방법에 따라 제조하였다 (2.70 g, 95% 수율).

[0811] 단계 B: 소듐 7-(4-(4-브로모펜에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트 제조: 에틸 6-클로로-7-(4-(4-브로모펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트를 에틸 7-(4-(4-브로모펜에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트로 치환하여, 실시예 12의 단계 B의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 530.0 (M+2H-Na).

[0812] **실시예 24**

[0813] 소듐 6-클로로-7-(4-(4-시클로프로필펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[0814]

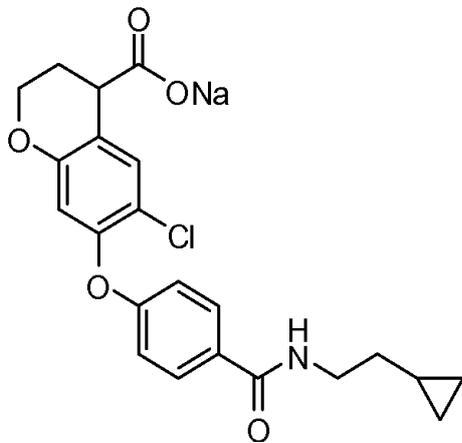
[0815] 단계 A: 에틸 6-클로로-7-(4-(4-시클로프로필펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실레이트 제조: 주위 온도에서 톨루엔 (6 mL)에 현탁시킨 에틸 7-(4-(4-브로모펜에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트 (0.56 g, 1.0 mmol)의 교반된 현탁액에 물 (0.3 mL), 포타슘포스페이트 (0.64 g, 3.0 mmol), 트리사이클로헥실포스핀 (0.11 g, 0.40 mmol) 및 시클로프로필보로닉 에이드 (0.17 g, 2.0 mmol)를 순서대로 첨가하였다.

생성된 혼합물을 교반하였으며 세 갈래 퍼지 밸브가 구비된 질소 풍선을 부착하고, 플라스크를 비우고 질소로 재충전하는 것을 5회 하였다. 팔라듐(II) 아세테이트 (0.045 g, 0.20 mmol)를 첨가하고, 다시 플라스크를 비우고 질소로 재충전하는 것을 5회 하였다. 100℃로 설정된 오일조에서 질소 풍선에 혼합물을 3시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물을 주위 온도로 냉각하고 에틸 아세테이트(25 mL)와 물 (15 mL)로 희석시켰다. 유기층을 소듐설페이트를 통해 건조하고 농축시켰다. 잔여물을 70/30의 헥산/에틸 아세테이트로 용리하는, 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하고, 백색 고체로써 에틸 6-클로로-7-(4-(4-시클로프로필펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트를 산출하였다(0.24 g, 46% 수율).

[0816] 단계 B: 소듐 6-클로로-7-(4-(4-시클로프로필펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 제조: 에틸 6-클로로-7-(4-(펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트를 에틸 6-클로로-7-(4-(4-시클로프로필펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트로 치환하여, 실시예 12의 단계 B의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 492.0 (M+2H-Na).

[0817] 실시예 25

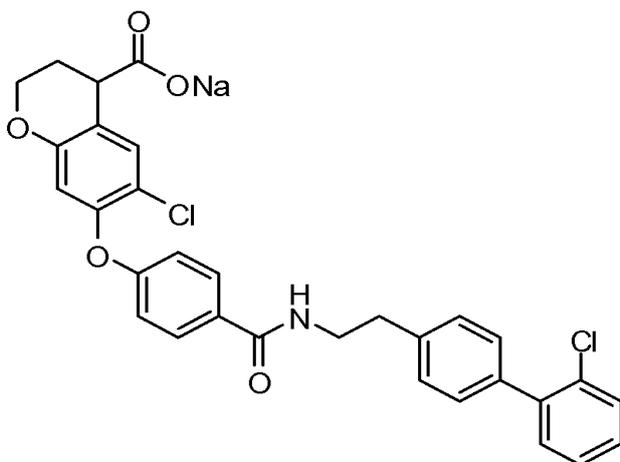
[0818] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-시클로프로필에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[0819] 4-메틸펜에틸아민을 2-시클로프로필에틸아민으로 치환하여, 실시예 22의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 416.0 (M+2H-Na).

[0821] 실시예 26

[0822] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-(2'-클로로비페닐-4-일)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



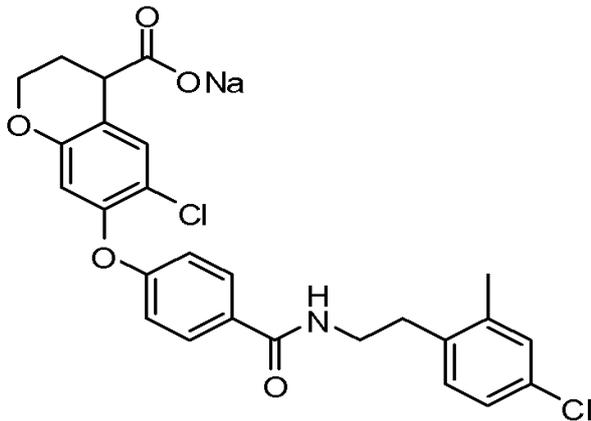
[0823] 단계 A: 에틸 6-클로로-7-(4-(2-(2'-클로로비페닐-4-일)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 제조: 메탄올 (2 mL)과 1,2-디메톡시에탄 (4 mL)의 혼합물에 현탁시킨 2-클로로페닐보로닉 애시드 (0.17 g, 1.1 mmol) 및 에틸 7-(4-(4-브로모펜에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트 (0.56 g, 1.0 mmol)의 교반된 현탁액에 세슘플로라이드 (0.30 g, 2.0 mmol)를 첨가하고 이어서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.035 g, 0.03 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃로 설정된 오일조에서 1시간 동안 교반시켰다. 이 혼

합물을 주위 온도로 냉각시켜 물 (20 mL)로 희석하고 디클로로메탄 (2 x 20 mL)으로 추출하였다. 유기층들을 조합하고 소듐설페이트를 통해 건조시킨 뒤 농축시켰다. 잔여물을 80/20 헥산/에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 밝은 갈색 오일로서 에틸 6-클로로-7-(4-(2-(2'-클로로비페닐-4-일)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트를 산출하였다(0.35 g, 59% 수율).

[0825] 단계 B: 소듐 6-클로로-7-(4-(2-(2'-클로로비페닐-4-일)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 제조: 에틸 6-클로로-7-(4-(벤에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트를 에틸 6-클로로-7-(4-(2-(2'-클로로비페닐-4-일)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트로 치환하여, 실시예 12의 단계 B의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 562.0 (M+2H-Na).

[0826] 실시예 27

[0827] 소듐 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-메틸벤에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[0828]

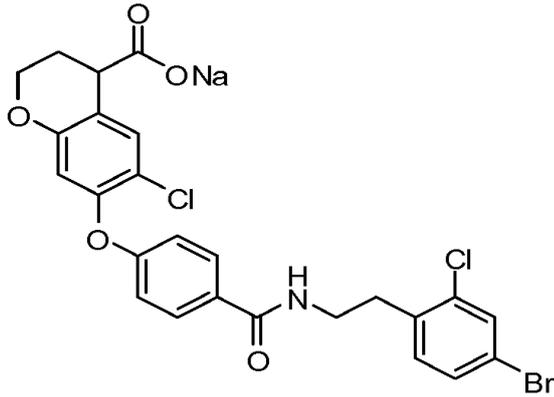
[0829] 단계 A: 4-클로로-2-메틸-1-(2-니트로비닐)벤젠 제조: 니트로메탄 (4 mL)에 용해시킨 소듐아세테이트 (0.53 g, 6.5 mmol), 메틸아민 하이드로클로라이드 (0.44 g, 6.5 mmol), 및 4-클로로-2-메틸벤즈알데히드 (1.56 g, 10.1 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 24시간 동안 격하게 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)과 디클로로메탄 (40 mL)으로 희석시켰다. 유기층을 소듐설페이트를 통해 건조하고 증발시켜 밝은 갈색 고체로서 4-클로로-2-메틸-1-(2-니트로비닐)벤젠을 산출하였다(1.87 g, 94% 수율).

[0830] 단계 B: 2-(4-클로로-2-메틸페닐)에탄아민 제조: 테트라하이드로퓨란 (40 mL)에 용해시킨 4-클로로-2-메틸-1-(2-니트로비닐)벤젠 (1.83 g, 9.26 mmol) 용액을 얼음조에서 0°C로 냉각하고, 테트라하이드로퓨란 에 용해시킨 1M 리튬 알루미늄 하이드라이드 용액(37 mL, 37 mmol)을 10분간 적가하였다. 생성된 혼합물을 얼음조에서 2.5시간 동안 교반시킨 뒤, 다음과 같은 방법으로 퀀칭하였다: 물 (1.5 mL) 을 적가하고 5분간 교반시킨 뒤 1M 소듐 하이드록사이드 (1.5 mL)를 첨가하였다. 추가로 15분간 교반시킨 뒤 물 (5 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 주위 온도에서 15분간 교반시킨 뒤, 중간 다공도의 소결 유리 깔때기를 통해 여과시켰다. 수집된 침전물을 에틸 아세테이트 (60 mL)로 세척하였다. 이 조합물을 여과하고 소듐설페이트를 통해 건조하고 농축시켜 갈색 오일로서 2-(4-클로로-2-메틸페닐)에탄아민을 산출하였다(1.17 g, 75% 수율).

[0831] 단계 C: 소듐 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-메틸벤에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 제조: 4-메틸벤에틸아민을 2-(4-클로로-2-메틸페닐)에탄아민으로 치환하여, 실시예 22의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 500.1 (M+2H-Na).

[0832] 실시예 28

[0833] 소듐 7-(4-(4-브로모-2-클로로페닐)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트



[0834]

[0835] 단계 A: 4-브로모-2-클로로-1-(디브로모메틸)벤젠 제조: 카본 테트라클로라이드 (80 mL)에 용해시킨 벤조일 페록사이드 (0.51 g, 2.1 mmol) 및 4-브로모-2-클로로톨루엔 (6.50 mL, 48.7 mmol)의 교반된 용액에 N-브로모석신이미드 (43.3 g, 243 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 교반시켜 환류 하에 15시간 동안 가열하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 불용성 물질을 여과를 통해 제거하고 카본 테트라클로라이드로 2회 세척하였다. 이 여과물과 세척액을 조합하여 농축시켰다. 잔여물을 헥산으로 용리하는, 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제시켜 무색 액체로써 4-브로모-2-클로로-1-(디브로모메틸)벤젠을 산출하였다(17.7 g, 100% 수율).

[0836] 단계 B: 4-브로모-2-클로로벤즈알데히드 제조: 에탄올 (25 mL)에 용해시킨 4-브로모-2-클로로-1-(디브로모메틸)벤젠 (17.7 g, 48.7 mmol) 용액을 교반시켜 환류 하에 가열하고, 물 (55 mL)에 용해시킨 실버(I) 니트레이트 (77.4 g, 456 mmol) 용액을 20분간 적가하였다. 이 혼합물은 노란색으로 변했고 첨가한 즉시 실버 브로마이드 침전물이 형성되었다. 첨가가 끝나고 난 뒤, 혼합물을 환류 하에 추가로 1시간 동안 교반시켰다. 주위 온도로 냉각시키고 난 뒤, 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하고 여과하여 불용성 물질을 제거하였다. 이 여과물을 클로로포름 (200 mL)으로 추출하고, 불용성 물질을 클로로포름 (2 x 200 mL)으로 세척하였다. 세 클로로포름층을 조합하여 물 (250 mL)로 세척하고, 소듐설페이트를 통해 건조하고 농축시켜 4-브로모-2-클로로벤즈알데히드를 산출하였다(10.6 g, 99% 수율).

[0837] 단계 C: 4-브로모-2-클로로-1-(2-니트로비닐)벤젠 제조: 4-클로로-2-메틸벤즈알데히드를 4-브로모-2-클로로벤즈알데히드로 치환하여, 실시예 27의 단계 A의 방법에 따라 제조하였다.

[0838] 단계 D: 2-(4-브로모-2-클로로페닐)에탄아민 제조: 주위 온도에서 테트라하이드로퓨란 (20 mL)에 현탁시킨 리튬 보로하이드라이드 (0.29 g, 13 mmol)의 교반된 현탁액에 2분간 클로로트리메틸실란 (3.4 mL, 27 mmol)을 적가하였다. 주위 온도에서 20분간 교반시킨 뒤, 이 혼합물을 통해 아르곤 기체를 2분간 발포시켜, 형성되었던 나머지 트리메틸실란을 제거하였다. 테트라하이드로퓨란 (15 mL)에 용해시킨 4-브로모-2-클로로-1-(2-니트로비닐)벤젠 (0.88 g, 3.4 mmol) 용액을 4분간 적가하고 주위 온도에서 교반시켰다. 생성된 혼합물을 교반시켜 환류 하에 1시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 얼음조에서 냉각시켜 메탄올 (20 mL)로 조심스럽게 킨칭하였다. 용매가 증발되고 잔여물이 20% 포타슘 하이드록사이드 (40 mL)와 디클로로메탄 (20 mL) 사이에서 분배되었다. 유기층을 소듐설페이트를 통해 건조하고 농축시켜 밝은 노란색 오일로써 2-(4-브로모-2-클로로페닐)에탄아민을 산출하였다(0.75 g, 95% 수율).

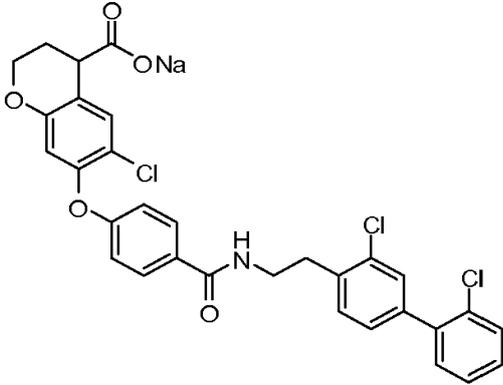
[0839] 단계 E: 에틸 7-(4-(4-브로모-2-클로로페닐)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트 제조: 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL)에 용해시킨 2-(4-브로모-2-클로로페닐)에탄아민 (0.75 g, 3.2 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트 (0.51 g, 3.4 mmol) 및 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 애시드 (제조 1) (1.15 g, 3.05 mmol)의 교반된 용액에 고체 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.70 g, 3.7 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 주위 온도에서 17시간 동안 교반시킨 뒤, 물 (100 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하였다. 1M의 염산 (20 mL)을 첨가하여 층이 분리될 수 있게 하였다. 유기층을 소듐설페이트를 통해 건조하고 농축시켰다. 잔여물을 75/25 헥산/에틸 아세테이트로 용리하는, 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 미색 고체로써 에틸 7-(4-(4-에틸-2-클로로페닐)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트를 산출하였다(1.10 g, 60% 수율).

[0840] 단계 F: 소듐 7-(4-(4-브로모-2-클로로페닐)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트 제조: 에틸 6-클로로-7-(4-(페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트를 에틸 7-(4-(4-브로모-2-클로로페닐)에틸카르

바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트로 치환하여, 실시예 12의 단계 B의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 564.0 (M+2H-Na).

[0841] 실시예 29

[0842] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-(2',3-디클로로비페닐-4-일)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

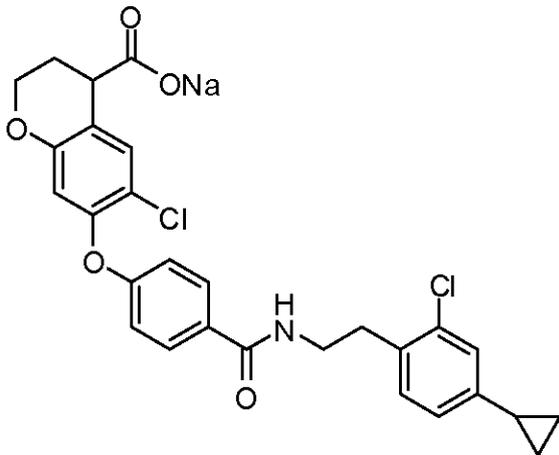


[0843]

[0844] 에틸 7-(4-(4-브로모페닐에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트를 에틸 7-(4-(4-브로모-2-클로로페닐에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트로 치환하여, 실시예 26의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 596.0 (M+2H-Na).

[0845] 실시예 30

[0846] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-클로로-4-시클로프로필에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

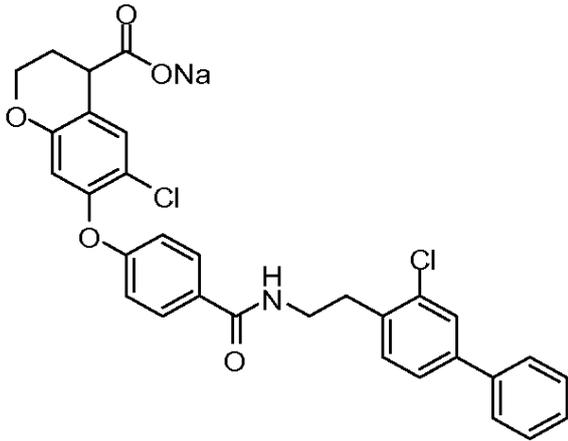


[0847]

[0848] 에틸 7-(4-(4-브로모페닐에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트를 에틸 7-(4-(4-브로모-2-클로로페닐에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트로 치환하여, 실시예 24의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 526.0 (M+2H-Na).

[0849] 실시예 31

[0850] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-(3-클로로비페닐-4-일)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

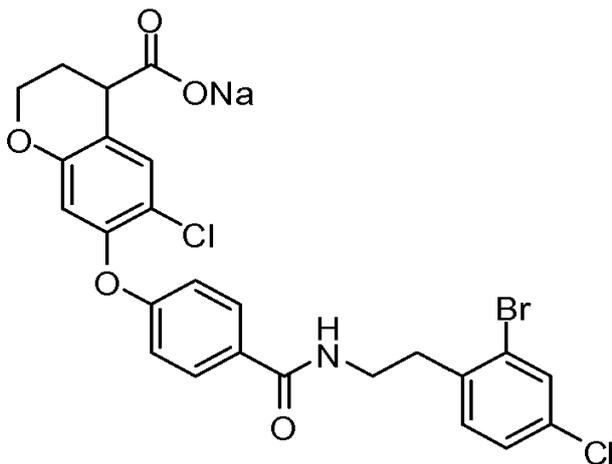


[0851]

[0852] 에틸 7-(4-(4-브로모페닐카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트를 에틸 7-(4-(4-브로모-2-클로로페닐카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트로 치환하고, 2-클로로페닐보로닉 에시드를 페닐보로닉 에시드로 치환하여, 실시예 26의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 562.1 (M+2H-Na).

[0853] **실시예 32**

[0854] 소듐 7-(4-(2-브로모-4-클로로페닐카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트

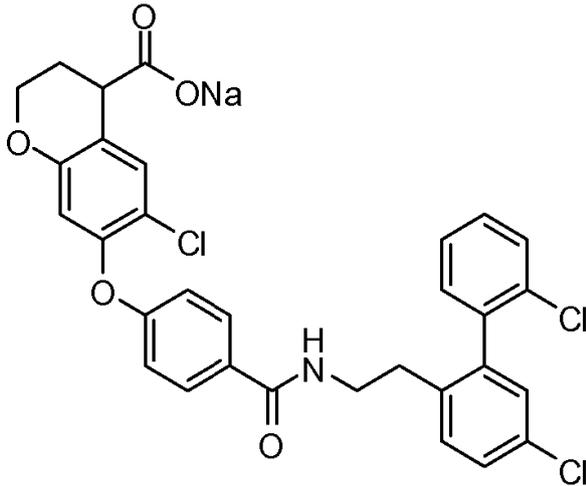


[0855]

[0856] 4-브로모-2-클로로톨루엔을 2-브로모-4-클로로톨루엔으로 치환하여, 실시예 28의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 564.0 (M+2H-Na).

[0857] **실시예 33**

[0858] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-(2',5-디클로로비페닐-2-일)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

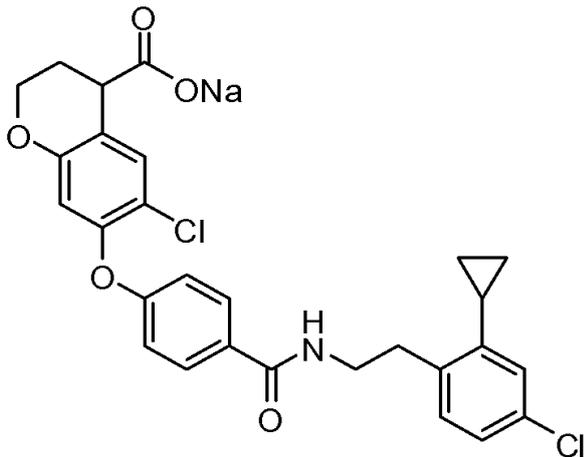


[0859]

[0860] 에틸 7-(4-(4-브로모페닐카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트를 에틸 7-(4-(2-브로모-4-클로로페닐카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트로 치환하여, 실시예 26의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 596.1 (M+2H-Na).

[0861] 실시예 34

[0862] 소듐 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-시클로프로필페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

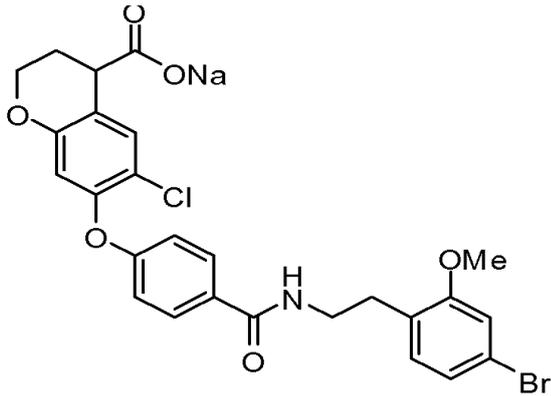


[0863]

[0864] 에틸 7-(4-(4-브로모페닐카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트를 에틸 7-(4-(2-브로모-4-클로로페닐카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트로 치환하여, 실시예 24의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 525.9 (M+2H-Na).

[0865] 실시예 35

[0866] 소듐 7-(4-(4-브로모-2-메톡시페닐카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트



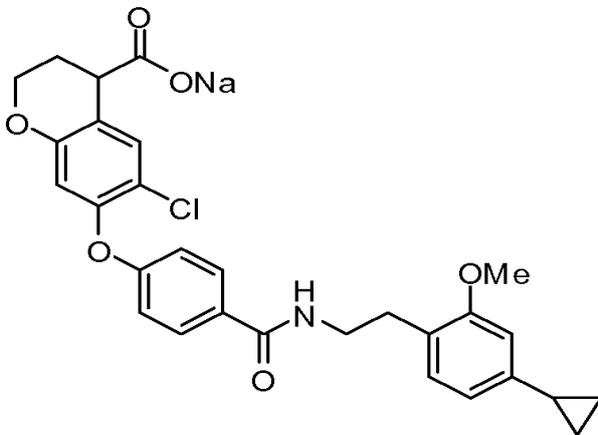
[0867]

[0868] 단계 A: 4-브로모-2-메톡시벤즈알데히드 제조: 주위 온도에서 메탄올 (35 mL)에 용해시킨 4-브로모-2-플루오로벤즈알데히드 (96%, 3.38 g, 16.0 mmol)의 교반된 용액에 메탄올에 용해시킨 소듐 메톡사이드의 25중량% 용액 (4.02 mL, 17.6 mmol)을 첨가하였고, 생성된 용액을 교반시켜 환류 하에 2시간 동안 가열하였다. 이 용액을 주위 온도로 냉각시켜 농축시켰으며, 잔여물이 디클로로메탄 (100 mL)과 물 (50 mL) 사이에서 분배되었다. 유기층을 소듐설페이트를 통해 건조하여 농축시켰다. 잔여물을 95/5 헥산/에틸 아세테이트로 용리하는, 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로써 4-브로모-2-메톡시벤즈알데히드를 산출하였다(2.13 g, 62% 수율).

[0869] 단계 B: 소듐 7-(4-(4-브로모-2-메톡시페닐카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트 제조: 4-클로로-2-메틸벤즈알데히드를 4-브로모-2-메톡시벤즈알데히드로 치환하여, 실시예 28의 단계 C 내지 F의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 559.9 (M+2H-Na).

[0870] **실시예 36**

[0871] 소듐 6-클로로-7-(4-(4-시클로프로필-2-메톡시페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

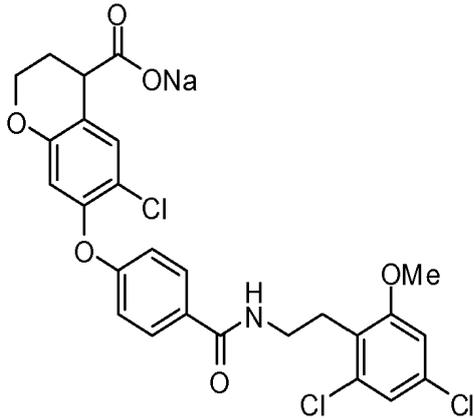


[0872]

[0873] 에틸 7-(4-(4-브로모페닐카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트를 에틸 7-(4-(4-브로모-2-메톡시페닐카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트로 치환하여, 실시예 24의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 522.0 (M+2H-Na).

[0874] **실시예 37**

[0875] 소듐 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로-6-메톡시벤에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



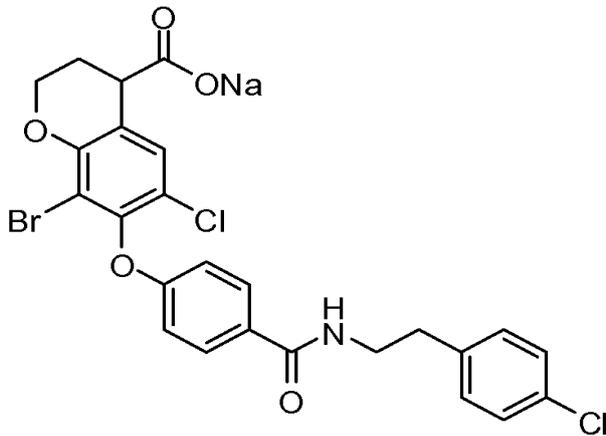
[0876]

[0877] 단계 A: 2,4-디클로로-6-메톡시벤즈알데히드 제조: 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드 (20 mL)에 용해시킨 2,4-디클로로-6-하이드록시벤즈알데히드 (1.85 g, 9.69 mmol)의 교반된 용액에 고체 포타슘 카보네이트 (1.47 g, 10.7 mmol)를 첨가하고, 생성된 노란색 혼합물을 주위 온도에서 30분간 교반시켰다. 이오도메탄 (2.42 mL, 38.7 mmol)을 첨가하였고, 생성된 혼합물을 50°C로 설정된 오일조에서 30분간 교반시켰다. 이 혼합물을 주위 온도로 냉각시켜 물 (200 mL)로 희석시켰다. 10분간 교반시킨 뒤, 형성된 침전물을 여과시켜 수집하여 물로 세척하고 진공 하에서 건조시켜 미색 분말로서 2,4-디클로로-6-메톡시벤즈알데히드를 산출하였다(1.93 g, 97% 수율).

[0878] 단계 B: 소듐 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로-6-메톡시벤에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 제조: 4-클로로-2-메틸벤즈알데히드를 2,4-디클로로-6-메톡시벤즈알데히드로 치환하여, 실시예 28의 단계 C 내지 F의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 549.9 (M+2H-Na).

[0879] 실시예 38

[0880] 소듐 8-브로모-6-클로로-7-(4-(4-클로로벤에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[0881]

[0882] 단계 A: 에틸 8-브로모-6-클로로-7-하이드록시크로만-4-카르복실레이트 제조: 주위 온도에서 빙초산 (50 mL)에 용해시킨 에틸 6-클로로-7-하이드록시크로만-4-카르복실레이트 (5.14 g, 20.0 mmol)의 교반된 용액에 브롬 (1.2 mL, 24 mmol)을 6번의 동일한 분액으로 첨가하고, 브롬의 색이 없어지도록 각 첨가 사이에 30-60초간 기다렸다. 첨가가 끝난 뒤, 이 용액은 농축되었고 잔여물이 툴루엔으로부터 농축되었으며, 그 후 에틸 아세테이트(200 mL) 및 5% 소듐 바이실레이트 (100 mL) 사이에서 분리되었다. 유기층을 소듐실레이트를 통해 건조시켜, 주위 온도에서 20분간 활성탄 (2g)으로 교반시켰다. 이 활성탄을 유리 미세섬유 필터를 통해 여과시켜 제거하고 상기 여과물을 농축시켜 맑은 갈색 오일으로써 에틸 8-브로모-6-클로로-7-하이드록시크로만-4-카르복실레이트를 산출하였다 (6.05 g, 90% 수율).

[0883] 단계 B: 에틸 8-브로모-7-(4-(테르트-부톡시카르보닐)-2-니트로페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트 제조: 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드 (66 mL)에 용해시킨 테르트-부틸 4-플로오로-3-니트로벤조에이트 (3.16 g,

13.1 mmol) 및 에틸 8-브로모-6-클로로-7-하이드록시크로만-4-카르복실레이트 (4.00 g, 11.9 mmol)의 교반된 용액에 고체 포타슘 카보네이트 (2.64 g, 19.1 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃로 설정된 오일조에서 30분간 교반시켰다. 이 혼합물을 주위 온도로 냉각시켜 물 (600 mL)을 함유하고 있는 분별 깔때기 내에 부었다. 클로로포름 (300 mL)을 첨가하고 그 뒤 1M 염산 (100 mL)를 첨가하였다. 유기층을 소듐설페이트를 통해 건조하고 농축시켰다. 잔여물을 90/10 헥산/에틸 아세테이트를 용리하는, 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 밝은 노란색 유리로써 에틸 8-브로모-7-(4-(테르트-부톡시카르보닐)-2-니트로페녹시-6-클로로크로만-4-카르복실레이트)를 산출하였다(4.33 g, 65% 수율).

[0884] 단계 C: 에틸 7-(2-아미노-4-(테르트-부톡시카르보닐)페녹시)-8-브로모-6-클로로크로만-4-카르복실레이트 제조: 주위 온도에서 테트라하이드로퓨란 (15 mL)에 용해시킨 에틸 8-브로모-7-(4-(테르트-부톡시카르보닐)-2-니트로페녹시-6-클로로크로만-4-카르복실레이트 (2.00 g, 3.59 mmol)의 교반된 용액에 아연분말 (4.70 g, 71.8 mmol)을 첨가시킨 뒤 포화 암모늄 클로라이드 용액 (7.5 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물을 유리 미세섬유 필터를 통해 여과시켜 불용성 아연 고체들을 제거하였으며, 이 고체들을 테트라하이드로퓨란으로 2회 세척시켰다. 조합된 여과물과 세척액을 농축시켜 대부분의 테트라하이드로퓨란을 제거하였고, 잔여물이 에틸 아세테이트(100 mL)와 물 (50 mL) 사이에서 분배되었다. 유기층을 식염수 (50 mL)으로 세척하였으며, 소듐설페이트를 통해 건조하고 농축시켜 밝은 갈색 유리로써 에틸 7-(2-아미노-4-(테르트-부톡시카르보닐)페녹시)-8-브로모-6-클로로크로만-4-카르복실레이트를 산출하였다(1.61 g, 85% 수율).

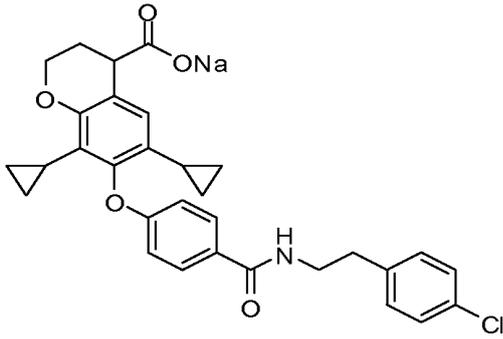
[0885] 단계 D: 에틸 8-브로모-7-(4-(테르트-부톡시카르보닐)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트 제조: N,N-디메틸포름아미드 (20 mL)를 70℃로 설정된 오일조에서 가열하였다. 이소부틸 니트라이드 (0.90 mL, 7.6 mmol)를 첨가하였고, 이때 생성된 68℃에서 교반된 용액에 N,N-디메틸포름아미드 (6 mL)에 용해시킨 에틸 7-(2-아미노-4-(테르트-부톡시카르보닐)페녹시)-8-브로모-6-클로로크로만-4-카르복실레이트 (1.6 g, 6.0 mmol)의 용액을 5분간 적가하였다. 생성된 용액을 70℃에서 30분간 교반시켰다. 생성된 빨간색 용액이 주위 온도로 냉각되었으며 물 (600 mL)과 에틸 아세테이트(50 mL) 사이에서 분배되었다. 유기층을 1M 염산 (10 mL)와 식염수 (10 mL)으로 세척시킨 뒤, 소듐설페이트를 통해 건조하고 농축시켰다. 잔여물을 95/5 내지 85/15 헥산/에틸 아세테이트로 용리하는, 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제시켜 오렌지색 오일으로써 에틸 8-브로모-7-(4-(테르트-부톡시카르보닐)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트를 산출하였다 (0.27 g, 17% 수율).

[0886] 단계 E: 4-(8-브로모-6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 एसिड 제조: 주위 온도에서 디클로로메탄 (5 mL)에 용해시킨 에틸 8-브로모-7-(4-(테르트-부톡시카르보닐)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트 (0.26 g, 0.51 mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트 एसिड (5 mL)를 첨가하였다. 생성된 용액을 주위 온도에서 30분간 교반시켰다. 이 용액을 농축시켰으며 잔여 유리 고체를 에틸 아세테이트(2 mL)에 재용해시켰다. 헥산 (10 mL)을 첨가하고 수 분간 혼합한 후에, 이 생성물을 응고시켰다. 이 혼합물을 농축시켜 밝은 갈색 분말로써 4-(8-브로모-6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 एसि드를 산출하였다 (0.23 g, 99% 수율).

[0887] 단계 F: 소듐 8-브로모-6-클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 제조: 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 एसि드를 4-(8-브로모-6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 एसि드로 치환하고 펜에틸아민을 2-(4-클로로페닐)에탄아민으로 치환하여, 실시예 12의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 564.0 (M+2H-Na).

[0888] 실시예 39

[0889] 소듐 7-(4-(4-클로로페닐에틸카르바모일)페녹시)-6,8-디시클로프로필크로만-4-카르복실레이트



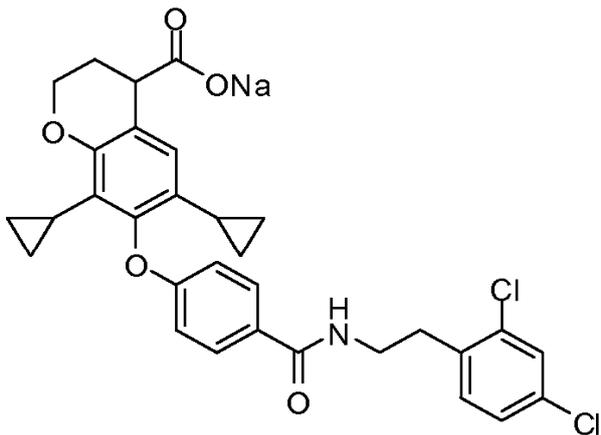
[0890]

[0891] 단계 A: 에틸 7-(4-(tert-부톡시카르보닐)-2-니트로페녹시)-6,8-디시클로프로필크로만-4-카르복실레이트의 제조: 자일렌(6 mL)에 용해시킨 에틸 8-브로모-7-(4-(tert-부톡시카르보닐)-2-니트로페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트(실시예38, 단계 B; 0.56 g, 1.0 mmol) 의 교반된 용액에 물 (0.3 mL), 포타슘 포스페이트 (1.27 g, 6.0 mmol), 트리시클로헥실포스핀 (0.11 g, 0.40 mmol), 및 시클로프로필보로닉 애시드 (0.34 g, 4.0 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 교반하고 세 갈래 퍼지 밸브가 구비된 질소 풍선을 부착하였으며, 플라스크를 비우고 질소로 재충전하는 것을 5회 하였다. 팔라듐(II) 아세테이트 (0.045 g, 0.20 mmol)를 첨가하고, 다시 플라스크를 비우고 질소로 재충전하는 것을 5회 하였다. 질소 풍선하에 2시간 동안 혼합물을 140 °C로 설정된 오일조에서 교반하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (25 mL) 및 물 (15 mL)로 희석시켰다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 농축시켰다. 잔여물을 90/10 헥산/에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피로 정제하여, 에틸 7-(4-(tert-부톡시카르보닐)-2-니트로페녹시)-6,8-디시클로프로필크로만-4-카르복실레이트를 밝은 노란색 유리로서 산출하였다 (0.24 g, 46%).

[0892] 단계 B: 소듐 7-(4-(4-클로로페닐에틸카르바모일)페녹시)-6,8-디시클로프로필크로만-4-카르복실레이트의 제조: 에틸 8-브로모-7-(4-(tert-부톡시카르보닐)-2-니트로페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트를, 에틸 7-(4-(tert-부톡시카르보닐)-2-니트로페녹시)-6,8-디시클로프로필크로만-4-카르복실레이트로 치환하여, 실시예 38의 단계 C 내지 단계 F의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 532.2 (M+2H-Na).

[0893] 실시예 40

[0894] 소듐 6,8-디시클로프로필-7-(4-(2,4-디클로로페닐에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

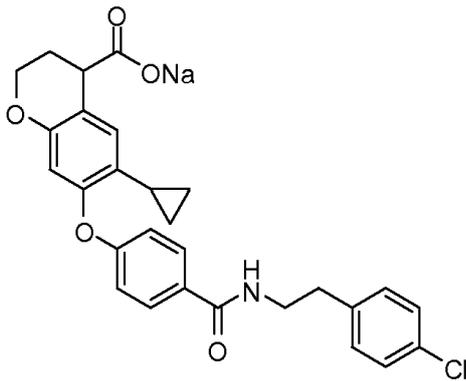


[0895]

[0896] 실시예 39의 방법에 따라 제조하였으며, 2-(4-클로로페닐)에탄아민을 2-(2,4-디클로로페닐)에탄아민으로 치환하였다. MS (apci) m/z = 566.1 (M+2H-Na).

[0897] 실시예 41

[0898] 소듐 7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일)페녹시)-6-시클로프로필크로만-4-카르복실레이트



[0899]

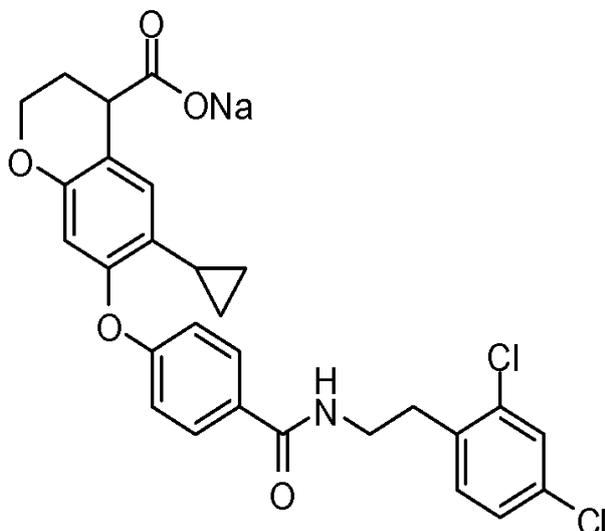
[0900] 단계 A: 에틸 7-(4-(tert-부톡시카르보닐)-2-니트로페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트의 제조: 실시예 38의 단계 B에 따라 제조하였으며, 에틸 8-브로모-6-클로로-7-하이드록시크로만-4-카르복실레이트를 에틸 6-클로로-7-하이드록시크로만-4-카르복실레이트로 치환하였다.

[0901] 단계 B: 에틸 7-(4-(tert-부톡시카르보닐)-2-니트로페녹시)-6-시클로프로필크로만-4-카르복실레이트의 제조: 톨루엔 (15 mL)에 용해시킨 에틸 7-(4-(tert-부톡시카르보닐)-2-니트로페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트 (1.38 g, 2.89 mmol)의 교반된 용액에 물 (0.75 mL), 포타슘 포스페이트 (3.06 g, 14.4 mmol), 트리시클로헥실 포스핀 (0.32 g, 1.16 mmol), 및 시클로프로필보로닉 에시드 (0.74 g, 8.7 mmol)를 연속하여 첨가하였다. 산출된 혼합물을 교반시켰고 세-갈래 퍼지 밸브가 있는 질소 풍선을 부착하였고, 플라스크를 비우고 질소로 재충전하는 것을 5회 하였다. 팔라듐(II) 아세테이트 (0.13 g, 0.58 mmol)를 첨가하였고, 다시 플라스크를 비우고 질소로 재충전 하는 것을 다섯 번 하였다. 혼합물을 질소 풍선 하에서, 16 시간 동안, 110°C로 조절된 오일 조내에서 교반하였다. 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (100 mL) 및 물 (50 mL)로 희석시켰다. 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 95/5 헥산/에틸 아세테이트로 용리하는, 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 노란색 오일로서 에틸 7-(4-(tert-부톡시카르보닐)-2-니트로페녹시)-6-시클로프로필크로만-4-카르복실레이트를 수득하였다(0.39 g, 28%).

[0902] 단계 C: 소듐 7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일)페녹시)-6-시클로프로필크로만-4-카르복실레이트의 제조: 실시예 38의 단계 C 내지 F의 방법에 따라 제조하였으며, 에틸 8-브로모-7-(4-(tert-부톡시카르보닐)-2-니트로페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트를 에틸 7-(4-(tert-부톡시카르보닐)-2-니트로페녹시)-6-시클로프로필크로만-4-카르복실레이트로 치환하였다. MS (apci) m/z = 492.1 (M+2H-Na).

[0903] 실시예 42

[0904] 소듐 6-시클로프로필-7-(4-(2,4-디클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

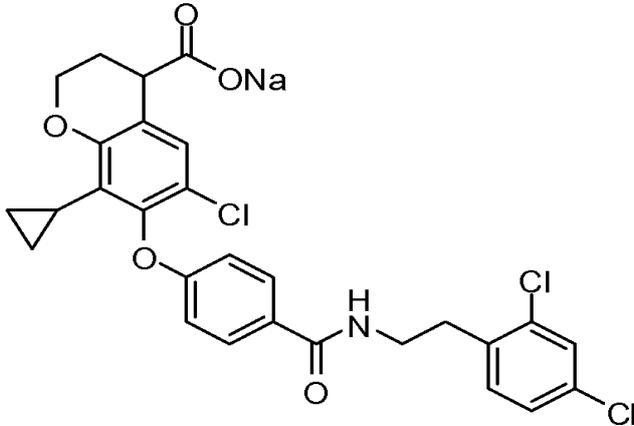


[0905]

[0906] 실시예 41의 방법에 따라 제조하였으며, 2-(4-클로로페닐)에탄아민 을 2-(2,4-디클로로페닐)에탄아민으로 치환 하였다. MS (apci) m/z = 526.1 (M+2H-Na).

[0907] 실시예 43

[0908] 소듐 6-클로로-8-시클로프로필-7-(4-(2,4-디클로로페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[0909]

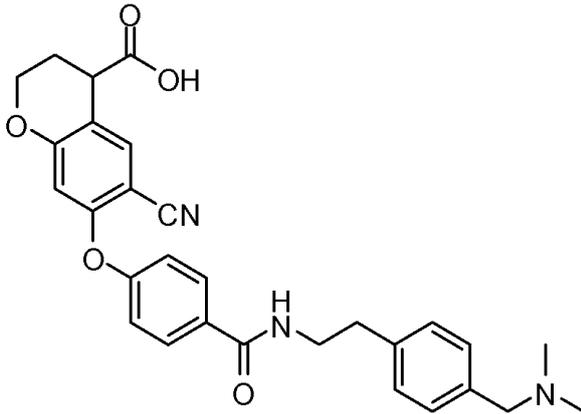
[0910] 단계 A: 에틸 7-(4-(tert-부톡시카르보닐)-2-니트로페녹시)-6-클로로-8-시클로프로필크로만-4-카르복실레이트의 제조: 톨루엔 (6 mL)에 용해된 에틸 8-브로모-7-(4-(tert-부톡시카르보닐)-2-니트로페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트 (0.59 g, 1.05 mmol)의 교반된 용액에 물 (0.3 mL), 포타슘 포스페이트 (0.67 g, 3.2 mmol), 트리시클로헥실포스핀 (0.12 g, 0.42 mmol), 및 시클로프로필보로닉 에시드 (0.18 g, 2.1 mmol)를 연속하여 첨가하였다. 산출된 혼합물을 교반시켰고 세 갈래 퍼지 밸브가 있는 질소 풍선을 부착하였고, 플라스크를 비우고 질소로 재충전 하는 것을 다섯 번 하였다. 팔라듐(II) 아세테이트(0.047 g, 0.21 mmol) 를 첨가하였고, 다시 플라스크를 비우고 질소로 재충전 하는 것을 다섯 번 하였다. 혼합물을 질소 풍선 하에서, 1.5 시간 동안, 100℃로 조절된 오일 조 내에서 교반하였다. 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (25 mL) 및 물 (15 mL)로 희석시켰다. 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 85/15 헥산/에틸 아세테이트로 용리하는, 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 노란색 오일로서 에틸 7-(4-(tert-부톡시카르보닐)-2-니트로페녹시)-6-클로로-8-시클로프로필크로만-4-카르복실레이트를 수득하였다(0.28 g, 51%).

[0911] 단계 B: 4-(6-클로로-8-시클로프로필-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 에시드의 제조: 실시예 38의 단계 C 내지 E의 방법에 따라 제조하였으며, 에틸 8-브로모-7-(4-(tert-부톡시카르보닐)-2-니트로페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트를 에틸 7-(4-(tert-부톡시카르보닐)-2-니트로페녹시)-6-클로로-8-시클로프로필크로만-4-카르복실레이트로 치환하였다.

[0912] 단계 C: 소듐 6-클로로-8-시클로프로필-7-(4-(2,4-디클로로페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 실시예 28의 단계 E 및 F에 따라 제조하였으며, 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 에시드를 4-(6-클로로-8-시클로프로필-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 에시드로 치환하였으며, 2-(4-브로모-2-클로로페닐)에탄아민을 2-(2,4-디클로로페닐)에탄아민으로 치환하였다. MS (apci) m/z = 560.1 (M+2H-Na).

[0913] 실시예 44

[0914] 6-시아노-7-(4-(4-((디메틸아미노)메틸)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드



[0915]

[0916] 단계 A: 4-(2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)에틸)벤조익 एसि드의 제조: 주위 온도에서, *tert*-부탄올 (분취됨, 7% 물, 150 mL) 및 1M 수산화 나트륨 (150 mL)의 혼합물에 용해된 4-(2-아미노에틸)벤조익 एसि드 하이드로클로라이드 (10.0 g, 49.6 mmol)의 용액에 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (13.0 g, 59.5 mmol)를 첨가하였다. 산출된 용액을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (250 mL)을 함유하는 분별 깔때기로 옮겼고, 헥산 (2 x 250 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 농축 염산으로 pH<2까지 산성화시켰다. 형성된 침전물을 수 분 동안 교반하였고, 여과에 의해 수집하였으며, 소량의 물로 세척하였고, 진공 하에서 건조시켜 백색 분말로서 4-(2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)에틸)벤조익 एसि드를 산출하였다(12.5 g, 95% 수율).

[0917] 단계 B: *tert*-부틸 4-(하이드록시메틸)펜에틸카바메이트의 제조: 테트라하이드로퓨란 (100 mL, 100 mmol)에 용해된 보란-테트라하이드로퓨란 착물의 1M 용액을 고체 (4-(2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)에틸)벤조익 एसि드 (12.4 g, 46.7 mmol)에 첨가하였다. 산출된 용액을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였고, 물 (250 mL)로 조심스럽게 퀴칭시키고, 에틸 아세테이트 (500 mL)로 추출하였다. 유기 층을 포화 소듐 바이카보네이트 (200 mL) 및 식염수 (100 mL)로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 농축시켜 엷은 노란색 오일로서 *tert*-부틸 4-(하이드록시메틸)펜에틸카바메이트를 산출하였다(10.0 g, 85% 수율).

[0918] 단계 C: 4-(2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)에틸)벤질 메탄설포네이트: 테트라하이드로퓨란 (50 mL)에 용해된 *tert*-부틸 4-(하이드록시메틸)펜에틸카바메이트 (2.51 g, 9.99 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (1.9 mL, 11 mmol)의 용액을 교반하였고 얼음 조 내에서 냉각시켰다. 메탄설포닐 클로라이드 (0.85 mL, 11 mmol)를 여러 번에 걸쳐 첨가하였고, 50분 동안 조 내에서 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL) 및 식염수 (200 mL)를 함유한 분별 깔때기로 옮겼다. 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 농축시켜 부드러운 백색 고체로서 4-(2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)에틸)벤질 메탄설포네이트를 수득하였다. (3.29 g, 100% 수율).

[0919] 단계 D: *tert*-부틸 4-((디메틸아미노)메틸) 펜에틸카바메이트의 제조: 테트라하이드로퓨란 (50 mL)에 현탁시킨 4-(2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)에틸)벤질 메탄설포네이트 (0.33 g, 1.0 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.19 mL, 1.1 mmol)의 교반된 현탁액에 테트라하이드로퓨란 (5.0 mL, 10 mmol)에 용해된 디메틸아민의 2M 용액을 첨가하였다. 산출된 혼합물을 60°C로 조절된 오일 조에서 6시간 동안 교반하였다. 용액을 주위 온도까지 냉각시키고 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL)와 물 (10 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 99/1 내지 98/2 클로로포름/(90/10 메탄올/농축된 암모늄 하이드록사이드)로 용리하는, 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 무색의 오일로서 *tert*-부틸 4-((디메틸아미노)메틸)펜에틸카바메이트를 수득하였다(0.15 g, 54% 수율).

[0920] 단계 E: 2-(4-((디메틸아미노)메틸)페닐)에탄아민 디하이드로클로라이드의 제조: 주위 온도에서 디옥산 (1 mL)에 용해된 *tert*-부틸 4-((디메틸아미노)메틸)펜에틸카바메이트 (0.14 g, 0.50 mmol)의 교반된 용액에 디옥산 (4 mL)에 용해된 염화수소의 4M 용액을 첨가하였다. 산출된 용액을 주위 온도에서 30분 동안 교반한 후, 농축시켜 백색 고체로서 2-(4-((디메틸아미노)메틸)페닐)에탄아민 디하이드로클로라이드를 수득하였다(0.12 g, 98% 수율).

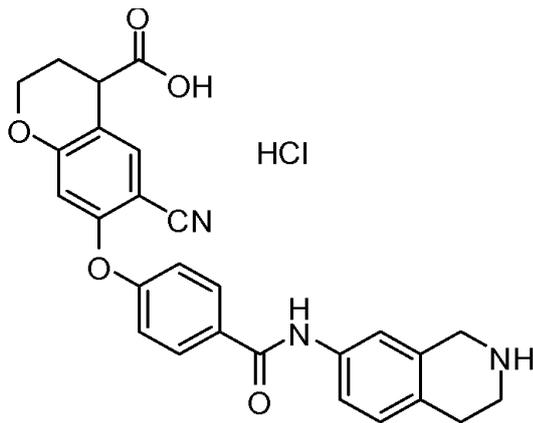
[0921] 단계 F: 메틸 6-시아노-7-(4-(4-((디메틸아미노)메틸) 펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 주위 온도에서 *N,N*-디메틸포름아마이드(1.4 mL)에 현탁시킨 4-(6-시아노-4-(메톡시카르보닐)크로만-7-일옥

시)벤조익 애시드(0.10 g, 0.28 mmol), 2-(4-((디메틸아미노)메틸)페닐)에탄아민 디하이드로클로라이드(0.056 g, 0.31 mmol), 및 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N', N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(0.13 g, 0.34 mmol)의 교반된 현탁액에 N,N-디이소프로필에틸아민(0.25 mL, 1.4 mmol)을 첨가하였다. 산출된 용액을 주위 온도에서 60분 동안 교반하고, 그 후 물 (15 mL)과 에틸 아세테이트 (10 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 90/10 클로로포름/(90/10 메탄올/농축된 암모늄 하이드록사이드)으로 용리하는, 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 무색의 필름으로서 메틸 6-시아노-7-(4-(4-((디메틸아미노)메틸)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트를 수득하였다(0.083 g, 57% 수율).

[0922] 단계 G: 6-시아노-7-(4-(4-((디메틸아미노)메틸) 펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 제조: 주위 온도에서 메탄올(1 mL)에 용해된 메틸 6-시아노-7-(4-(4-((디메틸아미노)메틸)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트(83 mg, 0.16 mmol)의 교반된 용액에 수산화 나트륨 (0.40 mL, 0.80 mmol)의 2M 용액을 첨가하였다. 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 용액을 농축시켰으며, 잔류 고체를 물 (5 mL)에 다시 용해시켰다. pH를 4.5로 조절하여 생성물을 침전시켰으며, 클로로포름 (5 mL)을 첨가하였다. 수 분 동안 다중-상 혼합물(multiphase mixture)을 교반한 후, 생성물은 플라스크의 측면 상에 두꺼운 오일로서 분리되었다. 클로로포름/물 혼합물을 경사분리시켰으며 잔류물을 진공 하에서 건조시켜 밝은 노란색 글래스(glass)로서 6-시아노-7-(4-(4-((디메틸아미노)메틸)펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드를 산출하였다(23 mg, 28% 수율). MS (apci) m/z = 500.1 (M+H).

[0923] 실시예 45

[0924] 6-시아노-7-(4-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드 하이드로클로라이드



[0925] 단계 A: 7-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 하이드로클로라이드의 제조: 농축 황산 (70 mL)을 얼음-소금 조에서 0°C까지 냉각시켰다. 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린(96%, 19.6 g, 141 mmol)을 35분에 걸쳐서 조금씩 적가하였는데, 온도를 대부분 20°C 미만으로 유지하였으나 잠깐씩 40°C까지 증가하였다. 산출된 혼합물을 얼음-소금 조에서 다시 0°C까지 냉각시키고, 고체 포타슘 나이트레이트(15.7 g, 155 mmol)를 60분에 걸쳐 조금씩 첨가하였는데, 온도를 대부분 5°C 미만으로 유지하였으며 잠깐씩 7°C까지 증가하였다. 첨가가 완료된 이후, 조를 제거하고 산출된 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 조심스럽게 소량씩 2시간에 걸쳐 농축된 암모늄 하이드록사이드 (200 mL)에 첨가하였고, 먼저 얼음-소금 조에서 -2°C까지 냉각시켰다. 산출된 혼합물을 클로로포름 (400 mL)으로 희석하고, 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 동안 교반하였다. 농축된 암모늄 하이드록사이드를 추가로 첨가하여 pH가 약 11이 되도록 하였다. 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 증발시켜 어두운 붉은 오일로서 약 25 g을 산출하였다. 이러한 오일을 에탄올 (100 mL)에 다시 용해시키고, 산출된 교반된 용액에 농축 염산(10 mL)을 첨가하였다. 혼합물은 즉시 단단한 고체를 형성하였다.

[0927] 추가 에탄올(100 mL) 및 농축 염산 (10 mL)을 첨가하였고, 수 분 동안 교반한 후, 산출된 침전물을 여과에 의해 수집하였고, 에탄올로 세척하고, 공기-건조 시켰다. 침전물을 메탄올 (200 mL)과 함께 끓을 때까지 가열하였으며, 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 하룻밤 동안 방치하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하였으며, 메탄올로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 회색이 도는 백색 고체로서 7-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 하

이드로클로라이드를 수득하였다(7.05 g, 23% 수율).

[0928] 단계 B: tert-부틸 7-니트로-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트의 제조: 주위 온도에서 디클로로메탄 (150 mL)에 현탁시킨 7-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 하이드로클로라이드 (7.00 g, 32.6 mmol)의 교반된 현탁액에 트리에틸아민 (9.55 mL, 68.5 mmol)을 첨가하였다. 산출된 용액에 디-tert-부틸 디카보네이트 (7.83 g, 35.9 mmol)를 첨가하였다. 산출된 용액을 주위 온도에서 90분 동안 교반하였고, 그 후 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL)와 1M 시트르산 (100 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 식염수(50 mL)로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 농축시켜 갈색 오일로서 tert-부틸 7-니트로-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트를 수득하였다(9.43 g, 104% 수율).

[0929] 단계 C: tert-부틸 7-아미노-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트의 제조: 에탄올 (150 mL)에 용해된 tert-부틸 7-니트로-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트(9.4 g, 34 mmol)의 용액을 10% 팔라듐/탄소(palladium on carbon)(0.5 g)로 처리하고, 산출된 혼합물을 초기 압력 40 psi에서 30분 동안 파르 셰이커 (Parr shaker)에서 수소화시켰다. 유리 마이크로섬유 필터를 통한 여과에 의해 촉매를 제거하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 75/25 내지 70/30 헥산/에틸 아세테이트로 용리하는, 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 노란색 오일로서 tert-부틸 7-아미노-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트를 산출하였다 (6.6 g, 79% 수율).

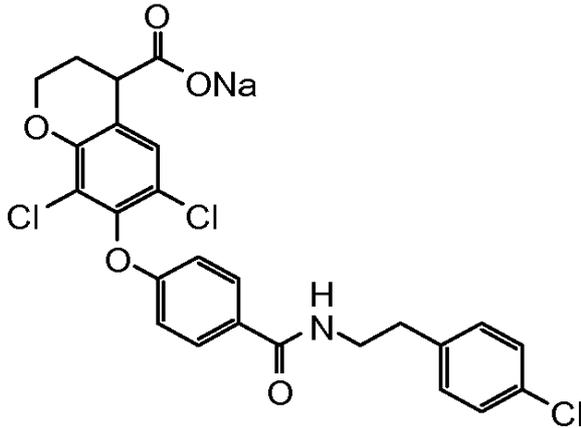
[0930] 단계 D: tert-부틸 7-(4-(6-시아노-4-(메톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤즈아미도)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트의 제조: 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아마이드 (0.5 mL)에 용해된 4-(6-시아노-4-(메톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 애시드 (86 mg, 0.24 mmol)의 교반된 용액에 N,N-디메틸포름아마이드 (0.5 mL, 0.30 mmol)에 용해된 7-아자-1-하이드록시벤조트리아졸의 0.6M 용액을 첨가하였고, 후속하여 고체 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드 (51 mg, 0.27 mmol)를 첨가하였다. 산출된 용액을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. N,N-디메틸포름아마이드 (0.5 mL)에 용해된 tert-부틸 7-아미노-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (66 mg, 0.27 mmol)의 용액을 첨가하였다. 산출된 용액을 50°C로 조절된 오일 조 내에서 21시간 동안 교반하였다. 용액을 주위 온도까지 냉각시키고 물 (15 mL)로 희석하였다. 수분 동안의 교반 이후, 산출된 침전물을 여과를 통하여 수집하였고, 물로 세척하고, 진공 하에서 건조시켰다. 이러한 미정제 고체를 50/50 헥산/에틸 아세테이트로 용리하는, 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 오렌지색 오일로서 tert-부틸 7-(4-(6-시아노-4-(메톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤즈아미도)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트를 수득하였다(84 mg, 59% 수율).

[0931] 단계 E: 7-(4-(2-(tert-부톡시카르보닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-7-일카르바모일)페녹시)-6-시아노 크로만-4-카르복실릭 애시드의 제조: 메탄올 (1 mL)과 테트라하이드로퓨란 (0.5 mL)의 혼합물에 용해된 tert-부틸 7-(4-(6-시아노-4-(메톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤즈아미도)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (84 mg, 0.14 mmol)의 교반된 용액에 2M 수산화 나트륨 (0.36 mL, 0.72 mmol)을 첨가하였다. 산출된 용액을 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL)와 1M 염산 (5 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 농축시켜 오렌지색 오일로서 7-(4-(2-(tert-부톡시카르보닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 애시드를 수득하였다(40 mg, 49% 수율).

[0932] 단계 F: 6-시아노-7-(4-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드 하이드로클로라이드의 제조: 주위 온도에서 디옥산 (1 mL)에 용해된 7-(4-(2-(tert-부톡시카르보닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 애시드 (40 mg, 0.070 mmol)의 교반된 용액에 디옥산 (2 mL)에 용해된 염화수소의 4M 용액을 첨가하였다. 산출된 용액을 주위 온도에서 90분 동안 교반하였다. 일부 검은 물질이 뿌연 반응 혼합물로부터 분리되었으며, 상청액을 농축시켜 밝은 탠 고체 (light tan solid)로서 6-시아노-7-(4-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드 하이드로클로라이드를 수득하였다(30 mg, 84% 수율). MS (apci) m/z = 470.2 (M-C1).

[0933] 실시예 46

[0934] 소듐 6,8-디클로로-7-(4-(4-클로로페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[0935]

[0936] 단계 A: 에틸 6,8-디클로로-7-하이드록시크로만-4-카르복실레이트의 제조: 주위 온도에서 에틸 6-클로로-7-하이드록시크로만-4-카르복실레이트 (제조 1) (50 g, 194.79 mmol), 디이소부틸아민 (2.72 ml, 15.58 mmol), 및 톨루엔 (500 ml)의 혼합물에 SO₂Cl₂ (16.43 ml, 204.53 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 70℃까지 가열하였다. 혼합물을 물 및 포화 NaHCO₃ 수용액(3 X 100 ml)으로 세척하였다. 혼합된 유기 추출물을 식염수 (250 mL)로 세척하고, MgSO₄상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 오일을 산출하였다. 미정제 오일(~60 g)을 실리카 겔 (헥산 중의 EtOAc 기울기) 상에서 정제하여 고체로서 48.5g의 표제 화합물을 수득하였다(86%).

[0937] 단계 B: tert-부틸 4-플루오로-3-니트로벤조에이트의 제조: 2L 고압 용기에 4-플루오로-3-니트로벤조익 에시드 (25 g, 135 mmol), 디메틸포름아마이드 디-t-부틸아세탈(162 ml, 675 mmol), 및 톨루엔(200 ml)을 첨가하였다. 상기 용기를 밀봉하고 20시간 동안 100℃까지 가열하였다. 혼합물을 주위 온도까지 냉각시켰다. 혼합물을 100 mL의 EtOAc 및 100 ml의 1N HCl에 옮겼으며 층이 분리되었다. 유기 층을 1N HCl, 물, 및 식염수로 세척하고, MgSO₄상에서 건조하고, 미디움 프릿 필터(medium frit filter)를 통하여 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔(헥산 중의 EtOAc 기울기) 상에서 정제하여 밝은 노란색 고체로서 5.1g의 표제 화합물을 수득하였다 (16%).

[0938] 단계 C: 에틸 7-(4-(tert-부톡시카르보닐)-2-니트로페녹시)-6,8-디클로로크로만-4-카르복실레이트의 제조: 에틸 6,8-디클로로-7-하이드록시크로만-4-카르복실레이트(35 g, 120.22 mmol), tert-부틸 4-플루오로-3-니트로벤조에이트(31.1 g, 128.93 mmol), K₂CO₃ (24.923 g, 180.33 mmol), 및 1-메틸-2-피리롤리딘온(500 mL)의 혼합물을 15 분 동안 아르곤(이에 의해 포말이 형성됨)으로 정화하였다. 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 4시간 동안 80℃까지 가열하였다. 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고 3 리터 물에 쏟아 부었다. 농축 HCl (4 X 10 ml)을 첨가하여 pH를 pH 2로 조절하였다. HCl을 첨가함에 따라 고체가 침전되었으며 기체 방출이 관찰되었다. 미정제 혼합물을 여과하였고 고체를 EtOAc (1 리터)에 용해시켰다. EtOAc 용액을 2N HCl 용액(200 ml), 물(2 X 200 ml), 및 식염수(200 ml)로 세척하고, MgSO₄상에서 건조하고, 여과하고, 농축시켜 검은 고체로서 64.1g의 표제 화합물을 산출하였다(104%).

[0939] 단계 D: 에틸 7-(2-아미노-4-(tert-부톡시카르보닐)페녹시)-6,8-디클로로크로만-4-카르복실레이트의 제조: 에틸 7-(4-(tert-부톡시카르보닐)-2-니트로페녹시)-6,8-디클로로크로만-4-카르복실레이트(61.593 g, 120.22 mmol), THF (500 ml), 및 포화 NH₄Cl 용액(500ml)의 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 정화하였다. Zn 분말(78.612 g, 1202.2 mmol)을 첨가하고 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 1시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 반응은 약간 발열성이었다. 혼합물을 EtOAc(500 ml)로 희석하고 여과하였다. 여과된 고체를 EtOAc(250 ml)로 세척하였다. 여과액을 3L 분별 깔때기로 옮겼다. 층이 분리되었으며 유기 층을 식염수 (250 ml)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄상에서 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔(헥산 중의 EtOAc 기울기) 상에서 정제하여 오일로서 45.6 g의 표제 화합물을 산출하였다(79%).

[0940] 단계 E: 에틸 7-(4-(tert-부톡시카르보닐)페녹시)-6,8-디클로로크로만-4-카르복실레이트의 제조: 열전쌍, 콘덴서, 및 첨가 깔때기가 장착된 2L 4-목(four neck) 둥근 바닥 플라스크에 DMF (200 ml) 및 이소부틸 니트라이드 (30.8 ml, 260 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70 ℃까지 가열하였다. 예열된 혼합물에 DMF (200 ml)에 용해된

에틸 7-(2-아미노-4-(tert-부톡시카르보닐)페녹시)-6,8-디클로로크로만-4-카르복실레이트 (50.2 g, 104 mmol)의 용액을 15분에 걸쳐 첨가하였다. 반응은 약간 발열성이었으며 기체 방출이 관찰되었다. 혼합물을 1.5시간 동안 70 °C에서 교반하였으며 주위 온도까지 냉각시켰다. 혼합물을 2 리터 물을 함유하는 분별 깔때기로 옮겼다. 혼합물을 EtOAc (500 ml, 2 X 250 ml)로 추출하였다. 혼합된 추출물을 물(500 ml, 2 X 250 ml) 및 식염수(250 ml)로 세척하고, MgSO₄상에서 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (헥산 중의 EtOAc 기울기) 상에서 정제하여 매우 점성인 오일로서 45.1g의 표제 화합물을 산출하였다(93%).

[0941] 단계 F: 4-(6,8-디클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 에시드의 제조:

[0942] 에틸 7-(4-(tert-부톡시카르보닐)페녹시)-6,8-디클로로크로만-4-카르복실레이트 (45.1 g, 96.5 mmol)를 디클로로메탄(500 ml)에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산(100 ml)을 천천히 용액에 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 미정제 혼합물을 농축시키고 잔류물을 EtOAc (500 ml)에 용해시켰다. EtOAc 용액을 포화 NaHCO₃ (3 X 100 ml) 및 식염수 (250 ml)로 세척하고, MgSO₄상에서 건조하고, 여과하고, 농축시켜 밝은 갈색 고체로서 40.3g의 표제 화합물을 산출하였다(102%).

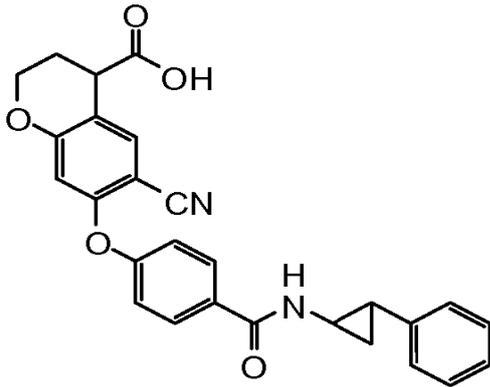
[0943] 단계 G: 에틸 6,8-디클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 4-(6,8-디클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 에시드 (22.96 g, 55.832 mmol)를 디클로로메탄 (200 ml) 및 DMF (0.2 ml)에 용해시켰다. 옥살릴 클로라이드 (8.6 ml, 98.585 mmol)를 주위 온도에서 30분 기간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 미정제 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 건조 디클로로메탄 (200 ml)을 첨가하고 혼합물을 얼음 조에서 냉각시켰다. 2-(4-클로로페닐)에틸아민 (8.5413 ml, 61.415 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (11.701 ml, 66.999 mmol)을 순서대로 상기 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 얼음 조에서 10분 동안 교반하였고 주위 온도까지 가온하였다. 미정제 혼합물을 1N HCl (100 ml), 물 (2 X 50 ml), 및 식염수 (50 ml)로 세척하고, MgSO₄상에서 건조하고, GF 종이를 통하여 여과하고, 농축시키고, 2시간 동안 높은 진공 하에서 건조시킨 후 30.1g의 밝은 갈색 고체를 산출하였다. 미정제 고체를 고온의 EtOAc-헥산으로부터 재결정화시켜 밝은 갈색 고체로서 26.8 g의 표제 화합물을 산출하였다(87%).

[0944] 단계 H: 6,8-디클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 제조: 에틸 6,8-디클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (26.8 g, 48.83 mmol)를 200 도수 (proof) EtOH (50 ml) - THF (170 ml)에 용해시켰다. 6N NaOH 용액(12.21 ml, 73.25 mmol)을 주위 온도에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 분별 깔때기로 옮겼다. 1N HCl 용액(97.66 ml, 97.66 mmol)을 분별 깔때기에 첨가하고 EtOAc(100 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 흔들고 층 분리를 위하여 방치하였다. 층이 분리되었으며 유기 층을 물 및 식염수 (100 ml)로 세척하고, MgSO₄상에서 건조하고, 여과하고, 농축시키고, 높은 진공 하에서 건조시킨 후 28 g의 거품 있는 갈색 고체를 산출하였다. 미정제 고체를 THF-헥산으로부터 재결정화시켜 백색 고체로서 22.8g의 표제 화합물을 산출하였다(89%).

[0945] 단계 I: 소듐 6,8-디클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 6,8-디클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 에시드 (22.78 g, 43.26 mmol)를 THF (100 ml)에 용해시키고, MeOH(86.52 ml, 43.26 mmol)에 용해시킨 0.5M NaOMe 용액을 주위 온도에서 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고 농축시켰다. 매우 두꺼운 밝은 갈색 고체를 수득하였다. 미정제 고체를 EtOH-헥산으로 처리하고, 여과시켜 백색 고체로서 23.4 g의 표제 화합물을 산출하였다(99%). MS (apci) m/z = 520.1 (M+2H-Na).

[0946] 실시예 47

[0947] 7-(4-((2-페닐시클로프로필)카르바모일)페녹시)-6-시아노-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실릭 एसिड



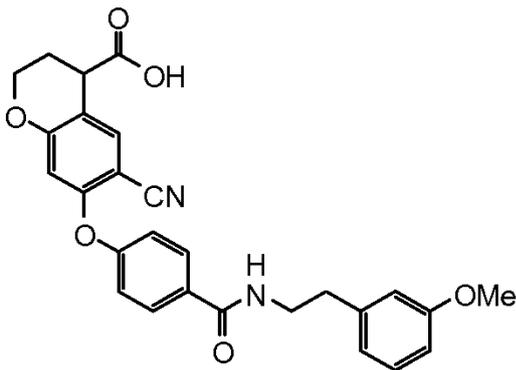
[0948]

[0949] 단계 A: 메틸 7-(4-((2-페닐시클로프로필)카르바모일) 페녹시)-6-시아노-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트의 제조: 한 방울의 DMF를 갖는 디클로로메탄 (1 ml)에 용해시킨 4-(6-시아노-4-(메톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 एसि드 (제조 2) (21.8 mg, 0.0617 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드(디클로로메탄 중의 2M) (0.0370 ml, 0.0740 mmol)를 첨가하였다. 기체 방출이 관찰되었다. 혼합물을 주위 온도에서 0.5시간 동안 교반하였다. 트리에틸아민 (0.0430 ml, 0.3085 mmol) 및 2-페닐시클로프로판아민, 헤미살레이트 (28.11 mg, 0.1542 mmol)를 순서대로 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 17시간 동안 교반하였다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 (디클로로메탄 중의 MeOH 기울기) 상에서 정제하여 얇은 필름으로서 25.9 mg의 표제 화합물을 산출하였다(90%).

[0950] 단계 B: 7-(4-((2-페닐시클로프로필)카르바모일)페녹시)-6-시아노-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실릭 एसि드의 제조: 메틸 7-(4-((2-페닐시클로프로필)카르바모일)페녹시)-6-시아노-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트 (25.9 mg, 0.0553 mmol)를 THF (1.5 ml)에 용해시키고 물에 용해시킨 1M LiOH-모노하이드레이트 용액 (0.111 ml, 0.111 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 17시간 동안 교반하였다. 몇 방울의 트리플루오로아세트산을 혼합물에 첨가하고 혼합물을 실리카 겔 (1% 아세트산이 있는 디클로로메탄 중의 MeOH 기울기) 상에서 정제시켜 얇은 필름으로서 7.7 mg의 표제 화합물을 산출하였다(30%). MS (apci) m/z = 453.0 (M-H).

[0951] 실시예 48

[0952] 7-(4-((3-메톡시펜에틸)카르바모일)페녹시)-6-시아노-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실릭 एसि드

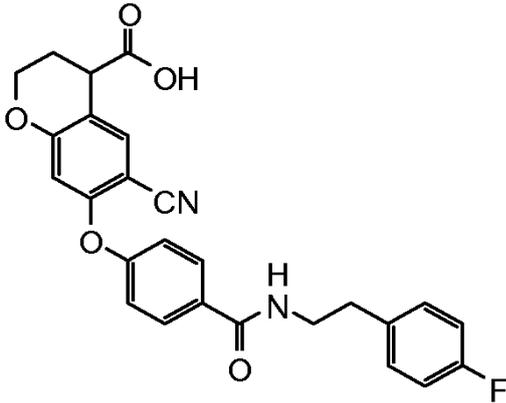


[0953]

[0954] 실시예 47에 따라 제조하였으며, 단계 A에서 2-페닐시클로프로판아민을 3-메톡시펜에틸아민으로 치환시켜 9.3 mg의 표제 화합물을 산출하였다(72%). MS (apci) m/z = 470.9 (M-H).

[0955] 실시예 49

[0956] 7-(4-((4-플루오로페닐)카르바모일)페녹시)-6-시아노-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실릭 एसि드

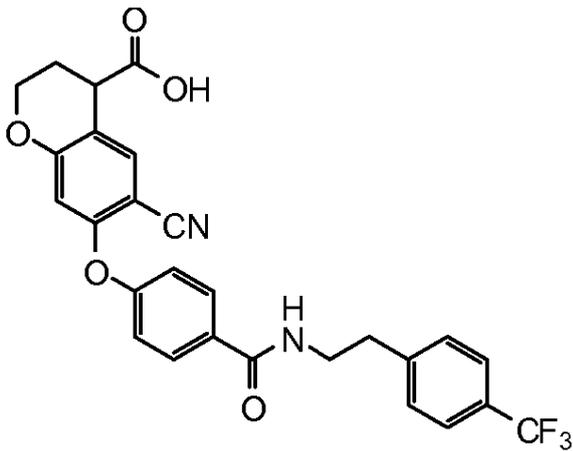


[0957]

[0958] 실시예 47에 따라 제조하였으며, 단계 A에서 2-페닐시클로프로피안아민을 4-플루오로페닐아민으로 치환시켜 8.7 mg의 표제 화합물을 산출하였다(70%). MS (apci) m/z = 458.7 (M-H).

[0959] 실시예 50

[0960] 7-(4-((4-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일)페녹시)-6-시아노-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실릭 एसि드

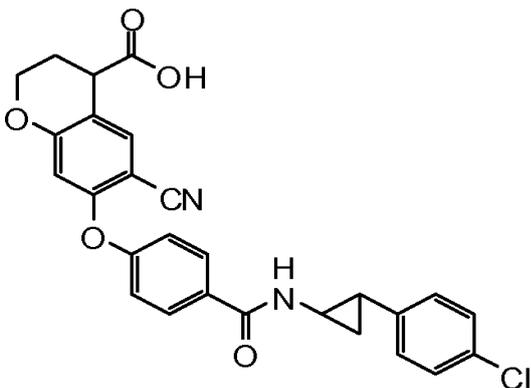


[0961]

[0962] 실시예 47에 따라 제조하였으며, 단계 A에서 2-페닐시클로프로피안아민을 4-트리플루오로메틸-페닐아민으로 치환시켜 5.0 mg의 표제 화합물을 산출하였다(47%).

[0963] 실시예 51

[0964] 7-(4-((2-(4-클로로페닐)시클로프로필)카르바모일)페녹시)-6-시아노-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실릭 एस이드



[0965]

[0966] 단계 A: 에틸 2-(4-클로로페닐)시클로프로판카르복실레이트의 제조: 4-클로로스티렌 (1.20 ml, 10.0 mmol),

Rh₂(OAc)₄ (0.221 g, 0.500 mmol), 및 톨루엔 (20 ml)의 혼합물에 에틸 디아조아세테이트 (1.09 ml, 10.50 mmol)를 첨가하였다. 기체 방출이 관찰되었다. 혼합물을 1시간 동안 80 °C까지 가열하였다. 혼합물을 실리카 겔 (헥산 중의 EtOAc 기울기) 상에서 정제하여 오일로서 0.216 g의 표제 화합물을 산출하였다(9%).

[0967] 단계 B: 2-(4-클로로페닐)시클로프로판카르복실릭 एसिड의 제조: 에틸 2-(4-클로로페닐)-시클로프로판카르복실레이트 (0.210 g, 0.935 mmol)를 50 ml 플라스크에 넣고 EtOH (5 ml)에 용해시켰다. MeOH (25%, 0.808 g, 3.74 mmol)에 용해시킨 NaOMe를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 17시간 동안 환류 하에서 가열하고 그 후 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (10 ml)에 용해시키고, LiOH-H₂O의 1M 용액(3.74 ml, 3.74 mmol)을 첨가하였다. 감압 하에서 메탄올을 제거하였다. 잔류물을 물 (10 ml)로 희석시키고 EtOAc (10 ml)로 세척하였다. 수성 층을 1N HCl (10 ml)로 pH 1까지 산성화시켰고 고체가 용액으로부터 침전되었다. 혼합물을 EtOAc (3 X 10 ml)로 추출하고 혼합된 추출물을 MgSO₄상에서 건조하고, 여과하고, 농축시켜 고체로서 181 mg의 표제 화합물을 산출하였다 (98%). 미정제 고체를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0968] 단계 C: tert-부틸 2-(4-클로로페닐)시클로프로판카르바메이트의 제조: 2-(4-클로로페닐)시클로프로판카르복실릭 एसि드 (100 mg, 0.509 mmol), 디페닐포스포릴 아지드 (0.1209 ml, 0.559 mmol), 트리에틸아민 (0.106 ml, 0.763 mmol), 및 t-BuOH (2 ml)의 혼합물을 질소 분위기 하에서 17시간 동안 90 °C에서 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, EtOAc (20 ml)로 희석하고, 포화 K₂CO₃ 용액(10 ml)으로 세척하였다. EtOAc 층을 MgSO₄상에서 건조하고, 여과하고, 농축시키고, 17시간 동안 높은 진공 하에서 건조시켜 300 mg의 밝은 갈색 고체를 산출하였다. 미정제 고체를 실리카 겔 (헥산 중의 EtOAc 기울기) 상에서 정제하여 고체로서 64.7 mg의 표제 화합물을 산출하였다(47.5%).

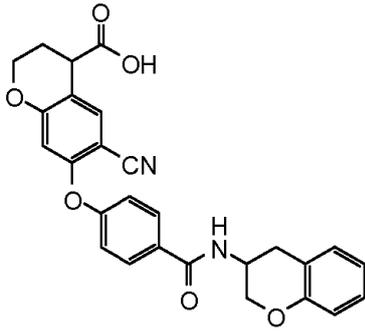
[0969] 단계 D: 2-(4-클로로페닐)시클로프로판아민 하이드로클로라이드의 제조: tert-부틸 2-(4-클로로페닐)시클로프로판카르바메이트 (51.9 mg, 0.1938 mmol)를 디클로로메탄 (1 ml)에 용해시키고, 디옥산 (0.4846 ml, 1.938 mmol)에 용해시킨 4M HCl 용액을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였고, 이 시간 동안 백색 고체가 용액으로부터 침전하였다. 미정제 혼합물을 농축시키고 EtOAc (2 X 10 ml)로 세척하였다. 잔류물인 미세 고체를 높은 진공 하에서 건조시켜 고체로서 39.2 mg의 표제 화합물을 산출하였다(99%).

[0970] 단계 E: 메틸 7-(4-((2-(4-클로로페닐)시클로프로필) 카르바모일)페녹시)-6-시아노-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트의 제조: 4-(6-시아노-4-(메톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 एसि드 (제조 2) (0.041 g, 0.116 mmol), 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸-카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.0245 g, 0.128 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 모노하이드레이트 (0.0195 g, 0.128 mmol), 및 1,2-디클로로에탄 (1 ml)의 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 1,2-디클로로에탄 (1 ml) 중의 2-(4-클로로페닐)시클로프로판아민 하이드로클로라이드 (0.0261 g, 0.128 mmol)와 트리에틸아민 (0.0809 ml, 0.580 mmol)의 혼합물을 활성화된 산성 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 (헥산 중의 EtOAc 기울기) 상에서 직접 정제하여 얇은 필름으로서 50.7 mg의 표제 화합물을 산출하였다(87%).

[0971] 단계 F: 7-(4-((2-(4-클로로페닐)시클로프로필)카르바모일) 페녹시)-6-시아노-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실릭 एसि드의 제조: 메틸 7-(4-((2-(4-클로로페닐)시클로프로필)카르바모일)페녹시)-6-시아노-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트 (50.7 mg, 0.101 mmol)를 THF (3 ml)에 용해시켰다. LiOH-H₂O의 1M 용액(0.202 ml, 0.202 mmol)을 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 17시간 동안 교반하였다. HCl (디옥산에 용해된 4M) (0.0756 ml, 0.302 mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 용액을 추가 30분 동안 교반하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (1% 아세트산에 있는 디클로로메탄 중의 MeOH 기울기) 상에서 정제하여 고체로서 47 mg의 표제 화합물을 산출하였다(95%). MS (apci) m/z = 486.7 (M-H).

[0972] 실시예 52

[0973] 7-(4-(크로만-3-일카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 एसि드



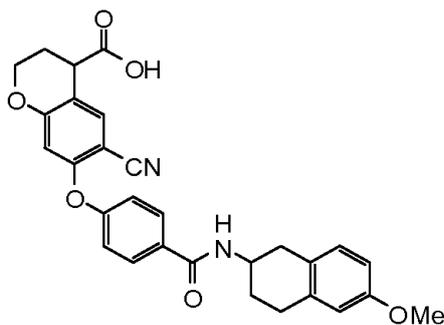
[0974]

[0975] 단계 A: 메틸 7-(4-(크로만-3-일카르바모일)페녹시)-6-시아노-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트의 제조: 4-(6-시아노-4-(메톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 एसि드(제조 2)(0.0308g, 0.0871 mmol), 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸-카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.01838g, 0.0958 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 모노하이드레이트(0.0146 g, 0.095 mmol), 및 1,2-디클로로에탄 (1 ml)의 혼합물을 주위 온도에서 20분 동안 교반하였다. 크로만-3-아민 하이드로클로라이드 (0.01780 g, 0.09589 mmol), 트리에틸아민 (0.06075 ml, 0.435 mmol), 및 1,2-디클로로에탄 (1 ml)의 혼합물을 활성화된 산에 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 17시간 동안 교반하였다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 (디클로로메탄 중의 MeOH 기울기) 상에서 정제하여 거품있는 필름으로서 27.6 mg의 표제 화합물을 산출하였다(65%)

[0976] 단계 B: 7-(4-(크로만-3-일카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 एसि드의 제조: 메틸 7-(4-(크로만-3-일카르바모일)페녹시)-6-시아노-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트 (27.6 mg, 0.0570 mmol)를 THF (3 ml)에 용해시키고 LiOH·H₂O의 1M 용액(114 μL, 0.114 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 17시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 혼합물을 4M HCl 디옥산 (42.7 μL, 0.171 mmol)으로 킁칭하였다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 (1% 아세트산에 있는 디클로로메탄 중의 MeOH 기울기) 상에서 정제하여 백색 고체로서 21.2 mg의 표제 화합물을 산출하였다(79%). MS (apci) m/z = 471.0 (M+H).

[0977] **실시예 53**

[0978] 6-시아노-7-(4-(6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드



[0979]

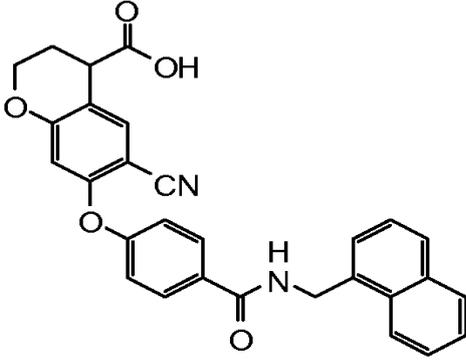
[0980] 단계 A: 메틸 7-(4-((6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)카르바모일)페녹시)-6-시아노-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트의 제조: 4-(6-시아노-4-(메톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 एसि드 (제조 2) (0.0297 g, 0.0841 mmol), 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸-카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.0177 g, 0.0925 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 모노하이드레이트 (0.0142 g, 0.0925 mmol), 및 1,2-디클로로에탄 (1 ml)의 혼합물을 주위 온도에서 20분 동안 교반하였다. 크로만-6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-아민 하이드로클로라이드 (0.0197 g, 0.0924 mmol), 트리에틸아민 (0.0585 ml, 0.4203 mmol), 및 1,2-디클로로에탄 (1 ml)의 혼합물을 활성화된 산에 첨가하고 혼합물을 17시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 (디클로로메탄 중의 MeOH 기울기) 상에서 정제하여 거품있는 필름으로서 29.5 mg의 표제 화합물을 산출하였다(69%)

[0981] 단계 B: 6-시아노-7-(4-(6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일카르바모일)페녹시)-크로만-4-카르복실릭 एसि드의 제조: 7-(4-((6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)카르바모일)페녹시)-6-시아노-3,4-디

하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트 (29.5 mg, 0.0576 mmol)를 THF (3 ml)에 용해시키고 LiOH-H₂O의 1M 용액 (115 μL, 0.115 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 17시간 동안 교반하였다. 혼합물을 4M HCl 디옥산 (43.2 μL, 0.173 mmol)으로 킁칭하였다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 (1% 아세트산에 있는 디클로로메탄 중의 MeOH 기울기) 상에서 정제하여 얇은 필름으로서 28.9 mg의 표제 화합물을 산출하였다(100%). MS (apci) m/z = 499.1 (M+H).

[0982] 실시예 54

[0983] 6-시아노-7-(4-(나프탈렌-1-일메틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드

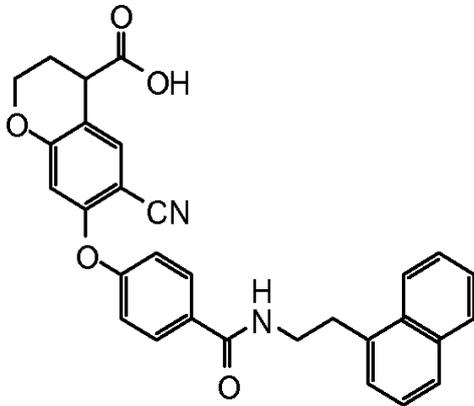


[0984]

[0985] 실시예 53에 따라 제조하였으며, 단계 A에서 크로만-6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-아민 하이드로클로라이드를 나프탈렌-1-일메탄아민으로 치환하여 얇은 필름으로서 22.9 mg의 표제 화합물을 산출하였다(92%). MS (apci) m/z = 476.8 (M-H).

[0986] 실시예 55

[0987] 6-시아노-7-(4-(2-(나프탈렌-1-일)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드

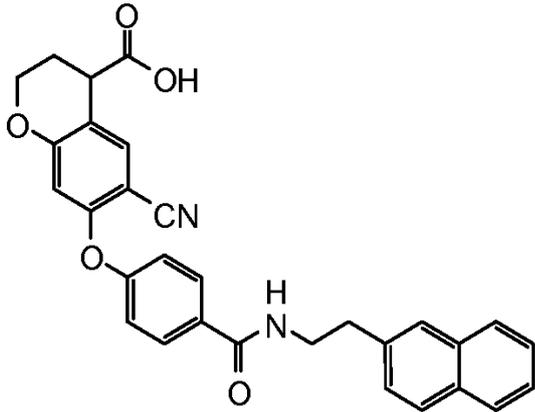


[0988]

[0989] 실시예 53에 따라 제조하였으며, 단계 A에서 크로만-6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-아민 하이드로클로라이드를 2-(나프탈렌-1-일)에탄아민으로 치환하여 얇은 필름으로서 24.1 mg의 표제 화합물을 산출하였다(86%). MS (apci) m/z = 490.9 (M-H).

[0990] 실시예 56

[0991] 6-시아노-7-(4-(2-(나프탈렌-2-일)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드

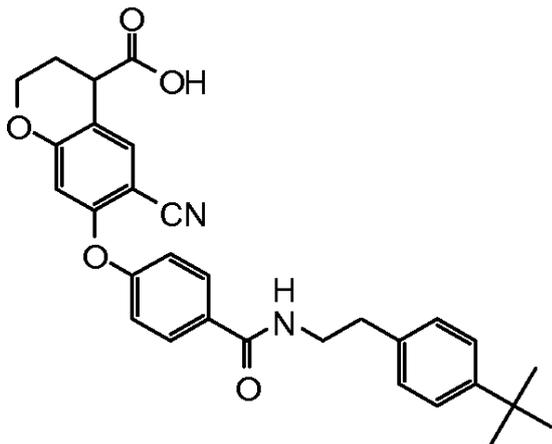


[0992]

[0993] 실시예 53에 따라 제조하였으며, 단계 A 에서 크로만-6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-아민 하이드로클로라이드를 2-(나프탈렌-2-일)에탄아민으로 치환하여 얇은 필름으로서 8.4 mg의 표제 화합물을 산출하였다 (49%). MS (apci) m/z = 490.9 (M-H).

[0994] 실시예 57

[0995] 7-(4-(4-tert-부틸페닐)에틸카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 애시드

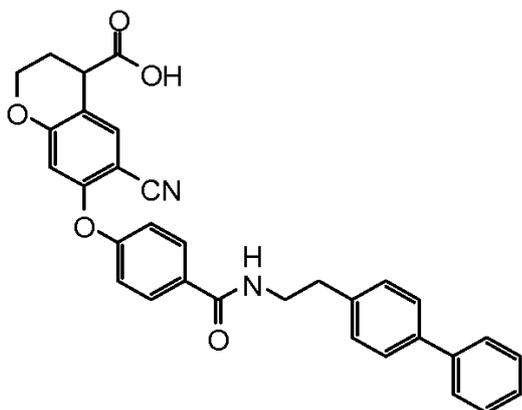


[0996]

[0997] 실시예 53에 따라 제조하였으며, 단계 A 에서 크로만-6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-아민 하이드로클로라이드를 2-(4-tert-부틸페닐)에탄아민으로 치환하여 얇은 필름으로서 18 mg의 표제 화합물을 산출하였다 (77%). MS (apci) m/z = 499.1 (M-H).

[0998] 실시예 58

[0999] 7-(4-(2-(바이페닐-4-일)에틸카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 애시드

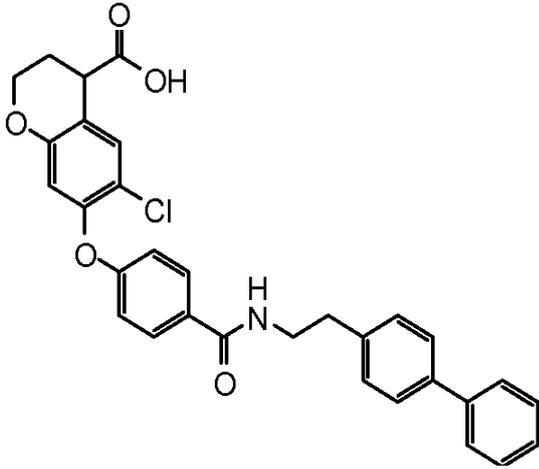


[1000]

[1001] 실시예 53에 따라 제조하였으며, 단계 A에서 크로만-6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-아민 하이드로클로라이드를 2-(바이페닐-4-일)에탄아민으로 치환하여 백색 고체로서 32.5 mg의 표제 화합물을 산출하였다 (90%). MS (apci) m/z = 519.1 (M+H).

[1002] 실시예 59

[1003] 7-(4-(2-(바이페닐-4-일)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실릭 एसि드



[1004]

[1005] 단계 A: 에틸 7-(4-(2-(바이페닐-4-일)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트의 제조: 주위 온도에서 디클로로메탄 (1 ml)과 한 방울의 DMF에 용해시킨 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 एसि드 (제조 1) (50 mg, 0.133 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (디클로로메탄에 용해된 2M) (72.985 μ L, 0.145 mmol)를 첨가하였다. 기체 방출이 관찰되었다. 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 2-(바이페닐-4-일)에탄아민 (27.488 mg, 0.139 mmol) 및 트리에틸아민 (36.992 μ L, 0.265 mmol)을 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 (디클로로메탄 중의 MeOH 기울기) 상에서 정제하여 고체로서 62.5 mg의 표제 화합물을 산출하였다(85%).

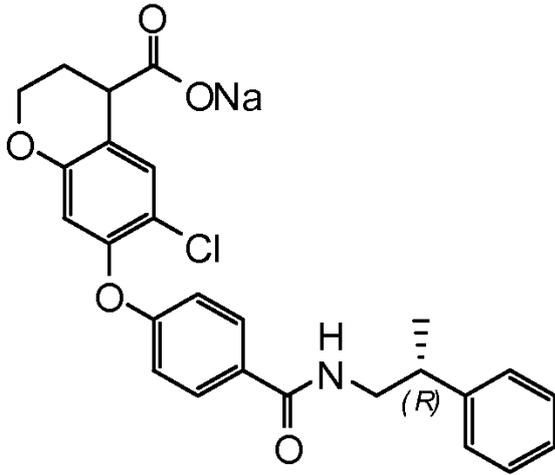
[1006] 단계 B: 7-(4-(2-(바이페닐-4-일)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실릭 एसि드의 제조: 에틸 7-(4-(2-(바이페닐-4-일)에틸카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실레이트 (62.5 mg, 0.1124 mmol)를 THF (1 ml)에 용해시키고 LiOH-H₂O의 1M 용액(224.8 μ L, 0.2248 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 1M HCl 용액(400 μ L, 0.400 mmol)으로 퀀칭하였다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 (1% 아세트산에 있는 디클로로메탄 중의 MeOH 기울기) 상에서 정제하여 백색 고체로서 48.8 mg의 표제 화합물을 산출하였다(82%).

[1007] 단계 C: 소듐 7-(4-(2-(바이페닐-4-일)에틸카르바모일) 페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트의 제조: 7-(4-(2-(바이페닐-4-일)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실릭 एसि드 (42 mg, 0.07955 mmol)를 MeOH-THF (1 ml-1 ml)에 용해시켰다. MeOH에 용해된 NaOMe의 0.5 M 용액(159.1 μ L, 0.0795 mmol)을 첨가하고 혼합물을 수 분 동안 교반하였다.

[1008] 미정제 혼합물을 농축시키고 EtOAc 및 디클로로메탄으로 세척하여 백색 고체로서 44.6 mg의 표제 화합물을 산출하였다(102%). MS (apci) m/z = 528.1 (M+2H-Na).

[1009] 실시예 60

[1010] 소듐 6-클로로-7-(4-((R)-2-페닐프로필카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

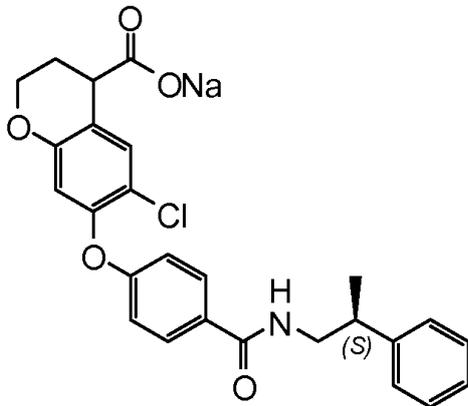


[1011]

[1012] 실시예 59에 따라 제조하였으며, 단계 A에서 2-(바이페닐-4-일)에탄아민을 (R)-2-페닐프로판-1-아민으로 치환하여 백색 고체로서 78.1 mg의 표제 화합물을 산출하였다(99%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8.42 (t, J = 5.9Hz, 1H), 7.79 -7.76 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.32 -7.23 (m, 4H), 7.21 -7.17 (m, 1H), 6.92 -6.88 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.23 -4.17 (m, 1H), 4.12 -4.07 (m, 1H), 3.44 -3.33 (m, 2H), 3.20 -3.16 (m, 1H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 1.79 -1.70 (m, 1H), 1.21 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[1013] 실시예 61

[1014] 소듐 6-클로로-7-(4-((S)-2-페닐프로필카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

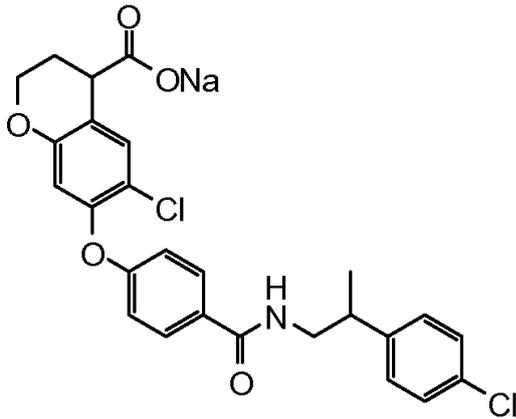


[1015]

[1016] 실시예 59에 따라 제조하였으며, 단계 A에서 2-(바이페닐-4-일)에탄아민을 (S)-2-페닐프로판-1-아민으로 치환하여 백색 고체로서 79.7 mg의 표제 화합물을 산출하였다(97%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8.42 (t, J = 5.9Hz, 1H), 7.79 -7.76 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.32 -7.23 (m, 4H), 7.21 -7.17 (m, 1H), 6.92 -6.88 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.23 -4.17 (m, 1H), 4.12 -4.07 (m, 1H), 3.44 -3.33 (m, 2H), 3.20 -3.16 (m, 1H), 3.08 -3.03 (m, 1H), 2.23 -2.15 (m, 1H), 1.79 -1.70 (m, 1H), 1.21 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[1017] 실시예 62

[1018] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-(4-클로로페닐)프로필카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

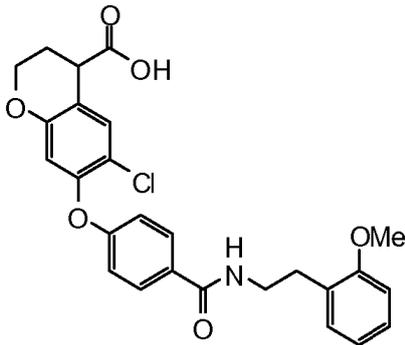


[1019]

[1020] 실시예 59에 따라 제조하였으며, 단계 A에서 2-(바이페닐-4-일)에탄아민을 p-클로로-β-메틸-펜에틸아민-HCl 염으로 치환하여 백색 고체로서 92.3 mg의 표제 화합물을 산출하였다(101%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8.41 (t, J = 5.9Hz, 1H), 7.78 -7.74 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.36 -7.33 (m, 2H), 7.29 -7.25 (m, 2H), 6.92 -6.88 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.23 -4.16 (m, 1H), 4.13 -4.06 (m, 1H), 3.42 -3.33 (m, 2H), 3.21 -3.16 (m, 1H), 3.09 -3.03 (m, 1H), 2.22 -2.15 (m, 1H), 1.79 -1.70 (m, 1H), 1.21 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[1021] **실시예 63**

[1022] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

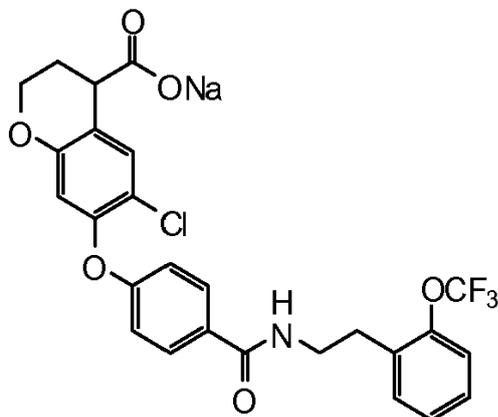


[1023]

[1024] 실시예 59에 따라 제조하였으며, 단계 A에서 2-(바이페닐-4-일)에탄아민을 2-메톡시펜에틸아민으로 치환하여 백색 고체로서 38.8 mg의 표제 화합물을 산출하였다(107%). MS (apci) m/z = 482.0 (M+2H-Na).

[1025] **실시예 64**

[1026] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-(트리플루오로메톡시)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



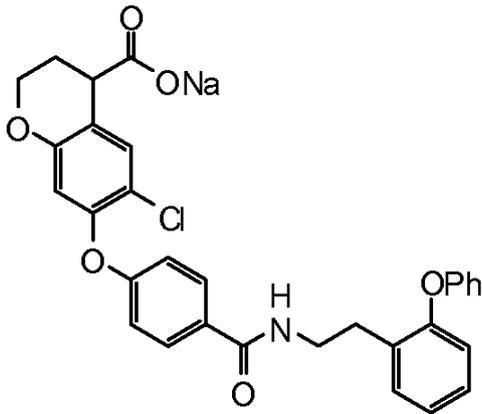
[1027]

[1028] 실시예 59에 따라 제조하였으며, 단계 A에서 2-(바이페닐-4-일)에탄아민을 2-(트리플루오로메톡시)펜에틸아민

으로 치환하여 백색 고체로서 46 mg의 표제 화합물을 산출하였다(101%). MS (apci) m/z = 536.1 (M+2H-Na).

[1029] 실시예 65

[1030] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-페녹시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

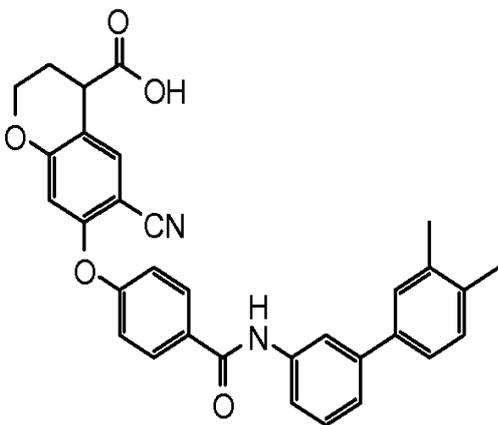


[1031]

[1032] 실시예 59에 따라 제조하였으며, 단계 A에서 2-(바이페닐-4-일)에탄아민을 2-페녹시펜에틸아민으로 치환하여 백색 고체로서 48.3 mg의 표제 화합물을 산출하였다(111%). MS (apci) m/z = 544.0 (M+2H-Na).

[1033] 실시예 66

[1034] 6-시아노-7-(4-(3',4'-디메틸바이페닐-3-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드



[1035]

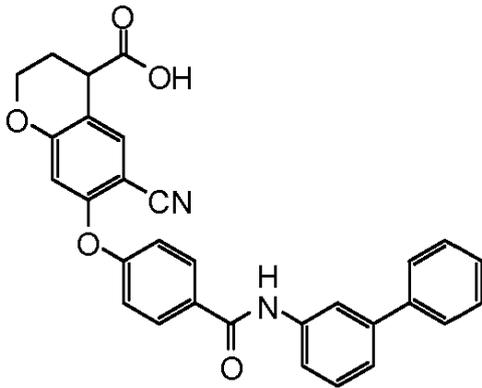
[1036] 단계 A: 메틸 6-시아노-7-(4-(3',4'-디메틸바이페닐-3-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 4-(6-시아노-4-(메톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 애시드 (제조 2) (50 mg, 0.1415 mmol), 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸-카르보디이미드 하이드로클로라이드 (32.55 mg, 0.170 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 모노하이드레이트 (26.01 mg, 0.170 mmol), 및 1,2-디클로로에탄 (2 ml)의 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이러한 혼합물에 3',4'-디메틸바이페닐-3-아민 하이드로클로라이드 (39.69 mg, 0.170 mmol) 및 트리에틸아민 (98.62 μL, 0.707 mmol)을 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 2일 동안 교반하였다 미정제 혼합물을 실리카 겔 (헥산 중의 EtOAc 기울기) 상에서 정제하여 얇은 필름으로서 36 mg의 표제 화합물을 산출하였다 (48%).

[1037]

단계 B: 6-시아노-7-(4-(3',4'-디메틸바이페닐-3-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 제조: 메틸 6-시아노-7-(4-(3',4'-디메틸바이페닐-3-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (36 mg, 0.06759 mmol)를 THF (2 ml)에 용해시키고 LiOH-H₂O의 1M 용액(135.2 μL, 0.135 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 17시간 동안 교반하였다. 혼합물을 4M HCl 디옥산 (50.70 μL, 0.203 mmol)으로 킨칭하였다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 (1% 아세트산에 있는 디클로로메탄 중의 MeOH 기울기) 상에서 정제하여 얇은 필름으로서 31 mg의 표제 화합물을 산출하였다(90%). MS (apci) m/z = 519.1 (M+H).

[1038] 실시예 67

[1039] 7-(4-(바이페닐-3-일카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 애시드



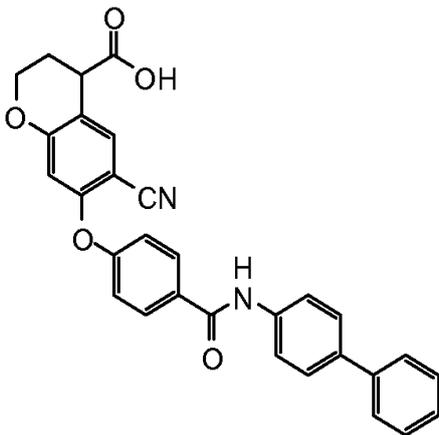
[1040]

[1041] 단계 A: 메틸 7-(4-(바이페닐-3-일카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실레이트의 제조: 주위 온도에서 디클로로메탄 (2 ml)에 용해시킨 4-(6-시아노-4-(메톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 애시드 (제조 2) (50 mg, 0.142 mmol)와 한 방울의 DMF의 용액에 옥살릴 클로라이드 (디클로로메탄에 용해된 2M) (84.91 μ L, 0.170 mmol)를 첨가하였다. 기체 방출이 관찰되었다. 혼합물을 1시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 디클로로메탄 (1 ml)에 용해시킨 바이페닐-3-아민(28.74 mg, 0.170 mmol)과 트리에틸아민 (59.172 μ L, 0.424 mmol)을 활성화된 산에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 (헥산 중의 EtOAc 기울기) 상에서 정제하여 얇은 필름으로서 55.6 mg의 표제 화합물을 산출하였다(78%).

[1042] 단계 B: 7-(4-(바이페닐-3-일카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 애시드의 제조: THF (2 ml)에 용해시킨 메틸 7-(4-(바이페닐-3-일카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실레이트 (55.6 mg, 0.1102 mmol)의 용액에 LiOH-H₂O의 1M 용액(220.4 μ L, 0.2204 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 혼합물을 4M HCl 디옥산 (82.65 μ L, 0.331 mmol)으로 킨칭하였다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 (1% 아세트산에 있는 디클로로메탄 중의 MeOH 기울기) 상에서 정제하여 얇은 필름으로서 40.4 mg의 표제 화합물을 산출하였다(75%). MS (apci) m/z = 491.1 (M+H).

[1043] 실시예 68

[1044] 7-(4-(바이페닐-4-일카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 애시드

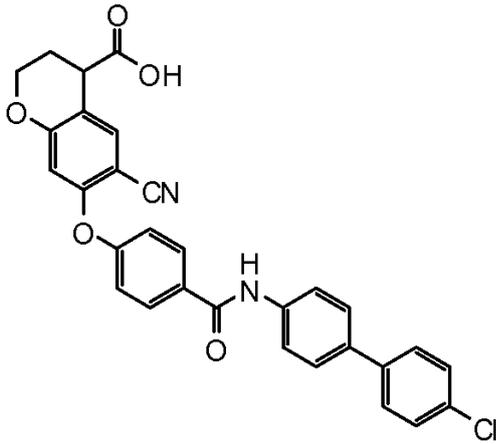


[1045]

[1046] 실시예 67에 따라 제조하였으며, 바이페닐-3-아민을 바이페닐-4-아민으로 치환하여 백색 고체로서 41.3 mg의 표제 화합물을 산출하였다(88%). MS (apci) m/z = 489.3 (M-H).

[1047] 실시예 69

[1048] 7-(4-(4'-클로로바이페닐-4-일카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 एसिड

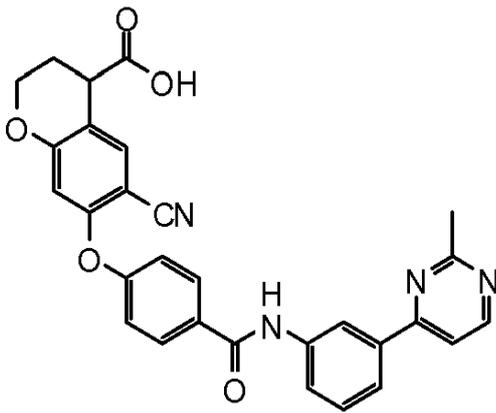


[1049]

[1050] 실시예 67에 따라 제조하였으며, 바이페닐-3-아민을 4'-클로로바이페닐-4-아민으로 치환하여 백색 고체로서 40.1 mg의 표제 화합물을 산출하였다(90%). MS (apci) m/z = 522.8 (M-H).

[1051] 실시예 70

[1052] 6-시아노-7-(4-(3-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसिड

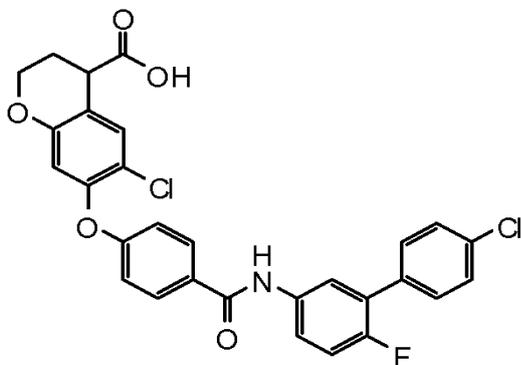


[1053]

[1054] 실시예 67에 따라 제조하였으며, 바이페닐-3-아민을 3-(2-메틸피리미딘-4-일)아닐린으로 치환하여 백색 고체로서 51.5 mg의 표제 화합물을 산출하였다(90%). MS (apci) m/z = 507.3 (M+H).

[1055] 실시예 71

[1056] 6-클로로-7-(4-(4'-클로로-6-플루오로바이페닐-3-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드



[1057]

[1058] 단계 A: 에틸 7-(4-(3-브로모-4-플루오로페닐카르바모일) 페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트의 제조: 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 एसि드 (제조 1) (0.214 g, 0.569 mmol)를 1,2-디클로로 에탄 (2 ml)에 용해시켰으며 한 방울의 DMF를 첨가하였다. 이러한 혼합물에 옥살릴 클로라이드 (디클로로메탄에

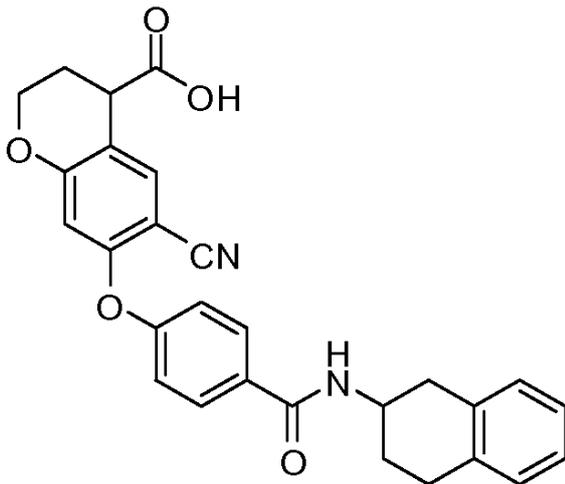
용해된 2M) (0.313 ml, 0.626 mmol)를 첨가하였다. 기체 방출이 관찰되었다. 혼합물을 2시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 디클로로메탄 (1 ml)에 용해시킨 3-브로모-4-플루오로아닐린 (0.113 g, 0.597 mmol) 및 트리에틸아민 (0.158 ml, 1.138 mmol)의 용액을 산성 클로라이드 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였으며 미정제 혼합물을 실리카 겔 (헥산 중의 EtOAc 기울기) 상에서 정제하여 백색 고체로서 0.2656 g의 표제 화합물을 산출하였다(85%).

[1059] 단계 B: 에틸 6-클로로-7-(4-(4'-클로로-6-플루오로바이페닐-3-일카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실레이트의 제조: 바이알 내의 에틸 7-(4-(3-브로모-4-플루오로페닐카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트 (54.8 mg, 0.0998 mmol), 4-클로로페닐보로닉 एसि드 (20.299 mg, 0.129 mmol), Na₂CO₃ (31.75 mg, 0.299 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (5.769 mg, 0.0049 mmol), 물 (0.1 ml), 및 톨루엔 (1 ml)의 혼합물을 아르곤으로 수 분 동안 정화시켰으며 17시간 동안 125 °C에서 가열하였다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 (헥산 중의 EtOAc 기울기) 상에서 정제하여 거품있는 고체로서 41.4 mg의 표제 화합물을 산출하였다(71%).

[1060] 단계 C: 6-시아노-7-(4-(2',3'-디메틸바이페닐-3-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드의 제조: 에틸 6-클로로-7-(4-(4'-클로로-6-플루오로바이페닐-3-일카르바모일)페녹시)-크로만-4-카르복실레이트 (41.4 mg, 0.07133 mmol), LiOH·H₂O의 1M 용액(142.7 μL, 0.1427 mmol), 및 THF (1 ml)의 혼합물을 17시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 혼합물을 1M HCl (214.0 μL, 0.2140 mmol)로 킨칭하였다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 (1% 아세트산에 있는 디클로로메탄 중의 MeOH 기울기) 상에서 정제하여 백색 고체로서 32.9 mg의 표제 화합물을 산출하였다(83%). MS (apci) m/z = 552.1 (M+H).

[1061] 실시예 72

[1062] 6-시아노-7-(4-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드



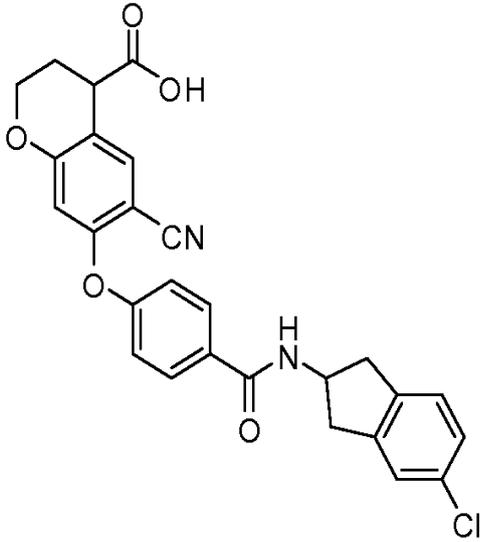
[1063]

[1064] 단계 A: 메틸 6-시아노-7-(4-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 4-(6-시아노-4-(메톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 एसि드 (제조 2) (10 mg, 0.028 mmol)를 DCM (500 μL)으로 희석하고 후속하여 DCM에 용해시킨 옥살릴 클로라이드(2M) (0.017 ml, 0.034 mmol) 및 한 방울의 DMF를 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-2-일아민 (8.3 mg, 0.057 mmol) 및 DIEA (0.020 mL, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 직접 바이오티지(biotage) 12i 카트리지에 충전하고5% 에틸 아세테이트/헥산 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리시켜 메틸 7-(4-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실레이트를 수득하였다(10 mg, 73% 수율).

[1065] 단계 B: 6-시아노-7-(4-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드의 제조: 메틸 7-(4-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실레이트 (10 mg, 0.021 mmol)를 THF (500 μL)로 희석시키고 후속하여 NaOH (0.12 ml, 0.12 mmol)와 메탄올 (100 μL)을 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 반응물을 에틸 아세테이트 및 2N HCl로 희석시켰다. 층이 분리되었으며 유기 층을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 7-(4-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 एसि드를 산출하였다(3.0 mg, 31% 수율). MS (ESI) = 469.0 (M + H).

[1066] 실시예 73

[1067] 7-(4-(5-클로로-2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 एसि드

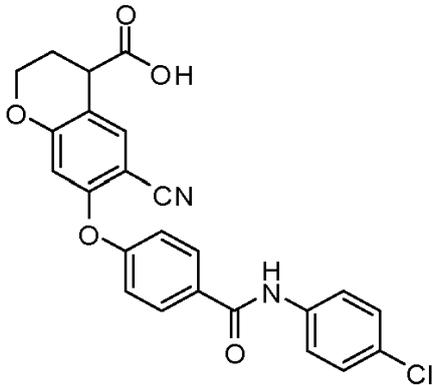


[1068]

[1069] 실시예 72에 따라 제조하였으며, 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-2-일아민을 5-클로로-2,3-디하이드로-1H-인덴-2-아민으로 치환하였다. MS (ESI) = 489.0 (M + H).

[1070] 실시예 74

[1071] 7-(4-(4-클로로페닐카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 एसि드

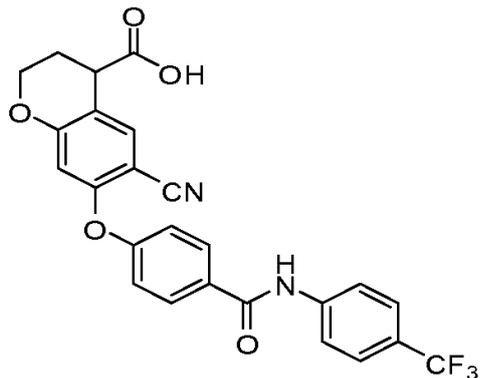


[1072]

[1073] 실시예 72에 따라 제조하였으며, 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-2-일아민을 4-클로로아닐린으로 치환하였다. MS (ESI) = 448.9 (M + H).

[1074] 실시예 75

[1075] 6-시아노-7-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드

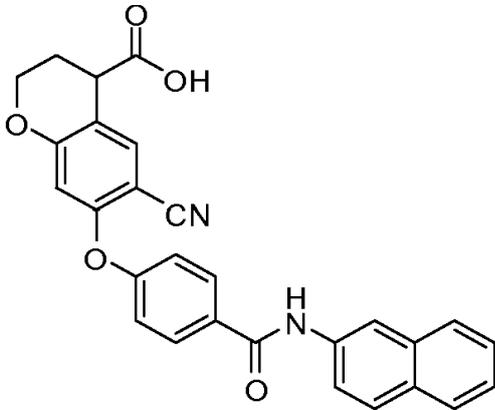


[1076]

[1077] 실시예 72에 따라 제조하였으며, 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-2-일아민을 4-(트리플루오로메틸)아닐린으로 치환하였다. MS (ESI) = 482.9 (M + H).

[1078] 실시예 76

[1079] 6-시아노-7-(4-(나프탈렌-2-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드

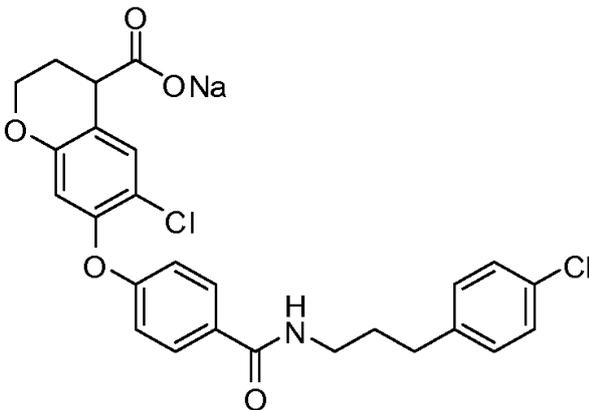


[1080]

[1081] 실시예 72에 따라 제조하였으며, 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-2-일아민을 나프탈렌-2-아민으로 치환하였다. MS (ESI) = 464.9 (M + H).

[1082] 실시예 77

[1083] 소듐 6-클로로-7-(4-(3-(4-클로로페닐)프로필카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[1084]

[1085] 단계 A: 에틸 6-클로로-7-(4-(3-(4-클로로페닐) 프로필카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐) 크로만-7-일옥시)벤조익 애시드 (제조 1) (67 mg, 0.18 mmol)를 DCM (1 mL)으로 희석하고 후속하여 DCM에 용해시킨 옥살릴 클로라이드 (2M) (98 μ L, 0.20 mmol) 및 DMF (한 방울)을 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, 3-(4-클로로페닐)프로판-1-아민 (33 mg, 0.20 mmol) 및 DIEA (68 μ L, 0.39 mmol)를 첨가하고 반응물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 바이오티지(biotage) 25 카트리지에 직접 충전시키고 5% 에틸 아세테이트/헥산 내지 75% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시켜 에틸 6-클로로-7-(4-(3-(4-클로로페닐)프로필카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트를 수득하였다(80 mg, 0.15 mmol, 85 % 수율).

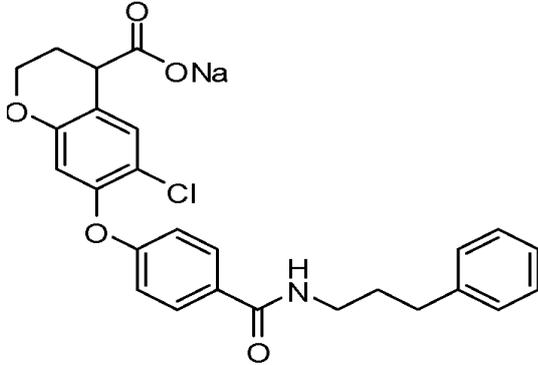
[1086] 단계 B: 6-클로로-7-(4-(3-(4-클로로페닐)프로필카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 제조: 에틸 6-클로로-7-(4-(3-(4-클로로페닐) 프로필카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (80 mg, 0.15 mmol)를 THF (1 mL)로 희석하고 후속하여 NaOH (757 μ L, 0.76 mmol) 및 에탄올 (500 μ L)을 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 에틸 아세테이트 및 2N HCl로 희석하였다. 층이 분리되었으며 유기 층을 MgSO₄상에서 건조하고, 여과하고 농축시켜 6-클로로-7-(4-(3-(4-클로로페닐)프로필카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드를 수득하였다 (76 mg, 0.15 mmol, 100 % 수율).

[1087] 단계 C: 소듐 6-클로로-7-(4-(3-(4-클로로페닐) 프로필카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 6-

클로로-7-(4-(3-(4-클로로페닐) 프로필카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드 (76 mg, 0.15 mmol)를 THF (500 μ L)로 희석하고 후속하여 NaOMe (304 μ L, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 감압 하에서 농축시켜 6-클로로-7-(4-(3-(4-클로로페닐)프로필카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드를 수득하였다(50 mg, 0.100 mmol, 66 % 수율). MS (ESI) = 500.2 (M-Na+2H).

[1088] **실시예 78**

[1089] 소듐 6-클로로-7-(4-(3-페닐프로필카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

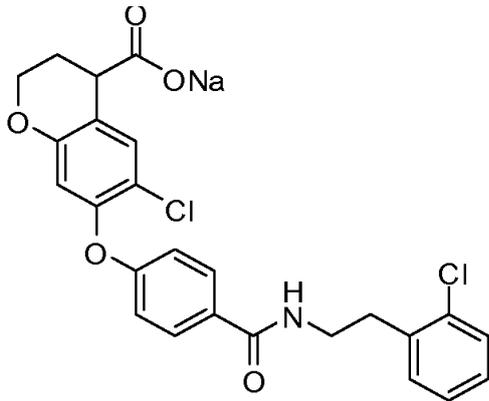


[1090]

[1091] 실시예 77에 따라 제조하였으며, 3-(4-클로로페닐)프로판-1-아민 을 3-페닐프로판-1-아민으로 치환하였다. MS (ESI) = 466.1 (M-Na+2H).

[1092] **실시예 79**

[1093] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-클로로페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

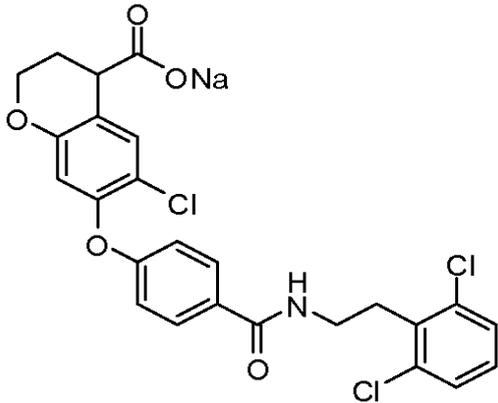


[1094]

[1095] 실시예 77에 따라 제조하였으며, 3-(4-클로로페닐)프로판-1-아민을 2-(2-클로로페닐)에탄아민으로 치환하였다. MS (ESI) = 486.1 (M-Na+2H).

[1096] **실시예 80**

[1097] 소듐 6-클로로-7-(4-(2,6-디클로로페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

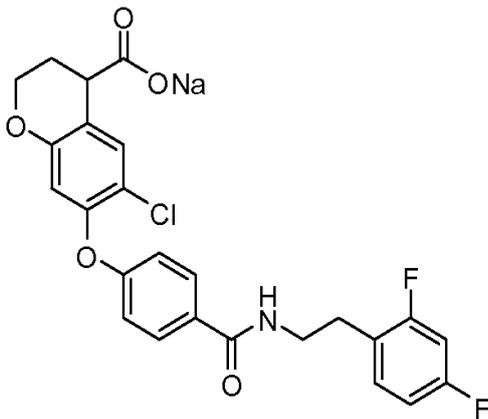


[1098]

[1099] 실시예 77에 따라 제조하였으며, 3-(4-클로로페닐)프로판-1-아민을 2-(2,6-디클로로페닐)에탄아민으로 치환하였다. MS (ESI) = 520.1 (M-Na+2H).

[1100] **실시예 81**

[1101] 소듐 6-클로로-7-(4-(2,4-디플루오로페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

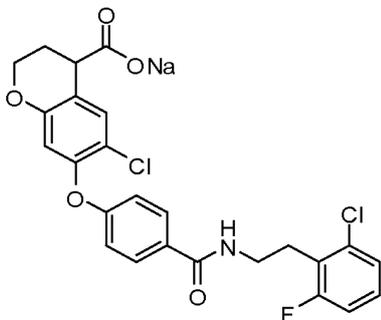


[1102]

[1103] 실시예 77에 따라 제조하였으며, 3-(4-클로로페닐)프로판-1-아민을 2-(2,4-디플루오로페닐)에탄아민으로 치환하였다. MS (ESI) = 488.1 (M-Na+2H).

[1104] **실시예 82**

[1105] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-클로로-6-플루오로페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

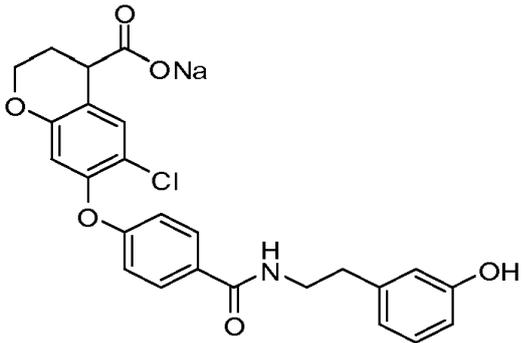


[1106]

[1107] 실시예 77에 따라 제조하였으며, 3-(4-클로로페닐)프로판-1-아민을 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)에탄아민으로 치환하였다. MS (ESI) = 504.2 (M-Na+2H).

[1108] **실시예 83**

[1109] 소듐 6-클로로-7-(4-(3-하이드록시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

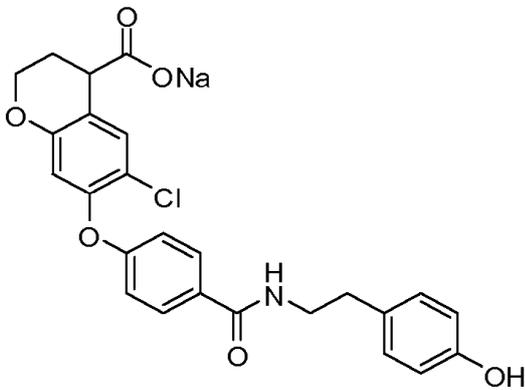


[1110]

[1111] 실시예 77에 따라 제조하였으며, 3-(4-클로로페닐)프로판-1-아민 을 3-(2-아미노에틸)페놀로 치환하였다. MS (ESI) = 468.0 (M-Na+2H).

[1112] **실시예 84**

[1113] 소듐 6-클로로-7-(4-(4-하이드록시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

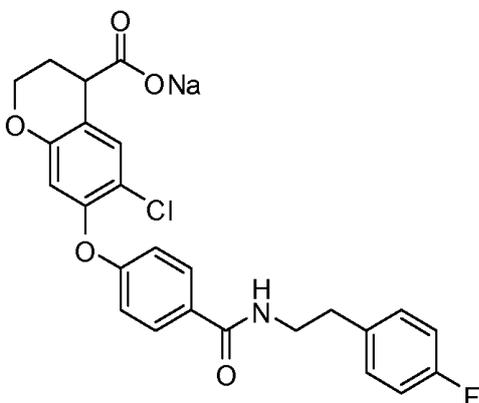


[1114]

[1115] 실시예 77에 따라 제조하였으며, 3-(4-클로로페닐)프로판-1-아민 을 4-(2-아미노에틸)페놀로 치환하였다. MS (ESI) = 468.0 (M-Na+2H).

[1116] **실시예 85**

[1117] 소듐 6-클로로-7-(4-(4-플루오로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

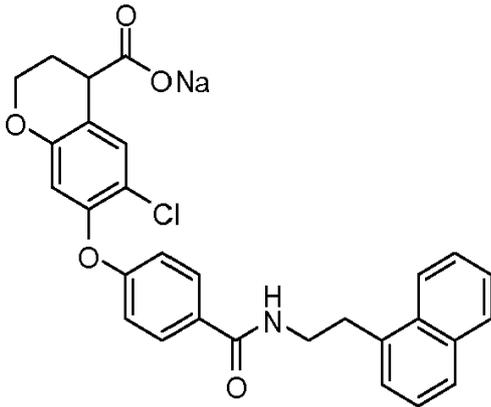


[1118]

[1119] 실시예 77에 따라 제조하였으며, 3-(4-클로로페닐)프로판-1-아민 을 2-(4-플루오로페닐)에탄아민으로 치환하였다. MS (ESI) = 470.1 (M-Na+2H).

[1120] **실시예 86**

[1121] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-(나프탈렌-1-일)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

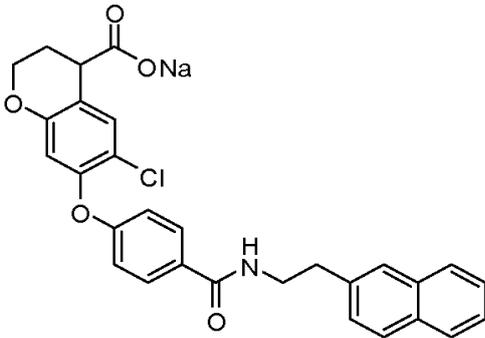


[1122]

[1123] 실시예 77에 따라 제조하였으며, 3-(4-클로로페닐)프로판-1-아민 을 2-(나프탈렌-1-일)에탄아민으로 치환하였다. MS (ESI) = 502.1 (M-Na+2H).

[1124] 실시예 87

[1125] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-(나프탈렌-2-일)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

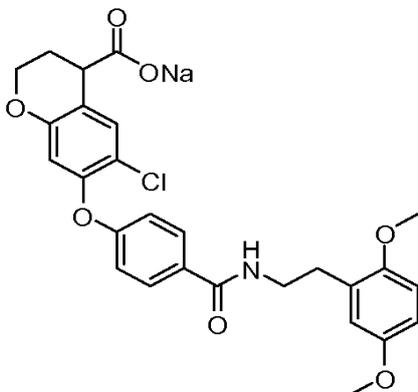


[1126]

[1127] 실시예 77에 따라 제조하였으며, 3-(4-클로로페닐)프로판-1-아민 을 2-(나프탈렌-2-일)에탄아민으로 치환하였다. MS (ESI) = 502.1 (M-Na+2H).

[1128] 실시예 88

[1129] 소듐 6-클로로-7-(4-(2,5-디메톡시페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

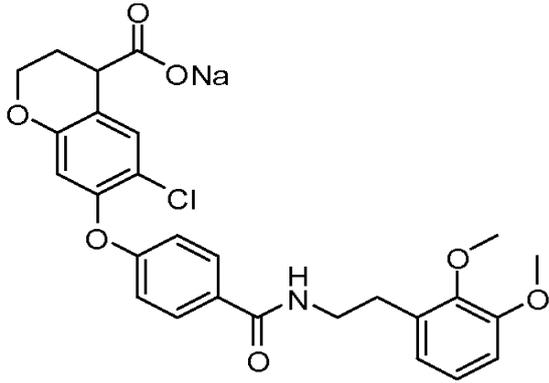


[1130]

[1131] 실시예 77에 따라 제조하였으며, 3-(4-클로로페닐)프로판-1-아민 을 2-(2,5-디메톡시페닐)에탄아민으로 치환하였다. MS (ESI) = 512.0 (M-Na+2H).

[1132] 실시예 89

[1133] 소듐 6-클로로-7-(4-(2,3-디메톡시페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

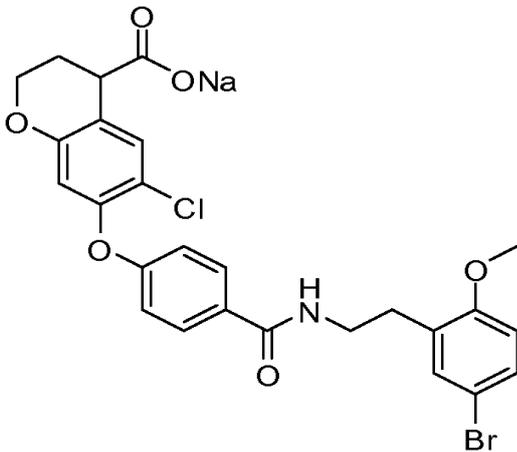


[1134]

[1135] 실시예 77에 따라 제조하였으며, 3-(4-클로로페닐)프로판-1-아민 을 2-(2,3-디메톡시페닐)에탄아민으로 치환하였다. MS (ESI) = 512.0 (M-Na+2H).

[1136] 실시예 90

[1137] 소듐 7-(4-(5-브로모-2-메톡시페닐카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트

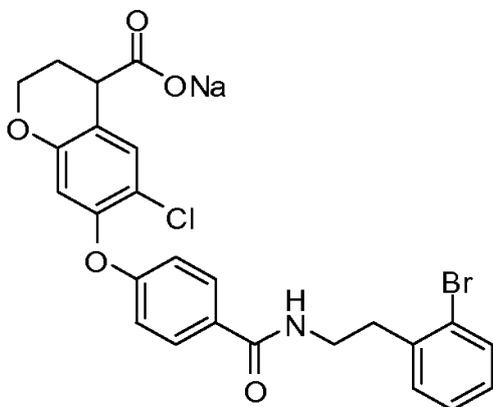


[1138]

[1139] 실시예 77에 따라 제조하였으며, 3-(4-클로로페닐)프로판-1-아민 을 2-(5-브로모-2-메톡시페닐)에탄아민으로 치환하였다. MS (ESI) = 562.0 (M-Na+2H).

[1140] 실시예 91

[1141] 소듐 7-(4-(2-브로모페닐카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트

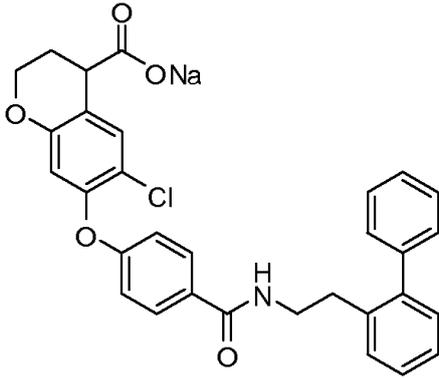


[1142]

[1143] 실시예 77에 따라 제조하였으며, 3-(4-클로로페닐)프로판-1-아민 을 2-(2-브로모페닐)에탄아민으로 치환하였다. MS (ESI) = 530.0 (M-Na+2H).

[1144] 실시예 92

[1145] 소듐 7-(4-(2-(바이페닐-2-일)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트



[1146]

[1147] 단계 A: 에틸 7-(4-(2-(브로모페닐)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트의 제조: 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 애시드 (제조 1) (200 mg, 0.531 mmol)를 DCM (3 mL)으로 희석하고 후속하여 DCM에 용해시킨 옥살릴 클로라이드 (2M) (292 μ L, 0.584 mmol) 및 DMF (한 방울)를 첨가하였다. 20 분 동안 교반한 후, 2-(2-브로모페닐)에탄아민 (117 mg, 0.584 mmol) 및 DIEA (203 μ L, 1.17 mmol)를 첨가하고 반응물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 바이오티지(biotage) 25 카트리지에 직접 충전시키고 5% 에틸 아세테이트/헥산 내지 75% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하여 에틸 7-(4-(2-브로모페닐)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트를 수득하였다(268 mg, 0.480 mmol, 90.3 % 수율).

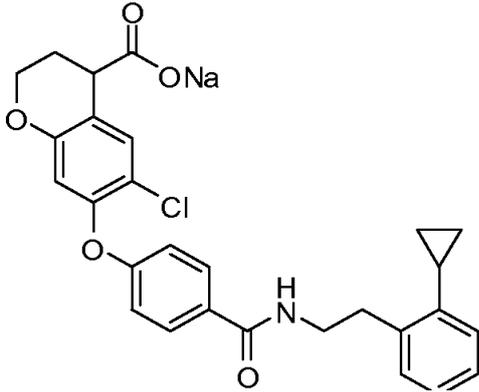
[1148] 단계 B: 에틸 7-(4-(2-(바이페닐-2-일)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트의 제조: 에틸 7-(4-(2-(바이페닐-2-일)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트 (29 mg, 0.052 mmol, 79 % 수율), 페닐보로닉 애시드 (10 mg, 0.086 mmol), Na_2CO_3 (21 mg, 0.20 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7.7 mg, 0.0066 mmol)를 바이알 내에서 혼합시켰고, 디옥산 (800 μ L)으로 희석하고, 아르곤으로 정화시키고, 밀봉하고 110°C까지 가열하여 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고 바이오티지(biotage) 25 카트리지에 직접 충전시키고 5% 에틸 아세테이트/헥산 내지 70% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하여 에틸 7-(4-(2-(바이페닐-2-일)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트를 수득하였다(29 mg, 0.052 mmol, 79 % 수율).

[1149] 단계 C: 7-(4-(2-(바이페닐-2-일)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실릭 애시드의 제조: 에틸 7-(4-(2-(바이페닐-2-일)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트 (29 mg, 0.052 mmol)를 THF (1 mL)로 희석하고 후속하여 NaOH (261 μ L, 0.26 mmol) 및 에탄올 (500 μ L)을 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 에틸 아세테이트 및 2N HCl로 희석시켰다. 층이 분리되었으며 유기 층을 MgSO_4 상에서 건조하고, 여과하고 농축시켜 7-(4-(2-(바이페닐-2-일)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실릭 애시드를 수득하였다(26 mg, 0.049 mmol, 94 % 수율).

[1150] 단계 D: 소듐 7-(4-(2-(바이페닐-2-일)에틸카르바모일) 페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트의 제조: 7-(4-(2-(바이페닐-2-일)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실릭 애시드 (26 mg, 0.049 mmol)를 THF (500 μ L)로 희석하고 후속하여 NaOMe (98 μ L, 0.049 mmol)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 농축시키고 높은 진공 하에서 12시간을 방치하여 백색 포말로서 7-(4-(2-(바이페닐-2-일)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실릭 애시드를 수득하였다(15 mg, 0.028 mmol, 58 % 수율). MS (ESI) = 528.2 (M-Na+2H).

[1151] 실시예 93

[1152] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-시클로프로필페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

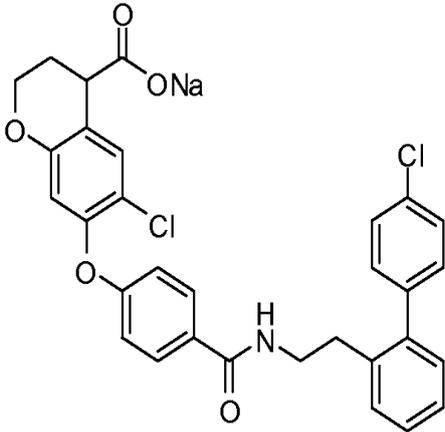


[1153]

[1154] 실시예 92에 따라 제조하였으며, 단계 B에서 페닐보로닉 에시드를 시클로프로필보로닉 에시드로 치환하였다. MS (ESI) = 492.0 (M-Na+2H).

[1155] **실시예 94**

[1156] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-(4'-클로로바이페닐-2-일)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

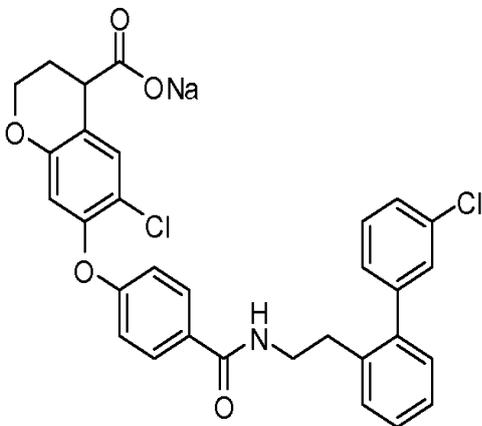


[1157]

[1158] 실시예 92에 따라 제조하였으며, 단계 B에서 페닐보로닉 에시드를 4-클로로페닐보로닉 에시드로 치환하였다. MS (ESI) = 562.1 (M-Na+2H).

[1159] **실시예 95**

[1160] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-(3'-클로로바이페닐-2-일)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

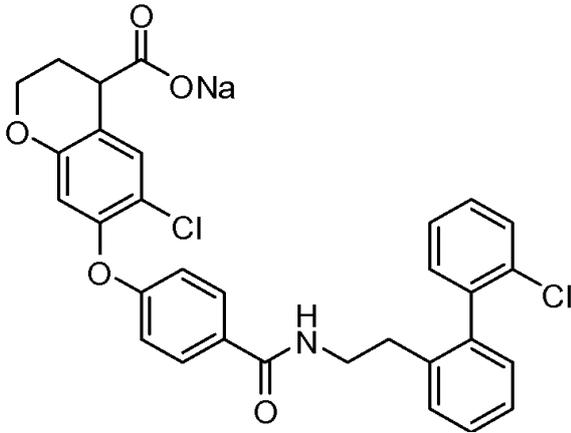


[1161]

[1162] 실시예 92에 따라 제조하였으며, 단계 B에서 페닐보로닉 에시드를 3-클로로페닐보로닉 에시드로 치환하였다. MS (ESI) = 562.1 (M-Na+2H).

[1163] 실시예 96

[1164] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-(2'-클로로바이페닐-2-일)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

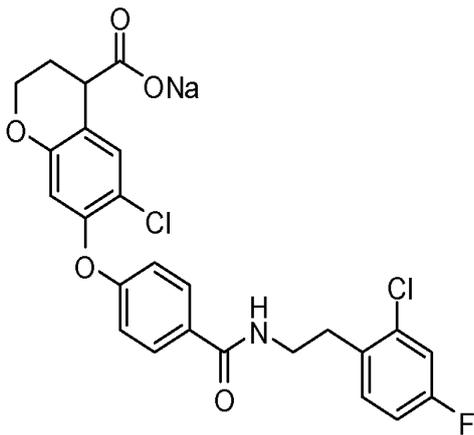


[1165]

[1166] 실시예 92에 따라 제조하였으며, 단계 B에서 페닐보로닉 에시드를 2-클로로페닐보로닉 에시드로 치환하였다. MS (ESI) = 562.1 (M-Na+2H).

[1167] 실시예 97

[1168] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-클로로-4-플루오로페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



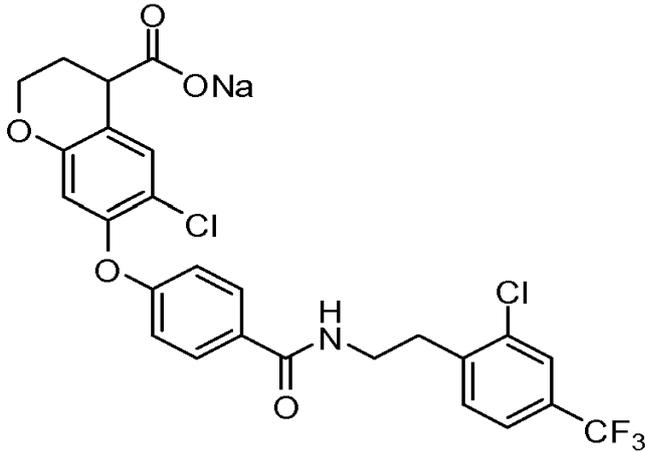
[1169]

[1170] 단계 A: 2-(2-클로로-4-플루오로페닐)에탄아민의 제조: 2-(2-클로로-4-플루오로페닐)아세트아마이드 (400 mg, 2.13 mmol)를 THF (2 mL)로 희석하고, 질소 하에 위치시켜 0°C까지 냉각시켰다. LAH (4264 μL, 4.26 mmol)를 적가하였으며 반응물을 3시간 동안 환류시켰다. 반응물을 0°C까지 냉각시키고 160 μL의 물, 160 μL의 15% NaOH, 그리고 530 μL의 물로 킨칭하였다. 30분 동안 교반한 후, 반응물을 여과하고 농축시켰다. 물질을 2% NH₄OH/10% 메탄올/DCM으로 용리하는 바이오티지(biotage) 25 컬럼을 사용하여 정제하여 2-(2-클로로-4-플루오로페닐)에탄아민을 수득하였다(60 mg, 0.346 mmol, 16.2 % 수율).

[1171] 단계 B: 소듐 6-클로로-7-(4-(2-클로로-4-플루오로페닐)에틸 카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 실시예 77에 따라 제조하였으며, 3-(4-클로로페닐)프로판-1-아민을 2-(2-클로로-4-플루오로페닐)에탄아민으로 치환하였다. MS (ESI) = 504.1 (M-Na+2H).

[1172] 실시예 98

[1173] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[1174]

[1175] 단계 A: 2-클로로-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드의 제조: 2-클로로-4-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (500 mg, 2.43 mmol)을 톨루엔 (3 mL)으로 희석하고, 질소 하에 위치시켜 -78℃까지 냉각시켰다. DIBAL-H (4865 μL, 4.86 mmol)를 적가하였으며 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃까지 가온하고 아세트산 (2 mL)을 첨가하고 후속하여 10 mL의 물을 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였으며, 로셸 염(Rochelle's salt)으로 세척하고, MgSO₄상에서 건조하고, 여과하고 농축시켰다. 물질을 100%헥산 내지 20%DCM/헥산인 기울기를 사용하는 바이오티지(biotage) 25 카트리지를 이용하여 정제하여 선명한 오일로서 2-클로로-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드를 수득하였다(400 mg, 1.92 mmol, 78.8 % 수율).

[1176]

단계 B: (E)-2-클로로-1-(2-니트로비닐)-4-(트리플루오로메틸)벤젠의 제조: 2-클로로-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드 (400 mg, 1.92 mmol)를 니트로메탄 (727 μL, 13.4 mmol)으로 희석하고 후속하여 메틸아민 하이드로클로라이드 (77.7 mg, 1.15 mmol) 및 소듐 아세테이트 (94.4 mg, 1.15 mmol)를 첨가하였다. 12시간 동안 교반한 후, 반응물을 바이오티지(biotage) 25 카트리지에 직접 충전시키고 5% 에틸 아세테이트/헥산 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하여 (E)-2-클로로-1-(2-니트로비닐)-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 수득하였다(160 mg, 0.636 mmol, 33.2 % 수율).

[1177]

단계 C: 2-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄아민의 제조: (E)-2-클로로-1-(2-니트로비닐)-4-(트리플루오로메틸)벤젠 (160 mg, 0.636 mmol)을 THF (1 mL)로 희석하고, 질소 하에 위치시켜 0℃까지 냉각시켰다. LAH (2544 μL, 2.54 mmol)를 적가하고 반응물을 5시간 동안 교반하면서 주위 온도까지 가온시켰다. 반응물을 0℃까지 냉각하고 100 μL의 물, 100 μL의 15%NaOH 그리고 300 μL 물로 쿨칭하였다. 1시간 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트 및 MgSO₄를 첨가하였다. 반응 혼합물을 여과하고 농축시켜 2-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄아민을 수득하였다(60 mg, 0.268 mmol, 42.2 % 수율).

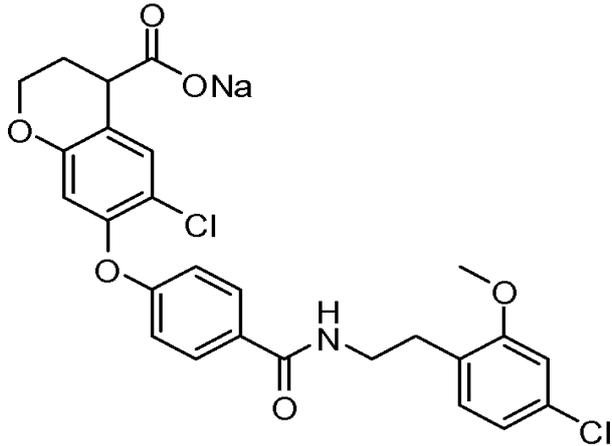
[1178]

단계 D: 소듐 6-클로로-7-(4-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 실시예 77에 따라 제조하였으며, 3-(4-클로로페닐)프로판-1-아민을 2-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄아민으로 치환하였다. MS (ESI) = 554.1 (M-Na+2H).

[1179]

실시예 99

[1180] 소듐 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-메톡시페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[1181]

[1182] 단계 A: 4-클로로-2-메톡시벤즈알데히드의 제조: 4-클로로-2-플루오로벤즈알데히드 (300 mg, 1.89 mmol)를 NaOMe (3784 μ L, 1.89 mmol) (메탄올에 용해된 용액)로 희석하고, 50 $^{\circ}$ C까지 가열하고 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 절반으로 농축시키고 바이오티지(biotage) 25 카트리지에 직접 충전시키고 5% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하여 4-클로로-2-메톡시벤즈알데히드를 수득하였다(250 mg, 1.47 mmol, 77.5 % 수율).

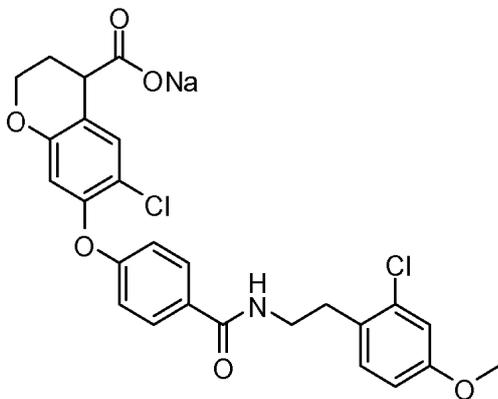
[1183] 단계 B: (E)-4-클로로-2-메톡시-1-(2-니트로비닐)벤젠의 제조: 4-클로로-2-메톡시벤즈알데히드 (250 mg, 1.47 mmol)를 니트로메탄 (556 μ L, 10.3 mmol)으로 희석하고 후속하여 메틸아민 하이드로클로라이드 (59.4 mg, 0.879 mmol) 및 소듐 아세테이트 (72.1 mg, 0.879 mmol)를 첨가하였다. 12시간 동안 교반한 후, 반응물을 바이오티지(biotage) 25 카트리지에 직접 충전시키고 5% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하여 (E)-4-클로로-2-메톡시-1-(2-니트로비닐)벤젠을 수득하였다(245 mg, 1.15 mmol, 78.3 % 수율).

[1184] 단계 C: 2-(4-클로로-2-메톡시페닐)에탄아민의 제조: (E)-4-클로로-2-메톡시-1-(2-니트로비닐)벤젠 (245 mg, 1.15 mmol)을 THF (1 mL)로 희석하고, 질소 하에 위치시켜 0 $^{\circ}$ C까지 냉각시켰다. LAH (4588 μ L, 4.59 mmol)를 적가하고 반응물을 5시간 동안 교반하면서 주위 온도까지 가온하였다. 반응물을 0 $^{\circ}$ C까지 냉각시키고 174 μ L의 물, 174 μ L의 15%NaOH 그리고 522 μ L 물로 킁칭하였다. 1시간 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트 및 MgSO₄를 첨가하였다. 반응 혼합물을 여과하고 농축시켜 2-(4-클로로-2-메톡시페닐)에탄아민을 수득하였다(160 mg, 0.862 mmol, 75.1 % 수율).

[1185] 단계 D: 소듐 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-메톡시페닐)에틸 카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 실시예 77에 따라 제조하였으며, 3-(4-클로로페닐)프로판-1-아민을 2-(4-클로로-2-메톡시페닐)에탄아민으로 치환하였다. MS (ESI) = 515.9 (M-Na+2H).

[1186] **실시예 100**

[1187] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-클로로-4-메톡시페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

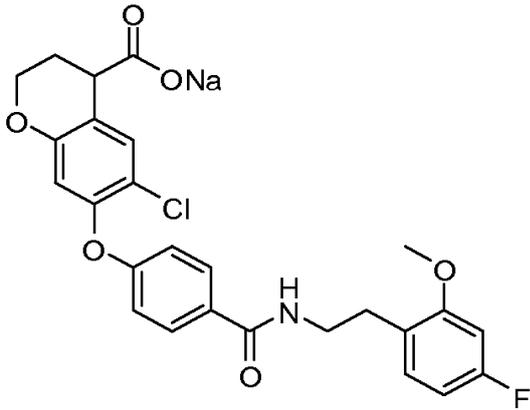


[1188]

[1189] 실시예 99에 따라 제조하였으며, 단계 A에서 4-클로로-2-플루오로벤즈알데히드를 2-클로로-4-플루오로벤즈알데히드로 치환하였다. MS (ESI) = 515.9 (M-Na+2H).

[1190] 실시예 101

[1191] 소듐 6-클로로-7-(4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

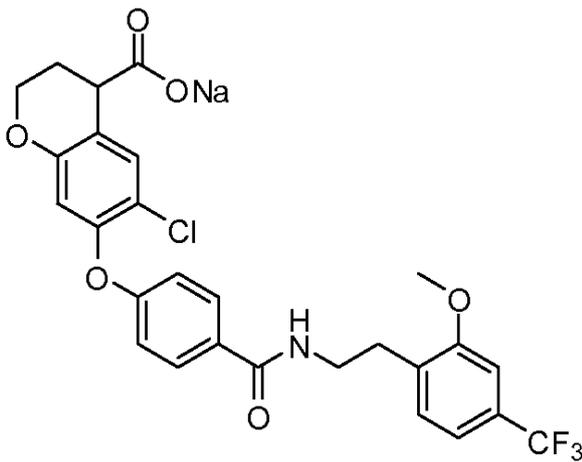


[1192]

[1193] 실시예 99에 따라 제조하였으며, 단계 A에서 4-클로로-2-플루오로벤즈알데히드를 2,4-디플루오로벤즈알데히드로 치환하였다. MS (ESI) = 500.1 (M-Na+2H).

[1194] 실시예 102

[1195] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

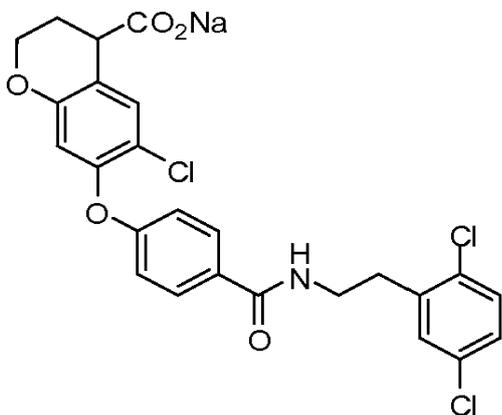


[1196]

[1197] 실시예 99에 따라 제조하였으며, 단계 A에서 4-클로로-2-플루오로벤즈알데히드를 2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드로 치환하였다. MS (ESI) = 550.0 (M-Na+2H).

[1198] 실시예 103

[1199] 소듐 6-클로로-7-(4-(2,5-디클로로페닐)카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

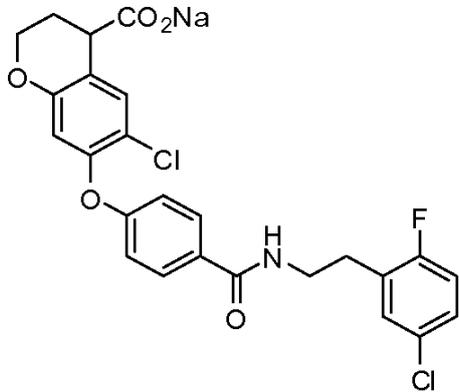


[1200]

[1201] 실시예 72에 따라 제조하였으며, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-아민을 2,5-디클로로펜에틸 아민으로 치환하였다. MS (apci) m/z = 520 (M+2H-Na).

[1202] 실시예 104

[1203] 소듐 6-클로로-7-(4-(5-클로로-2-플루오로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

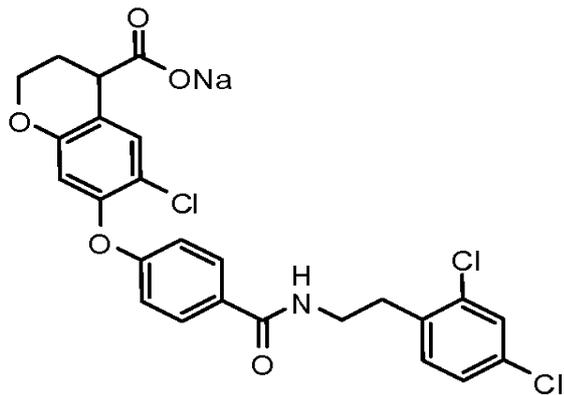


[1204]

[1205] 실시예 72에 따라 제조하였으며, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-아민을 5-클로로-2-플루오로펜에틸 아민으로 치환하였다. MS (apci) m/z = 502 (M+2H-Na).

[1206] 실시예 105

[1207] 소듐 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로펜에틸카르바모일)-페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[1208]

[1209] 단계 A: 에틸 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로펜에틸카르바모일)-페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 에시드를 8 방울의 DMF를 함유하는 디클로로메탄 700 mL에 용해시키고, 5 °C까지 냉각시켰다. 10 mL의 디클로로메탄에 용해된 용액으로서 옥살릴 클로라이드 (31 mL, 355 mmol)를 20분에 걸쳐 적가하면서 반응 온도를 8 내지 11 °C로 유지하였다. 주위 온도에서 20시간 동안 교반한 후, 용액을 0 °C까지 냉각시키고, 20 mL의 디클로로메탄에 용해된 용액으로서 2,4-디클로로펜에틸 아민 (55 mL, 365 mmol)을 20분에 걸쳐 적가하면서 반응 온도를 10 °C 미만으로 유지하였다. 산출된 두꺼운, 크림-색의 슬러리에 디이소프로필 에틸 아민 (70 mL, 402 mmol)을 20분에 걸쳐 적가하면서 반응 온도를 10 °C 미만으로 유지하였다. 주위 온도에서 3시간 이후, 반응 혼합물을 2 L의 디클로로메탄으로 희석하고, 순차적으로 1 N HCl로 500 mL씩 3회, 물로 500 mL씩 2회, 그리고 식염수로 500 mL씩 2회 세척하였다. 유기 층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고 농축시켜 178 g의 미정제 에틸 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트를 산출하였다. 이러한 미정제 물질을 고온의 에틸 아세테이트에서 슬러리로 만들고, 주위 온도까지 냉각시키고 고체를 수집하고, 헥산에 용해된 20% 에틸 아세테이트로 세척하였다. 백색 고체를 높은 진공 하에서 건조하여 에틸 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로펜에틸-카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트를 산출하였다(145 g, 80% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.12 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.21-4.29 (m, 4H), 3.67-3.75 (m, 3H), 3.05 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.30-2.35 (m, 1H), 2.05-2.14 (m, 1H), 1.31 (t, J =

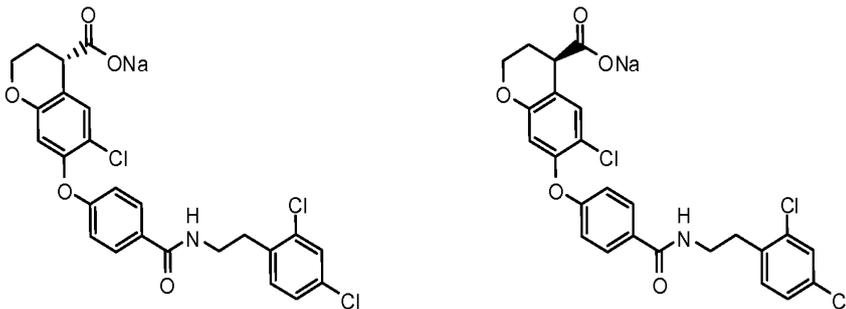
7.0 Hz, 3H).

[1210] 단계 B: 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로펜에틸카르바모일)페녹시)-크로만-4-카르복실릭 애시드의 제조: 에틸 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로펜에틸카르바모일)페녹시)-크로만-4-카르복실레이트 (220 g, 401 mmol)를 THF:EtOH의 2:1 혼합물 1.8 L에 용해시켰다. 이러한 용액에 4 N NaOH (150 mL, 600 mmol)를 첨가하고 반응물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 고체 잔류물을 얻고, 1 L의 물로 희석하고 1 N HCl (700 mL, 700 mmol)을 첨가하였다. 여과를 통하여 결과물인 백색 고체를 수집하였으며, 2 L의 물로 세척하였다. 백색 고체를 높은 진공 하에서 건조시켜 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로펜에틸카르바모일)-페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드를 산출하였다(207 g, 99% 수율). MS (apci) m/z = 520 (M-H).

[1211] 단계 C: 소듐 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로펜에틸카르바모일)-페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로펜에틸카르바모일)페녹시)-크로만-4-카르복실릭 애시드 (4.50 g, 8.64 mmol)를 25 mL의 MeOH에 용해시키고 0 °C까지 냉각시켰다. 메탄올에 용해된 소듐 메톡사이드의 0.5 M 용액(17.3 mL, 8.64 mmol)을 그 후 첨가하고 냉각 조를 제거하였다. 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 용액을 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 50 mL의 헥산과 혼합시키고 1시간 동안 교반하였다. 여과를 통하여 결과물인 침전물을 수집하였으며 높은 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물을 산출하였다. 헥산 처리를 반복하였으며 산출된 백색 고체를 65 °C에서 높은 진공 하에서 건조시켜 소듐 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로펜에틸카르바모일)-페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (4.7 g, 100% 수율)를 수득하였다. MS (apci) m/z = 518 (M+2H-Na).

[1212] **실시예 106**

[1213] 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로펜에틸카르바모일)-페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 거울상이성질체 2 및 소듐 염의 제조



[1214] 단계 A: 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로펜에틸카르바모일)페녹시)-크로만-4-카르복실릭 애시드의 거울상이성질체의 분리: 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로펜에틸카르바모일)페녹시)-크로만-4-카르복실릭 애시드 (실시예 105; 200 g)를 에탄올 (21 mg/mL)에 용해시켰다. 물질용, 100 bar에서 35% 에탄올/이산화탄소로 용리하고, 3 mL 주입물 (injections) 및 140 mL/min의 유속을 사용하는 CHIRALCEL® OJ-H 컬럼 (3 x 15 cm)을 이용하는 초임계 유체 크로마토그래피를 통하여 분해(resolve)시켰다. 피크 2를 함유하는 분취물을 수집하고 휘발물질(volatiles)을 제거하여 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로펜에틸카르바모일)-페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 거울상이성질체 2를 산출하였다(100 g, 50% 수율). MS (apci) m/z = 520 (M-H). 광학 회전: $[\alpha]_D^{25} = -14^\circ$ (c = 1.00, MeOH).

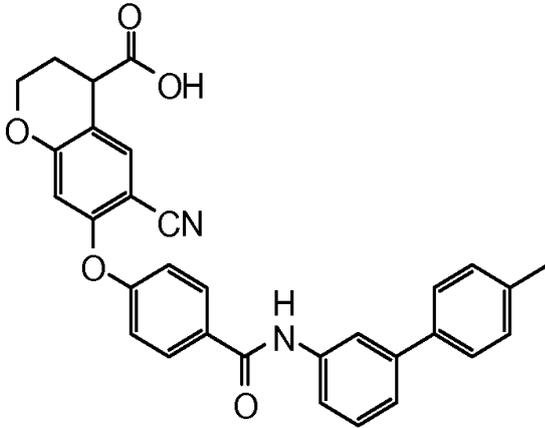
[1216] 단계 B: 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로펜에틸카르바모일)-페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 거울상이성질체 2의 소듐 염의 제조: 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로펜에틸카르바모일)-페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드 (피크 2, 32.4 g, 57.9 mmol)를 300 mL의 MeOH에 용해시키고, 0 °C까지 냉각시키고 소듐 메톡사이드 (MeOH에 용해된 0.50 M)(116 mL, 58 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하고 농축시켜 고체 잔류물을 얻었다. 잔류물을 800 mL의 헥산과 함께 20분 동안 교반하고 여과에 의해 고체를 수집하고, 과량의 헥산으로 세척하였다. 백색 고체를 60 내지 65 °C에서 높은 진공 하에서 3시간 동안 건조하여 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로펜에틸카르바모일)-페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 거울상이성질체 2, 즉 피크 2의 소듐 염을 산출하였다 (31.4 g, 99% 수율). MS (apci) m/z = 522 (M+2H-Na).

[1217] 단계 A에서 설명된 키랄 분리(chiral separation) 동안, 피크 1을 분리시켜 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 거울상이성질체 1을 수득하였다. 라세믹 물질과 비교하여 CHIRALPAK® QD-AX 컬럼으로 측정된 키랄 순도(Chiral purity, ee)는 >98% 이었다. 그 후 거울상이성질체 1의

소듐 염이 단계 B에서 설명된 바에 따라 제조되었다. MS (apci, neg) m/z 520 (M-H). 실시예 A에서 개시된 분석에서 시험될 때, 거울상이성질체 1의 소듐 염이 거울상이성질체 2의 소듐 염보다 덜 활성임이 밝혀졌다.

[1218] 실시예 107

[1219] 6-시아노-7-(4-(4'-메틸바이페닐-3-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드



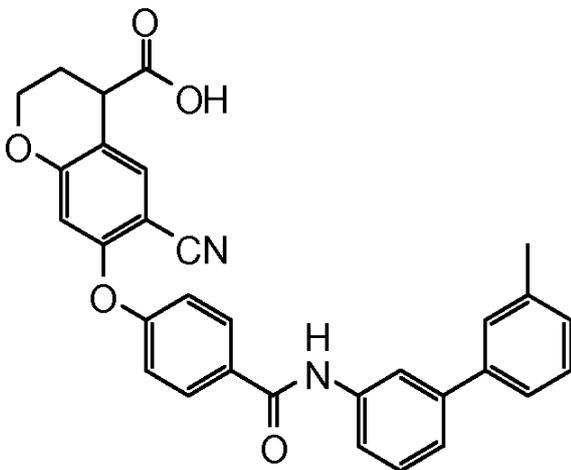
[1220]

[1221] 단계 A: 메틸 6-시아노-7-(4-(4'-메틸바이페닐-3-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 바이알 안에 메틸 6-시아노-7-(4-(3-아이오도페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (제조 3) (56 mg, 0.1010 mmol), p-톨릴보로닉 एसि드 (17.855 mg, 0.1313 mmol), Na₂CO₃ (32.121 mg, 0.3030 mmol), 톨루엔 (1 ml), 및 물 (0.1 ml)을 위치시켰다. 혼합물을 수 분 동안 아르곤으로 탈기(degas)시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (5.836 mg, 0.005 mmol)을 첨가하고 바이알을 밀봉하였다. 혼합물을 100 °C에서 24시간 동안 교반하였다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 (헥산 중의 EtOAc 기울기) 상에서 정제하여 거품있는 고체로서 33.1 mg의 표제 화합물을 산출하였다(63%).

[1222] 단계 B: 6-시아노-7-(4-(4'-메틸바이페닐-3-일카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드의 제조: 메틸 7-(4-(4'-메틸바이페닐-4-일카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실레이트 (33 mg, 0.063 mmol), LiOH·H₂O의 1M 용액(127.3 μL, 0.127 mmol), 및 THF (1.5 ml)의 혼합물을 17시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 혼합물을 4M HCl 디옥산 (47.73 μL, 0.190 mmol)으로 킨칭하였다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 (1% 아세트산에 있는 디클로로메탄 중의 MeOH 기울기) 상에서 정제하여 백색 고체로서 29.8 mg의 표제 화합물을 산출하였다(93%). MS (apci) m/z = 505.1 (M+H).

[1223] 실시예 108

[1224] 6-시아노-7-(4-(3'-메틸바이페닐-3-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드



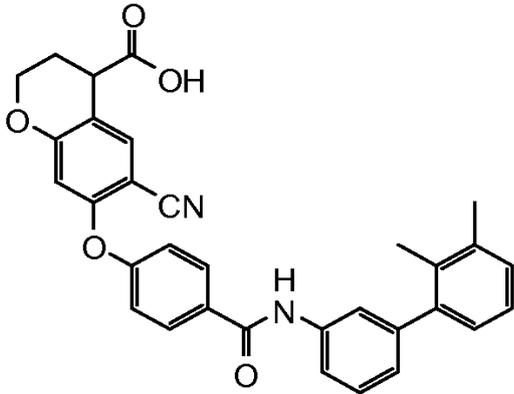
[1225]

[1226] 실시예 107에 따라 제조하였으며, p-톨릴보로닉 एसि드를 m-톨릴보로닉 एस이드로 치환하여 백색 고체로서 26.9

mg의 표제 화합물을 수득하였다(82%). MS (apci) m/z = 505.1 (M+H).

[1227] 실시예 109

[1228] 6-시아노-7-(4-(2',3'-디메틸바이페닐-3-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드



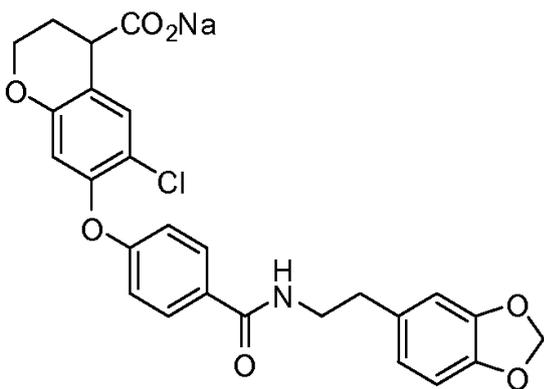
[1229]

[1230] 단계 A: 메틸 6-시아노-7-(4-(2',3'-디메틸바이페닐-3-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 바이알 내에 메틸 6-시아노-7-(4-(3-아이오도페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (제조 3) (56 mg, 0.101 mmol), 2,3-디메틸페닐보로닉 एसि드 (19.70 mg, 0.131 mmol), Na₂CO₃ (32.12 mg, 0.303 mmol), 톨루엔 (1 ml), 및 물 (0.1 ml)을 위치시켰다. 혼합물을 아르곤을 사용하여 수 분 동안 탈기시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (5.836 mg, 0.0050 mmol)을 첨가하고 바이알을 밀봉하였다. 혼합물을 17시간 동안 100 °C에서 교반하였다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 (헥산 중의 EtOAc 기울기) 상에서 정제하여 얇은 필름으로서 34.4 mg의 표제 화합물을 산출하였다(64%).

[1231] 단계 B: 6-시아노-7-(4-(2',3'-디메틸바이페닐-3-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드의 제조: 메틸 7-(4-(2',3'-디메틸바이페닐-4-일카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실레이트 (34.4 mg, 0.0645 mmol), LiOH·H₂O의 1M 용액(129.7 μL, 0.129 mmol), 및 THF (1.5 ml)의 혼합물을 17시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 혼합물을 1M HCl (193.8 μL, 0.194 mmol)로 퀀칭하였다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 (1% 아세트산에 있는 디클로로메탄 중의 MeOH 기울기) 상에서 정제하여 백색 고체로서 25.2 mg의 표제 화합물을 산출하였다 (75%). MS (apci) m/z = 519.1 (M+H).

[1232] 실시예 110

[1233] 소듐 7-(4-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트



[1234]

[1235] 단계 A: 에틸 7-(4-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트의 제조: DMF 에 용해된 2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에탄아민 (32.9 mg, 0.199 mmol) (0.1 M)을 순차적으로 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 एसि드 (제조 1) (1327 μL, 0.133 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (30.5 mg, 0.159 mmol), 그리고 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸 (5.42 mg, 0.0398 mmol)로 주위 온도에서 처리하였다. 16시간 경과 후, 반응물을 실리카 겔 컬럼에 직접 적용하고 에틸 아세테이트-헥산의 기울기 (20% 내지 80%)로 용리하여 백색 고체로서 표제 화합물을 산

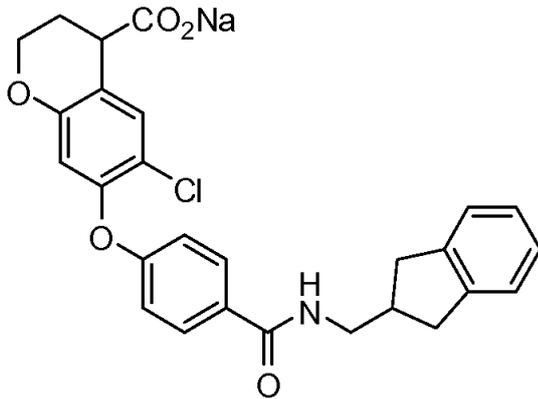
출하였다(65 mg, 0.124 mmol, 93.5 % 수율).

[1236] 단계 B: 7-(4-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실릭 에시드의 제조: 에틸 7-(4-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트 (65 mg, 0.124 mmol)를 2:1 테트라하이드로퓨란-에탄올에 용해시키고 주위 온도에서 1.0 몰 수산화 나트륨 (496 μ L, 0.496 mmol)으로 처리하였다. 3시간 경과 후, 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1.0 몰 염산 (521 μ L, 0.521 mmol)으로 중화시키고, 포화 소듐 클로라이드 수용액 사이에 분배시켰다. 유기 층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 농축시키고, 높은 진공 하에서 건조시켜 고체로서 표제 화합물을 산출하였다(61 mg, 0.123 mmol, 99.2 % 수율).

[1237] 단계 C: 소듐 7-(4-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트의 제조: 4:1 테트라하이드로퓨란-메탄올에 용해된 7-(4-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실릭 에시드 (60 mg, 0.12 mmol), 0.1 물을 주위 온도에서 소듐 메탄올레이트 (242 μ L, 0.12 mmol)로 처리하였다. 15분 경과 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 산출된 고체를 에틸 아세테이트에 용해시키고 진공에서 농축시켰다. 그 후 고체를 4:1 디클로로메탄-헥산에 용해시키고 진공에서 농축시키고 높은 진공 하에서 건조시켜 고체로서 소듐 7-(4-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트를 산출하였다(63 mg, 0.12 mmol, 101 % 수율). MS (apci) m/z = 495.9 (M+2H-Na).

[1238] **실시예 111**

[1239] 소듐 6-클로로-7-(4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)메틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



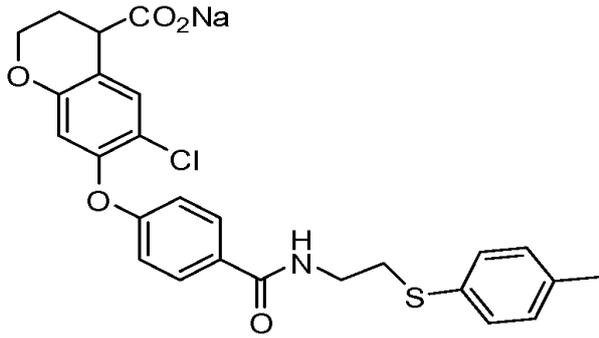
[1240]

[1241] 단계 A: 에틸 6-클로로-7-(4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)메틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 1.3 ml의 디클로로메탄에 현탁시킨 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 에시드 (제조 1) (50 mg, 0.133 mmol)를, 주위 온도에서 (2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드 (26.8 mg, 0.146 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (32.4 μ L, 0.186 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (30.5 mg, 0.159 mmol), 및 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸 (5.42 mg, 0.0398 mmol)로 순차적으로 처리하였다. 16시간 후, 반응물을 직접 실리카 겔 컬럼에 처리하고 에틸 아세테이트-헥산의 기울기 (20% 내지 80%)로 용리하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 산출하였다 (67mg, 0.132 mmol, 99.8 % 수율).

[1242] 단계 B 및 C: 실시예 110의 단계 B 및 C에 따라 제조하여 63 mg (100%)의 표제 화합물이 고체로서 산출되었다. MS (apci) m/z = 478.1 (M+2H-Na).

[1243] **실시예 112**

[1244] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-(p-톨릴티오)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

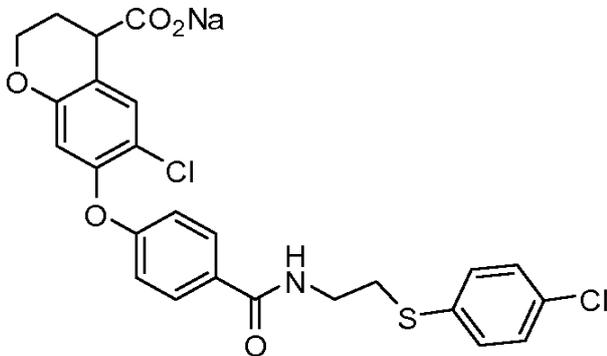


[1245]

[1246] 실시예 110의 단계 A에서 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드를 2-(p-톨릴티오)에탄아민으로 대체하고 실시예 110에 따라 제조하여, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (71 mg, 0.14 mmol, 99 % 수율) as a solid. MS (apci) m/z = 497.9 (M+2H-Na).

[1247] **실시예 113**

[1248] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-(4-클로로페닐티오)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



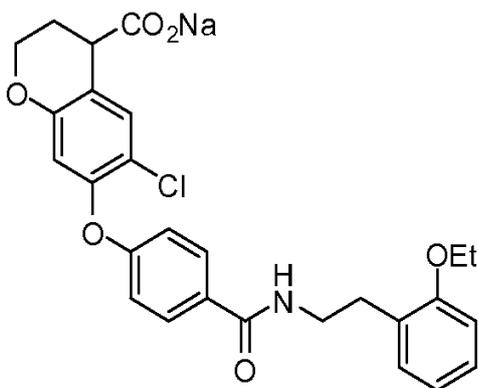
[1249]

[1250] 단계 A: 에틸 6-클로로-7-(4-(2-(4-클로로페닐티오)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 실시예 111의 단계 A에서, (2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드를 2-(4-클로로페닐티오)에탄아민 하이드로클로라이드로 대체하고 실시예 111의 단계 A에 따라 제조하여 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (47 mg, 65 % 수율).

[1251] 단계 B 및 C: 실시예 110의 단계 B 및 C의 절차에 따라 제조하여, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (44 mg, 100 % 수율). MS (apci) m/z = 517.8 (M+2H-Na).

[1252] **실시예 114**

[1253] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-(2-에톡시페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



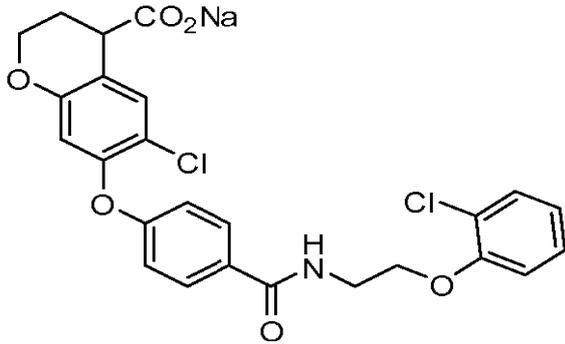
[1254]

[1255] 실시예 110의 단계 A에서, 2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에탄아민을 2-(2-에톡시페닐)에탄아민으로 대체하고 실시예 110에 따라 제조하여, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (66 mg, 100 % 수율). MS (apci) m/z = 495.9

(M+2H-Na).

[1256] 실시예 115

[1257] 소듐 6-(2-클로로-7-(4-(2-(2-클로로페녹시)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

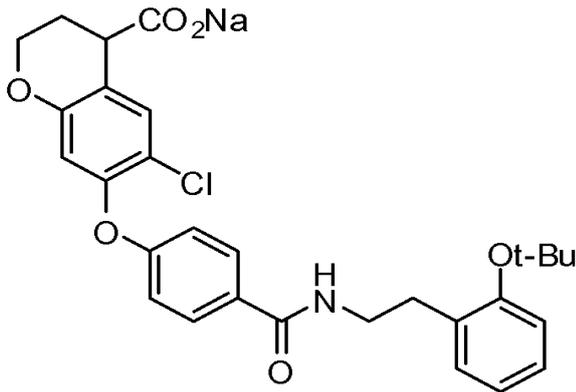


[1258]

[1259] 실시예 110의 단계 A에서, 2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에탄아민을 2-(2-클로로페녹시)에틸아민으로 대체하고 실시예 110에 따라 제조하여, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (69 mg, 100 % 수율). MS (apci) m/z = 501.9 (M+2H-Na).

[1260] 실시예 116

[1261] 소듐 7-(4-(2-tert-부톡시펜에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트



[1262]

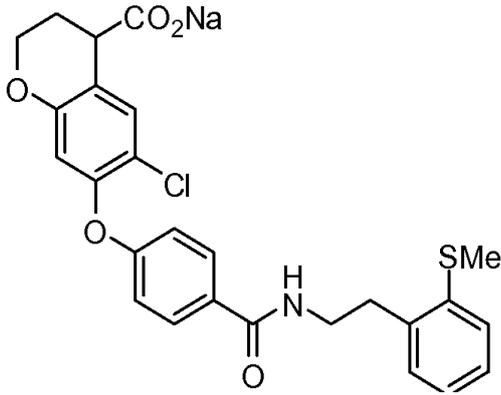
[1263] 단계 A: tert-부톡시-2-(2-니트로비닐)벤젠의 제조: 플라스크에서 주위 온도에서 2-tert-부톡시벤즈알데히드 (550 mg, 3.09 mmol)를 니트로메탄 (1167 μ L, 21.6 mmol)으로 처리하였다. 고체 메틸아민 하이드로클로라이드 (133 mg, 1.98 mmol) 및 소듐 아세테이트 (162 mg, 1.98 mmol)를 첨가하고 무색의 반응 혼합물을 주위 온도에서 빠르게 교반하였다. 30분 후, 반응 혼합물이 노란색으로 변하기 시작하였다. 16시간 후, 반응물은 매우 노란색이었으며 침전물이 형성되었다. 물 (20 ml) 및 디클로로메탄 (40 ml)을 첨가하고 층들이 분배되었다. 디클로로메탄층을 소듐 설페이트로 건조시키고 여과시키고 농축시켜, 표제 화합물이 노란색 오일로서 산출되었다 (705 mg, 3.19 mmol, 103 % 수율).

[1264] 단계 B: 2-(2-tert-부톡시페닐)에탄아민의 제조: 테트라하이드로퓨란 (10 ml)에 용해시킨 1-tert-부톡시-2-(2-니트로비닐)벤젠 (685 mg, 3.10 mmol)을 아르곤 대기(풍선)하에서 0 $^{\circ}$ C로 냉각시켰다. 리튬 알루미늄 하이드라이드 (THF에서 1 M) (12384 μ L, 12.4 mmol, 470 mg에 해당)를 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 0 $^{\circ}$ C에서 30분간 교반한 후, 주위 온도에서 4시간 교반하였다. 반응물을 0 $^{\circ}$ C의 0.470 ml의 물로 퀀칭한 후, 0 $^{\circ}$ C의 1 N NaOH 수용액 0.470 ml로 퀀칭하였다. 15분 후, 추가 1.45 ml의 물을 첨가하고 반응 혼합물을 주위 온도까지 가온하였으며 1시간 동안 빠르게 교반하고, 그 후 에틸 아세테이트 (20 ml) 및 포타슘을 첨가하였다. 반응 혼합물을 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 조합된 여과물을 진공에서 농축시켜 표제 화합물이 노란색 오일로서 산출되었다 (575 mg, 2.97 mmol, 96.1 % 수율).

[1265] 단계 C-E: 실시예 110의 단계 A-C의 절차에 따라 제조하여, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (59 mg, 99%). MS (apci) m/z = 523.7 (M+2H-Na).

[1266] 실시예 117

[1267] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-(메틸티오)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[1268]

[1269] 단계 A: 메틸(2-(2-니트로비닐)페닐)의 제조: 알데히드를 2-(메틸티오)벤즈알데히드로 대체하고 실시예 116의 단계 A에 따라 제조하였다. 미정제 반응물을 실리카 겔 (5-20% 에틸 아세테이트-헥산의 기울기로 용리)상에서 정제하여, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (319 mg, 48 % 수율).

[1270] 단계 B: 2-(2-(메틸티오)페닐)에탄아민의 제조: 1-tert-부톡시-2-(2-니트로비닐)벤젠을 (E)-메틸(2-(2-니트로비닐)페닐)설파이드로 대체하고 실시예 116의 단계 A에 따라 제조하여, 표제 화합물이 오일로서 산출되었다 (278 mg, 102 % 수율).

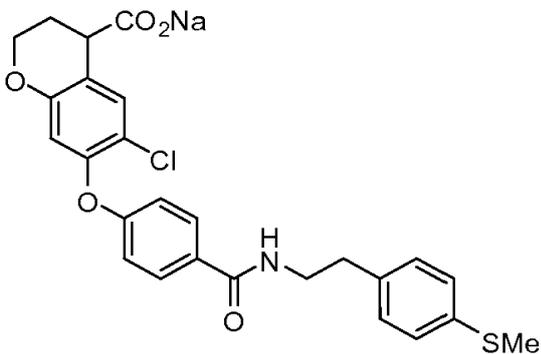
[1271] 단계 C: 에틸 6-클로로-7-(4-(2-(메틸티오) 펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에탄아민을 2-(2-(메틸티오) 페닐)에탄아민으로 대체하고 실시예 110의 단계 A에 따라 제조하여, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다(58 mg, 83%).

[1272] 단계 D: 6-클로로-7-(4-(2-(메틸티오) 펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 제조: 실시예 110의 단계 B에 따라 제조하여, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (53 mg, 100%).

[1273] 단계 E: 소듐 6-클로로-7-(4-(2-(메틸티오) 펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 실시예 110의 단계 C에 따라 제조하여, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (55 mg, 99%). MS (apci) m/z = 497.9 (M+2H-Na).

[1274] 실시예 118

[1275] 소듐 6-클로로-7-(4-(4-(메틸티오)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[1276]

[1277] 단계 A: 메틸(4-(2-니트로비닐)페닐)설파이드의 제조: 2-tert-부톡시벤즈알데히드를 4-(메틸티오)벤즈알데히드로 대체하고 실시예 116의 단계 A에 따라 제조한 미정제 생성물을 메탄올로부터 결정화하여, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (85 mg, 12 % 수율).

[1278] 단계 B: 2-(4-(메틸티오)페닐)에탄아민의 제조: 1-tert-부톡시-2-(2-니트로비닐)벤젠을 메틸(4-(2-니트로비닐)페닐)설파이드로 대체하고 실시예 116의 단계 B에 따라 제조하여, 표제 화합물이 오일로서 산출되었다 (64 mg, 98 % 수율).

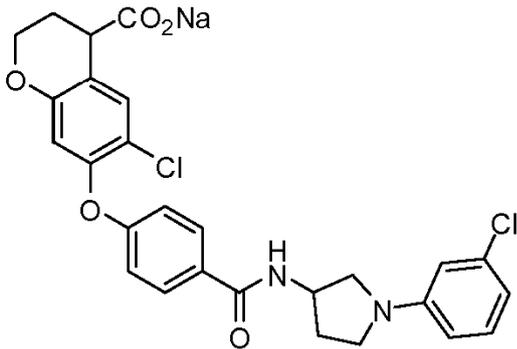
[1279] 단계 C: 에틸 6-클로로-7-(4-(4-(메틸티오)펜에틸-카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에탄아민을 2-(4-(메틸티오)페닐)에탄아민으로 대체하고 실시예 110의 단계 A에 따라 제조하여 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (59 mg, 56%).

[1280] 단계 D: 6-클로로-7-(4-(4-(메틸티오)펜에틸-카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 제조: 실시예 110의 단계 B에 따라 제조하여, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (59 mg, 100%).

[1281] 단계 E: 소듐 소듐 6-클로로-7-(4-(4-(메틸티오)펜에틸-카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 실시예 110의 단계 C에 따라 제조하여, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (57 mg, 99%). MS (apci) m/z = 497.9 (M+2H-Na).

[1282] **실시예 119**

[1283] 소듐 6-클로로-7-(4-(1-(3-클로로페닐)파이롤리딘-3-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[1284]

[1285] 단계 A: tert-부틸 1-(3-클로로페닐)파이롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 3-N-Boc-아미노 파이롤리딘 (120 mg, 0.644 mmol), 세슘 카보네이트 (252 mg, 0.773 mmol), 및 3-브로모클로로벤젠 (75.7 μL, 0.644 mmol)을 건조 톨루엔에 현탁시켰다. 현탁액을 통해 2분간 아르곤을 발포시킨 후, 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐 (35.4 mg, 0.0387 mmol) 및 rac-2,2-비스(디페닐포스포노)-1,1'-바이나프틸 (60.4 mg, 0.0966 mmol)을 첨가하였다. 반응물 바이얼을 뚜껑을 씌우고 빠르게 교반하면서 110 °C로 가열하였다. 15 시간 후, 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 실리카 겔 컬럼에 직접 처리하였다. 5-70%의 에틸 아세테이트-헥산의 기울기로 용리하여, 표제 화합물이 오일로서 산출되었다 (120 mg, 0.404 mmol, 62.8 % 수율).

[1286] 단계 B: 1-(3-클로로페닐)파이롤리딘-3-아민 디하이드로클로라이드의 제조: 주위 온도의 개방된 플라스크에서 빠르게 교반하면서, 디클로로메탄 (0.5 ml)에 용해시킨 tert-부틸 1-(3-클로로페닐)파이롤리딘-3-일카바메이트 (120 mg, 0.404 mmol)를 디옥산에 용해시킨 4 몰의 염화수소(1011 μL, 4.04 mmol)로 처리하였다. 4시간 후, 반응물을 진공에서 농축시켜, 표제 화합물의 디-하이드로클로라이드 염이 미정제 고체로서 산출되었다 (122 mg, >100%).

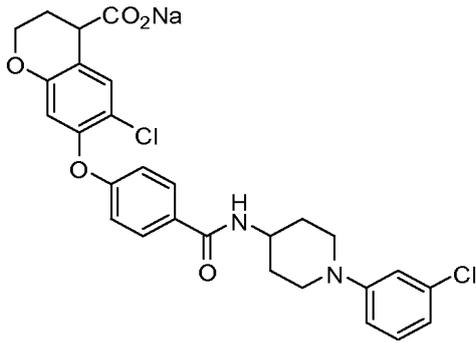
[1287] 단계 C: 에틸 6-클로로-7-(4-(1-(3-클로로페닐)파이롤리딘-3-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 디클로로메탄에 용해시킨 미정제 1-(3-클로로페닐)파이롤리딘-3-아민 디하이드로클로라이드 (53.7 mg, 0.199 mmol)을 주위 온도에서 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (78.6 μL, 0.451 mmol), 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 에시드 (제조 1) (50 mg, 0.133 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카르보디이미드 하이드로클로라이드 (30.5 mg, 0.159 mmol), 및 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸 (5.42 mg, 0.0398 mmol)로 순차적으로 처리하였다. 5시간 후, 반응물을 실리카 겔 컬럼에 직접 처리하였다. 20-70%의 에틸 아세테이트-헥산 기울기로 용리하여 표제 화합물이 고체로서 산출되었다(70 mg, 0.126 mmol, 95.0 % 수율).

[1288] 단계 D: 6-클로로-7-(4-(1-(3-클로로페닐)파이롤리딘-3-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 제조: 실시예 110의 단계 B에 따라 제조하여, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (65 mg, 99%).

[1289] 단계 E: 소듐 6-클로로-7-(4-(1-(3-클로로페닐)파이롤리딘-3-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 실시예 110의 단계 C에 따라 제조하여, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (66 mg, 97%). MS (apci) m/z = 526.9 (M+2H-Na).

[1290] **실시예 120**

[1291] 소듐 6-클로로-7-(4-(1-(3-클로로페닐)피페리딘-4-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

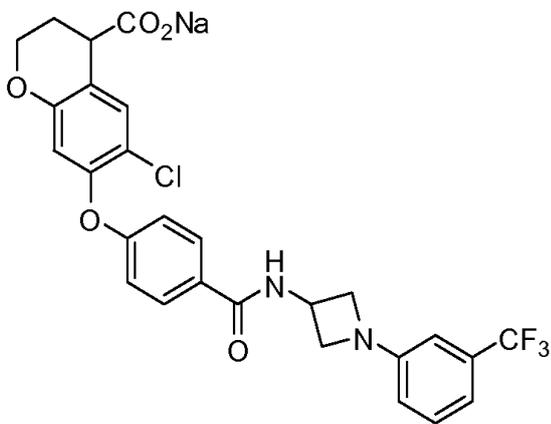


[1292]

[1293] 실시예 119의 단계 A에서 3-N-Boc-아미노 파이롤리딘을 4-(N-Boc-아미노)-피페리딘으로 대체하고 실시예 119에 따라 제조하여, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (59 mg, 99%). MS (apci) m/z = 541.0 (M+2H-Na).

[1294] **실시예 121**

[1295] 소듐 6-클로로-7-(4-(1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)아제티딘-3-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

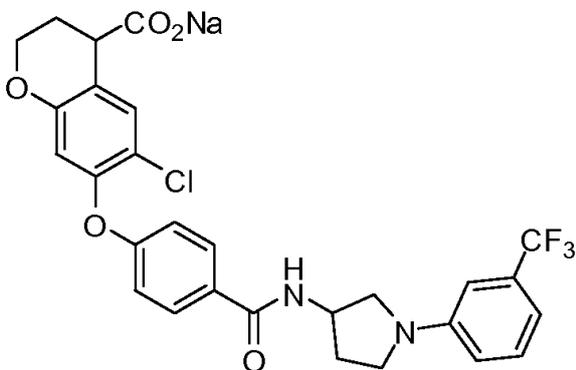


[1296]

[1297] 실시예 119의 단계 A에서, 3-N-Boc-아미노 파이롤리딘을 아제티딘-3-일-카르바믹 애시드로 대체하고 실시예 119에 따라 제조하여, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다(28 mg, 96%). MS (apci) m/z = 547.0 (M+2H-Na).

[1298] **실시예 122**

[1299] 소듐 6-클로로-7-(4-(1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)파이롤리딘-3-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

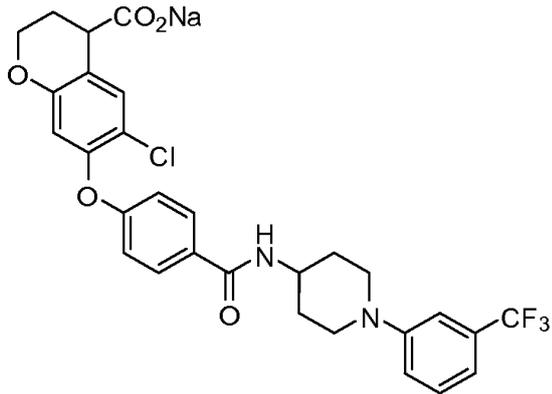


[1300]

[1301] 실시예 119의 단계 A에서, 3-브로모클로로벤젠을 1-브로모-3-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체하고 실시예 119에 따라 제조하여, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (70 mg, 99%). MS (apci) m/z = 560.9 (M+2H-Na).

[1302] **실시예 123**

[1303] 소듐 6-클로로-7-(4-(1-(3-(트리플루오로메틸)피페리딘-4-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

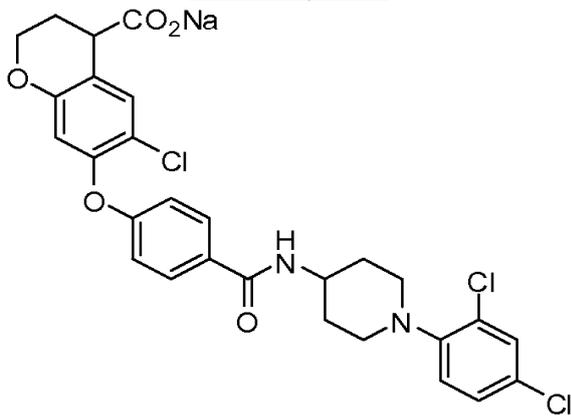


[1304]

[1305] 실시예 119의 단계 A에서, 3-N-Boc-아미노 파이롤리딘을 4-(N-Boc-아미노)-피페리딘으로 대체하고, 3-브로모클로로벤젠을 1-브로모-3-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체하고 실시예 119에 따라 제조하여, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (65mg, 98%). MS (apci) m/z = 575.0 (M+2H-Na).

[1306] **실시예 124**

[1307] 소듐 6-클로로-7-(4-(1-(2,4-디클로로페닐)피페리딘-4-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

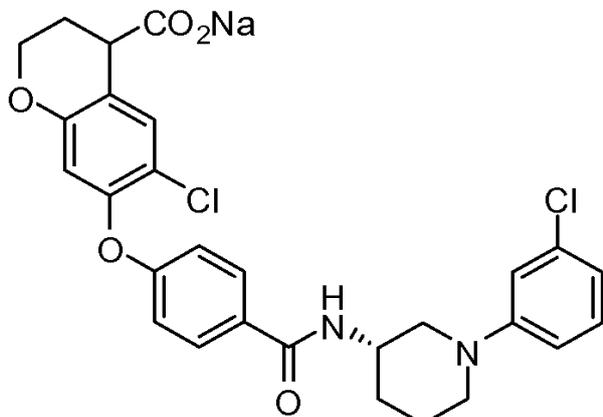


[1308]

[1309] 실시예 119의 단계 A에서, 3-N-Boc-아미노 파이롤리딘을 4-(N-BOC 아미노)-피페리딘으로 대체하고, 3-브로모클로로벤젠을 1-브로모-2,4-디클로로벤젠으로 대체하고 실시예 119에 따라 제조하여, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (47 mg, 100%). MS (apci) m/z = 574.9 (M+2H-Na).

[1310] **실시예 125**

[1311] 소듐 6-클로로-7-(4-((S)-1-(3-클로로페닐)피페리딘-3-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



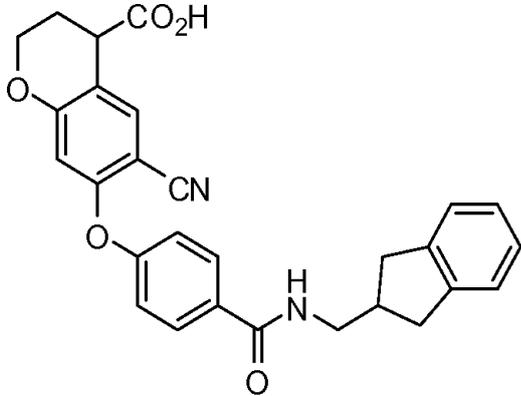
[1312]

[1313] 실시예 119의 단계 A에서, 3-N-Boc-아미노 파이롤리딘을 (S)-tert-부틸 피페리딘-3-일카바메이트로 대체하고,

실시예 119에 따라 제조하여, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (70 mg, 100%). MS (apci) m/z = 541.0 (M+2H-Na).

[1314] 실시예 126

[1315] 6-시아노-7-(4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)메틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드



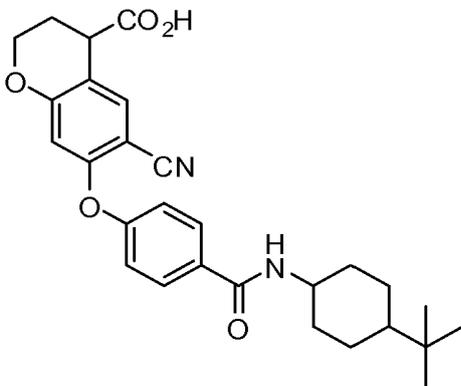
[1316]

[1317] 단계 A: 메틸 6-시아노-7-(4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)메틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 एसि드를 4-(6-시아노-4-(메톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 एसि드로 대체하고 실시예 111의 단계 A에 따라 제조하여, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (74 mg, 99 % 수율).

[1318] 단계 B: 6-시아노-7-(4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)메틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드의 제조: 실시예 110의 단계 B에 따라 제조하여, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (61 mg, 85%). MS (apci) m/z = 469.1 (M+H).

[1319] 실시예 127

[1320] 7-(4-(4-tert-부틸시클로헥실카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 एसि드



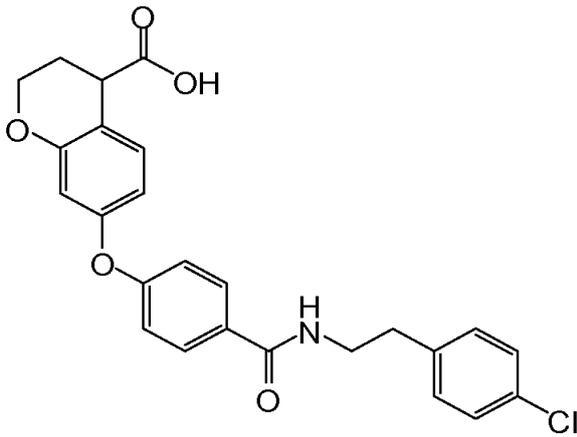
[1321]

[1322] 단계 A: 메틸 7-(4-(4-tert-부틸시클로헥실카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실레이트의 제조: 카르복실릭 एसि드를 반응시키는 실시예 110의 단계 A에서 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 एसि드를 4-(6-시아노-4-(메톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 एसि드로 대체하고 2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에탄아민을 4-tert-부틸시클로헥실아민으로 대체하고 실시예 110의 단계 A에 따라 제조하여, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (73 mg, 97 % 수율).

[1323] 단계 B: 7-(4-(4-tert-부틸시클로헥실카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 एसि드의 제조: 실시예 110의 단계 B에 따라 제조하여, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (68 mg, 91%). MS (apci) m/z = 477.2 (M+H).

[1324] 실시예 128

[1325] 7-(4-(4-클로로페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसिड



[1326]

[1327] 단계 A: 7-메톡시-2,3-디하이드로크로멘-4-온: 7-하이드록시-2,3-디하이드로크로멘-4-온 (4.47 g, 27.2 mmol) 을 테트라하이드로퓨란 (40 mL)으로 희석시킨 후, K₂CO₃ (5.64 g, 40.8 mmol) 및 MeI(2.55 mL, 40.8 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 70 °C에서 5시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각되게 하고 Biotage 40M 카트리지를 위에 올리고 5% 내지 75%의 에틸 아세테이트/헥산의 기울기로 용리하여 표제 화합물이 산출되었다 (3.5 g, 72.1% 수율).

[1328] 단계 B: 7-메톡시-4-(트리메틸실릴옥시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르보닐트릴의 제조: 테트라하이드로퓨란 (5 mL)에 현탁시킨 7-메톡시-2,3-디하이드로크로멘-4-온 (1.04 g, 5.84 mmol)의 진한 현탁액에 요오드화 아연 (II) (0.0932 g, 0.292 mmol)을 첨가한 후 (트리메틸실릴)포르모니트릴 (2.35 mL, 17.5 mmol)을 적가하였다. 반응물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석시키고 물 (50 mL) 및 식염수 (50 mL)로 세척하였다. 조합된 유기층들을 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고 농축시켜, 표제 화합물이 산출되었으며 (1.62 g, 100% 수율), 이것은 추가 정제없이 다음 단계에서 곧바로 사용되었다.

[1329] 단계 C: 7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실릭 एसि드 7-메톡시-4-(트리메틸실릴옥시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르보닐트릴의 제조: 아세트산 (15 mL) 및 HCl (15 mL)에 용해시킨 7-메톡시-4-(트리메틸실릴옥시)크로만-4-카르보닐트릴 (1.62 g, 5.84 mmol)에 SnCl₂ 디하이드레이트 (5.27 g, 23.4 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 1일 동안 130 °C에서 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 디클로로메탄 (50 mL)으로 희석시키고 물 (50 mL) 및 식염수 (50 mL)로 세척하였다. 조합된 유기층들을 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고 농축시켰다. 잔여물을 0.5% 아세트산을 함유하는 0.5% MeOH/CH₂Cl₂ 내지 0.5% 아세트산을 함유하는 10% MeOH/CH₂Cl₂의 기울기를 사용하여 실리카 겔을 통해 크로마토그래피하여 표제 화합물이 산출되었다 (0.95 g, 78.1% 수율).

[1330] 단계 D: 메틸 7-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트의 제조: 7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실릭 एसि드 (0.71 g, 3.41 mmol)에 HBr (0.276 g, 3.41 mmol)을 첨가하고 반응물을 130 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고 농축시켰으며, 잔여물을 실리카 겔 샘플릿 위에 올렸다. 생성물을 0.5% 아세트산 함유 0.5% MeOH/CH₂Cl₂ 내지 0.5% 아세트산 함유 10% 아세트산/CH₂Cl₂의 기울기를 사용하여 용리시켰다. 분리된 생성물을 MeOH (5 mL)에 용해시키고, 농축된 황산 (1 mL)을 첨가하고 반응물을 75 °C에서 가열하였다. 2 시간 후, 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (25 mL)로 희석하고 물 (25 mL) 및 식염수 (25 mL)로 세척하였다. 유기층을 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고 농축시켰다. 잔여물을 0.5% MeOH/CH₂Cl₂ 내지 10% MeOH/CH₂Cl₂의 기울기를 사용하여 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물이 산출되었다 (0.312 g, 43.9% 수율).

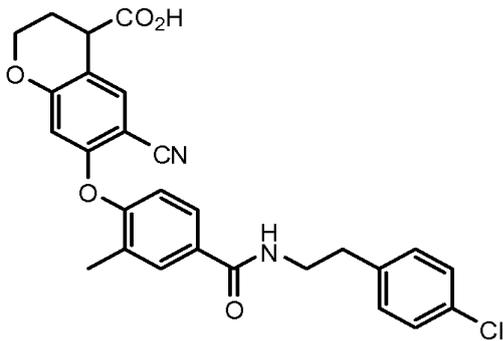
[1331] 단계 E: 7-(4-(4-클로로페닐)카르바모일)페녹시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실릭 एसि드의 제조: 메틸 7-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트 (0.075 g, 0.360 mmol), N-(4-클로로페닐)-4-아이오도벤즈아미드 (0.126 g, 0.327 mmol), 2,2,6,6-테트라메틸-3,5-헵탄디온 (0.00603 g, 0.0327 mmol), CuCl (0.0162 g, 0.164 mmol) 및 Cs₂CO₃ (0.213 g, 0.655 mmol)를 120 °C의 N-메틸피리롤리돈(2 mL)에서 3시간 동안 함께 교반하였다. 반응물을 냉각시키고 실리카 겔 샘플릿 위에 놓았다. 생성물을 5% 에틸 아세테이트/헥산 내지 75% 에틸 아세테이트/헥산의 기울기를 사용하여 용리시켜 표제 화합물이 산출되었다 (0.056 g, 37.8%

수율).

[1332] 단계 F: 7-(4-((4-클로로펜에틸)카르바모일)페녹시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실릭 애시드의 제조: 메틸 7-(4-((4-클로로펜에틸)카르바모일) 페녹시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트를 THF (3 mL) 및 메탄올 (3 mL)에 용해시키고 1N NaOH (3 mL)로 처리하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 CH₂Cl₂ (25 mL)로 희석시키고 2N HCl (25 mL)으로 세척하고, 마그네슘 설페이트를 통해 건조시켜 농축시켰다. 잔여물을 0.5% 아세트산 함유 0.5% MeOH/CH₂Cl₂ 내지 0.5% 아세트산 함유 7.5% MeOH/CH₂Cl₂의 기울기를 사용하여 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물이 백색 고체로서 산출되었다 (0.056 g, 37.8% 수율). MS (ESI) = 452.1 (M + 1).

[1333] 실시예 129

[1334] 7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일)-2-메틸페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 애시드



[1335]

[1336] 단계 A: 7-플루오로-4-(트리메틸실릴옥시)크로만-4-카르보니트릴의 제조: 7-플루오로-2,3-디하이드로크로멘-4-온 (470 mg, 2.829 mmol) 및 ZnI₂ (45.15 mg, 0.1414 mmol)를 트리메틸실릴 시아나이드 (1.413 mL, 11.32 mmol)로 희석시켰다. 반응물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 CH₂Cl₂로 희석시키고 포화 소듐 바이카보네이트로 두 번 세척하였다. 유기층을 MgSO₄을 통해 건조시키고 여과시키고 농축시켜 표제 화합물이 산출되었다 (750 mg, 99.92% 수율).

[1337] 단계 B: 7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실릭 애시드의 제조: 7-플루오로-4-(트리메틸실릴옥시)크로만-4-카르보니트릴 (750 mg, 2.83 mmol) 및 SnCl₂ 디하이드레이트 (2551 mg, 11.3 mmol)를 빙초산 (3 mL) 및 농축된 HCl (3 mL)로 희석시켰다. 반응물을 130°C의 오일조에서 가열하였으며 밤새도록 교반하였다. 반응물을 냉각되게 하고, 물 및 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 층들이 분리되고, 유기층은 MgSO₄를 통해 건조시키고 여과시키고 농축시켜 표제 화합물이 산출되었다 (465 mg, 83.9% 수율).

[1338] 단계 C: 메틸 7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트의 제조: 7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실릭 애시드 (346 mg, 1.76 mmol)를 (THF) 2 mL, 메탄올 (2 mL) 및 4방울의 황산으로 희석시켰다. 반응물을 55°C에서 가열하고 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 에틸아세테이트 및 포화 소듐 바이카보네이트로 희석시켰다. 층들이 분리되고 유기층을 MgSO₄를 통해 건조시키고 여과시키고 농축시켜, 표제 화합물이 산출되었다 (366 mg, 98.7% 수율).

[1339] 단계 D: 메틸 6-브로모-7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트의 제조: 메틸 7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트 (336 mg, 1.60 mmol)를 DMF (5 mL)로 희석하고 N-브로모모속신이미드 (313 mg, 1.76 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 50°C에서 가열하고 2.5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 포화 소듐 바이카보네이트, 물, 및 식염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄를 통해 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 이 물질을 Biotage 40M 카트리지를, 기울기 5% 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산의 기울기를 사용하여 정제하여, 표제 화합물이 산출되었다 (415 mg, 89.8% 수율).

[1340] 단계 E: 메틸 6-시아노-7-플루오로크로만-4-카르복실레이트의 제조: 메틸 6-브로모-7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트 (415 mg, 1.44 mmol)를 N-메틸피리롤리돈(5 mL)으로 희석시킨 후, Cu(I)CN (643 mg, 7.18 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 20분간 아르곤으로 발포시킨 후, 약한 아르곤 발포하에 6시간 동안 160°C에서 가열하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고 직접 Biotage 25 컬럼 위에 놓고 5% 에틸 아세테이트/헥

산 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하여 표제 화합물이 산출되었다 (260 mg, 77.0% 수율).

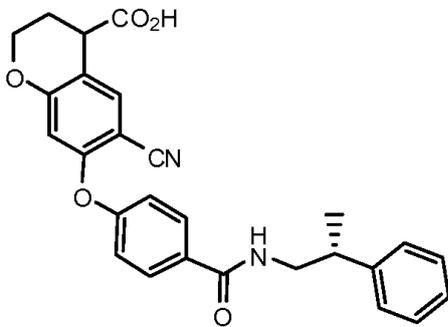
[1341] 단계 F: 4-(6-시아노-4-(메톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)-3-메틸벤조익 एसिड의 제조: 0.5 ml NMP에 용해시킨 K₂CO₃ (0.026 g, 0.19 mmol), 메틸 6-시아노-7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-카르복실레이트 (0.040 g, 0.17 mmol), 및 tert-부틸 4-하이드록시-3-메틸벤조에이트 (0.039 g, 0.19 mmol)의 혼합물을 120℃의 아르곤하에서 24 시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 10% HCl수용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 소듐 설페이트로 건조시키고 실리카 겔 상에서 정제하였다. 25% 에틸 아세테이트-헥산으로 용리하여 여전히 불순물을 함유하는 물질이 산출되었다. 혼합물을 1:1의 트리플루오르아세트산-디클로로메탄으로 탈보호시켜 표제 화합물이 산출되었으며 (13 mg, 여전히 불순물이 섞여있음), 이 표제 화합물은 다음 단계에서 곧바로 사용되었다.

[1342] 단계 G: 메틸 7-(4-(4-클로로페닐카르바모일)-2-메틸페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실레이트의 제조: 1 ml의 건조 DMF에 용해시킨 4-(6-시아노-4-(메톡시카르보닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-7-일옥시)-3-메틸벤조익 एसि드 (0.013 g, 0.03539 mmol)를 주위 온도에서 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.01233 ml, 0.07078 mmol), HBTU (0.01610 g, 0.04247 mmol) 및 2-(4-클로로페닐)에탄아민 (0.009843 ml, 0.07078 mmol)으로 처리하였다. 48 h후, 반응물을 10% HCl수용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 농축시켜, 미정제 물질이 노란색 필름으로써 산출되었다. 미정제 물질을 실리카 겔 위에서, 1%의 MeOH/DCM으로 정제하여, 표제 화합물이 산출되었다 (6 mg, 34%)

[1343] 단계 H: 7-(4-(4-클로로페닐카르바모일)-2-메틸페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 एसि드의 제조: 메틸 7-(4-(4-클로로페닐카르바모일)-2-메틸페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실레이트 (0.0063 g, 0.0125 mmol)를 0.5 ml THF에 용해시키고 주위 온도에서 1.0 몰의 LiOH 수용액(0.0250 ml, 0.0250 mmol)으로 처리하였다. 48 시간 후, 반응물을 아세트산으로 중화시키고 진공에서 농축시켰다. 1% HOAc와 함께 5% MeOH/DCM를 이동상으로 사용하는 예비 박층 크로마토그래피로 상기 미정제 물질을 정제하여 표제 화합물이 산출되었다 (2 mg, 38%). MS (apci) m/z = 491.1 (M+H).

[1344] 실시예 130

[1345] 6-시아노-7-(4-((R)-2-페닐프로필카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드



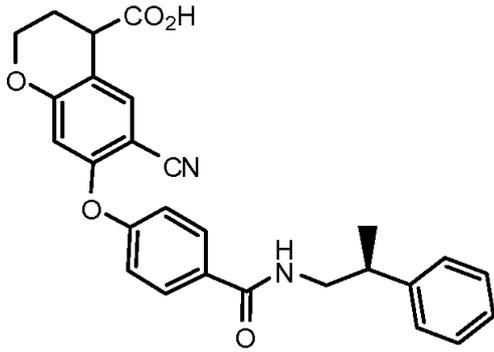
[1346]

[1347] 단계 A: 메틸 6-시아노-7-(4-((R)-2-페닐프로필카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실레이트: 2 ml의 건조 디클로로메탄에 용해시킨 4-(6-시아노-4-(메톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 एसि드 (0.030 g, 0.0849 mmol)를 주위 온도에서 옥살릴 클로라이드 (0.0296 ml, 0.340 mmol)로 처리한 후 1방울의 DMF로 처리하였다. 45분 후, 이 용액을 진공하에 농축시키고 잔여물을 2 ml의 DCM에서 재현탁시키고 (R)-2-페닐프로판-1-아민 (0.0182 ml, 0.127 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (0.00104 g, 0.00849 mmol), 및 피리딘 (0.978) (0.0137 ml, 0.170 mmol)으로 처리하였다. 12시간 후, 반응물을 디클로로메탄으로 희석시키고 10% HCl수용액으로 세척하였다. 디클로로메탄층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 농축시켜, 실리카 겔 상에서 정제하였다. 30-50% 에틸 아세테이트-헥산의 기울기로 용리하여 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (39 mg, 98%).

[1348] 단계 B: 6-시아노-7-(4-((R)-2-페닐프로필카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드: 실시예 129의 단계 H에 따라 제조하여, 표제 화합물이 오일로서 산출되었다 (13 mg, 27%). MS (ESI) m/z = 457.1 (M+H).

[1349] 실시예 131

[1350] 6-시아노-7-(4-((S)-2-페닐프로필카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드

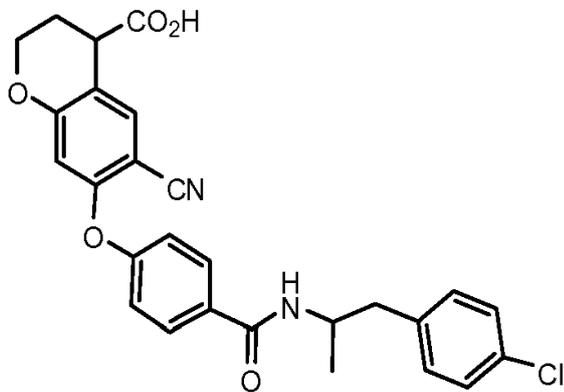


[1351]

[1352] (R)-2-페닐프로판-1-아민을 (S)-2-페닐프로판-1-아민으로 대체하고 실시예 130의 단계 A에 따라 제조하여, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다(12 mg, 35%). MS (ESI) m/z = 457.1 (M+H).

[1353] 실시예 132

[1354] 7-(4-(1-(4-클로로페닐)프로판-2-일카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 एसि드

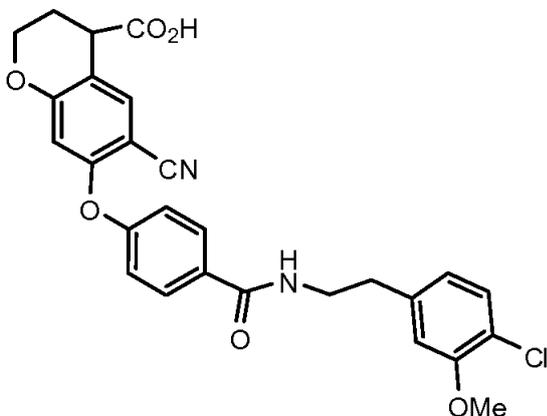


[1355]

[1356] (R)-2-페닐프로판-1-아민을 1-(4-클로로페닐)프로판-2-아민 하이드로클로라이드로 대체하고, 실시예 130의 단계 A에 따라 제조하여 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (5 mg, 29%). MS (ESI) m/z = 491.0 (M+H).

[1357] 실시예 133

[1358] 7-(4-(4-클로로-3-메톡시페닐)에틸카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 एसि드

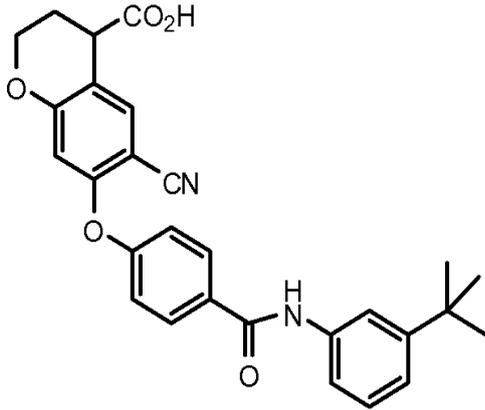


[1359]

[1360] (R)-2-페닐프로판-1-아민을 2-(4-클로로-3-메톡시페닐)에탄아민으로 대체하고 실시예 130의 단계 A에 따라 제조하여, 표제 화합물이 산출되었다 (12 mg, 50%). MS (ESI) m/z = 507.0 (M+H).

[1361] 실시예 134

[1362] 7-(4-(3-tert-부틸페닐카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 एसि드



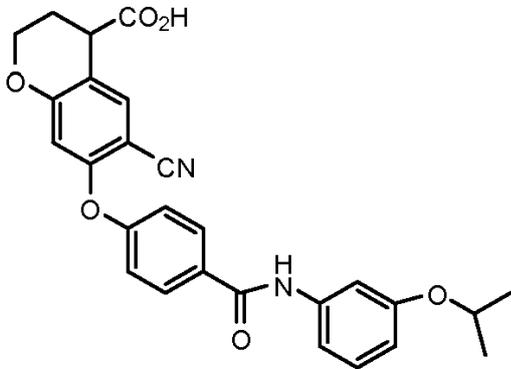
[1363]

[1364] 단계 A: 메틸 7-(4-(3-tert-부틸페닐카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실레이트: 4-(6-시아노-4-(메톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 एसि드 (90 mg, 0.255 mmol), 3-tert-부틸아닐린 (38 mg, 0.255 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 하이드로클로라이드 (43 mg, 0.280 mmol), 및 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸 (25 mg, 0.255 mmol) 을 둥근 바닥 플라스크에서 조합하고 5 ml의 건조 DMF에 용해시켰다. 반응물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반한 후, 10% HCl에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 농축시키고 실리카 겔 상에서 정제하였다. 2-5% 메탄올-디클로로메탄의 기울기로 용리하여 표제 화합물이 산출되었다 (100 mg, 81%).

[1365] 단계 B: 7-(4-(3-tert-부틸페닐카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 एसि드: 실시예 129의 단계 H에 따라 제조하여, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다(46 mg, 47%). MS (apci) m/z = 468.8 (M-H).

[1366] 실시예 135

[1367] 6-시아노-7-(4-(3-이소프로폭시페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드

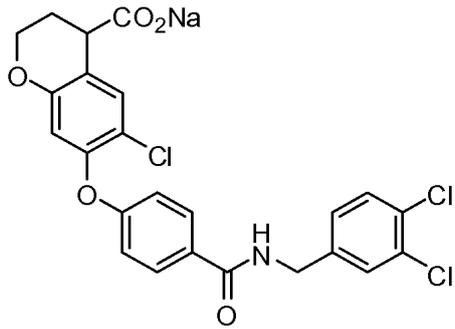


[1368]

[1369] 3-tert-부틸아닐린을 3-이소프로폭시아닐린으로 대체하고 실시예 134의 단계 A에 따라 제조하여, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (53 mg, 56%). MS (apci) m/z = 473.1 (M+H).

[1370] 실시예 136

[1371] 소듐 6-클로로-7-(4-(3,4-디클로로벤질카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[1372]

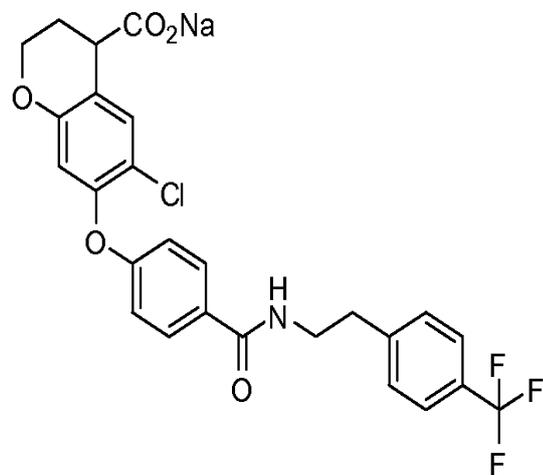
[1373] 단계 A: 에틸 6-클로로-7-(4-(3,4-디클로로벤질카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 1:1 DMF:DCM (0.1 M)에 용해시킨 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 애시드 (제조 1) (51.5 mg, 0.137 mmol)을 주위 온도에서 순차적으로 3,4-디클로로벤질아민 (26.5 mg, 0.150 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (31.4 mg, 0.164 mmol), 및 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸 (5.58 mg, 0.0410 mmol)로 처리하였다. 16시간 후 반응물을 실리카 겔 컬럼에 직접 처리하고 에틸 아세테이트-헥산의 기울기 (15% 내지 60%)로 용리하여, 표제 화합물이 백색 고체로서 산출되었다 (69.0 mg, 0.129 mmol, 94.4 % 수율).

[1374] 단계 B: 6-클로로-7-(4-(3,4-디클로로벤질카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 제조: 에틸 6-클로로-7-(4-(3,4-디클로로벤질카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (69.0 mg, 0.129 mmol)를 3:1 THF:에탄올 용액(0.05 M)에서 1.0 몰의 수산화 나트륨 (516 μ L, 0.516 mmol)과 반응시켰다. 2시간 후 반응물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 1.0 몰의 염산 (542 μ L, 0.542 mmol)으로 중화시켜, 포화된 소듐 클로라이드 포화 수용액 사이에 분배시켰다. 유기층을 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜, 높은 진공하에서 건조하여, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (49.4 mg, 0.0975 mmol, 75.6 % 수율).

[1375] 단계 C: 소듐 6-클로로-7-(4-(3,4-디클로로벤질카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 6-클로로-7-(4-(3,4-디클로로벤질카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드 (49.4 mg, 0.0975 mmol) 0.1 몰을 주위 온도에서 소듐 메탄올레이트 (195 μ L, 0.0975 mmol)로 처리하였다. 20분 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 생성된 고체를 에틸 아세테이트에 용해시키고 진공에서 농축시켰다. 이 고체를 4:1 디클로로메탄-헥산에 용해시키고 진공에서 농축시키고 높은 진공하에 건조시켜 소듐 6-클로로-7-(4-(3,4-디클로로벤질카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (51.5 mg, 0.0974 mmol, 99.9 % 수율)가 고체로서 산출되었다. MS (apci) m/z = 507.6 (M+2H-Na).

[1376] **실시예 137**

[1377] 소듐 6-클로로-7-(4-(4-(트리플루오로메틸)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



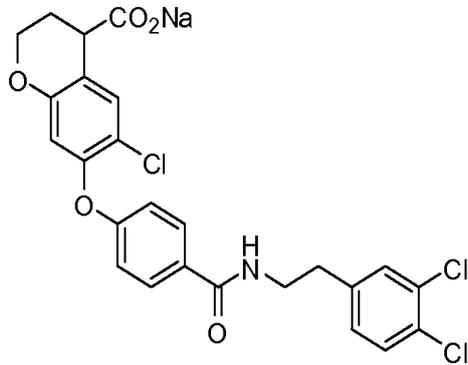
[1378]

[1379] 3,4-디클로로벤질아민을 2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아민으로 치환하고 실시예 136에 따라 제조하여, 소듐 6-클로로-7-(4-(4-(트리플루오로메틸)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트가 고체로서 산출되

었다 (45.0 mg, 0.0830 mmol, 94.5 % 수율). MS (apci) m/z = 518.9 (M+2H-Na).

[1380] **실시예 138**

[1381] 소듐 6-클로로-7-(4-(3,4-디클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

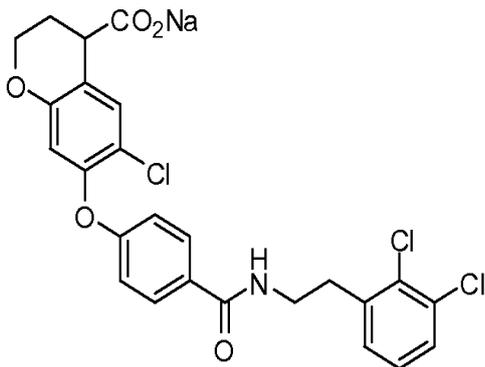


[1382]

[1383] 3,4-디클로로벤질아민을 3,4-디클로로펜에틸아민으로 치환하고 실시예 136에 따라 제조하여, 소듐 6-클로로-7-(4-(3,4-디클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트가 고체로서 산출되었다 (81.1 mg, 0.149 mmol, 99.6 % 수율). MS (apci) m/z = 522.0 (M+2H-Na).

[1384] **실시예 139**

[1385] 소듐 6-클로로-7-(4-(2,3-디클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

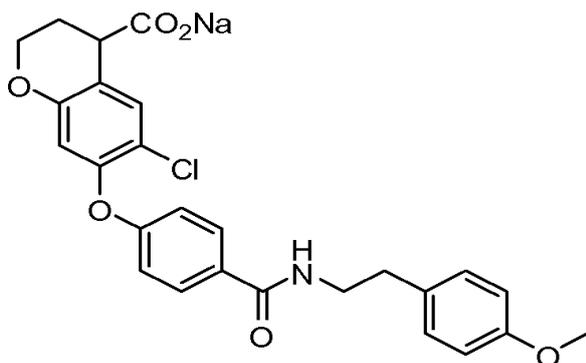


[1386]

[1387] 3,4-디클로로벤질아민을 2-(2,3-디클로로페닐)에탄아민으로 치환하고 실시예 136에 따라 제조하여, 소듐 6-클로로-7-(4-(2,3-디클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트가 고체로서 산출되었다 (43.0 mg, 0.0792 mmol, 100 % 수율). MS (apci) m/z = 520.0 (M+2H-Na).

[1388] **실시예 140**

[1389] 소듐 6-클로로-7-(4-(4-메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

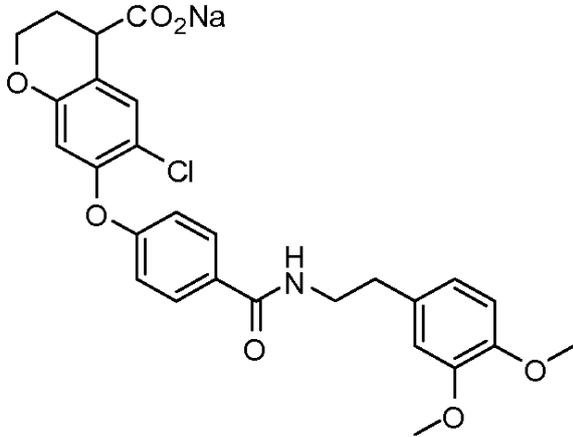


[1390]

[1391] 3,4-디클로로벤질아민을 4-메톡시펜에틸아민으로 치환하고 실시예 136에 따라 제조하여, 소듐 6-클로로-7-(4-(4-메톡시펜에틸-카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트가 고체로서 산출되었다 (49.0 mg, 0.0972 mmol, 99.3 % 수율). MS (apci) m/z = 482.0 (M+2H-Na).

[1392] **실시예 141**

[1393] 소듐 6-클로로-7-(4-(3,4-디메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

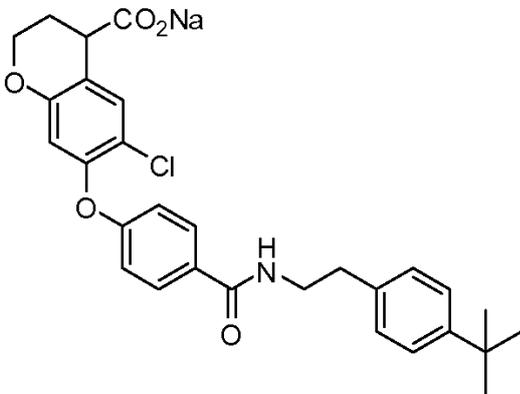


[1394]

[1395] 3, 4-디클로로벤질아민을 3,4-디메톡시펜에틸아민으로 치환하고 실시예 136에 따라 제조하여, 소듐 6-클로로-7-(4-(3,4-디메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트가 고체로서 산출되었다 (52.0 mg, 0.0974 mmol, 99.1 % 수율). MS (apci) m/z = 511.9 (M+2H-Na).

[1396] **실시예 142**

[1397] 소듐 7-(4-(4-tert-부틸펜에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트

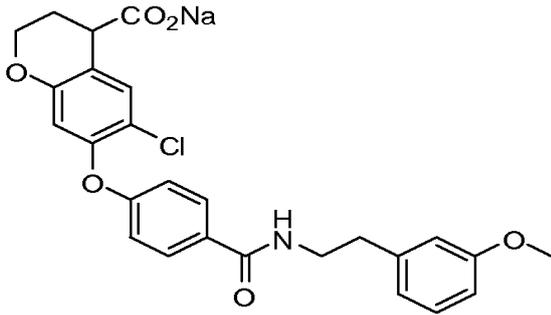


[1398]

[1399] 3,4-디클로로벤질아민을 2-(4-tert-부틸페닐)에틸아민으로 치환하고 실시예 136에 따라 제조하여, 소듐 7-(4-(4-tert-부틸펜에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트가 고체로서 산출되었다 (36.0 mg, 0.0679 mmol, 97.5 % 수율). MS (apci) m/z = 508.0 (M+2H-Na).

[1400] **실시예 143**

[1401] 소듐 6-클로로-7-(4-(3-메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

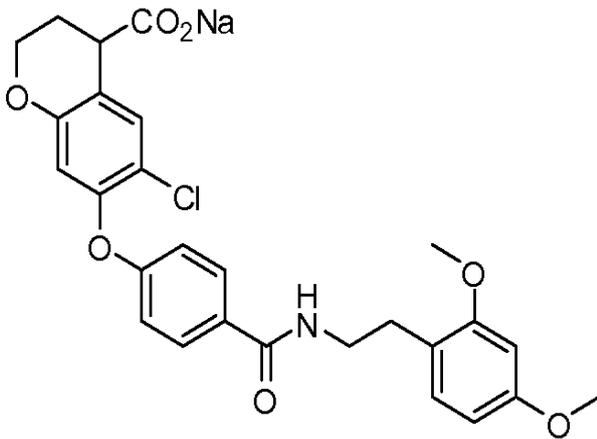


[1402]

[1403] 3,4-디클로로벤질아민을 3-메톡시펜에틸아민으로 치환하고 실시예 136에 따라 제조하여, 소듐 6-클로로-7-(4-(3-메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 가 고체로서 산출되었다(54.0 mg, 0.107 mmol, 98.9 % 수율). MS (apci) m/z = 481.9 (M+2H-Na).

[1404] **실시예 144**

[1405] 소듐 6-클로로-7-(4-(2,4-디메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

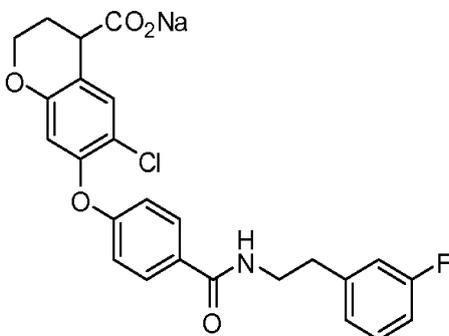


[1406]

[1407] 3,4-디클로로벤질아민을 2-(2,4-디메톡시페닐)에탄아민으로 치환하고 실시예 136에 따라 제조하여, 소듐 6-클로로-7-(4-(2,4-디메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트가 고체로서 산출되었다 (34.0 mg, 0.0637 mmol, 99.1 % 수율). MS (apci) m/z = 511.9 (M+2H-Na).

[1408] **실시예 145**

[1409] 소듐 6-클로로-7-(4-(3-플루오로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

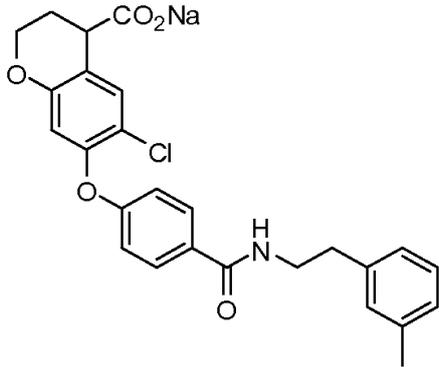


[1410]

[1411] 3,4-디클로로벤질아민을 3-플루오로펜에틸아민으로 치환하고 실시예 136에 따라 제조하여 소듐 6-클로로-7-(4-(3-플루오로펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실레이트가 고체로서 산출되었다 (49.7 mg, 0.0996 mmol, 98.5 % 수율). MS (apci) m/z = 470.0 (M+2H-Na).

[1412] 실시예 146

[1413] 소듐 6-클로로-7-(4-(3-메틸펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

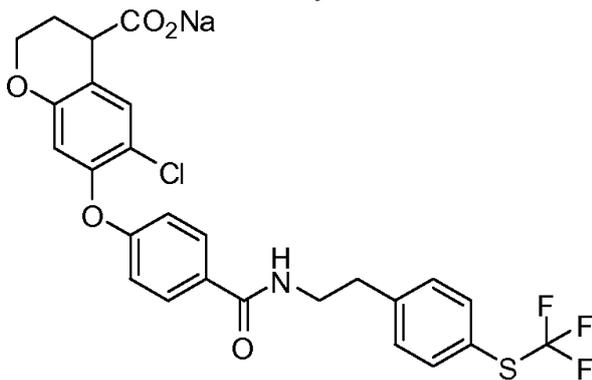


[1414]

[1415] 3,4-디클로로벤질아민을 3-메틸펜에틸아민으로 치환하고 실시예 136에 따라 제조하여, 소듐 6-클로로-7-(4-(3-메틸펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실레이트가 고체로서 산출되었다 (49.0 mg, 0.100 mmol, 99.8 % 수율). MS (apci) m/z = 466.0 (M+2H-Na).

[1416] 실시예 147

[1417] 소듐 6-클로로-7-(4-(4-(트리플루오로메틸티오)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[1418]

[1419] 단계 A: 2-(4-(트리플루오로메틸티오)페닐)에탄아민의 제조: THF에 용해시킨 4-(트리플루오로메틸티오)페닐아세토니트릴 (183.4 mg, 0.844 mmol) 0.3몰을 가열하여 환류시킨 후 보란-메틸 설과이드 착물 (88.09 μ L, 0.929 mmol)로 처리하였다. 1시간 환류시킨 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 그 후 5.0 몰의 염산 (607.9 μ L, 3.040 mmol)으로 적가하였다. 그 후 반응 혼합물을 가열하여 추가 30분동안 환류시켰다. 30분 후, 반응 혼합물을 0 $^{\circ}$ C로 냉각시키고, 그 후 1.0 몰의 수산화 나트륨 (4644 μ L, 4.644 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 희석시키고, 탈이온수로 분배시켰다. 유기층을 포타슘 카보네이트 98% 분말로 건조시키고, 여과하여 농축시키고, 높은 진공하에서 1시간 건조시켜, 표제 화합물이 밝은 노란색 오일로서 산출되었다 (170.7 mg, 0.772 mmol, 91.2 % 수율).

[1420] 단계 B: 에틸 6-클로로-7-(4-(4-(트리플루오로메틸티오) 펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 1:1 DCM:DMF (0.1 M)에 용해시킨 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐) 크로만-7-일옥시)벤조익 애시드 (제조 1) (50.7 mg, 0.137 mmol)를 주위 온도에서 2-(4-(트리플루오로메틸티오)페닐)에탄아민 (32.7 mg, 0.148 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (31.0 mg, 0.161 mmol), 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸 (5.49 mg, 0.0404 mmol), 및 N,N-디이소프로필에탄아민 (26.1 mg, 0.202 mmol)으로 순차적으로 처리하였다. 16 시간 후, 반응물을 실리카 겔 컬럼에 직접 처리하고 에틸 아세테이트-헥산의 기울기 (15% 내지 60%)로 용리하여, 표제 화합물이 백색 고체로서 산출되었다 (73.3 mg, 0.126 mmol, 93.9 % 수율).

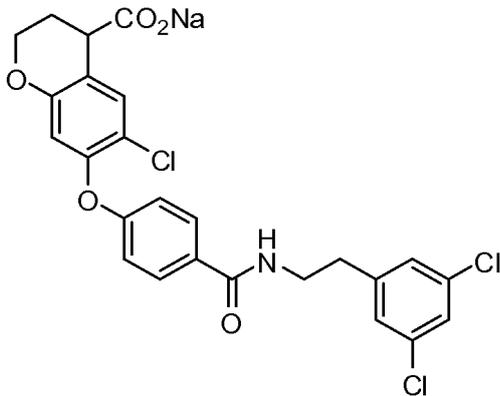
[1421] 단계 C: 6-클로로-7-(4-(4-(트리플루오로메틸티오) 펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 제조: 에틸 6-클로로-7-(4-(4-(트리플루오로메틸티오)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (73.3 mg, 0.126 mmol)를 3:1 THF:에탄올 용액 (0.05 M)에서 1.0 몰의 수산화 나트륨 (506 μ L, 0.506 mmol)과 반응시켰다. 2시간 후 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1.0 몰의 염산 (531 μ L, 0.531 mmol)으로

중화시키고, 반응물은 소듐 클로라이드 포화 수용액 사이에 분배되었다. 유기층을 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하여 농축시키고 높은 진공하에서 건조시켜, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (58.7 mg, 0.106 mmol, 84.2 % 수율).

[1422] 단계 D: 소듐 6-클로로-7-(4-(4-(트리플루오로메틸티오)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 6-클로로-7-(4-(4-(트리플루오로메틸티오)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드 (58.7 mg, 0.106 mmol) 0.1 몰을 주위 온도에서, 소듐 메탄올레이트 (213 μ L, 0.106 mmol)로 처리하였다. 20분 후, 진공에서 용매가 제거되었다. 생성된 고체를 에틸 아세테이트에 용해시키고 진공에서 농축시켰다. 고체를 4:1 디클로로메탄-헥산에서 용해시키고 진공에서 농축시키고 높은 진공하에서 건조시켜, 소듐 6-클로로-7-(4-(4-(트리플루오로메틸티오)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트가 고체로서 산출되었다 (60.0 mg, 0.105 mmol, 98.3 % 수율). MS (apci) m/z = 552.0 (M+2H-Na).

[1423] **실시예 148**

[1424] 소듐 6-클로로-7-(4-(3,5-디클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[1425] 단계 A: 2-(3,5-디클로로페닐)아세트니트릴의 제조: DMSO에 용해시킨 3,5-디클로로벤질 클로라이드 (315.6 mg, 1.615 mmol) 0.2 몰을 소듐 시아나이드 (158.2 mg, 3.229 mmol)로 처리하고 주위 온도에서 24시간 동안 교반되게 하였다. 24시간 후, 반응 혼합물은 디에틸 에테르로 희석되고, 소듐 클로라이드 포화 수용액 사이에 분배되었다. 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 표제 화합물이 어두운 적색 오일로서 산출되었다 (155.5 mg, 0.836 mmol, 51.8 % 수율).

[1427] 단계 B: 2-(3,5-디클로로페닐)에탄아민의 제조: THF에 용해시킨 2-(3,5-디클로로페닐)아세트니트릴 (155.5 mg, 0.836 mmol) 0.3 몰을 가열하여 환류시킨 후, 보란-메틸 설페이드 착물 (87.20 μ L, 0.919 mmol)로 처리하였다. 1시간 환류시킨 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 그 다음 5.0 몰의 염산 (601.8 μ L, 3.009 mmol)으로 적가하였다. 반응 혼합물을 추가 30분간 가열하여 환류시켰다. 30분 후 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 1.0 몰의 수산화 나트륨 (4597 μ L, 4.597 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 희석시키고 탈이온수로 분배시켰다. 유기층을 포타슘 카보네이트 98% 분말로 건조시키고, 여과시키고 농축시키고 높은 진공하에서 1분간 건조시켜, 표제 화합물이 밝은 노란색 오일로서 산출되었다 (135.2 mg, 0.7113 mmol, 85.1 % 수율).

[1428] 단계 C: 에틸 6-클로로-7-(4-(3,5-디클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 1:1 DCM:DMF (0.1 M)에 용해시킨 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 एसि드 (제조 1) (54.2 mg, 0.144 mmol)을 주위 온도에서 순차적으로 2-(3,5-디클로로페닐)에탄아민 (30.1 mg, 0.158 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (33.1 mg, 0.173 mmol), 1-하이드록시-7-아자벤조 트리아졸 (5.87 mg, 0.0432 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (27.9 mg, 0.216 mmol)으로 처리하였다. 24시간 후, 반응물을 직접 실리카 겔 컬럼에 처리하고 에틸 아세테이트-헥산의 기울기 (15% 내지 60%)로 용리시켜, 표제 화합물이 백색 고체로서 산출되었다 (76.4 mg, 0.139 mmol, 96.8 % 수율).

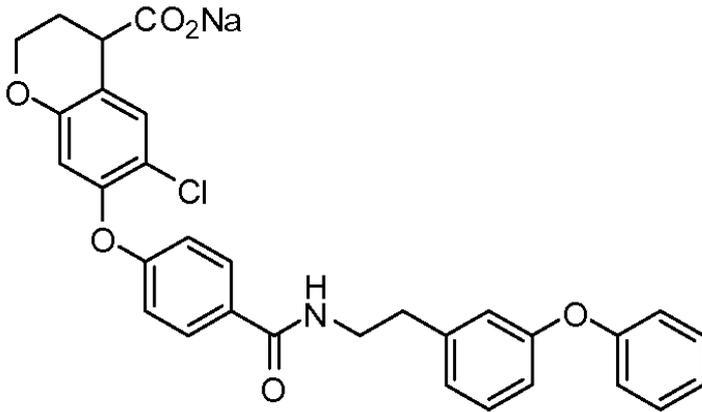
[1429] 단계 D: 6-클로로-7-(4-(3,5-디클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드의 제조: 에틸 6-클로로-7-(4-(3,5-디클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (76.4 mg, 0.139 mmol)를 3:1 THF:에탄올 용액(0.05 M)에서 1.0 몰의 수산화 나트륨 (557 μ L, 0.557 mmol)과 반응시켰다. 2시간 후, 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1.0 몰의 염산 (585 μ L, 0.585 mmol)으로 중화시키고 소듐 클로라이드 포화

수용액 사이에 분배시켰다. 유기층을 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고 농축시키고, 높은 진공하에 건조시켜, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (72.5 mg, 0.115 mmol, 82.8 % 수율).

[1430] 단계 E: 소듐 6-클로로-7-(4-(3,5-디클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 6-클로로-7-(4-(3,5-디클로로펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드 (60.0 mg, 0.115 mmol) 0.1 물을 주위 온도에서 소듐 메탄올레이트 (230 μ L, 0.115 mmol)로 처리하였다. 20분 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 생성된 고체를 에틸 아세테이트에 용해시키고 진공에서 농축시켰다. 고체를 4:1 디클로로메탄-헥산에 용해시키고 진공에서 농축시키고, 높은 진공하에서 건조시켜 소듐 6-클로로-7-(4-(3,5-디클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트가 고체로서 산출되었다 (62.0 mg, 0.114 mmol, 99.1 % 수율). MS (apci) m/z = 521.9 (M+2H-Na)

[1431] **실시예 149**

[1432] 소듐 6-클로로-7-(4-(3-페녹시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[1433]

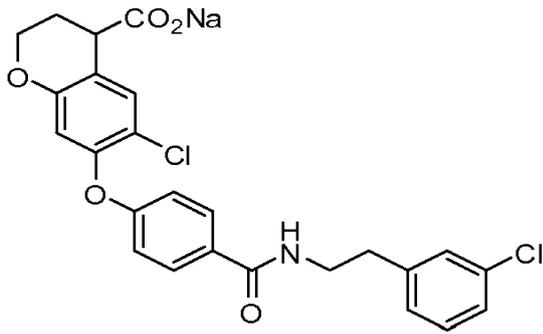
[1434] 단계 A: 에틸 6-클로로-7-(4-(3-페녹시펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 1:1 DCM:DMF (0.1 M)에 용해시킨 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 애시드 (제조 1) (51.6 mg, 0.137 mmol)를 주위 온도에서 순차적으로 3-페녹시펜에틸아민 (32.1 mg, 0.151 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (31.5 mg, 0.164 mmol), 및 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸 (5.59 mg, 0.0411 mmol) 로 처리하였다. 24시간 후, 반응물을 직접 실리카 겔 컬럼에 처리하고 에틸 아세테이트-헥산의 기울기 (15% 내지 60%)로 용리시켜, 표제 화합물이 백색 고체로서 산출되었다 (71.6 mg, 0.125 mmol, 91.4 % 수율).

[1435] 단계 B: 6-클로로-7-(4-(3-페녹시펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 제조: 에틸 6-클로로-7-(4-(3-페녹시펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (71.6 mg, 0.125 mmol)를 3:1 THF:에탄올 용액(0.05 M)에서 1.0 몰의 수산화 나트륨 (501 μ L, 0.501 mmol)과 반응시켰다. 2시간 후, 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1.0 몰의 염산 (526 μ L, 0.526 mmol)으로 중화시키고 소듐 클로라이드 포화 수용액 사이에 분배시켰다. 유기층을 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고 농축시키고, 높은 진공하에 건조시켜, 표제 화합물이 고체로서 산출되었다 (56.4 mg, 0.104 mmol, 82.8 % 수율).

[1436] 단계 C: 소듐 6-클로로-7-(4-(3-페녹시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 6-클로로-7-(4-(3-페녹시펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드 (56.4 mg, 0.104 mmol) 0.1 물을 주위 온도에서 소듐 메탄올레이트 (207 μ L, 0.104 mmol)로 처리하였다. 20분 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 생성된 고체를 에틸 아세테이트에 용해시키고 진공에서 농축시켰다. 이 고체를 4:1 디클로로메탄-헥산에 용해시키고 진공에서 농축시키고 높은 진공하에 건조시켜 소듐 6-클로로-7-(4-(3-페녹시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트가 고체로서 산출되었다 (58.0 mg, 0.102 mmol, 98.8 % 수율). MS (apci) m/z = 543.9 (M+2H-Na).

[1437] **실시예 150**

[1438] 소듐 6-클로로-7-(4-(3-클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[1439]

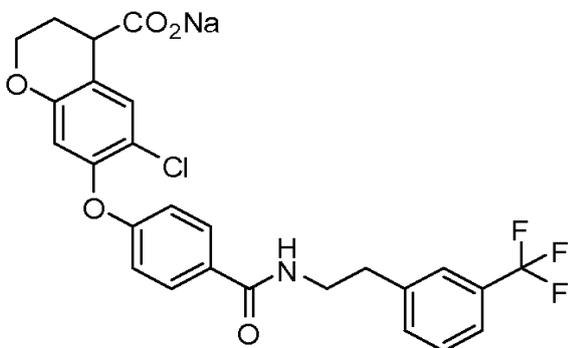
[1440] 단계 A: 에틸 6-클로로-7-(4-(3-클로로펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 1:1 DCM:DMF (0.1 M)에 용해시킨 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 에시드 (제조 1) (48.8 mg, 0.130 mmol)를 주위 온도에서 순차적으로 2-(3-클로로페닐)에틸아민 (22.2 mg, 0.143 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (29.8 mg, 0.155 mmol), 및 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸 (5.29 mg, 0.0389 mmol)로 처리하였다. 48 시간 후, 반응물을 실리카 겔 컬럼에 직접 처리하고 에틸 아세테이트-헥산의 기울기 (15% 내지 60%)로 용리하여, 표제 화합물이 백색 고체로서 산출되었다 (61.1 mg, 0.119 mmol, 91.7 % 수율).

[1441] 단계 B: 소듐 6-클로로-7-(4-(3-페녹시펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 3:1 THF:에탄올 용액(0.05 M)에서 에틸 6-클로로-7-(4-(3-클로로펜에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실레이트 (61.1 mg, 0.119 mmol)를 1.0 몰의 수산화 나트륨 (475 μ L, 0.475 mmol)과 반응시켰다. 2시간 후, 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1.0 몰의 염산 (499 μ L, 0.499 mmol)으로 중화시키고 소듐 클로라이드 포화 수용액 사이에 분배시켰다. 유기층을 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고 농축시키고, 높은 진공하에 건조시켜, 표제 화합물이 고체로 산출되었다 (40.2 mg, 0.0827 mmol, 69.6 % 수율).

[1442] 단계 C: 소듐 6-클로로-7-(4-(3-클로로펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 6-클로로-7-(4-(3-클로로펜에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실릭 에시드 (40.2 mg, 0.0827 mmol) 0.1 몰을 주위 온도에서 소듐 메탄올레이트 (165 μ L, 0.0827 mmol)로 처리하였다. 20분 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 생성된 고체를 에틸 아세테이트에 용해시키고 진공에서 농축시켰다. 이 고체를 4:1 디클로로메탄-헥산에 용해시키고 진공에서 농축시키고 높은 진공하에 건조시켜, 소듐 6-클로로-7-(4-(3-클로로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트가 고체로 산출되었다 (42.0 mg, 0.0826 mmol, 100 % 수율). MS (apci) m/z = 486.0 (M+2H-Na).

[1443] **실시예 151**

[1444] 소듐 6-클로로-7-(4-(3-(트리플루오로메틸)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

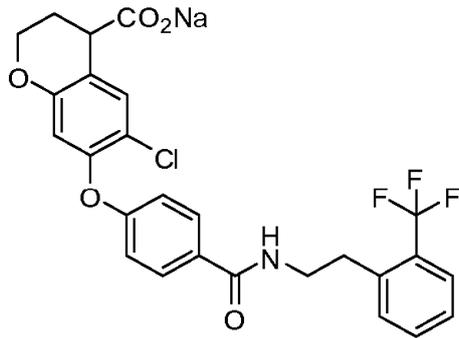


[1445]

[1446] 단계 A: 에틸 6-클로로-7-(4-(3-(트리플루오로메틸) 펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 2-(3-클로로페닐)에틸아민을 2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-에틸아민으로 치환하고 실시예 150에 따라 제조하여, 소듐 6-클로로-7-(4-(3-(트리플루오로메틸)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트가 고체로 산출되었다 (54.0 mg, 0.0997 mmol, 99.0 % 수율). MS (apci) m/z = 517.8 (M+2H-Na).

[1447] 실시예 152

[1448] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

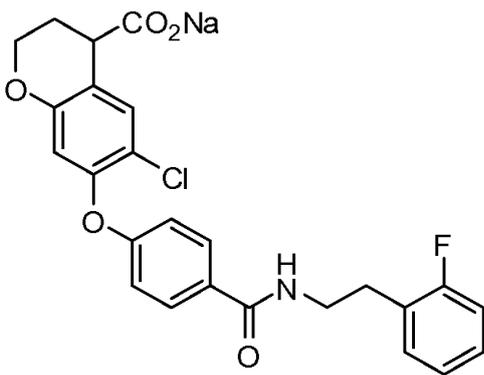


[1449]

[1450] 2-(3-클로로페닐)에틸아민을 2-(2-트리플루오로메틸페닐)에틸아민으로 치환하고 실시예 150에 따라 제조하여, 소듐 6-클로로-7-(4-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트가 고체로 산출되었다 (55.0 mg, 0.101 mmol, 101 % 수율). MS (apci) m/z = 520.0 (M+2H-Na).

[1451] 실시예 153

[1452] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-플루오로페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

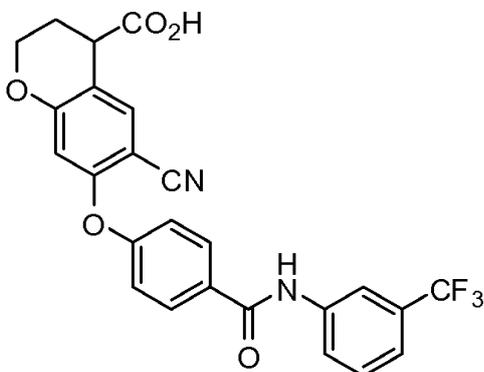


[1453]

[1454] 2-(3-클로로페닐)에틸아민을 2-플루오로페닐에틸아민으로 치환하고 실시예 150에 따라 제조하여, 소듐 6-클로로-7-(4-(2-플루오로페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트가 고체로 산출되었다 (47.0 mg, 0.0956 mmol, 100 % 수율). MS (apci) m/z = 470.1 (M+2H-Na).

[1455] 실시예 154

[1456] 6-시아노-7-(4-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드



[1457]

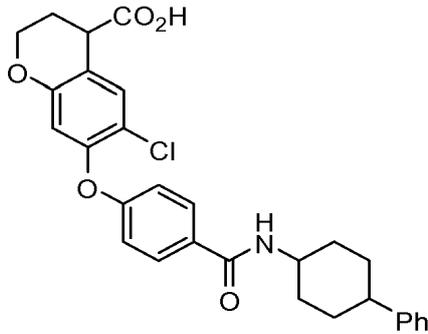
[1458] 단계 A: 메틸 6-시아노-7-(4-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 디클로로메탄 (0.7 ml) 및 N,N-디메틸포름아미드 (1 방울)에 용해시킨4-(6-시아노-4-(메톡시카르보닐)크로만-7-

일옥시)벤조익 에시드 (.050 g, 0.1415 mmol)의 용액에 옥살릴 디클로라이드 (0.01358 ml, 0.1557 mmol)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 30분간 교반하였다. 3-(트리플루오로메틸)아닐린 (0.01944 ml, 0.1557 mmol) 및 트리에틸아민 (0.04339 ml, 0.3113 mmol)을 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 3일동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1M 염산, 포화 소듐 바이카보네이트, 및 포화 소듐 클로라이드로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔여물을 디클로로메탄으로 희석하고 과량의 아민-3 기능성 실리카 겔과 함께 30분간 교반한 후, 여과하고 농축하였다. 미정제 물질을 헥산에서의 25% EtOAc로 용리하는 예비 박막 크로마토그래피로 정제하여, 19 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (27 % 수율).

[1459] 단계 B: 6-시아노-7-(4-(3-(트리플루오로메틸)페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 제조: 3:1 THF/메탄올 (2 ml)에 용해시킨 메틸 6-시아노-7-(4-(3-(트리플루오로메틸)페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (.019 g, 0.0383 mmol) 용액에 1M 수산화 나트륨 (0.0459 ml, 0.0459 mmol)을 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 하룻밤동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 물에 희석시킨 HCl과 EtOAc사이에 분배되었다. 이 수 용액을 EtOAc로 한번 추출하고, 조합된 유기층들을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 농축시켰다. 이러한 미정제 물질을 95:5:1 디클로로메탄/메탄올/아세트산으로 용리하는 예비 박막 크로마토그래피로 정제하여, 10 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (54.2 % 수율). MS (apci) m/z = 480.8 (MH).

[1460] **실시예 155**

[1461] 6-클로로-7-(4-(4-페닐시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드 (시스 및 트랜스 이성질체들의 혼합물)



[1462]

[1463] 단계 A: 4-페닐시클로헥산은 옥심의 제조: 95% 에탄올 (20 ml)에 용해시킨 4-페닐시클로헥산은 (1.50 g, 8.609 mmol)의 용액에 50% 하이드록시아민 수용액(5.276 ml, 86.09 mmol)을 첨가하고, 반응물을 가열하여 1시간 동안 환류시켰다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 물을 천천히 첨가하여 생성물을 침전시켰다. 이 고체를 여과하여 수집하여, 1.0 g의 표제 화합물을 산출하였다 (61.38 % 수율).

[1464] 단계 B: 4-페닐시클로헥산아민의 제조: THF (3 ml)에 용해시킨 4-페닐시클로헥산은 옥심 (.310 g, 1.64 mmol) 용액에 THF에 용해시킨 1M 리튬 알루미늄 하이드라이드 (3.44 ml, 3.44 mmol)를 첨가하고, 반응물을 가열하여 4시간 동안 환류시켰다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 물 (0.131 ml), 1M NaOH (0.131 ml) 및 추가 물 (0.393 ml)을 첨가하고, 반응물을 30분간 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고 여과하였다. 여과물을 농축시켜, 100 mg의 표제 화합물이 시스 및 트랜스 이성질체들의 1:1 혼합물로 산출되었다(34.8 % 수율).

[1465] 단계 C: 에틸 6-클로로-7-(4-(4-페닐시클로헥실카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실레이트 의 제조 (2가지 이성질체): DMF (1.25 ml)에 용해시킨 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 에시드 (0.0899 g, 0.238 mmol), N,N-디메틸피리딘-4-아민 (0.00291 g, 0.0238 mmol), 및 (1R,4R)-4-페닐시클로헥산아민 (0.0627 g, 0.358 mmol)의 용액에 N1-(에틸이미노)메틸렌)-N3,N3-디메틸프로판-1,3-디아민 하이드로클로라이드 (0.0549 g, 0.286 mmol)를 첨가하고, 반응물을 하룻밤동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석시키고 1M 염산, 포화 소듐 바이카보네이트, 및 포화 소듐 클로라이드로 세척하였다. 유기층을 분리하여 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 이러한 미정제 물질을 헥산에서의 5% 내지 50% EtOAc의 선형 기울기로 용리하는 Biotage SP1 시스템 상에서 정제하여 생성물의 두 가지 이성질체들을 산출하였다. 먼저 용리된 이성질체를 수집하고 이성질체 1 (27 mg)이라 한다. 두 번째로 용리된 이성질체를 이성질체 2 (32 mg)라 한다. 이들 이성질체들 각각의 상대적인 구조들은 결정되지 않았다.

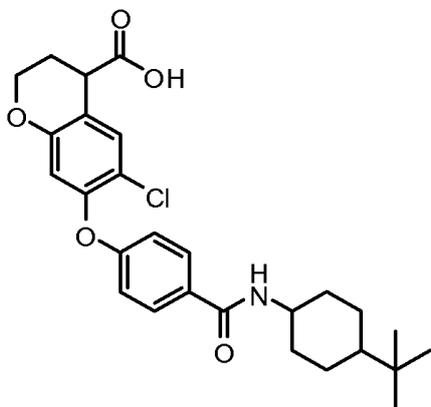
[1466] 단계 D(1): 6-클로로-7-(4-(4-페닐시클로헥실카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드, 이성질체 1의 제조: 3:1 THF/메탄올 (1 ml)에 용해시킨 6-클로로-7-(4-(4-페닐시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실

릭 애시드, 이성질체 1 (0.027 g, 0.051 mmol)의 용액에 1M 수산화 나트륨 (0.11 ml, 0.11 mmol)을 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 16시간동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 물 및 1M 염산으로 희석하고, EtOAc로 두 번 추출하였다. 조합된 유기층들을 포화 소듐 클로라이드로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고 여과하고 농축시켜, 수율 26 mg의 표제 화합물을 산출하였다 (100 % 수율). MS (apci) m/z = 506.1 (M+H).

[1467] 단계 D(2): 6-클로로-7-(4-(4-페닐시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드, 이성질체 2의 제조: 3:1 THF/메탄올 (1 ml)에 용해시킨 6-클로로-7-(4-(4-페닐시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드, 이성질체 2 (0.032 g, 0.060 mmol)의 용액에 1M 수산화 나트륨 (0.13 ml, 0.13 mmol)을 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 물 및 1M 염산으로 희석하고, EtOAc로 두 번 추출하였다. 조합된 유기층들을 포화 소듐 클로라이드로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고 농축시켜, 30 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (100 % 수율). MS (apci) m/z = 506.1 (M+H).

[1468] 실시예 156

[1469] 7-(4-(4-tert-부틸시클로헥실카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실릭 애시드



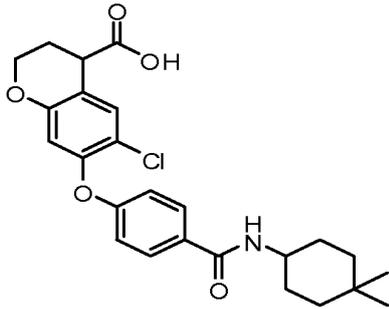
[1470]

[1471] 단계 A: 에틸 7-(4-(4-tert-부틸시클로헥실카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트의 제조: DMF (2 ml) 에 용해시킨 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 애시드 (0.154 g, 0.409 mmol), N,N-디메틸피리딘-4-아민 (0.00499 g, 0.0409 mmol), 및 4-tert-부틸시클로헥산아민 (0.0875 ml, 0.490 mmol) 용액에 N1-((에틸이미노)메틸렌)-N3,N3-디메틸프로판-1,3-디아민 하이드로클로라이드 (0.0940 g, 0.490 mmol)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고 1M 염산, 포화 소듐 바이카보네이트, 및 포화 소듐 클로라이드로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고 여과하고 농축시켰다. 이러한 미정제 물질을 헥산에서의 5-70% EtOAc의 선형 기울기로 용리하는 Biotage SP1 시스템 상에서 정제하여, 37 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (18% 수율).

[1472] 단계 B: 7-(4-(4-tert-부틸시클로헥실카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실릭 애시드의 제조: 3:1 THF/메탄올 (1 ml)에 용해시킨 에틸 7-(4-(4-tert-부틸시클로헥실카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트 (.037 g, 0.072 mmol)의 용액에 1M 수산화 나트륨 (0.15 ml, 0.15 mmol)을 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고 잔여물을 희석 염산으로 희석하고, EtOAc로 두 번 추출하였다. 조합된 유기층들을 포화 소듐 클로라이드로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고 농축시켜, 32 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (91 % 수율). MS (apci) m/z = 486.1 (M+H).

[1473] 실시예 157

[1474] 6-클로로-7-(4-(4,4-디메틸시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसिड



[1475]

[1476] 단계 A: 4,4-디메틸시클로헥산온 옥심의 제조: 95% 에탄올 (20 ml)에 용해시킨 4,4-디메틸시클로헥산온 (.511 g, 4.049 mmol)의 용액에 50% 하이드록실아민 수용액 (2.481 ml, 40.49 mmol)을 첨가하고, 반응물을 가열하여 2시간 동안 환류시켰다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 물을 첨가시 생성물이 침전되었다. 이 고체들을 진공 여과로 수집하여, 202 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (35 % 수율).

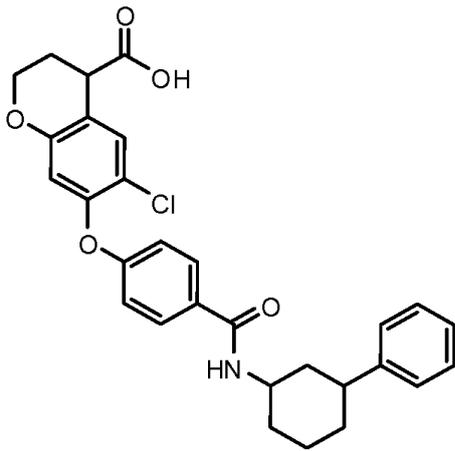
[1477] 단계 B: 4,4-디메틸시클로헥산아민 하이드로클로라이드의 제조: THF (3 ml)에 용해시킨 4,4-디메틸시클로헥산온 옥심 (.204 g, 1.44 mmol)의 용액에 THF에 용해시킨 1M 리튬 알루미늄 하이드라이드 (3.03 ml, 3.03 mmol)를 첨가하고, 반응물을 가열하여 4시간 동안 환류시켰다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 물 (0.115 ml), 1M 수산화 나트륨 (115 ml), 및 추가 물 (0.345 ml)을 첨가하였다. 반응물을 15분간 교반하고 여과하였다. 여과물을 EtOAc로 세척하고, 조합된 유기층들을 농축시켰다. 이러한 미정제 생성물을 디옥산에 용해시킨 5M 염화수소로 처리하고, 10분간 교반시키고, 농축시켜, 60 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (25.4 % 수율).

[1478] 단계 C: 에틸 6-클로로-7-(4-(4,4-디메틸시클로헥실카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: DMF (1.5 ml)에 용해시킨 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 एसि드 (0.0921 g, 0.244 mmol), N,N-디메틸피리딘-4-아민 (0.00299 g, 0.0244 mmol), 트리에틸아민 (0.0511 ml, 0.367 mmol), 및 4,4-디메틸시클로헥산아민 하이드로클로라이드 (.060 g, 0.367 mmol)의 용액에 N1-((에틸이미노)메틸렌)-N3,N3-디메틸프로판-1,3-디아민 하이드로클로라이드 (0.0562 g, 0.293 mmol)을 첨가하고, 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고 1M 염산, 포화 소듐 바이카보네이트, 및 포화 소듐 클로라이드로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 이러한 미정제 물질을 헥산에서의 5-70% EtOAc의 선형 기울기로 용리하는 Biotage SP1 시스템 상에서 정제하여 56 mg의 표제 화합물이 산출되었다(47.2 % 수율).

[1479] 단계 D: 6-클로로-7-(4-(4,4-디메틸시클로헥실카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드의 제조: 3:1 THF/EtOH (1 ml)에 용해시킨 에틸 6-클로로-7-(4-(4,4-디메틸시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (.056 g, 0.12 mmol)의 용액에 1M 수산화 나트륨 (0.24 ml, 0.24 mmol)을 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 하룻밤동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고 잔여물을 물 및 1M 염산으로 희석하였다. 반응물을 EtOAc로 두 번 추출하고, 조합된 유기층들을 포화 소듐 클로라이드로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜, 42 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (80 % 수율). MS (apci) m/z = 458.1 (M+H).

[1480] 실시예 158

[1481] 6-클로로-7-(4-(3-페닐시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसिड



[1482]

[1483] 단계 A: 3-페닐시클로헥산온의 제조: 10:1 디옥산/물 (2.5 ml)에 용해시킨 페닐보로닉 एसि드 (0.630 g, 5.17 mmol) 및 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸 (0.0193 g, 0.0310 mmol)의 용액에 아세틸아세토나토비스(에틸렌)로듐(I) (0.00800 g, 0.0310 mmol)을 첨가하고, 반응물을 아르곤으로 탈기시켰다. 여기에 시클로헥스-2-엔온 (.100 ml, 1.03 mmol)을 첨가하고, 반응물을 스크류-탑 바이얼에서 16시간 동안 120 °C로 가열하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각되게 하고, EtOAc로 희석시키고, 포화 소듐 바이카보네이트로 두 번, 그리고 포화 소듐 클로라이드로 한 번 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 이러한 미정제 물질을 헥산에서의 5-50% EtOAc의 선형 기울기로 용리하는 Biotage SP1 시스템 상에서 정제하여, 수율 60 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (33.3 % 수율).

[1484] 단계 B: 3-페닐시클로헥산온 옥심의 제조: 95% 에탄올 (2 ml)에 용해시킨 3-페닐시클로헥산온 (0.060 g, 0.3444 mmol)의 용액에 50% 하이드록실아민 수용액 (0.2110 ml, 3.444 mmol)을 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 하룻밤동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석시키고 물 및 포화 소듐 클로라이드로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜, 60 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (92.07 % 수율).

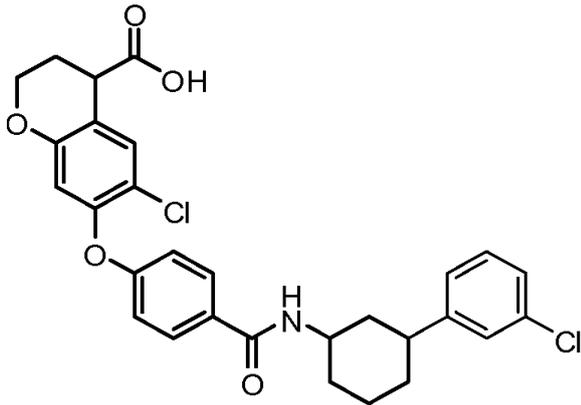
[1485] 단계 C: 3-페닐시클로헥산아민의 제조: THF (2 ml)에 용해시킨 3-페닐시클로헥산온 옥심 (0.060 g, 0.32 mmol)의 용액에 THF에 용해시킨 1M 리튬 알루미늄 하이드라이드 (0.67 ml, 0.67 mmol)를 첨가하고, 반응물을 3시간 동안 가열하여 환류시켰다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 물 (0.0254 ml), 1M 수산화 나트륨 (0.0254 ml), 및 추가 물 (0.0762 ml)을 순차적으로 첨가하고, 반응물을 15분 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고 여과시켰다. 이 여과물을 농축시켜, 41 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (74 % 수율).

[1486] 단계 D: 에틸 6-클로로-7-(4-(3-페닐시클로헥실카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: DMF (1.2 ml)에 용해시킨 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 एसि드 (83.9 mg, 0.223 mmol), N,N-디메틸피리딘-4-아민 (2.72 mg, 0.0223 mmol), 및 3-페닐시클로헥산아민 (41 mg, 0.234 mmol)의 용액에 N1-(에틸이미노)메틸렌)-N3,N3-디메틸프로판-1,3-디아민 하이드로클로라이드 (47.0 mg, 0.245 mmol)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 하룻밤동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석시키고, 1M 염산, 포화 소듐 바이카보네이트, 및 포화 소듐 클로라이드로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 이러한 미정제 물질을 Biotage SP1 시스템 상에서 정제하여, 58 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (48.7 % 수율).

[1487] 단계 E: 6-클로로-7-(4-(3-페닐시클로헥실카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드의 제조: 3:1 THF/에탄올 (1 ml)에 용해시킨 6-클로로-7-(4-(3-페닐시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (58 mg, 0.11 mmol)의 용액에 1M 수산화 나트륨 (228 μL, 0.23 mmol)을 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시킨 후, 1M HCl로 산성화하고 EtOAc로 두 번 추출하였다. 조합된 유기층들을 포화 소듐 클로라이드로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜, 55 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (100 % 수율). MS (apci) m/z = 506.1 (M+H).

[1488] **실시예 159**

[1489] 6-클로로-7-(4-(3-(3-클로로페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसिड

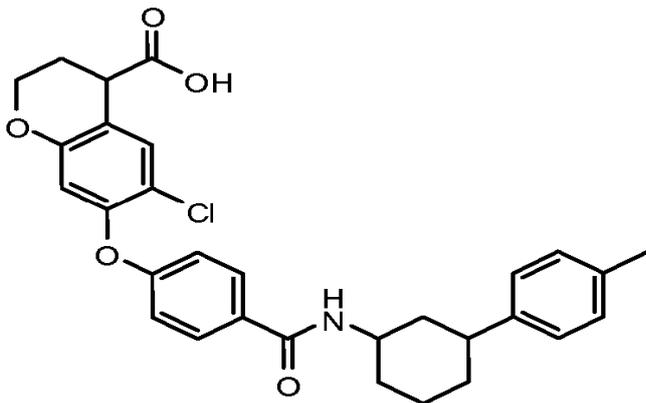


[1490]

[1491] 페닐보로닉 एसि드를 3-클로로페닐보로닉 एसि드로 치환하고 실시예 158의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 537.8 (M+H).

[1492] 실시예 160

[1493] 6-클로로-7-(4-(3-(4-메틸페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसिड

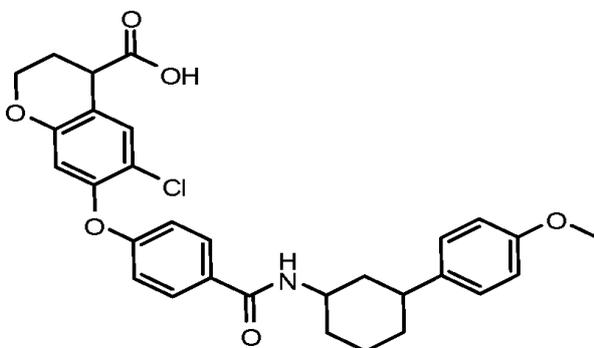


[1494]

[1495] 페닐보로닉 एसि드를 4-메틸페닐보로닉 एसि드로 치환하고 실시예 158의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 520.1 (M+H).

[1496] 실시예 161

[1497] 6-클로로-7-(4-(3-(4-메톡시페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드

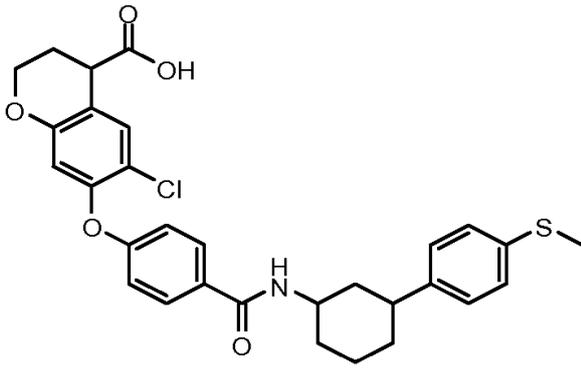


[1498]

[1499] 페닐보로닉 एसि드를 4-메톡시페닐보로닉 एसि드로 치환하고 실시예 158의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 536.1 (M+H).

[1500] 실시예 162

[1501] 6-클로로-7-(4-(3-(4-(메틸티오)페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसिड

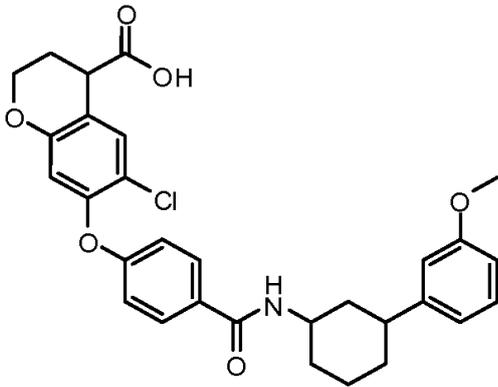


[1502]

[1503] 페닐보로닉 एसि드를 4-(메틸티오)페닐보로닉 एसि드로 치환하고 실시예 158의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) $m/z = 552.0$ (M+H).

[1504] 실시예 163

[1505] 6-클로로-7-(4-(3-(3-메톡시페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसिड

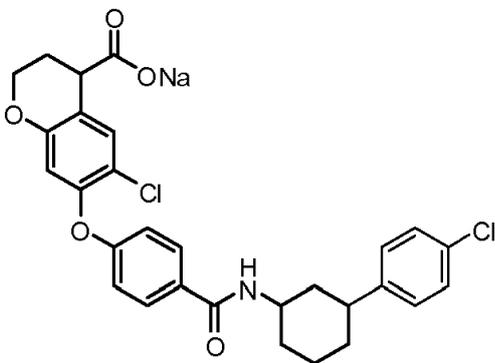


[1506]

[1507] 페닐보로닉 एसि드를 3-메톡시페닐보로닉 एसि드로 치환하고 실시예 158의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) $m/z = 536.0$ (M+H).

[1508] 실시예 164

[1509] 소듐 6-클로로-7-(4-(3-(4-클로로페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[1510]

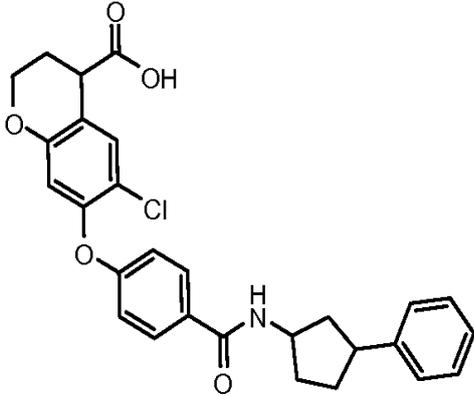
[1511] 단계 A-E: 6-클로로-7-(4-(3-(4-클로로페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드의 제조: 페닐보로닉 एसि드를 4-클로로페닐보로닉 एसि드로 치환하고 실시예 158의 방법에 따라 제조하였다.

[1512] 단계 F: 소듐 6-클로로-7-(4-(3-(4-클로로페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 메탄올 (2 ml)에 용해시킨 6-클로로-7-(4-(3-(4-클로로페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드 (0.032 g, 0.0592 mmol)의 용액에 메탄올에 용해시킨 0.5M 소듐 메탄올레이트 (0.121 ml, 0.0604 mmol)

1)를 첨가하고, 반응물을 하룻밤동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜, 33 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (99.1 % 수율). MS (apci) m/z = 540.0 (M-Na+2H).

[1513] 실시예 165

[1514] 6-클로로-7-(4-(3-페닐시클로펜틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드

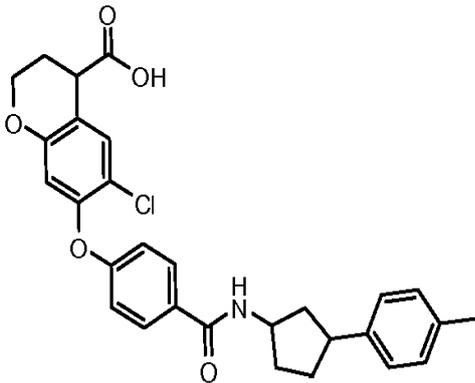


[1515]

[1516] 시클로헥센-2-온을 시클로펜텐-2-온으로 치환하고 실시예 158의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 492.1 (M+H).

[1517] 실시예 166

[1518] 6-클로로-7-(4-(3-*p*-톨릴시클로펜틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드

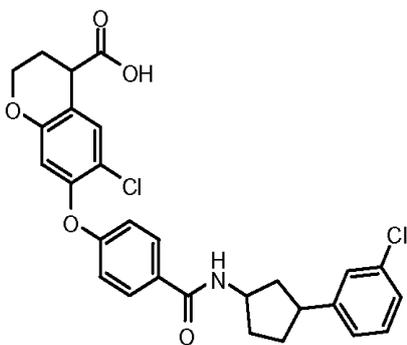


[1519]

[1520] 페닐보로닉 एसि드를 4-메틸페닐보로닉 एसि드로 치환하고, 시클로헥센-2-온을 시클로펜텐-2-온으로 치환하고 실시예 158의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 506.1 (M+H).

[1521] 실시예 167

[1522] 6-클로로-7-(4-(3-(3-클로로페닐)시클로펜틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드



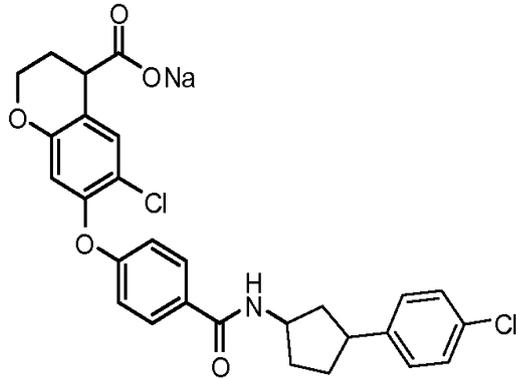
[1523]

[1524] 페닐보로닉 एसि드를 3-클로로페닐보로닉 एसि드로 치환하고, 시클로헥센-2-온을 시클로펜텐-2-온으로 치환하고

실시예 158의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 526.1 (M+H).

[1525] 실시예 168

[1526] 소듐 6-클로로-7-(4-(3-(4-클로로페닐)시클로펜틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

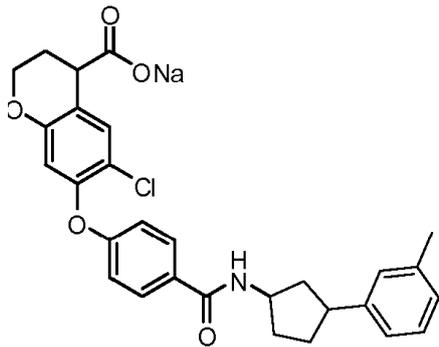


[1527]

[1528] 페닐보로닉 에시드를 4-클로로페닐보로닉 에시드로 치환하고 시클로헥센-2-온을 시클로펜텐-2-온으로 치환하고 실시예 158의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 526.1 (M-Na+2H).

[1529] 실시예 169

[1530] 소듐 6-클로로-7-(4-(3-(3-메틸페닐)시클로펜틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

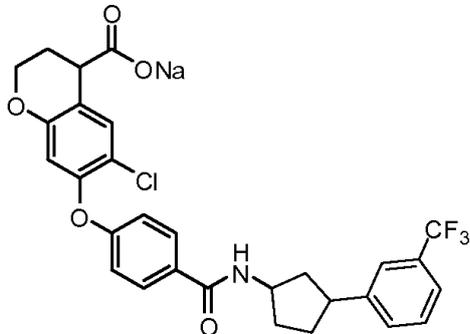


[1531]

[1532] 페닐보로닉 에시드를 3-메틸페닐보로닉 에시드로 치환하고, 시클로헥센-2-온을 시클로펜텐-2-온으로 치환하고 실시예 158의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 506.1 (M-Na+2H).

[1533] 실시예 170

[1534] 소듐 6-클로로-7-(4-(3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)시클로펜틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

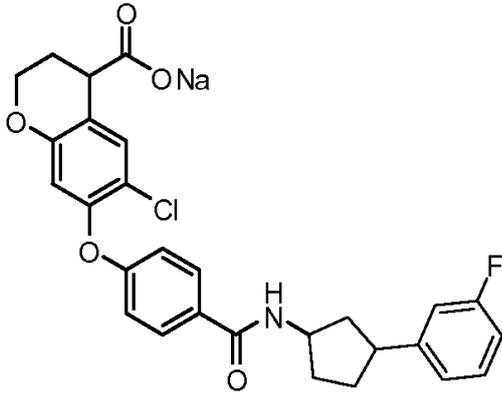


[1535]

[1536] 반응물 페닐보로닉 에시드를 3-(트리플루오로메틸)페닐보로닉 에시드로 치환하고 시클로헥센-2-온을 시클로펜텐-2-온으로 치환하고 실시예 158의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 560.1 (M-Na+2H).

[1537] 실시예 171

[1538] 소듐 6-클로로-7-(4-(3-(3-플루오로페닐)시클로헥틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

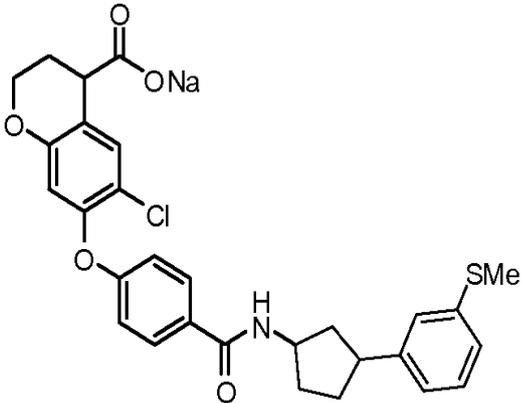


[1539]

[1540] 페닐보로닉 에시드를 3-플루오로페닐보로닉 에시드로 치환하고 시클로헥센-2-온을 시클로헥텐-2-온으로 치환하고 실시예 158의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 510.1 (M-Na+2H).

[1541] 실시예 172

[1542] 소듐 6-클로로-7-(4-(3-(3-(메틸티오)페닐)시클로헥틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

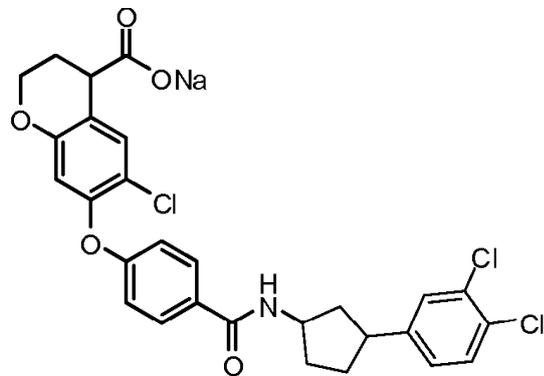


[1543]

[1544] 페닐보로닉 에시드를 3-(메틸티오)페닐보로닉 에시드로 치환하고 시클로헥센-2-온을 시클로헥텐-2-온으로 치환하고 실시예 158의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 538.0 (M-Na+2H).

[1545] 실시예 173

[1546] 소듐 6-클로로-7-(4-(3-(3,4-디클로로페닐)시클로헥틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

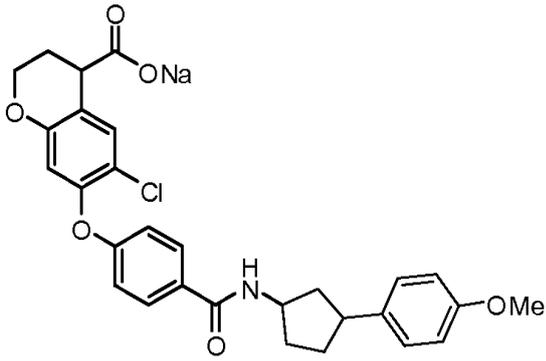


[1547]

[1548] 실시예 158, 페닐보로닉 에시드를 3,4-디클로로페닐보로닉 에시드로 치환하고 시클로헥센-2-온을 시클로헥텐-2-온으로 치환하고 실시예 158의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 560.0 (M-Na+2H).

[1549] 실시예 174

[1550] 소듐 6-클로로-7-(4-(3-(4-메톡시페닐)시클로펜틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

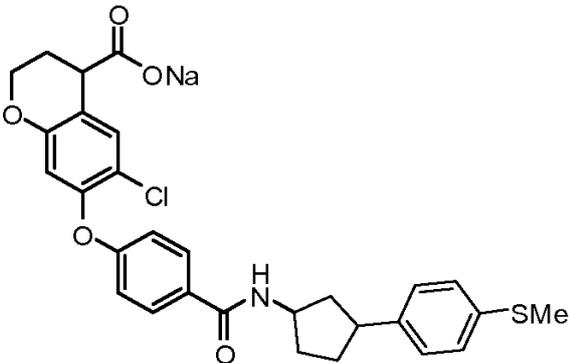


[1551]

[1552] 페닐보로닉 에시드를 4-메톡시페닐보로닉 에시드로 치환하고 시클로헥센-2-온을 시클로펜텐-2-온으로 치환하고 실시예 158의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 522.1 (M-Na+2H).

[1553] 실시예 175

[1554] 소듐 6-클로로-7-(4-(3-(4-메틸티오)페닐)시클로펜틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

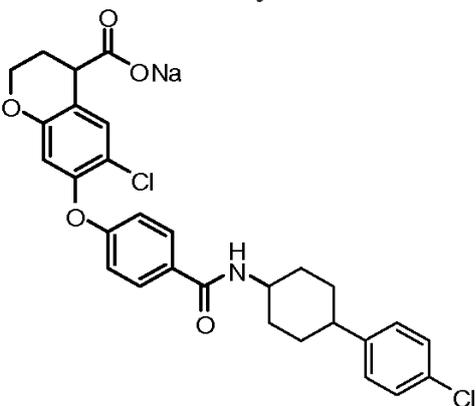


[1555]

[1556] 페닐보로닉 에시드를 4-(메틸티오)페닐보로닉 에시드로 치환하고 시클로헥센-2-온을 시클로펜텐-2-온으로 치환하고 실시예 158의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 538.1 (M-Na+2H).

[1557] 실시예 176

[1558] 소듐 6-클로로-7-(4-(4-(4-클로로페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[1559]

[1560] 단계 A: tert-부틸 4-(4-클로로페닐)시클로헥실카르바메이트의 제조: tert-부탄올 (22 ml)에 용해시킨 4-(4-클로로페닐)시클로헥산카르복실릭 에시드 (1.01 g, 4.231 mmol) 및 트리에틸아민 (0.5897 ml, 4.231 mmol)의 용액에 디페닐 포스포라지테이트 (0.9147 ml, 4.231 mmol)를 첨가하고, 반응물을 16시간 동안 가열하여 환류시켰다. 반응물을 EtOAc로 희석시키고 1M 염산, 포화 소듐 바이카보네이트, 및 포화 소듐 클로라이드로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 이러한 미정제 물질을 헥산에서의 5-50% EtOAc의 선형 기울기로 용리하는 Biotage SP1 시스템 상에서 정제하여 760 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (57

% 수율).

[1561] 단계 B: 4-(4-클로로페닐)시클로헥산아민의 제조: 디클로로메탄 (5 ml)에 용해시킨 *tert*-부틸 4-(4-클로로페닐)시클로헥실카바메이트 (0.760 g, 2.45 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (5 ml)을 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고 물에 용해시키고, pH가 >13이 될 때까지 1M NaOH를 첨가하였다. 수성층을 디클로로메탄으로 두 번 추출하고, 조합된 유기층들을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고 농축시켜, 371 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (72.1 % 수율).

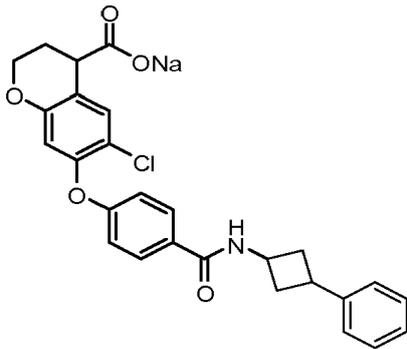
[1562] 단계 C: 에틸 6-클로로-7-(4-(4-(4-클로로페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: DMF (1 ml)에 용해시킨 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 애시드 (.050 g, 0.13 mmol), N,N-디메틸피리딘-4-아민 (0.0016 g, 0.013 mmol), 및 4-(4-클로로페닐)시클로헥산아민 (0.042 g, 0.20 mmol)의 용액에 N1-((에틸이미노)메틸렌)-N3,N3-디메틸프로판-1,3-디아민 하이드로클로라이드 (0.031 g, 0.16 mmol)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 하룻밤동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석시키고 1M 염산, 포화 소듐 바이카보네이트, 및 포화 소듐 클로라이드로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜, 65 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (86 % 수율).

[1563] 단계 D: 6-클로로-7-(4-(4-(4-클로로페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 제조: 3:1 THF/에탄올 (1 ml)에 현탁시킨 에틸 6-클로로-7-(4-(4-(4-클로로페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (0.065 g, 0.11 mmol)의 현탁액에 1M 수산화 나트륨 (0.24 ml, 0.24 mmol)을 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고 물에 용해시키고, 1M 염산으로 산성화하고, EtOAc로 두 번 추출하였다. 조합된 유기층들을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜, 45 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (73 % 수율).

[1564] 단계 E: 소듐 6-클로로-7-(4-(4-(4-클로로페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 1:1 THF/메탄올 (5 ml)에 현탁시킨 6-클로로-7-(4-(4-(4-클로로페닐)시클로헥실카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드 (0.045 g, 0.0833 mmol)의 현탁액에 메탄올에 용해시킨 0.5M 소듐 메탄올레이트 (0.170 ml, 0.0849 mmol)를 첨가하고, 반응물을 3주동안 교반한 후, 농축시켜, 47 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (100 % 수율). MS (apci) m/z = 562.1 (M-Na+2H).

[1565] 실시예 177

[1566] 소듐 6-클로로-7-(4-(3-페닐시클로부틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[1567] 단계 A: 3-페닐시클로부탄온 옥심의 제조: 95% 에탄올 (7 ml)에 용해시킨 3-페닐시클로부탄온 (0.198 g, 1.354 mmol)의 용액에 50% 하이드록실아민 수용액(0.8300 ml, 13.54 mmol)을 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 포화 소듐 클로라이드로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 농축시켜, 167 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (76.49 % 수율).

[1569] 단계 B: 3-페닐시클로부틸아민의 제조: THF (5 ml)에 용해시킨 3-페닐시클로부탄온 옥심 (0.167 g, 1.04 mmol) 용액에 THF에 용해시킨 1M 리튬 알루미늄 하이드라이드 (2.18 ml, 2.18 mmol)를 3분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 4시간 동안 가열하여 환류시킨 후, 주위 온도로 냉각시켰다. 물 (0.083 ml), 1M 수산화 나트륨 (0.083 ml), 및 추가 물(0.248 ml)을 첨가하고, 반응물을 추가 30분간 교반하였다. 반응물을 여과시키고 고체를 THF로 세척하였다. 여과물을 조합하고 농축시켜, 101 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (66.2 % 수율).

[1570] 단계 C: 에틸 6-클로로-7-(4-(3-페닐시클로부틸카르바모일))크로만-4-카르복실레이트의 제조: DMF (2 ml)에 용해시킨 3-페닐시클로부탄아민 (0.101 g, 0.686 mmol)의 용액에

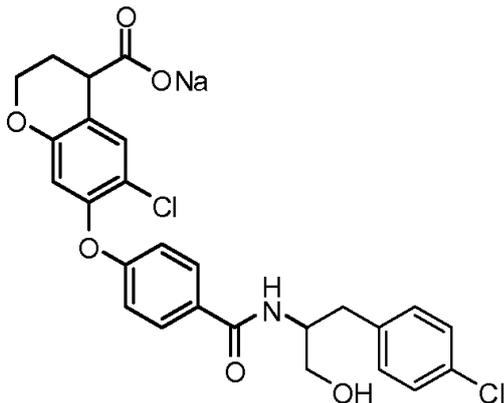
4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 애시드 (0.129 g, 0.343 mmol), N,N-디메틸피리딘-4-아민 (0.00838 g, 0.0686 mmol), 및 N1-((에틸이미노)메틸렌)-N3,N3-디메틸프로판-1,3-디아민 하이드로클로라이드 (0.0789 g, 0.412 mmol)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석시키고 1M 염산, 포화 소듐 바이카보네이트, 및 포화 소듐 클로라이드로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 이러한 미정제 물질을 헥산에서의 5-70% EtOAc 선형 기울기로 용리하는 Biotage SP1 시스템 상에서 정제하여 86 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (49.5 % 수율).

[1571] 단계 D: 6-클로로-7-(4-(3-페닐시클로부틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 제조: 3:1 THF/에탄올 (4 ml)에 용해시킨 에틸 6-클로로-7-(4-(3-페닐시클로부틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (0.086 g, 0.17 mmol)의 용액에 1M 수산화 나트륨 (0.36 ml, 0.36 mmol)을 첨가하고, 반응물을 하룻밤동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고 물에 용해시키고 1M 염산으로 산성화하고, EtOAc으로 두 번 추출하였다. 조합된 유기층들을 포화 소듐 클로라이드로 세척하고, Na₂SO₄를 통해 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 67 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (82 % 수율).

[1572] 단계 E: 소듐 6-클로로-7-(4-(3-페닐시클로부틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 메탄올 (2 ml)에 용해시킨 6-클로로-7-(4-(3-페닐시클로부틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드 (.067 g, 0.140 mmol)의 용액에 메탄올에 용해시킨 0.5M 소듐 메탄올레이트 (0.294 ml, 0.147 mmol)를 첨가하고, 반응물을 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜, 70 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (99.9 % 수율). MS (apci) m/z = 471.1 (M-Na+2H).

[1573] **실시예 178**

[1574] 소듐 6-클로로-7-(4-(1-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로판-2-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[1575]

[1576] 단계 A: 에틸 6-클로로-7-(4-(1-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로판-2-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 디클로로메탄 (1.5 ml) 및 DMF (1 방울)에 용해시킨 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 애시드 (.100 g, 0.2654 mmol)의 용액에 옥살릴 디클로라이드 (0.02778 ml, 0.3185 mmol)를 첨가하고, 반응물을 30분 동안 교반하였다. N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.1112 ml, 0.6370 mmol) 및 2-아미노-3-(4-클로로페닐)프로판-1-올 (0.06405 g, 0.3450 mmol)을 첨가하고, 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고 1M 염산, 포화 소듐 바이카보네이트, 및 포화 소듐 클로라이드로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 이러한 미정제 물질을 헥산에서의 25-100% EtOAc로 용리하는 Biotage SP1 시스템 상에서 정제하여, 111 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (76.82 % 수율).

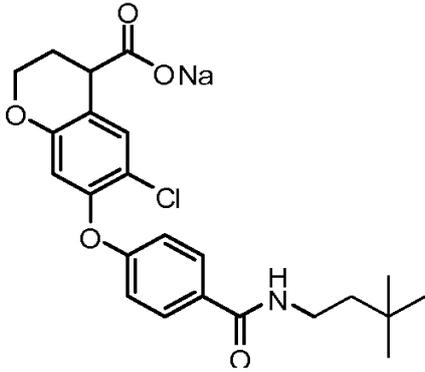
[1577] 단계 B: 6-클로로-7-(4-(1-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로판-2-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 제조: 3:1 THF/에탄올 (2 ml)에 용해시킨 에틸 6-클로로-7-(4-(1-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로판-2-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (.111 g, 0.204 mmol)의 용액에 1M 수산화 나트륨 (0.428 ml, 0.428 mmol)을 첨가하고, 반응물을 하룻밤동안 교반하였다. 이것을 농축시킨 후 물에 용해시켰다. 그 후 이 반응물을 1M 염산으로 산성화하고 EtOAc로 두 번 추출하였다. 조합된 유기층들을 포화 소듐 클로라이드로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 농축시켜, 87 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (82.6 % 수율).

[1578] 단계 C: 소듐 6-클로로-7-(4-(1-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로판-2-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실

레이트의 제조: 메탄올 (2 ml)에 용해시킨 6-클로로-7-(4-(1-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로판-2-일카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드 (.087 g, 0.168 mmol)의 용액에 메탄올에 용해시킨 0.5M 소듐 메탄올레이트 (0.354 ml, 0.177 mmol)를 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 농축시키고 디클로로메탄 및 헥산에 용해시키고, 다시 농축시켜, 87 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (95.9 % 수율). MS (apci) m/z = 515.9 (M-Na+2H).

[1579] **실시예 179**

[1580] 소듐 6-클로로-7-(4-(3,3-디메틸부틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

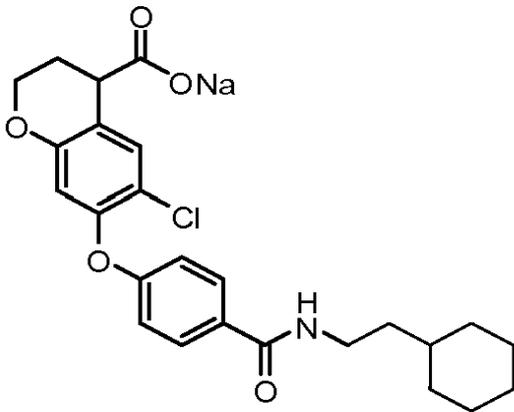


[1581]

[1582] 2-아미노-3-(4-클로로페닐)프로판-1-올을 2-시클로헥산아민 하이드로클로라이드로 치환하고 실시예 178의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 432.2 (M-Na+2H).

[1583] **실시예 180**

[1584] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-시클로헥실에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

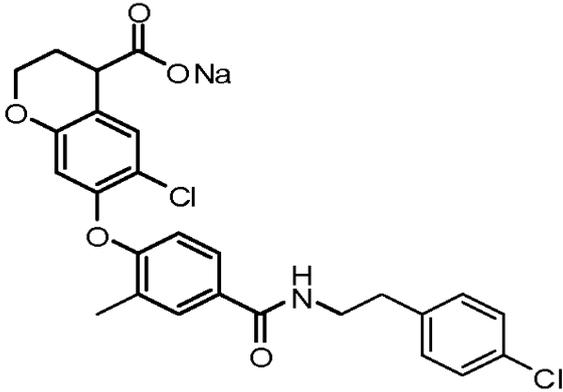


[1585]

[1586] 실시예 178에서, 2-아미노-3-(4-클로로페닐)프로판-1-올을 2-시클로헥산아민 하이드로클로라이드로 치환하고 단계 A에서 사용되는 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민의 양을 2.2 당량으로부터 3.5 당량으로 증가시키고 실시예 178의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 458.2 (M-Na+2H).

[1587] **실시예 181**

[1588] 소듐 6-클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일)-2-메틸페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[1589]

[1590] 단계 A: 4-브로모-N-(4-클로로펜에틸)-3-메틸벤즈아미드의 제조: 디클로로메탄 (10 ml) 및 DMF (1 방울)에 현탁시킨 4-브로모-3-메틸벤조익 애시드 (0.500 g, 2.325 mmol)의 현탁액에 옥살릴 디클로라이드 (0.2231 ml, 2.558 mmol)를 첨가하고, 반응물을 30분 동안 교반하였다. N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.8934 ml, 5.115 mmol) 및 2-(4-클로로페닐)에탄아민 (0.3557 ml, 2.558 mmol)을 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고 1M 염산, 포화 소듐 바이카보네이트, 및 포화 소듐 클로라이드로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 이러한 미정제 물질을 EtOAc 및 헥산으로부터의 재결정화에 의해 정제하여, 400 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (48.78 % 수율).

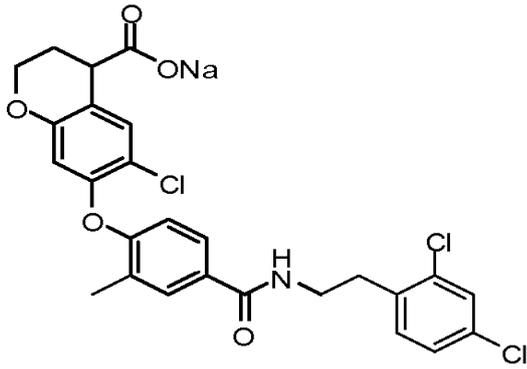
[1591] 단계 B: 에틸 6-클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일)-2-메틸페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 디옥산 (1 ml)에 용해시킨 4-브로모-N-(4-클로로펜에틸)-3-메틸벤즈아미드 (0.0831 g, 0.236 mmol), 에틸 6-클로로-7-하이드록시크로만-4-카르복실레이트 (.050 g, 0.195 mmol), 및 2-(디메틸아미노)아세트산 (0.0104 g, 0.101 mmol)의, 아르곤으로 탈기시킨 용액에 세슘 카보네이트 (0.133 g, 0.409 mmol) 및 염화 구리(I) (0.0100 g, 0.101 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 스크류-캡 바이얼에 밀봉시키고 100 °C로 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시킨 후, 헥산에서의 5-70% EtOAc의 선형 기울기로 용리하는 Biotage SP1 시스템 위에 직접 부하하여 정제하여, 22 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (21 % 수율).

[1592] 단계 C: 6-클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일)-2-메틸페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 제조: 3:1 THF/에탄올 (2 ml)에 용해시킨 에틸 6-클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일)-2-메틸페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (.022 g, 0.042 mmol)의 용액에 1M 수산화 나트륨 (0.087 ml, 0.087 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 하룻밤동안 교반한 후 농축시켰다. 잔여물을 물에 용해시키고 1M 염산으로 산성화하고 EtOAc로 두 번 추출하였다. 조합된 유기층들을 포화 소듐 클로라이드로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 이러한 미정제 물질을 95:5:1 디클로로메탄/메탄올/빙초산으로 용리하는 예비 박막 크로마토그래피로 정제하여, 11 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (53 % 수율).

[1593] 단계 D: 소듐 6-클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일)-2-메틸페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 메탄올 (2 ml)에 용해시킨 6-클로로-7-(4-(4-클로로펜에틸카르바모일)-2-메틸페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드 (0.011 g, 0.0220 mmol)의 용액에 메탄올에 용해시킨 0.5 M 소듐 메탄올레이트 (0.0462 ml, 0.0231 mmol)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고 잔여물을 디클로로메탄 및 헥산으로 희석시키고 다시 농축시켜, 11 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (95.8 % 수율). MS (apci) m/z = 500.0 (M-Na+2H).

[1594] 실시예 182

[1595] 소듐 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로페닐)에틸카르바모일)-2-메틸페녹시)크로만-4-카르복실레이트

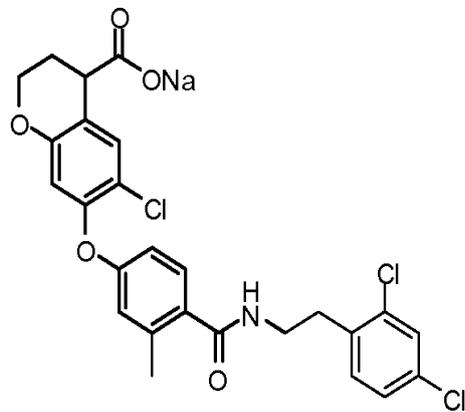


[1596]

[1597] 2-(4-클로로페닐)에탄아민을 2-(2,4-디클로로페닐)에탄아민으로 치환하고 실시예 181의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 534.0 (M-Na+2H).

[1598] 실시예 183

[1599] 소듐 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로페닐)에틸카르바모일)-3-메틸페녹시)크로만-4-카르복실레이트

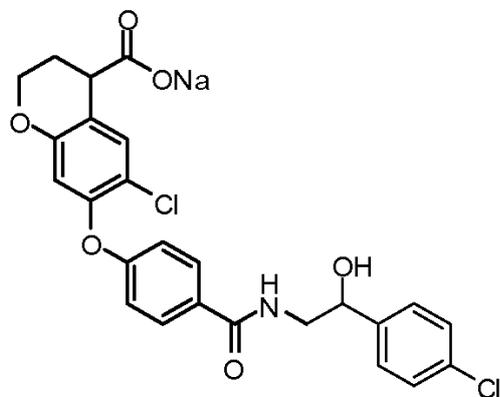


[1600]

[1601] 4-브로모-3-메틸벤조익 에시드를 4-브로모-2-메틸벤조익 에시드로 치환하고 실시예 181의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 534.0 (M-Na+2H).

[1602] 실시예 184

[1603] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-(4-클로로페닐)-2-하이드록시에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[1604]

[1605] 단계 A: 에틸 6-클로로-7-(4-(2-(4-클로로페닐)-2-하이드록시에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: DMF (1 ml)에 용해시킨 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 에시드 (.050 g, 0.13 mmol), 2-아미노-1-(4-클로로페닐)에탄올 하이드로클로라이드 (0.033 g, 0.16 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.030 ml, 0.17 mmol), 및 3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-올 (0.018 g, 0.13 mmol)의 용액

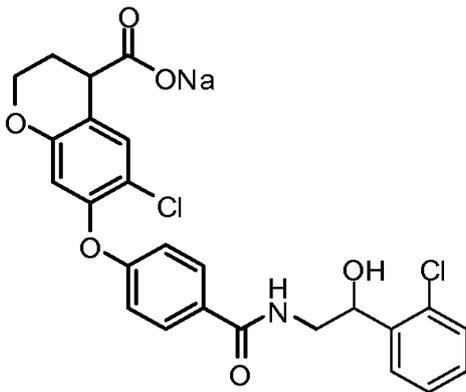
에 N1-((에틸이미노)메틸렌)-N3,N3-디메틸프로판-1,3-디아민 하이드로클로라이드 (0.031 g, 0.16 mmol)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 EtOAc로 희석시키고 10% 시트르산, 포화 소듐 바이카보네이트, 및 포화 소듐 클로라이드로 세척하였다. 이 반응물을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 이러한 미정제 물질을 25-100% EtOAc/헥산의 선형 기울기를 사용하는 Biotage SP1 시스템 상에서 정제하여, 56 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (80 % 수율).

[1606] 단계 B: 6-클로로-7-(4-(2-(4-클로로페닐)-2-하이드록시에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 제조: 3:1 THF/에탄올 (2 ml)에 용해시킨 에틸 6-클로로-7-(4-(2-(4-클로로페닐)-2-하이드록시에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (0.056 g, 0.11 mmol)의 용액에 1M 수산화 나트륨 (0.22 ml, 0.22 mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 물에 용해시키고, 1M 염산으로 산성화하고, EtOAc으로 두 번 추출하였다. 조합된 유기층들을 포화 소듐 클로라이드로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고 농축시켜, 46 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (87 % 수율).

[1607] 단계 C: 소듐 6-클로로-7-(4-(2-(4-클로로페닐)-2-하이드록시에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 메탄올 (1 ml)에 용해시킨 6-클로로-7-(4-(2-(4-클로로페닐)-2-하이드록시에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드 (.046 g, 0.092 mmol)의 용액에 메탄올에 용해시킨 0.5M 소듐 메탄올레이트 (0.18 ml, 0.092 mmol)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 농축시키고 디클로로메탄 및 헥산에 용해시키고, 다시 농축시켜, 46 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (96 % 수율). MS (apci) m/z = 501.8 (M-Na+2H).

[1608] 실시예 185

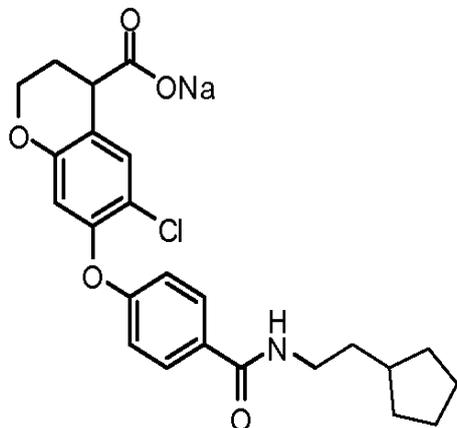
[1609] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-(2-클로로페닐)-2-하이드록시에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[1610] 2-아미노-1-(2-클로로페닐)에탄올 하이드로클로라이드를 2-아미노-1-(4-클로로페닐)에탄올 하이드로클로라이드로 치환하고 실시예 184의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 501.8 (M-Na+2H).

[1612] 실시예 186

[1613] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-시클로펜틸에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트

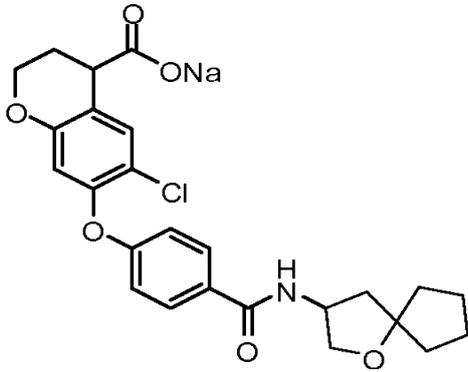


[1614] 2-아미노-1-(4-클로로페닐)에탄올 하이드로클로라이드를 2-시클로펜틸에탄아민으로 치환하고 N-에틸-N-이소프로

필프로판-2-아민을 생략하고 실시예 184의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 444.2 (M-Na+2H).

[1616] **실시예 187**

[1617] 소듐 7-(4-(1-옥사스피로[4.4]노난-3-일카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트

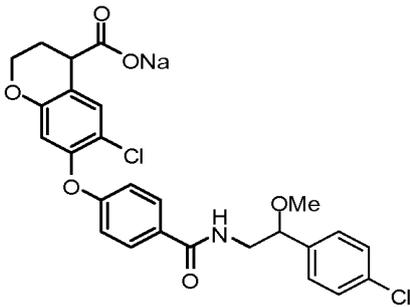


[1618]

[1619] 2-아미노-1-(4-클로로페닐)에탄올 하이드로클로라이드를 with 1-옥사스피로[4.4]노난-3-아민으로 치환하고 N-에틸-N-이소프로필필프로판-2-아민을 생략하고 실시예 184의 방법에 따라 제조하였다. MS (apci) m/z = 472.0 (M-Na+2H).

[1620] **실시예 188**

[1621] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-(4-클로로페닐)-2-메톡시에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[1622]

[1623] 단계 A: [N-[(p-니트로페닐)설포닐]이미노]페닐아이오디난의 제조: 0 °C 에서 MeOH (10 ml)에 용해시킨 4-니트로벤젠설포나미드 (0.628 g, 3.10 mmol) 및 포타슘 하이드록사이드 (0.410 g, 6.21 mmol)의 용액에 아이오도벤젠 디아세테이트 (1.00 g, 3.10 mmol)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도까지 가온시키고 4시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 여과하고, 고체들을 물로 세척하고 감압하에 건조시켜, 980 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (78.1 % 수율).

[1624] 단계 B: 2-(4-클로로페닐)-1-(4-니트로페닐설포닐)아지리딘의 제조: 아르곤으로 탈기된 건조 아세트니트릴 (2.5 ml)에 현탁시킨 1-클로로-4-비닐벤젠 (0.1195 ml, 0.9957 mmol), 테트라키스(아세트니트릴)구리(I) 헥사플루오로포스페이트 (0.01856 g, 0.04979 mmol), 및 4 옹스트롬의 분자체 (300 mg)의 현탁액에 [N-[(p-니트로페닐)설포닐]이미노]페닐아이오디난 (0.6037 g, 1.494 mmol)을 고체로서 2시간 동안 부분부분 첨가하였다. 이 반응물을 아르곤하에 하룻밤동안 교반한 후, 헥산에서의 EtOAc의 2-30%의 선형 기울기로 용리하는 Biotage SP1 시스템 위에 직접 놓아 정제하여, 276 mg의 표제 화합물이 산출되었다(81.8 % 수율).

[1625] 단계 C: N-(2-(4-클로로페닐)-2-메톡시에틸)-4-니트로벤젠설포나미드의 제조: 2-(4-클로로페닐)-1-(4-니트로페닐설포닐)아지리딘 (.276 g, 0.815 mmol)을 8 ml의 메탄올 및 4 ml의 디클로로메탄에 용해시켰다. 반응물을 주위 온도에서 5일간 교반한 후, 농축시켰다. 이러한 미정제 물질을 헥산에서의 EtOAc의 5-50% 선형 기울기로 용리하는 Biotage SP1 시스템에서 정제하여 231 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (76.5 % 수율).

[1626] 단계 D: tert-부틸 2-(4-클로로페닐)-2-메톡시에틸카바메이트의 제조: 49:1 아세트니트릴/DMSO (15 ml)에 용해시킨 N-(2-(4-클로로페닐)-2-메톡시에틸)-4-니트로벤젠설포나미드 (0.231 g, 0.6230 mmol), 벤젠티올 (0.1910 ml, 1.869 mmol), 및 포타슘 카보네이트 (0.3444 g, 2.492 mmol)의 용액을 3 시간 동안 50 °C까지 가열하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, di-tert-부틸 디카보네이트 (0.6798 g, 3.115 mmol)를 첨가하였다. 반응물을

1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고 미정제 물질을 헥산에서 5-40% EtOAc의 선형 기울기로 용리하는 Biotage SP1 시스템에 직접 놓아 정제하여, 129 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (72.46 % 수율).

[1627] 단계 E: 2-(4-클로로페닐)-2-메톡시에탄아민의 제조: 디클로로메탄 (5 ml)에 용해시킨 tert-부틸 2-(4-클로로페닐)-2-메톡시에틸카바메이트 (0.129 g, 0.451 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (5 ml)을 첨가하고, 이 반응물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 농축시키고 물에 용해시켰다. pH가 >13이 될 때까지 수산화 나트륨 (1M)을 첨가하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄으로 두 번 추출하고, 조합된 유기층들을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜, 71 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (84.7 % 수율).

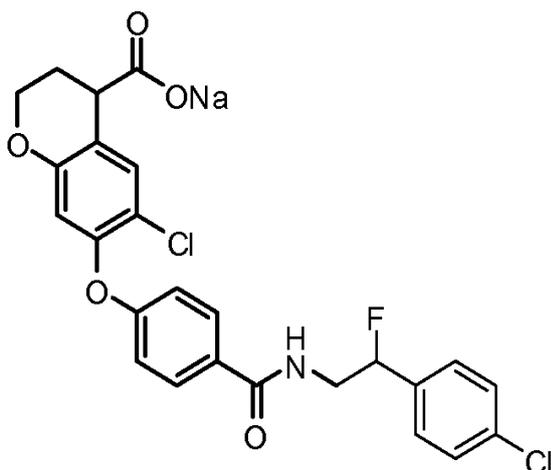
[1628] 단계 F: 에틸 6-클로로-7-(4-(2-(4-클로로페닐)-2-메톡시에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: DMF (1 ml)에 용해시킨 2-(4-클로로페닐)-2-메톡시에탄아민 (0.071 g, 0.38 mmol), 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 애시드 (0.060 g, 0.16 mmol), 및 3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-올 (0.022 g, 0.16 mmol)의 용액에 N1-((에틸이미노)메틸렌)-N3,N3-디메틸프로판-1,3-디아민 하이드로클로라이드 (0.037 g, 0.19 mmol)을 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 하룻밤동안 교반하였다. 이 반응물을 EtOAc로 희석시키고 1M 염산, 포화 소듐 바이카보네이트, 및 포화 소듐 클로라이드로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 이러한 미정제 물질을 헥산에서 5-70% EtOAc의 선형 기울기로 용리하는 Biotage SP1 시스템에 직접 놓아 정제하여, 67 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (77 % 수율).

[1629] 단계 G: 6-클로로-7-(4-(2-(4-클로로페닐)-2-메톡시에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 제조: 3:1 THF/에탄올 (2 ml)에 용해시킨 에틸 6-클로로-7-(4-(2-(4-클로로페닐)-2-메톡시에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (0.067 g, 0.12 mmol)의 용액에 1M 수산화 나트륨 (0.26 ml, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 교반한 후, 농축시키고, 물로 희석시키고, 1M 염산으로 산성화하였다. 이 혼합물을 EtOAc로 두 번 추출하였으며, 조합된 유기층들을 포화 소듐 클로라이드로 세척하고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 농축시켜, 56 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (88 % 수율).

[1630] 단계 F: 소듐 6-클로로-7-(4-(2-(4-클로로페닐)-2-메톡시에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 메탄올 (2 ml)에 용해시킨 6-클로로-7-(4-(2-(4-클로로페닐)-2-메톡시에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드 (0.056 g, 0.108 mmol)의 용액에 메탄올에 용해시킨 0.5M 소듐 메탄올레이트 (0.228 ml, 0.114 mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 농축시키고, 잔여물을 디클로로메탄 및 헥산에 용해시키고, 농축시켜 56 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (95.9 % 수율). MS (apci) m/z = 515.8 (M-Na+2H).

[1631] 실시예 189

[1632] 소듐 6-클로로-7-(4-(2-(4-클로로페닐)-2-플루오로에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트



[1633]

[1634] 단계 A: 2-(2,4-디클로로페닐)-2-(트리메틸실릴옥시) 아세트니트릴의 제조: 순수한 트리메틸실릴카르보니트릴 (7.62 ml, 57.1 mmol)에 용해시킨 2,4-디클로로벤즈알데히드 (1.00 g, 5.71 mmol)의 용액에 요오드화 아연 (II) (0.0912 g, 0.286 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 3시간 동안 교반한 후, EtOAc로 희석하고, 포화 소듐 바이카보네이트로 두 번, 그리고 포화 소듐 클로라이드로 한 번 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜, 1.57 g의 표제 화합물이 산출되었다 (100 % 수율).

[1635] 단계 B: 2-(2,4-디클로로페닐)-2-플루오로아세토니트릴의 제조: -78 °C의 아르곤하에 디클로로메탄 (20 ml)에 용해시킨 2-(2,4-디클로로페닐)-2-(트리메틸실릴옥시)아세토니트릴 (1.57 g, 5.73 mmol)의 용액에 (디에틸아미노)설퍼트리플루오라이드 (1.51 ml, 11.5 mmol)를 15분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 상기 온도에서 20분동안 교반한 후, 0 °C로 가온시키고, 추가 30분동안 교반시켰다. 반응물을 얼음물과 포화 소듐 바이카보네이트의 혼합물에 붓고 30분동안 교반시켰다. 혼합물을 에테르로 두번 추출하고, 조합된 유기층들을 포화 소듐 클로라이드로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 농축시켜, 1.05 g의 표제 화합물이 산출되었다 (89 % 수율).

[1636] 단계 C: 2-(2,4-디클로로페닐)-2-플루오로에탄아민의 제조: THF (2 ml)에 용해시킨 2-(2,4-디클로로페닐)-2-플루오로아세토니트릴 (0.263 g, 1.29 mmol)의 용액에 보란-DMS 착물 (0.134 ml, 1.42 mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 한 시간 동안 가열하여 환류시켰다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 0.4 ml의 농축 염산을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 다시 30분 동안 가열하여 환류시킨 후, 주위 온도로 냉각시키고 pH가 13에 도달할 때까지 1M의 수산화 나트륨으로 처리하였다. 이 반응물을 에테르로 세번 추출하고, 조합된 유기층들을 포화 소듐 클로라이드로 세척하고, 무수 포타슘 카보네이트로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜, 217 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (80.9 % 수율).

[1637] 단계 C: 에틸 6-클로로-7-(4-(2-(4-클로로페닐)-2-플루오로에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: DMF (2 ml)에 용해시킨 2-(2,4-디클로로페닐)-2-플루오로에탄아민 (0.126 g, 0.606 mmol), 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 에시드 (0.114 g, 0.303 mmol), 및 3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-올 (0.0412 g, 0.303 mmol)의 용액에 N1-((에틸아미노)메틸렌)-N3,N3-디메틸프로판-1,3-디아민 하이드로클로라이드 (0.0697 g, 0.363 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 EtOAc로 희석시키고 1M 염산, 포화 소듐 바이카보네이트, 및 포화 소듐 클로라이드로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 이러한 미정제 물질을 헥산에서 5-50% EtOAc의 선형 기울기로 용리하는 Biotage SP1 시스템 상에서 정제하여, 161 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (93.8 % 수율).

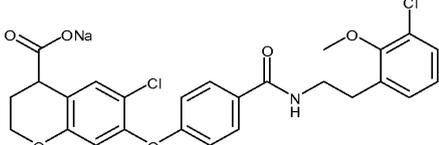
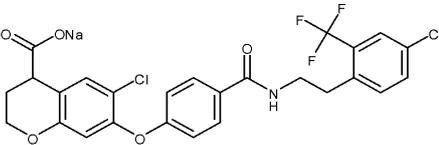
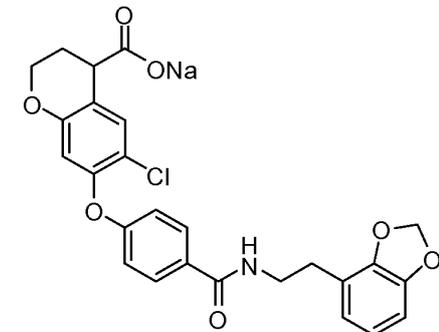
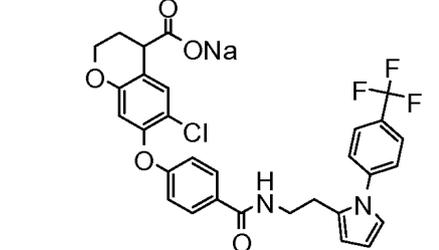
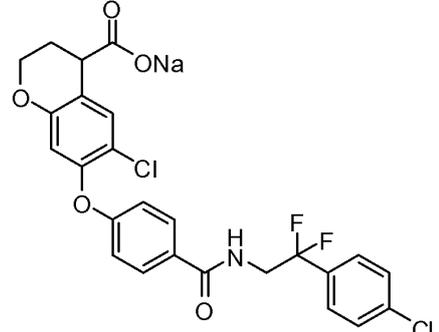
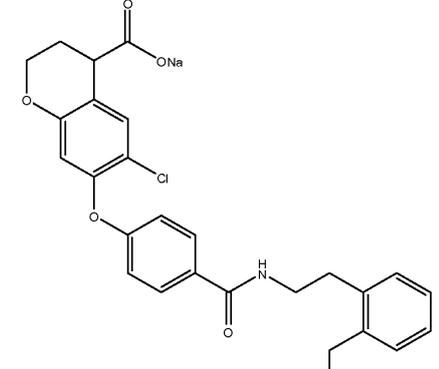
[1638] 단계 D: 6-클로로-7-(4-(2-(4-클로로페닐)-2-플루오로에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 제조: 3:1 THF/에탄올 (4 ml)에 용해시킨 에틸 6-클로로-7-(4-(2-(2,4-디클로로페닐)-2-플루오로에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (0.161 g, 0.284 mmol)의 용액에 수산화 나트륨 (0.341 ml, 0.341 mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 농축시키고, 물에 용해시키고, 1M 염산으로 산성화하고, EtOAc로 두 번 추출하였다. 조합된 유기층들을 포화 소듐 클로라이드로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜, 121 mg의 표제 화합물이 산출되었다 (79.7 % 수율).

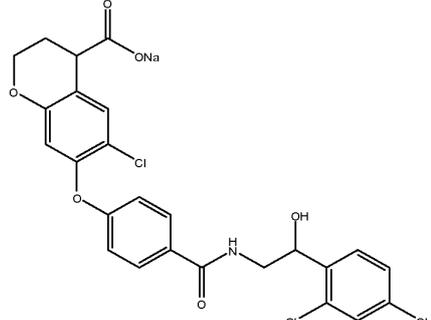
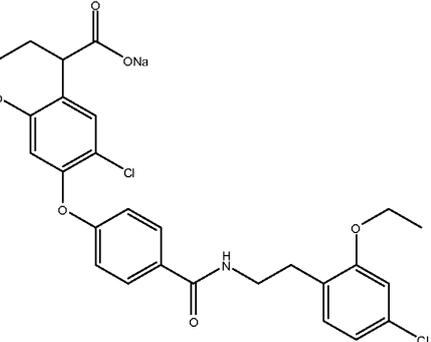
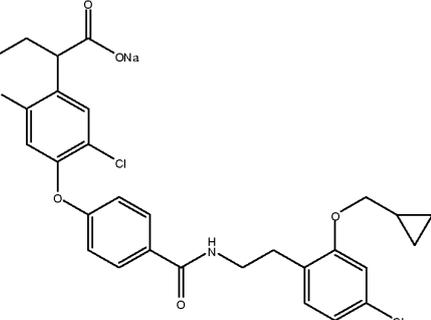
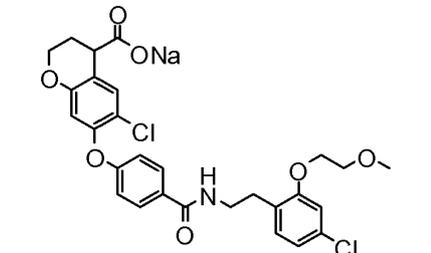
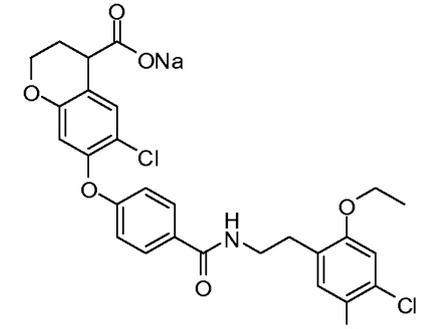
[1639] 단계 E: 소듐 6-클로로-7-(4-(2-(4-클로로페닐)-2-플루오로에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 메탄올 (2 ml)에 용해시킨 6-클로로-7-(4-(2-(2,4-디클로로페닐)-2-플루오로에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드 (0.122 g, 0.226 mmol)의 용액에 메탄올에 용해시킨 0.5 M의 소듐 메탄올레이트 (0.476 ml, 0.238 mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 하룻밤동안 교반하였다. 이 반응물을 농축시키고, 디클로로메탄 및 헥산에 용해시키고, 다시 농축시켜, 122 mg의 표제 화합물이 백색 고체로서 산출되었다 (96.1 % 수율). MS (apci) m/z = 537.7 (M-Na+2H).

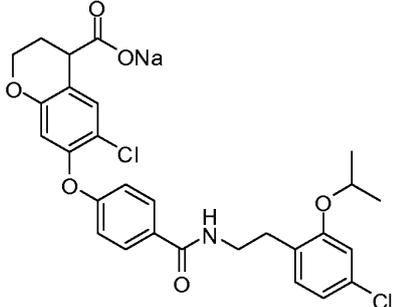
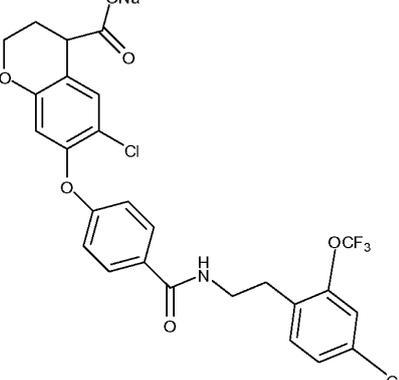
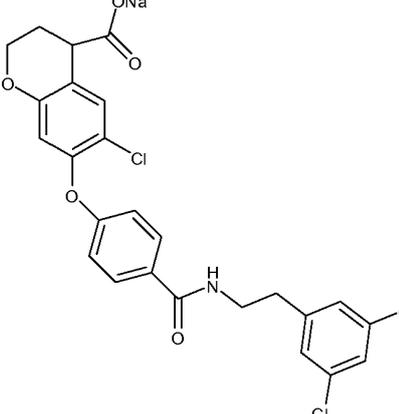
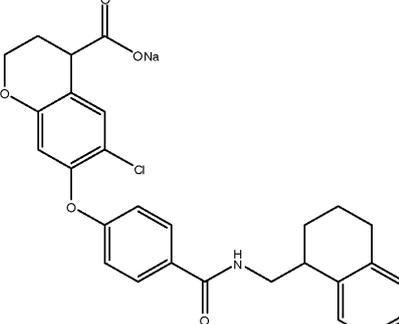
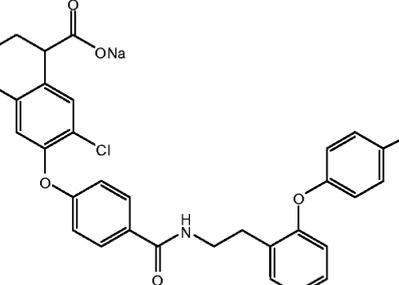
[1640] 표 1은 본 명세서에 기재된 방법에 의해 제조된 또다른 화합물들을 제공한다.

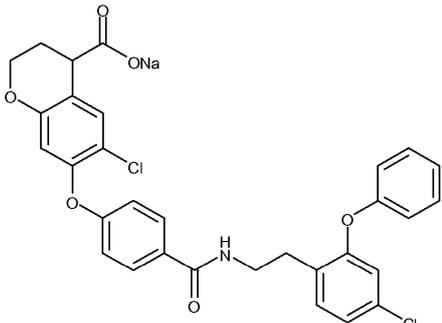
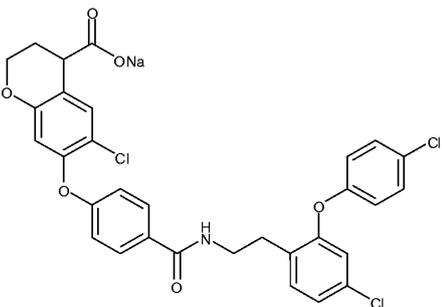
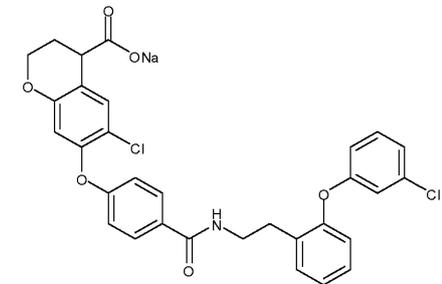
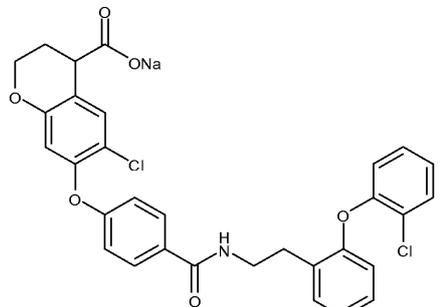
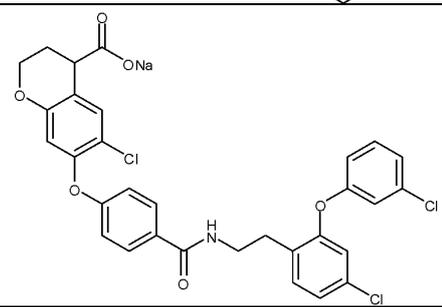
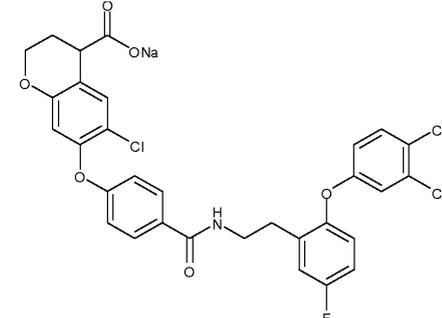
표 1

실시예 번호	구조	명칭	MS 또는 ¹ H NMR 데이터
190		소듐 6-클로로-7-(4-(3,5-디메톡시펜-에틸카르바모일)페녹시) 크로만-4-카르복실레이트	LCMS (APCI) = 512.2 (M-Na+2H)

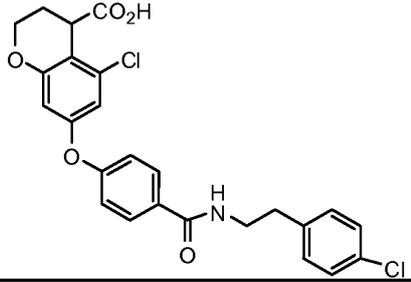
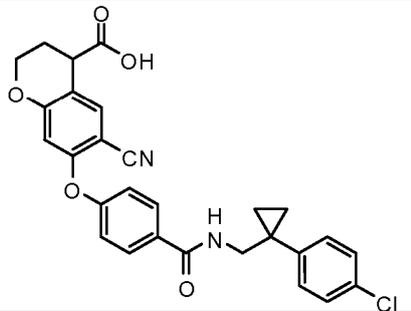
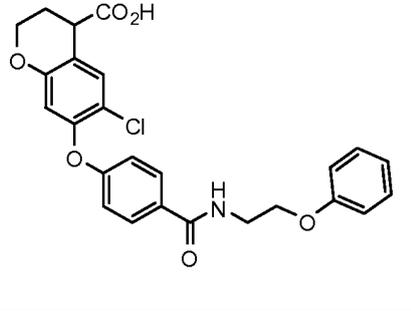
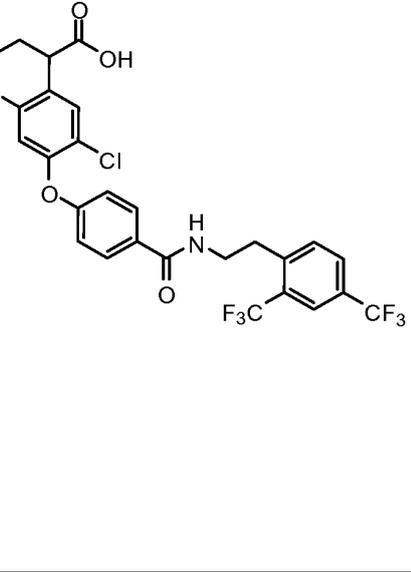
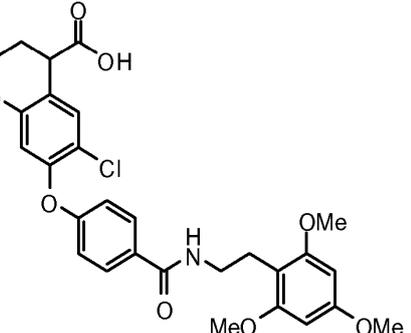
191		<p>소듐 6-클로로-7-(4-(3-클로로-2-메톡시펜-에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트</p>	<p>LCMS (APCI) = 516.1 (M-Na+2H)</p>
192		<p>소듐 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-(트리플루오로-메틸)펜에틸-카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트</p>	<p>LCMS (APCI) = 554.1 (M-Na+2H)</p>
193		<p>소듐 7-(4-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트</p>	<p>MS (apci) m/z = 495.9 (M-Na+2H)</p>
194		<p>소듐 6-클로로-7-(4-(2-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-파이롤-2-일)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트</p>	<p>MS (apci) m/z = 584.9 (M-Na+2H)</p>
195		<p>소듐 6-클로로-7-(4-(2-(4-클로로페닐)-2,2-디플루오로에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트</p>	<p>MS (apci) m/z = 522 (M-Na+2H).</p>
196		<p>소듐 6-클로로-7-(4-(2-에틸펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트</p>	<p>MS (apci) m/z = 480.0 (M-Na+2H).</p>

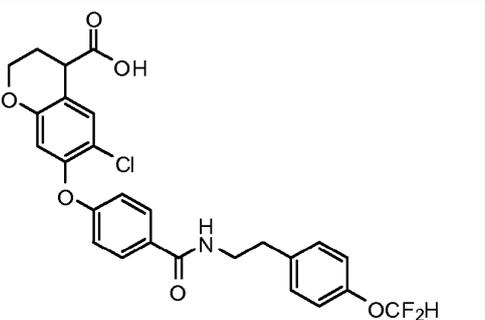
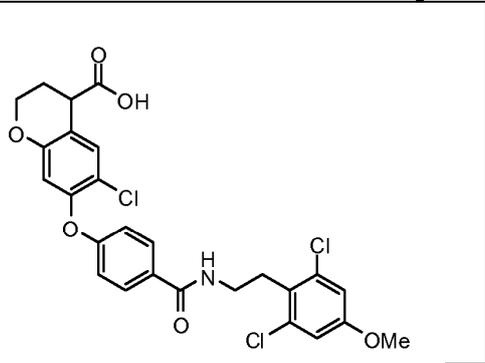
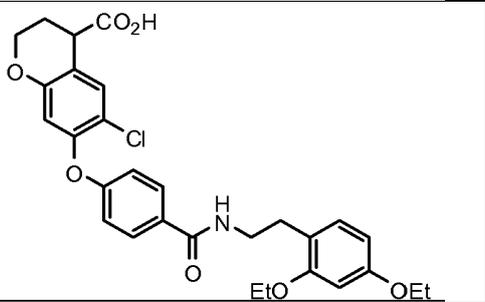
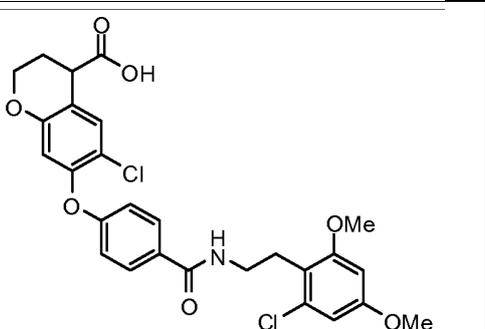
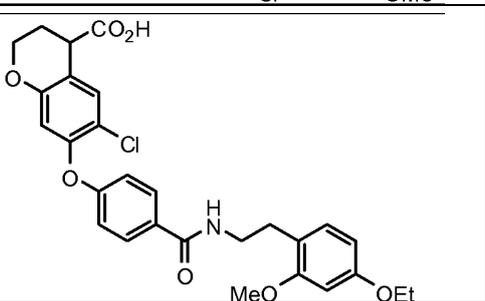
<p>197</p>		<p>소듐 6-클로로-7-(4-(2-(2,4-디클로로페닐)-2-하이드록시에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트</p>	<p>MS (apci) m/z = 537.7 (M-Na+2H).</p>
<p>198</p>		<p>소듐 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-에톡시펜-에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트</p>	<p>MS (apci) m/z = 530 (M-Na+2H).</p>
<p>199</p>		<p>소듐 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-(시클로프로필-메톡시)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트</p>	<p>MS (apci) m/z = 556 (M-Na+2H).</p>
<p>200</p>		<p>소듐 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-(2-메톡시에톡시)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트</p>	<p>MS (apci) m/z = 560 (M-Na+2H).</p>
<p>201</p>		<p>소듐 6-클로로-7-(4-(4,5-디클로로-2-에톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트</p>	<p>MS (apci) m/z = 564 (M-Na+2H).</p>

<p>202</p>		<p>소듐 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-이소프로폭시-펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트</p>	<p>MS (apci) m/z = 544 (M-Na+2H).</p>
<p>203</p>		<p>소듐 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-(트리플루오로메톡시)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트</p>	<p>MS (apci) m/z = 570 (M-Na+2H).</p>
<p>204</p>		<p>소듐 6-클로로-7-(4-(3,5-디클로로펜-에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트</p>	<p>MS (apci) m/z = 522 (M-Na+2H).</p>
<p>205</p>		<p>소듐 6-클로로-7-(4-((1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)메틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트</p>	<p>MS (apci) m/z = 492 (M-Na+2H).</p>
<p>206</p>		<p>소듐 6-클로로-7-(4-(2-(4-클로로페녹시)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트</p>	<p>MS (apci) m/z = 578.1 (M+2H-Na)</p>

207		<p>소듐 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-페녹시펜-에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트</p>	<p>MS (apci) m/z = 578.1 (M+2H-Na)</p>
208		<p>소듐 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-(4-클로로페녹시)펜-에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트</p>	<p>MS (apci) m/z = 612.1 (M+2H-Na)</p>
209		<p>소듐 6-클로로-7-(4-(2-(3-클로로페녹시)펜-에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트</p>	<p>MS (apci) m/z = 578.1 (M+2H-Na)</p>
210		<p>소듐 6-클로로-7-(4-(2-(2-클로로페녹시)펜-에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트</p>	<p>MS (apci) m/z = 578.1 (M+2H-Na)</p>
211		<p>소듐 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-(3-클로로페녹시)펜-에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트</p>	<p>MS (apci) m/z = 612.0 (M+2H-Na)</p>
212		<p>소듐 6-클로로-7-(4-(2-(3,4-디클로로페녹시)-5-플루오로펜-에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트</p>	<p>MS (apci) m/z = 630.0 (M+2H-Na)</p>

<p>213</p>		<p>소듐 6-클로로-7-(4-(2-(2,4-디클로로페녹시)-5-플루오로펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트</p>	<p>MS (apci) m/z = 630.0 (M+2H-Na)</p>
<p>214</p>		<p>소듐 6-클로로-7-(4-(4-(2-(2-플루오로에톡시)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트</p>	<p>MS (apci) m/z = 547.9 (M+2H-Na)</p>
<p>215</p>		<p>소듐 6-클로로-7-(4-(4-(3-플루오로프로폭시)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트</p>	<p>MS (apci) m/z = 562 (M+2H-Na)</p>
<p>216</p>		<p>소듐 6-클로로-7-(4-(2-클로로-6-메톡시펜-에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트</p>	<p>MS (apci): 515.9 (M+2H-Na)</p>
<p>217</p>		<p>소듐 6-클로로-7-(4-(2-(2,6-디메톡시펜-에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트</p>	<p>MS (apci): 512.0 (M+2H-Na)</p>

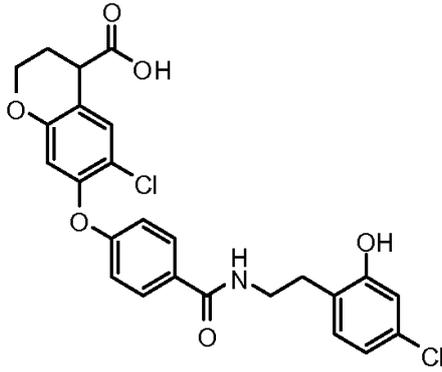
<p>218</p>		<p>5-클로로-7-(4-(4-클로로페닐에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드</p>	<p>MS (apci, pos) m/z = 486</p>
<p>219</p>		<p>7-(4-((1-(4-클로로페닐)시클로프로필)에틸카르바모일)페녹시)-6-시아노크로만-4-카르복실릭 애시드</p>	<p>MS (apci, pos) m/z = 503</p>
<p>220</p>		<p>6-클로로-7-(4-(2-페녹시에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드</p>	<p>MS (apci, pos) m/z = 468</p>
<p>221</p>		<p>7-(4-(2,4-비스(트리플루오로메틸)페닐에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실릭 애시드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, D₆ DMSO) δ 8.02 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.97 (s, 1H), 7.83-7.81 (c, 2H), 7.76 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.55 (s, 1H), 6.91 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.51 (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.55-3.52 (c, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.76 (m, 1H).</p>
<p>222</p>		<p>6-클로로-7-(4-(2,4,6-트리메톡시페닐에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드</p>	<p>MS (apci, pos) m/z = 542</p>

<p>223</p>		<p>6-클로로-7-(4-(4-(디플루오로메톡시)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드</p>	<p>MS (apci, pos) m/z = 518</p>
<p>224</p>		<p>6-클로로-7-(4-(2,6-디클로로-4-메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드</p>	<p>MS (apci, pos) m/z = 552</p>
<p>225</p>		<p>6-클로로-7-(4-(2,4-디에톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드</p>	<p>MS (apci, pos) m/z = 540</p>
<p>226</p>		<p>6-클로로-7-(4-(2-클로로-4,6-디메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드</p>	<p>MS (esi, pos) m/z = 546</p>
<p>227</p>		<p>6-클로로-7-(4-(4-에톡시-2-메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드</p>	<p>MS (esi + apci, pos) m/z = 526</p>

228		6-클로로-7-(4-(2-에톡시-4-메톡시페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드	MS (esi + apci, pos) m/z = 526
229		6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-(메틸티오)페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드	MS (apci, pos) m/z = 532
230		6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-플루오로페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드	MS (esi + apci, pos) m/z = 504
231		6-클로로-7-(4-(5-클로로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드	MS (apci, pos) m/z = 512
232		6-클로로-7-(4-(2-시클로프로필-4-(트리플루오로메틸)페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드	MS (esi + apci, pos) m/z = 560

[1642] 실시예 233

[1643] 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-하이드록시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드



[1644]

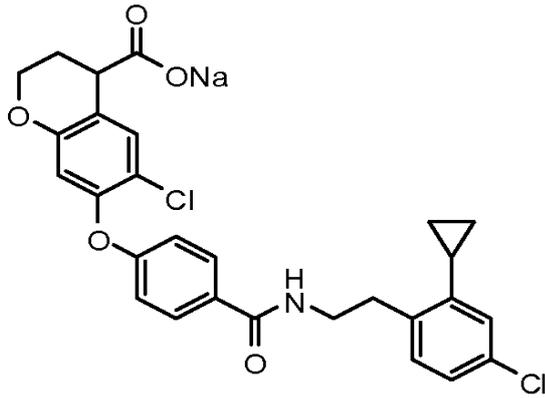
[1645] 단계 A: 에틸 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: DCM (200 ml)에 현탁시킨 2-(4-클로로-2-메톡시페닐)에탄아민 하이드로클로라이드 (제조 8; 23.4 g, 105 mmol)의 현탁액에 트리에틸아민 (16.8 ml, 120 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 30분 동안 교반시켰다 (고체는 용액으로 녹아들지 않았다). 여기에, 순차적으로 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 एसि드 (제조 1; 37.8 g, 100 mmol, 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-올 하이드레이트 (15.4 g, 100 mmol), 및 N1-((에틸이미노)메틸렌)-N3,N3-디메틸프로판-1,3-디아민 하이드로클로라이드 (23.1 g, 120 mmol)를 첨가하고, 반응물을 하룻밤 동안 교반하였다 (2시간 후 모든 고체들이 용액으로 녹아들었다). 이 반응물을 EtOAc (600 ml)로 희석하고 600 ml 분액의 1M HCl, 포화 바이카보네이트 수용액, 및 식염수로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔여물을 고온의 에틸 아세테이트 (500 ml)에 용해시키고 헥산 (1.5 L)을 첨가하여 재결정화하여, 에틸 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트가 산출되었다 (51.1 g, 93.9 mmol).

[1646] 단계 B: 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드의 제조: To 3:1 THF/EtOH (200 ml)에 용해시킨 에틸 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (31.0 g, 56.9 mmol)의 용액에 수산화 나트륨 (120 ml, 120 mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 주위 온도에서 하룻밤 동안 교반하였으며, 박막 크로마토그래피에 의해 반응이 완결되는 시점이 결정되었다. 이 반응물을 약 25% 부피로 농축시키고, 100 ml의 EtOH 및 100 ml의 물에 용해시키고, 교반하면서 10 ml의 농축 HCl로 산성화시켰다. 생성물은 처음에는 오일로 산출되나, 고체가 되었다. 이 고체를 여과하여 수집하고, 200 ml의 물로 세척하여, 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드가 백색 고체로서 산출되었다 (24.7 g, 47.8 mmol).

[1647] 단계 C: 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-하이드록시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드의 제조: 디클로로메탄 (13.6 mL; 1.0 M; 7 eq.)에 용해시킨, 교반된, 냉각된 (0 °C) 보론 트리클로라이드 용액에, 고체 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드 (1.0 g; 1.94 mmol)를 질소 대기하에 2분 동안 부분부분 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도로 가온시키고, 8시간 동안 교반한 후, 35 °C로 24시간 동안 가열하였다. 이 반응물을 5 mL 물로 퀴칭하고 (처음 2 mL를 첨가하는 동안 상당한 발포가 관찰되었다) 그 후 6 mL의 포화 Na₂CO₃를 첨가하여 pH가 4가 되게 하였다. 마지막 1 mL를 첨가하는 동안, 하부 유기층에서 상당한 양의 침전물이 형성되었다. 온조(warm bath)를 제거하고 얼음조로 대체하였다. 이 물질을 얼음조에서 5분간 교반한 후, 고체를 중간 프릿(medium frit)에서 수집하였으며, 5 mL의 냉각 MTBE로 한번 세척하였다. 이 물질을 에틸 아세테이트에서의 메탄올을 사용하는 Biotage 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-하이드록시펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드 (195 mg)가 산출되었다. MS (apci, neg) m/z = 500. ¹H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 8.45 (t, 1H), 7.82, (d, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.12 (t, 1H), 3.72 (br s, 1H), 3.60 (t, 1H), 2.76 (t, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.76 (m, 1H).

[1648] **실시예 234**

[1649] 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-시클로프로필펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드의 거울상이성질체 2 및 소듐 염의 제조



[1650]

[1651]

단계 A: 에틸 7-(4-(2-브로모-4-클로로페닐)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트의 제조: 건조 디메틸포름아미드 (10 mL)에 용해시킨 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 애시드 (제조 1; 1.32 g; 3.52 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트 (0.59 g; 3.85 mmol) 및 2-(2-브로모-4-클로로페닐)에탄아민 (제조 5; 0.904 g; 3.85 mmol)의 교반된 용액에 주위 온도에서 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.806 g; 4.02 mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 5분 동안 교반한 후, 이 용액을 100 mL의 물로 희석시키고, 10분 더 교반한 후, 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층들을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 진공에서 농축시켰다. 잔여물을 헥산 및 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피 (Biotage 40M)로 정제하여, 에틸 7-(4-(2-브로모-4-클로로페닐)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트가 백색 고체로서 산출되었다 (1.21 g). MS (apci, pos) m/z = 594.

[1652]

단계 B: 에틸 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-시클로프로필페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 2 mL 톨루엔에 현탁시킨 에틸 7-(4-(2-브로모-4-클로로페닐)에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트 (129 mg; 0.22 mmol)의 교반된 현탁액에 주위 온도에서 교반하면서 연속적으로 물 (0.1 mL), 포타슘 포스페이트 (138 mg; 0.65 mmol), 트리시클로헥실포스핀 (24 mg; 0.087 mmol), 및 시클로프로필보로닉 애시드 (0.435 mmol)를 첨가하였다. 세 갈래 퍼지 밸브가 구비된 질소 풍선을 부착하고, 플라스크를 배기 및 질소로 재충전하는 것을 5회 하였다. 팔라듐 (II) 아세테이트 (10 mg; 0.043 mmol)를 첨가하고, 다시 플라스크를 배기 및 질소로 재충전하는 것을 5회 하였다. 혼합물을 질소 풍선에 100 °C로 설정된 오일조에서 교반하였다. 4시간 후, 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 혼합물을 10 mL EtOAc 및 5 mL 물로 희석시켰다. 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고 흔들어 섞은 후, 유기층을 분리하고, 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 증류시켜, 갈색 오일이 산출되었다. 이 물질을 75/25의 헥산/EtOAc으로 용리하는 Biotage 25S 컬럼 상에서 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 83 mg의 에틸 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-시클로프로필페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트가 무색 오일로서 산출되었다. MS (apci, pos) m/z = 554.

[1653]

단계 C: 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-시클로프로필페닐)에틸 카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 제조: 주위 온도에서 1.4 mL 테트라하이드로퓨란 및 0.7 mL 에탄올의 혼합물에 용해시킨 에틸 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-시클로프로필페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (83 mg; 0.15 mmol)의 교반된 용액에, 0.60 mL의 1M 수산화 나트륨 수용액을 첨가하였다. 생성된 약간 뿌연 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 격렬하게 교반하고, 그 후 박막 크로마토그래피 (90/10/1 클로로포름/메탄올/HOAc)에 의해 반응이 완결되었는지를 결정하였다. 반응 혼합물을 5 mL EtOAc 및 2.5 mL의 1M HCl로 희석시킨 후, 분별 깔때기로 옮겼다. 흔들어 섞은 후, 유기층을 2 mL 식염수로 세척하고, 그 후 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 증류시켜, 61 mg의 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-시클로프로필페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드가 무색 오일로서 산출되었다. MS (apci, pos) m/z = 526

[1654]

단계 D: 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-시클로프로필페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 거울상이성질체 2의 분리: 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-시클로프로필페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 라세미 혼합물을 메탄올에 용해시키고 CHIRALCEL®

OJ-H 컬럼 (3 x 15 cm)을 이용하고 100 bar 에서 메탄올/이산화탄소로 용리하고, 1 mL의 주입 및 70 mL/분의 유속을 사용하는 초임계 유체 크로마토그래피를 통해 분할하였다. 피크 2를 함유하는 분취물을 수집하고 휘발물질을 제거하여 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-시클로프로필페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의

거울상이성질체 2를 산출하였다. MS (apci, pos) m/z = 526. 라세미 물질과 비교할 때 CHIRALPAK®

QD-AX 컬럼을 사용하여 측정된 광학 순도 (ee) >98%.

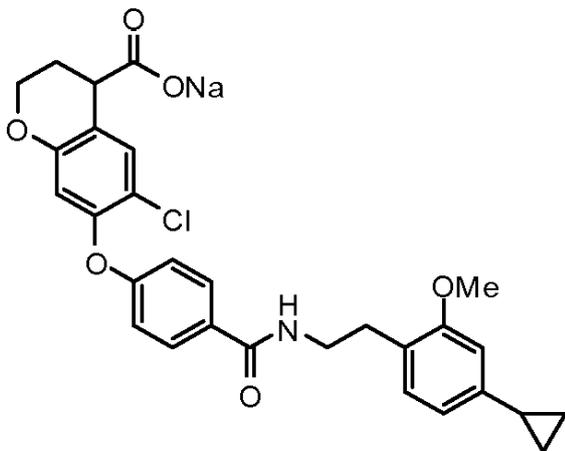
[1655] 단계 E: 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-시클로프로필펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 거울상이성질체 2의 소듐 염의 제조: 단계 D에서 수득한 물질(피크 2; 83 mg)을 1 mL 메탄올에 용해시키고, 메탄올에 용해시킨 25% 소듐 메톡사이드 0.026 mL를 첨가하였다. 용매를 증발시키고, 잔여물을 에테르로부터 증발시켜, 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-시클로프로필펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 거울상이성질체 2의 소듐 염 60 mg 이 미색 고체로서 산출되었다. MS (apci, pos): m/z = 526. ¹H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 8.58 (t, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.91 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 4.21 (dt, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.47 (q, 2H), 3.22 (t, 1H), 2.99 (t, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.09 (t, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.69 (m, 2H). 선광도: [α]_D²⁵ = -16.63° (c = 1.00, MeOH).

[1656] 단계 D에 기재된 광학 분리를 하는 동안, 피크 1을 함유하는 분취물을 수집하여, 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-시클로프로필펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 거울상이성질체 1이 산출되었다. MS (apci, pos) m/z = 526. 라세미 물질과 비교할 때 CHIRALPAK®

QD-AX 컬럼을 사용하여 측정된 광학 순도 (ee) >98%. 그 후 단계 E에 제공된 방법과 유사한 방식으로 거울상이성질체 1의 소듐염이 제조되었다. MS (apci, pos) m/z = 526. 실시예 A에 기재된 분석법에서 시험되었을 때 거울상이성질체 1의 소듐염은 거울상이성질체 2의 소듐 염보다 활성이 더 작은 것으로 밝혀졌다.

[1657] 실시예 235

[1658] 6-클로로-7-(4-(4-시클로프로필-2-메톡시펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 거울상이성질체 2 및 이의 소듐염의 제조



[1659] 단계 A: 에틸 7-(4-(2-메톡시-4-브로모펜에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트의 제조: 건조 디메틸포름아미드 (15 mL)에 용해시킨 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 애시드 (제조 1; 1.90 g; 5.04 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트 (0.85 g; 5.55 mmol) 및 2-(2-메톡시-4-브로모페닐)에탄아민 (제조 6; 1.28 g; 5.55 mmol)의 교반된 용액에 주위 온도에서 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드 (1.16 g; 6.05 mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 4시간 교반한 후, 이 용액을 150 mL의 물로 희석시키고, 10분 더 교반한 후, 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하였다. HCl 수용액 (1M, 50 mL)을 첨가하여 층 분리가 되게 하였다. 조합된 유기층들을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 진공에서 농축시켰다. 잔여물을 헥산 및 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피 (Biotage 40M)로 정제하여, 에틸 7-(4-(2-메톡시-4-브로모펜에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트가 밝은 노란색 고체로서 산출되었다(1.81 g). MS (apci, pos) m/z = 590.

[1661] 단계 B: 에틸 7-(4-(2-메톡시-4-시클로프로필펜에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트의 제조: 2 mL 톨루엔에 현탁시킨 7-(4-(2-메톡시-4-브로모펜에틸카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트 (130 mg; 0.22 mmol)의 교반된 현탁액에 연속적으로 0.1 mL 물, 포타슘 포스페이트 (141 mg; 0.66 mmol),

트리시클로헥실포스핀 (25 mg; 0.08 mmol), 및 시클로프로필보로닉 एसि드 (38 mg; 0.44 mmol)를 주위 온도에서 교반하면서 첨가하였다. 세 갈래 퍼지 밸브가 구비된 질소 풍선을 부착하고, 플라스크를 배기 및 질소로 재충전하는 것을 5회 하였다. 팔라듐(II) 아세테이트 (10 mg; 0.04 mmol)를 첨가하고, 다시 플라스크를 배기 및 질소로 재충전하는 것을 5회 하였다. 그 후 혼합물을 질소 풍선하에서 100 °C로 설정된 오일조에서 교반하였다. 3.5 시간 후, 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 반응은 박막 크로마토그래피 (50/50 헥산/EtOAc)에 의해 완결된 것으로 결정되었다. 이 혼합물을 10 mL EtOAc 및 5 mL 물로 희석시켰다. 이 혼합물을 분별 깔때기에 옮기고, 흔들어 섞은 후, 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 증발시켜, 갈색 오일이 산출되었다. 이러한 미정제 물질을 75/25 헥산/EtOAc으로 용리하는 Biotage 25S 컬럼에서 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 73 mg의 에틸 7-(4-(2-메톡시-4-시클로프로필페닐카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트가 무색 오일로서 산출되었다. MS (apci, pos) m/z = 550.

[1662] 단계 C: 6-클로로-7-(4-(4-시클로프로필-2-메톡시페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드의 제조: 주위 온도에서 1.2 mL THF 및 0.6 mL 에탄올의 혼합물에 용해시킨 에틸 7-(4-(2-메톡시-4-시클로프로필페닐카르바모일)페녹시)-6-클로로크로만-4-카르복실레이트 (0.07 g; 0.133 mmol)의 교반된 용액에 0.53 mL의 1M NaOH 수용액을 첨가하였다. 생성된 약간 뿌연 혼합물을 주위 온도에서 격렬하게 교반하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 6 mL EtOAc 및 3 mL의 1M HCl 수용액으로 희석시킨 후, 분별 깔때기에 옮겼다. 흔들어 섞은 후, 유기층을 2 mL 식염수로 세척한 후, 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 증발시켜, 62 mg의 6-클로로-7-(4-(4-시클로프로필-2-메톡시페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드가 무색 오일로서 산출되었다. MS (apci, pos) m/z = 523.

[1663] 단계 D: 6-클로로-7-(4-(4-시클로프로필-2-메톡시페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드의 거울상이성질체 2의 분리: 6-클로로-7-(4-(4-시클로프로필-2-메톡시페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드의 라세미 혼합물을 메탄올에 용해시키고 CHIRALCEL®

OJ-H 컬럼 (3 x 15 cm)을 이용하고 100 bar의 메탄올/이산화탄소로 용리하고, 1 mL의 주입 및 60 mL/분의 유속을 사용하는 초임계 유체 크로마토그래피를 통해 분할하였다. 피크 2를 함유하는 분취물을 수집하고 휘발물질을 제거하여, 6-클로로-7-(4-(4-시클로프로필-2-메톡시페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드의 거울상이성질체 2가 산출되었다. MS (apci, pos) m/z = 522. 라세미 물질과 비교할 때 CHIRALPAK®

QD-AX 컬럼을 사용하여 측정된 광학 순도 (ee) >98%.

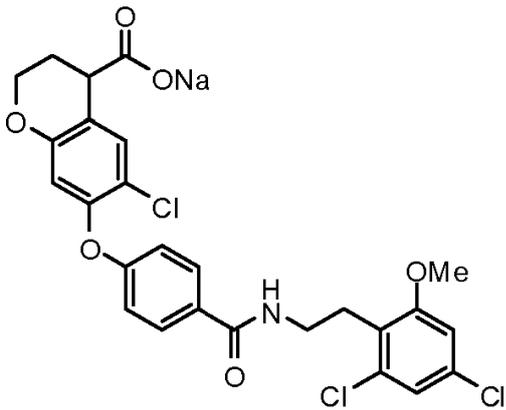
[1664] 단계 E: 6-클로로-7-(4-(4-시클로프로필-2-메톡시페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드의 거울상이성질체 2의 소듐염의 제조: 상기 수득된 물질 (피크 2; 6-클로로-7-(4-(4-시클로프로필-2-메톡시페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드; 10.7 g, 20.5 mmol)을 40 mL THF 및 75 mL EtOH에 용해시켰다. 이 용액을 소듐 메톡사이드 (메탄올에서 0.5 M 41.0 mL, 20.5 mmol)로 처리하였다. 혼합물은 용액에 남아있었으며 5분간 교반하였다. 플라스크의 면들을 50 mL 에탄올로 헹구고 혼합물을 진공에서 농축시켰다. EtOH (100 mL)를 첨가하고 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔여물을 55°C (모래조 온도)에서 60시간 동안 높은 진공하에 두어 소듐 (S)-6-클로로-7-(4-(4-시클로프로필-2-메톡시페닐카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (11.3 g, 20.8 mmol)가 백색 고체로서 산출되었다. MS (apci, pos) m/z = 522. ¹H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 7.82 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.91 (dd, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.74 (t, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 0.65 (m, 2H).

[1665] 단계 D에 기재된 광학 분리를 하는 동안, 피크 1을 함유하는 분취물들을 수집하여, 6-클로로-7-(4-(4-시클로프로필-2-메톡시페닐카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 एसि드의 거울상이성질체 1이 산출되었다. MS (apci, pos) m/z = 522. 라세미 물질과 비교할 때 CHIRALPAK®

QD-AX 컬럼을 사용하여 측정한 광학 순도 (ee) >98%. 그 후 단계 E에 제공된 것과 유사한 방식으로 거울상이성질체 1의 소듐염을 제조하였다. MS (apci, pos) m/z = 522. 거울상이성질체 1의 소듐염은 실시예 A에 기재된 분석법에서 시험될 때 거울상이성질체 2의 소듐염보다 활성이 작은 것으로 밝혀졌다.

[1666] 실시예 236

[1667] 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로-6-메톡시페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 거울상이성질체 2 및 이의 소듐염의 제조



[1668]

[1669] 단계 A: 에틸 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로-6-메톡시페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 주위 온도에서 6 mL DMF에 용해시킨 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 애시드 (제조 1; 0.75 g; 2.0 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트, 및 2-(2,4-디클로로-6-메톡시페닐)에탄아민 (제조 7; 0.48 g, 2.19 mmol)의 교반된 용액에 고체 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.46 g; 2.4 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 편의상 주위 온도에서 하룻밤동안 교반하였다. 이 용액을 60 mL 물로 희석시키고, 10분간 교반한 후, 이 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고 30 mL EtOAc로 추출하였다. 1M HCl (30 mL)을 첨가하여 층분리가 가능해지도록 하였다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 증류시켰다. 이 잔여물을 70/30 헥산/EtOAc으로 용리하는 Biotage 40M 컬럼 상의 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 에틸 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로-6-메톡시페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 0.56 g 이 백색 유리로서 산출되었다. MS (apci, pos) m/z = 578.

[1670] 단계 B: 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로-6-메톡시페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 제조: 주위 온도에서 10 mL 테트라하이드로퓨란 및 5 mL 에탄올의 혼합물에 용해시킨 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로-6-메톡시페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (0.56 g; 0.97 mmol)의 교반된 용액에 3.9 mL의 1M 수성 수산화 나트륨을 첨가하였다. 생성된 약간 뿌연 혼합물을 주위 온도에서 격렬하게 교반하였으며, 반응 혼합물을 100 mL 에틸 아세테이트 및 50 mL 1M 염산 수용액을 함유하는 분별 깔때기에 부었다. 흔들어 섞은 후, 유기층을 20 mL 식염수, 그 후 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 증발시켜, 0.60의 밝은 노란색 오일로서 산출되었다. 소듐 염을 전환시키기 위해, 상기 물질을 10 mL 메탄올에 용해시키고, 메탄올에 용해시킨 25% 소듐 메톡사이드 0.22 mL를 첨가하였다. 용매를 증발시키고, 잔여물을 에테르로부터 증발시켜, 0.54 g의 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로-6-메톡시페닐)에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드가 미색 유리로서 산출되었다. MS (apci, pos) m/z = 550. MS (apci, neg) m/z = 548.

[1671] 단계 C: 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로-6-메톡시페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 거울상이성질체 2의 분리: 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로-6-메톡시페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 라세미 혼합물을 메탄올에 용해시키고 CHIRALCEL®

OJ-H 컬럼 (3 x 15 cm)을 이용하고 100 bar에서 메탄올/이산화탄소로 용리하며, 1 mL의 주입 및 70 mL/분의 유속을 사용하는 초임계 유체 크로마토그래피를 통해 분할하였다. 피크 2를 함유하는 분취물을 수집하고 휘발물질을 제거하여, 6-클로로-7-(4-(4-시클로프로필-2-메톡시페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 거울상이성질체 2가 산출되었다. MS (apci, pos) m/z = 550. 라세미 물질에 비교할 때 CHIRALPAK®

QD-AX 컬럼을 사용하여 측정된 광학 순도 (ee) >98%.

[1672] 단계 D: 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로-6-메톡시페닐)에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 애시드의 거울상이성질체 2의 소듐염의 제조: 단계 C에서 수득한 물질 (피크 2; 0.56 g; 0.97 mmol)을 10 mL 메탄올에 용해시키고, 메탄올에 용해시킨 25% 소듐 메톡사이드 0.22 mL를 첨가하였다. 용매를 증발시키고, 잔여물을 에테르로부터 증발시켜, 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로-6-메톡시페닐)에틸카르바모일) 페녹시) 크로만-4-카르복실릭 애시드의 거울상이성질체 2의 소듐염 0.54 g이 미색 유리로서 산출되었다. MS (apci, pos) m/z = 550. MS (apci,

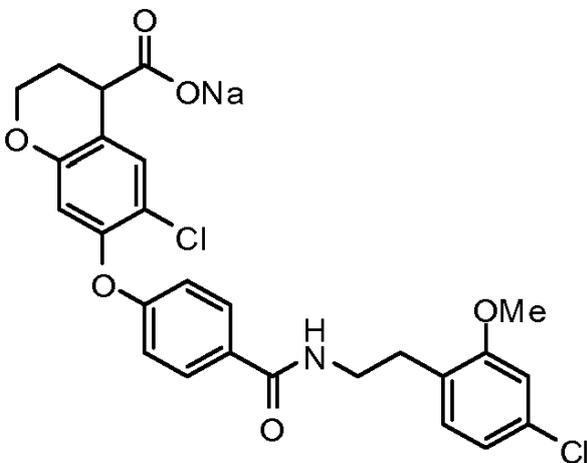
neg) m/z = 548. ¹H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 8.50 (t, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.23 (dt, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.38 (q, 2H), 3.29 (t, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.81 (m, 1H).

[1673] 단계 C에 기재된 광학 분리를 하는 동안, 피크 1을 함유하는 분취물들을 수집하여 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로-6-메톡시페네틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 거울상이성질체 1이 산출되었다. MS (apci, pos) m/z = 550. 라세미 물질과 비교할 때 CHIRALPAK®

QD-AX 컬럼을 사용하여 측정된 광학 순도 (ee) >98%. 그 후 거울상이성질체 1의 소듐 염을 단계 D에 기재된 방식과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (apci, pos) m/z = 550. 거울상이성질체 1의 소듐염은 실시예 A에 기재된 분석법으로 시험하였을 때 거울상이성질체 2의 소듐염보다 활성이 작은 것으로 밝혀졌다.

[1674] 실시예 237

[1675] 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-메톡시페네틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 거울상이성질체 2 및 이의 소듐염의 제조



[1676]

[1677] 단계 A: 에틸 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-메톡시페네틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: DCM (200 ml) 에 현탁시킨 2-(4-클로로-2-메톡시페닐)에탄아민 하이드로클로라이드 (제조 8; 23.4 g, 105 mmol)의 현탁액에 트리에틸아민 (16.8 ml, 120 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 30분간 교반되게 하였다 (고체들은 용액으로 녹아들지 않았다). 여기에 순차적으로 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 에시드 (제조 1; 37.8 g, 100 mmol, 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-올 하이드레이트 (15.4 g, 100 mmol), 및 N1-((에틸이미노)메틸렌)-N3,N3-디메틸프로판-1,3-디아민 하이드로클로라이드 (23.1 g, 120 mmol)를 첨가하고, 반응물을 하룻밤동안 교반시켰다 (2시간 후 모든 고체들이 용액으로 녹아들었다). 반응물을 EtOAc (600 ml)으로 희석시키고 600 mL분액의 1M HCl, 포화 바이카보네이트 수용액, 및 식염수로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔여물을 고온의 에틸 아세테이트 (500 ml)에 용해시키고 헥산 (1.5 L)을 첨가하여 재결정화시켜, 에틸 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-메톡시페네틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트가 산출되었다 (51.1 g, 93.9 mmol).

[1678] 단계 B: 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-메톡시페네틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 제조: 3:1 THF/EtOH (200 ml)에 용해시킨 에틸 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-메톡시페네틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (31.0 g, 56.9 mmol)의 용액에 수산화 나트륨 (120 ml, 120 mmol)을 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 하룻밤 동안 교반시키고, 반응이 끝나는 시점을 박막 크로마토그래피로 결정하였다. 반응물을 약 25% 부피로 농축시키고, 100 ml의 EtOH 및 100 ml의 물에 용해시키고, 교반하면서 10 ml의 농축 HCl로 산성화시켰다. 생성물은 처음에는 오일로 산출되었으나 고체로 되었다. 고체를 여과하여 수집하고, 200 ml의 물로 세척하여, 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-메톡시페네틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드가 백색 고체로서 산출되었다 (24.7 g, 47.8 mmol).

[1679] 단계 C: 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-메톡시페네틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 거울상이성질체 2의 분리: 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-메톡시페네틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 라세

미 혼합물을 메탄올에 용해시키고, CHIRALCEL®

OJ-H 컬럼 (3 x 15 cm)을 이용하고 100 bar 에서 메탄올/이산화탄소로 용리하고, 1 mL의 주입 및 70 mL/분의 유속을 사용하는 초임계 유체 크로마토그래피를 통해 분할하였다. 피크 2를 함유하는 분취물을 수집하고 휘발물질을 제거하여 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 거울상이성질체 2가 산출되었다. MS (apci, pos) m/z = 516. 라세미 물질과 비교할 때 CHIRALPAK®

QD-AX 컬럼을 사용하여 측정된 광학 순도 (ee) >98%.

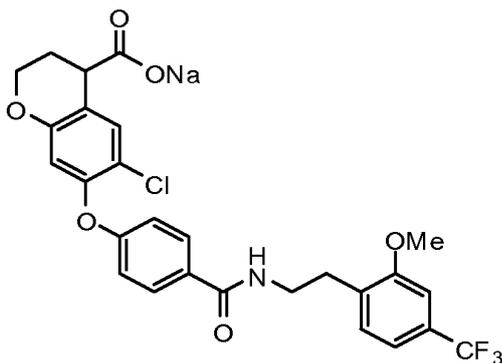
[1680] 단계 D: 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 거울상이성질체 2의 소듐염의 제조: 상기 수득된 물질 (피크 2; 32.4 g, 62.7 mmol)을 THF (55 ml)에 현탁시키고 EtOH (100 ml)를 첨가한 후 메탄올에 용해시킨 소듐 메탄올레이트 (125 ml, 62.7 mmol)를 첨가하고, 반응물을 2 분간 교반시켰으며, 2분이 되었을 때 반응물이 모두 용액으로 녹아들었다. 이 혼합물을 EtOH (300 ml)로 희석시키고, 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 잔여물을 500 ml의 EtOH에 용해시키고 2번 농축시키고 잔여 MeOH를 제거하여, 거울상이성질체 2의 소듐염인 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드가 자유로이 유동하는 고체로서 산출되었다. MS (apci, pos) m/z = 516. ¹H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 8.42 (br s, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.76 (m, 1H). 선광도: [α]_D²⁵ = -17.46° (c = 1.00, MeOH).

[1681] 단계 C에 기재된 광학 분리를 하는 동안, 피크 1을 함유하는 분취물을 수집하여, 6-클로로-7-(4-(4-클로로-2-메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 거울상이성질체 1이 산출되었다. MS (apci, pos) m/z = 516. 라세미 물질과 비교할 때 CHIRALPAK®

QD-AX 컬럼으로 측정된 광학 순도 (ee) >98%. 그 후 거울상이성질체 1의 소듐 염이 단계 D에 기재된 방법과 유사한 방식으로 제조되었다. 실시예 A에 기재된 분석법에서 시험할 때, 거울상이성질체 1의 소듐 염은 거울상이성질체 2의 소듐염보다 활성이 작은 것으로 밝혀졌다.

[1682] 실시예 238

[1683] 6-클로로-7-(4-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 거울상이성질체 2 및 이의 소듐 염의 제조



[1684]

[1685] 단계 A: 에틸 6-클로로-7-(4-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: 4-(6-클로로-4-(에톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 에시드의 일부 (제조 1; 0.7 g, 1.86 mmol)를 디클로로메탄 (1 mL)으로 희석한 후, 디클로로메탄 (1.02 ml, 2.04 mmol) 및 DMF (1 방울)에 용해시킨 옥살릴 클로라이드를 첨가하였다. 10분 간 교반한 후, 2-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄아민 (제조 9; 0.448 g, 2.04 mmol) 및 DIEA (1.13 ml, 6.50 mmol)를 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 biotage 25 카트리지 위에 직접 놓고 5% 에틸 아세테이트/헥산 내지 75% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하여, 에틸 6-클로로-7-(4-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트가 산출되었다 (624 mg, 1.08 mmol, 58.1 % 수율).

[1686] 단계 B: 6-클로로-7-(4-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드

의 제조: 에틸 6-클로로-7-(4-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (100 mg, 0.173 mmol)를 테트라하이드로퓨란 (1 mL)으로 희석시키고, 수산화 나트륨 (1 M 수용액 692 μ L, 0.692 mmol) 및 에탄올 (500 μ L)을 첨가하였다. 2시간 교반 후, 반응물을 에틸 아세테이트 및 2N HCl 수용액으로 희석시켰다. 층들을 분리하고 유기층을 $MgSO_4$ 를 통해 건조시키고 여과시키고 농축시켰다. 이 물질을 0.5 mm 예비 실리카 겔 플레이트 두 개를 사용하고 10% 메탄올/디클로로메탄으로 용리하여 정제하여 6-클로로-7-(4-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드가 산출되었다 (61 mg, 0.111 mmol, 64.1 % 수율). 1H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 8.48 (t, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (t, 1H), 3.47 (q, 1H), 3.17 (d, 1H), 2.89 (t, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.05 (m, 1H).

[1687] 단계 C: 6-클로로-7-(4-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 거울상이성질체 2의 분리: 6-클로로-7-(4-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 라세미 혼합물을 메탄올에 용해시키고 CHIRALCEL[®]

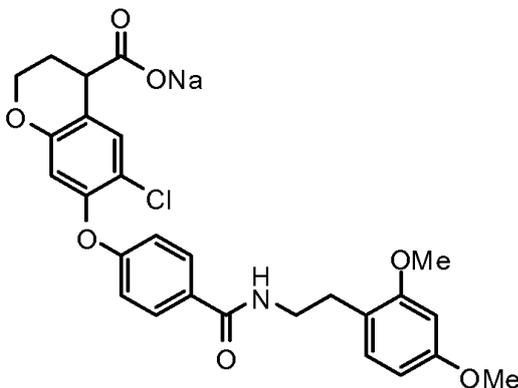
OJ-H 컬럼 (3 x 15 cm)을 이용하고 100 bar에서 메탄올/이산화탄소를 사용하여 용리하고, 1 mL의 주입 및 70 mL/분의 유속을 사용하는 초임계 유체 크로마토그래피를 통해 분할하였다. 피크 2를 함유하는 분취물을 수집하고 휘발물질을 제거하여, 6-클로로-7-(4-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 거울상이성질체 2가 산출되었다. 라세미 물질과 비교할 때 CHIRALPAK[®]

QD-AX 컬럼을 사용하여 측정된 광학 순도 (ee) >98%. 1H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 7.86 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.20 (dt, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 3.21 (t, 1H), 2.79 (t, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.77 (m, 1H).

[1688] 단계 D: 6-클로로-7-(4-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 거울상이성질체 2의 소듐 염의 제조: 6-클로로-7-(4-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 거울상이성질체 2 (50 mg, 0.091 mmol)를 THF (300 μ L)으로 희석시킨 후, 소듐 메톡사이드 (182 μ L, 0.091 mmol)를 첨가하였다. 1시간 교반 후, 반응물을 농축시키고 진공하에 하룻밤동안 두었다. 잔여물을 에탄올에 재현탁시키고 농축시켰다. 이 물질을 60 $^{\circ}C$ 에서 5시간 동안 진공하에 건조시킨 후 주위 온도에서 하룻밤동안 건조시켜, 6-클로로-7-(4-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 거울상이성질체 2의 소듐염이 백색 고체로서 산출되었다 (40 mg, 0.073 mmol).

[1689] 실시예 239

[1690] 6-클로로-7-(4-(2,4-디메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 거울상이성질체 2 및 이의 소듐염의 제조



[1691] 단계 A: 에틸 6-클로로-7-(4-(2,4-디메톡시펜에틸 카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트의 제조: DMF에 용해시킨 4-(6-클로로-4-(메톡시카르보닐)크로만-7-일옥시)벤조익 에시드 (제조 1; 9.099 ml, 3.185 mmol)를 주위 온도에서 순차적으로 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.8321 ml, 4.777 mmol), 2-(2,4-디메톡시페닐)에탄아민 헤미설페이트 (ChemBridge Corporation 사로부터 상업적으로 구입가능; 0.95 g; 2.07 mmol), N1-((에틸이미노)메틸렌)-N3,N3-디메틸프로판-1,3-디아민 하이드로클로라이드 (0.7326 g, 3.822 mmol), 및 3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-올 (0.1300 g, 0.9554 mmol)으로 처리하였다. 이 반응물을 14시간 동안 교반하였다.

이 반응물은 에틸 아세테이트와 식염수 사이에 분배되었고, 유기층을 진공에서 건조시키고, 여과시키고 농축시키고, 실리카 겔 상에서 정제하였다. 20 내지 75%의 에틸 아세테이트-헥산으로 용리하여, 에틸 6-클로로-7-(4-(2,4-디메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트가 미색 고체로서 산출되었다 (1.255 g, 2.324 mmol).

[1693] 단계 B: 6-클로로-7-(4-(2,4-디메톡시펜에틸 카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 제조: 2:1 THF-에탄올 (25 mL)에 용해시킨 에틸 6-클로로-7-(4-(2,4-디메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실레이트 (1.25 g, 2.31 mmol)를 주위 온도에서 수산화 나트륨 (9.26 ml, 9.26 mmol)으로 처리하였다. 3시간 후, HPLC는 더 많은 극성 피크로의 전환이 완료되었으며 깨끗하였음을 보여주었다. 이 반응물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 염화수소 (9.72 ml, 9.72 mmol)로 산성화시켰다. 식염수를 첨가하고 반응물을 분별 깔때기에 옮겼다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층은 단일 점적을 보였다 (CHCl₃에 용해시킨 10% MeOH 및 수 방울의 AcOH). 에틸 아세테이트층을 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 진공에서 농축시켜, 1.2 g의 6-클로로-7-(4-(2,4-디메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드가 백색 고체로서 산출되었다. MS (apci, pos) m/z = 512.

[1694] 단계 C: 6-클로로-7-(4-(2,4-디메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 거울상이성질체 2의 분리: 6-클로로-7-(4-(2,4-디메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 라세미 혼합물을 메탄올에 용해시키고, CHIRALCEL®

OJ-H 컬럼 (3 x 15 cm)을 이용하고 100 bar에서 메탄올/이산화탄소로 용리하며, 1 mL의 주입 및 70 mL/분의 유속을 사용하는 초임계 유체 크로마토그래피를 통해 분할하였다. 피크 2를 함유하는 분취물을 수집하고 휘발 물질을 제거하여 6-클로로-7-(4-(2,4-디메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 거울상이성질체 2가 산출되었다. 라세미 물질과 비교할 때 CHIRALPAK®

QD-AX 컬럼을 사용하여 측정된 광학 순도 (ee) >98%.

[1695] 단계 D: 6-클로로-7-(4-(2,4-디클로로-6-메톡시펜에틸카르바모일)페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 거울상이성질체 2의 소듐염의 제조: 상기 수득된 물질 (피크 2; 32 mg, 0.063 mmol)을 3:1 THF-MeOH (총 부피 2 ml)에 용해시키고 주위 온도에서 빠르게 교반하면서 MeOH에 용해시킨 소듐 메탄올레이트, 0.5 M (125 µL, 0.063 mmol)로 처리하였다. 10분 후, 반응물을 진공에서 백색 반고체로 농축시키고, 이것을 에틸 아세테이트에 현탁시키고 백색 고체로 농축시켰다. 이 고체를 에탄올에 현탁시키고, 현탁액을 진공에서 농축시키고 (50 °C의 회전 증발기에서 4 torr) 생성된 고체를 24시간 동안 높은 진공하에 건조시켜, 거울상이성질체 2의 소듐 염 33 mg이 백색 고체로서 산출되었다. MS (apci, pos) m/z = 512. MS (apci, neg) m/z = 510.

[1696] 단계 C에 기재된 광학 분리를 하는 동안, 피크 1을 함유하는 분취물들을 수집하여, 6-클로로-7-(4-(2,4-디메톡시펜에틸카르바모일) 페녹시)크로만-4-카르복실릭 에시드의 거울상이성질체 1이 산출되었다. 라세미 물질과 비교할 때 CHIRALPAK®

QD-AX 컬럼을 사용하여 측정된 광학 순도 (ee) >98%. 그 후 거울상이성질체 1의 소듐염을 단계 D에 기재된 방법과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (apci, pos) m/z = 512. 실시예 A에 기재된 분석법으로 시험할 때 거울상이성질체 1의 소듐염은 거울상이성질체 2의 소듐염보다 활성이 작은 것으로 밝혀졌다.