(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년02월23일
(11) 등록번호 10-0884877
(24) 등록일자 2009년02월13일

(51) Int. Cl.
C07D 209/42 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2003-7008702
(22) 출원일자 2003년06월27일
심사청구일자 2006년11월14일
번역문제출일자 2003년06월27일
(65) 공개번호 10-2003-0067730
(43) 공개일자 2003년08월14일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2001/011641
국제출원일자 2001년12월28일
(87) 국제공개번호 WO 2002/53534
국제공개일자 2002년07월11일
(30) 우선권주장
JP-P-2000-00402890 2000년12월28일 일본(JP)
JP-P-2001-00149923 2001년05월18일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
WO 97/22619 A
JP 60-181081 A
WO 00/18770 A1

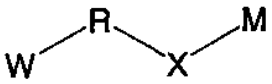
(73) 특허권자
다이이찌 세이야꾸 가부시기가이샤
일본국 도꾜도 주오구 니혼바시 3죠메 14반 10고
(72) 발명자
나카야마아쯔시
일본국도쿄에도가와구기타카사이1-16-13다이이찌세이야꾸가부시기가이샤도쿄연구개발센터내
마치나가노부오
일본국도쿄에도가와구기타카사이1-16-13다이이찌세이야꾸가부시기가이샤도쿄연구개발센터내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
서종완

전체 청구항 수 : 총 20 항 심사관 : 김용

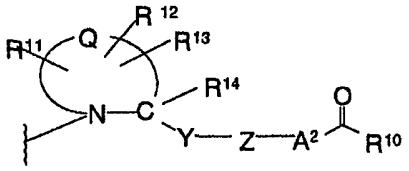
(54) VLA-4 저해제

(57) 요 약

본 발명은 하기의 화학식(I)



[식중, W는 W^A-A^1-W^B-(W^A는 치환기를 가져도 되는 아릴기 등, A^1은 -NR^1-, 단일결합, -C(O)- 등, W^B는 치환기를 가져도 되는 아릴렌기 등), R은 단일결합, -NH-, -OCH_2-, 알케닐렌기 등, X는 -C(O)-, -CH_2- 등, M은 다음 식(iii) 등 :



(iii)

(R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 각각 독립하여 수소원자, 수산기, 아미노기, 할로겐원자 등, R^{14}는 수소원자 또는 저급 알킬기, Y는 -CH_2-O- 등, Z는 치환기를 가져도 되는 아릴렌기 등, A^2는 단일결합 등, R^{10}은 수산기 또는 저급 알콕시기)]로 표시되는 화합물 또는 그 염 및 이것을 함유하는 의약에 관한 것이다.

이 화합물 또는 그 염은 세포접착분자가 VLA-4에 결합하는 것을 선택적으로 저해하는 동시에 높은 경구 흡수성을 가지고, 염증성 질환, 자기면역질환, 암전이, 기관지천식, 비폐, 당뇨병 등의 예방 및/또는 치료약으로서 유용하다.

(72) 발명자

요네다요시유키

일본국도쿄에도가와구기타카사이1-16-13다이이찌세이야꾸가부시기가이샤도쿄연구개발센터내

스기모토유이치

일본국도쿄에도가와구기타카사이1-16-13다이이찌세이야꾸가부시기가이샤도쿄연구개발센터내

치바준

일본국도쿄에도가와구기타카사이1-16-13다이이찌세이야꾸가부시기가이샤도쿄연구개발센터내

와타나베도시유키

일본국도쿄에도가와구기타카사이1-16-13다이이찌세이야꾸가부시기가이샤도쿄연구개발센터내

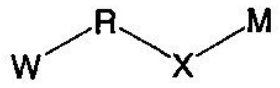
이이무라신

일본국도쿄에도가와구기타카사이1-16-13다이이찌세이야꾸가부시기가이샤도쿄연구개발센터내

특허청구의 범위

청구항 1

하기의 화학식(I)



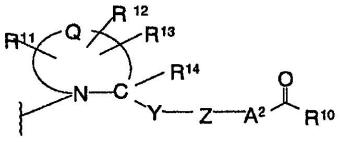
[식중, W는 W^A-A^1-W^B-

{여기에서, W^A는 탄소수 6 내지 10의 아릴기, 또는 황, 산소 및 질소로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 갖는 탄소수 5 내지 18의 1가의 헤테로환기(여기서, 상기 아릴기 및 1가의 헤테로환기는 각각 탄소수 1 내지 8의 알킬기, 탄소수 1 내지 8의 알콕시기, 할로겐, 아미노기 및 수산기로부터 선택되는 1종 이상의 치환기를 가져도 된다)를 나타내고, A^1은 -NR^1-, 단일결합 또는 -C(O)NR^1-(여기서, R^1은 수소원자 또는 탄소수 1 내지 8의 알킬기를 나타낸다)를 나타내며, W^B는 탄소수 6 내지 10의 아릴렌기, 또는 황, 산소 및 질소로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 갖는 탄소수 5 내지 18의 2가의 헤테로환기(여기서, 상기 아릴렌기 및 2가의 헤테로환기는 각각 탄소수 1 내지 8의 알킬기, 탄소수 1 내지 8의 알콕시기, 할로겐, 아미노기 및 수산기로부터 선택되는 1종 이상의 치환기를 가져도 된다)를 나타내고,

R은 -OCH_2- 또는 -$(CH_2)_n$-(여기서, n은 1을 나타낸다)를 나타내며,

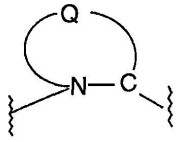
X는 -C(O)-를 나타내고,

M은 다음 식(iii) 또는 (iv):



(iii)

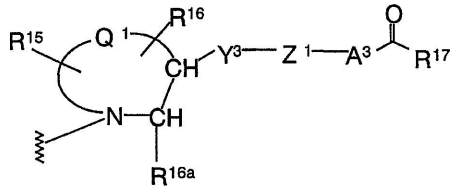
{여기에서,



(iii-a)

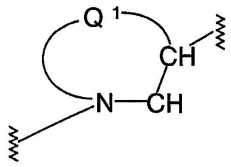
는 2가의 4-, 5-, 6- 또는 7-원고리(員環)의 헤테로환기(環基)(여기서, 질소원자는 X에 결합하는 것을 나타내고, Q는 탄소원자, 황원자, 산소원자 또는 질소원자를 나타낸다)를 나타내고, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 각각 독립하여 수소원자, 수산기, 아미노기, 할로겐원자, 시아노기, 카르복실기, 탄소수 2 내지 13의 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 탄소수 2 내지 25의 모노 또는 디알킬아미노카르보닐기, 탄소수 1 내지 12의 알킬기, 탄소수 6 내지 10의 아릴기, 탄소수 5 내지 10의 헤테로아릴기, 탄소수 1 내지 12의 알콕시기, 탄소수 1 내지 24의 모노 또는 디알킬아미노기, 탄소수 3 내지 10의 시클로알킬아미노기, 탄소수 1 내지 12의 알킬설포닐아미노기, 탄소수 6 내지 10의 아릴설포닐아미노기, 탄소수 6 내지 10의 아릴옥시기, 탄소수 5 내지 10의 헤테로아릴옥시기, 벤질옥시기, 탄소수 1 내지 12의 알킬티오기, 탄소수 3 내지 10의 시클로알킬티오기, 탄소수 6 내지 10의 아릴티오기, 탄소수 1 내지 12의 알킬설포닐기, 탄소수 3 내지 10의 시클로알킬설포닐기, 탄소수 6 내지 10의 아릴설포닐기(여기서, 상기 모노 또는 디알킬아미노카르보닐기, 알킬기, 아릴기, 헤테로아릴기, 알콕시기, 모노 또는 디알킬아미노기, 시클로알킬아미노기, 알킬설포닐아미노기, 아릴설포닐아미노기, 아릴옥시기, 헤테로아릴옥

시기, 벤질옥시기, 알킬티오기, 시클로알킬티오기, 아릴티오기, 알킬설포닐기, 시클로알킬설포닐기 및 아릴설포닐기는 각각 할로겐, 탄소수 1 내지 8의 알킬기, 탄소수 1 내지 8의 알콕시기, 수산기, 아미노기, 탄소수 1 내지 12의 아실아미노기 및 탄소수 1 내지 12의 알킬아미노기로부터 선택되는 1종 이상의 치환기를 가져도 되고, 상기 헤테로아릴은 황, 산소 및 질소로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 갖는다)를 나타내거나, 또는 R^{11}과 R^{12} 또는 R^{12}와 R^{13}이 하나가 되어 R^{11}~R^{13}이 결합하고 있는 헤테로환기를 구성하고 있는 원자와 함께 5원 메틸렌디옥시 고리(여기서, 상기 고리 위에는 탄소수 1 내지 8의 알킬기로부터 선택되는 치환기를 1~3개 가져도 된다)를 형성해도 되고, R^{14}는 수소원자 또는 메틸을 나타내며, Y는 $-CH_2O-$, $-(CH_2)_2-$ 또는 $-CH_2NY^1-$(여기서, Y^1은 수소원자 또는 탄소수 1 내지 8의 알킬기를 나타낸다)이며, Z는 페닐렌기, 피리딜렌기 또는 시클로헥실렌기(여기서, 상기 페닐렌기, 피리딜렌기 및 시클로헥실렌기는 각각 탄소수 1 내지 8의 알킬기, 탄소수 1 내지 8의 알콕시, 할로겐, 수산기, 아미노기 및 탄소수 1 내지 12의 알킬아미노기로부터 선택되는 1종 이상의 치환기를 가져도 된다)를 나타내고, A^2는 단일결합을 나타내며, R^{10}은 수산기 또는 탄소수 1 내지 8의 알콕시기를 나타낸다},



(ⅰv)

{여기에서,



(ⅰv－a)

는 2가의 4-, 5-, 6- 또는 7-원고리의 헤테로환기(여기서, 질소원자는 X와 결합하는 것을 나타내고, Q^1은 탄소원자, 황원자, 산소원자 또는 질소원자를 나타낸다)를 나타내고, R^{15} 및 R^{16}은 각각 독립하여 수소원자, 탄소수 1 내지 12의 알킬기 또는 탄소수 1 내지 12의 알콕시기(여기서, 상기 알킬기 및 알콕시는 각각 할로겐, 탄소수 1 내지 8의 알킬기, 탄소수 1 내지 8의 알콕시기, 수산기, 아미노기, 탄소수 1 내지 12의 아실아미노기 및 탄소수 1 내지 12의 알킬아미노기로부터 선택되는 1종 이상의 치환기를 가져도 된다)를 나타내고, R^{16a}는 수소원자를 나타내고, Y^3은 -O- 또는 $-(CH_2)_fO-$(여기서, f는 1을 나타낸다)이고, Z^1은 페닐렌기, 피리딜렌기 또는 시클로헥실렌기(여기서, 상기 페닐렌기는 탄소수 1 내지 8의 알킬기, 탄소수 1 내지 8의 알콕시기, 할로겐, 수산기, 아미노기 및 탄소수 1 내지 12의 알킬아미노기로부터 선택되는 1종 이상의 치환기를 가져도 된다)를 나타내고, A^3은 단일결합을 나타내며, R^{17}은 수산기 또는 탄소수 1 내지 8의 알콕시기를 나타낸다}를 나타낸다]

로 표시되는 화합물 또는 그 염.

청구항 2

제1항에 있어서, W가 다음 식 (i) 또는 (ii):

$W^1-A^1-W^2-$ (i)

{여기에서, W^1은 탄소수 6 내지 10의 아릴기, 또는 황, 산소 및 질소로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 갖는 탄소수 5 내지 18의 1가의 헤테로환기(여기서, 상기 아릴기 및 1가의 헤테로환기는 각각 탄소수 1 내지 8의 알킬기, 탄소수 1 내지 8의 알콕시기, 할로겐, 아미노기 및 수산기로부터 선택되는 1종 이상의 치환기를 가져도 된다)를 나타내고, A^1은 $-NR^1-$, 단일결합 또는 $-C(O)NR^1-$(여기서, R^1은 수소원자 또는 탄소수 1 내지 8의 알킬기를 나타낸다)를 나타내며, W^2는 탄소수 1 내지 8의 알킬기, 탄소수 1 내지 8의 알콕시기, 할로겐, 아미노기 및 수산기로부터 선택되는 1종 이상의 치환기를 가져도 되고, 황, 산소 및 질소로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 갖는 탄소수 5 내지 18의 2가의 이환성 헤테로환기를 나타낸다},

$W^3-A^1-W^4-$ (ii)

{여기에서, W^3은 탄소수 1 내지 8의 알킬기, 탄소수 1 내지 8의 알콕시기, 할로겐, 아미노기 및 수산기로부터 선택되는 1종 이상의 치환기를 가져도 되고, 황, 산소 및 질소로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 갖는 탄소수 5 내지 18의 1가의 이환성 헤테로환기를 나타내고, A^1은 $-NR^1-$, 단일결합 또는 $-C(O)NR^1-$(여기서, R^1은 수소원자 또는 탄소수 1 내지 8의 알킬기를 나타낸다)를 나타내며, W^4는 탄소수 6 내지 10의 아릴렌기 또는 황, 산소 및 질소로부터 선택되는 1종 이상의_헤테로원자를 갖는 탄소수 5 내지 18의 2가의 단환성 헤테로환기(여기서, 상기 아릴렌기 및 2가의 단환성 헤테로환기는 각각 탄소수 1 내지 8의 알킬기, 탄소수 1 내지 8의 알콕시기, 할로겐, 아미노기 및 수산기로부터 선택되는 1종 이상의 치환기를 가져도 된다)를 나타낸다}

인 화합물 또는 그 염.

청구항 3

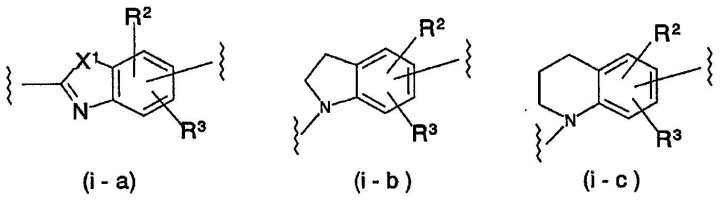
제2항에 있어서, W가 화학식 (i)인 화합물 또는 그 염.

청구항 4

제3항에 있어서, W^1이 페닐, 피리딜, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 인돌리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 인다졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤조티아졸릴 또는 벤조옥사졸릴(여기서, 상기 페닐, 피리딜, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 인돌리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 인다졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤조티아졸릴 및 벤조옥사졸릴은 각각 탄소수 1 내지 8의 알킬, 탄소수 1 내지 8의 알콕시, 할로겐, 아미노 및 하이드록시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기를 가질 수 있다)인 화합물 또는 그 염.

청구항 5

제3항에 있어서, W^2가 다음 식 (i-a), (i-b) 또는 (i-c)



(여기서, 좌측의 결합은 A^1과 결합하고 우측의 결합은 R과 결합하는 것을 나타내고, X^1은 산소원자 또는 황원자를 나타내며, R^2 및 R^3은 각각 독립하여 수소원자, 할로겐원자, 탄소수 1 내지 8의 알킬기, 수산기, 탄소수 1 내지 8의 알콕시기 또는 아미노기를 나타낸다. 단, W^2가 (i-b) 또는 (i-c)인 경우 A^1은 $-NR^1-$이 아니다.)

인 화합물 또는 그 염.

청구항 6

제5항에 있어서, W^2가 식 (i-a)인 화합물 또는 그 염.

청구항 7

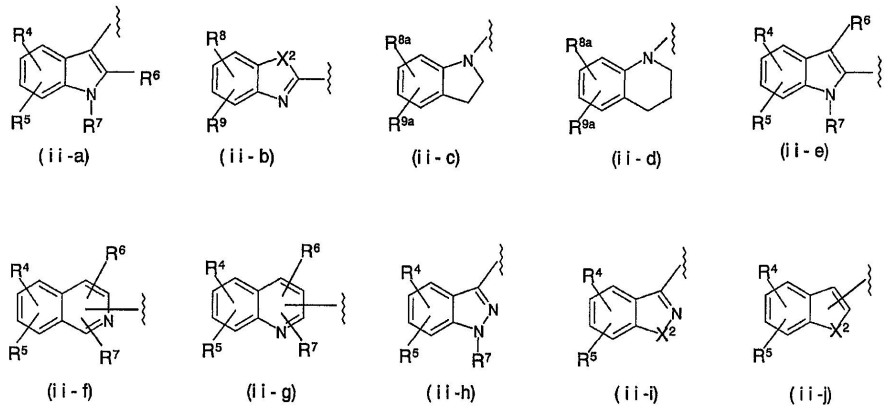
제6항에 있어서, X^1이 산소원자인 화합물 또는 그 염.

청구항 8

제2항에 있어서, W가 식 (ii)인 화합물 또는 그 염.

청구항 9

제8항에 있어서, W^3이 다음 식 (ii-a)~(ii-j)



(여기서, X^2는 산소원자 또는 황원자를 나타내고, R^4 및 R^5는 각각 독립하여 수소원자, 할로겐원자, 탄소수 1 내지 8의 알킬기, 수산기, 탄소수 1 내지 8의 알콕시기 또는 아미노기를 나타내며, R^6 및 R^7은 각각 독립하여 수소원자 또는 탄소수 1 내지 8의 알킬기를 나타내고, R^8, R^9, R^{8a} 및 R^{9a}는 각각 독립하여 수소원자, 할로겐원자, 탄소수 1 내지 8의 알킬기, 수산기, 탄소수 1 내지 8의 알콕시기 또는 아미노기를 나타낸다. 단, W^3이 (ii-c) 또는 (ii-d)인 경우 A^1은 $-NR^1-$이 아니다.)

중 어느 하나인 화합물 또는 그 염.

청구항 10

제9항에 있어서, W^3이 식 (ii-a), (ii-b), (ii-h) 및 (ii-i) 중 하나인 화합물 또는 그 염.

청구항 11

제10항에 있어서, W^4가 페닐렌 또는 피리딜렌(여기서, 상기 페닐렌 및 피리딜렌은 각각 탄소수 1 내지 8의 알킬, 탄소수 1 내지 8의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 가질 수 있다)인 화합물 또는 그 염.

청구항 12

제3항 또는 제8항에 있어서, M이 식 (iii)인 화합물 또는 그 염.

청구항 13

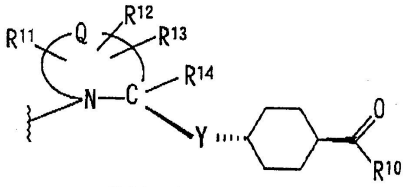
제12항에 있어서, 식 (iii-a)가 피롤리딘 고리인 화합물 또는 그 염.

청구항 14

제12항에 있어서, Y가 $-CH_2O-$인 화합물 또는 그 염.

청구항 15

제12항에 있어서, 식 (iii)이 다음 식 (iii-c)인 화합물 또는 그 염.

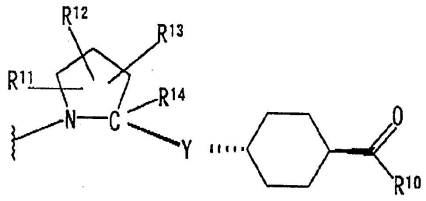


(iii-c)

[식중, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, Q 및 Y는 제1항에서 정의한 바와 같다]

청구항 16

제15항에 있어서, 식 (iii-c)가 다음 식 (iii-d)인 화합물 또는 그 염.



(iii-d)

[식중, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} 및 Y는 제1항에서 정의한 바와 같다]

청구항 17

제12항에 있어서, R^{10}이 수산기 또는 탄소수 1 내지 8의 알콕시기인 화합물 또는 그 염.

청구항 18

제7항에 있어서, 식 (i-a) 중 우측의 결합이 벤즈옥사졸의 6번 위치에서 R과 결합하는 화합물 또는 그 염.

청구항 19

제1항의 화합물 또는 그 염을 함유하는 의약으로서, 염증성 질환, 자기면역질환, 암전이, 기관지천식, 비폐, 당뇨병, 관절염, 건선, 다발성 경화증, 염증성 장질환 및 이식시 거부반응으로부터 선택되는 질환의 예방 및/또는 치료약인 의약.

청구항 20

약제학적으로 허용되는 담체와 제1항의 화합물 또는 그 염을 함유하는 의약조성물로서, 염증성 질환, 자기면역질환, 암전이, 기관지천식, 비폐, 당뇨병, 관절염, 건선, 다발성 경화증, 염증성 장질환 및 이식시 거부반응으로부터 선택되는 질환의 예방 및/또는 치료용 의약조성물.

명 세 서

기 술 분 야

<1> 본 발명은 VLA-4(Very Late Antigen-4) 저해작용을 갖는 신규화합물 또는 그 염 및 이것을 유효성분으로 하는 의약에 관한 것이다.

배 경 기 술

<2> 염증성 및 자기면역질환의 병리학적인 주된 특징은 손상조직(염증에 침범당한 조직)으로의 활성화된 백혈구의 집적이다. 백혈구의 순환계로부터 염증부위로의 침윤에 의한 과정은 상호 작용하는 다음의 4개 단계의 캐스캐이드반응(cascade reaction): (1) 부착과 회전(롤링), (2) 활성화, (3) 견고한 접착, (4) 침윤(Springer, T.,

Ann. Rev. Physiol., 57: 827 (1995))으로 나눠진다.

<3> 맨처음, 백혈구는 가볍게 혈관 내피에 부착하고, 그리고 그 표면을 회전한다. 계속해서 가용성 화학유주자극에 의하여 매개된 세포의 활성화가 일어나고, 그리고 그것은 개개의 백혈구와 혈관 내피세포 사이의 보다 견고한 결합으로의 진전이 개시된다. 견고한 결합에 의하여 순차적으로 백혈구의 혈관 내피세포의 간극을 통한 접착과 침윤이 일어난다. 그들 단계는 연속하여 일어나고, 그리고 각각의 단계는 백혈구 침윤이 일어나기 위해 필수다. 이것은 또한, 백혈구 침윤은 각각의 단계에 있어서 조절되고 있는 것을 나타내고, 따라서 약제학적으로 많은 흥미 깊은 표적을 제공하고 있다.

<4> 생체내에 있어서의 수용체는 많이 알려져 있지만, 백혈구 침윤에 관여하는 수용체는 특히 세포 접착분자 패밀리에 속하는 것으로서 특징지워져 있다(Carlos and Harlan, Blood, 82: 2068 (1994)). 맨처음의 부착과 회전(롤링)은 셀렉틴(selectin)이라 불리고 있는 접착수용체에 의하여 매개되어 있다. 견고한 접착은 백혈구 표면의 인테그린(integrin)과 혈관 내피의 표면에 발현하고 있는 면역글로불린 슈퍼패밀리 분자와의 상호작용에 의하여 매개된다. 인테그린 및 면역글로불린형 접착분자의 쌍방은 또 주로 백혈구의 침윤에 관여한다. 침윤 후, 백혈구가 세포외 매트릭스를 통과하는 것과 염증부위에 멈추는 것은 인테그린에 의존한다.

<5> 인테그린은 두개의 비등가(非等價)인 α및 β-서뷰유닛이 회합하고 있는 당단백의 헤테로 2단량체로 된 커다란 패밀리이다(Heynes, R., Cell, 69: 11 (1992)). 적어도 16개의 다른 α-서브유닛(α1~α9, αL, αM, αD, αX, αE, AIIb, αV) 및 적어도 9개의 다른 β(β1~β9)의 서브유닛이 존재한다. 인테그린은 β-서브유닛을 토대로 서브패밀리로 나눠진다. 백혈구는 α4β1, α5β1, α6β1, α4β7, αLβ2, αXβ2 및 αVβ3을 포함하는 많은 다른 인테그린을 발현하고 있다.

<6> α4β1은 또한 초지연형 항체(very late antigen-4; VLA-4) 또는 CD49d/CD29로서 알려져 있고, 단구(monocyte), 림프구, 호산구 및 호염기구에 발현하고 있어, 이들 전부는 여러 염증성 부전에 있어서의 열쇠가 되는 수식인자이다(Helmer, M. Ann. Rev. Immunol., 8: 365 (1990)). α4β1 인테그린은 혈관세포 접착분자-1(vascular cell adhesion molecular-1; VCAM-1)에 대한 수용체로서 작용하고 있고, 또 세포외 단백질의 피브로넥틴(FN)에 대해서도 동일하게 수용체로서 작용하고 있다(Elices, et al., Cell, 60: 577 (1990)).

<7> 최근 α4β1/VCAM-1에 의하여 개재되는 접착의 선택적인 저해가 자기면역질환 및 알레르기성 염증질환 치료의 해결수단이 될 수 있는 것이, 아래에 나타내는 바와 같은 연구에 의하여 증명되어 있다.

<8> 즉, 항염증효과 및 질환의 진전 지연이 α4β1/VCAM-1의 경로를 봉쇄하는 단일클론항체를 사용한 in vivo 실험에서 증명된 것(Lobb et al., J. Clin., Invest., 94: 1722-28 (1994)), 모르모트를 사용한 폐의 염증 모델에 있어서, 항-α4 항체는 항원이 야기시킨 기도의 과민성 및 기도내 폐포분비액 속으로의 백혈구의 집적 쌍방을 억제한 것(Pretolani, et al., J. Exp. Med., 180: 795 (1994)), α4 또는 VCAM-1 항체는 항원 야기 모델에서 마우스 기도로의 호산구 침윤을 억제한 것(Nakajima et al., J. Exp. Med., 179: 1145 (1994)), α4 또는 VCAM-1 단일클론항체 처리에 의하여 마우스, 원숭이에서의 지발형 피부 과민성 반응의 발증 지연 또는 억제된 것(Chisholm et al., Eur. J. Immunol., 179: 1145 (1994); Silber et al., J. Clin., Invest., 93: 1554 (1993); 특이적인 면역억제작용에 기인한(부수하는) 심장이식의 거부반응 모델(Isobe et al., J. Immunol., 153: 5810 (1994); 마우스에 있어서의 골수이식 후의 이식편대 숙주질환(Yang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90; 10494 (1993)); 및 래트 또는 마우스에 있어서의 실험 자기면역성 뇌척수염(Yednock, et al., Nature., 356: 63 (1992); Baron, et al., J. Exp. Med., 177: 57 (1993)) 등이 보고되어 있다.

<9> 또, 합리적 약물설계(Rational Drug Design)로 인간의 두개의 N-말단영역을 인간 IgG1의 공통부분에 융합한 가용성 VCAM-면역글로불린(Ig)을 제조하여, 비비만성 당뇨병 마우스를 사용한 인 비보(in vivo) 모델에 이 융합단백질을 투여한 바, 당뇨병의 발증이 크게 지연된 것(significantly delays the onset of adoptively transferred autoimmune diabetes in nonobese mice(Jakubowski et al., J. Immunol., 155: 938 (1995), 또한 다른 접근으로서 VCAM-1 프래그먼트의 3차원 결정구조를 사용하여 VCAM-1의 도메인-1에 있는 α4 인테그린의 결합 루프부분의 모양을 본떠서 고리상 펩티드 길항제를 합성한 바, 합성 VCAM-1 펩티드의 CQIDSPC는 VLA-4를 발현하고 있는 세포가 정제한 VCAM-1에 접착하는 것을 저해할 수 있었던 것(Wang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92; 5714 (1995)) 등의 보고도 있다.

<10> 또한 다른 전략으로서 α4β1이 그 대응하는 수용체, 즉 접합절편-1(connecting segment-1; CS-1)부분을 포함하는 피브로넥틴의 접합영역 중 어느 한쪽에 결합하는 것을 방지하는 것(E. A. Wayner, J. Cell. Biol., 116; 489 (1992)), 합성 CS-1 테트라펩티드(페닐초산-Leu-Asp-Phe-d-Pro-amide)는 in vitro에서 VLA-4 매개의 백혈

구 접착을 저해하여 토끼의 심장이식에 있어서의 관상동맥질환의 촉진을 감소시키는 것(Molossi et al., J. Clin. Invest., 95; 2601 (1995)) 등이 보고되어 있다.

<11> 한편, in vitro에서 VLA-4 저해활성을 나타내는 화합물에 대해서도 몇가지 보고되어 있다(미국특허 제5,821,231호 명세서, WO96/22966호 공보, WO97/03094호 공보, WO98/04247호 공보 및 WO98/04913호 공보).

<12> 그러나, 경구투여로 충분한 유효성을 나타내 임상상의 유용성이 높은 약제는 아직 발견되지 않았다.

<13> 본 발명은 VLA-4에 대한 선택적 저해제로서 경구투여로 유효성을 나타내 장기투여 가능한 의약을 제공하는 것을 목적으로 한다.

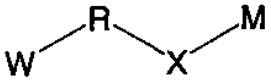
발명의 상세한 설명

<14> 발명의 개시

<15> 본 발명자등은 이러한 실상에 비추어 저분자이고 또한 비펩티드성인 화합물에 대해서 검토한 바, 하기 화학식(I)로 표시되는 화합물이 세포접착분자가 VLA-4에 결합하는 것을 선택적으로 저해하여, 백혈구의 표류 및 접착에 의하여 매개되는 각종 질환의 예방 및/또는 치료에 유용한 것을 발견하고 본 발명을 완성하였다.

<16> 즉 본 발명은 하기의 화학식(I)

화학식 I



<17>

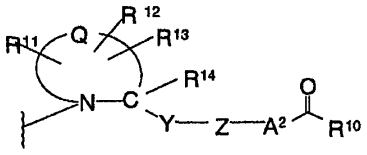
<18> [식중, W는 W^A-A^1-W^B-

<19> (여기에서, W^A는 치환기를 가져도 되는 아릴기 또는 치환기를 가져도 되는 1가의 헤테로환기를 나타내고, A^1은 -NR^1-, 단일결합, -C(O)-, -C(O)NR^1-, 치환기를 가져도 되는 비닐렌기, 에티닐렌기, -$CR^{1a}R^{1b}$-O-, -CR^{1a}=CR^{1b}-C(O)NR^1- 또는 -CR^{1a}=CR^{1b}-C(O)-(여기에서, R^1은 수소원자 또는 저급 알킬기를 나타내고, R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 독립하여 수소원자 또는 저급 알킬기를 나타낸다)를 나타내며, W^B는 치환기를 가져도 되는 아릴렌기 또는 치환기를 가져도 되는 2가의 헤테로환기를 나타낸다)를 나타내고,

<20> R은 단일결합, -NH-, -OCH_2-, 알케닐렌기 또는 -$(CH_2)_n$-(여기에서, n은 1 또는 2를 나타낸다)를 나타내며,

<21> X는 -C(O)-, -CH_2- 또는 -$S(O)_2$-를 나타내고,

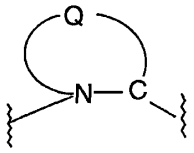
<22> M은 다음 식(iii), (iv) 또는 (v) :



(iii)

<23>

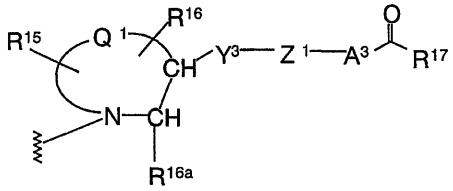
<24> (여기에서,



(iii-a)

<25>

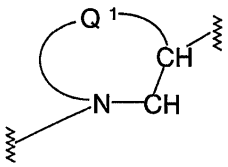
<26> 는 2가의 4-, 5-, 6- 또는 7-원고리의 헤테로환기(질소원자는 X에 결합하는 것을 나타내고, Q는 탄소원자, 황원자, 산소원자 또는 질소원자를 나타낸다)를 나타내고, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 각각 독립하여 수소원자, 수산기, 아미노기, 할로겐원자, 시아노기, 카로복실기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 치환기를 가져도 되는 모노 또는 디알킬아미노카르보닐기, 치환기를 가져도 되는 알킬기, 치환기를 가져도 되는 아릴기, 치환기를 가져도 되는 헤테로아릴기, 치환기를 가져도 되는 알콕시기, 치환기를 가져도 되는 모노 또는 디알킬아미노기, 치환기를 가져도 되는 시클로알킬아미노기, 치환기를 가져도 되는 알킬설포닐아미노기, 치환기를 가져도 되는 아릴설포닐아미노기, 치환기를 가져도 되는 아릴옥시기, 치환기를 가져도 되는 헤테로아릴옥시기, 치환기를 가져도 되는 벤질옥시기, 치환기를 가져도 되는 알킬티오기, 치환기를 가져도 되는 시클로알킬티오기, 치환기를 가져도 되는 아릴티오기, 치환기를 가져도 되는 알킬설포닐기, 치환기를 가져도 되는 시클로알킬설포닐기, 치환기를 가져도 되는 아릴설포닐기를 나타내거나, 또는 R^{11}과 R^{12} 또는 R^{12}와 R^{13}이 하나가 되어 R^{11}~R^{13}이 결합하고 있는 헤테로환기를 구성하고 있는 원자와 함께 3~7원고리의 고리상 탄화수소 또는 헤테로고리(상기 고리 위에는 수산기, 할로겐원자, 아미노기, 알킬기, 알콕시기, 아릴기, 아릴옥시기, 알킬아미노기, 벤질옥시기 및 헤테로아릴기로부터 선택되는 치환기를 1~3개 가져도 된다)를 형성해도 되고, R^{14}는 수소원자 또는 치환기를 가져도 되는 저급 알킬기를 나타내며, Y는 단일결합, -C(O)-, -C(O)NH- 또는 1~12개의 탄소원자로부터 형성되는 직쇄상 또는 분지쇄상의 2가의 지방족 탄화수소기로서, 상기 지방족 탄화수소기는 3~6개의 탄소원자로 된 스피로고리를 가져도 되고, 1개 또는 그 이상의 탄소원자가 -O-, -S-, $-S(O)_2-$, -C(O)- 또는 $-NY^1-$(여기에서 Y^1은 수소원자 또는 저급 알킬기를 나타낸다)로 치환되어 있어도 되며, Z는 치환기를 가져도 되는 아릴렌기, 치환기를 가져도 되는 헤테로아릴렌기 또는 치환기를 가져도 되는 시클로알킬렌기를 나타내고, A^2는 단일결합, 알케닐렌기, 알키닐렌기, $-(CH_2)_t-$ 또는 $-O(CH_2)_v-$(여기에서 t는 1, 2 또는 3을 나타내고, v는 0, 1, 2 또는 3을 나타낸다)를 나타내며, R^{10}은 수산기 또는 저급 알콕시기를 나타낸다),



(iv)

<27>

<28> (여기에서,

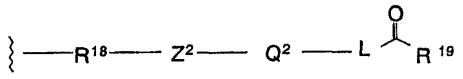


(iv-a)

<29>

<30> 는 2가의 4-, 5-, 6- 또는 7-원고리의 헤테로환기(여기에서 질소원자는 X와 결합하는 것을 나타내고, Q^1은 탄소

원자, 황원자, 산소원자 또는 질소원자를 나타낸다)를 나타내고, R^{15} 및 R^{16}은 각각 독립하여 수소원자, 수산기, 할로겐원자, 치환기를 가져도 되는 알킬기 또는 알콕시기를 나타내며, R^{16a}는 수소원자 또는 치환기를 가져도 되는 알킬기를 나타내고, Y^3은 -O-, -S-, $-S(O)_2-$, $-(CH_2)_fO-$ 또는 $-NY^4-$(여기에서 f는 1, 2 또는 3을 나타내고, Y^4는 수소원자 또는 저급 알킬기를 나타낸다)를 나타내며, Z^1은 치환기를 가져도 되는 아릴렌기, 치환기를 가져도 되는 헤테로아릴렌기 또는 치환기를 가져도 되는 시클로알킬렌기를 나타내고, A^3은 단일결합, 알케닐렌기, 알키닐렌기 또는 $-(CH_2)_e-$(여기에서 e는 1, 2 또는 3을 나타낸다)를 나타내며, R^{17} 은 수산기 또는 저급 알콕시기를 나타낸다),



(v)

<31>

<32> (여기에서 R^{18}은 $-NR^{20}-$(여기에서 R^{20}은 수소원자, 치환기를 가져도 되는 알킬기, 치환기를 가져도 되는 시클로알킬기, 치환기를 가져도 되는 아릴기, 치환기를 가져도 되는 벤질기, 치환기를 가져도 되는 저급 알케닐기 또는 치환기를 가져도 되는 알키닐기를 나타낸다)를 나타내고, Z^2는 1~12개의 탄소원자로부터 형성되는 직쇄상 또는 분지쇄상의 2가의 지방족 탄화수소기로서, 상기 지방족 탄화수소기는 3~6개의 탄소원자로 된 스피로고리를 가져도 되고, 1개 또는 그 이상의 탄소원자가 3~8개의 탄소원자로 된 2가의 시클로알킬렌기로 치환되어 있어도 되며, 1개 또는 그 이상의 탄소원자가 -O-, -S-, $-S(O)_2-$, -C(O)- 또는 $-NR^{21}-$(여기에서 R^{21}은 수소원자 또는 치환기를 가져도 되는 저급 알킬기를 나타낸다)로 치환되어 있어도 되고, Q^2는 단일결합, 치환기를 가져도 되는 아릴렌기, 치환기를 가져도 되는 헤테로아릴렌기 또는 치환기를 가져도 되는 시클로알킬렌기를 나타내며, L은 단일결합, 치환기를 가져도 되는 저급 알킬렌기 또는 치환기를 가져도 되는 저급 알케닐렌기를 나타내고, R^{19}는 수산기 또는 저급 알콕시기를 나타낸다)를 나타낸다.]

<33> 로 표시되는 화합물 또는 그 염 및 이것을 함유하는 의약을 제공하는 것이다.

<34> 또한, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체와 해당 화합물 또는 그 염을 함유하는 의약, 조성물을 제공하는 것이다.

<35> 또한, 본 발명은 의약을 제조하기 위한 해당 화합물 또는 그 염의 사용을 제공하는 것이다.

<36> 또한, 본 발명은 해당 화합물 또는 그 염을 투여하는 것을 특징으로 하는 세포접착에 기인하는 질환의 처치방법을 제공하는 것이다.

<37> <u>발명을 실시하기 위한 최선의 형태</u>

<38> 본 발명의 화합물은 상기 화학식(I)로 표시되지만, 식 중의 알킬기란 탄소수 1~12, 바람직하게는 1~8의 직쇄상 또는 분지쇄상의 포화탄화수소기를 나타내고, 예를 들면 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 노르말부틸기, 이소부틸기, 제3부틸기, 펜틸기, 헵틸기 및 옥틸기 등을 들 수 있다.

<39> 저급 알킬기란 탄소수 1~8, 바람직하게는 1~6의 직쇄상 또는 분지쇄상의 포화탄화수소기를 나타내고, 예를 들면 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 노르말부틸기, 이소부틸기, 제3급부틸기 및 펜틸기 등을 들 수 있다.

<40> 알킬렌기란 상기의 알킬기로부터 형성되는 2가의 기로, 예를 들면 메틸렌기, 에틸렌기, 프로필렌기, 이소프로필렌기, 노르말부틸렌기, 이소부틸렌기, 펜틸렌기, 헥실렌기, 헵틸렌기 및 옥틸렌기 등을 들 수 있다.

<41> 알케닐기란 탄소수 2~12, 바람직하게는 2~8의 직쇄상 또는 분지쇄상으로, 적어도 하나의 2중결합을 포함하는 불포화탄화수소로 된 기를 나타내고, 예를 들면 비닐기, 프로페닐기, 이소프로페닐기, 1-부테닐기, 2-부테닐기, 1,3-부타디에닐기, 1-이소부테닐기, 1-펜테닐기, 1-헵테닐기 및 1-옥테닐기 등을 들 수 있다.

<42> 알케닐렌기란 상기의 알케닐기로부터 형성되는 2가의 기로, 예를 들면 비닐렌기, 프로페닐렌기, 이소프로페닐렌기, 1-부테닐렌기, 2-비닐렌기, 1-이소부테닐렌기, 1-펜테닐렌기, 1-헵테닐렌기 및 1-옥테닐렌기 등을 들 수 있

다.

<43> 알키닐기란 탄소수 2~12, 바람직하게는 2~8의 직쇄상 또는 분지쇄상으로, 하나의 3중결합을 포함하는 불포화탄화수소로 된 기를 나타내고, 예를 들면 에티닐기, 프로피닐기, 1-부티닐기, 2-부티닐기, 1-펜티닐기, 1-헵티닐기 및 1-옥티닐기 등을 들 수 있다.

<44> 알키닐렌기란 상기의 알키닐기로부터 형성되는 2가의 기로, 예를 들면 에티닐렌기, 프로피닐렌기, 1-부티닐렌기, 2-부티닐렌기, 1-펜티닐렌기, 1-헵티닐렌기 및 1-옥티닐렌기 등을 들 수 있다.

<45> 시클로알킬기란 탄소수 3~10, 바람직하게는 3~6의 고리상 알킬기를 나타내고, 예를 들면 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기 및 시클로헥실기 등을 들 수 있다.

<46> 시클로알킬렌기란 상기의 시클로알킬기로부터 형성되는 2가의 기로, 그 경우의 시클로알킬기는 상기와 같고, 예를 들면 시클로프로필렌기, 시클로부틸렌기, 시클로펜틸렌기 및 시클로헥실렌기 등을 들 수 있다.

<47> 지방족 탄화수소기란 탄소수 1~18, 바람직하게는 1~12로 구성되는 직쇄상, 분지상 또는 고리상의 탄화수소기로서, 알킬기, 시클로알킬기, 알케닐기, 알키닐기 또는 이들 기가 조합되어 형성되는 기를 나타내고, 에틸기, 프로필기, 프로피닐기, 2,4-헵타디에닐기 등을 들 수 있다.

<48> 아릴기란 탄소수 6~18, 바람직하게는 6~10의 단일고리 또는 축합고리의 방향족 탄화수소기를 나타내고, 예를 들면 페닐기 및 나프틸기 등을 들 수 있다.

<49> 아릴렌기란 상기의 아릴기로부터 형성되는 2가의 기로, 예를 들면 페닐렌기 및 나프틸렌기 등을 들 수 있다.

<50> 고리상 탄화수소기란 3~7의 탄소원자로 구성되는 포화 또는 불포화(방향족을 포함한다)의 단환성 기를 나타내고, 예를 들면 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로펜텐, 시클로헥산, 시클로헥센, 시클로헵탄, 벤젠 등을 들 수 있다.

<51> 헤테로아릴기란 고리를 구성하는 원자가 5~18으로 적어도 1개의 산소, 질소, 황원자가 고리의 구성원자인 단일고리 또는 축합고리의 방향족 헤테로고리로부터 형성되는 1가의 기를 나타내고, 바람직하게는 원자수 5~14의 방향족 헤테로고리의 기이며, 단환성 방향족 헤테로고리로서 예를 들면 피롤, 2H-피롤, 티오펜, 푸란, 이미다졸, 피라졸, 이소옥사졸, 이소티아졸, 티아졸, 옥사졸, 옥사디아졸, 1,3,4-티아디아졸, 트리아졸, 테트라졸, 피리미딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 2H-피란, 4H-피란 등을 들 수 있고, 축합고리의 방향족 헤테로고리 중 이환성 방향족 헤테로고리로서 예를 들면 인돌, 인돌리진, 이소인돌, 1H-인다졸, 2H-인다졸, 푸린, 4H-퀴놀리딘, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프틸리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 벤조피란, 벤조[b]티오펜, 2,3-벤조푸란, 3,4-벤조푸란, 벤즈옥사졸, 벤조티아졸, 벤조이소옥사졸, 벤조이소티아졸, 벤즈이미다졸, 벤조트리아졸, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘, 1H-피롤로[2,3-c]피리딘, 1H-피롤로[3,2-c]피리딘, 1H-피롤로[3,2-b]피리딘, 3H-피롤로[2,3-b]피리딘, 3H-피롤로[2,3-c]피리딘, 3H-피롤로[3,2-c]피리딘, 3H-피롤로[3,2-b]피리딘, 디히드로피롤로[2,3-b]피리딘, 디히드로피롤로[2,3-c]피리딘, 디히드로피롤로[3,2-c]피리딘, 디히드로피롤로[3,2-b]피리딘, 옥사졸로[4,5-b]피리딘, 옥사졸로[4,5-c]피리딘, 옥사졸로[5,4-c]피리딘, 옥사졸로[5,4-b]피리딘, 티아졸로[4,5-b]피리딘, 티아졸로[4,5-c]피리딘, 티아졸로[5,4-c-]피리딘, 티아졸로[5,4-b]피리딘, 피리도[1,2-a]피리미딘 등을 들 수 있고, 삼환성 방향족 헤테로고리로서 예를 들면 카르바졸, 카르볼린, 페녹사진, 크산텐, 크산톤, 디벤조푸란, 디벤조티오펜 등을 들 수 있다.

<52> 헤테로아릴렌기란 상기의 헤테로아릴기로부터 형성되는 2가의 기이다.

<53> 헤테로환기란 고리를 구성하는 원자가 5~18, 바람직하게는 5~14로, 적어도 1개의 산소, 질소, 황원자가 고리의 구성원자인 단일고리 또는 축합고리의 지방족 또는 방향족 헤테로고리로부터 형성되는 기를 나타내고, 방향족 헤테로환기는 상기의 헤테로아릴기로 나타낸 바와 같으며, 지방족 헤테로환기로서는 예를 들면 피롤리딘, 피롤린, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 인돌린, 테트라히드로푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 디히드로티오펜, 티아졸리딘, 티아졸린, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 이소옥사졸리딘, 이소옥사졸린, 피페리딘, 모폴린, 티아모폴린, 피페라진, 테트라히드로피란, 테트라히드로벤즈이미다졸, 테트라히드로벤조푸란, 테트라히드로벤조티오펜, 테트라히드로벤조티아졸, 테트라히드로벤즈옥사졸, 테트라히드로퀴놀린, 테트라히드로이소퀴놀린, 테트라히드로퀴나졸린 등으로부터 형성되는 기를 들 수 있다.

<54> 할로겐원자로서는 불소원자, 염소원자, 브롬원자 및 요오드원자를 들 수 있다.

<55> 알콕시기로서는 예를 들면 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로폭시기, 노르말부톡시기, 이소부틸옥시기,

제3급부톡시기, 펜틸옥시기, 헥실옥시기, 헵틸옥시기 및 옥틸옥시기 등을 들 수 있다.

<56> 저급 알콕시기란 탄소수 1~8, 바람직하게는 1~6의 직쇄상 또는 분지쇄상의 알콕시기를 나타내고, 예를 들면 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로폭시기, 노르말부톡시기, 이소부틸옥시기, 제3급부톡시기, 펜틸옥시기 및 헥실옥시기 등을 들 수 있다.

<57> 아릴옥시기로서는 예를 들면 페녹시기 및 나프틸옥시기 등을 들 수 있다.

<58> 헤테로아릴옥시기로서는 예를 들면 피리딜옥시기, 인돌옥시기 등을 들 수 있다.

<59> 알킬티오기로서는 예를 들면 메틸티오기, 에틸티오기, 프로필티오기, 이소프로필티오기, 노르말부틸티오기, 이소부틸티오기, 제3급부틸티오기, 펜틸티오기, 헥실티오기, 헵틸티오기 및 옥틸티오기 등을 들 수 있다.

<60> 시클로알킬티오기로서는 예를 들면 시클로프로필티오기, 시클로부틸티오기, 시클로펜틸티오기, 시클로헥실티오기 및 시클로옥틸티오기 등을 들 수 있다.

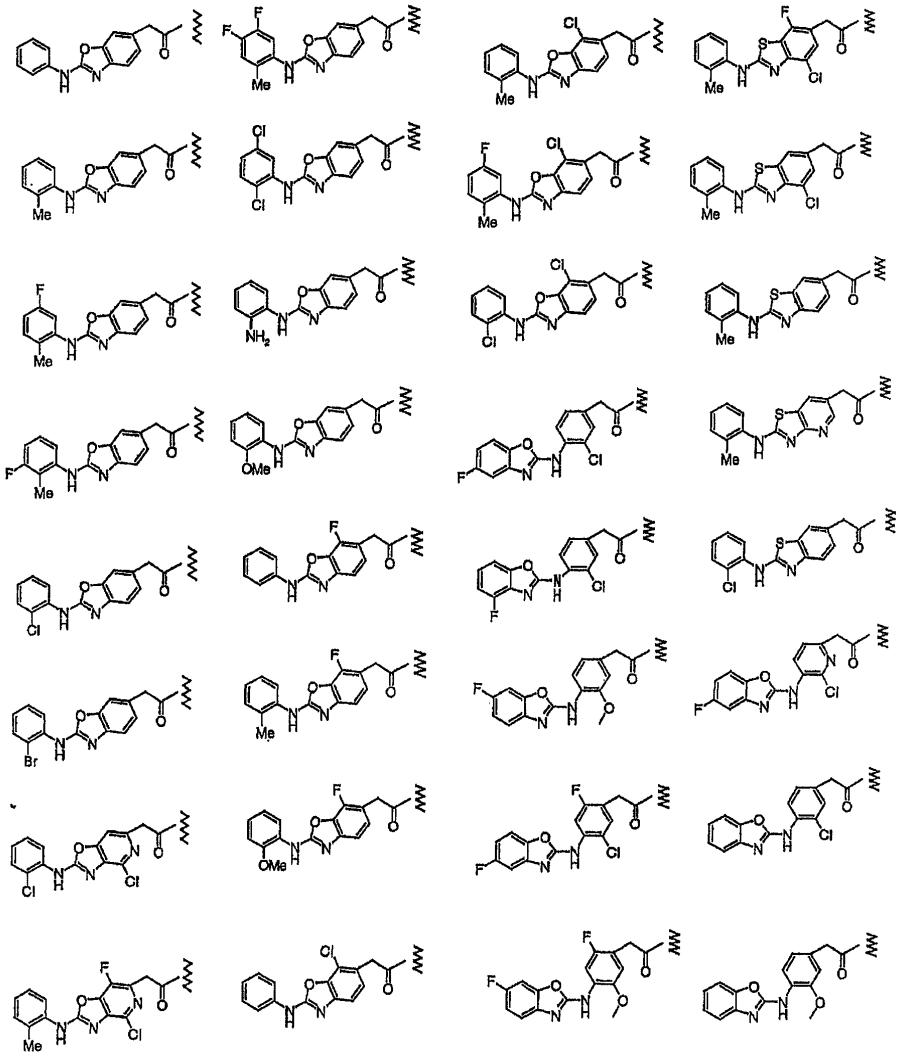
<61> 아릴티오기로서는 예를 들면 페닐티오기 및 나프틸티오기 등을 들 수 있다.

<62> 알킬설포닐기로서는 예를 들면 메틸설포닐기, 에틸설포닐기, 프로필설포닐기, 이소프로필설포닐기, 노르말부틸설포닐기, 이소부틸설포닐기, 제3급부틸설포닐기, 펜틸설포닐기, 헥실설포닐기, 헵틸설포닐기 및 옥틸설포닐기 등을 들 수 있다.

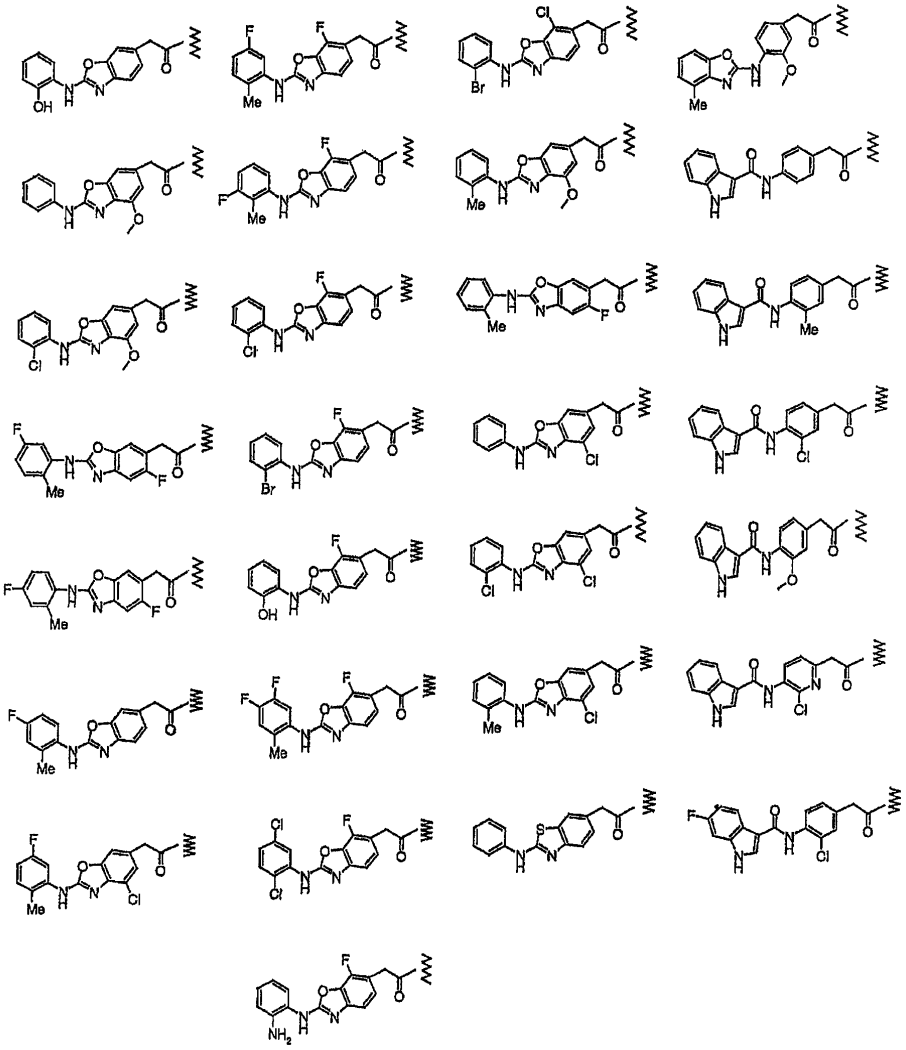
<63> 시클로알킬설포닐기로서는 예를 들면 시클로프로필설포닐기, 시클로부틸설포닐기, 시클로펜틸설포닐기, 시클로헥실설포닐기 및 시클로옥틸설포닐기 등을 들 수 있다.

<64> 아릴설포닐기로서는 예를 들면 페닐설포닐기 및 나프틸설포닐기 등을 들 수 있다.

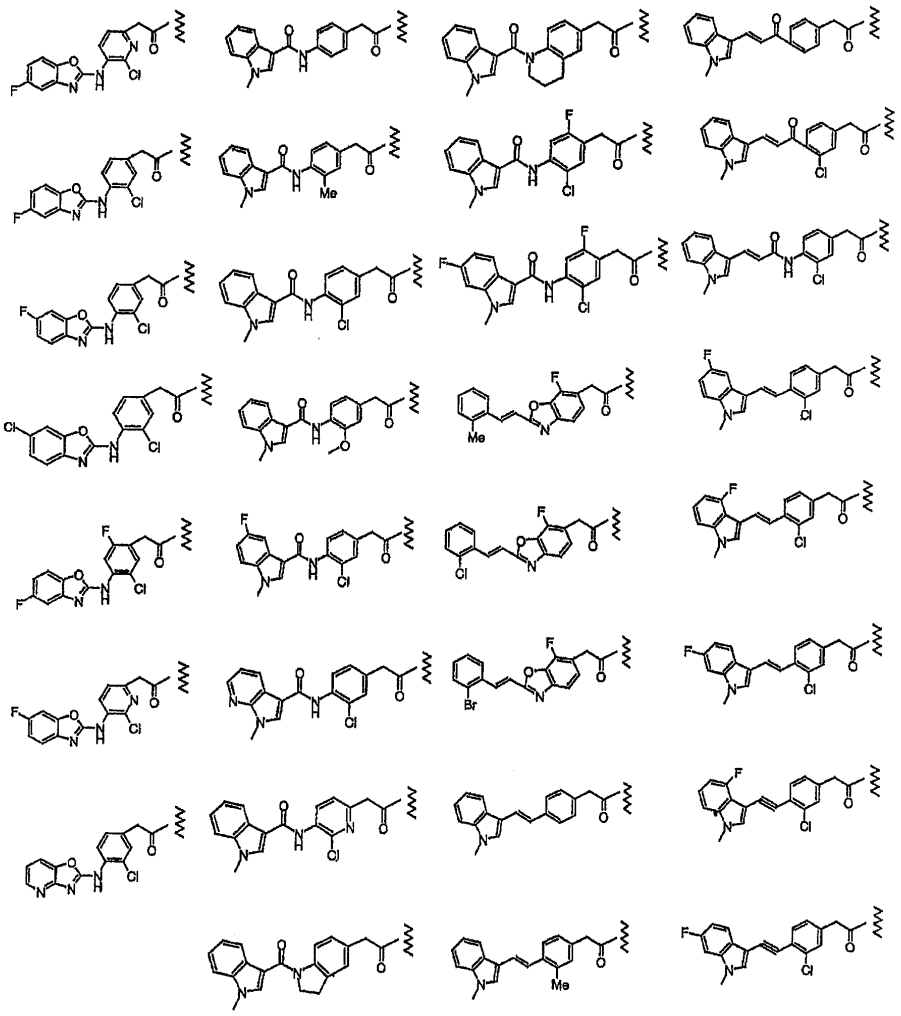
<65> 화학식(I) 중의 「W-R-X-」의 구체예를 아래에 나타낸다.



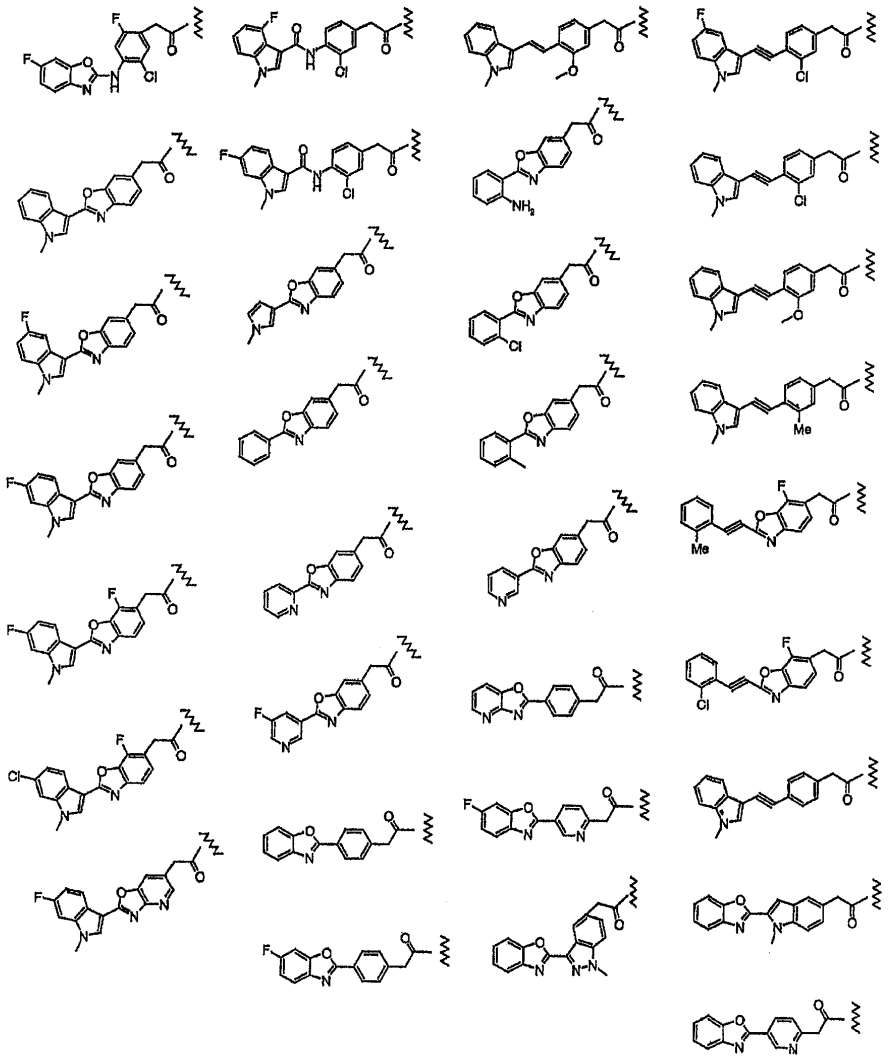
<66>



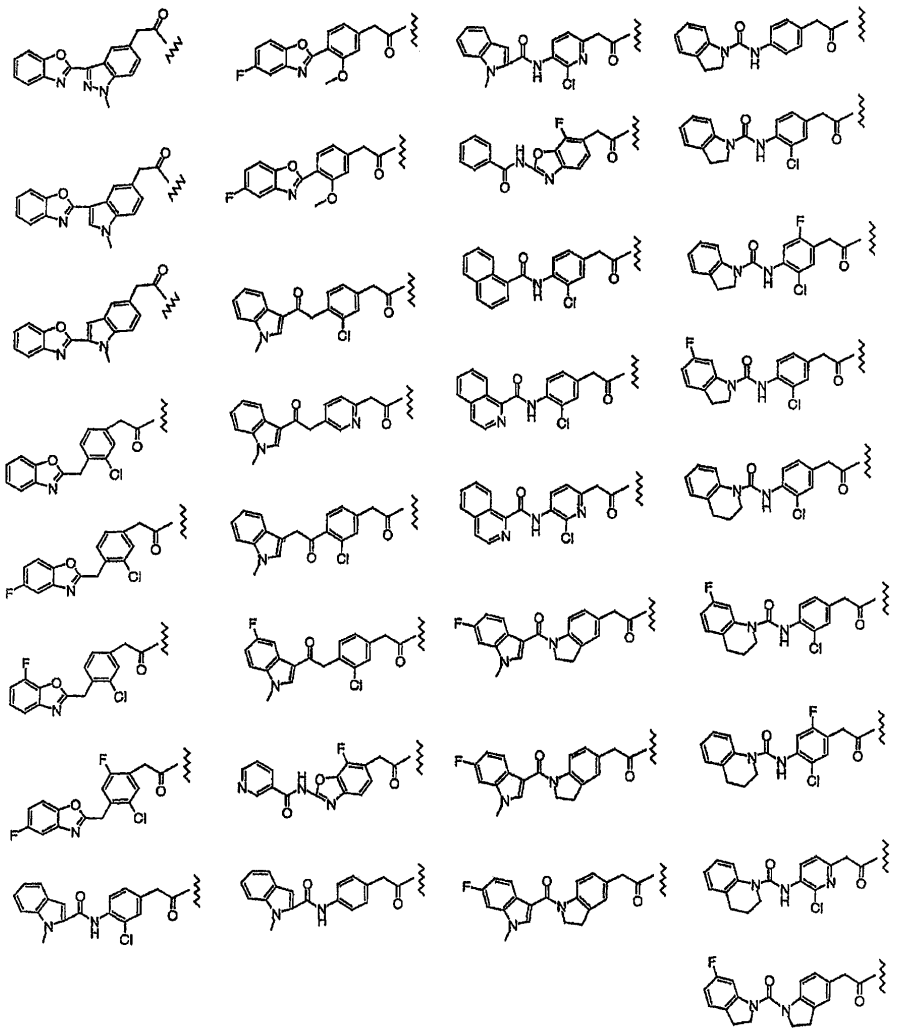
<67>



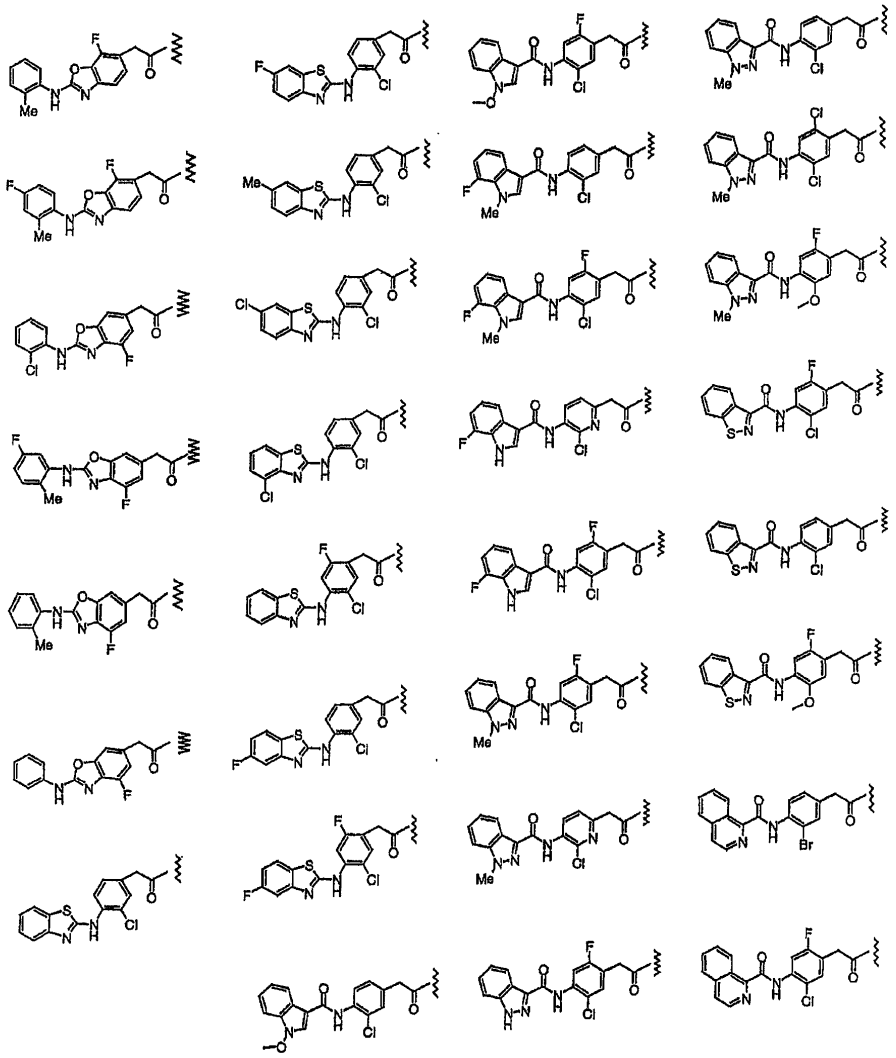
<68>



<69>



<70>



<71>

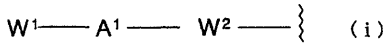
<72> 화학식(I)로 표시되는 화합물 중 W는 W^A-A^1-W^B-를 나타낸다.

<73> 여기에서 W^A는 치환기를 가져도 되는 아릴기 또는 치환기를 가져도 되는 1가의 헤테로환기를 나타내지만, 여기에서 말하는 아릴기로서는 상기와 같고, 특히 페닐기가 바람직하고, 헤테로환기로서는 피리딘, 티아졸, 피리미딘, 피롤, 인돌, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 인돌린, 테트라히드로퀴놀린, 인다졸, 벤즈이소티아졸, 벤즈이소옥사졸, 벤조티아졸, 벤즈옥사졸 등으로부터 형성되는 1가의 기가 바람직하다. 또한, 상기 아릴기 및 헤테로환기로 치환할 수 있는 기로서는 저급 알킬기, 저급 알콕시기, 할로겐원자, 아미노기, 수산기 등을 들 수 있고, 이들은 1 또는 복수가 치환해도 된다.

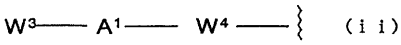
<74> 또, W^B는 치환기를 가져도 되는 아릴렌기 또는 치환기를 가져도 되는 2가의 헤테로환기를 나타내지만, 여기에서 말하는 아릴렌기로서는 상기와 같고, 특히 페닐렌기가 바람직하고, 헤테로환기로서는 피리딘, 티아졸, 피리미딘, 피롤, 인돌, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 인돌린, 테트라히드로퀴놀린, 벤조티아졸, 벤즈옥사졸 등으로부터 형성되는 2가의 기가 바람직하다. 또한, 상기 아릴렌기 및 헤테로고리에 치환할 수 있는 기로서는 저급 알킬기, 저급 알콕시기, 할로겐원자, 아미노기, 수산기 등을 들 수 있고, 이들은 1 또는 복수가 치환해도 된다.

<75> 또, A^1은 $-NR^1-$, 단일결합, -C(O)-, $-C(O)NR^1-$, 치환기를 가져도 되는 비닐렌기, 에티닐렌기, $-CR^{1a}R^{1b}-O-$, $-CR^{1a}=CR^{1b}-C(O)NR^1-$ 또는 $-CR^{1a}=CR^{1b}-C(O)-$(여기에서, R^1은 수소원자 또는 저급 알킬기를 나타내고, R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 독립하여 수소원자 또는 저급 알킬기를 나타낸다)를 나타내지만, 이 중 단일결합, -NH- 및 -C(O)NH-가 바람직하다.

<76> 더욱이 식 W^A-A^1-W^B는 다음 식 (i) 또는 (ii)인 경우가 바람직하다.

<77> 

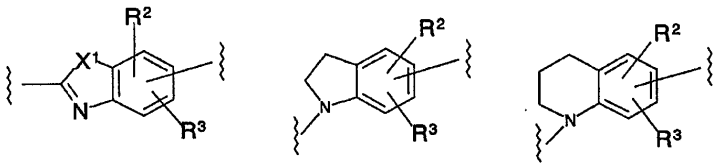
(i)

<78> 

(ii)

<79> 식(i)에 있어서 W^1은 치환기를 가져도 되는 아릴기 또는 치환기를 가져도 되는 1가의 헤테로환기를 나타내고, 상기 W^A로 나타낸 것이 바람직하지만, 특히 페닐기, 피리딜기, 인돌릴기, 이소퀴놀리닐기, 인돌리닐기, 테트라히드로퀴놀리닐기, 벤즈옥사졸릴기 또는 저급 알킬기, 저급 알콕시기, 할로겐원자 등으로 치환된 페닐기, 피리딜기, 인돌릴기, 이소퀴놀리닐기, 인돌리닐기, 테트라히드로퀴놀리닐기, 인다졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 벤조티아졸릴 또는 벤즈옥사졸릴기 등이 바람직하다.

<80> W^2는 치환기를 가져도 되는 2가의 이환성 헤테로환기를 나타내고, 특히 다음 식(i-a), (i-b) 또는 (i-c)로 표시되는 것이 바람직하다.



(i-a) (i-b) (i-c)

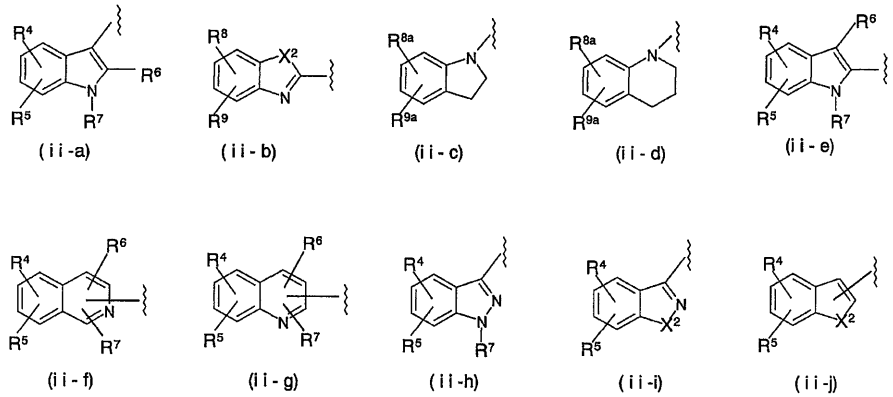
<81>

<82> 식 중, X^1은 산소원자 또는 황원자를 나타내고, 특히 산소원자가 바람직하다.

<83> 또, R^2 및 R^3는 각각 독립하여 수소원자, 할로겐원자, 저급 알킬기, 수산기, 저급 알콕시기 또는 아미노기를 나타내고, 이 중 수소원자, 할로겐원자, 저급 알킬기 또는 저급 알콕시기가 바람직하다.

<84> 이러한 식(i-a), (i-b) 및 (i-c)에 있어서의 우측의 결합은 R과 결합하는 것이 바람직하고, 상기 결합은 식(i-a), (i-b) 및 (i-c)에 있어서의 질소원자에 대해 벤젠고리 위의 파라위치에서 R과 결합하는 경우가 바람직하다.

<85> 식(ii)에 있어서, W^3은 치환기를 가져도 되는 1가의 이환성 헤테로환기를 나타내고, 다음 식(ii-a)~(ii-j)로 표시되는 것이 바람직하다.



(ii-a) (ii-b) (ii-c) (ii-d) (ii-e)

(ii-f) (ii-g) (ii-h) (ii-i) (ii-j)

<86>

<87> 식 중, X^2로서는 산소원자 또는 황원자를 나타내고, 특히 산소원자가 바람직하다.

<88> 또한, R^4, R^5, R^8, R^9, R^{8a}, R^{9a}는 각각 독립하여 수소원자, 할로겐원자, 저급 알킬기, 수산기, 저급 알콕시기 또는 아미노기를 나타내고, 이 중 수소원자, 할로겐원자, 저급 알킬기 또는 저급 알콕시기가 바람직하다.

<89> 이들 중에서는 식(ii-a), (ii-b), (ii-h) 또는 (ii-i)가 특히 바람직하다.

<90> W^4는 치환기를 가져도 되는 아릴렌기 또는 치환기를 가져도 되는 2가의 단환성 헤테로환기를 나타내고, 바람직하게는 페닐렌기, 피리딜렌기 또는 저급 알킬기, 저급 알콕시기, 할로겐원자 등으로 치환된 페닐렌기 또는 피리딜렌기 등을 들 수 있다.

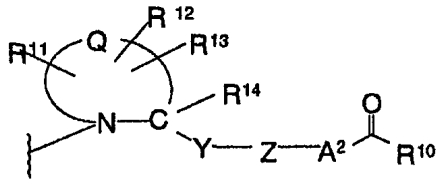
<91> 상기 페닐렌기, 피리딜렌기에 결합하는 A^1과 R^1은 파라배위가 바람직하다.

<92> 또한, R은 단일결합, -NH-, $-OCH_2-$, 알케닐렌기 또는 $-(CH_2)_n-$(여기에서 n은 1 또는 2를 나타낸다)를 나타내지만, 특히 $-CH_2-$가 바람직하다.

<93> X는 -C(O)-, $-CH_2-$ 또는 $-S(O)_2-$를 나타내지만, 특히 -C(O)-가 바람직하다.

<94> 화학식(I)로 표시되는 화합물 중 M은 다음 식(iii), (iv) 또는 (v)를 나타낸다.

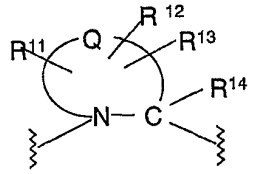
<95> 식(iii) :



(iii)

<96>

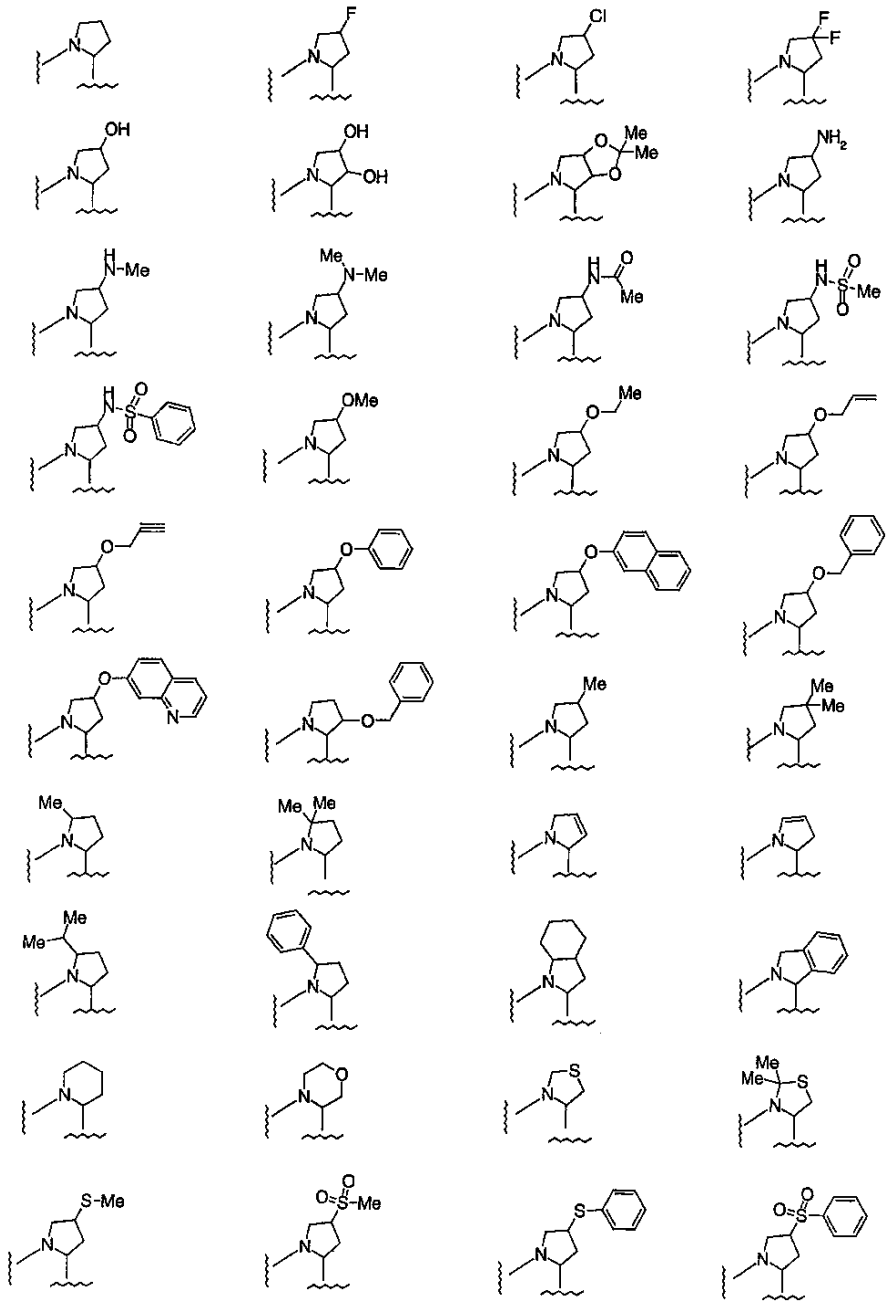
<97> 식(iii) 중의 식(iii-b) 부분



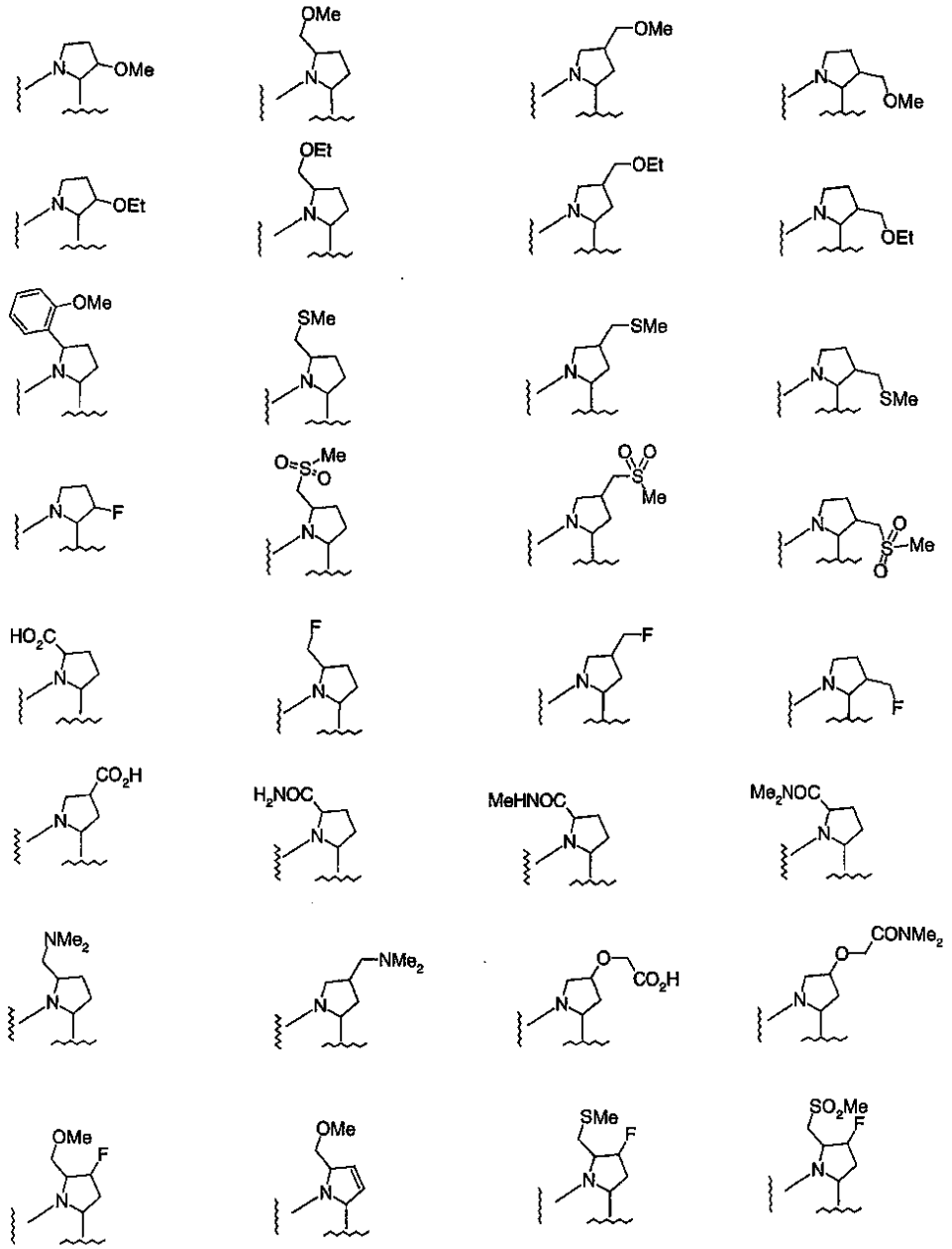
(iii-b)

<98>

<99> 의 구체예를 아래에 나타낸다.

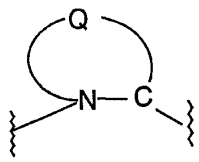


<100>



<101>

<102> 여기에서,



(iii-a)

<103>

<104> 는 2가의 4-, 5-, 6- 또는 7-원고리의 헤테로환기를 나타내지만, Q가 탄소원자, 산소원자 또는 질소원자인 5 또는 6원의 헤테로환기가 바람직하고, 특히 피롤리딘고리로부터 형성되는 2가의 기가 바람직하다.

<105> 여기에서 피롤리딘고리로부터 형성되는 2가 기인 경우의 $-Y-Z-A^{2}-C(O)-R^{10}$기가 결합하는 2번 위치의 절대배위는 천연형의 L-프롤린과 동일한 배위가 가장 바람직하다.

<106> 또한, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 각각 독립하여 수소원자, 수산기, 아미노기, 할로겐원자, 시아노기, 카르복실기, 알콕시

카르보닐기, 카르바모일기, 치환기를 가져도 되는 모노 또는 디알킬아미노카르보닐기, 치환기를 가져도 되는 알킬기, 치환기를 가져도 되는 아릴기, 치환기를 가져도 되는 헤테로아릴기, 치환기를 가져도 되는 알콕시기, 치환기를 가져도 되는 모노 또는 디알킬아미노기, 치환기를 가져도 되는 시클로알킬아미노기, 치환기를 가져도 되는 알킬설포닐아미노기, 치환기를 가져도 되는 아릴설포닐아미노기, 치환기를 가져도 되는 아릴옥시기, 치환기를 가져도 되는 헤테로아릴옥시기, 치환기를 가져도 되는 벤질옥시기, 치환기를 가져도 되는 알킬티오기, 치환기를 가져도 되는 시클로알킬티오기, 치환기를 가져도 되는 아릴티오기, 치환기를 가져도 되는 알킬설포닐기, 치환기를 가져도 되는 시클로알킬설포닐기, 치환기를 가져도 되는 아릴설포닐기를 나타내거나, 또는 R^{11}과 R^{12} 또는 R^{12} 와 R^{13}이 하나가 되어 R^{11}~R^{13}이 결합하고 있는 헤테로환기를 구성하고 있는 원자와 함께 3~7원고리의 고리상 탄화수소 또는 헤테로고리(상기 고리 위에는 수산기, 할로겐원자, 아미노기, 알킬기, 알콕시기, 아릴기, 아릴옥시기, 알킬아미노기, 벤질옥시기 및 헤테로아릴기로부터 선택되는 치환기를 1~3개 가져도 된다)를 형성해도 되는 것을 나타낸다.

<107> 여기에서 알킬기, 아릴기, 헤테로아릴기 및 알콕시기로서는 상기한 바와 같고, 모노 또는 디알킬아미노기로서는 예를 들면 모노메틸아미노기, 모노에틸아미노기, 이소프로필아미노기, 디메틸아미노기, 디에틸아미노기 등을 들 수 있고, 시클로알킬아미노기로서는 예를 들면 시클로프로필아미노기, 시클로부틸아미노기, 시클로펜틸아미노기 등을 들 수 있으며, 알킬설포닐아미노기로서는 예를 들면 메탄설포닐아미노기, 트리플루오로메탄설포닐아미노기, 에탄설포닐아미노기 등을 들 수 있고, 아릴설포닐아미노기로서는 예를 들면 벤젠설포닐아미노기, 나프틸설포닐아미노기 등을 들 수 있다. 또한, 이러한 기에 치환할 수 있는 기로서는 예를 들면 할로겐원자, 저급 알킬기, 저급 알콕시기, 수산기, 아미노기, 아실아미노기, 알킬아미노기 등을 들 수 있다.

<108> 또한, R^{11}과 R^{12} 또는 R^{12}와 R^{13}이 하나가 되어 R^{11}~R^{13}이 결합하고 있는 헤테로환기를 구성하고 있는 원자와 함께 3~7원고리의 고리상 탄화수소 또는 헤테로고리를 형성하는 경우로서는, 예를 들면 디히드로인돌고리, 테트라히드로인돌고리, 이소인돌린고리, 테트라히드로이소퀴놀린고리 등을 형성하는 경우를 들 수 있다.

<109> 이러한 R^{11}, R^{12} 및 R^{13}으로서는 어느 하나가 수산기, 치환기를 가져도 되는 알콕시기, 치환기를 가져도 되는 알킬기 또는 할로겐원자인 경우가 바람직하다. 특히 메톡시기, 메톡시메틸기, 불소원자가 바람직하다.

<110> R^{14}는 수소원자 또는 치환기를 가져도 되는 알킬기를 나타내지만, 이들 중에서는 수소원자 또는 메틸기가 바람직하고, 특히 수소원자가 바람직하다.

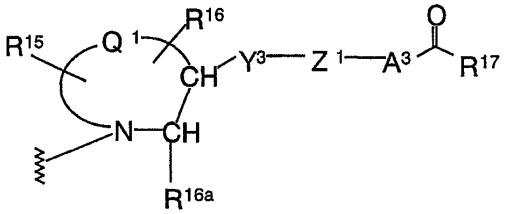
<111> 또한, 식(iii) 중의 Y는 단일결합, -C(O)-, -C(O)NH- 또는 1~12개의 탄소원자로부터 형성되는 직쇄상 또는 분지쇄상의 2가의 지방족 탄화수소기로서, 상기 지방족 탄화수소기는 3~6개의 탄소원자로 된 스피로고리를 가져도 되고, 1개 또는 그 이상의 탄소원자가 -O-, -S-, $-S(O)_2-$, -C(O)- 또는 $-NY^1-$(여기에서 Y^1은 수소원자 또는 저급 알킬기를 나타낸다)로 치환되어 있어도 되는 것을 나타내지만, 여기에서 1~12개의 탄소원자로부터 형성되는 직쇄상 또는 분지의 2가의 지방족 탄화수소기로서는 예를 들면 메틸렌기, 에틸렌기, 프로필렌기, 이소프로필렌기, 2,2-디메틸부틸렌기, 3,3-디메틸펜틸기 등을 들 수 있고, 상기 지방족 탄화수소기가 3~6개의 탄소원자로 된 스피로고리를 형성하는 경우의 고리로서는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로헥산 등을 들 수 있다.

<112> 이 중 Y로서는 $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_2-$, $-(CH_2)_2-$, -CH=CH-, -C≡C- 또는 $-CH_2NY^1-$가 바람직하고, 특히 $-CH_2O-$가 바람직하다.

<113> Z는 치환기를 가져도 되는 아릴렌기, 치환기를 가져도 되는 헤테로아릴렌기 또는 치환기를 가져도 되는 시클로알킬렌기를 나타내지만, 여기에서 아릴렌기, 헤테로아릴렌기 및 시클로알킬렌기로서는 상기한 바와 같고, 이들에 치환할 수 있는 기로서는 예를 들면 저급 알킬기, 저급 알콕시기, 할로겐원자, 수산기, 아미노기 또는 알킬아미노기 등을 들 수 있다. 이러한 Z로서는 페닐렌기, 피리딜렌기, 시클로헥실렌기가 바람직하고, 특히 시클로헥실렌기가 바람직하다. 여기에서 Z가 시클로헥실렌기인 경우 이러한 시클로헥산고리에 치환하는 기 -Y-와 기 $-A^2-$와의 상대배위가 1,4-트랜스배위인 것이 가장 바람직하다.

<114> A^2는 단일결합, 알케닐렌기, 알키닐렌기, $-(CH_2)_t-$ 또는 $-O(CH_2)_v-$(여기에서 t는 1, 2 또는 3을 나타내고, v는 0, 1, 2 또는 3을 나타낸다)를 나타내지만, 이 중 단일결합이 특히 바람직하다.

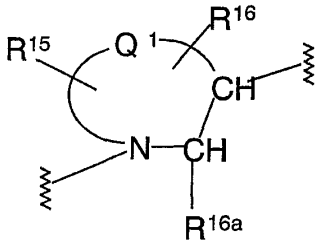
<115> 식(iv) :



(iv)

<116>

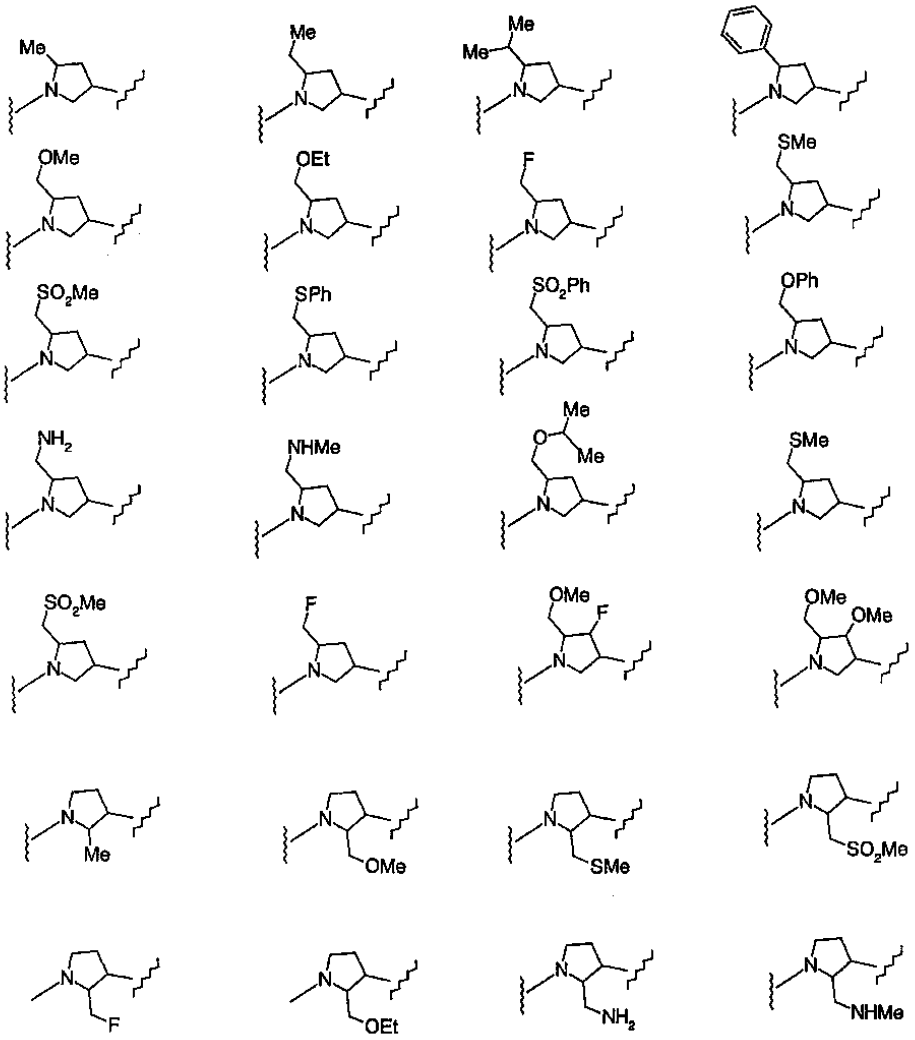
<117> 식(iv) 중 식(iv-b) 부분



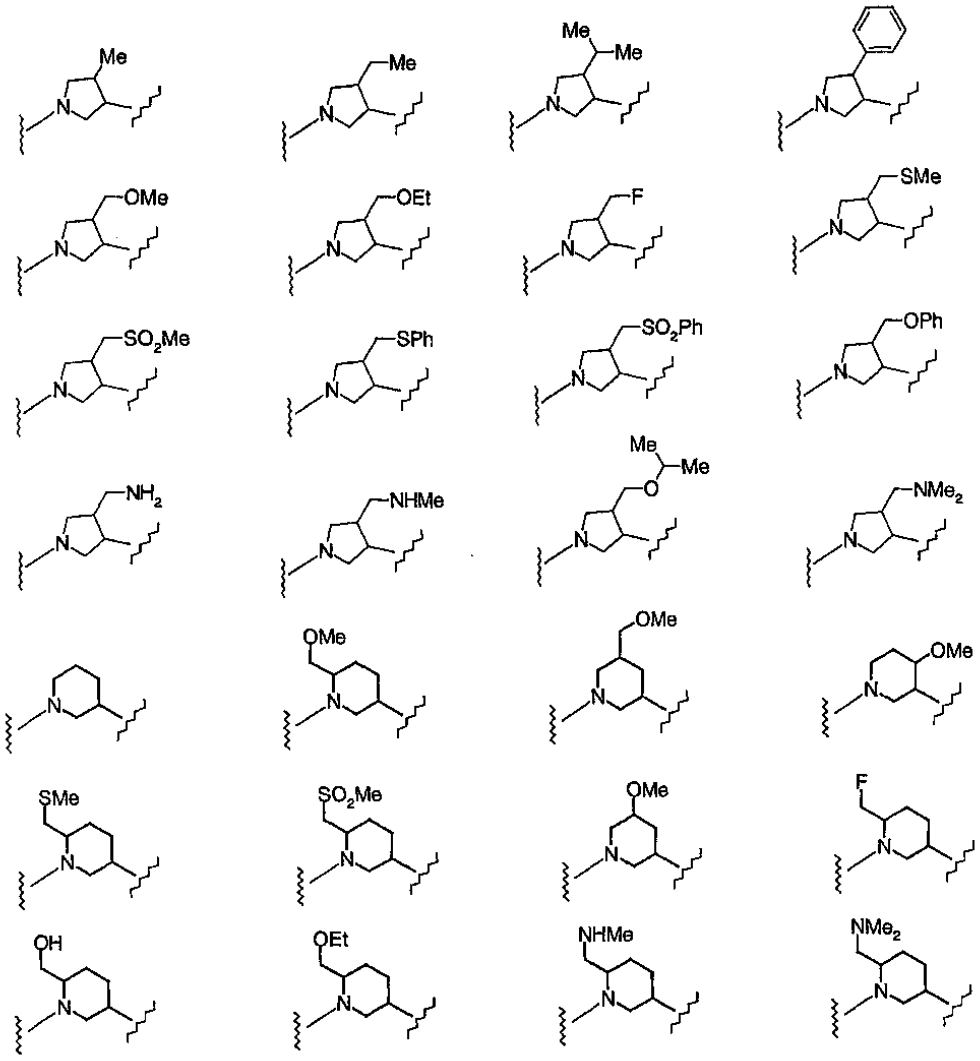
(iv-b)

<118>

<119> 의 구체예를 아래에 나타낸다.



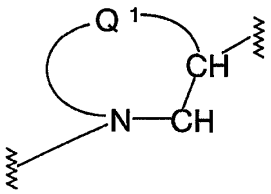
<120>



<121>

<122> 여기에서,

<123> (식 iv-a)



(ｉｖ－ａ)

<124>

<125> 는 2가의 4-, 5-, 6- 또는 7-원고리의 헤테로환기를 나타내고, Q^1이 탄소원자, 산소원자 또는 질소원자인 5 또는 6원의 헤테로환기가 바람직하며, 특히 피롤리딘고리로부터 형성되는 2가의 기가 바람직하다.

<126> 또한, R^{15} 및 R^{16}은 각각 독립하여 수소원자, 수산기, 할로겐원자, 치환기를 가져도 되는 알킬기 또는 알콕시기를 나타내지만, 이 중 할로겐원자, 치환기를 가져도 되는 알킬기 또는 알콕시기가 바람직하고, 특히 불소원자, 메톡시기, 메톡시메틸기가 바람직하다.

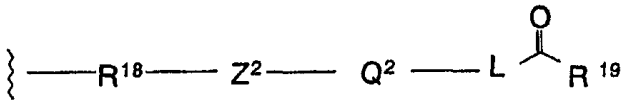
<127> Y^3은 -O-, -S-, $-S(O)_2-$, $-(CH_2)_fO-$ 또는 $-NY^4-$(여기에서 f는 1, 2 또는 3을 나타내고, Y^4는 수소원자 또는 저급

알킬기를 나타낸다)를 나타내지만, 특히 -O- 또는 $-CH_2O-$가 바람직하다.

<128> Z^1은 치환기를 가져도 되는 아릴렌기, 치환기를 가져도 되는 헤테로아릴렌기 또는 치환기를 가져도 되는 시클로알킬렌기를 나타내지만, Z로 나타낸 것과 동일한 것이 바람직하다.

<129> A^3는 단일결합, 알케닐렌기, 알키닐렌기 또는 $-(CH_2)_e-$(여기에서 e는 1, 2 또는 3을 나타낸다)를 나타내지만, 특히 단일결합이 바람직하다.

<130> 식(v) :



(v)

<131>

<132> 여기에서 R^{18}은 $-NR^{20}-$를 나타내고, R^{20}은 수소원자, 치환기를 가져도 되는 알킬기, 치환기를 가져도 되는 시클로알킬기, 치환기를 가져도 되는 아릴기, 치환기를 가져도 되는 벤질기, 치환기를 가져도 되는 저급 알케닐기 또는 치환기를 가져도 되는 알키닐기를 나타낸다. 여기에서 알킬기, 시클로알킬기, 아릴기, 저급 알케닐기, 알키닐기는 상기에서 나타낸 바와 같고, 이들에 치환할 수 있는 기로서는 예를 들면 알콕시기, 알킬기, 할로겐원자, 수산기 등을 들 수 있다.

<133> R^{20}으로서는 치환기를 가져도 되는 알킬기, 치환기를 가져도 되는 알케닐기, 치환기를 가져도 되는 알키닐기가 바람직하고, 특히 메틸기, 2-플루오로메틸기, 알릴기, 프로파르길기(propargyl group)가 바람직하다.

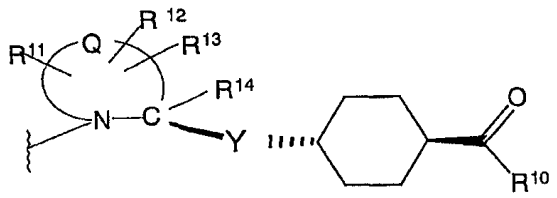
<134> Z^2는 1~12개의 탄소원자로부터 형성되는 직쇄상 또는 분지쇄상의 2가의 지방족 탄화수소기로서, 상기 지방족 탄화수소기는 3~6개의 탄소원자로 된 스피로고리를 가져도 되고, 1개 또는 그 이상의 탄소원자가 3~8개의 탄소원자로 된 2가의 시클로알킬렌기로 치환되어도 되며, 1개 또는 그 이상의 탄소원자가 -O-, -S-, $-S(O)_2-$, -C(O)- 또는 $-NR^{21}-$(여기에서 R^{21}은 수소원자 또는 치환기를 가져도 되는 저급 알킬기를 나타낸다)로 치환되어 있어도 되지만, 식(iii)의 Y로 나타낸 것과 동일한 것이 바람직하다.

<135> Q^2는 단일결합, 치환기를 가져도 되는 아릴렌기, 치환기를 가져도 되는 헤테로아릴렌기 또는 치환기를 가져도 되는 시클로알킬렌기를 나타내지만, Z로 나타낸 것과 동일한 것이 바람직하다.

<136> L은 단일결합, 치환기를 가져도 되는 저급 알킬렌기 또는 치환기를 가져도 되는 저급 알케닐렌기를 나타내지만, 저급 알킬렌기 또는 저급 알케닐렌기로서는 상기에서 나타낸 바와 같고, 이것에 치환할 수 있는 기로서는 저급 알킬기, 할로겐원자 등을 들 수 있다. 이 중 단일결합, 저급 알케닐렌기가 바람직하다.

<137> M으로서는 식(iii) 또는 (iv)가 바람직하다.

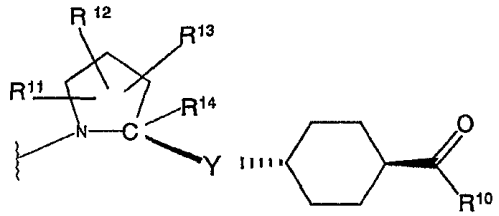
<138> 식(iii)의 Z가 시클로헥실렌기, A^2가 단일결합인 경우, 다음의 식(iii-c)가 바람직하다.



(iii-c)

<139>

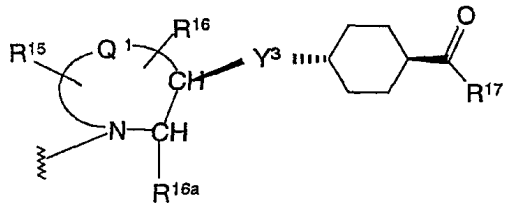
<140> 특히 식(iii-d)가 바람직하다.



(iii-d)

<141>

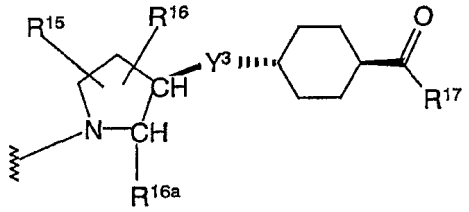
<142> 식(iv)의 Z^1이 시클로헥실렌기, A^2가 단일결합인 경우, 다음의 식(iv-c)가 바람직하다.



(iv-c)

<143>

<144> 특히 식(iv-d)가 바람직하다.



(iv-d)

<145>

<146> M으로서는 식(iii)가 특히 바람직하다.

<147> 본 발명 화합물(I)는 목적에 따라 염산, 황산, 인산 등의 무기산 또는 포름산, 초산, 메탄설폰산 등의 유기산을 사용하여 변환하여, 생리학적으로 허용되는 염으로 할 수 있다. 또, 본 발명 화합물(I)가 카르복실기 등의 산성기를 가지는 경우, 일반적으로 염기부가염을 형성하는 것이 가능하다. 생리학적으로 허용되는 염으로서는 유기염류 또는 무기염류 중 어느 것이어도 되고, 그 적합한 예로서 예를 들면 리튬염, 나트륨염 또는 칼륨염 등의 알칼리금속염, 마그네슘염 또는 칼슘염 등의 알칼리토류금속염, 암모늄염, 트리에틸아민염, N-메틸글루카민염 또는 트리스(히드록시메틸)아미노메탄염 등을 들 수 있다.

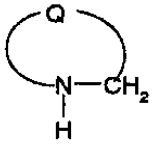
<148> 또한, 본 발명 화합물의 유리체(free form)나 염은 용매화물로서 존재하는 경우도 있다.

<149> 용매화물로서는 의약적으로 허용할 수 있는 것이라면 특별히 한정되지 않지만, 구체적으로는 수화물, 에탄올화물 등을 들 수 있다. 또한 본 발명 화합물(I) 중에 질소원자가 존재하는 경우에는 N-옥시드체가 되어도 된다. 이들 용매화물 및 N-옥시드체도 본 발명의 범위에 포함된다.

<150> 또한, 본 발명 화합물(I) 또는 그 염에는 치환기의 종류나 조합에 따라 시스체(cis isomer), 트랜스체(trans isomer) 등의 기하 이성체나 d체-, l체- 등의 광학 이성체 등, 각종 이성체가 존재할 수 있지만, 본 발명은 그들 모든 입체 이성체 및 모든 비율의 이들 입체 이성체의 혼합물을 포함하는 것이다.

<151> 본 발명의 화합물은 예를 들면 아래의 [스킴 1]~[스킴 18]에 따라 합성할 수 있다.

<152> 화학식(I)로 표시되는 화합물 중에서 상기 X가 -C(O)-인 경우는 [스킴 1]에 나타내는 바와 같이 카르복실산류(1)과 고리상 아민류(2), (3) 또는 그의 염 또는 사슬상 아민류(4) 또는 그의 염과의 커플링반응(coupling reaction)에 의하여 제조할 수 있다(스킴 중,

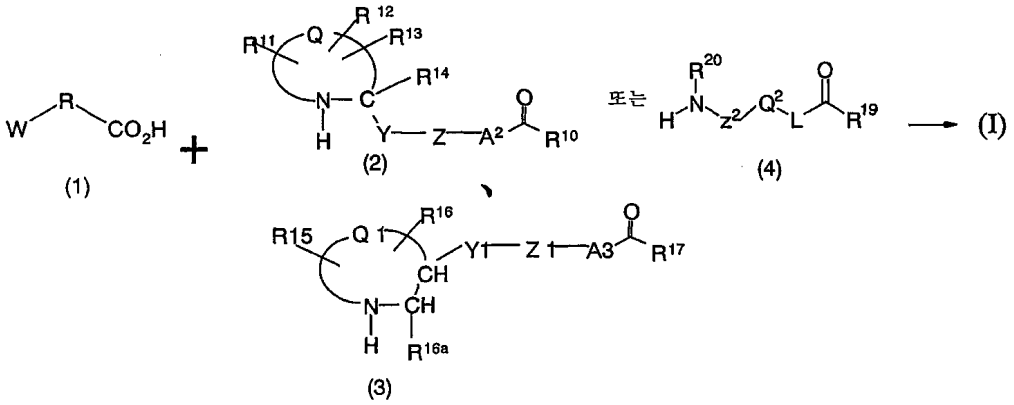


<153>

<154> 는 4-, 5-, 6- 또는 7-원고리의 고리상 아민을 의미하고, W, R, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{16a}, Y, Y^1, Z, Z^1, A^2, A^3, R^{10}, R^{17}, R^{20}, Z^2, Q^2, L 및 R^{19}는 상기 정의한 바와 같다).

<155> 식(2), (3) 또는 (4)로 표시되는 화합물에 있어서, R^{10}, R^{17} 또는 R^{19}가 저급 알콕시기인 경우에는 상기의 커플링 반응을 행한 후, 알칼리가수분해에 의하여 대응하는 유리 카르복실산형(free carboxylic acid type) 화합물로 변환할 수 있다.

<156> [스킴 1]



<157>

<158> [스킴 1]에 나타내는 (I)는 공지의 방법으로 제조 가능하다. 카르복실산류(1)과 고리상 아민류(2), (3) 또는 사슬상 아민류(4)를 공지의 축합방법에 따라 염화메틸렌 등의 불활성 할로겐화탄화수소계 용매, 톨루엔 등의 불활성 탄화수소계 용매, 테트라히드로푸란 등의 불활성 에테르계 용매, 또는 N,N-디메틸포름아미드 등의 불활성 극성 용매 중에서 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염, N,N-디시클로헥실카르보디이미드, N,N-카르보닐디이미다졸, 또는 그들의 동류물인 축합제를 사용하여, -20℃~용매 비점의 범위, 바람직하게는 0℃~실온 범위의 온도하에 반응시킴으로써 화학식(I)의 화합물을 제조할 수 있다. 또한, 이 반응은 트리에틸아민 또는 4-디메틸아미노피리딘 등의 유기아민계 염기, 또는 유기아민계 염기 및 1-히드록시벤조트리아졸 공존하에 행하는 것도 가능하다.

<159> 아래의 [스킴 1A]~[스킴 4]에는 상기 반응에 원료로서 사용되는 카르복실산류(1)의 합성법을 나타내었다(스킴 중 X^1, R, R^4, R^5, W^1, W^2, W^3 및 W^4는 상기 정의한 바와 같고, R^{23}은 각각 독립하여 수소원자, 할로겐원자, 저급 알킬기, 수산기, 치환기를 가져도 되는 저급 알콕시기 또는 아미노기를 의미하고, R^{22}는 저급 알킬기 또는 벤질기를 의미하며, R^{24}는 저급 알킬기를 의미한다).

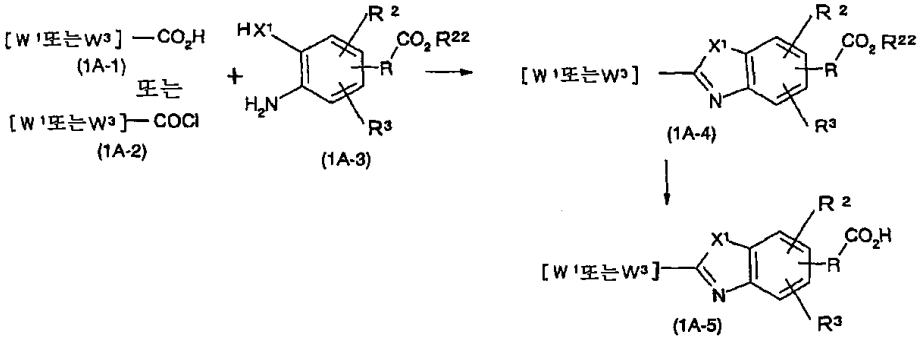
<160> 아래의 [스킴 1A]와 [스킴 1B]에는 화학식(I)로 표시되는 화합물 중에서 상기 A가 단일결합인 화합물의 제조법을 나타내었다.

<161> 식(1A-5) 및 식(1B-5)로 표시하는 화합물은 공지의 방법에 의하여 제조 가능하다. 예를 들면 시판의 또는 공지 방법에 의하여 용이하게 조제 가능한 식(1A-1)로 표시하는 화합물, 바람직하게는 화합물(1A-1)을 염화메틸렌 등의 불활성 할로겐화탄화수소용매, 톨루엔 등의 불활성 탄화수소용매, 또는 테트라히드로푸란 등의 불활성 에테

르계 용매 중, -20℃~용매의 비점 범위의 온도하에 염화옥살릴, 염화티오닐, 삼염화인, 또는 오염화인 등의 산할로겐화물, 바람직하게는 염화옥살릴, 또는 염화티오닐 및 촉매량의 N,N-디메틸포름아미드를 작용시켜 조제한 (1A-2)와 (1A-3)으로 표시하는 화합물을 크실렌 등의 불활성 탄화수소용매 중에서 붕산 등의 산류 공존하에 가열 환류함으로써 식(1A-4)로 표시하는 화합물을 얻을 수 있다(M. Terashima et al., Synthesis, 484 (1982)). 또 식(1A-1)의 카르복실기가 포르밀기인 경우에는 Ph-I(Oac)$_2$를 사용한 고리화반응으로 식(1A-4)를 얻을 수 있다(M. H. Jung et al., J. Med. Chem., 9, 56 (1999)). 추가로 에스테르부분을 공지의 방법에 따라 알칼리가수분해를 행하여 카르복실산(1A-5)를 제조할 수 있다. 또한, 벤질에스테르인 경우에는 상기 알칼리가수분해 외에 접촉수소화에 의한 탈벤질화를 행하여 제조할 수 있다.

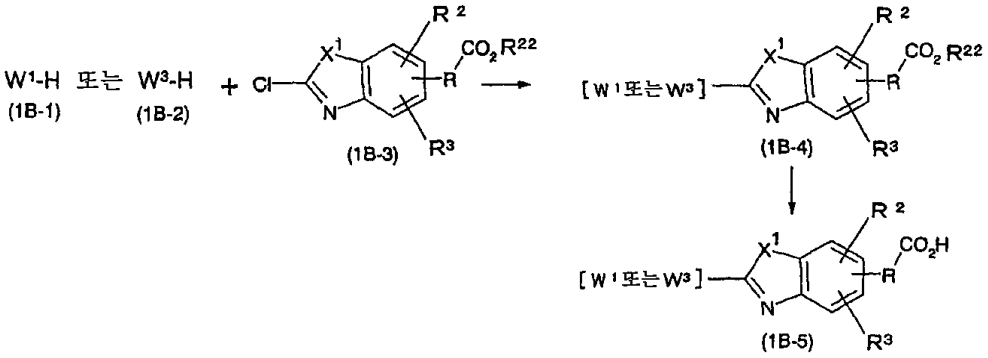
<162> 또한, 식(1B-1) 또는 식(1B-2)(식 중, -H는 질소원자를 포함하는 헤테로고리의 질소원자에 결합하고 있다.)로 표시하는 화합물을 크실렌 등의 불활성 탄화수소용매 중에서 실온~용매의 비점 범위의 온도하에서 식(1B-3)으로 표시하는 화합물과 구핵치환반응(nucleophilic displacement reaction)을 행함으로써 식(1B-4)로 표시하는 화합물을 제조할 수 있다. 또, 트리에틸아민 등의 유기염기류, 또는 탄산칼륨 등의 무기염기류를 공존하에 행하는 것도 가능하고, 무용매로 실온~200℃ 범위의 온도하에서 반응시킴으로써 제조하는 것도 가능하다. 더욱이, 식(1B-4)로 표시하는 화합물로부터 [스킴 1A] 중에서 나타낸 가수분해 또는 접촉수소화방법에 의하여 식(1B-5)로 표시하는 화합물을 얻을 수 있다.

<163> [스킴 1A]



<164>

<165> [스킴 1B]



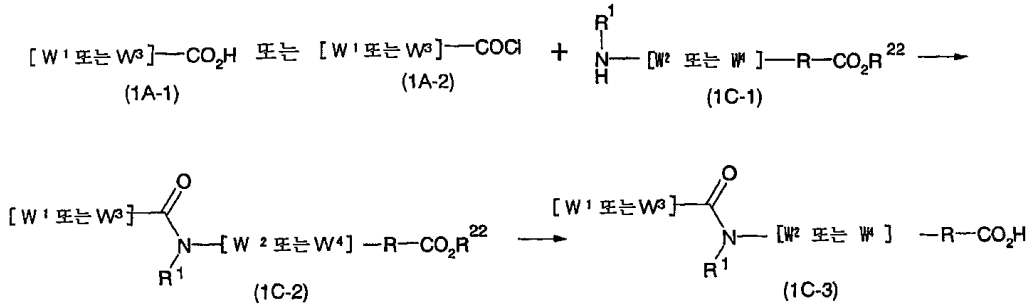
<166>

<167> 아래의 [스킴 1C]에는 화학식(I)로 표시되는 화합물 중에서, 상기 A^1이 -C(O)NR^1-인 화합물의 제조법을 나타내었다.

<168> 식(1C-3)으로 표시하는 화합물은 공지의 방법에 의하여 제조 가능하다. 예를 들면 상기 [스킴 1A]로 표시한 화합물(1A-2)와 식(1C-1)로 표시하는 화합물을 염화메틸렌 등의 불활성 할로겐화탄화수소계 용매, 톨루엔 등의 불활성 탄화수소계 용매, 테트라히드로푸란 등의 불활성 에테르계 용매 중에서 -20℃~용매 비점의 범위, 바람직하게는 실온~용매의 비점 범위의 온도하에서 트리에틸아민 등의 유기염기류 공존하에 반응시킴으로써 식(1C-2)의 화합물을 제조할 수 있다. 또한, 상기 [스킴 1A]로 표시한 화합물(1A-1)과 식(1C-1)로 표시하는 화합물을 염화메틸렌 등의 불활성 할로겐화탄화수소계 용매, 톨루엔 등의 불활성 탄화수소계 용매, 테트라히드로푸란 등의 불활성 에테르계 용매 중에서, 또는 N-디메틸포름아미드 등의 불활성 극성 용매 중에서 1-에틸-3-(3-디메틸아미노

프로필)카르보디이미드 염산염, N,N-디시클로헥실카르보디이미드, N,N-카르보닐디이미다졸, 또는 그들의 동류물인 축합제를 사용하여 -20℃~용매의 비점 범위의 온도하에 반응시킴으로써 식(1C-2)의 화합물을 제조하는 것도 가능하다. 또한, 이 반응은 트리에틸아민 또는 4-디메틸아미노피리딘 등의 유기아민계 염기, 또는 무기염기류 및 1-히드록시벤조트리아졸 공존하에 행하는 것도 가능하다. 더욱이, 식(1C-2)로 표시하는 화합물로부터 [스킴 1A] 중에서 나타낸 가수분해 또는 접촉수소화방법에 의하여 식(1C-3)으로 표시하는 화합물을 얻을 수 있다.

<169> [스킴 1C]

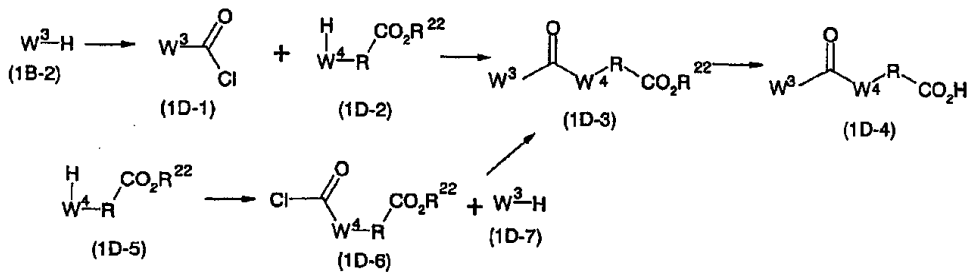


<170>

<171> 아래의 [스킴 1D]에는 화학식(I)로 표시되는 화합물 중에서 상기 A^1이 -C(O)-인 화합물의 제조법을 나타낸다(스킴 중, 화합물(1D-2), (1D-5) 및 (1D-7)의 -H는 질소원자를 포함하는 헤테로고리의 질소원자에 결합하고 있다).

<172> 식(1D-4)로 표시하는 화합물은 공지의 방법에 따라 제조 가능하다. 예를 들면 [스킴 1B] 중에서 표시한 화합물(1B-2)를 염화메틸렌 등의 불활성 할로겐화탄화수소계 용매, 톨루엔 등 불활성 탄화수소계 용매, 또는 테트라히드로푸란 등의 불활성 에테르계 용매 중에서 -20℃~용매 비점의 범위, 바람직하게는 -20℃~실온 범위의 온도하에서 포스겐 또는 트리포스겐 등의 포스겐 등가체를 작용시켜서 식(1D-1)로 표시하는 화합물로 하고, 이어서 식(1D-2)로 표시하는 화합물과 반응시킴으로써 식(1D-3)으로 표시하는 화합물을 얻을 수 있다. 또한, 동일 방법을 사용하여 식(1D-5)로 표시하는 화합물로부터 식(1D-6)으로 표시하는 화합물을 조제하고, 식(1D-7)로 표시하는 화합물과 반응시키는 것에 의하여서도 식(1D-3)으로 표시하는 화합물을 얻을 수 있다. 또, N,N-디메틸포름아미드 등의 불활성 극성 용매 중에서 식(1B-2) 또는 (1D-5)로 표시하는 화합물에 -20℃~용매의 비점 범위의 온도하에서 N,N-카르보닐디이미다졸을 작용시키고, 추가로 동일 반응용액 중에 화합물(1B-2)의 경우는 화합물(1D-2), 화합물(1D-5)의 경우는 화합물(1D-7)을 가하여 반응시키는 것에 의하여서도 화합물(1D-3)을 얻을 수 있다. 더욱이 식(1D-3)으로 표시하는 화합물로부터 [스킴 1A] 중에서 나타낸 가수분해 또는 접촉수소화방법에 의하여 식(1D-4)로 표시하는 화합물을 얻을 수 있다.

<173> [스킴 1D]



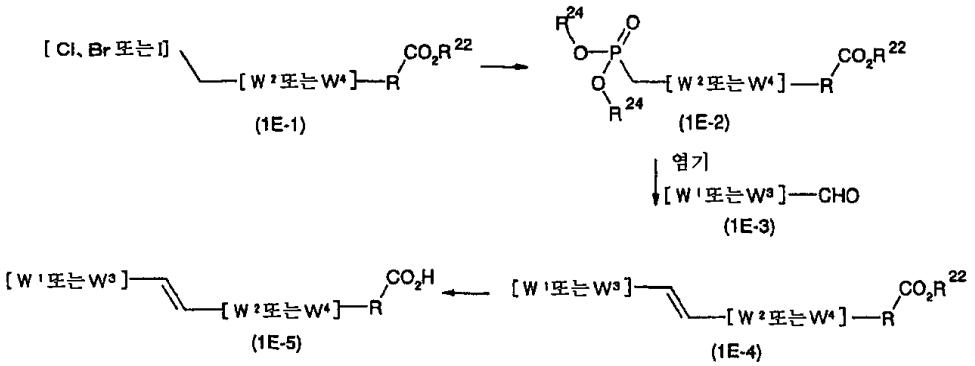
<174>

<175> 아래의 [스킴 1E]에는 화학식(I)로 표시하는 화합물 중에서 상기 A^1이 비닐렌인 화합물의 제조법을 나타내었다.

<176> [스킴 1E] 중의 식(1E-4)로 표시하는 화합물은 Wittig-Horner 반응을 사용하여 제조할 수 있다. 예를 들면 시판의 또는 공지의 방법으로 용이하게 조제 가능한 식(1E-1)로 표시하는 화합물에 용매 없이 실온~200℃ 범위의 온도하에 아인산 트리알킬 에스테르를 작용시켜서 알킬아인산디에스테르(1E-2)를 조제하고, 에탄올 등의 불활성 알코올계 용매, 톨루엔 등의 불활성 탄화수소계 용매, 테트라히드로푸란 등의 불활성 에테르계 용매, 또는 디메틸설폭시드 등의 불활성 극성 용매 중, -78℃~용매 비점의 범위, 바람직하게는 -20℃~실온 범위의 온도하에서 수소화나트륨, 리튬헥사메틸디실라잔, 또는 나트륨메톡사이드 등의 염기류를 작용시켜서 카브 음이온을 발생시키고, 이어서 시판의 또는 공지의 방법으로 용이하게 조제 가능한 식(1E-3)으로 표시하는 화합물을 작용시킴으

로써 식(1E-4)로 표시하는 화합물을 제조할 수 있다. 더욱이 식(1E-4)로 표시하는 화합물로부터 알칼리가수분해하여 식(1E-5)로 표시하는 화합물을 얻을 수 있다.

<177> [스킴 1E]

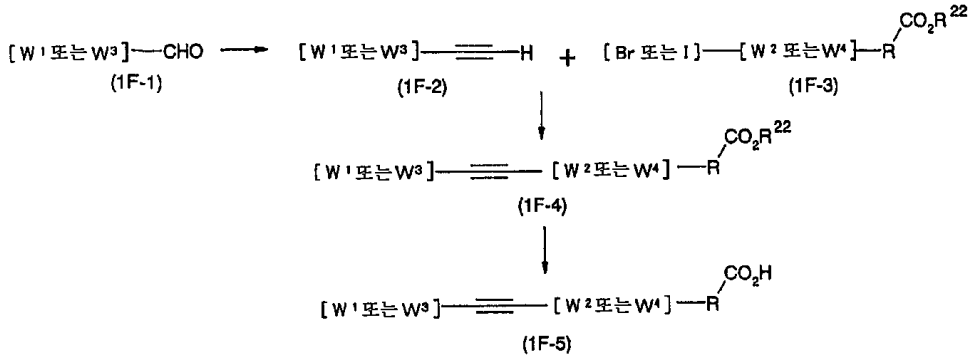


<178>

<179> 하기의 [스킴 1F]에는 화학식(I)로 표시한 화합물 중에서 상기 A가 에티닐렌을 나타내는 화합물의 제조법을 나타내었다.

<180> 식(1F-4)로 표시하는 화합물은 공지의 방법에 의하여 제조 가능하다. 예를 들면 Corey법에 따라 시판의 또는 공지의 방법에 의하여 용이하게 조제 가능한 식(1F-1)을 디할로게노올레핀에 도입한 후, 부틸리튬 등의 유기리튬을 작용시켜서 식(1F-2)로 표시하는 화합물을 얻을 수 있다. 또한, 화합물(1F-1)과 트리메틸실릴디아조메탄과 유기리튬류로부터 용이하게 조제할 수 있는 카브 음이온을 작용시킨 후, 전위반응을 행하게 하는 것에 의하여서도 화합물(1F-2)를 조제할 수 있다(Y. Ito et al., Synlett, 1163 (1997)). 이어서, 식(1F-3)으로 표시하는 화합물과의 Heck형의 탄소-탄소 결합반응법에 의하여 식(1F-4)로 표시하는 화합물을 얻을 수 있다(T. Eckert et al., Synth. Commun., 28, 327 (1998)). 더욱이 식(1F-4)로 표시하는 화합물로부터 알칼리가수분해에 의하여 식(1F-5)로 표시하는 화합물을 얻을 수 있다.

<181> [스킴 1F]



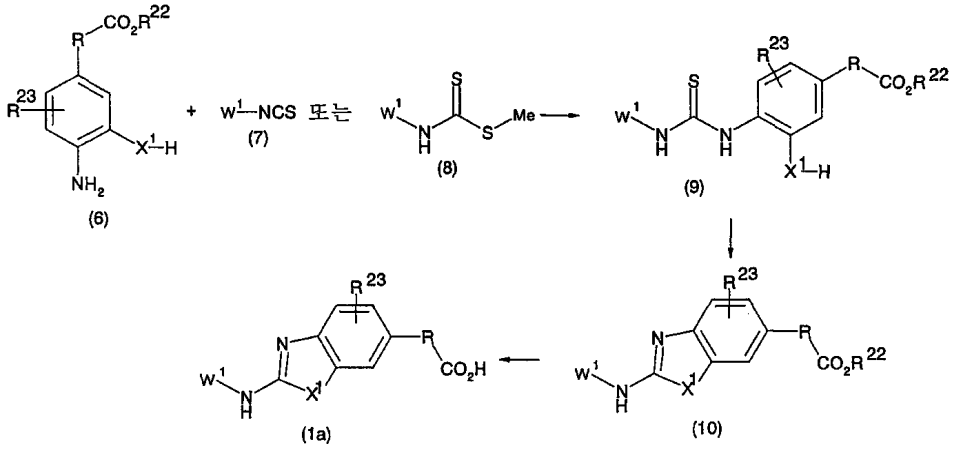
<182>

<183> 하기의 [스킴 2]~[스킴 4]에는 화학식(I)로 표시하는 화합물 중에서 상기 A^1이 $-NR^1-$인 화합물의 제조법을 나타내었다.

<184> 하기 [스킴 2] 중에 식(1a)로 표시하는 화합물은 공지의 방법에 의하여 제조할 수 있다. 예를 들면 그 자체 공지이거나, 또는 공지의 방법에 의하여 제조 가능한 아닐린체(6)과 시판품의 입수가 가능하고, 또는 공지의 방법으로 조제 가능한 티오이소시아네이트체(7) 또는 공지의 방법으로 조제 가능한 크산테이트체(8)을 염화메틸렌 등의 불활성 할로겐화탄화수소계 용매, 톨루엔 등의 불활성 탄화수소계 용매, 테트라히드로푸란 등의 불활성 에테르계 용매, 또는 에탄올 등의 불활성 알코올계 용매 중에서 -20℃~용매 비점의 범위, 바람직하게는 0℃~실온 범위의 온도하에 처리함으로써 티오우레아체(9)를 조제할 수 있고, 이어서 공지의 방법에 따라 예를 들면 톨루엔 등의 불활성 탄화수소계 용매, 테트라히드로푸란 등의 불활성 에테르계 용매, 또는 N,N-디메틸포름아미드 등의 불활성 극성 용매 중에서 -20℃~용매 비점의 범위, 바람직하게는 실온에서 용매의 비점 범위의 온도하에서 시판의 입수 가능한 KO_2 또는 Ni_2O_3, 바람직하게는 산화제2수은(황색)으로 처리함으로써 폐환체(ring-closed compound)(10)이 얻어지고(A. Koshiro et al., Chem. Pharm. Bull., 7, 725 (1959); H. Ogura et al., ibid.,

29, 1518 (1981); H. S. Chan et al., Chem. Lett., 1291 (1986)), 더욱이 [스킴 1] 중에서 나타낸 가수분해 또는 접촉수소화방법에 의하여 카르복실산(1a)를 얻을 수 있다.

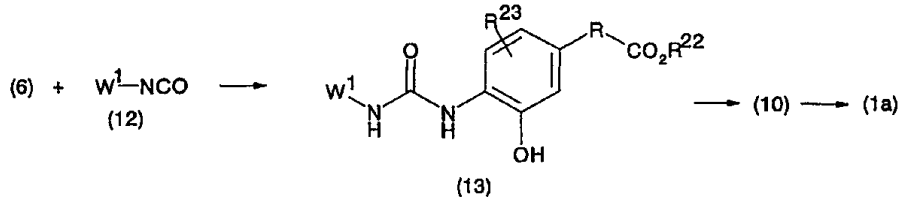
<185> [스킴 2]



<186>

<187> 아래의 [스킴 3]에는 식(10)으로 표시한 화합물을 제조하는 별도의 방법을 나타내었다. 우레아체(13)은 아닐린체(6)과 시판의 또는 공지의 방법으로 조제 가능한 이소시아네이트(12)를 염화메틸렌 등의 불활성 할로겐화탄화수소계 용매, 톨루엔 등의 불활성 탄화수소계 용매, 테트라히드로푸란 등의 불활성 에테르계 용매 중에서 -20℃~용매 비점의 범위, 바람직하게는 0℃~용매의 비점 범위의 온도하에 반응시킴으로써 얻을 수 있다. 이어서 우레아체(13)을 예를 들면 염화메틸렌 등의 불활성 할로겐화탄화수소계 용매 중에서 파라-톨루엔설폰산피리디늄염 등의 유기산류를 실온~용매 비점의 온도조건하에서 작용시킴으로써 폐환체(10)을 얻을 수 있다(M. J. Suto et al., Tetrahedron Lett., 36, 7213 (1995)).

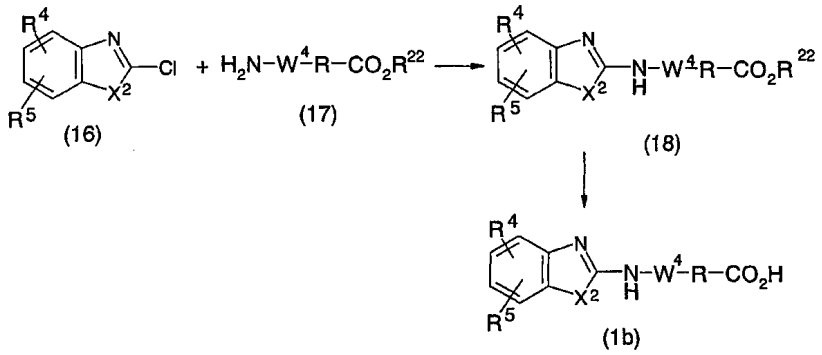
<188> [스킴 3]



<189>

<190> 아래의 [스킴 4] 중 식(1b)로 표시하는 화합물은 다음과 같이 하여 제조 가능하다. 시판의 또는 공지의 방법에 따라 용이하게 조제 가능한 2-염화벤즈아졸체(16)과 아민체(17)을 N,N-디메틸포름아미드 등의 불활성 극성 용매 중 또는 크실렌 등의 불활성 탄화수소용매 중, 실온~용매 비점의 범위, 바람직하게는 100℃~용매 비점의 온도하에서 처리하거나, 또는 무용매로 실온~200℃, 바람직하게는 100℃~200℃에서 처리함으로써 식(18)로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다. 이 반응은 트리에틸아민 등의 유기아민염기 또는 탄산칼륨 등의 무기염기를 공존시킬 수 있다. 이어서, [스킴 1A] 중에서 나타낸 가수분해 또는 접촉수소화방법에 의하여 에스테르부분의 가수분해를 행하여 카르복실산(1b)를 얻을 수 있다.

<191> [스킴 4]



<192>

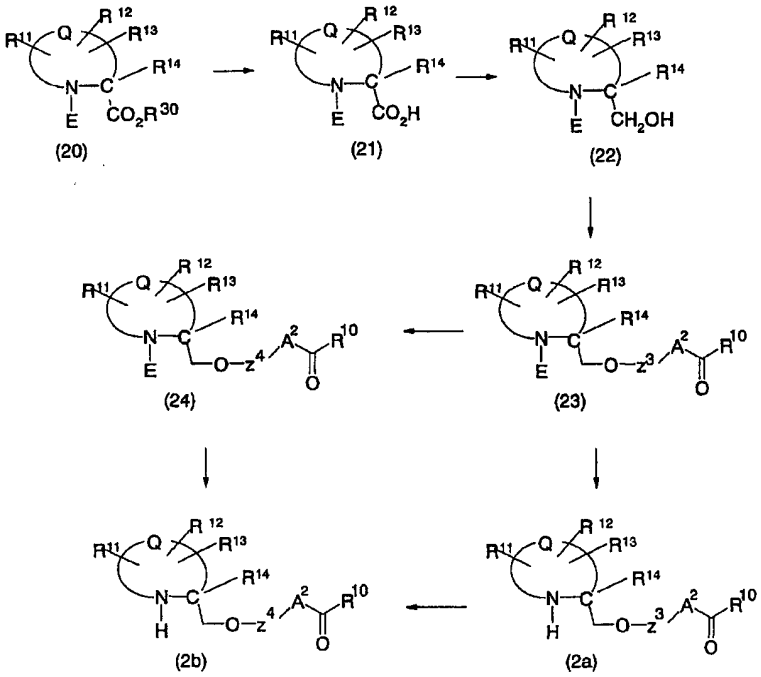
<193> 하기 [스킴 5]~[스킴 9]에는 상기 반응에서 원료로서 사용되는 식(2) 또는 (3)으로 표시하는 화합물의 제조법을 나타낸다(스킴 중, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, A^2, A^3, Z, Z^1, R^{10} 및 R^{17}은 상기 정의한 바와 같고, X^4는 탄소원자 또는 질소원자를 나타내며, Z^3은 치환기를 가져도 되는 아릴렌기, 또는 치환기를 가져도 되는 헤테로아릴렌기를 나타내고, Z^4는 치환기를 가져도 되는 시클로알킬렌기, 또는 치환기를 가져도 되는 헤테로시클로알킬렌을 나타내며, Z^5는 치환기를 가져도 되는 아릴렌기 또는 치환기를 가져도 되는 헤테로아릴렌기를 의미하고, R^{30}은 저급 알킬기를 나타내며, E는 1급 또는 2급 아민의 보호기를 의미하고(보호기란 아래의 문헌에 표시되어 있는 것을 의미한다. Protective Groups in Organic Synthesis, eds. by T. W. Greene and P. G. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991), n^1은 0, 1, 또는 2를 의미한다.).

<194> 하기 [스킴 5]에는 에테르결합부분의 형성공정을 포함하는 식(2a) 및 (2b)로 표시하는 화합물의 제조방법을 나타낸다. 시판의 또는 공지의 방법으로 제조 가능한 에스테르체(20)을 공지의 환원반응으로 알코올체(22)로 변환할 수 있다. 예를 들면 알코올체(22)는 에스테르체(20)을 산 또는 알칼리가수분해를 행하여 대응하는 카르복실산(21)을 조제한 후, 염화메틸렌 등의 불활성 할로겐화탄화수소계 용매, 톨루엔 등의 불활성 탄화수소계 용매 및 테트라히드로푸란 등의 불활성 에테르계 용매 중에서, -20℃~용매 비점의 범위, 바람직하게는 0℃~용매의 비점 범위의 온도하에서, 보란 또는 그 종류의 환원제를 사용하여 제조할 수 있다. 이 환원반응에서는 에스테르체(20)의 E로서 적합한 보호기를 도입해야만 하여, 예를 들면 3급부틸옥시카르보닐기가 바람직하다. 또한, 에스테르체(20)을 카르복실산(21)을 경유하지 않고 알코올체(22)를 제조하는 것도 가능하다. 예를 들면 수소화디이소부틸알루미늄 등의 환원제를 사용하여, 테트라히드로푸란 등의 불활성 에테르계 용매, 바람직하게는 톨루엔 등의 불활성 탄화수소계 용매 또는 염화메틸렌 등의 불활성 할로겐화탄화수소계 용매 중에서, -78℃~용매 비점의 범위, 바람직하게는 0℃~실온 범위의 온도하에서 에스테르체(20)을 처리함으로써 알코올체(22)를 제조할 수 있다. 이 경우에도 상기와 동일하게 에스테르체(20)의 E로서 적합한 보호기를 도입해야만 하여, 예를 들면 3급부틸옥시카르보닐기가 바람직하다. 계속해서, 4-히드록시안식향산 메틸 에스테르 등의 페놀류와 미쯔노부반응(Mitsunobu reaction)에 의하여 에테르결합을 형성시키는 동시에 아릴기 또는 헤테로아릴기를 도입한 후에, 보호기 E의 탈보호를 행한다. 예를 들면 E가 3급부틸옥시카르보닐기인 경우에는 무용매 또는 염화메틸렌 등의 불활성 할로겐화탄화수소계 용매 중, 트리플루오로초산으로 처리함으로써 탈보호를 행하여 식(2a)로 표시하는 화합물을 제조할 수 있다. 또한, 화합물(22)~화합물(23)의 에테르결합형성은 상기 미쯔노부반응 외에 화합물(22)의 1급 수산기를 메실옥시기 등의 탈리기(eliminating group)로 변환 후, N,N-디메틸포름아미드 등의 불활성 극성 용매 중에서 0℃~90℃의 온도조건하에서 수소화나트륨, 또는 탄산칼륨 등의 무기염기류 공존하에서 예를 들면 4-히드록시안식향산 메틸 에스테르 등의 페놀류를 작용시킴으로써 행하는 것도 가능하다. 이 반응의 경우, 보호기 E는 예를 들면 벤질옥시카르보닐기가 바람직하다.

<195> 식(23)으로 표시하는 화합물의 Z_3이 페닐렌기인 경우, 공지의 방법으로 벤젠고리의 핵 환원을 행하여, 시클로헥산체(24)를 얻을 수 있다. 예를 들면 화합물(23)을 메탄올 등의 불활성 알코올계 용매 중에서 촉매, 예를 들면 팔라듐, 산화백금, 바람직하게는 로듐을 사용하여 1~1000 기압, 바람직하게는 1~100 기압의 수소분위기하에서 접촉수소화를 행하여 환원체(24)를 제조할 수 있다(R. A. Finnegan et al., J. Org. Chem., 30, 4145 (1965); A. I. Meyers et al., Org. Synth., 51, 103 (1971)). 또한, 상기의 환원반응에는 초산 또는 트리플루오로초산을 공존시키는 것이 바람직하다. 이어서, 보호기 E의 탈보호를 행하여, 예를 들면 E가 3급부틸옥시카르보닐기인 경우에는 무용매 또는 염화메틸렌 등의 불활성 할로겐화탄화수소계 용매 중, 트리플루오로초산과 처리함으로써

탈보호를 행하여 식(2b)로 표시하는 화합물을 제조할 수 있다. 또, 화합물(2b)는 화합물(23)의 E를 탈보호한 후에 상기 환원반응을 행하여도 제조 가능하다.

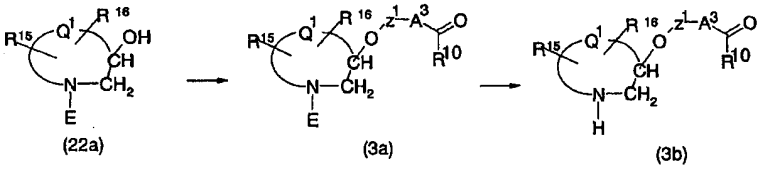
<196> [스킴 5]



<197>

<198> 하기 [스킴 5a]에는 시판의 또는 공지의 방법으로 제조 가능한 식(22a)로 표시하는 화합물을 원료로서 사용함으로써 상기 [스킴 5]에 나타낸 제조법에 따라 화합물(3a) 및 (3b)를 제조할 수 있다. 또한, 공지의 방법에 따라 예를 들면 화합물(3a)의 2급 수산기를 메실옥시기 등 탈리기로 변환 후, 시안화칼륨 등의 시아노화제를 작용시켜서 시아노기로 하고, 이어서 수소화디이소프로필알루미늄에 의한 포르밀기로의 변환, 수소화붕소나트륨에 의한 환원을 거쳐, 1급 알코올체를 제조할 수 있다. 이 1급 알코올체를 원료로 하여 예를 들면 상기 에테르결합 형성방법을 사용하여 화합물(3b)에서 고리와 산소원자 사이를 1탄소 신장한 화합물을 제조할 수 있다(A. Tarnowsky et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 7, 573 (1997)).

<199> [스킴 5a]



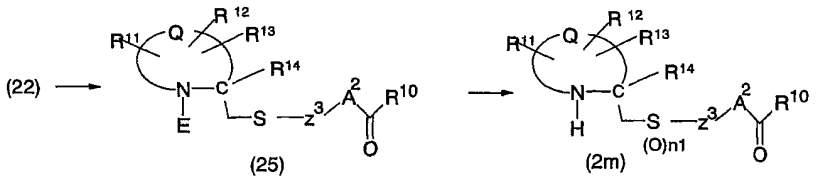
<200>

<201> 하기 [스킴 6]에는 알코올체(22)를 출발원료로 하여 공지의 방법에 따라 설피드, 설폭시드 및 설폰체(2m)을 제조하는 방법을 나타낸다.

<202> 예를 들면 알코올체(22)의 1급 수산기를 메실옥시기 등의 탈리기로 변환 후, 테트라히드로푸란 등의 불활성 에테르계 용매, 염화메틸렌 등의 불활성 할로겐화탄화수소계 용매, 바람직하게는 N,N-디메틸포름아미드 등의 불활성 극성 용매 중에서 -20℃~용매 비점의 범위, 바람직하게는 실온~용매의 비점 범위의 온도하에서 탄산칼륨, 또는 수소화나트륨 등의 염기류 공존하에, 시판의 또는 공지의 방법에 의하여 제조 가능한 티올류와 처리함으로써 식(25)로 표시하는 화합물을 제조할 수 있다. 또한, 얻어지는 화합물을 공지의 산화반응을 시킴으로써 설피드부위를 설폭시드기, 또는 설폰기로 변환할 수 있다.

<203> 예를 들면 화합물(25)를 염화메틸렌 등의 불활성 할로겐화탄화수소계 용매 중에서 -78℃~용매 비점의 범위, 바람직하게는 -20℃~실온 범위의 온도하에서 시판의 3-클로로과안식향산, 또는 과산화수소 등의 과산화물류와 처리함으로써 설폭시드체 또는 설폰체로 변환할 수 있다. 계속해서, 식(25)로 표시하는 화합물 또는 그 설폭시드체 또는 설폰체의 E를 탈보호함으로써 화합물(2m)을 제조할 수 있다.

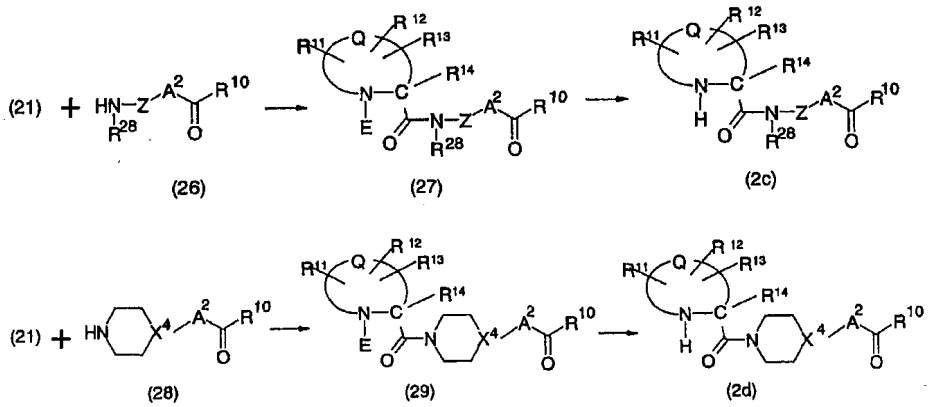
<204> [스킴 6]



<205>

<206> 하기 [스킴 7]에는 아미드결합의 형성공정을 포함하는 식(2c) 및 식(2d)로 표시하는 화합물의 제조법을 나타낸다. 카르복실산체(21)과 시판의 또는 공지의 방법으로 제조 가능한 사슬상 아민(26) 또는 고리상 아민(28)을 염화메틸렌 등의 불활성 할로겐화탄화수소계 용매, 톨루엔 등의 불활성 탄화수소계 용매, 테트라히드로푸란 등의 불활성 에테르계 용매, 또는 N,N-디메틸포름아미드 등의 불활성 극성 용매 중에서, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드염산염, N,N-디시클로헥실카르보디이미드, N,N-카르보닐디이미다졸, 또는 그들의 동류물인 축합제를 사용하여 -20℃~용매 비점의 범위, 바람직하게는 0℃~실온 범위의 온도하에 반응시킴으로써, 아미드체(27) 또는 (29)를 제조할 수 있다. 또, 이 반응은 트리에틸아민 또는 N,N-디메틸아미노피리딘 등의 유기아민계 염기, 또는 유기아민계 염기 및 1-히드록시벤조트리아졸 공존하에 행하는 것도 가능하다. 이어서, E의 탈보호에 의하여 식(2c) 또는 (2d)로 표시하는 화합물을 제조할 수 있다.

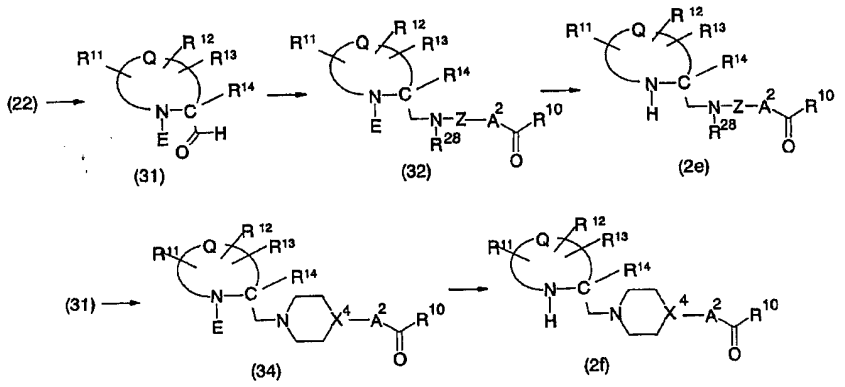
<207> [스킴 7]



<208>

<209> 하기 [스킴 8]에는 N-알킬화공정을 포함하는 식(2e) 및 (2f)로 표시하는 화합물의 제조법을 나타낸다. [스킴 5] 중의 알코올체(22)는 1급 수산기를 알데히드로 산화하는 공지의 방법에 따라 알데히드체(31)로 변환할 수 있다. 예를 들면, 크롬산류를 사용한 산화 또는 디메틸설폭시드를 사용한 산화, 예를 들면 스원(Swern)산화에 의하여 변환 가능하다. 계속해서, 공지의 방법에 의하여 알데히드체(31)과 상기 아민체(26) 또는 (28)과의 환원적 N-알킬화반응을 행할 수 있다. 이 환원반응은 예를 들면 메탄올 등의 불활성 알코올계 용매 또는 테트라히드로푸란 등의 불활성 에테르계 용매 중에서, 시안화수소화붕소나트륨 또는 트리아세톡시수소화붕소나트륨 등의 환원제를 사용하여 행할 수 있다. 시안화수소화붕소나트륨을 사용하는 경우에는, 초산 등을 공존시키는 산성조건하에서 행하는 것이 바람직하다. 또, N-알킬화반응은 시판의 입수 가능한 촉매, 예를 들면 팔라듐-탄소를 사용하는 접촉수소화에 의하여서도 행할 수 있다. 이어서, 환원체(32) 또는 (34)의 보호기 E를 탈보호함으로써 식(2e) 또는 (2f)로 표시하는 화합물을 제조할 수 있다.

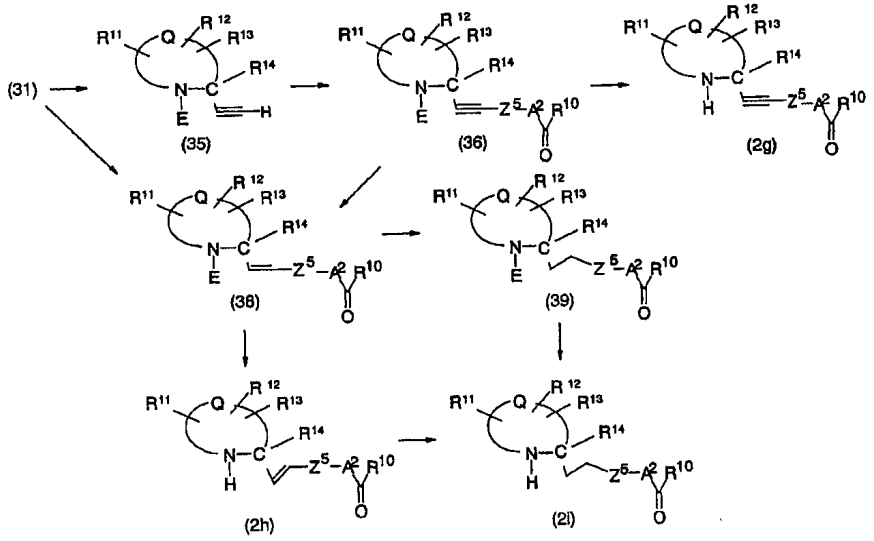
<210> [스킴 8]



<211>

<212> 하기 [스킴 9]는 식(2)의 Y가 탄소-탄소 3중결합(에티닐기), 탄소-탄소 2중결합(비닐기), 또는 탄소-탄소 단일결합(에틸기)인 식(2g), (2h) 및 (2i)로 표시하는 화합물의 제조법을 나타낸다.

<213> [스킴 9]



<214>

<215> 아세틸렌체(35)는 공지의 3중결합 형성반응에 따라 화합물(31)로부터 얻을 수 있다. 예를 들면 테트라히드로푸란 등의 불활성 에테르계 용매 중에서 -78℃~용매의 비점 범위의 온도하에서 트리메틸실릴디아조메탄과 리튬디이소프로필아미드 등의 염기류를 반응시킨 후, 상기의 알데히드체(31)과 처리함으로써 아세틸렌체(35)를 제조할 수 있다(Y. Ito et al., Synlett, 1163 (1997)). 계속해서, 공지의 방법에 따라 예를 들면 N,N-디메틸포름아미드 등의 불활성 극성 용매 중에서 -20℃~용매 비점의 범위, 바람직하게는 0℃~비점의 온도하에서 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐 또는 초산팔라듐 등의 팔라듐촉매류 및 디이소프로필아민 등의 유기염기류 또는 탄산칼륨 등의 무기염기류 공존하에 시판의 입수 가능하거나, 또는 공지의 방법에 의하여 제조 가능한 할로겐화아릴체류 또는 트리플루오로메틸설포닐옥시아릴체와 처리함으로써 에티닐체(36)을 얻을 수 있고(T. Eckert et al., Synth. Commun., 28, 327 (1998)), 계속해서 E의 탈보호를 행하여 식(2g)로 표시하는 화합물을 제조할 수 있다. 또한, 적합한 보호기 E로서는 예를 들면 제3부톡시카르보닐기를 들 수 있다.

<216> 상기 알데히드체(31)을 원료로 공지의 방법에 따라 비닐체(38)을 제조할 수 있다. 예를 들면, 테트라히드로푸란 등의 불활성 에테르계 용매 중에서 -78℃~용매 비점의 범위, 바람직하게는 -78℃~실온 범위의 온도하에서, 시판의 또는 공지의 방법으로 제조 가능한 Wittig-Horner 시약과 리튬 헥사메틸디실라잔 등의 염기류를 처리한 후에, 알데히드체(31)과 처리함으로써 식(38)로 표시하는 화합물을 얻을 수 있고, 이어서 E의 탈보호에 의하여 식(2h)로 표시하는 화합물을 제조할 수 있다. 다른 방법으로서 상기 에티닐체(36)을 원료로 공지의 환원방법에 의하여 비닐체(38)을 제조할 수 있다. 예를 들면, 에티닐체(36)을 에탄올 등의 불활성 알코올계 용매 중에서 린들라촉매(Lindlar catalyst) 및 촉매독으로서 퀴놀린 등의 유기아민계 염기 공존하에 접촉수소화를 행함으로써 비닐체(38)을 제조할 수 있다. 또한, 비닐체의 제조에 있어서도 적합한 보호기 E를 사용해야만 하여, 예를 들면

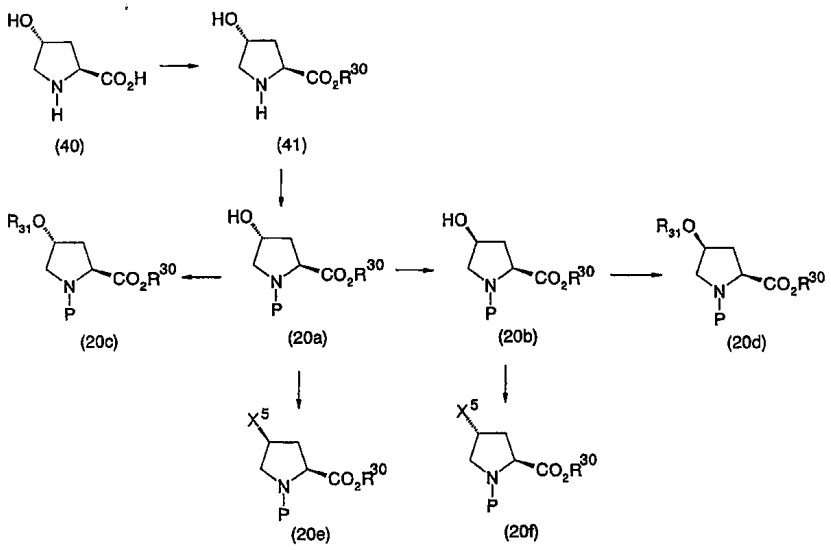
제3부톡시카르보닐기가 바람직하다.

<217> 상기 에티닐체(36) 또는 비닐체(38)을 원료로 접촉수소화를 행함으로써 에틸체(39)를 얻을 수 있고, 이어서 E를 탈보호함으로써 식(2i)로 표시하는 화합물을 제조할 수 있다. 또, 에티닐체(2g) 또는 비닐체(2h)를 원료로 접촉수소화를 행하여 식(2i)로 표시하는 화합물을 제조하는 것도 가능하다.

<218> 하기 [스킴 10]~[스킴 13]에는 [스킴 5] 중에서 원료로서 사용한 식(20)으로 표시하는 화합물 제조법의 구체적 예시로서 피롤리딘류의 제조법을 나타낸다(스킴 중, R^{30}은 저급 알킬기를 나타내고, R^{31}, R^{33}, R^{36} 및 R^{34} 는 치환기를 가지고 있어도 되는 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 아릴기, 치환기를 가지고 있어도 되는 헤테로아릴기를 나타내고, X^5는 시아노기, 아미노기, 아지드기, 할로겐원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 모노알킬아미노기, 치환기를 가지고 있어도 되는 디알킬아미노기, 치환기를 가지고 있어도 되는 시클로알킬아미노기, 치환기를 가지고 있어도 되는 알킬설포닐아미노기, 치환기를 가지고 있어도 되는 알릴옥시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 알킬티오기, 치환기를 가지고 있어도 되는 알킬설폭시드기, 치환기를 가지고 있어도 되는 알킬설폰기를 의미하고, E는 상기 정의한 바와 같다).

<219> 하기 [스킴 10]에는 피롤리딘 4번 위치에 치환기를 도입한 화합물류의 제조법을 나타내었다. 시판의 입수 가능한 4-히드록시-L-프롤린(40)을, 예를 들면 실온~용매의 비점 범위의 온도하에서 염산메탄올과 처리함으로써 에스테르체(41)을 제조할 수 있고, 이어서 물과 아세토니트릴 등의 불활성 극성 용매의 혼합액 중에서 디-3급부틸디카보네이트 등의 산무수물류, 또는 염화벤질옥시카르보닐 등의 아실-할로겐화물류 및 트리에틸아민 등의 유기아민계 염기류, 또는 탄산칼륨 등의 무기염기류의 공존하에 처리함으로써 식(20a)로 표시하는 화합물을 제조할 수 있다. 더욱이, 알코올체(20a)의 2급 수산기는 미쯔노부반응에 의하여 반대의 입체배치를 가지는 2급 수산기로 변환할 수 있다. 예를 들면, 알코올체(20a)와 포름산을 미쯔노부반응 시켜서 2급 수산기부분을 포르밀옥시화한 후, 탄산칼륨 등의 무기염기류, 바람직하게는 중조를 사용하여 알칼리가수분해를 행함으로써 화합물(20b)를 제조할 수 있다.

<220> [스킴 10]



<221>

<222> 알코올체(20a) 및 (20b)의 2급 수산기부분을 그 자체 공지이거나, 또는 공지의 방법으로 입체를 보유한 채 알콕시체(20c) 및 (20d)를 제조할 수 있다. 예를 들면, 테트라히드로푸란 등의 불활성 에테르계 용매 중, 또는 N,N-디메틸포름아미드 등의 불활성 극성 용매 중에서 -20℃~용매 비점의 범위, 바람직하게는 -20℃~실온 범위의 온도하에서 요오드화메틸, 또는 브롬화벤질 등의 알킬할로겐화물 및 수소화나트륨 등의 무기염기류 존재하에 처리함으로써 제조할 수 있다. 또한, 상기 알킬화반응에 의하여 벤질옥시체를 제조하는 경우에는, -20℃~실온 범위의 온도하에서 마지막으로 무기염기를 반응액 중에 가하는 것이 바람직하다. 또한, 피롤리딘고리 4번 위치에 수산기를 가지는 화학식(I)로 표시하는 화합물은 예를 들면, 화합물(20a) 또는 (20b)의 피롤리딘 4번 위치 수산기를 3급부틸디메틸실릴기 등으로 보호한 후에 원료로서 사용함으로써 제조할 수 있다.

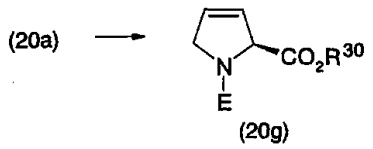
<223> 화합물(20a) 및 (20b)의 2급 수산기를 공지의 S_N2형의 구핵치환반응에 따라 화합물(20e) 및 (20f)로 변환할 수 있다. 예를 들면, (20a)를 염화메틸렌 등의 불활성 할로겐화탄화수소계 용매 중, -78℃~용매 비점의 범위, 바람

직하게는 0℃~실온 범위의 온도하에서 디에틸아미노황트리플루오리드 등의 플루오르화제류와 처리함으로써 불소원자를 도입할 수 있다(L. Demange et al., Tetrahedron Lett., 39, 1169 (1998)). 또한, 화합물(20a) 및 (20b)의 2급 수산기를 메실기 등의 알킬 또는 아릴설포닐옥시기류의 탈리기로 변환한 후, N,N-디메틸포름아미드 등의 불활성 극성 용매 중 또는 에틸렌글리콜 중에서 플루오르화칼륨 등의 알칼리금속의 플루오르화물류, 또는 플루오르화세슘 등의 알칼리토류금속의 플루오르화물류와 처리함으로써 플루오르화원자를 도입할 수 있고(G. Giardina et al., Synlett, 1, 57 (1995)), 또한 상기 메실옥시체에 시안화칼륨 등의 시아노화제를 작용시킴으로써 시아노기를 도입하는 것도 가능하다. 화합물(20a) 및 (20b)를 사염화탄소용매 중에서 -20℃~용매 비점의 범위, 바람직하게는 실온~용매의 비점 범위의 온도하에서 트리페닐포스핀과 처리함으로써 2급 수산기를 염소원자로 변환할 수 있다(T. R. Webb et al., J. Org. Chem., 56, 3009 (1991)). 또한, 미쯔노부반응에 의하여 페녹시기, 또는 프탈로일기로 변환할 수 있다. 이 프탈로일기는 공지의 방법에 따라 에탄올 등의 불활성 알코올계 용매 중에서 시판의 히드라진수화물과 처리함으로써 아미노기로 변환할 수 있다. 더욱이, 아미노기는 상기의 환원적 아미노화반응, 또는 트리에틸아민 등의 유기아민계 염기, 또는 탄산칼륨 등의 무기염기 공존하에 요오드메탄 등의 할로겐화탄소와 처리함으로써 모노알킬아미노기 또는 디알킬아미노기로 변환할 수 있다.

<224> 상기 아미노기로의 변환을 다른 방법에 따라 제조할 수 있다. 예를 들면, 화합물(20a) 및 (20b)의 2급 수산기를 메실옥시기 등의 탈리기로 변환 후, 공지의 방법에 따라 예를 들면 N,N-디메틸포름아미드 등의 불활성 극성 용매 또는 테트라히드로푸란 등의 불활성 에테르계 용매 중에서 -20℃~용매의 비점 범위의 온도하에서 아지드화리튬 또는 아지드화 나트륨과 처리함으로써 아지드체를 얻을 수 있다. 이어서, 공지의 환원법에 따라 예를 들면 테트라히드로푸란 등의 불활성 에테르계 용매 중에서 -20℃~용매의 비점 범위의 온도하에서, 바람직하게는 실온~용매의 비점 범위의 온도하에서 트리페닐포스핀 및 물과 처리하거나, 공지의 방법에 따라 접촉수소화, 또는 수소화붕소나트륨 등의 환원제류에 의한 환원에 의하여 아미노기로 변환할 수 있다. 또한, 피롤리딘고리 3번 위치로의 치환기 도입은, 예를 들면 시판의 트랜스-3-히드록시-L-프롤린을 원료로서 사용하여, 상기 [스킴 10]에서 설명한 방법에 의하여 행하는 것이 가능하다.

<225> 하기 [스킴 11]에는 데히드로피롤리딘(20g)을 공지의 방법에 따라 제조하는 방법을 나타낸다. 예를 들면, 화합물(20a)의 2급 수산기를 메실옥시기, 또는 브롬원자 등의 탈리기, 바람직하게는 요오드원자로 변환한 후, 1,8-디아자비시클로 [5,4,0]-7-운데센 등의 유기아민계 염기로 처리함으로써 3,4-디히드로피롤리딘체 (20g)을 제조할 수 있다. 또, 화합물(20a)의 2급 수산기를 상기 탈리기로 변환 후, 메탄올 중에서 디페닐디셀레니드 및 수소화붕소나트륨으로부터 조제하는 페닐셀레닐나트륨과 처리함으로써 페닐셀레닐기를 도입하고, 계속해서 염화메틸렌 중에서 피리딘 공존하에 과산화수소 등의 과산화물과 처리함으로써 3,4-디히드로피롤리딘체(20g)을 제조할 수 있다(H. Rueger et al., Can. J. Chem., 60, 2918 (1982)).

<226> [스킴 11]

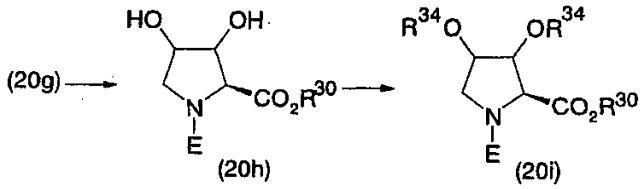


<227>

<228> 하기 [스킴 12]에는 [스킴 11] 중에 나타내는 화합물(20g)을 원료로서 사용하여, 공지의 방법에 따라 3,4-디히드록시체(20h) 및 3,4-디알콕시체(20i)의 제조방법을 구체적으로 예시한다.

<229> 화합물(20g)을 예를 들면 아세톤 등의 불활성 극성 용매, 또는 테트라히드로푸란 등의 불활성 에테르계 용매 및 물의 혼합용매 중에서 -20℃~용매 비점의 범위, 바람직하게는 0℃~실온 범위의 온도하에서 시판의 4-메틸모폴린-4-옥시드 및 사산화오스뮴 등의 산화제와 처리함으로써 3,4-디히드록시체(20h)로 변환할 수 있고, 이어서 N,N-디메틸포름아미드 등의 불활성 극성 용매 중에서 수소화나트륨 등의 무기염기 공존하에 요오드화메틸, 또는 브롬화벤질 등의 할로겐화알킬과 처리함으로써 디알콕시체(20i)를 얻을 수 있다. 또한, N,N-디메틸포름아미드 등의 불활성 극성 용매 또는 염화메틸렌 등의 불활성 할로겐화탄화수소계 용매 중에서 토실산 등의 유기산류 공존하에 시판의 입수가 가능한 2,2-디메톡시프로판 등의 케탈화제 또는 아세탈화제와 처리함으로써, 고리상의 아세탈 또는 고리상의 케탈을 도입한 화합물(20i)를 제조할 수 있다(J. E. Baldwin et al., Tetrahedron Lett., 35, 4649 (1994); D. M. Goli et al., Carbohydr. Res., 259, 219 (1994)). 또한, 상기의 케탈 또는 아세탈은 3, 4번 위치의 2급 수산기의 보호기로서 사용하는 것도 가능하고, 케탈체 또는 아세탈체를 원료로서 사용함으로써 3,4-디히드록시피롤리딘을 갖는 화학식(I)로 표시하는 화합물의 제조에 사용할 수 있다.

<230> [스킴 12]

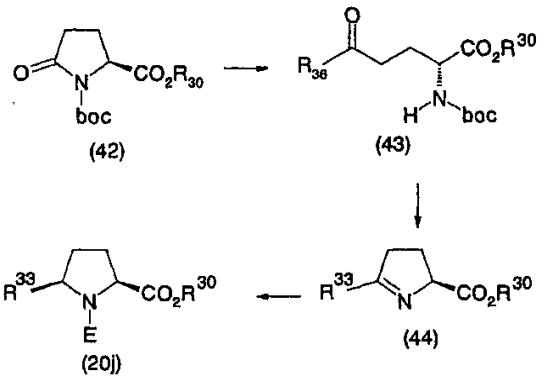


<231>

<232> 하기 [스킴 13]에는 공지의 방법에 따라 피롤리딘의 5번 위치로 치환기를 도입한 화합물(20j)의 제조법을 예시한다. 예를 들면, 시판의 N-(3급부틸옥시카르보닐)-L-피로글루타민산 에스테르체(42)를, 테트라히드로푸란 등의 불활성 에테르계 용매 중에서 -20℃~용매 비점의 범위, 바람직하게는 -20℃~실온의 온도하에서 페닐리튬 등의 유기리튬 시약 또는 메틸마그네슘 브로마이드 등의 그리냐르시약 (Grignard reagent)과 처리함으로써 개환체(43)으로 변환할 수 있다.

<233> 이어서, 산성조건하, 바람직하게는 트리플루오로초산으로 처리한 제3부톡시카르보닐기를 제거하여 고리상 이민체(44)로 변환할 수 있고, 계속해서 접촉수소화를 행하여 2,5-시스배치를 가지는 피롤리딘체(20j)를 제조할 수 있다(J. V. Betsbrugge et al., Tetrahedron, 54, 1753 (1998)). 또한, 접촉수소화 외에 시안화수소화붕소나트륨 등의 환원제를 사용하여 이민을 환원함으로써 제조하는 것도 가능하다. 또한, 2,5-트랜스배치를 가지는 피롤리딘체는 예를 들면 다카노 등의 방법에 의하여 시판의 벤질 글리시딜 에테르를 원료로 하여 제조할 수 있다(S. Takano et al., Tetrahedron Lett., 30, 3805 (1989)).

<234> [스킴 13]

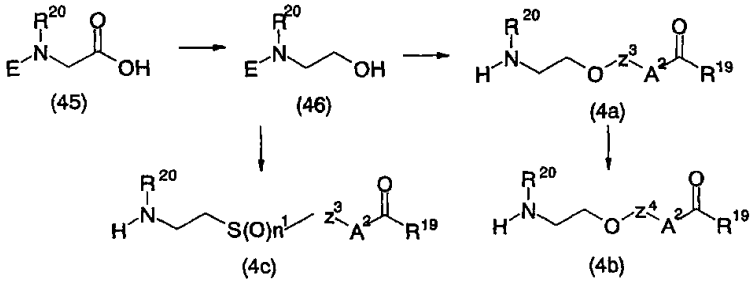


<235>

<236> 아래의 [스킴 14]~[스킴 18]에는 시판의 아미노산, 예를 들면 글리신으로부터 [스킴 1] 중의 원료인 식(4)로 표시하는 화합물의 제조법을 나타내었다(스킴 중, E, R^{20}, R^{10}, R^{28}, R^{20}, Z, Z^3, Z^4, A^2, X^4, n^1 및 R^{19}는 상기 정의한 바와 같은 것을 의미한다).

<237> 하기 [스킴 14]에는 공지의 방법으로 조제 가능한 글리신유도체(45)를 출발원료로 하여 상기의 [스킴 5] 및 [스킴 6]에 나타낸 제조법에 따라 식(4a), (4b) 및 (4c)로 표시하는 화합물을 합성할 수 있는 것을 나타내었다.

<238> [스킴 14]

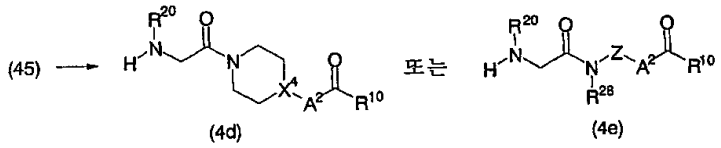


<239>

<240> 하기 [스킴 15]에는 상기 글리신유도체(45)를 원료로 하여, [스킴 7]에 나타낸 제조법에 따라 식(4d) 및 (4e)로

표시하는 화합물을 제조할 수 있는 것을 나타내었다.

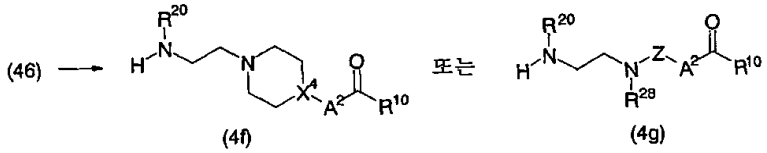
<241> [스킴 15]



<242>

<243> 하기 [스킴 16]에는 상기 알코올체(46)을 원료로 하여 [스킴 8]로 표시한 제조법에 따라 식(4f) 및 (4g)로 표시한 화합물을 제조할 수 있는 것을 나타내었다.

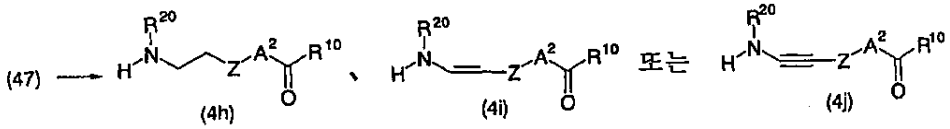
<244> [스킴 16]



<245>

<246> 하기 [스킴 17]에는, 상기의 알코올체(46)를 원료로 하여 [스킴 9]로 표시한 제조법에 따라 식(4h), (4i) 및 (4j)로 표시한 화합물을 제조할 수 있는 것을 나타내었다.

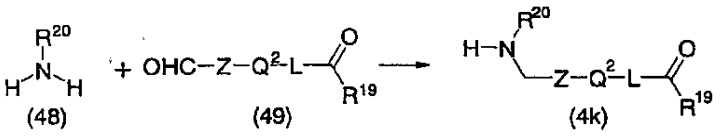
<247> [스킴 17]



<248>

<249> 하기 [스킴 18]에는 시판의 또는 공지의 방법으로 제조 가능한 1급 아민(48)을 [스킴 8]로 나타낸 환원적 N-알킬화반응에 따라 시판의 또는 공지의 방법에 의하여 제조 가능한 알데히드체(49)와 처리함으로써 식(4k)로 표시하는 화합물로 변환할 수 있는 것을 나타내었다.

<250> [스킴 18]



<251>

<252> 이렇게 하여 얻어진 본 발명 화합물 또는 그의 염은 후기하는 시험예에 나타내는 바와 같이, 세포 접착분자가 VLA-4에 결합하는 것을 선택적으로 저해하는 동시에 높은 경구흡수성을 가진다. 따라서, 본 발명 화합물은 VLA-4가 관여하는 세포접착에 기인하는 질환, 즉 백혈구의 표류 및 접착에 의하여 매개되는 각종 질환, 예를 들면 염증성 질환, 자기면역질환, 암 전이, 기관지천식, 비폐(鼻閉), 당뇨병, 관절염, 건선, 다발성 경화증, 염증성 장질환 및 이식시 거부반응 등의 예방 및/또는 치료약으로서 유용하다.

<253> 본 발명의 의약은 경구투여를 비롯하여 여러 방법으로 투여할 수 있다.

<254> 또한, 주사제로 하는 경우에는 정맥내주사, 근육내주사, 피하주사 등의 어느 방법으로도 투여할 수 있다.

<255> 이러한 제제의 조제방법에 대해서는, 투여법에 따라 적당한 제제를 선택하여 통상 사용되고 있는 각종 제제의 조제법으로 조제할 수 있다.

<256> 경구제제로서는 예를 들면 정제, 산제, 과립제, 캡슐제나 용액제, 시럽제, 엘릭시르제, 유성 내지 수성의 현탁액 등을 예시할 수 있다. 주사제로서는 제제 중에 안정제, 방부제, 용해보조제를 사용하는 경우도 있어, 이들 보조제 등을 포함하는 경우도 있는 용액을 용기에 수납 후, 목적에 따라 동결건조 등에 따라 고형제제로서 용시조제의 제제로 해도 된다. 또, 액체제제로서는 용액, 현탁액, 유액제 등을 들 수 있지만, 이들 제제를 조제할

때, 첨가제로서 현탁화제, 유화제 등을 사용하는 것도 가능하다.

<257> 본 발명 화합물을 함유하는 의약은 화합물로서 성인 1인 1일당 1회 투여하고, 적당한 간격으로 반복하는 것이 바람직하다. 투여량은 0.01 mg~2000 mg의 범위, 바람직하게는 0.1 mg~1000 mg의 범위이다.

<258> 더욱이, 본 발명의 의약에는 본 발명의 효과를 손상시키지 않는 범위에 있어서, 필요에 따라 항염증제, 항관절염약, 부신피질 스테로이드(코르티코스테로이드) , 면역억제약, 항건선약, 기관지확장약, 항기관지천식약 또는 항당뇨병약을 병용하여 사용할 수 있다.

실 시 예

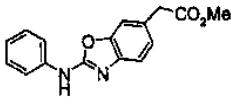
<259> 이하, 실시예에 의하여 본 발명을 구체적으로 설명한다.

<260> 또한, 실시예 중의 [IR], [NMR], [MS]의 기호는 각각 [적외흡수 스펙트럼], [핵자기공명스펙트럼], [질량분석]을 의미한다. 크로마토그래피에 의한 분리정제의 개소에 기재된 용출용매의 비율은 체적비를 의미한다. [IR]은 KBr 타정법(KBr tablet method), 또 ATR법에 의한 측정을 의미한다. [NMR]의 괄호안은 측정용매를 의미하고, 모두 내부 표준물질로서 TMS(테트라메틸실란)를 사용하였다. 또한, [Anal. Calcd for 시성식]은 원소분석의 계산값을 나타내고, [Found] 이하에 측정값을 기재하였다. [HPLC]는 High Performance Liquid Chromatography의 약자로, 괄호안은 사용한 컬럼, 용출용매를 의미한다.

<261> 실시예 1

<262> 4-[(4S)-플루오로-1-(2-페닐아미노-6-벤즈옥사졸릴아세틸)-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 :

<263> [공정 1] 2-페닐아미노벤즈옥사졸-6-초산 메틸 에스테르의 합성

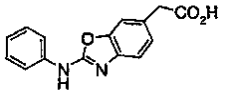


<264>

<265> 3-히드록시-4-니트로페닐초산 메틸 에스테르(592 mg, 2.81 mmol)를 에탄올 (10 ml)에 용해하고, 5% 팔라듐/탄소(194 mg)를 가하여, 상압, 실온 교반하에서 하룻밤 접촉수소화를 행한다. 반응액의 촉매를 셀라이트를 사용하여 감압하에 여과 제거 후, 에탄올(30 ml)로 세척한다. 여액을 실온에서 교반하여 이소티오시안산 페닐(370 ㎕, 3.09 mmol)을 가하여 실온에서 1시간 교반 후, 산화제2수은(황색)(1.1 g, 5.07 mmol)을 가한다. 반응혼합액을 추가로 3시간 가열 환류한다. 반응액을 냉각하여 감압하에 불용물을 여과 제거 후, 여액을 감압하에 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-초산에틸(10:1, v/v) 유분(elute fraction)으로부터 2-페닐아미노벤즈옥사졸-6-초산 메틸 에스테르(480 mg, 61%)를 백색 고형물로서 얻었다.

<266> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.69 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 7.11 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.50-7.38 (m, 3H), 7.59 (d, J = 1.2 Hz, 2H).

<267> [공정 2] 2-페닐아미노벤즈옥사졸-6-초산의 합성



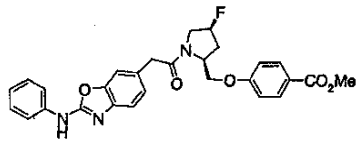
<268>

<269> 2-페닐아미노벤즈옥사졸-6-초산 메틸 에스테르(460 mg, 1.63 mmol)를 테트라히드로푸란(이하, THF로 약칭한다.)(2 ml) 및 메탄올(2ml)에 용해하여 실온 교반하에 1N NaOH(3.3 ml)를 가한다. 반응혼합액을 추가로 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 소량으로 농축하고 초산을 가하여 산성으로 한다. 얻어진 결정을 여과하여 모아, 물세척 후, 건조하여 2-페닐아미노벤즈옥사졸-6-초산(348 mg, 80%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<270> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.64 (s, 2H), 7.03 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 4H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 10.60(brs, 1H), 12.4 (br, 1H).

<271> [공정 3] 4-[(4S)-플루오로-1-(2-페닐아미노-6-벤즈옥사졸릴아세틸)-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스

테르의 합성

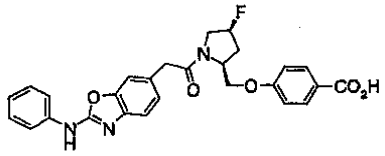


<272>

<273> 2-페닐아미노벤즈옥사졸-6-초산(309 mg, 1.15 mmol) 및 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(292 mg, 1.15 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드(이하, DMF로 약칭한다.)(12 ml)에 용해하고, 실온 교반하에 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드염산염(이하, EDC ·HCl로 약칭한다.)(331 mg, 1.73 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸(이하, HOBt로 약칭한다.) 및 4-디메틸아미노피리딘(이하, DMAP로 약칭한다.)을 가한 후, 반응액을 추가로 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 이것을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-메탄올(10:1, v/v) 유분으로부터 4-[(4S)-플루오로-1-(2-페닐아미노-6-벤즈옥사졸릴아세틸)-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(560 mg, 96%)를 담갈색 분말로서 얻었다.

<274> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20-1.25 (m, 1H), 2.02-2.22 (m, 1H), 2.32-2.56 (series of dd, J = 15.0, 19.6 Hz, total 1H), 3.63-4.13 (m, total 4H), 3.85 (s, 3H), 4.51 (dd, J = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 4.62 (dt, J = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 5.29 (ABq, 1H), 6.84 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.08(t, J = 6.3 Hz, 2H), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.60 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.90-8.00 (m, 2H).

<275> [공정 4] 4-[(4S)-플루오로-1-(2-페닐아미노-6-벤즈옥사졸릴아세틸)-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산의 합성



<276>

<277> 4-[(4S)-플루오로-1-(2-페닐아미노-6-벤즈옥사졸릴아세틸)-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(383 mg, 0.76 mmol)를 THF(8 ml) 및 메탄올(2 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(2eq)를 가하여 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 클로로포름-메탄올(5:1, v/v)로 희석하고, 이것을 1N HCl 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-메탄올(5:1, v/v) 유분으로부터 4-[(4S)-플루오로-1-(2-페닐아미노-6-벤즈옥사졸릴아세틸)-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산(210 mg, 56%)을 담갈색 분말로서 얻었다.

<278> IR (KBr)2977, 1683, 1643, 1604 cm^{-1} ;

<279> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.09 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.24-2.31 (m, 2H), 3.75-4.42 (m, total 7H), 5.44 (m, total 1H), 7.00-7.12 (m, 4H), 7.37 (m, 4H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

<280> MS (FAB) m/z 490 (M^++1);

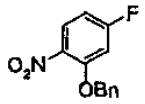
<281> Anal. Calcd for $C_{27}H_{24}FN_3O_5$ ·2.75 H_2O: C, 60.16; H, 5.52; N, 7.80.

<282> Found: C, 60.46; H, 5.19; N, 7.24.

<283> 실시예 2

<284> 4-[(4S)-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 :

<285> [공정 1] 벤질 5-플루오로-2-니트로페닐 에테르의 합성

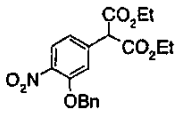


<286>

<287> 5-플루오로-2-니트로페놀(10.0 g, 63.7 mmol), 플루오르화벤질(10.9 g, 63.7 mol) 및 탄산칼륨(13.2 g, 95.6 mmol)을 DMF(300 ml) 중, 80℃에서 4시간 교반한다. 냉각 후, 반응액을 물(200 ml)에 부어 에테르(2 ×200 ml)로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척(200 ml), 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸(4:1) 유분으로부터 표제물(14.3 g, 91%)을 담황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<288> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.22 (s, 2 H), 6.71-6.75 (m, 1 H), 6.83 (dd, J = 10.3, 2.5 Hz, 1 H), 7.33-7.47 (m, 5 H), 7.96 (dd, J = 9.1, 5.4 Hz, 1 H).

<289> [공정 2] 3-벤질옥시-4-니트로페닐말론산 디에틸 에스테르의 합성

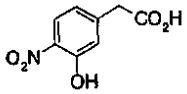


<290>

<291> 수소화나트륨(4.63 g, 115.7 mmol)을 DMF(100 ml)에 현탁하여 0℃에서 냉각 교반하에 말론산 디에틸(18.5 g, 115.7 mmol)을 적하한다. 격한 수소가스의 발생 종료 후, 0℃에서 반응액에 벤질 5-플루오로-2-니트로페닐에테르(14.3 g, 57.8 mmol)의 DMF(100 ml)용액을 가한다. 반응혼합액을 실온에서 15시간 교반 후, 반응액을 물(500 ml)에 부어 초산에틸(300 ml)로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척(200 ml), 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸 (3:1) 유분으로부터 표제물(22.0 g, 100%)을 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<292> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.24-1.28 (m, 6 H), 4.18-4.29 (m, 4 H), 4.62 (s, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 7.05 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1 H), 7.29-7.48 (m, 6 H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1 H).

<293> [공정 3] 3-히드록시-4-니트로페닐초산의 합성

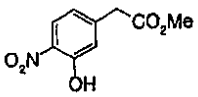


<294>

<295> 3-벤질옥시-4-니트로페닐말론산 디에틸 에스테르(22.0 g, 57.8 mmol), 초산(200 ml) 및 진한 염산(100 ml)의 혼합물을 교반하에 15시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각 후, 감압하에 반응액의 용매를 유거한다. 얻어지는 고형물을 감압하에 여과하여 모아, 감압 건조하여 표제물(5.45 g, 48%)을 담황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<296> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.64 (s, 2 H), 6.88 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz), 7.05 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 10.90 (s, 1 H), 12.55 (br s, 1 H).

<297> [공정 4] 3-히드록시-4-니트로페닐초산 메틸 에스테르의 합성



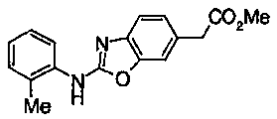
<298>

<299> 3-히드록시-4-니트로페닐초산(5.45 g, 27.6 mmol) 및 메탄올(100 ml) 중에 진한 황산(0.5 ml)을 가한다. 혼합액을 교반하에 4시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여, 반응액의 용매를 감압하에 유거한다. 잔사에

물(100 ml)을 가하여 에테르(300 ml)로 추출한다. 추출액을 포화탄산수소나트륨수(100 ml), 이어서 포화식염수 세척(100 ml), 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 표제물(4.90 g, 84%)을 황색 결정성 분말로서 얻었다.

<300> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.67 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 6.91 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 10.59 (s, 1 H).

<301> [공정 5] 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산 메틸 에스테르의 합성

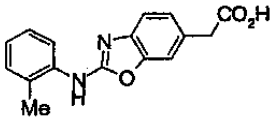


<302>

<303> 3-히드록시-4-니트로페닐초산 메틸 에스테르(1.00 g, 4.74 mmol)를 에탄올(20 ml)에 용해하고, 5% 팔라듐/탄소(500 mg)를 가하여 실온 교반하에 15시간 접촉수소화를 행한다. 반응액을 셀라이트를 사용하여 불용물을 여과 제거 후, 여액을 실온에서 교반하면서 2-톨릴 이소티오시안산(765 ㎕, 5.69 mmol)을 가하여 반응혼합액을 15시간 교반한다. 추가로 반응액에 산화제2수은(황색)(1.72 g, 7.94 mmol)을 가한 후, 반응혼합액을 교반하에 5시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각 후, 반응액을 감압하에 셀라이트 여과 후, 여액의 용매를 감압하에 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-초산에틸(10:1) 유분으로부터 표제물(1.18 g, 84%)을 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<304> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.35 (s, 3 H), 3.69 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 7.07 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.22-7.33 (m, 3 H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1 H).

<305> [공정 6] 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산의 합성



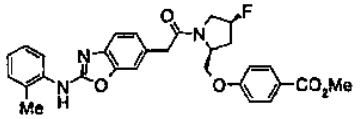
<306>

<307> 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산 메틸 에스테르(1.18 g, 3.98 mmol)에 THF(30 ml) 및 0.25N NaOH(32 ml, 8.00 mmol)를 가하여 실온에서 5시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(50 ml)에 부어 클로로포름-메탄올(5:1, 2 ×200 ml) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 표제물(867 mg, 77%)을 담황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<308> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.31 (s, 3 H), 3.64 (s, 2 H), 7.09-7.13 (m, 2 H), 7.24-7.30 (m, 3 H), 7.39 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J = 7.3, 1.5 Hz, 1 H).

<309> MS (ESI) m/z 283 (M^++1).

<310> [공정 7] 4-[(4S)-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성



<311>

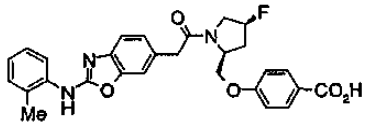
<312> 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산(300 mg, 1.06 mmol) 및 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(269 mg, 1.06 mmol)를 DMF(10 ml)에 용해하고, 실온 교반하에 EDC ·HCl(305 mg, 1.59 mmol), HOBt(cat.) 및 DMAP(cat.)를 가한 후, 실온에서 15시간 교반한다. 반응액에 물(200 ml)을 가하여 초산에틸(200 ml)로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척(2 ×200 ml), 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-초산에틸

(9:1) 유분으로부터 표제물(573 mg, 100%)을 담황색 포말상 물질로서 얻었다.

<313> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.06-2.59 (series of m, 5 H), 3.68-4.15 (series of m, 8 H), 4.52-4.65 (m, 2 H), 5.24 and 5.37 (m, each, total 1 H), 6.86-7.42 (series of m, 9 H), 7.94-8.07 (m, 3 H).

<314> MS (ESI) m/z 518 (M^++1).

<315> [공정 8] 4-[(4S)-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산의 합성

<316> 

<317> 4-[(4S)-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(573 mg, 1.11 mmol)를 THF(10 ml)에 용해하여 실온 교반하에 0.25N NaOH(8.8 ml, 2.2 mmol)를 가한 후, 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(50 ml)에 부어 클로로포름-메탄올(5:1, 2 ×200 ml) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 세척 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-메탄올(20:1~10:1) 유분으로부터 표제물(365 mg, 65%)을 무색 결정성 고체로서 얻었다.

<318> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.25-2.51 (series of m, total 5 H, including s, 3H, at d 2.30), 3.70-4.67 (series of m, 7 H), 5.30-5.50 (m, total 1 H), 7.03-7.09 (m, 4 H), 7.24-7.34 (m, 4 H), 7.81-7.91 (m, 3 H), 9.61 (br s, 1H).

<319> MS (ESI) m/z 504 (M^++1) ;

<320> Anal. Calcd for $C_{28}H_{26}FN_3O_5$a ·0.5 H_2O: C, 65.62; H, 5.31; N, 8.20.

<321> Found: C, 65.97; H, 5.61; N, 7.73.

<322> 실시예 3

<323> 4-[(4S)-플루오로-1-[4-메톡시-2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 :

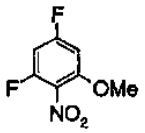
<324> [공정 1] 3,5-디플루오로-2-니트로페놀의 합성

<325>

<326> 1,3,5-트리플루오로-2-니트로벤젠(10.0 g, 56.5 mmol)에 디메틸설폭시드(이하, DMSO로 약칭한다.)(50 ml) 및 10N NaOH(12 ml, 120 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액에 물(100 ml) 및 에테르(200 ml)를 가하여 수층을 분리한다. 수층에 1N HCl을 가하여 산성으로 한 후, 에테르(2 ×200 ml)로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-초산에틸 (10:1) 유분으로부터 표제물(7.97 g, 81%)을 황색 결정성 분말로서 얻었다.

<327> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6.53-6.59 (m, 1 H), 6.66-6.70 (m, 1 H), 10.87 (d, J= 1.2 Hz, 1 H).

<328> [공정 2] 3,5-디플루오로-2-니트로아니솔의 합성

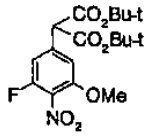


<329>

<330> 3,5-디플루오로-2-니트로페놀을 DMF(50 ml)에 용해하고 탄산칼륨(10.4 g, 75.5 mmol) 및 요오드화 메틸(6.3 ml, 100.6 mmol)을 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액에 물(300 ml)을 가하여 에테르(500 ml)로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척(2 ×200 ml), 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 표제물(8.29 g, 87%)을 황색 결정성 분말로서 얻었다.

<331> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.97 (s, 3 H), 7.21-7.27 (m, 2 H).

<332> [공정 3] 3-플루오로-5-메톡시-4-니트로페닐말론산 디-tert-부틸에스테르의 합성

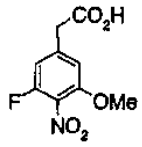


<333>

<334> 수소화나트륨(2.75 g, 68.7 mmol)을 DMF(60 ml)에 현탁하고, 0℃에서 교반하에 말론산 디-tert-부틸 에스테르(14.9 g, 68.7 mmol)를 적하한다. 격한 수소가스의 발생 종료 후, 반응액에 3,5-디플루오로-2-니트로아니솔(5.20 g, 27.5 mmol)의 DMF(40 ml)용액을 가한다. 반응혼합액을 80℃에서 4시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각 후, 물(200 ml)을 가하여 반응을 정지하고, 에테르(300 ml)로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척(200 ml), 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸(10:1) 유분으로부터 표제물(6.56 g, 62%)을 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<335> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.48 (s, 18 H), 3.94 (s, 3 H), 4.41 (s, 1 H), 6.92 (m, 2 H).

<336> [공정 4] 3-플루오로-5-메톡시-4-니트로페닐초산의 합성

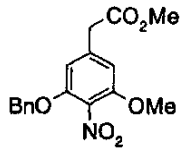


<337>

<338> 3-플루오로-5-메톡시-4-니트로페닐말론산 디-tert-부틸 에스테르(4.88 g, 12.7 mmol)에 초산(7 ml) 및 진한 염산(7 ml)을 가하여 교반하에 15시간 가열 환류한다. 반응액을 냉각 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사에 1N NaOH(200 ml) 및 에테르(200 ml)를 가하여 수층을 분리한다. 수층에 1N HCl을 가하여 산성으로 한 후, 에테르(200 ml)로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 표제물(2.83 g, 97%)를 담갈색 고형물로서 얻었다.

<339> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.68 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 6.78 (m, 2 H), 9.31 (br s, 1 H).

<340> [공정 5] 3-벤질옥시-5-메톡시-4-니트로페닐초산 메틸 에스테르의 합성

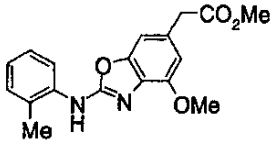


<341>

<342> 벤질알코올(30 ml)에 수소화나트륨(918 mg, 23.0 mmol)을 서서히 가한다. 격한 수소가스의 발생 종료 후, 반응액에 3-플루오로-5-메톡시-4-니트로페닐초산 (2.63 g, 11.5 mmol)의 벤질알코올(20 ml)용액을 가한다. 반응혼합액을 50℃에서 15시간 교반 후, 냉각하여 1N NaOH(100 ml)에 부은 후, 에테르(200 ml)로 추출한다. 수층에 1N HCl을 가한 후, 에테르(2 ×200 ml)로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 담황색 기름상태의 물질을 얻는다. 여기에 메탄올(50 ml) 및 진한 황산(0.5 ml)을 가하여, 교반하에 4시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각 후, 포화탄산수소나트륨수를 가하여 중화한 후, 클로로포름(2 ×250 ml)으로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름 유분으로부터 표제물(2.77 g, 61%)을 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<343> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.58 (s, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 5.15 (s, 2 H), 6.55 (s, 1 H), 6.60 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.36 (m, 5 H).

<344> [공정 6] 4-메톡시-2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산 메틸 에스테르의 합성

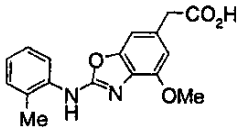


<345>

<346> 3-벤질옥시-5-메톡시-4-니트로페닐초산 메틸 에스테르(2.77 g, 8.36 mmol)를 에탄올(100 ml)에 용해하고 5% 팔라듐/탄소(1 g)를 가하여, 실온 교반하에 15시간 접촉환원을 행한다. 반응액을 셀라이트를 사용하여 감압하에 여과하여 모아 불용물을 여과 제거한다. 여액을 실온 교반한에 2-톨릴 티오이소시안산(1.35 ml, 10.0 mol)을 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액에 산화제2수은(황색)(3.08 g, 14.2 mmol)을 가하고, 추가로 교반하에 4시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각 후, 셀라이트를 사용하여 불용물을 여과 제거한다. 여액을 감압하에 용매를 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-초산에틸(4:1) 유분으로부터 표제물(1.30 g, 48%)을 갈색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<347> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.33 (s, 3 H), 3.66 (s, 2 H), 3.71 (d, J = 0.49 Hz, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 6.67 (s, 1 H), 6.93 (d, J = 0.49 Hz, 1 H), 7.05 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 8.06 (d, J=8.1 Hz, 1 H).

<348> [공정 7] 4-메톡시-2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산의 합성

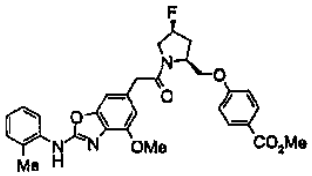


<349>

<350> 4-메톡시-2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산 메틸 에스테르(1.30 g, 3.98 mmol)를 THF(30 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(32 ml, 8.00 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(100 ml)에 부어 클로로포름-메탄올(4:1, 2 ×200 ml) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 표제물(1.24 g, 100%)을 갈색 비결정성 물질로서 얻었다.

<351> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.30 (s, 3 H), 3.75 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 6.70 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.17-7.21 (m, 2 H), 7.74 (d, J = 7.1 Hz, 1 H).

<352> [공정 8] 4-[(4S)-플루오로-1-[4-메톡시-2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시] 안식향산 메틸 에스테르의 합성

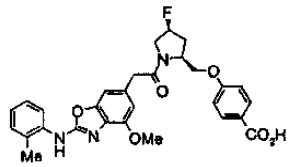


<353>

<354> 4-메톡시-2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산(200 mg, 0.640 mmol) 및 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(162 mg, 0.640 mmol)를 DMF(10 ml)에 용해하고, 실온 교반하에 EDC · HCl(184 mg, 0.960 mmol), HOBt(cat.) 및 DMAP(cat.)를 가하여 15시간 교반한다. 반응액에 물(200 ml)를 가하여 초산에틸(300 ml)로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척(2 ×200 ml), 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-메탄올(20:1) 유분으로부터 표제물(312 mg, 89%)을 황색 점조성 기름상태의 물질로서 얻었다.

<355> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.04-2.57 (series of m, 5 H), 3.61-4.14 (series of m, 11 H), 4.48-4.65 (m, 2 H), 5.22 and 5.36 (m, each, total 1 H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.03-7.08 (m, 1 H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.51 (br s, 1 H), 7.95-8.03 (m, 2 H).

<356> [공정 9] 4-[(4S)-플루오로-1-[4-메톡시-2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산의 합성



<357>

<358> 4-[(4S)-플루오로-1-[4-메톡시-2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(312 mg, 0.570 mmol)를 THF(5 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(4.6 ml, 1.15 mmol)를 가하여 교반하에 4시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 1N HCl(100 ml)에 붓는다. 얻어지는 결정을 감압하에 여과하여 모아, 물세척 후, 감압하에 건조하여 표제물(100 mg, 33%)을 담황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<359> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.17-2.51 (series of m, total 5 H, including s, 3H, at d 2.30), 3.35-4.66 (series of m, total 10 H, including s, 3 H, at d 3.89), 5.32-5.51 (m, 1 H), 6.68 and 6.99 (s, each, total 1 H), 7.03-7.09 (m, 3 H), 7.23-7.27 (m, 2 H), 7.85-7.92 (m, 3 H).

<360> MS (FAB) m/z 534 (M^++1);

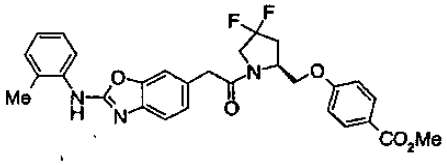
<361> Anal.Calcd for $C_{29}H_{28}FN_3O_6$ ·0.25 H_2O: C, 64.74; H, 5.34; N, 7.81.

<362> Found: C, 64.68; H, 5.49; N, 7.67.

<363> 실시예 4

<364> 4-[4,4-디플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 :

<365> [공정 1] 4-[4,4-디플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르



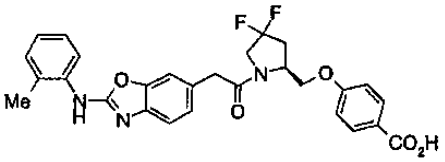
<366>

<367> 4-[4,4-디플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(160.2 mg, 0.591 mmol), 2-(2-메틸페닐아미

노)-6-벤즈옥사졸릴초산(166.7 mg, 0.591 mmol) 및 HOBt(16.0 mg, 0.118 mmol)를 DMF(6.6 ml) 중, 실온에서 EDC ·HCl(169.8 mg, 0.886 mmol)을 가한다. 반응혼합액을 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 초산에틸로 희석하고 이것을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸(1:1, v/v) 유분으로부터 표제물(324.3 mg, 100%)을 밝은 오렌지색 비결정성 물질로서 얻었다.

<368> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.37 (3H, s), 2.47-2.70 (2H, m), 3.67 (1H, d, J =15.2 Hz), 3.72 (1H, d, J = 15.2 Hz), 3.74-4.02 (total 5H, m, including 3H, s at 3.84), 4.19 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.70 (1H, m), 6.80-7.43 (9H, series of m), 7.95 (2H, m), 8.08 (1H, d, J = 8.0 Hz).

<369> [공정 2] 4-[4,4-디플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-2-피롤리디닐메톡시]안식향산의 합성



<370>

<371> 4-[4,4-디플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(324.3 mg, 0.606 mmol)를 THF(6.5 ml)에 용해하고, 0℃에서 0.25N NaOH(6.5 ml)를 가한다. 반응혼합액을 실온에서 하룻밤 교반 후, 추가로 50℃에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 농축하여 1N HCl로 중화한다. 얻어지는 결정을 여과하여 모아, 물세척 후, 50℃에서 건조하여 표제물(271.9 mg, 88% for 2 steps)을 담갈색 고형물로서 얻었다.

<372> IR (KBr) 3440, 1685, 1641, 1604, 1577 cm^{-1};

<373> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.28 (3H, s), 2.38-2.86 (2H, m), 3.65-4.27 (6H, m), 4.54 (1H, m), 6.95-7.38 (8H, series of m), 7.79 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.82-7.93 (3H, m), 9.62 (1H, broad s).

<374> MS (ESI) m/z 522 (M^++1);

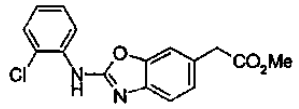
<375> Anal. Calcd for $C_{28}H_{25}F_2N_3O_5$ ·0.75H_2O: C, 62.86; H, 4.99; N, 7.85; F, 7.10.

<376> Found: C, 63.09; H, 5.04; N, 7.66; F, 6.83.

<377> 실시예 5

<378> 4-[(2S,4S)-1-[2-(2-클로로페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 :

<379> [공정 1] 2-(2-클로로페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산 메틸 에스테르의 합성

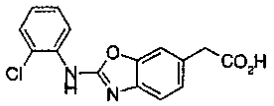


<380>

<381> 4-아미노-3-히드록시페닐초산 메틸 에스테르(2.30 g, 12.7 mmol)를 메탄올 (50 ml)에 용해하고, 실온에서 티오이소시안산 2-메틸페닐(1.99 ml, 15.2 mmol)을 가한 후, 실온에서 3시간 교반한다. 반응액에 산화제2수은(황색)(2.75 g, 15.2 mmol)을 가한 후, 반응혼합액을 50℃에서 50분간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각 후, 반응액을 감압하에 농축한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 100 g], 클로로포름/초산에틸(10/1) 유분으로부터 표제물(3.35 g, 83%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<382> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.71 (s, 5H), 7.03 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.36-7.43 (m, 3H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (br, 1H), 8.55 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H).

<383> [공정 2] 2-(2-클로로페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산의 합성

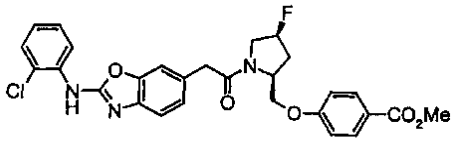


<384>

<385> 2-(2-클로로페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산 메틸 에스테르(3.35 g, 10.6 mmol)를 THF(200 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(200 ml)를 가하여 실온에서 16시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한 후, 클로로포름/메탄올(10/1) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 표제물(2.94 g, 92%)을 담갈색 고형물로서 얻었다.

<386> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.62 (s, 2H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 9.99 (br,1H).

<387> [공정 3] 4-[(2S,4S)-1-[2-(2-클로로페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성



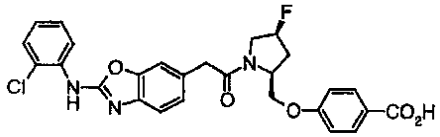
<388>

<389> 2-(2-클로로페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산(303 mg, 1.0 mmol), 4-[(2S,4S) -4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(253 mg, 1.0 mmol), EDC ·HCl(288 mg, 1.5 mmol), HOBt(203 mg, 1.5 mmol) 및 트리에틸아민(0.70 ml, 5.0 mmol)을 DMF(5 ml) 중, 실온에서 14시간 교반한다. 반응액을 얼음물(30 ml)에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 50 g], 클로로포름/아세톤(10/1) 유분으로부터 표제물(360 mg, 67%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<390> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.05-2.30 (m, 1H), 2.35-2.60 (m, 1H), 3.75 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.868 and 3.870 (each s, total 3H, amide isomers), 3.88-4.09 (m, 3H), 4.54-4.63 (m, 2H), 5.32 (dt, J = 52.8, 3.9 Hz, 1H), 6.87 and 6.99 (each d, J = 8.8 and 9.0 Hz respectively, total 2H, amide isomers), 7.04 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.36-7.53 (m, 4H), 7.96 and 7.99 (each d, each J = 9.0 Hz, total 2H, amide isomers), 8.54 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H).

<391> MS (ESI) m/z 538 (M^++1), 540 (M^++3).

<392> [공정 4] 4-[(2S,4S)-1-[2-(2-클로로페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]안식향산의 합성



<393>

<394> 4-[(2S,4S)-1-[2-(2-클로로페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(360 mg, 0.669 mmol)를 THF(20 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(20 ml)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 하고, 이것을 클로로포름/메탄올(10/1) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 박층 실리카겔을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여 [클로로포름/메탄올(20/1)]로 분리하여 표제물(273 mg, 78%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<395> IR (KBr) 3396, 2978, 2941, 1701, 1637, 1603, 1572 cm^{-1};

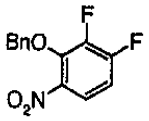
<396> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.23-2.37 (m, 2H), 3.32 (br, 2H), 3.76-4.72 (m, 7H), 5.31-5.57 (m, 1H), 7.02-7.11 (m, 3H), 7.18 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.41 (dt, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J= 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.86 and 7.89 (each d, J = 8.8 and 10.9 Hz respectively, total 2H, amide isomers), 8.09 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H).

<397> MS (ESI) m/z 524 (M^++1), 526 (M^++3).

<398> 실시예 6

<399> 4-[(2S,4S)-1-[7-플루오로-2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 :

<400> [공정 1] 1-벤질옥시-2,3-디플루오로-6-니트로벤젠의 합성

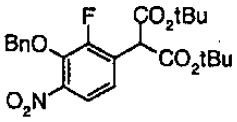


<401>

<402> 2,3-디플루오로-6-니트로페놀(10.0 g, 57.1 mmol)을 THF(200 ml)에 용해하고, 실온에서 탄산칼륨(15.8 g, 114.2 mmol) 및 벤질 브로마이드(7.47 ml, 62.8 mmol)를 가한 후, 반응혼합액을 60℃에서 6시간 교반한다. 반응액에 DMF(100 ml)를 가하고, 추가로 60℃에서 24시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 에테르(100 ml)로 희석하고, 이것을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 100 g], 헥산/초산에틸(4/1) 유분으로부터 표제물(4.17 g, 28%)을 황색 고형물로서 얻었다.

<403> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.29 (s, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 7.66 (m, 1H).

<404> [공정 2] (3-벤질옥시-2-플루오로-4-니트로페닐)말론산 디-tert-부틸 에스테르의 합성

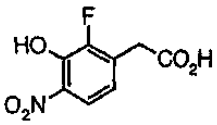


<405>

<406> 1-벤질옥시-2,3-디플루오로-6-니트로벤젠(4.17 g, 15.7 mmol) 및 말론산 디-tert-부틸 에스테르(3.52 ml, 15.7 mmol)를 THF(100 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 수소화나트륨(60% 유성; 1.26 g, 31.4 mmol)을 서서히 가한다. 반응액을 0℃에서 30분, 80℃에서 9시간 교반한다. 추가로 반응액에 말론산 디-tert-부틸 에스테르(7.04 ml, 31.4 mmol) 및 수소화나트륨(60% ; 2.52 g, 52.8 mmol)을 가하여 80℃에서 2일간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각 후, 얼음물(100 ml)에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 200 g], 헥산/초산에틸(8/1) 유분으로부터 표제물(6.87 g, 95%)을 오렌지색 고형물로서 얻었다.

<407> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 4.83 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.33-7.41 (m, 4H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

<408> [공정 3] 2-플루오로-3-히드록시-4-니트로페닐초산의 합성

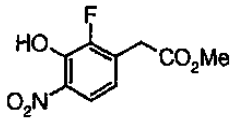


<409>

<410> (3-벤질옥시-2-플루오로-4-니트로페닐)말론산 디-tert-부틸 에스테르(6.87 g, 14.9 mmol), 초산(200 ml) 및 진

한 염산(35 ml)을 120℃에서 6시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각 후, 감압하에 농축하여 표제물을 갈색 기름상태의 물질로서 얻었다(본 화합물은 이후의 정제는 행하지 않고 다음 반응에 사용하였다.).

<411> [공정 4] 2-플루오로-3-히드록시-4-니트로페닐초산 메틸 에스테르의 합성

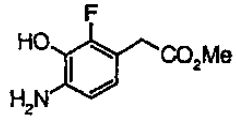


<412>

<413> 상기 1-벤질옥시-2-플루오로-6-니트로페닐초산(14.9 mmol) 및 진한 황산(2 ml)을 메탄올(300 ml) 중, 70℃에서 4시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각 후, 감압하에 농축한다. 잔사에 포화탄산수소나트륨수를 가하여 중화 후, 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 200 g], 헥산/초산에틸(4/1) 유분으로부터 표제물[5.22 g, 100%(2 steps)]을 갈색 고형물로서 얻었다.

<414> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.74 (s, 3H), 3.76 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 6.90 (dd, J= 9.0, 6.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 10.51 (s, 1H).

<415> [공정 5] 4-아미노-3-히드록시-2-플루오로페닐초산 메틸 에스테르의 합성

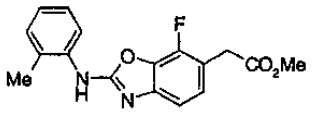


<416>

<417> 2-플루오로-3-히드록시-4-니트로페닐초산 메틸 에스테르(5.22 g, 14.9 mmol), 환원철분말(2.66 g, 47.7 mmol), 초산나트륨 ·3수화물(2.03 g, 14.9 mmol) 및 초산(5.54 ml)을 메탄올:물(1:4, 300 ml) 중, 110℃에서 4시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각 후, 셀라이트를 사용하여 불용물을 감압하에 여과 제거한다. 여액을 농축 후, 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 50 g], 헥산/초산에틸(2/1) 유분으로부터 표제물(1.29 g, 44%)을 갈색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<418> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.54 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 6.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 7.1 Hz, 1H).

<419> [공정 6] 7-플루오로-2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산 메틸 에스테르의 합성

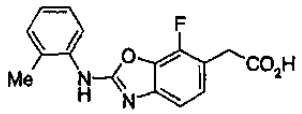


<420>

<421> 4-아미노-3-히드록시-2-플루오로페닐초산 메틸 에스테르(1.29 g, 6.48 mmol)를 메탄올(20 ml)에 용해하고, 실온에서 티오이소시안산 o-톨릴(1.05 ml, 7.78 mmol)을 가하여 5시간 교반한다. 반응액에 산화제2수은(황색)(1.68 g, 7.77 mmol)을 가하여 반응혼합액을 80℃에서 추가로 3시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 100 g], 클로로포름/초산에틸(10/1) 유분으로부터 표제물[1.31 g, 64%(2 steps)]을 담갈색 고형물로서 얻었다.

<422> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.34 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 7.05-7.10(m, 2H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (br, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

<423> [공정 7] 7-플루오로-2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산의 합성



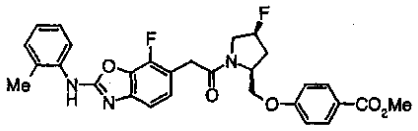
<424>

<425> 7-플루오로-2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산 메틸 에스테르(1.31 g, 4.17 mmol)를 THF(30 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(30 ml)를 가하여 실온에서 20시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한 후, 클로로포름/메탄올(10/1) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 표제물(1.08 g, 86%)을 담갈색 고형물로서 얻었다.

<426> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.30 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 7.09-7.18 (m, 3H), 7.25 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 12.46 (br, 1H).

<427> MS (ESI) m/z 301 (M^++1).

<428> [공정 8] 4-[(2S,4S)-1-[7-플루오로-2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성



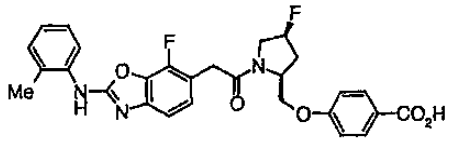
<429>

<430> 7-플루오로-2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산(300 mg, 1.0 mmol), 4-[(2S,4S)-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(253 mg, 1.0 mmol), EDC ·HCl(288 mg, 1.5 mmol), HOBt(203 mg, 1.5 mmol) 및 트리에틸아민(0.70 ml, 5.0 mmol)을 DMF(5 ml) 중, 실온에서 14시간 교반한다. 반응액을 얼음물(20 ml)에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 50 g], 클로로포름/아세톤(10/1) 유분으로부터 표제물(490 mg, 92%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<431> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.10-2.30 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.58 (dd, J = 19.8, 15.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.87-4.22 (m, 3H), 4.54-4.63(m, 2H), 5.30-5.43 (m, 1H), 6.90 and 6.98 (each d, each J = 9.1 Hz, total 2H, amide isomers), 7.04-7.13 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.30(t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

<432> MS (ESI) m/z 536 (M^++1).

<433> [공정 9] 4-[(2S,4S)-1-[7-플루오로-2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]안식향산의 합성



<434>

<435> 4-[(2S,4S)-1-[7-플루오로-2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(490 mg, 0.915 mmol)를 THF(40 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(40 ml)를 가하여 실온에서 14시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한 후, 클로로포름/메탄올(10/1) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 50 g], 클로로포름/메탄올(20/1) 유분으로부터 표제물(394 mg, 83%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<436> IR (KBr) 3249, 3051, 2978, 1685, 1641, 1579, 1510 cm^{-1};

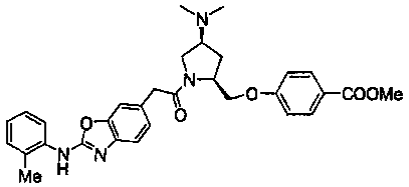
<437> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.20-2.26 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.74-4.80 (m, 7H), 5.35-5.55 (m, 1H), 7.03-7.14 (m, 5H), 7.25 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 and 7.90 (each d, J = 8.8 and 9.0 Hz respectively, total 2H, amide isomers), 9.89 (br, 1H), 12.62 (br, 1H).

<438> MS (ESI) m/z 522 (M^++1).

<439> 실시예 7

<440> 4-[(4S)-디메틸아미노-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 :

<441> [공정 1] 4-[(4S)-디메틸아미노-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성

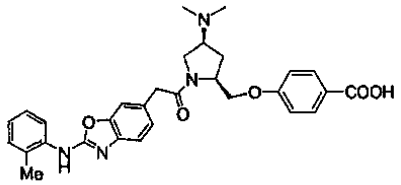


<442>

<443> 4-[(4S)-디메틸아미노-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(140 mg, 0.5 mmol), 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산(141 mg, 0.5 mmol), HOBt(68 mg, 0.5 mmol) 및 트리에틸아민(208 ㎕, 1.5 mmol)을 염화메틸렌(15 ml) 중, 0℃에서 교반하에 EDC ·HCl(144 mg, 0.5 mmol)을 가한다. 반응혼합액을 실온에서 16시간 교반 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사에 물(30 ml)을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화탄산수소나트륨 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 박층 실리카겔을 사용하는 크로마토그래피로 메탄올-염화메틸렌(5:95, v/v) 유분으로부터 정제하여, 표제물(230 mg, 85%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<444> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.24-2.61 (m, 11H), 3.17-3.22 (m, 1H), 3.71-3.87 (m, 5H), 4.11-4.21 (m, 1H), 4.42-4.52 (m, 1H), 6.86-7.37 (m, 9H), 7.94 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

<445> [공정 2] 4-[(4S)-디메틸아미노-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산의 합성



<446>

<447> 4-[(4S)-디메틸아미노-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(230 mg, 0.42 mmol)를 THF(6.0 ml) 및 메탄올(3.0 ml)에 용해하고, 1N NaOH(1.5 ml, 1.5 mmol)를 가하여 70℃에서 4시간 교반한다. 반응액을 감압하에 농축하고 여기에 물 및 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 얻어지는 결정을 감압하 여과하여 모아, 물세척 후, 감압하에 건조하여 표제물(130 mg, 59%)을 백색 결정성 물질로서 얻었다.

<448> IR (KBr) 2950, 1639, 1573, 1438, 1245, 1166;

<449> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.80-2.50 (m, 11H), 3.50-4.30 (m, 8H), 6.98-7.35 (m, 8H), 7.80-7.87 (m, 3H).

<450> MS (FAB) m/z 529 $(M+H)^+$;

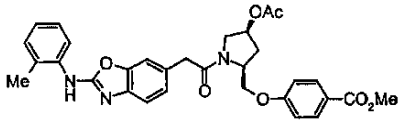
<451> Anal. calcd for $C_{30}H_{32}N_4O_5$ ·1.3 H_2O: C, 65.27; H, 6.32; N, 10.15.

<452> Found: C, 65.48; H, 6.21; N, 9.88.

<453> 실시예 8

<454> 4-[(2S,4S)-4-히드록시-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 :

<455> [공정 1] 4-[(2S,4S)-4-아세톡시-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성

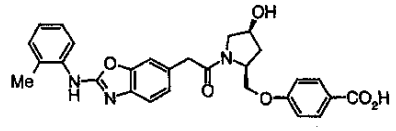
<456> 

<457> 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산(318 mg, 1.13 mmol), 4-[(2S,4S)-4-아세톡시-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(330 mg, 1.13 mmol), EDC ·HCl(325 mg, 1.70 mmol), HOBt(230 mg, 1.70 mmol) 및 트리에틸아민(1.18 ml, 8.50 mmol)의 혼합물을 DMF(10 ml) 중, 실온에서 21시간 교반한다. 반응액을 얼음물(30 ml)에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 40 g], 클로로포름/아세톤(20/1) 유분으로부터 표제물(610 mg, 97%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<458> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.03 (s, 3H), 2.30 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 3.56 and 3.59 (each s, total 1H, amide isomers), 3.70 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.99-4.13 (m, 1H), 4.46-4.60 (m, 2H), 5.29-5.40 (m, 1H), 6.68 and 6.97 (each dd, each J = 8.8 and 2.2 Hz respectively, total 2H, amide isomers), 7.08 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.22 and 7.24 (each s, total 2H, amide isomers), 7.27 and 7.30 (each s, total 2H, amide isomers), 7.36 (dd, J = 7.8, 2.7 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 2H), 8.01 and 8.04 (each s, total 1H, amide isomers).

<459> MS (ESI) m/z 558 (M^++1).

<460> [공정 2] 4-[(2S,4S)-4-히드록시-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-2-피롤리디닐메톡시]안식향산의 합성

<461> 

<462> 4-[(2S,4S)-4-아세톡시-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(610 mg, 1.09 mmol)의 THF(40 ml)용액에 0.25N NaOH(40 ml)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 농축한다. 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한 후, 클로로포름-메탄올(10/1) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 물세척 및 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 표제물(500 mg, 92%)를 연한 핑크색 비결정성 물질로서 얻었다.

<463> IR (ATR) 3211, 2941, 2877, 1682, 1639, 1604, 1576, 1439 cm^{-1};

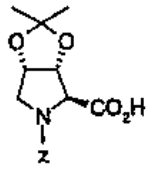
<464> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.91-2.20 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.21 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.71 and 3.73 (each d, J = 4.7 and 6.1 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 4.18-4.59 (m, 4H), 5.16 and 5.18 (each d, each J = 2.9 Hz, total 1H, amide isomers), 7.01 and 7.08 (each d, J = 9.1 and 8.3 Hz, total 1H, amide isomers), 7.05 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.20-7.32 (m, 4H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 and 7.89 (each d, J = 8.8 and 9.1 Hz, total 2H, amide isomers), 9.61 (br, 1H), 12.56 (br, 1H).

<465> MS (ESI) m/z 502 (M^++1).

<466> 실시예 9

<467> 4-[(3R,4S)-이소프로필리덴디옥시-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 :

<468> [공정 1] 1-벤질옥시카르보닐-(3R,4S)-이소프로필리덴디옥시-(2S)-피롤리디닐카르복실산의 합성

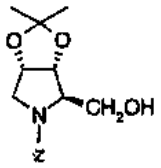


<469>

<470> 1-벤질옥시카르보닐-(3R,4S)-이소프로필리덴디옥시-(2S)-피롤리디닐카르복실산 메틸 에스테르의 THF(250 ml)용액에 0.25N NaOH(255 ml)를 가하여 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액에 1N HCl을 가하여 산성으로 한 후, 초산에틸로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 표제물(9.87 g, 96%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<471> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.32 (s, 3H), 1.46 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 3.61(m, 1H), 3.82 and 3.92 (each d, each J = 12.7 Hz, total 1H, amide isomers), 4.58 and 4.64 (each s, total 1H, amide isomers), 4.77 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.83 and 4.89 (each d, each J = 5.9 Hz, total 1H, amide isomers), 5.15 and 5.19 (d and s, J = 2.4 Hz, total 2H, amide isomers), 7.31-7.37 (m, 5H).

<472> [공정 2] 1-벤질옥시카르보닐-(3R,4S)-이소프로필리덴디옥시-(2R)-피롤리디닐메탄올의 합성

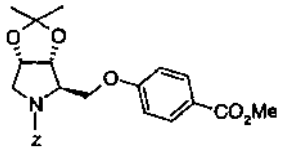


<473>

<474> 1-벤질옥시카르보닐-(3R,4S)-이소프로필리덴디옥시-(2S)-피롤리디닐카르복실산(9.87 g, 30.7 mmol)의 THF(200 ml)용액에 0℃에서 보란디메틸설피드용액(6.14 ml, 61.4 mmol)을 가한다. 반응혼합액을 교반하에 실온에서 2시간, 추가로 2시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여, 감압하에 농축한 후, 물(10 ml)을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 물세척 및 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 200 g], 클로로포름/메탄올(20/1) 유분으로부터 표제물(10.1 g, 100%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<475> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.31 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 3.56-4.74 (m, 7H), 5.14(s, 2H), 7.34 (m, 5H).

<476> [공정 3] 4-[1-벤질옥시카르보닐-(3R,4S)-이소프로필리덴디옥시-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성



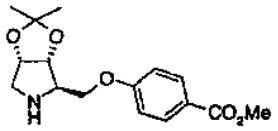
<477>

<478> 1-벤질옥시카르보닐-(3R,4S)-이소프로필리덴디옥시-(2R)-피롤리디닐메탄올(312 mg, 0.64 mmol), 4-히드록시안식향산 메틸 에스테르(67 ml, 0.70 mmol) 및 트리페닐포스핀(184 mg, 0.70 mmol)의 THF(7 ml)용액에 질소기류하 0℃에서 교반하에 DIAD(138 ml, 0.70 mmol)를 적하한다. 반응액을 실온에서 3시간 교반한다. 반응액을 감압하에 농축하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 10 g], 헥산/초산에틸(4/1) 유분으로부터 표제물(321 mg, 83%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<479> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.01 (s, 6H), 1.03 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 3.61 (d, J = 12.5 Hz, 1H),

3.80-4.27 (m, 4H), 4.84 (br, 1H), 5.01 and 5.08 (ABq, each J = 12.2 Hz, total 1H, amide isomers), 6.75-6.87 (m, 3H), 7.19-7.63 (m, 15H).

<480> [공정 4] 4-[(3R,4S)-이소프로필리덴디옥시-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성

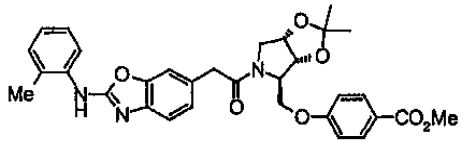


<481>

<482> 4-[1-벤질옥시카르보닐-(3R,4S)-이소프로필리덴디옥시-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(2.37 g, 5.76 mmol) 및 10% 팔라듐/탄소(240 mg)를 에탄올(170 ml)에 현탁하고, 상압, 실온 교반하에서 1일간 접촉수소화를 행한다. 촉매를 여과 제거하여 여액을 감압하에 농축한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 100 g], 클로로포름/아세톤(20/1) 유분으로부터 표제물(930 mg, 53%)을 갈색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<483> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.35 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 3.02 (dd, J = 13.7, 4.1 Hz, 1H), 3.13(d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.58 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (dd, J = 9.3, 6.6 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 4.74(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 6.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.98 (d, J= 9.0 Hz, 2H).

<484> [공정 5] 4-[(3R,4S)-이소프로필리덴디옥시-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성



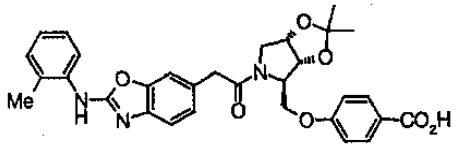
<485>

<486> 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산(184 mg, 0.651 mmol), 4-[(3R,4S)-이소프로필리덴디옥시-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르 (200 mg, 0.651 mmol), EDC ·HCl(187 mg, 0.977 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 (132 mg, 0.977 mmol) 및 트리에틸아민(0.45 ml, 3.26 mmol)의 혼합물을 DMF(10 ml) 중, 실온에서 22시간 교반한다. 반응액을 얼음물(30 ml)에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 물세척 및 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 박층 실리카겔을 사용한 크로마토그래피 [클로로포름/아세톤(5/1)]로 분리 정제하여 표제물(389 mg, 100%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<487> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.32 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.67-3.78 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 4.13 (dd, J = 9.8, 1.9 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 9.8, 3.4 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.80 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.93 (dd, J = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

<488> MS (ESI) m/z 572 (M^++1).

<489> [공정 6] 4-[(3R,4S)3,4-이소프로필리덴디옥시-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산의 합성



<490>

<491> 4-[(3R,4S)-이소프로필리덴디옥시-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(188 mg, 0.329 mmol)의 THF(15 ml)용액에 0.25N NaOH(15 ml)를 가하여 실온에서 17시간 교반한다. 반응액을 감압하에 농축한다. 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압하에

여과하여 모아, 물세척 후, 감압하에 건조하여 표제물(149 mg, 81%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<492> IR (ATR) 2989, 2939, 1685, 1639, 1604, 1576, 1510 cm^{-1};

<493> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.18, 1.23, 1.25 and 1.30 (each s, total 6H, amide isomers), 2.39 (s, 3H), 3.65 and 3.69 (each d, J = 6.1 and 5.4 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 3.74 and 3.78 (each s, total 1H, amide isomers), 3.82 and 3.85 (each s, total 1H, amide isomers), 3.92 and 3.95 (each d, J = 7.8 and 6.1 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 4.11-4.20 (m, 2H), 4.43 and 4.54 (m and t, J = 4.4 Hz, total 1H, amide isomers), 4.74 (dd, J = 6.1, 2.4 Hz, 1H), 4.84 and 4.92 (each t, J = 4.4 and 3.9 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7.00 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.08 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 3H), 7.31 and 7.33 (each s, total 1H, amide isomers), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 and 7.89 (each dd, each J = 9.1, 2.2 Hz, total 2H, amide isomers), 9.61 (br, 1H);

<494> MS (ESI) m/z 558 (M^{+}+1);

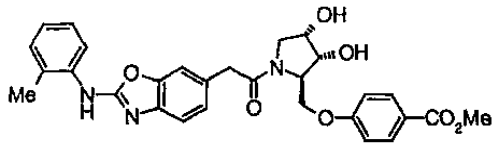
<495> Anal. Calcd for $C_{31}H_{31}N_3O_7$ ·0.7H_2O:C, 65.30; H, 5.73; N, 7.37.

<496> Found: C, 65.46; H, 5.67; N, 7.04.

<497> 실시예 10

<498> 4-[(3R,4S)-디히드록시-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 :

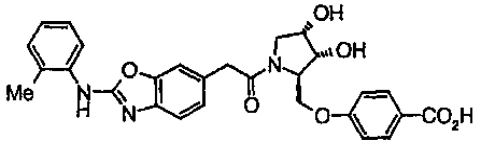
<499> [공정 1] 4-[(3R,4S)-디히드록시-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성



<500>

<501> 4-[(3R,4S)-이소프로필리덴디옥시-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(201 mg, 0.352 mmol) 및 HCl 가스를 도입한 메탄올(20 ml)의 혼합물을 실온에서 16시간 교반한다. 반응액을 감압하에 농축한다. 얻어지는 잔사에 물(30 ml)을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화탄산수소나트륨수 및 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 표제물(144 mg, 77%)을 비결정성 물질로서 얻었다(본 화합물은 이후의 정제는 행하지 않고 다음 반응에 사용하였다.).

<502> [공정 2] 4-[(3R,4S)-디히드록시-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산의 합성



<503>

<504> 4-[(3R,4S)-디히드록시-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(144 mg, 0.271 mmol)의 THF(4 ml)용액에 0.25N NaOH(4 ml)를 가하여 실온에서 21시간 교반한다. 반응액을 감압하에 농축한다. 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 하고, 클로로포름/메탄올(10/1)의 혼합액으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 박층 실리카겔 컬럼크로마토그래피[클로로포름/메탄올(10/1)]로 정제하여 표제물(24 mg, 17%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<505> IR (ATR) 3205, 3060, 2937, 1687, 1639, 1604, 1576, 1512, 1487, 1439 cm^{-1};

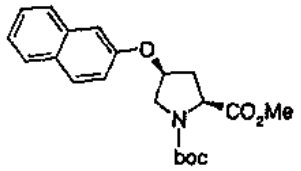
<506> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.30 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.65-3.80 (m, 3H), 4.00 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 4.15-4.23 (m, 2H), 4.30 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.08 (br, 2H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 7.07 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 7.30 (s, 2H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 9.60 (br, 1H).

<507> MS (ESI) m/z 518 (M^{+}+1).

<508> 실시예 11

<509> 4-[(2S,4S)-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-4-(2-나프틸옥시)-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 :

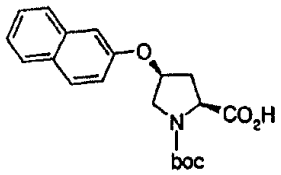
<510> [공정 1] (2S,4S)-1-tert-부톡시카르보닐-4-(2-나프틸옥시)-2-피롤리디닐카르복실산 메틸 에스테르의 합성



<511>

<512> (2S,4S)-1-tert-부톡시카르보닐-4-히드록시-2-피롤리디닐카르복실산 메틸 에스테르(4.22 g, 17.2 mmol), 2-나프톨(2.73 g, 18.9 mmol) 및 트리페닐포스핀(4.96 g, 18.9 mmol)의 THF(80 ml)용액에 질소기류하, 실온에서 교반하에 DIAD(3.72 ml, 18.9 mmol)를 가하여 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 감압하에 농축하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 600 g], 클로로포름/초산에틸(10/1) 유분으로부터 표제물(5.37 g)을 비결정성 물질로서 얻었다(본 화합물은 이후의 정제는 행하지 않고 다음 반응에 사용하였다.).

<513> [공정 2] (2S,4S)-1-tert-부톡시카르보닐-4-(2-나프틸옥시)-2-피롤리디닐카르복실산의 합성

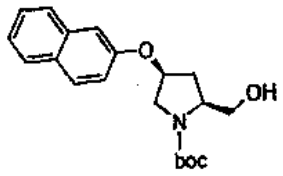


<514>

<515> (2S,4S)-1-tert-부톡시카르보닐-4-(2-나프틸옥시)-2-피롤리디닐카르복실산 메틸 에스테르(5.37 g)의 THF(116 ml)용액에 0.25N NaOH(116 ml, 29.0 mmol)를 가하여 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 감압하에 농축하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한 후, 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 헥산-클로로포름으로부터 재결정하여 표제물[4.44 g, 85%(2 steps)]을 백색 결정성 분말로서 얻었다.

<516> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.37 and 1.41 (each s, total 9H, amide isomers), 2.26 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.47 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.81(m, 1H), 4.30 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 7.02-7.86 (m, 7H).

<517> [공정 3] (2S,4S)-1-tert-부톡시카르보닐-4-(2-나프틸옥시)-2-피롤리디닐메탄올



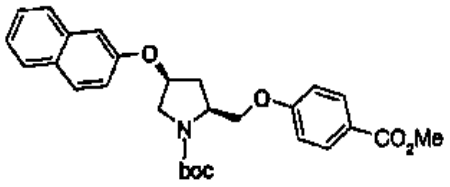
<518>

<519> (2S,4S)-1-tert-부톡시카르보닐-4-(2-나프틸옥시)-2-피롤리디닐카르복실산(1.12 g, 3.13 mmol)의 THF(30 ml)용

액에 0℃ 교반하에 보란-디메틸설피드(0.63 ml, 6.3 mmol)를 가하여 반응혼합액을 50℃에서 1.5시간 교반한다. 반응액을 0℃로 냉각하고, 물(20 ml)을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 50 g], 클로로포름/메탄올 (50/1) 유분으로부터 표제물(1.10 g, 100%)을 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<520> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.48 (s, 9H), 2.45 (m, 1H), 3.58-4.80 (m, 4H), 5.01(br, 1H), 7.04-7.99 (m, 7H).

<521> [공정 4] 4-[(2S,4S)-1-tert-부톡시카르보닐-4-(2-나프틸옥시)-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성

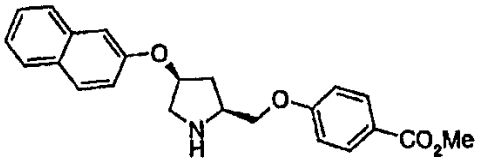


<522>

<523> (2S,4S)-1-tert-부톡시카르보닐-4-(2-나프틸옥시)-2-피롤리디닐메탄올(640 mg, 1.86 mmol), 4-히드록시안식향산 메틸 에스테르(283 mg, 1.86 mmol) 및 트리페닐포스핀(488 mg, 1.86 mmol)의 THF(18 ml)용액에 질소기류하, 실온에서 교반하면서 DIAD(0.37 ml, 1.86 mmol)를 가하여 반응액을 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 감압하에 농축하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 100 g], 헥산/초산에틸(2/1) 유분으로부터 표제물(830 mg, 93%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<524> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.49 and 1.51 (each s, total 9H, amide isomers), 2.34 (m, 1H), 2.53 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.72-3.85 (m, 1H), 3.86 and 3.87 (each s, total 3H, amide isomers), 4.17 (m, 1H), 4.26-4.52 (m, 2H), 5.06(br, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (br,2H), 7.33 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.64-8.02 (m, 5H).

<525> [공정 5] 4-[(2S,4S)-4-(2-나프틸옥시)-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성

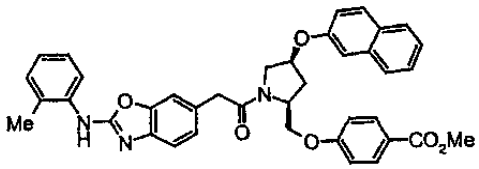


<526>

<527> 4-[(2S,4S)-1-tert-부톡시카르보닐-4-(2-나프틸옥시)-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(870 mg, 1.74 mmol)의 염화메틸렌(24 ml)용액에 트리플루오로초산(6 ml)을 가하여, 반응액을 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 감압하에 농축하여 얻어지는 잔사에 빙냉하에서 1N NaOH를 가하여 알칼리성으로 한 후, 염화메틸렌으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 100 g], 헥산/초산에틸(2/1) 유분으로부터 표제물(750 mg, 100%)을 흑색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<528> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.99 (dd, J = 14.2, 5.6 Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 3.22(dd, J = 12.2, 4.6 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.86 and 3.87 (each s, total 3H, amide isomers), 4.11 (m, 2H), 5.04 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.44 (dt, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 9.0, 5.1 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H).

<529> [공정 6] 4-[(2S,4S)-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-4-(2-나프틸옥시)-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성

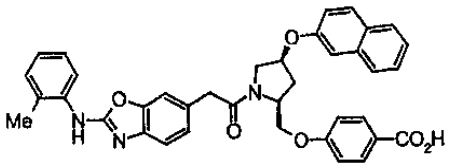
<530> 

<531> 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산(141 mg, 0.50 mmol), 4-[(2S,4S)-4-(2-나프틸옥시)-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(189 mg, 0.50 mmol), EDC ·HCl(144 mg, 0.75 mmol), HOBt(101 mg, 0.75 mmol) 및 트리에틸아민(0.35 ml, 2.50 mmol)의 혼합물을 DMF(10 ml) 중, 실온에서 16시간 교반한다. 반응액을 얼음물(30 ml)에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 얼음물 및 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 박층 실리카겔 컬럼크로마토그래피를 사용하여 [클로로포름/아세톤(5/1)]으로 분리 정제하여 표제물(312 mg, 97%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<532> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.35 and 2.36 (each s, total 3H, amide isomers), 2.38 and 2.57 (m and d, J = 14.5 Hz, total 1H, amide isomers), 3.74 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.88 and 3.94 (m and dd, J = 12.7, 5.2 Hz, total 1H, amide isomers), 4.17-4.31 (m, 2H), 4.56 (dd, J = 9.3, 3.7 Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 5.12 (br, 1H), 6.83 and 6.86 (br and d, J = 8.8 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04-7.13 (m, 4H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 10.3 Hz, 2H), 7.94 and 7.98 (each d, each J = 8.6 Hz, total 2H, amide isomers), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H).

<533> MS (ESI) m/z 642 (M^++1).

<534> [공정 7] 4-[(2S,4S)-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-4-(2-나프틸옥시)-2-피롤리디닐메톡시]안식향산의 합성

<535> 

<536> 4-[(2S,4S)-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-4-(2-나프틸옥시)-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(312 mg, 0.486 mmol)의 THF(20 ml)용액에 0.25N NaOH(20 ml)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 감압하에 농축한다. 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(253 mg, 83%)을 옅은 핑크색 고형물로서 얻었다.

<537> IR (ATR) 3060, 2941, 2879, 1682, 1639, 1603, 1576, 1510, 1439 cm^{-1};

<538> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.30 (s, 3H), 2.31-2.44 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.86 and 3.89 (each s, total 1H, amide isomers), 3.99-4.78 (m, 5H), 5.25 and 5.32 (each m, total 1H, amide isomers), 7.02-7.10 (m, 4H), 7.16 (dd, J =9.2, 2.2 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 3H), 7.46 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.77-7.89 (m, 7H), 9.62 (br, 1H).

<539> MS (ESI) m/z 470 (M^++1);

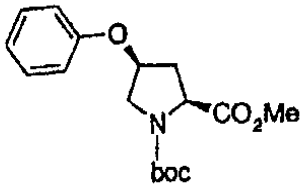
<540> Anal. Calcd for $C_{38}H_{33}N_3O_6$ ·1.0H_2O: C, 70.68; H, 5.46; N, 6.51.

<541> Found: C, 70.51; H, 5.41; N, 6.27.

<542> 실시예 12

<543> 4-[(2S,4S)-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-4-페녹시-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 :

<544> [공정 1] (2S,4S)-1-tert-부톡시카르보닐-4-페녹시-2-피롤리디닐카르복실산 메틸 에스테르의 합성

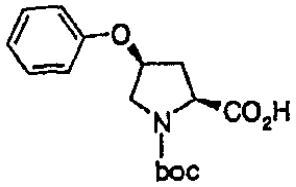


<545>

<546> (2S,4S)-1-tert-부톡시카르보닐-4-히드록시-2-피롤리디닐카르복실산 메틸 에스테르(4.69 g, 19.1 mmol), 페놀(1.98 g, 21.0 mmol) 및 트리페닐포스핀(5.51 g, 21.0 mmol)의 THF(80 ml)용액에 질소기류하, 실온에서 교반하에 DIAD(4.13 ml, 21.0 mmol)를 가하여 반응액을 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 감압하에 농축하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 700 g], 클로로포름/초산에틸(10/1) 유분으로부터 표제물(5.31 g, 86%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<547> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.43 and 1.48 (each br, total 9H, amide isomers), 2.48 (m, 1H), 3.75 (br, 3H), 4.42-4.96 (m, 2H), 6.88-7.35 (m, 5H).

<548> [공정 2] (2S,4S)-1-tert-부톡시카르보닐-4-페녹시-2-피롤리디닐카르복실산의 합성

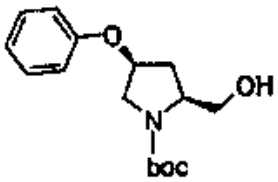


<549>

<550> (2S,4S)-1-tert-부톡시카르보닐-4-페녹시-2-피롤리디닐카르복실산 메틸 에스테르(5.31 g, 16.5 mmol)의 THF(132 ml)용액에 0.25N NaOH(132 ml, 33.0 mmol)를 가하여 반응액을 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 감압하에 농축하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한 후, 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 조결정(crude crystal)을 헥산-클로로포름으로부터 재결정하여 표제물(2.96 g, 58%)을 백색 결정성 분말로서 얻었다.

<551> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.36 (s, 9H), 2.16 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.56 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.71 (dt, J = 12.0, 5.4 Hz, 1H), 4.26 (dt, J = 9.5, 7.1 Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.94 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.3 Hz, 1H).

<552> [공정 3] (2S,4S)-1-tert-부톡시카르보닐-4-페녹시-2-피롤리디닐메탄올의 합성



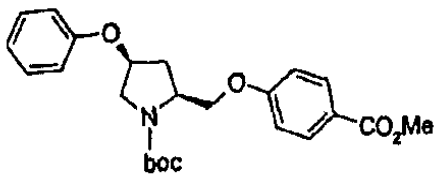
<553>

<554> (2S,4S)-1-tert-부톡시카르보닐-4-페녹시-2-피롤리디닐카르복실산(2.39 g, 7.76 mmol)의 THF(50 ml)용액에, 0℃에서 교반하에 보란-디메틸설피드(1.55 ml, 15.5 mmol)를 가하여 반응혼합액을 동일 온도에서 10분, 추가로 50℃에서 2시간 교반한다. 반응액을 0℃로 냉각하고 물(30 ml)을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 60 g], 클로로포름/메탄올(50/1) 유분으로부터 표제물(2.83 g, 100%)을

무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<555> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (s, 9H), 1.95 (br, 1H), 2.36 (m, 1H), 3.56-3.74 (m, 3H), 3.89-4.52 (m, 3H), 4.85 (br, 1H), 6.84 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 2H), 6.97 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (t, 2H, J = 7.8 Hz).

<556> [공정 4] 4-[(2S,4S)-1-tert-부톡시카르보닐-4-페녹시-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성

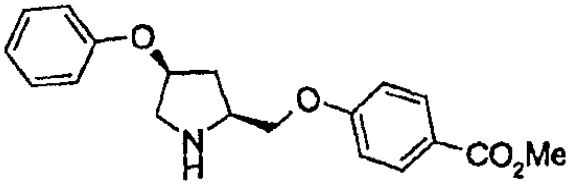


<557>

<558> (2S,4S)-1-tert-부톡시카르보닐-4-페녹시-2-피롤리디닐메탄올(1.16 g, 3.25 mmol), 4-히드록시안식향산 메틸 에스테르(494 mg, 3.25 mmol) 및 트리페닐포스핀 (852 mg, 3.25 mmol)의 혼합물을 THF(30 ml) 중, 질소기류하 실온에서 교반하면서 DIAD(0.64 ml, 3.25 mmol)를 적하한다. 적하 종료 후, 반응혼합물을 실온에서 20분, 80℃에서 8시간 교반한다. 반응액을 냉각 후, 감압하에 농축한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 200 g], 클로로포름/아세톤(20/1) 유분으로부터 표제물(2.07 g, 100%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<559> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.56 (s, 9H), 2.30 (m, 1H), 2.47 and 2.49 (each br, total 1H, amide isomers), 3.69-3.80 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.08-4.49 (m, 2H), 4.94 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.96 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 2H).

<560> [공정 5] 4-[(2S,4S)-4-페녹시-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성

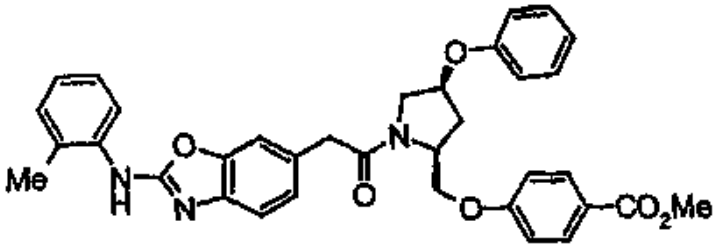


<561>

<562> 4-[(2S,4S)-1-tert-부톡시카르보닐-4-페녹시-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(2.02 g, 3.25 mmol)의 염화메틸렌(100 ml)용액에 트리플루오로초산 (20 ml)을 가하여 실온에서 5시간 교반한다. 반응액을 감압하에 농축한다. 잔사를 염화메틸렌(50 ml)으로 희석하여 1N NaOH로 세척한다. 유기층을 분배하고 이것을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 70 g], 클로로포름/아세톤(10/1)~클로로포름/메탄올(10/1) 유분으로부터 표제물(970 mg, 91%)을 갈색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<563> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.88 (dd, J = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 2.39 (qq, J = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 2.83 (br, 1H), 3.19 (dd, J = 12.0, 5.1 Hz, 1H), 3.33 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.07 (m, 2H), 4.88 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H).

<564> [공정 6] 4-[(2S,4S)-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-4-페녹시-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성



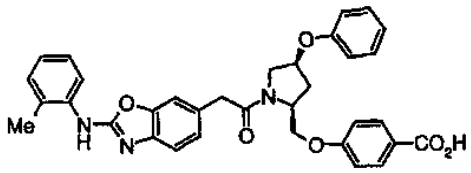
<565>

<566> 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산(351 mg, 1.07 mmol), 4-[(2S,4S)-4-페녹시-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(303 mg, 1.07 mmol), EDC ·HCl(308 mg, 1.61 mmol), HOBt(218 mg, 1.61 mmol) 및 트리에틸아민(0.74 ml, 5.35 mmol)의 혼합물을 DMF(10 ml) 중, 실온에서 21시간 교반한다. 반응액을 얼음물(30 ml)에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 얼음물 및 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 40 g], 클로로포름/아세톤 (10/1) 유분으로부터 표제물(640 mg, 100%)을 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<567> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.17-2.52 (m, 5H), 3.68-3.80(m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 4.12-4.29 (m, 1H), 4.53 (dd, J = 13.0, 3.9 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.95-6.99 (m, 2H), 7.07 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.21-7.33 (m, 5H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94-7.99 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

<568> MS (ESI) m/z 592 (M^++1).

<569> [공정 7] 4-[(2S,4S)-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-4-페녹시-2-피롤리디닐메톡시]안식향산의 합성



<570>

<571> 4-[(2S,4S)-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-4-페녹시-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(640 mg, 1.07 mmol)의 THF(30 ml)용액에 0.25N NaOH(30 ml)를 가하여 실온에서 14시간 교반한다. 반응액을 감압하에 농축한다. 잔사에 1N HCl을 가하고 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압하에 건조하여 표제물(366 mg, 60%)을 옅은 핑크색 고형물로서 얻었다.

<572> IR (ATR) 3060, 2985, 2941, 1687, 1639, 1603, 1576, 1489, 1439 cm^{-1};

<573> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.17-2.25 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.39-4.27 (m, 7H), 5.09-5.20 (m, 1H), 6.93 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.01-7.10 (m, 5H), 7.25-7.33 (m, 7H), 7.80-7.89 (m, 3H), 9.64 (br, 1H).

<574> MS (ESI) m/z 470 (M^++1);

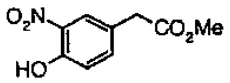
<575> Anal. Calcd for $C_{34}H_{31}N_3O_6$ ·1.0H_2O: C, 68.56; H, 5.58; N, 7.05.

<576> Found: C, 68.77; H, 5.61; N, 7.00.

<577> 실시예 13

<578> 4-[(2S,4S)-4-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-5-벤즈옥사졸릴아세틸]-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 :

<579> [공정 1] 4-히드록시-3-니트로페닐초산 메틸 에스테르의 합성

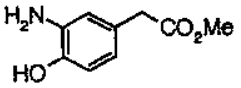


<580>

<581> 4-히드록시-3-니트로페닐초산(2.0 g, 10.1 mmol)을 메탄올/톨루엔(1:10, 55 ml)에 용해하고, 트리메틸실릴디아조메탄(2.0M 헥산용액, 5.0 ml)을 적하한다. 반응액을 실온에서 50분 교반 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 초산에틸로 희석하고, 이것을 포화탄산수소나트륨수 및 포화식염수로 세척한다. 초산에틸 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 표제물(2.15 g, 100%)을 황색 고형물로서 얻었다(본 화합물은 이후의 정제는 행하지 않고 다음 반응에 사용하였다.).

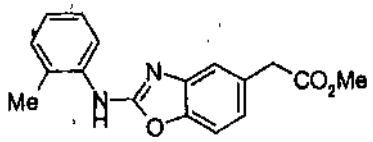
<582> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.63 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 10.53 (s, 1H).

<583> [공정 2] 3-아미노-4-히드록시페닐초산 메틸 에스테르의 합성

<584> 

<585> 4-히드록시-3-니트로페닐초산 메틸 에스테르(2.15 g, 10.1 mmol) 및 5% 팔라듐/탄소(2.15 g)를 메탄올(100 ml)에 현탁하여, 실온, 상압하에 교반하에 20시간 접촉수소화를 행한다. 반응액의 촉매를 여과 제거하고, 여액을 감압하에 용매를 유거하여 표제물(1.72 g, 93%)을 갈색 고형물로서 얻었다(본 화합물은 이후의 정제는 행하지 않고 다음 반응에 사용하였다.).

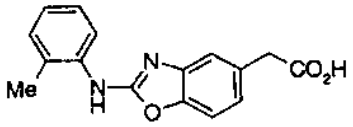
<586> [공정 3] 2-(2-메틸페닐아미노)-5-벤즈옥사졸릴초산 메틸 에스테르의 합성

<587> 

<588> 3-아미노-4-히드록시페닐초산 메틸 에스테르(1.72 g, 9.49 mmol)를 메탄올(100 ml)에 용해하고, 실온 교반하에 티오이소시안산 o-톨릴(1.91 ml, 14.3 mmol)을 가하여 24시간 실온에서 교반한다. 반응액에 산화제2수은(황색)(3.49 g, 16.1 mmol)을 가하고, 추가로 반응혼합물을 2.5시간 실온에서 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 100 g], 헥산/초산에틸(2/1) 유분으로부터 표제물[2.33 g, 83%(2 steps)]을 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<589> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.35 (s, 3H), 3.686 (s, 2H), 3.692 (s, 3H), 6.93 (br, 1H), 7.02 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 8.6, 0.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

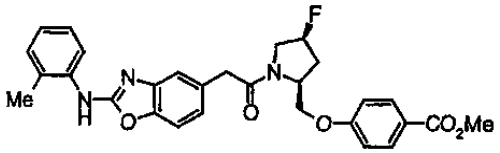
<590> [공정 4] 2-(2-메틸페닐아미노)-5-벤즈옥사졸릴초산의 합성

<591> 

<592> 2-(2-메틸페닐아미노)-5-벤즈옥사졸릴초산 메틸 에스테르(2.32 g, 7.86 mmol)를 THF(40 ml)에 용해하고, 실온 교반하에 0.25N NaOH(40 ml)를 가하여 15시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 얻어지는 결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압하에 건조하여 표제물(894 mg)을 담흑색 결정성 분말로서 얻었다. 추가로, 수층을 클로로포름/메탄올(10/1) 혼합액으로 추출하여, 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 표제물(1.03 g)을 무색 고형물(총 수율 88%)로서 얻었다.

<593> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.29 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 6.96 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.46 (br, 1H), 12.28 (br, 1H).

<594> [공정 5] 4-[(2S,4S)-4-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-5-벤즈옥사졸릴아세틸]-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성



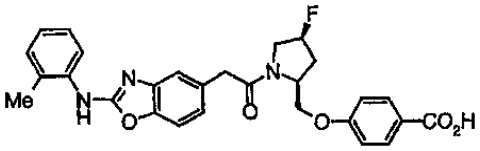
<595>

<596> 2-(2-메틸페닐아미노)-5-벤즈옥사졸릴초산(282 mg, 1.0 mmol), 4-[(2S,4S)-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(253 mg, 1.0 mmol), EDC ·HCl(288 mg, 1.5 mmol), HOBt(203 mg, 1.5 mmol) 및 트리에틸아민(0.70 ml, 5.0 mmol)을 DMF(5 ml) 중, 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 얼음물, 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 50 g], 클로로포름/아세톤(10/1) 유분으로부터 표제물(405 mg, 78%)을 담갈색 비결정성 물질로서 얻었다.

<597> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.03-2.26 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.53 (dd, J = 19.5, 15.1 Hz, 1H), 3.63-3.82 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.92 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.02-4.15 (m, 1H), 4.50-4.64 (m, 2H), 5.29 (d, J = 52.7 Hz, 1H), 6.86 and 7.03 (each d, J = 8.8 and 8.3 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21-7.34 (m, 5H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.01 (t, J = 8.1 Hz, 1H).

<598> MS (ESI) m/z 518 (M^++1).

<599> [공정 6] 4-[(2S,4S)-4-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-5-벤즈옥사졸릴아세틸]-2-피롤리디닐메톡시]안식향산의 합성



<600>

<601> 4-[(2S,4S)-4-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-5-벤즈옥사졸릴아세틸]-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(405 mg, 0.783 mmol)를 THF(20 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(20 ml)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N NaOH를 가하여 산성으로 한다. 얻어지는 결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(200 mg, 81%)을 무색 결정성 분말로서 얻었다.

<602> IR (KBr) 3423, 3251, 2973, 2941, 1685, 1643, 1579 cm^{-1};

<603> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.18-2.24 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.58-4.72 (m, 7H), 5.38 and 5.44 (each m, total 1H, amide isomers), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.02-7.13 (m, 4H), 7.19-7.28 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 9.72 (br, 1H).

<604> MS (ESI) m/z 470 (M^++1);

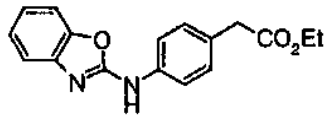
<605> Anal. Calcd for $C_{28}H_{26}FN_3O_5$ ·1.1H_2O: C, 64.26; H, 5.43; F, 3.63; N, 8.03

<606> Found: C, 64.07; H, 5.34; F, 3.66; N, 8.01.

<607> 실시예 14

<608> 4-[(2S,4S)-1-[4-(2-벤즈옥사졸릴아미노]페닐아세틸]-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 :

<609> [공정 1] 4-(2-벤즈옥사졸릴아미노)페닐초산 에틸 에스테르의 합성



<610>

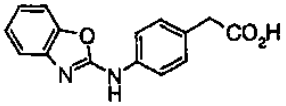
<611> 2-클로로벤즈옥사졸(1.00 g, 6.51 mmol) 및 4-아미노페닐초산 에틸 에스테르(1.67 g, 6.51 mmol)를 크실렌(10

mL) 중 10시간 가열 환류한다. 냉각 후, 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸(3:1, v/v) 유분으로부터 4-(2-벤즈옥사졸릴아미노)페닐초산 에틸 에스테르(2.08 g, 99%)를 황색 고형물로서 얻었다.

<612> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.61 (2H, s), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.13 (td, 1H, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.67 (1H, broad s).

<613> MS (ESI) m/z 297 (M^++1).

<614> [공정 2] 4-(2-벤즈옥사졸릴아미노)페닐초산의 합성

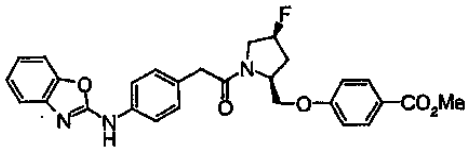
<615> 

<616> 4-(2-벤즈옥사졸릴아미노)페닐초산 에틸 에스테르(2.08 g, 7.02 mmol)를 THF(70 mL)에 용해하고, 0.25N NaOH(42.0 mL, 10.5 mmol)를 실온에서 가한다. 반응액을 24시간 교반 후, 반응혼합물을 0℃에서 1N HCl(50 ml)에 부어 석출되는 결정을 여과하여 모아, 4-(2-벤즈옥사졸릴아미노)페닐초산(1.85 g, 98%)을 고형물로서 얻었다.

<617> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.53 (2H, s), 7.12 (t, 1H, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 10.56 (1H, s), 12.27 (1H, broad s).

<618> MS (ESI) m/z 269 (M^++1).

<619> [공정 3] 4-[(2S,4S)-1-[4-(2-벤즈옥사졸릴아미노)페닐아세틸]-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성

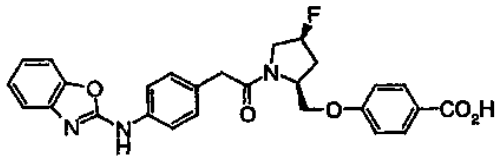
<620> 

<621> 4-(2-벤즈옥사졸릴아미노)페닐초산(235 mg, 0.88 mmol), 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(222 mg, 0.88 mmol), HOBt(24.0 mg, 0.18 mmol) 및 트리에틸아민(0.18 mL, 1.31 mmol)을 DMF(8.8 mL)에 용해하고, EDC ·HCl(252 mg, 1.31 mmol)를 가한다. 반응액을 3시간 교반 후, 반응혼합액에 물(30 ml)을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수로 세척, 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸(1:2, v/v) 유분으로부터 4-[(2S,4S)-1-[4-(2-벤즈옥사졸릴아미노)페닐아세틸]-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(440 mg, 99%)를 담황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<622> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.14 (1H, m), 2.56 (1H, m), 3.63 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.87 (3H, s), 3.76-4.07 (3H, m), 4.55 (1H, m), 4.64 (1H, m), 5.31 (1H, m), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (t, J =7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

<623> MS (ESI) m/z 504 (M^++1).

<624> [공정 4] 4-[(2S,4S)-1-[4-(2-벤즈옥사졸릴아미노)페닐아세틸]-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]안식향산의 합성

<625> 

<626> 4-[(2S,4S)-1-[4-(2-벤즈옥사졸릴아미노)페닐아세틸]-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(440 mg, 0.87 mmol)를 THF(10 mL)에 용해하고, 실온에서 0.25N NaOH(5.24 mL, 1.31 mmol)를 가한다. 반응액을 실온에서 24시간 교반한 후, 반응혼합물을 0℃에서 1N HCl(30 ml)에 부어 얻어지는 결정을 여과하여 모은다. 얻어진 결정을 클로로포름에 용해하여 포화식염수 세척 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 조결정을 클로로포름/헥산으로부터 재결정하여, 표제물(388 mg, 91%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<627> IR (KBr) 3417, 3278, 3058, 2958, 1681, 1644, 1604, 1573, 1513, 1459, 1423 cm^{-1};

<628> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.24-2.31 (2H, m), 3.63 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.77-3.92 (3H, m), 4.38-4.43 (2H, m), 5.44 (1H, m), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 10.57 (1H, broad s), 12.63 (1H, s; broad s).

<629> MS (ESI) m/z 504 (M^++1);

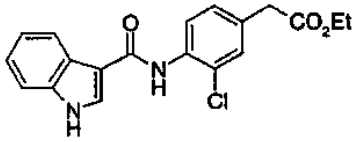
<630> Anal. Calcd for $C_{27}H_{24}FN_3O_5 \cdot H_2O$: C, 63.90; H, 5.16; N, 8.28.

<631> Found C, 63.96; H, 5.48; 7.86.

<632> 실시예 15

<633> 4-[1-[3-클로로-4-(3-인돌릴카르보닐아미노)페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 :

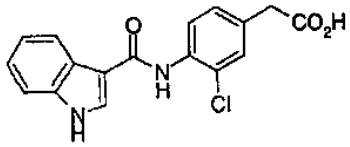
<634> [공정 1] 3-클로로-4-(3-인돌릴카르보닐아미노)페닐초산 에틸 에스테르의 합성

<635> 

<636> 인돌-3-카르복실산(1.00 g, 6.21 mmol), 4-아미노-3-클로로페닐초산 에틸 에스테르(1.33 g, 6.22 mmol) 및 트리에틸아민(1.80 mL, 12.9 mmol)의 DMF(24 mL)용액에 EDC ·HCl(1.78 g, 9.28 mmol)을 가하여 반응액을 70℃에서 24시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각 후, 물(30 ml)을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸 (1:1, v/v) 유분으로부터 3-클로로-4-(3-인돌릴카르보닐아미노)페닐초산 에틸 에스테르(1.25 g, 56%)를 담황색 고형물로서 얻었다.

<637> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.59 (s, 2H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.30 - 7.34 (m, 2H), 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.91 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.32 (broad s, 1H), 8.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.82 (broad s, 1H).

<638> [공정 2] 3-클로로-4-(3-인돌릴카르보닐아미노)페닐초산의 합성

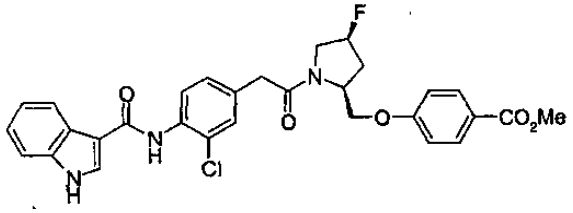
<639> 

<640> 3-클로로-4-(3-인돌릴카르보닐아미노)페닐초산 에틸 에스테르(1.25 g, 3.50 mmol)의 THF(35 mL)용액에, 교반하

에 0.25N NaOH(21 mL, 5.23 mmol)를 가하여 반응액을 실온에서 24시간 교반한다. 반응액을 0℃에서 교반하에 1N HCl(30 ml)에 붓고, 석출되는 결정을 여과하여 모아 3-클로로-4-[N-(3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐초산(1.05 g, 91%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<641> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.61 (s, 2H), 7.12 - 7.20 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz,1H), 8.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 11.75 (broads, 1H).

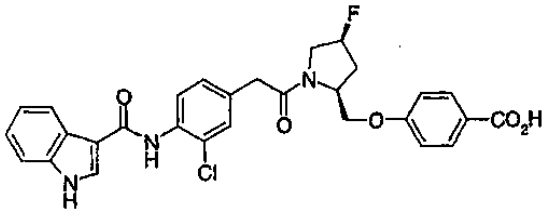
<642> [공정 3] 4-[1-[3-클로로-4-(3-인돌릴카르보닐아미노)페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성

<643> 

<644> 3-클로로-4-(3-인돌릴카르보닐아미노)페닐초산(1.05 g, 3.19 mmol), 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(0.81 g, 3.19 mmol), HOBt(86.3 mg, 0.64 mmol) 및 트리에틸아민(0.68 mL, 4.79 mmol)의 DMF(30 mL)용액에, EDC ·HCl(0.92 g, 4.79 mmol)을 가한 후, 반응혼합액을 60℃에서 10시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각 후, 물(30 ml)에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 석출되는 결정을 여과하여 모아, 물세척 후, 감압하에 건조하여 4-[1-[3-클로로-4-(3-인돌릴카르보닐아미노)페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(0.73 g, 40%)를 갈색 고형물로서 얻었다.

<645> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.22 - 2.36 (m, 2H), 3.70 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.82 - 3.97 (m, 3H), 4.39 - 4.44 (m, 2H), 5.47 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 - 7.25 (m, 2H), 7.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 11.76 (broad s, 1H).

<646> [공정 4] 4-[1-[3-클로로-4-(3-인돌릴카르보닐아미노)페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산의 합성

<647> 

<648> 4-[1-[3-클로로-4-(3-인돌릴카르보닐아미노)페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S) -피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(725 mg, 1.32 mmol)의 THF-메탄올(60 mL, 5:1, v/v)용액에 0.25N NaOH(15.0 mL, 3.75 mmol)를 가하여 반응혼합액을 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 0℃에서 1N HCl(20 ml)에 붓고, 석출되는 결정을 여과하여 모아, 물세척 후, 감압하에 건조하여 4-[1-[3-클로로-4-(3-인돌릴카르보닐아미노)페닐아세틸]-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]안식향산(399 mg, 55%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<649> IR (KBr) 3220, 2975, 1637, 1604, 1513, 14245, 1403 cm^{-1};

<650> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.27 - 2.33 (m, 2H), 3.60 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.81 - 4.05 (m, 3H), 4.40 - 4.49 (m, 2H), 5.47(m, 1H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.15 - 7.21 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 11.81 (broad s, 1H).

<651> FAB-MS m/z 550 (M^{+}+1);

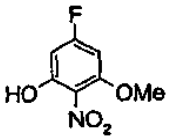
<652> Anal. Calcd for $C_{29}H_{25}ClFN_3O_5$ ·3.25H_2O: C, 57.24; H, 5.22; N, 6.91.

<653> Found: C, 57.29; H, 5.55; N, 6.50.

<654> 실시예 16

<655> 4-[(4S)-플루오로-1-[4-메톡시-2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]옥시아세틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 :

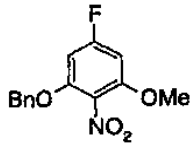
<656> [공정 1] 5-플루오로-3-메톡시-2-니트로페놀의 합성

<657> 

<658> 3,5-디플루오로-2-니트로아니솔(8.29 g, 43.8 mmol)을 10N NaOH(13.1 ml, 131 mmol) 및 DMSO(25 ml) 중, 50℃에서 5시간 교반한다. 냉각 후, 반응액을 1N HCl(100 ml)에 부어 초산에틸(300 ml)로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척(2 ×100 ml), 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸(4:1) 유분으로부터 표제물(4.14 g, 51%)을 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<659> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.94 (s, 3 H), 6.28 (dd, J = 10.5, 2.7 Hz, 1 H), 6.41 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1 H), 10.92 (s, 1 H).

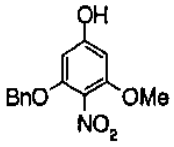
<660> [공정 2] 벤질 5-플루오로-3-메톡시-2-니트로페닐 에테르의 합성

<661> 

<662> 5-플루오로-3-메톡시-2-니트로페놀(4.14 g, 22.1 mmol), 브롬화 벤질(3.2 ml, 26.5 mmol) 및 탄산칼륨(4.58 g, 33.2 mmol)을 DMF(200 ml) 중, 70℃에서 5시간 교반한다. 반응액을 물(200 ml)에 부어 초산에틸(300 ml)로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척(200 ml), 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸(4:1) 유분으로부터 표제물(6.13 g, 100%)을 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<663> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.86 (s, 3 H), 5.13 (s, 2 H), 6.35 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1 H), 6.38 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1 H), 7.33-7.38 (m, 5 H).

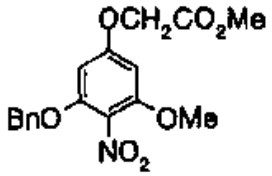
<664> [공정 3] 3-벤질옥시-5-메톡시-4-니트로페놀의 합성

<665> 

<666> 벤질 5-플루오로-3-메톡시-2-니트로페닐 에테르(5.35 g, 19.3 mmol)를 10N NaOH(5.8 ml, 58.0 mmol) 및 DMSO(20 ml) 중 15시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(100 ml)에 부어 에테르(300 ml)로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척(2 ×100 ml), 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-초산에틸 (4:1) 유분으로부터 표제물(1.43 g, 27%)을 갈색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<667> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.81 (s, 3 H), 5.08 (s, 2 H), 6.10 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 2 H), 6.37 (s, 1 H), 7.34 (m, 5 H).

<668> [공정 4] 3-벤질옥시-5-메톡시-4-니트로페녹시초산 메틸 에스테르의 합성

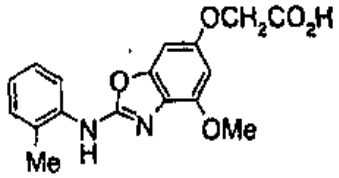


<669>

<670> 3-벤질옥시-5-메톡시-4-니트로페놀(1.43 g, 5.20 mmol), 탄산칼륨(1.08 g, 7.79 mmol) 및 브로모초산 메틸 에스테르(591 ㎕, 6.24 mmol)를 DMF(10 ml) 중, 실온에서 2일간 교반한다. 반응액을 물(200 ml)에 부어 에테르(200 ml)로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척(200 ml), 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-초산에틸(20:1) 유분으로부터 표제물(1.53 g, 85%)을 황색 결정성 고체로서 얻었다.

<671> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.79 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 4.59 (s, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 6.15 (s, 2 H), 7.35 (m, 5 H).

<672> [공정 5] 3-벤질옥시-5-메톡시-4-니트로페녹시초산의 합성

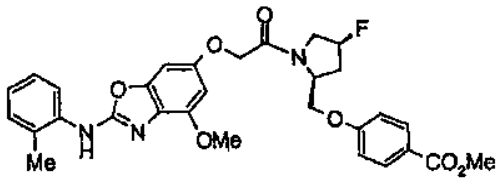


<673>

<674> 3-벤질옥시-5-메톡시-4-니트로페녹시초산 메틸 에스테르(1.53 g, 4.41 mmol)를 에탄올(50 ml)에 용해하고, 5% 팔라듐/탄소(1 g)를 가하여 실온 상압하에 15시간 접촉수소화를 행한다. 반응혼합물을 셀라이트를 사용하여 감압하에 불용물을 여과 제거한다. 여액을 실온 교반하고, 여기에 2-톨릴이소티오시안산(711 ㎕, 5.29 mmol)을 가한다. 반응액을 실온에서 15시간 교반 후, 산화제2수은(황색)(1.62 g, 7.50 mmol)을 가하고, 추가로 4시간 가열환류한다. 실온으로 냉각 후, 반응액을 셀라이트를 사용하여 감압하에 여과하여 모아 불용물을 여과 제거 후, 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 유상의 잔사를 THF(35 mL)에 용해하고, 0.25N NaOH(35 ml, 8.75 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(100 ml)에 부어, 클로로포름-메탄올(4:1, 2 ×200 ml) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사에 클로로포름-헥산을 가하고 결정 석출하여 표제물(487 mg, 34%)을 담황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<675> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.29 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.70 (s, 2 H), 6.48 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.06 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.22-7.24 (m, 2 H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1 H).

<676> [공정 6] 4-[(4S)-플루오로-1-[4-메톡시-2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]옥시아세틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성



<677>

<678> [4-메톡시-2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]옥시초산(160 mg, 0.49 mmol) 및 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(125 mg, 0.49 mmol)을 DMF(4 ml)에 용해하고, EDC ·HCl(144 mg, 0.75 mmol), HOBt 및 DMAP를 가하여 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 이것을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼

크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-메탄올(20:1, v/v) 유분을 모아, 추가로 박층 실리카겔 컬럼크로마토그래피(TLC)로 클로로포름-메탄올(20:1, v/v)로 정제하여 4-[(4S)-플루오로-1-[4-메톡시-2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]옥시아세틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(228 mg, 83%)를 담갈색 고형물로서 얻었다.

<679> IR (KBr) 2950, 1714, 1645, 1591 cm^{-1} ;

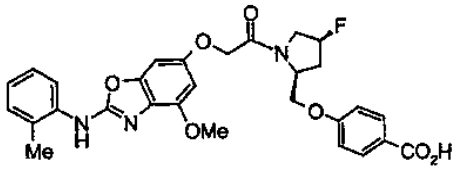
<680> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.06 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.42 (dd, J = 15.1, 19.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.39 (dd, J = 4.0, 9.2 Hz, 1H), 4.51 (br, 1H), 4.55 (m, 1H), 5.13-5.30 (series of m, total 1H), 6.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.35 (br, 1H), 7.87 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

<681> MS (ESI) m/z 564 $(M+H)^+$;

<682> Anal. Calced for $C_{30}H_{30}FN_3O_7 \cdot H_2O$: C, 61.96; H, 5.55; N, 7.22.

<683> Found: C, 61.77; H, 5.55; N, 6.97.

<684> [공정 7] 4-[(4S)-플루오로-1-[4-메톡시-2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]옥시아세틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산의 합성

<685> 

<686> 4-[(4S)-플루오로-1-[4-메톡시-2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]옥시아세틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(225 mg, 0.40 mmol)를 THF(4 ml) 및 메탄올(1 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(2 등량)를 가하여 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 클로로포름-메탄올(5:1, v/v)으로 희석하고, 이것을 1N HCl로 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-메탄올(20:1, v/v) 유분을 모아, 추가로 박층 실리카겔 컬럼크로마토그래피(TLC)로 클로로포름-메탄올(20:1, v/v)정제하여 4-[(4S)-플루오로-1-[4-메톡시-2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]옥시아세틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산(161 mg, 73%)을 백색 분말로서 얻었다.

<687> IR (KBr) 2951, 1645, 1593 cm^{-1} ;

<688> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.29 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 13.6, 31.9 Hz, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.06-4.25 (series of m, total 1H), 4.48 (m, 1H), 5.49 (series of d, J = 52.7 Hz, total 1H), 6.49 (series of d, J = 2.4 Hz, total 1H), 6.79 (series of d, J = 2.4 Hz, total 1H), 7.01 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 9.41 (br, 1H).

<689> MS (ESI) m/z 550 $(M+H)^+$;

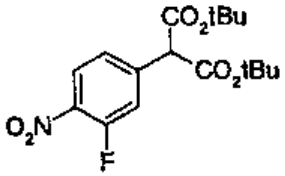
<690> Anal. Calced for $C_{29}H_{28}FN_3O_7 \cdot 2H_2O$: C, 59.48; H, 5.51; N, 7.18.

<691> Found: C, 59.61; H, 5.13; N, 6.89.

<692> 실시예 17

<693> 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤조티아졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 이성체 A 및 이성체 B :

<694> [공정 1] (3-플루오로-4-니트로페닐)말론산 디-tert-부틸 에스테르의 합성

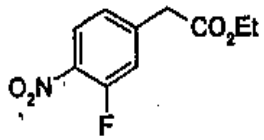


<695>

<696> 2,4-디플루오로니트로벤젠(17.4 g, 109 mmol) 및 말론산 디-tert-부틸 에스테르(27.0 ml, 120 mmol)를 THF(400 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 수소화나트륨(60% 유성; 4.82 g, 120 mmol)을 서서히 가한 후, 반응혼합액을 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 1.0N-HCl(300 ml)에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸 (20:1~10:1) 유분으로부터 (3-플루오로-4-니트로페닐)말론산 디-tert-부틸 에스테르(5.17 g, 13%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<697> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.49 (s, 18 H), 4.51 (s, 1 H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.42 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 1 H), 8.05 (t, J = 8.4 Hz, 1 H).

<698> [공정 2] 3-플루오로-4-니트로페닐초산 에틸 에스테르의 합성

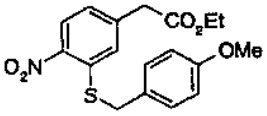


<699>

<700> (3-플루오로-4-니트로페닐)말론산 디-tert-부틸 에스테르(5.11 g, 14.4 mmol)의 염화메틸렌(50 ml)용액에 트리플루오로초산(25 ml)을 가하여 실온에서 2시간 교반한다. 반응액을 감압하에 농축하여 무색의 고형물이 얻어졌다. 여기에 진한 황산(1 ml) 및 에탄올(50 ml)을 가하여 2시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각 후, 감압하에 농축한다. 얻어지는 잔사에 얼음물(100 ml)을 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화탄산수소나트륨수로 세척, 무소황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 3-플루오로-4-니트로페닐초산 에틸 에스테르(3.15 g, 96%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<701> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 3.69 (s, 2 H), 4.18 (q, J = 14.4, 7.2 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 10.0 Hz,2 H), 8.03 (t, J = 8.0 Hz, 1 H).

<702> [공정 3] 3-(4-메톡시벤질티오)-4-니트로페닐초산 에틸 에스테르의 합성

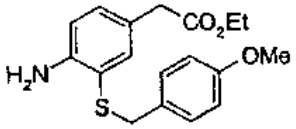


<703>

<704> 3-플루오로-4-니트로페닐초산 에틸 에스테르(2.09 g, 9.20 mmol) 및 4-메톡시페닐벤질티올(3.85 ml, 27.6 mmol)의 N-메틸피롤리돈(30 ml)용액에 0℃에서 교반하에 수소화나트륨(60% 유성, 440 mg, 11.0 mmol)을 서서히 가한다. 첨가 종료 후, 반응혼합액을 실온에서 5시간 교반한다. 반응액을 1.0N-HCl(30 ml)에 부어 에테르로 추출한다. 추출액을 물세척(2회), 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸(3:1) 유분으로부터 3-(4-메톡시벤질티오)-4-니트로페닐초산 에틸 에스테르(3.37 g, quant.)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<705> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.27 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 3.65 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.16 (s, 2 H), 4.17 (q, J = 14.4, 7.2 Hz, 2 H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.15 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1 H).

<706> [공정 4] 3-(4-메톡시벤질티오)-4-아미노페닐초산 에틸 에스테르의 합성



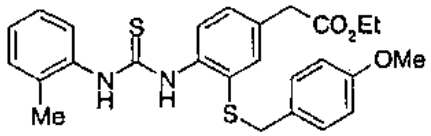
<707>

<708> 3-(4-메톡시벤질티오)-4-니트로페닐초산 에틸 에스테르(3.33 g, 9.22 mmol), 염화암모늄(542 mg, 10.1 mmol) 및 환원철분말(2.57 g, 46.1 mmol)의 에탄올/THF/물(2:2:1, 75 ml)용액을 교반하에 1.5시간 가열 환류한다. 반응액을 냉각 후, 불용물을 여과 제거한다. 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 포화탄산수소나트륨수에 부어 중화 후, 클로로포름-메탄올 혼합액으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-초산에틸(20:1) 유분으로부터 3-(4-메톡시벤질티오)-4-아미노페닐초산 에틸 에스테르(2.64 g, 86%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<709> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.27 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 3.45 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.90 (s, 2 H), 4.16 (q, J = 14.0, 7.2 Hz, 2 H), 4.24 (brs, 2 H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.06 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H).

<710> MS (ESI) m/z 332 (M^++H).

<711> [공정 5] 4-[N'-(2-메틸페닐)티오우레이도]-3-(4-메톡시벤질티오)페닐초산 에틸 에스테르의 합성



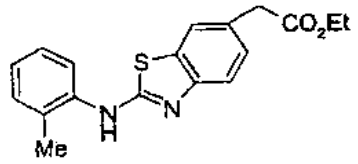
<712>

<713> 3-(4-메톡시벤질티오)-4-아미노페닐초산 에틸 에스테르(2.55 g, 7.69 mmol) 및 이소시안산 o-톨릴(1.74 ml, 8.46 mmol)의 아세토니트릴(20 ml)용액을 60℃에서하룻밤 교반한다. 반응액을 냉각 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸(3:1) 유분으로부터 4-[N'-(2-메틸페닐)티오우레이도]-3-(4-메톡시벤질티오)페닐초산 에틸 에스테르 (1.66 g, 45%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<714> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 3.51 (s, 2 H), 3.73 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 4.13 (q, J = 14.4, 7.2 Hz, 2 H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.21-7.34 (series of m, 6 H), 7.60 (brs, 1 H), 8.10 (brs, 1 H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 2 H).

<715> MS (ESI) m/z 481 (M^++H).

<716> [공정 6] 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤조티아졸릴초산 에틸 에스테르의 합성



<717>

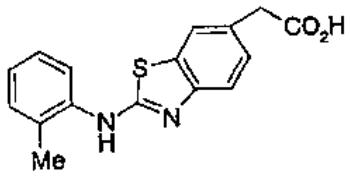
<718> 4-[N'-(2-메틸페닐)티오우레이도]-3-(4-메톡시벤질티오)페닐초산 에틸 에스테르(1.63 g, 3.40 mmol) 및 산화제2수은(황색)(1.10 g, 16.4 mmol)을 에탄올(50 ml) 중, 70℃에서 1시간 교반한다. 반응액에 물(50 ml)을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 물세척 및 포화탄산수소나트륨수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸(3:1) 유분으로부터 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤조티아졸릴초산 에틸 에스테르(922 mg, 83%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<719> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.78 (s, 3 H), 3.64 (s, 2 H), 4.14 (q, J = 14.4, 7.6 Hz,

2 H), 7.17-7.22 (m, 2 H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.51 (brs, 1 H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.00 (brs, 1 H).

<720> MS (ESI) m/z 327 (M^++H).

<721> [공정 7] 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤조티아졸릴초산의 합성

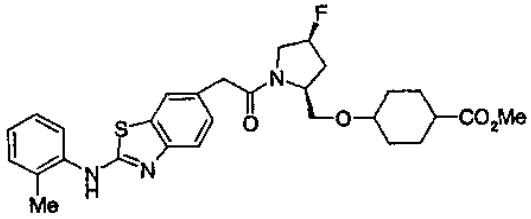
<722> 

<723> 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤조티아졸릴초산 에틸 에스테르(907 mg, 2.78 mmol)를 THF-메탄올(1:1, 20 ml)에 용해하고, 1.0M-NaOH(8.34 ml, 8.34 mmol)를 가하여 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 감압하에 농축한다. 얻어지는 잔사에 1.0N-HCl을 가하여 산성으로 한다. 얻어지는 결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압하에 60℃에서 건조하여 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤조티아졸릴초산(675 mg, 81%)을 백색 결정성 분말로서 얻었다.

<724> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.59 (s, 3 H), 3.88 (s, 2 H), 7.37 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.44-7.46 (m, 1 H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1 H).

<725> MS (ESI) m/z 299 (M^++H).

<726> [공정 8] 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤조티아졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

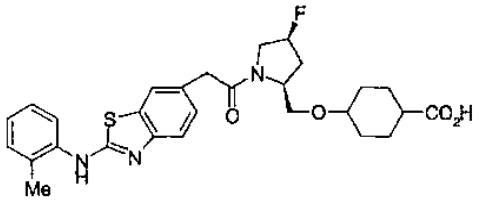
<727> 

<728> 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(259 mg, 1.00 mmol), 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤조티아졸릴초산(328 mg, 1.10 mmol) 및 EDC ·HCl(288 mg, 1.50 mmol)의 DMF(10 ml)용액에 HOBt(14.0 mg, 0.10 mmol)를 가하여 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 물(30 ml)에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 물세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸(1:4) 유분으로부터 2종의 디아스테레오 이성체(diastereomer)의 혼합물의 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤조티아졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(409 mg, 76%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<729> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of rotamars, δ: 1.20-1.30 (m, 1 H), 1.39-1.55(m, 2 H), 1.56-1.72 (m, 2 H), 1.77-1.92 (m, 3 H), 1.99-2.15 (m, 3 H), 2.20-2.55 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 3.20-3.40 (series of m, 6 H), 3.66, 3.70 and 3.72 (s, total 3 H), 5.15-5.30 (m, 1 H), 7.16-7.20 (m, 2 H), 7.26-7.28 (m, 3 H), 7.45 (dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 1 H), 7.50-7.53 (m, 1 H), 7.64-7.67 (m, 1 H).

<730> MS (ESI) m/z 540 (M^++H).

<731> [공정 9] 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤조티아졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 이성체 A 및 이성체 B의 합성

<732> 

<733> 2종의 디아스테레오 이성체의 혼합물의 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤조티아졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(397 mg, 0.74 mmol)의 메탄올-THF(1:1, 10 ml)용액에 0.25M-NaOH(8.83 ml, 2.21 mmol)를 가하여 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 1N-HCl(20 ml)에 부어 클로로포름-메탄올 혼합액으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 2종의 디아스테레오 이성체의 혼합물의 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤조티아졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산(468 mg, 89%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다. 2종의 디아스테레오 이성체의 혼합물은 HPLC(Shimpack PRC-ODS/30 mm ×250 mm, 아세토니트릴: 0.02N-초산나트륨 완충액=1:1, 20 ml/min)로 분리 가능하여, 이성체 A 및 이성체 B를 각각 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<734> 이성체 A ;

<735> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of rotamars, δ: 1.18-1.31 (m, 2 H), 1.43-1.55(m, 2 H), 2.05-2.15 (m, 6 H), 2.21-2.48 (m, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 3.23-4.24 (series of m, 6 H), 5.16-5.30 (m, 1 H), 7.17-7.29 (m, 4 H), 7.44-7.52 (m, 3 H), 7.58 (s, 1 H).

<736> MS (ESI) m/z 526 (M^++H).

<737> 이성체 B ;

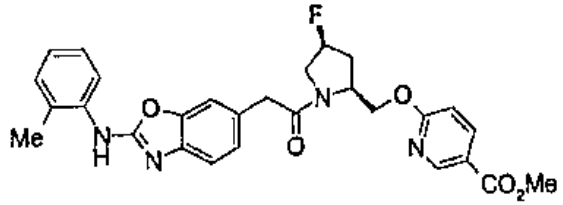
<738> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of rotamars, δ: 1.22-1.30 (m, 2 H), 1.43-1.52 (m, 2 H), 1.68-2.02 (m, 6 H), 2.10-2.18 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.22-2.50 (m, 2 H), 3.33-4.48 (series of m, 6 H), 5.14-5.29 (m, 1 H), 7.17-7.27 (m, 5 H), 7.43-7.50 (m, 3 H);

<739> MS (ESI) m/z 526 (M^++H).

<740> 실시예 18

<741> 6-[(4S)-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]니코틴산 :

<742> [공정 1] 6-[(4S)-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]니코틴산 메틸 에스테르의 합성

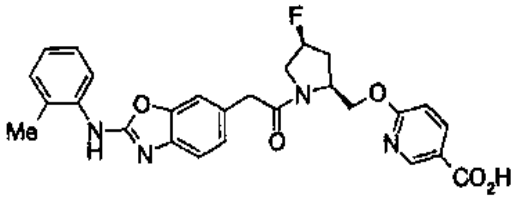
<743> 

<744> 6-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]니코틴산 메틸 에스테르(202.0 mg, 0.794 mmol), 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산(224.2 mg, 0.794 mmol), HOBt(21.5 mg, 0.159 mmol)를 DMF(8.5 ml)에 용해하고, 실온 교반하에 EDC ·HCl(228.4 mg, 1.192 mmol)을 가한다. 반응액을 추가로 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액에 물(30 ml)을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-초산에틸(5:1, v/v) 유분으로부터 표제물(370.1 mg, 90%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<745> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.02-2.30 (1H, m, CH_2), 2.34, 2.35 (total 3H, s, ArMe), 2.38-2.53 (1H, m, CH_2), 3.65-4.83 (total 10H, series of m, including 3H, s at (3.88, 3.90), 5.28 (1H, br d, J = 53.9), 6.71-

8.88 (total 11H, series of m, ArH, NH).

<746> [공정 2] 6-[(4S)-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]니코틴산의 합성



<747>

<748> 6-[(4S)-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]니코틴산 메틸 에스테르(370.1 mg, 0.714 mmol)를 THF(7.5 ml)에 용해하고, 실온에서 0.25N NaOH(7.5 ml)를 가한다. 반응액을 50℃에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 감압하에 농축하고, 여기에 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 얻어지는 결정을 감압하에 여과하여 모아, 물세척 후, 50℃에서 감압 건조하여 표제물(214.8 mg, 60%)을 담갈색 비결정성 물질로서 얻었다.

<749> IR (KBr) 1683, 1637, 1600, 1573, 1244 cm^{-1};

<750> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.13-2.41 (5H, m, including 3H, s at (2.31), 3.30-4.72 (total 7H, series of m), 5.43 (1H, br d, J = 52.8 Hz), 6.86-7.42 (total 9H, series of m), 7.79 (1H, m), 8.10-8.22 (1H, m), 8.71 (1H, m).

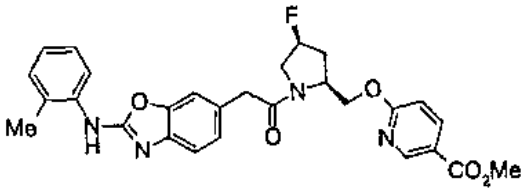
<751> MS (ESI) m/z 505 (M^++1);

<752> Anal. Calcd for $C_{27}H_{25}FN_4O_5 \cdot 0.25H_2O$: C, 59.01; H, 5.50; N, 10.19; F, 3.46.

<753> Found: C, 59.38; H, 5.31; N, 9.73; F, 3.30.

<754> 실시예 19

<755> 6-[(4S)-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]니코틴산 메틸 에스테르 :



<756>

<757> 6-[(4S)-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]니코틴산(51.6 mg, 0.1023 mmol)을 메탄올/벤젠(1/1, v/v)(1.5 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 트리메틸실릴디아조메탄(2.0M 헥산용액, 0.08 ml, 0.1534 mmol)을 적하한다. 적하 종료 후, 반응액을 실온에서 3시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하고, 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-메탄올(10:1, v/v) 유분으로부터 표제물(44.4 mg, 84%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<758> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.02-2.30 (1H, m), 2.34, 2.35 (total 3H, s), 2.38-2.53 (1H, m), 3.65-4.83 (total 10H, series of m, including total 3H, s at δ3.88, 3.90), 5.28 (1H, br d, J = 53.9), 6.71-8.88 (total 11H, series of m).

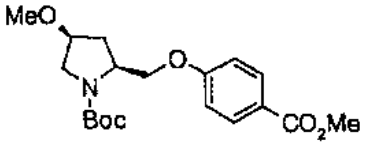
<759> MS (ESI) m/z 519 (M^++1).

<760> 실시예 20

<761> 4-[(4S)-메톡시-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산

이성체 A 및 이성체 B :

<762> [공정 1] 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성

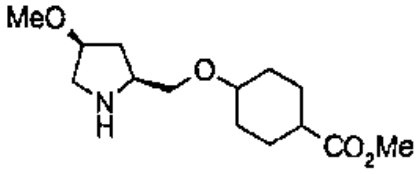


<763>

<764> 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-히드록시-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(1.03 g, 2.92 mmol) 및 요오드화메틸(300 ㎕, 5.91 mmol)을 DMF(20 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 수소화나트륨(60% 유성, 145 g, 3.62 mmol)을 서서히 가한다. 수소화나트륨을 전량 가한 후, 반응혼합액을 추가로 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸(4:1, v/v) 유분으로부터 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(943 mg, 88%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<765> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.46 (s, 9H), 2.03 (br, 1H), 2.27 (dd, J = 1.6, 14.0 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.91-4.00 (br. m, 2H), 4.12-4.36 (br. m, 2H), 6.94 (br, 2H), 7.95 (d , J = 8.8 Hz, 2H).

<766> [공정 2] 4-[(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

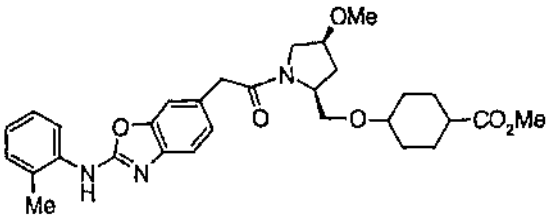


<767>

<768> 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(943 mg, 2.56 mmol)를 에탄올(10 ml) 및 초산(1 ml)에 용해하고, 로듐-알루미나(500 mg)를 가하여 실온, 5기압에서 하룻밤 접촉수소화를 행한다. 반응액의 촉매를 여과 제거하고, 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸(3:1, v/v) 유분으로부터 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(819 mg, 86%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다. 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(819 mg, 2.20 ml)를 염화메틸렌(9 ml)에 용해하고, 0℃에서 트리플루오로초산(4 ml)을 가한 후, 실온에서 1.5시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 1N NaOH와 처리하여 알칼리성으로 한 후, 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 4-[(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(2.53 g, 81%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다(2종의 디아스테레오 이성체의 혼합물).

<769> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (m, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.81 (m, 4H), 2.03 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.84 (dd, J = 5.1, 11.5 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.21 (br, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.35-3.44 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.68 (br, 1H).

<770> [공정 3] 4-[(4S)-메톡시-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



<771>

<772> 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산(218 mg, 0.77 mmol) 및 4-[(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(210 mg, 0.77 mmol)를 DMF(7 ml)에 용해하고, EDC ·HCl(235 mg, 1.22 mmol), HOBt(5.0 mg, 0.04 mmol) 및 DMAP(5.0 mg, 0.04 mmol)를 가하여 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 이것을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-메탄올(10:1, v/v) 유분으로부터 4-[(4S)-메톡시-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(385 mg, 93%)를 담갈색 기름상태의 물질로서 얻었다(2종의 디아스트레오 이성체의 혼합물).

<773> IR (KBr) 2937, 1732, 1641, 1574 cm^{-1} ;

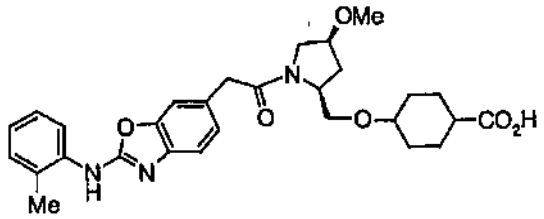
<774> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.76-1.88 (m, 4H), 1.91-2.05 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.33 (d, 3H), 2.35 (m, 1H), 3.27 (d, 3H), 3.40-3.54 (m, 3H), 3.65 (d, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.78-4.02 (series of m, total 2H), 4.12-4.26 (series of m, total 1H), 6.86 (br, 1H), 7.05 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 2.6, 8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

<775> MS (ESI) m/z 536 $(M+H)^+$;

<776> Anal. Calced for $C_{30}H_{37}N_3O_6$ ·0.5 H_2O: C, 66.16; H, 7.03; N, 7.72.

<777> Found: C, 66.06; H, 6.96; N, 7.57.

<778> [공정 4] 4-[(4S)-메톡시-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 이성체 A 및 이성체 B의 합성

<779> 

<780> 4-[(4S)-메톡시-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(940 mg, 1.79 mmol)를 THF(15 ml) 및 메탄올(1 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(2 eq)를 가하여 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 클로로포름-메탄올(5:1, v/v)로 희석하고, 이것을 1N HCl로 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-메탄올(20:1, v/v) 유분으로부터 4-[(4S)-메톡시-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산(568 mg, 64%)을 2종의 디아스테레오 이성체의 혼합물로서 얻었다. 2종의 디아스테레오 이성체의 혼합물은 HPLC(Shimpack PRC-ODS-30 mm ×250 mm, 아세토니트릴: 0.02N-초산나트륨 완충액=1:1, 20 ml/min)로 분리 가능하여, 이성체 A(39 mg, 11%) 및 이성체 B(246 mg, 67%)를 각각 담황색 결정성 분말로서 얻었다.

<781> 이성체 A;

<782> IR (KBr) 2933, 1697, 1641, 1574 cm^{-1} ;

<783> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.18 (m, 4H), 1.40 (m, 2H), 1.96 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.21 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 3H), 3.64-3.90 (series of m, total 3H), 4.04-4.19 (m, 1H), 5.17 (br, 1H), 7.02 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

<784> MS (ESI) m/z 522 $(M+H)^+$;

<785> Anal. Calcd for $C_{29}H_{35}N_3O_6$ ·1.75 H_2O: C, 62.97; H, 7.02; N, 7.60.

<786> Found: C, 63.39; H, 7.04; N, 6.90.

<787> 이성체 B;

<788> IR (KBr) 2931, 1697, 1641, 1574 cm^{-1} ;

<789> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.48 (m, 2H), 1.64-1.98 (series of m, total 8H), 2.23 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 3.27 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.39-3.47 (m, 3H), 3.54 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 7.05 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.81 (dd, J = 8.0, 44.4 Hz, 1H).

<790> MS (ESI) m/z 522 $(M+H)^+$;

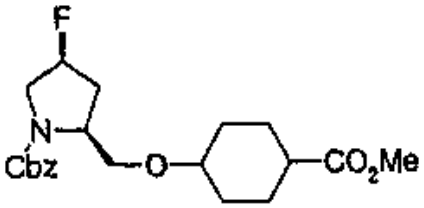
<791> Anal. Calcd for $C_{29}H_{35}N_3O_6 \cdot H_2O$: C, 64.55; H, 6.91; N, 7.79.

<792> Found: C,64.81; H, 7.17; N, 7.00.

<793> 실시예 21

<794> 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 이성체 G 및 이성체 H :

<795> [공정 1] 4-[N-카르보벤즈옥시-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 이성체 A 및 이성체 B의 합성

<796> 

<797> 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(529 mg, 2.04 mmol) 및 카르보벤즈옥시 클로라이드(30-35% in toluene, 1.21 ml, 2.04 mmol)를 염화메틸렌(20 ml)에 용해하고, 교반하에 포화 탄산수소나트륨수 (5 ml)를 실온에서 가한다. 반응혼합액을 추가로 실온에서 5.5시간 교반한다. 반응액을 물(20 ml)에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸(2:1) 유분으로부터 4-[N-카르보벤즈옥시-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(684 mg, 85%)를 2종의 디아스테레오 이성체의 혼합물로서 무색 기름상태의 물질로서 얻었다. 양 디아스테레오 이성체는 실리카겔을 사용한 중압(中壓) 컬럼크로마토그래피로 분리 가능하여, 헥산-초산에틸(3:1) 유분으로부터 양 이성체를 분리하였다.

<798> 이성체 A :

<799> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.48 (brs, 2 H), 1.64 (brs, 2 H), 1.84 (brs, 4 H), 2.01-2.18 (m, 1 H), 2.41-2.51 (m, 1 H), 3.33-3.51 (m, 2 H), 4.60-3.75 (m, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 4.11-4.15 (m, 1 H), 5.10-5.29 (series of m, 3 H), 7.30-7.37 (m, 5 H).

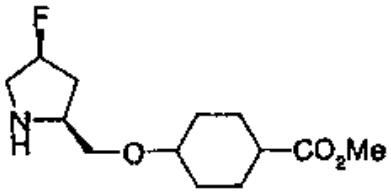
<800> MS (ESI) m/z 394 $(M^+ +H)$.;

<801> 이성체 B :

<802> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.26 (brs, 2 H), 1.44 (brs, 2 H), 1.99-2.13 (m, 5 H), 2.39 (brs, 1 H), 2.39-2.48 (m, 1 H), 3.18-3.36 (m, 2 H), 3.61-3.86 (m, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 4.14 (brs, 1 H), 5.10-5.29 (series of m, 3 H), 7.31-7.37 (m, 5 H).

<803> MS (ESI) m/z, 394 $(M^+ +H)$.

<804> [공정 2] 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(이성체 C)의 합성



<805>

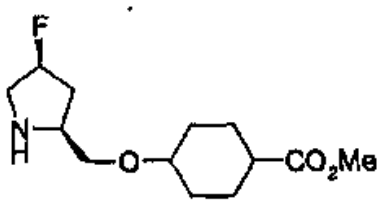
<806> 4-[N-카르보벤즈옥시-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(상기 이성체 A, 451 mg, 1.15 mmol) 및 20% 수소화팔라듐/탄소(42 mg)를 메탄올(10 ml) 중, 실온, 1기압으로 하룻밤 접촉수소화를 행한다. 반응혼합물의 촉매를 여과 제거하고, 여액을 감압하에 용매를 유거하여 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(311 mg, 100%)를 무색 고형물로서 얻었다(이성체 C).

<807> 본 화합물의 유도체의 X선구조 해석결과로부터 시클로헥산고리 위의 1번 위치 및 4번 위치의 치환기가 시스의 상대배위를 가지는, 시스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르인 것이 지지되었다.

<808> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of rotamars, δ: 1.50 (brt, J = 14.0 Hz, 2 H), 1.61-1.66 (m, 2 H), 1.80-2.01 (series of m, 5 H), 2.17-2.37 (m, 2 H), 3.05-3.18 (m, 1 H), 3.40-3.61 (series of m, 5 H), 3.64 (s, 3 H), 5.01 (brs, 1 H), 5.14-5.30 (m, 1 H).

<809> MS (ESI) m/z 360 (M^++H).

<810> [공정 3] 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(이성체 D)의 합성



<811>

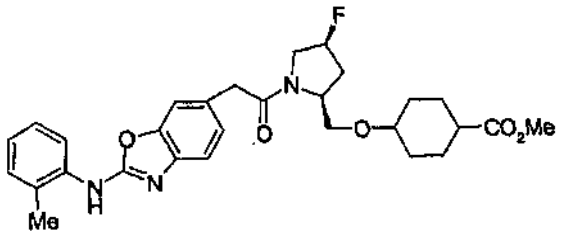
<812> 4-[N-카르보벤즈옥시-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(이성체 B, 121 mg, 0.31 mmol) 및 20% 수산화팔라듐/탄소(19 mg)를 메탄올(5 ml) 중, 실온 1기압으로 하룻밤 접촉수소화를 행한다. 반응혼합물의 촉매를 여과 제거하고, 여액을 감압하에 용매를 유거하여 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(311 mg, quant.) 무색 고형물로서 얻었다(이성체 D).

<813> 본 화합물의 유도체의 X선구조 해석결과로부터, 시클로헥산고리 위의 1번 위치 및 4번 위치의 치환기가 트랜스의 상대배위를 가지는, 트랜스-4-[(4S)-플루오로 -(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르인 것이 지지되었다.

<814> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of rotamars, δ: 1.21-1.31 (m, 2 H), 1.41-1.51 (m, 2 H), 1.74-1.87 (m, 1 H), 1.98-2.09 (m, 5 H), 2.11-2.30 (m, 2 H), 2.48 (brs, 1 H), 2.85-2.98 (m, 1 H), 3.22-3.59 (series of m, 5 H), 5.12-5.26 (m, 1 H).

<815> MS (ESI) m/z 360 (M^++H).

<816> [공정 4] 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(이성체 E)의 합성

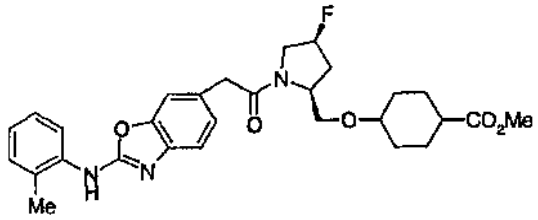


<817>

<818> 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(이성체 C, 50 mg, 0.19 mmol), 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산(59.9 mg, 0.21 mmol) 및 EDC ·HCl(55.5 mg, 0.29 mmol)을 DMF(10 ml) 중, 실온 교반하에 HOBt(5.2 mg, 0.04 mmol)를 가한다. 반응혼합액을 추가로 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 물(10 ml)에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸(1:5) 유분으로부터 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(92.0 mg, 91%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다(이성체 E).

<819> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of rotamars, δ: 1.46-2.48 (series of m, 11 H), 2.35 (s, 3 H), 3.38-4.41 (series of m, 8 H), 3.64-3.68 (m, 3 H), 5.15-5.30 (m, 1 H), 7.07 (dd, J = 16.0, 7.6 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.30 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 7.32-7.40 (m, 1 H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1 H).

<820> [공정 5] 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(이성체 F)의 합성

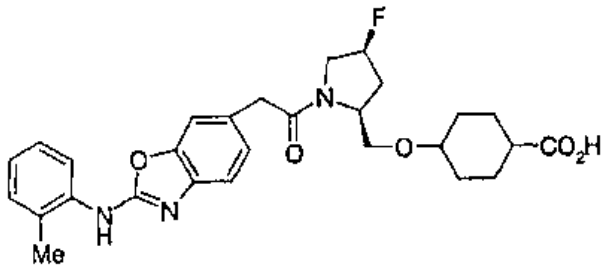


<821>

<822> 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(이성체 D, 77 mg, 0.30 mmol), 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산(92.2 mg, 0.33 mmol) 및 EDC ·HCl(85.4 mg, 0.45 mmol)을 DMF(10 ml) 중, 실온 교반하에 HOBt(8.0 mg, 0.04 mmol)를 가한다. 반응혼합액을 추가로 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 물(10 ml)에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸(1:5) 유분으로부터 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(142 mg, 91%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다(이성체 F).

<823> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of rotamars, δ: 1.16-1.32 (m, 2 H), 1.40-1.54 (m, 2 H), 196-2.50 (series of m, 7 H), 2.36 (s, 3 H), 3.21-3.29 (m, 1 H), 3.32-3.52 (m, 1 H), 3.50-4.39 (series of m, 6 H), 3.62-3.69 (m, 3 H), 5.15-5.31 (m, 1 H), 7.05-7.10 (m, 2 H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.29-7.31 (m, 3 H), 7.39-7.43 (m, 1 H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1 H).

<824> [공정 6] 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산(이성체 G)의 합성



<825>

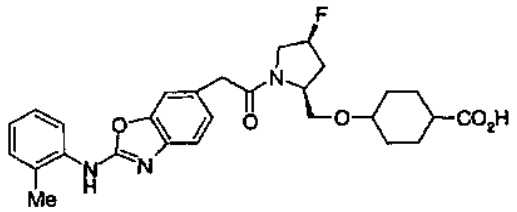
<826> 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(이성체 E, 92.0 mg, 0.18 mmol)를 메탄올-THF(1:1, 10 ml)에 용해하고, 실온 교반하에 0.25M-NaOH(0.53 ml, 2.11 mmol)를 가한 후, 실온에서 15시간 교반한다. 추가로 반응액에 1.0M-NaOH(0.35 ml, 0.35 mmol)를 가한 후, 반응혼합액을 50℃에서 2.5시간 교반한다. 반응액을 1N-HCl(20 ml)에 부어 클로로포름-메탄올 혼합액으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-메탄올(10:1) 유분으로부터 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산(78.0 mg, 87%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다(이성체 G).

<827> IR (KBr) 2933, 1693, 1641, 1575 cm^{-1} ;

<828> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.45-1.58 (m, 2H), 1.63-2.01 (series of m, total 6H), 2.10-2.25 (m, 1 H), 2.40-2.62 (m, 1 H), 2.34 and 2.35 (s, total 3H), 3.30-4.48 (series of m, 9 H), 5.14-5.29 (m, 1 H), 7.05-7.12 (series of m, 2 H), 7.20-7.33 (series of m, 5 H), 7.70 and 7.75 (d, J = 8.0 Hz, total 1 H).

<829> MS (FAB) m/z 510 (M^++H).

<830> [공정 7] 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산(이성체 H)의 합성

<831> 

<832> 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(이성체 F, 130 mg, 0.25 mmol)를 메탄올-THF(1:1, 10 ml)에 용해하고, 실온에서 0.25M-NaOH(1.99 ml, 0.50 mmol)를 가한 후, 반응혼합액을 실온에서 1시간 교반한다. 추가로 반응액에 1.0M-NaOH(0.74 ml, 0.74 mmol)를 가하여 50℃에서 3시간 교반한다. 반응액을 1N-HCl(20 ml)에 부어 클로로포름-메탄올 혼합액으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-메탄올(10:1) 유분으로부터 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산(120 mg, 95%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다(이성체 H).

<833> IR (KBr) 2937, 1699, 1641, 1574 cm^{-1} ;

<834> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20-1.31 (m, 2H), 1.43-1.56 (m, 2H), 2.10 (brs, 5H), 2.21-2.50 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.24-4.48 (series of m, 9 H), 7.01 (brs, 1 H), 7.11 (brs, 1 H), 7.22-7.36 (series of m, 5 H), 7.81 (brd, J = 5.6 Hz, 1H).

<835> MS (FAB) m/z 510 (M^++H) ;

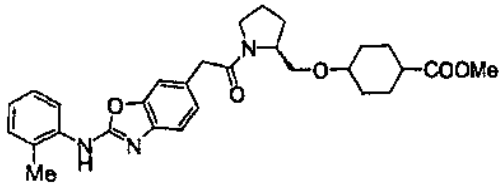
<836> Anal. Calced for $C_{28}H_{32}FN_3O_5$: C, 66.00; H, 6.33; N, 8.25.

<837> Found: C, 65.71; H, 6.42; N, 8.08.

<838> 실시예 22

<839> 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 이성체 A 및 이성체 B :

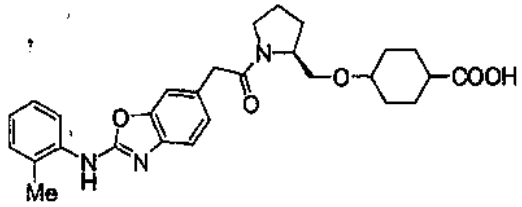
<840> [공정 1] 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(시스 및 트랜스)의 합성

<841> 

<842> 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(580 mg, 2.4 mmol), 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산(678 mg, 2.4 mmol), HOBt(324 mg, 2.4 mmol) 및 트리에틸아민(1.0 ml, 7.2 mmol)을 염화메틸렌(20 ml) 중, 0℃에서 EDC ·HCl(691 mg, 3.6 mmol)을 가한 후, 반응혼합물을 실온에서 16시간 교반한다. 반응액에 얼음물(10 ml)을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화탄산수소나트륨수, 2M 구연산수 및 포화탄산수소나트륨수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸(1:2, v/v) 유분으로부터 표제물(500 mg, 48%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<843> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.30-2.10 (m, 12H), 2.36 (s, 3H), 3.30-3.90 (m, 7H), 4.10-4.25 (m, 2H), 7.00-7.40 (m, 7H), 8.04-8.06 (m, 1H).

<844> [공정 2] 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 이성체 A 및 이성체 B의 합성

<845> 

<846> 2종의 디아스테레오 이성체(시스 및 트랜스)의 혼합물의 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(580 mg, 1.1 mmol)를 THF(10 ml) 및 메탄올(5 ml)에 용해하고, 1N NaOH(1.5 ml, 1.5 mmol)를 가한 후, 70℃에서 24시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 약산성으로 한 후, 석출되는 결정을 감압하에 여과하여 모은다. 얻어진 결정을 물세척, 감압 건조하여 2종의 디아스테레오 이성체의 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산을 얻었다. 양 이성체를 HPLC(C18 column, eluting with 0.02N 초산 완충액-아세토니트릴(1:1, v/v))로 분리하여, 이성체 A(150 mg, 27%)를 백색 결정성 고형물로서 얻었다.

<847> IR (KBr) 2937, 2867, 1641, 1573, 1440, 1243 cm^{-1};

<848> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.39-1.85 (m, 10H), 2.23-2.28 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 3.41-4.03 (m, 9H), 7.01-7.08 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 4H), 7.80-7.82 (m, 1H).

<849> MS (FAB) m/z 492 $(M+H)^+$;

<850> Anal. calcd for $C_{28}H_{33}N_3O_5$ ·0.2 H_2O: C, 67.91; H, 6.80; N, 8.49.

<851> Found: C, 67.79; H, 6.77; N, 8.25.

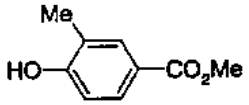
<852> 추가로, HPLC(C18 column, eluting with 0.02N 초산 완충액-아세토니트릴 (1:1, v/v)) 유분으로부터 이성체 B(10 mg, 1.7%)를 백색 결정성 고형물로서 얻었다.

<853> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.11-1.30 (m, 5H), 1.80-2.11 (m, 7H), 2.29 (s, 3H), 3.44-4.00 (m, 9H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 4H), 7.79-7.81 (m, 1H).

<854> 실시예 23

<855> 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]-3-메틸시클로헥산 카르복실산 :

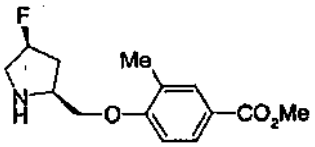
<856> [공정 1] 4-히드록시-3-메틸안식향산 메틸 에스테르의 합성

<857> 

<858> 4-히드록시-3-메틸요오드벤젠(3.13 g, 13.4 mmol), 트리에틸아민(4.11 ml, 29.5 mmol), 초산팔라듐(150 mg, 0.67 mmol) 및 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판 (276 mg, 0.67 mmol)을 DMSO(10 ml) 및 메탄올(5 ml)에 용해하고, 실온 교반하에 일산화탄소가스를 10분간 도입한다. 반응혼합액을 추가로 일산화탄소가스 기류하에서 70℃에서 2일간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각 후, 반응액을 농축한 후, 물(20 ml)에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 순차적으로 물세척(×2회) 및 포화식염수 세척(×2회), 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸(5:1) 유분으로부터 4-히드록시-3-메틸안식향산 메틸 에스테르(2.00 g, 90%)를 백색 결정성 고형물로서 얻었다.

<859> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.28 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 6.20 (brs, 1 H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H).

<860> [공정 2] 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]-3-메틸안식향산 메틸 에스테르의 합성

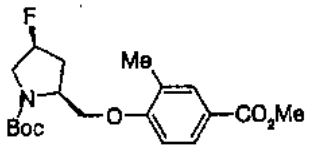
<861> 

<862> 4-히드록시-3-메틸안식향산 메틸 에스테르(1.98 g, 11.9 mmol), N-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메탄올(2.87 g, 13.1 mmol) 및 트리페닐포스핀(3.43 g, 13.1 mmol)을 THF(50 ml)에 용해하고, 실온 교반하에 아조디카르복실산 디이소프로필 에스테르(2.57 ml, 13.1 mmol)를 가한 후, 반응혼합액을 60℃에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각하여, 감압하에 농축한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸(4:1) 유분으로부터 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]-3-메틸안식향산 메틸 에스테르를 얻었다. 본 화합물은 이후의 정제는 행하지 않고 염화메틸렌(50 ml) 및 트리플루오로초산(25 ml)을 가하여 실온에서 20분 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 포화탄산수소나트륨수를 가하여 알칼리성으로 한 후, 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]-3-메틸안식향산 메틸 에스테르 (551 mg, 17%)를 무색 고형물로서 얻었다(본 화합물은 이후의 정제는 행하지 않고 다음 반응에 사용하였다).

<863> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.53 (brs, 1 H), 1.63-1.76 (m, 1 H), 1.86-2.01 (m, 1 H), 1.92 (s, 3 H), 2.58-2.71 (m, 1 H), 3.01-3.10 (m, 1 H), 3.26 (brs, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.72-3.82 (m, 2 H), 4.84-5.00 (m, 1 H), 6.49 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.53 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1 H).

<864> MS (ESI) m/z 309 (M^++CH_3CN).

<865> [공정 3] 4-[N-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]-3-메틸안식향산 메틸 에스테르

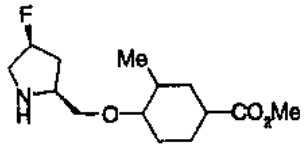
<866> 

<867> 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]-3-메틸안식향산 메틸 에스테르 (2.04 g, 7.63 mmol) 및 디-tert-부틸 디카보네이트(2.00 g, 9.16 mmol)를 아세토니트릴(50 ml)에 용해하고, 실온에서 1.0M-NaOH(9.16 ml, 9.16 mmol)를 가하여 30분 교반한다. 반응액을 1.0N-HCl(20 ml)에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 조결정을 초산에틸-헥산으로부터 재결정하여 4-[N-

tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]-3-메틸안식향산 메틸 에스테르(2.43 g, 86%)를 무색 결정성 분말로서 얻었다.

<868> MS (ESI) m/z 368 (M^++H).

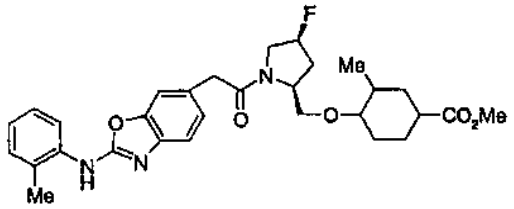
<869> [공정 4] 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]-3-메틸시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

<870> 

<871> 4-[N-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]-3-메틸안식향산 메틸 에스테르(2.26 g, 6.17 mmol) 및 5%-로듐-알루미나를 에탄올-초산 (10:1, 16.5 ml) 중, 질소 교반하에 5기압의 수소기류 중에서 접촉수소화를 행한다. 반응액의 촉매를 여과 제거하고, 여액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸(4:1) 유분으로부터 4-[N-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]-3-메틸시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(2.22 g, 96%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다. 얻어진 4-[N-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]-3-메틸시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(2.22 g, 5.94 mmol)를 염화메틸렌(30 ml)에 용해하고, 트리플루오로초산(10 ml)을 가하여 실온에서 30분 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 포화탄산수소나트륨수를 가하여 중화 후, 클로로포름-메탄올(약 10:1) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 디아스테레오 이성체의 혼합물의 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]-3-메틸시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(1.58 g, 98%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다(본 화합물은 이후의 정제는 행하지 않고 다음 반응에 사용하였다).

<872> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of diastereomers, δ: 0.97-1.00 (m, 3 H), 1.23-1.33 (m, 1 H), 1.54-1.69 (m, 5 H), 1.80-1.94 (m, 1 H), 2.05-2.22 (m, 3 H), 2.28-2.35 (m, 1 H), 2.78-2.91 (m, 1 H), 3.24-3.37 (m, 4 H), 3.59-3.69 (m, 1 H), 3.65 and 3.66 (s, total 3 H), 5.10-5.26 (m, 1 H).

<873> [공정 5] 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]-3-메틸시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

<874> 

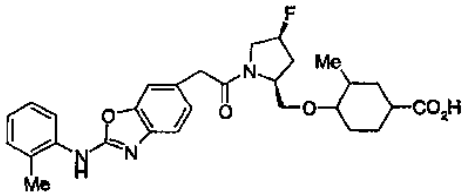
<875> 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]-3-메틸시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(219 mg, 0.59 mmol), 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산(182 mg, 0.65 mmol), HOBt(8.0 mg, 0.06 mmol) 및 DMAP(7.2 mg, 0.06 mmol)에 실온에서 DMF(10 ml) 및 EDC ·HCl(169 mg, 0.88 mmol)을 가하여 반응혼합액을 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 물(30 ml)에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척(×3회), 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸 (1:5) 유분으로부터 디아스테레오 이성체의 혼합물의 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]-3-메틸시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(344 mg, quant.)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<876> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of diastereomers and rotamers, δ: 0.94-1.03 (m, 3 H), 1.18-2.55 (series of m, 12 H), 2.36 (s, 3 H), 3.18-4.52 (series of m, 7 H), 3.54-3.68 (m, 3 H), 5.15-5.31 (m, 1 H), 7.05-7.40 (series of m, 7 H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1 H).

<877> MS (ESI) m/z 538 (M^++H).

<878> [공정 6] 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]-3-메틸시

클로헥산카르복실산의 합성



<879>

<880> 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]-3-메틸시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(329 mg, 0.61 mmol)를 메탄올-THF(15:2, 17 ml)에 용해하고, 0.25M-NaOH(4.90 ml, 1.22 mmol)를 가하여 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 1N-HCl(10 ml)에 부어 클로로포름-메탄올 (10:1, v/v) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸(1:4) 유분으로부터 디아스테레오 이성체의 혼합물의 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]-3-메틸시클로헥산카르복실산(259 mg, 81%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

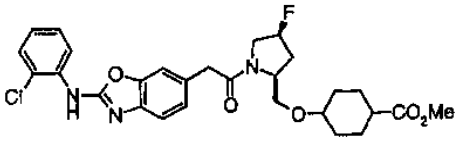
<881> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of diastereomers and rotamers, δ: 0.95-1.03 (m, 3 H), 1.24-2.55 (series of m, 12 H), 2.34, 2.35 and 2.36 (s, total 3 H), 3.16-4.40 (series of m, 7 H), 5.10-5.30 (m, 1 H), 7.06-7.85 (series of m, 8 H).

<882> MS (ESI) m/z 524 (M^++H).

<883> 실시예 24

<884> 4-[1-[2-(2-클로로페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 이성체 A 및 이성체 B :

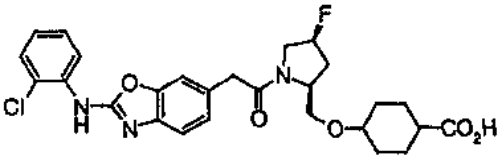
<885> [공정 1] 4-[1-[2-(2-클로로페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



<886>

<887> 2-(2-클로로페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산(605 mg, 2.0 mmol), 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(519 mg, 2.0 mmol, 시스 및 트랜스의 혼합물), EDC ·HCl(575 mg, 3.0 mmol), HOBt(405 mg, 3.0 mmol) 및 트리에틸아민(1.39 ml, 10.0 mmol)의 혼합물을 DMF(10 ml) 중, 실온에서 16시간 교반한다. 반응액을 얼음물(30 ml)에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 50 g], 클로로포름/아세톤(10/1) 유분으로부터 디아스테레오 이성체의 혼합물의 표제물(770 mg, 71%)을 갈색 기름상태의 물질로서 얻었다(본 화합물은 이후의 정제는 행하지 않고 다음 반응에 사용하였다.).

<888> [공정 2] 4-[1-[2-(2-클로로페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 이성체 A 및 이성체 B의 합성



<889>

<890> 디아스테레오 이성체의 혼합물의 4-[1-[2-(2-클로로페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(770 mg, 1.42 mmol)를 THF(20 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(20 ml)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 농축하고, 여기에 1N HCl을 가하여 산성으로 한 후, 클로로포름/메탄올(10/1) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건

조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 HPLC[C_{18}, 30 ×300 mm, 0.02M 초산나트륨 완충액/아세토니트릴(1/1), 20 ml/min.]를 사용하여 2종의 디아스테레오 이성체를 분리 정제하였다. 각각의 분획을 감압하에 용매 유거한 후, 1N HCl을 가하여 산성으로 한 후, 클로로포름/메탄올(10/1) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 포화 식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 각각 이성체 A(161 mg, 21%)를 담갈색 비결정성 물질 및 이성체 B(631 mg, 71%)를 담갈색 비결정성 물질로서 얻었다.

<891> 이성체 A :

<892> IR (KBr) 3406, 2937, 2862, 1724, 1703, 1637, 1587, 1572, 1533 cm^{-1};

<893> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.82-1.41 (m, 4H), 1.83-2.20 (m, 6H), 3.16-4.32 (m, 9H), 5.22-5.43 (m, 1H), 706 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.0 Hz,1H), 7.32 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.67 (m, 1H).

<894> MS (ESI), m/z 530 (M^++1), 532 (M^++3).

<895> 이성체 B :

<896> IR (KBr) 3404, 2939, 1868, 1720, 1701, 1637, 1597 cm^{-1};

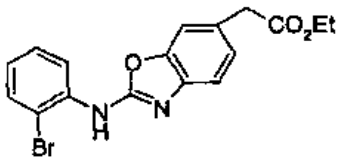
<897> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.44-1.72 (m, 7H), 2.12-2.36 (m, 3H), 3.14 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.37-4.42 (m, 8H), 5.24-5.44 (m, 1H), 7.06 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.29 and 7.31 (each s, total 1H, amide isomers), 7.32 and 7.33 (each s, total 1H, amide isomers), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

<898> MS (ESI), m/z 530 (M^++1), 532 (M^++3).

<899> 실시예 25

<900> 4-[1-[2-(2-브로모페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 이성체 A 및 이성체 B :

<901> [공정 1] 2-(2-브로모페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산 에틸 에스테르의 합성

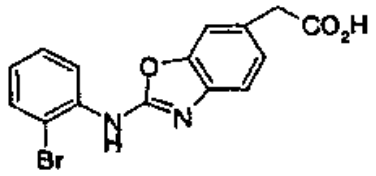
<902> 

<903> 3-히드록시-4-아미노페닐초산 메틸 에스테르(2.97 g, 16.4 mmol)를 메탄올(30 ml)에 용해하고, 실온 교반하에 이소티오시안산 2-브로모페닐(2.65 ml, 19.7 mmol)을 가한 후, 반응혼합물을 실온에서 1.5시간 교반한다. 반응액에 산화제2수은(황색)(3.55 g, 16.4 mmol)을 가한 후, 반응액을 50분간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각 후, 셀라이트를 사용하여 불용물을 감압하 여과 제거하고, 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸(4:1) 유분으로부터 2-(2-브로모페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산 에틸 에스테르(3.87 g, 66%)를 무색 고형물로서 얻었다.

<904> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.71 (s, 3 H), 3.73 (d, J = 16.8 Hz, 2 H), 6.94-6.98 (m, 1 H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.38-7.43 (m, 1 H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.53 (brs, 1 H), 7.55-7.58 (m, 1 H), 8.52 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1 H).

<905> MS (ESI) m/z 361 (M^+), 363 (M^++2).

<906> [공정 2] 2-(2-브로모페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산의 합성



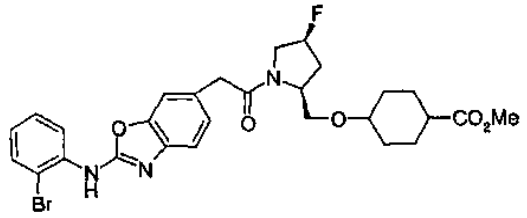
<907>

<908> 2-(2-브로모페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산 에틸 에스테르(3.82 g, 10.6 mmol)를 THF-메탄올(1:1, 40 ml)에 용해하고, 1.0M-NaOH(52.0 ml, 52.0 mmol)를 가하여 실온에서 1.5시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1.0N-HCl을 가하여 산성으로 한다. 얻어지는 결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 60 ℃에서 하룻밤 감압 건조하여 2-(2-브로모페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산(3.40 g, 93%)을 백색 결정성 분말로서 얻었다.

<909> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.71 (s, 2 H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.52 (t, J= 7.6 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1 H).

<910> MS (ESI) m/z 347 (M^+), 349 (M^++2).

<911> [공정 3] 4-[1-[2-(2-브로모페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



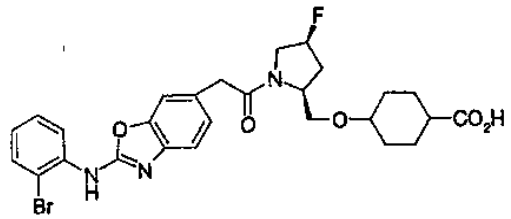
<912>

<913> 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(267 mg, 1.03 mmol), 2-(2-브로모페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산(357 mg, 1.03 mmol) 및 HOBt(14.0 mg, 0.10 mmol)를 DMF(10 ml)에 용해하고, EDC ·HCl(217 mg, 1.13 mmol)을 가하여 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 물(20 ml)에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸(1:5) 유분으로부터 2종의 디아스테레오 이성체의 혼합물의 4-[1-[2-(2-브로모페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(580 mg, 96%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<914> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of diasteromers and rotamars, δ: 1.24-2.54 (series of m, 11 H), 3.20-4.42 (series of m, 8 H), 3.64-3.69 (m, 3 H), 5.15-5.35 (m, 1 H), 6.95 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.12 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.31-7.57 (m, 3 H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 8.52 (d, J = 8.3 Hz, 2 H).

<915> MS (ESI) m/z 588 (M^+), 590 (M^++2).

<916> [공정 4] 4-[1-[2-(2-브로모페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 이성체 A 및 이성체 B의 합성



<917>

<918> 2종의 디아스테레오 이성체의 혼합물의 4-[1-[2-(2-브로모페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-

(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(562 mg, 0.96 mmol)를 메탄올-THF(15:2, 17 ml)에 용해하고, 0.25M-NaOH(7.64 ml, 1.91 mmol)를 가하여 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 1N-HCl(10 ml)에 부어 이것을 클로로포름-메탄올 혼합액으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 초산에틸 유분으로부터 2종의 디아스테레오 이성체의 혼합물의 4-[1-[2-(2-브로모페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산(345 mg, 63%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다. 2종의 디아스테레오 이성체의 혼합물은 HPLC(Shimpack PRC-ODS-30 mm ×250 mm, 아세토니트릴 : 0.02N-초산나트륨 완충액=1:1, 20 ml/min)로 분리 가능하여, 이성체 A(polar fraction) 및 이성체 B(less polar fraction)를 각각 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<919> 이성체 A ;

<920> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of rotamars, δ: 1.23-1.35 (m, 2 H), 1.43-1.53 (m, 2 H), 2.01-2.48 (series of m, 6 H), 3.28-3.53 (series of m, 2 H), 3.63-3.92 (series of m, 6 H), 4.01 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 4.22-4.42 (m, 1H), 5.17-5.33 (m, 1 H), 6.98 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.12-7.14 (m, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.34 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.40-7.47 (m, 2 H), 7.58 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1 H).

<921> MS (ESI) m/z 574 (M^+), 576 (M^++2).

<922> 이성체 B ;

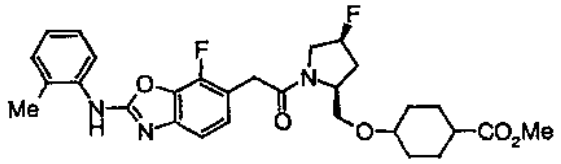
<923> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of rotamars, δ: 1.26-1.55 (m, 2 H), 1.67-1.75 (m, 2 H), 1.81-1.93 (m, 4 H), 2.00-2.53 (series of m, 3 H), 3.34-4.09 (series of m, 7 H), 4.22-4.43 (series of m, 1 H), 5.17-5.32 (m, 1 H), 6.95-6.99 (m, 1 H), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.34 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 7.39-7.46 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.47 (t, J=6.8 Hz, 1 H).

<924> MS (ESI) m/z 574 (M^+), 576 (M^++2).

<925> 실시예 26

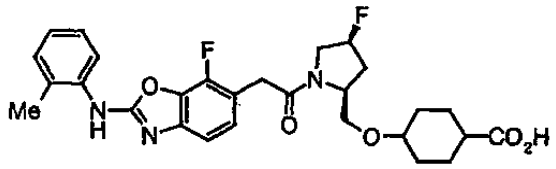
<926> 4-[1-[7-플루오로-2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 이성체 A 및 이성체 B :

<927> [공정 1]
4-[1-[7-플루오로-2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

<928> 

<929> 7-플루오로-2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산(240 mg, 0.8 mmol), 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(207 mg, 0.8 mmol, 시스 및 트랜스의 혼합물), EDC ·HCl(230 mg, 1.2 mmol), HOBt(162 mg, 1.2 mmol) 및 트리에틸아민(0.56 ml, 4.0 mmol)의 혼합물을 DMF(5 ml) 중, 실온에서 22시간 교반한다. 반응액을 얼음물(30 ml)에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 얼음물 및 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 40 g], 클로로포름/아세톤(10/1) 유분으로부터 2종의 디아스테레오 이성체의 혼합물의 표제물(710 mg, 100%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다(본 화합물은 이후의 정제는 행하지 않고 다음 반응에 사용하였다.).

<930> [공정 2]
4-[1-[7-플루오로-2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 이성체 A 및 이성체 B의 합성

<931> 

<932> 4-[1-[7-플루오로-2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(710 mg, 0.80 mmol)의 THF(40 ml)용액에 0.25N NaOH(40 ml)를 가하여 실온에서 16시간 교반한다. 반응액을 감압하에 농축한다. 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한 후, 클로로포름/메탄올(10/1) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 HPLC[C_{18}, 30 ×300 mm, 0.02M 초산나트륨 완충액/아세토니트릴(1/1), 20 ml/min.]를 사용하여 2종의 디아스테레오 이성체를 분리 정제하였다. 각각의 분획을 감압하에 용매 유거한 후, 1N HCl을 가하여 산성으로 한 후, 클로로포름/메탄올(10/1) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 각각 표제물(이성체 A)[68 mg, 16%(2 steps)]를 무색 고형물 및 표제물(이성체 B)[(206 mg, 49%(2 steps), 5%의 이성체 A를 포함한다]을 무색 고형물로서 얻었다.

<933> 이성체 A :

<934> IR (ATR) 2937, 2864, 2330, 1637, 1579 cm^{-1};

<935> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.86 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 1.17-1.40 (m, 5H), 1.85-2.22 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.19 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.38-4.37 (m, 6H), 5.25-5.47 (m, 1H), 6.99-7.13 (m, 3H), 7.25 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 9.87 (br, 1H), 12.05 (br, 1H).

<936> MS (ESI), m/z 528 (M^++1).

<937> 이성체 B :

<938> IR (ATR) 2939, 2870, 1722, 1699, 1639, 1579, 1454 cm^{-1};

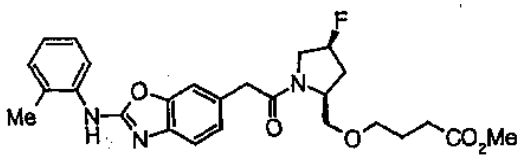
<939> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.86 (s, 1H), 1.18 (s, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.40-1.82 (m, 6H), 1.91 and 1.99 (each s, total 1H, amide isomers), 2.10-2.29 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 3.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.44-4.50 (m, 6H), 5.33 and 5.41 (each d, J = 54.8 and 53.6 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7.04 (m, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.25 (s, 3H), 7.80 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 9.88 (br, 1H), 12.01 (br, 1H).

<940> MS (ESI), m/z 528 (M^++1).

<941> 실시예 27

<942> 4-[(2S,4S)-4-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-2-피롤리디닐메톡시]-n-부티르산 :

<943> [공정 1] 4-[(2S,4S)-4-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-2-피롤리디닐메톡시]-n-부티르산 메틸 에스테르의 합성

<944> 

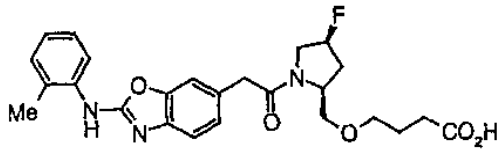
<945> 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴-n-초산(282 mg, 1.0 mmol), 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]-n-부티르산 메틸 에스테르(219 mg, 1.0 mmol), EDC ·HCl(288 mg, 1.5 mmol), HOBt(203 mg, 1.5 mmol) 및 트리에틸아민(5.0 ml, 0.70 mmol)을 DMF(4 ml) 중, 실온에서 23시간 교반한다. 반응액을 얼음물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 얼음물, 포화식염수로 세척한다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 50 g, 클로로포름/아세톤(10/1)] , 추가로 박층 실리카겔 컬럼크로마토그래피(TLC)[클로로포름 /아세톤(10/1)]로 분리 정제하여

표제물(378 mg, 78%)을 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<946> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.22 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.88-2.30 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.37-2.45 (m, 3H), 3.28-4.00 (m, 9H), 4.12-4.48 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.29-7.32 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

<947> MS (ESI) m/z 484 (M^++1).

<948> [공정 2] 4-[(2S,4S)-4-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-2-피롤리디닐메톡시]-n-부티르산의 합성

<949> 

<950> 4-[(2S,4S)-4-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-2-피롤리디닐메톡시]-n-부티르산 메틸 에스테르(378 mg, 0.782 mmol)를 THF(20 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(20 ml)를 가하여 50℃에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 농축하고, 1N HCl을 가하여 산성으로 한 후, 클로로포름/메탄올(10/1) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 박층 실리카겔 컬럼크로마토그래피(TLC)로 정제하여 [클로로포름/메탄올(10/1)] 유분으로부터 4-[(2S,4S)-4-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-2-피롤리디닐메톡시]-n-부티르산(99 mg, 27%)을 황색 기름상태의 물질로서 얻었다. 얻어진 4-[(2S,4S)-4-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-2-피롤리디닐메톡시]-n-부티르산(99 mg, 0.211 mmol)에 에탄올(3 ml) 및 1N NaOH(211 ㎕, 0.211 mmol)를 교반하에 가하여 용해한 후, 농축 건고(乾固)한다. 에테르를 가하고 결정화하여 4-[(2S,4S)-4-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-2-피롤리디닐메톡시]-n-부티르산 나트륨염(81 mg)을 고형물로서 얻었다.

<951> 나트륨염 IR (KBr) 3410, 3251, 2964, 2870, 1641, 1574, 1439 cm^{-1};

<952> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.68-2.30 (m, 5H), 2.24 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 3.30-4.00 (m, 7H), 4.26 and 4.40 (q and m, J = 6.8 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 5.21 (dd, J = 53.6, 3.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.14-7.26 (m, 4H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H).

<953> MS (ESI) m/z 470 (M^++1);

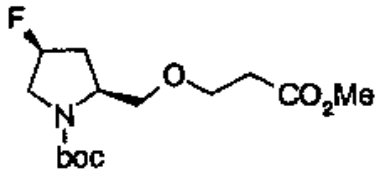
<954> Anal. Calcd for $C_{25}H_{27}FN_3O_5$ ·Na ·$3H_2O$: C, 55.04; H, 6.10; N, 7.70.

<955> Found: C, 55.26; H, 5.95; N, 7.38.

<956> 실시예 28

<957> 5-[(2S,4S)-4-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-2-피롤리디닐]메톡시펜탄산 :

<958> [공정 1] 3-[1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]프로피온산 메틸 에스테르의 합성

<959> 

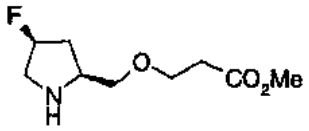
<960> 수소화나트륨(60% 유성; 365 mg, 9.12 mmol)을 THF(20 ml)에 현탁하고, -50℃에서 교반하에 (2S,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-플루오로-2-프롤린올(1.00 g, 4.56 mmol)의 THF(15 ml)용액을 가하여 동일 온도에서 5분간 교반한다. 반응액에 동일 온도에서 메틸 아크릴레이트(0.95 ml, 10.5 mmol)를 가하고, 반응혼합물을 동일 온도에서 추가로 15분 교반한다. 반응액을 추가로 -40℃에서 14시간 교반한다. 반응액에 초산(1 ml)을 가하여 산성으로 한 후, 물(20 ml)을 가한 후, 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로

건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 50 g], 헥산/초산에틸(2/1)]로부터 표제물(670 mg, 48%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<961> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (s, 9H), 1.98-2.15 (m, 1H), 2.36 (dd, J = 20.5, 5.6 Hz, 1H), 2.58 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.35 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.48-3.80 (m, 7H), 3.94-4.17 (m, 1H), 5.19 (d, J = 53.1 Hz, 1H).

<962> MS (ESI) m/z 306 (M^++1) .

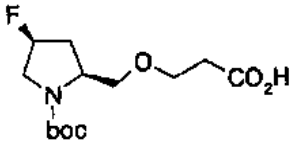
<963> [공정 2] 3-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]프로피온산 메틸 에스테르의 합성

<964> 

<965> 3-[1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]프로피온산 메틸 에스테르(670 mg, 2.19 mmol)를 염화메틸렌(20 ml) 중, 트리플루오로초산(10 ml)을 가하여 실온에서 7시간 교반한다. 반응액을 감압하에 농축하여 얻어지는 잔사에, 빙냉하 1N NaOH를 가하여 알칼리성으로 한 후, 염화메틸렌으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 표제물(480 mg, 100%)을 황색 기름상태의 물질로서 얻었다(본 화합물은 이후의 정제는 행하지 않고 다음 반응에 사용하였다.).

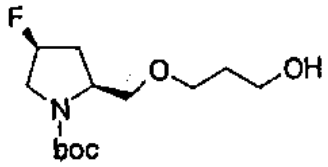
<966> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.79 (m, 1H), 2.02 (br, 1H), 2.04-2.21 (m, 1H), 2.60 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.49 (dd, J = 9.5, 6.6 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 9.5, 4.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.75 (dt, J = 6.6, 2.2 Hz, 2H), 5.18 (dt, J = 54.8, 3.7 Hz, 1H).

<967> [공정 3] 3-[(2S,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]프로피온산의 합성

<968> 

<969> 3-[(2S,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]프로피온산 메틸 에스테르(2.84 g, 9.30 mmol)를 THF(40 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(40 ml)를 가하여 실온에서 19시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하고, 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한 후, 초산에틸로 추출한다. 추출액을 얼음물, 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 표제물(2.48 g, 92%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다(본 화합물은 이후의 정제는 행하지 않고 다음 반응에 사용하였다.).

<970> [공정 4] 3-[(2S,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]프로판올의 합성

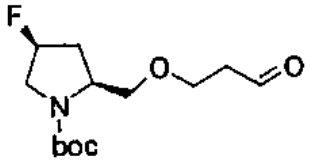
<971> 

<972> 3-[(2S,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]프로피온산(2.48 g, 8.51 mmol)을 THF(100 ml)에 용해하고, 실온에서 10.0M 보란-디메틸설피드용액(2.79 ml, 27.9 mmol)을 가하여 실온에서 3.5시간, 60℃에서 30분 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각 후, 얼음물(100 ml)에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 50 g], 클로로포름/메탄올(20/1) 유분으로부터 표제물(2.84 g, 100%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<973> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (s, 9H), 1.64-1.73 (m, 1H), 1.83 (br, 2H), 2.00-2.41 (m, 2H), 3.37 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.50-4.23 (m, 7H), 5.11 (d, J = 53.1 Hz, 1H).

<974> MS (ESI), m/z 278 (M^++1).

<975> [공정 5] 3-[(2S,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]프로피온알데히드의 합성

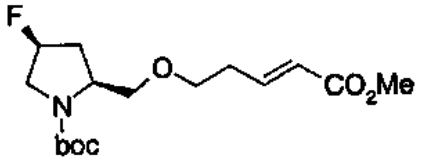
<976> 

<977> 3-[(2S,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]프로판올(2.84 g, 9.30 mmol), 트리에틸아민(7.78 ml, 55.8 mmol), DMSO(6.61 ml, 93.7 mmol)를 염화메틸렌(43 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 피리딘 삼산화황 착체(4.44 g, 27.9 mmol)를 적하한다. 적하 종료 후, 반응혼합액을 실온에서 2시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 물(50 ml)을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 50 g], 헥산/초산에틸(4/1) 유분으로부터 표제물(1.35 g, 53%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<978> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (s, 9H), 1.95-2.16 (m, 1H), 2.34 (t, J = 17.1 Hz, 1H), 2.65 (br, 2H), 3.36 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.46-4.19 (m, 6H), 5.20 (d, J = 53.7 Hz, 1H), 9.79 (s, 1H).

<979> MS (ESI), m/z 278 (M^++1).

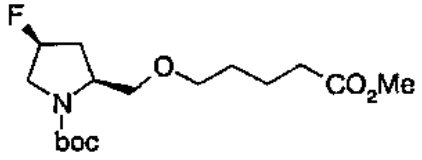
<980> [공정 6] (E)-5-[(2S,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]-2-펜텐산 메틸 에스테르의 합성

<981> 

<982> 포스포노초산 트리메틸 에스테르(0.95 ml, 5.88 mmol)를 THF(40 ml)에 용해하고, 질소기류하 0℃에서 교반하면서 수소화나트륨(60% 유성; 235 mg, 5.88 mmol)을 서서히 가한다. 반응액을 동일 온도로 10분 교반 후, 반응액에 3-[(2S,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]프로피온알데히드(1.35 g, 4.90 mmol)의 THF(40 ml)용액을 0℃에서 적하한다. 반응혼합액을 0℃에서 추가로 2시간 교반 후, 얼음물(50 ml)에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 50 g], 클로로포름/아세톤(10/1) 유분으로부터 표제물(1.40 g, 86%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<983> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (s, 9H), 2.02-2.221 (m, 1H), 2.30-2.58 (m, 3H), 3.34 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.45-3.71 (m, 7H), 3.73 (s, 3H), 5.21 (d, J= 55.3 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.95 (dt, J = 15.9, 7.1 Hz, 1H).

<984> [공정 7] 5-[(2S,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]펜탄산 메틸 에스테르의 합성

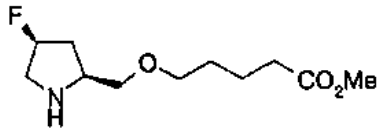
<985> 

<986> 5-[(2S,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]-2-펜텐산 메틸 에스테르(1.40 g, 4.22 mmol) 및 5% 팔라듐/탄소(wet.)(700 mg)를 메탄올(50 ml)에 현탁하고, 실온 교반하에 20시간 상압하에 접촉수소화를 행한다. 반응액의 촉매를 여과 제거하고, 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 20 g], 헥산/초산에틸(4/1) 유분으로부터 표제물(1.09 g,

78%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<987> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (s, 9H), 1.61-1.74 (m, 3H), 1.98-2.18 (m, 2H), 2.31-2.42 (m, 3H), 3.31 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 3.40-3.66 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 4.09 (br, 1H), 5.20 (d, J = 52.7 Hz, 1H).

<988> [공정 8] 5-[(2S,4S)-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]펜탄산 메틸 에스테르의 합성

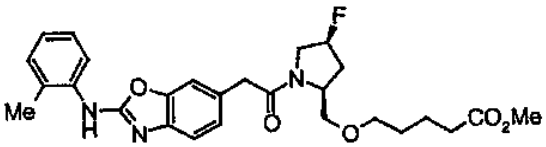
<989> 

<990> 5-[(2S,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]펜탄산 메틸 에스테르(1.09 g, 3.27 mmol)를 염화메틸렌(50 ml)에 용해하고, 실온에서 트리플루오로초산(10 ml)을 가하여 동일 온도에서 3.5시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 염화메틸렌(50 ml)으로 희석하고, 1N NaOH를 가하여 알칼리성으로 한 후, 염화메틸렌으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 표제물(590 mg, 77%)을 황색 기름상태의 물질로서 얻었다(본 화합물은 이후의 정제는 행하지 않고 다음 반응에 사용하였다.).

<991> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.59-1.96 (m, 5H), 2.15 (m, 1H), 2.34 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.86 (ddd, J = 35.7, 13.2, 3.9 Hz, 1H), 3.27-3.35 (m, 2H), 3.42-3.53 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.18 (m, 1H).

<992> MS (ESI), m/z 234 (M^++1).

<993> [공정 9] 5-[(2S,4S)-4-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-2-피롤리디닐메톡시]펜탄산 메틸 에스테르의 합성

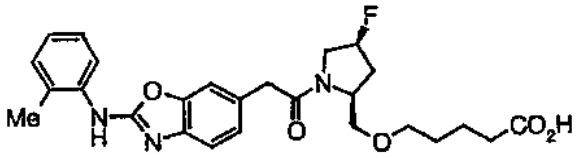
<994> 

<995> 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산(357 mg, 1.26 mmol), 5-[(2S,4S)-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]펜탄산 메틸 에스테르(295 mg, 1.26 mmol), EDC ·HCl(362 mg, 1.89 mmol), HOBt(255 mg, 1.89 mmol) 및 트리에틸아민(0.88 ml, 6.30 mmol)의 혼합물을 DMF(5 ml) 중, 실온에서 1시간 교반한다. 반응액을 얼음물(50 ml)에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 얼음물, 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 70 g], 클로로포름/아세톤(10/1) 유분으로부터 표제물(1.05 g, 100%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<996> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.55-1.72 (m, 4H), 1.98-2.34 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.37-2.51 (m, 1H), 3.29-3.59 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.66-4.01 (m, 6H), 4.23-4.46 (m, 1H), 5.13-5.33 (m, 1H), 7.06 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.21 (d,J= 7.3 Hz, 1H), 7.24-7.35 (m, 4H), 7.96 (m, 3H).

<997> MS (ESI), m/z 497 (M^++1).

<998> [공정 10] 5-[(2S,4S)-4-플루오로-1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-2-피롤리디닐메톡시]펜탄산의 합성

<999> 

<1000> 5-[(2S,4S)-4-플루오로-1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-2-피롤리디닐메톡시]펜탄산 메틸 에스

테르(1.26 mmol)를 THF(40 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(40 ml)를 가하여 실온에서 14시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한 후, 클로로포름/메탄올 (10/1) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 5-[(2S,4S)-4-플루오로-1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸] -2-피롤리디닐메톡시]펜탄산(390 mg, 60%)을 갈색 기름상태의 물질로서 얻었다. 5-[(2S,4S)-4-플루오로-1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-2-피롤리디닐메톡시]펜탄산(390 mg, 0.750 mmol)에 에탄올(10 ml) 및 1N NaOH(0.750 ml, 0.750 mmol)를 가하여 15분 교반 후, 감압하에 용매를 유거하여 얻어지는 잔사에 에테르를 가하여 고화시켜 5-[(2S,4S)-4-플루오로-1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-2-피롤리디닐메톡시]펜탄산 나트륨염(283 mg)을 얻었다.

<1001> IR (KBr) 3425, 3251, 2939, 2868, 1643, 1574, 1439 cm^{-1};

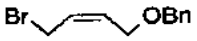
<1002> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.01-1.30 (m, 3H), 1.45 (m, 4H), 1.86 (m, 2H), 2.03-2.23 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 3.15-4.43 (m, 6H), 5.23-5.41 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.19 (m, 5H), 7.85 (m, 1H).

<1003> MS (ESI), m/z 484 (M^++1).

<1004> 실시예 29

<1005> 6-[(2S,4S)-4-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-2-피롤리디닐메톡시]헥산산 나트륨염 :

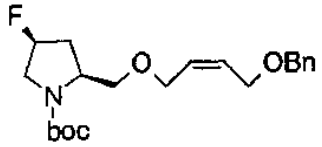
<1006> [공정 1] (Z)-4-벤질옥시-1-브로모-2-부텐의 합성

<1007> 

<1008> (Z)-4-벤질옥시-2-부텐-1-올(2.0 g, 11.2 mmol)의 염화메틸렌(40 ml)용액에, 질소기류하 0℃에서 교반하에 사브롬화탄소(4.46 g, 13.4 mmol) 및 트리페닐포스핀(3.51 g, 13.4 mmol)을 가한다. 반응액을 실온에서 1.5시간 교반 후, 반응액을 감압하에 농축한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 50 g], 헥산/초산에틸(4/1) 유분으로부터 표제물(2.76 g, 100%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1009> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 5.77 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 5H).

<1010> [공정 2] (Z)-(2S,4S)-2-(4-벤질옥시-2-부테닐옥시메틸)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-플루오로피롤리딘의 합성

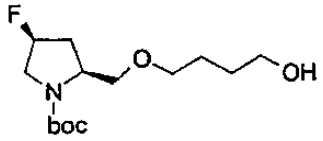
<1011> 

<1012> (2S,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-플루오로-2-피롤리디닐메탄올(2.46 g, 11.2 mmol)의 THF(100 ml)용액에, 0℃에서 질소기류 교반하에 수소화나트륨(60% 유성; 896 mg, 22.4 mmol)을 서서히 가한다. 반응액을 동일 온도에서 20분 교반 후, (Z)-4-벤질옥시-1-브로모-2-부텐(2.76 g, 11.2 mmol)의 THF(100 ml)용액을 가한다. 반응액을 5분 교반 후, 테트라-n-부틸암모늄요오드(100 mg, 0.27 mmol)을 0℃에서 가하여 15분 교반한다. 추가로 반응액을 실온에서 19시간 교반한다. 반응액을 빙냉 교반하에 물(50 ml)을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 120 g], 헥산/초산에틸 (4/1) 유분으로부터 표제물(3.30 g, 78%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1013> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (s, 9H), 1.98-2.25 (m, 1H), 2.39 (dd, J = 20.6, 14.9 Hz, 1H), 3.31 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.48-3.81 (m, 3H), 3.95-4.18 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 5.20 (m, 1H), 5.70-5.84 (m, 2H), 7.27-7.53 (m, 5H).

<1014> MS (ESI) m/z 380 (M^++1).

<1015> [공정 3] 4-[(2S,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]-1-부탄올의 합성

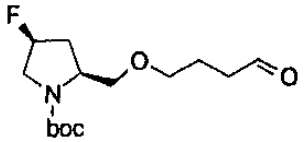


<1016>

<1017> (Z)-(2S,4S)-2-(4-벤질옥시-2-부테닐옥시메틸)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-플루오로피롤리딘(4.58 g, 12.1 mmol) 및 20% 수산화팔라듐(4.0 g)을 에탄올(200 ml)에 현탁하고, 실온, 상압하에 14시간 접촉수소화를 행한다. 반응액의 촉매를 여과 제거하고, 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 100 g], 클로로포름/아세톤(10/1) 유분으로부터 표제물(2.42 g, 67%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1018> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (s, 9H), 1.6 (s, 2H), 1.98-2.23 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 3.36 (dt, J = 10.5, 1.7 Hz, 1H), 3.52-3.82 (m, 8H), 4.01 and 4.13 (each br, total 1H, amide isomers), 5.21 (d, J = 53.3 Hz, 1H).

<1019> [공정 4] 4-[(2S,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]부틸알데히드의 합성

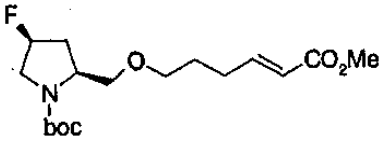


<1020>

<1021> 4-[(2S,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]-1-부탄올(2.42 g, 8.31 mmol), 트리에틸아민(6.95 ml, 49.9 mmol) 및 DMSO(5.90 ml, 83.1 mmol)를 염화메틸렌(40 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 피리딘 삼산화황 착체(3.97 g, 24.9 mmol)를 가하여 4시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 물(50 ml)을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 1N HCl 및 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 30 g], 헥산/초산에틸(2/1) 유분으로부터 표제물(1.72 g, 72%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1022> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (s, 9H), 1.91 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.96-2.17 (m, 1H), 2.36 (t, J = 15.4 Hz, 1H), 2.52 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.49-4.14 (m, 5H), 5.20 (d, J = 53.5 Hz, 1H), 9.77 (s, 1H).

<1023> [공정 5] (E)-6-[(2S,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]-2-헥센산 메틸 에스테르의 합성

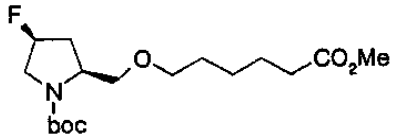


<1024>

<1025> 포스포노초산 트리메틸 에스테르(1.15 ml, 7.13 mmol)를 THF(50 ml)에 용해하고, 질소기류하 0℃에서 교반하에 수소화나트륨(60% 유성; 285 mg, 7.13 mmol)을 서서히 가한다. 반응액을 동일 온도에서 20분 교반 후, 4-[(2S,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]부틸알데히드(1.72 g, 5.94 mmol)의 THF(20 ml)용액을 적하한다. 적하 종료 후, 반응혼합액을 동일 온도에서 추가로 2.5시간 교반한다. 반응액을 얼음물(50 ml)에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 100 g], 헥산/초산에틸(4/1) 유분으로부터 표제물(1.90 g, 93%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1026> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (s, 9H), 1.73 (br, 1H), 1.99-2.51 (m, 4H), 3.32 (dt, J = 10.0, 1.7 Hz, 1H), 3.41-3.71 (m, 6H), 3,73 (s, 3H), 3.97-4.20(m, 1H), 5.21 (d, J = 53.1 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.97 (dt, J = 15.4, 6.8 Hz, 1H).

<1027> [공정 6] 6-[(2S,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]헥산산 메틸 에스테르의 합성

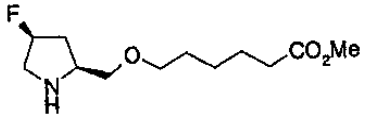


<1028>

<1029> (E)-6-[(2S,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]-2-헥센산 메틸 에스테르(1.90 g, 5.50 mmol) 및 5% 팔라듐/탄소(1.0 g)를 메탄올(80 ml)에 현탁하고, 실온 교반하에 상압하에 19시간 접촉수소화를 행한다. 반응액의 촉매를 여과 제거하고, 여액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 3 g], 초산에틸 유분으로부터 표제물(1.92 g, 100%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1030> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.38 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.57-1.70 (m, 4H), 1.98-2.18 (m, 1H), 2.31 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.39 (dd, J = 20.7, 15.1 Hz, 1H), 3.31 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.41-3.60 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.68-4.18 (m, 2H), 5.20 (d, J = 53.0 Hz, 1H).

<1031> [공정 7] 6-[(2S,4S)-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]헥산산 메틸 에스테르의 합성



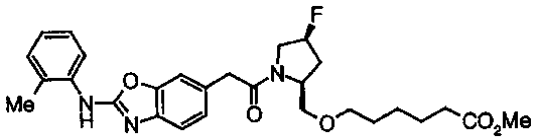
<1032>

<1033> 6-[(2S,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]헥산산 메틸 에스테르(1.92 g, 5.50 mmol)를 염화메틸렌(100 ml)에 용해하고, 실온에서 트리플루오로초산(10 ml)을 가하여 1시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N NaOH를 가하여 알칼리성으로 한 후, 염화메틸렌으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 표제물(1.15 mg, 85%)을 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다(본 화합물은 이후의 정제는 행하지 않고 다음 반응에 사용하였다.).

<1034> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.38-1.70 (m, 6H), 2.21-2.30 (m, 1H), 2.34 (t, J = 6.8, Hz, 2H), 2.46-2.61 (m, 1H), 3.50-3.74 (m, 9H), 4.15 (m, 1H), 5.30-5.45 (m, 1H).

<1035> MS (ESI), m/z 248 (M^++1).

<1036> [공정 8] 6-[(2S,4S)-4-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-2-피롤리디닐메톡시]헥산산 메틸 에스테르의 합성



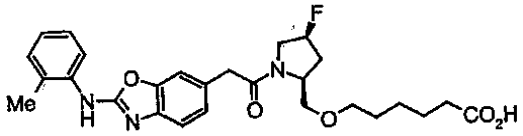
<1037>

<1038> 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산(282 mg, 1.00 mmol), 6-[(2S,4S)-4-플루오로-2-피롤리디닐메톡시]헥산산 메틸 에스테르(247 mg, 1.00 mmol), EDC ·HCl(288 mg, 1.50 mmol), HOBt(203 mg, 1.50 mmol) 및 트리에틸아민(0.70 ml, 5.00 mmol)을 DMF(10 ml) 중, 실온에서 22시간 교반한다. 반응액을 얼음물(50 ml)에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 얼음물 및 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 박층 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여, [클로로포름/아세톤(10/1)]으로 분리하여 표제물(330 mg, 65%)을 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1039> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.35-1.47 (m, 2H), 1.53-1.74 (m, 4H), 1.90-2.32 (m,4H), 2.35 (s, 3H), 3.29-3.50 (m, 3H), 3.57-4.48 (m, 9H), 5.12-5.29 (m, 1H), 7.07 (dt, J = 8.3, 1.2 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 7.8, 3.4 Hz, 2H), 8.01 (t, J = 7.1 Hz, 1H).

<1040> MS (ESI), m/z 512 (M^++1).

<1041> [공정 9] 6-[(2S,4S)-4-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-2-피롤리디닐메톡시]헥산산 나트륨염의 합성

<1042> 

<1043> 6-[(2S,4S)-4-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-2-피롤리디닐메톡시]헥산산 메틸 에스테르(330 mg, 0.645 mmol)를 THF(30 ml)에 용해하고, 실온에서 0.25N NaOH(30 ml)를 가하여 24시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한 후, 클로로포름/메탄올(10/1) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 박층 실리카겔을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여 [클로로포름/메탄올(20/1)]로 분리하여 표제물(238 mg, 74%)을 황색 기름상태의 물질로서 얻었다. 본 카르복실산체(238 mg, 0.478 mmol)에 에탄올(10 ml) 및 1N NaOH(0.478 ml, 0.478 mmol)를 가하여 10분 교반한 후, 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 에테르를 가하여 결정화시켜 6-[(2S,4S)-4-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-2-피롤리디닐메톡시]헥산산 나트륨염(199 mg)을 조제하였다.

<1044> IR (KBr) 3423, 3211, 2937, 2864, 1643, 1574, 1485, 1574 cm^{-1};

<1045> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.36-1.72 (m, 6H), 1.92-2.28 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 3.26-4.00 (m, 8H), 4.20-4.43 (m, 1H), 5.21 (dt, J = 54.0, 4.6 Hz, 1H), 7.04-7.11 (m, 2H), 7.21-7.34 (m, 5H), 7.76 (t, J = 7.3 Hz, 1H).

<1046> MS (ESI), m/z 498 (M^++1);

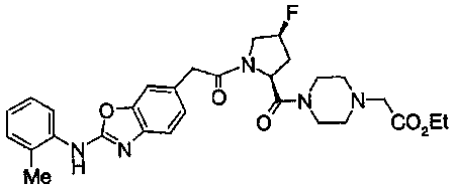
<1047> Anal. Calcd for $C_{27}H_{32}FN_3O_5$ ·Na ·1.0H_2O: C, 60.21; H, 6.36; F, 3.53; N, 7.80.

<1048> Found: C, 60.11; H, 6.19; F, 3.28; N, 7.41.

<1049> 실시예 30

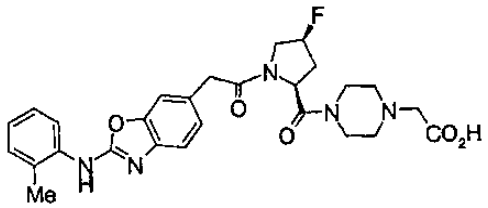
<1050> 4-[(4S)-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐카르보닐]-1-피페라지닐초산 :

<1051> [공정 1] 4-[(4S)-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐카르보닐]-1-피페라지닐초산 에틸 에스테르의 합성

<1052> 

<1053> 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐카르보닐]-1-피페라지닐초산 에틸 에스테르(300 mg, 1.04 mmol)를 DMF(10 ml)에 용해하고, 실온에서 순차적으로 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산(294 mg, 1.04 mmol), EDC ·HCl(299 mg, 1.56 mmol), DMAP(cat.) 및 HOBt(cat.)를 가하여 15시간 교반한다. 반응액에 포화식염수(100 ml)를 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-메탄올(20:1) 유분으로부터 표제물(107 mg, 19%)을 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1054> [공정 2] 4-[(4S)-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐카르보닐]-1-피페라지닐초산의 합성



<1055>

<1056> 4-[(4S)-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐카르보닐]-1-피페라지닐초산 에틸 에스테르(107 mg, 0.194 mmol)를 THF(4 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(1.6 ml, 0.388 mmol)를 가한 후, 실온에서 15시간 교반한다. 반응액에 1N HCl을 가하여 중화 후, 감압하에 농축한다. 잔사를 이온교환 수지(HP 20)를 사용해서 정제하여 물 및 메탄올을 사용해서 용출하여 표제물(61 mg, 60%)을 황색 비결정성 물질로서 얻었다.

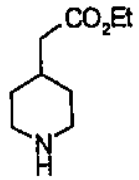
<1057> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.75-2.61 (series of m, 9 H, s, including 3 H at δ2.30), 2.80-4.00 (series of m, 10 H), 4.82-6.02 (series of m, 2 H), 6.98-7.46 (series of m, 6 H), 7.82-7.94 (m, 1 H).

<1058> MS (FAB) m/z 524 (M^++1).

<1059> 실시예 31

<1060> 1-[(4S)-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐카르보닐]-4-피페리디닐초산 :

<1061> [공정 1] 4-피페리디닐초산 에틸 에스테르의 합성

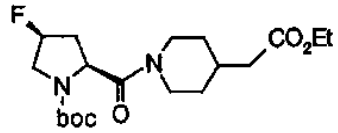


<1062>

<1063> 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)]피페리디닐초산 에틸 에스테르(2.93 g, 10.8 mmol)를 염화메틸렌(20 ml)에 용해하고, 0℃에서 트리플루오로초산(8 ml)을 가한 후, 실온에서 3시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어진 잔사에 포화탄산수소나트륨수를 가하여 중화 후, 클로로포름-메탄올(5:1, v/v) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 4-피페리디닐초산 에틸 에스테르(1.48 g, 80%)를 황색 고형물로서 얻었다.

<1064> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.76 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.90 (m, 1H), 2.24 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (dt, J = 1.6, 13.1 Hz, 1H), 2.85 (br, 1H), 3.16 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 7.5 Hz, 2H).

<1065> [공정 2] 1-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐카르보닐]-4-피페리디닐초산 에틸 에스테르의 합성



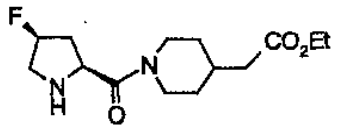
<1066>

<1067> 4-피페리디닐초산 에틸 에스테르(1.48 g, 8.64 mmol) 및 1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리딘카르복실산(2.02 mg, 8.66 mmol)을 DMF(30 ml)에 용해하고, EDC ·HCl(2.49 g, 2.61 mmol), HOBt 및 DMAP를 가하여 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액에 물(50 ml)을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-메탄올 (15:1, v/v) 유분으로부터 1-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐카르보닐]-4-피페리디닐초산 에틸 에스테르(1.05 g, 32%)를 갈색 기름상태의 물질로서 얻

었다.

<1068> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.17 (dt, J = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.70 (s, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.20 (br, 1H), 2.24 (dd, J = 4.4, 7.2 Hz, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 53.9 Hz, 1H).

<1069> [공정 3] 1-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐카르보닐]-4-피페리디닐초산 에틸 에스테르의 합성

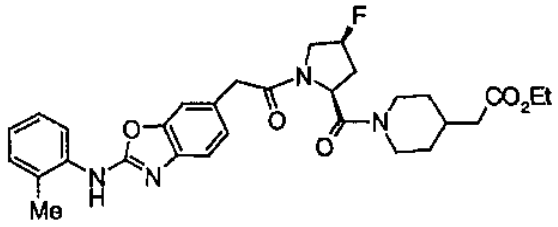


<1070>

<1071> 1-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐카르보닐]-4-피페리디닐초산 에틸 에스테르(1.05 g, 2.74 mmol)를 염화메틸렌(10 ml)에 용해하고, 0℃에서 트리플루오로초산(4 ml)을 가한 후, 반응액을 50℃에서 3시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 포화탄산수소나트륨수를 가하여 중화 후, 클로로포름-메탄올(5:1, v/v) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 1-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐카르보닐]-4-피페리디닐초산 에틸 에스테르(786 mg, 100%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1072> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.17 (dt, J = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.79 (m, 2H), 2.02 (m, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.66 (series of m, total 1H), 2.78 (ddd, J = 2.8, 13.6, 37.5 Hz, 1H), 3.03 (ddd, J = 2.4, 13.6, 18.8 Hz, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.61 (br, 1H), 5.17 (d, J = 53.9 Hz, 1H).

<1073> [공정 4] 1-[(4S)-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐카르보닐]-4-피페리디닐초산 에틸 에스테르의 합성



<1074>

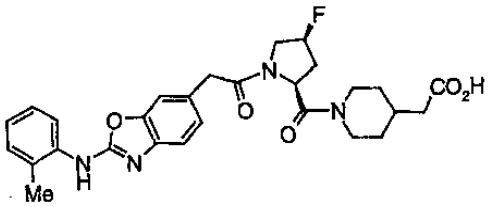
<1075> 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산(350 mg, 1.24 mmol) 및 1-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐카르보닐]-4-피페리디닐초산 에틸 에스테르(357 mg, 1.24 mmol)를 DMF(9 ml)에 용해하고, EDC ·HCl(356 mg, 1.86 mmol), HOBt 및 DMAP를 가하여 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액에 물(30 ml)을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-메탄올(10:1, v/v) 유분으로부터 1-[(4S)-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐카르보닐]-4-피페리디닐초산 에틸 에스테르(525 mg, 77%)를 갈색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1076> IR (ATR) 1726, 1637, 1573, 1440 cm^{-1},

<1077> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.15 (dt, J = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 1.26 (m, 3H), 1.78(m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.29 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.44 (br, 1H), 2.56 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.79 (series of m, total 3H), 3.95 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.60 (m, 1), 5.01 (m, 1H), 5.25 (series of d, J = 53.5 Hz, total 1H), 6.88 (br, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (m, 2H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

<1078> MS(ESI) m/z 551 $(M+H)^+$.

<1079> [공정 5] 1-[(4S)-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐카르보닐]-4-피페리디닐초산의 합성

<1080> 

<1081> 1-[(4S)-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐카르보닐]-4-피페리디닐초산 에틸 에스테르(550 mg, 0.95 mmol)를 THF(6 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(2 eq)를 가하여 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액에 물(30 ml)을 가한 후, 클로로포름-메탄올(5:1, v/v) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 1N HCl 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-메탄올(20:1, v/v) 유분으로부터 1-[(4S)-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐카르보닐]-4-피페리디닐초산(258 mg, 52%)을 백색 결정성 분말로서 얻었다.

<1082> IR (ATR) 1712, 1639, 1573 cm^{-1} ;

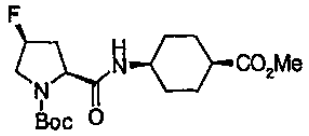
<1083> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.26 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 2.29 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.44 (br, 1H), 2.61 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.77 (m, total 3H), 3.92 (m, 1H), 4.59 (br, 1H), 5.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.24 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

<1084> MS (ESI) m/z 523 $(M+H)^{+}$.

<1085> 실시예 32

<1086> 시스-4-[(4S)-플로오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 :

<1087> [공정 1] 시스-4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

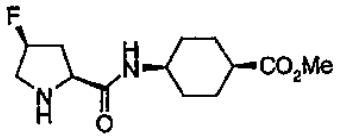
<1088> 

<1089> 시스-4-아미노시클로헥산카르복실산(1.32 g, 9.22 mmol)을 아세토니트릴-물 (1:1, v/v, 60 ml)에 용해하고, 디-tert-부틸 디카보네이트(2.05 g, 9.39 mmol) 및 트리에틸아민(2.39 ml, 9.07 mmol)을 가하여 실온에서 4시간 교반한다. 반응액을 감압하에 농축하고, 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한 후, 클로로포름-메탄올(5:1, v/v) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 시스-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]시클로헥산카르복실산(2.30 g, 97%)을 백색 결정성 분말로서 얻었다. 시스-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]시클로헥산카르복실산(2.30 g, 8.94 mmol)을 메탄올-벤젠 (5:1, v/v, 100 ml)에 용해하고, 실온 교반하에 트리메틸실릴디아조메탄(2M 헥산용액; 9 ml)을 적하한다. 적하 종료 후, 반응액을 실온에서 1시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸(3:1, v/v) 유분으로부터 시스-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(2.30 g, 100%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다. 시스-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(2.30 g, 8.93 mmol)를 염화메틸렌(18 ml)에 용해하고, 0℃에서 트리플루오로초산(7 ml)을 가한 후, 반응액을 실온에서 1.5시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 포화 탄산수소나트륨수를 가하여 중화 후, 클로로포름-메탄올(5:1, v/v) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 cis-4-아미노시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(1.39 g, 99%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다. 시스-4-아미노시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르

(1.39 g, 8.87 mmol) 및 1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리딘카르복실산(2.07 g, 8.87 mmol)을 DMF(40 ml)에 용해하고, EDC ·HCl(2.56 g, 13.3 mmol), HOBt(5.0 mg, 0.04 mmol) 및 DMAP(5.0 mg, 0.04 mmol)를 가하여 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액에 포화식염수를 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름/메탄올(20:1, v/v) 유분으로부터 시스-4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(2.96 g, 90%)를 담황색 고형물로서 얻었다.

<1090> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (s, 9H), 1.56 (br, 2H), 1.72 (br, 4H), 1.88 (br, 2H), 2.27 (br, 1H), 2.49 (br, 2H), 2.56 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.78 (br, 1H), 3.95 (br, 1H), 5.13 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 7.72 (br, 1H).

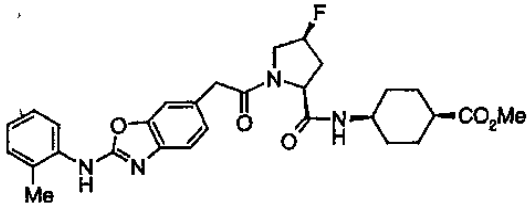
<1091> [공정 2] 시스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

<1092> 

<1093> 시스-4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(440 mg, 1.18 mmol)를 염화메틸렌(7 ml)에 용해하고, 0℃에서 트리플루오로초산(3 ml)을 가한 후, 반응액을 실온에서 2시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 포화탄산수소나트륨수를 가하여 중화 후, 클로로포름-메탄올(5:1, v/v) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 시스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(270 mg, 84%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1094> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.58 (m, 2H), 1.71 (m, 4H), 1.86 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.63 (series of dd, J = 3.6, 35.5 Hz, total 1H), 3.31 (series of d, J = 35.5 Hz, total 1H), 3.69 (s, 3H), 3.81 (dd, J = 2.8, 10.4 Hz, 1H), 3.90 (br, 1H), 5.16 (d, J = 53.1 Hz, 1H), 7.72 (br, 1H).

<1095> [공정 3] 시스-4-[(4S)-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

<1096> 

<1097> 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산(147 mg, 0.52 mmol) 및 시스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(142 mg, 0.52 mmol)를 DMF(5 ml)에 용해하고, EDC ·HCl(151 mg, 0.78 mmol), HOBt(5.0 mg, 0.04 mmol) 및 DMAP(5.0 mg, 0.04 mmol)를 가하여 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 초산에틸(50 ml)로 희석하고, 이것을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-메탄올(10:1, v/v) 유분으로부터 시스-4-[(4S)-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(299 mg, 100%)를 갈색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1098> IR (ATR) 1726, 1637, 1531,1437 cm^{-1};

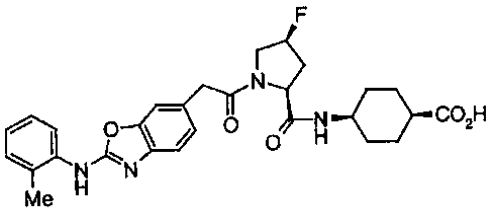
<1099> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.46 (m, 2H), 1.63 (m, 3H), 1.78 (m, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.9 (series of m, total 2H), 3.70 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 8.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

<1100> MS(ESI) m/z 537 $(M+H)^+$;

<1101> Anal. Calcd for $C_{29}H_{33}FN_4O_5 \cdot 1.5H_2O$: C, 61.80; H, 6.44; N, 9.94.

<1102> Found: C, 62.21; H, 6.30; N, 9.02.

<1103> [공정 4] 시스-4-[(4S)-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산의 합성

<1104> 

<1105> 시스-4-[(4S)-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(299 mg, 0.55 mmol)를 THF(5 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(2 eq)를 가하여 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 클로로포름-메탄올(5:1, v/v; 50 ml)로 희석하고, 이것을 1N HCl로 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-메탄올(10:1, v/v) 유분으로부터 시스-4-[(4S)-플루오로-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산(248 mg, 86%)을 백색 결정성 고체로서 얻었다.

<1106> IR (ATR) 1639, 1573, 1428 cm^{-1} ;

<1107> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.24 (br, 2H), 1.54 (br, 1H), 1.66 (br, 4H), 1.76 (br, 2H), 1.99 (br, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.44 (br, 1H), 2.83 (series of t, J = 16.0 Hz, total 1H), 3.61-3.82 (series of m, total 4H), 3.86 (br, 2H), 5.24 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.80 (m, 1H).

<1108> MS(ESI) m/z 523 $(M+H)^+$;

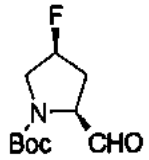
<1109> Anal. Calcd for $C_{28}H_{31}FN_4O_5 \cdot H_2O$: C, 62.21; H, 6.15; N, 10.36.

<1110> Found: C, 63.06; H, 6.23; N, 9.07.

<1111> 실시예 33

<1112> 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메틸아미노]안식향산 :

<1113> [공정 1] N-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-프롤린알의 합성

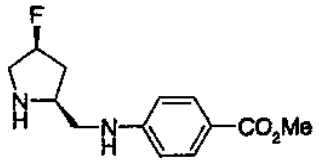
<1114> 

<1115> N-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메탄올(1.22 g, 5.57 mmol)을 염화메틸렌(50 ml)에 용해하고, 실온 교반하에 1,1,1-트리아세톡시-1,1-디히드로-1,2-벤즈요오독솔(benziodoxol)-3(1H)-온(Dess-Martin Periodinate, 2.84 g , 6.69 mmol)을 서서히 가한다. 다 가한 후, 반응혼합액을 추가로 실온에서 2시간 교반한다. 반응액을 감액하에 여과하여 모아 불용물을 여과 제거 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사에 에테르를 가하여 불용물을 여과 제거 후, 여액을 감압하에 유거한다. 추가로 동일한 조작을 3회 반복하여 불용물을 감압하에 여과 제거하여 N-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-프롤린알(1.20 g, 99%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<1116> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.63 and 1.68 (s, total 9 H), 2.38-2.69 (m, 1 H), 3.68-3.84 (m, 1 H), 3.95-4.14 (m, 1 H), 4.36-4.51 (m, 1 H), 5.40 (brd, J = 51.2 Hz, 1 H), 9.78 (d , J = 18.4 Hz, 1 H).

<1117> MS (ESI) m/z, 218 (M^++H).

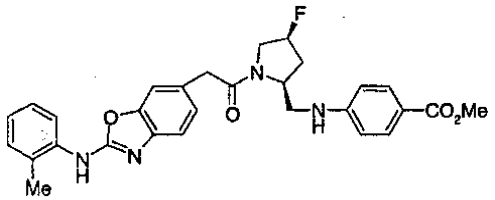
<1118> [공정 2] 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메틸아미노]안식향산 메틸 에스테르의 합성

<1119> 

<1120> 4-아미노안식향산 메틸 에스테르(728 mg, 4.82 mmol), 초산(290 ml, 4.82 mmol) 및 N-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-프롤린알(697 mg, 3.21 mmol)을 메탄올(15 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 시아노수소화붕소나트륨(95%, 320 mg, 4.82 mmol)을 가한 후, 반응혼합액을 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 염화메틸렌(10 ml)에 용해하고, 트리플루오로초산 (7 ml)을 가하여 실온에서 30분 교반한다. 반응용매를 감압하에 유거하고, 잔사에 포화탄산수소나트륨수를 가한 후, 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-메탄올(10:1) 유분으로부터 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메틸아미노]안식향산 메틸 에스테르(458 mg, 57%)를 무색 고형물로서 얻었다.

<1121> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.80-1.92 (m, 1 H), 2.15-2.31 (m, 1 H), 2.90-3.03 (m, 1 H), 3.18-3.23 (m, 1 H), 3.28-3.37 (m, 2 H), 3.45-3.51 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 4.63 (br s, 1 H), 5.14-5.30 (m, 1 H), 6.57 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 2 H).

<1122> [공정 3] 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메틸아미노]안식향산 메틸 에스테르의 합성

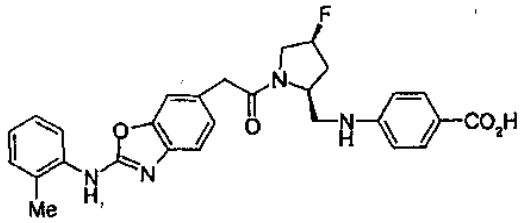
<1123> 

<1124> 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메틸아미노]안식향산 메틸 에스테르(277 mg, 1.10 mmol), 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산(310 mg, 1.10 mmol) 및 DMAP(148 mg, 1.21 mmol)를 DMF(10 ml) 중, 실온에서 EDC · HCl(232 mg, 1.21 mmol)을 가하여 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척(3회), 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸(1:4) 유분으로부터 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메틸아미노]안식향산 메틸 에스테르(580 mg, 100%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1125> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.70 (br s, 1 H), 2.07-2.23 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 3.24-3.28 (m, 1 H), 3.57-3.75 (m, 1 H), 3.61-3.85 (m, 2 H), 3.83 (s, 3H), 4.54 (br d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.22-5.40 (m, 2 H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.03-7.09 (m, 2 H), 7.14 (s, 1 H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1 H).

<1126> MS (ESI) m/z 517 (M^++H).

<1127> [공정 4] 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메틸아미노]안식향산의 합성

<1128> 

<1129> 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메틸아미노]안식향산 메틸 에스테르(568 mg, 1.10 mmol)를 메탄올-THF(1:1, 10 ml)에 용해하고, 1.0M-NaOH(5.50 ml, 5.50 mmol)를 실온에서 가한 후, 60℃에서 3시간 교반한다. 반응액을 1N-HCl(10 ml)에 부어 클로로포름-메탄올 혼합액으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-메탄올(10:1) 유분으로부터 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메틸아미노]안식향산(409 mg, 74%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

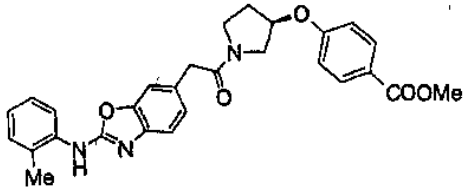
<1130> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), mixture of rotamars, δ: 2.02-2.26 (m, 2 H), 2.29 and 2.30 (s, total 3 H), 2.93-2.99 (m, 1 H), 3.58-4.33 (series of m, 6 H), 5.38-5.47 (m, 1 H), 6.64-7.83 (series of m, 12 H).

<1131> MS (ESI) m/z 503 (M^++H).

<1132> 실시예 34

<1133> 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(3R)-피롤리디닐옥시]안식향산 :

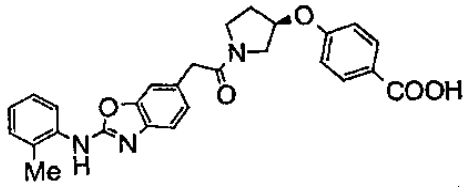
<1134> [공정 1] 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(3R)-피롤리디닐옥시]안식향산 메틸 에스테르의 합성

<1135> 

<1136> 4-(3R-피롤리디닐)옥시안식향산 메틸 에스테르(221 mg, 1.0 mmol), 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산(282 mg, 1.0 mmol), HOBt(135 mg, 1.0 mmol) 및 트리에틸아민(417 ㎕, 3.0 mmol)을 염화메틸렌(15 ml)에 용해하고, 0℃에서 EDC ·HCl(288 mg, 1.5 mmol)을 가하여 실온에서 16시간 교반한다. 반응액에 얼음물(20 ml)을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화탄산수소나트륨수, 2M 구연산수 및 포화탄산수소나트륨수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸(1:5, v/v) 유분으로부터 표제물(320 mg, 66%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1137> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.20-2.40 (m, 5H), 3.60-4.00 (m, 6H), 4.95-5.05 (m, 1H), 6.80-7.41 (m, 9H), 7.94-8.09 (m, 3H).

<1138> [공정 2] 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(3R)-피롤리디닐옥시]안식향산의 합성

<1139> 

<1140> 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(3R)-피롤리디닐옥시]안식향산 메틸 에스테르(320 mg, 0.65 mmol)를 THF(5.0 ml) 및 메탄올(3.0 ml)에 용해하고, 실온에서 1N NaOH(1.0 ml, 1.0 mmol)를 가한 후, 반응액을 70℃에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 물(5 ml) 및 1N HCl을 가하여

약산성으로 한다. 얻어지는 결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압하에 건조하여 표제물(240 mg, 77%)을 백색 결정성 고형물로서 얻었다.

<1141> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.01-2.20 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.55-3.90 (m, 6H), 5.11-5.20 (m, 1H), 7.01-7.09 (m, 4H), 7.23-7.32 (m, 4H), 7.81-7.89 (m, 3H).

<1142> MS (FAB) m/z 472 $(M+H)^+$;

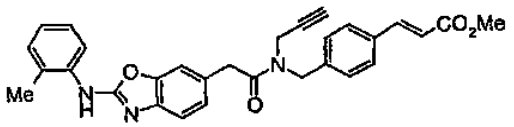
<1143> Anal. calcd for $C_{27}H_{25}N_3O_5$ ·0.5 H_2O: C, 67.49; H, 5.45; N, 8.74.

<1144> Found: C, 67.33; H, 5.35; N, 8.57.

<1145> 실시예 35

<1146> 4-[N-(3-프로피닐)-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세트아미도]메틸]신남산 :

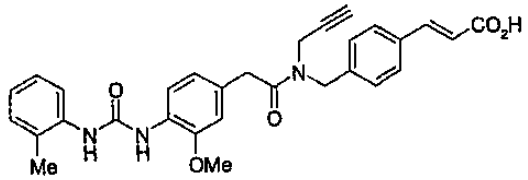
<1147> [공정 1] 4-[N-(3-프로피닐)-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세트아미도]메틸]신남산 메틸 에스테르의 합성

<1148> 

<1149> 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산(180 mg, 0.64 mmol), 4-[N-(3-프로피닐)아미노메틸]신남산 메틸 에스테르(146 mg, 0.64 mmol), HOBt(17.0 mg, 0.13 mmol) 및 트리에틸아민(0.13 mL, 0.96 mmol)의 DMF(6 mL)용액에 EDC ·HCl(183 mg, 0.96 mmol)을 가하여 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액에 물(20 ml)을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 초산에틸 유분으로부터 표제물(313 mg, 99%)을 적색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1150> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.23, 2.33 (each s, total 1H), 2.38 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.83, 3.96 (each s, total 2H), 4.27 (s, 2H), 4.72, 4.74 (each s, total 2H), 6.44 (m, 1H), 6.95 - 7.56 (m, 10H), 7.68 (m, 1H), 8.08 (m, 1H).

<1151> [공정 2] 4-[N-(3-프로피닐)-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세트아미도]메틸]신남산의 합성

<1152> 

<1153> 4-[N-(3-프로피닐)-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세트아미도]메틸]신남산 메틸 에스테르(313 mg, 0.63 mmol)의 THF(8 mL)용액에 실온 교반하에 0.25N NaOH(4.70 mL, 1.17 mmol)를 가한 후, 반응혼합물을 70℃에서 2시간 교반한다. 반응액을 0℃에서 교반하에 1N HCl(5 ml)에 부어 얻어지는 결정을 여과하여 모아, 물세척 후, 감압하에 건조하여 표제물(609 mg, 82%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<1154> IR (KBr) 3353, 3288, 2960, 2127, 2119, 1687, 1629, 1600, 1533, 1454, 1417 cm^{-1};

<1155> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.17 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.80, 3.92 (each s, total 2H), 4.12, 4.23 (each s, total 2H), 4.61, 4.76 (each s, total 2H), 6.50 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23 - 7.29 (m, 6H), 7.52 - 7.67 (m, 3H), 7.81 (m, 1H), 9.64 (broad s, 1H).

<1156> ESI-MS 512 $(M^+ +1)$;

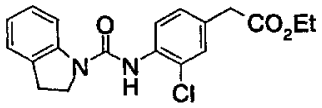
<1157> Anal. Calcd for $C_{30}H_{29}N_3O_5$ ·0.75H_2O: C, 68.62; H, 5.85; N, 8.00.

<1158> Found: C, 68.76; H, 6.18; N, 7.16.

<1159> 실시예 36

<1160> 4-[1-[3-클로로-4-(1-인돌리닐카르보닐아미노)페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<1161> [공정 1] 3-클로로-4-(1-인돌리닐카르보닐아미노)페닐초산 에틸 에스테르의 합성

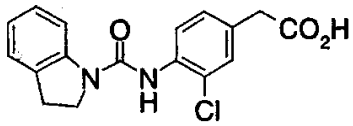
<1162> 

<1163> 4-아미노-3-클로로페닐초산 에틸 에스테르(2.00 g, 9.36 mmol)를 염화메틸렌(50 ml) 중, 0℃에서 교반하에 트리포스겐(926 mg, 3.12 mmol), 이어서 피리딘(5 ml)을 가한다. 동일 온도에서 15분간 교반 후, 인돌린(1.05 ml, 9.36 mmol)을 가한다. 반응혼합액을 추가로 실온에서 15분간 교반한다. 반응액에 물(50 ml)을 가하여 초산에틸(300 ml)로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 3-클로로-4-(1-인돌리닐카르보닐아미노)페닐초산 에틸 에스테르(3.07 g, 91%)를 옅은 핑크색 결정성 분말로서 얻었다.

<1164> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.25 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 3.20-3.26 (m, 2 H), 3.54 (d, J = 2.7 Hz, 2 H), 4.08-4.18 (m, 4 H), 6.93-6.98 (m, 1 H), 7.09-7.31 (m, 5 H), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 8.1 Hz, 1 H);

<1165> MS (ESI) m/z 359 (M^++1).

<1166> [공정 2] 3-클로로-4-(1-인돌리닐카르보닐아미노)페닐초산의 합성

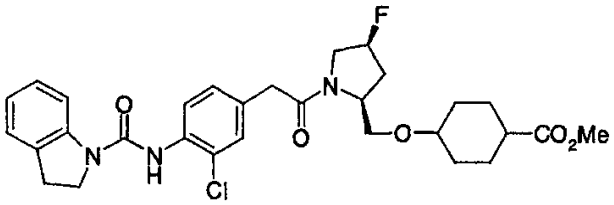
<1167> 

<1168> 3-클로로-4-(1-인돌리닐카르보닐아미노)페닐초산 에틸 에스테르(3.07 g, 8.56 mmol)에 0.25N NaOH(68.4 ml, 17.1 mmol) 및 THF(70 ml)를 가하여 4시간 가열 환류한다. 냉각 후, 반응액을 1N 염산(50 ml)에 붓는다. 석출 결정을 여과하여 모아 감압하에 12시간 건조하여 3-클로로-4-(1-인돌리닐카르보닐아미노)페닐초산(1.71 g, 60 %)을 무색 결정성 분말로서 얻었다.

<1169> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.19 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.61 (s, 2 H), 4.13 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.90 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.19-7.23 (m, 2 H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.54-7.58 (m, 1 H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H);

<1170> MS (ESI) m/z 331 (M^++1).

<1171> [공정 3] 4-[1-[3-클로로-4-(1-인돌리닐카르보닐아미노)페닐아세틸]-(4S)-플루오로 -(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

<1172> 

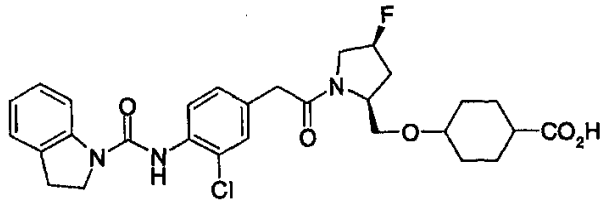
<1173> [(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 (실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(143 mg, 0.55 mmol), 3-클로로-4-(1-인돌리닐카르보닐아미노)페닐초산(182 mg, 0.55 mmol), EDC · HCl(116 mg, 0.61 mmol) 및 HOBt(15 mg, 0.11 mmol)를 DMF(10 ml) 중, 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액에 물

(20 ml)을 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 박층 컬럼크로마토그래피로 정제하여, [헥산/초산에틸(1/10)로 전개] 4-[1-[3-클로로-4-(1-인돌리닐카르보닐아미노)페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(259 mg, 82%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1174> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of amide isomers, δ: 1.21-1.32 (m, 2 H), 1.40-1.53 (m, 2 H), 1.98-2.51 (series of m, 8 H), 3.27 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.22-3.34 (m, 2 H), 3.50-4.01 (series of m, 4 H), 3.66 and 3.67 (s, total 3 H), 4.14 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.10-4.38 (m, 1 H), 5.16-5.33 (m, 1 H), 6.98 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.12-7.24 (series of m, 4 H), 7.34 (br s, 1 H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.27 (t, J = 8.4 Hz, 1 H);

<1175> MS (ESI) m/z 572 (M^++1).

<1176> [공정 4] 4-[1-[3-클로로-4-(1-인돌리닐카르보닐아미노)페닐아세틸]-(4S)-플루오로 -(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<1177>

<1178> 4-[1-[3-클로로-4-(1-인돌리닐카르보닐아미노)페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(224 mg, 0.39 mmol)에 0.5N NaOH(4.7 ml), 메탄올(5 ml) 및 THF(5 ml)를 가하여 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응액을 1N 염산(10 ml)에 부어 클로로포름/메탄올(10/1)로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름/메탄올(10/1) 유분으로부터 표제물(221 mg, 100%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

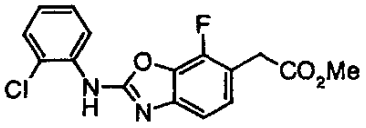
<1179> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of amide isomers, δ: 1.21-1.33 (m, 2 H), 1.42-1.54 (m, 2 H), 2.00-2.50 (series of m, 8 H), 3.26 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.24-3.36 (m, 2 H), 3.48-4.00 (series of m, 4 H), 4.14 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.16-4.37 (m, 1 H), 5.17-5.32 (m, 1 H), 6.97 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.11-7.24 (series of m, 4 H), 7.33 (s, 1 H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.25 (t, J = 9.2 Hz, 1 H);

<1180> MS (ESI) m/z 558 (M^++1).

<1181> 실시예 37

<1182> 4-[1-[2-(2-클로로페닐)아미노-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<1183> [공정 1] 2-(2-클로로페닐)아미노-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴초산 메틸 에스테르의 합성



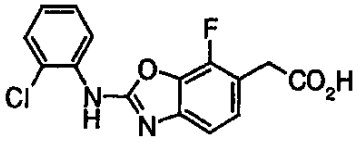
<1184>

<1185> 4-아미노-2-플루오로-3-히드록시페닐초산(2.52 g, 12.7 mmol)을 메탄올(50 ml)에 용해하고, 실온에서 2-클로로페닐 이소티오시안산(1.99 ml, 12.7 mmol)을 가한다. 반응액을 실온에서 2.5시간 교반후, 산화제2수은(황색)(3.29 g, 15.2 mmol)을 가하고, 추가로 70℃에서 14시간 교반한다. 반응액을 실온으로 방냉 후, 반응액을 셀라이트를 사용하여 감압하에 불용물을 여과 제거하여, 메탄올로 세척한다. 여액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 100 g, 클로로포름/초산에틸(30/1)] 유분으로부터 2-(2-클로로페닐)아미노-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴초산 메틸 에스테르(2.12 g, 50%)를 옅은 핑크색 고형물로서 얻었다.

<1186> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.73 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 7.05 (tt, J = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.38 (dt, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (br, 1H), 8.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H);

<1187> MS (ESI) m/z 335 (M^++1), 337 (M^++3).

<1188> [공정 2] 2-(2-클로로페닐)아미노-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴초산의 합성

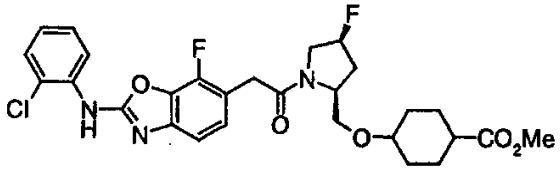


<1189>

<1190> 2-(2-클로로페닐)아미노-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴초산 메틸 에스테르(2.12 g, 6.33 mmol)를 THF/메탄올(2:1, 90 ml)에 용해하고, 1N NaOH(30 ml)를 가하여 실온에서 3.5시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하고 잔사에 1N 염산을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 여과하여 모아, 물세척 후, 감압하에 건조하여 2-(2-클로로페닐)아미노-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴초산(1.83 g, 90%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<1191> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.71 (s, 2H), 7.12-7.19 (m, 3H), 7.23 (dt, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 12.27 (br, 1H).

<1192> [공정 3] 4-[1-[2-(2-클로로페닐)아미노-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



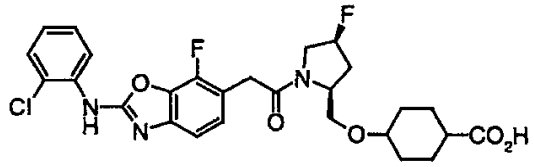
<1193>

<1194> 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(210 mg, 0.81 mmol), 2-(2-클로로페닐)아미노-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴초산(260 mg, 0.81 mmol), EDC ·HCl(233 mg, 1.22 mmol), HOBt(165 mg, 1.22 mmol) 및 트리에틸아민(0.56 ml, 4.05 mmol)을 DMF(4 ml) 중, 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 얼음물(30 ml)에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [실리카겔 50 g, 클로로포름/아세톤(20/1)] 유분으로부터 4-[1-[2-(2-클로로페닐)아미노-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(420 mg, 92%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1195> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.17-1.54 (m, 5H), 1.92-2.53 (m, 7H), 3.28 (m, 1H), 3.35 and 3.54 (each m, total 1H, amide isomers), 3.64 and 3.67 (each s, total 3H, amide isomers), 3.70 (s, 1H), 3.72-4.04 (m, 3H), 4.31 and 4.38 (each m, total 1H, amide isomers), 5.26 and 5.30 (each m, total 1H, amide isomers), 7.04 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H);

<1196> MS (ESI) m/z 562 (M^++1), 564 (M^++3).

<1197> [공정 4] 4-[1-[2-(2-클로로페닐)아미노-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<1198>

<1199> 4-[1-[2-(2-클로로페닐)아미노-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(420 mg, 0.747 mmol)를 THF/메탄올(2:1, 15 ml) 및 1N NaOH(5 ml) 중, 실온에서 17시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N 염산을 가하여 산성으로 한다. 얻어지는 결정을 감압하에 여과하여 모아, 물세척 후, 감압하에 건조하여 표제물(336 mg, 82%)을 담갈색 고형물로서 얻었다.

<1200> IR (ATR) 3199, 2935, 2863, 1703, 1636, 1593, 1574, 1448 cm^{-1};

<1201> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.13-1.43 (m, 5H), 1.76-2.24 (m, 7H), 3.20 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.59-4.41 (m, 5H), 5.24-5.49 (m, 1H), 7.02-7.10 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H);

<1202> MS (ESI) m/z 548 (M^++1), 550 (M^++3);

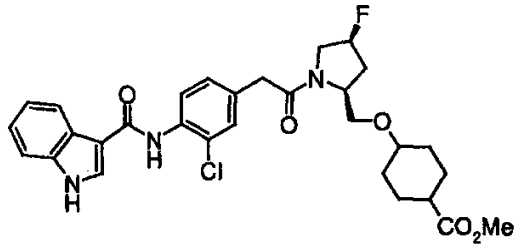
<1203> Anal. Calcd for $C_{27}H_{28}ClF_2N_3O_5 \cdot 0.5H_2O$: C, 58.22; H, 5.25; N, 7.57; Cl, 6.37; F, 6.82.

<1204> Found: C, 58.44; H, 5.17; N, 7.45; Cl, 6.55; F, 6.64.

<1205> 실시예 38

<1206> 4-[1-[3-클로로-4-(3-인돌릴카르보닐아미노)페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<1207> [공정 1] 4-[1-[3-클로로-4-(3-인돌릴카르보닐아미노)페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

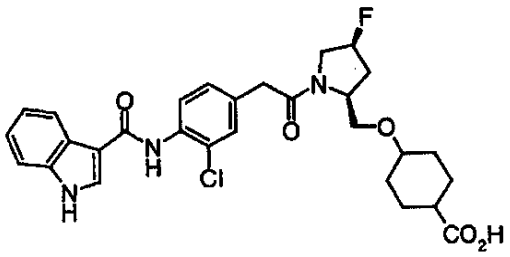
<1208> 

<1209> 3-클로로-4-(3-인돌릴카르보닐아미노)페닐초산(240 mg, 0.67 mmol), 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(174 mg, 0.67 mmol), HOBt(18.0 mg, 0.13 mmol) 및 DMAP(16.0 mg, 0.13 mmol)의 DMF(5.0 mL)용액에, EDC ·HCl(168 mg, 0.87 mmol)을 가한 후, 반응혼합액을 실온에서 4시간 교반한다. 반응액에 물(10 mL)을 가하고 석출물을 여과하여 모아, Et20으로 세척 후 감압하에 건조하여 4-[1-[3-클로로-4-(3-인돌릴카르보닐아미노)페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(320 mg, 84%)를 무색 고형물로서 얻었다.

<1210> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.15 - 1.28 (m, 2H), 1.32 - 1.44 (m, 2H), 1.87 - 2.07 (m, 4H), 2.10 - 2.33 (m, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.30 and 3.45 (each m, total 1H), 3.57 (s, 3H), 3.60 - 3.93 (m, 5H), 4.15 and 4.33 (each m, total 1H), 5.31 and 5.38 (each m, total 1H), 7.12 - 7.21 (m, 3H), 7.37 and 7.39 (each d, J = 1.4 Hz, total 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 and 7.66 (each d, J = 8.3 Hz, total 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 11.73 (broad s, 1H);

<1211> MS (ESI) m/z 570 (M^++1), 572 (M^++3).

<1212> [공정 2] 4-[1-[3-클로로-4-(3-인돌릴카르보닐아미노)페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<1213>

<1214> 4-[1-[3-클로로-4-(3-인돌릴카르보닐아미노)페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(320 mg, 0.56 mmol)의 THF(14 mL)현탁액에 0.25N NaOH(8.20 mL, 2.05 mmol)를 가하여 반응액을 실온에서 5시간 교반한다. 반응액을 빙냉하 1N HCl(10 mL)에 부어 석출되는 결정을 여과하여 모아, 물세척 후, 감압하에 건조하여 표제물(295 mg, 88%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<1215> IR (ATR) ν 3423, 3210, 2940, 2863, 1697, 1627, 1513, 1432 cm^{-1};

<1216> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.15 - 1.28 (m, 2H), 1.32 - 1.44 (m, 2H), 1.87 - 2.07 (m, 4H), 2.10 - 2.33 (m, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.30 and 3.45 (each m, total 1H), 3.57 (s, 3H), 3.60 - 3.93 (m, 5H), 4.15 and 4.33 (each m, total 1H), 5.31 and 5.38 (each m, total 1H), 7.12 - 7.21 (m, 3H), 7.37 and 7.39 (each d, J = 1.4 Hz, total 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 and 7.66 (each d, J = 8.3 Hz, total 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 11.73 (broad s, 1H);

<1217> MS (ESI) m/z 556 (M^++1), 558 (M^++3);

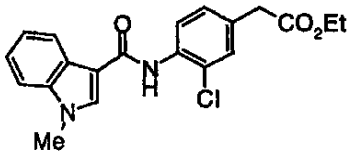
<1218> Anal. Calcd for $C_{29}H_{31}ClFN_3O_5$ · H_2O: C, 60.68; H, 5.79; N, 7.32.

<1219> Found: C, 60.90; H, 5.29; N, 7.32.

<1220> 실시예 39

<1221> 4-[1-[3-클로로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<1222> [공정 1] 3-클로로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐초산 에틸 에스테르의 합성



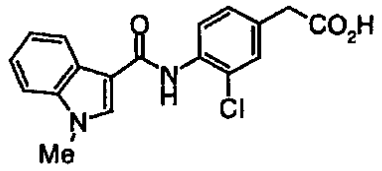
<1223>

<1224> 1-메틸인돌-3-카르복실산(1.01 g, 5.71 mmol), 4-아미노-3-클로로페닐초산 에틸 에스테르(1.22 g, 5.71 mmol), HOBt(0.86 g, 6.34 mmol) 및 DMAP(0.14 g, 1.15 mmol)의 DMF(20 mL)용액에, EDC ·HCl(1.44 g, 7.49 mmol)을 가한 후, 반응혼합액을 70℃에서 18시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각 후, 물(30 mL)을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수로 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸(1:1, v/v) 유분으로부터 3-클로로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐초산 에틸 에스테르(639 mg, 30%)를 황색 고형물로서 얻었다.

<1225> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.43 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.28 (broad s, 1H), 8.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H);

<1226> MS (ESI) m/z 371 (M^++1), 373 (M^++3).

<1227> [공정 2] 3-클로로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐초산의 합성

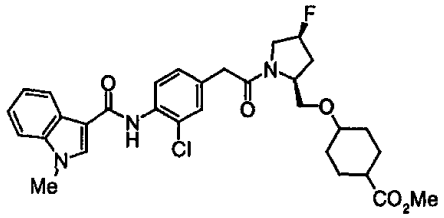


<1228>

<1229> 3-클로로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐초산 에틸 에스테르(639 mg, 1.72 mmol)의 THF(17.5 mL)용액에 0.25N NaOH(10.3 mL, 2.58 mmol)를 가하여 실온에서 4시간 교반한다. 반응액을 빙냉하 1N HCl(15 mL)에 부어 석출되는 결정을 여과하여 모아, 물세척 후, 감압하 건조하여 3-클로로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐초산(549 mg, 93%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<1230> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.61 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.17 - 7.28 (m, 3H), 7.43 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.26 (s, 1H).

<1231> [공정 3] 4-[1-[3-클로로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



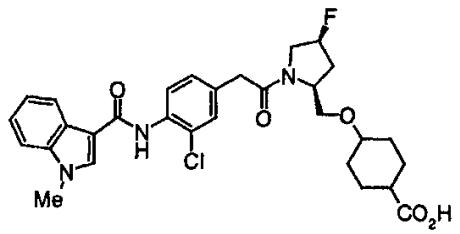
<1232>

<1233> 3-클로로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐초산(82.0 mg, 0.24 mmol), [(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(62.0 mg, 0.24 mmol), HOBt(6.0 mg, 0.05 mmol) 및 DMAP(6.0 mg, 0.05 mmol)의 DMF(2.0 mL)용액에, EDC ·HCl(60.0 mg, 0.31 mmol)를 가한 후, 반응혼합액을 실온에서 6시간 교반한다. 반응액을 물(10 mL)에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수로 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸 유분으로부터 4-[1-[3-클로로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(115 mg, 82%)를 담황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1234> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.21 - 1.32 (m, 2H), 1.40 - 1.53 (m, 2H), 1.97 - 2.50 (m, 7H), 3.26 (m, 1H), 3.33 and 3.50 (each m, total 1H), 3.57 - 4.01 (m, 11H [3.64 and 3.66 (each s, total 3H), 3.88 (s, 3H)], 4.21 and 4.38 (each m, total 1H), 5.24 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.31 - 7.42 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.26 (broad s, 1H), 8.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H);

<1235> MS (ESI) m/z 584 (M^++1), 586 (M^++3).

<1236> [공정 4] 4-[1-[3-클로로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<1237>

<1238> 4-[1-[3-클로로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(115 mg, 0.20 mmol)의 THF(2.5 mL)용액에 0.25N NaOH(1.50 mL, 0.38 mmol)를 가하여 반응액을 실온에서 5시간 교반한다. 반응액을 빙냉하 1N HCl(3.0 mL)에 부어 석출되는 결정을 여과하여 모아, 물세척 후, 감압하에 건조하여 표제물(94 mg, 88%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<1239> IR (ATR) 2938, 2863, 1724, 1646, 1577, 1511, 1465 cm^{-1};

<1240> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.19 - 1.39 (m, 4H), 1.90 - 2.11 (m, 4H), 2.14 - 2.27 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.43 - 3.87 (m, 6H), 3.89 (s, 3H), 4.16 and 4.34 (each m, total 1H), 5.31 and 5.38 (each m, total 1H), 7.18 - 7.28 (m, 3H), 7.37 and 7.39 (each s, total 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 and 7.71 (each d, J = 8.1 Hz, total 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 11.95 (broad s, 1H);

<1241> MS (ESI) m/z 570 (M^++1), 572 (M^++3);

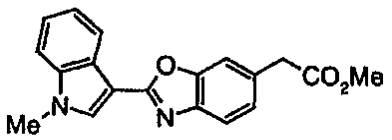
<1242> Anal. Calcd for $C_{30}H_{33}ClFN_3O_5$ · 0.75 H_2O: C, 61.75; H, 5.96; N, 7.20.

<1243> Found: C, 61.85; H, 5.92; N, 6.83.

<1244> 실시예 40

<1245> 4-[(4S)-플루오로-1-[2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산:

<1246> [공정 1] 2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴초산 메틸 에스테르의 합성



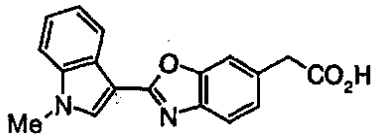
<1247>

<1248> 1-메틸-3-인돌카르복실산(1.00 g, 5.71 mmol), 4-아미노-3-히드록시페닐초산 메틸 에스테르(1.03 g, 5.71 mmol) 및 붕산(1.05 g, 17.1 mmol)의 혼합물을 크실렌(20 mL) 중, Dean-Stark 탈수관을 사용하여 24시간 가열환류한다. 반응혼합액을 실온으로 냉각 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-초산에틸(4:1, v/v) 유분으로부터 2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴초산 메틸 에스테르(0.20 g, 11%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1249> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.72 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.21 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.45 (m, 1H);

<1250> MS (ESI) m/z 321 (M^++1).

<1251> [공정 2] 2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴초산의 합성



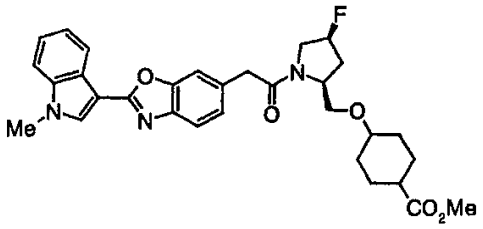
<1252>

<1253> 2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴초산 메틸 에스테르(200 mg, 0.62 mmol)의 THF(6.5 mL)용액에 0.25N NaOH(3.75 mL, 0.93 mmol)를 가하여 실온에서 2시간 교반한다. 반응액을 빙냉하 1N HCl(10 mL)에 부어 석출되는 결정을 여과하여 모아, 물세척 후, 감압하 건조하여 2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴초산(189 mg, 99%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<1254> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.73 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 7.24 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.64 (m, 3H), 8.32 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 12.37 (broad s, 1H);

<1255> MS (ESI) m/z 307 (M^++1).

<1256> [공정 3] 4-[(4S)-플루오로-1-[2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



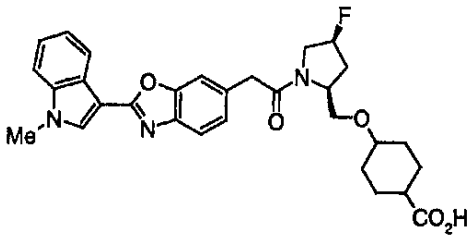
<1257>

<1258> 2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴초산(251 mg, 0.82 mmol), [(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(212 mg, 0.82 mmol), HOBt(22.0 mg, 0.16 mmol) 및 DMAP(20.0 mg, 0.16 mmol)의 DMF(5.0 mL)용액에, EDC ·HCl(204 mg, 1.07 mmol)을 가한 후, 반응혼합액을 실온에서 4시간 교반한다. 반응액을 물(10 mL)에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수로 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸 유분으로부터 4-[(4S)-플루오로-1-[2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(431 mg, 96%)를 황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1259> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.21 - 1.34 (m, 2H), 1.40 - 1.53 (m, 2H), 1.96 - 2.15 (m, 4H), 2.19 - 2.50 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.35 and 3.50 (each m, total 1H), 3.64 and 3.66 (each s, total 3H), 3.69 - 3.87 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 - 4.06 (m, 2H), 4.25 and 4.39 (each m, total 1H), 5.23 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.34 - 7.41 (m, 3H), 7.49 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.44 (m, 1H);

<1260> MS (ESI) m/z 548 (M^++1).

<1261> [공정 4] 4-[(4S)-플루오로-1-[2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<1262>

<1263> 4-[(4S)-플루오로-1-[2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(431 mg, 0.79 mmol)의 THF(8.0 mL)용액에 0.25N NaOH(5.00 mL, 1.25 mmol)를 가하여 반응액을 실온에서 5시간 교반한다. 반응액을 빙냉하 1N HCl(10 mL)에 부어 석출되는 결정을 여과하여 모아, 물세척 후, 감압하에 건조하여 표제물(396 mg, 94%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<1264> IR (ATR) 2938, 2861, 1718, 1644, 1627, 1575, 1523, 1423 cm^{-1};

<1265> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.15 - 1.27 (m, 2H), 1.32 - 1.45 (m, 2H), 1.89 - 2.11 (m, 4H), 2.14 - 2.29 (m, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.75 - 3.95 (m, 6H), 3.97 (s, 3H), 4.11 and 4.38 (each m, total 1H), 5.35 and 5.40 (each m, total 1H), 7.22 (m, 1H), 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.55 - 7.67 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 12.03 (broad s, 1H);

<1266> MS (ESI) m/z 534 (M^++1);

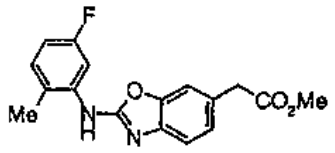
<1267> Anal. Calcd for $C_{30}H_{32}FN_3O_5$: C, 67.53; H, 6.04; N, 7.87.

<1268> Found: C, 67.33; H, 6.06; N, 7.70.

<1269> 실시예 41

<1270> 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<1271> [공정 1] [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르의 합성



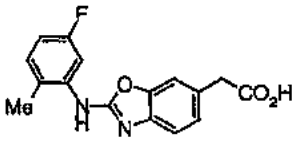
<1272>

<1273> 4-아미노-3-히드록시페닐초산 메틸 에스테르(2.17 g, 12.0 mmol)를 메탄올(50 ml) 중, 5-플루오로-2-메틸페닐이소티오시안산(2.00 g, 12.0 mmol)을 실온에서 가한다. 반응액을 27시간 교반 후, 산화제2수은(황색)(3.12 g, 14.4 mmol)을 가하여 반응액을 70℃에서 4시간 교반한다. 실온으로 냉각 후, 반응액을 셀라이트로 여과하고, 메탄올로 세척한 후, 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름/초산에틸(10/1) 유분으로부터 [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(1.73 g, 46%)를 담갈색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1274> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.13 (s, 3H), 3.705 (s, 2H), 3.711 (s, 3H), 6.74 (dt, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (br, 1H), 7.15 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 11.0, 2.7 Hz, 1H).

<1275> MS (ESI) m/z 315 (M^++1).

<1276> [공정 2] [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]초산



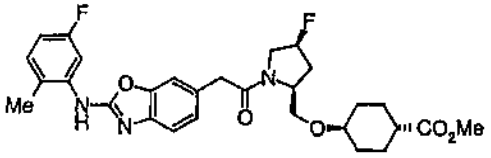
<1277>

<1278> [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(1.73 g, 5.50 mmol)를 THF/메탄올(2:1, 30 ml)에 용해하고, 1N NaOH(20 ml)를 가하여 실온에서 3.5시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매를 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]초산(1.60 g, 97%)을 무색 결정성 분말로서 얻었다.

<1279> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.49 (s, 3H), 3.64 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 6.87 (dt, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.95 and 7.98 (each s, total 1H, amide isomers), 9.80 (br, 1H).

<1280> MS (ESI) m/z 301 (M^++1).

<1281> [공정 3] 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸] -(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



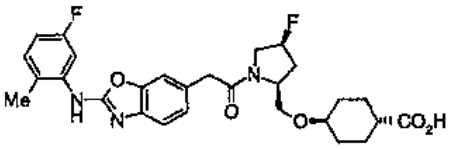
<1282>

<1283> [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]초산, 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(259 mg, 1.0 mmol), EDC ·HCl(288 mg, 1.5 mmol), HOBt(203 mg, 1.5 mmol) 및 트리에틸아민(0.70 ml, 5.0 mmol)을 DMF(5 ml) 중, 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 얼음물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 n-헥산/초산에틸(1/4) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(540 mg, 100%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1284> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20-1.83 (m, 6H), 1.96-2.12 (m, 4H), 2.20-2.51 (m, 5H), 3.24 (m, 1H), 3.34 and 3.50 (t and dd, J = 8.8 and 9.0, 6.8 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 3.65 and 3.67 (each s, total 3H, amide isomers), 3.72-4.42 (m, 4H), 5.16-5.35 (m, 1H), 6.74 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (br, 1H), 7.06-7.17 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 8.07 and 8.09 (each s, total 1H, amide isomers).

<1285> MS (ESI) m/z 542 (M^++1).

<1286> [공정 4] 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸] -(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<1287>

<1288> 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(540 mg, 1.0 mmol)를 THF/메탄올(20/10 ml)에 용해하고, 1N NaOH(20 ml)를 가하여 실온에서 14시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매를 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압하에 건조하여 표제물(477 mg, 90%)을 무색 결정성 분말로서 얻었다.

<1289> IR (ATR) ν 2939, 2864, 1701, 1639, 1610, 1576, 1437 cm^{-1};

<1290> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.10-1.41 (m, 4H), 1.82-2.01 (m, 4H), 2.10-2.21 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.14-3.57 (m, 3H), 3.62-3.95 (m, 4H), 4.14 and 4.32 (m and q, J = 7.3 Hz, total 1H, amide isomers), 5.31 and 5.37 (each d, J = 53.4 and 53.4 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 6.87 (dt, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.05 and 7.08 (each d, each J = 8.3 Hz, total 1H, amide isomers), 7.24 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 9.77 (br, 1H), 12.03 (br, 1H).

<1291> MS (ESI) m/z 528 (M^++1);

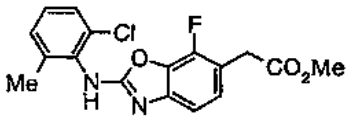
<1292> Anal. Calcd for $C_{28}H_{31}F_2N_3O_5 \cdot 0.2H_2O$: C, 63.31; H, 5.96; N, 7.91; F, 7.1 5.

<1293> Found: C, 63.13; H, 5.89; N, 7.71; F, 7.15.

<1294> 실시예 42

<1295> 트랜스-4-[1-[[2-(2-클로로-6-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<1296> [공정 1] [2-(2-클로로-6-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르의 합성

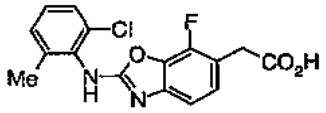
<1297> 

<1298> (4-아미노-2-플루오로-3-히드록시페닐)초산 메틸 에스테르(1.0 g, 5.02 mmol)를 메탄올(30 ml)에 용해하고, 2-클로로-6-메틸페닐 이소티오시안산(841 mg, 4.58 mmol)을 실온에서 가한다. 반응액을 5일간 교반 후, 산화제2수은(황색)(1.14 g, 4.36 mmol)을 가하여 70℃에서 23시간 교반한다. 냉각 후, 반응액을 셀라이트로 여과, 메탄올로 세척한다. 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름/초산에틸(30/1) 유분으로부터, [2-(2-클로로-6-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(1.45 g, 95%)를 적색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1299> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.38 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 7.05 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.3 Hz, 1H).

<1300> MS (ESI) m/z 349 (M^++1), 351 (M^++3).

<1301> [공정 2] [2-(2-클로로-6-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산의 합성

<1302> 

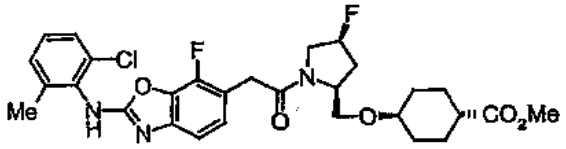
<1303> [2-(2-클로로-6-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(1.45 g, 4.16 mmol)의 THF/메탄올(4:1, v/v, 100 ml)용액에, 1N NaOH(40 ml)를 가하여 실온에서 17시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매를 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 얻어지는 결정을 여과하여 모아, 물세척 후, 감압건조하여 [2-(2-클로로-6-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산(1.30 g, 93%)을 무색 결정성 분말로서 얻었다.

<1304> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.28 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 7.01 and 7.03 (each s, total 1H, amide isomers), 7.07

(t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

<1305> MS (ESI) m/z 335 (M^++1), 337 (M^++3).

<1306> [공정 3] 트랜스-4-[1-[[2-(2-클로로-6-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

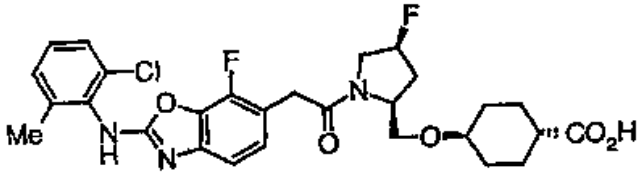
<1307> 

<1308> [2-(2-클로로-6-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(167 mg, 0.50 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(130 mg, 0.50 mmol), EDC ·HCl(144 mg, 0.75 mmol), HOBt(101 mg, 0.75 mmol) 및 트리에틸아민(0.35 ml, 2.50 mmol)을 DMF(4 ml) 중, 실온에서 20시간 교반한다. 반응액을 얼음물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 박층 크로마토그래피로 정제하여 클로로포름/아세톤(5/1) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[2-(2-클로로-6-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(238 mg, 83%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1309> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.21-1.53 (m, 4H), 1.95-2.31 (m, 7H), 2.43 (s, 3H), 2.49 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.33 and 3.54 (t and dd, J = 10.0 and 8.8, 6.4 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 3.65 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.68-4.04 (m, 3H), 4.30 and 4.36 (q and m, J = 6.8 Hz, total 1H, 5.25 and 5.30 (each dt, J = 54.2, 3.8 and 53.2, 2.7 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7.00-7.22 (m, 3H), 7.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H).

<1310> MS (ESI) m/z 576 (M^++1), 578 (M^++3).

<1311> [공정 4] 트랜스-4-[1-[[2-(2-클로로-6-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<1312> 

<1313> 트랜스-4-[1-[[2-(2-클로로-6-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(238 mg, 0.413 mmol)를 THF/메탄올(8/4, 12 ml)에 용해하고, 1N NaOH(4 ml)를 가하여 실온에서 14시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매를 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(191 mg, 82%)을 무색 결정성 분말로서 얻었다.

<1314> IR (ATR) ν 3743, 3674, 2939, 1704, 1635, 1583, 1504, 1452 cm^{-1};

<1315> ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 1.10-1.42 (m, 5H), 1.81-2.22 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.18 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.42-4.02 (m, 6H), 4.11 and 4.35 (m and q, J = 7.1 Hz, total 1H, amide isomers), 5.31 and 5.39 (each d, J = 55.2 and 54.7 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 6.96-7.03 (m, 2H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

<1316> MS (ESI) m/z 562 (M^++1), 564 (M^++3);

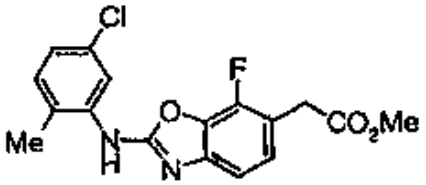
<1317> Anal. Calcd for $C_{28}H_{30}ClF_2N_3O_5$ ·0.5H_2O: C, 58.90; H, 5.47; N, 7.36; Cl, 6.21; F, 6.65.

<1318> Found: C, 58.85; H, 5.44; N, 7.19; Cl, 6.18; F, 6.47.

<1319> 실시예 43

<1320> 트랜스-4-[1-[[2-(5-클로로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<1321> [공정 1] [2-(5-클로로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르의 합성

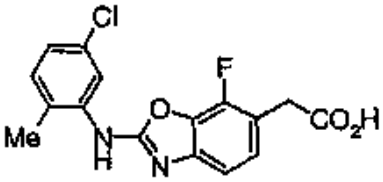
<1322> 

<1323> (4-아미노-2-플루오로-3-히드록시페닐)초산 메틸 에스테르(1.0 g, 5.02 mmol)를 메탄올(30 ml)에 용해하고, 5-클로로-2-메틸페닐 이소티오시안산(0.674 ml , 4.58 mmol)을 가한 후, 실온에서 5일간 교반한다. 반응액에 산화제2수은 (황색)(1.14 g, 4.36 mmol)을 가하여 70℃에서 6시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각하여, 셀라이트로 여과하고, 메탄올로 세척한다. 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름/초산에틸(30/1, v/v) 유분으로부터 [2-(5-클로로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(1.67 g, 100%)를 갈색 고형물로서 얻었다.

<1324> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.32 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 7.04 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H).

<1325> MS (ESI) m/z 349 (M^++1), 351 (M^++3).

<1326> [공정 2] [2-(5-클로로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산의 합성

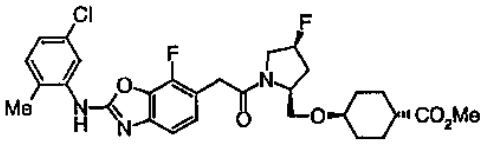
<1327> 

<1328> [2-(5-클로로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(1.67 g, 4.79 mmol)를 THF/메탄올(4:1, v/v, 100 ml)에 용해하고, 1N NaOH(40 ml)를 가하여 실온에서 12시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매를 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [2-(5-클로로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산(1.39 g, 87%)을 무색 결정성 분말로서 얻었다.

<1329> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.30 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 7.12 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 12.46 (br, 1H).

<1330> MS (ESI) m/z 335 (M^++1), 337 (M^++3).

<1331> [공정 3] 트랜스-4-[1-[[2-(5-클로로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

<1332> 

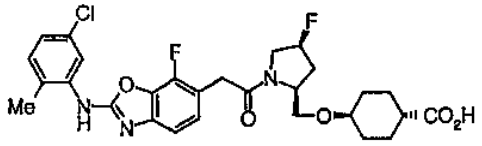
<1333> [2-(5-클로로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산(167 mg, 0.50 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(130

mg, 0.50 mmol), EDC ·HCl(144 mg, 0.75 mmol), HOBt(101 mg, 0.75 mmol) 및 트리에틸아민(0.35 ml, 2.50 mmol)을 DMF(4 ml) 중, 실온에서 19시간 교반한다. 반응액을 얼음물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 박층판을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/아세톤(5/1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[2-(5-클로로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(261 mg, 91%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1334> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.22-1.56 (m, 5H), 1.95-2.29 (m, 7H), 2.30 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 3.21-3.60 (m, 2H), 3.65 and 3.67 (each s, total 3H, amide isomers), 3.70 (s, 1H), 3.17-4.05 (m, 3H), 4.31-4.43 (m, 1H), 5.27 and 5.31(each dt, J = 53.7, 4.4 and 52.7, 3.8 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7.02-7.14 (m, 4H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H).

<1335> MS (ESI) m/z 576 (M^++1), 578 (M^++3).

<1336> [공정 4] 트랜스-4-[1-[[2-(5-클로로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<1337> 

<1338> 트랜스-4-[1-[[2-(5-클로로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(202 mg, 0.359 mmol)를 THF/메탄올(4:1, v/v, 12 ml)에 용해하고, 1N NaOH(4 ml)를 가하여 실온에서 14시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매를 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(202 mg, 79%)을 무색 결정성 분말로서 얻었다.

<1339> IR (ATR) ν 3168, 2937, 1702, 1639, 1577, 1450 cm^{-1};

<1340> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.09-1.41 (m, 5H), 1.83-2.22 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.19 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.44-4.41 (m, 7H), 5.32 and 5.43 (each d, each J = 54.4 Hz, total 1H, amide isomers), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 10.04 (br, 1H).

<1341> MS (ESI) m/z 562 (M^++1), 564 (M^++3);

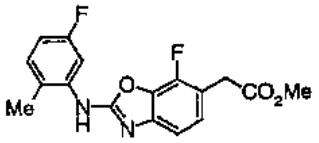
<1342> Anal. Calcd for $C_{28}H_{30}ClF_2N_3O_5$ ·0.5H_2O: C, 58.90; H, 5.47; N, 7.36; Cl, 6.21; F, 6.65.

<1343> Found: C, 59.13; H, 5.40; N, 7.15; Cl, 6.21; F, 6.48.

<1344> 실시예 44

<1345> 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<1346> [공정 1] [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르의 합성

<1347> 

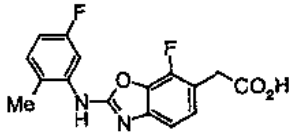
<1348> (4-아미노-2-플루오로-3-히드록시페닐)초산 메틸 에스테르(1.0 g, 5.02 mmol)를 메탄올(30 ml)에 용해하고, 5-플루오로-2-메틸페닐 이소티오시안산(1.0 g, 5.98 mmol)을 가하여 실온에서 5일간 교반한다. 반응액에 산화제2수은(황색)(1.14 g, 4.36 mmol)을 가하여 70℃에서 6시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각 후, 반응혼합액을

셀라이트로 여과하고 메탄올로 세척한다. 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/초산에틸(30/1, v/v) 유분으로부터 [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(810 mg, 56%)를 핑크색 고형물로서 얻었다.

<1349> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.32 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 6.75 (dt, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.87 (br, 1H), 7.11 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 11.0, 6.7 Hz, 1H).

<1350> MS (ESI) m/z 333 (M^++1).

<1351> [공정 2] [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산의 합성



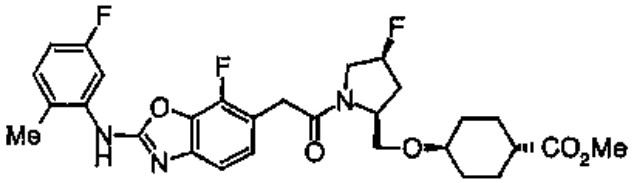
<1352>

<1353> [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(810 mg, 2.44 mmol)를 THF/메탄올(2:1, v/v, 90 ml)에 용해하고, 1N NaOH(30 ml)를 가하여 실온에서 12시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산(700 mg, 90%)을 담갈색 고형물로서 얻었다.

<1354> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.29 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 6.89 (dt, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.20 and 7.22 (each s, total 1H, amide isomers), 7.25 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 10.06 (br, 1H).

<1355> MS (ESI) m/z 319 (M^++1).

<1356> [공정 3] 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



<1357>

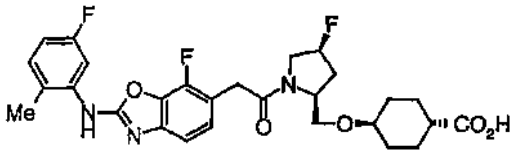
<1358> [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산(159 mg, 0.50 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(130 mg, 0.50 mmol), EDC ·HCl(144 mg, 0.75 mmol), HOBt(101 mg, 0.75 mmol) 및 트리에틸아민(0.35 ml, 2.50 mmol)을 DMF(4 ml)에 용해하여 실온에서 19시간 교반한다. 반응혼합액을 얼음물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거한다. 얻어지는 잔사를 박층판을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/아세톤(5/1) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(243 mg, 87%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1359> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.21-1.62 (m, 4H), 1.97-2.29 (m, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 3.22-3.61 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.71-4.09 (m, 3H), 4.31-4.44 (m, 1H), 5.18-5.41 (m, 1H), 6.75 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.09-7.18 (m, 3H), 7.21 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 10.7, 2.2 Hz, 1H).

<1360> MS (ESI) m/z 560 (M^++1).

<1361> [공정 4] 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-

(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<1362>

<1363> 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(243 mg, 0.434 mol)를 THF/메탄올(8/4 ml)에 용해하고, 1N NaOH(4 ml)를 가하여 실온에서 14시간 교반한다. 반응혼합액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(184 mg, 78%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<1364> IR (ATR) ν 3224, 2937, 1720, 1703, 1639, 1610, 1579, 1452 cm^{-1};

<1365> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.12-1.43 (m, 4H), 1.82-2.22 (m, 7H), 2.30 (s, 3H), 3.20 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.40-4.08 (m, 6H), 4.13 and 4.36 (m and q, J = 7.1 Hz, total 1H, amide isomers), 5.32 and 5.40 (dt and d, J = 54.4, 4.4 and 53.5 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 6.89 (dt, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.05 and 7.08 (each t, J = 7.1 and 7.3 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7.21 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 10.04 (br, 1H).

<1366> MS (ESI) m/z 546 (M^++1);

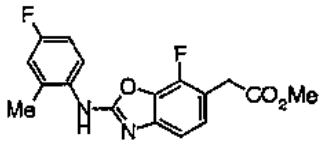
<1367> Anal. Calcd for $C_{28}H_{30}F_3N_3O_5$ ·0.4H_2O: C, 60.84; H, 5.62; N, 7.60; F, 10.3 1.

<1368> Found: C, 60.91; H, 5.49; N, 7.41; F, 10.32.

<1369> 실시예 45

<1370> 트랜스-4-[1-[[2-(4-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<1371> [공정 1] [2-(4-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르의 합성



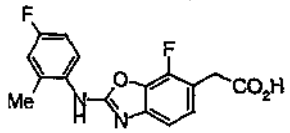
<1372>

<1373> (4-아미노-2-플루오로-3-히드록시페닐)초산 메틸 에스테르(1.0 g, 5.02 mmol)를 메탄올(30 ml)에 용해하고, 4-플루오로-2-메틸페닐 이소티오시안산(0.74 ml, 5.23 mmol)을 가하여 실온에서 5일간 교반한다. 반응액에 산화제 2수은 (황색)(1.14 g, 4.36 mmol)을 가하여 반응혼합액을 70℃에서 6시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 셀라이트로 여과하여 모아 메탄올로 세척한다. 여액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름/초산에틸(30/1) 유분으로부터 [2-(4-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(1.32 g, 91%)를 무색 고형물로서 얻었다.

<1374> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.34 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 6.71 (br, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 7.09 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H).

<1375> MS (ESI) m/z 333 (M^++1).

<1376> [공정 2] [2-(4-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산의 합성



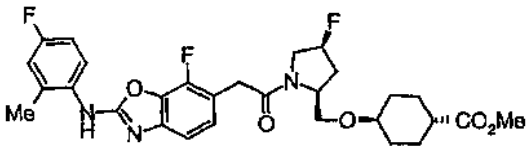
<1377>

<1378> [2-(4-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(1.32 g, 3.97 mmol)를 THF/메탄올(2:1, 120 ml)에 용해하고, 1N NaOH(40 ml)를 가하여 실온에서 12시간 교반한다. 반응혼합액을 감압하에 용매 유거한 후, 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [2-(4-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산(1.38 g, 100%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<1379> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.26 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 7.06-7.14 (m, 4H), 7.75 (m, 1H), 9.91 (s, 1H).

<1380> MS (ESI) m/z 319 (M^++1).

<1381> [공정 3] 트랜스-4-[1-[[2-(4-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



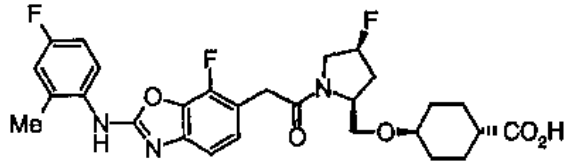
<1382>

<1383> [2-(4-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(159 mg, 0.50 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(130 mg, 0.50 mmol), EDC ·HCl(144 mg, 0.75 mmol), HOBt(101 mg, 0.75 mmol) 및 트리에틸아민(0.35 ml, 2.50 mmol)의 혼합물에 DMF(4 ml)를 가하여 실온에서 19시간 교반한다. 반응혼합액을 얼음물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔 박층판(TLC)을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/아세톤 (5/1) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[2-(4-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(245 mg, 88%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1384> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.27-1.57 (m, 5H), 1.96-2.28 (m, 7H), 2.32 (s, 3H), 2.45 and 2.51 (each d, J = 15.7 and 14.9 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 3.24-3.41 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.65 and 3.67 (each s, total 3H, amide isomers), 3.72-4.06 (m, 3H), 4.31-4.43 (m, 1H), 5.27 and 5.31 (each dt, J = 54.0, 4.7 and 53.2, 4.3 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 6.92-7.08 (m, 3H), 7.13 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H).

<1385> MS (ESI) m/z 560 (M^++1).

<1386> [공정 4] 트랜스-4-[1-[[2-(4-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<1387>

<1388> 트랜스-4-[1-[[2-(4-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(245 mg, 0.438 mmol)를 THF/메탄올(2:1, 12 ml)에 용해하고, 1N NaOH(4 ml)를 가하여 실온에서 14시간 교반한다. 반응혼합액을 감압하에 용매 유거한 후, 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(199 mg, 83%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<1389> IR (ATR) ν 3165, 2941, 1699, 1635, 1581, 1496, 1454 cm^{-1};

<1390> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.10-1.27 (m, 2H), 1.34 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 1.82-2.22 (m, 7H), 2.30 (s, 3H), 3.19 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.40-4.03 (m, 6H), 4.13 and 4.35 (m and q, J = 7.1 Hz, total 1H, amide isomers), 5.32 and 5.40 (d and dt, J = 54.9, 4.6 and 53.7 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 6.99-7.16 (m, 4H), 7.76 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 9.89 (br, 1H), 12.04 (br, 1H).

<1391> MS (ESI) m/z 546 (M^++1);

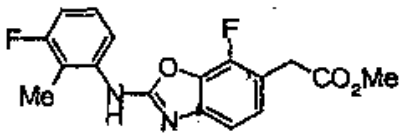
<1392> Anal. Calcd for $C_{28}H_{30}F_3N_3O_5$ ·0.4H_2O: C, 60.84; H, 5.62; N, 7.60; F, 10.31.

<1393> Found: C, 61.15; H, 5.71; N, 7.15; F, 9.97.

<1394> 실시예 46

<1395> 트랜스-4-[1-[[2-(3-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산

<1396> [공정 1] [2-(3-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르의 합성

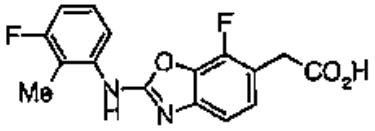
<1397> 

<1398> 3-플루오로-2-메틸아닐린(0.57 ml, 5.0 mmol)을 THF(20 ml)에 용해하고, 티오포스겐(990 mg, 5.0 mmol)을 실온 교반하에 가한다. 반응혼합액을 실온에서 4시간 교반 후, (4-아미노-2-플루오로-3-히드록시페닐)초산 메틸 에스테르(996 mg, 5.0 mmol)를 가하고, 추가로 반응혼합액을 실온에서 2일간 교반한다. 반응혼합액에 산화제2수은(황색)(1.08 g, 5.0 mmol)을 가하여 70℃에서 4.5시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 셀라이트로 여과하고 메탄올로 세척한다. 여액을 감압하에 용매 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 n-헥산/초산에틸(4/1) 유분으로부터 [2-(3-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(1.21 g, 73%)를 무색 고형물로서 얻었다.

<1399> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.27 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 6.87 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

<1400> MS (ESI) m/z 333 (M^++1).

<1401> [공정 2] [2-(3-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산의 합성

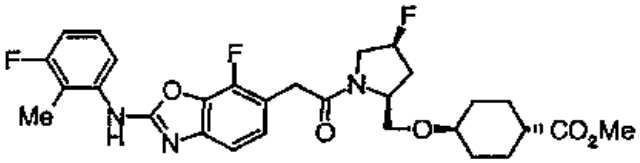
<1402> 

<1403> [2-(3-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(1.21 g, 3.64 mmol)를 THF/메탄올(2:1, 60 ml)에 용해하고, 1N NaOH(20 ml)를 가하여 실온에서 17시간 교반한다. 반응혼합액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조 [2-(3-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산(1.10 g, 15%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<1404> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.21 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.66 (s, 2H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 7.26 and 7.30 (each d, J = 7.8 and 8.1 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7.72 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 10.10 (br, 1H).

<1405> MS (ESI) m/z 319 (M^++1).

<1406> [공정 3] 트랜스-4-[1-[[2-(3-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



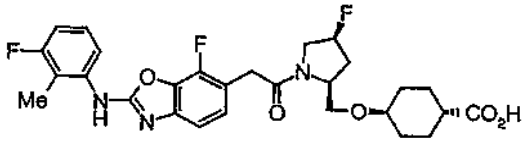
<1407>

<1408> [2-(3-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산(159 mg, 0.50 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(130 mg, 0.50 mmol), EDC ·HCl(144 mg, 0.75 mmol), HOBt(101 mg, 0.75 mmol) 및 트리에틸아민(0.35 ml, 2.50 mmol)의 혼합물에 DMF(4 ml)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응혼합액을 얼음물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거한다. 얻어지는 잔사를 박층판을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/아세톤(5/1) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[2-(3-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(264 mg, 94%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1409> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.91-1.58 (m, 4H), 1.96-2.21 (m, 5H), 2.25 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.27 and 2.48 (each m, total 1H, amide isomers), 3.22-3.33 (m, 1H), 3.35 and 3.56 (t and tt, J = 8.5 and 9.3, 6.1 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 3.65 and 3.67 (each s, total 3H, amide isomers), 3.69 (s, 1H), 3.70-4.02 (m, 5H), 4.33 and 4.39 (q and dt, J = 7.6 and 7.8, 4.4 Hz, total 1H, amide isomers), 5.27 and 5.31 (each dt, = 54.0, 4.1 and 53.0, 3.9 Hz, total 1H, amide isomers), 6.86 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.06 and 7.08 (each t, J = 7.8 and 11.7 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7.16-7.29 (m, 2H), 7.88 (dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H).

<1410> MS (ESI) m/z 560 (M^++1).

<1411> [공정 4] 트랜스-4-[1-[[2-(3-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<1412>

<1413> 트랜스-4-[1-[[2-(3-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(264 mg, 0.472 mmol)를 THF/메탄올(2:1, 30 ml)에 용해하고, 1N NaOH(10 ml)를 가하여 실온에서 17시간 교반한다. 반응혼합액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(199 mg, 83%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<1414> IR (ATR) ν 3167, 2939, 1701, 1641, 1581, 1452 cm^{-1};

<1415> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.09-1.39 (m, 5H), 1.83-2.03 (m, 5H), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.50 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.19 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.41-4.06 (m, 4H), 4.12 and 4.36 (m and q, J = 6.8 Hz, total 1H, amide isomers), 5.32 and 5.40 (dt and d, J = 54.5, 5.4 and 54.8 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.13 and 7.15 (each d, J = 2.7 and 2.9 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7.28 (dd, J = 14.9, 8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

<1416> MS (ESI) m/z 546 (M^++1);

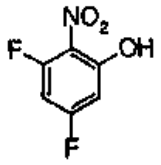
<1417> Anal. Calcd for $C_{28}H_{30}F_3N_3O_5$ ·0.1HCl 1.4H_2O: C, 58.55; H, 5.77; N, 7.32; F, 9.92.

<1418> Found: C, 58.24; H, 5.38; N, 7.09; F, 9.63.

<1419> 실시예 47

<1420> 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-4-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

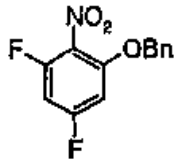
<1421> [공정 1] 4,6-디플루오로-2-히드록시니트로벤젠의 합성

<1422> 

<1423> 2,4,6-트리플루오로니트로벤젠(15.0 g, 84.7 mmol)의 DMSO(75 ml)용액에, 실온 교반하에 10N NaOH(18 ml, 180 mmol)를 적하한다. 적하 종료 후, 반응혼합액을 실온에서 18시간 교반한다. 반응혼합액을 1N HCl에 부어 중화 후, 에테르로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸/클로로포름(1/10) 유분으로부터 4,6-디플루오로-2-히드록시니트로벤젠(12.5 g, 84%)을 황색 고형물로서 얻었다.

<1424> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6.55-6.60 (m, 1 H), 6.68-6.71 (m, 1 H), 10.90 (s, 1 H).

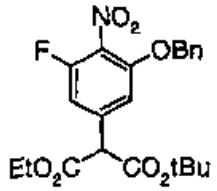
<1425> [공정 2] 2-벤질옥시-4,6-디플루오로벤젠의 합성

<1426> 

<1427> 4,6-디플루오로-2-히드록시니트로벤젠(12.5 g, 71.1 mmol)의 DMF(150 ml)용액에, 0℃에서 교반하에 수소화나트륨(60% 유성, 3.70 g, 92.4 mmol)을 가하여 15분 교반한다. 반응혼합액에 0℃에서 브롬화벤질(11.0 ml, 92.4 mmol)을 적하한다. 적하 종료 후, 반응혼합액을 80℃에서 18시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 얼음-1N HCl에 부어 중화 후, 에테르로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸/헥산(1/5) 유분으로부터 2-벤질옥시-4,6-디플루오로벤젠(13.7 g, 73%)을 황색 고형물로서 얻었다.

<1428> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.18 (s, 2 H), 6.55-6.63 (m, 2 H), 7.32-7.46 (m, 5 H).

<1429> [공정 3] 5-벤질옥시-3-플루오로-4-니트로페닐말론산 tert-부틸 에틸 에스테르의 합성

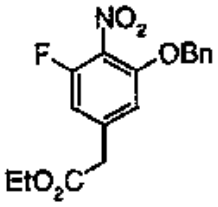
<1430> 

<1431> 말론산 tert-부틸 에틸 에스테르(10.0 g, 51.0 mmol)의 DMF(200 ml)용액에, 0℃에서 교반하에 수소화나트륨(60% 유성, 2.04 g, 51.0 mmol)을 가하여 동일 온도에서 30분 교반한다. 반응액에 0℃에서 2-벤질옥시-4,6-디플루오로벤젠(9.02 g, 34.0 mmol)의 DMF(60 ml)용액을 적하한다. 반응혼합액을 80℃에서 18시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 얼음-1N HCl에 부어 중화 후, 에테르로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸/헥산(1/5) 유분으로부터 5-벤질옥시-3-플루오로-4-니트로페닐말론산 tert-부틸 에틸 에스테르(2.91 g, 17%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1432> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.24-1.30 (m, 3 H), 1.47 (s, 9 H), 4.11-4.28 (m, 2 H), 4.47 (s, 1 H), 5.20 (s, 2 H),

6.91 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.32-7.39 (m, 5 H).

<1433> [공정 4] 5-벤질옥시-3-플루오로-4-니트로페닐초산 에틸 에스테르의 합성

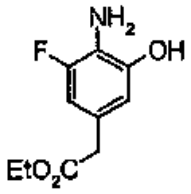


<1434>

<1435> 5-벤질옥시-3-플루오로-4-니트로페닐말론산 tert-부틸 에틸 에스테르(2.89 g, 6.67 mmol)를 염화메틸렌(30 ml)에 용해하고, 트리플루오로초산(30 ml)을 가하여 실온에서 3.5시간 교반한다. 반응혼합액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 포화중조수용액을 가하여 중화 후, 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸/헥산(1/5) 유분으로부터 5-벤질옥시-3-플루오로-4-니트로페닐초산 에틸 에스테르(1.57 g, 70%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1436> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 3.60 (s, 2 H), 4.17 (q, J = 7.2, 14.4 Hz, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 6.80 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 7.27-7.40 (m, 5 H).

<1437> [공정 5] 4-아미노-3-플루오로-5-히드록시페닐초산 에틸 에스테르의 합성

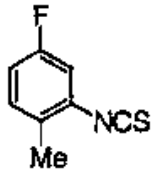


<1438>

<1439> 3-플루오로-4-니트로-5-벤질옥시페닐초산 에틸 에스테르(1.54 g, 4.62 mmol) 및 10% 팔라듐-탄소(122 mg)를 EtOH(20 ml) 중, 실온 교반하에 20시간 상압하에 접촉수소화를 행한다. 반응혼합액을 여과하여 촉매를 여과 제거 후, 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸/헥산(1/2) 유분으로부터 4-아미노-3-플루오로-5-히드록시페닐초산 에틸 에스테르(639 mg, 65%)를 갈색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1440> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 3.43 (s, 2 H), 4.15 (q, J = 7.2, 14.4 Hz, 2 H), 6.48 (s, 1 H), 6.54 (d, J = 10.4 Hz, 1 H).

<1441> [공정 6] 이소티오시안산 5-플루오로-2-메틸페닐 에스테르의 합성

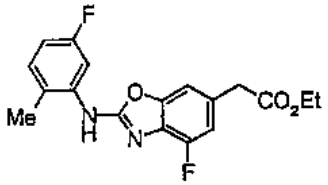


<1442>

<1443> 탄산칼슘(2.46 g, 24.6 mmol) 및 티오포스겐(750 ㎕, 9.84 mmol)의 염화메틸렌/물(1/1, 40 ml)혼합물에, 0℃에서 교반하에 5-플루오로-2-메틸아닐린(1.23 g, 9.84 mmol)의 염화메틸렌(10 ml)용액을 적하한다. 적하 종료 후, 반응혼합액을 추가로 0℃에서 35분 교반한다. 반응혼합액을 얼음-1N HCl에 부어 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 이소티오시안산 5-플루오로-2-메틸페닐 에스테르(1.45 g, 88%)를 갈색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1444> MS (ESI) m/z 167 (M^+).

<1445> [공정 7] [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-4-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산 에틸 에스테르의 합성



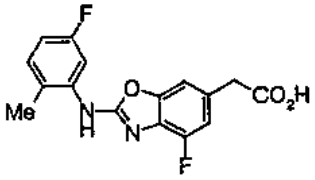
<1446>

<1447> 이소티오시안산 5-플루오로-2-메틸페닐 에스테르(184 mg, 1.10 mmol)의 메탄올(20 ml)용액에, 실온 교반하에 4-아미노-3-플루오로-5-히드록시페닐초산 에틸 에스테르(233 mg, 1.10 mmol)를 가한 후, 반응혼합액을 70℃에서 1시간 교반한다. 반응액에 산화제2수은(황색)(262 mg, 1.21 mmol)을 가하고, 추가로 30분 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각 후, 셀라이트로 여과하고 메탄올로 세척한다. 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/메탄올(10/1) 유분으로부터 [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-4-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산 에틸 에스테르(216 mg, 57%)를 담황색 고형물로서 얻었다.

<1448> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 3.67 (s, 2 H), 4.18 (q, J = 6.8, 14.4 Hz, 2 H), 6.74-6.79 (m, 1 H), 6.92-6.97 (m, 2 H), 7.14-7.17 (m, 2 H), 8.05-8.09 (m, 1 H).

<1449> MS (ESI) m/z 347 (M^++1).

<1450> [공정 8] [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-4-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산의 합성

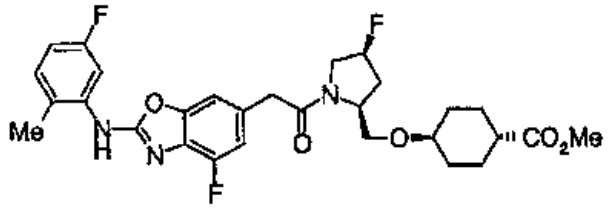


<1451>

<1452> [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-4-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산 에틸 에스테르(215 mg, 0.62 mmol)를 THF/메탄올(1/1, 20 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(12.4 ml, 3.10 mmol)를 가하여 실온에서 1시간 교반한다. 반응액을 1N HCl에 부어 산성으로 한 후, 클로로포름/메탄올(10/1)로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-4-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산(165 mg, 83%)을 담갈색 고형물로서 얻었다.

<1453> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.28 (s, 3 H), 3.66 (s, 2 H), 6.87-6.91 (m, 1 H), 7.03 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 7.23-7.29 (m, 3 H), 7.84-7.87 (m, 1 H), 9.98 (brs, 1 H); MS (ESI) m/z 319 (M^++1).

<1454> [공정 9] 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-4-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



<1455>

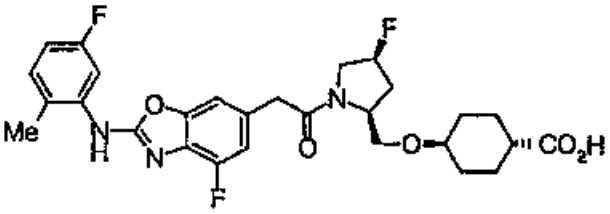
<1456> [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-4-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산(165 mg, 0.52 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(134 mg, 0.52 mmol) 및 EDC ·HCl(119 mg, 0.62 mmol)의 DMF(10 ml)용액에, 실온 교반하에 HOBt(14.0 mg, 0.10 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔 박층판(TLC)을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여, 헥산/초산에틸(1/5) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-4-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메

틸 에스테르(251 mg, 87%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1457> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of amide-isomers, δ: 1.24-1.32 (m, 2 H), 1.40-1.53 (m, 2 H), 1.96-2.52 (series of m, 7 H), 2.31 (s, 3 H), 3.22-4.41 (series of m, 8 H), 3.65 and 3.67 (s, total 3H), 4.28-4.42 (m, 1 H), 5.17-5.36 (m, 1 H), 6.73-6.77 (m, 1 H), 6.89-6.92 (m, 1 H), 7.12-7.16 (m, 3 H), 8.01-8.05 (m, 1 H).

<1458> MS (ESI) m/z 561 (M^++2).

<1459> [공정 10] 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-4-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<1460> 

<1461> 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-4-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(239 mg, 0.43 mmol)를 THF/메탄올(1/1, 20 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(8.50 ml, 2.14 mmol)를 가하여 실온에서 2시간 교반한다. 반응액에 1N HCl을 가하여 산성으로 한 후, 클로로포름/메탄올(10/1)로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/메탄올(15/1) 유분으로부터 표제물(233 mg, 100%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

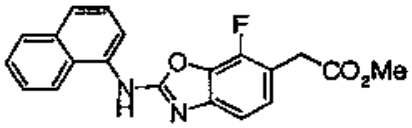
<1462> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of amide-isomers, δ: 1.22-1.33 (m, 2 H), 1.42-1.52 (m, 2 H), 2.02-2.62 (series of m, 7 H), 2.31 (s, 3 H), 3.23-4.42 (series of m, 8 H), 4.28-4.42 (m, 1 H), 5.17-5.36 (m, 1 H), 6.74-6.78 (m, 1 H), 6.89-6.92 (m, 1 H), 7.11-7.15 (m, 3 H), 7.75 (d, J = 10.5 Hz, 1 H).

<1463> MS (ESI) m/z 547 (M^++2).

<1464> 실시예 48

<1465> 트랜스-4-[1-[[2-(1-나프틸아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<1466> [공정 1] [2-(1-나프틸아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르의 합성

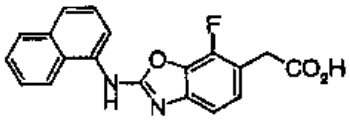
<1467> 

<1468> (4-아미노-2-플루오로-3-히드록시페닐)초산 메틸 에스테르(996 mg, 5.00 mmol)를 메탄올(50 ml)에 용해하고, 1-나프틸 이소티오시안산(926 mg, 5.00 mmol)을 가하여 실온에서 2일간 교반한다. 반응혼합액에 산화제2수은(황색)(1.08 g, 5.00 mmol)을 가하여 70℃에서 3.5시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 셀라이트로 여과하고 메탄올로 세척한다. 여액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 조결정을 클로로포름/n-헥산으로부터 재결정하여 [2-(1-나프틸아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(1.41 g, 81%)를 담회색 결정성 분말로서 얻었다.

<1469> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.717 and 3.723 (each s, total 3H, amide isomers), 3.75 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.05 and 7.07 (each d, J = 6.6 and 6.3 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7.53-7.59 (m, 3H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 7.1, 2.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H).

<1470> MS (ESI) m/z 351 (M^++1).

<1471> [공정 2] [2-(1-나프틸아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산의 합성

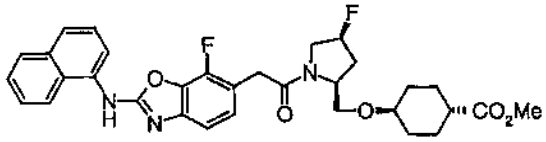
<1472> 

<1473> [2-(1-나프틸아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(1.41 g, 4.02 mmol)를 THF/메탄올(2/1, 30 ml)에 용해하고, 1N NaOH(10 ml)를 가하여 실온에서 12시간 교반한다. 반응혼합액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [2-(1-나프틸아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산(1.44 g, 100%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<1474> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.70 (s, 2H), 7.15 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.55-7.61 (m, 3H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.97 and 7.98 (d and m, J = 5.9 Hz, total 1H, amide isomers), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.25-8.30 (m, 1H), 10.64 (br, 1H).

<1475> MS (ESI) m/z 337 (M^++1).

<1476> [공정 3] 트랜스-4-[1-[[2-(1-나프틸아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

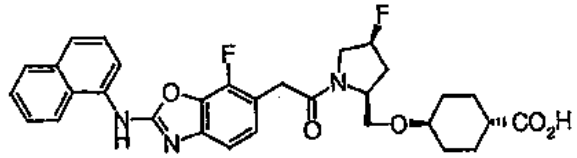
<1477> 

<1478> [2-(1-나프틸아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(168 mg, 0.50 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(130 mg, 0.50 mmol), EDC ·HCl(144 mg, 0.75 mmol), HOBt(101 mg, 0.75 mmol) 및 트리에틸아민 (0.35 ml, 2.50 mmol)의 혼합물에 DMF(5 ml)를 가하여 실온에서 3일간 교반한다. 반응혼합액을 얼음물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 박층판을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/아세톤(10/1) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[2-(1-나프틸아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(280 mg, 97%)를 담갈색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1479> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.15-1.57 (m, 5H), 1.95-2.53 (m, 8H), 3.19-3.58 (m, 2H), 3.64 and 3.66 (each s, total 3H, amide isomers), 3.71-4.06 (m, 3H), 4.29-4.45 (m, 1H), 5.17-5.39 (m, 1H), 6.95-7.11 (m, 2H), 7.51-7.56 (m, 3H), 7.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.07-8.13 (m, 2H), 8.56 (br, 1H).

<1480> MS (ESI) m/z 578 (M^++1).

<1481> [공정 4] 트랜스-4-[1-[[2-(1-나프틸아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<1482> 

<1483> 트랜스-4-[1-[[2-(1-나프틸아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(280 mg, 0.485 mmol)를 THF/메탄올(2:1, v/v, 15 ml)에 용해하고, 1N NaOH(5 ml)를 가하여 실온에서 3일간 교반한다. 반응혼합액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(204 mg, 74.6%)을 옅은 핑크색 고형물로서 얻었다.

<1484> IR (ATR) ν 3278, 2935, 2864, 1701, 1637, 1572, 1452 cm^{-1};

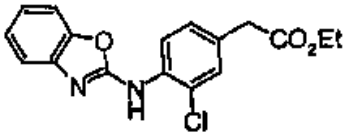
<1485> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.09-1.41 (m, 4H), 1.82-2.36 (m, 7H), 3.19 (m, 2H), 3.36-4.39 (m, 6H), 5.25-5.50 (m, 1H), 7.01-7.09 (m, 1H), 7.15 and 7.16 (each d, J = 2.9 and 3.2 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7.55-7.60 (m, 3H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97 and 7.98 (each d, J = 3.2 and 2.2 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 8.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.28 and 8.29 (each d, J = 5.1 and 4.2 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 10.64 (br, 1H), 12.04 (br, 1H).

<1486> MS (ESI) m/z 564 (M^++1).

<1487> 실시예 49

<1488> 트랜스-4-[1-[4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-3-클로로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<1489> [공정 1] [4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-3-클로로페닐]초산 에틸 에스테르의 합성

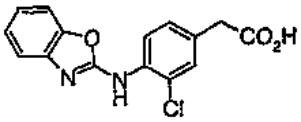
<1490> 

<1491> 2-클로로벤즈옥사졸(743 ㎕, 6.51 mmol) 및 4-아미노-3-클로로페닐초산 에틸 에스테르(1.30 g, 6.51 mmol)를 크실렌(10 ml) 중, 2시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각 후, 클로로포름(50 ml)으로 희석한다. 이것을 물세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 감압하에 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 n-헥산/초산에틸(9:1, v/v) 유분으로부터 [4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-3-클로로페닐]초산 에틸 에스테르(1.70 g, 79%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1492> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.25-1.28 (m, 3 H), 3.58 (s, 2 H), 4.14-4.19 (m, 2 H), 7.15-7.19 (m, 1 H), 7.24-7.30 (m, 3 H), 7.36-7.38 (m, 2 H), 7.52-7.54 (m, 1 H), 8.51-8.53 (m, 1 H).

<1493> MS (ESI) m/z 331 (M^++1).

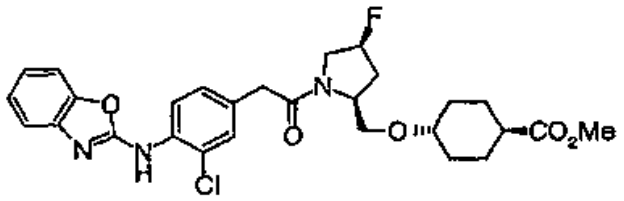
<1494> [공정 2] [4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-3-클로로페닐]초산의 합성

<1495> 

<1496> [4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-3-클로로페닐]초산 에틸 에스테르(1.70 g, 5.14 mmol)를 THF(30 ml)에 용해하고, 교반하에 0.5N NaOH(30 ml, 15.0 mmol)를 가하여 실온에서 20시간 교반한다. 반응액을 농축 후, 얼음-1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압하에 여과하여 모아, 물세척 후, 감압하에 건조하여 [4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-3-클로로페닐]초산(1.24 g, 80%)을 담황색 결정성 분말로서 얻었다.

<1497> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.62 (s, 2 H), 7.10-7.19 (m, 1 H), 7.21-7.28 (m, 1 H), 7.30-7.31 (m, 1 H), 7.38-7.40 (m, 1 H), 7.45-7.49 (m, 3 H), 7.94-7.96 (m, 1 H).

<1498> [공정 3] 트랜스-4-[1-[4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-3-클로로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



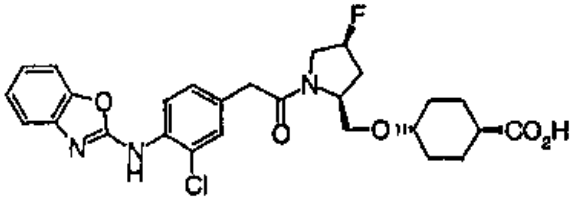
<1499>

<1500> [4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-3-클로로페닐]초산(247 mg, 0.82 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(225 mg, 0.87 mmol), EDC ·HCl(235 mg, 1.23 mmol), HOBt(166 mg, 1.23 mmol) 및 트리에틸아민(171 ㎕, 1.23 mmol)을 DMF(5 ml) 중, 실온에서 5시간 교반한다. 반응액에 물(20 ml)을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수로 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/메탄올(60:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-3-클로로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(454 mg, 100 %)를 담황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1501> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.18-1.53 (m, 4 H), 1.97-2.51 (m, 7 H), 3.23-3.36 and 3.49-3.59 (each m, total 2 H), 3.63-4.01 (m, 8 H), 4.19-4.24 and 4.35-4.41 (each m, total 1 H), 5.17-5.20 and 5.30-5.33 (each m, total 1 H), 7.15-7.19 (m, 1 H), 7.24-7.27 (m, 2 H), 7.36-7.38 (m, 2 H), 7.52-7.54 (m, 1 H), 8.47-8.53 (m, 1 H).

<1502> MS (ESI) m/z 544 (M^++1).

<1503> [공정 4] 트랜스-4-[1-[4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-3-클로로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<1504>

<1505> 트랜스-4-[1-[4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-3-클로로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(454 mg, 0.83 mmol)에 THF(5 ml) 및 0.5N NaOH(5.0 ml, 2.50 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 산성으로 한 후, 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/메탄올(50:1, v/v) 유분으로부터 표제물(359 mg, 81%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1506> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.21-1.34 (m, 2 H), 1.43-1.55 (m, 2 H), 2.02-2.51 (m, 7 H), 3.24-3.37 and 3.47-3.52 (each m, total 2 H), 3.58-4.01 (m, 5 H), 4.19-4.25 and 4.35-4.41 (each m, total 1 H), 5.16-5.19 and 5.30-5.32 (each m, total 1 H), 7.12-7.16 (m, 1 H), 7.22-7.25 (m, 2 H), 7.33-7.36 (m, 2 H), 7.47-7.49 (m, 1 H), 8.27-8.32 (m, 1 H).

<1507> MS (ESI) m/z 530 (M^++1);

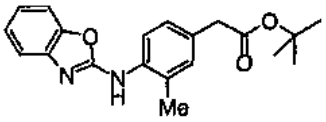
<1508> Anal. Calcd for $C_{27}H_{29}ClFN_3O_5$ ·5/4H_2O: C, 58.69; H, 5.75; N, 7.61.

<1509> Found: C, 58.74; H, 5.17; N, 7.38.

<1510> 실시예 50

<1511> 트랜스-4-[1-[4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-3-메틸페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<1512> [공정 1] [4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-3-메틸페닐]초산 tert-부틸 에스테르의 합성

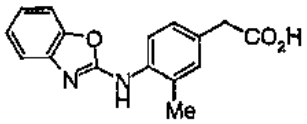


<1513>

<1514> 2-클로로벤즈옥사졸(845 ㎕, 7.40 mmol) 및 4-아미노-3-메틸페닐초산 tert-부틸 에스테르(1.26 g, 5.69 mmol)를 크실렌(20 ml) 중, 교반하에 2시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 클로로포름/메탄올(9:1, v/v, 100 ml)에 용해하고, 물세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 n-헥산/초산에틸(4:1, v/v) 유분으로부터 [4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-3-메틸페닐]초산 tert-부틸 에스테르(1.17 g, 61%)를 황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1515> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.46 (s, 9 H), 2.30 (s, 3 H), 3.49 (s, 2 H), 7.05-7.24 (m, 4 H), 7.27-7.29 (m, 1 H), 7.38-7.40 (m, 1 H), 7.86-7.88 (m, 2 H).

<1516> [공정 2] [4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-3-메틸페닐]초산의 합성



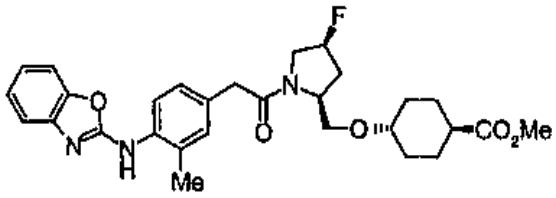
<1517>

<1518> [4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-3-메틸페닐]초산 tert-부틸 에스테르(1.17 g, 3.46 mmol)를 염화메틸렌(10 ml)에 용해하고, 트리플루오로초산(10 ml)을 가하여 실온에서 20시간 교반한다. 반응혼합액을 얼음물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름/메탄올(60:1~50:1, v/v) 유분으로부터 [4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-3-메틸페닐]초산(924 mg, 95%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<1519> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.38 (s, 3 H), 3.68 (s, 2 H), 7.22-7.29 (m, 4 H), 7.36-7.42 (m, 3 H), 7.48-7.52 (m, 1 H).

<1520> MS (ESI) m/z 283 (M^++1).

<1521> [공정 3] 트랜스-4-[1-[4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-3-메틸페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



<1522>

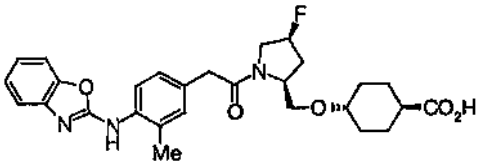
<1523> [4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-3-메틸페닐]초산(220 mg, 0.78 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(210 mg, 0.80 mmol), EDC·HCl(224 mg, 1.17 mmol), HOBt(158 mg, 1.17 mmol) 및 트리에틸아민(163 ㎕, 1.17 mmol)의 혼합물에 DMF(5 ml)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응혼합액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/메탄올(60:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-3-메틸페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(380 mg, 93%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1524> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.26-1.46 (m, 4 H), 1.99-2.46 (m, 10 H), 3.25-3.89 (m, 10 H), 4.23-4.25 and 4.38 (each m, total 1 H), 5.19 and 5.32 (each m, total 1 H), 7.08-7.21 (m, 4 H), 7.28-7.29 (m, 1 H), 7.41-

7.43 (m, 1 H), 7.67 (broad s, 1 H), 7.87-7.93 (m, 1 H).

<1525> MS (ESI) m/z 524 (M^++1).

<1526> [공정 4] 트랜스-4-[1-[4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-3-메틸페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<1527>

<1528> 트랜스-4-[1-[4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-3-메틸페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(380 mg, 0.73 mmol)를 THF(5 ml)에 용해하고, 0.5N NaOH(5.0 ml, 2.50 mmol)를 가하여 실온에서 3시간 교반한다. 반응혼합액을 얼음 1N HCl에 부어 산성으로 한 후, 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름/메탄올(60:1~50:1, v/v) 유분으로부터 표제물(155 mg, 42%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1529> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.24-1.35 (m, 2 H), 1.43-1.54 (m, 2 H), 1.99-2.15 (m, 4 H), 2.24-2.52 (m, total 6 H), 3.25-4.02 (m, 7 H), 4.21-4.27 and 4.37-4.43 (each m, total 1 H), 5.17-5.21 and 5.30-5.34 (each m, total 1 H), 7.07-7.23 (m, 4 H), 7.30-7.40 (m, 2 H), 7.69-7.74 (m, 1 H).

<1530> MS (ESI) m/z 510 (M^++1);

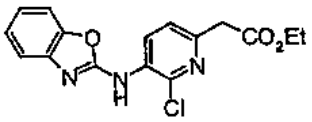
<1531> Anal. Calcd for $C_{28}H_{32}FN_3O_5$ · 1/2H_2O: C, 64.85; H, 6.41; N, 8.10.

<1532> Found: C, 64.75; H, 6.56; N, 7.65.

<1533> 실시예 51

<1534> 트랜스-4-[1-[3-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-2-클로로-6-피리딜아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<1535> [공정 1] [3-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-2-클로로-6-피리딜]초산 에틸 에스테르의 합성



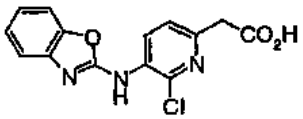
<1536>

<1537> 2-클로로벤즈옥사졸(326 ㎕, 2.86 mmol) 및 (3-아미노-2-클로로-6-피리딜)초산 에틸 에스테르(557 mg, 2.59 mmol)를 크실렌(10 ml) 중, 교반하에 4시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(3:1, v/v) 유분으로부터 [3-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-2-클로로-6-피리딜]초산 에틸 에스테르 (460 mg, 53%)를 무색 고무상 물질로서 얻었다.

<1538> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.25-1.28 (m, 3 H), 3.79 (s, 2 H), 4.16-4.21 (m, 2 H), 7.14-7.18 (m, 1 H), 7.22-7.26 (m, 1 H), 7.31-7.36 (m, 3 H) 7.49-7.51 (m, 1 H), 8.86-8.89 (m, 1 H).

<1539> MS (ESI) m/z 332 (M^++1).

<1540> [공정 2] [3-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-2-클로로-6-피리딜]초산의 합성

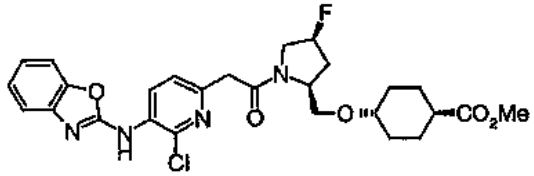


<1541>

<1542> [3-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-2-클로로-6-피리딜]초산 에틸 에스테르(460 mg, 1.39 mmol)를 THF(8 ml)에 용해하고, 0.5N NaOH(8.0 ml, 4.00 mmol)를 가하여 실온에서 1시간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [3-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-2-클로로 -6-피리딜]초산(332 mg, 79%)을 백색 고형물로서 얻었다.

<1543> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.30 (s, 2 H), 6.68-6.72 (m, 1 H), 6.76-6.80 (m, 1 H), 6.96-7.06 (m, 3 H), 8.00-8.02 (m, 1 H).

<1544> [공정 3] 트랜스-4-[1-[3-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-2-클로로-6-피리딜아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

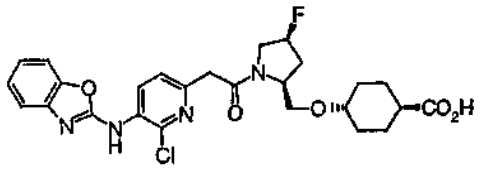
<1545> 

<1546> [3-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-2-클로로-6-피리딜]초산(153 mg, 0.50 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21 [공정 3]에서 합성한 화합물)(131 mg, 0.51 mmol), EDC ·HCl(145 mg, 0.76 mmol), HOBt(102 mg, 0.75 mmol) 및 트리에틸아민(105 ㎕, 0.75 mmol)의 혼합물에 DMF(5 ml)를 가하여 실온에서 2일간 교반한다. 반응혼합액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 n-헥산-초산에틸(1:2, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[3-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-2-클로로-6-피리딜아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(270 mg, 98%)를 무색 엿상태의 물질로서 얻었다.

<1547> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.24-1.29 (m, 2 H), 1.39-1.53 (m, 2 H), 1.96-2.52 (m, 7 H), 3.22-3.36 and 3.50-3.54 (each m, total 2 H), 3.64-4.14 (m, 8 H), 4.38 and 4.45-4.47 (each m, total 1 H), 5.20-5.23 and 5.34 (each m, total 1 H), 7.15-7.27 (m, 2 H), 7.35-7.39 (m, 2 H), 7.50-7.52 (m, 1 H), 7.72 (broad s, 1 H), 8.83-8.89 (m, 1 H).

<1548> MS (ESI) m/z 545 (M^++1).

<1549> [공정 4] 트랜스-4-[1-[3-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-2-클로로-6-피리딜아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<1550> 

<1551> 트랜스-4-[1-[3-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-2-클로로-6-피리딜아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(270 mg, 0.50 mmol)를 THF(3.0 ml)에 용해하고, 0.5N NaOH(3.0 ml, 1.50 mmol)를 가하여 1시간 교반한다. 반응혼합액을 얼음-1N HCl에 부어 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척, n-헥산 세척 후, 감압 건조하여 표제물(192 mg, 73%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<1552> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.21-1.36 (m, 4 H), 1.83-2.23 (m, 7 H), 3.18-4.07 (m, 7 H), 4.12 and 4.38 (each m, total 1 H), 5.25-5.31 and 5.39-5.45 (each m, total 1 H), 7.11-7.15 (m, 1 H), 7.19-7.23 (m, 1 H), 7.36-7.40 (m, 2 H), 7.47-7.49 (m, 1 H), 8.42 (m, 1 H).

<1553> MS (ESI) m/z 531 (M^++1);

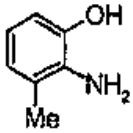
<1554> Anal. Calcd for $C_{26}H_{28}ClFN_4O_5$ ·1/2H_2O: C, 57.83; H, 5.41; N, 10.38.

<1555> Found: C, 58.03; H, 5.70; N, 9.62.

<1556> 실시예 52

<1557> 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-[2-(4-메틸벤즈옥사졸릴)]아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

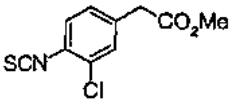
<1558> [공정 1] 2-아미노-3-메틸페놀의 합성

<1559> 

<1560> 3-메틸-2-니트로페놀(1.50 g, 9.80 mmol)을 메탄올(20 ml) 중, 10% 팔라듐/탄소(0.30 g, 20중량%)를 가하여 4일간 접촉수소화를 행한다. 반응혼합액을 셀라이트를 사용하여 불용물을 여과 제거하고, 여액을 감압하에 용매를 유거하여 2-아미노-3-메틸페놀 (1.19 g, 99%)을 갈색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1561> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.19 (s, 3 H), 6.60-6.62 (m, 2 H), 6.68-6.71 (m, 1 H).

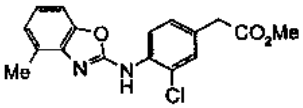
<1562> [공정 2] 3-클로로-4-이소티오시아네이토페닐초산 메틸 에스테르의 합성

<1563> 

<1564> 탄산칼슘(626 mg, 6.25 mmol) 및 티오포스겐(191 ㎕, 2.51 mmol)을 염화메틸렌-물(10 ml, 1:1, v/v)에 현탁하고, 0℃에서 교반하에 4-아미노-3-클로로페닐초산 메틸 에스테르(500 mg, 2.50 mmol)의 염화메틸렌(5 ml)용액을 가한다. 반응혼합액을 추가로 0℃에서 실온으로 1.5시간 걸쳐 승온시키고, 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 반응혼합액을 염화메틸렌으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 3-클로로-4-이소티오시아네이토페닐초산 메틸 에스테르(652 mg, 100%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1565> MS (ESI) m/z 241 (M^+).

<1566> [공정 3] [3-클로로-4-[2-(4-메틸벤즈옥사졸릴)]아미노페닐]초산 메틸 에스테르의 합성

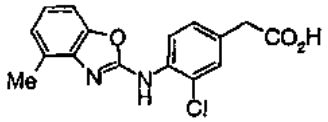
<1567> 

<1568> 3-클로로-4-이소티오시아네이토페닐초산 메틸 에스테르(652 mg, 2.50 mmol) 및 2-아미노-3-메틸페놀(307 mg, 2.50 mmol)의 혼합물에 톨루엔(15 ml)을 가하여 2시간 가열 환류한다. 추가로, 반응혼합액에 산화제2수은(황색)(541 mg, 2.50 mmol)을 가하고, 추가로 5시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 셀라이트로 여과하고, 메탄올로 세척한다. 여액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(7:1, v/v) 유분으로부터 [3-클로로-4-[2-(4-메틸벤즈옥사졸릴)]아미노페닐]초산 메틸 에스테르 (359 mg, 43%)를 흑색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1569> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ2.55 (s, 3 H), 3.58 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 7.02-7.06 (m, 2 H), 7.11-7.19 (m, 1 H), 7.25-7.28 (m, 1 H), 7.33-7.34 (m, 1 H), 7.50 (broad s, 1 H), 8.54-8.56 (m, 1 H).

<1570> MS (ESI) m/z 331 (M^++1).

<1571> [공정 4] [3-클로로-4-[2-(4-메틸벤즈옥사졸릴)]아미노페닐]초산의 합성



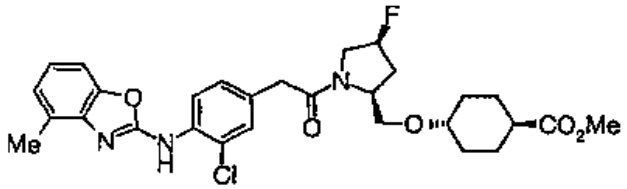
<1572>

<1573> [3-클로로-4-[2-(4-메틸벤즈옥사졸릴)]아미노페닐]초산 메틸 에스테르(359 mg, 1.08 mmol)를 THF(6 ml)에 용해하고, 0.5N NaOH(6.5 ml, 3.25 mmol)를 가하여 실온에서 4시간 교반한다. 반응혼합액을 얼음-1N HCl에 부어 산성으로 한 후, 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 [3-클로로-4-[2-(4-메틸벤즈옥사졸릴)]아미노페닐]초산(281 mg, 82%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<1574> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.55 (s, 3 H), 3.57 (s, 2 H), 6.72-6.74 (m, 1 H), 7.04-7.06 (m, 2 H), 7.18-7.20 (m, 2 H), 8.46-8.48 (m, 1 H).

<1575> MS (ESI) m/z 317 (M^++1).

<1576> [공정 5] 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-[2-(4-메틸벤즈옥사졸릴)]아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



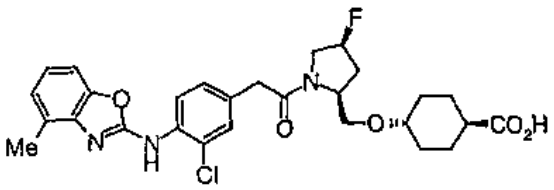
<1577>

<1578> [4-[2-(4-메틸벤즈옥사졸릴)]아미노-3-클로로페닐]초산 메틸 에스테르(281 mg, 0.89 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(230 mg, 0.89 mmol), EDC ·HCl(255 mg, 1.33 mmol), HOBt(180 mg, 1.33 mmol) 및 트리에틸아민(185 ㎕, 1.33 mmol)의 혼합물에 DMF(8 ml)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응혼합액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 톨루엔/아세톤(6:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-[2-(4-메틸벤즈옥사졸릴)]아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(368 mg, 74%)를 백색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1579> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20-1.53 (m, 4 H), 1.97-2.32 (m, 7 H), 2.56 (s, 3 H), 3.23-3.36 and 3.49-3.52 (each m, total 2 H), 3.57-4.11 (m, 8 H), 4.19-4.23 and 4.37 (each m, total 1 H), 5.17-5.19 and 5.31-5.32 (each m, total 1 H), 7.05-7.06 (m, 2 H), 7.16-7.24 (m, 2 H), 7.34-7.36 (m, 1 H), 7.50 (broad s, 1 H), 8.52-8.57 (m, 1 H).

<1580> MS (ESI) m/z 558 (M^++1).

<1581> [공정 6] 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-[2-(4-메틸벤즈옥사졸릴)]아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<1582>

<1583> 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-[2-(4-메틸벤즈옥사졸릴)]아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(368 mg, 0.66 mmol)를 THF(4 ml)에 용해하고, 0.5N NaOH(4.0 ml, 2.00 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응혼합액을 얼음-1N HCl에 부어 산성으로 한다. 석출결정을 감압여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(139 mg, 39%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<1584> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.15-1.36 (m, 4 H), 1.87-2.20 (m, 7 H), 2.39 (s, 3 H), 3.15-3.87 (m, 7 H), 4.13 and 4.32-4.34 (each m, total 1 H), 5.24-5.31 and 5.37-5.44 (each m, total 1 H), 6.97-7.02 (m, 2 H), 7.21-7.26 (m, 2 H), 7.37-7.38 (m, 1 H), 7.89-7.93 (m, 1 H).

<1585> MS (ESI) m/z 544 (M^++1);

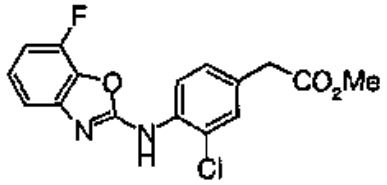
<1586> Anal. Calcd for $C_{28}H_{31}ClFN_3O_5$ ·1/4H_2O: C, 61.31; H, 5.79; N, 7.66.

<1587> Found: C, 61.14; H, 6.06; N, 6.97.

<1588> 실시예 53

<1589> 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-[2-(7-플루오로벤즈옥사졸릴)]아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<1590> [공정 1] [3-클로로-4-[2-(7-플루오로벤즈옥사졸릴)]아미노페닐]초산 메틸 에스테르의 합성

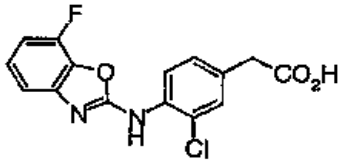
<1591> 

<1592> 3-클로로-4-이소티오시아네이토페닐초산 메틸 에스테르(672 mg, 2.78 mmol) 및 2-아미노-6-플루오로페놀(353 mg, 2.78 mmol)의 혼합물에 톨루엔(15 ml)을 가하여 1.5시간 가열 환류한다. 반응혼합물에 산화제2수은(황색)(1.03 g, 4.75 mmol)을 가하고, 추가로 10시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각 후, 반응혼합액을 셀라이트로 여과하고 메탄올로 세척한다. 여액을 감압하에 용매 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸 (7:1, v/v) 유분으로부터 [3-클로로-4-[2-(7-플루오로벤즈옥사졸릴)]아미노페닐]초산 메틸 에스테르(109 mg, 12%)를 황색 고형물로서 얻었다.

<1593> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.60 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 6.91-6.96 (m, 1 H), 7.15-7.21 (m, 1 H), 7.27-7.32 (m, 2 H), 7.37-7.38 (m, 1 H), 7.59 (broad s, 1 H), 8.49 (d, J = 8.3 Hz, 1 H).

<1594> MS (ESI) m/z 335 (M^++1).

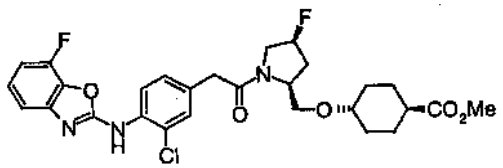
<1595> [공정 2] [3-클로로-4-[2-(7-플루오로벤즈옥사졸릴)]아미노페닐]초산의 합성

<1596> 

<1597> [3-클로로-4-[2-(7-플루오로벤즈옥사졸릴)]아미노페닐]초산 메틸 에스테르 (109 mg, 0.33 mmol)를 THF(4 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(4.0 ml, 1.00 mmol)를 가하여 실온에서 1시간 교반한다. 반응혼합액을 1N HCl에 부어 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [3-클로로-4-[2-(7-플루오로벤즈옥사졸릴)]아미노페닐]초산(95 mg, 91%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<1598> MS (ESI) m/z 321 (M^++1).

<1599> [공정 3] 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-[2-(7-플루오로벤즈옥사졸릴)]아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



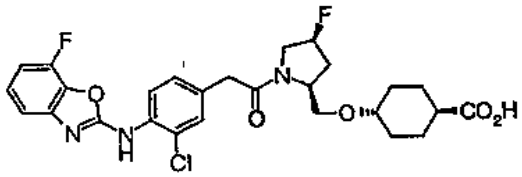
<1600>

<1601> [3-클로로-4-[2-(7-플루오로벤즈옥사졸릴)]아미노페닐]초산(95 mg, 0.30 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(77 mg, 0.30 mmol), EDC ·HCl(85 mg, 0.44 mmol), HOBt(60 mg, 0.44 mmol) 및 트리에틸아민(62 ㎕, 0.44 mmol)의 혼합물에 DMF(4 ml)를 가하여 실온에서 7시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 톨루엔/아세톤(6:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[3-클로로 -4-[2-(7-플루오로벤즈옥사졸릴)]아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(166 mg, 100%)를 담황색 엿상태의 물질로서 얻었다.

<1602> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.18-1.32 (m, 2 H), 1.39-1.53 (m, 2 H), 1.97-2.08 (m, 4 H), 2.19-2.52 (m, 3 H), 3.23-3.29 and 3.32-3.54 (each m, total 2 H), 3.58-4.01 (m, 8 H), 4.19-4.25 and 4.35-4.41 (each m, total 1 H), 5.17-5.20 and 5.30-5.34 (each m, total 1 H), 6.91-6.96 (m, 1 H), 7.15-7.31 (m, 3 H), 7.36-7.38 (m, 1 H), 7.62 (broad s, 1 H), 8.44-8.49 (m, 1 H).

<1603> MS (ESI) m/z 562 (M^++1).

<1604> [공정 4] 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-[2-(7-플루오로벤즈옥사졸릴)]아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<1605>

<1606> 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-[2-(7-플루오로벤즈옥사졸릴)]아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(166 mg, 0.30 mmol)를 THF(3.6 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(3.6 ml, 0.90 mmol)를 가하여 실온에서 12시간 교반한다. 반응혼합액을 1N HCl에 부어 산성으로 한다. 석출결정을 감압여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(101 mg, 62%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<1607> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.15-1.39 (m, 4 H), 1.84-2.28 (m, 7 H), 3.14-3.88 (m, 7 H), 4.12 and 4.30-4.34 (each m, total 1 H), 5.23-5.30 and 5.37-5.44 (each m, total 1 H), 7.00-7.05 (m, 1 H), 7.18-7.25 (m, 3 H), 7.37-7.39 (m, 1 H), 7.87-7.90 (m, 1 H).

<1608> MS (FAB) m/z 548 (M^++1);

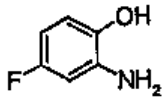
<1609> Anal. Calcd for $C_{27}H_{28}ClF_2N_3O_5$ ·1/4H_2O: C, 58.70; H, 5.20; N, 7.61.

<1610> Found: C, 58.90; H, 5.59; N, 6.77.

<1611> 실시예 54

<1612> 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-[2-(5-플루오로벤즈옥사졸릴)]아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<1613> [공정 1] 2-아미노-4-플루오로페놀의 합성



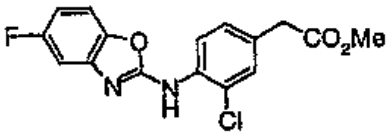
<1614>

<1615> 4-플루오로-2-니트로페놀(1.00 g, 6.37 mmol)을 메탄올(20 ml)에 용해하고, 10% 팔라듐-탄소(0.20 g, 20중량%)를 가하여 2일간 교반하에 접촉수소화를 행한다. 반응혼합액을 셀라이트로 여과하여 촉매를 제거하고, 여액을 감압하에 용매를 유거하여 2-아미노-4-플루오로페놀(850 mg, 100%)을 적갈색 고형물로서 얻었다.

<1616> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.93 (broad s, 2 H), 6.30-6.35 (m, 1 H), 6.44-6.48 (m, 1 H), 6.62-6.65 (m, 1 H).

<1617> MS (ESI) m/z 169 (M^++1+MeCN).

<1618> [공정 2] [3-클로로-4-[2-(5-플루오로벤즈옥사졸릴)]아미노페닐]초산 메틸 에스테르의 합성

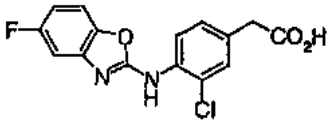
<1619> 

<1620> 3-클로로-4-이소티오시아네이토페닐초산 메틸 에스테르(950 mg, 3.93 mmol) 및 2-아미노-4-플루오로페놀(500 mg, 3.93 mmol)의 혼합물에 톨루엔(15 ml)을 가하여 2시간 가열 환류한다. 반응액에 산화제2수은(황색)(1.03 g, 4.75 mmol)을 가하고, 반응혼합액을 추가로 2.5시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 셀라이트로 여과하고 메탄올로 세척한다. 여액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 n-헥산/초산에틸(7:1, v/v) 유분으로부터 [3-클로로-4-[2-(5-플루오로벤즈옥사졸릴)]아미노페닐]초산 메틸 에스테르(107 mg, 8%)를 갈색 고형물로서 얻었다.

<1621> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.60 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 6.85-6.90 (m, 1 H), 7.20-7.23 (m, 1 H), 7.25-7.30 (m, 2 H), 7.37-7.38 (m, 1 H), 7.52 (broad s, 1 H), 8.45-8.47 (m, 1 H).

<1622> MS (ESI) m/z 335 (M^++1).

<1623> [공정 3] [3-클로로-4-[2-(5-플루오로벤즈옥사졸릴)]아미노페닐]초산의 합성

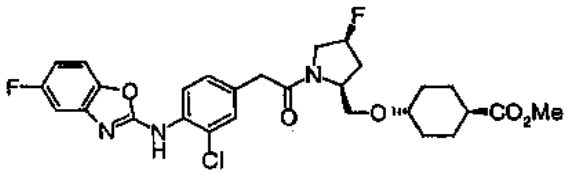
<1624> 

<1625> [3-클로로-4-[2-(5-플루오로벤즈옥사졸릴)]아미노페닐]초산 메틸 에스테르 (148 mg, 0.44 mmol)를 THF(3 ml)에 용해하고, 0.5N NaOH(3.0 ml, 1.50 mmol)를 가하여 실온에서 7시간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [3-클로로-4-[2-(5-플루오로벤즈옥사졸릴)]아미노페닐]초산(129 mg, 91%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<1626> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.62 (s, 2 H), 6.89-6.94 (m, 1 H), 7.21-7.30 (m, 2 H), 7.45-7.49 (m, 2 H), 7.85-7.87 (m, 1 H), 10.16 (broad s, 1 H), 12.44 (broad s, 1 H).

<1627> MS (ESI) m/z 321 (M^++1).

<1628> [공정 4] 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-[2-(5-플루오로벤즈옥사졸릴)]아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

<1629> 

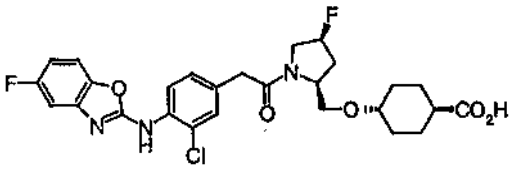
<1630> [3-클로로-4-[2-(5-플루오로벤즈옥사졸릴)]아미노페닐]초산 메틸 에스테르 (129 mg, 0.40 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물(104 mg, 0.40 mmol), EDC ·HCl(116 mg, 0.61 mmol), HOBt(82 mg, 0.61 mmol) 및 트리에틸아민(84 ㎕,

0.60 mmol)의 혼합물을 DMF(5 ml) 중, 실온에서 20시간 교반한다. 반응혼합액을 물에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모은다. 얻어진 조결정을 초산에틸에 용해하고, 이것을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 톨루엔/아세톤(6:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-[2-(5-플루오로벤즈옥사졸릴)]아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(222 mg, 98%)를 담황색 엿상태의 물질로서 얻었다.

<1631> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.14-1.32 (m, 2 H), 1.39-1.53 (m, 2 H), 1.96-2.51 (m, 7 H), 3.21-3.37 and 3.49-3.54 (each m, total 2 H), 3.58-4.01 (m, 8 H), 4.19-4.25 and 4.35-4.40 (each m, total 1 H), 5.17-5.20 and 5.30-5.33 (each m, total 1 H), 6.83-6.89 (m, 1 H), 7.13-7.28 (m, 3 H), 7.36-7.37 (m, 1 H), 7.52 (broad s, 1 H), 8.40-8.46 (m, 1 H).

<1632> MS (ESI) m/z 562 (M^++1).

<1633> [공정 5] 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-[2-(5-플루오로벤즈옥사졸릴)]아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<1634> 

<1635> 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-[2-(5-플루오로벤즈옥사졸릴)]아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(222 mg, 0.40 mmol)를 THF(4.5 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(4.5 ml, 1.13 mmol)를 가하여 실온에서 13시간 교반한다. 반응액을 1N HCl에 부어 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(149 mg, 69%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<1636> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.16-1.38 (m, 4 H), 1.88-1.95 (m, 4 H), 2.15-2.21 (m, 3 H), 3.16-3.88 (m, 7 H), 4.13 and 4.33-4.35 (each m, total 1 H), 5.25-5.33 and 5.39-5.46 (each m, total 1 H), 6.89-6.93 (m, 1 H), 7.21-7.25 (m, 2 H), 7.39-7.40 (m, 1 H), 7.46-7.49 (m, 1 H), 7.83-7.86 (m, 1 H).

<1637> MS (FAB) m/z 548 (M^++1);

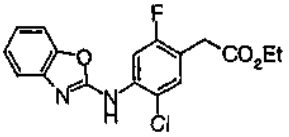
<1638> Anal. Calcd for $C_{27}H_{28}ClF_2N_3O_5$ · 1/2H $_2$O: C, 58.22; H, 5.25; N, 7.54.

<1639> Found: C, 58.57; H, 5.49; N, 6.97.

<1640> 실시예 55

<1641> 트랜스-4-[1-[4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-5-클로로-2-플루오로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<1642> [공정 1] [4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-5-클로로-2-플루오로페닐]초산 에틸 에스테르의 합성

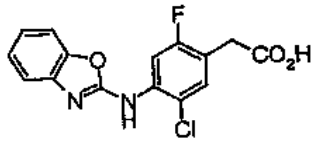
<1643> 

<1644> 2-클로로벤즈옥사졸(278 ㎕, 2.43 mmol) 및 [4-아미노-5-클로로-2-플루오로페닐]초산 에틸 에스테르(512 mg, 2.21 mmol)를 크실렌(4 ml) 중, 2시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 초산에틸에 용해하고, 포화중조수용액 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(7:1, v/v) 유분으로부터 [4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-5-클로로-2-플루오로페닐]초산 에틸 에스테르(570 mg, 74%)를 담황색 고형물로서 얻었다.

<1645> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 3.62 (s, 2 H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.16-7.38 (m, 3 H), 7.53-7.56 (m, 2 H), 8.47-8.50 (m, 1 H).

<1646> MS (ESI) m/z 349 (M^++1).

<1647> [공정 2] [4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-5-클로로-2-플루오로페닐]초산의 합성

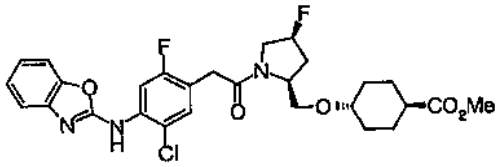
<1648> 

<1649> [4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-5-클로로-2-플루오로페닐]초산 에틸 에스테르 (570 mg, 1.63 mmol)를 THF(5 ml)에 용해하고, 1N NaOH(5.0 ml, 5.00 mmol)를 가하여 실온에서 20시간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노 -5-클로로 -2-플루오로페닐]초산(497 mg, 95%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<1650> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.64 (s, 2 H), 7.14-7.17 (m, 1 H), 7.21-7.26 (m, 1 H), 7.45-7.55 (m, 3 H), 8.07-8.10 (m, 1 H).

<1651> MS (ESI) m/z 321 (M^++1).

<1652> [공정 3] 트랜스-4-[1-[4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-5-클로로-2-플루오로페닐아세틸] -(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

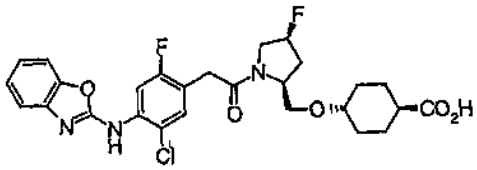
<1653> 

<1654> [4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-5-클로로-2-플루오로페닐]초산(140 mg, 0.44 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(104 mg, 0.40 mmol), EDC ·HCl(115 mg, 0.60 mmol), HOBt(81 mg, 0.60 mmol) 및 트리에틸아민(84 ㎕, 0.60 mmol)의 혼합물에 DMF(5 ml)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응혼합액에 물을 가한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 트랜스-4-[1-[4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-5-클로로-2-플루오로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(223 mg, 99%)를 갈색 고형물로서 얻었다.

<1655> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.23-1.46 (m, 4 H), 1.97-2.32 (m, 7 H), 3.24-3.58 (m, 2 H), 3.65-3.98 (m, 8 H), 4.30-4.37 (m, 1 H), 5.20-5.24 and 5.33-5.37 (each m, total 1 H), 7.17-7.21 (m, 1 H), 7.25-7.29 (m, 1 H), 7.37-7.41 (m, 2 H), 7.54-7.56 (m, 1 H), 8.44-8.50 (m, 1 H).

<1656> MS (ESI) m/z 562 (M^++1).

<1657> [공정 4] 트랜스-4-[1-[4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-5-클로로-2-플루오로페닐아세틸] -(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<1658> 

<1659> 트랜스-4-[1-[4-(2-벤즈옥사졸릴)아미노-5-클로로-2-플루오로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡

시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(223 mg, 0.40 mmol)를 THF(3.0 ml)에 용해하고, 0.5N NaOH(2.5 ml, 1.25 mmol)를 가하여 실온에서 1.5시간 교반한다. 반응혼합액을 얼음-1N HCl에 부어 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(173 mg, 80%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<1660> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.17-1.37 (m, 4 H), 1.73-2.20 (m, 7 H), 3.16-3.97 (m, 7 H), 4.12 and 4.33 (each m, total 1 H), 5.25-5.33 and 5.38-5.47 (each m, total 1 H), 7.12-7.24 (m, 2 H), 7.40-7.51 (m, 3 H), 8.03 (m, 1 H).

<1661> MS (ESI) m/z 548 (M^++1);

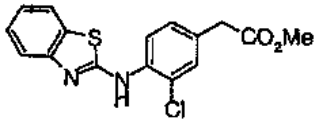
<1662> Anal. Calcd for $C_{30}H_{30}FN_3O_5$ ·1/2H_2O: C, 58.22; H, 5.25; N, 7.54.

<1663> Found: C, 58.55; H, 5.41; N, 7.08.

<1664> 실시예 56

<1665> 트랜스-4-[1-[4-(2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<1666> [공정 1] [4-(2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐]초산 메틸 에스테르의 합성

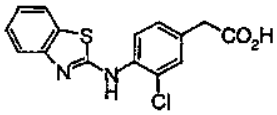
<1667> 

<1668> 2-클로로벤즈옥사졸(489 mg, 2.88 mmol), 4-아미노-3-클로로페닐초산 메틸 에스테르(567 mg, 2.84 mmol) 및 피리디늄 ·p-톨루엔설포네이트(PPTS)(214 mg, 0.85 mmol)의 혼합물을 크실렌(10 ml) 중, 3시간 가열 환류한다. 반응혼합액을 실온으로 냉각하여 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 n-헥산/초산에틸(7:1, v/v) 유분으로부터 [4-(2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐]초산 메틸 에스테르(296 mg, 32%)를 백색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1669> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.58 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 7.16-7.24 (m, 2 H), 7.33-7.38 (m, 2 H), 7.63-7.69 (m, 2 H), 8.33-8.35 (m, 1 H).

<1670> MS (ESI) m/z 333 (M^++1).

<1671> [공정 2] [4-(2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐]초산의 합성

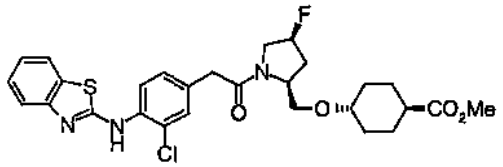
<1672> 

<1673> [4-(2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐]초산 메틸 에스테르(296 mg, 0.89 mmol)를 THF(5 ml)에 용해하고, 0.5 N NaOH(5.0 ml, 2.50 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [4-(2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐]초산(263 mg, 93%)을 백색 고형물로서 얻었다.

<1674> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.59 (s, 2 H), 7.11-7.15 (m, 1 H), 7.25-7.31 (m, 2 H), 7.42 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.11-8.13 (m, 1 H).

<1675> MS (ESI) m/z 319 (M^++1).

<1676> [공정 3] 트랜스-4-[1-[4-(2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



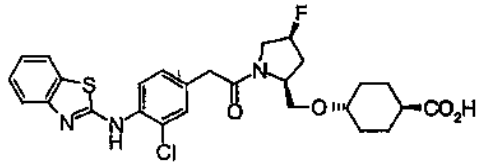
<1677>

<1678> [4-(2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐]초산(263 mg, 0.83 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(214 mg, 0.83 mmol), EDC ·HCl(237 mg, 1.24 mmol), HOBt(167 mg, 1.24 mmol) 및 트리에틸아민(173 ㎕, 1.24 mmol)의 혼합물을 DMF(7 ml) 중, 실온에서 3일간 교반한다. 반응혼합액을 물에 붓는다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조한다. 얻어진 조결정을 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/메탄올(60:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[4-(2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(460 mg, 100%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1679> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.18-1.32 (m, 2 H), 1.39-1.53 (m, 2 H), 1.97-2.51 (m, 7 H), 3.21-4.01 (m, 10 H), 4.20-4.25 and 4.35-4.40 (each m, total 1 H), 5.16-5.20 and 5.30-5.33 (each m, total 1 H), 7.17-7.23 (m, 2 H), 7.34-7.38 (m, 2 H), 7.64-7.69 (m, 2 H), 8.29-8.36 (m, 1 H).

<1680> MS (ESI) m/z 560 (M^++1).

<1681> [공정 4] 트랜스-4-[1-[4-(2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<1682>

<1683> 트랜스-4-[1-[4-(2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(460 mg, 0.82 mmol)를 THF(5 ml)에 용해하고, 0.5N NaOH(5.0 ml, 2.50 mmol)를 가하여 실온에서 3시간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(314 mg, 70%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<1684> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.10-1.39 (m, 4 H), 1.84-1.94 (m, 4 H), 2.06-2.20 (m, 3 H), 3.15-3.87 (m, 7 H), 4.12 and 4.30-4.36 (each m, total 1 H), 5.24-5.32 and 5.38-5.45 (each m, total 1 H), 7.11-7.15 (m, 1 H), 7.19-7.23 (m, 1 H), 7.27-7.31 (m, 1 H), 7.36-7.38 (m, 1 H), 7.50-7.52 (m, 1 H), 7.77-7.79 (m, 1 H), 8.06-8.10 (m, 1 H).

<1685> MS (ESI) m/z 546 (M^++1);

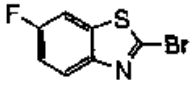
<1686> Anal. Calcd for $C_{27}H_{29}ClFN_3O_4S$ ·3/2H_2O: C, 56.59; H, 5.63; N, 7.33.

<1687> Found: C, 56.73; H, 5.58; N, 6.88.

<1688> 실시예 57

<1689> 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-(6-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<1690> [공정 1] 2-브로모-6-플루오로벤조티아졸의 합성



<1691>

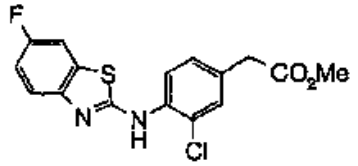
<1692> 브롬화(I)구리(619 mg, 4.32 mmol)를 아세토니트릴(10 ml)에 현탁하고, 아질산 tert-부틸 에스테르(640 ㎕,

5.38 mmol)를 가하여 60℃에서 5분간 교반한다. 반응액에 2-아미노-6-플루오로벤조티아졸(605 mg, 3.60 mmol)을 가하고, 반응혼합액을 추가로 60℃에서 10분 교반한다. 반응액을 냉각하여 초산에틸로 희석한다. 초산에틸용액을 1N HCl 및 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(5:1, v/v) 유분으로부터 2-브로모-6-플루오로벤조티아졸 (330 mg, 40%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<1693> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.19-7.24 (m, 1 H), 7.49-7.52 (m, 1 H), 7.92-7.96 (m, 1 H).

<1694> MS (ESI) m/z 273.8 (M^++1+MeCN).

<1695> [공정 2] [3-클로로-4-(6-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노페닐]초산 메틸 에스테르의 합성

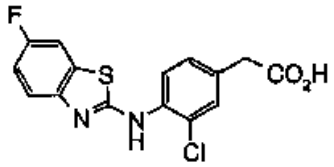
<1696> 

<1697> 2-브로모-6-플루오로벤조티아졸(330 mg, 1.42 mmol), 4-아미노-3-클로로페닐초산 메틸 에스테르(284 mg, 1.42 mmol) 및 피리디늄 ·p-톨루엔설포네이트(PPTS) (107 mg, 0.43 mmol)를 크실렌(8 ml) 중, 10시간 가열 환류한다. 반응액을 냉각 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(6:1, v/v) 유분으로부터 [3-클로로-4-(6-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노페닐]초산 메틸 에스테르(158 mg, 32%)를 담황색 고형물로서 얻었다.

<1698> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.58 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 7.05-7.10 (m, 1 H), 7.22-7.25 (m, 1 H), 7.34-7.37 (m, 2 H), 7.59-7.63 (m, 1 H), 8.32-8.34 (m, 1 H).

<1699> MS (ESI) m/z 351 (M^++1).

<1700> [공정 3] [3-클로로-4-(6-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노페닐]초산의 합성

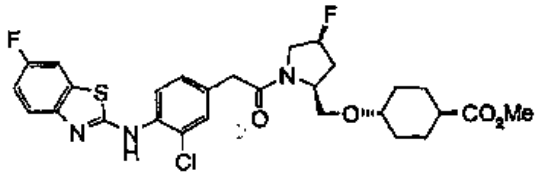
<1701> 

<1702> [3-클로로-4-(6-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노페닐]초산 메틸 에스테르 (158 mg, 0.45 mmol)를 THF(3 ml)에 용해하고, 0.5N NaOH(3.0 ml, 1.50 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [3-클로로-4-(6-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노페닐]초산(127 mg, 84%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<1703> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.59 (s, 2 H), 7.11-7.15 (m, 1 H), 7.25-7.27 (m, 1 H), 7.41-7.42 (m, 1 H), 7.50-7.53 (m, 1 H), 7.70-7.73 (m, 1 H), 8.12-8.14 (m, 1 H), 9.97 (broad s, 1 H), 12.42 (broad s, 1 H).

<1704> MS (ESI) m/z 337 (M^++1).

<1705> [공정 4] 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-(6-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노페닐아세틸] -(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

<1706> 

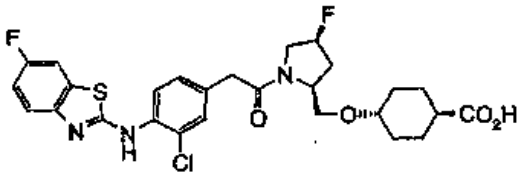
<1707> [3-클로로-4-(6-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노페닐]초산(127 mg, 0.38 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-

(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(98 mg, 0.38 mmol), EDC ·HCl(108 mg, 0.56 mmol), HOBt(76 mg, 0.56 mmol) 및 트리에틸아민(80 ㎕, 0.57 mmol)을 DMF(8 ml) 중, 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 물에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조한다. 조결정을 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/메탄올(60:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-(6-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(266 mg, 100%)를 담황색 엿상태의 물질로서 얻었다.

<1708> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.21-1.32 (m, 2 H), 1.40-1.53 (m, 2 H), 1.97-2.08 (m, 4 H), 2.20-2.52 (m, 3 H), 3.22-4.02 (m, 10 H), 4.20-4.26 and 4.36-4.38 (each m, total 1 H), 5.18-5.21 and 5.32-5.34 (each m, total 1 H), 7.05-7.11 (m, 1 H), 7.20-7.23 (m, 1 H), 7.34-7.37 (m, 2 H), 7.57-7.63 (m, 2 H), 8.28-8.35 (m, 1 H).

<1709> MS (ESI) m/z 578 (M^++1).

<1710> [공정 5] 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-(6-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노페닐아세틸] -(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<1711> 

<1712> 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-(6-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(266 mg, 0.46 mmol)를 THF(3 ml)에 용해하고, 0.5N NaOH(3.0 ml, 1.50 mmol)를 가하여 실온에서 20시간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(189 mg, 73%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<1713> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.17-1.38 (m, 4 H), 1.74-2.21 (m, 7 H), 3.18-3.87 (m, 7 H), 4.14 and 4.33-4.35 (each m, total 1 H), 5.25-5.32 and 5.38-5.45 (each m, total 1 H), 7.12-7.23 (m, 2 H), 7.37-7.38 (m, 1 H), 7.51-7.54 (m, 1 H), 7.71-7.74 (m, 1 H), 8.09-8.13 (m, 1 H), 9.94 (broad s, 1 H).

<1714> MS (ESI) m/z 564 (M^++1).

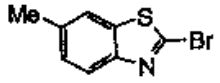
<1715> Anal. Calcd for $C_{27}H_{28}ClF_2N_3O_4S$ ·$1H_2O$: C, 55.71; H, 5.19; N, 7.22; S, 5.51.

<1716> Found: C, 55.88; H, 5.25; N, 6.74; S, 5.26.

<1717> 실시예 58

<1718> 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-(6-메틸-2-벤조티아졸릴)아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

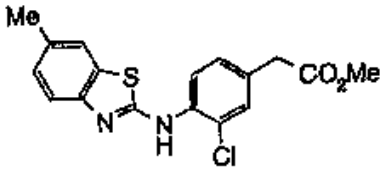
<1719> [공정 1] 2-브로모-6-메틸벤조티아졸의 합성

<1720> 

<1721> 브롬화(I)구리(1.57 g, 10.9 mmol)를 아세토니트릴(25 ml)에 현탁하고, 아질산 tert-부틸 에스테르(1.63 ml, 13.7 mmol)를 가하여 60℃에서 10분간 교반한다. 반응액에 2-아미노-6-메틸벤조티아졸(1.50 g, 9.13 mmol)을 가하고, 반응혼합액을 추가로 60℃에서 60분 교반한 후, 반응액을 냉각하여 초산에틸로 희석한다. 초산에틸용액을 1N HCl 및 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(7:1, v/v) 유분으로부터 2-브로모-6-메틸벤조티아졸(703 mg, 34%)을 갈색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1722> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.47 (s, 3 H), 7.27-7.29 (m, 1 H), 7.58-7.59 (m, 1 H), 7.84-7.87 (m, 1 H).

<1723> [공정 2] [3-클로로-4-(6-메틸-2-벤조티아졸릴)아미노페닐]초산 메틸 에스테르의 합성



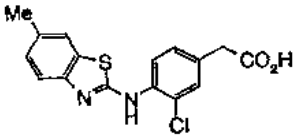
<1724>

<1725> 2-브로모-6-메틸벤조티아졸(703 mg, 3.08 mmol), 4-아미노-3-클로로페닐초산 메틸 에스테르(615 mg, 3.08 mmol) 및 피리디늄 ·p-톨루엔설포네이트(PPTS)(232 mg, 0.92 mmol)를 크실렌(10 ml) 중, 10시간 가열 환류한다. 반응액을 냉각 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(6:1, v/v) 유분으로부터 [3-클로로-4-(6-메틸-2-벤조티아졸릴)아미노페닐]초산 메틸 에스테르(274 mg, 26%)를 담황색 고형물로서 얻었다.

<1726> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.43 (s, 3 H), 3.59 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 7.17-7.19 (m, 1 H), 7.23-7.25 (m, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.35 (d, J = 8.3 Hz, 1 H).

<1727> MS (ESI) m/z 347 (M^++1).

<1728> [공정 3] [3-클로로-4-(6-메틸-2-벤조티아졸릴)아미노페닐]초산의 합성

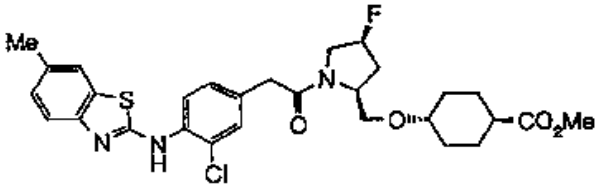


<1729>

<1730> [3-클로로-4-(6-메틸-2-벤조티아졸릴)아미노페닐]초산 메틸 에스테르(274 mg, 0.79 mmol)를 THF(5 ml)에 용해하고, 0.5N NaOH(5.0 ml, 2.50 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [3-클로로-4-(6-메틸-2-벤조티아졸릴)아미노페닐]초산(202 mg, 77%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<1731> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.35 (s, 3 H), 3.60 (s, 2 H), 7.10-7.13 (m, 1 H), 7.25-7.27 (m, 1 H), 7.41-7.42 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 8.13-8.15 (m, 1 H).

<1732> [공정 4] 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-(6-메틸-2-벤조티아졸릴)아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



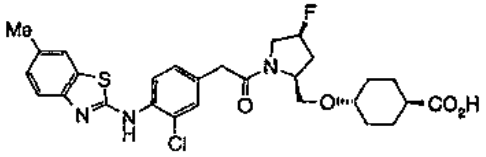
<1733>

<1734> [3-클로로-4-(6-메틸-2-벤조티아졸릴)아미노페닐]초산(202 mg, 0.61 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(157 mg, 0.61 mmol), EDC ·HCl(175 mg, 0.91 mmol), HOBt(123 mg, 0.91 mmol) 및 트리에틸아민(130 ㎕, 0.93 mmol)를 DMF(5 ml) 중, 실온에서 24시간 교반한다. 반응액을 물에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조한다. 조결정을 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/메탄올(60:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-(6-메틸-2-벤조티아졸릴)아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(331 mg, 95%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1735> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.18-1.32 (m, 2 H), 1.39-1.53 (m, 2 H), 1.96-2.11 (m, 4 H), 2.19-2.51 (m, total 6 H,

including s, 3 H, at δ2.43), 3.22-3.53 (m, 2 H), 3.57-4.01 (m, 8 H), 4.19-4.25 and 4.35-4.40 (each m, total 1 H), 5.17-5.20 and 5.30-5.33 (each m, total 1 H), 7.16-7.23 (m, 2 H), 7.33-7.35 (m, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.52 (broad s, 1 H), 7.56-7.59 (m, 1 H), 8.30-8.38 (m, 1 H).

<1736> [공정 5] 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-(6-메틸-2-벤조티아졸릴)아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<1737> 

<1738> 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-(6-메틸-2-벤조티아졸릴)아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(331 mg, 0.58 mmol)를 THF(3.5 ml)에 용해하고, 0.5N NaOH(3.5 ml, 1.75 mmol)를 가하여 실온에서 2일간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(199 mg, 62%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<1739> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.16-1.36 (m, 4 H), 1.76-1.94 (m, 4 H), 2.14-2.40 (m, total 6 H, including s, 3 H, at δ2.34), 3.15-3.86 (m, 7 H), 4.12 and 4.32-4.33 (each m, total 1 H), 5.24-5.31 and 5.38-5.45 (each m, total 1 H), 7.09-7.11 (m, 1 H), 7.19-7.22 (m, 1 H), 7.35-7.49 (m, 3 H), 7.57 (s, 1 H), 8.10-8.12 (m, 1 H).

<1740> MS (ESI) m/z 560 (M^++1).

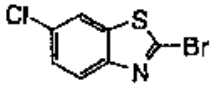
<1741> Anal. Calcd for $C_{28}H_{31}ClFN_3O_4S$ ·3/2H_2O: C, 57.28; H, 5.84; N, 7.16; S, 5.46.

<1742> Found: C, 57.20; H, 5.66; N, 6.91; S, 5.39.

<1743> 실시예 59

<1744> 트랜스-4-[1-[4-(6-클로로-2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

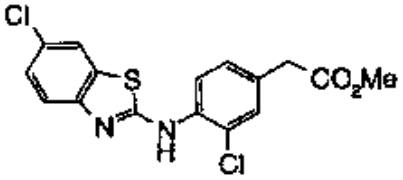
<1745> [공정 1] 2-브로모-6-클로로벤조티아졸의 합성

<1746> 

<1747> 브롬화(I)구리(1.40 g, 9.76 mmol)를 아세토니트릴(25 ml)에 현탁하고, 아질산 tert-부틸 에스테르(1.45 ml, 12.2 mmol)를 가하여 60℃에서 15분간 교반한다. 반응액에 2-아미노-6-클로로벤조티아졸(1.50 g, 8.12 mmol)을 가하고, 반응혼합액을 추가로 60℃에서 30분 교반한다. 반응액을 냉각하여 초산에틸로 희석한다. 초산에틸용액을 1N HCl 및 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(7:1, v/v) 유분으로부터 2-브로모-6-클로로벤조티아졸(1.39 g, 69%)을 황색 고형물로서 얻었다.

<1748> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.42-7.46 (m, 1 H), 7.76-7.90 (m, 2 H).

<1749> [공정 2] [4-(6-클로로-2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐]초산 메틸 에스테르의 합성

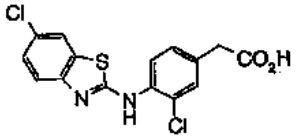
<1750> 

<1751> 2-브로모-6-클로로벤조티아졸(760 mg, 3.06 mmol), 4-아미노-3-클로로페닐초산 메틸 에스테르(610 mg, 3.06

mmol) 및 피리디늄 ·p-톨루엔설포네이트 (PPTS)(230 mg, 0.92 mmol)를 크실렌(10 ml) 중, 1시간 가열 환류한다. 반응액을 냉각 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(6:1, v/v) 유분으로부터 [4-(6-클로로-2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐]초산 메틸 에스테르(271 mg, 24%)를 담황색 고형물로서 얻었다.

<1752> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.60 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 7.23-7.37 (m, 3 H), 7.57-7.62 (m, 3 H), 8.31-8.33 (m, 1 H).

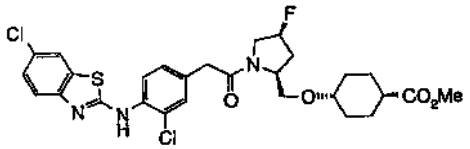
<1753> [공정 3] [4-(6-클로로-2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐]초산의 합성

<1754> 

<1755> [4-(6-클로로-2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐]초산 메틸 에스테르(271 mg, 0.74 mmol)를 THF(4.5 ml)에 용해하고, 0.5N NaOH(4.5 ml, 2.25 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [4-(6-클로로-2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐]초산(248 mg, 95%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<1756> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.61 (s, 2 H), 7.26-7.33 (m, 2 H), 7.43-7.44 (m, 1 H), 7.50-7.52 (m, 1 H), 7.92-7.93 (m, 1 H), 8.08-8.10 (m, 1 H).

<1757> [공정 4] 트랜스-4-[1-[4-(6-클로로-2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

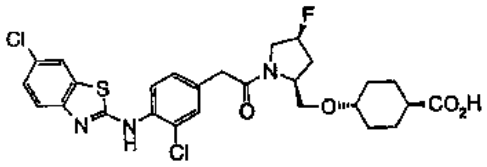
<1758> 

<1759> [4-(6-클로로-2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐]초산(248 mg, 0.70 mmol) , 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(182 mg, 0.70 mmol), EDC ·HCl(202 mg, 1.05 mmol), HOBt(142 mg, 1.05 mmol) 및 트리에틸아민(150 ㎕, 1.08 mmol)을 DMF(6 ml) 중, 실온에서 24시간 교반한다. 반응액을 물에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조한다. 얻어진 조결정을 초산에틸에 용해하고, 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/메탄올(60:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[4-(6-클로로-2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(382 mg, 92%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1760> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.23-1.50 (m, 4 H), 1.97-2.52 (m, 7 H), 3.25-4.03 (m, 10 H), 4.23-4.24 and 4.39 (each m, total 1 H), 5.19-5.22 and 5.33-5.35 (each m, total 1 H), 7.21-7.36 (m, 3 H), 7.56-7.69 (m, 3 H), 8.26-8.34 (m, 1 H).

<1761> MS (ESI) m/z 594 (M^++1).

<1762> [공정 5] 트랜스-4-[1-[4-(6-클로로-2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<1763> 

<1764> 트랜스-4-[1-[4-(6-클로로-2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐아세틸]-(4S) -플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(382 mg, 0.64 mmol)를 THF(4 ml)에 용해하고, 0.5N NaOH(4.0 ml, 2.00 mmol)를 가하여 실온에서 2일간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조한다. 조결정을 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/메탄올(30:1~15:1, v/v) 유분으로부터 표제물(320 mg, 86%)을 담황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1765> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.16-1.36 (m, 4 H), 1.87-2.20 (m, 7 H), 3.15-3.87 (m, 7 H), 4.13 and 4.32-4.34 (each m, total 1 H), 5.24-5.32 and 5.38-5.45 (each m, total 1 H), 7.21-7.23 (m, 1 H), 7.29-7.32 (m, 1 H), 7.37-7.38 (m, 1 H), 7.48-7.51 (m, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.05-8.09 (m, 1 H).

<1766> MS (ESI) m/z 580 (M^++1).

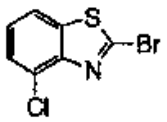
<1767> Anal. Calcd for $C_{27}H_{28}Cl_2FN_3O_4S$ ·$2H_2O$: C, 52.60; H, 5.23; N, 6.82; S, 5.20.

<1768> Found: C, 52.37; H, 4.65; N, 6.62; S, 5.16.

<1769> 실시예 60

<1770> 트랜스-4-[1-[4-(4-클로로-2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

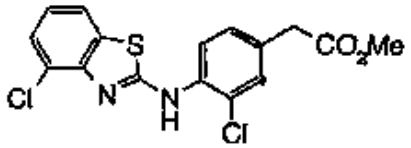
<1771> [공정 1] 2-브로모-4-클로로벤조티아졸의 합성

<1772> 

<1773> 브롬화(I)구리(1.40 g, 9.76 mmol)를 아세토니트릴(25 ml)에 현탁하고, 아질산 tert-부틸 에스테르(1.45 ml, 12.2 mmol)를 가하여 60℃에서 10분간 교반한다. 반응액에 2-아미노-4-클로로벤조티아졸(1.50 g, 8.12 mmol)을 가하고, 반응혼합액을 추가로 60℃에서 2시간 교반한다. 반응액을 냉각하여 초산에틸로 희석한다. 초산에틸용액을 1N HCl 및 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(7:1, v/v) 유분으로부터 2-브로모-4-클로로벤조티아졸 (1.32 g, 65%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<1774> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.33-7.38 (m, 1 H), 7.49-7.53 (m, 1 H), 7.67-7.71 (m, 1 H).

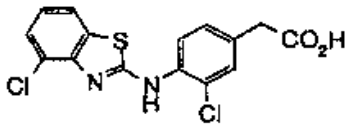
<1775> [공정 2] [4-(4-클로로-2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐]초산 메틸 에스테르의 합성

<1776> 

<1777> 2-브로모-4-클로로벤조티아졸(647 mg, 2.60 mmol), 4-아미노-3-클로로페닐초산 메틸 에스테르(520 mg, 2.60 mmol) 및 피리디늄 ·p-톨루엔설포네이트 (PPTS)(200 mg, 0.80 mmol)를 크실렌(7 ml) 중, 7시간 가열환류한다. 반응액을 냉각 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(6:1, v/v) 유분으로부터 [4-(4-클로로-2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐]초산 메틸 에스테르(556 mg, 58%)를 황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1778> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.61 (s, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 7.10-7.14 (m, 1 H), 7.27-7.29 (m, 1 H), 7.39-7.41 (m, 2 H), 7.54-7.56 (m, 1 H), 7.75 (broad s, 1 H), 8.25-8.27 (m, 1 H).

<1779> [공정 3] [4-(4-클로로-2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐]초산의 합성

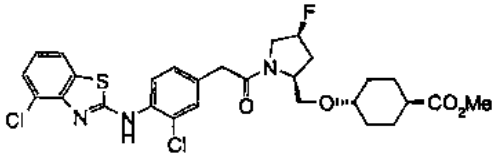


<1780>

<1781> [4-(4-클로로-2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐]초산 메틸 에스테르(556 mg, 1.51 mmol)를 THF(5 ml)에 용해하고, 1N NaOH(4.5 ml, 4.50 mmol)를 가하여 실온에서 20시간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [4-(4-클로로-2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐]초산(468 mg, 88%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<1782> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.63 (s, 2 H), 7.12-7.16 (m, 1 H), 7.29-7.31 (m, 1 H), 7.38-7.41 (m, 1 H), 7.46-7.47 (m, 1 H), 7.76-7.78 (m, 1 H), 8.18-8.21 (m, 1 H), 10.26 (broad s, 1 H), 12.45 (broad s, 1 H).

<1783> [공정 4] 트랜스-4-[1-[4-(4-클로로-2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



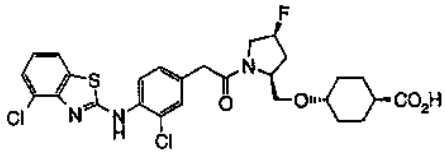
<1784>

<1785> [4-(4-클로로-2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐]초산(258 mg, 0.73 mmol) , 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(189 mg, 0.73 mmol), EDC ·HCl(210 mg, 1.10 mmol), HOBt(148 mg, 1.10 mmol) 및 트리에틸아민(155 ㎕, 1.11 mmol)를 DMF(7 ml) 중, 실온에서 14시간 교반한다. 반응액을 물에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조한다. 조결정을 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(1:1~1:2, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[4-(4-클로로-2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(430 mg, 99%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1786> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.24-1.50 (m, 4 H), 2.01-2.29 (m, 7 H), 3.27-3.89 (m, 10 H), 4.23-4.24 and 4.40 (each m, total 1 H), 5.20 and 5.35 (each m, total 1 H), 7.10-7.24 (m, 2 H), 7.37-7.40 (m, 2 H), 7.54-7.56 (m, 1 H), 7.77 (m, 1 H), 8.21-8.29 (m, 1 H).

<1787> MS (ESI) m/z 594 (M^++1).

<1788> [공정 5] 트랜스-4-[1-[4-(4-클로로-2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<1789>

<1790> 트랜스-4-[1-[4-(4-클로로-2-벤조티아졸릴)아미노-3-클로로페닐아세틸]-(4S) -플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(430 mg, 0.72 mmol)를 THF(4 ml)에 용해하고, 0.5N NaOH(4.2 ml, 2.10 mmol)를 가하여 실온에서 13시간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(375 mg, 89%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<1791> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.13-1.37 (m, 4 H), 1.86-1.95 (m, 4 H), 2.08-2.33 (m, 3 H), 3.16-3.88 (m, 7 H), 4.13 and 4.34-4.36 (each m, total 1 H), 5.25-5.34 and 5.39-5.46 (each m, total 1 H), 7.11-7.15 (m, 1 H), 7.23-7.26 (m, 1 H), 7.38-7.41 (m, 2 H), 7.75-7.77 (m, 1 H), 8.14-8.18 (m, 1 H), 10.23 (broad s, 1 H), 12.05 (broad s, 1 H).

<1792> MS (FAB) m/z 580 (M^{+}+1).

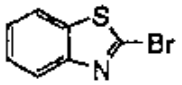
<1793> Anal. Calcd for $C_{27}H_{28}Cl_2FN_3O_4S$ ·1/2H_2O: C, 55.01; H, 4.96; N, 7.13; S, 5.44.

<1794> Found: C, 54.73; H, 5.00; N, 6.70; S, 5.28.

<1795> 실시예 61

<1796> 트랜스-4-[1-[4-(2-벤조티아졸릴)아미노-5-클로로-2-플루오로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

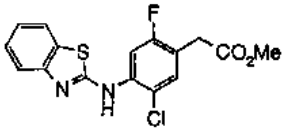
<1797> [공정 1] 2-브로모벤조티아졸의 합성

<1798> 

<1799> 브롬화(I)구리(1.93 g, 13.5 mmol)를 아세토니트릴(30 ml)에 현탁하고, 아질산 tert-부틸 에스테르(2.00 ml, 16.8 mmol)를 가하여 60℃에서 15분간 교반한다. 반응액에 2-아미노벤조티아졸(1.68 g, 11.2 mmol)을 가하고, 반응혼합액을 추가로 60℃에서 1시간 교반한다. 반응액을 냉각하고 1N HCl에 붓는다. 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(7:1, v/v) 유분으로부터 2-브로모벤조티아졸(1.36 g, 57%)을 갈색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1800> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.39-7.51 (m, 2 H), 7.77-7.82 (m, 1 H), 7.94-8.00 (m, 1 H).

<1801> [공정 2] [4-(2-벤조티아졸릴)아미노-5-클로로-2-플루오로페닐]초산 메틸 에스테르의 합성

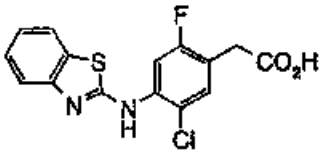
<1802> 

<1803> 2-브로모벤조티아졸(740 mg, 3.46 mmol), 4-아미노-3-클로로페닐초산 메틸 에스테르(800 mg, 3.45 mmol) 및 피리디늄 ·p-톨루엔설포네이트(PPTS)(1.13 g, 4.50 mmol)를 크실렌(10 ml) 중, 10시간 가열 환류한다. 반응액을 냉각하여 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(7:1, v/v) 유분으로부터 [4-(2-벤조티아졸릴)아미노-5-클로로-2-플루오로페닐]초산 메틸 에스테르(559 mg, 44%)를 갈색 고형물로서 얻었다.

<1804> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.26-1.30 (m, 3 H), 3.62 (s, 2 H), 4.10 (broad s, 1 H), 4.15-4.21 (m, 2 H), 7.21-7.42 (m, 3 H), 7.67-7.76 (m, 2 H), 8.47-8.50 (m, 1 H).

<1805> MS (ESI) m/z 365 (M^{+}+1).

<1806> [공정 3] [4-(2-벤조티아졸릴)아미노-5-클로로-2-플루오로페닐]초산의 합성

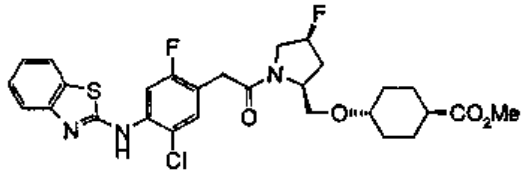
<1807> 

<1808> [4-(2-벤조티아졸릴)아미노-5-클로로-2-플루오로페닐]초산 메틸 에스테르 (613 mg, 1.68 mmol)를 THF(5 ml)에 용해하고, 1N NaOH(5.0 ml, 5.00 mmol)를 가하여 실온에서 17시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 에테르로 세척한다. 수층을 얼음-1N HCl에 부어 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [4-(2-벤조티아졸릴)아미노-5-클로로-2-플루오로페닐]초산(464 mg, 82%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<1809> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.63 (s, 2 H), 7.17-7.21 (m, 1 H), 7.32-7.39 (m, 1 H), 7.52-7.54 (m, 1 H), 7.61-

7.63 (m, 1 H), 7.82-7.84 (m, 1 H), 8.38 (m, 1 H), 10.17 (broad s, 1 H), 12.52 (broad s, 1 H)

<1810> [공정 4] 트랜스-4-[1-[4-(2-벤조티아졸릴)아미노-5-클로로-2-플루오로페닐아세틸] -(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



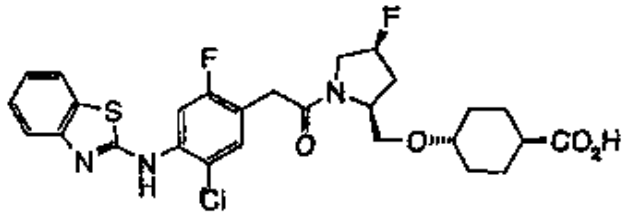
<1811>

<1812> [4-(2-벤조티아졸릴)아미노-5-클로로-2-플루오로페닐]초산(290 mg, 0.86 mmol) , 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(223 mg, 0.86 mmol), EDC ·HCl(247 mg, 1.29 mmol), HOBt(174 mg, 1.29 mmol) 및 트리에틸아민(180 ㎕, 1.29 mmol)를 DMF(8 ml) 중, 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 물에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아 물세척한다. 조결정을 초산에틸에 용해하고, 이것을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸 (1:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[4-(2-벤조티아졸릴)아미노-5-클로로-2-플루오로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(362 mg, 73%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1813> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.21-1.53 (m, 4 H), 1.97-2.54 (m, 7 H), 3.23-4.02 (m, 10 H), 4.28-4.41 (m, 1 H), 5.20-5.24 and 5.34-5.38 (each m, total 1 H), 7.21-7.30 (m, 1 H), 7.35-7.44 (m, 2 H), 7.63-7.83 (m, 3 H), 8.42-8.50 (m, 1 H).

<1814> MS (ESI) m/z 578 (M^++1).

<1815> [공정 5] 트랜스-4-[1-[4-(2-벤조티아졸릴)아미노-5-클로로-2-플루오로페닐아세틸] -(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<1816>

<1817> 트랜스-4-[1-[4-(2-벤조티아졸릴)아미노-5-클로로-2-플루오로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(362 mg, 0.63 mmol)를 THF(4 ml)에 용해하고, 0.5N NaOH(4.0 ml, 2.00 mmol)를 가하여 실온에서 1시간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/메탄올(60:1~30:1, v/v) 유분으로부터 표제물(299 mg, 85%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1818> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.16-1.38 (m, 4 H), 1.89-2.23 (m, 7 H), 3.17-3.93 (m, 7 H), 4.13 and 4.34-4.36 (each m, total 1 H), 5.26-5.35 and 5.40-5.48 (each m, total 1 H), 7.17-7.21 (m, 1 H), 7.32-7.36 (m, 1 H), 7.40-7.45 (m, 1 H), 7.61-7.63 (m, 1 H), 7.82-7.84 (m, 1 H), 8.32-8.34 (m, 1 H).

<1819> MS (ESI) m/z 564 (M^++1).

<1820> Anal. Calcd for $C_{27}H_{28}ClF_2N_3O_4S$ · $2H_2O$: C, 54.04; H, 5.37; N, 7.00; S, 5.34.

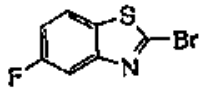
<1821> Found: C, 53.80; H, 4.63; N, 6.86; S, 5.17.

<1822> 실시예 62

<1823> 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-(5-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡

시]시클로헥산카르복실산 :

<1824> [공정 1] 2-브로모-5-플루오로벤조티아졸의 합성

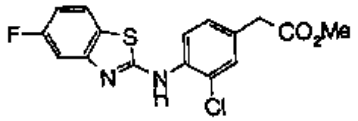


<1825>

<1826> 브롬화(I)구리(1.26 g, 7.31 mmol)를 아세토니트릴(25 ml)에 현탁하고, 아질산 tert-부틸 에스테르(1.47 ml, 10.9 mmol)를 가하여 60℃에서 10분간 교반한다. 반응액에 2-아미노-5-플루오로벤조티아졸(1.23 g, 7.31 mmol)을 가하고, 반응혼합액을 추가로 60℃에서 60분 교반한다. 반응액을 냉각하여 1N HCl에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모은다. 조결정을 초산에틸에 용해하고, 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 n-헥산/초산에틸(7:1, v/v) 유분으로부터 2-브로모-5-플루오로벤조티아졸(1.07 g, 63%)을 황색 고형물로서 얻었다.

<1827> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.18-7.23 (m, 1 H), 7.64-7.77 (m, 2 H).

<1828> [공정 2] [3-클로로-4-(5-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노페닐]초산 메틸 에스테르의 합성

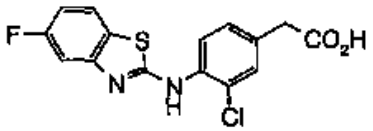


<1829>

<1830> 2-브로모-5-플루오로벤조티아졸(516 mg, 2.22 mmol), 4-아미노-3-클로로페닐초산 메틸 에스테르(444 mg, 2.22 mmol) 및 피리디늄 ·p-톨루엔설포네이트 (PPTS)(168 mg, 0.67 mmol)를 크실렌(5 ml) 중, 10시간 가열 환류한다. 반응액을 냉각 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(7:1, v/v) 유분으로부터 [3-클로로-4-(5-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노페닐]초산 메틸 에스테르(292 mg, 37%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1831> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.61 (s, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 6.93-6.98 (m, 1 H), 7.25-7.27 (m, 1 H), 7.37-7.41 (m, 2 H), 7.55-7.58 (m, 1 H), 7.65 (broad s, 1 H), 8.31-8.33 (m, 1 H).

<1832> [공정 3] [3-클로로-4-(5-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노페닐]초산의 합성

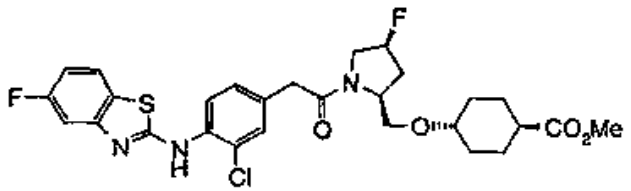


<1833>

<1834> [3-클로로-4-(5-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노페닐]초산 메틸 에스테르 (292 mg, 0.83 mmol)를 THF(5 ml)에 용해하고, 0.5N NaOH(5.0 ml, 2.50 mmol)를 가하여 실온에서 2시간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [3-클로로-4-(5-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노페닐]초산(226 mg, 81%)을 옅은색 고형물로서 얻었다.

<1835> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.61 (s, 2 H), 6.98-7.03 (m, 1 H), 7.27 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1 H), 7.34-7.37 (m, 1 H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.78-7.82 (m, 1 H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 1 H).

<1836> [공정 4] 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-(5-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노페닐아세틸] -(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



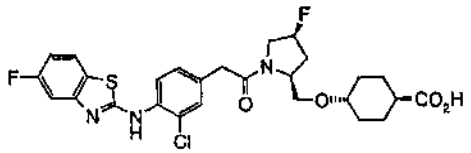
<1837>

<1838> [3-클로로-4-(5-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노페닐]초산(216 mg, 0.64 mmol) , 트랜스-4-[(4S)-플루오로-

(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(166 mg, 0.64 mmol), EDC ·HCl(184 mg, 0.96 mmol), HOBt(130 mg, 0.96 mmol) 및 트리에틸아민(134 ㎕, 0.96 mmol)를 DMF(5 ml) 중, 실온에서 2일간 교반한다. 반응액을 물에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모은다. 조결정을 초산에틸에 용해하고, 이것을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(1:1~1:2, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-(5-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(355 mg, 96%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1839> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.18-1.32 (m, 2 H), 1.39-1.53 (m, 2 H), 1.97-2.52 (m, 7 H), 3.22-3.37 and 3.48-3.54 (each m, total 2 H), 3.58-4.02 (m, 8 H), 4.21-4.26 and 4.35-4.41 (each m, total 1 H), 5.18-5.23 and 5.31-5.35 (each m, total 1 H), 6.92-6.98 (m, 1 H), 7.21-7.25 (m, 1 H), 7.36-7.40 (m, 2 H), 7.54-7.58 (m, 1 H), 7.65 (broad s, 1 H), 8.26-8.34 (m, 1 H).

<1840> [공정 5] 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-(5-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노페닐아세틸] -(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<1841> 

<1842> 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-(5-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(355 mg, 0.61 mmol)를 THF(4 ml)에 용해하고, 0.5N NaOH(4.0 ml, 2.00 mmol)를 가하여 실온에서 20시간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(287 mg, 83%)을 백색 고형물로서 얻었다.

<1843> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.16-1.38 (m, 4 H), 1.78-1.95 (m, 4 H), 2.15-2.21 (m, 3 H), 3.16-3.88 (m, 7 H), 4.13 and 4.34-4.35 (each m, total 1 H), 5.26-5.33 and 5.39-5.46 (each m, total 1 H), 6.98-7.02 (m, 1 H), 7.23-7.24 (m, 1 H), 7.34-7.39 (m, 2 H), 7.78-7.82 (m, 1 H), 8.01-8.05 (m, 1 H), 10.11 (broad s, 1 H), 12.06 (broad s, 1 H).

<1844> MS (LC) m/z 564.4 (M^++1).

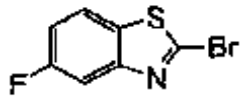
<1845> Anal. Calcd for $C_{27}H_{28}ClF_2N_3O_4S$ ·$1H_2O$: C, 55.71; H, 5.19; N, 7.22; S, 5.51.

<1846> Found: C, 56.00; H, 4.99; N, 6.89; S, 5.38.

<1847> 실시예 63

<1848> 트랜스-4-[1-[5-클로로-4-(5-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노-2-플루오로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

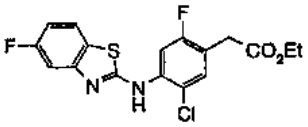
<1849> [공정 1] 2-브로모-5-플루오로벤조티아졸의 합성

<1850> 

<1851> 브롬화(I)구리(1.26 g, 7.31 mmol)를 아세토니트릴(25 ml)에 현탁하고, 아질산 tert-부틸 에스테르(1.47 ml, 10.9 mmol)를 가하여 60℃에서 10분간 교반한다. 반응액에 2-아미노-5-플루오로벤조티아졸(1.23 g, 7.31 mmol)을 가하고, 반응혼합액을 추가로 60℃에서 60분 교반한다. 반응액을 냉각하여 1N HCl에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모은다. 조결정을 초산에틸에 용해하고, 순차적으로 1N HCl 및 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 n-헥산/초산에틸 (7:1, v/v) 유분으로부터 2-브로모-5-플루오로벤조티아졸(1.07 g, 63%)을 황색 고형물로서 얻었다.

<1852> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.18-7.23 (m, 1 H), 7.64-7.77 (m, 2 H).

<1853> [공정 2] [5-클로로-4-(5-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노-2-플루오로페닐]초산 에틸 에스테르의 합성

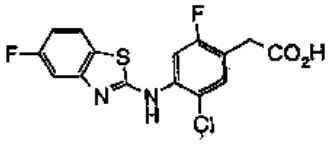


<1854>

<1855> 2-브로모-5-플루오로벤조티아졸(548 mg, 2.36 mmol), 4-아미노-3-클로로-2-플루오로페닐초산 에틸 에스테르(547 mg, 2.36 mmol) 및 피리디늄 ·p-톨루엔설포네이트(PPTS)(178 mg, 0.71 mmol)를 크실렌(5 ml) 중, 3시간 가열 환류한다. 반응액을 냉각 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(7:1, v/v) 유분으로부터 [5-클로로-4-(5-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노-2-플루오로페닐]초산 에틸 에스테르(298 mg, 33%)를 담황색 고형물로서 얻었다.

<1856> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 3.61 (s, 2 H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 6.95-6.98 (m, 1 H), 7.28-7.30 (m, 1 H), 7.39-7.42 (m, 1 H), 7.54-7.57 (m, 1 H), 7.69 (broad s, 1 H), 8.40-8.43 (m, 1 H).

<1857> [공정 3] [5-클로로-4-(5-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노-2-플루오로페닐]초산의 합성

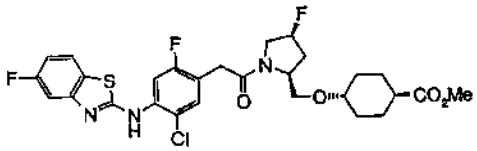


<1858>

<1859> [5-클로로-4-(5-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노-2-플루오로페닐]초산 에틸 에스테르(298 mg, 0.78 mmol)를 THF(5 ml)에 용해하고, 0.5N NaOH(5.0 ml, 2.50 mmol)를 가하여 실온에서 3시간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [5-클로로-4-(5-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노-2-플루오로페닐]초산(237 mg, 86%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<1860> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.64 (s, 2 H), 7.03-7.08 (m, 1 H), 7.45-7.55 (m, 2 H), 7.83-7.86 (m, 1 H), 8.28-8.31 (m, 1 H), 10.26 (broad s, 1 H), 12.56 (broad s, 1 H).

<1861> [공정 4] 트랜스-4-[1-[5-클로로-4-(5-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노-2-플루오로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



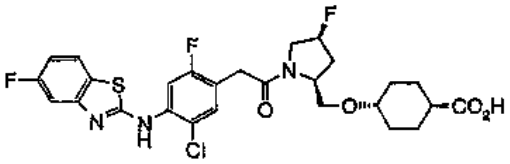
<1862>

<1863> [5-클로로-4-(5-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노-2-플루오로페닐]초산(233 mg, 0.66 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(170 mg, 0.66 mmol), EDC ·HCl(189 mg, 0.99 mmol), HOBt(133 mg, 0.98 mmol) 및 트리에틸아민(137 ㎕, 0.98 mmol)를 DMF(5 ml) 중, 실온에서 3시간 교반한다. 반응액을 물에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모은다. 조결정을 초산에틸에 용해하고, 이것을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(1:1~1:2, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[5-클로로-4-(5-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노-2-플루오로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(368 mg, 94%)를 담황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1864> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.22-1.33 (m, 2 H), 1.39-1.53 (m, 2 H), 1.96-2.18 (m, 4 H), 2.22-2.53 (m, 3 H), 3.23-4.03 (m, 10 H), 4.27-4.31 and 4.37 (each m, total 1 H), 5.19 and 5.23-5.37 (each m, total 1 H),

6.95-6.99 (m, 1 H), 7.36-7.44 (m, 2 H), 7.56-7.59 (m, 1 H), 7.65 (broad s, 1 H), 8.34-8.43 (m, 1 H).

<1865> [공정 5] 트랜스-4-[1-[5-클로로-4-(5-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노-2-플루오로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<1866>

<1867> 트랜스-4-[1-[5-클로로-4-(5-플루오로-2-벤조티아졸릴)아미노-2-플루오로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(368 mg, 0.62 mmol)를 THF(4 ml)에 용해하고, 0.5N NaOH(4.0 ml, 2.00 mmol)를 가하여 실온에서 2시간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(266 mg, 74%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<1868> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.18-1.38 (m, 4 H), 1.86-1.99 (m, 4 H), 2.10-2.21 (m, 3 H), 3.17-4.02 (m, 7 H), 4.13 and 4.35-4.36 (each m, total 1 H), 5.26-5.35 and 5.40-5.48 (each m, total 1 H), 7.03-7.08 (m, 1 H), 7.41-7.48 (m, 2 H), 7.83-7.87 (m, 1 H), 8.25-8.27 (m, 1 H)

<1869> MS (LC) m/z 582.4 (M^++1), 580.4 (M^+-1).

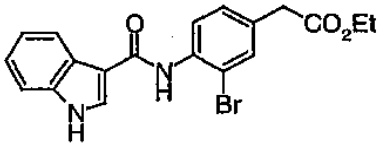
<1870> Anal. Calcd for $C_{27}H_{27}ClF_3N_3O_4S$ ·1/2H_2O: C, 54.87; H, 4.77; N, 7.11; S, 5.43.

<1871> Found: C, 54.68; H, 4.62; N, 6.85; S, 5.45.

<1872> 실시예 64

<1873> 트랜스-4-[1-[[3-브로모-4-[(3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<1874> [공정 1] [3-브로모-4-[(3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산 에틸 에스테르의 합성

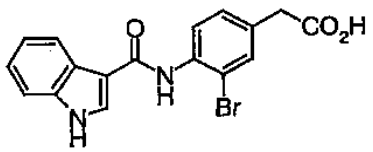


<1875>

<1876> 인돌-3-카르복실산(1.00 g, 6.21 mmol) 및 4-아미노-3-브로모페닐초산(1.60 g, 6.21 mmol)을 DMF(20 ml)에 용해하고, 실온 교반하에 EDC ·HCl(1.43 g, 7.45 mmol)을 가한다. 반응혼합액을 실온에서 4시간 교반 후, 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸 유분으로부터 [3-브로모-4-[(3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산 에틸 에스테르(664 mg, 27%)를 담황색 고형물로서 얻었다.

<1877> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.59 (s, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.24 - 7.33 (m, 3H), 7.41 - 7.51 (m, 2H), 7.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.31 (broad s, 1H), 8.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 9.35 (broad s, 1H).

<1878> [공정 2] [3-브로모-4-[(3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산의 합성



<1879>

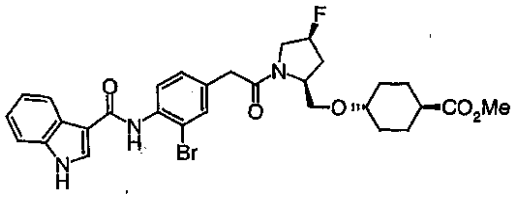
<1880> [3-브로모-4-[(3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산 에틸 에스테르(664 mg, 1.65 mmol)를 THF(17 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(10.0 ml, 2.48 mmol)를 가하여 실온에서 24시간 교반한다. 반응액을 1N HCl에 부어 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여

[3-브로모-4-[(3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(341 mg, 55%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<1881> ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.62 (s, 2H), 7.13 - 7.21 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H).

<1882> MS (ESI) m/z 373 (M^++1), 375 (M^++3).

<1883> [공정 3] 트랜스-4-[1-[[3-브로모-4-[(3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

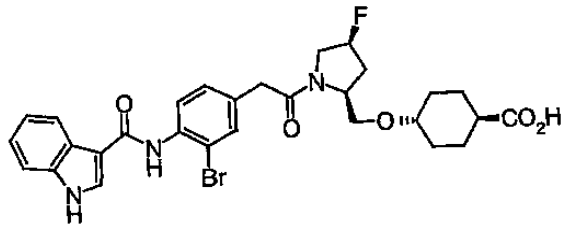
<1884> 

<1885> [3-브로모-4-[(3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(341 mg, 0.91 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(237 mg, 0.91 mmol), HOBt(25.0 mg, 0.18 mmol) 및 DMAP(22.0 mg, 0.13 mmol)의 DMF(5.0 ml)용액에, 실온 교반하에 EDC · HCl(228 mg, 1.19 mmol)을 가하고, 추가로 반응혼합액을 실온에서 20시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 트랜스-4-[1-[[3-브로모-4-[(3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S) -피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(500 mg, 89%)를 무색 고형물로서 얻었다.

<1886> ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.15 - 1.28 (m, 2H), 1.32 - 1.45 (m, 2H), 1.87 - 2.33 (m, 7H), 3.21 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.59 - 3.93 (m, 5H), 4.16 and 4.34 (each m, total 1H), 5.31 and 5.38 (each m, total 1H), 7.12 - 7.20 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.47 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 7.54 and 7.56 (each d, J = 1.5 Hz, total 1H), 7.62 and 7.64 (each d, J = 8.3 Hz, total 1H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 11.73 (broad s, 1H).

<1887> MS (ESI) m/z 614 (M^++1), 616 (M^++3).

<1888> [공정 4] 트랜스-4-[1-[[3-브로모-4-[(3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<1889> 

<1890> 트랜스-4-[1-[[3-브로모-4-[(3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(500 mg, 0.81 mmol)를 THF(28 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(5.00 ml, 1.25 mmol)를 가하여 실온에서 3시간 교반한다. 반응액에 메탄올-물(1:1, v/v, 10 ml)을 가하고 추가로 1시간 교반한 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사에 물을 가하고, 1N HCl(10 ml)을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(390 mg, 80%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<1891> IR (ATR) ν 3411, 3208, 2938, 2861, 1691, 1627, 1509, 1432 cm^{-1};

<1892> ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.19 - 1.42 (m, 4H), 1.87 - 2.28 (m, 7H), 3.19 (m, 1H), 3.42 - 3.93 (m, 6H), 4.14 and 4.34 (each m, total 1H), 5.32 and 5.38 (each m, total 1H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.54 and 7.56 (each d, J = 1.7 Hz, total 1H), 7.62 and 7.64 (each d, J = 8.0 Hz,

total 1H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 11.73 (broad s, 1H), 12.01 (broad s, 1H).

<1893> MS (ESI) m/z 600 (M^++1), 602 (M^++3);

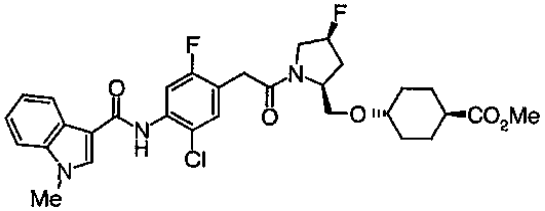
<1894> Anal. Calcd for $C_{29}H_{31}BrFN_3O_5 \cdot H_2O$: C, 56.32; H, 5.38; N, 6.79.

<1895> Found: C, 56.10; H, 5.32; N, 6.68.

<1896> 실시예 65

<1897> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<1898> [공정 1] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

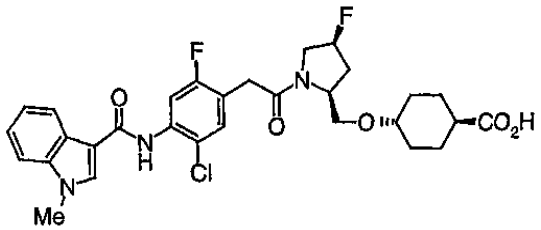
<1899> 

<1900> [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(210 mg, 0.58 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(151 mg, 0.58 mmol), HOBt(16.0 mg, 0.12 mmol) 및 DMAP(14.0 mg, 0.12 mmol)의 DMF(6.0 ml)용액에, 실온 교반하에 EDC ·HCl(167 mg, 0.87 mmol)을 가한다. 반응혼합액을 실온에서 추가로 13시간 교반한다. 반응액을 물로 희석하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(354 mg, 100%)를 담황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1901> ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20 - 1.28 (m, 2H), 1.31 - 1.52 (m, 2H), 1.96 - 2.52 (m, 7H), 3.25 (m, 1H), 3.34 and 3.52 (each m, total 1H), 3.57 (m, 1H), 3.64 and 3.66 (each s, total 3H), 3.71 - 3.99 (m, 7H, including singlet, 3H, at δ3.87), 4.28 and 4.36 (each m, total 1H), 5.25 and 5.29 (each m, total 1H), 7.32 - 7.35 (m, 2H), 7.38 - 7. 42 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.48 and 8.51 (each d, J = 8.3 Hz, total 1H).

<1902> MS (ESI) m/z 602 (M^++1).

<1903> [공정 2] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<1904> 

<1905> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(354 mg, 0.59 mmol)를 THF(6.0 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(3.53 ml, 0.88 mmol)를 가하여 실온에서 6시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(10 ml)에 부어 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(298 mg, 86%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<1906> IR (ATR) ν 2940, 2863, 1718, 1652, 1585, 1521, 1465 cm^{-1};

<1907> ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.16 - 1.41 (m, 4H), 1.86 - 2.32 (m, 7H), 3.17 - 3.84 (m, 6H), 3.89 (s, 3H), 4.13 and 4.35 (each m, total 1H), 5.32 and 5.40 (each m, total 1H), 7.21 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.42 and 7.45 (each d, J = 7.3 Hz, total 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 and 7.72 (each d, J = 5.6 Hz, total 1H), 8.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.30 (m, 1H), 9.28 (s, 1H), 12.01 (broad s, 1H).

<1908> MS (ESI) m/z 588 (M^++1);

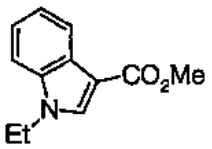
<1909> Anal. Calcd for $C_{30}H_{32}ClF_2N_3O_5$ ·0.25H_2O: C, 60.81; H, 5.53; N, 7.09.

<1910> Found: C, 61.07; H, 5.65; N, 6.71.

<1911> 실시예 66

<1912> 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-[(1-에틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

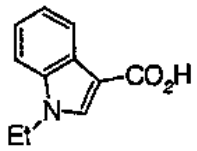
<1913> [공정 1] 1-에틸인돌-3-카르복실산 메틸 에스테르의 합성

<1914> 

<1915> 수소화나트륨(60% 유성, 273.9 mg, 6.846 mmol)을 DMF(8.0 ml)에 현탁하고, 0℃에서 교반하에 인돌-3-카르복실산 메틸 에스테르(399.8 mg, 2.282 mmol)를 가한다. 반응혼합액을 동일 온도에서 40분 교반한다. 반응액에 0℃에서 요오드화에틸(0.27 ml, 3.423 mmol)을 가하고, 반응혼합액을 추가로 동일 온도에서 2시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 반응을 종료하고, 초산에틸로 추출한다. 추출액을 순차적으로 1N HCl, 포화식염수 세척, 무수황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 1-에틸인돌-3-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다. 본 화합물은 이 이상 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

<1916> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.52 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.93 (3H, s), 4.20 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.22-7.34 (2H, m), 7.38 (1H, m), 7.86 (1H, s), 8.20 (1H, m).

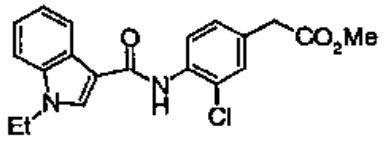
<1917> [공정 2] 1-에틸인돌-3-카르복실산의 합성

<1918> 

<1919> 상기 [공정 1]에서 얻은 1-에틸인돌-3-카르복실산 메틸 에스테르를 THF(9.0 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(9.0 ml)를 실온에서 가한 후, 반응혼합액을 50℃에서 36시간 교반한다. 반응혼합액에 1N NaOH(1.0 ml)를 가하고, 추가로 70℃에서 9시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 1N HCl(4.5 ml)를 가하여 중화한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 1-에틸인돌-3-카르복실산 (388.0 mg, 90%, 2공정의 수득량)을 옅은 핑크색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1920> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.38 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.12-7.28 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.07 (1H, s), 11.93 (1H, br s).

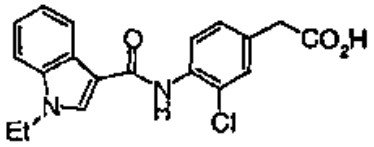
<1921> [공정 3] 3-클로로-4-[(1-에틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐초산 메틸 에스테르의 합성

<1922> 

<1923> 1-에틸인돌-3-카르복실산(160.2 mg, 0.847 mmol)에 염화메틸렌(3.5 ml), 이어서 염화옥살릴(108.9 ㎕, 1.270 mmol)을 15℃에서 교반하에 가한다. 반응혼합액을 실온에서 2.5시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매를 유거한다. 잔사에 염화메틸렌(3.5 ml)을 가하여 실온 교반하에 3-클로로-4-아미노페닐초산 메틸 에스테르(177.5 mg, 0.889 mmol)의 염화메틸렌(3.5 ml)용액 및 트리에틸아민(0.37 ml, 2.667 mmol)을 가하여 18시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 클로로포름에 용해하고 1N HCl, 포화 식염수 세척 후, 무수 황산나트륨으로 건조한다. 감압하에 용매 유거하여 3-클로로-4-[(1-에틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐초산 메틸 에스테르(277.7 mg, 88%)를 갈색 비결정성 물질로서 얻었다. 본 화합물은 이 이상 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

<1924> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.54 (3H, t, J = 7.6 Hz), 3.59 (2H, s), 3.71 (3H, s), 4.23 (2H, m), 7.15-7.49 (5H, m), 7.78 (1H, s), 8.14 (1H, m), 8.26 (1H, m), 8.59 (1H, d, J = 8.4 Hz).

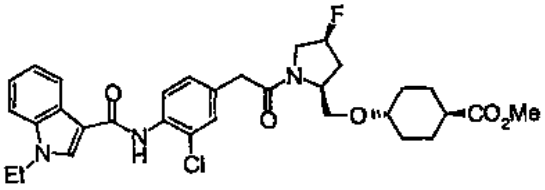
<1925> [공정 4] 3-클로로-4-[(1-에틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐초산의 합성

<1926> 

<1927> 3-클로로-4-[(1-에틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐초산 메틸 에스테르를 THF(6.0 ml)에 용해하고, 실온에서 0.25N NaOH(6.0 ml)를 가하여 50℃에서 18시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사에 1N HCl(2.0 ml)을 가하여 산성으로 한 후, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 3-클로로-4-[(1-에틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐초산(250.7 mg, 94%)을 갈색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1928> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.43 (3H, m, OCH_2Me), 3.62 (2H, s), 4.28 (2H, m, OCH_2Me), 7.12-7.30 (2H, m, ArH), 7.44 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.91-8.10 (1H, m), 8.15 (1H, m), 8.35 (1H, m), 9.31 (1H, s).

<1929> [공정 5] 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-[(1-에틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸] -(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

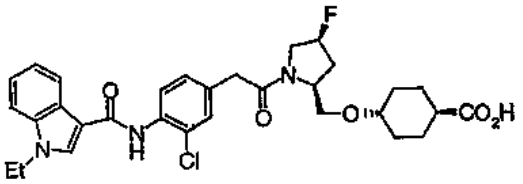
<1930> 

<1931> 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(171.2 mg, 0.660 mmol), 3-클로로-4-[(1-에틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐초산(235.6 mg, 0.660 mmol) 및 HOBt(17.8 mg, 0.132 mmol)의 DMF(8.0 ml)용액에, 실온 교반하에 EDC ·HCl(189.9 mg, 0.990 mmol)을 가하여 반응혼합액을 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화중조수용액 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산-초산에틸(1:2, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-[(1-에틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(334.1 mg, 85%)를 담갈색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1932> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.15-1.34 (2H, m), 1.36-1.58 (total 5H, m, including 3H, t, J = 7.2 Hz, at δ1.53),

1.92-2.15 (5H, m), 2.16-2.50 (2H, m), 3.19-4.02 (total 10H, series of m, including total 3H, s at δ 3.63, 3.65), 4.15-4.40 (total 3H, m, including 2H, q, J = 7.2 Hz, at δ4.21), 5.24 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.32 (2H, m), 7.36 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.86 (1H, s), 8.13 (1H, m), 8.27 (1H, m), 8.56 (1H, dd, J = 7.2, 8.4 Hz).

<1933> [공정 6] 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-[(1-에틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸] -(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<1934>

<1935> 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-[(1-에틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4 S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(334.1 mg, 0.559 mmol)를 THF(6.0 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(6.0 ml)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl(2.0 ml)을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(293.6 mg, 90%)을 백색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1936> IR (ATR) ν 2937, 1649, 1511 cm^{-1};

<1937> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.10-1.40 (4H, m), 1.45 (3H, t, J = 7.2 Hz, OCH_2Me), 1.80-2.04 (4H, m), 2.04-2.36 (3H, m), 3.10-3.97 (total 7H, series of m), 4.07-4.39 (total 3H, m, including 2H, q, J = 7.2 Hz, at δ 4.29), 5.32 and 5.39 (total 1H, d, J = 54.4 Hz), 7.10-7.30 (3H, m), 7.38 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.65 (1H, m), 8.16 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.35 (1H, s), 9.31 (1H, s), 12.05 (1H, br s, CO_2H).

<1938> MS (ESI) m/z 584 (M^++1);

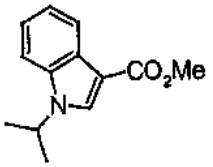
<1939> Anal. Calcd for $C_{31}H_{35}ClFN_3O_5$ ·0.25H_2O: C, 63.26; H, 6.08; N, 7.14; Cl, 6.02; F, 3.23.

<1940> Found: C, 63.20; H, 6.08; N, 6.96; Cl, 5.86; F, 3.18.

<1941> 실시예 67

<1942> 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-[(1-이소프로필-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4 S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산

<1943> [공정 1] 1-이소프로필인돌-3-카르복실산 메틸 에스테르의 합성



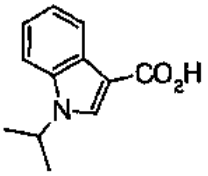
<1944>

<1945> 수소화나트륨(60% 유성, 275.2 mg, 6.881 mmol)을 DMF(8.0 ml)에 현탁하고, 0℃에서 교반하에 인돌-3-카르복실산 메틸 에스테르(401.8 mg, 2.294 mmol)를 가한다. 반응혼합액을 추가로 동일 온도에서 45분 교반 후, 요오드화이소프로필(0.34 ml, 3.440 mmol)을 가하고, 추가로 0℃에서 1.5시간, 실온에서 7시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 반응을 종료 후, 초산에틸로 추출한다. 추출액을 순차적으로 1N HCl 및 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산-초산에틸(3:1, v/v) 유분으로부터 1-이소프로필인돌-3-카르복실산 메틸 에스테르 (387.6 mg, 78 %)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1946> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.56 (6H, d, J = 6.8 Hz), 3.91 (3H, s), 4.67 (1H, hep, J = 6.8 Hz), 7.28 (2H, m),

7.40 (1H, m), 7.94 (1H, s), 8.19 (1H, m).

<1947> [공정 2] 1-이소프로필인돌-3-카르복실산의 합성

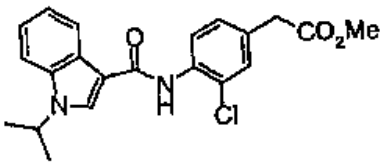


<1948>

<1949> 1-이소프로필인돌-3-카르복실산 메틸 에스테르(387.6 mg, 1.784 mmol)를 THF(8.0 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(8.0 ml)를 가하여 50℃에서 18시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각하고 1N HCl(4.5 ml)을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 1-이소프로필인돌-3-카르복실산 (327.8 mg, 90%)을 옅은 핑크색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1950> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.38 (6H, d, J = 6.4 Hz), 4.78 (1H, m), 7.20 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.02 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.12 (1H, s), 11.96 (1H, br s).

<1951> [공정 3] 3-클로로-4-[(1-이소프로필-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐초산 메틸 에스테르의 합성

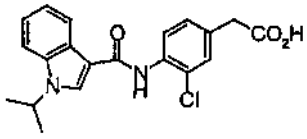


<1952>

<1953> 1-이소프로필인돌-3-카르복실산(159.6 mg, 0.785 mmol)의 염화메틸렌(3.5 ml)용액에, -15℃에서 교반하에 염화옥살릴(101.0 ㎕, 1.178 mmol)을 가한 후, 반응혼합액을 실온에서 2.5시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거한다. 얻어지는 잔사를 염화메틸렌(3.5 ml)에 용해하고, 실온 교반하에 3-클로로-4-아미노페닐초산 메틸 에스테르(164.6 mg, 0.824 mmol)의 염화메틸렌(3.5 ml)용액 및 트리에틸아민(0.35 ml, 2.474 mmol)을 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매를 유거하여 얻어지는 잔사를 클로로포름에 용해하고, 순차적으로 1N HCl 및 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 3-클로로-4-[(1-이소프로필-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐초산 메틸 에스테르(275.3 mg, 91%)를 갈색 고형물로서 얻었다. 본 화합물은 이 이상 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

<1954> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.60 (6H, d, J = 6.8 Hz), 3.60 (2H, s), 3.71 (3H, s), 4.73 (1H, m), 7.15-7.54 (5H, m), 8.00 (1H, s), 8.11 (1H, m), 8.28 (1H, m), 8.60 (1H, d, J = 8.4 Hz).

<1955> [공정 4] 3-클로로-4-[(1-이소프로필-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐초산의 합성

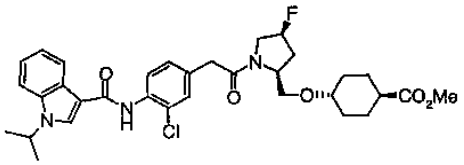


<1956>

<1957> 상기 [공정 3]에서 얻은 3-클로로-4-[(1-이소프로필-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐초산 메틸 에스테르를 THF(6.0 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(6.0 ml)를 가하여 50℃에서 18시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 감압하에 용매를 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl(2.0 ml)을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 3-클로로-4-[(1-이소프로필-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐초산(246.2 mg, 93 %)을 갈색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1958> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.52 (6H, d, J = 6.4 Hz), 3.62 (2H, s), 4.84 (1H, hep, J = 6.4 Hz), 7.13-7.30 (3H, m), 7.44 (1H, m), 7.62 (2H, m), 8.18 (1H, m), 8.48 (1H, s), 9.36 (1H, s), 12.32 (1H, br s).

<1959> [공정 5] 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-[(1-이소프로필-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

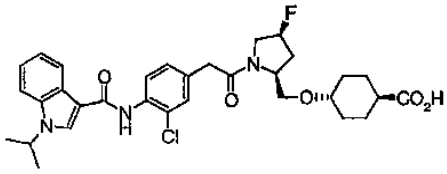


<1960>

<1961> 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(163.8 mg, 0.632 mmol), 3-클로로-4-[(1-이소프로필-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐초산(234.3 mg, 0.632 mmol) 및 HOBt(17.1 mg, 0.126 mmol)의 혼합물을 DMF(8.0 ml)용액에, 실온 교반하에 EDC · HCl(181.7 mg, 0.948 mmol)을 가하고, 반응혼합액을 추가로 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 이것을 순차적으로 1N HCl 및 포화중조수용액 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산-초산에틸(1:2, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-[(1-이소프로필-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(322.9 mg, 84%)를 갈색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1962> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.10-1.33 (2H, m), 1.36-1.55 (2H, m), 1.58 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.75 (1H, m), 1.92-2.15 (4H, m), 2.15-2.51 (2H, m), 3.19-4.02 (total 10H, series of m), 4.20 and 4.36 (total 1H, m), 4.72 (1H, hep, J = 6.8 Hz), 5.23 (1H, d, J = 54.4 Hz), 7.18 (1H, m), 7.28-7.40 (3H, m), 7.45 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.11 (1H, m), 8.29 (1H, s), 8.56 (1H, dd, J = 7.2 Hz).

<1963> [공정 6] 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-[(1-이소프로필-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<1964>

<1965> 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-[(1-이소프로필-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 (322.9 mg, 0.528 mmol)를 THF(6.0 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(6.0 ml)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl(2.0 ml)을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(283.9 mg, 90%)을 백색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1966> IR (ATR) ν 2933, 1643, 1511 cm^{-1};

<1967> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.08-1.44 (4H, m), 1.53 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.80-2.05 (4H, m), 2.05-2.34 (3H, m), 3.12-4.40 (total 8H, series of m), 4.85 (1H, hep, J = 6.8 Hz), 5.32 and 5.39 (total 1H, d, J = 54.4 Hz), 7.12-7.28 (3H, m), 7.39 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.60 (2H, m), 8.17 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.48 (1H, s), 9.35 (1H, s), 12.04 (1H, s).

<1968> MS (ESI) m/z 598 (M^++1);

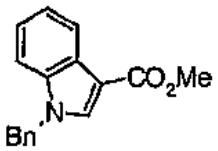
<1969> Anal. Calcd for $C_{31}H_{35}ClFN_3O_5$ · $0.25H_2O$: C, 63.78; H, 6.27; N, 6.97; Cl, 5.88; F, 3.15.

<1970> Found: C, 63.62; H, 6.32; N, 6.77; Cl, 5.72; F, 3.13.

<1971> 실시예 68

<1972> 트랜스-4-[1-[4-[(1-벤질-3-인돌릴카르보닐)아미노]-3-클로로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산

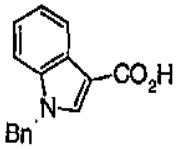
<1973> [공정 1] 1-벤질인돌-3-카르복실산 메틸 에스테르의 합성

<1974> 

<1975> 수소화나트륨(60% 유성, 274.1 mg, 6.853 mmol)을 DMF(8.0 ml)에 현탁하고, 0℃에서 교반하에 인돌-3-카르복실산 메틸 에스테르(400.2 mg, 2.284 mmol)를 가하여 동일 온도에서 30분 교반한다. 반응액에 0℃에서 브롬화벤질(0.41 ml, 3.427 mmol)을 가하여 반응혼합액을 실온에서 1시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 반응을 멈추고, 초산에틸로 추출한다. 추출액을 1N HCl로 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산-초산에틸(6:1, v/v) 유분으로부터 1-벤질인돌-3-카르복실산 메틸 에스테르(100%)를 엿상태의 물질로서 얻었다.

<1976> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.90 (3H, s), 5.31 (2H, s), 7.13 (2H, m), 7.18-7.38 (6H, m), 7.83 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 8.0 Hz).

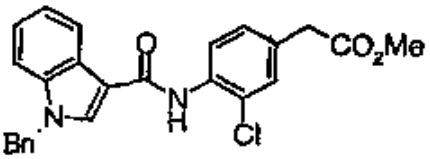
<1977> [공정 2] 1-벤질인돌-3-카르복실산의 합성

<1978> 

<1979> 1-벤질인돌-3-카르복실산 메틸 에스테르(606.1 mg, 2.284 mmol)를 THF(15 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(8.0 ml)를 가하여 70℃에서 18시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사에 1N HCl(5.5 ml)을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 1-벤질인돌-3-카르복실산(100%)을 옅은 핑크색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1980> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 5.49 (2H, s), 7.14-7.38 (7H, m), 7.52 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.21 (1H, s), 12.01 (1H, br s).

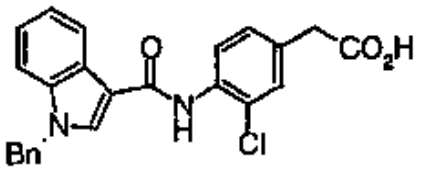
<1981> [공정 3] 4-[(1-벤질-3-인돌릴카르보닐)아미노]-3-클로로페닐초산 메틸 에스테르의 합성

<1982> 

<1983> 1-벤질인돌-3-카르복실산(201.3 mg, 0.801 mmol)의 염화메틸렌(4.0 ml)용액에, -15℃에서 교반하에 염화옥살릴(103.1 ㎕, 1.202 mmol)을 가한 후, 반응혼합액을 실온에서 2.5시간 교반한다. 반응혼합액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 염화메틸렌(4.0 ml)에 용해하고, 실온 교반하에 3-클로로-4-아미노페닐초산 메틸 에스테르(167.9 mg, 0.841 mmol)의 염화메틸렌(4.0 ml) 및 트리에틸아민(0.35 ml, 2.523 mmol)을 가한 후, 반응혼합액을 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 클로로포름으로 희석한다. 이것을 1N HCl 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 4-[(1-벤질-3-인돌릴카르보닐)아미노]-3-클로로페닐초산 메틸 에스테르(341.3 mg, 98%)를 얻었다. 본 화합물은 이 이상 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

<1984> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.59 (2H, s), 3.71 (3H, s), 5.38 (2H, s), 7.08-7.42 (10H, m), 7.87 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.29 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 8.0 Hz).

<1985> [공정 4] 4-[(1-벤질-3-인돌릴카르보닐)아미노]-3-클로로페닐초산의 합성

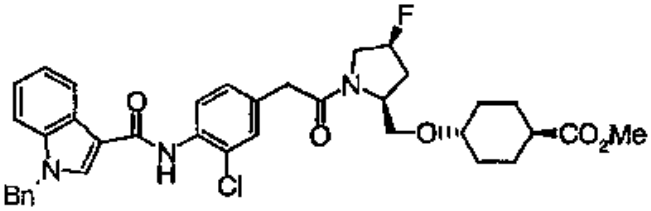


<1986>

<1987> 4-[(1-벤질-3-인돌릴카르보닐)아미노]-3-클로로페닐초산 메틸 에스테르 (341.3 mg, 0.788 mmol)를 THF(7.0 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(7.0 ml)를 가하여 50℃에서 18시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사에 1N HCl(2.5 ml)을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 4-[(1-벤질-3-인돌릴카르보닐)아미노]-3-클로로페닐초산(285.8 mg, 86%)을 옅은 핑크색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1988> ^{1}H-NMR ($DMSO-d_6$) δ: 3.57 (2H, s), 5.52 (2H, s), 7.13-7.41 (8H, m), 7.44 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.16 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.43 (1H, s), 9.40 (1H, s).

<1989> [공정 5] 트랜스-4-[1-[4-[(1-벤질-3-인돌릴카르보닐)아미노]-3-클로로페닐아세틸] -(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

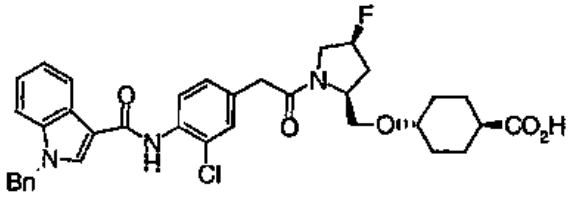


<1990>

<1991> 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(174.3 mg, 0.672 mmol), 4-[(1-벤질-3-인돌릴카르보닐)아미노]-3-클로로페닐초산(281.5 mg, 0.672 mmol) 및 HOBt(18.2 mg, 0.134 mmol)의 혼합물을 DMF(8.0 ml)에 용해하고, EDC ·HCl(193.2 mg, 1.008 mmol)을 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 이것을 순차적으로 1N HCl 및 포화 중조수용액 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산-초산에틸(1:2, v/v)~(10:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[4-[(1-벤질-3-인돌릴카르보닐)아미노]-3-클로로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(409.2 mg, 92%)를 갈색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<1992> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.17-1.36 (2H, m), 1.40-1.56 (2H, m), 1.95-2.16 (5H, m), 2.17-2.54 (2H, m), 3.22-4.43 (total 11H, series of m), 5.16-5.38 (1H, m), 5.39 (2H, s), 7.14-7.43 (10H, m), 7.88 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.30 (1H, m), 8.59 (1H, dd, J = 8.0 Hz).

<1993> [공정 6] 트랜스-4-[1-[4-[(1-벤질-3-인돌릴카르보닐)아미노]-3-클로로페닐아세틸] -(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<1994>

<1995> 트랜스-4-[1-[4-[(1-벤질-3-인돌릴카르보닐)아미노]-3-클로로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(409.2 mg, 0.620 mmol)를 THF(8.0 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(8.0 ml)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl(2.5 ml)을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(355.6 mg, 89%)을 백색 비결정성 물질로서 얻었다.

<1996> IR (ATR) ν 2935, 1643, 1511 cm^{-1};

<1997> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.08-1.44 (4H, m), 1.80-2.05 (4H, m), 2.05-2.34 (3H, m), 3.11-3.94 (total 7H, series of m), 4.14 and 4.34 (total 1H, m), 5.32 and 5.46 (total 1H, d, J = 55.2 Hz), 5.23 (2H, s), 7.12-7.45 (total 9H, series of m), 7.57 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.65 (1H, m), 8.17 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.43 (1H, s), 9.40 (1H, s), 12.05 (1H, s, CO_2H).

<1998> MS (ESI) m/z 646 (M^++1);

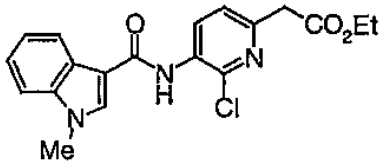
<1999> Anal. Calcd for $C_{36}H_{37}ClFN_3O_5$ ·0.25H_2O: C, 66.45; H, 5.81; N, 6.46; Cl, 5.45; F, 2.92.

<2000> Found: C, 66.34; H, 5.83; N, 6.27; Cl, 5.35; F, 2.88.

<2001> 실시예 69

<2002> 트랜스-4-[1-[2-클로로-3-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]-6-피리딜]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-시클로헥산카르복실산 :

<2003> [공정 1] 2-클로로-3-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노-6-피리딜초산 에틸 에스테르의 합성

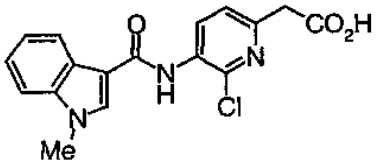
<2004> 

<2005> 1-메틸인돌-3-카르복실산(2.00 g, 11.4 mmol) 및 DMF(0.18 ml, 2.28 mmol)의 염화메틸렌(25 ml)용액에, 염화옥살릴(1.10 ml, 12.5 mmol)을 가하여 실온에서 3시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 1-메틸인돌-3-카르복실산 클로라이드(2.19 g, 99%)를 담황색 고형물로서 얻었다. 얻어진 1-메틸인돌-3-카르복실산 클로라이드(752 mg, 3.88 mmol)를 3-아미노-2-클로로-6-피리딜초산 에틸 에스테르 (833 mg, 3.88 mmol) 및 트리에틸아민(1.08 ml, 7.77 mmol)의 염화메틸렌(20 ml)용액에 0℃에서 교반하에 서서히 가한다. 그 후, 반응혼합액을 8시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 물을 가한 후, 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸 (2:1, v/v) 유분으로부터 2-클로로-3-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노-6-피리딜초산 에틸 에스테르(859 mg, 60%)를 황색 고형물로서 얻었다.

<2006> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 9.41 (broad s, 1H).

<2007> MS (ESI) m/z 372 (M^++1).

<2008> [공정 2] [2-클로로-3-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노-6-피리딜]초산의 합성

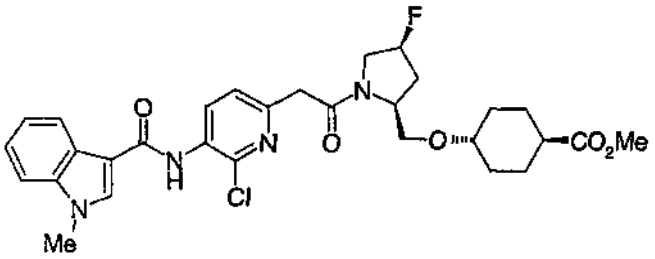
<2009> 

<2010> 2-클로로-3-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노-6-피리딜초산 에틸 에스테르 (859 mg, 2.31 mmol)를 THF(25 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(13.9 ml, 3.47 mmol)를 가하여 실온에서 4시간 교반한다. 반응액에 메탄올-물(1:1, v/v, 10 ml)을 가하여 50℃에서 2시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(5.0 ml)에 부어 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 2-클로로-3-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노-6-피리딜초산(702 mg, 88%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2011> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.76 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.21 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.40 (broad s, 1H), 12.50 (broad s, 1H).

<2012> MS (ESI) m/z 344 (M^{+}+1).

<2013> [공정 3] 트랜스-4-[1-[2-클로로-3-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]-6-피리딜]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



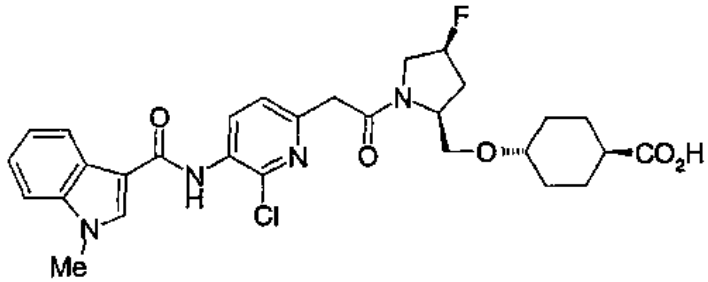
<2014>

<2015> 2-클로로-3-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노-6-피리딜초산(254 mg, 0.74 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(192 mg, 0.74 mmol), HOBt(20.0 mg, 0.15 mmol) 및 DMAP(18.0 mg, 0.15 mmol)의 DMF(8.0 ml)용액에, EDC ·HCl(212 mg, 1.11 mmol)을 가하여 반응혼합액을 실온에서 20시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 트랜스-4-[1-[2-클로로-3-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]-6-피리딜]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(377 mg, 87%)를 담황색 고형물로서 얻었다.

<2016> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.22 - 1.33 (m, 2H), 1.41 - 1.54 (m, 2H), 1.98 - 2.54 (m, 7H), 3.28 (m, 1H), 3.34 and 3.53 (each m, total 1H), 3.66 and 3.68 (each 2, total 3H), 3.70 - 3.89 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.92 - 4.12 (m, 2H), 4.39 and 4.46 (each m, total 1H), 5.28 (m, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 8. 13 (m, 1H), 8. 24 (m, 1H), 8.92 and 8.95 (each d, J = 8.3 Hz, total 1H).

<2017> MS (ESI) m/z 585 (M^{+}+1).

<2018> [공정 4] 트랜스-4-[1-[2-클로로-3-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]-6-피리딜]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-시클로헥산카르복실산의 합성



<2019>

<2020> 트랜스-4-[1-[2-클로로-3-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]-6-피리딜]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(377 mg, 0.64 mmol)를 THF(7.0 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(4.00 ml, 1.00 mmol)를 가하여 실온에서 19시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(1.0 ml)에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(252 mg, 69%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<2021> IR (ATR) ν 2940, 2861, 1710, 1654, 1617, 1581, 1519, 1488 cm^{-1};

<2022> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.17 - 1.38 (m, 4H), 1.86 - 2.21 (m, 7H), 3.18 - 3.87 (m. 6H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (m, 1H), 4.14 and 4.40 (each m, total 1H), 5.33 and 5.40 (each m, total 1H), 7.21 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.12 - 8.17 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 9.39 (broad s, 1H), 12.00 (broad s, 1H).

<2023> MS (ESI) m/z 571 (M^{+}+1);

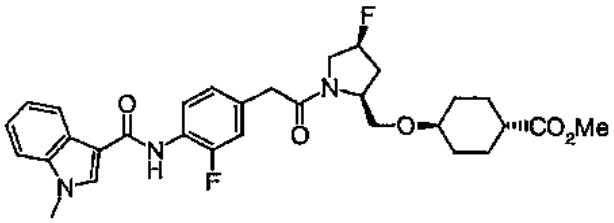
<2024> Anal. Calcd for $C_{29}H_{32}ClFN_4O_5$ ·0.25H_2O: C, 60.52; H, 5.69; N, 9.73.

<2025> Found: C, 60.46; H, 5.76; N, 9.43.

<2026> 실시예 70

<2027> 트랜스-4-[1-[3-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<2028> [공정 1] 트랜스-4-[1-[3-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노페닐아세틸] -(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

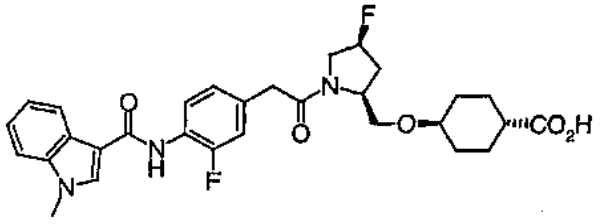


<2029>

<2030> 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(65 mg, 0.25 mmol), [3-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노페닐]초산(90 mg, 0.25 mmol), HOBt(34 mg, 0.25 mmol) 및 트리에틸아민(104 ㎕, 0.75 mmol)을 THF(10 ml) 및 아세토니트릴(10 ml)에 용해하고, EDC ·HCl(72 mg, 0.37 mmol)을 0℃에서 가한 후, 실온에서 16시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 순차적으로 포화중조수, 2M 구연산수용액 및 포화중조수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 박층판을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(1:4, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[3-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 (130 mg, 90%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<2031> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20-1.50 (m, 4H), 2.00-2.50 (m, 6H), 3.20-4.40 (m, 15H), 5.15-5.35 (m, 1H), 7.07-7.45 (m, 5H), 7.78 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 8.03-8.06 (m, 1H), 8.45-8.47 (m, 1H).

<2032> [공정 2] 4-[1-[3-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노페닐아세틸] -(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<2033>

<2034> 트랜스-4-[1-[3-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노페닐아세틸]-(4 S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(130 mg, 0.23 mmol)를 THF(10 ml) 및 메탄올(5.0 ml)에 용해하고, 1N NaOH(0.8 ml, 0.8 mmol)를 가하여 70℃에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(90 mg, 71%)을 백색 고형물로서 얻었다.

<2035> IR (ATR) ν 2933, 1639, 1627, 1521, 1427, 1099 cm^{-1};

<2036> ^{1}H-NMR (DMSO-d^6) δ: 1.16-1.37 (m, 4H), 1.88-2.18 (m, 6H), 3.10-4.30 (m, 12H), 5.22-5.45 (m, 1H), 7.00-7.27 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.46 (s, 1H).

<2037> MS (FAB) m/z 553 $(M+H)^+$;

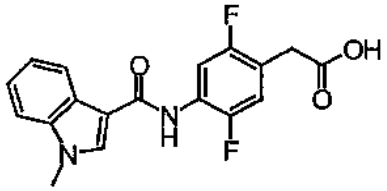
<2038> Anal. Calcd for $C_{30}H_{33}CFN_3O_5$ ·$0.4H_2O$: C, 64.25; H, 6.07; N, 7.49.

<2039> Found: C, 64.38; H, 6.16; N, 7.38.

<2040> 실시예 71

<2041> 트랜스-4-[1-[2,5-디플루오로-4-[(1-메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<2042> [공정 1] 2,5-디플루오로-4-[(1-메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐초산의 합성



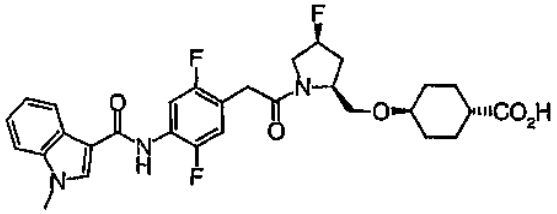
<2043>

<2044> 1-메틸-1H-인돌-3-카르복실산(814 mg, 4.65 mmol), 트리에틸아민(2.6 ml, 18.6 mmol) 및 디페닐포스피닉 클로라이드(1.72 ml, 9.3 mmol)를 염화메틸렌(20 ml)에 용해하여 실온에서 3일간 교반한다. 반응액을 1M HCl에 부어 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사에 THF(10 ml) 및 0.25M NaOH(8 ml, 2 mmol)를 가하여 실온에서 4시간 교반한다. 반응액을 물에 부어 1M HCl을 가하여 산성으로 하고, 클로로포름/메탄올 혼합액으로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 2,5-디플루오로-4-[(1-메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐초산(483 mg, 30 %)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2045> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.62 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 6.5, 8.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 12.52 (br, 1H).

<2046> MS (ESI) m/z 345 $(M+1)^+$.

<2047> [공정 2] 트랜스-4-[1-[2,5-디플루오로-4-[(1-메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<2048>

<2049> 2,5-디플루오로-4-[(1-메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐초산(480 mg, 1.39 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(301 mg, 1.16 mmol), HOBt(357 mg, 2.64 mmol), DMAP(촉매량) 및 EDC ·HCl(400 mg, 2.09 mmol)을 DMF(10 ml)에 용해하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1M HCl에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피 (middle pressure Yamazen, linear gradient of 클로로포름-메탄올 100:0~95:5, 12 ml/min, Ø37 mm ×300 mm)로 정제하여 축합체를 얻었다. 본 화합물에 THF(14 ml) 및 0.25M NaOH(7 ml, 1.7 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액에 1M HCl을 가하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모은다. 얻어진 조결정을 클로로포름/n-헥산/아세톤으로 재결정하여 표제물(329 mg, 50%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2050> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.20 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 3.18 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80-4.00 (m, 2H), 4.12 and 4.32 (2m, total

1H), 5.40 (m, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 12.04 (br, 1H).

<2051> MS (ESI) m/z 572 $(M+1)^+$;

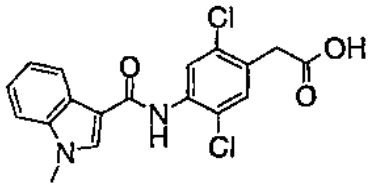
<2052> Anal. Calcd for $C_{30}H_{32}F_3N_3O_5$ ·1.0 H_2O: C, 61.11; H, 5.81; N, 7.13.

<2053> Found: C, 60.92; H, 5.55; N, 6.97.

<2054> 실시예 72

<2055> 트랜스-4-[1-[2,5-디클로로-4-[(1-메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<2056> [공정 1] 2,5-디클로로-4-[(1-메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐초산의 합성



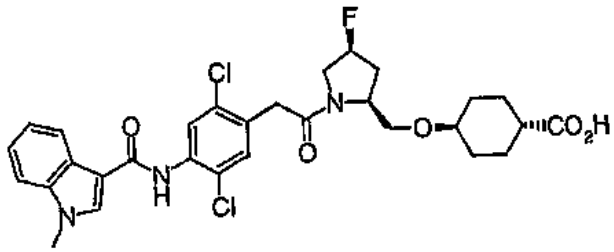
<2057>

<2058> 1-메틸-1H-인돌-3-카르복실산(794 mg, 4.53 mmol)을 염화메틸렌(25 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 염화옥살릴(0.79 ml, 9.1 mmol)을 가하여 반응액을 실온에서 1시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 잔사를 염화메틸렌(25 ml)에 용해하고, 이것을 트리에틸아민(0.84 ml, 9.0 mmol) 및 4-아미노-2,5-디클로로페닐초산 에틸 에스테르(750 mg, 3.02 mmol)의 염화메틸렌(20 ml)용액에 0℃에서 가한다. 반응혼합액을 18시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 물에 붓고 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피(middle pressure Yamazen, linear gradient of 클로로포름-메탄올 100:0~95:5, 12 ml/min, Ø37 mm ×300 mm)로 정제하여 에스테르체를 얻는다. 본 에스테르체에 THF(45 ml) 및 0.25M NaOH(18 ml, 4.5 mmol)를 가하여 실온에서 4시간 교반한다. 반응액에 물 및 1M HCl을 가하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모은다. 얻어진 조결정을 클로로포름/n-헥산으로부터 재결정하여 2,5-디클로로-4-[(1-메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐초산(807 mg, 71%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2059> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.72 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.22 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.39 (s, 1H).

<2060> MS (ESI) m/z 378 $(M+1)^+$.

<2061> [공정 2] 트랜스-4-[1-[2,5-디클로로-4-[(1-메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<2062>

<2063> 2,5-디클로로-4-[(1-메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐초산(438 mg, 1.16 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(301 mg, 1.16 mmol), HOBt(357 mg, 2.64 mmol), DMAP(촉매량) 및 EDC ·HCl(400 mg, 2.09 mmol)을 DMF(10 ml)에 용해하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액 1M HCl에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마

토그래피 (middle pressure Yamazen, linear gradient of 클로로포름-메탄올 100:0~95:5, 12 ml/min, Ø37 mm ×300 mm)로 정제한다. 얻어진 에스테르체에 THF(14 ml) 및 0.25M NaOH(7 ml, 1.7 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 물에 붓고 1M HCl을 가하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모은다. 얻어진 조결정을 클로로포름/n-헥산/아세톤으로 결정화하여 표제물(528 mg, 75%)을 무색 결정성 물질로서 얻었다.

<2064> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.20 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.65-4.00 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 4.12 and 4.40 (2m, total 1H), 5.40 (m, 1H), 7.21 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 12.04 (s, 1H).

<2065> MS (ESI) m/z 605 $(M+1)^+$.

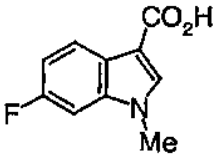
<2066> Anal. Calcd for $C_{30}H_{32}Cl_2FN_3O_5$ ·0.25 H_2O: C, 59.17; H, 5.38; N, 6.90.

<2067> Found: C, 59.18; H, 5.38; N, 6.71.

<2068> 실시예 73

<2069> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(6-플루오로-1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<2070> [공정 1] 6-플루오로-1-메틸인돌-3-카르복실산의 합성

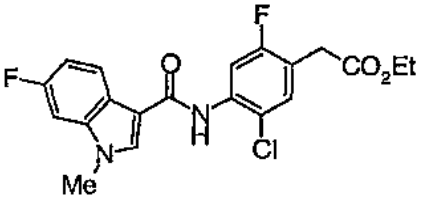
<2071> 

<2072> 6-플루오로-1-메틸인돌-3-카르브알데히드(3.10 g, 17.5 mmol)를 아세톤(200 ml)에 용해하고, 실온 교반하에 과망간산칼륨(0.2M 수용액, 175 ml, 35.0 mmol)을 서서히 가한다. 반응액을 실온에서 10시간 교반 후, 셀라이트로 여과한다. 여액을 감압하에 용매 유거한 후, 얻어진 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 6-플루오로-1-메틸인돌-3-카르복실산(2.37 g, 70%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<2073> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.82 (s, 3H), 7.05 (m, 1H), 7.41 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 12.03 (s, 1H).

<2074> MS (ESI) m/z 194 $(M^+ +1)$.

<2075> [공정 2] [5-클로로-2-플루오로-4-[(6-플루오로-1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산 에틸 에스테르의 합성

<2076> 

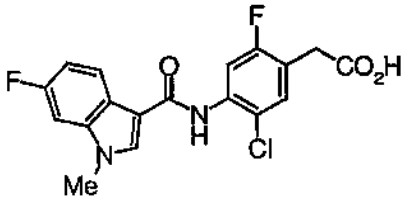
<2077> 6-플루오로-1-메틸인돌-3-카르복실산(500 mg, 2.59 mmol) 및 DMF(0.02 ml, 0.26 mmol)의 염화메틸렌(15 ml)현탁액에, 실온 교반하에 염화옥살릴(0.25 ml, 2.85 mmol)을 적하한다. 적하 종료 후, 반응혼합액을 실온에서 1시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 염화메틸렌(10 ml)에 용해하고, 이것을 (4-아미노-5-클로로-2-플루오로페닐)초산 에틸 에스테르(600 mg, 2.59 mmol) 및 트리에틸아민(1.08 ml, 7.77 mmol)의 염화메틸렌(5.0 ml)용액에 적하한다. 적하 종료 후, 반응혼합액을 10시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 석출결정을 감압 제거한다. 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산:초산에틸(2:1, v/v) 유분으로부터 [5-클로로-2-플루오로-4-[(6-플루오

로-1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산 에틸 에스테르(665 mg, 63%)를 황색 고형물로서 얻었다.

<2078> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.07 - 7.12 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 9.1, 5.2 Hz, 1H), 8.19 (broad s, 1H), 8.49 (d, J = 12.0 Hz, 1H).

<2079> MS (ESI) m/z 407 (M^++1).

<2080> [공정 3] [5-클로로-2-플루오로-4-[(6-플루오로-1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산의 합성

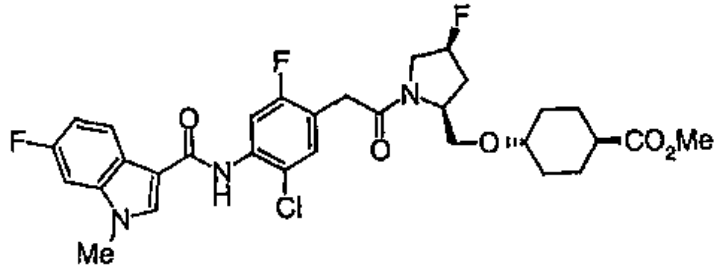
<2081> 

<2082> [5-클로로-2-플루오로-4-[(6-플루오로-1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산 에틸 에스테르(665 mg, 1.63 mmol)를 THF(17 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(9.81 ml, 2.45 mmol)를 가하여 실온에서 14시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(3.0 ml)에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [5-클로로-2-플루오로-4-[(6-플루오로-1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(600 mg, 97%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<2083> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.65 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.06 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 10.3, 2.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 12.58 (broad s, 1H).

<2084> MS (ESI) m/z 379 (M^++1).

<2085> [공정 4] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(6-플루오로-1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

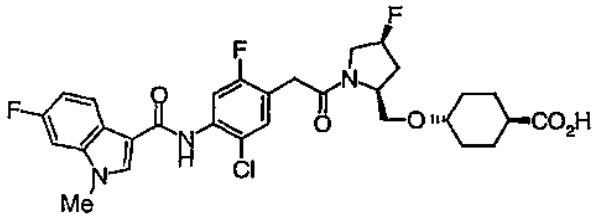
<2086> 

<2087> [5-클로로-2-플루오로-4-[(6-플루오로-1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(200 mg, 0.53 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(137 mg, 0.53 mmol), HOBt(14.0 mg, 0.11 mmol) 및 DMAP(13.0 mg, 0.11 mmol)의 DMF(5 ml)용액에 EDC ·HCl(152 mg, 0.79 mmol)을 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 물로 희석하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(6-플루오로-1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(303 mg, 92%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<2088> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.18 - 1.53 (m, 4H), 1.93 - 2.53 (m, 7H), 3.23 - 3.98 (m, 13H), 4.30 and 4.37 (each m, total 1H), 5.26 and 5.28 (each m, total 1H), 7.06 - 7.11 (m, 2H), 7.39 and 7.40 (each d, J = 7.1 Hz, total 1H), 7.73 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.45 and 8.46 (each d, J = 12.0 Hz, total 1H).

<2089> MS (ESI) m/z 620 (M^++1).

<2090> [공정 5] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(6-플루오로-1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<2091> 

<2092> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(6-플루오로-1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(303 mg, 0.49 mmol)를 THF(49 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(3.00 ml, 0.75 mmol)를 가하여 실온에서 17시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(1.0 ml)에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(236 mg, 79%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2093> IR (ATR) ν 3417, 2940, 2865, 1708, 1619, 1646, 1585, 1517, 1467 cm^{-1};

<2094> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.18 - 1.41 (m, 4H), 1.86 - 2.33 (m, 7H), 3.17 - 3.98 (m, 10H), 4.13 and 4.35 (each m, total 1H), 5.32 and 5.41 (each m, total 1H), 7.06 (m, 1H), 7.42 - 7.46 (m, 2H), 7.65 and 7.66 (each d, J = 11.2 Hz, total 1H), 8.12 (dd, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 12.03 (broad s, 1H).

<2095> MS (ESI) m/z 606 (M^++1);

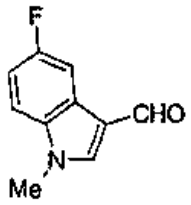
<2096> Anal. Calcd for $C_{30}H_{31}ClF_3N_3O_5$ ·0.75H_2O: C, 58.16; H, 5.29; N, 6.78.

<2097> Found: C, 58.35; H, 5.23; N, 6.39.

<2098> 실시예 74

<2099> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[[(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)카르보닐]아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

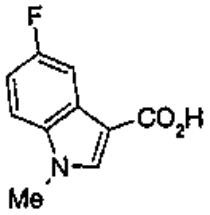
<2100> [공정 1] 5-플루오로-1-메틸인돌-3-카르브알데히드의 합성

<2101> 

<2102> 5-플루오로인돌-3-카르브알데히드(5.17 g, 36.7 mmol)를 DMF(100 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 수소화나트륨(60% 유성, 1.39 g, 34.9 mmol)을 서서히 가한다. 반응액을 동일 온도로 1시간 교반 후, 0℃에서 요오드화메틸(4.57 ml, 73.4 mmol)을 가한다. 반응액을 실온에서 18시간 교반 후, 1N HCl에 부어 에테르로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사에 클로로포름/헥산을 가하여 결정화시키고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 감압 건조하여 5-플루오로-1-메틸인돌-3-카르브알데히드(2.53 g, 39%)를 백색 결정성 분말로서 얻었다.

<2103> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.86 (s, 3 H), 7.08 (brt, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J = 4.4, 8.8 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.95 (brd, J = 9.6 Hz, 1 H).

<2104> [공정 2] 5-플루오로-1-메틸인돌-3-카르복실산의 합성

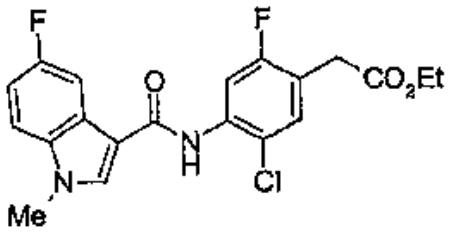


<2105>

<2106> 5-플루오로-1-메틸인돌-3-카르브알데히드(1.33 g, 7.52 mmol)를 아세톤(50 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 1N-과망간산칼륨수용액(7.15 ml, 7.15 mmol)을 적하한다. 반응액을 실온에서 18시간 교반 후, 추가로 1N-과망간산칼륨(4.0 ml, 4.0 mmol)을 가하고, 반응혼합액을 추가로 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 셀라이트로 여과하고, 물세척 후, 여액에 1N HCl을 가하여 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 5-플루오로-1-메틸인돌-3-카르복실산(885 mg, 61%)을 백색 결정성 분말로서 얻었다.

<2107> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.86 (s, 3 H), 7.06-7.11 (m, 1 H), 7.53 (dd, J = 4.8, 9.2 Hz, 1 H), 7.67 (brd, J = 10.0 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 12.00 (brs, 1 H).

<2108> [공정 3] [5-클로로-2-플루오로-4-[[(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)카르보닐]아미노]페닐]초산 에틸 에스테르의 합성



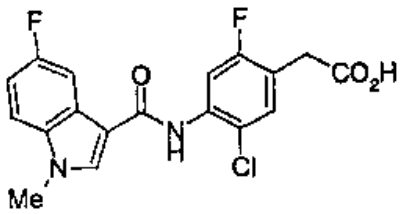
<2109>

<2110> 5-플루오로-1-메틸인돌-3-카르복실산(885 mg, 4.58 mmol)을 염화메틸렌(30 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 염화옥살릴(600 ㎕, 6.87 mmol)을 가한 후, 실온에서 1시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 염화메틸렌(50 ml)에 용해한다. 본 용액을 (4-아미노-5-클로로-2-플루오로페닐)초산 에틸 에스테르(1.06 g, 4.58 mmol)의 염화메틸렌(20 ml)용액에 적하하여, 반응혼합액을 추가로 15분간 가열 환류한다. 반응액을 냉각하여 트리에틸아민(3.19 ml, 22.9 mmol)을 가한 후, 반응혼합액을 추가로 18시간 가열 환류한다. 반응액을 냉각하여 1N HCl에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산/초산에틸(2/1) 유분으로부터 [5-클로로-2-플루오로-4-[[(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)카르보닐]아미노]페닐]초산 에틸 에스테르(868 mg, 47%)를 백핵 고형물로서 얻었다.

<2111> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 3.61 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 4.18 (dd, J = 7.2, 14.0 Hz, 2 H), 7.08 (dt, J = 2.0, 8.8 Hz, 1 H), 7.29-7.34 (m, 2 H), 7.5 (s, 1 H), 7.83 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1 H), 8.11 (brs, 1 H), 8.80 (d, J = 12 Hz, 1 H).

<2112> MS (ESI) m/z 407 (M^++1).

<2113> [공정 4] [5-클로로-2-플루오로-4-[[(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)카르보닐]아미노]페닐]초산의 합성



<2114>

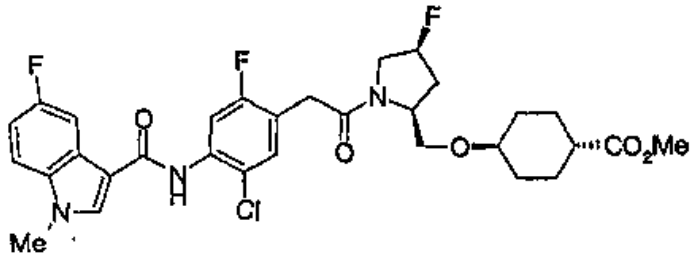
<2115> [5-클로로-2-플루오로-4-[[(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)카르보닐]아미노]페닐]초산 에틸 에스테르(865 mmol, 2.13 mmol)에 THF/메탄올(1/1, 60 ml) 및 0.25N NaOH(43 ml, 10.6 mmol)를 가하여 실온에서 3시간 교반한다.

반응액을 1N HCl에 부어 클로로포름/메탄올(10/1) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사에 메탄올/클로로포름/헥산을 가하여 고화시키고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 감압 건조하여 [5-클로로-2-플루오로-4-[[(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)카르보닐]아미노]페닐]초산(736 mg, 91%)을 백색 결정성 분말로서 얻었다.

<2116> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.72 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.11 (dt, J = 2.8, 9.2 Hz, 1 H), 7.53-7.58 (m, 2 H), 7.83 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1 H), 8.37.

<2117> MS (ESI) m/z 379 (M^++1).

<2118> [공정 5] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[[(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)카르보닐]아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

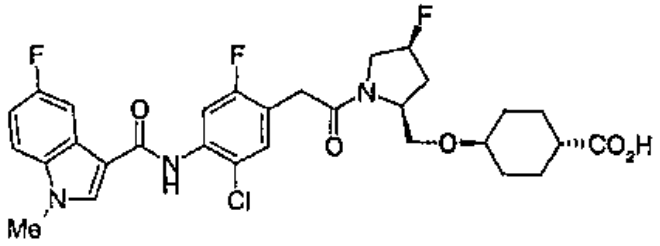
<2119> 

<2120> [5-클로로-2-플루오로-4-[[(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)카르보닐]아미노]페닐]초산(483 mg, 1.28 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(331 mg, 1.28 mmol) 및 EDC ·HCl(294 mg, 1.53 mmol)을 DMF(20 ml)에 용해하고, HOBt(35.0 mg, 0.26 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산/초산에틸(1/2) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[[(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)카르보닐]아미노]페닐]아세틸-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(718 mg, 91%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<2121> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of rotamars, δ: 1.23-1.31 (m, 2 H), 1.40-1.52 (m, 2 H), 1.96-2.52 (series of m, 7 H), 3.20-4.00 (series of m, 7 H), 3.65 and 3.67 (s, total 3H), 3.78 (s, 3 H), 4.28-4.42 (m, 1 H), 5.18-5.38 (m, 1 H), 7.08 (brt, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 4.4, 9.2 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 4.4, 7.6 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.43 and 8.46 (d, J = 9.2 Hz, total 1 H).

<2122> MS (ESI) m/z 621 (M^++2).

<2123> [공정 6] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[[(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)카르보닐]아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<2124> 

<2125> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[[(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)카르보닐]아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(687 mg, 1.11 mmol)에 THF/메탄올(1/1, 40 ml) 및 0.25N NaOH(22 ml, 5.54 mmol)를 가하여 실온에서 3.5시간 교반한다. 반응액을 1N HCl에 부어 산성으로 하고, 클로로포름/메탄올(10/1)로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름/메탄올(10/1) 유분

으로부터 표제물 (694 mg, 100%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

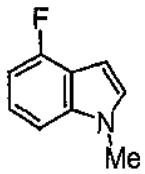
<2126> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), mixture of rotamars, δ: 1.18-1.39 (series of m, 4 H), 1.87-2.51 (series of m, 7 H), 3.16-4.40 (series of m, 8 H), 3.90 (s, 3 H), 5.23-5.55 (m, 1 H), 7.08 (dt, J = 2.8, 9.2 Hz, 1 H), 7.41 and 7.44 (d, J = 7.6 Hz, total 1 H), 7.55 and 7.58 (d, J = 4.4 Hz, total 1 H), 7.66 and 7.69 (d, J = 6.0 Hz, total 1 H), 7.83 (dd, J = 2.4, 10.0 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 9.33 (s, 1 H).

<2127> MS (ESI) m/z 607 (M^++1).

<2128> 실시예 75

<2129> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(4-플루오로-1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<2130> [공정 1] 4-플루오로-1-메틸인돌의 합성

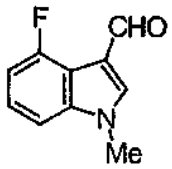
<2131> 

<2132> 4-플루오로인돌(2.00 g, 14.8 mmol)을 DMF(40 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 수소화나트륨(60% 유성, 0.71 g, 17.8 mmol)을 서서히 가한다. 반응혼합액을 동일 온도에서 40분 교반 후, 요오드화메틸(1.11 ml, 17.8 mmol)을 0℃에서 가한다. 반응혼합액을 추가로 동일 온도에서 4시간 교반 후, 포화염화암모늄수용액을 가하여 반응을 종지한다. 반응혼합액을 에테르로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸(5:1, v/v) 유분으로부터 4-플루오로-1-메틸인돌(2.20 g, 100%)을 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<2133> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.78 (s, 3H), 6.55 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 7.01 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.08 - 7.15 (m, 2H).

<2134> MS (ESI) m/z 150 (M^++1).

<2135> [공정 2] 4-플루오로-1-메틸인돌-3-카르브알데히드의 합성

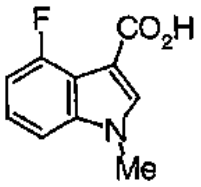
<2136> 

<2137> 옥시염화인(2.07 ml, 22.1 mmol)을 0℃에서 교반하에 DMF(30 ml)에 적하한다. 적하 종료 후, 4-플루오로-1-메틸인돌(2.20 g, 14.7 mmol)의 DMF(15 ml)용액을 적하하여 반응혼합액을 실온에서 4시간 교반한다. 반응액을 1N NaOH(120 ml)에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸(1:1, v/v) 유분으로부터 4-플루오로-1-메틸인돌-3-카르브알데히드(1.43 g, 55%)를 적색 고형물로서 얻었다.

<2138> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.88 (s, 3H), 7.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.28 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 10.21 (s, 1H).

<2139> MS (ESI) m/z 178 (M^++1).

<2140> [공정 3] 4-플루오로-1-메틸인돌-3-카르복실산의 합성

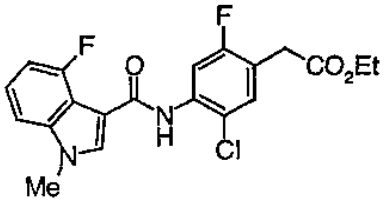
<2141> 

<2142> 4-플루오로-1-메틸인돌-3-카르브알데히드(1.43 g, 8.08 mmol)를 아세톤(95 ml)에 용해하고, 과망간산칼륨(0.2M 수용액, 62.0 ml, 12.4 mmol)을 실온에서 서서히 가하였다. 반응혼합액을 실온에서 16시간 교반 후, 석출물을 셀라이트를 사용하여 여과 제거한다. 여액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 4-플루오로-1-메틸인돌-3-카르복실산(0.91 g, 58%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<2143> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.85 (s, 3H), 6.93 (dd, J = 11.5, 7.8 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 11.88 (broad s, 1H).

<2144> MS (ESI) m/z 194 (M^++1).

<2145> [공정 4] [5-클로로-2-플루오로-4-[(4-플루오로-1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산 에틸 에스테르의 합성

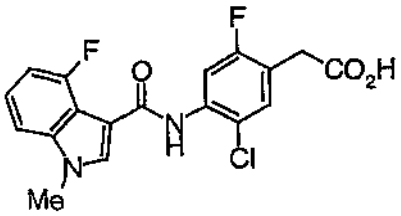
<2146> 

<2147> 4-플루오로-1-메틸인돌-3-카르복실산(700 mg, 3.62 mmol) 및 DMF(28.0 ㎕, 0.36 mmol)의 염화메틸렌(20 ml)현탁액에, 실온 교반하에 염화옥살릴(0.35 ml, 3.99 mmol)을 가한다. 반응혼합액을 실온에서 50분간 교반 후, 추가로 염화옥살릴(30 ㎕)을 가하고, 추가로 40분간 교반한다. 이 반응액에 (4-아미노-5-클로로-2-플루오로페닐)초산 에틸 에스테르(839 mg, 3.62 mmol) 및 트리에틸아민 (1.52 ml, 10.9 mmol)의 염화메틸렌(5 ml)용액을 가하여 반응혼합액을 실온에서 4시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하고 물을 가하여 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸(2:1, v/v) 유분으로부터 [5-클로로-2-플루오로-4-[(4-플루오로-1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산 에틸 에스테르(762 mg, 52%)를 황색 고형물로서 얻었다.

<2148> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.18 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 7.02 (dd, J = 12.2, 8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.48 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 9.26 (m, 1H).

<2149> MS (ESI) m/z 407 (M^++1).

<2150> [공정 5] [5-클로로-2-플루오로-4-[(4-플루오로-1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산의 합성

<2151> 

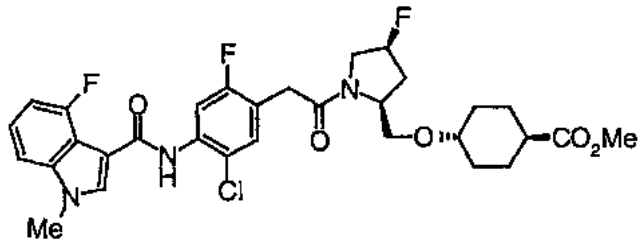
<2152> [5-클로로-2-플루오로-4-[(4-플루오로-1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산 에틸 에스테르(762 mg, 1.87

mmol)를 THF(19 ml)에 용해하고 0.25N NaOH(11.2 ml, 2.81 mmol)를 가하여 실온에서 3시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(3.0 ml)에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [5-클로로-2-플루오로-4-[(4-플루오로-1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(698 mg, 99%)을 보라색 고형물로서 얻었다.

<2153> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.64 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.07 (dd, J = 12.5, 7.8 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.30 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 12.54 (broad s, 1H).

<2154> MS (LCMS) m/z 379 (M^++1).

<2155> [공정 6] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(4-플루오로-1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

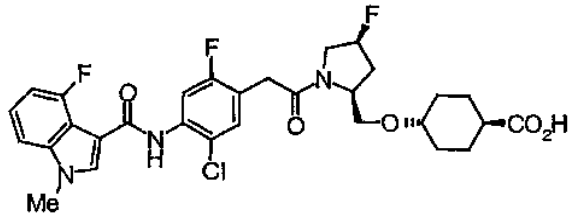
<2156> 

<2157> [5-클로로-2-플루오로-4-[(4-플루오로-1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(200 mg, 0.53 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(137 mg, 0.53 mmol), HOBt(14.0 mg, 0.11 mmol) 및 DMAP(13.0 mg, 0.11 mmol)의 DMF(5.0 ml)용액에 EDC ·HCl(152 mg, 0.79 mmol)을 가하여 실온에서 23시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(4-플루오로-1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 (332 mg, 100%)를 황색 고형물로서 얻었다.

<2158> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.22 - 1.33 (m, 2H), 1.41 - 1.54 (m, 2H), 1.98 - 2.18 (m, 4H), 2.23 - 2.54 (m, 3H), 3.25 - 4.03 (m, 13H), 4.30 and 4.39 (each m, total 1H), 5.27 and 5.31 (each m, total 1H), 7.03 (dd, J = 12.2, 7.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.31 (m, 2H), 7.38 and 7.39 (each d, J = 7.3 Hz, total 1H), 8.03 (s, 1H), 8.46 and 8.48 (each d, J = 12.2 Hz, total 1H), 9.26 (m, 1H).

<2159> MS (LCMS) m/z 620 (M^++1).

<2160> [공정 7] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(4-플루오로-1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<2161> 

<2162> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(4-플루오로-1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(323 mg, 0.52 mmol)를 THF(5.5 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(3.13 ml, 0.78 mmol)를 가하여 실온에서 16시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(1.0 ml)에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(266 mg, 84%)을 황색 고형물로서 얻었다.

<2163> IR (ATR) ν 3399, 2937, 2863, 1724, 1648, 1621, 1587, 1521, 1450 cm^{-1};

<2164> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.16 - 1.41 (m, 4H), 1.86 - 2.00 (m, 4H), 2.10 - 2.32 (m, 3H), 3.17 - 3.88 (m,

7H), 3.90 (s, 3H), 4.13 and 4.35 (each m, total 1H), 5.32 and 5.40 (each m, total 1H), 7.07 (dd J = 12.5, 8.1 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.42 - 7.45 (m, 2H), 8.10 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 12.03 (broad s, 1H).

<2165> MS (LCMS) m/z 606 (M^{+}+1);

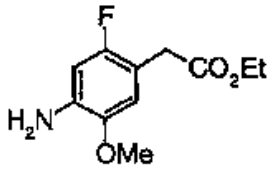
<2166> Anal. Calcd for $C_{30}H_{31}ClF_3N_3O_5$ ·0.5H_2O: C, 58.59; H, 5.24; N, 6.83.

<2167> Found: C, 58.65; H, 5.27; N, 6.55.

<2168> 실시예 76

<2169> 트랜스-4-[(4S)-플루오로-1-[2-플루오로-5-메톡시-4-[(1-메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<2170> [공정 1] 4-아미노-2-플루오로-5-메톡시페닐초산 에틸 에스테르의 합성

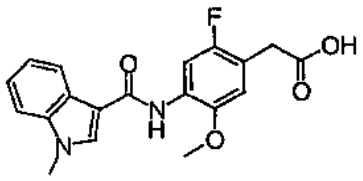
<2171> 

<2172> 1,2-디플루오로-4-메톡시벤젠(5 g, 34.7 mmol)에 진한 H_2SO_4(9.25 ml, 174 mmol)를 가하여, 0℃에서 교반하에 진한 HNO_3(2.64 ml, 34.7 mmol)를 적하한다. 반응액을 실온에서 3시간 교반 후, 얼음물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 DMF(100 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 수소화나트륨(4.16 g, 104 mmol)을 서서히 가한다. 반응액을 동일 온도에서 15분 교반 후, 0℃에서 말론산 tert-부틸 에틸 에스테르(6.57 ml, 34.7 mmol)의 DMF(50 ml)용액을 서서히 적하한다. 적하 종료 후, 반응혼합액을 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 얼음-염화암모늄수용액에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사에 염화메틸렌-트리플루오로초산(100 ml, 1:1, v/v)을 가하여 18시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 감압하에 용매를 유거한다. 잔사에 철가루(6.2 g, 0.11 mol)을 가하여 5분간 초음파를 조사한다. 여기에 메탄올/물(175 ml, 1:4) 및 초산나트륨(4.7 g, 35 mmol) 및 초산(13.5 ml, 230 mmol)을 가하여 반응혼합액을 3시간 가열 환류한다(이 때, 교반자(攪拌子)는 사용하지 않는다). 반응액을 실온으로 냉각하고 셀라이트를 사용하여 감압 여과하고, 메탄올로 세척한다. 여액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 초산에틸에 용해한다. 초산에틸용액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피(middle pressure chromatography system YAMAZEN YFLC-5404, 헥산/초산에틸 9:1, Ø50 mm ×500 mm, 15 ml/min)로 정제하여 4-아미노-2-플루오로-5-메톡시페닐초산 에틸 에스테르(1.75 g, 22%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<2173> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.28 (t, J = 7.1 Hz), 1.60 (br s), 3.52 (s, 2H), 3.80 (s, 3 H), 3.92 (br s, 1H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz), 6.42 (d, J = 10.5 Hz), 6.62 (d, J = 6.8 Hz).

<2174> MS (ESI) m/z 228 $(M+1)^{+}$.

<2175> [공정 2] 2-플루오로-5-메톡시-4-[(1-메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐초산의 합성

<2176> 

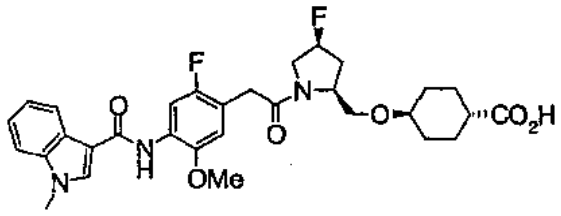
<2177> 1-메틸-1H-인돌-3-카르복실산(700 mg, 4.0 mmol)을 염화메틸렌(8 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 염화옥살릴(0.53 ml, 6.1 mmol)을 적하한다. 적하 종료 후, 반응액을 실온에서 1시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매를 유거하여 얻어지는 잔사를 염화메틸렌(6 ml)에 용해하고, 이것을 트리에틸아민(0.84 ml, 6.0 mmol) 및 4-아미노

-2-플루오로-5-메톡시페닐초산 에틸 에스테르(909 mg, 4.0 mmol)의 염화메틸렌(3 ml)용액에 0℃에서 교반하에 가한다. 반응혼합액을 추가로 18시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하고 얼음물에 부어 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피(middle pressure Yamazen, linear gradient of n-헥산/초산에틸 9:1~7:3, 12 ml/min, Ø50 mm ×300 mm, charged by dry silica gel method)로 정제한다. 얻어진 에스테르체에 THF(45 ml) 및 0.25M NaOH(18 ml, 4.5 mmol)를 가하여 실온에서 4시간 교반한다. 반응액을 물에 붓고 1M HCl을 가하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 2-플루오로-5-메톡시-4-[(1-메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐초산(1.01 g, 71%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2178> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 7.05 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.80 (s, 1H).

<2179> MS (ESI) m/z 357 $(M+1)^+$.

<2180> [공정 3]
트랜스-4-[(4S)-플루오로-1-[2-플루오로-5-메톡시-4-[(1-메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<2181> 

<2182> 2-플루오로-5-메톡시-4-[(1-메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐초산(214 mg, 0.6 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(155 mg, 0.6 mmol), HOBt(154 mg, 1.14 mmol), DMAP(촉매량) 및 EDC ·HCl(173 mg, 0.9 mmol)을 DMF(5 ml)에 용해하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1M HCl에 부어 산성으로 하고, 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피(middle pressure Yamazen, 클로로포름, 10 ml/min, Ø15 mm ×300 mm)로 정제한다. 얻어진 에스테르체에 THF(6 ml) 및 0.25M NaOH(3.6 ml, 0.9 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 물에 붓고 1M HCl을 가하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(160 mg, 46%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2183> ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 1.10-1.40 (m, 4H), 1.85-2.25 (m, 6H), 3.20 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.42-3.80 (m, 7H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.15 and 4.33 (2m, total 1H), 3.35 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 6.9, 14.7 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 5.3, 7.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.88 (s, 1H).

<2184> MS (ESI) m/z 584 $(M+1)^+$.

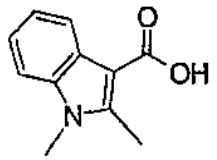
<2185> Anal. Calcd for $C_{31}H_{35}F_2N_3O_6$ ·0.25 H_2O: C, 63.31; H, 6.08; N, 7.14.

<2186> Found: C, 63.07; H, 6.10; N, 7.05.

<2187> 실시예 77

<2188> 트랜스-4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-[(1,2-디메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<2189> [공정 1] 1,2-디메틸-1H-인돌-3-카르복실산의 합성



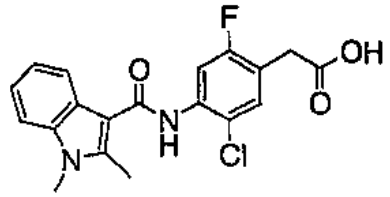
<2190>

<2191> 디이소프로필아민(2.83 ml, 20.0 mmol)을 THF(35 ml)에 용해하고, -78℃에서 교반하에 n-부틸 리튬(12.7 ml, 20.0 mmol, 1.57M 헥산용액)을 가한다. 반응액을 0℃에서 15분 교반한 후, 반응액을 다시 -78℃로 냉각하고, 교반하에 1-메틸-1H-인돌-3-카르복실산(1.75 g, 10.0 mmol)의 THF(5 ml)를 가한다. 반응혼합액을 동일 온도에서 30분 교반한 후, 요오드화메틸(3.42 ml, 55.0 mmol)을 가하여 반응혼합액을 30분 걸쳐 실온으로 되돌린다. 반응액을 물에 부어 실온에서 18시간 교반한다. 반응혼합액을 에테르로 세척한다. 수층에 1M HCl을 가하여 산성으로 하여 에테르로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피(middle pressure, linear gradient of 클로로포름/메탄올 from 10:0~20:1, 20 ml/min, Ø50 mm ×300 mm)로 정제하여 1,2-디메틸-1H-인돌-3-카르복실산(180 mg, 10%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2192> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.72 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.75 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.1 Hz, 1H).

<2193> MS (ESI) m/z 190 $(M+1)^+$.

<2194> [공정 2] [5-클로로-2-플루오로-4-[(1,2-디메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산의 합성



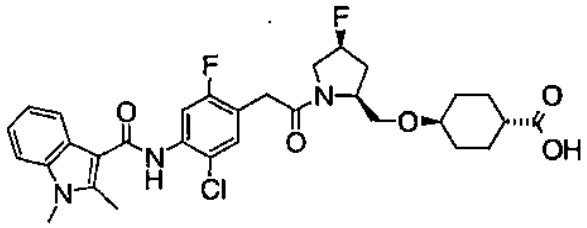
<2195>

<2196> 1,2-디메틸-1H-인돌-3-카르복실산(270 mg, 1.43 mmol)을 염화메틸렌(8 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 염화옥살릴(0.19 ml, 2.1 mmol)을 가한다. 반응액을 1시간 교반 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 염화메틸렌(6 ml)에 용해하고, 이것을 트리에틸아민(0.56 ml, 4.3 mmol) 및 (4-아미노-3-클로로-6-플루오로페닐)초산 에틸 에스테르(331 mg, 1.4 mmol)의 염화메틸렌(3 ml)용액에 0℃에서 교반하에 가한다. 반응혼합액을 추가로 18시간 가열 환류한다. 반응혼합액에 HOBt(촉매량)를 가하고, 추가로 48시간 가열 환류한다. 반응혼합액을 냉각 후, 클로로포름 및 포화구연산수용액을 가하여 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피(middle pressure Yamazen, linear gradient of n-헥산/초산에틸 9:1~7:3, 20 ml/min, Ø50 mm ×150 mm, dry silica gel adsorption method)로 정제한다. 얻어지는 성적체(成績體)를 THF(15 ml)에 용해하고, 0.25M NaOH(8.6 ml, 2.2 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1M HCl에 부어 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [5-클로로-2-플루오로-4-[(1,2-디메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(264 mg, 49%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2197> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.70 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 7.21 (m, 2H), 7.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.99 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H).

<2198> MS (ESI) m/z 375 $(M+1)^+$.

<2199> [공정 3] 트랜스-4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-[(1,2-디메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<2200>

<2201> [5-클로로-2-플루오로-4-[(1,2-디메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(191 mg, 0.51 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(132 mg, 0.51 mmol), HOBt(131 mg, 0.97 mmol), DMAP(촉매량) 및 EDC ·HCl 염(147 mg, 0.77 mmol)를 DMF(2.5 ml)에 용해하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1M HCl에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피(middle pressure Yamazen, linear gradient of 클로로포름/메탄올 from 10:0~20:1, 20 ml/min, Ø50 mm ×150 mm)로 정제한다. 얻어진 잔사를 THF(5 ml)에 용해하고, 0.25M NaOH(3.1 ml, 0.77 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1M HCL에 가하여 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(227 mg, 74%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2202> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.20-1.40 (m, 6H), 1.90 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 3.20 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.60-4.00 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.12 and 4.35 (2m, total 1H), 5.38 (dd, J = 35, 55 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 7.3, 11.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H).

<2203> MS (ESI) m/z 603 $(M+1)^+$;

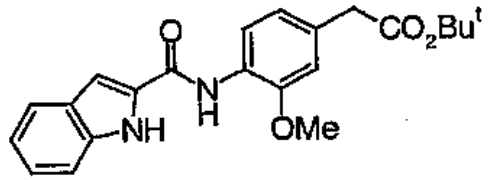
<2204> Anal. Calcd for $C_{31}H_{34}ClF_2N_3O_5$ ·$0.5H_2O$: C, 60.93; H, 5.77; N, 6.88.

<2205> Found: C, 61.12; H, 5.75; N, 6.84.

<2206> 실시예 78

<2207> 트랜스-4-[1-[[4-[(2-인돌릴카르보닐)아미노]-3-메톡시페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산

<2208> [공정 1] [4-[(2-인돌릴카르보닐)아미노]-3-메톡시페닐]초산 tert-부틸 에스테르의 합성



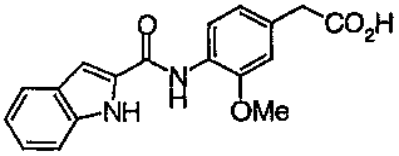
<2209>

<2210> 인돌-2-카르복실산(1.00 g, 6.21 mmol), tert-부틸 4-아미노-3-메톡시페닐초산(1.47 g, 6.21 mmol), HOBt(0.42 g, 3.10 mmol) 및 DMAP(0.38 g, 3.10 mmol)를 DMF(10 ml) 중, EDC ·HCl(1.43 g, 7.45 mmol)을 가하여 60℃에서 16시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산:초산에틸(1:1, v/v) 유분으로부터 [4-[(2-인돌릴카르보닐)아미노]-3-메톡시페닐]초산 tert-부틸 에스테르(1.31 g, 55%)를 갈색 고형물로서 얻었다.

<2211> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.45 (s, 9H), 3.51 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.89 (broad s, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (broad s, 1H), 7.16 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.54 (broad s, 1H), 9.31 (broad s, 1H).

<2212> MS (ESI) m/z 381 $(M^+ +1)$.

<2213> [공정 2] [4-[(2-인돌릴카르보닐)아미노]-3-메톡시페닐]초산의 합성



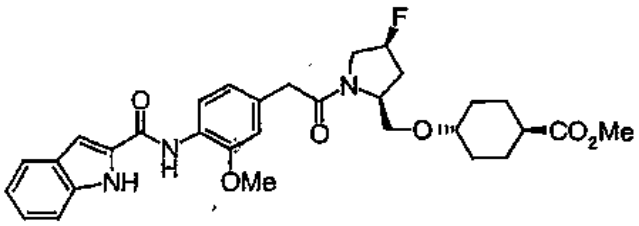
<2214>

<2215> [4-[(2-인돌릴카르보닐)아미노]-3-메톡시페닐]초산 tert-부틸 에스테르(1.31 g, 3.44 mmol)를 염화메틸렌(20 ml)에 용해하고, 0℃에서 TFA(10 ml)를 가하여 반응혼합액을 실온에서 1시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 [4-[(2-인돌릴카르보닐)아미노]-3-메톡시페닐]초산(1.11 g, 99%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<2216> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.57 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 11.72 (broad s, 1H).

<2217> MS (ESI) m/z 325 (M^++1).

<2218> [공정 3] 트랜스-4-[1-[[4-[(2-인돌릴카르보닐)아미노]-3-메톡시페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



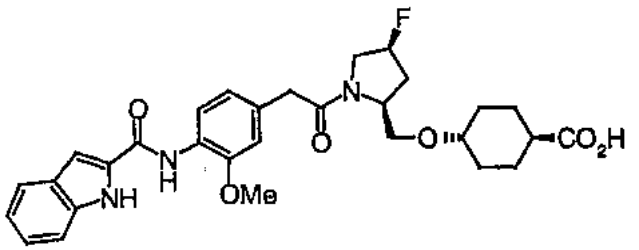
<2219>

<2220> [4-[(2-인돌릴카르보닐)아미노]-3-메톡시페닐]초산(370 mg, 1.14 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(296 mg, 1.14 mmol), HOBt(31.0 mg, 0.23 mmol) 및 DMAP(28.0 mg, 0.23 mmol)를 DMF(6.0 ml)에 용해하고, EDC ·HCl(284 mg, 1.48 mmol)을 가하여 실온에서 21시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[4-[(2-인돌릴카르보닐)아미노]-3-메톡시페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(514 mg, 80%)를 황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<2221> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.17 - 1.33 (m, 2H), 1.39 - 1.56 (m, 2H), 1.97 - 2.50 (m, 7H), 3.25 (m, 1H), 3.33 and 3.50 (each m, 1H), 3.62 - 3.91 (m, 8H), 3.96 (s, 3H), 4.25 and 4.38 (each m, total 1H), 5.24 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.02 (broad s, 1H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.55 (broad s, 1H), 9.52 (broad s, 1H).

<2222> MS (ESI) m/z 566 (M^++1).

<2223> [공정 4] 트랜스-4-[1-[[4-[(2-인돌릴카르보닐)아미노]-3-메톡시페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<2224>

<2225> 트랜스-4-[1-[[4-[(2-인돌릴카르보닐)아미노]-3-메톡시페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(514 mg, 0.91 mmol)를 THF(10 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(5.50 ml, 1.36 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(5.0 ml)에 부어 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(479 mg, 95%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2226> IR (ATR) ν 3662, 3415, 3278, 2987, 2942, 2900, 1724, 1702, 1658, 1600, 1536, 1486, 1450, 1413 cm^{-1};

<2227> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.12 - 1.38 (m, 4H), 1.86 - 2.26 (m, 7H), 3.18 (m, 1H), 3.43 - 3.91 (m, 9H), 4.15 and 4.32 (each m, total 1H), 5.31 and 5.37 (each m, total 1H), 6.83 (m, 1H), 6.94 and 6.97 (each d, J = 1.5 Hz, total 1H), 7.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 and 7.72 (each d, J = 8.1 Hz, total 1H), 9.34 (s, 1H), 11.74 (broad s, 1H), 12.02 (broad s, 1H).

<2228> MS (ESI) m/z 552 (M^++1);

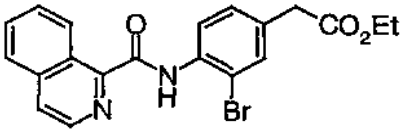
<2229> Anal. Calcd for $C_{30}H_{34}FN_3O_6$ ·0.25H_2O: C, 64.79; H, 6.25; N, 7.56.

<2230> Found: C, 64.77; H, 6.23; N, 7.40.

<2231> 실시예 79

<2232> 트랜스-4-[1-[[3-브로모-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산

<2233> [공정 1] [3-브로모-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]초산 에틸 에스테르의 합성

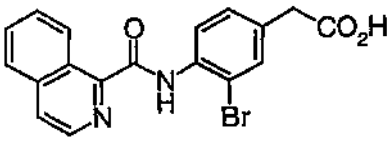
<2234> 

<2235> 1-이소퀴놀린카르복실산(1.00 g, 5.77 mmol), 4-아미노-3-브로모페닐초산 에틸 에스테르(1.49 g, 5.77 mmol), HOBt(0.39 g, 2.89 mmol) 및 DMAP(0.14 g, 1.15 mmol)를 DMF(15 ml)에 용해하고, EDC ·HCl(1.33 g, 6.93 mmol)을 가하여 60℃에서 5시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각하고 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산 초산에틸(4:1, v/v) 유분으로부터 [3-브로모-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]초산 에틸 에스테르(1.64 g, 69%)를 황색 고형물로서 얻었다.

<2236> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.60 (s, 2H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.78 (m, 2H), 7.88 - 7.91 (m, 2H), 8.59 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.71 (m, 1H), 11.01 (broad s, 1H).

<2237> MS (ESI) m/z 413 (M^++1), 415 (M^++3).

<2238> [공정 2] [3-브로모-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]초산의 합성

<2239> 

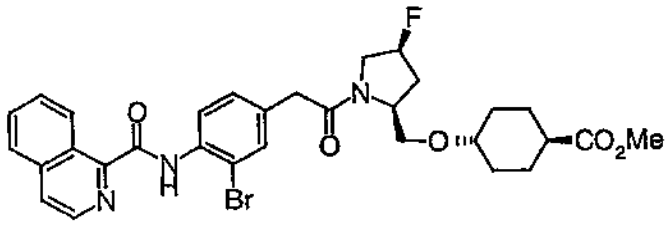
<2240> [3-브로모-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]초산 에틸 에스테르 (1.64 g, 3.97 mmol)를 THF(40 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(24.0 ml, 5.95 mmol)를 가하여 실온에서 8시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(50 ml)에 부어 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [3-브로모-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]초산(1.50 g, 98%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<2241> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.63 (s, 2H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.88 (m, 1H),

8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 9.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 10.84 (s, 1H).

<2242> MS (ESI) m/z 385 (M^{+}+1), 387 (M^{+}+3).

<2243> [공정 3] 트랜스-4-[1-[[3-브로모-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



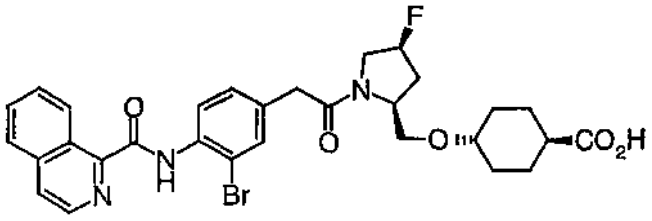
<2244>

<2245> [3-브로모-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]초산(350 mg, 0.91 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(236 mg, 0.91 mmol), HOBt(25.0 mg, 0.18 mmol) 및 DMAP(22.0 mg, 0.18 mmol)를 DMF(5.0 ml)에 용해하고, EDC ·HCl(226 mg, 1.18 mmol)을 가하여 실온에서 22시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[3-브로모-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(575 mg, 100 %)를 황색 고형물로서 얻었다.

<2246> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.19 - 1.34 (m, 2H), 1.41 - 1.53 (m, 2H), 1.97 - 2.52 (m, 7H), 3.27 (m, 1H), 3.35 and 3.51 (each m, total 1H), 3.60 - 4.03 (m, 8H), 4.22 and 4.39 (each m, total 1H), 5.25 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.71 - 7.78 (m, 2H), 7.88 - 7.91 (m, 2H), 8.59 - 8.64 (m, 2H), 9.71 (m, 1H), 11.00 (m, 1H).

<2247> MS (ESI) m/z 626 (M^{+}+1), 628 (M^{+}+3).

<2248> [공정 4] 트랜스-4-[1-[[3-브로모-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<2249>

<2250> 트랜스-4-[1-[[3-브로모-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(575 mg, 0.92 mmol)를 THF(10 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(5.50 ml, 1.36 mmol)를 가하여 실온에서 24시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(5.0 ml)에 부어 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(529 mg, 94%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<2251> IR (ATR) ν 2938, 2857, 1720, 1687, 1596, 1513, 1450 cm^{-1};

<2252> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.14 - 1.42 (m, 4H), 1.86 - 2.27 (m, 7H), 3.17 - 3.92 (m, 7H), 4.15 and 4.34 (each m, total 1H), 5.31 and 5.38 (each m, total 1H), 7.32 (m, 1H), 7.58 and 7.60 (each d, J = 1.2 Hz, total 1H), 7.80 (td, J = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.87 (td, J = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.23 and 8.24 (each d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 10.84 (s, 1H), 12.00 (s, 1H).

<2253> MS (ESI) m/z 612 (M^++1), 614 (M^++3);

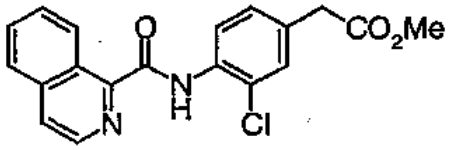
<2254> Anal. Calcd for $C_{30}H_{31}BrFN_3O_5$: C, 58.83; H, 5.10; N, 6.86.

<2255> Found: C, 58.85; H, 5.27; N, 6.45.

<2256> 실시예 80

<2257> 트랜스-4-[1-[[3-클로로-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<2258> [공정 1] [3-클로로-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]초산 메틸 에스테르의 합성

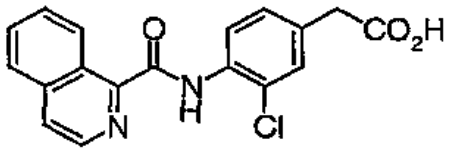
<2259> 

<2260> 1-이소퀴놀린카르복실산(1.00 g, 5.77 mmol), 4-아미노-3-클로로페닐초산 메틸 에스테르(1.23 g, 6.16 mmol), HOBt(0.16 g, 1.15 mmol) 및 DMAP(0.14 g, 1.15 mmol)를 DMF(15 ml)에 용해하고, EDC ·HCl(1.33 g, 6.93 mmol)을 가하여 실온에서 14시간 교반한다. 반응액을 물(40 ml)에 붓는다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물 및 에테르 세척 후, 감압 건조하여 [3-클로로-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]초산 메틸 에스테르(1.14 g, 56%)를 갈색 고형물로서 얻었다.

<2261> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.62 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.71 - 7.78 (m, 2H), 7.88 - 7.91 (m, 2H), 8.58 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 9.71 (m, 1H), 11.02 (m, 1H).

<2262> MS (ESI) m/z 355 (M^++1).

<2263> [공정 2] [3-클로로-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]초산의 합성

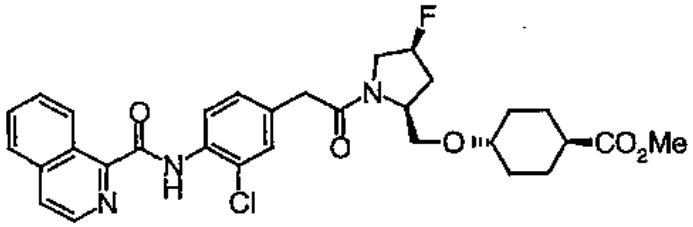
<2264> 

<2265> [3-클로로-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]초산 메틸 에스테르 (1.14 g, 3.21 mmol)를 THF(33 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(19.3 ml, 4.82 mmol)를 가하여 실온에서 14시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(5.0 ml)에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [3-클로로-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]초산(1.07 g, 98%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<2266> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.63 (s, 2H), 7.33 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.81 (td, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.88 (td, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 10.85 (s, 1H), 12.48 (broad s, 1H).

<2267> MS (ESI) m/z 341 (M^++1).

<2268> [공정 3] 트랜스-4-[1-[[3-클로로-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



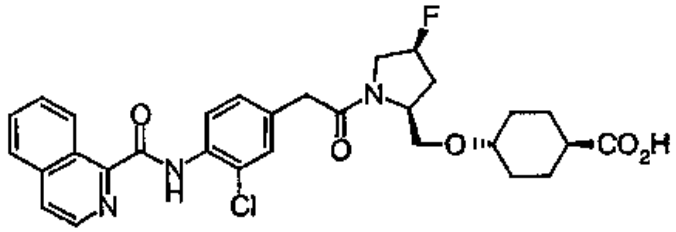
<2269>

<2270> [3-클로로-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]초산(250 mg, 0.73 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(190 mg, 0.73 mmol), HOBt(20.0 mg, 0.15 mmol) 및 DMAP(18.0 mg, 0.15 mmol)를 DMF(7.5 ml)에 용해하고, EDC · HCl(211 mg, 1.10 mmol)을 가하여 실온에서 19시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[3-클로로-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(399 mg, 94%)를 황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<2271> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.21 - 1.30 (m, 2H), 1.44 - 1.50 (m, 2H), 1.98 - 2.48 (m, 7H), 3.27 (m, 1H), 3.35 and 3.52 (each m, total 1H), 3.60 - 3.93 (m, 8H, including each singlet, total 3H, at δ: 3.65 and 3.67), 4.23 and 4.39 (each m, total 1H), 5.26 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.71 - 7.78 (m, 2H), 7.88 - 7.91 (m, 2H), 8.59 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.64 (m, 1H), 9.71 (m, 1H), 11.02 (m, 1H).

<2272> MS (ESI) m/z 582 (M^++1).

<2273> [공정 4] 트랜스-4-[1-[[3-클로로-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<2274>

<2275> 트랜스-4-[1-[[3-클로로-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(399 mg, 0.69 mmol)를 THF(7.0 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(4.11 ml, 1.03 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(1.1 ml)에 붓고 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(347 mg, 89%)을 황색 고형물로서 얻었다.

<2276> IR (ATR) ν 2935, 2861, 1716, 1596, 1527, 1442 cm^{-1};

<2277> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.13 - 1.41 (m, 4H), 1.85 - 2.25 (m, 7H), 3.17 - 3.89 (m, 7H), 4.14 and 4.34 (each m, total 1H), 5.32 and 5.39 (each m, total 1H), 7.28 (m, 1H), 7.44 and 7.45 (m, total 1H), 7.81 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 10.84 (s, 1H), 12.02 (broad s, 1H).

<2278> MS (ESI) m/z 568 (M^++1);

<2279> Anal. Calcd for $C_{30}H_{31}ClFN_3O_5$: C, 63.43; H, 5.50; N, 7.40.

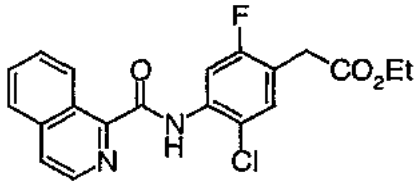
<2280> Found: C, 63.40; H, 5.62; N, 7.40.

<2281> 실시예 81

<2282> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피

롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<2283> [공정 1] [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]초산 에틸 에스테르의 합성



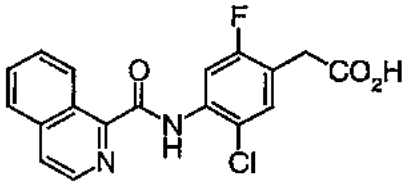
<2284>

<2285> 1-이소퀴놀린카르복실산(375 mg, 2.17 mmol), 4-아미노-3-클로로페닐초산 에틸 에스테르(501 mg, 2.17 mmol) 및 트리에틸아민(1.32 ml, 9.53 mmol)을 염화메틸렌(15 ml) 중, 디페닐포스피닉 클로라이드(0.99 ml, 5.19 mmol)를 가하여 실온에서 24시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 유기층을 분배한다. 염화메틸렌층을 물세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸(3:1, v/v) 유분으로부터 [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]초산 에틸 에스테르(690 mg, 82%)를 황색 고형물로서 얻었다.

<2286> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.78 (m, 2H), 7.88 - 7.91 (m, 2H), 8.57- 8.60 (m, 2H), 9.68 (m, 1H), 11.11 (broad s, 1H).

<2287> MS (ESI) m/z 387 (M^++1).

<2288> [공정 2] [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]초산의 합성



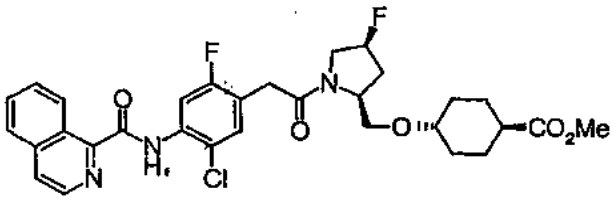
<2289>

<2290> [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]초산 에틸 에스테르(690 mg, 1.78 mmol)를 THF(18 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(10.7 ml, 2.68 mmol)를 가하여 실온에서 7시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(3.0 ml)에 붓는다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]초산(583 mg, 91%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<2291> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.66 (s, 2H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 10.98 (broad s, 1H), 12.59 (broad s, 1H).

<2292> MS (ESI) m/z 359 (M^++1).

<2293> [공정 3] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



<2294>

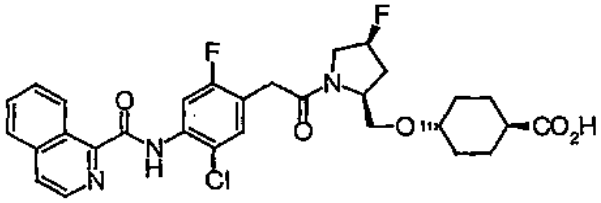
<2295> [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]초산(200 mg, 0.56 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(145 mg, 0.56 mmol), HOBt(15.0 mg, 0.11 mmol) 및 DMAP(14.0 mg, 0.11 mmol)를 DMF(5.5 ml)에 용해하고, EDC ·HCl(160 mg, 0.84 mmol)을 가하여 실온에서 21시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로

추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(341 mg, 100%)를 담황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<2296> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.18 - 1.33 (m, 2H), 1.40 - 1.54 (m, 2H), 1.97 - 2.54 (m, 7H), 3.28 (m, 1H), 3.36 and 3.53 (each m, total 1H), 3.64 and 3.66 (each s, total 3H), 3.66 - 4.03 (m, 5H), 4.31 and 4.37 (each m, total 1H), 5.27 and 5.29 (each m, total 1H), 7.41 and 7.43 (each d, J = 7.3 Hz, total 1H), 7.72 - 7.78 (m, 2H), 7.88 - 7.91 (m, 2H), 8.54 and 8.58 (each d, J = 9.7 Hz, total 1H), 8.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.68 (m, 1H), 11.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

<2297> MS (ESI) m/z 600 (M^++1).

<2298> [공정 4] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<2299> 

<2300> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(341 mg, 0.57 mmol)를 THF(5.8 ml) 및 0.25N NaOH(3.40 ml, 0.85 mmol)를 가하여 실온에서 14시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(1.0 ml)에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(291 mg, 87%)을 황색 고형물로서 얻었다.

<2301> IR (ATR) ν 3282, 2940, 2863, 1722, 1693, 1650, 1619, 1581, 1517 cm^{-1};

<2302> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.15 - 1.41 (m, 4H), 1.86 - 2.33 (m, 7H), 3.17 - 4.00 (m, 7H), 4.13 and 4.36 (each m, total 1H), 5.32 and 5.41 (each m, total 1H), 7.49 and 7.53 (each d, J = 7.3 Hz, total 1H), 7.82 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.18 -8.23 (m, 2H), 8.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 10.95 (m, 1H), 12.02 (broad s, 1H).

<2303> MS (ESI) m/z 586 (M^++1);

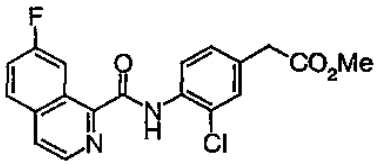
<2304> Anal. Calcd for $C_{30}H_{30}ClF_2N_3O_5$ ·0.25H_2O: C, 61.02; H, 5.21; N, 7.12.

<2305> Found: C, 61.01; H, 5.17; N, 7.00.

<2306> 실시예 82

<2307> 트랜스-4-[1-[[3-클로로-4-[(7-플루오로-1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<2308> [공정 1] [3-클로로-4-[(7-플루오로-1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]초산 메틸 에스테르의 합성

<2309> 

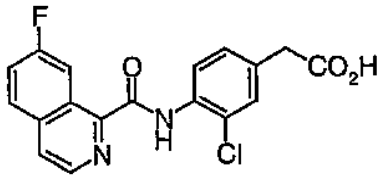
<2310> 7-플루오로-1-이소퀴놀린카르복실산(250 mg, 1.31 mmol), 4-아미노-3-클로로페닐초산 메틸 에스테르(262 mg, 1.31 mmol), HOBt(촉매량) 및 DMAP(192 mg, 1.57 mmol)를 DMF(5 ml)에 용해하고, EDC ·HCl(290 mg, 6.93 mmol)을 가하여 실온에서 14시간 교반한다. 반응액을 물(20 ml)에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 에테르

세척 후, 감압 건조하여 [3-클로로-4-[(7-플루오로-1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]초산 메틸 에스테르(250 mg, 51%)를 무색 결정성 분말로서 얻었다.

<2311> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.62 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 7.25 −9.45 (series of m, 9H).

<2312> MS (ESI) m/z 323 (M^++1).

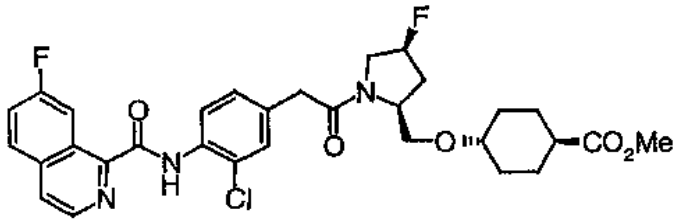
<2313> [공정 2] [3-클로로-4-[(7-플루오로-1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]초산의 합성

<2314> 

<2315> [3-클로로-4-[(7-플루오로-1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]초산 메틸 에스테르(100 mg, 0.27 mmol)를 THF(5 ml) 중, 0.25N NaOH(4 ml, 4.82 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(2.0 ml)에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [3-클로로-4-[(7-플루오로-1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]초산(75 mg, 78%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2316> MS (ESI) m/z 359 (M^++1).

<2317> [공정 3] 트랜스-4-[1-[[3-클로로-4-[(7-플루오로-1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

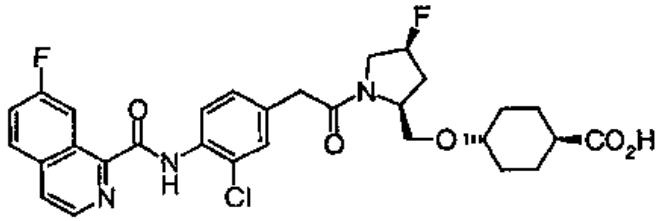
<2318> 

<2319> [3-클로로-4-[(7-플루오로-1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]초산(57 mg, 0.159 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(42 mg, 0.159 mmol), HOBt(촉매량) 및 DMAP(24 mg, 0.191 mmol)를 DMF(5 ml)에 현탁하고, EDC ·HCl(37 mg, 0.191 mmol)을 가하여 실온에서 20시간 교반한다. 반응액을 물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화 식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 초산에틸 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[3-클로로-4-[(7-플루오로-1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(105 mg, 100%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<2320> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.21 - 1.31 (m, 2H), 1.44 - 1.51 (m, 2H), 1.98 - 2.49 (m, 7H), 3.27 (m, 1H), 3.35 and 3.52 (each m, total 1H), 3.60 - 3.93 (m, 8H), 4.23 and 4.39 (each m, total 1H), 5.26 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.90 and 7.92 (each m, 2H), 8.59 and 8.63 (each m, 2H), 9.46 (m, 1H), 11.01 (br d, 1H).

<2321> MS (ESI) m/z 560 (M^++1).

<2322> [공정 4] 트랜스-4-[1-[[3-클로로-4-[(7-플루오로-1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<2323>

<2324> 트랜스-4-[1-[[3-클로로-4-[(7-플루오로-1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(95 mg, 0.15 mmol)를 THF(5 ml) 중, 0.25N NaOH(1.9 ml)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(2 ml)에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(65 mg, 71%)을 무색 결정성 분말로서 얻었다.

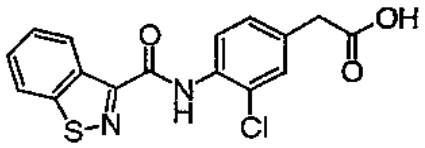
<2325> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.13 - 1.40 (m, 4H), 1.80 - 2.30 (m, 7H), 3.15 - 3.90 (m, 7H), 4.10 and 4.35 (each m, total 1H), 5.30 and 5.40 (each m, total 1H), 7.25 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 9.45 (m, 1H), 11.01 (br d, 1H).

<2326> MS (ESI) m/z 586 (M^++1).

<2327> 실시예 83

<2328> 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-[(3-벤조[d]이소티아졸릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<2329> [공정 1] 3-클로로-4-[(3-벤조[d]이소티아졸릴카르보닐)아미노]페닐초산의 합성



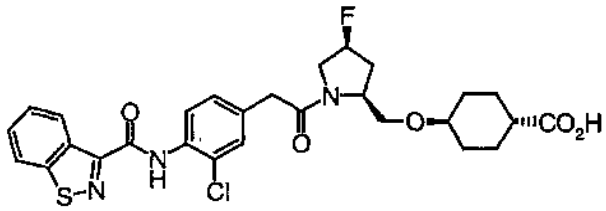
<2330>

<2331> 4-아미노-3-클로로페닐초산 메틸 에스테르(50 mg, 0.25 mmol), 3-벤조[d]이소티아졸-3-카르복실산(45 mg, 0.25 mmol), HOBt(64 mg, 0.475 mmol), EDC(72 mg, 0.38 mmol) 및 DMAP(촉매량)를 DMF(2 ml)에 용해하여 8시간 교반한다. 반응액 1M HCl에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사에 THF/메탄올(4 ml, 3:1) 및 1M NaOH(1 ml)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1M HCl을 가하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아 물세척 후, 감압 건조하여 3-클로로-4-[(3-벤조[d]이소티아졸릴카르보닐)아미노]페닐초산(80 mg, 92%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2332> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.62 (s, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 10.27 (s, 1H).

<2333> MS (ESI) m/z 347 $(M+1)^+$.

<2334> [공정 2] 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-[(3-벤조[d]이소티아졸릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<2335>

<2336> 3-클로로-4-[(3-벤조[d]이소티아졸릴카르보닐)아미노]페닐초산(80 mg, 0.23 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-

(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(60 mg, 0.23 mmol), HOBt(59 mg, 0.44 mmol), DMAP(촉매량) 및 EDC ·HCl(66 mg, 0.35 mmol)을 DMF(1.2 ml)에 용해하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1M HCl에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사에 THF(2.1 ml) 및 0.25M NaOH(1.26 ml, 0.32 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 얼음물에 붓고, 여기에 1M HCl을 가하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조한다. 얻어진 조결정을 클로로포름/n-헥산으로부터 재결정하여 표제물(85 mg, 64%)를 무색 고형물로서 얻었다.

<2337> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.10-1.40 (m, 6H), 1.82-2.20 (m, 6H), 3.20 (m, 1H), 3.50-4.40 (m, 6H), 5.36 (m, 1H), 7.26 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 4.9, 8.3 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 10.27 (s, 1H).

<2338> MS (ESI) m/z 575 $(M+1)^+$.

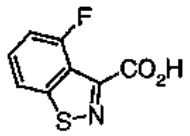
<2339> Anal. Calcd for $C_{28}H_{29}ClFN_3O_5S$: C, 58.58; H, 5.13; N, 7.02.

<2340> Found: C, 58.58; H, 5.13; N, 7.02.

<2341> 실시예 84

<2342> 트랜스-4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-[(4-플루오로-3-벤조[d]이소티아졸릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<2343> [공정 1] 4-플루오로벤조[d]이소티아졸-3-카르복실산의 합성

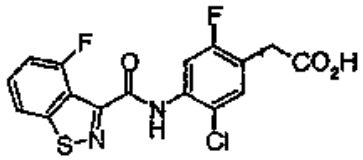
<2344> 

<2345> 3-플루오로벤젠티올(5.0 g, 39.0 mmol)을 염화메틸렌(200 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 염화옥살릴(3.57 ml, 41.0 mmol) 및 트리에틸아민(5.71 ml, 41.0 mmol)을 가한다. 반응액을 실온에서 24시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 염화메틸렌(100 ml)에 현탁하고, 0℃로 냉각하여 염화알루미늄(7.8 g, 58.5 mmol)을 가한 후, 반응혼합액을 실온에서 4시간 교반한다. 반응액을 얼음물에 부어 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사에 진한 암모니아수(28%, 50 ml) 및 과산화수소수(35% in water, 50 ml)를 가하여 실온에서 24시간 교반한다. 석출결정을 여과하여 모아, 여기에 THF(100 ml) 및 0.25M NaOH(60 ml, 15 mmol)를 가하여 24시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하고, 1M HCl에 부어 반응혼합액을 감압하에 농축 건고한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피(middle pressure chromatography system Yamazen, C-18 column, linear gradient of H_2O(0.1% HCOOH) and 메탄올(0.1% HCOOC) from 10% to 90%, 10 ml/min)로 정제하여, 4-플루오로벤조[d]이소티아졸-3-카르복실산(590 mg, 8%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2346> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 7.51 (dt, J = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 2.5, 8.8 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 5.1, 9.1 Hz, 1H).

<2347> MS (ESI) m/z 198 $(M+1)^+$.

<2348> [공정 2] [5-클로로-2-플루오로-4-[(4-플루오로-3-벤조[d]이소티아졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산의 합성

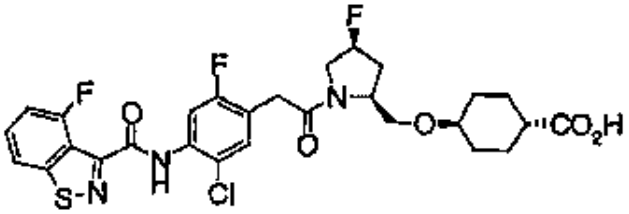
<2349> 

<2350> 4-플루오로벤조[d]이소티아졸-3-카르복실산(240 mg, 1.22 mmol), 4-아미노-5-클로로-2-플루오로페닐초산 에틸

에스테르(282 mg, 1.22 mmol), HOBt(313 mg, 2.32 mmol), EDC ·HCl(351 mg, 1.83 mmol) 및 DMAP(촉매량)를 DMF(10 ml)에 용해하여 실온에서 4일간 교반한다. 반응액을 1M HCl에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피(middle pressure chromatography system from Yamazen, 클로로포름, 8 ml/min, Ø15 mm × 300 mm)로 정제하였다. 얻어진 에스테르체에 THF(12 ml) 및 0.25M NaOH(7.32 ml, 1.83 mmol)를 가하여 실온에서 4시간 교반한다. 반응액을 1M HCl에 부어 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압건조하여 [5-클로로-2-플루오로-4-[(4-플루오로-3-벤조[d]이소티아졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산(105 mg, 22 %)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2351> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.34 (dt, J = 2.2, 9.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 2.2, 8.3 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 5.1, 9.0 Hz, 1H), 9.92 (s, 1H).

<2352> [공정 3]
트랜스-4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-[(4-플루오로-3-벤조[d]이소티아졸릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<2353>

<2354> [5-클로로-2-플루오로-4-[(4-플루오로-3-벤조[d]이소티아졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산(105 mg, 0.27 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(71 mg, 0.27 mmol), HOBt(70 mg, 0.52 mmol), DMAP(촉매량) 및 EDC ·HCl 염(79 mg, 0.41 mmol)을 DMF(3 ml)에 용해하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1M HCl에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 조 에스테르체를 얻었다. 본 에스테르체에 THF(3.0 ml) 및 0.25M NaOH(1.6 ml, 0.4 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1M HCl에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모은다. 조결정을 C-18을 사용하는 크로마토그래피(middle pressure chromatography, linear gradient 물/메탄올, 10%~90%)로 정제하여 표제물(69 mg, 41%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2355> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.20 (m, 4H), 1.95 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 3.50-4.00 (m, 6H), 4.05 and 4.20 (2m, total 1H), 5.40 (m, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.93 (m, 1H), 8.25 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 10.30 (m, 1H).

<2356> MS (ESI) m/z 611 $(M+1)^+$.

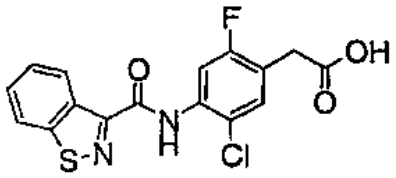
<2357> Anal. Calcd for $C_{28}H_{27}ClF_3N_3O_5$ 1.0 H_2O : C, 53.55; H, 4.65; N, 6.69.

<2358> Found: C, 53.3; H, 4.35; N, 6.68.

<2359> 실시예 85

<2360> 트랜스-4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-[(3-벤조[d]이소티아졸릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<2361> [공정 1] [5-클로로-2-플루오로-4-[(3-벤조[d]이소티아졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산의 합성



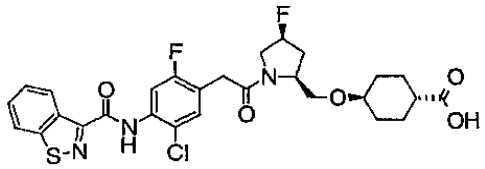
<2362>

<2363> (4-아미노-5-클로로-2-플루오로페닐)초산 메틸 에스테르(753 mg, 3.25 mmol), 벤조[d]이소티아졸-3-카르복실산(583 mg, 3.25 mmol), HOBt(834 mg, 6.18 mmol), EDC ·HCl(934 mg, 4.88 mmol) 및 DMAP(촉매량)를 DMF(16 ml)에 용해하여 반응액을 80℃에서 10시간 교반한다. 반응액을 냉각 후, 1M HCl에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피 (middle pressure, n-헥산/초산에틸 9:1, 15 ml/min, Ø50 ×300 mm)로 정제하여, [5-클로로-2-플루오로-4-[(3-벤조[d]이소티아졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산 에틸 에스테르를 얻었다. 이것을 THF/메탄올(4 ml, 3:1)에 용해하고, 1M NaOH(1 ml)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 1M HCl에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [5-클로로-2-플루오로-4-[(3-벤조[d]이소티아졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산(354 mg, 30%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2364> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.68 (s, 2H), 7.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H).

<2365> MS (ESI) m/z 365 $(M+1)^+$.

<2366> [공정 2] 트랜스-4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-[(3-벤조[d]이소티아졸릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<2367>

<2368> [5-클로로-2-플루오로-4-[(3-벤조[d]이소티아졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산(80 mg, 0.23 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(60 mg, 0.23 mmol), HOBt(59 mg, 0.44 mmol), DMAP(촉매량) 및 EDC ·HCl(66 mg, 0.35 mmol)을 DMF(1.2 ml)에 용해하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1M HCl에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 THF(2.1 ml)에 용해하고, 0.25M NaOH(1.26 ml, 0.32 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 얼음물에 부어 1M HCl을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 얻어지는 조결정을 클로로포름/n-헥산으로부터 재결정하여 표제물(85 mg, 64%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2369> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.10-1.40 (m, 6H), 1.82-2.20 (m, 6H), 3.20 (m, 1H), 3.50-4.40 (m, 6H), 5.36 (m, 1H), 7.26 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 4.9, 8.3 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 10.27 (s, 1H).

<2370> MS (ESI) m/z 575 $(M+1)^+$;

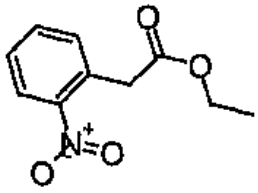
<2371> Anal. Calcd for $C_{28}H_{29}ClFN_3O_5S$: C, 58.58; H, 5.13; N, 7.02.

<2372> Found: C, 58.58; H, 5.13; N, 7.02.

<2373> 실시예 86

<2374> 트랜스-4-[1-[4-[(벤조[d]이소티아졸-3-카르보닐)아미노]-5-클로로-2-플루오로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<2375> [공정 1] (2-니트로페닐)초산 에틸 에스테르의 합성



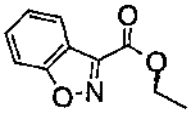
<2376>

<2377> (2-니트로페닐)초산(18.5 g, 0.102 mmol)을 에탄올(250 ml)에 용해하고, 진한 H_2SO_4(0.1 ml)를 가하여 24시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 초산에틸로 희석하고, 이 용액을 포화중조수용액 및 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 (2-니트로페닐)초산 에틸 에스테르 (17.4 g, 82%)를 무색 고형물로서 얻었다.

<2378> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.02 (s, 2H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (dt, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 1.5, 7.6 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 1,2, 8.1 Hz, 1H).

<2379> MS (ESI) m/z 208 $(M-1)^+$.

<2380> [공정 2] 벤조[d]이소옥사졸-3-카르복실산 에틸 에스테르의 합성



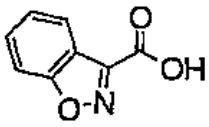
<2381>

<2382> (2-니트로페닐)초산 에틸 에스테르(12.3 g, 58.6 mmol) 및 질산 이소아밀 에스테르(8.92 g, 76.1 mmol)를 에탄올(100 ml)에 용해하고, 나트륨메톡시드(19.9 ml, 58.6 mmol, 20% in 에탄올용액)를 가하여 50℃에서 1.5시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 1M HCl(30 ml)을 가하여 중화 후, 에테르로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사에 클로로포름/n-헥산을 가하여 결정화시키고, 이것을 감압하에 18시간 건조한다. 얻어진 결정을 1,2-디메톡시에탄(100 ml)에 용해하고, 수소화나트륨(2.81 g, 70.3 mmol)의 1,2-디메톡시에탄(100 ml)용액을 서서히 가한다. 반응혼합액을 150℃에서 8시간 교반한다. 반응액을 냉각하에 포화중조수용액에 부어 에테르로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피(middle pressure chromatography system Yamazen, n-헥산/초산에틸 9:1, 20 ml/min, Ø80 ×300)로 정제하여 벤조[d]이소옥사졸-3-카르복실산 에틸 에스테르(5.75 g, 51%)를 갈색 고형물로서 얻었다.

<2383> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.50 (m, 3H), 4.56 (m, 2H), 7.45 (dt, J = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 1.2, 8.5 Hz, 1H), 7.66 (dt, J = 1.0, 8.5 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H).

<2384> MS (ESI) m/z 192 $(M+1)^+$.

<2385> [공정 3] 벤조[d]이소옥사졸-3-카르복실산의 합성

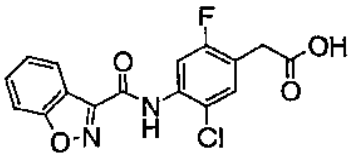


<2386>

<2387> 벤조[d]이소옥사졸-3-카르복실산 에틸 에스테르(2.0 g, 10.5 mmol)에 50 ml의 70% H_2SO_4를 가하여 80℃에서 4시간 교반한다. 반응액을 얼음물에 부어 에테르로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 벤조[d]이소옥사졸-3-카르복실산(980 mg, 57%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2388> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 7.53 (dt, J = 1.0, 7.1 Hz, 1H), 7.74 (dt, J = 1.2, 7.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 1.0, 8.5 Hz, 1H), 8.10 (dt, J = 1.0, 8.1 Hz, 1H).

<2389> [공정 4] 4-[(벤조[d]이소옥사졸-3-카르보닐)아미노]-5-클로로-2-플루오로페닐초산의 합성



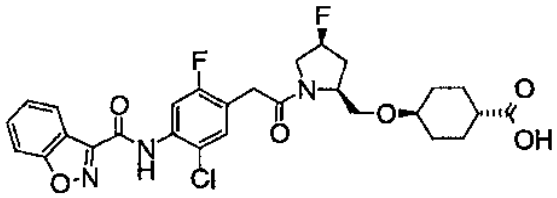
<2390>

<2391> 벤조[d]이소옥사졸-3-카르복실산(475 mg, 2.91 mmol), 4-아미노-5-클로로-2-플루오로페닐초산 에틸 에스테르(675 mg, 2.91 mmol), HOBt(747 mg, 5.53 mmol), EDC ·HCl(837 mg, 4.37 mmol) 및 DMAP(촉매량)를 DMF(15 ml)에 용해하여 실온에서 24시간 교반한다. 반응액을 1M HCl에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피(middle pressure chromatography system from Yamazen, 클로로포름, 8 ml/min, Ø15 mm ×300 mm)로 정제한다. 얻어진 에스테르체에 THF(30 ml) 및 0.25M NaOH(17.5 ml, 4.37 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1M HCl에 부어 산성으로 하여 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 4-[(벤조[d]이소옥사졸-3-카르보닐)아미노]-5-클로로-2-플루오로페닐초산(100 mg, 10%)을 백색 고형물로서 얻었다.

<2392> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.66 (s, 2H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 10.61 (d, J = 4.2 Hz, 1H).

<2393> MS (ESI) m/z 349 $(M+1)^+$.

<2394> [공정 5] 트랜스-4-[1-[4-[(벤조[d]이소티아졸-3-카르보닐)아미노]-5-클로로-2-플루오로페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<2395>

<2396> 4-[(벤조[d]이소옥사졸-3-카르보닐)아미노]-5-클로로-2-플루오로페닐초산(100 mg, 0.29 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(74 mg, 0.29 mmol), HOBt(74 mg, 0.55 mmol), DMAP(촉매량) 및 EDC ·HCl 염(83 mg, 0.43 mmol)를 DMF(3 ml)에 용해하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1M HCl에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제한다. 얻어진 에스테르체에 THF(3.0 ml) 및 0.25M NaOH(1.7 ml, 0.43 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 얼음물에 부어 1M HCl을 가하여 산성으로 하여 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(100 mg, 61%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2397> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.05-1.50 (m, 4H), 1.95 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 3.50-4.00 (m, 6H), 4.05 and 4.08 (2m, total 1H), 5.40 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.79 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 10.65 (br, 1H), 12.05 (br, 1H).

<2398> MS (ESI) m/z 576 $(M+1)^+$.

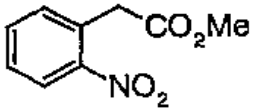
<2399> Anal. Calcd for $C_{28}H_{28}ClF_2N_3O_6$: C, C, 58.39; H, 4.90; N, 7.30.

<2400> Found: C, 58.19; H, 4.87; N, 7.18.

<2401> 실시예 87

<2402> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<2403> [공정 1] (2-니트로페닐)초산 메틸 에스테르의 합성

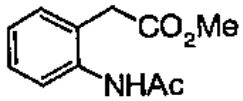


<2404>

<2405> (2-니트로페닐)초산(25.0 g, 0.14 mmol)에 메탄올(100 ml) 및 진한 황산(3.0 ml)을 가하여 10시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 클로로포름에 용해하고, 이것을 포화중조수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 n-헥산-초산에틸(2:1, v/v) 유분으로부터 (2-니트로페닐)초산 메틸 에스테르(26.6 g, 97%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<2406> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.72 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 7.36 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.11 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H).

<2407> [공정 2] (2-아세트아미도페닐)초산 메틸 에스테르의 합성

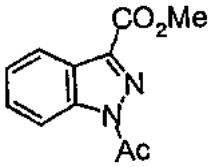


<2408>

<2409> (2-니트로페닐)초산 메틸 에스테르(26.6 g, 0.14 mol) 및 무수초산(51.5 ml, 0.55 mol)을 톨루엔(150 ml) 중, 10% Pd/C(53.2% wet, 4.5 g)의 존재하에 15시간 접촉수소화를 행한다. 반응혼합액을 여과하여 촉매를 여과 제거하여, 톨루엔으로 세척하고, 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 잔사에 n-헥산 및 이소프로필 에테르를 가하여 결정화시킨다. 얻어진 결정을 여과하여 모아, n-헥산 세척, 감압 건조하여 (2-아세트아미도페닐)초산 메틸 에스테르(24.3 g, 84%)를 담황색 고형물로서 얻었다.

<2410> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.21 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.72 (2, 3H), 7.11 (m, 1H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.68 (broad s, 1H).

<2411> [공정 3] 1-아세틸인다졸-3-카르복실산 메틸 에스테르의 합성

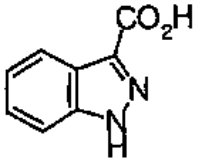


<2412>

<2413> (2-아세트아미도페닐)초산 메틸 에스테르(24.3 g, 0.12 mol) 및 무수초산(24.3 ml, 0.26 mmol)을 초산(60 ml)에 용해하고, 90℃에서 교반하에 아질산 tert-부틸 에스테르(90% 순도, 18.6 ml, 0.14 mol)를 20분에 걸쳐 적하한다. 적하 종료 후, 반응혼합액을 90℃에서 추가로 1시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 물(500 ml)에 부어 1시간 교반한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아 클로로포름에 용해한다. 클로로포름용액을 포화중조수용액 및 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 1-아세틸인다졸-3-카르복실산 메틸 에스테르(22.3 g, 85%)를 황색 고형물로서 얻었다.

<2414> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.88 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 8.22 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H).

<2415> [공정 4] 인다졸-3-카르복실산의 합성

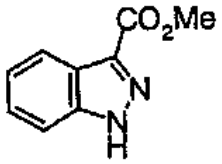


<2416>

<2417> 1-아세틸인다졸-3-카르복실산 메틸 에스테르(22.3 g, 0.10 mol)에 수산화나트륨(8.18 g, 0.20 mol) 및 물(640 ml)을 가하여 60~70℃에서 6.5시간 교반한다. 반응혼합액을 진한 HCl(30 ml)에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 인다졸-3-카르복실산(17.6 g, 100%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<2418> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 7.29 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 12.96 (broad s, 1H), 13.77 (broad s, 1H).

<2419> [공정 5] 인다졸-3-카르복실산 메틸 에스테르의 합성

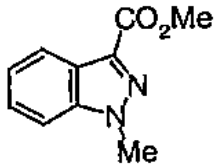
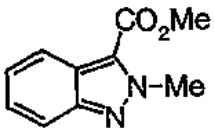
<2420> 

<2421> 인다졸-3-카르복실산(5.00 g, 30.8 mmol)을 THF(200 ml) 및 메탄올(15 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 (트리메틸실릴)디아조메탄(2.0M의 n-헥산용액, 20 ml, 40.1 mmol)을 가한다. 반응혼합액을 추가로 실온에서 3시간 교반한 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사에 n-헥산을 가하여 결정화시키고, 이것을 여과하여 모아, 감압 건조하여 인다졸-3-카르복실산 메틸 에스테르(3.71 g, 68%)를 무색 고형물로서 얻었다.

<2422> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.07 (s, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 11.83 (broad s, 1H).

<2423> MS (ESI) m/z 177 (M^++1).

<2424> [공정 6] 1-메틸인다졸-3-카르복실산 메틸 에스테르 및 2-메틸인다졸-3-카르복실산 메틸 에스테르의 합성

<2425>  및 

<2426> 인다졸-3-카르복실산 메틸 에스테르(3.71 g, 21.1 mmol)를 DMF(40 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 수소화나트륨(60% 유성, 1.01 g, 25.3 mmol)을 서서히 가한다. 반응혼합액을 동일 온도에서 30분 교반 후, 요오드화메틸(1.57 ml, 25.3 mmol)을 가하고, 반응혼합액을 추가로 동일 온도에서 30분 교반한다. 반응액에 포화염화암모늄수용액을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸(3:1, v/v) 유분으로부터 2-메틸인다졸-3-카르복실산 메틸 에스테르(1.62 g, 26%)를 담황색 고형물로서 얻었다.

<2427> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.03 (s, 3H), 4.52 (s, 3H), 7.28 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

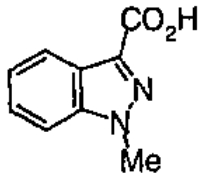
<2428> MS (ESI) m/z 191 (M^++1).

<2429> 또한, n-헥산-초산에틸(1:1, v/v) 유분으로부터 1-메틸인다졸-3-카르복실산 메틸 에스테르(4.52 g, 73%)를 황색 고형물로서 얻었다.

<2430> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.04 (s, 3H), 4.17 (s, 3H), 7.31 - 7.35 (m, 2H), 7.46 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

<2431> MS (ESI) m/z 191 (M^++1).

<2432> [공정 7] 1-메틸인다졸-3-카르복실산의 합성

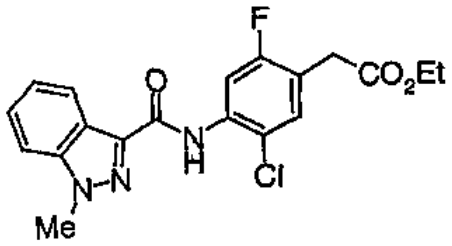
<2433> 

<2434> 1-메틸인다졸-3-카르복실산 메틸 에스테르(4.49 g, 23.6 mmol)를 THF(250 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(145 ml, 35.4 mmol)를 가하여 실온에서 24시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매를 유거한다. 잔사에 1N HCl(145 ml)을 가하여 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 1-메틸인다졸-3-카르복실산 (2.81 g, 68%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<2435> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 4.15 (s, 3H), 7.32 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 12.96 (broad s, 1H).

<2436> MS (ESI) m/z 177 (M^++1).

<2437> [공정 8] [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산 에틸 에스테르의 합성

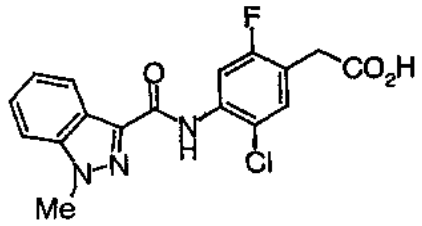
<2438> 

<2439> 1-메틸인다졸-3-카르복실산(1.00 g, 5.68 mmol) 및 DMF(44.0 ㎕, 0.57 mmol)를 벤젠(30 ml) 중, 실온 교반하에 염화옥살릴(0.54 ml, 6.24 mmol)을 적하한다. 적하 종료 후, 반응액을 실온에서 1시간 교반한다. 반응액에 따로 조제한 [4-아미노-5-클로로-2-플루오로페닐]초산 에틸 에스테르(1.31 g, 5.68 mmol) 및 트리에틸아민(4.74 ml, 34.0 mmol)의 벤젠(5.0 ml)용액을 가한다. 반응혼합액을 추가로 4시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 초산에틸로 희석한다. 이것을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸 (3:1, v/v) 유분으로부터 [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산 에틸 에스테르(1.40 g, 63%)를 무색 고형물로서 얻었다.

<2440> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.62 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 2H), 7.44 - 7.50 (m, 2H), 8.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 9.50 (broad s, 1H).

<2441> MS (ESI) m/z 390 (M^++1).

<2442> [공정 9] [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산의 합성

<2443> 

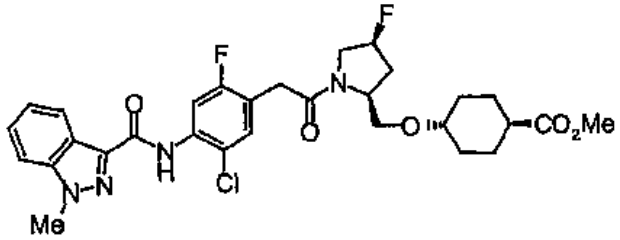
<2444> [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산 에틸 에스테르(1.40 g, 3.59 mmol)에 THF(36 ml) 및 0.25N NaOH(21.5 ml, 5.39 mmol)를 가하여 실온에서 6시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(6.0 ml)에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸

릴카르보닐)아미노]페닐]초산(1.23 g, 95%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2445> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.65 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.68 (s, 1H), 12.58 (broad s, 1H).

<2446> MS (ESI) m/z 362 (M^++1).

<2447> [공정 10] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

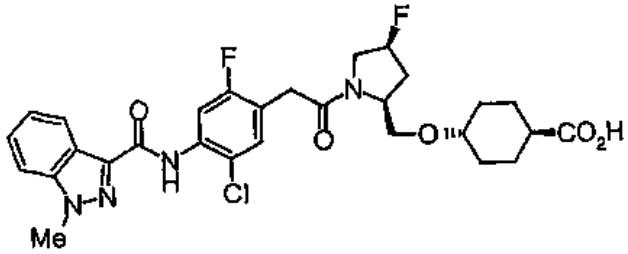
<2448> 

<2449> [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산(200 mg, 0.55 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(143 mg, 0.55 mmol), HOBt(15.0 mg, 0.11 mmol) 및 DMAP(14.0 mg, 0.11 mmol)에 DMF(5.0 ml) 및 EDC·HCl(159 mg, 0.83 mmol)을 가하여 실온에서 6시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(332 mg, 100%)를 황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<2450> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.24 - 1.33 (m, 2H), 1.40 - 1.53 (m, 2H), 1.98 - 2.53 (m, 7H), 3.26 - 4.14 (m, 10H), 4.17 (s, 3H), 4.31 and 4.38 (each m, total 1H), 5.26 and 5.31 (each m, total 1H), 7.29 - 7.53 (m, 4H), 8.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.51 (m, 1H), 9.50 (broad s, 1H).

<2451> MS (ESI) m/z 604 (M^++1).

<2452> [공정 11] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<2453> 

<2454> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(332 mg, 0.55 mmol)에 THF(5.5 ml) 및 0.25N NaOH(3.30 ml, 0.82 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(1.1 ml)에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(300 mg, 93%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2455> IR (ATR) ν 3363, 2938, 2863, 1725, 1687, 1648, 1621, 1585, 1525, 1481 cm^{-1};

<2456> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.18 - 1.38 (m, 4H), 1.86 - 2.33 (m, 7H), 3.18 - 3.99 (m, 7H), 4.13 and 4.35 (each m, total 1H), 4.22 (s, 3H), 5.33 and 5.42 (each m, total 1H), 7.37 (m, 1H), 7.45 - 7.56 (m, 2H), 7.82

(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.08 and 8.10 (each d, J = 11.4 Hz, total 1H), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 9.71 (broad s, 1H), 12.06 (broad s, 1H).

<2457> MS (ESI) m/z 589 (M^{+}+1);

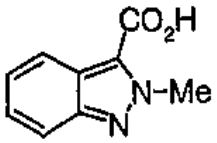
<2458> Anal. Calcd for $C_{29}H_{31}ClF_2N_4O_5$ ·0.25H_2O: C, 58.68; H, 5.35; N, 9.44.

<2459> Found: C, 58.46; H, 5.31; N, 9.25.

<2460> 실시예 88

<2461> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(2-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복산 :

<2462> [공정 1] 2-메틸인다졸-3-카르복실산의 합성

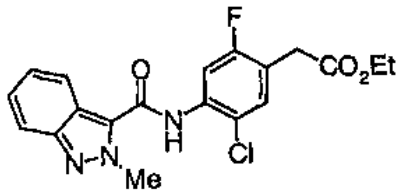
<2463> 

<2464> 2-메틸인다졸-3-카르복실산 메틸 에스테르(1.59 g, 8.36 mmol)에 THF(85 ml) 및 0.25N NaOH(50 ml, 12.5 mmol)를 가하여 실온에서 24시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 물을 가하고, 추가로 1N HCl(50 ml)을 가한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 2-메틸인다졸-3-카르복실산(1.34 g, 91%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2465> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 4.43 (s, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 13.59 (broad s, 1H).

<2466> MS (ESI) m/z 177 (M^{+}+1).

<2467> [공정 2] [5-클로로-2-플루오로-4-[(2-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산 에틸 에스테르의 합성

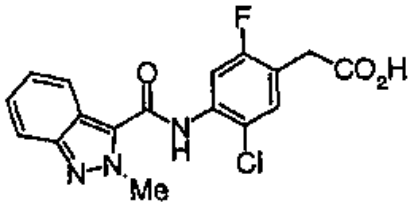
<2468> 

<2469> 2-메틸인다졸-3-카르복실산(650 mg, 3.69 mmol) 및 DMF(29.0 ㎕, 0.37 mmol)에 벤젠(20 ml)를 가하고, 실온 교반하에 염화옥살릴(0.39 ml, 4.43 mmol)을 적하한다. 적하 종료후, 반응액을 실온에서 추가로 1시간 교반한다. 반응액에 따로 조제한 [4-아미노-5-클로로-2-플루오로페닐]초산 에틸 에스테르(855 mg, 3.69 mmol) 및 트리에틸아민(3.09 ml, 22.1 mmol)의 벤젠(3.0 ml)용액을 적하한다. 반응혼합액을 추가로 16시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 초산에틸로 희석한다. 이것을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸(5:1, v/v) 유분으로부터 [5-클로로-2-플루오로-4-[(2-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산 에틸 에스테르(390 mg, 27%)를 담황색 고형물로서 얻었다.

<2470> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.65 (s, 2H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.55 (s, 3H), 7.35 - 7.42 (m, 3H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 8.54 (broad s, 1H).

<2471> MS (ESI) m/z 390 (M^{+}+1).

<2472> [공정 3] [5-클로로-2-플루오로-4-[(2-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산의 합성



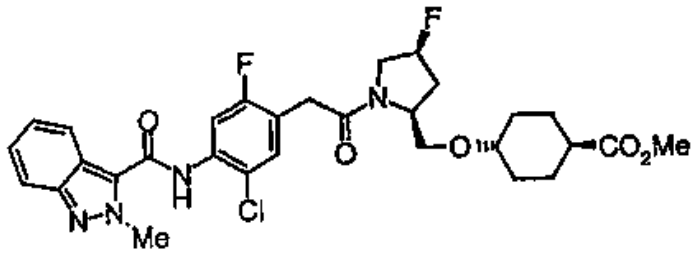
<2473>

<2474> [5-클로로-2-플루오로-4-[(2-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산 에틸 에스테르(390 mg, 1.00 mmol)에 THF(10 ml) 및 0.25N NaOH(6.00 ml, 1.50 mmol)를 가하여 실온에서 16시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(1.5 ml)에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [5-클로로-2-플루오로-4-[(2-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산(1.23 g, 95%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<2475> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.68 (s, 2H), 4.39 (s, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.80 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 10.25 (broad s, 1H), 12.62 (broad s, 1H).

<2476> MS (ESI) m/z 362 (M^++1).

<2477> [공정 4] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(2-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



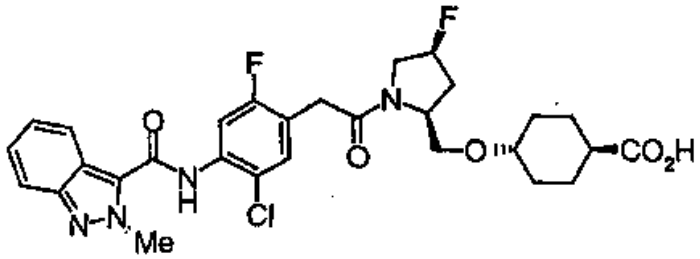
<2478>

<2479> [5-클로로-2-플루오로-4-[(2-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산(200 mg, 0.55 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(143 mg, 0.55 mmol), HOBt(15.0 mg, 0.11 mmol) 및 DMAP(14.0 mg, 0.11 mmol)에 DMF(5.0 ml) 및 EDC·HCl(159 mg, 0.83 mmol)을 가하여 실온에서 6시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(2-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(313 mg, 94%)를 황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<2480> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.24 - 1.29 (m, 2H), 1.32 - 1.58 (m, 2H), 1.97 - 2.54 (m, 7H), 3.23 - 4.02 (m, 10H), 4.31 and 4.38 (each m, total 1H), 4.54 (s, 3H), 5.27 and 5.32 (each m, total 1H), 7.31 - 7.47 (m, 3H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.54 (broad s, 1H).

<2481> MS (ESI) m/z 604 (M^++1).

<2482> [공정 5] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(2-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<2483>

<2484> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(2-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(313 mg, 0.52 mmol)에 THF(5.0 ml) 및 0.25N NaOH(3.11 ml, 0.78 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액에 1N HCl(0.85 ml)을 가하여 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(253 mg, 83%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2485> IR (ATR) ν 3409, 2942, 2861, 1725, 1681, 1646, 1621, 1587, 1521, 1454 cm^{-1};

<2486> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.16 - 1.42 (m, 4H), 1.86 - 2.33 (m, 7H), 3.19 - 4.36 (m, 8H), 4.39 (s, 3H), 5.33 and 5.42 (each m, total 1H), 7.31 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.49 and 7.51 (each d, J = 7.1 Hz, total 1H), 7.74 - 7.77 (m, 2H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 10.27 (broad s, 1H), 12.03 (broad s, 1H).

<2487> MS (ESI) m/z 589 (M^++1);

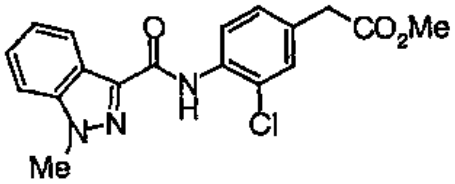
<2488> Anal. Calcd for $C_{29}H_{31}ClF_2N_4O_5$ ·0.25H_2O: C, 58.68; H, 5.35; N, 9.44.

<2489> Found: C, 58.68; H, 5.38; N, 9.32.

<2490> 실시예 89

<2491> 트랜스-4-[1-[[3-클로로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<2492> [공정 1] [3-클로로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산 메틸 에스테르의 합성



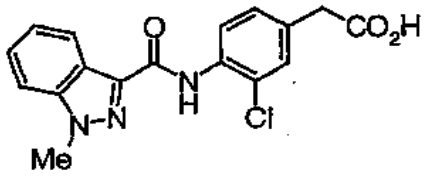
<2493>

<2494> 1-메틸인다졸-3-카르복실산(600 mg, 3.41 mmol) 및 DMF(27.0 ㎕, 0.34 mmol)에 염화메틸렌(20 ml)을 가하고, 실온 교반하에 염화옥살릴(0.36 ml, 4.09 mmol)을 적하한다. 적하 종료 후, 반응액을 추가로 실온에서 50분 교반 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 염화메틸렌(5 ml)에 용해하고 이것을 4-아미노-3-클로로페닐초산 메틸 에스테르(680 mg, 3.41 mmol) 및 트리에틸아민(1.42 ml, 10.2 mmol)의 염화메틸렌(5 ml)용액에 실온 교반하에서 가한다. 반응혼합액을 실온에서 7시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하고 물을 가하여 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸(2:1, v/v) 유분으로부터 [3-클로로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산 메틸 에스테르(1.08 g, 89%)를 황색 고형물로서 얻었다.

<2495> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.61 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 7.24 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.50 (m, 2H), 8.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 9.47 (broad s, 1H).

<2496> MS (LCMS) m/z 358 (M^++1).

<2497> [공정 2] [3-클로로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산의 합성



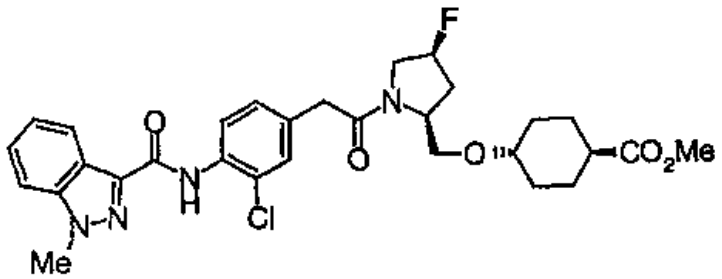
<2498>

<2499> [3-클로로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산 메틸 에스테르 (1.08 g, 3.02 mmol)에 THF(30 ml) 및 0.25N NaOH(18.1 ml, 4.53 mmol)를 가하여 실온에서 16시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(5.0 ml)에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [3-클로로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산(0.99 g, 95%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<2500> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.62 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 7.28 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.47 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.69 (s, 1H), 12.49 (broad s, 1H).

<2501> MS (LCMS) m/z 344 (M^++1).

<2502> [공정 3] 트랜스-4-[1-[[3-클로로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



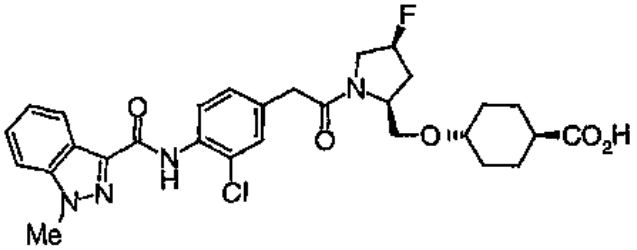
<2503>

<2504> [3-클로로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산(250 mg, 0.73 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(189 mg, 0.73 mmol), HOBt(20.0 mg, 0.15 mmol) 및 DMAP(18.0 mg, 0.15 mmol)에 DMF(5.0 ml) 및 EDC ·HCl(209 mg, 1.09 mmol)을 가하여 실온에서 17시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸(1:2, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[3-클로로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(414 mg, 97%)를 황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<2505> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.21 - 1.29 (m, 2H), 1.33 - 1.53 (m, 2H), 1.97 - 2.50 (m, 7H), 3.24 - 4.09 (m, 10H), 4.15 (s, 3H), 4.21 and 4.37 (each m, total 1H), 5.25 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.40 - 7.47 (m, 2H), 8.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.57 and 8.59 (each d, J = 7.3 Hz, total 1H), 9.44 (broad s, 1H).

<2506> MS (ESI) m/z 586 (M^++1).

<2507> [공정 4] 트랜스-4-[1-[[3-클로로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<2508>

<2509> 트랜스-4-[1-[[3-클로로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(414 mg, 0.71 mmol)에 THF(7.0 ml) 및 0.25N NaOH(4.25 ml, 1.06 mmol)를 가하여 실온에서 20시간 교반한다. 반응액에 1N HCl(1.5 ml)을 가하여 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(353 mg, 87%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2510> IR (ATR) ν 3376, 2937, 2859, 1720, 1685, 1600, 1521, 1484 cm^{-1};

<2511> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.14 - 1.41 (m, 4H), 1.85 - 1.99 (m, 4H), 2.08 - 2.26 (m, 3H), 3.16 - 3.88 (m, 7H), 4.14 and 4.34 (each m, total 1H), 4.21 (s, 3H), 5.32 and 5.39 (each m, total 1H), 7.24 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.42 (d J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.69 (s, 1H), 12.06 (broad s, 1H).

<2512> MS (ESI) m/z 572 (M^++1);

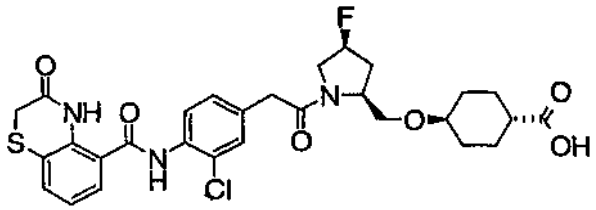
<2513> Anal. Calcd for $C_{29}H_{32}ClFN_4O_5$ ·0.25H_2O: C, 60.52; H, 5.69; N, 9.73.

<2514> Found: C, 60.57; H, 5.64; N, 9.50.

<2515> 실시예 90

<2516> 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-[(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-5-일-카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<2517> [공정 1] 트랜스-4-[1-[3-클로로-4-[(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-5-일-카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<2518>

<2519> 트랜스-4-[1-[(4-아미노-3-클로로페닐)아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산(500 μL of 1.0M DMF용액, 0.50 mmol), 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]-티아진-5-카르복실산(105 mg, 0.5 mmol), HOBt(0.95 ml of 1.0M DMF용액, 0.95 mmol), EDC ·HCl(1.5 ml of 0.5M DMF/염화메틸렌용액, 0.75 mmol) 및 DMAP(촉매량)의 혼합물을 스크류관 중, 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 클로로포름(3 ml)으로 희석하고, 이것을 산성의 하이드로매트릭스로 충전된 피트 시린지(fit syringe)에 붓는다. 시린지를 클로로포름으로 세척, 용매를 유거하여 잔사에 THF/메탄올(4 ml, 3:1) 및 1M NaOH를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 유거하여 잔사를 고속액체 크로마토그래피(ARW system)로 정제하여 표제물(15 mg, 5%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2520> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.10-1.40 (m, 4H), 1.90 (m, 4H), 2.12 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.65-3.90 (m, 4H), 4.11 and 4.32 (2m, total 1H), 5.32 (m, 1H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.40 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

<2521> MS (ESI) m/z 605 $(M+1)^+$.

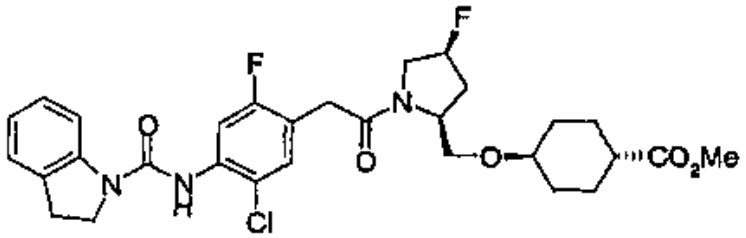
<2522> Anal. Calcd for $C_{29}H_{31}ClFN_3O_6S$ ·1.0H_2O: C, 55.99; H, 5.35; N, 6.75.

<2523> Found: C, 55.85; H, 5.12; N, 6.51.

<2524> 실시예 91

<2525> 트랜스-4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-[1-(인돌리닐)카르보닐아미노]페닐아세틸]-(4S) -플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<2526> [공정 1] 트랜스-4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-[1-(인돌리닐)카르보닐아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

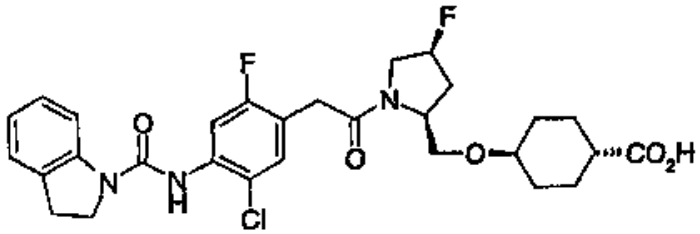
<2527> 

<2528> 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(233 mg, 0.90 mmol), 5-클로로-2-플루오로-4-[1-인돌리닐카르보닐아미노]페닐초산(314 mg, 0.90 mmol) 및 EDC ·HCl(190 mg, 0.99 mmol)에 DMF(10 ml) 및 HOBt(24 mg, 0.18 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 초산에틸/헥산 (4/1) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-[1-(인돌리닐)카르보닐아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(421 mg, 79%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<2529> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of rotamars, δ: 1.15-1.30 (m, 2 H), 1.39-1.42 (m, 2 H), 1.96-2.15 (m, 5 H), 2.21-2.53 (series of m, 2 H), 3.20-3.37 (m, overlap, 1 H), 3.26 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.50-3.60 (m, 2 H), 3.64-4.00 (series of m, overlap, 4 H), 3.64 and 3.66 (s, total 3 H), 4.13 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.27-4.40 (m, 1 H), 5.18-5.36 (m, 1 H), 6.98 (t , J = 7.6 Hz, 1 H), 7.17-7.23 (m, 3 H), 7.35 (dd , J = 7.2, 4.0 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.22 (t, J = 2.4 Hz, 1 H).

<2530> MS (ESI) m/z 590 (M^++1).

<2531> [공정 2] 트랜스-4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-[1-(인돌리닐)카르보닐아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<2532> 

<2533> 트랜스-4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-[1-(인돌리닐)카르보닐아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 (394 mg, 0.67 mmol)에 메탄올-THF(1:1, 20 ml) 및 0.25N NaOH(13.4 ml, 3.34 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액에 1N HCl을 가하여 산성으로 한 후, 클로로포름/메탄올(10:1, v/v)로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름/메탄올(10/1) 유분으로부터 표제물(419 mg, 100%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<2534> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of rotamars, δ: 1.20-1.33 (m, 2 H), 1.41-1.54 (m, 2 H), 2.50-2.55 (series of

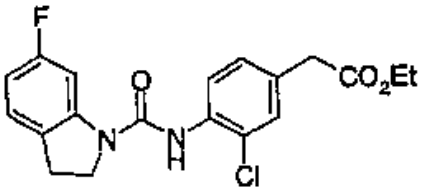
m, 8 H), 3.27 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.33-4.38 (series of m, 7 H), 4.14 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.99 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.19-7.24 (m, 3 H), 7.34-7.37 (m, 1 H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.22 (t, J = 11.6 Hz, 1 H).

<2535> MS (ESI) m/z 576 (M^++1).

<2536> 실시예 92

<2537> 트랜스-4-[3-클로로-4-[1-(6-플루오로인돌리닐)카르보닐아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

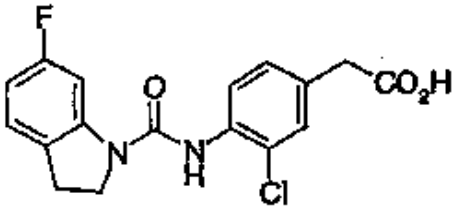
<2538> [공정 1] 3-클로로-4-[1-(6-플루오로인돌리닐)카르보닐아미노]페닐초산 에틸 에스테르의 합성

<2539> 

<2540> 4-아미노-3-클로로페닐초산 에틸 에스테르(520 mg, 2.43 mmol)를 THF(50 ml)에 용해하고, 실온 교반하에 트리포스겐(240 mg, 0.81 mmol)을 가하여, 반응혼합액을 추가로 실온에서 1시간 교반한다. 반응액에 트리에틸아민(0.75 ml, 5.34 mmol)을 가하고, 이어서 6-플루오로인돌린(333 mg, 2.43 mmol)의 THF(5 ml)용액을 가하여 실온에서 25분 교반한다. 반응액을 물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 고형물을 헥산/초산에틸으로부터 재결정하여 3-클로로-4-[1-(6-플루오로인돌리닐)카르보닐아미노]페닐초산 에틸 에스테르(499 mg, 55%)를 무색 결정성 분말로서 얻었다

<2541> MS (ESI) m/z 376 (M^++1).

<2542> [공정 2] 3-클로로-4-[1-(6-플루오로인돌리닐)카르보닐아미노]페닐초산의 합성

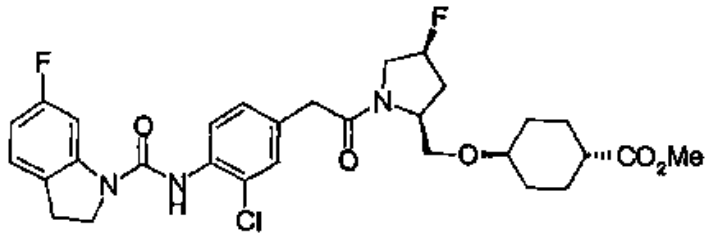
<2543> 

<2544> 3-클로로-4-[1-(6-플루오로인돌리닐)카르보닐아미노]페닐초산 에틸 에스테르 (499 mg, 1.32 mmol)를 THF/메탄올(1/1, 20 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(10.1 ml, 2.65 mmol)를 가하여 실온에서 2시간 교반한다. 반응액을 1N HCl에 부어 클로로포름/메탄올 혼합액(10/1)으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 고형물을 헥산/클로로포름으로부터 재결정하여 3-클로로-4-[1-(6-플루오로인돌리닐)카르보닐아미노]페닐초산(358 mg, 78%)을 무색 결정성 분말로서 얻었다.

<2545> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.16 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.59 (s, 2 H), 4.18 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.67 (brt, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.17 (brt, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J = 2.0, 11.2 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H).

<2546> MS (ESI) m/z 349 (M^++1).

<2547> [공정 3] 트랜스-4-[3-클로로-4-[1-(6-플루오로인돌리닐)카르보닐아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



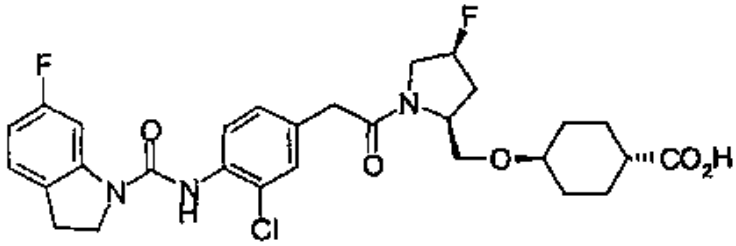
<2548>

<2549> 3-클로로-4-[1-(6-플루오로인돌리닐)카르보닐아미노]페닐초산(358 mg, 1.03 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(266 mg, 1.03 mmol) 및 EDC ·HCl(216 mg, 1.13 mmol)을 DMF(12 ml) 중, HOBt(28.0 mg, 0.23 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 물세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산-초산에틸(1/5) 유분으로부터 트랜스-4-[3-클로로-4-[1-(6-플루오로인돌리닐)카르보닐아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(599 mg, 99%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<2550> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of rotamars, δ: 1.20-1.31 (m, 2 H), 1.42-1.53 (m, 2 H), 1.97-2.10 (m, 5 H), 2.22-2.61 (series of m, 2 H), 3.24 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.22-4.40 (series of m, 8 H), 3.67 and 3.71 (s, total 3 H), 4.20 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 5.15-5.34 (m, 1 H), 6.63-6.68 (m, 1 H), 7.03-7.10 (m, 2 H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.34 (brs, 1 H), 7.76 (dd, J = 2.0, 10.4 Hz, 1 H), 8.23 (t, J = 8.8 Hz, 1 H).

<2551> MS (ESI) m/z 590 (M^++1).

<2552> [공정 4] 트랜스-4-[3-클로로-4-[1-(6-플루오로인돌리닐)카르보닐아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<2553>

<2554> 트랜스-4-[3-클로로-4-[1-(6-플루오로인돌리닐)카르보닐아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(575 mg, 0.98 mmol)를 THF/메탄올(1/1, 20 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(11.7 ml, 2.92 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1N HCl에 부어 클로로포름/메탄올 혼합액(10/1)으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/메탄올(10/1) 유분으로부터 표제물(625 mg, 100%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<2555> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), mixture of rotamars, δ: 1.44-1.55 (m, 2 H), 1.59-1.72 (m, 2 H), 2.19-2.56 (series of m, 7 H), 3.46 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.44-4.63 (series of m, 8 H), 4.49 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), 5.51-5.73 (m, 1 H), 6.93-6.98 (m, 1 H), 7.44-7.49 (m, 2 H), 7.64-7.66 (m, 1 H), 7.81-7.89 (m, 2 H), 8.55 and 8.56 (s, total 2 H) (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.34 (brs, 1 H), 7.76 (dd, J = 2.0, 10.4 Hz, 1 H), 8.23 (t, J = 8.8 Hz, 1 H).

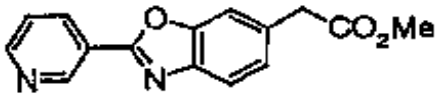
<2556> MS (ESI) m/z 576 (M^++1).

<2557> 실시예 93

<2558> 트랜스-4-[1-[2-(3-피리딜)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산

:

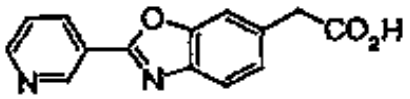
<2559> [공정 1] [2-(3-피리딜)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르의 합성

<2560> 

<2561> 피리딘-3-알데히드(0.63 g, 5.89 mmol) 및 4-아미노-3-히드록시페닐초산 메틸 에스테르(1.06 g, 5.85 mmol)를 EtOH(15 ml) 중 실온에서 20시간 교반한다. 반응액에 요오드벤젠 2초산(2.26 g, 7.02 mmol)을 가하여 반응혼합액을 실온에서 20분 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 초산에틸에 용해한다. 초산에틸용액을 포화중조수용액 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 n-헥산/초산에틸(1:1, v/v) 유분으로부터 [2-(3-피리딜)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(360 mg, 23%)를 담황색 고형물로서 얻었다.

<2562> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.73 (s, 3 H), 3.78 (s, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.44-7.50 (m, 1 H), 7.56-7.57 (m, 1 H), 7.72-7.73 (m, 1 H), 8.47-8.50 (m, 1 H), 8.75-8.77 (m, 1 H), 9.45-9.46 (m, 1 H).

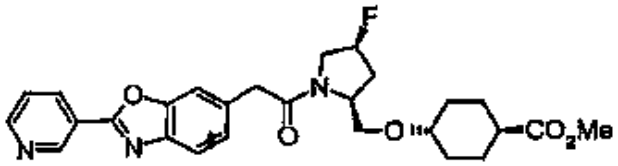
<2563> [공정 2] [2-(3-피리딜)-6-벤즈옥사졸릴]초산의 합성

<2564> 

<2565> [2-(3-피리딜)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(360 mg, 1.34 mmol)에 THF(8 ml) 및 0.5N NaOH(8.0 ml, 4.00 mmol)를 가하여 실온에서 20시간 교반한다. 반응혼합액에 물 및 1N HCl(5.0 ml, 5 mmol)을 가하여 산성으로 하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 [2-(3-피리딜)-6-벤즈옥사졸릴]초산(179 mg, 52%)을 황색 고형물로서 얻었다.

<2566> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.78 (s, 2 H), 7.34-7.36 (m, 1 H), 7.62-7.79 (m, 3 H), 8.52-8.55 (m, 1 H), 8.80-8.82 (m, 1 H), 9.35-9.36 (m, 1 H).

<2567> [공정 3] 트랜스-4-[1-[2-(3-피리딜)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

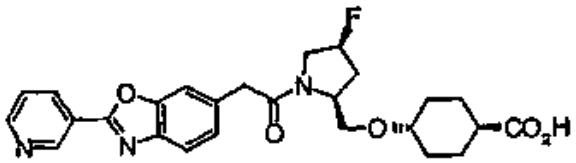
<2568> 

<2569> [2-(3-피리딜)-6-벤즈옥사졸릴]초산(179 mg, 0.70 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(182 mg, 0.70 mmol), EDC · HCl(202 mg, 1.05 mmol), HOBt(143 mg, 1.06 mmol) 및 트리에틸아민(147 ㎕, 1.05 mmol)을 DMF(5 ml) 중 실온에서 2시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-메탄올(100:1 to 30:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[2-(3-피리딜)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(304 mg, 87%) 를 적갈색 엿상태의 물질로서 얻었다.

<2570> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.21-1.53 (m, 4 H), 1.97-2.52 (m, 7 H), 3.23-3.55 (m, 2 H), 3.65-4.08 (m, 8 H), 4.25-4.30 and 4.40 (each m, total 1 H), 5.19-5.22 and 5.32-5.35 (each m, total 1 H), 7.29-7.31 (m, 1 H), 7.45-7.49 (m, 1 H), 7.56-7.57 (m, 1 H), 7.71-7.74 (m, 1 H), 8.48-8.50 (m, 1 H), 8.75-8.76 (m, 1 H), 9.45 (s, 1 H).

<2571> MS (ESI) m/z 496 (M^++1).

<2572> [공정 4] 트랜스-4-[1-[2-(3-피리딜)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산 카르복실산의 합성

<2573> 

<2574> 트랜스-4-[1-[2-(3-피리딜)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(304 mg, 0.61 mmol)에 THF(4 ml) 및 0.5N NaOH(3.7 ml, 1.85 mmol)를 가하여 실온에서 2시간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(156 mg, 53%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<2575> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.14-1.35 (m, 4 H), 1.92-2.20 (m, 7 H), 3.16-3.99 (m, 7 H), 4.14 and 4.34-4.36 (each m, total 1 H), 5.24-5.30 and 5.38-5.44 (each m, total 1 H), 7.26-7.30 (m, 1 H), 7.62-7.66 (m, 2 H), 7.73-7.76 (m, 1 H), 8.49-8.51 (m, 1 H), 8.78-8.79 (m, 1 H), 9.33 (s, 1 H).

<2576> MS (ESI) m/z 482 (M^++1);

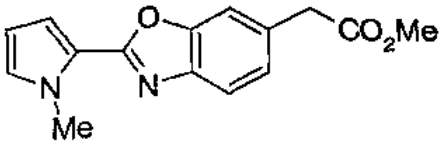
<2577> Anal. Calcd for $C_{26}H_{28}FN_3O_5$: C, 64.85; H, 5.86; N, 8.73.

<2578> Found: C, 64.65; H, 5.92; N, 8.46.

<2579> 실시예 94

<2580> 트랜스-4-[1-[[2-(1-메틸-2-피롤릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산 카르복실산 :

<2581> [공정 1] [2-(1-메틸-2-피롤릴)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르의 합성

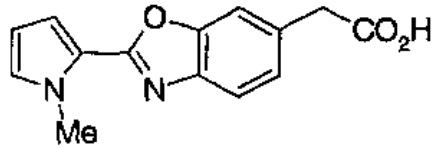
<2582> 

<2583> 1-메틸피롤-2-카르브알데히드(0.33 ml, 3.09 mmol) 및 4-아미노-3-히드록시페닐초산 메틸 에스테르(559 mg, 3.09 mmol)를 에탄올(10 ml) 중 실온에서 4시간 교반한다. 반응액에 요오드벤젠 이초산(1.19 g, 3.70 mmol)을 가하여 추가로 실온에서 30분 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸(3:1, v/v) 유분으로부터 [2-(1-메틸-2-피롤릴)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(228 mg, 27%)를 황색 고형물로서 얻었다.

<2584> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.71 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 6.24 (dd, J = 3.9, 1.7 Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 3.9, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

<2585> MS (ESI) m/z 270 (M^+).

<2586> [공정 2] [2-(1-메틸-2-피롤릴)-6-벤즈옥사졸릴]초산의 합성

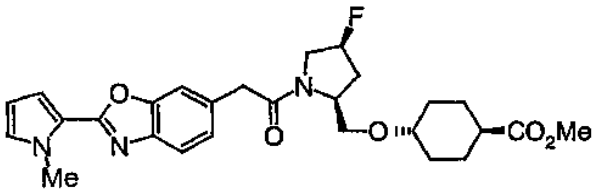
<2587> 

<2588> [2-(1-메틸-2-피롤릴)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(228 mg, 0.84 mmol)에 THF(8.5 ml) 및 0.25N NaOH(5.10 ml, 1.27 mmol)를 가하여 실온에서 5시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(10 ml)에 부어, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [2-(1-메틸-2-피롤릴)-6-벤즈옥사졸릴]초산(144 mg, 67%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<2589> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.69 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 6.21 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 12.36 (broad s, 1H).

<2590> MS (ESI) m/z 256 (M^+).

<2591> [공정 3] 트랜스-4-[1-[[2-(1-메틸-2-피롤릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

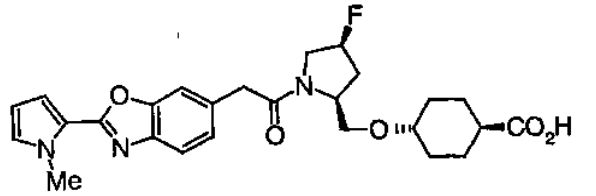
<2592> 

<2593> [2-(1-메틸-2-피롤릴)-6-벤즈옥사졸릴]초산(144 mg, 0.56 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(146 mg, 0.56 mmol), HOBt(15.0 mg, 0.11 mmol) 및 DMAP(14.0 mg, 0.11 mmol)에 DMF(6.0 ml) 및 EDC ·HCl(162 mg, 0.83 mmol)을 가하여 실온에서 24시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[2-(1-메틸-2-피롤릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 (271 mg, 97%)를 담황색 고형물로서 얻었다.

<2594> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20 - 1.33 (m, 2H), 1.39 - 1.54 (m, 2H), 1.97 - 2.51 (m, 7H), 3.26 (m, 1H), 3.35 and 3.51 (each m, total 1H), 3.65 and 3.67 (each s, total 3H), 3.69 - 4.06 (m, 5H), 4.24 and 4.39 (each m, total 1H), 5.24 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.60 (m, 1H).

<2595> MS (ESI) m/z 498 (M^++1).

<2596> [공정 4] 트랜스-4-[1-[[2-(1-메틸-2-피롤릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<2597> 

<2598> 트랜스-4-[1-[[2-(1-메틸-2-피롤릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(271 mg, 0.54 mmol)에 THF(5.5 ml) 및 0.25N NaOH(3.27 ml, 0.82 mmol)를 가하여 실온에서 3시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(10 ml)에 부어, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(237 mg, 91%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2599> IR (ATR) ν 2938, 2861, 1718, 1644, 1627, 1575, 1523, 1423 cm^{-1};

<2600> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.09 - 1.39 (m, 4H), 1.84 - 2.27 (m, 7H), 3.15 - 4.03 (m, 7H), 4.06 (s, 3H), 4.12 and 4.32 (each m, total 1H), 5.30 and 5.36 (each m, total 1H), 6.21 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.16 - 7.20

(m, 2H), 7.49 and 7.51 (each m, total 1H), 7.59 and 7.60 (each d, J = 8.1 Hz, total 1H), 12.01 (broad s, 1H).

<2601> MS (ESI) m/z 484 (M^{+}+1);

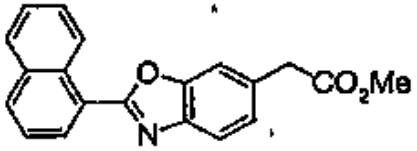
<2602> Anal. Calcd for $C_{26}H_{30}FN_3O_5$: C, 64.58; H, 6.25; N, 8.69.

<2603> Found: C, 64.35; H, 6.28; N, 8.49.

<2604> 실시예 95

<2605> 트랜스-4-[1-[2-(1-나프틸)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<2606> [공정 1] [2-(1-나프틸)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르의 합성

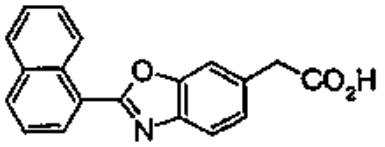
<2607> 

<2608> 1-나프틸알데히드(263 mg, 1.68 mmol) 및 4-아미노-3-히드록시페닐초산 메틸 에스테르(305 mg, 1.68 mmol)를 EtOH(8 ml) 중 실온에서 12시간 교반한다. 반응액에 요오드벤젠 이초산(651 mg, 2.02 mmol)을 가하고, 추가로 5분간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸(6:1, v/v) 유분으로부터 [2-(1-나프틸)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(223 mg, 42%)를 담황색 고형물로서 얻었다.

<2609> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.73 (s, 3 H), 3.79 (s, 2 H), 7.29-7.31 (m, 1 H), 7.56-7.61 (m, 3 H), 7.68-7.76 (m, 1 H), 7.80-7.82 (m, 1 H), 7.91-7.94 (m, 1 H), 8.01-8.03 (m, 1 H), 8.39-8.41 (m, 1 H), 9.42-9.45 (m, 1 H).

<2610> MS (ESI) m/z 318 (M^{+}+1).

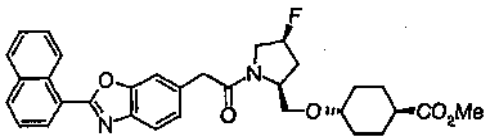
<2611> [공정 2] [2-(1-나프틸)-6-벤즈옥사졸릴]초산의 합성

<2612> 

<2613> [2-(1-나프틸)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(223 mg, 0.70 mmol)에 THF(4 ml) 및 0.5N NaOH(4.2 ml, 2.10 mmol)를 가하여 실온에서 2일간 교반한다. 반응액에 얼음-1N HCl을 가하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [2-(1-나프틸)-6-벤즈옥사졸릴]초산(194 mg, 91%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<2614> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.78 (s, 2 H), 7.34-7.36 (m, 1 H), 7.65-7.78 (m, 4 H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.21-8.23 (m, 1 H), 8.43-8.45 (m, 1 H), 9.40-9.42 (m, 1 H).

<2615> [공정 3] 트랜스-4-[1-[2-(1-나프틸)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

<2616> 

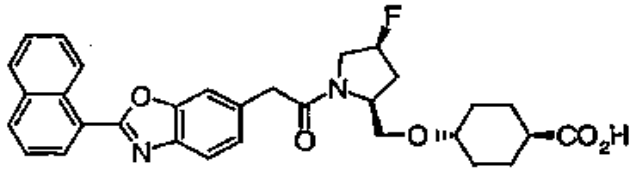
<2617> [2-(1-나프틸)-6-벤즈옥사졸릴]초산(194 mg, 0.64 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시

클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(166 mg, 0.64 mmol), EDC · HCl(184 mg, 0.96 mmol), HOBt(130 mg, 0.96 mmol) 및 트리에틸아민(134 ㎕, 0.96 mmol)을 DMF(7 ml) 중, 실온에서 13시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(100:1~60:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[2-(1-나프틸)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 (310 mg, 89%)를 담황색 고형물로서 얻었다.

<2618> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.21-1.53 (m, 4 H), 1.96-2.51 (m, 7 H), 3.25-3.54 (m, 2 H), 3.63-4.10 (m, 8 H), 4.25-4.30 and 4.40 (each m, total 1 H), 5.17-5.19 and 5.31-5.32 (each m, total 1 H), 7.27-7.29 (m, 1 H), 7.56-7.61 (m, 3 H), 7.68-7.72 (m, 1 H), 7.79-7.82 (m, 1 H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.39-8.41 (m, 1 H), 9.43-9.45 (m, 1 H).

<2619> MS (ESI) m/z 545 (M^++1).

<2620> [공정 4] 트랜스-4-[1-[2-(1-나프틸)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<2621> 

<2622> 트랜스-4-[1-[2-(1-나프틸)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(310 mg, 0.57 mmol)에 THF(3.0 ml) 및 0.5N NaOH(3.4 ml, 1.70 mmol)를 가하여 실온에서 13시간 교반한다. 반응액에 얼음-1N HCl을 가하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(110 mg, 33%)을 백색 고형물로서 얻었다.

<2623> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.11-1.36 (m, 4 H), 1.83-2.20 (m, 7 H), 3.19-4.01 (m, 7 H), 4.14 and 4.36-4.38 (each m, total 1 H), 5.25-5.31 and 5.38-5.45 (each m, total 1 H), 7.28-7.32 (m, 1 H), 7.64-7.85 (m, 5 H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.42-8.44 (m, 1 H), 9.40-9.42 (m, 1 H).

<2624> MS (ESI) m/z 531 (M^++1);

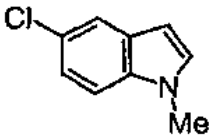
<2625> Anal. Calcd for $C_{31}H_{31}FN_2O_5$ · 1/2H_2O: C, 69.00; H, 5.98; N, 5.19.

<2626> Found: C, 69.11; H, 5.76; N, 5.17.

<2627> 실시예 96

<2628> 트랜스-4-[1-[[2-(5-클로로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<2629> [공정 1] 5-클로로-1-메틸인돌의 합성

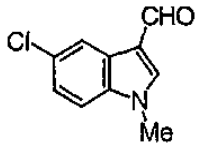
<2630> 

<2631> 5-클로로인돌(5.00 g, 33.0 mmol)을 DMF(65 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 수소화나트륨(60% 유성, 1.45 g, 36.3 mmol)을 서서히 가한다. 반응혼합액을 동일 온도에서 추가로 30분 교반 후, 요오드화메틸(2.46 ml, 39.6 mmol)을 가하여 0℃에서 30분간 교반한다. 반응액에 얼음물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸(3:1, v/v) 유분으로부터 5-클로로-1-메틸인돌(5.89 g, 100%)

을 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<2632> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.78 (s, 3H), 6.42 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H).

<2633> [공정 2] 5-클로로-1-메틸인돌-3-카르브알데히드의 합성

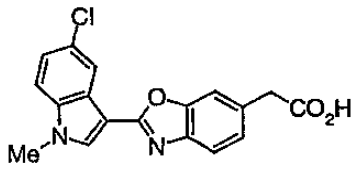
<2634> 

<2635> DMF(70 ml)를 0℃에서 교반하에 옥시염화인(4.97 ml, 53.3 mmol)을 서서히 적하한다. 적하 종료 후, 반응액을 추가로 동일 온도에서 10분간 교반한 후, 5-클로로-1-메틸인돌(5.89 g, 35.6 mmol)의 DMF(10 ml)용액을 가한다. 반응혼합액을 60℃에서 4시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각하고, 포화중조수용액 중에 서서히 가하여 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸 유분으로부터 5-클로로-1-메틸인돌-3-카르브알데히드(5.51 g, 80%)를 무색 고형물로서 얻었다.

<2636> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.87 (s, 3H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.96 (s, 1H).

<2637> MS (ESI) m/z 193 (M^++1).

<2638> [공정 3] [2-(5-클로로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]초산의 합성

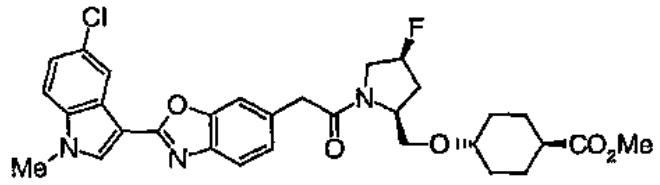
<2639> 

<2640> 5-클로로-1-메틸인돌-3-카르브알데히드(534 mg, 2.76 mmol) 및 4-아미노-3-히드록시페닐초산 메틸 에스테르(500 mg, 2.76 mmol)를 EtOH(9.0 ml) 중 수시간 교반한다. 반응액에 요오드벤젠 이초산(2.03 g, 6.31 mmol)을 가하여 실온에서 1시간 교반한 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸(1:1, v/v) 유분으로부터 [2-(5-클로로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르 및 5-클로로-1-메틸인돌-3-카르브알데히드의 혼합물(594 mg)을 얻었다. 본 혼합물에 THF(17 ml) 및 0.25N NaOH(10.0 ml, 2.50 mmol)를 가하여 실온에서 23시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사에 1N HCl(10 ml)을 가하여, 클로로포름-메탄올(4:1, v/v)로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 [2-(5-클로로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]초산(88 mg, 9%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<2641> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.73 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 7.25 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, 1H, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.68 (m, 3H), 8.30 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 12.38 (broad s, 1H).

<2642> MS (ESI) m/z 341 (M^++1).

<2643> [공정 4] 트랜스-4-[1-[[2-(5-클로로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

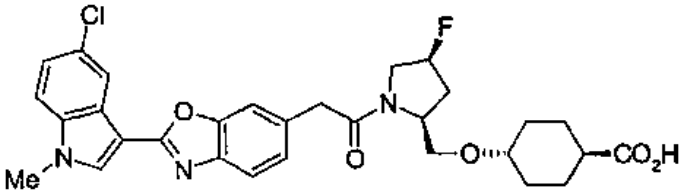
<2644> 

<2645> [2-(5-클로로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]초산(88.0 mg, 0.26 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(67.0 mg, 0.26 mmol), HOBt(10.0 mg, 0.05 mmol) 및 DMAP(9.1 mg, 0.05 mmol)에 DMF(3.0 ml) 및 EDC ·HCl(74.0 mg, 0.39 mmol)을 가하여 실온에서 14시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[2-(5-클로로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(172 mg, 100%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<2646> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.21 - 1.34 (m, 2H), 1.40 - 1.57 (m, 2H), 1.97 - 2.51 (m, 7H), 3.27 (m, 1H), 3.36 and 3.52 (each m, total 1H), 3.64 and 3.66 (each s, total 3H), 3.67 - 3.86 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.91 - 4.15 (m, 2H), 4. 26 and 4.40 (each m, total 1H), 5.26 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.27 - 7.31 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.44 (m, 1H).

<2647> MS (ESI) m/z 582 (M^++1).

<2648> [공정 5] 트랜스-4-[1-[[2-(5-클로로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<2649> 

<2650> 트랜스-4-[1-[[2-(5-클로로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(172 mg, 0.30 mmol)에 THF(3.0 ml) 및 0.25N NaOH(1.80 ml, 0.44 mmol)를 가하여 실온에서 3시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(10 ml)에 부어, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물 세척 후, 감압 건조하여 표제물(110 mg, 65%)을 황색 고형물로서 얻었다.

<2651> IR (ATR) ν 2938, 2863, 1720, 1629, 1581, 1434 cm^{-1};

<2652> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.13 - 1.40 (m, 4H), 1.85 - 2.07 (m, 4H), 2.11 - 2.44 (m, 3H), 3.19 - 3.52 (m, 2H), 3.72 - 3.90 (m, 6H), 3.94 (s, 3H), 4.07 and 4.35 (each m, total 1H), 5.31 and 5.37 (each m, total 1H), 7.20 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.64 - 7.66 (m, 2H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 12.02 (broad s, 1H).

<2653> MS (ESI) m/z 568 (M^++1);

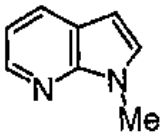
<2654> Anal. Calcd for $C_{30}H_{31}ClFN_3O_5$ ·1.25H_2O: C, 61.01; H, 5.72; N, 7.12.

<2655> Found: C, 61.36; H, 5.74; N, 6.37.

<2656> 실시예 97

<2657> 트랜스-4-[1-[[2-(1-메틸-3-(1H-피롤로[2,3-b]피리디닐)]-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<2658> [공정 1] 1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성

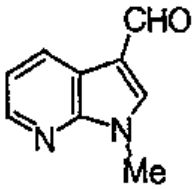
<2659> 

<2660> 1H-피롤로[2,3-b]피리딘(5.00 g, 42.3 mmol)을 DMF(85 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 수소화나트륨(60% in

oil, 1.86 g, 46.6 mmol)을 서서히 가한다. 반응액을 0℃에서 30분 교반 후, 요오드화메틸(3.16 ml, 50.8 mmol)을 가하여 동일 온도에서 30분 교반한다. 반응액에 얼음물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-초산에틸(1:1, v/v) 유분으로부터 1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(4.87 g, 87%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<2661> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.90 (s, 3H), 6.45 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 7.8, 4.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H).

<2662> [공정 2] 1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르브알데히드의 합성

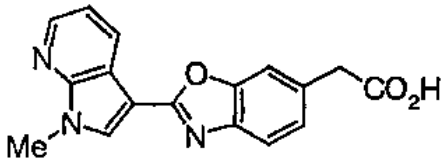
<2663> 

<2664> DMF(70 ml)에 0℃에서 교반하에 옥시염화인(5.15 ml, 55.3 mmol)을 적하한다. 반응액을 0℃에서 10분간 교반 후, 동일 온도에서 1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(4.87 g, 36.8 mmol)의 DMF(5 ml)용액을 적하한다. 적하 종료 후, 반응혼합액을 0℃에서 4시간, 추가로 60℃에서 3.5시간 교반한다. 반응액을 얼음-포화중조수용액에 부어 중화 후, 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸 유분으로부터 1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르브알데히드(4.87 g, 83%)를 황색 고형물로서 얻었다.

<2665> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.98 (s, 3H), 7.28 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.97 (s, 1H).

<2666> MS (ESI) m/z 160 (M^+-H).

<2667> [공정 3] [2-[1-메틸-3-(1H-피롤로[2,3-b]피리디닐)]-6-벤즈옥사졸릴]초산의 합성

<2668> 

<2669> 1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르브알데히드(500 mg, 3.12 mmol) 및 4-아미노-3-히드록시페닐초산 메틸 에스테르(566 mg, 3.12 mmol)를 에탄올(10 ml) 중 실온에서 20시간 교반한다. 반응액에 요오드벤젠 이초산(1.21 g, 3.75 mmol)을 가하여, 반응혼합액을 실온에서 1시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸(1:1, v/v) 유분으로부터 [2-[1-메틸-3-(1H-피롤로[2,3-b]피리디닐)]-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르 및 1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르브알데히드의 혼합물(1.10 g)을 흑색 고형물로서 얻었다.

<2670> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.74 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 7.25 - 7.32 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

<2671> MS (ESI) m/z 322 (M^++1).

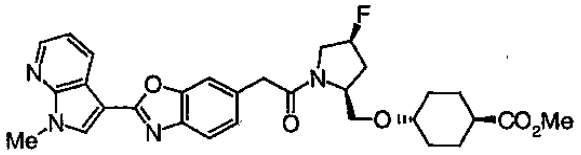
<2672> 상기, 혼합물(1.10 g)에 THF(35 ml) 및 0.25N NaOH(20.6 ml, 5.15 mmol)를 가하여 실온에서 2시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(20 ml)에 부어, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [2-[1-메틸-3-(1H-피롤로[2,3-b]피리디닐)]-6-벤즈옥사졸릴]초산(578 g, 62%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<2673> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.74 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 7.26 (dd. J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.8, 4.7

Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.62 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 12.37 (broad s, 1H).

<2674> MS (ESI) m/z 308 (M^++1).

<2675> [공정 4] 트랜스-4-[1-[[2-[1-메틸-3-(1H-피롤로[2,3-b]피리디닐)]-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

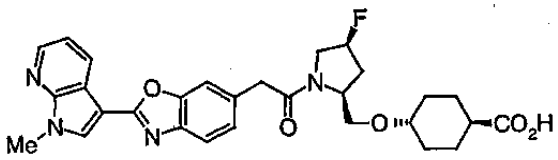
<2676> 

<2677> [2-[1-메틸-3-(1H-피롤로[2,3-b]피리디닐)]-6-벤즈옥사졸릴]초산(250 mg, 0.81 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(211 mg, 0.81 mmol), HOBt(22.0 mg, 0.16 mmol) 및 DMAP(20.0 mg, 0.16 mmol)에 DMF(8.5 ml) 및 EDC ·HCl(234 mg, 1.22 mmol)을 가하여 실온에서 14시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[2-[1-메틸-3-(1H-피롤로[2,3-b]피리디닐)]-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(419 mg, 94%)를 황색 고형물로서 얻었다.

<2678> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.18 - 1.34 (m, 2H), 1.39 - 1.53 (m, 2H), 1.97 - 2.51 (m, 7H), 3.27 (m, 1H), 3.36 and 3.51 (each m, total 1H), 3.98 - 3.64 (m, 8H), 4.01 (s, 3H), 4. 26 and 4.40 (each m, total 1H), 5.25 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H).

<2679> MS (ESI) m/z 549 (M^++1).

<2680> [공정 5] 트랜스-4-[1-[[2-[1-메틸-3-(1H-피롤로[2,3-b]피리디닐)]-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<2681> 

<2682> 트랜스-4-[1-[[2-[1-메틸-3-(1H-피롤로[2,3-b]피리디닐)]-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 (411 mg, 0.75 mmol)에 THF(7.5 ml) 및 0.25N NaOH(4.50 ml, 1.12 mmol)를 가하여 실온에서 19시간 교반한다. 반응액에 1N HCl을 가하여, pH=6으로 조정한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(281 mg, 70%)을 황색 고형물로서 얻었다.

<2683> IR (ATR) ν 2940, 2861, 1716, 1631, 1569, 1525, 1486, 1442 cm^{-1};

<2684> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.13 - 1.37 (m, 4H), 1.85 - 2.09 (m, 4H), 2.11 - 2.21 (m, 3H), 3.17 - 3.31 (m, 2H), 3.45 and 3.58 (m, total 1H), 3.72 - 3.92 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 4.15 and 4.35 (each m, total 1H), 5.32 and 5.37 (each m, total 1H), 7.21 (m, 1H), 7.35 and 7.36 (each d, J = 8.1 Hz, total 1H), 7.55 and 7.57 (each s, total 1H), 7.61 and 7.62 (each d, J = 8.1 Hz, total 1H), 8.44 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 11.99 (broad s, 1H).

<2685> MS (ESI) m/z 535 (M^++1);

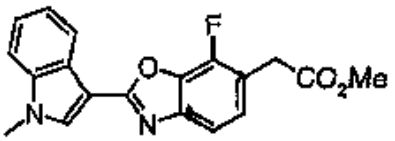
<2686> Anal. Calcd for $C_{30}H_{32}FN_3O_5$ ·0.75H_2O: C, 63.55; H, 5.98; N, 10.22.

<2687> Found: C, 63.67; H, 5.91; N, 10.22.

<2688> 실시예 98

<2689> 트랜스-4-[1-[[7-플루오로-2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<2690> [공정 1] 7-플루오로-2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴초산 메틸 에스테르의 합성

<2691> 

<2692> (A법)

<2693> 1-메틸인돌-3-카르복실산(917 mg, 5.23 mmol)에 염화메틸렌(20 ml)을 가하고, 0℃에서 교반하에 염화옥살릴(0.68 ml, 7.85 mmol) 및 DMF(촉매량)를 가한다. 반응혼합액을 실온에서 1.5시간 교반 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사에 크실렌(20 ml)을 가하고, [4-아미노-2-플루오로-3-히드록시페닐]초산 메틸 에스테르 (1.0 g, 5.0 mmol) 및 붕산(539 mg, 8.72 mmol)을 가하여 160℃에서 3일간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각하고, 얼음물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 클로로포름/초산에틸 (10/1) 유분을 모으고, 추가로 박층판을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여 클로로포름/아세톤(10/1) 유분으로부터 7-플루오로-2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴초산 메틸 에스테르(62 mg, 4%)를 담갈색 고형물로서 얻었다.

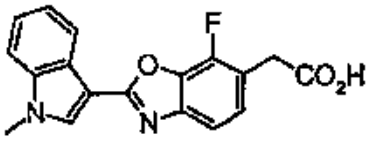
<2694> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.73 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.15 and 7.17 (each d, each J = 6.4 Hz, total 1H, amide isomers), 7.34-7.40 (m, 3H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.43 (m, 1H).

<2695> MS (ESI) m/z 339 (M^++1).

<2696> (B법)

<2697> 3-포르밀-1-메틸인돌(796 mg, 5.0 mmol), [4-아미노-2-플루오로-3-히드록시페닐]초산 메틸 에스테르(1.0 g, 5.0 mmol) 및 분자체(Molecular Sieves) 4A(10 g)를 메탄올(50 ml) 중, 실온에서 5시간 및 70℃에서 3시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각하고, 요오드벤젠 이초산(5.0 mmol)을 가하여 실온에서 14시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸(3/1) 유분으로부터 7-플루오로-2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴초산 메틸 에스테르(860 mg, 불순물을 포함한다)를 담갈색 고형물로서 얻었다. 본 화합물은 그 이상의 정제는 행하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

<2698> [공정 2] [7-플루오로-2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]초산의 합성

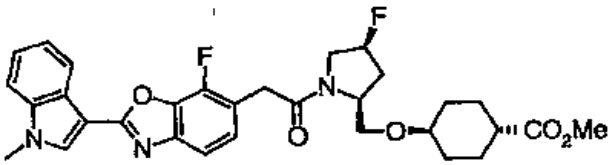
<2699> 

<2700> 7-플루오로-2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴초산 메틸 에스테르(860 mg, 상기 공정 1의 A법에서 얻은 것)를 THF/메탄올(20/10 ml)에 용해하고, 1N NaOH(20 ml)를 가하여 실온에서 1.5시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 에테르 및 1N NaOH를 가하여 수층을 분리한다. 수층에 1N HCl을 가하여 산성으로 하고, 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 [7-플루오로-2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]초산(350 mg, 22%)을 진한 녹색 고형물로서 얻었다. 본 화합물은 이 이상의 정제는 행하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

<2701> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$-CD_3OD) δ: 3.56 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 8.26 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 9.93 (s, 1H).

<2702> MS (ESI) m/z 325 (M^++1).

<2703> [공정 3] 트랜스-4-[1-[[7-플루오로-2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

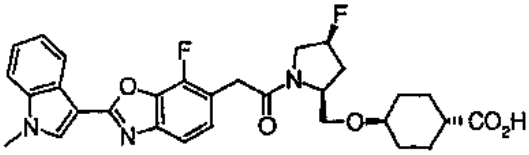
<2704> 

<2705> [7-플루오로-2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]초산(350 mg, 1.08 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(280 mg, 1.08 mmol), EDC ·HCl(311 mg, 1.62 mmol), HOBt(219 mg, 1.62 mmol) 및 트리에틸아민(0.75 ml, 5.40 mmol)의 혼합물을 DMF(10 ml) 중 7시간 교반한다. 반응액을 얼음물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸(3/1) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[7-플루오로-2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(360 mg, 59%)를 갈색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<2706> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.21-1.65 (m, 4H), 1.95-2.56 (m, 7H), 3.21-3.39 (m, 2H), 3.56 (dd, J = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 3.64 and 3.67 (each s, total 3H, amide isomers), 3.68-3.90 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.00 and 4.03 (each s, total 1H), 4.31-4.42 (m, 1H), 5.19-5.39 (m, 1H), 7.20 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36-7.48 (m, 4H), 7.98 (s, 1H), 8.45 (m, 1H).

<2707> MS (ESI) m/z 566 (M^++1).

<2708> [공정 4] 트랜스-4-[1-[[7-플루오로-2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<2709> 

<2710> 트랜스-4-[1-[[7-플루오로-2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(130 mg, 0.23 mmol)에 THF/메탄올(10/5 ml) 및 1N NaOH(4 ml)를 가하여 실온에서 13시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(93 mg, 74%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<2711> IR (ATR) ν 2941, 2864, 1716, 1628, 1583, 1504, 1442, 1369 cm^{-1};

<2712> ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 1.13-1.43 (m, 5H), 1.82-2.36 (m, 7H), 3.24 (m, 1H), 3.46-3.93 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.11 and 4.15 (each s, total 1H, amide isomers), 4.42 (m, 1H), 5.25-5.50 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.48 and 7.50 (each t, J = 4.4 and 3.6 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7.63 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.44 and 8.45 (each s, total 1H, amide isomers).

<2713> MS (ESI) m/z 522 (M^++1);

<2714> Anal. Calcd for $C_{30}H_{31}F_2N_3O_5$ ·$1H_2O$: C, 63.26; H, 5.84; N, 7.38.

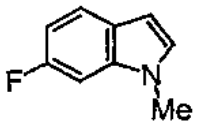
<2715> Found: C, 63.52; H, 5.77; N, 7.25.

<2716> 실시예 99

<2717> 트랜스-4-[1-[[2-(6-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡

시]시클로헥산카르복실산 :

<2718> [공정 1] 6-플루오로-1-메틸인돌의 합성



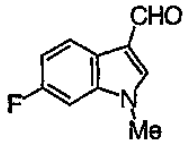
<2719>

<2720> 6-플루오로인돌(6.10 g, 45.1 mmol)을 DMF(65 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 수소화나트륨(60% 유성, 1.45 g, 36.3 mmol)을 서서히 가한다. 반응액을 0℃에서 30분 교반 후, 요오드화메틸(2.46 ml, 39.6 mmol)을 가하고, 반응혼합액을 추가로 동일 온도에서 2.5시간 교반한다. 반응액에 포화염화암모늄수용액을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 n-헥산-초산에틸(5:1, v/v) 유분으로부터 6-플루오로-1-메틸인돌 (6.71 g, 99%)을 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<2721> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.73 (s, 3H), 6.45 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.8, 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5, 5.3 Hz, 1H).

<2722> MS (ESI) m/z 150 (M^++1).

<2723> [공정 2] 6-플루오로-1-메틸인돌-3-카르브알데히드의 합성



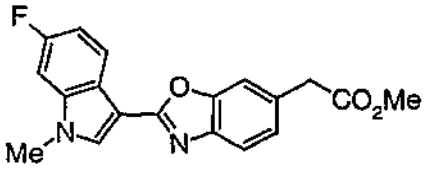
<2724>

<2725> DMF(45 ml)를 0℃에서 교반하에 옥시염화인(5.87 ml, 63.0 mmol)을 서서히 가한다. 반응액을 동일 온도에서 20분 교반 후, 6-플루오로-1-메틸인돌(6.71 g, 45.0 mmol)의 DMF(45 ml)용액을 0℃에서 가하고, 반응혼합액을 추가로 가하여 5시간 교반한다. 반응액에 얼음물 및 1N NaOH를 가하여 중화 후, 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸 유분으로부터 6-플루오로-1-메틸인돌-3-카르브알데히드(4.18 g, 52%)를 무색 고형물로서 얻었다.

<2726> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.85 (s, 3H), 7.03-7.11 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 9.97 (s, 1H).

<2727> MS (ESI) m/z 219 (M^++1+CH_3CN).

<2728> [공정 3] [2-(6-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르의 합성



<2729>

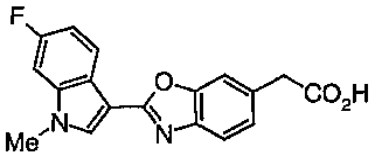
<2730> 6-플루오로-1-메틸인돌-3-카르브알데히드(500 mg, 2.82 mmol) 및 4-아미노-3-히드록시페닐초산 메틸 에스테르(767 mg, 4.23 mmol)를 에탄올(15 ml) 중 실온에서 2시간 교반한다. 반응액에 요오드벤젠 이초산(1.09 g, 3.38 mmol)을 가하여 실온에서 1시간 교반한 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸(1:1, v/v) 유분으로부터 [2-(6-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(889 mg, 93%)를 갈색 고형물로서 얻었다.

<2731> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.72 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.85 (s, 3H) 7.05 - 7.12 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 8.9, 5.4 Hz,

1H).

<2732> MS (ESI) m/z 339 (M^{+}+1).

<2733> [공정 4] [2-(6-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]초산의 합성

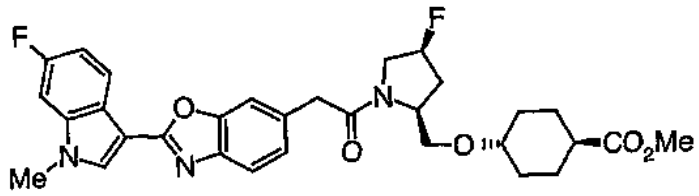
<2734> 

<2735> [2-(6-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(889 mg, 2.63 mmol)에 THF(25 ml) 및 0.25N NaOH(15.8 ml, 3.95 mmol)를 가하여 실온에서 4시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(30 ml)에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [2-(6-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]초산(741 mg, 87%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<2736> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.71 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 7.18 (td, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.23 (d, 1H, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 3H), 7.97 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 12.35 (broad s, 1H).

<2737> MS (ESI) m/z 325 (M^{+}+1).

<2738> [공정 5] 트랜스-4-[1-[[2-(6-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

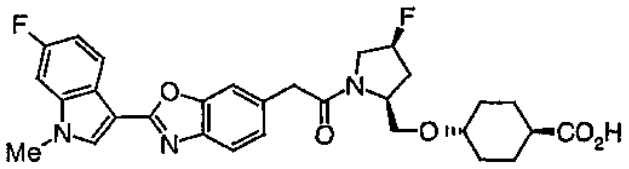
<2739> 

<2740> [2-(6-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]초산(200 mg, 0.62 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(160 mg, 0.62 mmol), HOBt(17.0 mg, 0.12 mmol) 및 DMAP(15.0 mg, 0.12 mmol)에 DMF(6.0 ml) 및 EDC ·HCl(142 mg, 0.74 mmol)을 가하여 실온에서 21시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[2-(6-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(355 mg, 99%)를 황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<2741> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.16 - 1.32 (m, 2H), 1.38 - 1.51 (m, 2H), 1.95 - 2.48 (m, 7H), 3.24 (m, 1H), 3.34 and 3.49 (each m, total 1H), 3.62 and 3.65 (each s, total 3H), 3.83 (s, 3H), 3.90 - 4.06 (m, 2H), 4.25 and 4.37 (each m, total 1H), 5.23 (m, 1H), 7.04 - 7.10 (m, 2H), 7.17 and 7.18 (each dd, J = 7.8, 1.4 Hz, total 1H), 7.46 and 7.47 (each d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.61 and 7.63 (each d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 8.5, 5.3 Hz, 1H).

<2742> MS (ESI) m/z 566 (M^{+}+1).

<2743> [공정 6] 트랜스-4-[1-[[2-(6-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<2744> 

<2745> 트랜스-4-[1-[[2-(6-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(355 mg, 0.63 mmol)에 THF(6.5 ml) 및 0.25N NaOH(3.77 ml, 0.94 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(10 ml)에 부어, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(294 mg, 85%)을 황색 고형물로서 얻었다.

<2746> IR (ATR) ν 2938, 1712, 1616, 1577, 1434 cm^{-1};

<2747> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.09 - 1.39 (m, 4H), 1.84 - 1.93 (m, 4H), 2.06 - 2.44 (m, 3H), 3.16 - 3.99 (m, 10H), 4.13 and 4.33 (each m, total 1H), 5.30 and 5.36 (each m, total 1H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 7.51 and 7.53 (each s, total 1H), 7.60 and 7.61 (each d, J = 8.1 Hz, total 2H), 8.28 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 8.30 and 8.31 (each s, total 1H), 12.03 (broad s, 1H).

<2748> MS (ESI) m/z 553 (M^++2);

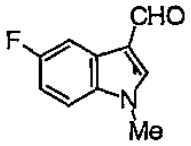
<2749> Anal. Calcd for $C_{30}H_{31}ClFN_3O_5$ ·0.5H_2O: C, 64.28; H, 5.75; N, 7.50.

<2750> Found: C, 64.59; H, 5.77; N, 7.44.

<2751> 실시예 100

<2752> 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<2753> [공정 1] 5-플루오로-1-메틸인돌-3-카르브알데히드의 합성

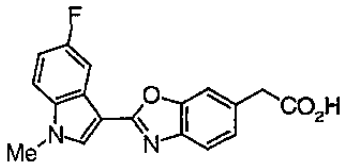
<2754> 

<2755> 5-플루오로인돌-3-카르브알데히드(5.00 g, 30.6 mmol)를 DMF(60 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 수소화나트륨(60% in oil, 1.35 g, 33.7 mmol)을 서서히 가한다. 반응액을 동일 온도에서 1시간 교반 후, 요오드화메틸(5.72 ml, 91.9 mmol)을 가하고, 반응혼합액을 추가로 0℃에서 2시간 교반한다. 반응액에 포화염화암모늄수용액을 가하여 중화 후, 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 초산에틸 유분으로부터 5-플루오로-1-메틸인돌-3-카르브알데히드(5.42 g, 100%)를 무색 고형물로서 얻었다.

<2756> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.88 (s, 3H), 7.09 (m, 1H), 7.29 (d, J = 9.3, 4.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 9.96 (s, 1H).

<2757> MS (ESI) m/z 178 (M^++1).

<2758> [공정 2] [2-(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]초산의 합성

<2759> 

<2760> 5-플루오로-1-메틸인돌-3-카르브알데히드(989 mg, 5.58 mmol) 및 4-아미노-3-히드록시페닐초산 메틸 에스테르(1.27 g, 6.99 mmol)를 에탄올(25 ml) 중 실온에서 9시간 교반한다. 반응액에 요오드벤젠 이초산(2.16 g, 6.69 mmol)을 가하고, 반응혼합액을 추가로 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸(1:2, v/v) 유분으로부터 [2-(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르 및 5-플루오로-1-메틸인돌릴-3-카르브알데히드의 혼합물(933 mg)을 적색 고형물로서 얻었다.

<2761> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.73 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.89 (s, 3H) 7.10 (m, 1H), 7.22 - 7.28 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H).

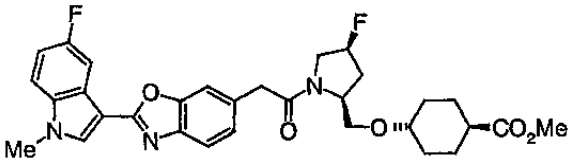
<2762> MS (ESI) m/z 339 (M^++1).

<2763> 상기, 혼합물(933 mg)에 THF(30 ml) 및 0.25N NaOH(16.6 ml, 4.15 mmol)를 가하여 실온에서 3시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(30 ml)에 부어, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [2-(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]초산(434 mg, 24%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<2764> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.72 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.15 (td, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 12.37 (broad s, 1H).

<2765> MS (ESI) m/z 325 (M^++1).

<2766> [공정 3] 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

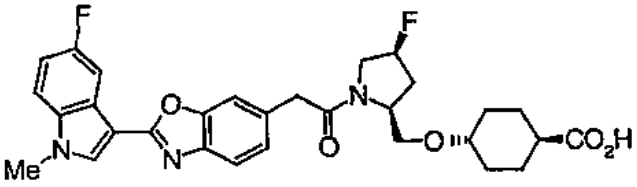
<2767> 

<2768> [2-(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]초산(200 mg, 0.62 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(160 mg, 0.62 mmol), HOBt(17.0 mg, 0.12 mmol) 및 DMAP(15.0 mg, 0.12 mmol)에 DMF(6.0 ml) 및 EDC ·HCl(142 mg, 0.74 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(346 mg, 99%)를 황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<2769> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.17 - 1.34 (m, 2H), 1.39 - 1.53 (m, 2H), 1.97 - 2.51 (m, 7H), 3.26 (m, 1H), 3.35 and 3.51 (each m, total 1H), 3.64 and 3.67 (each s, total 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 - 4.13 (m, 2H), 4.26 and 4.40 (each m, total 1H), 5.24 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.19 and 7.20 (each dd, J = 7.8, 1.5 Hz, total 1H), 7.48 and 7.50 (each d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.63 and 7.65 (each d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 9.5, 2.4 Hz, 1H).

<2770> MS (ESI) m/z 566 (M^++1).

<2771> [공정 4] 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<2772> 

<2773> 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(346 mg, 0.61 mmol)에 THF(6.5 ml) 및 0.25N NaOH(3.67 ml, 0.92 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(10 ml)에 부어, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(254 mg, 75%)을 황색 고형물로서 얻었다.

<2774> IR (ATR) ν 2938, 1716, 1616, 1631, 1577, 1484, 1434 cm^{-1};

<2775> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.09 - 1.39 (m, 4H), 1.84 - 1.97 (m, 4H), 2.03 - 2.28 (m, 3H), 3.15 - 4.00 (m, 7H), 3.93 (s, 3H), 4.15 and 4.34 (each m, total 1H), 5.30 and 5.36 (each m, total 1H), 7.16 - 7.21 (m, 2H), 7.52 and 7.54 (each s, total 1H), 7.61 - 7.64 (m, 2H), 7.97 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.36 and 8.37 (each s, total 1H), 12.03 (broad s, 1H).

<2776> MS (ESI) m/z 553 (M^++1);

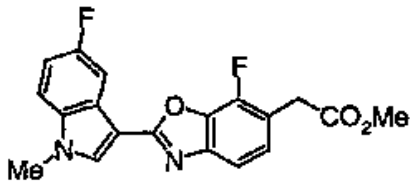
<2777> Anal. Calcd for $C_{30}H_{31}ClFN_3O_5$ ·0.5H_2O: C, 64.28; H, 5.75; N, 7.50.

<2778> Found: C, 64.54; H, 5.75; N, 7.44.

<2779> 실시예 101

<2780> 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<2781> [공정 1] 2-[(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르의 합성

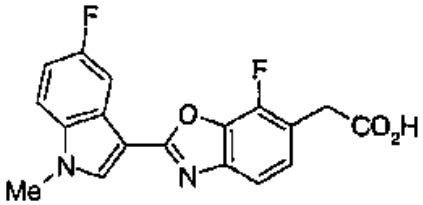
<2782> 

<2783> 5-플루오로-1-메틸인돌릴-3-카르브알데히드(515 mg, 2.91 mmol) 및 4-아미노-2-플루오로-3-히드록시페닐초산 메틸 에스테르(690 mg, 3.47 mmol)를 에탄올(15 ml) 중, 분자체 4A(1.20 g)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액에 요오드벤젠 이초산(1.35 g, 4.10 mmol)을 가하여 반응혼합액을 추가로 실온에서 1시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산/초산 에틸(1/1) 유분으로부터 2-[(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(279 mg, 27%)를 갈색 결정성 분말로서 얻었다.

<2784> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.73 (s, 3 H), 3.81 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.10 (dt, J = 2.4, 8.8 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J = 6.4, 8.0 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 4.4, 8.8 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.11 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1 H).

<2785> MS (ESI) m/z 357 (M^++1).

<2786> [공정 2] 2-[(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산의 합성

<2787> 

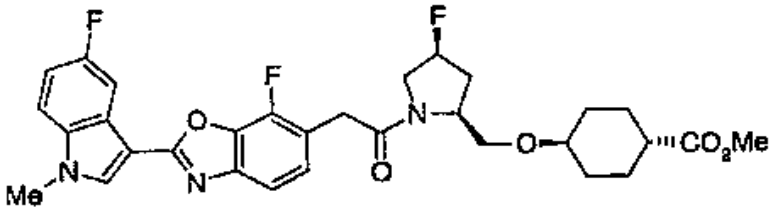
<2788> 2-[(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(279 mg, 0.78 mmol)에 THF/메탄올(1/1, 20 ml) 및 0.25N NaOH(9.4 ml, 2.35 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1N HCl에 부어 산성으로 한 후, 클로로포름/메탄올(10/1)로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 결정을 감압 여과하여 모아, 헥산세척 후, 감압 건조하여 2-[(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산(208 mg, 78%)을 갈색 결정성 분말로서 얻었다.

<2789> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.78 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 7.19-7.24 (m, 1 H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.50

(d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.66 (dd, J = 4.4, 8.8 Hz, 1 H), 7.94 (brd, J = 9.6 Hz, 1 H), 8.50 (brs, 1 H), 12.52 (brs, 1 H).

<2790> MS (ESI) m/z 342 (M^++1).

<2791> [공정 3] 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

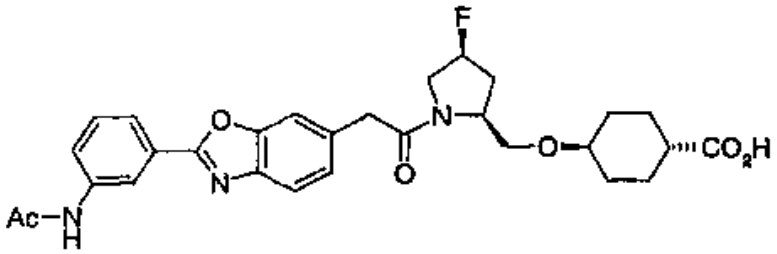
<2792> 

<2793> 2-[(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산(202 mg, 0.59 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(153 mg, 0.59 mmol) 및 EDC ·HCl(124 mg, 0.65 mmol)을 DMF(15 ml) 중, HOBt(16.0 mg, 0.12 mmol)를 가하여 실온에서 17시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산/초산에틸(1/5) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(295 mg, 86%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<2794> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of rotamars, δ: 1.20-1.31 (m, 2 H), 1.39-1.55 (m, 2 H), 1.99-2.55 (series of m, 8 H), 3.22-4.42 (series of m, 7 H), 3.64 and 3.67 (s, total 3 H), 3.90 (s, 3 H), 5.19-5.40 (m, 1 H), 7.08-7.13 (m, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.8, 15.2 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J = 4.0, 8.8 Hz, 1 H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.11 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1 H).

<2795> MS (ESI) m/z 584 (M^++1).

<2796> [공정 4] 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<2797> 

<2798> 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(288 mg, 0.49 mmol)에 THF/메탄올(1/1, 20 ml) 및 0.25N NaOH(9.9 ml, 2.45 mmol)를 가하여 실온에서 17시간 교반한다. 반응액을 1N HCl에 부어 산성으로 한 후, 클로로포름/메탄올(10/1)로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름/메탄올(10/1) 유분으로부터 표제물(296 mg, 100%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

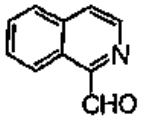
<2799> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of rotamars, δ: 1.21-1.36 (m, 2 H), 1.42-1.56 (m, 2 H), 2.00-2.50 (series of m, 8 H), 2.20 (s, 3 H), 3.22-4.45 (series of m, 7 H), 3.89 and 3.93 (s, total 3 H), 5.20-5.40 (m, 1 H), 7.10 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.0, 14.4 Hz, 1 H), 7.30-7.32 (m, 1 H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.10 (dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 1 H).

<2800> MS (ESI) m/z 570 (M^++1).

<2801> 실시예 102

<2802> 트랜스-4-[1-[2-(1-이소퀴놀리닐)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<2803> [공정 1] 1-이소퀴놀린카르브알데히드의 합성

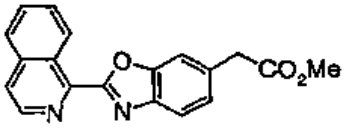
<2804> 

<2805> 1-메틸이소퀴놀린(300 mg, 2.10 mmol)을 1,4-디옥산(20 ml)에 용해하고, 이산화셀레늄(323 mg, 2.91 mmol)을 가하여 질소기류하에 1.5시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 셀라이트 여과하고, 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(5:1, v/v) 유분으로부터 1-이소퀴놀린카르브알데히드(252 mg, 77%)를 백색 고형물로서 얻었다.

<2806> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.73-7.79 (m, 2 H), 7.88-7.93 (m, 2 H), 8.74-8.76 (m, 1 H), 9.30-9.33 (m, 1 H), 10.39 (s, 1 H).

<2807> MS (ESI) m/z 158 (M^++1).

<2808> [공정 2] [2-(1-이소퀴놀리닐)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르의 합성

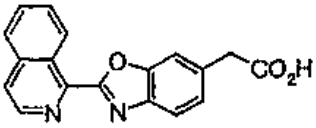
<2809> 

<2810> 1-이소퀴놀린카르브알데히드(252 mg, 1.60 mmol) 및 4-아미노-3-히드록시페닐초산 메틸 에스테르(349 mg, 1.93 mmol)를 에탄올(5 ml) 중, 실온에서 12시간 교반한다. 반응액에 요오드벤젠 이초산(619 mg, 1.92 mmol)을 가하고, 반응혼합액을 추가로 실온에서 15분 교반한다. 반응액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸 (4:1~3:1, v/v) 유분으로부터 [2-(1-이소퀴놀리닐)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(166 mg, 33%)를 황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<2811> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.73 (s, 3 H), 3.82 (s, 2 H), 7.35-7.38 (m, 1 H), 7.68 (m, 1 H), 7.75-7.95 (m, 5 H), 8.77-8.78 (m, 1 H), 9.67-9.70 (m, 1 H).

<2812> MS (ESI) m/z 319 (M^++1).

<2813> [공정 3] [2-(1-이소퀴놀리닐)-6-벤즈옥사졸릴]초산의 합성

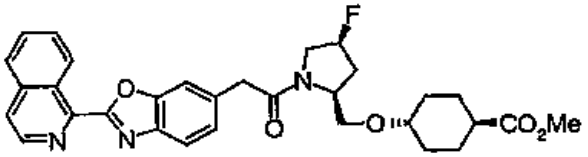
<2814> 

<2815> [2-(1-이소퀴놀리닐)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(166 mg, 0.52 mmol)에 THF(3 ml) 및 0.5N NaOH(3.0 ml, 1.50 mmol)를 가하여 실온에서 12시간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [2-(1-이소퀴놀리닐)-6-벤즈옥사졸릴]초산(138 mg, 87%)을 담갈색 고형물로서 얻었다.

<2816> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.82 (s, 2 H), 7.41-7.43 (m, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.88-7.95 (m, 3 H), 8.13-8.17 (m, 2 H), 8.76-8.78 (m, 1 H), 9.53-9.55 (m, 1 H), 12.45 (broad s, 1 H).

<2817> MS (ESI) m/z 305 (M^++1).

<2818> [공정 4] 트랜스-4-[1-[2-(1-이소퀴놀리닐)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

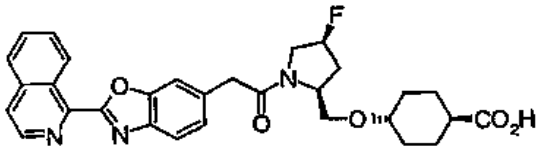
<2819> 

<2820> [2-(1-이소퀴놀리닐)-6-벤즈옥사졸릴]초산(138 mg, 0.45 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(118 mg, 0.46 mmol), EDC · HCl(130 mg, 0.68 mmol), HOBt(92 mg, 0.68 mmol) 및 트리에틸아민(95 ㎕, 0.68 mmol)을 DMF(10 ml) 중, 실온에서 15시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 톨루엔-아세톤(4:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[2-(1-이소퀴놀리닐)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(245 mg, 99%)를 담황색 엿상태의 물질로서 얻었다.

<2821> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.21-1.53 (m, 4 H), 1.97-2.52 (m, 7 H), 3.24-3.37 and 3.50-3.54 (each m, total 2 H), 3.64-4.14 (m, 8 H), 4.25-4.28 and 4.39-4.41 (each m, total 1 H), 5.18-5.19 and 5.31-5.33 (each m, total 1 H), 7.15-7.24 (m, 1 H), 7.33-7.36 (m, 1 H), 7.64-7.93 (m, 5 H), 8.75-8.77 (m, 1 H), 9.66-9.68 (m, 1 H).

<2822> MS (ESI) m/z 546.5 (M^++1).

<2823> [공정 5] 트랜스-4-[1-[2-(1-이소퀴놀리닐)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<2824> 

<2825> 트랜스-4-[1-[2-(1-이소퀴놀리닐)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(245 mg, 0.45 mmol)에 THF(3.0 ml) 및 0.5N NaOH(2.7 ml, 1.35 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(175 mg, 73%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<2826> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.12-1.37 (m, 4 H), 1.84-2.11 (m, 4 H), 2.14-2.21 (m, 3 H), 3.17-4.04 (m, 7 H), 4.15 and 4.37-4.39 (each m, total 1 H), 5.25-5.32 and 5.39-5.45 (each m, total 1 H), 7.33-7.37 (m, 1 H), 7.72-7.74 (m, 1 H), 7.86-7.93 (m, 3 H), 8.11-8.15 (m, 2 H), 8.74-8.76 (m, 1 H), 9.51-9.53 (m, 1 H), 12.02 (broad s, 1 H).

<2827> MS (ESI) m/z 532.5 (M^++1);

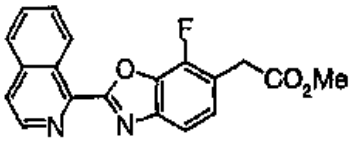
<2828> Anal. Calcd for $C_{30}H_{30}FN_3O_5$ · $1H_2O$: C, 65.56; H, 5.87; N, 7.65.

<2829> Found: C, 65.39; H, 5.94; N, 7.51.

<2830> 실시예 103

<2831> 트랜스-4-[1-[7-플루오로-2-(1-이소퀴놀리닐)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<2832> [공정 1] [7-플루오로-2-(1-이소퀴놀리닐)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르의 합성



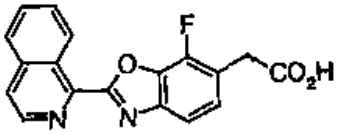
<2833>

<2834> 이소퀴놀린-1-카르브알데히드(500 mg, 3.18 mmol) 및 4-아미노-2-플루오로-3-히드록시페닐초산 메틸 에스테르(632 mg, 3.17 mmol)를 에탄올(13 ml) 중, 실온에서 2일간 교반한다. 반응액에 요오드벤젠 이초산(1.23 g, 3.82 mmol)을 가하여 반응혼합액을 10분간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(3:1, v/v) 유분으로부터 [7-플루오로-2-(1-이소퀴놀리닐)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르 (155 mg, 14%)를 적갈색 고형물로서 얻었다.

<2835> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.74 (s, 3 H), 3.87 (s, 2 H), 7.30-7.33 (m, 1 H), 7.66-7.94 (m, 5 H), 8.78-8.79 (m, 1 H), 9.58 (m, 1 H).

<2836> MS (ESI) m/z 337 (M^++1).

<2837> [공정 2] [7-플루오로-2-(1-이소퀴놀리닐)-6-벤즈옥사졸릴]초산의 합성



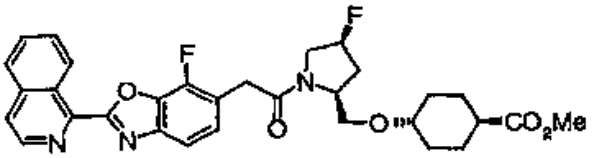
<2838>

<2839> [7-플루오로-2-(1-이소퀴놀리닐)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(155 mg, 0.46 mmol)에 THF(3 ml) 및 0.5N NaOH(3.0 ml, 1.50 mmol)를 가하여 실온에서 1시간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [7-플루오로-2-(1-이소퀴놀리닐)-6-벤즈옥사졸릴]초산(116 mg, 78%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<2840> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.86 (s, 2 H), 7.44-7.48 (m, 1 H), 7.78-7.80 (m, 1 H), 7.88-7.93 (m, 2 H), 8.15-8.16 (m, 2 H), 8.77-8.79 (m, 1 H), 9.48-9.50 (m, 1 H), 12.63 (broad s, 1 H).

<2841> MS (ESI) m/z 323 (M^++1).

<2842> [공정 3] 트랜스-4-[1-[7-플루오로-2-(1-이소퀴놀리닐)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



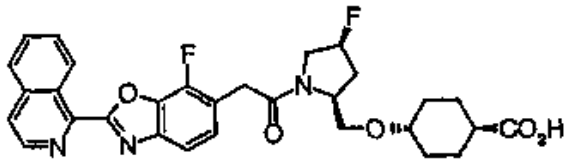
<2843>

<2844> [7-플루오로-2-(1-이소퀴놀리닐)-6-벤즈옥사졸릴]초산(116 mg, 0.36 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(93 mg, 0.36 mmol), EDC ·HCl(103 mg, 0.54 mmol), HOBt(73 mg, 0.54 mmol) 및 트리에틸아민(75 ㎕, 0.54 mmol)을 DMF(5 ml) 중, 실온에서 12시간 교반한다. 반응액에 물을 가하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 트랜스-4-[1-[7-플루오로-2-(1-이소퀴놀리닐)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(192 mg, 95%)를 갈색 고형물로서 얻었다.

<2845> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.25-1.54 (m, 4 H), 1.97-2.51 (m, 7 H), 3.26-3.38 and 3.54-3.58 (each m, total 2 H), 3.64-4.09 (m, 8 H), 4.37-4.39 (m, 1 H), 5.21 and 5.34-5.39 (each m, total 1 H), 7.33-7.40 (m, 1 H), 7.66-7.71 (m, 1 H), 7.80-7.82 (m, 2 H), 7.86-7.87 (m, 1 H), 7.95 (m, 1 H), 8.79-8.80 (m, 1 H), 9.58-9.59 (m, 1 H).

<2846> MS (ESI) m/z 564.5 (M^++1).

<2847> [공정 4] 트랜스-4-[1-[7-플루오로-2-(1-이소퀴놀리닐)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<2848> 

<2849> 트랜스-4-[1-[7-플루오로-2-(1-이소퀴놀리닐)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(192 mg, 0.34 mmol)에 THF(4.0 ml) 및 0.25N NaOH(4.0 ml, 1.00 mmol)를 가하여 실온에서 13시간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(158 mg, 84%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<2850> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.13-1.41 (m, 4 H), 1.84-2.32 (m, 7 H), 3.16-4.45 (m, 7 H), 5.26-5.35 and 5.40-5.49 (each m, total 1 H), 7.32-7.39 (m, 1 H), 7.75-7.78 (m, 1 H), 7.87-7.93 (m, 2 H), 8.14-8.16 (m, 2 H), 8.77-8.78 (m, 1 H), 9.48-9.50 (m, 1 H), 12.02, (broad s, 1 H).

<2851> MS (ESI) m/z 550.5 (M^++1);

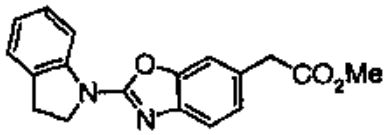
<2852> Anal. Calcd for $C_{30}H_{29}F_2N_3O_5$ · $1H_2O$: C, 63.48; H, 5.51; N, 7.40.

<2853> Found: C, 63.43; H, 5.48; N, 7.14.

<2854> 실시예 104

<2855> 트랜스-4-[(4S)-플루오로-1-[[2-(1-인돌리닐)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<2856> [공정 1] [2-(1-인돌리닐)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르의 합성

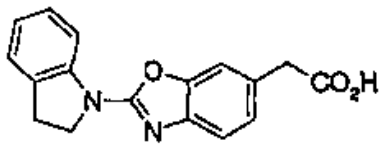
<2857> 

<2858> 인돌린(0.34 ml, 3.0 mmol)을 THF(30 ml)에 용해하고, 티오카르보닐디이미다졸(588 mg, 3.0 mmol)을 가하여 실온에서 3시간 교반한다. 반응액에 4-아미노-3-히드록시페닐초산 메틸 에스테르(544 mg, 3.0 mmol)를 가하여 실온에서 2일간 교반한다. 반응액에 산화제2수은(황색)(785 mg, 3.0 mmol)을 가하여, 반응혼합액을 70℃에서 6시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각하여, 셀라이트 여과, 메탄올 세척한다. 여액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/초산에틸(10/1) 유분으로부터 [2-(1-인돌리닐)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(200 mg, 22%)를 갈색 고형물로서 얻었다.

<2859> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.30 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.32 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.00 (dt, J = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.1, 6.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

<2860> MS (ESI) m/z 309 (M^++1).

<2861> [공정 2] [2-(1-인돌리닐)-6-벤즈옥사졸릴]초산의 합성

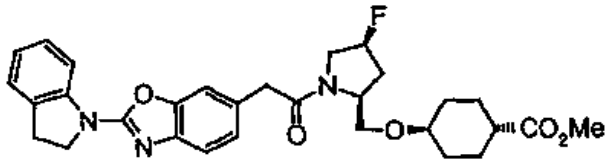
<2862> 

<2863> [2-(1-인돌리닐)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(200 mg, 0.649 mmol)에 THF/메탄올(6/3 ml) 및 1N NaOH(3 ml)를 가하여 실온에서 1.5시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한 후, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [2-(1-인돌리닐)-6-벤즈옥사졸릴]초산(161 mg, 84%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<2864> ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 3.27 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 4.28 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 12.32 (br, 1H).

<2865> MS (ESI) m/z 249 (M^++1).

<2866> [공정 3] 트랜스-4-[(4S)-플루오로-1-[[2-(1-인돌리닐)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

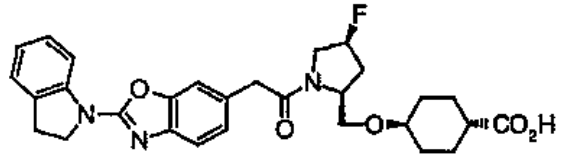
<2867> 

<2868> [2-(1-인돌리닐)-6-벤즈옥사졸릴]초산(161 mg, 0.547 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(142 mg, 0.547 mmol), EDC·HCl(157 mg, 0.821 mmol), HOBt(111 mg, 0.821 mmol) 및 트리에틸아민(0.38 ml, 2.74 mmol)을 DMF(5 ml) 중, 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 얼음물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/아세톤(10/1) 유분으로부터 트랜스-4-[(4S)-플루오로-1-[[2-(1-인돌리닐)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(180 mg, 61%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<2869> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.13-1.53 (m, 5H), 1.96-2.51 (m, 6H), 3.22-3.38 (m, 4H), 3.50 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.64 and 3.66 (each s, total 3H, amide isomers), 3.68-4.03 (m, 4H), 4.24 and 4.34 (q and m, J = 7.6 Hz, total 1H, amide isomers), 4.31 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.24 (dq, J = 53.1, 4.4 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.40 and 7.42 (each d, each J = 7.3 Hz, total 1H, amide isomers), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

<2870> MS (ESI) m/z 536 (M^++1).

<2871> [공정 4] 트랜스-4-[(4S)-플루오로-1-[[2-(1-인돌리닐)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<2872> 

<2873> 트랜스-4-[(4S)-플루오로-1-[[2-(1-인돌리닐)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(180 mg, 0.336 mmol)에 THF/메탄올(8/4 ml) 및 1N NaOH(4 ml)를 가하여 실온에서 17시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(147 mg, 84%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2874> IR (ATR) ν 2937, 2860, 1722, 1635, 1601, 1570, 1487, 1439 cm^{-1};

<2875> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.19-1.39 (m, 5H), 1.83-2.21 (m, 7H), 3.17 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.27 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.40-3.94 (m, 5H), 4.13 and 4.33 (each m, total 1H, amide isomers), 4.28 (t, J = 8.6 Hz, 2H),

5.31 and 5.36 (dt and d, J = 54.1, 4.4 and 54.1 Hz, respectively, total 1H, amide isomers), 6.98 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 7.40 and 7.42 (d and s, J = 2.7 Hz, total 1H, amide isomers), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 12.03 (s, 1H).

<2876> MS (ESI) m/z 522 (M^++1);

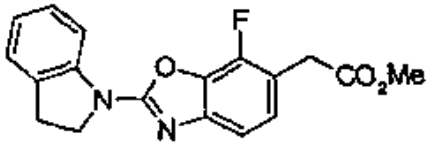
<2877> Anal. Calcd for $C_{29}H_{32}FN_3O_5$ ·0.4H_2O: C, 65.87; H, 6.25; N, 7.95; F, 3.59.

<2878> Found: C, 65.93; H, 6.27; N, 7.71; F, 3.45.

<2879> 실시예 105

<2880> 트랜스-4-[1-[[7-플루오로-2-(1-인돌리닐)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<2881> [공정 1] [7-플루오로-2-(1-인돌리닐)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르의 합성

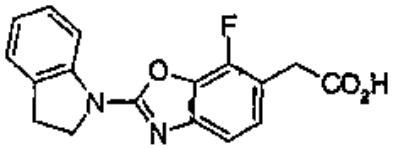
<2882> 

<2883> 인돌린(0.49 ml, 4.36 mmol)을 THF(20 ml)에 용해하고, N,N'-티오카르보닐디이미다졸(863 mg, 4.36 mmol)을 가하여 실온에서 14시간 교반한다. 반응액에 4-아미노-2-플루오로-3-히드록시페닐초산 메틸 에스테르(1.0 g, 5.0 mmol)를 가하여, 반응혼합액을 70℃에서 1일간 교반한다. 반응액에 산화제2수은(황색)(944 mg, 4.36 mmol)을 가하여, 추가로 70℃에서 15시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각하여, 셀라이트 여과, 메탄올 세척한다. 여액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/초산에틸(10/1) 유분으로부터 [7-플루오로-2-(1-인돌리닐)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(330 mg, 23%)를 담갈색 고형물로서 얻었다.

<2884> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.31 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 4.33 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

<2885> MS (ESI) m/z 327 (M^++1).

<2886> [공정 2] [7-플루오로-2-(1-인돌리닐)-6-벤즈옥사졸릴]초산의 합성

<2887> 

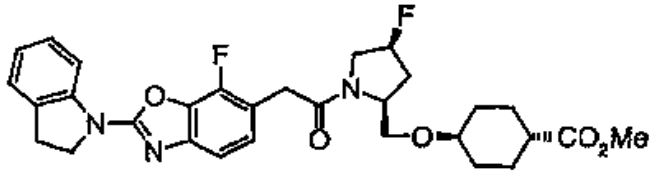
<2888> [7-플루오로-2-(1-인돌리닐)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(330 mg, 1.01 mmol)에 THF/메탄올(2:1, 12 ml) 및 1N NaOH(4 ml)를 가하여 실온에서 14시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [7-플루오로-2-(1-인돌리닐)-6-벤즈옥사졸릴]초산(284 mg, 90%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<2889> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.28 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 4.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18(t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.95 (d, J = 7.8Hz, 1H), 12.47 (br, 1H).

<2890> MS (ESI) m/z 313 (M^++1).

<2891> [공정 3] 트랜스-4-[1-[[7-플루오로-2-(1-인돌리닐)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메

톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



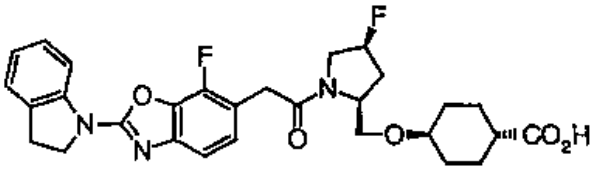
<2892>

<2893> [7-플루오로-2-(1-인돌리닐)-6-벤즈옥사졸릴]초산(156 mg, 0.50 mmol), 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(130 mg, 0.50 mmol), EDC ·HCl(144 mg, 0.75 mmol), HOBt(101 mg, 0.75 mmol) 및 트리에틸아민(0.35 ml, 2.50 mmol)을 DMF(4 ml) 중, 실온에서 3일간 교반한다. 반응액을 얼음물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 박층판을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/아세톤(10/1) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[7-플루오로-2-(1-인돌리닐)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(279 mg, 100%)를 갈색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<2894> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.19-1.58 (m, 4H), 1.97-2.53 (m, 7H), 3.25 (m, 1H), 3.30 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.52-4.06 (m, 8H, including amide isomers and 3.69 s, 1H), 4.32 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.37 (m, 1H), 5.26 and 5.30 (each dt, J = 54.0, 4.4 and 53.2, 3.7 Hz, total 1H, amide isomers), 7.01 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

<2895> MS (ESI) m/z 566 (M^++1).

<2896> [공정 4] 트랜스-4-[1-[[7-플루오로-2-(1-인돌리닐)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<2897>

<2898> 트랜스-4-[1-[[7-플루오로-2-(1-인돌리닐)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(279 mg, 0.50 mmol)에 THF/메탄올(2:1, 15 ml) 및 1N NaOH(5 ml)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(210 mg, 78%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<2899> IR (ATR) ν 2939, 2862, 1716, 1635, 1576, 1487, 1452, 1408 cm^{-1};

<2900> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.14-1.41 (m, 4H), 1.85-2.38 (m, 7H), 3.20 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.29 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.40-4.15 (m, 6H), 4.32 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 4.37 (m, 1H), 5.33 and 5.41 (each d, J = 54.9 and 53.5 Hz, total 1H, amide isomers), 7.03 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.08 and 7.11 (each d, each J = 6.6 Hz, total 1H, amide isomers), 7.24 (dt, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.29 and 7.31 (each d, each J = 7.8 Hz, total 2H, amide isomers), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 12.05 (br, 1H).

<2901> MS (ESI) m/z 522 (M^++1);

<2902> Anal. Calcd for $C_{29}H_{31}F_2N_3O_5$ ·$1H_2O$: C, 62.47; H, 5.97; N, 7.54; F, 6.81.

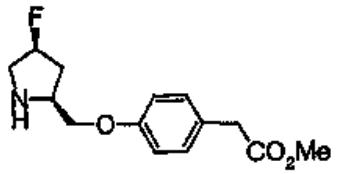
<2903> Found: C, 62.42; H, 5.87; N, 7.47; F, 6.88.

<2904> 실시예 106

<2905> 4-[1-[[2-(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로

헥실초산:

<2906> [공정 1] 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]페닐초산 메틸 에스테르의 합성



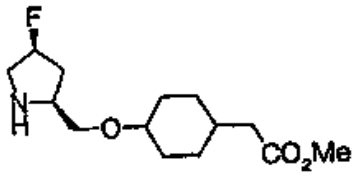
<2907>

<2908> N-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메탄올(2.48 g, 11.3 mmol), 트리페닐포스핀(3.56 g, 13.6 mmol) 및 4-히드록시페닐초산 메틸 에스테르 (1.88 g, 11.3 mmol)를 THF(70 ml) 중, 아조디카르복실산 디이소프로필 에스테르(2.81 ml, 13.6 mmol)를 실온에서 적하한다. 적하 종료 후, 반응혼합액을 70℃에서 3시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산/초산에틸(2/1~4/1) 유분으로부터 4-[N-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]페닐초산 메틸 에스테르를 얻었다. 본 화합물을 염화메틸렌(50 ml)에 용해하고, 트리플루오로초산(20 ml)을 가하여 실온에서 1시간 교반 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사에 포화중조수용액을 가하여 중화 후, 클로로포름/메탄올(10/1) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/메탄올(10/1) 유분으로부터 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]페닐초산 메틸 에스테르(1.89 g, 63%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<2909> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.90 (brs, 1 H), 1.96-2.02 (m, 1 H), 2.16-2.31 (m, 1 H), 2.90-3.03 (m, 1 H), 3.35 (dd, J = 13.2, 20.8 Hz, 1 H), 3.52 (brs, 1 H), 3.56 (s, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.96-4.04 (m, 2 H), 5.16-5.30 (m, 1 H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2 H).

<2910> MS (ESI) m/z 268 (M^++1).

<2911> [공정 2] 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥실초산 메틸 에스테르의 합성



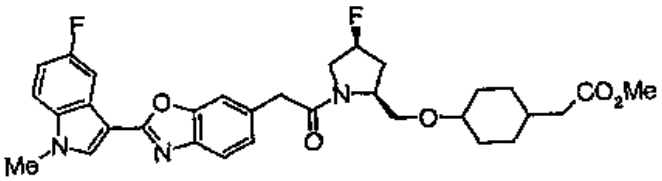
<2912>

<2913> 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]페닐초산 메틸 에스테르(1.89 g, 7.08 mmol) 및 로듐-알루미나(5%, 500 mg)를 에탄올/초산(10/1, 55 ml) 중, 실온에서 4기압의 수소하에 18시간 접촉수소화를 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 여과하여 제거 후, 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 기름상태의 물질을 포화중조수용액에 부어 중화 후, 클로로포름/메탄올(10/1) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 [(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥실초산 메틸 에스테르(1.88 g, 97%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<2914> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), 시스와 트랜스 이성체의 혼합물 δ: 1.23-2.16 (series of m, 10 H), 2.19-2.23 (m, 4 H), 2.79-2.92 (m, 1 H), 3.16-3.55 (series of m, 5 H), 3.65 (s, 3 H), 5.30 (d, J = 54.8 Hz, 1 H).

<2915> MS (ESI) m/z 274 (M^++1).

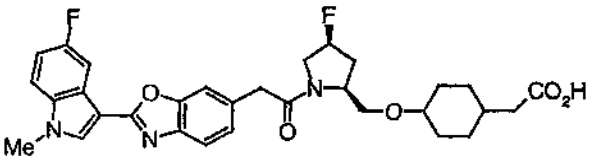
<2916> [공정 3] 4-[1-[[2-(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥실초산 메틸 에스테르의 합성

<2917> 

<2918> [2-(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]초산(219 mg, 0.68 mmol), [(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥실초산 메틸 에스테르(185 mg, 0.68 mmol) 및 EDC-HCl(142 mg, 0.74 mmol)을 DMF(10 ml) 중, HOBt(18.0 mg, 0.14 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 박층 실리카겔을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸 유분으로부터 4-[1-[[2-(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥실초산 메틸 에스테르(334 mg, 85%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<2919> MS (ESI) m/z 579 (M^{+}+1).

<2920> [공정 4] 4-[1-[[2-(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥실초산의 합성

<2921> 

<2922> 4-[1-[[2-(5-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥실초산 메틸 에스테르(315 mg, 0.54 mmol)에 THF/메탄올(1/1, 20 ml) 및 0.25N NaOH(10.9 ml, 2.72 mmol)를 가하여 실온에서 6시간 교반한다. 반응액을 1N HCl에 부어 산성으로 하고, 클로로포름/메탄올(10/1) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/메탄올(10/1) 유분으로부터 표제물(260 mg, 85%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

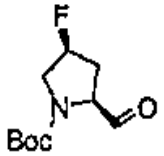
<2923> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), 아미드 이성체의 혼합물, 시스와 트랜스 이성체의 혼합물, δ: 1.53-2.60 (series of m, 14 H), 3.44-4.67 (series of m, 6 H), 4.24 (s, 3 H), 3.22-4.45 (series of m, 7 H), 5.55-5.74 (m, 1 H), 7.45-7.56 (m, 2 H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.91-7.94 (m, 2 H), 8.28 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1 H), 8.66 (d J = 2.8 Hz, 1 H), 12.23 (brs, 1 H).

<2924> MS (ESI) m/z 566 (M^{+}+1).

<2925> 실시예 107

<2926> 트랜스-4-[N-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메틸]아미노]시클로헥산카르복실산 :

<2927> [공정 1] 1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로프롤린알의 합성

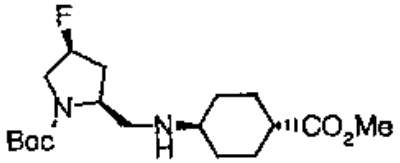
<2928> 

<2929> 염화옥살릴(0.4 ml, 4.605 mmol)에 염화메틸렌(4.0 ml)용액에 -78℃, 질소기류하에서 DMSO(0.65 ml, 9.209 mmol)를 적하하고, 반응액을 동일 온도에서 15분 교반한다. 반응액에 1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메탄올 (504.8 mg, 2.302 mmol)의 염화메틸렌(5.0 ml)용액을 시린지를 사용하여 -78℃에서 가한다. 반응액을 추가로 동일 온도에서 1시간 교반 후, 디이소프로필에틸아민(2.0 ml, 11.51 mmol)을 -78℃에서 가

하여 동일 온도에서 30분 교반한 후, 실온으로 올려 클로로포름으로 희석한다. 클로로포름용액을 물세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로프롤린알을 담황색 비결정성 물질로서 얻어, 본 화합물은 이 이상의 정제는 행하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

<2930> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.43, 1.46 (total 9H, s, t-Bu), 2.16-2.49 (2H, m), 3.44-3.70 (1H, m), 3.71-3.96 (1H, m), 4.17, 4.29 (total 1H, d, J = 11.4 Hz), 5.19 (1H, d, J = 50.0 Hz), 9.55 and 9.60 (total 1H, s, CHO).

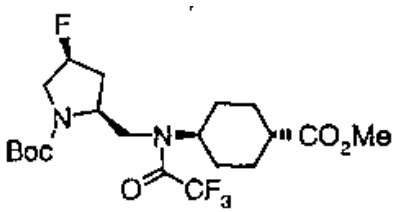
<2931> [공정 2] 트랜스-4-[N-[1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메틸]아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

<2932> 

<2933> 1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로프롤린알 및 트랜스-4-아미노시클로헥실카르복실산 메틸 에스테르(362.0 mg, 2.302 mmol)를 THF(16 ml) 중, 0℃에서 교반하에 나트륨 트리아세톡시 보로하이드라이드(1.22 g, 5.756 mmol)를 가한다. 반응액을 1시간 교반 후, 클로로포름으로 희석하고, 포화중조수용액을 가하여 클로로포름-메탄올(10:1, v/v) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산-초산에틸(1:1, v/v)~클로로포름-메탄올(10:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[N-[1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로 -(2S)-피롤리디닐메틸]아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(776.1 mg, 94% for 2 steps)를 담갈색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<2934> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.98-1.50 (total 13H, m, including 9H, s at δ: 1.45), 1.88-2.12 (5H, m), 2.13-2.30 (2H, m), 2.35-3.07 (total 4H, series of m), 3.43-4.12 (total 6H, series of m, including 3H, s at δ: 3.64), 5.17 (1H, d, J = 54.0 Hz).

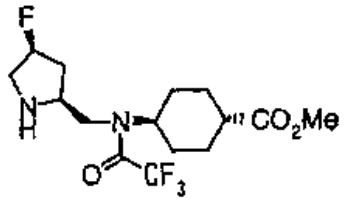
<2935> [공정 3] 트랜스-4-[N-[1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메틸]-트리플루오로아세틸아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

<2936> 

<2937> 트랜스-4-[N-[1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메틸]아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(776.1 mg, 2.165 mmol)를 염화메틸렌(15 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 트리에틸아민(0.91 ml, 6.496 mmol) 및 트리플루오로초산(0.46 ml, 3.248 mmol)을 가하여 반응혼합액을 동일 온도에서 3시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산-초산에틸(4:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[N-[1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메틸]-트리플루오로아세틸아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(864.0 mg, 88%)를 담갈색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<2938> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.12-2.29 (total 20H, m, including 9H, s at δ: 1.42), 3.20-3.79 (total 8H, series of m, including 3H, s at δ: 3.66), 4.62 and 4.70 (total 1H, m), 5.24 (1H, br d, J = 46.8 Hz).

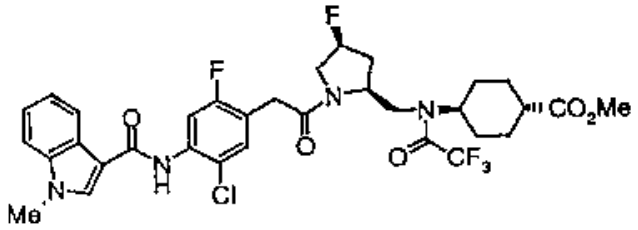
<2939> [공정 4] 트랜스-4-[N-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메틸]-트리플루오로아세틸아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



<2940>

<2941> 트랜스-4-[N-[1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메틸]-트리플루오로아세틸아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(864.0 mg, 1.901 mmol)를 디옥산(5 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 4N HCl/디옥산(20 ml)을 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 트랜스-4-[N-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메틸]-트리플루오로아세틸아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르를 담황색 기름상태의 물질로서 얻어, 본 화합물은 이 이상 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

<2942> [공정 5] 트랜스-4-[N-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메틸]-트리플루오로아세틸아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

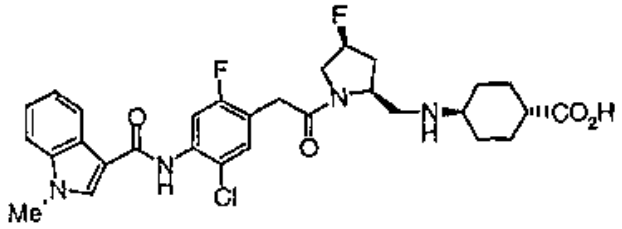


<2943>

<2944> 트랜스-4-[N-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메틸]-트리플루오로아세틸아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(486.0 mg, 1.243 mmol), [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(448.7 mg, 1.243 mmol) 및 HOBt(33.6 mg, 0.249 mmol)를 DMF(18 ml) 중, 트리에틸아민(0.26 ml, 1.865 mmol) 및 EDC · HCl(357.6 mg, 1.865 mmol)을 가하여 18시간 교반한다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 이것을 순차적으로 포화 중조수용액 및 1N HCl 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산-초산에틸(1:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[N-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메틸]-트리플루오로아세틸아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(736.9 mg, 85%)를 담갈색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<2945> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.45-1.72 (4H, m), 1.72-1.91 (3H, m), 2.03-2.18 (2H, m), 2.29 (1H, m), 2.50 (1H, m), 3.45-4.20 (total 13H, series of m, including 3H, s at δ: 3.68, and 3H, s at δ: 3.88), 4.67 (1H, m), 5.33 (1H, br d, J = 53.2 Hz), 7.28-7.45 (4H, m), 7.80 (1H, s), 8.13 (1H, m), 8.30 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 12.0 Hz).

<2946> [공정 6] 트랜스-4-[N-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메틸]아미노]시클로헥산카르복실산의 합성



<2947>

<2948> 트랜스-4-[N-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메틸]-트리플루오로아세틸아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(309.1 mg, 0.443 mmol)를 THF(6.0 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(6.0 ml)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 중화한다. 잔사를 이온교환 수지 및 역상 중압 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제물(51.6 mg, 20%)을 백색 비결정성 물질로서 얻었다.

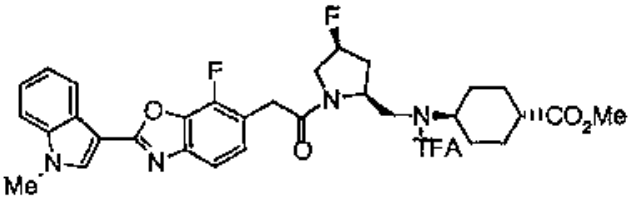
<2949> ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.28-1.59 (4H, m), 2.06-2.21 (4H, m), 2.21-2.35 (2H, m), 2.35-2.59 (total 1H, m), 3.10 (1H, m), 3.78 (2H, s), 3.85-4.15 (total 5H, series of m, including 3H, s at δ: 3.91), 4.48-4.70 (3H, m), 5.42 (1H, d, J = 52.7 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.0 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.0 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.00 and 8.03 (total 1H, s), 8.06 (1H, s), 8.14 and 8.16 (total 1H, s), 8.34 (2H, br s);

<2950> MS (ESI) m/z 587 (M^++1).

<2951> 실시예 108

<2952> 트랜스-4-[N-[1-[[7-플루오로-2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메틸]아미노]시클로헥산카르복실산 :

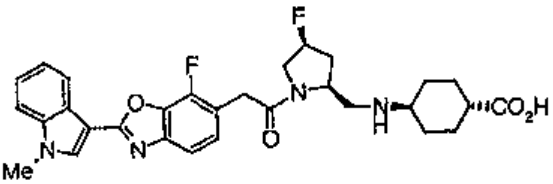
<2953> [공정 1] 트랜스-4-[N-[1-[[7-플루오로-2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메틸]-트리플루오로아세틸아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

<2954> 

<2955> 트랜스-4-[N-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메틸]-트리플루오로아세틸아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(238.7 mg, 0.726 mmol), [7-플루오로-2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]초산(235.4 mg, 0.726 mmol) 및 HOBt(19.6 mg, 0.145 mmol)를 DMF(9.0 ml) 중, 트리에틸아민(0.15 ml, 1.089 mmol) 및 EDC ·HCl(208.7 mg, 1.089 mmol)을 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 이것을 순차적으로 1N HCl 및 포화중조수용액 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산-초산에틸(1:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[N-[1-[[7-플루오로-2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메틸]-트리플루오로아세틸아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(100%)를 담갈색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<2956> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.45-1.70 (5H, m), 1.72-1.89 (2H, m), 2.00-2.18 (2H, m), 2.30 (1H, m), 2.55 (1H, m), 3.50-4.17 (total 13H, series of m, including 3H, s at δ: 3.67, and 3H, s at δ: 3.92), 4.67 (1H, m), 5.32 (1H, br d, J = 53.2 Hz), 7.31-7.50 (5H, m), 7.98 (1H, m), 8.44 (1H, m).

<2957> [공정 2] 트랜스-4-[N-[1-[[7-플루오로-2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메틸]아미노]시클로헥산카르복실산의 합성

<2958> 

<2959> 트랜스-4-[N-[1-[[7-플루오로-2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메틸]-트리플루오로아세틸아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(145.8 mg, 0.211 mmol)를 THF(4.0 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(4.0 ml)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 중화한다. 이것을 이온교환 수지 및 역상 중압 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제물(36.0 mg, 30%)을 백색 비결정성 물질로서 얻었다.

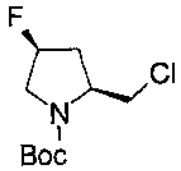
<2960> ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.20-1.56 (5H, m), 1.92-2.57 (6H, m), 3.05 (1H, m), 3.67-4.16 (total 9H, m, including 3H, s at δ: 3.94), 4.40-4.70 (1H, m), 5.43 (1H, br d, J = 52.4 Hz), 7.10-7.55 (5H, m), 8.11 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.44 (1H, br s);

<2961> MS (ESI) m/z 551 (M^++1).

<2962> 실시예 109

<2963> 1-[2-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2R)-피롤리디닐]에틸]-4-피페리딘카르복실산:

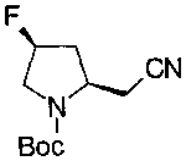
<2964> [공정 1] 1-(tert-부톡시카르보닐)-(2S)-클로로메틸-(4S)-플루오로피롤리딘의 합성

<2965> 

<2966> 1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-클로로메틸-(2S)-피롤리디닐메탄올(5.00 g, 22.8 mmol), 시안화칼륨(2.97 g, 45.6 mmol), 트리부틸포스핀(6.83 ml, 27.4 mmol) 및 18-크라운-6(0.60 g, 2.28 mmol)을 아세토니트릴(120 ml) 중, 0℃에서 교반하에 사염화탄소(3.30 ml, 34.2 mmol)를 적하한다. 적하 종료 후, 반응액을 실온에서 19시간 및 80℃에서 9시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각하고, 석출결정을 여과 제거 후, 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸(4:1, v/v) 유분으로부터 1-(tert-부톡시카르보닐)-(2S)-클로로메틸-(4S)-플루오로피롤리딘(2.05 g, 46%)을 황색 고형물로서 얻었다.

<2967> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.50 (broad s, 9H), 2.16 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 3.41 - 4.17 (m, 5H), 5.24 (m, 1H).

<2968> [공정 2] [1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-플루오로-(2R)-피롤리디닐]아세토니트릴의 합성

<2969> 

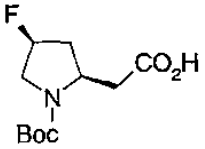
<2970> 1-(tert-부톡시카르보닐)-(2S)-클로로메틸-(4S)-플루오로피롤리딘(2.01 g, 8.46 mmol) 및 시안화나트륨(0.83 g, 16.9 mmol)을 DMSO(50 ml) 중, 80℃에서 21시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각 후, 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸(3:1, v/v) 유분으로부터 [1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-플루오로-(2R)-피롤리디닐]아세토니트릴(1.67 g, 86%)을 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<2971> IR (ATR) ν 2250 cm^{-1};

<2972> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.46 (broad s, 9H), 2.20 - 2.43 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.48 - 3.75 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 5.25 (m, 1H).

<2973> MS (ESI) m/z 229 (M^++1).

<2974> [공정 3] [1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-플루오로-(2R)-피롤리디닐]초산의 합성

<2975> 

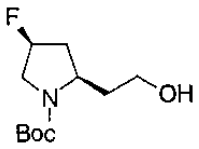
<2976> [1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-플루오로-(2R)-피롤리디닐]아세토니트릴(1.67 g, 7.32 mmol) 및 0.25N NaOH(44 ml, 11.0 mmol)를 메탄올(36 ml) 중, 24시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 물에 용해하고, 1N HCl을 가하여 산성으로 한 후, 초산에틸로 추출한다. 추출액을 무수

황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 [1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-플루오로-(2R)-피롤리디닐]초산(1.37 g, 76%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<2977> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (s, 9H), 2.16 - 2.27 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.43 - 3.79 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 5.23 (m, 1H).

<2978> MS (ESI) m/z 248 (M^++1).

<2979> [공정 4] 2-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-플루오로-(2R)-피롤리디닐]에탄올의 합성

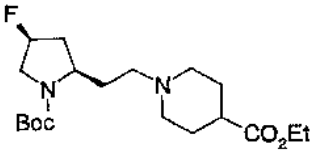
<2980> 

<2981> [1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-플루오로-(2R)-피롤리디닐]초산(1.37 g, 5.54 mmol)을 THF(30 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 10M-보란 ·디메틸설피드용액(0.68 ml, 7.20 mmol)을 적하한다. 적하 종료 후, 반응액을 3시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하고, 감압하에 용매 유거한 후, 포화중조수용액으로 처리한 후에, 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 2-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-플루오로-(2R)-피롤리디닐]에탄올(1.19 g, 92%)을 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<2982> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:1.48 (s, 9H), 1.76 - 2.27 (m, 4H), 3.55 - 3.73 (m, 4H), 4.20 - 4.30 (m, 2H), 5.23 (m, 1H).

<2983> MS (ESI) m/z 234 (M^++1).

<2984> [공정 5] 1-[2-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-플루오로-(2R)-피롤리디닐]에틸]-4-피페리딘카르복실산 에틸 에스테르의 합성

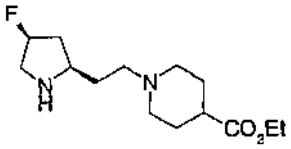
<2985> 

<2986> 2-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-플루오로-(2R)-피롤리디닐]에탄올(1.19 g, 5.10 mmol) 및 트리에틸아민(1.07 ml, 7.65 mmol)을 염화메틸렌(50 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 메탄설포닐 클로라이드(0.43 ml, 5.61 mmol)를 적하한다. 반응액을 동일 온도에서 1시간 교반 후, 포화 NH_4Cl수용액을 가하여 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 메실레이트체(1.60 g)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다. 본 메실레이트체(1.60 g), 4-피페리딘초산 에틸 에스테르(1.20 ml, 7.48 mmol) 및 탄산칼륨(0.71 g, 5.14 mmol)을 아세토니트릴(25 ml) 중, 1.5시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하고, 석출물을 여과 제거 후, 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름 메탄올(10:1, v/v) 유분으로부터 1-[2-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-플루오로-(2R)-피롤리디닐]에틸]-4-피페리딘카르복실산 에틸 에스테르(831 mg, 44%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<2987> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.62 - 2.47 (m, 12H), 2.83 - 2.90 (m, 2H), 3.49 - 3.93 (m, 3H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.18 (m, 1H), 5.18 (m, 1H).

<2988> MS (ESI) m/z 373 (M^++1).

<2989> [공정 6] 1-[2-[(4S)-플루오로-(2R)-피롤리디닐]에틸]-4-피페리딘카르복실산 에틸 에스테르의 합성



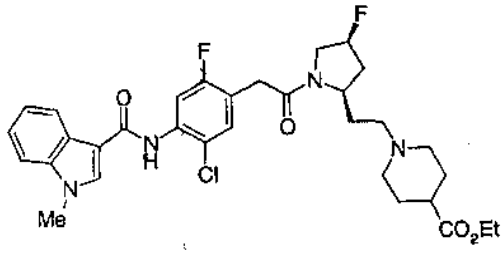
<2990>

<2991> 1-[2-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-플루오로-(2R)-피롤리디닐]에틸]-4-피페리딘카르복실산 에틸 에스테르(831 mg, 2.23 mmol)를 염화메틸렌(10 ml)에 용해하고, 0℃에서 트리플루오로초산(5.0 ml)을 가한 후, 반응액을 실온으로 되돌려서 1시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 포화중조수용액을 가하여 중화 후, 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 1-[2-[(4S)-플루오로-(2R)-피롤리디닐]에틸]-4-피페리딘카르복실산 에틸 에스테르(466 mg, 77%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<2992> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.68 - 2.16 (m, 8H), 2.21 - 2.35 (m, 2H), 2.40 - 2.58 (m, 2H), 2.80 - 3.07 (m, 2H), 3.29 - 3.76 (m, 3H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.16 (m, 1H), 5.22 (m, 1H).

<2993> MS (ESI) m/z 273 (M^++1).

<2994> [공정 7] 1-[2-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2R)-피롤리디닐]에틸]-4-피페리딘카르복실산 에틸 에스테르의 합성



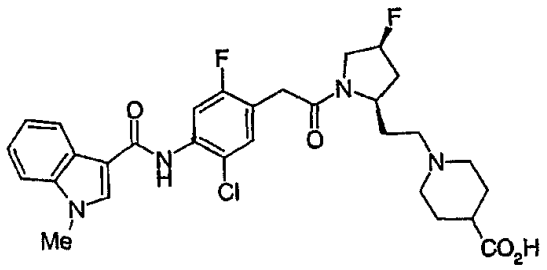
<2995>

<2996> [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(334 mg, 0.93 mmol), 1-[2-[(4S)-플루오로-(2R)-피롤리디닐]에틸]-4-피페리딘카르복실산 에틸 에스테르(252 mg, 0.93 mmol), HOBt(25.0 mg, 0.19 mmol) 및 DMAP(23.0 mg, 0.19 mmol)에 DMF(9.0 ml) 및 EDC ·HCl(266 mg, 1.39 mmol)을 가하여 실온에서 20시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸-아세톤 (1:1, v/v) 유분으로부터 1-[2-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2R)-피롤리디닐]에틸]-4-피페리딘카르복실산 에틸 에스테르(269 mg, 47%)를 담황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<2997> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.25 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.74 - 2.40 (m, 12H), 2.88 - 2.95 (m, 2H), 3.52 - 3.87 (m, 5H), 3.88 (s, 3H), 4.09 - 4.33 (m, 3H), 5.30 (m, 1H), 7.33 - 7.45 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.52 and 8.53 (each d, J = 11.5 Hz, total 1H).

<2998> MS (ESI) m/z 616 (M^++1).

<2999> [공정 8] 1-[2-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2R)-피롤리디닐]에틸]-4-피페리딘카르복실산의 합성



<3000>

<3001> 1-[2-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2R)-피롤리디닐]에틸]-4-피페리딘카르복실산 에틸 에스테르(269 mg, 0.44 mmol)에 THF(4.5 ml) 및 0.25N NaOH(2.62 ml, 0.66 mmol)를 가하여 실온에서 21시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 중성으로 한 후, 이온교환 수지(HP-20, Mitsubishi Chemical)로 정제하여 표제물(160 mg, 62%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<3002> IR (ATR) ν 3419, 2940, 1644, 1583, 1511, 1465 cm^{-1};

<3003> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.45 - 1.58 (m, 2H), 1.74 - 2.36 (m, 9H), 2.73 - 2.87 (m, 2H), 3.41 - 3.87 (m, 7H), 3.88 (s, 3H), 4.09 and 4.20 (each m, total 1H), 5.32 and 5.39 (each m, total 1H), 7.21 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.44 and 7.49 (each d, J = 7.6 Hz, total 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.29 (m, 1H).

<3004> MS (ESI) m/z 587 (M^++1);

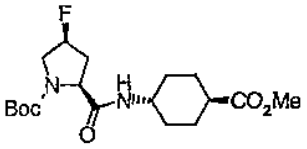
<3005> Anal. Calcd for $C_{30}H_{33}ClF_2N_4O_4$ ·0.75H_2O: C, 60.00; H, 5.79; N, 9.33.

<3006> Found: C, 60.08; H, 6.00; N, 9.12.

<3007> 실시예 110

<3008> 트랜스-4-[[(4S)-플루오로-1-[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산

<3009> [공정 1] 트랜스-4-[[1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

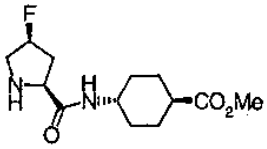


<3010>

<3011> 트랜스-4-아미노시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(1.02 g, 6.481 mmol) 및 트리에틸아민(2.26 ml, 16.20 mmol)을 DMF(20 ml)에 용해하고, 1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-프롤린(1.51 g, 6.481 mmol), HOBt(175.2 mg, 1.296 mmol) 및 EDC ·HCl(1.86 g, 9.722 mmol)을 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 순차적으로 1N HCl 및 포화중조수용액 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산-초산에틸(1:1~1:3, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[[1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(1.21 g, 50%)를 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3012> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.03-1.20 (2H, m), 1.32-1.63 (total 12H, m), 1.89-2.07 (5H, m), 2.23 (1H, m), 2.55 (1H, br s, NH), 3.45-3.84 (total 6H, m), 4.33 (1H, m), 5.18 (1H, d, J = 52.0 Hz).

<3013> [공정 2] 트랜스-4-[[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

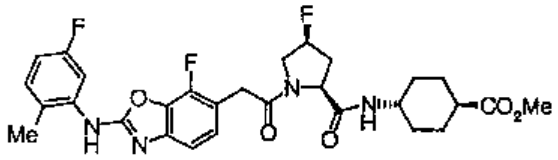


<3014>

<3015> 트랜스-4-[[1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(1.21 g, 3.249 mmol)를 염화메틸렌(20 ml)에 용해하고, 트리플루오로초산(10 ml)을 0℃에서 가한 후, 반응액을 실온에서 3.5시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 클로로포름에 용해하고, 클로로포름용액을 포화중조수용액 세척으로 중화 후, 클로로포름-메탄올(10:1, v/v) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 트랜스-4-[[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르를 얻어, 본 화합물은 이 이상의 정제는 행하지 않고, 다음 반응에 사용하였다.

<3016> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.07-1.35 (2H, m), 1.43-1.65 (2H, m), 1.88-2.14 (5H, m), 2.15-2.49 (3H, m), 3.06-3.38 (2H, m), 3.60-3.88 (total 5H, m), 5.16 (1H, br d, J = 53.2 Hz), 7.39 (1H, br s, NH).

<3017> [공정 3] 트랜스-4-[[(4S)-플루오로-1-[2-(5-플루오로-2-메톡시페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

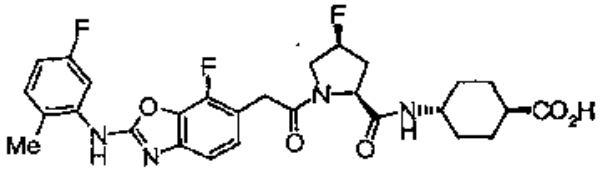


<3018>

<3019> 상기 트랜스-4-[[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(81.5 mg, 0.299 mmol), 2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴초산(92.3 mg, 0.299 mmol) 및 HOBt(8.1 mg, 0.060 mmol)에 DMF(4.0 ml) 및 EDC ·HCl(86.1 mg, 0.449 mmol)을 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 이것을 1N HCl 및 포화중조수용액 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(20:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[[(4S)-플루오로-1-[2-(5-플루오로-2-메톡시페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(10%)를 결정성 분말로서 얻었다. 본 화합물은 이 이상의 정제는 행하지 않고, 다음 반응에 사용하였다.

<3020> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00-1.30 (2H, m), 1.42-1.63 (2H, m), 1.79-2.08 (5H, m), 2.08-2.36 (5H, m), 3.59-4.06 (total 8H, series of m), 4.59 and 4.74 (total 1H, d, J = 9.6 Hz), 5.27 and 5.31 (total 1H, d, J = 52.4 Hz), 6.74 (1H, m), 6.97-7.17 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.41 (1H, m), 8.01 (2H, m).

<3021> [공정 4] 트랜스-4-[[(4S)-플루오로-1-[2-(5-플루오로-2-메톡시페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산의 합성



<3022>

<3023> 상기, 트랜스-4-[[(4S)-플루오로-1-[2-(5-플루오로-2-메톡시페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르에 THF(4.0 ml) 및 0.25N NaOH(4.0 ml)를 가하여 실온에서 7시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 1N HCl로 중화 후, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 50℃에서 감압 건조하여 표제물 (142.5 mg, 85% for 2 steps)을 결정성 분말로서 얻었다.

<3024> IR (ATR) ν 2937, 1639, 1579, 1538 cm^{-1};

<3025> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.10-1.45 (5H, m), 1.76 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.04-2.50 (total 5H, m), 3.42-4.01 (total 5H, series of m), 4.40 and 4.63 (total 1H, d, J = 9.6 Hz), 5.25 and 5.34 (total 1H, d, J = 52.4 Hz), 6.89 (1H, m), 7.02-7.48 (4H, m), 7.90 (1H, m), 10.03 (1H, br s), 12.05 (1H, br s, CO_2H).

<3026> MS (ESI) m/z 559 (M^++1);

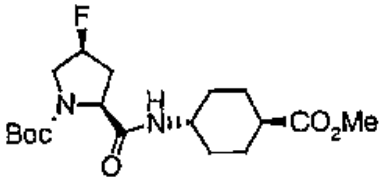
<3027> Anal. Calcd for $C_{28}H_{29}F_3N_4O_5$ ·H_2O: C, 58.33; H, 5.42; N, 9.72; F, 9.89.

<3028> Found: C, 58.08; H, 5.38; N, 9.45; F, 9.59.

<3029> 실시예 111

<3030> 트랜스-4-[[1-[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 :

<3031> [공정 1] 트랜스-4-[[1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

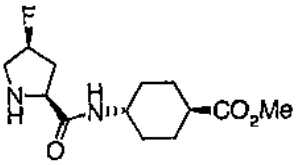


<3032>

<3033> 트랜스-4-아미노시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(1.02 g, 6.481 mmol)를 DMF(20 ml)에 용해하고, 트리에틸아민(2.26 ml, 16.20 mmol)을 실온에서 가한다. 반응액을 5분간 교반 후, 1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-프롤린(1.51 g, 6.481 mmol), HOBt(175.2 mg, 1.296 mmol) 및 EDC ·HCl(1.86 g, 9.722 mmol)을 가하여 반응혼합액을 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 이것을 순차적으로 1N HCl 및 포화중조수용액 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산-초산에틸(1:1~1:3, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[[1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(1.21 g, 50%)를 기름 상태의 물질로서 얻었다.

<3034> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.03-1.20 (2H, m), 1.32-1.63 (total 12H, m), 1.89-2.07 (5H, m), 2.23 (1H, m), 2.55 (1H, br s, NH), 3.45-3.84 (total 6H, m), 4.33 (1H, m), 5.18 (1H, d, J = 52.0 Hz).

<3035> [공정 2] 트랜스-4-[[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

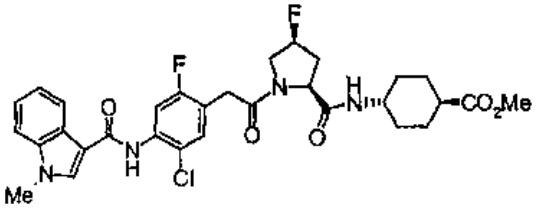


<3036>

<3037> 트랜스-4-[[1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(55.3 mg, 0.148 mmol)를 염화메틸렌(2.0 ml)에 용해하고, 0℃에서 트리플루오로초산(1.0 ml)을 가한 후, 반응액을 실온에서 2.5시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 클로로포름으로 희석한다. 클로로포름용액에 포화중조수용액을 가하여 중화 후, 클로로포름-메탄올(10:1, v/v) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 트랜스-4-[[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르를 비결정성 물질로서 얻었다. 본 화합물은 이 이상 정제하지 않고, 다음 반응에 사용하였다.

<3038> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.07-1.35 (2H, m), 1.43-1.65 (2H, m), 1.88-2.14 (5H, m), 2.15-2.49 (3H, m), 3.06-3.38 (2H, m), 3.60-3.88 (total 5H, m), 5.16 (1H, br d, J = 53.2 Hz), 7.39 (1H, br s, NH).

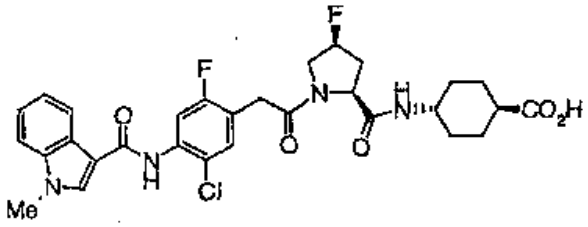
<3039> [공정 3] 트랜스-4-[[1-[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

<3040> 

<3041> 상기 트랜스-4-[[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(40.4 mg, 0.148 mmol), 5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸 -3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐초산(53.6 mg, 0.148 mmol) 및 1-HOBt(4.0 mg, 0.030 mmol)를 DMF(2.0 ml)에 용해하고, EDC ·HCl(42.7 mg, 0.223 mmol)을 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 이것을 순차적으로 1N HCl 및 포화중조수용액 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(10:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[[1-[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(62.0 mg, 68% for 2 steps)를 담황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<3042> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00-2.32 (total 12H, series of m), 3.45-4.07 (total 11H, series of m), 4.55 and 4.71 (total 1H, d, J = 10.0 Hz), 5.26 and 5.29 (total 1H, d, J = 52.8 Hz), 7.27-7.45 (4H, m), 7.79 (1H, m), 8.12 (1H, m), 8.29 (1H, m), 8.54 (1H, dd, J = 12.4 Hz).

<3043> [공정 4] 트랜스-4-[[1-[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산의 합성

<3044> 

<3045> 트랜스-4-[[1-[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(62.0 mg, 0.101 mmol)에 THF(1.5 ml) 및 0.25N NaOH(1.5 ml)를 가하여 실온에서 6시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 중화하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 50℃에서 감압 건조하여 표제물(56.3 mg, 93%)을 백색 비결정성 물질로서 얻었다.

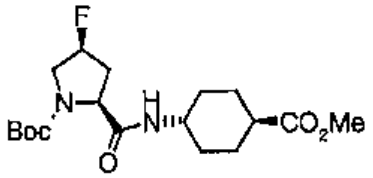
<3046> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.11-1.42 (4H, m), 1.74 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.05-2.52 (3H, m), 3.37-4.01 (total 8H, series of m), 4.40 and 4.64 (total 1H, d, J = 10.0 Hz), 5.25 and 5.36 (total 1H, d, J = 52.4 Hz), 7.16-7.95 (total 6H, series of m), 8.15 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.31 (1H, s), 9.31 (1H, m), 12.05 (1H, s, CO_2H).

<3047> MS (ESI) m/z 601 (M^++1).

<3048> 실시예 112

<3049> 트랜스-4-[[1-[3-클로로-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 :

<3050> [공정 1] 트랜스-4-[[1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

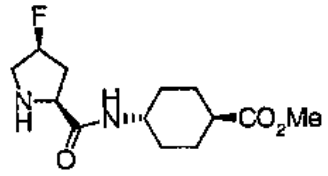


<3051>

<3052> 트랜스-4-아미노시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(1.02 g, 6.481 mmol)를 DMF(20 ml)에 용해하고, 트리에틸아민(2.26 ml, 16.20 mmol)을 실온에서 가하여 5분간 교반한다. 반응액에 1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-프롤린(1.51 g, 6.481 mmol), HOBt(175.2 mg, 1.296 mmol) 및 EDC ·HCl(1.86 g, 9.722 mmol)을 가하여 반응혼합액을 실온에서 18시간 교반한다. 반응혼합액을 초산에틸로 희석하고, 이것을 1N HCl 및 포화중조수용액 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산-초산에틸(1:1~1:3, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[[1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(1.21 g, 50%)를 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3053> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.03-1.20 (2H, m), 1.32-1.63 (total 12H, m), 1.89-2.07 (5H, m), 2.23 (1H, m), 2.55 (1H, br s, NH), 3.45-3.84 (total 6H, m), 4.33 (1H, m), 5.18 (1H, d, J = 52.0 Hz).

<3054> [공정 2] 트랜스-4-[[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

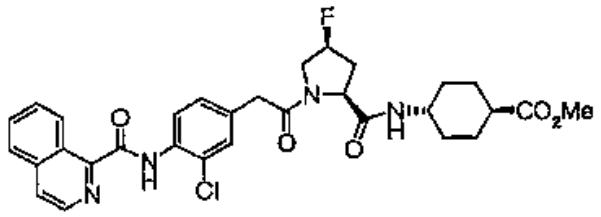


<3055>

<3056> 트랜스-4-[[1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(1.21 g, 3.249 mmol)를 염화메틸렌(20 ml)에 용해하고, 0℃에서 트리플루오로초산(10 ml)을 가하여 반응혼합액을 실온에서 3.5시간 교반한다. 반응혼합액을 감압하에 용매를 유거하여 얻어지는 잔사를 클로로포름에 용해하고, 포화중조수용액으로 중화 후, 클로로포름-메탄올(10:1, v/v) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 트랜스-4-[[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르를 엿상태의 물질로서 얻었다. 본 화합물은 이 이상 정제하지 않고, 다음 반응에 사용하였다.

<3057> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.07-1.35 (2H, m), 1.43-1.65 (2H, m), 1.88-2.14 (5H, m), 2.15-2.49 (3H, m), 3.06-3.38 (2H, m), 3.60-3.88 (total 5H, m), 5.16 (1H, br d, J = 53.2 Hz), 7.39 (1H, br s, NH).

<3058> [공정 3] 트랜스-4-[[1-[3-클로로-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



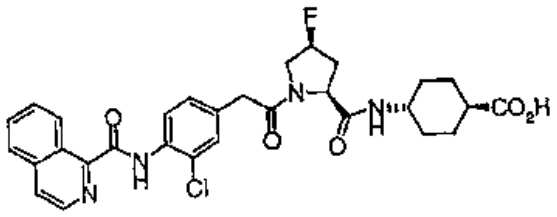
<3059>

<3060> 상기 트랜스-4-[[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(80.6 mg, 0.296 mmol), 3-클로로-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐초산(100.9 mg, 0.296 mmol) 및 1-HOBt(8.0 mg, 0.059 mmol)를 DMF(4.0 ml)에 용해하고, EDC ·HCl(85.1 mg, 0.444 mmol)을 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 이것을 순차적으로 1N HCl 및 포화중조수용액 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(20:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[[1-[3-클로로-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐아

세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(172.1 mg, 98%)를 엿상태의 물질로서 얻었다.

<3061> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.98-1.23 (2H, m), 1.43-1.65 (2H, m), 1.88-2.10 (6H, m), 2.24 (1H, m), 3.52-4.06 (total 8H, series of m), 4.52 and 4.74 (total 1H, d, J = 9.6 Hz), 5.26 (1H, d, J = 53.3 Hz), 5.96 and 6.32 (total 1H, d, J = 8.5 Hz), 7.24 and 7.28 (total 1H, s), 7.39 and 7.44 (total 1H, s), 7.74 (2H, m), 7.89 (2H, m), 8.59 (1H, m), 8.66 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.71 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.70 (1H, d, J = 8.4 Hz), 11.03 and 11.07 (total 1H, s).

<3062> [공정 4] 트랜스-4-[[1-[3-클로로-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산의 합성



<3063>

<3064> 트랜스-4-[[1-[3-클로로-4-[(1-이소퀴놀리닐카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐아미노]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(172.1 mg, 0.289 mmol)에 THF(4.0 ml) 및 0.25N NaOH(4.0 ml)를 가하여 실온에서 7시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 1N HCl로 처리하여 중화 후, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 50℃에서 감압 건조하여 표제물(147.5 mg, 88%)을 비결정성 물질로서 얻었다.

<3065> IR (ATR) ν 2940, 1652, 1517 cm^{-1};

<3066> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.11-1.44 (4H, m), 1.76 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.07-2.62 (3H, m), 3.40-3.99 (total 5H, series of m), 4.41 and 4.61 (total 1H, d, J = 9.6 Hz), 5.26 and 5.34 (total 1H, d, J = 53.3 Hz), 7.23-7.96 (total 5H, series of m), 8.09-8.27 (3H, m), 8.67 (1H, d, J = 5.6 Hz), 9.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.83 (1H, s), 12.05 (1H, br s, CO_2H).

<3067> MS (ESI) m/z 581 (M^++1);

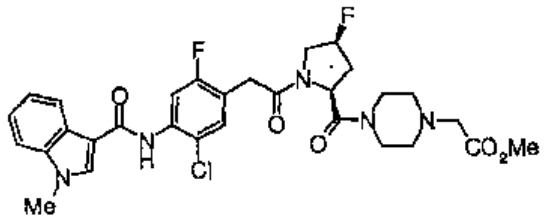
<3068> Anal. Calcd for $C_{30}H_{30}ClFN_4O_5$ ·0.75H_2O: C, 60.61; H, 5.34; N, 9.42; Cl, 5.96; F, 3.20.

<3069> Found: C, 60.50; H, 5.31; N, 9.24; Cl, 6.09; F, 2.95.

<3070> 실시예 113

<3071> 4-[[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐]-1-피페라지닐초산:

<3072> [공정 1] 4-[[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐]-1-피페라지닐초산 메틸 에스테르의 합성



<3073>

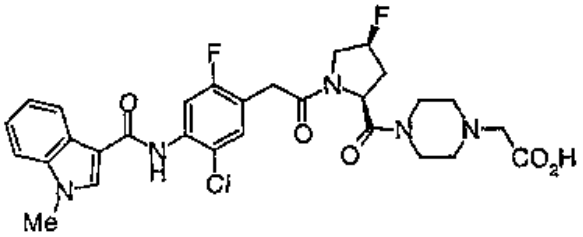
<3074> [5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]초산(300 mg, 0.832 mmol) 및 4-[[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐]-1-피페라진초산 메틸 에스테르(300 mg, 1.10 mmol)를 DMF(10 ml)에 용해하고, EDC ·HCl(239 mg, 1.25 mmol), DMAP(cat.) 및 HOBt(촉매량)를 가하여 실온에서 12시간 교반한다. 반응액에 물

(100 ml)을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(20:1) 유분으로부터 4-[[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐]-1-피페라지닐초산 메틸 에스테르 (419 mg, 82%)를 무색 포말상 물질로서 얻었다.

<3075> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.04-2.62 (series of m, 6 H), 3.23-4.14 (series of m, 16 H), 4.76-5.39 (m, 2 H), 7.32-7.52 (m, 4 H), 7.79 (s, 1 H), 8.12 (dd, J = 9.3, 5.1 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.47-8.51 (m, 1 H).

<3076> MS (ESI) m/z 616 (M^++1).

<3077> [공정 2] 4-[[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐]-1-피페라지닐초산의 합성

<3078> 

<3079> 4-[[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐]카르보닐]-1-피페라지닐초산 메틸 에스테르 (410 mg, 0.666 mmol)에 THF(10 ml) 및 0.25N NaOH(5.3 ml, 1.33 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액에 물(50 ml)을 가하여 1N HCl로 중화 후, 20% 클로로포름-메탄올 혼합액(2 ×100 ml)으로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 표제물(240 mg, 60%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<3080> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.00-4.11 (series of m, 19 H), 4.92 and 5.21 (d, J = 9.8 Hz, each, total 1 H), 5.31 and 5.45 (m, each, total 1 H), 7.20-7.30 (m, 2 H), 7.41 and 7.52 (d, J = 7.8 Hz, each, total 1 H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H).

<3081> MS (ESI) m/z 602 (M^++1);

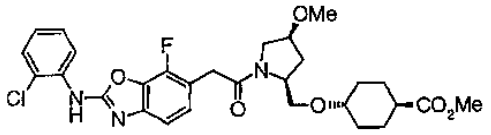
<3082> Anal. Calcd for $C_{29}H_{30}ClF_2N_5O_5$ ·3.75 H_2O; C, 52.02; H, 5.64; N, 10.46.

<3083> Found: C, 51.59; H, 5.25; N, 10.13.

<3084> 실시예 114

<3085> 트랜스-4-[1-[[2-(2-클로로페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<3086> [공정 1] 트랜스-4-[1-[[2-(2-클로로페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

<3087> 

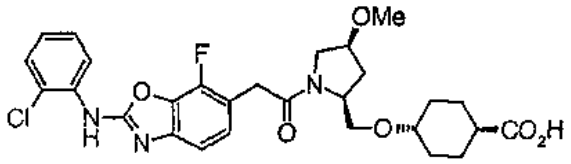
<3088> [2-(2-클로로페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산(100 mg, 0.369 mmol), 트랜스-4-[(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(118 mg, 0.369 mmol), EDC ·HCl(106 mg, 0.554 mmol), HOBt(75 mg, 0.554 mmol) 및 트리에틸아민(0.26 ml, 1.85 mmol)을 DMF(3 ml) 중, 실온에서 14시간 교반한다. 반응액을 얼음물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압

하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔 박층판을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/아세톤(10/1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[2-(2-클로로페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(151 mg, 71%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3089> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.14-1.68 (m, 4H), 1.92-2.36 (m, 6H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.30 and 3.33 (each s, total 3H, amide isomers), 3.45-3.61 (m, 2H), 3.64 and 3.67 (each s, total 3H, amide isomers), 3.71(s, 1H), 3.74-4.06 (m, 5H), 4.21-4.37 (m, 1H), 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.36 and 7.41 (each d, J = 7.8 and 8.1 Hz respectively, total 2H, amide isomers), 7.58 and 7.65 (m and br, total 1H, amide isomers), 8.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

<3090> MS (ESI) m/z 574 (M^++1), 576 (M^++3).

<3091> [공정 2] 트랜스-4-[1-[[2-(2-클로로페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<3092>

<3093> 트랜스-4-[1-[[2-(2-클로로페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(151 mg, 0.263 mmol)를 THF/메탄올(2:1, 6 ml) 혼합액에 용해하고, 1N NaOH(2 ml)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 얻어지는 조결정을 실리카겔 박층판을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/메탄올(20/1) 분획을 모아, 클로로포름/메탄올/초산에틸/n-헥산으로 고체화시켜 표제물(80 mg, 54%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<3094> IR (ATR) ν 3406, 2937, 2864, 1697, 1639, 1593, 1572, 1446 cm^{-1};

<3095> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.11-1.41 (m, 4H), 1.82-2.21 (m, 7H), 3.19 (m, 1H), 3.22 and 3.25 (each s, total 3H, amide isomers), 3.28-4.31 (m, 8H), 7.03 and 7.06 (each t, each J = 7.8 Hz, total 1H, amide isomers), 7.15 (dd, J = 7.8, 3.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.42 (dt, J = 6.6, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

<3096> MS (ESI) m/z 560 (M^++1), 562 (M^++3);

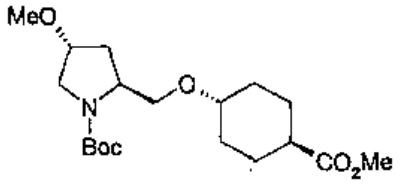
<3097> Anal. Calcd for $C_{28}H_{31}ClFN_3O_6$ ·0.5H_2O: C, 59.10; H, 5.67; N, 7.38.

<3098> Found: C, 59.10; H, 5.65; N, 7.20.

<3099> 실시예 115

<3100> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4R)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<3101> [공정 1] 트랜스-4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4R)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<3102>

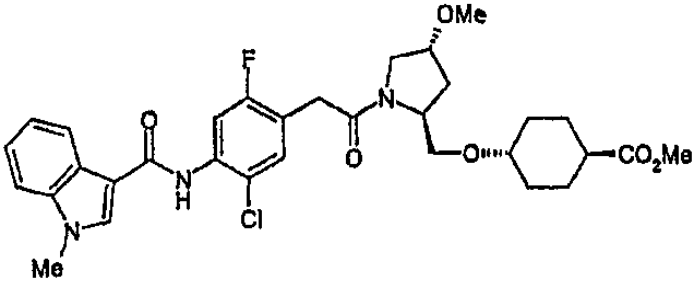
<3103> 요오드화메틸(436 mg, 7.00 mmol) 및 트랜스-4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4R)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡

시]시클로헥산카르복실산(500 mg, 1.40 mmol)을 DMF(10 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 수소화나트륨(112 mg, 2.80 mmol)을 서서히 가한다. 반응혼합액을 동일 온도에서 3시간 교반 후, 반응액에 물(50 ml)을 가하여 초산에틸(200 ml)로 추출한다. 추출액을 포화식염수(2 ×100 ml)세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-초산에틸(10:1) 유분으로부터 트랜스-4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4R)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(441 mg, 85%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3104> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.24 (m, 2 H), 1.46 (m, 11 H), 2.01-2.26 (series of m, 7 H), 3.19-4.11 (series of m, 13 H);

<3105> MS (ESI) m/z 372 (M^++1).

<3106> [공정 2] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4R)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

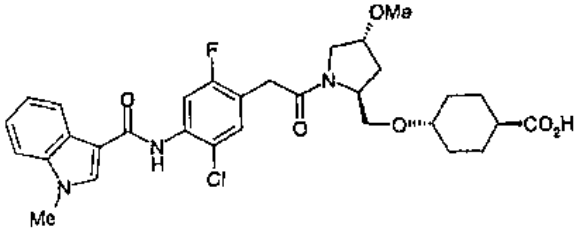


<3107>

<3108> 트랜스-4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4R)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(440 mg, 1.18 mmol)에 디옥산(10 ml) 및 4N HCl/디옥산(10 ml) 혼합액을 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 고형물을 DMF(10 ml) 및 트리에틸아민(821 ㎕, 5.90 mmol)에 용해하고, [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(426 mg, 1.18 mmol), EDC · HCl(304 mg, 1.77 mmol) 및 HOBt(239 mg, 1.77 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액에 초산에틸(100 ml) 및 H_2O(100 ml)를 가하여 초산에틸층을 분리한다. 이것을 포화식염수(2 ×100 ml)세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-초산에틸(2:1) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4R)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 (401 mg, 55 %)를 무색 포말상 물질로서 얻었다.

<3109> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.08-1.28 (m, 2 H), 1.31-1.59 (m, 2 H), 1.93-2.28 (series of m, 7 H), 3.10-4.33 (series of m, 18 H), 7.34-7.44 (m, 4 H), 7.82 (m, 1 H), 8.14 (m, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.48-8.53 (m, 1 H).

<3110> [공정 3] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4R)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<3111>

<3112> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4R)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(400 mg, 0.651 mmol)를 THF(5 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(5.2 ml, 1.30 mmol)를 가하여 15시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(100 ml)에 부어 클로로포름-메탄올(5:1, 2 ×100 ml) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다.

잔사에 초산에틸 및 이소프로필에테르를 가하여 결정화시킨다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 감압 건조하여 표제물(247 mg, 63%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<3113> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.09-1.40 (series of m, 4 H), 1.83-2.18 (series of m, 7 H), 3.19-4.30 (series of m, 15 H), 7.19-7.29 (m, 2 H), 7.41-7.45 (m, 1 H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.67-7.71 (m, 1 H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H).

<3114> MS (ESI) m/z 600 (M^++1);

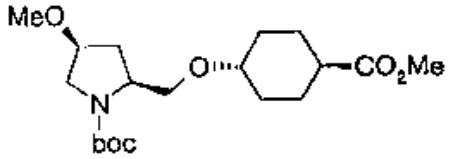
<3115> Anal. Calcd for $C_{31}H_{35}ClFN_3O_6$ ·0.5H_2O: C, 61.13; H, 5.96; N, 6.90.

<3116> Found: C, 61.10; H, 6.06; N, 6.64.

<3117> 실시예 116

<3118> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<3119> [공정 1] 트랜스-4-[1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

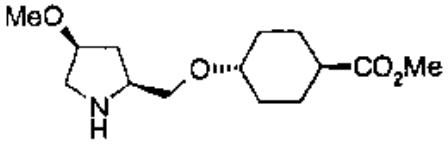
<3120> 

<3121> 트랜스-4-[1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-히드록시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(600 mg, 1.68 mmol)를 DMF(12 ml)에 용해하고, 질소기류하, 0℃에서 교반하에 수소화나트륨(60% 유성)(134 mg, 3.36 mmol) 및 요오드화메틸(0.21 ml, 3.36 mmol)을 가한다. 반응액을 실온에서 14시간 교반 후, 얼음물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 얼음물 및 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 플러쉬 컬럼크로마토그래피[Biotage flush-chromatography systems, KP-SIL 32-63 nm, 60A, n-헥산/초산에틸(4/1)]로 정제하여 트랜스-4-[1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(50 mg, 8%, 극성 분획)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3122> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.17-1.31 (m, 2H), 1.39-1.52 (m, 10H), 1.57 (s, 2H), 1.95-2.12 (m, 4H), 2.19 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.26 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.31-3.63 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.67-3.81 (m, 1H), 3.86-4.03 (m, 2H).

<3123> MS (ESI) m/z 372 (M^++1).

<3124> [공정 2] 트랜스-4-[(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

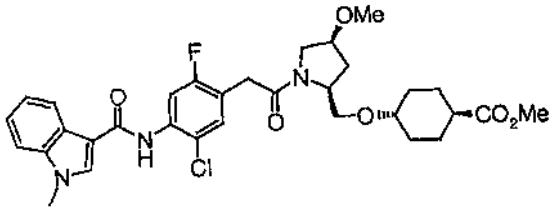
<3125> 

<3126> 트랜스-4-[1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(50 mg, 0.135 mmol)를 염화메틸렌(5 ml)에 용해하고, 트리플루오로초산(0.5 ml)을 가하여 실온에서 14시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매를 유거하여 얻어지는 잔사에 1N NaOH를 가하여 알칼리성으로 하고, 염화메틸렌으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 트랜스-4-[(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(59 g, 100%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3127> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.22-1.57 (m, 5H), 1.96-2.20 (m, 5H), 2.32 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.34-3.57 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.67-3.81 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 4.11 (m, 1H).

<3128> MS (ESI) m/z 272 (M^{+}+1).

<3129> [공정 3] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



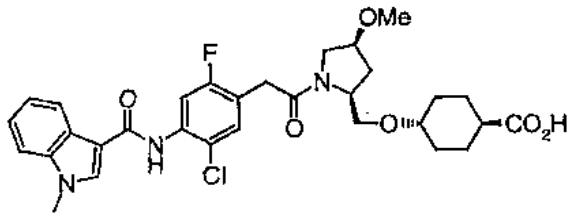
<3130>

<3131> [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(49 mg, 0.135 mmol), 트랜스-4-[(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(59 mg, 0.135 mmol), EDC ·HCl(39 mg, 0.203 mmol) 및 HOBt(27 mg, 0.203 mmol) 및 트리에틸아민(94 ㎕, 0.675 mmol)을 DMF(2 ml) 중, 실온에서 20시간 교반한다. 반응액을 얼음물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔 박층판을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여 클로로포름/아세톤(10/1) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(117 mg, 100%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3132> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.25 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.94-2.14 (m, 5H), 2.19-2.14 (m, 5H), 2.19-2.33 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.30 and 3.33 (each s, total 3H, amide isomers), 3.46-3.61 (m, 3H), 3.64 and 3.66 (each s, total 3H, amide isomers), 3.67-3.86 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.95 and 4.00 (each m, total 1H, amide isomers), 4.21 and (q and m, J = 7.1 Hz, total 1H, amide isomers), 7.30-7.46 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.48 and 8.51 (each d, J = 9.3 and 9.5 Hz respectively, total 1H).

<3133> MS (ESI) m/z 614 (M^{+}+1), 616 (M^{+}+3).

<3134> [공정 4] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<3135>

<3136> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(117 mg, 0.135 mmol)에 THF/메탄올(2:1, 6 ml) 및 1N NaOH(2 ml)를 가하여 실온에서 16시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하고, 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물[78 mg, 96% (3 steps)]을 무색 고형물로서 얻었다.

<3137> IR (ATR) ν 3423, 2937, 1701, 1664, 1626, 1587, 1522, 1402 cm^{-1};

<3138> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.12-1.42 (m, 4H), 1.82-2.19 (m, 7H), 3.23 and 3.26 (each s, total 3H, amide isomers), 3.44-3.83 (m, 5H), 3.89 (s, 3H), 3.94 and 4.25 (m and q, J = 5.8 Hz, total 1H, amid isomers), 4.03 (br, 1H), 7.22 (t, J = 7.3 hz, 1H), 7.27 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.42 and 7.45 (each d,

each J = 7.6 Hz, total 1H, amide isomers), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68 and 7.70 (d, J = 11.2 and 11.0 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H).

<3139> MS (ESI) m/z 600 (M^++1), 602 (M^++3);

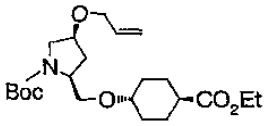
<3140> Anal. Calcd for $C_{31}H_{35}ClFN_3O_6$ ·0.8H_2O: C, 60.59; H, 6.00; N, 6.84.

<3141> Found: C, 60.60; H, 5.97; N, 6.74.

<3142> 실시예 117

<3143> 트랜스-4-[(4S)-알릴옥시-1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

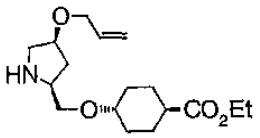
<3144> [공정 1] 트랜스-4-[(4S)-알릴옥시-1-(tert-부톡시카르보닐)-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르의 합성

<3145> 

<3146> 트랜스-4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-히드록시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르(810 mg, 2.18 mmol)를 DMF(15 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 브롬화알릴(0.378 ml, 4.36 mmol) 및 수소화나트륨(60% 유성, 175 mg, 4.37 mmol)을 서서히 가한다. 반응액을 실온에서 2.5시간 교반 후, 추가로 브롬화알릴(0.189 ml, 2.18 mmol) 및 수소화나트륨(60% 유성, 88 mg, 2.18 mmol)을 가하여 추가로 실온에서 2시간 교반한다. 반응액을 얼음물에 부어, 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 반응혼합액을 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(2:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[(4S)-알릴옥시-1-(tert-부톡시카르보닐)-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르(626 mg, 70%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3147> MS (ESI) m/z 412 (M^++1).

<3148> [공정 2] 트랜스-4-[(4S)-알릴옥시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르의 합성

<3149> 

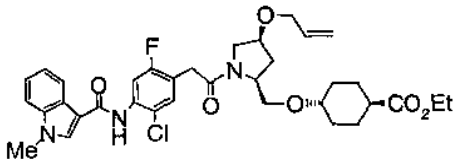
<3150> 트랜스-4-[(4S)-알릴옥시-1-(tert-부톡시카르보닐)-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르(308 mg, 0.75 mmol)를 염화메틸렌(5 ml)에 용해하고, 트리플루오로초산(1 ml)을 가하여 실온에서 2시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 포화중조수용액을 가하여 중화하고, 클로로포름-메탄올 혼합액(5:1, v/v)으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 트랜스-4-[(4S)-알릴옥시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르(230 mg, 99%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3151> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.24 (m, total 4 H), 1.45 (q, J = 11.6 Hz, 2 H), 1.55 (m, 1H), 1.58-1.85 (series of m, total 4 H), 2.25 (m, 2H), 2.92 and 2.95 (dd, J = 5.2, 2.8 Hz, each, total 1 H), 3.06-3.09 (m, 1H), 3.62 (m, 2 H), 3.51 (m, 2 H), 4.93 (m, 2 H), 4.06 (m, 1 H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.46 (m, 1 H), 5.15 (m, 1 H), 5.25 (m, 2 H), 5.88 (m, 1 H).

<3152> MS (LC-MS) m/z 312 (M^++1).

<3153> [공정 3] 트랜스-4-[(4S)-알릴옥시-1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-

(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르의 합성



<3154>

<3155> 트랜스-4-[(4S)-알릴옥시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르(202 mg, 0.65 mmol) 및 [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(234 mg, 0.65 mmol)을 DMF(7 ml)에 용해하고, EDC ·HCl(188 mg, 0.98 mmol), HOBt(2.5 mg, 0.02 mmol) 및 DMAP(2.5 mg, 0.02 mmol)를 가하여 실온에서 14시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올 (20:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[(4S)-알릴옥시-1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르(358 mg, 84%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3156> IR (ATR) ν 1724, 1643, 1514 cm^{-1};

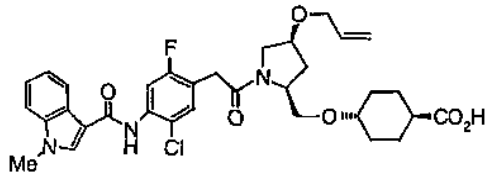
<3157> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.24 (m, 3 H), 1.26 (m, 2 H), 1.46 (m, 2 H), 1.96-2.10 (series of m, total 4 H), 2.26 (m, 2 H), 3.24 (m, 1 H), 3.50-3.59 (series of m, total 3 H), 3.72 (m, 2 H), 3.82 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.96 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 4.10 (m, 3 H), 4.24 (m, 1 H), 4.56 (m, 1 H), 5.20 (m, 1 H), 5.28 (m, 1 H), 5.88 (m, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 7.41 (m, 2 H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.13 (m, 1 H), 8.30 (m, 1 H), 8.50 (dd, J = 12.4, 9.6 Hz, 1 H).

<3158> MS (ESI) m/z 655 (M^++1);

<3159> Anal. Calcd for $C_{35}H_{41}ClFN_3O_6$ ·0.25 H_2O: C, 63.82; H, 6.35; N, 6.38.

<3160> Found: C, 63.86; H, 6.32; N, 6.23.

<3161> [공정 4] 트랜스-4-[(4S)-알릴옥시-1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<3162>

<3163> 트랜스-4-[(4S)-알릴옥시-1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르(244 mg, 0.37 mmol)를 THF(3.5 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(3.5 ml)를 가하여 50℃에서 5시간 교반한다. 반응액을 냉각하여 감압 농축한 후, 1N HCl에 부어 중화한다. 이것을 클로로포름-메탄올 혼합액(5:1, v/v)으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(10:1, v/v) 유분으로부터 표제물(145 mg, 63%)을 백색 고형물로서 얻었다.

<3164> IR (KBr) ν 2935, 1724, 1616, 1513 cm^{-1};

<3165> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.60 (m, 2 H), 1.31 (m, 2 H), 1.83-1.99 (series of m, total 4 H), 2.09 (m, 2 H), 3.14 (m, 1 H), 3.23 (m, 1 H), 3.35-3.79 (series of m, total 5 H), 3.85 (s, 3 H), 3.88-3.96 (series of m, total 3 H), 4.02-4.13 (series of m, total 2 H), 5.13 (m, 1 H), 5.23 (m, 1 H), 5.87 (m, 1 H), 7.20 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.26 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.67 and 7.68 (d, J = 10.8 Hz, total 1 H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 9.29 (s, 1 H).

<3166> MS (ESI) m/z 27 (M^++1);

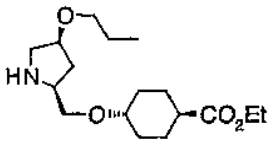
<3167> Anal. Calcd for $C_{33}H_{37}ClFN_3O_6$ ·0.5 H_2O: C, 62.41; H, 6.03; N, 6.62.

<3168> Found: C, 62.33; H, 5.96; N, 6.46.

<3169> 실시예 118

<3170> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-프로폭시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<3171> [공정 1] 트랜스-4-[(4S)-프로폭시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르의 합성

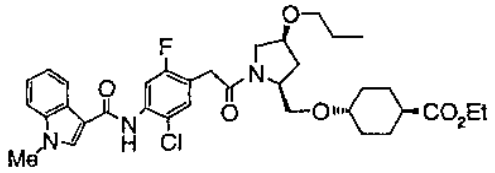
<3172> 

<3173> 트랜스-4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-알릴옥시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르(318 mg, 0.77 mmol)를 에탄올(8 ml)에 용해하고, 5% 팔라듐-탄소(50 mg)를 가하여 1기압의 수소하, 실온에서 48시간 접촉수소화를 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 제거하고, 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸(4:1, v/v) 유분으로부터 기름상태의 물질(275 mg)을 얻어, 이것을 염화메틸렌(7 ml)에 용해하고, 트리플루오로초산(2 ml)을 가하여 실온에서 2시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 포화중조수용액을 가하여 중화 후, 클로로포름-메탄올(10:1, v/v)로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 트랜스-4-[(4S)-프로폭시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르(208 mg, 86%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3174> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.27 (m, 2 H), 1.38-1.66 (series of m, total 6 H), 1.99 (m, 3 H), 2.07 (m, 2 H), 2.24 (m, 1 H), 2.89 and 2.92 (d, J = 5.6 Hz, each, total 1 H), 3.02 and 3.05 (d, J = 2.4 Hz, each, total 1 H), 3.24 (m, 2 H), 3.32 (dt, J = 6.8, 1.2 Hz, 2 H), 3.49 (m, 2 H), 3.98 (m, 1 H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2 H).

<3175> MS (ESI) m/z 314 (M^++1).

<3176> [공정 2] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-프로폭시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르의 합성

<3177> 

<3178> [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(238 mg, 0.66 mmol) 및 트랜스-4-[(4S)-프로폭시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르(208 mg, 0.66 mmol)를 DMF(7 ml)에 용해하고, EDC ·HCl(190 mg, 0.99 mmol), HOBt(5 mg, 0.04 mmol) 및 DMAP(5 mg, 0.04 mmol)를 가하여 실온에서 14시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(20:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-프로폭시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르(424 mg, 98%)를 백색 결정성 분말로서 얻었다.

<3179> IR (ATR) ν 2935, 1726, 1647, 1514 cm^{-1};

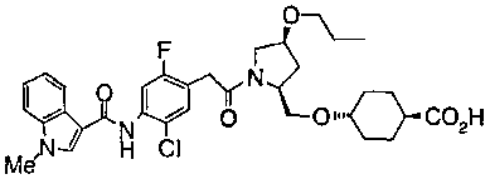
<3180> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.93 (m, 3 H), 1.25 (m, 4 H), 1.46 (m, 2 H), 1.58 (m, 2 H), 1.97-2.06 (series of m,

total 6 H), 2.24 (m, 2 H), 3.24 (m, 1 H), 3.35 (m, 2 H), 3.43 (m, 1 H), 3.49-3.59 (series of m, total 3 H), 3.72 (m, 1 H), 3.86 (m, 1 H), 3.89 and 3.90 (series of s, total 3 H), 4.02 (m, 1 H), 4.11 (m, 2 H), 4.26 (m, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 7.41 (m, 2 H), 7.81 (m, 1 H), 8.14 (m, 1 H), 8.30 (br s, 1 H), 8.50 (m, 1 H).

<3181> Anal. Calcd for $C_{35}H_{43}ClFN_3O_6$: C, 64.06; H, 6.61; N, 6.40.

<3182> Found: C, 63.92; H, 6.70; N, 76.24.

<3183> [공정 3] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-프로폭시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산

<3184> 

<3185> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-프로폭시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르(411 mg, 0.63 mmol)를 THF(5 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(5 ml)를 가하여 실온에서 14시간 교반한다. 반응액을 감압 농축하고, 1N HCl을 가하여 산성으로 한 후, 클로로포름-메탄올(5:1, v/v)로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(20:1, v/v) 유분으로부터 표제물(253 mg, 64%)을 백색 고형물로서 얻었다.

<3186> IR (ATR) 2935, 1724, 1616, 1513 cm^{-1};

<3187> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.84 (m, 3 H), 1.15 (m, 2 H) 1.30 (m, 2 H), 1.47 (m, 3 H), 1.85-1.98 (m, 4 H), 2.02 (m, 1 H), 2.11 (m, 1 H), 3.12 (m, 1 H), 3.23 (m, 2 H), 3.35 (m, 3 H), 3.44-3.52 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.00 (m, 3 H), 4.20 (m, 1 H), 7.20 (dt, J = 7.6, 2.2 Hz, 1 H), 7.25 (dt, J = 7.7, 2.2 Hz, 1 H), 7.39 (dt, J = 8.0, 3.4 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1 H), 7.66 (ddd, J = 11.0, 6.6, 3.4 Hz, 1 H), 8.11 (dd, J = 7.8, 2.2 Hz, 1 H), 8.82 (m, 1 H), 9.29 (s, 1H).

<3188> MS (ESI) m/z 629 (M^++1).

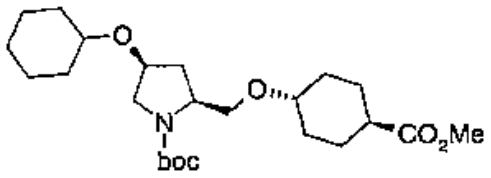
<3189> Anal. Calcd for $C_{33}H_{39}ClFN_3O_6$ ·0.75H_2O: C, 61.77; H, 6.36; N, 6.55.

<3190> Found: C, 61.73; H, 6.18; N, 6.42.

<3191> 실시예 119

<3192> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-시클로헥실옥시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<3193> [공정 1] 트랜스-4-[1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-시클로헥실옥시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

<3194> 

<3195> 4-[(4S)-페녹시-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(560 mg, 1.71 mmol) 및 로듐-알루미나(1.30 g)를 메탄올/HCl(40/1, 20.5 ml) 중, 실온 4 kg/㎠의 수소압하에서 4일간 촉매수소화를 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 여과 제거한다. 여액을 감압하에 용매 유거하여 4-[(4S)-시클로헥실옥시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 염산염을 고형물로서 얻었다. 본 화합물은 이 이상의 정제는 행하지 않고,

다음 반응에 사용하였다.

<3196> 4-[(4S)-시클로헥실옥시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 염산염(1.71 mmol) 및 중조(862 mg, 10.3 mmol)를 1,4-디옥산/물(1:1, 20 ml) 중, 디-tert-부틸 디카보네이트(448 mg, 2.15 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(2/1) 유분으로부터 4-[1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-시클로헥실옥시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(642 mg, 85%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3197> 상기 4-[1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-시클로헥실옥시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(642 mg, 1.46 mmol)를 메탄올에 용해하고, 나트륨메톡시드(789 mg, 14.6 mmol)를 가하여 19시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 하고, 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 n-헥산/초산에틸(20/1, v/v) 유분으로부터 목적의 트랜스-4-[1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-시클로헥실옥시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르[90 mg, 4% (3 steps)]를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

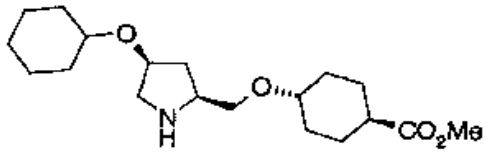
<3198> 또한 시스 이성체[90 mg, 14% (3 steps); 비극성 분획]를 무색 기름상태의 물질로서 및 양자의 혼합물(30 mg)을 얻었다.

<3199> 트랜스 이성체 : ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.16-1.31 (m, 8H), 1.42 (s, 9H), 1.63-2.31 (m, 14H), 3.21-3.33 (m, 3H), 3.42-3.63 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.71-4.00 (m, 1H), 4.11 (m, 1H); MS (ESI) m/z 440 (M^++1).

<3200> 시스 이성체 : ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.19-1.32 (m, 8H), 1.45 (s, 9H), 1.57-2.18 (m, 13H), 2.34 (br, 1H), 3.22-3.99 (m, 1H), 4.13 (m, 1H).

<3201> MS (ESI) m/z 440 (M^++1).

<3202> [공정 2] 트랜스-4-[(4S)-시클로헥실옥시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

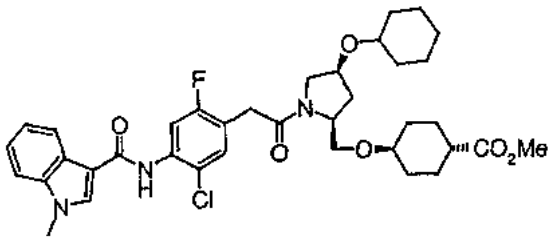
<3203> 

<3204> 트랜스-4-[1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-시클로헥실옥시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(90 mg, 0.205 mmol)를 염화메틸렌(10 ml)에 용해하고, 트리플루오로초산(1 ml)을 가하여 실온에서 19시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 염화메틸렌 및 1N NaOH를 가하여 알칼리성으로 한 후, 염화메틸렌으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 트랜스-4-[(4S)-시클로헥실옥시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(16 mg, 23%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다. 본 화합물은 이 이상의 정제는 행하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

<3205> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.14-1.38 (m, 7H), 1.41-1.63 (m, 4H), 1.86 (s, 2H), 1.99-2.21 (m, 5H), 2.22-2.36 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.92-3.07 (m, 2H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.15 (m, 1H).

<3206> MS (ESI) m/z 340 (M^++1).

<3207> [공정 3] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-시클로헥실옥시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



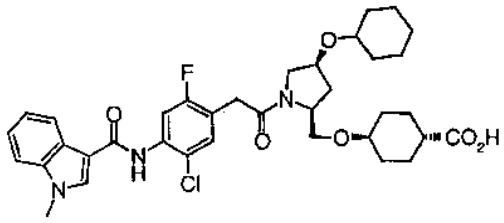
<3208>

<3209> [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(17 mg, 47.1 μmol), 트랜스-4-[(4S)-시클로헥실옥시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(16 mg, 47.1 μmol), EDC ·HCl(13.5 mg, 70.7 μmol), HOBt(9.6 mg, 70.0 μmol) 및 트리에틸아민(32.8 ㎕, 236 μmol)을 DMF(1 ml) 중, 실온에서 17시간 교반한다. 반응액을 얼음물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔 박층판을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여 클로로포름/아세톤(10/1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-시클로헥실옥시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(38 mg, 100%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3210> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.19-1.32 (m, 8H), 1.38-1.52 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.94-2.31 (m, 6H), 3.20-3.34 (m, 2H), 3.42-3.59 (m, 3H), 3.64 and 3.66 (each s, total 3H, amide isomers), 3.69-3.76 (m, 2H), 3.80 (dd, J = 8.6, 4.9 Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.880 and 3.883 (each s, total 3H, amide isomers), 4.18-4.28 (m, 2H), 7.33-7.42 (m, 4H), 7.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11-8.14 (m, 1H), 8.27 and 8.29 (each s, total 1H, amide isomers), 8.47 and 8.50 (each d, each J = 10.5 Hz, total 1H, amide isomers).

<3211> MS (ESI), m/z 682 (M^++1) 684 (M^++3).

<3212> [공정 4] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-시클로헥실옥시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<3213>

<3214> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-시클로헥실옥시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(38 mg, 47.1 μmol)에 THF/메탄올(2:1, 3 ml) 및 1N NaOH(1 ml)를 가하여 실온에서 13시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 1N HCl로 처리하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(34 mg, 100%)을 무색 고형물로서 얻었다.

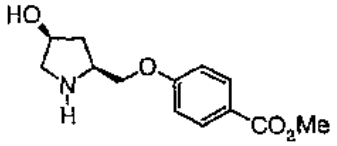
<3215> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.13-2.22 (m, 14H), 3.22 (m, 1H), 3.50-3.86 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.99-4.33 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.42 and 7.45 (each d, each J = 7.1 Hz total 1H, amide isomers), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 and 7.70 (each d, J = 11.0 and 10.5 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.30 and 8.31 (each s, total 1H, amide isomers), 9.31 (s, 1H).

<3216> MS (ESI) m/z 669 (M^++1), 671 (M^++3).

<3217> 실시예 120

<3218> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-디메틸카르바모일메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 :

<3219> [공정 1] 4-[(4S)-히드록시-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르 염산염의 합성



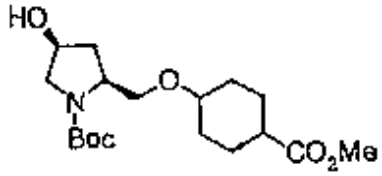
<3220>

<3221> 4-[1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-히드록시-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(1.0 g, 2.85 mmol)에 4N HCl-디옥산(10 ml)을 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사에 에테르를 가하여 결정화시킨다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 감압 건조하여 4-[(4S)-히드록시-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르 염산염(660 mg, 80%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<3222> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.75 (m, 1 H), 2.33 (m, 1 H), 3.09-3.23 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 4.01 (m, 1 H), 4.34 (m, 2 H), 4.43 (m, 1 H), 5.56 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2 H).

<3223> MS (ESI) m/z 252 (M^++1).

<3224> [공정 2] 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-히드록시-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

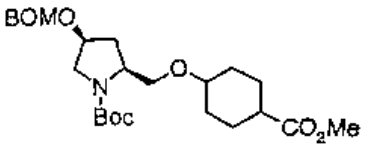


<3225>

<3226> 4-[(4S)-히드록시-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르 염산(660 mg, 2.29 mmol)을 메탄올-초산(10:1, 33 ml)에 용해하고, 로듐-알루미나(500 mg)를 가하여 실온, 4기압에서 48시간 촉매수소화를 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 제거한 후, 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 아세토니트릴-물 (1:1, 50 ml)에 용해하고, 트리에틸아민(637 ㎕, 4.58 mmol) 및 디-tert-부틸 디카보네이트(600 mg, 2.75 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 클로로포름(2 ×200 ml)으로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(20:1) 유분으로부터 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-히드록시-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(818 mg, 100%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3227> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.26-2.36 (series of m, 20 H), 3.34-4.21 (series of m, 8 H), 4.81-5.08 (m, 2 H).

<3228> [공정 3] 4-[(4S)-벤질옥시메톡시-1-(tert-부톡시카르보닐)-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

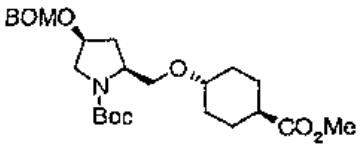


<3229>

<3230> 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-히드록시-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(818 mg, 2.29 mmol)를 염화메틸렌(20 ml)에 용해하고, 벤질 클로로메틸 에테르(476 ㎕, 3.44 mmol) 및 DIEA(599 ㎕, 3.44 mmol)를 가하여 15시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 물(50 ml)을 가한 후, 클로로포름(200 ml)으로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-초산에틸(10:1) 유분으로부터 4-[(4S)-벤질옥시메톡시-1-(tert-부톡시카르보닐)-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(1.07 g, 98%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3231> MS (ESI) m/z 478 (M^++1).

<3232> [공정 4] 트랜스-4-[(4S)-벤질옥시메톡시-1-(tert-부톡시카르보닐)-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

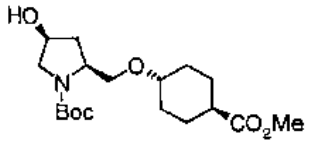


<3233>

<3234> 4-[(4S)-벤질옥시메톡시-1-(tert-부톡시카르보닐)-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(1.07 g, 2.24 mmol)를 메탄올(50 ml)에 용해하고, 나트륨메톡시드(363 mg, 6.72 mmol)를 가하여 질소기류하에 15시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여, 1N HCl(100 ml)에 부어 클로로포름(2 ×200 ml)로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 1,4-시스 및 트랜스-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(약 1:1)의 혼합물로서 얻었다. 트랜스는 플래쉬 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산-초산에틸 (4:1) 유분으로부터 트랜스-4-[(4S)-벤질옥시메톡시-1-(tert-부톡시카르보닐)-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(400 mg, 37%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3235> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.26 (m, 2 H), 1.45 (m, 11 H), 1.98-2.25 (m, 7 H), 3.24-3.96 (series of m, total 9 H), 4.60 (s, 2 H), 4.77 (m, 2 H), 7.28-7.38 (m, 5 H).

<3236> [공정 5] 트랜스-4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-히드록시-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



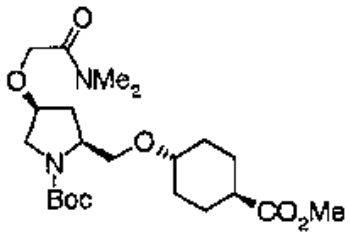
<3237>

<3238> 트랜스-4-[(4S)-벤질옥시메톡시-1-(tert-부톡시카르보닐)-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(390 mg, 0.817 mmol)를 메탄올(50 ml)에 용해하고, 5% 팔라듐/탄소(400 mg)를 가하여 실온에서 15시간 촉매수소화를 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 제거 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-메탄올 (20:1) 유분으로부터 트랜스-4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-히드록시-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(281 mg, 96%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3239> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.28 (m, 2 H), 1.46 (m, 11 H), 1.86-2.36 (series of m, 7 H), 3.31-3.63 (series of m, 4 H), 3.66 (s, 3 H), 3.92-4.21 (series of m, 3 H), 4.85 and 5.06 (d, J = 11.5 Hz, each, total 1 H).

<3240> MS (ESI) m/z 358 (M^++1).

<3241> [공정 6] 트랜스-4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-디메틸카르바모일메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



<3242>

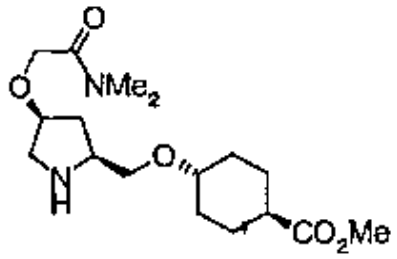
<3243> 트랜스-4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-히드록시-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(280 mg, 0.780 mmol)에 DMF(10 ml) 및 N,N-디메틸 브로모아세트아미드(195 mg, 1.18 mmol)를 가하여, 0℃에서 교반하에 수소화나트륨(62 mg, 1.56 mmol)을 서서히 가한다. 반응혼합액을 실온에서 1시간 교반 후, 1N

HCl(50 ml)에 부어 초산에틸(200 ml)로 추출한다. 추출액을 포화식염수(2 ×100 ml)세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-초산에틸(1:1) 유분으로부터 트랜스-4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-디메틸카르바모일메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(247 mg, 72%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3244> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.26 (m, 2 H), 1.45 (m, 11 H), 1.98 (m, 5 H), 2.25 (m, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 3.22 (m, 1 H), 3.43 (m, 2 H), 3.50-3.96 (series of m, 6 H, including s, 3 H, at δ: 3.66), 4.12 (m, 3 H).

<3245> MS (ESI) m/z 443 (M^++1).

<3246> [공정 7] 트랜스-4-[(4S)-디메틸카르바모일메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

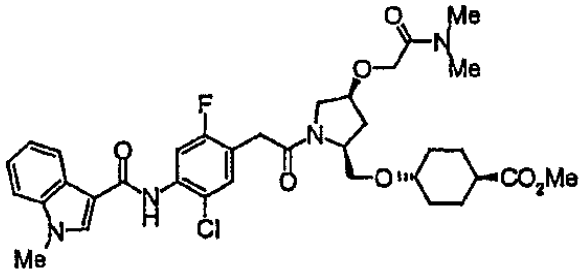


<3247>

<3248> 트랜스-4-[1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-디메틸카르바모일메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(245 mg, 0.554 mmol)에 디옥산(10 ml) 및 4N HCl/디옥산(10 ml)을 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 트랜스-4-[(4S)-디메틸카르바모일메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(210 mg, 100%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3249> MS (ESI) m/z 343 (M^++1).

<3250> [공정 8] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-디메틸카르바모일메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



<3251>

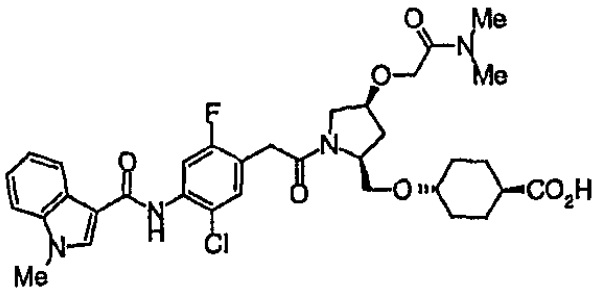
<3252> 트랜스-4-[(4S)-디메틸카르바모일메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(210 mg, 0.554 mmol)를 DMF(10 ml) 중, 트리에틸아민(771 ㎕, 5.54 mmol), [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(200 mg, 0.554 mmol), EDC ·HCl(159 mg, 0.831 mmol) 및 HOBt(112 mg, 0.831 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액에 초산에틸(200 ml) 및 물(100 ml)을 가한다. 분리한 유기층을 포화식염수(100 ml)세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(10:1) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-디메틸카르바모일메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(288 mg, 76%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3253> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.24 (m, 2 H), 1.45 (m, 2 H), 1.84-2.31 (series of m, 7 H), 2.96-3.01 (m, 6 H), 3.22 (m, 1 H), 3.50-4.23 (series fo m, 17 H), 7.27 (m, 4 H), 7.80 (s, 1 H), 8.12-8.14 (m, 1 H), 8.29 (s, 1

H), 8.49 (dd, J = 12.0, 8.6 Hz, 1 H).

<3254> MS (ESI) m/z 685 (M^{+}+1).

<3255> [공정 9] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-디메틸카르바모일메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산의 합성



<3256>

<3257> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-디메틸카르바모일메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(280 mg, 0.409 mmol)에 THF(5 ml) 및 0.25N NaOH(3.3 ml, 0.825 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(100 ml)에 부어 클로로포름-메탄올(5:1, 2 ×100 ml)로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 클로로포름에 용해하고, 결정이 석출될 때까지 서서히 헥산을 가한다. 석출결정을 감압여과하여 모아, 감압 건조하여 표제물(180 mg, 66%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<3258> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.16-1.37 (m, 4 H), 1.85-2.17 (m, 7 H), 2.82 (d, J = 4.4 Hz, 3 H), 2.92 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 3.17-4.22 (series of m, 14 H), 7.20-7.30 (m, 2 H), 7.44 (dd, J = 11.2, 6.8 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.70 (dd, J = 11.2, 6.8 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H).

<3259> MS (FAB) m/z 671(M^{+}+1);

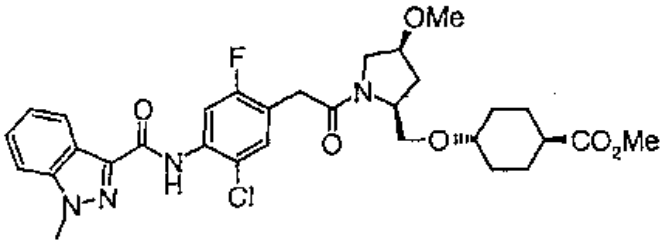
<3260> Anal. Calcd for $C_{34}H_{40}ClFN_4O_7$ ·0.75 H_2O: C, 59.64; H, 6.11; N, 8.18.

<3261> Found: C, 60.03; H, 6.16; N, 7.82.

<3262> 실시예 121

<3263> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<3264> [공정 1] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



<3265>

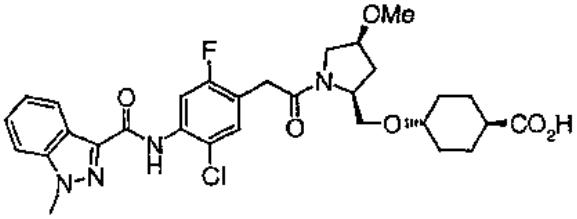
<3266> [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산(133 mg, 0.369 mmol), 트랜스-4-[(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(100 mg, 0.369 mmol), EDC ·HCl(106 mg, 0.554 mmol), HOBt(75 mg, 0.554 mmol) 및 트리에틸아민(0.26 ml, 1.85 mmol)을 DMF(3 ml) 중, 실온에서 14시간 교반한다. 반응액을 얼음물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔 박층판을 사용하는 크로마토그래피로 정제[클로로포

름/아세톤(20/1)으로 전개]하여, 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(166 mg, 73%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3267> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.13-1.52 (m, 4H), 1.90-2.16 (m, 6H), 2.89 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.30 and 3.33 (each s, total 3H, amide isomers), 3.42-3.59 (m, 3H), 3.64 and 3.66 (each s, total 3H, amide isomers), 3.67-4.03 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.46 (s, 2H), 8.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.48 and 8.52 (each d, each J = 10.0 Hz, total 1H, amide isomers), 9.49 (d, J = 4.2 Hz, 1H).

<3268> MS (ESI) m/z 615 (M^++1), 617 (M^++3).

<3269> [공정 2] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<3270> 

<3271> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(166 mg, 0.270 mmol)를 THF/메탄올(2:1, 6 ml) 혼합액에 용해하고, 1N NaOH(2 ml)를 가하여 실온에서 17시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(130 mg, 80%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<3272> IR (ATR) ν 3363, 2937, 2862, 1726, 1685, 1643, 1621, 1587, 1527, 1406 cm^{-1};

<3273> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.12-1.42 (m, 4H), 1.82-2.22 (m, 7H), 3.16 (m, 1H), 3.22 and 3.26 (each s, total 3H, amide isomers), 3.43-3.99 (m, 6H), 4.02 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 7.37 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.46 and 7.50 (each d, each J = 7.3 Hz, total 1H, amide isomers), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.04 and 8.06 (each d, each J = 11.3 Hz, 1H, amide isomers), 8.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.72 (s, 1H).

<3274> MS (ESI) m/z 601 (M^++1), 603 (M^++3);

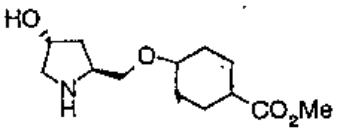
<3275> Anal. Calcd for $C_{30}H_{34}ClFN_4O_6$ ·0.5H_2O: C, 59.06; H, 5.78; N, 9.18; Cl, 5.81; F, 3.11.

<3276> Found: C, 58.80; H, 5.64; N, 9.03; Cl, 6.00; F, 3.08.

<3277> 실시예 122

<3278> 트랜스-4-[(4R)-히드록시-1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<3279> [공정 1] 4-[(4R)-히드록시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

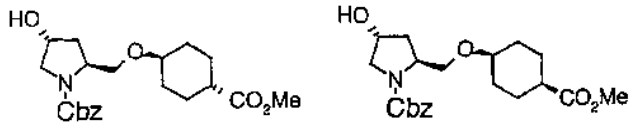
<3280> 

<3281> 4-[N-tert-부톡시카르보닐-(4R)-히드록시-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(4.016 g, 11.43 mmol)를 염화메틸렌(60.0 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 트리플루오로초산(30 ml)을 가하여 실온에서 3시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 에탄올(80 ml)에 용해하고, 로듐-알루미나(5%, 1.01 g)를 오토클레이브 중, 9.5 kgf/㎠의 수소하에 20시간 접촉수소화를 행한다. 반응액을 셀라이트를 사용하여 촉매를 제거하고, 감압하에 용매를 유거한다. 클로로포름-메탄올(10:1, v/v)에 용해하고, 이것을 포화중조수용액 세

척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 4-[(4R)-히드록시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(2.46 g, 86%)를 갈색 기름상태의 물질로서 얻어, 본 화합물은 이 이상 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

<3282> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.10-2.45 (total 11H, series of m), 3.13-3.90 (total 9H, series of m, including 3H, s at δ: 3.65), 4.17 (1H, m), 4.65 (1H, m), 9.37 (1H, bs, NH).

<3283> [공정 2] 트랜스- 및 시스- 4-[N-카르보벤즈옥시-(4R)-히드록시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

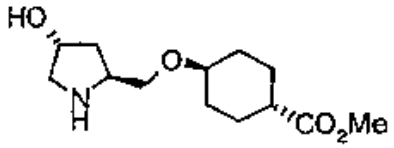
<3284> 

<3285> 4-[(4R)-히드록시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(2.46 g, 9.790 mmol)를 염화메틸렌(50.0 mmol)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 카르보벤즈옥시 클로라이드(30~35% 톨루엔용액, 8.70 ml, 14.68 mmol) 및 포화중조수용액(2.5 ml)을 가하여 실온에서 2일간 교반한다. 반응액을 클로로포름으로 희석하고, 이것을 1N HCl 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산-초산에틸(1:1, v/v) 유분으로부터 트랜스- 및 시스-의 디아스테레오이성체의 혼합물로서 얻었다. 양자는 실리카겔을 사용하는 중압 컬럼크로마토그래피로 분리 가능하여, 헥산-초산에틸(1:3, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[N-카르보벤즈옥시-(4R)-히드록시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(555.1 mg, 15%) 및 시스-4-[N-카르보벤즈옥시-(4R)-히드록시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(2.14 g, 57%)를 각각 얻었다.

<3286> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) (트랜스-이성체) δ: 1.09-1.30 (2H, m), 1.31-1.52 (2H, m), 1.55-1.83 (3H, m), 1.83-2.09 (3H, m), 2.11-2.29 (2H, m), 3.13 (1H, m), 3.40-3.73 (total 7H, m, including 3H, s at δ: 3.67), 4.12 (1H, bs), 4.49 (1H, bs), 5.01-5.28 (2H, m), 7.33 (5H, m, ArH);

<3287> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) (시스-이성체) δ: 1.30-1.51 (2H, m), 1.52-1.88 (total 6H, m), 1.90-2.12 (2H, m), 2.19 (1H, m), 2.31 (1H, m), 3.27-3.78 (total 8H, m, including 3H, s at δ: 3.64), 4.12 (1H, bs), 4.52 (1H, bs), 5.00-5.28 (2H, m), 7.31 (5H, m, ArH).

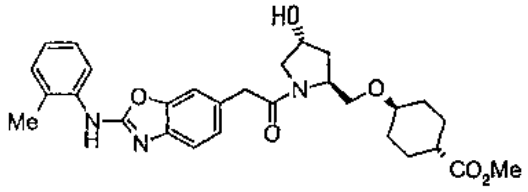
<3288> [공정 3] 트랜스-4-[(4R)-히드록시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

<3289> 

<3290> 트랜스-4-[N-카르보벤즈옥시-(4R)-히드록시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(555.1 mg, 1.418 mmol)를 에탄올(11 ml)에 용해하고, 5% 팔라듐/탄소(wet, 100 mg)를 가하여 실온에서 상압하에 촉매환원을 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 제거하고, 여액을 감압하에 용매 유거하여 트랜스-4-[(4R)-히드록시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(361.6 mg, crude)를 얻어, 본 화합물은 이 이상 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

<3291> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.12-1.32 (3H, m), 1.35-1.55 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.74-1.93 (3H, m), 1.93-2.30 (3H, m), 2.82-3.58 (total 6H, series of m), 3.66 (3H, s, OMe), 4.40 (1H, bs).

<3292> [공정 4] 트랜스-4-[(4R)-히드록시-1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

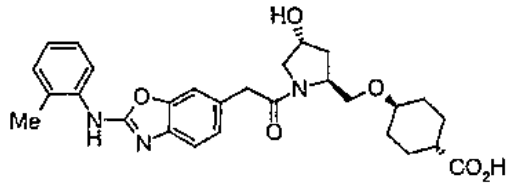


<3293>

<3294> 트랜스-4-[(4R)-히드록시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(50.5 mg, 0.201 mmol), [2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]초산(56.7 mg, 0.201 mmol), HOBt(5.4 mg, 0.040 mmol)를 DMF(2.0 ml)에 용해하고, EDC ·HCl(57.8 mg, 0.301 mmol)을 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 이것을 1N HCl 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔 박층판을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(10:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[(4R)-히드록시-1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(55.5 mg, 53%)를 투명한 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3295> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.01-1.19 (2H, m), 1.29-1.50 (2H, m), 1.79-2.06 (6H, m), 2.10-2.23 (2H, m), 2.35 (3H, s, ArMe), 3.12 (1H, m), 3.32-3.59 (3H, m), 3.61 (3H, s, OMe), 3.71 (2H, s, CH_2), 3.79 (1H, dd, J = 4.4, 10.0 Hz, CH_2), 4.36 (1H, m), 4.52 (1H, m), 7.01-7.45 (total 8H, series of m, ArH, NH).

<3296> [공정 5] 트랜스-4-[(4R)-히드록시-1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<3297>

<3298> 트랜스-4-[(4R)-히드록시-1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(55.5 mg, 0.106 mmol)를 THF(1.0 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(1.0 ml)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl(0.3 ml)을 가하여, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 50℃에서 감압 건조하여 표제물(39.3 mg, 73%)을 담갈색 고형물로서 얻었다.

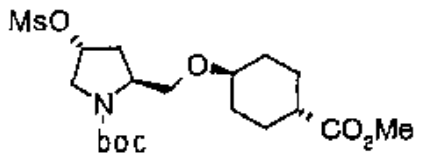
<3299> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.98-1.39 (4H, m), 1.72-2.03 (6H, m), 2.11 (1H, m), 2.29 (3H, s, ArMe), 3.04-3.95 (8H, m), 4.09 (1H, m), 4.25, 4.32 (total 1H, m), 7.00-7.87 (total 8H, series of m, ArH, NH), 9.75 (1H, bs, CO_2H).

<3300> MS (ESI) m/z 508 (M^++1).

<3301> 실시예 123

<3302> 트랜스-4-[1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-페닐티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<3303> [공정 1] 트랜스-4-[N-(tert-부톡시카르보닐)-(4R)-메탄설포닐-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



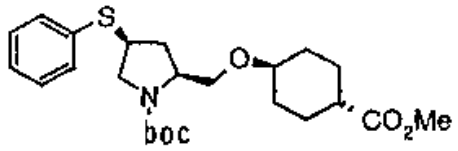
<3304>

<3305> 트랜스-4-[N-(tert-부톡시카르보닐)-(4R)-히드록시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르

(301.6 mg, 0.844 mmol)를 염화메틸렌(6.0 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 트리에틸아민(0.47 ml, 3.375 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드(0.13 ml, 1.687 mmol)를 가하여 동일 온도에서 2.5시간 교반한다. 반응액을 클로로포름으로 희석하고, 이것을 1N HCl 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산-초산에틸(1:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[N-(tert-부톡시카르보닐)-(4R)-메탄설포닐-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(361.1 mg, 98%)를 무색 투명한 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3306> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.12-1.27 (2H, m), 1.35-1.52 (10H, m, including 9H, s at δ: 1.45), 1.64 (1H, m), 1.90-2.05 (4H, m), 2.18-2.40 (3H, m), 3.01 (3H, s, $MeSO_3$), 3.17 (1H, m), 3.43-3.85 (total 7H, m, including 3H, s at δ: 3.64), 3.95-4.12 (1H, m), 5.25 (1H, m, MsOCH).

<3307> [공정 2] 트랜스-4-[N-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-페닐티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

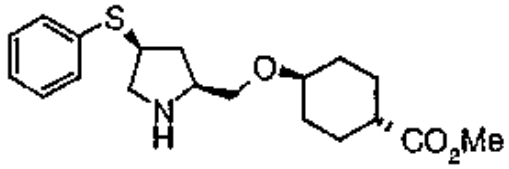


<3308>

<3309> 플루오르화세슘(125.9 mg, 0.829 mmol)을 180℃에서 40분간 감압 건조한다. 반응용기를 질소기류하에서 실온으로 방냉한다. 여기에 DMF(3.0 ml) 및 티오페놀(0.11 ml, 1.078 mmol)을 가하여 실온 교반하에 트랜스-4-[N-(tert-부톡시카르보닐)-(4R)-메탄설포닐-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(361.1 mg, 0.829 mmol)의 DMF(3.5 ml)용액을 적하한다. 반응혼합액을 추가로 50℃에서 18시간 교반한다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 이것을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산-초산에틸(8:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[N-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-페닐티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(367.2 mg, 98%)를 무색 투명한 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3310> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.15-1.32 (2H, m, CH_2), 1.35-1.56 (11H, m, including 9H, s at δ: 1.46), 1.93-2.10 (5H, m, CH_2, CH), 2.27 (1H, m, CH_2), 2.45 (1H, m, CH_2), 3.14-3.27 (2H, m), 3.44-3.79 (total 6H, m, including 3H, s at δ: 3.67), 3.81-4.07 (2H, m), 7.20-7.45 (total 5H, series of m, ArH).

<3311> [공정 3] 트랜스-4-[(4S)-페닐티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

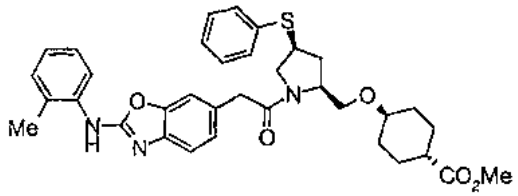


<3312>

<3313> 트랜스-4-[N-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-페닐티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(367.2 mg, 0.817 mmol)를 염화메틸렌(7.0 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 트리플루오로초산(3.5 ml)을 가하여, 반응액을 추가로 실온에서 1.5시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 클로로포름으로 희석하고, 이것을 포화중조수용액 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 트랜스-4-[(4S)-페닐티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(256.3 mg, 90%)를 얻어, 본 화합물은 이 이상 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

<3314> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.17-1.33 (2H, m), 1.35-1.55 (3H, m), 1.91-2.18 (5H, m, CH_2, CH, NH), 2.19-2.39 (2H, m), 2.95 (1H, dd, J = 4.8, 11.6 Hz, CH_2), 3.13-3.33 (3H, m), 3.38-3.54 (2H, m), 3.65 (3H, s, OMe), 3.68 (1H, m), 7.11-7.40 (total 5H, series of m, ArH).

<3315> [공정 4] 트랜스-4-[1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-페닐티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

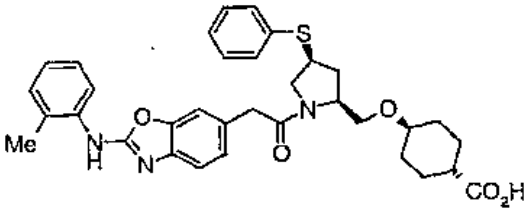


<3316>

<3317> 트랜스-4-[(4S)-페닐티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(256.3 mg, 0.733 mmol), [2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴] 초산(207.0 mg, 0.733 mmol), HOBt(19.8 mg, 0.147 mmol)를 DMF(9.0 ml)에 용해하고, 실온 교반하에 EDC ·HCl(210.9 mg, 1.100 mmol)을 가하여, 반응액을 추가로 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 이것을 1N HCl 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(15:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-페닐티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(quantitative yield)를 담갈색 비결정성 물질로서 얻었다.

<3318> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.04-1.29 (2H, m), 1.30-1.51 (2H, m), 2.78-2.12 (5H, m), 2.19 (1H, m), 2.34 (3H, s, ArMe), 2.37 (1H, m), 3.12 (1H, m), 3.23 (1H, dd, J = 10.0 Hz), 3.49 (1H, m), 3.55-3.67 (6H, m, including 3H, s at δ: 3.61), 3.71 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.22 (1H, m), 6.95-7.10 (2H, m, ArH), 7.15-7.40 (9H, m, ArH), 7.90 (1H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.99 (1H, s, NH).

<3319> [공정 5] 트랜스-4-[1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-페닐티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<3320>

<3321> 트랜스-4-[1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-페닐티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(187.2 mg, 0.305 mmol)를 THF(4.0 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(4.0 ml)를 가하여 실온에서 2일간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl(1.5 ml)을 가하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 50℃에서 감압 건조하여 표제물(160.3 mg, 88%)을 비결정성 물질로서 얻었다.

<3322> IR (ATR) ν 1693, 1639, 1573, 1438 cm^{-1};

<3323> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.00-1.21 (2H, m), 1.22-1.38 (2H, m), 1.75-1.97 (5H, m), 2.11 (1H, m), 2.30 (3H, s, ArMe), 2.42 (1H, m), 3.01-4.15 (total 9H, series of m), 7.01 (1H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.08 (1H, dd, J = 7.6 Hz, ArH), 7.20-7.44 (9H, m, ArH), 7.79 (1H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 9.62 (1H, br s).

<3324> MS (ESI) m/z 600 (M^++1);

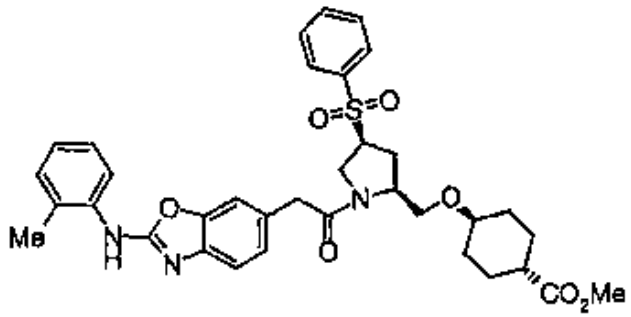
<3325> Anal. Calcd for $C_{34}H_{37}N_3O_5S$ ·0.5H_2O: C, 67.08; H, 6.29; N, 6.90; S, 5.27.

<3326> Found: C, 67.02; H, 6.05; N, 6.84; S, 5.29.

<3327> 실시예 124

<3328> 트랜스-4-[1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-페닐설포닐-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<3329> [공정 1] 트랜스-4-[1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-페닐설포닐-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



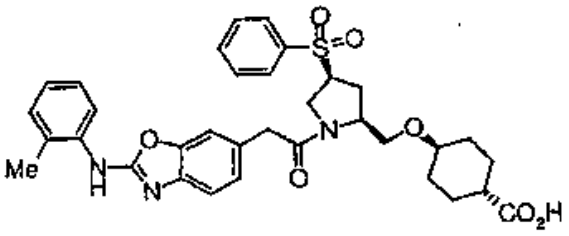
<3330>

<3331> 트랜스-4-[1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-페닐티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(282.9 mg, 0.461 mmol)를 염화메틸렌(6.0 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 m-클로로과안식향산 (198.9 mg, 1.152 mmol)을 가하여 반응액을 동일 온도에서 3.5시간 및 실온에서 5시간 교반한다. 반응액을 클로로포름-메탄올(10:1, v/v)로 희석하고, 이것을 포화중조수용액 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(15:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-페닐설포닐-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(quantitative yield)를 담갈색 비결정성 물질로서 얻었다.

<3332> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.95-1.55 (4H, m), 1.70-2.50 (total 10H, series of m, including total 3H, s at δ: 2.34 and 2.37), 3.00-4.34 (total 12H, series of m, including 3H, s at δ: 3.63), 6.85-8.15 (total 13H, series of m, ArH, NH).

<3333> MS (ESI) m/z 646 (M^++1).

<3334> [공정 2]
트랜스-4-[1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-페닐설포닐-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<3335>

<3336> 트랜스-4-[1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-페닐설포닐-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(297.6 mg, 0.461 mmol)를 THF(6.0 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(6.0 ml)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl(1.7 ml)을 가하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 50℃에서 감압 건조하여 표제물(268.4 mg, 92%)을 비결정성 물질로서 얻었다.

<3337> IR (ATR) ν 1695, 1639, 1575, 1446 cm^{-1};

<3338> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.97-1.22 (2H, m), 1.22-1.40 (2H, m), 1.73-1.98 (4H, m), 2.07-2.25 (3H, m), 2.30 (3H, s, ArMe), 3.03-4.45 (total 9H, series of m), 6.99 (1H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.08 (1H, dd, J = 7.2 Hz, ArH), 7.24 (4H, m, ArH), 7.65-7.96 (total 6H, series of m, ArH), 9.64 (1H, br s).

<3339> MS (ESI) m/z 632 (M^++1);

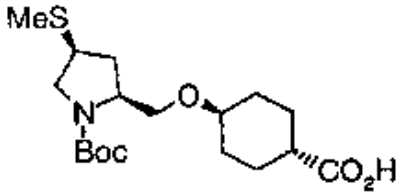
<3340> Anal. Calcd for $C_{34}H_{37}N_3O_7S$ ·0.75H_2O: C, 63.29; H, 6.01; N, 6.51; S, 4.97.

<3341> Found: C, 63.15; H, 5.71; N, 6.33; S, 4.95.

<3342> 실시예 125

<3343> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-메틸티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<3344> [공정 1] 트랜스-4-[N-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-메틸티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

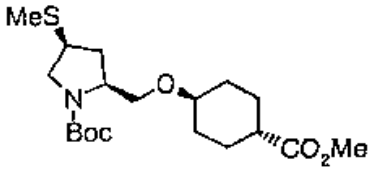


<3345>

<3346> 트랜스-4-[N-(tert-부톡시카르보닐)-(4R)-메탄설포닐-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(95.3 mg, 0.219 mmol)를 DMF(2.0 ml)에 용해하고, 질소기류하, 실온에서 나트륨 티오메톡시드(46.0 mg, 0.656 mmol)를 가하여, 반응혼합액을 60℃에서 18시간 교반한다. 반응액을 냉각하여 초산에틸로 희석한다. 초산에틸용액을 1N HCl 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산-초산에틸(1:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[N-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-메틸티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산(77.2 mg, 95%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3347> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.17-1.34 (2H, m), 1.37-1.55 (11H, m, including 9H, s at δ: 1.46), 1.91 (1H, m), 1.96-2.10 (4H, m), 2.13 (3H, s, SMe), 2.30 (1H, m), 2.38 (1H, m), 3.07-3.18 (2H, m), 3.23 (1H, m), 3.43-4.06 (total 4H, series of m).

<3348> [공정 2] 트랜스-4-[N-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-메틸티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

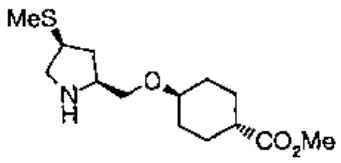


<3349>

<3350> 트랜스-4-[N-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-메틸티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산(77.2 mg, 0.207 mmol)을 벤젠(5.0 ml) 및 메탄올(0.5 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 트리메틸실릴디아조메탄(2M-헥산용액, 1 ml)을 가하여 실온에서 30분 교반한다. 반응액에 0℃에서 초산을 가한다. 반응액을 감압하에 용매를 유거하여 초산에틸로 희석한다. 초산에틸용액을 포화중조수용액 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 트랜스-4-[N-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-메틸티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 (75.6 mg, 94%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다. 본 화합물은 이 이상 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

<3351> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.15-1.32 (2H, m), 1.36-1.54 (11H, m, including 9H, s at δ: 1.46), 1.85-2.08 (5H, m), 2.13 (3H, s, SMe), 2.26 (1H, m), 2.38 (1H, m), 3.05-3.16 (2H, m), 3.21 (1H, m), 3.42-4.05 (total 7H, series of m, including 3H, s at δ: 3.66).

<3352> [공정 3] 트랜스-4-[(4S)-메틸티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

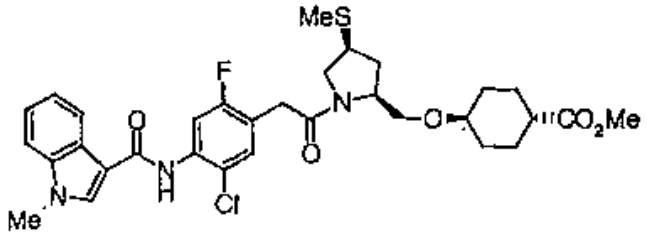


<3353>

<3354> 트랜스-4-[N-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-메틸티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(75.6 mg, 0.195 mmol)를 염화메틸렌(4.0 ml)에 용해하고, 0℃에서 트리플루오로초산(2.0 ml)을 가한 후, 반응 혼합액을 실온에서 2.5시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 클로로포름으로 희석하고, 이것을 포화중조수용액으로 중화 후, 클로로포름-메탄올(10:1, v/v) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 트랜스-4-[(4S)-메틸티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다. 본 화합물은 이 이상 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

<3355> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.18-1.52 (6H, m), 1.94-2.12 (7H, m, including 3H, s at δ: 2.10), 2.20-2.31 (2H, m), 2.90 (1H, dd, J = 8.0, 14.0 Hz), 3.11-3.32 (4H, m), 3.43 (1H, dd, J = 6.2, 9.4 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 5.0, 9.4 Hz).

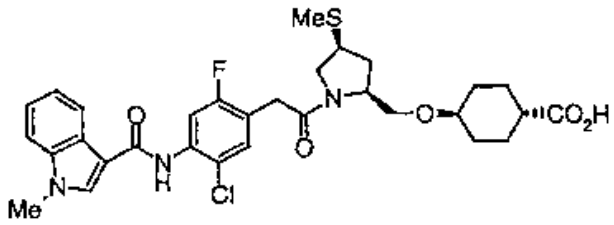
<3356> [공정 4] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-메틸티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

<3357> 

<3358> 트랜스-4-[(4S)-메틸티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(161.6 mg, 0.562 mmol)를 DMF(7.0 ml)에 용해하고, [5-클로로-2-플루오로 -4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(202.8 mg, 0.562 mmol), HOBt (15.2 mg, 0.112 mmol) 및 EDC ·HCl(161.7 mg, 0.843 mmol)을 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 이것을 순차적으로 1N HCl 및 포화중조수용액 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산-초산에틸(1:2, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-메틸티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(328.8 mg, 93%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3359> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.09-1.33 (2H, m), 1.36-1.54 (2H, m), 1.90-2.11 (5H, m), 2.15 (3H, s, SMe), 2.17-2.59 (total 2H, series of m), 3.11-3.23 (2H, m), 3.30 (1H, dd, J = 10.0 Hz), 3.52-3.98 (total 11H, series of m, including 3H, s at δ: 3.62 and 3H, s at 3.89), 4.19-4.44 (total 1H, m), 7.30-7.46 (4H, m), 7.81 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.14 (1H, m), 8.30 (1H, s), 8.51 (1H, dd, J = 10.8 Hz).

<3360> [공정 5] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-메틸티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<3361> 

<3362> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-메틸티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 메틸 에스테르(146.6 mg, 0.234 mmol)를 THF(3.0 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(3.0 ml) 및 메탄올(0.5 ml)을 가하여 실온에서 .5시간 교반한다. 반응액을 감압 농축하고, 1N HCl을 가하여 중화한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 50℃에서 감압 건조하여 표제물(135.0 mg, 94%)을 백색 비결정성 물질로서 얻었다.

<3363> IR (ATR) ν 2935, 1641, 1517 cm^{-1};

<3364> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.08-1.43 (4H, m), 1.76-2.05 (5H, m), 2.14 (3H, s, SMe), 2.16 (1H, m), 2.35 (1H, m), 3.09-3.47 (4H, m), 3.55-3.66 (2H, m), 3.71 (1H, s), 3.80-4.38 (total 5H, series of m, including 3H, s, at δ: 3.89), 7.22 (1H, dd, J = 7.2 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 7.2 Hz), 7.43 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.70 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.31 (1H, s), 9.32 (1H, s).

<3365> MS (ESI) m/z 616 (M^++1);

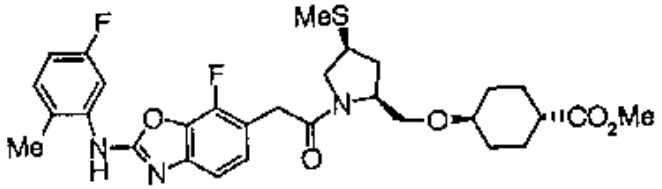
<3366> Anal. Calcd for $C_{31}H_{35}ClFN_3O_5S$ ·0.5H_2O: C, 59.56; H, 5.80; N, 6.72; Cl, 5.67; F, 3.04; S, 5.13.

<3367> Found: C, 59.39; H, 5.53; N, 6.78; Cl, 5.74; F, 2.99; S, 5.12.

<3368> 실시예 126

<3369> 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-메틸티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<3370> [공정 1] 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-메틸티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

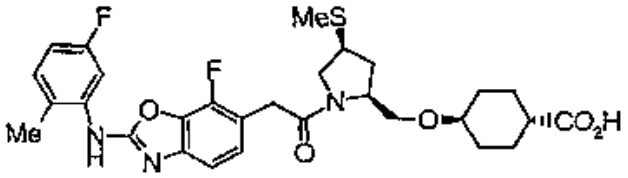


<3371>

<3372> 트랜스-4-[(4S)-메틸티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥실카르복실산 메틸 에스테르(169.4 mg, 0.589 mmol)를 DMF(7.0 ml)에 용해하고, [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산(187.6 mg, 0.589 mmol), HOBt(15.9 mg, 0.118 mmol) 및 EDC ·HCl(169.5 mg, 0.884 mmol)을 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 이것을 순차적으로 1N HCl 및 포화중조수용액 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산-초산에틸(1:2, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-메틸티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(336.0 mg, 97%)를 담황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<3373> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.10-1.35 (2H, m), 1.36-1.55 (2H, m), 1.90-2.61 (total 13H, series of m, including 3H, s at δ: 2.15 and 3H, s at δ: 2.32), 3.13-3.25 (2H, m), 3.31 (1H, dd, J = 9.6 Hz), 3.54-3.80 (total 7H, series of m, including 3H, s at δ: 3.65), 3.87-4.00 (1H, m), 4.20-4.45 (total 1H, m), 6.75 (1H, m), 6.98 (1H, br s), 7.07-7.18 (2H, m), 7.24 (1H, m), 8.11 (1H, dd, J = 2.8, 11.2 Hz).

<3374> [공정 2] 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-메틸티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<3375>

<3376> 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-메틸티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(153.5 mg, 0.261 mmol)를 THF(3.0 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(3.0 ml)를 가하여 실온에서 8시간 교반한다. 반응액을 감압 농축하고 1N HCl을 가하여 중화한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 50℃에서 감압 건조하여 표제물(138.8 mg, 93%)을 백색 비결정성 물질로서 얻었다.

<3377> IR (ATR) ν 2935, 1639, 1577 cm^{-1};

<3378> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.05-1.43 (4H, m), 1.64-2.04 (5H, m), 2.13 (3H, s, SMe), 2.15 (1H, m), 2.30 (3H, s, ArMe), 2.33 (1H, m), 2.95-3.40 (3H, m), 3.54-3.82 (total 4H, series of m), 3.83-4.38 (total 2H, series of m), 6.90 (1H, m), 7.08 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J = 3.2, 8.4 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 7.6 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 3.2, 11.2 Hz), 10.05 (1H, br s, NH), 12.05 (1H, br s, CO_2H).

<3379> MS (ESI) m/z 574 (M^++1);

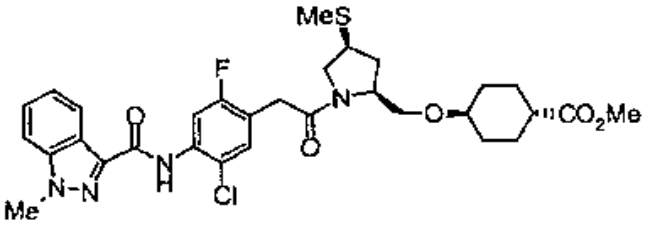
<3380> Anal. Calcd for $C_{29}H_{33}F_2N_3O_5S$ ·0.5H_2O: C, 59.78; H, 5.88; N, 7.21; F, 6.52; S, 5.50.

<3381> Found: C, 59.89; H, 5.65; N, 7.21; F, 6.43; S, 5.44.

<3382> 실시예 127

<3383> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-메틸티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

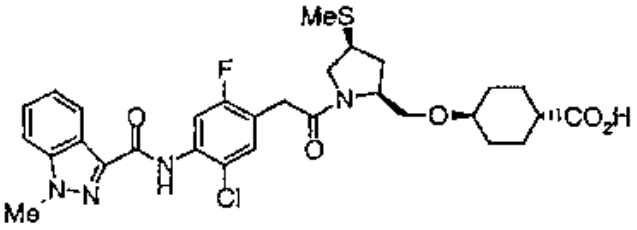
<3384> [공정 1] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-메틸티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

<3385> 

<3386> 트랜스-4-[(4S)-메틸티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥실카르복실산 메틸 에스테르(163.2 mg, 0.568 mmol)를 DMF(7.0 ml)에 용해하고, [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산(205.4 mg, 0.568 mmol), HOBt(15.3 mg, 0.114 mmol) 및 EDC ·HCl(163.3 mg, 0.852 mmol)을 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 이것을 순차적으로 1N HCl 및 포화중조수용액 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산-초산에틸(1:2, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-메틸티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(348.7 mg, 97%)를 담황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<3387> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.10-1.33 (2H, m), 1.37-1.55 (2H, m), 1.92-2.11 (5H, m), 2.15 (3H, s, SMe), 2.25 (1H, m), 2.33-2.59 (total 1H, m), 3.12-3.36 (3H, m), 3.52-3.99 (total 8H, series of m, including 3H, s at δ: 3.62), 4.17 (3H, s), 4.19-4.45 (total 1H, m), 7.29-7.42 (2H, m), 7.45-7.54 (2H, m), 8.38 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.51 (1H, dd, J = 12.0 Hz), 9.50 (1H, s).

<3388> [공정 2] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-메틸티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<3389> 

<3390> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-메틸티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(154.7 mg, 0.245 mmol)를 THF(3.0 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(3.0 ml) 및 메탄올(1.0 ml)을 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압 농축하고 1N HCl을

가하여 중화한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 50℃에서 감압 건조하여 표제물(132.2 mg, 87%)을 백색 비결정성 물질로서 얻었다.

<3391> IR (ATR) ν 2937, 1621, 1529 cm^{-1};

<3392> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.07-1.42 (4H, m), 1.62-2.41 (total 10H, series of m, including 3H, s, at δ: 2.14), 2.95-3.47 (total 3H, series of m), 3.52-3.92 (total 4H, series of m), 4.00-4.39 (total 5H, series of m, including 3H, s, at δ: 4.22), 7.37 (1H, dd, J = 7.6 Hz), 7.49 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 7.6 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 6.4, 11.2 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.73 (1H, s, NH), 12.05 (1H, br s, CO_2H).

<3393> MS (ESI) m/z 617 (M^++1);

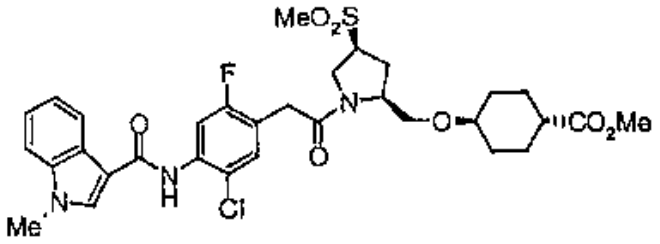
<3394> Anal. Calcd for $C_{30}H_{34}ClFN_4O_5S$ ·0.5H_2O: C, 57.55; H, 5.63; N, 8.95; Cl, 5.66; F, 3.03; S, 5.12.

<3395> Found: C, 57.69; H, 5.43; N, 8.92; Cl, 5.67; F, 3.04; S, 5.18.

<3396> 실시예 128

<3397> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-메탄설포닐-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

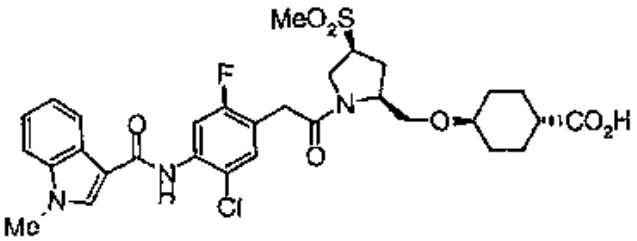
<3398> [공정 1] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-메탄설포닐-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

<3399> 

<3400> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-메틸티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(182.2 mg, 0.289 mmol)를 염화메틸렌(4.0 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 m-클로로과안식향산(149.7 mg, 0.867 mmol)을 가하여 동일 온도에서 2시간 교반한다. 반응액을 클로로포름-메탄올(10:1, v/v)로 희석하고, 이것을 포화중조수용액 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔 박층판을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(10:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-메탄설포닐-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(159.1 mg, 83%)를 황색 기름 상태의 물질로서 얻었다.

<3401> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.09-1.34 (2H, m), 1.35-1.55 (2H, m), 1.88-2.14 (5H, m), 2.27 (1H, m), 2.42-2.67 (total 1H, m), 2.92 and 2.94 (total 3H, s, SO_2Me), 3.14-3.33 (2H, m), 3.44-3.95 (total 11H, series of m, including total 3H, s at δ: 3.62 and 3.67, and 3H, s at 3.90), 4.04-4.60 (total 2H, series of m), 7.30-7.47 (4H, m), 7.83 (1H, s), 8.13 (1H, m), 8.31 (1H, s), 8.53 (1H, dd, J = 12.0 Hz).

<3402> [공정 2] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-메탄설포닐-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<3403>

<3404> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-메탄설포닐-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(159.1 mg, 0.240 mmol)를 THF(3.0 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(3.0 ml)를 가하여 실온에서 4시간 교반한다. 반응액을 감압 농축하고 잔사에 1N HCl을 가하여 중화한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 35℃에서 3일간 감압 건조한다. 조결정을 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(20:1, v/v) 유분으로부터 표제물(107.4 mg, 69%)을 담갈색 비결정성 물질로서 얻었다.

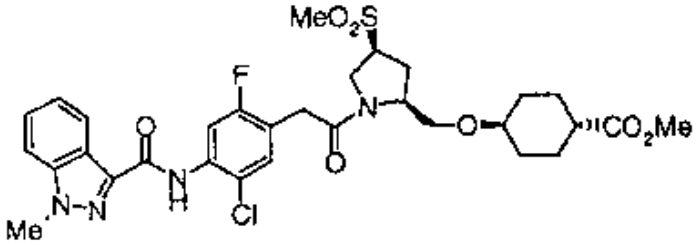
<3405> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.07-1.45 (4H, m), 1.72-2.06 (5H, m), 2.06-2.49 (2H, m), 3.04 and 3.06 (total 3H, s, SO_2Me), 3.13-4.50 (total 12H, series of m, including 3H, s at δ: 3.89), 7.22 (1H, dd, J = 7.6 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 7.6 Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.71 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.31 (1H, s), 9.33 (1H, s, NH), 12.09 (1H, br s, CO_2H).

<3406> MS (ESI) m/z 648 (M^++1).

<3407> 실시예 129

<3408> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-메탄설포닐-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<3409> [공정 1] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-메탄설포닐-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



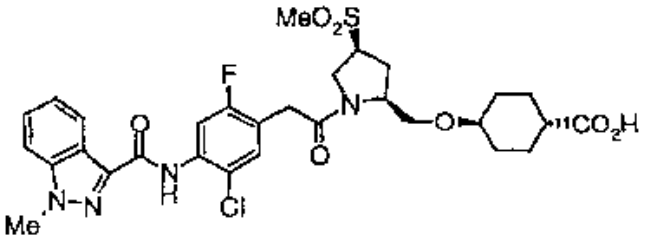
<3410>

<3411> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-메틸티오-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(194.0 mg, 0.307 mmol)를 염화메틸렌(4.0 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 m-클로로과안식향산(159.1 mg, 0.922 mmol)을 가하여 동일 온도에서 3시간 교반한다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 이것을 순차적으로, 아황산나트륨수용액 및 포화중조수용액 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올 (20:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-메탄설포닐-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(quantitative yield)를 백색 비결정성 물질로서 얻었다.

<3412> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.12-1.33 (2H, m), 1.37-1.55 (2H, m), 1.92-2.13 (4H, m), 2.20-2.67 (total 3H, series of m), 2.92 and 2.95 (total 3H, s, SO_2Me), 3.25 (1H, m), 3.46-3.92 (total 9H, series of m, including total 3H, s at δ: 3.63 and 3.66), 4.14 (1H, m), 4.18 (3H, s, NMe), 4.39 and 4.55 (total 1H, m), 7.30-7.42 (2H, m), 7.42-7.54 (2H, m), 8.39 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.53 (1H, dd, J = 12.4 Hz), 9.51 (1H, s).

<3413> [공정 2] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-메탄설

포닐-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<3414>

<3415> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-메탄설포닐-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(203.8 mg, 0.307 mmol)를 THF(4.0 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(4.0 ml) 및 메탄올(0.5 ml)을 가하여 실온에서 3.5시간 교반한다. 반응액을 감압 농축하고 잔사에 1N HCl을 가하여 중화 후, 물로 희석하여 클로로포름-메탄올(10:1, v/v) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(10:1, v/v) 유분으로부터 표제물(quantitative yield)을 백색 비결정성 물질로서 얻었다.

<3416> IR (ATR) ν 2935, 1621, 1525 cm^{-1};

<3417> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.11-1.34 (2H, m), 1.38-1.57 (2H, m), 1.80-2.14 (5H, m), 2.30 (1H, m), 2.49 and 2.60 (total 1H, m), 2.92 and 2.95 (total 3H, s, SO_2Me), 3.25 (1H, m), 3.46-3.92 (6H, m), 4.06-4.60 (total 5H, series of m, including 3H, s at δ: 4.17), 7.29-7.42 (2H, m), 7.42-7.55 (2H, m), 8.38 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.53 (1H, dd, J = 12.0 Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.71 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 9.51 (1H, s).

<3418> MS (ESI) m/z 649 (M^++1);

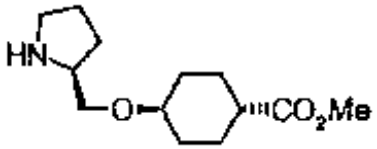
<3419> Anal. Calcd for $C_{30}H_{34}ClFN_4O_7S$ ·0.5H_2O ·1.5HCl: C, 50.55; H, 5.16; N, 7.86; Cl, 12.43; F, 2.67; S, 4.50.

<3420> Found: C, 50.53; H, 4.75; N, 7.62; Cl, 12.43; F, 2.62; S, 4.40.

<3421> 실시예 130

<3422> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 :

<3423> [공정 1] 트랜스-4-[(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



<3424>

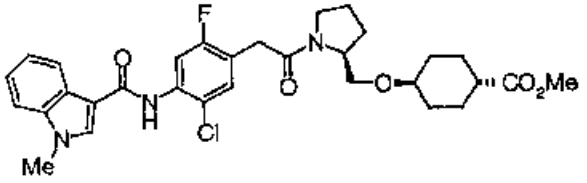
<3425> 4-[(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(2.0 g, 7.36 mmol)를 초산-메탄올(1:10, 55 ml)에 용해하고, 로듐/알루미나(1 g)를 가하여 실온 3.8기압에서 15시간 접촉수소화를 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 제거하고, 여액을 감압하에 용매를 유거하여 4-[(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(1.71 g)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다. 본 화합물을 아세토니트릴-물(1:1, 40 ml)에 용해하고, 트리에틸아민(1.5 ml, 10.6 mmol) 및 디-tert-부틸 디카보네이트(1.7 g, 7.80 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 초산에틸(300 ml)로 희석하고, 이것을 순차적으로, 1N HCl(100 ml) 및 포화식염수(100 ml) 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(2.26 g)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다. 본 기름상태의 물질을 메탄올(50 ml)에 용해하고, 나트륨메톡시드(1.07 g, 19.9 mmol)를 가하여 15시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 1N HCl(100 ml)에 부어 클로로포름(2 ×100 ml)으로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘

으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 유상의 잔사를 메탄올/벤젠(1:4, 60 ml)에 용해하고, 실온 교반하에 (트리메틸실릴)디아조메탄 (2M-헥산용액)을 카르복실산의 소실을 TLC로 확인될 때까지 서서히 가한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 1:1의 시스 이성체 및 트랜스 이성체의 혼합물인 4-[(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르를 기름상태의 물질로서 얻었다. 트랜스-이성체는 플래쉬 컬럼크로마토그래피(Biotage)로 정제하여, 헥산-초산에틸(4:1) 유분으로부터 트랜스-이성체를 얻고, 이것을 트리플루오로초산(5 ml) 및 염화메틸렌(5 ml)에 용해하여 실온에서 15분 교반한다. 반응액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 포화중조수용액으로 중화한 후, 클로로포름(200 ml)으로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 트랜스-4-[(2S)-피롤리디닐메톡시] -1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(504 mg)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3426> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20-1.29 (m, 2H), 1.34-1.51 (m, 3 H), 1.66-2.10 (series of m, 7 H), 2.23-2.31 (m, 1 H), 2.83-2.89 (m, 1 H), 2.95-3.01 (m, 1 H), 3.20-3.28 (m, 2 H), 3.32-3.36 (m, 1 H), 3.44-3.48 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H).

<3427> MS (ESI) m/z 242 (M^++1).

<3428> [공정 2] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

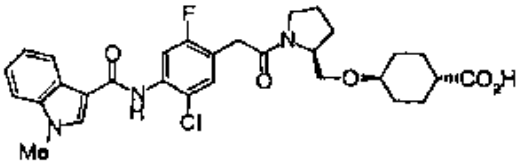
<3429> 

<3430> [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(344 mg, 0.953 mmol) 및 트랜스-4-[(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(230 mg, 0.953 mmol)를 DMF(10 ml) 중, EDC·HCl(274 mg, 1.43 mmol), DMAP(촉매량) 및 HOBt(촉매량)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액에 초산에틸(200 ml) 및 포화식염수(100 ml)를 가하여 유기층을 분리한다. 유기층을 포화식염수(100 ml)세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 클로로포름-초산에틸(4:1) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(556 mg, 100%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3431> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.12-2.32 (series of m, 13 H), 3.15-4.25 (series of m, 14 H), 7.32-7.44 (m, 4 H), 7.81 (m, 1 H), 8.14 (m, 1 H), 8.29 (br s, 1 H), 8.48-8.52 (m, 1 H).

<3432> MS (ESI) m/z 584 (M^++1).

<3433> [공정 3] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산의 합성

<3434> 

<3435> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(556 mg, 0.953 mmol)에 THF(10 ml) 및 0.25N NaOH(10 ml, 2.50 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(100 ml)에 부어 클로로포름-메탄올(5:1, 2 ×100 ml)로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 클로로포름 및 헥산을 가하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 감압 건조하여 표제물(400 mg, 74%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<3436> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.13-2.34 (series of m, 13 H), 3.16-4.24 (series of m, total 11 H), 7.32-7.44 (m, 4 H), 7.81 (s, 1 H), 8.11-8.14 (m, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.46-8.51 (m, 1 H).

<3437> MS (FAB) m/z 570 (M^++1);

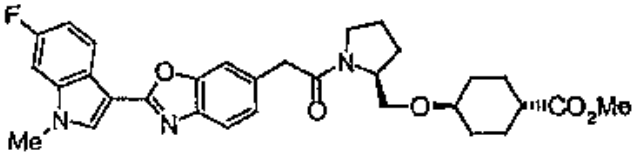
<3438> Anal. Calcd for $C_{30}H_{33}ClN_3O_5$ ·0.25 H_2O: C, 62.71; H, 5.88; N, 6.96.

<3439> Found: C, 62.55; H, 5.99; N, 6.96.

<3440> 실시예 131

<3441> 트랜스-4-[1-[[2-(6-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 :

<3442> [공정 1] 트랜스-4-[1-[[2-(6-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

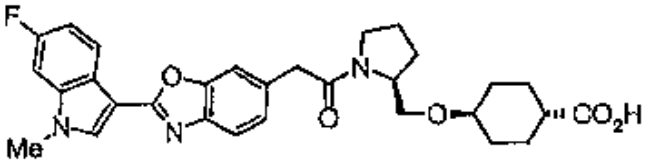
<3443> 

<3444> [2-(6-플루오로-1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]초산(200 mg, 0.617 mmol) 및 트랜스-4-[(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(149 mg, 0.617 mmol)를 DMF(10 ml) 중, EDC·HCl(177 mg, 0.926 mmol), DMAP(촉매량) 및 HOBt(촉매량)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액에 초산에틸(200 ml) 및 포화식염수(100 ml)를 가하여 유기층을 분리한다. 유기층을 포화식염수(100 ml)세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-초산에틸(10:1) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[2-(6-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(338 mg, 100%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3445> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.11-1.48 (series of m, 4 H), 1.86-2.06 (m, 8 H), 2.18-2.35 (m, 1 H) 3.16-4.27 (series of m, 14 H), 7.05-7.24 (m, 3 H), 7.50-7.52 (m, 1 H), 7.62-7.67 (m, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.38 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1 H).

<3446> MS (ESI) m/z 549 (M^++1).

<3447> [공정 2] 트랜스-4-[1-[[2-(6-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산의 합성

<3448> 

<3449> 트랜스-4-[1-[[2-(6-플루오로-1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(338 mg, 0.617 mmol)에 THF(10 ml) 및 0.25N NaOH(10 ml, 2.50 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(100 ml)에 부어 클로로포름-메탄올(5:1, 2 ×100 ml)로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(10:1) 유분으로부터 표제물(202 mg, 49%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<3450> ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 1.07-1.35 (m, 4 H), 1.83-1.93 (m, 8 H), 2.13 (m, 1 H), 3.12-4.21 (series of m, 11 H), 7.14-7.22 (m, 2 H), 7.51-7.54 (m, 2 H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.28-8.33 (m, 2 H).

<3451> MS (FAB) m/z 534 (M^++1);

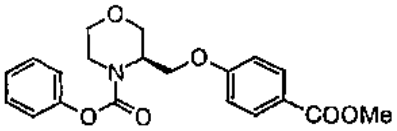
<3452> Anal. Calcd for $C_{30}H_{32}N_3O_5$ ·0.5 H_2O: C, 66.41; H, 6.13; N, 7.74.

<3453> Found: C, 66.60; H, 6.23; N, 7.46.

<3454> 실시예 132

<3455> 트랜스-4-[4-[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]-(3S)-모폴리닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<3456> [공정 1] 4-[4-N-벤질옥시카르보닐-(3S)-모폴리닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성



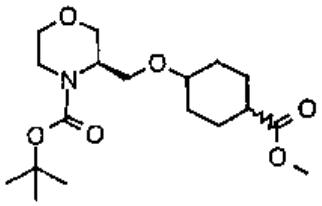
<3457>

<3458> 4-N-벤질옥시카르보닐-(3S)-모폴린메탄올(1.42 g, 5.65 mmol), 4-히드록시안식향산 메틸 에스테르(860 mg, 5.65 mmol), 트리페닐포스핀(1.93 g, 7.35 mmol)을 THF(15 ml)에 용해하고, DIAD(1.44 ml, 7.35 mmol)를 가하여 18시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피(middle pressure chromatography system: YAMAZEN YFLC-5404-FC, 클로로포름, Ø 37 mm ×300 mm, 12 ml/min)로 정제하여, 4-[4-N-벤질옥시카르보닐-(3S)-모폴리닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(2.18 g, 100%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3459> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.20-4.40 (m, 9 H), 3.88 (d, J = 7.8 Hz, 3 H), 4.96 (m, 2 H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.54 (m, 5 H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 2 H).

<3460> MS (ESI) m/z, 386 (M^++1).

<3461> [공정 2] 4-[4-tert-부톡시카르보닐-(3S)-모폴리닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

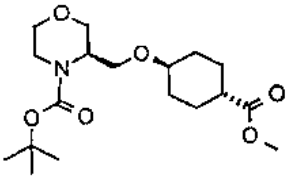


<3462>

<3463> 4-[4-N-벤질옥시카르보닐-(3S)-모폴리닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르 (2.18 g, 5.65 mmol)를 메탄올/트리플루오로초산(40 ml, 1:1)에 용해하고, 50% 로듐-알루미나/탄소(1 g)를 가하여, 5기압의 수소하 실온에서 48시간 촉매 환원을 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 제거하고, 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 THF(20 ml)에 용해하고, 트리에틸아민(3.9 ml, 28.3 mmol) 및 디-tert-부틸 디카보네이트(1.85 g, 8.5 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하고, 잔사에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피(middle pressure chromatography system: YAMAZEN YFLC-5404-FC)로 정제하여 4-[4-tert-부톡시카르보닐-(3S)-모폴리닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르를 엿상태의 물질로서 얻었다.

<3464> MS (ESI) m/z 252 (M^++1).

<3465> [공정 3] 트랜스-4-[4-tert-부톡시카르보닐-(3S)-모폴리닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



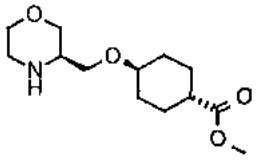
<3466>

<3467> 전 공정에서 얻은 시스 및 트랜스 이성체의 혼합물인 4-[4-tert-부톡시카르보닐-(3S)-모폴리닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(450 mg, 1.21 mmol)를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(Biotage, flush chromatography No.2, 195-s, 톨루엔/초산에틸, 9:1)로 분리하여, 트랜스-4-[4-tert-부톡시카르보닐-(3S)-모폴리닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(45 mg, 10%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3468> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.28 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 2.05 (m, 4H), 2.28 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.48 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.70 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 11.3 Hz, 2H).

<3469> MS (ESI) m/z 357 (M^++1).

<3470> [공정 4] 트랜스-4-[(3S)-모폴리닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



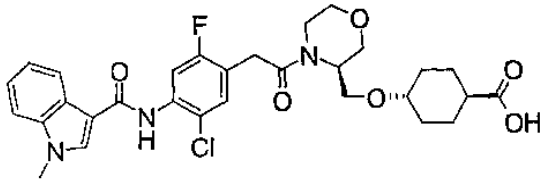
<3471>

<3472> 트랜스-4-[4-tert-부톡시카르보닐-(3S)-모폴리닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(45 mg, 0.13 mmol)를 염화메틸렌/트리플루오로초산(15 ml, 2:1)에 용해하여 실온에서 2시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 포화중조수용액을 가하여 중화한다. 이것을 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 트랜스-4-[(3S)-모폴리닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(29 mg, 91%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3473> ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 1.20 (m, 2H), 1.48 (AB type q, J = 10.5 Hz, 2H), 2.05 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.40 (dd, J = 4.0, 8.8 Hz, 1H), 3.53 (dt, J = 3.0, 10.5 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.77 (dt, J = 2.5, 8.8 Hz, 2H).

<3474> MS (ESI) m/z 258 $(M+1)^+$.

<3475> [공정 5] 트랜스-4-[4-[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]-(3S)-모폴리닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<3476>

<3477> 트랜스-4-[(3S)-모폴리닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(29 mg, 0.11 mmol), [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(41 mg, 0.1 mmol), EDC ·HCl(33 mg, 0.17 mmol), HOBt(29 mg, 0.21 mmol) 및 DMAP(촉매량)을 DMF(2.5 ml) 중, 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 초산에틸(50 ml)로 희석하고, 이것을 1N HCl 및 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조한다. 추출액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 THF(6 ml) 및 0.25M NaOH(0.68 ml, 0.17 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(57 mg, 86%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<3478> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.20 (m, 3H), 1.35 (m, 3H), 1.92 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.50-3.85 (m, 7H), 3.88 (s, 3H), 4.05 and 4.30 (2m, total, 2H), 7.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.8 Hz, 19.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 5.8 Hz, 10.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.31 (s, 1H).

<3479> MS (ESI) m/z 587 $(M+1)^+$;

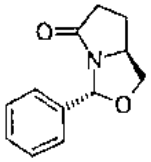
<3480> Anal. Calcd for $C_{30}H_{33}ClFN_3O_6$: C, 61.48; H, 5.68; N, 7.17.

<3481> Found: C, 61.06; H, 5.73; N, 6.88.

<3482> 실시예 133

<3483> 트랜스-4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<3484> [공정 1] (2R,5S)-2-페닐-3-옥사-1-아자비시클로[3.3.0]옥탄-8-온의 합성

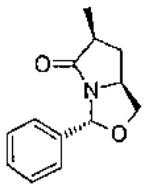
<3485> 

<3486> (5S)-히드록시메틸피롤리딘-2-온(72 g, 0.63 mol), 벤즈알데히드(79.6 g, 0.75 mol) 및 p-톨루엔설폰산(1.6 g, 9.4 mmol)을 톨루엔(500 ml) 중, Dean-Stark 수분 분리장치를 사용하여 48시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각 후, 물(300 ml)을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화중조수용액 및 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 감압 증류하여 (2R,5S)-2-페닐-3-옥사-1-아자비시클로[3.3.0]옥탄-8-온(71 g, 56%)을 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3487> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.95 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.40 (m, 2H).

<3488> MS (ESI) m/z 204 $(M+1)^+$.

<3489> [공정 2] (2R,5S,7S)-7-메틸-2-페닐-3-옥사-1-아자비시클로[3.3.0]옥탄-8-온의 합성

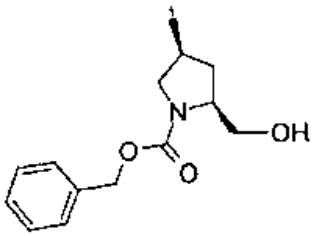
<3490> 

<3491> (2R,5S)-2-페닐-3-옥사-1-아자비시클로[3.3.0]옥탄-8-온(5.08 g, 25 mmol)의 THF(30 ml)용액에 -78℃에서 교반하에 리튬 디이소프로필아미드(2.0M 용액 in THF, 13.1 ml, 26.3 mmol)를 적하한다. 반응액을 동일 온도에서 15분 교반 후, 요오드화메틸(7.78 ml, 125 mmol)을 가하여 추가로 -40℃에서 30분 교반한다. 반응액을 얼음-포화염화암모늄 수용액에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피(middle pressure Yamazen, linear gradient of n-헥산/초산에틸 4:1~1:1, 30 ml/min, Ø50 mm ×300 mm, range 0.32)로 정제하여, (2R,5S,7S)-7-메틸-2-페닐-3-옥사-1-아자비시클로[3.3.0]옥탄-8-온(3.8 g, 70%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3492> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.23 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.54 (m, 1H, 3-H), 2.62 (m, 1H), 2.95 (m, 1H, 4-H), 3.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 2-H), 4.22 (dd, J = 6.5, 8.0 Hz), 6.33 (s, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.46 (m, 2H).

<3493> MS (ESI) m/z 218 $(M+1)^+$.

<3494> [공정 3] 1-N-벤질옥시카르보닐-(4S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메탄올의 합성



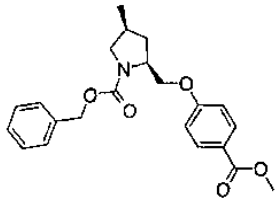
<3495>

<3496> 수소화리튬알루미늄(1.05 g, 26.2 mmol)을 THF(10 ml)에 현탁하고, 60℃에서 교반하에 (2R,5S,7S)-7-메틸-2-페닐-3-옥사-1-아자비시클로[3.3.0]옥탄-8-온(3.79 g, 17.5 mmol)의 THF(30 ml)용액을 적하한다. 적하 종료 후, 반응액을 추가로 1시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하고, 티오황산나트륨(6.5 g, 26.2 mmol) 및 얼음(500 ㎤)에 부어 초산에틸(500 ml)로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사에 에탄올/초산(45 ml, 1:2) 및 10% 팔라듐/탄소(400 mg)를 가하여 실온 3.5기압의 수소하에서 24시간 촉매 환원을 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 제거하고, 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 추가로 톨루엔을 가하여 수분을 공비 제거한다. 얻어진 잔사에 THF/물(4:1, 35 ml) 및 탄산칼륨(2.54 g, 18.4 mmol)을 가하고, 이것을 0℃에서 교반하에 벤질옥시카르보닐 클로라이드(30-35% 톨루엔용액, 10.2 ml, 17.9 mmol)를 적하한다. 적하 종료 후, 반응액을 추가로 동일 온도에서 30분 교반한다. 반응액을 초산에틸 및 포화염화암모늄수용액의 냉각용액에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼클로마토그래피(middle pressure Yamazen, linear gradient of n-헥산/초산에틸 4:1~7:3, 30 ml/min, Ø50 mm ×150 mm, range 0.32)로 정제하여 1-N-벤질옥시카르보닐-(4S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메탄올(2.46 g, 56%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3497> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.01 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.12 (AB type q, J = 12.5 Hz, 4-H), 1.70 (br, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.82 (t, J = 10.5 Hz), 3.63 (dd, J = 7.4 Hz, 11.8 Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.79 (t, J = 8.5 Hz), 3.98 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.36 (m, 5H).

<3498> MS (ESI) m/z 250 $(M+1)^+$.

<3499> [공정 4] 4-(1-N-벤질옥시카르보닐-(4S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시)안식향산 메틸 에스테르의 합성



<3500>

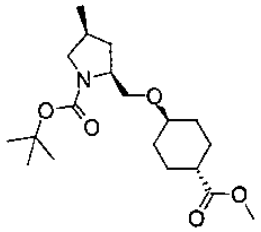
<3501> 1-N-벤질옥시카르보닐-(4S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메탄올(2.06 g, 8.26 mmol) 및 트리에틸아민(3.45 ml, 24.8 mmol)을 염화메틸렌(40 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 메탄설포닐 클로라이드(1.15 ml, 14.9 mmol)를 적하한다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 1M HCl에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사에 DMF(40 ml), 탄산칼륨(1.71 g, 12.4 mmol) 및 4-히드록시안식향산 메틸 에스테르(3.77 g, 24.8 mmol)를 가하여 100℃에서 2시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각하고, 에테르 및 물을 가하여 에테르로 추출한다. 추출액을 1M NaOH(3회) 및 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(9:1~7:3) 유분으로부터 4-(1-N-벤질옥시카르보닐-(4S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시)안식향산 메틸 에스테르(2.27 g, 72%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3502> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.08 (m, 3H), 1.61 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.88 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 3.80-4.00 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.20 (m, 2H), 5.12 (m, 2H), 6.78 and 6.92 (d, J = 8.1Hz, total 2H),

7.32 (m, 5H), 7.90 and 7.92 (d, J = 7.8 Hz, total 2H).

<3503> MS (ESI) m/z 384 $(M+1)^+$.

<3504> [공정 5] 트랜스-4-(1-N-tert-부톡시카르보닐-(4S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시)시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



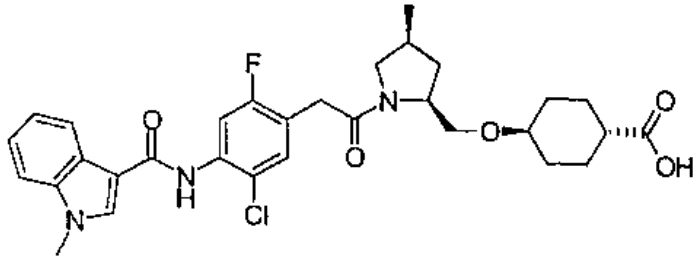
<3505>

<3506> 4-(1-N-벤질옥시카르보닐-(4S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시)안식향산 메틸 에스테르(2.27 g, 5.92 mmol) 및 5% 팔라듐/탄소(389 mg)에 메탄올/초산(30 ml, 10:1)을 가하여 실온, 2기압의 수소하에 18시간 촉매 환원을 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 제거하고, 여액에 초산(10 ml) 및 로듐-알루미나(700 mg)를 가하여 실온, 4기압의 수소하에 24시간 촉매수소화를 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 제거하고, 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사에 염화메틸렌(30 ml), 트리에틸아민(2.48 ml, 17.8 mmol) 및 3-tert-부틸 디카보네이트(1.94 g, 8.89 mmol)를 가하여 실온에서 3시간 교반한다. 반응액 15% 구연산을 가하여 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼클로마토그래피 (middle pressure Yamazen, linear gradient of n-헥산/초산에틸 9:1~1:1)로 정제한다. 정제물에 에탄올(50 ml) 및 나트륨에톡시드(3.02 ml, 8.9 mmol)를 가하여 18시간 가열 환류한다. 반응액에 1M NaOH를 가하여 알칼리성으로 하고, 반응혼합액을 추가로 3시간 가열 환류한다. 반응혼합액을 냉각 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사에 15% 구연산을 가하여 클로로포름/메탄올 혼합액으로 추출한다. 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사에 THF/DMF(30 ml, 2:1) 및 요오드화에틸(2.4 ml, 29.5 mmol) 및 DBU(1.33 ml, 8.8 mmol)를 가하여 18시간 교반한다. 반응액에 15% 구연산을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피(Biotage, KP-SIL, 32-63 m, 1000 g, n-헥산/초산에틸 9:1)로 정제하여 트랜스-4-(1-N-tert-부톡시카르보닐-(4S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시)시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(404 mg, 19%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3507> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.25-1.70 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.82 (m, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.70 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.35-3.90 (m, 4H), 3.62 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.3 Hz, 2H).

<3508> MS (ESI) m/z 392 $(M+Na)^+$.

<3509> [공정 6] 트랜스-4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<3510>

<3511> 트랜스-4-(1-N-tert-부톡시카르보닐-(4S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시)시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(147 mg, 0.397 mmol)에 염화메틸렌(15 ml) 및 트리플루오로초산(15 ml)을 가하여 실온에서 1시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 클로로포름/포화중조수용액을 가하여 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 DMF(5 ml)에 용해하고, [5-

클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(143 mg, 0.397 mmol), HOBt(102 mg, 0.75 mmol), DMAP(촉매량) 및 EDC ·HCl 염(114 mg, 0.6 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1M HCl에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔(middle pressure Yamazen, 클로로포름, 10 ml/min, Ø15 mm ×300 mm)을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제한다. 얻어진 생성물에 THF(6 ml) 및 0.25M NaOH(3.6 ml, 0.9 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 물에 붓고 1M HCl을 가하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(110 mg, 48%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<3512> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.12 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 1.10-1.50 (m, 6H), 1.85-2.15 (m, 6H), 2.60 (m, 1H), 2.90 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.50-4.20 (m, 5H), 2.90 (s, 3H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H).

<3513> MS (ESI) m/z 585 $(M+1)^+$;

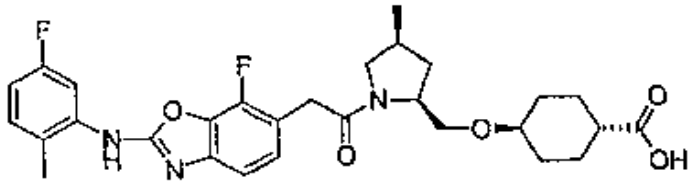
<3514> Anal. Calcd for $C_{31}H_{35}ClFN_3O_5$ ·0.5 H_2O: C, 62.78; H, 6.12; N, 7.08.

<3515> Found: C, 62.58; H, 5.98; N, 7.35.

<3516> 실시예 134

<3517> 트랜스-4-[1-[7-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시)시클로헥산카르복실산 :

<3518> [공정 1] 트랜스-4-[1-[7-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시)시클로헥산 카르복실산의 합성

<3519> 

<3520> 트랜스-4-(1-N-tert-부톡시카르보닐-(4S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시)시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(147 mg, 0.397 mmol)에 염화메틸렌(15 ml) 및 트리플루오로초산(15 ml)을 가하여 실온에서 1시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 클로로포름/포화중조수용액을 가하여 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 DMF(5 ml)에 용해하고, 7-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]초산(126 mg, 0.397 mmol), HOBt(102 mg, 0.75 mmol), DMAP(촉매량) 및 EDC ·HCl 염(114 mg, 0.6 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1M HCl에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피(middle pressure Yamazen, 클로로포름, 10 ml/min, Ø15 mm ×300 mm)로 정제한다. 정제물에 THF(6 ml) 및 0.25M NaOH(3.6 ml, 0.9 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 물에 붓고 1M HCl을 가하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(129 mg, 60%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<3521> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.01 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.05-1.50 (m, 6H), 1.80-2.20 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.95 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.40-3.60 (m, 3H), 5.71 (s, 1H), 5.80-4.00 (m, 1H), 6.90 (dt, J = 2.5, 8.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 2.5, 11.3 Hz, 1H).

<3522> MS (ESI) m/z 542 $(M+1)^+$;

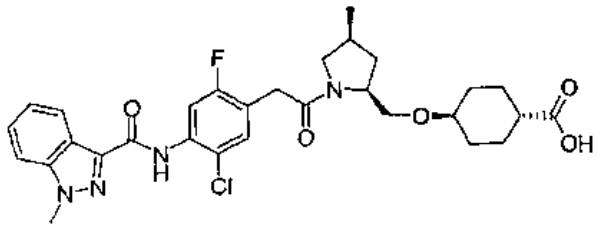
<3523> Anal. Calcd for $C_{29}H_{33}F_2N_3O_5$ ·0.5 H_2O: C, 63.26; H, 6.32; N, 7.63.

<3524> Found: C, 63.34; H, 6.17; N, 7.64.

<3525> 실시예 135

<3526> 트랜스-4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-1H-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산 카르복실산 :

<3527> [공정 1] 트랜스-4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-1H-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산 카르복실산의 합성



<3528>

<3529> 트랜스-4-(1-N-tert-부톡시카르보닐-(4S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시)시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(147 mg, 0.397 mmol)에 염화메틸렌(15 ml) 및 트리플루오로초산(15 ml)을 가하여 실온에서 1시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 클로로포름/포화중조수용액을 가하여 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 DMF(5 ml)에 용해하고, [2-플루오로-5-클로로-4-[(1-메틸-1H-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산(144 mg, 0.397 mmol), HOBt(102 mg, 0.75 mmol), DMAP(촉매량) 및 EDC ·HCl(114 mg, 0.6 mmol)을 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1M HCl에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피(middle pressure Yamazen, 클로로포름, 10 ml/min, Ø15 mm ×300 mm)로 정제한다. 정제물에 THF(6 ml) 및 0.25M NaOH(3.6 ml, 0.9 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 물에 붓고 1M HCl을 가하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(89 mg, 38%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<3530> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.03 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.10-1.50 (m, 6H), 1.83-2.20 (m, 6H), 2.50 (m, 1H), 2.90 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.50-4.05 (m, 5H), 4.21 (s, 3H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

<3531> MS (ESI) m/z 586 $(M+1)^+$;

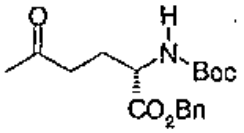
<3532> Anal. Calcd for $C_{30}H_{34}ClFN_4O_5$ ·0.75 H_2O: C, 60.20; H, 5.98; N, 9.36.

<3533> Found: C, 60.49; H, 5.99; N, 9.10.

<3534> 실시예 136

<3535> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴)카르보닐아미노]페닐]아세틸]-(5S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산 카르복실산 :

<3536> [공정 1] (2S)-N-tert-부톡시카르보닐아미노-5-옥소헥산산 벤질 에스테르의 합성



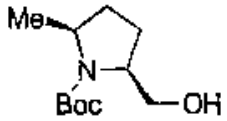
<3537>

<3538> N-tert-부톡시카르보닐-(2S)-피로글루타민산 벤질 에스테르(20.5 g, 64.2 mmol)를 THF(500 ml)에 용해하고, -78℃에서 교반하에 메틸리튬(1.04M 에테르용액, 61.7 ml, 64.2 mmol)을 적하한다. 반응액을 교반하에 서서히 실온으로 되돌려 실온에서 18시간 교반한다. 반응액에 포화염화암모늄수용액을 가하여 감압하에 농축 후, 에테르로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산/초산에틸(3/1) 유분으로부터 (2S)-N-tert-부톡시카르보닐아미노-5-옥소헥산산 벤질 에스테르(8.37 g, 39%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3539> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.43 (s, 9 H), 1.61-2.15 (series of m, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.41-2.55 (m, 2 H), 4.30 (brs, 1 H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 5.12-5.21 (m, 2 H), 7.29-7.37 (m, 5 H);

<3540> MS (ESI) m/z 336 (M^++H).

<3541> [공정 2] N-tert-부톡시카르보닐-(5S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메탄올의 합성

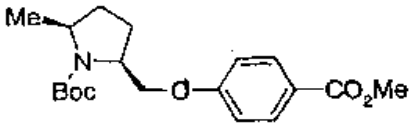


<3542>

<3543> (2S)-N-tert-부톡시카르보닐아미노-5-옥소헥산산 벤질 에스테르(7.61 g, 22.7 mmol)에 염화메틸렌(50 ml) 및 트리플루오로초산(20 ml)을 가하여 실온에서 1시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 톨루엔을 가하여 과잉의 트리플루오로초산을 감압하에 공비 제거한다. 얻어진 잔사에 10%-팔라듐/탄소(500 mg) 및 메탄올(100 ml)을 가하여 실온에서 상압하에 접촉환원을 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 제거하고, 여액을 감압하에 용매 유거하여 갈색 기름상태의 물질을 얻었다. 여기에 디-tert-부틸 디카보네이트(7.43 g, 34.0 mmol), 메탄올/물(6/1, 140 ml) 및 1N NaOH(56.7 ml, 56.7 mmol)를 가하여 실온에서 30분 교반한다. 반응액을 감압하에 농축하여 클로로포름/메탄올(10/1) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산/초산에틸(1/3) 유분으로부터 기름상태의 물질을 얻었다. 이 기름상태의 물질을 THF(100 ml)에 용해하고, 실온 교반하에 보란-디메틸설피드(약 10M 용액, 4.54 ml, 45.4 mmol)를 가하여 반응혼합액을 60℃에서 1시간 교반한다. 반응액을 냉각하고, 얼음물 및 1N HCl을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산/초산에틸(1/1) 유분으로부터 N-tert-부톡시카르보닐-(5S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메탄올(2.03 g, total 42%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3544> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.48 (s, 9 H), 1.48-1.64 (m, 2 H), 1.90-2.11 (m, 2 H), 3.52-3.57 (m, 1 H), 3.68-3.70 (m, 1 H), 3.94-4.13 (m, 2 H).

<3545> [공정 3] 4-[N-tert-부톡시카르보닐-(5S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성



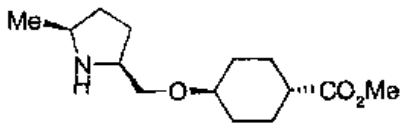
<3546>

<3547> N-tert-부톡시카르보닐-(5S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메탄올(2.02 g, 9.38 mmol), 트리페닐포스핀(2.95 g, 11.3 mmol) 및 4-히드록시안식향산 메틸 에스테르(1.43 g, 9.38 mmol)를 THF(50 ml)에 용해하고, 아조디카르복실산 디이소프로필 에스테르(2.14 ml, 10.3 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산/초산에틸(3/1) 유분으로부터 4-[N-tert-부톡시카르보닐-(5S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(3.27 g, 100%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3548> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.24 (brs, 3 H), 1.49 (s, 9 H), 1.55-1.70 (m, 2 H), 1.94-2.11 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.88 (overlap, 1 H), 4.06-4.20 (m, 2 H), 6.93-6.96 (m, 2 H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2 H).

<3549> MS (ESI) m/z 350 (M^++H).

<3550> [공정 4] 트랜스-4-[(5S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

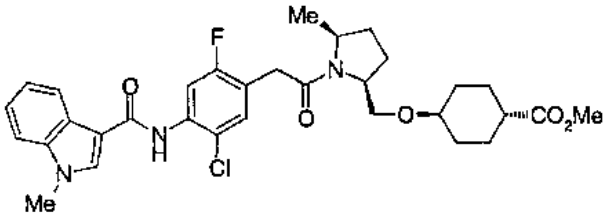


<3551>

<3552> 4-[N-tert-부톡시카르보닐-(5S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(3.27 g, 9.34 mmol) 및 5% 로듐-알루미나(0.52 g)를 메탄올/초산(10/1, 55 ml) 중, 실온, 20기압의 수소하에서 18시간 교반한다. 반응액을 여과하여 촉매를 제거 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산/초산에틸(3/1) 유분으로부터 4-[(5S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(1.74 g, 52%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다. 질소기류하, 4-[(5S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(1.73 g, 4.87 mmol)를 메탄올(50 ml)에 용해하고, 나트륨메톡시드(800 mg, 14.6 mmol)를 가하여 24시간 교반한다. 반응액을 냉각 후, 1N HCl을 가하여 감압하에 농축 후, 클로로포름/메탄올(10/1) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 벤젠/메탄올(5/1, 30 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 트리메틸실릴디아조메탄(2.0M 헥산용액)을 적하한다. 적하 종료 후, 반응액을 실온에서 2시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하고, 잔사를 실리카겔을 사용하는 플래쉬 컬럼크로마토그래피로 정제하여 헥산/초산에틸(8/1) 유분으로부터 트랜스-4-[N-tert-부톡시카르보닐 -(5S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(700 mg, 40%)를 기름상태의 물질로서 얻었다. 본 성적체를 염화메틸렌(30 ml)에 용해하고, 트리플루오로초산(10 ml)을 가하여 실온에서 7시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 포화중조수용액을 가하여 클로로포름/메탄올(10/1)로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 트랜스-4-[(5S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(502 mg, 100%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3553> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.94-1.33 (m, 3 H), 1.41-1.54 (m, 3 H), 1.76-1.90 (m, 2 H), 1.98-2.08 (m, 3 H), 2.22-2.29 (m, 3 H), 3.14-3.30 (m, 3 H), 3.39 (dd, J = 6.4, 9.2 Hz, 1 H), 3.52 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H).

<3554> [공정 5] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노]페닐]아세틸]-(5S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



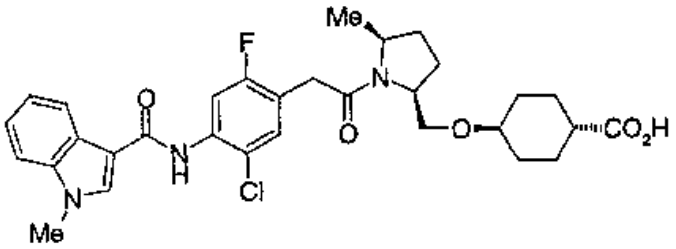
<3555>

<3556> [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(283 mg, 0.78 mmol), 트랜스-4-[(5S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥실카르복실산 메틸 에스테르(205 mg, 0.78 mmol) 및 EDC ·HCl(165 mg, 0.86 mmol)을 DMF(10 ml) 중, HOBt(21.0 mg, 0.16 mmol)를 가하여 시클로헥실카르본 18시간 교반한다. 반응액을 물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 물세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔 박층판(TLC)을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여, 헥산/초산에틸(1/5) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노]페닐]아세틸]-(5S) -메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(404 mg, 86%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<3557> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of rotamars, δ: 1.20-1.34 (m, overlap, 2 H), 1.29 and 1.33 (d, J = 6.4 Hz, total 3 H), 1.42-2.31 (series of m, 11 H), 3.23-3.27 (m, 1 H), 3.44-3.51 (m, 1 H), 3.66-3.83 (m, 3 H), 3.66 and 3.68 (s, total 3 H), 4.14 (brs, 2 H), 7.35-7.37 (m, 2 H), 7.42-7.44 (m, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 8.13-8.16 (m, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.49 and 8.52 (d, J = 4.8 Hz, total 1 H).

<3558> MS (ESI) m/z 598 (M^++1).

<3559> [공정 6] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노]페닐]아세틸]-(5S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<3560>

<3561> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노]페닐]아세틸]-(5S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 (388 mg, 0.65 mmol)를 THF/메탄올(1/1, 20 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(7.80 ml, 1.95 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1N HCl에 부어 클로로포름/메탄올(10/1) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/메탄올(15/1) 유분으로부터 표제물(389 mg, 100%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<3562> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of rotamars, δ: 1.15-1.27 (m, overlap, 2 H), 1.22 and 1.26 (d, J = 6.0 Hz, total 3 H), 1.37-2.30 (series of m, 11 H), 3.16-3.22 (m, 1 H), 3.35-3.45 (m, 1 H), 3.52-3.79 (m, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.09 (brs, 2 H), 7.26-7.31 (m, 2 H), 7.34-7.37 (m, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 8.05-8.08 (m, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.41 and 8.44 (d, J = 5.6 Hz, total 1 H).

<3563> MS (ESI) m/z 584 (M^++1);

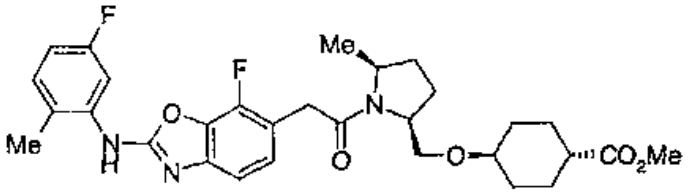
<3564> Anal. Calcd for $C_{31}H_{35}ClFN_3O_5$ ·1/4H_2O: C, 63.26; H, 6.08; N, 7.14,

<3565> Found : C, 63.33; H, 6.18; N, 7.14.

<3566> 실시예 137

<3567> 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(5S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<3568> [공정 1] 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(5S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



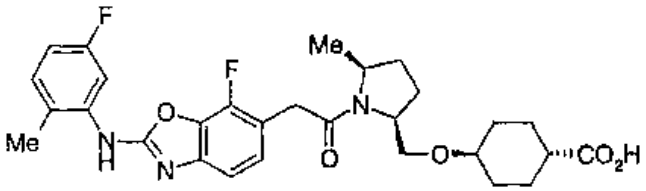
<3569>

<3570> [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산(182 mg, 0.57 mmol), 트랜스-4-[(5S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥실카르복실산 메틸 에스테르(146 mg, 0.57 mmol) 및 EDC ·HCl(121 mg, 0.63 mmol)을 DMF(10 ml)에 용해하고, HOBt(15.0 mg, 0.11 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 물세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔 박층판(TLC)을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여, 헥산/초산에틸(1/5) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(5S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(276 mg, 87%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<3571> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of rotamars, δ: 1.22-2.24 (series of m, 13 H), 1.31 and 1.33 (d, J = 6.4 Hz, total 3 H), 3.20-3.29 (m, 1 H), 3.43-3.52 (m, 1 H), 3.63-3.83 (series of m, 3 H), 3.67 and 3.68 (s, total 3 H), 3.89 (s, 1 H), 4.17 (brs, 2 H), 6.74-6.78 (m, 1 H), 7.10-7.17 (m, 2 H), 7.23 and 7.26 (d, J = 2.0 Hz, total 1 H), 8.09 and 8.12 (d, J = 4.0 Hz, total 1 H).

<3572> MS (ESI) m/z 556 (M^++2).

<3573> [공정 2] 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(5S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<3574>

<3575> 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(5S)-메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 (264 mg, 0.48 mmol)를 THF/메탄올(1/1, 20 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(5.70 ml, 1.43 mmol)를 가하여 실온에서 17시간 교반한다. 반응액을 1N HCl에 부어 클로로포름/메탄올(10/1) 혼합액으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/메탄올(15/1) 유분으로부터 표제물(173 mg, 67%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<3576> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of rotamars, δ: 1.14-2.25 (series of m, 13 H), 1.31 and 1.33 (d, J = 6.4 Hz, total 3 H), 3.15-3.21 (m, 1 H), 3.35-3.44 (m, 1 H), 3.58-3.75 (series of m, 3 H), 3.82 (s, 1 H), 4.10 (brs, 2 H), 6.68-6.72 (m, 1 H), 7.03-7.14 (m, 3 H), 7.80-7.83 (m, 1 H).

<3577> MS (ESI) m/z 542 (M^++1);

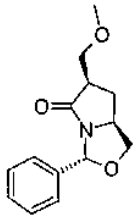
<3578> Anal. Calcd. for $C_{29}H_{33}ClF_2N_3O_5$: C, 64.31; H, 6.14; N, 7.76,

<3579> Found : C, 64.02; H, 6.25; N, 7.52.

<3580> 실시예 138

<3581> 트랜스-4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산

<3582> [공정 1] (2R,5S,7S)-7-메톡시메틸-2-페닐-3-옥사-1-아자비시클로[3.3.0]옥탄-8-온의 합성



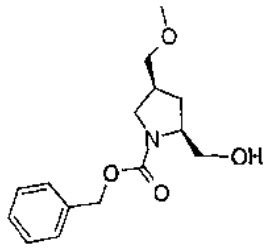
<3583>

<3584> 리튬 디이소프로필아미드(110 mmol, 100 ml of THF, 디이소프로필아민(15.6 ml, 110 mmol) 및 n-부틸리튬(70.1 ml, 1.57M, 110 mmol)으로부터 조제)용액에, -78℃에서 교반하에 (2R,5S)-2-페닐-3-옥사-1-아자비시클로[3.3.0]옥탄-8-온(10.2 g, 50 mmol)을 가하여 동일 온도에서 1시간 교반한다. 반응액에 클로로메틸 메틸 에테르(5.7 ml, 75 mmol)의 THF(50 ml)용액을 가하고, 추가로 -78℃에서 90분 교반한다. 반응액을 포화염화암모늄수용액에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피(middle pressure Yamazen, linear gradient of n-헥산/초산에틸 9:1~7:3, 30 ml/min, Ø80 mm ×300 mm, range 0.08)로 정제하여, (2R,5S,7S)-7-메톡시메틸-2-페닐-3-옥사-1-아자비시클로[3.3.0]옥탄-8-온(1.06 g, 9%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3585> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.94 (m, 1H, H-6), 2.52 (m, 1H, H-6), 3.09 (m, 1H, H-7), 3.38 (s, 3H, OMe), 3.53 (t, J = 8.1 Hz, 1H, H-4), 3.58 (dd, J = 4.0, 9.5 Hz, 1H, CH_2OMe), 3.67 (dd, J = 5.4 Hz, 9.4 Hz, 1H, CH_2OMe), 4.08 (m, 1H, H-5), 4.22 (AB type d, J = 6.4 Hz, 1H, H-4), 6.30 (s, 1H, H-2), 7.32 (m, 3H, Ph), 7.43 (d, J = 6.6 Hz, 2H, Ph).

<3586> MS (ESI) m/z 248 $(M+1)^+$.

<3587> [공정 2] 1-N-벤질옥시카르보닐-(4S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메탄올의 합성



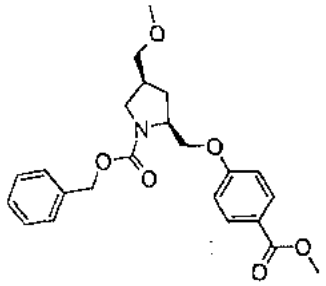
<3588>

<3589> 수소화리튬알루미늄(0.56 ml, 12.8 mmol)을 THF(7 ml)에 현탁하고, 60℃에서 교반하에 (2R,5S,7S)-7-메톡시메틸-2-페닐-3-옥사-1-아자비시클로[3.3.0]옥탄-8-온 (2.11 g, 8.5 mmol)의 THF(10 ml)용액을 가하고, 반응액을 추가로 1시간 가열 환류한다. 반응액을 냉각하여 티오황산나트륨(6.5 g, 26.2 mmol) 및 물(10 ml)을 가하고, 반응혼합액을 셀라이트를 사용하여 감압 여과한다. 여액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 에탄올(10 ml), 초산(20 ml) 및 팔라듐 ·탄소를 가하여 반응혼합액을 3일간 상압하에 접촉수소화를 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 제거하고, 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사에 THF/물(4:1, 20 ml) 및 탄산칼륨(2.35 g, 17 mmol)을 가하고, 여기에 0℃에서 교반하에 벤질옥시카르보닐 클로라이드(30-35% 톨루엔용액, 9.7 ml, 17 mmol)를 가한다. 반응액을 추가로 실온에서 24시간 교반한다. 반응액을 초산에틸 및 포화염화암모늄수용액에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피(middle pressure Yamazen, linear gradient of n-헥산/초산에틸 4:1~1:9, 30 ml/min, Ø50 mm ×150 mm, range 0.32)로 정제하여 1-N-벤질옥시카르보닐-(4S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메탄올(1.61 g, 69%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3590> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.01 (m, 1H, 3-H), 2.18 (m, 1H, 3-H), 2.40 (m, 1H, 4-H), 3.08 (t, J = 10.5 Hz, 1H, 5-H), 3.30 (m, 1H, CH_2OMe), 3.31 (s, 3H, OMe), 3.38 (dd, J = 4.5, 9.1 Hz, 1H, CH_2OMe), 3.62 (dd, J = 7.2, 11.7 Hz, 1H, CH_2OH), 3.70 (m, 1H, CH_2OH), 3.81 (t, J = 9.0 Hz, 1H, 5-H), 4.00 (m, 1H, 2-H), 4.88 (br, 1H, OH), 5.12 (AB type d, J = 13.0 Hz, 2H), 7.35 (m, 5H, Ph).

<3591> MS (ESI) m/z 280 $(M+1)^+$.

<3592> [공정 3] 4-(1-N-벤질옥시카르보닐-(4S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시)안식향산 메틸 에스테르의 합성



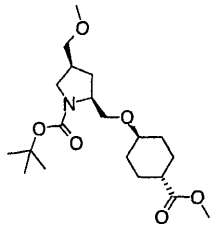
<3593>

<3594> 1-N-벤질옥시카르보닐-(4S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메탄올(1.6 g, 5.7 mmol) 및 트리에틸아민(4.8 ml, 34 mmol)을 염화메틸렌(20 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 메탄설포닐 클로라이드(1.6 ml, 21 mmol)의 염화메틸렌(8 ml)용액을 가하여 동일 온도에서 1시간 교반한다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 1M HCl에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔류물을 DMF(28 ml)에 용해하고, 탄산칼륨(1.2 g, 8.6 mmol) 및 4-히드록시안식향산 메틸 에스테르(2.6 g, 17 mmol)를 가하여 100℃에서 2시간 교반한다. 반응액을 냉각 후, 에테르 및 물을 가하여 에테르로 추출한다. 추출액을 1M NaOH(3회) 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피(middle pressure Yamazen, linear gradient of n-헥산/초산에틸 9:1~7:3, Ø50 mm × 300 mm)로 정제하여 4-(1-N-벤질옥시카르보닐-(4S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시)안식향산 메틸 에스테르(1.46 g, 62%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3595> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.78 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 3.10 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.42 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.20 (m, 3H), 5.10 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 7.32 (m, 5H), 7.90 (m, 2H).

<3596> MS (ESI) m/z 414 $(M+1)^+$.

<3597> [공정 4] 트랜스-4-(1-N-tert-부톡시카르보닐-(4S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시)시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



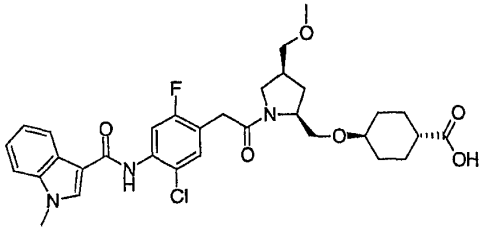
<3598>

<3599> 4-(1-N-벤질옥시카르보닐-(4S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시)안식향산 메틸 에스테르(1.45 g, 3.51 mmol) 및 10% 팔라듐 ·탄소(300 mg)를 메탄올/초산 혼합용매(100 ml, 10:1) 중, 상압하 실온에서 3시간 접촉수소화를 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 여과 제거 후, 여액에 초산(10 ml) 및 로듐/알루미나(435 mg)를 가하여 4기압의 수소화로 24시간 접촉수소화를 행한다. 반응액의 촉매를 여과하여 제거하고, 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 잔류물을 염화메틸렌(18 ml)에 용해하고, 트리에틸아민(1.47 ml, 10.5 mmol) 및 디-tert-부틸 디카보네이트(1.15 g, 5.3 mmol)를 가하여 실온에서 6시간 교반한다. 반응액을 15% 구연산수용액에 부어 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 메탄올에 용해하고, 나트륨메톡시드(285 mg, 5.27 mmol)를 가하여 18시간 가열 환류한다. 반응액을 냉각하고, 포화 구연산수용액에 부어 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 메탄올/벤젠(1:4, 18 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 트리메틸실릴디아조메탄(2.64 ml, 2.0M의 n-헥산용액, 5.27 mmol)을 가한다. 반응액을 추가로 실온에서 3시간 교반 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 중압 컬럼크로마토그래피(Biotage, KP-SIL, 32-63m, 75M, n-헥산/초산에틸, 4:1, v/v)로 정제하여 트랜스-4-(1-N-tert-부톡시카르보닐-(4S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시)시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(473 mg, 35%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3600> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.25 (m, 3H), 1.48 (s, 9H), 2.00 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.92 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.40-3.90 (m, 8H), 3.62 (s, 3H).

<3601> MS (ESI) m/z 386 $(M+1)^+$.

<3602> [공정 5] 트랜스-4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산



<3603>

<3604> 트랜스-4-(1-N-tert-부톡시카르보닐-(4S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시)시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(157 mg, 0.406 mmol)를 염화메틸렌(15 ml)에 용해하고, 트리플루오로초산(15 ml)을 가하여 실온에서 2시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 클로로포름/포화중조수용액을 가하여 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 DMF(2 ml)에 용해하고, [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(146 mg, 0.406 mmol), HOBt(104 mg, 0.77 mmol), DMAP(촉매량) 및 EDC ·HCl 염(117 mg, 0.61 mmol)을 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1M HCl에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용

매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 중압 컬럼크로마토그래피(middle pressure Yamazen, 클로로포름/메탄올 10:0~20:1, 20 ml/min, Ø50 mm ×150 mm)로 정제한다. 얻어진 성적체를 THF(4 ml)에 용해하고, 0.25M NaOH(2.4 ml, 0.61 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액에 1M HCl을 가하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(140 mg, 56%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<3605> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.20-2.80 (m, 15H), 3.10-4.30 (m, 7H), 3.30 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.30 (s, 1H).

<3606> MS (ESI) m/z 615 $(M+1)^+$;

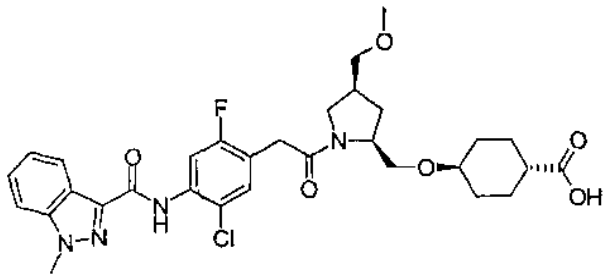
<3607> Anal. Calcd for $C_{30}H_{32}ClF_2N_3O_5$ ·0.75H_2O: C, 59.90; H, 5.61; N, 7.31.

<3608> Found: C, 59.97; H, 5.55; N, 7.31.

<3609> 실시예 139

<3610> 트랜스-4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-1H-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<3611> [공정 1] 트랜스-4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-1H-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<3612>

<3613> 트랜스-4-(1-N-tert-부톡시카르보닐-(4S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시)시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(157 mg, 0.406 mmol)의 염화메틸렌(15 ml)용액에 트리플루오로초산(15 ml)을 가하여 실온에서 2시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 클로로포름/포화중조수용액을 가하여 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔류물을 DMF(2 ml)에 용해하고, [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산(147 mg, 0.406 mmol), HOBt(104 mg, 0.77 mmol), DMAP(촉매량) 및 EDC ·HCl 염(117 mg, 0.61 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1M HCl에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피(middle pressure Yamazen, 클로로포름/메탄올 10:0~20:1, 20 ml/min, Ø50 mm ×150 mm)로 정제하여, 성적물을 THF(4 ml)에 용해하고, 0.25M NaOH(2.4 ml, 0.61 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액에 1M HCl을 가하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(154 mg, 62%)을 백색 고형물로서 얻었다.

<3614> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.20-2.80 (m, 15H), 3.10-4.30 (m, 7H), 3.30 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.71 (s, 1H).

<3615> MS (ESI) m/z 616 $(M+1)^+$;

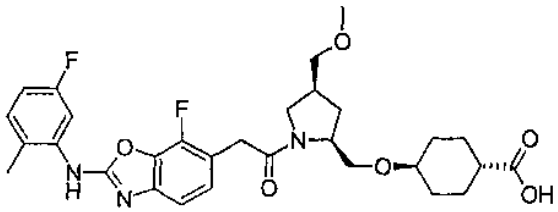
<3616> Anal. Calcd for $C_{31}H_{36}ClFN_4O_6$ ·0.25H_2O: C, 62.13; H, 6.11; N, 6.79.

<3617> Found: C, 62.04; H, 6.15; N, 6.75.

<3618> 실시예 140

<3619> 트랜스-4-[1-[7-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<3620> [공정 1] 트랜스-4-[1-[7-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<3621> 

<3622> 트랜스-4-(1-N-tert-부톡시카르보닐-(4S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시)시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(157 mg, 0.406 mmol)의 염화메틸렌(15 ml)용액에 트리플루오로초산(15 ml)을 가하여 실온에서 2시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 클로로포름/포화중조수용액을 가하여 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔류물을 DMF(2 ml)에 용해하고, 7-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸 초산(147 mg, 0.406 mmol), HOBt(104 mg, 0.77 mmol), DMAP(촉매량) 및 EDC ·HCl 염(129 mg, 0.61 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1M HCl에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피(middle pressure Yamazen, 클로로포름/메탄올 10:0~20:1, 20 ml/min, Ø50 mm ×150 mm)로 정제한다. 성적물을 THF(4 ml)에 용해하고, 0.25M NaOH(2.4 ml, 0.61 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액에 1M HCl을 가하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(110 mg, 47%)을 백색 고형물로서 얻었다.

<3623> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.20-1.60 (m, 6H), 1.80-3.80 (m, 9H), 2.31 (s, 3H), 3.10-4.30 (m, 7H), 3.25 (s, 3H), 6.88 (dt, J = 2.4, 8.5 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 10.8 Hz, 1H).

<3624> MS (ESI) m/z 572 $(M+1)^+$;

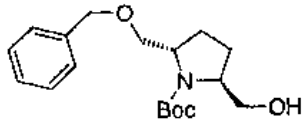
<3625> Anal. Calcd for $C_{30}H_{35}F_2N_3O_6$ ·0.25H_2O: C, 62.54; H, 6.21; N, 7.29.

<3626> Found: C, 62.46; H, 6.23; N, 7.29.

<3627> 실시예 141

<3628> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노]페닐]아세틸]-(5S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<3629> [공정 1] (2S)-벤질옥시메틸-N-tert-부톡시카르보닐-(5S)-히드록시메틸피롤리딘의 합성

<3630> 

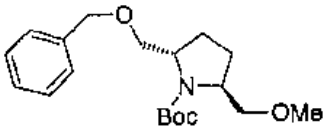
<3631> (2S)-벤조일옥시메틸-(5S)-벤질옥시메틸-N-tert-부톡시카르보닐피롤리딘(3.34 g, 7.85 mmol)을 메탄올/THF/물(5/3/2, 100 ml)에 용해하고, 1N NaOH(25.0 ml, 25.0 mmol)를 가하여 실온에서 7시간 교반한다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 클로로포름/메탄올(10/1)로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산/초산에틸(3/1~EtOAc) 유분으로부터 (2S)-벤질옥시메틸-N-tert-부톡시카르보닐-(5S)-히드록시메틸피롤리딘(1.46 g, 58%)을 무색 기름 상태의 물질로서 얻었다.

<3632> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.41 (s, 9 H), 1.57 (brs, 1 H), 1.95-1.97 (m, 2 H), 2.05-2.18 (m, 1 H), 3.36 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.56-3.62 (m, 2 H), 3.67-3.72 (m, 2 H), 3.95 (brs, 1 H), 4.03 (brs, 1 H), 4.51 (s, 1 H),

7.28-7.37 (m, 5 H).

<3633> MS (FAB) m/z 322 (M^{+}+1).

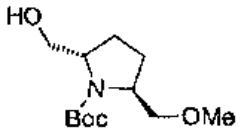
<3634> [공정 2] (2S)-벤질옥시메틸-N-tert-부톡시카르보닐-(5S)-메톡시메틸피롤리딘의 합성

<3635> 

<3636> (2S)-벤질옥시메틸-N-tert-부톡시카르보닐-(5S)-히드록시메틸피롤리딘(1.46 g, 4.55 mmol)을 DMF(50 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 수소화나트륨(60% 유성, 218 mg, 5.46 mmol)을 서서히 가한다. 반응혼합액을 동일 온도에서 10분 교반한 후, 요오드화메틸(1.42 ml, 22.8 mmol)을 가하고, 반응혼합액을 추가로 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1N HCl에 부어 에테르로 추출한다. 추출액을 물세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산/초산에틸(5/1) 유분으로부터 (2S)-벤질옥시메틸-N-tert-부톡시카르보닐-(5S)-메톡시메틸피롤리딘(1.13 g, 74%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3637> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of rotamars, δ: 1.40 and 1.47 (s, total 9 H), 1.86-2.02 (m, 4 H), 3.20-3.68 (series of m, 4 H), 3.34 (s, 3 H), 3.86-4.00 (m, 2 H), 4.46-4.58 (m, 2 H), 7.27-7.34 (m, 5 H).

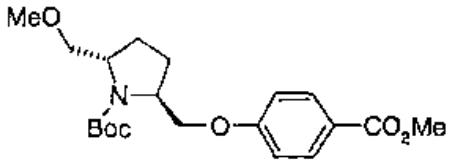
<3638> [공정 3] N-tert-부톡시카르보닐-(5S)-히드록시메틸-(2S)-메톡시메틸피롤리딘의 합성

<3639> 

<3640> (2S)-벤질옥시메틸-N-tert-부톡시카르보닐-(5S)-메톡시메틸피롤리딘(1.12 g, 3.34 mmol) 및 10% 팔라듐/탄소(163 mg)를 메탄올(30 ml) 중, 실온 상압하에 18시간 접촉수소화를 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 제거 후, 여액을 감압하에 용매 유거하여 N-tert-부톡시카르보닐-(5S)-히드록시메틸-(2S)-메톡시메틸피롤리딘 (866 mg, 100%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3641> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.49 (s, 9 H), 1.57-1.70 (m, 1 H), 1.87-1.98 (m, 2 H), 2.014-2.14 (m, 1 H), 3.17-4.02 (series of m, 6 H), 3.35 (s, 3 H).

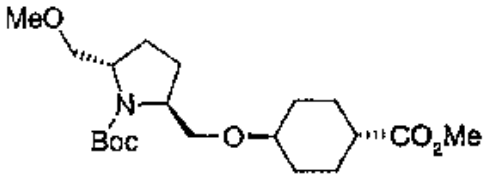
<3642> [공정 4] 4-[N-tert-부톡시카르보닐-(5S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성

<3643> 

<3644> N-tert-부톡시카르보닐-(5S)-히드록시메틸-(2S)-메톡시메틸피롤리딘(865 mg, 3.53 mmol), 트리페닐포스핀(1.11 g, 4.23 mmol) 및 4-히드록시안식향산 메틸 에스테르(536 mg, 3.53 mmol)를 THF(30 ml)에 용해하고, DIAD(803 ㎕, 3.88 mmol)를 가하여 반응혼합액을 60℃에서 2시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산/초산에틸(3/1) 유분으로부터 4-[N-tert-부톡시카르보닐-(5S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(1.13 g, 84%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3645> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of rotamars, δ: 1.48 (s, 9 H), 1.94-2.14 (m, 4 H), 3.26-4.27 (series of m, 6 H), 3.36 (s, 3 H), 3.88 and 3.89 (s, total 3 H), 6.93 and 6.96 (d, J = 8.8 Hz, total 2 H), 7.96 and 7.99 (d, J = 4.0 Hz, total 2 H).

<3646> [공정 5] 트랜스-4-[N-tert-부톡시카르보닐-(5S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

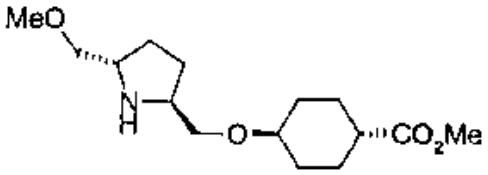


<3647>

<3648> 4-[N-tert-부톡시카르보닐-(5S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(1.02 g, 2.69 mmol) 및 5% 로듐-알루미나(500 mg)를 에탄올/초산(10/1, 55 ml) 중, 8기압의 수소하에 실온에서 2.5시간 접촉수소화를 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 제거하고, 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산/초산에틸(3/1) 유분으로부터 4-[N-tert-부톡시카르보닐-(5S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(771 mg, 74%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다. 이것을 메탄올(770 mg, 1.20 mmol)에 용해하고, 나트륨메톡시드(324 mg, 5.99 mmol)를 가하여 18시간 가열 환류한다. 반응액을 냉각하고 1N HCl을 가하여 중화 후, 클로로포름/메탄올 혼합액(10/1)으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 기름상태의 물질을 얻었다. 이것을 벤젠/메탄올 혼합액 (10/1, 22 ml)에 용해하고, 트리메틸실릴디아조메탄(2.0M 헥산용액, 0.50 ml, 0.25 mmol)을 적하한다. 반응액을 추가로 실온에서 1시간 교반 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 플래쉬 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산/초산에틸(5/1) 유분으로부터 트랜스-4-[N-tert-부톡시카르보닐-(5S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(178 mg, 23%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3649> MS (ESI) m/z 386 (M^{+}+1).

<3650> [공정 6] 트랜스-4-[(5S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

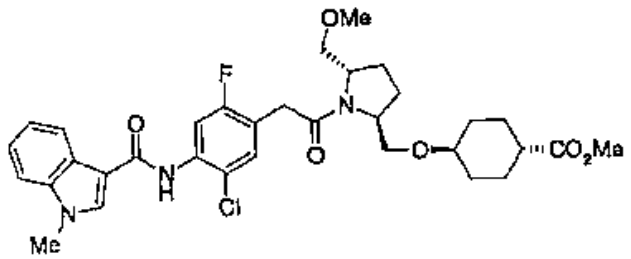


<3651>

<3652> 트랜스-4-[N-tert-부톡시카르보닐-(5S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(175 mg, 0.45 mmol)를 염화메틸렌(20 ml)에 용해하고, 트리플루오로초산(7 ml)을 가하여 실온에서 30분 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 포화중조수용액을 가하여 중화 후, 클로로포름/메탄올 혼합액(10/1)으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 트랜스-4-[(5S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(130 mg, 100%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3653> MS (ESI) m/z 286 (M^{+}+1).

<3654> [공정 7] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노]페닐]아세틸]-(5S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



<3655>

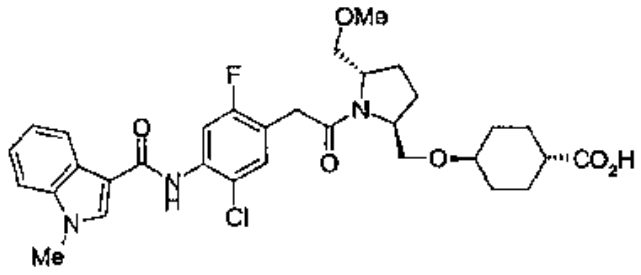
<3656> [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(162 mg, 0.45 mmol), 트랜스-4-[(5S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(128 mg, 0.45 mmol) 및 EDC ·HCl(103

mg, 0.54 mmol)을 DMF(10 ml) 중, HOBt(18.2 mg, 0.14 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 물세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산/초산에틸(1/5) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노]페닐]아세틸-(5S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(244 mg, 87%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<3657> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of rotamars, δ: 1.09-2.25 (series of m, 12 H), 3.05-4.20 (series of m, 10 H), 3.27 and 3.31 (s, total 3 H), 3.55 and 3.61 (s, total 3 H), 3.84 (s, 3 H), 7.28-7.32 (m, 2 H), 7.36-7.41 (m, 2 H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.01-8.10 (m, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.43 and 8.46 (s, total 1 H).

<3658> MS (ESI) m/z 628 (M^++1).

<3659> [공정 8] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노]페닐]아세틸]-(5S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<3660> 

<3661> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노]페닐]아세틸]-(5S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(241 mg, 0.39 mmol)를 THF/메탄올(1/1, 20 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(7.67 ml, 1.92 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1N HCl에 부어 클로로포름/메탄올 혼합액(10/1)으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/메탄올(15/1) 유분으로부터 표제물(204 mg, 87%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<3662> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of rotamars, δ: 1.05-2.32 (series of m, 12 H), 3.10-4.25 (series of m, 10 H), 3.30 and 3.35 (s, total 3 H), 3.85 and 3.86 (s, total 3 H), 7.30-7.35 (m, 2 H), 7.38-7.44 (m, 2 H), 7.79 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.08-8.12 (m, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.45 and 8.48 (d, J = 6.0 Hz, total 1 H).

<3663> MS (ESI) m/z 613 (M^++1);

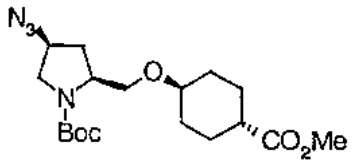
<3664> Anal. Calcd for $C_{32}H_{37}ClFN_3O_6$: C, 62.59; H, 6.07; N, 6.84.

<3665> Found : C, 62.45; H, 6.30; N, 6.65.

<3666> 실시예 142

<3667> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-(N-메틸아세트아미드)-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 :

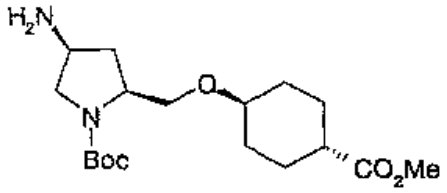
<3668> [공정 1] 트랜스-4-[(4S)-아지드-1-(tert-부톡시카르보닐)-(2S)-피롤리디닐메톡시] -1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

<3669> 

<3670> 트랜스-4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-메탄설포닐옥시-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(530 mg, 1.22 mmol)를 DMF(10 ml)에 용해하고, LiN_3(119 mg, 2.43 mmol)를 가하여 80℃에서 5시간 교반한다. 반응액을 냉각하여 초산에틸(300 ml)로 희석 후, 초산에틸용액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-초산에틸(20:1~10:1) 유분으로부터 트랜스-4-[(4S)-아지드-1-(tert-부톡시카르보닐)-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(423 mg, 91%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3671> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.21-1.30 (m, 2 H), 1.46 (m, 11 H, including s, 9 H, at δ: 1.46), 2.00-2.36 (series of m, 7 H), 3.20-4.13 (series of m, 10 H, including s, 3 H, at δ: 3.66).

<3672> [공정 2] 트랜스-4-[(4S)-아미노-1-(tert-부톡시카르보닐)-(2S)-피롤리디닐메톡시] -1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

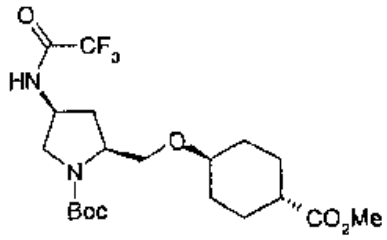


<3673>

<3674> 트랜스-4-[(4S)-아지드-1-(tert-부톡시카르보닐)-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(420 mg, 1.10 mmol)를 메탄올(20 ml) 중, 5% 팔라듐/탄소(400 mg)를 가하여 상압하 실온에서 15시간 접촉수소화를 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 제거하고, 여액을 감압하에 용매 유거하여 트랜스-4-[(4S)-아미노-1-(tert-부톡시카르보닐)-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(391 mg, 100%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3675> MS (ESI) m/z 357 (M^++1).

<3676> [공정 3] 트랜스-4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-트리플루오로아세트아미드-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



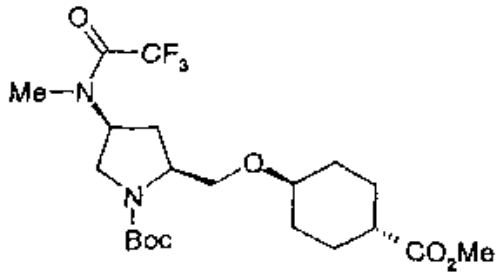
<3677>

<3678> 트랜스-4-[(4S)-아미노-1-(tert-부톡시카르보닐)-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(390 mg, 1.09 mmol)를 염화메틸렌(10 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 디이소프로필에틸아민(381 ㎕, 2.19 mmol) 및 트리플루오로초산 무수물(227 ㎕, 1.64 mmol)을 가한 후, 반응액을 동일 온도에서 2시간 교반한다. 반응액에 물(50 ml)을 가하여 초산에틸(200 ml)로 추출한다. 추출액을 포화식염수(100 ml)로 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-초산에틸(10:1) 유분으로부터 트랜스-4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-트리플루오로아세트아미드-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(375 mg, 76%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3679> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.22-2.50 (series of m, 20 H), 3.27-3.69 (series of m, 7 H, including s, 3 H, at d 3.67), 3.96-4.15 (m, 2 H), 4.62 (m, 1 H), 8.45 and 8.56 (m, each, total 1 H).

<3680> MS (ESI) m/z 453 (M^++1).

<3681> [공정 4] 트랜스-4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-N-메틸트리플루오로아세트아미드-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

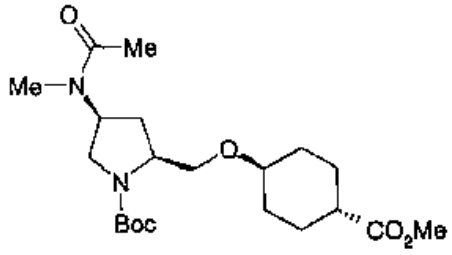


<3682>

<3683> 트랜스-4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-트리플루오로아세트아미드-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(375 mg, 0.829 mmol) 및 MeI(258 ㎕, 4.15 mmol)를 DMF(10 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 수소화나트륨(40 mg, 0.995 mmol)을 서서히 가한다. 반응액을 동일 온도에서 1시간 교반 후, 1N HCl(50 ml)을 가하여 초산에틸(200 ml)로 추출한다. 추출액을 포화식염수(100 ml) 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-초산에틸(10:1) 유분으로부터 트랜스-4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-N-메틸트리플루오로아세트아미드-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(202 mg, 52%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3684> MS (ESI) m/z 467 (M^{+}+1).

<3685> [공정 5] 트랜스-4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-N-메틸아세트아미드-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

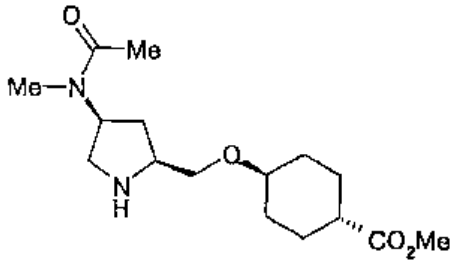


<3686>

<3687> 트랜스-4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-N-메틸트리플루오로아세트아미드-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(200 mg, 0.429 mmol)를 THF-메탄올(5:1, 6 ml)에 용해하고, 2M Na_2CO_3수용액(4 ml)을 가하여 반응액을 3시간 교반한다. 반응액을 초산에틸(100 ml)로 희석하고, 이것을 포화식염수(100 ml) 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어진 잔사를 염화메틸렌(20 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 트리에틸아민(119 ㎕, 0.859 mmol) 및 염화아세틸(46 ㎕, 0.644 mmol)을 가하여 반응혼합액을 실온에서 교반한다. 반응액을 초산에틸(100 ml)로 희석하고, 포화식염수 (100 ml) 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(20:1) 유분으로부터 트랜스-4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-N-메틸아세트아미드-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(90 mg, 51%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3688> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.25 (m, 2 H), 1.45 (m, 11 H), 1.98-2.29 (series of m, 10 H), 2.86 and 2.92 (s, each, total 3 H), 3.02-3.30 (m, 2 H), 3.62-3.92 (series of m, 7 H, including s, 3 H, at δ: 3.66), 4.29 and 5.14 (m, each, total 1 H).

<3689> [공정 6] 트랜스-4-[(4S)-N-메틸아세트아미드-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 염산염의 합성

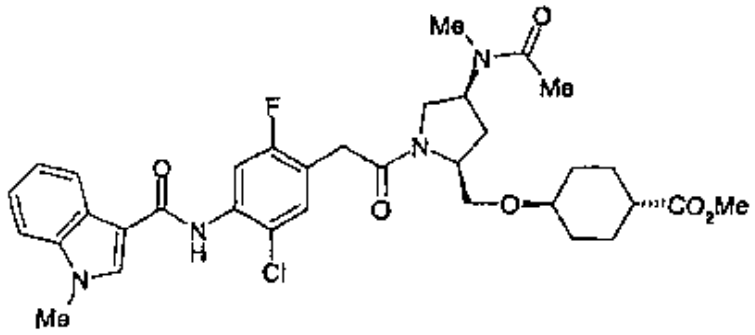


<3690>

<3691> 트랜스-4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4S)-N-메틸아세트아미드-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(90 mg, 0.218 mmol)를 디옥산(5 ml)에 용해하고, 4N HCl/디옥산 용액(10 ml)을 가하여 반응혼합액을 실온에서 5시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 트랜스-4-[(4S)-N-메틸아세트아미드-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 염산염(80 mg)을 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3692> MS (ESI) m/z 313 (M^{+}+1).

<3693> [공정 7] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-(메틸아세트아미드)-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



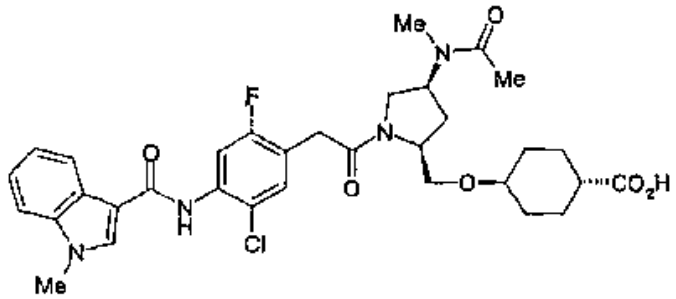
<3694>

<3695> 트랜스-4-[(4S)-N-메틸아세트아미드-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 염산염(80 mg, crude)을 DMF(10 ml)에 용해하고, [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(79 mg, 0.218 mg), 트리에틸아민(303 ㎕, 2.18 mmol), EDC ·HCl(63 mg, 0.327 mmol) 및 HOBt(44 mg, 0.327 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액에 초산에틸(100 ml) 및 물(100 ml)을 가하여 초산에틸층을 분리한다. 초산에틸용액을 포화식염수(100 ml)세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(10:1) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-(메틸아세트아미드)-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(120 mg, 84%)를 황색 엿상태의 물질로서 얻었다.

<3696> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.07-2.23 (series of m, 14 H), 2.87 and 2.94 (s, each, total 3 H), 3.18 (m, 2 H), 3.40-3.95 (series of m, 11 H), 4.25 (m, 1 H), 4.36 and 5.22 (m, each, total 1 H), 7.33-7.42 (m, 4 H), 7.82 (s, 1 H), 8.13-8.15 (m, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.49-8.54 (m, 1 H).

<3697> MS (ESI) m/z 655 (M^{+}+1).

<3698> [공정 8] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-(N-메틸아세트아미드)-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산의 합성



<3699>

<3700> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-(메틸아세트아미드)-(2S)-피롤리디닐메톡시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(115 mg, 0.176 mmol)를 THF(5 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(4 ml, 1 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(100 ml)에 부어 클로로포름-메탄올(5:1, 2 ×100 ml)로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 클로로포름에 용해하고, 결정물이 석출될 때까지 헥산을 가하여, 석출 고형물을 감압하에 여과하여 모아, 건조하여 표제물(87 mg, 77%)을 담황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<3701> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.14-1.38 (m, 4 H), 1.87-2.16 (m, 10 H), 2.75 and 2.91 (s, each, total 3 H), 3.17-5.05 (series of m, 12 H), 7.20-7.30 (m, 2 H), 7.40-7.44 (m, 1 H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H).

<3702> MS (ESI) m/z 642 (M^++1);

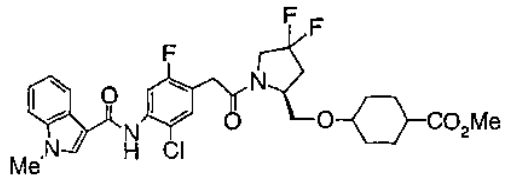
<3703> Anal. Calcd for $C_{33}H_{38}ClFN_4O_6$, C, 61.82; H, 5.97; N, 8.74.

<3704> Found: C, 59.72; H, 6.26; N, 7.68.

<3705> 실시예 143

<3706> 트랜스-4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐아세틸]-4,4-디플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 및 시스-4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐아세틸]-4,4-디플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<3707> [공정 1] 4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐아세틸]-4,4-디플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



<3708>

<3709> [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(208 mg, 0.58 mmol) 및 4-[4,4-디플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(160 mg, 0.58 mmol)를 DMF(5 ml)에 용해하고, EDC ·HCl(167 mg, 0.87 mmol), HOBt(2.5 mg, 0.02 mmol) 및 DMAP(2.5 mg, 0.02 mmol)를 가하여 실온에서 14시간 교반한다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-메탄올(30:1, v/v) 유분으로부터 4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐아세틸]-4,4-디플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(2종의 디아스테레오 이성체의 혼합물)(335 mg, 93%)를 담갈색 결정성 분말로서 얻었다.

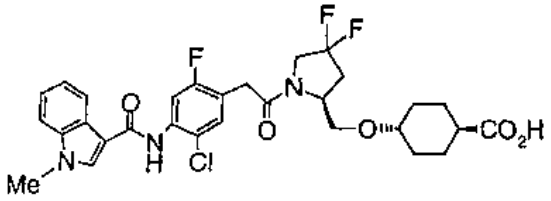
<3710> IR (ATR) ν 1726, 1658, 1518 cm^{-1};

<3711> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.26 (m, 1 H), 1.46 (m, 2 H), 1.63-1.85 (series of m, total 5 H), 1.99 (m, 2 H), 2 35 (m, 1 H), 2.55 (m, 2 H), 3.51 (m, 1 H), 3.58 (dd, J = 10.8, 6.8 Hz, 1 H), 3.66 and 3.67 (s, total 3 H), 3.71 (m, 1 H), 3.83 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 4.49 (m, 1 H), 7.33-7.42 (series of m, total 4 H),

7.80-7.81 (series of s, total 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.12 (m, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.49-8.55 (series of d, J = 12.0 Hz, total 1 H).

<3712> MS (LC-MS) m/z 621 (M^++1).

<3713> [공정 2] 트랜스-4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐아세틸]-4,4-디플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 및 시스-4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐아세틸]-4,4-디플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<3714> 

<3715> 4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐아세틸]-4,4-디플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(620 mg, 0.53 mmol)에 THF(4.5 ml) 및 0.25N NaOH(4.5 ml)를 가하여 실온에서 14시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 하고, 클로로포름-메탄올(5:1, v/v)로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔 박층판(Whatman TLC)을 사용하는 크로마토그래피로 2종의 디아스테레오 이성체를 분리하여, 클로로포름-메탄올(40:1, v/v ×3) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐아세틸]-4,4-디플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산(53 mg, 16%)을 백색 고형물로서 얻었다.

<3716> IR (ATR) ν 1653, 1518 cm^{-1};

<3717> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.11-1.31 (series of m, total 3 H), 1.44 (m, 2 H), 1.99 (m, 4 H), 2.25 (m, 1 H), 2.52 (m, 2 H), 3.18 (m, 1 H), 3.54 (m, 2 H), 3.72 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.90 (m, 1 H), 4.46 (m, 1H), 7.34 (m, 3 H), 7.38 (m, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 8.11 (m, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.51 (dd, J = 12.0, 6.0 Hz, 1 H), 8.49 and 8.50 (d, J = 12.0 Hz, total 1 H).

<3718> MS (ESI) m/z 607 (M^++1).

<3719> 및 추가로 획분으로부터 시스-4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐아세틸]-4,4-디플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산(246 mg, 67%)을 백색 고형물로서 얻었다.

<3720> IR (KBr) 1653, 1521cm^{-1};

<3721> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.47 (m, 2 H), 1.65-1.86 (series of m, total 6 H), 2.34 (m, 1 H), 2.51-2.60 (series of m, total 2 H), 3.44 (m, 2 H), 3.52 and 3.58 (AB q, J = 12.3Hz, 2 H), 3.75 (m, 1 H), 3.83 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.93 (m, 1 H), 4.49 (m, 1 H), 7.34 (m, 3 H), 7.39 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 7.79 and 7.81 (s, total 1 H), 8.11 (m, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.48 (d, J = 12.0 Hz, 1 H).

<3722> MS (ESI) m/z 607 (M^++1);

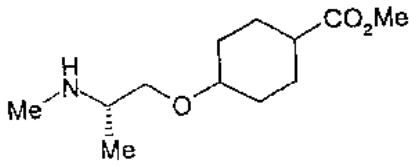
<3723> Anal. Calcd for $C_{30}H_{31}ClF_3N_3O_5 \cdot H_2O$: C, 57.74; H, 5.33; N, 6.73.

<3724> Found: C, 57.55; H, 5.06; N, 6.52.

<3725> 실시예 144

<3726> 트랜스-4-[(2S)-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]-N-메틸아세트아미드]-1-프로폭시]-1-시클로헥산카르복실산 :

<3727> [공정 1] 4-[(2S)-N-메틸아미노-1-프로폭시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



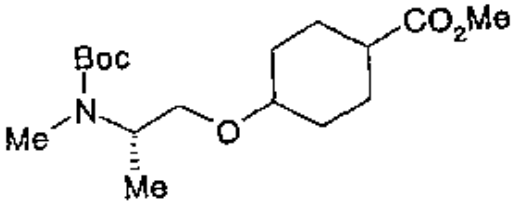
<3728>

<3729> 4-[(2S)-N-메틸아미노-1-프로폭시]안식향산 메틸 에스테르(1.83 g, 8.20 mmol) 및 트리플루오로초산(1.9 ml, 24.6 mmol)을 메탄올(30 ml) 중, 로듐/알루미나(2 g)를 가하여 20기압의 수소하에 15시간 접촉수소화를 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 제거하고, 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 잔사에 포화중조수를 가하여 알칼리성으로 하고, 클로로포름(2 ×100 ml)으로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 4-[(2S)-N-메틸아미노-1-프로폭시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(1.56 g, 83%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3730> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.99-1.02 (m, 3 H), 1.20-2.03 (series of m, 8 H), 2.24-2.44 (m, 4 H), 2.74 (m, 1 H), 3.18-3.44 (series of m, 3 H), 3.67 (m, 3 H);

<3731> MS (ESI) m/z 230 (M^++1).

<3732> [공정 2] 4-[(2S)-[N-(tert-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노]-1-프로폭시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



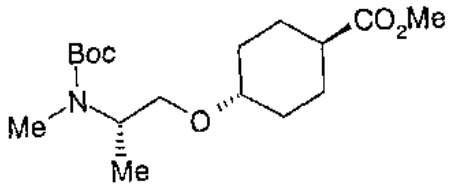
<3733>

<3734> 상기 공정에서 얻어진 4-[(2S)-N-메틸아미노-1-프로폭시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르를 아세토니트릴(25 ml) 및 물(25 ml)에 용해하고, 트리에틸아민(1.9 ml, 13.5 mmol) 및 디-tert-부틸 디카보네이트(2.2 g, 10.1 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 초산에틸(100 ml)로 추출한다. 추출액을 포화식염수(100 ml)세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산-초산에틸(4:1) 유분으로부터 4-[(2S)-[N-(tert-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노]-1-프로폭시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(1.83 g, 82%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3735> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.09-1.12 (m, 3 H), 1.24-2.33 (series of m, 18 H), 2.75 (m, 3 H), 3.20-3.44 (m, 3 H), 3.66 (m, 3 H), 4.10-4.34 (m, 1 H).

<3736> MS (ESI) m/z 330 (M^++1).

<3737> [공정 3] 트랜스-4-[(2S)-[N-(tert-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노]-1-프로폭시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



<3738>

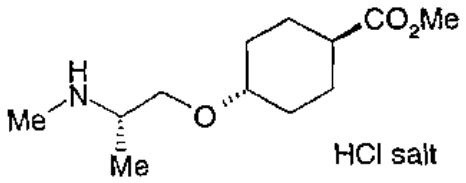
<3739> 4-[(2S)-[N-(tert-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노]-1-프로폭시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(1.83 g, 5.56 mmol)를 무수메탄올(30 ml)에 용해하고, 나트륨메톡시드(900 mg, 16.7 mmol)를 가하여 15시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하고 1N HCl(100 ml)에 부어 초산에틸(2 ×100 ml)로 추출한다. 추출액을 포화식

염수(100 ml)세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 20% 메탄올-벤젠 혼합액(20 ml)에 용해하고, 트리메틸실릴디아조메탄(2.0M 헥산용액)을 원료인 카르복실산의 소실을 TLC로 확인할 때까지 서서히 가한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산-초산에틸(4:1) 유분으로부터 트랜스-4-[(2S)-[N-(tert-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노]-1-프로폭시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(786 mg, 43%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3740> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.21 (m, 2 H), 1.46 (m, 11 H, including s, 9 H, at δ: 1.46), 2.02 (m, 4 H), 2.26 (m, 1 H), 2.73 (br s, 3 H), 3.18-3.47 (m, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 4.11-4.34 (m, 1 H).

<3741> MS (ESI) m/z 330 (M^++1).

<3742> [공정 4] 트랜스-4-[(2S)-메틸아미노-1-프로폭시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 염산염의 합성

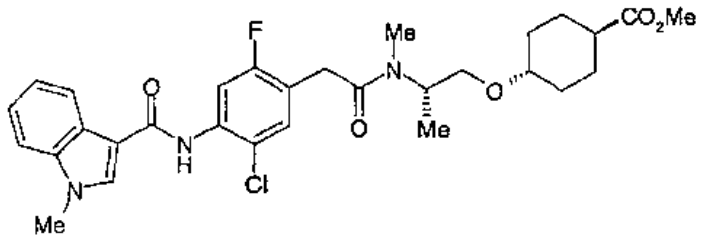
<3743> 

<3744> 트랜스-4-[(2S)-[N-(tert-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노]-1-프로폭시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(786 mg, 2.39 mmol)를 디옥산(10 ml)에 용해하고, 4N HCl/디옥산 용액(15 ml)을 가하여 실온에서 15시간 교반한 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 에테르로 처리하여 고화시켜 트랜스-4-[(2S)-메틸아미노-1-프로폭시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 염산염(500 mg, 79%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<3745> ^{1}H-NMR (DMSO) δ: 1.16-1.24 (m, 5 H), 1.31-1.40 (m, 2 H), 1.87-1.91 (m, 2 H), 1.96-1.99 (m, 2 H), 2.24-2.30 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 3.21-3.28 (m, 2 H), 3.47-3.60 (series of m, 7 H), 8.73 (br s, 2 H).

<3746> MS (ESI) m/z 230 (M^++1).

<3747> [공정 5] 트랜스-4-[(2S)-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]-N-메틸아세트아미드]-1-프로폭시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

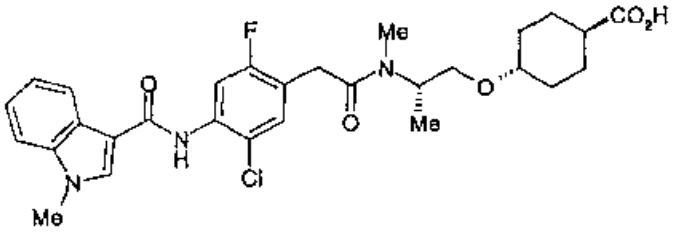
<3748> 

<3749> 트랜스-4-[(2S)-메틸아미노-1-프로폭시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 염산염(200 mg, 0.753 mmol) 및 [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(272 mg, 0.753 mmol)을 DMF(10 ml)에 용해하고, 여기에 트리에틸아민(523 ㎕, 3.76 mmol), EDC ·HCl(217 mg, 1.13 mmol) 및 HOBt(153 mg, 1.13 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액에 초산에틸(100 ml) 및 물(100 ml)을 가하여 초산에틸층을 분리한다. 이것을 포화식염수(2 ×100 ml)세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(10:1) 유분으로부터 트랜스-4-[(2S)-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]-N-메틸아세트아미드]-1-프로폭시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(400 mg, 93%)를 황색 점조성 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3750> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.11-1.14 (m, 3 H), 1.15-1.29 (m, 2 H), 1.40-1.49 (m, 2 H), 2.00 (m, 4 H), 2.21-2.30 (m, 1 H), 2.81 and 2.90 (s, each, total 3 H), 3.17 (m ,1 H), 3.36-3.49 (m, 2 H), 3.59-3.89 (series of m, 8 H, including s, 3 H, at δ: 3.85), 4.12 and 4.80 (m, each, total 1 H), 7.31-7.41 (m, 4 H), 7.78 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J = 6.1, 3.2 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.49 (d, J = 12.9 Hz, 1 H).

<3751> MS (ESI) m/z 572 (M^++1).

<3752> [공정 6] 트랜스-4-[(2S)-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]-N-메틸아세트아미드]-1-프로폭시]-1-시클로헥산카르복실산의 합성



<3753>

<3754> 트랜스-4-[(2S)-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]-N-메틸아세트아미드]-1-프로폭시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 (400 mg, 0.699 mmol)를 THF(10 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(5.6 ml, 1.40 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(50 ml)에 부어 클로로포름(2 ×100 ml)으로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 클로로포름에 용해하고, 헥산을 서서히 가하여 결정화시킨다. 얻어진 결정을 감압 여과하여 모아, 건조하여 표제물(260 mg, 67%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<3755> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.01-1.34 (series of m, 7 H), 1.89 (m, 4 H), 2.15 (m, 1 H), 2.70 and 2.90 (s, each, total 3 H, due to double bond character of the C(O)-N bond in amide), 3.21-3.92 (series of m, 8 H), 4.18 and 4.61 (m, each, 1 H, due to double bond character of the C(O)-N bond in amide), 7.20-7.69 (series of m, 5 H), 8.16 (m, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 12.04 (s, 1 H).

<3756> MS (FAB) m/z 558 (M^++1);

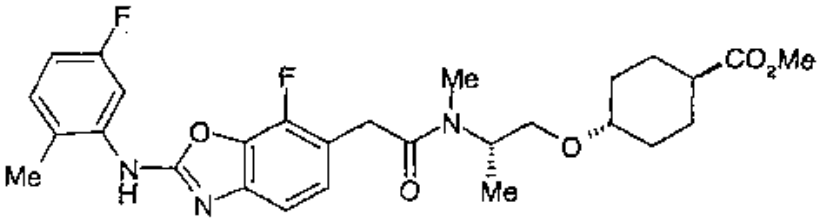
<3757> Anal. Calcd for $C_{29}H_{33}ClFN_3O_5$: C, 62.42; H, 5.96; N, 7.53.

<3758> Found: C, 62.09; H, 6.09; N, 7.26.

<3759> 실시예 145

<3760> 트랜스-4-[(2S)-[[7-플루오로-2-[(5-플루오로-2-메틸페닐)아미노]-6-벤즈옥사졸릴]-N-메틸아세트아미드]-1-프로폭시]-1-시클로헥산카르복실산 :

<3761> [공정 1] 트랜스-4-[(2S)-[[7-플루오로-2-[(5-플루오로-2-메틸페닐)아미노]-6-벤즈옥사졸릴]-N-메틸아세트아미드]-1-프로폭시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



<3762>

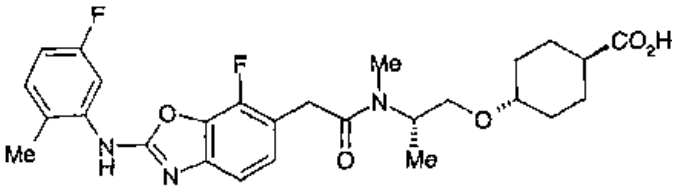
<3763> 트랜스-4-[(2S)-N-메틸아미노-1-프로폭시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 염산(200 mg, 0.753 mmol) 및 7-플루오로-2-[(5-플루오로-2-메틸페닐)아미노]-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(239 mg, 0.753 mmol)를 DMF(10 ml) 중, 여기에 트리에틸아민(523 ㎕, 3.76 mmol), EDC ·HCl(217 mg, 1.13 mmol) 및 HOBt(153 mg, 1.13 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액에 초산에틸(100 ml) 및 물(100 ml)을 가하여 초산에틸층을 분리한다. 이것을 포화식염수(2 ×100 ml)세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(20:1) 유분으로부터 트랜스-4-[(2S)-[[7-플루오로-2-[(5-플루오로-2-메틸페닐)아미노]-6-벤즈옥사졸릴]-N-메틸아세트아미드]-1-프로폭시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(399 mg, 100%)를 황색 점성 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3764> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.08-1.48 (m, 7 H), 1.99 (m, 4 H), 2.28 (m, 4 H), 2.77-3.94 (series of m, 11 H),

4.19 and 4.83 (m, each, total 1 H), 6.73 (m, 1 H), 7.03-7.21 (m, 3 H), 7.44 (m, 1 H), 8.00-8.04 (m 1 H).

<3765> MS (ESI) m/z 572 (M^++1).

<3766> [공정 2] 트랜스-4-[(2S)-[[7-플루오로-2-[(5-플루오로-2-메틸페닐)아미노]-6-벤즈옥사졸릴]-N-메틸아세트아미드]-1-프로폭시]-1-시클로헥산카르복실산의 합성



<3767>

<3768> 트랜스-4-[(2S)-[[7-플루오로-2-[(5-플루오로-2-메틸페닐)아미노]-6-벤즈옥사졸릴]-N-메틸아세트아미드]-1-프로폭시]-1-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 (399 mg, 0.753 mmol)를 THF(10 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(6 ml, 1.50 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(50 ml)에 부어 클로로포름(2 ×100 ml)으로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 클로로포름에 용해하고, 고형물이 석출될 때까지 헥산을 가한다. 얻어진 석출물을 감압 여과하여 모아, 건조하여 표제물(210 mg, 54%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<3769> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.00-1.40 (series of m, 7 H), 1.89 (m, 4 H), 2.15 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.69 and 2.90 (s, each, total 3 H, due to double bond character of the C(O)-N in amide), 3.19 (m, 1 H), 3.33-3.47 (m, 4 H), 3.73-3.84 (m, 2 H), 4.19 and 4.63 (m, each, total 1 H, due to double bond character of the C(O)-N in amide), 6.89 (dt, J = 8.3, 2.7 Hz, 1 H), 7.03 and 7.07 (t, J = 7.8 Hz, total 1 H, due to double bond character of the C(O)-N in amide), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J = 11.5, 2.5 Hz, 1 H), 10.04 (br s, 1 H), 12.06 (br s, 1 H).

<3770> MS (FAB) m/z 516 (M^++1);

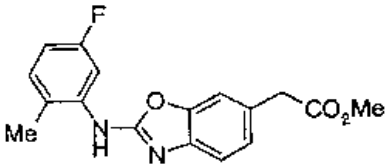
<3771> Anal. Calcd for $C_{27}H_{31}F_2N_3O_5$: C, 62.90; H, 6.06; N, 8.15.

<3772> Found: C, 62.92; H, 6.25; N, 7.86.

<3773> 실시예 146

<3774> 4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 :

<3775> [공정 1] [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르의 합성



<3776>

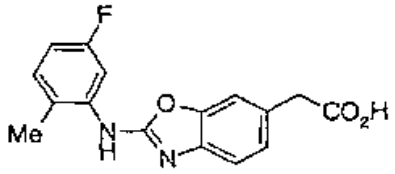
<3777> 4-아미노-3-히드록시페닐초산 메틸 에스테르(2.17 g, 12.0 mmol)를 메탄올(50 ml) 중, 이소티오신산 5-플루오로-2-메틸페닐(2.00 g, 12.0 mmol)을 가하여 실온에서 27시간 교반한다. 반응액에 산화제2수은(황색)(3.12 g, 14.4 mmol)을 가하여 70℃에서 4시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 셀라이트 여과, 메탄올 세척한다. 여액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/초산에틸(10/1) 유분으로부터 [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(1.73 g, 46%)를 갈색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3778> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.13 (s, 3H), 3.705 (s, 2H), 3.711 (s, 3H), 6.74 (dt, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (br, 1H), 7.15 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.09

(dd, J = 11.0, 2.7 Hz, 1H).

<3779> MS (ESI) m/z 315 (M^{+}+1).

<3780> [공정 2] [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]초산의 합성



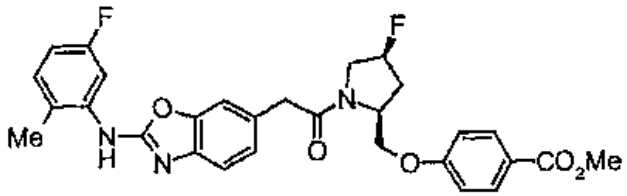
<3781>

<3782> [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]초산 메틸 에스테르(1.73 g, 5.50 mmol)를 THF/메탄올(2:1, 30 ml)에 용해하고, 1N NaOH(20 ml)를 가하여 실온에서 3.5시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]초산(1.60 g, 97%)을 무색 결정성 분말로서 얻었다.

<3783> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.49 (s, 3H), 3.64 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 6.87 (dt, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.95 and 7.98 (each s, total 1H, amide isomers), 9.80 (br, 1H).

<3784> MS (ESI) m/z 301 (M^{+}+1).

<3785> [공정 3] 4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성



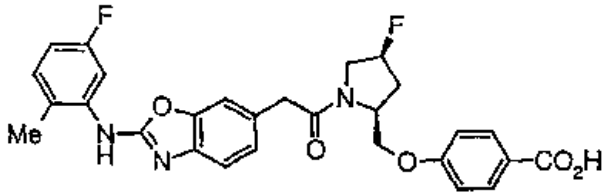
<3786>

<3787> [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]초산(300 mg, 1.0 mmol), 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(253 mg, 1.0 mmol), EDC ·HCl(288 mg, 1.5 mmol), HOBt(203 mg, 1.5 mmol) 및 트리에틸아민(0.70 ml, 5.0 mmol)을 DMF(5 ml) 중, 실온에서 17시간 교반한다. 반응액을 얼음물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 n-헥산/초산에틸(1/4) 유분으로부터 4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(630 mg, 100%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<3788> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.05-2.62 (m, 5H), 3.73 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.90-4.10 (m, 2H), 4.46-4.68 (m, 2H), 5.23-5.38 (m, 1H), 6.73 (dt, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 6.86 and 6.98 (each d, each J = 8.8 Hz, total 2H, amide isomers), 7.12 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.29 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.95 and 7.99 (each d, each J = 8.8 Hz, total 2H, amide isomers), 8.05 and 8.08 (each s, total 1H, amide isomers).

<3789> MS (ESI) m/z 536 (M^{+}+1).

<3790> [공정 4] 4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산의 합성



<3791>

<3792> 4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(630 mg, 1.0 mmol)를 THF/메탄올(20/10 ml)에 용해하고, 1N NaOH(20 ml)를 가하여 실온에서 23시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하고, 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(501 mg, 96%)을 옅은 핑크색 고형물로서 얻었다.

<3793> IR (ATR) ν 2983, 1684, 1639, 1604, 1576, 1541, 1508, 1423 cm^{-1};

<3794> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.24 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.67-4.10 (m, 5H), 4.21-4.71 (m, 2H), 5.38 and 5.45 (each d, J = 54.6 and 53.1 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 6.87 (dt, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.03-7.13 (m, 3H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 and 7.39 (each s, total 2H, amide isomers), 7.87 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 9.80 (br, 1H).

<3795> MS (ESI) m/z 522 (M^++1);

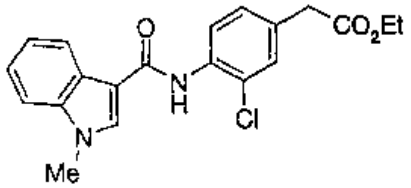
<3796> Anal. Calcd for $C_{28}H_{25}FN_3O_5$ ·0.7H_2O ·0.4HCl: C, 61.29; H, 4.92; N, 7.66; Cl, 2.58; F, 6.92.

<3797> Found: C, 61.13; H, 4.74; N, 7.38; Cl, 2.57; F, 6.87.

<3798> 실시예 147

<3799> 4-[1-[[3-클로로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 :

<3800> [공정 1] [3-클로로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산 에틸 에스테르의 합성



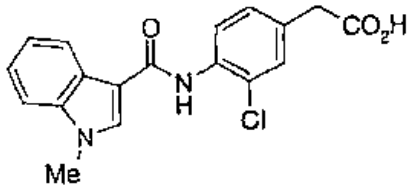
<3801>

<3802> 1-메틸-3-인돌릴카르복실산(1.01 g, 5.71 mmol), 4-아미노-3-클로로페닐초산 에틸 에스테르(1.22 g, 5.71 mmol), HOBt(0.86 g, 6.34 mmol) 및 DMAP(0.14 g, 1.15 mmol)를 DMF(20 ml) 중, EDC ·HCl(1.44 g, 7.49 mmol)을 가하여 70℃에서 18시간 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각하고, 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸 (1:1, v/v) 유분으로부터 [3-클로로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산 에틸 에스테르(639 mg, 30%)를 황색 고형물로서 얻었다.

<3803> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.43 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.28 (broad s, 1H), 8.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

<3804> MS (ESI) m/z 371 (M^++1).

<3805> [공정 2] [3-클로로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산의 합성

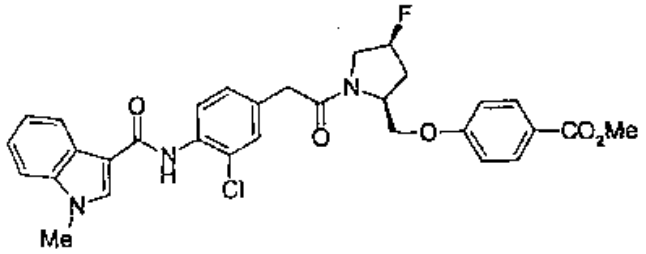


<3806>

<3807> [3-클로로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산 에틸 에스테르 (639 mg, 1.72 mmol)를 THF(17.5 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(10.3 ml, 2.58 mmol)를 가하여 실온에서 4시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(15 ml)에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 [3-클로로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(549 mg, 93%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<3808> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.61 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.17 - 7.28 (m, 3H), 7.43 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.26 (s, 1H).

<3809> [공정 3] 4-[1-[[3-클로로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성



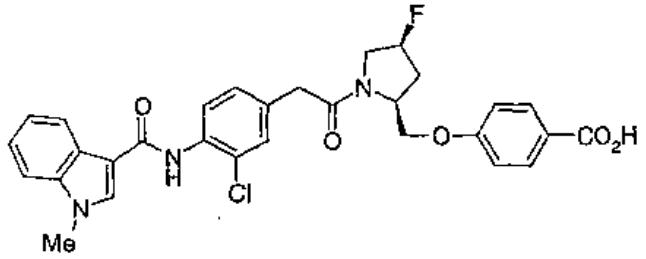
<3810>

<3811> [3-클로로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(240 mg, 0.70 mmol), 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(177 mg, 0.70 mmol), HOBt(114 mg, 0.84 mmol) 및 DMAP(17.0 mg, 0.14 mmol)를 DMF(5.0 ml) 중, EDC ·HCl(161 mg, 0.84 mmol)을 가하여 실온에서 24시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸 유분으로부터 4-[1-[[3-클로로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(176 mg, 43%)를 담황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<3812> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.03 - 2.69 (m, 2H), 3.59 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.68 - 4.19 (m, 9H, including singlet, 3H, at δ: 3.86, and singlet, 3H, at δ: 3.87), 4.47 - 4.63 (m, 2H), 5.36 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.42 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.13 (m, 1H), 8.27 (broad s, 1H), 8.56 (m, 1H).

<3813> MS (ESI) m/z 578 (M^++1).

<3814> [공정 4] 4-[1-[[3-클로로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산의 합성



<3815>

<3816> 4-[1-[[3-클로로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]안

식향산 메틸 에스테르(176 mg, 0.30 mmol)를 THF(3.0 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(1.83 ml, 0.45 mmol)를 가하여 실온에서 19시간, 60℃에서 5시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(5.0 ml)에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(120 mg, 71%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<3817> IR (ATR) ν 1708, 1650, 1604, 1579, 1511, 1469 cm^{-1};

<3818> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.26 - 2.33 (m, 2H), 3.69 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.80 - 3.97 (m, 7H, including singlet, 3H, at δ: 3.89), 4.40 - 4.44 (m, 2H), 5.46 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18 - 7.28 (m, 2H), 7.39 and 7.42 (each broad s, total 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 12.60 (broad s, 1H).

<3819> MS (ESI) m/z 564 (M^++1);

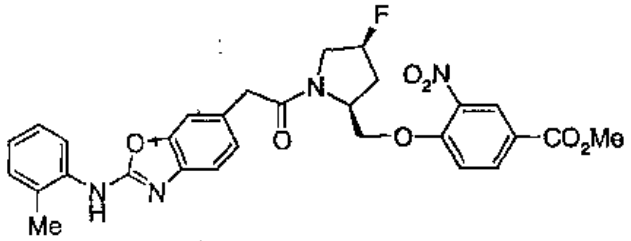
<3820> Anal. Calcd for $C_{30}H_{27}ClFN_3O_5$: C, 63.89; H, 4.83; N, 7.45.

<3821> Found: C, 63.50; H, 5.01; N, 7.13.

<3822> 실시예 148

<3823> 3-아미노-4-[(4S)-플루오로-1-[(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 :

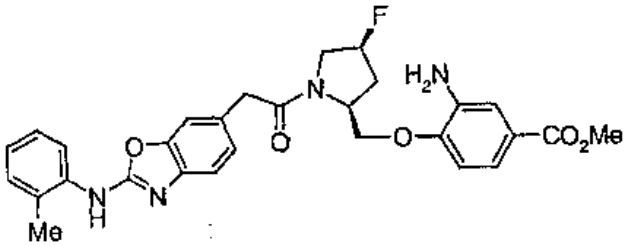
<3824> [공정 1] 4-[(4S)-플루오로-1-[(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]-3-니트로안식향산 메틸 에스테르의 합성

<3825> 

<3826> [(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]초산(391 mg, 1.38 mmol) 및 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]-3-니트로안식향산 메틸 에스테르(412 mg, 1.38 mmol)를 DMF(10 ml)에 용해하고, EDC ·HCl(405 mg, 2.11 mmol), HOBt(2.5 mg, 0.02 mmol) 및 DMAP(2.5 mg, 0.02 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(20:1, v/v) 유분으로부터 4-[(4S)-플루오로-1-[(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]-3-니트로안식향산 메틸 에스테르(460 mg, 59%)를 황색 고형물로서 얻었다.

<3827> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.12 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.67 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.03 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.58 (br, 1H), 4.72 (br, 1H), 5.31 (d, J = 58.1 Hz, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 8.08 (m, 1H), 8.16 (m, 1H).

<3828> [공정 2] 3-아미노-4-[(4S)-플루오로-1-[(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성

<3829> 

<3830> 4-[(4S)-플루오로-1-[(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]-3-니트로안식향산 메

틸 에스테르(460 mg, 0.82 mmol) 및 5% 팔라듐-탄소(500 mg)를 에탄올(5 ml) 및 THF(2 ml) 중, 60시간 상압하에 접촉수소화를 행한다. 반응액의 촉매를 여과하여 제거하고, 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메틸 에스테르 (10:1, v/v) 유분으로부터 3-아미노-4-[(4S)-플루오로-1-[(2-메틸페닐아미노) -6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(192 mg, 44%)를 갈색 고형물로서 얻었다.

<3831> IR (KBr) ν 1708, 1639, 1573 cm^{-1};

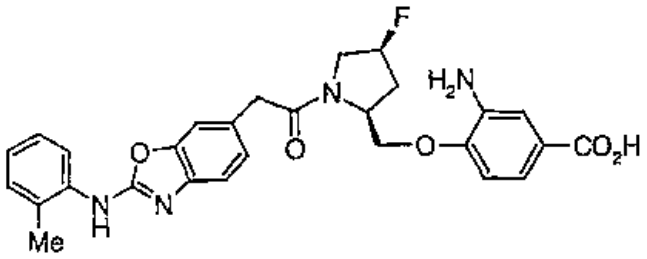
<3832> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.12 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.47 (dd, J = 16.0, 21.5 Hz, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.11 (br, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.40 (dd, J = 4.8, 8.8 Hz, 1H), 4.49 (br, 1H), 4.73 (br, 1H), 5.33 (series of dt, J = 4.4, 52.8 Hz, total 1H), 6.90 (m, 1H), 7.08 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 11.2, 12.8 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

<3833> MS (ESI) m/z 533 (M^++H);

<3834> Anal. Calced for $C_{29}H_{29}FN_4O_5$ ·2.5 H_2O: C, 60.30; H, 5.93; N, 9.70.

<3835> Found: C, 60.48; 11.2, H, 5.13; N, 9.26.

<3836> [공정 3] 3-아미노-4-[(4S)-플루오로-1-[(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산의 합성

<3837> 

<3838> 3-아미노-4-[(4S)-플루오로-1-[(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(191 mg, 0.36 mmol)를 THF(3 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(3 ml)를 가하여 5시간 가열 환류한다. 반응액을 냉각하여 감압하에 용매를 농축하고 클로로포름-메탄올 혼합액(5:1, v/v)으로 희석한다. 이것을, 1N HCl 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(5:1, v/v) 유분으로부터 표제물(76 mg, 41%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<3839> IR (ATR) ν 1639, 1573 cm^{-1};

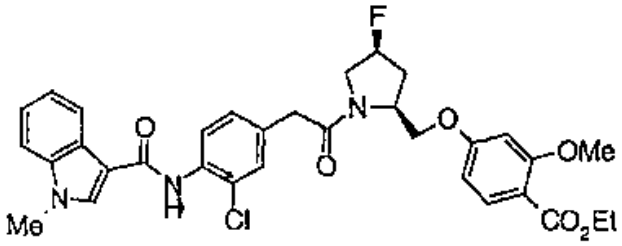
<3840> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.27 (s, 3H), 2.49 (s, 1H), 3.7-4.1 (series of m, total 4H), 4.24 (m, 2H), 4.46 (m, 2H), 5.42 (series of d, J = 53.2 Hz, total 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 14.4Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.22 (m, total 3H), 7.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 9.67 (br, 1H).

<3841> MS (ESI) 519 (M^++1).

<3842> 실시예 149

<3843> 4-[1-[3-클로로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]-2-메톡시안식향산 :

<3844> [공정 1] 4-[1-[3-클로로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]-2-메톡시안식향산 에틸 에스테르의 합성

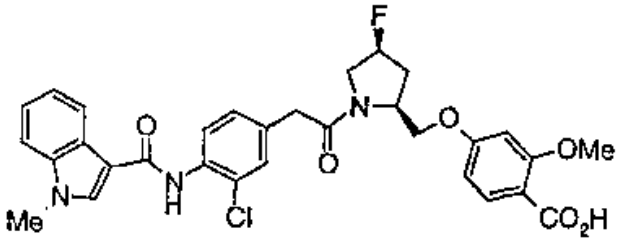


<3845>

<3846> 4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]-2-메톡시안식향산 에틸 에스테르 (179.1 mg, 0.602 mmol), 3-클로로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐초산 (206.4 mg, 0.602 mmol) 및 HOBt(32.6 mg, 0.241 mmol)를 DMF(14 ml) 중, EDC ·HCl(173.2 mg, 0.904 mmol)을 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 이것을 순차적으로 1N HCl 및 포화중조수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(25:1, v/v) 유분으로부터 4-[1-[3-클로로 -4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]-2-메톡시안식향산 에틸 에스테르(100%)를 비결정성 물질로서 얻었다.

<3847> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.35 (3H, t, J = 7.6 Hz, OCH_2Me), 1.72-2.70 (total 2H, series of m), 3.52-4.18 (total 11H, series of m, including 3H, s, at δ: 3.34 and 3H, s at δ: 3.92), 4.30 (2H, q, J = 7.6 Hz, OCH_2Me), 4.50-4.66 (2H, m), 5.31 (1H, d, J = 52.4 Hz), 6.40-6.64 (total 2H, m), 7.20 (1H, m), 7.29-7.45 (4H, m), 7.75-7.88 (2H, m), 8.14 (1H, m), 8.25 (1H, m), 8.57 (1H, m).

<3848> [공정 2] 4-[1-[3-클로로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]-2-메톡시안식향산의 합성



<3849>

<3850> 4-[1-[3-클로로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]-2-메톡시안식향산 에틸 에스테르(374.6 mg, 0.602 mmol)를 THF(8.0 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(8.0 ml)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 농축하고 1N HCl(2.5 ml)을 가하여 중화 후, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 50℃에서 감압 건조하여 표제물(345.8 mg, 97%)을 비결정성 물질로서 얻었다.

<3851> IR (ATR) ν 1608, 1511 cm^{-1};

<3852> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.15-2.40 (2H, m), 3.40-4.78 (total 13H, m, including 3H, s at δ: 3.84 and 3H, s at δ: 3.91), 5.42, 5.49 (total 1H, br d, J = 52.0 Hz), 6.50-6.80 (2H, m), 7.23 (3H, m), 7.44 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.70 (2H, m), 8.16 (1H, m), 8.29 (1H, s), 9.32 (1H, m), 12.15 (1H, br s, CO_2H).

<3853> MS (ESI) m/z 594 (M^++1);

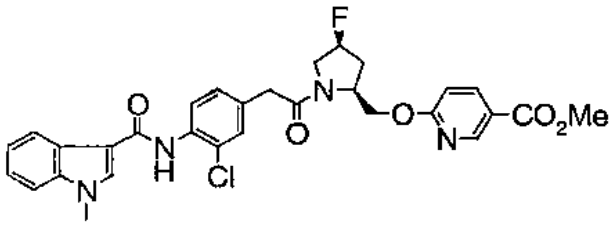
<3854> Anal. Calcd for $C_{31}H_{29}ClFN_3O_6$ ·H_2O: C, 60.83; H, 5.11; N, 6.87; Cl, 5.79; F, 3.10.

<3855> Found: C, 60.53; H, 5.01; N, 6.71; Cl, 5.69; F, 3.09.

<3856> 실시예 150

<3857> 6-[1-[3-클로로-4-(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]니코틴산 :

<3858> [공정 1]
6-[1-[3-클로로-4-(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]니코틴산 메틸 에스테르의 합성

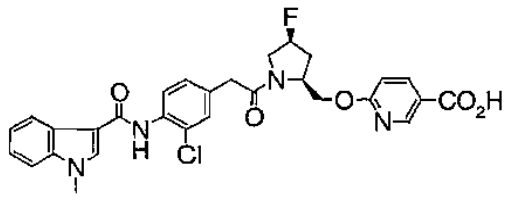


<3859>

<3860> 6-(1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시)니코틴산 메틸 에스테르(197 mg, 0.50 mmol)를 염화메틸렌(10 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 트리플루오로초산(10 ml)을 가하여 반응액을 실온에서 30분 교반한다. 반응액을 감압하에 용매를 유거한다. 잔사에 포화중조수용액을 가하여 염화메틸렌으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사는 이 이상의 정제는 행하지 않고, 다음 반응에 사용하였다. 본 화합물 [3-클로로-4-(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노페닐]초산(171 mg, 0.5 mmol), HOBt(70 mg, 0.5 mmol) 및 트리에틸아민(208 ㎕, 1.5 mmol)을 THF(5.0 ml) 및 아세토니트릴(5.0 ml) 중, 0℃에서 EDC ·HCl(144 mg, 0.75 mmol)을 가한 후, 반응액을 실온에서 16시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화중조수용액 및 2M 구연산수용액 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 박층판(TLC)을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(95:5, v/v) 용출부로부터 6-[1-[3-클로로 -4-(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]니코틴산 메틸 에스테르(330 mg, 100%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3861> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.10-2.55 (m, 2H), 3.55-4.05 (m, 10H), 4.25-4.85 (m, 3H), 5.24-5.37 (m, 1H), 6.78 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25-7.44 (m, 5H), 7.80 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.13-8.25 (m, 3H), 8.54-8.59 (m, 1H), 8.80-8.86 (m, 1H).

<3862> [공정 2]
6-[1-[3-클로로-4-(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]니코틴산의 합성



<3863>

<3864> 6-[1-[3-클로로-4-(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노페닐아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]니코틴산 메틸 에스테르(330 mg, 0.5 mmol)를 THF(10 ml) 및 메탄올(15 ml)에 용해하고, 1N NaOH(1.0 ml, 1.0 mmol)를 가하여 70℃에서 18시간 교반한다. 반응액을 냉각 후, 물 및 1N HCl을 가하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(270 mg, 96%)을 백색 고형물로서 얻었다.

<3865> IR (ATR) ν 2983, 1600, 1511, 1222 cm^{-1};

<3866> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.20-2.40 (m, 2H), 3.50-4.00 (m, 7H), 4.10-4.80 (m, 3H), 5.38-5.52 (m, 1H), 6.90-6.93 (m, 1H), 7.18-7.28 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 8.14-8.20 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.68-8.73 (m, 1H), 9.29 (s, 1H).

<3867> MS (FAB) m/z 565 $(M+H)^+$;

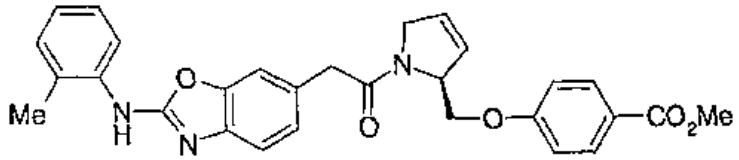
<3868> Anal. Calcd for $C_{29}H_{26}ClFN_4O_5$ ·0.5 H_2O: C, 60.68; H, 4.74; N, 9.76.

<3869> Found: C, 60.49; H, 4.72; N, 9.56.

<3870> 실시예 151

<3871> 4-[3,4-데히드로-1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산의 합성 :

<3872> [공정 1] 4-[3,4-데히드로-1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성

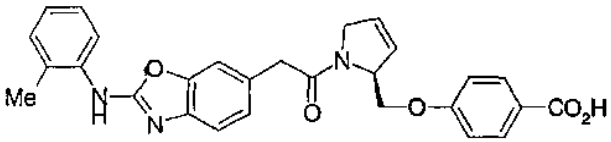
<3873> 

<3874> [2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]초산(223 mg, 0.79 mmol), 4-[3,4-디히드로-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(184 mg, 0.79 mmol), HOBt(21.0 mg, 0.16 mmol) 및 트리에틸아민(0.16 ml, 1.15 mmol)을 DMF(7.5 ml)에 용해하고, EDC ·HCl(227 mg, 1.15 mmol)을 가하여 실온에서 12시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸 유분으로부터 4-[3,4-데히드로-1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(331 mg, 84%)를 황색 고형물로서 얻었다.

<3875> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.37 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 4.31 - 4.35 (m, 2H), 4.42 (dd, J = 9.5, 5.4 Hz, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.87 - 5.95 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05 - 7.09 (m, 2H), 7.16 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

<3876> MS (ESI) 498 (M^++1).

<3877> [공정 2] 4-[3,4-데히드로-1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산의 합성

<3878> 

<3879> 4-[3,4-데히드로-1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(331 mg, 0.67 mmol)를 THF(7.0 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(4.00 ml, 1.00 mmol)를 가하여 실온에서 6시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(10 ml)에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(241 mg, 75%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<3880> IR (ATR) ν 3060, 2921, 1681, 1639, 1604, 1573, 1509, 1423 cm^{-1};

<3881> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.29 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 4.23 - 4.25 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 5.18 (broad s, 1H), 5.96 - 6.02 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.02 - 7.09 (m, 2H), 7.21 - 7.23 (m, 3H), 7.30 (broad s, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 9.63 (broad s, 1H).

<3882> MS (FAB) 484 (M^++1);

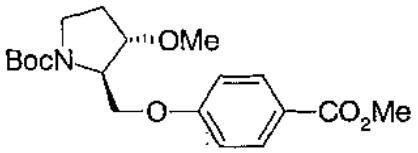
<3883> Anal. Calcd for $C_{28}H_{25}N_3O_5$ ·0.5H_2O: C, 68.28; H, 5.32; N, 8.53.

<3884> Found: C, 68.03; H, 5.35; N, 8.42.

<3885> 실시예 152

<3886> 4-[(3S)-메톡시-1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 :

<3887> [공정 1] 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(3S)-메톡시-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성

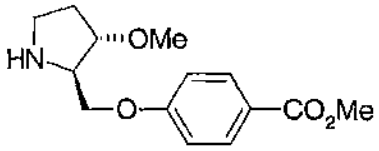


<3888>

<3889> 4-[(3S)-히드록시-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(501 mg, 1.43 mmol)를 DMF(7.5 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 수소화나트륨(60% 유성, 68 mg, 1.71 mmol)을 서서히 가한다. 반응액을 0℃에서 30분 교반 후, 요오드화메틸(0.27 ml, 4.28 mmol)을 가하고, 반응혼합액을 추가로 동일 온도에서 1시간 교반한다. 반응액에 포화염화암모늄수용액을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸(3:1, v/v) 유분으로부터 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(3S)-메톡시-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(569 mg, 100%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3890> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.48 (broad s, 9H), 1.95 - 2.19 (m, 2H), 3.34 (s. 3H), 3.38 - 3.54 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.93 - 4.30 (m, 4H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

<3891> [공정 2] 4-[(3S)-메톡시-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성

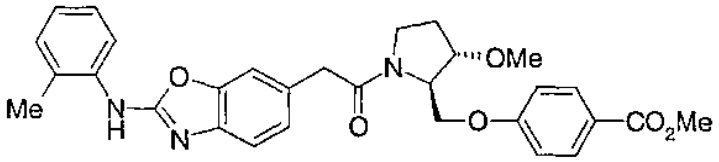


<3892>

<3893> 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(3S)-메톡시-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(569 mg, 1.56 mmol)를 염화메틸렌(10 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 트리플루오로초산(5.0 ml)을 가하여 반응액을 실온에서 3시간 교반한다. 반응혼합액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 포화중조수용액을 가하여 중화 후, 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 4-[(3S)-메톡시-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(356 mg, 86%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3894> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.86 - 2.01 (m, 3H), 3.02 - 3.15 (m, 2H), 3.35 (s. 3H), 3.45 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.95 - 4.02 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

<3895> [공정 3] 4-[(3S)-메톡시-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성



<3896>

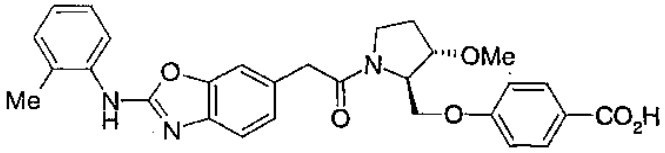
<3897> [2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]초산(189 mg, 0.67 mmol), 4-[(3S)-메톡시-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(178 mg, 0.67 mmol), HOBt(18.0 mg, 0.13 mmol) 및 트리에틸아민(0.14 ml, 1.01 mmol)을 DMF(7.0 ml) 중, EDC ·HCl(193 mg, 1.01 mmol)을 가하여 실온에서 24시간 교반한다. 반응혼합액을 초산에틸로 희석하고, 이것을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸 유분으로부터 4-[(3S)-메톡시-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(384 mg, 100%)를 담황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<3898> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.11 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.56 - 3.68 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.10 (dd, J = 10.0, 6.8 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 10.0, 3.2 Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.04 - 7.08 (m, 2H), 7.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H),

7.29 (m, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01 (broad s, 1H).

<3899> MS (ESI) m/z 530 (M^{+}+1).

<3900> [공정 4] 4-[(3S)-메톡시-1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산의 합성

<3901> 

<3902> 4-[(3S)-메톡시-1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(384 mg, 0.73 mmol)를 THF(7.5 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(4.40 ml, 1.09 mmol)를 가하여 실온에서 5시간 교반한다. 반응혼합액을 1N HCl(10 ml)에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(300 mg, 80%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<3903> IR (ATR) ν 2927, 1681, 1639, 1604, 1575, 1486, 1438 cm^{-1};

<3904> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.08 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4,21 - 4.23 (m, 2H), 7.00 - 7.08 (m, 4H), 7.22 - 7.25 (m, 3H), 7.31 (broad s, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.59 (broad s, 1H).

<3905> MS (FAB) m/z 516 (M^{+}+1);

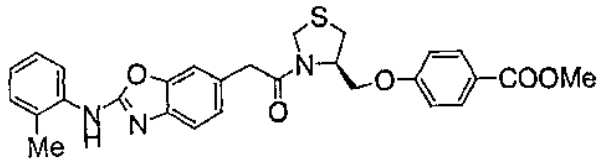
<3906> Anal. Calcd for $C_{29}H_{29}N_3O_6$ ·H_2O: C, 65.28; H, 5.86; N, 7.88.

<3907> Found: C, 65.57; H, 5.95; N, 7.87.

<3908> 실시예 153

<3909> 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4R)-티아졸리디닐메톡시]안식향산 :

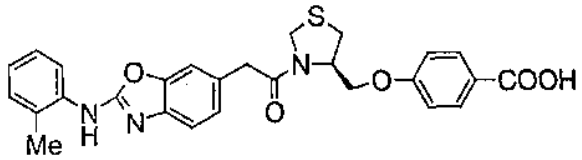
<3910> [공정 1] 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4R)-티아졸리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성

<3911> 

<3912> 4-[(4R)-티아졸리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(354 mg, 1.4 mmol), [2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]초산(395 mg, 1.4 mmol), HOBt(189 mg, 1.4 mmol) 및 트리에틸아민(583 ㎕, 4.2 mmol)을 염화메틸렌(15 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 EDC ·HCl(403 mg, 2.1 mmol)을 가하여 반응액을 실온에서 16시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매를 유거한다. 잔사에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 순차적으로 포화중조수, 2-M 구연산수용액 및 포화중조수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸(1:1, v/v) 유분으로부터 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4R)-티아졸리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(600 mg, 83%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3913> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.34 and 2.36 (total 3H, each s), 3.05-3.18 (m, 2H), 3.80-4.94 (m, 10H), 6.81-7.41 (m, 9H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

<3914> [공정 2] 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4R)-티아졸리디닐메톡시]안식향산의 합성

<3915> 

<3916> 4-[1-[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(4R)-티아졸리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(600 mg, 1.16 mmol)를 THF(5.0 ml) 및 에탄올(3.0 ml)에 용해하고, 1N NaOH(1.5 ml, 1.5 mmol)를 가하여 70℃에서 18시간 교반한다. 반응액을 냉각 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(560 mg, 96%)을 백색 결정성 분말로서 얻었다.

<3917> IR (KBr) ν 2987, 2900, 1639, 1575, 1241, 754 cm^{-1};

<3918> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.30 (s, 3H), 3.05-3.30 (m, 3H), 3.70-4.30 (m, 3H), 4.56-5.00 (m, 3H), 7.06-7.33 (m, 9H), 7.80-7.88 (m, 3H).

<3919> MS (FAB) m/z 504 (M^++1);

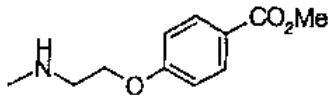
<3920> Anal. Calcd for $C_{27}H_{25}N_3O_5S$: C, 64.40; H, 5.00; N, 8.34; S, 6.37.

<3921> Found: C, 63.76; H, 4.98; N, 8.18; S, 6.17.

<3922> 실시예 154

<3923> 4-[2-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]-N-메틸아세트아미드]에톡시]안식향산 :

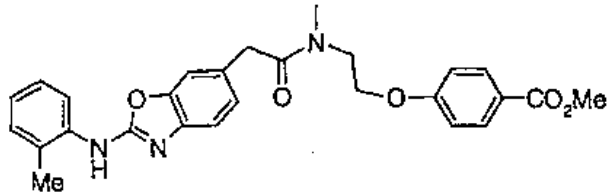
<3924> [공정 1] 4-[2-(N-메틸아미노)에톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성

<3925> 

<3926> N-(tert-부톡시카르보닐)-2-(메틸아미노)에탄올(3.03 g, 17.3 mmol)을 THF(100 ml)에 용해하고, 4-히드록시안식향산 메틸 에스테르(2.77 g, 18.2 mmol), 질소기류하 0℃에서 교반하에, 트리페닐포스핀(6.35 g, 24.2 mmol) 및 DIAD(3.5 ml, 24.5 mmol)를 가하고, 반응혼합액을 추가로 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸 (4:1, v/v) 유분으로부터 4-[2-[N-(tert-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노]에톡시]안식향산 메틸 에스테르(4.09 g, 76%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다. 본 화합물 (933 mg, 3.01 mmol)을 염화메틸렌(3 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 트리플루오로초산(1 ml)을 가하고, 반응액을 추가로 실온에서 2시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 포화중조수를 가하여 중화 후, 클로로포름-메탄올 혼합액(5:1, v/v)으로 추출한다. 추출액을 포화중조수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 4-[2-(N-메틸아미노)에톡시]안식향산 메틸 에스테르(618 mg, 98%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3927> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.54 (s, 3H), 3.02 (dd, J = 5.0 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 4.14 (dd, J = 5.0 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

<3928> [공정 2] 4-[2-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]-N-메틸아세트아미드]에톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성



<3929>

<3930> 2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴초산(154 mg, 0.55 mmol), 4-[2-(N-메틸아미노)에톡시]안식향산 메틸 에스테르(117 mg, 0.55 mmol)를 DMF(6 ml)에 용해하고, EDC ·HCl(157 mg, 0.81 mmol), HOBt(5 mg, 0.04 mmol) 및 DMAP(5 mg, 0.04 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(10:1, v/v) 유분으로부터 4-[2-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]-N-메틸아세트아미드]에톡시]안식향산 메틸 에스테르(207 mg, 80%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3931> IR (ATR) ν 1710, 1631, 1573 cm^{-1};

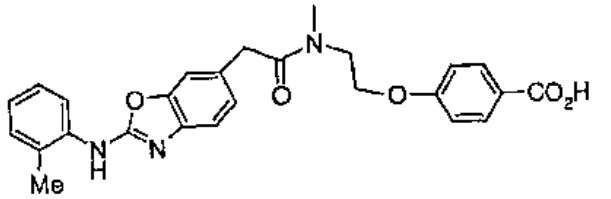
<3932> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.36 (s, 3H), 3.16 (series of d, J = 2.4 Hz, total 2H), 3.79 (m, 3 H), 3.87 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.23 (series of t, J = 4.8 Hz, total 1H), 6.87 (m, 2H), 7.07 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.04 (br, 2H), 8.07(d, J = 7.2 Hz, 1H).

<3933> MS(ESI) m/z 474 $(M+H)^+$;

<3934> Anal. Calced for $C_{27}H_{27}FN_3O_5$ ·H_2O: C, 65.98; H, 5.95; N, 8.55.

<3935> Found: C, 65.98; H, 5.73; N, 7.68.

<3936> [공정 3] 4-[2-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]-N-메틸아세트아미드]에톡시]안식향산의 합성



<3937>

<3938> 4-[2-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]-N-메틸아세트아미드]에톡시]안식향산 메틸 에스테르(206.9 mg, 0.44 mmol)를 THF(5 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(5 ml)를 가하여 실온에서 2시간 교반한다. 반응액에 추가로 NaOH(500 mg)를 가하여 3시간 가열 환류한다. 반응액을 냉각 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 클로로포름-메탄올 혼합액(5:1, v/v)으로 희석하고, 이것을 1N HCl 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(20:1, v/v) 유분으로부터 표제물(101 mg, 51%)을 담적색 고형물로서 얻었다.

<3939> IR (ATR) ν 1683, 1637, 1604, 1573 cm^{-1};

<3940> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.34 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.71 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.77 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 4.20 (m, 3H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 9.2 Hz, 2H).

<3941> MS (ESI) m/z 460 $(M+H)^+$;

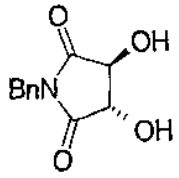
<3942> Anal. Calced for $C_{26}H_{25}FN_3O_5$ ·H_2O: C, 65.45; H, 5.70; N, 8.80.

<3943> Found: C, 65.35; H, 5.72; N, 8.25.

<3944> 실시예 155

<3945> 4-[(4R)-메톡시-1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(3S)-피롤리디닐옥시]안식향산 :

<3946> [공정 1] 1-벤질-(3S,4S)-디히드록시-2,5-디옥소피롤리딘의 합성

<3947> 

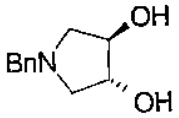
<3948> D-주석산(25.0 g, 0.17 mol) 및 벤질아민(19.6 g, 0.18 mmol)을 크실렌(500 ml) 중, Dean-Stark 수분 분리장치를 사용하여 18시간 가열 환류한다. 반응액을 냉각하여 감압하에 용매 유거하여 1-벤질-(3S,4S)-디히드록시-2,5-디옥소피롤리딘 (33.7 g, 90%)을 갈색 고형물로서 얻었다.

<3949> IR (KBr) ν 3291, 1710, 1434 cm^{-1};

<3950> ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 4.40 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.25 - 7.33 (m, 5H).

<3951> MS (FAB) m/z 222 (M^++1).

<3952> [공정 2] 1-벤질-(3S,4R)-디히드록시피롤리딘의 합성

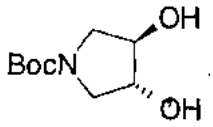
<3953> 

<3954> 1-벤질-(3S,4S)-디히드록시-2,5-디옥소피롤리딘(17.3 g, 78.3 mmol)을 수소화알루미늄리튬(8.91 g, 235 mmol)의 THF(500 ml)현탁액에 0℃에서 교반하에 가한다. 반응액을 추가로 18시간 가열 환류한다. 반응액을 0℃로 냉각하고, 초산에틸(50 ml)을 가하여 30분 교반 후, 얼음물을 가한다. 반응액을 셀라이트 여과, 여액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 1-벤질-(3S,4R)-디히드록시피롤리딘(9.60 g, 63%)을 적색 기름 상태의 물질로서 얻었다.

<3955> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.45 - 2.47 (m, 2H), 2.94 - 2.98 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 7.24 - 7.33 (m, 5H).

<3956> MS (ESI) m/z 194 (M^++1).

<3957> [공정 3] 1-(tert-부톡시카르보닐)-(3R,4R)-디히드록시피롤리딘의 합성

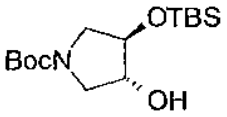
<3958> 

<3959> 1-벤질-(3R,4R)-디히드록시피롤리딘(9.60 g, 49.7 mmol) 및 디-tert-부틸 디카보네이트(10.8 g, 49.7 mmol)를 초산에틸(400 ml) 중, 5% 팔라듐/탄소(53.1% wet, 4.20 g)를 가하여 실온, 상압하에 14시간 접촉수소화를 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 제거하고, 여액을 감압하에 용매 유거하여 1-(tert-부톡시카르보닐) -(3R,4R)-디히드록시피롤리딘(5.64 g, 35%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<3960> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.39 (s, 9H), 3.11 (dd, J = 11.3, 3.4 Hz, 2H), 3.34 - 3.38 (m, 2H), 3.86 - 3.87 (m, 2H), 5.03 - 5.04 (m, 2H).

<3961> MS (ESI) m/z 189 (M^++1-CH_3).

<3962> [공정 4] 1-(tert-부톡시카르보닐)-(4R)-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-(3R)-히드록시피롤리딘의 합성



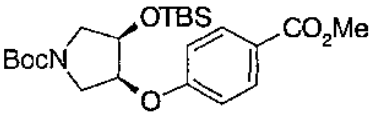
<3963>

<3964> 1-(tert-부톡시카르보닐)-(3R,4R)-디히드록시피롤리딘(5.64 g, 27.8 mmol)의 THF(50 ml)용액에, 0℃에서 교반하에 수소화나트륨(60% 유성, 1.10 g, 27.5 mmol)을 서서히 가하여 반응액을 실온에서 4시간 교반한다. 반응액에 tert-부틸디메틸실릴클로라이드(TBSCl)(4.15 g, 27.5 mmol)를 가하여 3시간 교반한다. 반응액에 포화염화암모늄수용액을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 n-헥산-초산에틸(2:1, v/v) 유분으로부터 1-(tert-부톡시카르보닐)-(4R)-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-(3R)-히드록시피롤리딘(5.27 g, 60%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3965> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 3.20 - 3.36 (m, 2H), 3.52 - 3.65 (m, 2H), 4.06 - 4.12 (m, 2H).

<3966> MS (ESI) m/z 318 (M^++1).

<3967> [공정 5] 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4R)-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-(3S)-피롤리디닐옥시]안식향산 메틸 에스테르의 합성



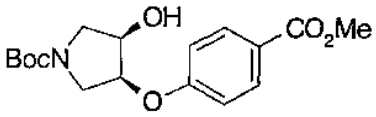
<3968>

<3969> 1-(tert-부톡시카르보닐)-(4R)-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-(3R)-히드록시피롤리딘(5.27 g, 16.6 mmol), 4-히드록시안식향산 메틸 에스테르(2.53 g, 16.6 mmol) 및 트리페닐포스핀(4.79 g, 18.3 mmol)을 THF(15 ml) 중, DIAD(3.60 ml, 18.3 mmol)를 가하여 반응혼합액을 6시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸(5:1, v/v) 유분으로부터 4-[1-(tert-부톡시카르보닐) -(4R)-tert-부틸디메틸실릴옥시)-(3S)-피롤리디닐옥시]안식향산 메틸 에스테르 및 소량의 4-히드록시안식향산 메틸 에스테르를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3970> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: -0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 3.38 (m, 1H), 3.48 - 3.64 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.43 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

<3971> MS (ESI) m/z 437 (M^++1-CH_3).

<3972> [공정 6] 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4R)-히드록시-(3S)-피롤리디닐옥시]안식향산 메틸 에스테르의 합성



<3973>

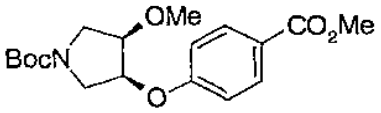
<3974> 상기 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4R)-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-(3S)-피롤리디닐옥시]안식향산 메틸 에스테르 및 소량의 4-히드록시안식향산 메틸 에스테르(total 4.75 g)에 초산-물-THF(3:1:1, v/v, 50 ml)를 가하여 실온에서 23시간 교반한다. 반응액에 포화중조수를 가하여 중화 후, 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸(1:1, v/v) 유분으로부터 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4R)-히드록시-(3S)-피롤리디닐옥시]안식향산 메틸 에스테르(3.86 g, 71%; 2공정)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3975> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.45 (broad s, 9H), 2.45 (m, 1H), 3.39 - 3.58 (m, 2H), 3.68 - 3.82 (m, 2H), 3.90 (s,

3H), 4.49 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.00 - 8.03 (m, 2H).

<3976> MS (ESI) m/z 323 (M^{+}+1-CH_3).

<3977> [공정 7] 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4R)-메톡시-(3S)-피롤리디닐옥시]안식향산 메틸 에스테르의 합성

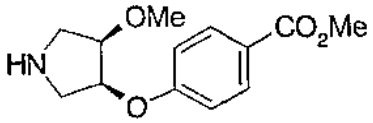


<3978>

<3979> 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4R)-히드록시-(3S)-피롤리디닐옥시]안식향산 메틸 에스테르(505 mg, 1.50 mmol) 및 요오드화메틸(0.30 ml, 1.79 mmol)을 THF(10 ml) 중, 0℃에서 교반하에 수소화나트륨(60% 유성, 72.0 mg, 1.79 mmol)을 서서히 가한다. 반응혼합액을 추가로 동일 온도에서 2시간 교반한다. 반응액에 포화염화암모늄수용액을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여. n-헥산-초산에틸(3:1, v/v) 유분으로부터 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4R)-메톡시-(3S)-피롤리디닐옥시]안식향산 메틸 에스테르(657 mg, 100%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3980> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.45 (broad s, 9H), 3.41 (s, 3H), 3.44 - 3.72 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.98 - 8.00 (m, 2H).

<3981> [공정 8] 4-[(4R)-메톡시-(3S)-피롤리디닐옥시]안식향산 메틸 에스테르의 합성

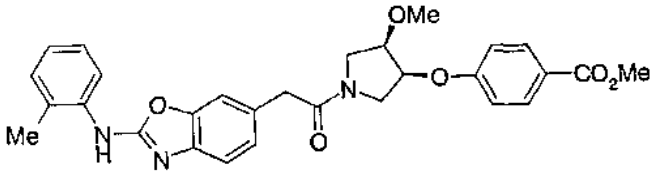


<3982>

<3983> 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(4R)-메톡시-(3S)-피롤리디닐옥시]안식향산 메틸 에스테르(601 mg, 1.71 mmol)를 염화메틸렌(10 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 트리플루오로초산(5 ml)을 가하고, 반응액을 추가로 실온에서 2.5시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 포화중조수를 가하여 중화 후, 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 4-[(4R)-메톡시-(3S)-피롤리디닐옥시]안식향산 메틸 에스테르(339 mg, 79%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3984> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.11 - 3.20 (m, 3H), 3.28 (dd, J = 12.5, 5.6 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.99 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H).

<3985> [공정 9] 4-[(4R)-메톡시-1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(3S)-피롤리디닐옥시]안식향산 메틸 에스테르의 합성



<3986>

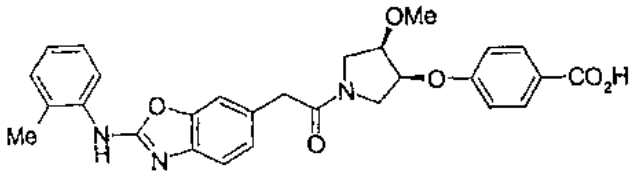
<3987> [2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]초산(189 mg, 0.67 mmol), 4-[(4R)-메톡시-(3S)-피롤리디닐옥시]안식향산 메틸 에스테르(168 mg, 0.67 mmol), HOBt(18.0 mg, 0.13 mmol) 및 트리에틸아민(0.14 ml, 1.00 mmol)을 DMF(5.0 ml) 중, EDC ·HCl(192 mg, 1.00 mmol)을 가하여 실온에서 24시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 초산에틸 유분으로부터 4-[(4R)-메톡시-1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(3S)-피롤리디닐옥시]안식향산 메틸 에스테르(345 mg, 100%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<3988> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.34 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.54 - 3.81 (m, 6H), 3.84 and 3.87 (each s, total 3H),

4.05 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 6.88 - 6.93 (m, 2H), 7.02 - 7.08 (m, 4H), 7.20 - 7.37 (m, 4H), 7.90 - 7.99 (m, 4H).

<3989> MS (ESI) m/z 516 (M^++1).

<3990> [공정 10] 4-[(4R)-메톡시-1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(3S)-피롤리디닐옥시]안식향산의 합성

<3991> 

<3992> 4-[(4R)-메톡시-1-[[2-(2-메틸페닐아미노)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(3S)-피롤리디닐옥시]안식향산 메틸 에스테르(345 mg, 0.67 mmol)를 THF(7.0 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(4.01 ml, 1.00 mmol)를 가하여 실온에서 7시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(3.0 ml)에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(218 mg, 65%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<3993> IR (ATR) ν 2935, 1683, 1639, 1602, 1575, 1508, 1440 cm^{-1};

<3994> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.30 (s, 3H), 3.52 and 3.28 (each s, total 3H), 3.41 - 3.65 (m, 2H), 3.68 and 3.71 (each s, total 2H), 3.79 - 3.99 (m, 2H), 4.12 and 4.19 (each m, total 1H), 5.11 and 5.17 (each m, total 1H), 7.03 - 7.11 (m, 4H), 7.22 - 7.28 (m, 3H), 7. 31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 9.85 (broad s, 1H).

<3995> MS (FAB) m/z 502 (M^++1);

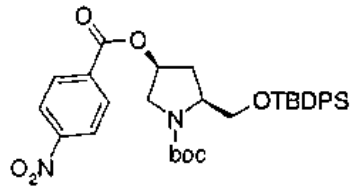
<3996> Anal. Calcd for $C_{28}H_{27}N_3O_6$ ·1.5H_2O: C, 63.63; H, 5.72; N, 7.95.

<3997> Found: C, 63.69; H, 5.55; N, 8.01.

<3998> 실시예 156

<3999> 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 :

<4000> [공정 1] 1-tert-부톡시카르보닐-(2S)-tert-부틸디페닐실릴옥시메틸-(4S)-(4-니트로벤조일옥시)피롤리딘의 합성

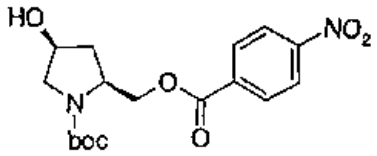
<4001> 

<4002> 1-tert-부톡시카르보닐-(2S)-tert-부틸디페닐실릴옥시메틸-(4R)-히드록시피롤리딘(10.51 g, 23.0 mmol), 4-니트로안식향산(3.85 g, 23.0 mmol) 및 트리페닐포스핀(6.03 g, 23.0 mmol)을 THF(300 ml) 중, DIAD(4.53 ml, 23.0 mmol)를 가하여 실온에서 2시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(5/1) 유분으로부터 1-tert-부톡시카르보닐-(2S)-tert-부틸디페닐실릴옥시메틸-(4S)-(4-니트로벤조일옥시)피롤리딘(15.39 g, 100%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<4003> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.02 (s, 9H), 1.36 and 1.45 (each s, total 9H, amide isomers), 2.39-2.64 (m, 2H), 3.44-3.78 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 13.0, 5.4 Hz, 1H), 3.98-4.24 (m, 2H), 5.56 (br, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.28-7.41 (m, 4H), 7.51-7.65 (m, 4H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 2H).

<4004> MS (ESI) m/z 606 (M^++1).

<4005> [공정 2] 1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-히드록시-(2S)-(4-니트로벤조일옥시메틸)피롤리딘의 합성



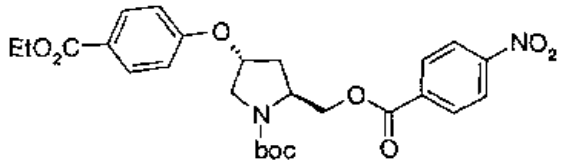
<4006>

<4007> 1-tert-부톡시카르보닐-(2S)-tert-부틸디페닐실릴옥시메틸-(4S)-(4-니트로벤조일옥시)피롤리딘(15.4 g, 24.5 mmol)을 THF(500 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 1.0M 테트라부틸암모늄 플루오리드-THF용액(25.4 ml, 25.4 mmol)을 가하고, 반응액을 서서히 실온으로 돌려 14시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(2/1) 및 클로로포름/아세톤(10/1) 유분으로부터 1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-히드록시-(2S)-(4-니트로벤조일옥시메틸)피롤리딘(2.53 g, 27.2%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4008> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.45 (s, 9H), 1.90-2.16 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 3.42 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.68-3.80 (m, 1H), 4.22 and 4.36 (each br, total 1H, amide isomers), 4.51-4.72 (m, 3H), 8.23-8.29 (m, 4H).

<4009> MS (ESI) m/z 367 (M^++1).

<4010> [공정 3] 4-[1-tert-부톡시카르보닐-(2S)-(4-니트로벤조일옥시메틸)-(4R)-피롤리디닐옥시]안식향산 에틸 에스테르의 합성



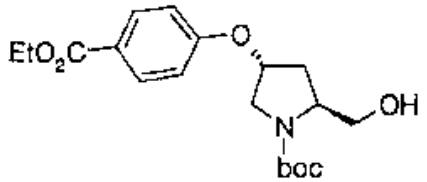
<4011>

<4012> 1-tert-부톡시카르보닐-(4S)-히드록시-(2S)-(4-니트로벤조일옥시메틸)피롤리딘(2.53 g, 6.91 mmol), 4-히드록시안식향산 에틸 에스테르(1.15 g, 6.91 mmol) 및 트리페닐포스핀(1.81 g, 6.91 mmol)을 THF(100 ml) 중, DIAD(1.36 ml, 6.91 mmol)를 가하여 실온에서 14시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/초산에틸 (5/1) 유분을 모으고, 추가로 플래쉬 실리카겔 컬럼크로마토그래피[Ø4 ×40 cm, 클로로포름/초산에틸(5/1)]용출액으로부터 4-[1-tert-부톡시카르보닐-(2S)-(4-니트로벤조일옥시메틸)-(4R)-피롤리디닐옥시]안식향산 에틸 에스테르(2.55 g, 72%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4013> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.38 (dt, J = 7.1, 2.0 Hz, 3H), 1.56 (s, 9H), 2.12-2.32 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 12.2, 4.4 Hz, 1H), 3.83 and 3.99 (each br, total 1H, amide isomers), 4.35 (dq, J = 7.1, 2.0 Hz, 2H), 4.41-4.62 (m, 2H), 4.96 (s, 1H), 6.86 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 8.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H).

<4014> MS (ESI) m/z 515 (M^++1).

<4015> [공정 4] 4-[1-tert-부톡시카르보닐-(2S)-히드록시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]안식향산 에틸 에스테르의 합성



<4016>

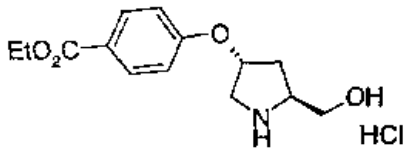
<4017> 4-[1-tert-부톡시카르보닐-(2S)-(4-니트로벤조일옥시메틸)-(4R)-피롤리디닐옥시]안식향산 에틸 에스테르(2.55

g, 4.96 mmol)를 에탄올(100 ml) 중, 탄산칼륨(685 mg, 4.96 mmol)을 가하여 실온에서 24시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/초산에틸(5/1) 유분으로부터 4-[1-tert-부톡시카르보닐-(2S)-히드록시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]안식향산 에틸 에스테르(1.36 g, 75%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4018> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.89 (br, 1H), 2.34 (m, 1H), 3.58-3.97 (m, 4H), 4.05-4.26 (m, 1H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.69 and 4.88 (each br, total 1H, amide isomers), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H).

<4019> MS (ESI) m/z 366 (M^++1).

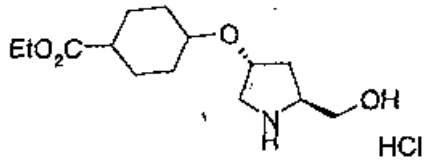
<4020> [공정 5] 4-[(2S)-히드록시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]안식향산 에틸 에스테르 염산염의 합성



<4021>

<4022> 4-[1-tert-부톡시카르보닐-(2S)-히드록시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]안식향산 에틸 에스테르(1.36 g, 3.72 mmol)를 디옥산(50 ml)에 용해하고, 4N HCl/디옥산 용액(30 ml)을 가하여 실온에서 3.5시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 4-[(2S)-히드록시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]안식향산 에틸 에스테르 염산염(1.21 g, 100%)을 갈색 기름상태의 물질로서 얻어, 본 화합물은 이 이상 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

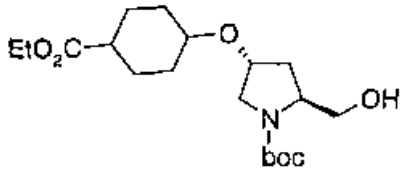
<4023> [공정 6] 4-[(2S)-히드록시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르 염산염의 합성



<4024>

<4025> 4-[(2S)-히드록시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]안식향산 에틸 에스테르 염산염(1.21 g, 3.72 mmol) 및 로듐/알루미나(1.2 g)를 에탄올(30 ml) 중, 실온, 4 kg/㎠의 수소하에서 3일간 접촉수소화를 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 여과하여 모아, 여액을 감압하에 용매 유거하여 4-[(2S)-히드록시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르 염산염을 갈색 기름상태의 물질로서 얻어, 본 화합물은 이 이상 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

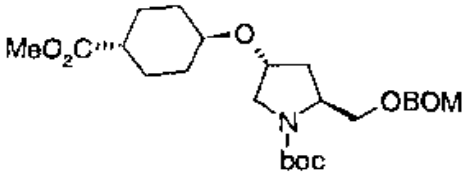
<4026> [공정 7] 4-[1-tert-부톡시카르보닐-(2S)-히드록시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르의 합성



<4027>

<4028> 4-[(2S)-히드록시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르 염산염의 합성(3.72 mmol) 및 포화중조수(10 ml)를 디옥산(30 ml) 중, 디-tert-부틸 디카보네이트(812 mg, 3.72 mmol)를 가하여 실온에서 2일간 교반한다. 반응액에 초산에틸을 가하고, 이것을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 4-[1-tert-부톡시카르보닐-(2S)-히드록시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르[1.28 g, 93%(3 공정)]를 갈색 기름상태의 물질로서 얻어, 본 화합물은 이 이상 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

<4029> [공정 8] 트랜스-4-[1-tert-부톡시카르보닐-(2S)-벤질옥시메틸옥시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



<4030>

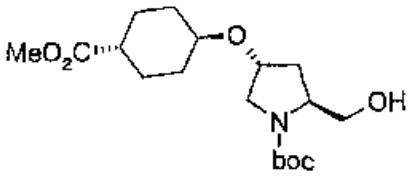
<4031> 4-[1-tert-부톡시카르보닐-(2S)-히드록시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르(1.28 g, 3.45 mmol)를 염화메틸렌(30 ml)에 용해하고, N,N-디이소프로필에틸아민(1.20 ml, 6.90 mmol) 및 벤질옥시카르보닐 클로라이드 (BOMCl)(0.72 ml, 5.18 mmol)를 가하여 실온 질소기류하에서 14시간 교반한다. 반응액을 물에 부어 염화메틸렌으로 추출한다. 추출액을 1N HCl 및 포화중조수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(2/1) 유분으로부터 4-[1-tert-부톡시카르보닐-(2S)-벤질옥시메틸옥시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르(1.02 g, 60%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻어, 본 화합물은 이하의 공정에서 이성화(異性化)를 실시하였다.

<4032> 4-[1-tert-부톡시카르보닐-(2S)-벤질옥시메틸옥시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르(1.02 g, 2.07 mmol)를 에탄올 중, 나트륨에톡시드(1.41 g, 20.7 mmol)를 가하여 13시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 감압하에 용매를 유거한다. 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 하고 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 메탄올/톨루엔(1:10, 22 ml)에 용해하고, 2.0M 트리메틸실릴디아조메탄의 헥산용액(1.04 ml, 2.07 mmol)을 가하여 실온에서 5시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 플래쉬 컬럼크로마토그래피[Ø3 ×30 cm, n-헥산/초산에틸(10/1)용출액] 및 실리카겔 박층판(TLC)을 사용하는 크로마토그래피[n-헥산/초산에틸(10/1)전개액]로 정제하여, 트랜스-4-[1-tert-부톡시카르보닐-(2S)-벤질옥시메틸옥시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르[326 mg, 33%(2 공정)]를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4033> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20-1.30 (m, 3H), 1.39-1.51 (m, 11H), 1.92-2.22 (m, 6H), 2.25 (tt, J = 11.8, 2.9 Hz, 1H), 3.24 (tt, J = 10.3, 3.7 Hz, 1H), 3.30-3.64 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.75 (br, 1H), 4.02 and 4.09 (each br, total 1H, amide isomers), 4.21 (br, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.73 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.34 (s, 2H).

<4034> MS (ESI) m/z 478 (M^++1).

<4035> [공정 9] 트랜스-4-[1-tert-부톡시카르보닐-(2S)-히드록시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



<4036>

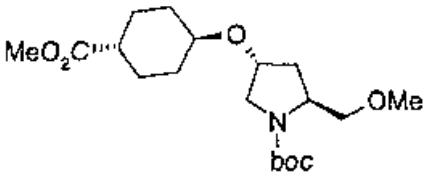
<4037> 트랜스-4-[1-tert-부톡시카르보닐-(2S)-벤질옥시메틸옥시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(326 mg, 0.683 mmol) 및 5% 팔라듐/탄소(wet.)(326 mg)를 메탄올(10 ml) 중, 실온에서 14시간 접촉수소화를 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 제거하고, 여액을 감압하에 용매 유거하여 트랜스-4-[1-tert-부톡시카르보닐-(2S)-히드록시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(247 mg, 100%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻어, 본 화합물은 이 이상 정제하지 않고 다음의 반응에 사용하였다.

<4038> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.21-1.33 (m, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.61-1.71 (m, 1H), 1.95-2.10 (m, 5H), 2.26 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.33-3.51 (m, 2H), 3.53 and 3.56 (each d, J = 6.8 and 7.1 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 3.66 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 4.09 (br, 2H).

<4039> MS (ESI) m/z 358 (M^++1).

<4040> [공정 10] 트랜스-4-[1-tert-부톡시카르보닐-(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 메틸

에스테르의 합성



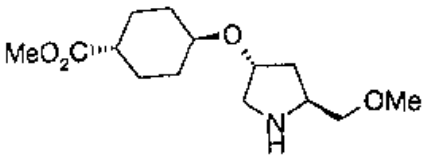
<4041>

<4042> 트랜스-4-[1-tert-부톡시카르보닐-(2S)-히드록시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(247 mg, 0.683 mmol)를 DMF(5 ml)에 용해하고, 질소기류하 0℃에서 교반하에 수소화나트륨(60% 유성, 55 mg, 1.37 mmol)을 서서히 가한다. 반응액을 동일 온도에서 30분 교반 후, 요오드화메틸(85 ㎕, 1.37 mmol)을 가한다. 추가로 동일 온도에서 4시간 교반 후, 수소화나트륨(60% 유성, 55 mg, 1.37 mmol) 및 요오드화메틸(85 ㎕, 1.37 mmol)을 가하여 반응혼합액을 실온에서 14시간 교반한다. 반응액을 물에 부어 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 포화중조수 및 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(2/1) 유분으로부터 트랜스-4-[1-tert-부톡시카르보닐-(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(260 mg, 100 %)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4043> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20-1.32 (m, 3H), 1.39-1.52 (m, 10H), 1.91-2.13 (m, 6H), 2.21-2.29 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.37-3.53 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.79 and 4.05 (each br, total 1H, amide isomers), 4.14 and 4.21 (each br, total 1H, amide isomers).

<4044> MS (ESI) m/z 372 (M^++1).

<4045> [공정 11] 트랜스-4-[(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



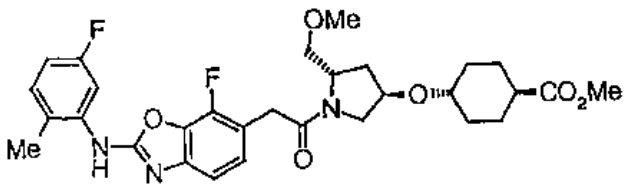
<4046>

<4047> 트랜스-4-[1-tert-부톡시카르보닐-(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(260 mg, 0.70 mmol)를 염화메틸렌(10 ml)에 용해하고, 트리플루오로초산(2 ml)을 가하여 실온에서 14시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N NaOH를 가하여 알칼리성으로 하고, 염화메틸렌으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 트랜스-4-[(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(150 mg, 81%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4048> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.21-2.39 (m, 11H), 2.87 (dd, J = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 3.20-3.34 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.07 and 4.14 (each br, total 1H, amide isomers).

<4049> MS (ESI) m/z 272 (M^++1).

<4050> [공정 12] 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



<4051>

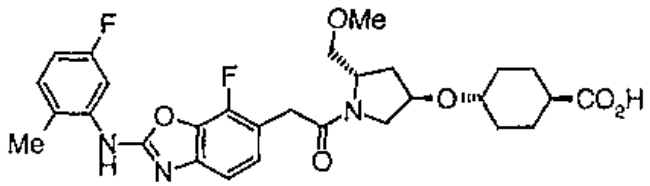
<4052> [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산(59 mg, 0.184 mmol), 트랜스-4-[(2S)-메톡

시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(50 mg, 0.184 mmol), EDC ·HCl(53 mg, 0.276 mmol), HOBt(37 mg, 0.276 mmol) 및 트리에틸아민(128 ㎕, 0.920 mmol)을 DMF(2 ml) 중, 실온에서 3일간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 가열 환류한다. 반응액을 냉각 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔 박층판(TLC)을 사용하는 컬럼크로마토그래피[클로로포름/아세톤(7/1)용출액]로 정제하여 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(99 mg, 94%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4053> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.17-1.58 (m, 4H), 1.91-2.29 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.31 and 3.36 (each s, total 3H, amide isomers), 3.38-3.53 (m, 3H), 3.65 and 3.66 (s, 3H), 3.67-3.70 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.81-3.92 (m, 1H), 4.35-4.39 (m, 2H), 6.74 (dt, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.09-7.16 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 11.0, 2.4 Hz, 1H).

<4054> MS (ESI) m/z 572 (M^++1).

<4055> [공정 13] 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산의 합성



<4056>

<4057> 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(99 mg, 0.173 mmol)를 THF/메탄올(4/2 ml)에 용해하고, 1N NaOH(2 ml)를 가하여 실온에서 13시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조한다. 조결정을 실리카겔 박층판(TLC)을 사용하는 컬럼크로마토그래피[클로로포름/메탄올 (20/1)전개액]로 정제하여 표제물(61 mg, 63%)을 무색 고형물로서 얻었다.

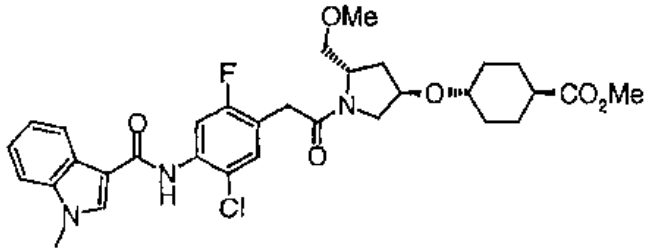
<4058> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.12-1.41 (m, 5H), 1.86-2.20 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.38-3.98 (m, 7H), 4.09 and 4.31 (each m, total 2H, amide isomers), 6.89(dt, J = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 and 7.20 (each d, each J = 8.1 Hz, total 1H, amide isomers), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.89-7.93 (m, 1H), 10.05 (br, 1H), 12.06 (br, 1H).

<4059> MS (ESI) m/z 558 (M^++1).

<4060> 실시예 157

<4061> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<4062> [공정 1] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



<4063>

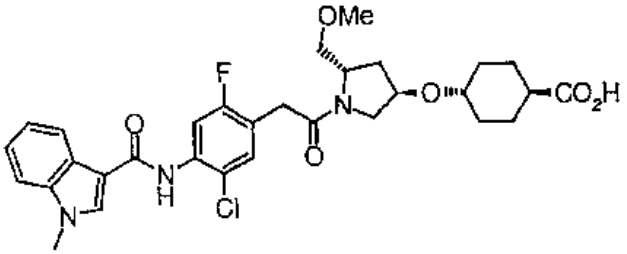
<4064> [5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]초산(66 mg, 0.184 mmol), 트랜스-4-[(2S)-메톡

시메틸-(4R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(50 mg, 0.184 mmol), EDC ·HCl(53 mg, 0.276 mmol), HOBt(37 mg, 0.276 mmol) 및 트리에틸아민(128 ㎕, 0.920 mmol)을 DMF(2 ml) 중, 실온에서 3일간 교반한다. 반응액을 물에 부어 추출한다. 추출액을 얼음물 및 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔 박층판(TLC)을 사용하는 크로마토그래피[클로로포름/아세톤(7/1)으로 전개]로 정제하여 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(99 mg, 88%)를 황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4065> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.22-1.56 (m, 4H), 1.92-2.38 (m, 6H), 3.21-3.32 (m, 1H), 3.33 and 3.35 (each s, total 3H, amide isomers), 3.37-3.49 (m, 2H), 3.61 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.64 and 3.66 (each s, total 3H, amide isomers), 3.67-3.72 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.23-4.39 (m, 2H), 7.33-7.45 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.49 and 8.50 (each d, each J = 12.0 Hz, total 1H, amide isomers).

<4066> MS (ESI) m/z 614 (M^++1), 616 (M^++3).

<4067> [공정 2] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<4068>

<4069> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(99 mg, 0.161 mmol)를 THF/메탄올(2:1, 6 ml)에 용해하고, 1N NaOH(2 ml)를 가하여 실온에서 13시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조한다. 조결정을 실리카겔 박층판(TLC)을 사용하는 크로마토그래피[클로로포름/메탄올(20/1)으로 전개]로 정제하여 표제물(35 mg, 36%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<4070> IR (ATR) ν 3417, 2935, 1724, 1641, 1620, 1518, 1404 cm^{-1};

<4071> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.11-1.41 (m, 4H), 1.87-2.19 (m, 7H), 3.24 (s, 3H), 3.31 (s, 1H), 3.35-3.56 (m, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.68-3.86 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.09 and 4.33 (each m, total 2H, amide isomers), 7.21 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.27 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 and 7.70 (each d, J = 11.0 and 11.3 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 12.05 (br, 1H).

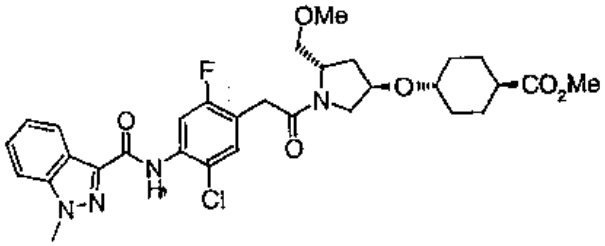
<4072> MS (ESI) m/z 600 (M^++1), 602 (M^++3);

<4073> Anal. Calcd for $C_{31}H_{35}ClFN_3O_6$ ·0.6H_2O: C, 60.95; H, 5.97; Cl, 5.80; F, 3.11; N, 6.88. Found: C, 60.79; H, 5.99; Cl, 5.83; F, 3.02; N, 6.83.

<4074> 실시예 158

<4075> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<4076> [공정 1] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



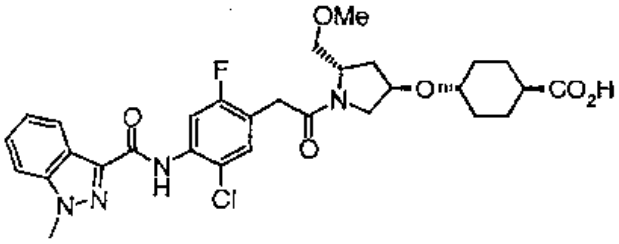
<4077>

<4078> [5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐아미노)페닐]초산(137 mg, 0.380 mmol), 트랜스-4-[(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(103 mg, 0.380 mmol), EDC · HCl(109 mg, 0.570 mmol), HOBt(77 mg, 0.570 mmol) 및 트리에틸아민(0.26 ml, 1.9 mmol)을 DMF(2 ml) 중, 실온에서 21시간 교반한다. 반응액을 얼음물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 얼음물 및 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔 박층판(TLC)을 사용하는 크로마토그래피[클로로포름/아세톤(7/1)전개액]로 정제하여 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸 -3-인다졸릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(198 mg, 85%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4079> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.15-1.51 (m, 4H), 1.78 and 1.80 (each s, total 2H, amide isomers), 1.91-2.29 (m, 6H), 3.25 (m, 1H), 3.32 and 3.36 (each s, total 3H, amide isomers), 3.38-3.50 (m, 2H), 3.62 and 3.66 (each s, total 3H, amide isomers), 3.69 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.25-4.39 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.35-7.46 (m, 4H), 8.01 (s, 1H), 8.43 and 8.44 (each d, each J = 3.2 Hz, total 1H, amide isomers).

<4080> MS (ESI) m/z 615 (M^++1), 617 (M^++3).

<4081> [공정 2] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<4082>

<4083> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(198 mg, 0.322 mmol)를 THF/메탄올(2:1, 12 ml)에 용해하고, 1N NaOH(4 ml)를 가하여 실온에서 13시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(145 mg, 75%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<4084> IR (ATR) ν 3361, 2939, 2864, 1724, 1685, 1620, 1529, 1408 cm^{-1};

<4085> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.13-1.43 (m, 4H), 1.84-2.21 (m, 7H), 3.25 (s, 3H), 3.34-3.57 (m, 4H), 3.68 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.74 (q, J = 18.6 Hz, 1H), 4.09 and 4.35 (each m, total 2H, amide isomers), 4.22 (s, 3H), 7.38 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 11.2, 1.2 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 9.72 (s, 1H), 12.07 (br, 1H).

<4086> MS (ESI) m/z 601 (M^++1), 603 (M^++3);

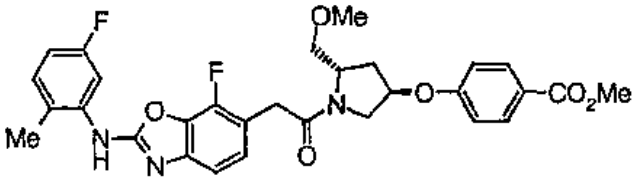
<4087> Anal. Calcd for $C_{30}H_{34}ClFN_4O_6 \cdot 0.5H_2O \cdot 0.1HCl$: C, 58.71; H, 5.76; Cl, 6.35; F, 3.10; N, 9.13.

<4088> Found: C, 58.83; H, 5.66; Cl, 6.60; F, 3.06; N, 9.14.

<4089> 실시예 159

<4090> 4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S) -메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]안식향산 :

<4091> [공정 1] 4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]안식향산 메틸 에스테르의 합성



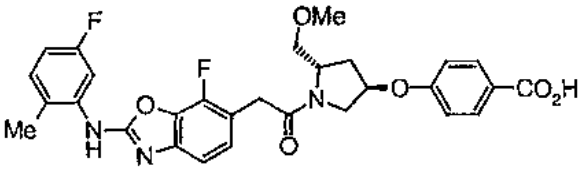
<4092>

<4093> [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산(127 mg, 0.400 mmol), 4-[(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]안식향산 메틸 에스테르 (106 mg, 0.400 mmol), EDC ·HCl(115 mg, 0.600 mmol), HOBt(81 mg, 0.600 mmol) 및 트리에틸아민(0.28 ml, 2.00 mmol)을 DMF(2 ml) 중, 실온에서 21시간 교반한다. 반응액을 얼음물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔 박층판(TLC)을 사용하는 크로마토그래피[클로로포름/아세톤(5/1)전개액]로 정제하여 4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]안식향산 메틸 에스테르(118 mg, 52%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<4094> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.23-2.43 (m, 5H; including 2.32 ppm., s, 3H), 3.35 and 3.39 (each s, total 3H, amide isomers), 3.46-3.92 (m, 8H; including 3.79 ppm., s, 3H), 4.40 and 4.47 (each m, total 1H, amide isomers), 5.02 (m, 1H), 6.72-6.85 (m, 3H), 7.05 (br, 1H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.12 (dd, J = 11.0, 2.7 Hz, 1H).

<4095> MS (ESI), m/z 566 (M^++1).

<4096> [공정 2] 4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]안식향산의 합성



<4097>

<4098> 4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐옥시]안식향산 메틸 에스테르(118 mg, 0.209 mmol)를 THF/메탄올(2:1, 12 ml)에 용해하고, 1N NaOH(4 ml)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(92 mg, 80%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<4099> IR (ATR) ν 2939, 1684, 1639, 1604, 1577, 1506, 1452, 1244 cm^{-1};

<4100> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.17 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 3.32 and 3.35 (each s, total 3H, amide isomers), 3.48 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.82-4.00 (m, 2H), 4.22 and 4.50 (each m, total 1H, amide isomers), 5.13 and 5.18 (each m, total 1H, amide isomers), 6.89 (dt, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.00 and 7.01 (eachd, each J = 7.6 Hz, total 2H, amide isomers), 7.06 and 7.09 (each d, J = 7.1 and 4.4 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 10.03 (br, 1H), 12.63 (br, 1H).

<4101> MS (ESI) m/z 552 (M^{+}+1);

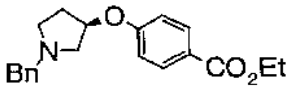
<4102> Anal. Calcd for $C_{29}H_{27}FN_3O_6$ ·0.5H_2O: C, 62.14; H, 5.03; F, 6.78; N, 7.50.

<4103> Found: C, 62.33; H, 5.01; F, 6.70; N, 7.40.

<4104> 실시예 160

<4105> 4-[1-[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(3R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 :

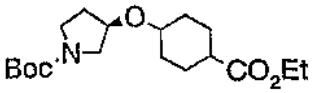
<4106> [공정 1] 4-[1-벤질-(3R)-피롤리디닐옥시]안식향산 에틸 에스테르의 합성

<4107> 

<4108> 1-벤질-(2S)-히드록시피롤리딘(5.0 g, 28.2 mmol), 4-히드록시안식향산 에틸 에스테르(4.6 g, 28 mmol) 및 트리페닐포스핀(9.6 g, 36.7 mmol)을 THF(30 ml) 중, 0℃에서 교반하에 DIAD(5.2 ml, 36.7 mmol)를 가하여 반응액을 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸(4:1~1:1, v/v) 유분으로부터 4-[1-벤질-(3R)-피롤리디닐옥시]안식향산 에틸 에스테르(5.8 g, 64%)를 비결정성 물질로서 얻었다.

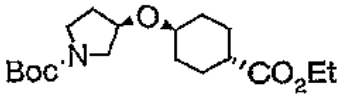
<4109> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.67 (br s, 1H), 1.95-2.04 (m, 1H), 2.30-2.33 (m, 1H), 2.58-2.62 (m, 1H), 2.73-2.78 (m, 2H), 2.96-3.00 (m, 1H), 3.67 (AB q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.86-4.89 (m, 1H), 6.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.25-7.32 (m, 5H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H).

<4110> [공정 2] 4-[1-tert-부톡시카르보닐-(3R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르의 합성

<4111> 

<4112> 4-[1-벤질-(3R)-피롤리디닐옥시]안식향산 에틸 에스테르(3.8 g, 11.7 mmol) 및 5% 로듐/알루미나(1.9 g)를 에탄올(10 ml) 및 초산(1.0 ml) 중, 5기압의 수소하에서 24시간 접촉수소화를 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 제거하고, 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 n-헥산-초산에틸(5:1~4:1, v/v) 유분으로부터 4-[1-tert-부톡시카르보닐-(3R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르(1.9 g, 47%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

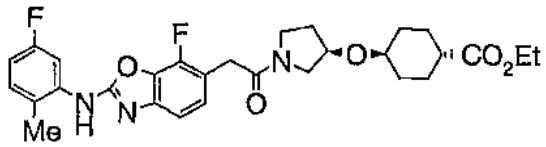
<4113> [공정 3] 트랜스-4-[1-tert-부톡시카르보닐-(3R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르의 합성

<4114> 

<4115> 4-[1-tert-부톡시카르보닐-(3R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르(1.7 g, 4.98 mmol) 및 나트륨메톡시드(20% 에탄올용액)(3.5 ml)를 에탄올(15 ml) 중, 3시간 가열 환류한다. 반응액을 냉각하여 물로 희석하고, 이것을 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산-초산에틸(4:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-tert-부톡시카르보닐-(3R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르(280 mg, 16%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4116> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20-1.35 (m, 5H), 1.40-1.50 (m, 11H), 1.80-2.05 (m, 6H), 2.20-2.30 (m, 1H), 3.20-3.50 (m, 5H), 4.10-4.20 (m, 3H).

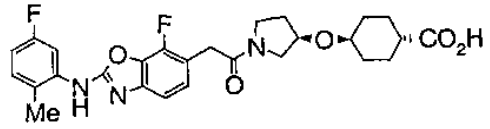
<4117> [공정 4] 4-[1-[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(3R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르의 합성

<4118> 

<4119> 트랜스-4-[1-tert-부톡시카르보닐-(3R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르(280 mg, 0.82 mmol)를 염화메틸렌(5.0 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 트리플루오로초산(5.0 ml)을 가하여 반응액을 실온에서 0.5시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 포화중조수를 가하여 중화 후, 염화메틸렌으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다(본 화합물은 이 이상 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다). 얻어진 잔사(0.41 mmol), [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산(130 mg, 0.41 mmol), HOBt(84 mg, 0.41 mmol) 및 트리에틸아민(170 ㎕, 1.23 mmol)을 THF(5.0 ml) 및 아세토니트릴(5.0 ml) 중, 0℃에서 교반하에 EDC ·HCl(119 mg, 0.62 mmol)을 가하여 반응혼합액을 실온에서 16시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 물로 희석하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 순차적으로 포화중조수, 2M 구연산수용액 및 포화중조수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔 박층판(TLC)을 사용하는 컬럼크로마토그래피[n-헥산-초산에틸(1:3, v/v)전개액]로 정제하여 4-[1-[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(3R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르(170 mg, 77%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4120> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.19-1.38 (m, 5H), 1.39-1.55 (m, 2H), 1.85-2.10 (m, 6H), 2.19-2.30 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.20-3.32 (m, 1H), 3.50-3.80 (m, 6H), 4.07-4.14 (m, 2H), 4.20-4.27 (m, 1H), 6.73-6.77 (m, 1H), 7.02 (br s, 1H), 7.12-7.26 (m, 4H), 8.08-8.11 (m, 1H).

<4121> [공정 5] 4-[1-[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(3R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산의 합성

<4122> 

<4123> 4-[1-[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴아세틸]-(3R)-피롤리디닐옥시]시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르(170 mg, 0.31 mmol)를 THF(5.0 ml) 및 메탄올(3.0 ml)에 용해하고. 1N NaOH(1.0 ml, 1.0 mmol)를 가하여 70℃에서 18시간 교반한다. 반응액을 냉각하여 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 중화하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(140 mg, 87%)을 백색 고형물로서 얻었다.

<4124> IR (KBr) ν 2940, 1639, 1610, 1577, 1454, 1070 cm^{-1};

<4125> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.10-1.25 (m, 2H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 6H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.30-3.80 (m, 7H), 4.20-4.29 (m, 1H), 6.86-6.91 (m, 1H), 7.09 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.92 (d, J = 11.4 Hz, 1H).

<4126> MS (FAB) m/z 514 $(M+H)^+$;

<4127> Anal. Calcd for $C_{27}H_{29}F_2N_3O_5$ ·0.8H $_2$O: C, 61.43; H, 5.84; N, 7.96.

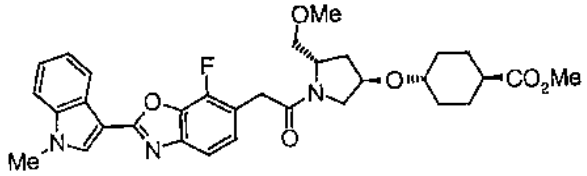
<4128> Found: C, 61.64; H, 5.79; N, 7.77.

<4129> 실시예 161

<4130> 트랜스-4-[1-[[7-플루오로-2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<4131> [공정 1] 트랜스-4-[1-[[7-플루오로-2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리

디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



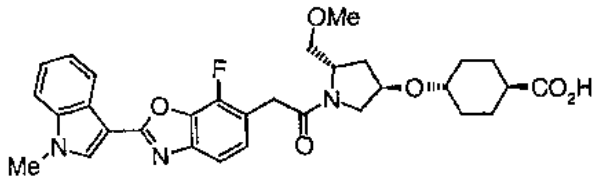
<4132>

<4133> [7-플루오로-2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]초산(122 mg, 0.376 mmol) , 트랜스-4-[(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(102 mg, 0.376 mmol), EDC ·HCl(108 mg, 0.564 mmol), HOBt(76 mg, 0.564 mmol) 및 트리에틸아민(0.26 ml, 1.88 mmol)을 DMF(2 ml) 중, 실온에서 21시간 교반한다. 반응액을 얼음물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 얼음물 및 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔 박층판(TLC)을 사용하는 크로마토그래피[클로로포름/아세톤(10/1)전개액]로 정제하여 트랜스-4-[1-[[7-플루오로-2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(175 mg, 84%)를 갈색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4134> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.18-1.53 (m, 4H), 1.82 (s, 1H), 1.93-2.31 (m, 7H), 3.25 (m, 1H), 3.33 and 3.34 (each s, total 3H, amide isomers), 3.42 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 3.61 and 3.63 (each s, total 3H, amide isomers), 3.65 (s, 1H), 3.66-3.88 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.23-4.34 (m, 2H), 7.33 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 8.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.49 and 8.51 (each d, each J = 11.7 Hz, total 1H, amide iosmers), 9.48 (s, 1H).

<4135> MS (ESI) m/z 578 (M^++1).

<4136> [공정 2] 트랜스-4-[1-[[7-플루오로-2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<4137>

<4138> 트랜스-4-[1-[[7-플루오로-2-(1-메틸-3-인돌릴)-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(2S)-메톡시메틸-(4R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(175 mg, 0.324 mmol)를 THF/메탄올(8/4 ml)에 용해하고, 1N NaOH(4 ml)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응혼합액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(129 mg, 73%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<4139> IR (ATR) ν 2937, 2864, 1724, 1626, 1583, 1502, 1442, 1369 cm^{-1};

<4140> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.10-1.41 (m, 4H), 1.83-2.19 (m, 7H), 3.24 (s, 3H), 3.7-3.38 (m, 1H), 3.42 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.51 and 3.55 (each dd, J = 10.7, 4.2 and 10.7, 2.9 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 3.70 (dd, J = 10.5, 5.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.10 and 4.34 (each m, total 2H, amide isomers), 7.22 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.33 (dq, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.35 (dq, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.47 and 7.48 (each d, J = 8.1 and 8.3 Hz respectively, total 1H, amide isomers), 7.63 (dd, J = 6.8, 1.5 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 6.3, 1.5 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 12.05 (s, 1H).

<4141> MS (ESI) m/z 564 (M^++1);

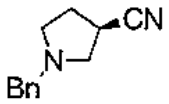
<4142> Anal. Calcd for $C_{31}H_{34}FN_3O_6$ ·0.5H_2O: C, 65.02; H, 6.16; F, 3.32; N, 7.34.

<4143> Found: C, 64.72; H, 6.15; F, 3.21; N, 7.28.

<4144> 실시예 162

<4145> 4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노페닐]아세틸]-(3R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 :

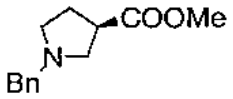
<4146> [공정 1] 1-벤질-(3R)-시아노피롤리딘의 합성

<4147> 

<4148> 1-벤질-(3S)-히드록시피롤리딘(4.0 g, 22.6 mmol) 및 트리에틸아민(9.1 ml, 66 mmol)을 염화메틸렌(25 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 메탄설포닐 클로라이드(3.76 g, 33 mmol)를 적하한다. 적하 종료 후, 반응혼합액을 실온에서 수시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산:초산에틸(1:4, v/v) 유분으로부터 생성물을 담황색 기름상태의 물질로서 얻는다. 이것을 DMSO(25 ml)에 용해하고, 시안화나트륨(6.0 g, 113 mmol)을 가하여 60℃에서 18시간 교반한다. 반응액을 물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산:초산에틸(3:1~1:1, v/v) 유분으로부터 1-벤질-(3R)-시아노피롤리딘(3.2 g, 77%)을 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4149> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.05-2.30 (m, 2H), 2.58-2.70 (m, 3H), 2.80-3.05 (m, 2H), 3.64 (AB q, J = 12.9 Hz, 2H), 7.25-7.34 (m, 5H).

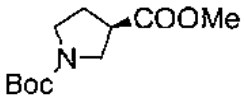
<4150> [공정 2] 1-벤질-(3R)-피롤리디닐카르복실산 메틸 에스테르의 합성

<4151> 

<4152> 1-벤질-(3R)-시아노피롤리딘(2.0 g, 10.75 mmol)을 진한 HCl(15 ml) 중, 0.5시간 가열 환류한다. 반응액을 냉각하여 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 메탄올 (10 ml)에 용해하고, -50℃에서 교반하에 염화티오닐(2.6 ml)을 가하고, 반응혼합액을 추가로 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 포화중조수를 가하여 중화 후, 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산:초산에틸(2:1~1:2, v/v) 유분으로부터 1-벤질-(3R)-피롤리디닐카르복실산 메틸 에스테르(1.6 g, 70%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4153> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.08-2.12 (m, 2H), 2.50-2.69 (m, 3H), 2.88-3.03 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 7.25-7.32 (m, 5H).

<4154> [공정 3] 1-tert-부톡시카르보닐-(3R)-피롤리디닐카르복실산 메틸 에스테르의 합성

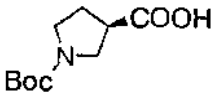
<4155> 

<4156> 1-벤질-(3R)-피롤리디닐카르복실산 메틸 에스테르(1.6 g, 7.3 mmol) 및 수산화팔라듐-탄소(300 mg)를 메탄올(15 ml) 중, 18시간 상압하에 접촉수소화를 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 제거하고, 여액을 감압하에 용매 유거하여 무색 기름상태의 물질을 얻는다. 이것을, 염화메틸렌(20 ml)에 용해하고, 디-tert-부틸 카보네이트(2.0 g, 9.5 mmol) 및 트리에틸아민(2.0 ml)을 가하여 반응혼합액을 실온에서 6시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 n-헥산:초산에틸(5:1~1:1, v/v) 유분으로부터 1-tert-부톡시카르보닐-(3R)-피롤리디닐카르복실산 메틸 에스테르(1.2 g, 72%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4157> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.46 (s, 9H), 2.12 (br s, 2H), 3.04-3.06 (m, 1H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.48-3.70 (m,

3H), 3.71 (s, 3H).

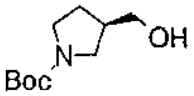
<4158> [공정 4] 1-tert-부톡시카르보닐-(3R)-피롤리디닐카르복실산의 합성

<4159> 

<4160> 1-tert-부톡시카르보닐-(3R)-피롤리디닐카르복실산 메틸 에스테르(1.6 g, 6.98 mmol)를 THF(15 ml) 및 메탄올(7 ml)에 용해하고, 1N NaOH(10 ml, 10 mmol)를 가하여 70℃에서 18시간 교반한다. 반응액을 냉각하여 감압하에 용매를 유거한다. 잔사에 1N HCl을 가하여 중화 후, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 1-tert-부톡시카르보닐-(3R)-피롤리디닐카르복실산(1.5 g, 80%)을 백색 결정성 고형물로서 얻었다.

<4161> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.46 (s, 9H), 2.10-2.20 (m, 2H), 3.08-3.11 (m, 1H), 3.36-3.62 (m, 4H).

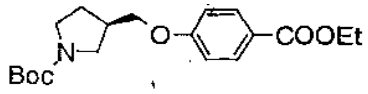
<4162> [공정 5] 1-tert-부톡시카르보닐-(3R)-피롤리딘메탄올의 합성

<4163> 

<4164> 1-tert-부톡시카르보닐-(3R)-피롤리디닐카르복실산(1.1 g, 5.11 mmol)을 THF(15 ml) 중, 0℃에서 교반하에 보란-디메틸설피드(1.0M THF용액)(8.0 ml, 8.0 mmol)를 가하여 반응액을 실온에서 3시간 교반 및 3시간 가열 환류한다. 반응액을 냉각하여 감압하에 용매를 유거한다. 잔사에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 물세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 1-tert-부톡시카르보닐-(3R)-피롤리딘메탄올(1.2 g, 100%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4165> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.45 (s, 9H), 1.80-2.00 (m, 1H), 2.30-2.45 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.20-3.70 (m, 6H).

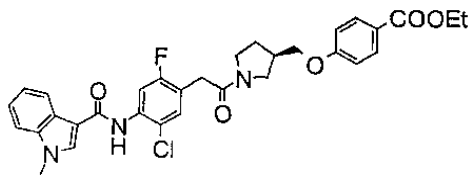
<4166> [공정 6] 4-(1-tert-부톡시카르보닐-(3R)-피롤리디닐메톡시)안식향산 에틸 에스테르의 합성

<4167> 

<4168> 1-tert-부톡시카르보닐-(3R)-피롤리딘메탄올(1.1 g, 5.11 mmol), 4-히드록시안식향산 에틸 에스테르(848 mg, 5.11 mmol) 및 트리페닐포스핀(1.74 g, 6.64 mmol)을 THF(15 ml) 중, 0℃에서 교반하에 DIAD(1.34 g, 6.64 mmol)를 가하고, 반응액을 추가로 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산:초산에틸(1:1, v/v) 유분으로부터 4-(1-tert-부톡시카르보닐-(3R)-피롤리디닐메톡시)안식향산 에틸 에스테르(800 mg, 45%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4169> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.00-2.15 (m, 1H), 2.62-2.75 (m, 1H), 3.15-3.65 (m, 4H), 3.85-4.05 (m, 2H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 2H).

<4170> [공정 7] 4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노페닐]아세틸]-(3R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 에틸 에스테르의 합성

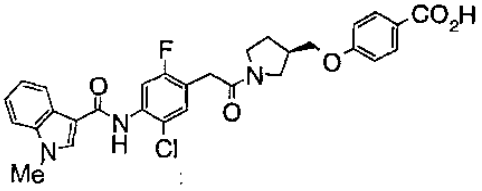
<4171> 

<4172> 4-(1-tert-부톡시카르보닐-(3R)-피롤리디닐메톡시)안식향산 에틸 에스테르 (150 mg, 0.42 mmol)를 염화메틸렌(5.0 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 트리플루오로초산(5.0 ml)을 가하고, 반응액을 추가로 실온에서 0.5시

간 교반한다. 반응혼합액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 포화중조수를 가하여 중화 후, 염화메틸렌으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔류물은 이 이상의 정제는 행하지 않고, 다음 반응에 사용하였다. 본 기름상태의 물질 및 [5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노페닐]초산(180 mg, 0.5 mmol), HOBt(70 mg, 0.5 mmol) 및 트리에틸아민(208 ㎕, 1.5 mmol)을 THF(5.0 ml) 및 아세토니트릴(5.0 ml) 중, 0℃에서 EDC ·HCl(144 mg, 0.75 mmol)을 가한 후, 반응혼합액을 16시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하고, 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 순차적으로 포화중조수, 2M 구연산수용액 및 포화중조수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔 박층판(TLC)을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여, n-헥산:초산에틸(1:4, v/v) 용출부로부터 4-[1-[[5-클로로 -2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노페닐]아세틸]-(3R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 에틸 에스테르(140 mg, 55%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4173> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.32-1.39 (m, 3H), 1.80-2.30 (m, 2H), 2.62-2.88 (m, 1H), 3.35-4.10 (m, 8H), 4.20-4.40 (m, 2H), 6.88 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.34-7.45 (m, 4H), 7.81 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.12-8.14 (m, 1H), 8.25-8.30 (m, 1H), 8.48-8.53 (m, 1H).

<4174> [공정 8] 4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노페닐]아세틸]-(3R)-피롤리디닐메톡시]안식향산의 합성

<4175> 

<4176> 4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노페닐]아세틸]-(3R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 에틸 에스테르(140 mg, 0.24 mmol)를 THF(10 ml) 및 메탄올(5.0 ml)에 용해하고, 1N NaOH(1.0 ml, 1.0 mmol)를 가하여 70℃에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매를 유거하여 얻어지는 잔사를 물로 희석하고, 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(160 mg, 100%)을 백색 결정성 고형물로서 얻었다.

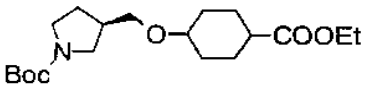
<4177> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.70-2.20 (m, 2H), 2.60-2.80 (m, 1H), 3.20-3.90 (m, 9H), 4.02-4.18 (m, 2H), 7.03-7.06 (m, 2H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 2.7, 7.5, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 2.9, 11.2 Hz, 1H), 7.88-7.91 (m, 1H), 8.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.31 (d, J = 2.9 Hz, 1H).

<4178> MS (ESI) m/z 564 $(M + H)^+$.

<4179> 실시예 163

<4180> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노페닐]아세틸]-3R-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<4181> [공정 1] 4-(1-tert-부톡시카르보닐-(3R)-피롤리디닐메톡시)시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르의 합성

<4182> 

<4183> 4-(1-tert-부톡시카르보닐-(3R)-피롤리디닐메톡시)안식향산 에틸 에스테르 (650 mg, 1.86 mmol) 및 5% 로듐-알루미나(300 mg)를 에탄올(10 ml) 및 초산(1.0 ml) 중, 5기압의 수소화로 24시간 접촉수소화를 행한다. 촉매를 여과하여 제거하고, 여액을 감압하에 용매 유거하여 4-(1-tert-부톡시카르보닐-3R-피롤리디닐메톡시)시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르(660 mg, 100%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다. 본 화합물은 이 이상의 정제는 행하지 않고, 다음 반응에 사용하였다.

<4184> [공정 2] 시스 및 트랜스-4-(1-tert-부톡시카르보닐-(3R)-피롤리디닐메톡시)시클로헥산카르복실산 메틸 에스테

르의 합성

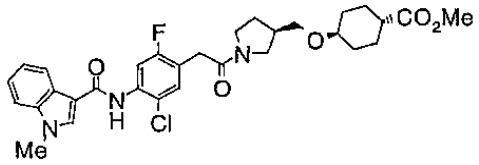
<4185>

<4186> 4-(1-tert-부톡시카르보닐-(3R)-피롤리디닐메톡시)시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르(640 mg, 1.91 mmol) 및 나트륨에톡시드 에탄올용액(4.0 mmol)을 에탄올(20 ml) 중, 3시간 가열 환류한다. 반응액을 냉각 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 초산에틸로 희석하고, 이것을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 4-(1-tert-부톡시카르보닐-(3R)-피롤리디닐메톡시)시클로헥산카르복실산을 얻는다. 이것을 톨루엔(16 ml) 및 메탄올(4.0 ml)에 용해하고, 트리메틸실릴디아조메탄(2.0M 헥산용액)(1.4 ml)을 적하한다. 반응액을 실온에서 1시간 교반 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 플래쉬 컬럼크로마토그래피로 정제하여 n-헥산:초산에틸(4:1, v/v) 유분으로부터 4-(1-tert-부톡시카르보닐-(3R)-피롤리디닐메톡시)시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(270 mg, 41% 시스 이성체, 120 mg, 18% 트랜스 이성체)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4187> 시스체; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:1.39-2.00 (m, 19H), 2.30-2.50 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 1H), 3.22-3.55 (m, 6H), 3.66 (s, 3H).

<4188> 트랜스체; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.18-1.28 (m, 2H), 1.40-1.55 (m, 11H), 1.90-2.10 (m, 6H), 2.20-2.50 (m, 2H), 3.00-3.55 (m, 7H), 3.66 (s, 3H).

<4189> [공정 3] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노페닐]아세틸]-(3R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

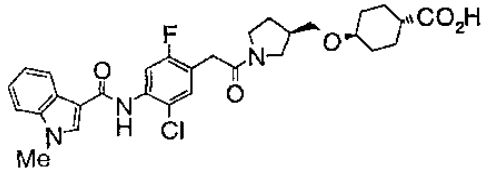


<4190>

<4191> 트랜스-4-(1-tert-부톡시카르보닐-(3R)-피롤리디닐메톡시)시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(120 mg, 0.35 mmol)를 염화메틸렌(5.0 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 트리플루오로초산(5.0 ml)을 가하고, 반응혼합액을 추가로 실온에서 0.5시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 포화중조수를 가하여 중화 후, 염화메틸렌으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 조성적체(粗成績體)는 본 화합물은 이 이상의 정제는 행하지 않고 다음 반응에 사용하였다. 본 화합물 및 [5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노페닐]초산(126 mg, 0.35 mmol), HOBt(48 mg, 0.35 mmol) 및 트리에틸아민(139 ㎕, 1.0 mmol)을 THF(5.0 ml) 및 아세토니트릴(5.0 ml) 중, 0℃에서 교반하에 EDC ·HCl(100 mg, 0.52 mmol)을 가하고, 반응혼합액을 추가로 실온에서 16시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 물로 희석하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 순차적으로, 포화중조수, 2M 구연산수용액 및 포화중조수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔 박층판(TLC)을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여, n-헥산:초산에틸(1:7, v/v) 용출부로부터 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노페닐]아세틸]-(3R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(110 mg, 54%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4192> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.10-1.31 (m, 2H), 1.35-1.50 (m, 2H), 1.52-1.85 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 6H), 2.15-2.30 (m, 1H), 2.40-2.60 (m, 1H), 3.20-3.80 (m, 10H), 3.89 (s, 3H), 7.33-7.44 (s, 4H), 7.80 (s, 1H), 8.12-8.14 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.48-8.52 (m, 1H).

<4193> [공정 4] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노페닐]아세틸]-(3R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<4194>

<4195> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(1-메틸-3-인돌릴)카르보닐아미노페닐]아세틸]-(3R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(110 mg, 0.2 mmol)를 THF(10 ml) 및 메탄올(5.0 ml)에 용해하고, 1N NaOH(1.0 ml, 1.0 mmol)를 가하여 70℃에서 18시간 교반한다. 반응액을 냉각하여 감압하에 용매를 유거한다. 잔사에 1N HCl을 가하여 중화하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(100 mg, 100%)을 백색 결정성 고형물로서 얻었다.

<4196> IR (ATR) ν 1614, 1517, 1403, 1099 cm^{-1};

<4197> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.10-1.21 (m, 2H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.50-1.75 (m, 1H), 1.80-2.05 (m, 5H), 2.10-2.40 (m, 2H), 3.05-3.80 (m, 9H), 3.89 (s, 3H), 7.19-7.29 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.31 (s, 1H).

<4198> MS (FAB) m/z 570 $(M+H)^+$;

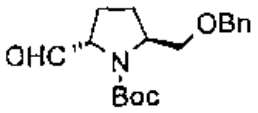
<4199> Anal. Calcd for $C_{30}H_{33}ClFN_3O_5$: C, 63.21; H, 5.83; N, 7.37; Cl, 6.22; F, 3.33.

<4200> Found: C, 62.86; H, 5.71; N, 7.15; Cl, 5.99; F, 3.19.

<4201> 실시예 164

<4202> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 :

<4203> [공정 1] (5S)-벤질옥시메틸-N-tert-부톡시카르보닐-(2S)-피롤리딘카르브알데히드의 합성

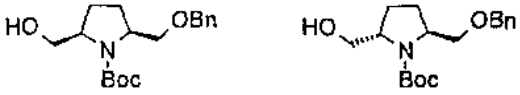


<4204>

<4205> 염화옥살릴(1.58 ml, 18.1 mmol)의 염화메틸렌(30 ml)용액에, -78℃에서 교반하에 DMSO(1.93 ml, 27.2 mmol)를 적하한다. 이어서, (5S)-벤질옥시메틸-N-tert-부톡시카르보닐-(2S)-피롤리딘메탄올(2.91 g, 9.05 mmol)의 염화메틸렌(20 ml)용액을 동일 온도에서 가하고, 반응온도를 -78℃에서 -40℃로 올려 3시간 교반한다. 반응혼합액에 트리에틸아민(6.31 ml, 45.3 mmol)을 가하여 반응혼합액을 40℃에서 2시간 교반한다. 반응액을 포화염화암모늄 수용액으로 희석하여 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 n-헥산/초산에틸(4:1, v/v) 유분으로부터 (5S)-벤질옥시메틸-N-tert-부톡시카르보닐-(2S)-피롤리딘카르브알데히드(2.90 g, 100%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4206> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.42 and 1.43 (each s, total 9 H), 1.85-2.04 (m, 3 H), 2.16-2.35 (m, 1 H), 3.41-3.45 and 3.55-3.59 (each m, total 1 H), 3.61-3.63 (m, 1 H), 4.07-4.30 (m, 2 H), 4.48-4.57 (m, 2 H), 7.27-7.35 (m, 5 H), 9.52 and 9.58 (each s, total 1 H).

<4207> [공정 2] (2S)-벤질옥시메틸-N-tert-부톡시카르보닐-(5R)-히드록시메틸피롤리딘 및 (2S)-벤질옥시메틸-N-tert-부톡시카르보닐-(5S)-히드록시메틸피롤리딘의 합성



<4208>

<4209> (5S)-벤질옥시메틸-N-tert-부톡시카르보닐-(2S)-피롤리딘카르브알데히드(2.90 g, 9.08 mmol)를 메탄올(30 ml)에 용해하고, 탄산칼륨(1.50 g, 10.9 mmol)을 가하여 10시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 감압

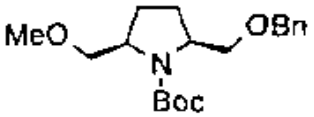
하에 용매를 유거한다. 잔사에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 (5S)-벤질옥시메틸-N-tert-부톡시카르보닐피롤리딘카르브알데히드(2.52 g)를 얻었다. (5S)-벤질옥시메틸-N-tert-부톡시카르보닐피롤리딘카르브알데히드(2.52 g, 7.89 mmol)를 메탄올(20 ml) 중, 0℃에서 교반하에 수소화붕소나트륨(0.60 g, 15.9 mmol)을 가하여 반응액을 실온에서 20시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 농축하고, 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(3:1, v/v) 유분으로부터 (2S)-벤질옥시메틸-N-tert-부톡시카르보닐-(5R)-히드록시메틸피롤리딘(1.42 g, 56%)을 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4210> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) (2S, 5R) δ: 1.43 (s, 9 H), 1.87-2.01 (m, 4 H), 3.44-3.52 (m, 2 H), 3.74-3.78 (m, 1 H), 3.92-4.01 (m, 2 H), 4.50-4.57 (m, 1 H), 4.70 (m, 1 H), 7.27-7.37 (m, 5 H).

<4211> 및 (2S)-벤질옥시메틸-N-tert-부톡시카르보닐-(5S)-히드록시메틸피롤리딘(0.65 g, 26%)을 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4212> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) (2S, 5S) δ: 1.41 (s, 9 H), 1.93-2.16 (m, 4 H), 3.33-3.38 (m, 1 H), 3.52-3.60 (m, 2 H), 3.66-3.72 (m, 1 H), 3.95-4.02 (m, 2 H), 4.29 (m, 1 H), 4.48-4.54 (m, 2 H), 7.28-7.36 (m, 5 H).

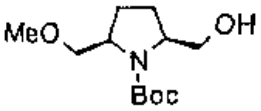
<4213> [공정 3] (2S)-벤질옥시메틸-N-tert-부톡시카르보닐-(5R)-메톡시메틸피롤리딘의 합성

<4214> 

<4215> (2S)-벤질옥시메틸-N-tert-부톡시카르보닐-(5R)-히드록시메틸피롤리딘(190 mg, 0.59 mmol) 및 수소화나트륨(28 mg, 1.17 mmol)을 DMF(5 ml)에 현탁하고, 0℃에서 교반하에 요오드화메틸(44 ㎕, 0.71 mmol)을 가한다. 반응혼합액을 추가로 실온에서 2일 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸 (5:1, v/v) 유분으로부터 (2S)-벤질옥시메틸-N-tert-부톡시카르보닐-(5R)-메톡시메틸피롤리딘(183 mg, 92%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4216> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.44 (s, 9 H), 1.87-1.99 (m, 4 H), 3.28-3.34 (m, total 5 H, including s, 3 H, at δ: 3.31), 3.49 (m, 1 H), 3.51-3.61 (m, 1 H), 3.96 (m, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 7.25-7.33 (m, 5 H).

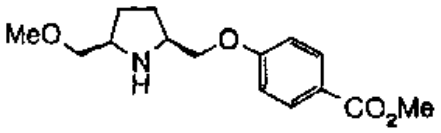
<4217> [공정 4] N-tert-부톡시카르보닐-(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리딘메탄올의 합성

<4218> 

<4219> (2S)-벤질옥시메틸-N-tert-부톡시카르보닐-(5R)-메톡시메틸피롤리딘(183 mg, 0.55 mmol)을 메탄올(10 ml)에 용해하고, 10% 팔라듐-탄소(40 mg, 약 20중량%)의 존재하에, 15시간 접촉수소화를 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 제거하고, 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(2:1, v/v) 유분으로부터 N-tert-부톡시카르보닐-(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리딘메탄올(116 mg, 87%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4220> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.48 (s, 9 H), 1.87-2.01 (m, 4 H), 3.36 (s, 3 H), 3.38-3.39 (m, 1 H), 3.45-3.51 (m, 1 H), 3.78-3.99 (m, 3 H), 4.66-4.69 (m, 1 H).

<4221> [공정 5] 4-[(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성



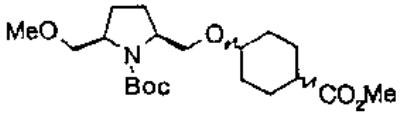
<4222>

<4223> N-tert-부톡시카르보닐-(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리딘메탄올(950 mg, 3.87 mmol), 4-히드록시안식향산 메틸 에스테르(648 mg, 4.26 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.22 g, 4.65 mmol)을 THF(20 ml) 중, DIAD(1.14 ml, 5.79 mmol)를 가하여 10시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸 (6:1, v/v) 유분으로부터 4-[N-tert-부톡시카르보닐-(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(1.62 g)를 얻는다.

<4224> 상기 성적체(1.62 g)를 염화메틸렌(15 ml)에 용해하고, 트리플루오로초산(15 ml)을 가하여 실온에서 17시간 교반한다. 반응액에 포화중조수를 가하여 알칼리성으로 하고, 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하여 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름/메탄올(20:1, v/v) 유분으로부터 4-[(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(1.03 g, 95% 2 공정)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4225> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.49-2.01 (m, 5 H), 3.27-3.33 (m, 1 H), 3.37-3.44 (m, total 5 H, including s, 3 H, at δ: 3.37), 3.53-3.59 (m, 1 H), 3.87-4.00 (m, total 5 H, including s, 3 H, at δ: 3.88), 6.09 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2 H).

<4226> [공정 6] 4-[N-tert-부톡시카르보닐-(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



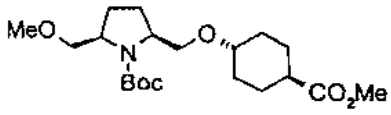
<4227>

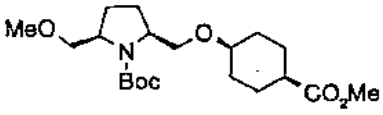
<4228> 4-[(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(1.03 g, 3.69 mmol)를 메탄올/트리플루오로초산(21 ml, 20:1, v/v)에 용해하고, 로듐-알루미나(0.50 g)를 가하여 10기압의 수소하에서 1일간 접촉수소화를 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 제거하고, 여액을 감압하에 용매 유거하여 4-[(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 트리플루오로초산염 (1.15 g)을 얻었다.

<4229> 상기 조성적체(1.15 g)에 디옥산/포화중조수(30 ml, 1:1, v/v) 및 디-tert-부틸 디카보네이트(0.81 g, 3.71 mmol)를 가하여 반응혼합액을 실온에서 2시간 교반한다. 반응액에 1N HCl을 가하여 산성으로 하고, 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여. n-헥산/초산에틸(5:1, v/v) 유분으로부터 4-[N-tert-부톡시카르보닐-(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(1.32 g, 93% 2 공정)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4230> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.46 (s, 9 H), 1.64-1.67 (m, 2 H), 1.80-1.98 (m, 6 H), 2.10-2.34 (m, 5 H), 3.32-3.39 (m, total 5 H, including s, 3 H, at δ: 3.35), 3.46-3.63 (m, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.91 (m, 2 H).

<4231> [공정 7] 트랜스-4-[N-tert-부톡시카르보닐-(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 및 시스-4-[N-tert-부톡시카르보닐-(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성





<4232>

<4233> 4-[N-tert-부톡시카르보닐-(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(1.32

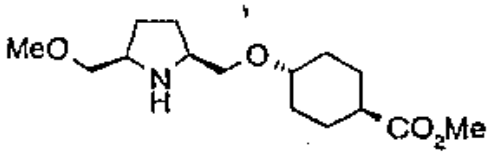
g, 3.42 mmol)를 메탄올(10 ml)에 용해하고, 나트륨메톡시드(0.55 g, 10.2 mmol)를 가하여 반응혼합액을 20시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 감압하에 용매를 농축한다. 여기에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 조성적체를 얻었다. 본 조성적체를 메탄올/벤젠(10 ml, 1:4, v/v)에 용해하고, 트리메틸실릴디아조메탄(2.0M 헥산용액, 680 ㎕, 1.36 mmol)을 가하고, 반응혼합액을 추가로 실온에서 3시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 플래쉬 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(7:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[N-tert-부톡시카르보닐-(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(321 mg, 24%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4234> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) (1,4-trans): δ: 1.22-1.33 (m, 2 H), 1.41-1.51 (m, total 11 H, including s, 9 H, at δ: 1.46), 1.87-2.07 (m, 8 H), 2.24-2.29 (m, 1 H), 3.17-3.63 (m, total 8 H, including s, 3 H, at δ: 3.35), 3.66 (s, 3 H), 3.87-3.97 (m, 2 H).

<4235> 및 시스-4-[N-tert-부톡시카르보닐-(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(349 mg, 26%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4236> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) (1,4-cis): δ: 1.43-1.52 (m, total 11 H, including s, 9 H, at δ: 1.46), 1.64-1.67 (m, 2 H), 1.79-1.97 (m, 8 H), 2.32-2.36 (m, 1 H), 3.29-3.52 (m, total 8 H, including s, 3 H, at δ: 3.35), 3.66 (s, 3 H), 3.88-3.94 (m, 2 H).

<4237> [공정 8] 트랜스-4-[(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

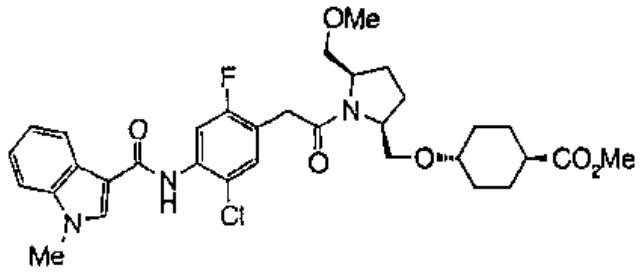


<4238>

<4239> 트랜스-4-[N-tert-부톡시카르보닐-(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(321 mg, 0.83 mmol)를 염화메틸렌(3 ml)에 용해하고, 트리플루오로초산(3 ml)를 가하여 반응혼합액을 실온에서 1시간 교반한다. 반응액에 포화중조수를 가하여 알칼리성으로 하고, 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 트랜스-4-[(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(240 mg, 100%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4240> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.21-1.33 (m, 2 H), 1.41-1.50 (m, 2 H), 1.80-1.86 (m, 3 H), 1.99-2.09 (m, 5 H), 2.23-2.30 (m, 1 H), 3.18-3.26 (m, 1 H), 3.29-3.44 (m, total 8 H, including s, 3 H, at δ: 3.36), 3.49-3.52 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H).

<4241> [공정 9] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



<4242>

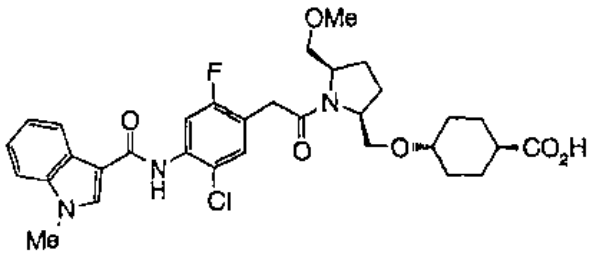
<4243> [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(168 mg, 0.47 mmol), 트랜스-4-[(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(133 mg, 0.47 mmol), EDC ·HCl(134 mg, 0.70 mmol), HOBt(94 mg, 0.70 mmol) 및 트리에틸아민(100 ㎕, 0.71 mmol)을 DMF(5 ml) 중, 실온에서 20시간 교반한다. 반응액을 물로 희석하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/

초산에틸(1:1~4:5, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(251 mg, 86%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4244> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.14-1.32 (m, 2 H), 1.40-1.53 (m, 2 H), 1.85-2.10 (m, 8 H), 2.23-2.32 (m, 1 H), 3.20-3.25 (m, 1 H), 3.39-3.84 (m, 12 H), 3.87 (s, 3 H), 4.11-4.24 (m, 2 H), 7.30-7.42 (m, 4 H), 7.79 (s, 1 H), 8.11-8.15 (m, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.49 (dd, J = 1.5, 12.0 Hz, 1 H).

<4245> MS (ESI) m/z 628.5 (M^++1).

<4246> [공정 10] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<4247> 

<4248> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(251 mg, 0.40 mmol)를 THF(3 ml)에 용해하고, 0.5N NaOH(3.0 ml, 1.50 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 석출결정을 감압여과하여 모은다. 얻어진 조결정을 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/메탄올(50:1~20:1, v/v) 유분으로부터 표제물(160 mg, 65%)을 백색 고형물로서 얻었다.

<4249> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.14-1.40 (m, 4 H), 1.74-1.90 (m, 8 H), 2.06-2.17 (m, 1 H), 3.16-3.55 (m, 8 H), 3.79-3.84 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.99-4.06 (m, 1 H), 4.18-4.25 (m, 1 H), 7.18-7.28 (m, 2 H), 7.40-7.43 (m, 1 H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.66-7.69 (m, 1 H), 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 12.02 (broad s, 1 H).

<4250> MS (ESI) m/z 614 (M^++1).

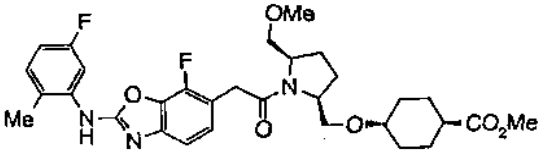
<4251> Anal. Calcd for $C_{32}H_{37}ClFN_3O_6$: C, 62.59; H, 6.07; N, 6.84; F, 3.09; Cl, 5.77.

<4252> Found: C, 62.43; H, 6.20; N, 6.59; F, 2.93; Cl, 5.47.

<4253> 실시예 165

<4254> 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<4255> [공정 1] 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

<4256> 

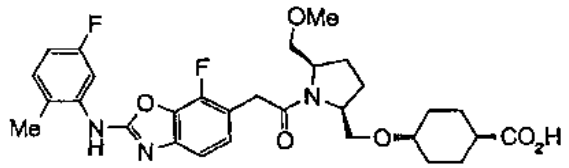
<4257> [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산(123 mg, 0.39 mmol), 트랜스-4-[(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(110 mg, 0.39 mmol), EDC ·HCl(110 mg, 0.57 mmol), HOBt(78 mg, 0.58 mmol) 및 트리에틸아민(80 ㎕, 0.57 mmol)을 DMF(5 ml) 중, 실온에서 20시간 교

반한다. 반응액을 물로 희석하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(1:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(223 mg, 99%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4258> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20-1.33 (m, 2 H), 1.40-1.53 (m, 2 H), 1.86-2.11 (m, 8 H), 2.23-2.27 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 3.19-3.28 (m, 1 H), 3.34-3.71 (m, total 10 H), 3.83-3.97 (m, 2 H), 4.19-4.25 (m, 2 H), 6.72-6.76 (m, 1 H), 7.05-7.35 (m, 4 H), 8.04-8.07 (dd, J = 2.4, 10.7 Hz, 1 H).

<4259> MS (ESI) m/z 586.4 (M^++1).

<4260> [공정 2] 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<4261>

<4262> 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(223 mg, 0.38 mmol)를 THF(3 ml)에 용해하고, 0.5N NaOH(3.0 ml, 1.50 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 조결정을 n-헥산/초산에틸로부터 재결정하여 표제물(169 mg, 78%)을 백색 고형물로서 얻었다.

<4263> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.13-1.36 (m, 4 H), 1.75-1.94 (m, 8 H), 2.14 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 3.15-3.53 (m, 8 H), 3.86-3.88 (m, 2 H), 3.90-4.02 (m, 1 H), 4.21-4.23 (m, 1 H), 6.86-6.89 (m, 1 H), 7.02-7.04 (m, 1 H), 7.18-7.26 (m, 2 H), 7.90-7.93 (m, 1 H).

<4264> MS (ESI) m/z 572 (M^++1).

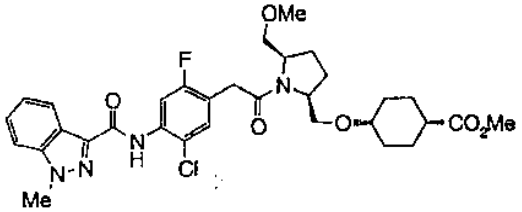
<4265> Anal. Calcd for $C_{30}H_{35}F_2N_3O_6$: C, 63.04; H, 6.17; N, 7.35; F, 6.65.

<4266> Found: C, 63.01; H, 6.35; N, 6.96; F, 6.28.

<4267> 실시예 166

<4268> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<4269> [공정 1] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



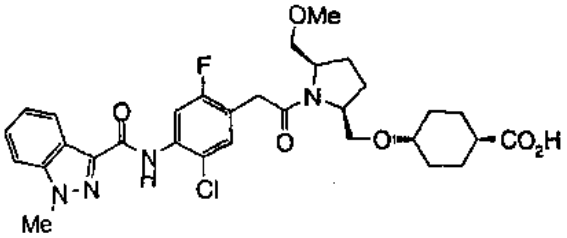
<4270>

<4271> [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]초산(56 mg, 0.15 mmol), 트랜스-4-[(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(60 mg, 0.15 mmol), EDC · HCl(45 mg, 0.23 mmol), HOBt(32 mg, 0.24 mmol) 및 트리에틸아민(33 ㎕, 0.24 mmol)을 DMF(3 ml) 중, 실온에서 2일간 교반한다. 반응액을 물로 희석하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨

으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/메탄올(40:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(101 mg, 100%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4272> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.21-1.32 (m, 2 H), 1.41-1.53 (m, 2 H), 1.85-2.05 (m, 8 H), 2.23-2.32 (m, 1 H), 3.20-3.25 (m, 1 H), 3.35-3.84 (m, 12 H), 4.13-4.26 (m, total 5 H, including s, 3 H at δ: 4.16), 7.31-7.39 (m, 2 H), 7.44-7.49 (m, 2 H), 8.39 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.51 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 9.49 (s, 1 H).

<4273> [공정 2] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<4274>

<4275> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(5R)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(101 mg, 0.16 mmol)를 THF(2 ml)에 용해하고, 0.5N NaOH(1.0 ml, 0.50 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/메탄올(40:1, v/v) 유분으로부터 표제물(78 mg, 79%)을 백색 고형물로서 얻었다.

<4276> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.11-1.48 (m, 4 H), 1.74-2.01 (m, 8 H), 2.14-2.17 (m, 1 H), 3.16-3.55 (m, 8 H), 3.80-3.89 (m, 2 H), 3.97-4.07 (m, 1 H), 4.17-4.26 (m, total 4 H, including s, 3 H at δ: 4.21), 7.34-7.38 (m, 1 H), 7.45-7.48 (m, 1 H), 7.51-7.55 (m, 1 H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.03-8.07 (m, 1 H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 9.71 (s, 1 H), 12.06 (broad s, 1 H).

<4277> MS (LC) m/z 614.8 (M^++1), 613.6 (M^+-1).

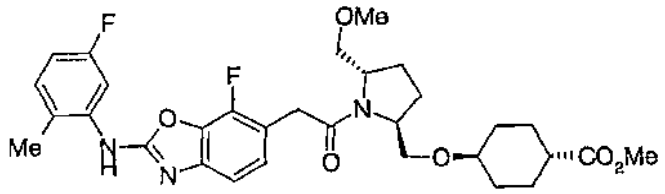
<4278> Anal. Calcd for $C_{31}H_{36}ClFN_4O_6$: C, 60.53; H, 5.90; N, 9.11; F, 3.09; Cl, 5.76.

<4279> Found: C, 60.56; H, 5.97; N, 8.71; F, 3.07; Cl, 5.70.

<4280> 실시예 167

<4281> 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(5S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<4282> [공정 1] 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(5S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



<4283>

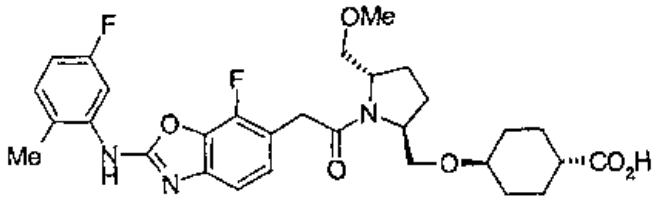
<4284> [2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]초산(228 mg, 0.71 mmol), 트랜스-4-[(5S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(186 mg, 0.65 mmol) 및 EDC ·HCl(163 mg, 0.85 mmol)을 DMF(10 ml)에 용해하고, HOBt(26.0 mg, 0.20 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액

을 물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 물세척(3회), 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔 박층판(TLC)을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여 헥산/초산에틸(1/3) 용출부로부터 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(5S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(331 mg, 87%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<4285> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of rotamars, δ: 1.12-2.32 (series of m, 12 H), 2.31 and 2.32 (s, total 3 H), 3.11-4.25 (series of m, 10 H), 3.30, 3.31 and 3.39 (s, total 3 H), 3.63 and 3.67 (s, total 3 H), 6.73-6.78 (m, 1 H), 7.11-7.16 (m, 2 H), 7.23-7.27 (m, 2 H), 8.07-8.12 (m, 1 H).

<4286> MS (ESI) m/z 586 (M^++1).

<4287> [공정 2] 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(5S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<4288> 

<4289> 트랜스-4-[1-[[2-(5-플루오로-2-메틸페닐아미노)-7-플루오로-6-벤즈옥사졸릴]아세틸]-(5S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(313 mg, 0.53 mmol)를 THF/메탄올(1/1, 20 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(12.8 ml, 3.20 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1N HCl에 부어 클로로포름/메탄올 혼합액(10/1)으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/메탄올(15/1) 유분으로부터 표제물(288 mg, 94%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<4290> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of rotamars, δ: 1.10-2.26 (series of m, 12 H), 2.29 and 2.31 (s, total 3 H), 3.07-4.28 (series of m, 11 H), 2.29 and 3.31 (s, total 3 H), 7.30-7.35 (m, 2 H), 6.76 (dt, J = 2.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.11-7.21 (series of m, 3 H), 7.11-7.21 (series of m, 3 H), 7.82 and 7.90 (d, J = 6.4 Hz, total 1 H).

<4291> MS (ESI) m/z 571 (M^++1);

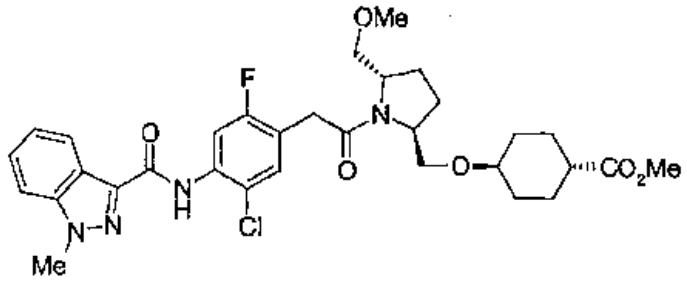
<4292> Anal. Calcd for $C_{30}H_{35}F2N_3O_6$: C, 63.04; H, 6.17; N, 7.35.

<4293> Found : C, 63.29; H, 6.32; N, 7.35.

<4294> 실시예 168

<4295> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴)카르보닐]아미노페닐]아세틸]-(5S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<4296> [공정 1] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴)카르보닐]아미노페닐]아세틸]-(5S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

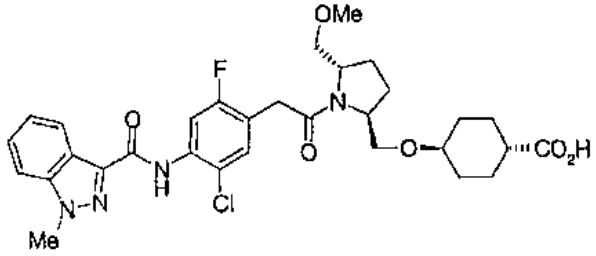
<4297> 

<4298> [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴)카르보닐]아미노페닐]초산(280 mg, 0.78 mmol), 트랜스-4-[(5S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(201 mg, 0.70 mmol) 및 EDC ·HCl(175 mg, 0.92 mmol)을 DMF(10 ml) 중, HOBt(29.0 mg, 0.21 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 물에 부어 초산에틸로 추출한다. 추출액을 물세척(3회), 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔 박층판(TLC)을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여 헥산/초산에틸(1/5) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴)카르보닐]아미노페닐]아세틸]-(5S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(322 mg, 73%)를 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<4299> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of rotamars, δ: 1.10-2.30 (series of m, 12 H), 3.13-4.25 (series of m, 10 H), 3.33 and 3.37 (s, total 3 H), 3.61 and 3.67 (s, total 3 H), 4.18 (s, 3 H), 7.33-7.37 (m, 1 H), 7.43-7.51 (m, 3 H), 8.40 (d, J = 8.0 Hz , 1 H), 8.50 and 8.53 (d, J = 12.0 Hz , total 1 H), 9.50 (s, 1 H).

<4300> MS (ESI) m/z 629 (M^++1).

<4301> [공정 2] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴)카르보닐]아미노페닐]아세틸]-(5S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<4302>

<4303> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인다졸릴)카르보닐]아미노페닐]아세틸]-(5S)-메톡시메틸-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(305 mg, 0.49 mmol)를 THF/메탄올(1/1, 20 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(11.6 ml, 2.91 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1N HCl에 부어 클로로포름/메탄올 혼합액(10/1)으로 추출한다. 추출액을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/메탄올(15/1) 유분으로부터 표제물(311 mg, 100%)을 무색 비결정성 물질을 얻었다.

<4304> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), mixture of rotamars, δ: 1.10-2.35 (series of m, 12 H), 3.14-4.26 (series of m, 12 H), 3.32 and 3.37 (s, total 3 H), 8.37-8.40 (m, 1 H), 8.49 and 8.52 (s, total 1 H), 9.50 (s, 1 H).

<4305> MS (ESI) m/z 615 (M^++1);

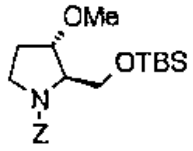
<4306> Anal. Calcd for $C_{31}H_{36}ClFN_4O_6$: C, 60.53; H, 5.90; N, 9.11.

<4307> Found : C, 60.67; H, 6.07; N, 8.80.

<4308> 실시예 169

<4309> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(3S)-메톡시-(2R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<4310> [공정 1] N-벤질옥시카르보닐-(2R)-tert-부틸디메틸실릴옥시메틸-(3S)-메톡시피롤리딘의 합성



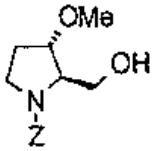
<4311>

<4312> N-벤질옥시카르보닐-(2R)-tert-부틸디메틸실릴옥시메틸-(3S)-히드록시피롤리딘(2.60 g, 7.11 mmol) 및 수소화나트륨(0.34 g, 14.2 mmol)을 DMF(10 ml) 중, 0℃에서 교반하에 요오드화메틸(0.53 ml, 8.51 mmol)을 가하고, 반응혼합액을 추가로 동일 온도에서 13시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화

식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 n-헥산/초산에틸(6:1, v/v) 유분으로부터 N-벤질옥시카르보닐-(2R)-tert-부틸디메틸실릴옥시메틸-(3S)-메톡시피롤리딘(2.73 g, 100%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4313> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.05 (s, 6 H). 0.90 and 0.93 (each s, total 9 H), 2.02-2.08 (m, 2 H), 3.35-3.37 (each s, total 3 H), 3.41-3.64 (m, 3 H), 3.75-3.98 (m, 3 H), 5.08-5.27 (m, 2 H), 7.32-7.40 (m, 5 H).

<4314> [공정 2] N-벤질옥시카르보닐-(3S)-메톡시-(2R)-피롤리딘메탄올의 합성



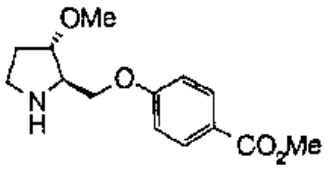
<4315>

<4316> N-벤질옥시카르보닐-(2R)-tert-부틸디메틸실릴옥시메틸-(3S)-메톡시피롤리딘(2.73 g, 7.19 mmol)을 THF(15 ml)에 용해하고, 0℃에서 교반하에 테트라부틸암모늄 플루오리드(TBAF)(1M THF용액, 14.4 ml, 14.4 mmol)를 가하고, 반응액을 추가로 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압 농축하고, 1N HCl을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/메탄올(20:1, v/v) 유분으로부터 N-벤질옥시카르보닐-(3S)-메톡시-(2R)-피롤리딘메탄올(2.01 g, 100%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4317> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.98 (m, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 3.41-3.74 (m, 5 H), 3.88 and 4.01 (each m, total 1 H), 5.14 (s, 2 H), 7.30-7.36 (m, 5 H).

<4318> MS (ESI) m/z 265.9 (M^++1).

<4319> [공정 3] 4-[(3S)-메톡시-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성

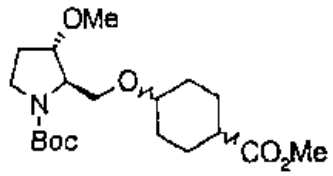


<4320>

<4321> N-벤질옥시카르보닐-(3S)-메톡시-(2R)-피롤리딘메탄올(1.90 g, 7.16 mmol), 4-히드록시안식향산 메틸 에스테르(1.20 g, 7.89 mmol) 및 트리페닐포스핀(2.25 g, 8.58 mmol)을 THF(20 ml) 중, DIAD(1.69 ml, 8.58 mmol)를 가하여 반응혼합액을 12시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(1:1, v/v) 유분으로부터 4-[N-벤질옥시카르보닐-(3S)-메톡시-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르를 얻었다. 본 화합물을 메탄올(50 ml)에 용해하고, 10% 팔라듐-탄소(1.50 g)를 가하여 20시간 상압하에 접촉수소화를 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 제거하고, 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름/메탄올(30:1, v/v) 유분으로부터 4-[(3S)-메톡시-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(1.39 g, 73% 2공정)를 갈색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4322> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.87-2.01 (m, 2 H), 3.03-3.18 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 3.43-3.47 (m, 1 H), 3.79-3.82 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.95-4.02 (m, 2 H), 6.91-6.93 (m, 2 H), 7.97-8.00 (m, 2 H).

<4323> [공정 4] 4-[N-tert-부톡시카르보닐-(3S)-메톡시-(2R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

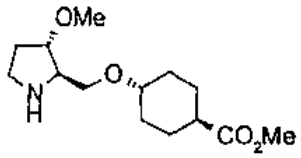


<4324>

<4325> 4-[(3S)-메톡시-(2R)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(1.39 g, 5.24 mmol)를 메탄올/초산(22 ml, 10:1, v/v)에 용해하고, 로듐/알루미나(0.55 g)를 가하여 10기압의 수소하에서, 2일간 접촉수소화를 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 제거하고, 여액을 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사를 클로로포름에 용해하고, 이것을 포화중조수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 4-[(3S)-메톡시-(2R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(1.42 g)를 얻었다. 본 성적체(1.42 g), 디-tert-부틸 디카보네이트(1.26 g, 5.77 mmol) 및 DMAP(0.06 g, 0.49 mmol)를 아세토니트릴(20 ml) 중, 실온에서 20시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(4:1~3:1, v/v) 유분으로부터 4-[N-tert-부톡시카르보닐-(3S)-메톡시-(2R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(1.67 g, 86% 2공정)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4326> MS (ESI) m/z 372 (M^{+}+1).

<4327> [공정 5] 트랜스-4-[(3S)-메톡시-(2R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성

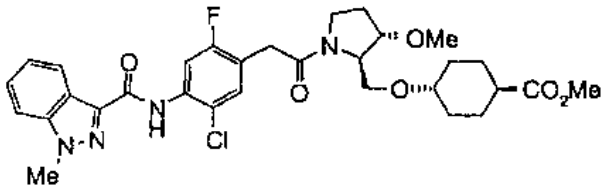


<4328>

<4329> 4-[N-tert-부톡시카르보닐-(3S)-메톡시-(2R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(1.67 g, 4.50 mmol)를 메탄올(15 ml)에 용해하고, 나트륨메톡시드(0.73 g, 13.5 mmol)를 가하여 24시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하여 감압하에 농축한다. 잔사에 1N HCl을 가하여 산성으로 하고, 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척,무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 메탄올/벤젠(20 ml, 1:4, v/v)에 용해하고, 트리메틸실릴디아조메탄(2.0M 헥산용액, 1.10 ml, 1.10 mmol)을 가하고, 반응혼합액을 추가로 실온에서 2시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매를 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(2:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[N-tert-부톡시카르보닐-(3S)-메톡시-(2R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다. 본 화합물(60 mg)을 염화메틸렌(3 ml)에 용해하고, 트리플루오로초산(3 ml)을 가하여 실온에서 1시간 교반한다. 반응혼합액에 포화중조수를 가하여 약알칼리성으로 하고, 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거하여 트랜스-4-[(3S)-메톡시-(2R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(40 mg, 3% 3공정)를 갈색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4330> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.21-1.29 (m, 2 H), 1.42-1.52 (m, 2 H), 1.72-2.08 (m, 6 H), 2.23-2.31 (m, 1 H), 2.99-3.02 (m, 2 H), 3.15-3.51 (m, total 8 H, including s, 3 H, at δ: 3.31), 3.64-3.66 (m, total 4 H, including s, 3 H, at δ: 3.66).

<4331> [공정 6] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(3S)-메톡시-(2R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



<4332>

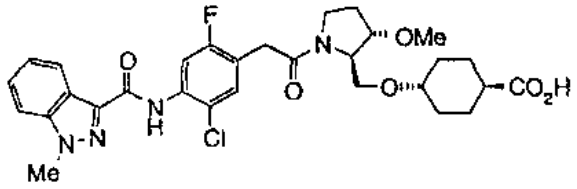
<4333> [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(53 mg , 0.15 mmol), 트랜스-4-[(3S)-메톡시-(2R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(40 mg, 0.15 mmol), EDC ·HCl(42 mg, 0.22

mmol), HOBt(30 mg, 0.22 mmol) 및 트리에틸아민(31 ㎕, 0.22 mmol)을 DMF(3 ml) 중, 실온에서 3시간 교반한다. 반응액을 물에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모은다. 조결정을 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름/메탄올(60:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(3S)-메톡시-(2R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(70 mg, 77%)를 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4334> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.12-1.26 (m, 2 H), 1.38-1.52 (m, 2 H), 1.94-2.07 (m, 5 H), 2.16-2.28 (m, 2 H), 3.17-3.24 (m, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 3.44-3.74 (m, total 9 H, including s, 3 H, at δ: 3.62), 3.84-3.89 (m, 1 H), 4.17 (s, 3 H), 4.22-4.25 (m, 1 H), 7.31-7.49 (m, 4 H), 8.38 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.51 (d, J = 11.8 Hz, 1 H), 9.49 (s, 1 H).

<4335> MS (ESI) m/z 614.8 (M^++1).

<4336> [공정 7] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(3S)-메톡시-(2R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<4337>

<4338> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(3S)-메톡시-(2R)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(70 mg, 0.11 mmol)를 THF(1.5 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(1.4 ml, 0.35 mmol)를 가하여 실온에서 2시간 교반한다. 반응액을 얼음-1N HCl에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(57 mg, 83%)을 백색 고형물로서 얻었다.

<4339> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.13-1.37 (m, 4 H), 1.85-2.18 (m, 7 H), 3.15-3.84 (m, 11 H), 3.95-3.96 and 4.11-4.14 (each m, total 1 H), 4.22 (s, 3 H), 7.35-7.39 (m, 1 H), 7.50-7.56 (m, 2 H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 11.3 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 9.72 (s, 1 H), 12.10 (broad s, 1 H).

<4340> MS (LC) m/z 600.8 (M^++1), 599.4 (M^+-1);

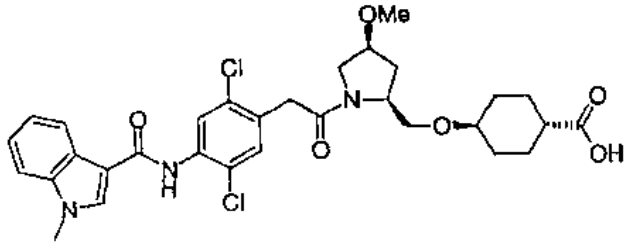
<4341> Anal. Calcd for $C_{30}H_{34}ClFN_4O_6$: C, 59.95; H, 5.70; N, 9.32; F, 3.16; Cl, 5.90.

<4342> Found: C, 59.71; H, 5.85; N, 8.89; F, 3.00; Cl, 5.88.

<4343> 실시예 170

<4344> 트랜스-4-[1-[2,5-디클로로-4-[(1-메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<4345> [공정 1] 트랜스-4-[1-[2,5-디클로로-4-[(1-메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<4346>

<4347> 트랜스-4-[(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(100 mg, 0.37 mmol)를 DMF(2 ml)에 용해하고, [2,5-디클로로-4-[(1-메틸-1H-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(140 mg, 0.37 mmol), HOBt(95 mg, 0.70 mmol), DMAP(촉매량) 및 EDC ·HCl 염(107 mg, 0.56 mmol)를 가하여 반응혼합액을 실온에서

18시간 교반한다. 반응액을 1M HCl에 부어 초산에틸로 3회 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피 (middle pressure Yamazen, 클로로포름/메탄올 10:0~97:3, 20 ml/min, Ø50 mm ×150 mm)로 정제하였다. 본 에스테르체를 THF(4 ml)에 용해하고, 0.25M NaOH(2.4 ml, 0.61 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 1M HCl을 가하여 결정화하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(150 mg, 66%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<4348> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.10-1.40 (m, 4H), 1.80-2.20 (m, 8H), 3.15-4.30 (m, 8H), 3.28 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.39 (s, 1H).

<4349> MS (ESI) m/z 617 $(M+1)^+$;

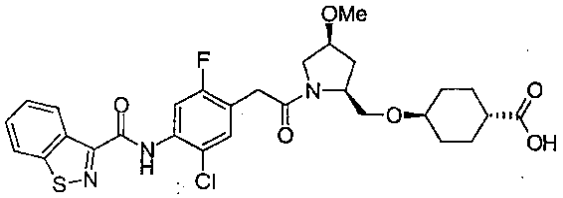
<4350> Anal. Calcd for $C_{31}H_{35}Cl_2N_3O_6$ ·0.5H_2O: C, 59.52; H, 5.80; N, 6.72.

<4351> Found: C, 59.36; H, 5.72; N, 6.68.

<4352> 실시예 171

<4353> 트랜스-4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-[(3-벤조[d]이소티아졸릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<4354> [공정 1] 트랜스-4-[1-[5-클로로-2-플루오로-4-[(3-벤조[d]이소티아졸릴카르보닐)아미노]페닐아세틸]-(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<4355> 

<4356> 트랜스-4-[(4S)-메톡시-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(100 mg, 0.37 mmol)를 DMF(2 ml)에 용해하고, (5-클로로-2-플루오로-4-((3-벤조[d]이소티아졸릴카르보닐)아미노)페닐)초산(135 mg, 0.37 mmol), HOBt(95 mg, 0.70 mmol), DMAP(촉매량) 및 EDC ·HCl 염(107 mg, 0.56 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반한다. 반응액을 1M HCl에 부어 초산에틸로 3회 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피(middle pressure Yamazen, 클로로포름/메탄올 10:0~97:3, 20 ml/min, Ø50 mm ×150 mm)로 정제한다. 얻어진 에스테르체를 THF(4 ml)에 용해하고, 0.25M NaOH(2.4 ml, 0.61 mmol)를 가하여 실온에서 18시간 교반 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사에 1M HCl을 가하여 결정화하고, 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(150 mg, 67%)을 무색 고형물로서 얻었다.

<4357> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.10-1.40 (m, 4H), 1.80-2.20 (m, 8H), 3.15-4.30 (m, 8H), 3.28 (s, 3H), 7.51 (dd, J = 7.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 6.0, 10.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H), 12.05 (s, 1H).

<4358> MS (ESI) m/z 605 $(M+1)^+$;

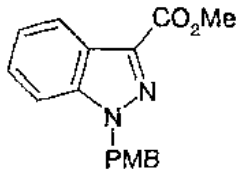
<4359> Anal. Calcd for $C_{29}H_{31}ClFN_3O_6S$ ·0.5H_2O: C,56.81; H, 5.26; N, 6.85.

<4360> Found: C, 56.78; H, 5.15; N, 6.86

<4361> 실시예 172

<4362> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(3-인다졸릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<4363> [공정 1] 1-(4-메톡시벤질)-3-인다졸릴카르복실산 메틸 에스테르의 합성



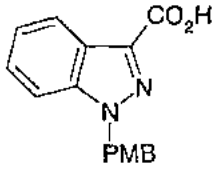
<4364>

<4365> 3-인다졸릴카르복실산 메틸 에스테르(2.0 g, 11.4 mmol)를 DMF(20 ml)에 용해하고, 4-메톡시벤질 클로라이드(1.7 ml, 12.5 mmol) 및 탄산칼륨(2.35 g, 17.0 mmol)을 가하여 80℃에서 15시간 교반한다. 반응액을 냉각하여 물(50 ml)에 부어 초산에틸(200 ml)로 추출한다. 추출액을 포화식염수(2 ×100 ml)세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산-초산에틸(4:1) 유분으로부터 1-(4-메톡시벤질)-3-인다졸릴카르복실산 메틸 에스테르(극성 획분, 838 mg, 25%)를 담황색 기름상태의 물질로서, 또한 2-(4-메톡시벤질)이성체(비극성 획분, 500 mg, 15%))를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4366> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.76 (s, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 5.64 (s, 2 H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.30 (dd, J = 8.1, 4.2 Hz, 1 H), 7.36-7.37 (m, 2 H), 8.23 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1 H).

<4367> MS (ESI) m/z 297 (M^++1).

<4368> [공정 2] 1-(4-메톡시벤질)-3-인다졸릴카르복실산의 합성



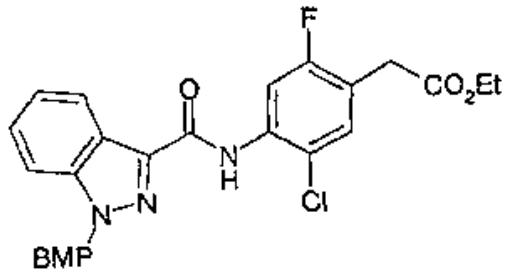
<4369>

<4370> 1-(4-메톡시벤질)-3-인다졸릴카르복실산 메틸 에스테르(830 mg, 2.80 mmol)를 THF(22 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(22 ml, 5.60 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(50 ml)에 부어 클로로포름(2 × 100 ml)으로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 클로로포름에 용해하고 헥산을 결정이 석출될 때까지 가한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 12시간 감압 건조하여 1-(4-메톡시벤질)-3-인다졸릴카르복실산(630 mg, 80%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다.

<4371> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.70 (s, 3 H), 5.69 (s, 2 H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.29-7.32 (m, 1 H), 7.43-7.48 (m, 1 H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 13.06 (br s, 1 H).

<4372> MS (ESI) m/z 283 (M^++1).

<4373> [공정 3] [5-클로로-2-플루오로-4-[1-(4-메톡시벤질)-3-인다졸릴카르보닐아미노]페닐]초산 에틸 에스테르의 합성



<4374>

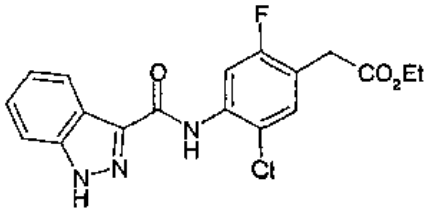
<4375> 1-(4-메톡시벤질)-3-인다졸릴카르복실산(630 mg, 2.23 mmol)을 염화메틸렌 (10 ml)에 용해하고, 염화옥살릴(292 ㎕, 3.53 mmol) 및 DMF(1방울)를 가하여 반응액이 균일하게 될 때까지 교반한다. 반응액을 감압하에 용매를 유거하여 얻어지는 잔사를 염화메틸렌(20 ml)에 용해하고, [4-아미노-5-클로로-2-플루오로페닐]초산 에틸 에스테

르(517 mg, 2.23 mmol) 및 트리에틸아민(621 ㎕, 4.46 mmol)을 가하여 반응혼합액을 15시간 가열 환류한다. 반응액을 냉각하고 물(50 ml)을 가하여 클로로포름(200 ml)으로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 헥산-초산에틸(4:1) 유분으로부터 [5-클로로-2-플루오로-4-[1-(4-메톡시벤질)-3-인다졸릴카르보닐아미노]페닐]초산 에틸 에스테르(881 mg, 80%)를 담황색 비결정성 물질로서 얻었다.

<4376> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 3.62 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 4.19 (q, J = 7.1 H, 2 H), 5.59 (s, 2 H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.24-7.42 (m, 4 H), 8.39 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.54 (d, J =11.7 Hz, 1 H), 9.56 (s, 1 H).

<4377> MS (ESI) m/z 496 (M^++1).

<4378> [공정 4] [5-클로로-2-플루오로-4-(3-인다졸릴카르보닐아미노)페닐]초산 에틸 에스테르의 합성



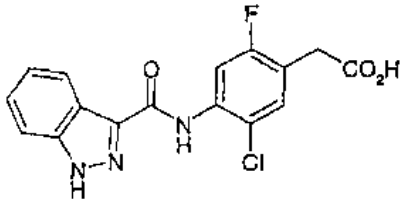
<4379>

<4380> 아니솔(288 ㎕, 2.66 mmol), 트리플루오로초산(10 ml) 및 [5-클로로-2-플루오로-4-[1-(4-메톡시벤질)-3-인다졸릴카르보닐아미노]페닐]초산 에틸 에스테르(880 mg, 1.77 mmol)의 혼합액을 15시간 가열 환류한다. 반응액을 냉각 후, 감압하에 용매를 유거한다. 얻어지는 잔사에 물(50 ml)을 가하여 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척한다. 얻어진 조결정을 클로로포름-메탄올로부터 재결정하여 [5-클로로-2-플루오로-4-(3-인다졸릴카르보닐아미노)페닐]초산 에틸 에스테르(531 mg, 80%)를 무색 결정성 분말로서 얻었다.

<4381> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 3.75 (s, 2 H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.49 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 9.79 (s, 1 H).

<4382> MS (ESI) m/z 376 (M^++1).

<4383> [공정 5] [5-클로로-2-플루오로-4-(3-인다졸릴카르보닐아미노)페닐]초산의 합성

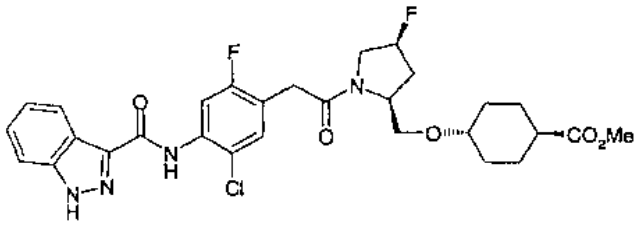


<4384>

<4385> [5-클로로-2-플루오로-4-(3-인다졸릴카르보닐아미노)페닐]초산 에틸 에스테르(531 mg, 1.41 mmol)를 메탄올(50 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(12 ml, 3 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(100 ml)에 부어 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 15시간 감압 건조하여 [5-클로로-2-플루오로-4-(3-인다졸릴카르보닐아미노)페닐]초산(480 mg, 98%)을 무색 결정성 분말로서 얻었다.

<4386> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.63 (s, 2 H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 9.79 (s, 1 H), 13.96 (br s, 1 H).

<4387> [공정 6] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(3-인다졸릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



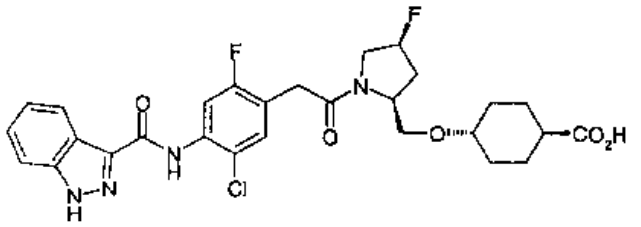
<4388>

<4389> [5-클로로-2-플루오로-4-(3-인다졸릴카르보닐아미노)페닐]초산(300 mg, 0.863 mmol) 및 트랜스-4-[(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(실시예 21의 [공정 3]에서 합성한 화합물)(224 mg, 0.863 mmol)를 DMF(10 ml)에 용해하고, EDC ·HCl(248 mg, 1.29 mmol), HOBt(촉매량) 및 DMAP(촉매량)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액에 초산에틸(200 ml) 및 물(200 ml)을 가한다. 초산에틸층을 포화식염수(2 ×100 ml)세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(20:1) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(3-인다졸릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(223 mg, 44%)를 무색 고형물로서 얻었다.

<4390> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.20-1.35 (m, 2 H), 1.36-1.54 (m, 2 H), 1.96-2.12 (m, 4 H), 2.20-2.58 (m, 3 H), 3.24-4.12 (series of m, 10 H), 4.36 and 4.47 (m, each, total 1 H, due to double bond character of the C(O)-N bond in amide), 5.25 and 5.38 (m, each, total 1 H, due to double bond character of the C(O)-N bond in amide), 7.26 (m, 1 H), 7.36-7.40 (m, 1 H), 7.47-7.49 (m, 1 H), 8.20 (t, J = 13.4 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 9.50 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 11.7 (s, 1 H).

<4391> MS (ESI) m/z 589 (M^++1).

<4392> [공정 7] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(3-인다졸릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성



<4393>

<4394> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-(3-인다졸릴카르보닐아미노)페닐]아세틸]-(4S)-플루오로-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 (223 mg, 0.379 mmol)를 THF(5 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(4 ml, 1 mmol)를 가하여 실온에서 15시간 교반한다. 반응액을 1N HCl(100 ml)에 부어 클로로포름-메탄올 혼합액(5:1, 2 ×100 ml)으로 추출한다. 추출액을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 클로로포름-메탄올(10:1~5:1) 유분으로부터 표제물(125 mg, 57%)을 무색 비결정성 물질로서 얻었다

<4395> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.17-1.38 (m, 4 H), 1.86-2.23 (series of m, 7 H), 3.17-4.37 (series of m, 8 H), 5.26-5.49 (m, 1 H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.48-7.53 (m, 2 H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.12 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 9.79 (s, 1 H), 13.90 (br s, 1 H).

<4396> MS (ESI) m/z 575 (M^++1);

<4397> Anal. Calcd for $C_{28}H_{29}ClF_2N_4O_5$: C, 58.49; H, 5.08; N, 9.74.

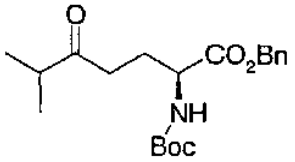
<4398> Found: C, 58.32; H, 5.28; N, 9.22.

<4399> 실시예 173

<4400> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(5R)-이소프로필-

(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 :

<4401> [공정 1] (2S)-[N-(tert-부톡시카르보닐)아미노-6-메틸-5-옥소]헵탄산 벤질 에스테르의 합성



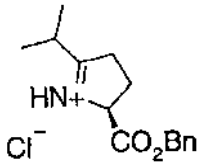
<4402>

<4403> 1-(tert-부톡시카르보닐)-L-피로글루타민산 벤질 에스테르(8.02 g, 25.1 mmol)를 THF(60 ml) 중, -78℃에서 교반하에 이소프로필마그네슘 브로마이드(2.0M 에테르용액, 15.0 ml, 30.0 mmol)를 가하여 동일 온도에서 2.5시간 교반한다. 반응액에 동일 온도로 포화염화암모늄수용액 및 1N HCl을 가하여 산성으로 한 후, 14시간 실온에서 교반한다. 반응액을 감압하에 용매를 농축 후, 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 Biotage사 플래쉬 컬럼크로마토그래피로 정제하여 n-헥산/초산에틸(6:1, v/v) 유분으로부터 (2S)-[(tert-부톡시카르보닐)아미노-6-메틸-5-옥소]헵탄산 벤질 에스테르(1.79 g, 20%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4404> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 6 H), 1.43 (s, 9 H), 1.92 (m, 1 H), 2.10 (m, 1 H), 2.42-2.58 (m, 3 H), 4.31 (m, 1 H), 5.09 (m, 1 H), 5.13 and 5.20 (AB q, J = 12.2 Hz, 2 H), 7.35 (m, 5 H).

<4405> MS (ESI) m/z 364 (M^++1).

<4406> [공정 2] (5S)-벤질옥시카르보닐-2-이소프로필-1-피롤리딘염산염의 합성

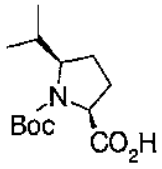


<4407>

<4408> (2S)-[(tert-부톡시카르보닐)아미노-6-메틸-5-옥소]헵탄산 벤질 에스테르 (3.83 g, 10.5 mmol)에 4.0N HCl(디옥산 용액, 6 ml)을 가하여 실온에서 3시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 (5S)-벤질옥시카르보닐-2-이소프로필-1-피롤리딘염산염(3.05 g, 100%)을 갈색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4409> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 6 H), 3.48 (m, 1 H), 2.72 (m, 1 H), 2.42-2.58 (m, 3 H), 3.56 (m, 1 H), 5.21 and 5.25 (AB q, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.33-7.41 (m, 5 H).

<4410> [공정 3] 1-(tert-부톡시카르보닐)-(5R)-이소프로필-L-프롤린의 합성



<4411>

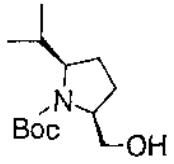
<4412> (5S)-벤질옥시카르보닐-2-이소프로필-1-피롤리딘염산염(3.05 g, 10.5 mmol)을 에탄올(20 ml)에 용해하고, 10% 팔라듐-탄소(750 mg)를 가하여 실온 상압하에 18시간 접촉수소화를 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 제거하고, 여액을 감압하에 용매 유거하여 갈색 기름상태의 물질을 얻었다. 이것을 아세토니트릴-물(1:1, v/v, 50 ml)에 용해하고, 디-tert-부틸 디카보네이트(2.29 g, 10.5 mmol) 및 트리에틸아민(2.93 ml, 21.0 mmol)을 가하여 실온에서 2시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매를 농축하고, 잔사에 1N HCl을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 n-헥산/초산에틸(1:1, v/v) 유분으로부터 1-(tert-부톡시카르보닐)-(5R)-이소프로필-L-프롤린(2.18 g, 81%)을 백색 고형물로서 얻었다.

<4413> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.91 (m, 6 H), 1.48 (s, 9 H), 1.80-1.86 (m, 2 H), 1.95-2.35 (series of m, total 4

H), 3.73 (m, 1 H), 4.34 (br s, 1 H).

<4414> MS (ESI) m/z 258 (M^{+}+1).

<4415> [공정 4] 1-(tert-부톡시카르보닐)-(5R)-이소프로필-(2S)-피롤리디닐메탄올의 합성



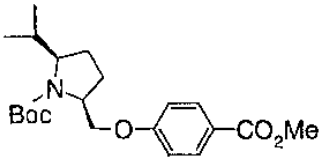
<4416>

<4417> 1-(tert-부톡시카르보닐)-(5R)-이소프로필-L-프롤린(2.18 g, 8.48 mmol)을 THF(40 ml)에 용해하고, 보란 ·디메틸설피드(1.70 ml, 17.0 mmol)를 가하여 60℃에서 2시간 교반한다. 반응액에 0℃에서 물을 가하여 감압하에 용매를 유거한다. 잔사에 1N HCl을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 n-헥산/초산에틸(3:1, v/v) 유분으로부터 1-(tert-부톡시카르보닐)-(5R)-이소프로필-(2S)-피롤리디닐메탄올(530 mg, 96%)을 무색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4418> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.47 (s, 9 H), 1.65 and 1.67 (s, total, 1 H), 1.74 (m, 3 H), 1.99 (m, 1 H), 3.52 (t, J = 9.6 Hz, 1 H), 3.66 (m, 2 H), 4.00 (m, 1 H), 5.06 (m, 1 H).

<4419> MS (ESI) m/z 244 (M^{+}+1).

<4420> [공정 5] 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(5R)-이소프로필-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르의 합성



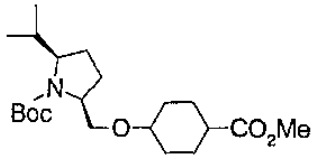
<4421>

<4422> 1-(tert-부톡시카르보닐)-(5R)-이소프로필-(2S)-피롤리디닐메탄올(1.90 g, 7.81 mmol), 트리페닐포스핀(2.46 ml, 9.38 mmol) 및 4-히드록시안식향산 메틸 에스테르(1.19 g, 7.82 mmol)를 THF(30 ml) 중, DIAD(1.85 ml, 9.39 mmol)를 적하한다. 적하 종료 후, 반응혼합액을 실온에서 14시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(4:1, v/v) 유분으로부터 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(5R)-이소프로필-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(2.97 g, 100%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4423> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.86 and 0.90 (d, J = 6.8 Hz, total 6 H, due to double bond character of C(O)-N bond in amide), 1.26-1.44 (m, 1 H), 1.47 (s, 9 H), 1.79 (m, 2 H), 1.98 (m, 3 H), 3.63 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 4.16 (m, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2 H).

<4424> MS (ESI) m/z 378 (M^{+}+1).

<4425> [공정 6] 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(5R)-이소프로필-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



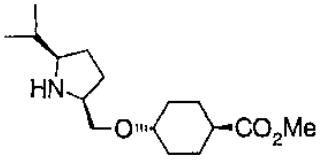
<4426>

<4427> 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(5R)-이소프로필-(2S)-피롤리디닐메톡시]안식향산 메틸 에스테르(2.97 g, 7.81 mmol)를 염화메틸렌(15 ml)에 용해하고, 트리플루오로초산(3.5 ml)을 가하여 실온에서 3시간 교반한다. 반응액

을 감압하에 용매 유거하여 황색 기름상태의 물질을 얻는다. 이것을 에탄올(35 ml)에 용해하고, 로듐-알루미나(1.40 g)를 가하여 12기압의 수소하에서 14시간 접촉수소화를 행한다. 반응액을 여과하여 촉매를 제거하고, 여액을 감압하에 용매 유거하여 담갈색 기름상태의 물질(1.60 g)을 얻었다. 본 화합물을 아세토니트릴-물(1:1, v/v, 40 ml)에 용해하고, 디-tert-부틸 디카보네이트(1.23 g, 5.63 mmol) 및 트리에틸아민(786 ㎕, 5.64 mmol)을 가하여 실온에서 2시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매를 농축하고, 여기에 1N HCl을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화중조수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(5R)-이소프로필-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(담황색 기름상태의 물질, 2.18 g, 100%)를 시스- 및 트랜스-이성체의 혼합물(약 4:1, ^{1}H-NMR 스펙트럼으로 적산)으로서 얻었다.

<4428> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.81 and 0.88 (d, J = 6.8 Hz, total 6 H, due to double bond character of C(O)-N bond in amide), 1.45 (s, 9 H), 1.47-1.74 (series of m, total 4 H), 1.79-1.92 (series of m, total 6 H), 2.04 (s, 3 H), 2.34 (m, 1 H), 3.23 (m, 1 H), 3.47 (m, 1 H), 3.56 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.91 (m, 1 H).

<4429> [공정 7] 트랜스-4-[(5R)-이소프로필-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



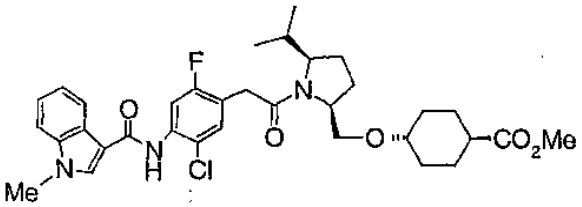
<4430>

<4431> 4-[1-(tert-부톡시카르보닐)-(5R)-이소프로필-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(2.18 g, 5.54 mmol) 및 나트륨메톡시드(914 mg, 16.9 mmol)를 메탄올(50 ml) 중, 14시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각 후, 감압하에 용매를 농축하고 1N HCl을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화중조수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 황색 기름상태의 물질을 얻었다. 이것을 벤젠(40 ml) 및 메탄올(10 ml)에 용해하고, 2M 트리메틸실릴디아조메탄의 헥산용액(1.4 ml, 2.8 mmol)을 가하여 실온에서 2시간 교반한다. 반응액에 초산(500 ㎕, 0.30 mmol)을 가한 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, n-헥산/초산에틸(6:1) 유분으로부터 담황색 기름상태의 물질(740 mg)의 트랜스 이성체를 얻었다. 이것을 염화메틸렌(12 ml)에 용해하고, 트리플루오로초산(3 ml)을 가하여 실온에서 2시간 교반한다. 반응액을 감압하에 용매 유거하여 얻어지는 잔사에 포화중조수를 가하여 중화 후, 클로로포름-메탄올(5:1, v/v)로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에 용매 유거하여 트랜스-4-[(5R)-이소프로필-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(567 mg, 35%)를 담황색 고형물로서 얻었다.

<4432> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.25 (m, 2 H), 1.47 (m, 2 H), 1.72 (m, 1 H), 1.81 (m, 1 H), 1.89-2.11 (series of m, total 7 H), 2.26 (tt, J = 11.6, 3.6 Hz, 1 H), 3.17 (m, 1 H), 3.33 (tt, J = 10.4, 3.6 Hz, 1 H), 3.64 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.76 (m, 2 H).

<4433> MS (ESI) m/z 284 (M^++1).

<4434> [공정 8] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(5R)-이소프로필-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르의 합성



<4435>

<4436> [5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]초산(171 mg, 0.54 mmol) 및 트랜스-4-[(5R)-이소프로필-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(152 mg, 0.54 mmol)를 DMF(5 ml) 중, EDC ·HCl(151 mg, 0.81 mmol), HOBt(2.5 mg, 0.02 mmol) 및 DMAP(2.5 mg, 0.02 mmol)를 가하여 실온에서 14시간 교반한다. 반응액에 물을 가하여 초산에틸로 추출한다. 추출액을 포화식염수 세척, 무수 황산마그네슘으로

건조 후, 감압하에 용매를 유거한다. 잔사를 실리카겔을 사용하는 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 클로로포름-메탄올(40:1, v/v) 유분으로부터 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(5R)-이소프로필-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(159 mg, 50%)를 담황색 기름상태의 물질로서 얻었다.

<4437> IR (ATR) ν 2945, 1730, 1637, 1514, 1400 cm^{-1};

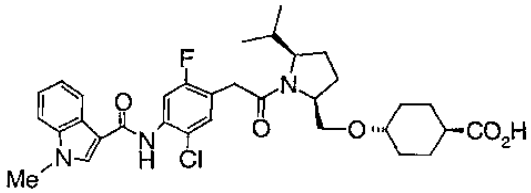
<4438> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.73 and 0.87 (d, J = 6.8 Hz, total 3 H, due to double bond character of C(O)-N bond in amide), 0.81 and 0.94 (d, J = 6.8 Hz, total 3 H, due to double bond character of C(O)-N bond in amide), 1.19 (m, 2 H), 1.39 (m, 2 H), 1.64 (m, 1 H), 1.84-2.00 (series of m, total 6 H), 1.96 (s, 3 H), 2.21 (m, 1 H), 2.28 (m, 1 H), 3.16 (m, 1 H), 3.34 (m, 2 H), 3.45 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.71 (m, 1 H), 3.96 (m, 1 H), 4.08 (m, 2 H), 7.25 (m, 2 H), 7.30 (m, 2 H), 7.69 (m, 1 H), 8.05 (dd, J = 6.0, 2.8 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.39 and 8.41 (d, J = 12.0 Hz, total 1 H, due to double bond character of C(O)-N bond in amide).

<4439> MS (ESI) m/z 626 (M^++1);

<4440> Anal. Calcd for $C_{34}H_{41}ClFN_3O_5$ ·0.75 H_2O: C, 63.84; H, 6.70; N, 6.57.

<4441> Found: C, 63.66; H, 6.59; N, 6.54.

<4442> [공정 9] 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(5R)-이소프로필-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산의 합성

<4443> 

<4444> 트랜스-4-[1-[[5-클로로-2-플루오로-4-[(1-메틸-3-인돌릴카르보닐)아미노]페닐]아세틸]-(5R)-이소프로필-(2S)-피롤리디닐메톡시]시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르(100 mg, 0.16 mmol)를 THF(2 ml) 및 메탄올(1 ml)에 용해하고, 0.25N NaOH(2 ml)를 가하여 실온에서 2시간 가열 환류한다. 반응액을 실온으로 냉각하고, 감압하에 용매를 농축한 후, 1N HCl을 가하여 산성으로 한다. 석출결정을 감압 여과하여 모아, 물세척 후, 감압 건조하여 표제물(81 mg, 83%)을 백색 고형물로서 얻었다.

<4445> IR (ATR) ν 2937, 1724, 1620, 1514, 1402 cm^{-1};

<4446> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.75 and 0.90 (d, J = 6.4 Hz, total 3 H, due to double bond character of C(O)-N bond in amide), 0.80 and 0.96 (d, J = 6.4 Hz, total 3 H, due to double bond character of C(O)-N bond in amide), 1.13-1.23 (m, 3 H), 1.33 (m, 2 H), 1.71 (m, 2 H), 1.88 (m, 4 H), 1.98 (m, 2 H), 2.11 (m, 1 H), 2.21 (m, 1 H), 3.21 (m, 3 H), 3.72 (m, 2 H), 4.16 (m, 1H), 7.18 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 9.07 (s, 1 H).

<4447> MS (ESI) m/z 612 (M^++1);

<4448> Anal. Calcd for $C_{33}H_{39}ClF_2N_3O_5$: C, 64.75; H, 6.42; N, 6.86.

<4449> Found: C, 64.54; H, 6.50; N, 6.73.

<4450> 시험예 1 시험대상물질의 in vitro 평가

<4451> In vitro 평가시험(1)

<4452> $h\alpha_4$와 β_1 인테그린을 형질 도입함으로써 강제 발현한 CHO 세포를 Coster 3599 플레이트에 파종(3 ×10^4 세포/100 ㎕/웰)하여 2일간 배양한다. 배지를 buffer A*로 2회 세척 후, assay buffer**로 2nM로 희석한 Eu^{3+}-hVCAM-1 D1D7-IgG를 50 ㎕/웰 가한다. 2% DMSO-assay buffer(6%의 인간 혈청 알부민의 공존, 또는 비공존)에 희석한 시험대상물질을 50 ㎕/웰 가하여(Scatchard analysis를 실시하는 웰은 별도로 희석한 용액을 첨가한다.), 플레이트 믹서로 5분간 교반 후, 추가로 실온에서 1시간 정치(靜置)한다. 그 후, buffer A로 4회 세척하고, 증강시약(DELFIA)을 100 ㎕/웰 첨가하고, 플레이트 믹서를 사용하여 5분간 진탕한 후, 수시간 분해형 형광강도계(DELFIA Wallac)로 형광강도를 측정한다. 시험대상물질의 IC_{50}(CHO 세포와 hVCAM-1 D1D7-IgG와의 결합을 50% 저해하는 농도)은 $[(F_T-F_{NS})-(F_I-F_{NS})]/(F_T-F_{NS})$ ×100의 계산식으로부터 얻어지는 결합률로부터 구하였다. 여기에서, F_T는 시험대상물질을 포함하지 않는 웰의 형광강도, F_{NS}는 시험대상물질 및 $h\alpha_4$ 항체(SG/73)를 포함하지 않는 웰의 형광강도, F_I는 시험대상물질을 포함하는 웰의 형광강도를 나타낸다. 결합의 강도를 나타내는 Kd값 및 Bmax(최대결합량)는 Scatchard anaylsis법에 따라 0.06~20 nM의 범위에서 추정하였다. 결과를 표 1에 나타낸다.

<4453> Ki값은

<4454>

$$Ki = \frac{IC_{50}}{1+\frac{[L]}{Kd}}$$

<4455> 에 따라 계산하였다. ([L]은 리간드농도)

<4456> [* buffer A : 25 mM HEPES (pH 7.5), 150 mM NaCl, 1 mM Ca^{2+}, 1 mM Mg^{2+}, 4 mM Mn^{2+} ; ** assay buffer : 25 mM HEPES (pH 7.5), 150 mM NaCl, 1 mM Ca^{2+}, 1 mM Mg^{2+}, 4 mM Mn^{2+}, 0.1% BSA, 20 μM DTPA, with/without 6% ALBUMIN, HUMAN SERUM (C/N A-1653, SIGMA)]

<4457> In vitro 평가시험(2)

<4458> hVCAM-1 D1D7-IgG(600 ng/ml in TSM)를 96웰 마이크로플레이트에 4℃에서 고상화하고(50 ㎕/웰), 2% BSA-TSM 용액을 100 ㎕/웰 가하여 블로킹한 후, BCECF-AM으로 표지한 Jurkat 세포 150 ㎕/웰(2.1 ×10^5/웰)과 시험대상물질 50 ㎕/웰을 가하여 37℃에서 1시간 정치하였다. 또한, 시험대상물질의 최종농도는 0.1 ng/ml~100 ng/ml(0.5% DMSO)로 하였다. 웰을 배지로 채워 플레이트 실(스미토모 베이크라이트)로 실링한 후, 플레이트를 반전시켜 실온에서 30분간 정치하여 비결합세포를 제거하였다. 배지를 흡인한 후, 0.1% NP-40용액으로 세포를 가용화하여, 형광 리더로 형광강도를 측정하였다(여기(excitation at) 485 nm/측정 550 nM). 시험대상물질의 IC_{50}(hVCAM-1 D1D7-IgG와 Jarkat 세포와의 결합을 50% 저해하는 농도)은 $[(F_T-F_{NS})-(F_I-F_{NS})]/(F_T-F_{NS})$ ×100의 계산식으로부터 얻어지는 결합률로부터 구하였다. 여기에서, F_T는 시험대상물질을 포함하지 않는 웰의 형광강도, F_{NS}는 시험대상물질 및 hVCAM-1 D1D7-IgG를 포함하지 않는 웰의 형광강도, F_I는 시험대상물질을 포함하는 웰의 형광강도를 나타낸다.

<4459> [TMS: 25 mM Tris-HCl(pH 8.0)-150 mM NaCl-2 mM $MgCl_2$; 배지: RPMI(FACS 무첨가); BCECF-AM(도진카가쿠)]

<4460> [표 1-1]

실시예번호	Ki (nM)
1	30
2	17
3	40
6	14
7	7.1
8	24
15	2.2
18	7.8
20	3.9
21 (Isomer G)	382
21 (Isomer H)	2.5
22 (Isomer B)	3.5
24 (Isomer A)	14
25 (Isomer A)	18
26 (Isomer A)	2
30	40
31	16
33	31
34	26
36	1.5
37	6.9
38	0.43
39	2.1
40	1.9
41	3.8
43	6
44	2

<4461>

<4462> [표 1-2]

45	8.8
46	37
47	5.8
49	4.4
50	13
52	10
53	32
54	5.6
55	8.5
56	2.1
57	7.3
59	7.2
60	6.3
61	2.3
62	3.4
63	3.1
64	0.31
65	4
69	34
70	7.2
71	18
72	4.4
73	51
74	7.7
75	21
76	1.6
78	14
79	4.5
80	12
81	25
82	18

<4463>

<4464> [표 1-3]

83	1.9
85	6.4
87	9.1
89	3.6
91	2
92	2.7
95	34
96	20
98	3.6
99	17
100	5.5
101	8.1
102	47
104	20
105	42
107	11
108	21
109	25
110	7
111	2.6
112	6.5
114	4.8
115	30
116	2.5
117	5.1
118	6.9
119	5.9
120	1.9
121	3.9
122	29
123	5.8

<4465>

<4466> [표 1-4]

124	1.4
125	6.5
126	2
127	9.7
128	2.7
129	1.5
130	8.8
131	17
133	22
134	3.1
135	19
136	5.4
137	5.6
138	15
139	9.1
140	1.8
141	21
142	18
143	17
144	48
145	18
146	21
147	40
150	10
151	37
155	20
156	43
159	47
160	61
163	39
164	6.4

<4467>

<4468> [표 1-5]

165	2.9
166	7.9
167	0.87
168	59
169	16
170	4.3
171	5
172	6.8
173	10

<4469>

<4470> 시험예 2 시험대상물질의 in vivo 평가

<4471> 회충(돼지회충항원)능동감작 야기의 마우스 호산구 침윤 시험 :

<4472> 회충 능동감작 야기에 의하여 호산구성 세포침윤이 유도되는 것이 보고되어 있다[Int. Arch. Immunol., 108, 11-18, (1995)]. 본 평가법으로 시험대상 화합물의 평가를 실시하였다. 시험대상물질은 2~3회/1일의 경구투여 또는 피하투여를 행하여, 야기된지 48시간 후의 BALF 중의 총세포수, 호산구수를 산출하여 시험대상물질 비투여군과 효과를 판정하였다.

<4473> 화합물 48/80 야기의 래트 뇌막염 억제작용 :

<4474> 7주령의 웅성 CD/IGS 래트(일본 찰스 리버)를 사용하여, 50 ㎍의 Compound 48/80(Sigma)을 래트 뇌강 내에 접종함으로써 뇌막염을 야기하고, 24시간의 뇌강 내 침출액을 buffer와 함께 회수하여, 침출액 중의 호산구수를 산출하였다. 시험대상물질은 1회~2회의 경구 또는 피하로 0.5% MC(메틸셀룰로오스수용액) 등의 적당한 용제를 사용하여 투여하고, 시험대상물질 비투여군과 효과를 비교하였다.

<4475> 시험예 3 마우스 바이오 분석법에 의한 경구 흡수성 평가

<4476> 시험대상물질을 적당한 투여 매체에 1 mg/ml의 농도가 되도록 현탁 또는 용해하고, 7~9주령의 암컷의 발브/씨 마우스(Balb/C mice)에 10 mg/kg을 경구 투여하였다. 투여 15분 후에 에테르 마취하에서 후대정맥으로부터 채혈하여, 혈청을 분리하였다. 각 시험대상물질의 농도는 VCAM-1/VLA-4 저해활성을 지표로 한 검량선을 구하여 혈청 중의 농도를 추정하거나, 또는 LC/MS/MS를 사용하여 농도측정을 행하였다. 결과를 표 2에 나타낸다.

<4477> [표 2]

<4478> 마우스 바이오 분석 평가결과

실시예번호	투여량 Dose / kg	혈중농도 (ng/ml)
25 (Isomer A)	10	1094
24 (Isomer A)	10	2179
36	10	1099
37	10	3687
39	10	5157
43	10	1194
44	10	912
49	10	508
55	10	2029
61	10	3316
62	10	3196
63	10	8551
65	10	11473
70	10	2803
71	10	7339
72	10	1878
74	10	14058
79	10	9372
83	10	1536
87	10	15144
89	10	10871
91	10	2957

<4479>

92	10	1987
98	10	2211
100	10	533
101	10	3144
114	10	3450
115	10	888
116	10	9405
117	10	2927
118	10	5733
121	10	4406
123	10	705
125	10	2570
130	10	3591
136	10	2504
138	10	1264
139	10	2428
141	10	8824
155	10	571
164	10	2301
165	10	816
166	10	3068
169	10	21769
170	10	3363
171	10	2732
172	10	848
173	10	3473

<4480>

<4481> 시험예 4 체내 동태 및 경구 흡수성 시험

<4482> 시험대상물질을 래트, 또는 개에게 경구 투여했을 때의 약물동태 파라미터는 다음과 같았다. 결과를 표 3에 나타낸다.

<4483> [표 3]

<4484> 체내 동태 및 경구 흡수성 평가

종	실시예번호	투여량 Dose/kg	AUC[1] (ng·h/ml)	F[2] (%)	CLtot[3] (mL/min/kg)
래트	20 (Isomer A)	2.0	152	35	73
	21 (Isomer H)	5.0	14931	52	3.3
개	20 (Isomer A)	2.0	776	44	19.1
	21 (Isomer H)	2.0	759.9	40	17.9

[1] AUC (ng·h/ml) : total area under the plasma concentration (measured by LC/MS/MS method) versus time curve ;
[2] F (%) : oral Bioavailability ; [3] CLtot (mL/min/kg) : apparent plasma clearance

<4485>

산업상 이용 가능성

<4486> 본 발명 화합물 또는 그 염은, 세포접착분자가 VLA-4에 결합하는 것을 선택적으로 저해하는 동시에 높은 경구 흡수성을 가지고, 백혈구의 표류 및 접착에 의하여 매개되는 각종 질환, 예를 들면 염증성 질환, 자기면역질환, 암전이, 기관지천식, 비폐, 당뇨병, 관절염, 건선, 다발성 경화증, 염증성 장질환 및 이식시 거부반응 등의 예방 및/또는 치료약으로서 사용할 수 있고, 또한 경구로 높은 효과를 나타내 장기 투여 가능한 것으로부터 임상상의 유용성이 지극히 높다.