



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07D 231/14 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0084455

(43) 공개일자 2007년08월24일

(21) 출원번호 10-2007-7011587

(22) 출원일자 2007년05월22일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년05월22일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2005/003461

(87) 국제공개번호 WO 2006/056845

국제출원일자 2005년11월14일

국제공개일자 2006년06월01일

(30) 우선권주장 60/630,481 2004년11월23일 미국(US)

(71) 출원인 워너-램버트 캄파니 엘엘씨
미국 10017 뉴욕주 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235

(72) 발명자 최, 철호
미국 48105 미시건주 앤 아버 폴리머스 로드 2800 화이자 글로벌리서치 앤드 디벨롭먼트
허칭스, 리차드, 에이치.
미국 48105 미시건주 앤 아버 폴리머스 로드 2800 화이자 글로벌리서치 앤드 디벨롭먼트
페퍼코른, 제프리, 에이.
미국 48105 미시건주 앤 아버 폴리머스 로드 2800 화이자 글로벌리서치 앤드 디벨롭먼트
보울스, 다니엘, 메리트
미국 48105 미시건주 앤 아버 폴리머스 로드 2800 화이자 글로벌리서치 앤드 디벨롭먼트
박, 윌리엄, 근, 찬
미국 48105 미시건주 앤 아버 폴리머스 로드 2800 화이자 글로벌리서치 앤드 디벨롭먼트

(74) 대리인 김영
양영준

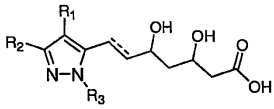
전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 지질혈증 치료용 HMG C O-A 환원효소 억제제로서의7-(2H-피라졸-3-일)-3,5-디히드록시-헵탄산 유도체

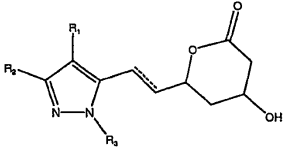
(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I, IV 및 V의 화합물, 및 화학식 VI 및 VII의 중간체를 제공한다.

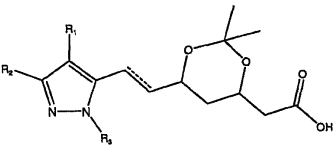
<화학식 I>



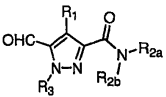
<화학식 IV>



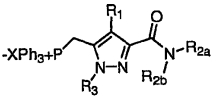
<화학식 V>



<화학식 VI>



<화학식 VII>



[상기 식에서,

R₁은 수소, 할로젠, C₁-C₇ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 더 구체적으로, R₁은 C₁-C₇ 알킬 또는 C₃-C₈ 시클로알킬이고; 보다 더 구체적으로, R₁은 이소프로필이고; 여기서, R₁의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되고;

R₂는 수소, 할로젠, C₁-C₇ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, NC-, R_{2b}R_{2a}NCO(CH₂)_n-, R_{2b}R_{2a}NS(O)_n-, R_{2c}S(O)_n-, R_{2b}R_{2a}N(CH₂)_n-, R_{2b}-J-C(O)NR_{2a}(CH₂)_n-, R_{2b}-J-SO₂NR_{2a}(CH₂)_n-, R_{2b}-J-SONR_{2a}(CH₂)_n-, R⁷OOC(CH₂)_n- 또는 R⁷CO(CH₂)_n-이고; 더 구체적으로, R₂는 R_{2b}R_{2a}NCO(CH₂)_n-이고; 보다 더 구체적으로, R₂는 R_{2b}R_{2a}NCO-이고; 여기서, R₂의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되고;

R₃은 수소, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 더 구체적으로, R₃은 아릴이고; 보다 더 구체적으로, R₃은 페닐 또는 p-플루오로페닐이고; 여기서, R₃의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되고;

---은 결합의 존재 또는 부재이고;

다른 치환체는 청구의 범위에 정의되어 있음]

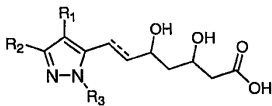
본 발명은 콜레스테롤저하제 및 지질저하제로서 유용한 화합물 및 제약 조성물에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 발명은 효소 3-히드록시-3-메틸글루타릴-조효소 A 환원효소 ("HMG CoA 환원효소")의 임의의 효능적인 억제제에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 죽상동맥경화증, 알츠하이머병, 양성 전립선 비대증 (BPH), 당뇨병 및 골다공증의 치료에 유용하다.

특허청구의 범위

청구항 1.

화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 아마이드, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물, 또는 전구약물의 제약상 허용되는 염:

<화학식 I>



상기 식에서,

R₁은 수소, 할로젠, C₁-C₇ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 여기서, R₁의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되고;

R₂는 수소, 할로젠, C₁-C₇ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, NC-, R_{2b}R_{2a}NCO(CH₂)_n-, R_{2b}R_{2a}NS(O)_n-, R_{2c}S(O)_n-, R_{2b}R_{2a}N(CH₂)_n-, R_{2b}-J-C(O)NR_{2a}(CH₂)_n-, R_{2b}-J-SO₂NR_{2a}(CH₂)_n-, R_{2b}-J-SONR_{2a}(CH₂)_n-, R⁷OOC(CH₂)_n- 또는 R⁷CO(CH₂)_n-이고; 여기서, R₂의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되고;

J는 직접 결합, O 또는 N이고;

R_{2a} 및 R_{2b}는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 여기서, R_{2a} 및 R_{2b}의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되거나; 또는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 취해진 R_{2a} 및 R_{2b}는 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 할로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 할로젠, R⁷O-, R⁷OOC(CH₂)_n-, R⁷R⁸NCO(CH₂)_n-, R⁷O₂S(CH₂)_n-, R⁸R⁷NSO₂- 또는 NC- 중 적어도 하나로 임의로 치환되고 O, N 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 11원 고리를 형성하고;

R_{2c}는 아릴, 아르알킬, 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 여기서, R_{2c}의 아릴, 아르알킬, 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되고;

R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₁₂ 알킬, 아릴 또는 아르알킬이고; 여기서, R⁷ 및 R⁸의 알킬, 아릴 또는 아르알킬은 임의로 치환되고;

n은 0, 1 또는 2이고;

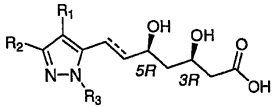
R₃은 수소, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 여기서, R₃의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되고;

---은 결합의 존재 또는 부재이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, 하기 (3R,5R) 입체특이적 화학식 Ia를 갖는 화합물.

<화학식 Ia>



청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, R₁이 임의로 치환된 C₁₋₇ 알킬 또는 C₃₋₈ 시클로알킬인 화합물.

청구항 4.

제3항에 있어서, R₃이 임의로 치환된 아릴인 화합물.

청구항 5.

제4항에 있어서, R₁이 이소프로필인 화합물.

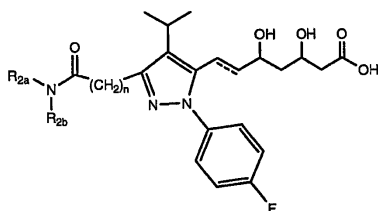
청구항 6.

제4항에 있어서, R₃이 p-플루오로페닐인 화합물.

청구항 7.

화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 아마이드, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물, 또는 전구약물의 제약상 허용되는 염:

<화학식 II>



상기 식에서,

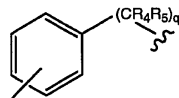
R_{2a} 및 R_{2b} 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬 이고; 여기서, R_{2a} 및 R_{2b} 의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되거나; 또는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 취해진 R_{2a} 및 R_{2b} 는 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 할로젠, R^7O- , $R^7OOC(CH_2)_n-$, $R^7R^8NCO(CH_2)_n-$, $R^7O_2S(CH_2)_n-$, $R^8R^7NSO_2-$ 또는 $NC-$ 중 적어도 하나로 임의로 치환되고 O, N 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 11원 고리를 형성하고;

R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_{12} 알킬, 아릴 또는 아르알킬이고; 여기서, R^7 및 R^8 의 알킬, 아릴 또는 아르알킬은 임의로 치환되고;

n 은 0, 1 또는 2이고;

---은 결합의 존재 또는 부재이다.

청구항 8.

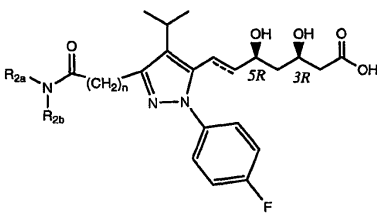


제7항에 있어서, R_{2a} 가 $(R_6)_p$ (여기서, R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고; q 는 0, 1 또는 2이고; 각각의 R_6 은 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 시아노이고; p 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5임)인 화합물.

청구항 9.

제7항 또는 제8항에 있어서, 하기 (3R,5R) 입체특이적 화학식 IIa를 갖는 화합물.

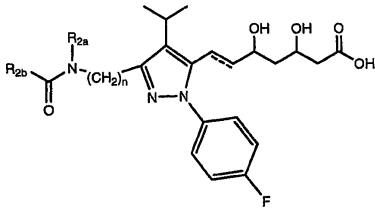
<화학식 IIa>



청구항 10.

화학식 III의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 아마이드, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물, 또는 전구약물의 제약상 허용되는 염:

<화학식 III>



상기 식에서,

R_{2a} 및 R_{2b}는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬 이고; 여기서, R_{2a} 및 R_{2b}의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되거나; 또는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 취해진 R_{2a} 및 R_{2b}는 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 할로겐, R⁷O-, R⁷OOC(CH₂)_n-, R⁷R⁸NCO(CH₂)_n-, R⁷O₂S(CH₂)_n-, R⁸R⁷NSO₂- 또는 NC- 중 적어도 하나로 임의로 치환되고 O, N 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 11원 고리를 형성하고;

R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₁₂ 알킬, 아릴 또는 아르알킬이고; 여기서, R⁷ 및 R⁸의 알킬, 아릴 또는 아르알킬은 임의로 치환되고;

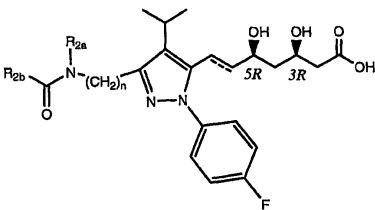
n은 0, 1 또는 2이고;

---은 결합의 존재 또는 부재이다.

청구항 11.

제10항에 있어서, 하기 (3R,5R) 입체특이적 화학식 IIIa를 갖는 화합물.

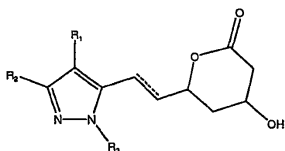
<화학식 IIIa>



청구항 12.

화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 아마이드, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물, 또는 전구약물의 제약상 허용되는 염:

<화학식 IV>



상기 식에서,

R_1 은 수소, 할로젠, C_1-C_7 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 여기서, R_1 의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되고;

R_2 는 수소, 할로젠, C_1-C_7 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, $NC-$, $R_{2b}R_{2a}NCO(CH_2)_n-$, $R_{2b}R_{2a}NS(O)_n-$, $R_{2c}S(O)_n-$, $R_{2b}R_{2a}N(CH_2)_n-$, $R_{2b}-J-C(O)NR_{2a}(CH_2)_n-$, $R_{2b}-J-SO_2NR_{2a}(CH_2)_n-$, $R_{2b}-J-SONR_{2a}(CH_2)_n-$, $R^7OOC(CH_2)_n-$ 또는 $R^7CO(CH_2)_n-$ 이고; 여기서, R_2 의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되고;

J는 직접 결합, O 또는 N이고;

R_{2a} 및 R_{2b} 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 여기서, R_{2a} 및 R_{2b} 의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되거나; 또는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 취해진 R_{2a} 및 R_{2b} 는 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 할로젠, R^7O- , $R^7OOC(CH_2)_n-$, $R^7R^8NCO(CH_2)_n-$, $R^7O_2S(CH_2)_n-$, $R^8R^7NSO_2-$ 또는 $NC-$ 중 적어도 하나로 임의로 치환되고 O, N 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 11원 고리를 형성하고;

R_{2c} 는 아릴, 아르알킬, 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 여기서, R_{2c} 의 아릴, 아르알킬, 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되고;

R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_{12} 알킬, 아릴 또는 아르알킬이고; 여기서, R^7 및 R^8 의 알킬, 아릴 또는 아르알킬은 임의로 치환되고;

n은 0, 1 또는 2이고;

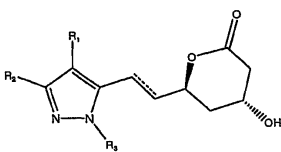
R_3 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 여기서, R_3 의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되고;

---은 결합의 존재 또는 부재이다.

청구항 13.

제12항에 있어서, 하기 입체특이적 화학식 IVa를 갖는 화합물.

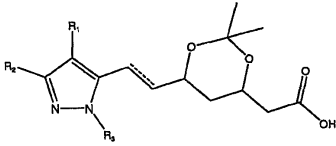
<화학식 IVa>



청구항 14.

화학식 V의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 아마이드, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물, 또는 전구약물의 제약상 허용되는 염:

<화학식 V>



상기 식에서,

R_1 은 수소, 할로젠, C_1 - C_7 알킬, C_3 - C_8 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 여기서, R_1 의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되고;

R_2 는 수소, 할로젠, C_1 - C_7 알킬, C_3 - C_8 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, $NC-$, $R_{2b}R_{2a}NCO(CH_2)_n-$, $R_{2b}R_{2a}NS(O)_n-$, $R_{2c}S(O)_n-$, $R_{2b}R_{2a}N(CH_2)_n-$, $R_{2b}-J-C(O)NR_{2a}(CH_2)_n-$, $R_{2b}-J-SO_2NR_{2a}(CH_2)_n-$, $R_{2b}-J-SO_2NR_{2a}(CH_2)_n-$, $R^7OOC(CH_2)_n-$ 또는 $R^7CO(CH_2)_n-$ 이고; 여기서, R_2 의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되고;

J는 직접 결합, O 또는 N이고;

R_{2a} 및 R_{2b} 는 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_{10} 알킬, C_3 - C_8 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 여기서, R_{2a} 및 R_{2b} 의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되거나; 또는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 취해진 R_{2a} 및 R_{2b} 는 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, C_1 - C_{10} 알킬, C_3 - C_8 시클로알킬, 할로젠, R^7O- , $R^7OOC(CH_2)_n-$, $R^7R^8NCO(CH_2)_n-$, $R^7O_2S(CH_2)_n-$, $R^8R^7NSO_2-$ 또는 $NC-$ 중 적어도 하나로 임의로 치환되고 O, N 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 11원 고리를 형성하고;

R_{2c} 는 아릴, 아르알킬, 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 여기서, R_{2c} 의 아릴, 아르알킬, 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되고;

R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_{12} 알킬, 아릴 또는 아르알킬이고; 여기서, R^7 및 R^8 의 알킬, 아릴 또는 아르알킬은 임의로 치환되고;

n은 0, 1 또는 2이고;

R_3 은 수소, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_8 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 여기서, R_3 의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되고;

---은 결합의 존재 또는 부재이다.

청구항 15.

(3R,5R)-7-[5-벤질카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(2-메틸-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(3-메틸-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(4-메틸-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(2-메틸-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(4-메틸-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(3-메톡시-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(4-메톡시-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(3-메톡시-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(4-메톡시-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-[5-(벤질-메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-[(3-플루오로-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-[(4-플루오로-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[N-메틸-(R)- α -메틸-벤질카르바모일]-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(R)- α -메틸-벤질카르바모일]-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(S)- α -메틸-벤질카르바모일]-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-(벤질-메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(R)- α -메틸-벤질카르바모일]-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(S)- α -메틸-벤질카르바모일]-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

- (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-페네틸카르바모일-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-메틸카르바모일-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-[5-에틸카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-[5-디메틸카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;
- 7-(5-벤질카르바모일-4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일)-3R,5R-디히드록시-헵탄산;
- 7-(5-벤질카르바모일-4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일)-3R,5R-디히드록시-헵탄산;
- 3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-5-(3-메틸-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-헵탄산;
- 3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-5-(4-메틸-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-헵탄산;
- 3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-5-(3-메톡시-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-헵탄산;
- 3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-5-(4-메톡시-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-헵탄산;
- 7-[5-(벤질-메틸-카르바모일)-4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-3R,5R-디히드록시-헵탄산;
- 7-{5-[(3-플루오로-벤질)-메틸-카르바모일]-4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일}-3R,5R-디히드록시-헵탄산;
- 7-{5-[(4-플루오로-벤질)-메틸-카르바모일]-4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일}-3R,5R-디히드록시-헵탄산;
- 3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-5-[(R)- α -메틸-벤질카르바모일]-2H-피라졸-3-일]-헵탄산;
- 3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-5-[(S)- α -메틸-벤질카르바모일]-2H-피라졸-3-일]-헵탄산;
- 3R,5R-디히드록시-7-{4-이소프로필-5-[N-메틸-(R)- α -메틸-벤질카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일}-헵탄산;
- 3R,5R-디히드록시-7-{4-이소프로필-5-[N-메틸-(R)- α -메틸-벤질카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일}-헵탄산;
- 3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-5-(4-메틸-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-헵트-6-엔산;
- 3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-5-(3-메톡시-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-헵트-6-엔산;
- 3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-5-(4-메톡시-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-헵트-6-엔산;
- 3R,5R-디히드록시-7-(4-이소프로필-5-메틸카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일)-헵탄산;

7-(5-에틸카르바모일-4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일)-3R,5R-디히드록시-헵탄산;

7-(5-디메틸카르바모일-4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일)-3R,5R-디히드록시-헵탄산;

7-[5-(벤질-메틸-카르바모일)-4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-3R,5R-디히드록시-헵트-6-엔산;

3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-5-[(R)- α -메틸-벤질카르바모일]-2H-피라졸-3-일]-헵트-6-엔산;

3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-5-[(S)- α -메틸-벤질카르바모일]-2H-피라졸-3-일]-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(4-메틸-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-페닐카르바모일-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-(3-플루오로-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-(4-플루오로-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(1-메틸-1-페닐-에틸카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(4-메톡시메틸-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(4-메톡시-벤질)-메틸-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(3-메틸-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(3-메톡시-벤질)-메틸-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-(벤질-에틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-(벤질-이소프로필-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(1-페닐-에틸)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-(시클로헥실메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(1-p-톨릴-에틸카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(3-메톡시메틸-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[1-(3-메톡시-페닐)-에틸카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[1-(4-메톡시-페닐)-에틸카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(3-트리플루오로메틸-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(4-트리플루오로메틸-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-프로필카르바모일-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-(4-디메틸카르바모일-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(피리딘-2-일메틸)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-5-(2-히드록시-1-페닐-에틸카르바모일)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(모르폴린-4-카르보닐)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-이소프로필카르바모일-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-(시클로헥실메틸-메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-(시클로펜틸메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-5-이소부틸카르바모일-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(3-메틸-부틸카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-시클로펜틸카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(2-페닐-피롤리딘-1-카르보닐)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-(시클로부틸메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-[(2,3-디플루오로-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-(시클로프로필메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-[(2,4-디플루오로-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(4-트리플루오로메톡시-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-부틸카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(피페리딘-1-카르보닐)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(3-트리플루오로메톡시-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-시클로헥실카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-(4-시아노-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-(3-시아노-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-(시클로펜틸메틸-메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2-메틸-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-[(2-플루오로-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-[(3,4-디플루오로-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-(3-에톡시메틸-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-(4-에틸-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일메틸)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일메틸)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

- (3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(6-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일메틸)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(4-이소프로필-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(3-페닐-피페리딘-1-카르보닐)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(3-페닐-피페리딘-1-카르보닐)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(6-메틸-피리딘-3-일메틸)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-[5-에틸카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-페닐카르바모일-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;
- (3R,5R)-7-[5-(시클로헥실메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;
- (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-프로필카르바모일-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;
- (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-이소프로필카르바모일-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;
- (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-5-이소부틸카르바모일-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;
- (3R,5R)-7-[5-시클로펜틸카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;
- (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(3-메틸-부틸카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;
- (3R,5R)-7-[5-(시클로프로필메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;
- (3R,5R)-7-[5-부틸카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;
- (3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(3-트리플루오로메톡시-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;
- (3R,5R)-7-[5-시클로헥실카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;
- (3R,5R)-7-[5-(4-시아노-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-[5-(3-시아노-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-메틸카르바모일-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2-메틸-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(6-메틸-피리딘-3-일메틸)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

7-[5-[(2,6-디플루오로-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

7-[5-[(4-플루오로-2-메톡시-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2,3,4-트리플루오로-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

7-[5-[(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2,3,6-트리플루오로-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

7-[5-[(2,3-디플루오로-4-메틸-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

7-[5-[(2,3-디플루오로-6-메톡시-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

7-[5-[(3-플루오로-4-메틸-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

7-[5-[(4-플루오로-3-메틸-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

7-[5-[(2,3-디플루오로-4-메톡시-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

7-[5-[(2-플루오로-3-메틸-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2,3,5-트리플루오로-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

7-[5-[(3-플루오로-2-메톡시-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

7-[5-[(2-플루오로-3-메톡시-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

7-[5-[(3-플루오로-2-메틸-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산; 및

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(2-페닐-피페리딘-1-카르보닐)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 아마이드 또는 전구약물, 또는 전구약물의 제약상 허용되는 염.

청구항 16.

제15항에 있어서, 제약상 허용되는 염이 나트륨 염인 화합물.

청구항 17.

1-(4-플루오로-페닐)-5-[2-(4-히드록시-6-옥소-테트라히드로-피란-2-일)-에틸]-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 (3-플루오로-벤질)-메틸-아미드;

1-(4-플루오로-페닐)-5-[2-(4-히드록시-6-옥소-테트라히드로-피란-2-일)-에틸]-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 벤질-메틸-아미드; 및

1-(4-플루오로-페닐)-5-[2-(4-히드록시-6-옥소-테트라히드로-피란-2-일)-에틸]-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 4-메틸-벤질아미드로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 아마이드 또는 전구약물, 또는 전구약물의 제약상 허용되는 염.

청구항 18.

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및 제약상 허용되는 담체, 희석제, 용매 또는 비히클을 포함하는 제약 조성물.

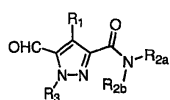
청구항 19.

치료 유효량의 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 죽상동맥 경화증, 알츠하이머병, 양성 전립선 비대증 (BPH), 당뇨병 및 골다공증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 앓는 대상체의 치료 방법.

청구항 20.

화학식 VI의 화합물:

<화학식 VI>



상기 식에서,

R₁은 수소, 할로젠, C₁-C₇ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 여기서, R₁의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되고;

R_{2a} 및 R_{2b}는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 여기서, R_{2a} 및 R_{2b}의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되거나; 또는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 취해진 R_{2a} 및 R_{2b}는 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 할로젠, R⁷O-, R⁷OOC(CH₂)_n-, R⁷R⁸NCO(CH₂)_n-, R⁷O₂S(CH₂)_n-, R⁸R⁷NSO₂- 또는 NC- 중 적어도 하나로 임의로 치환되고 O, N 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 11원 고리를 형성하고;

R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₁₂ 알킬, 아릴 또는 아르알킬이고; 여기서, R⁷ 및 R⁸의 알킬, 아릴 또는 아르알킬은 임의로 치환되고;

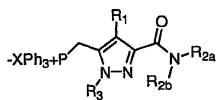
n은 0, 1 또는 2이고;

R₃은 수소, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 여기서, R₃의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환된다.

청구항 21.

화학식 VII의 화합물:

<화학식 VII>



상기 식에서,

R₁은 수소, 할로젠, C₁-C₇ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 여기서, R₁의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되고;

R_{2a} 및 R_{2b}는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 여기서, R_{2a} 및 R_{2b}의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되거나; 또는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 취해진 R_{2a} 및 R_{2b}는 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 할로젠, R⁷O-, R⁷OOC(CH₂)_n-, R⁷R⁸NCO(CH₂)_n-, R⁷O₂S(CH₂)_n-, R⁸R⁷NSO₂- 또는 NC- 중 적어도 하나로 임의로 치환되고 O, N 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 11원 고리를 형성하고;

R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₁₂ 알킬, 아릴 또는 아르알킬이고; 여기서, R⁷ 및 R⁸의 알킬, 아릴 또는 아르알킬은 임의로 치환되고;

n은 0, 1 또는 2이고;

R₃은 수소, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 여기서, R₃의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되고;

X는 F, Cl, Br 또는 I 음이온이다.

청구항 22.

제21항에 있어서, X가 Br 음이온인 화합물.

청구항 23.

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 제약 활성제를 포함하는 조합물.

청구항 24.

제23항에 있어서, 제약 활성제가 CETP 억제제, PPAR-활성화제, MTP/Apo B 분비 억제제, 콜레스테롤 흡수 억제제, HDL-콜레스테롤 증가제, 트리글리세리드 강하제, 콜레스테롤 합성 억제제, 콜레스테롤 조절제, 피브레이트, 니아신, 이온-교환 수지, 항산화제, ACAT 억제제, 담즙산 격리제, 항고혈압제 또는 아세틸콜린 에스테라제 억제제인 조합물.

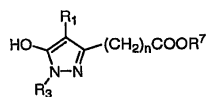
청구항 25.

제23항 또는 제24항에 따른 조합물, 및 제약상 허용되는 담체, 희석제, 용매 또는 비히클을 포함하는 제약 조성물.

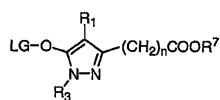
청구항 26.

- (a) 히드록실 화합물 VIII를 충분한 조건 하에 반응시켜 화합물 IX를 형성하는 단계;
- (b) 화합물 IX를 충분한 조건 하에 반응시켜 화합물 X를 형성하는 단계;
- (c) 화합물 X를 충분한 조건 하에 반응시켜 화합물 XI를 형성하는 단계;
- (d) 화합물 XI를 충분한 조건 하에 반응시켜 화합물 XII를 형성하는 단계; 및
- (e) 화합물 XII를 충분한 조건 하에 반응시켜 화합물 XIII를 형성하는 단계를 포함하는 방법;

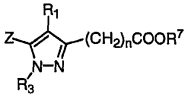
<화학식 VIII>



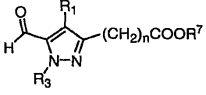
<화학식 IX>



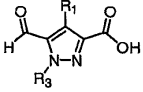
<화학식 X>



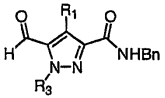
<화학식 XI>



<화학식 XII>



<화학식 XIII>



단계 (a)-(e)에 대한 상기 식에서,

R₁은 수소, 할로겐, C₁-C₇ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 여기서, R₁의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되고;

R₃은 수소, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 여기서, R₃의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되고;

n은 0, 1 또는 2이고;

R⁷은 수소, C₁-C₁₂ 알킬, 아릴 또는 아르알킬이고; 여기서, R⁷의 알킬, 아릴 또는 아르알킬은 임의로 치환되고;

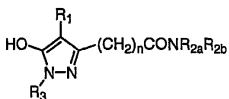
LG-O-는 함께 이탈기이고;

Z는 R''' 또는 R''''CX'=CX''Y이고, 여기서, R'''은 알케닐이고; R''', X' 및 X''는 각각 수소, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 알케닐 치환체이고; Y는 직접 결합 또는 연결기이다.

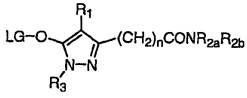
청구항 27.

- (a) 화합물 XIV를 충분한 조건 하에 반응시켜 화합물 XV를 형성하는 단계;
- (b) 화합물 XV를 충분한 조건 하에 반응시켜 화합물 XVI를 형성하는 단계; 및
- (c) 화합물 XVI를 충분한 조건 하에 반응시켜 화합물 XVII를 형성하는 단계를 포함하는 방법;

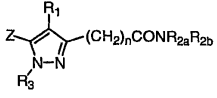
<화학식 XIV>



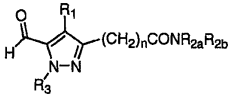
<화학식 XV>



<화학식 XVI>



<화학식 XVII>



단계 (a)-(c)에 대한 상기 식에서,

R₁은 수소, 할로젠, C₁-C₇ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 여기서, R₁의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되고;

R₃은 수소, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 여기서, R₃의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되고;

R_{2a} 및 R_{2b}는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 여기서, R_{2a} 및 R_{2b}의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 임의로 치환되거나; 또는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 취해진 R_{2a} 및 R_{2b}는 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 할로젠, R⁷O-, R⁷OOC(CH₂)_n-, R⁷R⁸NCO(CH₂)_n-, R⁷O₂S(CH₂)_n-, R⁸R⁷NSO₂- 또는 NC- 중 적어도 하나로 임의로 치환되고 O, N 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 11원 고리를 형성하고;

R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₁₂ 알킬, 아릴 또는 아르알킬이고; 여기서, R⁷ 및 R⁸의 알킬, 아릴 또는 아르알킬은 임의로 치환되고;

n은 0, 1 또는 2이고;

LG-O-는 함께 이탈기이고;

Z는 R''' 또는 R'''CX'=CX''Y이고, 여기서, R'''은 알케닐이고; R''', X' 및 X''는 각각 수소, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 알케닐 치환체이고; Y는 직접 결합 또는 연결기이다.

명세서

배경기술

혈중 콜레스테롤 및 혈중 지질의 높은 수준은 죽상동맥경화증의 발병과 관련한 조건이다. HMG-CoA의 메발로네이트로의 전환은 콜레스테롤 생합성 경로의 초기 속도-제한 단계이다. 이 단계는 HMG-CoA 환원효소에 의해 촉매된다. HMG-CoA 환원효소 억제제는 인간에서 저밀도 지단백 콜레스테롤 (LDL-C)의 혈장 수준을 저하시키는데 효과적인 것으로 알려

져 있다 (문헌 [M.S. Brown and J.L. Goldstein, New England Journal of Medicine, 305, No. 9, 515-517 (1981)] 참조). LDL-C 수준을 저하시킴으로써 관상동맥심질환이 예방된다고 입증되었다 (문헌 [Journal of the American Medical Association, 251, No. 3, 351-374 (1984)] 참조).

스타틴은 HMG-CoA의 메발로네이트로의 전환을 촉매하는 HMG-CoA 환원효소를 다양한 수준으로 방해하고/하거나 억제한다. 스타틴은 그 자체로 총체적으로 효능적인 지질 강하제이다. 따라서, 스타틴은 많은 지질 장애 관리용으로 첫번째 선택되는 약물이다. 한 대표적인 스타틴은 아토르바스타틴이다.

아토르바스타틴 및 그의 제약상 허용되는 염은 선택적이며 경쟁적인 HMG-CoA 환원효소 억제제이다. 아토르바스타틴 칼슘은 그 자체로 효능있는 지질 강하 화합물이고, 따라서 지질저하제 및/또는 콜레스테롤저하제로서 유용할 뿐만 아니라 골다공증, BPH, 당뇨병 및 알츠하이머병의 치료에 유용하다. 미국 특허 제4,681,893호; 동 제5,273,995호; 및 동 제5,969,156호를 비롯하여, 아토르바스타틴을 개시하고 있는 다수의 특허가 허여되었다. 다른 대표적인 스타틴으로는 로바스타틴, 프라바스타틴, 심바스타틴 및 로수바스타틴이 있다.

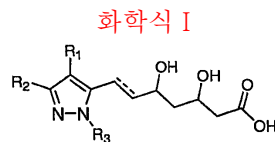
스타틴 약물들은 많은 특징을 공유하지만, 약리학적 특성에서는 차이를 보여 관상동맥심질환에 대한 지질 위험 인자를 변화시키는데 있어서의 임상적 효용 및 효과가 다를 수 있다. (문헌 [Clin. Cardiol. Bol. 26 (Suppl. III), III-32-III-38 (2003)] 참조). 따라서, (i) HMG-CoA 환원효소의 효능적인 가역성 억제, (ii) LDL-C 및 비-HDL-C를 크게 감소시키는 능력, (iii) HDL 콜레스테롤 (HDL-C)을 증가시키는 능력, (iv) 상대적 친수성, (v) 조직 특이성 (예컨대, 선택적 유기 이온 수송을 통한 간 세포 내로의 작용 또는 흡수의 선택성), (vi) 충분한 전신 이용률을 가지는 동시에 전신 부작용의 임의의 잠재적 위험을 최소화하여 임의의 다면발현성 효과가 스타틴으로 치료한 맥관 구조에서 관찰될 수 있도록 하기 위한 최적의 약동학 또는 전신 생체이용률, (vii) 일일 1회 투여의 유용성, (viii) 낮은 약물-약물 상호작용 가능성, (ix) 순환하는 초저밀도-지단백 (VLDL)뿐만 아니라 트리글리세리드 수준을 저하시키는 능력, (x) LDL-C 저하 효능을 최대화하기 위한 연장된 제거 반감기, (xi) 스타틴이 다른 약물과 조합하여 제공되는 경우에 약물-약물 상호작용의 임의의 잠재적 위험을 최소화하기 위한, 시토크롬 P450 (CYP) 효소 시스템 (예컨대, CYP3A4 시스템)을 통한 대사작용의 부재 또는 최소한의 대사작용, 및 (xii) C-반응성 단백질 (CRP) 수준의 감소를 비롯한 바람직한 특성이 조합된 스타틴을 제공하는 것이 가장 유리할 것이다.

하기 기재된 바와 같이, 본 발명은 콜레스테롤저하제 및 지질저하제로서 유용한 화합물 및 제약 조성물에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 발명은 효소 3-히드록시-3-메틸글루타릴-조효소 A 환원효소 ("HMG CoA 환원효소")의 특정한 효능적인 억제제에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 죽상동맥경화증, 알츠하이머병, 양성 전립선 비대증 (BPH), 당뇨병 및 골다공증을 앓는 인간을 비롯한 대상체를 치료하는데 있어 그러한 화합물 및 조성물의 사용 방법에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

<발명의 요약>

본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 아마이드, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물, 또는 전구약물의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



상기 식에서,

R₁은 수소, 할로젠, C₁-C₇ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 더 구체적으로, R₁은 C₁-C₇ 알킬 또는 C₃-C₈ 시클로알킬이고; 보다 더 구체적으로, R₁은 이소프로필이고; 여기서, R₁의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 하기에 이들 기 각각에 대해 정의된 바와 같이 임의로 치환되고;

R_2 는 수소, 할로젠, C_1-C_7 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, $NC-$, $R_{2b}R_{2a}NCO(CH_2)_n-$, $R_{2b}R_{2a}NS(O)_n-$, $R_{2c}S(O)_n-$, $R_{2b}R_{2a}N(CH_2)_n-$, $R_{2b}-J-C(O)NR_{2a}(CH_2)_n-$, $R_{2b}-J-SO_2NR_{2a}(CH_2)_n-$, $R_{2b}-J-SONR_{2a}(CH_2)_n-$, $R^7OOC(CH_2)_n-$ 또는 $R^7CO(CH_2)_n-$ 이고; 더 구체적으로, R_2 는 $R_{2b}R_{2a}NCO(CH_2)_n-$ 이고; 보다 더 구체적으로, R_2 는 $R_{2b}R_{2a}NCO-$ 이고; 여기서, R_2 의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 하기에 이들 기 각각에 대해 정의된 바와 같이 임의로 치환되고;

J는 직접 결합, O 또는 N이고;

R_{2a} 및 R_{2b} 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 더 구체적으로, R_{2a} 및 R_{2b} 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_7 알킬, 아릴 또는 아르알킬이고; 보다 더 구체적으로, R_{2a} 및 R_{2b} 는 각각 독립적으로 수소, 메틸 또는 벤질이고; 여기서, R_{2a} 및 R_{2b} 의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 하기에 이들 기 각각에 대해 정의된 바와 같이 임의로 치환되거나; 또는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 취해진 R_{2a} 및 R_{2b} 는 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 할로젠, R^7O- , $R^7OOC(CH_2)_n-$, $R^7R^8NCO(CH_2)_n-$, $R^7O_2S(CH_2)_n-$, $R^8R^7NSO_2-$ 또는 $NC-$ 중 적어도 하나로 임의로 치환되고 O, N 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 11원 고리를 형성하고;

R_{2c} 는 아릴, 아르알킬, 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 여기서, R_{2c} 의 아릴, 아르알킬, 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 하기에 이들 기 각각에 대해 정의된 바와 같이 임의로 치환되고;

R^7 및 R^8 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_{12} 알킬, 아릴 또는 아르알킬이고; 여기서, R^7 및 R^8 의 알킬, 아릴 또는 아르알킬은 하기에 이들 기 각각에 대해 정의된 바와 같이 임의로 치환되고;

n은 0, 1 또는 2이고; 더 구체적으로, n은 0 또는 1이고; 보다 더 구체적으로, n은 0이고;

R_3 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이고; 더 구체적으로, R_3 는 아릴이고; 보다 더 구체적으로, R_3 는 페닐 또는 p-플루오로페닐이고; 여기서, R_3 의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬은 하기에 이들 기 각각에 대해 정의된 바와 같이 임의로 치환되고;

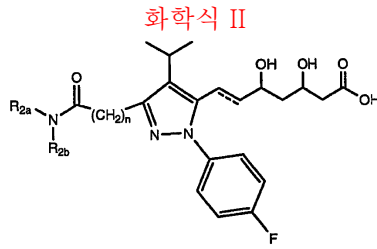
---은 결합의 존재 또는 부재이다.

본 발명은 하기 (3R,5R) 입체특이적 화학식 Ia의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 아마이드, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물, 또는 전구약물의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

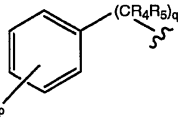


상기 식에서, R_1 , R_2 , R_3 및 ---은 각각 상기 기술된 바와 같다.

본 발명은 추가로 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 아마이드, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물, 또는 전구약물의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

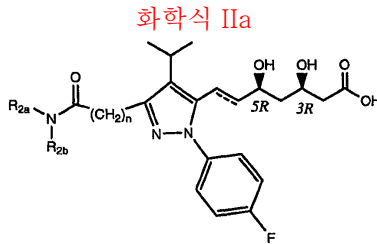


상기 식에서, R_{2a}, R_{2b}, n 및 ---은 각각 상기 기술된 바와 같다.



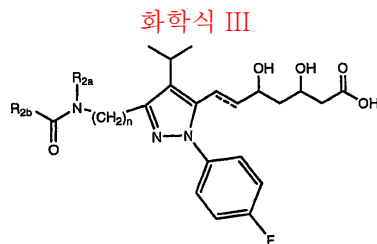
본 발명은 추가로 R_{2a}가 (R₆)_p (여기서, R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고; q는 0, 1 또는 2이고; 각각의 R₆은 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 시아노이고; p는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5임)인 상기 기술된 바와 같은 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 아마이드, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물, 또는 전구약물의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

본 발명은 추가로 화학식 IIa의 (3R,5R) 입체특이적 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 아마이드, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물, 또는 전구약물의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



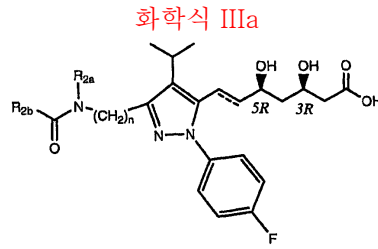
상기 식에서, R_{2a}, R_{2b}, n 및 ---은 각각 상기 정의된 바와 같다.

본 발명은 추가로 화학식 III의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 아마이드, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물, 또는 전구약물의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



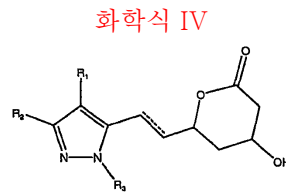
상기 식에서, R_{2a}, R_{2b}, n 및 ---은 각각 상기 정의된 바와 같다.

본 발명은 추가로 화학식 IIIa의 (3R,5R) 입체특이적 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 아마이드, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물, 또는 전구약물의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



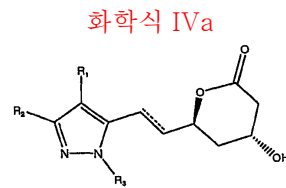
상기 식에서, R_{2a}, R_{2b}, n 및 ---은 각각 상기 정의된 바와 같다.

본 발명은 추가로 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 아마이드, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물, 또는 전구약물의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



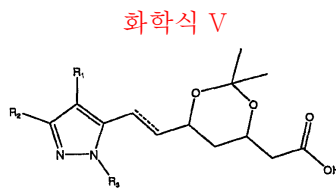
상기 식에서, R₁, R₂, R₃ 및 ---은 각각 상기 정의된 바와 같다.

본 발명은 추가로 화학식 IVa의 입체특이적 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 아마이드, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물, 또는 전구약물의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



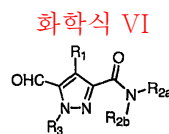
상기 식에서, R₁, R₂, R₃ 및 ---은 각각 상기 정의된 바와 같다.

본 발명은 추가로 화학식 V의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 아마이드, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물, 또는 전구약물의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



상기 식에서, R₁, R₂, R₃ 및 ---은 각각 상기 정의된 바와 같다.

본 발명은 추가로 화학식 VI의 화합물을 제공한다:



상기 식에서, R₁, R_{2a}, R_{2b} 및 R₃은 각각 상기 정의된 바와 같다.

본 발명은 추가로 화학식 VII의 화합물을 제공한다:



상기 식에서, R₁, R_{2a}, R_{2b}, R₃은 각각 상기 정의된 바와 같고,

X는 적합한 반대음이온이고; 더 구체적으로, X는 F, Cl, Br 또는 I 음이온이고; 보다 더 구체적으로, X는 Br 음이온이다.

본 발명은 추가로 (3R,5R)-7-[5-벤질카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(2-메틸-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(3-메틸-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(4-메틸-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(2-메틸-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(4-메틸-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(3-메톡시-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(4-메톡시-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(3-메톡시-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(4-메톡시-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-[5-(벤질-메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-[(3-플루오로-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-[(4-플루오로-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[N-메틸-(R)-α-메틸-벤질카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

- (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(R)- α -메틸-벤질카르바모일]-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(S)- α -메틸-벤질카르바모일]-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-[5-(벤질-메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;
- (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(R)- α -메틸-벤질카르바모일]-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;
- (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(S)- α -메틸-벤질카르바모일]-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;
- (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-페네틸카르바모일-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-메틸카르바모일-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-[5-에틸카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-[5-디메틸카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;
- 7-(5-벤질카르바모일-4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일)-3R,5R-디히드록시-헵탄산;
- 7-(5-벤질카르바모일-4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일)-3R,5R-디히드록시-헵탄산;
- 3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-5-(3-메틸-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-헵탄산;
- 3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-5-(4-메틸-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-헵탄산;
- 3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-5-(3-메톡시-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-헵탄산;
- 3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-5-(4-메톡시-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-헵탄산;
- 7-[5-(벤질-메틸-카르바모일)-4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-3R,5R-디히드록시-헵탄산;
- 7-{5-[(3-플루오로-벤질)-메틸-카르바모일]-4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일}-3R,5R-디히드록시-헵탄산;
- 7-{5-[(4-플루오로-벤질)-메틸-카르바모일]-4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일}-3R,5R-디히드록시-헵탄산;
- 3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-5-[(R)- α -메틸-벤질카르바모일]-2H-피라졸-3-일]-헵탄산;
- 3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-5-[(S)- α -메틸-벤질카르바모일]-2H-피라졸-3-일]-헵탄산;
- 3R,5R-디히드록시-7-{4-이소프로필-5-[N-메틸-(R)- α -메틸-벤질카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일}-헵탄산;

3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-5-[N-메틸-(R)- α -메틸-벤질카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-헵탄산;

3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-5-(4-메틸-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-헵트-6-엔산;

3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-5-(3-메톡시-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-헵트-6-엔산;

3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-5-(4-메톡시-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-헵트-6-엔산;

3R,5R-디히드록시-7-(4-이소프로필-5-메틸카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일)-헵탄산;

7-(5-에틸카르바모일-4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일)-3R,5R-디히드록시-헵탄산;

7-(5-디메틸카르바모일-4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일)-3R,5R-디히드록시-헵탄산;

7-[5-(벤질-메틸-카르바모일)-4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-3R,5R-디히드록시-헵트-6-엔산;

3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-5-[(R)- α -메틸-벤질카르바모일]-2H-피라졸-3-일]-헵트-6-엔산;

3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-5-[(S)- α -메틸-벤질카르바모일]-2H-피라졸-3-일]-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(4-메틸-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-페닐카르바모일-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-(3-플루오로-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-(4-플루오로-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(1-메틸-1-페닐-에틸카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(4-메톡시메틸-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(4-메톡시-벤질)-메틸-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(3-메틸-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(3-메톡시-벤질)-메틸-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-(벤질-에틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-(벤질-이소프로필-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(1-페닐-에틸)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-(시클로헥실메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(1-p-톨릴-에틸카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(3-메톡시메틸-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[1-(3-메톡시-페닐)-에틸카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[1-(4-메톡시-페닐)-에틸카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(3-트리플루오로메틸-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(4-트리플루오로메틸-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-프로필카르바모일-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-(4-디메틸카르바모일-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(피리딘-2-일메틸)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-5-(2-히드록시-1-페닐-에틸카르바모일)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(모르폴린-4-카르보닐)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-이소프로필카르바모일-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-(시클로헥실메틸-메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-(시클로펜틸메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

- (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-5-이소부틸카르바모일-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(3-메틸-부틸카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-[5-시클로펜틸카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(2-페닐-피롤리딘-1-카르보닐)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-[5-(시클로부틸메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-[5-[(2,3-디플루오로-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-[5-(시클로프로필메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-[5-[(2,4-디플루오로-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(4-트리플루오로메톡시-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-[5-부틸카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(피페리딘-1-카르보닐)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(3-트리플루오로메톡시-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-[5-시클로헥실카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-[5-(4-시아노-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-[5-(3-시아노-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-[5-(시클로펜틸메틸-메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2-메틸-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;
- (3R,5R)-7-[5-[(2-플루오로-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-[(3,4-디플루오로-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-(3-에톡시메틸-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-(4-에틸-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일메틸)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일메틸)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(6-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일메틸)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(4-이소프로필-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(3-페닐-피페리딘-1-카르보닐)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(3-페닐-피페리딘-1-카르보닐)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(6-메틸-피리딘-3-일메틸)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[5-에틸카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-페닐카르바모일-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-[5-(시클로헥실메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-프로필카르바모일-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-이소프로필카르바모일-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-5-이소부틸카르바모일-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-[5-시클로펜틸카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(3-메틸-부틸카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-[5-(시클로프로필메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-[5-부틸카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(3-트리플루오로메톡시-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-[5-시클로헥실카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-[5-(4-시아노-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-[5-(3-시아노-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-메틸카르바모일-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2-메틸-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(6-메틸-피리딘-3-일메틸)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산;

7-[5-[(2,6-디플루오로-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

7-[5-[(4-플루오로-2-메톡시-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2,3,4-트리플루오로-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

7-[5-[(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2,3,6-트리플루오로-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

7-[5-[(2,3-디플루오로-4-메틸-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

7-[5-[(2,3-디플루오로-6-메톡시-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

7-[5-[(3-플루오로-4-메틸-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

7-[5-[(4-플루오로-3-메틸-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

7-[5-[(2,3-디플루오로-4-메톡시-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

7-[5-[(2-플루오로-3-메틸-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2,3,5-트리플루오로-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산;

7-[5-[(3-플루오로-2-메톡시-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

7-[5-[(2-플루오로-3-메톡시-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산;

7-[5-[(3-플루오로-2-메틸-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산; 및

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(2-페닐-피페리딘-1-카르보닐)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 아마이드 또는 전구약물, 또는 전구약물의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

본 발명은 추가로 1-(4-플루오로-페닐)-5-[2-(4-히드록시-6-옥소-테트라히드로-피란-2-일)-에틸]-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 (3-플루오로-벤질)-메틸-아미드;

1-(4-플루오로-페닐)-5-[2-(4-히드록시-6-옥소-테트라히드로-피란-2-일)-에틸]-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 벤질-메틸-아미드; 및

1-(4-플루오로-페닐)-5-[2-(4-히드록시-6-옥소-테트라히드로-피란-2-일)-에틸]-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 4-메틸-벤질아미드로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 아마이드 또는 전구약물, 또는 전구약물의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

본 발명은 추가로 본 발명의 화합물, 및 제약상 허용되는 담체, 희석제, 용매 또는 비히클을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

본 발명은 추가로 각각 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물 및 또다른 제약 활성제의 조합물을 제공한다. 각각 본원에 기재된 바와 같은 상기 언급된 조합물 및 제약상 허용되는 담체, 희석제, 용매 또는 비히클을 포함하는 제약 조성물이 또한 본 발명에 의해 제공된다.

본 발명은 추가로 각각 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물, 제약 조성물 또는 조합물의 제조 방법을 제공한다.

본 발명은 추가로 각각 본원에 기재된 바와 같은 치료 유효량의 하나 이상의 본 발명의 화합물, 제약 조성물 또는 조합물을 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 죽상동맥경화증, 알츠하이머병, 양성 전립선 비대증 (BPH), 당뇨병 및 골다공증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 앓는 대상체의 치료 방법을 제공한다.

본 발명은 추가로 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 죽상동맥경화증, 알츠하이머병, 양성 전립선 비대증 (BPH), 당뇨병 및 골다공증을 앓는 대상체를 치료하기 위한, 본 발명의 화합물, 제약 조성물 또는 조합물의 용도를 제공한다.

본 발명은 추가로 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 죽상동맥경화증, 알츠하이머병, 양성 전립선 비대증 (BPH), 당뇨병 및 골다공증을 앓는 대상체 치료용 약제 제조에서의, 본 발명의 화합물, 제약 조성물 또는 조합물의 용도를 제공한다.

본 발명은 또한 (a) 히드록실 화합물 VIII를 충분한 조건 하에 반응시켜 화합물 IX를 형성하는 단계;

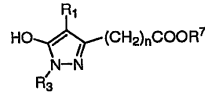
(b) 화합물 IX를 충분한 조건 하에 반응시켜 화합물 X를 형성하는 단계;

(c) 화합물 X를 충분한 조건 하에 반응시켜 화합물 XI를 형성하는 단계;

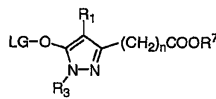
(d) 화합물 XI를 충분한 조건 하에 반응시켜 화합물 XII를 형성하는 단계; 및

(e) 화합물 XII를 충분한 조건 하에 반응시켜 화합물 XIII를 형성하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다:

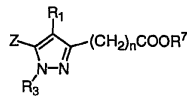
화학식 VIII



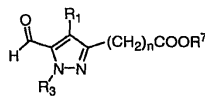
화학식 IX



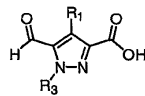
화학식 X



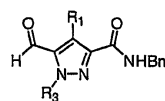
화학식 XI



화학식 XII



화학식 XIII



단계 (a)-(e)에 대한 상기 식에서,

R₁, R₃, n 및 R⁷은 각각 본원에 정의된 바와 같고,

LG-O-는 함께 이탈기이고,

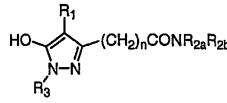
Z는 R''' 또는 R''''CX'=CX''Y이고, 여기서, R'''은 알케닐이고; R''''', X' 및 X''는 각각 수소, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 알케닐 치환체이고; Y는 직접 결합 또는 연결기이고; R''', R''''', X', X'' 또는 Y의 수소가 아닌 기는 본원에 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

본 발명은 추가로 (a) 화합물 XIV를 충분한 조건 하에 반응시켜 화합물 XV를 형성하는 단계;

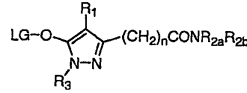
(b) 화합물 XV를 충분한 조건 하에 반응시켜 화합물 XVI를 형성하는 단계; 및

(c) 화합물 XVI를 충분 조건 하에 반응시켜 화합물 XVII를 형성하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다:

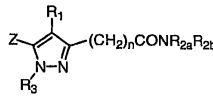
화학식 XIV



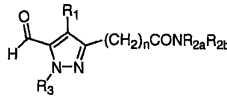
화학식 XV



화학식 XVI



화학식 XVII



단계 (a)-(c)에 대한 상기 식에서,

R₁, R₃, R_{2a}, R_{2b} 및 n은 각각 본원에 정의된 바와 같고,

LG-O-는 함께 이탈기이고,

Z는 R''' 또는 R''''CX'=CX''Y이고, 여기서, R'''은 알케닐이고; R''''', X' 및 X''는 각각 수소, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 알케닐 치환체이고; Y는 직접 결합 또는 연결기이고; R''''', R''''', X', X'' 또는 Y의 수소가 아닌 기는 본원에 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

<정의>

달리 제시되지 않는다면, 하기 용어는 다음과 같이 정의된다:

본원에 사용되는 관사 "a, an"은 이것이 가리키는 대상의 단수형 및 복수형 둘 다를 지칭한다.

본원에 사용되는 용어 "알킬"은 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 직쇄 또는 분지형 탄화수소를 지칭하며, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헥실 등을 포함한다. 알킬기는 또한 시클로알킬, 저급 알콕시, 저급 티오알콕시, -O(CH₂)₀₋₂CF₃, -O-아릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, 할로알킬, 니트로, 시아노, =O, =S, -OH, -SH, -CF₃, -CO₂H, -CO₂C₁₋₆ 알킬, -NR'R'', -NR'SO₂R'', -NR'CONR'R'' 또는 -CONR'R'' (여기서, R' 및 R''은 독립적으로 H, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬이거나, 또는 함께 결합되어 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 7원 고리를 형성할 수 있거나; 또는 함께 취해진 N, R' 및 R''이 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 7원 고리를 형성할 수 있음)로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

본원에 사용되는 용어 "저급 알킬"은 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 직쇄 또는 분지형 탄화수소 라디칼을 의미하는 알킬의 부분집합을 지칭하며, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸 등을 포함한다. 달리, 저급 알킬은 "C₁-C₇ 알킬"이라고 지칭된다. 저급 알킬기는 또한 용어 "알킬"에 기술된 치환체 중 적어도 하나로 임의로 치환될 수 있다.

본원에 사용되는 용어 "알케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 갖는 2 내지 12개의 탄소 원자의 임의로 치환된 직쇄 또는 분지형 탄화수소 라디칼을 의미하며, 예를 들어, 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-메틸-3-부테닐, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 3-헵테닐, 1-옥테닐, 1-노네닐, 1-데세닐, 1-운데세닐, 1-도데세닐 등을 포함한다. 알케닐기는 용어 "알킬"에 기술된 치환체 중 적어도 하나로 임의로 치환될 수 있다.

본원에 사용되는 용어 "알키닐"은 하나 이상의 삼중 결합을 갖는 2 내지 12개의 탄소 원자의 임의로 치환된 직쇄 또는 분지형 탄화수소 라디칼을 의미하며, 예를 들어, 3-프로피닐, 1-부티닐, 3-부티닐, 1-펜티닐, 3-펜티닐, 3-메틸-3-부티닐, 1-헥시닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐, 3-헵티닐, 1-옥티닐, 1-노니닐, 1-데시닐, 1-운데시닐, 1-도데시닐 등을 포함한다. 알키닐기는 용어 "알킬"에 기술된 치환체 중 적어도 하나로 임의로 치환될 수 있다.

본원에 사용되는 용어 "알킬렌"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소로부터 2개의 수소 원자를 제거하여 유도된 임의로 치환된 2가 기, 예를 들어 메틸렌, 1,2-에틸렌, 1,1-에틸렌, 1,3-프로필렌, 2,2-디메틸프로필렌 등을 지칭한다. 알킬렌기는 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 티오알콕시, $-O(CH_2)_{0-2}CF_3$, 할로젠, 할로알킬, 니트로, 시아노, $=O$, $=S$, $-OH$, $-SH$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2C_1-C_6$ 알킬, $-NR'R''$ 또는 $-CONR'R''$ (여기서, R' 및 R''은 독립적으로 H, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이거나, 또는 함께 취해진 N, R' 및 R''이 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 7원 고리를 형성할 수 있음)로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 유용한 알킬렌기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 (C_1-C_6 알킬렌). 예로는 메틸렌 ($-CH_2-$), 에틸렌 ($-CH_2CH_2-$), 프로필렌 ($-(CH_2)_3-$) 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

본원에 사용되는 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 불소 또는 플루오로, 염소 또는 클로로, 브롬 또는 브로모, 및 요오드 또는 요오도를 지칭한다.

본원에 사용되는 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 수소가 각각 본원에 정의된 바와 같은 할로젠 또는 할로 기로 대체된 알킬기를 지칭한다.

본원에 사용되는 용어 "헤테로원자"는 달리 제시되지 않는다면 산소, 질소 또는 황 (O, N 또는 S), 및 술폭실 또는 술포닐 (SO 또는 SO_2)을 나타낸다.

본원에 사용되는 용어 "탄화수소 쇠"는 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 직쇄 탄화수소를 지칭한다. 탄화수소 쇠는 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 티오알콕시, $-O(CH_2)_{0-2}CF_3$, 할로젠, 니트로, 시아노, $=O$, $=S$, $-OH$, $-SH$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2C_1-C_6$ 알킬, $-NR'R''$ 또는 $-CONR'R''$ (여기서, R' 및 R''은 독립적으로 H, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이거나, 또는 함께 취해진 N, R' 및 R''이 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 7원 고리를 형성함)로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

본원에 사용되는 용어 "저급 알콕시" 및 "저급 티오알콕시"는 "저급 알킬"에 대해 상기 정의된 바와 같은 1 내지 7개의 탄소 원자의 $-O-$ 알킬 또는 $-S-$ 알킬을 지칭한다.

본원에 사용되는 용어 "아릴"은 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 티오알콕시, 할로젠, $-O(CH_2)_{0-2}CF_3$, $-O$ 아릴, $-OSO_2R'$, 니트로, 시아노, $-OH$, $-SH$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6)$ 알킬, $-NR'R''$, $-NR'SO_2R''$, $-NR'CONR'R''$, $-SO_{1-2}$ 알킬, $-SO_{1-2}$ 아릴, $-SO_2NR'R''$ 또는 $-CONR'R''$ (여기서, R' 및 R''은 독립적으로 H, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬이거나, 또는 함께 결합되어 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 7원 고리를 형성하거나; 또는 함께 취해진 N, R' 및 R''이 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 7원 고리를 형성함)로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 C_5-C_{14} 모노-, 비- 또는 폴리카르보시클릭 방향족 고리계를 지칭한다. 예로는 페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2-클로로-3-메틸페닐, 2-클로로-4-메틸페닐, 2-클로로-5-메틸페닐, 3-클로로-2-메틸페닐, 3-클로로-4-메틸페닐, 4-클로로-2-메틸페닐, 4-클로로-3-메틸페닐, 5-클로로-2-메틸페닐, 2,3-디클로로페닐, 2,5-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 2,3-디메틸페닐, 3,4-디메틸페닐 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

본원에 사용되는 용어 "아르알킬"은 상기 정의된 바와 같은 알킬기에 부착되어 있는 상기 정의된 바와 같은 아릴을 의미한다. 아르알킬 잔기의 아릴 또는 알킬부를 통해 분자의 나머지 부분에 연결될 수 있다. 아르알킬기는 "알킬" 및 "아릴"에 상기 기술된 치환체 중 적어도 하나에 의해 임의로 치환될 수 있다. 아르알킬의 예로는 벤질, 톨릴 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

본원에 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 아릴기를 지칭한다. 헤테로아릴은 "아릴"에 상기 기술된 치환체 중 적어도 하나로 임의로 치환될 수 있다. 헤테로아릴의 예로는 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피리디, 피리미디, 이미다조일, 피라지닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 1-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴, 1-피라졸릴, 3-피라졸릴, 4-피라졸릴, 5-피라졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 3-이소티아졸릴, 4-이소티아졸릴, 5-이소티아졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 1-트리아졸릴, 3-트리아졸릴, 5-트리아졸릴, 1-테트라졸릴, 2-테트라졸릴, 3-테트라졸릴, 2-피라지닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤족사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 1-인돌릴, 2-인돌릴, 3-인돌릴, 4-인돌릴, 5-인돌릴, 6-인돌릴, 7-인돌릴, 1-인돌리지닐, 2-인돌리지닐, 3-인돌리지닐, 5-인돌리지닐, 6-인돌리지닐, 7-인돌리지닐, 8-인돌리지닐, 1-이소인돌릴, 2-이소인돌릴, 3-이소인돌릴, 4-이소인돌릴, 5-이소인돌릴, 6-이소인돌릴, 7-이소인돌릴, 2-벤조티에닐, 3-벤조티에닐, 4-벤조티에닐, 5-벤조티에닐, 6-벤조티에닐, 7-벤조티에닐, 2-벤족사졸릴, 4-벤족사졸릴, 5-벤족사졸릴, 6-벤족사졸릴, 7-벤족사졸릴, 1-벤즈이미다졸릴, 2-벤즈이미다졸릴, 4-벤즈이미다졸릴, 5-벤즈이미다졸릴, 6-벤즈이미다졸릴, 7-벤즈이미다졸릴, 2-퀴놀리닐, 3-퀴놀리닐, 4-퀴놀리닐, 5-퀴놀리닐, 6-퀴놀리닐, 7-퀴놀리닐, 8-퀴놀리닐, 1-이소퀴놀리닐, 3-이소퀴놀리닐, 4-이소퀴놀리닐, 5-이소퀴놀리닐, 6-이소퀴놀리닐, 7-이소퀴놀리닐, 8-이소퀴놀리닐 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

본원에 사용되는 용어 "헤테로아르알킬"은 상기 정의된 바와 같은 알킬기에 부착되어 있는 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴을 지칭한다. 헤테로아르알킬 잔기의 헤테로아릴 또는 알킬부를 통해 분자의 나머지 부분에 연결될 수 있다. 헤테로아르알킬은 "알킬" 및 "헤테로아릴"에 상기 기술된 치환체 중 적어도 하나로 임의로 치환될 수 있다.

본원에 사용되는 용어 "헤테로사이클"은 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 포화 모노-, 비- 또는 폴리시클릭 고리를 지칭한다. 헤테로사이클은 "알킬렌"에 상기 기술된 치환체 중 적어도 하나로 임의로 치환될 수 있다. 적합한 헤테로사이클의 예로는 피페리디닐, 피롤리디닐, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐, 2-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 4-모르폴리닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 아지리디닐, 티에타닐, 옥세타릴 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

본원에 사용되는 용어 "고리"는 각각 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴, 헤테로사이클, 시클로알킬 또는 아릴을 포함하며, 이의 융합된 모노시클릭, 비시클릭 및 폴리시클릭 치환체를 추가로 포함한다.

본원에 사용되는 용어 "시클로알킬"은 임의로 치환된 포화 시클릭 C₃-C₁₂ 알킬기를 지칭하며, 여기서, 알킬은 상기 정의된 바와 같다. 적합한 시클로알킬기의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 데칼리닐, 노르피나닐 또는 아다만틸이 있으나 이에 제한되지 않는다. 시클로알킬 고리는 "알킬" 또는 "알킬렌"에 상기 기술된 치환체 중 적어도 하나로 임의로 치환될 수 있다. 치환된 시클로알킬기의 예로는 플루오로시클로프로필, 2-요오도시클로부틸, 2,3-디메틸시클로펜틸, 2,2-디메톡시시클로헥실, 3-페닐시클로펜틸 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

용어 "치료하는" 또는 "치료"는 상기 용어가 적용되는 장애 또는 상태, 또는 그러한 장애 또는 상태의 하나 이상의 증상을 방지하거나, 또는 이의 진행을 역전, 개선, 경감, 억제하는 것을 비롯한, 치유적, 완화적 및 예방적 처치를 지칭한다.

본원에 사용되는 용어 "입체이성질체"는 본 발명의 화합물의 2개의 기하 이성질체 (예컨대, 시스 및 트랜스 이성질체) 및/또는 광학 이성질체 (예컨대, R 및 S 거울상이성질체)를 지칭한다. 그러한 이성질체의 라세미, 거울상이성질체, 부분입체 이성질체 및 에피머 혼합물은 본 발명으로 고려된다.

치환체에의 결합이 고리의 2개 원자를 연결하는 결합(들)에 교차하여 나타나는 경우, 상기 치환체는 고리의 임의의 원자에 결합될 수 있으며, 단, 원자는 그의 원자가의 위반 없이 치환체를 수용할 것이다. 고리 원자에 결합될 수 있는 치환체의 원자 수가 다수인 경우, 달리 제시되지 않는다면, 열거된 치환체의 첫번째 원자가 고리에 부착된다.

결합이 "---"과 같은 선으로 표시되는 경우, 이는 생성된 화합물이 안정하고 만족스러운 원자가를 가진다는 조건 하에 결합이 부재 또는 존재할 수 있음을 나타내는 것으로 한다. 비대칭 탄소가 그러한 결합에 의해 생성되는 경우, 특정 입체화학은 적용되지 않는다.

달리 제시되지 않는다면, "본 발명의 화합물" 또는 "본 발명의 화합물들"은 화합물 그 자체뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 아마이드, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물, 또는 전구약물의 제약상 허용되는 염, 및 본원에 기재된 다른 실시양태를 포함한다.

본원에 사용되는 하기 용어는 제시된 바와 같은 의미를 갖는다:

RT 또는 rt는 실온을 의미한다. MP는 융점을 의미한다. MS는 질량 분광법을 의미한다. TLC는 박층 크로마토그래피를 의미한다. Sat.는 포화를 의미한다. Conc.는 농축을 의미한다. TBIA는 [(4R,6R)-6-(2-아미노-에틸)-2,2-디메틸-[1,3]디옥산-4-일]-아세트산 tert-부틸 에스테르를 의미한다. DCM은 디클로로메탄을 의미하며, 메틸렌 클로라이드와 상호교환하여 사용된다. NBS는 N-브로모숙신이미드를 의미한다. "h"는 시간을 의미한다. "v/v"는 부피 비 또는 "부피 당 부피"를 의미한다. "R_f"는 체류 인자를 의미한다. "Tf₂O" 또는 "TfO"는 트리플산 무수물 또는 C(F)₃S(O)₂OS(O)₂C(F)₃을 의미한다. Ac₂O는 아세트산 무수물을 의미한다. "Trifluorotol." 또는 "TFT"는 트리플루오로톨루엔을 의미한다. "DMF"는 디메틸포름아미드를 의미한다. "DCE"는 디클로로에탄을 의미한다. "Bu"는 부틸을 의미한다. "Me"는 메틸을 의미한다. "Et"는 에틸을 의미한다. "DBU"는 1,8-디아자비시클로-[5.4.0]운데크-7-엔을 의미한다. "TBS"는 "TBDMS" 또는 tert-부틸디메틸실릴을 의미한다. "DMSO"는 디메틸 술폭시드를 의미한다. "TBAF"는 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 의미한다. THF는 테트라히드로푸란을 의미한다. NBuLi 또는 BuLi는 n-부틸 리튬을 의미한다. TFA는 트리플루오로아세트산을 의미한다. i-Pr은 이소프로필을 의미한다. Min은 분을 의미한다. ml 또는 mL은 밀리리터를 의미한다. "M" 또는 "m"은 몰을 의미한다. "Bn"은 벤질을 의미한다. "PyBOP"는 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트를 의미한다. "OtBu"는 t-부톡시를 의미한다. "Ts" 또는 "토실"은 p-톨루엔술포닐을 의미한다. "PS-DIEA"는 폴리스티렌-결합된 디이소프로필에틸아민을 의미한다. "PS-NCO"는 폴리스티렌-결합된 이소시아네이트 수지를 의미한다. "Ph"는 페닐을 의미한다. 본원에 사용되는 "수소첨가분해"는 수소에 의한 화학 결합의 분해를 의미한다. "EDCI" 또는 "EDC"는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드를 의미한다. "NMP"는 1-메틸-2-피롤리디논을 의미한다.

용어 "환자" 또는 "대상체"는 인간을 비롯한 모든 포유동물을 의미한다. 환자 또는 대상체의 예로는 인간, 소, 개, 고양이, 염소, 양, 피그 및 래빗이 있다.

"치료 유효량"은 환자에게 투여시에, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 죽상동맥경화증, 알츠하이머병, 양성 전립선 비대증 (BPH), 당뇨병 및 골다공증의 증상을 치료하는 본 발명의 화합물의 양이다. 당업자가 이해하는 바로는, "치료 유효량"은 대상체에 따라 달라질 것이며 사례별로 결정될 것이다. 고려되는 요인으로는 치료될 대상체, 체중, 건강 상태, 투여되는 화합물 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

본원에 사용되는 용어 "충분 조건 하에"는 한 화합물을 다른 것으로 전환시킬 수 있는, 당업계에 공지된 반응 조건을 지칭한다.

본원에 사용되는 용어 "제약상 허용되는 염, 에스테르, 아마이드, 수화물, 입체이성질체 또는 전구약물"은 안전 의료 평가 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 환자의 조직과 접촉시키는데 있어 사용하기 적합하고, 합리적 이익/유해 비에 비례하고, 그의 의도된 용도에 효과적인 본 발명의 화합물의 산 부가염, 염기 부가염, 에스테르, 아마이드, 수화물, 입체이성질체 및 전구약물뿐만 아니라, 가능한 경우, 본 발명의 화합물의 양쪽성이온(zwitterionic) 형태를 지칭한다.

용어 "제약상 허용되는 염"은 비교적 무독성인 본 발명의 화합물의 무기 및 유기 산 또는 염기 부가염을 지칭한다. 이들 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안에 동일계에서 제조하거나, 또는 유리 형태의 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기 산 또는 염기와 개별적으로 반응시키고 이렇게 형성된 염을 단리함으로써 제조할 수 있다. 대표적인 염으로는 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 술페이트, 비술페이트, 니트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 발러레이트, 올레에이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 라우레이트, 보레이트, 벤조에이트, 락테이트, 포스페이트, 토실레이트, 시트레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 나프틸레이트, 메실레이트, 글루코헵토네이트, 락토비오네이트 및 라우릴술포네이트 염 등이 있다. 이들은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등과 같은 알칼리 및 알칼리 토금속계 양이온, 및 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸아민 등이 있으나 이에 제한되지 않는 무독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온을 포함할 수 있다 (예를 들어, 본원에 참고로 도입되어 있는 문헌

[Berge S.M., et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19] 참조). 유리 염기 형태는 염 형태를 염기와 접촉시킴으로써 재생성될 수 있다. 유리 염기가 용해도와 같은 물리적 특성의 면에서 염 형태와 상이할 수 있지만, 본 발명의 목적을 위해 염은 그의 각각의 유리 염기에 대한 등가물이다.

본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 무독성 에스테르의 예로는 알킬기가 직쇄 또는 분지쇄인 C₁-C₆ 알킬 에스테르가 있다. 허용가능한 에스테르로는 또한 C₅-C₇ 시클로알킬 에스테르 및 아르알킬 에스테르 (예컨대, 벤질)가 있으나 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는 C₁-C₄ 알킬 에스테르이다. 본 발명의 화합물의 에스테르는 통상적 방법에 따라 제조될 수 있다.

본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 무독성 아미드의 예로는 암모니아, 알킬기가 직쇄 또는 분지쇄인 1급 (C₁-C₆)알킬 아민 및 2급 디-(C₁-C₆)알킬 아민으로부터 유도된 아미드가 있다. 2급 아민의 경우, 아민은 1개의 질소 원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로사이클의 형태일 수도 있다. 바람직하게는, 암모니아, C₁-C₃ 알킬 1급 아민 및 C₁-C₂ 디알킬 2급 아민으로부터 유도된 아미드이다. 본 발명의 화합물의 아미드는 통상적 방법에 따라 제조될 수 있다.

"전구약물"은 생체 내에서 화학식 I, Ia, II, IIa, III, IIIa, IV 및 V에 따른 활성 모 약물을 방출하는 임의의 공유 결합된 담체를 포함하는 것으로 한다. 추가로, 용어 "전구약물"은 생체 내에서, 예를 들어 혈액 내 가수분해에 의해 전환되어 상기 화학식의 모 화합물을 생성하는 화합물을 지칭한다. 상세한 논의는 둘 다 본원에 참고로 도입되어 있는 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series] 및 [Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제시되어 있다. 전구약물의 예로는 본 발명의 화합물에 존재하는 알코올의 아세테이트, 포르메이트, 벤조에이트 유도체, 및 아민이 있으나 이에 제한되지 않는다.

일부 경우, 화합물은 호변이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 호변이성질체는 본 발명에 포함된다.

본 발명의 특정 화합물은 비-용매화된 형태, 및 수화된 형태를 비롯한 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 수화된 형태를 비롯한 용매화된 형태는 비-용매화된 형태에 대한 등가물이며, 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 한다.

본 발명의 화합물의 일부는 하나 이상의 키랄 중심을 가지고 있으며, 각각의 중심은 R 또는 S 배위로 존재할 수 있다. 예를 들어, 화학식 Ia, IIa 및 IIIa의 화합물은 (3R,5R) 배위로 제시된다. 또한 (3S,5S), (3S,5R) 또는 (3R,5S)를 갖는 화합물이 고려된다. 본 발명의 화합물이 또다른 키랄 중심(들)을 추가로 함유하는 경우, 이 중심(들)은 독립적으로 R 또는 S 배위를 가질 수 있다. 본 발명은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 에피머 형태, 및 이들의 적절한 혼합물을 포함한다. 그러한 입체이성질체는 필요한 경우, 예를 들어 키랄 크로마토그래피 컬럼 및 키랄 합성에 의한 입체이성질체의 분리를 비롯한 당업계에 공지된 방법으로 획득될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 기하 이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명은 모든 시스, 트랜스, 신(syn), 안티(anti), 엔트게겐(entgegen) (E) 및 주삼멘(zusammen) (Z) 이성질체, 및 이들의 적절한 혼합물을 포함한다.

본 발명의 화합물은 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 죽상동맥경화증, 알츠하이머병, 양성 전립선 비대증 (BPH), 당뇨병 및 골다공증의 치료를 위해 환자 또는 대상체에게 투여되기에 적합하다. 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 본 발명의 또다른 화합물과 함께, 또는 제약 조성물의 일부로서 환자/대상체에게 투여될 수 있다.

본 발명의 제약 조성물은 하나 이상의 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제, 용매 또는 비히클을 함유한다. 제약상 허용되는 담체, 희석제, 용매 또는 비히클은 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., (A. R. Gennaro edit. 1985)]에 기재되어 있는 것을 비롯한 당업계에 공지된 임의의 담체일 수 있다. 본 발명의 제약 조성물은 예를 들어, 하나 이상의 본 발명의 화합물을 제약상 허용되는 담체와 혼합하는 것을 비롯한 당업계에 공지된 통상적 수단으로 제조할 수 있다.

본 발명의 조성물은 경구, 직장, 비경구 (정맥내, 근육내 또는 피하), 수조내, 질내, 복강내, 방광내, 국소로 (분말제, 연고 또는 점적액제), 또는 구강내 또는 비내 분무로서 환자/대상체에게 투여될 수 있다.

비경구 주사에 적합한 조성물은 생리학상 허용되는 멸균 수용액 또는 비-수용액, 분산액, 현탁액 또는 유탁액, 및 멸균 주사용 용액 또는 분산액으로 재구성하기 위한 멸균 분말을 포함할 수 있다. 적합한 수성 및 비-수성 담체, 희석제, 용매 또는

비히클의 예로는 물, 에탄올, 폴리올 (프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 글리세롤 등), 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일 (예컨대, 올리브 오일), 및 에틸 올레이트와 같은 주사가능한 유기 에스테르가 있다. 적절한 유동성은 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅을 사용하고, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기를 유지하고, 계면활성제를 사용함으로써 유지될 수 있다.

이들 조성물은 또한 첨가제, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제 및 분배제를 함유할 수 있다. 미생물의 작용의 예방은 다양한 항생제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등에 의해 보장될 수 있다. 또한, 등장화제, 예를 들어 당, 염화나트륨 등을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 주사가능한 제약 형태의 지연된 흡수는 흡수 지연제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 사용으로 야기될 수 있다.

경구 투여용 고체 투여 형태로는 캡슐제, 정제, 환제, 분말제 및 과립제가 있다. 그러한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 하나 이상의 (a) 통상적인 불활성 부형제 (또는 담체), 예컨대 나트륨 시트레이트 또는 인산이칼슘; (b) 충전제 또는 증량제, 예를 들어 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산; (c) 결합제, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아; (d) 흡습제, 예를 들어 글리세롤; (e) 붕해제, 예를 들어 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 복합체 및 탄산나트륨; (f) 용액 지연제, 예를 들어 파라핀; (g) 흡수 가속화제, 예를 들어 4급 암모늄 화합물; (h) 습윤제, 예를 들어 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; (i) 흡착제, 예를 들어 카올린 및 벤토나이트; 및 (j) 윤활제, 예를 들어 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트, 또는 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.

유사 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당, 및 고분자량 폴리에틸렌글리콜 등과 같은 부형제를 사용한 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐제의 충전제로서 사용될 수 있다.

정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제와 같은 고체 투여 형태는 코팅 및 외피, 예컨대 장용 코팅 및 당업계에 익히 공지된 다른 것으로 제조될 수 있다. 이들은 백탁제를 함유할 수 있으며, 또한 활성 화합물(들)을 위장관의 특정 부분에서 지연 방식으로 방출하는 상기 조성물의 형태일 수 있다. 사용될 수 있는 삽입 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스이다. 활성 화합물은 또한 적절한 경우, 하나 이상의 상기-언급된 부형제와 함께 미세캡슐화된 형태일 수 있다.

경구 투여용 액체 투여 형태로는 제약상 허용되는 유탍액제, 용액제, 현탁액제, 시럽제 및 엘릭시르제가 있다. 활성 화합물 이외에, 액체 투여 형태는 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들어 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (특히 면실유, 땅콩유, 옥수수 배아유, 올리브유, 파마자유 및 참깨유), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌글리콜, 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 또는 이들 물질의 혼합물 등을 함유할 수 있다.

상기 불활성 희석제 이외에, 조성물은 또한 첨가제, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제 및 방향제를 포함할 수 있다.

현탁액제는 활성 화합물 이외에 현탁화제, 예를 들어 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미정질 셀룰로스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 한천-한천 및 트라가칸트, 또는 이들 물질의 혼합물 등을 함유할 수 있다.

직장 투여용 조성물은 바람직하게는 본 발명의 화합물을 적합한 무자극성 부형제 또는 담체, 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌글리콜, 또는 좌제 왁스와 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌제이며, 이는 상온에서는 고체이지만 체온에서는 액체이므로 직장 또는 질강에서 용융되어 활성 성분을 방출한다.

본 발명의 화합물의 국소 투여용 투여 형태로는 연고, 분말제, 스프레이 및 흡입제가 있다. 활성 성분은 멸균 조건 하에 생리학상 허용되는 담체, 및 필요한 경우 임의의 보존제, 완충제 또는 분사제와 혼합된다. 안약 제제, 안연고, 분말제 및 용액제가 또한 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 여겨진다.

본 발명의 화합물은 일일 약 0.1 내지 약 2,000 mg의 투여 수준으로 환자에게 투여될 수 있다. 체중 약 70 kg의 정상 성인의 경우, 일일 체중 kg 당 약 0.01 내지 약 100 mg의 투여량이 바람직하다. 그러나, 사용되는 특정 투여량은 환자마다 달라질 수 있다. 예를 들어, 투여량은 환자의 요구, 치료될 상태의 중증도 및 사용될 화합물의 약리학적 활성을 비롯한 다수 요인에 따라 달라질 수 있다. 특정 환자에 대한 최적의 투여량의 결정은 당업자에게 익히 공지되어 있다.

본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물은 이상지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 죽상동맥경화증, 말초 혈관 질환, 심혈관 장애, 협심증, 허혈, 심근 허혈, 뇌졸중, 심근경색증, 재관류 손상, 혈관성형 재협착, 고혈압, 당뇨병 및 당뇨병의 혈관성 합병증, 비만증, 불안정성 협심증, 알츠하이머병, BPH, 골다공증, 뇌혈관 질환, 관상동맥 질환, 심부전, 심부정맥, 폐혈관 질환, 신혈관 질환, 신장 질환, 혈관 지혈 질환, 자가면역 장애, 폐질환, 성기능장애, 인지기능장애, 암, 장기기식 거부, 건선, 자궁내막증 및 황반변성의 치료시에 단독으로 또는 본원에 기재된 또다른 제약 제제와 조합하여 사용될 수 있다. 본 발명의 조합물은 각각 본원에 기재된 바와 같은 제약 활성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클을 추가로 함유하는 제약 조성물의 부분일 수 있다.

적합한 제약 활성제의 예로는 CETP 억제제, PPAR-활성화제, MTP/Apo B 분비 억제제, 콜레스테롤 흡수 억제제, HDL-콜레스테롤 증가제, 트리글리세리드 강하제, 콜레스테롤 합성 억제제, 콜레스테롤 조절제, 피브레이트, 니아신, 이온-교환수지, 항산화제, ACAT 억제제, 또는 담즙산 격리제; 항고혈압제; 아세틸콜린 에스테라제 억제제, 항당뇨병성 화합물, 항비만 화합물, 갑상선호르몬제, 항재흡수제, 항골다공증제, 항고혈압제, 또는 알츠하이머병 치료용 약물이 있다. 이들 작용제 각각의 특정 예로는 당업계에서 공지된 것 및 하기 명시된 것이 있다.

병용요법 치료에서, 본 발명의 화합물 및 다른 약물 요법제 둘 다 통상적 방법으로 포유동물에게 투여된다. 본 발명의 다양한 조합 측면이 하기 논의에 의해 더 구체적으로 기재된다.

장의 내강 내에 함유된 콜레스테롤이 장 세포 안으로 유입되는 것을 방지하고/하거나 장 세포 안에서부터 혈류 속으로 통과되는 것을 저해하는 화합물의 능력을 가진, 당업계에 공지된 임의의 콜레스테롤 흡수 억제제가 사용될 수 있다. 그러한 콜레스테롤 흡수 억제 활성은 표준 분석법에 따라 손쉽게 측정된다 (예컨대, 문헌 [J. Lipid Res. (1993) 34: 377-395] 참조). 예로는 제티아™(ZETIA™), 및 WO 94/00480에 기재되어 있는 콜레스테롤 흡수 억제제가 있으나 이에 제한되지 않는다.

고밀도 지단백 (HDL), 저밀도 지단백 (LDL), 초저밀도 지단백 (VLDL) 및 키로마이크론을 비롯한 지단백 입자 사이에 콜레스테롤 에스테르 및 트리글리세리드의 전이를 억제하는, 당업계에 공지된 임의의 콜레스테롤 에스테르 전이 단백질 ("CETP") 억제제가 사용될 수 있다. 지단백 프로파일에 대한 CETP 억제제의 효과는 항-죽종형성인 것으로 간주된다. 그러한 억제제는 당업계에 공지된 수단에 의해 측정될 수 있다 (예컨대, 문헌 [Crook et al. Arteriosclerosis 10, 625, 1990]; 미국 특허 제6,140,343호 참조). 적합한 CETP 억제제의 예로는 미국 특허 제6,197,786호, 동 제6,723,752호 및 동 제6,723,753호에 기재되어 있는 것이 있으나 이에 제한되지 않는다. 유용한 CETP 억제제의 추가의 예로는 [2R,4S]-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카르보닐-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드록시카르보닐-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르 (토르세트라피브™ (Torcetrapib™)) 및 3-[[3-(4-클로로-3-에틸-페녹시)-페닐]-[3-(1,1,2,2-테트라플루오로-에톡시)-벤질]-아미노]-1,1,1-트리플루오로-프로판-2-올이 있다. 많은 CETP 억제제의 낮은 용해도를 해결하기 위해, (1) 콜레스테롤 에스테르 전이 단백질 (CETP) 억제제 및 산 농도-증가된 중합체를 포함하는 무정형 고체 분산액; 및 (2) 산-민감성 HMG-CoA 환원효소 억제제를 포함하는 것과 같은 적절한 투여 형태를 필요로 할 수 있다. 그러한 투여 형태는 USSN 10/739,567에 보다 완전하게 기재되어 있다.

인간 PPAR을 활성화시키거나 또는 이와 상호작용하는, 당업계에 공지된 임의의 페록시좀 증식자 활성화 수용체 ("PPAR")가 사용될 수 있다. 3 종류의 포유류 PPAR이 단리되어 PPAR-알파, PPAR-감마 및 PPAR-베타 (NUC1 또는 PPAR-델타로도 알려져 있음)로 명명되었다. 이들 PPAR은 PPAR 반응 요소라고 명명되는 DNA 서열 요소에 결합함으로써 표적 유전자의 발현을 조절한다. 이들 요소는 지질 대사를 조절하는 단백질을 코딩하는 다수 유전자의 인핸서로 확인되었으며, 이는 PPAR이 지방생성 신호전달 캐스케이드 및 지질 항상성에서 주요 역할을 한다는 것을 시사한다. PPAR-감마 수용체는 인슐린 민감성 및 혈중 글루코스 수준의 조절과 연관이 있다. PPAR-α 활성화제는 혈장 트리글리세리드 및 LDL 콜레스테롤의 저하와 연관이 있다. PPAR-β 활성화제는 HDL-C 수준을 증가시키면서 LDL-C 수준을 감소시키는 것으로 보고되어 있다. 따라서, PPAR-β의 활성화만으로, 또는 PPAR-α 및/또는 PPAR-감마와 함께 동시 활성화는 HDL이 증가되고 LDL이 저하된 이상지혈증에 대한 치료를 고안하는데 있어 바람직할 수 있다. PPAR-활성은 표준 분석법에 따라 당업자에 의해 손쉽게 측정된다 (예컨대, US 2003/0225158 및 US 2004/0157885 참조). 적합한 PPAR-활성화제 화합물의 예로는 US 2003/0171377, US 2003/0225158, US 2004/0157885 및 미국 특허 제6,710,063호에 기재되어 있는 것이 있으나 이에 제한되지 않는다. 유용한 PPAR-활성화제 화합물의 추가의 예로는 [5-메톡시-2-메틸-4-(4'-트리플루오로메틸-비페닐-4-일메틸술팜닐)-페녹시]-아세트산; [5-메톡시-2-메틸-4-(3'-트리플루오로메틸-비페닐-4-일메틸술팜닐)-페녹시]-아세트산; [4-(4'-플루오로-비페닐-4-일메틸술팜닐)-5-메톡시-2-메틸-페녹시]-아세트산; {5-메톡시-2-메틸-4-[4-(4-트리플루오로메틸-벤질옥시)-벤질술팜닐]-페녹시}-아세트산; {{5-메톡시-2-메틸-4-[4-(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-벤질술팜닐]-페녹시}-아세트산; (4-{4-[2-(3-플루오로-페닐)-비닐]-벤질술팜닐}-5-

메톡시-2-메틸-페녹시)-아세트산; [5-메톡시-2-메틸-4-(3-메틸-4'-트리플루오로메틸-비페닐-4-일메틸술폰닐)-페녹시]-아세트산; [5-메톡시-2-메틸-4-(4'-트리플루오로메틸-비페닐-3-일메틸술폰닐)-페녹시]-아세트산; {5-메톡시-2-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸-벤질옥시)-벤질술폰닐]-페녹시}-아세트산; 3-{5-[2-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일-에톡시)-인돌-1-일]-프로피온산}; 3-{4-[2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시-1H-인다졸-1-일]프로판산}; 2-메틸-2-{3-[(2-(5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일)에톡시)카르보닐]아미노}메틸}페녹시}프로피온산; 1-{3'-[2-5-메틸-2-페닐-1,3-옥사졸-4-일]-1,1'-비페닐-3-일}옥시}시클로부탄카르복실산; 3-[3-(1-카르복시-1-메틸-에톡시)-페닐]-피페리딘-1-카르복실산 3-트리플루오로메틸-벤질 에스테르; 2-{2-메틸-4-[(4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-티아졸-5-일]메틸)술폰닐]페녹시}아세트산; 2-{2-메틸-4-[(4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-티아졸-5-일]메틸)술폰닐]페녹시}아세트산; 메틸 2-{4-[(4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-티아졸-5-일]메틸)술폰닐]페녹시}아세테이트; 2-{4-[(4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-티아졸-5-일]메틸)술폰닐]페녹시}아세트산; (E)-3-[2-메틸-4-[(4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-티아졸-5-일]메톡시)페닐]-2-프로펜산; 2-{3-클로로-4-[(4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-티아졸-5-일]메틸)술폰닐]페닐}아세트산; 2-{2-메틸-4-[(4-메틸-2-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-티아졸-5-일]메틸)술폰닐]페녹시}아세트산; 및 그의 제약상 허용되는 염이 있다.

트리글리세리드, 콜레스테릴 에스테르 및 인지질을 억제하는, 당업계에 공지된 임의의 MTP/Apo B 분비 (미세소체 트리글리세리드 전이 단백질 및/또는 아포지단백 B 분비) 억제제가 사용될 수 있다. 그러한 억제는 표준 분석법에 따라 손쉽게 측정될 수 있다 (예컨대, 문헌 [Wetterau, J. R. 1992; Science 258:999] 참조). 적합한 MTP/Apo B 분비 억제제의 예로는 임푸타리드 (바이엘(Bayer)), 및 WO 96/40640 및 WO 98/23593에 기재되어 있는 것이 있으나 이에 제한되지 않는다.

효소 아실 CoA:콜레스테롤 아실전이효소에 의해 식이 콜레스테롤의 세포내 에스테르화를 억제하는, 당업계에 공지된 임의의 ACAT 억제제가 사용될 수 있다. 그러한 억제는 표준 분석법, 예컨대 문헌 [Heider et al. described in Journal of Lipid Research. 24:1127 (1983)]의 방법에 따라 손쉽게 측정될 수 있다. 적합한 ACAT 억제제의 예로는 미국 특허 제 5,510,379호 (카르복시술폰네이트), WO 96/26948 및 WO 96/10559 (우레아 유도체)에 기재되어 있는 것이 있으나 이에 제한되지 않는다. 추가의 예로는 아바시미베(Avasimibe) (화이자(Pfizer)), CS-505 (상표(Sankyo)) 및 에플루시미베(Eflucimibe) (일라이 릴리 앤드 뵈에르 파브르(Eli Lilly and Pierre Fabre))가 있다.

식이 트리글리세리드의 유리 지방산 및 모노글리세리드로의 대사 분해를 억제하는, 당업계에 공지된 임의의 지질분해효소 억제제 (예컨대, 췌장 지질분해효소 억제제, 위 지질분해효소 억제제)가 사용될 수 있다. 그러한 지질분해효소 억제 활성은 표준 분석법에 따라 손쉽게 측정될 수 있다 (예컨대, 문헌 [Methods Enzymol. 286: 190-231] 참조). 적합한 지질분해효소 억제제의 예로는 립스타틴, 즉 (2S,3S,5S,7Z,10Z)-5-[(S)-2-포름아미도-4-메틸-발러틸옥시]-2-헥실-3-히드록시-7,10-헥사데칸산 락톤, 및 테트라히드로립스타틴 (오를리스타트(Orlistat)), 즉 (2S,3S,5S)-5-[(S)-2-포름아미도-4-메틸-발러틸옥시]-2-헥실-3-히드록시-1,3-헥사데칸산 락톤, 및 다양하게 치환된 N-포르밀류신 유도체 및 그의 입체이성질체 (미국 특허 제 4,598,089호); 테트라히드로립스타틴 (미국 특허 제 5,274,143호; 동 제 5,420,305호; 동 제 5,540,917호; 및 동 제 5,643,874호); FL-386, 즉 1-[4-(2-메틸프로필)시클로헥실]-2-[(페닐술폰닐)옥시]-에타논, 및 이와 관련된 다양하게 치환된 술폰네이트 유도체 (미국 특허 제 4,452,813호); WAY-121898, 즉 4-페녹시페닐-4-메틸 피페리딘-1-일-카르복실레이트, 및 이와 관련된 다양한 카르바메이트 에스테르 및 제약상 허용되는 염 (미국 특허 제 5,512,565호; 동 제 5,391,571호; 및 동 제 5,602,151호); 발리락톤, 및 악티노마이세테스(Actinomycetes) 균주 MG147-CF2의 미생물 배양에 의한 그의 제조 방법 (문헌 [Kitahara, et al., J. Antibiotics, 40 (11), 1647-1650 (1987)]); 에스테라스틴; 에베락톤 A 및 에베락톤 B, 및 악티노마이세테스 균주 MG7-G1의 미생물 배양에 의한 그의 제조 방법 (문헌 [Umezawa, et al., J. Antibiotics, 33, 1594-1596 (1980)]; 1996년 6월 4일에 공개된 일본 특허 제 08-143457호)이 있으나 이에 제한되지 않는다. 특히 바람직하게는, 화합물 테트라히드로립스타틴이다. 추가의 예로는 N-3-트리플루오로메틸페닐-N'-3-클로로-4'-트리플루오로메틸페닐우레아, 및 이와 관련된 다양한 우레아 유도체 (미국 특허 제 4,405,644호); 에스테라신 (미국 특허 제 4,189,438호 및 제 4,242,453호); 및 시클로-O,O'-[(1,6-헥산디일)-비스-(이미노카르보닐)]디옥심, 및 이와 관련된 다양한 비스(이미노카르보닐)디옥심 (문헌 [Petersen et al., Liebigs Annalen, 562, 205-229 (1949)])이 있다.

당업계에 공지된 임의의 담즙산 격리제가 사용될 수 있다. 적합한 담즙산 격리제의 예로는 웰콜®(WELCHOL®), 콜레스티드®(COLESTID®), 로콜레스트®(LoCHOLEST®), 퀘스트란®(QUESTRAN®) 및 피브르산 유도체, 예컨대 아트로미드®(ATROMID®), 로피드®(LOPID®) 및 트리코르®(TRICOR®)가 있으나 이에 제한되지 않는다.

본 발명의 화합물은 항당뇨병성 화합물, 즉 당뇨병 (특히 제II형), 인슐린 내성, 손상된 글루코스 내성 등, 또는 임의의 당뇨병 합병증, 예컨대 신경병증, 신장병증, 망막병증 또는 백내장을 치료하는데 사용되는 특정 화합물 (예컨대 인슐린)과 조합하여 사용될 수 있다. 항당뇨병성 화합물의 추가의 예로는 글리코겐 인산화효소 억제제, 알도스 환원효소 억제제, 소르비톨 탈수소효소 억제제, 글루코시다제 억제제 및 아밀라제 억제제가 있으나 이에 제한되지 않는다.

효소 글리코겐 인산화효소에 의해 촉매되는 글리코겐의 글루코스-1-포스페이트로의 생물전환을 억제하는, 당업계에 공지된 임의의 글리코겐 인산화효소 억제제가 사용될 수 있다. 그러한 글리코겐 인산화효소 억제 활성은 표준 분석법에 따라 손쉽게 측정될 수 있다 (예컨대, 문헌 [J. Med. Chem. 41 (1998) 2934-2938] 참조). WO 96/39384 및 WO 96/39385에 기재되어 있는 것을 비롯한 다양한 글리코겐 인산화효소 억제제가 당업자에게 공지되어 있다.

효소 알도스 환원효소에 의해 촉매되는 글루코스의 소르비톨로의 생물전환을 억제하는, 당업계에 공지된 임의의 알도스 환원효소 억제제가 사용될 수 있다. 알도스 환원효소 억제는 표준 분석법에 따라 손쉽게 측정될 수 있다 (예컨대, 문헌 [J. Malone, Diabetes, 29:861-864 (1980). "Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control"] 참조).

효소 소르비톨 탈수소효소에 의해 촉매되는 소르비톨의 프럭토스로의 생물전환을 억제하는, 당업계에 공지된 임의의 소르비톨 탈수소효소 억제제가 사용될 수 있다. 그러한 소르비톨 탈수소효소 억제 활성은 표준 분석법에 따라 손쉽게 측정될 수 있다 (예컨대, 문헌 [Analyt. Biochem (2000) 280: 329-331] 참조). 적합한 소르비톨 탈수소효소 억제제의 예로는 미국 특허 제5,728,704호 및 동 제5,866,578호에 기재되어 있는 것이 있으나 이에 제한되지 않는다.

글리코시드 가수분해효소 (예를 들어, 아밀라제 또는 말타제)에 의해 복합 탄수화물의 생체이용가능한 단순 당 (예를 들어, 글루코스)으로의 효소적 가수분해를 억제하는, 당업계에 공지된 임의의 글루코시다제 억제제가 사용될 수 있다. 그러한 글루코시다제 억제 활성은 표준 분석법에 따라 당업자에 의해 손쉽게 측정될 수 있다 (예컨대, 문헌 [Biochemistry (1969) 8: 4214] 참조).

일반적으로 바람직한 글루코시다제 억제제로는 아밀라제 억제제가 있다. 전분 또는 글리코겐의 말토스로의 효소적 분해를 억제하는, 당업계에 공지된 임의의 아밀라제 억제제가 사용될 수 있다. 그러한 아밀라제 억제 활성은 표준 분석법에 따라 당업자에 의해 손쉽게 측정될 수 있다 (예컨대, 문헌 [Methods Enzymol. (1955) 1: 149] 참조).

다른 바람직한 글루코시다제 억제제로는 아카르보스 및 이와 관련된 다양한 아미노 당 유도체 (미국 특허 제4,062,950호 및 동 제4,174,439호); 아디포신 (미국 특허 제4,254,256호); 보글리보세, 즉 3,4-디데옥시-4-[[2-히드록시-1-(히드록시메틸)에틸]아미노]-2-C-(히드록시메틸)-D-에피-이노시톨, 및 이와 관련된 다양한 N-치환된 유사-아미노당 (미국 특허 제4,701,559호); 미글리톨, 즉 (2R,3R,4R,5S)-1-(2-히드록시에틸)-2-(히드록시메틸)-3,4,5-피페리딘트리올, 및 이와 관련된 다양한 3,4,5-트리히드록시피페리딘 (미국 특허 제4,639,436호); 에미글리테이트, 즉 에틸 p-[2-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-트리히드록시-2-(히드록시메틸)피페리디노]에톡시]-벤조에이트, 이와 관련된 다양한 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 산 부가염 (미국 특허 제5,192,772호); MDL-25637, 즉 2,6-디데옥시-7-O-β-D-글루코피라노-syn-2,6-이미노-D-글리세로-L-글루코-헵타톨, 이와 관련된 다양한 호모이당류, 및 그의 제약상 허용되는 산 부가염 (미국 특허 제4,634,765호); 카미글리보세, 즉 메틸 6-데옥시-6-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-트리히드록시-2-(히드록시메틸)피페리디노]-α-D-글루코피라노시드 세스퀴히드레이트, 이와 관련된 데옥시-노지리마이신 유도체, 그의 다양한 제약상 허용되는 염, 및 그의 제조에 대한 합성 방법 (미국 특허 제5,157,116호 및 동 제5,504,078호); 프라디미신-Q; 및 살보스타틴 및 이와 관련된 다양한 유사당류 (미국 특허 제5,091,524호)가 있으나 이에 제한되지 않는다.

당업계에 공지된 임의의 아밀라제 억제제가 사용될 수 있다. 예로는 텐다미스타트 및 이와 관련된 다양한 시클릭 펩티드 (미국 특허 제4,451,455호); AI-3688 및 이와 관련된 다양한 시클릭 폴리펩티드 (미국 특허 제4,623,714호); 및 트레스타틴 A, 트레스타틴 B 및 트레스타틴 C의 혼합물로 이루어진 트레스타틴, 및 이와 관련된 다양한 트레할로스-함유 아미노당 (미국 특허 제4,273,765호)이 있으나 이에 제한되지 않는다.

본 발명의 조합물에 유용한 항당뇨병성 화합물의 추가의 예로는 비구아니드 (예컨대, 메트포르민), 인슐린 분비촉진물질 (예컨대, 술폰닐우레아 및 글리니드), 글리타존, 비-글리타존 PPAR γ 효능제, PPAR β 효능제, DPP-IV 억제제, PDE5 억제제, GSK-3 억제제, 글루카곤 길항제, f-1,6-BPase 억제제 (메타베이스(Metabasis)/상표), GLP-1/유사물질 (AC 2993, 엑센딘-4로도 알려져 있음), 인슐린 및 인슐린 모방체 (머크(Merck) 천연 생산물), PKC-베타 억제제 및 AGE 차단제가 있다.

본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 임의의 항비만제와 조합하여 사용될 수 있다. 항비만 활성은 당업계에 공지된 표준 분석법에 따라 손쉽게 측정될 수 있다. 적합한 항비만제의 예로는 페닐프로판올아민, 에페드린, 슈도에페드린, 펜테르민, β -서브-3-아드레날린 수용체 효능제, 아포지단백-B 분비/미세소체 트리글리세리드 전이 단백질 (apo-B/MTP) 억제제, MCR-4 효능제, 콜레시스토키닌-A (CCK-A) 효능제, 모노아민 재흡수 억제제 (예컨대, 시부트라민 - 미국 특허 제 4,929,629호), 교감신경유사작용제, 세로토닌성 작용제, 칸나비노이드 수용체 길항제 (예컨대, 리모나반트 (SR-141,716A)), 도파민 효능제 (예컨대, 브로모크립틴 - 미국 특허 제3,752,814호 및 동 제3,752,888호), 멜라닌세포-자극 호르몬 수용체 유사물질, 5HT_{2c} 효능제, 멜라닌 농축 호르몬 길항제, 렙틴 (OB 단백질), 렙틴 유사물질, 렙틴 수용체 효능제, 갈라닌 길항제, 지질분해효소 억제제 (예컨대, 테트라히드로립스타틴, 즉 오를리스타트), 붐베신 효능제, 식욕억제제 (예컨대, 붐베신 효능제), 신경펩티드-Y 길항제, 티록신, 갑상선유사작용제, 테히드로에피안드로스테론 또는 이의 유사물질, 글루코코르티코이드 수용체 효능제 또는 길항제, 오렉신 수용체 길항제, 우로코르틴 결합 단백질 길항제, 글루카곤-유사 펩티드-1 수용체 효능제, 섬모 신경영양성 인자 (예컨대, 악소킨™(Axokine™)), 인간 아구티계 단백질 (AGRP), 그렐린 수용체 길항제, 히스타민 3-수용체 길항제 또는 역-효능제, 뉴로메딘 U 수용체 효능제 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

당업계에 공지된 임의의 갑상선유사작용제가 또한 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 갑상선유사 활성은 표준 분석법에 따라 손쉽게 측정될 수 있다 (예컨대, 문헌 [Atherosclerosis (1996) 126: 53-63] 참조). 적합한 갑상선유사작용제의 예로는 미국 특허 제4,766,121호; 동 제4,826,876호; 동 제4,910,305호; 동 제5,061,798호; 동 제5,284,971호; 동 제5,401,772호; 동 제5,654,468호; 및 동 제5,569,674호에 기재되어 있는 것이 있으나 이에 제한되지 않는다.

본 발명의 화합물은 추가로 항재흡수제 (예컨대, 프로게스틴, 폴리포스포네이트, 비스포스포네이트(들), 에스트로젠 효능제/길항제, 에스트로젠, 에스트로젠/프로게스틴 조합물, 프레마린(Premarin).RTM., 에스트론, 에스트리올 또는 17 α - 또는 17 β -에티닐 에스트라디올)와 조합하여 사용될 수 있다. 예시적인 프로게스틴은 상업적 공급원으로부터 입수가능하며, 알게스톤 아세토페나이드, 알트레노게스트, 아마디논 아세테이트, 아나게스톤 아세테이트, 클로르마디논 아세테이트, 신게스톨, 클로게스톤 아세테이트, 클로메게스톤 아세테이트, 델마디논 아세테이트, 데소게스트렐, 디메티스테론, 디드로게스테론, 에티네론, 에티노디올 디아세테이트, 에토노게스트렐, 플루로게스톤 아세테이트, 게스타클론, 게스토텐, 게스토노론 카프로에이트, 게스트리논, 할로프로게스테론, 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 레보노르게스트렐, 리네스트레놀, 메드로게스톤, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 멜렌게스톨 아세테이트, 메티노디올 디아세테이트, 노르에틴드론, 노르에틴드론 아세테이트, 노르에티노드렐, 노르게스티메이트, 노르게스토메트, 노르게스트렐, 옥소게스톤 펜프로피오네이트, 프로게스테론, 퀴게스타놀 아세테이트, 퀴게스톤 및 티게스톨이 있으나 이에 제한되지 않는다. 바람직한 프로게스틴은 메드록시프로게스테론, 노르에틴드론 및 노르에티노드렐이다.

예시적인 골 재흡수 억제성 폴리포스포네이트로는 미국 특허 제3,683,080호에 기재된 유형의 폴리포스포네이트가 있다. 바람직한 폴리포스포네이트는 이중의 디포스포네이트 (비스-포스포네이트라고도 지칭됨), 6-아미노-1-히드록시-헥실리덴-비스포스포산 및 1-히드록시-3-(메틸펜틸아미노)-프로필리덴-비스포스포산이다. 티루드르네이트 이나트륨, 이반드론산, 알렌드로네이트, 레신드로네이트 및 졸레드론산은 각각 특히 바람직한 폴리포스포네이트이다. 폴리포스포네이트는 산의 형태, 또는 가용성 알칼리 금속 염 또는 알칼리 토금속 염의 형태로 투여될 수 있다. 폴리포스포네이트의 가수분해성 에스테르가 마찬가지로 포함된다. 특정 예로는 에탄-1-히드록시-1,1-디포스포산, 메탄 디포스포산, 펜탄-1-히드록시-1,1-디포스포산, 메탄 디클로로 디포스포산, 메탄 히드록시 디포스포산, 에탄-1-아미노-1,1-디포스포산, 에탄-2-아미노-1,1-디포스포산, 프로판-3-아미노-1-히드록시-1,1-디포스포산, 프로판-N,N-디메틸-3-아미노-1-히드록시-1,1-디포스포산, 프로판-3,3-디메틸-3-아미노-1-히드록시-1,1-디포스포산, 페닐 아미노 메탄 디포스포산, N,N-디메틸아미노 메탄 디포스포산, N-(2-히드록시에틸) 아미노 메탄 디포스포산, 부탄-4-아미노-1-히드록시-1,1-디포스포산, 펜탄-5-아미노-1-히드록시-1,1-디포스포산, 헥산-6-아미노-1-히드록시-1,1-디포스포산, 및 그의 제약상 허용되는 에스테르 및 염이 있으나 이에 제한되지 않는다.

에스트로젠 수용체와 결합하여 골 전환을 억제하고/하거나 골 손실을 예방하는, 당업계에 공지된 임의의 에스트로젠 효능제/길항제가 본 발명의 조합물에 사용될 수 있다. 더 구체적으로, 에스트로젠 효능제는 포유류 조직의 에스트로젠 수용체 부위에 결합하여 하나 이상의 조직에서 에스트로겐의 작용을 모방할 수 있는 임의의 화학적 화합물일 수 있다. 에스트로젠 길항제는 포유류 조직의 에스트로젠 수용체 부위에 결합하여 하나 이상의 조직에서 에스트로겐의 작용을 차단할 수 있는 임의의 화학적 화합물일 수 있다. 그러한 활성은 에스트로젠 수용체 결합 분석법을 비롯한 표준 분석법, 및 표준 골 조직형태측정학적 및 농도계 방법에 따라 손쉽게 측정될 수 있다 (문헌 [Eriksen E. F. et al., Bone Histomorphometry, Raven Press, New York, 1994, pages 1-74]; [Grier S. J. et. al., "The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry In Animals", Inv. Radiol., 1996, 31(1):50-62]; [Wahner H. W. and Fogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice., Martin Dunitz Ltd., London 1994, pages 1-296] 참조). 적합한

에스트로겐 효능제/길항제의 예는 3-(4-(1,2-디페닐-부트-1-에닐)-페닐)-아크릴산 (문헌 [Willson et al., Endocrinology, 1997, 138, 3901-3911] 참조); 타목시펜 (에탄아민, 2-(4-(1,2-디페닐-1-부테닐)페녹시)-N,N-디메틸, (Z)-2-, 2-히드록시-1,2,3-프로판트리카르복실레이트 (1:1)) 및 관련 화합물 (미국 특허 제4,536,516호); 4-히드록시 타목시펜 (미국 특허 제4,623,660호); 탈록시펜 (메타논, (6-히드록시-2-(4-히드록시페닐)벤조[b]티엔-3-일)(4-(2-(1-피페리디닐)에톡시)페닐)히드로클로라이드) (미국 특허 제4,418,068호); 토레미펜 (에탄아민, 2-(4-(4-클로로-1,2-디페닐-1-부테닐)페녹시)-N,N-디메틸-, (Z)-, 2-히드록시-1,2,3-프로판트리카르복실레이트 (1:1) (미국 특허 제4,996,225호); 셉트크로만 (1-(2-((4-(메톡시-2,2-디메틸-3-페닐-크로만-4-일)-페녹시)-에틸)-피롤리딘)) (미국 특허 제3,822,287호); 레보르멜록시펜; 이독시펜 ((E)-1-(2-(4-(1-(4-요오도-페닐)-2-페닐-부트-1-에닐)-페녹시)-에틸)-피롤리딘) (미국 특허 제4,839,155호); 2-(4-메톡시-페닐)-3-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페녹시]-벤조[b]티오펜-6-올 (미국 특허 제5,488,058호); 6-(4-히드록시-페닐)-5-(4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-벤질)-나프탈렌-2-올 (미국 특허 제5,484,795호); (4-(2-(2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-2-일)-에톡시)-페닐)-(6-히드록시-2-(4-히드록시-페닐)-벤조[b]티오펜-3-일)-메타논 (화학자 인코포레이티드에 양도된 WO 95/10513); TSE-424 (와이어쓰-아이어스트 래보러토리즈(Wyeth-Ayerst Laboratories)); 아라족시펜; 2-페닐-3-아로일-벤조티오펜 및 2-페닐-3-아로일-벤조티오펜-1-옥시드의 유도체 (미국 특허 제4,133,814호); 미국 특허 제4,133,814호에 기재된 에스트로겐 효능제/길항제; 및 통상적으로 양도된 미국 특허 제5,552,412호에 기재된 에스트로겐 효능제/길항제이다.

미국 특허 제5,552,412호에 기재된 특허 바람직한 에스트로겐 효능제/길항제는 시스-6-(4-플루오로-페닐)-5-(4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-올; (-)-시스-6-페닐-5-(4-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-올 (라소폭시펜으로도 알려져 있음); 시스-6-페닐-5-(4-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-올; 시스-1-(6'-피롤로디노에톡시-3'-피리딜)-2-페닐-6-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌; 1-(4'-피롤로디노에톡시페닐)-2-(4"-플루오로페닐)-6-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린; 시스-6-(4-히드록시페닐)-5-(4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-올; 및 1-(4'-피롤로디노에톡시페닐)-2-페닐-6-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린이다.

당업계에 공지된 임의의 항골다공증제가 본 발명의 조합물에 사용될 수 있다. 예로는 부갑상선 호르몬 (PTH) (골 동화 작용제); 부갑상선 호르몬 (PTH) 분비촉진물질 (예컨대, 미국 특허 제6,132,774호 참조), 특히 칼슘 수용체 길항제; 칼시토닌; 및 비타민 D 및 비타민 D 유사물질이 있으나 이에 제한되지 않는다.

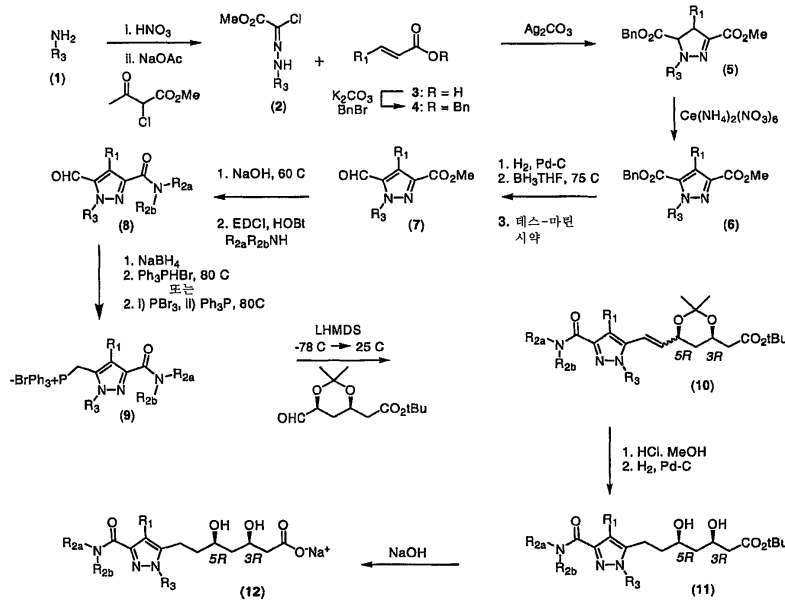
당업계에 공지된 임의의 항고혈압제가 본 발명의 조합물에 사용될 수 있다. 항고혈압 활성은 표준 시험 (예컨대, 혈압 측정)에 따라 측정될 수 있다. 적합한 항고혈압제의 예로는 하기와 같은 것이 있으나 이에 제한되지 않는다: (a) 암로디핀 및 디히드로피리딘계 화합물 (미국 특허 제4,572,909호 및 동 제5,155,120호), 예컨대 암로디핀 벤젠술포네이트 염 (암로디핀 베실레이트 (노르바스크®(NORVASC®))라고도 명명됨) (미국 특허 제4,879,303호) 및 암로디핀의 다른 제약상 허용되는 산 부가염 (미국 특허 제5,155,120호)이 있으나 이에 제한되지 않음; (b) 칼슘 통로 차단제, 예컨대 베프리딜 (미국 특허 제3,962,238호 또는 미국 재발행 제30,577호), 클렌티아젬 (미국 특허 제4,567,175호), 딜티아젬 (미국 특허 제3,562호), 펜딜린 (미국 특허 제3,262,977호), 갈로파밀 (미국 특허 제3,261,859호); 미베프라딜, 프레닐아민, 세모티아딜, 테로딜린, 베라파밀, 아라니핀, 바르니디핀, 베니디핀, 실니디핀, 에포니디핀, 엘고디핀, 펠로디핀, 이스라디핀, 라시디핀, 레르카니디핀, 마니디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 닐바디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 신나리진, 플루나리진, 리도플라진, 로메리진, 벤시클란, 에타페논 및 페르헥실린이 있으나 이에 제한되지 않음; (c) 안지오텐신 전환 효소 억제제 ("ACE-억제제"), 예컨대 알라세프릴 (미국 특허 제4,248,883호), 베나제프릴 (미국 특허 제4,410,520호), 캅토프릴, 세로나프릴, 텔라프릴, 에날라프릴, 포시노프릴, 이마다프릴, 리시노프릴, 모벨토프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 스피라프릴, 테모카프릴 및 트란돌라프릴이 있으나 이에 제한되지 않음; (d) 안지오텐신-II 수용체 길항제, 예컨대 칸데사르탄 (미국 특허 제5,196,444호), 에프로사르탄 (미국 특허 제5,185,351호), 이르베사르탄, 로사르탄 및 발사르탄이 있으나 이에 제한되지 않음; (e) 베타-아드레날린성 수용체 차단제 (베타- 또는 β-차단제), 예컨대 아세부톨롤 (미국 특허 제3,857,952호), 알프레놀롤, 아모술랄롤 (미국 특허 제4,217,305호), 아로티놀롤, 아테놀롤, 베푸놀롤, 베탱솔롤이 있으나 이에 제한되지 않음; 및 (f) 알파-아드레날린성 수용체 차단제 (알파- 또는 α-차단제), 예컨대 당업자에게 익히 공지된 방법에 따라 천연 공급원으로부터 분리될 수 있는 아모술랄롤 (미국 특허 제4,217,307호), 아로티놀롤 (미국 특허 제3,932,400호), 다피프라졸, 독사조신, 펜스피리드, 인도라민, 라베톨롤, 나프토포딜, 니세르골린, 프라조신, 탐술로신, 툴라졸린, 트리마조신 및 요힘빈이 있으나 이에 제한되지 않음.

알츠하이머병의 치료에 유용한 것으로 알려져 있는 특정 화합물이 본 발명의 조합물에 사용될 수 있다. 그러한 화합물로는 아세틸콜린 에스테라제 억제제가 있다. 공지된 아세틸콜린 에스테라제 억제제의 예로는 도네페질 (아리셉트® (ARICEPT®); 미국 특허 제4,895,841호, 동 제5,985,864호, 동 제6,140,321호, 동 제6,245,911호 및 동 제6,372,760호)

, 타크린 (코그넥스[®](COGNEX[®]); 미국 특허 제4,631,286호 및 제4,816,456호), 리바스티그민 (엑셀론[®](EXELON[®]); 미국 특허 제4,948,807호 및 동 제5,602,17호) 및 갈란타민 (레미닐[®](REMINYL[®]); 미국 특허 제4,663,318호 및 동 제 6,099,863호)이 있으나 이에 제한되지 않는다.

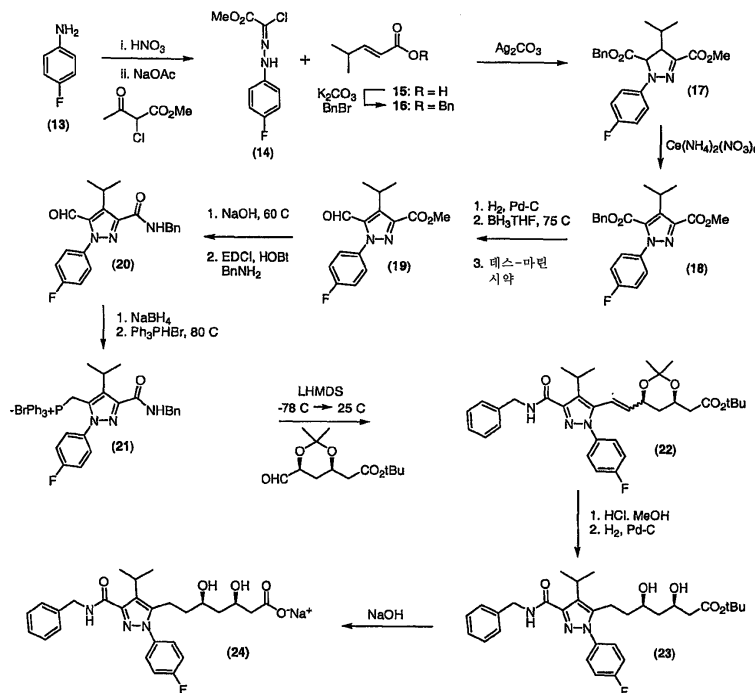
본 발명은 유기 합성계의 숙련자에게 친숙한 다수의 방식으로 합성될 수 있는 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물의 제조를 예시하는 하기 반응식들이 있으나 이에 제한되지 않는다. 달리 제시되지 않는다면, 하기 반응식 및 논의에서의 모든 변수는 상기 정의되어 있다. 또한 달리 제시되지 않는다면, 모든 출발 물질 및/또는 시약은 상업적으로 입수가능하다. 당업자가 이해하는 바로는, 각각의 화합물이 다양한 관능기를 수용하도록 조건의 조작을 필요로 할 수 있다. 당업자에게 공지된 다양한 보호기가 필요로 될 수 있다. 필요한 경우, 정제는 적절한 유기 용매계로 용리되는 실리카 겔 컬럼 상에서 달성될 수 있다. 또한, 역상 HPLC 또는 재결정화가 사용될 수 있다.

반응식 1

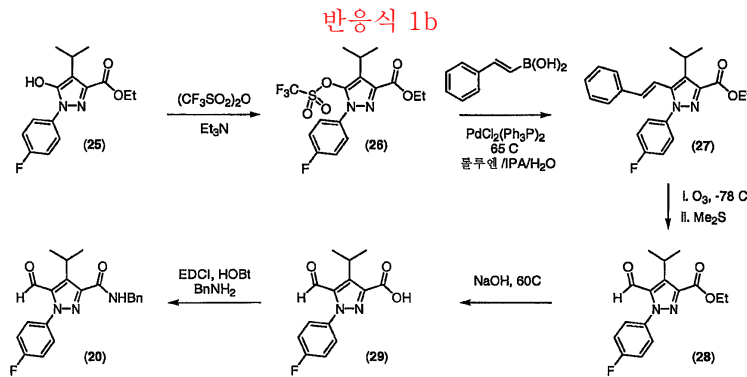


반응식 1은 아민 (1)에서부터 화합물 (12)의 제조에 대한 일반적인 합성 반응식을 기재한다. 당업자가 이해하는 바로는, 화합물 (10)의 화합물 (11)로의 전환에 있어 수소화 단계의 생략은 상응하는 올레핀 유도체를 제공한다.

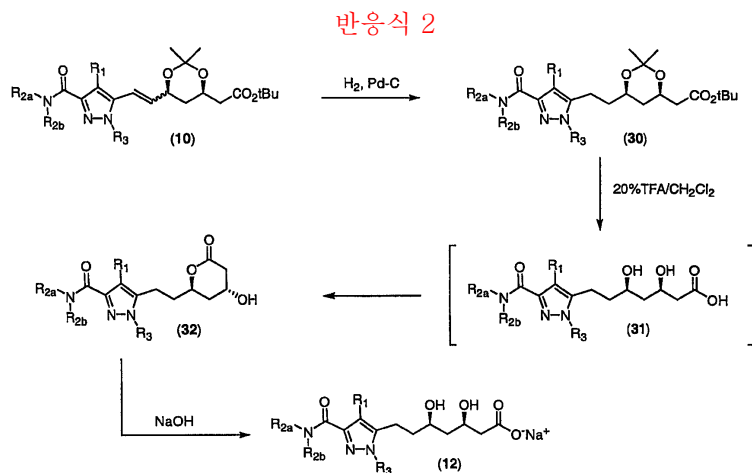
반응식 1a



반응식 1a는 대표적인 비제한적 예로서, 화합물 (24)를 사용한 본 발명의 화합물의 제조를 강조한다. 제시된 바와 같이, 4-플루오로아닐린 (13) (위스콘신주 밀워키에 소재하는 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)로부터 상업적으로 입수가능함)을 먼저 디아조늄 염으로 전환시키고, 메틸 2-클로로아세트아세테이트와 반응시켜 히드라조노일 클로라이드 (14)를 수득한다. 히드라조노일 클로라이드 (14)를 Ag_2CO_3 으로 처리하여 동일계에서 니트릴이민을 생성하고, 이를 에논 (16)과 1,3-이극성 고리화첨가반응시켜 주 위치이성질체로서 디히드로피라졸 (17)을 제공한다. 세륨-함유 질산암모늄 (CAN) 산화는 디히드로피라졸 (17)을 피라졸 (18)로 전환시킨다. 연속적 통상적 조작을 통해 피라졸 (18)을 아마이드 (20)으로 전환시킨다. 메발로네이트 측쇄는 먼저 중간체 (20)의 알데히드 관능기를 상응하는 알코올로 환원시키고, 트리페닐포스핀 히드로브로마이드의 처리에 의해 포스포늄 염 (21)로 전환시킴으로써 도입된다. 포스포늄 염 (21)을 비티그(Wittig) 올레핀화하여 올레핀 (22)을 수득한다. HCl로 아세트오닐 보호기를 제거한 다음 수소화시켜 중간체 (23)을 수득한다. 이 마지막 단계에서의 수소화 단계의 생략은 상응하는 올레핀 유도체를 제공한다. 최종적으로, 화합물 (23)의 에스테르를 NaOH로의 처리에 의해 가수분해하여 카르복실레이트 염으로서 단리되는 화합물 (24)를 수득한다.

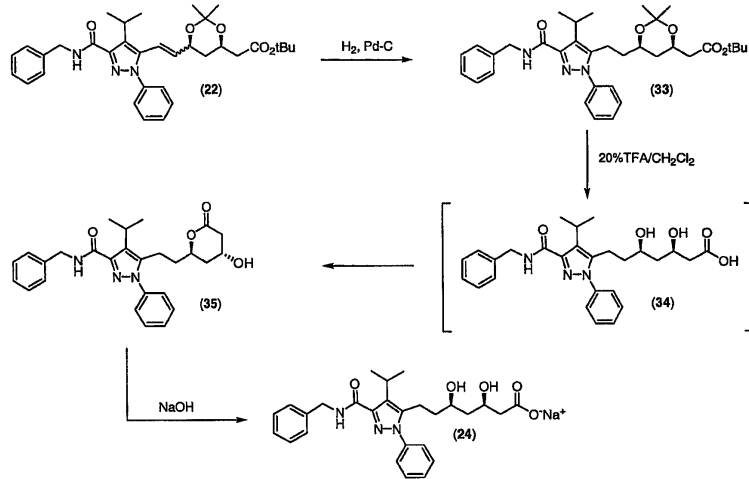


반응식 1b는 아마이드 (20)의 또다른 제조 방법을 예시한다. 히드록시-피라졸 (25)를 변호사 안건 번호(attorney docket number) PC32787인 2005년 2월 15일에 출원된 미국 가출원 제60/653,469호에 기재된 절차에 따라 제조한 다음 트리플레이트 (26)으로 전환시킨다. 트리플레이트 (26)을 2-스티렌보론산과 팔라듐-매개 커플링시켜 화합물 (27)을 수득하고, 후속적으로 오존분해 조건을 가하여 알데히드 (28)을 제공한다. 중간체 (28)의 에스테르를 가수분해하여 카르복실산 (29)을 제공하고, 최종적으로 N-(3-디메틸아미노프로필)-N-에틸카르보다이미드 (EDCI)-매개 커플링 반응을 통해 아마이드 (20)으로 전환시킨다.



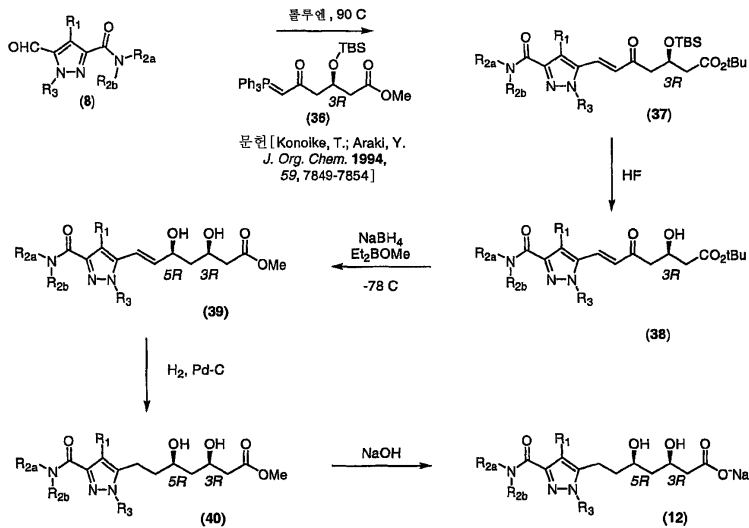
반응식 2는 본 발명의 화합물의 또다른 제조 방법을 기재한다. 예시된 바와 같이, 중간체 (반응식 1로부터의 10)을 Pd-C 상에서 수소화시켜 화합물 (30)을 제공한다. 화합물 (30)을 20% TFA/ CH_2Cl_2 로 처리하여 카르복실산 (31)을 거쳐 락톤 (32)를 제공한다. 락톤 (32)는 그대로 사용하거나, 또는 NaOH로의 처리에 의해 상응하는 카르복실레이트 나트륨 염 (12)로 전환시킬 수 있다.

반응식 2a



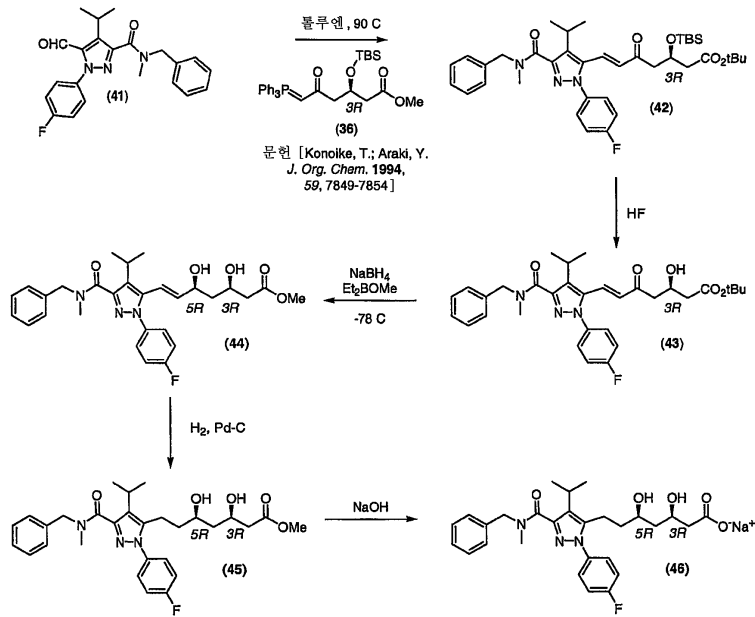
반응식 2a는 본 발명의 대표적인 비제한적 예로서, 화합물 (22)를 사용한 화합물 (24)의 또다른 제조 방법을 기재한다. 예시된 바와 같이, 중간체 (반응식 1a로부터의 22)를 Pd-C 상에서 수소화시켜 화합물 (33)을 제공한다. 화합물 (33)을 20% TFA/CH₂Cl₂로 처리하여 중간체인 카르복실산 (34)를 거쳐 락톤 (35)를 제공한다. 락톤 (35)는 그대로 사용하거나, 또는 NaOH로의 처리에 의해 상응하는 카르복실레이트 나트륨 염 (24)로 전환시킬 수 있다.

반응식 3



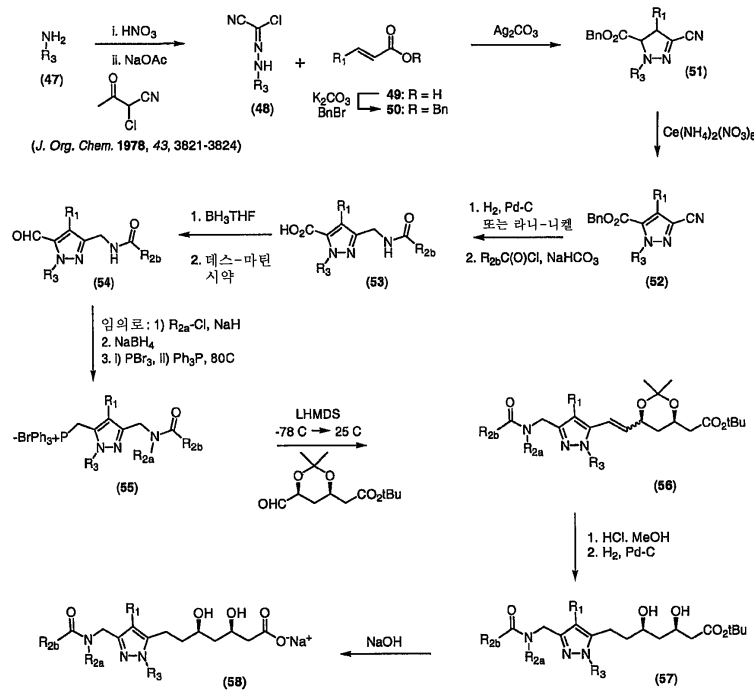
반응식 3은 화합물 (12)의 제조 방법을 예시한다. 알데히드 (8)을 반응식 1에 기술한 바와 같이 제조한 다음 공지된 포스포늄 일리드 (36) (제조는 문헌 [Konoike, T.; Araki, Y. J. Org. Chem. 1994, 59, 7849-7854] 참조)과 축합시켜 올레핀 (37)을 수득한다. 화합물 (37)을 플루오르화수소산으로 처리하여 케토-알코올 (38)을 수득하고, 후속적으로 나트륨 보로하이드라이드로 환원시켜 디올 (39)을 수득한다. 이어서 화합물 (39)의 올레핀을 수소화시켜 (40)을 수득하고, 수성 수산화나트륨으로 처리하여 화합물 (12)를 제공한다.

반응식 3a



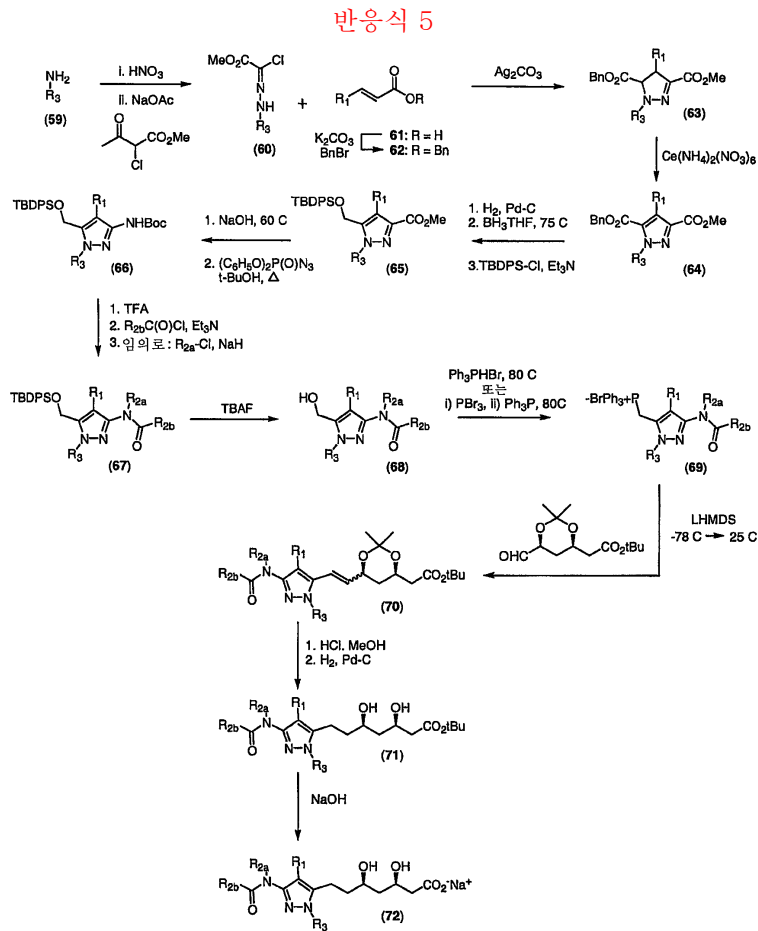
반응식 3a는 본 발명의 대표적인 비제한적 예로서, 화합물 (46)의 제조 방법을 예시한다. 알데히드 (41)을 화합물 (8)의 제조에 대한 반응식 1의 방법에 따라 제조한 다음 공지된 포스포늄 일리드 (36) (제조는 문헌 [Konoike, T.; Araki, Y. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 7849-7854] 참조)과 축합시켜 올레핀 (42)를 수득한다. 화합물 (42)를 플루오르화수소산으로 처리하여 케토-알코올 (43)을 수득하고, 후속적으로 나트륨 보로히드라이드로 환원시켜 디올 (44)를 수득한다. 이어서 화합물 (44)의 올레핀을 수소화시켜 (45)를 수득하고, 수성 수산화나트륨으로 처리하여 화합물 (46)을 제공한다.

반응식 4

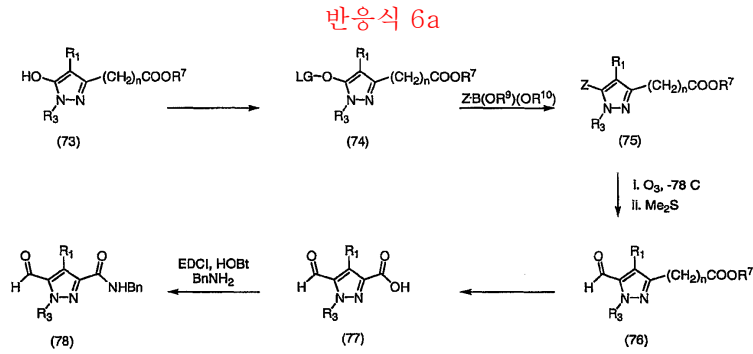


반응식 4는 대표적인 비제한적 예로서, 화합물 (58)을 사용한 본 발명의 화합물의 제조를 강조한다. 제시된 바와 같이, 아민 (47)을 디아조늄 염으로 전환시키고, 2-클로로-3-옥소-부티로니트릴 (문헌 [J. Org. Chem. 1978, 43, 3821-3824])과 반응시켜 히드라조노일 클로라이드 (48)를 수득한다. 히드라조노일 클로라이드 (48)를 Ag₂CO₃으로 처리하여 동일계에서 니트릴이민을 생성하고, 이를 예는 (50)과 1,3-이극성 고리화첨가반응시켜 디히드로피라졸 (51)을 제공한다. 세륨-함유 질산암모늄 (CAN) 산화는 디히드로피라졸 (51)을 피라졸 (52)로 전환시킨다. 피라졸 (52)를 Pd-C 또는 라니

(Raney)-니켈 상에서 수소화시킨 다음 $R_{2b}C(O)Cl$ 및 염기로 처리하여 아미드 (53)을 제공한다. (53)을 환원시킨 다음 산화시켜 중간체 (54)를 제공한다. 중간체 (54)는 $R_{2a}-Cl$ 및 염기로의 처리에 의해 임의로 N-알킬화시킬 수 있다. 메발로네이트 측쇄는 먼저 중간체 (54)의 알데히드 관능기를 상응하는 알코올로 환원시키고, 트리페닐포스핀 히드로브로마이드로의 처리에 의해 포스포늄 염 (55)로 전환시킴으로써 도입된다. 포스포늄 염 (55)를 비티그 올레핀화하여 올레핀 (56)을 수득한다. HCl로 아세토니드 보호기를 제거한 다음 수소화시켜 중간체 (57)을 수득한다. 이 마지막 단계에서의 수소화 단계의 생략은 상응하는 올레핀 유도체를 제공한다. 최종적으로, 화합물 (57)의 에스테르를 NaOH로의 처리에 의해 가수분해하여 카르복실레이트 염으로서 단리되는 화합물 (58)을 수득한다. 특히, (52)의 (53)으로의 전환에서 $R_{2b}C(O)Cl$ 을 $R_{2b}SOCl$ 또는 $R_{2b}SO_2Cl$ 로 치환함으로써 각각 화합물 (58)의 상응하는 술폰아미드 및 술폰아미드 유도체가 제조된다.



반응식 5는 대표적인 비제한적 예로서, 화합물 (72)를 사용한 본 발명의 화합물의 제조를 강조한다. 제시된 바와 같이, 아민 (59)를 디아조늄 염으로 전환시키고, 메틸 2-클로로아세트아세테이트와 반응시켜 히드라조노일 클로라이드 (60)을 수득한다. 히드라조노일 클로라이드 (60)을 Ag_2CO_3 으로 처리하여 동일계에서 니트릴이민을 생성하고, 이를 에는 (62)와 1,3-이극성 고리화첨가반응시켜 디히드로피라졸 (63)을 제공한다. 세륨-함유 질산암모늄 (CAN) 산화는 디히드로피라졸 (63)을 피라졸 (64)로 전환시킨다. 피라졸 (64)를 Pd-C 상에서 수소화시킨 다음 환원시키고나서 보호하여 화합물 (65)를 제공한다. (65)를 가수분해하여 카르복실산을 수득하고, 승온에서 t-BuOH 중 디페닐포스포릴 아지드로 처리하여 화합물 (66)을 제공한다. 산성 탈보호하고, $R_{2b}C(O)Cl$ 로 아실화하고, $R_{2a}-Cl$ 및 염기로의 처리에 의해 임의로 N-알킬화시켜 중간체 (67)을 제공한다. 메발로네이트 측쇄는 먼저 중간체 (67)의 알코올 관능기를 탈보호하고, 트리페닐포스핀 히드로브로마이드로의 처리에 의해 포스포늄 염 (69)로 전환시킴으로써 도입된다. 포스포늄 염 (69)를 비티그 올레핀화하여 올레핀 (70)을 수득한다. HCl로 아세토니드 보호기를 제거한 다음 수소화시켜 중간체 (71)을 수득한다. 이 마지막 단계에서의 수소화 단계의 생략은 상응하는 올레핀 유도체를 제공한다. 최종적으로, 화합물 (71)의 에스테르를 NaOH로의 처리에 의해 가수분해하여 카르복실레이트 염으로서 단리되는 화합물 (72)를 수득한다. 특히, (66)의 (67)로의 전환에서 $R_{2b}C(O)Cl$ 을 $R_{2b}SOCl$ 또는 $R_{2b}SO_2Cl$ 로 치환함으로써 각각 화합물 (72)의 상응하는 술폰아미드 및 술폰아미드 유도체가 제조된다.

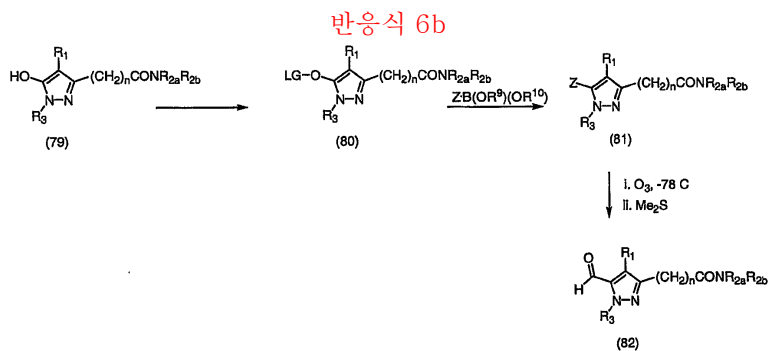


반응식 6a는 화합물 (78)의 제조를 예시한다. 히드록실 화합물 (73)을 적합한 조건 하에 반응시켜 화합물 (74)를 형성한다. 화합물 (74)의 "LG-O"는 함께 예를 들어, 트리플루오로메탄술포네이트 (CF_3SO_3), 메실레이트 (CH_3SO_3), 토실레이트 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3$)와 같은 임의의 적합한 이탈기를 나타내어, 적합한 보론산 또는 에스테르와의 반응 하에 화합물 (75)를 수득하도록 한다. 적합한 보론산 및 에스테르의 예로는 화학식 $\text{Z-B(OR}^9\text{)(OR}^{10}\text{)}$ [여기서, Z는 $\text{R}^{\text{'''}}$ 또는 $\text{R}^{\text{''''}}\text{CX}=\text{CX}^{\text{''}}$ 이고; $\text{R}^{\text{'''}}$ 은 알케닐일 수 있고; $\text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{\text{''''}}, \text{X}^{\text{'}}$ 및 $\text{X}^{\text{''}}$ 는 각각 수소, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 알케닐 치환체일 수 있거나, 또는 이들이 부착되어 있는 산소와 함께 취해진 R^9 및 R^{10} 은 하나 이상의 불포화도를 임의로 함유하며 임의로 추가로 치환된 모노-, 비- 또는 폴리시클릭 고리를 형성할 수 있고; Y는 직접 결합 또는 연결기 (예컨대, 알킬렌기)이고; 여기서, $\text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{\text{''''}}, \text{X}^{\text{'}}$ 및 $\text{X}^{\text{''}}$ 및 Y의 수소가 아닌 기는 본원에 정의된 바와 같이 임의로 치환됨]의 화합물을 비롯한, 화합물 (74)를 화합물 (75)로 전환시키는 특정 보론산 또는 보론산 에스테르가 있다.

이어서 화합물 (75)에 오존분해 조건을 가하여 알데히드 (76)을 수득할 수 있다. (76)의 에스테르 잔기를 가수분해하여 카르복실산 (77)을 제공할 것이며, 이어서 EDCI-매개 커플링 반응을 통해 아마이드 (78)로 전환시킬 수 있다. 이어서 화합물 (78)을 반응식 1에 예시된 화합물 (8)의 화합물 (12)로의 전환과 유사한 방식으로 본 발명의 화합물로 전환시킬 수 있다.

별법으로, 화합물 (74)의 화합물 (75)로의 전환은 화학식 $\text{R}^{10}\text{O(R}^9\text{O)B-Z-B(OR}^9\text{)(OR}^{10}\text{)}$ (여기서, Z, R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 본원에 정의된 바와 같음)의 화합물을 사용하여 달성할 수 있다.

별법으로, 화합물 (74)의 화합물 (75)로의 전환은 화학식 $\text{Z-BF}_3\text{K}$ (여기서, Z는 본원에 정의된 바와 같음)의 화합물을 사용하여 달성할 수 있다.



반응식 6b는 화합물 (82)의 제조를 예시한다. 히드록실 화합물 (79)를 적합한 조건 하에 반응시켜 화합물 (80)을 형성한다. 화합물 (80)의 "LG-O"는 함께 예를 들어, 트리플루오로메탄술포네이트 (CF_3SO_3), 메실레이트 (CH_3SO_3), 토실레이트 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3$)와 같은 임의의 적합한 이탈기를 나타내어, 적합한 보론산 또는 에스테르와의 반응 하에 화합물 (81)을 수득하도록 한다. 적합한 보론산 및 에스테르의 예로는 화학식 $\text{Z-B(OR}^9\text{)(OR}^{10}\text{)}$ [여기서, Z는 $\text{R}^{\text{'''}}$ 또는 $\text{R}^{\text{''''}}\text{CX}=\text{CX}^{\text{''}}$ 이고; $\text{R}^{\text{'''}}$ 은 알케닐일 수 있고; $\text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{\text{''''}}, \text{X}^{\text{'}}$ 및 $\text{X}^{\text{''}}$ 는 각각 수소, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 알케닐 치환체일 수 있거나, 또는 이들이 부착되어 있는 산소와 함께 취해진 R^9 및 R^{10} 은 하나 이상의 불포화도를 임의로 함유하며 임의로 추가

[3-¹⁴C]-HMGCoA (57.0 mCi/mmol)는 영국에 소재하는 애머삼 바이오사이언시즈(Amersham Biosciences)로부터 구입하였다. HMGCoA, 메발로노락톤, β-NADPH (β-니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트, 환원된 형태)는 시그마 케미칼 캄파니로부터 구입하였다. AG 1-8X 수지는 바이오-래드 래보러토리(Bio-Rad Laboratory)로부터 구입하였다.

디메틸 술폭시드 (DMSO) 1 μL, 또는 0.1 nM 내지 1 mM의 최종 분석 농도를 제공하기에 충분한 농도로 시험 화합물을 함유하는 DMSO 1 μL를 코닝(Corning) 96-웰 플레이트의 각각의 웰에 두었다. 50 μg/mL의 래트 간 미세소체를 함유하는 34 μL 부피의 완충액 (100 mM NaH₂PO₄, 10 mM 이미다졸 및 10 mM EDTA (에틸렌디아민테트라아세트산))을 각각의 웰에 첨가하였다. 병상에서 30분 동안 인큐베이션시킨 후, 15 mM NADPH, 25 mM DTT (디티오프레이톨)를 함유하는 ¹⁴C-HMGCoA (0.024 μCi) 15 μL를 첨가하고, 추가 45분 동안 37°C에서 인큐베이션시켰다. HCl 10 μL를 첨가한 다음 메발로노락톤 5 μL를 첨가하여 반응을 종결시켰다. 플레이트를 밤새 실온에서 인큐베이션시켜 메발로네이트를 메발로노락톤으로 락톤화하였다. 인큐베이션된 샘플을 코닝 필터 플레이트에서, 300 μL의 AG1-X8 음이온 교환 수지를 함유하는 컬럼에 적용하였다. 용출액을 코닝 96-웰 포획 플레이트 안에 수집하였다. 섬광 각테일 (울티마-플로-엠(Ultima-Flo-M))을 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 트릴룩스 마이크로베타 카운터(Trilux Microbeta Counter) 상에서 계수하였다. 그 래프패드(GraphPad) 소프트웨어 (프리즘(Prism))를 사용하여 IC₅₀ 값을 계산하였다.

절차:

1. 1 μL의 DMSO 또는 화합물을 프로토콜에 따라 웰에 첨가하였다.
2. 래트 미세소체를 함유하는 인큐베이션 완충액 35 μL를 각각의 웰에 첨가하였다. 4°C에서 30분 인큐베이션시켰다.
3. ¹⁴C-HMGCoA 15 μL를 첨가하였다. 37°C에서 45분 인큐베이션시켰다.
4. HCl 종결 시약 10 μL를 첨가하였다.
5. 메발로노락톤 5 μL를 첨가하였다. 실온에서 밤새 인큐베이션시켰다.
6. 내용물을 코닝 필터 플레이트에서 AG 1-X8 음이온 교환 수지에 적용하였다.
7. 용출액을 코닝 포획 플레이트 안에 수집하였다.
8. 섬광 각테일 울티마-플로-엠을 첨가하였다.
9. 트릴룩스 마이크로베타 카운터 상에서 계수하였다.
10. IC₅₀ 값을 계산하였다.

본 발명의 화합물은 상기 언급된 시험관 내 분석에서 약 500 nM 미만 범위의 IC₅₀ 값을 나타내었다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 약 100 nM 미만 범위의 IC₅₀ 값을 나타내었다. 더 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 약 20 nM 미만 범위의 IC₅₀ 값을 나타내었다.

B.) 세포 분석

래트 간세포에서의 스테롤 생합성에 대한 프로토콜:

세포 배양, 화합물 처리 및 세포 표지화:

제노테크(XenoTech)로부터 구입된 동결된 래트 간세포 (카탈로그 번호 N400572)를 웰 당 10^5 개 세포 밀도로 6-웰 콜라겐 I 코팅된 플레이트 상에 분산시켰다. 10% FBS (소태아 혈청) 및 10 mM HEPES (N-2-히드록시에틸-피페라진-N¹-2-에탄 술폰산) (깁코(Gibco), 번호 15630-080)를 함유하는 DMEM (둘베코 변형 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle Medium)) (깁코, 번호 11054-020) 중에서 세포를 24시간 동안 성장시켰다. 세포를 화합물과 함께 4시간 동안 예비-인큐베이션시킨 다음, 추가 4시간 동안 mL 당 1 uCi/mL의 ¹⁴C 아세트산을 함유하는 배지 중에서 인큐베이션시켜 표지화하였다. 표지화한 후, 세포를 150 mM NaCl 및 1 mM EDTA를 함유하는 5 mM MOPS (3-[N-모르폴리노]프로판 술폰산) 용액으로 2회 행구고, 10% KOH 및 80%(부피) 에탄올을 함유하는 용해 완충액 중에 수집하였다.

콜레스테롤 추출 및 데이터 분석:

표지된 비-콜레스테롤 지질로부터 표지된 콜레스테롤을 분리하기 위해, 세포 용해물을 2시간 동안 60°C에서 비누화하였다. 이어서 용해물을 0.5 용적의 H₂O 및 2 용적의 핵산과 혼합 다음 30분 동안 격렬하게 진탕시켰다. 2개의 상을 분리한 후, 상부의 상 용액을 수집하고, 5 용적의 설파트 카테일과 혼합하였다. ¹⁴C 콜레스테롤의 양은 액체 설파트 계수에 의해 정량하였다. 그래프패드 소프트웨어 (프리즘 3.03)를 사용하여 IC₅₀ 값을 계산하였다.

본 발명의 화합물은 상기 언급된 세포 분석에서 약 1000 nM 미만 범위의 IC₅₀ 값을 나타내었다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 약 100 nM 미만 범위의 IC₅₀ 값을 나타내었다.

C.) L6 래트 근육모세포에서의 스테롤 생합성에 대한 프로토콜:

세포 배양, 화합물 처리 및 세포 표지화:

ATCC로부터 구입된 L6 래트 근육모세포 (CRL-1458)를 T-150 개폐식 배양 플라스크에서 성장시키고, 웰 당 60,000개 세포 밀도로 12-웰 배양 플레이트 상에 분산시켰다. 세포를 10% 열 불활성화 FBS (소태아 혈청) (깁코, 번호 10082-139)를 함유하는 DMEM (둘베코 변형 이글 배지) (깁코, 번호 10567-014) 중에서 포화(confluence)될 때까지 72시간 동안 성장시켰다. 세포를 화합물 및 0.2% DMSO (디메틸 술폰)를 함유하는 배지 중에서 3시간 동안 예비-인큐베이션시킨 다음, 화합물, 0.2% DMSO, 및 mL 당 1 μCi/mL의 ¹⁴C 아세트산을 함유하는 배지 중에서 추가 3시간 동안 인큐베이션시켜 표지화하였다. 표지화한 후, 세포를 1x PBS (깁코, 번호 14190-144)로 1회 행구 다음, 10% KOH 및 78%(부피) 에탄올을 함유하는 완충액 중에 4°C에서 밤새 용해시켰다.

콜레스테롤 추출 및 데이터 분석:

용해물을 2시간 동안 60°C에서 비누화하여 지질 에스테르 결합을 가수분해하였다. 3 용적의 핵산과 혼합하고, 피펫으로 6회 혼합하여 비누화된 용해물로부터 스테롤 (콜레스테롤 포함)을 추출하였다. 상부의 유기 상 용액을 수집하고, 동일한 용적의 50% 메탄올 중 1 N KOH와 혼합하고, 피펫으로 6회 혼합하였다. 상부의 유기 상을 설파트-코팅된 플레이트 (월랙(Wallac), 번호 1450-501) 안에 수집하고, 3시간 동안 실온에서 증발시켜 핵산을 제거하였다. ¹⁴C 콜레스테롤의 양은 트릴룩스 1450 플레이트 판독기 (월랙)의 설파트 계수에 의해 정량하였다. 하기 식으로의 S형 억제 곡선 모델을 사용한 마이크로소프트(Microsoft) 엑셀 2000 데이터 분석 마법사로, 화합물 농도에 대한 음성 대조군을 기준으로 한 억제율(%)로부터 IC₅₀ 값을 계산하였다.

$$y = B_{max} (1 - (x^n / (K^n + x^n))) + Y_2$$

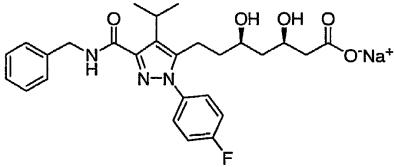
(여기서, K는 억제 곡선에 대한 IC₅₀이고, x는 억제제 농도이고, y는 억제될 반응도이고, B_{max}+ Y₂는 x가 0에 접근할 때의 극한 반응도임)

본 발명의 화합물은 상기 언급된 L6 래트 근육모세포에서 약 100 nM 초과 L6 IC₅₀ 값을 가졌다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 약 1000 초과 L6 IC₅₀/래트 간세포 IC₅₀) > 1000)을 나타내었고, 약 1000 nM 초과 L6 IC₅₀ 값을 가졌다.

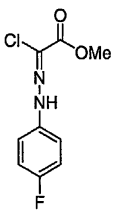
실시예

실시예 1

(3R,5R)-7-[5-벤질카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨염



(a) 단계 A. [(4-플루오로-페닐)-히드라조노]-클로로아세트산 메틸 에스테르의 제조

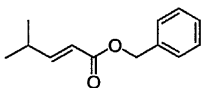


(참고문헌: [Tetrahedron Asymmetry 1999, 4447-4454]): MeOH (80 mL) 중 4-플루오로아닐린 (10.0 g, 90.0 mmol; 시그마 알드리치로부터 상업적으로 입수가가능함)의 용액에 6 N HCl (80 mL)을 첨가하고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. 이어서 고체 NaNO₂ (12.4 g, 180 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 15분 동안 교반한 후에 고체 NaOAc를 첨가하여 pH가 5가 되도록 반응물을 조정하였다. 후속적으로, MeOH (40 mL) 중 메틸 2-클로로아세트아세테이트 (10.96 mL, 90.0 mmol; 시그마 알드리치로부터 상업적으로 입수가가능함)의 용액을 0℃에서 천천히 첨가하였다. 이어서 반응물을 25℃로 가온하고, 12시간 동안 교반한 후에 MeOH를 감압 하에 제거하고, 에테르 (300 mL)를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 NaHCO₃ 및 물로 세척한 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 유기 층을 농축시켜 [(4-플루오로-페닐)-히드라조노]-클로로아세트산 메틸 에스테르 (19.42 g, 94%)를 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다:

H-NMR (CDCl₃)

δ 8.37 (bs, 1 H), 7.22-7.12 (m, 2 H), 7.00-6.96 (m, 2 H), 3.87 (s, 3 H).

(b) 단계 B. 4-메틸-펜트-2-엔산 벤질 에스테르의 제조

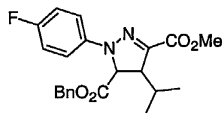


아세톤 (300 mL) 중 4-메틸-2-펜텐산 (24.0 g, 210 mmol; 티씨아이 아메리카(TCI America)로부터 상업적으로 입수가가능함)의 용액에 K₂CO₃ (55.8 g, 404 mmol)을 첨가하고, 반응물을 30분 동안 25℃에서 교반하였다. 이어서 아세톤 (100 mL) 중 벤질 브로마이드 (25.2 mL, 212 mmol; 시그마 알드리치로부터 상업적으로 입수가가능함)의 용액을 적가하였다. 후속적으로, 반응 혼합물을 16시간 동안 환류로 가열하였다. 25℃로 냉각시킨 후, 아세톤을 감압 하에 제거하고, 에테르 (300 mL) 및 물 (300 mL)을 첨가하고, 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 농축시킨 후, 조 생성물을 실리카 젤 크로마토그래프 (1-5% 에테르/Hex)하여 4-메틸-펜트-2-엔산 벤질 에스테르 (40.5 g, 98%)를 수득하였다:

H-NMR (CDCl₃) δ 7.36-7.28

(m, 5 H), 6.96 (dd, 1 H), 5.79 (d, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 2.45-2.40 (m, 1 H), 1.01 (d, 6 H).

(c) 단계 C. 1-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-4,5-디히드로-1H-피라졸-3,5-디카르복실산 5-벤질 에스테르 3-메틸 에스테르의 제조

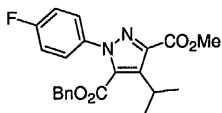


디옥산 (400 mL) 중 [(4-플루오로-페닐)-히드라조노]-클로로아세트산 메틸 에스테르 (20.93 g, 90.8 mmol) 및 4-메틸-펜트-2-엔산 벤질 에스테르 (18.54 g, 90.8 mmol)의 용액에 25°C에서 Ag₂CO₃ (63.0 g, 227 mmol; 시그마 알드리치로부터 상업적으로 입수가가능함)을 첨가하였다. 반응물을 빛으로부터 보호하고, 48시간 동안 25°C에서 교반하였다. 후속적으로, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 조 생성물 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래프 (5-20% EtOAc/Hex)하여 대략 90% 순도의 1-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-4,5-디히드로-1H-피라졸-3,5-디카르복실산 5-벤질 에스테르 3-메틸 에스테르 (29.3 g, 73%)를 수득하였다:

H-NMR (CDCl₃) δ 7.30-7.24 (m,

3 H), 7.15-7.12 (m, 2 H), 7.01-6.96 (m, 2 H), 6.93-6.88 (m, 2 H), 5.14 (d, 1 H), 5.04 (d, 1 H), 4.58 (d, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.51-3.49 (m, 1 H), 2.40-2.36 (m, 1 H), 1.00 (d, 3 H), 0.69 (d, 3 H).

(d) 단계 D. 1-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-1H-피라졸-3,5-디카르복실산 5-벤질 에스테르 3-메틸 에스테르의 제조

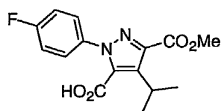


THF:물 (1:1, 500 mL) 중 1-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-4,5-디히드로-1H-피라졸-3,5-디카르복실산 5-벤질 에스테르 3-메틸 에스테르 (29.3, 73.5 mmol)의 용액에 0°C에서 세륨-함유 질산암모늄 (80.5 g, 147 mmol; 시그마 알드리치로부터 상업적으로 입수가가능함)을 천천히 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 0°C에서 교반한 후에 THF를 감압 하에 제거하고, DCM (500 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시킨 다음, 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (5-15% EtOAc/Hex)로 정제하여 1-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-1H-피라졸-3,5-디카르복실산 5-벤질 에스테르 3-메틸 에스테르 (18.95 g, 65%)를 제공하였다:

H-NMR (CDCl₃) δ 7.29-7.21 (m, 5 H), 7.07 (d, 2 H), 6.94 (t, 2 H), 5.12 (s, 2

H), 3.89 (s, 3 H), 3.88-3.80 (m, 1 H), 1.31 (d, 6 H).

(e) 단계 E. 1-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-1H-피라졸-3,5-디카르복실산 3-메틸 에스테르의 제조

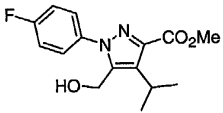


MeOH (300 mL) 중 1-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-1H-피라졸-3,5-디카르복실산 5-벤질 에스테르 3-메틸 에스테르 (18.95 g, 47.8 mmol)의 용액에 25°C 및 N₂ 하에서 10% Pd-C (700 mg; 시그마 알드리치로부터 상업적으로 입수가가능함)를 첨가하였다. 반응 용기를 진공으로 만들고, H₂로 충전시킨 다음 3시간 동안 25°C에서 교반하였다. 후속적으로, 반응 용기를 N₂로 플라쉬하고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축시켜, 다음 단계에 사용하기 충분한 순도의 1-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-1H-피라졸-3,5-디카르복실산 3-메틸 에스테르 (14.6 g, 99%)를 수득하였다:

H-NMR (CDCl₃) δ

7.36-7.31 (m, 2 H), 7.11-7.06 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.86-3.82 (m, 1 H), 1.43 (d, 6 H).

(f) 단계 F. 1-(4-플루오로-페닐)-5-히드록시메틸-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 메틸 에스테르의 제조

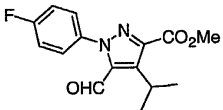


(참고문헌: [J. Med. Chem. 1996, 549-555]): THF (300 mL) 중 1-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-1H-피라졸-3,5-디카르복실산 3-메틸 에스테르 (15.9 g, 51.8 mmol)의 용액에 0°C에서 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (THF 중의 1.0 M 용액, 104 mL, 104 mmol; 시그마 알드리치로부터 상업적으로 입수가가능함)를 천천히 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 25°C로 가온한 다음 3시간 동안 65°C로 가열하였다. 25°C로 냉각시킨 후, MeOH (50 mL)를 천천히 첨가하였다. 후속적으로, 용매를 감압 하에 제거하고, 추가 분량의 MeOH (100 mL)를 천천히 첨가한 다음 용액을 추가 20분 동안 25°C에서 교반하였다. 이어서 MeOH를 증발시키고, EtOAc를 첨가하고, 유기 층을 1 N NaOH 및 염수로 세척한 후에 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 유기 층을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (15-35% EtOAc/Hex)로 정제하여 1-(4-플루오로-페닐)-5-히드록시메틸-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 메틸 에스테르 (13.6 g, 90%)를 제공하였다:

H-NMR (CDCl_3) δ

7.59-7.56 (m, 2 H), 7.15-7.11 (m, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.66-3.62 (m, 1 H), 1.36 (d, 6 H).

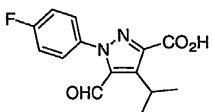
(g) 단계 G. 1-(4-플루오로-페닐)-5-포르밀-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 메틸 에스테르의 제조



CH_2Cl_2 (300 mL) 중 1-(4-플루오로-페닐)-5-히드록시메틸-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 메틸 에스테르 (13.6 g, 46.7 mmol)의 용액에 25°C에서 고체 NaHCO_3 (19.6 g, 233 mmol)을 첨가한 다음 데스 마틴(Dess Martin) 시약 (20.8 g, 49.0 mmol; 란캐스터(Lancaster)로부터 상업적으로 입수가가능함)를 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 25°C에서 교반한 후에 포화 중아황산나트륨 (50 mL)을 첨가하고, 유기 층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 오일로 농축시킨 다음 실리카 겔 크로마토그래피 (15% EtOAc/Hex)로 정제하여 1-(4-플루오로-페닐)-5-포르밀-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 메틸 에스테르 (11.3 g, 84%)를 수득하였다:

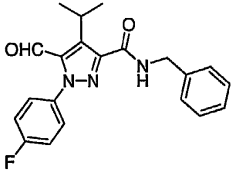
H-NMR (CDCl_3) δ 9.95 (s, 1 H), 7.42-7.38 (m, 2 H), 7.17-7.13 (m, 2 H), 4.01-3.96 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 1.38 (d, 6 H).

(h) 단계 H. 1-(4-플루오로-페닐)-5-포르밀-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산의 제조



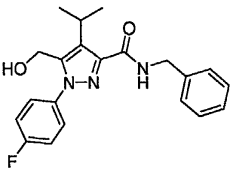
MeOH (150 mL) 중 1-(4-플루오로-페닐)-5-포르밀-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 메틸 에스테르 (11.34 g, 39.1 mmol)의 용액에 NaOH (1 N 용액, 156 mL, 156 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 60°C로 가열하였다. 이어서 용매를 감압 하에 제거하고, 물 (150 mL) 및 Et_2O (100 mL)를 첨가하였다. 유기 층을 버리고, pH가 1이 되도록 수성 층을 10% HCl로 산성화시킨 다음 EtOAc (200 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 정제할 필요가 없는 백색 고체로서 1-(4-플루오로-페닐)-5-포르밀-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 (8.55 g, 79%)을 얻었다: MS(APCI⁺): m/z 277.0 (M+ H).

(i) 단계 I. 1-(4-플루오로-페닐)-5-포르밀-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 벤질아미드의 제조



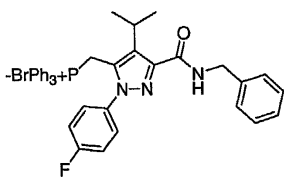
CH₂Cl₂ (50 mL) 중 1-(4-플루오로-페닐)-5-포르밀-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 (1.25 g, 4.52 mmol)의 용액에 25°C에서 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (1.30 g, 6.79 mmol; 시그마 알드리치로부터 상업적으로 입수가 가능함)를 첨가한 다음 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (1.04 g, 6.79 mmol; 시그마 알드리치로부터 상업적으로 입수가 가능함)을 첨가하고, 반응물을 25°C에서 5분 동안 교반하였다. 후속적으로, 벤질 아민 (0.533 g, 4.98 mmol; 시그마 알드리치로부터 상업적으로 입수가 가능함)을 첨가하고, 백색의 미세 침전물이 나타날 때까지 반응물을 추가 4시간 동안 교반하였다. 유기 층을 1 N HCl, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 건조 및 농축시킨 후, 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (20% EtOAc/Hex)로 정제하여 1-(4-플루오로-페닐)-5-포르밀-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 벤질아미드 (0.65 g, 39%)를 제공하였다: MS(APCI⁺): m/z 366.1 (M+H).

(j) 단계 J. 1-(4-플루오로-페닐)-5-히드록시메틸-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 벤질아미드의 제조



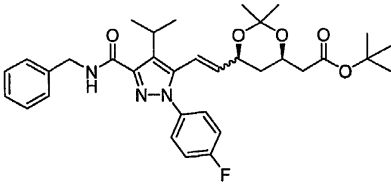
THF:MeOH (40 mL) 중 1-(4-플루오로-페닐)-5-포르밀-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 벤질아미드 (0.620 g, 1.70 mmol)의 용액에 0°C에서 나트륨 боро히드라이드 (96.3 mg, 2.55 mmol; 시그마 알드리치로부터 상업적으로 입수가 가능함)를 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 30분 동안 교반하고 (TLC 분석은 반응이 완료되었음을 나타냄), 용매를 감압 하에 제거하였다. 반응 잔류물에 에틸 아세테이트 (50 mL) 및 포화 NaHCO₃ (15 mL)을 첨가하고, 유기 층을 분리하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고 농축시켰다. 생성된 오일을 실리카 겔 크로마토그래피 (40% EtOAc/Hex)로 정제하여 1-(4-플루오로-페닐)-5-히드록시메틸-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 벤질아미드 (0.540 g, 87%)를 수득하였다: MS (APCI⁺): m/z 368.1 (M+H).

(k) 단계 K. [5-벤질카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일메틸]-트리페닐-포스포늄 브로마이드의 제조



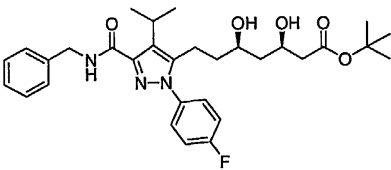
아세트니트릴 (50 mL) 중 1-(4-플루오로-페닐)-5-히드록시메틸-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 벤질아미드 (0.525 g, 1.43 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀 히드로브로마이드 (0.49 g, 1.43 mmol; 시그마 알드리치로부터 상업적으로 입수가 가능함)를 첨가하였다. 반응물을 24시간 동안 80°C로 가열한 후에 모든 출발 물질이 TLC에 의해 측정된 바와 같이 소모되었다. 반응 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 백색 고체를 12시간 동안 고진공 하에 건조시켜, 다음 단계에 사용하기 충분한 순도의 [5-벤질카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일메틸]-트리페닐-포스포늄 브로마이드 (0.977 g, 98%)를 제공하였다.

(l) 단계 L. (6-{2-[5-벤질카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-비닐}-2,2-디메틸-[1R,3R]디옥산-4-일)-아세트산 tert-부틸 에스테르의 제조



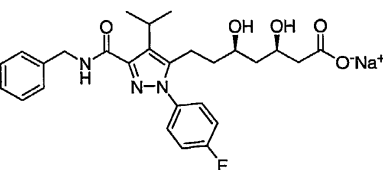
THF:DMSO (50:1, 50 mL) 중 [5-벤질카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일메틸]-트리페닐-포스포늄 브로마이드 (0.562 g, 0.811 mmol)의 용액에 -78°C 에서 1.0 M LiHMDS (리튬 헥사메틸디실라지드; 1.055 mL, 1.055 mmol; 시그마 알드리치로부터 상업적으로 입수가가능함)를 첨가하였다. 염기를 첨가함에 따라 주황색이 관찰되었다. 반응 혼합물을 5분 동안 -78°C 에서 교반한 후에 THF (10 mL) 중 (6-포르밀-2,2-디메틸-[1,3]디옥산-4-일)-아세트산 tert-부틸 에스테르 (0.252 g, 0.974 mmol; 문헌 [Tetrahedron Lett., 1990, 31, 2545-2548])의 용액을 천천히 첨가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 30분 동안 -78°C 에서 교반한 다음 25°C 로 가온하고, 5시간 동안 이 온도에서 교반하였다. 포화 NH_4Cl 을 적가하여 반응물을 급냉시켰다. 이어서 에틸 아세테이트 (50 mL)를 첨가하고, 유기 층을 분리하고, 물로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (15-20% EtOAc/Hex)로 정제하여 분리할 수 없는 1:4의 시스/트랜스 올레핀 이성질체 혼합물로서 (6-{2-[5-벤질카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-비닐}-2,2-디메틸-[1R,3R]디옥산-4-일)-아세트산 tert-부틸 에스테르 (0.24 g, 50%)를 수득하였다: MS (APCI⁺): m/z 592.3 (M+H).

(m) 단계 M. (3R,5R)-7-[5-벤질카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 tert-부틸 에스테르의 제조



MeOH (20 mL) 중 (6-{2-[5-벤질카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-비닐}-2,2-디메틸-[1,3]디옥산-4-일)-아세트산 tert-부틸 에스테르 (0.360 g, 0.61 mmol)의 용액에 1 N HCl (2 mL)을 첨가하고, 용액을 25°C 에서 3시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 반응 용매를 감압 하에 제거하고, 에틸 아세테이트 (50 mL) 및 포화 NaHCO_3 (10 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시킨 다음 실리카 겔 크로마토그래피 (35% EtOAc/Hex)한 후에 7-[5-벤질카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 tert-부틸 에스테르 (0.231 g, 69%)를 수득하였다. 후속적으로, MeOH (20 mL) 중 7-[5-벤질카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 tert-부틸 에스테르 (0.241 g, 0.437 mmol)의 용액에 10% Pd-C (50 mg; 시그마 알드리치로부터 상업적으로 입수가가능함)를 첨가하고, 반응 용기를 진공으로 만들고, (풍선을 통해) 수소 기체로 3시간 동안 충전시켰다. 이어서 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과액을 첨가하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (30-50% EtOAc/Hex)로 정제하여 (3R,5R)-7-[5-벤질카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 tert-부틸 에스테르 (0.143 g, 59%)를 제공하였다: MS(APCI⁺): m/z 554.3 (M+H).

(n) 단계 N. (3R,5R)-7-[5-벤질카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염의 제조



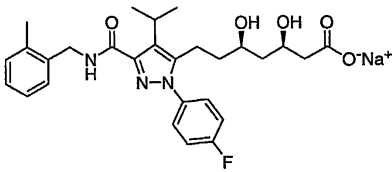
MeOH (5 mL) 중 7-[5-벤질카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 tert-부틸 에스테르 (0.103 g, 0.186 mmol)의 용액에 1.0 N NaOH (0.190 mL, 0.195 mmol; 시그마 알드리치로부터 상업적으로 입수가가능함)를 첨가하고, 반응물을 48시간 동안 25°C 에서 교반한 후에 용매를 감압 하에 제거하였다. 이어

서 생성된 고체를 톨루엔 (3 x 100 mL)과 공비혼합하고, 디에틸 에테르로 연마처리하여 연황색 고체를 제공한 다음 60°C에서 진공 하에 건조시켜 (3R,5R)-7-[5-벤질카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염 (0.091 g, 94%)을 수득하였다: MS(APCI⁺): m/z 498.2 (M+ H);

H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.55 (t, 1 H), 7.53-7.49 (m, 2 H), 7.33-7.13 (m, 7 H), 4.70 (bs, 1 H), 4.34 (d, 2 H), 3.63-3.57 (m, 1 H), 3.45-3.42 (m, 1 H), 2.74-2.66 (m, 1 H), 2.58-2.50 (m, 1 H), 1.95-1.90 (m, 1 H), 1.75-1.69 (m, 1 H), 1.40-1.10 (m, 10 H).

실시예 2

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(2-메틸-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



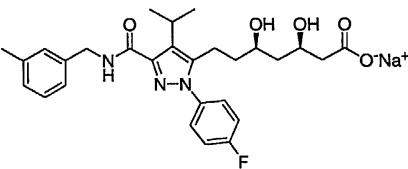
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺): m/z

510.2 (M-H); H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.53-7.50 (m, 2 H), 7.30 (t, 2 H), 7.20-7.17 (m, 1 H), 7.08-7.05 (m, 3 H), 4.33 (s, 3 H), 3.61-3.59 (m, 1 H), 3.45-3.44 (m, 1 H), 3.25 (bs, 1 H), 2.73-2.67 (m, 1 H), 2.58-2.51 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 1.94-1.89 (m, 1 H), 1.75-1.69 (m, 1 H), 1.37-1.10 (m, 10 H).

실시예 3

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(3-메틸-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



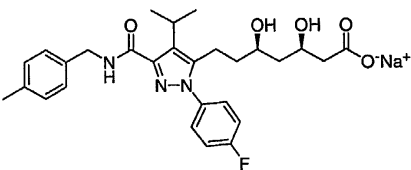
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺): m/z

512.2 (M+H); H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.53-7.49 (m, 2 H), 7.30 (t, 2 H), 7.14-6.95 (m, 4 H), 4.30 (s, 2 H), 3.62-3.55 (m, 1 H), 3.46-3.42 (m, 1 H), 3.26-3.19 (m, 1 H), 2.69-2.61 (m, 1 H), 2.58-2.51 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 1.91-1.88 (m, 1 H), 1.72-1.66 (m, 1 H), 1.34-1.10 (m, 10 H).

실시예 4

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(4-메틸-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



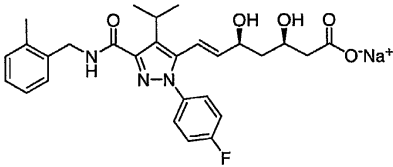
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺): *m/z*

512.2 (M+H); H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.52-7.48 (m, 2 H), 7.29 (t, 2 H), 7.10 (d, 2 H), 7.02 (d, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 3.62-3.56 (m, 1 H), 3.45-3.42 (m, 1 H), 3.28 (bs, 1 H), 2.73-2.66 (m, 1 H), 2.57-2.51 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 1.92-1.88 (m, 1 H), 1.73-1.67 (m, 1 H), 1.53-1.11 (m, 10 H).

실시예 5

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(2-메틸-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 나트륨염

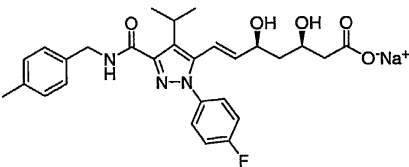


실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺): *m/z* 510.3 (M+H); H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.50 (t, 1 H), 7.53-7.46 (m, 3 H), 7.31 (t, 2 H), 7.20-7.18 (m, 1 H), 7.08-7.06 (m, 3 H), 6.28 (d, 1 H), 5.69 (dd, 1 H), 4.35 (d, 2 H), 4.19-4.17 (m, 1 H), 3.62-3.60 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 1.98-1.93 (m, 1 H), 1.78-1.72 (m, 1 H), 1.44-1.18 (m, 8 H).

실시예 6

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(4-메틸-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 나트륨염



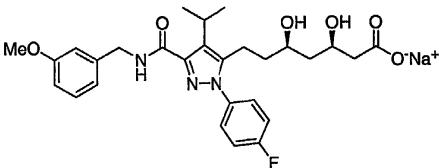
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺): *m/z*

510.2 (M+H); H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.57 (t, 1 H), 7.54-7.48 (m, 3 H), 7.32-7.28 (m, 2 H), 7.15-7.13 (m, 2 H), 7.06-7.04 (m, 2 H), 6.27 (d, 1 H), 5.68 (dd, 1 H), 5.17 (bs, 1 H), 4.32 (d, 2 H), 4.18-4.17 (m, 1 H), 3.62-3.58 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 1.96-1.91 (m, 1 H), 1.77-1.71 (m, 1 H), 1.48-1.41 (m, 1 H), 1.29-1.23 (m, 7 H).

실시예 7

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(3-메톡시-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨염



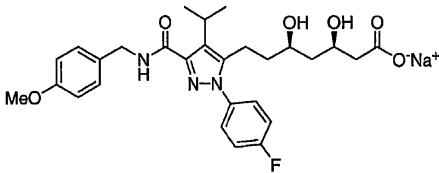
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺): *m/z*

528.2 (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.52-7.49 (m, 2 H), 7.30 (t, 2 H), 7.16-7.12 (m, 1 H), 6.84-6.81 (m, 2 H), 6.72-6.70 (m, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 3.62-3.57 (m, 1 H), 3.47-3.43 (m, 1 H), 3.29-3.18 (m, 2 H), 2.70-2.66 (m, 1 H), 2.56-2.54 (m, 1 H), 1.92-1.88 (m, 1 H), 1.72-1.67 (m, 1 H), 1.36-1.10 (m, 10 H).

실시예 8

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(4-메톡시-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



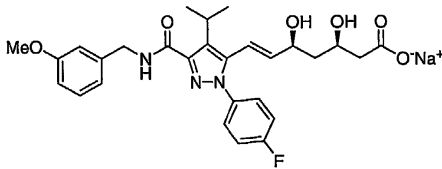
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺): *m/z*

528.2 (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.51-7.48 (m, 2 H), 7.32-7.28 (m, 2 H), 7.21-7.16 (m, 3 H), 6.80 (d, 2 H), 4.27 (s, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.64-3.49 (m, 3 H), 2.73-2.69 (m, 1 H), 2.57-2.49 (m, 1 H), 1.96-1.92 (m, 1 H), 1.77-1.71 (m, 1 H), 1.37-1.10 (m, 10 H).

실시예 9

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(3-메톡시-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 나트륨 염



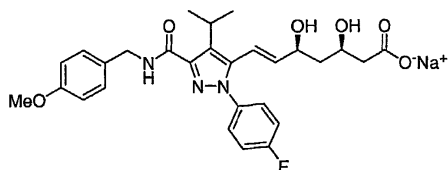
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺): *m/z*

526.3 (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.63 (t, 1 H), 7.52-7.49 (m, 2 H), 7.34-7.28 (m, 3 H), 7.19-7.10 (m, 2 H), 6.83-6.82 (m, 2 H), 6.73 (d, 1 H), 6.28 (dd, 1 H), 5.73-5.69 (m, 1 H), 5.15-5.14 (m, 1 H), 4.34 (d, 2 H), 4.19-4.15 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.62-3.61 (m, 1 H), 1.99-1.94 (m, 1 H), 1.78-1.74 (m, 1 H), 1.49-1.42 (m, 1 H), 1.25-1.19 (m, 7 H).

실시예 10

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(4-메톡시-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 나트륨 염



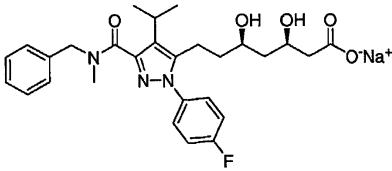
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺): *m/z*

524.1 (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.55 (t, 1 H), 7.52-7.48 (m, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.30 (t, 2 H), 7.18 (d, 2 H), 6.80 (d, 1 H), 5.68 (dd, 1 H), 5.15 (bs, 1 H), 4.29 (d, 2 H), 4.17-4.15 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.62-3.58 (m, 1 H), 1.98-1.93 (m, 1 H), 1.79-1.73 (m, 1 H), 1.49-1.42 (m, 1 H), 1.30-1.23 (m, 7 H).

실시예 11

(3R,5R)-7-[5-(벤질-메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



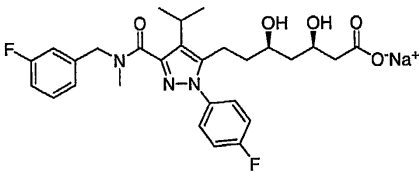
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺): *m/z*

512.1 (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.42-7.06 (m, 9 H), 4.61 (s, 1 H), 4.49 (s, 1 H), 3.87-3.71 (m, 4 H), 3.47-3.42 (m, 1 H), 2.80-2.69 (m, 3 H), 1.97-1.94 (m, 1 H), 1.79-1.75 (m, 1 H), 1.57-1.21 (m, 10 H).

실시예 12

(3R,5R)-7-[5-[(3-플루오로-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



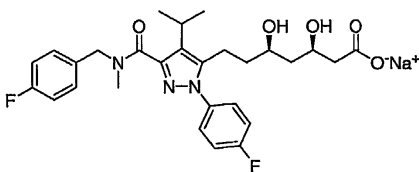
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺): *m/z*

530.3 (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.48-7.01 (m, 8 H), 4.63 (s, 1 H), 4.52 (s, 1 H), 3.62-3.58 (m, 1 H), 3.46-3.44 (m, 1 H), 2.89-2.85 (m, 1 H), 2.83 (s, 3 H), 2.74-2.66 (m, 1 H), 2.54-2.45 (m, 1 H), 1.93-1.88 (m, 1 H), 1.73-1.67 (m, 1 H), 1.53-1.10 (m, 10 H).

실시예 13

(3R,5R)-7-[5-[(4-플루오로-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 나트륨 염



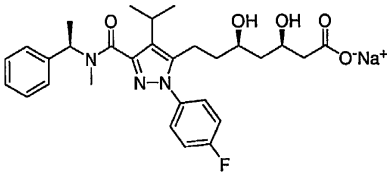
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺): *m/z*

530.2 (M-H); H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.52-7.08 (m, 8 H), 4.71 (bs, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 4.48 (s, 1 H), 3.60-3.58 (m, 1 H), 3.47-3.42 (m, 1 H), 2.89-2.84 (m, 1 H), 2.80 (s, 3 H), 2.73-2.70 (m, 1 H), 2.67-2.58 (m, 1 H), 1.92-1.88 (m, 1 H), 1.72-1.66 (m, 1 H), 1.36-1.26 (m, 3 H), 1.16-1.11 (m, 7 H).

실시예 14

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[N-메틸-(R)-α-메틸-벤질카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염

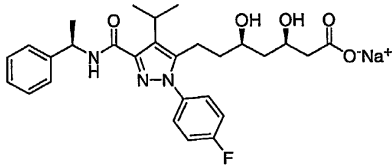


실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺): *m/z* 526.22 (M+ H).

실시예 15

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(R)-α-메틸-벤질카르바모일]-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



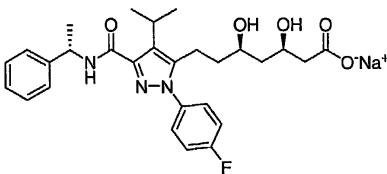
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 512.3

m/z (M+H); H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.27 (d, 1 H), 7.54-7.50 (m, 2 H), 7.46-7.07 (m, 8 H), 5.11-5.03 (m, 1 H), 4.70 (d, 1 H), 3.65-3.52 (m, 1 H), 3.49-3.38 (m, 1 H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 1 H), 2.57-2.49 (m, 1 H), 1.94-1.89 (m, 1 H), 1.74-1.68 (m, 1 H), 1.40-1.06 (m, 13 H).

실시예 16

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(S)-α-메틸-벤질카르바모일]-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



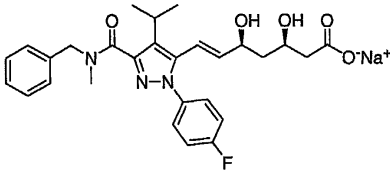
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 512.3

m/z (M+H); H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.27 (d, 1 H), 7.54 - 7.50 (m, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.34 - 7.07 (m, 7 H), 5.11 - 5.03 (m, 1 H), 4.70 (d, 1 H), 3.65 - 3.52 (m, 1 H), 3.49 - 3.38 (m, 1 H), 3.22 - 3.12 (m, 1 H), 2.73 - 2.65 (m, 1 H), 2.57 - 2.49 (m, 1 H), 1.94 - 1.89 (m, 1 H), 1.74 - 1.68 (m, 1 H), 1.40-1.06 (m, 13 H).

실시예 17

(3R,5R)-7-[5-(벤질-메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 나트륨 염



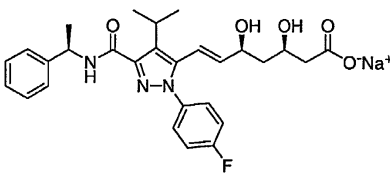
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

H-NMR (DMSO-d₆)

δ 7.50-7.17 (m, 9 H), 6.24 (d, 1 H), 5.82 (dd, 1 H), 4.53 (s, 1 H), 4.19-4.18 (m, 1 H), 3.63-3.59 (m, 1 H), 2.97-2.94 (m, 1 H), 2.83 (d, 2 H), 1.96-1.92 (m, 1 H), 1.78-1.72 (m, 1 H), 1.47-1.43 (m, 1 H), 1.35-1.29 (m, 1 H), 1.19-1.10 (m, 6 H).

실시예 18

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(R)-α-메틸-벤질카르바모일]-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 나트륨 염



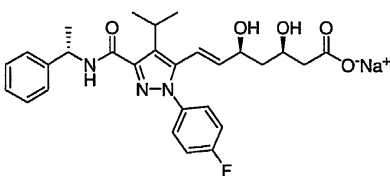
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) m/z

510.3 (M+H); H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.38 (d, 1 H), 7.53 - 7.50 (m, 2 H), 7.35-7.09 (m, 8 H), 6.27 (d, 1 H), 5.69 (dd, 1 H), 5.15 (s, 1 H), 5.09 (t, 1 H), 4.18 - 4.17 (m, 1 H), 3.63 - 3.57 (m, 1 H), 3.24-3.17 (m, 1H), 1.96 (dd, 1 H), 1.77 (dd, 1 H), 1.54-1.18 (m, 13 H).

실시예 19

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(S)-α-메틸-벤질카르바모일]-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 나트륨 염



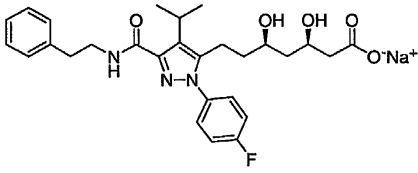
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 510.3

m/z (M+H); H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.38 (d, 1 H), 7.54-7.50 (m, 2 H), 7.35-7.09 (m, 8 H), 6.28 (d, 1 H), 5.69 (dd, 1 H), 5.21-5.07 (m, 2 H), 4.17 (q, 1 H), 3.63-3.57 (m, 1 H), 3.24-3.17 (m, 1H), 1.96 (dd, 1 H), 1.77 (dd, 1 H), 1.54-1.18 (m, 13 H).

실시예 20

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-페네틸카르바모일-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨염



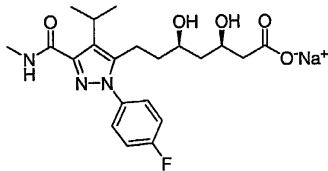
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 512.6

m/z (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.19-7.95 (m, 1 H), 7.55-7.01 (m, 10 H), 4.78-4.63 (m, 1 H), 3.66-3.51 (m, 1 H), 3.42-3.35 (m, 1 H), 3.26-3.08 (m, 1 H), 2.78-2.60 (m, 2 H), 2.58-2.40 (m, 2 H), 1.98-1.83 (m, 1 H), 1.76-1.63 (m, 1 H), 1.43-1.05 (m, 13 H).

실시예 21

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-메틸카르바모일-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨염



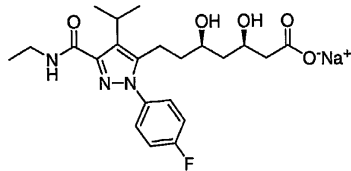
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺): *m/z*

422.2 (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.96-7.95 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.51-7.47 (m, 2 H), 7.34-7.28 (m, 2 H), 4.72 (bs, 1 H), 3.59-3.51 (m, 1 H), 3.47-3.42 (m, 1 H), 2.72-2.43 (m, 5 H), 1.91-1.86 (m, 1 H), 1.70-1.64 (m, 1 H), 1.47-1.11 (m, 10 H).

실시예 22

(3R,5R)-7-[5-에틸카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨염



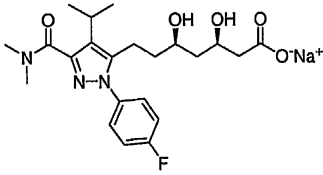
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 436.6

m/z (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.09-7.97 (m, 1 H), 7.55-7.45 (m, 2 H), 7.35-7.03 (m, 4 H), 4.78-4.63 (m, 1 H), 3.66-3.55 (m, 1 H), 3.51-3.39 (m, 1 H), 3.26-3.08 (m, 3 H), 2.78-2.60 (m, 1 H), 2.58-2.40 (m, 1 H), 1.98-1.83 (m, 1 H), 1.76-1.63 (m, 1 H), 1.43-1.05 (m, 13 H).

실시예 23

(3R,5R)-7-[5-디메틸카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 436.3

m/z (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.55-7.45 (m, 2 H), 7.35-7.03 (m, 4 H), 4.78-4.55 (m, 1 H), 3.66-3.55 (m, 1 H), 3.51-3.39 (m, 1 H), 2.98-2.77 (d, 6 H), 2.78-2.60 (m, 1 H), 2.58-2.40 (m, 1 H), 1.98-1.83 (m, 1 H), 1.76-1.63 (m, 1 H), 1.43-1.05 (m, 10 H).

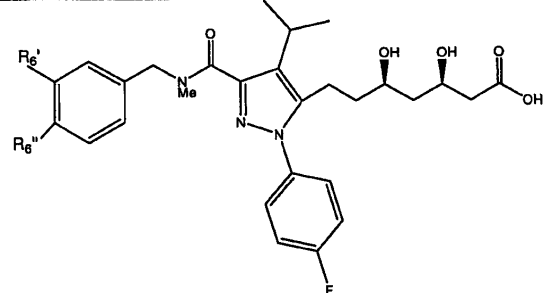
실시예 24 내지 29

실시예 24 내지 29는 반응식 2의 방법과 유사한 방식으로 제조할 수 있다:

실시예	화합물	R ₆ '	R ₆ ''	R ₆ '''
24	7-(5-벤질카르바모일-4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일)-3R,5R-디히드록시-헵탄산	H	H	H
25	3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-5-(2-메틸-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-헵탄산	Me	H	H
26	3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-5-(3-메틸-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-헵탄산	H	Me	H
27	3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-5-(4-메틸-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-헵탄산	H	H	Me
28	3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-5-(3-메톡시-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-헵탄산	H	OMe	H
29	3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-5-(4-메톡시-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-헵탄산	H	H	OMe

실시예 30 내지 32

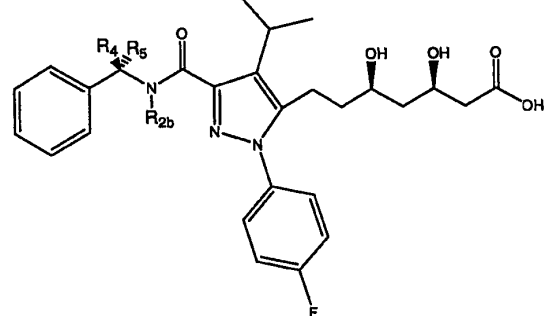
실시예 30 내지 32는 반응식 2의 방법과 유사한 방식으로 제조할 수 있다:



실시예	화합물	R ₆ '	R ₆ ''
30	7-[5-(벤질·메틸·카르바모일)-4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-3R,5R-디히드록시-헵탄산	H	H
31	7-[5-[(3-플루오로-벤질)-메틸-카르바모일]-4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-3R,5R-디히드록시-헵탄산	F	H
32	7-[5-[(4-플루오로-벤질)-메틸-카르바모일]-4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-3R,5R-디히드록시-헵탄산	H	F

실시예 33 내지 35

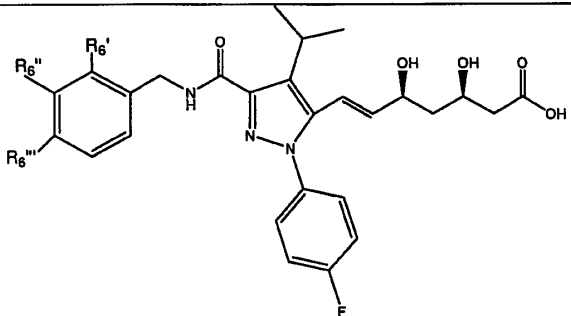
실시예 33 내지 35는 반응식 2의 방법과 유사한 방식으로 제조할 수 있다:



실시예	화합물	R _{2b}	R ₄	R ₅
33	3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-5-[(R)-α-메틸·벤질카르바모일]-2H-피라졸-3-일]-헵탄산	H	Me	H
34	3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-5-[(S)-α-메틸·벤질카르바모일]-2H-피라졸-3-일]-헵탄산	H	H	Me
35	3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-5-[N-메틸-(R)-α-메틸·벤질카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-헵탄산	Me	Me	H

실시예 36 내지 39

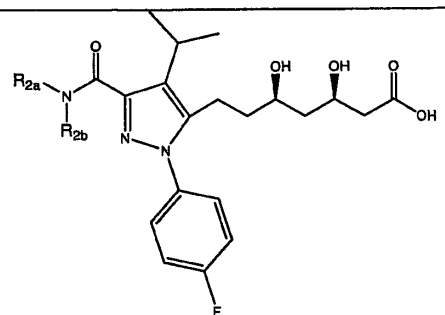
실시예 36 내지 39는 반응식 2의 방법과 유사한 방식으로 제조할 수 있다:



실시예	화합물	R ₆ '	R ₆ ''	R ₆ '''
36	3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-5-(2-메틸-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-헵트-6-엔산	Me	H	H
37	3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-5-(4-메틸-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-헵트-6-엔산	H	H	Me
38	3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-5-(3-메톡시-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-헵트-6-엔산	H	OMe	H
39	3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-5-(4-메톡시-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-헵트-6-엔산	H	H	OMe

실시예 40 내지 42

실시예 40 내지 42는 반응식 2의 방법과 유사한 방식으로 제조할 수 있다:



실시예	화합물	R _{2a}	R _{2b}
40	3R,5R-디히드록시-7-(4-이소프로필-5-메틸카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일)-헵탄산	Me	H
41	7-(5-에틸카르바모일-4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일)-3R,5R-디히드록시 헵탄산	에틸	H
42	7-(5-디메틸카르바모일-4-이소프로필-2-(4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일)-3R,5R-디히드록시 헵탄산	Me	Me

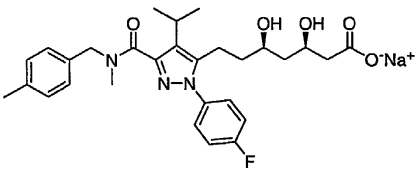
실시예 43 내지 45

실시예 43 내지 45는 반응식 2의 방법과 유사한 방식으로 제조할 수 있다:

실시예	화합물	R _{2b}	R ₄	R ₅
43	7-[5-(벤질·메틸·벤질카르바모일)-4-이소프로필-2-(4-플루오로페닐)-2H-피라졸-3-일]-3R,5R-디히드록시-헵트-6-엔산	Me	H	H
44	3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-2-(4-플루오로페닐)-5-[(R)- α -메틸·벤질카르바모일]-2H-피라졸-3-일]-헵트-6-엔산	H	Me	H
45	3R,5R-디히드록시-7-[4-이소프로필-2-(4-플루오로페닐)-5-[(S)- α -메틸·벤질카르바모일]-2H-피라졸-3-일]-헵트-6-엔산	H	H	Me

실시예 46

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(4-메틸벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



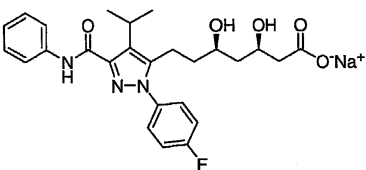
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

526.3 m/z (M+H); H-NMR (DMSO-d₆) [25°C에서 회전이상질체의 혼합물] δ 7.51-7.40, 7.35-7.22, 7.20-7.06, 5.70, 4.71, 4.57, 4.44, 3.65-3.55, 3.47-3.41, 3.11, 2.93-2.83, 2.78, 2.77, 2.68-2.63, 2.60-2.48, 2.46-2.44, 1.93-1.86, 1.75-1.64, 1.42-1.23, 1.05-1.10.

실시예 47

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-4-이소프로필-5-페닐카르바모일-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



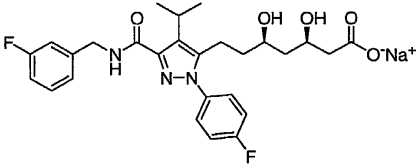
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

484.2 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.93 (s, 1 H), 7.75-7.50 (m, 4 H), 7.45-7.23 (m, 5 H), 7.05 (t, 1 H), 5.72 (s, 1 H), 3.68-3.54 (m, 1 H), 3.51-3.41 (m, 1 H), 3.25-3.18 (m, 1 H), 2.80-2.67 (m, 1 H), 2.63-2.51 (m, 1 H), 1.97-1.84 (m, 1 H), 1.76-1.63 (m, 1 H), 1.43-1.13 (m, 10 H).

실시예 48

(3R,5R)-7-[5-(3-플루오로-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨염



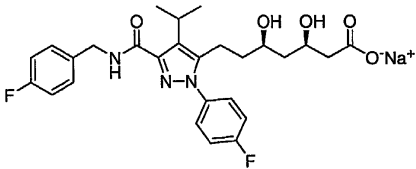
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

516.2 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.53-7.50 (m, 2 H), 7.33-7.26 (m, 3 H), 7.09-6.96 (m, 3 H), 4.35 (s, 2 H), 3.60-3.58 (m, 1 H), 3.46-3.43 (m, 1 H), 2.70-2.65 (m, 1 H), 2.55-2.45 (m, 1 H), 1.94 (dd, 1 H), 1.74-1.68 (m, 1 H), 1.37-1.10 (m, 10 H).

실시예 49

(3R,5R)-7-[5-(4-플루오로-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨염



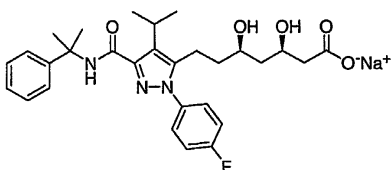
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

516.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.52-7.48 (m, 2 H), 7.32-7.26 (m, 4 H), 7.08-7.04 (m, 2 H), 4.31 (s, 2 H), 3.61-3.55 (m, 1 H), 3.45-3.42 (m, 1 H), 2.73-2.66 (m, 1 H), 2.57-2.53 (m, 1 H), 1.91-1.87 (m, 1 H), 1.71-1.65 (m, 1 H), 1.35-1.05 (m, 10 H).

실시예 50

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(1-메틸-1-페닐-에틸카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨염



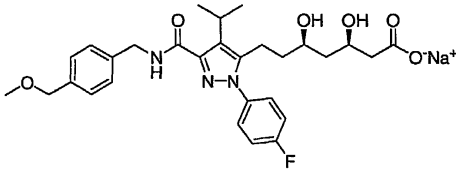
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

526.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.55-7.51 (m, 2 H), 7.35-7.10 (m, 7 H), 3.61-3.58 (m, 1 H), 3.45-3.43 (m, 1 H), 3.10 (bs, 1 H), 2.57-2.50 (m, 1 H), 2.49-2.44 (m, 1 H), 1.92-1.87 (m, 1 H), 1.72-1.66 (m, 1 H), 1.58 (s, 6 H), 1.34-1.08 (m, 10 H).

실시예 51

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(4-메톡시메틸-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



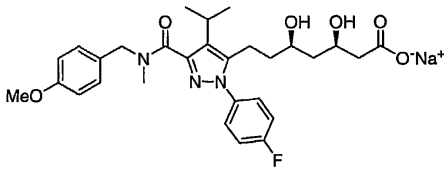
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

542.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.52-7.49 (m, 2 H), 7.32-7.28 (t, 2 H), 7.23-7.17 (m, 4 H), 4.33 (s, 2 H), 4.31 (s, 2 H), 3.59-3.57 (m, 1 H), 3.45-3.43 (m, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 2.57-2.49 (m, 1 H), 2.48-2.42 (m, 1 H), 1.92-1.87 (m, 1 H), 1.71-1.66 (m, 1 H), 1.29-1.09 (m, 10 H).

실시예 52

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(4-메톡시-벤질)-메틸-카르바모일]-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



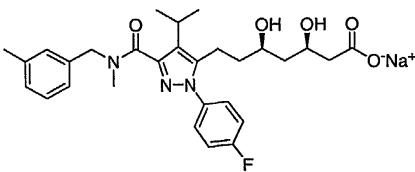
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

542.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.53-7.40, 7.38-7.24, 7.23-7.03, 6.90-6.80, 4.75, 4.54, 4.41, 3.69, 3.67, 3.63-3.53, 3.49-3.40, 2.94-2.81, 2.78, 2.76, 2.74-2.63, 2.61-2.48, 2.24, 1.94-1.83, 1.72-1.66, 1.53, 1.42-1.20, 1.18-1.05.

실시예 53

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(3-메틸-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



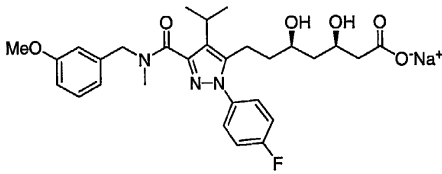
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

526.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.48-7.40, 7.31-7.21, 7.19-7.00, 5.70, 4.71, 4.58, 4.47, 3.65-3.55, 3.47-3.41, 3.11, 2.93-2.83, 2.78, 2.77, 2.68-2.63, 2.60-2.48, 2.46-2.44, 1.93-1.86, 1.75-1.64, 1.42-1.23, 1.05-1.10.

실시예 54

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(3-메톡시-벤질)-메틸-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



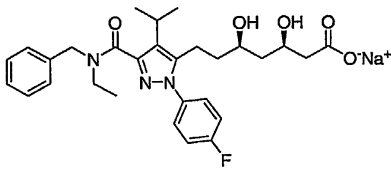
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

542.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.48-7.44, 7.40-7.11, 6.88-6.76, 4.71, 4.59, 4.50, 3.68, 3.59, 3.45, 2.89-2.86, 2.81, 2.80, 2.76-2.63, 2.58-2.52, 1.94-1.89, 1.74-1.68, 1.42-1.23, 1.17-1.12.

실시예 55

(3R,5R)-7-[5-(벤질-에틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



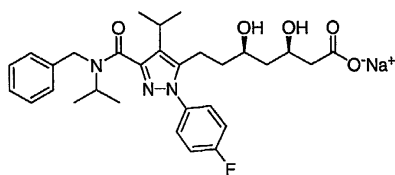
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

526.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.48-7.44, 7.39-7.32, 7.31-7.08, 4.71, 4.62, 4.47, 3.64-3.53, 3.51-3.39, 3.24-3.18, 2.95-2.80, 2.78-2.63, 2.62-2.49, 1.93-1.89, 1.73-1.67, 1.41-1.23, 1.22-1.08, 1.07-1.02.

실시예 56

(3R,5R)-7-[5-(벤질-이소프로필-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



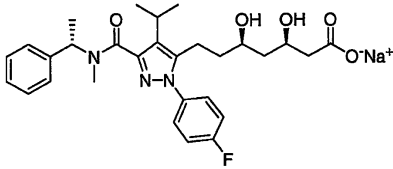
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

540.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.49-7.41, 7.38 -7.07, 4.71, 4.57, 4.44, 4.38-4.24, 4.09-4.03, 3.64-3.50, 3.47-3.28, 2.95-2.80, 2.77-2.63, 2.61-2.45, 2.24, 1.94-1.90, 1.74-1.65, 1.43-1.02.

실시예 57

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(1S-페닐-에틸)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



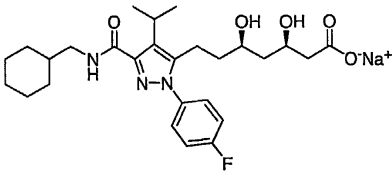
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

526.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.46-7.42, 7.35-7.12, 5.94-5.91, 5.25-5.21, 3.60-3.52, 3.46-3.41, 2.92-2.83, 2.71-2.65, 2.60, 2.54, 1.92-1.88, 1.72-1.66, 1.49-1.11.

실시예 58

(3R,5R)-7-[5-(시클로헥실메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



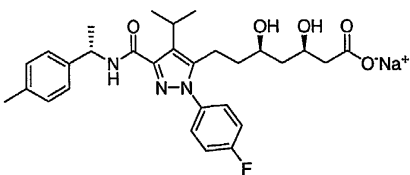
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

504.2 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.51-7.48 (m, 2 H), 7.33-7.28 (m, 2 H), 3.60-3.56 (m, 1 H), 3.44-3.40 (m, 1 H), 3.29-3.15 (m, 3 H), 2.98 (d, 2 H), 2.68-2.61 (m, 1 H), 2.52-2.46 (m, 1 H), 1.92-1.87 (m, 1 H), 1.72-1.66 (m, 2 H), 1.62-1.11 (m, 18 H)-.

실시예 59

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(1S-p-톨릴-에틸카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



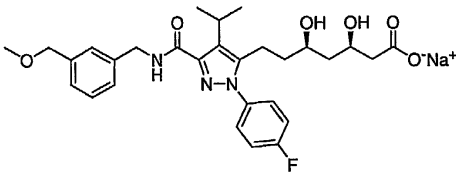
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

526.1 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.51-7.48 (m, 2 H), 7.32-7.27 (m, 2 H), 7.22-7.17 (m, 2 H), 7.03-7.01 (m, 2 H), 5.03-5.01 (m, 1 H), 3.60-3.56 (m, 1 H), 3.46-3.41 (m, 1 H), 2.68-2.46 (m, 1 H), 2.56-2.52 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.92-1.87 (m, 1 H), 1.72-1.67 (m, 1 H), 1.37-1.08 (m, 13 H).

실시예 60

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(3-메톡시페틸)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



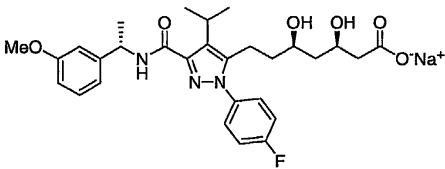
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

542.2 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.56 (t, 1 H), 7.55-7.52 (m, 2 H), 7.35-7.11 (m, 6 H), 4.73 (bs, 1 H), 4.37-4.33 (m, 4 H), 3.64-3.62 (m, 1 H), 3.48-3.46 (m, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 2.72-2.69 (m, 1 H), 2.59-2.45 (m, 1 H), 1.95 (dd, 1 H), 1.78-1.73 (m, 1 H), 1.40-1.13 (m, 10 H).

실시예 61

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[1S-(3-메톡시-페닐)-에틸]카르바모일}-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



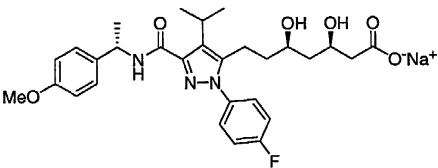
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

542.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.26 (bs, 1 H), 7.53-7.50 (m, 2 H), 7.33-7.29 (m, 2 H), 7.17-7.10 (m, 1 H), 6.91-6.88 (m, 2 H), 6.73-6.70 (m, 1 H), 5.05-5.01 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.61-3.57 (m, 1 H), 3.45-3.41 (m, 1 H), 2.71-2.65 (m, 1 H), 2.57-2.50 (m, 1 H), 1.93-1.88 (m, 1 H), 1.73-1.67 (m, 1 H), 1.37-1.11 (m, 13 H).

실시예 62

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[1S-(4-메톡시-페닐)-에틸]카르바모일}-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



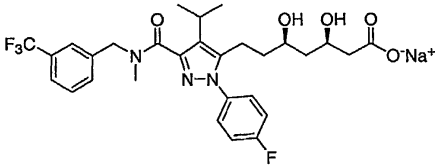
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

542.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.35 – 8.08 (m, 1 H), 7.65 – 7.40 (m, 2 H), 7.38 – 7.15 (m, 4 H), 6.93 – 6.70 (m, 2 H), 5.17 – 4.95 (m, 1 H), 4.80 – 4.60 (m, 1 H), 3.80 – 3.50 (s, 3 H), 2.80 – 2.58 (m, 1 H), 2.56 – 2.50 (m, 1 H), 2.40 – 2.18 (m, 1 H), 1.98 – 1.82 (m, 1 H), 1.79 – 1.63 (m, 1 H), 1.54 – 0.78 (m, 14 H).

실시예 63

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(3-트리플루오로메틸-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



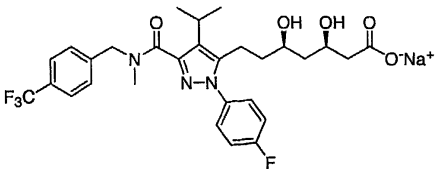
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

580.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.66-7.23, 4.71, 4.61, 3.58, 3.44, 3.27, 3.26, 2.61-2.44, 1.91-1.86, 1.71-1.65, 1.29-1.05.

실시예 64

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(4-트리플루오로메틸-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



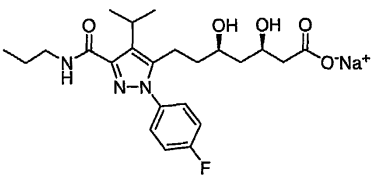
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

580.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.70-7.64, 7.5-7.44, 7.36-7.12, 4.71, 4.61, 3.59-3.56, 3.45-3.41, 2.86, 2.85, 2.73-2.43, 1.91-1.87, 1.71-1.66, 1.36-1.09.

실시예 65

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-프로필카르바모일-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



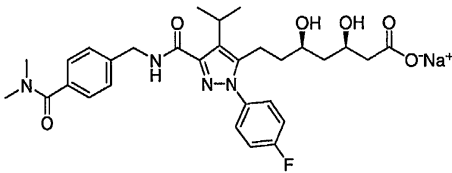
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

450.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.51-7.48 (m, 2 H), 7.33-7.28 (m, 2 H), 3.60-3.57 (m, 1 H), 3.46-3.41 (m, 1 H), 3.09 (t, 2 H), 2.68-2.64 (m, 1 H), 2.57-2.50 (m, 1 H), 1.93-1.88 (m, 1 H), 1.73-1.67 (m, 1 H), 1.43-1.10 (m, 12 H), 0.79 (t, 3 H).

실시예 66

(3R,5R)-7-[5-(4-디메틸카르바모일-베질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



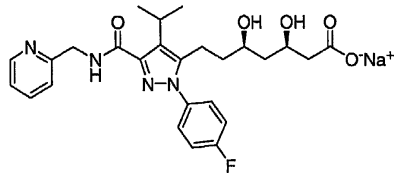
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

567.2 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.64-8.59 (m, 1 H), 7.67-7.35 (m, 4 H), 7.30-7.05 (m, 4 H), 4.72 (s, 1 H), 4.36 (d, 2 H), 3.65 – 3.35 (m, 2 H), 2.90 (s, 3 H), 2.82 (s, 3 H), 1.91-1.83 (m, 1 H), 1.75-1.62 (m, 1 H), 1.40 – 1.05 (m, 13 H).

실시예 67

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(피리딘-2-일메틸)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



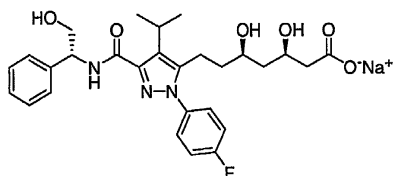
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

499.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.62 – 8.51 (m, 1 H), 8.45 – 8.37 (m, 1 H), 7.70 (t, 1 H), 7.62 – 7.40 (m, 2 H), 7.39 – 7.12 (m, 4 H), 4.73 (s, 1 H), 4.45 (d, 2 H), 3.63 – 3.55 (m, 1 H), 3.48 – 3.39 (m, 1 H), 2.80 – 2.62 (m, 1 H), 2.60 – 2.43 (m, 1 H), 1.92 – 1.88 (m, 1 H), 1.72 – 1.63 (m, 1 H), 1.50 – 1.02 (m, 12 H).

실시예 68

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-5-(2-히드록시-1R-페닐-에틸카르바모일)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



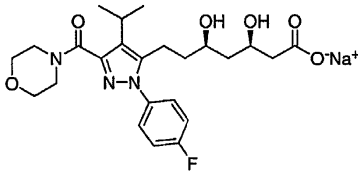
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

528.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.26 (d, 1 H), 7.54 (t, 1 H), 7.50 – 7.16 (m, 9 H), 5.12 -5.00 (m, 1 H), 4.97 – 4.92 (m, 1 H), 4.71 (m, 1 H), 3.70 – 3.50 (m, 2 H), 3.48 – 3.38 (m, 1 H), 3.22 – 3.05 (m, 1 H), 2.78 – 2.60 (m, 1 H), 2.58 – 2.48 (m, 1 H), 1.91 – 1.86 (m, 1 H), 1.73 – 1.67 (m, 1 H), 1.40 – 1.00 (m, 13 H).

실시예 69

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(모르폴린-4-카르보닐)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



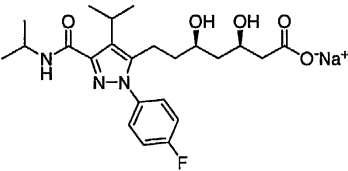
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

478.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.59 – 7.38, 7.36 – 7.11, 4.78 – 4.64, 3.64 – 3.44, 3.42 – 3.30, 2.98 – 2.80, 2.78 – 2.63, 2.60 – 2.38, 1.93 – 1.87, 1.72 – 1.66, 1.40 – 1.10.

실시예 70

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-이소프로필카르바모일-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



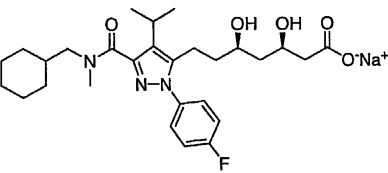
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

450.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.65 (d, 1 H), 7.52 – 7.45 (m, 2 H), 7.35 – 7.23 (m, 1 H), 4.70 (s 1 H), 4.03 – 4.93 (m, 1 H), 3.64 – 3.56 (m, 1 H), 3.42 – 3.38 (m, 1 H), 3.22 – 3.15 (m, 1 H), 2.73 – 2.60 (m, 1 H), 2.57 – 2.43 (m, 1 H), 1.94 – 1.89 (m, 1 H), 1.74 – 1.65 (m, 1 H), 1.40 – 1.17 (m, 9 H), 1.15 – 1.03 (m, 9 H).

실시예 71

(3R,5R)-7-[5-(시클로헥실메틸-메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



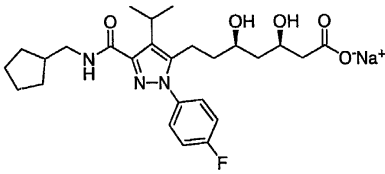
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

518.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.46-7.39, 7.32-7.26, 3.61-3.57, 3.44-3.41, 3.16-3.12, 2.85, 2.83, 2.68-2.60, 2.58-2.51, 1.92-1.87, 1.72-1.45, 1.39-1.23, 1.15-1.03, 0.94-0.91, 0.76-0.71.

실시예 72

(3R,5R)-7-[5-(시클로펜틸메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



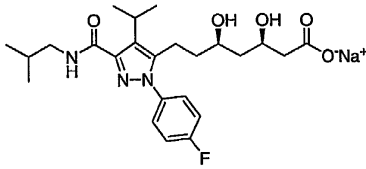
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

490.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.51-7.48 (m, 2 H), 7.32-7.28 (m, 2 H), 3.58-3.56 (m, 1 H), 3.48-3.43 (m, 1 H), 3.10 (d, 2 H), 2.68-2.61 (m, 1 H), 2.56-2.50 (m, 1 H), 2.08-2.03 (m, 1 H), 1.90-1.85 (m, 1 H), 1.69-1.64 (m, 1 H), 1.66-1.09 (m, 18 H).

실시예 73

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-5-이소부틸카르바모일-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



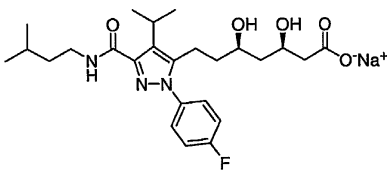
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

464.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.95 (bs, 1 H), 7.51-7.48 (m, 2 H), 7.32-7.28 (m, 2 H), 3.60-3.56 (m, 1 H), 3.45-3.43 (m, 1 H), 3.18-3.13 (m, 1 H), 2.96 (d, 2 H), 2.71-2.65 (m, 1 H), 2.56-2.52 (m, 1 H), 1.92-1.87 (m, 1 H), 1.88-1.74 (m, 2 H), 1.39-1.05 (m, 10 H), 0.79 (d, 6 H).

실시예 74

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(3-메틸-부틸카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



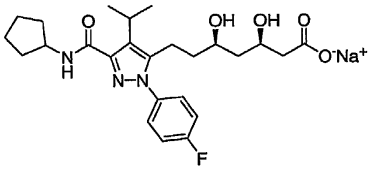
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

487.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.51-7.47 (m, 2 H), 7.32-7.28 (m, 2 H), 3.59-3.56 (m, 1 H), 3.44-3.24 (m, 1 H), 3.18-3.12 (m, 2 H), 2.67-2.61 (m, 1 H), 2.46-2.43 (m, 1 H), 1.90-1.86 (m, 1 H), 1.68-1.46 (m, 1 H), 1.55-1.51 (m, 1 H), 1.39-1.05 (m, 12 H), 0.82 (d, 6 H).

실시예 75

(3R,5R)-7-[5-시클로펜틸카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨염



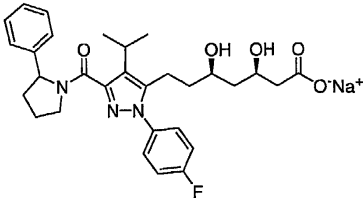
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

476.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.75 (d, 1 H), 7.51-7.47 (m, 2 H), 7.33-7.28 (m, 2 H), 4.70 (d, 1 H), 4.14-4.09 (m, 1 H), 3.59-3.51 (m, 1 H), 3.46-3.41 (m, 1 H), 3.18-3.13 (m, 1 H), 2.71-2.66 (m, 1 H), 2.56-2.50 (m, 1 H), 1.92-1.88 (m, 1 H), 1.81-1.70 (m, 3 H), 1.61-1.52 (m, 2 H), 1.43-1.39 (m, 2 H), 1.38-1.15 (m, 10 H).

실시예 76

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(2-페닐-피롤리딘-1-카르보닐)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨염



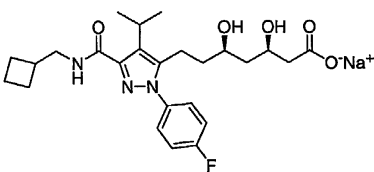
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

538.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) [부분입체이성질체의 혼합물] δ 7.51-7.47, 7.33-7.06, 6.93-6.92, 5.37-5.32, 5.14-5.11, 3.79-3.28, 2.96-2.89, 2.78-2.19, 1.92-1.56, 1.24-0.87.

실시예 77

(3R,5R)-7-[5-(시클로부틸메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨염



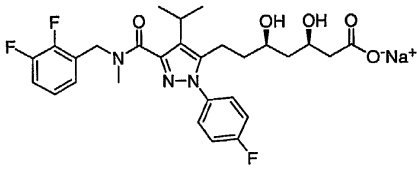
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

476.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.51-7.47 (m, 2 H), 7.32-7.27 (m, 2 H), 3.61-3.57 (m, 1 H), 3.44-3.41 (m, 1 H), 3.20-3.16 (m, 1 H), 2.67-2.63 (m, 1 H), 2.54-2.51 (m, 1 H), 1.92-1.84 (m, 3 H), 1.78-1.57 (m, 5 H), 1.41-1.06 (m, 1.06).

실시예 78

(3R,5R)-7-[5-[(2,3-디플루오로-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



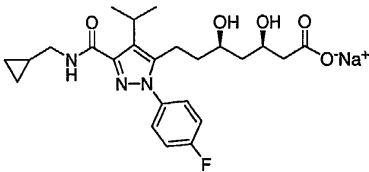
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

548.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) [25°C에서 회전이상질체의 혼합물] δ 7.48-7.01, 4.71-4.69, 3.59-3.57, 3.44, 2.88, 2.84-2.81, 2.72-2.68, 2.56-2.61, 1.92-1.88, 1.72-1.69, 1.40-1.24, 1.14-1.08.

실시예 79

(3R,5R)-7-[5-(시클로프로필메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



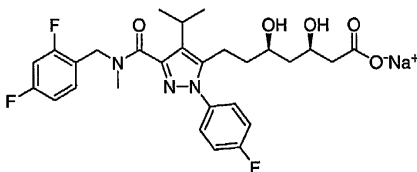
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

462.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.51-7.48 (m, 2 H), 7.32-7.28 (m, 2 H), 3.61-3.59 (m, 1 H), 3.43-3.41 (m, 1 H), 3.18-3.17 (m, 1 H), 3.01 (d, 2 H), 2.68-2.64 (m, 1 H), 2.56-2.49 (m, 1 H), 1.93-1.88 (m, 1 H), 1.73-1.67 (m, 1 H), 1.39-1.01 (m, 10 H), 0.33-0.29 (m, 2 H), 0.16-0.12 (m, 2 H).

실시예 80

(3R,5R)-7-[5-[(2,4-디플루오로-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



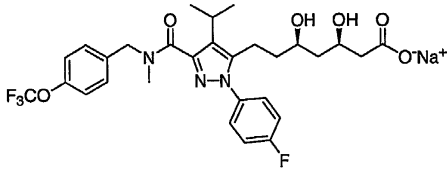
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

548.3 m/z (M+H); H-NMR (DMSO-d₆) [25°C에서 회전이상질체의 혼합물] δ 7.53-7.00, 4.71, 4.64, 4.60, 3.61-3.57, 3.44-3.42, 2.84, 2.81, 2.72-2.66, 2.56-2.53, 1.92-1.87, 1.72-1.66, 1.36-1.09.

실시예 81

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(4-트리플루오로메톡시-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



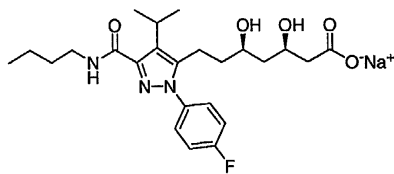
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

H-NMR

[25°C에서 회전이상질체의 혼합물] (DMSO-d₆) δ 7.51-7.25, 4.72, 4.67, 4.57, 3.66-3.61, 3.51-3.42, 2.90, 2.87, 2.76-2.71, 2.52-2.44, 1.96-1.91, 1.76-1.72, 1.39-1.08.

실시예 82

(3R,5R)-7-[5-부틸카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



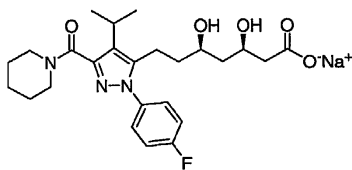
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

464.2 m/z (M+H); H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.97 (t, 3 H), 7.56 - 7.51 (m, 3 H), 7.35 - 7.31 (m, 2 H), 4.74 - 4.73 (m, 1 H), 3.69 - 3.59 (m, 1 H), 3.56 - 3.40 (m, 1 H), 3.21 - 3.12 (m, 3 H), 2.78 - 2.63 (m, 1 H), 2.60 - 2.43 (m, 1 H), 1.95 - 1.90 (m, 1 H), 1.75 - 1.69 (m, 1 H), 1.47 - 1.33 (m, 2 H), 1.31 - 1.21 (m, 12 H), 1.20 - 1.10 (m, 1 H), 0.85 (t, 3 H).

실시예 83

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(피페리딘-1-카르보닐)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



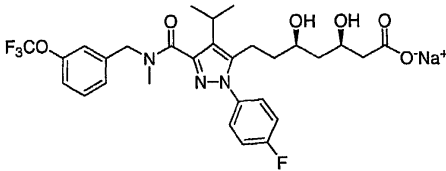
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

476.2 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.66–7.60, 7.50–7.41, 7.34–7.27, 4.75–4.68, 3.63–3.60, 3.59–3.55, 3.52–3.43, 2.95–2.82, 2.80–2.63, 2.61–2.45, 1.95–1.90, 1.74–1.68, 1.60–1.51, 1.46–1.43, 1.42–1.38, 1.36–1.25, 1.24–1.13.

실시예 84

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(3-트리플루오로메톡시-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



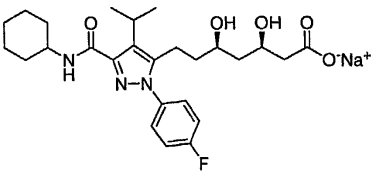
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

H-NMR (DMSO-*d*₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.66–7.25, 4.73, 4.69, 4.59, 3.66–3.59, 3.52–3.43, 2.87, 2.86, 2.76–2.71, 2.58–2.52, 1.94–1.89, 1.74–1.68, 1.34–1.08.

실시예 85

(3R,5R)-7-[5-시클로헥실카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



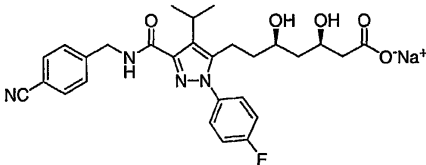
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

490.1 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.82–7.76 (m, 1 H), 7.59–7.43 (m, 2 H), 7.39–7.25 (m, 2 H), 4.78–4.64 (m, 1 H), 3.80–3.58 (m, 2 H), 3.56–3.40 (m, 1 H), 3.23–3.08 (m, 1 H), 2.78–2.60 (m, 1 H), 2.59–2.43 (m, 1 H), 1.96–1.86 (m, 1 H), 1.80–1.62 (m, 4 H), 1.60–1.43 (m, 1 H), 1.41–1.04 (m, 18 H).

실시예 86

(3R,5R)-7-[5-(4-시아노-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



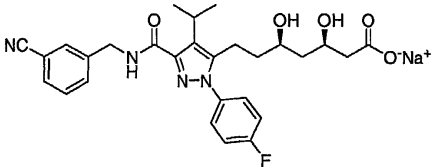
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

523.1 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.78 – 8.75 (m, 1 H), 7.78 – 7.74 (m, 2 H), 7.61 – 7.51 (m, 2 H), 7.49 – 7.40 (m, 2 H), 7.39 – 7.29 (m, 2 H), 4.76 – 4.71 (m, 1 H), 4.43 – 4.38 (m, 2 H), 3.68 – 3.58 (m, 1 H), 3.57 – 3.42 (m, 1 H), 3.23 – 3.16 (m, 2 H), 2.80 – 2.62 (m, 1 H), 2.61 – 2.50 (m, 1 H), 1.95 – 1.91 (m, 1 H), 1.75 – 1.68 (m, 1 H), 1.43 – 1.08 (m, 12 H).

실시예 87

(3R,5R)-7-[5-(3-시아노-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



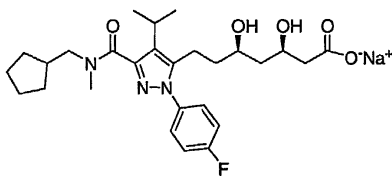
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

523.1 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.78 – 8.75 (m, 1 H), 7.77 – 7.60 (m, 2 H), 7.59 – 7.40 (m, 4 H), 7.38 – 7.23 (m, 2 H), 4.76 – 4.72 (m, 1 H), 4.43 – 4.38 (m, 2 H), 3.68 – 3.58 (m, 1 H), 3.57 – 3.42 (m, 1 H), 3.23 – 3.16 (m, 2 H), 2.80 – 2.62 (m, 1 H), 2.61 – 2.50 (m, 1 H), 1.95 – 1.91 (m, 1 H), 1.75 – 1.68 (m, 1 H), 1.43 – 1.08 (m, 12 H).

실시예 88

(3R,5R)-7-[5-(시클로헵틸메틸-메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



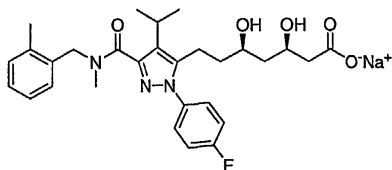
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

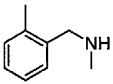
504 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.49-7.31, 3.65-3.61, 3.49-3.46, 3.36, 3.23, 2.89, 2.87, 2.74-2.72, 2.68-2.46, 2.28-2.21, 1.95-1.91, 1.76-1.16.

실시예 89

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2-메틸-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



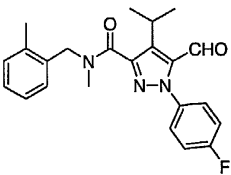
단계 A. 메틸-(2-메틸-벤질)-아민의 제조



MeOH 중 2-메틸벤즈알데히드 (10.0 g, 83.23 mmol)의 용액에 25°C에서 메틸아민 (H₂O 중의 40%, 25.85 g, 332.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 25°C에서 교반한 후에 0°C로 냉각시키고, NaBH₄ (6.30 g, 166.5 mmol)를 분획식으로 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 25°C로 가온하고, 추가 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 물 및 CH₂Cl₂를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 후, 유기 상을 농축시켜 다음 반응에 사용하기 충분한 순도의 오일로서 목적하는 메틸-(2-메틸-벤질)-아민 (10.49 g, 93.2%)을 수득하였다:

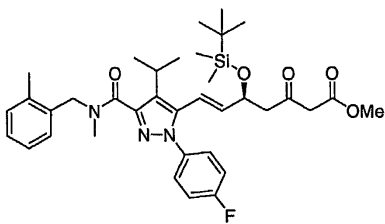
MS(APCI⁺) 136.3 m/z (M+H); H-NMR (CDCl₃) δ 7.35-7.08 (m, 3 H), 3.73 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H).

단계 B. 1-(4-플루오로-페닐)-5-포르밀-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 메틸-(2-메틸-벤질)-아미드의 제조



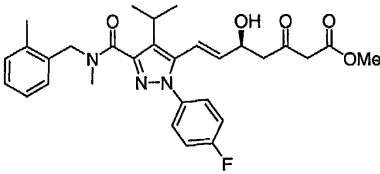
CH₂Cl₂ (100 mL) 중 1-(4-플루오로-페닐)-5-포르밀-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 (1.50 g, 5.43 mmol)의 용액에 25°C에서 EDCI (1.56 g, 8.14 mmol)를 첨가한 다음 HOBt·H₂O (1.25 g, 8.14 mmol)를 첨가하고, 반응물을 25°C에서 10분 동안 교반하였다. 후속적으로, 메틸-(2-메틸-벤질)-아민 (1.10 g, 8.14 mmol)을 첨가하고, 반응물을 25°C에서 추가 6시간 동안 교반하였다. 이어서 유기 층을 HCl, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시킨 후, 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (10-25% EtOAc/Hex)로 정제하여 오일로서 목적하는 1-(4-플루오로-페닐)-5-포르밀-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 메틸-(2-메틸-벤질)-아미드 (1.53 g, 71.6%)를 수득하였다: MS(APCI⁺) 394.2 m/z (M+H).

단계 C. 5-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2-메틸-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3-옥소-헵트-6-엔산 메틸 에스테르의 제조



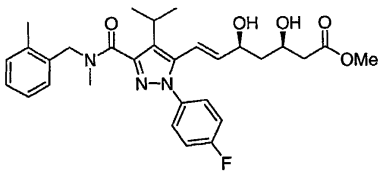
톨루엔 (80 mL) 중 1-(4-플루오로-페닐)-5-포르밀-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 메틸-(2-메틸-벤질)-아미드 (1.53 g, 3.89 mmol)의 용액에 3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-5-옥소-6-(트리페닐-5-포스파닐리덴)-헥산산 메틸 에스테르 (문헌 [Konoike, T.; Araki, Y. J. Org. Chem. 1994, 59, 7849-7854]에 공개된 방법에 따라 제조됨) (2.70 g, 5.06 mmol)를 첨가하고, 반응물을 16시간 동안 95°C로 가열하였다. 25°C로 냉각시킨 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 생성물을 실리카 겔 (20-30% EtOAc/Hex)의 패드를 통해 진행시켜 5-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2-메틸-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3-옥소-헵트-6-엔산 메틸 에스테르 (2.48 g, 98.1%)를 수득하였다: MS(APCI⁺) 650.4 m/z (M+H).

단계 D. 7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2-메틸-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-5-히드록시-3-옥소-헵트-6-엔산 메틸 에스테르의 제조



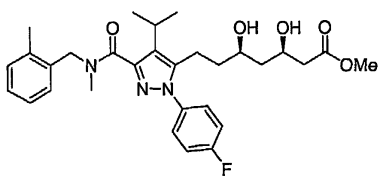
MeCN (40 mL) 중 5-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2-메틸-벤질)-카르바모일]}-2H-피라졸-3-일}-3-옥소-헵트-6-엔산 메틸 에스테르 (2.48 g, 3.82 mmol)의 용액에 25°C에서 HF (물 중의 48%, 2.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 25°C에서 교반하였다. 후속적으로, EtOAc (100 mL) 및 물 (100 mL)을 첨가하고, 유기 층을 분리하고, 건조시키고 농축시켰다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (30%-50% EtOAc-Hex)로 정제하여 7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2-메틸-벤질)-카르바모일]}-2H-피라졸-3-일}-5-히드록시-3-옥소-헵트-6-엔산 메틸 에스테르 (2.03 g, 98.0%)를 수득하였다: MS(APCI⁺) 536.4 m/z (M+H).

단계 E. 7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2-메틸-벤질)-카르바모일]}-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 메틸 에스테르의 제조



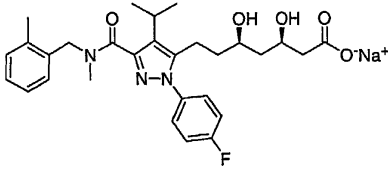
THF (100 mL)와 MeOH (30 mL) 중 7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2-메틸-벤질)-카르바모일]}-2H-피라졸-3-일}-5-히드록시-3-옥소-헵트-6-엔산 메틸 에스테르 (2.04 g, 3.81 mmol)의 용액에 -78°C에서 디에틸 메톡시보란 (1.0 M 용액, 4.95 mL, 4.95 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 -78°C에서 교반한 후에 NaBH₄ (166 mg, 4.38 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 -78°C에서 교반한 다음 0°C로 가온한 후에 빙초산 (0.5 mL)을 첨가하였다. 반응물을 EtOAc 및 물로 희석하고, 유기 층을 분리하고, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척한 다음 농축시켰다. 이어서 생성된 조 오일을 MeOH (50 mL) 중에 용해시킨 다음 다시 증발시켰다. 후속적으로 추가량의 MeOH (50 mL)를 첨가하고, 용액을 12시간 동안 25°C에서 교반한 후에 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (40-60% EtOAc/Hex)로 정제하여 7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2-메틸-벤질)-카르바모일]}-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 메틸 에스테르 (1.66 g, 81.1%)를 수득하였다: MS(APCI⁺) 538.4 m/z (M+H).

단계 F. 7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2-메틸-벤질)-카르바모일]}-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산 메틸 에스테르의 제조



MeOH (50 ml) 중 7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2-메틸-벤질)-카르바모일]}-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 메틸 에스테르 (1.190 g, 2.21 mmol)의 용액에 Pd-C (0.1 g)를 첨가하였다. 반응 용기를 진공으로 만들고, 질소로 플라쉬한 다음 (풍선을 통해) 수소로 충전시켰다. 반응물을 4시간 동안 25°C에서 교반하였다. 이어서 반응물을 질소로 플라쉬하고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (30-40% EtOAc/Hex)로 정제하여 7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2-메틸-벤질)-카르바모일]}-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산 메틸 에스테르 (0.792 g, 66%)를 수득하였다: MS(APCI⁺) 540.2 m/z (M+H).

단계 G. (3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2-메틸-벤질)-카르바모일]}-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염의 제조

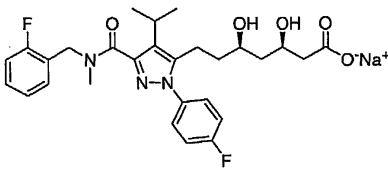


MeOH (5 ml) 중 7-[(2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2-메틸-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일)-3,5-디히드록시-헵탄산 메틸 에스테르 (0.7920 g, 1.47 mmol)의 용액에 NaOH 용액 (1.028 N, 1.50 ml, 1.54 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 25°C에서 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 톨루엔 (x3)과 공비혼합하여 건조시켰다. 이를 MeOH/CH₂Cl₂ 혼합물 (1:9, 10 ml) 중에 용해시키고, CH₂Cl₂ (15 ml)로 희석하였다. 숨을 통해 여과하고, 여과액을 농축시키고, 12시간 동안 Et₂O로 연마처리하였다. 생성물을 여과함으로써 단리하고, 12시간 동안 60°C에서 진공 하에 건조시켜 (3R,5R)-7-[(2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2-메틸-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일)-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염 (798 mg, 99%)을 수득하였다:

MS(APCI⁺) 526.3 m/z (M+H); H-NMR (DMSO-d₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.79 – 7.65, 7.58 – 7.46, 7.41 – 7.24, 7.22 – 7.07, 4.85 – 4.60, 3.62-3.58, 3.46-3.44, 2.89-2.85, 2.84, 2.74-2.66, 2.54-2.45, 2.29, 1.93-1.88, 1.73-1.67, 1.53-1.10.

실시예 90

(3R,5R)-7-[(5-[(2-플루오로-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염

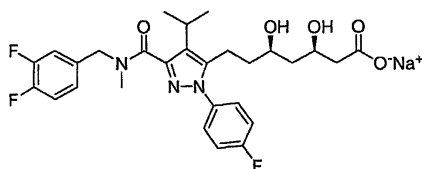


실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 530.3 m/z (M+H); H-NMR (DMSO-d₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.55-7.10, 4.74, 4.70, 4.67, 3.67-3.62, 3.51-3.44, 2.92, 2.88, 2.75-2.69, 2.59-2.53, 1.95-1.90, 1.75-1.69, 1.39-1.11.

실시예 91

(3R,5R)-7-[(5-[(3,4-디플루오로-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염

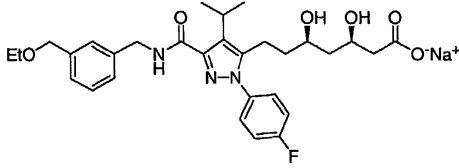


실시예 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 548.2 m/z (M+H); H-NMR (DMSO-d₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.50-7.21, 4.62, 4.50, 3.56-3.61, 3.51-3.45, 2.86, 2.84, 2.76-2.69, 2.54-2.50, 1.94-1.90, 1.75-1.71, 1.41-1.07.

실시예 92

(3R,5R)-7-[5-(3-에톡시메틸-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염

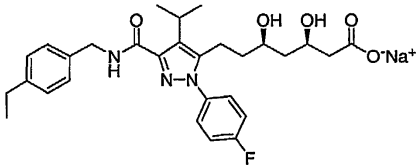


실시에 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 556.2 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.55-7.51 (m, 2 H), 7.34-7.30 (m, 2 H), 7.25-7.10 (m, 4 H), 4.37 (s, 2 H), 4.36 (s, 2 H), 3.66-3.61 (m, 1 H), 3.49-3.43 (m, 1 H), 3.41 (q, 2 H), 2.76-2.71 (m, 1 H), 2.57-2.51 (m, 1 H), 1.97-1.92 (m, 1 H), 1.77-1.71 (m, 1 H), 1.39-1.12 (m, 10 H), 1.09 (t, 3 H).

실시에 93

(3R,5R)-7-[5-(4-에틸-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



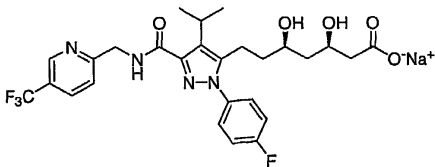
실시에 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

H-NMR

(DMSO-*d*₆) δ 7.55-7.51 (m, 2 H), 7.35-7.30 (m, 2 H), 7.23-7.10 (m, 4 H), 4.32 (s, 2 H), 3.65-3.60 (m, 1 H), 3.49-3.44 (m, 1 H), 3.23-3.21 (m, 1 H), 2.75-2.71 (m, 1 H), 2.69-2.61 (m, 1 H), 2.51 (q, 2 H), 1.97-1.92 (m, 1 H), 1.77-1.71 (m, 1 H), 1.39-1.14 (m, 10 H), 1.11 (t, 3 H).

실시에 94

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[5-(트리플루오로메틸-피리딘-2-일메틸)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염

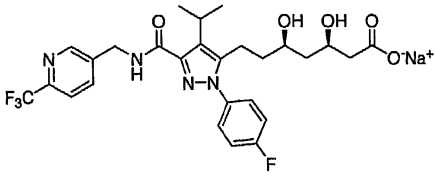


실시에 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 567.1 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.86 (s, 1 H), 8.78 (t, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 7.58 – 7.54 (m, 2 H), 7.48 (d, 1 H), 7.37 – 7.33 (m, 2 H), 4.80 – 4.73 (m, 1 H), 4.55 (d, 2 H), 3.70 – 3.58 (m, 1 H), 3.55 – 3.42 (m, 1 H), 3.24 – 3.20 (m, 1 H), 2.80 – 2.63 (m, 1 H), 2.61 – 2.42 (m, 1 H), 1.95 – 1.90 (m, 1 H), 1.75 – 1.69 (m, 1 H), 1.42 – 1.30 (m, 1 H), 1.29 – 1.20 (m, 10 H), 1.17 – 1.12 (m, 1 H).

실시에 95

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[6-(트리플루오로메틸-피리딘-3-일메틸)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염

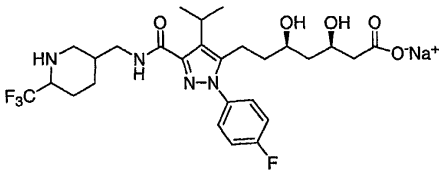


실시예 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 567.1 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.85 (t, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.86 (d, 1 H), 7.58 – 7.56 (m, 2 H), 7.39 – 7.34 (m, 2 H), 4.73 – 4.78 (m, 1 H), 4.51 (d, 2 H), 3.67 – 3.55 (m, 1 H), 3.45 – 3.45 (m, 1 H), 3.26 – 3.18 (m, 1 H), 2.80 – 2.68 (m, 1 H), 2.64 – 2.55 (m, 1 H), 1.97 – 1.92 (m, 1 H), 1.77 – 1.65 (m, 1 H), 1.42 – 1.21 (m, 10 H), 1.20 – 1.10 (m, 2 H).

실시예 96

(3R,5R)-7-((2-(4-(플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-((6-(트리플루오로메틸-피페리딘-3-일메틸)-카르바모일)-2H-피라졸-3-일)-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염

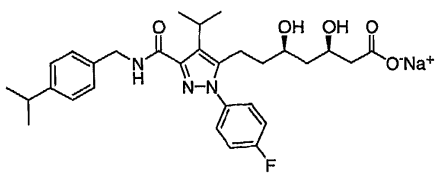


실시예 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 573.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) [부분입체이성질체의 혼합물] δ 8.11- 8.08, 7.54 – 7.40, 7.36 – 7.28, 4.76 – 4.63, 3.64 – 3.58, 3.51 – 3.40, 3.22 – 3.11, 3.03 – 2.96, 2.80 – 2.60, 2.59 – 2.47, 2.40 – 2.35, 1.95 – 1.90, 1.82 – 1.62, 1.60 – 1.40, 1.39 – 1.02.

실시예 97

(3R,5R)-7-((2-(4-(플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(4-이소프로필-벤질카르바모일)-2H-피라졸-3-일)-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염

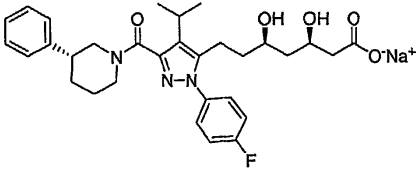


실시예 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 540.1 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.50 (t, 1 H), 7.54 – 7.50 (m, 3 H), 7.49 – 7.34 (m, 2 H), 7.32 – 7.11 (m, 3 H), 4.76 – 4.70 (m, 1 H), 4.31 (d, 1 H), 3.68 – 3.59 (m, 1 H), 3.50 – 3.41 (m, 1 H), 3.36 – 3.29 (m, 1 H), 3.24 – 3.16 (m, 1 H), 2.84 – 2.76 (m, 1 H), 2.75 – 2.63 (m, 1 H), 2.60 – 2.43 (m, 1 H), 1.95 – 1.90 (m, 1 H), 1.75 – 1.69 (m, 1 H), 1.42 – 1.30 (m, 1 H), 1.29 – 1.16 (m, 10 H), 1.13 (d, 6 H).

실시예 98

(3R,5R)-7-((2-(4-(플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(3R-페닐-피페리딘-1-카르보닐)-2H-피라졸-3-일)-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염

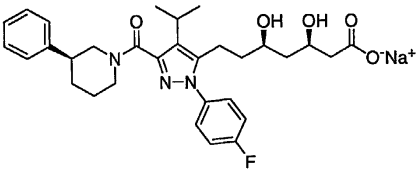


실시예 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 552.1 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] 7.52 ~ 7.43, 7.42 ~ 7.38, 7.36 ~ 7.03, 4.80 ~ 4.63, 4.60 ~ 4.50, 3.80 ~ 3.53, 3.50 ~ 3.33, 3.26 ~ 3.24, 3.20 ~ 3.02, 2.98 ~ 2.78, 2.76 ~ 2.44, 1.98 ~ 1.87, 1.84 ~ 1.61, 1.59 ~ 1.15.

실시예 99

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(3S-페닐-피페리딘-1-카르보닐)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



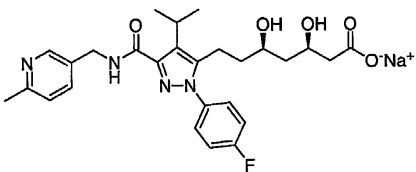
실시예 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

H-NMR

(DMSO-*d*₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.54-7.09, 4.74-4.72, 4.62-4.51, 3.78-3.57, 3.51-3.45, 3.08-3.02, 2.89-2.80, 2.79-2.49, 1.97-1.85, 1.83-1.61, 1.58-1.11.

실시예 100

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(6-메틸-피리딘-3-일메틸)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염

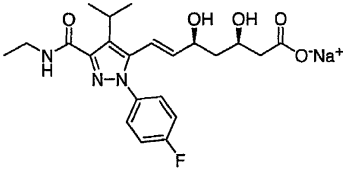


실시예 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺). 513.1 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.64 (t, 1 H), 8.34 (d, 1 H), 7.59 ~ 7.51 (m, 3 H), 7.49 ~ 7.38 (m, 1 H), 7.35 ~ 7.31 (m, 2 H), 7.15 (d, 1 H), 4.77 ~ 4.68 (m, 1 H), 4.32 (d, 2 H), 3.63 ~ 3.59 (m, 1 H), 3.49 ~ 3.40 (m, 1 H), 3.24 ~ 3.19 (m, 1 H), 2.76 ~ 2.62 (m, 1 H), 2.60 ~ 2.44 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 1.95 ~ 1.91 (m, 1 H), 1.75 ~ 1.70 (m, 1 H), 1.40 ~ 1.19 (m, 10 H), 1.19 ~ 1.11 (m, 1 H).

실시예 101

(3R,5R)-7-[5-에틸카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염

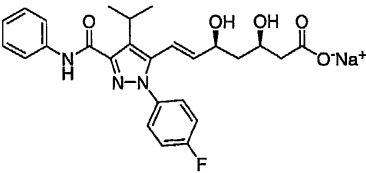


실시예 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 434.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.09–8.04 (m, 1 H), 7.50–7.46 (m, 2 H), 7.32–7.27 (m, 2 H), 7.22–7.12 (m, 1 H), 6.26 (d, 1 H), 5.66 (dd, 1 H), 5.13 (s, 1 H), 4.21–4.14 (m, 1 H), 3.65–3.55 (m, 1 H), 3.41–3.27 (m, 1 H), 3.23–3.15 (m, 2 H), 2.00–1.94 (m, 1 H), 1.80–1.75 (m, 1 H), 1.49–1.40 (m, 1 H), 1.38–1.07 (m, 8 H), 1.02 (t, 3 H).

실시예 102

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-페닐카르바모일-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 나트륨 염



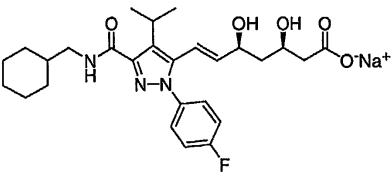
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

482.2 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.82–7.58 (m, 5 H), 7.43–7.23 (m, 4 H), 7.02 (t, 1 H), 6.17 (d, 1 H), 5.76 (t, 1 H), 4.95–4.71 (m, 1 H), 3.97–3.81 (m, 1 H), 3.58–3.41 (m, 1 H), 3.21–3.05 (m, 1 H), 2.55–2.39 (m, 1 H), 1.84–1.71 (m, 1H), 1.62 (m, 1 H), 1.40–1.08 (m, 8 H), 0.83–0.65 (m, 1 H).

실시예 103

(3R,5R)-7-[5-(시클로헥실메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 나트륨 염



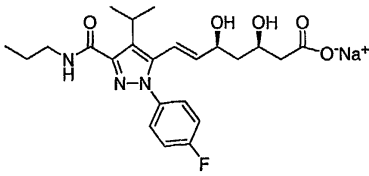
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

502.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.51-7.47 (m, 2 H), 7.33-7.28 (m, 2 H), 6.26 (d, 1 H), 5.68 (dd, 1 H), 4.19-4.16 (m, 1 H), 3.61-3.59 (m, 1 H), 3.42-3.39 (m, 1 H), 3.00 (d, 2 H), 1.97-1.92 (m, 2 H), 1.78-1.72 (m, 1 H), 1.63-0.88 (m, 19 H).

실시예 104

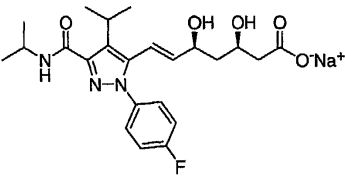
(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-프로필카르바모일-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 나트륨 염



실시에 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다: MS(APCI⁺) 448.3 m/z (M+H).

실시에 105

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-이소프로필카르바모일-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 나트륨 염



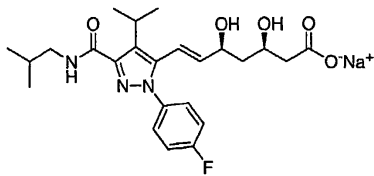
실시에 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

448.3 m/z (M+H); H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.83 – 7.77 (m, 1 H), 7.60 – 7.41 (m, 2 H), 7.40 – 7.22, (m, 2 H), 6.27 (d, 1 H), 5.71 – 5.14 (m, 1 H), 5.22 – 5.04 (m, 1 H), 4.26 – 4.10 (m, 1 H), 4.08 – 4.00 (m, 1 H), 3.67 – 3.51 (m, 1 H), 2.01 – 1.89 (m, 1 H), 1.82 – 1.70 (m, 1 H), 1.50 – 1.40 (m, 1 H), 1.37 – 1.05 (m, 15 H).

실시에 106

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-5-이소부틸카르바모일-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 나트륨 염



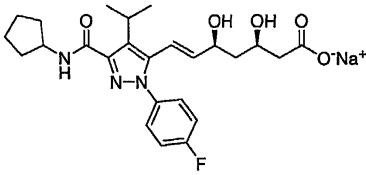
실시에 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

462.3 m/z (M+H); H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.05 (bs, 1 H), 7.51-7.48 (m, 2 H), 7.32-7.28 (m, 2 H), 6.26 (d, 1 H), 5.69 (dd, 1 H), 4.19-4.16 (m, 1 H), 3.62-3.58 (m, 1 H), 3.18 (d, 2 H), 1.96-1.92 (m, 1 H), 1.79-1.72 (m, 2 H), 1.48-1.41 (m, 1 H), 1.29-1.23 (m 7 H), 0.80 (d, 6 H).

실시에 107

(3R,5R)-7-[5-시클로헥틸카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 나트륨 염



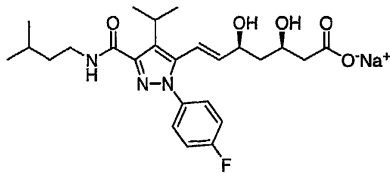
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

474.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.52-7.47 (m, 2 H), 7.31-7.27 (m, 2 H), 6.26 (d, 1 H), 5.68 (dd, 1 H), 4.16-4.10 (m, 2 H), 3.63-3.60 (m, 1 H), 3.21-3.15 (m, 1 H), 1.97-1.93 (m, 1 H), 1.79-1.73 (m, 4 H), 1.60-1.53 (m, 2 H), 1.47-1.40 (m, 4 H), 1.36-1.17 (m, 7 H).

실시예 108

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(3-메틸-부틸카르바모일)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 나트륨 염



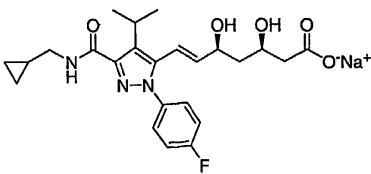
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다: (M+H);

H-

NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.01 (bs, 1 H), 7.50-7.47 (m, 2 H), 7.32-7.28 (m, 2 H), 6.26 (d, 1 H), 5.67 (dd, 1 H), 4.17-4.16 (m, 1 H), 3.16-3.59 (m, 1 H), 3.19-3.17 (m, 2 H), 1.97-1.92 (m, 1 H), 1.78-1.72 (m, 1 H), 1.56-1.49 (m, 3 H), 1.39-1.19 (m, 8 H), 0.82 (d, 6 H).

실시예 109

(3R,5R)-7-[5-(시클로프로필메틸-카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 나트륨 염



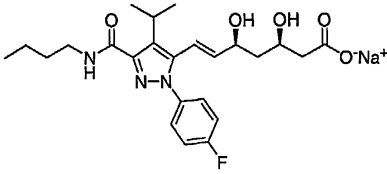
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

460.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.50-7.46 (m, 2 H), 7.31-7.27 (m, 2 H), 6.26 (d, 1 H), 5.56 (dd, 1 H), 4.19-4.16 (m, 1 H), 3.63-3.59 (m, 1 H), 3.30-3.26 (m, 1 H), 3.04 (d, 2 H), 1.95-1.90 (m, 1 H), 1.77-1.71 (m, 1 H), 1.39-1.10 (m, 8 H), 0.98-0.94 (m, 1 H), 0.34-0.31 (m, 2 H), 0.17-0.14 (m, 2 H).

실시예 110

(3R,5R)-7-[5-부틸카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 나트륨 염



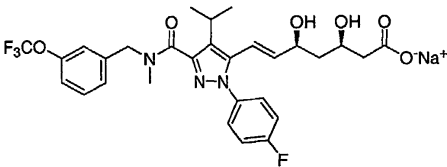
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

462.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.10 – 8.05 (m, 1 H), 7.52 – 7.47 (m, 2 H), 7.35 – 7.28 (m, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 6.31 – 6.27 (m, 1 H), 6.73 – 5.67 (m, 1 H), 5.16 (s, 1 H), 4.23 – 4.16 (m, 1 H), 3.65 – 3.58 (m, 1 H), 3.36 – 3.18 (m, 3 H), 2.03 – 1.95 (m, 1 H), 1.85 – 1.79 (m, 1 H), 1.53 – 1.33 (m, 3 H), 1.31 – 1.21 (m, 10 H), 0.85 (t, 3 H).

실시예 111

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(3-트리플루오로메톡시-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 나트륨 염



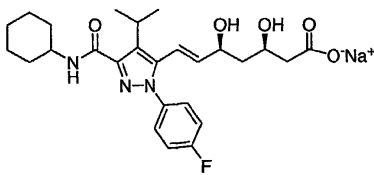
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

594.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.52-7.46, 7.36-7.25, 6.29-6.24, 5.86-5.73, 5.17, 4.71, 4.61, 4.24-4.21, 3.68-3.65, 2.91, 2.88, 1.99-1.95, 1.83-1.79, 1.49-1.12.

실시예 112

(3R,5R)-7-[5-시클로헥실카르바모일-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 나트륨 염



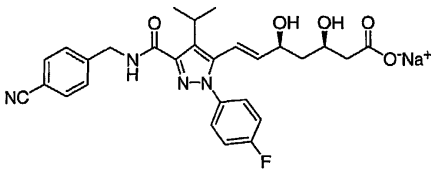
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

488.2 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.82 – 7.76 (m, 1 H), 7.58 – 7.43 (m, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.35 – 7.27 (m, 2 H), 6.29 (d, 1 H), 5.71 (dd, 1 H), 5.21 – 5.18 (m, 1 H), 4.21 – 4.18 (m, 1 H), 3.78 – 3.66 (m, 1 H), 3.65 – 3.60 (m, 1 H), 3.22 – 3.17 (m, 1H), 2.00 – 1.96 (m, 1 H), 1.82 – 1.60 (m, 4 H), 1.39 – 1.40 (m, 2 H), 1.38 – 1.02 (m, 15 H).

실시예 113

(3R,5R)-7-[5-(4-시아노-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 나트륨 염



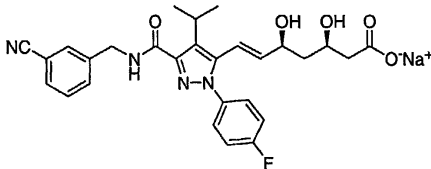
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

521.0 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.91 – 8.78 (m, 1 H), 7.95 – 7.70 (m, 2 H), 7.63 – 7.41 (m, 4 H), 7.40 – 7.23 (m, 2 H), 6.33 – 6.23 (m, 1 H), 5.80 – 5.64 (m, 1 H), 5.23 – 5.18 (m, 1 H), 4.45 – 4.35 (m, 2 H), 4.23 – 4.18 (m, 1 H), 3.64 – 3.58 (m, 1 H), 2.10 – 1.95 (m, 1 H), 1.82 – 1.71 (m, 1 H), 1.56 – 1.42 (m, 1 H), 1.40 – 1.05 (m, 10 H).

실시예 114

(3R,5R)-7-[5-(3-시아노-벤질카르바모일)-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 나트륨 염



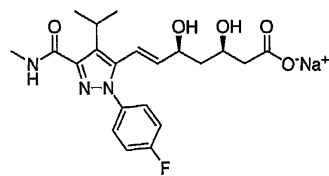
실시예 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

521.0 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.91 – 8.80 (m, 1 H), 7.70 – 7.62 (m, 2 H), 7.60 – 7.43 (m, 4 H), 7.37 – 7.32 (m, 2 H), 6.33 – 6.28 (m, 1 H), 5.78 – 5.72 (m, 1 H), 5.23 – 5.18 (m, 1 H), 4.45 – 4.35 (m, 2 H), 4.23 – 4.18 (m, 1 H), 3.64 – 3.59 (m, 1 H), 2.01 – 1.95 (m, 1 H), 1.81 – 1.71 (m, 1 H), 1.56 – 1.42 (m, 1 H), 1.40 – 1.05 (m, 10 H).

실시예 115

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-메틸카르바모일-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 나트륨 염

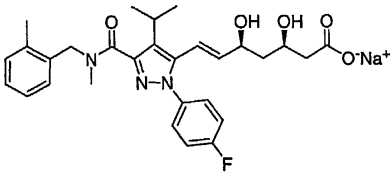


실시예 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 420.1 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.10 – 8.05 (m, 1 H), 7.53 – 7.50 (m, 2 H), 7.36 – 7.30, (m, 3 H), 6.33 – 6.28 (m, 1 H), 5.74 – 5.69 (m, 1 H), 5.22 – 5.15 (m, 1 H), 4.23 – 4.17 (m, 1 H), 3.70 – 3.60 (m, 1 H), 3.26 – 3.22 (m, 1 H), 2.71 (d, 3 H), 2.01 – 1.97 (m, 1 H), 1.83 – 1.77 (m, 1 H), 1.56 – 1.45 (m, 1 H), 1.33 – 1.06 (m, 9 H).

실시예 116

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2-메틸-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 나트륨 염

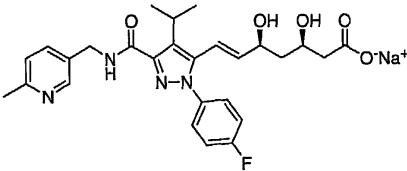


실시예 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 524.1 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.50 – 7.43, 7.42 – 7.40, 7.37 – 7.24, 7.21 – 7.11, 6.30 – 6.23, 5.86 – 5.75, 5.21 – 5.15, 4.68, 4.62, 4.24 – 4.18, 3.73 – 3.61, 3.07 – 2.97, 2.89, 2.86, 2.28, 2.15, 2.02 – 1.96, 1.83 – 1.76, 1.53 – 1.45, 1.41 – 1.26, 1.24 – 1.18.

실시예 117

(3R,5R)-7-{2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[(6-메틸-피리딘-3-일메틸)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일}-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 나트륨 염

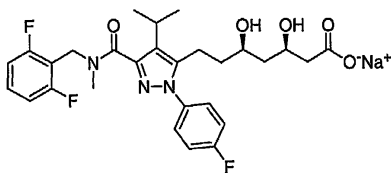


실시예 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 511.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.72 (t, 1 H), 8.35 (d, 1 H), 7.57 – 7.50 (m, 3 H), 7.35 – 7.33 (m, 3 H), 7.15 (d, 1 H), 6.29 (d, 1 H), 5.74 – 5.69 (m, 1 H), 5.21 – 5.15 (m, 1 H), 4.35 (d, 1 H), 4.22 – 4.18 (d, 1 H), 3.64 – 3.58 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.00 – 1.96 (m, 1 H), 1.82 – 1.76 (m, 1 H), 1.50 – 1.44 (m, 1 H), 1.32 – 1.24 (m, 8 H).

실시예 118

7-[5-[(2,6-디플루오로-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염

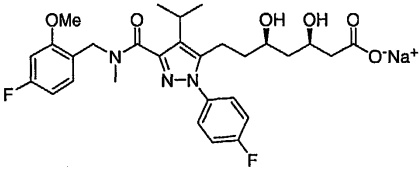


실시예 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 548.2 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.51 – 7.26, 7.12 – 7.03, 7.02 – 6.98, 4.82, 4.80 – 4.70, 3.63 – 3.58, 3.50 – 3.39, 2.93, 2.89 – 2.81, 2.80, 2.78 – 2.63, 2.60 – 2.45, 1.96 – 1.91, 1.76 – 1.70, 1.42 – 1.20, 1.19 – 1.04.

실시예 119

7-[5-[(4-플루오로-2-메톡시-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염

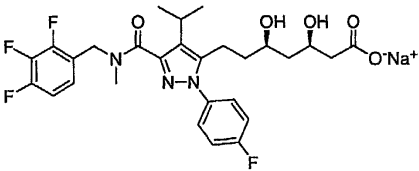


실시에 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 560.2 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.50 – 7.42, 7.35 – 7.20, 7.18 – 7.09, 6.88 – 6.81, 4.73, 4.61, 4.44, 3.78, 3.63 – 3.60, 3.50 – 3.42, 3.35 – 3.20, 2.95 – 2.85, 2.82, 2.80 – 2.63, 2.62 – 2.50, 1.96 – 1.92, 1.76 – 1.70, 1.33 – 1.22, 1.20 – 1.13.

실시에 120

7-(2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2,3,4-트리플루오로-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일)-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염

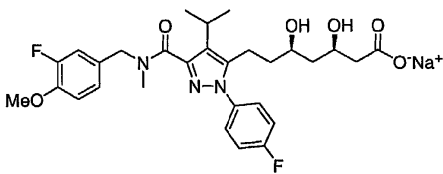


실시에 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 566.2 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.50-7.42, 7.34-7.12, 4.70, 4.68, 3.63-3.61, 3.47-3.42, 2.91, 2.89, 2.76-2.72, 2.69-2.65, 1.97-1.92, 1.77-1.72, 1.42-1.27, 1.18-1.13.

실시에 121

7-[5-[3-플루오로-4-메톡시-벤질]-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염

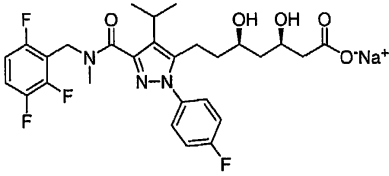


실시에 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 560.1 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.50 – 7.42, 7.33 – 7.25, 7.18 – 7.04, 4.72, 4.56, 4.43, 3.79, 3.77, 3.71 – 3.60, 3.51 – 3.40, 3.38 – 3.33, 2.95 – 2.83, 2.81, 2.78 – 2.63, 2.60 – 2.43, 1.96 – 1.92, 1.76 – 1.71, 1.42 – 1.21, 1.19 – 1.14.

실시에 122

7-(2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2,3,6-트리플루오로-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일)-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염

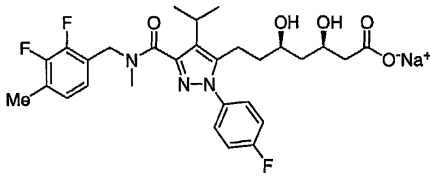


실시에 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 566.2 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.50 – 7.40, 7.37 – 7.25, 7.18 – 7.08, 7.06 – 7.00, 4.86, 4.76, 4.72, 3.64 – 3.57, 3.52 – 3.40, 3.24 – 3.21, 2.97, 2.93 – 2.76, 2.75 – 2.60, 2.58 – 2.48, 1.96 – 1.91, 1.76 – 1.70, 1.42 – 1.20, 1.18 – 1.00.

실시에 123

7-[5-[(2,3-디플루오로-4-메틸-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염

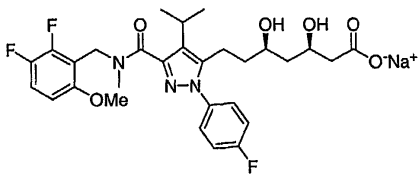


실시에 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 562.2 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.55-6.93, 4.73, 4.69, 4.66, 3.65-3.61, 3.49-3.45, 2.90, 2.87, 2.74-2.71, 2.69-2.67, 2.26, 2.23, 2.20, 1.95-1.90, 1.74-1.69, 1.45-1.12.

실시에 124

7-[5-[(2,3-디플루오로-6-메톡시-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염

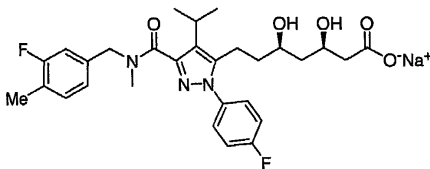


실시에 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 578.2 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.50-7.09, 6.84-6.76, 4.75, 4.70, 3.77, 3.68, 3.65-3.61, 3.51-3.47, 2.88, 2.74, 2.73-2.68, 2.59-2.56, 2.26, 1.97-1.91, 1.77-1.07.

실시에 125

7-[5-[(3-플루오로-4-메틸-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염

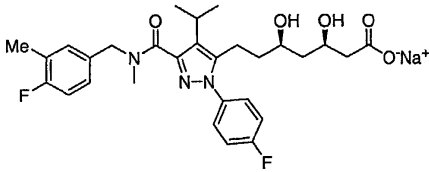


실시에 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 544.2 m/z (M+H); H-NMR (DMSO-d₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.75 – 7.40, 7.33 – 7.08, 7.06 – 6.98, 4.60, 4.48, 3.64 – 3.58, 3.45 – 3.38, 2.95 – 2.84, 2.82, 2.77 – 2.45, 2.18, 2.15, 1.96 – 1.91, 1.76 – 1.70, 1.43 – 1.22, 1.18 – 1.14.

실시에 126

7-[5-[(4-플루오로-3-메틸-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염

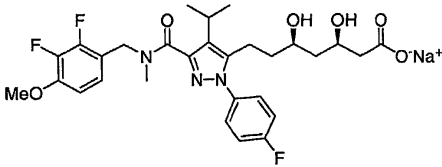


실시에 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 544.2 m/z (M+H); H-NMR (DMSO-d₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.65 – 7.40, 7.33 – 7.22, 7.18 – 7.02, 4.74, 4.58, 4.45, 3.64 – 3.58, 3.45 – 3.38, 2.95 – 2.84, 2.82, 2.77 – 2.45, 2.18, 2.15, 1.96 – 1.91, 1.76 – 1.70, 1.43 – 1.22, 1.18 – 1.14.

실시에 127

7-[5-[(2,3-디플루오로-4-메톡시-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염

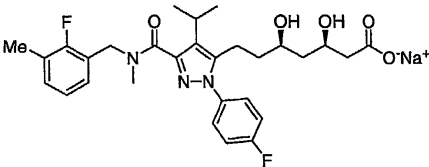


실시에 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 578.2 m/z (M+H); H-NMR (DMSO-d₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.58-7.57, 7.49-7.44, 7.33-7.29, 7.14-7.10, 7.03-6.95, 4.75, 4.66, 4.62, 3.83, 3.80, 3.64-3.60, 3.49-3.46, 2.89, 2.85, 2.74-2.67, 2.59-2.52, 1.94-1.90, 1.74-1.68, 1.42-1.11.

실시에 128

7-[5-[(2-플루오로-3-메틸-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염

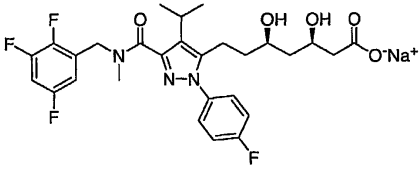


실시에 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 544.3 m/z (M+H); H-NMR (DMSO-d₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.50-7.48, 7.47-7.40, 7.33-7.27, 7.19-7.13, 7.07-6.97, 4.72, 4.68, 4.64, 3.64-3.62, 3.49-3.45, 2.91, 2.87, 2.76-2.72, 2.68-2.60, 2.21, 2.15, 1.96-1.92, 1.77-1.71, 1.57-1.29, 1.17-1.11.

실시예 129

7-(2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-[메틸-(2,3,5-트리플루오로-벤질)-카르바모일]-2H-피라졸-3-일)-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



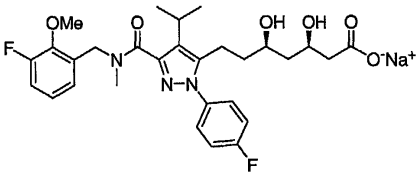
실시예 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

H-NMR

(DMSO-d₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.59, 7.51-7.40, 7.34-7.28, 6.97, 4.73-4.71, 3.62-3.60, 3.49-3.45, 2.93, 2.87, 2.76-2.72, 2.71-2.636, 1.94-1.90, 1.74-1.68, 1.43-1.26, 1.17-1.12.

실시예 130

7-[5-[3-플루오로-2-메톡시-벤질]-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염

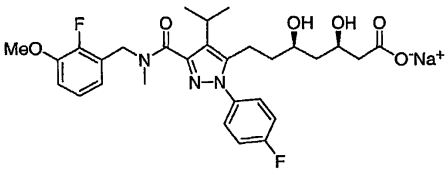


실시예 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 560.3 m/z (M+H); H-NMR (DMSO-d₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.50-7.26, 7.18-6.96, 4.73, 4.68, 4.63, 3.85, 3.70, 3.63-3.59, 3.49-3.42, 2.90, 2.87, 2.75-2.70, 2.61-2.57, 1.96-1.91, 1.76-1.70, 1.56-1.13.

실시예 131

7-[5-[2-플루오로-3-메톡시-벤질]-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염

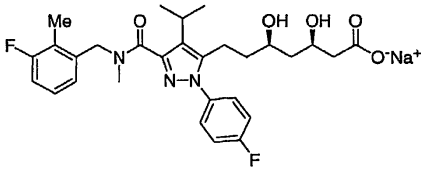


실시예 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 560.3 m/z (M+H); H-NMR (DMSO-d₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.55-7.39, 7.33-7.29, 7.09-7.01, 4.68, 4.65, 3.80, 3.76, 3.63-3.61, 4.47-3.45, 2.90, 2.86, 2.72-2.68, 2.52-2.49, 2.47, 2.46, 1.96-1.91, 1.76-1.70, 1.47-1.12.

실시예 132

7-[5-[3-플루오로-2-메틸-벤질]-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염

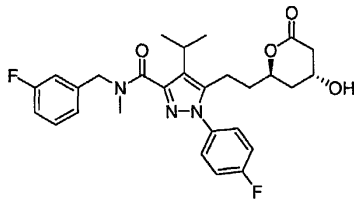


실시에 89의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 544.3 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.63, 7.51-7.47, 7.38-7.32, 7.29-7.14, 7.07-6.99, 4.74, 4.69, 4.63, 3.62-3.60, 3.48-3.45, 2.93-2.89, 2.87, 2.83, 2.73-2.70, 2.63-2.57, 2.18, 2.03, 1.93-1.89, 1.73-1.68, 1.37-1.12..

실시에 133

1-(4-플루오로-페닐)-5-[2-(4-히드록시-6-옥소-테트라히드로-피란-2-일)-에틸]-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 (3-플루오로-벤질)-메틸-아미드

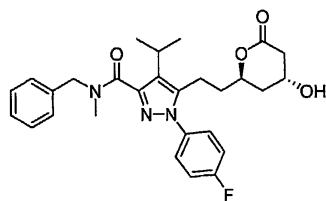


MeCN (50 ml) 중 7-[5-[(3-플루오로-벤질)-메틸-카르바모일]-2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염 (270 mg, 0.49 mmol)에 TFA (1.0 mL, 1.23 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 교반하고, HPLC에 의해 모니터링하였다. 2시간 후, 반응을 완료하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (150 ml)로 희석하고, H₂O, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (70% EtOAc/Hex)로 정제하여 1-(4-플루오로-페닐)-5-[2-(4-히드록시-6-옥소-테트라히드로-피란-2-일)-에틸]-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 (3-플루오로-벤질)-메틸-아미드 (210 mg, 84%)를 수득하였다:

MS(APCI⁺) 512.2 *m/z* (M+H); H-NMR (CDCl₃) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.40 - 7.21, 7.18 - 6.88, 4.72, 4.611, 4.58 - 4.48, 4.33 - 4.24, 2.98-2.93, 2.80 - 2.68, 2.63, 2.63 2.62, 2.61, 2.57, 2.56, 2.55, 2.17 - 2.14, 1.80 - 1.63, 1.61 - 1.58, 1.31 - 1.29.

실시에 134

1-(4-플루오로-페닐)-5-[2-(4-히드록시-6-옥소-테트라히드로-피란-2-일)-에틸]-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 벤질-메틸-아미드

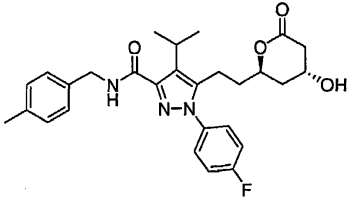


실시에 133의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 494.2 *m/z* (M+H); H-NMR (CDCl₃) [25°C에서 회전이성질체의 혼합물] δ 7.38 - 7.24, 7.17 - 7.10, 4.74, 4.61, 4.58 - 4.51, 4.33-4.28, 3.00 - 2.90, 2.80 - 2.70, 2.64 - 2.63, 2.62 - 2.57, 2.08 - 2.03, 1.75 - 1.63, 1.61-1.57, 1.32 - 1.28, 1.25 - 1.22.

실시에 135

1-(4-플루오로-페닐)-5-[2-(4-히드록시-6-옥소-테트라히드로-피란-2-일)-에틸]-4-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 4-메틸-벤질아미드

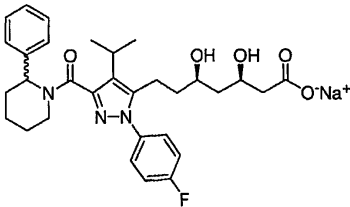


실시에 133의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺) 494.1 *m/z* (M+H); H-NMR (CDCl₃) δ 7.35 – 7.32 (m, 2 H), 7.24 – 7.10 (m, 6 H), 4.56 – 4.51 (m, 3 H), 4.32 – 4.30 (m, 1 H), 2.95 – 2.89 (m, 1 H), 2.79 – 2.72 (m, 1 H), 2.68 – 2.67 (m, 1 H), 2.59 – 2.54 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 1.83 – 1.56 (m, 3 H), 1.38 (d, 6 H).

실시에 136

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로-페닐)-4-이소프로필-5-(2-페닐-피페리딘-1-카르보닐)-2H-피라졸-3-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 나트륨 염



실시에 1의 방법과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다:

MS(APCI⁺)

552.2 *m/z* (M+H); H-NMR (DMSO-*d*₆) [부분인체이성질체의 혼합물] δ 7.68 – 7.43, 7.41 – 7.19, 5.93 – 5.83, 5.23 – 5.15, 4.78 – 4.69, 4.55 – 4.42, 3.70 – 3.58, 3.56 – 3.42, 2.99 – 2.83, 2.80 – 2.63, 2.62 – 2.51, 1.97 – 1.88, 1.86 – 1.63, 1.62 – 1.53, 1.49 – 1.12.

허여된 특허, 특허 출원 및 잡지 논문 등을 비롯하여 이에 제한되지 않는, 본원에 인용된 모든 간행물은 각각 전문이 참고로 본원에 도입되어 있다.

본 발명은 개시되어 있는 실시양태를 들어 상기에 기재되었지만, 당업자는 상세한 특정 실험이 단지 본 발명을 예시하는 것임을 쉽게 인지할 것이다. 따라서, 본 발명은 다만 하기 청구의 범위에 의해서만 제한된다.