



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년04월04일

(11) 등록번호 10-1608702

(24) 등록일자 2016년03월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 61/22 (2006.01) A61K 31/19 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01) C07D 213/64 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7025449

(22) 출원일자(국제) 2008년05월23일

심사청구일자 2013년05월09일

(85) 번역문제출일자 2009년12월04일

(65) 공개번호 10-2010-0017659

(43) 공개일자 2010년02월16일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2008/004112

(87) 국제공개번호 WO 2008/148468

국제공개일자 2008년12월11일

(30) 우선권주장

07290698.5 2007년06월05일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

EP01736467 A1\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

사노피

프랑스 75008 파리 튀 라 보에티에 54

(72) 발명자

피에 토마스

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스  
스 도이칠란트 게엠베하

게를라흐 우베

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스  
스 도이칠란트 게엠베하

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장훈

전체 청구항 수 : 총 9 항

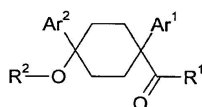
심사관 : 이연주

(54) 발명의 명칭 디(헥테로)아릴사이클로헥산 유도체, 이들의 제조방법, 이들의 용도 및 이들을 포함하는 약제학적 조성물

## (57) 요약

본 발명은 화학식 I의 디(헥테로)아릴사이클로헥산 유도체에 관한 것이다.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

Ar¹, Ar², R¹ 및 R²는 청구의 범위에서 지시된 의미를 갖는다.

화학식 I의 화합물은 심근에서 ATP-민감성 칼륨 채널을 억제하는 유용한 약제학적 활성 화합물이고, 예를 들어, 심혈관계 장애, 예를 들어, 관상동맥 심장 질환, 심부전 또는 심근중에서 발생할 수 있는 부정맥 또는 심장 수축성 감소를 치료하는데 적합하다. 특히, 이들은 심장 돌연사의 예방에 적합하다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 제조방법 및 이들을 제조하기 위한 중간체, 이들의 용도 및 이들을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

(72) 발명자

**그레트츠크 디르크**

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스  
도이칠란트 게엠베하

**클레만 하인츠-베르너**

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스  
도이칠란트 게엠베하

**파이퍼-마렉 슈테파니아**

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스  
도이칠란트 게엠베하

**블레르트 헨닝**

독일 23795 바트 제게베르크 암 일제 36아

**알텐뷔르제르 장-미셸**

프랑스 에프-75013 파리 아베뉴 드 프랑스 174 데  
파르트망 브레베 사노피-아벤티스

**말라르 세르지오**

프랑스 에프-75013 파리 아베뉴 드 프랑스 174 데  
파르트망 브레베 사노피-아벤티스

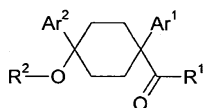
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

화학식 I의 화합물, 임의의 이들의 입체이성체 형태 또는 입체이성체 형태의 임의 비의 혼합물, 또는 생리학적으로 허용되는 이들의 염.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

$Ar^1$ 은, 할로젠,  $(C_1-C_5)$ -알킬,  $(C_3-C_6)$ -사이클로알킬- $C_nH_{2n}-$ ,  $Ar^3$ ,  $(C_1-C_5)$ -알킬-O-, -O- $(C_1-C_3)$ -알킬-O-,  $(C_3-C_6)$ -사이클로알킬-S(O)<sub>f</sub>- 및  $(C_1-C_5)$ -알킬-S(O)<sub>k</sub>-로 이루어진 시리즈(series)로부터의 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐이고, 여기서,  $Ar^1$ 에서 모든 알킬 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고, 상기 치환체가 -O- $(C_1-C_3)$ -알킬-O-인 경우, 양 말단은 페닐 또는 피리디닐 상의 2개의 인접한 탄소원자에 결합되어 있고;

$Ar^2$ 는, 할로젠, 시아노,  $(C_1-C_5)$ -알킬,  $(C_3-C_6)$ -사이클로알킬- $C_nH_{2n}-$ ,  $Ar^3$ ,  $(C_1-C_5)$ -알킬-O-, -O- $(C_1-C_3)$ -알킬-O-,  $(C_3-C_6)$ -사이클로알킬-S(O)<sub>f</sub>- 및  $(C_1-C_5)$ -알킬-S(O)<sub>k</sub>-로 이루어진 시리즈로부터의 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고, 여기서,  $Ar^2$ 에서 모든 알킬 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고, 상기 치환체가 -O- $(C_1-C_3)$ -알킬-O-인 경우, 양 말단은 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴 상의 2개의 인접한 탄소원자에 결합되어 있고;

$Ar^3$ 은, 할로젠,  $(C_1-C_5)$ -알킬,  $(C_1-C_5)$ -알킬-O-, -O- $(C_1-C_3)$ -알킬-O- 및  $(C_1-C_5)$ -알킬-S(O)<sub>m</sub>-로 이루어진 시리즈로부터의 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐이고, 여기서,  $Ar^3$ 에서 모든 알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고, 상기 치환체가 -O- $(C_1-C_3)$ -알킬-O-인 경우, 양 말단은 페닐 또는 피리디닐 상의 2개의 인접한 탄소원자에 결합되어 있고;

$Ar^4$ 는, 할로젠,  $(C_1-C_5)$ -알킬,  $(C_1-C_5)$ -알킬-O- 및  $(C_1-C_5)$ -알킬-S(O)<sub>n</sub>-로 이루어진 시리즈로부터의 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된 페닐, 피리디닐 또는 피리미디닐이고, 여기서,  $Ar^4$ 에서 모든 알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고;

$R^1$ 은  $R^4$ -O- 또는  $R^5R^6N$ -이고;

$R^2$ 는 수소,  $(C_1-C_8)$ -알킬,  $Ar^4$ ,  $R^{17}$ -O- $(C_1-C_8)$ -알킬-, Het- $C_nH_{2n}-$  또는  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_nH_{2n}-$ 이고, 여기서,  $R^2$ 에서 모든 알킬 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고;

$R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 은 모두 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 수소,  $(C_1-C_5)$ -알킬 또는  $(C_3-C_6)$ -사이클로알킬- $C_nH_{2n}-$ 이고, 여기서,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 에서 모든 알킬 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고;

$R^{17}$ 는 수소,  $(C_1-C_5)$ -알킬 또는  $(C_3-C_6)$ -사이클로알킬- $C_nH_{2n}-$ 이고, 여기서,  $R^{17}$ 에서 모든 알킬 그룹 및 사이클로알

킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고;

Het는 환 헤테로원자로서 1개의 산소원자를 함유하고 환 탄소원자를 통해 결합되고 페닐 및  $(C_1-C_5)$ -알킬로 이루어진 시리즈로부터의 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 임의로 치환된, 모노사이클릭 4원 내지 7원 포화 환의 잔기이고, 여기서, Het에서 페닐 그룹은 할로젠,  $(C_1-C_5)$ -알킬 및  $(C_1-C_5)$ -알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터의 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환되고, Het 및, Het에서 모든 알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고;

헤테로아릴은 티에닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, [1,2,4]트리아졸릴, 티아졸릴, 피리디닐, 인돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조이미다졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조이미다졸릴, 이미다조[4,5-b]피리디닐, 퀴놀리닐 및 이소퀴놀리닐로 이루어진 시리즈로부터의 모노사이클릭 5원 또는 6원 방향족 환 시스템 또는 바이사이클릭 9원 또는 10원 방향족 환 시스템의 잔기이고;

f, k, m 및 n은 모두 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 0, 1 또는 2이고;

p, q 및 v는 모두 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 0, 1 또는 2이고;

u는 0, 1, 2 또는 3이고;

여기서, 모든 사이클로알킬 그룹은 임의의 다른 치환체와 독립적으로 하나 이상의 동일하거나 상이한  $(C_1-C_4)$ -알킬 치환체로 임의로 치환되고;

단, 동시에  $R^1$ 이 하이드록시이고  $R^2$ 가 수소인 경우,  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 는, 둘 다 치환되지 않은 페닐일 수 없다.

## 청구항 2

제1항에 있어서,  $Ar^1$ 이 할로젠,  $(C_1-C_5)$ -알킬,  $(C_3-C_6)$ -사이클로알킬- $C_nH_{2n-}$ ,  $Ar^3$ ,  $(C_1-C_5)$ -알킬-O-,  $-O-(C_1-C_3)$ -알킬-O-,  $(C_3-C_6)$ -사이클로알킬-S(O) $_f$ - 및  $(C_1-C_5)$ -알킬-S(O) $_k$ -로 이루어진 시리즈로부터의 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서,  $Ar^1$ 에서 모든 알킬 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고, 상기 치환체가  $-O-(C_1-C_3)$ -알킬-O-인 경우, 양 말단은 페닐 상의 2개의 인접한 탄소원자에 결합되어 있는, 화학식 I의 화합물, 임의의 이들의 입체이성체 형태 또는 입체이성체 형태의 임의 비의 혼합물, 또는 생리학적으로 허용되는 이들의 염.

## 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,  $Ar^2$ 가, 할로젠, 시아노,  $(C_1-C_5)$ -알킬,  $(C_3-C_6)$ -사이클로알킬- $C_nH_{2n-}$ ,  $Ar^3$ ,  $(C_1-C_5)$ -알킬-O-,  $-O-(C_1-C_3)$ -알킬-O-,  $(C_3-C_6)$ -사이클로알킬-S(O) $_f$ - 및  $(C_1-C_5)$ -알킬-S(O) $_k$ -로 이루어진 시리즈로부터의 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된 페닐 또는 헤테로아릴이고, 여기서,  $Ar^2$ 에서 모든 알킬 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고, 상기 치환체가  $-O-(C_1-C_3)$ -알킬-O-인 경우, 양 말단은 페닐 또는 헤테로아릴 상의 2개의 인접한 탄소원자에 결합되어 있는, 화학식 I의 화합물, 임의의 이들의 입체이성체 형태 또는 입체이성체 형태의 임의 비의 혼합물, 또는 생리학적으로 허용되는 이들의 염.

## 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,  $Ar^2$ 가, 할로젠, 시아노,  $(C_1-C_5)$ -알킬,  $(C_3-C_6)$ -사이클로알킬- $C_nH_{2n-}$ ,  $Ar^3$ ,  $(C_1-C_5)$ -알킬-O-,  $-O-(C_1-C_3)$ -알킬-O-,  $(C_3-C_6)$ -사이클로알킬-S(O) $_f$ - 및  $(C_1-C_5)$ -알킬-S(O) $_k$ -로 이루어진 시리즈로부터의 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된 페닐 또는 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 여기서,  $Ar^2$ 에서 모든 알킬 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고, 상기 치환체가  $-O-(C_1-C_3)$ -알킬-O-인 경우, 양 말단은 페닐 또는 모노사이클릭 헤테로아릴 상의 2개의 인접한 탄소원자에 결합되어 있는, 화학식 I의 화합물, 임의의 이들의 입체이성체 형태 또는 입체이성체 형태의 임의 비의 혼합물,

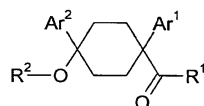


삭제

## 발명의 설명

본 발명은 화학식 I의 디(헤테로)아릴사이클로헥산 유도체에 관한 것이다.

### 화학식 I



상기 화학식 I에서,

$Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $R^1$  및  $R^2$ 는 청구의 범위에서 지시된 의미를 갖는다.

화학식 I의 화합물은 심근에서 ATP-민감성 칼륨 채널을 억제하는 유용한 약제학적 활성 화합물이고, 예를 들어, 심혈관계 장애, 예를 들어, 관상동맥 심장 질환, 심부전 또는 심근증에서 발생할 수 있는 부정맥 또는 심장의 수축성 감소를 치료하는데 적합하다. 특히, 이들은 심장 돌연사의 예방에 적합하다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 제조방법 및 이들을 제조하기 위한 중간체, 이들의 용도 및 이들을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

혈당 강하 작용 또는 저혈당 작용이 특정 벤젠설폰일우레아에 대해 기재되었다. 진성 당뇨병 치료용 제제로서 치료학적으로 사용되는 글리벵클라미드는 이러한 저혈당 설폰일우레아의 원형으로 간주된다. 글리벵클라미드는 ATP-민감성 칼륨 채널(KATP 채널)을 차단하고, 연구에서 이러한 칼륨 채널 조사 수단으로서 작용한다. 이의 저혈당 작용 이외에, 글리벵클라미드는 지금까지 이들 중에서 심장에서의 항세동성 작용을 치료학적으로 사용할 수 없는 기타 작용을 추가로 나타낸다. 글리벵클라미드를 사용하는 부정맥 또는 심실 세동 또는 이의 전단계의 치료에서, 많은 경우에 이 물질에 의해 동시에 생성된 뚜렷한 혈당 강하 작용은 환자의 상태를 추가로 악화시킬 수 있어 바람직하지 않거나 심지어 위험하여 임상적으로 글리벵클라미드는 일반적으로 항부정맥제로서 적합하지 않다.

각종 공보, 예를 들어, 미국 특허 US-A 제5574069호, US-A 제5698596호, US-A 제5476850호, US-A 제5652268호, US-B 제6410573호, 문헌[참조: Goegel et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 286, 1453 -1464 (1998), Billman et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 286, 1465 -1473 (1998), 또는 Billman et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 309, 182 -192 (2004)]으로부터, 심근 KATP 채널(동형 SUR2A/Kir6.2)을 선택적으로 차단하고 혈관 및 폐장과 같은 기타 기관에서 KATP 채널에서 단지 약간 작용하고 단지 약간의 혈당 저하 작용을 나타내는 항세동성 벤젠설폰일우레아 및 -티오우레아가 공지되었다. US-B 제6414030호에는 자율 신경계에서의 이들 화합물의 일부의 작용이 기재되어 있다. 그러나, 심근 KATP 채널을 차단하고 유리한 약력학적 및 약동학적 성질 프로파일을 갖고, 특히 심장 박동 방해 및 이의 후유증, 예를 들어, 심장 돌연사 또는, 특히 허혈 상태에서 약화된 심장력(heart power)의 치료에 적합한 추가의 화합물이 필요하다. 놀랍게도, 본 발명의 화학식 I의 1,4-디(헤테로)아릴사이클로헥산 유도체가 목적하는 성질을 갖는 것으로 밝혀졌다.

$Ar^1$  및  $Ar^2$ 가 동시에 치환되지 않은 페닐이고,  $R^1$ 이 하이드록시인 화학식 I의 특정 화합물, 즉 이하 추가의 화합물의 정의에서,  $R^1$ 이  $R^4-O-$ 이고, 여기서  $R^4$ 는 수소이고,  $R^2$ 가 수소인 화합물, 즉 화합물 4-하이드록시-1,4-디페닐사이클로헥산카복실산은 이미 문헌[참조: Rubin et al., J. Am. Chem. Soc. 68, 828 -832 (1946)]에 기재되어 있다. 이는 진정 작용 또는 진통 작용을 갖는 1-아릴사이클로헥산카복실산의 조사 도중 제조되었지만, 이 화합물의 약물학적 작용은 기재되어 있지 않다.

국제공개공보 제WO 93/19749호에, 종양 괴사 인자 또는 포스포디에스테라제 IV의 억제제이고 알레르기 및 염증 질환의 치료에 적합하고, 광범위한 포괄적 정의가 그룹  $Ar^1$  및  $Ar^2$  중의 하나가 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴 및 티아디아졸릴로 이루어진 시리즈(series)로부터 특정 헤테로방향족 그룹이고, 그룹  $Ar^1$  및  $Ar^2$  중의 나머지가 특정하게 치환된 페닐 그룹이고,  $R^2$ 가 수소 또는 불소

에 의해 임의로 일- 내지 삼치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬인 본 발명의 화학식 I의 특정 화합물을 포함하는 페닐사이클로hexan 유도체가 기재되어 있다. 국제공개공보 제W0 93/19749호에서 포괄적으로 정의된 화합물에서 특정하게 치환된 페닐 그룹은 특히 임의로 플루오로-치환된 알킬-O- 그룹 또는 HO-알킬-O- 그룹일 수 있는 치환체를 3위치에 필수적으로 포함하고, 4위치에 특히 할로젠 원자, 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬-O-, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬-S-, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬-S(O)- 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬-S(O)<sub>2</sub>-로 이루어진 시리즈로부터의 임의로 플루오로 치환된 그룹일 수 있는 치환체를 필수적으로 포함하고, 추가의 치환체를 임의로 포함할 수 있다. 국제공개공보 제W0 99/34797호 및 제W0 99/34798호에서, 다발성 경화증 및 COPD(만성 폐색성 폐 질환)를 치료하기 위한 국제공개공보 제W0 93/19749호에 기술된 화합물의 용도가 기재되어 있다. 본 발명의 화학식 I의 특정 화합물은 문헌에 기재되어 있지 않다.

[0010] EP 제1264829호에는 포스포디에스테라제 IV의 억제제이고, 예를 들어, 염증성 알레르기 질환, 예를 들어, 기관지 천식 치료에 적합하고, 매우 광범위한 포괄적 정의가 그룹 Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup> 중의 하나가 헤테로아릴 그룹이고, 그룹 Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup> 중의 나머지가 2 및 3 위치에 2가 치환체 -O-알킬-O-를 필수적으로 포함하고, 4 위치에 특히 임의로 치환된 알콕시 그룹일 수 있는 치환체를 필수적으로 포함하고, 6 위치에 추가의 치환체로서 할로젠 원자를 임의로 포함할 수 있는 특정하게 치환된 페닐 그룹인 본 발명의 화학식 I의 특정 화합물을 포함하는 산소-함유 헤테로사이클이 기재되어 있다. 본 발명의 화학식 I의 특정 화합물은 EP 제1264829호에 기재되어 있지 않다.

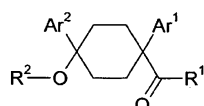
[0011] 국제공개공보 제W0 01/87866호에는 타키닌 길항제이고, 예를 들어, CNS 장애, 예를 들어, 우울 또는 불안, 통증 또는 염증성 장애의 치료에 적합하고 광범위한 포괄적 정의가 Ar<sup>1</sup>이 페닐 또는 피리딜이고, Ar<sup>2</sup>가 헤테로아릴 그룹이고, R<sup>2</sup>가 수소인 본 발명의 화학식 I의 화합물에 관련된 화합물을 포함하는 사이클로hexan 유도체가 기재되어 있다. 국제공개공보 제W0 01/87866호에 기재된 약물학적 활성 화합물은 사이클로hexan 환에 직접 결합된 페닐 그룹 또는 피리딜 그룹 이외에, 사이클로hexan 환 상의 동일 위치에 링커 그룹을 통해 사이클로hexan 환에 결합된 추가의 페닐 그룹을 포함한다. 국제공개공보 제W0 01/87866호에 기재된 약물학적 활성 화합물을 합성하기 위한 출발 화합물은 1-페닐사이클로hexan카복실산일 수 있지만, 약물학적 작용은 기재되어 있지 않다. 사이클로hexan 환의 4-위치에 헤테로아릴 그룹 및 하이드록시 그룹을 포함하고 3-위치에는 수소원자만 포함하는 특정의 1-페닐사이클로hexan카복실산은 국제공개공보 제W0 01/87866호에 기재되어 있지 않다.

[0012] 환에 결합된 설포아미드 그룹 또는 기타 아미드 그룹의 질소 원자를 특징으로 하는 EP 제1736467호에서의 화합물의 광범위한 포괄적 정의는 상기 환이 사이클로hexan 환인 기타 화합물을 포함한다. 상기 환은 각종 치환체로 치환될 수 있고, 특히 연결 위치에 반대 위치에 질소 치환체를 포함한다. 이러한 설포아미드 그룹을 함유하지 않는 본 발명의 화합물의 독특한 구조적 특색은 EP 제1736467호에 의해서는 예상되지 않는다. EP 제1736467호의 화합물은 저밀도 지단백질 수용체의 발현을 강력하게 하고, 따라서 심장 협심증 또는 심근 경색과 같은 질환을 유도할 수 있는 고지질혈증 또는 아테롬성 동맥경화증의 치료에 유용하다. EP 제1736467호의 화합물 또는 임의의 기타 화합물의 ATP-민감성 칼륨 채널에 대한 억제 작용 및 항부정맥 활성은 EP 제1736467호에는 기재되지도 제시되지도 않았다.

[0013] 화학식 I의 특정 화합물은 또한 기타 특허 문헌, 예를 들어, 국제공개공보 제W0 01/27107호, 제W0 2004/014370호 또는 EP 제1679069호의 화합물의 광범위한 포괄적 정의에 포함되지만, 본 발명의 화합물의 구조적 특징을 예상하지 않았고, 화학식 I의 특정 화합물은 기재되어 있지 않다.

[0014] 본 발명의 대상은 화학식 I의 화합물, 임의의 이들의 입체이성체 형태 또는 입체이성체 형태의 임의의 비의 혼합물 또는 생리학적으로 허용되는 이들의 염에 관한 것이다.

[0015] 화학식 I



[0016]

[0017] 상기 화학식 I에서,

[0018] Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup>는 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 모두 할로젠, 시아노, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-알케닐, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-사이클로알킬-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-, Ar<sup>3</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O-, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O-, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-알킬-O-, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-사이클로

알킬-S(O)<sub>f</sub>-, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-S(O)<sub>k</sub>- 및 R<sup>11</sup>R<sup>12</sup>N-S(O)<sub>2</sub>-로 이루어진 시리즈로부터의 동일하거나 상이한 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 임의로 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고, 여기서 Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup> 중의 모든 알킬 그룹, 알케닐 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고;

[0019] Ar<sup>3</sup> 및 Ar<sup>5</sup>는 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 모두 할로젠, 시아노, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O-, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-알킬-O-, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-S(O)<sub>m</sub>- 및 R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>N-S(O)<sub>2</sub>-로 이루어진 시리즈로부터의 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된 페닐 또는 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 여기서 Ar<sup>3</sup> 및 Ar<sup>5</sup> 중의 모든 알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고;

[0020] Ar<sup>4</sup>는 모두 할로젠, 시아노, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-알케닐, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-사이클로알킬-C<sub>6</sub>H<sub>2n</sub>-, Ar<sup>5</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O-, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O-, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-알킬-O-, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-S(O)<sub>n</sub>- 및 R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-S(O)<sub>2</sub>-로 이루어진 시리즈로부터의 동일하거나 상이한 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 임의로 치환된 페닐 또는 헤테로아릴이고, 여기서, Ar<sup>4</sup> 중의 모든 알킬 그룹, 알케닐 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고;

[0021] R<sup>1</sup>은 R<sup>3</sup>-, R<sup>4</sup>-O- 또는 R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N-이고;

[0022] R<sup>2</sup>는 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-알케닐, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-알키닐, 페닐-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-알케닐-, Ar<sup>4</sup>, R<sup>17</sup>-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬-, R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬-, Het-C<sub>6</sub>H<sub>2n</sub>- 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-사이클로알킬-C<sub>6</sub>H<sub>2n</sub>-이고, 여기서 페닐-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-알케닐- 중의 페닐 그룹은 할로젠, 시아노, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O- 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-S(O)<sub>g</sub>-로 이루어진 시리즈로부터의 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환되고, R<sup>2</sup> 중의 모든 알킬 그룹, 알케닐 그룹, 알키닐 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고;

[0023] R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 모두 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-사이클로알킬-C<sub>6</sub>H<sub>2p</sub>-이고, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup> 중의 모든 알킬 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고;

[0024] R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> 및 R<sup>19</sup>는 모두 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-사이클로알킬-C<sub>6</sub>H<sub>2q</sub>-이고, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> 및 R<sup>19</sup> 중의 모든 알킬 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고;

[0025] Het는 환 탄소원자를 통해 결합되고 페닐 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬로 이루어진 시리즈로부터의 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 임의로 치환된, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터의 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 함유하는 모노사이클릭 4원 내지 7원 포화 환의 잔기이고, 여기서, Het 중의 페닐 그룹은 할로젠, 시아노, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O- 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-S(O)<sub>h</sub>-로 이루어진 시리즈로부터의 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환되고, Het 및 Het 중의 모든 알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고;

[0026] 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터의 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 함유하는 모노사이클릭 5원 또는 6원 방향족 환 시스템 또는 바이사이클릭 8원, 9원 또는 10원 방향족 환 시스템의 잔기이고;

[0027] f, g, h, k, m 및 n은 모두 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 0, 1 또는 2이고;

[0028] p, q, v 및 w는 모두 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0029] u는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0030] 여기서, 모든 사이클로알킬 그룹은 임의의 다른 치환체와 독립적으로 하나 이상의 동일하거나 상이한 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알



킬 치환체로 임의로 치환되고;

[0031] 단,  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 는, 동시에  $R^1$ 이 하이드록시이고  $R^2$ 가 수소인 경우, 둘 다 치환되지 않은 페닐일 수 없다.

[0032] 구조적 원소, 예를 들어, 그룹, 치환체 또는 수가 화학식 I의 화합물에서 수회 발생할 수 있거나 공동으로 정의될 경우, 이들은 모두 서로 독립적이고, 각각 지시된 의미의 목적하는 의미를 가질 수 있고, 각각 기타 그룹, 치환체 또는 수와 동일하거나 상이할 수 있다.

[0033] 알킬 그룹, 즉 포화된 탄화수소 잔기, 및 알케닐 그룹 및 알키닐 그룹, 즉 불포화 탄화수소 잔기는 직쇄(= 선형) 또는 분지일 수 있다. 이는 또한, 이들 그룹이 치환되거나 다른 그룹, 예를 들어, 알킬-O- 그룹(= 알킬옥시 그룹 = 알콕시 그룹), 황 함유 그룹, 예를 들어,  $(C_1-C_5)$ -알킬-S(O)<sub>k</sub>-, 알케닐-O- 그룹 또는 알키닐-O- 그룹의 일부일 경우에도 적용된다. 이들 각각의 정의에 상응하게, 알킬, 알케닐 및 알키닐 그룹은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소원자를 함유할 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, 각각의 정의에 상응하게, 화학식 I의 화합물에서 알킬 그룹, 알케닐 그룹 또는 알키닐 그룹은 임의의 기타 알킬, 알케닐 또는 알키닐 그룹과 독립적으로 6개 이하의 탄소원자를 함유하고, 다른 양태에서 5개 이하의 탄소원자를, 다른 양태에서 4개 이하의 탄소원자를, 다른 양태에서 3개 이하의 탄소원자를 함유한다. 알킬의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 이들 그룹의 n-이성체, 이소프로필, 2급-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, 1-메틸부틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 3급-펜틸, 3-메틸부틸, 3,3-디메틸부틸 및 이소헥실이다. 알킬-O-의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, 3급-부톡시, n-펜톡시이다. 황 함유 그룹, 예를 들어,  $(C_1-C_5)$ -알킬-S(O)<sub>k</sub>- 또는  $(C_1-C_5)$ -알킬-S(O)<sub>m</sub>-의 예는 메틸설파닐(= 메탄설파닐 = 메틸티오 =  $CH_3-S-$ ), 메탄설파닐(=  $CH_3-S(O)-$ ), 메탄설포닐(=  $CH_3-S(O)_2-$ ), 에틸설파닐(= 에탄설파닐 =  $CH_3-CH_2-S-$ ), 에탄설파닐(=  $CH_3-CH_2-S(O)-$ ), 에탄설포닐(=  $CH_3-CH_2-S(O)_2-$ ), 이소프로필설파닐(= 1-메틸에틸설파닐 = 1-메틸에탄설파닐 =  $(CH_3)_2CH-S-$ ), 프로판-2-설파닐(= 1-메틸에탄설파닐 =  $(CH_3)_2CH-S(O)-$ ), 프로판-2-설포닐(= 1-메틸에탄설포닐 =  $(CH_3)_2CH-S(O)_2-$ )이다. 본 발명의 한 양태에서,  $(C_2-C_8)$ -알케닐 그룹은  $(C_3-C_8)$ -알케닐 그룹이다. 본 발명의 한 양태에서, 알케닐 그룹은 하나의 이중 결합을 함유한다. 본 발명의 한 양태에서, 알키닐 그룹은 하나의 삼중 결합을 함유한다. 알케닐 그룹 중의 이중 결합 및 알키닐 그룹 중의 삼중 결합은 임의의 목적하는 위치에 존재할 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, 알키닐 그룹은 삼중 결합의 일부가 아닌 탄소원자를 통해 결합된다. 본 발명의 하나의 양태에서, 알케닐 그룹은 이중 결합의 일부가 아닌 탄소원자를 통해 결합된다. 알케닐 그룹 및 알키닐 그룹의 예는 에틸(= 비닐), 프로프-1-에닐, 프로프-2-에닐(= 알릴), 부트-2-에닐, 2-메틸프로프-2-에닐, 3-메틸부트-2-에닐, 헥스-3-에닐, 헥스-4-에닐, 4-메틸헥스-4-에닐, 프로프-1-이닐, 프로프-2-이닐(= 프로파길), 부트-2-이닐, 부트-3-이닐, 4-메틸펜트-2-이닐, 헥스-4-이닐 및 헥스-5-이닐이다.

[0034] 치환된 알킬 그룹, 알케닐 그룹 및 알키닐 그룹은 임의의 목적하는 위치에서 치환될 수 있고, 단 생성되는 그룹은 안정하고 약제학적 활성 화합물에서 서브그룹으로서 적합하다. 화학식 I의 화합물 중의 서브그룹 및 전체로서의 분자는 안정하고 약제학적 활성 화합물로서 적합하다는 필요 조건이 일반적으로 및 그룹, 치환체 및 수의 모든 정의에 대해 적용된다. 임의로 하나 이상의 불소 치환체로 치환된, 즉 불소로 일치환되거나 다치환된 화학식 I의 화합물 중의 알킬 그룹, 알케닐 그룹 또는 알키닐 그룹은 치환되지 않거나, 즉 불소 치환체를 포함하지 않거나, 예를 들어, 임의의 목적하는 위치에 존재할 수 있는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11개의 불소 치환체로 치환될 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, 불소 치환체로 임의로 치환된 알킬 그룹, 알케닐 그룹 또는 알키닐 그룹은 치환되지 않거나 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 불소 치환체로 치환될 수 있고, 다른 양태에서, 이는 치환되지 않거나 1, 2, 3, 4 또는 5개의 불소 치환체로 치환될 수 있고, 다른 양태에서 이는 치환되지 않거나 1, 2 또는 3개의 불소 치환체로 치환될 수 있다. 예를 들어, 이러한 알킬 그룹, 알케닐 그룹 또는 알키닐 그룹에서 하나 이상의 메틸 그룹은 3개의 불소 치환체를 포함할 수 있고, 트리플루오로메틸 그룹으로서 존재할 수 있고/있거나, 하나 이상의 메틸렌 그룹(=  $CH_2$ )은 2개의 불소 치환체를 포함할 수 있고, 디플루오로메틸렌 그룹으로서 존재할 수 있다. 불소에 의한 치환에 대한 이러한 상세한 설명은 또한 그룹이 추가로 다른 치환체를 포함하고/하거나 다른 그룹, 예를 들어, 알킬-O- 그룹의 일부일 경우에도 또한 적용된다. 플루오로-치환된 알킬 그룹의 예는 트리플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 1,1-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 펜타플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로프로필, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필, 4,4,4-트리플루오로부틸 및 헵타플루오로이소프로필이다. 플루오로-치환된 알킬-O- 그룹의 예는 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 펜타플루오로에톡시 및 3,3,3-트리플루오로프로폭시이다. 플루오로-치환된 황 함유 그룹, 예를 들어,  $(C_1-C_5)$ -알킬-

$S(O)_k^-$ ,  $(C_1-C_5)$ -알킬- $S(O)_m^-$  및  $(C_1-C_5)$ -알킬- $S(O)_n^-$ 의 예는 트리플루오로메틸설파닐(= 트리플루오로메탄설파닐 =  $CF_3-S-$ ), 트리플루오로메탄설파닐(=  $CF_3-S(O)-$ ) 및 트리플루오로메탄설폰닐(=  $CF_3-S(O)_2-$ )이다. 페닐-알케닐-그룹에서, 페닐 그룹은 임의의 위치에 존재할 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, 페닐 그룹은 이중 결합의 일부인 탄소원자 상에 존재하고, 다른 양태에서 페닐 그룹은 페닐-알케닐-그룹이 결합된 탄소원자 상에 존재하지 않는다. 페닐-알케닐 그룹의 예는 2-페닐프로프-2-에닐(= 2-페닐알릴), 3-페닐프로프-2-에닐(= 3-페닐알릴), 2-페닐-부트-2-에닐, 2-페닐부트-3-에닐 및 4-페닐부트-3-에닐이고, 이들 그룹에서 페닐 잔기는 상기한 바와 같이 임의로 치환된다.

[0035]

적용되는 경우, 알킬 그룹에 대한 상기 설명은 2가 알킬 그룹, 예를 들어, 알칸디일 그룹 및 알킬렌 그룹, 예를 들어, 치환된 알킬 그룹의 알킬 잔기가 또한 2가 알킬 그룹으로서 간주될 수 있는 것처럼, 치환된 알킬 그룹의 알킬 잔기로서 간주될 수도 있는 그룹  $C_pH_{2p}$ ,  $C_qH_{2q}$ ,  $C_uH_{2u}$ ,  $C_vH_{2v}$  및  $C_wH_{2w}$ 에 상응하게 적용한다. 예를 들어, 2가 치환체 -O-( $C_1-C_3$ )-알킬-O-의 알킬 잔기는 2가 알킬 그룹으로서 간주될 수 있다. 2가 알킬 그룹은 또한 직쇄 또는 측쇄일 수 있다. 인접한 그룹에 대한 결합은 임의의 목적하는 위치에 존재할 수 있고, 동일 탄소원자로부터 또는 상이한 탄소원자로부터 출발할 수 있다. 화학식 I의 화합물 중의 그룹에 함유되는 알킬 그룹이 임의로 불소로 치환되면, 이는 또한 각각의 그룹에 함유될 수 있는 2가 알킬 그룹, 예를 들어, 그룹  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  및  $R^2$ 에 존재할 수 있는 2가 알킬 그룹  $C_vH_{2v}$  및  $C_uH_{2u}$ 에도 적용된다. 2가 알킬 그룹의 예는  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_2-$ 이다. 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 불소원자를 함유할 수 있는 플루오로-치환된 2가 알킬 그룹의 예는  $-CF_2-$ ,  $-CF_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CF_2-$ ,  $-CF_2-CF_2-$ ,  $-CF(CH_3)-$ ,  $-C(CF_3)_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-CF_2-$ ,  $-CF_2-C(CH_3)_2-$ 이다. 불소 치환체로 임의로 치환된 2가 치환체 -O-( $C_1-C_3$ )-알킬-O-의 예는 -O- $CH_2$ -O-, -O- $CH_2-CH_2$ -O-, -O- $C(CH_3)_2$ -O- 및 -O- $CF_2$ -O-이다. 2가 알킬 그룹  $C_pH_{2p}$ ,  $C_qH_{2q}$ ,  $C_uH_{2u}$ ,  $C_vH_{2v}$  및  $C_wH_{2w}$  중의 수 p, q, u, v 및 w가 0(= 제로)이면, 이들 그룹에 결합된 2개의 인접 그룹은 단일 결합을 통해 서로 직접 결합된다. 예를 들어,  $R^2$ 가 그룹 ( $C_3-C_8$ )-사이클로알킬- $C_uH_{2u}$ - 또는 그룹 Het- $C_uH_{2u}$ -이고, 이는 그룹  $C_uH_{2u}$  다음에 말단 하이픈으로 나타나는 그룹  $C_uH_{2u}$ 를 통해 분자의 나머지에 결합되고, 이 하이픈은 일반적으로 그룹이 결합되는 유리 결합을 나타내고, 수 u가 0일 경우, ( $C_3-C_8$ )-사이클로알킬 그룹 또는 그룹 Het는 단일 결합을 통해 그룹  $R^2$ 를 포함하는 산소원자에 직접 결합된다.

[0036]

사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸이다. 본 발명의 한 양태에서, 임의 그룹의 정의에서 사이클로알킬 그룹, 예를 들어, ( $C_3-C_8$ )-사이클로알킬 또는 ( $C_3-C_6$ )-알킬은 2개 이상의 나열된 특정 사이클로알킬 그룹의 서브그룹으로부터, 예를 들어, 사이클로프로필 및 사이클로부틸, 즉 ( $C_3-C_4$ )-사이클로알킬 그룹으로부터, 또는 사이클로프로필, 사이클로부틸 및 사이클로펜틸, 즉 ( $C_3-C_5$ )-사이클로알킬 그룹으로부터, 또는 사이클로프로필, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실, 즉  $C_3$ - 또는 ( $C_5-C_6$ )-사이클로알킬 그룹으로부터, 또는 사이클로펜틸 및 사이클로헥실, 즉 ( $C_5-C_6$ )-사이클로알킬 그룹으로부터, 또는 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸, 즉 ( $C_5-C_7$ )-사이클로알킬 그룹으로부터, 또는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸, 즉 ( $C_3-C_7$ )-사이클로알킬 그룹으로부터, 또는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실, 즉 ( $C_3-C_6$ )-사이클로알킬 그룹으로부터 선택된 기타 그룹과 독립적이다. 일반적으로, 화학식 I의 화합물 중의 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 동일하거나 상이한 ( $C_1-C_4$ )-알킬 치환체로 임의로 치환되고, 즉, 이들은 ( $C_1-C_4$ )-알킬로 치환되지 않거나 하나 이상, 예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 ( $C_1-C_4$ )-알킬 치환체, 예를 들어, 메틸 그룹 및/또는 에틸 그룹 및/또는 이소프로필 그룹 및/또는 3급-부틸 그룹, 특히 메틸 그룹을 포함하고, 이 알킬 치환체는 임의의 목적하는 위치에 존재할 수 있다. 알킬-치환된 사이클로알킬 그룹의 예는 1-메틸사이클로프로필, 2,2-디메틸사이클로프로필, 1-메틸사이클로펜틸, 2,3-디메틸사이클로펜틸, 4-메틸사이클로헥실, 4-이소프로필사이클로헥실, 4-3급-부틸사이클로헥실 및 3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실이다. 일반적으로, 사이클로알킬 그룹은 또한 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고, 즉, 이들은 불소 치환체로 치환되지 않거나 불소 치환체들, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11개의 불소 치환체로 일치환 또는 다치환된다. 본 발명의 한

양태에서, 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환된 사이클로알킬 그룹은 불소 치환체로 치환되지 않거나 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 불소 치환체로 치환되고, 다른 양태에서 이는 치환되지 않거나 1, 2, 3 또는 4개의 불소 치환체로 치환되고, 다른 양태에서 이는 불소 치환체로 치환되지 않는다. 사이클로알킬 그룹은 또한 불소 및 알킬로 동시에 치환될 수 있다. 불소 치환체는 사이클로알킬 그룹의 임의의 목적하는 위치에 존재할 수 있고, 또한 사이클로알킬 그룹 상의 알킬 치환체에 존재할 수 있다. 플루오로-치환된 사이클로알킬 그룹의 예는 1-플루오로-사이클로프로필, 2,2-디플루오로사이클로프로필, 3,3-디플루오로사이클로부틸, 1-플루오로사이클로헥실, 4,4-디플루오로사이클로헥실 및 3,3,4,4,5,5-헥사플루오로사이클로헥실이다. 비환식 알킬 그룹을 통해 분자의 나머지에 결합되고, 예를 들어,  $R^2$ 의 정의에서 그룹  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_nH_{2n}$ -일 수 있거나  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 에서 치환체  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_nH_{2n}$ -로서 생성될 수 있는 그룹 사이클로알킬알킬의 예는 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헵틸메틸, 사이클로옥틸메틸, 사이클로프로필디플루오로메틸, 사이클로부틸디플루오로메틸, 사이클로펜틸디플루오로메틸, 사이클로헥실디플루오로메틸, 사이클로헵틸디플루오로메틸, 사이클로옥틸디플루오로메틸, 1-사이클로프로필에틸, 2-사이클로프로필에틸, 1-사이클로부틸에틸, 2-사이클로부틸에틸, 1-사이클로펜틸에틸, 2-사이클로펜틸에틸, 1-사이클로헥실에틸, 2-사이클로헥실에틸, 1-사이클로헵틸에틸, 2-사이클로헵틸에틸, 1-사이클로옥틸에틸, 2-사이클로옥틸에틸, 3-사이클로프로필프로필, 3-사이클로부틸프로필, 3-사이클로펜틸프로필, 3-사이클로헥실프로필, 3-사이클로헵틸프로필, 3-사이클로옥틸프로필, 2-사이클로프로필프로필, 2-사이클로부틸프로필, 2-사이클로펜틸프로필, 2-사이클로헥실프로필, 2-사이클로헵틸프로필, 2-사이클로옥틸프로필이고, 이는 또한 각각의 정의에서 기술된 바와 같이 사이클로알킬 잔기 및 알킬 잔기에서 불소 치환체로 및/또는 사이클로알킬 잔기에서 알킬 치환체로 치환될 수 있다.

[0037] 할로젠은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이다. 본 발명의 한 양태에서, 할로젠은 화학식 I의 화합물에서 각각 임의의 기타 할로젠과 독립적이고, 불소, 염소 또는 브롬이고, 다른 양태에서 불소 또는 염소이고, 다른 양태에서 염소 또는 브롬이다.

[0038] 치환된 페닐 그룹에서, 치환체는 임의의 목적하는 위치에 존재할 수 있다. 일치환된 페닐 그룹에서, 치환체는 2-위치, 3-위치 또는 4-위치에 존재할 수 있다. 이치환된 페닐 그룹에서, 치환체는 위치 2 및 3, 위치 2 및 4, 위치 2 및 5, 위치 2 및 6, 위치 3 및 4 또는 위치 3 및 5에 존재할 수 있다. 삼치환된 페닐 그룹에서, 치환체는 위치 2, 3 및 4, 위치 2, 3 및 5, 위치 2, 3 및 6, 위치 2, 4 및 5, 위치 2, 4 및 6 또는 위치 3, 4 및 5에 존재할 수 있다. 페닐 그룹이 4개의 치환체를 포함할 경우, 이 중, 예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 치환체는 불소 치환체일 수 있고, 치환되지 않은 환 탄소원자는 2-위치, 3-위치 또는 4-위치에 존재할 수 있고, 즉, 4개의 치환체는 위치 2, 3, 4 및 5, 위치 2, 3, 4 및 6 또는 위치 2, 3, 5 및 6에 존재할 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, 임의의 치환된 페닐 그룹, 즉 치환되지 않거나 상이한 바와 같이 치환된 페닐 그룹에서의 치환체의 수는 임의의 페닐 그룹 중의 치환체의 수와 독립적으로 1, 2 또는 3개, 다른 양태에서 1 또는 2개, 다른 양태에서 1개이고, 여기서 치환체는 동일하거나 상이할 수 있다. 마찬가지로, 본 발명의 한 양태에서, 임의로 치환된 나프틸 그룹 또는 헤테로아릴 그룹에서의 치환체의 수는 임의의 기타 상기 그룹에서의 치환체의 수와 독립적으로 1, 2 또는 3개, 다른 양태에서 1 또는 2개, 다른 양태에서 1개이고, 여기서 치환체는 동일하거나 상이할 수 있다. 다치환된 페닐 그룹, 나프틸 그룹 또는 헤테로아릴 그룹이 상이한 치환체를 포함할 경우, 각각의 치환체는 임의의 적합한 위치에 존재할 수 있고, 모든 이러한 위치 이성체는 본 발명의 대상이다. 페닐 그룹, 나프틸 그룹 또는 헤테로아릴 그룹이 그룹  $-O-(C_1-C_3)$ -알킬-O-로 치환되고, 여기서, 알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환될 경우, 본 발명의 한 양태에서 이는 단지 하나의 상기 치환체를 포함한다. 이러한 치환된 페닐 그룹의 예는 메틸렌디옥시페닐 및 에틸렌디옥시페닐, 예를 들어, 2,3-메틸렌디옥시페닐, 3,4-메틸렌디옥시페닐, 2,3-(디플루오로메틸렌)디옥시페닐, 3,4-(디플루오로메틸렌)디옥시페닐, 2,3-에틸렌디옥시페닐 및 3,4-에틸렌디옥시페닐이다. 페닐 그룹, 나프틸 그룹 또는 헤테로아릴 그룹이 치환체  $Ar^3$  또는 치환체  $Ar^5$ 로 치환될 경우, 본 발명의 한 양태에서 이는 각각 단지 하나의 상기 치환체  $Ar^3$  또는  $Ar^5$ 를 포함한다. 나프틸(= 나프탈렌)은 1-나프틸(= 나프탈렌-1-일) 또는 2-나프틸(= 나프탈렌-2-일)일 수 있다. 일치환된 1-나프틸 그룹에서, 치환체는 2-위치, 3-위치, 4-위치, 5-위치, 6-위치, 7-위치 또는 8-위치에 존재할 수 있고, 일치환된 2-나프틸 그룹에서, 치환체는 1-위치, 3-위치, 4-위치, 5-위치, 6-위치, 7-위치 또는 8-위치에 존재할 수 있다. 또한, 다치환된 나프틸 그룹, 예를 들어, 이치환되거나 삼치환된 나프틸 그룹에서, 치환체는 모든 적합한 위치에 존재할 수 있다.

[0039] 헤테로아릴은 모노사이클릭 또는 융합된 바이사이클릭 방향족 환 시스템의 잔기이다. 바이사이클릭 방향족 환 시스템의 경우에, 2개의 환 중의 적어도 하나는 방향족이다. 즉 이는 공액  $\pi$  전자 6중선을 갖고, 환 시스템은

방향족 환 중의 원자를 통해 분자의 나머지에 결합된다. 헤테로아릴 그룹 중의 바이사이클릭 방향족 환 시스템 중의 제2 환은 방향족 환에 축합하여 이중결합을 함유하고 추가로 하나 또는 두 개의 추가의 이중 결합을 함유할 수 있거나 추가의 이중결합을 함유하지 않을 수 있고, 이는 방향족 또는 비방향족일 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, 8-원 바이사이클릭 환 시스템은 2개의 융합된 5-원 환을 함유하고, 9-원 바이사이클릭 환 시스템은 융합된 5-원 환 및 6-원 환을 함유하고, 10-원 바이사이클릭 환 시스템은 2개의 융합된 6-원 환 또는 융합된 5-원 환 및 7-원 환을 함유한다. 바이사이클릭 환 시스템에서, 두 환은 환 헤테로원자를 함유할 수 있거나, 환 중의 단지 하나가 하나 이상의 환 헤테로원자를 함유할 수 있고, 제2 환은 환 헤테로원자를 함유하지 않는다. 질소 환 헤테로원자는 두 환에 공통적일 수 있다. 헤테로아릴 그룹 중의 바이사이클릭 환 시스템에서, 하나 이상의 환 헤테로원자를 함유하는 환 뿐만 아니라 환 헤테로원자를 함유하지 않은 환은 방향족 또는 비방향족일 수 있다.

[0040]

그룹 헤테로아릴의 정의에서 지시된 환 헤테로원자는 임의의 조합으로 존재할 수 있고, 임의의 적합한 위치에 존재할 수 있고, 단 생성되는 그룹 및 분자는 전체로서 안정하고 약제학적 활성 화합물로서 적합하고, 환 시스템에서 환 중의 하나 이상은 방향족이다. 본 발명의 한 양태에서, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터의 2 개의 환 헤테로원자는 인접한 환 위치에 존재할 수 없다. 헤테로아릴 잔기가 유도될 수 있는 환 시스템의 예는 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 예를 들어, [1,2,3]트리아졸 및 [1,2,4]트리아졸, 옥사졸(= [1,3]옥사졸), 이속사졸(= [1,2]옥사졸), 티아졸(= [1,3]티아졸), 이소티아졸(= [1,2]티아졸), 옥사디아졸, 예를 들어, [1,2,4]옥사디아졸, [1,3,4]옥사디아졸 및 [1,2,5]옥사디아졸, 티아디아졸, 예를 들어, [1,3,4]티아디아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 트리아진, 예를 들어, [1,2,3]트리아진, [1,2,4]트리아진 및 [1,3,5]트리아진, 인돌, 벤조티오펜, 벤조푸란, 벤조[1,3]디옥솔(= [1,3]벤조디옥솔= 1,2-메틸렌디옥시벤젠), [1,3]벤조옥사졸, [1,3]벤조티아졸, 벤조이미다졸, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조이미다졸, 피롤로피리딘, 예를 들어, 피롤로[2,3-b]피리딘, 피롤로[3,2-b]피리딘, 피롤로[2,3-c]피리딘 및 피롤로[3,2-c]피리딘, 이미다조피리딘, 예를 들어, 이미다조[4,5-b]피리딘 및 이미다조[4,5-c]피리딘, 크로만, 이소크로만, 벤조[1,4]디옥산(= [1,4]벤조디옥산 = 1,2-에틸렌디옥시벤젠), 퀴놀린, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린, 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린, 신놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 프탈라진, 피롤로아제핀, 예를 들어, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피롤로[1,2-a]아제핀, 이미다조아제핀, 예를 들어, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-이미다조[1,2-a]아제핀 및 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-이미다조[1,5-a]아제핀, 트리아졸로아제핀, 예를 들어, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]아제핀, 티에노티오펜, 티에노피롤, 티에노피리딘, 나프티리딘 등이다. 본 발명의 한 양태에서, 헤테로아릴 그룹은 환 탄소원자를 통해 결합되고, 방향족 환 중의 적합한 환 탄소원자를 통해 결합될 수 있다. 티오펜 그룹(= 티에닐)은, 예를 들어, 티오펜-2-일(= 2-티에닐) 또는 티오펜-3-일(= 3-티에닐)일 수 있고, 푸라닐은 푸란-2-일 또는 푸란-3-일일 수 있고, 피리디닐(= 피리딜)은 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일일 수 있고, 피라졸릴은 1H-피라졸-3-일, 1H-피라졸-4-일 또는 2H-피라졸-3-일일 수 있고, 이미다졸릴은 1H-이미다졸-2-일, 1H-이미다졸-4-일 또는 3H-이미다졸-4-일일 수 있고, 티아졸릴은 티아졸-2-일, 티아졸-4-일 또는 티아졸-5-일이고, [1,2,4]트리아졸릴은 1H-[1,2,4]트리아졸-3-일, 2H-[1,2,4]트리아졸-3-일 또는 4H-[1,2,4]트리아졸-3-일일 수 있고, 인돌릴은 1H-인돌-2-일, 1H-인돌-3-일, 1H-인돌-4-일, 1H-인돌-5-일, 1H-인돌-6-일 또는 1H-인돌-7-일일 수 있고, 벤조이미다졸릴은 1H-벤조이미다졸-2-일, 1H-벤조이미다졸-4-일, 1H-벤조이미다졸-5-일, 1H-벤조이미다졸-6-일, 1H-벤조이미다졸-7-일, 3H-벤조이미다졸-4-일 또는 3H-벤조이미다졸-5-일일 수 있고, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조이미다졸릴은 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조이미다졸-2-일일 수 있고, 이미다조[4,5-b]피리디닐은 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일, 3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일, 3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일, 3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일 또는 3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일일 수 있고, 퀴놀리닐(= 퀴놀릴)은 퀴놀린-2-일, 퀴놀린-3-일, 퀴놀린-4-일, 퀴놀린-5-일, 퀴놀린-6-일, 퀴놀린-7-일 또는 퀴놀린-8-일일 수 있고, 이소퀴놀리닐(= 이소퀴놀릴)은 이소퀴놀린-1-일, 이소퀴놀린-3-일, 이소퀴놀린-4-일, 이소퀴놀린-5-일, 이소퀴놀린-6-일, 이소퀴놀린-7-일 또는 이소퀴놀린-8-일일 수 있고, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-이미다조[1,2-a]아제피닐은 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-이미다조[1,2-a]아제핀-2-일 또는 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-이미다조[1,2-a]아제핀-3-일일 수 있고, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-이미다조[1,5-a]아제피닐은 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-이미다조[1,5-a]아제핀-1-일 또는 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-이미다조[1,5-a]아제핀-3-일일 수 있고, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]아제피닐은 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]아제핀-3-일일 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, 본 발명의 화합물 I에서 헤테로아릴 그룹, 예를 들어, Ar<sup>1</sup>을 나타내는 헤테로아릴 그룹 또는 Ar<sup>2</sup>를 나타내는 헤테로아릴 그룹 또는 Ar<sup>3</sup>을 나타내는 헤테로아릴 그룹 또는 Ar<sup>4</sup>를 나타내는 헤테로아릴 그룹



또는  $Ar^5$ 를 나타내는 헤테로아릴 그룹은 기타 헤테로아릴 그룹과 독립적으로, 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를, 다른 양태에서 1개의 환 헤테로원자를 함유한다. 본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물 중의 헤테로아릴 그룹, 예를 들어,  $Ar^1$ 을 나타내는 헤테로아릴 그룹 또는  $Ar^2$ 를 나타내는 헤테로아릴 그룹 또는  $Ar^3$ 을 나타내는 헤테로아릴 그룹 또는  $Ar^4$ 를 나타내는 헤테로아릴 그룹 또는  $Ar^5$ 를 나타내는 헤테로아릴 그룹 중의 환 헤테로원자는 기타 헤테로아릴 그룹과 독립적으로, 질소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 다른 양태에서 환 헤테로원자는 질소원자이다. 본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물에서 헤테로아릴 그룹, 예를 들어,  $Ar^1$ 을 나타내는 헤테로아릴 그룹 또는  $Ar^2$ 를 나타내는 헤테로아릴 그룹 또는  $Ar^3$ 을 나타내는 헤테로아릴 그룹 또는  $Ar^4$ 를 나타내는 헤테로아릴 그룹 또는  $Ar^5$ 를 나타내는 헤테로아릴 그룹은 기타 헤테로아릴 그룹과 독립적으로, 티에닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, [1,2,4]트리아졸릴, 티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 인돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조이미다졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조이미다졸릴, 이미다조[4,5-b]피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 및 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-이미다조[1,5-a]아제피닐로 이루어진 시리즈로부터, 또는 이의 서브그룹으로부터, 예를 들어, 티에닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, [1,2,4]트리아졸릴, 티아졸릴, 피리디닐, 인돌릴, 벤조이미다졸릴, 퀴놀리닐 및 이소퀴놀리닐로부터, 또는 티에닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, [1,2,4]트리아졸릴, 티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 벤조이미다졸릴, 퀴놀리닐 및 이소퀴놀리닐로부터, 또는 티에닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, [1,2,4]트리아졸릴, 티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 퀴놀리닐 및 이소퀴놀리닐로부터, 또는 티에닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, [1,2,4]트리아졸릴, 티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐 및 벤조이미다졸릴로부터, 또는 티에닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, [1,2,4]트리아졸릴, 티아졸릴, 피리디닐 및 피리미디닐로부터, 또는 티에닐, 티아졸릴 및 피리디닐로부터, 또는 티에닐 및 피리디닐로부터, 또는 피리디닐 및 피리미디닐로부터, 또는 피라졸릴, 이미다졸릴, [1,2,4]트리아졸릴 및 피리디닐로부터, 또는 피라졸릴, 이미다졸릴 및 [1,2,4]트리아졸릴로부터 선택되거나, 또는, 예를 들어, 피리디닐이고, 여기서 모든 그룹은 상기한 바와 같이 임의로 치환된다.

[0041]

치환된 헤테로아릴 그룹에서, 치환체는, 예를 들어, 임의의 목적하는 위치에서 환 탄소원자 및 환 질소원자 상에, 예를 들어, 티오펜-2-일 그룹 또는 푸란-2-일 그룹에서 3-위치 및/또는 4-위치 및/또는 5-위치에, 티오펜-3-일 그룹 또는 푸란-3-일 그룹에서 2-위치 및/또는 4-위치 및/또는 5-위치에, 피라졸-3-일 그룹에서 1-위치 및/또는 2-위치 및/또는 4-위치 및/또는 5-위치에, 피라졸-4-일 그룹에서 1-위치 및/또는 2-위치 및/또는 3-위치 및/또는 5-위치에, 이미다졸-2-일 그룹에서 1-위치 및/또는 3-위치 및/또는 4-위치 및/또는 5-위치에, 이미다졸-4-일 그룹에서 1-위치 및/또는 2-위치 및/또는 3-위치 및/또는 5-위치에, 이미다졸-5-일 그룹에서 1-위치 및/또는 2-위치 및/또는 3-위치 및/또는 4-위치에, [1,2,4]트리아졸-3-일 그룹에서 1-위치 및/또는 2-위치 및/또는 4-위치 및/또는 5-위치에, [1,2,4]트리아졸-5-일 그룹에서 1-위치 및/또는 2-위치 및/또는 3-위치 및/또는 4-위치에, 피리딘-2-일 그룹에서 3-위치 및/또는 4-위치 및/또는 5-위치 및/또는 6-위치에, 피리딘-3-일 그룹에서 2-위치 및/또는 4-위치 및/또는 5-위치 및/또는 6-위치에, 피리딘-4-일 그룹에서 2-위치 및/또는 3-위치 및/또는 5-위치 및/또는 6-위치에, 벤조이미다졸-2-일 그룹에서 1-위치 및/또는 3-위치 및/또는 4-위치 및/또는 5-위치 및/또는 6-위치 및/또는 7-위치에 존재할 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, 임의로 치환된 헤테로아릴 그룹, 즉 치환되지 않거나 상기한 바와 같이 치환된 헤테로아릴 그룹에서 치환체의 수는 임의의 기타 헤테로아릴 그룹에서의 치환체의 수와 독립적으로 1, 2 또는 3개, 다른 양태에서 1 또는 2개, 다른 양태에서 1개이고, 여기서 치환체는 동일하거나 상이할 수 있다. 수소원자 또는 치환체를 포함할 수 있는 헤테로아릴 그룹 중의 환 질소원자, 예를 들어, 피롤릴 그룹, 피라졸릴 그룹, 이미다졸릴 그룹, 트리아졸릴 그룹, 인돌릴 그룹, 벤조이미다졸릴 그룹 또는 이미다조피리디닐 그룹 중의 질소원자가 치환될 경우, 본 발명의 한 양태에서 환 질소원자 상의 치환체는 각각의 그룹의 정의에 따라  $(C_1-C_5)$ -알킬,  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_nH_{2n-}$ ,  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_nH_{2n-}$ ,  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $S(O)_f-$ ,  $(C_1-C_5)$ -알킬- $S(O)_k-$ ,  $(C_1-C_5)$ -알킬- $S(O)_m-$ ,  $(C_1-C_5)$ -알킬- $S(O)_n-$ ,  $Ar^3$  및  $Ar^5$ 로부터 선택되고, 다른 양태에서는 각각의 그룹의 정의에 따라  $(C_1-C_5)$ -알킬,  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_nH_{2n-}$ ,  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_nH_{2n-}$ ,  $Ar^3$  및  $Ar^5$ 로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 다른 양태에서는 각각의 그룹의 정의에 따라  $(C_1-C_5)$ -알킬 및  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_nH_{2n-}$  및  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_nH_{2n-}$ 로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 다른 양태에서는 이는 임의의 상기 그룹, 예를 들어, 메틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸 및 사이클로프로필메틸로부터 선택되고, 여기서, 모든 알킬 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고, 모든 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 동일하거나 상이한  $(C_1-C_4)$ -알킬 치환체로 임의로 치환된다. 일반적으로, 헤테로아릴 그룹의 방향족 환 중의 적합한 환 질소원자, 예를 들어, 피리디닐 그룹, 퀴

놀리닐 그룹 또는 이소퀴놀리닐 그룹 중의 질소원자 또는 [1,2,5]옥사디아졸릴 그룹 중의 질소원자는 또한 옥시도 치환체 -O<sup>-</sup>를 포함할 수 있고, N-옥사이드로 존재할 수 있다.

[0042]

그룹 Het의 환은 4-원, 5-원, 6-원 또는 7-원일 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, Het는 4-원, 5-원 또는 6-원이고, 다른 양태에서 4-원 또는 5-원이고, 다른 양태에서 4-원이다. 본 발명의 한 양태에서, 그룹 Het 중의 환 헤테로원자는 질소 및 산소로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 다른 양태에서는 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 다른 양태에서 환 헤테로원자는 산소원자이다. 그룹 Het 중의 환 헤테로원자는 임의의 조합으로 존재할 수 있고, 임의의 적합한 위치에 존재할 수 있고, 단 생성되는 그룹 및 분자는 전체로 안정하고, 약제학적 활성 화합물로서 적합하다. 본 발명의 한 양태에서, 2개의 산소원자는 인접한 환 위치 중의 환 헤테로원자로서 존재할 수 없고, 다른 양태에서 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터의 2개의 환 헤테로원자는 인접한 환 위치에 존재할 수 없다. 잔기 Het가 유도될 수 있는 환 시스템의 예는 아제티딘, 옥세탄, 티에타닐, 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, [1,3]디옥솔란, 옥사졸리딘 (= [1,3]옥사졸리딘), 이속사졸리딘 (= [1,2]옥사졸리딘), 티아졸리딘 (= [1,3]티아졸리딘), 이소티아졸리딘 (= [1,2]티아졸리딘), 피페리딘, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로티오피란, [1,4]디옥산, 헥사하이드로피리미딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 아제판, 옥세판이다. 그룹 Het는 임의의 적합한 환 탄소원자를 통해 결합될 수 있다. 아제티딘릴 그룹은, 예를 들어, 아제티딘-2-일 또는 아제티딘-3-일일 수 있고, 옥세타닐은 옥세탄-2-일 또는 옥세탄-3-일일 수 있고, 티에타닐은 티에탄-2-일 또는 티에탄-3-일일 수 있고, 피롤리디닐은 피롤리딘-2-일 또는 피롤리딘-3-일일 수 있고, 테트라하이드로푸라닐은 테트라하이드로푸란-2-일 또는 테트라하이드로푸란-3-일일 수 있고, 테트라하이드로티오펜닐은 테트라하이드로티오펜-2-일 또는 테트라하이드로티오펜-3-일일 수 있고, 티아졸리디닐은 티아졸리딘-2-일, 티아졸리딘-4-일 또는 티아졸리딘-5-일일 수 있고, 피페리디닐은 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일 또는 피페리딘-4-일일 수 있고, 테트라하이드로피라닐은 테트라하이드로피란-2-일, 테트라하이드로피란-3-일 또는 테트라하이드로피란-4-일일 수 있고, [1,4]디옥사닐은 [1,4]디옥산-2-일일 수 있고, 모르폴리닐은 모르폴린-2-일 또는 모르폴린-3-일일 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, 그룹 Het는 환 헤테로원자와 인접하지 않은 탄소원자를 통해 결합된다. 본 발명의 한 양태에서, Het는 1개의 환 헤테로원자를 함유한다. 다른 양태에서, Het는 옥세타닐, 티에타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오펜닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐 및 [1,4]디옥사닐로 이루어진 시리즈로부터, 또는 이의 서브그룹으로부터, 예를 들어, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐 및 [1,4]디옥사닐로부터, 또는 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐 및 테트라하이드로피라닐로부터, 또는 옥세타닐 및 테트라하이드로푸라닐로부터, 또는 옥세타닐, 티에타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오펜닐 및 테트라하이드로피라닐로부터, 또는 옥세타닐 및 티에타닐로부터, 또는 옥세타닐, 티에탄, 테트라하이드로푸라닐 및 테트라하이드로티오펜닐로부터 선택되거나, 예를 들어, 옥세타닐이고, 여기서, 모든 그룹은 상기한 바와 같이 임의로 치환된다.

[0043]

치환된 그룹 Het에서, 치환체는 임의의 목적하는 위치에서 환 탄소원자 및/또는 환 질소원자 상에, 예를 들어, 아제티딘릴 그룹에서 1-위치 및/또는 2-위치 및/또는 3-위치 및/또는 4-위치에, 옥세타닐 그룹 또는 티에타닐 그룹에서 2-위치 및/또는 3-위치 및/또는 4-위치에, 피롤리디닐 그룹에서 1-위치 및/또는 2-위치 및/또는 3-위치 및/또는 4-위치 및/또는 5-위치에, 테트라하이드로푸라닐 그룹 또는 테트라하이드로티오펜 그룹에서 2-위치 및/또는 3-위치 및/또는 4-위치 및/또는 5-위치에, 피페리디닐 그룹에서 1-위치 및/또는 2-위치 및/또는 3-위치 및/또는 4-위치 및/또는 5-위치 및/또는 6-위치에, 테트라하이드로피라닐 그룹 또는 테트라하이드로티오피라닐 그룹에서 2-위치 및/또는 3-위치 및/또는 4-위치 및/또는 5-위치 및/또는 6-위치에 존재할 수 있다. 페닐 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬로 이루어진 시리즈로부터의 치환체를 포함하지 않는 그룹 Het에서 환 질소원자는 수소원자를 포함한다. 본 발명의 한 양태에서, 임의로 치환된 그룹 Het, 즉 치환되지 않거나 상기한 바와 같이 치환된 그룹 Het 중의 페닐 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬 치환체의 수는 1, 2 또는 3개이고, 다른 양태에서 1 또는 2개이고, 다른 양태에서 1개이고, 여기서 치환체는 동일하거나 상이할 수 있다. 그룹 Het가 페닐 그룹으로 치환될 경우, 본 발명의 한 양태에서, 이는 2개 이하의 상기 페닐 치환체를 포함하고, 다른 양태에서 이는 1개 이하의 상기 페닐 치환체를 포함하고, 여기서 페닐 치환체는 상기한 바와 같이 임의로 치환된다. 그룹 Het가 불소로 치환될 경우, 본 발명의 한 양태에서 그룹 Het에 임의로 존재하는 불소 치환체의 수는 1, 2, 3, 4 또는 5개이고, 다른 양태에서 이러한 불소 치환체의 수는 1, 2, 3 또는 4개이고, 다른 양태에서 이는 1, 2 또는 3개이고, 다른 양태에서 이는 1 또는 2개이고, 다른 양태에서 이는 1개이고, 다른 양태에서 그룹 Het는 불소 치환체로 치환되지 않고, 그룹 Het 상의 알킬 및 페닐 치환체는 Het 자체의 불소 치환체로의 치환과 독립적으로 상기한 바와 같이 불소 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0044]

본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 입체이성체 형태, 예를 들어, 시스/트랜스 이성체를 포함하는 모든 가능한

에난티오머 및 부분입체이성체를 포함한다. 본 발명은 또한 2개 이상의 입체이성체 형태의 혼합물, 시스/트랜스 이성체를 포함하는 에난티오머 및 부분입체이성체의 모든 비의 혼합물을 포함한다. 화학식 I의 화합물, 예를 들어, 치환되지 않거나 치환된 알킬 그룹에 함유된 비대칭 중심은 모두 서로 독립적으로 S 배열 또는 R 배열을 가질 수 있다. 본 발명은 또한 에난티오머적으로 순수한 형태 및 본질적으로 에난티오머적으로 순수한 형태 및 라세미체 형태 및 2개의 에난티오머의 모든 비의 혼합물 형태로 좌선성 및 우선성 대장체인 에난티오머에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 예를 들어, 메소 화합물을 포함하여 순수하고 본질적으로 순수한 부분입체이성체 형태 및 2개 이상의 부분입체이성체의 모든 비의 혼합물 형태의 부분입체이성체에 관한 것이다. 본 발명은 또한 순수한 형태 및 본질적으로 순수한 형태 및 시스 이성체 및 트랜스 이성체 또는 E 이성체 및 Z 이성체의 가능한 비의 혼합물 형태의 모든 가능한 시스/트랜스 이성체 및 E/Z 이성체를 포함한다. 시스/트랜스 이성체 현상 또는 E/Z 이성체 현상은 치환된 환 및 이중 결합 상에서, 예를 들어, 2개의 그룹, 예를 들어,  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가 서로에 대해 시스 위치 또는 트랜스 위치에 존재할 수 있는 화학식 I의 화합물에 도식된 사이클로헥산 환 중에서 또는 치환된 사이클로알킬 그룹에서 또는 알케닐 그룹에서 일어날 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, 화학식 I에 도식된 1,1,4,4-사치환된 사이클로헥산 환은 시스 배열이고, 본 발명의 다른 양태에서, 이는 트랜스 배열이고, 시스 또는 트랜스 배열의 지정은 그룹  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $-CO-R^1$  및  $R^2-O-$ 의 상대적 위치 및 이들의 극성 순서에 좌우된다. 사이클로헥산 환 상의 2개의 특정 그룹, 예를 들어, 그룹  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 를 고려할 경우, 본 발명의 한 양태에서 이들 그룹은 서로에 대해 시스 위치에 존재할 수 있고, 본 발명의 다른 양태에서 이들 그룹은 서로에 대해 트랜스 위치에 존재할 수 있다. 경우에 따라, 개별적인 입체이성체의 제조는 통상의 방법, 예를 들어, 크로마토그래피 또는 결정화에 따라 혼합물을 분해하거나 합성에서 입체화학적으로 균일한 출발 물질을 사용하거나 입체선택적 반응에 의해 수행될 수 있다. 임의로, 입체이성체의 분리전에, 유도체화가 수행될 수 있다. 입체이성체 혼합물의 분리는 화학식 I의 화합물 단계에서 또는 합성 과정 중의 중간체 단계에서 수행될 수 있다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 모든 토오토머 형태를 포함한다.

[0045]

화학식 I의 화합물의 생리학적으로 허용되는 염은 특히 무독성 염 성분과의 염이고, 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 이들은 무기 또는 유기 염 성분을 함유할 수 있다. 이러한 염은, 예를 들어, 산성 그룹을 함유하는 화학식 I의 화합물, 예를 들어,  $R^1$ 이 하이드록시 그룹인 화합물 및 무독성 무기 또는 유기 염기로부터 형성될 수 있다. 이러한 염기의 예는 적합한 알칼리 금속 화합물 또는 알칼리 토금속 화합물, 예를 들어, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨 또는 탄산수소나트륨, 또는 암모니아 또는 유기 아미노 화합물 또는 4급 수산화암모늄이다. 염을 제조하기 위한 화학식 I의 화합물과 염기와의 반응은 일반적으로 용매 또는 희석제 중에서 통상의 절차에 따라 수행된다. 생리학적 및 화학적 안정성 때문에, 유리한 산성 그룹의 염은 많은 경우에 나트륨, 칼륨, 마그네슘 또는 칼슘 염 또는 암모늄 염이고, 이는 또한 질소원자 상에 하나 이상의 유기 그룹을 포함할 수도 있다. 염기성, 즉 양성자화가능한 그룹, 예를 들어, 아미노 그룹 또는 염기성 헤테로사이클을 함유하는 화학식 I의 화합물은 생리학적으로 허용되는 산과의 이들의 산 부가 염 형태로, 예를 들어, 염화수소, 브롬화수소, 인산, 황산, 아세트산, 벤조산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산과의 염으로서 존재할 수 있고, 이 염은 일반적으로 통상의 절차에 따라 용매 또는 희석제 중에서 산과의 반응에 의해 화학식 I의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 I의 화합물이 분자내에 산성 그룹과 염기성 그룹을 동시에 함유할 경우, 본 발명은 또한, 상기한 염 형태 이외에, 내부 염(= 베타인 = 쯔비타이온)을 포함한다. 본 발명은 또한 낮은 생물학적 내성 때문에 약제에서 사용하기에는 직접적으로 적합하지 않지만, 예를 들어, 화학 반응을 위한 또는 생리학적으로 허용되는 염을, 예를 들어, 음이온 교환 또는 양이온 교환으로 제조하기 위한 중간체로서 적합한 화학식 I의 화합물의 모든 염을 포함한다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 모든 용매화물, 예를 들어, 알콜, 예를 들어,  $(C_1-C_4)$ -알칸올과의 수화물 또는 부가물 및 화학식 I의 화합물의 유도체 및 화학식 I의 화합물의 프로드럭 및 활성 대사산물을 포함한다.

[0046]

본 발명의 한 양태에서, 그룹  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 는 서로 독립적으로 페닐 또는 헤테로아릴이고, 다른 양태에서 페닐 또는 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 다른 양태에서 페닐이고, 이는 상기한 바와 같이 임의로 치환된다. 본 발명의 한 양태에서,  $Ar^1$ 은 페닐 또는 헤테로아릴이고, 다른 양태에서 페닐 또는 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 다른 양태에서 페닐 또는 피리디닐이고, 다른 양태에서 페닐이고, 다른 양태에서 헤테로아릴이고, 다른 양태에서 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 다른 양태에서 피리디닐이고, 다른 양태에서 피리디닐이 아닌 헤테로아릴이고, 다른 양태에서 피리디닐이 아닌 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 여기서 모든 그룹은 상기한 바와 같이 임의로 치환된다. 본 발명의 한 양태에서,  $Ar^2$ 는 페닐 또는 나프틸이고, 다른 양태에서 페닐이고, 다른 양태에서 페닐 또

본 발명의 한 양태에서, Ar<sup>1</sup> 또는 Ar<sup>2</sup>를 나타내는 치환된 페닐 그룹, 나프틸 그룹 및 헥테로아릴 그룹은 1, 2 또는 3개, 다른 양태에서 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체로 치환된다. 본 발명의 한 양태에서, 치환된 그룹 Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup>에서 치환체는 서로 독립적으로 할로젠, 시아노, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬-C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>-, Ar<sup>3</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O-, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-알킬-O-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬-S(O)<sub>f</sub>- 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-S(O)<sub>k</sub>-로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서는 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬-C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>-, Ar<sup>3</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O-, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-알킬-O-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬-S(O)<sub>f</sub>- 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-S(O)<sub>k</sub>-로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서는 할로젠, 시아노, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬-C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>-, Ar<sup>3</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O-, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-알킬-O- 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-S(O)<sub>k</sub>-로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서는 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬-C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>-, Ar<sup>3</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O-, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-알킬-O- 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-S(O)<sub>k</sub>-로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서는 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬-C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>-, Ar<sup>3</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬-S(O)<sub>f</sub>- 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-S(O)<sub>k</sub>-로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서는 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬-C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>-, Ar<sup>3</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-O-알킬-O-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬-S(O)<sub>f</sub>- 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-S(O)<sub>k</sub>-로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서는 할로젠, 시아노, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬-C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>-, Ar<sup>3</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O- 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-S(O)<sub>k</sub>-로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서는 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬-C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>-, Ar<sup>3</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O- 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-S(O)<sub>k</sub>-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 여기서 모든 경우에 모든 알킬 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고, 모든 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 동일하거나 상이한 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬 치환체로 임의로 치환된다. 본 발명의 한 양태에서, 치환된 그룹 Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup>에서 치환체는 서로 독립적으로 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬-C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>- 및 Ar<sup>3</sup>으로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서는 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O-, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-알킬-O-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬-S(O)<sub>f</sub>- 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-S(O)<sub>k</sub>-로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서는 할로젠, 시아노, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O-, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-알킬-O- 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-S(O)<sub>k</sub>-로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서는 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O-, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-알킬-O- 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-S(O)<sub>k</sub>-로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서는 할로젠, 시아노, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬-S(O)<sub>f</sub>- 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-S(O)<sub>k</sub>-로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서는 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬-S(O)<sub>f</sub>- 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-S(O)<sub>k</sub>-로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서는



할로젠, 시아노,  $(C_1-C_5)$ -알킬-O- 및  $(C_1-C_5)$ -알킬-S(O)<sub>k</sub>-로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서는 할로젠,  $(C_1-C_5)$ -알킬-O- 및  $(C_1-C_5)$ -알킬-S(O)<sub>k</sub>-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 여기서 모든 경우에 모든 알킬 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고, 모든 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 동일하거나 상이한  $(C_1-C_4)$ -알킬 치환체로 임의로 치환된다. 발명의 추가의 양태에서, Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup>에서 치환체의 포괄적 시리즈에서 또는 임의의 특정된 양태에서 하나 이상의 치환체는 치환체의 포괄적 의미의 예로서 언급된 하나 이상의 특정 의미를 가질 수 있다. 예를 들어, 플루오로-치환된 알킬 그룹 또는 알킬-O- 그룹을 포함하는 치환체의 모든 시리즈는 특정 치환체로서 플루오로-치환된 알킬 그룹 및 알킬-O- 그룹의 예로서 언급된 그룹 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시를 각각 함유할 수 있다.

[0048]

본 발명의 한 양태에서, 그룹 Ar<sup>3</sup> 및 Ar<sup>5</sup>는 서로 독립적으로 페닐 또는 포괄적 의미의 헤테로아릴의 예로서 언급된 하나 이상의 특정 모노사이클릭 헤테로아릴 그룹이고, 예를 들어, 페닐, 티에닐 또는 피리디닐, 또는 페닐 또는 피리디닐, 또는 페닐이고, 이는 모두 상기한 바와 같이 임의로 치환된다. 본 발명의 한 양태에서, Ar<sup>3</sup> 또는 Ar<sup>5</sup>를 나타내는 치환된 페닐 그룹 및 헤테로아릴 그룹은 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체로, 다른 양태에서는 1개의 치환체로 치환된다. 발명의 한 양태에서, 치환된 그룹 Ar<sup>3</sup> 및 Ar<sup>5</sup>에서 치환체는 서로 독립적으로 할로젠,  $(C_1-C_5)$ -알킬,  $(C_1-C_5)$ -알킬-O-, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-알킬-O- 및  $(C_1-C_5)$ -알킬-S(O)<sub>n</sub>-으로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서는 할로젠,  $(C_1-C_5)$ -알킬,  $(C_1-C_5)$ -알킬-O- 및 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서는 할로젠,  $(C_1-C_5)$ -알킬,  $(C_1-C_5)$ -알킬-O- 및  $(C_1-C_5)$ -알킬-S(O)<sub>n</sub>-으로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서는 할로젠,  $(C_1-C_5)$ -알킬 및  $(C_1-C_5)$ -알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서는 할로젠 및  $(C_1-C_5)$ -알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 여기서 모든 경우에 모든 알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환된다. 발명의 추가의 양태에서, Ar<sup>3</sup> 및 Ar<sup>5</sup> 중의 치환체의 일반적 시리즈에서 또는 임의의 특정된 양태에서 하나 이상의 치환체는 포괄적 의미의 예로서 언급된 하나 이상의 특정 의미를 가질 수 있다. 예를 들어, 플루오로-치환된 알킬 그룹 또는 알킬-O- 그룹을 포함하는 치환체의 모든 시리즈는 특정 치환체로서 플루오로-치환된 알킬 그룹 및 알킬-O- 그룹의 예로서 언급된 그룹 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시를 각각 함유할 수 있다.

[0049]

본 발명의 한 양태에서, 그룹 Ar<sup>4</sup>는 모두 상기한 바와 같이 임의로 치환된 페닐 또는 모노사이클릭 헤테로아릴이다. 본 발명의 한 양태에서, Ar<sup>4</sup>는 페닐이고, 다른 양태에서 Ar<sup>4</sup>는 헤테로아릴이고, 다른 양태에서는 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 여기서 모든 그룹은 상기한 바와 같이 임의로 치환된다. 발명의 추가의 양태에서, Ar<sup>4</sup>는 임의의 특정 그룹이거나, Ar<sup>4</sup>의 정의에서 언급되거나 정의에서 언급된 포괄적 의미의 예로서 언급된 임의의 2개 이상의 특정 그룹으로부터 선택된다. 예를 들어, 발명의 한 양태에서, 그룹 Ar<sup>4</sup>는 페닐, 티에닐, 피리디닐 및 피리미디닐로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서는 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서는 페닐 및 피리디닐로부터 선택된 하나 이상의 그룹이고, 이는 모두 상기한 바와 같이 임의로 치환된다. 본 발명의 한 양태에서, Ar<sup>4</sup>를 나타내는 치환된 페닐 그룹 및 헤테로아릴 그룹은 1, 2 또는 3개, 다른 양태에서는 1 또는 2개, 다른 양태에서는 1개의 동일하거나 상이한 치환체로 치환된다. 본 발명의 한 양태에서, 치환된 그룹 Ar<sup>4</sup>에서 치환체는 할로젠, 시아노,  $(C_1-C_5)$ -알킬, Ar<sup>5</sup>,  $(C_1-C_5)$ -알킬-O-, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O-, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-알킬-O- 및  $(C_1-C_5)$ -알킬-S(O)<sub>n</sub>-으로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서는 할로젠, 시아노,  $(C_1-C_5)$ -알킬, Ar<sup>5</sup>,  $(C_1-C_5)$ -알킬-O-, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O- 및  $(C_1-C_5)$ -알킬-S(O)<sub>n</sub>-으로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서 할로젠, 시아노,  $(C_1-C_5)$ -알킬, Ar<sup>5</sup>,  $(C_1-C_5)$ -알킬-O- 및  $(C_1-C_5)$ -알킬-S(O)<sub>n</sub>-으로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서 할로젠,  $(C_1-C_5)$ -알킬,  $(C_1-C_5)$ -알킬-O- 및  $(C_1-C_5)$ -알킬-S(O)<sub>n</sub>-으로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서는 할로젠,  $(C_1-C_5)$ -알킬 및  $(C_1-C_5)$ -알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서는 할로젠,  $(C_1-C_5)$ -알킬 및  $(C_1-C_5)$ -알킬-S(O)<sub>n</sub>-으로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서는 할로젠 및  $(C_1-C_5)$ -알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 여기서 모든 경우에 모든 알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로

임의로 치환된다. 발명의 추가 양태에서  $Ar^4$  중의 치환체의 일반적 시리즈에서 또는 임의의 특정 양태에서 하나 이상의 치환체는 포괄적 의미의 예로서 언급된 하나 이상의 특정 의미를 가질 수 있다. 예를 들어, 플루오로-치환된 알킬 그룹 또는 알킬-O- 그룹을 포함하는 치환체의 모든 시리즈는 특정 치환체로서 플루오로-치환된 알킬 그룹 및 알킬-O- 그룹의 예로서 언급된 그룹 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시를 각각 함유할 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, 그룹  $Ar^4$ 는 치환되지 않는다. 발명의 다른 양태에서, 그룹  $Ar^4$ 는 치환된다.

[0050]

본 발명의 한 양태에서,  $R^1$ 은  $R^3$ -이고, 다른 양태에서  $R^1$ 은  $R^4$ -O- 또는  $R^5R^6N$ -이고, 다른 양태에서  $R^1$ 은  $R^4$ -O-이다.

[0051]

본 발명의 한 양태에서,  $R^2$ 는 수소,  $(C_1-C_8)$ -알킬,  $(C_2-C_8)$ -알케닐,  $(C_3-C_8)$ -알키닐,  $Ar^4$ ,  $R^{17}O-(C_1-C_8)$ -알킬-,  $R^{18,19}N-(C_1-C_8)$ -알킬-,  $Het-C_{uH_{2u}}$  또는  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_{uH_{2u}}$ -이고, 다른 양태에서는 수소,  $(C_1-C_8)$ -알킬,  $(C_2-C_8)$ -알케닐,  $Ar^4$ ,  $R^{17}O-(C_1-C_8)$ -알킬-,  $R^{18,19}N-(C_1-C_8)$ -알킬-,  $Het-C_{uH_{2u}}$  또는  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_{uH_{2u}}$ -이고, 다른 양태에서는 수소,  $(C_1-C_8)$ -알킬,  $(C_2-C_8)$ -알케닐,  $Ar^4$ ,  $R^{17}O-(C_1-C_8)$ -알킬-,  $R^{18,19}N-(C_1-C_8)$ -알킬- 또는  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_{uH_{2u}}$ -이고, 다른 양태에서는 수소,  $(C_1-C_8)$ -알킬,  $Ar^4$ ,  $R^{17}O-(C_1-C_8)$ -알킬-,  $R^{18,19}N-(C_1-C_8)$ -알킬-,  $Het-C_{uH_{2u}}$  또는  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_{uH_{2u}}$ -이고, 다른 양태에서 수소,  $(C_1-C_8)$ -알킬,  $Ar^4$ ,  $R^{17}O-(C_1-C_8)$ -알킬-,  $Het-C_{uH_{2u}}$  또는  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_{uH_{2u}}$ -이고, 다른 양태에서는 수소,  $(C_1-C_8)$ -알킬,  $Ar^4$ ,  $R^{17}O-(C_1-C_8)$ -알킬-,  $R^{18,19}N-(C_1-C_8)$ -알킬- 또는  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_{uH_{2u}}$ -이고, 다른 양태에서는 수소,  $(C_1-C_8)$ -알킬,  $Ar^4$ ,  $Het-C_{uH_{2u}}$  또는  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_{uH_{2u}}$ -이고, 다른 양태에서는 수소,  $(C_1-C_8)$ -알킬,  $Ar^4$  또는  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_{uH_{2u}}$ -이고, 여기서 모든 경우에  $R^2$ 에서 모든 알킬 그룹, 알케닐 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고, 모든 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 동일하거나 상이한  $(C_1-C_4)$ -알킬 치환체로 임의로 치환된다. 발명의 다른 양태에서,  $R^2$ 는 수소가 아니고, 이 양태에서  $R^2$ 는 따라서  $(C_1-C_8)$ -알킬,  $(C_2-C_8)$ -알케닐,  $(C_3-C_8)$ -알키닐, 페닐- $(C_2-C_8)$ -알케닐-,  $Ar^4$ ,  $R^{17}O-(C_1-C_8)$ -알킬-,  $R^{18,19}N-(C_1-C_8)$ -알킬-,  $Het-C_{uH_{2u}}$  또는  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_{uH_{2u}}$ -이고, 여기서 페닐- $(C_2-C_8)$ -알케닐-에서 페닐 그룹은 할로젠, 시아노,  $(C_1-C_5)$ -알킬,  $(C_1-C_5)$ -알킬-O- 및  $(C_1-C_5)$ -알킬-S(O)<sub>g</sub>-로 이루어진 시리즈로부터의 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환되고, 여기서  $R^2$ 에서 모든 알킬 그룹, 알케닐 그룹, 알키닐 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고, 모든 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 동일하거나 상이한  $(C_1-C_4)$ -알킬 치환체로 임의로 치환된다. 발명의 다른 양태에서,  $R^2$ 는  $(C_1-C_8)$ -알킬,  $(C_2-C_8)$ -알케닐,  $Ar^4$ ,  $R^{17}O-(C_1-C_8)$ -알킬-,  $R^{18,19}N-(C_1-C_8)$ -알킬-,  $Het-C_{uH_{2u}}$  또는  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_{uH_{2u}}$ -이고, 다른 양태에서  $(C_1-C_8)$ -알킬,  $(C_2-C_8)$ -알케닐,  $Ar^4$ ,  $R^{17}O-(C_1-C_8)$ -알킬-,  $R^{18,19}N-(C_1-C_8)$ -알킬- 또는  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_{uH_{2u}}$ -이고, 다른 양태에서  $(C_1-C_8)$ -알킬,  $Ar^4$ ,  $R^{17}O-(C_1-C_8)$ -알킬-,  $R^{18,19}N-(C_1-C_8)$ -알킬-,  $Het-C_{uH_{2u}}$  또는  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_{uH_{2u}}$ -이고, 다른 양태에서  $(C_1-C_8)$ -알킬,  $Ar^4$ ,  $R^{17}O-(C_1-C_8)$ -알킬-,  $Het-C_{uH_{2u}}$  또는  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_{uH_{2u}}$ -이고, 다른 양태에서  $(C_1-C_8)$ -알킬,  $Ar^4$ ,  $R^{17}O-(C_1-C_8)$ -알킬-,  $Het-C_{uH_{2u}}$  또는  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_{uH_{2u}}$ -이고, 다른 양태에서는  $(C_1-C_8)$ -알킬,  $Ar^4$ ,  $Het-C_{uH_{2u}}$  또는  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_{uH_{2u}}$ -이고, 다른 양태에서는  $(C_1-C_8)$ -알킬,  $Ar^4$  또는  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_{uH_{2u}}$ -이고, 다른 양태에서  $(C_1-C_8)$ -알킬,  $Het-C_{uH_{2u}}$  또는  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_{uH_{2u}}$ -이고, 다른 양태에서  $(C_1-C_8)$ -알킬 또는  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_{uH_{2u}}$ -이고, 다른 양태에서는  $(C_1-C_8)$ -알킬이고, 다른 양태에서는  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_{uH_{2u}}$ -이고, 다른 양태에

서 Het-C<sub>u</sub>H<sub>2u</sub>-이고, 다른 양태에서는 Ar<sup>4</sup>이고, 여기서 모든 경우에 R<sup>2</sup>에서 모든 알킬 그룹, 알케닐 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고, 모든 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 동일하거나 상이한 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬 치환체로 임의로 치환된다. 본 발명의 한 양태에서, R<sup>2</sup>에서 치환되지 않고 치환된 알킬 그룹, 알케닐 그룹 및 알키닐 그룹은 서로 독립적으로 6개 이하의 탄소원자를, 다른 양태에서는 5개 이하의 탄소원자를 함유한다. 본 발명의 한 양태에서, R<sup>2</sup>를 나타내는 알케닐 그룹은 3개 이상의 탄소원자를 함유한다. 다른 양태에서, R<sup>2</sup>를 나타내는 알케닐 그룹은 이중 결합의 일부가 아닌 탄소원자를 통해 결합된다. 본 발명의 한 양태에서, R<sup>2</sup>에 함유된 사이클로알킬 그룹은 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-사이클로알킬 그룹이고, 다른 양태에서는 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬 그룹이고, 다른 양태에서는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실로 이루어진 시리즈로부터, 예를 들어, 사이클로프로필 및 사이클로부틸로 이루어진 시리즈로부터 선택된 임의의 하나 이상의 그룹이고, 다른 양태에서는 사이클로프로필 그룹이고, 이는 모두 하나 이상의 불소 치환체 및/또는 하나 이상의 동일하거나 상이한 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬 치환체로 임의로 치환된다. 본 발명의 한 양태에서, R<sup>2</sup>를 나타내는 그룹 R<sup>17</sup>-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬- 및 R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬-에서 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬 그룹은 2개 이상의 탄소원자를 함유한다. 다른 양태에서, 2개 이상의 탄소원자의쇄는 그룹 R<sup>17</sup>-O- 또는 그룹 R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>N- 과 그룹 R<sup>2</sup>를 포함하는 산소원자 사이에 존재한다. 본 발명의 한 양태에서, R<sup>2</sup>를 나타내는 그룹 페닐-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-알케닐- 중의 페닐 그룹에 임의로 존재하는 치환체의 수는 1 또는 2개, 다른 양태에서 1개이고, 다른 양태에서이 페닐 그룹은 치환되지 않는다. 본 발명의 한 양태에서, R<sup>2</sup>를 나타내는 그룹 페닐-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-알케닐- 중의 페닐 그룹에 임의로 존재하는 치환체는 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O- 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-S(O)<sub>g</sub>-로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서는 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O-로부터, 다른 양태에서는 할로젠 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬로부터 선택되고, 여기서 모든 알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환된다.

[0052]

본 발명의 한 양태에서, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> 및 R<sup>19</sup>에서 알킬 그룹은 서로 독립적으로 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬 그룹이고, 다른 양태에서는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬 그룹이고, 다른 양태에서는 메틸, 에틸, 이소프로필 및 이소부틸로 이루어진 시리즈로부터 선택된 그룹이다. 본 발명의 한 양태에서, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> 및 R<sup>19</sup>에서 사이클로알킬 그룹은 서로 독립적으로 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-사이클로알킬 그룹이고, 다른 양태에서는 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬 그룹이고, 다른 양태에서는 사이클로프로필, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실로 이루어진 시리즈로부터 선택된 그룹이다. 모든 경우에, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> 및 R<sup>19</sup>에서 모든 알킬 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고, 모든 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 동일하거나 상이한 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬 치환체로 임의로 치환된다.

[0053]

본 발명의 한 양태에서, R<sup>3</sup>은 수소이고, 즉 그룹 -CO-R<sup>1</sup>, 또는 그룹 -CO-R<sup>3</sup>은 각각 알데히드 그룹 -CO-H(= -CHO)이다. 다른 양태에서, R<sup>3</sup>은 알킬 그룹 또는 사이클로알킬-C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>- 그룹이고, 다른 양태에서는 알킬 그룹이고, 즉 화학식 I의 화합물에서 그룹 -CO-R<sup>1</sup> 또는 그룹 -CO-R<sup>3</sup>은 각각 케톤 그룹이고, 여기서 모든 알킬 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고, 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 동일하거나 상이한 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬 치환체로 임의로 치환된다. 본 발명의 한 양태에서, R<sup>4</sup>는 수소이고, 즉 그룹 -CO-R<sup>1</sup> 또는 그룹 -CO-OR<sup>4</sup>는 각각 카복실산 그룹 -CO-OH(= -COOH = -C(=O)-OH = 하이드록시카보닐 그룹)이다. 발명의 다른 양태에서, R<sup>4</sup>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬 그룹 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-사이클로알킬-C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>- 그룹이고, 다른 양태에서는 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬 그룹이고, 즉 그룹 -CO-R<sup>1</sup> 또는 그룹 -CO-OR<sup>4</sup>는 각각 에스테르 그룹이고, 여기서 모든 알킬 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고, 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 동일하거나 상이한 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬 치환체로 임의로 치환된다. 발명의 다른 양태에서, R<sup>4</sup>는 수소 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬이고, 다른 양태에서는 수소 또

는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬이고, 여기서 알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환된다. 본 발명의 한 양태에서, R<sup>4</sup>에서 알킬 그룹 또는 사이클로알킬 그룹은 불소로 치환되지 않는다. 본 발명의 한 양태에서, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 둘 다 수소이고, 즉 그룹 -CO-R<sup>1</sup> 또는 그룹 -CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>은 각각 치환되지 않은 아마이드 그룹이다. 발명의 다른 양태에서, 그룹 R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup> 중의 하나는 수소이고, 그룹 R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup> 중의 나머지 하나는 알킬 그룹 또는 사이클로알킬-C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>- 그룹이고, 즉 그룹 -CO-R<sup>1</sup> 또는 그룹 -CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>은 각각 일치환된 아마이드 그룹이고, 다른 양태에서는 그룹 R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup> 둘 다는 동일하거나 상이한 알킬 그룹 또는 사이클로알킬-C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>- 그룹이고, 여기서 모든 알킬 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고, 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 동일하거나 상이한 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬 치환체로 임의로 치환된다.

[0054] 본 발명의 한 양태에서, R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>는 둘 다 수소이고, 다른 양태에서 그룹 R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup> 중의 하나는 수소이고, 그룹 R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup> 중의 나머지는 알킬 그룹 또는 사이클로알킬-C<sub>q</sub>H<sub>2q</sub>- 그룹이고, 다른 양태에서 그룹 R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup> 둘 다는 동일하거나 상이한 알킬 그룹 또는 사이클로알킬-C<sub>q</sub>H<sub>2q</sub>- 그룹이고, 여기서 모든 알킬 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고, 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 동일하거나 상이한 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬 치환체로 임의로 치환된다.

[0055] 본 발명의 한 양태에서, R<sup>13</sup> 및 R<sup>14</sup>는 둘 다 수소이고, 다른 양태에서 그룹 R<sup>13</sup> 및 R<sup>14</sup> 중의 하나는 수소이고, 그룹 R<sup>13</sup> 및 R<sup>14</sup> 중의 나머지는 알킬 그룹 또는 사이클로알킬-C<sub>q</sub>H<sub>2q</sub>- 그룹이고, 다른 양태에서 그룹 R<sup>13</sup> 및 R<sup>14</sup> 둘 다는 동일하거나 상이한 알킬 그룹 또는 사이클로알킬-C<sub>q</sub>H<sub>2q</sub>- 그룹이고, 여기서 모든 알킬 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고, 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 동일하거나 상이한 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬 치환체로 임의로 치환된다.

[0056] 본 발명의 한 양태에서, R<sup>15</sup> 및 R<sup>16</sup>은 둘 다 수소이고, 다른 양태에서 그룹 R<sup>15</sup> 및 R<sup>16</sup> 중의 하나는 수소이고, 그룹 R<sup>15</sup> 및 R<sup>16</sup> 중의 나머지는 알킬 그룹 또는 사이클로알킬-C<sub>q</sub>H<sub>2q</sub>- 그룹이고, 다른 양태에서 그룹 R<sup>15</sup> 및 R<sup>16</sup> 둘 다는 동일하거나 상이한 알킬 그룹 또는 사이클로알킬-C<sub>q</sub>H<sub>2q</sub>- 그룹이고, 여기서 모든 알킬 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고, 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 동일하거나 상이한 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬 치환체로 임의로 치환된다.

[0057] 본 발명의 한 양태에서, R<sup>17</sup>은 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬-C<sub>q</sub>H<sub>2q</sub>-이고, 다른 양태에서 수소 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬이고, 다른 양태에서 수소이고, 다른 양태에서 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬-C<sub>q</sub>H<sub>2q</sub>-이고, 다른 양태에서 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬이고, 여기서 R<sup>17</sup>에서 모든 알킬 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고, 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 동일하거나 상이한 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬 치환체로 임의로 치환된다.

[0058] 본 발명의 한 양태에서, R<sup>18</sup> 및 R<sup>19</sup>는 둘 다 수소이고, 다른 양태에서 그룹 R<sup>18</sup> 및 R<sup>19</sup> 중의 하나는 수소이고, 그룹 R<sup>18</sup> 및 R<sup>19</sup> 중의 나머지는 알킬 그룹 또는 사이클로알킬-C<sub>q</sub>H<sub>2q</sub>- 그룹이고, 다른 양태에서 그룹 R<sup>18</sup> 및 R<sup>19</sup> 둘 다는 동일하거나 상이한 알킬 그룹 또는 사이클로알킬-C<sub>q</sub>H<sub>2q</sub>- 그룹이고, 여기서 모든 알킬 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고, 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 동일하거나 상이한 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬 치환체로 임의로 치환된다.

[0059] 본 발명의 한 양태에서, 그룹 Het는 모노사이클릭 4원 내지 6원 포화 환의 잔기이고, 다른 양태에서는 4원 또는 5원 포화 환의 잔기이고, 다른 양태에서는 4원 포화 환의 잔기이다. 본 발명의 한 양태에서, 그룹 Het 중의 환 헤테로원자는 질소 및 산소로 이루어진 시리츠로부터 선택되고, 다른 양태에서는 산소 및 황으로 이루어진 시리츠로부터 선택되고, 다른 양태에서 환 헤테로원자는 산소원자이다. 본 발명의 한 양태에서, Het는 1개의 환 헤테

테로원자를 함유한다. 본 발명의 한 양태에서, Het에서 치환체로서 임의로 존재하는 페닐 그룹은 할로젠, 시아노,  $(C_1-C_5)$ -알킬,  $(C_1-C_5)$ -알킬-O- 및  $(C_1-C_5)$ -알킬-S(O)<sub>n</sub>-로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서는 할로젠,  $(C_1-C_5)$ -알킬 및  $(C_1-C_5)$ -알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터, 다른 양태에서는 할로젠 및  $(C_1-C_5)$ -알킬로 이루어진 시리즈로부터의 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환되고, 다른 양태에서는 이들 임의의 시리즈로부터 선택된 1개의 치환체로 임의로 치환된다.

[0060] 본 발명의 한 양태에서, 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터의 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 함유하는 모노사이클릭 5원 또는 6원 또는 바이사이클릭 9원 또는 10원 방향족 환 시스템의 잔기이고, 다른 양태에서는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터의 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 함유하는 모노사이클릭 5원 또는 6원 방향족 환 시스템의 잔기이다. 본 발명의 한 양태에서, 바이사이클릭 환 시스템은 9-원이고, 다른 양태에서 이는 10-원이다. 화학식 I의 화합물 중의 그룹이 헤테로아릴 의미를 가질 수 있을 경우, 이는 모든 그룹의 정의에서 모든 포괄적 의미에 일반적으로 적용되기 때문에 그룹이 또한 포괄적 의미의 설명에서 예로서 언급된 하나 이상의 특정 의미를 가질 수 있다는 이 의미에 적용된다.

[0061] 본 발명의 한 양태에서, 수 f, g, k, m 및 n은 모두 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 0 또는 2이다.

[0062] 본 발명의 한 양태에서, 수 p 및 q는 모두 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 0, 1 또는 2이고, 다른 양태에서는 0 또는 1이다.

[0063] 본 발명의 한 양태에서, 수 u는 0, 1, 2 또는 3이고, 다른 양태에서는 0, 1 또는 2이고, 다른 양태에서는 0 또는 1이다. 본 발명의 한 양태에서, u는 0이다. 다른 양태에서, u는 0 이외의 의미를 갖고, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고, 다른 양태에서는 1, 2 및 3이고, 다른 양태에서는 1 및 2이고, 다른 양태에서는 1이다.

[0064] 본 발명의 한 양태에서, 수 v는 0, 1 또는 2이고, 다른 양태에서는 0 또는 1이다. 본 발명의 한 양태에서, 수 v는 0이고, 다른 양태에서 v는 0 이외의 의미를 갖고, 1, 2, 3 또는 4이고, 다른 양태에서는 1, 2 및 3이고, 다른 양태에서는 1 및 2이고, 다른 양태에서는 1이다.

[0065] 본 발명의 한 양태에서, 수 w는 0, 1 또는 2이고, 다른 양태에서는 0 또는 1이다. 본 발명의 한 양태에서, 수 w는 0이고, 다른 양태에서 w는 0 이외의 의미를 갖고, 1, 2, 3 또는 4이고, 다른 양태에서는 1, 2 및 3이고, 다른 양태에서는 1 및 2이고, 다른 양태에서는 1이다.

[0066] 본 발명의 대상은 본 발명의 화합물의 일반적 정의에서 하나 이상의 구조적 원소, 예를 들어, 그룹, 치환체 및 수가 본 발명의 임의의 특정 양태에서 또는 구조적 원소의 정의 및 이의 설명에서 정의된 바와 같거나, 본원에서 구조적 원소의 예로서 언급된 하나 이상의 보다 특정 의미를 갖는 화학식 I의 모든 화합물이고, 여기서 구조적 원소의 하나 이상의 특정 양태 및/또는 정의 및/또는 특정 의미의 모든 조합은 본 발명의 대상이다. 또한, 화학식 I의 모든 상기 화합물과 관련하여, 모든 이들 입체이성체 형태 및 입체이성체 형태의 임의의 비의 혼합물 및 생리학적으로 허용되는 이들의 염도 본 발명의 대상이다. 마찬가지로, 또한 본원에 기술된 모든 특정 화합물, 예를 들어, 화학식 I의 화합물의 일반적 정의에서 각종 그룹 및 수가 각각의 특정 화합물에서 제공된 특정 의미를 갖는 본 발명의 양태를 나타내는 예시 화합물과 관련하여, 이들이 이들의 입체이성체 형태 또는 입체이성체 형태의 임의의 비의 혼합물 뿐만 아니라 이의 생리학적으로 허용되는 형태의 본 발명의 대상임에 적용된다. 본원에 기술된 모든 특정 화합물은 이들이 유리 화합물로서 및/또는 특정 염으로서 기술되었는지의 여부와 무관하게, 유리 화합물 형태 및 모든 이의 생리학적으로 허용되는 염의 형태 모두 및 특정 염이 기술될 경우, 추가로 이 특정 염의 형태는 본 발명의 대상이다. 예를 들어, 유리 화합물의 형태로 기술된 화합물 4-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-1-페닐사이클로헥산카복실산의 경우, 본 발명의 대상은 입체이성체 형태 또는 입체이성체 형태의 임의의 비의 혼합물, 또는 생리학적으로 허용되는 염 형태의 4-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-1-페닐사이클로헥산카복실산이다. 유리 화합물 및 이의 나트륨 염 형태로 기술된 화합물 4-사이클로프로필메톡시-4-(4-플루오로페닐)-1-페닐사이클로헥산카복실산의 경우, 본 발명의 대상은 임의의 입체이성체 형태 또는 입체이성체 형태의 임의의 비의 혼합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염으로서의 4-사이클로프로필메톡시-4-(4-플루오로페닐)-1-페닐사이클로헥산카복실산 뿐만 아니라 4-사이클로프로필메톡시-4-(4-플루오로페닐)-1-페닐사이클로헥산카복실산 나트륨 염이다.

[0067] 구조적 원소와 관련하여 발명의 특정 양태에서 또는 이러한 원소의 정의 및 설명에서와 같이 정의된 화합물의 예인 발명의 한 양태에서, 발명의 대상은



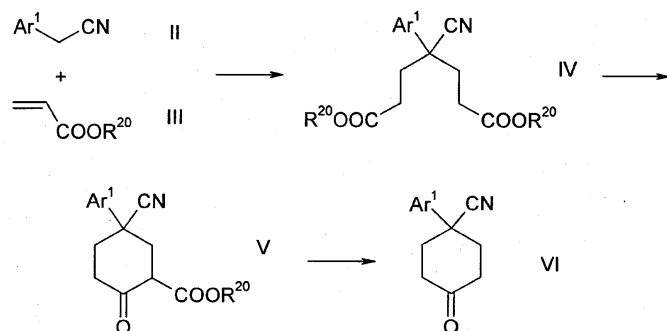
- [0068]  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 모두가 할로젠, 시아노,  $(C_1-C_5)$ -알킬,  $(C_2-C_5)$ -알케닐,  $(C_3-C_7)$ -사이클로알킬- $C_nH_{2n-}$ ,  $Ar^3$ ,  $(C_1-C_5)$ -알킬-O-,  $HO-(C_1-C_5)$ -알킬-O-,  $-O-(C_1-C_3)$ -알킬-O-,  $(C_3-C_7)$ -사이클로알킬-S(O) $_f$ -,  $(C_1-C_5)$ -알킬-S(O) $_k$ - 및  $R^{11}R^{12}N-S(O)_2$ -로 이루어진 시리즈로부터의 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고, 여기서,  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 에서 모든 알킬 그룹, 알케닐 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고;
- [0069]  $Ar^3$  및  $Ar^5$ 가 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 모두가 할로젠,  $(C_1-C_5)$ -알킬,  $(C_1-C_5)$ -알킬-O- 및  $-O-(C_1-C_3)$ -알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터의 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된 페닐 또는 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 여기서,  $Ar^3$  및  $Ar^5$ 에서 모든 알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고;
- [0070]  $Ar^4$ 가 모두가 할로젠, 시아노,  $(C_1-C_5)$ -알킬,  $(C_2-C_5)$ -알케닐,  $(C_3-C_7)$ -사이클로알킬- $C_nH_{2n-}$ ,  $Ar^5$ ,  $(C_1-C_5)$ -알킬-O-,  $HO-(C_1-C_5)$ -알킬-O-,  $-O-(C_1-C_3)$ -알킬-O-,  $(C_1-C_5)$ -알킬-S(O) $_n$ - 및  $R^{15}R^{16}N-S(O)_2$ -로 이루어진 시리즈로부터의 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된 페닐 또는 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 여기서  $Ar^4$ 에서 모든 알킬 그룹, 알케닐 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고;
- [0071]  $R^1$ 이  $R^4$ -O- 또는  $R^5R^6N$ -이고;
- [0072]  $R^2$ 가 수소,  $(C_1-C_6)$ -알킬,  $(C_3-C_5)$ -알케닐,  $(C_3-C_5)$ -알키닐,  $Ar^4$ ,  $R^{17}-O-(C_1-C_6)$ -알킬-,  $R^{18}R^{19}N-(C_1-C_6)$ -알킬-,  $Het-C_nH_{2n-}$  또는  $(C_3-C_7)$ -사이클로알킬- $C_nH_{2n-}$ 이고, 여기서,  $R^2$ 에서 모든 알킬 그룹, 알케닐 그룹, 알키닐 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고;
- [0073]  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 모두 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 수소,  $(C_1-C_5)$ -알킬 또는  $(C_3-C_7)$ -사이클로알킬- $C_nH_{2n-}$ 이고, 여기서,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 에서 모든 알킬 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고;
- [0074]  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  및  $R^{19}$ 가 모두 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 수소,  $(C_1-C_5)$ -알킬 또는  $(C_3-C_7)$ -사이클로알킬- $C_nH_{2n-}$ 이고, 여기서,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  및  $R^{19}$ 에서 모든 알킬 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고;
- [0075] Het가 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터의 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 함유하고 환 탄소원자를 통해 결합되고 페닐 및  $(C_1-C_5)$ -알킬로 이루어진 시리즈로부터의 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된 모노사이클릭 4원 내지 7원 포화 환의 잔기이고, 여기서, Het에서 페닐 그룹은 할로젠, 시아노,  $(C_1-C_5)$ -알킬,  $(C_1-C_5)$ -알킬-O- 및  $(C_1-C_5)$ -알킬-S(O) $_h$ -로 이루어진 시리즈로부터의 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환되고, Het 및 Het 중의 모든 알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고;
- [0076] 헤테로아릴이 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터의 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 함유하는 모노사이클릭 5원 또는 6원 또는 바이사이클릭 8원, 9원 또는 10원 방향족 환 시스템의 잔기이고;
- [0077] f, h, k 및 n이 모두 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 0, 1 또는 2이고;
- [0078] p, q, v 및 w가 모두 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 0, 1 또는 2이고;
- [0079] u가 0, 1, 2 또는 3이고;

- [0080] 여기서, 모든 사이클로알킬 그룹은 임의의 다른 치환체와 독립적으로 하나 이상의 동일하거나 상이한 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬 치환체로 임의로 치환되고;
- [0081] 단, Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup>가, 동시에 R<sup>1</sup>이 하이드록시이고 R<sup>2</sup>가 수소인 경우, 모두 치환되지 않은 페닐일 수 없는 화학식 I의 화합물, 이들의 입체이성체 형태 또는 입체이성체 형태의 임의 비의 혼합물 또는 생리학적으로 허용되는 이들의 염이다.
- [0082] 본 발명의 다른 상기 양태에서, 본 발명의 대상은
- [0083] Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup>가 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 모두가 할로젠, 시아노, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬-C<sub>6</sub>H<sub>2v</sub>-, Ar<sup>3</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O-, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-알킬-O-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬-S(O)<sub>f</sub>- 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-S(O)<sub>k</sub>-로 이루어진 시리즈로부터의 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고, 여기서, Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup>에서 모든 알킬 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고;
- [0084] Ar<sup>3</sup> 및 Ar<sup>5</sup>가 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 모두 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터의 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된 페닐 또는 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 여기서, Ar<sup>3</sup> 및 Ar<sup>5</sup>에서 모든 알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고;
- [0085] Ar<sup>4</sup>가 모두 할로젠, 시아노, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬, Ar<sup>5</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O-, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O-, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-알킬-O- 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-S(O)<sub>n</sub>-으로 이루어진 시리즈로부터의 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된 페닐 또는 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 여기서, Ar<sup>4</sup>에서 모든 알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고;
- [0086] R<sup>1</sup>이 R<sup>4</sup>-O- 또는 R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N-이고;
- [0087] R<sup>2</sup>가 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, Ar<sup>4</sup>, R<sup>17</sup>-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬-, R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬-, Het-C<sub>6</sub>H<sub>2u</sub>- 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-사이클로알킬-C<sub>6</sub>H<sub>2u</sub>-이고, 여기서, R<sup>2</sup>에서 모든 알킬 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고;
- [0088] R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>이 모두 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-사이클로알킬-C<sub>6</sub>H<sub>2p</sub>-이고, 여기서, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>에서 모든 알킬 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고;
- [0089] R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> 및 R<sup>19</sup>가 모두 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-사이클로알킬-C<sub>6</sub>H<sub>2q</sub>-이고, 여기서, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> 및 R<sup>19</sup>에서 모든 알킬 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고;
- [0090] Het가 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터의 1개의 환 헤테로원자를 함유하고 환 탄소원자를 통해 결합되고 페닐 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬로 이루어진 시리즈로부터의 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환된 모노사이클릭 4원 내지 7원 포화 환의 잔기이고, 여기서, Het에서 페닐 그룹은 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터의 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체로 임의로 치환되고, Het 및 Het 중의 모든 알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환되고;
- [0091] 헤테로아릴이 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터의 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 함유하는 모노사이클릭 5원 또는 6원 또는 바이사이클릭 9원 또는 10원 방향족 환 시스템의 잔기이고;
- [0092] f, k 및 n이 모두 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 0, 1 또는 2이고;

- [0093] p, q 및 v가 모두 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 0, 1 또는 2이고;
- [0094] u가 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0095] 여기서, 모든 사이클로알킬 그룹은 임의의 다른 치환체와 독립적으로 하나 이상의 동일하거나 상이한 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬 치환체로 임의로 치환되고;
- [0096] 단, Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup>가, 동시에 R<sup>1</sup>이 하이드록시이고 R<sup>2</sup>가 수소인 경우, 둘 다 치환되지 않은 페닐일 수 없는 화학식 I의 화합물, 이들의 입체이성체 형태 또는 입체이성체 형태의 임의 비의 혼합물 또는 생리학적으로 허용되는 이들의 염이다.
- [0097] 본 발명의 다른 양태에서, 본 발명의 대상은
- [0098] Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup>가 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 모두 치환되지 않거나 할로젠, 시아노, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-알케닐, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-사이클로알킬-C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>-, Ar<sup>3</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O-, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O-, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-알킬-O-, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-S(O)<sub>k</sub>- 및 R<sup>11</sup>R<sup>12</sup>N-S(O)<sub>2</sub>-로 이루어진 시리즈로부터의 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 치환체로 치환될 수 있는 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고, 여기서, Ar<sup>1</sup> 및 Ar<sup>2</sup>에서 모든 알킬 그룹, 알케닐 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 불소로 일- 또는 다치환될 수 있고;
- [0099] Ar<sup>3</sup> 및 Ar<sup>5</sup>가 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 모두 치환되지 않거나 할로젠, 시아노, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O-, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-알킬-O-, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-S(O)<sub>m</sub>- 및 R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>N-SO<sub>2</sub>-로 이루어진 시리즈로부터의 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 치환체로 치환될 수 있는 페닐 또는 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 여기서, Ar<sup>3</sup> 및 Ar<sup>5</sup>에서 모든 알킬 그룹은 불소로 일- 또는 다치환될 수 있고;
- [0100] Ar<sup>4</sup>가 모두 치환되지 않거나 할로젠, 시아노, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-알케닐, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-사이클로알킬-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-, Ar<sup>5</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O-, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O-, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-알킬-O-, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-S(O)<sub>n</sub>- 및 R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-S(O)<sub>2</sub>-로 이루어진 시리즈로부터의 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 치환체로 치환될 수 있는 페닐 또는 헤테로아릴이고, 여기서, Ar<sup>4</sup>에서 모든 알킬 그룹, 알케닐 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 불소로 일- 또는 다치환될 수 있고;
- [0101] R<sup>1</sup>이 R<sup>3</sup>-, R<sup>4</sup>-O- 또는 R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N-이고;
- [0102] R<sup>2</sup>가 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-알케닐, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-알키닐, Ar<sup>4</sup>, R<sup>17</sup>-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬-, R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬- 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-사이클로알킬-C<sub>u</sub>H<sub>2u</sub>-이고, 여기서, R<sup>2</sup>에서 모든 알킬 그룹, 알케닐 그룹, 알키닐 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 불소로 일- 또는 다치환될 수 있고;
- [0103] R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>이 모두 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-사이클로알킬-C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-이고, 여기서, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>에서 모든 알킬 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 불소로 일- 또는 다치환될 수 있고;
- [0104] R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> 및 R<sup>19</sup>가 모두 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-사이클로알킬-C<sub>q</sub>H<sub>2q</sub>-이고, 여기서, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> 및 R<sup>19</sup>에서 모든 알킬 그룹 및 사이클로알킬 그룹은 불소로 일- 또는 다치환될 수 있고;
- [0105] 헤테로아릴이 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터의 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 함유하는 모노사이클릭 5원 또는 6원 방향족 환 시스템 또는 바이사이클릭 8원, 9원 또는 10원 방향족 환 시스템이고
- [0106] k, m 및 n이 모두 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 0, 1 또는 2이고;



- [0107] p, q, v 및 w가 모두 서로 독립적이고, 동일하거나 상이할 수 있고, 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0108] u가 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;
- [0109]  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가, 동시에  $R^1$ 이 하이드록시이고  $R^2$ 가 수소인 경우, 둘 다 치환되지 않은 페닐일 수 없는 화학식 I의 화합물, 임의의 이들의 입체이성체 형태 또는 입체이성체 형태의 임의의 비의 혼합물 또는 생리학적으로 허용되는 이들의 염이다.
- [0110] 본 발명의 한 양태에서, 본 발명의 대상인 화합물로부터, 동시에 그룹  $Ar^1$  및  $Ar^2$  중의 하나가 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴 및 티아디아졸릴로 이루어진 시리즈로부터의 임의로 치환된 그룹이고, 그룹  $Ar^1$  및  $Ar^2$  중의 나머지가 치환된 페닐이고,  $R^2$ 가 수소 또는 1 내지 3개의 불소 치환체로 임의로 치환된  $(C_1-C_4)$ -알킬인 상기 화합물은 제외되고, 여기서 이들 화합물에서, 그룹  $Ar^1$  및  $Ar^2$  중의 하나를 나타내는 치환된 페닐 그룹은 이의 3-위치에 모두 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환된  $(C_1-C_5)$ -알킬-O- 및  $HO-(C_1-C_5)$ -알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터의 하나의 치환체를 포함하고, 이의 4-위치에 모두 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환된  $(C_1-C_2)$ -알킬-O-,  $(C_1-C_2)$ -알킬-S-,  $(C_1-C_2)$ -알킬-S(O)-,  $(C_1-C_2)$ -알킬-S(O)<sub>2</sub>-, 및 할로겐으로 이루어진 시리즈로부터의 하나의 치환체를 포함하고, 임의로 모두 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환된  $(C_1-C_2)$ -알킬-O-,  $(C_1-C_2)$ -알킬-S-,  $(C_1-C_2)$ -알킬-S(O)-,  $(C_1-C_2)$ -알킬-S(O)<sub>2</sub>-, 및 할로겐으로 이루어진 시리즈로부터의 하나의 추가의 치환체를 포함한다.
- [0111] 본 발명의 다른 양태에서, 본 발명의 대상인 화합물로부터, 동시에 그룹  $Ar^1$  및  $Ar^2$  중의 하나가 임의로 치환된 헤테로아릴이고, 그룹  $Ar^1$  및  $Ar^2$  중의 나머지가 이의 위치 2 및 3에 치환체 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-알킬-O-(여기서, 알킬 그룹은 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환된다)를 포함하고, 이의 4-위치에 모두 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환된  $(C_1-C_5)$ -알킬-O- 및  $HO-(C_1-C_5)$ -알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터의 하나의 치환체를 포함하고, 이의 5-위치에서 치환되지 않고 이의 6-위치에서 할로겐에 의해 임의로 치환된 상기 화합물은 제외되지만, 치환된 페닐 그룹이 이의 위치 2 및 3에 그룹 -O-CF<sub>2</sub>-O-를 포함하는 화합물은 제외되지 않는다. 당해 양태에서 제외된 화합물에서 위치 2 및 3에서 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-알킬-O-로 치환된 페닐 그룹은 또한 헤테로아릴 그룹으로서 간주될 수 있고, 7-위치에 모두 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환된  $(C_1-C_5)$ -알킬-O- 및  $HO-(C_1-C_5)$ -알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터의 치환체를 포함하고, 이의 6-위치에서 치환되지 않고, 이의 5-위치에서 할로겐으로 임의로 치환되고, 이의 2-위치에서 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환된 하나 또는 2개의 알킬 그룹에 의해 임의로 치환된 벤조[1,3]디옥솔-4-일 그룹(= [1,3]벤조디옥솔-4-일 그룹)으로서 명시되거나; 8-위치에 모두 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환된  $(C_1-C_5)$ -알킬-O- 및  $HO-(C_1-C_5)$ -알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터의 하나의 치환체를 포함하고, 이의 7-위치에서 치환되지 않고, 이의 6-위치에서 할로겐으로 임의로 치환되고, 이의 2-위치 또는 이의 3-위치에서 하나 이상의 불소 치환체로 임의로 치환된 메틸에 의해 임의로 치환된 벤조[1,4]디옥산-5-일 그룹(= [1,4]벤조디옥산-5-일 그룹)으로서 각각 명시된다.
- [0112] 본 발명의 대상은 또한 이하 예시되고 본 발명에 따르는 화합물을 수득할 수 있는 화학식 I의 화합물의 제조방법이다. 화학식 I의 화합물의 제조방법은 먼저 그 자체로 공지된 방식으로 화학식 II의 (헤테로)아릴아세토니트릴과 화학식 III의 아크릴산 에스테르를 마이클 부가(Michael addition) 반응으로 먼저 반응시킨 다음, 생성되는 화학식 IV의 4-시아노-4-(헤테로)아릴피멜산 에스테르를 디크만(Dieckman) 축합으로 사이클리화하여 화학식 V의 3-시아노-3-(헤테로)아릴사이클로헥산카복실산 에스테르를 수득한 다음, 에스테르 그룹의 가수분해 및 탈카복실화에 의해 화학식 VI의 4-옥소-1-(헤테로)아릴사이클로헥산카보니트릴로 전환시켜 수행할 수 있다.



[0113]

[0114]

화학식 III, IV 및 V의 화합물에서 그룹  $R^{20}$ 은, 예를 들어,  $(C_1-C_4)$ -알킬, 특히 메틸 또는 에틸이다. 화학식 II, IV, V 및 VI의 화합물에서 그룹  $Ar^1$ 은 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같고, 추가로 작용성 그룹은 이후 목적하는 그룹으로 전환되는 보호된 형태 또는 전구체 형태로  $Ar^1$ 에 존재할 수 있다. 화학식 II 및 III의 화합물은 시판되거나 문헌에 기술된 방법에 의해 또는 이와 유사하게 제조될 수 있다. 마찬가지로, 화학식 VI의 화합물의 제조방법에서의 반응은 문헌에 기술되고 당해 기술 분야의 숙련자에게 친숙한 방법에 의해 또는 이와 유사하게 수행될 수 있다.

[0115]

화학식 II의 화합물의 화학식 III의 화합물로의 마이클 부가 반응은 일반적으로 염기의 존재하에 유기 용매 중에서 수행된다. 염기로서, 예를 들어, 알칼리 금속 알콜레이트(알칼리 금속 알콕사이드), 예를 들어,  $(C_1-C_4)$ -알칸올의 나트륨 및 칼륨 염, 예를 들어, 나트륨 메실레이트, 칼륨 메실레이트, 나트륨 에틸레이트, 칼륨 에틸레이트, 나트륨 3급-부틸레이트 또는 칼륨 3급-부틸레이트, 알칼리 금속 하이드록사이드, 예를 들어, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 알칼리 금속 하이드라이드, 예를 들어, 수소화나트륨, 또는 4급 수산화암모늄, 예를 들어, 벤질트리메틸암모늄 하이드록사이드가 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 용매의 예는 알콜, 예를 들어,  $(C_1-C_4)$ -알칸올, 예를 들어, 메탄올, 에탄올 또는 3급-부탄올, 또는 에테르, 예를 들어, 테트라하이드로푸란(THF), 디옥산, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(DME)이다. 개개 경우의 상황, 예를 들어, 화합물의 반응성, 반응을 수행하는 방식에 따라, 마이클 부가 반응은, 예를 들어, 약  $10^\circ\text{C}$  내지 약  $80^\circ\text{C}$ 의 온도, 예를 들어, 약 실온 또는 승온에서 수행될 수 있다. 또한, 화학식 IV의 마이클 부가물의 화학식 V의 화합물로의 후속적 사이클리화는 일반적으로 유기 용매 중에서, 특히 비양성자성 용매에서 염기의 존재하에 수행된다. 상기한 염기 및 용매, 특히 에테르, 예를 들어, 테트라하이드로푸란 및 기타 비양성자성 용매, 예를 들어, 아미드, 예를 들어, 디메틸포름아미드(DMF) 또는 탄화수소, 예를 들어, 벤젠 또는 톨루엔이 또한 사이클리화에 사용될 수 있고, 이는 또한 개개 경우의 상황에 따라, 예를 들어, 약 실온에서 또는 승온, 예를 들어, 약  $10^\circ\text{C}$  내지 약  $110^\circ\text{C}$ 의 온도에서 수행될 수 있다. 흔히, 마이클 부가반응 및 사이클리화는 또한 유리한 방식으로 화학식 IV의 화합물의 분리 없이, 예를 들어, 테트라하이드로푸란 중에서 알칼리 금속 알콜레이트, 예를 들어, 나트륨 메틸레이트의 존재하에 환류 온도에서 윈-포트 반응으로 수행할 수 있다.

[0116]

화학식 VI의 화합물을 수득하기 위한 화학식 V의 화합물 중의 에스테르 그룹의 가수분해 및 탈카복실화는, 예를 들어, 화학식 V의 화합물을 용매, 예를 들어, 물 또는 물 함유 유기 용매, 예를 들어, 아세트산 중에서 산, 예를 들어, 염산 또는 황산의 존재하에, 예를 들어 약  $80$  내지 약  $130^\circ\text{C}$ 의 온도에서 가열함으로써 수행될 수 있다. 그러나, 화학식 V의 화합물 중의 에스테르 그룹의 가수분해는 또한 염기성 조건하에, 예를 들어, 수산화리튬의 존재하에 수행한 다음, 반응 혼합물의 산성화 후, 탈카복실화를 수행할 수 있다. 화학식 V의 화합물의 화학식 VI의 화합물로의 전환은 또한, 예를 들어, 물의 존재하에, 예를 들어, 약  $150$  내지 약  $180^\circ\text{C}$ 의 온도에서 디메틸 설폭사이드 중에서 염화나트륨으로 가열하여 수행할 수 있다. 화학식 II의 화합물로부터 화학식 IV의 화합물의 제조방법에 대한 추가의 상세한 설명은, 예를 들어, 문헌[참조: Lednicer et al., J. Med. Chem. 18, 593-599 (1975)]에 기재되어 있다.

[0117]

화학식 VI의 중간체는 케토 작용기와 화학식 VII의 (헥테로)아릴-유기금속성 화합물의 반응에 의해 화학식 VIII의 중간체로 전환시킬 수 있다.



[0118]

[0119]

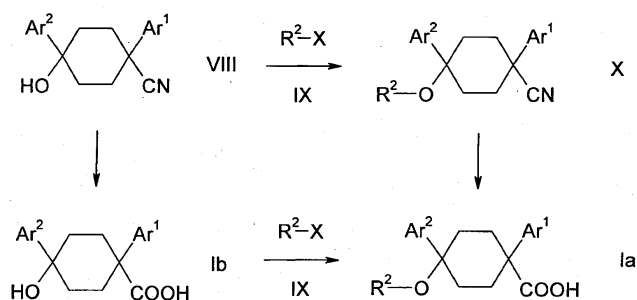
화학식 VII 및 VIII의 화합물에서 그룹  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 는 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같고,  $Ar^1$  및  $Ar^2$  중의 작용성 그룹은 추가로 이후 목적하는 그룹으로 전환되는 보호된 형태 또는 전구체 형태로 존재할 수 있다. 화학식 VII의 화합물에서 그룹 M은 적합한 금속, 특히 적합한 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속이다. 특히, 화학식 VII의 화합물은, 예를 들어, 유기리튬 화합물일 수 있고, M은 리튬, 또는 그리냐드 화합물일 수 있고, M은 마그네슘 할라이드 그룹  $MgHal^1$ (여기서,  $Hal^1$ 은 염소, 브롬 또는 요오드일 수 있다)일 수 있다. 화학식 VII의 화합물은 시판되거나 문헌에 기술된 방법에 의해 또는 이와 유사하게 제조될 수 있다. 마찬가지로, 화학식 VI 및 VII의 화합물의 반응은 문헌에 기재되어 있고 당해 기술 분야의 숙련자에게 친숙한 방법에 의해 또는 이와 유사하게 수행할 수 있다.

[0120]

화학식 VII의 화합물의 제조는, 예를 들어, 화학식  $Ar^2-Hal^1$ 의 할로(헤테로)방향족(여기서,  $Ar^2$  및  $Hal^1$ 은 화학식 VII의 화합물에서 정의된 바와 같다)으로부터 표준 조건하에 금속, 예를 들어, 리튬 또는 마그네슘과의 반응 또는 다른 유기금속성 화합물, 예를 들어, 알킬리튬 화합물, 예를 들어, 메틸리튬, n-부틸리튬 또는 3급-부틸리튬과의 반응에 의해 수행될 수 있다. 탄화수소, 예를 들어, 헥산 또는 에테르, 예를 들어, 테트라하이드로푸란 중의 용액 형태로 사용되는 n-부틸리튬에 의한 화학식  $Ar^2-Hal^1$ 의 화합물(여기서,  $Hal^1$ 은 특히 브롬일 수 있다)의 금속화가 특히 유리하다. 금속화는 일반적으로 저온, 예를 들어, 약 -100 내지 약 0°C, 특히 약 -80 내지 약 -50°C의 온도에서 수행된다. 임의로 활성화될 수 있는 화학식  $Ar^2-Hal^1$ 의 화합물과 금속성 마그네슘과의 반응에 의한 그리냐드 화합물의 제조는 많은 경우에, 예를 들어, 실온에서 수행될 수 있다. 일반적으로 동일 반응계에서 생성되고, 추가로 직접 반응되는 이러한 화학식 VII의 화합물의 상기 제조용 및 이들의 화학식 VI의 화합물과의 반응을 위한 용매로서, 특히 에테르 및 탄화수소, 예를 들어, 디알킬 에테르, 예를 들어, 디에틸 에테르 또는 디부틸 에테르, 사이클릭 에테르, 예를 들어, 테트라하이드로푸란 또는 디옥산, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 펜탄, 헥산, 헵탄 또는 벤젠 및 이의 혼합물이 적합하다. 화학식 VI 및 VII의 화합물의 반응에서의 온도는 각각의 경우의 상황, 예를 들어, 화학식 VII의 화합물의 반응성에 좌우되고, 저온 범위, 예를 들어, 약 -80 내지 약 30°C 및/또는 고온 범위, 예를 들어, 약 0 내지 약 80°C일 수 있다. 예를 들어, 화학식 VI 및 VII의 화합물은 먼저 저온에서 반응시키고, 반응을 완료시키기 위해 반응 혼합물을 후속적으로 고온으로 가열시킬 수 있다.

[0121]

화학식 VIII의 화합물에서, 하이드록시 그룹은 표준 방법에 의해 화학식 IX의 화합물로 에테르화시켜 화학식 X의 화합물을 수득할 수 있다. 화학식 IX 및 X의 화합물에서,  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  및  $R^2$ 는 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같고,  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  및  $R^2$ 에서 작용성 그룹은 추가로 이후 목적하는 그룹으로 전환되는 보호된 형태 또는 전구체 형태로 존재할 수 있고, 단  $R^2$ 는 수소가 아니다. 본 발명의 대상은 또한 화학식 VIII 및 X의 신규 화합물, 임의의 이들의 입체이성체 형태 또는 입체이성체 형태의 임의의 비의 혼합물 또는 생리학적으로 허용되는 이들의 염을 포함하는 이의 염(여기서,  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  및  $R^2$ 는 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같고, 즉  $R^2$ 는 또한 수소일 수 있고,  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  및  $R^2$  중의 추가의 작용성 그룹은 이후 목적하는 그룹으로 전환되는 보호된 형태 또는 전구체 형태로 존재할 수 있다), 및 본원에서 기술된 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 모든 기타 신규 중간체 및 이들 화합물의 중간체로서의 용도이다. 화학식 I의 화합물에 대한 모든 상기 기술, 예를 들어, 함유된 그룹, 그룹의 예 및 본 발명의 특정 양태에 대한 설명은 따라서, 예를 들어, 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 유용한 중간체인 화학식 VIII 및 X의 니트릴 및 모든 기타 중간체에 적용된다.



[0122]

[0123]

화학식 IX의 화합물에서 그룹 X는 친핵적으로 치환가능한 이탈 그룹, 예를 들어, 불소, 염소, 브롬, 요오드 또는 아릴설폰닐옥시 그룹 또는 알킬설폰닐옥시 그룹, 예를 들어, 벤젠설폰닐옥시, 톨루엔설폰닐옥시, 니트로벤젠

설폰닐옥시, 메탄설폰닐옥시 또는 트리플루오로메탄설폰닐옥시일 수 있고, 예를 들어,  $R^2$ 가 임의로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 그룹, 예를 들어,  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬- $C_{10}H_{20}$ - 그룹 또는 그룹  $Het-C_{10}H_{20}$ -이거나,  $R^2$ 가 친핵성 치환 반응 또는 전이 금속 촉매된 반응을 포함하여 다른 기계적 형태의 반응에 민감한 방향족 그룹  $Ar^4$ 인 화학식 IX의 화합물의 경우, 이는 이러한 친핵적으로 치환 가능한 그룹을 적합한 전자 수용성 그룹 또는 적합한 전자 결핍 헤테로아릴 그룹, 예를 들어, 피리디닐 또는 피리미디닐로 치환된 페닐 또는 헤테로아릴 그룹을 포함하여 화학식 VIII 또는 화학식 Ib의 화합물에 존재하는 하이드록시 그룹으로 치환시킨다. 화학식 IX의 화합물에서 그룹 X는 또한 특히  $R^2$ 가 방향족 그룹  $Ar^4$ , 예를 들어, 임의로 치환된 페닐 또는 헤테로아릴인 화합물의 경우, 즉 알콜 작용기의 O-아릴화 또는 O-헤테로아릴화의 경우에 화학식 VIII 또는 화학식 Ib의 화합물 중의 하이드록시 그룹 상으로 그룹  $R^2$ 를 이전시킬 수 있는 유기금속성 잔기일 수 있다. 이러한 유기금속성 화합물의 예는 유기비스무트(V) 화합물, 예를 들어, 트리아릴비스무트(V) 유도체, 예를 들어, 트리아릴비스무트 디아세테이트 (= 비스(아세테이트)트리스(아릴)비스무트) 및 트리아릴비스무트 비스(트리플루오로아세테이트) 또는 테트라아릴비스무트(V) 유도체, 예를 들어, 테트라아릴비스무트 트리플루오로아세테이트 및 테트라아릴비스무트늄 테트라플루오로보레이트이고, 이는 그룹 X가 비스(아세테이트)비스(아릴)비스무트 잔기 또는, 예를 들어, 테트라플루오로보레이트 음이온을 카운터이온으로서 갖는 양으로 하전된 트리스(아릴)비스무트 잔기인 화학식 IX의 화합물로서 간주될 수 있다. 화학식 IX의 화합물 중의 그룹 X는 또한 하이드록시 그룹일 수 있고, 화학식 VIII의 화합물 또는 화학식 Ib의 화합물과 화학식 IX의 화합물과의 반응은, 예를 들어, 미쓰노부 반응(Mitsunobu reaction) 조건하에 수행될 수 있다.

[0124]

화학식 VIII의 화합물과 그룹 X가 친핵적으로 치환가능한 이탈 그룹인 화학식 IX의 화합물의 에테르화는 일반적으로 염기를 첨가하면서 양성자성 또는 비양성자성 용매 중에서 수행된다. 예를 들어, 먼저, 염기는 화학식 VIII의 화합물 상에서 작용한 다음, 첨가된 화학식 IX의 화합물에 대해 작용할 수 있다. 염기로서, 예를 들어, 알칼리 금속 알콜레이트, 예를 들어,  $(C_1-C_4)$ -알칸올의 나트륨 및 칼륨 염, 예를 들어, 나트륨 메틸레이트, 칼륨 메틸레이트, 나트륨 에틸레이트, 칼륨 에틸레이트, 나트륨 3급-부틸레이트 또는 칼륨 3급-부틸레이트, 알칼리 금속 하이드록사이드, 예를 들어, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 알칼리 금속 카보네이트, 예를 들어, 탄산나트륨, 탄산칼륨 또는 탄산세슘, 알칼리 금속 하이드라이드, 예를 들어, 수소화리튬 또는 수소화나트륨, 유기금속성 화합물, 예를 들어, n-부틸리튬, 또는 아미드, 예를 들어, 나트륨 아미드 또는 리튬 디이소프로필아미드가 사용될 수 있다. 용매로서, 예를 들어, 알콜, 예를 들어,  $(C_1-C_4)$ -알칸올, 예를 들어, 메탄올, 에탄올 또는 3급-부탄올, 에테르, 예를 들어, 테트라하이드로푸란, 디옥산 또는 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 아미드, 예를 들어, 디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈(NMP) 또는 헥사메틸인산 트리아미드(HMPA), 탄화수소, 예를 들어, 벤젠 또는 톨루엔, 케톤, 예를 들어, 아세톤 또는 메틸 에틸 케톤, 아세토니트릴 또는 디메틸 설폭사이드(DMSO)가 사용될 수 있다. 염기의 혼합물 및/또는 용매의 혼합물이 또한 사용될 수 있다. 개개 경우의 상황, 예를 들어, 화합물의 반응성 및 반응을 수행하는 방식에 따라, 에테르화는 약 0 내지 약 100°C의 온도, 예를 들어, 약 실온에서 수행될 수 있다. 상기한 유기비스무트(V) 화합물에 의한 O-아릴화 및 O-헤테로아릴화는 유리하게는 구리 화합물, 예를 들어, 구리(II) 아세테이트 또는 다른 구리(II) 염의 존재하에, 용매, 예를 들어, 탄화수소, 예를 들어, 톨루엔, 클로로벤젠, 벤젠 또는 디클로로메탄, 에테르, 예를 들어, 테트라하이드로푸란 또는 디옥산, 케톤, 예를 들어, 메틸 에틸 케톤, 또는 아세토니트릴, 또는 용매의 혼합물 중에서 약 20 내지 약 120°C의 온도에서 수행된다. 알콜의 상기 O-아릴화 및 적합한 비스무트(V) 화합물의 제조방법에 대한 상세한 설명은, 예를 들어, 문헌[참조: Barton et al., Pure Appl. Chem. 59, 937-946 (1987); Sakurai et al., Arkivoc, 254-264 (2007); 또는 Combes et al., Synth. Commun. 26, 4569-4575 (1996)]에 기재되어 있다. 미쓰노부 조건하의 에테르화의 경우에, 하이드록시 그룹은 아조디카복실산 에스테르, 예를 들어, 디에틸 아조디카복실레이트 또는 디이소프로필 아조디카복실레이트 및 포스판, 예를 들어, 트리부틸포스판 또는 트리페닐포스판의 반응에 의해 활성화된 다음, 반응 파트너에서 하이드록시 그룹에 의해 친핵성 치환으로 대체된다. 미쓰노부 반응에 대한 상세한 설명은, 예를 들어, 문헌[참조: Mitsunobu, Synthesis, 1-28 (1981)]에서 찾을 수 있다.

[0125]

화학식 VIII 및 X의 화합물에서, 니트릴 그룹은 표준 방법에 의해 카복실산 그룹으로 가수분해될 수 있다.  $R^1$ 이  $R^4-O$ -이고,  $R^4$ 가 수소인 화학식 I의 화합물인 화학식 Ia 및 Ib의 생성되는 카복실산에서,  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  및  $R^2$ 는 화학식 I의 화합물에서 정의한 바와 같고,  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  및  $R^2$ 에서 작용성 그룹은 추가로 화학식 I의 최종 화합물을 제조하기 위해 이후 목적하는 그룹으로 전환되는 보호된 형태 또는 전구체의 형태로 존재할 수 있다.

유리하게는, 니트릴 그룹의 가수분해는 승온에서, 예를 들어, 약 80 내지 약 200℃의 온도에서, 특히 약 160 내지 약 200℃의 온도에서 용매 중의 염기성 조건하에 수행된다. 용매로서, 예를 들어, 물, 알콜, 에테르 또는 용매의 혼합물이 사용될 수 있고, 특히 고비점 용매, 예를 들어, 에틸렌 글리콜 또는 에틸렌 글리콜의 에테르, 예를 들어, 에틸렌 글리콜이 사용될 수 있다. 염기로서, 특히 알칼리 금속 하이드록사이드, 예를 들어, 수산화칼륨, 수산화나트륨 또는 수산화리튬이 사용될 수 있다. 화학식 VIII 및 X의 화합물에서 니트릴 그룹의 가수분해는 또한 단계적으로, 예를 들어, 제1 단계로 니트릴의 카복사미드로, 즉  $R^1$ 이  $R^5R^6N$ -이고,  $R^5$  및  $R^6$ 이 둘 다 수소인 화학식 I의 각 화합물로의 가수분해 및 제2 단계로 상기한 카복사미드의 화학식 Ia 또는 Ib의 카복실산으로의 가수분해로 수행될 수 있다. 예를 들어, 니트릴의 카복사미드로의 가수분해는 유리하게는 약 40 내지 약 70℃의 온도에서 알칼리 금속 하이드록사이드, 예를 들어, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨의 존재하에 과산화수소로 처리하여 수행될 수 있다. 상기한 카복사미드의 카복실산으로의 가수분해는 표준 조건하의 염기성 또는 산성 조건하에 또는, 예를 들어, 약 0 내지 약 20℃의 온도에서 유리한 방식으로, 디아조화제, 예를 들어, 니트라이트, 예를 들어, 아질산나트륨 또는 니트로실 화합물, 예를 들어, 니트로실황산 또는 니트로소늄 테트라플루오로보레이트로 처리하여 수행될 수 있다. 반응 혼합물의 후처리 및 니트릴의 가수분해의 생성물의 정제는 화학식 I의 화합물 합성의 모든 다른 단계에서와 같이, 예를 들어, 특정 pH의 조정, 침전, 추출, 건조, 농축, 결정화, 증류 및 크로마토그래피를 포함하는 통상의 방법에 따라 수행된다.

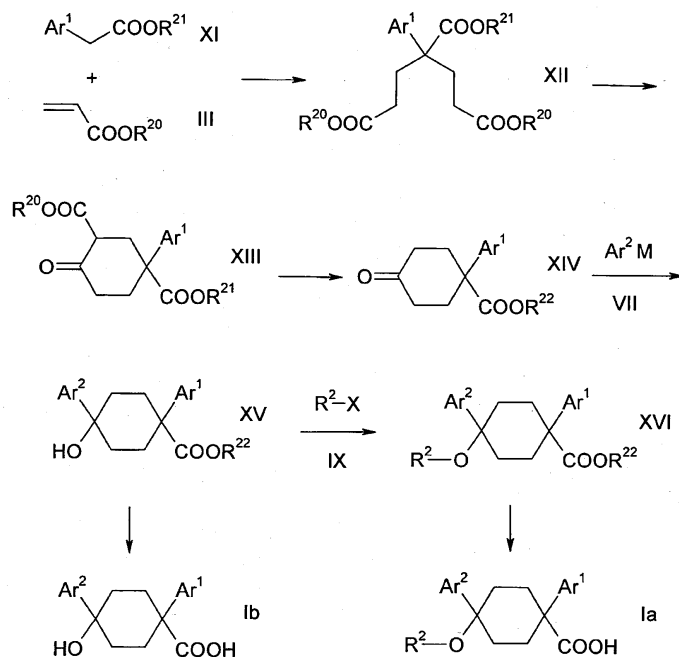
[0126]

화학식 VIII의 니트릴 중의 하이드록시 그룹과 같이, 화학식 Ib의 카복실산 중의 하이드록시 그룹은 또한 화학식 IX의 화합물과의 반응에 의해  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  및  $R^2$ 가 화학식 X의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같은 화학식 Ia의 화합물을 형성하면서 에테르화될 수 있다. 화학식 Ib 및 IX의 화합물의 반응에서, 하이드록시 그룹과 카복실산 그룹의 상이한 반응성 때문 및/또는 반응 조건의 선택에 의해 반응은 화학식 Ia의 화합물을 형성하면서 선택적으로 하이드록시 그룹 상에서 수행될 수 있거나, 하이드록시 그룹은 모두 에테르화되고, 카복실산 그룹은 에스테르화될 수 있다. 후자의 경우에 수득된 화합물은  $R^1$ 이  $R^4-O$ -이고  $R^4$ 가 알킬 그룹 또는 그룹 사이클로알킬- $C_pH_{2p}$ -인 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물일 수 있거나, 수득된 화합물은 표준 조건하에 에스테르 그룹의 가수분해로 화학식 Ia의 카복실산으로 전환될 수 있다. 이하 요약된 바와 같이, 화학식 Ib의 화합물에서, 카복실산 그룹은 또한  $R^2$ 가 수소이고,  $R^1$ 이  $R^4-O$ -이고,  $R^4$ 가 알킬 그룹 또는 그룹 사이클로알킬- $C_pH_{2p}$ -인 화학식 I의 화합물을 형성하면서 선택적으로 에스테르화될 수 있다.

[0127]

다른 합성 경로에서, 화학식 I의 화합물, 특히  $R^1$ 이  $R^4-O$ - 또는  $R^5R^6N$ -, 특히  $R^4-O$ -인 화학식 I의 화합물, 예를 들어, 그룹  $R^4$ 가 수소인 화합물은 먼저 화학식 II의 (헤테로)아릴아세토니트릴과 반응시키지 않고, 화학식 XI의 (헤테로)아릴아세트산 에스테르와 화학식 III의 아크릴산 에스테르를 마이클 부가반응으로 반응시켜 제조할 수도 있다. 이 경로로 수행되는 반응 단계는 상기 예시된 경로에서의 단계와 대부분 상응한다.





화학식 XI, XII, XIII, XIV, XV 및 XVI의 화합물에서 그룹  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  및  $R^2$ 는 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같고,  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  및  $R^2$ 에서 작용성 그룹은 이후 목적하는 그룹으로 전환되는 보호된 형태 또는 전구체 형태로 추가로 존재할 수 있다. 화학식 III, XII 및 XIII의 화합물에서 그룹  $R^{20}$ 은 화학식 III에 대해 상기 정의한 바와 같다. 화학식 XI, XII 및 XIII의 화합물에서 그룹  $R^{21}$ 은, 예를 들어,  $(C_1-C_6)$ -알킬, 특히 메틸 또는 에틸 또는 별키한 알킬 그룹, 예를 들어, 3급-부틸이거나, 예를 들어, 벤질이다.

화학식 XI의 화합물의 화학식 III의 아크릴산 에스테르로의 마이클 부가 반응은 화학식 XII의 트리에스테르를 수득하고, 이는 디크만 축합으로 화학식 XIII의 사이클로헥산디카복산 디에스테르로 사이클화된다. 2개의 에스테르 그룹  $COOR^{20}$  및  $COOR^{21}$ 의 반응성 및 사용된 반응 조건에 따라, 화학식 XIII의 화합물의 후속적 가수분해 및 탈카복실화는  $R^{22}$ 가 수소인 화학식 XIV의 화합물, 즉 카복실산, 또는  $R^{22}$ 가 사용된 화학식 XIII의 화합물에서와 동일한 의미를 갖는, 예를 들어,  $(C_1-C_6)$ -알킬 그룹 또는 벤질인 화학식 XIV의 화합물을 수득한다.  $R^{22}$ 가 수소 또는 적합한 알킬 그룹 또는 벤질인 화학식 XIV의 화합물과  $Ar^2$  및 M이 상기 정의한 바와 같은 화학식 VII의 유기리튬 화합물 또는 그리냐드 화합물의 반응은 화학식 XIV의 화합물에서 처럼  $R^{22}$ 가 수소 또는  $(C_1-C_6)$ -알킬 그룹 또는 벤질인 화학식 XV의 화합물을 수득한다.  $R^{22}$ 가 수소인 화학식 XIV의 화합물과의 반응에서, 추가 당량의 화학식 VII의 화합물이 사용되거나 화학식 XIV의 화합물이 카복실산의 염 형태로 사용된다. 화학식 XV의 화합물에서, 하이드록시 그룹을 후속적으로  $R^2$  및 X가 상기한 바와 같은 화학식 IX의 화합물로 에테르화시켜 화학식 XVI의 화합물을 수득한다. 이 경로에서 언급된 모든 반응 단계의 경우, 모든 상기 설명이 상응하게 적용된다. 이 경로에 대한 추가 설명은 또한 문헌[참조: Rubin et al., J. Am. Chem. Soc. 68, 828-832 (1946)]에서 찾을 수 있다.  $R^{22}$ 가 수소 또는 알킬이고,  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  및  $R^2$ 가 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같은 화학식 XV 및 XVI의 화합물은 본 발명에 따르는 화합물이다.  $R^{22}$ 가 수소가 아닌 화학식 XV 및 XVI의 화합물은 에스테르 그룹  $COOR^{22}$ 의 가수분해로 화학식 Ia 및 Ib의 카복실산으로 전환될 수 있다. 가수분해는 표준 조건하에, 예를 들어, 산, 예를 들어, 염산 또는 염기, 예를 들어, 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨의 존재하에, 예를 들어, 약 20 내지 약 100°C의 온도에서, 또는 3급-부틸 에스테르의 경우 트리플루오로아세트산으로 처리하거나, 또는 벤질 에스테르의 경우 귀금속 촉매, 예를 들어, 탄소상 팔라듐의 존재하에 촉매적 수소화로 수행될 수 있다. 임의로, 화학식 I의 최종 화합물을 제조하기 위해, 화학식 XV, XVI, Ib 및 Ia의 화합물에서 임의의 보호된 그룹 및/또는 전구체 그룹은 목적하는 그룹으로 전환된다.

[0131]

$R^1$ 이  $R^4-O-$ 이고  $R^4$ 가 알킬 그룹 또는 그룹 사이클로알킬- $C_pH_{2p}-$ 이거나,  $R^1$ 이  $R^5R^6N-$ 인 화학식 I의 화합물은 화학식 Ia 및 Ib의 화합물을 포함하여  $R^1$ 이  $R^4-O-$ 이고,  $R^4$ 가 수소인 화학식 I의 상응하는 화합물로부터 표준 공정에 의해 카복실산 그룹을 에스테르 그룹 또는 카복사아미드 그룹으로 전환시켜 수득할 수 있다. 유리하게는, 이를 위해, 카복실산은 반응성 유도체로 전환시키고, 이를 동일 반응계에서, 예를 들어, 티오닐 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드로 처리하여 산 클로라이드로, 또는 클로로포름산 에스테르, 예를 들어, 에틸 클로로포르메이트 또는 이소부틸 클로로포르메이트로 처리하여 혼합 무수물로 분리하거나 제조할 수 있거나, 산은, 예를 들어, 통상의 커플링 시약, 예를 들어, 프로판포스포산 무수물, N,N'-카보닐디이미다졸(CDI), 카보디이미드, 예를 들어, N,N'-디이소프로필카보디이미드, N,N'-디사이클로헥실카보디이미드(DCC) 또는 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드, O-(시아노(에톡시카보닐)메틸렌아미노)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TOTU) 또는 에틸 1,2-디하이드로-2-에톡시-퀴놀린-1-카복실레이트에 의해 활성화된 다음, 화학식  $R^4-OH$ 의 알콜 또는 화학식  $R^5R^6NH$ 의 아민(여기서,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 은 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같지만,  $R^4$ 는 수소가 아니다)과 반응시킨다. 카복실산의 에스테르화 및 아미드화는 통상적으로 용매, 예를 들어, 에테르, 예를 들어, 테트라하이드로푸란, 디옥산 또는 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 탄화수소, 예를 들어, 톨루엔, 아미드, 예를 들어, 디메틸포름아미드 또는 N-메틸피롤리돈 등의 적합한 염기, 예를 들어, 3급 아민, 예를 들어, 트리에틸아민, 에틸디이소프로필아민 또는 피리딘, 또는 염기성 알칼리 금속 화합물, 예를 들어, 수산화나트륨 또는 알칼리 금속 카보네이트, 예를 들어, 탄산나트륨의 존재하에 약 0 내지 약 60°C의 온도에서 수행된다.  $R^1$ 이  $R^5R^6N-$ 이고  $R^5$  및  $R^6$ 이 둘 다 수소인 화학식 I의 화합물, 즉 치환되지 않은 카복실산 아미드는 또한, 예를 들어, 약 40 내지 약 70°C의 온도에서 알칼리 금속 하이드록사이드, 예를 들어, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨의 존재하에 과산화수소를 사용하여 표준 조건하에 니트릴 그룹의 부분 가수분해에 의해 화학식 VIII 및 X의 상응하는 니트릴로부터 수득할 수 있다.

[0132]

$R^1$ 이  $R^3$ 이고,  $R^3$ 이 수소인 화학식 I의 화합물, 즉 그룹  $-CO-R^1$ 이 알데히드 그룹  $-CHO$ 인 화합물은, 예를 들어, 화학식 VIII 및 X의 화합물에서 니트릴 그룹의 환원에 의해 제조될 수 있다. 니트릴 그룹의 알데히드 그룹으로의 전환을 위한 유리한 환원제는 특히 적합한 반응 조건하에 금속 하이드라이드 및 적합한 반응성의 착물 금속 하이드라이드, 예를 들어, 수소화암모늄, 예를 들어, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드 또는 착물 수소화알루미늄, 예를 들어, 리튬 트리(3급-부톡시)알루미늄 하이드라이드이다. 알데히드로의 환원은 일반적으로 에테르 또는 탄화수소, 예를 들어, 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 또는 톨루엔, 또는 용매의 혼합물 중에서 저온, 예를 들어, 약 -80 내지 약 0°C의 온도에서 수행된다.  $R^1$ 이  $R^3$ 이고,  $R^3$ 이 알킬 그룹 또는 그룹 사이클로알킬- $C_pH_{2p}-$ 인 화학식 I의 화합물, 즉 그룹  $-CO-R^1$ 이 아실 그룹이고, 화학식 I의 화합물이 케톤인 화합물은, 예를 들어, 화학식 VIII 및 X의 화합물과  $R^3$ 이 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같지만 수소는 아니고,  $Hal^1$ 이 염소, 브롬 또는 요오드인 화학식  $R^3MgHal^1$ 의 그리냐드 화합물과의 반응에 의해 제조될 수 있다. 그리냐드 화합물은 표준 조건하에 화학식  $R^3-Hal^1$ 의 상응하는 할라이드로부터 동일 반응계로 제조될 수 있다. 분자에 보다 반응성 그룹을 함유하지 않는, 예를 들어, 카보닐 그룹이 없는 니트릴의 그리냐드 화합물에 의한 케톤으로의 전환은 일반적으로 에테르, 예를 들어, 디알킬 에테르, 예를 들어, 디에틸 에테르 또는 사이클릭 에테르, 예를 들어, 테트라하이드로푸란 중에서 약 0 내지 약 80°C의 온도에서 수행된다. 화학식 VIII의 니트릴이 사용될 경우, 추가 당량의 그리냐드 화합물이 하이드록시 그룹의 탈양성자화에 필요하다. 니트릴의 환원 및 그리냐드 화합물과의 반응에서 주로 생성되는 이민은 표준 조건하에, 예를 들어, 산 가수분해에 의해 알데히드 및 케톤으로 전환될 수 있다. 그룹  $-CO-R^1$ 이 알데히드 그룹  $-CHO$ 인 화학식 I의 화합물은 또한 그룹  $-CO-R^1$ 이 카복실산 그룹 또는 카복실산 에스테르 그룹인 화학식 I의 화합물을 에테르, 예를 들어, 디에틸 에테르, 디부틸 에테르 또는 테트라하이드로푸란 등의 착물 금속 하이드라이드, 예를 들어, 수소화리튬알루미늄을 사용하는 환원에 의해 그룹  $-CO-R^1$  대신 알콜 그룹  $-CH_2-OH$ 를 함유하는 상응하는 화합물로 전환시키고, 수득된 화합물 중의 그룹  $-CH_2-OH$ 를 알콜의 알데히드로의 선택적 산화를 위한 표준 공정에 의해, 예를 들어, 4-아세트아미도-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-옥실(4-아세트아미도-TEMPO)의 존재하에 차아염소산나트륨을 사용하여 알데히드 그룹  $-CHO$ 로 전환시켜 제조할 수 있다. 그룹  $-CO-R^1$ 이  $-CO-R^3$ 이고,  $R^3$ 이 수소 이외의 의미를 갖는 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 또한 그룹  $-CO-R^1$ 이 알데

히드 그룹  $-CHO$ 인 화학식 I의 화합물을  $R^3$  및  $Hal^1$ 이 상기 정의된 바와 같은 화학식  $R^3MgHal^1$ 의 그리냐드 화합물과 반응시킨 다음, 그룹  $-CO-R^1$  대신 그룹  $-CH(OH)-R^3$ 을 함유하는 수득된 화합물을 케톤으로 산화시킬 수 있다.

[0133]

상기한 방법으로 제조된 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물은 작용성 그룹의 작용화 또는 작용성 그룹의 변형으로 화학식 I의 추가의 화합물로 전환시킬 수 있다. 이는 또한 화학식 I의 화합물의 합성에서 중간체에 상응하게 적용된다. 상기 이미 언급된 가능성 이외에, 예를 들어, 그룹  $R^2-O-$  및  $-CO-R^1$ 를 변형시키기 위해, 그룹  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 도 또한 변형시킬 수 있다. 예를 들어,  $Ar^1$  또는  $Ar^2$ 가 할로젠 치환체, 예를 들어, 브롬을 포함하는 화합물은 (헤테로)아릴보론산 또는 사이클로알킬보론산을 사용하는 스즈키-미야우라 커플링 반응(Suzuki-Miyaura coupling reaction)으로  $Ar^1$  또는  $Ar^2$ 가 치환체  $Ar^3$  또는 사이클로알킬을 포함하는 화합물로 전환시킬 수 있다. 스즈키-미야우라 반응은, 예를 들어, 용매, 예를 들어, 에테르, 예를 들어, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 또는 테트라하이드로푸란 또는 탄화수소, 예를 들어, 톨루엔, 또는 용매의 혼합물 중의 팔라듐 촉매, 예를 들어, 팔라듐 착물, 예를 들어, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 또는 팔라듐 염, 예를 들어, 팔라듐 아세테이트, 및 염기, 예를 들어, 알칼리 금속 카보네이트, 예를 들어, 탄산나트륨의 존재하에 수행될 수 있다. 이러한 반응에 대한 추가의 상세한 설명은, 예를 들어, 문헌[참조: Kotha et al., Tetrahedron 58, 9633-9695 (2002)]에서 찾을 수 있다. 또한, 예를 들어, 그룹  $Ar^1$  또는  $Ar^2$  중의 반응성 할로젠 치환체는 표준 조건하에 친핵성 치환으로 다른 치환체로, 예를 들어, 알콜과의 반응에 의해 알콕시 치환체 또는 하이드록시알콕시 치환체 또는 알킬설파닐 치환체로 전환시킬 수 있다. 화학식 I의 화합물 및 합성 중간체에서 수행될 수 있는 그룹의 변형의 다른 예는 알킬설파닐 그룹(= 알킬티오 그룹)의 알칸설파닐 그룹 및 알칸설폰닐 그룹으로의 산화이고, 이는, 예를 들어, 약 0 내지 약 30°C의 온도에서, 용매, 예를 들어, 염소화 탄화수소, 예를 들어, 디클로로메탄 또는 에스테르, 예를 들어, 에틸 아세테이트, 또는 용매의 혼합물, 예를 들어, 유기 용매와 물의 혼합물 중의 과산화수소 또는 다른 퍼옥시 화합물, 예를 들어, 과산 산, 예를 들어, m-클로로퍼벤조산 또는 모노퍼옥시프탈산을 사용하여 수행될 수 있다.

[0134]

화학식 I의 화합물의 제조에서 수행되는 모든 반응은 그 자체로 공지되어 있고, 당해 기술 분야의 숙련가에게 친숙한 방식으로 표준 문헌[참조: Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Thieme-Verlag, Stuttgart, 또는 Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York, 또는 Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, VCH Publishers, New York, Weinheim, 및 본원에 참조된 문헌]에 기술된 절차에 의해 또는 이 절차에 유사하게 수행될 수 있다. 이미 언급한 바와 같이, 화학식 I의 화합물의 제조 과정에서 수행되는 모든 반응에서 작용성 그룹을 일시적으로 보호하거나 이들을 초기에 전구체 그룹 형태로 제공하고, 이후 이들을 탈보호시키거나 이들을 목적하는 그룹으로 전환시키는 것이 유리하거나 필요할 수 있다. 적합한 합성 전략 및 각각의 경우에 적합한 보호 그룹 및 전구체 그룹은 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지되어 있다. 언급할 수 있는 보호 그룹의 예는 벤질 보호 그룹, 예를 들어, 벤질 그룹이 팔라듐 촉매의 존재하에 촉매적 수소화에 의해 제거될 수 있는 하이드록시 화합물의 벤질 에테르 및 카복실산의 벤질 에스테르이고, 3급 부틸 보호 그룹, 예를 들어, 3급-부틸 그룹이 트리플루오로아세트산으로의 처리로 제거될 수 있는 카복실산의 3급-부틸 에스테르, 아실 보호 그룹, 예를 들어, 산성 또는 염기성 가수분해로 다시 분해될 수 있는 하이드록시 화합물 및 아미노 화합물의 에스테르 및 아마이드, 또는 알콕시카보닐 보호 그룹, 예를 들어, 트리플루오로아세트산에 의한 처리로 다시 분해될 수 있는 아미노 화합물의 3급-부톡시카보닐 유도체이다. 언급될 수 있는 전구체의 예는, 이미 언급된 바와 같이, 많은 기타 그룹으로 대체될 수 있는 할로젠 원자, 또는, 예를 들어, 촉매적 수소화로, 디아조화되고 다수의 그룹으로 전환될 수 있는 아미노 그룹으로 전환될 수 있는 니트로 그룹이다.

[0135]

화학식 I의 화합물은 ATP-민감성 칼륨 채널을 억제하고, 세포, 특히 심근 세포의 활동 전위(action potential)에 영향을 미친다. 이들은, 특히 방해 활동 전위, 존재할 경우, 예를 들어, 허혈에서 표준화 작용을 갖고, 예를 들어, 심혈관계 장애 및 심장 질환 치료용으로 적합하다. 특히, 화학식 I의 화합물은, 예를 들어, 부정맥 및 이의 후유증, 예를 들어, 심실 세동 또는 심장 돌연사, 특히 심실 부정맥 결과로서의 심장 돌연사 치료용 및 관상동맥 심장 질환, 심부전 또는 심근증의 결과로서 발생할 수 있는 심장 수축성 감소의 치료용으로 적합하다. 화학식 I의 화합물은 또한, 예를 들어, 쇼크 상태의 다른 형태로 기타 증후군의 존재 증상으로서 일어날 수 있는 심혈관 장애의 치료용으로 적합하다. 질환의 치료는 존재하는 병리학적 변화 또는 유기체의 기능부전 또는 경감, 완화 또는 치료 목적으로 존재하는 증상의 치료, 및 병리학적 변화 또는 유기체의 기능부전 또는 이에 민감하고 이러한 예방 또는 억제를 필요로 하는 사람 또는 동물에게서 이들의 발생의 예방 또는 억제 또는 이들의



발생의 경우에 감쇄 목적으로 증상의 예방 또는 억제 모두를 의미하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 이들의 질환 병력 때문에, 심근 재경색 또는 부정맥적으로 야기된 심장 돌연사에 민감한 환자에게서 예방적 또는 억제적 의학적 치료에 의해 심장 돌연사 또는 새로운 심근 경색을 예방할 수 있거나, 심근 경색이 일어날 경우, 이의 범위 및 후유증을 감소시킬 수 있다. 질환의 치료는 급성의 경우 및 만성적의 경우 모두 일어날 수 있다.

[0136]

화학식 I의 화합물의 효능은, 예를 들어, 이하 기술된 약리학적 모델에서 입증될 수 있고, 여기서 SUR2A/Kir6.2 칼륨 채널을 통한 루비듐 유출은 형질감염된 세포에서 측정되거나, 활동 전위 지속기간은 기니어 피그의 유두근에서 측정한다. 화합물의 선택도는 이하 기술되는 약리학적 모델에서 입증될 수 있고, 루비듐 유출 또는 막 전위에 대한 활동 및 이와 연관된 저혈당 또는 혈관 수축 작용은 SUR1/Kir6.2 칼륨 채널 또는 SUR2B/Kir6.2 칼륨 채널의 성분으로 형질감염된 세포에서 측정되거나, 관상동맥 유동에 대한 작용은 기니어 피그 심장에서 측정된다.

[0137]

바람직한 화학식 I의 화합물은 심장 ATP-민감성 칼륨 채널(동형 SUR2A/Kir6.2)을 선택적으로 억제한다. 췌장 및 혈관 ATP-민감성 칼륨 채널(동형소 SUR1/Kir6.2 및 SUR2B/Kir6.2)에 대한 단지 약간의 작용 때문에, 이러한 물질은 상당한 혈당 수준 저하를 유도하지 않고, 일반적으로 비당뇨병 환자에게 바람직하지 않고, 혈관, 특히 관상동맥 혈관의 수축을 유도하지 않고, 이 수축은 일반적으로 바람직하지 않은 불충분한 혈액 공급을 유도한다. 한편, 당뇨병 환자에게서 심장 부정맥 또는 관상동맥 심장 질환에서 심장의 수축성 감소의 치료 또는 심장 돌연사를 예방하기 위해, 췌장 ATP-민감성 칼륨 채널에 대한 작용 및 이와 관련된 혈당 수준의 저하가 유리할 수 있고, 화학식 I의 화합물의 상응하는 성질 프로파일이 바람직할 수 있다. 또한, 화학식 I의 화합물은 말초 및/또는 중추 자율신경계에 대한 작용을 발휘할 수 있고, 특히 미주신경 또는 부교감 신경계의 ATP-민감성 칼륨 채널에 영향을 미칠 수 있다. 이들은 이에 의해 미주신경계에 대한 자극 작용, 특히 심장 신경에서 ATP-민감성 칼륨 채널의 억제에 의해 심장의 미주신경성 신경계에 대한 자극 작용을 가질 수 있고, 미주신경 장애 또는 교감미주신경 불균형, 특히 심장의 미주신경 장애의 치료용으로 적합할 수 있다. 심장의 미주신경계 장애는, 예를 들어, 심장의 산소 부족의 경우 일시적으로 일어날 수 있고, 이는 미주신경 신경전달물질, 예를 들어, 아세틸콜린의 낮은 방출을 유도할 수 있다.

[0138]

따라서, 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이들의 염은 동물에, 특히 사람을 포함하는 포유동물에 그 자체로 약제 또는 약물로서, 서로 혼합물로서 또는 약제학적 조성물 형태로 사용될 수 있다. 사람 이외에, 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이들의 염이 사용될 수 있거나 시험될 수 있는 포유동물은, 예를 들어, 원숭이, 개, 마우스, 래트, 토끼, 기니어 피그, 고양이, 대규모 농장 동물, 예를 들어, 말, 소 및 돼지를 포함한다. 본 발명의 대상은 또한 약제 및 약제학적 조성물로서, 또는 약제학적 제제, 및 활성 성분으로서 유효 용량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 이들의 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 즉 하나 이상의 약제학적으로 무해한 비히클 및/또는 부형제를 함유하는 약물로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이들의 염이다. 본 발명의 대상은 또한 상기 및 하기 언급되는 질환, 예를 들어, 심혈관계 장애, 심장 질환, 부정맥, 심실 세동, 심장 돌연사, 심장 수축성 감소, 심장 허혈, 관상동맥 심장 질환, 협심증, 심부전, 심근증, 심장 비대 또는 심장의 미주신경 장애의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 이들의 모든 입체이성체 형태 및 입체이성체 형태의 임의의 비의 혼합물 형태 및 생리학적으로 허용되는 이들의 염(여기서, 상기한 질환의 치료는 이의 치료 및 예방을 포함한다), 상기 또는 이하 언급된 질환 치료용 약물을 제조하기 위한 화학식 I의 화합물, 이들의 모든 입체이성체 형태 및 입체이성체 형태의 임의의 비의 혼합물 형태 및 생리학적으로 허용되는 이들의 염의 용도 뿐만 아니라, ATP-민감성 칼륨 채널, 특히 심장, 특히 심장 근육에서 ATP-민감성 칼륨 채널을 억제하기 위한 약물을 제조하기 위한 이들의 용도이다. 본 발명의 대상은 또한 본 발명에 따르는 하나 이상의 화합물, 이들의 입체이성체 형태 또는 입체이성체 형태의 임의의 비의 혼합물 형태의 유효량을 이를 필요로 하는 사람 또는 동물에게 투여함을 포함하는, 본 발명에 상기 및 하기 언급된 질환의 치료 방법이다. 화학식 I의 화합물 및 이를 포함하는 약제학적 조성물 및 약물은, 예를 들어, 장내로, 예를 들어, 경구 또는 직장 투여, 비경구 투여, 예를 들어, 정맥내, 근육내 또는 피하 주사 또는 주입 또는 다른 투여 형태, 예를 들어, 국소, 경피 또는 경피성 투여로 투여될 수 있다.

[0139]

본 발명의 대상은 또한  $Ar^1$  및  $Ar^2$ 가 동시에 치환되지 않은 페닐이고,  $R^1$ 이 하이드록시이고,  $R^2$ 가 수소인 그 자체로 이미 상기한 화학식 I의 화합물, 이들의 입체이성체 형태 또는 입체이성체 형태의 임의의 비의 혼합물 또는 생리학적으로 허용되는 이들의 염 형태의 약제로서의 용도, 상기 및 하기 언급된 질환 치료용 또는 ATP-민감성 칼륨 채널 억제용 약물을 제조하기 위한 이 화합물의 용도, 및 활성 성분으로서 이 화합물, 이들의 입체이성체 형태 또는 입체이성체 형태의 임의의 비의 혼합물 형태 및/또는 생리학적으로 허용되는 이들의 염의 유효 용량, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는 약제학적 조성물이다. 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물의 용도 및

화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 상기 및 이하 모든 설명이 본 발명의 이 부분에 상응하게 적용된다.

[0140]

본 발명에 따르는 약제학적 조성물 및 약물은 통상적으로 화학식 I의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 이들의 염을 약 0.5 내지 약 90중량% 함유한다. 약제학적 조성물 및 약물 중의 화학식 I의 활성 성분 및/또는 생리학적으로 허용되는 이들의 염의 양은 일반적으로 단위 용량당 약 0.2 내지 약 1000mg, 특히 약 0.2 내지 약 500mg, 예를 들어, 약 1 내지 약 300mg이다. 약제학적 조성물 및 약물의 생성은 그 자체로 공지된 방식으로 수행될 수 있다. 이를 위해, 화학식 I의 화합물 및/또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을, 경우에 따라, 기타 활성 성분, 예를 들어, 심혈관 활성제, 예를 들어, 칼슘 길항제, ACE 억제제 또는  $\beta$ -차단제와 병용하여, 하나 이상의 고체 또는 액체 비히클 및/또는 부형제와 함께 혼합하고, 용량 및 투여에 적합한 형태로 하고, 이를 의학 또는 수의학에 사용할 수 있다.

[0141]

비히클 및 부형제로서, 화학식 I의 화합물과 바람직하지 않은 방식으로 반응하지 않는 적합한 유기 및 무기 물질이 사용될 수 있다. 약제학적 조성물 및 약물에 함유될 수 있는 부형제 또는 첨가제 형태의 예로서, 윤활제, 방부제, 증점제, 안정화제, 봉해제, 습윤제, 데포 효과 달성제, 유화제, 예를 들어, 삼투압에 영향을 미치는 염, 완충 물질, 착색제, 향미제, 방향족 물질을 언급할 수 있다. 비히클 및 부형제의 예는 물, 식물성 오일, 왁스, 알콜, 예를 들어, 에탄올, 이소프로판올, 1,2-프로판디올, 벤질 알콜 또는 글리세롤, 폴리올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 글리세롤 트리아세테이트, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 카보하이드레이트, 예를 들어, 락토즈 또는 전분, 예를 들어, 옥수수 전분, 셀룰로스, 스테아르산 및 그의 염, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 라놀린, 석유 젤리, 또는 그의 혼합물, 예를 들어, 물과 하나 이상의 유기 용매의 혼합물, 예를 들어, 물과 알콜의 혼합물이다. 경구 및 직장 사용을 위해, 특히 약제학적 형태, 예를 들어, 정제, 필름 피복된 정제, 당의정, 과립, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 좌제, 유성, 알콜성 또는 수성 용액을 포함하는 용액, 시럽, 주스 또는 점적제, 추가로 현탁액 또는 유액이 사용될 수 있다. 예를 들어, 주사 또는 주입에 의한 비경구 사용을 위해, 특히 약제학적 형태, 예를 들어, 용액, 예를 들어, 수용액이 사용될 수 있다. 국소 사용을 위해, 특히 약제학적 형태, 예를 들어, 연고, 크림, 페이스트, 로션, 젤, 스프레이, 폼, 에어로졸, 용액 또는 분말이 사용될 수 있다. 추가로 적합한 약제학적 형태는, 예를 들어, 임플란트 및 패치이다. 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이들의 염은 또한 동결건조될 수 있고, 수득된 동결건조물은, 예를 들어, 주사가 가능한 조성물의 제조용으로 사용된다. 특히, 국소 적용을 위해, 또한 리포솜 조성물이 적합하다. 경우에 따라, 약제학적 조성물 및 약물은 또한 하나 이상의 추가의 활성 성분 및/또는, 예를 들어, 하나 이상의 비타민을 함유할 수도 있다.

[0142]

화학식 I의 화합물 및 이들의 포함하는 약제학적 조성물 및 약물은 특히 광범위한 기원의 심장 부정맥 치료용, 및 특히 부정맥적으로 유도된 심장 돌연사 예방용 항부정맥제로서 사용된다. 심장의 부정맥 장애의 예는 상심실성 부정맥, 예를 들어, 심방 빈맥, 심방 조동 또는 발작성 상심실성 부정맥, 또는 심실 부정맥, 예를 들어, 심실 주기외수축, 및 특히 생명을 위협하는 심실 빈맥 또는 특별히 위험한 치명적인 심실 세동이다. 이들은 부정맥이, 예를 들어, 협심증에서 일어나는 관상동맥 혈관의 수축 결과 또는 급성 심근 경색 동안 또는 심근 경색의 만성 후유증인 경우에 특히 적합하다. 따라서, 이들은 특히 심장 돌연사를 예방하기 위한 심근경색후 환자에게 적합하다. 이러한 부정맥 및/또는 부정맥적으로 유발된 심장 돌연사가 역할을 하는 추가의 징후는, 예를 들어, 만성적인 혈압 상승 결과로서의 심부전 또는 심장 비대이다.

[0143]

또한, 화학식 I의 화합물 및 이들을 포함하는 약제학적 조성물 및 약물은 심장의 수축성 감소 및 약화된 심장력에 긍정적으로 영향을 미칠 수 있다. 이는 심장 수축성, 예를 들어, 심부전에서의 만성 질환 관련 감소일 수 있고, 예를 들어, 쇼크 작용하, 예를 들어, 패혈성 쇼크, 출혈성 쇼크 또는 심장 쇼크에서의 심부전증과 같은 급성 경우일 수 있다. 특히, 본 발명에 따르는 화합물은 패혈성 쇼크에서 일어나는 병리학적인 혈압 변화의 치료에 적합하다. 일반적으로, 본 발명에 따르는 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이들의 염은 심장 기능을 향상시키는 데 적합하다. 특히, 심장 이식에서, 심장은 수술이 화학식 I의 화합물의 영향하에 수행된 후, 그의 작용성을 보다 신속하고 보다 안전하게 되찾을 수 있다. 심장마비액에 의한 심장 활성의 일시적 정지를 필요로 하는 심장 수술에 동일하게 적용된다.

[0144]

또한, 화학식 I의 화합물 및 이들을 포함하는 약제학적 조성물 및 약물은 일반적으로 자율 신경계 장애와 관련된 질환 또는 미주신경계, 특히 심장에서의 하위 기능 또는 장애 또는 이러한 장애 또는 하위 기능에 의해 유도되는 질환 치료에 사용될 수 있고, 또는 치료가 미주신경계의 활성의 증가 또는 정상화를 목적으로 하는 질환, 예를 들어, 대사 장애, 예를 들어, 진성 당뇨병의 결과로서 일어나는 심장의 미주신경 장애 치료에 사용될 수 있다. 화학식 I의 화합물 및 이들을 포함하는 약제학적 조성물 및 약물은 일반적으로 산소 결핍 상태를 특징으

로 하는 질환 및 뇌혈관 장애에 사용될 수 있다.

[0145] 화학식 I의 화합물 또는 생리학적으로 허용되는 이들의 염의 용량은 일반적으로 각각의 개개 경우의 상황에 좌우되고, 통상적인 규칙 및 절차에 따라 당해 기술 분야의 숙련가에 의해 조정된다. 이는, 예를 들어, 투여되는 화학식 I의 화합물, 이의 효능 및 작용 지속 기간, 개개 증후군의 특성 및 중증도, 치료할 사람 또는 동물의 성별, 나이, 체중 및 개별적 반응성, 치료가 급성 또는 만성 또는 예방적인지의 여부 또는 화학식 I의 화합물 이외에 추가의 약제학적 활성 화합물이 투여되는지의 여부에 좌우된다. 통상적으로, 약 75kg의 성인에게 투여되는 경우, 1일 1kg당 약 0.1 내지 약 100mg, 특히 1일 1kg당 약 1 내지 약 10mg(각각의 경우, 체중 1kg당 mg 단위)의 용량으로 관리할 수 있다. 1일 용량은, 예를 들어, 단일 용량의 형태로, 예를 들어, 단일 경구 또는 비경구 용량 형태로 투여되거나, 다수의 개별 용량으로, 예를 들어, 2, 3 또는 4개의 개별 용량으로 분할 투여될 수 있다. 투여는 또한 연속적으로 수행될 수 있다. 특히, 예를 들어, 집중 치료 시설에서 급성 심장 부정맥의 치료시, 비경구 투여, 예를 들어, 주사 또는 정맥 연속 주입이 유리할 수 있다. 특히, 임상적 상황에서, 용량은 1일 체중 1kg당 약 1 내지 약 100mg의 범위내일 수 있다. 특정 상황에서 개별적 거동에 따라, 지시된 용량으로부터 상향 또는 하향으로 벗어나는 것이 필요할 수 있다.

[0146] 의학 및 수의학에서 약제학적 활성 화합물로서 이외에, 화학식 I의 화합물은 또한, 예를 들어, 생화학적 연구에서 보조제로서 또는 이온 채널의 각각의 영향이 의도될 경우 및 칼륨 채널의 분리 또는 특성화용 과학적 도구로서 사용될 수도 있다. 또한, 이들은 진단 목적으로, 예를 들어, 세포 샘플 또는 조직 샘플의 시험관내 진단에 사용될 수 있다. 또한, 화학식 I의 화합물 및 이들의 염은 추가의 약제학적 활성 물질 제조용 중간체로서 사용될 수 있다.

[0147] 다음 실시예는 본 발명을 예시한다.

[0148] 약어

[0149] DCI: 탈착 화학 이온화

[0150] DCM: 디클로로메탄

[0151] DIP: 디이소프로필 에테르

[0152] DMF: 디메틸포름아미드

[0153] EA: 에틸 아세테이트

[0154] EI: 전자 충격

[0155] ESI: 전자분무 이온화

[0156] HEP: n-헵탄

[0157] MP: 융점

[0158] MOH: 메탄올

[0159] MTB: 메틸 3급-부틸 에테르

[0160] TFA: 트리플루오로아세트산

[0161] THF: 테트라하이드로푸란

[0162] 염기성 그룹을 함유하는 화합물이 역상(RP) 컬럼 물질 상에서 제조용 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)로 정제되고, 통상적으로 용출액이 트리플루오로아세트산을 함유하는 물과 아세트니트릴의 구배 혼합물일 경우, 이들은 후처리, 예를 들어, 동결 건조 조건에 따라 트리플루오로아세트산과의 이들의 산 부가 염 형태로 부분적으로 수득되었다. 각 실시예 화합물의 화학식 및 명칭에서, 상기 함유된 트리플루오로아세트산은 명시되지 않는다.

[0163] 화합물의 특성화

[0164] 제조된 화합물은 일반적으로 질량 스펙트럼(MS) 및/또는 NMR 스펙트럼으로부터의 분광 데이터에 의해 및/또는 고압 액체 크로마토그래피(HPLC), 가스 크로마토그램(GC) 및/또는 박층 크로마토그램(TLC)으로부터의 크로마토그래피 데이터로 특성화하였다. 많은 경우에, 배합된 HPLC/MS 또는 GC/MS 특성화를 수행하였다. 다르게 기술

되지 않는 한, MS 특성화에서, 일반적으로 사용된 이온화 방법에 따라 형성된 관찰된 분자 이온(M)의 피크 또는 관련 이온, 예를 들어, 양성자화된 분자 이온(M+H= M+1) 또는 탈양성자화된 분자 이온(M-H= M-1)의 질량수(m/e, m/z) 및 이온화 방법(DCI, EI+, ESI+, ESI-)이 기재된다. NMR 특성화에서, 신호의 화학적 이동  $\delta$  (ppm), 이들의 다중도(s: 단일선, d: 이중선, t: 삼중선, m: 다중선, b: 광역 신호) 및 수소원자(H)의 수가 기재된다. HPLC 특성화에서, 사용된 HPLC 방법 및 체류 시간 Rt(분)가 기재된다. HPLC 특성화에서 검출은 220nm 및 254nm에서 UV 흡수로 수행하였다. 실리카 겔 플레이트 상에서 수행된 TLC 특성화에서, 사용된 이동상 및 Rf 값이 기재된다.

- [0165] HPLC 방법
- [0166] 방법 LC1
- [0167] 컬럼: YMC JSphere 33x2mm, 4 $\mu$ m
- [0168] 용출액: 용출액 A: 물 + 0.05% TFA, 용출액 B: 아세트니트릴 + 0.05% TFA; 구배: 95% A + 5% B 내지 5% A + 95% B, 2.5분, 이어서 5% A + 95% B, 1.0분; 유속: 1ml/min
- [0169] 방법 LC2
- [0170] 컬럼: YMC JSphere 33x2mm, 4 $\mu$ m
- [0171] 용출액: 용출액 A: 물 + 0.05% TFA, 용출액 B: 아세트니트릴 + 0.05% TFA; 구배: 95% A + 5% B 내지 5% A + 95% B, 3.7분; 유속: 1ml/min
- [0172] 방법 LC3
- [0173] 컬럼: Interchrom 33x2mm
- [0174] 용출액: 용출액 A: 물 + 0.08% TFA, 용출액 B: 아세트니트릴 + 0.1% TFA; 구배: 95% A + 5% B 내지 5% A + 95% B 2.5분; 유속: 1ml/min
- [0175] 방법 LC4
- [0176] 컬럼: Uptisphere ODB 33x2mm, 4 $\mu$ m
- [0177] 용출액: 용출액 A: 물 + 0.05% TFA, 용출액 B: 아세트니트릴 + 0.05% TFA; 구배: 95% A + 5% B 내지 5% A + 95% B 2.5분; 유속: 1ml/min
- [0178] 방법 LC5
- [0179] 컬럼: Uptisphere ODB 33x2mm, 4 $\mu$ m
- [0180] 용출액: 용출액 A: 물 + 0.1% TFA, 용출액 B: 아세트니트릴 + 0.08% TFA; 구배: 95% A + 5% B 내지 5% A + 95% B 2.5분, 이어서 95% A + 5% B 0.5분; 유속: 1ml/min
- [0181] 방법 LC6
- [0182] 컬럼: YMC JSphere 33x2mm, 4 $\mu$ m
- [0183] 용출액: 용출액 A: 물 + 0.1% 포름산, 용출액 B: 아세트니트릴 + 0.08% 포름산; 구배: 95% A + 5% B 내지 5% A + 95% B 2.5분; 유속: 1ml/min
- [0184] 방법 LC7
- [0185] 컬럼: Merck Purospher 55x2mm
- [0186] 용출액: 용출액 A: 물 + 0.1% TFA, 용출액 B: 아세트니트릴 + 0.08% TFA; 구배: 95% A + 5% B 내지 5% A + 95% B 5.0분, 이어서 5% A + 95% B, 2.0분; 유속: 1ml/min
- [0187] 방법 LC8
- [0188] 컬럼: YMC JSphere 33x2mm, 4 $\mu$ m
- [0189] 용출액: 용출액 A: 물 + 0.1% TFA, 용출액 B: 아세트니트릴 + 0.08% TFA; 구배: 95% A + 5% B 내지 5% A + 95%

B 2.5분; 이어서 5% A + 95% B, 0.5분; 유속: 1ml/min

[0190] 방법 LC9

[0191] 컬럼: YMC JSphere 33x2.1mm

[0192] 용출액: 용출액 A: 물 + 0.1% TFA, 용출액 B: 아세트니트릴 + 0.08% TFA; 구배: 95% A + 5% B 내지 5% A + 95% B 2.5분, 이어서 5% A + 95% B, 0.5분; 유속: 1ml/min

[0193] 방법 LC10

[0194] 컬럼: YMC JSphere 33x2mm, 4 $\mu$ m

[0195] 용출액: 용출액 A: 물 + 0.05% TFA, 용출액 B: 아세트니트릴 + 0.05% TFA; 구배: 95% A + 5% B 내지 5% A + 95% B 2.5분, 이어서 5% A + 95% B, 0.5분; 유속: 1ml/min

[0196] 방법 LC11

[0197] 컬럼: Merck Purospher 55x2mm

[0198] 용출액: 용출액 A: 물 + 0.1% TFA, 용출액 B: 아세트니트릴 + 0.08% TFA; 구배: 95% A + 5% B 내지 5% A + 95% B 7.0분; 유속: 1ml/min

[0199] 방법 LC12

[0200] 컬럼: YMC JSphere 33x2mm, 4 $\mu$ m

[0201] 용출액: 용출액 A: 물 + 0.1% TFA, 용출액 B: 아세트니트릴 + 0.1% TFA; 구배: 95% A + 5% B 내지 5% A + 95% B 2.5분; 이어서 5% A + 95% B, 0.5분; 유속: 1ml/min

[0202] 방법 LC13

[0203] 컬럼: YMC JSphere 33x2mm, 4 $\mu$ m

[0204] 용출액: 용출액 A: 물 + 0.05% TFA<sub>1</sub> 용출액 B: 아세트니트릴 + 0.05% TFA; 구배: 95% A + 5% B 내지 5% A + 95% B 2.5분; 이어서 5% A + 95% B, 1.9분; 유속: 1ml/min

[0205] 방법 LC14

[0206] 컬럼: YMC JSphere 33x2mm, 4 $\mu$ m

[0207] 용출액: 용출액 A: 물 + 0.1% TFA, 용출액 B: 아세트니트릴 + 0.08% TFA; 구배: 95% A + 5% B 내지 5% A + 95% B 2.0분; 이어서 5% A + 95% B, 1.0분; 유속: 1ml/min

[0208] 방법 LC15

[0209] 컬럼: YMC JSphere 33x2mm, 4 $\mu$ m

[0210] 용출액: 용출액 A: 물 + 0.05% TFA, 용출액 B: 아세트니트릴 + 0.05% TFA; 구배: 95% A + 5% B 내지 5% A + 95% B 3.4분; 이어서 5% A + 95% B, 1.0분; 유속: 1ml/min

[0211] 방법 LC16

[0212] 컬럼: YMC JSphere ODS H80 20x2mm, 4 $\mu$ m

[0213] 용출액: 용출액 A: 물 + 0.05% TFA, 용출액 B: 아세트니트릴; 구배: 96% A + 4% B 내지 5% A + 95% B 2.0분; 이어서 5% A + 95% B, 0.4분; 유속: 1ml/min; 온도: 30℃

[0214] 방법 LC17

[0215] 컬럼: YMC JSphere 33x2.1mm, 4 $\mu$ m

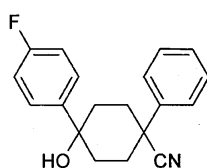
[0216] 용출액: 용출액 A: 물 + 0.05% TFA, 용출액 B: 아세트니트릴 + 0.05% TFA; 구배: 95% A + 5% B 내지 5% A + 95% B 2.5분, 이어서 5% A + 95% B, 1.0분; 유속: 1ml/min

[0217] 방법 LC18

- [0218] 컬럼: XBridge MSC18 30x4.6mm, 3.5 $\mu$ m
- [0219] 용출액: 용출액 A: 물 + 0.1% 포름산, 용출액 B: 아세트니트릴 + 0.1% 포름산; 구배: 95% A + 5% B, 1분, 이어서, 95% A + 5% B 내지 100% B 8분, 이어서 100% B, 3분; 유속: 1ml/min
- [0220] 방법 LC19
- [0221] 컬럼: Kromasil C18 50x2.1mm, 3.5 $\mu$ m
- [0222] 용출액: 용출액 A: 물 + 0.1% TFA, 용출액 B: 아세트니트릴 + 0.1% TFA; 구배: 95% A + 5% B, 1분, 이어서 95% A + 5% B 내지 100% B 19분, 이어서 100% B, 3분; 유속: 1ml/min
- [0223] 방법 LC20
- [0224] 컬럼: Acquity BEH C18 50x2.1mm, 1.7 $\mu$ m
- [0225] 용출액: 용출액 A: 물 + 0.1% TFA, 용출액 B: 아세트니트릴 + 0.1% TFA; 구배: 95% A + 5% B 내지 100% B 3분; 유속: 1ml/min
- [0226] 방법 LC21
- [0227] 컬럼: Kromasil C18 50x2.1mm, 3.5 $\mu$ m
- [0228] 용출액: 용출액 A: 물 + 암모늄 아세테이트(5mM) + 3% 아세트니트릴, 용출액 B: 아세트니트릴; 구배: 100% A, 5.5분, 이어서 100% A 내지 100% B 1.5분, 이어서 100% B, 3분; 유속: 0.8ml/min; 온도: 40℃

[0229] 실시예 1

[0230] 4-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



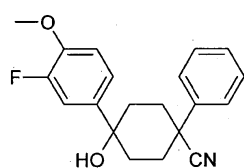
- [0231]
- [0232] 8.8g의 1-브로모-4-플루오로벤젠을 아르곤 대기하에 건조된 2구 플라스크에서 50ml의 무수 THF에 용해시키고, -70℃로 냉각시키고, 32.2ml의 n-부틸리튬 용액(n-헥산 중의 1.55M)을 내부 온도가 -65℃를 초과하지 않도록 하여 서서히 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 -70℃에서 교반시켰다. 이어서, 50ml의 THF 중의 현탁액 형태로 10.0g의 4-옥소-1-페닐사이클로헥산카보니트릴을 내부 온도가 -65℃를 초과하지 않도록 하여 서서히 적가하였다. 반응 용액을 1시간 동안 -70℃에서 추가로 교반한 다음, 실온으로 가온시켰다. 3시간 동안 실온에서 교반하고, 반응 혼합물을 빙수에 첨가하고, 1N 염산으로 주의하여 산성화시키고, EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물인 갈색 오일을 톨루엔으로부터 결정화시켰다. 13.8g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0233] MS (ESI+): 296

[0234] HPLC (방법 LC1): Rt 2.21분

[0235] 실시예 2

[0236] 4-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



- [0237]
- 38 -



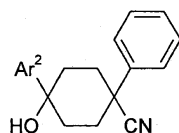
[0238] 아르곤 대기하에, 15ml의 3-플루오로-4-메톡시페닐마그네슘 브로마이드 용액(THF 중의 0.5M)을 환류 응축기가 구비된 건조된 2구 플라스크에서 15ml의 무수 THF에 용해시킨 다음, 10ml의 THF 중의 현탁액 형태로 1.5g의 4-옥소-1-페닐사이클로헥산카보니트릴을 실온에서 서서히 적가하였다. 침전물이 이 과정에서 형성되었다. 반응 용액을 환류하에 2시간 동안 가열한 다음, 빙수에 첨가하고, 염화암모늄 포화 용액으로 처리하고, EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(HEP/EA 2:1)로 정제하였다. 950mg의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0239] MS (ESI+): 326

[0240] HPLC (방법 LC1): Rt 2.13분

[0241] 실시예 1 및 2에 기재된 제조방법에 따라, 하기 표 1에 기재된 화학식 VIIIa의 4-(헤테로)아릴-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴을 상응하는 브로모(헤테로)방향족물과 n-부틸리튬 및 4-옥소-1-페닐사이클로헥산카보니트릴과의 반응 또는 상응하는 (헤테로)아릴마그네슘 할라이드와 4-옥소-1-페닐사이클로헥산카보니트릴과의 반응에 의해 제조하였다.

### 화학식 VIIIa



[0242]

표 1

화학식 VIIIa 의 화합물의 예

| 실시<br>예 | Ar <sup>2</sup>             | 제조 (1) | MS       | HPLC (Rt<br>[min], 방법) |
|---------|-----------------------------|--------|----------|------------------------|
| 3       | 3-플루오로페닐                    | a      | 296 ESI+ |                        |
| 4       | 2,3-디플루오로페닐                 | a      | 313 EI+  |                        |
| 5       | 2,4-디플루오로페닐                 | a      | 313 EI+  |                        |
| 6       | 3,4-디플루오로페닐                 | a      | 313 EI+  |                        |
| 7       | 3,5-디플루오로페닐                 | a      | 313 ESI+ | 2.34 LC2               |
| 8       | 2,4,6-트리플루오로페닐              | a      | 332 ESI+ | 1.84 LC1               |
| 9       | 2,3,4-트리플루오로페닐              | a      | 332 ESI+ | 1.89 LC1               |
| 10      | 3-플루오로-4-메틸페닐               | a      | 310 ESI+ | 2.38 LC1               |
| 11      | 4-트리플루오로메틸페닐                | a      | 346 ESI+ | 2.59 LC1               |
| 12      | 3-트리플루오로메틸페닐                | a      | 346 DCI  |                        |
| 13      | 2-플루오로-4-<br>트리플루오로메틸페닐     | a      | 364 ESI+ | 2.38 LC1               |
| 14      | 4-클로로-3-<br>트리플루오로메틸페닐      | a      | 378 ESI- | 2.32 LC3               |
| 15      | 4-플루오로나프탈렌-1-일              | a      | 346 ESI+ | 2.90 LC1               |
| 16      | 2,2-디플루오로벤조[1,3]디옥솔-<br>4-일 | a      | 356 EI+  |                        |
| 17      | 4-브로모페닐                     | a      | 356 EI+  |                        |
| 18      | 4-클로로페닐                     | a      | 311 ESI- | 2.16 LC4               |
| 19      | 3-클로로페닐                     | a      | 312 ESI+ |                        |
| 20      | 3,4-디클로로페닐                  | a      | 345 ESI- | 2.29 LC3               |
| 21      | 4-메톡시페닐                     | a      | 308 ESI+ |                        |
| 22      | 3-메톡시페닐                     | a      | 308 ESI- | 2.04 LC3               |

[0243]



| 실시<br>예 | Ar <sup>2</sup>     | 제조 (1) | MS       | HPLC (Rt<br>[min], 방법) |
|---------|---------------------|--------|----------|------------------------|
| 23      | 2-메톡시페닐             | a      | 308 ESI- | 2.10 LC3               |
| 24      | 페닐                  | a      | 276 ESI- | 2.02 LC3               |
| 25      | 2-비닐페닐              | a      | 304 EI+  |                        |
| 26      | 나프탈렌-2-일            | a      | 328 ESI+ | 2.58 LC1               |
| 27      | 퀴놀린-6-일             | a      | 329 ESI+ | 1.10 LC1               |
| 28      | 이소퀴놀린-4-일           | a      | 329 ESI+ | 1.19 LC1               |
| 29      | 이소퀴놀린-5-일           | a      | 329 ESI+ | 1.18 LC1               |
| 30      | 퀴놀린-3-일             | a      | 329 ESI+ | 1.33 LC1               |
| 31      | 6-플루오로피리딘-3-일       | a      | 296 ESI+ | 1.78 LC1               |
| 32      | 2-브로모-5-플루오로피리딘-4-일 | a (2)  | 376 ESI+ | 2.10 LC1               |
| 33      | 3-플루오로피리딘-4-일       | a      | 297 ESI+ | 1.31 LC1               |
| 34      | 5-클로로피리딘-2-일        | a      | 312 ESI+ | 1.82 LC1               |
| 35      | 6-메톡시피리딘-3-일        | a      | 309 ESI+ | 1.82 LC1               |
| 36      | 티오펜-2-일             | b      | 284 ESI+ | 2.13 LC1               |
| 37      | 티오펜-3-일             | b      | 284 ESI+ | 2.14 LC1               |
| 38      | 벤조[1,3]디옥솔-5-일      | b      | 322 ESI+ | 2.09 LC1               |
| 39      | 2,4-디메톡시페닐          | b      | 338 ESI+ | 2.25 LC1               |

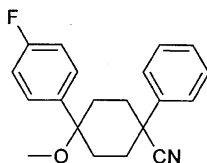
(1) a = 실시예 1에 따라 제조

b = 실시예 2에 따라 제조; 실시예 36에서 2-티에닐-마그네슘 클로라이드 사용; 실시예 37에서 3-티에닐마그네슘 요오다이드 사용; 실시예 38에서 벤조[1,3]디옥솔-5-일마그네슘 클로라이드 사용; 실시예 39에서 2,4-디메톡시페닐마그네슘 브로마이드 사용

(2) 출발 물질은 2,4-디브로모-5-플루오로피리딘이 아니라 2-브로모-5-플루오로피리딘이었다.

실시예 40

4-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



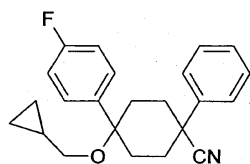
300mg의 4-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴을 건조되고 아르곤으로 분출시킨 플라스크에서 2.5ml의 무수 DMF에 용해시키고, 아르곤하에 73mg의 수소화나트륨(광유 중의 80% 농도)으로 처리하고, 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 이어서, 0.14ml의 요오도메탄을 아르곤하에 서서히 적가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반시킨 다음, 물로 처리하고, EA로 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물인 갈색 오일을 HEP/EA(2:1)를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하였다. 290mg의 표제 화합물을 백색 무정형 고체로서 수득하였다.

MS (ESI+): 310

HPLC (방법 LC1): Rt 2.04분

실시예 41

[0255] 4-사이클로프로필메톡시-4-(4-플루오로페닐)-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



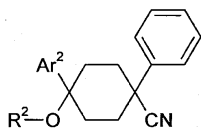
[0256]

[0257] 500mg의 4-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴을 10ml의 무수 디메틸 설펝사이드에 용해시키고, 190mg의 수산화칼륨으로 처리하고, 30분 동안 실온에서 교반시켰다. 이어서, 0.17ml의 브로모메틸 사이클로프로판을 서서히 적가하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 교반시키고, 물로 처리하고, EA로 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물인 투명 오일을 HEP/EA(2:1)를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하였다. 510mg의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0258] MS (ESI+): 350

[0259] 실시예 40 및 41의 제조방법에 따라, 하기 표 2에 기재된 화학식 Xa의 4-(헤테로)아릴-4-(임의로 치환된 알킬)-1-페닐사이클로헥산카보니트릴을 수소화나트륨 또는 수산화칼륨의 존재하에 상응하는 4-(헤테로)아릴-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴과 상응하는 임의로 치환된 알킬 할라이드와의 반응으로 제조하였다.

### 화학식 Xa



[0260]

표 2

화학식 Xa의 화합물의 예

| 실시예 | Ar <sup>2</sup>                 | R <sup>2</sup> | 제조(1) | MS       | HPLC<br>(Rt [min],<br>방법) |
|-----|---------------------------------|----------------|-------|----------|---------------------------|
| 42  | 3-플루오로페닐                        | 메틸             | a     | 310 DCI  |                           |
| 43  | 2,3-디플루오로페닐                     | 메틸             | a     | 328 ESI+ | 2.46 LC1                  |
| 44  | 2,4-디플루오로페닐                     | 메틸             | a     | 328 ESI+ |                           |
| 45  | 3,4-디플루오로페닐                     | 메틸             | a     | 328 EI+  |                           |
| 46  | 3,5-디플루오로페닐                     | 메틸             | a     | 328 ESI+ | 2.54 LC1                  |
| 47  | 2,4,6-트리플루오로페닐                  | 메틸             | a     | 346 ESI+ |                           |
| 48  | 2,3,4-트리플루오로페닐                  | 메틸             | a     | 346 ESI+ | 2.54 LC1                  |
| 49  | 4-트리플루오로메틸페닐                    | 메틸             | a     | 360 ESI+ | 2.60 LC1                  |
| 50  | 3-트리플루오로메틸페닐                    | 메틸             | a     | 360 EI+  |                           |
| 51  | 4-플루오로나프탈렌-1-일                  | 메틸             | a     | 360 ESI+ | 2.43 LC1                  |
| 52  | 2,2-<br>디플루오로벤조[1,3]디옥솔-<br>4-일 | 메틸             | a     | 372 ESI+ | 2.03 LC1                  |
| 53  | 4-메톡시페닐                         | 메틸             | a     | 321 ESI- | 2.27 LC5                  |
| 54  | 3-메톡시페닐                         | 메틸             | a     | 321 ESI- | 2.28 LC6                  |
| 55  | 2-메톡시페닐                         | 메틸             | a     | 321 ESI- | 2.29 LC3                  |
| 56  | 3-플루오로-4-메톡시페닐                  | 메틸             | a     | 340 ESI+ |                           |
| 57  | 2,4-디메톡시페닐                      | 메틸             | a     | 352 ESI+ | 2.48 LC1                  |
| 58  | 벤조[1,3]디옥솔-5-일                  | 메틸             | a     | 336 ESI+ | 2.13 LC1                  |
| 59  | 페닐                              | 메틸             | a     | 290 ESI- | 2.31 LC3                  |
| 60  | 2-비닐페닐                          | 메틸             | a     | 318 ESI+ | 2.33 LC1                  |
| 61  | 6-플루오로피리딘-3-일                   | 메틸             | a     | 311 ESI+ | 2.33 LC1                  |
| 62  | 2-브로모-5-플루오로피리딘-                | 메틸             | a     | 389 ESI+ | 1.97 LC1                  |

[0261]

| 실시예 | Ar <sup>2</sup>     | R <sup>2</sup> | 제조(1) | MS       | HPLC<br>(Rt [min],<br>방법) |
|-----|---------------------|----------------|-------|----------|---------------------------|
|     | 4-일                 |                |       |          |                           |
| 63  | 3-플루오로피리딘-4-일       | 메틸             | a     | 311 ESI+ | 1.60 LC1                  |
| 64  | 6-메톡시피리딘-3-일        | 메틸             | a     | 323 ESI+ | 2.22 LC1                  |
| 65  | 티오펜-2-일             | 메틸             | a     | 298 EI+  |                           |
| 66  | 4-플루오로페닐            | 에틸             | a     | 324 ESI+ | 2.62 LC1                  |
| 67  | 2-브로모-5-플루오로피리딘-4-일 | 에틸             | a     | 403 ESI+ | 2.12 LC1                  |
| 68  | 3-플루오로피리딘-4-일       | 에틸             | a     | 325 ESI+ | 1.86 LC1                  |
| 69  | 6-플루오로피리딘-3-일       | 에틸             | a     | 325 ESI+ | 1.86 LC1                  |
| 70  | 6-메톡시피리딘-3-일        | 에틸             | a     | 337 ESI+ |                           |
| 71  | 4-플루오로페닐            | 알릴             | a     | 336 DCI  |                           |
| 72  | 4-플루오로페닐            | n-부틸           | b     | 352 ESI+ | 2.92 LC1                  |
| 73  | 4-플루오로페닐            | 3-메틸-부틸        | b     | 366 ESI+ | 3.08 LC1                  |
| 74  | 4-플루오로페닐            | 부트-2-이닐        | b     | 348 ESI+ | 2.25 LC1                  |
| 75  | 4-플루오로페닐            | 4,4,4-트리플루오로부틸 | b     | 406 ESI+ | 2.56 LC1                  |
| 76  | 4-플루오로페닐            | 2,2,2-트리플루오로에틸 | b     | 378 ESI+ |                           |
| 77  | 4-플루오로페닐            | n-프로필          | b     | 338 EI+  |                           |
| 78  | 4-브로모페닐             | n-프로필          | b     | 399 ESI+ | 2.58 LC1                  |
| 79  | 2,3,4-트리플루오로페닐      | n-프로필          | b     | 374 ESI+ | 2.41 LC1                  |

[0262]

| 실시예 | Ar <sup>2</sup> | R <sup>2</sup>    | 제조(1) | MS       | HPLC<br>(Rt [min],<br>방법) |
|-----|-----------------|-------------------|-------|----------|---------------------------|
| 80  | 2,4,6-트리플루오로페닐  | n-프로필             | b     | 374 EI+  |                           |
| 81  | 4-브로모페닐         | 사이클로<br>프로필메<br>틸 | b     | 410 ESI+ | 1.97 LC1                  |
| 82  | 2,3,4-트리플루오로페닐  | 사이클로<br>프로필메<br>틸 | b     | 386 ESI+ | 2.72 LC1                  |
| 83  | 퀴놀린-3-일         | 사이클로<br>프로필메<br>틸 | b     | 383 ESI+ | 1.56 LC1                  |
| 84  | 이소퀴놀린-4-일       | 사이클로<br>프로필메<br>틸 | b     | 383 ESI+ | 1.49 LC1                  |
| 85  | 이소퀴놀린-5-일       | 사이클로<br>프로필메<br>틸 | b     | 383 ESI+ | 1.46 LC1                  |
| 86  | 퀴놀린-6-일         | 사이클로<br>프로필메<br>틸 | b     | 383 ESI+ | 2.05 LC1                  |
| 87  | 6-메톡시피리딘-3-일    | 사이클로<br>프로필메<br>틸 | b     | 363 ESI+ | 2.01 LC1                  |
| 88  | 5-클로로피리딘-2-일    | 사이클로<br>프로필메<br>틸 | b     | 366 ESI+ | 2.39 LC1                  |

[0263]

| 실시예 | Ar <sup>2</sup>     | R <sup>2</sup>    | 제조(1) | MS       | HPLC<br>(Rt [min],<br>방법) |
|-----|---------------------|-------------------|-------|----------|---------------------------|
| 89  | 2-브로모-5-플루오로피리딘-4-일 | 사이클로<br>프로필메<br>틸 | b     | 429 ESI+ | 2.19 LC1                  |
| 90  | 3-플루오로피리딘-4-일       | 사이클로<br>프로필메<br>틸 | b     | 351 ESI+ | 1.84 LC1                  |
| 91  | 6-플루오로피리딘-3-일       | 사이클로<br>프로필메<br>틸 | b     | 351 ESI+ | 1.97 LC1                  |

[0264]

[0265]

(1) a = 실시예 40에 따라 제조

[0266]

b = 실시예 41에 따라 제조

[0267] 다음 알킬 할라이드가 알킬화제로서 사용되었다:

[0268]  $R^2$  = 메틸:요오도메탄

[0269]  $R^2$  = 에틸:브로모에탄

[0270]  $R^2$  = 알릴:1-브로모프로프-2-엔

[0271]  $R^2$  = n-부틸:1-브로모부탄

[0272]  $R^2$  = 3-메틸부틸:1-브로모-3-메틸부탄

[0273]  $R^2$  = 부트-2-이닐:1-브로모부트-2-인

[0274]  $R^2$  = 4,4,4-트리플루오로부틸:1-브로모-4,4,4-트리플루오로부탄

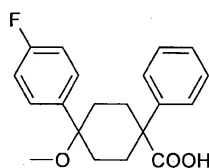
[0275]  $R^2$  = 2,2,2-트리플루오로에틸:1-브로모-2,2,2-트리플루오로에탄

[0276]  $R^2$  = n-프로필:1-브로모프로판

[0277]  $R^2$  = 사이클로프로필메틸:브로모메틸사이클로프로판

[0278] 실시예 92

[0279] 4-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-1-페닐사이클로hex산카복실산



[0280]

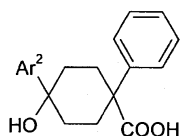
[0281] 500mg의 4-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-1-페닐사이클로hex산카보니트릴을 30ml의 에틸렌 글리콜에 용해시키고, 272mg의 수산화칼륨을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 5시간 동안 200℃에서 교반시켰다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 얼음/물 혼합물에 붓고, MTB로 3회 추출하였다. 수성상을 2N 염산으로 pH 1로 산성화시켰다. 침전된 조 생성물을 흡인 여과하고, 약간의 뜨거운 톨루엔에 용해시켰다. 냉각 도중에 침착된 결정을 흡인 여과하고, 건조시켰다. 450mg의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0282] MS (ESI-): 327

[0283] HPLC (방법 LC9): Rt 2.22분

[0284] 실시예 92에 기재된 제조방법에 따라, 다음 표 3에 기재된 화학식 1c의 4-(헤테로)아릴-4-하이드록시-1-페닐사이클로hex산카복실산을 수산화칼륨과의 반응에 의해 상응하는 4-(헤테로)아릴-4-하이드록시-1-페닐사이클로hex산카보니트릴로부터 제조하였다.

### 화학식 1c



[0285]



표 3

화학식 Ic의 화합물의 예

| 실시<br>예 | Ar <sup>2</sup>             | MS       | HPLC (Rt [min],<br>방법) |
|---------|-----------------------------|----------|------------------------|
| 93      | 4-플루오로페닐                    | 313 ESI- | 1.70 LC3               |
| 94      | 2,3-디플루오로페닐                 | 331 ESI- | 1.96 LC6               |
| 95      | 2,4-디플루오로페닐                 | 331 ESI- | 1.97 LC6               |
| 96      | 3,4-디플루오로페닐                 | 331 ESI- | 1.94 LC6               |
| 97      | 3,5-디플루오로페닐                 | 331 ESI- | 1.97 LC6               |
| 98      | 2,4,6-트리플루오로페닐              | 349 ESI- | 2.32 LC6               |
| 99      | 2,3,4-트리플루오로페닐              | 351 ESI+ | 2.06 LC1               |
| 100     | 3-플루오로-4-메틸페닐               | 329 ESI+ | 2.42 LC1               |
| 101     | 4-트리플루오로메틸페닐                | 363 ESI- | 2.14 LC6               |
| 102     | 3-트리플루오로메틸페닐                | 363 ESI- | 2.17 LC6               |
| 103     | 2-플루오로-4-<br>트리플루오로메틸페닐     | 383 ESI+ | 2.34 LC1               |
| 104     | 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐          | 397 ESI- | 2.29 LC6               |
| 105     | 4-브로모페닐                     | 373 ESI- | 2.12 LC6               |
| 106     | 4-클로로페닐                     | 329 ESI- | 2.11 LC3               |
| 107     | 3,4-디클로로페닐                  | 364 ESI- | 1.92 LC3               |
| 108     | 2,2-디플루오로벤조[1,3]디옥솔-4-<br>일 | 375 ESI- | 2.11 LC6               |
| 109     | 벤조[1,3]디옥솔-5-일              | 339 ESI- | 1.84 LC6               |
| 110     | 4-메톡시페닐                     | 325 ESI- | 1.81 LC3               |
| 111     | 3-메톡시페닐                     | 325 ESI- | 1.89 LC6               |
| 112     | 2-메톡시페닐                     | 327 ESI+ | 3.50 LC7               |
| 113     | 2,4-디메톡시페닐                  | 355 ESI- | 2.16 LC6               |

[0286]

| 실시<br>예 | Ar <sup>2</sup> | MS               | HPLC (Rt [min],<br>방법) |
|---------|-----------------|------------------|------------------------|
| 114     | 3-플루오로-4-메톡시페닐  | 379 DCI,<br>M+Cl |                        |
| 115     | 페닐              | 295 ESI-         | 1.92 LC6               |
| 116     | 나프탈렌-1-일        | 345 ESI-         | 2.26 LC3               |
| 117     | 티오펜-3-일         | 303 ESI+         | 2.42 LC1               |
| 118     | 6-메톡시피리딘-3-일    | 328 ESI+         | 1.34 LC1               |

[0287]

[0288]

실시에 92에 기재된 제조방법에 따라, 다음 표 4에 기재된 화학식 Id의 4-(헤테로)아릴-4-(임의로 치환된 알콕시)-1-페닐사이클로헥산카복실산을 수산화칼륨과의 반응에 의해 상응하는 4-(헤테로)아릴-4-(임의로 치환된 알콕시)-1-페닐사이클로헥산카보닐트로부터 제조하였다.

화학식 Id

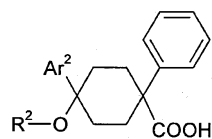


표 4

화학식 Id의 화합물의 예

| 실시<br>예 | Ar <sup>2</sup>         | R <sup>2</sup> | MS       | HPLC (Rt<br>[min], 방법) |
|---------|-------------------------|----------------|----------|------------------------|
| 119     | 3-플루오로페닐                | 메틸             | 327 ESI- | 2.22 LC6               |
| 120     | 2,3-디플루오로페닐             | 메틸             | 345 ESI- | 2.29 LC6               |
| 121     | 3,4-디플루오로페닐             | 메틸             | 345 ESI- | 2.26 LC9               |
| 122     | 3,5-디플루오로페닐             | 메틸             | 345 ESI- | 2.27 LC9               |
| 123     | 3-플루오로-4-메틸페닐           | 메틸             | 341 ESI- | 2.38 LC6               |
| 124     | 4-트리플루오로메틸페닐            | 메틸             | 377 ESI- | 2.41 LC9               |
| 125     | 3-트리플루오로메틸페닐            | 메틸             | 377 ESI- | 2.40 LC9               |
| 126     | 2,2-디플루오로벤조[1,3]디옥솔-4-일 | 메틸             | 389 ESI- | 2.38 LC6               |
| 127     | 3-클로로페닐                 | 메틸             | 345 ESI+ | 4.31 LC11              |
| 128     | 4-메톡시페닐                 | 메틸             | 339 ESI- | 2.14 LC6               |
| 129     | 3-메톡시페닐                 | 메틸             | 341 ESI+ | 4.11 LC11              |
| 130     | 2-메톡시페닐                 | 메틸             | 341 ESI+ |                        |
| 131     | 3-플루오로-4-메톡시페닐          | 메틸             | 357 ESI- | 2.12 LC9               |
| 132     | 2,4-디메톡시페닐              | 메틸             | 369 ESI- | 1.95 LC9               |
| 133     | 벤조[1,3]디옥솔-5-일          | 메틸             | 353 ESI- | 1.84 LC9               |
| 134     | 페닐                      | 메틸             | 309 ESI- | 2.45 LC9               |
| 135     | 2-비닐페닐                  | 메틸             | 335 ESI- | 2.45 LC9               |
| 136     | 퀴놀린-3-일                 | 메틸             | 360 ESI- | 1.19 LC9               |
| 137     | 5-클로로피리딘-2-일            | 메틸             | 346 ESI+ | 1.79 LC9               |
| 138     | 3-플루오로피리딘-4-일           | 메틸             | 330 ESI+ | 1.33 LC1               |
| 139     | 6-메톡시피리딘-3-일            | 메틸             | 342 ESI+ | 1.63 LC9               |
| 140     | 티오펜-2-일                 | 메틸             | 315 ESI- | 1.92 LC9               |

| 실시<br>예 | Ar <sup>2</sup> | R <sup>2</sup>         | MS       | HPLC (Rt<br>[min], 방법) |
|---------|-----------------|------------------------|----------|------------------------|
| 141     | 4-플루오로페닐        | 에틸                     | 341 ESI- | 2.37 LC9               |
| 142     | 3-플루오로피리딘-4-일   | 에틸                     | 344 ESI+ | 3.01 LC1               |
| 143     | 6-메톡시피리딘-3-일    | 에틸                     | 356 ESI+ | 1.56 LC1               |
| 144     | 4-플루오로페닐        | 알릴                     | 355 DCI  |                        |
| 145     | 4-플루오로페닐        | n-부틸                   | 369 ESI- | 2.64 LC9               |
| 146     | 4-플루오로페닐        | 3-메틸부틸                 | 385 EI+  |                        |
| 147     | 4-플루오로페닐        | 4,4,4-<br>트리플루오로<br>부틸 | 423 ESI- | 2.59 LC9               |
| 148     | 4-플루오로페닐        | n-프로필                  | 355 ESI- | 2.57 LC9               |
| 149     | 4-브로모페닐         | n-프로필                  | 418 ESI+ | 2.14 LC6               |
| 150     | 4-플루오로페닐        | 사이클로프로<br>필메틸-         | 367 ESI- | 2.50 LC9               |
| 151     | 4-브로모페닐         | 사이클로프로<br>필메틸          | 430 ESI+ | 2.69 LC9               |
| 152     | 퀴놀린-3-일         | 사이클로프로<br>필메틸          | 402 ESI+ | 1.13 LC1               |
| 153     | 이소퀴놀린-4-일       | 사이클로프로<br>필메틸          | 402 ESI+ | 1.33 LC1               |
| 154     | 이소퀴놀린-5-일       | 사이클로프로<br>필메틸          | 402 ESI+ | 1.33 LC1               |
| 155     | 퀴놀린-6-일         | 사이클로프로<br>필메틸          | 402 ESI+ | 1.26 LC1               |
| 156     | 6-메톡시피리딘-3-일    | 사이클로프로<br>필메틸          | 382 ESI+ | 1.69 LC1               |

[0291]

| 실시<br>예 | Ar <sup>2</sup> | R <sup>2</sup> | MS       | HPLC (Rt<br>[min], 방법) |
|---------|-----------------|----------------|----------|------------------------|
| 157     | 6-클로로피리딘-3-일    | 사이클로프로<br>필메틸  | 386 ESI+ | 2.01 LC1               |
| 158     | 3-플루오로피리딘-4-일   | 사이클로프로<br>필메틸  | 370 ESI+ | 1.53 LC1               |

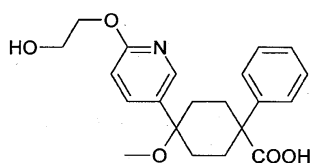
[0292]

[0293]

실시예 159

[0294]

4-(6-(2-하이드록시에톡시)피리딘-3-일)-4-메톡시-1-페닐사이클로헥산카복실산



[0295]

[0296]

표제 화합물은 에틸렌 글리콜 중에서 4-(6-플루오로피리딘-3-일)-4-메톡시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴과 수

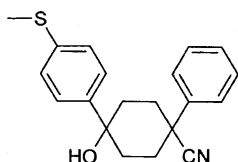
산화칼륨의 반응으로 실시예 92에 기재된 방법에 따라 수득하였다.

[0297] MS (ESI+): 372

[0298] HPLC (방법 LC15): Rt 1.30분

[0299] 실시예 160

[0300] 4-하이드록시-4-(4-메틸설파닐페닐)-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



[0301]

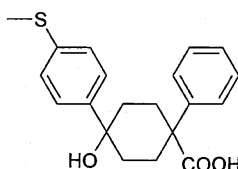
[0302] 5.10g의 4-브로모티오아니솔을 50ml의 무수 THF에 용해시키고, 9.29ml의 n-부틸리튬 용액(HEP 중의 2.7M)을 -65℃ 내지 -70℃의 온도에서 적가하였다. 반응 혼합물을 -70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 30ml의 THF 중의 5.00g의 4-옥소-1-페닐사이클로헥산카보니트릴 용액을 당해 온도에서 적가하고, 혼합물을 10분 동안 -70℃에서 및 26시간 동안 실온에서 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 400g의 얼음에 붓고, 100ml의 1N 염산을 첨가하고, 혼합물을 각각 200ml의 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 EA/HEP(1:2)로 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 5.96g의 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[0303] MS (DCI): 324

[0304] TLC (EA/HEP 1:2): Rf 0.24

[0305] 실시예 161

[0306] 4-하이드록시-4-(4-메틸설파닐페닐)-1-페닐사이클로헥산카복실산



[0307]

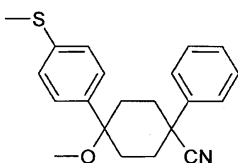
[0308] 262mg의 4-하이드록시-4-(4-메틸설파닐페닐)-1-페닐사이클로헥산카보니트릴을 실시예 92에 기재된 방법에 따라 수산화칼륨과 반응시켰다. 99mg의 표제 화합물을 무정형 백색 고체로서 수득하였다.

[0309] MS (ESI-): 342

[0310] TLC (DIP/2% 아세트산): Rf 0.12

[0311] 실시예 162

[0312] 4-메톡시-4-(4-메틸설파닐페닐)-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



[0313]

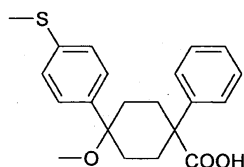
[0314] 1.50g의 4-하이드록시-4-(4-메틸설파닐페닐)-1-페닐사이클로헥산카보니트릴을 실시예 40에 기재된 방법에 따라 요오도메탄과 반응시켰다. 1.19g의 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[0315] MS (DCI): 338

[0316] TLC (EA/HEP 1:2): R<sub>f</sub> 0.47

[0317] 실시예 163

[0318] 4-메톡시-4-(4-메틸설파닐페닐)-1-페닐사이클로헥산카복실산



[0319]

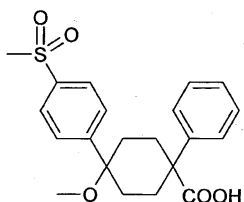
[0320] 1.19g의 4-메톡시-4-(4-메틸설파닐페닐)-1-페닐사이클로헥산카보닐트릴을 30ml의 에틸렌 글리콜에 용해시키고, 1.98g의 수산화칼륨을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 200℃로 가열시켰다. 냉각시킨 후, 0℃에서 150ml의 5% 농도 황산수소나트륨 수용액으로 희석하고, 각각 100ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 EA/HEP(1:2)로 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 720mg의 표제 화합물을 무정형 백색 고체로서 수득하였다.

[0321] MS (DCI): 356

[0322] TLC (EA/HEP 1:1): R<sub>f</sub> 0.31

[0323] 실시예 164

[0324] 4-메톡시-4-(4-메탄설폰닐페닐)-1-페닐사이클로헥산카복실산



[0325]

[0326] 690mg의 4-메톡시-4-(4-메틸설파닐페닐)-1-페닐사이클로헥산카복실산을 30ml의 DCM에 용해시키고, 865mg의 3-클로로벤조산을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 40분 동안 교반시켰다. 60ml의 아황산나트륨 포화 수용액을 첨가한 다음, 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반시키고, 황산수소나트륨 포화 수용액으로 pH 3으로 조절하고, 각각 100ml의 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 MTB로 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 464mg의 표제 화합물을 무정형 고체로서 수득하였다.

[0327] MS (ESI<sup>-</sup>): 388

[0328] TLC (MTB/HEP 1:1): R<sub>f</sub> 0.12

[0329] 표 5에 기재된 화학식 Id의 4-(치환된 페닐)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카복실산 및 4-(치환된 페닐)-4-(임의로 치환된 알콕시)-1-페닐사이클로헥산카복실산을 실시예 160 내지 164에 기재된 제조방법에 따라 제조하였다. R<sup>2</sup>가 임의로 치환된 알킬 그룹인 화합물의 제조에서, 알킬화 반응은 용매로서 DMF 대신에 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르를 사용하고, 다음 알킬화제를 사용하여 실시예 40에 기재된 바와 같이 수행하였다: R<sup>2</sup> = 메틸:요오도메탄; R<sup>2</sup> = 에틸:브로모에탄; R<sup>2</sup> = n-프로필:1-브로모프로판; R<sup>2</sup> = 사이클로프로필메틸:1-브로모메틸사이클로프로판.

[0330] 화학식 Id

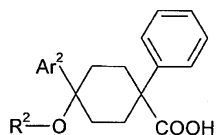


표 5

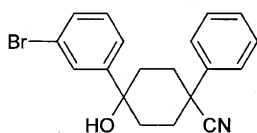
화학식 Id의 화합물의 예

| 실시예 | Ar <sup>2</sup> | R <sup>2</sup> | MS       | TLC (Rf)<br>(1) |
|-----|-----------------|----------------|----------|-----------------|
| 165 | 3-메틸설파닐페닐       | 수소             | 342 ESI- | 0.40 a          |
| 166 | 2-메틸설파닐페닐       | 수소             | 342 ESI- | 0.60 a          |
| 167 | 3-메탄설폰닐페닐       | 에틸             | 402 ESI- | 0.26 b          |
| 168 | 3-메탄설폰닐페닐       | n-프로필          | 416 ESI- | 0.36 b          |
| 169 | 3-메탄설폰닐페닐       | 사이클로프로필-<br>메틸 | 428 ESI- | 0.30 b          |
| 170 | 4-메탄설폰닐페닐       | n-프로필          | 416 ESI- | 0.33 b          |
| 171 | 4-메탄설폰닐페닐       | 사이클로프로필-<br>메틸 | 428 ESI- | 0.27 b          |
| 172 | 2-메탄설폰닐페닐       | 메틸             | 388 ESI- | 0.21 b          |
| 173 | 2-메탄설폰닐페닐       | 에틸             | 402 ESI- | 0.37 b          |
| 174 | 2-메탄설폰닐페닐       | n-프로필          | 416 ESI- | 0.43 b          |
| 175 | 2-메탄설폰닐페닐       | 사이클로프로필-<br>메틸 | 428 ESI- | 0.47 b          |
| 176 | 4-메탄설폰닐페닐       | 수소             | 374 ESI- | 0.56 c          |
| 177 | 3-메탄설폰닐페닐       | 수소             | 374 ESI- | 0.53 c          |
| 178 | 2-메탄설폰닐페닐       | 수소             | 374 ESI- | 0.26 c          |

(1) TLC 특성화의 이동상: a = EA; b = DIP/2% 아세트산; c = EA/2% 아세트산

실시예 179

4-(3-브로모페닐)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



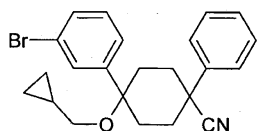
8.00g의 1,3-디브로모벤젠을 200ml의 무수 디에틸 에테르에 용해시키고, 22.61ml의 n-부틸리튬 용액(n-헥산 중의 1.5M)을 0℃ 내지 5℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 0℃에서 교반시켰다. 이어서, 70ml의 무수 THF 중의 6.76g의 4-옥소-1-페닐사이클로헥산카보니트릴 용액을 -70℃에서 주입하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 30분 동안 실온에서 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 200ml의 황산수소나트륨 포화 수용액에 붓고, 상을 분리하고, 수성상을 200ml의 EA로 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 70ml의 HEP와 함께 교반시켰다. 7.50g의 표제 화합물을 수지상의 부분 결정성 고체로서 수득하였다.



[0338] TLC (EA/HEP 1:2): Rf 0.36

[0339] 실시예 180

[0340] 4-(3-브로모페닐)-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐사이클로hex산카보니트릴

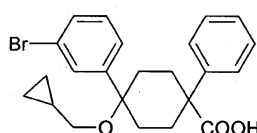


[0341]

[0342] 표제 화합물은 실시예 41에 기재된 방법에 따라 4-(3-브로모페닐)-4-하이드록시-1-페닐사이클로hex산카보니트릴 및 브로모메틸사이클로프로판으로부터 제조하였다.

[0343] 실시예 181

[0344] 4-(3-브로모페닐)-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐사이클로hex산카복실산



[0345]

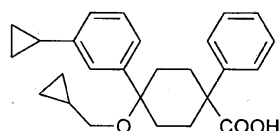
[0346] 2.3g의 4-(3-브로모페닐)-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐사이클로hex산카보니트릴을 10ml의 에틸렌 글리콜에 현탁시키고, 0.94g의 수산화칼륨을 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 195℃에서 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 정치시키고, 100ml의 물에 붓고, 황산수소나트륨 포화 수용액으로 pH 3으로 조절하였다. 침전된 생성물을 흡인 여과하고, 제조용 HPLC(컬럼: Waters X-Terra MS C<sub>18</sub> prep, 200x50 mm, 10 μm; 용출제 A: 물 + 0.2% TFA, 용출제 B: 아세토니트릴; 구배 및 유동: 90% A + 10% B 및 2.2분 동안 50ml/분, 이어서 90% A + 10% B 및 1.3분 동안 150ml/분, 이어서 90% A + 10% B 및 0.5분 동안 150ml/분, 이어서 80% A + 20% B 및 0.5분 동안 150ml/분, 이어서 5% A + 95% B 및 19.5분 동안 150ml/분, 이어서 5% A + 95% B 및 6분 동안 150ml/분, 이어서 90% A + 10% B 및 1분 동안 150ml/분, 이어서 90% A + 10% B 및 4분 동안 150ml/분)로 정제하였다. 215mg의 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[0347] MS (ESI-): 429

[0348] TLC (MTB): Rf 0.67

[0349] 실시예 182

[0350] 4-사이클로프로필메톡시-4-(3-사이클로프로필페닐)-1-페닐사이클로hex산카복실산



[0351]

[0352] 190mg의 4-(3-브로모페닐)-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐사이클로hex산카복실산, 57mg의 사이클로프로필보론산, 12.4mg의 트리사이클로hex실포스핀, 4.97mg의 팔라듐(II) 아세테이트 및 376mg의 인산칼륨(K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)을 4시간 동안 100℃에서 10ml의 톨루엔 및 1ml의 물에서 가열시켰다. 반응 혼합물을 15시간 동안 실온에서 정치시킨 다음, 추가로 3시간 동안 100℃에서 가열시켰다. 이어서, 50ml의 EA로 희석하고, 각각 20ml의 황산수소나트륨 포화 수용액으로 2회 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 제조용 HPLC(컬럼: Waters X-Terra MS C<sub>18</sub>, 100x30mm, 5 μm; 용출제 A: 물 + 0.1% TFA, 용출제 B: 아세토니트릴; 유동: 30ml/분; 구배: 2.5분 동안 90% A + 10% B, 이어서, 0.5분 동안 75% A + 25% B, 이어서

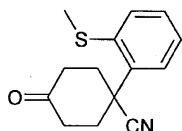
11분 동안 25% A + 75% B, 이어서 1분 동안 5% A + 95% B, 이어서 2.5분 동안 90% A + 10% B)로 정제하였다. 25mg의 표제 화합물을 무정형 고체로서 수득하였다.

[0353] MS (ESI<sup>-</sup>): 390

[0354] TLC (DIP): R<sub>f</sub> 0.22

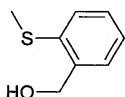
[0355] 실시예 183

[0356] 1-(2-메틸설파닐페닐)-4-옥소사이클로헥산카보니트릴



[0357]

[0358] a) (2-메틸설파닐페닐)메탄올

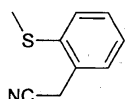


[0359]

[0360] 5g의 2-메틸설파닐벤조산을 50ml의 톨루엔에 용해시키고, 20℃에서 14.5ml의 나트륨 디하이드리도비스(2-메톡시-에톡시)알루미늄에이트(Red-Al<sup>R</sup>; 톨루엔 중의 65% 농도) 용액으로 분획으로 처리하고, 5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 200ml의 물에 첨가하고, 각각 100ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 4.6g의 조 표제 화합물을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0361] MS (ESI<sup>+</sup>): 155

[0362] b) (2-메틸설파닐페닐)아세토니트릴



[0363]

[0364] 4.6g의 (2-메틸설파닐페닐)메탄올을 50ml의 톨루엔에 용해시키고, 10℃에서 3.2ml의 티오닐 클로라이드로 분획으로 처리하고, 3시간 동안 환류하에 가열시켰다. 20℃로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 수득된 갈색 오일(4.68g)을 20ml의 무수 아세토니트릴에 용해시키고, 용액을 0.45ml의 18-크라운-6-에테르 및 2.25g의 칼륨 시아나이드[참조: Bohme et al., J. Med. Chem. 45, 3094 - 3102 (2002)]로 처리하였다. 반응 혼합물을 48시간 동안 20℃에서 교반시킨 다음, 150ml의 DCM으로 처리하였다. 침전된 백색 침전물을 여과하였다. 여액을 각각 50ml의 물로 2회 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 진공 증류(105℃, 1mmHg)에 의해 정제하였다. 3.1g의 표제 화합물을 담황색 오일로서 수득하였다.

[0365] MS (ESI<sup>+</sup>): 164

[0366] c) 1-(2-메틸설파닐페닐)-4-옥소사이클로헥산카보니트릴

[0367] 3.05g의 (2-메틸설파닐페닐)아세토니트릴을 MOH 중의 3.3ml의 30% 농도 나트륨 메틸레이트 용액 및 10ml의 무수 THF의 혼합물에 첨가하고, 1시간 동안 20℃에서 교반시켰다. 이어서, 1.69ml의 메틸 아크릴레이트를 20℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 4시간 동안 환류하에 가열시켰다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 차가운 2N 염산에 붓고, 각각 100ml의 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 100ml의 물 및 100ml의 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사(4.7g)를 10ml의 디메틸 설펝사이드에 용해시키고, 1.5g의 염화나트륨을 첨가하고, 혼합물을 5시간 동안 180℃에서 가열하였다. 냉각시킨 후, 150ml의 EA를 첨가하고, 혼합물을 각각 100ml의 물로 3회 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공하에

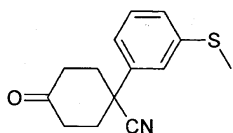
농축시켰다. 잔사를 제조용 HPLC(아세트니트릴/물)로 정제하였다. 1.2g의 표제 화합물을 수득하였다.

MS (ESI+): 245.09

HPLC (방법 LC1): Rt 1.53분

실시에 184

1-(3-메틸설파닐페닐)-4-옥소사이클로헥산카보니트릴



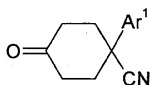
표제 화합물은 실시에 183에 기재된 방법에 따라 중간체 (3-메틸설파닐페닐)메탄올(MS(ESI+): 155) 및 (3-메틸설파닐페닐)아세트니트릴(MS(ESI+): 164)을 통해 제조하였다. 단계(c)에서, 반응 혼합물은 메틸 아크릴레이트의 첨가 후에 환류하에 가열시키지 않고, 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 2.9g의 (3-메틸설파닐페닐)아세트니트릴로부터, 0.85g의 표제 화합물을 수득하였다.

MS(ESI+): 246.05

HPLC(방법 LC16): Rt 1.38분

실시에 183 및 184에 기재된 방법에 따라, 상응하는 치환된 페닐아세트니트릴을 메틸 아크릴레이트와 반응시켜 다음 표 6에 기재된 화학식 VI의 4-옥소-1-(치환된 페닐)사이클로헥산카보니트릴을 수득하였다.

#### 화학식 VI



#### 표 6

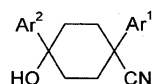
화학식 VI의 화합물의 예

| 실시예 | Ar¹           | MS          | HPLC (Rt [min], 방법) |
|-----|---------------|-------------|---------------------|
| 185 | 4-플루오로페닐      | 218.3 DCI   |                     |
| 186 | 3-플루오로페닐      | 218.05 ESI+ | 1.29 LC16           |
| 187 | 2-플루오로페닐      | 218.15 ESI+ | 1.23 LC16           |
| 188 | 4-클로로페닐       |             |                     |
| 189 | 3-클로로페닐       |             |                     |
| 190 | 4-메톡시페닐       | (1)         |                     |
| 191 | 3,4-디메톡시페닐    |             |                     |
| 192 | 4-트리플루오로메톡시페닐 | 284.10 ESI+ | 1.53 LC16           |
| 193 | 3-트리플루오로메톡시페닐 | 284.05 ESI+ | 1.52 LC16           |
| 194 | 2-트리플루오로메톡시페닐 | 284.05 ESI+ | 1.44 LC16           |
| 195 | 4-메틸페닐        | 214.15 ESI+ | 1.38 LC16           |
| 196 | 4-메틸설파닐페닐     | 246.05 ESI+ | 1.40 LC16           |

(1) <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 500 MHz): 2.38 (m, 6H), 2.68 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 7.00 (AB 시스템, 2H), 7.48 (AB 시스템, 2H)

[0380] 실시예 1에 기재된 제조방법에 따라, 다음 표 7에 기재된 화학식 VIII의 1-(치환된 페닐)-4-하이드록시-4-(치환된 페닐)사이클로헥산카보니트릴을 상응하는 치환된 브로모벤젠과 n-부틸리튬 및 상응하는 4-옥소-1-(치환된 페닐)사이클로헥산카보니트릴과의 반응에 의해 제조하였다.

**화학식 VIII**



[0381]

**표 7**

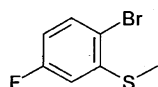
화학식 VIII의 화합물의 예

| 실시예 | Ar <sup>1</sup> | Ar <sup>2</sup>   | MS                | HPLC (Rt [min], 방법) |
|-----|-----------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| 197 | 4-메톡시페닐         | 4-플루오로페닐          | 308.15 ESI+       | 1.55 LC16           |
| 198 | 3-플루오로페닐        | 4-플루오로페닐          | 313.13 ESI+       | 2.23 LC15           |
| 199 | 2-플루오로페닐        | 4-플루오로페닐          | 313.13 ESI+       | 2.24 LC15           |
| 200 | 4-플루오로페닐        | 4-플루오로페닐          | 313.13 ESI+       | 1.81 LC8            |
| 201 | 4-메틸페닐          | 4-플루오로페닐          | 310.10 ESI+       | 1.64 LC16           |
| 202 | 4-메틸설파닐페닐       | 4-플루오로페닐          | 324.10 ESI+, M-17 | 1.63 LC16           |
| 203 | 3-메틸설파닐페닐       | 4-플루오로페닐          | 342.47 ESI+       | 2.31 LC9            |
| 204 | 2-메틸설파닐페닐       | 4-플루오로페닐          | 324.05 ESI+, M-17 | 2.03 LC16           |
| 205 | 4-트리플루오로메톡시페닐   | 4-플루오로페닐          | 362.10 ESI+, M-17 | 1.73 LC16           |
| 206 | 3-트리플루오로메톡시페닐   | 4-플루오로페닐          | 362.10 ESI+, M-17 | 1.17 LC16           |
| 207 | 2-트리플루오로메톡시페닐   | 4-플루오로페닐          | 362.10 ESI+, M-17 | 1.67 LC16           |
| 208 | 4-플루오로페닐        | 2-메틸설파닐-페닐        | 341.13 ESI+       | 1.94 LC10           |
| 209 | 4-플루오로페닐        | 4-플루오로-2-메틸-설파닐페닐 |                   |                     |
| 210 | 4-플루오로페닐        | 5-플루오로-2-메틸-설파닐페닐 | 359.12 ESI+       | 2.41 LC15           |

[0382]

[0383] 실시예 211

[0384] 1-브로모-4-플루오로-2-메틸설파닐벤젠



[0385]

[0386] a) 0-(2-브로모-5-플루오로페닐) 디메틸티오카바메이트

[0387] 97.79g의 2-브로모-5-플루오로페놀, 106.10g의 탄산칼륨 및 77.34g의 디메틸티오카바모일 클로라이드를 580ml의 DMF에서 17시간 동안 실온에서 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 교반하면서 1.9L의 물 중의 300g의 얼음에

서서히 붓고, 2시간 동안 실온에서 교반시켰다. 생성물을 흡인 여과하고, 진공하에 건조시켰다. 120.63g의 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0388] MP: 83°C

[0389] MS (ESI+): 279

[0390] TLC (EA/HEP 1:4): Rf 0.44

[0391] b) S-(2-브로모-5-플루오로페닐) 디메틸티오카바메이트

[0392] 120.63g의 O-(2-브로모-5-플루오로페닐)디메틸티오카바메이트를 480ml의 N,N-디에틸아닐린에 용해시키고, 5시간 동안 환류하에 가열하였다. 반응 용액을 교반하면서 1.4L의 4N 염산 중의 1kg의 얼음에 서서히 붓고, 혼합물을 밤새 정치시켰다. 이어서, 15분 동안 교반시키고, 생성물을 흡인 여과하고, 진공하에 건조시켰다. 104.33g의 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0393] MP: 97°C

[0394] MS (ESI+): 279

[0395] TLC (EA/HEP 1:2): Rf 0.48

[0396] c) 2-브로모-5-플루오로티오펜올

[0397] 51.30g의 S-(2-브로모-5-플루오로페닐) 디메틸티오카바메이트를 700ml의 MOH에 용해시키고, 494ml의 1N 수산화나트륨 수용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 환류하에 가열하였다. 냉각시킨 후, MOH를 진공하에 제거하고, 200ml의 물을 첨가하고, 혼합물을 각각 150ml의 DCM으로 3회 추출하였다. 이어서, 혼합물을 진한 염산으로 pH 1로 산성화시키고, 각각 200ml의 EA로 4회 추출하였다. 합한 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 37.80g의 표제 화합물을 담황색 오일로서 수득하였다.

[0398] MS (ESI+): 208

[0399] TLC (EA/HEP 1:4): Rf 0.70

[0400] d) 1-브로모-4-플루오로-2-메틸설파닐벤젠

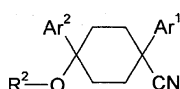
[0401] 76.61g의 2-브로모-5-플루오로티오펜올을 740ml의 DMF에 용해시키고, 62.23g의 탄산칼륨을 첨가하였다. 이어서, 130ml의 DMF 중의 26.07ml의 요오도메탄 용액을 3 내지 11°C의 온도에서 적가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반한 다음, 3L의 물로 희석하고, 각각 500ml의 MTB로 4회 추출하였다. 합한 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 72.71g의 표제 화합물을 담갈색 오일로서 수득하였다.

[0402] MS (ESI+): 222

[0403] TLC (HEP): Rf 0.47

[0404] 실시예 41에 기재된 제조방법에 따라, 다음 표 8에 기재된 화학식 X의 1-(치환된 페닐)-4-(임의로 치환된 알콕시)-4-(치환된 페닐)사이클로헥산-카보니트릴을 상응하는 1-(치환된 페닐)-4-하이드록시-4-(치환된 페닐)-사이클로헥산카보니트릴과 수산화칼륨 및 알킬화제로서의 브로모메틸사이클로프로판 또는 1-브로모프로판과의 반응에 의해 제조하였다.

**화학식 X**



[0405]

표 8

화학식 X의 화합물의 예

| 실시예 | Ar <sup>1</sup> | Ar <sup>2</sup> | R <sup>2</sup> | MS                   | HPLC (Rt [min], 방법) |
|-----|-----------------|-----------------|----------------|----------------------|---------------------|
| 212 | 3-플루오로페닐        | 4-플루오로페닐        | 메틸             | 296.15<br>ESI+, M-31 | 1.81 LC16           |
| 213 | 2-플루오로페닐        | 4-플루오로페닐        | 메틸             | 296.15<br>ESI+, M-31 | 1.79 LC16           |
| 214 | 4-플루오로페닐        | 4-플루오로페닐        | 사이클로프로필메틸      | 367.17<br>ESI+       | 2.29 LC10           |
| 215 | 4-메틸페닐          | 4-플루오로페닐        | 사이클로프로필메틸      | 292.10<br>ESI+, M-31 | 1.90 LC16           |
| 216 | 4-메틸설파닐페닐       | 4-플루오로페닐        | 메틸             | 324.15<br>ESI+, M-31 | 1.89 LC16           |
| 217 | 4-메틸설파닐페닐       | 4-플루오로페닐        | 사이클로프로필메틸      | 324.10<br>ESI+, M-71 | 2.05 LC16           |
| 218 | 3-메틸설파닐페닐       | 4-플루오로페닐        | 사이클로프로필메틸      | 324.10<br>ESI+, M-71 | 2.03 LC16           |
| 219 | 2-메틸설파닐페닐       | 4-플루오로페닐        | 사이클로프로필메틸      | 324.10<br>ESI+, M-71 | 2.04 LC16           |
| 220 | 4-트리플루오로-       | 4-플루오로페닐        | 메틸             | 362.10<br>ESI+, M-31 | 1.95 LC16           |

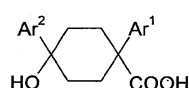
[0406]



| 실시예 | Ar <sup>1</sup> | Ar <sup>2</sup>  | R <sup>2</sup> | MS                   | HPLC (Rt [min], 방법) |
|-----|-----------------|------------------|----------------|----------------------|---------------------|
|     | 메톡시페닐           |                  |                |                      |                     |
| 221 | 3-트리플루오로-메톡시페닐  | 4-플루오로페닐         | 메틸             | 362.10<br>ESI+, M-31 | 1.95 LC16           |
| 222 | 2-트리플루오로-메톡시페닐  | 4-플루오로페닐         | 메틸             | 362.10<br>ESI+, M-31 | 1.91 LC16           |
| 223 | 4-플루오로페닐        | 4-플루오로-2-메틸설파닐페닐 | 사이클로프로필메틸      | 342.05<br>ESI+       | 1.69 LC16           |
| 224 | 4-플루오로페닐        | 4-플루오로-2-메틸설파닐페닐 | n-프로필          |                      |                     |
| 225 | 4-플루오로페닐        | 2-메틸설파닐페닐        | n-프로필          | 383.17<br>ESI+       | 2.87 LC9            |
| 226 | 4-플루오로페닐        | 2-메틸설파닐페닐        | 사이클로프로필메틸      | 395.17<br>ESI+       | 2.44 LC10           |
| 227 | 4-플루오로페닐        | 5-플루오로-2-메틸설파닐페닐 | 사이클로프로필메틸      | 413.16<br>ESI+       | 2.46 LC10           |

실시예 92에 기재된 제조방법에 따라, 다음 표 9에 기재된 화학식 Ib의 1-(치환된 페닐)-4-하이드록시-4-(임의로 치환된 페닐)사이클로헥산카복실산을 수산화칼륨과의 반응에 의해 상응하는 1-(치환된 페닐)-4-하이드록시-4-(임의로 치환된 페닐)사이클로헥산카보닐로부터 제조하였다.

화학식 Ib



## 표 9

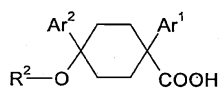
화학식 Ib의 화합물의 예

| 실시예 | Ar <sup>1</sup> | Ar <sup>2</sup> | MS          | HPLC (Rt [min], 방법) |
|-----|-----------------|-----------------|-------------|---------------------|
| 228 | 4-클로로페닐         | 4-클로로페닐         | 364.06 ESI+ | 2.20 LC9            |
| 229 | 4-메톡시페닐         | 4-클로로페닐         | 360.11 ESI+ | 2.04 LC9            |
| 230 | 4-메톡시페닐         | 4-플루오로페닐        | 344.14 ESI+ | 1.91 LC9            |
| 231 | 3-클로로페닐         | 4-클로로페닐         | 364.06 ESI+ | 2.19 LC9            |
| 232 | 3,4-디메톡시페닐      | 4-클로로페닐         | 390.12 ESI+ | 1.91 LC9            |

실시예 92에 기재된 제조방법에 따라, 다음 표 10에 기재된 화학식 Ia의 1-(치환된 페닐)-4-(임의로 치환된 알콕시)-4-(치환된 페닐)사이클로헥산카복실산을 수산화칼륨과의 반응에 의해 상응하는 1-(치환된 페닐)-4-(임의

로 치환된 알콕시)-4-(치환된 페닐)사이클로헥산카보니트릴로부터 제조하였다.

화학식 Ia



**표 10**

화학식 Ia의 화합물의 예

| 실시<br>예 | Ar <sup>1</sup>        | Ar <sup>2</sup>      | R <sup>2</sup> | MS                   | HPLC (Rt<br>[min], 방법) |
|---------|------------------------|----------------------|----------------|----------------------|------------------------|
| 233     | 4-메톡시페닐                | 4-플루오로페닐             | 메틸             | 281.21<br>ESI+, M-77 | 2.71 LC1               |
| 234     | 3-플루오로페닐               | 4-플루오로페닐             | 메틸             | 315.3 DCI            |                        |
| 235     | 2-플루오로페닐               | 4-플루오로페닐             | 메틸             | 346.14 ESI-          | 2.22 LC17              |
| 236     | 4-<br>트리플루오로-<br>메톡시페닐 | 4-플루오로페닐             | 메틸             | 412.13 ESI-          | 2.45 LC1               |
| 237     | 3-<br>트리플루오로-<br>메톡시페닐 | 4-플루오로페닐             | 메틸             | 335.23<br>ESI+, M-77 | 2.00 LC1               |
| 238     | 2-<br>트리플루오로-<br>메톡시페닐 | 4-플루오로페닐             | 메틸             | 381.4 DCI,<br>M-31   |                        |
| 239     | 4-메틸페닐                 | 4-플루오로페닐             | 메틸             | 342.16 ESI-          | 2.30 LC17              |
| 240     | 4-메틸-<br>설파닐페닐         | 4-플루오로페닐             | 메틸             | 373.14 ESI-          | 2.38 LC17              |
| 241     | 4-메틸-<br>설파닐페닐         | 4-플루오로페닐             | 사이클로프로필메틸      | 414.20 ESI-          | 2.58 LC17              |
| 242     | 4-플루오로페닐               | 4-플루오로-2-<br>메틸설파닐페닐 | n-프로필          | 420.16 ESI-          | 2.64 LC17              |
| 243     | 4-플루오로페닐               | 4-플루오로-2-<br>메틸설파닐페닐 | 사이클로프로필메틸      |                      |                        |
| 244     | 4-플루오로페닐               | 2-메틸설파닐페닐            | 사이클로프로필메틸      | 414.20 ESI-          | 2.60 LC17              |

| 실시<br>예 | Ar <sup>1</sup> | Ar <sup>2</sup>      | R <sup>2</sup> | MS                   | HPLC (Rt<br>[min], 방법) |
|---------|-----------------|----------------------|----------------|----------------------|------------------------|
| 245     | 3-메틸-<br>설파닐페닐  | 4-플루오로페닐             | 사이클로프<br>로필메틸  |                      |                        |
| 246     | 2-메틸-<br>설파닐페닐  | 4-플루오로페닐             | 사이클로프<br>로필메틸  | 343.16<br>ESI+, M-71 | 2.58 LC1               |
| 247     | 4-플루오로페닐        | 5-플루오로-2-<br>메틸설파닐페닐 | 사이클로프<br>로필메틸  | 432.16 ESI-          | 2.62 LC17              |
| 248     | 4-플루오로페닐        | 5-플루오로-2-<br>메틸설파닐페닐 | n-프로필          | 419.45 ESI-          | 2.66 LC1               |
| 249     | 4-플루오로페닐        | 4-플루오로페닐             | 사이클로프<br>로필메틸  | 386.17 ESI-          | 2.49 LC17              |
| 250     | 2-메틸-<br>설파닐페닐  | 4-플루오로페닐             | 에틸             | 297.15<br>ESI+, M-90 | 2.47 LC1               |

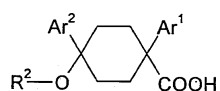
[0416]

[0417]

실시에 164에 기재된 제조방법에 따라, 다음 표 11에 기재된 메틸설파닐 치환체를 포함하는 화학식 Ia의 1-(치환된 페닐)-4-(임의로 치환된 알콕시)-4-(치환된 페닐)사이클로헥산카복실산을 3-클로로벤조산을 사용한 산화에 의해 메틸설파닐 치환체를 포함하는 상응하는 1-(치환된 페닐)-4-(임의로 치환된 알콕시)-4-(치환된 페닐)사이클로헥산카복실산으로부터 제조하였다.

[0418]

화학식 Ia



[0419]

표 11

화학식 Ia의 화합물의 예

| 실시<br>예 | Ar <sup>1</sup> | Ar <sup>2</sup>       | R <sup>2</sup> | MS                    | HPLC (Rt<br>[min], 방법) |
|---------|-----------------|-----------------------|----------------|-----------------------|------------------------|
| 251     | 4-메탄-<br>설폰닐페닐  | 4-플루오로페닐              | 메틸             | 407.50 ESI-           | 2.03 LC17              |
| 252     | 4-메탄-<br>설폰닐페닐  | 4-플루오로페닐              | 사이클로프<br>로필메틸  | 447.14 ESI-           | 2.11 LC1               |
| 253     | 4-<br>플루오로페닐    | 4-플루오로-2-메탄-<br>설폰닐페닐 | 사이클로프<br>로필메틸  | 347.06 ESI+,<br>M-117 | 1.87 LC1               |
| 254     | 4-<br>플루오로페닐    | 2-메탄설폰닐페닐             | 사이클로프<br>로필메틸  | 446.16 ESI-           | 2.14 LC17              |
| 255     | 4-<br>플루오로페닐    | 2-메탄설폰닐페닐             | n-프로필          | 434.10 ESI-           | 2.16 LC17              |
| 256     | 2-메탄-<br>설폰닐페닐  | 4-플루오로페닐              | 사이클로프<br>로필메틸  | 401.65 ESI-,<br>M-45  | 2.16 LC17              |
| 257     | 3-메탄-<br>설폰닐페닐  | 4-플루오로페닐              | 사이클로프<br>로필메틸  | 447.62 ESI-           | 2.19 LC1               |
| 258     | 4-<br>플루오로페닐    | 5-플루오로-2-메탄-<br>설폰닐페닐 | 사이클로프<br>로필메틸  | 464.15 ESI-           | 2.21 LC17              |
| 259     | 2-메탄-<br>설폰닐페닐  | 4-플루오로페닐              | 에틸             | 375.67 ESI-,<br>M-45  | 2.07 LC17              |

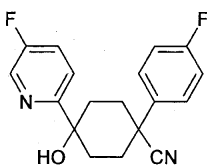
[0420]

[0421]

실시예 260

[0422]

시스-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-하이드록시사이클로헥산카보니트릴 및 트랜스-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-하이드록시사이클로헥산카보니트릴



[0423]

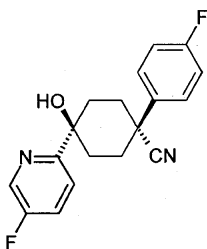
[0424]

건조되고 아르곤으로 분출시킨, 격자, 교반기 및 환류 응축기가 장착된 3구 플라스크에서, 25mmol의 2-브로모-5-플루오로피리딘을, -15℃에서 교반하면서, -15℃로 냉각시킨 25ml의 이소프로필마그네슘 클로라이드 x 염화리튬(THF 중의 1M; 25mmol) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 -5℃에서 교반시켰다. 이어서, 25mmol의 1-(4-플루오로페닐)-4-옥소사이클로헥산카보니트릴(50ml의 THF에 용해시킴)를 수득된 그리냐드 시약의 담황색 투명 용액에 적가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고, 12시간 동안 실온에서 교반시켰다. 이어서, 빙수에 첨가하고, 염화암모늄 포화 용액으로 산성화시키고, EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물(시스/트랜스 혼합물)의 크로마토그래피 분리(실리카 겔 플래시 컬럼; HEP/EA 3:1)에 의해 1.8g의 트랜스 표제 화합물 및 2.2g의 시스 표제 화합물을 수득하였다.

[0425]

실시예 260-1

[0426] 트랜스-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-하이드록시사이클로헥산카보니트릴



[0427]

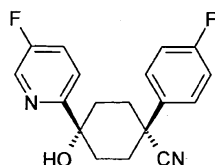
[0428] TLC (HEP/EA 1:1): Rf 0.59

[0429] MS (ESI+): 314

[0430] HPLC (방법 LC1): Rt 1.71분

[0431] 실시예 260-2

[0432] 시스-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-하이드록시사이클로헥산카보니트릴



[0433]

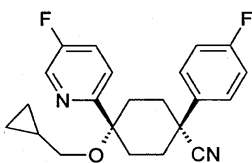
[0434] TLC (HEP/EA 1:1): Rf 0.50

[0435] MS (ESI+): 314

[0436] HPLC (방법 LC1): Rt 1.66분

[0437] 실시예 261

[0438] 시스-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)사이클로헥산카보니트릴



[0439]

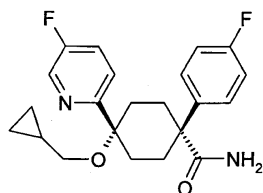
[0440] 2.1g의 시스-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-하이드록시사이클로헥산카보니트릴을 20ml의 DMF에 용해시키고, 0.4g의 수소화나트륨(광유 중의 80% 농도) 및 4.51g의 브로모메틸사이클로프로판을 첨가하고, 반응 혼합물을 24시간 동안 실온에서 교반시켰다. 1당량의 수소화나트륨 및 브로모메틸사이클로프로판을 각각 첨가한 다음, 반응 혼합물을 24시간 동안 실온에서 교반하고, 이어서 물로 처리하고 EA로 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔; HEP/EA 2:1)하여 2.1g의 표제 화합물을 점성의 황색 오일로서 수득하였다.

[0441] MS (ESI+): 368

[0442] HPLC (방법 LC1): Rt 2.22분

[0443] 실시예 262

[0444] 시스-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)사이클로헥산카복사미드



[0445]

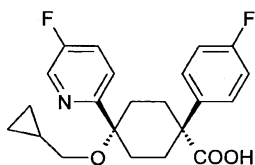
[0446] 2g의 시스-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)사이클로헥산카보나이트릴을 60ml의 MOH에 용해시키고, 20ml의 과산화수소 용액(30% 농도) 및 2ml의 수산화칼륨 수용액(25% 농도)으로 처리하고, 반응 혼합물을 12시간 동안 55℃에서 교반시켰다. 이어서, 물로 처리하고, EA로 추출하였다. 합한 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 제거하였다. 수득된 황색 조 생성물의 대부분(2g)을 추가의 정제 없이 가수분해하여 카복실산을 수득하였다. 순수한 표제 화합물을 제조용 HPLC에 의해 조 생성물의 일부로부터 제조하였다.

[0447] MS (ESI+): 387

[0448] HPLC (방법 LC1): Rt 1.68분

[0449] 실시예 263

[0450] 시스-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)사이클로헥산카복실산



[0451]

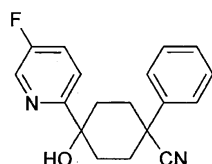
[0452] 1.3g의 시스-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)사이클로헥산카복사미드를 20ml의 MOH에 용해시키고, 10ml의 수산화나트륨 수용액(10% 농도)으로 처리하고, 반응 혼합물을 교반하면서 48시간 동안 환류로 가열하였다. 후처리를 위해, 물을 첨가하고, 혼합물을 각각 10ml의 EA로 2회 추출하고, 수성상을 1N 염산에 의해 pH 4로 산성화시키고, 또한 EA로 추출하였다. 염기성 및 산성 추출로부터의 합한 유기상을 농축시키고, 잔사를 크로마토그래피로 정제하였다(실리카 겔; HEP/EA 1:1). 수득된 생성물(500mg)을 제조용 HPLC로 정제하였다. 250mg의 표제 화합물을 백색 분말로서 수득하였다.

[0453] MS (ESI+): 388

[0454] HPLC (방법 LC2): Rt 2.36분

[0455] 실시예 264

[0456] 4-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보나이트릴



[0457]

[0458] 실시예 260에 기재된 방법에 따라, 25mmol의 2-브로모-5-플루오로피리딘을 그리냐드 시약으로 전환시키고, 25mmol의 4-옥소-1-페닐사이클로헥산카보나이트릴(100ml의 THF에 용해시킴)과 반응시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 분리(실리카 겔 플래시 컬럼; HPE/EA 3:1)하여 배합된 2개의 주요 분획(TLC(HEP/EA 1:1): Rf 0.58 및 0.49)을 수득하였다. 6.6g의 표제 화합물(시스/트랜스 혼합물)을 점성의 황색 오일로서 수득하였다.

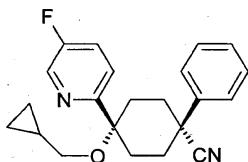
[0459] MS(ESI+): 296



[0460] HPLC(방법 LC9): Rt 1.99분 및 2.08분

[0461] 실시예 265

[0462] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-1-페닐사이클로hex산카보니트릴



[0463]

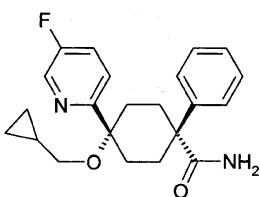
[0464] 6.6g의 4-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-하이드록시-1-페닐사이클로hex산카보니트릴을 50ml의 DMF에 용해시키고, 1.7g의 수소화나트륨(광유 중의 80% 농도) 및 11ml의 브로모메틸사이클로프로판을 첨가하고, 반응을 실시예 261에 기재된 바와 같이 수행하였다. 잔사를 크로마토그래피 정제(실리카 겔; HEP/EA 3:1)하여 3.1g의 표제 화합물(시스 이성체)을 점성의 황색 오일로서 수득하였다.

[0465] MS (ESI+): 351

[0466] HPLC (방법 LC16): Rt 1.91분

[0467] 실시예 266

[0468] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-1-페닐사이클로hex산카복사미드



[0469]

[0470] 550mg의 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-1-페닐사이클로hex산카보니트릴을 10ml의 MOH에 용해시키고, 10ml의 과산화수소 용액(30% 농도) 및 1ml의 수산화칼륨 수용액(25% 농도)으로 처리하고, 반응을 실시예 262에 기재된 바와 같이 수행하였다. 백색 고체(520mg) 형태로 수득된 조 생성물의 대부분을 추가의 정제 없이 카복실산으로 가수분해하였다. 순수한 표제 화합물을 제조용 HPLC에 의해 조 생성물의 일부분으로부터 제조하였다.

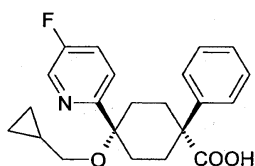
[0471] MS (ESI+): 369

[0472] HPLC (방법 LC1): Rt 1.72분

[0473] 화합물의 구조는 X선 구조 분석에 의해 확인하였다.

[0474] 실시예 267

[0475] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-1-페닐사이클로hex산카복실산



[0476]

[0477] 500mg의 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-1-페닐사이클로hex산카복사미드를 10ml의 MOH에 용해시키고, 2ml의 수산화나트륨 수용액(10% 농도)으로 처리하고, 반응을 실시예 264에 기재된 바와 같이 수행하였다. 염기성 및 산성 추출로부터 수득한 조 생성물을 크로마토그래피 정제(실리카 겔; HEP/EA

1:1)하여, 220mg의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

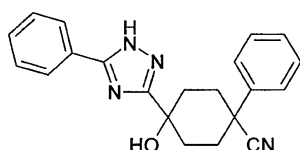
[0478] TLC (HEP/EA 1:1): Rf 0.4

[0479] MS (ESI+): 370

[0480] HPLC (방법 LC1): Rt 1.90분

[0481] 실시예 268

[0482] 시스-4-하이드록시-1-페닐-4-(5-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)사이클로헥산카보니트릴 및 트랜스-4-하이드록시-1-페닐-4-(5-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)사이클로헥산카보니트릴

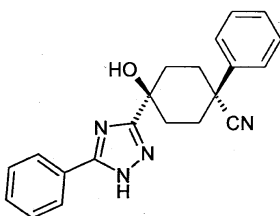


[0483]

[0484] 아르곤 대기하에, 4.5g의 5-브로모-3-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸을 건조된 2구 플라스크에서 40ml의 무수 THF에 용해시키고, -70℃로 냉각시키고, 30.9ml의 n-부틸리튬 용액(THF 중의 1.55M)을 내부 온도가 -65℃를 초과하지 않도록 하여 서서히 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 -70℃에서 교반한 다음, 30ml의 THF 중의 4.0g의 4-옥소-1-페닐사이클로헥산카보니트릴의 현탁액을 내부 온도가 -65℃를 초과하지 않도록 하여 서서히 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 -70℃에서 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 후처리를 위해, 빙수에 첨가하고, 염화암모늄 포화 용액으로 산성화시키고, EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물(시스/트랜스 혼합물)의 크로마토그래피 분리(실리카 겔 플래시 컬럼; HEP/EA 1:2로부터 EA로)에 의해 0.6g의 트랜스 표제 화합물 및 1.1g의 시스 표제 화합물을 수득하였다.

[0485] 실시예 268-1

[0486] 트랜스-4-하이드록시-1-페닐-4-(5-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)사이클로헥산카보니트릴



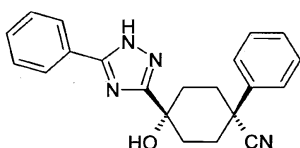
[0487]

[0488] MS (ESI+): 345

[0489] HPLC (방법 LC16): Rt 1.33분

[0490] 실시예 268-2

[0491] 시스-4-하이드록시-1-페닐-4-(5-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)사이클로헥산카보니트릴



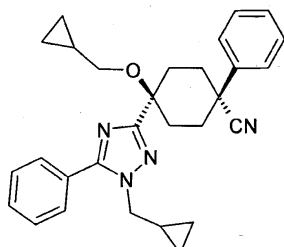
[0492]

[0493] MS (ESI+): 345

[0494] HPLC (방법 LC16): Rt 1.36분

[0495] 실시예 269

[0496] 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-5-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



[0497]

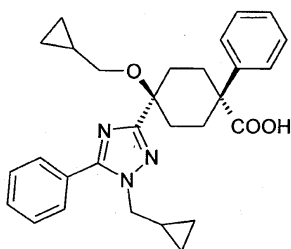
[0498] 570mg의 트랜스-4-하이드록시-1-페닐-4-(5-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)사이클로헥산카보니트릴을, 건조시키고 아르곤으로 분출시킨 플라스크에서 15ml의 무수 DMF에 용해시키고, 120mg의 수소화나트륨(광유 중의 80% 농도)으로 처리하고, 30분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 0.32ml의 브로모메틸사이클로프로판을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, 물로 처리하고, EA로 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 제조용 HPLC로 정제하였다. 210mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0499] MS (ESI+): 452

[0500] HPLC (방법 LC1): Rt 2.32분

[0501] 실시예 270

[0502] 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-5-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐사이클로헥산카복실산



[0503]

[0504] 180mg의 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-5-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐사이클로헥산카보니트릴을 5ml의 에틸렌 글리콜에 용해시키고, 66mg의 수산화칼륨을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 12시간 동안 200℃에서 교반시켰다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 얼음/물 혼합물에 붓고, EA로 3회 추출하였다. 수성상을 1N 염산에 의해 pH 4로 산성화시키고, EA로 2회 추출하고, 합한 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 제거하였다. 25mg의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하고, 이를 EA로부터 재결정화하였다.

[0505] MS (ESI+): 471

[0506] HPLC (방법 LC1): Rt 1.98분

[0507] 화합물의 구조는 X선 구조 분석으로 확인하였다.

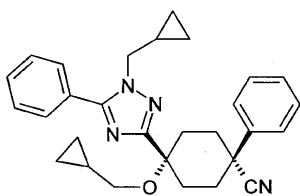
[0508] 실시예 271

[0509] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-5-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐사이클로헥산 카보니트릴 및 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(2-사이클로프로필메틸-5-페닐-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐 사이클로헥산카보니트릴

[0510] 570mg의 시스-4-하이드록시-1-페닐-4-(5-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)사이클로헥산카보니트릴을, 건조시키고 아르곤으로 분출시킨 플라스크에서 20ml의 무수 DMF에 용해시키고, 250mg의 수소화나트륨(광유 중의 80% 농도)으로 처리하고, 30분 동안 실온에서 교반시켰다. 이어서, 0.66ml의 브로모메틸사이클로프로판을 서서히 적가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 교반한 다음, 물로 처리하고, EA로 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물(1H-[1,2,4]트리아졸 유도체 및 2H-[1,2,4]트리아졸 유도체의 혼합물)을 제조용 HPLC에 의해 2개의 이성체 트리아졸 유도체로 분리하였다.

[0511] 실시예 271-1

[0512] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-5-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐사이클로헥산 카보니트릴



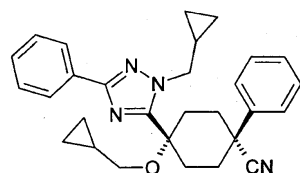
[0513]

[0514] MS (ESI+): 453

[0515] HPLC (방법 LC1): Rt 2.18분

[0516] 실시예 271-2

[0517] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(2-사이클로프로필메틸-5-페닐-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐사이클로헥산 카보니트릴



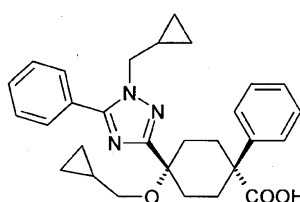
[0518]

[0519] MS (ESI+): 453

[0520] HPLC (방법 LC1): Rt 2.60분

[0521] 실시예 272

[0522] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-5-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐사이클로헥산 카복실산



[0523]

[0524] 970mg의 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-5-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐사이클

로핵산카보니트릴을 15ml의 에틸렌 글리콜에 용해시키고, 600mg의 수산화칼륨을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 24시간 동안 200℃에서 교반시켰다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 염화암모늄 포화 용액으로 처리하고, EA로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 제거하였다. 크로마토그래피 정제(실리카 겔; HEP/EA 3:2) 후, 670mg의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하고, 이를 EA로부터 재결정화하였다.

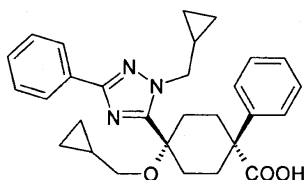
[0525] MS (ESI+): 472

[0526] HPLC (방법 LC1): Rt 1.88분

[0527] 화합물의 구조는 X선 구조 분석으로 확인하였다.

[0528] 실시예 273

[0529] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(2-사이클로프로필메틸-5-페닐-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐사이클로hexan 카복실산



[0530]

[0531] 280mg의 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(2-사이클로프로필메틸-5-페닐-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐사이클로hexan 카보니트릴을 10ml의 에틸렌 글리콜에 용해시키고, 104mg의 수산화칼륨을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 12시간 동안 200℃에서 교반시켰다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 얼음/물 혼합물에 붓고, EA로 3회 추출하였다. 수성상을 1N 염산에 의해 pH 4로 산성화시키고, EA로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 제거하였다. 제조용 HPLC로 정제한 후, 270mg의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하고, 이를 EA로부터 재결정화하였다.

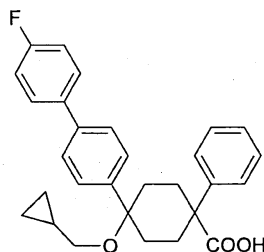
[0532] MS (ESI+): 472

[0533] HPLC (방법 LC1): Rt 2.31분

[0534] 화합물의 구조는 X선 구조 분석으로 확인하였다.

[0535] 실시예 274

[0536] 4-사이클로프로필메톡시-4-(4'-플루오로비페닐-4-일)-1-페닐사이클로hexan 카복실산



[0537]

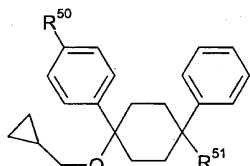
[0538] 19mg의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)을 2구 플라스크에서 아르곤하에 탈기된 4ml의 톨루엔 중의 200mg의 4-(4-브로모페닐)-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐사이클로hexan 카복실산의 용액에 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 실온에서 교반시켰다. 이어서, 65.1mg의 4-플루오로벤젠보론산 및 0.341ml의 2M 탄산나트륨 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 24시간 동안 100℃에서 가열하였다. 냉각시킨 후, 물 및 EA를 첨가하고, 유기상을 분리하고, 수성상을 EA로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 제조용 HPLC로 정제한 후, 20mg의 표제 화합물을 백색 동결건조물로서 수득하였다.

[0539] MS (ESI-): 443

[0540] HPLC (방법 LC14): Rt 2.65분

[0541] 실시예 274에 기재된 방법에 따라, 다음 표 12에 기재된 화학식 XX의 4-사이클로프로필메톡시-1-페닐-4-(4-치환된 페닐)사이클로hex산카복실산 및 4-사이클로프로필메톡시-1-페닐-4-(4-치환된 페닐)사이클로hex산카보니트릴을 4-(4-브로모페닐)-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐사이클로hex산카복실산 또는 4-(4-브로모페닐)-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐사이클로hex산카보니트릴 및 상응하는 보론산으로부터 제조하였다.

### 화학식 XX



[0542]

### 표 12

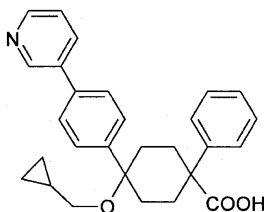
화학식 XX의 화합물의 예

| 실시예 | R <sup>50</sup> | R <sup>51</sup> | MS       | HPLC (Rt [min], 방법) |
|-----|-----------------|-----------------|----------|---------------------|
| 275 | 3-브로모-4-플루오로페닐  | -COOH           | 522 ESI- | 3.32 LC9            |
| 276 | 2-플루오로피리딘-3-일   | -CN             | 427 ESI+ | 2.62 LC15           |
| 277 | 피리딘-3-일         | -CN             | 409 ESI+ | 1.80 LC15           |

[0543]

[0544] 실시예 278

[0545] 4-사이클로프로필메톡시-1-페닐-4-(4-(피리딘-3-일)페닐)사이클로hex산카복실산



[0546]

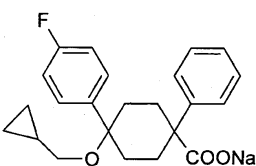
[0547] 표제 화합물은 실시예 92에 기재된 방법에 따라 수산화칼륨을 사용하여 4-사이클로프로필메톡시-1-페닐-4-(4-(피리딘-3-일)페닐)사이클로hex산카보니트릴로부터 제조하였다.

[0548] MS (ESI+): 428

[0549] HPLC (방법 LC1): Rt 1.35분

[0550] 실시예 279

[0551] 나트륨 4-사이클로프로필메톡시-4-(4-플루오로페닐)-1-페닐사이클로hex산카복실레이트



[0552]

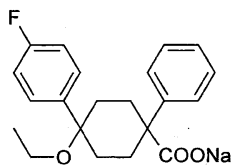
[0553] 185mg의 4-사이클로프로필메톡시-4-(4-플루오로페닐)-1-페닐사이클로헥산카복실산을 0.5ml의 1M 수산화나트륨 용액 및 2ml의 물로 처리하고, 100℃로 주의하여 가열시켰다. 용액은 투명해졌다. 나트륨 염을 냉각 도중에 결정화시켰다. 이를 흡인 여과하고, 건조시켰다. 155mg의 표제 화합물을 은백색 플레이크로서 수득하였다.

[0554] MS (ESI-): 367 (M-23)

[0555] HPLC (방법 LC12): Rt 2.40분

[0556] 실시예 280

[0557] 나트륨 4-에톡시-4-(4-플루오로페닐)-1-페닐사이클로헥산카복실레이트



[0558]

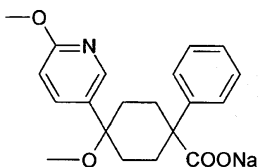
[0559] 표제 화합물은 실시예 279에 기재된 방법에 따라 4-에톡시-4-(4-플루오로페닐)-1-페닐사이클로헥산카복실산으로부터 제조하였다.

[0560] MS (ESI-): 341 (M-23)

[0561] HPLC (방법 LC13): Rt 3.34분

[0562] 실시예 281

[0563] 나트륨 4-메톡시-4-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-페닐사이클로헥산카복실레이트



[0564]

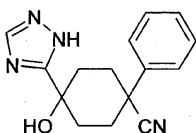
[0565] 표제 화합물은 실시예 279에 기재된 방법에 따라 4-메톡시-4-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-페닐사이클로헥산카복실산으로부터 제조하였다.

[0566] MS (ESI+): 341 (M-22)

[0567] HPLC (방법 LC1): Rt 1.48분

[0568] 실시예 282

[0569] 시스-4-하이드록시-1-페닐-4-(2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)사이클로헥산카보니트릴 및 트랜스-4-하이드록시-1-페닐-4-(2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)사이클로헥산카보니트릴



[0570]

[0571] n-헥산 중의 48.2ml의 1.6M n-부틸리튬 용액을 -70℃에서 250ml의 무수 THF 중의 10.0g의 1-피롤리딘-1-일메틸-1H-[1,2,4]트리아졸 용액(참조: Katritzky et al., J. Org. Chem. 63, 4323-4331 (1998))에 적가하였다. 혼합물을 -75℃에서 15분 동안 교반한 다음, 25℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 100ml의 무수 THF 중의 13.1g의 4-옥소-1-페닐사이클로헥산카보니트릴 용액을 -70℃에서 적가하였다. 혼합물을 -75℃에서 2시간 동안 교반



한 다음, 실온으로 가온하고, 1000ml의 염화암모늄 포화 수용액에 부었다. 혼합물을 각각 200ml의 EA로 3회 추출하고, 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 18g의 점성 오일을 수득하고, 이를 EA를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하였다. 9.5g의 표제 화합물(시스/트랜스 혼합물)을 무정형 고체로서 수득하였다.

[0572] TLC (EA): Rf 0.18

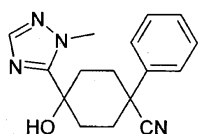
[0573] 실시예 283

[0574] 시스-4-하이드록시-4-(2-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐사이클로헥산카보니트릴 및 트랜스-4-하이드록시-4-(2-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐사이클로헥산카보니트릴; 시스-4-하이드록시-4-(1-메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐사이클로헥산카보니트릴 및 트랜스-4-하이드록시-4-(1-메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐사이클로헥산카보니트릴

[0575] 1.0g의 탄산칼륨, 2.0g의 실시예 282의 화합물 및 1.1g의 요오도메탄을 실온에서 3시간 동안 20ml의 무수 DMF에서 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 100ml의 물에 붓고, 각각 100ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 역상 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 730mg의 2-메틸 유도체(시스/트랜스 혼합물) 및 1.2g의 1-메틸 유도체(시스/트랜스 유도체)를 수득하였다.

[0576] 실시예 283-1

[0577] 시스-4-하이드록시-4-(2-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐사이클로헥산카보니트릴 및 트랜스-4-하이드록시-4-(2-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



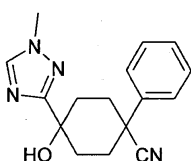
[0578]

[0579] MS (ESI+): 283

[0580] TLC (EA): Rf 0.24

[0581] 실시예 283-2

[0582] 시스-4-하이드록시-4-(1-메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐사이클로헥산카보니트릴 및 트랜스-4-하이드록시-4-(1-메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



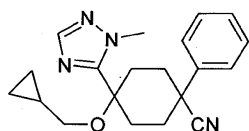
[0583]

[0584] MS (ESI+): 283

[0585] TLC (EA): Rf 0.24

[0586] 실시예 284

[0587] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(2-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐사이클로헥산카보니트릴 및 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-4-(2-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



[0588]

[0589]

720mg의 실시예 283-1의 화합물 및 380mg의 브로모메틸사이클로-프로판을 20ml의 무수 DMF에 용해시키고, 67mg의 수소화나트륨으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반시키고, 이어서 50ml의 물에 붓고, 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 320mg의 표제 화합물(시스/트랜스 혼합물)을 점성 오일로서 수득하고, 이를 정제 없이 추가로 반응시켰다.

[0590]

MS (ESI+): 337

[0591]

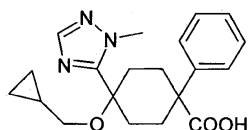
TLC (EA): Rf 0.38

[0592]

실시예 285

[0593]

시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(2-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐사이클로헥산카복실산 및 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-4-(2-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐사이클로헥산카복실산



[0594]

[0595]

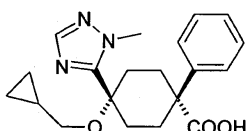
1ml의 에틸렌 글리콜 중의 80mg의 실시예 284의 화합물 및 67mg의 수산화칼륨을 200℃에서 7시간 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 50ml의 물에 부었다. 황산수소나트륨 수용액에 의해 pH 4로 조절하고, 각각 20ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 역상 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 50mg의 시스 표제 화합물 및 10mg의 트랜스 표제 화합물을 수득하였다.

[0596]

실시예 285-1

[0597]

시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(2-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐사이클로헥산카복실산



[0598]

[0599]

MS (ESI+): 356

[0600]

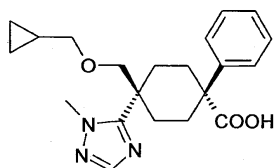
TLC (EA): Rf 0.46

[0601]

실시예 285-2

[0602]

트랜스-4-사이클로프로필메톡시-4-(2-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐사이클로헥산카복실산



[0603]

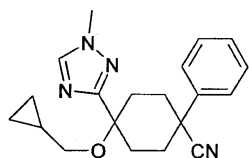
[0604]

MS (ESI+): 356

[0605] TLC (EA): Rf 0.46

[0606] 실시예 286

[0607] 4-사이클로프로필메톡시-4-(1-메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐사이클로hex산카보니트릴



[0608]

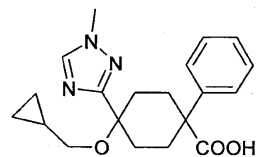
[0609] 20ml의 무수 DMF 중의 1.1g의 실시예 283-2의 화합물, 580mg의 브로모메틸사이클로프로판 및 100mg의 수소화나트륨을 실온에서 20시간 동안 교반시켰다. 이어서, 추가로 580mg의 브로모메틸사이클로프로판 및 100mg의 수소화나트륨을 첨가하고, 혼합물을 48시간 동안 실온에서 교반시켰다. 이어서, 50ml의 물에 붓고, 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 1.0g의 표제 화합물(시스/트랜스 혼합물)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[0610] MS (ESI+): 337

[0611] TLC (EA): Rf 0.35

[0612] 실시예 287

[0613] 4-사이클로프로필메톡시-4-(1-메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐사이클로hex산카복실산



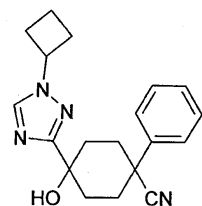
[0614]

[0615] 2ml의 에틸렌 글리콜 중의 70mg의 실시예 286의 화합물 및 58mg의 수산화칼륨을 200℃에서 6시간 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 20ml의 물에 붓고, 각각 20ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 역상 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 40mg의 표제 화합물(시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐사이클로hex산카복실산과 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐사이클로hex산카복실산의 혼합물)을 무정형 고체로서 수득하였다.

[0616] MS (ESI+): 356

[0617] 실시예 288

[0618] 4-(1-사이클로부틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4-하이드록시-1-페닐사이클로hex산카보니트릴



[0619]

[0620] 30ml의 무수 DMF 중의 3.0g의 실시예 282의 화합물, 1.5g의 사이클로부틸 브로마이드 및 1.7g의 탄산칼륨을 2일 동안 실온에서 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 5시간 동안 80℃에서 교반시킨 다음, 추가로 1.5g의 사이클로부틸 브로마이드 및 1.7g의 탄산칼륨을 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 80℃에서 교반시켰다. 이어서, 1.0g의 사

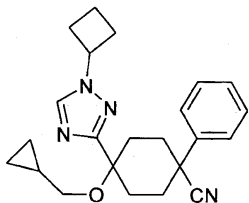
이클로부틸 브로마이드를 첨가하고, 혼합물을 6시간 동안 110℃에서 교반시켰다. 이어서, 50ml의 물에 붓고, 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 3.2g의 표제 화합물을 담황색 오일로서 수득하였다.

[0621] MS (ESI+): 323

[0622] TLC (EA): Rf 0.23

[0623] 실시예 289

[0624] 4-(1-사이클로부틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



[0625]

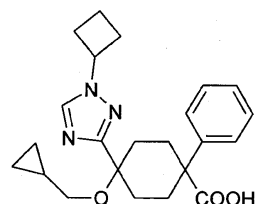
[0626] 20ml의 무수 DMF 중의 3.2g의 실시예 288의 화합물, 1.5g의 브로모메틸사이클로프로판 및 260mg의 수소화나트륨을 실온에서 20시간 동안 교반시켰다. 이어서, 1.5g의 브로모메틸사이클로프로판 및 260mg의 수소화나트륨을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반시켰다. 이어서, 100ml의 물에 붓고, 각각 100ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 2.9g의 표제 화합물을 담황색 오일로서 수득하였다.

[0627] MS (ESI+): 377

[0628] TLC (EA): Rf 0.53

[0629] 실시예 290

[0630] 4-(1-사이클로부틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐사이클로헥산카복실산



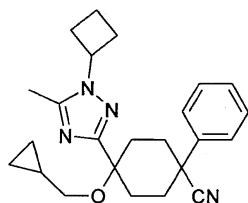
[0631]

[0632] 2ml의 에틸렌 글리콜 중의 70mg의 실시예 289의 화합물 및 52mg의 수산화칼륨을 200℃에서 5시간 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 20ml의 물에 붓고, 각각 20ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 역상 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 40mg의 표제 화합물을 무정형 고체로서 수득하였다.

[0633] MS (ESI+): 396

[0634] 실시예 291

[0635] 4-(1-사이클로부틸-5-메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



[0636]

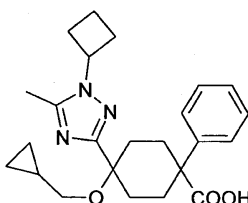
[0637] 300mg의 실시예 289의 화합물을 20ml의 무수 THF에 용해시키고, 헥산 중의 0.59ml의 1.6M n-부틸리튬 용액을 -75℃에서 적가하였다. 혼합물을 -75℃에서 1시간 동안 교반시키고, 136mg의 요오도메탄을 당해 온도에서 후속적으로 첨가하였다. 혼합물을 추가로 1시간 동안 -75℃에서 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 15시간 동안 정치시켰다. 50ml의 물을 첨가하고, 혼합물을 각각 20ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 250mg의 표제 화합물을 무정형 고체로서 수득하고, 이를 정제 없이 추가로 반응시켰다.

[0638] MS (ESI+): 391

[0639] TLC (EA): Rf 0.48

[0640] 실시예 292

[0641] 4-(1-사이클로부틸-5-메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐사이클로헥산카복실산



[0642]

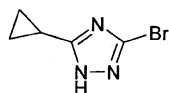
[0643] 2ml의 에틸렌 글리콜 중의 250mg의 실시예 291의 화합물 및 180ml의 수산화칼륨을 200℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 30ml의 물에 붓고, 황산수소나트륨 수용액에 의해 pH 4로 조정하고, 각각 30ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 역상 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 70mg의 표제 화합물을 무정형 고체로서 수득하였다.

[0644] MS (ESI+): 410

[0645] TLC (EA): Rf 0.40

[0646] 실시예 293

[0647] 3-브로모-5-사이클로프로필-1H-[1,2,4]트리아졸



[0648]

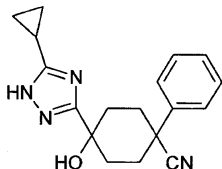
[0649] 5.0g의 3-아미노-5-사이클로프로필-1H-[1,2,4]트리아졸을 30ml의 아세트산에 용해시키고, 20ml의 48% 브롬화수소 수용액을 적가하였다. 이어서, 10ml의 물 중의 3.1g의 아질산나트륨 용액을 0℃에서 10분에 걸쳐 적가하고, 혼합물을 0℃에서 10분 동안 후속적으로 교반시켰다. 이렇게 수득한 현탁액을 0℃에서 20ml의 24% 브롬화수소 수용액 중의 11.6g의 브롬화구리(I) 현탁액에 분획으로 첨가하였다. 이어서, 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 400ml의 탄산나트륨 포화 수용액에 첨가하고, 침전된 구리 화합물을 여과하였다. 혼합물을 100ml의 EA로 세척한 다음, 상을 분리하고, 수성상을 각각 100ml의 EA로 2회 추가로 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 2.5g의 표제 화합물을 담황색 오일로서 수

득하였다.

[0650] MS (ESI+): 188

[0651] 실시예 294

[0652] 시스-4-(5-사이클로프로필-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴 및 트랜스-4-(5-사이클로프로필-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



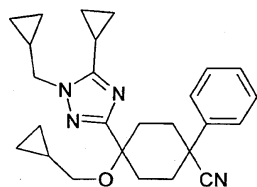
[0653]

[0654] 1.0g의 3-브로모-5-사이클로프로필-1H-[1,2,4]트리아졸을 25ml의 무수 THF에 용해시키고, HEP 중의 4.7ml의 2.7M n-부틸리튬 용액을 -75℃에서 적가하였다. 혼합물을 -65℃ 내지 -75℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 10ml의 무수 THF 중의 1.3g의 4-옥소-1-페닐사이클로헥산카보니트릴 용액을 적가하였다. 혼합물을 -65℃ 내지 -75℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 100ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액에 첨가하였다. 혼합물을 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 역상 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 590mg의 표제 화합물(시스/트랜스 혼합물)을 무정형 고체로서 수득하였다.

[0655] MS (ESI+): 309

[0656] 실시예 295

[0657] 시스-4-(5-사이클로프로필-1-사이클로프로필메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4-사이클로프로필-메톡시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴 및 트랜스-4-(5-사이클로프로필-1-사이클로프로필메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4-사이클로프로필-메톡시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



[0658]

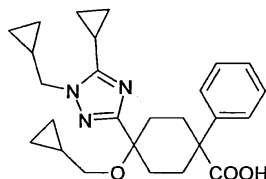
[0659] 400mg의 실시예 294의 화합물을 20ml의 무수 DMF에 용해시키고, 먼저 99mg의 수소화나트륨, 이어서 0.3ml의 브로모메틸사이클로프로판을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시킨 다음, 16시간 동안 정치시켰다. 이어서, 추가로 99mg의 수소화나트륨, 이어서 0.3ml의 브로모메틸사이클로프로판을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반시킨 다음, 16시간 동안 정치시켰다. 이어서, 실온에서 추가로 5시간 동안 교반시킨 다음, 실온에서 65시간 동안 정치시켰다. 이어서, 추가로 99mg의 수소화나트륨, 이어서 0.3ml의 브로모메틸사이클로프로판을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 7시간 동안 교반시킨 다음, 16시간 동안 정치시켰다. 이어서, 실온에서 추가로 6시간 동안 교반시켰다. 이를 50ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액에 첨가하고, 각각 25ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 역상 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 278mg의 표제 화합물(시스/트랜스 화합물)을 무정형 고체로서 수득하였다.

[0660] MS (ESI+): 417

[0661] 실시예 296

[0662] 시스-4-(5-사이클로프로필-1-사이클로프로필메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐사

이클로헥산카복실산 및 트랜스-4-(5-사이클로프로필-1-사이클로프로필메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐사이클로헥산카복실산



[0663]

[0664]

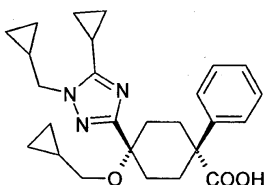
2ml의 에틸렌 글리콜 중의 270mg의 실시예 295의 화합물 및 182mg의 수산화칼륨을 200℃에서 13시간 동안 교반시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 20ml의 물에 첨가하고, 황산수소나트륨 수용액을 사용하여 pH 4로 조정하고, 혼합물을 각각 15ml의 EA로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 키랄상(키랄셀 OD-H/56 HPLC 컬럼, 250 x 4.6 mm; 용출액 HEP/에탄올/MOH = 30:1:1) 상에서 크로마토그래피하여 25mg의 시스 표제 화합물, 12mg의 트랜스 표제 화합물 및 95mg의 시스/트랜스 혼합물을 수득하였다. 시스/트랜스 배열은 X선 구조 분석으로 확인하였다.

[0665]

실시예 296-1

[0666]

시스-4-(5-사이클로프로필-1-사이클로프로필메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4-사이클로프로필-메톡시-1-페닐사이클로헥산카복실산



[0667]

[0668]

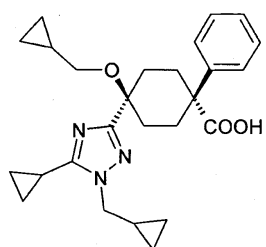
MS (ESI+): 436

[0669]

실시예 296-2

[0670]

트랜스-4-(5-사이클로프로필-1-사이클로프로필메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4-사이클로프로필-메톡시-1-페닐사이클로헥산카복실산



[0671]

[0672]

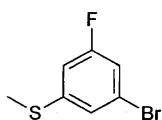
MS (ESI+): 436

[0673]

실시예 297

[0674]

1-브로모-3-플루오로-5-메틸설파닐벤젠



[0675]

[0676]

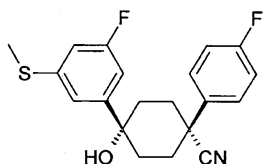
50.0g의 1-브로모-3,5-디플루오로벤젠 및 18.2g의 나트륨 메탄티올레이트를 150℃에서 15분 동안 300ml의 무수



DMF에서 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1L의 염화암모늄 포화 수용액에 붓고, 각각 200ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 48.5g의 표제 화합물을 담황색 오일로서 수득하였다.

실시예 298

시스-4-(3-플루오로-5-메틸설파닐페닐)-4-하이드록시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카보니트릴

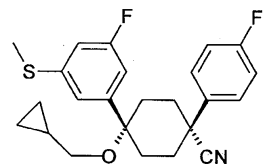


1.0g의 1-브로모-3-플루오로-5-메틸설파닐벤젠을 25ml의 무수 디에틸 에테르에 용해시키고, HEP 중의 1.7ml의 2.7M n-부틸리튬 용액을 -65℃ 내지 -75℃에서 적가하였다. 혼합물을 -75℃에서 45분 동안 교반한 다음, 15ml의 무수 THF 중의 1.0g의 4-옥소-1-페닐사이클로헥산카보니트릴 용액을 -65℃ 내지 -75℃에서 적가하였다. 혼합물을 -75℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온에서 15분 동안 정치시켰다. 이어서, 이를 200ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액에 붓고, 각각 300ml의 EA로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 1.5g의 표제 화합물을 점성 오일로서 수득하였다.

MS (ESI+): 360

실시예 299

시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(3-플루오로-5-메틸설파닐페닐)-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카보니트릴



30ml의 무수 DMF 중의 1.5g의 실시예 298의 화합물, 1.7g의 브로모메틸사이클로프로판 및 301mg의 수소화나트륨을 실온에서 17시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액에 붓고, 각각 30ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 각각 20ml의 물로 2회 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 1.6g의 표제 화합물을 점성 오일로서 수득하였다.

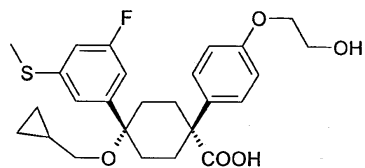
MS (ESI+): 414

실시예 300

20ml의 에틸렌 글리콜 중의 1.6g의 실시예 299의 화합물 및 1.1g의 수산화칼륨을 200℃에서 5시간 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 황산수소나트륨 수용액을 사용하여 pH 4로 조정하고, 각각 30ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 역상 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여, 170mg의 실시예 300-1의 화합물, 430mg의 실시예 300-2의 화합물 및 240mg의 실시예 300-3의 화합물을 무정형 고체 형태로 수득하였다.

실시예 300-1

시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(3-플루오로-5-메틸설파닐페닐)-1-[4-(2-하이드록시에톡시)페닐]사이클로헥산카복실산



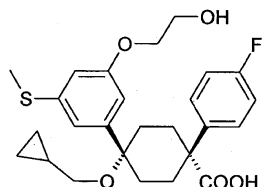
[0691]

[0692]

실시예 300-2

[0693]

시스-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)-4-[3-(2-하이드록시에톡시)-5-메틸-설파닐페닐]사이클로헥산 카복실산



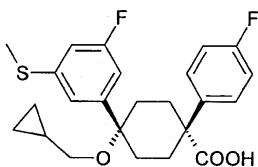
[0694]

[0695]

실시예 300-3

[0696]

시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(3-플루오로-5-메틸설파닐페닐)-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복실산



[0697]

[0698]

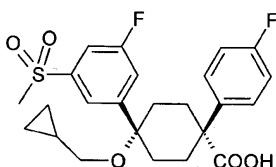
MS (ESI<sup>-</sup>): 431

[0699]

실시예 301

[0700]

시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(3-플루오로-5-메탄설폰페닐)-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복실산



[0701]

[0702]

9.0g의 실시예 300-3의 화합물을 400ml의 THF에 용해시키고, 400ml의 물 중의 40.5g의 칼륨 퍼옥소모노설페이트 용액을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 다음, 산화제가 더이상 검출되지 않을 때까지(Merkoquant<sup>R</sup>) 아황산나트륨 포화 수용액으로 처리하였다. 이어서, 200ml의 5% 황산수소나트륨 수용액으로 처리하고, 각각 300ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 역상 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 3.0g의 표제 화합물을 무정형 고체로서 수득하였다.

[0703]

MS (ESI<sup>-</sup>): 463

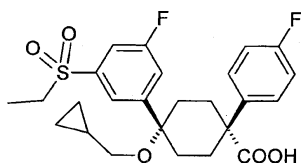
[0704]

TLC (EA/HEP 2:1): R<sub>f</sub> 0.19

[0705]

실시예 302

[0706] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(3-에탄설폰일-5-플루오로페닐)-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복실산



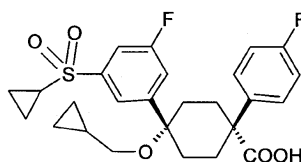
[0707]

[0708] 300mg의 실시예 301의 화합물을 15ml의 무수 THF에 용해시키고, HEP 중의 0.58ml의 2.7M n-부틸리튬 용액을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반시킨 다음, 2ml의 무수 THF 중의 183mg의 요오도메탄 용액을 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안, 이어서 실온에서 22시간 동안 교반시켰다. 휘발성 성분을 진공하에 제거하였다. 역상 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 147mg의 표제 화합물을 무정형 고체로서 수득하였다.

[0709] MS (ESI-): 447

[0710] 실시예 303

[0711] 시스-4-(3-사이클로프로판설폰일-5-플루오로페닐)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복실산



[0712]

[0713] 600mg의 실시예 301의 화합물을 60ml의 무수 THF에 용해시키고, 사이클로헥산 중의 2.1ml의 2M n-부틸리튬 용액을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 2ml의 무수 THF 중의 192mg의 1,2-디클로로에탄 용액을 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안, 이어서 실온에서 48시간 동안 교반시켰다. 휘발성 성분을 진공하에 제거하였다. 역상 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 40mg의 표제 화합물을 무정형 고체로서 수득하였다.

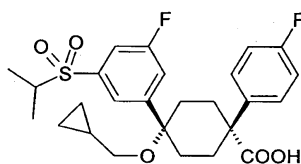
[0714] MS (ESI+): 491

[0715] 실시예 304

[0716] HEP 중의 600mg의 실시예 301의 화합물, 734mg의 요오도메탄 및 2.2ml의 2.7M n-부틸리튬 용액을 실시예 302와 유사하게 반응시키고 조 생성물을 크로마토그래피 분리하여, 81mg의 실시예 304-1의 화합물, 41mg의 실시예 304-2의 화합물, 130mg의 실시예 304-3의 화합물 및 36mg의 실시예 304-4의 화합물을 수득하였다.

[0717] 실시예 304-1

[0718] 시스-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)-4-[3-플루오로-5-(프로판-2-설폰일)페닐]사이클로헥산카복실산

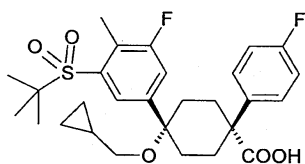


[0719]

[0720] MS (ESI-): 491

[0721] 실시예 304-2

[0722] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-[3-플루오로-4-메틸-5-(2-메틸프로판-2-설폰닐)페닐]-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복실산

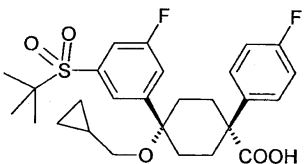


[0723]

[0724] MS (ESI-): 519

[0725] 실시예 304-3

[0726] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-[3-플루오로-5-(2-메틸프로판-2-설폰닐)페닐]-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복실산

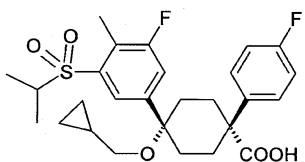


[0727]

[0728] MS (ESI-): 505

[0729] 실시예 304-4

[0730] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-[3-플루오로-4-메틸-5-(프로판-2-설폰닐)페닐]-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복실산

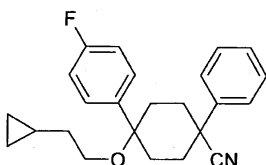


[0731]

[0732] MS (ESI-): 505

[0733] 실시예 305

[0734] 4-(2-사이클로프로필메톡시)-4-(4-플루오로페닐)-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



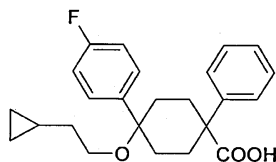
[0735]

[0736] 20ml의 무수 DMF 중의 500mg의 실시예 1의 화합물, 760mg의 (2-브로모에틸)사이클로프로판(참조: Chorvat et al., J. Med. Chem. 28, 194 - 200 (1985)) 및 122mg의 수소화나트륨을 실온에서 19시간 동안 교반시켰다. 760mg의 (2-브로모에틸)사이클로프로판 및 122mg의 수소화나트륨을 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100ml의 물로 처리하고, 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 290mg의 표제 화합물을 담황색 오일로서 수득하였다.

[0737] MS (ESI+): 364

[0738] 실시예 306

[0739] 4-(2-사이클로프로필에톡시)-4-(4-플루오로페닐)-1-페닐사이클로헥산카복실산



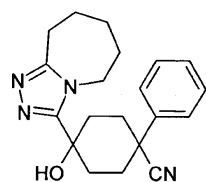
[0740]

[0741] 에틸렌 글리콜 중의 280mg의 실시예 307의 화합물 및 216mg의 수산화칼륨을 200℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 황산수소나트륨 수용액을 사용하여 pH 5로 조정하고, 각각 30ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 역상 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 69mg의 표제 화합물을 무정형 고체로서 수득하였다.

[0742] MS (ESI+): 383

[0743] 실시예 307

[0744] 시스-4-하이드록시-1-페닐-4-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]아제핀-3-일)사이클로헥산 카보니트릴 및 트랜스-4-하이드록시-1-페닐-4-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]아제핀-3-일)사이클로헥산카보니트릴

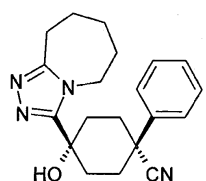


[0745]

[0746] 3.5g의 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]아제핀(참조: Petersen et al., Chem. Ber. 90, 909 - 921 (1957))을 50ml의 무수 THF에 용해시키고, HEP 중의 13.3ml의 2.7M n-부틸리튬 용액을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반시킨 다음, 40ml의 무수 THF 중의 6.1g의 4-옥소-1-페닐사이클로헥산 카보니트릴 용액을 -75℃ 내지 -65℃의 온도에서 적가하였다. 혼합물을 -75℃에서 30분 동안 교반시킨 다음, 실온으로 가온하고, 실온에서 8시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 250ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액에 붓고, 각각 100ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 역상 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 2.8g의 시스 표제 화합물 및 1.6g의 트랜스 표제 화합물을 무정형 고체 형태로 수득하였다.

[0747] 실시예 307-1

[0748] 시스-4-하이드록시-1-페닐-4-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]아제핀-3-일)사이클로헥산 카보니트릴

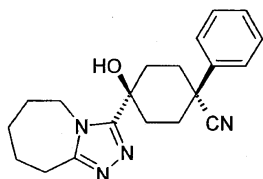


[0749]

[0750] MS (ESI+): 337

[0751] 실시예 307-2

[0752] 트랜스-4-하이드록시-1-페닐-4-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]아제핀-3-일)사이클로헥산카보니트릴

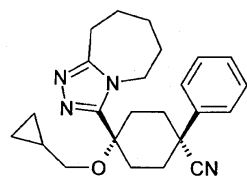


[0753]

[0754] MS (ESI<sup>+</sup>): 337

[0755] 실시예 308

[0756] 시스-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐-4-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]아제핀-3-일)사이클로헥산카보니트릴



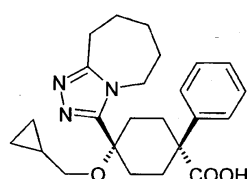
[0757]

[0758] 2.7g의 실시예 307-1의 화합물, 304mg의 수소화나트륨 및 1.6ml의 브로모메틸사이클로프로판을 25ml의 무수 DMF에 용해시키고, 실온에서 8시간 동안 교반시켰다. 이어서, 149mg의 수소화나트륨 및 640ml의 브로모메틸사이클로프로판을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반시킨 다음, 실온에서 65시간 동안 정치하였다. 이어서, 이를 100ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액에 첨가하고, 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 2.1g의 표제 화합물을 점성 오일로서 수득하였다.

[0759] MS (ESI<sup>+</sup>): 391

[0760] 실시예 309

[0761] 시스-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐-4-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]아제핀-3-일)사이클로헥산카복실산



[0762]

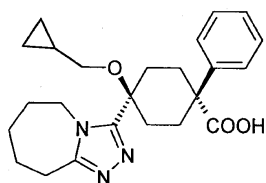
[0763] 4ml의 에틸렌 글리콜 중의 1.0g의 실시예 308의 화합물 및 720mg의 수산화칼륨을 200℃에서 7.5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 황산수소나트륨 수용액을 사용하여 pH 4로 조정하고, 각각 25ml의 EA로 3회 추출하였다. 이러한 과정에서, 생성물이 침전되었다. 이를 흡인 여과하고, 진공하에 건조시켰다. 630mg의 표제 화합물을 담황색 결정 형태로 수득하였다. 시스 배열은 X선 구조 분석으로 확인하였다.

[0764] MS (ESI<sup>+</sup>): 410

[0765] 실시예 310

[0766] 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐-4-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]아제핀-3-일)사이클로헥산카보니트릴

일)사이클로헥산카복실산



[0767]

[0768]

실시에 307-2의 화합물을 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐-4-(6, 7,8,9-테트라하이드로-5H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]아제핀-3-일)사이클로헥산카보니트릴의 중간체 단계를 통해 실시에 308 및 309와 유사하게 반응시켰다. 수득된 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐-4-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]아제핀-3-일)사이클로헥산카복실산을 역상 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하였다. 80mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0769]

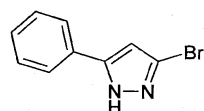
MS (ESI-): 408

[0770]

실시에 311

[0771]

3-브로모-5-페닐-1H-피라졸



[0772]

[0773]

20g의 3-아미노-5-페닐피라졸을 200ml의 24% 브롬화수소 수용액에 현탁시키고, 20ml의 물 중의 9.5g의 아질산나트륨 용액을 0℃에서 10분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반시켰다. 이어서, 수득된 현탁액을 100ml의 24% 브롬화수소 수용액 중의 19.8g의 브롬화구리(I) 현탁액에 분획으로 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 각각 300ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 각각 100ml의 물로 2회 및 100ml의 탄산나트륨 포화 수용액으로 1회 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. EA/HEP(1:5)로 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 5.7g의 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[0774]

MS (ESI+): 222

[0775]

실시에 312

[0776]

3-브로모-1-사이클로프로필메틸-5-페닐-1H-피라졸 및 5-브로모-1-사이클로프로필메틸-3-페닐-1H-피라졸

[0777]

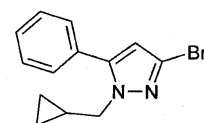
5.7g의 3-브로모-5-페닐-1H-피라졸을 50ml의 무수 DMF에 용해시키고, 0.74g의 수소화나트륨 및 4.1g의 브로모메틸사이클로프로판을 첨가하고, 혼합물을 17시간 동안 실온에서 정치시켰다. 반응 혼합물을 1ml의 물로 처리한 다음, 휘발성 성분을 진공하에 제거하였다. 역상 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 1.4g의 3-브로모-1-사이클로프로필메틸-5-페닐-1H-피라졸 및 2.7g의 5-브로모-1-사이클로프로필메틸-3-페닐-1H-피라졸을 점성 오일로서 수득하였다.

[0778]

실시에 312-1

[0779]

3-브로모-1-사이클로프로필메틸-5-페닐-1H-피라졸



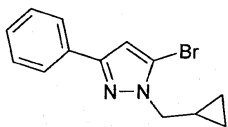
[0780]

[0781]

실시에 312-2



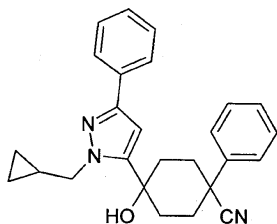
[0782] 5-브로모-1-사이클로프로필메틸-3-페닐-1H-피라졸



[0783]

[0784] 실시예 313

[0785] 시스-4-(2-사이클로프로필메틸-5-페닐-2H-피라졸-3-일)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴 및 트랜스-4-(2-사이클로프로필메틸-5-페닐-2H-피라졸-3-일)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴

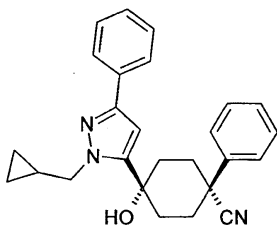


[0786]

[0787] 2.6g의 실시예 312-2의 화합물을 10ml의 무수 THF에 용해시키고, THF(Chemetal1) 중의 11.7g의 14% 이소프로필 마그네슘 클로라이드 x 염화리튬(1:1) 용액을 실온에서 서서히 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 15ml의 무수 THF 중의 4-옥소-1-페닐사이클로헥산카보니트릴 용액을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 1ml의 물로 처리하고, 15g의 규조토를 통해 여과하고, 100ml의 EA로 세척하였다. 휘발성 성분을 진공하에 제거하고, 잔사를 역상 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하였다. 0.84g의 시스 표제 화합물 및 0.59g의 트랜스 표제 화합물을 점성 오일로서 수득하였다.

[0788] 실시예 313-1

[0789] 시스-4-(2-사이클로프로필메틸-5-페닐-2H-피라졸-3-일)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴

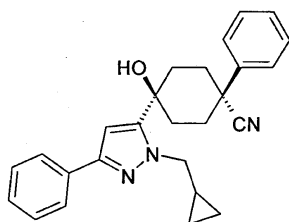


[0790]

[0791] TLC(EA/HEP 1:1): Rf 0.45

[0792] 실시예 313-2

[0793] 트랜스-4-(2-사이클로프로필메틸-5-페닐-2H-피라졸-3-일)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴

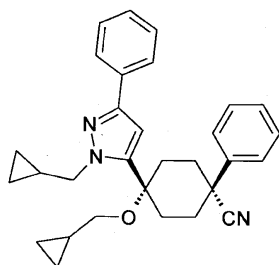


[0794]

[0795] TLC(EA/HEP 1:1): Rf 0.45

[0796] 실시예 314

[0797] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(2-사이클로프로필메틸-5-페닐-2H-피라졸-3-일)-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



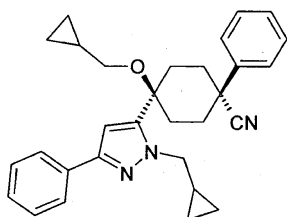
[0798]

[0799] 20ml의 DMF 중의 840mg의 실시예 313-1의 화합물, 150mg의 수소화나트륨 및 860mg의 브로모메틸사이클로프로판을 실온에서 19시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100ml의 물로 처리하고, 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 820mg의 표제 화합물을 점성 오일로서 수득하였다.

[0800] TLC (EA/HEP 1:2): Rf 0.44

[0801] 실시예 315

[0802] 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-4-(2-사이클로프로필메틸-5-페닐-2H-피라졸-3-일)-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



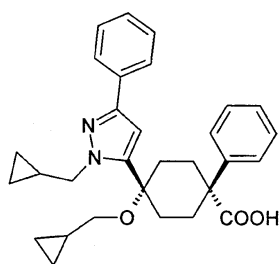
[0803]

[0804] 20ml의 DMF 중의 590mg의 실시예 313-2의 화합물, 110mg의 수소화나트륨 및 600mg의 브로모메틸사이클로프로판을 실온에서 19시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100ml의 물로 처리하고, 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 500mg의 표제 화합물을 점성 오일로서 수득하였다.

[0805] TLC (EA/HEP 1:2): Rf 0.44

[0806] 실시예 316

[0807] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(2-사이클로프로필메틸-5-페닐-2H-피라졸-3-일)-1-페닐사이클로헥산카복실산



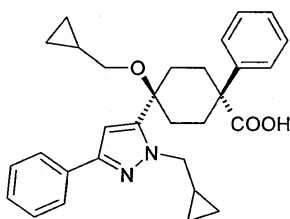
[0808]

[0809] 5ml의 에틸렌 글리콜 중의 820mg의 실시예 314의 화합물 및 510mg의 수산화칼륨을 200℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 50ml의 물로 처리하고, 황산수소나트륨 수용액을 사용하여 pH 6으로 조정하고, 각각 30ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 역상 실리카 겔 상에서 크로마토그래피한 후, 생성물 함유 분획을 회전 증발기 상에서 이들 용적의 절반으로 농축시키고, 50ml의 포화 염화나트륨 수용액으로 처리하고, 탄산수소나트륨 포화 수용액을 사용하여 pH 6으로 조정하고, 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 450mg의 표제 화합물을 무정형 고체로서 수득하였다. 샘플을 MOH로부터 재결정화하고, 시스 배열을 X선 구조 분석으로 확인하였다.

[0810] TLC (EA/HEP 1:1): Rf 0.20

[0811] 실시예 317

[0812] 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-4-(2-사이클로프로필메틸-5-페닐-2H-피라졸-3-일)-1-페닐사이클로헥산카복실산



[0813]

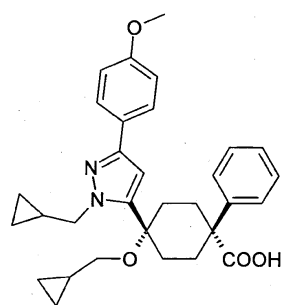
[0814] 5ml의 에틸렌 글리콜 중의 500mg의 실시예 315의 화합물 및 310mg의 수산화칼륨을 200℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 50ml의 물로 처리하고, 황산수소나트륨 수용액을 사용하여 pH 6으로 조정하고, 각각 30ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 역상 실리카 겔 상에서 크로마토그래피한 후, 생성물 함유 분획을 회전 증발기로 이들 용적의 절반으로 농축시키고, 50ml의 포화 염화나트륨 수용액으로 처리하고, 탄산수소나트륨 포화 수용액을 사용하여 pH 6으로 조정하고, 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 340mg의 표제 화합물을 무정형 고체로서 수득하였다. 샘플을 MOH로부터 재결정화하고, 트랜스 배열을 X선 구조 분석으로 확인하였다.

[0815] TLC (EA/HEP 1:1): Rf 0.35

[0816] 실시예 318 및 319의 화합물은 실시예 316 및 317과 유사하게 합성하였다.

[0817] 실시예 318

[0818] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-[2-사이클로프로필메틸-5-(4-메톡시페닐)-2H-피라졸-3-일]-1-페닐사이클로헥산카복실산

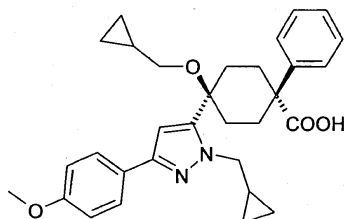


[0819]

[0820] MS (ESI+): 501

[0821] 실시예 319

[0822] 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-4-[2-사이클로프로필메틸-5-(4-메톡시페닐)-2H-피라졸-3-일]-1-페닐사이클로헥산카복실산

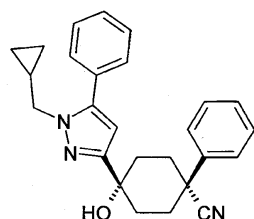


[0823]

[0824] MS (ESI+): 501

[0825] 실시예 320

[0826] 시스-4-(1-사이클로프로필메틸-5-페닐-1H-피라졸-3-일)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



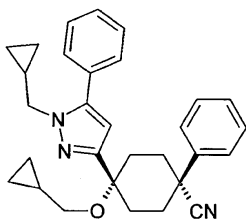
[0827]

[0828] 300mg의 실시예 312-1의 화합물을 15ml의 무수 디에틸 에테르에 용해시키고, HEP 중의 0.52ml의 2.7M n-부틸리튬 용액을 -70℃에서 적가하였다. 혼합물을 -75℃에서 45분 동안 교반시키고, 2ml의 THF 중의 215mg의 4-옥소-1-페닐사이클로헥산카보니트릴 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온하였다. 휘발성 성분을 진공하에 제거하고, 잔사를 역상 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하였다. 생성물 함유 분획을 농축시키고, 20ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액으로 처리하고, 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 200mg의 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[0829] TLC (EA/HEP 1:1): Rf 0.39

[0830] 실시예 321

[0831] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-5-페닐-1H-피라졸-3-일)-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



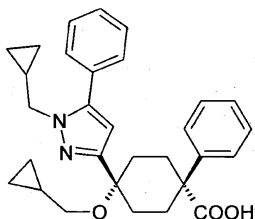
[0832]

[0833] 5ml의 무수 DMF 중의 190mg의 실시예 320의 화합물, 190mg의 브로모메틸사이클로프로판 및 34mg의 수소화나트륨을 실온에서 4일 동안 교반시켰다. 이어서, 190mg의 브로모메틸사이클로프로판 및 34mg의 수소화나트륨을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 20시간 동안 교반시켰다. 이어서, 20ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액을 서서히 첨가하고, 혼합물을 각각 30ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 130mg의 표제 화합물을 점성 오일로서 수득하였다.

[0834] TLC (EA/HEP 1:2): Rf 0.40

[0835] 실시예 322

[0836] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-5-페닐-1H-피라졸-3-일)-1-페닐사이클로헥산카복실산



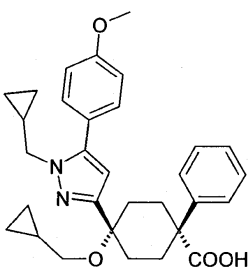
[0837]

[0838] 3ml의 에틸렌 글리콜 중의 120mg의 실시예 321의 화합물 및 75mg의 수산화칼륨을 200℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 50ml의 물을 첨가하고, 혼합물을 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 역상 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하였다. 생성물 함유 분획을 농축시키고, 50ml의 포화 염화나트륨 수용액으로 처리하고, 탄산수소나트륨 포화 수용액을 사용하여 pH 6으로 조정하고, 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 EA/HEP(1:1)를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하였다. 30mg의 표제 화합물을 무색 무정형 고체로서 수득하였다.

[0839] TLC (EA/HEP 1:1): Rf 0.21

[0840] 실시예 323

[0841] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-[1-사이클로프로필메틸-5-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-일]-1-페닐사이클로헥산카복실산



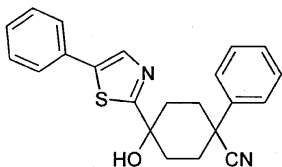
[0842]

[0843] 표제 화합물을 실시예 322과 유사하게 합성하였다.

[0844] TLC (EA/HEP 1:1): Rf 0.20

[0845] 실시예 324

[0846] 시스-4-하이드록시-1-페닐-4-(5-페닐티아졸-2-일)사이클로헥산카보니트릴 및 트랜스-4-하이드록시-1-페닐-4-(5-페닐티아졸-2-일)사이클로헥산카보니트릴



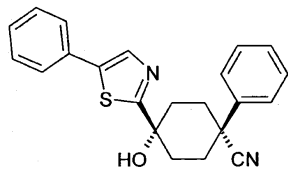
[0847]

[0848] 3.0g의 5-페닐티아졸을 50ml의 무수 THF에 용해시키고, THF/HEP/에틸벤젠 (Aldrich) 중의 2M 리튬 디이소프로필아미드 용액을 -70℃에서 적가하였다. 혼합물을 -70℃에서 50분 동안 교반하고, 30ml의 무수 THF 중의 3.7g의 4-옥소-1-페닐사이클로헥산카보니트릴 용액을 -65℃ 내지 -70℃에서 적가하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 가온하고, 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 100ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액에 붓고, 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. EA/HEP(1:2)로 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 2.0g의 시스 표제 화합물 및 200mg의 트랜스

표제 화합물을 수득하였다.

[0849] 실시예 324-1

[0850] 시스-4-하이드록시-1-페닐-4-(5-페닐티아졸-2-일)사이클로헥산카보니트릴

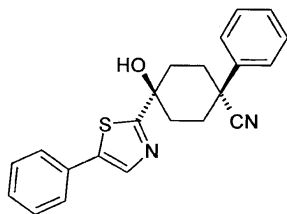


[0851]

[0852] TLC(EA/HEP 1:2): Rf 0.46

[0853] 실시예 324-2

[0854] 트랜스-4-하이드록시-1-페닐-4-(5-페닐티아졸-2-일)사이클로헥산카보니트릴

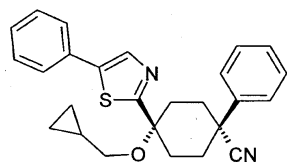


[0855]

[0856] TLC(EA/HEP 1:2): Rf 0.35

[0857] 실시예 325

[0858] 시스-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐-4-(5-페닐티아졸-2-일)사이클로헥산카보니트릴



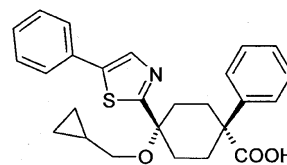
[0859]

[0860] 50ml의 무수 DMF 중의 2.0g의 실시예 324-1의 화합물, 2.2g의 브로모메틸사이클로프로판 및 400mg의 수소화나트륨을 실온에서 2일 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 1ml의 물로 처리하고, 역상 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하였다. 생성물 함유 분획을 100ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액으로 처리하고, 각각 30ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 0.88g의 표제 화합물을 점성 오일로서 수득하였다.

[0861] TLC (EA/HEP 1:1): Rf 0.74

[0862] 실시예 326

[0863] 시스-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐-4-(5-페닐티아졸-2-일)사이클로헥산카복실산



[0864]

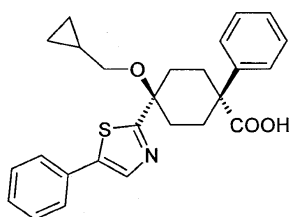
[0865] 에틸렌 글리콜 중의 500mg의 실시예 325의 화합물 및 340mg의 수산화칼륨을 200℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 10ml의 물을 첨가하고, 혼합물을 황산수소나트륨 수용액을 사용하여 pH 6으로 조정하였다. 생성물을 흡인 여과하고, 중성으로 될 때까지 물로 세척하고, 진공하에 건조시켰다. 400mg의 표제 화합물을 무정형 고체로서 수득하였다.

[0866] TLC (EA/HEP 1:1): Rf 0.30

[0867] MS (ESI-): 432

[0868] 실시예 327

[0869] 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐-4-(5-페닐티아졸-2-일)사이클로헥산카복실산



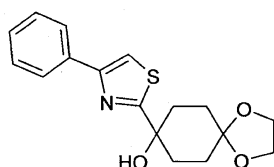
[0870]

[0871] 본 실시예의 제조는 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐-4-(5-페닐티아졸-2-일)사이클로헥산카보니트릴의 중간체 단계를 통해 실시예 325 및 326과 유사하게 200mg의 실시예 324-2의 화합물로부터 수행하였다. 5mg의 표제 화합물을 무정형 고체로서 수득하였다

[0872] MS (ESI-): 432

[0873] 실시예 328

[0874] 8-(4-페닐티아졸-2-일)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올



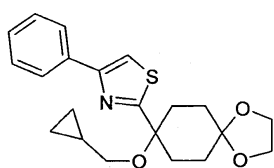
[0875]

[0876] 4.5g의 4-페닐티아졸을 80ml의 무수 THF에 용해시키고, THF/HEP/에틸벤젠 (Aldrich) 중의 18.1ml의 2M 리튬 디이소프로필아민 용액을 -70℃에서 적가하였다. 혼합물을 -70℃에서 60분 동안 교반한 다음, 50ml의 무수 THF 중의 4.4g의 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-온 용액을 -65℃ 내지 -70℃에서 적가하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 가온하고, 120ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액에 붓고, 각각 80ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 7.1g의 표제 화합물을 담황색 오일로서 수득하였다.

[0877] MS (ESI+): 318

[0878] 실시예 329

[0879] 2-(8-사이클로프로필메톡시-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일)-4-페닐티아졸



[0880]

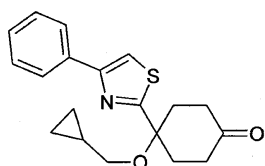


[0881] 8.0g의 8-(4-페닐티아졸-2-일)-1,4-디옥사-스피로[4.5]데칸-8-올을 100ml의 무수 DMF에 용해시키고, 1.1g의 수소화나트륨으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 6.0g의 브로모메틸사이클로프로판을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음, 400ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액에 붓고, 각각 300ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 8.3g의 표제 화합물을 담황색 오일로서 수득하였다

[0882] MS (ESI+): 372

[0883] 실시예 330

[0884] 4-사이클로프로필메톡시-4-(4-페닐티아졸-2-일)사이클로hex산은



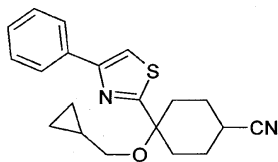
[0885]

[0886] 8.3g의 2-(8-사이클로프로필메톡시-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일)-4-페닐티아졸 및 5.5g의 p-톨루엔설포닉산을 137ml의 아세톤 및 14ml의 물에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반한 다음, 100ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액에 부었다. 아세톤을 증류시키고, 잔사를 각각 100ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 5.9g의 표제 화합물을 무정형 고체로서 수득하였다.

[0887] MS (ESI+): 328

[0888] 실시예 331

[0889] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(4-페닐티아졸-2-일)사이클로hex산카보니트릴 및 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-4-(4-페닐티아졸-2-일)사이클로hex산카보니트릴



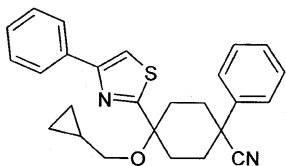
[0890]

[0891] 5.9g의 4-사이클로프로필메톡시-4-(4-페닐티아졸-2-일)사이클로hex산은 및 4.7g의 (p-톨루엔설포닐)메틸 이소시아나이드를 100ml의 무수 DME 및 20ml의 무수 에탄올에 용해시켰다. 4.7g의 칼륨 3급-부티레이트를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 먼저 0℃에서 2시간 동안, 이어서 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 200ml의 얼음에 붓고, 200ml의 물로 희석하고, 각각 100ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 역상 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하였다. 생성물 함유 분획을 농축시키고, 탄산나트륨 수용액을 사용하여 pH 10으로 조정하고, 각각 100ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 3.0g의 표제 화합물(시스/트랜스 혼합물)을 무정형 고체로서 수득하였다.

[0892] MS (ESI+): 339

[0893] 실시예 332

[0894] 시스-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐-4-(4-페닐티아졸-2-일)사이클로hex산카보니트릴 및 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐-4-(4-페닐티아졸-2-일)사이클로hex산카보니트릴



[0895]

[0896]

2.0g의 실시예 331의 화합물, 11.4g의 플루오로벤젠 및 2.4g의 비스(트리메틸실릴)나트륨 아미드를 수분 배제하에 실온에서 24시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 100ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액에 붓고, 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 EA/HEP(1:3)를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하였다. 240mg의 표제 화합물을 점성 오일로서 수득하였다.

[0897]

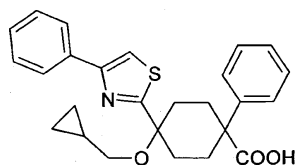
TLC (EA/HEP 1:3): Rf 0.50

[0898]

실시예 333

[0899]

시스-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐-4-(4-페닐티아졸-2-일)사이클로헥산카복실산 및 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐-4-(4-페닐티아졸-2-일)사이클로헥산카복실산



[0900]

[0901]

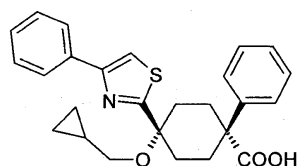
5ml의 에틸렌 글리콜 중의 230mg의 실시예 332의 화합물 및 156mg의 수산화칼륨을 200℃에서 24시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 30ml의 물에 붓고, 황산수소나트륨 수용액을 사용하여 pH 3으로 조정하고, 각각 30ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 역상 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 30mg의 시스 표제 화합물 및 130mg의 트랜스 표제 화합물을 수득하였다.

[0902]

실시예 333-1

[0903]

시스-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐-4-(4-페닐티아졸-2-일)사이클로헥산카복실산



[0904]

[0905]

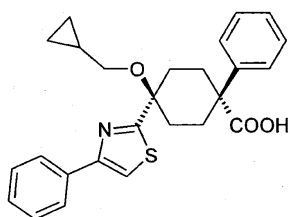
MS (ESI+): 434

[0906]

실시예 333-2

[0907]

트랜스-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐-4-(4-페닐티아졸-2-일)사이클로헥산카복실산

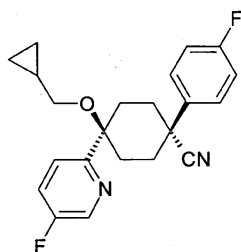


[0908]

[0909] MS (ESI+): 434

[0910] 실시예 334

[0911] 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)사이클로헥산카보니트릴



[0912]

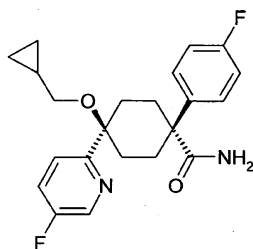
[0913] 2g의 트랜스-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-하이드록시사이클로헥산카보니트릴 및 4.3g의 브로모메틸사이클로프로판을 20ml의 DMF에 용해시키고, 0.61g의 수소화나트륨(광유 중의 50% 농도)을 첨가하고, 반응 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 염화암모늄 포화 수용액으로 처리하고, EA로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; 사이클로헥산/EA, 구배 100:0 내지 70:30)하여 2.33g의 표제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다.

[0914] MS (ESI+): 369

[0915] HPLC (방법 LC18): Rt 9.31분

[0916] 실시예 335

[0917] 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)사이클로헥산카복사미드



[0918]

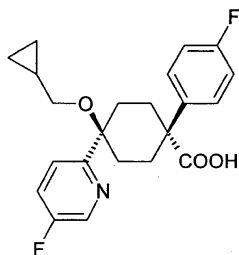
[0919] 2.3g의 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)사이클로헥산카보니트릴을 60ml의 MOH에 용해시켰다. 혼합물을 60℃로 가열하고, 2ml의 물 중의 0.7g의 수산화칼륨 용액을 첨가한 다음, 1.4ml의 과산화수소(물 중의 30% 농도)를 첨가하였다. 각각 1시간 후, 추가로 1.4ml 4개 분획의 과산화수소(물 중의 30% 농도)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 12시간 동안 55℃에서 교반시켰다. 이어서, 이를 물로 처리하고, EA로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; DCM/MOH, 구배 100:0 내지 95:5)하여 1.4g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0920] MS (ESI+): 387

[0921] HPLC (방법 LC18): Rt 8.22분

[0922] 실시예 336

[0923] 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)사이클로헥산카복실산



[0924]

[0925]

1.4g의 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)사이클로헥산카복시산을 4ml의 DMF에 용해시켰다. 질소하에, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 1.38g의 니트로실황산을 첨가하였다. 미가공(green) 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. 10ml의 물 및 EA를 첨가하였다. 수성층을 EA로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 EA 및 펜탄의 혼합물로부터 결정화하였다. 0.97g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0926]

MS (ESI+): 388

[0927]

HPLC (방법 LC18): Rt 8.96분

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 200 MHz): 8.5 (d, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 2.9 (d, 2H), 2.38 (m, 2H), 1.9 (m, 6H), 0.95 (m, 1H), 0.5 (m, 2H), 0.37 (m, 2H)

[0928]

[0929]

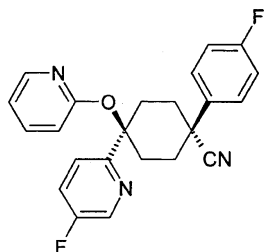
융점: 211℃

[0930]

실시예 337

[0931]

트랜스-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥산카보니트릴



[0932]

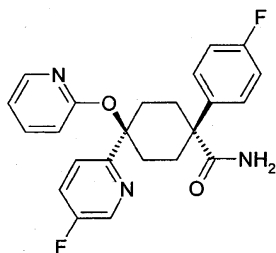
[0933]

0.7g의 트랜스-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-하이드록시사이클로헥산카보니트릴 및 1.7g의 2-브로모피리딘을 7ml의 DMF에 용해시키고, 0.21g의 수소화나트륨(광유 중의 60% 농도)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 다음, 80℃로 16시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 염화암모늄 포화 수용액으로 처리하고, EA로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; 사이클로헥산/EA, 구배 100:0 내지 70:30)하여 0.59g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0934]

실시예 338

[0935] 트랜스-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥산카복사미드

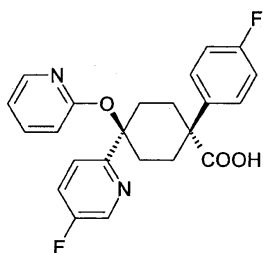


[0936]

[0937] 0.59g의 트랜스-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥산카보닐트릴을 15ml의 MOH에 용해시키고, 0.5ml의 물 중의 0.17g의 수산화칼륨 용액을 첨가하였다. 혼합물을 55℃로 가열하고, 1.7ml의 과산화수소(물 중의 30% 농도)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 55℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 이어서, 이를 물로 처리하고, EA로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 DIP 및 펜탄으로 연마하였다. 0.55g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0938] 실시예 339

[0939] 트랜스-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥산카복실산



[0940]

[0941] 0.55g의 트랜스-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-(피리딘-2-일옥시)사이클로헥산카복사미드를 1.5ml의 DMF에 용해시켰다. 질소하에, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 0.58g의 니트로실황산을 첨가하였다. 미가공 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. 10ml의 물 및 EA를 첨가하였다. 수성층을 EA로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 EA 및 펜탄의 혼합물로부터 결정화하였다. 0.286g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0942] MS (ESI+): 411

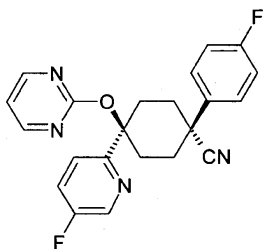
[0943] HPLC (방법 LC18): Rt 8.49분

[0944] <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 200 MHz): 8.45 (d, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.7 - 7.3 (m, 5H), 7.13 (t, 2H), 6.82 (m, 2H), 2.5 (m, 4H), 2.1 (m, 2H), 1.9 (m, 2H)

[0945] 융점: >300℃

[0946] 실시예 340

[0947] 트랜스-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-(피리미딘-2-일옥시)사이클로헥산카보니트릴



[0948]

[0949] 0.18g의 수소화나트륨(광유 중의 60% 농도)을 질소하에 펜탄으로 세척하고, 9ml의 톨루엔에 현탁시켰다. 0.94g의 트랜스-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-하이드록시사이클로헥산카보니트릴 및 0.2g의 15-C-5 크라운 에테르를 첨가하였다. 20℃에서 30분 동안 교반한 후, 0.38g의 2-클로로피리미딘을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 염화암모늄 포화 수용액으로 처리하고, EA로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하고, 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; 사이클로헥산/EA, 구배 90:10 내지 60:40)하였다. 0.6g의 표제 화합물 백색 고체로서 수득하였다.

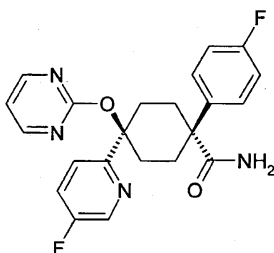
[0950] MS (ESI+): 415 (M+23)

[0951] HPLC (방법 LC18): Rt 4.94분

[0952] TLC (사이클로헥산/EA 3:2): Rf 0.22

[0953] 실시예 341

[0954] 트랜스-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-(피리미딘-2-일옥시)사이클로헥산카복사미드



[0955]

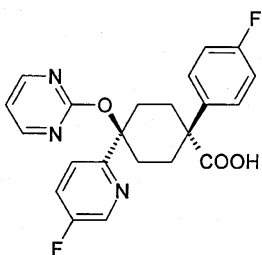
[0956] 표제 화합물을 실시예 338에 기재된 바와 유사하게 트랜스-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-(피리미딘-2-일옥시)사이클로헥산카보니트릴로부터 제조하였다.

[0957] MS (ESI+): 433 (M+23)

[0958] HPLC (방법 LC18): Rt 5.71분

[0959] 실시예 342

[0960] 트랜스-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-(피리미딘-2-일옥시)사이클로헥산카복실산



[0961]

[0962] 표제 화합물을 실시예 339에 기재된 바와 유사하게 트랜스-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-(피리미딘-2-일옥시)사이클로헥산카복사미드로부터 제조하였다.

[0963] MS (ESI+): 434 (M+23)

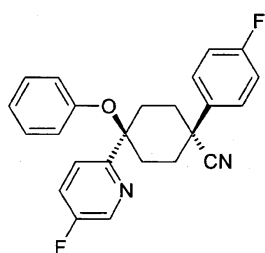
[0964] HPLC (방법 LC18): Rt 4.36분

[0965] <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 200 MHz): 8.5 (d, 1H), 8.4 (d, 2H), 7.65 - 7.2 (m, 4H), 7.13 (t, 2H), 6.95 (t, 1H), 2.5 (m, 4H), 2.1 (m, 2H), 1.9 (m, 2H)

[0966] 융점: 159℃

[0967] 실시예 343

[0968] 트랜스-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-페녹시사이클로헥산카보니트릴



[0969]

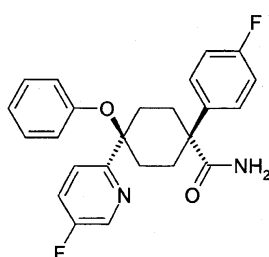
[0970] 0.6g의 트랜스-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-하이드록시사이클로헥산카보니트릴 및 0.36g의 제2구리 아세테이트 수화물을 10ml의 톨루엔에 현탁시켰다. 4.3g의 트리페닐비스무트 디아세테이트를 첨가하고, 반응 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 1N 염산으로 처리하고, EA로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; 사이클로헥산/EA, 구배 100:0 내지 80:20)하여 0.65g의 표제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다.

[0971] MS (ESI+): 391

[0972] HPLC (방법 LC18): Rt 8.86분

[0973] 실시예 344

[0974] 트랜스-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-페녹시사이클로헥산카복사미드



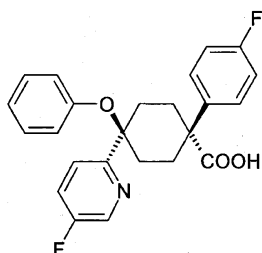
[0975]

[0976] 0.425g의 표제 화합물을 실시예 338에 기재된 바와 유사하게 0.65g의 트랜스-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-페녹시사이클로헥산카보니트릴로부터 수득하였다.

[0977] 실시예 345



[0978] 트랜스-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-페녹시사이클로헥산카복실산



[0979]

[0980] 346mg의 표제 화합물을 실시예 339에 기재된 바와 유사하게 425mg의 트랜스-1-(4-플루오로페닐)-4-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-페녹시사이클로헥산카복사미드 및 0.4g의 니트로실황산으로부터 수득하였다.

[0981] MS (ESI+): 410

[0982] HPLC (방법 LC18): Rt 8.04분

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 200 MHz): 8.6 (d, 1H), 7.8 - 7.4 (m, 4H), 7.22- 7.05 (m, 4H), 6.85 (t, 1H), 6.5 (d, 2H), 2.5 - 2.0 (m, 6H), 1.9 (m, 2H)

[0983] MP: 237°C

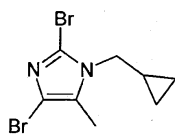
[0984] 실시예 346

[0985] 2,4-디브로모-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸 및 2,5-디브로모-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸

[0986] 1.65g의 수소화나트륨(광유 중의 50% 농도)을 질소 대기하에 펜탄으로 세척하고, 40ml의 DMF에 현탁시키고, 0°C로 냉각시켰다. 9g의 2,4-디브로모-5-메틸-1H-이미다졸을 35ml의 DMF 중의 용액으로서 첨가하였다. 이어서, 5.5g의 브로모메틸사이클로프로판을 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 20°C에서 교반시켰다. 250ml의 물 및 EA를 첨가하고, 수성층을 EA로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; EA/톨루엔 1:19)하여 5.5g의 2,4-디브로모-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸(오일) 및 4g의 2,5-디브로모-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸(오일)을 수득하였다.

[0987] 실시예 346-1

[0988] 2,4-디브로모-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸

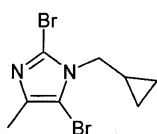


[0989]

[0990] TLC (EA/톨루엔 1:9): R<sub>f</sub> = 0.5

[0991] 실시예 346-2

[0992] 2,5-디브로모-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸

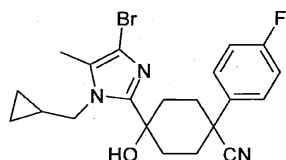


[0993]

[0994] TLC (EA/톨루엔 1:9): Rf 0.36

[0995] 실시예 347

[0996] 시스-4-(4-브로모-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시사이클로  
 헥산카보니트릴 및 트랜스-4-(4-브로모-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-(4-플루오로페닐)-4-  
 하이드록시사이클로헥산카보니트릴

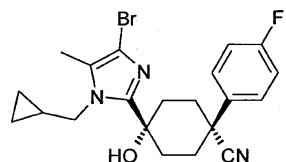


[0997]

[0998] 5.5g의 2,4-디브로모-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸을 20ml의 무수 THF에 용해시키고, 질소 대기하  
 에 -70℃로 냉각시켰다. 헥산 중의 12.9ml의 1.6M n-부틸리튬 용액을 적가하였다. 30분 후, 10ml의 THF 중의  
 4g의 1-(4-플루오로페닐)-4-옥소사이클로헥산카보니트릴 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 4시간 동  
 안 가온하였다. 50ml의 물을 첨가하고, 혼합물을 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세  
 척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(240g의 실리  
 카 겔; 사이클로헥산/EA, 구배 80:20 내지 70:30)하여 5g의 시스 표제 화합물(백색 고체) 및 1.8g의 트랜스 표  
 제 화합물(백색 고체)을 수득하였다.

[0999] 실시예 347-1

[1000] 시스-4-(4-브로모-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시사이클로  
 헥산카보니트릴



[1001]

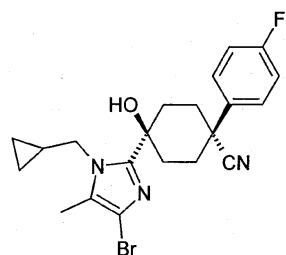
[1002] MS (ESI+): 433

[1003] HPLC (방법 LC18): Rt 8.01분

[1004] TLC (사이클로헥산/EA 4:1): Rf 0.39

[1005] 실시예 347-2

[1006] 트랜스-4-(4-브로모-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시사이클로  
 로헥산카보니트릴



[1007]

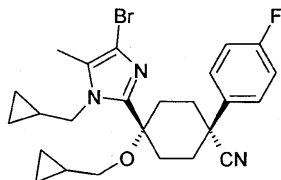
[1008] MS (ESI+): 433

[1009] HPLC (방법 LC18): Rt 7.71분

[1010] TLC (사이클로헥산/EA 4:1): Rf 0.27

[1011] 실시예 348

[1012] 시스-4-(4-브로모-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카보니트릴



[1013]

[1014] 2.5g의 시스 4-(4-브로모-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시사이클로헥산카보니트릴 및 1.56g의 브로모메틸사이클로프로판을 10ml의 디옥산 및 DMF의 4:1 혼합물에 용해시키고, 0.46g의 수소화나트륨(광유 중의 50% 농도)을 첨가하고, 반응 혼합물을 8시간 동안 60℃에서 교반시켰다. 혼합물을 20℃로 냉각시킨 다음, 염화암모늄 포화 수용액으로 처리하고, EA로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; 사이클로헥산/EA 9:1)하였다. 2.7g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

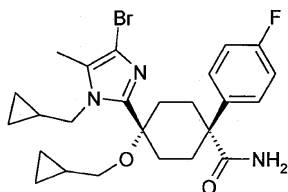
[1015] MS (ESI+): 488

[1016] HPLC (방법 LC18): Rt 9.3분

[1017] TLC (사이클로헥산/EA 3:2): Rf 0.65

[1018] 실시예 349

[1019] 시스 4-(4-브로모-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복사미드



[1020]

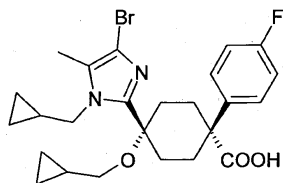
[1021] 0.6g의 시스 4-(4-브로모-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카보니트릴을 4ml의 MOH에 용해시키고, 50℃로 가열하였다. 1ml의 물 중의 0.14g의 수산화칼륨 용액을 첨가한 다음, 0.3ml의 과산화수소(물 중의 30% 농도)를 첨가하였다. 각각 1시간 후, 추가로 0.3ml 4개 분획의 과산화수소(물 중의 30%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 55℃에서 교반시켰다. 이어서, 이를 물로 처리하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; DCM/MOH 99:1)로 정제하였다. 322mg의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1022] MS (ESI+): 504

[1023] HPLC (방법 LC18): Rt = 7.71분

[1024] 실시예 350

[1025] 시스 4-(4-브로모-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복실산



[1026]

[1027]

0.3g의 시스 4-(4-브로모-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복시아미드를 2ml의 아세토니트릴 및 DMF의 1:1 혼합물에 용해시켰다. 혼합물을 질소하에 0℃로 냉각시키고, 0.14g의 니트로소늄 테트라플루오로보레이트를 첨가하였다. 미가공 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. 10ml의 물 및 10ml의 DCM을 첨가하였다. 수성층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; DCM/MOH, 구배 99:1 내지 97:3)로 정제하였다. 0.11g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1028]

MS (ESI+): 505

[1029]

HPLC (방법 LC19): Rt 9.8분

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 400 MHz): 7.4 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 4.1 (d, 2H), 2.78 (d, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 2.02 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 0.9 - 0.8 (m, 2H), 0.58 (m, 2H), 0.36 (m, 4H), 0.0 (m, 2H)

[1030]

[1031]

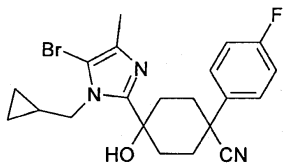
용점: 210℃

[1032]

실시예 351

[1033]

시스-4-(5-브로모-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시사이클로헥산카보니트릴 및 트랜스-4-(5-브로모-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시사이클로헥산카보니트릴



[1034]

[1035]

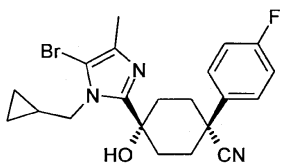
4g의 2,5-디브로모-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸을 15ml의 무수 THF에 용해시키고, 질소 대기하에 -70℃로 냉각시켰다. 헥산 중의 9.4ml의 1.6M n-부틸리튬 용액을 적가하였다. 30분 후, 10ml의 THF 중의 3g의 1-(4-플루오로페닐)-4-옥소사이클로헥산카보니트릴 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 4시간 동안 가온하였다. 50ml의 물을 첨가하고, 혼합물을 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(240g의 실리카 겔; 사이클로헥산/EA, 구배 80:20 내지 70:30)하여 2.4g의 시스 표제 화합물(백색 고체) 및 1.1g의 트랜스 표제 화합물(백색 고체)을 수득하였다.

[1036]

실시예 351-1

[1037]

시스-4-(5-브로모-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시사이클로헥산카보니트릴



[1038]

[1039]

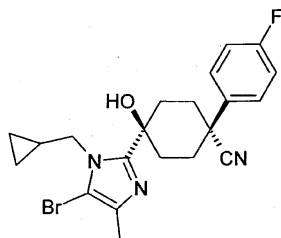
MS (ESI+): 433

[1040] HPLC (방법 LC18): Rt 6.75분

[1041] TLC (사이클로헥산/EA 3:2): Rf 0.39

[1042] 실시예 351-2

[1043] 트랜스-4-(5-브로모-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시사이클로헥산카보니트릴



[1044]

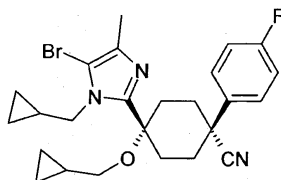
[1045] MS (ESI+): 433

[1046] HPLC (방법 LC18): Rt 5.98분

[1047] TLC (사이클로헥산/EA 6:4): Rf 0.27

[1048] 실시예 352

[1049] 시스-4-(5-브로모-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카보니트릴



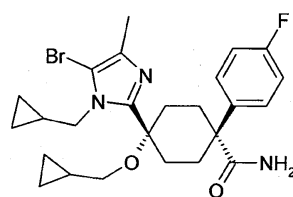
[1050]

[1051] 2.4g의 시스 4-(5-브로모-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시사이클로헥산카보니트릴 및 1.5g의 브로모메틸사이클로프로판올을 10ml의 디옥산과 DMF의 4:1 혼합물에 용해시키고, 0.46g의 수소화나트륨(광유 중의 50% 농도)을 첨가하고, 반응 혼합물을 8시간 동안 60℃에서 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 포화 수성 염화암모늄으로 처리하고, EA로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; 사이클로헥산/EA 4:1)로 정제하였다. 2.2g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1052] TLC (사이클로헥산/EA 3:2): Rf =0.55

[1053] 실시예 353

[1054] 시스 4-(5-브로모-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복사미드



[1055]

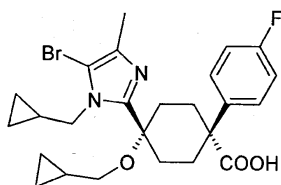
[1056] 0.6g의 시스 4-(5-브로모-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카보니트릴을 9ml의 MOH에 용해시키고, 50℃로 가열하였다. 1ml의 물 중의 0.2g의 수산화칼륨 용액을 첨가한 다음, 0.3ml의 과산화수소(물 중의 30% 농도)를 첨가하였다. 각각 1시간 후, 추가로 0.3ml 4개 분획의 과산화수소(물 중의 30% 농도)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 55℃에서 교반시켰다. 이어서, 이를 물로 처리하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 DIP/헨탄으로부터 결정화하여 정제하였다. 520mg의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1057] MS (ESI+): 504

[1058] TLC (사이클로헥산/EA 3:2): Rf 0.15

[1059] 실시예 354

[1060] 시스-4-(5-브로모-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복실산



[1061]

[1062] 0.5g의 시스 4-(5-브로모-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복사미드를 2ml의 아세트니트릴과 DMF의 1:1 혼합물에 용해시켰다. 혼합물을 질소하에 0℃로 냉각시키고, 0.29g의 니트로소늄 테트라플루오로보레이트를 첨가하였다. 미가공 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. 10ml의 물 및 10ml의 DCM을 첨가하였다. 수성층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; DCM/MOH, 구배 99:1 내지 97:3)로 정제하였다. 0.25g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1063] MS (ESI+): 505

[1064] HPLC (방법 LC19): Rt 7.8분

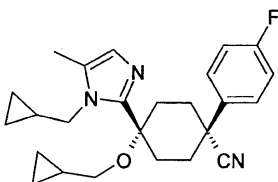
<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 400 MHz): 7.45 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 4.1 (d, 2H), 2.78 (d, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.1 (m, 4H), 1.95 (s, 3H), 1.9 (m, 2H), 1.05 (m, 1H), 0.85 (m, 1H), 0.57 (m, 2H), 0.48 (m, 2H), 0.38 (m, 2H), 0.0 (m, 2H)

[1065]

[1066] 융점: 190℃

[1067] 실시예 355

[1068] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카보니트릴



[1069]

[1070] 2.5g의 시스 4-(4-브로모-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카보니트릴을 5ml의 무수 THF(5ml)에 용해시키고, -70℃에서 질소 대기하에 냉각시켰다. 헥산 중의 3.5ml의 1.6M n-부틸리튬 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반시켰다. 이어서, 50ml의 염화암모늄 포화 수용액을 첨가하고, 혼합물을 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척

하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; EA/사이클로헥산 1:4)로 정제하였다. 1.5g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

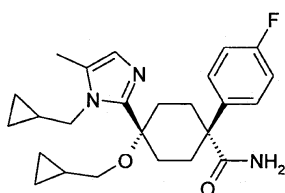
MS (ESI<sup>+</sup>): 408

HPLC (방법 LC18): Rt 5.7분

TLC (EA/HEP 2:3): Rf 0.27

실시예 356

시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복사미드



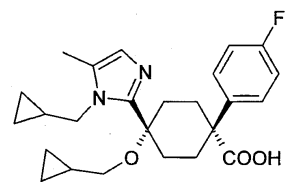
1.3g의 시스 4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복사미드를 20ml의 MOH에 용해시켰다. 혼합물을 50℃로 가열시키고, 2ml의 물 중의 0.36g의 수산화칼륨 용액을 첨가한 다음, 0.6ml의 과산화수소(물 중의 30% 농도)를 첨가하였다. 각각 1시간 후, 추가로 0.6ml 4개 분획의 과산화수소(물 중의 30% 농도)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 50℃에서 교반시켰다. 이어서, 이를 물로 처리하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 DIP로부터 결정화시켰다. 1.2g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI<sup>+</sup>): 426

HPLC (방법 LC18): Rt 4.66분

실시예 357

시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복실산



1.2g의 시스 4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복사미드를 5ml의 DMF에 용해시켰다. 혼합물을 0℃로 질소하에 냉각시키고, 0.66g의 니트로소늄 테트라플루오로보레이트를 첨가하였다. 미가공 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. 10ml의 물 및 10ml의 DCM을 첨가하였다. 수성층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; DCM MOH, 구배 98:2 내지 90:10)에 의해 정제하였다. 0.65g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI<sup>+</sup>): 427



[1085] HPLC (방법 LC18): Rt 4.98분

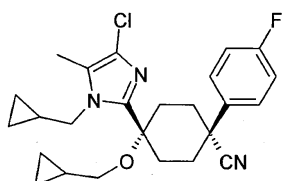
<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 400 MHz): 7.42 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.1 (d, 2H), 2.78 (d, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.1 (m, 4H), 1.9 (m, 2H), 0.9 (m, 2H), 0.6 (m, 2H), 0.4 (m, 4H), 0.0 (m, 2H)

[1086]

[1087] 융점: 187℃

[1088] 실시예 358

[1089] 시스-4-(4-클로로-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카보니트릴



[1090]

[1091] 1.1g의 시스-4-(4-브로모-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카보니트릴을 5ml의 무수 THF에 용해시키고, -70℃로 냉각시켰다. 헥산 중의 1.4ml의 1.6M n-부틸리튬 용액을 첨가하고, 혼합물을 -70℃에서 30분 동안 교반시켰다. 이어서, 5ml의 THF 중의 0.6g의 헥사클로로에탄 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 1시간에 걸쳐 가온하였다. 염화암모늄 포화 수용액을 첨가하고, 혼합물을 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; 사이클로헥산/EA 4:1)에 의해 정제하였다. 0.79g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

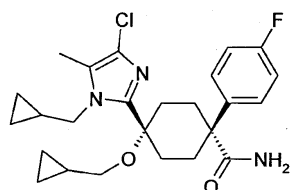
[1092] MS (ESI+): 442

[1093] TLC (사이클로헥산/EA 3:2): Rf 0.6

[1094] HPLC (방법 LC18): Rt 8.5분

[1095] 실시예 359

[1096] 시스-4-(4-클로로-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복사미드



[1097]

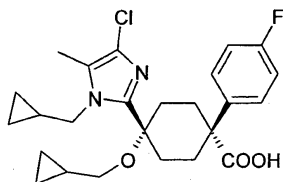
[1098] 0.79g의 시스-4-(4-클로로-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카보니트릴을 7ml의 MOH에 용해시켰다. 혼합물을 50℃로 가열하고, 1ml의 물 중의 0.2g의 수산화칼륨 용액을 첨가한 다음, 0.3ml의 과산화수소(물 중의 30% 농도)를 첨가하였다. 각각 1시간 후, 추가로 0.3ml 4개 분획의 과산화수소(물 중의 30% 농도)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 55℃에서 교반시켰다. 이어서, 이를 물로 처리하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; DCM/MOH, 구배 100:0 내지 95:5)에 의해 정제하였다. 805mg의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1099] MS (ESI+): 460

[1100] HPLC (방법 LC18): Rt = 7.4분

[1101] 실시예 360

[1102] 시스-4-(4-클로로-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복실산



[1103]

[1104] 0.8g의 시스-4-(4-클로로-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복사아미드를 2ml의 아세트니트릴과 DMF의 1:1 혼합물에 용해시켰다. 혼합물을 0℃로 질소하에 냉각시키고, 0.61g의 니트로소늄 테트라플루오로보레이트를 첨가하였다. 미가공 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. 10ml의 물 및 10ml의 DCM을 첨가하였다. 수성층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; DCM/MOH/농축 수성 암모니아, 구배 100:0:0 내지 90:10:1)에 의해 정제하였다. 0.489g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1105] MS (ESI+): 461

[1106] HPLC (방법 LC19): Rt 9.9분

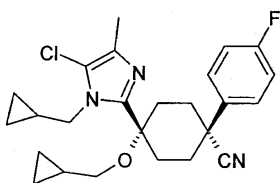
<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 400 MHz): 7.4 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 4.05 (d, 2H), 2.75 (d, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 2.02 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 0.9 - 0.8 (m, 2H), 0.58 (m, 2H), 0.36 (m, 4H), 0.0 (m, 2H)

[1107]

[1108] 융점: 185℃

[1109] 실시예 361

[1110] 시스-4-(5-클로로-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카보니트릴



[1111]

[1112] 1.02g의 시스-4-(5-브로모-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카보니트릴을 5ml의 무수 THF에 용해시키고, -70℃로 냉각시켰다. 헥산 중의 1.3ml의 1.6M n-부틸리튬 용액을 첨가하고, 혼합물을 -70℃에서 30분 동안 교반시켰다. 이어서, 5ml의 THF 중의 0.54g의 헥사클로로에탄 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 1시간에 걸쳐 가온하였다. 염화암모늄 포화 수용액을 첨가하고, 혼합물을 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; 사이클로헥산/EA 4:1)에 의해 정제하였다. 0.56g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

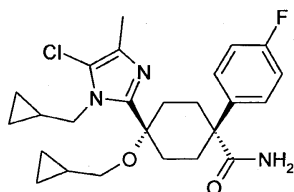
[1113] MS (ESI+): 442

[1114] HPLC (방법 LC18): Rt 8.9분

[1115] TLC (사이클로헥산/EA 3:2): Rf 0.66

[1116] 실시예 362

[1117] 시스-4-(5-클로로-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복사미드



[1118]

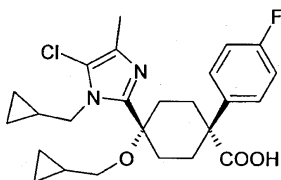
[1119] 0.59g의 시스-4-(5-클로로-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카보나이트릴을 7ml의 MOH에 용해시켰다. 혼합물을 50℃로 가열하고, 1ml의 물 중의 0.15g의 수산화칼륨 용액을 첨가한 다음, 0.3ml의 과산화수소(물 중의 30% 농도)를 첨가하였다. 각각 1시간 후, 추가로 0.3ml 4개 분획의 과산화수소(물 중의 30% 농도)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 55℃에서 교반시켰다. 이어서, 물로 처리하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; DCM/MOH, 구배 100:0 내지 95:5)에 의해 정제하였다. 605mg의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1120] MS (ESI+): 460

[1121] HPLC (방법 LC18): Rt = 7.7분

[1122] 실시예 363

[1123] 시스-4-(5-클로로-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복실산



[1124]

[1125] 0.6g의 시스-4-(5-클로로-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복사미드를 2ml의 아세트나이트릴과 DMF의 1:1 혼합물에 용해시켰다. 혼합물을 0℃로 질소하에 냉각시키고, 0.46g의 니트로소늄 테트라플루오로보레이트를 첨가하였다. 미가공 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. 10ml의 물 및 10ml의 DCM을 첨가하였다. 수성층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; DCM/MOH/농축 수성 암모니아, 구배 100:0:0 내지 90:10:1)에 의해 정제하였다. 0.323g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1126] MS (ESI+): 461

[1127] HPLC (방법 LC19): Rt 7.6분

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 400 MHz): 7.45 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 4.1 (d, 2H), 2.8 (d, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.1 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.05 (m, 1H), 0.9 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.5 - 0.3 (m, 4H), 0.5 (m, 2H)

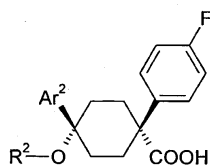
[1128]

[1129] 융점: 184℃

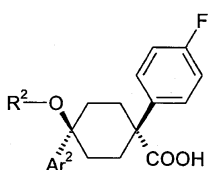
[1130] 상기 기재된 제조방법과 유사하게, 표 13에 기재된 화학식 1e의 시스-4-Ar<sup>2</sup>-4-(임의로 치환된 알콕시)-1-(4-플

루오로페닐)사이클로헥산카복실산 및 화학식 If의 트랜스-4-Ar<sup>2</sup>-4-(임의로 치환된 알콕시)-1-(4-플루오로페닐) 사이클로헥산카복실산을 제조하였다.

### 화학식 Ie



### 화학식 If



### 표 13

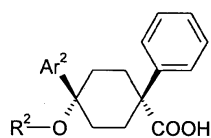
화학식 Ie 및 If의 화합물의 예

| 실시예        | Ar <sup>2</sup>                            | R <sup>2</sup> | 화학식,<br>배치 | MS<br>(ESI+) | HPLC<br>(Rt [min],<br>방법) | MP             |
|------------|--|----------------|------------|--------------|---------------------------|----------------|
| 364        | 1-사이클로프로필메틸-<br>1H-이미다졸-2-일                | 사이클로프<br>로필-메틸 | Ie<br>시스   | 413          | 6.85<br>LC19              | 160°C          |
| 365<br>(1) | 1-사이클로프로필메틸-<br>4,5-디메틸-1H-이미다졸-<br>2-일    | 사이클로프<br>로필-메틸 | Ie<br>시스   | 441          | 6.7 LC19                  | 175°C          |
| 366        | 1-사이클로프로필메틸-<br>1H-벤조이미다졸-2-일              | 사이클로프<br>로필-메틸 | Ie<br>시스   | 463          | 4.89<br>LC19              | 246°C          |
| 367        | 1-사이클로프로필메틸-<br>1H-벤조이미다졸-2-일              | 사이클로프<br>로필-메틸 | If<br>트랜스  | 463          | 6.9 LC19                  | 302°C          |
| 368        | 1-사이클로프로필메틸-4-<br>메틸-1H-이미다졸-2-일           | 사이클로프<br>로필-메틸 | Ie<br>시스   | 427          | 7.1 LC19                  | 182 -<br>184°C |
| 369        | 5-브로모-1-<br>사이클로프로필메틸-4-<br>메틸-1H-이미다졸-2-일 | 사이클로프<br>로필-메틸 | If<br>트랜스  | 507          | 8.8 LC19                  | 227°C          |
| 370        | 1-사이클로프로필메틸-<br>1H-이미다졸-2-일                | 3-메틸-부틸        | Ie<br>시스   | 429          | 7.0 LC19                  | 205°C          |
| 371        | 1-사이클로프로필메틸-<br>1H-이미다졸-2-일                | 3-메틸-부틸        | If<br>트랜스  | 429          | 9.5 LC19                  | 193°C          |
| 372        | 1-사이클로프로필메틸-<br>4,5-디메틸-1H-이미다졸-<br>2-일    | 3-메틸-부틸        | Ie<br>시스   | 457          | 8.0 LC19                  | 215°C          |

(1) 하이드로클로라이드

- [1135]  $^1\text{H-NMR}$  데이터 ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ; 400 MHz)
- [1136] 실시예 364
- [1137] 7.4 (m, 3H), 7.1 (m, 3H), 4.1 (d, 2H), 2.8 (d, 2H), 2.2 (m, 4H), 1.9 (m, 4H), 1.1 (m, 1 H), 0.8 (m, 1 H), 0.5 (m, 2H), 0.4 (m, 4H), 0.0 (m, 2H)
- [1138] 실시예 365
- [1139] 7.5 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 4.3 (d, 2H), 2.9 (d, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (m, 4H), 2.2 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 0.63 (m, 2H), 0.5 (m, 4H), 0.1 (m, 2H)
- [1140] 실시예 366
- [1141] 7.6 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.15 (m, 4H), 4.48 (d, 2H), 2.85 (d, 2H), 2.4 (m, 4H), 2.1 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.1 (m, 1 H), 0.85 (m, 1 H), 0.7 (m, 2H), 0.6 (m, 2H), 0.35 (m, 2H), 0.0 (m, 2H)
- [1142] 실시예 367
- [1143] 7.6 - 7.4 (m, 4H), 7.2 - 7.0 (m, 4H), 4.45 (d, 2H), 2.8 (d, 2H), 2.35 (m, 4H), 2.2 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 1.1 (m, 1 H), 0.9 (m, 1 H), 0.6 (m, 2H), 0.5 (m, 2H), 0.4 (m, 2H), 0.0 (m, 2H)
- [1144] 실시예 368
- [1145] 7.4 (m, 2H), 7.1 (m, 3H), 3.9 (d, 2H), 2.75 (d, 2H), 2.15 (m, 4H), 1.9 (s, 3H), 2.0 - 1.7 (m, 4H), 1.0 (m, 1 H), 0.8 (m, 1 H), 0.5 (m, 2H), 0.35 (m, 4H), 0.0 (m, 2H)
- [1146] 실시예 369
- [1147] 7.45 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 4.15 (d, 2H), 2.8 (d, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.0 (s, 3H), 2.0 - 1.8 (m, 4H), 1.05 (m, 1 H), 0.8 (m, 1 H), 0.6 (m, 2H), 0.5 (m, 2H), 0.4 (m, 2H), 0.0 (m, 2H)
- [1148] 상기 기재된 제조방법과 유사하게, 표 14에 기재된 화학식 Ig의 시스-4-Ar<sup>2</sup>-4-(임의로 치환된 알콕시)-1-페닐사이클로헥산카복실산 및 화학식 Ih의 트랜스-4-Ar<sup>2</sup>-4-(임의로 치환된 알콕시)-1-페닐사이클로헥산카복실산을 제조하였다.

**화학식 Ig**



**화학식 Ih**

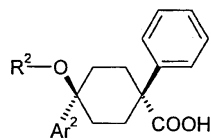


표 14

화합물 Ig 및 Ih의 화합물의 예

| 실시예 | Ar <sup>2</sup>                            | R <sup>2</sup> | 화합식,<br>배치 | MS<br>(ESI+) | HPLC<br>(Rt [min],<br>방법) | MP    |
|-----|--|----------------|------------|--------------|---------------------------|-------|
| 373 | 4-브로모-1-<br>사이클로프로필메틸-5-<br>메틸-1H-이미다졸-2-일 | 사이클로프<br>로필-메틸 | Ig<br>시스   | 487          | 10.0<br>LC19              | 183°C |
| 374 | 4-브로모-1-<br>사이클로프로필메틸-5-<br>메틸-1H-이미다졸-2-일 | 3-메틸-부틸        | Ig<br>시스   | 503          | 1.42<br>LC20              | 174°C |
| 375 | 5-브로모-1-<br>사이클로프로필메틸-4-<br>메틸-1H-이미다졸-2-일 | 3-메틸-부틸        | Ig<br>시스   | 503          | 1.14<br>LC20              | 192°C |
| 376 | 1-사이클로프로필메틸-<br>4,5-디메틸-1H-이미다졸-<br>2-일    | 3-메틸-부틸        | Ig<br>시스   | 439          | 7.1 LC19                  | 212°C |
| 377 | 1-사이클로프로필메틸-<br>4,5-디메틸-1H-이미다졸-<br>2-일    | 사이클로프<br>로필-메틸 | Ig<br>시스   | 423          | 7.9 LC19                  | 204°C |
| 378 | 1-사이클로프로필메틸-5-<br>트리플루오로메틸-1H-<br>이미다졸-2-일 | 사이클로프<br>로필-메틸 | Ig<br>시스   | 463          | 5.88<br>LC19              | 308°C |
| 379 | 1-사이클로프로필메틸-5-<br>트리플루오로메틸-1H-<br>이미다졸-2-일 | 사이클로프<br>로필-메틸 | Ih<br>트랜스  | 463          | 6.01<br>LC19              | 192   |
| 380 | 1-사이클로프로필메틸-4-<br>트리플루오로메틸-1H-             | 사이클로프<br>로필-메틸 | Ig<br>시스   | 463          | 6.04<br>LC19              | 257°C |

[1151]

| 실시예 | Ar <sup>2</sup>                            | R <sup>2</sup>         | 화학식,<br>배치 | MS<br>(ESI+) | HPLC<br>(Rt [min],<br>방법) | MP    |
|-----|--|------------------------|------------|--------------|---------------------------|-------|
|     | 이미다졸-2-일                                   |                        |            |              |                           |       |
| 381 | 1-사이클로프로필메틸-4-<br>트리플루오로메틸-1H-<br>이미다졸-2-일 | 사이클로프<br>로필-메틸         | lh<br>트렌스  | 463          | 8.52<br>LC19              | 207°C |
| 382 | 5-클로로-1-<br>사이클로프로필메틸-4-<br>메틸-1H-이미다졸-2-일 | 사이클로프<br>로필-메틸         | lg<br>시스   | 443          | 1.03<br>LC20              | 186°C |
| 383 | 4-클로로-1-<br>사이클로프로필메틸-5-<br>메틸-1H-이미다졸-2-일 | 사이클로프<br>로필-메틸         | lg<br>시스   | 443          | 2.17<br>LC20              | 188°C |
| 384 | 5-클로로-1-<br>사이클로프로필메틸-4-<br>메틸-1H-이미다졸-2-일 | 3-메틸-부틸                | lg<br>시스   | 461          | 1.14<br>LC20              | 259°C |
| 385 | 5-클로로-1-<br>사이클로프로필메틸-4-<br>메틸-1H-이미다졸-2-일 | 3-메틸-<br>옥세탄-3-<br>일메틸 | lg<br>시스   | 474          | 1.07<br>LC20              | 162°C |
| 386 | 5-클로로-1-<br>사이클로프로필메틸-4-<br>메틸-1H-이미다졸-2-일 | 2-메톡시-<br>에틸           | lg<br>시스   | 447          | 4.28<br>LC21              | 149°C |
| 387 | 1-사이클로프로필메틸-<br>4,5-디클로로-1H-<br>이미다졸-2-일   | 사이클로프<br>로필-메틸         | lg<br>시스   | 463          | 1.50<br>LC20              | 218°C |
| 388 | 5-클로로-4-메틸-1-n-<br>프로필-1H-이미다졸-2-일         | 사이클로프<br>로필-메틸         | lg<br>시스   | 431          | 1.04<br>LC20              | 130°C |
| 389 | 5-클로로-4-메틸-1-n-                            | 3,3-디메틸-               | lg         | 461          | 1.17                      | 201°C |

[1152]

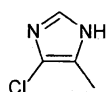


| 실시예 | Ar <sup>2</sup>                                   | R <sup>2</sup> | 화학식,<br>배치 | MS<br>(ESI+) | HPLC<br>(Rt [min],<br>방법) | MP    |
|-----|---|----------------|------------|--------------|---------------------------|-------|
|     | 프로필-1H-이미다졸-2-일                                   | 부틸             | 시스         |              | LC20                      |       |
| 390 | 5-클로로-4-메틸-1H-<br>프로필-1H-이미다졸-2-일                 | 2-메톡시-<br>에틸   | lg<br>시스   | 435          | 0.94<br>LC20              | 152°C |
| 391 | 5-클로로-1,4-디메틸-1H-<br>이미다졸-2-일                     | 사이클로프로<br>필-메틸 | lg<br>시스   | 403          | 1.16<br>LC20              | 203°C |
| 392 | 5-클로로-1,4-디메틸-1H-<br>이미다졸-2-일                     | 3,3-디메틸-<br>부틸 | lg<br>시스   | 433          | 1.34<br>LC20              | 195°C |
| 393 | 5-클로로-4-3-급-부틸-1-<br>사이클로프로필메틸-1H-<br>이미다졸-2-일    | 사이클로프로<br>필-메틸 | lg<br>시스   | 486          | 5.46<br>LC21              | 204°C |
| 394 | 5-클로로-1-<br>사이클로프로필메틸-4-<br>이소프로필-1H-이미다졸-<br>2-일 | 사이클로프로<br>필-메틸 | lg<br>시스   | 472          | 1.18<br>LC20              | 131°C |

[1153]

[1154] 실시예 395

[1155] 5-클로로-4-메틸-1H-이미다졸



[1156]

[1157] 500ml 3구 플라스크에서, 4-메틸-이미다졸(40g, 487mmol)을 40ml 물에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 400ml의 13% 차아염소산나트륨(1.5당량) 용액을 온도를 10°C 이하로 유지하면서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0°C에서 교반하였다. 고체를 여과하고, 차가운(0°C) 물로 세척하고, 오산화인으로 건조시켰다. 12.6g의 표제 화합물을 수득하였다.

[1158] TLC (MOH/DCM 1:19): Rf 0.44

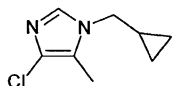
[1159] 실시예 396

[1160] 5-클로로-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸 및 4-클로로-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸

[1161] 4.7g(118mmol)의 수소화나트륨(광유 중의 60% 농도)을 질소 대기하에 펜탄으로 세척하고, 100ml의 DMF에 현탁시키고, 0°C로 냉각시켰다. 100ml의 DMF 중의 12.5g(107mmol)의 5-클로로-4-메틸-1H-이미다졸 용액을 첨가하였다. 이어서, 5.5g의 브로모메틸사이클로프로판을 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 20°C에서 교반시켰다. 250ml의 물 및 EA를 첨가하고, 상을 분리하고, 수성층을 EA로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; EA/HEP, 구배 20:80 내지 40:60)하여 7.5g의 4-클로로-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸을 오일로서 및 3.6g의 5-클로로-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸을 오일로서 수득하였다.

[1162] 실시예 396-1

[1163] 4-클로로-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸

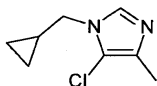


[1164]

[1165] TLC (MOH/DCM 1:9): R<sub>f</sub> = 0.68

[1166] 실시예 396-2

[1167] 5-클로로-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸

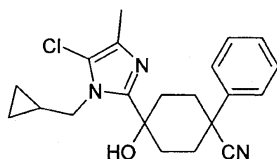


[1168]

[1169] TLC (MOH/DCM 1:9): R<sub>f</sub> = 0.63

[1170] 실시예 397

[1171] 시스-4-(5-클로로-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-페닐-4-하이드록시사이클로헥산카보니트릴 및 트랜스-4-(5-클로로-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-페닐-4-하이드록시사이클로헥산카보니트릴

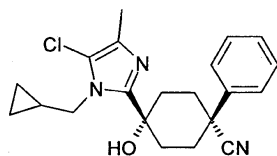


[1172]

[1173] 0.95g의 5-클로로-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸을 4ml의 무수 THF에 용해시키고, 질소 대기하에 -70℃로 냉각시켰다. 헥산 중의 3.8ml의 1.6M n-부틸리튬 용액을 적가하였다. 30분 후, 3ml의 THF 중의 1.1g의 4-옥소-1-페닐사이클로헥산카보니트릴 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 실온으로 가온하였다. 50ml의 물을 첨가하고, 혼합물을 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(40g의 실리카 겔; HEP/EA, 구배 100:0 내지 60:40)하여 1.28g의 시스 표제 화합물을 백색 고체로서 및 0.5g의 트랜스 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1174] 실시예 397-1

[1175] 시스-4-(5-클로로-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-페닐-4-하이드록시사이클로헥산카보니트릴.

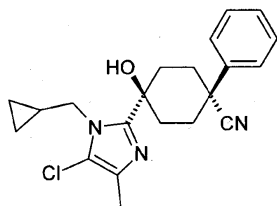


[1176]

[1177] TLC (사이클로헥산/EA 3:2): R<sub>f</sub> 0.5

[1178] 실시예 397-2

[1179] 트랜스-4-(5-클로로-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-페닐-4-하이드록시사이클로헥산카보니트릴



[1180]

[1181]

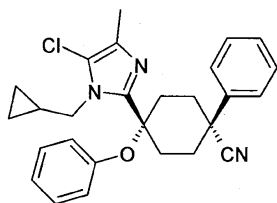
TLC (사이클로헥산/EA 4:1): Rf 0.35

[1182]

실시예 398

[1183]

시스-4-(5-클로로-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-페녹시-1-페닐-사이클로헥산카보니트릴



[1184]

[1185]

0.6g의 시스-4-(5-클로로-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-페닐-4-하이드록시사이클로헥산카보니트릴 및 0.134g의 구리를 톨루엔에 현탁시켰다. 3.6g의 트리페닐비스무트 디아세테이트를 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃로 3시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트로 여과시키고, EA(100ml)로 세척하였다. 유기상을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, DCM/MOH, 구배 100:0 내지 95:5)에 의해 정제하여 0.52g의 표제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다.

[1186]

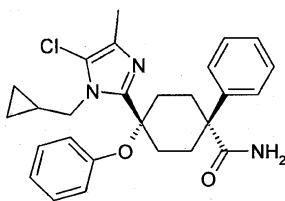
TLC (DCM): Rf 0.75

[1187]

실시예 399

[1188]

시스 4-(5-클로로-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-페녹시-1-페닐-사이클로헥산카복사미드



[1189]

[1190]

0.52g의 시스-4-(5-클로로-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-페녹시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴을 10ml의 MOH에 용해시키고, 50℃로 가열하였다. 1ml의 물 중의 0.14g의 수산화칼륨 용액을 첨가한 다음, 0.3ml의 과산화수소(물 중의 30% 농도)를 첨가하였다. 각각 1시간 후, 추가로 0.3ml 4개 분획의 과산화수소(물 중의 30% 농도)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 55℃에서 교반하였다. 이어서, 이를 물로 처리하고, EA로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; DCM/MOH, 구배 100:0 내지 95:5)에 의해 정제하였다. 0.466g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

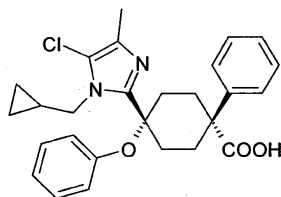
[1191]

TLC (DCM/MOH 9:1): Rf 0.67

[1192]

실시예 400

[1193] 시스 4-(5-클로로-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-페녹시-1-페닐사이클로헥산카복실산



[1194]

[1195] 0.46g의 시스 4-(5-클로로-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-페녹시-1-페닐사이클로헥산카복스아미드를 2ml의 DMF에 용해시켰다. 혼합물을 질소하에 0℃로 냉각시키고, 0.35g의 니트로소염 테트라플루오로보레이트를 첨가하였다. 미가공 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. 10ml의 물 및 10ml의 DCM을 첨가하였다. 수성층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; DCM/EA, 구배 99:1 내지 80:20)에 의해 정제하였다. 0.19g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1196] MS (ESI+): 465

[1197] HPLC (방법 LC20): Rt 1.17분

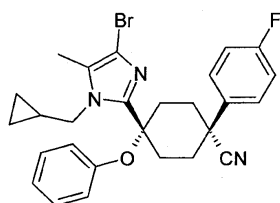
<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 400 MHz): 12.1 (b, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.12 (t, 2H), 6.9 (m, 3H), 6.7 (m, 1H), 6.35 (d, 2H), 3.75 (d, 2H), 2.28 -1.8 (b, 8H), 1.8 (s, 3H), 0.7 (m, 1H), 0.1 (m, 4H)

[1198]

[1199] 융점: 170℃

[1200] 실시예 401

[1201] 시스-4-(4-브로모-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-페녹시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카보나이트릴



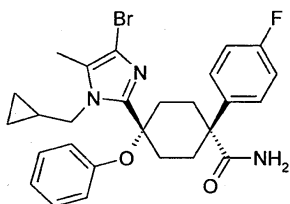
[1202]

[1203] 1.8g의 시스-4-(4-브로모-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시사이클로헥산카보나이트릴 및 0.36g의 구리를 20ml의 톨루엔에 현탁시켰다. 9.3g의 트리페닐비스무트 디아세테이트를 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃로 3시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 1N 수산화나트륨 용액으로 처리하고, EA로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 사이클로헥산/EA, 구배 100:0 내지 80:20)에 의해 정제하여 2g의 표제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다

[1204] TLC (HEP/EA 3:2): Rf 0.75

[1205] 실시예 402

[1206] 시스-4-(4-브로모-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-페녹시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복스아미드



[1207]

[1208]

0.5g의 시스 4-(4-브로모-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-페녹시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카보닐트릴을 9ml의 MOH에 용해시키고, 50℃로 가열하였다. 1ml의 물 중의 0.2g의 수산화칼륨 용액을 첨가한 다음, 0.3ml의 과산화수소(물 중의 30% 농도)를 첨가하였다. 각각 1시간 후, 추가로 0.3ml의 4개 분획의 과산화수소(물 중의 30% 농도)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 55℃에서 교반시켰다. 이어서, 이를 물로 처리하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, HEP/EA, 구배 100:0 내지 60:40)에 의해 정제하여 0.36g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1209]

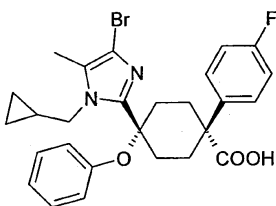
TLC (HEP/EA 3:2): Rf 0.10

[1210]

실시예 403

[1211]

시스-4-(4-브로모-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-페녹시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복실산



[1212]

[1213]

0.36g의 시스 4-(4-브로모-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-페녹시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복시트릴을 2ml의 아세트니트릴 및 DMF의 1:1 혼합물에 용해시켰다. 혼합물을 질소하에 0℃로 냉각시키고, 0.24g의 니트로소늄 테트라플루오로보레이트를 첨가하였다. 미가공 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. 10ml의 물 및 10ml의 DCM을 첨가하였다. 수성층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; DCM/MOH, 구배 99:1 내지 97:3)에 의해 정제하였다. 0.075g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1214]

MS (ESI+): 527

[1215]

HPLC (방법 LC19): Rt 6.0분

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 400 MHz): 12.4 (b, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.2 (t, 4H), 6.9 (m, 1H), 6.55 (d, 2H), 4.1 (d, 2H), 2.4 - 2.1 (b, 8H), 2.2 (s, 3H), 0.8 (m, 1H), 0.45 (m, 2H), 0.25 (m, 2H)

[1216]

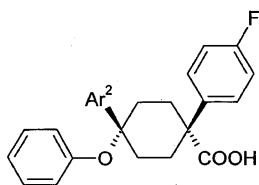
[1217]

융점: 158℃

[1218]

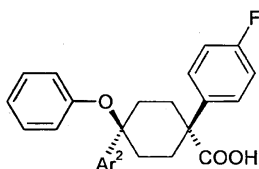
상술한 제조방법과 유사하게, 표 15에 기재된 화학식 Ik의 시스-4-Ar<sup>2</sup>-4-페녹시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복실산 및 화학식 Im의 트랜스-4-Ar<sup>2</sup>-4-페녹시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복실산을 제조하였다.

화학식 Ik



[1219]

화학식 Im



[1220]

표 15

화학식 Ik 및 Im 의 화합물의 예

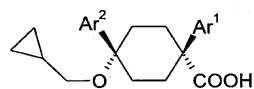
| 실시예 | Ar <sup>2</sup>                            | 화학식, 배치   | MS<br>(ESI+) | HPLC (Rt<br>[min], 방법) | MP    |
|-----|--|-----------|--------------|------------------------|-------|
| 404 | 4-브로모-1-<br>사이클로프로필메틸-5-<br>메틸-1H-이미다졸-2-일 | Im<br>트랜스 | 527          | 8.72 LC19              | 181°C |
| 405 | 1-사이클로프로필메틸-1H-<br>벤조이미다졸-2-일              | Ik<br>시스  | 485          | 5.76 LC19              | 267°C |
| 406 | 1-사이클로프로필메틸-1H-<br>벤조이미다졸-2-일              | Im<br>트랜스 | 485          | 5.57 LC19              | 255°C |

[1221]

[1222]

상기한 제조방법과 유사하게, 표 16에 기재된 화학식 In의 시스-1-Ar<sup>1</sup>-4-Ar<sup>2</sup>-4-사이클로프로필메톡시사이클로헥산카복실산을 제조하였다.

화학식 In



[1223]

표 16

화학식 In의 화합물의 예

| 실시예 | Ar <sup>1</sup>        | Ar <sup>2</sup>                            | MS<br>(ESI+) | HPLC (Rt<br>[min], 방법) | MP    |
|-----|------------------------|--|--------------|------------------------|-------|
| 407 | 피리딘-3-일                | 5-클로로-1-<br>사이클로프로필메틸-4-<br>메틸-1H-이미다졸-2-일 | 444          | 0.8 LC20               | 245°C |
| 408 | 4-메탄설폰닐페닐              | 5-클로로-1-<br>사이클로프로필메틸-4-<br>메틸-1H-이미다졸-2-일 | 522          | 0.96 LC20              | 156°C |
| 409 | 3-<br>트리플루오로메톡<br>시-페닐 | 5-클로로-1-<br>사이클로프로필메틸-4-<br>메틸-1H-이미다졸-2-일 | 527          | 1.18 LC20              | 205°C |
| 410 | 4-<br>트리플루오로메톡<br>시-페닐 | 5-클로로-1-<br>사이클로프로필메틸-4-<br>메틸-1H-이미다졸-2-일 | 527          | 1.16 LC20              | 106°C |
| 411 | 6-메틸피리딘-3-일            | 5-클로로-1-<br>사이클로프로필메틸-4-<br>메틸-1H-이미다졸-2-일 | 495          | 3.35 LC21              | 120°C |
| 412 | 4-메틸페닐                 | 1-사이클로프로필메틸-<br>1H-벤조이미다졸-2-일              | 459          | 1.05 LC20              | 163°C |
| 413 | 3-메탄설폰닐페닐              | 1-사이클로프로필메틸-<br>1H-벤조이미다졸-2-일              | 523          | 0.95 LC20              | 229°C |
| 414 | 3-<br>트리플루오로메톡<br>시-페닐 | 1-사이클로프로필메틸-<br>1H-벤조이미다졸-2-일              | 529          | 5.26 LC21              | 222°C |
| 415 | 6-메틸피리딘-3-일            | 1-사이클로프로필메틸-<br>1H-벤조이미다졸-2-일              | 471          | 0.77 LC20              | 186°C |

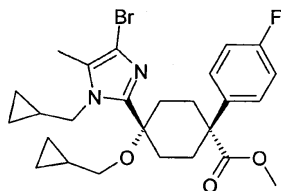
[1224]

[1225]

실시예 416

[1226]

시스-4-(4-브로모-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복실산 메틸 에스테르



[1227]

[1228]

1.28g(5mmol)의 시스 4-(4-브로모-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복실산 및 탄산칼륨(0.7g, 5mmol)을 DMF(20ml)에 현탁시켰다. 요오도메탄(0.32ml, 1당량)을 첨가하고, 혼합물을 18시간 동안 20°C에서 교반시켰다. 반응 매질을 물에 붓고, EA로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 사이클로헥산/EA, 구배 100:0 내지 70:30)에 의해 정제하여 0.541g의

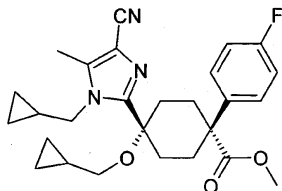


표제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다.

[1229] TLC (사이클로헥산/EA 4:1): Rf 0.38

[1230] 실시예 417

[1231] 시스-4-(4-시아노-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복실산 메틸 에스테르



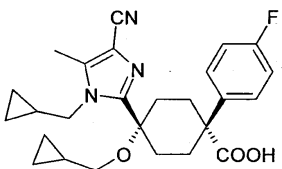
[1232]

[1233] 0.4g(0.77mmol)의 시스 4-(4-브로모-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복실산 메틸 에스테르를 탈기된 톨루엔(8ml)에 질소하에 용해시켰다. 이어서, 요오드화칼륨(25mg, 0.15mmol), 나트륨 시아나이드(45mg, 0.93mmol) 및 요오드화구리(14.7mg, 0.08mmol)를 첨가한 다음, N,N'-디메틸-에틸렌디아민(0.08ml, 0.77mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃로 24시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 물(10ml)에 붓고, EA(20ml) 및 수산화나트륨 용액(1N)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반시켰다. 이어서, 수성층을 EA로 추출하였다. 합한 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; 사이클로헥산/EA, 구배 100:0 내지 70:30)에 의해 정제하였다. 0.3g의 표제 화합물을 오일로서 수득하였다.

[1234] TLC (사이클로헥산/EA 4:1): Rf 0.23

[1235] 실시예 418

[1236] 시스-4-(4-시아노-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복실산



[1237]

[1238] 0.3g(0.64mmol)의 시스 4-(4-시아노-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복실산 메틸 에스테르를 3ml의 THF, MOH 및 물의 1:1:1 혼합물에 용해시켰다. 1N 수산화나트륨 용액(1.29ml)을 첨가하고, 용액을 60℃로 3시간 동안 가열하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 잔사를 물(10ml)에 용해시켰다. 수성층을 EA로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; DCM/MOH, 구배 100:0 내지 95:5)에 의해 정제하였다. 0.16g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1239] MS (ESI+): 452

[1240] HPLC (방법 LC19): Rt 9.33분

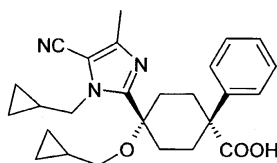
<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 400 MHz): 12.3 (b, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 4.15 (d, 2H), 2.78 (d, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 0.9 - 0.8 (m, 2H), 0.58 (m, 2H), 0.36 (m, 4H), 0.0 (m, 2H)

[1241]

[1242] 융점: 245℃

[1243] 실시예 419

[1244] 시스-4-(5-시아노-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐사이클로헥산카복실산



[1245]

[1246] 실시예 418의 화합물의 제조와 유사하게, 표제 화합물을 시스-4-(5-브로모-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐사이클로헥산카복실산으로부터 출발하여 백색 고체로서 제조하였다.

[1247] MS (ESI+): 434

[1248] HPLC (방법 LC20): Rt 1.26분

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 400 MHz): 12.3 (b, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.25 (t, 2H), 7.15 (m, 1H), 4.1 (d, 2H), 2.78 (d, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 2.1 (m, 2H), 1.9 (m, 4H), 1.05 (m, 1H), 0.85 (m, 1H), 0.55 (m, 2H), 0.45 (m, 2H), 0.35 (m, 2H), 0.0 (m, 2H)

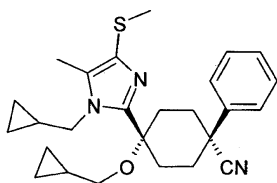
[1249]

[1250] 융점: 228℃

[1251]

[1252] 실시예 420

[1253] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-5-메틸-4-메틸설파닐-1H-이미다졸-2-일)-1-페닐사이클로헥산카보네트릴



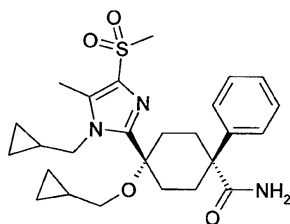
[1254]

[1255] 1.03g의 시스-4-(4-브로모-1-사이클로프로필메틸-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐사이클로헥산카보네트릴을 10ml의 무수 THF에 용해시키고, -70℃로 냉각시켰다. 헥산 중의 1.1ml의 1.6M n-부틸리튬 용액을 첨가하고, 혼합물을 -70℃에서 30분 동안 교반시켰다. 이어서, 5ml의 THF 중의 0.55g의 메탄티오설파산 S-메틸 에스테르 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 2시간에 걸쳐 가온하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; 사이클로헥산/EA 9:1)에 의해 정제하였다. 0.37g의 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다.

[1256] TLC (사이클로헥산/EA 4:1): Rf 0.5

[1257] 실시예 421

[1258] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-5-메틸-4-메탄설폰닐-1H-이미다졸-2-일)-1-페닐사이클로헥산카복사미드



[1259]

[1260]

0.36g의 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-5-메틸-4- 메틸설파닐-1H-이미다졸-2-일)-1-페닐사이클로헥산카보니트릴을 7ml의 MOH에 용해시켰다. 혼합물을 50℃로 가열하고, 1ml의 물 중의 0.1g의 수산화칼륨 용액을 첨가한 다음, 0.5ml의 과산화수소(물 중의 30% 농도)를 첨가하였다. 각각 1시간 후, 추가로 0.5ml 6개 분획의 과산화수소(물 중의 30% 농도)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 55℃에서 교반시켰다. 이어서, 이를 물로 처리하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; DCM/MOH, 구배 100:0 내지 95:5)에 의해 정제하였다. 319mg의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1261]

MS (ESI+): 486

[1262]

HPLC (방법 LC18): Rt = 4.53분

[1263]

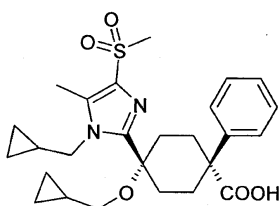
TLC (DCM/MOH 19:1): Rf 0.54

[1264]

실시예 422

[1265]

시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-5-메틸-4-메탄설폰닐-1H-이미다졸-2-일)-1-페닐사이클로헥산카복실산



[1266]

[1267]

0.319g의 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-5-메틸-4- 메탄설폰닐-1H-이미다졸-2-일)-1-페닐사이클로헥산카복시아미드를 4ml의 DMF에 용해시켰다. 혼합물을 질소하에 0℃로 냉각시키고, 0.23g의 니트로소늄 테트라플루오로보레이트를 첨가하였다. 미가공 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. 10ml의 물 및 10ml의 DCM을 첨가하였다. 수성층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; DCM/MOH/농축 수성 암모니아, 구배 100:0:0 내지 90:10:1)에 의해 정제하였다. 0.277g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1268]

MS (ESI+): 487

[1269]

HPLC (방법 LC19): Rt 9.0분

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 400 MHz): 12.3 (b, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 4.15 (d, 2H), 2.8 (d, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.9 (m, 2H), 0.9 - 0.8 (m, 2H), 0.55 (m, 2H), 0.36 (m, 4H), 0.0 (m, 2H)

[1270]

[1271]

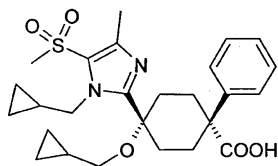
융점: 242℃

[1272]

실시예 423

[1273]

시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-4-메틸-5-메탄설폰닐-1H-이미다졸-2-일)-1-페닐사이클로헥산카복실산



[1274]

[1275]

실시에 422의 화합물의 제조와 유사하게, 표제 화합물을 시스 4-(5-브로모-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴로부터 출발하여 제조하고, 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-4-메틸-5-메탄설폰닐-1H-이미다졸-2-일)-1-페닐사이클로헥산카복실산 메탄설폰산 염의 형태로 백색 고체로서 분리하였다.

[1276]

MS (ESI+): 487

[1277]

HPLC (방법 LC20): Rt 1.11분

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 400 MHz): 12.3 (b, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 4.3 (d, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.8 (d, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.3 -1.9 (m, 8H), 1.1 (m, 1H), 0.85 (m, 1H), 0.6 (m, 2H), 0.45 (m, 2H), 0.4 (m, 2H), 0.0 (m, 2H)

[1278]

[1279]

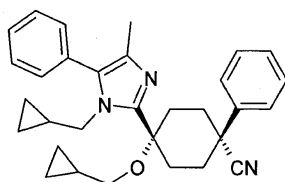
용점: 206°C

[1280]

실시에 424

[1281]

시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-4-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-2-일)-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



[1282]

[1283]

0.5g의 시스-4-(5-브로모-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴을 5ml의 탈기된 톨루엔에 용해시켰다. 트리메틸(페닐)스탄난(0.334g, 1.3당량) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(15mg, 20%)를 첨가하고, 혼합물을 24시간 동안 환류하에 가열시켰다. 냉각시킨 후, 5% w/w 불화칼륨(25ml) 수용액을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반시켰다. 수성층을 각각 25ml의 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; 사이클로헥산/EA, 구배 100:0 내지 60:40)에 의해 정제하였다. 0.18g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1284]

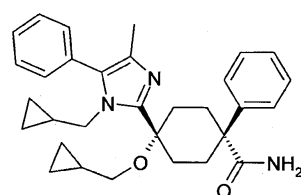
TLC (사이클로헥산/EA 3:2): R<sub>f</sub> 0.64

[1285]

실시에 425

[1286]

시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-4-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-2-일)-1-페닐사이클로헥산카복스아미드



[1287]

[1288]

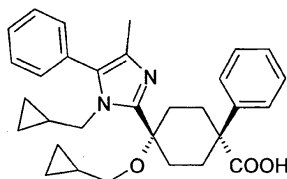
0.18g의 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-4-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-2-일)-1-페닐사이클

로핵산카보니트릴을 MOH 중의 수산화칼륨 및 과산화수소를 사용하여 상기한 바와 같이 가수분해시켰다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; DCM/MOH, 구배 100:0 내지 95:5)에 의해 정제하였다. 162mg의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1289] TLC (DCM/MOH 9:1): Rf 0.34

[1290] 실시예 426

[1291] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-4-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-2-일)-1-페닐사이클로헥산 카복실산



[1292]

[1293] 0.16g의 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-4-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-2-일)-1-페닐사이클로헥산카복사미드를 DMF 중의 니트로소늄 테트라플루오로보레이트를 사용하여 상기한 바와 같이 가수분해시켰다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; DCM/MOH, 구배 100:0 내지 95:5)에 의해 정제하였다. 0.16g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1294] MS (ESI+): 485

[1295] HPLC (방법 LC20): Rt 1.11분

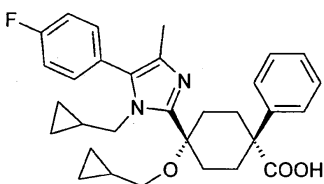
<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 400 MHz): 12.3 (b, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.4 - 7.2 (m, 8H), 4.1 (d, 2H), 2.9 (d, 2H), 2.25 (m, 4H), 2.2 (m, 4H), 1.9 (s, 3H), 0.95 (m, 1H), 0.6 (m, 1H), 0.48 (m, 2H), 0.2 (m, 2H), 0.1 (m, 2H), -0.4 (m, 2H)

[1296]

[1297] 융점: 218℃

[1298] 실시예 427

[1299] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-[1-사이클로프로필메틸-5-(4-플루오로페닐)-4-메틸-1H-이미다졸-2-일]-1-페닐 사이클로헥산카복실산



[1300]

[1301] 상기한 제조방법과 유사하게, 표제 화합물을 시스-4-(5-브로모-1-사이클로프로필메틸-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴 및 트리(n-부틸)-(4-플루오로페닐)-스탄난으로부터 출발하여 제조하고, 백색 고체로서 수득하였다.

[1302] MS (ESI+): 503

[1303] HPLC (방법 LC18): Rt 3.87분

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 400 MHz): 12.1 (b, 1H), 7.4 - 7.2 (m, 9H), 4.0 (m, 2H), 2.8 (d, 2H), 2.20 (m, 4H), 1.9 (m, 4H), 1.8 (s, 3H), 0.85 (m, 1H), 0.5 (m, 1H), 0.35 (m, 2H), 0.1 (m, 4H), -0.6 (m, 2H)

[1304]

[1305] 융점: 199℃

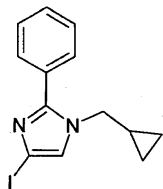
[1306] 실시예 428

[1307] 1-사이클로프로필메틸-4-요오도-2-페닐-1H-이미다졸 및 1-사이클로프로필메틸-5-요오도-2-페닐-1H-이미다졸

[1308] 0.6g의 수소화나트륨(광유 중의 60% 농도)을 질소 대기하에 펜탄으로 세척하고, 20ml의 THF에 현탁시키고, 0℃로 냉각시켰다. THF(10ml) 중의 3.4g(12.5mmol)의 4(5)-요오도-2-페닐이미다졸 용액을 첨가하고, 현탁액을 30분 동안 교반시켰다. 이어서, 2g의 브로모메틸사이클로프로판 및 2.5g의 요오드화칼륨을 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 20℃에서 교반시켰다. 250ml의 물 및 EA를 첨가하고, 층을 분리하고, 수성층을 EA로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; EA/사이클로헥산, 구배 10:90 내지 40:60)하여 2g의 1-사이클로프로필메틸-4-요오도-2-페닐-1H-이미다졸을 백색 고체로서 및 0.78g의 1-사이클로프로필메틸-5-요오도-2-페닐-1H-이미다졸을 오일로서 수득하였다

[1309] 실시예 428-1

[1310] 1-사이클로프로필메틸-4-요오도-2-페닐-1H-이미다졸

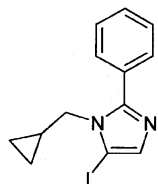


[1311]

[1312] TLC(EA/HEP 2:3): Rf=0.5

[1313] 실시예 428-2

[1314] 1-사이클로프로필메틸-5-요오도-2-페닐-1H-이미다졸

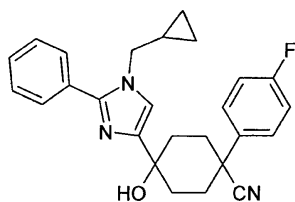


[1315]

[1316] TLC(EA/HEP 2:3): Rf=0.3

[1317] 실시예 429

[1318] 시스-4-(1-사이클로프로필메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시사이클로헥산카보니트릴 및 트랜스-4-(1-사이클로프로필메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시사이클로헥산카보니트릴

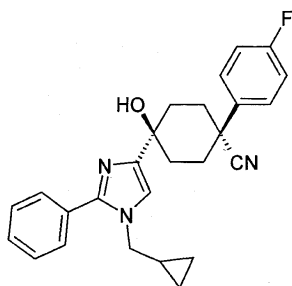


[1319]

[1320] 2g의 1-사이클로프로필메틸-4-요오도-2-페닐-1H-이미다졸을 10ml의 무수 THF에 용해시키고, 질소 대기하에 -70℃로 냉각시켰다. 헥산 중의 4.24ml의 1.6M n-부틸리튬 용액을 적가하였다. 30분 후, 5ml의 THF 중의 1.1g의 1-(4-플루오로페닐)-4-옥소사이클로헥산카보니트릴 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 18시간 동안 가온하였다. 50ml의 물을 첨가하고, 혼합물을 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(80g의 실리카 겔; HEP/EA, 구배 90:10 내지 60:40)하여 0.445g의 트랜스 표제 화합물을 백색 고체로서, 1.4g의 시스 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1321] 실시예 429-1

[1322] 트랜스-4-(1-사이클로프로필메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시사이클로헥산카보니트릴

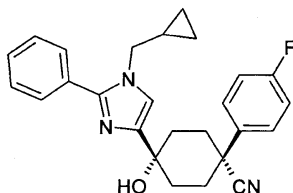


[1323]

[1324] TLC (DCM/MOH 19:1): R<sub>f</sub> 0.3

[1325] 실시예 429-2

[1326] 시스-4-(1-사이클로프로필메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시사이클로헥산카보니트릴

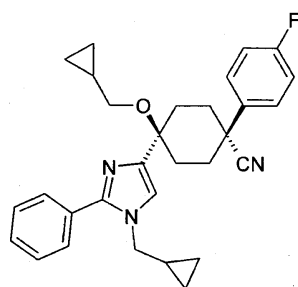


[1327]

[1328] TLC (DCM/MOH 19:1): R<sub>f</sub> 0.24

[1329] 실시예 430

[1330] 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카보니트릴



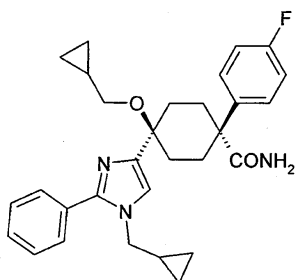
[1331]

[1332] 1.27g의 트랜스-4-(1-사이클로프로필메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시사이클로헥산카보니트릴 및 브로모메틸사이클로프로판(0.57ml)을 디옥산 및 DMF(6ml)의 3:1 혼합물에 용해시켰다. 0.244g의 수소화나트륨(광유 중의 60%)을 첨가하고, 혼합물을 60℃로 18시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 0.1N 수성 염산에 붓고, 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 사이클로헥산/EA, 구배 100:0 내지 60:40)에 의해 정제하여 1.22g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1333] TLC (사이클로헥산/EA 3:2): Rf 0.46

[1334] 실시예 431

[1335] 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복스아미드



[1336]

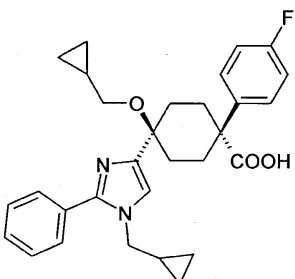
[1337] 1.22g의

트랜스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카보니트릴을 26ml의 MOH에 용해시키고, 50℃로 가열하였다. 1ml의 물 중의 0.29g의 수산화칼륨 용액을 첨가한 다음, 1ml의 과산화수소(물 중의 30% 농도)를 첨가하였다. 각각 1시간 후, 추가로 1ml 4개 분획의 과산화수소(물 중의 30% 농도)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 50℃에서 교반시켰다. 이어서, 이를 물로 처리하고, EA로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; DCM/MOH, 구배 100:0 내지 95:5)에 의해 정제하였다. 1.25g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1338] TLC (DCM/MOH 19:1): Rf 0.33

[1339] 실시예 432

[1340] 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복실산



[1341]

[1342] 1.25g의 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-(4-플루오로페닐)사이클로헥산카복스아미드를 4ml의 DMF에 용해시켰다. 혼합물을 질소하에 0℃로 냉각시키고, 0.9g의 니트로소늄 테트라플루오로보레이트를 첨가하였다. 미가공 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. 10ml의 물 및 10ml의 DCM을 첨가하였다. 수성층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; DCM/EA, 구배 99:1 내지



80:20)에 의해 정제하였다. 1.02g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1343] MS (ESI+): 489

[1344] HPLC (방법 LC19): Rt 8.0분

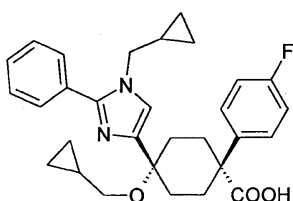
<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 400 MHz): 12.4 (b, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.45 (m, 5H), 7.3 (s, 1H), 7.2 (t, 2H), 3.9 (d, 2H), 3.0 (d, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.87 (m, 4H), 1.1 (m, 1H), 0.8 (m, 1H), 0.5 (m, 2H), 0.36 (m, 2H), 0.25 (m, 2H), 0.0 (m, 2H)

[1345]

[1346] 융점: 209℃

[1347] 실시예 433

[1348] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-(4-플루오로페닐)사이클로hex산카복실산



[1349]

[1350] 실시예 432의 화합물의 제조와 유사하게, 표제 화합물을 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-(4-플루오로페닐)사이클로hex산카보닐트릴로부터 출발하여 제조하고, 백색 고체로서 수득하였다.

[1351] MS (ESI+): 489

[1352] HPLC (방법 LC19): Rt 7.5분

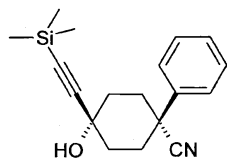
<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 400 MHz): 12.4 (b, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.45 (m, 5H), 7.3 (s, 1H), 7.2 (t, 2H), 3.9 (d, 2H), 3.0 (d, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.87 (m, 4H), 1.1 (m, 1H), 0.8 (m, 1H), 0.45 (m, 2H), 0.35 (m, 2H), 0.2 (m, 2H), 0.0 (m, 2H)

[1353]

[1354] 융점: 198℃

[1355] 실시예 434

[1356] 시스-4-하이드록시-1-페닐-4-트리메틸실라닐에틸닐사이클로hex산카보닐트릴



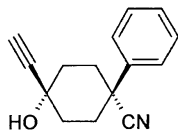
[1357]

[1358] 에틸닐(트리메틸)실란(3.6g, 37mmol)을 THF(50ml)에 용해시켰다. 이 용액을 질소하에 -70℃로 냉각시키고, hex산 중의 1.6M n-부틸리튬 용액(14.8ml, 37mmol)을 첨가하였다. 1시간 동안 -70℃에서 교반시킨 후, 50ml의 THF 중의 6.7g의 4-옥소-1-페닐사이클로hex산카보닐트릴 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 -70℃에서 교반시켰다. 이어서, 염화암모늄 포화 수용액을 첨가하고(20ml), 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 50ml의 물을 첨가하고, 혼합물을 각각 100ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 8g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1359] TLC (HEP/EA 3:2): Rf 0.46

[1360] 실시예 435

[1361] 시스-4-에티닐-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



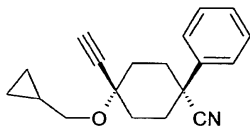
[1362]

[1363] 8g의 시스-4-하이드록시-1-페닐-4-트리메틸실라닐에티닐사이클로헥산카보니트릴을 50ml의 THF에 용해시켰다. 이 용액을 질소하에 0℃로 냉각시키고, 아세트산(4.6ml, 4당량)을 첨가한 다음, THF(31ml) 중의 1M 테트라(n-부틸)암모늄 플루오라이드 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 이어서, 탄산수소나트륨 포화 수용액(50ml)을 첨가하고, 혼합물을 각각 100ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 6g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1364] TLC (HEP/EA 3:2): Rf 0.27

[1365] 실시예 436

[1366] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-에티닐-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



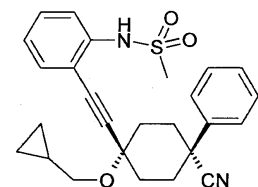
[1367]

[1368] 6g의 시스-4-에티닐-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴 및 3.1ml의 브로모메틸사이클로프로판을 무수 DMF에 용해시켰다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 1.5g의 수소화나트륨(광유 중의 60% 농도)을 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 0℃ 내지 20℃에서 24시간 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 100ml의 0.1N 수성 염산에 붓고, 각각 100ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 사이클로헥산/EA 4:1)에 의해 정제하여 4.5g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1369] TLC (사이클로헥산/EA 3:2): Rf 0.64

[1370] 실시예 437

[1371] N-[2-(시스-4-시아노-1-사이클로프로필메톡시-4-페닐사이클로헥실에티닐)-페닐]-메탄설포아미드



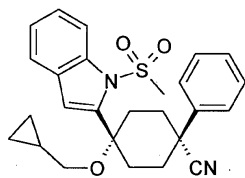
[1372]

[1373] 2.5g의 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-에티닐-1-페닐사이클로헥산카보니트릴 및 N-(2-요오도-페닐)-메탄설포아미드(2.65g)를 50ml의 탈기된 THF에 용해시켰다. 요오드화구리(I)(0.17g) 및 N,N-디이소프로필-에틸아민(1.56ml)을 첨가한 다음, 0.314g의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)을 첨가하였다. 이 용액을 3시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 물(50ml)에 붓고, 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 사이클로헥산/EA 17:3)에 의해 정제하여 3g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1374] TLC (HEP/EA 3:2): Rf 0.32

[1375] 실시예 438

[1376] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-메탄설폰닐-1H-인돌-2-일)-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



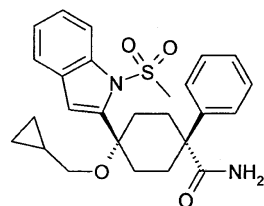
[1377]

[1378] 3g의 N-[2-(시스-4-시아노-1-사이클로프로필메톡시-4-페닐사이클로헥실에티닐)-페닐]-메탄설폰아미드, 요오드화 구리(I)(0.124g) 및 트리에틸아민(0.94ml)을 무수 DMF(22ml)에 용해시켰다. 당해 용액을 90℃에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물(50ml)에 붓고, 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 사이클로헥산/EA 9:1)에 의해 정제하여 2.5g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1379] TLC (HEP/EA 3:2): Rf 0.51

[1380] 실시예 439

[1381] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-메탄설폰닐-1H-인돌-2-일)-1-페닐사이클로헥산카복사미드



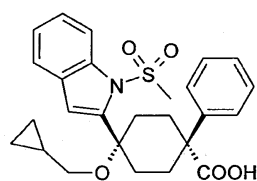
[1382]

[1383] 1.4g의 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-메탄설폰닐-1H-인돌-2-일)-1-페닐사이클로헥산카보니트릴을 35ml의 MOH에 용해시키고, 50℃로 가열하였다. 2ml의 물 중의 0.33g의 수산화칼륨 용액을 첨가한 다음, 2ml의 과산화수소(물 중의 30% 농도)를 첨가하였다. 각각 1시간 후, 추가로 2ml 4개 분획의 과산화수소(물 중의 30% 농도)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 50℃에서 교반시켰다. 이어서, 이를 물로 처리하고, EA로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; DCM/EA, 구배 95:5 내지 80:20)에 의해 정제하였다. 0.99g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1384] TLC (HEP/EA 3:2): Rf 0.16

[1385] 실시예 440

[1386] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-메탄설폰닐-1H-인돌-2-일)-1-페닐사이클로헥산카복실산



[1387]

[1388] 0.56g의 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-메탄설폰닐-1H-인돌-2-일)-1-페닐사이클로헥산카복사미드를 4ml의 DMF에 용해시켰다. 혼합물을 질소하에 0℃로 냉각시키고, 0.266g의 니트로실황산을 첨가하였다. 미가공 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. 10ml의 물 및 10ml의 DCM을 첨가하고, 상을 분리하였다. 수성층을 DCM으로 추출

하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; DCM/MOH, 구배 99:1 내지 97:3)에 의해 정제하였다. 0.38g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI+): 466

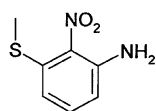
HPLC (방법 LC21): Rt 5.52분

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 400 MHz): 12.2 (b, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.15 - 7.0 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.95 (d, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.1 (m, 4H), 1.7 (m, 2H), 0.8 (m, 1H), 0.25 (m, 2H), 0.0 (m, 2H)

융점: 152℃

실시예 441

3-메틸설파닐-2-니트로페닐아민

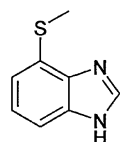


20g의 3-클로로-2-니트로아닐린을 230ml의 무수 DMF에 용해시켰다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 나트륨 메탄티올레이트(10g)를 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 20℃에서 교반시켰다. 용매를 진공하에 증발시키고, 잔사를 물 및 EA(각각 200ml)에 용해시켰다. 수성층을 EA로 추출하고, 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(300g 실리카 겔; 사이클로헥산/EA, 구배 100:0 내지 50:50)에 의해 정제하였다. 8.3g의 표제 화합물을 적색 고체로서 수득하였다.

TLC (HEP/EA 4:1): Rf 0.28

실시예 442

4-메틸설파닐-1H-벤조이미다졸



6g의 3-메틸설파닐-2-니트로페닐아민을 150ml의 빙초산 및 60ml의 트리메틸 오르토포스페이트에 용해시켰다. 아연 분말(7g)을 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 60℃에서 교반시켰다. 고체를 여과하여 제거하고, 용매를 진공하에 증발시키고, 잔사를 물 및 EA(각각 200ml)에 용해시키고, 탄산칼륨으로 염기성으로 되게 하였다. 침전물을 여과하고, 여액을 EA로 추출하고, 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(200g 실리카 겔; DCM/MOH, 구배 100:0 내지 90:10)에 의해 정제하였다. 2g의 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다.

TLC (DCM/MOH 9:1): Rf 0.46

실시예 443

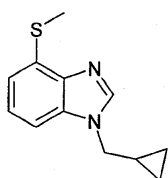
1-사이클로프로필메틸-4-메틸설파닐-1H-벤조이미다졸 및 1-사이클로프로필메틸-7-메틸설파닐-1H-벤조이미다졸

2g의 4-메틸설파닐-1H-벤조이미다졸을 20ml의 무수 DMF에 용해시켰다. 0.6g의 수소화나트륨(광유 중의 60% 농도)을 0℃에서 분획으로 첨가하였다. 1시간 동안 20℃에서 교반시킨 후, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 브로모메틸사이클로프로판(1.5ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 20℃에서 교반시켰다. 용매를 진공하에

증발시키고, 잔사를 물 및 EA(각각 100ml)에 용해시켰다. 상을 분리하고, 수성상을 EA로 추출하고, 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(100g 실리카 겔; DCM/EA, 구배 100:0 내지 80:20)에 의해 정제하여 1.2g의 1-사이클로프로필메틸-4-메틸설파닐-1H-벤조이미다졸 및 0.8g의 1-사이클로프로필메틸-7-메틸설파닐-1H-벤조이미다졸을 수득하였다.

[1406] 실시예 443-1

[1407] 1-사이클로프로필메틸-4-메틸설파닐-1H-벤조이미다졸

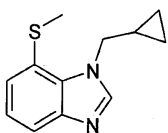


[1408]

[1409] TLC (DCM/MOH 9:1): R<sub>f</sub> 0.70

[1410] 실시예 443-2

[1411] 1-사이클로프로필메틸-7-메틸설파닐-1H-벤조이미다졸

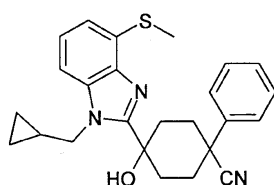


[1412]

[1413] TLC (DCM/MOH 9:1): R<sub>f</sub> 0.59

[1414] 실시예 444

[1415] 시스-4-(1-사이클로프로필메틸-4-메틸설파닐-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴 및 트랜스-4-(1-사이클로프로필메틸-4-메틸설파닐-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴

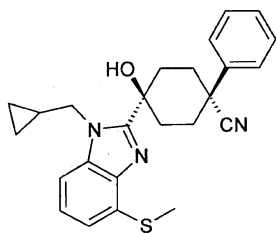


[1416]

[1417] 1.8g의 1-사이클로프로필메틸-4-메틸설파닐-1H-벤조이미다졸을 15ml의 무수 THF에 용해시키고, 질소 대기하에 -70℃로 냉각시켰다. 헥산 중의 3.63ml의 2.5M n-부틸리튬 용액을 적가하였다. 1시간 후, 5ml의 THF 중의 1.6g의 4-옥소-1-페닐사이클로헥산카보니트릴 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 실온으로 가온하였다. 50ml의 물을 첨가하고, 혼합물을 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(120g의 실리카 겔; DCM/EA, 구배 100:0 내지 90:10)하여 0.833g의 트랜스 표제 화합물을 백색 고체로서, 1.4g의 시스 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1418] 실시예 444-1

[1419] 트랜스-4-(1-사이클로프로필메틸-4-메틸설파닐-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



[1420]

[1421]

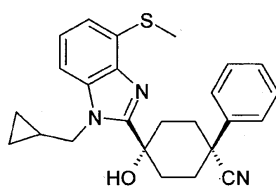
TLC (사이클로헥산/EA 3:2): Rf 0.74

[1422]

실시예 444-2

[1423]

시스-4-(1-사이클로프로필메틸-4-메틸설파닐-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



[1424]

[1425]

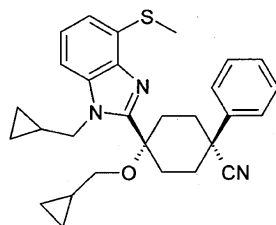
TLC (사이클로헥산/EA 3:2): Rf 0.66

[1426]

실시예 445

[1427]

시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-4-메틸설파닐-1H-벤조이미다졸-2-일)-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



[1428]

[1429]

상기한 방법과 유사하게, 1.4g의 시스-4-(1-사이클로프로필메틸-4-메틸설파닐-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴로부터 출발하여 1.4g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1430]

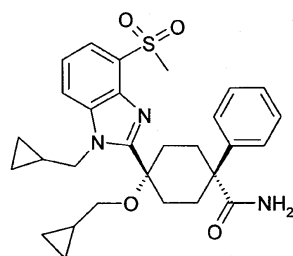
TLC (사이클로헥산/EA 3:2): Rf 0.67

[1431]

실시예 446

[1432]

시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-4-메탄설폰닐-1H-벤조이미다졸-2-일)-1-페닐사이클로헥산카복사미드



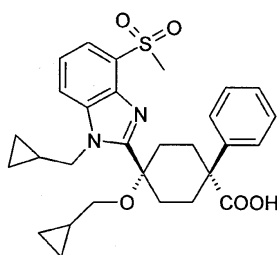
[1433]

[1434] 1.4g의 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-4-메틸설파닐-1H-벤조이미다졸-2-일)-1-페닐사이클로헥산카보네트릴을 MOH와 1-메틸피롤리딘-2-온(30ml)의 혼합물에 용해시켰다. 혼합물을 50℃로 가열하였다. 2ml의 물 중의 0.34g의 수산화칼륨 용액을 첨가한 다음, 1ml의 과산화수소(물 중의 30% 농도)를 첨가하였다. 각각 1시간 후, 추가로 1ml 7개 분획의 과산화수소(물 중의 30% 농도)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 50℃에서 교반시켰다. 이어서, 이를 물로 처리하고, EA로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; DCM/MOH, 구배 100:0 내지 95:5)에 의해 정제하였다. 0.425g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1435] TLC (DCM/MOH 19:1): Rf 0.34

[1436] 실시예 447

[1437] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-4-메탄설폰닐-1H-벤조이미다졸-2-일)-1-페닐사이클로헥산카복실산



[1438]

[1439] 상기한 방법과 유사하게, 0.46g의 시스-4-(1-사이클로프로필메틸-4-메탄설폰닐-1H-벤조이미다졸-2-일)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카복스아미드를 니트로소늄 테트라플루오로보레이트를 사용하여 가수분해시켜 0.395g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1440] TLC (DCM/MOH 19:1): Rf 0.30

[1441] MS (ESI+): 523

[1442] HPLC (방법 LC20): Rt 1.24분

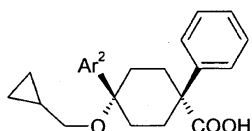
<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 400 MHz): 12.4 (b, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.2 (t, 2H), 7.15 (m, 1H), 4.5 (d, 2H), 3.3(s, 3H), 2.9 (d, 2H), 2.35 - 2.15 (m, 6H), 2.05 (m, 2H), 1.1 (m, 1H), 0.9 (m, 1H), 0.55 (m, 4H), 0.35 (m, 2H), 0.0 (m, 2H)

[1443]

[1444] 융점: 227℃

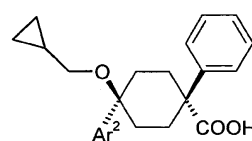
[1445] 상기한 방법과 유사하게, 표 17에 기재된 화학식 Ip의 시스-4-Ar<sup>2</sup>-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐사이클로헥산카복실산 및 화학식 Iq의 트랜스-4-Ar<sup>2</sup>-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐사이클로헥산카복실산을 제조하였다.

### 화학식 Ip



[1446]

### 화학식 Iq



[1447]

표 17

화학식 Ip 및 Iq 의 화합물의 예

| 실시예        | Ar <sup>2</sup>                                   | 화학식,<br>배치 | MS<br>(ESI+) | HPLC (Rt<br>[min], 방법) | MP    |
|------------|---|------------|--------------|------------------------|-------|
| 448        | 3-사이클로프로필메틸-3H-<br>이미다조[4,5-b]피리딘-2-일             | Ip<br>시스   | 446          | 1.21 LC20              | 243°C |
| 449<br>(1) | 1-사이클로프로필메틸-4,5,6,7-<br>테트라하이드로-1H-<br>벤조이미다졸-2-일 | Ip<br>시스   | 449          | 5.34 LC21              | 97°C  |
| 450<br>(2) | 5-클로로-1-사이클로프로필메틸-<br>1H-벤조이미다졸-2-일               | Ip<br>시스   | 479          | 1.26 LC20              | 218°C |
| 451        | 5-클로로-1-사이클로프로필메틸-<br>1H-벤조이미다졸-2-일               | Iq<br>트랜스  | 479          | 1.28 LC20              | 161°C |
| 452        | 1-사이클로프로필메틸-5-<br>플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일              | Ip<br>시스   | 463          | 1.13 LC20              | 243°C |
| 453        | 1-사이클로프로필메틸-5-<br>플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일              | Iq<br>트랜스  | 463          | 1.2 LC20               | 246°C |
| 454        | 1-사이클로프로필메틸-5-메탄-<br>설폰닐-1H-벤조이미다졸-2-일            | Ip<br>시스   | 523          | 1.11 LC20              | 310°C |
| 455        | 1-사이클로프로필메틸-7-메탄-<br>설폰닐-1H-벤조이미다졸-2-일            | Ip<br>시스   | 523          | 1.2 LC20               | 165°C |

[1448]

[1449]

[1450]

(1) 테트라플루오로붕산 염

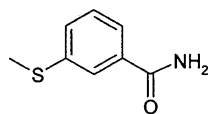
(2) 하이드로클로라이드

[1451]

실시예 456

[1452]

3-메틸설파닐벤즈아미드



[1453]

[1454]

10g의 3-메틸설파닐벤조산 및 0.05ml의 DMF를 50ml의 DCM에 용해시켰다. 9ml의 티오닐 클로라이드를 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 환류하에 가열시켰다. 휘발물을 진공하에 제거하고, 잔사를 30ml의 톨루엔에 용해시키고, 가압 병에 옮겼다. 디옥산 중의 180ml의 0.5M 암모니아 용액을 첨가하고, 병을 밀봉하고, 혼합물을 120°C로 5시간 동안 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 물 및 EA에 용해시켰다. 상을 분리하고, 수성층을 EA로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 8.6g의 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1455]

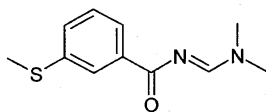
TLC (DCM/MOH 9:1): R<sub>f</sub> = 0.36

[1456]

실시예 457



[1457] N-[1-디메틸아미노메틸리덴]-3-메틸설파닐벤즈아미드



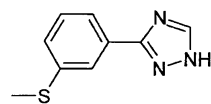
[1458]

[1459] 8.5g의 3-메틸설파닐벤즈아미드 및 18ml의 디메틸포름아미드 디메틸 아세탈을 120℃에서 가열하면서, 형성된 메탄올을 증류에 의해 제거하였다. 3시간 동안 가열한 후, 휘발물을 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(300g 실리카 겔; DCM/MOH, 구배 100:0 내지 95:5)에 의해 정제하였다. 8g의 표제 화합물을 오일로서 수득하였다.

[1460] TLC (DCM/MOH 9:1): Rf = 0.81

[1461] 실시예 458

[1462] 3-(3-메틸설파닐페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸



[1463]

[1464] 8g의 N-[1-디메틸아미노메틸리덴]-3-메틸설파닐-벤즈아미드를 80ml의 빙초산에 용해시켰다. 2ml의 하이드라진 수화물을 첨가하고, 혼합물을 90℃로 2시간 동안 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(300g의 실리카 겔; DCM/MOH, 구배 100:0 내지 95:5)에 의해 정제하였다. 4.5g의 표제 화합물을 오일로서 수득하였다.

[1465] TLC (DCM/MOH 9:1): Rf = 0.32

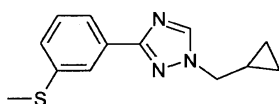
[1466] 실시예 459

[1467] 1-사이클로프로필메틸-3-(3-메틸설파닐페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸 및  
1-사이클로프로필메틸-5-(3-메틸설파닐페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸

[1468] 4.5g의 3-(3-메틸설파닐페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸을 40ml의 무수 DMF에 용해시켰다. 1g의 수소화나트륨(광유 중의 60% 농도)을 분획으로 0℃에서 첨가하였다. 20℃에서 1시간 동안 교반시킨 후, 브로모메틸사이클로프로판(2.4ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 20℃에서 교반시켰다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 물 및 EA(각각 100ml)에 용해시켰다. 상을 분리하고, 수성상을 EA로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(240g의 실리카 겔; HEP/EA, 구배 100:0 내지 60:40)에 의해 정제하여 1.7g의 1-사이클로프로필메틸-3-(3-메틸설파닐-페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸 및 1.9g의 1-사이클로프로필메틸-5-(3-메틸설파닐-페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸을 수득하였다.

[1469] 실시예 459-1

[1470] 1-사이클로프로필메틸-3-(3-메틸설파닐페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸

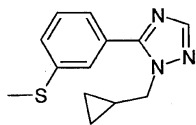


[1471]

[1472] TLC (HEP/EA 3:2): Rf 0.27

[1473] 실시예 459-2

[1474] 1-사이클로프로필메틸-5-(3-메틸설파닐페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸

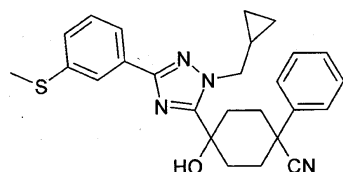


[1475]

[1476] TLC (HEP/EA 3:2): Rf 0.20

[1477] 실시예 460

[1478] 시스-4-[2-사이클로프로필메틸-5-(3-메틸설파닐페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴 및 트랜스-4-[2-사이클로프로필메틸-5-(3-메틸설파닐페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴

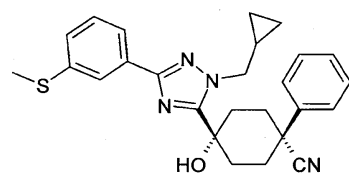


[1479]

[1480] 1.7g의 1-사이클로프로필메틸-5-(3-메틸설파닐페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸을 15ml의 무수 THF에 용해시키고, 질소 대기하에  $-70^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시켰다. 헥산 중의 3.05ml의 2.5M n-부틸리튬 용액을 적가하였다. 30분 후, 5ml의 THF 중의 1.1g의 4-옥소-1-페닐사이클로헥산카보니트릴 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 18시간 동안 가온하였다. 50ml의 물을 첨가하고, 혼합물을 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(120g의 실리카 겔; HEP/EA, 구배 90:10 내지 60:40)하여 1.6g의 시스 표제 화합물을 백색 고체로서 및 0.58g의 트랜스 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1481] 실시예 460-1

[1482] 시스-4-[2-사이클로프로필메틸-5-(3-메틸설파닐페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴

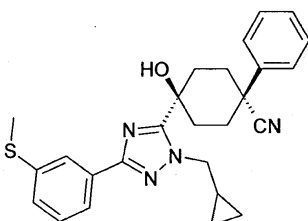


[1483]

[1484] TLC (HEP/EA 3:2): Rf 0.58

[1485] 실시예 460-2

[1486] 트랜스-4-[2-사이클로프로필메틸-5-(3-메틸설파닐페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴

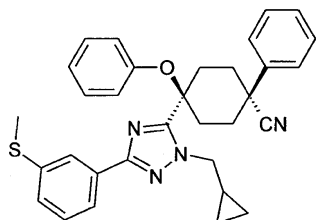


[1487]

[1488] TLC (HEP/EA 3:2): Rf 0.52

[1489] 실시예 461

[1490] 트랜스-4-[2-사이클로프로필메틸-5-(3-메틸설파닐페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4-페녹시-1-페닐-사이클로hex산카보니트릴



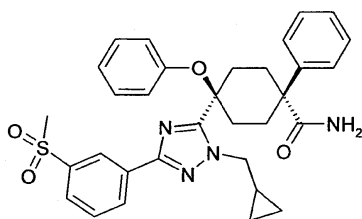
[1491]

[1492] 0.58g의 트랜스-4-[2-사이클로프로필메틸-5-(3-메틸설파닐페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4-하이드록시-1-페닐-사이클로hex산카보니트릴 및 0.11g의 구리를 톨루엔(5ml)에 현탁시켰다. 2.9g의 트리페닐비스무트 디아세테이트를 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃로 18시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트로 여과시키고, 고체를 EA(100ml)로 세척하였다. 합한 용액을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, HEP/EA, 구배 100:0 내지 90:10)에 의해 정제하여 0.535g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1493] TLC (HEP/EA 3:2): Rf 0.9

[1494] 실시예 462

[1495] 트랜스-4-[2-사이클로프로필메틸-5-(3-메탄설폰닐페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4-페녹시-1-페닐-사이클로hex산카복사미드



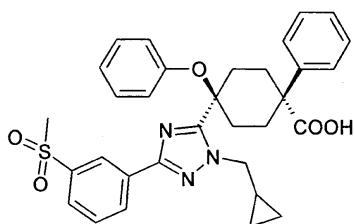
[1496]

[1497] 0.535g의 트랜스-4-[2-사이클로프로필메틸-5-(3-메틸설파닐페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4-페녹시-1-페닐-사이클로hex산카보니트릴을 10ml의 MOH에 용해시키고, 50℃로 가열하였다. 1ml의 물 중의 0.115g의 수산화칼륨 용액을 첨가한 다음, 1ml의 과산화수소(물 중의 30% 농도)를 첨가하였다. 각각 1시간 후, 추가로 1ml 4개 분획의 과산화수소(물 중의 30% 농도)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 50℃에서 교반시켰다. 이어서, 이를 물로 처리하고, EA로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; DCM/MOH, 구배 100:0 내지 95:5)에 의해 정제하였다. 0.47g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1498] TLC (DCM/MOH 9:1): Rf 0.70

[1499] 실시예 463

[1500] 트랜스-4-[2-사이클로프로필메틸-5-(3-메탄설폰닐페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4-페녹시-1-페닐-사이클로hex산카복실산



[1501]

[1502]

0.47g의 트랜스-4-[2-사이클로프로필메틸-5-(3-메탄설폰닐페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4-페녹시-1-페닐사이클로헥산카복시아미드를 4ml의 DMF에 용해시켰다. 혼합물을 질소하에 0℃로 냉각시키고, 0.3g의 니트로소늄 테트라플루오로보레이트를 첨가하였다. 미가공 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. 10ml의 물 및 10ml의 DCM을 첨가하였다. 수성층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; DCM/MOH, 구배 100:0 내지 95:5)에 의해 정제하였다. 0.3g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1503]

MS (ESI<sup>+</sup>): 572

[1504]

HPLC (방법 LC20): Rt 1.45분

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 400 MHz): 12.7 (b, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.8 (t, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.4 (t, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.25 (t, 2H), 6.95 (t, 1H), 6.6 (d, 2H), 4.25 (d, 2H), 3.3 (s, 3H), 2.6 - 2.45 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.2 (m, 1H), 0.5 (m, 2H), 0.25 (m, 2H)

[1505]

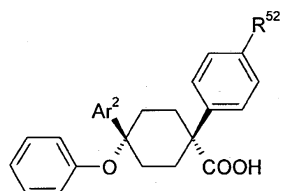
[1506]

용점: 198℃

[1507]

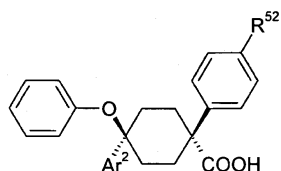
상기한 제조방법과 유사하게, 표 18에 기재된 화학식 Ir의 시스 4-Ar<sup>2</sup>-4-페녹시-1-(임의로 치환된 페닐)사이클로헥산카복실산 및 화학식 Is의 트랜스 4-Ar<sup>2</sup>-4-페녹시-1-(임의로 치환된 페닐)사이클로헥산카복실산을 제조하였다.

### 화학식 Ir



[1508]

### 화학식 Is



[1509]

표 18

화학식 Ir 및 Is 의 화합물의 예

| 실시예 | Ar <sup>2</sup>                              | R <sup>52</sup> | 화학식,<br>배치 | MS<br>(ESI+) | HPLC (Rt<br>[min], 방법) | MP    |
|-----|--|-----------------|------------|--------------|------------------------|-------|
| 464 | 1-사이클로프로필메틸-5-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일          | F               | Is<br>트랜스  | 512          | 11.6 LC19              | 180°C |
| 465 | 1-사이클로프로필메틸-5-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일          | F               | Ir<br>시스   | 512          | 11.8 LC19              | 221°C |
| 466 | 2-사이클로프로필메틸-5-페닐-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일          | H               | Is<br>트랜스  | 494          | 1.55 LC20              | 220°C |
| 467 | 2-사이클로프로필메틸-5-(4-메탄설폰닐페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일 | H               | Is<br>트랜스  | 572          | 1.45 LC20              | 265°C |
| 468 | 1-사이클로프로필메틸-5-(4-메탄설폰닐페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일 | H               | Ir<br>시스   | 572          | 1.18 LC20              | 199°C |
| 469 | 1-사이클로프로필메틸-5-(3-메탄설폰닐페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일 | H               | Ir<br>시스   | 572          | 1.15 LC20              | 102°C |
| 470 | 4-페닐티아졸-2-일                                  | H               | Ir<br>시스   | 456          | 1.49 LC20              | 103°C |

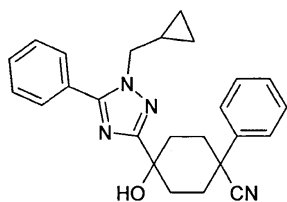
[1510]

[1511]

실시예 471

[1512]

시스-4-(1-사이클로프로필메틸-5-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴 및 트랜스-4-(1-사이클로프로필메틸-5-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



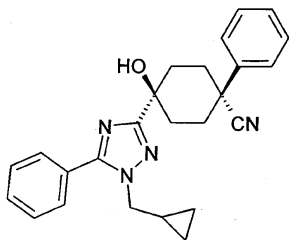
[1513]

[1514]

5g의 1-사이클로프로필메틸-5-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸을 50ml의 무수 THF에 용해시키고, 질소 대기하에 -70°C로 냉각시켰다. 헥산 중의 17.3ml의 1.6M n-부틸리튬 용액을 적가하였다. 30분 후, 25ml의 THF 중의 5g의 4-옥소-1-페닐사이클로헥산카보니트릴을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 18시간 동안 가온하였다. 50ml의 물을 첨가하고, 혼합물을 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(400g의 실리카 겔; DCM/MOH, 구배 97:3 내지 95:5)하여 2.38g의 트랜스 표제 화합물을 담황색 고체로서, 3g의 시스 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1515] 실시예 471-1

[1516] 트랜스-4-(1-사이클로프로필메틸-5-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴

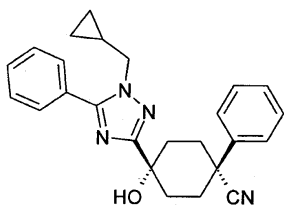


[1517]

[1518] TLC (DCM/MOH 19:1): R<sub>f</sub> 0.3

[1519] 실시예 471-2

[1520] 시스-4-(1-사이클로프로필메틸-5-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴

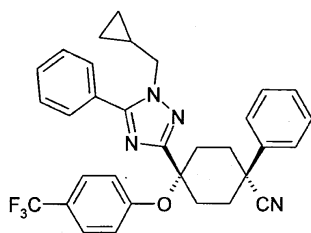


[1521]

[1522] TLC (DCM/MOH 19:1): R<sub>f</sub> 0.28

[1523] 실시예 472

[1524] 시스-4-(1-사이클로프로필메틸-5-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐-4-(4-트리플루오로메틸페녹시)사이클로헥산카보니트릴



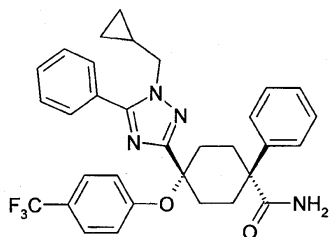
[1525]

[1526] 1.6g의 시스-4-(1-사이클로프로필메틸-5-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴을 무수 DMF(13ml)에 용해시켰다. 0.25g의 수소화나트륨(광유 중의 60% 농도)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 70℃에서 교반시켰다. 1-플루오로-4-트리플루오로메틸벤젠(1.05ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 110℃에서 18시간 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 얼음에 붓고, 1N 수성 염산으로 중성으로 되게 하였다. 수성 층을 각각 50ml의 EA로 3회 추출하고, 합한 유기상을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, HEP/EA, 구배 100:0 내지 70:30)에 의해 정제하였다. 1.24g의 표제 화합물을 발포체로서 수득하였다.

[1527] TLC (HEP/EA 7:3): R<sub>f</sub> 0.55

[1528] 실시예 473

[1529] 시스-4-(1-사이클로프로필메틸-5-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐-4-(4-트리플루오로메틸페녹시)사이클로헥산카복사미드



[1530]

[1531]

1.24g의 시스-4-(1-사이클로프로필메틸-5-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐-4-(4-트리플루오로메틸페녹시)-사이클로헥산카보닐트릴을 상기한 바와 유사하게 수산화칼륨 및 과산화수소를 사용하여 가수분해시켰다. 조 생성물을 DCM/MOH/디에틸 에테르/헵탄 혼합물을 사용하여 결정화에 의해 정제하였다. 1.1g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1532]

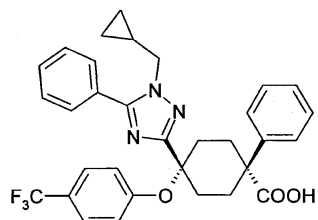
TLC (사이클로헥산/EA 3:2): Rf 0.25

[1533]

실시예 474

[1534]

시스-4-(1-사이클로프로필메틸-5-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐-4-(4-트리플루오로메틸페녹시)사이클로헥산카복실산



[1535]

[1536]

상기 방법에 기재한 바와 같이, 1g의 시스-4-(1-사이클로프로필메틸-5-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1-페닐-4-(4-트리플루오로메틸페녹시)사이클로헥산카복사미드를 니트로소늄 테트라플루오로보레이트를 사용하여 가수분해시켜 0.9g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1537]

TLC (DCM/MOH 19:1): Rf 0.30

[1538]

MS (ESI+): 562

[1539]

HPLC (방법 LC20): Rt 1.47분

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 400 MHz): 12.5 (b, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.45 (m, 5H), 7.35 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.85 (d, 2H), 4.0 (d, 2H), 2.6 (m, 4H), 2.1 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 0.95 (m, 1H), 0.25 (m, 2H), 0.0 (m, 2H)

[1540]

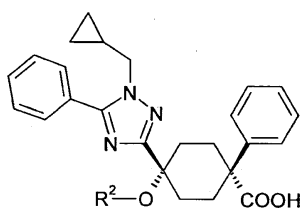
[1541]

융점: 85°C

[1542]

상기한 제조방법과 유사하게, 표 19에 기재된 화학식 It의 시스-4-(1-사이클로프로필메틸-5-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4-(치환된 페녹시)-1-페닐사이클로헥산카복실산을 제조하였다.

**화학식 It**



[1543]

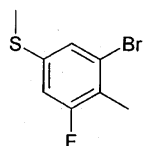
표 19

화학식 It의 화합물의 예

| 실시예 | R <sup>2</sup> | MS<br>(ESI+) | HPLC (Rt<br>[min], 방법) | MP    |
|-----|----------------|--------------|------------------------|-------|
| 475 | 3-플루오로페닐       | 512          | 1.39 LC20              | 118°C |
| 476 | 4-메탄설폰닐페닐      | 572          | 1.23 LC20              | 139°C |
| 477 | 3-트리플루오로메틸페닐   | 562          | 1.47 LC20              | 121°C |
| 478 | 3-메탄설폰닐페닐      | 572          | 1.24 LC20              | 109°C |

실시예 479

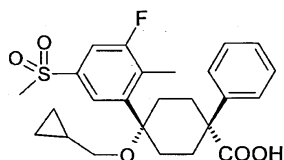
1-브로모-3-플루오로-2-메틸-5-메틸설파닐벤젠



THF/HEP/에틸벤젠(Aldrich) 중의 7.5ml의 2M 리튬 디이소프로필아민 용액을 30ml의 무수 THF에 용해시키고, -73°C로 냉각시켰다. 10ml의 무수 THF 중의 3.0g의 1-브로모-3-플루오로-5-메틸설파닐벤젠 용액을 -73°C 내지 -67°C의 온도에서 첨가하였다. 90분 동안 -75°C에서 계속 교반한 다음, 당해 온도에서 1.0ml의 요오도메탄을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 가온하고, 100ml의 포화 염화나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 각각 100ml의 EA로 2회 추출하였다. 추출물을 건조시키고, 진공하에 농축시켜 2.0g의 표제 화합물을 담황색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

실시예 480

시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(3-플루오로-2-메틸-5-메탄설폰닐페닐)-1-페닐사이클로hex산카복실산

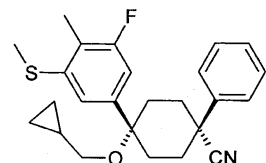


표제 화합물의 합성은 출발물질로서 1-브로모-3-플루오로-2-메틸-5-메틸설파닐벤젠을 사용하여 실시예 301의 화합물의 합성과 유사하게 수행하였다.

TLC (EA/HEP 1:1): R<sub>f</sub> 0.25

실시예 481

시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(3-플루오로-4-메틸-5-메틸설파닐페닐)-1-페닐사이클로hex산카보니트릴



1.4g의 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(3-플루오로-5-메틸설파닐페닐)-1-페닐사이클로hex산카보니트릴(실시예

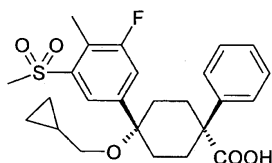


299의 화합물의 제조방법과 유사하게 제조됨)을 200ml의 무수 THF에 용해시키고, -75℃로 냉각시켰다. 그 온도에서, n-펜탄 중의 2.3ml의 1.7M 3급-부틸리튬 용액을 첨가하였다. -75℃에서 1시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 0.34ml의 요오도메탄을 -75℃에서 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 300ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액을 첨가하고, 혼합물을 각각 100ml의 EA로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 역상 실리카 겔 상에서 잔사의 크로마토그래피로 0.30g의 표제 화합물을 무색 오일로써 수득하였다.

[1558] TLC (EA/HEP 1:2): Rf 0.50

[1559] 실시예 482

[1560] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(3-플루오로-5-메탄설폰닐-4-메틸페닐)-1-페닐사이클로hex산카복실산



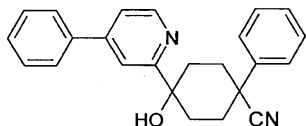
[1561]

[1562] 실시예 481의 화합물로부터, 표제 화합물은 실시예 301에 기술된 절차에 따라 제조하였다.

[1563] MS (ESI-): 919 (2M-1)

[1564] 실시예 483

[1565] 시스-4-하이드록시-1-페닐-4-(4-페닐피리딘-2-일)사이클로hex산카보니트릴 및 트랜스-4-하이드록시-1-페닐-4-(4-페닐피리딘-2-일)사이클로hex산카보니트릴



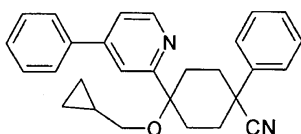
[1566]

[1567] HEP 중의 51.5ml의 2.7M n-부틸리튬 용액을 0℃에서 300ml의 무수 HEP 중의 4.6g의 2-디메틸아미노-에탄올의 용액에 첨가하였다. 0℃에서 30분 동안 계속 교반시켰다. 이어서, 2.0g의 4-페닐피리딘을 0℃에서 적가하였다. 0℃에서 1시간 동안 계속 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 -75℃로 냉각시키고, -75℃에서 12.3g의 4-옥소-1-페닐사이클로hex산카보니트릴을 적가하였다. -75℃에서 30분 동안, 이어서 0℃에서 2시간 동안 계속 교반시켰다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 300ml의 물에 부었다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 100ml의 EA로 추출시켰다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 휘발물을 진공하에 제거하였다. 역상 실리카 겔 상에서 잔사의 크로마토그래피로 1.5g의 표제 화합물(시스/트랜스 혼합물)을 무색 오일로써 수득하였다.

[1568] MS (ESI+): 355

[1569] 실시예 484

[1570] 시스-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐-4-(4-페닐피리딘-2-일)사이클로hex산카보니트릴 및 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐-4-(4-페닐피리딘-2-일)사이클로hex산카보니트릴



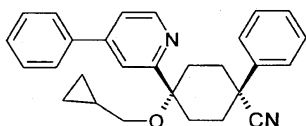
[1571]

[1572] 1.5g의 실시예 483의 화합물, 1.7g의 브로모메틸사이클로프로판 및 0.3g의 수소화나트륨을 실온에서 2일 동안

50ml의 무수 DMF에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 200ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액에 붓고, 각각 100ml의 EA로 3회 추출시켰다. 합한 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공하에 증발시켰다. 역상 실리카 겔 상의 잔사(시스/트랜스 혼합물)의 크로마토그래피로 290mg의 시스 표제 화합물을 무색 오일로서, 100mg의 트랜스 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

실시예 484-1

시스-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐-4-(4-페닐피리딘-2-일)사이클로헥산카보니트릴

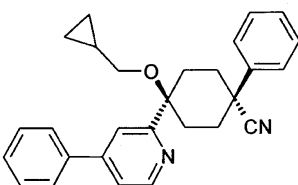


MS (ESI+): 409

TLC (EA/HEP 1:5): Rf 0.17

실시예 484-2

트랜스-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐-4-(4-페닐피리딘-2-일)사이클로헥산카보니트릴

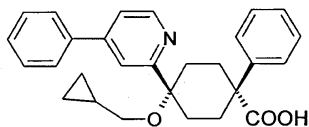


MS (ESI+): 409

TLC (EA/HEP 1:5): Rf 0.17

실시예 485

시스-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐-4-(4-페닐피리딘-2-일)사이클로헥산카복실산



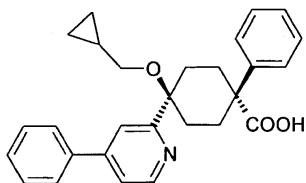
실시예 484-1의 화합물로부터, 표제 화합물을 실시예 326에 기술된 절차에 따라 제조하였다.

MS (ESI+): 428

TLC (EA): Rf 0.63

실시예 486

[1590] 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐-4-(4-페닐피리딘-2-일)사이클로헥산카복실산



[1591]

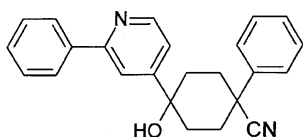
[1592] 실시예 484-2의 화합물로부터, 표제 화합물을 실시예 326에 기술된 절차에 따라 제조하였다.

[1593] MS (ESI+): 428

[1594] TLC (EA): Rf 0.62

[1595] 실시예 487

[1596] 시스-4-하이드록시-1-페닐-4-(2-페닐피리딘-4-일)사이클로헥산카보니트릴 및 트랜스-4-하이드록시-1-페닐-4-(2-페닐피리딘-4-일)사이클로헥산카보니트릴



[1597]

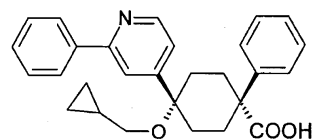
[1598] 3.0g의 4-브로모-2-페닐피리딘(참조: Comins et al., J. Org. Chem. 50, 4410-4411 (1985))을 100ml의 무수 디에틸 에테르에 용해시키고, HEP 중의 5.2ml의 2.7M n-부틸리튬 용액을 -70℃에서 첨가하였다. 10분 동안 계속 교반한 다음, 20ml의 무수 THF 중의 2.6g의 4-옥소-1-페닐사이클로헥산카보니트릴의 용액을 -60℃ 내지 -70℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 100ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액을 첨가하고, 혼합물을 50ml의 EA로 추출시켰다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 휘발물을 진공하에 제거하여 4.2g의 표제 화합물을 담황색 오일로서 수득하였다.

[1599] MS (ESI+): 355

[1600] TLC (EA/HEP 1:2): Rf 0.22

[1601] 실시예 488

[1602] 시스-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐-4-(2-페닐피리딘-4-일)사이클로헥산카복실산



[1603]

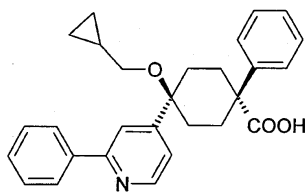
[1604] 표제 화합물은 실시예 485의 화합물의 제조방법과 유사하게 제조하였다.

[1605] MS (ESI+): 428

[1606] TLC (EA): Rf 0.40

[1607] 실시예 489

[1608] 트랜스-4-사이클로프로필메톡시-1-페닐-4-(2-페닐피리딘-4-일)사이클로헥산카복실산



[1609]

[1610]

표제 화합물은 실시예 486의 화합물의 제조방법과 유사하게 제조하였다.

[1611]

MS (ESI<sup>+</sup>): 428

[1612]

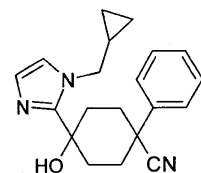
TLC (EA): R<sub>f</sub> 0.30

[1613]

실시예 490

[1614]

시스-사이클로프로필메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴 및 트랜스-사이클로프로필메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



[1615]

[1616]

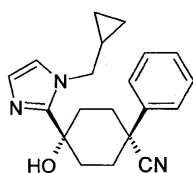
5.0g의 1-사이클로프로필메틸-1H-이미다졸을 100ml의 무수 THF에 용해시키고, 사이클로헥산 중의 32.2ml의 1.4M 2급-부틸리튬 용액을 -73 내지 -65℃의 온도에서 첨가하였다. -72℃에서 1시간 동안 계속 교반한 다음, 75ml의 무수 THF 중의 8.6g의 4-옥소-1-페닐사이클로헥산카보니트릴의 용액을 -60 내지 -70℃에서 첨가하였다. -72℃에서 2시간 동안 계속 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 150ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액에 부었다. 혼합물을 각각 100ml의 EA로 2회 추출시켰다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 휘발물을 진공하에 제거하였다. 잔사(시스/트랜스 혼합물)의 크로마토그래피(실리카 겔, EA/HEP 2:1)로 2.0g의 시스 표제 화합물 및 1.5g의 트랜스 표제 화합물을 수득하였다.

[1617]

실시예 490-1

[1618]

시스-사이클로프로필메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



[1619]

[1620]

MS (ESI<sup>+</sup>): 322

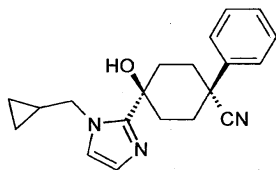
[1621]

TLC(EA/HEP 2:1): R<sub>f</sub> 0.30

[1622]

실시예 490-2

[1623] 트랜스-사이클로프로필메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-하이드록시-1-페닐사이클로헥산카보니트릴



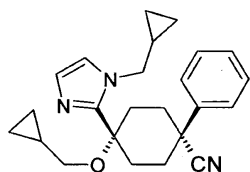
[1624]

[1625] MS (ESI<sup>+</sup>): 322

[1626] TLC(EA/HEP 2:1): R<sub>f</sub> 0.15

[1627] 실시예 491

[1628] 시스-4-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-페닐사이클로헥산카보니트릴

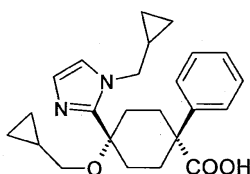


[1629]

[1630] 2.4g의 실시예 490-1의 화합물을 50ml의 무수 DMF에 용해시키고, 실온에서 0.37g의 수소화나트륨을 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 계속 교반한 후, 1.4ml의 브로모메틸사이클로프로판을 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 계속 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 100ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액에 붓고, 각각 75ml의 MTB로 2회 추출시켰다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 휘발물을 진공하에 제거하였다. 2.7g의 표제 화합물을 담황색 오일로 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1631] 실시예 492

[1632] 시스-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-페닐사이클로헥산카복실산



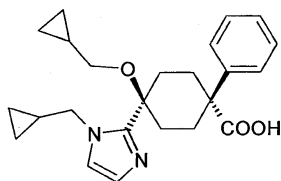
[1633]

[1634] 2.7g의 실시예 491의 화합물 및 2.0g의 수산화칼륨을 200℃에서 3.5시간 동안 25ml의 에틸렌 글리콜에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 100ml의 물에 부었다. 황산수소나트륨 수용액을 사용하여 pH를 5로 조정하였다. 혼합물을 각각 100ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 휘발물을 진공하에 제거하였다. 실리카 겔 상에서 잔사의 크로마토그래피로 1.9g의 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다.

[1635] MS (ESI<sup>+</sup>): 395

[1636] 실시예 493

[1637] 트랜스-사이클로프로필메톡시-4-(1-사이클로프로필메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-페닐사이클로헥산카복실산



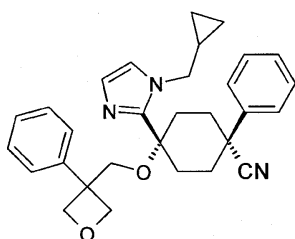
[1638]

[1639] 표제 화합물은 실시예 492의 화합물의 제조방법과 유사하게 실시예 490-2의 화합물로부터 제조하였다.

[1640] MS (ESI+): 395

[1641] 실시예 494

[1642] 시스-4-(1-사이클로프로필메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-페닐-4-(3-페닐옥세탄-3-일메톡시)사이클로헥산카보니트릴



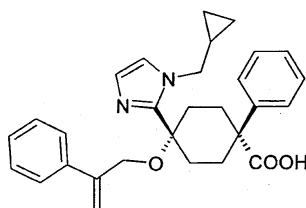
[1643]

[1644] 300mg의 실시예 490-1의 화합물, 300mg의 톨루엔-4-설폰산 3-페닐옥세탄-3-일메틸 에스테르(참조: Kanoh et al., Tetrahedron 58, 7065-7074 (2002)) 및 33.6mg의 수소화나트륨을 5ml의 무수 1-메틸피롤리딘-2-온에서 40℃에서 5시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 50ml의 물에 붓고, 각각 50ml의 EA로 3회 추출시켰다. 합한 유기 층을 각각 10ml의 물 및 10ml의 염화나트륨 포화 수용액으로 2회 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공하에 증발시켰다. 역상 실리카 겔 상에서 잔사의 크로마토그래피로 230mg의 표제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다.

[1645] MS (ESI+): 468

[1646] 실시예 495

[1647] 시스-4-(1-사이클로프로필메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-페닐-4-(2-페닐알릴옥시)사이클로헥산카복실산



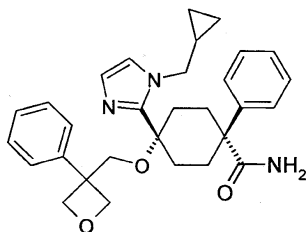
[1648]

[1649] 220mg의 실시예 494의 화합물 및 79mg의 수산화칼륨을 200℃에서 8시간 동안 2ml의 에틸렌 글리콜에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 30ml의 물에 붓고, 황산수소 포화 수용액을 사용하여 pH 5 내지 6으로 조정하였다. 이어서, 용액을 각각 30ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 휘발물을 진공하에 제거하였다. 역상 실리카 겔 상에서 잔사의 크로마토그래피로 55mg의 표제 화합물을 무정형 고체로서 수득하였다.

[1650] MS (ESI+): 457

[1651] 실시예 496

[1652] 시스-4-(1-사이클로프로필메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-페닐-4-(3-페닐옥세탄-3-일메톡시)사이클로헥산카복스아미드



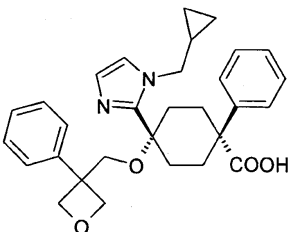
[1653]

[1654] 100mg의 실시예 494의 화합물을 8ml의 에탄올 및 50 $\mu$ l의 물에 용해시켰다. 1mg의 [PtH(P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH)(P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>H](참조: Ghaffar et al., Tetrahedron Lett. 36, 8657-8660 (1995))를 첨가하고, 혼합물을 78℃에서 9시간 동안 교반시켰다. 30ml의 탄산나트륨 포화 수용액을 첨가하고, 혼합물을 각각 20ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 휘발물을 진공하에 제거하여 80mg의 표제 화합물을 무정형 고체로서 수득하였다.

[1655] MS (ESI<sup>+</sup>): 486

[1656] 실시예 497

[1657] 4-(1-사이클로프로필메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-페닐-4-(3-페닐옥세탄-3-일메톡시)사이클로헥산카복실산



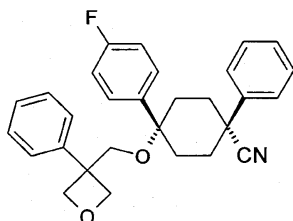
[1658]

[1659] 750mg의 실시예 496의 화합물을 30ml의 아세토니트릴에 용해시켰다. 테트라클로로메탄 중의 5.5ml의 0.53M 산화이질소 용액을 -20℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시킨 다음, 30g의 얼음에 부었다. 탄산수소나트륨 포화 수용액을 사용하여 pH 5 내지 6으로 조정하였다. 혼합물을 각각 50ml의 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 휘발물을 진공하에 제거하였다. 역상 실리카 겔 상에서 잔사의 크로마토그래피로 250mg의 표제 화합물을 무정형 고체로서 수득하였다.

[1660] MS (ESI<sup>+</sup>): 487

[1661] 실시예 498

[1662] 4-(4-플루오로페닐)-1-페닐-4-(3-페닐옥세탄-3-일메톡시)사이클로헥산카보니트릴



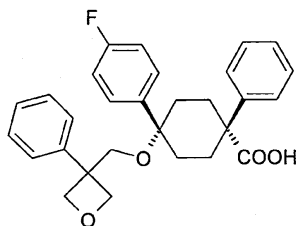
[1663]

[1664] 표제 화합물은 실시예 494의 화합물의 제조방법과 유사하게 제조하였다.

[1665] MS (ESI<sup>+</sup>): 442

[1666] 실시예 499

[1667] 4-(4-플루오로페닐)-1-페닐-4-(3-페닐옥세탄-3-일메톡시)사이클로헥산카복실산



[1668]

[1669] 170mg의 실시예 498의 화합물 및 65mg의 수산화칼륨을 200℃에서 8시간 동안 2ml의 에틸렌 글리콜에서 교반시켰다. 혼합물을 30ml의 물에 붓고, 황산수소나트륨 포화 수용액을 사용하여 pH 5 내지 6으로 조정하였다. 혼합물을 각각 30ml의 EA로 3회 추출시켰다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 휘발물을 진공하에 제거하였다. 역상 실리카 겔 상에서 잔사의 크로마토그래피로 11mg의 표제 화합물을 무색 무정형 고체로서 수득하였다.

[1670] MS (ESI-): 919 (2M-1)

[1671] 약리학적 연구

[1672] 1) SUR2A/Kir6.2 칼륨 채널 상의 작용(심근 작용)

[1673] 심근 ATP-민감성 칼륨 채널(SUR2A/Kir6.2)을 통한 이온 수송에 대한 화합물의 작용은 성분 SUR2A 및 Kir6.2로 형질감염된 사람 배아 신장 세포 HEK293 상에서 이하 기술된 루비듐 유출 시험 시스템으로 측정하였다(참조: Weyermann et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 369, 374 -381 (2004)).

[1674] HEK293 세포를, 10% 소 태아 혈청 및 제오진(0.36mg/ml) 및 제네티신(0.75mg/ml)으로 보충한 이글 엠 및 L-글루타민(MEM, Gibco)을 갖는 최소 필수 배지 중의 7% 이산화탄소로 가습된 공기 대기 중에서 37℃에서 배양시켰다. 마우스로부터의 Kir6.2(등록 번호 AF037313) 및 래트로부터의 SUR2A(등록 번호 D83598/L40624)의 안정하게 발현된 세포의 형질감염 및 세포주의 제조는 문헌(참조: Giblin et al., J. Biol. Chem. 274, 22652-22659 (1999))에 기재된 바와 같이 수행하였다.

[1675] 웰당 60,000개의 형질감염된 세포를 폴리-D-라이신-피복된 96-웰 미세역가 플레이트(Greiner # 650 201)에서 접종하였다. 37℃에서 24시간 동안 배양 후, 세포를 완충액 1(150mM NaCl, 2mM CaCl<sub>2</sub>, 0.8mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1mM MgCl<sub>2</sub>, 5mM 글루코스, 25mM HEPES, pH = 7.4)로 3회 세척하였다. 이어서, 완충 용액을 100μl의 루비듐 적하 완충액(5.4mM RbCl을 갖는 완충액 1)으로 대체하고, 세포를 37℃에서 추가로 3시간 동안 배양하였다. 이어서, 세포를 각각 200μl의 염화칼륨 세척 완충액(5.4mM KCl을 갖는 완충액 1)으로 3회 세척하여 루비듐 적하 완충액을 제거하였다. 시험 물질(70μl; DMSO를 첨가하면서 염화칼륨 세척 완충액에 용해시킴)을 첨가한 후, 세포의 KATP 채널을 70μl의 틸마칼립(2μM)(참조: Krause et al., Pflugers Arch. 429, 625-635 (1995))을 첨가하여 개방시키고, 세포를 37℃에서 25분 동안 배양하였다. 이어서, 세포 상청액을 새로운 96-웰 미세역가 플레이트로 옮기고, 세포를 200μl의 용해 완충액(1% 트리톤 X-100을 갖는 완충액 1)을 첨가하여 용해시켰다. 세포 상청액 및 세포 용해물 중의 Rb<sup>+</sup> 세포의 농도는 AI 1200 장치(Aurora Instruments Ltd.)를 사용하는 원자 흡수 분광학으로 측정하였다.

[1676] Rb<sup>+</sup> 유출 속도는  $[Rb^+]_{SN}/[Rb^+]_{합계}$ 로서 계산하고, 여기서  $[Rb^+]_{SN}$ 은 세포 상청액 중의 Rb<sup>+</sup>의 양이고,  $[Rb^+]_{합계}$ 는 세포 상청액 및 세포 용해물 중의 Rb<sup>+</sup>의 양의 합이다. 루비듐 유출 억제에 대한 IC<sub>50</sub> 값은 힐 방정식(Hill equation)의 도움으로 계산하였다.

[1677] 다수의 화학식 I의 화합물을 상기한 분석으로 조사하고, 이들은 루비듐 유출의 억제제이고, 따라서 활동 전위(action potential)를 연장하고 항부정맥 작용을 나타내는 심근 ATP-민감성 칼륨 채널(SUR2A/Kir6.2)의 억제제임이 입증되었다. 일반적으로, 조사된 화합물은 약 30 μM 미만의 IC<sub>50</sub> 값을 나타내었다. 실시예 92, 93, 95,



98, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 119, 120, 123, 124, 125, 131, 135, 136, 137, 141, 148, 150, 152, 161, 163, 167, 168, 169, 172, 173, 174, 175, 182, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 242, 243, 244, 247, 248, 249, 250, 251, 253, 254, 255, 258, 263, 267, 270, 275, 279, 280, 296-2, 301, 304-1, 304-2, 304-3, 304-4, 306, 319, 333-1, 333-2, 339, 345, 350, 354, 357, 360, 363, 364, 365, 366, 368, 369, 370, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 400, 403, 404, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 415, 418, 419, 422, 426, 427, 432, 440, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 455, 463, 466, 467, 474, 480, 482, 485, 486, 488, 489, 492, 493, 495, 497, 499의 화합물을 포함하는 바람직한 화합물은 약 1 $\mu$ M 미만의 IC<sub>50</sub> 값을 나타내었다.

- [1678] 2) SUR2B/Kir6.2 칼륨 채널에 대한 작용(혈관 작용)
- [1679] 혈관 ATP-민감성 칼륨 채널(SUR2B/Kir6.2)을 통한 이온 수송에 대한 화합물의 작용은 성분 SUR2B 및 Kir6.2로 형질감염된 사람 배아 신장 세포 HEK293 상에서 루비듐 유출 시험 시스템으로 1)과 유사하게 측정하였다.
- [1680] 1)과 유사하게, HEK293 세포를, 10% 소 태아 혈청 및 제오진(0.36mg/ml) 및 제네티신(0.75mg/ml)을 보충한 이글 엠 및 L-글루타민(MEM, Gibco)을 갖는 최소 필수 배지 중의 7% 이산화탄소로 가습된 공기 대기 중에서 37℃에서 배양시켰다. 마우스로부터의 Kir6.2(등록 번호 AF037313) 및 래트로부터의 SUR2B(등록 번호 AB045281)의 안정하게 발현된 세포의 형질감염 및 세포주의 제조는 문헌(참조: Gibling et al., J. Biol. Chem. 274, 22652-22659 (1999))에 기재된 바와 같이 수행하였다. 웰당 80,000개의 형질감염된 세포를 폴리-D-라이신-피복된 96-웰 미세액가 플레이트(Greiner # 650 201)에서 접종하였다. 1)하에 기술된 바와 같이 시험 및 평가를 추가로 수행했지만, 루비듐 적하 완충액 첨가 후 배양 시간은 단지 90분이고, 시험 물질 첨가 후의 배양 시간은 단지 15분이었다.
- [1681] 각종 화학식 I의 화합물을 상기한 분석으로 조사하고, 심장 ATP-민감성 칼륨 채널(SUR2A/Kir6.2)에 대한 작용과 비교하여, 단지 약간의 루비듐 유출 억제를 나타내고 따라서 혈관 ATP-민감성 칼륨 채널(SUR2B/Kir6.2)에 대한 단지 약한 억제 및 관상동맥 혈관확장에 대한 단지 약한 억제를 나타내었다.
- [1682] 3) SUR1/Kir6.2 칼륨 채널에 대한 작용(저혈당 작용)
- [1683] 혈당 강하성 설포닐우레아, 예를 들어, 글리벤클라미드의 표적 기관은 췌장의  $\beta$ -세포이고, 여기서 이들은 ATP-민감성 칼륨 채널을 차단하고, 세포막의 전기적 전위에 영향을 미쳐 혈당 강하 호르몬 인슐린의 방출을 유도한다. 분자 생물학 용어에서, 췌장 ATP-민감성 칼륨 채널은 설포닐우레아 수용체 SUR1 및 내부 정류성 칼륨 채널 Kir6.2로 이루어진다. 저혈당 화합물, 예를 들어, 글리벤클라미드는 설포닐우레아 수용체에 결합시킴으로써 세포막의 탈분극을 유도하고, 이는 칼슘 이온의 유입을 증가시키고, 이의 결과로서 인슐린을 방출시킨다. 췌장 ATP-민감성 칼륨 채널(SUR1/Kir6.2)에 대한 화합물의 작용 및 이에 따라 이들에 의해 유발되는  $\beta$ -세포의 세포막의 탈분극 정도는 성분 SUR1 및 Kir6.2로 형질감염된 CHO(차이니스 햄스터 난소) 세포에 대해 이하 기술된 FLIPR 시험 시스템으로 측정하였다.
- [1684] CHO 세포를, 10% 소 태아 혈청 및 제오진(0.35mg/ml) 및 제네티신(0.4mg/ml)을 보충한 2mM L-글루타민을 갖는 이스코브 배지(Biochem, 카탈로그 번호 31095-029) 중의 7% 이산화탄소로 가습된 공기 대기 중에서 37℃에서 배양시켰다. 사람 Kir6.2(등록 번호 BC064497) 및 사람 SUR1(등록 번호 AF087138)의 안정하게 발현된 세포의 형질감염 및 세포주의 제조는 문헌(참조: Gibling et al., J. Biol. Chem. 274, 22652-22659 (1999))에 기재된 바와 같이 수행하였다.
- [1685] 웰당 60,000개의 형질감염된 세포를 폴리-D-라이신-피복된 96-웰 미세액가 플레이트(Costar # 3904)에서 접종하였다. 37℃에서 24시간 동안 배양한 후, 세포를 분석 완충액(120mM NaCl, 2mM CaCl<sub>2</sub>, 1mM MgCl<sub>2</sub>, 2mM KCl, 5mM 글루코스, 20mM HEPES, pH 7.4)으로 2회 세척하였다. 세포를 세척한 후, 미세액가 플레이트의 각 웰에서의 용적은 100 $\mu$ l였다. 막 전위 분석 키트 R-8034(Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA, USA; 동결건조물을 100ml의 분석 완충액에 용해시키고, 실험 동안 분석 완충액에서 1:5의 비로 희석하였다)로부터의 막-전위 민감성 염료 100 $\mu$ l 첨가 후, 세포를 먼저 CO<sub>2</sub> 배양기에서 37℃에서 30분 동안, 이어서, 실온에서 15분 동안 배양한 다음, FLIPR 장치로 옮겼다. 35초 후, KATP 채널 개방제 디악소지드(30 $\mu$ M)의 첨가 및 135초 후 시험 물질을

(DMSO를 첨가하면서 분석 완충액에 용해시킴)의 첨가를 장치 중에서 수행하였다. 이후, 형광 신호를 추가의 17.75분 동안 기록하였다. 각 실험에서, 포지티브 대조군(100% 억제에 상응하는 10 μM 농도의 글리벤클라미드) 및 네가티브 대조군(0% 억제에 상응하는, 시험 물질에 상응하는 DMSO 양을 갖는 분석 완충액)을 시험 물질과 동일한 미세역가 플레이트로 시험하였다.

[1686] 억제율 측정에 사용되는 측정 값은 물질 첨가 직전(t = 130초)의 형광성을 실험 말기(t = 20분)의 형광성으로부터 감하여 수득하였다. 시험 물질에 의한 억제율은 다음 방정식을 사용하여 측정하였다.

$$\text{억제율(\%)} = \frac{(\text{시험 물질의 측정값}) - (\text{네가티브 대조군의 측정값})}{(\text{포지티브 대조군의 측정값}) - (\text{네가티브 대조군의 측정값})}$$

[1687]  
[1688] 억제에 대한 IC<sub>50</sub> 값은 힐 방정식의 도움으로 계산하였다.

[1689] 화학식 I의 각종 화합물은 상기한 분석으로 조사하고, 심장 ATP-민감성 칼륨 채널(SUR2A/Kir6.2)에 대한 작용과 비교하여 단지 약간의 세포막 탈분극을 나타내고, 따라서 췌장 ATP-민감성 칼륨 채널(SUR1/Kir6.2)에 대한 단지 약간의 억제 및 단지 약간의 저혈당 작용을 나타내었다.

[1690] 4) 기니어 피그의 유두근에 대한 활동 전위 지속에 대한 작용

[1691] 예를 들어, 심근 세포의 허혈 동안 관찰되는 것과 같은 ATP 결핍 상태는 활동 전위 지속기간을 단축시킨다. 이들은 심장 돌연사를 유도할 수 있는 재입 부정맥의 원인 중의 하나로서 간주된다. ATP 수준(ATP= 아데노신 트리포스페이트)의 저하에 의한 ATP-민감성 칼륨 채널의 개방은 이의 원인으로 간주된다. 활동 전위에 대한 화합물의 작용은 활동 전위 지속기간이 저산소증에 의해 단축되는 다음 절차에 따르는 표준 미세전극을 사용하여 기니어 피그의 유두근에서 측정할 수 있다.

[1692] 두 성별의 기니어 피그를 머리에 충격을 가하여 죽이고, 심장을 제거하고, 유두근을 분리하여 기관육에 매달았다. 기관 육은 링거액((136mM NaCl, 3.3mM KCl, 2.5mM CaCl<sub>2</sub>, 1.2mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.1mM MgSO<sub>4</sub>, 5.0mM 글루코스, 10.0mM 1-(2-하이드록시에틸)피페라진-4-(2-에탄설향산)(HEPES), NaOH를 사용하여 pH를 7.4로 조정함)으로 관주시키고, 37℃의 온도에서 100% 산소로 발포시킨다. 근육을 네모파 펄스 1V 및 1밀리초 지속 기간 및 주파수 1Hz의 전극으로 자극한다. 활동 전위를 유도하고, 3M 염화칼륨 용액이 충전된 세포내부로 삽입된 유리 미세전극으로 기록하였다. 활동 전위는 Hugo Sachs(March-Hugstetten, Germany)로부터 증폭기를 사용하여 확대하고, 저장하고 컴퓨터로 평가하였다. 활동 전위의 지속 기간은 90% 재분극 정도(APD<sub>90</sub>)에서 측정하였다. 활동 전위 단축은 저산소 용액으로 유두근을 세정함으로써 30분 평형화 시간 후에 일어난다. 이 공정에서, 글리코스를 제거하고, HEPES 완충액을 PIPES 완충액(피페라진-1,4-비스(2-에탄설향산))으로 교체하고, pH를 6.5로 조정하고, 100% 질소에 의한 통기를 수행하였다. 60분 후, 이는 뚜렷한 APD<sub>90</sub>의 단축을 유도한다. 이 시간 후, 시험 물질을 스톱 용액 형태로 첨가하여 목적하는 물질 농도가 용액에 존재하도록 한다. 추가의 60분 후, 활동 전위의 재연장을 기록한다.

[1693] 5) 기니어 피그 심장에서 저산소성 조건하의 관상동맥 유동에 대한 작용

[1694] 공지된 바와 같이, 관상동맥 혈관에서의 산소 결핍을 보충하기 위해 혈관의 반사성 확장을 유도한다. 혈관 KATP 채널(SUR2B/Kir6.2)은 이 과정에서 중요한 역할을 한다. 이의 개방은 평활근 세포의 세포막의 과분극을 유도하고, 결과로서 혈관의 확장을 유도하는 감소된 칼슘 유입을 유도한다. 혈관 KATP 채널의 차단은 혈관의 확장을 억제하고, 따라서 저산소성 조건하에 관상동맥 유동의 적응을 억제한다. 관상동맥 유동에 대한 화합물의 작용은 랑겐도르프(Langendorff)에 따라 분리된 재관류 기니어 피그 심장에서 이하 기술된 절차에 따라 측정할 수 있다.

[1695] 두 성별의 기니어 피그를 머리에 충격을 가하여 죽인다. 심장을 신속하게 분리하고, 대동맥에 캐뉼러를 꽂는다. 캐뉼러 삽관 후, 심장을 랑겐도르프 장치 중의 재관류 용액에 현탁시키고, 라텍스 벌룬을 좌심실에 삽입하였다. 관상동맥 유동은 Hellige(Freiburg, Germany)로부터 유량 변환기 타입 E를 사용하여 기록한다. 심장을 일정 압력 55mmHg로 재관류시킨다. 저산소증은 95% 산소/5% 이산화탄소(= 정상산소상태)로부터 20% 산소

/75% 질소/5% 이산화탄소로 통기를 변화시킴으로써 유도된다. 대조군에서(즉 시험 물질을 재관류물에 첨가하지 않음), 관상동맥 유동은 저산소성 조건하에 현저하게 증가한다. 시험 물질은 저산소증 시작 10분 전에 재관류물에 첨가한 다음, 관상동맥 유동을 물질의 존재하에 저산소성 조건하에 측정한다.