(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0085944
(43) 공개일자 2023년06월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 275/18 (2006.01) *A61K 31/195* (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01) *A61K 31/27* (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) *A61K 31/4965* (2006.01)
C07C 271/28 (2006.01) *C07C 275/28* (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01) *C07D 241/20* (2006.01)
C07D 333/36 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 275/18 (2013.01)
A61K 31/195 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7018422(분할)
(22) 출원일자(국제) 2009년03월17일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2022-7034651
원출원일자(국제) 2009년03월17일
심사청구일자 2022년11월03일
(85) 번역문제출일자 2023년05월31일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/001688
(87) 국제공개번호 WO 2009/117095
국제공개일자 2009년09월24일
(30) 우선권주장
61/069,857 2008년03월18일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
아레나 파마슈티칼스, 인크.
미국 10001-2192 뉴욕 뉴욕 허드슨 불러바드 이스트 66
(72) 발명자
트란, 투이-안
미국 92130 캘리포니아주 샌 디에고 페어포트 웨이 4833
첸, 웨이차오
미국 92130 캘리포니아주 샌 디에고 센다 아쿠아리오 10617
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 1 항

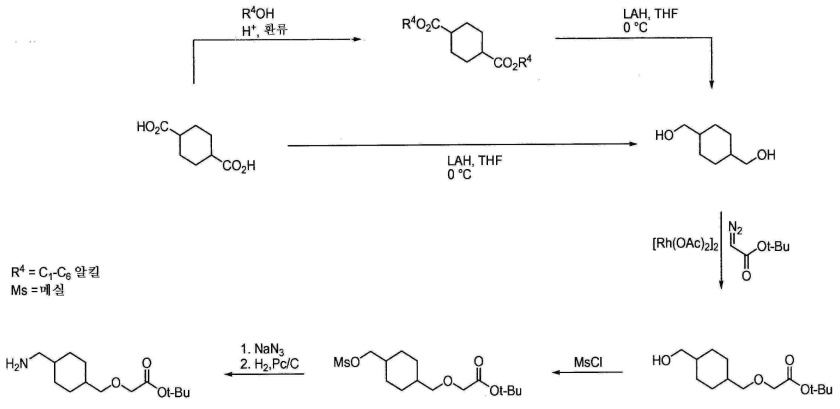
(54) 발명의 명칭 **프로스타시클린 (ＰＧＩ２) 수용체와 관련된 장애의 치료에 유용한 상기 수용체의 조절제**

(57) 요 약

본 발명은 PGI2 수용체의 활성을 조절하는 화학식 XIIIa의 아미드 유도체 및 그의 제약 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물 및 그의 제약 조성물은 폐 동맥 고혈압 (PAH); 특발성 PAH; 가족성 PAH; 콜라겐 혈관 질환, 선천성 심장 질환, 문맥성 고혈압, HIV 감염, 약물 또는 독소의 섭취, 유전성 출혈성 모세혈관 확장증,

(뒷면에 계속)

대 표 도



비장절제술, 폐 정맥-폐색성 질환 (PVOD) 또는 폐 모세혈관종 (PCH)과 연관된 PAH; 유의한 정맥 또는 모세혈관 개입과 연관된 PAH; 혈소판 응집; 관상 동맥 질환; 심근경색증; 일과성 허혈성 발작; 협심증; 뇌졸중; 허혈-재관류 손상; 재협착; 심방세동; 혈관성형술 또는 관상 우회 수술 개체에서 또는 심방세동으로 고통받는 개체에서 혈병 형성; 아테롬성 동맥경화증; 아테롬성 혈전증; 천식 또는 그의 증상; 당뇨병-관련 장애, 예컨대 당뇨병성 말초 신경병증, 당뇨병성 신병증 또는 당뇨병성 망막증; 녹내장, 또는 비정상적인 안내압을 가진 눈의 다른 질환; 고혈압; 염증; 건선; 건선성 관절염; 류마티스성 관절염; 크론 질환; 이식거부; 다발성 경화증; 전신성 홍반성 루푸스 (SLE); 궤양성 대장염; 허혈-재관류 손상; 재협착; 아테롬성 동맥경화증; 여드름; 제1형 당뇨병; 제2형 당뇨병; 패혈증; 및 만성 폐쇄성 폐 장애 (COPD)의 치료에 유용한 방법과 관련이 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/196 (2013.01)
A61K 31/27 (2013.01)
A61K 31/44 (2013.01)
A61K 31/4965 (2013.01)
C07C 271/28 (2013.01)
C07C 275/28 (2013.01)
C07D 213/75 (2013.01)
C07D 241/20 (2013.01)
C07D 333/36 (2022.08)

(72) 발명자

크라머, 브리안, 에이.

미국 92131 캘리포니아주 샌 디에고 던칸 로드 8863

사데퀴, 아부, 제이.엠.

미국 92131 캘리포니아주 샌 디에고 픽포드 로드 11828

사이프라이나, 한나, 엘.

미국 92131 캘리포니아주 샌 디에고 미로 서클 1957

신, 영-준

미국 92126 캘리포니아주 샌 디에고 아이스 스케이트 플레이스 11051

발라, 푸레자

미국 91910 캘리포니아주 출라 비스타 펠리노 웨이 630

조우, 닝

미국 92127 캘리포니아주 샌 디에고 필드손 스트리트 9829

(30) 우선권주장

61/123,621 2008년04월09일 미국(US)
61/207,220 2009년02월09일 미국(US)
61/209,453 2009년03월06일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 Ik의 화합물의 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 PGI2 수용체의 활성을 조절하는 화학식 Ia의 특정 화합물 및 그의 제약 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물 및 그의 제약 조성물은 폐 동맥 고혈압 (PAH); 특발성 PAH; 가족성 PAH; 콜라겐 혈관 질환, 선천성 심장 질환, 문맥성 고혈압, HIV 감염, 약물 또는 독소의 섭취, 유전성 출혈성 모세혈관 확장증, 비장절제술, 폐 정맥-폐색성 질환 (PVOD) 또는 폐 모세혈관종 (PCH)과 연관된 PAH; 유의한 정맥 또는 모세혈관 개입과 연관된 PAH; 혈소판 응집; 관상 동맥 질환; 심근경색증; 일과성 허혈성 발작; 협심증; 뇌졸중; 허혈-재관류 손상; 재협착; 심방세동; 혈관성형술 또는 관상 우회 수술 개체에서 또는 심방세동으로 고통받는 개체에서 혈병 형성; 아테롬성 혈전증; 천식 또는 그의 증상; 당뇨병-관련 장애, 예컨대 당뇨병성 말초 신경병증, 당뇨병성 신병증 또는 당뇨병성 망막증; 녹내장, 또는 비정상적인 안내압을 가진 눈의 다른 질환; 고혈압; 염증; 건선; 건선성 관절염; 류마티스성 관절염; 크론(Crohn) 질환; 이식거부; 다발성 경화증; 전신성 홍반성 루푸스 (SLE); 궤양성 대장염; 아테롬성 동맥경화증; 여드름; 제1형 당뇨병; 제2형 당뇨병; 패혈증; 및 만성 폐쇄성 폐 장애 (COPD)의 치료에 유용한 방법과 관련이 있다.

배 경 기 술

[0002] 프로스타사이클린 (PGI2)은 시클로옥시게나제 경로를 통해 아라키돈산으로부터 유래되는 지질 분자이다. 이는 G 단백질-커플링된 수용체 (PGI2 수용체; 예를 들면, 인간 PGI2 수용체, 진뱅크(GenBank®) 기탁 번호 NP_000951 및 그의 대립유전자)의 효능제로서 그의 효과를 매개하는 강력한 혈관확장제, 항증식제, 항혈전제 및 항혈소판제이다. PGI2 (또는 다른 이러한 효능제)가 PGI2 수용체에 결합하여, Gs 단백질과의 커플링을 유도하고, 세포내 cAMP 수준을 증가시키는 것으로 공지되어 있다. (예를 들면, 문헌 [Zhang *et al.*, Arch. Biochem. Biophys., 2006, 454:80-88] 참조)

[0003] 폐 동맥 고혈압 (PAH)은 우심실 비대증을 초래하는 진행성 폐 혈관병증을 특징으로 하는 생명을 위협하는 질환이다. 치료하지 않은 채 두는 경우, 우심장 부전증이 발생한다. 폐 혈관에 대해 혈관확장성 및 항증식성 효과를 갖는 프로스타사이클린은 정상 대조군에 비해 PAH를 가진 환자에서 낮은 것으로 확인되었다. 프로스타사이클린 또는 프로스타사이클린 유사체 (즉, PGI2 수용체의 효능제)의 외적 투여가 PAH 치료에서 중요한 전략이 되기 시작했다. (예를 들면, 문헌 [Tuder *et al.*, Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 1999, 159:1925-1932]; [Humbert *et al.*, J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43:13S-24S]; [Rosenzweig, Expert Opin. Emerging Drugs, 2006, 11:609-619]; [McLaughlin *et al.*, Circulation, 2006, 114:1417-1431]; [Rosenkranz, Clin. Res. Cardiol., 2007, 96:527-541]; [Driscoll *et al.*, Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9:65-81] 참조)

[0004] 트레포스티닐 및 일로프로스트는 프로스타사이클린의 FDA 승인된 유사체이며, 프로스타사이클린과 마찬가지로 경구 활성이 아니다. 베라프로스트는 일본에서 PAH의 치료를 위해 승인된 프로스타사이클린의 경구 활성 유사체이지만, 유럽 및 미국에서는 PAH의 치료를 위한 등록에 실패하였다. FDA 승인된 세 가지 약물 중에서, 프로스타사이클린이 PAH 환자에서 가장 잘 연구되었다. 이들 약물을 이용한 PAH의 치료에 투여량에 따라 연간 대략 $25,000 내지 $200,000의 비용이 든다. 현재, 여러 전문가들은 정맥내 프로스타사이클린이 가장 중한 PAH 환자를 관리하는데 가장 신뢰할만한 작용제인 것으로 고려한다. 프로스타사이클린의 짧은 반감기 때문에, 연속 주입의 필요성은 정맥내 치료를 복잡하게 만든다. 환자는 갑자기 주입이 방해되는 경우 잠재적으로 치명적인 반동성 폐 고혈압의 위험을 가질 뿐만 아니라, 패혈증을 비롯한 카테터-관련 합병증의 상당한 위험을 갖는다. (예를 들면, 문헌 [Rosenzweig, Expert Opin. Emerging Drugs, 2006, 11:609-619]; [Naeije *et al.*, Expert Opin. Pharmacother., 2007, 8:2247-2265]; [Strauss *et al.*, Clin. Chest. Med., 2007, 28:127-142]; [Driscoll *et al.*, Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9:65-81] 참조)

[0005] 아테롬성 혈전증과 같은 다른 질환의 치료에 사용하기 위한 프로스타시클린 유사체 (즉, PGI2 수용체의 효능제)의 개발이 상당한 관심을 받는다. 프로스타시클린의 안정한 경구 활성 유사체 (즉, PGI2 수용체의 안정한 경구 활성 효능제)의 개발은 이러한 목적의 달성에서 뿐만 아니라, PAH의 개선된 관리에서의 속도 제한 단계이다 (예를 들면, 문헌 [Arehart *et al.*, Curr.Med. Chem., 2007, 14:2161-2169; Arehart *et al.*, Circ. Res., 2008, Mar 6 Epub ahead of print] 참조).

발명의 내용

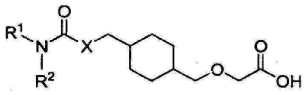
해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 PGI2 수용체의 활성을 조절하는데 유용한 화합물 및 그의 제약 조성물을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ia의 화합물로부터 선택된 특정 시클로헥산 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다.

[0008] <화학식 Ia>

[0009] 

[0010] 상기 식에서,

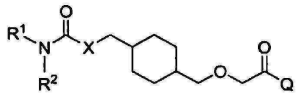
[0011] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0012] X는 O 또는 NR^3이고;

[0013] R^3은 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다.

[0014] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 XIIIa의 화합물로부터 선택된 특정 시클로헥산 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다.

[0015] <화학식 XIIIa>

[0016] 

[0017] 상기 식에서,

[0018] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0019] X는 O 또는 NR^3이고;

[0020] R^3은 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

[0021] Q는 OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-카르복시에틸아미노, 1-카르복시-4-구아니디노부틸아미노, 3-아미노-1-카르복시-3-옥소프로필아미노, 1,2-디카르복시에틸아미노, 1-카르복시-2-머캅토에틸아미노, 4-아미노-1-카르복시-4-옥소부틸아미노, 3-카르복시-1-카르복실레이토프로필아미노, 카르복시메틸아미노, 1-카르복시-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸아미노, 1-카르복시-2-메틸부틸아미노, 1-카르복시-3-메틸부틸아미노, 5-아미노-1-카르복시펜틸아미노, 1-카르

복시-3-(메틸티오)프로필아미노, 1-카르복시-2-페닐에틸아미노, 2-카르복시피롤리딘-1-일, 1-카르복시-2-히드록시에틸아미노, 1-카르복시-2-히드록시프로필아미노, 1-카르복시-2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노, 1-카르복시-2-(4-히드록시페닐)에틸아미노 및 1-카르복시-2-메틸프로필아미노로부터 선택된다.

[0022] 본 발명의 한 측면은 PGI2 수용체와 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 접촉시킴으로써 PGI2 수용체의 활성을 조절하는 방법에 관한 것이다.

[0023] 본 발명의 한 측면은 PGI2 수용체와 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 접촉시킴으로써 PGI2 수용체를 효능화시키는 방법에 관한 것이다.

[0024] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0025] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 특발성 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 특발성 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0026] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 가족성 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 가족성 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0027] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 콜라겐 혈관 질환과 연관된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 콜라겐 혈관 질환과 연관된 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0028] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 피부경화증, CREST 증후군, 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스성 관절염, 다까야스(Takayasu) 동맥염, 다발성근염, 및 피부근염으로부터 선택된 콜라겐 혈관 질환과 연관된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 상기 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0029] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 선천성 심장 질환과 연관된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 선천성 심장 질환과 연관된 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0030] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 심방 중격 결손 (ASD), 심실 중격 결손 (VSD) 및 동맥관 개존증으로부터 선택된 선천성 심장 질환과 연관된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 상기 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0031] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 문맥성 고혈압과 연관된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 문맥성 고혈압과 연관된 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0032] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 HIV 감염과 연관된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 HIV 감염과 연관된 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0033] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 약물 또는 독소의 섭취와 연관된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 약물 또는 독소의 섭취와 연관된 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0034] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 유전성 출혈성 모세혈관 확장증과 연관된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 유전성 출혈성 모세혈관 확장증과 연관된 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0035] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 비장절제술과 연관된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 비장절제술과 연관된 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0036] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 유의한 정맥 또는 모세혈관 개입과 연관된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 유의한 정맥 또는 모세혈관 개입과 연관된 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0037] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 폐 정맥-폐색성 질환 (PVOD)과 연관된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 폐 정맥-폐색성 질환 (PVOD)과 연관된 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0038] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 폐 모세혈관종 (PCH)과 연관된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 폐 모세혈관종 (PCH)과 연관된 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0039] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 혈소판 응집의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 혈소판 응집을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0040] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 관상 동맥 질환, 심근경색증, 일과성 허혈성 발작, 협심증, 뇌졸중, 허혈-재관류 손상, 재협착 또는 심방세동의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 상기 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0041] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 혈병 형성 위험의 감소가 필요한 혈관성형술 또는 관상 우회 수술 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 혈관성형술 또는 관상 우회 수술 개체에서 혈병 형성의 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0042] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 혈병 형성 위험의 감소가 필요한 심방세동으로 고통받는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 혈관성형술 또는 관상 우회 수술 개체에서 혈병 형성의 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0043] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 아테롬성 동맥경화증의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0044] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 아테롬성 혈전증의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 아테롬성 혈전증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0045] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 천식의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 천식을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0046] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 천식의 증상의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 천식의 증상을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0047] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 당뇨병-관련 장애의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 당뇨병-관련 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0048] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 당뇨병성 말초 신경병증의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 당뇨병성 말초 신경병증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0049] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 당뇨병성 신병증의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 당뇨병성 신병증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0050] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 당뇨병성 망막증의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 당뇨병성 망막증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0051] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 녹내장, 또는 비정상적인 안내압을 가진 눈의 다른 질환의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 녹내장, 또는 비정상적인 안내압을 가진 눈의 다른 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0052] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 고혈압의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 고혈압을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0053] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 뇌 허혈로부터의 보호를 제공하기 위해 의도된 고혈압의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 뇌 허혈로부터의 보호를 제공하기 위해 의도된 고혈압을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0054] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 염증의 치료가 필요한 개체에게

투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 염증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0055] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 염증성 질환의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 염증성 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0056] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 크론 질환, 이식거부, 다발성 경화증, 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 궤양성 대장염, 허혈-재관류 손상, 재협착, 아테롬성 동맥경화증, 여드름, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 패혈증, 만성 폐쇄성 폐 장애 (COPD) 및 천식으로부터 선택된 염증성 질환의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 상기 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0057] 본 발명의 한 측면은 PGI2 수용체 매개 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0058] 본 발명의 한 측면은 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0059] 본 발명의 한 측면은 특발성 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0060] 본 발명의 한 측면은 가족성 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0061] 본 발명의 한 측면은 혈관 콜라겐 질환과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0062] 본 발명의 한 측면은 피부경화증, CREST 증후군, 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스성 관절염, 다까야스 동맥염, 다발성근염, 및 피부근염으로부터 선택된 콜라겐 혈관 질환과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0063] 본 발명의 한 측면은 선천성 심장 질환과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0064] 본 발명의 한 측면은 심방 중격 결손 (ASD), 심실 중격 결손 (VSD) 및 동맥관 개존증으로부터 선택된 선천성 심장 질환과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0065] 본 발명의 한 측면은 문맥성 고혈압과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0066] 본 발명의 한 측면은 HIV 감염과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0067] 본 발명의 한 측면은 약물 또는 독소의 섭취와 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0068] 본 발명의 한 측면은 유전성 출혈성 모세혈관 확장증과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0069] 본 발명의 한 측면은 비장절제술과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0070] 본 발명의 한 측면은 유의한 정맥 또는 모세혈관 개입과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0071] 본 발명의 한 측면은 폐 정맥-폐색성 질환 (PVOD)과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0072] 본 발명의 한 측면은 폐 모세혈관종 (PCH)과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0073] 본 발명의 한 측면은 혈소판 응집의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0074] 본 발명의 한 측면은 관상 동맥 질환, 심근경색증, 일과성 허혈성 발작, 협심증, 뇌졸중, 허혈-재관류 손상, 재협착 및 심방세동으로부터 선택된 PGI2 수용체 매개 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0075] 본 발명의 한 측면은 혈관성형술 또는 관상 우회 수술 개체에서 혈병 형성의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0076] 본 발명의 한 측면은 심방세동으로 고통받는 개체에서 혈병 형성의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0077] 본 발명의 한 측면은 아테롬성 동맥경화증의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0078] 본 발명의 한 측면은 아테롬성 혈전증의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0079] 본 발명의 한 측면은 천식의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0080] 본 발명의 한 측면은 천식의 증상의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0081] 본 발명의 한 측면은 당뇨병-관련 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0082] 본 발명의 한 측면은 당뇨병성 말초 신경병증의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0083] 본 발명의 한 측면은 당뇨병성 신병증의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0084] 본 발명의 한 측면은 당뇨병성 망막증의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0085] 본 발명의 한 측면은 녹내장, 또는 비정상적인 안내압을 가진 눈의 다른 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0086] 본 발명의 한 측면은 고혈압의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0087] 본 발명의 한 측면은 뇌 허혈로부터의 보호를 제공하기 위해 의도된 고혈압의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0088] 본 발명의 한 측면은 염증의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0089] 본 발명의 한 측면은 염증성 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0090] 본 발명의 한 측면은 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 크론 질환, 이식거부, 다발성 경화증, 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 궤양성 대장염, 허혈-재관류 손상, 재협착, 아테롬성 동맥경화증, 여드름, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 패혈증, 만성 폐쇄성 폐 장애 (COPD) 및 천식으로부터 선택된 염증성 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0091] 본 발명의 한 측면은 PGI2 수용체의 활성을 조절하기 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0092] 본 발명의 한 측면은 PGI2 수용체를 효능화시키기 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0093] 본 발명의 한 측면은 요법에 의해 인간 또는 동물 신체를 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0094] 본 발명의 한 측면은 PGI2 수용체 매개 장애의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0095] 본 발명의 한 측면은 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0096] 본 발명의 한 측면은 특발성 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0097] 본 발명의 한 측면은 가족성 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0098] 본 발명의 한 측면은 콜라겐 혈관 질환과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0099] 본 발명의 한 측면은 피부경화증, CREST 증후군, 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스성 관절염, 다까야스 동맥염, 다발성근염, 및 피부근염으로부터 선택된 콜라겐 혈관 질환과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0100] 본 발명의 한 측면은 선천성 심장 질환과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0101] 본 발명의 한 측면은 심방 중격 결손 (ASD), 심실 중격 결손 (VSD) 및 동맥관 개존증으로부터 선택된 선천성 심장 질환과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0102] 본 발명의 한 측면은 문맥성 고혈압과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0103] 본 발명의 한 측면은 HIV 감염과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0104] 본 발명의 한 측면은 약물 또는 독소의 섭취와 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0105] 본 발명의 한 측면은 유전성 출혈성 모세혈관 확장증과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0106] 본 발명의 한 측면은 비장절제술과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0107] 본 발명의 한 측면은 유의한 정맥 또는 모세혈관 개입과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0108] 본 발명의 한 측면은 폐 정맥-폐색성 질환 (PVOD)과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0109] 본 발명의 한 측면은 폐 모세혈관종 (PCH)과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0110] 본 발명의 한 측면은 혈소판 응집의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0111] 본 발명의 한 측면은 관상 동맥 질환, 심근경색증, 일과성 허혈성 발작, 협심증, 뇌졸중, 허혈-재관류 손상, 재협착 또는 심방세동의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0112] 본 발명의 한 측면은 혈관성형술 또는 관상 우회 수술 개체에서 혈병 형성의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0113] 본 발명의 한 측면은 심방세동으로 고통받는 개체에서 혈병 형성의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0114] 본 발명의 한 측면은 아테롬성 동맥경화증의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0115] 본 발명의 한 측면은 아테롬성 혈전증의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0116] 본 발명의 한 측면은 천식의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0117] 본 발명의 한 측면은 천식의 증상의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0118] 본 발명의 한 측면은 당뇨병-관련 합병증의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0119] 본 발명의 한 측면은 당뇨병-관련 장애의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0120] 본 발명의 한 측면은 당뇨병성 신병증의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0121] 본 발명의 한 측면은 당뇨병성 망막증의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0122] 본 발명의 한 측면은 녹내장, 또는 비정상적인 안내압을 가진 눈의 다른 질환의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0123] 본 발명의 한 측면은 녹내장, 또는 비정상적인 안내압을 가진 눈의 다른 질환의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0124] 본 발명의 한 측면은 고혈압의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0125] 본 발명의 한 측면은 뇌 허혈로부터의 보호를 제공하기 위해 의도된 고혈압의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0126] 본 발명의 한 측면은 염증의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0127] 본 발명의 한 측면은 염증성 질환의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0128] 본 발명의 한 측면은 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 크론 질환, 이식거부, 다발성 경화증, 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 궤양성 대장염, 허혈-재관류 손상, 재협착, 아테롬성 동맥경화증, 여드름, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 패혈증, 만성 폐쇄성 폐 장애 (COPD) 및 천식으로부터 선택된 염증성 질환의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0129] 본 발명의 한 측면은 PGI2 수용체의 활성을 조절하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0130] 본 발명의 한 측면은 PGI2 수용체를 효능화시키는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0131] 본 발명의 한 측면은 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 혼합하는 것을 포함하는, 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0132] 본 발명의 한 측면은 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0133] 본 발명의 한 측면은 PGI2 수용체를 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물과 접촉시킴으로써 PGI2 수용체의 활성을 조절하는 방법에 관한 것이다.

[0134] 본 발명의 한 측면은 PGI2 수용체를 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물과 접촉시킴으로써 PGI2 수용체를 효능화시키는 방법에 관한 것이다.

[0135] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0136] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 특발성 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 특발성 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0137] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 가족성 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 가족성 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0138] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 콜라겐 혈관 질환과 연관된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 콜라겐 혈관 질환과 연관된 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0139] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 피부경화증, CREST 증후군, 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스성 관절염, 다까야스 동맥염, 다발성근염, 및 피부근염으로부터 선택된 콜라겐 혈관 질환과 연관된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 상기 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0140] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 선천성 심장 질환과 연관된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 선천성 심장 질환과 연관된 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0141] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 심방 중격 결손 (ASD), 심실 중격 결손 (VSD) 및 동맥관 개존증으로부터 선택된 선천성 심장 질환과 연관된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 상기 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0142] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약

조성물을 문맥성 고혈압과 연관된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 문맥성 고혈압과 연관된 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0143] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 HIV 감염과 연관된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 HIV 감염과 연관된 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0144] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 약물 또는 독소의 섭취와 연관된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 약물 또는 독소의 섭취와 연관된 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0145] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 유전성 출혈성 모세혈관 확장증과 연관된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 유전성 출혈성 모세혈관 확장증과 연관된 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0146] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 비장절제술과 연관된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 비장절제술과 연관된 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0147] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 유의한 정맥 또는 모세혈관 개입과 연관된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 유의한 정맥 또는 모세혈관 개입과 연관된 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0148] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 폐 정맥-폐색성 질환 (PVOD)과 연관된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 폐 정맥-폐색성 질환 (PVOD)과 연관된 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0149] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 폐 모세혈관종 (PCH)과 연관된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 폐 모세혈관종 (PCH)과 연관된 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0150] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 혈소판 응집의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 혈소판 응집을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0151] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 관상 동맥 질환, 심근경색증, 일과성 허혈성 발작, 협심증, 뇌졸중, 허혈-재관류 손상, 재협착 또는 심방세동의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 상기 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0152] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 혈병 형성 위험의 감소가 필요한 혈관성형술 또는 관상 우회 수술 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 혈관성형술 또는 관상 우회 수술 개체에서 혈병 형성의 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0153] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 혈병 형성 위험의 감소가 필요한 심방세동으로 고통받는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 심방세동으로 고통받는 개체에서 혈병 형성의 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0154] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 아테롬성 동맥경화증의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0155] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 아테롬성 혈전증의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 아테롬성 혈전증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0156] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 천식의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 천식을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0157] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 천식의 증상의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 천식의 증상을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0158] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 당뇨병-관련 장애의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 당뇨병-관련 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0159] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 당뇨병성 말초 신경병증의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 당뇨병성 말초 신경병증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0160] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 당뇨병성 신병증의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 당뇨병성 신병증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0161] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 당뇨병성 망막증의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 당뇨병성 망막증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0162] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 녹내장, 또는 비정상적인 안내압을 가진 눈의 다른 질환의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 녹내장, 또는 비정상적인 안내압을 가진 눈의 다른 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0163] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 고혈압의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 고혈압을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0164] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 뇌 허혈로부터의 보호를 제공하기 위해 의도된 고혈압의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 뇌 허혈로부터의 보호를 제공하기 위해 의도된 고혈압을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0165] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 염증의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 염증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0166] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 염증성 질환의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 염증성 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0167] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 크론 질환, 이식거부, 다발성 경화증, 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 궤양성 대장염, 허혈-재관류 손상, 재협착, 아테롬성 동맥경화증, 여드름, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 패혈증, 만성 폐쇄성 폐 장애 (COPD) 및 천식으로부터 선택된 염증성 질환의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 상기 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0168] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 PGI2 수용체 매개 장애의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 PGI2 수용체 매개 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0169] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 특발성 PAH; 가족성 PAH; 피부경화증, CREST 증후군, 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스성 관절염, 다까야스 동맥염, 다발성근염, 및 피부근염으로부터 선택된 콜라겐 혈관 질환과 연관된 PAH; 개체에서 심방 중격 결손 (ASD), 심실 중격 결손 (VSD) 및 동맥관 개존증으로부터 선택된 선천성 심장 질환과 연관된 PAH; 문맥성 고혈압과 연관된 PAH; HIV 감염과 연관된 PAH; 약물 또는 독소의 섭취와 연관된 PAH; 유전성 출혈성 모세혈관 확장증과 연관된 PAH; 비장절제술과 연관된 PAH; 유의한 정맥 또는 모세혈관 개입과 연관된 PAH; 폐 정맥-폐색성 질환 (PVOD)과 연관된 PAH; 및 개체에서 폐 모세혈관종 (PCH)과 연관된 PAH로부터 선택된 PAH의

치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 상기 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0170] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태 또는 그의 제약 조성물을 혈소판 응집, 관상 동맥 질환, 심근경색증, 일과성 허혈성 발작, 협심증, 뇌졸중, 허혈-재관류 손상, 재협착, 심방세동, 혈병 형성, 아테롬성 동맥경화증, 아테롬성 혈전증, 천식, 천식의 증상, 당뇨병-관련 장애, 당뇨병성 말초 신경병증, 당뇨병성 신병증, 당뇨병성 망막증, 녹내장, 또는 비정상적인 안내압을 가진 눈의 다른 질환, 고혈압, 염증, 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 크론 질환, 이식거부, 다발성 경화증, 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 궤양성 대장염, 허혈-재관류 손상, 재협착, 아테롬성 동맥경화증, 여드름, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 패혈증 및 만성 폐쇄성 폐 장애 (COPD)로부터 선택된 장애의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 상기 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0171] 본 발명의 한 측면은 PGI2 수용체 매개 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0172] 본 발명의 한 측면은 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0173] 본 발명의 한 측면은 특발성 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0174] 본 발명의 한 측면은 가족성 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0175] 본 발명의 한 측면은 혈관 콜라겐 질환과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0176] 본 발명의 한 측면은 피부경화증, CREST 증후군, 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스성 관절염, 다까야스 동맥염, 다발성근염, 및 피부근염으로부터 선택된 콜라겐 혈관 질환과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0177] 본 발명의 한 측면은 선천성 심장 질환과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0178] 본 발명의 한 측면은 심방 중격 결손 (ASD), 심실 중격 결손 (VSD) 및 동맥관 개존증으로부터 선택된 선천성 심장 질환과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0179] 본 발명의 한 측면은 문맥성 고혈압과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0180] 본 발명의 한 측면은 HIV 감염과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0181] 본 발명의 한 측면은 약물 또는 독소의 섭취와 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0182] 본 발명의 한 측면은 유전성 출혈성 모세혈관 확장증과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0183] 본 발명의 한 측면은 비장절제술과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0184] 본 발명의 한 측면은 유의한 정맥 또는 모세혈관 개입과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0185] 본 발명의 한 측면은 폐 정맥-폐색성 질환 (PVOD)과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0186] 본 발명의 한 측면은 폐 모세혈관종 (PCH)과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0187] 본 발명의 한 측면은 혈소판 응집의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0188] 본 발명의 한 측면은 관상 동맥 질환, 심근경색증, 일과성 허혈성 발작, 협심증, 뇌졸중, 허혈-재관류 손상, 재협착 및 심방세동으로부터 선택된 PGI2 수용체 매개 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0189] 본 발명의 한 측면은 혈관성형술 또는 관상 우회 수술 개체에서 혈병 형성의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0190] 본 발명의 한 측면은 심방세동으로 고통받는 개체에서 혈병 형성의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0191] 본 발명의 한 측면은 아테롬성 동맥경화증의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0192] 본 발명의 한 측면은 아테롬성 혈전증의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0193] 본 발명의 한 측면은 천식의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0194] 본 발명의 한 측면은 천식의 증상의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0195] 본 발명의 한 측면은 당뇨병-관련 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0196] 본 발명의 한 측면은 당뇨병성 말초 신경병증의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0197] 본 발명의 한 측면은 당뇨병성 신병증의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0198] 본 발명의 한 측면은 당뇨병성 망막증의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0199] 본 발명의 한 측면은 녹내장, 또는 비정상적인 안내압을 가진 눈의 다른 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0200] 본 발명의 한 측면은 고혈압의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0201] 본 발명의 한 측면은 뇌 허혈로부터의 보호를 제공하기 위해 의도된 고혈압의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0202] 본 발명의 한 측면은 염증의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0203] 본 발명의 한 측면은 염증성 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0204] 본 발명의 한 측면은 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 크론 질환, 이식거부, 다발성 경화증, 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 궤양성 대장염, 허혈-재관류 손상, 재협착, 아테롬성 동맥경화증, 여드름, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 패혈증, 만성 폐쇄성 폐 장애 (COPD) 및 천식으로부터 선택된 염증성 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0205] 본 발명의 한 측면은 PGI2 수용체의 활성을 조절하기 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0206] 본 발명의 한 측면은 PGI2 수용체를 효능화시키기 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매

화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0207] 본 발명의 한 측면은 특발성 PAH; 가족성 PAH; 피부경화증, CREST 증후군, 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스성 관절염, 다까야스 동맥염, 다발성근염, 및 피부근염으로부터 선택된 콜라겐 혈관 질환과 연관된 PAH; 개체에서 심방 중격 결손 (ASD), 심실 중격 결손 (VSD) 및 동맥관 개존증으로부터 선택된 선천성 심장 질환과 연관된 PAH; 문맥성 고혈압과 연관된 PAH; HIV 감염과 연관된 PAH; 약물 또는 독소의 섭취와 연관된 PAH; 유전성 출혈성 모세혈관 확장증과 연관된 PAH; 비장절제술과 연관된 PAH; 유의한 정맥 또는 모세혈관 개입과 연관된 PAH; 폐 정맥-폐색성 질환 (PVOD)과 연관된 PAH; 및 폐 모세혈관종 (PCH)과 연관된 PAH로부터 선택된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0208] 본 발명의 한 측면은 혈소판 응집, 관상 동맥 질환, 심근경색증, 일과성 허혈성 발작, 협심증, 뇌졸중, 허혈-재관류 손상, 재협착, 심방세동, 혈병 형성, 아테롬성 동맥경화증, 아테롬성 혈전증, 천식, 천식의 증상, 당뇨병-관련 장애, 당뇨병성 말초 신경병증, 당뇨병성 신병증, 당뇨병성 망막증, 녹내장, 또는 비정상적인 안내압을 가진 눈의 다른 질환, 고혈압, 염증, 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 크론 질환, 이식거부, 다발성 경화증, 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 궤양성 대장염, 허혈-재관류 손상, 재협착, 아테롬성 동맥경화증, 여드름, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 패혈증 및 만성 폐쇄성 폐 장애 (COPD)로부터 선택된 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

[0209] 본 발명의 한 측면은 요법에 의해 인간 또는 동물 신체를 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0210] 본 발명의 한 측면은 PGI2 수용체 매개 장애의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0211] 본 발명의 한 측면은 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0212] 본 발명의 한 측면은 특발성 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0213] 본 발명의 한 측면은 가족성 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0214] 본 발명의 한 측면은 콜라겐 혈관 질환과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0215] 본 발명의 한 측면은 피부경화증, CREST 증후군, 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스성 관절염, 다까야스 동맥염, 다발성근염, 및 피부근염으로부터 선택된 콜라겐 혈관 질환과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0216] 본 발명의 한 측면은 선천성 심장 질환과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0217] 본 발명의 한 측면은 심방 중격 결손 (ASD), 심실 중격 결손 (VSD) 및 동맥관 개존증으로부터 선택된 선천성 심장 질환과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0218] 본 발명의 한 측면은 문맥성 고혈압과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0219] 본 발명의 한 측면은 HIV 감염과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0220] 본 발명의 한 측면은 약물 또는 독소의 섭취와 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0221] 본 발명의 한 측면은 유전성 출혈성 모세혈관 확장증과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0222] 본 발명의 한 측면은 비장절제술과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용

매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0223] 본 발명의 한 측면은 유의한 정맥 또는 모세혈관 개입과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0224] 본 발명의 한 측면은 폐 정맥-폐색성 질환 (PVOD)과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0225] 본 발명의 한 측면은 폐 모세혈관종 (PCH)과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0226] 본 발명의 한 측면은 혈소판 응집의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0227] 본 발명의 한 측면은 관상 동맥 질환, 심근경색증, 일과성 허혈성 발작, 협심증, 뇌졸중, 허혈-재관류 손상, 재협착 또는 심방세동의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0228] 본 발명의 한 측면은 혈관성형술 또는 관상 우회 수술 개체에서 혈병 형성의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0229] 본 발명의 한 측면은 심방세동으로 고통받는 개체에서 혈병 형성의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0230] 본 발명의 한 측면은 아테롬성 동맥경화증의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0231] 본 발명의 한 측면은 아테롬성 혈전증의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0232] 본 발명의 한 측면은 천식의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0233] 본 발명의 한 측면은 천식의 증상의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0234] 본 발명의 한 측면은 당뇨병-관련 합병증의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0235] 본 발명의 한 측면은 당뇨병-관련 장애의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0236] 본 발명의 한 측면은 당뇨병성 말초 신경병증의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0237] 본 발명의 한 측면은 당뇨병성 신병증의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0238] 본 발명의 한 측면은 녹내장, 또는 비정상적인 안내압을 가진 눈의 다른 질환의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0239] 본 발명의 한 측면은 고혈압의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0240] 본 발명의 한 측면은 뇌 허혈로부터의 보호를 제공하기 위해 의도된 고혈압의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0241] 본 발명의 한 측면은 염증의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0242] 본 발명의 한 측면은 염증성 질환의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0243] 본 발명의 한 측면은 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 크론 질환, 이식거부, 다발성 경화증, 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 궤양성 대장염, 허혈-재관류 손상, 재협착, 아테롬성 동맥경화증, 여드름, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 패혈증, 만성 폐쇄성 폐 장애 (COPD) 및 천식으로부터 선택된 염증성 질환의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0244] 본 발명의 한 측면은 PGI2 수용체의 활성을 조절하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0245] 본 발명의 한 측면은 PGI2 수용체를 효능화시키는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

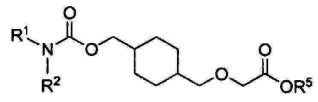
[0246] 본 발명의 한 측면은 특발성 PAH; 가족성 PAH; 피부경화증, CREST 증후군, 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스성 관절염, 다까야스 동맥염, 다발성근염, 및 피부근염으로부터 선택된 콜라겐 혈관 질환과 연관된 PAH; 개체에서 심방 중격 결손 (ASD), 심실 중격 결손 (VSD) 및 동맥관 개존증으로부터 선택된 선천성 심장 질환과 연관된 PAH; 문맥성 고혈압과 연관된 PAH; HIV 감염과 연관된 PAH; 약물 또는 독소의 섭취와 연관된 PAH; 유전성 출혈성 모세혈관 확장증과 연관된 PAH; 비장절제술과 연관된 PAH; 유의한 정맥 또는 모세혈관 개입과 연관된 PAH; 폐 정맥-폐색성 질환 (PVOD)과 연관된 PAH; 및 폐 모세혈관종 (PCH)과 연관된 PAH로부터 선택된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

[0247] 본 발명의 한 측면은 혈소판 응집, 관상 동맥 질환, 심근경색증, 일과성 허혈성 발작, 협심증, 뇌졸중, 허혈-재관류 손상, 재협착, 심방세동, 혈병 형성, 아테롬성 동맥경화증, 아테롬성 혈전증, 천식, 천식의 증상, 당뇨병-관련 장애, 당뇨병성 말초 신경병증, 당뇨병성 신병증, 당뇨병성 망막증, 녹내장, 또는 비정상적인 안내압을 가진 눈의 다른 질환, 고혈압, 염증, 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 크론 질환, 이식거부, 다발성 경화증, 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 궤양성 대장염, 허혈-재관류 손상, 재협착, 아테롬성 동맥경화증, 여드름, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 패혈증 및 만성 폐쇄성 폐 장애 (COPD)로부터 선택된 장애의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태에 관한 것이다.

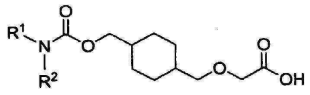
[0248] 본 발명의 한 측면은 본 발명의 화합물, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정 형태, 및 제약상 허용되는 담체를 혼합하는 것을 포함하는, 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0249] 추가로, 본 발명은 특히 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 염 형태를 가수분해제와 반응시켜 하기 화학식 II의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물을 형성하는 것을 포함하는, 화학식 II의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물의 제조 방법을 제공한다.

[0250] <화학식 III>

[0251] 

[0252] <화학식 II>

[0253] 

[0254] 상기 식들에서,

[0255] R^1은 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

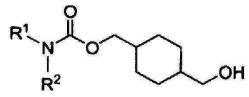
[0256] R^2는 H, C_1-C_6 알킬 및 아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 아릴은 C_1-C_6 알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0257] R^5는 C_1-C_6 알킬이다.

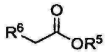
[0258] 추가로, 본 발명은 염기의 존재하에 하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 염 형태를 하기 화학식 V의 화합물과

반응시켜 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 염 형태를 형성하는 것을 포함하는, 화학식 III의 화합물 또는 그의 염 형태의 제조 방법을 제공한다.

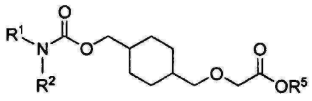
[0259] <화학식 IV>

[0260] 

[0261] <화학식 V>

[0262] 

[0263] <화학식 III>

[0264] 

[0265] 상기 식들에서,

[0266] R^1은 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

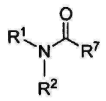
[0267] R^2는 H, C_1-C_6 알킬 및 아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 아릴은 C_1-C_6 알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0268] R^5는 C_1-C_6 알킬이고;

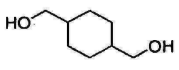
[0269] R^6은 C_1-C_6 알킬아릴술포네이트, C_1-C_6 알킬술포네이트, 아릴술포네이트, C_1-C_6 할로알킬술포네이트 및 할로겐으로부터 선택된다.

[0270] 추가로, 본 발명은 하기 화학식 VI의 화합물 또는 그의 염 형태를 하기 화학식 VII의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 염 형태를 형성하는 것을 포함하는, 화학식 IV의 화합물 또는 그의 염 형태의 제조 방법을 제공한다.

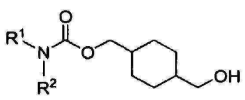
[0271] <화학식 VI>

[0272] 

[0273] <화학식 VII>

[0274] 

[0275] <화학식 IV>

[0276] 

[0277] 상기 식들에서,

[0278] R^1은 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로

알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0279] R^2는 H, C_1-C_6 알킬 및 아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 아릴은 C_1-C_6 알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0280] R^7은 제1 이탈기이다.

[0281] 추가로, 본 발명은 하기 화학식 VIII의 화합물 또는 그의 염 형태를 하기 화학식 IX의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 VI의 화합물 또는 그의 염 형태를 형성하는 것을 포함하는, 화학식 VI의 화합물 또는 그의 염 형태의 제조 방법을 제공한다.

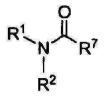
[0282] <화학식 VIII>

[0283] 

[0284] <화학식 IX>

[0285] 

[0286] <화학식 VI>

[0287] 

[0288] 상기 식에서,

[0289] R^1은 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

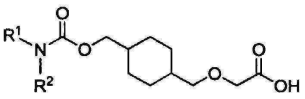
[0290] R^2는 H, C_1-C_6 알킬 및 아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 아릴은 C_1-C_6 알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0291] R^7은 제1 이탈기이고;

[0292] R^8은 제2 이탈기이다.

[0293] 추가로, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물을 염-형성 시약과 반응시켜 화학식 II의 화합물의 염을 형성하는 것을 포함하는, 화학식 II의 화합물의 염의 제조 방법을 제공한다.

[0294] <화학식 II>

[0295] 

[0296] 추가로, 본 발명은 본원에 기재된 방법에 의해 제조된 화학식 II의 화합물의 염을 제공한다.

[0297] 추가로, 본 발명은 본원에 기재된 방법에 의해 제조된 화학식 II의 화합물의 제약 조성물을 제공한다.

[0298] 추가로, 본 발명은 본원에 기재된 방법에 의해 제조된 화학식 III 및 화학식 IV의 화합물을 제공한다.

[0299] 본원에 개시된 본 발명의 이들 및 다른 측면은 특허 개시내용이 이어짐에 따라 더욱 상세하게 설명될 것이다.

발명의 효과

[0300] 본 발명의 화합물 및 그의 제약조성물은 PGI2 수용체의 활성을 조절하는 데에 유용하다.

도면의 간단한 설명

[0301] 도 1은 본 발명의 화합물의 합성에 유용한 중간체의 제조를 위한 두 가지 일반적인 방법을 도시한다. 시클로헥산-1,4-디카르복실산을 직접적으로 또는 에스테르를 통해 리튬 알루미늄 히드라이드로 환원시킴으로써 상응하는 디올로 전환시킬 수 있다. 로듐 촉매의 존재하에 상기 디올을 tert-부틸디아조아세테이트와 반응시켜, 2-tert-부톡시-2-옥소에톡시 유도체를 수득하며, 이를 아지드를 통해 아민으로 전환시킬 수 있다.

도 2는 본 발명의 화합물의 일반적인 제조 방법을 도시한다. 피리딘의 존재하에 이소시아네이트를 시클로헥산-1,4-디일디메탄올과 반응시켜 카르바메이트를 수득한다. 이를 로듐 촉매의 존재하에 tert-부틸디아조아세테이트를 사용하여 2-tert-부톡시-2-옥소에톡시 유도체로 전환시키고, 카르바메이트를 할라이드 유도체로 알킬화시킨다. 최종적으로, 에스테르를 가수분해시켜 화학식 Ia의 화합물을 수득한다.

도 3은 본 발명의 화합물의 일반적인 제조 방법을 도시한다. 먼저, 팔라듐 촉매의 존재하에 할라이드 유도체를 아민과 반응시켜 2급 아민을 형성한다. 이를 트리포스겐과 반응시켜 클로로카르보닐아민을 형성하고, 이를 시클로헥산 유도체와 반응시켜 알코올을 형성한다. 다음, 로듐 촉매의 존재하에 상기 알코올을 tert-부틸디아조아세테이트와 반응시킨 후, 산성 가수분해시킴으로써, 2-tert-부톡시-2-옥소에톡시 유도체를 통해 1-용기 반응으로 화학식 Ia의 화합물로 전환시킨다. 대안적으로, 피리딘 중에서 클로로카르보닐아민을 2-tert-부톡시-2-옥소에톡시시클로헥산 유도체와 반응시킨 후, 산성 가수분해시킴으로써, 화학식 Ia의 화합물을 제조할 수 있다. 화학식 Ia의 화합물을 나트륨 메톡시드로 처리하여 상응하는 나트륨염으로 전환시킬 수 있다.

도 4는 화학식 Ia의 화합물의 일반적인 제조 방법을 도시한다. 한 방법에서, 염기의 존재하에 클로로카르보닐아민을 tert-부틸 2-((4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트와 반응시키고, 생성물을 가수분해시킨다. 또다른 방법에서, 염기의 존재하에 클로로카르보닐아민을 2-((4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산과 반응시킨다. 또다른 방법에서, 트리포스겐의 존재하에 2급 아민을 2-((4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트와 반응시킨다.

도 5는 본 발명의 화합물의 합성에 유용한 중간체의 제조 방법을 도시한다. tert-부틸 (4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸카르바메이트를 브로모아세트산과 반응시켜 tert-부틸 2-((4-((tert-부톡시카르보닐아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트를 형성할 수 있다. 생성된 중간체를 실온에서 HCl로 가수분해하여 tert-부틸 2-((4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트를 형성하거나, 또는 60℃에서 HCl로 가수분해하여 2-((4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산을 형성할 수 있다.

도 6은 본 발명의 화합물의 일반적인 제조 방법을 도시한다. 로듐 촉매의 존재하에 tert-부틸 (4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸카르바메이트를 에틸 2-디아조아세테이트로 알킬화시켜 에틸 2-((4-((tert-부톡시카르보닐아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트를 수득하고, 이를 실온에서 HCl로의 처리에 의해 유리 아민으로 가수분해시킬 수 있다. 이를 디숙신이미딜 카르보네이트와 반응시킨 다음, 2급 아민과 반응시켜, 우레아를 제공한다. 최종적으로 상기 에스테르를 60℃에서 HCl로 가수분해하여, 화학식 Ia의 화합물을 수득한다.

도 7은 래트에서 MCT-유도된 폐 동맥 고혈압에 대한 우심실 비대성 반응을 억제하는 화합물 23의 능력을 측정하는 실험 결과를 도시한다.

도 8은 래트에서 MCT-유도된 폐 동맥 고혈압에 대한 우심실 비대성 반응을 억제하는 화합물 22의 능력을 측정하는 실험 결과를 도시한다.

도 9는 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (화합물 22의 나트륨염)의 결정 형태 (형태 1)을 함유하는 샘플에 대한 분말 X-선 회절 패턴 (PXRD)을 도시한다 (패널리티컬 엑스퍼트 플러스 (PANalytical X'Pert Plus) 분말 X-선 회절계; 5.0 내지 40.0 ° 2Θ).

도 10은 화합물 22의 나트륨염의 형태 1에 대한 동적 증기 흡착 (DVS) 프로파일을 도시한다 (VTI 동적 증기 흡착 분석기).

도 11은 화합물 22의 나트륨염의 형태 1에 대한 시차 주사 열량측정 (DSC) 열분석도를 도시한다 (티에이 인스트루먼츠(TA Instruments) DSC Q1000; 10℃/분). 도 11은 또한 화합물 22의 나트륨염의 형태 1에 대한 열무게 분석 (TGA) 열분석도를 도시한다 (개방 셀에서 티에이 인스트루먼츠 TGA Q500; 10℃/분).

도 12는 화합물 22의 나트륨염의 수화물에 대한 열무게 분석 (TGA) 열분석도를 도시한다.

도 13은 화합물 22의 나트륨염의 수화물을 함유하는 샘플에 대한 분말 X-선 회절 패턴 (PXRD)을 도시한다.

도 14는 화합물 23의 나트륨염의 수화물에 대한 열무게 분석 (TGA) 열분석도를 도시한다.

도 15는 화합물 23의 나트륨염의 수화물을 함유하는 샘플에 대한 분말 X-선 회절 패턴 (PXRD)을 도시한다.

도 16은 화합물 23의 마그네슘염의 용매화물에 대한 열무게 분석 (TGA) 열분석도를 도시한다.

도 17은 화합물 23의 마그네슘염의 용매화물을 함유하는 샘플에 대한 분말 X-선 회절 패턴 (PXRD)을 도시한다.

도 18은 화합물 23의 칼륨염의 용매화물에 대한 열무게 분석 (TGA) 열분석도를 도시한다.

도 19는 화합물 23의 칼륨염의 용매화물을 함유하는 샘플에 대한 분말 X-선 회절 패턴 (PXRD)을 도시한다.

도 20은 화합물 23의 칼슘염의 용매화물에 대한 열무게 분석 (TGA) 열분석도를 도시한다.

도 21은 화합물 23의 칼슘염의 용매화물을 함유하는 샘플에 대한 분말 X-선 회절 패턴 (PXRD)을 도시한다.

도 22는 화합물 22의 타우린 접합체 (화합물 99)의 MS (위) 및 MS/MS (아래) 스펙트럼을 도시한다.

도 23은 화합물 22의 글리신 접합체 (화합물 100)의 MS (위) 및 MS/MS (아래) 스펙트럼을 도시한다.

도 24는 수컷 래트에게 화합물 22 타우린 접합체 1.25 mg/kg을 경구 투여한 후, 화합물 22 및 화합물 22 타우린 접합체 (화합물 99)의 평균 혈장 농도-시간 프로파일을 도시한다.

도 25는 수컷 래트에게 화합물 22 나트륨염 10 mg/kg을 경구 투여한 후, 화합물 22의 평균 혈장 농도-시간 프로파일을 도시한다.

도 26은 본 발명의 화합물 22의 결정 형태에 대한 시차 주사 열량측정 (DSC) 열분석도를 도시한다 (티에이 인스트루먼츠 DSC Q1000; 10℃/분). 도 26은 또한 본 발명의 화합물 22의 결정 형태에 대한 열무게 분석 (TGA) 열분석도를 도시한다 (개방 셀에서 티에이 인스트루먼츠 TGA Q500; 10℃/분).

도 27은 본 발명의 화합물 22의 결정 형태를 함유하는 샘플에 대한 분말 X-선 회절 패턴 (PXRD)을 도시한다 (패널리티컬 엑스퍼트 플러스 분말 X-선 회절계; 5.0 내지 40.0 ° 2Θ).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0302] **정의**

[0303] 명료성 및 일관성을 위해, 본 특허 문서 전반에 걸쳐 하기 정의가 사용될 것이다.

[0304] 용어 "**효능제**"는 PGI2 수용체와 같은 수용체와 상호작용하여 이를 활성화시키고, 상기 수용체의 특징적인 생리학적 또는 약리학적 반응을 개시시키는 잔기를 의미하는 것으로 의도된다. 예를 들면, 잔기가 수용체에 결합하여 세포내 반응을 활성화시키거나, 또는 막에 결합하여 GTP를 증진시킨다.

[0305] 용어 "**접촉 또는 접촉시키는**"은 시험관내 시스템에서건 생체내 시스템에서건 간에 해당 잔기들을 회합시키는 것을 의미하는 것으로 의도된다. 따라서, PGI2 수용체와 본 발명의 화합물을 "접촉시키는" 것은 PGI2 수용체를 가진 개체, 바람직하게는 인간에게 본 발명의 화합물을 투여하는 것 뿐만 아니라, 예를 들면 PGI2 수용체 함유 세포 또는 더욱 정제된 제조물을 함유하는 샘플에 본 발명의 화합물을 도입하는 것을 포함한다.

[0306] 본원에 사용된 용어 "**수화물**"은 비공유적 분자간 힘에 의해 결합된 화학량적 또는 비-화학량적 양의 물을 더 포함하는 본 발명의 화합물 또는 그의 염을 의미한다.

[0307] 용어 "**치료가 필요한**" 및 용어 "**그러한 것이 필요한**"이 치료와 관련하여 사용될 경우, 이들은 개체 또는 동물이 치료를 필요로 하거나 또는 치료로부터 이익을 얻게될 것임을 의료인 (예를 들면, 인간의 경우 전문의, 간호사, 전문 간호사 등; 비-인간 포유동물을 비롯한 동물의 경우 수의사)이 판단하는 것을 의미하는 것으로 상호교환적으로 사용된다. 이러한 판단은 의료인의 전문 지식의 영역 내에 있는 다양한 인자에 기초하여 이루어지며, 여기에는 본 발명의 화합물에 의해 치료가능한 질환, 병태 또는 장애의 결과로서 개체 또는 동물이 아프거나 아프게 될 것이라는 지식이 포함된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 보호적 또는 예방적 방식으로 사용될 수 있거나, 또는 본 발명의 화합물은 상기 질환, 병태 또는 장애를 경감, 억제 또는 개선시키기 위해 사용될 수 있다.

[0308] 용어 "**개체**"는 임의의 동물, 예컨대 포유동물, 바람직하게는 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 또는 영장류 및 가장 바람직하게는 인간을 의미하는 것으로 의도된다.

[0309] 용어 "**조절하다 또는 조절하는**"은 특정 활성, 기능 또는 분자의 양, 질, 반응 또는 효과의 증가 또는 감소를 의미하는 것으로 의도된다.

[0310] 용어 "**제약 조성물**"은 하나 이상의 활성 성분, 예컨대 이들로 한정되지는 않지만, 본 발명의 화합물의 염, 용매화물 및 수화물을 포함하는 조성물을 의미하는 것으로 의도되며, 포유동물 (예를 들면, 비제한적으로 인간)에서의 명시된 유효한 결과에 대해 상기 조성물을 조사가능하다. 당업자는 활성 성분이 기술자의 요구에 기초하여 목적하는 유효한 결과를 갖는지 여부를 측정하는데 적절한 기술을 이해하고 잘 알것이다.

[0311] 본원에 사용된 용어 "**용매화물**"은 비공유적 분자간 힘에 의해 결합된 화학량적 또는 비-화학량적 양의 용매를 더 포함하는 본 발명의 화합물 또는 그의 염을 의미한다. 바람직한 용매는 휘발성, 비독성 및/또는 인간에게 미량 투여가능한 것이다.

[0312] 용어 "**치료 유효량**"은 연구자, 수의사, 의사 또는 다른 임상의 또는 의료인이 다루는 조직, 시스템, 동물, 개체 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하거나, 또는 개체에서

[0313] (1) 질환의 예방; 예를 들면, 질환, 병태 또는 장애에 걸리기 쉬울 수 있으나, 상기 질환의 병리 또는 증상을 아직 경험하거나 나타내지 않은 개체에서, 상기 질환, 병태 또는 장애의 예방,

[0314] (2) 질환의 억제; 예를 들면, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내고 있는 개체에서 상기 질환, 병태 또는 장애의 억제 (즉, 상기 병리 및/또는 증상의 추가 진행의 정지) 및

[0315] (3) 질환의 개선; 예를 들면, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내고 있는 개체에서 상기 질환, 병태 또는 장애의 개선 (즉, 상기 병리 및/또는 증상의 역전)

[0316] 중 하나 이상을 포함하는, 활성 화합물 또는 제약 작용제의 양을 의미하는 것으로 의도된다.

[0317] 용어 "**반응시키는**"은 당업계에 공지된 바와 같이 본원에서 사용되며, 일반적으로 하나 이상의 화학적 시약의 화학적 또는 물리적 변환을 달성하기 위해 이들이 분자 수준에서 상호작용하는 방식으로 화학적 시약을 회합시키는 것을 나타낸다.

[0318] **화학적 기, 잔기 또는 라디칼**

[0319] 용어 "**C_1-C_6 아실**"은 카르보닐기의 탄소에 부착된 C_1-C_6 알킬 라디칼을 의미하는 것으로 의도되고, 여기서 알킬의 정의는 본원에 기재된 것과 동일한 정의를 가지며, 일부 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 아세틸, 프로피오닐, n-부타노일, sec-부타노일, 피발로일, 펜타노일 등이 있다.

[0320] 용어 "**C_1-C_6 알콕시**"는 산소 원자에 직접 부착된, 본 명세서에서 정의한 바와 같은 C_1-C_6 알킬 라디칼을 의미하는 것으로 의도된다. 실시양태는 1 내지 5개의 탄소이고, 몇몇 실시양태는 1 내지 4개의 탄소이고, 몇몇 실시양태는 1 내지 3개의 탄소이고, 몇몇 실시양태는 1 또는 2개의 탄소이다. 그 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, t-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시 등이 있다.

[0321] 용어 "**C_1-C_6 알킬**"은 1 내지 6개의 탄소를 함유하는 직쇄 또는 분지형 탄소 라디칼을 의미하는 것으로 의도된다. 실시양태는 1 내지 5개의 탄소이다. 실시양태는 1 내지 4개의 탄소이다. 실시양태는 1 내지 3개의 탄소이다. 실시양태는 1 또는 2개의 탄소이다. 실시양태는 1개의 탄소이다. 알킬의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, t-펜틸, 네오-펜틸, 1-메틸부틸 [즉, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$], 2-메틸부틸 [즉, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$], n-헥실 등이 있다.

[0322] 용어 "**C_1-C_6 알킬아미노**"는 NH 라디칼에 부착된 하나의 알킬 라디칼을 의미하는 것으로 의도되며, 상기 알킬 라디칼은 본원에 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다. 그 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 메틸아미노, 에틸아미노, n-프로필아미노, 이소프로필아미노, n-부틸아미노, sec-부틸아미노, 이소부틸아미노, t-부틸아미노 등이 있다. 실시양태는 "**C_1-C_2 알킬아미노**"이다.

[0323] 용어 "**C_1-C_6 알킬카르복스아미도**" 또는 "**C_1-C_6 알킬카르복스아미드**"는 아미드기의 탄소 또는 질소에 부착된 하나의 C_1-C_6 알킬기를 의미하는 것으로 의도되며, 상기 알킬은 본원에 나타낸 것과 동일한 정의를 갖는다. C_1-C_6 알킬카르복스아미도는 하기 화학식으로 표현될 수 있다.

[0324] 

[0325] 그 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, N-메틸카르복스아미드, N-에틸카르복스아미드, N-n-프로필카르복스아미드, N-이소프로필카르복스아미드, N-n-부틸카르복스아미드, N-sec-부틸카르복스아미드, N-이소부틸카르복스아미드, N-t-부틸카르복스아미드 등이 있다.

[0326] 용어 "**C_1-C_6 알킬술파닐**"은 황 원자 (즉, S)에 부착된 C_1-C_6 알킬 라디칼을 의미하는 것으로 의도되며, 상기 알킬 라디칼은 본원에 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 그 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 메틸술파닐 (즉, CH_3S-), 에틸술파닐, n-프로필술파닐, 이소프로필술파닐, n-부틸술파닐, sec-부틸술파닐, 이소부틸술파닐, t-부틸술파닐 등이 있다.

[0327] 용어 "**C_1-C_6 알킬술피닐**"은 화학식 -S(O)-를 갖는 술폭사이드 라디칼의 황에 부착된 C_1-C_6 알킬 라디칼을 의미하는 것으로 의도되며, 상기 알킬 라디칼은 본원에 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 그 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 메틸술피닐, 에틸술피닐, n-프로필술피닐, 이소프로필술피닐, n-부틸술피닐, sec-부틸술피닐, 이소부틸술피닐, t-부틸술피닐 등이 있다.

[0328] 용어 "**C_1-C_6 알킬술폰아미드**"는 하기 도시된 기를 의미하는 것으로 의도된다.

[0329] 

[0330] 상기 식에서, C_1-C_6 알킬은 본원에 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다.

[0331] 용어 "**C_1-C_6 알킬술포닐**"은 화학식 -S(O)$_2$-의 술폰 라디칼의 황에 부착된 C_1-C_6 알킬 라디칼을 의미하는 것으로 의도되며, 상기 알킬 라디칼은 본원에 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 그 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 메틸술포닐, 에틸술포닐, n-프로필술포닐, 이소프로필술포닐, n-부틸술포닐, sec-부틸술포닐, 이소부틸술포닐, t-부틸술포닐 등이 있다.

[0332] 용어 "**아미노**"는 -NH_2 기를 의미하는 것으로 의도된다.

[0333] 용어 "**아릴**"은 6 내지 10개의 고리 탄소를 함유하는 방향족 고리 라디칼을 의미하는 것으로 의도된다. 그 예로는 페닐 및 나프틸이 있다.

[0334] 용어 "**카르보-C_1-C_6-알콕시**"는 카르복실산의 C_1-C_6 알킬 에스테르를 의미하는 것으로 의도되며, 상기 알킬기는 본 명세서에서 정의한 바와 같다. 그 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 카르보메톡시 [-C(=O)OCH_3], 카르보-에톡시, 카르보-프로폭시, 카르보-이소프로폭시, 카르보-부톡시, 카르보-sec-부톡시, 카르보-이소부톡시, 카르보-t-부톡시, 카르보-n-펜톡시, 카르보-이소펜톡시, 카르보-t-펜톡시, 카르보-네오-펜톡시, 카르보-n-헥실옥시 등이 있다.

[0335] 용어 "**카르복스아미드**"는 -$CONH_2$ 기를 의미하는 것으로 의도된다.

[0336] 용어 "**카르복시**" 또는 "**카르복실**"은 -CO_2H를 의미하는 것으로 의도되며, 카르복실산기로도 지칭된다.

[0337] 용어 "**시아노**"는 -CN 기를 의미하는 것으로 의도된다.

[0338] 용어 "**C_2-C_8 디알킬아미노**"는 2개의 동일 또는 상이한 C_1-C_4 알킬 라디칼로 치환된 아미노를 의미하는 것으로 의도되며, 상기 알킬 라디칼은 본원에 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 그 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 디메틸아미노, 메틸에틸아미노, 디에틸아미노, 메틸프로필아미노, 메틸이소프로필아미노, 에틸프로필아미노, 에틸이소프로필아미노, 디프로필아미노, 프로필이소프로필아미노 등이 있다. 실시양태는 "**C_2-C_4 디알킬아미노**"이다.

[0339] 용어 "**C_2-C_8 디알킬카르복스아미도**" 또는 "**C_2-C_8 디알킬카르복스아미드**"는 아미드기에 부착된, 동일 또는 상이한 2개의 알킬 라디칼을 의미하는 것으로 의도되며, 상기 알킬은 본원에 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. C_2-C_8

디알킬카르복스아미도는 하기 기로 표현될 수 있다.

[0340] 

[0341] 상기 식에서, C_1-C_4는 본원에 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 디알킬카르복스아미드의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, N,N-디메틸카르복스아미드, N-메틸-N-에틸카르복스아미드, N,N-디에틸카르복스아미드, N-메틸-N-이소프로필카르복스아미드 등이 있다.

[0342] 용어 "**C_2-C_8 디알킬술폰아미드**"는 하기 도시된 기 중 하나를 의미하는 것으로 의도된다.

[0343] 

[0344] 상기 식에서, C_1-C_4는 본원에 기재된 것과 동일한 정의를 가지며, 예를 들면 이들로 한정되지는 않지만, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 등이 있다.

[0345] 용어 "**구아니디노**"는 -NHC(=NH)NH_2를 의미하는 것으로 의도된다.

[0346] 용어 "**할로겐**" 또는 "**할로**"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도 기를 의미하는 것으로 의도된다.

[0347] 용어 "**C_1-C_6 할로알콕시**"는 산소 원자에 직접 부착된, 본 명세서에서 정의한 바와 같은 C_1-C_6 할로알킬을 의미하는 것으로 의도된다. 그 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 펜타플루오로에톡시 등이 있다.

[0348] 용어 "**C_1-C_6 할로알킬**"은 알킬이 1개의 할로겐으로 치환된 내지는 완전히 치환된, 본원에 정의된 C_1-C_6 알킬기를 의미하는 것으로 의도되며, 완전히 치환된 C_1-C_6 할로알킬은 화학식 C_nL_{2n+1} (식 중, L은 할로겐이고, "n"은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6임)으로 표현될 수 있고, 1개 초과의 할로겐이 존재하는 경우에는 이들이 동일 또는 상이할 수 있으며, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고, 바람직하게는 F이고, 몇몇 실시양태는 1 내지 5개의 탄소이고, 몇몇 실시양태는 1 내지 4개의 탄소이고, 몇몇 실시양태는 1 내지 3개의 탄소이고, 몇몇 실시양태는 1 또는 2개의 탄소이다. 할로알킬기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로디플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 펜타플루오로에틸 등이 있다.

[0349] 용어 "**헤테로아릴**"은 단일 고리, 2개의 융합된 고리 또는 3개의 융합된 고리일 수 있는, 5 내지 14개의 방향족 고리 원자를 함유하는 방향족 고리계를 의미하는 것으로 의도되며, 여기서 하나 이상의 방향족 고리 원자는 이들로 한정되지는 않지만 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자이고, 상기 N은 H, C_1-C_4 아실 또는 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환될 수 있다. 실시양태는 5 내지 6개의 고리 원자를 함유하며, 예를 들면 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐 등이다. 실시양태는 8 내지 14개의 고리 원자를 함유하며, 예를 들면 카르바졸릴, 퀴놀리지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 트리아지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 카르바졸릴, 아크리디닐. 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 1H-벤즈이미다졸릴, 이미다조피리디닐, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 이소벤조푸란 등이다.

[0350] 용어 "**헤테로시클릭**" 또는 "**헤테로시클릴**"은 단일 고리, 2개의 융합된 고리 또는 3개의 융합된 고리일 수 있는, 3 내지 15개의 고리 원자를 함유하는 고리계를 의미하는 것으로 의도되며, 여기서 하나 이상의 고리 원자는 이들로 한정되지는 않지만 O, S, S(=O), $S(=O)_2$ 및 NH로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자 또는 치환된 헤테로원자이고, 상기 N은 C_1-C_4 아실 또는 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환된다. 몇몇 실시양태에서, 고리 탄소 원자는 옥소로 임의로 치환되어, 카르보닐기를 형성한다. 몇몇 실시양태에서, 헤테로시클릭기는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 고리이다. 몇몇 실시양태에서, 헤테로시클릭기는 상기 정의된 임의의 헤테로시클릭 고리가 벤젠 고리에 융합된 바이시클릭기이다. 몇몇 실시양태에서, 헤테로시클릭기는 상기 정의된 임의의 헤테로시클릭 고리가 2개의 벤젠 고리에 융합된 트리시클릭기이다. 헤테로시클릭기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, [1,3]-디

옥솔라닐, [1,4]-디옥사닐, [1,4]-옥사제파닐, 10,11-디히드로-5H-디벤조 [b,f]아제피닐, 아제파닐, 아제티디닐, 아지리디닐, 크로마닐, 디티아닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 인돌리닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피라닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 숙신이미딜, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티오크로마닐, 티오모르폴리닐, 트리티아닐, 크산테닐 등이 있다. 헤테로시클릭기는 달리 명시되지 않는 한, 각각의 화학식에서 허용되는 임의의 가능한 고리 탄소 또는 고리 질소에서만 결합될 수 있음을 이해한다.

[0351] 용어 "**히드록실**"은 -OH 기를 의미하는 것으로 의도된다.

[0352] 용어 "**니트로**"는 $-NO_2$ 기를 의미하는 것으로 의도된다.

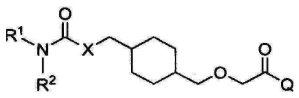
[0353] 용어 "**술포**"는 $-SO_3H$ 기를 의미하는 것으로 의도된다.

[0354] 용어 "**티올**"은 -SH 기를 의미하는 것으로 의도된다.

[0355] **본 발명의 화합물:**

[0356] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 XIIIa로 도시된 특정 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다.

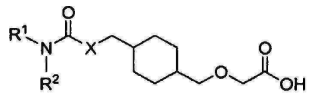
[0357] <화학식 XIIIa>

[0358] 

[0359] 상기 식에서, R^1, R^2, X 및 Q는 본원에서 앞서 그리고 이후에 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다.

[0360] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ia로 도시된 특정 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다.

[0361] <화학식 Ia>

[0362] 

[0363] 상기 식에서, R^1, R^2 및 X는 본원에서 앞서 그리고 이후에 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다.

[0364] 명확성을 위해, 별도의 실시양태의 문맥으로 기재된 본 발명의 특정한 특징은 또한 단일 실시양태로 조합되어 제공될 수 있는 것으로 이해한다. 역으로, 간결성을 위해, 단일 실시양태의 문맥으로 기재된 본 발명의 다양한 특징은 또한 별도로 또는 임의의 적합한 하위 조합으로 제공될 수 있다. 본원에 기재된 일반적인 화학식, 예를 들면 예를 들면 (Ia), (Ic), (Ie), (Ig), (Ii), (Ik), (Im), (II), (XIIIa), (XIIIc), (XIIIe), (XIIIg), (XIIIi), (XIIIk), (XIIIm) 내에 함유된 가변기 (예를 들면, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, X 및 Q)로 표현된 화학적 기와 관련된 실시양태의 모든 조합은, 각각의 모든 조합이 안정한 화합물 (즉, 단리되고, 특징분석되고, 생물학적 활성을 위해 시험될 수 있는 화합물)을 생성하는 화합물을 포함하는 정도로, 이러한 조합이 개별적으로 상술되어 인용된 것처럼 본 발명에 구체적으로 포함된다. 또한, 이러한 가변기를 기재하는 실시양태에서 열거된 화학적 기의 모든 하위 조합 뿐만 아니라, 본원에 기재된 용도 및 의학적 징후의 모든 하위 조합 또한, 화학적 기의 각각의 모든 하위 조합 및 용도 및 의학적 징후의 하위 조합이 본원에 개별적으로 상술되어 인용된 것처럼 본 발명에 구체적으로 포함된다. 또한, 본원에 구체적으로 예시된 염, 용매화물, 수화물 및 결정 형태의 모든 하위 조합 뿐만 아니라, 본원에 기재된 그의 용도 및 그와 관련된 의학적 징후의 모든 하위 조합 또한, 본원에 구체적으로 예시된 염, 용매화물, 수화물 및 결정 형태의 각각의 모든 하위 조합 및 그의 용도 및 그와 관련된 의학적 징후의 하위 조합이 본원에 개별적으로 상술되어 인용된 것처럼 본 발명에 구체적으로 포함된다.

[0365] 본원에 사용된 "치환된"은, 화학적 기의 하나 이상의 수소 원자가 비-수소 치환기 또는 기로 교체된 것을 나타내고, 비-수소 치환기 또는 기는 1가 또는 2가일 수 있다. 상기 치환기 또는 기가 2가인 경우, 이는 상기 기가

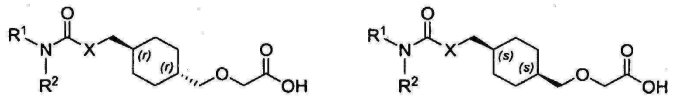
또다른 치환기 또는 기로 더 치환된 것으로 이해한다. 본원에서 화학적 기가 "치환된" 경우, 이는 최대 원자가까지의 치환기를 가질 수 있으며, 예를 들면 메틸기는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있고, 메틸렌기는 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있고, 페닐기는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 나프틸기는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개의 치환기 등으로 치환될 수 있다. 마찬가지로, "하나 이상의 치환기로 치환된"은 1개의 치환기 내지는 기에 물리적으로 허용되는 총 개수의 치환기로의 상기 기의 치환을 나타낸다. 추가로, 기가 1개 초과의 기로 치환된 경우, 이들은 동일할 수 있거나 상이할 수 있다.

[0366] 본 발명의 화합물은 또한 호변이성질체 형태, 예컨대 케토-에놀 호변이성질체 등을 포함할 수 있다. 호변이성질체 형태는 적절한 치환에 의해 평형으로 있거나, 또는 한 형태로 입체적으로 고정되어 있을 수 있다. 다양한 호변이성질체 형태가 본 발명의 화합물의 범위내에 있음을 이해한다.

[0367] 본 발명의 화합물은 또한 중간체 및/또는 최종 화합물에 있는 원자의 모든 동위원소를 포함할 수 있다. 동위원소에는 원자 번호는 같지만 질량수가 상이한 이러한 원자가 포함된다. 예를 들면, 수소의 동위원소에는 중수소 및 삼중수소가 포함된다.

[0368] 화학식 Ia 및 그와 관련된 화학식의 화합물이 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있으며, 따라서 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있음을 이해하고 잘 알 것이다. 본 발명이 이러한 모든 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 이들의 혼합물, 예컨대 이들로 한정되지는 않지만 라세미체까지 확장되어 이들을 포함하는 것으로 이해한다. 화학식 Ia 및 본 개시내용 전반에 걸쳐 사용된 화학식의 화합물이 달리 명시 또는 도시되지 않는 한 모든 개별 거울상이성질체 및 이들의 혼합물을 나타내는 것으로 의도된 것임을 이해한다.

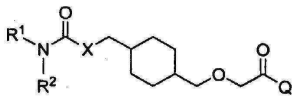
[0369] 화학식 Ia 및 그와 관련된 화학식의 화합물이 메조 이성질체로 존재함을 이해하고 잘 알 것이다. 이러한 메조 이성질체는 시스 및 트랜스로 나타낼 수 있다. 하기 도시된 바와 같이, 화학식 Ia의 화합물의 시스 메조 이성질체는 본원에서 접두사 (1s,4s)를 이용하여 명명되고, 화학식 Ia의 화합물의 트랜스 메조 이성질체는 본원에서 접두사 (1r,4r)를 이용하여 명명된다.

[0370] 

(1r,4r)- 또는 트랜스- 메조이성질체 (1s,4s)- 또는 시스- 메조이성질체

[0371] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 XIIIa의 화합물로부터 선택된 특정 시클로헥산 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다.

[0372] <화학식 XIIIa>

[0373] 

[0374] 상기 식에서,

[0375] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0376] X는 O 또는 NR^3이고;

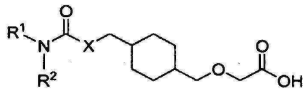
[0377] R^3은 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

[0378] Q는 OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-카르복시에틸아미노, 1-카르복시-4-구아니디노부틸아미노, 3-아미노-1-카르복시-3-옥소프로필아미노, 1,2-디카르복시에틸아미노, 1-카르복시-2-머캅토에틸아미노, 4-아미노-1-카르복시-4-옥소부틸아미노, 3-카르복시-1-카르복실레이토프로필아미노, 카르복시메틸아미노, 1-카르복시-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸아미노, 1-카르복시-2-메틸부틸아미노, 1-카르복시-3-메틸부틸아미노, 5-아미노-1-카르복시펜틸아미노, 1-카르

복시-3-(메틸티오)프로필아미노, 1-카르복시-2-페닐에틸아미노, 2-카르복시피롤리딘-1-일, 1-카르복시-2-히드록시에틸아미노, 1-카르복시-2-히드록시프로필아미노, 1-카르복시-2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노, 1-카르복시-2-(4-히드록시페닐)에틸아미노 및 1-카르복시-2-메틸프로필아미노로부터 선택된다.

[0379] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ia의 화합물로부터 선택된 특정 시클로헥산 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다.

[0380] <화학식 Ia>

[0381] 

[0382] 상기 식에서,

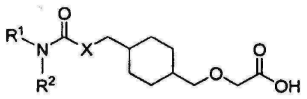
[0383] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 히드록실 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0384] X는 O 또는 NR^3이고;

[0385] R^3은 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다.

[0386] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ia의 화합물로부터 선택된 특정 시클로헥산 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다.

[0387] <화학식 Ia>

[0388] 

[0389] 상기 식에서,

[0390] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0391] X는 O 또는 NR^3이고;

[0392] R^3은 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다.

[0393] R^1 기:

[0394] 몇몇 실시양태에서, R^1은 H, C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0395] 몇몇 실시양태에서, R^1은 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0396] 몇몇 실시양태에서, R^1은 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 메톡시, 에톡시, 메틸, 페닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 플루오로 및 클로로로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로

치환된다.

[0397] 몇몇 실시양태에서, R^1은 디페닐메틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-플루오로피리딘-4-일, 2-메톡시페닐, 3-(트리플루오로메톡시)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,5-디메틸페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-4-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 3-톨릴, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 4-(트리플루오로메톡시)페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-에톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시-2-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-톨릴, 5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일, 5-클로로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸피리딘-3-일, 5-메틸티아졸-2-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-플루오로피리딘-3-일, 페닐, 피라진-2-일, 피리딘-2-일 및 피리딘-3-일로부터 선택된다.

[0398] 몇몇 실시양태에서, R^1은 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 아실, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알킬카르복스아미드, C_1-C_6 알킬술파닐, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술폰아미드, C_1-C_6 알킬술포닐, 아미노, 아릴, 카르보-C_1-C_6-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_2-C_8 디알킬아미노, C_2-C_8 디알킬카르복스아미드, C_2-C_8 디알킬술폰아미드, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 할로겐, 히드록실 및 니트로로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0399] 몇몇 실시양태에서, R^1은 디페닐메틸이다.

[0400] 몇몇 실시양태에서, R^1은 2,3-디플루오로페닐이다.

[0401] 몇몇 실시양태에서, R^1은 2-플루오로-3-메톡시페닐이다.

[0402] 몇몇 실시양태에서, R^1은 2-플루오로페닐이다.

[0403] 몇몇 실시양태에서, R^1은 2-플루오로피리딘-4-일이다.

[0404] 몇몇 실시양태에서, R^1은 2-메톡시페닐이다.

[0405] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-(트리플루오로메톡시)페닐이다.

[0406] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3,4-디플루오로페닐이다.

[0407] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3,5-디플루오로페닐이다.

[0408] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3,5-디메틸페닐이다.

[0409] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-클로로-2-플루오로페닐이다.

[0410] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-클로로-4-플루오로페닐이다.

[0411] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-클로로-5-플루오로페닐이다.

[0412] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-클로로페닐이다.

[0413] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-플루오로-4-메틸페닐이다.

[0414] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-플루오로페닐이다.

[0415] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-메톡시페닐이다.

[0416] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-톨릴이다.

[0417] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-(트리플루오로메틸)페닐이다.

[0418] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-(트리플루오로메톡시)페닐이다.

[0419] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-클로로-3-플루오로페닐이다.

[0420] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-클로로페닐이다.

[0421] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-에톡시페닐이다.

[0422] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-플루오로페닐이다.

[0423] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-메톡시-2-메틸페닐이다.

[0424] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-메톡시페닐이다.

[0425] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-톨릴이다.

[0426] 몇몇 실시양태에서, R^1은 5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일이다.

[0427] 몇몇 실시양태에서, R^1은 5-클로로피리딘-2-일이다.

[0428] 몇몇 실시양태에서, R^1은 5-플루오로피리딘-2-일이다.

[0429] 몇몇 실시양태에서, R^1은 5-플루오로피리딘-3-일이다.

[0430] 몇몇 실시양태에서, R^1은 5-메톡시피리딘-3-일이다.

[0431] 몇몇 실시양태에서, R^1은 5-메틸피리딘-3-일이다.

[0432] 몇몇 실시양태에서, R^1은 5-메틸티아졸-2-일이다.

[0433] 몇몇 실시양태에서, R^1은 5-메틸티오펜-2-일이다.

[0434] 몇몇 실시양태에서, R^1은 6-플루오로피리딘-3-일이다.

[0435] 몇몇 실시양태에서, R^1은 페닐이다.

[0436] 몇몇 실시양태에서, R^1은 피라진-2-일이다.

[0437] 몇몇 실시양태에서, R^1은 피리딘-2-일이다.

[0438] 몇몇 실시양태에서, R^1은 피리딘-3-일이다.

[0439] R^2 기:

[0440] 몇몇 실시양태에서, R^2는 H, C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0441] 몇몇 실시양태에서, R^2는 H, C_1-C_6 알킬 및 아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 아릴은 C_1-C_6 알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0442] 몇몇 실시양태에서, R^2는 H, C_1-C_6 알킬 및 아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 아릴은 메틸 및 플루오로로부터

선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0443] 몇몇 실시양태에서, R^2는 H, 메틸, n-프로필, 페닐, 3-톨릴, 4-톨릴, 3-플루오로페닐 및 4-플루오로페닐로부터 선택된다.

[0444] 몇몇 실시양태에서, R^2는 H, C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 할로겐 및 히드록시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0445] 몇몇 실시양태에서, R^2는 H, C_1-C_6 알킬 및 아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 아릴은 C_1-C_6 알킬, 할로겐 및 히드록시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0446] 몇몇 실시양태에서, R^2는 H, C_1-C_6 알킬 및 아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 아릴은 메틸, 플루오로 및 히드록시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0447] 몇몇 실시양태에서, R^2는 H, 메틸, n-프로필, 페닐, 3-톨릴, 4-톨릴, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐 및 4-히드록시페닐로부터 선택된다.

[0448] 몇몇 실시양태에서, R^2는 H이다.

[0449] 몇몇 실시양태에서, R^2는 메틸이다.

[0450] 몇몇 실시양태에서, R^2는 페닐이다.

[0451] 몇몇 실시양태에서, R^2는 3-톨릴이다.

[0452] 몇몇 실시양태에서, R^2는 4-톨릴이다.

[0453] 몇몇 실시양태에서, R^2는 3-플루오로페닐이다.

[0454] 몇몇 실시양태에서, R^2는 4-플루오로페닐이다.

[0455] 몇몇 실시양태에서, R^2는 4-히드록시페닐이다.

[0456] R^3 기:

[0457] 몇몇 실시양태에서, R^3은 H이다.

[0458] 몇몇 실시양태에서, R^3은 C_1-C_6 알킬이다.

[0459] 몇몇 실시양태에서, R^3은 메틸이다.

[0460] X 기:

[0461] 몇몇 실시양태에서, X는 O이다.

[0462] 몇몇 실시양태에서, X는 NR^3이다.

[0463] Q 기:

[0464] 몇몇 실시양태에서, Q는 OH이다.

[0465] 몇몇 실시양태에서, Q는 $-NHCH_2CH_2SO_3H$이다.

[0466] 몇몇 실시양태에서, Q는 1-카르복시에틸아미노, 1-카르복시-4-구아니디노부틸아미노, 3-아미노-1-카르복시-3-옥소프로필아미노, 1,2-디카르복시에틸아미노, 1-카르복시-2-머캅토에틸아미노, 4-아미노-1-카르복시-4-옥소부틸

아미노, 3-카르복시-1-카르복실레이토프로필아미노, 카르복시메틸아미노, 1-카르복시-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸아미노, 1-카르복시-2-메틸부틸아미노, 1-카르복시-3-메틸부틸아미노, 5-아미노-1-카르복시펜틸아미노, 1-카르복시-3-(메틸티오)프로필아미노, 1-카르복시-2-페닐에틸아미노, 2-카르복시피롤리딘-1-일, 1-카르복시-2-히드록시에틸아미노, 1-카르복시-2-히드록시프로필아미노, 1-카르복시-2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노, 1-카르복시-2-(4-히드록시페닐)에틸아미노 및 1-카르복시-2-메틸프로필아미노로부터 선택된다.

[0467] 몇몇 실시양태에서, Q는 (S)-1-카르복시에틸아미노, (S)-1-카르복시-4-구아니디노부틸아미노, (S)-3-아미노-1-카르복시-3-옥소프로필아미노, (S)-1,2-디카르복시에틸아미노, (S)-1-카르복시-2-머캅토에틸아미노, (S)-4-아미노-1-카르복시-4-옥소부틸아미노, (S)-3-카르복시-1-카르복실레이토프로필아미노, 카르복시메틸아미노, (S)-1-카르복시-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸아미노, (1S,2S)-1-카르복시-2-메틸부틸아미노, (S)-1-카르복시-3-메틸부틸아미노, (S)-5-아미노-1-카르복시펜틸아미노, (S)-1-카르복시-3-(메틸티오)프로필아미노, (S)-1-카르복시-2-페닐에틸아미노, (S)-2-카르복시피롤리딘-1-일, (S)-1-카르복시-2-히드록시에틸아미노, (1S,2R)-1-카르복시-2-히드록시프로필아미노, (S)-1-카르복시-2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노, (S)-1-카르복시-2-(4-히드록시페닐)에틸아미노 및 (S)-1-카르복시-2-메틸프로필아미노로부터 선택된다.

[0468] 몇몇 실시양태에서, Q는 1-카르복시에틸아미노이다.

[0469] 몇몇 실시양태에서, Q는 1-카르복시-4-구아니디노부틸아미노이다.

[0470] 몇몇 실시양태에서, Q는 3-아미노-1-카르복시-3-옥소프로필아미노이다.

[0471] 몇몇 실시양태에서, Q는 1,2-디카르복시에틸아미노이다.

[0472] 몇몇 실시양태에서, Q는 1-카르복시-2-머캅토에틸아미노이다.

[0473] 몇몇 실시양태에서, Q는 4-아미노-1-카르복시-4-옥소부틸아미노이다.

[0474] 몇몇 실시양태에서, Q는 3-카르복시-1-카르복실레이토프로필아미노이다.

[0475] 몇몇 실시양태에서, Q는 카르복시메틸아미노이다.

[0476] 몇몇 실시양태에서, Q는 1-카르복시-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸아미노이다.

[0477] 몇몇 실시양태에서, Q는 1-카르복시-2-메틸부틸아미노이다.

[0478] 몇몇 실시양태에서, Q는 1-카르복시-3-메틸부틸아미노이다.

[0479] 몇몇 실시양태에서, Q는 5-아미노-1-카르복시펜틸아미노이다.

[0480] 몇몇 실시양태에서, Q는 1-카르복시-3-(메틸티오)프로필아미노이다.

[0481] 몇몇 실시양태에서, Q는 1-카르복시-2-페닐에틸아미노이다.

[0482] 몇몇 실시양태에서, Q는 2-카르복시피롤리딘-1-일이다.

[0483] 몇몇 실시양태에서, Q는 1-카르복시-2-히드록시에틸아미노이다.

[0484] 몇몇 실시양태에서, Q는 1-카르복시-2-히드록시프로필아미노이다.

[0485] 몇몇 실시양태에서, Q는 1-카르복시-2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노이다.

[0486] 몇몇 실시양태에서, Q는 1-카르복시-2-(4-히드록시페닐)에틸아미노이다.

[0487] 몇몇 실시양태에서, Q는 1-카르복시-2-메틸프로필아미노이다.

[0488] 몇몇 실시양태에서, Q는 (S)-1-카르복시에틸아미노이다.

[0489] 몇몇 실시양태에서, Q는 (S)-1-카르복시-4-구아니디노부틸아미노이다.

[0490] 몇몇 실시양태에서, Q는 (S)-3-아미노-1-카르복시-3-옥소프로필아미노이다.

[0491] 몇몇 실시양태에서, Q는 (S)-1,2-디카르복시에틸아미노이다.

[0492] 몇몇 실시양태에서, Q는 (S)-1-카르복시-2-머캅토에틸아미노이다.

[0493] 몇몇 실시양태에서, Q는 (S)-4-아미노-1-카르복시-4-옥소부틸아미노이다.

[0494] 몇몇 실시양태에서, Q는 (S)-3-카르복시-1-카르복실레이토프로필아미노이다.

[0495] 몇몇 실시양태에서, Q는 카르복시메틸아미노이다.

[0496] 몇몇 실시양태에서, Q는 (S)-1-카르복시-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸아미노이다.

[0497] 몇몇 실시양태에서, Q는 (1S,2S)-1-카르복시-2-메틸부틸아미노이다.

[0498] 몇몇 실시양태에서, Q는 (S)-1-카르복시-3-메틸부틸아미노이다.

[0499] 몇몇 실시양태에서, Q는 (S)-5-아미노-1-카르복시펜틸아미노이다.

[0500] 몇몇 실시양태에서, Q는 (S)-1-카르복시-3-(메틸티오)프로필아미노이다.

[0501] 몇몇 실시양태에서, Q는 (S)-1-카르복시-2-페닐에틸아미노이다.

[0502] 몇몇 실시양태에서, Q는 (S)-2-카르복시피롤리딘-1-일이다.

[0503] 몇몇 실시양태에서, Q는 (S)-1-카르복시-2-히드록시에틸아미노이다.

[0504] 몇몇 실시양태에서, Q는 (1S,2R)-1-카르복시-2-히드록시프로필아미노이다.

[0505] 몇몇 실시양태에서, Q는 (S)-1-카르복시-2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노이다.

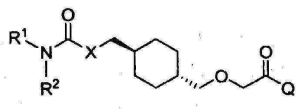
[0506] 몇몇 실시양태에서, Q는 (S)-1-카르복시-2-(4-히드록시페닐)에틸아미노이다.

[0507] 몇몇 실시양태에서, Q는 (S)-1-카르복시-2-메틸프로필아미노이다.

[0508] 본 발명의 특정한 조합:

[0509] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 XIIIc의 화합물로부터 선택된 특정 아미드 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다.

[0510] <화학식 XIIIc>

[0511] 

[0512] 상기 식에서,

[0513] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

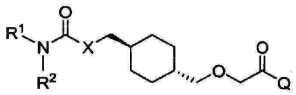
[0514] X는 O 또는 NR^3이고;

[0515] R^3은 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

[0516] Q는 OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-카르복시에틸아미노, 1-카르복시-4-구아니디노부틸아미노, 3-아미노-1-카르복시-3-옥소프로필아미노, 1,2-디카르복시에틸아미노, 1-카르복시-2-머캅토에틸아미노, 4-아미노-1-카르복시-4-옥소부틸아미노, 3-카르복시-1-카르복실레이토프로필아미노, 카르복시메틸아미노, 1-카르복시-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸아미노, 1-카르복시-2-메틸부틸아미노, 1-카르복시-3-메틸부틸아미노, 5-아미노-1-카르복시펜틸아미노, 1-카르복시-3-(메틸티오)프로필아미노, 1-카르복시-2-페닐에틸아미노, 2-카르복시피롤리딘-1-일, 1-카르복시-2-히드록시에틸아미노, 1-카르복시-2-히드록시프로필아미노, 1-카르복시-2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노, 1-카르복시-2-(4-히드록시페닐)에틸아미노 및 1-카르복시-2-메틸프로필아미노로부터 선택된다.

[0517] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 XIIIc의 화합물로부터 선택된 특정 아미드 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다.

[0518] <화학식 XIIIc>

[0519] 

[0520] 상기 식에서,

[0521] R^1은 디페닐메틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-플루오로피리딘-4-일, 2-메톡시페닐, 3-(트리플루오로메톡시)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,5-디메틸페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-4-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 3-톨릴, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 4-(트리플루오로메톡시)페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-에톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시-2-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-톨릴, 5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일, 5-클로로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸피리딘-3-일, 5-메틸티아졸-2-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-플루오로피리딘-3-일, 페닐, 피라진-2-일, 피리딘-2-일 및 피리딘-3-일로부터 선택되고;

[0522] R^2는 H, 메틸, n-프로필, 페닐, 3-톨릴, 4-톨릴, 3-플루오로페닐 및 4-플루오로페닐로부터 선택되고;

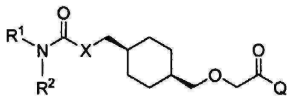
[0523] X는 O 또는 NR^3이고;

[0524] R^3은 H 및 메틸로부터 선택되고;

[0525] Q는 OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ 및 카르복시메틸아미노로부터 선택된다.

[0526] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 XIIIe의 화합물로부터 선택된 특정 아미드 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다.

[0527] <화학식 XIIIe>

[0528] 

[0529] 상기 식에서,

[0530] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

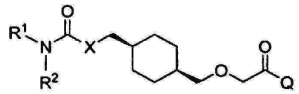
[0531] X는 O 또는 NR^3이고;

[0532] R^3은 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

[0533] Q는 OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-카르복시에틸아미노, 1-카르복시-4-구아니디노부틸아미노, 3-아미노-1-카르복시-3-옥소프로필아미노, 1,2-디카르복시에틸아미노, 1-카르복시-2-머캅토에틸아미노, 4-아미노-1-카르복시-4-옥소부틸아미노, 3-카르복시-1-카르복실레이토프로필아미노, 카르복시메틸아미노, 1-카르복시-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸아미노, 1-카르복시-2-메틸부틸아미노, 1-카르복시-3-메틸부틸아미노, 5-아미노-1-카르복시펜틸아미노, 1-카르복시-3-(메틸티오)프로필아미노, 1-카르복시-2-페닐에틸아미노, 2-카르복시피롤리딘-1-일, 1-카르복시-2-히드록시에틸아미노, 1-카르복시-2-히드록시프로필아미노, 1-카르복시-2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노, 1-카르복시-2-(4-히드록시페닐)에틸아미노 및 1-카르복시-2-메틸프로필아미노로부터 선택된다.

[0534] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 XIIIe의 화합물로부터 선택된 특정 아미드 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다.

[0535] <화학식 XIIIe>

[0536] 

[0537] 상기 식에서,

[0538] R^1은 디페닐메틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-플루오로피리딘-4-일, 2-메톡시페닐, 3-(트리플루오로메톡시)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,5-디메틸페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-4-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 3-톨릴, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 4-(트리플루오로메톡시)페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-에톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시-2-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-톨릴, 5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일, 5-클로로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸피리딘-3-일, 5-메틸티아졸-2-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-플루오로피리딘-3-일, 페닐, 피라진-2-일, 피리딘-2-일 및 피리딘-3-일로부터 선택되고;

[0539] R^2는 H, 메틸, n-프로필, 페닐, 3-톨릴, 4-톨릴, 3-플루오로페닐 및 4-플루오로페닐로부터 선택되고;

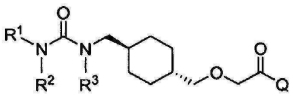
[0540] X는 O 또는 NR^3이고;

[0541] R^3은 H 및 메틸로부터 선택되고;

[0542] Q는 OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ 및 카르복시메틸아미노로부터 선택된다.

[0543] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 XIIIg의 화합물로부터 선택된 특정 아미드 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다.

[0544] <화학식 XIIIg>

[0545] 

[0546] 상기 식에서,

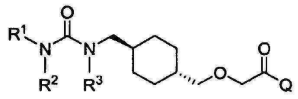
[0547] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0548] R^3은 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

[0549] Q는 OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-카르복시에틸아미노, 1-카르복시-4-구아니디노부틸아미노, 3-아미노-1-카르복시-3-옥소프로필아미노, 1,2-디카르복시에틸아미노, 1-카르복시-2-머캅토에틸아미노, 4-아미노-1-카르복시-4-옥소부틸아미노, 3-카르복시-1-카르복실레이토프로필아미노, 카르복시메틸아미노, 1-카르복시-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸아미노, 1-카르복시-2-메틸부틸아미노, 1-카르복시-3-메틸부틸아미노, 5-아미노-1-카르복시펜틸아미노, 1-카르복시-3-(메틸티오)프로필아미노, 1-카르복시-2-페닐에틸아미노, 2-카르복시피롤리딘-1-일, 1-카르복시-2-히드록시에틸아미노, 1-카르복시-2-히드록시프로필아미노, 1-카르복시-2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노, 1-카르복시-2-(4-히드록시페닐)에틸아미노 및 1-카르복시-2-메틸프로필아미노로부터 선택된다.

[0550] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 XIIIg의 화합물로부터 선택된 특정 아미드 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다.

[0551] <화학식 XIIIg>

[0552] 

[0553] 상기 식에서,

[0554] R^1은 디페닐메틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-플루오로피리딘-4-일, 2-메톡시페닐, 3-(트리플루오로메톡시)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,5-디메틸페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-4-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 3-톨릴, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 4-(트리플루오로메톡시)페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-에톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시-2-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-톨릴, 5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일, 5-클로로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸피리딘-3-일, 5-메틸티아졸-2-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-플루오로피리딘-3-일, 페닐, 피라진-2-일, 피리딘-2-일 및 피리딘-3-일로부터 선택되고;

[0555] R^2는 H, 메틸, n-프로필, 페닐, 3-톨릴, 4-톨릴, 3-플루오로페닐 및 4-플루오로페닐로부터 선택되고;

[0556] R^3은 H 및 메틸로부터 선택되고;

[0557] Q는 OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ 및 카르복시메틸아미노로부터 선택된다.

[0558] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 XIIIi의 화합물로부터 선택된 특정 아미드 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다.

[0559] <화학식 XIIIi>

[0560] 상기 식에서,

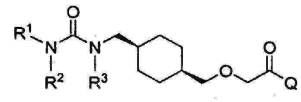
[0561] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0562] R^3은 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

[0563] Q는 OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-카르복시에틸아미노, 1-카르복시-4-구아니디노부틸아미노, 3-아미노-1-카르복시-3-옥소프로필아미노, 1,2-디카르복시에틸아미노, 1-카르복시-2-머캅토에틸아미노, 4-아미노-1-카르복시-4-옥소부틸아미노, 3-카르복시-1-카르복실레이토프로필아미노, 카르복시메틸아미노, 1-카르복시-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸아미노, 1-카르복시-2-메틸부틸아미노, 1-카르복시-3-메틸부틸아미노, 5-아미노-1-카르복시펜틸아미노, 1-카르복시-3-(메틸티오)프로필아미노, 1-카르복시-2-페닐에틸아미노, 2-카르복시피롤리딘-1-일, 1-카르복시-2-히드록시에틸아미노, 1-카르복시-2-히드록시프로필아미노, 1-카르복시-2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노, 1-카르복시-2-(4-히드록시페닐)에틸아미노 및 1-카르복시-2-메틸프로필아미노로부터 선택된다.

[0564] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 XIIIi의 화합물로부터 선택된 특정 아미드 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다.

[0565] <화학식 XIIIi>

[0566] 

[0567] 상기 식에서,

[0568] R^1은 디페닐메틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-플루오로피리딘-4-일, 2-

메톡시페닐, 3-(트리플루오로메톡시)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,5-디메틸페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-4-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 3-톨릴, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 4-(트리플루오로메톡시)페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-에톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시-2-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-톨릴, 5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일, 5-클로로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸피리딘-3-일, 5-메틸티아졸-2-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-플루오로피리딘-3-일, 페닐, 피라진-2-일, 피리딘-2-일 및 피리딘-3-일로부터 선택되고;

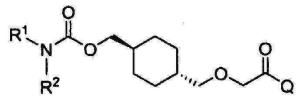
[0569] R^2는 H, 메틸, n-프로필, 페닐, 3-톨릴, 4-톨릴, 3-플루오로페닐 및 4-플루오로페닐로부터 선택되고;

[0570] R^3은 H 및 메틸로부터 선택되고;

[0571] Q는 OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ 및 카르복시메틸아미노로부터 선택된다.

[0572] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 XIIIk의 화합물로부터 선택된 특정 아미드 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다.

[0573] <화학식 XIIIk>

[0574] 

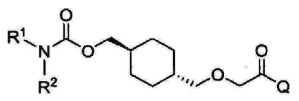
[0575] 상기 식에서,

[0576] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0577] Q는 OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-카르복시에틸아미노, 1-카르복시-4-구아니디노부틸아미노, 3-아미노-1-카르복시-3-옥소프로필아미노, 1,2-디카르복시에틸아미노, 1-카르복시-2-머캅토에틸아미노, 4-아미노-1-카르복시-4-옥소부틸아미노, 3-카르복시-1-카르복실레이토프로필아미노, 카르복시메틸아미노, 1-카르복시-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸아미노, 1-카르복시-2-메틸부틸아미노, 1-카르복시-3-메틸부틸아미노, 5-아미노-1-카르복시펜틸아미노, 1-카르복시-3-(메틸티오)프로필아미노, 1-카르복시-2-페닐에틸아미노, 2-카르복시피롤리딘-1-일, 1-카르복시-2-히드록시에틸아미노, 1-카르복시-2-히드록시프로필아미노, 1-카르복시-2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노, 1-카르복시-2-(4-히드록시페닐)에틸아미노 및 1-카르복시-2-메틸프로필아미노로부터 선택된다.

[0578] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 XIIIk의 화합물로부터 선택된 특정 아미드 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다.

[0579] <화학식 XIIIk>

[0580] 

[0581] 상기 식에서,

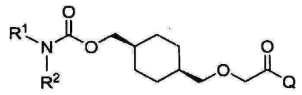
[0582] R^1은 디페닐메틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-플루오로피리딘-4-일, 2-메톡시페닐, 3-(트리플루오로메톡시)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,5-디메틸페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-4-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 3-톨릴, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 4-(트리플루오로메톡시)페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-에톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시-2-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-톨릴, 5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일, 5-클로로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸피리딘-3-일, 5-메틸티아졸-2-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-플루오로피리딘-3-일, 페닐, 피라진-2-일, 피리딘-2-일 및 피리딘-3-일로부터 선택되고;

[0583] R^2는 H, 메틸, n-프로필, 페닐, 3-톨릴, 4-톨릴, 3-플루오로페닐 및 4-플루오로페닐로부터 선택되고;

[0584] Q는 OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ 및 카르복시메틸아미노로부터 선택된다.

[0585] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 XIIIm의 화합물로부터 선택된 특정 아미드 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다.

[0586] <화학식 XIIIm>

[0587] 

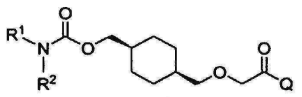
[0588] 상기 식에서,

[0589] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0590] Q는 OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-카르복시에틸아미노, 1-카르복시-4-구아니디노부틸아미노, 3-아미노-1-카르복시-3-옥소프로필아미노, 1,2-디카르복시에틸아미노, 1-카르복시-2-머캅토에틸아미노, 4-아미노-1-카르복시-4-옥소부틸아미노, 3-카르복시-1-카르복실레이토프로필아미노, 카르복시메틸아미노, 1-카르복시-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸아미노, 1-카르복시-2-메틸부틸아미노, 1-카르복시-3-메틸부틸아미노, 5-아미노-1-카르복시펜틸아미노, 1-카르복시-3-(메틸티오)프로필아미노, 1-카르복시-2-페닐에틸아미노, 2-카르복시피롤리딘-1-일, 1-카르복시-2-히드록시에틸아미노, 1-카르복시-2-히드록시프로필아미노, 1-카르복시-2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노, 1-카르복시-2-(4-히드록시페닐)에틸아미노 및 1-카르복시-2-메틸프로필아미노로부터 선택된다.

[0591] 제1항에 있어서, 하기 화학식 XIIIm의 화합물로부터 선택된 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물이다.

[0592] <화학식 XIIIm>

[0593] 

[0594] 상기 식에서,

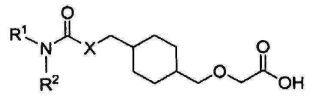
[0595] R^1은 디페닐메틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-플루오로피리딘-4-일, 2-메톡시페닐, 3-(트리플루오로메톡시)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,5-디메틸페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-4-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 3-톨릴, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 4-(트리플루오로메톡시)페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-에톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시-2-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-톨릴, 5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일, 5-클로로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸피리딘-3-일, 5-메틸티아졸-2-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-플루오로피리딘-3-일, 페닐, 피라진-2-일, 피리딘-2-일 및 피리딘-3-일로부터 선택되고;

[0596] R^2는 H, 메틸, n-프로필, 페닐, 3-톨릴, 4-톨릴, 3-플루오로페닐 및 4-플루오로페닐로부터 선택되고;

[0597] Q는 OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ 및 카르복시메틸아미노로부터 선택된다.

[0598] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ia의 화합물로부터 선택된 특정 아미드 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다.

[0599] <화학식 Ia>

[0600] 

[0601] 상기 식에서,

[0602] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 아실, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알킬카르복스아미드, C_1-C_6 알킬술파닐, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술폰아미드, C_1-C_6 알킬술포닐, 아미노, 아릴, 카르보-C_1-C_6-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_2-C_8 디알킬아미노, C_2-C_8 디알킬카르복스아미드, C_2-C_8 디알킬술폰아미드, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 할로겐, 히드록실 및 니트로로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0603] X는 O 또는 NR^3이고;

[0604] R^3은 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다.

[0605] 몇몇 실시양태에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 아실, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알킬카르복스아미드, C_1-C_6 알킬술파닐, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술폰아미드, C_1-C_6 알킬술포닐, 아미노, 아릴, 카르보-C_1-C_6-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_2-C_8 디알킬아미노, C_2-C_8 디알킬카르복스아미드, C_2-C_8 디알킬술폰아미드, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 할로겐, 히드록실 및 니트로로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0606] 몇몇 실시양태에서, R^1은 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 아실, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알킬카르복스아미드, C_1-C_6 알킬술파닐, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술폰아미드, C_1-C_6 알킬술포닐, 아미노, 아릴, 카르보-C_1-C_6-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_2-C_8 디알킬아미노, C_2-C_8 디알킬카르복스아미드, C_2-C_8 디알킬술폰아미드, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 할로겐, 히드록실 및 니트로로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고, R^2는 H, C_1-C_6 알킬 및 아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 아릴은 C_1-C_6 알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0607] 몇몇 실시양태에서, R^1은 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 아실, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알킬카르복스아미드, C_1-C_6 알킬술파닐, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술폰아미드, C_1-C_6 알킬술포닐, 아미노, 아릴, 카르보-C_1-C_6-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_2-C_8 디알킬아미노, C_2-C_8 디알킬카르복스아미드, C_2-C_8 디알킬술폰아미드, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 할로겐, 히드록실 및 니트로로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고, R^2는 H, 메틸, n-프로필, 페닐, 3-톨릴, 4-톨릴, 3-플루오로페닐 및 4-플루오로페닐로부터 선택된다.

[0608] 몇몇 실시양태에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0609] 몇몇 실시양태에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상

기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 메톡시, 에톡시, 메틸, 페닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 플루오로 및 클로로로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0610] 몇몇 실시양태에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, 디페닐메틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-플루오로피리딘-4-일, 2-메톡시페닐, 3-(트리플루오로메톡시)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,5-디메틸페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-4-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 3-톨릴, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 4-(트리플루오로메톡시)페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-에톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시-2-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-톨릴, 5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일, 5-클로로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸피리딘-3-일, 5-메틸티아졸-2-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-플루오로피리딘-3-일, 메틸, 페닐, n-프로필, 피라진-2-일, 피리딘-2-일 및 피리딘-3-일로부터 선택된다.

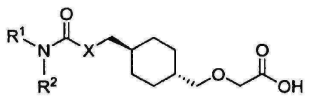
[0611] 몇몇 실시양태에서, R^1은 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, R^2는 H, C_1-C_6 알킬 및 아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 아릴은 C_1-C_6 알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0612] 몇몇 실시양태에서, R^1은 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 메톡시, 에톡시, 메틸, 페닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 플루오로 및 클로로로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, R^2는 H, C_1-C_6 알킬 및 아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 아릴은 메틸 및 플루오로로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0613] 몇몇 실시양태에서, R^1은 디페닐메틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-플루오로피리딘-4-일, 2-메톡시페닐, 3-(트리플루오로메톡시)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,5-디메틸페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-4-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 3-톨릴, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 4-(트리플루오로메톡시)페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-에톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시-2-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-톨릴, 5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일, 5-클로로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸피리딘-3-일, 5-메틸티아졸-2-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-플루오로피리딘-3-일, 페닐, 피라진-2-일, 피리딘-2-일 및 피리딘-3-일로부터 선택되고, R_2는 H, 메틸, n-프로필, 페닐, 3-톨릴, 4-톨릴, 3-플루오로페닐 및 4-플루오로페닐로부터 선택된다.

[0614] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 Ic의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다.

[0615] <화학식 Ic>

[0616] 

[0617] 상기 식에서,

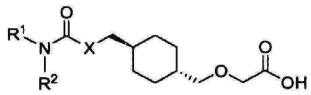
[0618] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0619] X는 O 또는 NR^3이고;

[0620] R^3은 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다.

[0621] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 Ic의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다.

[0622] <화학식 Ic>

[0623] 

[0624] 상기 식에서,

[0625] R^1은 디페닐메틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-플루오로피리딘-4-일, 2-메톡시페닐, 3-(트리플루오로메톡시)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,5-디메틸페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-4-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 3-톨릴, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 4-(트리플루오로메톡시)페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-에톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시-2-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-톨릴, 5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일, 5-클로로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸피리딘-3-일, 5-메틸티아졸-2-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-플루오로피리딘-3-일, 페닐, 피라진-2-일, 피리딘-2-일 및 피리딘-3-일로부터 선택되고;

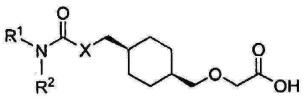
[0626] R^2는 H, 메틸, n-프로필, 페닐, 3-톨릴, 4-톨릴, 3-플루오로페닐 및 4-플루오로페닐로부터 선택되고;

[0627] X는 O 또는 NR^3이고;

[0628] R^3은 H 및 메틸로부터 선택된다.

[0629] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 Ie의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다.

[0630] <화학식 Ie>

[0631] 

[0632] 상기 식에서,

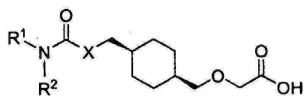
[0633] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0634] X는 O 또는 NR^3이고;

[0635] R^3은 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다.

[0636] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 Ie의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다.

[0637] <화학식 Ie>

[0638] 

[0639] 상기 식에서,

[0640] R^1은 디페닐메틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-플루오로피리딘-4-일, 2-

메톡시페닐, 3-(트리플루오로메톡시)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,5-디메틸페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-4-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 3-톨릴, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 4-(트리플루오로메톡시)페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-에톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시-2-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-톨릴, 5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일, 5-클로로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸피리딘-3-일, 5-메틸티아졸-2-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-플루오로피리딘-3-일, 페닐, 피라진-2-일, 피리딘-2-일 및 피리딘-3-일로부터 선택되고;

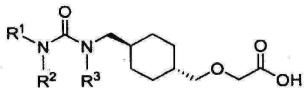
[0641] R^2는 H, 메틸, n-프로필, 페닐, 3-톨릴, 4-톨릴, 3-플루오로페닐 및 4-플루오로페닐로부터 선택되고;

[0642] X는 O 또는 NR^3이고;

[0643] R^3은 H 및 메틸로부터 선택된다.

[0644] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 Ig의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다.

[0645] <화학식 Ig>

[0646] 

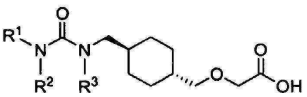
[0647] 상기 식에서,

[0648] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0649] R^3은 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다.

[0650] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 Ig의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다.

[0651] <화학식 Ig>

[0652] 

[0653] 상기 식에서,

[0654] R^1은 디페닐메틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-플루오로피리딘-4-일, 2-메톡시페닐, 3-(트리플루오로메톡시)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,5-디메틸페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-4-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 3-톨릴, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 4-(트리플루오로메톡시)페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-에톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시-2-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-톨릴, 5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일, 5-클로로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸피리딘-3-일, 5-메틸티아졸-2-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-플루오로피리딘-3-일, 페닐, 피라진-2-일, 피리딘-2-일 및 피리딘-3-일로부터 선택되고;

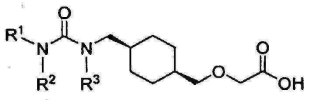
[0655] R^2는 H, 메틸, n-프로필, 페닐, 3-톨릴, 4-톨릴, 3-플루오로페닐 및 4-플루오로페닐로부터 선택되고;

[0656] R^3은 H 및 메틸로부터 선택된다.

[0657] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 Ii의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이

다.

[0658] <화학식 Ii>

[0659] 

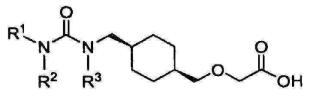
[0660] 상기 식에서,

[0661] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0662] R^3은 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다.

[0663] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 Ii의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다.

[0664] <화학식 Ii>

[0665] 

[0666] 상기 식에서,

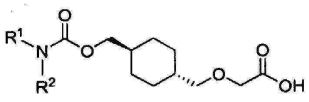
[0667] R^1은 디페닐메틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-플루오로피리딘-4-일, 2-메톡시페닐, 3-(트리플루오로메톡시)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,5-디메틸페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-4-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 3-톨릴, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 4-(트리플루오로메톡시)페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-에톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시-2-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-톨릴, 5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일, 5-클로로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸피리딘-3-일, 5-메틸티아졸-2-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-플루오로피리딘-3-일, 페닐, 피라진-2-일, 피리딘-2-일 및 피리딘-3-일로부터 선택되고;

[0668] R^2는 H, 메틸, n-프로필, 페닐, 3-톨릴, 4-톨릴, 3-플루오로페닐 및 4-플루오로페닐로부터 선택되고;

[0669] R^3은 H 및 메틸로부터 선택된다.

[0670] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 Ik의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다.

[0671] <화학식 Ik>

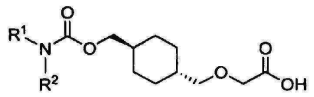
[0672] 

[0673] 상기 식에서,

[0674] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0675] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 Ik의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다.

[0676] <화학식 Ik>

[0677] 

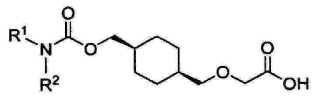
[0678] 상기 식에서,

[0679] R^1은 디페닐메틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-플루오로피리딘-4-일, 2-메톡시페닐, 3-(트리플루오로메톡시)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,5-디메틸페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-4-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 3-톨릴, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 4-(트리플루오로메톡시)페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-에톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시-2-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-톨릴, 5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일, 5-클로로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸피리딘-3-일, 5-메틸티아졸-2-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-플루오로피리딘-3-일, 페닐, 피라진-2-일, 피리딘-2-일 및 피리딘-3-일로부터 선택되고;

[0680] R^2는 H, 메틸, n-프로필, 페닐, 3-톨릴, 4-톨릴, 3-플루오로페닐 및 4-플루오로페닐로부터 선택된다.

[0681] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 Im의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다.

[0682] <화학식 Im>

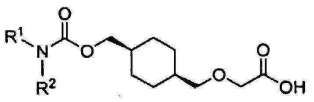
[0683] 

[0684] 상기 식에서,

[0685] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0686] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 Im의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다.

[0687] <화학식 Im>

[0688] 

[0689] 상기 식에서,

[0690] R^1은 디페닐메틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-플루오로피리딘-4-일, 2-메톡시페닐, 3-(트리플루오로메톡시)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,5-디메틸페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-4-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 3-톨릴, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 4-(트리플루오로메톡시)페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-에톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시-2-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-톨릴, 5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일, 5-클로로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-2-일, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸피리딘-3-일, 5-메틸티아졸-2-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-플루오로피리딘-3-일, 페닐, 피라진-2-일, 피리딘-2-일 및 피리딘-3-일로부터 선택되고;

[0691] R^2는 H, 메틸, n-프로필, 페닐, 3-톨릴, 4-톨릴, 3-플루오로페닐 및 4-플루오로페닐로부터 선택된다.

[0692] 본 발명의 실시양태는 하기 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 모든 조합을 포함한다:

[0693] 2-((-4-((3-벤즈히드릴우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0694] 2-((-4-((3,3-디페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0695] 2-((-4-((3-(3-플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0696] 2-((-4-((1-메틸-3,3-디페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0697] 2-((-4-((디페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0698] 2-((-4-((3-(3-클로로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0699] 2-((-4-((3-(4-플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0700] 2-((-4-((3-(2-플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0701] 2-((-4-((3-(4-클로로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0702] 2-((-4-((3-페닐-3-m-톨릴우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0703] 2-((-4-((3-페닐-3-p-톨릴우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0704] 2-((-4-(((3-메톡시페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0705] 2-((-4-((3,3-디 p-톨릴우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0706] 2-((-4-((3,3-디 m-톨릴우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0707] 2-((-4-((3-(3-메톡시페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0708] 2-((-4-((3-(4-메톡시페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0709] 2-((-4-((3-(4-메톡시-2-메틸페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0710] 2-((-4-((3-페닐-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0711] 2-((-4-(((4-메톡시페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0712] 2-((-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0713] 2-((-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0714] 2-((-4-((페닐(m-톨릴)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0715] 2-((-4-(((3-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0716] 2-((-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0717] 2-((-4-(((2-메톡시페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0718] 2-((-4-((페닐(p-톨릴)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0719] 2-((-4-(((4-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0720] 2-((-4-(((4-클로로-3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0721] 2-((-4-(((3-클로로-4-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0722] 2-((-4-(((3-플루오로-4-메틸페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0723] 2-((-4-(((3,5-디플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0724] 2-((-4-(((3,4-디플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0725] 2-((-4-((3-(2,3-디플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0726] 2-((-4-((3-(3,5-디플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0727] 2-((-4-((3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0728] 2-((-4-(((3-클로로-5-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0729] 2-((-4-((3-(3-클로로-5-플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0730] 2-((-4-((3-벤즈히드릴-3-메틸우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0731] 2-((-4-((페닐(피리딘-3-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0732] 2-((-4-(((5-메틸티오펜-2-일)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0733] 2-((-4-(((2,3-디플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0734] 2-((-4-((3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0735] 2-((-4-((3-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0736] 2-((-4-((3-(3,4-디플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0737] 2-((-4-(((3-플루오로페닐)(4-메톡시페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0738] 2-((-4-(((4-클로로페닐)(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0739] 2-((-4-(((3-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0740] 2-((-4-(((3-클로로페닐)(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0741] 2-((-4-(((3-플루오로페닐)(m-톨릴)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0742] 2-((-4-(((4-클로로-3-플루오로페닐)(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0743] 2-((-4-(((3-클로로-4-플루오로페닐)(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0744] 2-((-4-(((3-플루오로-4-메틸페닐)(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0745] 2-((-4-((페닐(피리딘-2-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0746] 2-((-4-(((3,5-디플루오로페닐)(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0747] 2-((-4-(((3,4-디플루오로페닐)(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0748] 2-((-4-((비스(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0749] 2-((-4-(((3-플루오로페닐)(3-메톡시페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0750] 2-((-4-(((3,5-디메틸페닐)(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0751] 2-((-4-(((3-플루오로페닐)(p-톨릴)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0752] 2-((-4-(((3-플루오로페닐)(6-플루오로피리딘-3-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0753] 2-((-4-(((3-플루오로페닐)(5-메틸티오펜-2-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0754] 2-((-4-(((4-에톡시페닐)(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0755] 2-((-4-(((3-플루오로페닐)(3-(트리플루오로메톡시)페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0756] 2-((-4-(((3-플루오로페닐)(피리딘-3-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0757] 2-((-4-(((3-플루오로페닐)(피라진-2-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0758] 2-((-4-(((4-클로로페닐)(4-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0759] 2-((-4-(((4-플루오로페닐)(5-메틸티오펜-2-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0760] 2-((-4-(((3-클로로페닐)(4-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0761] 2-((-4-(((4-플루오로페닐)(피리딘-3-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0762] 2-((-4-(((4-에톡시페닐)(4-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0763] 2-((-4-(((4-플루오로페닐)(4-(트리플루오로메톡시)페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0764] 2-((-4-(((4-플루오로페닐)(m-톨릴)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0765] 2-((-4-((비스(4-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0766] 2-((-4-(((6-플루오로피리딘-3-일)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0767] 2-((-4-((페닐(피라진-2-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0768] 2-((-4-((벤즈히드릴(메틸)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0769] 2-((-4-((3-벤즈히드릴-1,3-디메틸우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0770] 2-((-4-(((4-에톡시페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0771] 2-((-4-(((2-플루오로피리딘-4-일)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0772] 2-((-4-(((5-메톡시피리딘-3-일)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0773] 2-((-4-(((5-플루오로피리딘-2-일)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0774] 2-((-4-((페닐(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0775] 2-((-4-(((5-메틸피리딘-3-일)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0776] 2-((-4-(((5-클로로피리딘-2-일)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

[0777] 2-((-4-(((5-플루오로피리딘-3-일)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

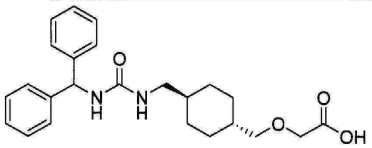
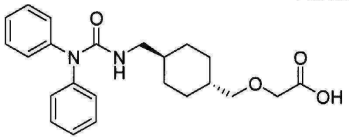
[0778] 2-((-4-((벤즈히드릴(프로필)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산; 및

[0779] 2-((-4-(((5-메틸티아졸-2-일)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산.

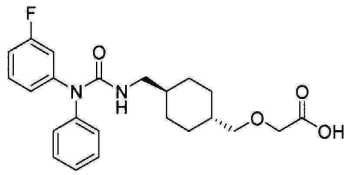
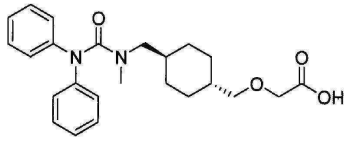
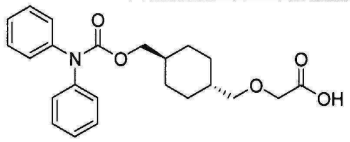
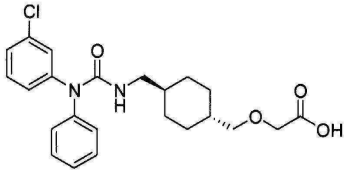
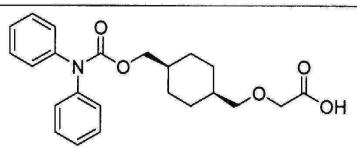
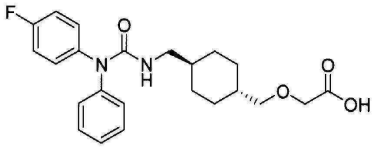
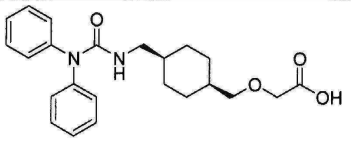
[0780] 본 발명의 실시양태는 표 A에 도시된 하기 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 모든 조합을 포함한다.

[0781] <표 A>

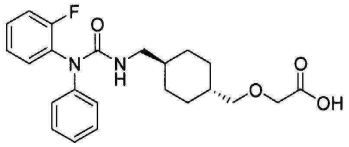
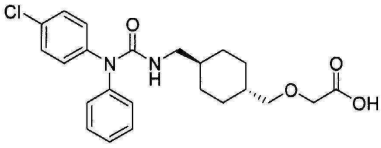
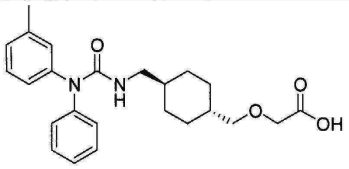
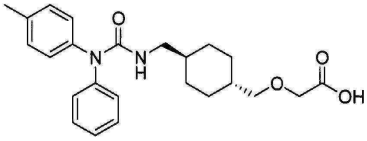
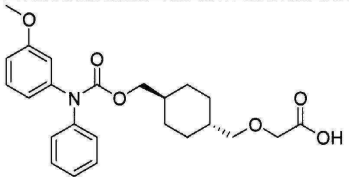
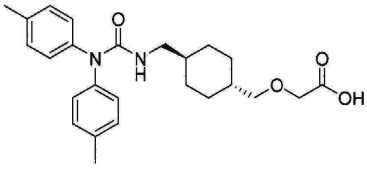
[0782]

화합물 번호	화학적 구조	화학적 명칭
1		2-(((1r,4r)-4-((3-벤즈히드릴우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
2		2-(((1r,4r)-4-((3,3-디페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

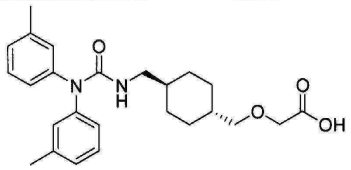
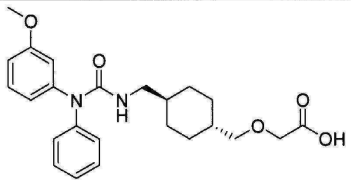
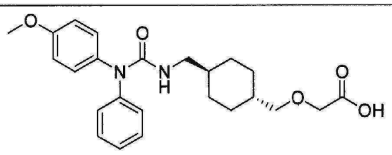
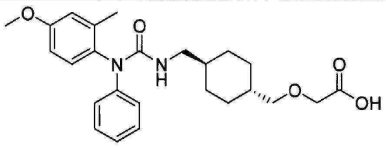
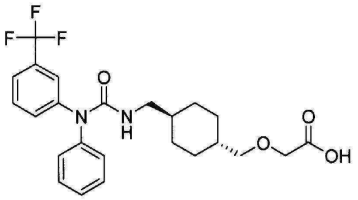
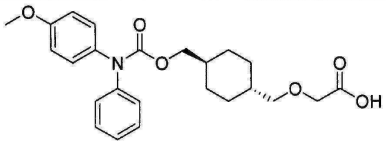
[0783]

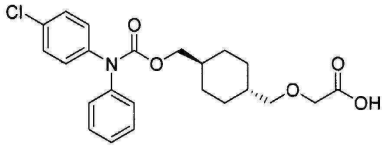
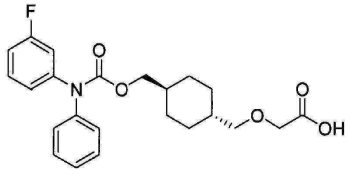
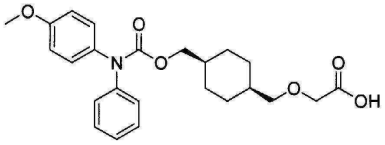
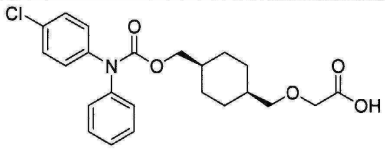
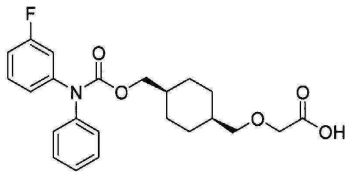
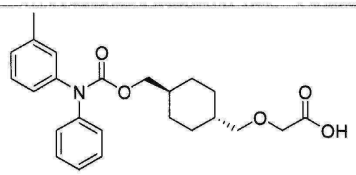
화합물 번호	화학적 구조	화학적 명칭
3		2-(((1r,4r)-4-((3-(3-플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
4		2-(((1r,4r)-4-((1-메틸-3,3-디페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
5		2-(((1r,4r)-4-((디페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
6		2-(((1r,4r)-4-((3-(3-클로로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
7		2-(((1s,4s)-4-((디페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
8		2-(((1r,4r)-4-((3-(4-플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
9		2-(((1s,4s)-4-((3,3-디페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0784]

화합물 번호	화학적 구조	화학적 명칭
10		2-(((1r,4r)-4-((3-(2-플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
11		2-(((1r,4r)-4-((3-(4-클로로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
12		2-(((1r,4r)-4-((3-페닐-3-m-톨릴우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
13		2-(((1r,4r)-4-((3-페닐-3-p-톨릴우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
14		2-(((1r,4r)-4-(((3-메톡시페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
15		2-(((1r,4r)-4-((3,3-디 p-톨릴우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

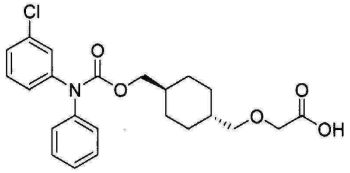
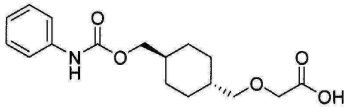
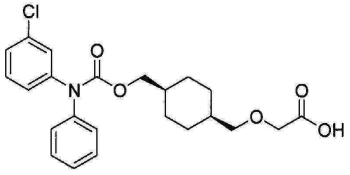
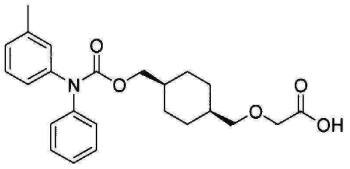
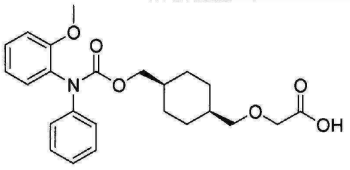
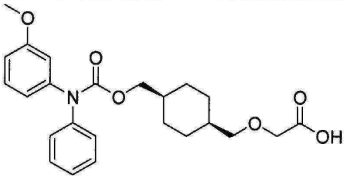
[0785]

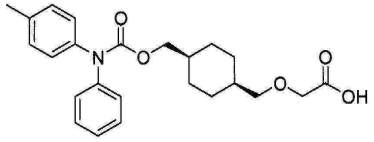
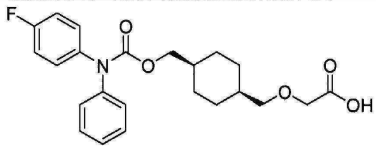
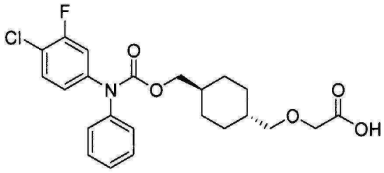
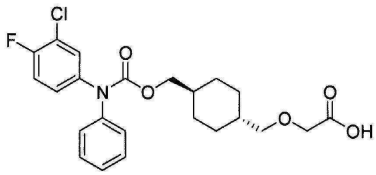
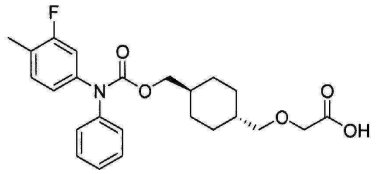
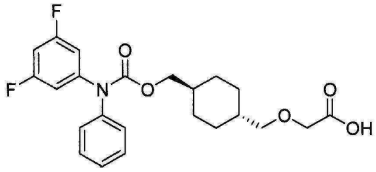
화합물 번호	화학적 구조	화학적 명칭
16		2-(((1r,4r)-4-((3,3-디 m-톨릴우레이도)메틸) 시클로헥실)메톡시)아세트산
17		2-(((1r,4r)-4-((3-(3-메톡시페닐)-3-페닐우레이도)메틸) 시클로헥실)메톡시)아세트산
18		2-(((1r,4r)-4-((3-(4-메톡시페닐)-3-페닐우레이도)메틸) 시클로헥실)메톡시)아세트산
19		2-(((1r,4r)-4-((3-(4-메톡시-2-메틸페닐)-3-페닐우레이도)메틸) 시클로헥실)메톡시)아세트산
20		2-(((1r,4r)-4-((3-페닐-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐) 우레이도)메틸) 시클로헥실)메톡시)아세트산
21		2-(((1r,4r)-4-(((4-메톡시페닐)(페닐) 카르바모일옥시)메틸) 시클로헥실)메톡시)아세트산

화합물 번호	화학적 구조	화학적 명칭
22		2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
23		2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
24		2-(((1s,4s)-4-(((4-메톡시페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
25		2-(((1s,4s)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
26		2-(((1s,4s)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
27		2-(((1r,4r)-4-((페닐(m-톨릴)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0786]

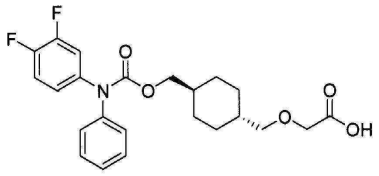
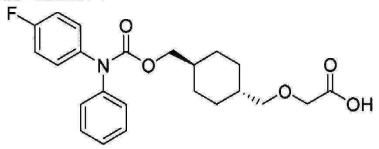
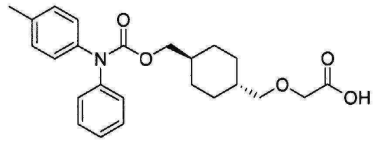
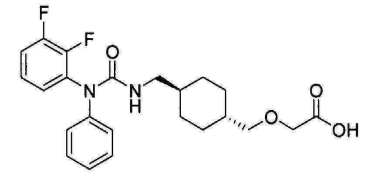
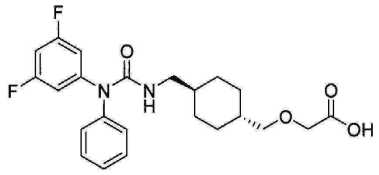
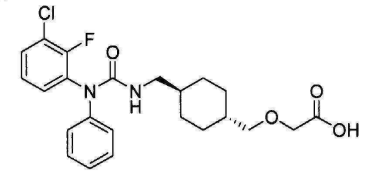
[0787]

화합물 번호	화학적 구조	화학적 명칭
28		2-(((1r,4r)-4-(((3-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
29		2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
30		2-(((1s,4s)-4-(((3-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
31		2-(((1s,4s)-4-((페닐(m-톨릴)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
32		2-(((1s,4s)-4-(((2-메톡시페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
33		2-(((1s,4s)-4-(((3-메톡시페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

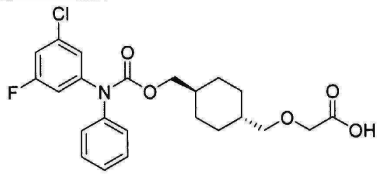
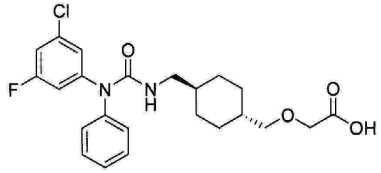
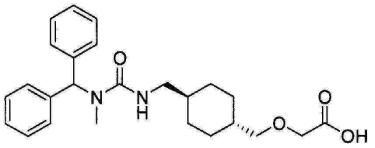
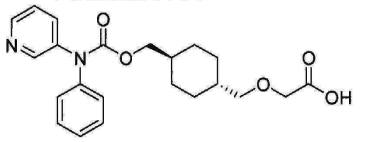
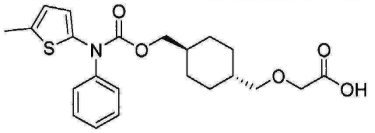
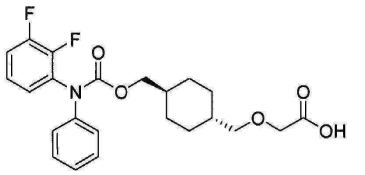
화합물 번호	화학적 구조	화학적 명칭
34		2-(((1s,4s)-4-((페닐(p-톨릴)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
35		2-(((1s,4s)-4-(((4-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
36		2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로-3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
37		2-(((1r,4r)-4-(((3-클로로-4-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
38		2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로-4-메틸페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
39		2-(((1r,4r)-4-(((3,5-디플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

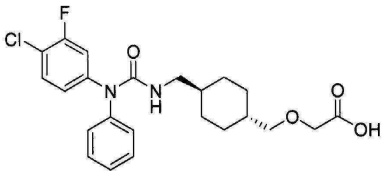
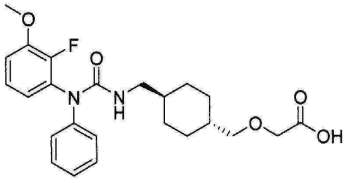
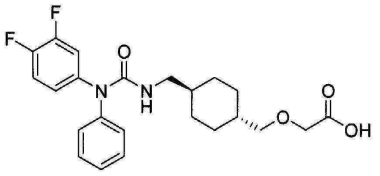
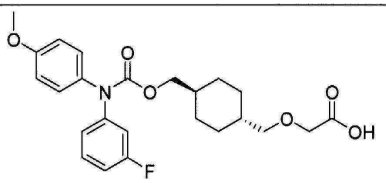
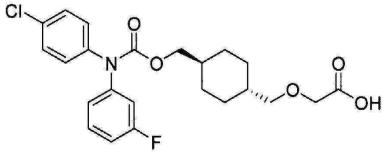
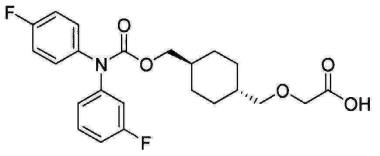
[0788]

[0789]

화합물 번호	화학적 구조	화학적 명칭
40		2-(((1r,4r)-4-(((3,4-디플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
41		2-(((1r,4r)-4-(((4-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
42		2-(((1r,4r)-4-((페닐(p-톨릴)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
43		2-(((1r,4r)-4-((3-(2,3-디플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
44		2-(((1r,4r)-4-((3-(3,5-디플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
45		2-(((1r,4r)-4-((3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

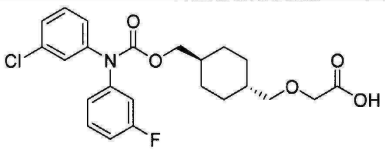
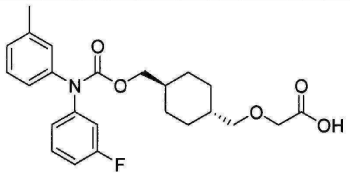
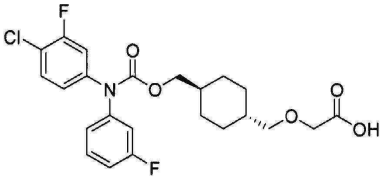
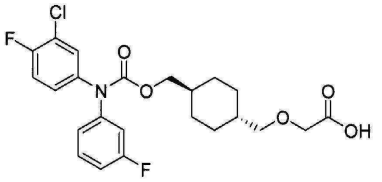
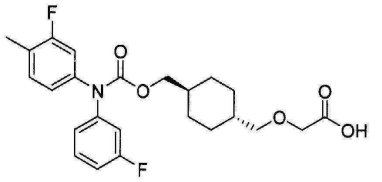
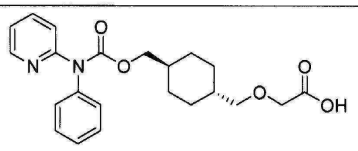
[0790]

화합물 번호	화학적 구조	화학적 명칭
46		2-(((1r,4r)-4-(((3-클로로-5-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
47		2-(((1r,4r)-4-((3-(3-클로로-5-플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
48		2-(((1r,4r)-4-((3-벤즈히드릴-3-메틸우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
49		2-(((1r,4r)-4-((페닐(피리딘-3-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
50		2-(((1r,4r)-4-(((5-메틸티오펜-2-일)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
51		2-(((1r,4r)-4-(((2,3-디플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

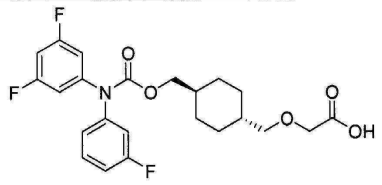
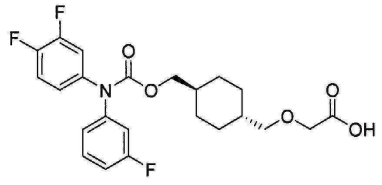
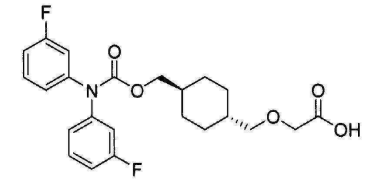
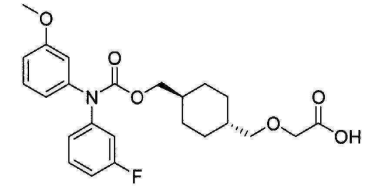
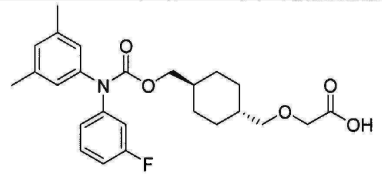
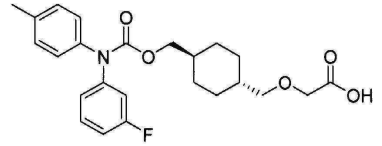
화합물 번호	화학적 구조	화학적 명칭
52		2-(((1r,4r)-4-((3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
53		2-(((1r,4r)-4-((3-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
54		2-(((1r,4r)-4-((3-(3,4-디플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
55		2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(4-메톡시페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
56		2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
57		2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

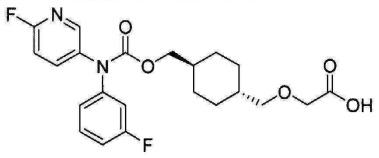
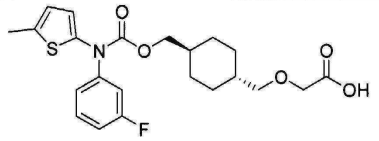
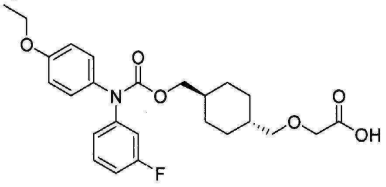
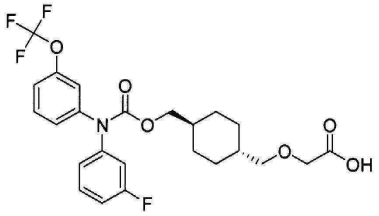
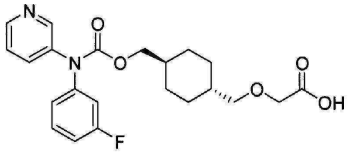
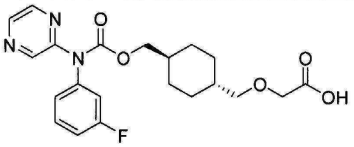
[0791]

[0792]

화합물 번호	화학적 구조	화학적 명칭
58		2-(((1r,4r)-4-(((3-클로로페닐)(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
59		2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(m-톨릴)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
60		2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로-3-플루오로페닐)(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
61		2-(((1r,4r)-4-(((3-클로로-4-플루오로페닐)(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
62		2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로-4-메틸페닐)(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
63		2-(((1r,4r)-4-((페닐(피리딘-2-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

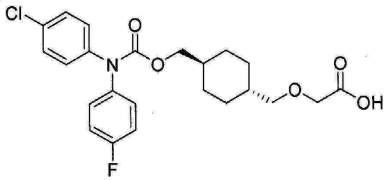
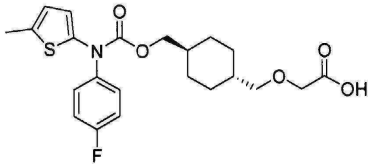
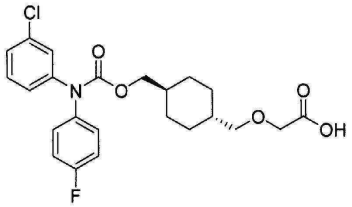
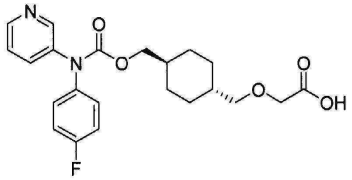
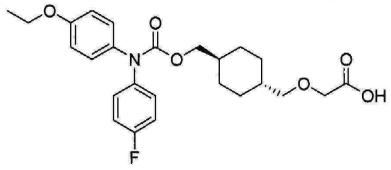
[0793]

화합물 번호	화학적 구조	화학적 명칭
64		2-(((1r,4r)-4-(((3,5-디플루오로페닐)(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
65		2-(((1r,4r)-4-(((3,4-디플루오로페닐)(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
66		2-(((1r,4r)-4-((비스(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
67		2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(3-메톡시페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
68		2-(((1r,4r)-4-(((3,5-디메틸페닐)(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
69		2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(p-톨릴)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

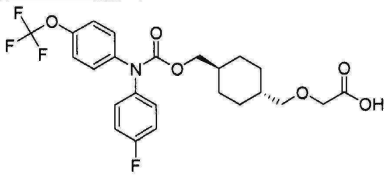
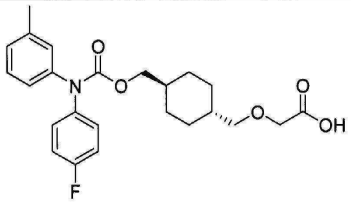
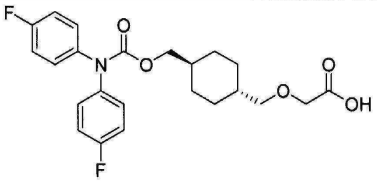
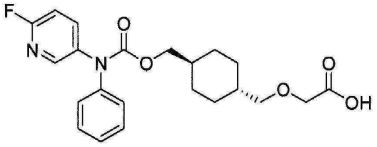
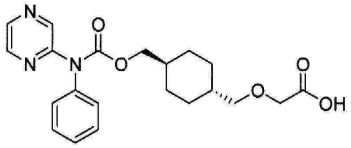
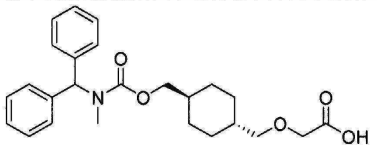
화합물 번호	화학적 구조	화학적 명칭
70		2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(6-플루오로피리딘-3-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
71		2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(5-메틸티오펜-2-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
72		2-(((1r,4r)-4-(((4-에톡시페닐)(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
73		2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(3-(트리플루오로메톡시)페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
74		2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(피리딘-3-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
75		2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(피라진-2-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0794]

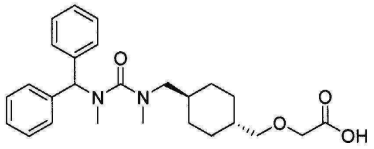
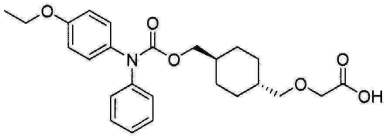
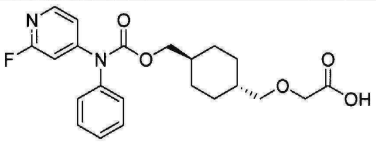
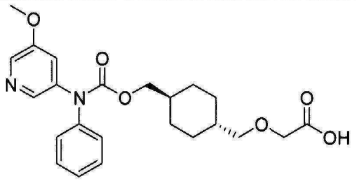
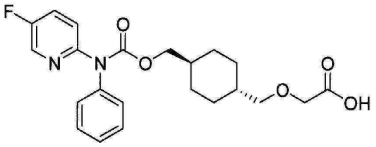
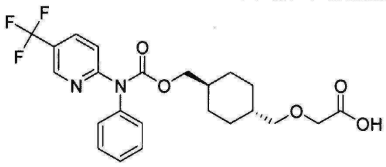
[0795]

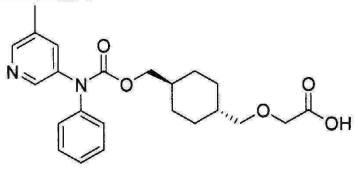
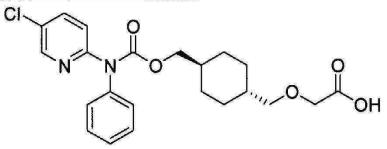
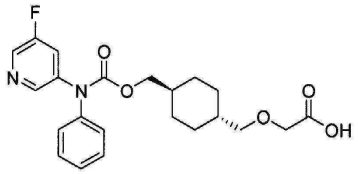
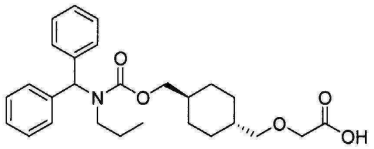
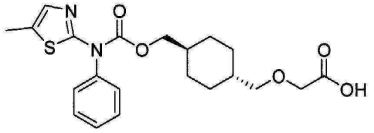
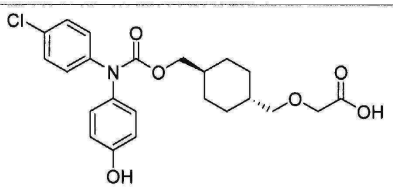
화합물 번호	화학적 구조	화학적 명칭
76		2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(4-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
77		2-(((1r,4r)-4-(((4-플루오로페닐)(5-메틸티오펜-2-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
78		2-(((1r,4r)-4-(((3-클로로페닐)(4-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
79		2-(((1r,4r)-4-(((4-플루오로페닐)(피리딘-3-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
80		2-(((1r,4r)-4-(((4-에톡시페닐)(4-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0796]

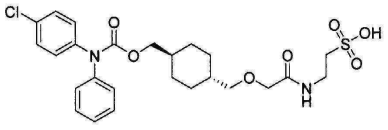
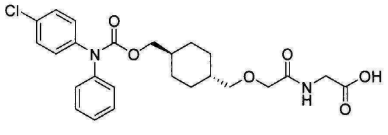
화합물 번호	화학적 구조	화학적 명칭
81		2-(((1r,4r)-4-(((4-플루오로페닐)(4-(트리플루오로메톡시)페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
82		2-(((1r,4r)-4-(((4-플루오로페닐)(m-톨릴)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
83		2-(((1r,4r)-4-((비스(4-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
84		2-(((1r,4r)-4-(((6-플루오로피리딘-3-일)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
85		2-(((1r,4r)-4-((페닐(피라진-2-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
86		2-(((1r,4r)-4-((벤즈히드릴(메틸)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0797]

화합물 번호	화학적 구조	화학적 명칭
87		2-(((1r,4r)-4-((3-벤즈히드릴-1,3-디메틸우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
88		2-(((1r,4r)-4-(((4-에톡시페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
89		2-(((1r,4r)-4-(((2-플루오로피리딘-4-일)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
90		2-(((1r,4r)-4-(((5-메톡시피리딘-3-일)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
91		2-(((1r,4r)-4-(((5-플루오로피리딘-2-일)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
92		2-(((1r,4r)-4-((페닐(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

화합물 번호	화학적 구조	화학적 명칭
93		2-(((1r,4r)-4-(((5-메틸피리딘-3-일)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
94		2-(((1r,4r)-4-(((5-클로로피리딘-2-일)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
95		2-(((1r,4r)-4-(((5-플루오로피리딘-3-일)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
96		2-(((1r,4r)-4-((벤즈히드릴(프로필)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
97		2-(((1r,4r)-4-(((5-메틸티아졸-2-일)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
98		2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(4-히드록시페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0798]

화합물 번호	화학적 구조	화학적 명칭
99		2-(2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트아미도) 에탄술폰산
100		2-(2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트아미도) 아세트산

[0799]

[0800] 추가로, 본 발명의 개별 화합물 및 화학적 군, 예를 들면 표 A에 나타낸 이들 화합물, 예컨대 그의 부분입체이성질체 및 거울상이성질체는 그의 모든 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 특히 수화물을 포함한다. 추가로, 본 발명의 개별 화합물 및 화학적 군, 예를 들면 표 A에 나타낸 이들 화합물의 메조 이성질체는 그의 모든 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 특히 수화물을 포함한다. 본 발명의 화학식 Ia의 화합물은 당업자에게 사용되는 공개된 관련 문헌의 절차에 따라 제조될 수 있다. 이들 반응을 위한 예시적인 시약 및 절차는 이후 실시예에서 확인한다.

[0801] 본 발명의 실시양태는

[0802] 나트륨 2-(((1r,4r)-4-((디페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트;

[0803] 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트;

[0804] 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트;

[0805] 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트;

[0806] 마그네슘 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트;

[0807] 칼륨 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트; 및

[0808] 칼슘 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트

[0809] 로부터 선택된 하나 이상의 염, 및 그의 제약상 허용되는 용매화물 및 수화물의 모든 조합을 포함한다.

[0810] 본 발명은, 각각의 키랄 탄소에 대한 구체적인 입체화학적 지정에 따라 개별적으로 개시된 것처럼, 본원에 개시된 각각의 화합물 및 일반적인 화학식의 각각의 부분입체이성질체, 각각의 거울상이성질체 및 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해한다. 개별 이성질체의 분리 (예컨대, 키랄 HPLC, 부분입체이성질체 혼합물의 재결정화 등에 의해) 또는 개별 이성질체의 선택적인 합성 (예컨대, 거울상이성질체 선택적인 합성 등에 의해)은 당업자에게 널리 공지된 다양한 방법의 적용에 의해 달성된다.

[0811] **징후 및 예방 및/또는 치료 방법**

[0812] 본원에 개시된 PGI2 수용체 활성의 조절제에 대한 상기 유익한 용도 이외에도, 본원에 개시된 화합물은 몇몇 추가의 질환 및 장애의 치료 및 그의 증상의 개선에 유용하다. 그 예는 비제한적으로 다음과 같다:

[0813] **1. 폐 동맥 고혈압 (PAH)**

[0814] 폐 동맥 고혈압 (PAH)은 다인성 병리이다. 혈관수축, 폐 혈관벽의 리모델링, 및 혈전증은 PAH에서 증가된 폐 혈관 내성에 기여한다 (문헌 [Humbert *et al.*, J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43:13S-24S]).

[0815] 본원에 개시된 본 발명의 화합물은 폐 동맥 고혈압 (PAH) 및 그의 증상의 치료에 유용하다. PAH는 폐 동맥 고혈압의 2003년 세계 보건 기구 (WHO) 임상적 분류에 기재된 하기 형태의 폐 동맥 고혈압을 포함하는 것으로 이해해야 한다: 특발성 PAH (IPAH); 가족성 PAH (FPAH); 다른 병태와 연관된 PAH (APAH), 예컨대 콜라겐 혈관 질환과 연관된 PAH, 선천성 전신성 폐 단락과 연관된 PAH, 문맥성 고혈압과 연관된 PAH, HIV 감염과 연관된 PAH, 약물 또는 독소와 연관된 PAH, 또는 다른 것과 연관된 PAH; 및 유의한 정맥 또는 모세혈관 개입과 연관된 PAH.

[0816] 특발성 PAH는 미확인된 원인의 PAH를 나타낸다.

[0817] 가족성 PAH는 유전적인 전달이 의심되거나 입증된 PAH를 나타낸다.

[0818] 콜라겐 혈관 질환과 연관된 PAH는 피부경화증과 연관된 PAH, CREST (피부 석회증, 레이노(Raynaud) 현상, 식도 기능이상, 수지경화증, 및 모세혈관 확장증) 증후군과 연관된 PAH, 전신성 홍반성 루푸스 (SLE)와 연관된 PAH, 류마티스성 관절염과 연관된 PAH, 다까야스 동맥염과 연관된 PAH, 다발성근염과 연관된 PAH, 및 피부근염과 연관된 PAH를 포함하는 것으로 이해해야 한다.

[0819] 선천성 전신성 폐 단락과 연관된 PAH는 심방 중격 결손 (ASD)과 연관된 PAH, 심실 중격 결손 (VSD)과 연관된 PAH 및 동맥관 개존증과 연관된 PAH를 포함하는 것으로 이해해야 한다.

[0820] 약물 또는 독소와 연관된 PAH는 아미노렉스의 섭취와 연관된 PAH, 펜플루라민 화합물의 섭취와 연관된 PAH (예를 들면, 펜플루라민의 섭취와 연관된 PAH 또는 덱스펜플루라민의 섭취와 연관된 PAH), 특정 독성 오일의 섭취와 연관된 PAH (예를 들면, 평지씨유의 섭취와 연관된 PAH), 피롤리지딘 알칼로이드의 섭취와 연관된 PAH (예를 들면, 보스티(bush tea)의 섭취와 연관된 PAH) 및 모노크로탈린의 섭취와 연관된 PAH를 포함하는 것으로 이해해야 한다.

[0821] 다른 것과 연관된 PAH는 갑상선 장애와 연관된 PAH, 글리코겐 저장 질환과 연관된 PAH, 고셔(Gaucher) 질환과 연관된 PAH, 유전성 출혈성 모세혈관 확장증과 연관된 PAH, 혈색소병증과 연관된 PAH, 골수증식성 장애와 연관된 PAH, 및 비장절제술과 연관된 PAH를 포함하는 것으로 이해해야 한다.

[0822] 유의한 정맥 또는 모세혈관 개입과 연관된 PAH는 폐 정맥-폐색성 질환 (PVOD)과 연관된 PAH 및 폐 모세혈관종

(PCH)과 연관된 PAH를 포함하는 것으로 이해해야 한다.

[0823] (예를 들면, 문헌 [Simonneau *et al.*, J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43:5S-12S]; [McGoon *et al.*, Chest, 2004, 126:14S-34S]; [Rabinovitch, Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis., 2007, 2:369-399]; [McLaughlin *et al.*, Circulation, 2006, 114:1417-1431]; [Strauss *et al.*, Clin. Chest. Med., 2007, 28:127-142]; [Taichman *et al.*, Clin. Chest. Med., 2007, 28:1-22]을 참조한다.)

[0824] PAH와 피부경화증의 연관성 및 PAH에 대한 PGI2 수용체의 효능제의 유익한 효과에 대한 증거는 문헌 [Badesch *et al.*, Ann. Intern. Med., 2000, 132:425-434]에 제공되어 있다. PAH와 콜라겐 혈관 질환 혼합 결합 조직 질환 (MCTD), 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 쇼그렌(Sjogren) 증후군 및 CREST 증후군의 연관성 및 PAH에 대한 PGI2 수용체의 효능제의 유익한 효과에 대한 증거는 문헌 [Humbert *et al.,* Eur. Respir. J., 1999, 13:1351-1356]에 제공되어 있다. PAH와 CREST 증후군의 연관성 및 PAH에 대한 PGI2 수용체의 효능제의 유익한 효과에 대한 증거는 문헌 [Miwa *et al.,* Int. Heart J., 2007, 48:417-422]에 제공되어 있다. PAH와 의 연관성 SLE 및 PAH에 대한 PGI2 수용체의 효능제의 유익한 효과에 대한 증거는 문헌 [Robbins *et al.*, Chest, 2000, 117:14-18]에 제공되어 있다. PAH와 HIV 감염의 연관성 및 PAH에 대한 PGI2 수용체의 효능제의 유익한 효과에 대한 증거는 문헌 [Aguilar *et al.*, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2000, 162:1846-1850]에 제공되어 있다. PAH와 선천성 심장 결손 (예컨대, ASD, VSD 및 동맥관 개존증)의 연관성 및 PAH에 대한 PGI2 수용체의 효능제의 유익한 효과에 대한 증거는 문헌 [Rosenzweig *et al.*, Circulation, 1999, 99:1858-1865]에 제공되어 있다. PAH와 펜플루라민 및 덱스펜플루라민, 아노렉시젠의 연관성은 문헌 [Archer *et al.* (Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1998, 158:1061-1067]에 제공되어 있다. PAH와 유전성 출혈성 모세혈관 확장증과 연관된 PAH의 연관성은 문헌 [McGoon *et al.*, Chest, 2004, 126:14-34]에 제공되어 있다. PAH와 비장절제술의 연관성은 문헌 [Hoeper *et al.,* Ann. Intern. Med., 1999, 130:506-509]에 제공되어 있다. PAH와 문맥성 고혈압의 연관성 및 PAH에 대한 PGI2 수용체의 효능제의 유익한 효과에 대한 증거는 문헌 [Hoeper *et al.,* Eur.Respir. J., 2005, 25:502-508]에 제공되어 있다.

[0825] PAH의 증상으로는 호흡곤란, 협심증, 실신 및 부종이 있다 (문헌 [McLaughlin *et al.*, Circulation, 2006, 114:1417-1431]). 본원에 개시된 본 발명의 화합물은 PAH 증상의 치료에 유용하다.

[0826] **2. 항혈소판 요법 (혈소판 응집과 관련된 병태)**

[0827] 항혈소판 작용제 (항혈소판제)는 다양한 병태에 대해 처방된다. 예를 들면, 관상 동맥 질환에서 이들을 사용하여, 폐쇄성 혈병 (예를 들면, 관상 혈전증) 진행의 위험이 있는 환자에서 심근경색증 또는 뇌졸중을 예방하는데 도움이 된다.

[0828] 심근경색증 ("MI" 또는 "심장 발작")에서, 심근은 관상 혈관 차단의 결과로서 충분한 산소-풍부 혈액을 공급받지 못한다. 항혈소판제를 발작이 진행중일 때나 그 직후에 (바람직하게는 30 분내에) 복용하면, 심장 손상을 감소시킬 수 있다.

[0829] 일과성 허혈성 발작 ("TIA" 또는 "미니-뇌졸중")은 보통 혈병 폐쇄로 인한 동맥을 통한 혈류 감소 때문에 뇌로의 산소 유동이 잠시 방해되는 것이다. 항혈소판 약물은 TIA의 예방에 유효한 것으로 확인되었다.

[0830] 협심증은 심장의 일부로의 불충분한 산소-풍부 혈류 (허혈)에 의해 초래되는 일시적인, 종종 재발성인 흉부 동통, 압박 또는 불편함이다. 협심증을 가진 환자에서, 항혈소판 요법은 협심증의 영향 및 심근경색증의 위험을 감소시킬 수 있다.

[0831] 뇌졸중은 보통 혈병에 의한 뇌 혈관의 차단에 의해 충분한 산소-풍부 혈액을 뇌가 공급받지 못하는 사건이다. 고위험 환자에서, 항혈소판제의 규칙적인 복용이 1차 또는 2차 뇌졸중을 초래하는 혈병의 형성을 방지하는 것으로 확인되었다.

[0832] 혈관성형술은 혈병에 의해 폐쇄된 동맥을 개방시키는데 이용되는 카테터 기재 기술이다. 동맥이 개방된 채로 유지하기 위해 이 절차 직후에 스텐팅을 수행하건 하지 않건간에, 항혈소판제는 상기 절차(들)에 따른 추가의 혈병 형성의 위험을 감소시킬 수 있다.

[0833] 관상 우회 수술은, 동맥 또는 정맥을 신체의 다른 곳으로부터 취하여, 차단된 관상 동맥에 이식함으로써, 차단부를 돌아 다른 경로로 새로 부착된 혈관을 통해 수송하는 수술적 절차이다. 상기 절차 후, 항혈소판제는 2차 혈병의 위험을 감소시킬 수 있다.

[0834] 심방세동은 가장 흔한 유형의 지속적인 불규칙한 심장 리듬 (부정맥)이다. 심방세동은 매년 약 2백만명의 미국

인에게서 발병한다. 심방세동에서, 심방 (심장의 상부 공간)은 전기 신호를 급속히 발화시켜, 상기 신호를 정상적으로 수축할 때보다 더 빨리 유발시킨다. 그 결과, 비정상적으로 빠르고 매우 불규칙한 심장 박동이 나탄난다. 심방세동 에피소드 이후에 항혈소판제를 복용하면, 심장에서 형성되어 뇌로 이동하는 혈병의 위험 (색전증)을 감소시킬 수 있다.

[0835] PGI2 수용체 효능제가 혈소판 응집을 억제하여, 항혈소판 요법으로서의 잠재적인 치료제일 것이라는 증거가 있다 (예를 들면, 문헌 [Moncada et al., Lancet, 1977, 1:18-20] 참조). 마우스에서 PGI2 수용체의 유전적 결함이 혈전증에 대한 경향의 증가를 유도한다는 것이 확인되었다 (문헌 [Murata et al., Nature, 1997, 388:678-682]).

[0836] PGI2 수용체 효능제는 예를 들면 파행증 또는 말초 동맥 질환 뿐만 아니라, 심혈관 합병증, 동맥 혈전증, 아테롬성 동맥경화증, 세로토닌에 의해 야기된 혈관수축, 허혈-재관류 손상, 및 혈관성형술 또는 스텐트 배치 이후 동맥의 재협착을 치료하는데 사용될 수 있다. (예를 들면, 문헌 [Fetalvero *et al.*, Prostaglandins Other Lipid Mediat., 2007, 82:109-118]; [Arehart *et al.*, Curr.Med. Chem., 2007, 14:2161-2169]; [Davi *et al.*, N. Engl. J. Med., 2007, 357:2482-2494]; [Fetalvero *et al.*, Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol., 2006, 290:H1337-H1346]; [Murata *et al.*, Nature, 1997, 388:678-682]; [Wang *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006, 103:14507-14512]; [Xiao *et al.*, Circulation, 2001, 104:2210-2215]; [McCormick *et al.*, Biochem. Soc. Trans., 2007, 35:910-911]; [Arehart *et al.*, Circ. Res., 2008, Mar 6 Epub ahead of print] 참조)

[0837] PGI2 수용체 효능제는 또한 단독으로 또는 혈전용해 요법, 예를 들면 조직-유형 플라스미노겐 활성화제 (t-PA)와의 조합으로 사용되어, MI 이후 또는 허혈후 심근 기능이상으로부터 심장보호 또는 경피적 관상 개입 동안 허혈성 손상, 예컨대 그로부터 생성된 합병증으로부터의 보호 등을 제공할 수 있다. PGI2 수용체 효능제는 또한 예를 들면 알파-토코페롤 (비타민 E), 에키스타틴 (디스인테그린), 또는 과응고성 상태에서 헤파린과 조합되어 항혈소판 요법에 사용될 수 있다. (예를 들면, 문헌 [Chan., J. Nutr.,1998, 128:1593-1596]; [Mardla *et al.*, Platelets, 2004, 15:319-324]; [Bernabei *et al.*, Ann. Thorac. Surg.,1995, 59:149-153]; [Gainza *et al.*, J. Nephrol., 2006, 19:648-655] 참조).

[0838] 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제는 예를 들어 상기 기재된 것으로 제한되지 않는 징후에서 응집 혈소판의 혈관수축성 생성물을 길항시킴으로써 항혈소판 요법을 필요로 하는 환자에게 미세순환의 유익한 개선을 제공한다. 따라서, 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 혈소판 응집의 감소가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 혈소판 응집을 감소시키는 방법을 제공한다. 추가의 실시양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 관상 동맥 질환, 심근경색증, 일과성 허혈성 발작, 협심증, 뇌졸중, 심방세동, 또는 그의 임의의 증상의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 상기 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0839] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 혈관성형술 또는 관상 우회 수술 환자 또는 심방세동으로 고통받는 환자에게 그러한 위험이 존재하는 시간에 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 혈병 형성의 위험을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0840] **3. 아테롬성 동맥경화증**

[0841] 아테롬성 동맥경화증은 염증, 지질 축적, 세포사 및 섬유증을 특징으로 하는 복잡한 질환이다. 이는 미국을 비롯한 여러 국가에서 주요 사망 원인이다. 본원에 사용된 용어 아테롬성 동맥경화증은 평활근 세포 및 지질의 내막에서의 진행성 축적을 일으키는 거대 및 중간 크기의 동맥의 장애를 포함하는 것으로 이해해야 한다.

[0842] PGI2 수용체의 효능제가 아테롬성 동맥경화증, 예컨대 아테롬성 혈전증으로부터의 보호를 부여할 수 있음이 확인되었다 (문헌 [Arehart *et al.*, Curr.Med. Chem., 2007, 14:2161-2169]; [Stitham *et al.*, Prostaglandins Other Lipid Mediat., 2007, 82:95-108]; [Fries *et al.*, Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program, 2005, :445-451]; [Egan *et al.*, Science, 2004, 306:1954-1957]; [Kobayashi *et al.*, J. Clin. Invest., 2004, 114:784-794]; [Arehart *et al.*, Circ. Res., 2008, Mar 6 Epub ahead of print]).

[0843] PGI2 수용체 신호전달의 결함이 인간에서 아테롬성 혈전증을 가속시키는 것으로 여겨지는 것으로, 즉 PGI2 수용체의 효능제가 인간에서 아테롬성 혈전증으로부터의 보호를 부여할 수 있는 것으로 확인되었다 (문헌 [Arehart *et al.*, Circ. Res., 2008, Mar 6 Epub ahead of print]).

[0844] 본원에 개시된 본 발명의 화합물은 아테롬성 동맥경화증의 치료 및 그의 증상의 치료에 유용하다. 따라서, 몇

몇 실시양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 아테롬성 동맥경화증의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법을 제공한다. 추가의 실시양태에서, 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 아테롬성 동맥경화증의 증상의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 아테롬성 동맥경화증의 증상을 치료하는 방법을 제공한다.

[0845] **4. 천식**

[0846] 천식은 기도 호산구증다증, 배상 세포에 의한 점액 생성 증가, 및 기도벽의 구조적 리모델링을 특징으로 하는 림프구-매개 염증성 기도 장애이다. 천식의 발병은 최근 10년 사이에 전세계적으로 극적으로 증가하였다. 마우스에서 PGI2 수용체의 유전적 결함이 알레르기성 기도 염증을 증가시키는 것으로 확인되었다 (문헌 [Takahashi et al., Br J Pharmacol, 2002, 137:315-322]). PGI2 수용체의 효능제는, 적어도 부분적으로 기도 내에서의 항원-제시 수지상 세포의 기능을 현저히 방해함으로써 (문헌 [Idzko et al., J. Clin. Invest., 2007, 117:464-472]; [Zhou et al., J. Immunol., 2007, 178:702-710]; [Jaffar et al., J. Immunol., 2007, 179:6193-6203]; [Jozefowski et al., Int. Immunopharmacol., 2003, 3:865-878]), 감작화 단계 동안에 제공될 경우 천식의 진행을 억제할 수 있을 뿐만 아니라, 야기 단계 동안에 제공될 경우 실험적 천식의 주요 특징을 억제할 수 있는 것으로 확인되었다 (문헌 [Idzko *et al.*, J. Clin. Invest., 2007, 117:464-472]; [Nagao *et al.*, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 2003, 29:314-320]). 감작화된 마우스에서 2차 야기 동안에 기도 수지상 세포의 결핍이 야생형 수지상 세포의 입양 전이에 의해 완전히 회복될 수 있는 효과로서 천식의 모든 특징적인 성질을 제거하기 때문에, 이들 세포는 알레르기성 천식의 개시 및 유지 단계 둘 다에서 중요하다 (문헌 [van Rijt et al., J. Exp. Med., 2005, 201:981-991]). 또한, PGI2 수용체의 효능제가 인간 폐포 대식세포에 의한 염증전 사이토킨 분비를 억제할 수 있는 것으로 확인되었다 (문헌 [Raychaudhuri et al., J. Biol. Chem., 2002, 277:33344-33348]). 본원에 개시된 본 발명의 화합물은 천식의 치료 및 그의 증상의 치료에 유용하다. 따라서, 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 천식의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 천식을 치료하는 방법을 제공한다. 추가의 실시양태에서, 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 천식 증상의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 천식 증상을 치료하는 방법을 제공한다.

[0847] **5. 당뇨병-관련 병리**

[0848] 고혈당증이 당뇨병 합병증, 예컨대 당뇨병성 말초 신경병증 (DPN), 당뇨병성 신병증 (DN) 및 당뇨병성 망막증 (DR)의 병리의 주요 원인이지만, 당뇨병 환자에서의 증가된 혈관수축 및 혈소판 응집 또한 질환 진행에 소정의 역할을 하는 것으로 시사되었다 (문헌 [Cameron et al., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 2003, 367:607-614]). PGI2 수용체의 효능제는 혈관이완을 촉진시키고, 혈소판 응집을 억제한다. 미세혈관 혈류의 개선은 당뇨병성 합병증에 유익할 수 있다 (문헌 [Cameron, Diabetologia, 2001,44:1973-1988]).

[0849] PGI2 수용체의 효능제가 스트렙토조토신-당뇨병 래트에서 운동 및 감각 말초 신경 전도 비정상을 예방 및 역전시킬 수 있는 것으로 확인되었다 (문헌 [Cotter et al., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 1993, 347:534-540]). 당뇨병성 말초 신경병증의 치료에서 PGI2 수용체의 효능제의 유익한 효과에 대한 추가의 증거는 문헌 [Hotta *et al.*, Diabetes, 1996, 45:361-366], [Ueno *et al.*, Jpn. J. Pharmacol., 1996, 70:177-182], [Ueno *et al.*, Life Sci., 1996, 59:PL105-PL110], [Hotta *et al.*, Prostaglandins, 1995, 49:339-349], [Shindo *et al.*, Prostaglandins, 1991, 41:85-96], [Okuda *et al.*, Prostaglandins, 1996, 52:375-384], 및 [Koike *et al.*, FASEB J., 2003, 17:779-781]에 제공되어 있다. 당뇨병성 신병증의 치료에서 PGI2 수용체의 효능제의 유익한 효과에 대한 증거는 문헌 [Owada *et al.*, Nephron, 2002, 92:788-796] 및 [Yamashita *et al.*, Diabetes Res. Clin. Pract., 2002, 57:149-161]에 제공되어 있다. 당뇨병성 망막증의 치료에서 PGI2 수용체의 효능제의 유익한 효과에 대한 증거는 문헌 [Yamagishi *et al.*, Mol. Med., 2002, 8:546-550], [Burnette *et al.*, Exp. Eye Res., 2006, 83:1359-1365], 및 [Hotta *et al.*, Diabetes, 1996, 45:361-366]에 제공되어 있다. PGI2 수용체의 효능제가 당뇨병 환자에서 증가된 종양 괴사 인자-α (TNF-α) 수준을 감소시킬 수 있는 것으로 확인되었고, 이는 PGI2 수용체의 효능제가 당뇨병 합병증의 진행을 방지하는데 기여할 수 있음을 시사한다 (문헌 [Fujiwara *et al.*, Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2004, 112:390-394]).

[0850] **6. 녹내장**

[0851] PGI2 수용체의 효능제의 국소 투여가 토끼 및 개에서 안내압 (IOP)을 감소시킬 수 있으며, 따라서 녹내장의 치료에 유익한 효과를 갖는다는 증거가 문헌 [Hoyng et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1987, 28:470-

476]에 제공되어 있다.

[0852] **7. 고혈압**

[0853] PGI2 수용체의 효능제는 혈관 긴장도의 조절, 혈관 이완, 및 폐 고혈압의 개선에 대한 활성을 갖는 것으로 확인되었다 (예를 들면, 문헌 [Strauss *et al.*, Clin Chest Med, 2007, 28:127-142]; [Driscoll *et al.*, Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9:65-81] 참조). 고혈압의 치료에서 PGI2 수용체의 효능제의 유익한 효과에 대한 증거는 문헌 [Yamada *et al.*, Peptides, 2008, 29:412-418]에 제공되어 있다. PGI2 수용체의 효능제가 뇌 허혈로부터 보호할 수 있다는 증거는 문헌 [Dogan *et al.*, Gen. Pharmacol., 1996, 27:1163-1166] 및 [Fang *et al.*, J. Cereb. Blood Flow Metab., 2006, 26:491-501]에 제공되어 있다.

[0854] **8. 항염증 요법**

[0855] 항염증제는 다양한 병태를 위해 처방된다. 예를 들면, 염증성 질환에서 이들은 근본적인 유해성을 방해하여 이를 감소시키는데 사용된다. PGI2 수용체 효능제가 염증을 억제하여, 항염증 요법으로서 잠재적인 치료제일 수 있다는 증거가 있다. PGI2 수용체의 효능제가 염증전 사이토킨 및 케모카인 (인터류킨-12 (IL-12), 종양 괴사 인자-α (TNF-α), IL-1α, IL-6, 대식세포 염증성 단백질-1알파 (MIP-1α), 단핵세포 화학주성 단백질-1 (MCP-1)) 생성 및 수지상 세포의 T 세포 자극 기능을 억제할 수 있는 것으로 확인되었다 (문헌 [Jozefowski *et al.*, Int. Immunopharmacol., 2003, 865-878]; [Zhou *et al.*, J. Immunol., 2007, 178:702-710]; [Nagao *et al.*, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 2003, 29:314-320]; [Idzko *et al.*, J. Clin. Invest., 2007, 117:464-472]). PGI2 수용체의 효능제가 대식세포에 의한 염증전 사이토킨 (TNF-α, IL-1β, IL-6, 과립구 대식세포 자극 인자 (GM-CSF)) 생성을 억제할 수 있는 것으로 확인되었다 (문헌 [Raychaudhuri et al., J. Biol. Chem., 2002, 277:33344-33348]; [Czeslick et al., Eur.J. Clin. Invest., 2003, 33:1013-1017]; [Di Renzo et al., Prostaglandin Leukot. Essent. Fatty Acids, 2005, 73:405-410]; [Shinomiya et al., Biochem. Pharmacol., 2001, 61:1153-1160]). PGI2 수용체의 효능제가 수지상 세포에 의한 항염증성 사이토킨 (IL-10) 생성을 자극할 수 있는 것으로 확인되었다 (문헌 [Jozefowski et al., Int. Immunopharmacol., 2003, 865-878]; [Zhou et al., J. Immunol., 2007, 178:702-710]). PGI2 수용체의 효능제가 대식세포에 의한 항염증성 사이토킨 (IL-10) 생성을 자극할 수 있는 것으로 확인되었다 (문헌 [Shinomiya et al., Biochem. Pharmacol., 2001, 61:1153-1160]). PGI2 수용체의 효능제가 백혈구 ($CD4^+$ Th2 T 세포)의 케모카인 (CCL17)-유도된 주화성을 억제할 수 있는 것으로 확인되었다 (문헌 [Jaffar et al., J. Immunol., 2007, 179:6193-6203]). PGI2 수용체의 효능제가 아테롬성 동맥경화증, 예컨대 아테롬성 혈전증으로부터의 보호를 부여할 수 있는 것으로 확인되었다 (문헌 [Arehart et al., Curr.Med. Chem., 2007, 14:2161-2169]; [Stitham et al., Prostaglandins Other Lipid Mediat., 2007, 82:95-108]; [Fries et al., Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program, 2005, :445-451]; [Egan et al., Science, 2004, 306:1954-1957]; [Kobayashi et al., J. Clin. Invest., 2004, 114:784-794]; [Arehart et al., Circ. Res., 2008, Mar 6 Epub ahead of print]). PGI2 수용체의 효능제가 천식을 약화시킬 수 있는 것으로 확인되었다 (문헌 [Idzko et al., J. Clin. Invest., 2007, 117:464-472]; [Jaffar et al., J. Immunol., 2007, 179:6193-6203]; [Nagao et al., Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 2003, 29:314-320]). PGI2 수용체의 효능제가 제2형 당뇨병 환자에서 TNF-α 생성을 감소시킬 수 있는 것으로 확인되었다 (문헌 [Fujiwara *et al.*, Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2004, 112:390-394]; [Goya *et al.*, Metabolism, 2003, 52:192-198]). PGI2 수용체의 효능제가 허혈-재관류 손상을 억제할 수 있는 것으로 확인되었다 (문헌 [Xiao *et al.*, Circulation, 2001, 104:2210-2215]). PGI2 수용체의 효능제가 재협착을 억제할 수 있는 것으로 확인되었다 (문헌 [Cheng et al., Science, 2002, 296:539-541]). PGI2 수용체의 효능제가 패혈성 쇼크의 래트 모델에서 폐 혈관 손상 및 쇼크를 약화시킬 수 있는 것으로 확인되었다 (문헌 [Harada *et al.*, Shock, 2008, Feb 21 Epub ahead of print]). PGI2 수용체의 효능제가 류마티스성 관절염을 가진 환자에서 생체내 TNF-α 혈청 수준을 감소시킬 수 있고, 이는 질환의 임상적 과정에서의 개선과 연관이 있는 것으로 확인되었다 (문헌 [Gao et al., Rheumatol. Int., 2002, 22:45-51]; [Boehme et al., Rheumatol. Int., 2006, 26:340-347]).

[0856] 본원에 개시된 본 발명의 화합물은 염증의 유익한 감소를 제공한다. 본원에 개시된 본 발명의 화합물은 염증성 질환과 연관된 유해한 염증성 반응의 유익한 감소를 제공한다. 따라서, 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 염증의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 염증을 치료하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 IL-12, TNF-α, IL-1α, IL-1β, IL-6, MIP-1α 또는 MCP-1 생성의 감소가 필요한 환자

에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 IL-12, TNF-α, IL-1α, IL-1β, IL-6, MIP-1α 또는 MCP-1 생성을 감소시키는 방법을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 TNF-α 생성의 감소가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 TNF-α 생성을 감소시키는 방법을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 IL-10 생성의 증가가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 IL-10 생성을 증가시키는 방법을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 염증성 질환과 연관된 유해한 염증성 반응의 감소가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 염증성 질환과 연관된 유해한 염증성 반응을 감소시키는 방법을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 염증성 질환 또는 그의 증상의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 염증성 질환 또는 그의 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 염증성 질환 또는 그의 증상의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 염증성 질환 또는 그의 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 크론 질환, 이식거부, 다발성 경화증, 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 궤양성 대장염, 허혈-재관류 손상, 재협착, 아테롬성 동맥경화증, 여드름, 당뇨병 (예컨대, 제1형 당뇨병 및 제2형 당뇨병), 패혈증, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 및 천식으로 이루어진 군으로부터 선택된 염증성 질환 또는 그의 증상의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 상기 염증성 질환 또는 그의 증상을 치료하는 방법을 제공한다.

[0857] **제약 조성물**

[0858] 본 발명의 추가의 측면은 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 실시양태는 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0859] 본 발명의 실시양태는 본원에 개시된 임의의 화합물 실시양태에 따른 하나 이상의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 혼합하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 제조 방법을 포함한다.

[0860] 제형은 임의의 적합한 방법에 의해, 전형적으로는 활성 화합물(들)을 액체 또는 미분된 고체 담체, 또는 이들 둘 다와 필요한 비율로 균일하게 혼합한 다음, 필요에 따라 생성된 혼합물을 목적하는 형태로 형성함으로써 제조될 수 있다.

[0861] 통상의 부형제, 예컨대 결합제, 충전재, 허용되는 습윤제, 타정 윤활제 및 붕해제는 경구 투여를 위한 정제 및 캡슐에 사용될 수 있다. 경구 투여를 위한 액체 제제는 용액, 에멀젼, 수성 또는 유성 현탁액 및 시럽의 형태를 가질 수 있다. 대안적으로, 경구 제제는 사용전에 물 또는 또다른 적합한 액체 비히클과 재구성될 수 있는 건조 분말의 형태를 가질 수 있다. 추가의 첨가제, 예컨대 현탁화제 또는 유화제, 비-수성 비히클 (예컨대, 식용 오일), 보존제 및 향미제 및 착색제를 액체 제제에 첨가할 수 있다. 비경구 투여 형태는 본 발명의 화합물을 적합한 액체 비히클에 용해시키고, 적합한 바이알 또는 앰플에 충전 및 밀봉하기 전에 상기 용액을 멸균 여과함으로써 제조될 수 있다. 이들은 투여 형태의 제조를 위해 당업계에 널리 공지된 여러 적절한 방법의 몇몇 예일 뿐이다.

[0862] 본 발명의 화합물은 당업자에게 널리 공지된 기술을 이용하여 제약 조성물로 제형화될 수 있다. 본원에 언급된 것 이외의 적합한 제약상 허용되는 담체는 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들면 문헌 [Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro *et al.*] 을 참조한다.

[0863] 예방 또는 치료에 사용하기 위해 대안적인 용도로 본 발명의 화합물을 미가공 또는 순수한 화학물질로서 투여할 수 있지만, 상기 화합물 또는 활성 성분을 제약상 허용되는 담체를 더 포함하는 제약 제형 또는 조성물로서 제시하는 것이 바람직하다.

[0864] 따라서, 추가로 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 유도체를 그의 하나 이상의 제약상 허용되는 담체 및/또는 예방적 성분과 함께 포함하는 제약 제형을 제공한다. 담체(들)은 제형의 다른 성분들과 상용성이어야 하고, 그의 수용자에게 과도하게 유해하지 않아야 한다는 관점에서 "허용되는" 것이어야 한다. 본원에 언급된 것 이외의 적합한 수화물 및 용매화물을 제조 및 확인하는 전형적인 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있으며, 예를 들면 문헌 [pages 202-209 of K.J.

Guillory,"Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids," in: *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, ed. Harry G. Brittan, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999]을 참조하고, 상기 문헌은 그의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0865] 제약 제형에는 경구, 직장, 비강, 국소 (예컨대, 협측 및 설하), 질 또는 비경구 (예컨대, 근육내, 피하 및 정맥내) 투여에 적합한 것, 또는 흡입, 주입 또는 경피 패치에 의한 투여에 적합한 형태가 포함된다. 경피 패치는 약물의 분해를 최소화하는 유효한 방식으로 흡수를 위한 약물을 제시함으로써 제어된 속도로 약물을 분배한다. 전형적으로는, 경피 패치는 불투과성 백킹층, 단일 감압성 접착제, 및 이형 라이너를 가진 제거가능한 보호층을 포함한다. 당업자는 기술자의 필요에 따라 목적하는 효과적인 경피 패치를 제작하기 위한 적절한 기술을 이해하고 잘 알 것이다.

[0866] 따라서, 본 발명의 화합물은 통상의 보조제, 담체, 또는 희석제와 함께 제약 제형 및 그의 단위 투여 형태에 첨가될 수 있으며, 이러한 형태는 고체, 예컨대 정제 또는 충전된 캡슐, 또는 액체, 예컨대 용액, 현탁액, 에멀젼, 엘릭시르, 겔 또는 그로 충전된 캡슐 (모두 경구 사용을 위한 것임)로서, 직장 투여를 위한 좌제의 형태로, 또는 비경구 (예컨대 피하) 사용을 위한 멸균 주사가능한 용액의 형태로 사용될 수 있다. 이러한 제약 조성물 및 그의 단위 투여 형태는 통상의 성분들을 통상의 비율로, 추가의 활성 화합물 또는 성분과 함께 또는 이들 없이 포함할 수 있고, 이러한 단위 투여 형태는 사용되는 의도된 1일 투여량 범위에 상응하는 임의의 적합한 유효량의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0867] 경구 투여의 경우, 제약 조성물은 예를 들면 정제, 캡슐, 현탁액 또는 액체의 형태를 가질 수 있다. 제약 조성물은 바람직하게는 특정량의 활성 성분을 함유하는 투여 단위의 형태로 제조된다. 이러한 투여 단위의 예는 통상의 첨가제, 예컨대 락토스, 만니톨, 옥수수 전분 또는 감자 전분; 결합제, 예컨대 결정성 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 붕해제, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분 또는 나트륨 카르복시메틸-셀룰로스; 및 윤활제, 예컨대 활석 또는 마그네슘 스테아레이트를 가진 캡슐, 정제, 분말, 과립 또는 현탁액이다. 활성 성분은 또한 예를 들면 식염수, 덱스트로스 또는 물이 적합한 제약상 허용되는 담체로서 사용될 수 있는 조성물로서 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0868] 본 발명의 화합물, 또는 그의 용매화물, 수화물 또는 생리학상 기능적 유도체는 제약 조성물 중의 활성 성분으로서, 구체적으로 PGI2 수용체 조절제로서 사용될 수 있다. 용어 "활성 성분"은 "제약 조성물"의 문맥에 따라 정의되며, 일반적으로 제약적 이익을 제공하지 않는 것으로 인식되는 "비활성 성분"과는 대조적으로 주요 약리학적 효과를 제공하는 제약 조성물의 성분을 의미하는 것으로 의도된다.

[0869] 본 발명의 화합물을 사용할 경우 투여량은 광범위한 제한내에서 통상적으로 전문의에게 공지된 바와 같이 달라질 수 있으며, 이는 각각의 개별 사례에서 개별 상태에 맞게 조정된다. 예를 들면, 이는 치료할 질병의 특성 및 중증도, 환자의 상태, 사용되는 화합물, 또는 급성 또는 만성 질환 상태가 치료되는지 또는 예방이 수행되는지 여부, 또는 본 발명의 화합물 이외에 추가의 활성 화합물이 투여되는지 여부에 따라 좌우된다. 본 발명의 대표적인 투여량으로는, 이들로 한정되지는 않지만, 약 0.001 mg 내지 약 5000 mg, 약 0.001 mg 내지 약 2500 mg, 약 0.001 mg 내지 약 1000 mg, 0.001 mg 내지 약 500 mg, 0.001 mg 내지 약 250 mg, 약 0.001 mg 내지 100 mg, 약 0.001 mg 내지 약 50 mg 및 약 0.001 mg 내지 약 25 mg이 있다. 다중 투여량은 특히 비교적 다량이 필요한 경우에, 하루 동안에 예를 들면 2, 3 또는 4회 투여량으로 투여될 수 있다. 개체에 따라, 그리고 환자의 의사 또는 간병인이 적절한 것으로 고려되면, 본원에 기재된 투여량보다 많거나 적게 벗어날 필요가 있을 수 있다.

[0870] 치료에 사용하기 위해 필요한 활성 성분, 또는 그의 활성 염 또는 유도체의 양은 선택된 특정한 염 뿐만 아니라, 투여 경로, 치료할 병태의 특징 및 환자의 연령 및 상태에 따라 달라질 것이며, 궁극적으로 전문의 또는 임상의의 판단하에 있을 것이다. 일반적으로, 당업자는 모델 시스템, 전형적으로는 동물 모델에서 수득한 생체내 데이타를 또다른 것, 예컨대 인간에게 외삽하는 방법을 이해한다. 일부 상황에서는, 이러한 외삽이 또다른 것, 예컨대 포유동물, 바람직하게는 인간과 비교할 때 단순히 동물 모델의 중량을 기준으로 할 수 있지만, 더욱 흔하게는 이러한 외삽이 단순히 중량만을 기준으로 하지 않으며, 오히려 다양한 인자를 포함시킨다. 대표적인 인자로는 환자의 유형, 연령, 체중, 성별, 식사 및 의학적 상태, 질환의 중증도, 투여 경로, 약리학적 고려사항, 예컨대 사용되는 특정 화합물의 활성, 효능, 약동학적 및 독성학적 프로파일, 약물 전달 시스템이 사용되는지 여부, 급성 또는 만성 질환 상태가 치료되는지 또는 예방이 수행되는지 여부, 또는 본 발명의 화합물 이외에 약물 조합물의 일부로서 추가의 활성 화합물이 투여되는지 여부가 있다. 본 발명의 화합물 및/또는 조성물을 이용하여 질환 상태를 치료하기 위한 투여 섭생법은 상기 인용된 다양한 인자에 따라 선택된다. 따라서,

실제 투여 섭생법은 광범위하게 달라질 수 있으며, 따라서 바람직한 투여 섭생법으로부터 벗어날 수 있으며, 당업자는 이들 전형적인 범위를 벗어나는 투여량 및 투여 섭생법이 시험될 수 있고, 적절한 경우 본 발명의 방법에 사용될 수 있음을 인식할 것이다.

[0871] 바람직한 투여량은 편리하게는 단일 투여량으로 또는 적절한 간격으로, 예를 들면 1일 2회, 3회, 4회 또는 그 이상 투여되는 분할 투여량으로서 제시될 수 있다. 하위 투여량 자체는 예를 들면 여유있게 구분되는 수많은 간격의 투여로 더 분할될 수 있다. 1일 투여량은 특히 비교적 다량이 투여될 때, 적절한 것으로 고려되는 경우, 몇몇, 예를 들면 2, 3 또는 4 부분 투여로 분할될 수 있다. 적절한 경우, 개체의 거동에 따라 지정된 1일 투여량보다 많거나 적게 벗어날 필요가 있을 수 있다.

[0872] 본 발명의 화합물은 다양한 경구 및 비경구 투여 형태로 투여될 수 있다. 하기 투여 형태가 활성 성분으로서 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 포함할 수 있음이 당업자에게 자명할 것이다.

[0873] 본 발명의 화합물로부터 제약 조성물을 제조하기 위해, 적합한 제약상 허용되는 담체는 고체, 액체 또는 이들 둘의 혼합물로 선택될 수 있다. 고체 형태 제제로는 분말, 정제, 환제, 캡슐, 카쉐, 좌제 및 분산성 과립이 있다. 고체 담체는 희석제, 향미제, 가용화제, 윤활제, 현탁제, 결합제, 보존제, 정제 붕해제, 또는 캡슐화 물질로도 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다.

[0874] 분말에서, 담체는 미분된 활성 성분과의 혼합물로 존재하는 미분된 고체이다.

[0875] 정제에서, 활성 성분을 필요한 결합 능력을 가진 담체와 적합한 비율로 혼합하고, 목적하는 형태 및 크기로 압축한다.

[0876] 분말 및 정제는 다양한 백분율 양의 활성 화합물을 함유할 수 있다. 분말 또는 정제 중에서의 대표적인 양은 0.5 내지 약 90%의 활성 화합물을 함유할 수 있지만, 기술자는 이러한 범위를 벗어나는 양이 필요한 경우를 알 것이다. 분말 및 정제를 위한 적합한 담체는 탄산마그네슘, 스테아르산마그네슘, 활석, 당, 락토스, 펙틴, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 트래거캔스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등이다. 용어 "제제"는 담체가 있거나 없는 활성 성분을 담체로 둘러싸서 그와 회합되게 하는 담체로서 캡슐화 물질로 활성 화합물을 제형화하는 것을 포함하는 것으로 의도된다. 유사하게, 카쉐 및 로젠지가 포함된다. 정제, 분말, 캡슐, 환제, 카쉐 및 로젠지가 경구 투여에 적합한 고체 형태로 사용될 수 있다.

[0877] 좌제의 제조를 위해, 저융점 왁스, 예컨대 지방산 글리세라이드 또는 코코아 버터의 혼합물을 먼저 용융시키고, 거기에 활성 성분을 균일하게 분산시킨다. 이어서, 용융된 균질 혼합물을 편리한 크기의 금형에 붓고, 냉각시켜 고화시킨다.

[0878] 질 투여에 적합한 제형은 활성 성분 이외에 당업계에 적절한 것으로 공지된 담체를 함유하는 패서리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 발포체 또는 스프레이로서 제시될 수 있다.

[0879] 액체 형태 제형으로는 용액, 현탁액 및 에멀젼, 예를 들면 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액이 있다. 예를 들면, 비경구 주사 액체 제제는 폴리에틸렌 글리콜 수용액 중의 용액으로서 제형화될 수 있다. 주사가능한 제제, 예를 들면 멸균 주사가능한 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들면 1,3-부탄디올 중의 용액으로서 제형화될 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에서 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균성 경화유는 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해, 임의의 블랜드 경화유, 예컨대 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 사용할 수 있다. 또한, 주사가능한 제제에 지방산, 예컨대 올레산을 사용할 수 있다.

[0880] 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 비경구 투여 (예를 들면, 주사, 예를 들면 볼루스 주입 또는 연속 주입에 의해)를 위해 제형화될 수 있으며, 보존제가 첨가된 앰풀, 예비-충전 시린지, 소용적 주입기 또는 다중-투여 용기 중의 단위 투여 형태로 제시될 수 있다. 제약 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액, 또는 에멀젼과 같은 형태를 가질 수 있으며, 제형화제, 예컨대 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용전에 적합한 비히클, 예를 들면 멸균성의 발열원-무함유 물과 재구성하기 위해, 멸균 고체의 무균성 단리에 의해 또는 용액으로부터의 동결건조에 의해 수득되는 분말 형태일 수 있다.

[0881] 경구 사용에 적합한 수성 제형은 활성 성분을 물에 용해 또는 현탁시키고, 목적에 따라 적합한 착색제, 향미제,

안정화제 및 증점제를 첨가함으로써 제조될 수 있다.

[0882] 경구 사용에 적합한 수성 현탁액은 미분된 활성 성분을 점성 물질, 예컨대 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 또는 다른 널리 공지된 현탁제와 함께 물에 분산시킴으로써 제조할 수 있다.

[0883] 또한, 사용하기 직전에 경구 투여를 위한 액체 형태 제제로 전환되도록 의도된 고체 형태 제제가 포함된다. 이러한 액체 형태에는 용액, 현탁액 및 에멀젼이 포함된다. 이들 제제는 활성 성분 이외에도, 착색제, 향미제, 안정화제, 완충액, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.

[0884] 표피로의 국소 투여를 위해, 본 발명에 따른 화합물을 연고, 크림 또는 로션으로서 또는 경피 패치로서 제형화할 수 있다.

[0885] 연고 및 크림은 예를 들면 수성 또는 유성 베이스를 이용하여 적합한 증점제 및/또는 겔화제를 첨가하여 제형화될 수 있다. 로션 수성 또는 유성 베이스를 이용하여 제형화될 수 있으며, 일반적으로 하나 이상의 유화제, 안정화제, 분산제, 현탁제, 증점제, 또는 착색제를 함유할 것이다.

[0886] 입으로의 국소 투여에 적합한 제형으로는 향미 베이스, 보통 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스 중에 활성 성분을 포함하는 로젠지; 비활성 베이스, 예컨대 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아 중에 활성 성분을 포함하는 파스틸제; 및 적합한 액체 담체 중에 활성 성분을 포함하는 구강세정제가 있다.

[0887] 용액 또는 현탁액을 통상적인 수단에 의해, 예를 들면 점적기, 피펫 또는 스프레이를 사용하여 비강에 직접 적용한다. 상기 제형은 단일 또는 다중-투여 형태로 제공될 수 있다. 점적기 또는 피펫의 다중-투여 형태의 경우, 이는 환자가 적절한 예정된 부피의 용액 또는 현탁액을 투여함으로써 달성될 수 있다. 스프레이의 경우, 이는 예를 들어 계량식 분무화 스프레이 펌프를 이용하여 달성될 수 있다.

[0888] 호흡관으로의 투여는 또한 활성 성분이 적합한 추진제와 함께 가압식 팩으로 제공되는 에어로졸 제형에 의해 달성될 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 그를 포함하는 제약 조성물이 에어로졸로서, 예를 들면 비강 에어로졸로서 또는 흡입에 의해 투여되는 경우, 이는 예를 들면 스프레이, 네불라이저, 펌프 네불라이저, 흡입 장치, 계량식 흡입기 또는 건조 분말 흡입기를 이용하여 수행될 수 있다. 본 발명의 화합물을 에어로졸로서 투여하기 위한 제약 형태는 당업자에게 널리 공지된 공정에 의해 제조될 수 있다. 그의 제조를 위해, 예를 들면 물, 물/알코올 혼합물 또는 적합한 식염수 용액 중 본 발명의 화합물의 용액 또는 분산액을 통상적인 첨가제, 예를 들면 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률 증가를 위한 흡수 향상제, 가용화제, 분산제 등, 및 적절한 경우 통상적인 추진제, 예를 들면 이산화탄소, CFC, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 또는 디클로로테트라플루오로에탄 등과 함께 사용할 수 있다. 편리하게는, 에어로졸은 또한 계면활성제, 예컨대 레시틴을 함유할 수 있다. 약물의 투여량은 계량식 밸브를 제공함으로써 제어될 수 있다.

[0889] 호흡관으로 투여하기 위해 위도된 제형, 예컨대 비강내 제형에서, 화합물은 일반적으로 예를 들면 약 10 ㎛ 이하의 작은 입도를 가질 것이다. 이러한 입도는 당업계에 공지된 수단에 의해, 예를 들면 미세화에 의해 수득될 수 있다. 목적에 따라, 활성 성분의 지연 방출을 제공하도록 적합화된 제형이 사용될 수 있다.

[0890] 대안적으로, 활성 성분은 건조 분말, 예컨대 적합한 분말 베이스, 예컨대 락토스, 전분, 전분 유도체, 예컨대 히드록시프로필메틸 셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈 (PVP) 중의 화합물의 분말 믹스의 형태로 제공될 수 있다. 편리하게는, 분말 담체는 비강에서 겔을 형성할 것이다. 분말 조성물은 분말이 흡입제에 의해 투여될 수 있는 단위 투여 형태로, 예를 들면 캡슐 또는 카트리지, 예를 들면 젤라틴, 또는 블리스터 팩으로 제시될 수 있다.

[0891] 제약 제형은 바람직하게는 단위 투여 형태를 갖는다. 이러한 형태에서, 상기 제제는 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여량으로 세분된다. 단위 투여 형태는 구분된 양의 제제를 함유하는 포장된 제제, 예컨대 패킷화 정제, 캡슐, 및 바이알 또는 앰풀 중의 분말일 수 있다. 또한, 단위 투여 형태는 캡슐, 정제, 카쉐, 또는 로젠지 자체일 수 있거나, 또는 이들 중 임의의 것이 적절한 개수로 포장된 형태일 수 있다.

[0892] 경구 투여를 위한 정제 또는 캡슐, 및 정맥내 투여를 위한 액체가 바람직한 조성물이다.

[0893] 본 발명에 따른 화합물은 임의로 제약상 허용되는 염, 예컨대 제약상 허용되는 비독성 산, 예컨대 무기산 및 유기산으로부터 제조된 제약상 허용되는 산 부가염으로서 존재할 수 있다. 대표적인 산으로는, 이들로 한정되지는 않지만, 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포술폰산, 시트르산, 에텐술폰산, 디클로로아세트산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술폰산, 무크산, 질산, 옥살산, 파모산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, 옥살산, p-톨루엔술폰산

등이 있다. 카르복실산 관능기를 함유하는 본 발명의 특정 화합물은 임의로 비독성의 제약상 허용되는 금속 양이온, 및 유기 염기로부터 유래된 양이온을 함유하는 제약상 허용되는 염으로서 존재할 수 있다. 대표적인 금속으로는, 이들로 한정되지는 않지만, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 등이 있다. 몇몇 실시양태에서, 제약상 허용되는 금속은 나트륨이 있다. 대표적인 유기 염기로는, 이들로 한정되지는 않지만, 벤자틴 (N^1,N^2-디벤질에탄-1,2-디아민), 클로로프로카인 (2-(디에틸아미노)에틸 4-(클로로아미노)벤조에이트), 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 ((2R,3R,4R,5S)-6-(메틸아미노)헥산-1,2,3,4,5-펜탄올), 프로카인 (2-(디에틸아미노)에틸 4-아미노벤조에이트) 등이 있다. 특정한 제약상 허용되는 염은 문헌 [Berge, *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977)]에 열거되어 있으며, 상기 문헌은 그의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0894] 본 발명의 실시양태는

[0895] 나트륨 2-(((1r,4r)-4-((디페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트;

[0896] 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트;

[0897] 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트;

[0898] 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트;

[0899] 마그네슘 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트;

[0900] 칼륨 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트; 및

[0901] 칼슘 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트

[0902] 로부터 선택된 하나 이상의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 용매화물 및 수화물의 모든 조합을 포함한다.

[0903] 산 부가염은 화합물 합성의 직접적인 생성물로서 수득될 수 있다. 대안적으로, 유리 염기를 적절한 산을 함유하는 적합한 용매에 용해시키고, 용매를 증발시킴으로서 염을 단리하거나, 또는 염과 용매를 달리 분리할 수 있다. 본 발명의 화합물은 당업자에게 공지된 방법을 이용하여 표준 저분자량 용매와 함께 용매화물을 형성할 수 있다.

[0904] 본 발명의 화합물은 "전구약물"로 전환될 수 있다. 용어 "전구약물"은 당업계에 공지된 특정한 화학적 기로 변형된 화합물을 나타내며, 개체에게 투여시, 이들 기는 생물학적으로 변형되어 모 화합물을 제공한다. 따라서, 전구약물은 화합물의 특성을 변경 또는 제거하기 위해 일시적인 방식으로 사용된 하나 이상의 특정한 비독성 보호기를 함유하는 본 발명의 화합물로서 비추어질 수 있다. 일반적인 한 측면에서, "전구약물" 접근법을 이용하여, 경구 흡수를 용이하게 한다. 철저한 논의는 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series] 및 [*Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공되어 있으며, 상기 두 문헌은 그들의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0905] 본 발명의 실시양태는 본원에 개시된 임의의 화합물 실시양태에 따른 하나 이상의 화합물을 본원에 기재된 하나 이상의 공지된 제약 작용제와 함께 제약상 허용되는 담체와 혼합하는 것을 포함하는, "조합-요법"을 위한 제약 조성물의 제조 방법을 포함한다.

[0906] PGI2 수용체 조절제를 제약 조성물에서 활성 성분으로 사용하는 경우, 이들이 인간에서 뿐만 아니라 다른 비-인간 포유동물에서의 사용을 위해 의도됨을 주목한다. 실제로, 동물 건강 관리 분야에서는 최근, 반려 동물 (예를 들면, 고양이, 개 등) 및 가축 (예를 들면, 소, 닭, 어류 등)에서의 PGI2-관련 질환 또는 장애의 치료를 위해 PGI2 수용체 조절제와 같은 활성 작용제의 사용이 고려되어야 하는 것으로 진전되었다. 당업자는 이러한 상황에서 이러한 화합물의 유용성을 용이하게 신뢰한다.

[0907] **수화물 및 용매화물**

[0908] 문구 "제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물"이 본원의 특정한 화학식과 관련하여 사용된 경우, 이는 특정한 화학식의 화합물의 용매화물 및/또는 수화물, 특정한 화학식의 화합물의 제약상 허용되는 염 뿐만 아니라, 특정한 화학식의 화합물의 제약상 허용되는 염의 용매화물 및/또는 수화물을 포함하는 것으로 의도됨을 이해해야 한다. 또한, 당업자는 수화물이 용매화물의 하위 군임을 이해한다.

[0909] 본 발명의 화합물은 다양한 경구 및 비경구 투여 형태로 투여될 수 있다. 하기 투여 형태가 활성 성분으로서

본 발명의 화합물 또는 제약상 허용되는 염, 또는 그의 용매화물 또는 수화물을 포함할 수 있음이 당업자에게 자명할 것이다. 게다가, 본 발명의 화합물 및 그의 염의 다양한 수화물 및 용매화물이 제약 조성물의 제조에 중간체로서 사용될 것이다. 본원에 언급된 것 이외의 적합한 수화물 및 용매화물을 제조 및 확인하는 전형적인 절차는 당업자에게 널리 공지되어 있으며, 예를 들면 문헌 [pages 202-209 of K.J. Guillory,"Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids," in: *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, ed. Harry G. Brittan, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999]을 참조하며, 상기 문헌은 그의 전문이 본원에 참고로 포함된다. 따라서, 본 발명의 한 측면은 당업계에 공지된 방법, 예컨대 열무게 분석 (TGA), TGA-질량 분석법, TGA-적외선 분광분석법, 분말 X-선 회절 (PXRD), 칼 피셔(Karl Fisher) 적정, 고해상도 X-선 회절 등에 의해 단리 및 특징분석될 수 있는, 본원에 기재된 본 발명의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염의 수화물 및 용매화물에 관한 것이다. 통상적인 방식으로 용매화물 및 수화물을 확인하기 위한 신속하고 효율적인 서비스를 제공하는 몇몇 상업적인 실체가 있다. 이러한 서비스를 제공하는 예시적인 회사로는 윌밍턴 파마테크(Wilmington PharmaTech, 델라웨어주 윌밍턴 소재), 아반티움 테크놀로지즈(Avantium Technologies, 암스테르담 소재) 및 앱튜이트(Aptuit, 코네티컷주 그린위치 소재)가 있다.

[0910] 본 발명의 실시양태는

[0911] 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 수화물;

[0912] 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 수화물;

[0913] 마그네슘 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 이소프로판올 용매화물;

[0914] 칼륨 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 이소프로판올 용매화물; 및

[0915] 칼슘 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 이소프로판올 용매화물

[0916] 로부터 선택된 하나 이상의 용매화물 또는 수화물의 모든 조합을 포함한다.

[0917] 본 발명의 화합물의 특정 용매화물 및 수화물은 실시예 1.107 내지 1.111에 기재되어 있다.

[0918] **결정 형태**

[0919] 본 발명의 추가의 측면은 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (화합물 22의 나트륨염)의 결정 형태 (형태 1)에 관한 것이다. 화합물 22의 나트륨염의 형태 1은 예를 들면 시차 주사 열량측정 (DSC), X-선 분말 회절 (PXRD), 및 다른 고체 상태 방법과 관련하여 그의 독특한 고체 상태 특징에 의해 확인될 수 있다. 결정 형태의 물 또는 용매 함량에 대한 추가의 특징은 예를 들면 열무게 분석 (TGA), DSC 등 중 임의의 방법에 의해 측정될 수 있다. DSC의 경우, 관찰된 온도가 샘플의 순도, 온도 변화율 뿐만 아니라, 샘플 제조 기술 및 사용된 특정한 장비에 따라 좌우될 것임이 공지되어 있다. 따라서, DSC 열분석도와 관련하여 본원에 기록된 값은 ± 약 6℃만큼 변할 수 있다. DSC 열분석도와 관련하여 본원에 기록된 값은 또한 ± 약 20 J/g 만큼 변할 수 있다. PXRD의 경우, 피크의 상대 강도는 샘플 제조 기술, 샘플 탑재 절차 및 사용된 특정한 장비에 따라 달라질 수 있다. 게다가, 장비 변이 및 다른 인자는 종종 2Θ 값에 영향을 줄 수 있다. 따라서, 회절 패턴의 피크 배치는 ± 약 0.2 ° 2Θ만큼 변할 수 있다. TGA의 경우, 본원에 기록된 특징은 ± 약 5℃만큼 변할 수 있다. 본원에 기록된 TGA 특징 또한 예를 들면 샘플 변이로 인해 ± 약 2% 중량차만큼 변할 수 있다. 결정 형태의 흡습성에 대한 추가의 특징은 예를 들면 동적 증기 흡착 (DVS)에 의해 측정될 수 있다. 본원에 기록된 DVS 특징은 ± 약 5% 상대 습도만큼 변할 수 있다. 본원에 기록된 DVS 특징은 또한 ± 약 5% 중량차만큼 변할 수 있다. 화합물 22의 나트륨염의 형태 1의 물리적 특성은 하기 표 1에 요약되어 있다.

[0920] <표 1>

	화합물 22 의 나트륨 염 (형태 1)
TGA	도 11: 약 200 °C 미만에서 < 0.1% 중량 손실
DSC	도 11: 외삽된 개시 온도: 243 °C; 흡열 피크 온도: 245 °C (최대); 관련 열 유량 105 J/g
PXRD	도 9: 6.1, 7.5, 9.6, 12.3, 14.5, 19.4, 20.0, 22.1, 23.1 및 23.9 °2θ에서 ≥ 10% 상대 강도의 피크
DVS	도 10: 90% 상대 습도에서 < 0.25%의 흡수율

[0921]

[0922] TGA 데이타에서 관찰된 소량의 중량 손실은, 화합물 22의 나트륨염의 형태 1이 무수의 비-용매화된 결정 형태임을 시사한다. DSC 열분석도는 약 243℃에서 개시된 용융 흡열을 추가로 나타낸다.

[0923] 화합물 22의 나트륨염의 형태 1의 결정 형태에 대한 DVS 데이타는 90% 상대 습도에서 0.25% 미만의 흡수율로 낮은 흡습성을 나타낸다.

[0924] 화합물 22의 나트륨염의 형태 1에 대한 특정 X-선 분말 회절 피크는 하기 표 2에 도시되어 있다.

[0925] <표 2>

화합물 22 의 나트륨 염 (형태 1) 10% 이상의 상대 강도를 갖는 PXRD 피크 (°2θ)	
피크 위치 (°2θ)	상대 강도 (%)
6.1	65
7.5	32
9.6	11
12.3	14
14.5	15
19.4	27
20.0	100
22.1	29
23.1	16
23.9	31

[0926]

[0927] 본 발명의 한 측면은 약 20.0 (2Θ)에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 결정 형태 (형태 1)에 관한 것이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 결정 형태는 약 6.1 ° (2Θ)에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 상기 결정 형태는 약 20.0 ° 및 약 6.1 ° (2Θ)에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 상기 결정 형태는 약 20.0 ° 및 약 7.5 ° (2Θ)에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 상기 결정 형태는 약 20.0 °, 약 6.1 °, 및 약 7.5 ° (2Θ)에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 상기 결정 형태는 약 20.0 °, 약 6.1 °, 약 7.5 °, 약 23.9 °, 약 22.1 °, 약 19.4 °, 약 23.1 ° 및 약 14.5 (2Θ)에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 상기 결정 형태는 약 20.0 °, 약 6.1 °, 약 7.5 °, 약 23.9 °, 약 22.1 °, 약 19.4 °, 약 23.1 °, 약 14.5 °, 약 12.3 ° 및 약 9.6 ° (2Θ)에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다. 더욱 추가의 실시양태에서, 상기 결정 형태는 실질적으로 도 9에 도시된 것과 같은 X-선 분말 회절 패턴을 가지며, 여기서 "실질적으로"는 기록된 피크가 약 ± 0.2 ° 2Θ만큼 변할 수 있음을 의미한다.

[0928] 몇몇 실시양태에서, 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 결정 형태 (형태 1)는 약 235℃ 내지 약 250℃에서의 외삽된 개시 온도로 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 열분석도를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 상기 결정 형태는 약 243℃에서의 외삽된 개시 온도로 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 열분석도를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 상기 결정 형태는 약 237℃ 내지 약 252℃에서의 피크 온도로 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 열분석도를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 상기

결정 형태는 약 245℃에서의 피크 온도로 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 열분석도를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 상기 결정 형태는 약 105 J/g의 관련 열 유량으로 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 열분석도를 갖는다. 추가의 실시양태에서, 상기 결정 형태는 실질적으로 도 11에 도시된 것과 같은 시차 주사 열량측정 열분석도를 가지며, 여기서 "실질적으로"는 기록된 DSC 특징이 약 ± 4℃만큼 변할 수 있음을 의미한다.

[0929] 몇몇 실시양태에서, 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 결정 형태 (형태 1)는 실질적으로 도 10에 도시된 것과 같은 동적 증기 흡착 프로파일을 가지며, 여기서 "실질적으로"는 기록된 DVS 특징이 약 ± 5% 상대 습도만큼 변할 수 있음을 의미한다.

[0930] 몇몇 실시양태에서, 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 결정 형태 (형태 1)는 실질적으로 도 11에 도시된 것과 같은 열무게 분석 프로파일을 가지며, 여기서 "실질적으로"는 기록된 TGA 특징이 약 ± 5℃만큼 변할 수 있음을 의미한다.

[0931] 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (본원에 기재된 화합물 22의 나트륨염)의 결정 형태 (형태 1)는 결정성 다형체의 제조에 대해 당업계에 공지된 적합한 절차에 의해 제조될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 22의 나트륨염의 형태 1은 실시예 1.106에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 22의 나트륨염의 형태 1은 형태 1 이외의 하나 이상의 결정 형태를 함유하는 화합물 22의 결정성 나트륨염을 가열함으로써 제조될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 22의 나트륨염의 형태 1은 화합물 22의 나트륨염의 형태 1 이외의 하나 이상의 결정 형태를 함유하는 화합물 22의 결정성 나트륨염을 재결정화시킴으로써 제조될 수 있다.

[0932] 본 발명의 추가의 측면은 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 22)의 결정 형태에 관한 것이다. 본 발명의 화합물 22의 결정 형태는 예를 들면 시차 주사 열량측정 (DSC), X-선 분말 회절 (PXRD), 및 다른 고체 상태 방법과 관련하여 그의 독특한 고체 상태 특징에 의해 확인될 수 있다. 결정 형태의 물 또는 용매 함량에 대한 추가의 특징은 예를 들면 열무게 분석 (TGA), DSC 등 중 임의의 방법에 의해 측정될 수 있다. DSC의 경우, 관찰된 온도가 샘플의 순도, 온도 변화율 뿐만 아니라, 샘플 제조 기술 및 사용된 특정한 장비에 따라 좌우될 것임이 공지되어 있다. 따라서, DSC 열분석도와 관련하여 본원에 기록된 값은 ± 약 6℃만큼 변할 수 있다. DSC 열분석도와 관련하여 본원에 기록된 값은 또한 ± 약 20 J/g만큼 변할 수 있다. PXRD의 경우, 피크의 상대 강도는 샘플 제조 기술, 샘플 탑재 절차 및 사용된 특정한 장비에 따라 달라질 수 있다. 게다가, 장비 변이 및 다른 인자는 종종 2Θ 값에 영향을 줄 수 있다. 따라서, 회절 패턴의 피크 배치는 ± 약 0.2 ° 2Θ만큼 변할 수 있다. TGA의 경우, 본원에 기록된 특징은 ± 약 5℃만큼 변할 수 있다. 본원에 기록된 TGA 특징 또한 예를 들면 샘플 변이로 인해 ± 약 2% 중량차만큼 변할 수 있다. 결정 형태의 흡습성에 대한 추가의 특징은 예를 들면 동적 증기 흡착 (DVS)에 의해 측정될 수 있다. 본 발명의 화합물 22의 결정 형태의 물리적 특성은 하기 표 3에 요약되어 있다.

[0933] <표 3>

	화합물 22 의 결정 형태
TGA	도 26: 약 128 °C 미만에서 유의하지 않은 중량 손실
DSC	도 26: 외삽된 개시 온도: 128 °C; 흡열 피크 온도: 129 °C (최대); 관련 열 유량 109 J/g
PXRD	도 27: 8.9, 10.8, 11.9, 15.2, 16.4, 16.9, 18.9, 20.3, 20.7 및 21.5 °2θ에서 ≥ 8% 상대 강도의 피크

[0934]

[0935] TGA 데이타에서 관찰된 유의하지 않은 중량 손실은, 본 발명의 화합물 22의 결정 형태가 무수의 비-용매화된 결정 형태임을 시사한다. DSC 열분석도는 약 128℃에서 개시된 용융 흡열을 추가로 나타낸다.

[0936] 본 발명의 화합물 22의 결정 형태의 특정 X-선 분말 회절 피크는 하기 표 4에 도시되어 있다.

[0937] <표 4>

화합물 22 결정 형태 8% 이상의 상대 강도를 갖는 PXRD 피크 (°2θ)	
피크 위치 (°2θ)	상대 강도 (%)
8.9	8
10.8	19
11.9	29
15.2	9
16.4	49
16.8	63
18.9	84
20.3	34
20.7	62
21.5	100

[0938]

[0939] 본 발명의 한 측면은 약 21.5 (2Θ)에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 결정 형태에 관한 것이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 결정 형태는 약 18.9 ° (2Θ)에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 상기 결정 형태는 약 21.5 ° 및 약 18.9 ° (2Θ)에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 상기 결정 형태는 약 21.5 ° 및 약 20.7 ° (2Θ)에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 상기 결정 형태는 약 21.5 ° , 약 18.9 ° , 및 약 20.7 ° (2Θ)에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 상기 결정 형태는 약 21.5 ° , 약 18.9 ° , 약 20.7 ° , 약 16.9 ° , 약 16.4 ° , 약 20.3 ° , 약 11.9 ° 및 약 10.8 (2Θ)에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 상기 결정 형태는 약 18.9 ° , 약 20.7 ° , 약 16.9 ° , 약 16.4 ° , 약 20.3 ° , 약 11.9 ° , 약 10.8 ° , 약 15.2 ° 및 약 8.9 ° (2Θ)에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다. 더욱 추가의 실시양태에서, 상기 결정 형태는 실질적으로 도 27에 도시된 것과 같은 X-선 분말 회절 패턴을 가지며, 여기서 "실질적으로"는 기록된 피크가 약 ± 0.2 ° 2Θ만큼 변할 수 있음을 의미한다.

[0940] 몇몇 실시양태에서, 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 결정 형태는 약 120℃ 내지 약 135℃에서의 외삽된 개시 온도로 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 열분석도를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 상기 결정 형태는 약 128℃에서의 외삽된 개시 온도로 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 열분석도를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 상기 결정 형태는 약 121℃ 내지 약 136℃에서의 피크 온도로 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 열분석도를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 상기 결정 형태는 약 129℃에서의 피크 온도로 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 열분석도를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 상기 결정 형태는 약 109 J/g의 관련 열 유량으로 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 열분석도를 갖는다. 추가의 실시양태에서, 상기 결정 형태는 실질적으로 도 26에 도시된 것과 같은 시차 주사 열량측정 열분석도를 가지며, 여기서 "실질적으로"는 기록된 DSC 특징이 약 ± 4℃만큼 변할 수 있음을 의미한다.

[0941] 몇몇 실시양태에서, 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 결정 형태는 실질적으로 도 28에 도시된 것과 같은 열무게 분석 프로파일을 가지며, 여기서 "실질적으로"는 기록된 TGA 특징이 약 ± 5℃만큼 변할 수 있음을 의미한다.

[0942] 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (본원에 기재된 화합물 22)의 결정 형태는 결정성 다형체의 제조에 대해 당업계에 공지된 적합한 절차에 의해 제조될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물 22의 결정 형태는 실시예 1.115에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물 22의 결정 형태는 본 발명의 화합물 22의 결정 형태 이외의 하나 이상의 결정 형태를 함유하는 결정성 화합물 22를 가열함으로써 제조될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물 22의 결정 형태는 본 발명의 화합물 22의 결정 형태 이외의 하나 이상의 결정 형태를 함유하는 결절성 화합물 22를 재결정화시킴으로써 제조될 수 있다.

[0943] **본 발명의 결정 형태를 함유하는 조성물**

[0944] 본 발명은 추가로 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (본원에 기재된 화합물 22의 나트륨염)의 결정 형태 (형태 1)를 함유하는 조성물을 제공한다.

[0945] 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 화합물 22의 나트륨염의 형태 1을 적어도 약 1, 약 5, 약 10, 약 20,

약 30, 또는 약 40 중량% 포함한다.

[0946] 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 화합물 22의 나트륨염의 형태 1을 적어도 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 95, 약 96, 약 97, 약 98, 또는 약 99 중량% 포함한다.

[0947] 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 화합물 22의 나트륨염의 형태 1 및 제약상 허용되는 담체를 포함한다.

[0948] 본 발명은 추가로 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (본원에 기재된 화합물 22)의 결정 형태를 함유하는 조성물을 제공한다.

[0949] 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 본 발명의 화합물 22의 결정 형태를 적어도 약 1, 약 5, 약 10, 약 20, 약 30, 또는 약 40 중량% 포함한다.

[0950] 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 본 발명의 화합물 22의 결정 형태를 적어도 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 95, 약 96, 약 97, 약 98, 또는 약 99 중량% 포함한다.

[0951] 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 본 발명의 화합물 22의 결정 형태 및 제약상 허용되는 담체를 포함한다.

[0952] **본 발명의 공정**

[0953] 본 발명은 특히 폐 동맥 고혈압 (PAH); 특발성 PAH; 가족성 PAH; 콜라겐 혈관 질환, 선천성 심장 질환, 문맥성 고혈압, HIV 감염, 약물 또는 독소의 섭취, 유전성 출혈성 모세혈관 확장증, 비장절제술, 폐 정맥-폐색성 질환 (PVOD) 또는 폐 모세혈관종 (PCH)과 연관된 PAH; 유의한 정맥 또는 모세혈관 개입과 연관된 PAH; 혈소판 응집; 관상 동맥 질환; 심근경색증; 일과성 허혈성 발작; 협심증; 뇌졸중; 허혈-재관류 손상; 재협착; 심방세동; 혈관성형술 또는 관상 우회 수술 개체에서 혈병 형성 또는 심방세동으로 고통받는 개체; 아테롬성 혈전증; 천식 또는 그의 증상; 당뇨병-관련 장애, 예컨대 당뇨병성 말초 신경병증, 당뇨병성 신병증 또는 당뇨병성 망막증; 녹내장, 또는 비정상적인 안내압을 가진 눈의 다른 질환; 고혈압; 염증; 건선; 건선성 관절염; 류마티스성 관절염; 크론 질환; 이식거부; 다발성 경화증; 전신성 홍반성 루푸스 (SLE); 궤양성 대장염; 아테롬성 동맥경화증; 여드름; 제1형 당뇨병; 제2형 당뇨병; 패혈증; 및 만성 폐쇄성 폐 장애 (COPD)의 치료에 유용한 시클로헥산 유도체의 제조를 위한 공정 및 중간체에 관한 것이다.

[0954] 본원에 기재된 공정은 당업자에게 공지된 임의의 적합한 방법에 따라 모니터링될 수 있다. 예를 들면, 생성물 형성은 분광학적 수단, 예컨대 핵 자기 공명 분광분석법 (예를 들면, ^{1}H 또는 ^{13}C), 적외선 분광분석법, 분광광도법 (예를 들면, UV-가시성), 또는 질량 분석법, 또는 크로마토그래피, 예컨대 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 또는 박층 크로마토그래피에 의해 모니터링될 수 있다.

[0955] 몇몇 실시양태에서, 화합물의 제조는 다양한 화학적 기의 보호 및 탈보호를 포함할 수 있다. 보호 및 탈보호의 필요성, 및 적절한 보호기의 선택은 당업자에 의해 용이하게 모니터링될 수 있다. 보호기의 화학은 예를 들면 문헌 [Greene and Wuts,*Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, 1999]에서 확인할 수 있으며, 상기 문헌은 그의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0956] 본원에 기재된 공정의 반응은 유기 합성 분야의 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있는 적합한 용매 중에서 수행할 수 있다. 적합한 용매는 반응이 수행되는 온도에서, 예를 들면 용매의 빙점 내지 용매의 비점의 범위일 수 있는 온도에서 출발 물질 (반응물), 중간체, 또는 생성물과 실질적으로 비반응성일 수 있다. 주어진 반응을 하나의 용매 중에서 또는 하나 초과의 용매의 혼합물 중에서 수행할 수 있다. 특정한 반응 단계에 따라, 특정한 반응 단계에 적합한 용매를 선택할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 반응을 시약 중 적어도 하나가 액체 또는 기체인 경우에서와 같이 용매의 부재하에 수행할 수 있다.

[0957] 적합한 용매로는 할로겐화된 용매, 예컨대 사염화탄소, 브로모디클로로메탄, 디브로모클로로메탄, 브로모포름, 클로로포름, 브로모클로로메탄, 디브로모메탄, 부틸 클로라이드, 디클로로메탄, 테트라클로로에틸렌, 트리클로로에틸렌, 1,1,1-트리클로로에탄, 1,1,2-트리클로로에탄, 1,1-디클로로에탄, 2-클로로프로판, 헥사플루오로벤젠, 1,2,4-트리클로로벤젠, o-디클로로벤젠, 클로로벤젠, 플루오로벤젠, 플루오로트리클로로메탄, 클로로트리플루오로메탄, 브로모트리플루오로메탄, 탄소 테트라플루오라이드, 디클로로플루오로메탄, 클로로디플루오로메탄, 트리플루오로메탄, 1,2-디클로로테트라플루오르에탄 및 헥사플루오로에탄이 있다.

[0958] 적합한 에테르 용매로는 디메톡시메탄, 테트라히드로푸란, 1,3-디옥산, 1,4-디옥산, 푸란, 디에틸 에테르, 에틸

렌 글리콜 디메틸 에테르, 에틸렌 글리콜 디에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 디에틸 에테르, 트리에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 아니솔, 또는 t-부틸 메틸 에테르가 있다.

[0959] 적합한 양성자성 용매로는 비제한적인 예로서 물, 메탄올, 에탄올, 2-니트로에탄올, 2-플루오로에탄올, 2,2,2-트리플루오로에탄올, 에틸렌 글리콜, 1-프로판올, 2-프로판올, 2-메톡시에탄올, 1-부탄올, 2-부탄올, i-부틸 알코올, t-부틸 알코올, 2-에톡시에탄올, 디에틸렌 글리콜, 1-, 2-, 또는 3- 펜탄올, 네오-펜틸 알코올, t-펜틸 알코올, 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 시클로헥산올, 벤질 알코올, 페놀, 또는 글리세롤이 있다.

[0960] 적합한 비양성자성 용매로는 비제한적인 예로서 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미디논, 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논, N-메틸피롤리디논, 포름아미드, N-메틸아세트아미드, N-메틸포름아미드, 아세토니트릴, 디메틸 술폭사이드, 프로피오니트릴, 에틸 포르메이트, 메틸 아세테이트, 헥사클로로아세톤, 아세톤, 에틸 메틸 케톤, 에틸 아세테이트, 술폴란, N,N-디메틸프로피온아미드, 테트라메틸우레아, 니트로메탄, 니트로벤젠, 또는 헥사메틸포스포르아미드가 있다.

[0961] 적합한 탄화수소 용매로는 벤젠, 시클로헥산, 펜탄, 헥산, 톨루엔, 시클로헵탄, 메틸시클로헥산, 헵탄, 에틸벤젠, o, m-, 또는 p-크실렌, 옥탄, 인단, 노난, 또는 나프탈렌이 있다.

[0962] 초임계 이산화탄소 또한 용매로서 사용될 수 있다.

[0963] 본원에 기재된 공정의 반응은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있는 적절한 온도에서 수행할 수 있다. 반응 온도는 예를 들면 시약 및 용매 (존재하는 경우)의 융점 및 비점, 반응의 열역학 (예를 들면, 강력한 발열 반응은 감소된 온도에서 수행할 필요가 있을 수 있음), 및 반응 속도론 (예를 들면, 고활성화 에너지 장벽은 승온을 필요로 할 수 있음)에 따라 좌우될 것이다.

[0964] 본원에 기재된 공정의 반응은 공기 중에서 또는 비활성 분위기하에 수행할 수 있다. 전형적으로는, 공기와 실질적으로 반응성인 시약 또는 생성물을 함유하는 반응은 당업자에게 널리 공지된 공기-감수성 합성 기술을 이용하여 수행할 수 있다.

[0965] 몇몇 실시양태에서, 화합물의 제조는 목적하는 반응, 또는 산 부가염과 같은 염 형태의 형성을 유효하게 하기 위해, 예를 들면 촉매하기 위해 산 또는 염기를 첨가하는 것을 포함할 수 있다.

[0966] 예시적인 산은 무기산 또는 유기산일 수 있다. 무기산으로는 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 및 질산이 있다. 유기산으로는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 부탄산, 메탄술폰산, p-톨루엔 술폰산, 벤젠술폰산, 프로피올산, 부티르산, 2-부틴산, 비닐 아세트산, 펜탄산, 헥산산, 헵탄산, 옥탄산, 노난산 및 데칸산이 있다.

[0967] 예시적인 염기로는 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산리튬, 탄산나트륨, 및 탄산칼륨이 있다. 몇몇 예시적인 강염기로는, 이들로 한정되지는 않지만, 수산화물, 알콕시드, 금속 아미드, 금속 수소화물, 금속 디알킬아미드 및 아릴아민이 있으며, 여기서 알콕시드에는 메틸, 에틸 및 t-부틸 옥사이드의 리튬, 나트륨 및 칼륨 염이 포함되고, 금속 아미드에는 나트륨 아미드, 칼륨 아미드 및 리튬 아미드가 포함되고, 금속 수소화물에는 수소화나트륨, 수소화칼륨 및 수소화리튬이 포함되고, 금속 디알킬아미드에는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, t-부틸, 트리메틸실릴 및 시클로헥실 치환된 아미드의 나트륨 및 칼륨 염이 포함된다.

[0968] 본원에 기재된 화합물은 비대칭일 수 있다 (예를 들면, 하나 이상의 입체중심을 가짐). 달리 언급하지 않는 한, 모든 입체이성질체, 예컨대 거울상이성질체 및 부분입체이성질체가 의도된다. 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미체 형태로 단리될 수 있다. 광학 활성 출발 물질로부터 광학 활성 형태를 제조하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 예컨대 라세미체 혼합물의 분할에 의해 또는 입체선택적인 합성에 의해 제조된다.

[0969] 본원에 기재된 공정은, 한 입체이성질체가 강화된 하나 이상의 키랄 시약으로 출발하는 임의의 주어진 반응이 한 입체이성질체가 또한 강화된 생성물을 형성하도록 입체선택적일 수 있다. 상기 반응은, 반응 생성물이 출발 물질에 존재하는 하나 이상의 키랄 중심을 실질적으로 보유하도록 수행될 수 있다. 상기 반응은 또한, 반응 생성물이 출발 물질에 존재하는 상응하는 키랄 중심과 실질적으로 반대인 키랄 중심을 함유하도록 수행될 수 있다.

[0970] 화합물의 라세미체 혼합물의 분할은 당업계에 공지된 임의의 수많은 방법에 의해 수행할 수 있다. 예시적인 방법으로는 광학 활성의 염-형성 유기산인 "키랄 분할성 산"을 이용하는 분별 재결정화 (예를 들면, 부분입체이성질체 염 분할)가 있다. 분별 재결정화 방법에 적합한 분할제는 예를 들면 광학 활성 산, 예컨대 D 및 L 형태의

타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디벤조일타르타르산, 만델산, 말산, 락트산 또는 다양한 광학 활성 캄포술폰산, 예컨대 β-캄포술폰산이다. 분별 결정화 방법에 적합한 다른 분할제로는 입체이성질체적으로 순수한 형태의 β-메틸벤질아민 (예를 들면, S 및 R 형태, 또는 부분입체이성질체적으로 순수한 형태), 2-페닐글리시놀, 노르에페드린, 에페드린, N-메틸에페드린, 시클로헥실에틸아민, 1,2-디아미노시클로헥산 등이 있다.

[0971] 라세미체 혼합물의 분할은 또한 광학 활성 분할제 (예를 들면, 디니트로벤조일페닐글리신)로 팩킹된 컬럼 상에서 용리시킴으로써 수행할 수 있다. 적합한 용리 용매 조성물은 당업자에 의해 결정될 수 있다.

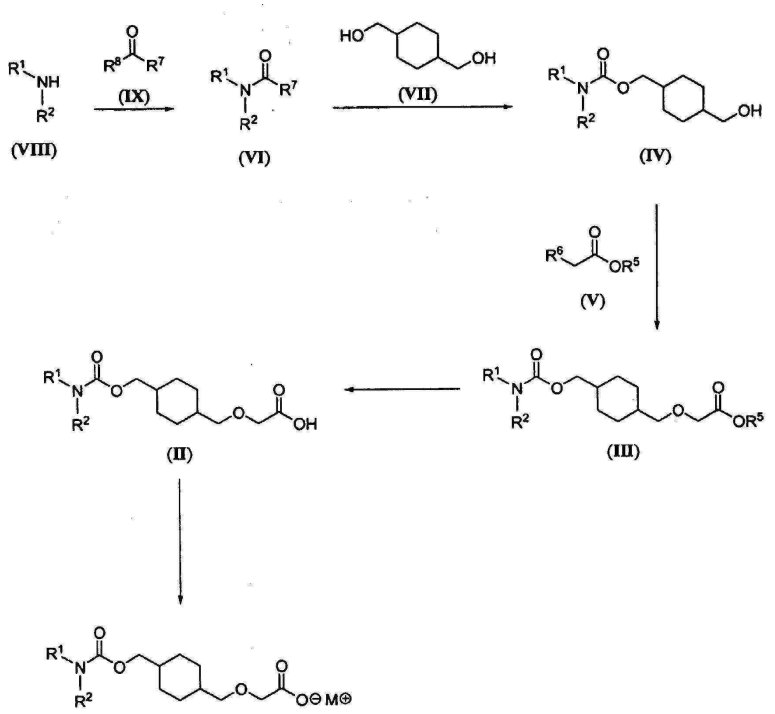
[0972] 본 발명의 화합물은 또한 중간체 또는 최종 화합물에 있는 원자의 모든 동위원소를 포함한다. 동위원소에는 원자 번호는 동일하지만 질량수는 상이한 이러한 원자가 포함된다. 예를 들면, 수소의 동위원소로는 삼중수소 및 중수소가 있다.

[0973] 본 발명의 화합물은 또한 호변이성질체 형태, 예컨대 케토-에놀 호변이성질체 등을 포함할 수 있다. 호변이성질체 형태는 적절한 치환에 의해 평형으로 있거나, 또는 한 형태로 입체적으로 고정되어 있을 수 있다.

[0974] 본원에 기재된 공정에 따라 화합물의 제조를 수행할 때, 보통의 단리 및 정제 작업, 예컨대 농축, 여과, 추출, 고상 추출, 재결정화, 크로마토그래피 등을 이용하여 목적하는 생성물을 단리할 수 있다.

[0975] 본 발명의 예시적인 공정 및 특정 중간체가 하기 반응식 I에 도시되며, 여기서 도시된 화합물의 각 치환기는 본원에 정의되어 있다.

[0976] <반응식 I>

[0977] 

[0978] 본 발명의 한 측면은 화학식 II, III, IV, V, VI, VII, VIII 및 IX의 화합물, 또는 그들의 염 형태를 포함하는 상기 반응식 I에 예시된 것과 같은 공정에 관한 것이며, 여기서

[0979] R^1은 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0980] R^2는 H, C_1-C_6 알킬 및 아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 아릴은 C_1-C_6 알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0981] R^5는 C_1-C_6 알킬이고;

[0982] R^6은 C_1-C_6 알킬아릴술포네이트, C_1-C_6 알킬술포네이트, 아릴술포네이트, C_1-C_6 할로알킬술포네이트 및 할로겐으로

부터 선택되고;

[0983] R^7은 제1 이탈기이고;

[0984] R^8은 제2 이탈기이고;

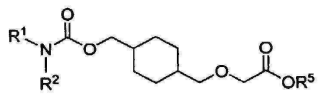
[0985] M^+는 금속 양이온, 또는 유기 염기로부터 유래된 양이온이다.

[0986] 명확성을 위해, 별도의 실시양태의 문맥으로 기재된 본 발명의 특정한 특징은 또한 단일 실시양태로 조합되어 제공될 수 있는 것으로 이해한다. 역으로, 간결성을 위해, 단일 실시양태의 문맥으로 기재된 본 발명의 다양한 특징은 또한 별도로 또는 임의의 적합한 하위 조합으로 제공될 수 있다. 본원에 기재된 일반적인 화학식, 예를 들면 예를 들면 (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) 및 (IX) 내에 함유된 가변기 (예를 들면, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 및 M)로 표현된 화학적 기와 관련된 실시양태의 모든 조합은, 각각의 모든 조합이 안정한 화합물 (즉, 단리되고, 특징분석되고, 생물학적 활성을 위해 시험될 수 있는 화합물)을 생성하는 화합물을 포함하는 정도로, 이러한 조합이 개별적으로 상술되어 인용된 것처럼 본 발명에 구체적으로 포함된다.

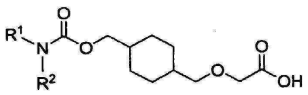
[0987] **가수분해 단계**

[0988] 본 발명은 특히 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 염 형태를 가수분해제와 반응시켜 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 염 형태를 형성하는 것을 포함하는, 화학식 II의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0989] <화학식 III>

[0990] 

[0991] <화학식 II>

[0992] 

[0993] 몇몇 실시양태에서, R^1은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 아릴이다.

[0994] 몇몇 실시양태에서, R^1은 F 또는 Cl로 임의로 치환된 아릴이다.

[0995] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-클로로페닐이다.

[0996] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-플루오로페닐이다.

[0997] 몇몇 실시양태에서, R^2는 C_1-C_6 알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 아릴이다.

[0998] 몇몇 실시양태에서, R^2는 페닐이다.

[0999] 몇몇 실시양태에서, R^5는 tert-부틸이다.

[1000] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-클로로페닐이고, R^2는 페닐이고, R^5는 tert-부틸이다.

[1001] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-플루오로페닐이고, R^2는 페닐이고, R^5는 tert-부틸이다.

[1002] 가수분해제는 당업자에 의해 용이하게 선택되는 임의의 적합한 시약일 수 있다. 가수분해제의 예로는 염기, 예컨대 수산화리튬 및 수산화나트륨; 산, 예컨대 염산, 트리플루오로아세트산 및 포름산; 리튬 염, 예컨대 LiBr, LiCl, $LiBF_4$, $LiCF_3CO_2$, $LiSO_4$, $LiNO_3$, $LiCF_3SO_3$ 및 리튬 프로판티올레이트; 및 친전자체, 예컨대 TMSI가 있다.

[1003] 몇몇 실시양태에서, 가수분해제는 염기이다.

[1004] 몇몇 실시양태에서, 가수분해제는 알칼리 금속 수산화물이다.

[1005] 몇몇 실시양태에서, 가수분해제는 수산화나트륨이다.

[1006] 화학식 III의 화합물과 가수분해제의 반응은 임의로 당업자에 의해 용이하게 선택되는 임의의 적합한 용매의 존재하에 수행할 수 있다. 예시적인 용매로는 극성 내지 중간 정도의 극성 용매 또는 고비점 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N,N-디메틸아세트아미드, 톨루엔, 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 테트라히드로푸란 및 N-메틸피롤리디논이 있다.

[1007] 몇몇 실시양태에서, 용매는 톨루엔을 포함한다.

[1008] 몇몇 실시양태에서, 용매는 톨루엔 및 물의 혼합물을 포함한다.

[1009] 몇몇 실시양태에서, 용매는 대략 동일한 중량부의 톨루엔 및 물의 혼합물을 포함한다.

[1010] 화학식 III의 화합물과 가수분해제의 반응은 당업자에 의해 용이하게 선택되는 임의의 적합한 온도에서 수행할 수 있다.

[1011] 몇몇 실시양태에서, 약 20℃ 내지 약 90℃의 온도에서 반응을 수행한다.

[1012] 몇몇 실시양태에서, 약 30℃ 내지 약 80℃의 온도에서 반응을 수행한다.

[1013] 몇몇 실시양태에서, 약 40℃ 내지 약 70℃의 온도에서 반응을 수행한다.

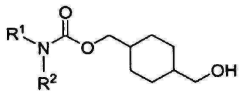
[1014] 몇몇 실시양태에서, 약 50℃ 내지 약 60℃의 온도에서 반응을 수행한다.

[1015] 화학식 III의 화합물과 가수분해제의 반응은 임의로 염기의 존재하에 화학식 IV의 화합물과 화학식 V의 화합물을 반응시켜 화학식 III의 화합물을 형성한 후, 화학식 III의 화합물을 실질적으로 정제하지 않고 동일계 내에서 수행할 수 있다.

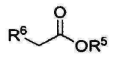
[1016] **알킬화 단계**

[1017] 본 발명은 추가로 염기의 존재하에 하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 염 형태를 하기 화학식 V의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 염 형태를 형성하는 것을 포함하는, 화학식 III의 화합물 또는 그의 염 형태의 제조 방법을 제공한다.

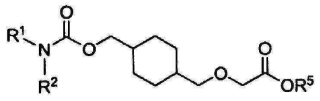
[1018] <화학식 IV>

[1019] 

[1020] <화학식 V>

[1021] 

[1022] <화학식 III>

[1023] 

[1024] 상기 식에서,

[1025] R^1은 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[1026] R^2는 H, C_1-C_6 알킬 및 아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 아릴은 C_1-C_6 알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[1027] R^5는 C_1-C_6 알킬이고;

[1028] R^6은 C_1-C_6 알킬아릴술포네이트, C_1-C_6 알킬술포네이트, 아릴술포네이트, C_1-C_6 할로알킬술포네이트 및 할로겐으로부터 선택된다.

[1029] 몇몇 실시양태에서, R^1은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 아릴이다.

[1030] 몇몇 실시양태에서, R^1은 F 또는 Cl로 임의로 치환된 아릴이다.

[1031] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-클로로페닐이다.

[1032] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-플루오로페닐이다.

[1033] 몇몇 실시양태에서, R^2는 C_1-C_6 알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 아릴이다.

[1034] 몇몇 실시양태에서, R^2는 페닐이다.

[1035] 몇몇 실시양태에서, R^5는 tert-부틸이다.

[1036] 몇몇 실시양태에서, R^6은 할로겐이다.

[1037] 몇몇 실시양태에서, R^6은 브로모이다.

[1038] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-클로로페닐이고, R^2는 페닐이고, R^5는 tert-부틸이고, R^6은 브로모이다.

[1039] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-플루오로페닐이고, R^2는 페닐이고, R^5는 tert-부틸이고, R^6은 브로모이다.

[1040] 염기는 당업자에 의해 용이하게 선택되는 임의의 적합한 염기일 수 있다. 적합한 염기의 예로는 무기 염기, 예컨대 암모니아, 및 금속, 예컨대 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 세슘 등의 탄산염, 수산화물 및 탄산수소염; 및 유기 염기, 예컨대 메틸아민, 트리에틸아민, N-에틸디이소프로필아민, 벤질아민, 디벤질아민, 모르폴린 및 피리딘이 있다.

[1041] 몇몇 실시양태에서, 염기는 알칼리 금속 수산화물이다.

[1042] 몇몇 실시양태에서, 염기는 수산화나트륨이다.

[1043] 화학식 IV의 화합물과 화학식 V의 화합물의 반응은 임의로 촉매의 존재하에 수행할 수 있다.

[1044] 몇몇 실시양태에서, 촉매는 상-전이 촉매이다.

[1045] 몇몇 실시양태에서, 촉매는 테트라알킬암모늄 염이다.

[1046] 몇몇 실시양태에서, 촉매는 테트라-n-부틸암모늄 브로마이드이다.

[1047] 몇몇 실시양태에서 화학식 IV의 화합물 대 촉매의 몰비는 약 20:1 내지 약 0.5:1이다.

[1048] 몇몇 실시양태에서 화학식 IV의 화합물 대 촉매의 몰비는 약 10:1 내지 약 1:1이다.

[1049] 몇몇 실시양태에서 화학식 IV의 화합물 대 촉매의 몰비는 약 5:1 내지 약 2:1이다.

[1050] 몇몇 실시양태에서 화학식 IV의 화합물 대 촉매의 몰비는 약 4:1 내지 약 3:1이다.

[1051] 화학식 IV의 화합물과 화학식 V의 화합물의 반응은 임의로 당업자에 의해 용이하게 선택되는 임의의 적합한 용매의 존재하에 수행할 수 있다. 예시적인 용매로는 극성 내지 중간 정도의 극성 용매 또는 고비점 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N,N-디메틸아세트아미드, 톨루엔, 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 테트라히드로푸란 및 N-메틸피롤리디논이 있다.

[1052] 몇몇 실시양태에서, 용매는 톨루엔을 포함한다.

[1053] 몇몇 실시양태에서, 용매는 톨루엔 및 물의 혼합물을 포함한다.

[1054] 몇몇 실시양태에서, 용매는 대략 동일한 중량부의 톨루엔 및 물의 혼합물을 포함한다.

[1055] 화학식 IV의 화합물과 화학식 V의 화합물의 반응은 당업자에 의해 용이하게 선택되는 임의의 적합한 온도에서 수행한다.

[1056] 몇몇 실시양태에서, 약 -10℃ 내지 약 20℃의 온도에서 반응을 수행한다.

[1057] 몇몇 실시양태에서, 약 -5℃ 내지 약 15℃의 온도에서 반응을 수행한다.

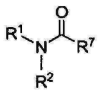
[1058] 몇몇 실시양태에서, 약 0℃ 내지 약 15℃의 온도에서 반응을 수행한다.

[1059] 몇몇 실시양태에서, 약 5℃ 내지 약 15℃의 온도에서 반응을 수행한다.

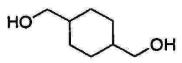
[1060] **카르바메이트 형성 단계**

[1061] 본 발명은 추가로 하기 화학식 VI의 화합물 또는 그의 염 형태를 하기 화학식 VII의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 염 형태를 형성하는 것을 포함하는, 화학식 IV의 화합물 또는 그의 염 형태의 제조 방법을 제공한다.

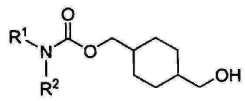
[1062] <화학식 VI>

[1063] 

[1064] <화학식 VII>

[1065] 

[1066] <화학식 IV>

[1067] 

[1068] 상기 식에서,

[1069] R^1은 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[1070] R^2는 H, C_1-C_6 알킬 및 아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 아릴은 C_1-C_6 알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[1071] R^7은 제1 이탈기이다.

[1072] 몇몇 실시양태에서, R^1은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 아릴이다.

[1073] 몇몇 실시양태에서, R^1은 F 또는 Cl로 임의로 치환된 아릴이다.

[1074] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-클로로페닐이다.

[1075] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-플루오로페닐이다.

[1076] 몇몇 실시양태에서, R^2는 C_1-C_6 알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 아릴이다.

[1077] 몇몇 실시양태에서, R^2는 페닐이다.

[1078] 몇몇 실시양태에서, R^7은 할로겐이다.

[1079] 몇몇 실시양태에서, R^7은 염소이다.

[1080] 몇몇 실시양태에서, R^7은 헤테로아릴이다.

[1081] 몇몇 실시양태에서, R^7은 벤조트리아졸-1-일이다.

[1082] 몇몇 실시양태에서, R^7은 이미다졸-1-일이다.

[1083] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-클로로페닐이고, R^2는 페닐이고, R^7은 이미다졸-1-일이다.

[1084] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-플루오로페닐이고, R^2는 페닐이고, R^7은 이미다졸-1-일이다.

[1085] 화학식 VI의 화합물과 화학식 VII의 화합물의 반응은 임의로 당업자에 의해 용이하게 선택되는 임의의 적합한 용매의 존재하에 수행할 수 있다. 예시적인 용매로는 극성 내지 중간 정도의 극성 용매 또는 고비점 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N,N-디메틸아세트아미드, 톨루엔, 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 테트라히드로푸란 및 N-메틸피롤리디논이 있다.

[1086] 몇몇 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴을 포함한다.

[1087] 화학식 VI의 화합물과 화학식 VII의 화합물의 반응은 당업자에 의해 용이하게 선택되는 임의의 적합한 온도에서 수행한다.

[1088] 몇몇 실시양태에서, 약 35℃ 내지 약 105℃의 온도에서 반응을 수행한다.

[1089] 몇몇 실시양태에서, 약 45℃ 내지 약 95℃의 온도에서 반응을 수행한다.

[1090] 몇몇 실시양태에서, 약 55℃ 내지 약 85℃의 온도에서 반응을 수행한다.

[1091] 몇몇 실시양태에서, 약 65℃ 내지 약 70℃의 온도에서 반응을 수행한다.

[1092] 화학식 VI의 화합물과 화학식 VII의 화합물의 반응은 임의로 염기의 존재하에 화학식 VIII의 화합물과 화학식 IX의 화합물을 반응시켜 화학식 VI의 화합물을 형성한 후, 화학식 VI의 화합물을 실질적으로 정제하지 않고 동일계 내에서 수행할 수 있다.

[1093] **아실화 단계**

[1094] 본 발명은 추가로 하기 화학식 VIII의 화합물 또는 그의 염 형태를 하기 화학식 IX의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 VI의 화합물 또는 그의 염 형태를 형성하는 것을 포함하는, 화학식 VI의 화합물 또는 그의 염 형태의 제조 방법을 제공한다.

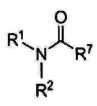
[1095] <화학식 VIII>

[1096] 

[1097] <화학식 IX>

[1098] 

[1099] <화학식 VI>

[1100] 

[1101] 상기 식에서,

[1102] R^1은 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[1103] R^2는 H, C_1-C_6 알킬 및 아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 아릴은 C_1-C_6 알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[1104] R^7은 제1 이탈기이고;

[1105] R^8은 제2 이탈기이다.

[1106] 몇몇 실시양태에서, R^1은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 아릴이다.

[1107] 몇몇 실시양태에서, R^1은 F 또는 Cl로 임의로 치환된 아릴이다.

[1108] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-클로로페닐이다.

[1109] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-플루오로페닐이다.

[1110] 몇몇 실시양태에서, R^2는 C_1-C_6 알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 아릴이다.

[1111] 몇몇 실시양태에서, R^2는 페닐이다.

[1112] 몇몇 실시양태에서, R^7 및 R^8은 둘 다 할로겐이다.

[1113] 몇몇 실시양태에서, R^7 및 R^8은 둘 다 염소이다.

[1114] 몇몇 실시양태에서, R^7 및 R^8은 둘 다 헤테로아릴이다.

[1115] 몇몇 실시양태에서, R^7 및 R^8은 둘 다 벤조트리아졸-1-일이다.

[1116] 몇몇 실시양태에서, R^7 및 R^8은 둘 다 이미다졸-1-일이다.

[1117] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-클로로페닐이고, R^2는 페닐이고, R^7 및 R^8은 둘 다 이미다졸-1-일이다.

[1118] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-플루오로페닐이고, R^2는 페닐이고, R^7 및 R^8은 둘 다 이미다졸-1-일이다.

[1119] 화학식 VI의 화합물과 화학식 VII의 화합물의 반응은 임의로 당업자에 의해 용이하게 선택되는 임의의 적합한 용매의 존재하에 수행할 수 있다. 예시적인 용매로는 극성 내지 중간 정도의 극성 용매 또는 고비점 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N,N-디메틸아세트아미드, 톨루엔, 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 테트라히드로푸란 및 N-메틸피롤리디논이 있다.

[1120] 몇몇 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴을 포함한다.

[1121] 화학식 VI의 화합물과 화학식 VII의 화합물의 반응은 당업자에 의해 용이하게 선택되는 임의의 적합한 온도에서 수행한다.

[1122] 몇몇 실시양태에서, 약 35℃ 내지 약 105℃의 온도에서 반응을 수행한다.

[1123] 몇몇 실시양태에서, 약 45℃ 내지 약 95℃의 온도에서 반응을 수행한다.

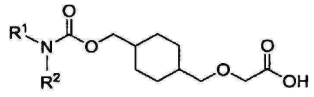
[1124] 몇몇 실시양태에서, 약 55℃ 내지 약 85℃의 온도에서 반응을 수행한다.

[1125] 몇몇 실시양태에서, 약 65℃ 내지 약 70℃의 온도에서 반응을 수행한다.

[1126] **염 형성**

[1127] 본 발명은 추가로 하기 화학식 II의 화합물을 염-형성 시약과 반응시켜 화학식 II의 화합물의 염을 형성하는 것을 포함하는, 화학식 II의 화합물의 염, 및 그의 용매화물 및 수화물의 제조 방법을 제공한다.

[1128] <화학식 II>

[1129] 

[1130] 몇몇 실시양태에서, R^1은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 아릴이다.

[1131] 몇몇 실시양태에서, R^1은 F 또는 Cl로 임의로 치환된 아릴이다.

[1132] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-클로로페닐이다.

[1133] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-플루오로페닐이다.

[1134] 몇몇 실시양태에서, R^2는 C_1-C_6 알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 아릴이다.

[1135] 몇몇 실시양태에서, R^2는 페닐이다.

[1136] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-클로로페닐이고, R^2는 페닐이다.

[1137] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-플루오로페닐이고, R^2는 페닐이다.

[1138] 몇몇 실시양태에서, 염 형성 시약은 알칼리 금속 수산화물이다.

[1139] 몇몇 실시양태에서, 염 형성 시약은 수산화나트륨이다.

[1140] 화학식 II의 화합물의 염 형성을 위한 화학식 II의 화합물과 염-형성 시약의 반응은 임의로 당업자에 의해 용이하게 선택되는 임의의 적합한 용매의 존재하에 수행할 수 있다.

[1141] 몇몇 실시양태에서, 용매는 알코올, 예컨대 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, n-부탄올 등을 포함한다.

[1142] 몇몇 실시양태에서, 용매는 이소프로판올을 포함한다.

[1143] 몇몇 실시양태에서, 용매는 이소프로판올 및 물의 혼합물을 포함한다.

[1144] 화학식 II의 화합물의 염 형성을 위한 화학식 II의 화합물과 염-형성 시약의 반응은 당업자에 의해 용이하게 선택되는 임의의 적합한 온도에서 수행한다.

[1145] 몇몇 실시양태에서, 약 10℃ 내지 약 70℃의 온도에서 반응을 수행한다.

[1146] 몇몇 실시양태에서, 약 20℃ 내지 약 60℃의 온도에서 반응을 수행한다.

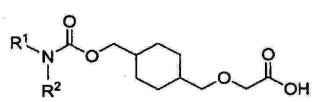
[1147] 몇몇 실시양태에서, 약 30℃ 내지 약 50℃의 온도에서 반응을 수행한다.

[1148] 몇몇 실시양태에서, 약 40℃의 온도에서 반응을 수행한다.

[1149] **제약상 허용되는 염**

[1150] 본 발명의 몇몇 실시양태는 하기 화학식 II의 화합물의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[1151] <화학식 II>

[1152] 

[1153] 몇몇 실시양태에서, R^1은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 아릴이다.

[1154] 몇몇 실시양태에서, R^1은 F 또는 Cl로 임의로 치환된 아릴이다.

[1155] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-클로로페닐이다.

[1156] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-플루오로페닐이다.

[1157] 몇몇 실시양태에서, R^2는 C_1-C_6 알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 아릴이다.

[1158] 몇몇 실시양태에서, R^2는 페닐이다.

[1159] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-클로로페닐이고, R^2는 페닐이다.

[1160] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-플루오로페닐이고, R^2는 페닐이다.

[1161] 몇몇 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 80% 이상의 순도를 갖는다.

[1162] 몇몇 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 90% 이상의 순도를 갖는다.

[1163] 몇몇 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 95% 이상의 순도를 갖는다.

[1164] 몇몇 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 99% 이상의 순도를 갖는다.

[1165] 몇몇 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 99.5% 이상의 순도를 갖는다.

[1166] 몇몇 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 화학식 II의 화합물의 제약상 허용되는 염 및 화학식 II의 화합물을 약 4:1 이상의 비로 포함한다.

[1167] 몇몇 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 화학식 II의 화합물의 제약상 허용되는 염 및 화학식 II의 화합물을 약 9:1 이상의 비로 포함한다.

[1168] 몇몇 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 화학식 II의 화합물의 제약상 허용되는 염 및 화학식 II의 화합물을 약 19:1 이상의 비로 포함한다.

[1169] 몇몇 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 화학식 II의 화합물의 제약상 허용되는 염 및 화학식 II의 화합물을 약 99:1 이상의 비로 포함한다.

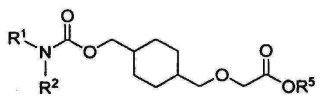
[1170] 몇몇 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 나트륨염이다.

[1171] **중간체**

[1172] 본 발명은 추가로 화학식 II의 화합물 및 그의 염의 제조에 유용한 중간체를 제공한다.

[1173] 몇몇 실시양태는 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 염 형태에 관한 것이다.

[1174] <화학식 III>

[1175] 

[1176] 몇몇 실시양태에서, R^1은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 아릴이다.

[1177] 몇몇 실시양태에서, R^1은 F 또는 Cl로 임의로 치환된 아릴이다.

[1178] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-클로로페닐이다.

[1179] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-플루오로페닐이다.

[1180] 몇몇 실시양태에서, R^2는 C_1-C_6 알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 아릴이다.

[1181] 몇몇 실시양태에서, R^2는 페닐이다.

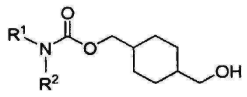
[1182] 몇몇 실시양태에서, R^5는 tert-부틸이다.

[1183] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-클로로페닐이고, R^2는 페닐이고, R^5는 tert-부틸이다.

[1184] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-플루오로페닐이고, R^2는 페닐이고, R^5는 tert-부틸이다.

[1185] 몇몇 실시양태는 하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 염 형태에 관한 것이다.

[1186] <화학식 IV>

[1187] 

[1188] 몇몇 실시양태에서, R^1은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 아릴이다.

[1189] 몇몇 실시양태에서, R^1은 F 또는 Cl로 임의로 치환된 아릴이다.

[1190] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-클로로페닐이다.

[1191] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-플루오로페닐이다.

[1192] 몇몇 실시양태에서, R^2는 C_1-C_6 알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 아릴이다.

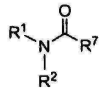
[1193] 몇몇 실시양태에서, R^2는 페닐이다.

[1194] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-클로로페닐이고, R^2는 페닐이다.

[1195] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-플루오로페닐이고, R^2는 페닐이다.

[1196] 몇몇 실시양태는 하기 화학식 VI의 화합물 또는 그의 염 형태에 관한 것이다.

[1197] <화학식 VI>

[1198] 

[1199] 몇몇 실시양태에서, R^1은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 아릴이다.

[1200] 몇몇 실시양태에서, R^1은 F 또는 Cl로 임의로 치환된 아릴이다.

[1201] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-클로로페닐이다.

[1202] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-플루오로페닐이다.

[1203] 몇몇 실시양태에서, R^2는 C_1-C_6 알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 아릴이다.

[1204] 몇몇 실시양태에서, R^2는 페닐이다.

[1205] 몇몇 실시양태에서, R^7은 할로겐이다.

[1206] 몇몇 실시양태에서, R^7은 염소이다.

[1207] 몇몇 실시양태에서, R^7은 헤테로아릴이다.

[1208] 몇몇 실시양태에서, R^7은 벤조트리아졸-1-일이다.

[1209] 몇몇 실시양태에서, R^7은 이미다졸-1-일이다.

[1210] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-클로로페닐이고, R^2는 페닐이고, R^7은 이미다졸-1-일이다.

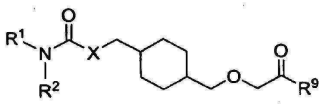
[1211] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-플루오로페닐이고, R^2는 페닐이고, R^7은 이미다졸-1-일이다.

[1212] **본 발명의 전구약물**

[1213] 화학식 Ia의 화합물은 인간 또는 동물 신체에서 화학식 Ia의 화합물로 분해되는 전구약물의 형태로 투여될 수 있다. 본 발명의 전구약물은 당업계에 공지된 임의의 전구약물 전략을 이용할 수 있다. 전구약물을 사용하여 모 화합물의 물리적 및/또는 약동학적 프로파일을 변경 또는 개선시킬 수 있으며, 이는 모 화합물이 전구약물을 형성하도록 유도체화될 수 있는 적합한 기 또는 치환기를 함유하는 경우에 형성될 수 있다. 전구약물의 예로는 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 생체내 가수분해가능한 아미드가 있다.

[1214] 본 발명의 한 측면은 화학식 Ia의 화합물의 전달을 위한 전구약물로서 유용한 하기 화학식 X의 화합물에 관한 것이다.

[1215] <화학식 X>

[1216] 

[1217] 상기 식에서,

[1218] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[1219] X는 O 또는 NR^3이고;

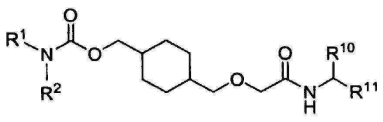
[1220] R^3은 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

[1221] R^9는 임의의 천연 또는 비천연 아미노산의 α-아미노기로부터 수소 원자가 손실될 때 상기 천연 또는 비천연 아미노산으로부터 유래되는 라디칼이거나; 또는

[1222] R^9는 $-NHCH_2CH_2SO_3H$이다.

[1223] 본 발명의 한 측면은 화학식 Ia의 화합물의 전달을 위한 전구약물로서 유용한 하기 화학식 Xa의 화합물에 관한 것이다.

[1224] <화학식 Xa>

[1225] 

[1226] 상기 식에서,

[1227] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[1228] R^{10}은 H 및 카르복실로부터 선택되고;

[1229] R^{11}은 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 4-히드록시페닐, 아미노, 카르복스아미드, 카르복실, 구아니디노, 히드록실, 이미다졸릴, 인돌릴, 메틸티오, 페닐, 피롤리디닐, 술포 및 티올로 임의로 치환된다.

[1230] 몇몇 실시양태에서, R^1은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 아릴이다.

[1231] 몇몇 실시양태에서, R^1은 F 또는 Cl로 임의로 치환된 아릴이다.

[1232] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-클로로페닐이다.

[1233] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-플루오로페닐이다.

[1234] 몇몇 실시양태에서, R^2는 C_1-C_6 알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 아릴이다.

[1235] 몇몇 실시양태에서, R^2는 페닐이다.

[1236] 몇몇 실시양태에서, R^{10}은 H이고, R^{11}은 $-CH_2SO_3H$이다.

[1237] 몇몇 실시양태에서, R^{10}은 카르복실이고, R^{11}은 H이다.

[1238] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-클로로페닐이고, R^2는 페닐이고, R^{10}은 H이고, R^{11}은 $-CH_2SO_3H$이다.

[1239] 몇몇 실시양태에서, R^1은 4-클로로페닐이고, R^2는 페닐이고, R^{10}은 카르복실이고, R^{11}은 H이다.

[1240] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-플루오로페닐이고, R^2는 페닐이고, R^{10}은 H이고, R^{11}은 $-CH_2SO_3H$이다.

[1241] 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-플루오로페닐이고, R^2는 페닐이고, R^{10}은 카르복실이고, R^{11}은 H이다.

[1242] 본 발명의 화합물의 특정 전구약물은 실시예 1.112, 1.113 및 9-11에 기재되어 있다.

[1243] **다른 유용성**

[1244] 본 발명의 또다른 목적은 방사선-영상화에서 뿐만 아니라, 방사선-표지된 화합물의 결합에 의해 시험관내 및 생체내 둘 다에서 인간을 비롯한 조직 샘플에서 PGI2 수용체를 국소화 및 정량화하고 PGI2 수용체 리간드를 확인하는 검정에서 유용한 방사선-표지된 본 발명의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 추가의 목적은 이러한 방사선-표지된 화합물을 포함하는 신규한 PGI2 수용체 검정을 개발하는 것이다.

[1245] 본 발명은 동위원소-표지된 본 발명의 화합물을 포함한다. 동위원소 또는 방사선-표지된 화합물은, 하나 이상의 원자가 천연에서 가장 흔히 발견되는 원자 질량 또는 질량수와는 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 교체 또는 치환된 것 외에는, 본원에 기재된 화합물과 동일한 것이다. 본 발명의 화합물에 도입될 수 있는 적합한 방사성 핵종으로는, 이들로 한정되지는 않지만 ^{2}H (또한 중수소의 경우 D로 기재됨), ^{3}H (또한 삼중수소의 경우 T로 기재됨), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I 및 ^{131}I가 있다. 본 발명의 방사선-표지된 화합물에 도입되는 방사성 핵종은 상기 방사선-표지된 화합물의 구체적인 적용에 따라 좌우될 것이다. 예를 들면, 시험관내 PGI2 수용체 표지화 및 경쟁 검정의 경우, 일반적으로

^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I 또는 ^{35}S를 도입한 화합물이 가장 유용할 것이다. 방사선-영상화 적용의 경우에는, 일반적으로 ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br 또는 ^{77}Br이 가장 유용할 것이다.

[1246] "방사선-표지된" 또는 "표지된 화합물"은 하나 이상의 방사성 핵종이 도입된 화학식 Ia, Ic, Ie, Ig, Ii, Ik, Im 또는 II의 화합물이며, 몇몇 실시양태에서 방사성 핵종은 ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I , ^{35}S 및 ^{82}Br로 이루어진 군으로부터 선택되는 것으로 이해한다.

[1247] 본 발명의 특정 동위원소-표지된 화합물은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 몇몇 실시양태에서, 방사성 핵종 ^{3}H 및/또는 ^{14}C 동위원소가 이들 연구에 유용하다. 추가로, 더욱 무거운 동위원소, 예컨대 중수소 (즉, ^{2}H)로의 치환은 더욱 양호한 대사 안정성 (예를 들면, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건)으로 인한 특정 치료학적 이점을 제공할 수 있으며, 따라서 몇몇 상황에서 바람직할 수 있다. 본 발명의 동위원소 표지된 화합물은 일반적으로 이후 도면 및 실시예에 개시된 것과 유사한 하기 절차에 의해 동위원소 표지되지 않은 시약을 동위원소 표지된 시약으로 치환시킴으로써 제조될 수 있다. 유용한 다른 합성 방법은 이후 논의된다. 게다가, 본 발명의 화합물에 제시된 모든 원자는 이러한 원자의 가장 흔히 나타나는 동위원소이거나, 또는 보기드문 방사선-동위원소 또는 비-방사선활성 동위원소일 수 있음을 이해해야 한다.

[1248] 방사선-동위원소를 유기 화합물에 도입하는 합성 방법이 본 발명의 화합물에 적용되며, 이는 당업계에 널리 공지되어 있다. 이들 합성 방법, 예를 들면 표적 분자에 활성 수준의 삼중수소를 도입하는 방법은 다음과 같다:

[1249] A. 삼중수소 기체를 이용한 촉매적 환원: 이 절차는 보통 고특이적 활성의 생성물을 생성하며, 할로겐화된 또는 불포화된 전구체를 필요로 한다.

[1250] B. 수소화붕소나트륨 [^{3}H]을 이용한 환원: 이 절차는 상당한 비용이 들며, 환원가능한 관능기, 예컨대 알데히드, 케톤, 락톤, 에스테르 등을 함유하는 전구체를 필요로 한다.

[1251] C. 리튬 알루미늄 히드라이드 [^{3}H]를 이용한 환원: 이 절차는 거의 이론적인 특이적 활성에서 생성물을 제공한다. 이는 또한 환원가능한 관능기, 예컨대 알데히드, 케톤, 락톤, 에스테르 등을 함유하는 전구체를 필요로 한다.

[1252] D. 삼중수소 기체 노출 표지화: 이 절차는 적합한 촉매의 존재하에 교환가능한 양성자를 함유하는 전구체를 삼중수소 기체에 노출시키는 것을 포함한다.

[1253] E. 요오드화메틸 [^{3}H]을 이용한 N-메틸화: 이 절차는 보통 적절한 전구체를 고특이적 활성 요오드화메틸 (^{3}H)로 처리함으로써 O-메틸 또는 N-메틸 (^{3}H) 생성물을 제조하는데 이용된다. 이 방법은 일반적으로 더욱 고특이적 활성, 예를 들면 약 70-90 Ci/mmol의 경우에 가능하다.

[1254] 활성 수준의 ^{125}I를 표적 분자에 도입하는 합성 방법은 다음과 같다:

[1255] A. 샌드마이어(Sandmeyer) 및 유사 반응: 이 절차는 아릴 아민 또는 헤테로아릴 아민을 디아조늄 염, 예컨대 디아조늄 테트라플루오로보레이트 염으로 변형시킨 후, $Na^{125}I$를 이용하여 ^{125}I 표지된 화합물로 변형시킨다. 대표적인 절차는 문헌 [Zhu, G-D. and co-workers in J. Org. Chem., 2002, 67, 943-948]에 보고되어 있다.

[1256] B. 페놀의 오르토 ^{125}요오드화: 이 절차는 문헌 [Collier, T. L. and co-workers in J. Labelled Compd. Radiopharm., 1999, 42, S264-S266]에서 보고된 바와 같이 페놀의 오르토 위치에서 ^{125}I의 도입을 가능하게 한다.

[1257] C. 아릴 및 헤테로아릴 브롬화물과 ^{125}I의 교환: 이 방법은 일반적으로 두 단계 공정이다. 제1 단계는 예를 들면 트리-알킬주석할라이드 또는 헥사알킬이주석 [예를 들면, $(CH_3)_3SnSn(CH_3)_3$]의 존재하에 Pd 촉매된 반응 [즉 $Pd(Ph_3P)_4$]을 이용하거나 또는 아릴 또는 헤테로아릴 리튬을 거쳐서 아릴 또는 헤테로아릴 브롬화물을 상응하는 트리-알킬주석 중간체로 전환시키는 것이다. 대표적인 절차는 문헌 [Le Bas, M.-D. and co-workers in J. Labelled Compd. Radiopharm. 2001,44, S280-S282]에 보고되어 있다.

[1258] 화학식 Ia의 방사선표지된 PGI2 수용체 화합물은 화합물의 확인/평가를 위한 스크리닝 검정에 이용될 수 있다.

일반적으로, 새로 합성되거나 확인된 화합물 (즉, 시험 화합물)은 "화학식 Ia의 방사선-표지된 화합물"과 PGI2 수용체의 결합을 감소시키는 그의 능력에 대해 평가될 수 있다. 따라서, PGI2 수용체에 결합하는 것에 대해 "화학식 Ia의 방사선-표지된 화합물"과 경쟁하는 시험 화합물의 능력은 그의 결합 친화성과 직접적인 상호관련이 있다.

[1259] 본 발명의 표지된 화합물은 PGI2 수용체에 결합한다. 일 실시양태에서 표지된 화합물은 약 500 μM 미만의 IC_{50}을 갖고, 또다른 실시양태에서 표지된 화합물은 약 100 μM 미만의 IC_{50}을 갖고, 또다른 실시양태에서 표지된 화합물은 약 10 μM 미만의 IC_{50}을 갖고, 또다른 실시양태에서 표지된 화합물은 약 1 μM 미만의 IC_{50}을 갖고, 여전히 또다른 실시양태에서 표지된 억제제는 약 0.1 μM 미만의 IC_{50}을 갖는다.

[1260] 개시된 수용체 및 방법의 다른 용도는 특히 본 개시내용을 고찰함으로써 당업자에게 명백해질 것이다.

[1261] 인식되는 바와 같이, 본 발명의 방법의 단계들은 임의의 특정한 횟수로 또는 임의의 특정한 순서로 수행될 필요는 없다. 본 발명의 추가의 목적, 이점 및 신규한 특징은 예시적으로 의도되고 제한적으로 의도되지 않은 하기 실시예의 실험시에 당업자에 의해 명백해질 것이다.

[1262] <실시예>

[1263] 실시예 1: 본 발명의 화합물의 합성.

[1264] 본 발명의 화합물에 대한 예시적인 합성은 도 1 내지 6에 도시되어 있으며, 여기서 기호들은 본 개시내용 전반에 사용된 것과 동일한 정의를 갖는다.

[1265] 본 발명의 화합물 및 그의 합성은 추가로 하기 실시예에 의해 설명된다. 하기 실시예는 본 발명을 추가로 정의하기 위해 제공되었지만, 본 발명이 이들 실시예의 특정 사항으로 제한되지는 않는다. 본원에서 앞서 그리고 이후 기재된 화합물은 씨에스 켐드로우 울트라(CS ChemDraw Ultra) 버젼 7.0.1, 오토놈(AutoNom) 버젼 2.2, 또는 씨에스 켐드로우 울트라 버젼 9.0.7에 따라 명명되었다. 특정한 예에서 공통된 명칭이 사용되었으며, 이들 공통된 명칭은 당업자에 의해 인식됨을 이해한다.

[1266] 화학: 양성자 핵 자기 공명 (^{1}H NMR) 스펙트럼은 QNP (쿼드 뉴클리어스 프로브(Quad NucleusProbe)) 또는 BBI (브로드 밴드 인버스(Broad Band Inverse)) 및 z-구배를 구비한 브루커 아반스-400(Bruker Avance-400) 상에 기록하였다. 화학적 이동은 참고로 사용된 잔류 용매 신호에 대한 백만분율 (ppm)로서 주어졌다. NMR 약어는 다음과 같이 사용하였다: s = 단일선, d = 이중선, dd = 이중선의 이중선, ddd = 이중선의 이중선의 이중선, dt = 삼중선의 이중선, t = 삼중선, td = 이중선의 삼중선, tt = 삼중선의 삼중선, q = 사중선, m = 다중선, bs = 넓은 단일선, bt = 넓은 삼중선. 극초단파 조사는 스미쓰 신테타이저(Smith Synthesizer™) 또는 엠리스 옵티마이저(Emrys Optimizer™) (바이오티지(Biotage))를 이용하여 수행하였다. 박층 크로마토그래피 (TLC)는 실리카겔 60 F_{254} (머크(Merck)) 상에서 수행하였고, 정제용 박층 크로마토그래피 (정제용 TLC)는 PK6F 실리카겔 60 A 1 mm 플레이트 (와트만(Whatman)) 상에서 수행하였고, 컬럼 크로마토그래피는 키젤겔(Kieselgel) 60, 0.063-0.200 mm (머크)를 이용하여 실리카겔 컬럼 상에서 수행하였다. 증발은 감압하에 뷔히(Buechi) 회전식 증발기 상에서 수행하였다.

[1267] LCMS 스펙: HPLC-펌프: LC-10AD VP, 시마즈 인크.(Shimadzu Inc.); HPLC 시스템 제어기: SCL-10A VP, 시마즈 인크.; UV-검출기: SPD-10A VP, 시마즈 인크.; 오토샘플러: CTC HTS, PAL, 립 사이언티픽(Leap Scientific); 질량 분광계: 터보 이온 스프레이 공급원을 가진 API 150EX, 에이비/엠디에스 사이엑스(AB/MDS Sciex); 소프트웨어: 애널리스트(Analyst) 1.2.

[1268] 실시예 1.1: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로-헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1269] 단계 A: (1s,4s)-디에틸 시클로헥산-1,4-디카르복실레이트의 제조.

[1270] 에탄올 (150 mL) 중 (1s,4s)-시클로헥산-1,4-디카르복실산 (25 g, 145 mmol)의 용액에 진한 H_2SO_4 (98%, 1 mL)를 첨가하였다. 반응물을 16 시간 동안 환류하에 가열하고, 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 및 포화 $NaHCO_3$로 추출하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (30.5 g).

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)

[1271] δ ppm 1.25 (t, *J* = 7.14 Hz, 6H), 1.62-1.75 (m, 4H), 1.84-1.97 (m, 4H), 2.40-2.50 (m, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.12 Hz, 4H).

[1272] 단계 B: (1s,4s)-시클로헥산-1,4-디일디메탄올의 제조.

[1273] THF (500 mL) 중 (1s,4s)-디에틸 시클로헥산-1,4-디카르복실레이트 (13.0 g, 56.9 mmol)의 용액에 0℃에서 리튬 알루미늄 히드라이드 (4.54 g, 120 mmol)를 일부씩 첨가하였다. 혼합물을 그 온도에서 2 시간 동안 교반하고, 냉수로 켄칭시키고, 여과하고 농축시켜, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (8.2 g).

[1274] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 1.25-1.44 (m, 8H), 1.45-1.56 (m, 2H), 3.24-3.33 (m, 4H), 4.29 (t, *J* = 5.31 Hz, 2H).

[1275] 단계 C: ((1s,4s)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸 페닐카르바메이트의 제조.

[1276] 피리딘 (100 mL) 중 (1s,4s)-시클로헥산-1,4-디일디메탄올 (3.0 g, 20.80 mmol)의 용액에 페닐 이소시아네이트 (2.478 g, 20.80 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 여과하여, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (2.55 g).

[1277] LCMS *m/z* = 264.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.37-1.61 (m, 8H), 1.63-1.76 (m, 1H), 1.85-1.97 (m, 1H), 3.54 (d, *J* = 6.95 Hz, 2H), 4.10 (d, *J* = 7.20 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.02-7.08 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 2H).

[1278] 단계 D: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1279] CH_2Cl_2 (100 mL) 중 ((1s,4s)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸 페닐카르바메이트 (1.55 g, 5.89 mmol)의 용액에 디아세톡시로듐 (0.15 g, 0.339 mmol) 및 tert-부틸 2-디아조아세테이트 (0.837 g, 5.89 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 0℃에서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 여과하여, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (1.85 g).

[1280] LCMS *m/z* = 378.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.40-1.64 (m, 8H), 1.48 (s, 9H), 1.79-1.95 (m, 2H), 3.42 (d, *J* = 6.95 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.09 (d, *J* = 7.20 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 7.02-7.08 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H).

[1281] 실시예 1.2: 2-(((1s,4s)-4-(((4-메톡시페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 24)의 제조.

[1282] 디옥산 (2 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (0.1 g, 0.265 mmol)의 용액에 1-요오도-4-메톡시벤젠 (0.062 g, 0.265 mmol), (1R,2R)-시클로헥산-1,2-디아민 (0.030 g, 0.265 mmol), CuI(0.02 g, 0.158 mmol), 및 K_3PO_4 (0.1 g, 0.471 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 반응 바이알에 밀봉하고, 극초단파 조사하에 4 시간 동안 150℃로 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4.0 N, 5 mL)로 16 시간 동안 처리하였다. 생성된 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC로 정제하였다.

[1283] LCMS *m/z* = 428.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 1.34-1.56 (m, 8H), 1.70-1.88 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.39 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 4.00 (d, *J* = 7.20 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 6.94-7.01 (m, 2H), 7.23-7.31 (m, 4H), 7.42-7.49 (m, 3H).

[1284] 실시예 1.3: 2-(((1s,4s)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 25)의 제조.

[1285] tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-클로로-4-요오도벤젠으로부터, 실시예 1.2에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[1286] LCMS *m/z* = 432.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 1.28-1.53 (m, 8H), 1.60-1.81 (m, 2H), 3.29 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.98 (d, *J* = 6.69 Hz, 2H), 7.24-7.33 (m, 5H), 7.36-7.48 (m, 4H).

[1287] 실시예 1.4: 2-(((1s,4s)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물

26)의 제조.

[1288] tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-플루오로-3-요오도벤젠으로부터, 실시예 1.2에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[1289] **LCMS *m/z* = 416.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28-1.42 (m, 8H), 1.71 (s, 2H), 3.28 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.99 (d, *J* = 6.44 Hz, 2H), 7.03-7.11 (m, 2H), 7.20-7.33 (m, 4H), 7.37-7.43 (m, 3H).**

[1290] 실시예 1.5: 2-(((1s,4s)-4-(((3-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 30)의 제조.

[1291] tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-클로로-3-요오도벤젠으로부터, 실시예 1.2에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[1292] **LCMS *m/z* = 432.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27-1.55 (m, 8H), 1.60-1.87 (m, 2H), 3.29 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.99 (d, *J* = 6.57 Hz, 2H), 7.18-7.34 (m, 5H), 7.35-7.48 (m, 4H).**

[1293] 실시예 1.6: 2-(((1s,4s)-4-((페닐(m-톨릴)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 31)의 제조.

[1294] tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-요오도-3-메틸벤젠으로부터, 실시예 1.2에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[1295] **LCMS *m/z* = 412.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28-1.53 (m, 8H), 1.60-1.76 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 3.28 (d, *J* = 6.95 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.00 (d, *J* = 7.20 Hz, 2H), 7.02-7.11 (m, 3H), 7.19-7.29 (m, 4H), 7.33-7.39 (m, 2H).**

[1296] 실시예 1.7: 2-(((1s,4s)-4-(((2-메톡시페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 32)의 제조.

[1297] tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-요오도-2-메톡시벤젠으로부터, 실시예 1.2에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[1298] **LCMS *m/z* = 428.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34-1.56 (m, 8H), 1.70-1.88 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.40 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 4.00 (d, *J* = 7.33 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 6.93-7.02 (m, 2H), 7.23-7.31 (m, 4H), 7.42-7.49 (m, 3H).**

[1299] 실시예 1.8: 2-(((1s,4s)-4-(((3-메톡시페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 33)의 제조.

[1300] tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-요오도-3-메톡시벤젠으로부터, 실시예 1.2에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[1301] **LCMS *m/z* = 428.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34-1.56 (m, 8H), 1.71-1.88 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.40 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 4.00 (d, *J* = 7.33 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 6.94-7.01 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 4H), 7.43-7.48 (m, 3H).**

[1302] 실시예 1.9: 2-(((1s,4s)-4-((페닐(p-톨릴)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 34)의 제조.

[1303] tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-요오도-4-메틸벤젠으로부터, 실시예 1.2에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[1304] **LCMS *m/z* = 412.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28-1.53 (m, 8H), 1.59-1.80 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 3.38 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.00 (d, *J* = 7.20 Hz, 2H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.21-7.30 (m, 4H), 7.32-7.39 (m, 3H).**

[1305] 실시예 1.10: 2-(((1s,4s)-4-(((4-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 35)의 제조.

[1306] tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-플루오로-4-요오도벤젠으로부터, 실시예 1.2에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[1307] **LCMS *m/z* = 416.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28-1.54 (m, 8H), 1.60-1.75 (m, 2H), 3.29 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.97 (d, *J* = 6.69 Hz, 2H), 7.17-7.31 (m, 5H), 7.31-7.41 (m, 4H).**

[1308] 실시예 1.11: 2-(((1s,4s)-4-((디페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 7)의 제조.

[1309] 단계 A: ((1s,4s)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸 디페닐카르바메이트의 제조

[1310] 피리딘 (5 mL) 중 (1s,4s)-시클로헥산-1,4-디일디메탄올 (0.560 g, 3.88 mmol)의 용액에 디페닐카르밤산 클로라이드 (0.9 g, 3.88 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 5 시간 동안 환류하고, 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 물에 부었다. 유기 물질을 에틸 아세테이트로 추출하고, 1.0 M HCl로 세척하였다. 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (0.870 g). LCMS m/z = 340.23 $[M+H]^+$.

[1311] 단계 B: 2-(((1s,4s)-4-((디페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1312] CH_2Cl_2 (3 mL) 중 ((1s,4s)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸 디페닐카르바메이트 (300 mg, 0.884 mmol) 및 디아세톡시로듐 (19.53 mg, 0.044 mmol)의 용액에 0℃에서 CH_2Cl_2 (1 mL) 중 tert-부틸 2-디아조아세테이트 (188 mg, 1.326 mmol)의 용액을 적가하였다. 1 시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응물을 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4.0 M, 2 mL)로 처리하였다. 8 시간 동안 교반한 후, 반응물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (198 mg).

[1313] **LCMS *m/z* = 398.45 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.15-1.40 (m, 8H), 1.50-1.62 (m, 2H), 1.75-1.81 (m, 2H), 3.90-3.92 (d, *J* = 4.3Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 7.21-7.32 (m, 6H), 7.35-7.39 (m, 4H).**

[1314] 실시예 1.12: 나트륨 2-(((1r,4r)-4-((디페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1315] MeOH (1 mL) 중 2-(((1r,4r)-4-((디페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시) 아세트산 (25 mg, 0.063 mmol)의 용액에 나트륨 메탄올레이트 (0.126 mL, 0.063 mmol)를 -10℃에서 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 반응물을 감압하에 농축시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (26.1 mg). LCMS m/z = 398.41 $[M+H]^+$.

[1316] 실시예 1.13: 2-(((1r,4r)-4-(((3-메톡시페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 14)의 제조.

[1317] 단계 A: ((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸 페닐카르바메이트의 제조.

[1318] 피리딘 중 (1r,4r)-시클로헥산-1,4-디일디메탄올 (5 g, 34.7 mmol)의 용액에 페닐 이소시아네이트 (4.13 g, 34.7 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 5 시간 동안 교반하고, 농축시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (4.69 g).

[1319] **LCMS *m/z* = 264.43 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.81-1.09 (m, 4H), 1.30-1.39 (m, 1H), 1.51-1.62 (m, 1H), 1.75-1.88 (m, 4H), 3.15-3.25 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.82-3.95 (d, *J* = 6.56 Hz, 2H), 4.52 (t, *J* = 5.31 Hz, 1H), 6.29 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 9.62 (s, 1H).**

[1320] 단계 B: tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시) 아세테이트의 제조:

[1321] 디클로로메탄 (50 mL) 중 ((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸 페닐카르바메이트 (2.5 g, 9.49 mmol) 및 디아세톡시로듐 (0.210 g, 0.475 mmol)의 용액에 0℃에서 20 분 동안 디클로로메탄 (5 mL) 중 tert-부틸 2-디아조아세테이트 (1.350 g, 9.49 mmol)의 용액에 적가하였다. 30 분 동안 실온에서 교반한 후, 고체를 여과하고, 여과물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (3.32 g).

[1322] **LCMS *m/z* = 378.43 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.85-1.08(m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.41-1.62 (m, 2H), 1.78-1.81 (m, 4H), 3.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 6.29 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 9.62 (s, 1H).**

[1323] 단계 C: 2-(((1r,4r)-4-(((3-메톡시페닐)(페닐)카르바모일옥시) 메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1324] 디옥산 (95 mL) 중 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시) 아세테이트 (0.2 g, 0.530 mmol)의 용액에 1-브로모-3-메톡시벤젠 (0.099 g, 0.530 mmol), (1R,2R)-시클로헥산-1,2-디아민 (0.012 g, 0.106 mmol), 요오드화구리(I) (10.09 mg, 0.053 mmol), 및 K_3PO_4 (0.225 g, 1.060 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 극초단파하에 4 시간 동안 150℃에서 조사하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4.0 M, 5 mL)로 처리하였다. 10 시간 동안 교반한 후, 반응물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (0.123 g).

[1325] **LCMS *m/z* = 428.52 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.85-1.90 (m, 4H), 1.35-1.50 (s, 2H), 1.51-1.72 (m, 4H), 3.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.92 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 6.81-6.89 (m, 3H), 7.21-7.45 (m, 6H).**

[1326] 실시예 1.14: 2-(((1r,4r)-4-((1-메틸-3,3-디페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 4)의 제조.

[1327] 단계 A: 1-(((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸)-1-메틸-3,3-디페닐우레아의 제조.

[1328] 피리딘 (3 mL) 중 ((1r,4r)-4-((메틸아미노)메틸)시클로헥실)메탄올 (0.339 g, 2.158 mmol)의 용액에 디페닐카르밤산 클로라이드 (0.5 g, 2.158 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 5 시간 동안 환류하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물에 부었다. 유기 물질을 추출하고, 10 M HCl로 세척하였다. 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (0.685 g). LCMS m/z = 353.16 $[M+H]^+$.

[1329] 단계 B: 2-(((1r,4r)-4-((1-메틸-3,3-디페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1330] CH_2Cl_2 (5 mL) 중 1-(((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸)-1-메틸-3,3-디페닐우레아 (0.1 g, 0.284 mmol)의 용액에 0℃에서 로듐 (II) 아세테이트 이합체 (6.27 mg, 0.014 mmol)에 이어 tert-부틸 2-디아조아세테이트 (0.040 g, 0.284 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 1 시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 디옥산 중 4.0 M HCl로 처리하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (58 mg).

[1331] **LCMS *m/z* = 411.32 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35-1.41 (m, 2H), 1.81-1.92 (m, 1H), 2.21-2.51 (m, 4H), 2.62-2.86 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 4.62 (s, 3H), 7.15-7.38 (m, 10H).**

[1332] 실시예 1.15: 2-(((1r,4r)-4-((디페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 5)의 제조.

[1333] (1r,4r)-시클로헥산-1,4-디일디메탄올로부터, 실시예 1.11에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1334] **LCMS *m/z* = 398.10 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.10-1.42 (m, 8H), 1.53-1.60 (m, 2H), 1.70-1.87 (m, 2H), 3.91-3.93 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 7.20-7.31 (m, 6H), 7.30-7.50 (m, 4H).**

[1335] 실시예 1.16: 2-(((1s,4s)-4-((3,3-디페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 9)의 제조

[1336] 단계 A: (1s,4s)-시클로헥산-1,4-디일디메탄올의 제조

[1337] THF (30 mL) 중 (1s,4s)-시클로헥산-1,4-디카르복실산 (4 g, 23.23 mmol)의 혼합물에 리튬 알루미늄 히드라이드 (1 M, 93 mL, 93 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 물로 켄칭시키고, EtOAc (3 x 40 mL)로 추출하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압하에 농축시켜, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (3.3 g).

[1338] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.6-1.38 (m, 8H), 1.70 (m, 2H), 3.56 (d, J = 4 Hz, 4H).

[1339] 단계 B: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조

[1340] DCM (10 mL) 중 (1s,4s)-시클로헥산-1,4-디일디메탄올 (1.0 g, 6.93 mmol) 및 로듐(II) 아세테이트 이합체 (0.184 g, 0.416 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 2-디아조아세테이트 (1.281 g, 9.01 mmol)를 실온에서 1 시간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여, 표제 화합물을 미황색 오일로서 수득하였다 (0.89 g).

[1341] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.42 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.54 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 3.43 (d, 2H, J = 8 Hz), 3.55 (d, 2H, J = 8 Hz), 3.94 (s, 2H).

[1342] 단계 C: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((메틸술포닐옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조

[1343] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (0.87 g, 3.37 mmol) 및 트리에틸아민 (1.408 mL, 10.10 mmol)의 혼합물에 메탄술포닐 클로라이드 (0.579 g, 5.05 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응을 물로 켄칭시키고, DCM (3 x 20 mL)으로 추출하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하고, 감압하에 농축시켜, 표제 화합물을 미황색 오일로서 수득하였다 (1.1 g).

[1344] 단계 D: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시) 아세테이트의 제조

[1345] DMF (5 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((메틸술포닐옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (0.25 g, 0.743 mmol) 및 나트륨 아지드 (0.097 g, 1.486 mmol)의 혼합물을 48 시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (5.00 mL)에 용해시키고, Pd/C (3.95 mg, 0.037 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 분위기하에 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 컬럼을 통해 여과하고, 감압하에 농축시켜, 추가 정제없이 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다 (0.164 g). LCMS m/z = 258.2 $[M+H]^+$.

[1346] 단계 E: 2-(((1s,4s)-4-((3,3-디페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1347] THF (5 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (50 mg, 0.194 mmol)의 혼합물에 칼륨 tert-부톡시드 (65.4 mg, 0.583 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후, 디페닐카르밤산 클로라이드 (45.0 mg, 0.194 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 물로 켄칭시키고, 혼합물을 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (6 mg).

[1348] LCMS m/z = 397.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.93 (m, 4H), 1.44 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.74 (d, J = 11 Hz, 2H), 1.83 (d, J = 11 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.59 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J_1 = J_2 = 7.2 Hz, 2H), 7.26 (m, 4H), 7.35 (m, 4H).

[1349] 실시예 1.17: 2-(((1r,4r)-4-((3-벤즈히드릴-3-메틸우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 48)의 제조.

[1350] DCM (5 mL) 중 N-메틸-1,1-디페닐메탄아민 (25 mg, 0.127 mmol), 트리포스겐 (41.4 mg, 0.139 mmol), 트리에틸아민 (0.088 mL, 0.634 mmol)의 용액을 40℃에서 3 시간 동안 환류시켰다. tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (48.9 mg, 0.190 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류하고, H_2O로 켄칭시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 정제용 LCMS로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (7.6 mg).

[1351] LCMS m/z = 425.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.82-1.02 (m, 4H), 1.41 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.70 (d, J = 10.36 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 10.36 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 3.11 (t, J = 5.68 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 6.32 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.07 Hz, 4H), 7.27-7.38 (m, 6H).

[1352] 실시예 1.18: 2-(((1r,4r)-4-(((2,3-디플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

(화합물 51)의 제조.

[1353] 단계 A: 2,3-디플루오로-N-페닐아닐린의 제조.

[1354] 밀봉된 용기에서 1-브로모-2,3-디플루오로벤젠 (0.232 mL, 2.073 mmol), 아닐린 (0.208 mL, 2.280 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (95 mg, 0.104 mmol), BINAP (194 mg, 0.311 mmol), 나트륨 tert-부톡시드 (299 mg, 3.11 mmol), 및 톨루엔 (3 mL)의 혼합물을 아르곤하에 오일 조에서 110℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 담갈색 오일로서 수득하였다 (411 mg).

[1355] **LCMS *m/z* = 206.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 6.53-6.64 (m, 1H), 6.80-6.88 (m, 2H), 6.88-6.95 (m, 1H), 6.95-7.03 (m, 2H), 7.11-7.19 (m, 2H).**

[1356] 단계 B: 2,3-디플루오로페닐(페닐)카르밤산 클로라이드의 제조.

[1357] 2,3-디플루오로-N-페닐아닐린 (100 mg, 0.487 mmol) 및 트리포스겐 (159 mg, 0.536 mmol)을 CH_2Cl_2 (1 mL)에 용해시켰다. 용액을 얼음 조에서 냉각시키고, 피리딘 (79 μℓ, 0.975 mmol)을 천천히 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응물을 실온으로 가온시키고, 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 얼음 조에서 냉각시키고, H_2O (1 mL)를 천천히 첨가하여 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 H_2O (5 mL) 및 CH_2Cl_2 (5 mL)로 추출하였다. 수성층을 다시 CH_2Cl_2 (5 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고, H_2O (10 mL)로 1회 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 담갈색 오일로서 수득하였다 (114.7 mg).

[1358] 단계 C: 2-(((1r,4r)-4-(((2,3-디플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1359] 2,3-디플루오로페닐(페닐)카르밤산 클로라이드 (50 mg, 0.187 mmol) 및 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(히드록시메틸) 시클로헥실)메톡시)아세테이트 (48.3 mg, 0.187 mmol)를 피리딘 (1 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 100℃로 가열하고, 밤새 교반하였다. 용매를 혼합물로부터 제거하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 오일을 수득하였고, 이를 HCl (디옥산 중 4 M) (500 μℓ, 1.999 mmol)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 정제용 LCMS로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (12.3 mg).

[1360] **LCMS *m/z* = 434.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 0.78-0.94 (m, 4H), 1.32-1.49 (m, 2H), 1.51-1.62 (m, 2H), 1.63-1.77 (m, *J* = 7.33 Hz, 2H), 3.20-3.22 (m, 2H), 3.89 (d, *J* = 6.06 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 6.99-7.10 (m, 2H), 7.11-7.22 (m, 4H), 7.22-7.31 (m, 2H).**

[1361] 실시예 1.19: 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1362] 단계 A: 4-클로로페닐(페닐)카르밤산 클로라이드의 제조.

[1363] 4-클로로-N-페닐아닐린으로부터, 실시예 1.18, 단계 B에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 수득하였다.

[1364] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.31-7.81 (m, 9H).

[1365] 단계 B: ((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸 4-클로로페닐(페닐)카르바메이트의 제조.

[1366] 4-클로로페닐(페닐)카르밤산 클로라이드 (12.34 g, 46.4 mmol) 및 (1r,4r)-시클로헥산-1,4-디일디메탄올 (6.69 g, 46.4 mmol)을 피리딘 (50 mL, 618 mmol)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 환류하에 밤새 가열하고, 냉각시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 Et_2O/EtOAc (50:50)에 재농축시키고, 여과하고, EtOAc 및 Et_2O로 세척하였다. 여과물을 1 M HCl (200 mL) 및 EtOAc (200 mL)로 추출하였다. 수성층을 다시 EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고, H_2O (200 mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 밝은 분홍색 고체로서 수득하였다 (10.4 g).

[1367] LCMS m/z = 374.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.73-0.92 (m, 4H), 1.13-1.27 (m, 1H), 1.36-1.50 (m, 1H), 1.53-1.62 (m, 2H), 1.62-1.73 (m, 2H), 3.17 (d, J = 6.19 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 6.06 Hz, 2H), 4.29 (bs, 1H), 7.23-7.32 (m, 5H), 7.34-7.45 (m, 4H).

[1368] 단계 C: tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1369] ((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸 4-클로로페닐(페닐)카르바메이트 (8.9 g, 23.80 mmol)를 CH_2Cl_2 (30 mL)에 용해시켰다. 디아세톡시로듐 (0.526 g, 1.190 mmol)을 첨가하고, 반응물을 얼음 조에서 냉각시켰다. CH_2Cl_2 (10 mL)에 사전 용해시킨 tert-부틸 2-디아조아세테이트 (3.63 mL, 26.2 mmol)를 적하 깔때기를 통해 천천히 반응에 첨가하였다. 반응물을 얼음 조에서 1 시간 동안 교반하고, 실온으로 가온시키고, 1 시간 더 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (8.8 g).

[1370] LCMS m/z = 432.6 [M - *tert*- 부틸기 + H]$^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.77-0.95 (m, 4H), 1.33-1.50 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.63-1.75 (m, 2H), 3.22 (d, J = 6.32 Hz, 2H), 3.83-3.93 (m, 4H), 7.23-7.32 (m, 5H), 7.35-7.44 (m, 4H).

[1371] 단계 D: 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1372] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸) 시클로헥실)메톡시)아세테이트 (8.8 g, 18.03 mmol)를 HCl (디옥산 중 4 M, 100 mL, 400 mmol)에 용해시켰다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, 감압하에 농축시켜, 오일을 수득하였다. 오일을 H_2O (100 mL) 및 EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 수성층을 다시 EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 H_2O (150 mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜, 밝은 황색 오일을 수득하였다. 오일을 최소량의 MeOH (10-20 mL)에 용해시키고, 얼음 조에서 냉각시켰다. NaOH (1 M, 27.0 mL, 27.0 mmol)를 교반하면서 첨가하였다. 백색 고체 침전물이 형성되었다. 혼합물을 H_2O (20 mL)로 희석하였다. 고체를 여과하고, 저온의 H_2O (20 mL)로 세척하였다. 고체를 진공 오븐에서 건조시켜 (60℃ 밤새), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (7.7 g).

[1373] LCMS m/z = 432.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.73-0.93 (m, 4H), 1.28-1.40 (bs, 1H), 1.40-1.50 (bs, 1H), 1.50-1.61 (m, 2H), 1.63-1.77 (m, 2H), 3.16 (d, J = 6.57 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.89 (d, J = 6.06 Hz, 2H), 7.23-7.32 (m, 5H), 7.35-7.44 (m, 4H).

[1374] 실시예 1.20: 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1375] 4-플루오로-N-페닐아닐린으로부터, 실시예 1.19에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1376] LCMS m/z = 416.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.72-0.94 (m, 4H), 1.28-1.39 (m, 1H), 1.39-1.49 (m, 1H), 1.50-1.61 (m, 2H), 1.62-1.76 (m, 2H), 3.15 (d, J = 6.44 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.88 (d, J = 6.06 Hz, 2H), 7.16-7.41 (m, 9H).

[1377] 실시예 1.21: 2-(((1r,4r)-4-(((4-메톡시페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 21)의 제조.

[1378] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (50.0 mg, 0.132 mmol), 요오드화구리(I) (12.61 mg, 0.066 mmol), K_3PO_4 (56.2 mg, 0.265 mmol), 4-메톡시페닐 요오드화물 (31.0 mg, 0.132 mmol) 및 디옥산 (1.6 mL)을 바이알에 첨가하였다. 반응물을 극초단파 조사하에 150℃에서 4 내지 5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 $MgSO_4$ 플러그를 통해 여과하였다. 용매를 증발시키고, 생성된 오일을 HCl (디옥산 중 4 M, 497 μℓ, 1.987 mmol)에 재용해시켰다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물

을 정제용 LCMS로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (12.2 mg). LCMS m/z = 428.4 $[M+H]^+$.

[1379] 실시예 1.22: 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 22)의 제조.

[1380] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-클로로-4-요오도벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 432.5 $[M+H]^+$.

[1381] 실시예 1.23: 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 23)의 제조.

[1382] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-플루오로-3-요오도벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 416.5 $[M+H]^+$.

[1383] 실시예 1.24: 2-(((1r,4r)-4-((페닐(m-톨릴)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 27)의 제조.

[1384] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-요오도-3-메틸벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 412.2 $[M+H]^+$.

[1385] 실시예 1.25: 2-(((1r,4r)-4-(((3-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 28)의 제조.

[1386] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-클로로-3-요오도벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 432.6 $[M+H]^+$.

[1387] 실시예 1.26: 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로-3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 36)의 제조.

[1388] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-클로로-2-플루오로-4-요오도벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1389] **LCMS *m/z* = 450.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 0.69-0.91 (m, 4H), 1.08-1.31 (m, 1H), 1.32-1.48 (m, 1H), 1.48-1.64 (m, 2H), 1.64-1.81 (m, 2H), 3.17 (d, *J* = 6.57 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.87 (d, *J* = 6.06 Hz, 2H), 6.94 (ddd, *J* = 8.75, 2.43, 1.20 Hz, 1H), 7.14-7.24 (m, 4H), 7.27-7.34 (m, 3H).**

[1390] 실시예 1.27: 2-(((1r,4r)-4-(((3-클로로-4-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 37)의 제조.

[1391] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 2-클로로-1-플루오로-4-요오도벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 450.2 $[M+H]^+$.

[1392] 실시예 1.28: 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로-4-메틸페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 38)의 제조.

[1393] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 2-플루오로-4-요오도-1-메틸벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 430.2 $[M+H]^+$.

[1394] 실시예 1.29: 2-(((1r,4r)-4-(((3,5-디플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

(화합물 39)의 제조.

[1395] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1,3-디플루오로-5-요오도벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1396] **LCMS *m/z* = 434.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 0.85-1.02 (m, 4H), 1.46-1.58 (m, 2H), 1.59-1.70 (m, 2H), 1.79-1.87 (m, 2H), 3.28 (d, *J* = 6.44 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.99 (d, *J* = 6.19 Hz, 2H), 6.79 (tt, *J* = 9.02, 2.23 Hz, 1H), 6.88-6.95 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H).**

[1397] 실시예 1.30: 2-(((1r,4r)-4-(((3,4-디플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 40)의 제조.

[1398] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1,2-디플루오로-4-요오도벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1399] **LCMS *m/z* = 434.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 0.93-1.11 (m, 4H), 1.52-1.68 (m, 2H), 1.67-1.81 (m, 2H), 1.84-1.98 (m, 2H), 3.36 (d, *J* = 6.44 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.05 (d, *J* = 6.06 Hz, 2H), 7.10-7.18 (m, 1H), 7.27-7.42 (m, 5H), 7.45-7.53 (m, 2H).**

[1400] 실시예 1.31: 2-(((1r,4r)-4-(((4-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 41)의 제조.

[1401] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-플루오로-4-요오도벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1402] **LCMS *m/z* = 416.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 0.79-1.08 (m, 4H), 1.45-1.60 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 2H), 1.77-1.89 (m, 2H), 3.29 (d, *J* = 6.57 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.97 (d, *J* = 6.06 Hz, 2H), 7.07-7.14 (m, 2H), 7.21-7.34 (m, 5H), 7.35-7.41 (m, 2H).**

[1403] 실시예 1.32: 2-(((1r,4r)-4-((페닐(p-톨릴)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 42)의 제조.

[1404] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-요오도-4-메틸벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 412.2 $[M+H]^+$.

[1405] 실시예 1.33: 2-(((1r,4r)-4-((페닐(피리딘-3-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 49)의 제조.

[1406] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 3-요오도피리딘으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1407] **LCMS *m/z* = 399.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.67-0.91 (m, 4H), 1.31-1.47 (m, 2H), 1.47-1.58 (m, 2H), 1.62-1.76 (m, 2H), 3.21-3.27 (m, 2H), 3.93 (d, *J* = 6.06 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.58 Hz, 2H), 7.26-7.45 (m, 3H), 7.56 (dd, *J* = 7.96, 5.43 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 4.29 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H).**

[1408] 실시예 1.34: 2-(((1r,4r)-4-(((5-메틸티오펜-2-일)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 50)의 제조.

[1409] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 2-요오도-5-메틸티오펜으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 418.4 $[M+H]^+$.

[1410] 실시예 1.35: 2-(((1r,4r)-4-(((6-플루오로피리딘-3-일)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 84)의 제조.

[1411] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 2-플루오로-5-요오도피리딘으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 417.6 $[M+H]^+$.

[1412] 실시예 1.36: 2-(((1r,4r)-4-((페닐(피라진-2-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 85)의 제조.

[1413] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 2-요오도피라진으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 400.2 $[M+H]^+$.

[1414] 실시예 1.37: 2-(((1r,4r)-4-(((4-에톡시페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 88)의 제조.

[1415] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-에톡시-4-요오도벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 442.1 $[M+H]^+$.

[1416] 실시예 1.38: 2-(((1r,4r)-4-(((2-플루오로피리딘-4-일)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 89)의 제조.

[1417] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 2-플루오로-4-요오도피리딘으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 417.6 $[M+H]^+$.

[1418] 실시예 1.39: 2-(((1r,4r)-4-(((5-메톡시피리딘-3-일)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 90)의 제조.

[1419] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 3-요오도-5-메톡시피리딘으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 429.4 $[M+H]^+$.

[1420] 실시예 1.40: 2-(((1r,4r)-4-(((5-플루오로피리딘-2-일)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 91)의 제조.

[1421] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 5-플루오로-2-요오도피리딘으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 417.6 $[M+H]^+$.

[1422] 실시예 1.41: 2-(((1r,4r)-4-((페닐(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 92)의 제조.

[1423] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 2-요오도-5-(트리플루오로메틸)피리딘으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 467.5 $[M+H]^+$.

[1424] 실시예 1.42: 2-(((1r,4r)-4-(((5-메틸피리딘-3-일)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 93)의 제조.

[1425] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 3-요오도-5-메틸피리딘으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 413.2 $[M+H]^+$.

[1426] 실시예 1.43: 2-(((1r,4r)-4-(((5-클로로피리딘-2-일)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

(화합물 94)의 제조.

[1427] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 5-클로로-2-요오도피리딘으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1428] **LCMS *m/z* = 433.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.77-0.95 (m, 4H), 1.32-1.41 (m, 1H), 1.41-1.50 (m, 1H), 1.51-1.61 (m, 2H), 1.63-1.75 (m, 2H), 3.22 (d, *J* = 6.44 Hz, 2H), 3.93 (d, *J* = 6.06 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 7.21-7.32 (m, 3H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.70-775 (m, 1H), 7.97-8.02 (m, 1H), 8.33-8.41 (m, 1H), 12.52 (bs, 1H).**

[1429] 실시예 1.44: 2-(((1r,4r)-4-(((5-플루오로피리딘-3-일)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 95)의 제조.

[1430] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 5-플루오로-3-요오도피리딘으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 417.5 $[M+H]^+$.

[1431] 실시예 1.45: 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(4-메톡시페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 55)의 제조.

[1432] 단계 A: tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1433] 벤젠 (20 mL) 중 (1r,4r)-시클로헥산-1,4-디일디메탄올 (5.0 g, 34.7 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 요오드화물 (6.40 g, 17.34 mmol) 및 50% 수성 NaOH (10 mL, 34.7 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 5 분 동안 강력 교반한 다음, tert-부틸 2-브로모아세테이트 (5.63 mL, 38.1 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 2 시간 동안 강력 교반하였다. 혼합물을 H_2O/NaOH (100 mL) 및 EtOAc/벤젠 (100 mL)으로 추출하였다. 수성층을 다시 EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (3.96 g).

[1434] **LCMS *m/z* = 259.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.89-1.06 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.55-1.68 (m, 2H), 1.76-1.98 (m, 4H), 3.32 (d, *J* = 6.57 Hz, 2H), 3.45 (d, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H).**

[1435] 단계 B: tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((3-플루오로페닐카르바모일옥시) 메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1436] CH_2Cl_2 (10 mL) 중 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (1.0 g, 3.87 mmol) 및 피리딘 (0.438 mL, 5.42 mmol)의 용액에 3-플루오로페닐 이소시아네이트 (0.480 mL, 4.26 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 5 시간 동안 환류하에 가열하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (1.12 g).

[1437] **LCMS *m/z* = 340.4 $[M - tert\text{-부틸} + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.85-1.04 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.51-1.64 (m, 2H), 1.69-1.87 (m, 4H), 3.26 (d, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.92 (d, *J* = 6.57 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.68 (dt, *J* = 8.34, 2.53 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.20-7.28 (m, 1H).**

[1438] 단계 C: 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(4-메톡시페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1439] 1-요오도-4-메톡시벤젠 및 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((3-플루오로페닐-카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS *m/z* = 446.5 $[M+H]^+$;
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.86 (t, *J* = 10.11 Hz, 4H), 1.39 (s, 2H), 1.54-1.62 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 2H), 3.23 (d, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.89 (d, *J* = 6.19 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 6.91-6.98 (m, 2H), 6.99-7.07 (m, 2H), 7.17-7.26 (m, 3H), 7.36 (dt, *J* = 8.18, 6.88 Hz, 1H), 12.52 (bs, 1H).

[1440]

[1441] 실시예 1.46: 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 56)의 제조.

[1442] 1-클로로-4-요오도벤젠 및 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((3-플루오로페닐-카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS *m/z* = 450.2 $[M+H]^+$;
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.77-0.98 (m, 4H), 1.34-1.42 (m, 1H), 1.42-1.52 (m, 1H), 1.53-1.63 (m, 2H), 1.63-1.75 (m, 2H), 3.23 (d, *J* = 6.44 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 6.06 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 7.04-7.14 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 12.52 (bs, 1H).

[1443]

[1444] 실시예 1.47: 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 57)의 제조.

[1445] 1-플루오로-4-요오도벤젠 및 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((3-플루오로페닐-카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 434.4 $[M+H]^+$.

[1446] 실시예 1.48: 2-(((1r,4r)-4-(((3-클로로페닐)(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 58)의 제조.

[1447] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((3-플루오로페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-클로로-3-요오도벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 450.2 $[M+H]^+$.

[1448] 실시예 1.49: 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(m-톨릴)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 59)의 제조.

[1449] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((3-플루오로페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-요오도-3-메틸벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 430.5 $[M+H]^+$.

[1450] 실시예 1.50: 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로-3-플루오로페닐)(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 60)의 제조.

[1451] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((3-플루오로페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-클로로-2-플루오로-4-요오도벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 468.5 $[M+H]^+$.

[1452] 실시예 1.51: 2-(((1r,4r)-4-(((3-클로로-4-플루오로페닐)(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 61)의 제조.

[1453] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((3-플루오로페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 2-클로로-1-플루오로-4-요오도벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 468.4 $[M+H]^+$.

[1454] 실시예 1.52: 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로-4-메틸페닐)(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 62)의 제조.

[1455] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((3-플루오로페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 2-플루오로-

4-요오도-1-메틸벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (17.4 mg). LCMS m/z = 448.2 $[M+H]^+$.

[1456] 실시예 1.53: 2-(((1r,4r)-4-(((3,5-디플루오로페닐)(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 64)의 제조.

[1457] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((3-플루오로페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1,3-디플루오로-5-요오도벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1458] **LCMS *m/z* = 452.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.77-0.94 (m, 4H), 1.32-1.42 (m, *J* = 3.41 Hz, 1H), 1.42-1.52 (m, 1H), 1.52-1.60 (m, 2H), 1.64-1.76 (m, 2H), 3.23 (d, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 5.94 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 7.07-7.21 (m, 5H), 7.32 (dt, *J* = 10.36, 2.27 Hz, 1H), 7.45 (td, *J* = 8.18, 6.76 Hz, 1H), 12.53 (bs, 1H).**

[1459] 실시예 1.54: 2-(((1r,4r)-4-(((3,4-디플루오로페닐)(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 65)의 제조.

[1460] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((3-플루오로페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1,2-디플루오로-4-요오도벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 452.1 $[M+H]^+$.

[1461] 실시예 1.55: 2-(((1r,4r)-4-((비스(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 66)의 제조.

[1462] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((3-플루오로페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-플루오로-3-요오도벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 434.4 $[M+H]^+$.

[1463] 실시예 1.56: 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(3-메톡시페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 67)의 제조.

[1464] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((3-플루오로페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-요오도-3-메톡시벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 446.4 $[M+H]^+$.

[1465] 실시예 1.57: 2-(((1r,4r)-4-(((3,5-디메틸페닐)(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 68)의 제조.

[1466] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((3-플루오로페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-요오도-3,5-디메틸벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 444.7 $[M+H]^+$.

[1467] 실시예 1.58: 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(p-톨릴)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 69)의 제조.

[1468] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((3-플루오로페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-요오도-4-메틸벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 430.3 $[M+H]^+$.

[1469] 실시예 1.59: 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(6-플루오로피리딘-3-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 70)의 제조.

[1470] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((3-플루오로페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 5-플루오로-2-요오도피리딘으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 435.3 $[M+H]^+$.

[1471] 실시예 1.60: 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(5-메틸티오펜-2-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아

세트산 (화합물 71)의 제조.

[1472] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((3-플루오로페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 2-요오도-5-메틸티오펜으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 436.3 $[M+H]^+$.

[1473] 실시예 1.61: 2-(((1r,4r)-4-(((4-에톡시페닐)(3-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 72)의 제조.

[1474] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((3-플루오로페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-에톡시-4-요오도벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 460.5 $[M+H]^+$.

[1475] 실시예 1.62: 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(3-(트리플루오로메톡시)페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 73)의 제조.

[1476] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((3-플루오로페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-요오도-3-(트리플루오로메톡시)벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 500.5 $[M+H]^+$.

[1477] 실시예 1.63: 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(피리딘-3-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 74)의 제조.

[1478] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((3-플루오로페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 3-요오도피리딘으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 417.4 $[M+H]^+$.

[1479] 실시예 1.64: 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(피라진-2-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 75)의 제조.

[1480] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((3-플루오로페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 2-요오도피라진으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 418.5 $[M+H]^+$.

[1481] 실시예 1.65: 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(4-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 76)의 제조.

[1482] 단계 A: 메틸 4-플루오로-2-((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)페닐카르바메이트의 제조.

[1483] 4-플루오로페닐 이소시아네이트 (4.75 g, 34.7 mmol), (1r,4r)-시클로헥산-1,4-디일디메탄올 (5.0 g, 34.7 mmol), 및 피리딘 (3.93 mL, 48.5 mmol)을 CH_2Cl_2 (30 mL)에 용해시킨다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (4.92 g).

[1484] **LCMS *m/z* = 282.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.81-1.07 (m, 4H), 1.25-1.38 (m, 1H), 1.49-1.64 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 4H), 3.19-3.24 (m, 2H), 3.89 (d, *J* = 6.57 Hz, 2H), 4.34 (t, *J* = 5.31 Hz, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.46 (dd, *J* = 8.97, 4.93 Hz, 2H), 9.61 (s, 1H).**

[1485] 단계 B: tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((4-플루오로페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1486] CH_2Cl_2 (10 mL) 중 메틸 4-플루오로-2-((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)페닐카르바메이트 (2.0 g, 7.11 mmol) 및 로듐(II) 아세테이트 이합체 (0.157 g, 0.355 mmol)의 용액에 0℃에서 적하 깔때기를 통해 CH_2Cl_2 (5 mL)에 사전 용해된 tert-부틸 2-디아조아세테이트 (1.084 mL, 7.82 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1 시간 동안 교반하고, 실온에서 1 시간 더 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 황갈색 고체로서 수득하였다 (1.9 g).

[1487] LCMS *m/z* = 340.4 [M - *tert*- 부틸 + H]$^+$, 396.2 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.97 (d, *J* = 10.36 Hz, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.44-1.53 (m, 1H), 1.54-1.64 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 4H), 3.26 (d, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.90 (d, *J* = 6.57 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.46 (dd, *J* = 8.84, 4.93 Hz, 2H), 9.61 (s, 1H).

[1488] 단계 C: 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(4-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1489] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((4-플루오로페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-클로로-4-요오도벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1490] LCMS *m/z* = 450.1 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.78-0.94 (m, 4H), 1.33-1.52 (m, *J* = 29.68 Hz, 2H), 1.53-1.62 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 2H), 3.23 (d, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.89 (d, *J* = 6.06 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 7.17-7.27 (m, 2H), 7.27-7.39 (m, 4H), 7.39-7.50 (m, 2H), 12.51 (bs, 1H).

[1491] 실시예 1.66: 2-(((1r,4r)-4-(((4-플루오로페닐)(5-메틸티오펜-2-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 77)의 제조.

[1492] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((4-플루오로페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 2-요오도-5-메틸티오펜으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 436.4 [M+H]$^+$.

[1493] 실시예 1.67: 2-(((1r,4r)-4-(((3-클로로페닐)(4-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 78)의 제조.

[1494] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((4-플루오로페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-클로로-3-요오도벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 450.0 [M+H]$^+$.

[1495] 실시예 1.68: 2-(((1r,4r)-4-(((4-플루오로페닐)(피리딘-3-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 79)의 제조.

[1496] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((4-플루오로페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 3-요오도피리딘으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1497] LCMS *m/z* = 417.3 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.79-0.94 (m, *J* = 10.57, 10.57, 10.57 Hz, 4H), 1.31-1.43 (m, 1H), 1.42-1.52 (m, 1H), 1.52-1.63 (m, 2H), 1.64-1.78 (m, 2H), 3.23 (d, *J* = 6.44 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 5.94 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.49 (dd, *J* = 8.27, 4.86 Hz, 1H), 7.77-7.84 (m, 1H), 8.46 (dd, *J* = 4.86, 1.45 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.15 Hz, 1H).

[1498] 실시예 1.69: 2-(((1r,4r)-4-(((4-에톡시페닐)(4-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 80)의 제조.

[1499] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((4-플루오로페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-에톡시-4-요오도벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1500] LCMS *m/z* = 460.3 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.79-0.94 (m, 4H), 1.31 (t, *J* = 6.95 Hz, 3H), 1.34-1.50 (m, 2H), 1.51-1.64 (m, 2H), 1.64-1.76 (m, 2H), 3.23 (d, *J* = 6.44 Hz, 2H), 3.86 (d, *J* = 6.19 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.00 (q, *J* = 6.95 Hz, 2H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.11-7.25 (m, 4H), 7.28-7.36 (m, 2H), 12.53 (s, 1H).

[1501] 실시예 1.70: 2-(((1r,4r)-4-(((4-플루오로페닐)(4-(트리플루오로메톡시)페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 81)의 제조.

[1502] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((4-플루오로페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-요오도-

4-(트리플루오로메톡시)벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 500.5 $[M+H]^+$.

[1503] 실시예 1.71: 2-(((1r,4r)-4-(((4-플루오로페닐)(m-톨릴)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 82)의 제조.

[1504] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((4-플루오로페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-요오도-3-메틸벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 430.5 $[M+H]^+$.

[1505] 실시예 1.72: 2-(((1r,4r)-4-((비스(4-플루오로페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 83)의 제조.

[1506] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((4-플루오로페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 1-플루오로-4-요오도벤젠으로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 434.5 $[M+H]^+$.

[1507] 실시예 1.73: 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 29)의 제조.

[1508] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (20.0 mg, 0.053 mmol)를 HCl (디옥산 중 4 M) (397 μℓ, 1.590 mmol)에 용해시켰다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 LCMS로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (9.2 mg). LCMS m/z = 322.4 $[M+H]^+$.

[1509] 실시예 1.74: 2-(((1r,4r)-4-(((3-클로로-5-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 46)의 제조.

[1510] 1-브로모-3-클로로-5-플루오로벤젠으로부터, 실시예 1.18에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 담갈색 오일로서 수득하였다. LCMS m/z = 450.2 $[M+H]^+$.

[1511] 실시예 1.75: 2-(((1r,4r)-4-((페닐(피리딘-2-일)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 63)의 제조.

[1512] N-페닐피리딘-2-아민으로부터, 실시예 1.18 (단계 B 및 C)에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[1513] **LCMS *m/z* = 399.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.77-0.93 (m, 4H), 1.32-1.41 (m, 1H), 1.41-1.49 (m, *J* = 3.28 Hz, 1H), 1.50-1.63 (m, *J* = 7.20 Hz, 2H), 1.62-1.77 (m, *J* = 7.33 Hz, 2H), 3.22 (d, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 6.06 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 7.19-7.29 (m, 4H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.21 Hz, 1H), 7.83-7.91 (m, 1H), 8.31-8.38 (m, 1H).**

[1514] 실시예 1.76: 2-(((1r,4r)-4-(((5-메틸티아졸-2-일)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 97)의 제조.

[1515] 단계 A: 2-요오도-5-메틸티아졸의 제조.

[1516] 5-메틸티아졸 (179 μℓ, 2.017 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시켰다. 용액을 드라이 아이스/아세톤 조 (-70℃)에서 냉각시키고, LDA (헵탄/THF/에틸벤젠 중 1.8 M, 1233 μℓ, 2.219 mmol)를 시린지를 통해 천천히 첨가하였다. 반응물을 -70℃에서 30 분 동안 교반하였다. THF (2 mL)에 사전 용해된 요오드 (614 mg, 2.420 mmol)를 시린지를 통해 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온이 되도록 하고, 1 시간 동안 교반하고, H_2O (5 mL)로 켄칭시켰다. 혼합물을 H_2O (20 mL) 및 EtOAc (20 mL)추출하였다. 수성층을 다시 EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 담갈색 오일로서 수득하였다 (61 mg). LCMS m/z = 226.1 $[M+H]^+$.

[1517] 단계 B: 2-(((1r,4r)-4-(((5-메틸티아졸-2-일)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1518] 2-요오도-5-메틸티아졸 및 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.21에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 담갈색 오일로서 수득하였다. LCMS m/z = 419.5 $[M+H]^+$.

[1519] 실시예 1.77: 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1520] 3-플루오로-N-페닐아닐린으로부터, 실시예 1.19에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물의 나트륨 염을 백색 고체로서 수득하였다.

[1521] **LCMS *m/z* = 416.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.71-0.93 (m, 4H), 1.34 (bs, 1H), 1.44 (bs, 1H), 1.54-1.57 (m, 2H), 1.65-1.69 (m, 2H), 3.15 (d, *J* = 6.57 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.90 (d, *J* = 5.94 Hz, 2H), 7.02-7.11 (m, 2H), 7.22 (dt, *J* = 10.67, 2.24 Hz, 1H), 7.25-7.33 (m, 3H), 7.34-7.44 (m, 3H).**

[1522] 실시예 1.78: 2-(((1r,4r)-4-((3,3-디페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 2)의 제조.

[1523] 단계 A: tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((tert-부톡시카르보닐아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1524] THF (30 mL) 중 tert-부틸 ((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸카르바메이트 (2.0 g, 8.22 mmol)의 냉각된 용액을 NaH (광유 중 60% 현탁액, 1.315 g, 32.9 mmol)로 처리하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음, tert-부틸 2-브로모아세테이트 (1.822 mL, 12.33 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 극초단파하에 1 시간 동안 60℃로 가열한 다음, 밤새 실온에서 교반한채 두었다. 추가의 tert-부틸 2-브로모아세테이트 (975 ㎕)를 첨가하고, 반응물을 60℃로 가열하고, 2 시간 동안 교반하였다. 반응을 물로 켄칭시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 DCM 추출물을 물로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 생성된 잔류물을 정제용 LCMS로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.250 g).

[1525] **LCMS *m/z* = 380.4 $[M+Na]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.78-0.96 (m, 4H), 1.29 (bs, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.66-1.79 (m, 4H), 2.78 (t, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.26 (d, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 6.80 (t, *J* = 5.68 Hz, 1H).**

[1526] 단계 B: 2-(((1r,4r)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조

[1527] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((tert-부톡시카르보닐아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (61 mg, 0.171 mmol)를 실온에서 1 시간 동안 디옥산 중 4.0 M HCl (5.00 mL, 165 mmol)로 처리한 후, 60℃에서 45 분 동안 용매를 증발시키고, 생성된 잔류물을 DCM으로 3회 세척하고, 농축시켜, 추가 정제없이 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (40 mg). LCMS m/z = 202.4 $[M+H]^+$.

[1528] 단계 C: 2-(((1r,4r)-4-((3,3-디페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 2)의 제조.

[1529] THF (2 mL) 중 2-(((1r,4r)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (39.1 mg, 0.194 mmol)의 용액을 칼륨 tert-부톡시드 (0.583 mL, 0.583 mmol)로 처리하였다. 디페닐카르밤산 클로라이드 (45 mg, 0.194 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 45 분 동안 교반하였다. 반응을 물로 켄칭시켰다. 수 층을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 LCMS로 정제하였다. 적절한 분획을 수집하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 MeOH (2.0 mL)에 용해시키고, 이 혼합물에 MeOH 중 0.5 M 나트륨 메톡시드 (0.388 mL, 0.194 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 최소량의 1:1 H_2O/상기 용액에 용해시키고, 냉동시키고, 동결건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다 (32 mg).

[1530] **LCMS *m/z* = 397.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.69-0.87 (m, 4H), 1.25-1.43 (m, 2H), 1.53-1.70 (m, 4H), 2.83 (t, *J* = 6.19 Hz, 2H), 3.18 (d, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 5.88 (t, *J* = 5.68 Hz, 1H), 7.05-7.14 (m, 6H), 7.28 (t, *J* = 7.83 Hz, 4H).**

[1531] 실시예 1.79: 2-(((1r,4r)-4-((3-벤즈히드릴우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 1)의 제조.

[1532] DMF 중 2-(((1r,4r)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (20.0 mg, 0.099 mmol)의 용액을 TEA (0.021

mL, 0.149 mmol)에 이어 (이소시아네이토메틸렌)디벤젠 (0.019 mL, 0.099 mmol)으로 처리하고, 생성된 용액을 실온에서 1.0 시간 동안 교반하였다. 반응을 중단시키고, 반응 혼합물을 정제용 LCMS로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (9.0 mg).

[1533] **LCMS *m/z* = 411.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.80-0.97 (m, 4H), 1.27 (bs, 1H), 1.47 (bs, 1H), 1.66-1.79 (m, 4H), 2.89 (t, *J* = 6.06 Hz, 2H), 3.27 (d, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 5.89 (d, *J* = 8.34 Hz, 1H), 5.96 (t, *J* = 5.68 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 6H), 7.31-7.37 (m, 4H), 12.57 (bs, 1H).**

[1534] 실시예 1.80: 2-(((1r,4r)-4-((3-(3-메톡시페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 17)의 제조.

[1535] 단계 A: 3-메톡시페닐(페닐)카르밤산 클로라이드의 제조.

[1536] DCM (500 mL) 중 3-메톡시-N-페닐아닐린 (100.0 mg, 0.502 mmol) 및 피리딘 (0.102 mL, 1.267 mmol)의 냉각된 용액에 트리포스겐 (120.0 mg, 0.406 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 유기 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축시켜, 표제 화합물을 수득하였다 (105.0 mg).

[1537] **LCMS *m/z* = 261.9 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.79 (s, 3H), 6.90-7.31 (m, 3H), 7.32-7.52 (m, 4H), 7.52-7.70 (m, 2H).**

[1538] 단계 B: tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((tert-부톡시카르보닐아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1539] 디클로로메탄 (10 mL) 중 tert-부틸 ((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸카르바메이트 (1.0 g, 4.11 mmol) 및 로듐(II) 아세테이트 (0.091 g, 0.205 mmol)의 용액에 디클로로메탄 (10 mL) 중 tert-부틸 2-디아조아세테이트 (0.584 g, 4.11 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 물로 켄칭시킨 후, 유기층을 물 (2회) 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 정제용 LCMS로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (571 mg).

[1540] **LCMS *m/z* = 380.4 $[M+Na]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.78-0.97 (m, 4H), 1.29 (bs, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.66-1.79 (m, 4H), 2.78 (t, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.26 (d, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 6.80 (t, *J* = 5.68 Hz, 1H).**

[1541] 단계 C: tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1542] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((tert-부톡시카르보닐아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (61.0 mg; 0.171mmol)를 HCl (디옥산 중 4.0 M, 3.0 mL)로 처리하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜, 추가 정제없이 표제 화합물을 수득하였다. LCMS m/z = 258.4 $[M+H]^+$.

[1543] 단계 D: 2-(((1r,4r)-4-((3-(3-메톡시페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 17)의 제조.

[1544] 5 mL 극초단파 반응 바이알 중 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (25.3 mg, .098 mmol)에 DCM (1.0 mL) 및 TEA (0.036 mL, 0.262 mmol)를 첨가하였다. 용액을 간단히 교반한 다음, 3-메톡시페닐(페닐)카르밤산 클로라이드 (17.0 mg, 0.065 mmol)를 3회 분량으로 나누어 첨가하였다. 생성된 용액을 극초단파 조사하에 80℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 60℃에서 1 시간 동안 HCl (디옥산 중 4.0 M, 3 mL)로 처리하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 LCMS로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (8.0 mg).

[1545] **LCMS *m/z* = 427.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.68-0.88 (m, 4H), 1.25-1.43 (m, 2H), 1.54-1.70 (m, 4H), 2.83 (t, *J* = 6.19 Hz, 2H), 3.17 (d, *J* = 6.57 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 5.96 (t, *J* = 5.81 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 7.83, 1.52 Hz, 1H), 6.68 (t, *J* = 2.15 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 8.21, 2.40 Hz, 1H), 7.06-7.13 (m, 3H), 7.19 (t, *J* = 8.08 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.71 Hz, 2H), 12.50 (bs, 1H).**

[1546] 실시예 1.81: 2-(((1r,4r)-4-((3,3-디-p-톨릴우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 15)의 제조.

[1547] 디-p-톨릴 카르밤산 클로라이드 및 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.80, 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1548] **LCMS *m/z* = 425.3**
$[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.66-0.88 (m, 4H), 1.23-1.43 (m, 2H), 1.52-1.72 (m, 4H), 2.20 (s, 6H), 2.81 (t, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.17 (d, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 5.76 (t, *J* = 5.81 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.34 Hz, 4H), 7.07 (d, *J* = 8.08 Hz, 4H), 12.50 (bs, 1H).

[1549] 실시예 1.82: 2-(((1r,4r)-4-((3,3-디-m-톨릴우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 16)의 제조.

[1550] 디-m-톨릴 카르밤산 클로라이드 및 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.80, 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 425.3 $[M+H]^+$.

[1551] 실시예 1.83: 2-(((1r,4r)-4-((3-(4-메톡시페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 18)의 제조.

[1552] 4-메톡시페닐(페닐)카르밤산 클로라이드 및 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.80, 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1553] **LCMS *m/z* = 427.4**
$[M+H]^+$.^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.66-0.87 (m, 4H), 1.23-1.43 (m, 2H), 1.51-1.70 (m, 4H), 2.81 (t, *J* = 6.19 Hz, 2H), 3.17 (d, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 5.77 (t, *J* = 5.68 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.84 Hz, 2H), 7.00-7.10 (m, 5H), 7.22 (t, *J* = 7.83 Hz, 2H), 12.50 (bs, 1H).

[1554] 실시예 1.84: 2-(((1r,4r)-4-((3-(4-메톡시-2-메틸페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 19)의 제조.

[1555] 4-메톡시-2-메틸페닐(페닐)카르밤산 클로라이드 및 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.80, 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 441.3 $[M+H]^+$.

[1556] 실시예 1.85: 2-(((1r,4r)-4-((3-페닐-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 20)의 제조.

[1557] 페닐(3-(트리플루오로메틸)페닐)카르밤산 클로라이드 및 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.80, 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1558] **LCMS *m/z* = 465.3**
$[M+H]^+$.^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.68-0.87 (m, 4H), 1.26-1.43 (m, 2H), 1.54-1.71 (m, 4H), 2.84 (t, *J* = 6.19 Hz, 2H), 3.18 (d, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 6.23 (t, *J* = 5.68 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.58 Hz, 2H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.33-7.49 (m, 5H), 12.50 (bs, 1H).

[1559] 실시예 1.86: 2-(((1r,4r)-4-((3-(3-플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 3)의 제조.

[1560] 단계 A: 3-플루오로-N-페닐아닐린의 제조.

[1561] 응축기가 구비된 둥근 바닥 플라스크에 N-페닐아세트아미드 (1.0 g, 7.40 mmol), 염화구리(I) (0.146 g, 1.480 mmol), 탄산칼륨 (1.329 g, 9.62 mmol), 1-브로모-3-플루오로벤젠 (1.942 g, 11.10 mmol) 및 크실렌 (5 mL)을 넣었다. 현탁액을 180℃로 가열하고, 66 시간 동안 환류시켰다. 현탁액을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 짙은 갈색 잔류물을 에테르에 녹이고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 짙은 갈색 잔류물을 에탄올 (10.00 mL)에 용해시키고, 수산화칼륨 (1.909 g, 34.0 mmol)으로 처리하고, 2 시간 동안 환류하였다. 용액을 물 (80 mL)에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 DCM 추출물을 물 (6회)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고

농축시켜, 표제 화합물을 짙은 갈색 고체로서 수득하였다 (0.669 g). LCMS m/z = 188.2 $[M+H]^+$.

[1562] 단계 B: 3-플루오로페닐(페닐)카르밤산 클로라이드의 제조.

[1563] 3-플루오로-N-페닐아닐린으로부터, 실시예 1.80, 단계 A에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS m/z = 250.2 $[M+H]^+$.

[1564] 단계 C: 2-(((1r,4r)-4-((3-(3-플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 3)의 제조.

[1565] 3-플루오로페닐(페닐)카르밤산 클로라이드 및 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.80, 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1566] **LCMS *m/z* = 415.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.78-0.97 (m, 4H), 0.89-0.96 (m, 2H), 1.34-1.54 (m, 2H), 1.64-1.80 (m, 4H), 2.93 (t, *J* = 6.25 Hz, 2H), 3.27 (d, *J* = 6.44 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 6.12 (t, *J* = 5.81 Hz, 1H), 6.91 (ddd, *J* = 8.08, 1.96, 0.82 Hz, 1H), 6.96-7.05 (m, 2H), 7.22 (dd, *J* = 8.46, 1.14 Hz, 2H), 7.26-7.39 (m, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.83 Hz, 2H), 12.55 (bs, 1H).**

[1567] 실시예 1.87: 2-(((1r,4r)-4-((3-(3-클로로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 6)의 제조.

[1568] THF (1.5 mL) 중 2-(((1r,4r)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (24.96 mg, 0.124 mmol)의 용액에 칼륨 tert-부톡시드 (50.6 mg, 0.451 mmol)를 첨가하였다. 용액을 간단히 교반한 다음, 3-클로로페닐(페닐)카르밤산 클로라이드 (30 mg, 0.113 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응을 물로 켄칭시켰다. 수성층을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 LCMS로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (5.0 mg). LCMS m/z = 431.3 $[M+H]^+$.

[1569] 실시예 1.88: 2-(((1r,4r)-4-((3-(4-플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 8)의 제조.

[1570] 4-플루오로페닐(페닐)카르밤산 클로라이드 및 2-(((1r,4r)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산으로부터, 실시예 1.87에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1571] **LCMS *m/z* = 415.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.66-0.88 (m, 4H), 1.24-1.43 (m, 2H), 1.54-1.71 (m, 4H), 2.83 (t, *J* = 6.25 Hz, 2H), 3.18 (d, *J* = 6.44 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 5.88 (t, *J* = 5.75 Hz, 1H), 7.06-7.17 (m, 7H), 7.28 (t, *J* = 7.77 Hz, 2H), 12.41 (bs, 1H).**

[1572] 실시예 1.89: 2-(((1r,4r)-4-((3-(2-플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 10)의 제조.

[1573] 2-플루오로페닐(페닐)카르밤산 클로라이드 및 2-(((1r,4r)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산으로부터, 실시예 1.87에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 415.5 $[M+H]^+$.

[1574] 실시예 1.90: 2-(((1r,4r)-4-((3-(4-클로로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 11)의 제조.

[1575] 4-클로로페닐(페닐)카르밤산 클로라이드 및 2-(((1r,4r)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산으로부터, 실시예 1.87에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1576] **LCMS *m/z* = 431.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.77-1.01 (m, 4H), 1.34-1.55 (m, 2H), 1.63-1.85 (m, 4H), 2.92 (t, *J* = 5.87 Hz, 2H), 3.28 (d, *J* = 6.44 Hz, 2H).3.98 (s, 2H), 5.88 (t, *J* = 5.75 Hz, 1H), 7.13-7.29 (m, 5H), 7.36-7.45 (m, 4H).**

[1577] 실시예 1.91: 2-(((1r,4r)-4-((3-페닐-3-m-톨릴우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 12)의 제조.

[1578] 페닐(m-톨릴)카르밤산 클로라이드 및 2-(((1r,4r)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산으로부터, 실시예 1.87에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1579] **LCMS *m/z* = 411.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.77-0.98 (m, 4H), 1.34-1.54 (m, 2H), 1.63-1.81 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.93 (t, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.28 (d, *J* = 6.44 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 5.89 (t, *J* = 5.81 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.96 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.21 Hz, 2H), 7.13-7.22 (m, 3H), 7.27 (t, *J* = 7.71 Hz, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 12.51 (bs, 1H).**

[1580] 실시예 1.92: 2-(((1r,4r)-4-((3-페닐-3-p-톨릴우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 13)의 제조.

[1581] 페닐(p-톨릴)카르밤산 클로라이드 및 2-(((1r,4r)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산으로부터, 실시예 1.87에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 411.5 $[M+H]^+$.

[1582] 실시예 1.93: 2-(((1r,4r)-4-((3-(3,5-디플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 44)의 제조.

[1583] 단계 A: 3,5-디플루오로-N-페닐아닐린의 제조.

[1584] 5 mL 극초단파 반응 바이알에 톨루엔 (3 mL) 중 아닐린 (0.298 g, 3.20 mmol) 및 1,3-디플루오로-5-요오도벤젠 (0.768 g, 3.20 mmol)을 넣었다. 물 (650 μℓ) 중 KOH (0.323 g, 5.76 mmol) 및 N,N,N-트리메틸헥사데칸-1-아미늄 브롬화물 (6.30 mg, 0.017 mmol)을 교반하면서 상기 바이알에 첨가하였다. 반응물을 90℃로 가온시킨 후, 비스[트리(t-부틸포스핀]팔라듐[0] (0.016 g, 0.032 mmol)를 첨가하고, 반응물을 150℃에서 4 시간 동안 교반한 다음, 160℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 및 염수로 희석하고, 톨루엔으로 추출하였다. 후속적으로, 톨루엔 추출물을 물로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 갈색 오일로서 수득하였다 (0.132 g).

[1585] **LCMS *m/z* = 206.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.54 (tt, *J* = 9.35, 2.27 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 10.48, 2.15 Hz, 2H), 7.01 (dt, *J* = 14.65, 1.14 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.59, 1.01 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.83 Hz, 2H), 8.69 (s, 1H).**

[1586] 단계 B: 3,5-디플루오로페닐(페닐)카르밤산 클로라이드의 제조.

[1587] 3,5-디플루오로-N-페닐아닐린으로부터, 실시예 1.80, 단계 A에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS m/z = 268.7 $[M+H]^+$.

[1588] 단계 C: 2-(((1r,4r)-4-((3-(3,5-디플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 44)의 제조.

[1589] 3,5-디플루오로페닐(페닐)카르밤산 클로라이드 및 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.80, 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1590] **LCMS *m/z* = 433.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.77-0.97 (m, 4H), 1.35-1.53 (m, 2H), 1.62-1.79 (m, 4H), 2.92 (t, *J* = 6.19 Hz, 2H), 3.27 (d, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 6.32 (t, *J* = 5.56 Hz, 1H), 6.76-6.84 (m, 2H), 6.96-7.04 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.33 Hz, 2H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.71 Hz, 2H).**

[1591] 실시예 1.94: 2-(((1r,4r)-4-((3-(2,3-디플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 43)의 제조.

[1592] 2,3-디플루오로페닐(페닐)카르밤산 클로라이드 및 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.80, 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 433.4 $[M+H]^+$.

[1593] 실시예 1.95: 2-(((1r,4r)-4-((3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 45)의 제조.

[1594] 3-클로로-2-플루오로페닐(페닐)카르밤산 클로라이드 및 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.80, 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1595] **LCMS *m/z* = 449.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.78-0.97 (m, 4H), 1.34-1.53 (m, 2H), 1.64-1.80 (m, 4H), 2.92 (t, *J* = 5.94 Hz, 2H), 3.27 (d, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 6.51 (t, *J* = 5.56 Hz, 1H), 7.16-7.30 (m, 5H), 7.38 (t, *J* = 7.20 Hz, 2H), 7.50-7.56 (m, 1H).**

[1596] 실시예 1.96: 2-(((1r,4r)-4-((3-(3-클로로-5-플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 47)의 제조.

[1597] 3-클로로-5-플루오로페닐(페닐)카르밤산 클로라이드 및 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.80, 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 449.2 $[M+H]^+$.

[1598] 실시예 1.97: 2-(((1r,4r)-4-((3-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 53)의 제조

[1599] 단계 A: 2-플루오로-3-메톡시-N-페닐아닐린의 제조

[1600] 반응 바이알에 아닐린 (0.200 g. 2.182 mmol), 2-플루오로-1-요오도-3-메톡시벤젠 (0.500 g, 1.984 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.091 g. 0.099 mmol), BINAP (0.185 g, 0.298 mmol), NaOtBu (0.286 g. 2.98 mmol), 및 톨루엔 (3 mL)을 넣었다. 반응물을 80℃에서 밤새 교반하고, 물로 켄칭시켰다. 유기층을 분리하고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 갈색 오일로서 수득하였다 (0.313 g).

[1601] **LCMS *m/z* = 218.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.82 (s, 3H), 6.73 (ddd, *J* = 10.93, 8.15, 1.64 Hz, 1H), 6.88-7.05 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 7.33 Hz, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.80 (s, 1H).**

[1602] 단계 B: 2-플루오로-3-메톡시페닐(페닐)카르밤산 클로라이드의 제조

[1603] 2-플루오로-3-메톡시-N-페닐아닐린으로부터, 실시예 1.80, 단계 A에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 갈색 오일로서 수득하였다.

[1604] **LCMS *m/z* = 280.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.98 (s, 3H), 7.12-7.24 (m, 1H), 7.33-7.53 (m, 6H), 7.59 (d, *J* = 7.33 Hz, 1H).**

[1605] 단계 C: 에틸 2-(((1r,4r)-4-((tert-부톡시카르보닐아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조

[1606] DCM (5.0 mL) 중 tert-부틸 ((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸카르바메이트 (500 mg, 2.055 mmol) 및 로듐(II) 아세테이트 (45.4 mg, 0.103 mmol)의 용액에 DCM (10 mL) 중 에틸 2-디아조아세테이트 (0.213 mL, 2.055 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 물로 켄칭시키고, 유기층을 물 (2회) 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 정제용 LCMS로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. (244 mg).

[1607] **LCMS *m/z* = 330.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.78-0.97 (m, 4H), 1.22 (t, *J* = 7.07 Hz, 3H), 1.29 (bs, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.48 (bs, 1H), 1.66-1.79 (m, 4H), 2.78 (t, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.28 (d, *J* = 6.57 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.07 Hz, 2H), 6.81 (t, *J* = 5.81 Hz, 1H).**

[1608] 단계 D: 에틸 2-(((1r,4r)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조

[1609] 둥근-바닥 플라스크에서 에틸 2-(((1r,4r)-4-((tert-부톡시카르보닐아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (244 mg, 0.741 mmol)를 HCl (디옥산 중 4.0 M, 4.0 mL)로 처리하고, 혼합물을 30 분 동안 실온에서 교반하였

다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 진공 오븐에서 밤새 건조시켜, 추가 정제없이 표제 화합물을 수득하였다 (110 mg). LCMS m/z = 230.4 $[M+H]^+$.

[1610] 단계 E: 2-(((1r,4r)-4-((3-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 53)의 제조.

[1611] 5 mL 극초단파 반응 바이알 중 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (36.9 mg, 0.161 mmol)의 용액에 DCM (1.0 mL) 및 TEA (0.045 mL, 0.322 mmol)를 첨가하였다. 용액을 간단히 교반하고, 2-플루오로-3-메톡시페닐(페닐)카르밤산 클로라이드 (30.0 mg, 0.107 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 극초단파 조사하에 80℃에서 가열하고, 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 1.0 M LiOH (2.145 mL, 2.145 mmol)로 처리하고, 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M HCl의 적가에 의해 pH 4로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트를 증발시킨 후, 잔류물을 정제용 LCMS로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (22.8 mg).

[1612] **LCMS *m/z* = 445.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.79-1.02 (m, 4H), 1.35-1.54 (m, 2H), 1.66-1.81 (m, 4H), 2.93 (t, *J* = 6.00 Hz, 2H), 3.28 (d, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 6.18 (t, *J* = 5.75 Hz, 1H), 7.02-7.07 (m, 1H), 7.08-7.18 (m, 4H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.83 Hz, 2H).**

[1613] 실시예 1.98: 2-(((1r,4r)-4-((3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 52)의 제조.

[1614] 에틸 2-(((1r,4r)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 4-클로로-3-플루오로페닐(페닐)카르밤산 클로라이드로부터, 실시예 1.97, 단계 E에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1615] **LCMS *m/z* = 449.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.76-0.99 (m, 4H), 1.35-1.54 (m, 2H), 1.66-1.81 (m, 4H), 2.93 (t, *J* = 6.25 Hz, 2H), 3.27 (d, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 6.24 (t, *J* = 5.68 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 9.98, 1.26 Hz, 1H), 7.21-7.35 (m, 4H), 7.40-7.56 (m, 3H).**

[1616] 실시예 1.99: 2-(((1r,4r)-4-((3-(3,4-디플루오로페닐)-3-페닐우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 54)의 제조.

[1617] 에틸 2-(((1r,4r)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 3,4-디플루오로페닐(페닐)카르밤산 클로라이드로부터, 실시예 1.97, 단계 E에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1618] **LCMS *m/z* = 433.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.76-0.98 (m, 4H), 1.35-1.53 (m, 2H), 1.64-1.80 (m, 4H), 2.92 (t, *J* = 6.13 Hz, 2H), 3.28 (d, *J* = 6.44 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 6.12 (t, *J* = 5.68 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 4.17 Hz, 1H), 7.20-7.37 (m, 4H), 7.38-7.45 (m, 3H).**

[1619] 실시예 1.100: 2-(((1r,4r)-4-((벤즈히드릴(메틸)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 86)의 제조.

[1620] DCM (0.5 mL) 중 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (15 mg, 0.058 mmol)에 비스(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 카르보네이트 (15.62 mg, 0.061 mmol)에 이어 TEA (0.016 mL, 0.116 mmol)를 첨가하였다. 용액이 투명해질 때까지 현탁액을 가열하였다. 이어서, 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 80℃에서 2 시간 동안 교반하였다. N-메틸-1,1-디페닐메탄아민 (17.18 mg, 0.087 mmol) 및 TEA (0.016 mL, 0.116 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 용액을 극초단파 조사하에 60℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 유기 용매를 증발시키고, 잔류물을 정제용 LCMS로 정제하여, 중간체를 수득하였고, 이를 1 시간 동안 60℃에서 디옥산 중 4.0 M HCl로 처리하였다. 산 용액을 증발시키고, 잔류물을 정제용 LCMS로 정제하여, 표제 화합물을 오일로서 수득하였다 (1.0 mg). LCMS m/z = 426.3 $[M+H]^+$.

[1621] 실시예 1.101: 2-(((1r,4r)-4-((3-벤즈히드릴-1,3-디메틸우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물

87)의 제조

[1622] 단계 A: 1-벤즈히드릴-3-(((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸)-1,3-디메틸우레아의 제조

[1623] DCM (0.5 mL) 중 ((1r,4r)-4-((메틸아미노)메틸)시클로헥실)메탄올 (40.7 mg, 0.259 mmol)의 용액을 TEA (0.090 mL, 0.647 mmol) 및 벤즈히드릴(메틸)카르밤산 클로라이드 (56 mg, 0.216 mmol)로 처리하였다. 반응물을 극초단파 조사하에 80℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 LCMS로 정제하여, 표제 화합물을 오일로서 수득하였다 (26 mg). LCMS m/z = 381.2 $[M+H]^+$.

[1624] 단계 B: 2-(((1r,4r)-4-((3-벤즈히드릴-1,3-디메틸우레이도)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 87)의 제조.

[1625] 디클로로메탄 (2.0 mL) 중 1-벤즈히드릴-3-(((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸)-1,3-디메틸우레아 (26 mg, 0.068 mmol) 및 로듐(II) 아세테이트 (6.04 mg, 0.014 mmol)에 DCM (2 mL) 중 에틸 2-디아조아세테이트 (9.36 mg, 0.082 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 실온에서 4 일 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물 (5회), 1 M HCl (2회), 포화 $NaHCO_3$ (2회) 및 염수 (2회)로 세척하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물에 1.0 M LiOH (2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 65℃에서 2 시간 동안 교반하고, 1.0 M HCl에 의해 pH 4로 산성화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한 후, 증발시키고, 잔류물을 정제용 LCMS로 정제하여, 표제 화합물을 오일로서 수득하였다 (1.0 mg). LCMS m/z = 439.6 $[M+H]^+$.

[1626] 실시예 1.102: 2-(((1r,4r)-4-((벤즈히드릴(프로필)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 96)의 제조.

[1627] DCM (2.0 mL) 중 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (200 mg, 0.774 mmol)에 비스(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 카르보네이트 (397 mg, 1.548 mmol) 및 TEA (0.324 mL, 2.322 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 극초단파 조사하에 80℃에서 2 시간 동안 가열하였다. N-벤즈히드릴프로판-1-아민 (174 mg, 0.774 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 다시 극초단파 조사하에 60℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 210 mg의 t-부틸 에스테르 중간체를 수득하였고, 이 중 102 mg을 3 시간 동안 실온에서 HCl (디옥산 중 4.0 M, 1.161 mL, 4.64 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 정제용 LCMS로 정제하여, 표제 화합물을 오일로서 수득하였다 (17.8 mg).

[1628] **LCMS *m/z* = 454.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.54 (t, *J* = 7.39 Hz, 3H), 0.82-1.05 (m, 6H), 1.44 (bs, 2H), 1.56-1.78 (m, 4H), 3.17 (t, *J* = 7.96 Hz, 2H), 3.26 (d, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.87 (d, *J* = 5.81 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 6.43 (bs, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.20 Hz, 4H), 7.29-7.43 (m, 6H).**

[1629] 실시예 1.103: 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1630] 단계 A: 3-플루오로-N-페닐아닐린의 제조.

[1631] 기계적 교반이 구비된 3 리터의 3-목 플라스크에서, 나트륨 tert-부톡시드 (130 g, 1.35 mol)를 함유하는 무수 톨루엔 (1.3 L) 중 3-플루오로아닐린 (75 g, 675 mol), 브로모벤젠 (73 mL, 690 mol), 및 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물 (15 g, 18 mmol)의 용액을 105℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 80℃로 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 얼음물 (1 L)에 점차적으로 부어서 켄칭시켰다. 수성층을 제거한 다음, 추가 부피의 톨루엔 (300 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 톨루엔으로 용리시키는 실리카 플러그 (1.3 kg)에 통과시켰다. 용매를 제거하여, 짙은 호박색 오일 (86 g)을 수득하였다.

[1632] **LCMS *m/z* (%) = 188.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.45 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.62-6.66 (m, 2H), 6.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (q, *J* = 7.5 Hz ,1H), 7.17 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H).**

[1633] 단계 B: 3-플루오로페닐(페닐)카르밤산 클로라이드의 제조.

[1634] N_2 분위기하에 1.2 L 디클로로메탄 중 3-플루오로-N-페닐아닐린 (86 g, 460 mmol)의 용액을 함유하는 기계적으

로 교반되는 3 리터 3-목 플라스크를 얼음 조에서 0℃로 냉각시킨 다음, 트리포스겐 (150 g, 505 mmol)을 첨가하였다. 디클로로메탄 (200 mL) 중 피리딘 (52 mL, 640 mmol)의 용액을 적가하였다. 처음 10 mL를 10 분에 걸쳐 첨가한 후, 초기 첨가에 의해 온도가 25℃로 급등하였다. 첨가를 중지하고, 반응 혼합물을 5℃로 냉각시키면서 1 시간 동안 교반하였다. 피리딘 용액의 첨가를 다시 5 ml/분의 속도로 시작하고, 5 내지 10℃의 반응 온도를 유지하였다. 첨가를 완료한 후 (약 1 시간), 반응이 완료되었고, 얼음물 (500 g)을 천천히 첨가하여 켄칭시켰다. 분해는 2개의 불혼화성 층의 혼합에 따라 크게 좌우되기 때문에, 켄칭으로부터의 기체 형성은 교반 속도를 조정함으로써 제어하였다. 모든 기체 방출이 끝날 때까지 (약 3 시간), 기체 유출물을 20% 수산화나트륨 트랩에 통과시켰다. 수성층을 제거한 다음, 추가 300 mL의 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 제거하였다. 깨끗한 생성물을 점성의 분홍색 오일로서 용이하게 단리하였고, 결정으로 시딩하였을 때 점차적으로 엷은 분홍색 고체를 형성하였다.

[1635] **LCMS *m/z* (%) = 250.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.00-7.07 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H).**

[1636] 단계 C: 4-(디메틸아미노)-1-((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일)피리디늄 클로라이드의 제조.

[1637] 기계적으로 교반되는 2 리터 3-목 플라스크에서 아세토니트릴 (500 mL) 중 3-플루오로페닐(페닐)카르밤산 클로라이드 (62.4 g, 250 mmol)의 용액에 500 mL 아세토니트릴 중 4-디메틸아미노피리딘 (30.5 g, 250 mmol)의 용액을 첨가하였다. 결정화가 일어남에 따라 플라스크가 약간 가온되었고, 이어서 다시 주위 온도로 냉각시켰다. 생성된 현탁액을 밤새 교반하고, 10℃ 얼음 조에서 냉각시키고, 여과하고, 저온의 아세토니트릴 (100 mL)로 세정하여, 표제 화합물을 미세한 백색 고체로서 수득하였다 (88.27 g).

[1638] **LCMS *m/z* = 336.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 3.29 (s, 6H), 6.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.33-7.38 (m, 3H), 7.41-7.47 (m, 3H), 8.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H).**

[1639] 단계 D: ((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸-3-플루오로페닐(페닐)카르바메이트의 제조.

[1640] 아세토니트릴 (1 L) 중 4-(디메틸아미노)-1-((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일)-피리디늄 클로라이드 (88.25 g, 237 mmol), (1r,4r)-시클로헥산-1,4-디일디메탄올 (137 g, 950 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (29.0 g, 237 mmol)의 현탁액을 53℃에서 18 시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 이소프로필 아세테이트 (500 mL) 및 1 N HCl (500 mL)에 녹이고, 가열하여 모든 고체를 현탁시킨 다음, 유리 섬유 여과지에 통과시켜, 불용성 비스-카르바메이트 불순물을 제거하였다. 수성 여과물을 폐기하고, 유기 여과물을 추가 500 mL의 1 N HCl에 이어 물 (5 x 500 mL)로 세척하였다. 헵탄 (100 mL)을 유기상에 첨가하고, 이를 추가의 물 (2 x 500 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축에 의해 건조시켰다. 잔류물을 이소프로필 아세테이트 (100 mL)에 녹이고, 헵탄 (300 mL)을 첨가하였다. 1 시간에 걸쳐 점차적으로 결정이 형성되어 백색 침전물이 형성되었고, 이를 여과에 의해 수집하고, 25% 이소프로필 아세테이트/헵탄 (100 mL)으로 세정하였다. 여과물을 농축에 의해 건조시키고, 고온의 잔류물을 25% 이소프로필 아세테이트/헵탄 (100 mL)에 녹이고, 고온 여과하였다. 여과물이 냉각됨에 따라, 더 많은 고체가 침전되었고, 이를 여과에 의해 수집하고, 첫번째 수집물과 합하였다. 이 물질은 여전히 약 5%의 비스-카르바메이트 부산물을 함유하였고, 이는 여과에 의해 용이하게 제거될 수 없었다. 이어서, 고체를 디클로로메탄 (200 mL)에 녹이고, 잔류 비스-카르바메이트를 디클로로메탄으로 용리시키고 생성물을 20% 에틸 아세테이트/디클로로메탄으로 용리시키는 1.6 kg의 실리카겔 상에서 플러그 여과시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (71 g).

[1641] **LCMS *m/z* = 358.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.91-0.98 (m, 4H), 1.35-1.44 (m, 1H), 1.54-1.60 (m, 1H), 1.68-1.73 (m, 2H), 1.79-1.83 (m, 2H), 3.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.22-7.30 (m, 4H), 7.38 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H).**

[1642] 단계 E: 에틸-2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐) (페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1643] 교반기, 열전쌍, 냉각조, 적하 깔때기 및 질소 투입구가 구비된 250 mL 3-목 반응기에 ((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸-3-플루오로페닐(페닐)카르바메이트 (8 g, 22.38 mmol)를 넣었다. 이를 디클로로메탄 (150

mL)에 용해시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 4℃에서 이소프로판올/얼음 조에서 잘 교반하였다. 디아세톡시로듐 (0.5 g, 1.12 mmol)을 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 에틸 디아조아세테이트 (3.69 g, 32.34 mmol)를 디클로로메탄 (30 mL)에 용해시키고, 온도를 10℃ 미만으로 유지하면서 반응 혼합물에 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 30℃로 가온시키고, 반응의 진행을 LCMS로 확인하였다. LCMS에 기초하여, 에틸 디아조아세테이트 (0.63 g, 5.52 mmol)를 첨가한 후, 별도로 25℃에서 추가의 에틸 디아조아세테이트 (0.710 g, 6.22 mmol)를 디클로로메탄 (15 mL)에 용해시켰다. LCMS에 의해 출발 물질이 완전히 소모된 것으로 나타날 때까지, 반응 혼합물을 30℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, 혼합물을 셀라이트 층 (35 g)에 통과시켜, 촉매를 제거하였다. 이어서, 유기층을 분리하고, 황산마그네슘 (15 g) 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 제거하여, 표제 화합물을 오일로서 수득하였으며 (9.9 g), 이는 여전히 소량의 에틸 디아조아세테이트를 함유하였고, 추가 정제없이 사용하였다.

[1644] **LCMS m/z = 444.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.82-0.96 (m, 4H), 1.22 (t, J = 7.07 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.14 Hz, 1H), 1.37-1.53 (m, 2H), 1.57-1.78 (m, 4H), 3.26 (d, J = 6.32 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 6.06 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.14 (q, J = 7.07 Hz, 3H), 4.23 (q, J = 7.07 Hz, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.24 (dt, J = 10.64, 2.26 Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.36-7.45 (m, 3H).**

[1645] 단계 F: 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐) (페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1646] 교반기, 열전쌍, 가열 오일 조, 적하 깔때기 및 질소 투입구를 구비한 500 mL 3-목 반응기에 에틸-2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (9.9 g, 22.32 mmol)를 첨가하였고, 이를 아세토니트릴 (150 mL)에 용해시켰다. 이 혼합물에 브롬화리튬 (19.58 g, 225.00 mmol)을 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 트리에틸아민 (6.84 g, 67.6 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 70℃에서 가열하였다. 반응의 진행을 LCMS에 의해 확인하였다. LCMS에 기초하여, 출발 물질이 2 시간 내에 소모되었다. 용매를 제거하고, 반응 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하고, 염산 (3 M, 7.8 mL)에 의해 산성으로 만들었다. 침전된 고체를 여과하고, 습윤 고체를 이소프로필 아세테이트 (200 mL)에 용해시켰다. 이소프로필 아세테이트 층을 황산마그네슘 (15 g) 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 제거하였다. 잔류물을 진공 오븐에서 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다 (9.2 g).

[1647] **LCMS m/z = 416.4 $[M+H]^+$; NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.81-0.96 (m, 4H), 1.36-1.53 (m, 2H), 1.55-1.77 (m, 4H), 3.25 (d, J = 6.44 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 5.94 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 7.05-7.13 (m, 2H), 7.24 (dt, J = 10.64, 2.26 Hz, 1H), 7.28-7.36 (m, 3H), 7.37-7.46 (m, 3H), 12.53 (bs, 1 H)**

[1648] 단계 G: 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐) (페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 나트륨염의 제조

[1649] 교반기, 열전쌍, 가열 오일 조, 적하 깔때기 및 질소 투입구를 구비한 500 mL 3-목 반응기에 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐) (페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (9.2 g, 22.83 mmol) 및 2-프로판올 (100 mL)을 넣었다. 모든 산이 완전히 용해될 때까지, 반응 혼합물을 30℃에서 (조 온도) 가열하였다. 온도를 25℃ 근처로 유지하면서 오렌지색 용액에 수산화나트륨 (1 M, 22 mL, 22 mmol)을 천천히 첨가하였다. 나트륨염 결정으로서 분리되었다. 진한 슬러리를 25℃에서 2 시간 동안 교반한 다음, 얼음물 조에서 40 분 동안 냉각시켰다. 고체를 여과하고, 대부분의 잔류 2-프로판올이 제거될 때까지 진공 오븐에서 40℃에서 밤새 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다 (7.4 g).

[1650] **LCMS m/z = 416.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.77-0.95 (m, 4H), 1.34-1.53 (m, 2H), 1.55-1.75 (m, 4H), 3.19 (d, J = 6.44 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.93 (d, J = 5.94 Hz, 2H), 7.05-7.13 (m, 2H), 7.24 (dt, J = 10.64, 2.26 Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.37-7.46 (m, 3H).**

[1651] 실시예 1.104: 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1652] 5.0 g의 ((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸 3-플루오로페닐(페닐)카르바메이트에 톨루엔 (30 mL), 50% NaOH (28 mL), 테트라부틸암모늄 브로마이드 (2.3 g) 및 tert-부틸 브로모아세테이트 (10.3 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 약 7 시간 동안 교반하고, LC-MS에 의해 모니터링하여, tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트를 수득하였다. 이어서, 혼합물을 50

내지 60℃에서 약 4 시간 동안 가열하고, LC-MS에 의해 모니터링하여, 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 23)을 수득하였다. 이어서, 혼합물을 12 N HCl에 의해 산성화시키고, 상을 분리하였다. 유기층을 농축시키고, 잔류물을 이소프로필 알코올 (20 mL)에 현탁시켰다. 그 후, 50% 수산화나트륨 (대략 1 mL) 및 물 (4 mL)을 50 내지 60℃에서 첨가하였다. 혼합물을 40 내지 50℃에서 1 시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 여과하고, 이소프로필 알코올 (10 mL)로 세척하였다. 고체를 감압하에 50℃에서 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다 (4.0 g, 66%). LCMS m/z = 416.5 $[M-Na+H]^+$.

[1653] 실시예 1.105: 4-클로로-N-페닐아닐린의 제조.

[1654] 방법 1.

[1655] 나트륨 tert-부톡시드 (38.4 g, 400 mmol)를 함유하는 무수 톨루엔 (500 mL) 중 4-클로로아닐린 (25.5 g, 200 mmol), 브로모벤젠 (31.4 g, 200 mmol), 및 디클로로[1,1'비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물 (4.9 g, 6.0 mmol)의 용액을 N_2 분위기하에 90 분 동안 환류시켰다. 반응 혼합물이 고화되기 시작할 때까지 냉각시킨 다음, 물 (400 mL)을 첨가하고, 수성층을 제거하였다. 유기층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 톨루엔으로 용리시키는 실리카 플러그에 통과시켰다. 용매를 제거하여, 엷은 붉은빛 호박색 고체를 수득하였다 (35.3 g).

[1656] **LCMS *m/z* = 204.4 $[M+H]^+$;**
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H).

[1657] 방법 2.

[1658] 나트륨 tert-부톡시드 (38.4 g, 400 mmol)를 함유하는 무수 톨루엔 (500 mL) 중 4-브로모클로로벤젠 (38.3 g, 200 mmol), 아닐린 (18.6 g, 200 mmol), 및 디클로로[1,1'비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물 (4.9 g, 6.0 mmol)의 용액을 N_2 분위기하에 90 분 동안 환류시켰다. 반응 혼합물이 고화될 때까지 냉각시킨 다음, 물 (400 mL)을 첨가하고, 수성층을 제거하였다. 유기층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 톨루엔으로 용리시키는 실리카 플러그에 통과시켰다. 용매를 제거하여, 붉은빛 호박색 고체를 수득하였다 (37.2 g).

[1659] **LCMS *m/z* = 204.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.7 Hz ,2H).**

[1660] 실시예 1.106: 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1661] 방법 1.

[1662] 단계 A: ((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸 4-클로로페닐(페닐)카르바메이트의 제조.

[1663] 4-클로로-N-페닐아닐린 (15.0 g, 73.6 mmol), 삼염기성 인산칼륨, (미세 분말, 4.69 g, 22.1 mmol), N,N'-카르보닐디이미다졸 (13.14 g, 81 mmol) 및 아세토니트릴 (75 mL)을 기계적 교반기 및 응축기가 구비된 500-mL 자켓형 4-목 실린더 반응 플라스크에 충전하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 질소하에 가열하여, HPLC에 의해 모니터링하였다. 약 2.5 시간 후, HPLC에 의해 중간체 N-(4-클로로페닐)-N-페닐-1H-이미다졸-1-카르복스아미드로 98% 넘게 전환된 것으로 나타났다. 약 5.5 시간 후, 아세토니트릴 (150 mL) 중 (1r,4r)-시클로헥산-1,4-디일디메탄올 (37.2 g, 258 mmol)의 용액을 65℃에서 20 분에 걸쳐 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 65℃에서 밤새 가열하였다. HPLC에 의해 목적 생성물로 약 98% 전환된 것으로 나타났다. 혼합물을 여과하고, 케이크를 아세토니트릴 (2 x 25 mL)로 세정하였다. 여과물을 감압하에 농축시키고 (40℃, 32 토르), 124.125 g의 증류물을 수집하였다. 잔류물을 물 (50 mL)로 희석하고, 이 혼합물을 감압하에 농축시키고 (40℃, 32 토르), 35.184 g의 증류물을 수집하였다. 잔류물을 물 (50 mL)로 희석하고, 생성된 혼합물을 밤새 교반하여, 백색 페이스트를 수득하였다. 혼합물을 여과하고, 케이크를 25% 아세토니트릴/물 (2 x 75 mL)로 세정하였다. 고체를 진공 오븐에서 건조시켜, 백색 고체를 수득하였다 (22.271 g); HPLC 피크 면적에 의해 94.8% 순도.

[1664] LCMS *m/z* = 374.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.77 - 0.93 (m, 4 H) 1.23 (dd, *J* = 6.22, 3.51 Hz, 1 H) 1.47 (dd, *J* = 6.32, 2.91 Hz, 1 H) 1.56 - 1.76 (m, 4 H) 3.20 (t, *J* = 5.78 Hz, 2 H) 3.92 (d, *J* = 6.13 Hz, 2 H) 4.33 (t, *J* = 5.31 Hz, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 5 H) 7.38 - 7.47 (m, 4 H).

[1665] 단계 B: 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1666] 오버헤드 교반기가 장착된 1 L 3구 플라스크에 ((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸 4-클로로페닐(페닐)카르바메이트 (30 g), TBAB (7.8 g) 및 톨루엔 (180 mL)을 넣고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 이 혼합물에 50% NaOH (180 mL)를 첨가한 후, tert-부틸 브로모아세테이트 (17.8 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 7 시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 50 내지 60℃에서 4 시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 진한 HCl (300 mL)로 중화시켰다. 혼합물을 여과하고, 생성된 여과물을 두 상으로 분리하였다. 수성층을 톨루엔 (80 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 이소프로필 알코올 (150 mL)과 공비혼합하여, 잔류 톨루엔을 제거하였다. 이소프로필 알코올 (150 mL)을 첨가하여, 잔류물을 용해시키고, 이 용액에 12.5% NaOH 용액 (17 mL)을 첨가하여, pH 7 내지 8을 달성하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 필터 케이크를 55 내지 60℃에서 물/아세톤 (280 mL; 1:1)에 용해시켰다. 용액을 여과하고, 여과물을 아세톤 (320 mL)으로 희석하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 슬러리를 0 내지 5℃로 냉각시킨 다음, 여과하였다. 필터 케이크를 아세토니트릴 (400 mL)에 현탁시키고, 실온에서 16 시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 필터 케이크를 60 내지 70℃에서 감압하에 건조시켜, 목적하는 생성물을 수득하였다 (21.1 g); HPLC 피크 면적에 의해 99% 초과의 순도. LCMS m/z = 432.3 $[M-Na+H]^+$.

[1667] 방법 2.

[1668] 단계 A: ((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸 4-클로로페닐(페닐)카르바메이트의 제조.

[1669] 오버헤드 진탕기, 자켓 온도 제어기 및 질소 분위기가 구비된 50-리터 유리-라이닝 반응기를 (1r,4r)-시클로헥산-1,4-디일디메탄올 (3.97 kg) 및 아세토니트릴 (12.71 kg)로 충전하였다. 반응기 내용물을 130 rpm에서 교반하고, 63℃로 1.2 시간 동안 가열하여 용해시켰다. 혼합물을 40℃ 미만으로 냉각시킨 다음, 여과하였다. 여과물을 카보이에 보관하였다. 4-클로로-N-페닐아닐린 (1.60 kg), K_3PO_4 (0.50 kg), CDI (1.41 kg) 및 아세토니트릴 (6.29 kg)을 오버헤드 진탕기, 자켓 온도 제어기 및 질소 분위기가 구비된 50-리터 유리-라이닝 반응기에 충전하였다. 반응기 내용물을 130 rpm에서 교반하고, 65℃ 내지 70℃에서 3 시간 동안 가열한 후, 4-클로로-N-페닐아닐린에서 N-(4-클로로페닐)-N-페닐-1H-이미다졸-1-카르복스아미드로의 전환율은 HPLC 피크 면적에 의해 98.0%이었다. 반응 혼합물을 40℃ 미만으로 냉각시키고, 앞서 제조된 아세토니트릴 중 (1r,4r)-시클로헥산-1,4-디일디메탄올의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 반응기 내용물을 130 rpm에서 교반하고, 65 내지 70℃에서 19 시간 동안 가열한 후, N-(4-클로로페닐)-N-페닐-1H-이미다졸-1-카르복스아미드에서 ((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸 4-클로로페닐(페닐)카르바메이트로의 전환율은 HPLC 피크 면적에 의해 98.0%로 확인되었다. 반응기 내용물을 여과하고, 필터 케이크를 아세토니트릴 (2.00 kg)로 세정하였다. 여과물을 반응기로 되돌린 다음, 80 mm Hg에서의 진공 증류에 의해 22℃에서 대부분의 아세토니트릴 (18.48 kg)을 제거하였다. 상기 반응기에 물 (5.34 kg)을 첨가한 다음, 1.55 kg의 물/아세토니트릴 혼합물을 29℃ 및 70 mm Hg에서 진공 증류에 의해 제거하였다. 반응기에 물 (5.34 kg)을 첨가하였고, 첨가하는 동안 생성물이 침전되었다. 생성된 혼합물을 20℃ 내지 25℃에서 13 시간 동안 교반하였다. 침전된 생성물을 여과하고, 2회 분량의 수성 아세토니트릴 (6.00 kg 물에 용해된 1.59 kg 아세토니트릴)로 세척하였다. 생성물을 감압하에 60℃ 이하에서 건조시켜 (건조 손실량이 2 중량% 이하일 때까지), 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (2.29 kg, 78% 수율; HPLC 피크 면적에 의해 97% 순도).

[1670] 단계 B: 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1671] ((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸 4-클로로페닐(페닐)카르바메이트 (1.70 kg), 테트라부틸암모늄 브로마이드 (0.44 kg) 및 톨루엔 (7.36 kg)을 오버헤드 진탕기, 자켓 온도 제어기 및 질소 분위기가 구비된 50-리터 유리-라이닝 반응기에 충전하였다. 혼합물을 1 시간 동안 20℃에서 교반하였다. 생성된 용액에 50 중량% 수성 수산화나트륨 (15.34 kg)을 첨가하고, 자켓 온도를 10℃로 설정하였다. 이어서, tert-부틸 브로모아세테이트 (1.33 kg)를 충분히 천천히 첨가하여, 반응기 자켓을 냉각시키면서 교반중인 반응 혼합물을 5 내지 15℃으로

유지하였다. 혼합물을 5 내지 15℃에서 8.1 시간 동안 교반하였다. ((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸 4-클로로페닐(페닐)카르바메이트에서 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로의 전환율은 HPLC 피크 면적에 의해 90.0% 초과이었다. 반응기 내용물을 50 내지 60℃에서 7.2 시간 동안 가열하였다. tert-부틸 (((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트에서
2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산으로의 전환율은 HPLC 피크 면적에 의해 90.0% 초과이었다. 이어서, 반응기 내용물을 15℃로 냉각시키고, 진한 염산 (18.87 kg)을 충분히 느린 속도로 혼합물에 첨가하여, 내부 온도를 50℃ 미만으로 유지하였다. 혼합물을 여과하여, 반응기로부터 고체 염화나트륨을 제거하였다. 여과물을 두 상으로 분리하고, 유기상을 제거하였다. 수성층을 톨루엔 (4.55 kg)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 혼합물을 30℃ 및 40 mm Hg에서 증류하여, 대부분의 톨루엔을 제거하였다. 이어서, IPA (6.75 kg)를 반응기에 충전하고, 생성된 용액을 28℃ 및 40 mm Hg에서 증류하여, 용매 (5.05 Kg)를 제거하였다. IPA (6.68 kg)를 반응기에 두번째로 충전하고, 생성된 혼합물을 37℃ 및 40 mm Hg에서 진공 증류하여, 용매 (4.98 kg)를 제거하였다. 이어서, IPA (6.77 kg)를 반응기에 세번째로 충전하고, 반응기 내용물을 40℃로 가열하였다. 수산화나트륨 (12.5%, 0.87 kg)을 반응기에 첨가하였다. 생성된 혼합물은 pH 7을 가졌다. 혼합물을 155 rpm에서 2 시간 동안 40℃에서 진탕시켰다. 생성물이 침전되었고, 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 IPA (3.01 kg)로 세척하였다. 필터 케이크를 아세톤 (6.27 kg) 및 물 (7.95 kg)을 이용하여 반응기로 옮기고, 혼합물을 59℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 소결 유리 여과기를 통해 여과하고, 반응기로 옮겼다. 아세톤 (15.82 kg)을 첨가하고, 혼합물을 66 시간 동안 20℃에서 교반하였다. 반응기 내용물을 0℃에서 2 시간 동안 추가로 교반하고, 여과하고, 필터 케이크를 아세톤 (3.2 kg)으로 세척하였다. 이어서, 필터 케이크를 아세토니트릴 (17.79 kg)의 보조에 의해 반응기로 되돌렸다. 반응기 내용물을 100 rpm 및 20℃에서 18.5 시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 케이크를 2회 분량의 아세토니트릴 (총 10.26 kg)로 세척하였다. 고체를 65℃ 내지 70℃에서 감압하에 27 시간 동안 건조시킨 다음, 1.18 mm 메쉬 스크린을 통해 체질하였다. 생성물을 추가로 감압하에 70℃ 이하에서 2000 ppm 이하의 아세토니트릴 수준으로 건조시켜, 표제 화합물을 백색 내지 회백색 고체로서 수득하였다 (0.65 kg, 32% 수율; HPLC 피크 면적에 의해 98.8% 순도).

[1672] 실시예 1.107: 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 수화물의 제조.

[1673] 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트를 3 일 동안 40℃에서 물에 슬러리화시킨 다음, 여과하여, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다. 표제 화합물의 TGA 열분석도 (도 12)는 약 13%의 중량 손실을 나타내었고, 이는 상기 화합물이 수화물임을 나타낸다. 상기 수화물에 대한 PXRD 패턴은 도 13에 도시되어 있다.

[1674] 실시예 1.108: 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 수화물의 제조.

[1675] 조 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (0.422 g)를 물 (10 부피)에 현탁시키고, 85℃ (조)로 가열하였다. 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트는 용해되지 않았다. 에탄올 (8.5 부피)을 첨가하였고, 용액이 형성되었다. 용액을 고온 여과하고, 용매화물을 결정화시키고, 현탁액을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 여과하였다. 고체를 진공 오븐에서 45℃에서 밤새 건조시켰다. 표제 화합물의 TGA 열분석도 (도 14)는 약 4.3%의 중량 손실을 나타내었고, 이는 상기 화합물이 일수화물임을 나타낸다. PXRD 패턴은 도 15에 도시되어 있다.

[1676] 실시예 1.109: 마그네슘 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 용매화물의 제조.

[1677] $Mg(OAc)_2$ (수용액, 2.13 M)를 IPA (64.456 mg/mL) 중 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 용액에 실온에서 첨가하여, 1:2 비율의 마그네슘 대 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산을 달성하였다. 침전이 일어나지 않아서, 용액을 증발에 의해 건조시켜, 결정성 고체를 수득하였다. 표제 화합물의 TGA 열분석도 (도 16)는 약 18.9%의 중량 손실으르 나타내었고, 이는 상기 화합물이 용매화물임을 나타낸다. 상기 용매화물에 대한 PXRD 패턴은 도 17에 도시되어 있다.

[1678] 실시예 1.110: 칼륨 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이

트 용매화물의 제조.

[1679] 탄산칼륨 (수용액, 2.19M)을 IPA (64.456 mg/mL) 중 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 용액에 실온에서 첨가하여, 1:1 비율의 칼륨 대 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산을 달성하였다. 대략 15 분 후에 침전물이 형성되었고, 고체를 여과에 의해 단리하였다. 표제 화합물의 TGA 열분석도 (도 18)는 약 93℃ 미만에서 약 2.0% 및 추가로 약 177℃ 미만에서 약 3.8%의 중량 손실을 나타내었으며, 이는 상기 화합물이 용매화물임을 나타낸다. 상기 용매화물에 대한 PXRD 패턴은 도 19에 도시되어 있다.

[1680] 실시예 1.111: 칼슘 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 용매화물의 제조.

[1681] $Ca(OAc)_2$ (수용액, 2.13M)를 IPA (64.456 mg/mL) 중 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 용액에 실온에서 첨가하여, 1:2 비율의 칼슘 대 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산을 달성하였다. 백색 침전물이 즉시 형성되었다. 고체를 여과에 의해 단리하였다. 표제 화합물의 TGA 열분석도 (도 20)는 약 8.2%의 중량 손실을 나타내었으며, 이는 상기 화합물이 용매화물임을 나타낸다. 상기 용매화물에 대한 PXRD 패턴은 도 21에 도시되어 있다.

[1682] 실시예 1.112: 2-(2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트아미도)에탄술폰산 (화합물 99)의 제조.

[1683] 방법 1.

[1684] 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실) 메톡시)아세트산 (0.30 g, 0.695 mmol)을 $SOCl_2$ (5.0 mL, 68.5 mmol)에 용해시켰다 (버블링이 관찰되었음). 반응물을 환류하에 가열하고, 2 시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 밤새 감압하에 건조시켰다. 생성된 ((1r,4r)-4-((2-클로로-2-옥소에톡시)메틸)시클로헥실)메틸 4-클로로페닐(페닐)카르바메이트를 온화하게 가열하면서 THF (2 mL)에 용해시켰다. 여기에 물 (0.6 mL) 중 2-아미노에탄술폰산 (0.113 g, 0.903 mmol) 및 수산화나트륨 (0.038 g, 0.938 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1 시간 동안 강력 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 DMSO (3 mL)에 용해시키고, 여과하였다. 여과물을 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (70.1 mg, 18.35 %).

[1685] **$C_{25}H_{31}ClN_2O_7S$에 대해 계산된**
계산된 정확한 질량: 538.2, 실측치 : LCMS *m/z* = 539.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
δ ppm 0.78-0.97 (m, 4H) 1.37-1.52 (m, 2H) 1.52-1.62 (m, *J* = 7.83 Hz, 2H) 1.67-1.77 (m, 2H)
2.54 (t, *J* = 6.44 Hz, 2H) 3.21 (d, *J* = 6.32 Hz, 2H) 3.37 (q, *J* = 5.81 Hz, 2H) 3.76 (s, 2H) 3.90
(d, *J* = 6.06 Hz, 2H) 7.22-7.34 (m, 5H) 7.35-7.48 (m, 4H) 7.91 (bs, 1H).

[1686] 방법 2.

[1687] DMF (5 ml) 및 H_2O (2.5 ml) 중 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (50 mg, 0.11 mmol)의 용액에 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-올 수화물 (16.87 mg, 0.11 mmol)에 이어 2-아미노에탄술폰산 (13.79 mg, 0.11 mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 반응물을 10 시간 동안 120℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출한 다음, $MgSO_4$로 건조시켰다. 유기층을 감압하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (12 mg).

[1688] **$C_{25}H_{31}ClN_2O_7S$에 대해 계산된 정확한 질량 : 538.2, 실측치:**
LCMS *m/z* = 539.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.73-1.85 (m, 4H), 1.35-1.41
(m, 2H), 1.50-1.52 (m, 2H), 1.65-1.69 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 3.15 (d, J = 6.4Hz, 2H), 3.36 (m,
2H),3.72 (s, 2H), 3.89 (d, J = 6.2Hz, 2H), 7.12-7.25 (m, 5H), 7.27-7.49 (m, 4H), 7.85 (br, 1H).

[1689] 실시예 1.113: 2-(2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트아미도)아세트산 (화합물 100)의 제조.

[1690] 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실) 메톡시)아세트산 (0.30 g, 0.695

mmol)을 $SOCl_2$ (5.0 mL, 68.5 mmol)에 용해시켰다 (버블링이 관찰되었음). 반응물을 환류하에 가열하고, 2 시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 밤새 감압하에 건조시켰다. 생성된 ((1r,4r)-4-((2-클로로-2-옥소에톡시)메틸)시클로헥실)메틸 4-클로로페닐(페닐)카르바메이트를 온화하게 가열하면서 THF (2 mL)에 용해시켰다. 생성된 용액에 물 (0.6 mL) 중 글리신 (0.052 g, 0.688 mmol) 및 수산화나트륨 (0.030 g, 0.757 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1 시간 동안 강력 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 DMSO (3 mL)에 용해시키고, 여과하였다. 여과물을 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (20.0 mg, 5.88 %).

$C_{25}H_{29}ClN_2O_6$에 대해 계산된

정확한 질량: 488.2, 실측치: LCMS *m/z* = 489.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.80-0.97 (m, 4H) 1.40-1.53 (m, 2H) 1.55-1.63 (m, 2H) 1.69-1.80 (m, 2H) 3.25 (d, *J* = 6.57 Hz, 2H) 3.78 (d, *J* = 6.06 Hz, 2H) 3.84 (s, 2H) 3.90 (d, *J* = 6.06 Hz, 2H) 7.22-7.33 (m, 5H) 7.34-7.46 (m, 4H) 7.80 (bs, *J* = 5.81, 5.81 Hz, 1H).

[1691]

[1692] 실시예 1.114: 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(4-히드록시페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 98)의 제조.

[1693] 단계 A: tert-부틸(4-요오도페녹시)디메틸실란의 제조.

[1694] 4-요오도페놀 (1.0 g, 4.55 mmol)을 디클로로메탄 (5 mL)에 용해시켰다. tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (0.685 g, 4.55 mmol) 및 이미다졸 (0.309 g, 4.55 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)과 디클로로메탄 (30 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기층을 제거하고, 수성층을 디클로로메탄 (30 mL)으로 추출하였다. 유기층을 합하고, 건조시키고 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피 (0-10% EtOAc/헥산)로 정제하여, 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 수득하였다 (1.45 g, 94 %).

[1695] 단계 B: tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((4-클로로페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1696] tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (2.4 g, 9.29 mmol) 및 4-클로로페닐이소시아네이트 (1.712 g, 11.15 mmol)를 디클로로메탄 (20 mL)에 용해시켰다. 이어서, 피리딘 (1.503 mL, 18.58 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 환류하에 가열하고, 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (0-10% EtOAc/헥산)로 정제하여, 표제 화합물 담황색 고체로서 수득하였다 (1.45 g, 36.4 %).

[1697] 단계 C: 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(4-히드록시페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1698] 디옥산 (1.6 mL) 중 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((4 클로로페닐카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (100 mg, 0.243 mmol), tert-부틸(4-요오도페녹시)디메틸실란 (81 mg, 0.243 mmol), 인산칼륨 (103 mg, 0.486 mmol), 요오드화구리(I) (23.12 mg, 0.121 mmol), 및 트랜스-1,2-디아미노시클로헥산 (29.2 μℓ, 0.243 mmol)을 150℃에서 5 시간 동안 극초단파 조사하에 가열하였다. 반응 혼합물을 $MgSO_4$ 플러그를 통해 여과하고, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (0-10% EtOAc/헥산)로 정제하였다. 정제된 물질을 HCl (디옥산 중 4 M; 0.5 mL)에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 표제 화합물을 정제용 HPLC (30-85% MeOH/H_2O, 30 분)로 단리하였다.

[1699] 실시예 1.115: 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 22).

[1700] 오버헤드 교반기가 장착된 1 L 3구 플라스크에 ((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸 4-클로로페닐(페닐)카르바메이트 (30 g), TBAB (7.8 g) 및 톨루엔 (150 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액에 tert-부틸 브로모아세테이트 (17.8 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 5 내지 10℃로 냉각시킨 후, 50% 수산화나트륨 (180 mL)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 3 내지 10℃에서 7 시간 동안 교반하고, 18 내지 24℃에서 밤새 정치시킨 다음, 45 내지 50℃에서 4 시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 진한 HCl (대략 260 mL)에 의해 pH 2로 산성화시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 분리 깔때기로 옮겼다. 상들을 분리하고, 수성층 다시 톨루엔 (30 mL)으로 1회 추출하였다. 합한 톨루엔 층을 증발시켜, 오일을 수득하였다. 상기 오일에 25% 수성 아세톤 (90 mL) 및 12.5 % 수산화나트륨 용액 (14 mL)을 첨가하였다. 생성된 고체를 여과하고, 필터 케이크를 물 (60 mL) 및 아세톤 (300 mL)으로부터 재결정화하였다. 재결정화된 물질을 물 (100 mL)에 현탁시키고, 2 N HCl (30 mL)을 첨가하여

pH 3이 되게 하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 물 (150 mL)에 재현탁시켰다. 혼합물을 교반하고, 여과하고, 필터 케이크를 65℃에서 진공 오븐에서 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (19.33 g, HPLC 순도: 97.4 중량%).

[1701] **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.82-0.99 (m, 4H), 1.38-1.52 (m, 2H), 1.52-1.80 (m, 4H), 3.26 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 1H), 7.25-7.38 (m, 5H), 7.39-7.50 (m, 4H), 12.51 (bs, 1H).**

[1702] 실시예 2: 직접적인 cAMP 측정을 위한 균일 시간-분해 형광 (HTRF®) 검정

[1703] 화합물을 직접적인 cAMP 측정을 위한 HTRF® 검정 (문헌 [Gabriel *et al.*, ASSAY and Drug Development Technologies, 1:291-303, 2003]) 및 인간 프로스타시클린 수용체로 안정하게 트랜스펙션된 재조합 CHO-K1 세포를 이용하여 인간 프로스타시클린 (PGI2) 수용체의 효능제에 대해 스크리닝하였다. CHO-K1 세포는 ATCC® (버지니아주 마나사스 소재; 카탈로그 번호 CCL-61)로부터 입수하였다. 프로스타시클린 수용체의 효능제를 직접적인 cAMP 측정을 위한 HTRF® 검정으로 cAMP 농도를 증가시킨 화합물로서 검출하였다. HTRF® 검정은 또한 프로스타시클린 수용체 효능제에 대한 EC_{50} 값을 측정하는데 이용되었다.

[1704] 검정의 원리: HTRF® 검정 키트는 시스바이오-유에스, 인크.(Cisbio-US, Inc., 메스추세츠주 베드포드 소재; 카탈로그 번호 62AM4PEC)로부터 구입하였다. 상기 키트에 의해 지원되는 HTRF® 검정은 CHO-K1 세포에 의해 생산된 내인성 cAMP와 염료 d2로 표지된 추적자 cAMP 사이의 경쟁적 면역검정이다. 추적자 결합은 크립테이트로 표지된 모노클로날 항-cAMP 항체에 의해 가시화된다. 특이적 신호 (즉, 형광 공명 에너지 전이, FRET)는 표준 또는 샘플 중 표지되지 않은 cAMP에 반비례한다.

[1705] 표준 곡선: 검정에 포함된 표준 (0.17 내지 712 nM cAMP)의 형광 비 (665 nm/620 nm)를 계산하고, 이를 이용하여 키트 제조자의 지침에 따라 cAMP 표준 곡선을 생성하였다. 샘플 (시험 화합물 또는 화합물 완충액)의 형광 비를 계산하고, 이를 이용하여 cAMP 표준 곡선을 기준으로 한 각각의 cAMP 농도를 추론하였다.

[1706] 검정의 설정: HTRF® 검정은 본질적으로 키트 제조자의 지침에 따라 384-웰 플레이트 포맷 (프록시플레이트 (ProxiPlates); 퍼킨엘머(PerkinElmer), 캘리포니아주 프리몬트 소재; 카탈로그 번호 6008280) 중에서 웰 당 20 ㎕의 총 부피로 두-단계 프로토콜로 수행하였다. 각각의 실험 웰에 5 ㎕ 검정 완충액 (IBMX (100 μM) 및 롤리프람 (10 μM) (포스포디에스테라제 억제제; 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich), 미주리주 세인트 루이스 소재; 각각 카탈로그 번호 I5879 및 카탈로그 번호 R6520) 및 0.1% 소 혈청 알부민 (BSA) 분획 V (시그마-알드리치; 카탈로그 번호 A3059)로 보충된, 염화칼슘 및 염화마그네슘을 함유하는 포스페이트 완충된 식염수 (인비트로젠(Invitrogen), 캘리포니아주 칼스배드 소재; 카탈로그 번호 14040)) 중 3000 재조합 CHO-K1 세포, 이어서 5 ㎕ 검정 완충액 중 시험 화합물 또는 5 ㎕ 검정 완충액을 넣었다. 이어서, 플레이트를 실온에서 1 시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 키트 제조자의 지침에 따라 각각의 웰에 용균 완충액 중 5 ㎕ cAMP-d2 접합체 및 용균 완충액 중 5 ㎕ 크립테이트 접합체를 첨가하였다. 이이서, 플레이트를 실온에서 1 시간 더 인큐베이션한 후, 검정 플레이트를 판독하였다.

[1707] 검정 판독: HTRF® 판독은 페라스타(PHERAstar, 비엠쥐 랩텍 인크.(BMG LABTECH Inc.), 노쓰 캐롤라이나주 더럼 소재) 또는 엔비젼(EnVision™, 퍼킨엘머, 캘리포니아주 프리몬트 소재) 마이크로플레이트 판독기를 이용하여 달성하였다.

[1708] 본 발명의 특정 화합물 및 그의 상응하는 활성 값을 표 B에 나타내었다.

[1709] <표 B>

[1710]

화합물 번호	인간 PGI2 수용체
	EC_{50} (nM) (HTRF®)
6	61.09
35	56.89
55	5.14
71	19.10

[1711] 본 발명의 다른 특정 화합물은 이 검정에서 약 2.7 nM 내지 약 2.65 μM 범위의 활성 값을 가졌다.

[1712] 실시예 3: 인간 혈소판 응집 억제 시험

[1713] 건강한 인간 자원자로부터 수집한 시트르산삼나트륨 수용액 중의 혈액을 150 g에서 15 분 동안 원심분리하고, 상층을 회수하여 혈소판-풍부 혈장 (PRP)을 수득하였다. 나머지 혈액을 3000 g에서 10 분 동안 원심분리하고, 상청액을 혈소판-결핍 혈장 (PPP)으로서 수집하였다. PRP 중의 혈소판 농도는 Z 시리즈 베크만 코울터(Beckman Coulter) 입자 계수기 (베크만(Beckman), 캘리포니아주 풀러톤 소재)를 이용하여 측정하였고, PPP를 이용하여 250,000 혈소판/㎕으로 조정하였다. 480 ㎕의 PRP를 37℃에서 예비 인큐베이션하고, 10 ㎕ 시험 화합물 수용액과 함께 1 분 동안 1200 rpm에서 교반한 후, 10 ㎕의 아데노신 디포스페이트 (ADP) 수용액을 첨가하여 응집을 유도하여, PRP에서 최종 ADP 농도를 1 x 10^{-5} M로 조정하였다. 3 분 내에 응집 반응의 최대 증폭을 결정하고, 크로노로그(Chronolog) 모델 490 응집측정기 (크로노-로그 코퍼레이션(Chrono-log Corp.), 펜실베니아주 하버타운 소재)를 이용하여 3벌식으로 측정하였다. 응집 억제 백분율은 대조군 (시험 화합물 용액 대신에 물을 첨가함) 샘플 및 시험 화합물 함유 샘플의 광학 밀도의 최대 감소로부터 계산하였다. 시험 화합물을 첨가하여 최종 농도를 10^{-9} 내지 10^{-4} M 범위로 조정하고, 각각의 농도에서 응집 억제 백분율에 의해 IC_{50} 값을 측정하였다. 결과를 표 C에 나타내었다.

[1714] <표 C>

[1715]

화합물 번호	인간 PRP IC_{50} (nM)
2	73
30	210
50	12.6
88	70

[1716] 본 발명의 다른 특정 화합물은 이 검정에서 약 10.5 nM 내지 약 1.59 μM 범위의 활성 값을 가졌다.

[1717] 본 발명의 화합물이 인간 PRP에서 혈소판 응집을 현저히 억제하는 것이 명백하다.

[1718] 실시예 4: 폐 동맥 고혈압의 래트 모델

[1719] 동물: 수컷 위스타(Wistar) 래트 (연구 시작시 100 내지 150 g) (찰스 리버 래버러토리즈(Charles River Laboratories), 메스추세츠주 윌밍톤 소재)를 우리 당 2 마리씩 수용하고, 습도 (40-60%) 및 온도 (68-72°F) 제어된 설비에서 12 시간:12 시간 명암 주기 (6:30 am에 불을 켬)로 사료 (하를란 텍라드(Harlan Teklad), 캘리포니아주 오랜지 소재, 설치류 식이 8604) 및 물에 자유롭게 접근하도록 유지하였다. 래트를 시험하기 전에 동물 설비에 1 주일 동안 적응시켰다.

[1720] 래트 모노크로탈린 모델: 래트 모노크로탈린 (MCT) 모델은 폐 동맥 고혈압의 널리 허용되는 표준 모델이다. MCT는 폐 혈관 염증과 연관된 급성 폐 내피 손상을 유도한다. 후속적으로, 폐 동맥 평활근 세포가 증식하여, 작은 폐 혈관을 폐색시키고, 우심실 비대증을 비롯한 중증 폐 동맥 고혈압을 초래한다. (예를 들면, 문헌 [Schermuly et al., Circ. Res., 2004, 94:1101-1108] 참조)

[1721] 래트를 60 mg/kg의 MCT (시그마(Sigma), 미주리주 세인트 루이스 소재) 또는 0.9% 식염수 (모의)를 랜덤하게 단일 피하 주사하고, 20% 히드록시프로필 베타-시클로덱스트린 (비히클) 또는 시험 화합물 (30 mg/kg; 도 7 및 8)을 경구 투여하도록 배정하였다. 처치 군 당 10 내지 11 마리의 래트를 사용하였다. MCT 투여 24 시간 후, 시험 화합물 또는 비히클을 21일 연속으로 하루 2회 경구 가바지에 의해 투여하였다. 심실 중량을 22 일째에 측정하였다. 래트를 복막내 펜토바르비탈 (50 mg/kg)로 마취시키고, 흉강을 개방하고, 심장을 절제하였다. 우심실을 중격 및 좌심실로부터 절개해내고, 두 부분을 칭량하였다. 우심실 (RV) 중량 대 좌심실 + 중격 (LV + S) 중량의 비 (이 비는 도 7 및 8에서 "RV/(LV + S)"로 나타냄)는 유도된 폐 동맥 고혈압에 대한 비대성 반응의 척도로서, 따라서 폐 동맥 고혈압에 대한 시험 화합물의 치료학적 효능의 척도로서 계산되었다.

[1722] 도 7 및 8의 검토로부터, 화합물 23 및 22의 경구 투여가 유도된 폐 동맥 고혈압에 대한 비대성 반응을 억제하고, 따라서 폐 동맥 고혈압에 대한 치료학적 효능을 입증함이 명백하다.

[1723] 실시예 5: 분말 X-선 회절.

[1724] 분말 X-선 회절 (PXRD) 데이타를 45 kV 및 40 mA으로 설정된 Cu공급원, CuKβ 방사선을 제거하기 위한 Ni-필터,

및 엑스셀레브레이터(X'Celerator) 검출기를 구비한 엑스퍼트 PRO MPD 분말 회절계 (패널리티컬, 인크.(PANalytical, Inc.) 상에서 수집하였다. 상기 장비는 규소 분말 표준 NIST # 640c를 이용하여 판매자에 의해 캘리브레이션되었다. 상기 캘리브레이션은 NIST #675 저각도 회절 표준으로 시험시 보정되는 것으로 확인되었다. 수 밀리그램의 있는 그대로의 화합물을 샘플 홀더에 놓고, 평량지를 편평한 물체와 함께 샘플에 가압하여 가능한한 편평하게 평탄화시킴으로써, PXRD 주사를 위해 샘플을 준비하였다. 샘플 회전단을 이용하여 샘플을 분석하였다. 주사는 5 내지 40 ° 2Θ의 범위로 커버되었다. 0.0170 ° 2Θ의 단계 크기로 연속 주사 방식을 이용하였다. 회절 데이타를 가시화하고, 엑스퍼트 데이타 뷰어(Data Viewer) 소프트웨어, 버젼 1.0a 및 엑스퍼트 하이스코어(HighScore) 소프트웨어, 버젼 1.0b로 분석하였다. 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 결정 형태에 대한 PXRD 패턴이 도 9에 도시되어 있다. 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 수화물에 대한 PXRD 패턴이 도 13에 도시되어 있다. 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 수화물에 대한 PXRD 패턴이 도 15에 도시되어 있다. 마그네슘 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 용매화물에 대한 PXRD 패턴이 도 17에 도시되어 있다. 칼륨 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 용매화물에 대한 PXRD 패턴이 도 19에 도시되어 있다. 칼슘 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 용매화물에 대한 PXRD 패턴이 도 21에 도시되어 있다.

[1725] 실시예 6: 시차 주사 열량측정.

[1726] 시차 주사 열량측정 (DSC)은 티에이 인스트루먼츠, 인크. DSC Q1000 또는 Q2000 상에서 10℃/분으로 수행하였다. 상기 장비는 인듐 표준의 융점 및 융합 엔탈피를 이용하여 온도 및 에너지에 대해 판매자에 의해 캘리브레이션되었다. 메틀러 톨데오(Mettler Toldeo) MX5 저울 상에서 샘플-팬 바닥을 따라 샘플-팬 뚜껑의 용기 중량을 칭량함으로써 샘플을 준비하였다. 용기 중량을 칭량한 샘플 팬의 바닥에 샘플을 놓았다. 샘플-팬 뚜껑을 샘플-팬 바닥에 파묻히게 고정하였다. 샘플 및 팬을 다시 칭량하여 샘플 중량을 구하였다. 열적 사건(예를 들면, 개시 온도, 융합 엔탈피)은 유니버셜 어낼러시스(Universal Analysis) 2000 소프트웨어, 버젼 4.1D, 빌드 4.1.0.16을 이용하여 계산하였다. 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 결정 형태에 대한 DSC 열분석도는 TGA 자취와 중첩되어 도 11에 도시되어 있다.

[1727] 실시예 7: 열무게 분석.

[1728] 열무게 분석 (TGA)을 티에이 인스트루먼츠, 인크. TGA Q500 또는 Q5000 상에서 수행하였다. 상기 장비는 강자성 표준의 퀴리점을 이용하여 온도에 대해 10℃/분으로 판매자에 의해 캘리브레이션되었다. 저울은 표준 중량으로 캘리브레이션되었다. 샘플을 TGA 저울 상에서 미리 용기 중량을 측정한 개방된 샘플 팬에 놓았다. 열적 사건, 예컨대 중량 손실은 유니버셜 어낼러시스 2000 소프트웨어, 버젼 4.1D, 빌드 4.1.0.16을 이용하여 계산하였다. 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 결정 형태에 대한 TGA 열분석도는 DSC 자취와 중첩되어 도 11에 도시되어 있다. 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 수화물에 대한 TGA 열분석도는 도 12에 도시되어 있다. 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 수화물에 대한 TGA 열분석도는 도 14에 도시되어 있다. 마그네슘 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 용매화물에 대한 TGA 열분석도는 도 16에 도시되어 있다. 칼륨 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 용매화물에 대한 TGA 열분석도는 도 18에 도시되어 있다. 칼슘 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 용매화물에 대한 TGA 열분석도는 도 20에 도시되어 있다.

[1729] 실시예 8: 동적 증기 흡착 (DVS).

[1730] 흡습성은 동적 수분-흡착 분석기, 브이티아이 코퍼레이션(VTI Corporation), SGA-100을 이용하여 측정하였다. VTI 저울 상의 용기 중량 측정된 샘플 홀더에 샘플을 있는 그대로 두었다. 건조 단계는 40℃ 및 대략 1% RH에서 60 내지 120 분 동안 작업하였다. 등온 조건은 10% RH에서 90% RH까지 그리고 다시 10% RH로 20% RH의 단계로 25℃이었다. 중량을 매 2 분마다 체크하였다. 다음 단계로 진행하기 전에, 20 분 또는 2 시간 내에 (어느 것이 먼저 일어나던 간에) 0.01% 미만의 중량 변화율이 필요하였다. 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 결정 형태에 대한 DVS 프로파일은 도 10에 도

시되어 있다.

[1731] 실시예 9: 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 간세포 대사에 대한 종간 비교.

[1732] 모든 동결보존된 간세포를 해동하고, 공급자 (제노테크(Xenotech))의 지침에 따라 간세포 단리 키트를 이용하여 목적하는 세포 밀도 (1×10^6 세포/mL)로 희석하였다. 세포 생존율은 혈구계수기를 이용하여 트립판 블루 배제법에 의해 측정하였다. 전형적인 인큐베이션 혼합물은 인큐베이션 배지 (페놀 레드 무함유 웨이마우쓰(Waymouth) 배지)를 함유하는 48-웰 플레이트의 지정된 웰에 인간, 시노몰거스 원숭이, 비글견 또는 스프라구-돌리(Sprague-Dawley) 래트 간세포 (200,000 세포/199 ㎕)를 함유하였다. 1 ㎕의 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (화합물 22 나트륨염) (100 μM 최종 농도)와의 반응을 시작하기 전에, 인큐베이션 혼합물 플레이트를 37℃, 5% CO_2에서, 5 분 동안 인큐베이션하였다. 한 인큐베이션 플레이트는 이벌식으로 제조된 샘플을 이용하여 각각의 시점 (즉, 0, 60, 120, 및 240 분)을 위해 제조하였다. 인큐베이터에서 37℃, 5% CO_2 및 100% 상대 습도에서 인큐베이션하였다. 각각의 시점에서, 한 인큐베이션 플레이트를 인큐베이터로부터 제거하고, 내부 표준을 함유한 400 ㎕의 아세토니트릴을 첨가하여 반응을 종결시켰다. 0 분 시점의 경우, 화합물 22 나트륨염을 첨가하기 전에, 반응물을 얼음 상에 유지시켰다. 얼음 상에서 5 분 후, 내부 표준을 함유한 400 ㎕의 아세토니트릴을 첨가하여 반응 혼합물을 종결시켰다. 상청액을 캡이 달린 표지된 스트립 시험관으로 옮겼고, 이를 3 분 동안 볼텍싱한 다음, 3 분 더 초음파 처리하였다. 샘플을 10 분 동안 4000 rpm에서 원심분리하고, 상청액을 대사산물 확인을 위해 사용하였다.

[1733] 나트륨 화합물 22 나트륨염의 두 가지 주요 대사산물이 간세포에서 확인되었다. 타우린 접합체 (화합물 99)는 인간, 원숭이, 개 및 래트에서 검출되었다. 글리신 접합체 (화합물 100)는 인간 및 원숭이에서만 검출되었다.

[1734] MS/MS 단편화를 이용하여 대사산물을 확인하였다. 화합물 22의 타우린 접합체의 확인은 (4-클로로페닐)(페닐)아미노기에 상응하는 특징적인 m/z = 202 피크 및 (4-((2-옥소-2-(2-술포네이토에틸아미노)에톡시)메틸)시클로헥실)메틸기에 상응하는 m/z = 290 피크에 의해 확정되었다. 도 22를 참조한다. 화합물 22의 글리신 접합체의 확인은 글리신 잔기의 첨가에 부합되는 특징적인 m/z = 487에 의해 확정되었다. 게다가, 단편화 패턴은 또한 (4-클로로페닐)(페닐)아미노기 잔기가 그대로 있음을 나타내는 특징적인 m/z = 202 피크를 나타내었다. 도 23을 참조한다.

[1735] 실시예 10: 래트에서 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 생체내 대사

[1736] 세 마리의 담관 캐뉼라 삽입된 수컷 스프라구-돌리 래트에게 2.00 mg/kg을 정맥내로 (IV) 투여하였다. 혈장 샘플 이외에도, 담즙 및 뇨를 투여 0 내지 48 시간 후에 수집하였다.

[1737] 2-(2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트아미도)에탄술폰산 (화합물 22의 타우린 접합체) (화합물 99)은 래트에서 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 주요 대사산물이다. 화합물 22의 타우린 접합체는 담즙에서는 관찰되었으나, 뇨에서는 관찰되지 않았다.

[1738] 실시예 11: 래트에서 2-(2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트아미도)에탄술폰산 (화합물 99)의 경구 투여 후 약동학.

[1739] 수컷 스프라구-돌리 래트 (N = 3)에게 20% 히드록시프로필 시클로덱스트린 (HPCD) 중에서 제형화된 2-(2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트아미도)에탄술폰산 (화합물 22의 타우린 접합체) (화합물 99) 1.25 mg/kg을 경구 (PO) 투여하였고, 1.00 mL/kg으로 투여하였다. 혈장 약물 농도 측정을 위해 투여 0.100 내지 21.0 시간 후에 혈액 샘플을 수득하였다. 화합물 22의 타우린 접합체 및 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 22)의 혈장 수준을 선택적인 LC/MS/MS 방법을 이용하여 측정하였다. 약동학적 변수는 비-구획화 약동학적 분석을 이용하여 추정하였다.

[1740] 화합물 22의 타우린 접합체는 최소의 노출을 나타내었고, 래트에서 1.25 mg/kg 경구 투여 후 화합물 22로 전환되었다. 화합물 22 및 화합물 22의 타우린 접합체의 말기상 반감기 ($T_{½}$)는 각각 3.51 및 3.24 시간이었다. 화

합물 22 및 화합물 22의 타우린 접합체의 C_{max}는 각각 2.67 시간에서 0.214 ㎍/mL 및 3.33 시간에서 0.00193 ㎍/mL이었다. 화합물 22 및 화합물 22의 타우린 접합체의 AUC_{last} 값은 각각 0.935 및 0.0119 hr·㎍/mL이었다. 도 24를 참조한다.

[1741] 화합물 22의 타우린 접합체에 대한 T_{max} (3 시간) 시간은 화합물 22의 10 mg/kg 경구 투여 후 T_{max} (1.5 시간)에 비해 연장되었다. 도 25를 참조한다.

[1742] 이들 데이타로부터 화합물 22의 타우린 접합체가 화합물 22에 대한 전구약물로서 작용할 수 있음이 명백하다.

[1743] 실시예 12: 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 22) 및 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (화합물 22 나트륨염)의 부형제 가용성 및 상용성 연구.

[1744] 다양한 부형제 중에서 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 22) 및 나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (화합물 22 나트륨염)의 가용성을 측정하였다. 가용성 연구의 결과를 하기 표에 제시하였다.

[1745]

용매	가용성 (mg/mL)	
	화합물 22 의 나트륨 염	화합물 22
옥수수유	<0.10	0.93
홍화유	<0.10	0.82
라브라졸(Labrasol)	12.98	54.1
크레모포어(Cremophor) RH 40	7.82	44.8
임위터(Imwitor) 742	16.20	37.4
TPGS 1000	2.55	35.0
겔루시어(Gelucire) 44/14	1.61	43.4
PEG400	4.85	44.6
라우로글리콜 90	0.26	46.6
PEG6000	<10	> 20
겔루시어 50/13	<10	> 20

[1746] 상기 표로부터 확인되는 바와 같이, 화합물 22는 시험한 부형제 중에서 일반적으로 화합물 22 나트륨염에 비해 더욱 가용성인 것으로 관찰되었다.

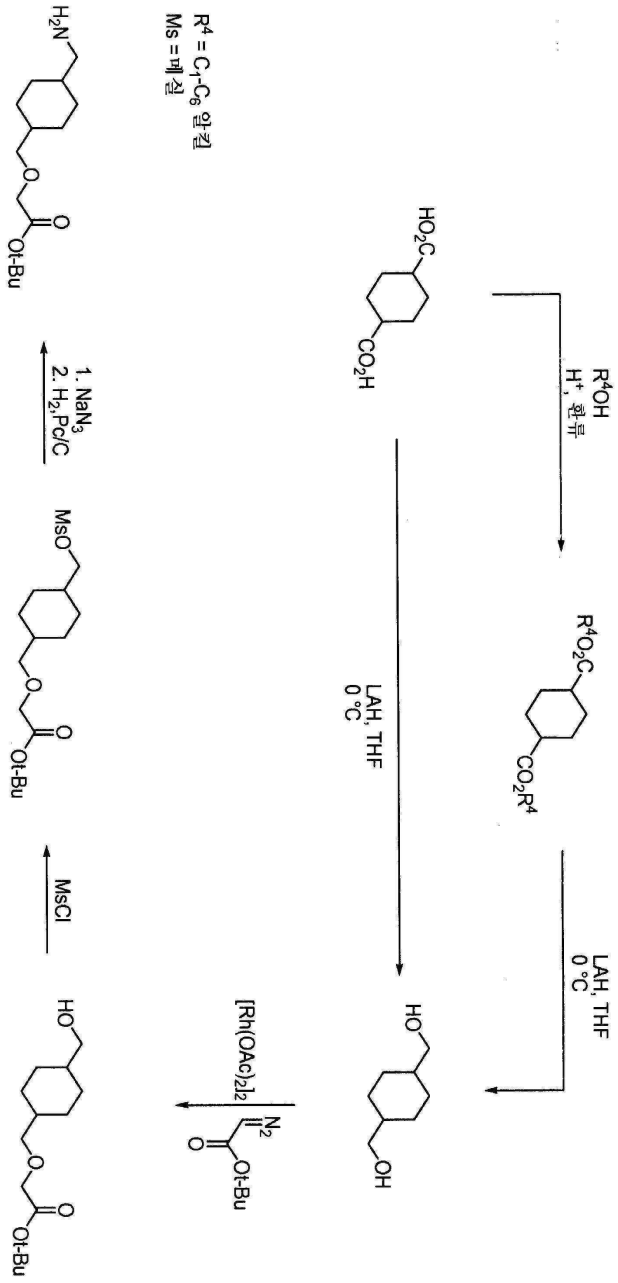
[1747] 화합물 22는 세 가지 부형제 중에서 안정성에 대해 시험하였다. 크레모포어 RH 40, 임위터 742 및 TPGS 1000 중 화합물 22의 용액은 50℃의 유리 바이알 중에서 4 주 후 가시적인 분해 또는 API 검정 손실이 나타나지 않았다.

[1748] 상기 용해도 및 안정성 데이타에 일부 기초하여, 화합물 22는 액체 매질 중에서의 제형화에 적합함이 명백하다.

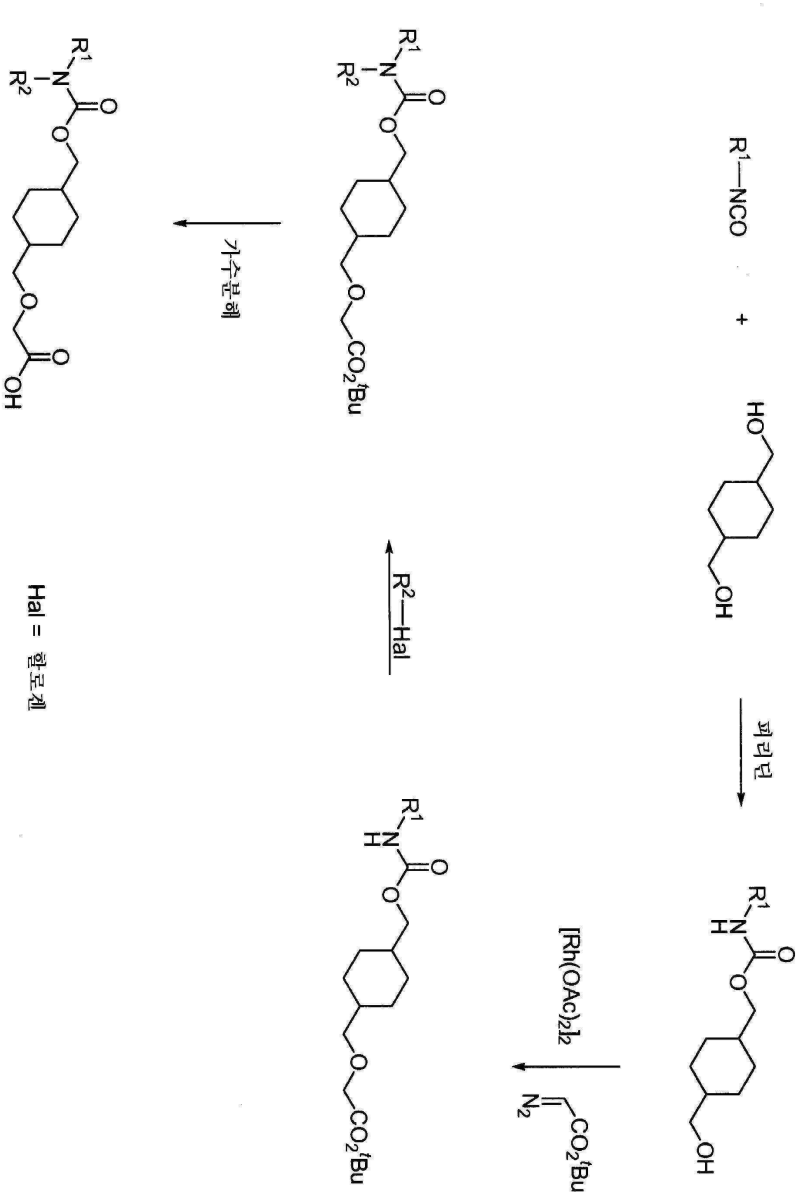
[1749] 당업자는 본원에 설명된 예시적인 실시예에 대해 다양한 변형, 부가, 치환 및 변화가 본 발명의 개념을 벗어나지 않고 이루어질 수 있으며, 따라서 이들이 본 발명의 범위내에 있는 것으로 고려됨을 인식할 것이다. 상기 언급된 모든 문헌, 예컨대 이들로 한정되지는 않지만, 인쇄된 공보 및 가 특허 출원 및 정식 특허 출원은 그들의 전문이 본원에 포함된다.

도면

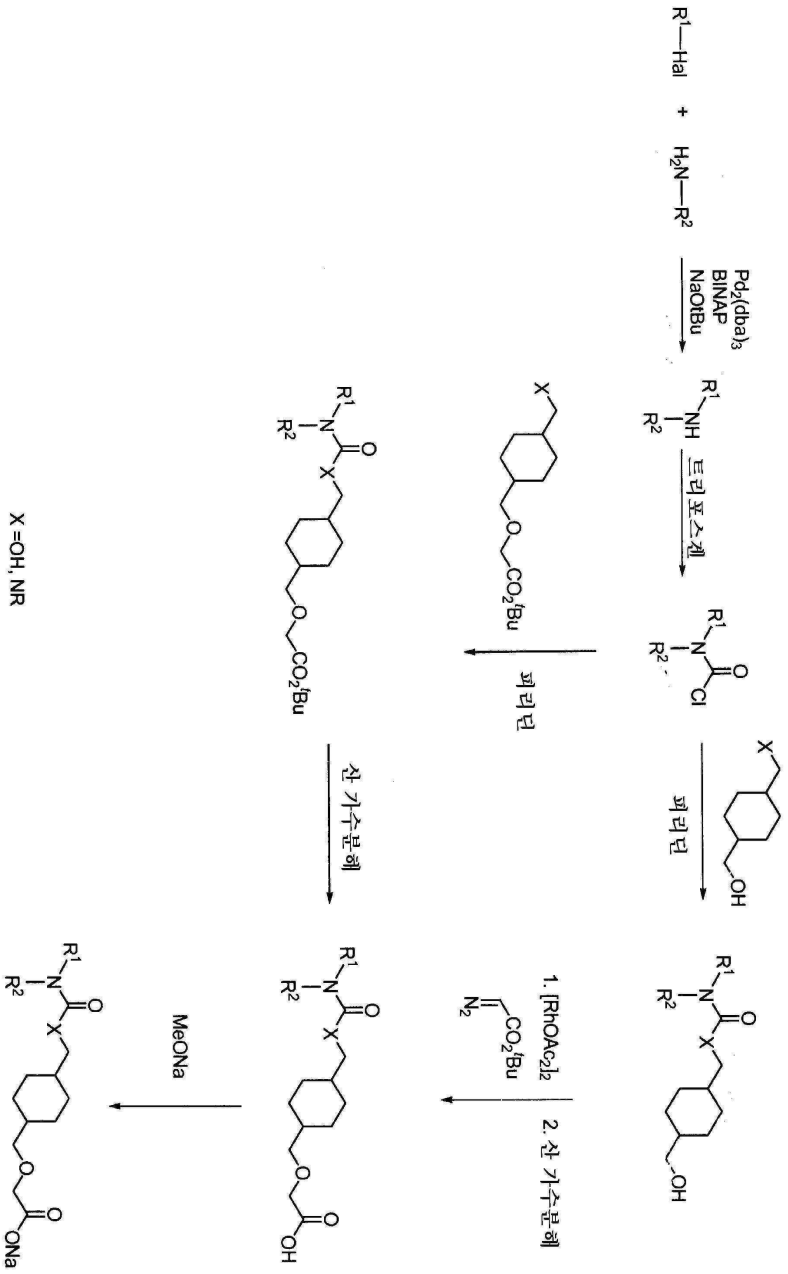
도면1


R4 = C1-C6 알킬
Ms = 메칠
R4OH
H+, 환류
LAH, THF
0 °C
LAH, THF
0 °C
[Rh(OAc)2]2
MsCl
1. NaN3
2. H2,Pd/C

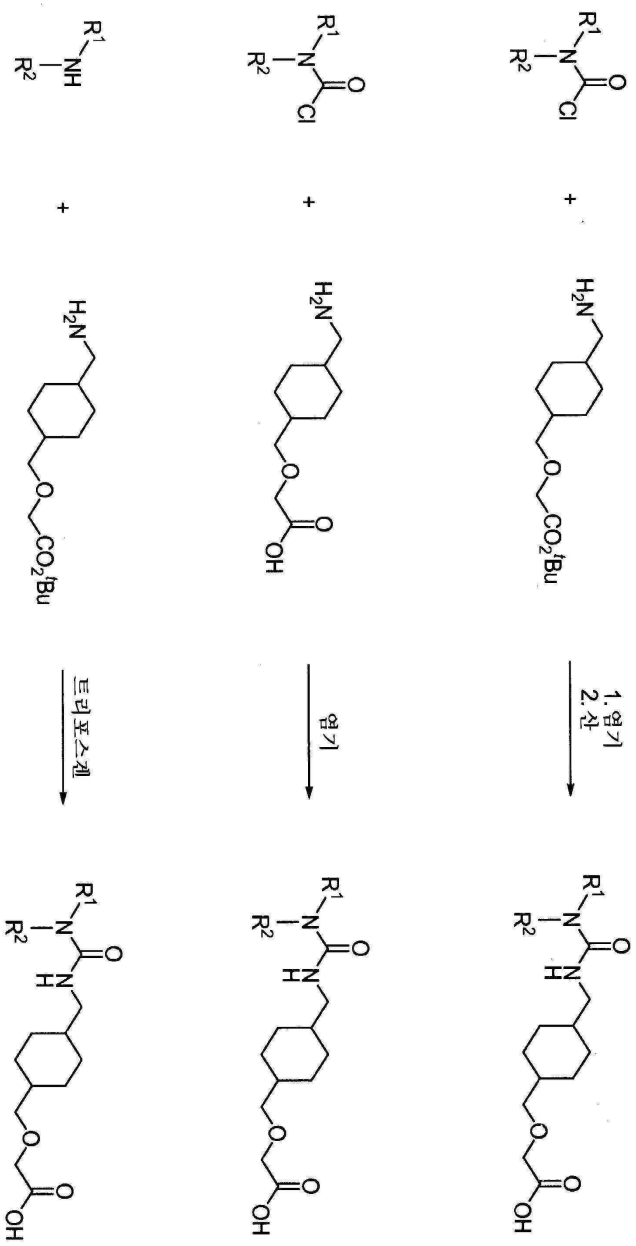
도면2


R1—NCO
+
HO
OH
피리딘
R1
N
H
O
O
OH
[Rh(OAc)2]2
N2
CO2tBu
R1
N
H
O
O
O
CO2tBu
R2—Hal
R1
N
R2
O
O
O
CO2tBu
가수분해
R1
N
R2
O
O
O
O
OH
Hal = 할로겐

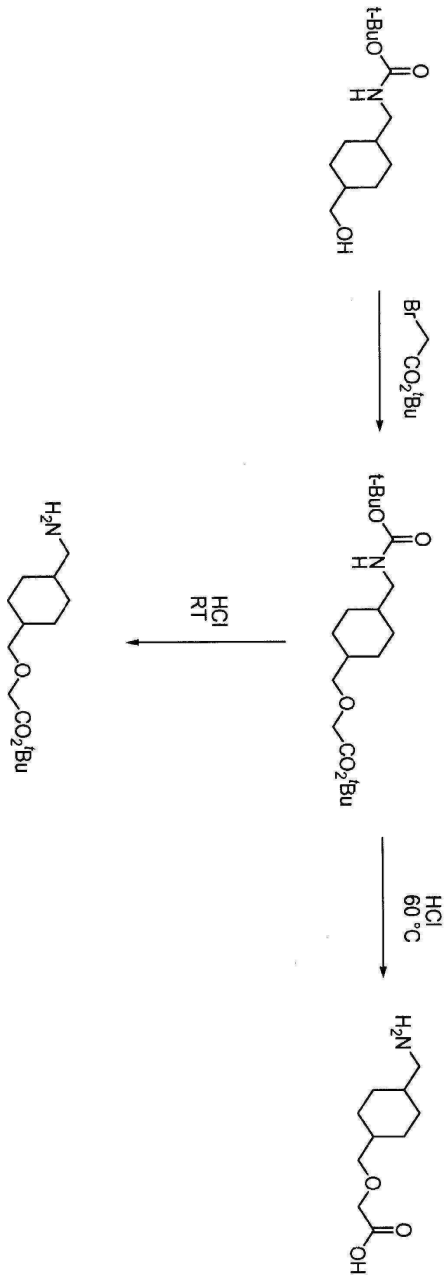
도면3


R1—Hal + H2N—R2
Pd2(dba)3
BINAP
NaOtBu
트리포스겐
피리딘
피리딘
1. [RhOAc2]2
2. 산 가수분해
산 가수분해
MeONa
X =OH, NR

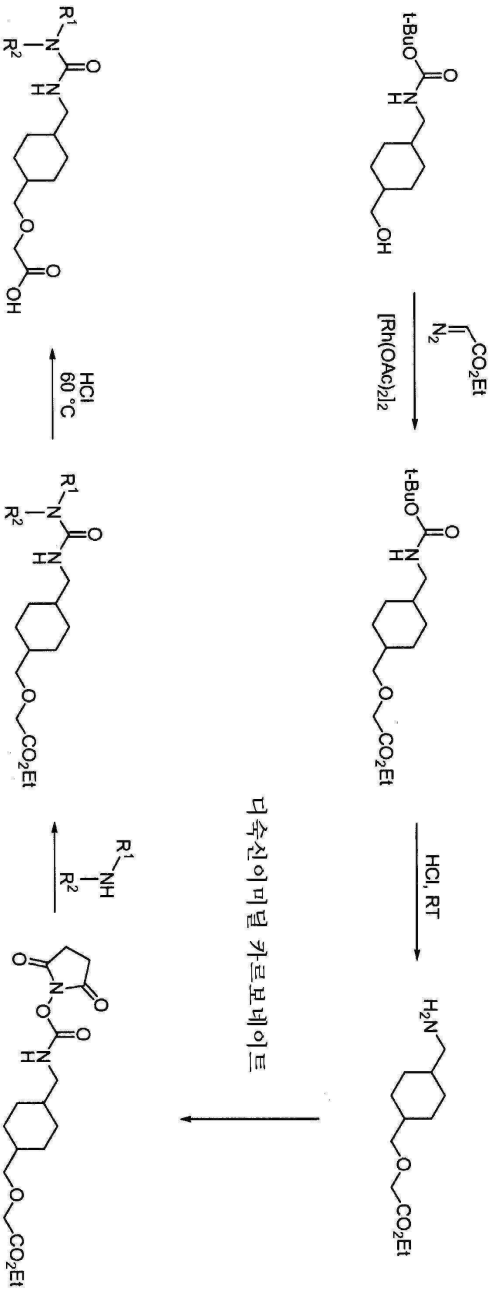
도면4



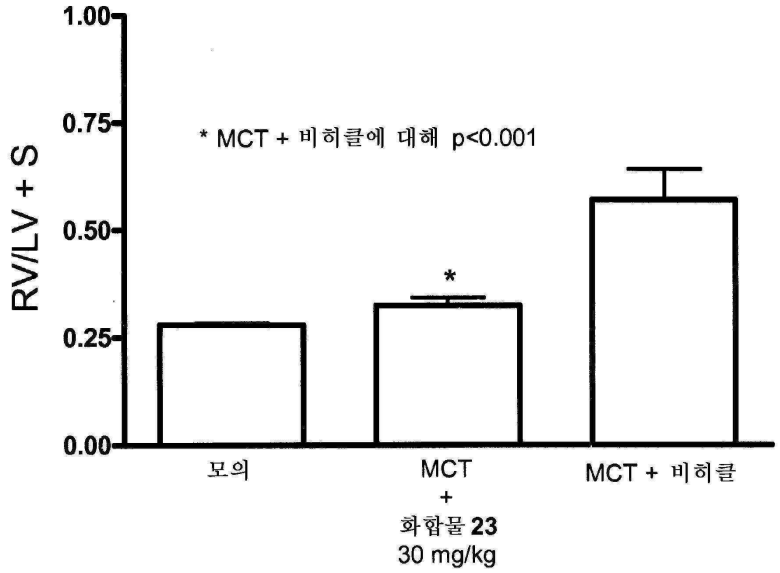
도면5



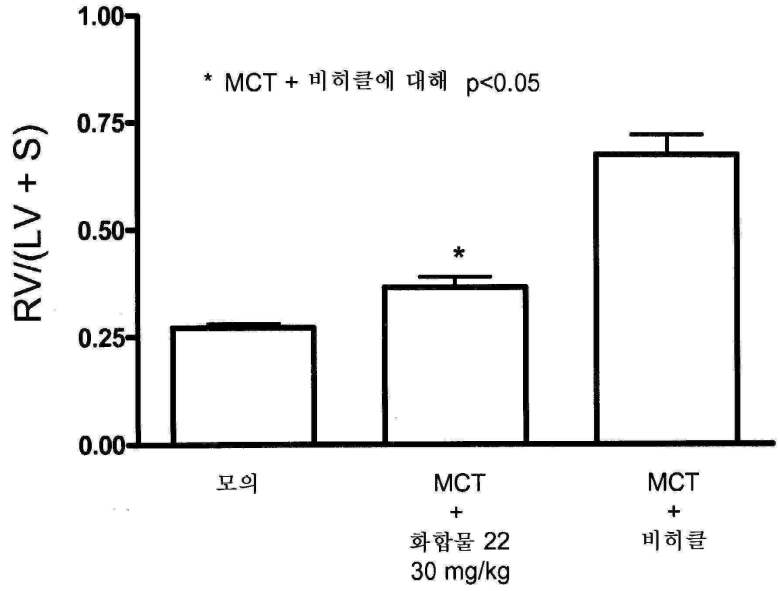
도면6


t-BuO
O
N
H
OH
[Rh(OAc)2]2
N2
CO2Et
HCl, RT
H2N
CO2Et
더숙신이미딜 카르보네이트
R1
R2
N
NH
HCl
60 °C
OH

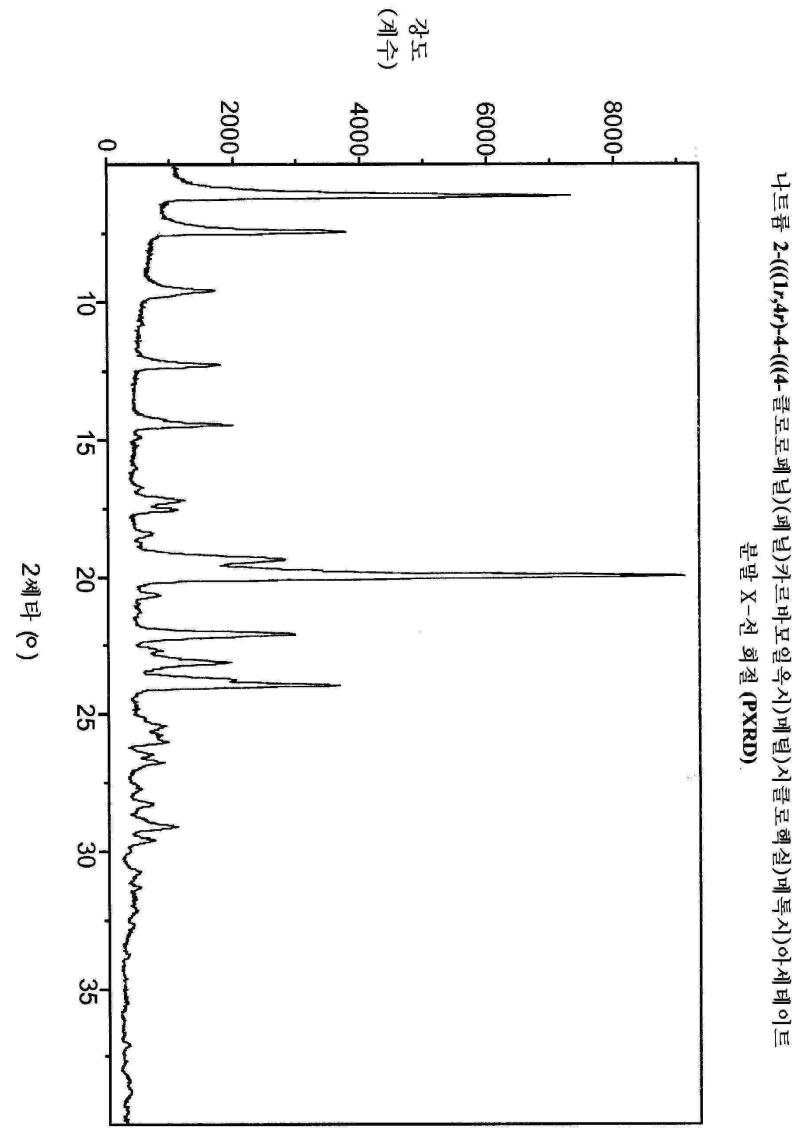
도면7


1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
RV/LV + S
* MCT + 비히클에 대해 p<0.001
*
모의
MCT
+
화합물 23
30 mg/kg
MCT + 비히클

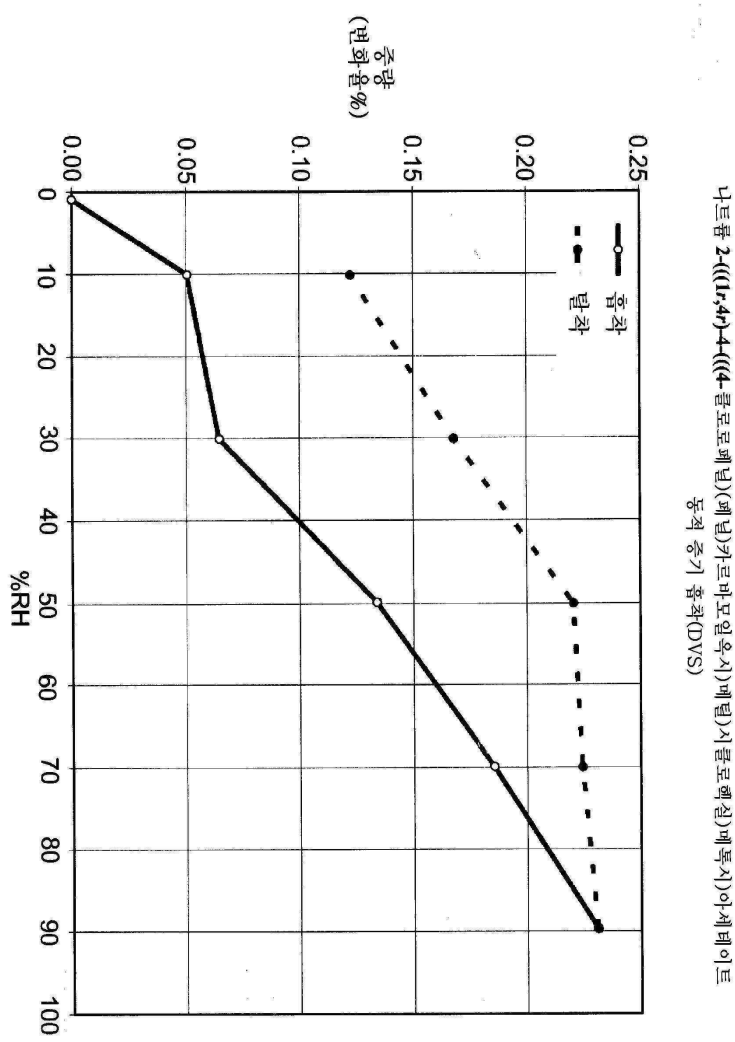
도면8


1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
RV/(LV + S)
* MCT + 비히클에 대해 p<0.05
*
모의
MCT
+
화합물 22
30 mg/kg
MCT
+
비히클

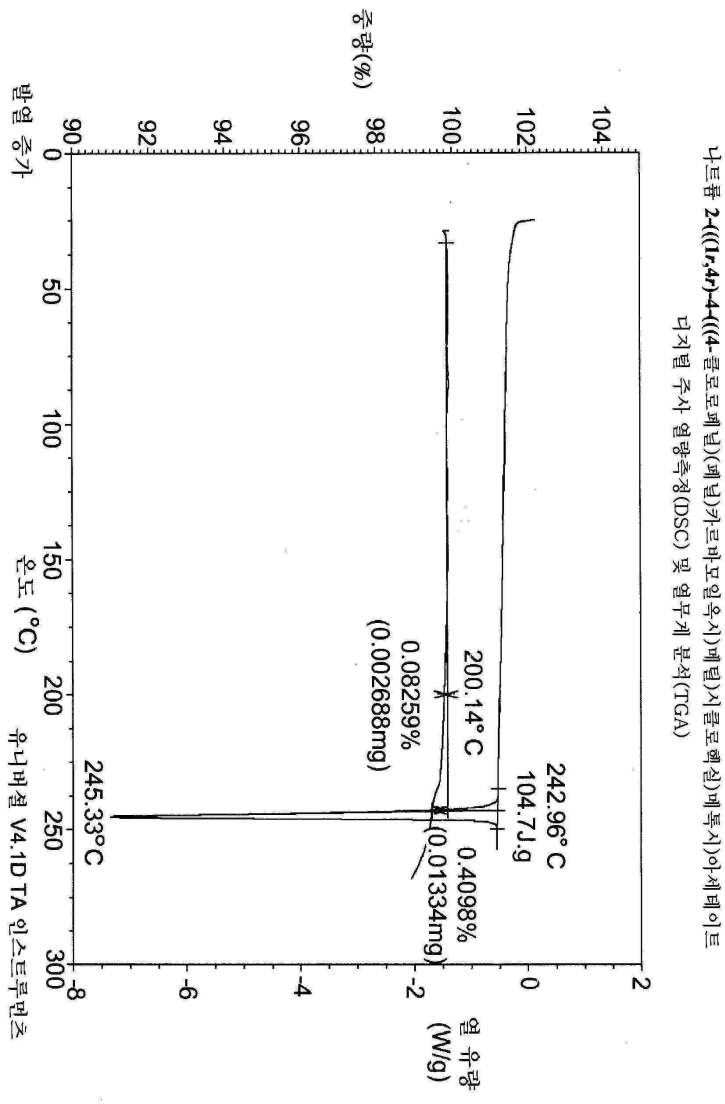
도면9


나트륨 2-(((1r,4r)-4-((((4-클로로페닐)(메틸)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트
분말 X-선 회절 (PXRD)
강도
(계수)
0
2000
4000
6000
8000
10
15
20
25
30
35
2세타 (°)

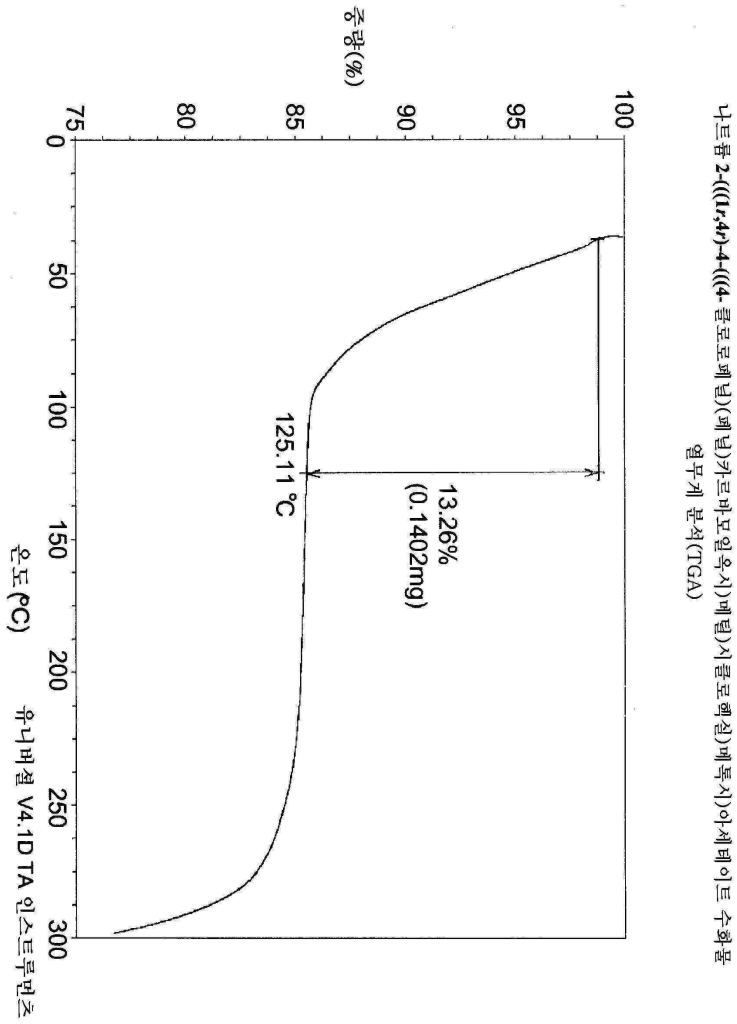
도면10


나트륨 2-(((1r,4r)-4-((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트
동적 증기 흡착(DVS)
중량 (변화율%)
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
흡착
탈착
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
%RH

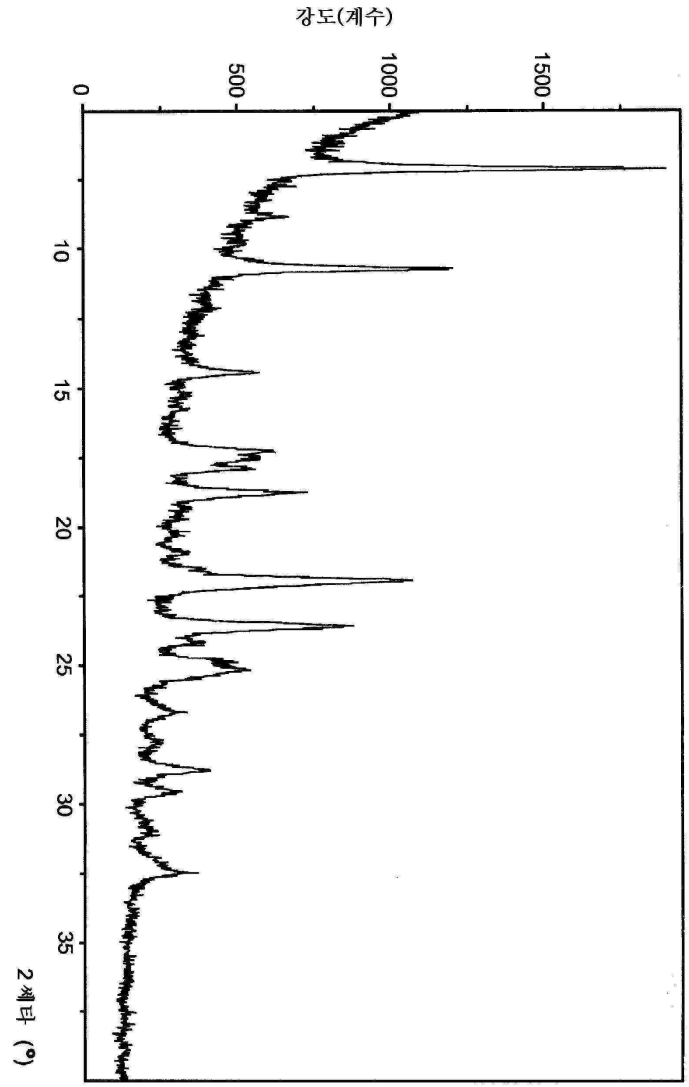
도면11


나트륨 2-(((1r,4r)-4-((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트
디지털 주사 열량측정(DSC) 및 열무게 분석(TGA)
242.96° C
104.7J.g
200.14° C
0.4098%
(0.01334mg)
0.08259%
(0.002688mg)
245.33°C
열 유량 (W/g)
중량(%)
발열 증가
온도 (°C)
유니버셜 V4.1D TA 인스트루먼츠

도면12

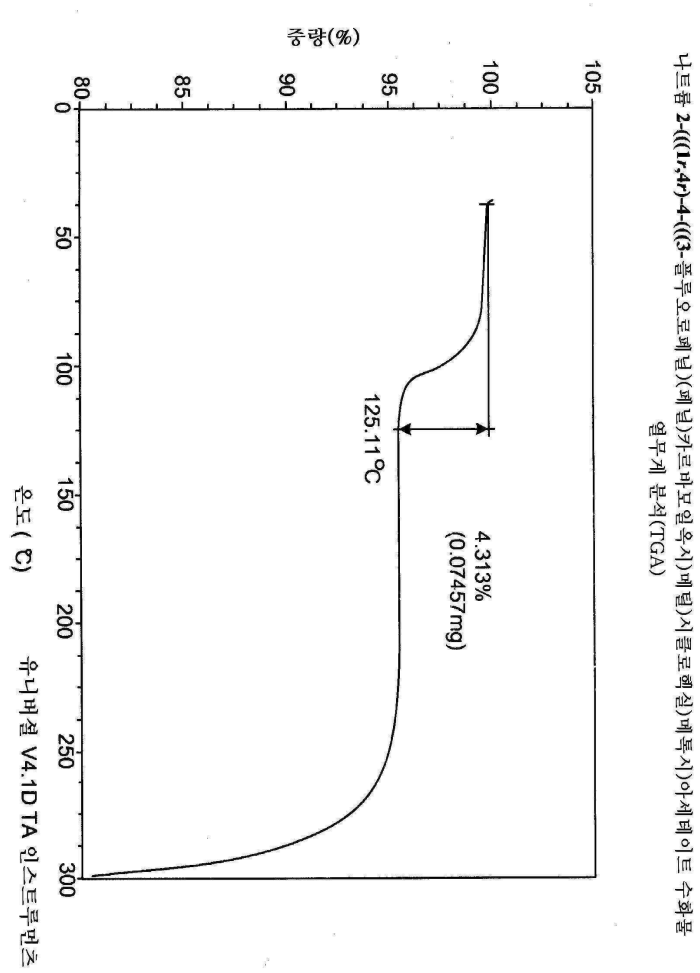

나트륨 2-(((1r,4r)-4-((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 수화물
열무게 분석(TGA)
중량(%)
100
95
90
85
80
75
0
50
100
150
200
250
300
온도 (°C)
125.11 °C
13.26%
(0.1402mg)
유니버셜 V4.1D TA 인스트루먼츠

도면13

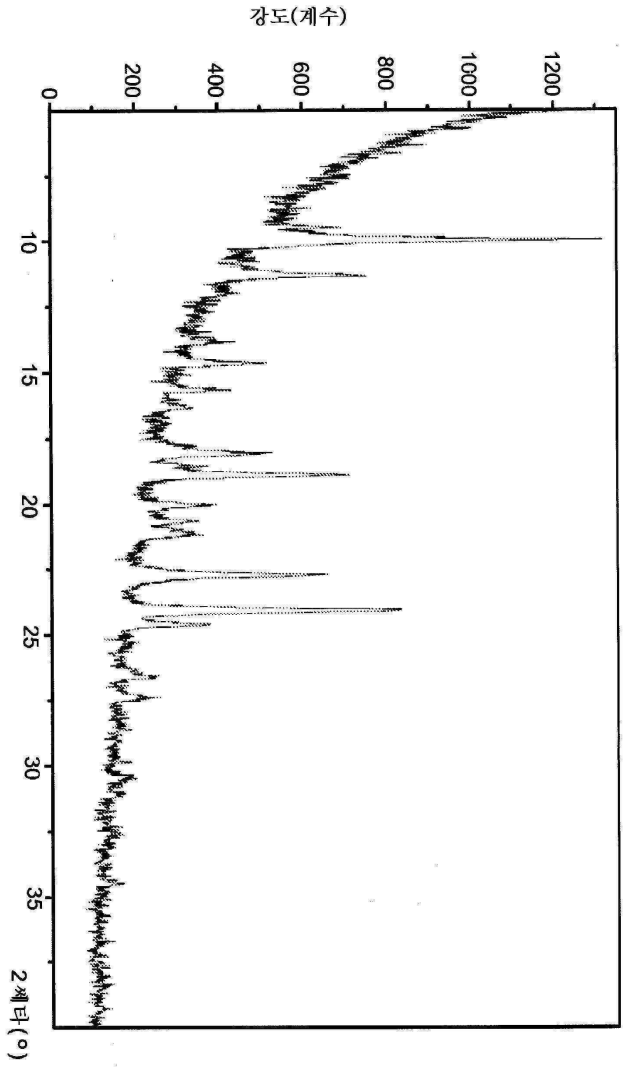


나트륨 2-(((1r,4r)-4-((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 수화물
분말 X-선 회절(PXRD)

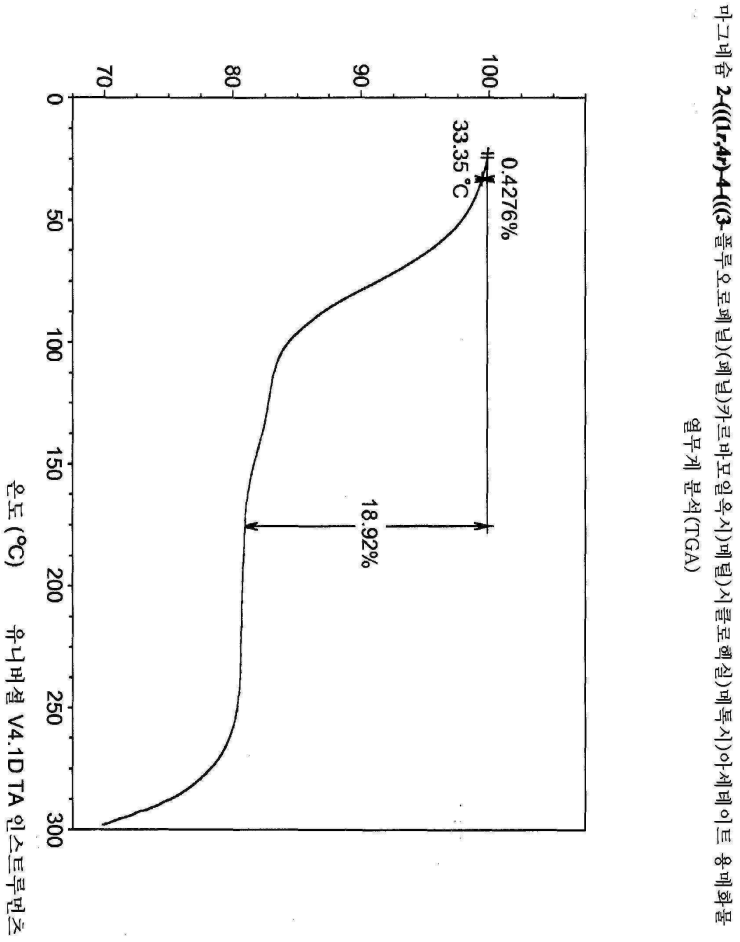
도면14


나트륨 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 수화물
열무게 분석(TGA)
중량(%)
105
100
95
90
85
80
0
50
100
150
200
250
300
125.11℃
4.313%
(0.07457mg)
온도 (℃)
유니버셜 V4.1D TA 인스트루먼츠

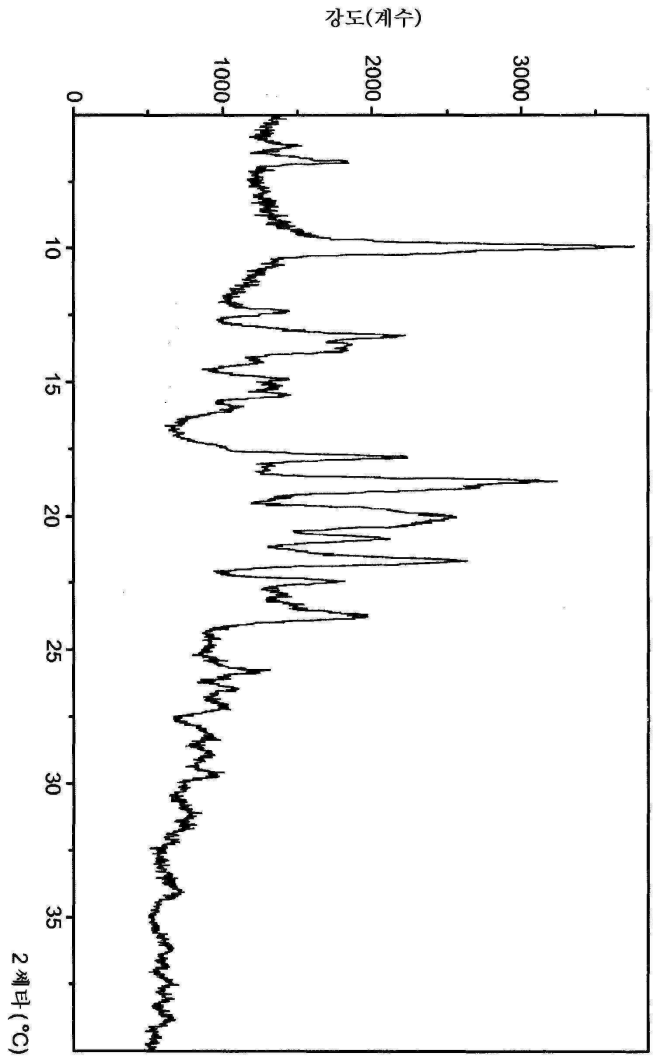
도면15


나트륨 2-(((1r,4r)-4-((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 수화물
분말 X-선 회절(PXRD)
강도(계수)
0
200
400
600
800
1000
1200
10
15
20
25
30
35
2세타(°)

도면16

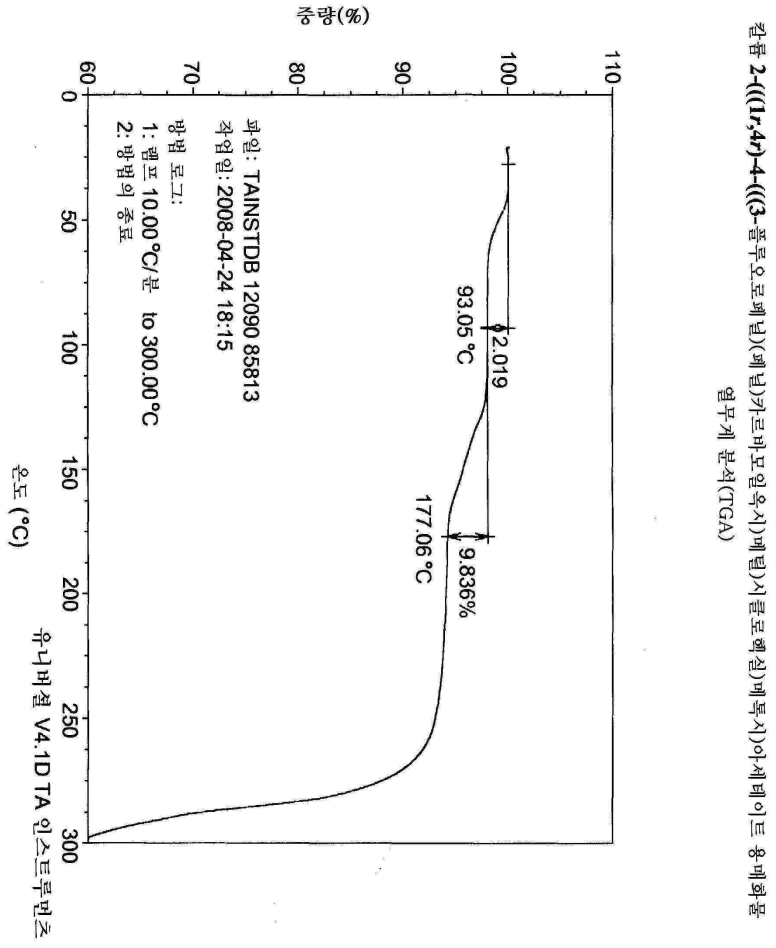

마그네슘 2-(((1r,4r)-4-((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 용매화물
열무게 분석(TGA)
100
90
80
70
0
50
100
150
200
250
300
0.4276%
33.35 °C
18.92%
온도 (°C)
유니버셜 V4.1D TA 인스트루먼츠

도면17

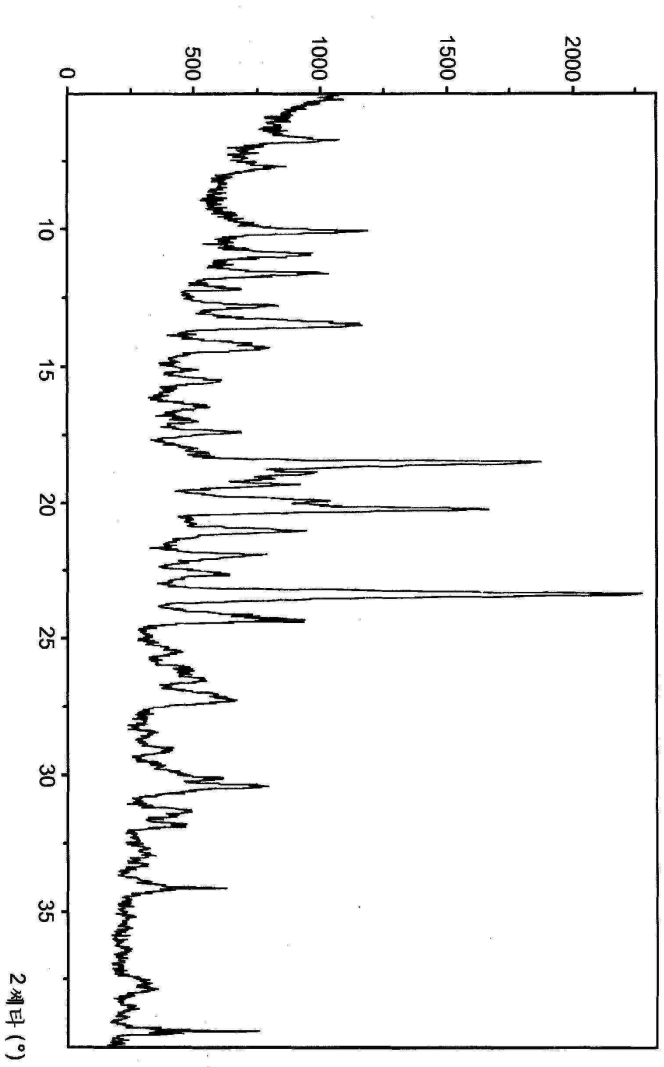


마그네슘 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 용매화물
분말 X-선 회절(PXRD)

도면18

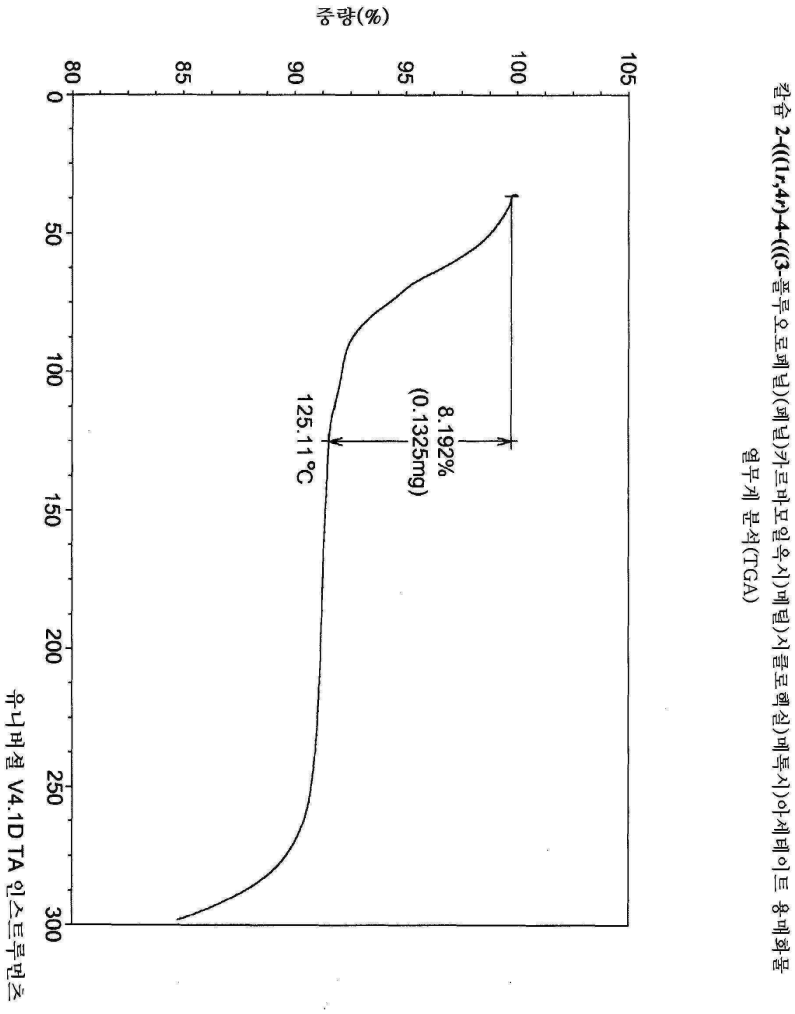

칼륨 2-(((1r,4r)-4-((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 용매화물
열무게 분석(TGA)
증량(%)
110
100
90
80
70
60
0
50
100
150
200
250
300
온도 (°C)
2.019
93.05 °C
177.06 °C
9.836%
파일: TAINSTDB 12090 85813
작업일: 2008-04-24 18:15
방법 로그:
1: 램프 10.00 °C/분 to 300.00 °C
2: 방법의 종료
유니버셜 V4.1D TA 인스트루먼츠

도면19

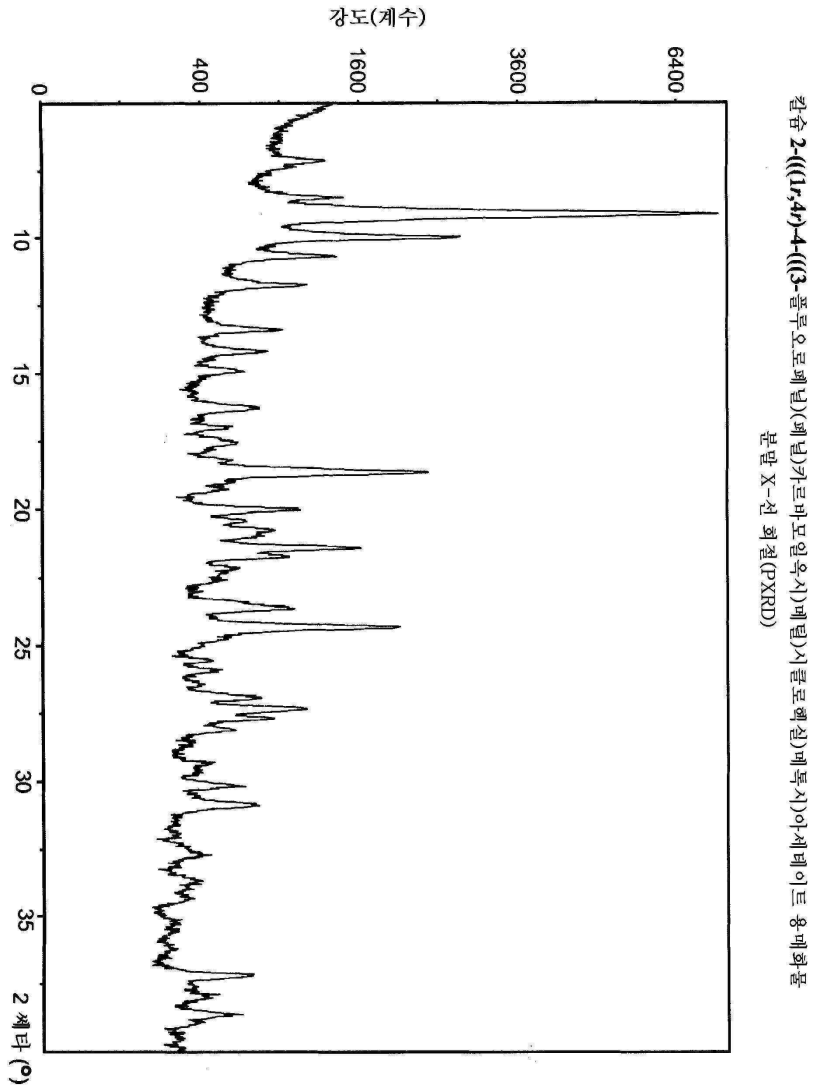


칼륨 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 용매화물
분말 X-선 회절(PXRD)

도면20


칼슘 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 용매화물
열무게 분석(TGA)
중량(%)
105
100
95
90
85
80
0
50
100
150
200
250
300
8.192%
(0.1325mg)
125.11℃
유니버셜 V4.1D TA 인스트루먼츠

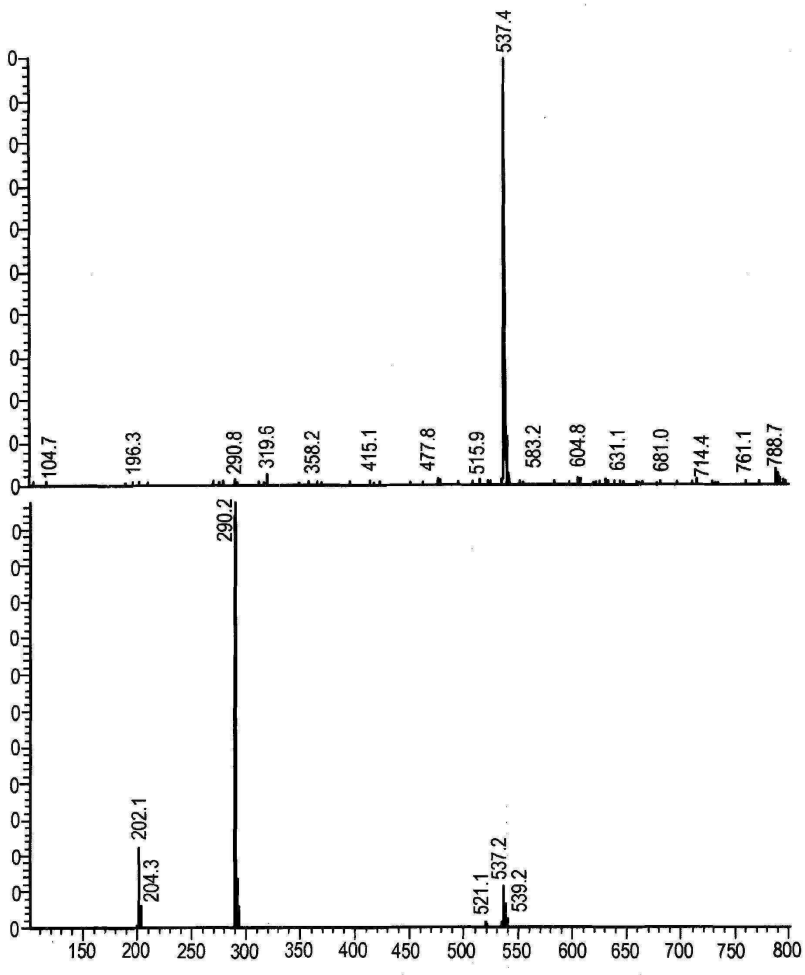
도면21



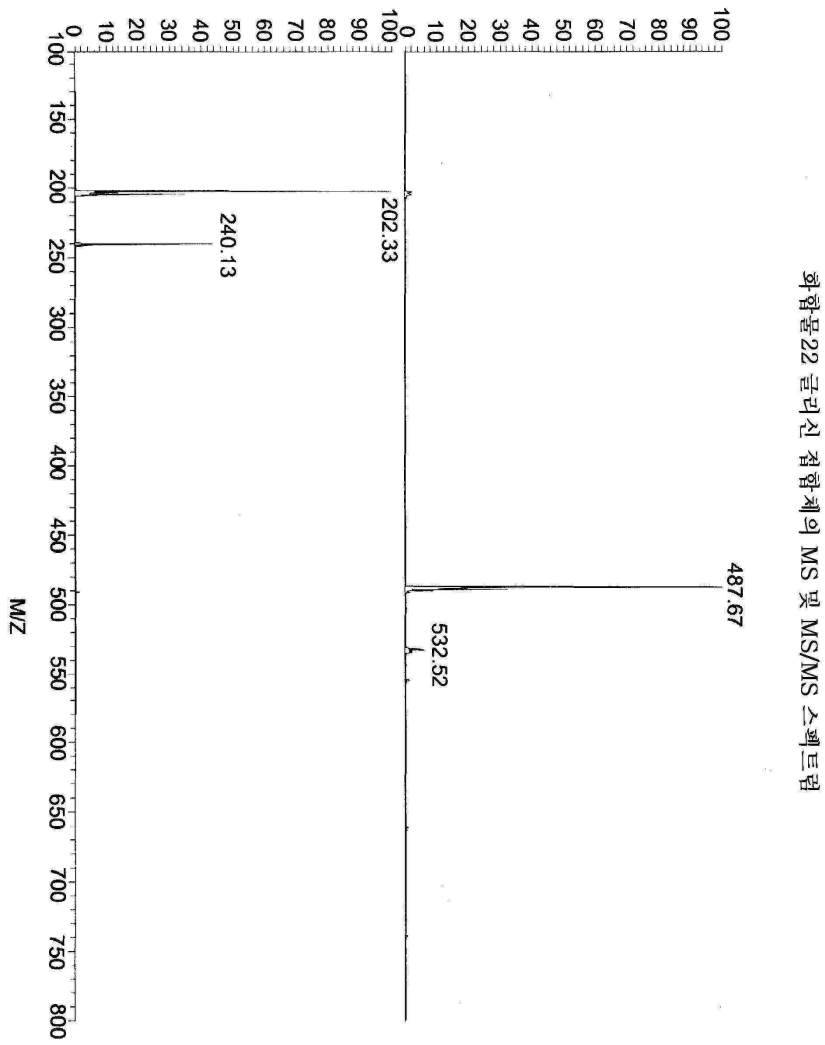
칼슘 2-(((1r,4r)-4-(((3-플루오로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 용매화물
분말 X-선 회절(PXRD)

도면22

화합물22 타우린 접합체의 MS 및 MS/MS 스펙트럼

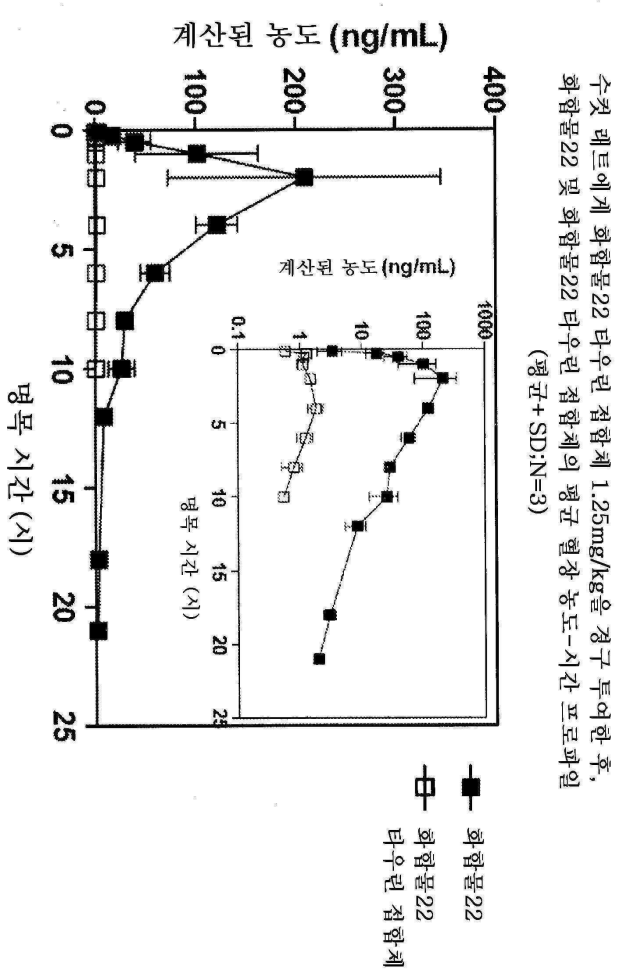


도면23



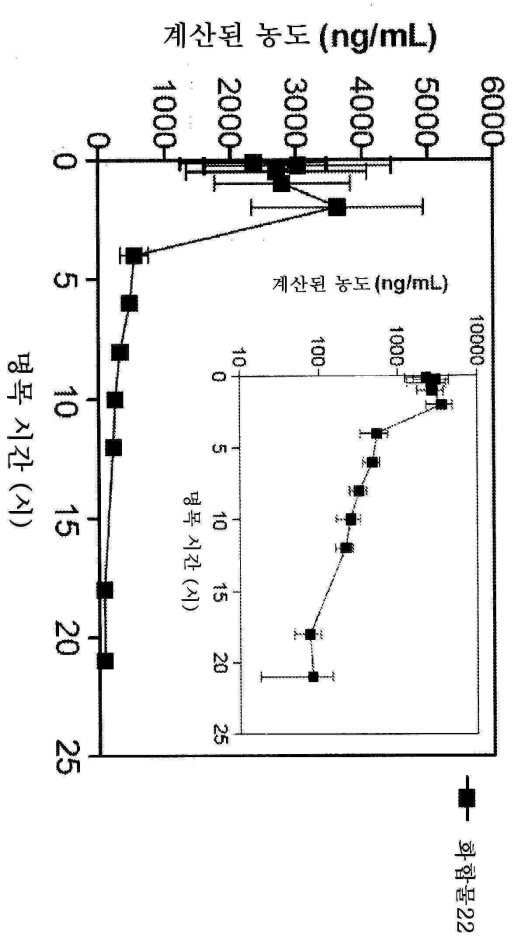
화합물22 글리신 접합체의 MS 및 MS/MS 스펙트럼

도면24



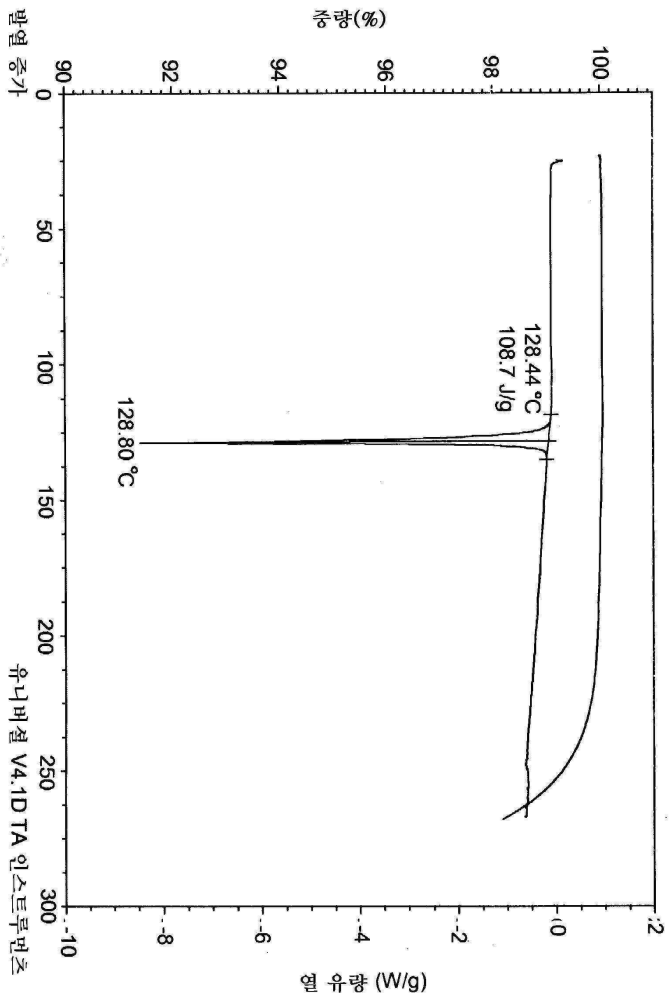
수컷 레트에게 화합물22 타우린 접합체 1.25mg/kg을 경구 투여한 후, 화합물22 및 화합물22 타우린 접합체의 평균 혈장 농도-시간 프로파일 (평균+ SD;N=3)

도면25

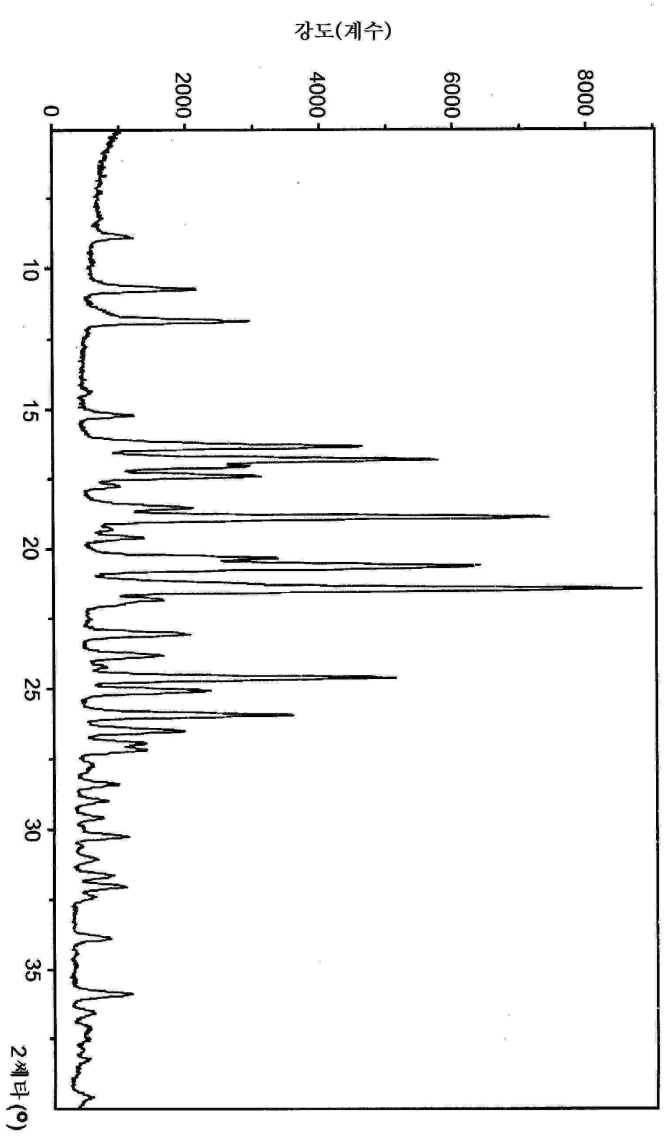


수컷 레트에게 화합물22 나트륨 염을 10.0mg/kg 경구 투여 한 후, 화합물22의 평균 혈장 농도-시간 프로파일(평균+ SD;N=3)

도면26


2-(((1r,4r)-4-((4-
디지털 주사 열량측정(DSC) 및 열무게 분석(TGA)
128.44 °C
108.7 J/g
128.80 °C
증량(%)
열 유량 (W/g)
발열 증가
유니버셜 V4.1D TA 인스트루먼츠

도면27



2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
분말 X-선 회절(PXRD)