



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년02월15일

(11) 등록번호 10-1707247

(24) 등록일자 2017년02월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 231/18 (2006.01) *C07D 231/12* (2006.01)
C07D 231/54 (2006.01) *C07D 401/04* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7014566
(22) 출원일자(국제) 2009년11월24일
심사청구일자 2014년11월21일
(85) 번역문제출일자 2011년06월24일
(65) 공개번호 10-2011-0095914
(43) 공개일자 2011년08월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/006251
(87) 국제공개번호 WO 2010/068242
국제공개일자 2010년06월17일
(30) 우선권주장
61/200,393 2008년11월26일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2003016254 A1

(73) 특허권자
아레나 파마슈티칼스, 인크.
미국 92121 캘리포니아주 산 디에고 낸시 릿지 드
라이브 6154
(72) 발명자
트란, 투이-안
미국 92130 캘리포니아주 샌디에고 페어포트 웨이
4833
이바라, 제이슨, 비.
미국 89139 네바다주 라스 베가스 알렉산더 힐스
스트리트 7622
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 33 항

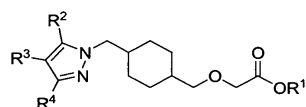
심사관 : 강덕희

(54) 발명의 명칭 프로스타시클린 (PGI₂) 수용체와 관련된 장애의 치료에 유용한 상기 수용체의 조절제로서의 피라졸 치환된 탄산 유도체

(57) 요약

본 발명은 PGI₂ 수용체의 활성을 조절하는 하기 화학식 Ia의 피라졸 유도체 및 그의 제약 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물 및 그의 제약 조성물은 폐 동맥 고혈압 (PAH) 및 관련 장애; 혈소판 응집; 관상 동맥 질환; 심근경색; 일과성 허혈 발작; 협심증; 졸증; 허혈-재관류 손상; 재협착; 심방 세동; 혈관성형술 또는 관상동맥 우회 수술 개체에서 또는 심방 세동으로 고통받는 개체에서의 혈전 형성; 아테롬성동맥경화증; 아테롬성혈전증; 천식 또는 그의 증상; 당뇨병-관련 장애, 예컨대 당뇨병성 말초 신경병증, 당뇨병성 신장병증 또는 당뇨병성 망막병증; 녹내장 또는 비정상적인 안압을 갖는 눈의 다른 질환; 고혈압; 염증; 건선; 건선성 관절염; 류마티스 관절염; 크론병; 이식 거부반응; 다발성 경화증; 전신 홍반성 루푸스 (SLE); 궤양성 결장염; 허혈-재관류 손상; 재협착; 아테롬성동맥경화증; 여드름; 제1형 당뇨병; 제2형 당뇨병; 패혈증; 및 만성 폐쇄성 폐 장애 (COPD)의 치료에 유용한 방법과 관계된다.

<화학식 Ia>



(72) 발명자

신, 영-준

미국 92126 캘리포니아주 샌디에고 아이스 스케이트
플레이스 11051

울만, 브렛

미국 92105 캘리포니아주 샌디에고 포티쓰 스트리트
3046

조우, 님

미국 92127 캘리포니아주 샌디에고 필드손 스트리트
9829

쟁, 시

미국 92126 캘리포니아주 샌디에고 넘버 에이치12
골드 코스트 드라이브 9589

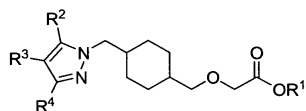
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 Ia의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물:

<화학식 Ia>



상기 식에서,

R^1 은 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

R^2 , R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬설피닐, C_1-C_6 알킬설폰닐, C_1-C_6 알킬티오, C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_7 시클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬설피닐, C_1-C_6 알킬설폰닐, C_1-C_6 알킬티오, C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_7 시클로알킬 및 헤테로아릴은 각각 치환되지 않거나 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬설피닐, C_1-C_6 알킬설폰닐, C_1-C_6 알킬티오, 아미노, C_6-C_{10} 아릴, 카르복사미드, 시아노, C_1-C_6 할로알킬, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 치환되거나;

또는

R^2 및 R^3 은 이들 둘 다가 부착되어 있는 피라졸 고리와 함께 트리시클릭 헤테로아릴을 형성하고; R^4 는 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬설피닐, C_1-C_6 알킬설폰닐, C_1-C_6 알킬티오, C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_7 시클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬설피닐, C_1-C_6 알킬설폰닐, C_1-C_6 알킬티오, C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_7 시클로알킬 및 헤테로아릴은 각각 치환되지 않거나 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬설피닐, C_1-C_6 알킬설폰닐, C_1-C_6 알킬티오, 아미노, C_6-C_{10} 아릴, 시아노, C_1-C_6 할로알킬, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 치환되고;

여기서 상기 헤테로아릴은 5 내지 14개의 방향족 고리 원자를 함유하고, 방향족 고리 원자 중 하나 이상이 O, S, 및 N에서 선택된 헤테로원자이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 이 H인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^1 이 C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, R^1 이 메틸인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 , R^3 및 R^4 가 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬설피닐, C_1-C_6 알킬설폰닐, C_1-C_6 알킬티오, C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_7 시클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

여기서 상기 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_7 시클로알킬 및 헤테로아릴은 각각 치환되지 않거나 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 아미노, C_6-C_{10} 아릴, 카르복스아미드, 시아노, C_1-C_6 할로알킬, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 치환되는 것인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 , R^3 및 R^4 가 각각 독립적으로 H, 2-(메틸술피닐)에틸, 2-(메틸술포닐)에틸, 2-(메틸티오)에틸, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-아미노에틸티오, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-클로로페닐, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-3-히드록시페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로-3-메틸페닐, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸술피닐, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 2-메톡시페닐, 2-메톡시피리딘-4-일, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로-5-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 3-히드록시프로필, 3-히드록시프로필티오, 3-이소프로폭시페닐, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 5-시아노-2-플루오로페닐, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-메톡시피리딘-3-일, 벤즈히드릴, 시아노메톡시, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 에틸티오, 푸란-2-일, 이소프로필, 메틸, 메틸술피닐, 메틸술포닐, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, C_6-C_{10} 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, C_6-C_{10} 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬은 각각 치환되지 않거나 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 아미노, 카르복스아미드, 시아노, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 치환되는 것인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 H, 2-(메틸술피닐)에틸, 2-(메틸술포닐)에틸, 2-(메틸티오)에틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-아미노에틸티오, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸술피닐, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-히드록시프로필티오, 3-메톡시페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메톡시, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 에틸티오, 이소프로필, 메틸, 메틸술피닐, 메틸술포닐, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 C_1-C_6 알킬, C_6-C_{10} 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, C_6-C_{10} 아릴 및 헤테로아릴은 각각 치환되지 않거나 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_6-C_{10} 아릴, 시아노, C_1-C_6 할로알킬, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 치환되는 것인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-플루오로-3-히드록시페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로-3-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 2-메톡시피리딘-4-일,

3-(트리플루오로메틸)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로-5-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 3-이소프로폭시페닐, 3-메톡시페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 5-시아노-2-플루오로페닐, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-메톡시피리딘-3-일, 벤즈히드릴, 푸란-2-일, m-톨릴, 페닐, p-톨릴, 티오펜-2-일 및 티오펜-3-일로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, C_6-C_{10} 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, C_6-C_{10} 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬은 각각 치환되지 않거나 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 카르복스아미드, 시아노, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 치환되는 것인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 H, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메틸, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 및 R^3 이 이들 둘 다가 부착되어 있는 피라졸 고리와 함께 트리시클릭 헤테로아릴을 형성하는 것인 화합물.

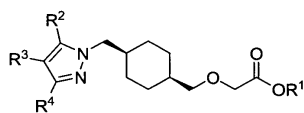
청구항 14

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 및 R^3 이 이들 둘 다가 부착되어 있는 피라졸 고리와 함께 4,5-디히드로-3H-벤조[e]인다졸-3-일 또는 인데노[2,1-c]피라졸-1(8H)-일을 형성하는 것인 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ic의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물:

<화학식 Ic>



상기 식에서,

R^1 은 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

R^2 는 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, C_6-C_{10} 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, C_6-C_{10} 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬은 각각 치환되지 않거나 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 아미노, 카르복스아미드, 시아노, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 치환되고;

R^3 은 C_1-C_6 알킬, C_6-C_{10} 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, C_6-C_{10} 아릴 및 헤테로아릴은 각각 치환되지 않거나 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_6-C_{10} 아릴, 시아노, C_1-C_6 할로알킬, 할로겐 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 치환되고;

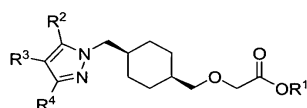
R^4 는 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, C_6-C_{10} 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, C_6-C_{10} 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬은 각각 치환되지 않거나 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 카르복스아미드, 시아노, 할로겐 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 치환되고;

여기서 상기 헤테로아릴은 5 내지 14개의 방향족 고리 원자를 함유하고, 방향족 고리 원자 중 하나 이상이 O, S, 및 N에서 선택된 헤테로원자이다.

청구항 16

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ic의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물:

<화학식 Ic>



상기 식에서,

R^1 은 H 및 메틸로부터 선택되고;

R^2 는 H, 2-(메틸술피닐)에틸, 2-(메틸술포닐)에틸, 2-(메틸티오)에틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-아미노에틸티오, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸술피닐, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-히드록시프로필티오, 3-메톡시페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메톡시, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 에틸티오, 이소프로필, 메틸, 메틸술피닐, 메틸술포닐, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택되고;

R^3 은 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-플루오로-3-히드록시페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로-3-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 2-메톡시피리딘-4-일, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로-5-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 3-이소프로폭시페닐, 3-메톡시페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 5-시아노-2-플루오로페닐, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-메톡시피리딘-3-일, 벤즈히드릴, 푸란-2-일, m-톨릴, 페닐, p-톨릴, 티오펜-2-일 및 티오펜-3-일로부터 선택되고;

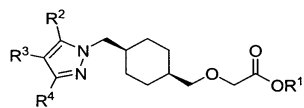
R^4 는 H, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메틸, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

청구항 17

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ic의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화

합물:

<화학식 Ic>



상기 식에서,

R¹은 H 및 메틸로부터 선택되고;

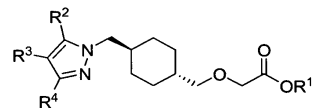
R² 및 R³은 이들 둘 다가 부착되어 있는 피라졸 고리와 함께 4,5-디히드로-3H-벤조[e]인다졸-3-일 또는 인데노[2,1-c]피라졸-1(8H)-일을 형성하고;

R⁴는 H, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메틸, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

청구항 18

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ie의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물:

<화학식 Ie>



상기 식에서,

R¹은 H 및 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되고;

R²는 H, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬술피닐, C₁-C₆ 알킬술포닐, C₁-C₆ 알킬티오, C₆-C₁₀ 아릴 및 C₃-C₇ 시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬술피닐, C₁-C₆ 알킬술포닐, C₁-C₆ 알킬티오, C₆-C₁₀ 아릴 및 C₃-C₇ 시클로알킬은 각각 치환되지 않거나 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬술피닐, C₁-C₆ 알킬술포닐, C₁-C₆ 알킬티오, 아미노, 카르복스아미드, 시아노, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 치환되고;

R³은 C₁-C₆ 알킬, C₆-C₁₀ 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬, C₆-C₁₀ 아릴 및 헤테로아릴은 각각 치환되지 않거나 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 시아노, C₁-C₆ 할로알킬, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 치환되고;

R⁴는 H, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬티오, C₆-C₁₀ 아릴 및 C₃-C₇ 시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬티오, C₆-C₁₀ 아릴 및 C₃-C₇ 시클로알킬은 각각 치환되지 않거나 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, 카르복스아미드, 시아노, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 치환되고;

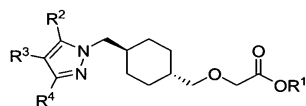
여기서 상기 헤테로아릴은 5 내지 14개의 방향족 고리 원자를 함유하고, 방향족 고리 원자 중 하나 이상이 O,

S, 및 N에서 선택된 헤테로원자이다.

청구항 19

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ie의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물:

<화학식 Ie>



상기 식에서,

R¹은 H 및 메틸로부터 선택되고;

R²는 H, 2-(메틸술피닐)에틸, 2-(메틸술포닐)에틸, 2-(메틸티오)에틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-아미노에틸티오, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸술피닐, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-히드록시프로필티오, 3-메톡시페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메톡시, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 에틸티오, 이소프로필, 메틸, 메틸술피닐, 메틸술포닐, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택되고;

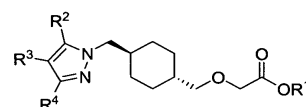
R³은 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-플루오로-3-히드록시페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로-3-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 2-메톡시피리딘-4-일, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로-5-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 3-이소프로폭시페닐, 3-메톡시페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 5-시아노-2-플루오로페닐, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-메톡시피리딘-3-일, 벤즈히드릴, 푸란-2-일, m-톨릴, 페닐, p-톨릴, 티오펜-2-일 및 티오펜-3-일로부터 선택되고;

R⁴는 H, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메틸, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

청구항 20

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ie의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물:

<화학식 Ie>



상기 식에서,

R¹은 H 및 메틸로부터 선택되고;

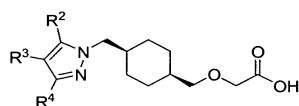
R^2 및 R^3 은 이들 둘 다가 부착되어 있는 피라졸 고리와 함께 4,5-디히드로-3H-벤조[e]인다졸-3-일 또는 인데노 [2,1-c]피라졸-1(8H)-일을 형성하고;

R^4 는 H, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메틸, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

청구항 21

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ig의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물:

<화학식 Ig>



상기 식에서,

R^2 는 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술폰닐, C_1-C_6 알킬티오, C_6-C_{10} 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술폰닐, C_1-C_6 알킬티오, C_6-C_{10} 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬은 각각 치환되지 않거나 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술폰닐, C_1-C_6 알킬티오, 아미노, 카르복스아미드, 시아노, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 치환되고;

R^3 은 C_1-C_6 알킬, C_6-C_{10} 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, C_6-C_{10} 아릴 및 헤테로아릴은 각각 치환되지 않거나 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_6-C_{10} 아릴, 시아노, C_1-C_6 할로알킬, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 치환되고;

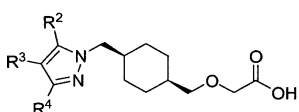
R^4 는 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, C_6-C_{10} 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, C_6-C_{10} 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬은 각각 치환되지 않거나 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 카르복스아미드, 시아노, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 치환되고;

여기서 상기 헤테로아릴은 5 내지 14개의 방향족 고리 원자를 함유하고, 방향족 고리 원자 중 하나 이상이 O, S, 및 N에서 선택된 헤테로원자이다.

청구항 22

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ig의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물:

<화학식 Ig>



상기 식에서,

R^2 는 H, 2-(메틸술피닐)에틸, 2-(메틸술폰닐)에틸, 2-(메틸티오)에틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-아미노에틸티오, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸술피닐, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-히드록시프로필티오, 3-메톡시페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메톡시, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 에틸티오, 이소프로필, 메틸, 메틸술피닐, 메틸술폰닐, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택되고;

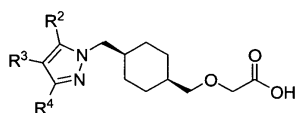
R^3 은 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-플루오로-3-히드록시페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로-3-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 2-메톡시피리딘-4-일, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로-5-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 3-이소프로폭시페닐, 3-메톡시페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 5-시아노-2-플루오로페닐, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-메톡시피리딘-3-일, 벤즈히드릴, 푸란-2-일, m-톨릴, 페닐, p-톨릴, 티오펜-2-일 및 티오펜-3-일로부터 선택되고;

R^4 는 H, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메틸, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

청구항 23

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ig의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물:

<화학식 Ig>



상기 식에서,

R^2 및 R^3 은 이들 둘 다가 부착되어 있는 피라졸 고리와 함께 트리시클릭 헤테로아릴을 형성하고;

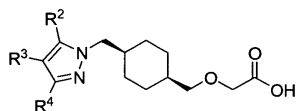
R^4 는 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, C_6-C_{10} 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, C_6-C_{10} 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬은 각각 치환되지 않거나 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 카르복스아미드, 시아노, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 치환되고;

여기서 상기 헤테로아릴은 5 내지 14개의 방향족 고리 원자를 함유하고, 방향족 고리 원자 중 하나 이상이 O, S, 및 N에서 선택된 헤테로원자이다.

청구항 24

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ig의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물:

<화학식 Ig>



상기 식에서,

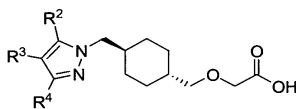
R^2 및 R^3 은 이들 둘 다가 부착되어 있는 피라졸 고리와 함께 4,5-디히드로-3H-벤조[e]인다졸-3-일 또는 인데노 [2,1-c]피라졸-1(8H)-일을 형성하고;

R^4 는 H, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메틸, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

청구항 25

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ii의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물:

<화학식 Ii>



상기 식에서,

R^2 는 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술폰닐, C_1-C_6 알킬티오, C_6-C_{10} 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술폰닐, C_1-C_6 알킬티오, C_6-C_{10} 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬은 각각 치환되지 않거나 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술폰닐, C_1-C_6 알킬티오, 아미노, 카르복스아미드, 시아노, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 치환되고;

R^3 은 C_1-C_6 알킬, C_6-C_{10} 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, C_6-C_{10} 아릴 및 헤테로아릴은 각각 치환되지 않거나 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_6-C_{10} 아릴, 시아노, C_1-C_6 할로알킬, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 치환되고;

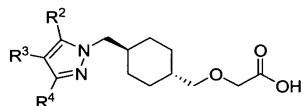
R^4 는 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, C_6-C_{10} 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, C_6-C_{10} 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬은 각각 치환되지 않거나 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 카르복스아미드, 시아노, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 치환되고;

여기서 상기 헤테로아릴은 5 내지 14개의 방향족 고리 원자를 함유하고, 방향족 고리 원자 중 하나 이상이 O, S, 및 N에서 선택된 헤테로원자이다.

청구항 26

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ii의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물:

<화학식 Ii>



상기 식에서,

R^2 는 H, 2-(메틸술피닐)에틸, 2-(메틸술폰닐)에틸, 2-(메틸티오)에틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-아미노에틸티오, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸술피닐, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-히드록시프로필티오, 3-메톡시페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메톡시, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 에틸티오, 이소프로필, 메틸, 메틸술피닐, 메틸술폰닐, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택되고;

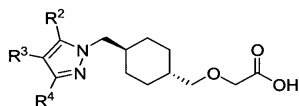
R^3 은 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-플루오로-3-히드록시페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로-3-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 2-메톡시피리딘-4-일, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로-5-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 3-이소프로폭시페닐, 3-메톡시페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 5-시아노-2-플루오로페닐, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-메톡시피리딘-3-일, 벤즈히드릴, 푸란-2-일, m-톨릴, 페닐, p-톨릴, 티오펜-2-일 및 티오펜-3-일로부터 선택되고;

R^4 는 H, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메틸, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

청구항 27

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ii의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물:

<화학식 Ii>



상기 식에서,

R^2 및 R^3 은 이들 둘 다가 부착되어 있는 피라졸 고리와 함께 4,5-디히드로-3H-벤조[e]인다졸-3-일 또는 인데노[2,1-c]피라졸-1(8H)-일을 형성하고;

R^4 는 H, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메틸, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

택된다.

청구항 28

제1항에 있어서, 하기 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물:

- 2-(((1r,4r)-4-((5-(4-플루오로페닐)-3-(메틸티오)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1r,4r)-4-((3-(4-플루오로페닐)-5-(메틸티오)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1r,4r)-4-((1-페닐-4,5-디히드로-3H-벤조[e]인다졸-3-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1r,4r)-4-((3-페닐인테노[2,1-c]피라졸-1(8H)-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1r,4r)-4-((4-(3-메톡시페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1r,4r)-4-((4-(3-메톡시페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1r,4r)-4-((3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1r,4r)-4-((4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-플루오로페닐)-5-(메틸티오)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1r,4r)-4-((5-메틸-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((5-(4-플루오로페닐)-3-(메틸티오)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((3-메틸-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((5-메틸-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((4-벤즈히드릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1r,4r)-4-((4-벤즈히드릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((3-메틸-5-페닐-4-m-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,5-디플루오로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((4-(4-클로로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((4-(4-플루오로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((5-메틸-3-페닐-4-m-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((4-(4-플루오로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((4-(4-클로로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,5-디플루오로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-3-(메틸티오)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((5-(3-메톡시페닐)-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-(3-메톡시페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(4-메톡시페닐)-3-(메틸티오)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-(4-메톡시페닐)-5-(메틸티오)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(4-메톡시페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(4-메톡시페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(2-클로로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(2-클로로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-메틸-3-페닐-4-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(2,4-디플루오로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(4-클로로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(4-플루오로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(2,4-디플루오로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-메틸-5-페닐-4-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-4-플루오로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(4-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(2-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-페닐-4-m-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-페닐-4-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-메틸-4-페닐-5-m-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-메틸-4-페닐-3-m-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-(3-클로로페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(3-플루오로페닐)-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-(3-플루오로페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(3-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(2-플루오로페닐)-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(2,3-디플루오로페닐)-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-(2,3-디플루오로페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-(메틸티오)-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(메틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(2,5-디플루오로페닐)-3-(메틸티오)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(2,5-디플루오로페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(5-시아노-2-플루오로페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3,4-디플루오로페닐)-5-메톡시-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-메톡시-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-3-(메틸티오)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-이소프로폭시페닐)-3-(메틸티오)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-이소프로폭시페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-(메틸술포닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(2,5-디플루오로페닐)-5-(메틸술포닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(메틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(메틸티오)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(메틸티오)-4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡

시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(4-플루오로페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(메틸티오)-3-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(4-클로로페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-에틸-4-(3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-에틸-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-에틸-4-(3-플루오로페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-4-(3-플루오로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-에틸-4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-3-에틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-에틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(메틸티오)-3-페닐-4-(티오펜-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(푸란-2-일)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(메틸티오)-3-페닐-4-(티오펜-3-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(메틸티오)-4-(5-메틸티오펜-2-일)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-이소프로필-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-5-(메틸술폰)페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-3-에틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-에틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(에틸티오)-4-(2-플루오로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(에틸티오)-4-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-시클로프로필-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((3-시클로프로필-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((5-시클로프로필-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((3-이소프로필-4-(3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-3-이소프로필-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-3-이소프로필-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((5-시클로프로필-4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((5-시클로프로필-4-(2,3-디플루오로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((5-이소프로필-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 메틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(메틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트;
 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로-5-메틸페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 메틸 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트;
 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-플루오로페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-클로로페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((5-메틸-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-메톡시페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((3-(2,4-디플루오로페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-(에틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((5-(에틸티오)-4-(5-플루오로피리딘-3-일)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-4-(5-플루오로피리딘-3-일)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((1-페닐-4,5-디히드로-3H-벤조[e]인다졸-3-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((3,4-디페닐-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((3-페닐-4-p-톨릴-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-히드록시페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1R,4s)-4-((3-((S)-3,4-디히드록시부틸)-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1R,4s)-4-((5-((S)-3,4-디히드록시부틸)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1R,4s)-4-((5-((S)-3,4-디히드록시부틸)-4-(3-플루오로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1R,4s)-4-((4-(3,4-디플루오로페닐)-3-((S)-3,4-디히드록시부틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1R,4s)-4-((4-(3,4-디플루오로페닐)-5-((S)-3,4-디히드록시부틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1R,4s)-4-((5-((S)-3,4-디히드록시부틸)-4-(3-히드록시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1R,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-((S)-3,4-디히드록시부틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-클로로페닐)-5-에틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-3-(4-플루오로페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-3-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-3-(4-메톡시페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1S,4s)-4-((5-((R)-3,4-디히드록시부틸)-4-(3-플루오로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1S,4s)-4-((4-(3,4-디플루오로페닐)-5-((R)-3,4-디히드록시부틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1S,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-((R)-3,4-디히드록시부틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-4-(3-히드록시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-히드록시페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((5-(에틸티오)-4-(2-플루오로-3-히드록시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
 2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-3-(4-히드록시페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-에틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(에틸티오)-4-(3-히드록시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(2-메톡시에틸)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(2-메톡시에틸)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-히드록시페닐)-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(2-메톡시에틸)-4-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-히드록시페닐)-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-(시아노메틸티오)-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(시아노메틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-(2-에톡시에틸티오)-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(2-에톡시에틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(3-히드록시프로필티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-(2-메톡시에틸티오)-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(2-메톡시에틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-메틸페닐)-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-4-m-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(2-메톡시피리딘-4-일)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-4-(2-메톡시피리딘-4-일)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸티오)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-(2-히드록시에틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸티오)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-4-(5-메톡시피리딘-3-일)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

- 2-(((1s,4s)-4-((3-페닐-5-프로필-4-m-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-메틸페닐)-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸티오)-3-페닐-4-m-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-히드록시페닐)-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-(2-히드록시에틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-히드록시페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-메톡시피리딘-3-일)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-4-m-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-(2-히드록시에틸술피닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-메틸페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-(2-(메틸술피닐)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-(메틸술피닐)에틸)-3-페닐-4-m-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-히드록시페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((5-(4-플루오로페닐)-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-플루오로페닐)-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((5-(4-클로로페닐)-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-클로로페닐)-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((5-(3,4-디플루오로페닐)-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((3-(3,4-디플루오로페닐)-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(4-메톡시페닐)-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-(4-메톡시페닐)-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(2-(메틸티오)에틸)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-3-(2-메톡시에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-(2-메톡시에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1r,4r)-4-((3-(시아노메틸티오)-4-(3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(시아노메틸티오)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-(2-메톡시에틸)-5-(3-메톡시페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(2-메톡시에틸)-3-(3-메톡시페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-(2-(메틸술포닐)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(2-아미노에틸티오)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-(2-히드록시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-(2-히드록시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;

- 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-플루오로페닐)-5-(2-히드록시에틸티오)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((5-(4-플루오로페닐)-3-(2-히드록시에틸티오)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((5-(시아노메틸티오)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((5-(시아노메틸티오)-3-(4-플루오로페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-시아노에틸)-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-시아노에틸)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-시아노에틸)-4-(3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-시아노에틸)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-시아노에틸)-4-(3-히드록시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-3-(2-시아노에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-(2-시아노에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-시아노에틸)-4-(3-플루오로페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-시아노에틸)-4-(3-플루오로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-시아노에틸)-4-(3-히드록시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-3-(2-시아노에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-(2-시아노에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((5-(3-히드록시프로필)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((5-(3-히드록시프로필)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-(3-히드록시프로필)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-(3-히드록시프로필)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-(시아노메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-(2-히드록시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1r,4r)-4-((3-(2-아미노-2-옥소에톡시)-4-(3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-아미노-2-옥소에톡시)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산;
- 2-(((1r,4r)-4-((3-(2-아미노-2-옥소에톡시)-4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로

로핵실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(2-아미노-2-옥소에톡시)-4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로
로핵실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-(3-히드록시프로필)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로핵
실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-(3-히드록시프로필)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로핵실)메톡시)아세
트산; 및

2-(((1s,4s)-4-((5-(시아노메톡시)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로핵실)메톡시)아세트산.

청구항 29

제1항에 있어서, 하기 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물:

2-(((1s,4s)-4-((3-(3,4-디플루오로페닐)-5-에틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로핵실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-3-(2-히드록시에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로핵실)메
톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로핵실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-(2-히드록시에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로핵실)메
톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(3-히드록시프로필)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로핵실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-(3-히드록시프로필)-4-페닐-5-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로핵실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(2-(메틸술포닐)에틸)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로핵실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-(2-(메틸술포닐)에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로핵
실)메톡시)아세트산;

2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로핵실)메톡시)아세트산; 및

2-(((1s,4s)-4-((1-p-톨릴-4,5-디히드로-3H-벤조[e]인다졸-3-일)메틸)시클로핵실)메톡시)아세트산.

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

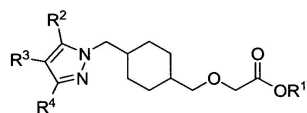
청구항 46

삭제

청구항 47

하기 화학식 Ia의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 포함하는, 폐 동맥 고혈압(PAH)의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물.

<화학식 Ia>



상기 식에서,

R¹은 H이고;

R²는 C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 알킬티오로부터 선택되고, 여기서 C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 알킬티오는 각각 치환되지 않거나 CN 및 OH로부터 선택된 1 개 이상의 기로 치환되고;

R³은 (a) 할로젠 및 C₁-C₆ 알콕시로부터 선택된 1 개 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않은 페닐, (b) C₁-C₆ 알킬로 치환되거나 치환되지 않은 티오펜, 및 (c) 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않은 피리딜로부터

선택되고;

R^4 는 할로젠 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된 1 개 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이다.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 폐 동맥 고혈압(PAH)이

특발성 PAH;

가족성 PAH;

경피증, CREST 증후군, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스 관절염, 다카야스 동맥염, 다발성근염 및 피부근염 으로부터 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 모세혈관확장증과 연관된 PAH;

비장절제술과 연관된 PAH;

유의한 정맥 또는 모세혈관 개입과 연관된 PAH;

폐 정맥-폐쇄성 질환 (PVOD)과 연관된 PAH; 및

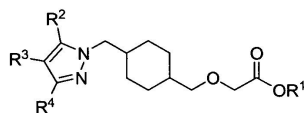
폐 모세혈관증증 (PCH)과 연관된 PAH

로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 49

하기 화학식 Ia의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 포함하는, 혈소판 응집, 관상 동맥 질환, 심근경색, 일과성 허혈 발작, 협심증, 졸중, 허혈-재관류 손상, 재협착, 심방 세동, 혈전 형성, 아테롬성동맥경화증, 아테롬성혈전증, 천식, 천식의 증상, 당뇨병-관련 장애, 당뇨병성 말초 신경병증, 당뇨병성 신장병증, 당뇨병성 망막병증, 녹내장 또는 비정상적인 안압을 갖는 눈의 다른 질환, 고혈압, 염증, 건선, 건선성 관절염, 류마티스 관절염, 크론병, 이식 거부반응, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 궤양성 결장염, 허혈-재관류 손상, 재협착, 아테롬성동맥경화증, 여드름, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 폐혈증 및 만성 폐쇄성 폐 장애 (COPD)로부터 선택되는 장애의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물.

<화학식 Ia>



상기 식에서,

R^1 은 H이고;

R^2 는 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알킬티오로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알킬티오는 각각 치환되지 않거나 CN 및 OH로부터 선택된 1 개 이상의 기로 치환되고;

R^3 은 (a) 할로젠 및 C_1-C_6 알콕시로부터 선택된 1 개 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않은 페닐, (b) C_1-C_6 알킬로 치환되거나 치환되지 않은 티오펜, 및 (c) 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않은 피리딜로부터

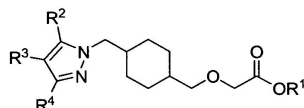
선택되고;

R^4 는 할로젠 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된 1 개 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이다.

청구항 50

하기 화학식 Ia의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물과 제약상 허용되는 담체를 혼합하는 것을 포함하는 조성물의 제조 방법.

<화학식 Ia>



상기 식에서,

R^1 은 H이고;

R^2 는 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알킬티오로부터 선택되고, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알킬티오는 각각 치환되지 않거나 CN 및 OH로부터 선택된 1 개 이상의 기로 치환되고;

R^3 은 (a) 할로젠 및 C_1-C_6 알콕시로부터 선택된 1 개 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않은 페닐, (b) C_1-C_6 알킬로 치환되거나 치환되지 않은 티오펜, 및 (c) 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않은 피리딜로부터 선택되고;

R^4 는 할로젠 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된 1 개 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이다.

발명의 설명

기술 분야

[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 모세혈관확장증, 비장절제술, 폐 정맥-폐쇄성 질환 (PVOD) 또는 폐 모세혈관중증 (PCH)과 연관된 PAH; 유의한 정맥 또는 모세관 개입과 연관된 PAH; 혈소판 응집; 관상 동맥 질환; 심근경색; 일과성 허혈 발작; 협심증; 졸증; 허혈-재관류 손상; 재협착; 심방 세동; 혈관성형술 또는 관상동맥 우회 수술 개체에서 또는 심방 세동으로 고통받는 개체에서의 혈전 형성; 아테롬성혈전증; 천식 또는 그의 증상; 당뇨병-관련 장애, 예컨대 당뇨병 말초 신경병증, 당뇨병성 신장병증 또는 당뇨병성 망막병증; 녹내장, 또는 비정상적인 안압을 갖는 눈의 다른 질환; 고혈압; 염증; 건선; 건선성 관절염; 류마티스 관절염; 크론병; 이식 거부반응; 다발성 경화증; 전신 홍반성 루푸스 (SLE); 궤양성 결장염; 아테롬성동맥경화증; 여드름; 제1형 당뇨병; 제2형 당뇨병; 폐혈증; 및 만성 폐쇄성 폐 장애 (COPD)의 치료에 유용한 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

프로스타시클린 (PGI2)은 시클로옥시게나제 경로를 통해 아라키돈산으로부터 유래되는 지질 분자이다. 이는 G 단백질-커플링된 수용체 (PGI2 수용체; 예를 들어, 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, 세포 내 cAMP 수준을 증가시키는 것으로 공지되어 있다. (예를 들어, 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, 우심부전이 발생한다. 폐 혈관에 대해 혈관확장성 및 항증식성 효과를 갖

는 프로스타시클린은 정상 대조군에 비해 PAH를 갖는 환자에서 낮은 것으로 확인되었다. 프로스타시클린 또는 프로스타시클린 유사체 (즉, PGI₂ 수용체의 효능제)의 외인성 투여가 PAH 치료에서 중요한 전략이 되기 시작했다. (예를 들어, 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 프로스타시클린의 FDA 승인된 유사체이며, 프로스타시클린과 마찬가지로 경구 활성이 아니다. 베라프로스트는 일본에서 PAH의 치료를 위해 승인된 프로스타시클린의 경구 활성 유사체이지만, 유럽 및 미국에서는 PAH의 치료를 위한 등록에 실패하였다. FDA 승인된 세 가지 약물 중에서, 프로스타시클린이 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 프로스타시클린이 가장 중한 PAH 환자를 관리하는데 가장 신뢰할만한 작용제인 것으로 생각한다. 프로스타시클린의 짧은 반감기 때문에, 연속 주입의 필요성은 정맥내 치료를 복잡하게 만든다. 환자는 갑자기 주입이 방해되는 경우 잠재적으로 치명적인 반동성 폐고혈압의 위험을 가질 뿐만 아니라, 폐혈증을 비롯한 카테터-관련 합병증의 상당한 위험을 갖는다. (예를 들어, 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).

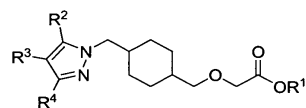
[0005] 아테롬성혈전증과 같은 다른 질환의 치료에 사용하기 위한 프로스타시클린 유사체 (즉, PGI₂ 수용체의 효능제)의 개발이 상당한 관심을 받는다. 프로스타시클린의 안정한 경구 활성 유사체 (즉, PGI₂ 수용체의 안정한 경구 활성 효능제)의 개발은 이러한 목적의 달성에서 뿐만 아니라, PAH의 개선된 관리에서의 율속 단계이다 (예를 들어, 문헌 [Arehart et al., Curr. Med. Chem., 2007, 14:2161-2169]; [Arehart et al., Circ. Res., 2008, 102(8), 986-993] 참조).

발명의 내용

[0006] 발명의 개요

[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] R¹은 H 및 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되고;

[0012] R², R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬술피닐, C₁-C₆ 알킬술포닐, C₁-C₆ 알킬티오, 아릴, C₃-C₇ 시클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 상기 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬술피닐, C₁-C₆ 알킬술포닐, C₁-C₆ 알킬티오, 아릴, C₃-C₇ 시클로알킬 및 헤테로아릴은 각각 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬술피닐, C₁-C₆ 알킬술포닐, C₁-C₆ 알킬티오, 아릴, 아미노, 카르복시아미드, 시아노, C₁-C₆ 할로알킬, 할로겐 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되거나;

[0013] 또는

[0014] R² 및 R³은 이들 둘 다가 부착되어 있는 피라졸 고리와 함께 트리시클릭 헤테로아릴을 형성하고; R⁴는 H, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬술피닐, C₁-C₆ 알킬술포닐, C₁-C₆ 알킬티오, 아릴, C₃-C₇ 시클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 상기 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬술피닐, C₁-C₆ 알킬술포닐, C₁-C₆

알킬티오, 아릴, C₃-C₇ 시클로알킬 및 헤테로아릴은 각각 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬술폰, C₁-C₆ 알킬술폰, C₁-C₆ 알킬티오, 아릴, 시아노, C₁-C₆ 할로알킬, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다.

- [0015] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 PGI₂ 수용체 매개 장애의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 PGI₂ 수용체 매개 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0016] 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.
- [0017] 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.
- [0018] 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.
- [0019] 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.
- [0020] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 경피증, CREST 증후군, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스 관절염, 다카야스 동맥염, 다발성근염, 및 피부근염으로부터 선택된 콜라겐 혈관 질환과 연관된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 상기 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0021] 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.
- [0022] 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.
- [0023] 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.
- [0024] 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.
- [0025] 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.
- [0026] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 유전성 출혈성 모세혈관확장증과 연관된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 유전성 출혈성 모세혈관확장증과 연관된 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0027] 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.
- [0028] 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.
- [0029] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 폐 정맥-폐쇄성 질환 (PVOD)과

연관된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 폐 정맥-폐쇄성 질환 (PVOD)과 연관된 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.

- [0030] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 폐 모세혈관종증 (PCH)과 연관된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 폐 모세혈관종증 (PCH)과 연관된 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0031] 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.
- [0032] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 관상 동맥 질환, 심근경색, 일과성 허혈 발작, 협심증, 졸증, 허혈-재관류 손상, 재협착 또는 심방 세동의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 상기 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0033] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 혈전 형성의 치료가 필요한 혈관성형술 또는 관상동맥 우회 수술 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 혈관성형술 또는 관상동맥 우회 수술 개체에서 혈전 형성을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0034] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 혈전 형성의 치료가 필요한 심방 세동으로 고통받는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 심방 세동으로 고통받는 개체에서 혈전 형성을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0035] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 아테롬성동맥경화증의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 아테롬성동맥경화증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0036] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 아테롬성혈전증의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 아테롬성혈전증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0037] 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.
- [0038] 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.
- [0039] 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.
- [0040] 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.
- [0041] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 당뇨병성 신병증의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 당뇨병성 신장병증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0042] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 당뇨병성 망막병증의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 당뇨병성 망막병증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0043] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 녹내장, 또는 비정상적인 안압을 갖는 눈의 다른 질환의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 녹내장, 또는 비정상적인 안압을 갖는 눈의 다른 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0044] 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.
- [0045] 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.
- [0046] 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.

- [0047] 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.
- [0048] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 건선, 건선성 관절염, 류마티스 관절염, 크론병, 이식 거부반응, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 궤양성 결장염, 허혈-재관류 손상, 재협착, 아테롬성동맥경화증, 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.
- [0049] 본 발명의 한 측면은 PGI2 수용체와 본 발명의 화합물을 접촉시킴으로써 PGI2 수용체의 활성을 조절하는 방법에 관한 것이다.
- [0050] 본 발명의 한 측면은 PGI2 수용체와 본 발명의 화합물을 접촉시킴으로써 PGI2 수용체를 효능화시키는 방법에 관한 것이다.
- [0051] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 특발성 PAH; 가족성 PAH; 경피증, CREST 증후군, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스 관절염, 다카야스 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 모세혈관확장증과 연관된 PAH; 비장절제술과 연관된 PAH; 유의한 정맥 또는 모세혈관 개입과 연관된 PAH; 폐 정맥-폐쇄성 질환 (PVOD)과 연관된 PAH; 및 개체에서 폐 모세혈관증증 (PCH)과 연관된 PAH로부터 선택된 PAH의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 상기 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0052] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 혈소판 응집, 관상 동맥 질환, 심근경색, 일과성 허혈 발작, 협심증, 졸중, 허혈-재관류 손상, 재협착, 심방 세동, 혈전 형성, 아테롬성동맥경화증, 아테롬성혈전증, 천식, 천식의 증상, 당뇨병-관련 장애, 당뇨병성 말초 신경병증, 당뇨병성 신장병증, 당뇨병성 망막병증, 녹내장, 또는 비정상적인 안압을 갖는 눈의 다른 질환, 고혈압, 염증, 건선, 건선성 관절염, 류마티스 관절염, 크론병, 이식 거부반응, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 궤양성 결장염, 허혈-재관류 손상, 재협착, 아테롬성동맥경화증, 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.
- [0053] 본 발명의 한 측면은 PGI2 수용체 매개 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0054] 본 발명의 한 측면은 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0055] 본 발명의 한 측면은 특발성 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0056] 본 발명의 한 측면은 가족성 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0057] 본 발명의 한 측면은 혈관 콜라겐 질환과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0058] 본 발명의 한 측면은 경피증, CREST 증후군, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스 관절염, 다카야스 동맥염, 다발성근염, 및 피부근염으로부터 선택된 콜라겐 혈관 질환과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0059] 본 발명의 한 측면은 선천성 심장 질환과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0060] 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.
- [0061] 본 발명의 한 측면은 문맥성 고혈압과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0062] 본 발명의 한 측면은 HIV 감염과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한

것이다.

- [0063] 본 발명의 한 측면은 약물 또는 독소의 섭취와 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0064] 본 발명의 한 측면은 유전성 출혈성 모세혈관확장증과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0065] 본 발명의 한 측면은 비장절제술과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0066] 본 발명의 한 측면은 유의한 정맥 또는 모세혈관 개입과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0067] 본 발명의 한 측면은 폐 정맥-폐쇄성 질환 (PVOD)과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0068] 본 발명의 한 측면은 폐 모세혈관종증 (PCH)과 연관된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0069] 본 발명의 한 측면은 혈소판 응집의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0070] 본 발명의 한 측면은 관상 동맥 질환, 심근경색, 일과성 허혈 발작, 협심증, 졸중, 허혈-재관류 손상, 재협착 및 심방 세동으로부터 선택된 PGI2 수용체 매개 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0071] 본 발명의 한 측면은 혈관성형술 또는 관상동맥 우회 수술 개체에서 혈전 형성의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0072] 본 발명의 한 측면은 심방 세동으로 고통받는 개체에서 혈전 형성의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0073] 본 발명의 한 측면은 아테롬성동맥경화증의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0074] 본 발명의 한 측면은 아테롬성혈전증의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0075] 본 발명의 한 측면은 천식의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0076] 본 발명의 한 측면은 천식의 증상의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0077] 본 발명의 한 측면은 당뇨병-관련 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0078] 본 발명의 한 측면은 당뇨병성 말초 신경병증의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0079] 본 발명의 한 측면은 당뇨병성 신장병증의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0080] 본 발명의 한 측면은 당뇨병성 망막병증의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0081] 본 발명의 한 측면은 녹내장, 또는 비정상적인 안압을 갖는 눈의 다른 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0082] 본 발명의 한 측면은 고혈압의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0083] 본 발명의 한 측면은 뇌 허혈로부터의 보호를 제공하기 위해 의도된 고혈압의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0084] 본 발명의 한 측면은 염증의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

- [0085] 본 발명의 한 측면은 염증성 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0086] 본 발명의 한 측면은 건선, 건선성 관절염, 류마티스 관절염, 크론병, 이식 거부반응, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 궤양성 결장염, 허혈-재관류 손상, 재협착, 아테롬성동맥경화증, 여드름, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 폐혈증, 만성 폐쇄성 폐 장애 (COPD) 및 천식으로부터 선택된 염증성 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0087] 본 발명의 한 측면은 PGI2 수용체의 활성을 조절하기 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0088] 본 발명의 한 측면은 PGI2 수용체를 효능화시키기 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0089] 본 발명의 한 측면은 특발성 PAH; 가족성 PAH; 경피증, CREST 증후군, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스 관절염, 다카야스 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 모세혈관확장증과 연관된 PAH; 비장절제술과 연관된 PAH; 유의한 정맥 또는 모세혈관 개입과 연관된 PAH; 폐 정맥-폐쇄성 질환 (PVOD)과 연관된 PAH; 및 폐 모세혈관종증 (PCH)과 연관된 PAH로부터 선택된 PAH의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0090] 본 발명의 한 측면은 혈소판 응집, 관상 동맥 질환, 심근경색, 일과성 허혈 발작, 협심증, 졸증, 허혈-재관류 손상, 재협착, 심방 세동, 혈전 형성, 아테롬성동맥경화증, 아테롬성혈전증, 천식, 천식의 증상, 당뇨병-관련 장애, 당뇨병성 말초 신경병증, 당뇨병성 신장병증, 당뇨병성 망막병증, 녹내장, 또는 비정상적인 안압을 갖는 눈의 다른 질환, 고혈압, 염증, 건선, 건선성 관절염, 류마티스 관절염, 크론병, 이식 거부반응, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 궤양성 결장염, 허혈-재관류 손상, 재협착, 아테롬성동맥경화증, 여드름, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 폐혈증 및 만성 폐쇄성 폐 장애 (COPD)로부터 선택된 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0091] 본 발명의 한 측면은 요법에 의해 인간 또는 동물 신체를 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0092] 본 발명의 한 측면은 PGI2 수용체 매개 장애의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0093] 본 발명의 한 측면은 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0094] 본 발명의 한 측면은 특발성 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0095] 본 발명의 한 측면은 가족성 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0096] 본 발명의 한 측면은 콜라겐 혈관 질환과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0097] 본 발명의 한 측면은 경피증, CREST 증후군, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스 관절염, 다카야스 동맥염, 다발성근염, 및 피부근염으로부터 선택된 콜라겐 혈관 질환과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0098] 본 발명의 한 측면은 선천성 심장 질환과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0099] 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.
- [0100] 본 발명의 한 측면은 문맥성 고혈압과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0101] 본 발명의 한 측면은 HIV 감염과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0102] 본 발명의 한 측면은 약물 또는 독소의 섭취와 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

- [0103] 본 발명의 한 측면은 유전성 출혈성 모세혈관확장증과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0104] 본 발명의 한 측면은 비장절제술과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0105] 본 발명의 한 측면은 유의한 정맥 또는 모세혈관 개입과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0106] 본 발명의 한 측면은 폐 정맥-폐쇄성 질환 (PVOD)과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0107] 본 발명의 한 측면은 폐 모세혈관종증 (PCH)과 연관된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0108] 본 발명의 한 측면은 혈소판 응집의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0109] 본 발명의 한 측면은 관상 동맥 질환, 심근경색, 일과성 허혈 발작, 협심증, 졸증, 허혈-재관류 손상, 재협착 또는 심방 세동의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0110] 본 발명의 한 측면은 혈관성형술 또는 관상동맥 우회 수술 개체에서 혈전 형성의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0111] 본 발명의 한 측면은 심방 세동으로 고통받는 개체에서 혈전 형성의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0112] 본 발명의 한 측면은 아테롬성동맥경화증의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0113] 본 발명의 한 측면은 아테롬성혈전증의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0114] 본 발명의 한 측면은 천식의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0115] 본 발명의 한 측면은 천식의 증상의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0116] 본 발명의 한 측면은 당뇨병-관련 장애의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0117] 본 발명의 한 측면은 당뇨병성 말초 신경병증의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0118] 본 발명의 한 측면은 당뇨병성 신장병증의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0119] 본 발명의 한 측면은 당뇨병성 망막병증의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0120] 본 발명의 한 측면은 녹내장, 또는 비정상적인 안압을 갖는 눈의 다른 질환의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0121] 본 발명의 한 측면은 고혈압의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0122] 본 발명의 한 측면은 뇌 허혈로부터의 보호를 제공하기 위해 의도된 고혈압의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0123] 본 발명의 한 측면은 염증의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0124] 본 발명의 한 측면은 염증성 질환의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0125] 본 발명의 한 측면은 건선, 건선성 관절염, 류마티스 관절염, 크론병, 이식 거부반응, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 궤양성 결장염, 허혈-재관류 손상, 재협착, 아테롬성동맥경화증, 여드름, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 폐혈증, 만성 폐쇄성 폐 장애 (COPD) 및 천식으로부터 선택된 염증성 질환의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0126] 본 발명의 한 측면은 PGI2 수용체의 활성을 조절하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0127] 본 발명의 한 측면은 PGI2 수용체를 효능화시키는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0128] 본 발명의 한 측면은 특발성 PAH; 가족성 PAH; 경피증, CREST 증후군, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스 관절염, 다카야스 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 모세혈관확장증과 연관된 PAH; 비장절제술과 연관된 PAH; 유의한 정맥 또는 모세혈관 개입과 연관된 PAH; 폐 정맥-폐쇄성 질환 (PVOD)과 연관된 PAH; 및 폐 모세혈관종증 (PCH)과 연관된 PAH로부터 선택된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0129] 본 발명의 한 측면은 혈소판 응집, 관상 동맥 질환, 심근경색, 일과성 허혈 발작, 협심증, 졸증, 허혈-재관류 손상, 재협착, 심방 세동, 혈전 형성, 아테롬성동맥경화증, 아테롬성혈전증, 천식, 천식의 증상, 당뇨병-관련 장애, 당뇨병성 말초 신경병증, 당뇨병성 신장병증, 당뇨병성 망막병증, 녹내장, 또는 비정상적인 안압을 갖는 눈의 다른 질환, 고혈압, 염증, 건선, 건선성 관절염, 류마티스 관절염, 크론병, 이식 거부반응, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 궤양성 결장염, 허혈-재관류 손상, 재협착, 아테롬성동맥경화증, 여드름, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 폐혈증 및 만성 폐쇄성 폐 장애 (COPD)로부터 선택된 장애의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0130] 본 발명의 한 측면은 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 혼합하는 것을 포함하는 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0131] 본원에 개시된 본 발명의 상기 측면 및 다른 측면들은 특허 개시가 진행됨에 따라 보다 자세히 제시될 것이다.

도면의 간단한 설명

[0132] 도 1은 래트에서 MCT-유도된 폐 동맥 고혈압에 대한 우심실 비후성 반응을 억제하는 화합물 14의 능력을 측정하는 실험 결과를 도시한다.

도 2는 래트에서 MCT-유도된 폐 동맥 고혈압에 대한 우심실 비후성 반응을 억제하는 화합물 31의 능력을 측정하는 실험 결과를 도시한다.

도 3은 본 발명의 화합물의 제조를 위한 일반적 방법을 도시한다. 첫째로, 시클로헥산-1,4-디카르복실산을 에스테르화하고 이어서 환원시켜 상응하는 디올을 제공한다. 디올을 tert-부틸 브로모아세테이트로 모노-알킬화시키고 유리 히드록실을 술포네이트 에스테르로서 활성화시킨다. 술포네이트 에스테르를 피라졸과 커플링 시키고 이어서 산 가수분해하여 화학식 Ia의 화합물을 수득한다.

도 4는 본 발명의 화합물의 제조를 위한 별법의 일반적 방법을 도시한다. 이 방법에서 도 3에 나타난 술포네이트 에스테르를, 할로젠이 R³에 상응하는 위치에 있는 피라졸을 갖는 염기의 존재 하에 반응시킨다. 이어서 생성물을 보론산 유도체로 스즈키 커플링을 수행하고 산 가수분해하여 화학식 Ia의 화합물을 수득한다.

도 5는 본 발명의 특정 디히드록시 화합물의 합성에 유용한 중간체를 제조하는 방법을 도시한다. 첫째로, 3-옥소부타노일 유도체를 염기의 존재 하에 알릴 브로마이드와 반응시켜 3-옥소헵트-6-에노일 유도체를 제공한다. 히드라진 수화물과의 반응으로 5-(부트-3-에닐)-1H-피라졸을 제공하고, AD-믹스-β를 이용해 이를 디올로 전환시키고 이어서 2,2-디메톡시프로판에 의해 보호한다.

도 6은 본 발명의 화합물의 제조에 유용한 중간체를 합성하기 위한 다수의 방법을 도시한다. 이들 방법 중 제1 방법에서, 케톤 유도체를 염기의 존재 하에 이황화탄소와 반응시키고, 이어서 알킬 할라이드, 이어서 히드라진 수화물과 반응시켜 2-(알킬티오)-치환된 피라졸 중간체를 제공한다. 이들 방법 중 제2 방법에서, 메틸 케톤을 염기의 존재 하에 이황화탄소와 반응시키고, 이어서 알킬 할라이드, 이어서 히드라진 수화물과 반응시켜 R³이 수소인 2-(알킬티오)-치환된 피라졸 중간체를 제공한다. 이어서 이는 요오드화나트륨 및 염기로 처리하여 상응하는 요오다이드로 전환할 수 있다. 이들 방법 중 제3 방법에서, 3-옥소-3-프로폭시프로파노일 유도체를 히드라진 수화물로 처리하여 1H-피라졸-5(4H)-온을 제공한다. 미쯔노부 반응, 이어서 브롬화시켜 2-알콕시-3-브로모 피라졸 중간체를 수득한다. 이들 방법 중 제4 방법에서, 메틸 케톤을 염기의 존재 하에 산 클로라이드와 반응시키고, 이어서 염기의 존재 하에 히드라진 수화물 및 최종적으로 브롬 또는 요오드화나트륨과 반응시켜 3-할로-2-알킬- 또는 3-할로-2-시클로알킬-피라졸 중간체를 제공한다.

도 7은 본 발명의 화합물의 제조에 유용한 특정 중간체의 합성을 위한 3가지 방법을 도시한다. 이들 방법 중 제1 방법에서, 우선 케톤 유도체를 염기의 존재 하에 이황화탄소 및 메틸렌 브로마이드와 반응시키고, 이어서 히드라진 수화물 및 최종적으로 브로모 아세트니트릴과 반응시켜 2-(시아노메틸티오)-피라졸 중간체를 제공한다. 이들 방법 중 제2 방법에서, 케톤 유도체를 2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오-피라졸로 전환시킨다. 전환은 이황화탄소, 메틸렌 브로마이드 및 염기, 이어서 히드라진 수화물, 이어서 2-(2-브로모에

특시)테트라히드로-2H-피란과의 반응에 의해, 또는 이황화탄소 및 염기, 이어서 2-(2-브로모에톡시)테트라히드로-2H-피란 및 최종적으로 히드라진 수화물과의 반응에 의해 달성될 수 있다. 제3 방법은 각각 염기의 존재 하에 산 클로라이드와의 반응, 이어서 히드라진 수화물과의 반응을 통한 3,4-디히드로나프탈렌-2(1H)-온 또는 1H-인덴-2(3H)-온으로부터의 치환된 4,5-디히드로-3H-벤조[e]인다졸 및 1,8-디히드로인덴노[2,1-c]피라졸 중간체의 제조를 기재한다.

도 8은 이치환된 본 발명의 특정 화합물을 제조하는 방법을 도시한다. 루이스 산-촉매화 재배열에 의해 칼콘 에폭시드로부터 유도된 β -케토 알데히드를 히드라진 수화물과 반응시켜 이치환된 피라졸을 제공한다. 이들 모두 3에서 기재된 술포네이트 에스테르와 반응시켜 위치이성질체의 혼합물로서 화학식 Ia의 이치환된 화합물을 제공한다.

도 9는 본 발명의 화합물의 일반적 제조 방법을 도시한다. 4-(히드록시메틸)시클로헥산카르복실산으로부터 출발하여, 산 기를 에스테르화시키고 알콜을 벤질 기로 보호한다. 그 다음, 에스테르를 환원시키고 알데히드로 다시 산화시킨다. 알데히드를 환원성 아미노화시켜 Boc-보호 히드라진을 제공하며, 이는 후속적으로 탈보호되고 이어서 알데히드와 커플링되어 이민을 제공한다. 이는 염기의 존재 하에 니트로알켄과 반응하여 피라졸 고리를 형성한다. 그 다음, 벤질 보호기를 환원적으로 제거하고, 알콜을 로툼 아세테이트의 존재 하에 tert-부틸 2-디아조아세테이트와 반응시켜 2-tert-부톡시-2-옥소에톡시 유도체를 제공하고 이를 최종적으로 산으로 처리하여 화학식 Ia의 화합물로 전환시킨다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

명확성 및 일관성을 위해, 하기 정의를 본원 전체에 걸쳐 사용할 것이다.

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

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 갖는 개체, 바람직하게는 인간에게 본 발명의 화합물을 투여하는 것 뿐만 아니라, 예를 들어 PGI2 수용체 함유 세포 또는 더욱 정제된 제조물을 함유하는 샘플에 본 발명의 화합물을 도입하는 것을 포함한다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "수화물"은 비-공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 물을 더 포함하는 본 발명의 화합물 또는 그의 염을 의미한다.

용어 "포함하고" 및 "예컨대"는 예시적이나, 제한적인 것은 아니다.

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 들어, 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, 상태 또는 장애의 결과로서 개체 또는 동물이 아프거나 아프게 될 것이라는 지식이 포함된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 보호 또는 예방 방식에서 사용할 수 있거나, 또는 본 발명의 화합물은 질환, 상태 또는 장애의 완화, 억제 또는 개선에 사용할 수 있다.

용어 "개체"는 포유동물을 비롯한 임의의 동물, 바람직하게는 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류, 및 가장 바람직하게는 인간을 의미한다.

용어 "조절하다 또는 조절하는"은 특정 활성, 기능 또는 분자의 양, 질, 반응 또는 효과의 증가 또는 감소를 의미한다.

용어 "제약 조성물"은 하나 이상의 활성 성분, 예컨대 이들로 한정되지는 않지만, 본 발명의 화합물의 염, 용매 화물 및 수화물을 포함하는 조성물을 의미하는 것으로 의도되며, 포유동물 (예를 들어, 비제한적으로 인간)에서의 명시된 유효한 결과에 대해 상기 조성물을 조사가능하다. 당업자들은 활성 성분이 당업자들의 필요를 기초로 바람직한 유효한 결과를 갖는지의 여부를 측정하기 위한 적절한 기술을 이해하고 인지한다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "용매화물"은 비-공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비-화학량론

적 양의 용매를 포함하는 본 발명의 화합물 또는 그의 염을 의미한다. 바람직한 용매는 휘발성, 비-독성 및/또는 미량으로 인간에 대한 투여가 허용되는 것이다.

- [0144] 용어 "치료 유효량"은 연구자, 의사, 또는 다른 임상의 또는 의료인이 다루는 조직, 시스템, 동물, 개체 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하거나, 또는 개체에서 중 하나 이상을 포함하는, 활성 화합물 또는 제약 작용제의 양을 의미하는 것으로 의도된다.
- [0145] (1) 질환의 예방; 예를 들어, 질환, 상태 또는 장애에 걸리기 쉬우나, 아직 질환의 병상 또는 증상을 경험하거나 또는 나타내지 않은 개체에서 질환, 상태 또는 장애의 예방;
- [0146] (2) 질환의 억제; 예를 들어, 질환, 상태 또는 장애의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내고 있는 개체에서 상기 질환, 상태 또는 장애의 억제 (즉, 상기 병리 및/또는 증상의 추가 진행의 방지) 및
- [0147] (3) 질환의 개선; 예를 들어, 질환, 상태 또는 장애의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내고 있는 개체에서 상기 질환, 상태 또는 장애의 개선 (즉, 상기 병리 및/또는 증상의 역전)
- [0148] **화학적 기, 잔기 또는 라디칼**
- [0149] 용어 "AD-믹스- α "는 칼륨 오스메이트, 페리시아화칼륨, 탄산칼륨 및 히드로퀴닌 1,4-프탈라진디일 디에테르의 혼합물을 의미하는 것으로 의도된다.
- [0150] 용어 "AD-믹스- β "는 칼륨 오스메이트, 페리시아화칼륨, 탄산칼륨 및 히드로퀴닌 1,4-프탈라진디일 디에테르의 혼합물을 의미하는 것으로 의도된다.
- [0151] 용어 " C_1-C_6 알콕시"는 산소 원자에 직접 부착된, 본원에서 정의된 바와 같은 C_1-C_6 알킬 라디칼을 의미하는 것으로 의도된다. 일부 실시양태는 1 내지 5개의 탄소이고, 일부 실시양태는 1 내지 4개의 탄소이고, 일부 실시양태는 1 내지 3개의 탄소이고, 일부 실시양태는 1 또는 2개의 탄소이다. 예에는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, t-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시 등이 포함된다.
- [0152] 용어 " C_1-C_6 알킬"은 1개 내지 6개의 탄소를 함유하는 직쇄 또는 분지형 탄소 라디칼을 의미하는 것으로 의도된다. 일부 실시양태는 1 내지 5개의 탄소이다. 일부 실시양태는 1 내지 4개의 탄소이다. 일부 실시양태는 1 내지 3개의 탄소이다. 일부 실시양태는 1 또는 2개의 탄소이다. 일부 실시양태는 1개의 탄소이다. 알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, t-펜틸, 네오-펜틸, 1-메틸부틸 [즉, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$], 2-메틸부틸 [즉, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$], n-헥실 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0153] 용어 " C_1-C_6 알킬술피닐"은 화학식 $-\text{S}(\text{O})-$ 를 갖는 술폭시드 라디칼의 황에 부착된 C_1-C_6 알킬 라디칼을 의미하는 것으로 의도되며, 상기 알킬 라디칼은 본원에 기재된 바와 동일한 정의를 갖는다. 예는 메틸술피닐, 에틸술피닐, n-프로필술피닐, 이소프로필술피닐, n-부틸술피닐, sec-부틸술피닐, 이소부틸술피닐, t-부틸술피닐 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0154] 용어 " C_1-C_6 알킬술포닐"은 화학식 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 를 갖는 술포 라디칼의 황에 부착된 C_1-C_6 알킬 라디칼을 의미하는 것으로 의도되며, 여기서 상기 알킬 라디칼은 본원에서 기재된 바와 동일한 정의를 갖는다. 예는 메틸술포닐, 에틸술포닐, n-프로필술포닐, 이소프로필술포닐, n-부틸술포닐, sec-부틸술포닐, 이소부틸술포닐, t-부틸술포닐 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0155] 용어 " C_1-C_6 알킬티오"는 황 원자 (즉, $-\text{S}-$)에 부착된 C_1-C_6 알킬 라디칼을 의미하는 것으로 의도되며, 여기서 상기 알킬 라디칼은 본원에 기재된 바와 동일한 정의를 갖는다. 예는 메틸술파닐 (즉, $\text{CH}_3\text{S}-$), 에틸술파닐, n-프로필술파닐, 이소-프로필술파닐, n-부틸술파닐, sec-부틸술파닐, 이소-부틸술파닐, t-부틸술파닐 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0156] 용어 "아미노"는 $-\text{NH}_2$ 기를 의미하는 것으로 의도된다.
- [0157] 용어 "아릴"은 6 내지 10개의 고리 탄소를 함유하는 방향족 고리 라디칼을 의미하는 것으로 의도된다. 예는 페닐 및 나프틸을 포함한다. 일부 실시양태에서 아릴은 페닐을 의미하는 것으로 의도된다.
- [0158] 용어 "카르복사미드"는 $-\text{CONH}_2$ 기를 의미하는 것으로 의도된다.

- [0159] 용어 "시아노"는 -CN 기를 의미하는 것으로 의도된다.
- [0160] 용어 " C_3-C_7 시클로알킬"은 3개 내지 7개의 탄소를 함유하는 포화 고리 라디칼을 의미하는 것으로 의도된다. 일부 실시양태는 3 내지 6개의 탄소를 포함한다. 일부 실시양태는 3 내지 5개의 탄소를 포함한다. 일부 실시양태는 5 내지 7개의 탄소를 포함한다. 일부 실시양태는 3 내지 4개의 탄소를 포함한다. 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 등을 포함한다.
- [0161] 용어 " C_1-C_6 할로알킬"은 본원에서 정의된 C_1-C_6 알킬기를 의미하는 것을 의도하며, 여기서 알킬은 1개의 할로겐으로 치환되는 것 내지 할로겐으로 완전히 치환되고, 완전히 치환된 C_1-C_6 할로알킬은 화학식 C_nL_{2n+1} 로 나타낼 수 있으며, 여기서 L은 할로젠이고, "n"은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 1개 초과 할로젠이 존재하는 경우, 이들은 동일하거나 상이할 수 있으며, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되고, 바람직하게는 F이다. 일부 실시양태는 1개 내지 5개의 탄소이고, 일부 실시양태는 1개 내지 4개의 탄소이며, 일부 실시양태는 1개 내지 3개의 탄소이고, 일부 실시양태는 1개 또는 2개의 탄소이다. 할로알킬기의 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로디플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 펜타플루오로에틸 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0162] 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도 기를 의미하는 것으로 의도된다.
- [0163] 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 알킬 또는 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태는 5 내지 6개의 고리 원자를 함유하며, 예를 들어 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐 등이다. 일부 실시양태는 8개 내지 14개의 고리 원자를 함유하며, 예를 들어 카르바졸릴, 퀴놀리지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 트리아지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 1H-벤즈이미다졸릴, 이미다조피리디닐, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 이소벤조푸란 등이다.
- [0164] 용어 "히드록실" 또는 "히드록시"는 -OH 기를 의미하는 것으로 의도된다.
- [0165] 용어 "MP-카르보네이트"는 매크로다공성 트리에틸암모늄 메틸폴리스티렌 카르보네이트를 의미하는 것으로 의도된다.
- [0166] **본 발명의 화합물:**
- [0167] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ia에 나타난 바와 같은 특정 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다:
- [0168] <화학식 Ia>
-
- [0169]
- [0170] 여기서 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 본원에서 상기 및 하기에 기재된 바와 동일한 정의를 갖는다.
- [0171] 명확성을 위하여 별도의 실시양태의 본문에서 기재되는 본 발명의 특정 특징은 또한 단일 실시양태로 조합하여 제공될 수 있다는 것이 알려져 있다. 반대로, 간결성을 위하여 단일 실시양태의 본문에서 기재되는 본 발명의 다양한 특징을 또한 별도로 또는 임의의 적합한 하위조합으로 제공할 수 있다. 본원에서 기재된 일반 화학식, 예를 들어 화학식 Ia, Ic, Ie, Ig, Ii 등에 함유되는 변수 (예를 들어, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4)에 의해 나타난 화학적 기에 관한 실시양태의 모든 조합은 각각의 조합 및 모든 조합이 개별적으로 명백히 기술되어 있는 것처럼, 이러한 조합이 안정한 화합물 (즉, 생물학적 활성에 대해 단리되고, 특징화되고 시험될 수 있는 화합물)을 포함하는 정도로 본 발명에 의해 구체적으로 포함된다. 또한, 상기 변수를 기재하는 실시양태에 열거된 화학적 기의 모든 하위조합 뿐만 아니라 본원에 기재된 용도 및 의학적 적응증의 모든 하위조합이 또한, 각각 및 모든 하위조

합의 화학적 기, 및 용도 및 의학적 적응증의 하위조합이 개별적으로 및 명백히 본원에서 기술되는 것처럼, 본 발명에 의해 구체적으로 포함된다.

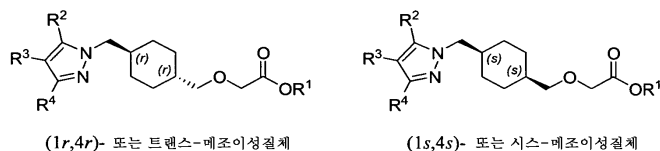
[0172] 본원에 사용된 "치환된"은, 화학적 기의 1개 이상의 수소 원자가 비-수소 치환기 또는 기로 교체된 것을 나타내고, 비-수소 치환기 또는 기는 1가 또는 2가일 수 있다. 치환기 또는 기가 2가인 경우, 상기 기는 또 다른 치환기 또는 기로 더 치환된다고 이해된다. 본원에서 화학적 기가 "치환된" 경우, 이는 최대 원자가까지의 치환기를 가질 수 있으며, 예를 들어 메틸 기는 1, 2, 또는 3개의 치환기에 의해 치환될 수 있고, 메틸렌 기는 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고, 페닐 기는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환기에 의해 치환될 수 있고, 나프틸 기는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개의 치환기에 의해 치환될 수 있는 등의 경우가 있다. 유사하게, "1개 이상의 치환기로 치환된"은 1개의 치환기 내지 기에 의해 물리적으로 허용되는 치환기의 총 개수 이하의 치환기를 갖는 기의 치환을 의미한다. 추가로, 기가 1개 초과인 기로 치환된 경우, 이들은 동일할 수 있거나 상이할 수 있다.

[0173] 본 발명의 화합물은 또한 호변이성질체 형태, 예컨대 케토-에놀 호변이성질체 등을 포함할 수 있다. 호변이성질체 형태는 평형상태에 있을 수 있거나 또는 적절한 치환에 의해 한 형태로 입체적으로 고정될 수 있다. 다양한 호변이성질체 형태가 본 발명의 화합물의 범주 내에 있는 것으로 이해된다.

[0174] 본 발명의 화합물은 또한 중간체 및/또는 최종 화합물에 있는 원자의 모든 동위원소를 포함할 수 있다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖되 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 예를 들어, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다.

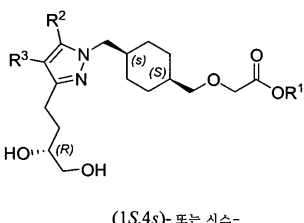
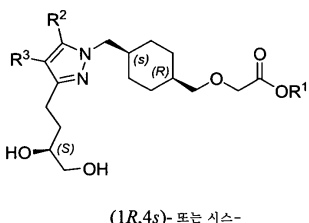
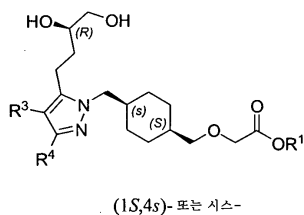
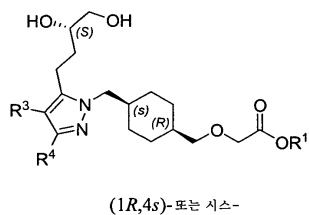
[0175] 화학식 Ia 및 그와 관련된 화학식의 화합물이 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있으며, 따라서 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있음을 이해하고 인지할 것이다. 본 발명은 라세미체를 포함하나 이것에 한정되지는 않게, 이러한 모든 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 그의 혼합물을 포함하는 것으로 이해한다. 화학식 Ia 및 본 개시내용 전반에 걸쳐 사용된 화학식의 화합물이 달리 명시되거나 도시되지 않는 한, 모든 개별 거울상이성질체 및 그의 혼합물을 나타내는 것으로 의도된 것임을 이해한다.

[0176] 화학식 Ia의 화합물이 메조 이성질체로서 존재함을 이해하고 인지할 것이다. 이러한 메조 이성질체는 시스 및 트랜스로 나타낼 수 있다. 하기 도시된 바와 같이, 화학식 Ia의 화합물의 특정 시스 메조 이성질체는 본원에서 접두어 (1s,4s)를 이용하여 명명되고, 화학식 Ia의 화합물의 특정 트랜스 메조 이성질체는 접두어 (1r,4r)을 이용하여 명명된다.



[0177]

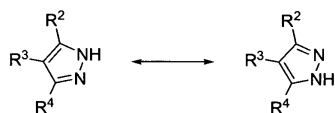
[0178] 화학식 Ia의 특정 화합물이 피라졸 고리 상에 3,4-디히드록시부틸 치환기를 갖음을 또한 이해하고 인지한다. 본원에서 디히드록시부틸 기의 절대 입체화학이 (S)일 때 화학식 Ia의 특정 시스 화합물은 접두어 (1R,4s)를 이용하여 명명된다. 하기 도시된 바와 같이, 본원에서 디히드록시부틸 기의 절대 입체화학이 (R)일 때 화학식 Ia의 특정 시스 화합물은 접두어 (1S,4s)를 이용하여 명명된다.



[0179]

[0180] 피라졸이 다양한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있음이 당업계에 잘 이해되고 인지된다. 본 발명의 화합물의 제조에 유용한 특정 중간체의 두 가능한 호변이성질체 형태를 아래 예시한다:

[0181]



[0182]

호변이성질체 형태가 또한 각각 나타내지는 호변이성질체를 위한 상응하는 명명법을 가지고 있을 수 있다는 것이 또한 이해된다. 본 발명은 모든 호변이성질체 및 다양한 명명법 명칭을 포함한다.

[0183]

R^1 기:

[0184]

일부 실시양태에서, R^1 은 H 및 C_1 - C_6 알킬로부터 선택된다.

[0185]

일부 실시양태에서, R^1 은 H이다.

[0186]

일부 실시양태에서, R^1 은 C_1 - C_6 알킬이다.

[0187]

일부 실시양태에서, R^1 은 메틸이다.

[0188]

R^2 기:

[0189]

일부 실시양태에서, R^2 는 H, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬술피닐, C_1 - C_6 알킬술폰닐, C_1 - C_6 알킬티오, 아릴 및 C_3 - C_7 시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬술피닐, C_1 - C_6 알킬술폰닐, C_1 - C_6 알킬티오, 아릴 및 C_3 - C_7 시클로알킬은 각각 C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬술피닐, C_1 - C_6 알킬술폰닐, C_1 - C_6 알킬티오, 아미노, 카르복사미드, 시아노, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다.

[0190]

일부 실시양태에서, R^2 는 H, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬술피닐, C_1 - C_6 알킬술폰닐, C_1 - C_6 알킬티오, 아릴 및 C_3 - C_7 시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬술피닐, C_1 - C_6 알킬술폰닐, C_1 - C_6 알킬티오, 아릴 및 C_3 - C_7 시클로알킬은 각각 아미노, 카르복사미드, 클로로, 시아노, 에톡시, 플루오로, 히드록시, 메톡시, 메틸, 메틸술피닐, 메틸술폰닐 및 메틸티오로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다.

[0191]

일부 실시양태에서, R^2 는 H, 부틸, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 에틸술피닐, 에틸티오, 이소프로필, 메톡시,

메틸, 메틸술피닐, 메틸술포닐, 메틸티오, 페닐, 프로필 및 프로필티오로부터 선택되고; 여기서 상기 부틸, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 에틸술피닐, 에틸티오, 이소프로필, 메톡시, 메틸, 메틸술피닐, 메틸술포닐, 메틸티오, 페닐, 프로필 및 프로필티오는 각각 아미노, 카르복스아미드, 클로로, 시아노, 에톡시, 플루오로, 히드록시, 메톡시, 메틸, 메틸술피닐, 메틸술포닐 및 메틸티오로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다.

[0192] 일부 실시양태에서, R^2 는 H, 2-(메틸술피닐)에틸, 2-(메틸술포닐)에틸, 2-(메틸티오)에틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-아미노에틸티오, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸술피닐, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-히드록시프로필티오, 3-메톡시페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메톡시, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 에틸티오, 이소프로필, 메틸, 메틸술피닐, 메틸술포닐, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

[0193] 일부 실시양태에서, R^2 는 H, 2-(메틸술피닐)에틸, 2-(메틸술포닐)에틸, 2-(메틸티오)에틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-아미노에틸티오, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸술피닐, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-히드록시프로필티오, 3-메톡시페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메톡시, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 에틸티오, 이소프로필, 메틸, 메틸술피닐, 메틸술포닐, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

[0194] 일부 실시양태에서, R^2 는 H이다.

[0195] 일부 실시양태에서, R^2 는 2-(메틸술피닐)에틸이다.

[0196] 일부 실시양태에서, R^2 는 2-(메틸술포닐)에틸이다.

[0197] 일부 실시양태에서, R^2 는 2-(메틸티오)에틸이다.

[0198] 일부 실시양태에서, R^2 는 2,3-디플루오로페닐이다.

[0199] 일부 실시양태에서, R^2 는 2-아미노에틸티오이다.

[0200] 일부 실시양태에서, R^2 는 2-아미노-2-옥소에톡시이다.

[0201] 일부 실시양태에서, R^2 는 2-시아노에틸이다.

[0202] 일부 실시양태에서, R^2 는 2-에톡시에틸티오이다.

[0203] 일부 실시양태에서, R^2 는 2-플루오로-4-메톡시페닐이다.

[0204] 일부 실시양태에서, R^2 는 2-플루오로페닐이다.

[0205] 일부 실시양태에서, R^2 는 2-히드록시에틸이다.

[0206] 일부 실시양태에서, R^2 는 2-히드록시에틸술피닐이다.

[0207] 일부 실시양태에서, R^2 는 2-히드록시에틸티오이다.

[0208] 일부 실시양태에서, R^2 는 2-메톡시에틸이다.

[0209] 일부 실시양태에서, R^2 는 2-메톡시에틸티오이다.

[0210] 일부 실시양태에서, R^2 는 3,4-디플루오로페닐이다.

- [0211] 일부 실시양태에서, R^2 는 3,4-디히드록시부틸이다.
- [0212] 일부 실시양태에서, R^2 는 3-클로로-2-플루오로페닐이다.
- [0213] 일부 실시양태에서, R^2 는 3-플루오로-5-메톡시페닐이다.
- [0214] 일부 실시양태에서, R^2 는 3-플루오로페닐이다.
- [0215] 일부 실시양태에서, R^2 는 3-히드록시프로필이다.
- [0216] 일부 실시양태에서, R^2 는 3-히드록시프로필티오이다.
- [0217] 일부 실시양태에서, R^2 는 3-메톡시페닐이다.
- [0218] 일부 실시양태에서, R^2 는 4-클로로-3-플루오로페닐이다.
- [0219] 일부 실시양태에서, R^2 는 4-클로로페닐이다.
- [0220] 일부 실시양태에서, R^2 는 4-플루오로페닐이다.
- [0221] 일부 실시양태에서, R^2 는 4-클로로페닐이다.
- [0222] 일부 실시양태에서, R^2 는 4-클로로페닐이다.
- [0223] 일부 실시양태에서, R^2 는 4-메톡시페닐이다.
- [0224] 일부 실시양태에서, R^2 는 시아노메톡시이다.
- [0225] 일부 실시양태에서, R^2 는 4-클로로페닐이다.
- [0226] 일부 실시양태에서, R^2 는 시아노메틸티오이다.
- [0227] 일부 실시양태에서, R^2 는 시클로프로필이다.
- [0228] 일부 실시양태에서, R^2 는 에톡시이다.
- [0229] 일부 실시양태에서, R^2 는 에틸이다.
- [0230] 일부 실시양태에서, R^2 는 에틸티오이다.
- [0231] 일부 실시양태에서, R^2 는 이소프로필이다.
- [0232] 일부 실시양태에서, R^2 는 메틸이다.
- [0233] 일부 실시양태에서, R^2 는 메틸술피닐이다.
- [0234] 일부 실시양태에서, R^2 는 메틸이다.
- [0235] 일부 실시양태에서, R^2 는 메틸술폰닐이다.
- [0236] 일부 실시양태에서, R^2 는 메틸티오이다.
- [0237] 일부 실시양태에서, R^2 는 m-톨릴이다.
- [0238] 일부 실시양태에서, R^2 는 n-프로필이다.

- [0239] 일부 실시양태에서, R^2 는 페닐이다.
- [0240] 일부 실시양태에서, R^2 는 p-톨릴이다.
- [0241] 일부 실시양태에서, R^2 는 트리플루오로메틸이다.
- [0242] R^3 기:
- [0243] 일부 실시양태에서, R^3 은 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, 시아노, C_1-C_6 할로알킬, 할로겐 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다.
- [0244] 일부 실시양태에서, R^3 은 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 클로로, 시아노, 에톡시, 플루오로, 히드록시, 이소프로폭시, 메톡시, 메틸, 페닐 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다.
- [0245] 일부 실시양태에서, R^3 은 푸란-2-일, 메틸, 페닐, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 티오펜-2-일 및 티오펜-3-일로부터 선택되고; 여기서 상기 푸란-2-일, 메틸, 페닐, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 티오펜-2-일 및 티오펜-3-일은 각각 클로로, 시아노, 에톡시, 플루오로, 히드록시, 이소프로폭시, 메톡시, 메틸, 페닐 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다.
- [0246] 일부 실시양태에서, R^3 은 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-플루오로-3-히드록시페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로-3-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 2-메톡시피리딘-4-일, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로-5-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 3-이소프로폭시페닐, 3-메톡시페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 5-시아노-2-플루오로페닐, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-메톡시피리딘-3-일, 벤즈히드릴, 푸란-2-일, m-톨릴, 페닐, p-톨릴, 티오펜-2-일 및 티오펜-3-일로부터 선택된다.
- [0247] 일부 실시양태에서, R^3 은 2,3-디플루오로페닐이다.
- [0248] 일부 실시양태에서, R^3 은 2,4-디플루오로페닐이다.
- [0249] 일부 실시양태에서, R^3 은 2,5-디플루오로페닐이다.
- [0250] 일부 실시양태에서, R^3 은 2-클로로페닐이다.
- [0251] 일부 실시양태에서, R^3 은 2-플루오로-3-히드록시페닐이다.
- [0252] 일부 실시양태에서, R^3 은 2-플루오로-3-메톡시페닐이다.
- [0253] 일부 실시양태에서, R^3 은 2-플루오로-3-메틸페닐이다.
- [0254] 일부 실시양태에서, R^3 은 2-플루오로-4-메틸페닐이다.
- [0255] 일부 실시양태에서, R^3 은 2-플루오로페닐이다.
- [0256] 일부 실시양태에서, R^3 은 2-메톡시페닐이다.
- [0257] 일부 실시양태에서, R^3 은 2-메톡시피리딘-4-일이다.
- [0258] 일부 실시양태에서, R^3 은 3-(트리플루오로메틸)페닐이다.

- [0259] 일부 실시양태에서, R^3 은 3,4-디플루오로페닐이다.
- [0260] 일부 실시양태에서, R^3 은 3-클로로-2-플루오로페닐이다.
- [0261] 일부 실시양태에서, R^3 은 3-클로로-4-플루오로페닐이다.
- [0262] 일부 실시양태에서, R^3 은 3-클로로페닐이다.
- [0263] 일부 실시양태에서, R^3 은 3-플루오로-5-메톡시페닐이다.
- [0264] 일부 실시양태에서, R^3 은 3-플루오로-5-메틸페닐이다.
- [0265] 일부 실시양태에서, R^3 은 3-플루오로페닐이다.
- [0266] 일부 실시양태에서, R^3 은 3-히드록시페닐이다.
- [0267] 일부 실시양태에서, R^3 은 3-이소프로폭시페닐이다.
- [0268] 일부 실시양태에서, R^3 은 3-메톡시페닐이다.
- [0269] 일부 실시양태에서, R^3 은 4-클로로페닐이다.
- [0270] 일부 실시양태에서, R^3 은 4-플루오로페닐이다.
- [0271] 일부 실시양태에서, R^3 은 4-메톡시페닐이다.
- [0272] 일부 실시양태에서, R^3 은 5-시아노-2-플루오로페닐이다.
- [0273] 일부 실시양태에서, R^3 은 5-플루오로피리딘-3-일이다.
- [0274] 일부 실시양태에서, R^3 은 5-메톡시피리딘-3-일이다.
- [0275] 일부 실시양태에서, R^3 은 5-메틸티오펜-2-일이다.
- [0276] 일부 실시양태에서, R^3 은 6-메톡시피리딘-3-일이다.
- [0277] 일부 실시양태에서, R^3 은 벤즈히드릴, 푸란-2-일이다.
- [0278] 일부 실시양태에서, R^3 은 m-톨릴이다.
- [0279] 일부 실시양태에서, R^3 은 페닐이다.
- [0280] 일부 실시양태에서, R^3 은 p-톨릴이다.
- [0281] 일부 실시양태에서, R^3 은 티오펜-2-일이다.
- [0282] 일부 실시양태에서, R^3 은 티오펜-3-일이다.
- [0283] R^4 기:
- [0284] 일부 실시양태에서, R^4 는 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬이고; 여기서 상기 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 카르복스아미드, 시아노, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다.
- [0285] 일부 실시양태에서, R^4 는 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬로부터 선택되

고; 여기서 상기 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, 아틸 및 C_3-C_7 시클로알킬은 각각 카르복스아미드, 클로로, 시아노, 에톡시, 플루오로, 히드록시, 메톡시, 메틸 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다.

[0286] 일부 실시양태에서, R^4 는 H, 부틸, 시클로프로필, 에틸, 에틸티오, 이소프로필, 메톡시, 메틸, 메틸티오, 페닐 및 프로필로부터 선택되고; 여기서 상기 부틸, 시클로프로필, 에틸, 에틸티오, 이소프로필, 메톡시, 메틸, 메틸티오, 페닐 및 프로필은 각각 카르복스아미드, 클로로, 시아노, 에톡시, 플루오로, 히드록시, 메톡시, 메틸 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다.

[0287] 일부 실시양태에서, R^4 는 H, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메틸, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

[0288] 일부 실시양태에서, R^4 는 H, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메틸, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

[0289] 일부 실시양태에서, R^4 는 H이다.

[0290] 일부 실시양태에서, R^4 는 2,3-디플루오로페닐이다.

[0291] 일부 실시양태에서, R^4 는 2,4-디플루오로페닐이다.

[0292] 일부 실시양태에서, R^4 는 2-아미노-2-옥소에톡시이다.

[0293] 일부 실시양태에서, R^4 는 2-시아노에틸이다.

[0294] 일부 실시양태에서, R^4 는 2-에톡시에틸티오이다.

[0295] 일부 실시양태에서, R^4 는 2-플루오로-4-메톡시페닐이다.

[0296] 일부 실시양태에서, R^4 는 2-플루오로-4-메틸페닐이다.

[0297] 일부 실시양태에서, R^4 는 2-플루오로페닐이다.

[0298] 일부 실시양태에서, R^4 는 2-히드록시에틸이다.

[0299] 일부 실시양태에서, R^4 는 2-히드록시에틸티오이다.

[0300] 일부 실시양태에서, R^4 는 2-메톡시에틸이다.

[0301] 일부 실시양태에서, R^4 는 2-메톡시에틸티오이다.

[0302] 일부 실시양태에서, R^4 는 3,4-디플루오로페닐이다.

[0303] 일부 실시양태에서, R^4 는 3,4-디히드록시부틸이다.

- [0304] 일부 실시양태에서, R^4 는 3-클로로-2-플루오로페닐이다.
- [0305] 일부 실시양태에서, R^4 는 3-클로로페닐이다.
- [0306] 일부 실시양태에서, R^4 는 3-플루오로-5-메톡시페닐이다.
- [0307] 일부 실시양태에서, R^4 는 3-플루오로페닐이다.
- [0308] 일부 실시양태에서, R^4 는 3-히드록시프로필이다.
- [0309] 일부 실시양태에서, R^4 는 3-메톡시페닐이다.
- [0310] 일부 실시양태에서, R^4 는 4-클로로-2-플루오로페닐이다.
- [0311] 일부 실시양태에서, R^4 는 4-클로로-3-플루오로페닐이다.
- [0312] 일부 실시양태에서, R^4 는 4-클로로페닐이다.
- [0313] 일부 실시양태에서, R^4 는 4-플루오로페닐이다.
- [0314] 일부 실시양태에서, R^4 는 4-히드록시페닐이다.
- [0315] 일부 실시양태에서, R^4 는 4-메톡시페닐이다.
- [0316] 일부 실시양태에서, R^4 는 시아노메틸티오이다.
- [0317] 일부 실시양태에서, R^4 는 시클로프로필이다.
- [0318] 일부 실시양태에서, R^4 는 에틸이다.
- [0319] 일부 실시양태에서, R^4 는 이소프로필이다.
- [0320] 일부 실시양태에서, R^4 는 메틸이다.
- [0321] 일부 실시양태에서, R^4 는 메틸티오이다.
- [0322] 일부 실시양태에서, R^4 는 m-톨릴이다.
- [0323] 일부 실시양태에서, R^4 는 n-프로필이다.
- [0324] 일부 실시양태에서, R^4 는 페닐이다.
- [0325] 일부 실시양태에서, R^4 는 p-톨릴이다.
- [0326] 일부 실시양태에서, R^4 는 트리플루오로메틸이다.
- [0327] 본 발명의 특정 조합:
- [0328] 일부 실시양태에서, R^2 , R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 아릴, C_3-C_7 시클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 아릴, C_3-C_7 시클로알킬 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 아릴, 아미노, 카르복스아미드, 시아노, C_1-C_6 할로알킬, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다.

[0329] 일부 실시양태에서, R^2 , R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 아릴, C_3-C_7 시클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 아릴, C_3-C_7 시클로알킬 및 헤테로아릴은 각각 아미노, 카르복스아미드, 클로로, 시아노, 에톡시, 플루오로, 히드록시, 이소프로폭시, 메톡시, 메틸, 메틸술피닐, 메틸술포닐, 메틸티오, 페닐 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다.

[0330] 일부 실시양태에서, R^2 , R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 H, 부틸, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 에틸술피닐, 에틸티오, 푸란-2-일, 이소프로필, 메톡시, 메틸, 메틸술피닐, 메틸술포닐, 메틸티오, 페닐, 프로필, 프로필티오, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 티오펜-2-일 및 티오펜-3-일로부터 선택되고; 여기서 상기 부틸, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 에틸술피닐, 에틸티오, 푸란-2-일, 이소프로필, 메톡시, 메틸, 메틸술피닐, 메틸술포닐, 메틸티오, 페닐, 프로필, 프로필티오, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 티오펜-2-일 및 티오펜-3-일은 각각 아미노, 카르복스아미드, 클로로, 시아노, 에톡시, 플루오로, 히드록시, 이소프로폭시, 메톡시, 메틸, 메틸술피닐, 메틸술포닐, 메틸티오, 페닐 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다.

[0331] 일부 실시양태에서, R^2 , R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 H, 2-(메틸술피닐)에틸, 2-(메틸술포닐)에틸, 2-(메틸티오)에틸, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-아미노에틸티오, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-클로로페닐, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-3-히드록시페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로-3-메틸페닐, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸술피닐, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 2-메톡시페닐, 2-메톡시피리딘-4-일, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로-5-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 3-히드록시프로필, 3-히드록시프로필티오, 3-이소프로폭시페닐, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 5-시아노-2-플루오로페닐, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-메톡시피리딘-3-일, 벤즈히드릴, 시아노메톡시, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 에틸티오, 푸란-2-일, 이소프로필, 메틸, 메틸술피닐, 메틸술포닐, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

[0332] 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 이들 둘 다가 부착되어 있는 피라졸 고리와 함께 트리시클릭 헤테로아릴을 형성한다.

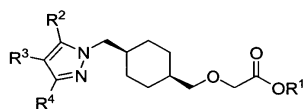
[0333] 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 이들 둘 다가 부착되어 있는 피라졸 고리와 함께 4,5-디히드로-3H-벤조[e]인다졸-3-일 또는 인데노[2,1-c]피라졸-1(8H)-일을 형성한다.

[0334] 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 이들 둘 다가 부착되어 있는 피라졸 고리와 함께 4,5-디히드로-3H-벤조[e]인다졸-3-일을 형성한다.

[0335] 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 이들 둘 다가 부착되어 있는 피라졸 고리와 함께 인데노[2,1-c]피라졸-1(8H)-일을 형성한다.

[0336] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ic의 화합물로부터 선택된 특정 피라졸 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다:

[0337] <화학식 Ic>



[0338]

[0339] 상기 식에서,

[0340] R^1 은 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

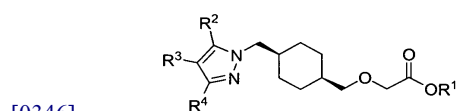
[0341] R^2 는 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬설파닐, C_1-C_6 알킬설포닐, C_1-C_6 알킬티오, 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬설파닐, C_1-C_6 알킬설포닐, C_1-C_6 알킬티오, 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬설파닐, C_1-C_6 알킬설포닐, C_1-C_6 알킬티오, 아미노, 카르복스아미드, 시아노, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0342] R^3 은 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, 시아노, C_1-C_6 할로알킬, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0343] R^4 는 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 카르복스아미드, 시아노, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다.

[0344] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ic의 화합물로부터 선택된 특정 피라졸 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다:

[0345] <화학식 Ic>



[0347] 상기 식에서,

[0348] R^1 은 H 및 메틸로부터 선택되고;

[0349] R^2 는 H, 2-(메틸설파닐)에틸, 2-(메틸설포닐)에틸, 2-(메틸티오)에틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-아미노에틸티오, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸설파닐, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-히드록시프로필티오, 3-메톡시페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메톡시, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 에틸티오, 이소프로필, 메틸, 메틸설파닐, 메틸설포닐, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐 및 트리플루오로메틸로부터 선택되고;

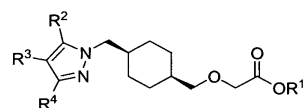
[0350] R^3 은 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-플루오로-3-히드록시페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로-3-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 2-메톡시피리딘-4-일, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로-5-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 3-이소프로폭시페닐, 3-메톡시페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 5-시아노-2-플루오로페닐, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-메톡시피리딘-3-일, 벤즈히드릴, 푸란-2-일, m-톨릴, 페닐, p-톨릴, 티오펜-2-일 및 티오펜-3-일로부터 선택되고;

[0351] R^4 는 H, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메틸, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

[0352] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ic의 화합물로부터 선택된 특정 피라졸 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염,

용매화물 및 수화물을 포함한다:

[0353] <화학식 Ic>



[0354] 상기 식에서,

[0355] R¹은 H 및 메틸로부터 선택되고;

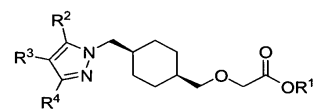
[0356] R²는 H, 2-(메틸술피닐)에틸, 2-(메틸술폰닐)에틸, 2-(메틸티오)에틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-아미노에틸티오, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸술피닐, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-히드록시프로필티오, 3-메톡시페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메톡시, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 에틸티오, 이소프로필, 메틸, 메틸술피닐, 메틸술폰, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택되고;

[0357] R³은 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-플루오로-3-히드록시페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로-3-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 2-메톡시피리딘-4-일, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로-5-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 3-이소프로폭시페닐, 3-메톡시페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 5-시아노-2-플루오로페닐, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-메톡시피리딘-3-일, 벤즈히드릴, 푸란-2-일, m-톨릴, 페닐, p-톨릴, 티오펜-2-일 및 티오펜-3-일로부터 선택되고;

[0358] R⁴는 H, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메틸, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

[0359] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ic의 화합물로부터 선택된 특정 피라졸 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다:

[0360] <화학식 Ic>



[0361] 상기 식에서,

[0362] R¹은 H 및 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되고;

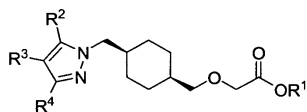
[0363] R² 및 R³은 이들 둘 다가 부착되어 있는 피라졸 고리와 함께 트리시클릭 헤테로아릴을 형성하고;

[0364] R⁴는 H, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬티오, 아릴 및 C₃-C₇ 시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬티오, 아릴 및 C₃-C₇ 시클로알킬은 각각 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, 카르복스아미

드, 시아노, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다.

[0367] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ic의 화합물로부터 선택된 특정 피라졸 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다:

[0368] <화학식 Ic>



[0369]

[0370] 상기 식에서,

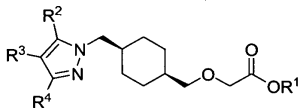
[0371] R¹은 H 및 메틸로부터 선택되고;

[0372] R² 및 R³은 이들 둘 다가 부착되어 있는 피라졸 고리와 함께 4,5-디히드로-3H-벤조[e]인다졸-3-일 또는 인데노[2,1-c]피라졸-1(8H)-일을 형성하고;

[0373] R⁴는 H, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메틸, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

[0374] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ic의 화합물로부터 선택된 특정 피라졸 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다:

[0375] <화학식 Ic>



[0376]

[0377] 상기 식에서,

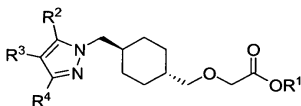
[0378] R¹은 H 및 메틸로부터 선택되고;

[0379] R² 및 R³은 이들 둘 다가 부착되어 있는 피라졸 고리와 함께 4,5-디히드로-3H-벤조[e]인다졸-3-일 또는 인데노[2,1-c]피라졸-1(8H)-일을 형성하고;

[0380] R⁴는 H, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메틸, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

[0381] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ie의 화합물로부터 선택된 특정 피라졸 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다:

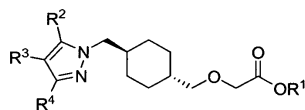
[0382] <화학식 Ie>



[0383]

- [0384] 상기 식에서,
- [0385] R^1 은 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;
- [0386] R^2 는 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 아미노, 카르복스아미드, 시아노, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0387] R^3 은 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, 시아노, C_1-C_6 할로알킬, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0388] R^4 는 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 카르복스아미드, 시아노, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다.
- [0389] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ie의 화합물로부터 선택된 특정 피라졸 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다:

[0390] <화학식 Ie>

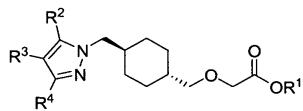


- [0391]
- [0392] 상기 식에서,
- [0393] R^1 은 H 및 메틸로부터 선택되고;
- [0394] R^2 는 H, 2-(메틸술피닐)에틸, 2-(메틸술포닐)에틸, 2-(메틸티오)에틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-아미노에틸티오, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸술피닐, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-히드록시프로필티오, 3-메톡시페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메톡시, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 에틸티오, 이소프로필, 메틸, 메틸술피닐, 메틸술포닐, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐 및 트리플루오로메틸로부터 선택되고;
- [0395] R^3 은 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-플루오로-3-히드록시페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로-3-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 2-메톡시피리딘-4-일, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로-5-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 3-이소프로폭시페닐, 3-메톡시페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 5-시아노-2-플루오로페닐, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-메톡시피리딘-3-일, 벤즈히드릴, 푸란-2-일, m-톨릴, 페닐, p-톨릴, 티오펜-2-일 및 티오펜-3-일로부터 선택되고;
- [0396] R^4 는 H, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐,

4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메틸, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

[0397] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ie의 화합물로부터 선택된 특정 피라졸 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다:

[0398] <화학식 Ie>



[0399]

[0400] 상기 식에서,

[0401] R^1 은 H 및 메틸로부터 선택되고;

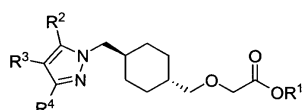
[0402] R^2 는 H, 2-(메틸술피닐)에틸, 2-(메틸술폰)에틸, 2-(메틸티오)에틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-아미노에틸티오, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸술피닐, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-히드록시프로필티오, 3-메톡시페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메톡시, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 에틸티오, 이소프로필, 메틸, 메틸술피닐, 메틸술폰, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택되고;

[0403] R^3 은 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-플루오로-3-히드록시페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로-3-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 2-메톡시피리딘-4-일, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로-5-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 3-이소프로폭시페닐, 3-메톡시페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 5-시아노-2-플루오로페닐, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-메톡시피리딘-3-일, 벤즈히드릴, 푸란-2-일, m-톨릴, 페닐, p-톨릴, 티오펜-2-일 및 티오펜-3-일로부터 선택되고;

[0404] R^4 는 H, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메틸, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

[0405] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ie의 화합물로부터 선택된 특정 피라졸 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다:

[0406] <화학식 Ie>



[0407]

[0408] 상기 식에서,

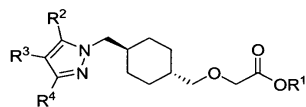
[0409] R^1 은 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

[0410] R^2 및 R^3 은 이들 둘 다가 부착되어 있는 피라졸 고리와 함께 트리시클릭 헤테로아릴을 형성하고;

[0411] R^4 는 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 카르복스아미드, 시아노, 할로겐 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다.

[0412] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ie의 화합물로부터 선택된 특정 피라졸 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다:

[0413] <화학식 Ie>



[0414]

[0415] 상기 식에서,

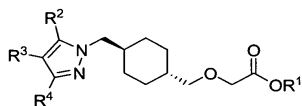
[0416] R^1 은 H 및 메틸로부터 선택되고;

[0417] R^2 및 R^3 은 이들 둘 다가 부착되어 있는 피라졸 고리와 함께 4,5-디히드로-3H-벤조[e]인다졸-3-일 또는 인데노[2,1-c]피라졸-1(8H)-일을 형성하고;

[0418] R^4 는 H, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메틸, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

[0419] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ie의 화합물로부터 선택된 특정 피라졸 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다:

[0420] <화학식 Ie>



[0421]

[0422] 상기 식에서,

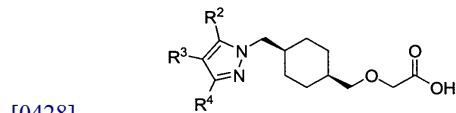
[0423] R^1 은 H 및 메틸로부터 선택되고;

[0424] R^2 및 R^3 은 이들 둘 다가 부착되어 있는 피라졸 고리와 함께 4,5-디히드로-3H-벤조[e]인다졸-3-일 또는 인데노[2,1-c]피라졸-1(8H)-일을 형성하고;

[0425] R^4 는 H, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메틸, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

[0426] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ig의 화합물로부터 선택된 특정 피라졸 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다:

[0427] <화학식 Ig>



[0429] 상기 식에서,

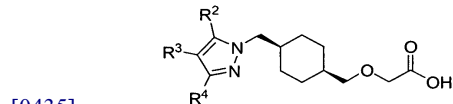
[0430] R^2 는 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 아미노, 카르복스아미드, 시아노, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0431] R^3 은 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, 시아노, C_1-C_6 할로알킬, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0432] R^4 는 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 카르복스아미드, 시아노, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다.

[0433] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ig의 화합물로부터 선택된 특정 피라졸 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다:

[0434] <화학식 Ig>



[0436] 상기 식에서,

[0437] R^2 는 H, 2-(메틸술피닐)에틸, 2-(메틸술포닐)에틸, 2-(메틸티오)에틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-아미노에틸티오, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸술피닐, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-히드록시프로필티오, 3-메톡시페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메톡시, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 에틸티오, 이소프로필, 메틸, 메틸술피닐, 메틸술포닐, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐 및 트리플루오로메틸로부터 선택되고;

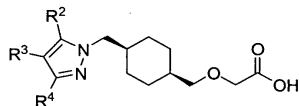
[0438] R^3 은 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-플루오로-3-히드록시페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로-3-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 2-메톡시피리딘-4-일, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로-5-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 3-이소프로폭시페닐, 3-메톡시페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 5-시아노-2-플루오로페닐, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-메톡시피리딘-3-일, 벤즈히드릴, 푸란-2-일, m-톨릴, 페닐, p-톨릴, 티오펜-2-일 및 티오펜-3-일로부터 선택되고;

[0439] R^4 는 H, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡

시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메틸, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

[0440] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ig의 화합물로부터 선택된 특정 피라졸 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다:

[0441] <화학식 Ig>



[0442]

[0443] 상기 식에서,

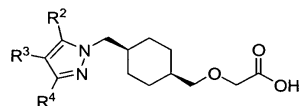
[0444] R^2 는 H, 2-(메틸술피닐)에틸, 2-(메틸술폰닐)에틸, 2-(메틸티오)에틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-아미노에틸티오, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸술피닐, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-히드록시프로필티오, 3-메톡시페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메톡시, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 에틸티오, 이소프로필, 메틸, 메틸술피닐, 메틸술폰닐, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택되고;

[0445] R^3 은 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-플루오로-3-히드록시페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로-3-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 2-메톡시피리딘-4-일, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로-5-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 3-이소프로폭시페닐, 3-메톡시페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 5-시아노-2-플루오로페닐, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-메톡시피리딘-3-일, 벤즈히드릴, 푸란-2-일, m-톨릴, 페닐, p-톨릴, 티오펜-2-일 및 티오펜-3-일로부터 선택되고;

[0446] R^4 는 H, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메틸, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

[0447] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ig의 화합물로부터 선택된 특정 피라졸 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다:

[0448] <화학식 Ig>



[0449]

[0450] 상기 식에서,

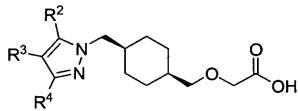
[0451] R^2 및 R^3 은 이들 둘 다가 부착되어 있는 피라졸 고리와 함께 트리시클릭 헤테로아릴을 형성하고;

[0452] R^4 는 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1-C_6

알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬티오, 아릴 및 C₃-C₇ 시클로알킬은 각각 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, 카르복스아미드, 시아노, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다.

[0453] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ig의 화합물로부터 선택된 특정 피라졸 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다:

[0454] <화학식 Ig>



[0455]

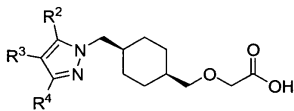
[0456] 상기 식에서,

[0457] R² 및 R³은 이들 둘 다가 부착되어 있는 피라졸 고리와 함께 4,5-디히드로-3H-벤조[e]인다졸-3-일 또는 인데노[2,1-c]피라졸-1(8H)-일을 형성하고;

[0458] R⁴는 H, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메틸, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

[0459] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ig의 화합물로부터 선택된 특정 피라졸 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다:

[0460] <화학식 Ig>



[0461]

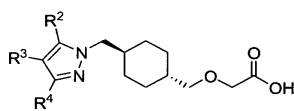
[0462] 상기 식에서,

[0463] R² 및 R³은 이들 둘 다가 부착되어 있는 피라졸 고리와 함께 4,5-디히드로-3H-벤조[e]인다졸-3-일 또는 인데노[2,1-c]피라졸-1(8H)-일을 형성하고;

[0464] R⁴는 H, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메틸, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

[0465] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ii의 화합물로부터 선택된 특정 피라졸 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다:

[0466] <화학식 Ii>



[0467]

[0468] 상기 식에서,

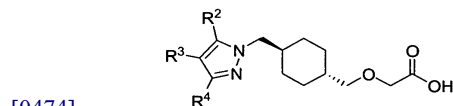
[0469] R^2 는 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬티오, 아미노, 카르복스아미드, 시아노, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0470] R^3 은 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, 시아노, C_1-C_6 할로알킬, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0471] R^4 는 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 카르복스아미드, 시아노, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다.

[0472] 본 발명의 한 측면은 화학식 Ii의 화합물로부터 선택된 특정 피라졸 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매 화물 및 수화물을 포함한다:

[0473] <화학식 Ii>



[0475] 상기 식에서,

[0476] R^2 는 H, 2-(메틸술피닐)에틸, 2-(메틸술포닐)에틸, 2-(메틸티오)에틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-아미노에틸티오, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸술피닐, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-히드록시프로필티오, 3-메톡시페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메톡시, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 에틸티오, 이소프로필, 메틸, 메틸술피닐, 메틸술포닐, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐 및 트리플루오로메틸로부터 선택되고;

[0477] R^3 은 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-플루오로-3-히드록시페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로-3-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 2-메톡시피리딘-4-일, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로-5-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 3-이소프로폭시페닐, 3-메톡시페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 5-시아노-2-플루오로페닐, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-메톡시피리딘-3-일, 벤즈히드릴, 푸란-2-일, m-톨릴, 페닐, p-톨릴, 티오펜-2-일 및 티오펜-3-일로부터 선택되고;

[0478] R^4 는 H, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메틸, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

[0479] 본 발명의 한 측면은 화학식 Ii의 화합물로부터 선택된 특정 피라졸 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매 화물 및 수화물을 포함한다:

[0480] <화학식 Ii>

[0481]

[0482] 상기 식에서,

[0483] R^2 는 H, 2-(메틸술피닐)에틸, 2-(메틸술폰닐)에틸, 2-(메틸티오)에틸, 2,3-디플루오로페닐, 2-아미노에틸티오, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸술피닐, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-히드록시프로필티오, 3-메톡시페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메톡시, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에톡시, 에틸, 에틸티오, 이소프로필, 메틸, 메틸술피닐, 메틸술폰닐, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택되고;

[0484] R^3 은 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-플루오로-3-히드록시페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로-3-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 2-메톡시피리딘-4-일, 3-(트리플루오로메틸)페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로-5-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시페닐, 3-이소프로폭시페닐, 3-메톡시페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 5-시아노-2-플루오로페닐, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 5-메틸티오펜-2-일, 6-메톡시피리딘-3-일, 벤즈히드릴, 푸란-2-일, m-톨릴, 페닐, p-톨릴, 티오펜-2-일 및 티오펜-3-일로부터 선택되고;

[0485] R^4 는 H, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메틸, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

[0486] 본 발명의 한 측면은 화학식 Ii의 화합물로부터 선택된 특정 피라졸 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매 화물 및 수화물을 포함한다:

[0487] <화학식 Ii>

[0488]

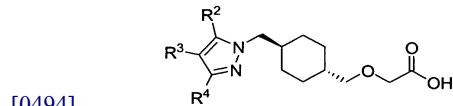
[0489] 상기 식에서,

[0490] R^2 및 R^3 은 이들 둘 다가 부착되어 있는 피라졸 고리와 함께 트리시클릭 헤테로아릴을 형성하고;

[0491] R^4 는 H, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, 아릴 및 C_3-C_7 시클로알킬은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 카르복스아미드, 시아노, 할로젠 및 히드록시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다.

[0492] 본 발명의 한 측면은 화학식 Ii의 화합물로부터 선택된 특정 피라졸 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매 화물 및 수화물을 포함한다:

[0493] <화학식 Ii>



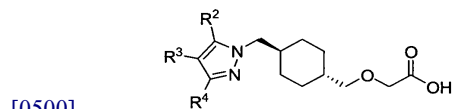
[0495] 상기 식에서,

[0496] R^2 및 R^3 은 이들 둘 다가 부착되어 있는 피라졸 고리와 함께 4,5-디히드로-3H-벤조[e]인다졸-3-일 또는 인데노[2,1-c]피라졸-1(8H)-일을 형성하고;

[0497] R^4 는 H, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메틸, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

[0498] 본 발명의 한 측면은 화학식 Ii의 화합물로부터 선택된 특정 피라졸 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매 화물 및 수화물을 포함한다:

[0499] <화학식 Ii>



[0501] 상기 식에서,

[0502] R^2 및 R^3 은 이들 둘 다가 부착되어 있는 피라졸 고리와 함께 4,5-디히드로-3H-벤조[e]인다졸-3-일 또는 인데노[2,1-c]피라졸-1(8H)-일을 형성하고;

[0503] R^4 는 H, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-아미노-2-옥소에톡시, 2-시아노에틸, 2-에톡시에틸티오, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸티오, 2-메톡시에틸, 2-메톡시에틸티오, 3,4-디플루오로페닐, 3,4-디히드록시부틸, 3-클로로-2-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오로-5-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-히드록시프로필, 3-메톡시페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 시아노메틸티오, 시클로프로필, 에틸, 이소프로필, 메틸, 메틸티오, m-톨릴, n-프로필, 페닐, p-톨릴 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

[0504] 본 발명의 일부 실시양태는 하기 표 A에 나타난 하기 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 모든 조합을 포함한다.

[0505] [표 A]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
1		2-(((1r,4r)-4-((5-(4-플루오로페닐)-3-(메틸티오)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
2		2-(((1r,4r)-4-((3-(4-플루오로페닐)-5-(메틸티오)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
3		2-(((1s,4s)-4-((3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
4		2-(((1r,4r)-4-((1-페닐-4,5-디히드로-3H-벤조[e]인다졸-3-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
5		2-(((1r,4r)-4-((3-페닐인덴노[2,1-c]피라졸-1(8H)-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
6		2-(((1r,4r)-4-((4-(3-메톡시페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
7		2-(((1r,4r)-4-((4-(3-메톡시페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0506]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
8		2-(((1r,4r)-4-((3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
9		2-(((1r,4r)-4-((4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
10		2-(((1s,4s)-4-((3-(4-플루오로페닐)-5-(메틸티오)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
11		2-(((1r,4r)-4-((5-메틸-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
12		2-(((1s,4s)-4-((5-(4-플루오로페닐)-3-(메틸티오)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
13		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
14		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0507]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
15		2-(((1s,4s)-4-((3-메틸-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
16		2-(((1s,4s)-4-((5-메틸-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
17		2-(((1s,4s)-4-((4-벤즈히드릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
18		2-(((1r,4r)-4-((4-벤즈히드릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
19		2-(((1s,4s)-4-((3-메틸-5-페닐-4-m-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
20		2-(((1s,4s)-4-((4-(2,5-디플루오로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
21		2-(((1s,4s)-4-((4-(4-클로로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
22		2-(((1s,4s)-4-((4-(4-플루오로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0508]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
23		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
24		2-(((1s,4s)-4-((5-메틸-3-페닐-4-m-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
25		2-(((1s,4s)-4-((4-(4-플루오로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
26		2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
27		2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
28		2-(((1s,4s)-4-((4-(4-클로로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
29		2-(((1s,4s)-4-((4-(2,5-디플루오로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0509]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
30		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-3-(메틸티오)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
31		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
32		2-(((1s,4s)-4-((5-(3-메톡시페닐)-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
33		2-(((1s,4s)-4-((3-(3-메톡시페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
34		2-(((1s,4s)-4-((5-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
35		2-(((1s,4s)-4-((3-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0510]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
36		2-(((1s,4s)-4-((5-(4-메톡시페닐)-3-(메틸티오)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
37		2-(((1s,4s)-4-((3-(4-메톡시페닐)-5-(메틸티오)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
38		2-(((1s,4s)-4-((4-(4-메톡시페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
39		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-메톡시페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
40		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
41		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
42		2-(((1s,4s)-4-((4-(4-메톡시페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0511]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
43		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
44		2-(((1s,4s)-4-((4-(2-클로로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
45		2-(((1s,4s)-4-((4-(2-클로로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
46		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
47		2-(((1s,4s)-4-((5-메틸-3-페닐-4-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
48		2-(((1s,4s)-4-((4-(2,4-디플루오로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
49		2-(((1s,4s)-4-((4-(4-클로로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
50		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0512]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
51		2-(((1s,4s)-4-((4-(4-플루오로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
52		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
53		2-(((1s,4s)-4-((4-(2,4-디플루오로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
54		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
55		2-(((1s,4s)-4-((3-메틸-5-페닐-4-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
56		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
57		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-4-플루오로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
58		2-(((1s,4s)-4-((4-(4-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0513]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
59		2-(((1s,4s)-4-((4-(2-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
60		2-(((1s,4s)-4-((3-페닐-4-m-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
61		2-(((1s,4s)-4-((3-페닐-4-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
62		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
63		2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
64		2-(((1s,4s)-4-((3-메틸-4-페닐-5-m-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
65		2-(((1s,4s)-4-((5-메틸-4-페닐-3-m-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0514]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
66		2-(((1s,4s)-4-((3-(3-클로로페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
67		2-(((1s,4s)-4-((5-(3-플루오로페닐)-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
68		2-(((1s,4s)-4-((3-(3-플루오로페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
69		2-(((1s,4s)-4-((5-(3-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
70		2-(((1s,4s)-4-((3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
71		2-(((1s,4s)-4-((5-(2-플루오로페닐)-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
72		2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0515]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
73		2-(((1s,4s)-4-((5-(2,3-디플루오로페닐)-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
74		2-(((1s,4s)-4-((3-(2,3-디플루오로페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
75		2-(((1s,4s)-4-((3-(메틸티오)-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
76		2-(((1s,4s)-4-((5-(메틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
77		2-(((1s,4s)-4-((4-(2,5-디플루오로페닐)-3-(메틸티오)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
78		2-(((1s,4s)-4-((4-(2,5-디플루오로페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
79		2-(((1s,4s)-4-((4-(5-시아노-2-플루오로페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0516]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
80		2-(((1s,4s)-4-((4-(3,4-디플루오로페닐)-5-에톡시-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
81		2-(((1s,4s)-4-((5-에톡시-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
82		2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-3-(메틸티오)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
83		2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
84		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-이소프로폭시페닐)-3-(메틸티오)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
85		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-이소프로폭시페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0517]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
86		2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-(메틸술폰닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
87		2-(((1s,4s)-4-((4-(2,5-디플루오로페닐)-5-(메틸술폰닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
88		2-(((1s,4s)-4-((5-(에틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
89		2-(((1s,4s)-4-((5-(에틸티오)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
90		2-(((1s,4s)-4-((5-(에틸티오)-4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
91		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

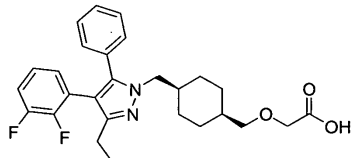
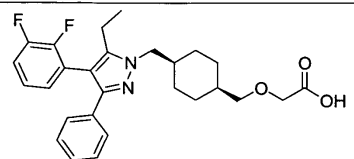
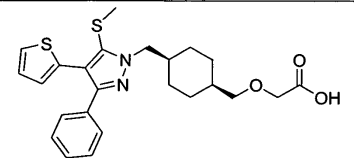
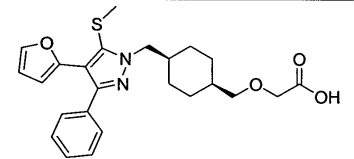
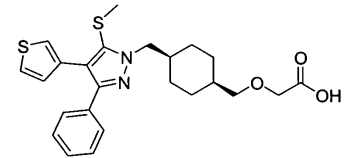
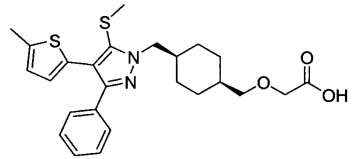
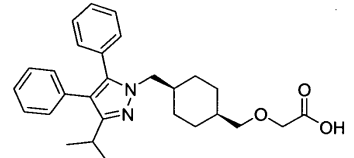
[0518]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
92		2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
93		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
94		2-(((1s,4s)-4-((4-(4-플루오로페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
95		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
96		2-(((1s,4s)-4-((5-(메틸티오)-3-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
97		2-(((1s,4s)-4-((4-(4-클로로페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
98		2-(((1s,4s)-4-((3-메틸-4-(3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0519]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
99		2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
100		2-(((1s,4s)-4-((3-에틸-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
101		2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
102		2-(((1s,4s)-4-((3-에틸-4-(3-플루오로페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
103		2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-4-(3-플루오로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
104		2-(((1s,4s)-4-((3-에틸-4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
105		2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0520]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
106		2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-3-에틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
107		2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-에틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
108		2-(((1s,4s)-4-((5-(메틸티오)-3-페닐-4-(티오펜-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
109		2-(((1s,4s)-4-((4-(푸란-2-일)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
110		2-(((1s,4s)-4-((5-(메틸티오)-3-페닐-4-(티오펜-3-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
111		2-(((1s,4s)-4-((5-(메틸티오)-4-(5-메틸티오펜-2-일)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
112		2-(((1s,4s)-4-((3-이소프로필-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0521]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
113		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
114		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-5-(메틸술폰피닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
115		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-3-에틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
116		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-에틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
117		2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
118		2-(((1s,4s)-4-((5-(에틸티오)-4-(2-플루오로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0522]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
119		2-(((1s,4s)-4-((5-(에틸티오)-4-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
120		2-(((1s,4s)-4-((5-시클로프로필-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
121		2-(((1s,4s)-4-((3-시클로프로필-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
122		2-(((1s,4s)-4-((5-시클로프로필-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
123		2-(((1s,4s)-4-((3-이소프로필-4-(3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
124		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-3-이소프로필-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0523]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
125		2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-3-이소프로필-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
126		2-(((1s,4s)-4-((5-시클로프로필-4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
127		2-(((1s,4s)-4-((5-시클로프로필-4-(2,3-디플루오로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
128		2-(((1s,4s)-4-((5-이소프로필-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
129		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
130		2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
131		메틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(메틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트

[0524]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
139		2-(((1s,4s)-4-((5-메틸-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
140		2-(((1s,4s)-4-((3-(4-메톡시페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
141		2-(((1s,4s)-4-((3-(2,4-디플루오로페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
142		2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-(에틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
143		2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
144		2-(((1s,4s)-4-((3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0526]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
145		2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
146		2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
147		2-(((1s,4s)-4-((4-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
148		2-(((1s,4s)-4-((5-(에틸티오)-4-(5-플루오로피리딘-3-일)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
149		2-(((1s,4s)-4-((5-(에틸-4-(5-플루오로피리딘-3-일)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
150		2-(((1s,4s)-4-((1-페닐-4,5-디히드로-3H-벤조[e]인다졸-3-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0527]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
157		2-(((1R,4S)-4-((5-((S)-3,4-디히드록시부틸)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
158		2-(((1R,4S)-4-((5-((S)-3,4-디히드록시부틸)-4-(3-플루오로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
159		2-(((1R,4S)-4-((4-(3,4-디플루오로페닐)-3-((S)-3,4-디히드록시부틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
160		2-(((1R,4S)-4-((4-(3,4-디플루오로페닐)-5-((S)-3,4-디히드록시부틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
161		2-(((1R,4S)-4-((5-((S)-3,4-디히드록시부틸)-4-(3-히드록시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0529]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
162		2-(((1R,4S)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-((S)-3,4-디히드록시부틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
163		2-(((1S,4S)-4-((3-(4-클로로페닐)-5-에틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
164		2-(((1S,4S)-4-((5-에틸-3-(4-플루오로페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
165		2-(((1S,4S)-4-((5-에틸-3-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
166		2-(((1S,4S)-4-((5-에틸-3-(4-메톡시페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
167		2-(((1S,4S)-4-((5-에틸-3-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0530]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
168		2-(((1S,4S)-4-((5-에틸-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
169		2-(((1S,4S)-4-((5-((R)-3,4-디히드록시부틸)-4-(3-플루오로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
170		2-(((1S,4S)-4-((4-(3,4-디플루오로페닐)-5-((R)-3,4-디히드록시부틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
171		2-(((1S,4S)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-((R)-3,4-디히드록시부틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
172		2-(((1S,4S)-4-((5-에틸-4-(3-히드록시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
173		2-(((1S,4S)-4-((4-(3-히드록시페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0531]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
174		2-(((1s,4s)-4-((5-에틸티오)-4-(2-플루오로-3-히드록시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
175		2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-3-(4-히드록시페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
176		2-(((1s,4s)-4-((3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-에틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
177		2-(((1s,4s)-4-((5-에틸티오)-4-(3-히드록시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
178		2-(((1s,4s)-4-((5-(2-메톡시에틸)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
179		2-(((1s,4s)-4-((5-(2-메톡시에틸)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0532]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
180		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-히드록시페닐)-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
181		2-(((1s,4s)-4-((5-(2-메톡시에틸)-4-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
182		2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-히드록시페닐)-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
183		2-(((1s,4s)-4-((3-(시아노메틸티오)-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
184		2-(((1s,4s)-4-((5-(시아노메틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0533]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
185		2-(((1s,4s)-4-((3-(2-에톡시에틸티오)-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
186		2-(((1s,4s)-4-((5-(2-에톡시에틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
187		2-(((1s,4s)-4-((5-(3-히드록시프로필티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
188		2-(((1s,4s)-4-((3-(2-메톡시에틸티오)-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
189		2-(((1s,4s)-4-((5-(2-메톡시에틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
190		2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0534]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
191		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
192		2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-메틸페닐)-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
193		2-(((1s,4s)-4-((5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-4-m-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
194		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
195		2-(((1s,4s)-4-((4-(2-메톡시피리딘-4-일)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
196		2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-4-(2-메톡시피리딘-4-일)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
197		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0535]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
198		2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸티오)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
199		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-(2-히드록시에틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
200		2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸티오)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
201		2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-4-(5-메톡시피리딘-3-일)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
202		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
203		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0536]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
204		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
205		2-(((1s,4s)-4-((3-페닐-5-프로필-4-m-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
206		2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
207		2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
208		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
209		2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-메틸페닐)-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
210		2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸티오)-3-페닐-4-m-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0537]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
211		2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-히드록시페닐)-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
212		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-(2-히드록시메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
213		2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-히드록시페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
214		2-(((1s,4s)-4-((4-(5-메톡시피리딘-3-일)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
215		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
216		2-(((1s,4s)-4-((5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-4-m-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0538]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
217		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-(2-히드록시메틸술폰피닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
218		2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-메틸페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
219		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-(2-(메틸술폰피닐)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
220		2-(((1s,4s)-4-((5-(2-(메틸술폰피닐)에틸)-3-페닐-4-m-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
221		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-히드록시페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
222		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0539]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
223		2-(((1s,4s)-4-((5-(4-플루오로페닐)-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
224		2-(((1s,4s)-4-((3-(4-플루오로페닐)-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
225		2-(((1s,4s)-4-((5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
226		2-(((1s,4s)-4-((3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
227		2-(((1s,4s)-4-((5-(4-클로로페닐)-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
228		2-(((1s,4s)-4-((3-(4-클로로페닐)-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0540]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
229		2-(((1s,4s)-4-((5-(3,4-디플루오로페닐)-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
230		2-(((1s,4s)-4-((3-(3,4-디플루오로페닐)-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
231		2-(((1s,4s)-4-((5-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
232		2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
233		2-(((1s,4s)-4-((5-(4-메톡시페닐)-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0541]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
234		2-(((1s,4s)-4-((3-(4-메톡시페닐)-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
235		2-(((1s,4s)-4-((5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
236		2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
237		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
238		2-(((1s,4s)-4-((5-(2-(메틸티오)에틸)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
239		2-(((1s,4s)-4-((5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-3-(2-메톡시에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0542]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
240		2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-(2-메톡시에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
241		2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
242		2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
243		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
244		2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
245		2-(((1r,4r)-4-((3-(시아노메틸티오)-4-(3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0543]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
246		2-(((1s,4s)-4-((5-(시아노메틸티오)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
247		2-(((1s,4s)-4-((3-(2-메톡시에틸)-5-(3-메톡시페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
248		2-(((1s,4s)-4-((5-(2-메톡시에틸)-3-(3-메톡시페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
249		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-(2-(메틸술포닐)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
250		2-(((1s,4s)-4-((5-(2-아미노에틸티오)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
251		2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0544]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
252		2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
253		2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-(2-히드록시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
254		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-(2-히드록시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
255		2-(((1s,4s)-4-((3-(4-플루오로페닐)-5-(2-히드록시에틸티오)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
256		2-(((1s,4s)-4-((5-(4-플루오로페닐)-3-(2-히드록시에틸티오)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
257		2-(((1s,4s)-4-((5-(4-시아노메틸티오)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0545]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
264		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-3-(2-시아노에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
265		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-(2-시아노에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
266		2-(((1s,4s)-4-((3-(2-시아노에틸)-4-(3-플루오로페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
267		2-(((1s,4s)-4-((5-(2-시아노에틸)-4-(3-플루오로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
268		2-(((1s,4s)-4-((3-(2-시아노에틸)-4-(3-히드록시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
269		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-3-(2-시아노에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
270		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-(2-시아노에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0547]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
271		2-(((1s,4s)-4-((5-(3-히드록시프로필)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
272		2-(((1s,4s)-4-((5-(3-히드록시프로필)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
273		2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-(3-히드록시프로필)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
274		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-(3-히드록시프로필)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
275		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-(시아노메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
276		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-(2-히드록시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0548]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
277		2-(((1r,4r)-4-((3-(2-아미노-2-옥소에톡시)-4-(3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
278		2-(((1s,4s)-4-((5-(2-아미노-2-옥소에톡시)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
279		2-(((1r,4r)-4-((3-(2-아미노-2-옥소에톡시)-4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
280		2-(((1s,4s)-4-((5-(2-아미노-2-옥소에톡시)-4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
281		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-(3-히드록시프로필)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
282		2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-(3-히드록시프로필)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0549]

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
283		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((5-(시아노메톡시)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
284		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((3-(3,4-디플루오로페닐)-5-에틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실) 메톡시)아세트산
285		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-3-(2-히드록시에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시) 아세트산
286		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
287		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-(2-히드록시에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시) 아세트산
288		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((5-(3-히드록시프로필)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

화합물 번호	화학 구조	화학 명칭
289		2-(((1s,4s)-4-((3-(3-히드록시프로필)-4-페닐-5-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
290		2-(((1s,4s)-4-((5-(2-(메틸술포닐)에틸)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
291		2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-(2-(메틸술포닐)에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
292		2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산
293		2-(((1s,4s)-4-((1-p-톨릴-4,5-디히드로-3H-벤조[e]인다졸-3-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산

[0551]

[0552]

추가로, 본 발명의 개별 화합물 및 화학적 군, 예를 들어 부분입체이성질체 및 거울상이성질체를 비롯한 표 A에 나타낸 이들 화합물은 그의 모든 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 특히 수화물을 포함한다.

[0553]

본 발명의 화학식 Ia의 화합물은 당업자에 의해 사용되는 관련된 공개 문헌의 절차에 따라 제조될 수 있다. 이들 반응에 대한 예시적인 시약 및 절차는 이후 작업 실시예에 나타난다. 보호 및 탈보호는 당업계에 일반적으로 공지된 절차에 의해 수행할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, 1999 [Wiley]]을 참조하며, 그의 전문은 본원에 참고로 포함됨).

[0554]

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 그의 혼합물을 포함하는 것으로 이해한다. 개별 이성질체의 분리 (예컨대, 키랄 HPLC, 부분입체이성질체 혼합물의 재결정화 등에 의해) 또는 개별 이성질체의 선택적 합성 (예컨대, 거울상이성질체의 선택적 합성 등에 의해)은 당업자에게 널리 공지된 다양한 방법의 적용에 의해 달성된다.

[0555]

적응증 및 예방 및/또는 치료 방법

[0556]

본원에 개시된 PGI₂ 수용체 활성의 조절제에 대한 상기 유익한 용도 이외에도, 본원에 개시된 화합물은 몇몇 추가적 질환 및 장애의 치료, 및 그의 증상의 개선에 유용하다. 그 예는 비제한적으로 다음을 포함한다:

[0557]

1. 폐 동맥 고혈압 (PAH)

[0558]

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

[0559]

본원에 개시된 본 발명의 화합물은 폐 동맥 고혈압 (PAH) 및 그의 증상의 치료에 유용하다. PAH는 폐 동맥 고

혈압의 2003년 세계 보건 기구 (WHO) 임상적 분류에 기재된 하기 형태의 폐 동맥 고혈압을 포함하는 것으로 이해해야 한다: 특발성 PAH (IPAH); 가족성 PAH (FPAH); 다른 상태와 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.

[0560] 특발성 PAH는 미확인된 원인의 PAH를 나타낸다.

[0561] 가족성 PAH는 유전성 전달이 의심되거나 입증된 PAH를 나타낸다.

[0562] 콜라겐 혈관 질환과 연관된 PAH는 경피증과 연관된 PAH, CREST (피부 석회증, 레이노(Raynaud) 현상, 식도 기능 장애, 수지경화증 및 모세혈관확장증) 증후군과 연관된 PAH, 전신 홍반성 루푸스 (SLE)와 연관된 PAH, 류마티스 관절염과 연관된 PAH, 다카야스 동맥염과 연관된 PAH, 다발성근염과 연관된 PAH, 및 피부근염과 연관된 PAH를 포함하는 것으로 이해해야 한다.

[0563] 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.

[0564] 약물 또는 독소와 연관된 PAH는 아미노렉스의 섭취와 연관된 PAH, 펜플루라민 화합물의 섭취와 연관된 PAH (예를 들어, 펜플루라민의 섭취와 연관된 PAH 또는 텍스펜플루라민의 섭취와 연관된 PAH), 특정 독성 오일의 섭취와 연관된 PAH (예를 들어, 평지씨 오일의 섭취와 연관된 PAH), 피롤리지딘 알칼로이드의 섭취와 연관된 PAH (예를 들어, 부쉬 티의 섭취와 연관된 PAH) 및 모노크로탈린의 섭취와 연관된 PAH를 포함하는 것으로 이해해야 한다.

[0565] 다른 것과 연관된 PAH는 갑상선 장애와 연관된 PAH, 글리코겐 축적 질환과 연관된 PAH, 고셔(Gaucher) 질환과 연관된 PAH, 유전성 출혈성 모세혈관확장증과 연관된 PAH, 혈색소병증과 연관된 PAH, 골수증식성 장애와 연관된 PAH, 및 비장절제술과 연관된 PAH를 포함하는 것으로 이해해야 한다.

[0566] 유의한 정맥 또는 모세혈관 개입과 연관된 PAH는 폐 정맥-폐쇄성 질환 (PVOD)과 연관된 PAH 및 폐 모세혈관중증 (PCH)과 연관된 PAH를 포함하는 것으로 이해해야 한다.

[0567] (예를 들어, 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] 참조)

[0568] PAH와 경피증의 연관성 및 PAH에 대한 PGI₂ 수용체의 효능제의 유의한 효과에 대한 증거는 바데쉬 등의 문헌 [Badesch et al., Ann. Intern. Med., 2000, 132:425-434]에 제공되어 있다. PAH와 콜라겐 혈관 질환 혼합 결합 조직 질환 (MCTD), 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 쇼그렌(Sjogren) 증후군 및 CREST 증후군의 연관성 및 PAH에 대한 PGI₂ 수용체의 효능제의 유의한 효과에 대한 증거는 험버트 등의 문헌 [Humbert et al., Eur. Respir. J., 1999, 13:1351-1356]에 제공되어 있다. PAH와 CREST 증후군의 연관성 및 PAH에 대한 PGI₂ 수용체의 효능제의 유의한 효과에 대한 증거는 문헌 [Miwa et al., Int. Heart J., 2007, 48:417-422]에 제공되어 있다. PAH와 SLE의 연관성 및 PAH에 대한 PGI₂ 수용체의 효능제의 유의한 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 유의한 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 유의한 효과에 대한 증거는 문헌 [Rosenzweig et al., Circulation, 1999, 99:1858-1865]에 제공되어 있다. PAH와 펜플루라민 및 텍스펜플루라민, 아노렉시젠의 연관성에 대한 증거는 문헌 [Archer et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1998, 158:1061-1067]에 제공되어 있다. PAH와 유전성 출혈성 모세혈관확장증의 연관성에 대한 증거는 문헌 [McGoon et al., Chest, 2004, 126:14-34]에 제공되어 있다. PAH와 비장절제술의 연관성에 대한 증거는 문헌 [Hoepfer et al., Ann. Intern. Med., 1999, 130:506-509]에 제공되어 있다. PAH와 문맥성 고혈압의 연관성 및 PAH에 대한 PGI₂ 수용체의 효능제의 유의한 효과에 대한 증거는 문헌 [Hoepfer et al., Eur. Respir. J., 2005, 25:502-508]에 제공되어 있다.

[0569] 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.

[0570] 타와라(Tawara) 등은 Rho-키나제, 작은 GTPase Rho의 이펙터의 장기 억제제가 래트에서의 모노크로탈린-유도된

PAH 및 마우스에서의 저산소증-유도된 PAH를 개선하는 것을 증명하였다. 동일한 그룹은 또한 Rho-키나제 억제제 및 BPS를 사용하는 조합 요법이 PAH의 치료에 효과적임을 제안하면서, 프로스타시클린 및 그의 경구 유사체, 베라프로스트 나트륨 (BPS)은 시험관내 Rho-키나제에 대한 직접적 억제 효능이 결핍될 수 있다고 보고했다. 따라서, 수컷 스프라그-돌리 래트는 모노크로탈린 (60 mg/kg)를 s.c. 주사하고 3 주 동안 Rho-키나제 억제제, 파수딜 (30 mg/kg/일), BPS (200 µg/kg/일), 또는 두 약물의 조합을 사용한 치료 하에 또는 치료 없이 유지되었다. 조합 요법은, 각각의 단독요법과 비교하여, 임의의 역효과 없이 PAH, 우심실 비대증 및 폐 중앙 두께에서 현저하게 많은 향상을 나타냈다. (문헌 [Tawara et al., Journal of Cardiovascular Pharmacology (2007), 50(2), 195-200] 참조).

[0571] 본원에 개시된 PGI₂ 수용체 효능제는 단독으로 또는 Rho-키나제 억제제와의 조합으로 폐 동맥 고혈압 (PAH) 및 그의 증상의 치료에 유용하다.

[0572] 효소 트립토판 히드록실라제 (TPH)는 두 공지된 이소형을 갖는다: 말초에서 발현되는 TPH1 및 주로 뇌에서 발현되는 TPH2. 유전학적으로 TPH1 유전자가 결핍된 마우스 ("녹아웃 마우스")는 보고되어 있다. 한 경우에, 마우스는 전통적인 세로토닌성 뇌 영역에서는 정량의 세로토닌을 발현하지만, 말초에서는 세로토닌이 매우 부족한 것으로 보고되어 있다. 문헌 [Walther, D. J., et al., Science 299:76 (2003)]. 또 다른 경우에, 녹아웃 마우스는 말초 세로토닌의 부족으로 인한 이상 심장 활성을 나타낸다. 문헌 [Cote, F., et al., PNAS 100(23):13525-13530 (2003)].

[0573] 최근에, TPH 녹아웃 마우스는 저산소증-유도성 폐 동맥 고혈압 모델에서 연구되었다. 문헌 [Morecroft, I., et al., Hypertension 49:232-236 (2007)]. 이러한 연구의 결과는 TPH1 및 말초 세로토닌이 폐압의 저산소증-유도성 상승 및 저산소증-유도성 폐혈관 리모델링의 진행에 주요 역할을 한다는 것을 시사한다.

[0574] 본원에 개시된 PGI₂ 수용체 효능제는 단독으로 또는 트립토판 히드록실라제 억제제와의 조합으로, 폐 동맥 고혈압 (PAH) 및 그의 증상의 치료에 유용하다.

[0575] 2. 항혈소관 요법 (혈소관 응집과 관련된 상태)

[0576] 항혈소관 작용제 (항혈소관제)는 다양한 상태에 대해 처방된다. 예를 들어, 관상 동맥 질환에서 이들을 사용하여, 폐쇄성 혈전 (예를 들어, 관상 동맥 혈전증) 진행의 위험이 있는 환자에서 심근경색 또는 졸중을 예방하는데 도움이 된다.

[0577] 심근경색 ("MI" 또는 "심장 발작")에서, 심근은 관상 혈관 차단 결과로서 충분한 산소-풍부 혈액을 공급받지 못한다. 항혈소관제를 발작이 진행중일 때나 그 직후에 (바람직하게는 30 분 내에) 복용하면, 심장 손상을 감소시킬 수 있다.

[0578] 일과성 허혈 발작 ("TIA" 또는 "미니-졸중")은 보통 혈전 폐쇄로 인한 동맥을 통한 혈류 감소 때문에 뇌의 산소 유동이 잠시 방해되는 것이다. 항혈소관 약물은 TIA의 예방에 유효한 것으로 확인되었다.

[0579] 협심증은 심장의 일부로의 불충분한 산소-풍부 혈류 (허혈)에 의해 초래되는 일시적인, 종종 재발성인 흉통, 압박 또는 불편함이다. 협심증을 갖는 환자에서, 항혈소관 요법은 협심증의 영향 및 심근경색의 위험을 감소시킬 수 있다.

[0580] 졸중은 보통 혈전에 의한 뇌 혈관의 차단에 의해 충분한 산소-풍부 혈액을 뇌가 공급받지 못하는 사건이다. 고위험 환자에서, 항혈소관제의 규칙적인 복용이 1차 또는 2차 졸중을 초래하는 혈전의 형성을 방지하는 것으로 확인되었다.

[0581] 혈관성형술은 혈전에 의해 폐쇄된 동맥을 개방시키는데 이용되는 카테터 기반 기술이다. 동맥이 개방된 채로 유지하기 위해 이 절차 직후에 스텐팅(stenting)을 수행하건 하지 않건간에, 항혈소관제는 상기 절차(들)에 따른 추가의 혈전 형성의 위험을 감소시킬 수 있다.

[0582] 관상동맥 우회 수술은, 동맥 또는 정맥을 신체의 다른 곳으로부터 취하여, 차단된 관상 동맥에 이식함으로써, 혈액이 차단부를 돌아 다른 경로로 새로 부착된 혈관을 통해 재수송되는 수술적 절차이다. 상기 절차 후, 항혈소관제는 2차 혈전의 위험을 감소시킬 수 있다.

[0583] 심방 세동은 가장 흔한 유형의 지속적인 불규칙한 심장 리듬 (부정맥)이다. 심방 세동은 매년 약 2백만명의 미국인에게서 발병한다. 심방 세동에서, 심방 (심장의 상부 챔버)은 전기 신호를 급속히 발화시켜, 상기 신호를 정상적으로 수축할 때보다 더 빨리 유발시킨다. 그 결과, 비정상적으로 빠르고 매우 불규칙한 심장 박동이 나

탄난다. 심방 세동 에피소드 이후에 항혈소판제를 복용하면, 심장에서 형성되어 뇌로 이동하는 혈전의 위험 (색전증)을 감소시킬 수 있다.

- [0584] PGI2 수용체 효능제가 혈소판 응집을 억제하여, 항혈소판 요법으로서의 잠재적인 치료제일 것이라는 증거가 있다 (예를 들어, 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]).
- [0585] PGI2 수용체 효능제는 예를 들어 파행증 또는 말초 동맥 질환 뿐만 아니라, 심혈관 합병증, 동맥 혈전증, 아테롬성동맥경화증, 세로토닌에 의해 야기된 혈관수축, 허혈-재관류 손상, 및 혈관성형술 또는 스텐트 배치 이후 동맥의 재협착을 치료하는데 사용될 수 있다. (예를 들어, 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, 102(8), 986-93] 참조)
- [0586] PGI2 수용체 효능제는 또한 단독으로 또는 혈전용해 요법, 예를 들어 조직-유형 플라스미노겐 활성화제 (t-PA)와의 조합으로 사용되어, MI 이후 또는 허혈후 심근 기능이상으로부터 심장보호 또는 경피적 관상동맥 개입 동안 허혈성 손상, 예컨대 그로부터 발생된 합병증으로부터의 보호 등을 제공할 수 있다. PGI2 수용체 효능제는 또한 예를 들어 알파-토코페롤 (비타민 E), 에키스타틴 (디스인테그린), 또는 응고항진 상태에서 헤파린과 조합되어 항혈소판 요법에 사용될 수 있다. (예를 들어, 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).
- [0587] 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제는 예를 들어 상기 기재된 것으로 제한되지 않는 적응증에서 응집 혈소판의 혈관수축성 생성물을 길항시킴으로써 항혈소판 요법을 필요로 하는 환자에게 미세순환의 유익한 개선을 제공한다. 따라서, 일부 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, 심근경색, 일과성 허혈 발작, 협심증, 졸중, 심방 세동, 또는 그의 임의의 증상의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 상기 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0588] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 혈관성형술 또는 관상 동맥 우회 수술 환자 또는 심방 세동으로 고통받는 환자에게 혈전 형성의 위험이 존재하는 시간에 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 혈전 형성의 위험을 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0589] 3. 아테롬성동맥경화증
- [0590] 아테롬성동맥경화증은 염증, 지질 축적, 세포 사멸 및 섬유증을 특징으로 하는 복합적 질환이다. 이는 미국을 비롯한 여러 국가에서 주요 사망 원인이다. 본원에 사용된 용어 아테롬성동맥경화증은 평활근 세포 및 지질의 내막에서의 진행성 축적을 일으키는 거대 및 중간 크기의 동맥의 장애를 포함하는 것으로 이해해야 한다.
- [0591] PGI2 수용체의 효능제가 아테롬성동맥경화증, 예컨대 아테롬성혈전증으로부터 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, 102(8), 986-93]).
- [0592] PGI2 수용체 신호전달의 결함이 인간에서 아테롬성혈전증을 가속시키는 것으로 여겨지는 것으로, 즉 PGI2 수용체의 효능제가 인간에서 아테롬성혈전증으로부터의 보호를 부여할 수 있는 것으로 확인되었다 (문헌 [Arehart et al., Circ. Res., 2008, 102(8), 986-93]).
- [0593] 본원에 개시된 본 발명의 화합물은 아테롬성동맥경화증의 치료 및 그의 증상의 치료에 유용하다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 아테롬성동맥경화증의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 아테롬성동맥경화증을 치료하는 방법을 제공한다. 추가의 실시양태에서, 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 아테롬성동맥경화증의 증상의 치료

가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 아테롬성동맥경화증의 증상을 치료하는 방법을 제공한다.

[0594] 4. 천식

[0595] 천식은 기도 호산구증가증, 배상 세포에 의한 점액 생성 증가, 및 기도벽의 구조적 리모델링을 특징으로 하는 림프구-매개 염증성 기도 장애이다. 천식의 유병률은 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]), 감각화 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]). 감각화된 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 Rij et al., J. Exp. Med., 2005, 201:981-991]). 또한, PGI₂ 수용체의 효능제가 인간 폐포 대식세포에 의한 전염증성 시토킨 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, 일부 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.

[0596] 5. 당뇨병-관련 병리

[0597] 고혈당증이 당뇨병 합병증, 예컨대 당뇨병성 말초 신경병증 (DPN), 당뇨병성 신장병증 (DN) 및 당뇨병성 망막병증 (DR)의 발병기전의 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]).

[0598] 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 신장병증의 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 망막병증의 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]).

[0599] 6. 녹내장

[0600] PGI₂ 수용체의 효능제의 국소 투여가 토끼 및 개에서 안압 (IOP)을 감소시킬 수 있으며, 따라서 녹내장의 치료에 유익한 효과를 갖는다는 증거가 호잉(Hoyng) 등에 의해 문헌 [Hoyng et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1987, 28:470-476]에 제공되어 있다.

[0601] 7. 고혈압

[0602] PGI2 수용체의 효능제는 혈관 긴장도의 조절, 혈관 이완, 및 폐 고혈압의 개선에 대한 활성을 갖는 것으로 확인되었다 (예를 들어, 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.

[0603] 8. 항염증 요법

[0604] 항염증제는 다양한 상태를 위해 처방된다. 예를 들어, 염증성 질환에서 이들은 근본적인 유해성을 방해하여 이를 감소시키는데 사용된다. PGI2 수용체 효능제가 염증을 억제하여, 항-염증 요법으로서 잠재적인 치료제일 수 있다는 증거가 있다. PGI2 수용체의 효능제가 전염증성 시토카인 및 케모카인 (인터류킨-12 (IL-12), 종양 괴사 인자- α (TNF- α , IL-1 α , IL-6, 대식세포 염증성 단백질-1알파 (MIP-1 α , 단백질 화학유인물질 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 전염증성 시토카인 (TNF- α , IL-1 β , 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 항-염증성 시토카인 (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 항-염증성 시토카인 (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 아테롬성동맥경화증, 예컨대 아테롬성혈전증으로부터 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, 102(8), 986-993]). 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 류마티스 관절염을 갖는 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]).

[0605] 본원에 개시된 본 발명의 화합물은 염증의 유익한 감소를 제공한다. 본원에 개시된 본 발명의 화합물은 염증성 질환과 연관된 유해한 염증성 반응의 유익한 감소를 제공한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 염증의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 염증을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 IL-12, TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, MIP-1 α 또는 MCP-1 생성의 감소가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 IL-12, TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, MIP-1 α 또는 MCP-1 생성을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 TNF- α 생성의 감소가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 TNF- α 생성을 감소시

키는 방법을 제공한다. 일부 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. 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 염증성 질환과 연관된 유해한 염증 반응의 감소가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 염증성 질환과 연관된 유해한 염증 반응을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 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. 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 건선, 건선성 관절염, 류마티스 관절염, 크론병, 이식 거부반응, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 췌양성 결장염, 허혈-재관류 손상, 재협착, 아테롬성동맥경화증, 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.

[0606] 9. 외상성 뇌 손상

[0607] 뇌 외상 후 프로스타시클린 생성이 증가한다는 것이 공지되었으며, 최근 연구에서, 외상 후 혈류역학 변화 및 뉴런 생존에 대한 프로스타시클린의 중요성이 연구되었다. 제어된 외과 손상 후, 프로스타시클린 수용체-결합 ($IP^{-/-}$) 마우스를 기능적 프로스타시클린 수용체 ($IP^{+/+}$)를 갖는 마우스와 비교하였다. 타박상 부피는 $IP^{+/+}$ 마우스와 비교해서 $IP^{-/-}$ 마우스에서 증가하였다. 외상 3시간 후, 두 그룹의 부상당한 피질에서 외과 혈류가 감소하였고, $IP^{-/-}$ 마우스의 피질의 혈류의 감소는 3 내지 24시간 동안 지속된 반면, $IP^{+/+}$ 마우스에서의 혈류는 24시간 후에 정상치에 접근했다. (예를 들어, 문헌 [Lundblad et al., Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism (2008) 28, 367-376] 참조).

[0608] 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제는 뇌 외상 후 뉴런 생존의 유의한 개선을 제공한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 외상성 뇌 손상의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 외상성 뇌 손상을 치료하는 방법을 제공한다.

[0609] 제약 조성물

[0610] 본 발명의 추가 측면은 본원에서 기재된 바와 같은 하나 이상의 화합물 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태는 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0611] 본 발명의 일부 실시양태는 본원에 개시된 임의의 화합물 실시양태에 따른 하나 이상의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 혼합하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 제조 방법을 포함한다.

[0612] 제제는 임의의 적합한 방법에 의해, 전형적으로 활성 화합물(들)을 액체 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘 다와 필요한 비율로 균일하게 혼합하고, 이어서 필요한 경우 생성된 혼합물을 원하는 형태로 형성함으로써 제조될 수 있다.

[0613] 통상의 부형제, 예컨대 결합제, 충전제, 허용가능한 습윤제, 정제화 윤활제 및 봉해제를 경구 투여용 정제 및 캡슐로 사용할 수 있다. 경구 투여용 액체 제제는 용액, 에멀전, 수성 또는 유성 현탁액, 및 시럽의 형태일 수 있다. 별법으로, 경구 제제는 사용 전에 물 또는 또 다른 적합한 액체 비히클과 재구성될 수 있는 건조 분말의 형태일 수 있다. 추가의 첨가제, 예컨대 현탁화제 또는 유화제, 비-수성 비히클 (식용 오일 포함), 보존제, 및 향미제 및 착색제를 액체 제제에 첨가할 수 있다. 비경구 투여 형태는, 본 발명의 화합물을 적합한 액체 비히클 중에 용해시키고, 상기 용액을 여과 멸균시킨 후에 적절한 마이알 또는 앰플을 채우고 밀봉함으로써 제조될 수 있다. 투여 형태를 제조하기 위해 당업계에 공지된 많은 적절한 방법의 몇몇 예가 존재한다.

[0614] 본 발명의 화합물은 당업자들에게 공지된 기술을 이용하여 제약 조성물로 제제화될 수 있다. 본원에 언급된 것 이외의 적합한 제약상 허용되는 담체는 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 문헌 [Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro et al. 1.)]을 참조한다.

- [0615] 예방 또는 치료에서의 용도를 위해, 본 발명의 화합물이 별법의 용도에서 원료 화학물질 또는 순수한 화학물질로서 투여될 수 있는 것이 가능하지만, 본 발명의 화합물 또는 활성 성분이 제약상 허용되는 담체를 더 포함하는 제약 제제 또는 조성물로서 존재하는 것이 바람직하다.
- [0616] 제약 제제는 경구, 직장, 비내, 국소 (협측 및 설하 포함), 질 또는 비경구 (근육내, 피하 및 정맥내 포함) 투여에 적합하거나, 또는 흡입, 취입에 의한 또는 경피 패치에 의한 투여에 적합한 형태로 포함한다. 경피 패치는 약물을 최소 분해시키는 효과적인 방식으로 흡수되는 약물을 제시함으로써 약물을 제어된 속도로 분배한다. 전형적으로, 경피 패치는 불침투성 후면층, 단일 감압성 점착제, 및 방출 라인을 갖는 제거가능한 보호층을 포함한다. 통상의 당업자는 당업자의 필요에 따라 목적하는 효율적인 경피 패치를 제조하기 위한 적합한 기술을 이해하고 인지할 것이다.
- [0617] 따라서, 본 발명의 화합물은 통상의 아주반트, 담체, 또는 희석제와 함께 제약 제제 및 그의 단위 투여량의 형태에 첨가될 수 있으며, 이러한 형태는 고체, 예컨대 정제 또는 충전된 캡슐, 또는 액체, 예컨대 용액, 현탁액, 에멀전, 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. 상기 제약 조성물 및 그의 단위 투여 형태는 추가의 활성 화합물 또는 성분을 함유한 또는 함유하지 않은 통상의 비율의 통상의 성분을 포함할 수 있고, 이러한 단위 투여 형태는 사용되는 의도된 일일 투여량 범위에 해당하는 임의의 적합한 유효량의 활성 성분을 함유할 수 있다.
- [0618] 경구 투여를 위해, 제약 조성물은, 예를 들어, 정제, 캡슐, 현탁액 또는 액체의 형태일 수 있다. 바람직하게는, 제약 조성물은 특정량의 활성 성분을 함유한 투여 단위의 형태로 제조된다. 이러한 투여 단위의 예는 통상의 첨가제, 예컨대 락토스, 만니톨, 옥수수 전분 또는 감자 전분; 결합제, 예컨대 결정질 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 봉해제, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분 또는 나트륨 카르복시메틸-셀룰로스; 및 윤활제, 예컨대 활석 또는 스테아르산마그네슘을 갖는 캡슐, 정제, 산제, 과립 또는 현탁액이다. 활성 성분은 또한 조성물로서 주사에 의해 투여될 수 있고, 여기서, 예를 들어 염수, 텍스트로스 또는 물이 적합한 제약상 허용되는 담체로서 사용될 수 있다.
- [0619] 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"과 관련하여 규정되며, 일반적으로 제약적 이익을 제공하지 않는 것으로 인식되는 "불활성 성분"과는 대조적으로 주요 약리 효과를 제공하는 제약 조성물의 성분을 의미하는 것으로 의도된다.
- [0620] 본 발명의 화합물을 사용할 경우 용량은 광범위한 제한 내에서 통상적으로 전문의에게 공지된 바와 같이 달라질 수 있으며, 이는 각각의 개별 사례에서 개별 상태에 맞게 조정된다. 이것은, 예를 들어, 치료하고자 하는 질병의 본질 및 중증도에 따라, 환자의 상태에 따라, 사용되는 화합물에 따라, 또는 급성 또는 만성 질환 상태가 치료되는지 또는 예방이 수행되는지에 따라, 또는 본 발명의 화합물 이외에도 추가의 활성 화합물이 투여되는지에 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 용량, 예를 들어 2, 3 또는 4회 용량은, 특히 상대적으로 대량이 필요할 것으로 여겨지는 경우, 하루 동안 투여될 수 있다. 개체에 따라, 및 환자의 의사 또는 간병인이 적절한 것으로 생각하면, 본원에 기재된 용량보다 많거나 적게 벗어날 필요가 있을 수 있다.
- [0621] 치료에 사용하기 위해 필요한 활성 성분, 또는 그의 활성 염 또는 유도체의 양은 선택된 특정한 염 뿐만 아니라, 투여 경로, 치료할 상태의 특징 및 환자의 연령 및 상태에 따라 달라질 것이며, 궁극적으로 의사 또는 임상사의 판단하에 있을 것이다. 일반적으로, 당업자는 모델 시스템, 전형적으로는 동물 모델에서 수득한 생체 내 데이터를 또 다른 것, 예컨대 인간에게 외삽하는 방법을 이해한다. 일부 상황에서, 이러한 추정은 단지 포유동물, 바람직하게는 인간과 같은 또 다른 모델에 필적하는 동물 모델의 체중을 기준으로 할 수 있지만, 보다 빈번하게는, 이러한 추정은 단순히 체중만을 기준으로 하지 않으며, 다양한 인자를 기준으로 한다. 대표적인 인자로는 환자의 유형, 연령, 체중, 성별, 식사 및 의학적 상태, 질환의 중증도, 투여 경로, 약리학적 고려사항, 예컨대 사용되는 특정 화합물의 활성, 효능, 약동학 및 독성학 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 투약 요법은 상기 인용된 다양한 인자에 따라 선택된다. 따라서, 실제

투약 요법은 광범위하게 달라질 수 있으며, 따라서 바람직한 투약 요법으로부터 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.

[0622] 편리하게는, 원하는 용량은 단일 용량으로, 또는 적절한 간격, 예를 들어 1일 당 2회, 3회, 4회 또는 이를 초과하는 하위-용량으로 투여되는 분할 용량으로 제시될 수 있다. 하위-용량 자체는 추가로, 예를 들어 다수의 불연속적인 길게 간격이 있는 투여로 더 분할될 수 있다. 일일 용량은, 특히 상대적으로 대량을 투여하는 경우, 적절하다면 수회, 예를 들어 2회, 3회 또는 4회 부분 투여로 분할될 수 있다. 적절한 경우, 개체의 거동에 따라, 표시된 일일 용량보다 많거나 적게 벗어날 필요가 있을 수 있다.

[0623] 본 발명의 화합물은 매우 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.

[0624] 본 발명의 화합물로부터 제약 조성물을 제조하기 위해, 적합한 제약상 허용되는 담체는 고체, 액체 또는 이들의 혼합물로 선택될 수 있다. 고체 형태 제제는 산제, 정제, 환제, 캡슐, 카세, 좌제 및 분산성 과립을 포함한다. 고체 담체는 희석제, 향미제, 가용화제, 윤활제, 현탁화제, 결합제, 보존제, 정제 방해제, 또는 캡슐화 물질로도 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다.

[0625] 산제에서, 담체는 미분된 활성 성분과의 혼합물 중에 있는 미분된 고체이다.

[0626] 정제에서, 활성 성분을 필요한 결합 능력을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합하고, 목적하는 형태 및 크기로 압축한다.

[0627] 산제 및 정제는 다양한 백분율 양의 활성 화합물을 함유할 수 있다. 산제 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. 산제 및 정제를 위한 적합한 담체는 탄산마그네슘, 스테아르산마그네슘, 활석, 당, 락토스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등이다. 용어 "제제"는 캡슐을 제공하는 담체로서의 캡슐화 물질과 활성 화합물의 제제를 포함하며, 여기서 담체를 함유한 또는 함유하지 않은 활성 성분은 담체에 의해 둘러싸여 있고, 따라서 담체와 연합되어 있다. 유사하게, 카세 및 로젠지가 포함된다. 정제, 산제, 캡슐, 환제, 카세 및 로젠지는 경구 투여에 적합한 고체 형태로 사용될 수 있다.

[0628] 좌제를 제조하기 위해, 저융점 왁스, 예컨대 지방산 글리세리드 또는 코코아 버터의 혼합물을 먼저 용융시키고, 거기에 활성 성분을 교반에 의해 균일하게 분산시킨다. 그 다음, 용융된 균질 혼합물을 통상의 크기의 주형에 붓고 냉각시킴으로서 고체화시킨다.

[0629] 질 투여에 적합한 제제는 활성 성분 이외에도 당업계에 적절한 것으로 공지된 담체를 함유한 페사리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 발포체 또는 스프레이로서 존재할 수 있다.

[0630] 액체 형태 제제는 용액, 현탁액 및 에멀전, 예를 들어, 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액을 포함한다. 예를 들어, 비경구 주사 액체 제제는 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액 중의 용액으로서 제제화될 수 있다. 주사가 가능한 제제, 예를 들어, 주사가 가능한 수성 또는 유성 멸균 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 당업계에 공지된 바에 따라 제제화될 수 있다. 주사가 가능한 멸균 제제는 또한 비경구로 허용되는 비독성 희석제 또는 용매, 예를 들어, 1,3-부탄디올 중 용액로서의 주사가 가능한 멸균 용액 또는 현탁액일 수 있다. 특히, 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 또한, 멸균 고정유가 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 상기 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 배합 고정유가 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예컨대 올레산은 주사제의 제조에서의 용도를 갖는다.

[0631] 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 (예를 들어, 주사, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한) 비경구 투여를 위해 제제화될 수 있고, 앰플, 미리 채워진 주사기, 적은 부피 주입에서의 단위 투여 형태, 또는 첨가된 보존제를 함유한 다중-투여 용기로 존재할 수 있다. 제약 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있고, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 형태화제를 함유할 수 있다. 별법으로, 활성 성분은 멸균 고체의 무균 단리 또는 용액으로부터의 동결건조에 의해 얻어진 분말 형태일 수 있고, 사용 전에, 적합한 비히클, 예를 들어 멸균 발열원 무함유수로 구성한다.

[0632] 경구 사용에 적합한 수성 제제는 물 중에 활성 성분을 용해시키거나 현탁시키고 필요에 따라 적합한 착색제, 향

미제, 안정화제 및 증점제를 첨가함으로써 제조될 수 있다.

- [0633] 경구 사용에 적합한 수성 현탁액은 미분된 활성 성분을 점성 물질, 예컨대 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 또는 기타 공지되어 있는 현탁화제와 함께 물 중에 분산시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0634] 또한, 사용 직전에 경구 투여를 위한 액체 형태 제제로 전환되는 것으로 의도되는 고체 형태 제제가 포함된다. 이러한 액체 형태는, 용액, 현탁액 및 에멀전을 포함한다. 이들 제제는 활성 성분 이외에도 착색제, 향미제, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.
- [0635] 표피로의 국소 투여를 위해, 본 발명에 따른 화합물은 연고, 크림 또는 로션으로서, 또는 경피 패치로서 제제화될 수 있다.
- [0636] 연고 및 크림은, 예를 들어, 적합한 증점제 및/또는 겔화제가 첨가된 수성 또는 유성 베이스와 함께 제제화될 수 있다. 로션은 수성 또는 유성 베이스와 함께 제제화될 수 있고, 일반적으로 하나 이상의 유화제, 안정화제, 분산제, 현탁화제, 증점제 또는 착색제를 함유할 것이다.
- [0637] 구강으로의 국소 투여에 적합한 제형은 향미 베이스, 보통 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 중에 활성제를 포함하는 로젠지; 비활성 베이스, 예컨대 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아 중에 활성 성분을 포함하는 파스틸; 및 적합한 액체 담체 중에 활성 성분을 포함하는 구강세척제가 있다.
- [0638] 용액 또는 현탁액은 통상의 수단, 예를 들어 점적기, 피펫 또는 스프레이를 사용하여 비강에 직접 적용된다. 제제는 단일 또는 다중-투여 형태로 제공될 수 있다. 점적기 또는 피펫의 다중 투여 형태에서, 이것은 용액 또는 현탁액의 적절한 소정 부피를 환자에게 투여함으로써 달성될 수 있다. 스프레이의 경우에, 이것은 예를 들어 계량 원자화 스프레이 펌프에 의해 달성될 수 있다.
- [0639] 기도로의 투여는 또한 에어로졸 제제에 의해 달성될 수 있고, 여기서 활성 성분은 적합한 추진체를 함유한 가압 팩으로 제공된다. 본 발명의 화합물 또는 그를 포함하는 제약 조성물이 에어로졸로서, 예를 들어 비강 에어로졸로서 또는 흡입에 의해 투여되는 경우, 이는 예를 들어 스프레이, 네블라이저, 펌프 네블라이저, 흡입 장치, 계량식 흡입기 또는 건조 분말 흡입기를 이용하여 수행될 수 있다. 에어로졸로서의 본 발명의 화합물의 투여를 위한 제약 형태는 당업자에게 공지된 과정에 의해 제조될 수 있다. 그의 제조를 위해, 예를 들어 물, 물/알코올 혼합물 또는 적합한 염수 용액 중 본 발명의 화합물의 용액 또는 분산액을 통상적인 첨가제, 예를 들어 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률 증가를 위한 흡수 인핸서, 가용화제, 분산제 등, 및 적절한 경우 통상의 추진제, 예를 들어 이산화탄소, CFC, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 또는 디클로로테트라플루오로에탄 등과 함께 사용할 수 있다. 에어로졸은 편리하게는 계면활성제, 예컨대 레시틴을 함유할 수 있다. 약물의 용량은 계량 밸브의 제공에 의해 제어될 수 있다.
- [0640] 비내 제제를 비롯한, 기도로의 투여를 위해 의도된 제제에서, 화합물은 일반적으로 작은 입자 크기, 예를 들어 대략 10 마이크로미터 이하의 입자 크기를 가질 것이다. 이러한 입자 크기는 당업계에 공지된 수단, 예를 들어 미세화에 의해 얻어질 수 있다. 목적하는 경우, 활성 성분의 지속 방출을 제공하기 위해 적용되는 제제가 사용될 수 있다.
- [0641] 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 흡입기에 의해 투여될 수 있는 단위 투여 형태로, 예를 들어 캡슐 또는 카트리지, 예를 들어 젤라틴, 또는 블리스터 팩으로 제시될 수 있다.
- [0642] 제약 제제는 바람직하게는 단위 투여 형태이다. 이러한 형태에서, 제제는 적절한 양의 활성 성분을 함유한 단위 용량으로 하위분할된다. 단위 투여 형태는 패키징된 제제일 수 있고, 상기 패키지는 분리된 양의 제제, 예컨대 패킷된 정제, 캡슐, 및 바이알 또는 앰플 내 산제를 함유한다. 또한, 단위 투여 형태는 캡슐, 정제, 카세트 또는 로젠지 자체일 수 있거나, 또는 이것은 적절한 수의 임의의 포장된 형태일 수 있다.
- [0643] 경구 투여를 위한 정제 또는 캡슐, 및 정맥내 투여를 위한 액체가 바람직한 조성물이다.
- [0644] 본 발명에 따른 화합물은 임의로는 무기 및 유기 산을 비롯한 제약상 허용되는 비-독성 산으로부터 제조된 제약상 허용되는 산 부가염을 비롯한 제약상 허용되는 염으로서 존재할 수 있다. 대표적인 산에는 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포르술폰산, 시트르산, 에텐술폰산, 디클로로아세트산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 히프루산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술폰산, 뮤신산, 질산, 옥

살산, 파모산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, 옥살산, p-톨루엔술포산 등이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 카르복실산 관능기를 함유하는 본 발명의 특정 화합물은 임의로 비-독성의 제약상 허용되는 금속 양이온, 및 유기 염기로부터 유래된 양이온을 함유하는 제약상 허용되는 염으로서 존재할 수 있다. 대표적인 금속에는 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 등이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 금속은 나트륨이 있다. 대표적인 유기 염기에는 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-펜타올), 프로카인 (2-(디에틸아미노)에틸 4-아미노벤조에이트), 등이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 특정 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.

[0645] 산 부가염은 화합물 합성의 직접적인 생성물로서 수득될 수 있다. 별법으로, 유리 염기는 용매를 증발시키거나 또는 다르게는 염 및 용매를 분리함으로써 단리되는 염 및 적절한 산을 함유한 적합한 용매 중에 용해될 수 있다. 본 발명의 화합물은 당업자에게 공지된 방법을 이용하여 표준 저분자량 용매와 용매화물을 형성할 수 있다.

[0646] 본 발명의 화합물은 "전구약물"로 전환될 수 있다. 용어 "전구약물"은 당업계에 공지된 특정한 화학적 기로 변형된 화합물을 나타내며, 개체에게 투여시, 이들 기는 생체내변환을 거쳐 모 화합물을 제공한다. 따라서, 전구약물은 일시적인 방식으로 사용되는 하나 이상의 특수화된 비-독성 보호기를 함유하여 화합물의 성질을 변경시키거나 제거하는 본 발명의 화합물로서 여겨질 수 있다. 일반적인 측면에서, "전구약물" 접근법은 경구 흡수를 용이하게 하기 위해 활용된다. 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] (이들 두 문헌은 그의 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 제공되어 있다.

[0647] 본 발명의 일부 실시양태는 본원에 개시된 임의의 화합물 실시양태에 따른 하나 이상의 화합물을 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 공지된 제약 작용제 및 제약상 허용되는 담체와 혼합하는 것을 포함하는 "조합-요법"을 위한 제약 조성물의 제조 방법을 포함한다.

[0648] PGI2 수용체 조절제를 제약 조성물에서 활성 성분으로 사용하는 경우, 이들이 인간에서 뿐만 아니라 다른 비-인간 포유동물에서의 사용하는 것을 의도함을 주목한다. 실제로, 동물 건강 관리 분야에서는 최근, 반려 동물 (예를 들어, 고양이, 개 등) 및 가축 (예를 들어, 소, 닭, 어류 등)에서의 PGI2-연관 질환 또는 장애의 치료를 위해 PGI2 수용체 조절제와 같은 활성제의 사용이 고려되어야 하는 것으로 진전되었다. 당업자라면 이러한 셋팅에서 상기 화합물의 유용성을 이해하리라는 것으로 쉽게 알 수 있다.

[0649] 수화물 및 용매화물

[0650] 어구 "제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물"이 본원의 특정 화학식에 대한 참조로 사용되는 경우, 이는 특정 화학식의 화합물의 용매화물 및/또는 수화물, 특정 화학식의 화합물의 제약상 허용되는 염, 뿐만 아니라 특정 화학식의 화합물의 제약상 허용되는 염의 용매화물 및/또는 수화물을 포함하도록 의도되는 것으로 이해된다.

[0651] 본 발명의 화합물은 매우 다양한 경구 및 비경구 투여 형태로 투여될 수 있다. 하기 투여 형태가 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 용매화물 또는 수화물을 활성 성분으로서 포함할 수 있다는 것이 당업자에게 명백하다. 추가로, 본 발명의 화합물 및 그의 염의 다양한 수화물 및 용매화물은 제약 조성물의 제조에서 중간체로서 사용되는 것으로 밝혀질 것이다. 본원에 언급된 것 이외의 적합한 수화물 및 용매화물을 제조 및 확인하기 위한 전형적인 절차가 당업자에게 공지되어 있고; 예를 들어, 문헌 [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]의 페이지 202-209를 참조하며, 그의 전문은 본원에 참고로 포함된다. 따라서, 본 발명의 한 측면은 본원에서 기재된 바와 같은 화학식 Ia의 화합물의 수화물 및 용매화물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 이들은 당업계에 공지된 방법, 예컨대 열중량 분석 (TGA), TGA-질량 분광분석법, TGA-적외선 분광분석법, 분말 X-선 회절 (XRPD), 칼 피서 적정법, 고분해능 X-선 회절 등에 의해 단리되고 특정화될 수 있다. 용매화물 및 수화물을 확인하기 위한 빠르고 효과적인 서비스를 정기적 체제로 제공하는 여러 업체가 있다. 상기 서비스를 제공하는 회사의 예에는 윌밍턴 파마테크(Wilmington PharmaTech)(델라웨어주 윌밍턴 소재), 아반티움 테크놀로지스(Avantium Technologies)(암스테르담 소재) 및 애플루이트(Aptuit)(미국 코네티컷주 그리니치 소재)가

포함된다.

[0652] 기타 유용성

[0653] 본 발명의 또 다른 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.

[0654] 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 방사성핵종에는 ^2H (또한 중수소의 경우 D로 기재됨), ^3H (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}I 가 포함되나, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 방사선-표지된 화합물에 도입되는 방사성 핵종은 상기 방사선-표지된 화합물의 구체적인 적용에 따라 좌우될 것이다. 예를 들어, 시험관내 PGI2 수용체 표지화 및 경쟁 검정의 경우, 일반적으로 ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I 또는 ^{35}S 를 도입한 화합물이 가장 유용할 것이다. 방사능-영상화 적용을 위해서는, ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br 또는 ^{77}Br 이 일반적으로 가장 유용할 것이다.

[0655] "방사선-표지된" 또는 "표지된 화합물"은 하나 이상의 방사성 핵종이 도입된 화학식 화학식 Ia, Ic, Ie, Ig 또는 Ii의 화합물이며, 일부 실시양태에서 방사성 핵종은 ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S 및 ^{82}Br 로 이루어진 군으로부터 선택되는 것으로 이해한다.

[0656] 특정 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 검정에서 유용하다. 일부 실시양태에서, 방사성핵종 ^3H 및/또는 ^{14}C 동위원소는 이러한 연구에서 유용하다. 추가로, 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소 (즉, ^2H)로의 치환은 더 큰 대사 안정성으로 인한 특정 치료 이점 (예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 투여량 요건의 감소)을 제공할 수 있고, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 본 발명의 동위원소로 표지된 화합물은 일반적으로 이후 도면 및 실시예에 개시된 것과 유사한 하기 절차에 의해 동위원소 표지되지 않은 시약을 동위원소로 표지된 시약으로 치환시킴으로써 제조될 수 있다. 유용한 기타 합성 방법은 하기에 논의된다. 게다가, 본 발명의 화합물에 제시된 모든 원자는 이러한 원자의 가장 흔히 나타나는 동위원소이거나, 또는 보기드론 방사선-동위원소 또는 비-방사선활성 동위원소일 수 있음을 이해해야 한다.

[0657] 방사성-동위원소를 유기 화합물 내로 혼입하는 합성 방법은 본 발명의 화합물에 적용가능하고 당업계에 공지되어 있다. 이들 합성 방법, 예를 들어 표적 분자에 활성 수준의 삼중수소를 도입하는 방법은 다음과 같다:

[0658] A. 삼중수소 기체를 사용한 촉매적 환원: 이 절차는 보통 높은 특이적 활성 생성물을 수득하고, 할로젠화 또는 불포화 전구체를 필요로 한다.

[0659] B. 수소화붕소나트륨 [^3H]을 사용한 환원: 이 절차는 다소 저렴하고, 알데히드, 케톤, 락톤, 에스테르 등과 같은 환원성 관능기를 함유하는 전구체를 필요로 한다.

[0660] C. 수소화알루미늄리튬 [^3H]을 사용한 환원: 이 절차는 거의 이론상의 특이적 활성으로 생성물을 제공한다. 이는 또한 알데히드, 케톤, 락톤, 에스테르 등과 같은 환원성 관능기를 함유하는 전구체를 필요로 한다.

[0661] D. 삼중수소 기체 노출 표지: 이 절차는 적합한 촉매의 존재 하에 삼중수소 기체에 대해 교환가능한 양성자를 함유하는 전구체를 노출시키는 것을 포함한다.

[0662] E. 메틸 요오다이드 [^3H]를 사용한 N-메틸화: 이 절차는 보통 적절한 전구체를 높은 특이적 활성 요오드화메틸 (^3H)로 처리함으로써 O-메틸 또는 N-메틸 (^3H) 생성물을 제조하는데 사용된다. 이 방법은 일반적으로 보다 높은 특이적 활성, 예를 들어, 약 70 내지 90 Ci/mmol을 위해 허용된다.

[0663] 활성 수준의 ^{125}I 를 표적 분자에 혼입하는 합성 방법은 다음을 포함한다:

[0664] A. 샌드마이어(Sandmeyer) 및 유사 반응: 이 절차는 아릴 아민 또는 헤테로아릴 아민을 디아조늄 염, 예컨대 디

아조늄 테트라플루오로보레이트 염으로 변형시키고, 후속적으로 Na^{125}I 를 사용하여 ^{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.

[0665] B. 페놀의 오르토 ^{125}I 요오드화: 이 절차는 문헌 [Collier, T. L. and co-workers in J. Labelled Compd. Radiopharm., 1999, 42, S264-S266]에 보고된 바와 같이 페놀의 오르토 위치에 ^{125}I 이 혼입되도록 한다.

[0666] C. ^{125}I 를 사용한 아릴 및 헤테로아릴 브로마이드 교환: 이 방법은 일반적으로 2 단계 방법이다. 제1 단계는, 트리-알킬주석할라이드 또는 헥사알킬이주석 [예를 들어, $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$]의 존재 하에, 예를 들어, Pd 촉매화 반응 [즉, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$]을 이용하여 또는 아릴 또는 헤테로아릴 리튬을 통해 아릴 또는 헤테로아릴 브로마이드를 상응하는 트리-알킬 주석 중간체로 전환시키는 것이다. 대표적인 방법은 문헌 [Le Bas, M.-D. and co-workers in J. Labelled Compd. Radiopharm. 2001, 44, S280-S282]에 보고된 바 있다.

[0667] 화학식 Ia의 방사선표지된 PGI2 수용체 화합물은 화합물의 확인/평가를 위한 스크리닝 검정에 사용될 수 있다. 일반적으로, 새로 합성되거나 확인된 화합물 (즉, 시험 화합물)은 "화학식 Ia의 방사선-표지된 화합물"의 PGI2 수용체로의 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.

[0668] 본 발명의 표지 화합물은 PGI2 수용체에 결합한다. 한 실시양태에서, 표지 화합물의 IC_{50} 은 약 500 μM 미만이고, 또 다른 실시양태에서 표지 화합물의 IC_{50} 은 약 100 μM 미만이고, 또 다른 실시양태에서 표지 화합물의 IC_{50} 은 약 10 μM 미만이고, 또 다른 실시양태에서 표지 화합물의 IC_{50} 은 약 1 μM 미만이고, 또 다른 실시양태에서 표지 억제제의 IC_{50} 은 약 0.1 μM 미만이다.

[0669] 개시된 수용체 및 방법의 다른 용도는 특히 본 개시내용을 고찰함으로써 당업자에게 명백해질 것이다.

[0670] 인지될 것과 같이, 본 발명의 방법의 단계는 임의의 특정 횟수 또는 임의의 특정 순서로 수행될 필요가 없다. 추가의 목적, 이점 및 본 발명의 신규 특징은 하기하는 실시예의 실험에 따라 당업자들에게 명백할 것이고, 이것은 예시적인 것으로 의도되지만, 제한을 의도하지는 않는다.

[0671] <실시예>

[0672] 실시예 1: 본 발명의 화합물의 합성.

[0673] 본 발명의 화합물에 대한 예시적인 합성은 도 3 내지 9에 도시되어 있으며, 여기서 기호들은 본 개시내용 전반에 걸쳐 사용된 것과 동일한 정의를 갖는다.

[0674] 본 발명의 화합물 및 그의 합성은 추가로 하기 실시예에 의해 설명된다. 하기 실시예는 본 발명을 추가 정의하기 위해 제공되지만, 본 발명은 이들 실시예의 상세사항에 제한되지는 않는다. 본원에서 상기 및 하기에 기재된 화합물은 CS 캠프로우 울트라 (CS ChemDraw Ultra) 버전 7.0.1, 오토놈(AutoNom) 버전 2.2, 또는 씨에스 캠프로우 울트라 버전 9.0.7에 따라 명명되었다. 특정 경우에 일반명이 사용되고, 이러한 일반명이 당업자들에게 의해 인지될 것으로 이해된다.

[0675] 화학: 양성자 핵 자기 공명 (^1H NMR) 스펙트럼은 QNP (Quad Nucleus Probe) 또는 BBI (Broad Band Inverse) 및 z-구배가 장착된 브루커 어밴스(Bruker Avance)-400 상에서 기록하였다. 화학적 이동은 기준으로서 사용된 잔류 용매 신호에 대해 백만 당 부 (ppm)로 나타났다. 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. 마이크로파 조사는 스미쓰 신티사이저(Smith Synthesizer)TM 또는 엠리스 옵티마이저(Emrys Optimizer)TM (바이오타지(Biotage))를 이용하여 수행하였다. 박층 크로마토그래피 (TLC)는 실리카 겔 60 F₂₅₄ (머크(Merck)) 상에서 수행하고, 정제용 박층 크로마토그래피 (정제용 TLC)는 PK6F 실리카 겔 60A 1 mm 플레이트 (와트만(Whatman)) 상에서 수행하고, 칼럼 크로마토그래피는 규조토 60, 0.063-0.200 mm (머크)을 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 수행하였다. 증발을 감압 하에 뷔치(Buechi) 회전 증발기 상에서 수행하였다.

[0676] LCMS 분광법: 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, 럽 사이언티픽(Leap Scientific); 질량 분석계: 터보 이온 스프레이 공급원을 갖는 API 150EX, AB/MDS Sciex; 소프트웨어: 애널리스트(Analyst) 1.2.

[0677] 실시예 1.1: *t*-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[0678] 단계 A: (1s,4s)-디에틸 시클로헥산-1,4-디카르복실레이트의 제조.

[0679] 에탄올 (150 mL) 중 (1s,4s)-시클로헥산-1,4-디카르복실산 (25 g, 145 mmol)의 용액에 진한 H₂SO₄ (1 mL)을 첨가하였다. 반응물을 16 시간 동안 환류하고, 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 및 포화 NaHCO₃로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 표제 화합물을 무색 오일 (30.5 g)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.25 (t, *J* = 7.14 Hz, 6H), 1.64-1.70 (m, 4H), 1.87-1.92 (m, 4H), 2.44-2.46 (m, 2H), 4.11-1.46 (사중선, *J* = 7.12 Hz, 4H).

[0680]

[0681] 단계 B: (1s,4s)-시클로헥산-1,4-디일디메탄올의 제조.

[0682] THF (500 mL) 중 (1s,4s)-디에틸 시클로헥산-1,4-디카르복실레이트 (13.0 g, 56.9 mmol)의 용액에 수소화알루미늄리튬 (4.54 g, 120 mmol)을 0°C에서 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 그 온도에서 2 시간 동안 교반하고, 차가운 물로 켄칭하고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 무색 오일 (8.2 g)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27-1.42 (m, 8H), 1.46-1.54 (m, 2H), 3.26-3.31 (m, 4H), 4.27-4.30 (t, *J* = 5.31 Hz, 2H).

[0683]

[0684] 단계 C: *tert*-부틸 2-(((1s,4s)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메톡시) 아세테이트의 제조.

[0685] 톨루엔 (200 mL) 중 (1s,4s)-시클로헥산-1,4-디일디메탄올 (18.2 g, 126 mmol)의 용액에 실온에서 NaOH (50% 수성, 60 mL) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드 (2.331 g, 6.31 mmol)에 이어서 *tert*-부틸-2-브로모아세테이트 (20.50 mL, 139 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 격렬히 교반하고, 에틸 아세테이트 및 물로 희석하였다. 분리한 후, 수성 층을 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (13.5 g)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35-1.47 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.50-1.60 (m, 4H), 1.63-1.74 (m, 1H), 1.79-1.92 (m, 1H), 3.42 (d, *J* = 6.95 Hz, 2H), 3.55 (d, *J* = 6.82 Hz, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.94 (s, 2H).

[0686]

[0687] 단계 D: *tert*-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[0688] 디클로로메탄 (150 mL) 중 *tert*-부틸 2-(((1s,4s)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (12.0 g, 46.4 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (4.70 g, 46.4 mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (0.567 g, 4.64 mmol)에 이어서 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 (8.86 g, 46.4 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc/H₂O로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 연한 액체 (9.5 g)로서 수득하였다.

LCMS *m/z* = 413.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.28-1.43 (m, 4H), 1.46-1.48 (m, 9H), 1.49-1.56 (m, 4H), 1.76-1.91 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.36 (d, *J* = 6.95 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 7.05 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.46 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H).

[0689]

[0690] 실시예 1.2: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 95)의 제조.

[0691] 단계 A: 4-(3-클로로페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸의 제조

[0692] 무수 THF (10 mL) 중 2-(3-클로로페닐)-1-페닐에탄논 (5 g, 21.67 mmol)의 용액에 THF 중 1.0 M KO-t-Bu의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15 분 동안 교반한 다음, CS₂ (1.782 g, 23.41 mmol)을 첨가하였다. 10 분 후, 요오도메탄 (6.77 g, 47.7 mmol)을 첨가하고, 반응물을 4 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 10% 에틸 아세테이트로 연화처리하였다. 고체를 에탄올에 현탁시키고, 히드라진 수화물 (5.43 g, 108 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응물을 4 시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 / 헥산으로 연화처리하여 표제 화합물을 백색 고체 (4.9 g)로서 수득하였다.

[0693] LCMS m/z = 301.1 [M+H]⁺.

[0694] 단계 B: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[0695] DMF (2 mL) 중 4-(3-클로로페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸 (4.98 g, 16.62 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (0.399 g, 16.62 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (6.86 g, 16.62 mmol)를 첨가하고, 40℃로 가온하였다. 12 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 4.0 M HCl로 8 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (3.89 g)을 수득하였다.

[0696] LCMS m/z = 486.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.31-1.50 (m, 8H), 1.74 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.25-7.51 (m, 9H).

[0697] 실시예 1.3: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3,4-디플루오로페닐)-5-에톡시-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 80)의 제조.

[0698] 단계 A: 3-페닐-1H-피라졸-5(4H)-온의 제조.

[0699] 에탄올 (100 mL) 중 프로필 3-옥소-3-페닐프로파노에이트 (10 g, 48.5 mmol)의 용액에 실온에서 히드라진 수화물 (9.71 g, 194 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80℃로 2 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 20% 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화하여 표제 화합물 (6.58 g)을 수득하였다.

[0700] LCMS m/z = 161.08 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm, 2.32 (br, 2H), 7.32-7.78 (m, 5H), 12.1 (s, 1H).

[0701] 단계 B: 5-에톡시-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

[0702] N-메틸모르폴린 (7 mL) 중 3-페닐-1H-피라졸-5(4H)-온 (1.0 g, 6.24 mmol), 에탄올 (0.288 g, 6.24 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.638 g, 6.24 mmol)의 용액에 디에틸아조 디카복실레이트 (0.988 mL, 6.24 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.89 g)을 수득하였다.

[0703] LCMS m/z = 189.19 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32 (t, *J* = 4.2 Hz, 3H), 4.32 (q, *J* = 4.2 Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 7.41-7.94 (m, 5H), 11.3 (s, 1H).

[0704] 단계 C: 4-브로모-5-에톡시-3-페닐-1H-피라졸의 제조

[0705] 디클로로메탄 (20 mL) 중 5-에톡시-3-페닐-1H-피라졸 (1.0 g, 5.31 mmol)의 용액에 브롬 (0.849 g, 5.31 mmol)을 실온에서 적가하였다. 반응물을 2 시간 동안 교반하고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 10% 에틸 아세테이트/헥산으로 연화처리하여 표제 화합물을 황색빛 고체 (1.20 g)로서 수득하였다.

[0706] LCMS m/z = 268.07 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.38 (t, *J* = 4.2 Hz, 3H), 4.39 (q, *J* = 4.2 Hz, 2H), 7.45-7.85 (m, 5H), 12.4 (s, 1H).

[0707] 단계 D: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-에톡시-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테

이트의 제조.

[0708] DMF (5 mL) 중 4-브로모-5-에톡시-3-페닐-1H-피라졸 (1.5 g, 5.62 mmol)의 용액에 실온에서 수소화나트륨 (0.135 g, 5.62 mmol)을 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후, DMF (1 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (2.317 g, 5.62 mmol)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 반응물을 45℃에서 8 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔로 정제하여 표제 화합물 (1.45 g)을 수득하였다.

[0709] LCMS m/z = 508.35 [M+H]⁺.

[0710] 단계 E: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3,4-디플루오로페닐)-5-에톡시-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[0711] 디옥산 (2 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-에톡시-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (110 mg, 0.217 mmol)의 용액에 실온에서 3,4-디플루오로페닐보론산 (34.2 mg, 0.217 mmol), Pd(PPh₃)₄ (12.52 mg, 10.84 μmol), 및 K₂CO₃ (59.9 mg, 0.434 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브로 150℃에서 1.5 시간 동안 조사하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 4.0 M HCl (5 mL)로 처리하였다. 10 시간 동안 교반한 후, 반응물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (85 mg)을 수득하였다.

LCMS m/z =

485.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.21 (t, *J* = 4.1 Hz, 3H), 1.30-1.41 (m, 8H), 1.63-1.74 (m, 1H), 2.18-2.23 (m, 1H), 3.49 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.85 (q, *J* = 4.1 Hz, 2H), 4.12 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.76-7.32 (m, 8H).

[0712]

[0713] 실시예 1.4: 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-시아노-2-플루오로페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 79)의 제조.

[0714] 단계 A: 5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

[0715] THF (150 mL) 중 아세트페논 (5.0 g, 41.6 mmol) 및 CS₂ (3.17 g, 41.6 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (1.997 g, 83 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 30 분 후, 반응물을 실온으로 가온하고, 1 시간 동안 교반한 다음, 4 시간 동안 환류하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 요오도메탄 (16.23 g, 104 mmol)을 첨가하고, 추가 12 시간 동안 환류하였다. 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에탄올 (200 mL)로 희석하고, 히드라진 (1.334 g, 41.6 mmol)을 첨가하고, 4 시간 동안 환류하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (6.02 g)을 수득하였다.

LCMS m/z = 191.37 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.31

(s, 3H), 6.21 (s, 1H), 7.38-7.56 (m, 5H), 12.2 (s, 1H).

[0716]

[0717] 단계 B: 4-요오도-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

[0718] THF (20 mL) 및 물 (20 mL) 중 5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸 (1.5 g, 7.88 mmol)의 용액에 실온에서 요오드화나트륨 (1.182 g, 7.88 mmol), 요오드 (3.00 g, 11.83 mmol), 및 K₂CO₃ (1.634 g, 11.83 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100℃로 가온하고, 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 2.0 M 수성 티오아황산나트륨으로 키텅하고, 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, NaHCO₃ 용액으로 세척하였다. 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2.35 g)을 수득하였다.

LCMS m/z = 317.02 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.43 (s, 3H), 7.43-7.79 (m, 5H), 13.5 (s, 1H).

[0719]

[0720] 단계 C: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[0721] DMF (3 mL) 중 5-(메틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸 (100 mg, 0.375 mmol)의 용액에 실온에서 수소화나트륨 (9.01 mg, 0.375 mmol)을 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후, DMF (1mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (154 mg, 0.375 mmol)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 반응물을 45℃로 가열하고, 8 시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2.98 g)을 수득하였다.

[0722] LCMS $m/z = 557.48$ [M+H]⁺.

[0723] 단계 D: 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-시아노-2-플루오로페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[0724] 디옥산 (2 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (110 mg, 0.198 mmol)의 용액에 실온에서 5-시아노-2-플루오로페닐보론산 (32.6 mg, 0.198 mmol), Pd(PPh₃)₄ (11.42 mg, 9.88 μmol), 및 K₂CO₃ (54.6 mg, 0.395 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 조사 하에 150℃에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 4.0 M HCl (5 mL)로 10 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (68 mg)을 수득하였다.

LCMS $m/z = 494.5$

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.31-1.40 (m, 8H), 1.60-1.78 (m, 1H), 2.18-2.20 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 3.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.21-7.34 (m, 5H), 7.80-7.41 (m, 3H).

[0725]

[0726] 실시예 1.5: 2-(((1s,4s)-4-((4-(푸란-2-일)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 109)의 제조.

[0727] 디옥산 (1 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (150 mg, 0.270 mmol)의 용액에 실온에서 푸란-2-일 보론산 (31.23 mg, 0.270 mmol)에 이어서 Pd(PPh₃)₄ (15.57 mg, 0.013 mmol) 및 K₂CO₃ (74.5 mg, 0.539 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 하에 120℃에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 4.0 M HCl (3.37 mL, 13.48 mmol)로 5 시간 동안 처리하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (88 mg)을 수득하였다.

LCMS $m/z = 441.3$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

1.24-1.39 (m, 8H), 1.64-1.80 (m, 1H), 2.12-2.17 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.49 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.31-7.45 (m, 8H).

[0728]

[0729] 실시예 1.6: 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 135)의 제조.

[0730] 디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (500 mg, 0.898 mmol)의 용액에 실온에서 5-플루오로피리딘-3-일보론산 (127 mg, 0.898 mmol)에 이어서 Pd(PPh₃)₄ (51.9 mg, 0.045 mmol) 및 K₂CO₃ (248 mg, 1.797 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 조사 하에 120℃에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디옥산 중 4.0 M HCl (11.23 mL, 44.9 mmol)로 5 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 고체로서 수득하였다. 고체를 아세토니트릴 (1mL) 및 물 (2 mL) 중에 용해시키고, H₂O (1 mL) 중 NaOH의 1.0 당량을 첨가하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물의 나트륨 염 (210 mg)을 수득하였다.

LCMS

$m/z = 470.2$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.39-1.58 (m, 8H), 1.74-1.80 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.21-2.31 (m, 1H), 3.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 4.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.65-7.40 (m, 5H), 7.76-7.70 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.55 (s, 1H).

[0731]

[0732] 실시예 1.7: 2-(((1s,4s)-4-((5-(메틸티오)-4-(5-메틸티오펜-2-일)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 111)의 제조.

[0733] 디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (500 mg, 0.981 mmol)의 용액에 실온에서 5-메틸티오펜-2-일보론산 (139 mg, 0.981 mmol)에 이어서 Pd(PPh₃)₄ (56.7 mg, 0.049 mmol) 및 K₂CO₃ (271 mg, 1.963 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 하에 120℃에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4.0 M)로 5 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 고체로서 수득하였다. 고체를 아세토니트릴 (1mL) 및 물 (2 mL) 중에 용해시키고, H₂O (1 mL) 중 NaOH의 1.0 당량을 첨가하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물의 나트륨 염 (158 mg)을 수득하였다.

LCMS m/z = 470.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.21-1.49 (m, 8H), 1.63-1.79 (m, 1H), 2.08-2.13 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.54 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.20 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.23-7.48 (m, 7H).

[0734]

[0735] 실시예 1.8: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 14)의 제조.

[0736] 디옥산 (12 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (1.5 g, 3.14 mmol)의 용액에 실온에서 3-메톡시페닐보론산 (0.477 g, 3.14 mmol)에 이어서 Pd(PPh₃)₄ (0.182 g, 0.157 mmol) 및 K₂CO₃ (0.868 g, 6.28 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 조사 하에 150℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4.0 M)로 5 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 유리 산으로서 수득하였다. 유리 산을 30% 아세토니트릴/H₂O 중 NaOH로 처리하고, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물의 나트륨 염 (0.687 g)을 수득하였다.

LCMS m/z = 449.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30-1.52 (m, 8H), 1.71-1.83 (m, 1H), 2.01-2.11 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 3.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.65-7.40 (m, 9H).

[0737]

[0738] 실시예 1.9: 2-(((1R,4s)-4-((5-((S)-3,4-디히드록시부틸)-4-(3-히드록시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 161)의 제조.

[0739] 단계 A: 1-페닐헵트-6-엔-1,3-디온의 제조.

[0740] THF (50 mL) 중 1-페닐부탄-1,3-디온 (5 g, 30.8 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (0.740 g, 30.8 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 가온하고 실온에서 30 분 동안 교반한 후, BuLi (1.975 g, 30.8 mmol)을 THF (50 mL) 중 디이소프로필아민 (4.39 mL, 30.8 mmol)의 용액에 -45℃에서 첨가하여 제조한 LDA를 0℃에서 첨가하였다. 동일한 온도에서 30 분 동안 교반한 후, 3-브로모프로프-1-엔 (3.73 g, 30.8 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 후, 반응물을 1.0 M HCl로 킨칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 추가 정제없이 수득하였다.

[0741] LCMS m/z = 203.19 [M+H]⁺.

[0742] 단계 B: 5-(부트-3-에닐)-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

[0743] 에탄올 (50 mL) 중 1-페닐헵트-6-엔-1,3-디온 (3 g, 14.83 mmol)의 용액에 실온에서 히드라진 수화물 (2.228 g, 44.5 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 10 시간 동안 환류하고, 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 추가 정제없이 수득하였다.

LCMS m/z = 199.3
[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.65-2.78 (m, 2H), 4.01-4.12 (m, 2H), 4.83-4.95 (m, 2H), 5.82-5.93 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.23-7.82 (m, 5H), 12.6 (s, 1H).

[0744]

[0745] 단계 C: (S)-4-(3-페닐-1H-피라졸-5-일)부탄-1,2-디올의 제조.

[0746] H₂O (25 mL) 중 5-(부트-3-에닐)-3-페닐-1H-피라졸 (1 g, 5.04 mmol), 및 이소프로판올 (25 mL)의 용액에 실온에서 AD-믹스-β (5 g, 5.04 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 48 시간 동안 교반하고, Na₂SO₃로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (1.02 g)을 추가 정제없이 수득하였다.

[0747] LCMS $m/z = 232.9$ [M+H]⁺.

[0748] 단계 D: (S)-5-(2-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

[0749] 아세톤 (50 mL) 중 (S)-4-(3-페닐-1H-피라졸-5-일)부탄-1,2-디올 (2.5 g, 10.76 mmol)의 용액에 실온에서 2,2-디메톡시프로판 (11.21 g, 108 mmol) 및 p-톨루엔술폰산 (0.185g, 1.076 mmol)을 첨가하였다. 3 시간 동안 교반한 후, 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (2.70 g)을 추가 정제없이 수득하였다.

[0750] LCMS $m/z = 273.0$ [M+H]⁺.

[0751] 단계 E: (S)-4-브로모-5-(2-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

[0752] CH₂Cl₂ (50 mL) 중 (S)-5-(2-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-3-페닐-1H-피라졸 (1.1 g, 4.04 mmol) 및 MP-카르보네이트의 용액에 브롬 (0.645 g, 4.04 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 1 시간 동안 교반한 후, MP-카르보네이트 (12.4 g, 40.4 mmol)를 여과하고, CH₂Cl₂로 세척하였다. 합한 여과물을 물에 붓고, CH₂Cl₂로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 오일 (1.129 g)로서 수득하였다.

[0753] LCMS $m/z = 351.1$ [M+H]⁺.

[0754] 단계 F: tert-부틸 2-(((1R,4s)-4-((4-브로모-5-(2-((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[0755] DMF (10 mL) 중 (S)-4-브로모-5-(2-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-3-페닐-1H-피라졸 (1.23 g, 3.50 mmol)의 용액에 실온에서 수소화나트륨 (0.084 g, 3.50 mmol)을 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (1.44 g, 3.50 mmol)를 첨가하고, 반응물을 45℃로 가열하였다. 동일한 온도에서 12 시간 동안 교반한 후, 반응물을 H₂O에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 추가 정제없이 수득하였다.

[0756] LCMS $m/z = 592.1$ [M+H]⁺.

[0757] 단계 G: 2-(((1R,4s)-4-((5-((S)-3,4-디히드록시부틸)-4-(3-히드록시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[0758] 디옥산 (1 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (150 mg, 0.254 mmol)의 용액에 실온에서 3-히드록시페닐 보론산 (35.0 mg, 0.254 mmol)에 이어서 Pd(PPh₃)₄ (14.65 mg, 0.013 mmol) 및 K₂CO₃ (70.1 mg, 0.507 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 하에 120℃에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4.0 M)로 5 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (59 mg)을 수득하였다.

[0759] LCMS $m/z = 509.3$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.20-1.62 (m, 12H), 1.75-1.80 (m, 1H), 2.10-2.15 (m, 1H), 2.45-2.70 (m, 1H), 3.14-3.20 (m, 2H), 3.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 4.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.50-7.35 (m, 9H).

[0760] 실시예 1.10: 2-(((1s,4s)-4-((5-(시아노메틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 184)의 제조.

[0761] 단계 A: 3,4-디페닐-1H-피라졸-5(4H)-티온의 제조.

[0762] 아세톤 (250 mL) 중 1,2-디페닐에타논 (10 g, 51.0 mmol)의 용액에 실온에서 K_2CO_3 (21.1 g, 153 mmol), CS_2 (11.62 g, 153 mmol), 및 디브로모메탄 (26.5 g, 153 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에탄올 (125 mL)로 희석하고, 히드라진 수화물 (2.55 g, 50.9 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응물을 4 시간 동안 환류하고, 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 이소프로판올로 연화처리하고, 감압 하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체 (8.25 g)로서 수득하였다.

[0763] LCMS $m/z = 253.1 [M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.14 (bs, 1H), 7.34-7.54 (m, 10H), 12.5 (s, 1H).

[0764] 단계 B: 2-((3,4-디페닐-1H-피라졸-5-일티오)아세토니트릴)의 제조.

[0765] DMF (5 mL) 중 3,4-디페닐-1H-피라졸-5(4H)-티온 (0.5 g, 1.981 mmol)의 용액에 실온에서 2-브로모아세토니트릴 (0.238 g, 1.981 mmol) 및 K_2CO_3 (0.274 g, 1.981 mmol)을 첨가하였다. 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반한 후, 반응물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 이를 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.38 g)을 수득하였다.

[0766] LCMS $m/z = 292.0 [M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.20 (s, 2H), 7.35-7.45 (m, 10H), 13.7 (s, 1H).

[0767] 단계 C: 2-(((1s,4s)-4-((5-(시아노메틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[0768] DMF (2 mL) 중 2-((3,4-디페닐-1H-피라졸-5-일티오)아세토니트릴 (330 mg, 1.133 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (27.2 mg, 1.133 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (467 mg, 1.133 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 40℃로 가온하고, 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 4.0 M HCl로 8 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (92 mg)을 수득하였다.

[0769] LCMS $m/z = 476.3 [M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.31-1.53 (m, 8H), 1.63 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 3.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 4.25 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.21-7.35 (m, 10H).

[0770] 실시예 1.11: 2-(((1s,4s)-4-((5-(메틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 76)의 제조.

[0771] 단계 A: 5-(메틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸의 제조.

[0772] 무수 THF (10 mL) 중 1,2-디페닐에타논 (5 g, 25.5 mmol)의 용액에 THF (108 mL) 중 1.0 M KO-t-Bu의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15 분 동안 교반한 다음, CS_2 (2.09 g, 27.5 mmol)을 첨가하였다. 10 분 후, 요오도메탄 (7.96 g, 56.1 mmol)을 첨가하고, 반응물을 4 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 10% 에틸 아세테이트로 연화처리하였다. 고체를 에탄올에 현탁시키고, 히드라진 수화물 (5.10 g, 102 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응물을 4 시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 / 헥산으로 연화처리하여 표제 화합물을 백색 고체 (5.2 g)로서 수득하였다.

[0773] LCMS $m/z = 267.27 [M+H]^+$.

[0774] 단계 B: 2-(((1s,4s)-4-((5-(메틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[0775] DMF (3 mL) 중 5-(메틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸 (100 mg, 0.375 mmol)의 용액에 실온에서 수소화나트륨 (9.01 mg, 0.375 mmol)을 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후, DMF (1 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (155 mg, 0.375 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 45℃로 가열하고, 8 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O 에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 $MgSO_4$

상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4.0 M)로 밤새 처리하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (98 mg)을 수득하였다.

LCMS m/z = 451.47 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.33-1.55 (m, 8H), 2.12 (s, 3H) 1.69- 1.81 (m, 1H), 2.14-2.26 (m, 1H), 3.39 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.28 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.21-7.43 (m, 10H).

실시예 1.12: 2-(((1s,4s)-4-((4-(4-클로로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 21)의 제조.

단계 A: 5-메틸-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

무수 톨루엔 (10 mL) 중 아세트페논 (10 g, 83 mmol)의 용액에 아르곤 하에 0℃에서 LiHMDS (THF 중 1.0 M, 83 mL, 83 mmol)를 시린지를 통해 첨가하였다. 5 분 후, 아세틸 클로라이드 (6.53 g, 83 mmol)를 시린지를 통해 한 번에 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 빙초산 (5 mL), EtOH (50 mL), 및 히드라진 수화물 (12.50 g, 250 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 1.0 M NaOH 용액을 첨가하여 pH 7로 중화시켰다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일 (12.05 g)로서 수득하였다.

LCMS m/z = 159.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.25 (s, 3H), 6.42 (s, 1H), 7.20-7.44 (m, 3H), 7.67-7.82 (m, 2H), 12.53 (bs, 1H).

단계 B: 4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

디클로로메탄 (150 mL) 중 5-메틸-3-페닐-1H-피라졸 (8.0 g, 50.6 mmol)의 용액에 브롬 (8.08 g, 50.6 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 반응물을 그 온도에서 30 분 동안 교반하고, 계속해서 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 Na₂SO₃의 수용액 (10% w/w, 10 mL)으로 켄칭한 후, 유기 용매를 제거하고, 수성 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (9.5 g)로서 수득하였다.

LCMS m/z = 236.9 $(M+H)^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.26 (s, 3H), 7.30-7.57 (m, 5H), 13.12 (s, 1H).

단계 C: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

DMF (5 mL) 중 4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸 (2.0 g, 8.44 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (0.202 g, 8.44 mmol)을 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1 시간 동안 교반하고, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실 옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (3.48 g, 8.44 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 42℃로 가열하고, 16 시간 동안 교반하고, H₂O (2 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 액체 (3.05 g)로서 수득하였다.

LCMS m/z = 477.3 $(M+H)^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.26-1.50 (m, 8H), 1.43 (s, 9H), 1.66-1.78 (m, 1H), 1.97-2.09 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.39 (d, J = 6.82 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.06 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 7.30-7.50 (m, 3H), 7.74-7.85 (m, 2H).

단계 D: 2-(((1s,4s)-4-((4-(4-클로로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

디옥산 (3 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (100 mg, 0.19 mmol)의 용액에 4-클로로페닐보론산 (29.8 mg, 0.19 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (22 mg, 0.019 mmol) 및 K₂CO₃ (2 M 수성, 0.2 mL)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 조사 하에 150℃로 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4M, 5 mL)로 실온에서

10 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (13.5 mg)을 수득하였다.

LCMS $m/z = 453.4$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.01-1.19 (m, 4H), 1.21-1.36 (m, 4H), 1.54-1.66 (m, 1H), 1.86-1.98 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 3.19 (d, $J = 6.95$ Hz, 2H), 3.89 (d, $J = 7.45$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 7.04-7.11 (m, 2H), 7.21-7.31 (m, 5H), 7.39-7.47 (m, 2H).

실시예 1.13: 2-(((1s,4s)-4-((5-(에틸티오)-4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 90)의 제조.

5-(에틸티오)-3-페닐-1H-피라졸로부터, 실시예 1.4에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

LCMS $m/z = 513.1$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.96 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H), 1.30-1.52 (m, 8H), 1.68-1.80 (m, 1H), 2.14-2.26 (m, 1H), 2.53 (q, $J = 7.33$ Hz, 2H), 3.37 (d, $J = 6.95$ Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.28 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 6.76-6.94 (m, 2H), 7.13-7.40 (m, 6H).

실시예 1.14: 2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 99)의 제조.

단계 A: 5-에틸-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

무수 톨루엔 (10 mL) 중 아세트페논 (10 g, 83 mmol)의 용액에 아르곤 하에 0°C에서 LiHMDS (85.0 mL, THF 중 1.0 M, 85.0 mmol)를 시린지를 통해 첨가하였다. 5 분 후, 프로피오닐 클로라이드 (7.70 g, 83 mmol)를 시린지를 통해 한 번에 첨가하였다. 빙조를 10 분 후에 제거하고, AcOH (2 mL), EtOH (50 mL), 및 히드라진 수화물 (8.35 g, 116 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 환류하였다. 생성된 용액을 1.0 M NaOH 용액에 첨가하고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 황색빛 액체 (12.05 g)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 173.3$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.23 (t, $J = 7.58$ Hz, 3H), 2.64 (q, $J = 7.07$ Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.20-7.52 (m, 3H), 7.77 (d, $J = 6.32$ Hz, 2H), 12.55 (s, 1H).

단계 B: 4-브로모-5-에틸-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

DCM (150 mL) 중 5-에틸-3-페닐-1H-피라졸 (10.0 g, 58.1 mmol)의 용액에 브롬 (9.28 g, 58.1 mmol)을 0°C에서 적가하였다. 반응물을 그 온도에서 30 분 동안 교반하고, 계속해서 실온에서 2 시간 동안 교반한 다음, 수성 Na₂SO₃ 용액 (10% w/w, 10 mL)으로 켄칭하였다. DCM을 제거하고, 잔류물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 액체 (9.5 g)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 250.9$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.22 (t, $J = 7.58$ Hz, 3H), 2.66 (q, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.40-7.56 (m, 3H), 7.82 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 13.15 (s, 1H).

단계 C: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-에틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

DMF (5 mL) 중 4-브로모-5-에틸-3-페닐-1H-피라졸 (3.0 g, 11.95 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (0.287 g, 11.95 mmol)에 이어서 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (4.93 g, 11.95 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 45°C에서 밤새 가열하고, 물 (2 mL)로 켄칭하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 액체 (4.5 g)로서 수득하였다.

LCMS m/z =

491.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.25 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 1.31-1.43 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.51-1.60 (m, 4H), 1.76-1.90 (m, 1H), 2.12-2.24 (m, 1H), 2.72 (q, J = 7.75 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 6.82 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.01 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 7.31-7.43 (m, 3H), 7.86 (d, J = 7.33 Hz, 2H).

[0802]

[0803]

단계 D: 2-(((1s, 4s)-4-((5-에틸-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[0804]

3-메톡시페닐보론산 (0.141 g, 0.929 mmol), tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((5-에틸-4-요오도-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (0.5 g, 0.929 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0.107 g, 0.093 mmol), K_2CO_3 (2 M 수성, 0.5 mL) 및 디옥산 (10 mL)의 혼합물을 마이크로웨이브 하에 150°C로 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4 M, 5 mL)로 실온에서 10 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (0.135 g)을 수득하였다.

LCMS m/z = 463.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ

ppm 1.04 (t, J = 7.45 Hz, 3H), 1.35-1.55 (m, 8H), 1.71-1.83 (m, 1H), 2.06-2.18 (m, 1H), 2.60 (q, J = 7.58 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 6.95 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 4.02 (d, J = 7.45 Hz, 2H), 6.69-6.78 (m, 2H), 6.85-6.91 (m, 1H), 7.15-7.36 (m, 6H).

[0805]

[0806]

실시예 1.15: 2-(((1s, 4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 113)의 제조.

[0807]

단계 A: 5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

[0808]

무수 톨루엔 (5 mL) 중 아세트페논 (1.21 g, 10.07 mmol)의 용액에 아르곤 하에 0°C에서 LiHMDS (11.0 mL, THF 중 1.0 M, 11.0 mmol)를 시린지를 통해 첨가하였다. 5 분 후, 이소부틸릴 클로라이드 (1.073 g, 10.07 mmol)를 시린지를 통해 한 번에 첨가하였다. 빙조를 제거하고, AcOH (2 mL), EtOH (50 mL) 및 THF (5 mL)를 첨가하여 균질 혼합물을 형성하였다. 히드라진 수화물 (2 mL, 10.07 mmol)을 첨가하고, 반응물을 2 시간 동안 환류하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (0.70 g)로서 수득하였다.

LCMS m/z =

187.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.33 (d, J = 6.82 Hz, 6H), 2.94-3.13 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.17-7.45 (m, 5H), 10.14 (bs, 1H).

[0809]

[0810]

단계 B: 4-요오도-5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

[0811]

THF (20 mL) 및 물 (20.00 mL) 중 5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸 (0.64 g, 3.44 mmol)의 용액에 실온에서 요오드화나트륨 (0.515 g, 3.44 mmol), 요오드 (1.308 g, 5.15 mmol), 및 탄산칼륨 (0.712 g, 5.15 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 2 시간 동안 환류하고, 실온으로 냉각시키고, 10% 수성 Na_2SO_3 로 켄칭하였다. 유기 용매를 감압 하에 제거하고, 수성 잔류물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 $NaHCO_3$ 용액, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 액체 (0.42 g)로서 수득하였다.

LCMS m/z = 313.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.17 (d, J = 7.07 Hz, 6H), 3.02

(첼중선, J = 7.07 Hz, 1H), 7.23-7.32 (m, 3H), 7.60-7.67 (m, 2H), 11.81 (bs, 1H).

[0812]

[0813]

단계 C: tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((4-요오도-5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[0814]

DMF (5 mL) 중 4-요오도-5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸 (0.35 g, 1.121 mmol)의 용액에 실온에서 수소화나트륨 (0.027 g, 1.121 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (0.463 g, 1.121 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 50°C에서 16 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물 (2 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 추

출물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 액체 (0.52 g)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 553.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.99-1.20 (m, 4H), 1.25-1.42 (m, 4H), 1.46 (d, $J = 7.20$ Hz, 6H), 1.48 (s, 9H), 1.82-1.94 (m, 1H), 2.07-2.19 (m, 1H), 3.16-3.28 (m, 1H), 3.45 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 7.71$ Hz, 2H), 7.30-7.46 (m, 3H), 7.63-7.79 (m, 2H).

단계 C: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

3-플루오로페닐보론산 (25.3 mg, 0.181 mmol), tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (100 mg, 0.181 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (10.0 mg, 0.009 mmol), K_2CO_3 (2 M 수성, 0.2 mL) 및 디옥산 (4 mL)의 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 150 °C로 4 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4 M, 5 mL)로 실온에서 10 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (15.5 mg)을 수득하였다.

LCMS $m/z = 465.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.10 (d, $J = 7.07$ Hz, 6H), 1.34-1.59 (m, 8H), 1.72-1.85 (m, 1H), 2.06-2.19 (m, 1H), 3.09-3.22 (m, 1H), 3.44 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.08 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.14-7.28 (m, 5H), 7.37-7.46 (m, 2H).

실시에 1.16: 2-(((1s,4s)-4-((3-시클로프로필-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 121)의 제조.

단계 A: 5-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

무수 톨루엔 (5 mL) 중 아세트페논 (5.0 g, 41.6 mmol)의 용액에 아르곤 하에 0°C에서 LiHMDS (42.0 mL, THF 중 1.0 M, 42.0 mmol)를 시린지를 통해 첨가하였다. 5 분 후, 시클로프로판카르보닐 클로라이드 (4.35 g, 41.6 mmol)를 시린지를 통해 한 번에 첨가하였다. 빙조를 제거하고, AcOH (2 mL), EtOH (50 mL), 및 히드라진 수화물 (10 mL, 64% 수성, 127.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 환류하고, 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (4.5 g)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 184.7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.71-0.80 (m, 2H), 0.89-1.00 (m, 2H), 1.81-1.98 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 7.11-7.56 (m, 5H), 10.50 (bs, 1H).

단계 B: 5-시클로프로필-4-요오도-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

THF (20 mL) 및 물 (20 mL) 중 5-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸 (3.0 g, 16.28 mmol)의 용액에 실온에서 요오드화나트륨 (2.441 g, 16.28 mmol), 요오드 (6.20 g, 24.43 mmol), 및 탄산칼륨 (3.38 g, 24.43 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 2 시간 동안 환류하였다 (100°C). 반응물을 실온으로 냉각시키고, 10% 수성 Na_2SO_3 로 킨칭하였다. 유기 용매를 감압 하에 제거하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하고, NaHCO_3 용액, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (2.7 g)로 정제하였다.

LCMS $m/z = 310.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.75-0.81 (m, 2H), 0.83-0.88 (m, 2H), 2.46-2.56 (m, 1H), 7.33-7.47 (m, 3H), 7.62-7.71 (m, 2H), 12.91 (s, 1H).

단계 C: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-시클로프로필-4-요오도-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

DMF (5 mL) 중 5-시클로프로필-4-요오도-3-페닐-1H-피라졸 (3.5 g, 11.29 mmol)의 용액을 수소화나트륨 (0.271 g, 11.29 mmol)으로 실온에서 1 시간 동안 처리한 다음, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (4.66 g, 11.29 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C로 16 시간 동안 가열하고, 물 (2 mL)로 킨칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔

칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (4.5 g)로서 수득하였다.

LCMS m/z = 551.1

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.04-1.19 (m, 4H), 1.33-1.44 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.47 (d, J = 8.08 Hz, 4H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.85-1.91 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 1H), 3.25 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.91 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 7.28-7.54 (m, 5H).

단계 D: 2-(((1s,4s)-4-((3-시클로프로필-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

페닐보론산 (25.3 mg, 0.181 mmol), tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-시클로프로필-4-요오도-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (100 mg, 0.181 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (10.0 mg, 0.009 mmol), K₂CO₃ (2 M 수성, 0.2 mL) 및 디옥산 (4 mL)의 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 150℃로 4 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4 M, 5 mL)로 실온에서 10 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (23.5 mg)을 수득하였다.

LCMS m/z = 445.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32-1.55 (m, 8H), 1.71-1.82 (m, 1H), 2.04-2.17 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.93 (t, J = 6.82 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.40 (t, J = 6.63 Hz, 2H), 3.41 (d, J = 6.69 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.07 (d, J = 7.45 Hz, 2H), 6.87-6.98 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.16-7.31 (m, 5H).

실시예 1.17: 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 143)의 제조.

단계 A: 3-요오도-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸의 제조.

THF (40 mL) 및 물 (40 mL) 중 5-메틸-4-페닐-1H-피라졸 (5.0 g, 31.6 mmol)의 용액에 실온에서 요오드화나트륨 (4.74 g, 31.6 mmol), 요오드 (12.03 g, 47.4 mmol), 및 K₂CO₃ (4.37 g, 31.6 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 2 시간 동안 환류한 다음, 수성 Na₂SO₃ (10%)로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (2.5 g)로서 수득하였다.

LCMS m/z = 284.7 [M+H]⁺; ¹H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.26 (s, 3H), 7.24-7.54 (m, 5H), 13.13 (s, 1H).

단계 B: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-요오도-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

DMF (5 mL) 중 3-요오도-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸 (2.0 g, 7.04 mmol)의 용액을 수소화나트륨 (0.169 g, 7.04 mmol)으로 실온에서 1 시간 동안 처리한 다음, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (2.9 g, 7.04 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃로 16 시간 동안 가열한 후, 이것을 물의 첨가에 의해 켄칭하였다 (2 mL). 혼합물을 EtOAc로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (1.5 g)로서 수득하였다.

LCMS m/z = 525.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27-1.52 (m, 8H), 1.44 (s, 9H), 1.68-1.80 (m, 1H), 1.95-2.07 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 3.40 (d, J = 6.82 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.03 (d, J = 7.33 Hz, 2H), 7.28-7.46 (m, 5H).

단계 C: 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

디옥산 (3 mL) 중 2-플루오로-4-메틸페닐보론산 (29.4 mg, 0.191 mmol), tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-요오도-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (100 mg, 0.191 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (22.03 mg, 0.019 mmol), 및 K₂CO₃ (2 M 수성, 0.5 mL)의 용액을 마이크로웨이브 조사 하에 150℃로 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4 M, 3 mL)로 실온에서 16 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC (배리안 프로스타; 정제용 칼럼: 페노메넥스(Phenomenex)TM 00G-4253-V0, 루나(Luna)TM C18(2), 10 μ m, 100 Å, 250 x 50 mm ID; 용리액: 15

분에 걸쳐서 0.1% TFA를 포함하는 40-65% ACN/ H₂O에 이어서, 50 분에 걸쳐서 0.1% FTA를 포함하는 65% ACN/H₂O 등용매)로 정제하여 표제 화합물 (채류 시간: 41 분, 25.0 mg)을 수득하였다.

LCMS $m/z = 451.1$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32-1.52 (m, 8H), 1.69-1.79 (m, 1H), 2.02-2.13 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.39 (d, $J = 6.95$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.06 (d, $J = 7.45$ Hz, 2H), 6.91(d, $J = 11$ Hz, 1H), 6.98(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.15-7.31 (m, 4H).

[0841]

동일한 HPLC 조건 하에 37 분에 용리된 화합물을 수집하였고 이는 표제 화합물 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-플루오로-4-메틸페닐-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (25.0 mg)의 위치이성질체로서 확인되었다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07-1.20 (m, 4H), 1.21-1.39 (m, 4H), 1.60-1.75 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.21 (d, $J = 6.95$ Hz, 2H), 3.80 (bs, 2H), 4.92 (s, 2H), 7.05-7.27 (m, 8H).

[0843]

실시에 1.18: 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 144)의 제조.

[0844]

디옥산 (3 mL) 중 4-클로로-2-플루오로페닐보론산 (33.2 mg, 0.191 mmol), tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-요오도-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (100 mg, 0.191 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (22.03 mg, 0.019 mmol), 및 K₂CO₃ (2 M 수성, 0.5 mL)의 용액을 마이크로웨이브 조사 하에 150℃로 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4 M, 3 mL)로 실온에서 16 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (23.0 mg)을 수득하였다.

[0845]

LCMS $m/z = 471.1$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32-1.53 (m, 8H), 1.70-1.80 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.39 (d, $J = 6.95$ Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 7.45$ Hz, 2H), 7.03-7.10 (m, 2H), 7.18-7.41 (m, 6H).

[0846]

실시에 1.19: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 146)의 제조.

[0847]

단계 A: 2-(1,3-디티에탄-2-일리텐)-1,2-디페닐에타논의 제조.

[0848]

무수 THF (100 mL) 중 1,2-디페닐에타논 (10.0 g, 51.0 mmol)의 용액에 KOtBu (THF 중 1M, 51.0 mL, 51.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 이황화탄소 (7.76 g, 102 mmol)를 첨가하였다. 10 분 후, 디브로모메탄 (17.72 g, 102 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (10 mL)로 켄칭하고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체 (13.0 g)로서 수득하였다.

[0849]

LCMS $m/z = 285.0$ [M+H]⁺.

[0850]

단계 B: 3,4-디페닐-1H-피라졸-5-티올의 제조.

[0851]

에탄올 (50 mL) 중 2-(1,3-디티에탄-2-일리텐)-1,2-디페닐에타논 (1.88 g, 6.61 mmol)의 현탁물에 히드라진 수화물 (0.496 g, 9.92 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 16 시간 동안 환류하고, 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 HCl (1.0 M)을 사용하여 pH 6-7로 중화시키고, EtOAc/H₂O로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 (1.5 g)을 수득하였다.

[0852]

LCMS $m/z = 253.4$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.01-4.19 (m, 1H), 6.92-7.58 (m, 10H).

[0853]

단계 C: 3,4-디페닐-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-1H-피라졸의 제조.

[0854]

DMF (5 mL) 중 3,4-디페닐-1H-피라졸-5-티올 (1.2 g, 4.76 mmol) 및 2-(2-브로모에톡시)테트라히드로-2H-피란 (0.994 g, 4.76 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (1.0 g, 7.23 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 2 시간 동안 교반

[0855]

하고, 실온으로 냉각시키고, H₂O (5 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (1.7 g)로서 수득하였다.

LCMS m/z = 381.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32-1.50 (m, 4H), 1.50-1.73 (m, 2H), 2.99-3.13 (m, 1H), 3.21-3.44 (m, 2H), 3.46-3.59 (m, 1H), 3.61-3.82 (m, 2H), 4.44-4.59 (m, 1H), 7.16-7.40 (m, 10H), 13.32 (bs, 1H).

단계 D: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3,4-디페닐-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

DMF (5 mL) 중 3,4-디페닐-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-1H-피라졸 (2.0 g, 5.26 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (0.126 g, 5.26 mmol)을 실온에서 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (2.168 g, 5.26 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 60℃로 16 시간 동안 서서히 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 H₂O (5 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (2.5 g)로서 수득하였다.

LCMS m/z = 621.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.26-1.43 (m, 4H), 1.44-1.54 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.54-1.62 (m, 2H), 1.76-1.92 (m, 4H), 2.23-2.36 (m, 2H), 2.63 (t, J = 6.69 Hz, 2H), 3.21-3.32 (m, 1H), 3.36 (d, J = 6.95 Hz, 2H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.56-3.64 (m, 1H), 3.73 (t, J = 11.18 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.93 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 4.33 (t, J = 7.71 Hz, 1H), 7.20-7.43 (m, 6H), 7.75-7.81 (m, 4H).

단계 E: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3,4-디페닐-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (100 mg, 0.21 mmol) 및 HCl (디옥산 중 4.0 M, 4 mL)의 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

LCMS m/z = 481.4
[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.02-1.20 (m, 4H), 1.22-1.37 (m, 4H), 1.55-1.64 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 3.03 (t, J = 6.82 Hz, 2H), 3.20 (d, J = 6.82 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 6.82 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.93 (d, J = 7.20 Hz, 2H), 7.06-7.32 (m, 10H), 12.51 (br. s., 1H).

실시에 1.20: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-히드록시페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 153)의 제조.

단계 A: 5-메틸-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

무수 톨루엔 (10 mL) 중 아세트페논 (10 g, 83 mmol)의 용액에 아르곤 하에 0℃에서 LiHMDS (THF 중 1.0 M, 83 mL, 83 mmol)를 시린지를 통해 첨가하였다. 5 분 후, 아세틸 클로라이드 (6.53 g, 83 mmol)를 시린지를 통해 한 번에 첨가하였다. 빙조를 제거하고, AcOH (5 mL, 빙초산), EtOH (50 mL), 및 히드라진 수화물 (12.50 g, 250 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 환류하고, 실온으로 냉각시키고, 1.0 M NaOH 용액을 첨가하여 pH 7로 중화시켰다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일 (12.05 g)로서 수득하였다.

LCMS m/z = 159.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.25 (s, 3H), 6.42 (s, 1H), 7.20-7.44 (m, 3H), 7.67-7.82 (m, 2H), 12.53 (bs, 1H).

단계 B: 4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

디클로로메탄 (150 mL) 중 5-메틸-3-페닐-1H-피라졸 (8.0 g, 50.6 mmol)의 용액에 브롬 (8.08 g, 50.6 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 반응물을 0℃에서 30 분 동안 교반한 다음, 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 수성 Na₂SO₃ (10% w/w, 10 mL)로 켄칭하였다. 유기 용매를 제거하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황

색 오일 (9.5 g)로서 수득하였다.

LCMS m/z = 236.9

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.26 (s, 3H), 7.30-7.57 (m, 5H), 13.12 (s, 1H).

[0869]

단계 C: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[0870]

DMF (5 mL) 중 4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸 (2.0 g, 8.44 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (0.202 g, 8.44 mmol)을 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 반응물을 그 온도에서 1 시간 동안 교반하고, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (3.48 g, 8.44 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 42℃로 16 시간 동안 서서히 가열하고, 실온으로 냉각시키고, H₂O (2 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 액체 (3.05 g)로서 수득하였다.

[0871]

LCMS m/z = 477.3

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.26-1.50 (m, 8H), 1.43 (s, 9H), 1.66-1.78 (m, 1H), 1.97-2.09 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.39 (d, J = 6.82 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.06 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 7.30-7.50 (m, 3H), 7.74-7.85 (m, 2H).

[0872]

단계 D: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-히드록시페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[0873]

디옥산 (3 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (100 mg, 0.191 mmol)의 용액에 3-히드록시페닐보론산 (26.3 mg, 0.191 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (22.03 mg, 0.019 mmol) 및 K₂CO₃ (2 M 수성, 0.2 mL, 0.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 150℃로 4 시간 동안 가열하고, 실리카 겔의 플러그를 통해 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4 M, 3 mL)로 10 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (25.6 mg)을 수득하였다.

[0874]

LCMS m/z = 435.2

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.31-1.54 (m, 8H), 1.70-1.81 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 3.42 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.03 (d, J = 7.45 Hz, 2H), 6.52-6.73 (m, 4H), 7.11-7.39 (m, 5H), 9.44 (bs, 1H).

[0875]

실시에 1.21: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-메톡시에틸)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 178)의 제조.

[0876]

단계 A: 5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

[0877]

무수 톨루엔 (10 mL) 중 아세트페논 (3.5 g, 29.1 mmol)의 용액에 아르곤 하에 0℃에서 LiHMDS (톨루엔 중 1.0 M)를 시린지를 통해 첨가하였다. 5 분 후, 3-메톡시프로파노일 클로라이드 (3.57 g, 29.1 mmol)를 시린지를 통해 한 번에 첨가하였다. 빙조를 제거하고, AcOH (2 mL), EtOH (100 mL), 및 히드라진 수화물 (4.37 g, 87 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 2 시간 동안 환류하고, 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/H₂O로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일 (2.0 g)로서 수득하였다.

[0878]

LCMS m/z = 203.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.85 (bs, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.59 (t, J = 6.82 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.21-7.46 (m, 3H), 7.74 (m, 2H), 12.56 (s, 1H).

[0879]

단계 B: 4-브로모-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

[0880]

DCM (100 mL) 중 5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸 (2.0 g, 9.89 mmol)의 용액에 브롬 (4.74 g, 29.7 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 반응물을 0℃에서 1 시간 동안 교반한 다음, 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, Na₂SO₃ (10% 수성)로 켄칭하였다. 유기 상을 제거하고, 수성 층을 DCM (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하

[0881]

고, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 (2.5 g)을 수득하였다.

LCMS $m/z = 281.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.87 (t, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.62 (t, $J = 6.82$ Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 7.35-7.51 (m, 3H), 7.75-7.82 (m, 2H).

[0883] 단계 C: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[0884] DMF (5 mL) 중 4-브로모-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸 (3.0 g, 10.67 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (0.256 g, 10.67 mmol)에 이어서 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (4.40 g, 10.67 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 45°C로 밤새 서서히 가열하였다. 물 (5 mL)로 켄칭한 후, 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (4.5 g)을 수득하였다.

LCMS $m/z = 523.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.69-1.80 (m, 4H), 1.81-1.89 (m, 4H), 1.91 (s, 9H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 3.46 (t, $J = 6.63$ Hz, 2H), 3.89 (d, $J = 6.95$ Hz, 2H), 4.02 (t, $J = 6.32$ Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.56 (d, $J = 7.45$ Hz, 2H), 7.81-7.99 (m, 3H), 8.24-8.32 (m, 2H).

[0886] 단계 D: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-메톡시에틸)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[0887] 디옥산 (3 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (100 mg, 0.192 mmol)의 용액에 페닐보론산 (23.4 mg, 0.192 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (22.03 mg, 0.019 mmol) 및 K_2CO_3 (2 M 수성, 0.5 mL)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 조사 하에 150°C에서 4 시간 동안 가열하고, 실리카 겔의 플러그를 통해 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4 M, 3 mL)로 10 시간 동안 처리하고, 혼합물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (23.5 mg)을 수득하였다.

LCMS $m/z = 463.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.33-1.56 (m, 8H), 1.71-1.84 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.84 (t, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.35 (t, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.39 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.06 (d, $J = 7.33$ Hz, 2H), 7.15-7.42 (m, 10H).

[0889] 실시예 1.22: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-메톡시에틸)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 179)의 제조.

[0890] 디옥산 (3 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (100 mg, 0.192 mmol)의 용액에 3-메톡시페닐보론산 (23.4 mg, 0.192 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (22.03 mg, 0.019 mmol) 및 K_2CO_3 (2 M 수성, 0.5 mL)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 조사 하에 150°C에서 4 시간 동안 가열하고, 실리카 겔의 플러그를 통해 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4M, 3 mL)로 10 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (23.5 mg)을 수득하였다.

LCMS $m/z = 493.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.32-1.56 (m, 8H), 1.72-1.85 (m, 1H), 2.06-2.18 (m, 1H), 2.85 (t, $J = 6.69$ Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.36-3.38 (m, 2H), 3.40 (d, $J = 3.03$ Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.05 (d, $J = 7.33$ Hz, 2H), 6.71-6.80 (m, 2H), 6.85-6.91 (m, 1H), 7.16-7.35 (m, 6H).

[0892] 실시예 1.23: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 215)의 제조.

[0893] 단계 A: 5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

[0894] 무수 톨루엔 (10 mL) 중 아세트페논 (5.0 g, 41.6 mmol)의 용액에 아르곤 하에 0°C에서 LiHMDS (톨루엔 중 1.0 M, 42 mL, 42 mmol)를 시린지를 통해 첨가하였다. 5 분 후, 3-(메틸티오)프로파노일 클로라이드 (5.77 g, 41.6 mmol)를 시린지를 통해 한 번에 첨가하였다. 빙조를 제거하고, AcOH (5 mL), EtOH (100 mL), 및 히드라진 수화물 (6.25 g, 125 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 환류하고, 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다.

다. 잔류물을 EtOAc와 물 사이에 분배하고, 유기 상을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일 (6.5 g) 로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 219.2$ [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.09 (s, 3H), 2.77 (t, $J = 7.71$ Hz, 2H), 2.84-2.95 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 7.18-7.50 (m, 3H), 7.63-7.84 (m, 2H), 12.60 (bs, 1H).

[0895]

[0896]

단계 B: 4-브로모-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

[0897]

메탄올 (20 mL) 중 5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸 (4.0 g, 18.32 mmol)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (3.26 g, 18.32 mmol)를 0°C에서 천천히 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (3.4 g)을 수득하였다.

LCMS $m/z = 297.0$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400

MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.11 (s, 3H), 2.79 (t, $J = 7.83$ Hz, 2H), 2.83-2.97 (m, 2H), 7.32-7.56 (m, 3H), 7.67-7.88 (m, 2H), 13.20 (bs, 1H).

[0898]

[0899]

단계 C: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[0900]

DMF (5 mL) 중 4-브로모-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸 (3.4 g, 11.44 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (0.275 g, 11.44 mmol)을 실온에서 첨가하고, 이어서 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (4.72 g, 11.44 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 45°C로 밤새 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물 (5 mL)로 킨칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (3.5 g)을 수득하였다.

LCMS $m/z = 539.1$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30-1.40

(m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.44-1.52 (m, 4H), 1.70-1.80 (m, 1H), 2.03-2.11 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.72 (t, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 7.20$ Hz, 2H), 3.40 (d, $J = 6.95$ Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.09 (d, $J = 7.45$ Hz, 2H), 7.32-7.51 (m, 3H), 7.75-7.84 (m, 2H).

[0901]

[0902]

단계 D: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[0903]

디옥산 (3 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (100 mg, 0.19 mmol)의 용액에 2-플루오로-3-클로로페닐보론산 (32.4 mg, 0.19 mmol), 테트라리스(트리페닐포스핀)팔라듐 (22 mg, 0.019 mmol) 및 K₂CO₃ (2 M 수성, 0.2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 150°C로 4 시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 실리카 겔의 플러그를 통해 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 HCl (디옥산 중 4 M, 5 mL)로 실온에서 10 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (24.5 mg)을 수득하였다.

LCMS $m/z = 531.2$ [M+H]⁺; ¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32-1.55 (m, 8H), 1.71-1.83 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 2.06-2.19 (m, 1H), 2.50 (t, $J = 7.83$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 7.39$ Hz, 2H), 3.40 (d, $J = 6.95$ Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 4.09 (d, $J = 7.33$ Hz, 2H), 7.15-7.38 (m, 6H), 7.54-7.65 (m, 2H).

[0904]

[0905]

실시예 1.24: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 31)의 제조.

[0906]

단계 A: 2-(3-메톡시페닐)-3,3-비스(메틸티오)-1-페닐프로프-2-엔-1-온의 제조.

[0907]

무수 THF (44.0 mL) 중 2-(3-메톡시페닐)-1-페닐에탄논 (5.0 g, 22.10 mmol)의 용액에 칼륨 tert-부톡시드의 용액 (THF 중 1 M, 46.0 mL, 46.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반한 다음, CS₂ (1.45 mL, 24.05 mmol)을 첨가하였다. 몇 분 후, MeI (3.40 mL, 54.4 mmol)를 첨가하고, 반응물을 5 시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 H₂O,

염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[0908] 단계 B: 4-(3-메톡시페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

[0909] EtOH (100 mL) 중 2-(3-메톡시페닐)-3,3-비스(메틸티오)-1-페닐프로프-2-엔-1-온의 용액에 히드라진 수화물 (5.36 mL, 110 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류하고, 추가의 히드라진 수화물 (1.00 mL, 20.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 반응이 완결될 때까지 환류하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, H₂O로 세척하고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기 층을 H₂O, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 (6.67 g)을 수득하였다.

[0910] LCMS *m/z* = 397 [M+H]⁺.

[0911] 단계 C: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[0912] 반응 바이알에 DMF (36.0 mL) 중 4-(3-메톡시페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸 (2.241 g, 7.56 mmol) 및 NaH (357.4 mg, 8.94 mmol)를 두었다. 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반한 다음, DMF (10.0 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (3.0415 g, 7.37 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 45°C에서 15 시간 동안 가열하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 H₂O로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0913] 단계 D: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[0914] 상기 수득한 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트에 디옥산 중 4M HCl을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 완결된 후, 반응물을 10% NaOH로 염기성화시키고, 유기 불순물을 MTBE로 추출하였다. 이어서, 수성 층을 1M HCl을 사용하여 산성화시키고, MTBE로 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 수득한 잔류물을 ACN 중에 용해시키고, 1N NaOH 용액 (2.45 mL, 2.45 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 동결건조시켜 고체를 수득하였으며, 이를 이소프로필 알콜로부터 재결정화하여 표제 화합물의 나트륨 염을 회백색 고체 (897.6 mg)로서 수득하였다.

LCMS *m/z* = 481 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.17-1.80 (m, 10H), 2.14 (s, 3H), 3.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.80-6.85 (m, 2H), 6.89-6.94 (m, 1H), 7.21-7.37 (m, 6H).

[0915] 실시예 1.25: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸티오)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 198)의 제조.

[0917] 단계 A: 4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-1H-피라졸의 제조.

[0918] THF (11.05 mL) 중 2-(3-메톡시페닐)-1-페닐에탄논 (1.25 g, 5.52 mmol)의 교반 용액에 칼륨 tert-부톡시드 (11.49 mL, 11.49 mmol)를 첨가하였다. 30 분 후, CS₂ (0.363 mL, 6.02 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 10 분 동안 교반한 후, 2-(2-브로모에톡시)테트라히드로-2H-피란 (2.086 mL, 13.81 mmol)을 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 에탄올 (11.05 mL)로 희석하였다. 아세트산 (1.898 mL, 33.1 mmol)을 첨가하고, 이어서 히드라진 수화물 (2.71 mL, 55.2 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 85°C에서 밤새 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/H₂O (2회)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (1.681 g)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.52-1.64 (m, 3H), 1.65-1.93 (m, 3H), 3.06 (t, *J* = 5.94 Hz, 2H), 3.49-3.57 (m, 1H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.88-3.95 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 1H), 4.66-4.69 (m, 1H), 6.79-6.90 (m, 3H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.37-7.45 (m, 2H), 10.91 (bs, 1H).

[0919]

[0920] 단계 B: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-5-페닐-3-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[0921] 4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-1H-피라졸 (0.123 g, 0.3 mmol)의 교반 용액에 60% NaH (0.012 g, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 20 분 후, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (0.124 g, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 70℃로 18 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 위치이성질체의 혼합물 (46 mg)로서 수득하였다.

[0922] LCMS m/z = 651.7 [M+H]⁺.

[0923] 단계 C: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸티오)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[0924] DCM (214 μ L) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (46 mg, 0.071 mmol) 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-5-페닐-3-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (위치이성질체의 혼합물)의 교반 용액에 물 (21.42 μ L), 트리에틸실란 (113 μ L, 0.707 mmol) 및 TFA (109 μ L, 1.413 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하고, 추가의 TFA (0.5 mL)를 첨가하고, 반응물을 추가의 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 70% 아세토니트릴/물에 녹이고, HPLC (50% 아세토니트릴/물; 등용매)로 정제하여 표제 화합물을 고체로서 수득하였다.

[0925] LCMS m/z = 511.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.31-1.45 (m, 4H), 1.45-1.54 (m, 4H), 1.69-1.80 (m, J = 4.55 Hz, 1H), 2.18 (bs, 1H), 2.51-2.56 (m, 2H), 2.60 (t, J = 6.69 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 6.69 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.96-4.01 (m, 2H), 4.29 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 6.79-6.84 (m, 2H), 6.88-6.95 (m, 1H), 7.23-7.30 (m, 4H), 7.30-7.37 (m, 2H).

[0926] 실시예 1.26: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸티오)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 200)의 제조.

[0927] 단계 A: 4-페닐-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-3-p-톨릴-1H-피라졸의 제조.

[0928] 2-페닐-1-p-톨릴에탄논으로부터, 실시예 1.25, 단계 A에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0929] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.54-1.64 (m, 3H), 1.66-1.90 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.05 (t, J = 5.43 Hz, 2H), 3.47-3.56 (m, 1H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.95-4.01 (m, 1H), 4.63-4.67 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.25-7.30 (m, 5H), 7.30-7.39 (m, 2H).

[0930] 단계 B: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-페닐-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조

[0931] 4-페닐-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-3-p-톨릴-1H-피라졸로부터, 실시예 1.25, 단계 B에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 투명한 고체로서 수득하였다.

[0932] LCMS m/z = 635.6 [M+H]⁺.

[0933] 단계 C: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸티오)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[0934] tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-페닐-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.25, 단계 C에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS m/z = 495.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.32-1.45 (m, 4H), 1.45-1.52 (m, 4H), 1.68-1.80 (m, 1H), 2.13-2.22 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.56 (t, J = 6.69 Hz, 2H), 3.23-3.29 (m, 2H), 3.41 (d, J = 6.82 Hz, 2H), 3.98-4.01 (m, 2H), 4.28 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 4.75 (bs, 1H), 7.06 (d, J = 7.83 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.30-7.43 (m, 3H), 12.52 (bs, 1H).

[0935]

실시예 1.27: 2-(((1r,4r)-4-((3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 8) 및 2-(((1r,4r)-4-((4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 9)의 제조.

[0936]

단계 A: 3,4-디페닐-1H-피라졸의 제조.

[0937]

페닐(3-페닐옥시란-2-일)메탄논 (5.0 g, 22.3 mmol)을 무수 Et₂O (40 mL)에 아르곤 풍선 하에 현탁시켰다. 삼불화붕소 디에틸 에테레이트 (3.00 mL, 23.7 mmol)를 시린지를 통해 천천히 첨가하였다. 반응물을 50°C에서 1 시간 동안 환류한 다음, 냉각시키고, 각각 60 mL의 H₂O 및 Et₂O/EtOAc로 추출하였다. 수성 층을 EtOAc (60 mL)로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고, 농축시켜 3-옥소-2,3-디페닐프로판알을 수득하였다.

[0938]

3-옥소-2,3-디페닐프로판알 (5.00 g, 22.3 mmol)을 EtOH (40 mL) 중에 용해시켰다. 히드라진 일수화물 (2.0 mL, 38.7 mmol)을 시린지를 통해 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 밝은 자주색 고체 (2.75g)로서 수득하였다.

[0939]

LCMS m/z = 221.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.99-7.57 (m, 10H), 7.66-8.09 (bs, 1H), 13.15 (bs, 1H).

[0940]

단계 B: 2-(((1r,4r)-4-((3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 및 2-(((1r,4r)-4-((4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[0941]

3,4-디페닐-1H-피라졸 (16.02 mg, 0.073 mmol)을 DMF (0.4 mL) 중에 용해시켰다. NaH (1.745 mg, 0.073 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. tert-부틸-2-(((1r,4r)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (실시예 1.1과 유사한 방식으로 제조됨) (30.0 mg, 0.073 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 H₂O (2 mL)와 EtOAc (2 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc (2 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 오일을 HCl (디옥산 중 4 M) (400 μ L, 1.600 mmol) 중에 재용해시키고, 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 정제용 LC/MS (50 % 아세토니트릴/물; 등용매)로 정제하여 화합물 8을 백색 고체 (6.5 mg)로서 수득하였고;

[0942]

LCMS m/z = 405.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.86-1.12 (m, 4H), 1.44-1.58 (m, 1H), 1.61-1.71 (m, 2H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.80-1.91 (m, 1H), 3.26 (d, J = 6.32 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.00 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 7.20-7.27 (m, 3H), 7.27-7.36 (m, 5H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.92 (s, 1H);

[0943]

화합물 9를 백색 고체 (1.0 mg)로서 수득하였다.

[0944]

LCMS m/z = 405.6 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.68-0.88 (m, 4H), 1.33-1.50 (m, J = 9.98 Hz, 3H), 1.57-1.78 (m, 3H), 3.20 (d, J = 6.32 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 7.20 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 7.07-7.16 (m, 3H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.47-7.56 (m, 3H), 7.83 (s, 1H).

[0945]

실시예 1.28: 2-(((1s,4s)-4-((1-페닐-4,5-디히드로-3H-벤조[e]인다졸-3-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 150)의 제조.

[0946]

단계 A: 1-페닐-4,5-디히드로-3H-벤조[e]인다졸의 제조.

[0947]

3,4-디히드로나프탈렌-2(1H)-온 (2.080 g, 14.23 mmol)을 톨루엔 (15 mL) 중에 용해시키고, 용액을 빙조에서 냉각시켰다. LiHMDS (7.470 mL, 7.470 mmol)를 격렬히 교반하면서 첨가하였다. 1 분 후, 벤조일 클로라이드 (0.8258 mL, 7.114 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 빙조로부터 제거하고, 추가로 1 분 동안 교반하였다. AcOH (4 mL)를 교반하면서 첨가하고, 이어서 EtOH (10 mL), THF (5 mL), 및 히드라진 일수화물 (5 mL, 96.8 mmol)을 첨가하였다. 10 분 후, 용액을 1M NaOH (30 mL)이 담긴 분리 깔대기에 붓고, 추가의 H₂O (70 mL) 및 EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 수성 층을 EtOAc (100 mL)로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고, 농축시켰

[0948]

다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 밝은 자주색 고체로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 247.2 [M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 2.72-2.86 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 6.99-7.09 (m, 2H), 7.11-7.21 (m, 1H),

7.23-7.29 (m, 1H), 7.37-7.61 (m, 5H), 12.75 (s, 0.7H), 12.97 (s, 0.3H).

[0949]

단계 B: 2-(((1s,4s)-4-((1-페닐-4,5-디히드로-3H-벤조[e]인다졸-3-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[0950]

1-페닐-4,5-디히드로-3H-벤조[e]인다졸 (100 mg, 0.406 mmol)을 DMF (0.4 mL) 중에 용해시켰다. 수소화나트륨 (9.74 mg, 0.406 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10 분 동안 교반한 다음, DMF (0.2 mL) 중에 예비 용해시킨 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (167 mg, 0.406 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, 추가량의 NaH (10 mg)를 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 1 시간 동안 다시 교반하였다. 혼합물을 각각 15 mL의 H₂O 및 EtOAc로 추출하였다. 수성 층을 EtOAc (15 mL)로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4 M) (507 μ L, 2.030 mmol) 중에 재용해시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 정제용 LC/MS로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황갈색 고체 (35 mg)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 431.4 [M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.28-1.54 (m, 8H),

1.69-1.80 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.85 (d, $J = 7.83$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 7.33$ Hz, 2H), 3.41

(d, $J = 6.95$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.04 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 6.98-7.08 (m, 2H), 7.10-7.18 (m,

1H), 7.22-7.30 (m, 1H), 7.35-7.50 (m, 3H), 7.54-7.60 (m, 2H).

[0952]

실시예 1.29: 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 143)의 제조.

[0953]

단계 A: (1s,4s)-에틸 4-(히드록시메틸)시클로헥산카르복실레이트의 제조.

[0954]

에탄올 (100 mL) 중 (1s,4s)-4-(히드록시메틸)시클로헥산카르복실산 (10 g, 63.2 mmol)의 용액에 실온에서 황산 (0.31 g, 3.16 mmol)을 첨가하였다. 85℃에서 10 시간 동안 가열한 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (4.98 g)을 수득하였다.

[0955]

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm

1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.40-1.54 (m, 7H), 2.55 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 3.21 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H),

4.01 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H).

[0956]

단계 B: ((1s,4s)-4-(벤질옥시메틸)시클로헥실)메탄올의 제조.

[0957]

DMF (50 mL) 중 (1s,4s)-에틸 4-(히드록시메틸)시클로헥산카르복실레이트 (5 g, 26.8 mmol)의 용액에 (브로모 메틸)벤젠 (4.59 g, 26.8 mmol)에 이어서 NaH (0.644 g, 26.8 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 4 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (1s,4s)-에틸 4-(벤질옥시메틸)시클로헥산카르복실레이트 (3.2 g, 13.66 mmol)를 수득하였다. 상기 물질을 THF (50 mL) 중에 용해시키고, 수소화 알루미늄리튬 (1.02 g, 26.8 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 반응물을 0℃에서 H₂O (5 mL)로 킨칭하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 생성된 침전물을 여과하였다. 여과물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (3.2 g)을 수득하였다.

[0958]

1H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.84-0.99 (m, 7H), 1.35 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 3.23 (d,

$J = 7.0$ Hz, 2H), 3.25 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.21-7.40 (m, 5H).

[0959]

단계 C: (1s,4s)-4-(벤질옥시메틸)시클로헥산카르브알데히드의 제조.

[0960]

CH₂Cl₂ (50 mL) 중 DMSO (1.32 mL, 18.78 mmol)의 용액에 옥살릴 디클로라이드 (1.19 g, 9.39 mmol)를 -50℃에서 적가하였다. 10 분 동안 교반한 후, ((1s,4s)-4-(벤질옥시메틸)시클로헥실)메탄올 (2.0 g, 8.53 mmol) 및 트리에틸아민 (4.32 g, 42.7 mmol)을 동일한 온도에서 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 반응물을

[0961]

CH₂Cl₂로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 유기 층을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (1.9 g)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.91-1.21 (m, 6H), 1.45 (m, 1H), 1.75-1.95 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 3.25 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.25-7.42 (m, 5H), 9.52 (s, 1H).

단계 D: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(벤질옥시메틸)시클로헥실)메틸)히드라진카르복실레이트의 제조.

MeOH (50 mL) 중 (1s,4s)-4-(벤질옥시메틸)시클로헥산카르보알데히드 (1.2 g, 5.17 mmol)의 용액에 실온에서 tert-부틸 히드라진카르복실레이트 (0.68 g, 5.17 mmol)를 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 후, 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (25 mL) 및 아세트산 (25 mL) 중에 용해시켰다. NaCNBH₃ (0.33 g, 5.17 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 0.1 M NaOH로 세척하였다. 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.85 g)을 수득하였다.

LCMS *m/z* = 349.4 [M+H]⁺.

단계 E: 1-(((1s,4s)-4-(벤질옥시메틸)시클로헥실)메틸)-2-(2-플루오로-4-메틸벤질리덴)히드라진의 제조.

CH₂Cl₂ (5 mL) 중 tert-부틸 1-(((1s,4s)-4-(벤질옥시메틸)시클로헥실)메틸)히드라진카르복실레이트 (1.0 g, 2.87 mmol)의 용액에 실온에서 TFA (5.0 mL)를 첨가하였다. 동일한 온도에서 3 시간 동안 교반한 후, 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 THF (10 mL) 중에 용해시키고, 2-플루오로-4-메틸벤즈알데히드 (0.40 g, 2.87 mmol)를 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 반응물을 포화 NaHCO₃로 세척하였다. 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.96 g)을 수득하였다.

LCMS *m/z* = 369.3 [M+H]⁺.

단계 F: 1-(((1s,4s)-4-(벤질옥시메틸)시클로헥실)메틸)-3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸의 제조.

-78℃에서 THF (5 mL) 중 1-(((1s,4s)-4-(벤질옥시메틸)시클로헥실)메틸)-2-(2-플루오로-4-메틸벤질리덴)히드라진 (0.5 g, 1.357 mmol) 및 (2-니트로프로프-1-에닐)벤젠 (0.22 g, 1.36 mmol)의 용액에 칼륨 부탄-1-올레이트 (0.152 g, 1.357 mmol)를 적가하였다. 10 분 후, TFA (0.21 mL, 2.71 mmol)를 동일한 온도에서 첨가하고, 2 시간 동안 유지하였다. 실온으로 가온한 후, 반응물을 에틸 아세테이트로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.49 g)을 수득하였다.

LCMS *m/z* = 483.3

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.34-1.52 (m, 8H), 1.85 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.25 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.92-7.38 (m, 4H), 7.39-7.45 (m, 9H).

단계 G: ((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메탄올의 제조.

MeOH (5 mL) 중 1-(((1s,4s)-4-(벤질옥시메틸)시클로헥실)메틸)-3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸 (100 mg, 0.21 mmol)의 용액에 암모늄 포르메이트 (261 mg, 4.14 mmol)에 이어서 10% Pd/C (5 mg)를 첨가하였다. 반응물을 80℃로 10 시간 동안 가열하였다. 불용성 물질을 여과한 후, 반응물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 무색 오일 (78 mg)로서 수득하였다.

LCMS *m/z* = 393.3 [M+H]⁺.

단계 H: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

CH₂Cl₂ (2 mL) 중 ((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메

탄을 (20 mg, 0.051 mmol) 및 $(\text{Rh}(\text{OAc})_2)_2$ (2.25 mg, 5.10 μmol)의 용액에 CH_2Cl_2 (0.5 mL) 중 tert-부틸 2-디아조아세테이트 (7.24 mg, 0.051 mmol)의 용액을 -10°C 에서 10 분 동안 적가하였다. 반응물을 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 고체 물질을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (20 mg)을 수득하였다.

LCMS $m/z = 507.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.30-1.45 (m, 17H), 1.75 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.52 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.05 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 6.90 (d, $J = 11.5\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.05-7.33 (m, 6H).

[0977]

단계 I: 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[0979]

tert-부틸

2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (250 mg, 0.49 mmol)를 HCl (디옥산 중 4.0 M, 10 mL)로 실온에서 처리하였다. 12 시간 동안 교반한 후, 반응물을 진공 하에 농축시키고, HPLC로 정제하였다. 유리 산을 아세트오니트릴 (5 mL) 및 H_2O (2 mL) 중에 용해시키고, H_2O (10 mL) 중 수산화나트륨 (19.74 mg, 0.49 mmol)의 용액에 첨가하고, 감압 하에 건조시켜 표제 화합물의 나트륨 염 (149 mg)을 수득하였다.

LCMS $m/z = 451.2$

$[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.32-1.52 (m, 8H), 1.71-1.81 (m, 1H), 2.02-2.13 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.37 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.05 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 6.91 (d, $J = 11.2\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.16-7.32 (m, 4H).

[0980]

실시에 1.30: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-(2-히드록시에틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 199)의 제조.

[0982]

단계 A: 4-(3-클로로페닐)-3-페닐-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-1H-피라졸의 제조.

[0983]

2-(3-클로로페닐)-1-펜에타논으로부터, 실시에 1.25, 단계 A에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ ppm 1.51-1.65 (m, 3H), 1.66-1.92 (m, 3H), 3.07 (t, $J = 5.81\text{Hz}$, 2H), 3.49-3.59 (m, 1H), 3.66-3.75 (m, 1H), 3.87-3.96 (m, 1H), 3.97-4.04 (m, 1H), 4.68 (dd, $J = 4.29, 3.03\text{Hz}$, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 4H), 7.34-7.42 (m, 2H), 10.95 (bs, 1H).

[0984]

[0985]

단계 B: 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-3-페닐-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-페닐-3-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[0986]

4-(3-클로로페닐)-3-페닐-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-1H-피라졸로부터, 실시에 1.25, 단계 B에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 투명한 오일 (위치이성질체의 혼합물)로서 수득하였다.

[0987]

LCMS $m/z = 655.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0988]

단계 C: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-(2-히드록시에틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[0989]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-3-페닐-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-페닐-3-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시에 1.25, 단계 C에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 투명한 고체로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 515.5$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.32-1.54 (m, 8H), 1.71-1.79 (m, 1H), 2.11-2.23 (m, 1H), 2.51-2.55 (m, 2H), 2.61 (t, $J = 6.57$ Hz, 2H), 3.30 (t, $J = 6.57$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 4.30 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.25-7.34 (m, 6H), 7.38-7.44 (m, 2H).

[0990]

실시예 1.31: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸티오)-3-페닐-4-*m*-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 210)의 제조.

[0991]

단계 A: 3-페닐-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-4-*m*-톨릴-1H-피라졸의 제조.

[0992]

1-페닐-2-*m*-톨릴에타논으로부터, 실시예 1.25, 단계 A에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0993]

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.30-1.51 (m, 4H), 1.52-1.73 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 3.10 (t, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.32-3.45 (m, 1H), 3.53-3.67 (m, 1H), 3.68-3.76 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 4.55 (t, $J = 3.16$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 7.33$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.29-7.37 (m, 4H), 13.30 (s, 1H).

[0994]

단계 B: 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-페닐-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-4-*m*-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-페닐-3-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-4-*m*-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[0995]

3-페닐-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-4-*m*-톨릴-1H-피라졸로부터, 실시예 1.25, 단계 B에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 투명한 오일 (위치이성질체의 혼합물)로서 수득하였다.

[0996]

LCMS $m/z = 635.7$ $[M+H]^+$.

[0997]

단계 C: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸티오)-3-페닐-4-*m*-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[0998]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-페닐-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-4-*m*-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-페닐-3-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-4-*m*-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.25, 단계 C에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 황색 유성 고체로서 수득하였다.

[0999]

LCMS $m/z = 495.4$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.33-1.44 (m, 4H), 1.44-1.53 (m, 4H), 1.68-1.80 (m, 1H), 2.13-2.23 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.58 (t, $J = 6.69$ Hz, 2H), 3.17 (d, $J = 5.05$ Hz, 1H), 3.26-3.35 (m, 2H), 3.41 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.29 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 7.58$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.22-7.29 (m, 4H), 7.30-7.35 (m, 2H).

[1000]

실시예 1.32: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-(2-히드록시에틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 212)의 제조.

[1001]

단계 A: 4-(3-플루오로페닐)-3-페닐-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-1H-피라졸의 제조.

[1002]

2-(3-플루오로페닐)-1-펜에타논으로부터, 실시예 1.25, 단계 A에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1003]

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.31-1.51 (m, 4H), 1.50-1.75 (m, 2H), 3.12 (t, $J = 6.69$ Hz, 2H), 3.33-3.43 (m, 1H), 3.52-3.66 (m, 1H), 3.67-3.76 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 4.55 (t, $J = 3.28$ Hz, 1H), 6.96-7.05 (m, 2H), 7.08-7.15 (m, 1H), 7.23-7.44 (m, 6H), 13.41 (s, 1H).

[1004]

단계 B: 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-3-페닐-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-페닐-3-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로

[1005]

헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1006] 4-(3-플루오로페닐)-3-페닐-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-1H-피라졸로부터, 실시예 1.25, 단계 B에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 투명한 오일 (위치이성질체의 혼합물)로서 수득하였다.

[1007] LCMS $m/z = 639.5$ $[M+H]^+$.

[1008] 단계 C: 2-(((1s, 4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-(2-히드록시에틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1009] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-3-페닐-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-페닐-3-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.25, 단계 C에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 투명한 유성 고체로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 499.6$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34-1.45 (m, 4H), 1.45-1.53 (m, 4H), 1.69-1.81 (m, 1H), 2.11-2.22 (m, 1H), 2.43-2.56 (m, 2H), 2.60 (t, $J = 6.69$ Hz, 1H), 3.21-3.33 (m, 2H), 3.41 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.99-4.00 (m, 2H), 4.30 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.05-7.12 (m, 2H), 7.13-7.22 (m, 1H), 7.23-7.34 (m, 5H), 7.38-7.46 (m, 1H), 12.52 (s, 1H).

[1010]

[1011] 실시예 1.33: 2-(((1s, 4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-(2-히드록시에틸술피닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 217)의 제조.

[1012] DCM (178 μ L) 중 2-(((1s, 4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-(2-히드록시에틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (18.3 mg, 0.036 mmol)의 용액에 mCPBA (5.82 mg, 0.034 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 20 분 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 ACN/H₂O에 녹이고, 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (9.7 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 531.3$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.33-1.55 (m, $J = 4.29$ Hz, 8H), 1.72-1.80 (m, 1H), 2.26 (bs, 1H), 2.98-3.10 (m, 1H), 3.25-3.28 (m, 2H), 3.40 (d, $J = 7.20$ Hz, 1H), 3.57-3.66 (m, 1H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 4.28-4.50 (m, 2H), 5.08 (bs, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 5H), 7.38-7.46 (m, 3H), 12.51 (s, 1H).

[1013]

[1014] 실시예 1.34: 2-(((1s, 4s)-4-((5-(2-아미노에틸티오)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 250)의 제조.

[1015] 단계 A: tert-부틸 2-(4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-5-일티오)에틸카르바메이트의 제조.

[1016] 2-페닐-1-p-톨릴에탄논 및 tert-부틸 2-브로모에틸카르바메이트로부터, 실시예 1.25, 단계 A에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.36 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 2.71-2.78 (m, 1H), 2.94 (t, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.13-3.21 (m, 2H), 6.88 (t, $J = 5.68$ Hz, 1H), 7.13-7.23 (m, 6H), 7.32-7.37 (m, 2H), 13.26 (s, 1H).

[1017]

[1018] 단계 B: 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((5-(2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에틸티오)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((5-(2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에틸티오)-4-페닐-5-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1019] tert-부틸 2-(4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-5-일티오)에틸카르바메이트로부터, 실시예 1.25, 단계 B에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 투명한 오일 (위치이성질체의 혼합물)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 650.7$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm
1.34 (s, 9H), 1.36-1.46 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.45-1.52 (m, 3H), 1.68-1.80 (m, 1H), 2.12-2.21 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.51-2.55 (m, 2H), 2.83 (q, $J = 6.61$ Hz, 2H), 3.14-3.19 (m, 2H), 3.40 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.26 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 6.64-6.75 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 7.96$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 3H).

[1020]

[1021] 단계 C: 2-(((1s, 4s)-4-((5-(2-아미노에틸티오)-4-페닐-3-*p*-톨릴-1*H*-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1022]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((5-(2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에틸티오)-4-페닐-3-*p*-톨릴-1*H*-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((3-(2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에틸티오)-4-페닐-5-*p*-톨릴-1*H*-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.25, 단계 C에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 494.5$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.30-1.46 (m, $J = 23.31$, 5.62 Hz, 4H), 1.46-1.54 (m, 4H), 1.70-1.85 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.57-2.74 (m, 4H), 3.42 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.28 (d, $J = 7.45$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 7.96$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.31-7.45 (m, 3H), 7.64 (bs, 2H), 12.54 (s, 1H).

[1023]

[1024] 실시예 1.35: 2-(((1s, 4s)-4-((3-(4-플루오로페닐)-5-(2-히드록시에틸티오)-4-페닐-1*H*-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 255)의 제조.

[1025] 단계 A: 3-(4-플루오로페닐)-4-페닐-5-(2-(테트라히드로-2*H*-피란-2-일옥시)에틸티오)-1*H*-피라졸의 제조

[1026] 1-(4-플루오로페닐)-2-펜에타논으로부터, 실시예 1.25, 단계 A에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.32-1.51 (m, 3H), 1.52-1.75 (m, 3H), 3.10 (t, $J = 6.63$ Hz, 2H), 3.33-3.44 (m, 1H), 3.53-3.66 (m, 1H), 3.68-3.83 (m, 2H), 4.52-4.57 (m, 1H), 7.11 (t, $J = 8.27$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 8.97$ Hz, 3H), 7.24-7.43 (m, 5H), 13.34 (s, 1H).

[1027]

[1028] 단계 B: 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((3-(4-플루오로페닐)-4-페닐-5-(2-(테트라히드로-2*H*-피란-2-일옥시)에틸티오)-1*H*-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((5-(4-플루오로페닐)-4-페닐-3-(2-(테트라히드로-2*H*-피란-2-일옥시)에틸티오)-1*H*-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1029] 4-(3-플루오로페닐)-3-페닐-5-(2-(테트라히드로-2*H*-피란-2-일옥시)에틸티오)-1*H*-피라졸로부터, 실시예 1.25, 단계 B에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 투명한 오일 (위치이성질체의 혼합물)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 639.6$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.30-1.42 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.45-1.54 (m, 7H), 1.56-1.79 (m, 3H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.65-2.72 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.31-3.37 (m, 1H), 3.39 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.47-3.56 (m, 1H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 4.30 (dd, $J = 7.39$, 3.09 Hz, 2H), 4.34-4.36 (m, 1H), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.29-7.44 (m, 5H).

[1030]

[1031] 단계 C: 2-(((1s, 4s)-4-((3-(4-플루오로페닐)-5-(2-히드록시에틸티오)-4-페닐-1*H*-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1032]

tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((3-(4-플루오로페닐)-4-페닐-5-(2-(테트라히드로-2*H*-피란-2-일옥시)에틸티오)-1*H*-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((5-(4-플루오로페닐)-4-페닐-3-(2-(테트라히드로-2*H*-피란-2-일옥시)에틸티오)-1*H*-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.25, 단계 C에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 투명한 유성 고체로서 수득하였다.

LCMS m/z =

499.7 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.29-1.45 (m, 4H), 1.45-1.53 (m, 4H), 1.69-1.80 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.57 (t, J = 6.69 Hz, 2H), 3.25-3.29 (m, 2H), 3.28-3.32 (m, 1H), 3.40 (d, J = 6.95 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 4.29 (d, J = 7.45 Hz, 2H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.30-7.43 (m, 5H).

[1033]

[1034]

실시예 1.36: 2-(((1s,4s)-4-((5-(4-플루오로페닐)-3-(2-히드록시에틸티오)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 256)의 제조.

[1035]

tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-플루오로페닐)-4-페닐-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(4-플루오로페닐)-4-페닐-3-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.25, 단계 C에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 투명한 오일 고체로서 수득하였다.

LCMS m/z = 499.7

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.81-0.99 (m, 2H), 1.01-1.14 (m, 2H), 1.46-1.59 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 13.20, 2.08 Hz, 2H), 1.76 (dd, J = 12.44, 2.08 Hz, 2H), 1.86-1.97 (m, 1H), 2.56 (t, J = 6.63 Hz, 2H), 3.27 (dd, J = 13.52, 6.69 Hz, 4H), 3.91 (s, 2H), 4.20 (d, J = 7.20 Hz, 2H), 4.76 (bs, 1H), 7.07-7.14 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.31-7.43 (m, 5H).

[1036]

[1037]

실시예 1.37: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 251)의 제조.

[1038]

단계 A: 2-(3-페닐-1H-피라졸-5-일)에탄올의 제조.

[1039]

5-(2-(벤질옥시)에틸-3-페닐-1H-피라졸 (2.1 g, 7.54 mmol)을 아세트산 (10 mL) 및 THF (10 mL) 중에 용해시켰다. 탄소 상 팔라듐 (0.080 g, 0.754 mmol)을 첨가하고, 반응물을 파르 진탕기에서 55 psi의 수소 분위기 하에 4 일 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 용매를 증발시켰다. 반응 진전을 TLC에 의해 조사하였으며, ~50-60% 완료된 것으로 나타났다. 반응물을 다시 파르 진탕기에 두었다. 파르 진탕기에 3 일 동안 더 둔 후, 반응은 멈춰졌다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 제거하였다. 반응물을 추출하였다 (각각 70 mL의 H₂O 및 EtOAc). 수성 층을 EtOAc (70 mL)로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (665 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS m/z = 189.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.68-2.82 (m, 2H), 3.60-3.71 (m, 2H), 4.73-4.81 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 7.20-7.49 (m, 3H), 7.55-7.96 (m, 2H), 12.53 (s, 1H).

[1040]

[1041]

단계 B: 2-(4-브로모-3-페닐-1H-피라졸-5-일)에탄올의 제조.

[1042]

2-(3-페닐-1H-피라졸-5-일)에탄올 (664 mg, 3.53 mmol)을 무수 DCM (40 mL) 및 THF (10 mL) 중에 용해시켰다. 반응물을 빙조에서 냉각시키고, DCM (3 mL) 중에 예비 용해시킨 Br₂ (363 μ L, 7.06 mmol)을 첨가 깔대기를 통해 천천히 적가하였다. 반응물을 빙조에서 2 시간 동안 교반한 다음, 반응물을 Na₂SO₃의 첨가에 의해 켄칭하였다 (10% 용액 20 mL; 반응은 적색빛 갈색으로부터 투명하게 되고, 버블링이 일부 관찰됨). 반응물을 추출하였다 (각각 100 mL의 H₂O 및 DCM). 수성 층을 DCM (100 mL)으로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 H₂O (200 mL)로 다시 역추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 (880 mg)을 담황색 고체로서 수득하였다.

LCMS m/z = 267.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

2.78 (t, J = 7.14 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 7.14 Hz, 2H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.72-7.84 (m, 2H).

[1043]

[1044]

단계 C: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-히드록시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1045]

2-(4-브로모-3-페닐-1H-피라졸-5-일)에탄올 (880 mg, 3.29 mmol), tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (1359 mg, 3.29 mmol), 및 탄산세슘 (2147 mg, 6.59 mmol)을 DMF (15 mL)에 첨가

하였다. 반응물을 80℃로 가열하고, 이 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 추출하였다 (각각 50 mL의 H₂O 및 EtOAc). 수성 층을 EtOAc (50 mL)로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 H₂O (100 mL)로 역추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (640 mg)을 담황색 오일로서 수득하였다.

LCMS m/z = 507.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.28-1.53 (m, 17H), 1.69-1.81 (m, J = 5.31 Hz, 1H), 2.02-2.14 (m, 1H), 2.87 (t, J = 6.76 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 6.95 Hz, 2H), 3.56-3.66 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.10 (d, J = 7.45 Hz, 2H), 4.92 (t, J = 5.43 Hz, 1H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.75-7.85 (m, 2H).

[1046]

단계 D: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1047]

tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-히드록시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (30 mg, 0.059 mmol), 페닐 보론산 (1.1 당량), 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐 (3.42 mg, 2.96 μmol), 및 K₂CO₃ (16.34 mg, 0.118 mmol)을 디옥산 (300 μL)이 든 바이알에 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브로 150℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 그 후, 반응물을 MgSO₄의 플러그를 통해 여과하였다. 용매를 제거하고, 생성된 오일 (t-부틸 에스테르 중간체)을 HCl (500 μL, 2.000 mmol) 중에 재용해시켰다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 다음 날, 용매를 제거하고, 생성물을 정제용 LC/MS로 정제하여 표제 화합물 (4.2 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1048]

LCMS m/z = 449.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.33-1.59 (m, 8H), 1.73-1.82 (m, 1H), 2.09-2.21 (m, 1H), 2.75 (t, J = 7.14 Hz, 2H), 3.40-3.46 (m, 4H), 3.98-4.00 (m, 2H), 4.06-4.09 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 5H), 7.26-7.34 (m, 3H), 7.34-7.42 (m, 2H).

[1049]

실시에 1.38: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 252)의 제조.

[1050]

tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-히드록시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 3-메톡시페닐보론산으로부터, 실시에 1.37에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1051]

LCMS m/z = 479.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32-1.59 (m, 8H), 1.71-1.86 (m, 1H), 2.06-2.22 (m, 1H), 2.76 (t, J = 6.19 Hz, 2H), 3.41-3.50 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.07 (d, J = 6.32 Hz, 2H), 6.73-6.80 (m, 2H), 6.85-6.92 (m, 1H), 7.14-7.36 (m, 6H).

[1052]

실시에 1.39: 나트륨 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1053]

2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (8.2 mg, 0.017 mmol)을 ACN (0.2 mL) 중에 용해시켰다. NaOH (5.71 μL, 0.017 mmol)를 첨가하고, 이어서 H₂O (0.2 mL)를 첨가하고, 반응물을 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 결빙시키고 동결건조시켜 표제 화합물 (8.5 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1054]

LCMS m/z = 479.4 [M-Na+H]⁺.

[1055]

실시에 1.40: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-(2-히드록시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 253)의 제조.

[1056]

tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-히드록시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 2,3-디플루오로페닐보론산으로부터, 실시에 1.37에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1057]

LCMS m/z = 485.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.31-1.55 (m, 8H), 1.73-1.83 (m, 1H), 2.09-2.19 (m, 1H), 2.73 (t, J = 7.01 Hz, 2H), 3.37-3.45 (m, 4H), 4.00 (s, 2H), 4.10 (d, J = 7.45 Hz, 2H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.19-7.32 (m, 6H), 7.38-7.49 (m, 1H).

[1058]

[1059] 실시예 1.41: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-(2-히드록시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 254)의 제조.

[1060] tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-(2-히드록시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트레이트 및 3-플루오로페닐보론산으로부터, 실시예 1.37에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1061] LCMS $m/z = 467.6$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.32-1.59 (m, 8H), 1.77 (dd, $J = 9.92, 4.48$ Hz, 1H), 2.09-2.19 (m, 1H), 2.77 (t, $J = 7.01$ Hz, 2H), 3.41-3.48 (m, 4H), 4.00 (s, 2H), 4.08 (d, $J = 7.45$ Hz, 2H), 6.99-7.08 (m, 2H), 7.10-7.18 (m, 1H), 7.18-7.32 (m, 5H), 7.35-7.45 (m, 1H).

[1062] 실시예 1.42: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-(2-히드록시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 276)의 제조.

[1063] tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-(2-히드록시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트레이트 및 3-클로로-2-플루오로페닐보론산으로부터, 실시예 1.37에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1064] LCMS $m/z = 501.5$ $[M+H]^+$.

[1065] 실시예 1.43: 2-(((1s,4s)-4-((5-(3-히드록시프로필)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 271)의 제조.

[1066] 단계 A: 5-(부트-3-에닐)-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

[1067] 아세트페논 (4.92 mL, 42.2 mmol)을 톨루엔 (50 mL) 중에 용해시켰다. 반응물을 빙조에서 냉각시켰다. LiHMDS (42.2 mL, 42.2 mmol)를 시린지를 통해 첨가하고, 반응물을 2 분 동안 교반하였다. 펜트-4-에노일 클로라이드 (4.66 mL, 42.2 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 2 분 동안 더 교반하였다. 이어서, 히드라진 수화물 (8.18 mL, 169 mmol)을 AcOH (2 mL) 및 EtOH (2 mL)와 함께 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온한 다음, 오일조로 80℃로 1 시간 동안 가열하였다. 그 후, 반응물을 냉각시키고, 추출을 수행하였다 (각각 200 mL의 H₂O 및 EtOAc). 수성 층을 EtOAc (200 mL)로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (5.4 g)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1068] LCMS $m/z = 199.3$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.39 (q, $J = 7.28$ Hz, 2H), 2.61-2.76 (m, 2H), 5.00 (d, $J = 9.98$ Hz, 1H), 5.04-5.13 (m, 1H), 5.78-5.95 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.21-7.33 (m, 1H), 7.33-7.48 (m, 2H), 7.65-7.81 (m, 2H), 12.56 (s, 1H).

[1069] 단계 B: 3-(3-페닐-1H-피라졸-5-일)프로판-1-올의 제조.

[1070] 5-(부트-3-에닐)-3-페닐-1H-피라졸 (5.4 g, 27.2 mmol)을 MeOH (40 mL) 및 DCM (10 mL) 중에 용해시켰다. 반응물을 드라이 아이스/아세톤 조에서 냉각시키고, 오존을 용액을 통해 ~2 시간 동안 버블링하였다. 반응물을 빙조로 옮기고, NaBH₄ (1.546 g, 40.9 mmol)을 조금씩 천천히 첨가하였다 (버블링이 관찰됨). 첨가가 완결된 후, 반응물을 빙조로부터 제거하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 과량의 용매를 증발시키고, 반응물을 추출하였다 (각각 100 mL의 H₂O 및 EtOAc). 수성 층을 EtOAc (100 mL)로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (3.0 g)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1071] LCMS $m/z = 203.3$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.72-1.82 (m, 2H), 2.54-2.69 (m, 2H), 3.46 (q, $J = 6.11$ Hz, 2H), 4.40-4.54 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.21-7.45 (m, 3H), 7.66-7.79 (m, $J = 7.45$ Hz, 2H), 12.53 (s, 1H).

[1072] 단계 C: 3-(4-브로모-3-페닐-1H-피라졸-5-일)프로판-1-올의 제조.

[1073] 3-(3-페닐-1H-피라졸-5-일)프로판-1-올 (3.0 g, 14.83 mmol)을 무수 DCM (40 mL) 및 THF (15 mL) 중에 용해시켰다. 반응물을 빙조에서 냉각시키고, DCM (10 mL) 중에 예비 용해시킨 Br₂ (1.146 mL, 22.25 mmol)을 첨가 깔대기를 통해 천천히 적가하였다. 반응물을 빙조 중에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 Na₂SO₃의 첨가에 의

해 켄칭하였다 (10% 용액 20 mL; 반응은 적색빛 갈색으로부터 투명하게 되고, 버블링이 일부 관찰됨). 반응물을 추출하였다 (각각 100 mL의 H₂O 및 DCM). 수성 층을 DCM (100 mL)으로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 H₂O (200 mL)로 다시 역추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 (4.08 g)을 황색 고체로서 수득하였다.

LCMS m/z = 281.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.72-1.83 (m, 2H), 2.61-2.68 (m, 2H), 3.47 (t, J = 6.44 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.33 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.45 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 7.07 Hz, 2H).

[1074]

단계 D: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(3-히드록시프로필)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1075]

3-(4-브로모-3-페닐-1H-피라졸-5-일)프로판-1-올, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (2.93 g, 7.11 mmol), 및 탄산세슘 (4.64 g, 14.23 mmol)을 DMF (35 mL) 중에 용해시켰다. 반응물을 오일조에서 80℃로 가열하고, 이 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 추출하였다 (각각 100 mL의 H₂O 및 EtOAc). 수성 층을 EtOAc (100 mL)로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 H₂O (200 mL)로 1회 역추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.54 g)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[1076]

LCMS m/z = 521.7 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.97-1.05 (m, 4H), 1.26-1.55 (m, 13H), 1.65-1.79 (m, 3H), 2.01-2.12 (m, 1H), 2.71-2.77 (m, 2H), 3.39 (d, J = 6.95 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 6.19 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.06 (d, J = 7.45 Hz, 2H), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.77-7.82 (m, J = 8.34, 1.14 Hz, 2H).

[1077]

단계 E: 2-(((1s,4s)-4-((5-(3-히드록시프로필)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1078]

tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(3-히드록시프로필)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (50 mg, 0.096 mmol), 페닐보론산 (1.1 당량), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (11.08 mg, 9.59 μ mol), 및 K₂CO₃ (26.5 mg, 0.192 mmol)을 디옥산 (0.4 mL)이 든 바이알에 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브로 150℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 그 후, 반응물을 MgSO₄의 플러그를 통해 여과하였다. 용매를 제거하고, 수득한 에스테르 중간체를 HCl (디옥산 중 4M) (503 μ L, 2.013 mmol) 중에 재용해시켰다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 다음 날, 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 LC/MS로 정제하였다. 반응물을 동결건조시킨 후, 측쇄 알콜로부터 TFA-에스테르의 부산물 형성이 관찰되었다. 그러므로, 생성물을 THF (0.3 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 3M LiOH (50 μ L)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 다음 날, 1M HCl (200 μ L)을 첨가하여 반응물을 산성으로 만들었다. 반응물을 추출하였다 (각각 2 mL의 HCl/H₂O 및 EtOAc). 수성 층을 EtOAc (2 mL)로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 오일을 ACN (0.3 mL) 및 H₂O (0.2 mL) 중에 재용해시켰다. 혼합물을 결빙시키고 동결건조시켜 표제 화합물 (8.9 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1079]

LCMS m/z = 463.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32-1.60 (m, 10H), 1.71-1.84 (m, 1H), 2.08-2.19 (m, 1H), 2.59-2.65 (m, 2H), 3.31 (t, J = 6.19 Hz, 2H), 3.43-3.44 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.05 (d, J = 7.33 Hz, 2H), 7.14-7.25 (m, 5H), 7.26-7.40 (m, 5H).

[1080]

실시예 1.44: 2-(((1s,4s)-4-((5-(3-히드록시프로필)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 272)의 제조.

[1081]

tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(3-히드록시프로필)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 3-메톡시페닐보론산으로부터, 실시예 1.43에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1082]

LCMS m/z = 493.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32-1.61 (m, 10H), 1.72-1.83 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.60-2.66 (m, 2H), 3.33 (t, J = 6.19 Hz, 2H), 3.42 (d, J = 6.82 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 4.04 (d, J = 7.33 Hz, 2H), 6.70-6.75 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 7.96, 2.15 Hz, 1H), 7.16-7.37 (m, 6H).

[1083]

실시예 1.45: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-(3-히드록시프로필)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 273)의 제조.

[1084]

tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(3-히드록시프로필)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 2,3-디플루오로페닐보론산으로부터, 실시예 1.43에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1085]

LCMS m/z = 499.7 [M+H]⁺.

[1086]

실시예 1.46: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-(3-히드록시프로필)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 274)의 제조.

[1087]

tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(3-히드록시프로필)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 3-플루오로페닐보론산으로부터, 실시예 1.43에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1088]

LCMS m/z = 481.3 [M+H]⁺.

[1089]

실시예 1.47: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-(3-히드록시프로필)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 281)의 제조.

[1090]

tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(3-히드록시프로필)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 3-클로로-2-플루오로페닐보론산으로부터, 실시예 1.43에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1091]

LCMS m/z = 515.5 [M+H]⁺.

[1092]

실시예 1.48: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-(3-히드록시프로필)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 282)의 제조.

[1093]

tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(3-히드록시프로필)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 3-클로로페닐보론산으로부터, 실시예 1.43에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1094]

LCMS m/z = 497.5 [M+H]⁺.

[1095]

실시예 1.49: 2-(((1s,4s)-4-((5-(3-히드록시프로필)-4-페닐-3-*p*-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 288)의 제조.

[1096]

단계 A: 5-(부트-3-에닐)-4-페닐-3-*p*-톨릴-1H-피라졸의 제조.

[1097]

2-페닐-1-*p*-톨릴에탄논 (1.0 g, 4.76 mmol)을 톨루엔 (20 mL) 중에 용해시켰다. 반응물을 빙조에서 냉각시킨 다음, LiHMDS (4.76 mL, 4.76 mmol)를 시린지를 통해 천천히 첨가하였다. 반응물을 이 온도에서 5 분 동안 교반한 다음, 펜트-4-에노일 클로라이드 (0.564 g, 4.76 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 이 온도에서 20 분 동안 교반하였다. 그 후, EtOH (10 mL), AcOH (2 mL), 및 히드라진 수화물 (0.231 mL, 4.76 mmol)을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 80℃로 가열하고, 이 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 냉각시키고, 추출하였다 (각각 50 mL의 EtOAc 및 1M NaOH). 수성 층을 EtOAc (50 mL)로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (355 mg)을 무색 오일로서 수득하였다.

LCMS m/z = 289.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.22-2.32 (m, 5H), 2.55-2.69 (m, 2H), 4.86-5.02 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 6.99-7.24 (m, 6H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 12.74 (s, 1H).

[1099]

- [1100] 단계 B: 3-(4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-5-일)프로판-1-올의 제조.
- [1101] 5-(부트-3-에닐)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸 (360 mg, 1.248 mmol)을 MeOH (20 mL) 및 DCM (5 mL) 중에 용해시켰다. 반응물을 -78℃로 냉각시키고, 오존을 용액을 통해 버블링하였다. 출발 물질을 소모한 후, 반응물을 빙조에서 냉각시켰다. 수소화붕소나트륨 (70.8 mg, 1.872 mmol)을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 반응물을 추출하였다 (각각 50 mL의 H₂O 및 EtOAc). 수성 층을 EtOAc (50 mL)로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (130 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.
- LCMS m/z = 293.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.60-1.74 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.54-2.62 (m, 2H), 3.33-3.44 (m, 2H), 4.44 (br. s., 1H), 7.16 (t, *J* = 6.44 Hz, 6H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 12.71 (s, 1H).
- [1102]
- [1103] 단계 C: 2-(((1s,4s)-4-((5-(3-히드록시프로필)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.
- [1104] 3-(4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-5-일)프로판-1-올 (50 mg, 0.171 mmol), tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (70.5 mg, 0.171 mmol), 및 Cs₂CO₃ (111 mg, 0.342 mmol)을 DMF (0.5 mL)에 현탁시켰다. 반응물을 80℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 추출하였다 (각각 2 mL의 H₂O 및 EtOAc). 수성 층을 EtOAc (2 mL)로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO₄의 플러그를 통해 여과하였다. 용매를 제거한 다음, 생성된 오일을 HCl (디옥산 중 4M) (0.5 mL, 2.000 mmol) 중에 재용해시켰다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 정제용 LC/MS로 정제하였다. 동결건조시킨 후, 생성물을 THF (0.3 mL) 중에 재용해시키고, 1M NaOH (100 μ L)와 함께 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 1M HCl (200 μ L)을 첨가하여 산성화시켰다. 반응물을 추출하였다 (각각 2 mL의 H₂O 및 EtOAc). 수성 층을 EtOAc (2 mL)로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO₄의 플러그를 통해 여과하고, 농축시켜 2개의 위치이성질체 중 하나인 표제 화합물 (3.5 mg)을 무색 오일로서 수득하였다.
- [1105] LCMS m/z = 477.4 [M+H]⁺.
- [1106] 실시예 1.50: 2-(((1s,4s)-4-((3-(3-히드록시프로필)-4-페닐-5-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 289)의 제조.
- [1107] 표제 화합물을 실시예 1.49, 단계 C로부터 2개의 위치이성질체 중 하나로서 분리시켜 오일을 수득하였다.
- [1108] LCMS m/z = 477.5 [M+H]⁺.
- [1109] 실시예 1.51: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 286)의 제조.
- [1110] 단계 A: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.
- [1111] 3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸 (2.82 g, 10.59 mmol)을 무수 DMF (40 mL) 중에 용해시켰다. Cs₂CO₃ (6.90 g, 21.18 mmol) 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (4.37 g, 10.59 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80℃로 가열하고, 이 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 추출하였다 (각각 100 mL의 H₂O 및 EtOAc). 수성 층을 EtOAc (100 mL)로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 H₂O/염수 (200 mL)로 1회 역추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (3.2 g), 위치이성질체의 혼합물을 무색 오일로서 수득하였다.
- [1112] LCMS m/z = 507.2 [M+H]⁺.
- [1113] 단계 B: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

- [1114] tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-에틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (3.2 g, 6.32 mmol)를 HCl (디옥산 중 4M) (50.0 mL, 200 mmol) 중에 용해시켰다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (746 mg)로서 수득하였다.
- LCMS m/z = 451.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08-1.20 (m, 4H), 1.22-1.37 (m, 4H), 1.57-1.69 (m, 1H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.22 (d, J = 6.82 Hz, 2H), 3.71-3.87 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 7.04-7.11 (m, 4H), 7.11-7.20 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.33 Hz, 2H).
- [1115]
- [1116] 실시예 1.52: 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-클로로페닐)-5-에틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 163)의 제조.
- [1117] 단계 A: 1-(디메틸아미노)-2-페닐펜트-1-엔-3-온의 제조.
- [1118] DMF (80.0 mL) 중 1-페닐부탄-2-온 (5.00 g, 33.7 mmol)의 용액에 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민 (6.03 g, 50.6 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 물 (40.0 mL)로 킨칭하고, EtOAc (4 x 50.0 mL)로 추출하고, 염수로 세척하였다. 합한 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 이 갈색 오일을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (3.32 g)로서 수득하였다.
- 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.97 (t, J = 7.32 Hz, 3H), 2.19 (q, J = 7.49 Hz, 2H), 2.67 (s, 6H), 7.14-7.41 (m, 5H), 7.61 (s, 1H).
- [1119]
- [1120] 단계 B: 5-에틸-4-페닐-1H-피라졸의 제조.
- [1121] EtOH (80.0 mL) 중 1-(디메틸아미노)-2-페닐펜트-1-엔-3-온 (3.32 g, 16.33 mmol)의 혼합물에 히드라진 수화물 (1.58 mL, 32.66 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켜 고체를 수득하였다. 고체를 물 중 20% 에탄올을 사용하여 재결정화하여 표제 화합물을 백색 고체 (2.81 g)로서 수득하였다.
- LCMS m/z = 173 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.31 (t, J = 7.58 Hz, 3H), 2.88 (q, J = 7.58 Hz, 2H), 7.22-7.30 (m, 1H), 7.35-7.42 (m, 4H).
- [1122]
- [1123] 단계 C: 3-브로모-5-에틸-4-페닐-1H-피라졸의 제조.
- [1124] 디클로로메탄 (111.0 mL) 중 5-에틸-4-페닐-1H-피라졸 (3.34 g, 19.39 mmol)의 용액에 브롬 (1.49 mL, 29.09 mmol)을 25°C에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 72 시간 동안 교반하고, NaOH (수성)으로 pH 12로 킨칭하였다. 유기물을 분리하였다. 수성 층을 DCM (3 x)으로 다시 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 여과하고, 농축시켜 적색 오일을 수득하였다. 이 오일을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (2.84 g)로서 수득하였다.
- LCMS m/z = 251.2 $[M+H]^+$.
- [1125]
- [1126] 단계 D: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-에틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.
- [1127] DMF (5.0 mL) 중 3-브로모-5-에틸-4-페닐-1H-피라졸 (0.364 g, 1.451 mmol)의 용액에 60% 수소화나트륨 (0.070 g, 1.740 mmol)을 천천히 첨가하였다. 용액을 총 20 분 동안 교반되도록 한 후, DMF (1.0 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (0.598 g, 1.450 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 45°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 물로 킨칭하고, EtOAc (4 x)로 추출하였다. 합한 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 이 갈색 오일을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (0.213 g)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 491.4$,
 493.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.13-1.29 (m, 4H), 1.27-1.41 (m, 2H), 1.43-1.62 (m, 13H), 1.79-1.93 (m, 2H), 2.09-2.25 (m, 1H), 2.76 (q, $J = 7.58$ Hz, 2H), 3.39-3.50 (m, 2H), 3.84-4.05 (m, 4H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.45-7.54 (m, 2 H)

[1128]

[1129] 단계 E: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-클로로페닐)-5-에틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1130]

벤젠 (3.0 mL) 및 EtOH (1.0 mL) 중 4-클로로페닐보론산 (0.019 g, 0.122 mmol), tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-에틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (0.060 g, 0.122 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (0.004 g, 0.004 mmol)의 용액에 탄산나트륨 (0.122 mL, 0.244 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 마이크로웨이브로 130℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc (3 x)로 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 이 황색 오일을 ACN/H₂O에 재현탁시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (0.032 g)로서 수득하였다.

[1131]

LCMS $m/z = 523.4, 525.8$ [M+H]⁺.

[1132]

단계 F: 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-클로로페닐)-5-에틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1133]

DCM (2.0 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-클로로페닐)-5-에틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (0.032 g, 0.060 mmol)의 용액에 디옥산 중 4M HCl (0.151 mL, 0.602 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 25℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 이어서, 이 황색 오일을 ACN/H₂O에 재현탁시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (0.004 g)로서 수득하였다.

[1134]

LCMS $m/z = 467.5$ [M+H]⁺.

[1135]

실시예 1.53: 2-(((1s,4s)-4-((3-(3,4-디플루오로페닐)-5-에틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 284)의 제조.

[1136]

단계 A: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-(3,4-디플루오로페닐)-5-에틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1137]

3,4-디플루오로페닐보론산 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-에틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.52, 단계 E에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1138]

LCMS $m/z = 525.5$ [M+H]⁺.

[1139]

단계 B: 2-(((1s,4s)-4-((3-(3,4-디플루오로페닐)-5-에틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산.

[1140]

tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-(3,4-디플루오로페닐)-5-에틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.52, 단계 F에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1141]

LCMS $m/z = 469.5$ [M+H]⁺.

[1142]

실시예 1.54: 2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-3-(4-플루오로페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 164)의 제조.

[1143]

단계 A: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-3-(4-플루오로페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1144]

4-디플루오로페닐보론산 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-에틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥

실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.52, 단계 E에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1145] LCMS $m/z = 507.4$ $[M+H]^+$.

[1146] 단계 B: 2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-3-(4-플루오로페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1147] tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-3-(4-플루오로페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.52, 단계 F에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1148] LCMS $m/z = 451.3$ $[M+H]^+$.

[1149] 실시예 1.55: 2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-3-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 165)의 제조.

[1150] 단계 A: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-3-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1151] EtOH (1.0 mL) 및 벤젠 (3.0 mL) 중 2-플루오로-4-메톡시페닐보론산 (0.021 g, 0.122 mmol), tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-에틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (0.060 g, 0.122 mmol), 수성 Na_2CO_3 (2 M 용액, 0.122 mL, 0.244 mmol), 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.004 g, 0.004 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 130°C에서 1 시간 동안 마이크로웨이브 하에 가열하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 H_2O 로 킨칭하고, EtOAc (2 x)로 추출하였다. 합한 유기물 층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 추가 정제없이 수득하였다.

[1152] LCMS $m/z = 537.5$ $[M+H]^+$.

[1153] 단계 B: 2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-3-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1154] 수득한 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-3-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트에 1,4-디옥산 중 4M HCl (0.610 mL, 2.44 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C에서 6 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (0.005 g)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1155] LCMS $m/z = 481.2$ $[M+H]^+$.

[1156] 실시예 1.56: 2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-3-(4-메톡시페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 166)의 제조.

[1157] 4-메톡시페닐보론산 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-에틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.55에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1158] LCMS $m/z = 463.4$ $[M+H]^+$.

[1159] 실시예 1.57: 2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 167)의 제조.

[1160] 2-플루오로-4-메틸페닐보론산 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-에틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.55에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1161] LCMS $m/z = 465.2$ $[M+H]^+$.

[1162] 실시예 1.58: 2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화

합물 168)의 제조.

[1163] p-톨릴보론산 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-에틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트레이트로부터, 실시예 1.55에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1164] LCMS $m/z = 447.5$ [M+H]⁺.

[1165] 실시예 1.59: 2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-3-(4-히드록시페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 175)의 제조.

[1166] 4-히드록시페닐보론산 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-에틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트레이트로부터, 실시예 1.55에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1167] LCMS $m/z = 449.3$ [M+H]⁺.

[1168] 실시예 1.60: 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-에틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 176)의 제조.

[1169] 4-클로로-3-플루오로페닐보론산 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-에틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트레이트로부터, 실시예 1.55에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1170] LCMS $m/z = 485.4$ [M+H]⁺.

[1171] 실시예 1.61: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 202)의 제조.

[1172] 단계 A: 3-페닐-5-프로필-1H-피라졸의 제조.

[1173] 0℃로 냉각시킨, 무수 톨루엔 (5.0 mL) 중 아세트페논 (4.87 mL, 41.6 mmol)의 용액에 LiHMDS (41.6 mL, 41.6 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 5 분 동안 교반한 후, 부티릴 클로라이드 (4.36 mL, 41.6 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 부티릴 클로라이드를 첨가한 후, 이어서 빙조를 제거한 후, AcOH (2.0 mL) 및 EtOH (10.0 mL)를 첨가하여 균질한 혼합물을 형성한 다음, 히드라진 수화물 (3.03 mL, 62.4 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 환류 하에 가열하였다. 30 분 후, 반응 혼합물을 1.0 M NaOH 용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하였다. 합한 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. 이 오렌지색 오일을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (3.83 g)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 187.2$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.92 (t, J = 7.33 Hz, 3H), 1.58-1.71 (m, 2H), 2.57 (t, J = 7.58 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.22-7.39 (m, 3H), 7.72 (d, J = 7.83 Hz, 2H).

[1174]

[1175] 단계 B: 4-브로모-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸의 제조.

[1176] 디클로로메탄 (118.0 mL) 중 3-페닐-5-프로필-1H-피라졸 (3.83 g, 20.56 mmol)의 용액에 브롬 (1.05 mL, 20.56 mmol)을 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 2M Na₂CO₃ (수성)으로 pH 12로 켄칭하고, 유기물을 분리하였다. 수성 층을 DCM (3회)으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 적색 오일을 수득하였다. 이 오일을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (3.44 g)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 265.1, 267.1$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.97 (t, J = 7.33 Hz, 3H), 1.63-1.74 (m, 2H), 2.57 (t, J = 7.58 Hz, 2H), 7.37-7.48 (m, 3H), 7.77-7.82 (m, 2H).

[1177]

[1178] 단계 C: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트이트의 제조.

[1179] DMF (13.0 mL) 중 4-브로모-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸 (1.00 g, 3.77 mmol)의 용액에 60% 수소화나트륨 (0.181 g, 4.53 mmol)을 천천히 첨가하였다. 용액을 총 20 분 동안 교반되도록 한 후, DMF (2.0 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (1.556 g, 3.77 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 45℃에서 12 시간 동안 교반하고, 물로 켄칭하고, EtOAc (4 회)로 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 이 갈색 오일을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (1.501 g)로서 수득하였다.

LCMS m/z = 505.4, 507.4 [M+H]⁺; ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.02 (t, J = 7.45 Hz, 3H), 1.29-1.41 (m, 2H), 1.43-1.59 (m, 15H), 1.65 (d, J = 7.83 Hz, 2H), 1.82-1.94 (m, 1H), 2.13-2.24 (m, 1H), 2.66 (t, J = 7.83 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.00 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.45 Hz, 2H), 7.84-7.89 (m, 2H).

[1180]

[1181] 단계 D: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1182] EtOH (1.0 mL) 및 벤젠 (3.0 mL) 중 3-메톡시페닐보론산 (0.029 g, 0.194 mmol), tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (0.098 g, 0.194 mmol), 수성 Na₂CO₃ (2 M 용액, 0.194 mL, 0.388 mmol), 및 Pd(PPh₃)₄ (0.004 g, 0.007 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 130℃에서 1 시간 동안 마이크로웨이브 하에 가열하고, H₂O로 켄칭시키고 EtOAc (2 x)로 추출하였다. 합한 유기물 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 정제없이 수득하였다.

[1183] LCMS m/z = 533.4 [M+H]⁺.

[1184] 단계 E: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1185] 수득한 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트에 1,4-디옥산 중 4M HCl (0.969 mL, 3.88 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 25℃에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 이 황색 오일을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (0.026 g)을 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS m/z = 477.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ ppm 0.87 (t, J = 7.33 Hz, 3H), 1.33-1.62 (m, 9H), 1.86-1.97 (m, 1H), 2.17-2.29 (m, 1H), 2.54-2.62 (m, 2H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.86 (s, 1H), 4.02-4.13 (m, 4H), 6.70-6.86 (m, 3H), 7.15-7.27 (m, 4H), 7.34-7.43 (m, 2H).

[1186]

[1187] 실시예 1.62: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 203)의 제조.

[1188] 3-플루오로페닐보론산 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.61, 단계 D 및 E에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1189] LCMS m/z = 465.2 [M+H]⁺.

[1190] 실시예 1.63: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 204)의 제조.

[1191] 3-클로로페닐보론산 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.62에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1192] LCMS m/z = 481.3 [M+H]⁺.

- [1193] 실시예 1.64: 2-(((1s,4s)-4-((3-페닐-5-프로필-4-m-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 205)의 제조.
- [1194] m-톨릴보론산 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.62에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1195] LCMS $m/z = 461.5$ [M+H]⁺.
- [1196] 실시예 1.65: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 206)의 제조.
- [1197] 2-플루오로-3-메톡시페닐보론산 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.62에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1198] LCMS $m/z = 495.5$ [M+H]⁺.
- [1199] 실시예 1.66: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 207)의 제조.
- [1200] 2,3-디플루오로페닐보론산 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.62에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1201] LCMS $m/z = 483.4$ [M+H]⁺.
- [1202] 실시예 1.67: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 208)의 제조.
- [1203] 3-클로로-2-플루오로페닐보론산 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.62에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1204] LCMS $m/z = 499.7$ [M+H]⁺.
- [1205] 실시예 1.68: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-메틸페닐)-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 209)의 제조.
- [1206] 2-플루오로-3-메틸페닐보론산 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.62에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1207] LCMS $m/z = 479.6$ [M+H]⁺.
- [1208] 실시예 1.69: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-히드록시페닐)-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 211)의 제조.
- [1209] 2-플루오로-3-히드록시페닐보론산 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 실시예 1.62에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1210] LCMS $m/z = 481.3$ [M+H]⁺.
- [1211] 실시예 1.70: 2-(((1s,4s)-4-((5-(4-플루오로페닐)-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 223)의 제조.

[1212] 단계 A: 1-(디메틸아미노)-2-페닐헥스-1-엔-3-온의 제조.

[1213] 무수 DMF (80.0 mL) 중 1-페닐펜탄-2-온 (5.00 g, 30.8 mmol)의 용액에 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민 (6.16 mL, 46.2 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 가열하였다. 16 시간 후, 반응 혼합물을 물로 킨칭하고, EtOAc (3 x)로 추출하고, 염수로 세척하였다. 합한 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 이 황색 오일을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (3.51 g)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ ppm 0.76-0.83 (m, 3H), 0.83-0.89 (m, 2H), 2.11-2.19 (m, 2H), 2.62-2.71 (m, 6H), 7.15-7.42 (m, 5H), 7.61 (s, 1H).

[1214]

[1215] 단계 B: 4-페닐-5-프로필-1H-피라졸의 제조.

[1216] 에탄올 (80.0 mL) 중 1-(디메틸아미노)-2-페닐헥스-1-엔-3-온 (3.51 g, 16.2 mmol)의 용액에 히드라진 수화물 (1.57 mL, 32.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 교반하였다. 3 시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시키고, 20% 에탄올 / H₂O로 결정화하여 표제 화합물을 백색 고체 (3.01 g)로서 수득하였다.

LCMS *m/z* = 187.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.92-1.00 (m, 3H), 1.64-1.76 (m, 2H), 2.75-2.84 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 5H), 7.65 (s, 1H).

[1217]

[1218] 단계 C: 3-브로모-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸의 제조.

[1219] 아세트니트릴 (38.0 mL) 중 4-페닐-5-프로필-1H-피라졸 (1.43 g, 7.68 mmol)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (1.50 g, 8.45 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 82℃에서 교반하였다. 16 시간 후, 반응 혼합물을 2M Na₂CO₃ (수성)으로 pH 12로 킨칭하고, 유기물을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (3 x)로 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 암색 오일을 수득하였다. 이 오일을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (0.310 g)로서 수득하였다.

LCMS *m/z* = 265.1, 267.1 [M+H]⁺.

[1220]

[1221] 단계 D: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1222] DMF (12.0 mL) 중 3-브로모-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸 (0.940 g, 3.55 mmol)의 용액에 60% 수소화나트륨 (0.170 g, 4.25 mmol)을 천천히 첨가하였다. 용액을 총 20 분 동안 교반한 후, DMF (2.0 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (1.463 g, 3.55 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 45℃에서 12 시간 동안 교반하고, 물로 킨칭하고, EtOAc (4 x)로 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 이 갈색 오일을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 위치이성질체의 혼합물, 표제 화합물을 황색 오일 (1.219 g)로서 수득하였다.

LCMS *m/z* =

505.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.85 (t, *J* = 7.33 Hz, 3H), 1.32-1.63 (m, 18H), 1.76-1.93 (m, 2H), 2.17-2.29 (m, 1H), 2.56-2.64 (m, 2H), 3.45 (d, *J* = 6.82 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.05-4.14 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.36-7.43 (m, 2H).

[1223]

[1224] 단계 E: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(4-플루오로페닐)-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-플루오로페닐)-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1225] EtOH (1.0 mL) 및 벤젠 (3.0 mL) 중 4-플루오로페닐보론산 (0.032 g, 0.231 mmol), 위치이성질체의 혼합물, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (0.117 g, 0.231 mmol), 수성 Na₂CO₃ (2 M 용액, 0.231 mL, 0.463 mmol), 및 Pd(PPh₃)₄ (0.008 g, 0.007 mmol)

의 용액에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 130℃에서 1 시간 동안 마이크로웨이브 하에 가열하고, H₂O로 켄칭시키고 EtOAc (2 x)로 추출하였다. 합한 유기물 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 위치 이성질체의 혼합물, 표제 화합물을 황색 오일로서 추가 정제없이 수득하였다.

[1226] LCMS m/z = 521.7 [M+H]⁺.

[1227] 단계 F: 2-(((1s,4s)-4-((5-(4-플루오로페닐)-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1228] 수득한 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(4-플루오로페닐)-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-플루오로페닐)-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 혼합물에 1,4-디옥산 중 4M HCl (1.16 mL, 4.63 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 25℃에서 교반하였다. 4 시간 후, 반응 혼합물을 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 이 황색 오일을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (0.019 g)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1229] LCMS m/z = 465.3 [M+H]⁺.

[1230] 실시예 1.71: 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-플루오로페닐)-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 224)의 제조.

[1231] 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(4-플루오로페닐)-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-플루오로페닐)-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 혼합물로부터, 실시예 1.70, 단계 F에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 제2 이성질체로서 수득하였다.

LCMS m/z = 465.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.87 (t, J = 7.26 Hz, 3H), 1.16-1.30 (m, 1H), 1.33-1.68 (m, 8H), 1.94 (s, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.52-2.64 (m, 2H), 3.53 (d, J = 6.95 Hz, 2H), 3.97-4.19 (m, 4H), 6.91 (t, J = 8.72 Hz, 2H), 7.13-7.19 (m, 2H), 7.28-7.39 (m, 5H).

[1232]

[1233] 실시예 1.72: 2-(((1s,4s)-4-((5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 225)의 제조.

[1234] 4-클로로-3-플루오로페닐보론산, 및 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 혼합물로부터, 실시예 1.70, 단계 E 및 F에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1235] LCMS m/z = 499.6 [M+H]⁺.

[1236] 실시예 1.73: 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 226)의 제조.

[1237] 4-클로로-3-플루오로페닐보론산, 및 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 혼합물로부터, 실시예 1.72에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 이성질체로서 수득하였다.

[1238] LCMS m/z = 499.7 [M+H]⁺.

[1239] 실시예 1.74: 2-(((1s,4s)-4-((5-(4-클로로페닐)-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 227)의 제조.

[1240] 4-클로로페닐보론산, 및 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 혼합물로부터, 실시예 1.72에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여,

표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

- [1241] LCMS $m/z = 481.2$ $[M+H]^+$.
- [1242] 실시예 1.75: 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-클로로페닐)-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 228)의 제조.
- [1243] 4-클로로페닐보론산, 및 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 혼합물로부터, 실시예 1.72에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1244] LCMS $m/z = 481.4$ $[M+H]^+$.
- [1245] 실시예 1.76: 2-(((1s,4s)-4-((5-(3,4-디플루오로페닐)-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 229)의 제조.
- [1246] 3,4-디플루오로페닐보론산, 및 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 혼합물로부터, 실시예 1.72에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1247] LCMS $m/z = 483.4$ $[M+H]^+$.
- [1248] 실시예 1.77: 2-(((1s,4s)-4-((3-(3,4-디플루오로페닐)-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 230)의 제조.
- [1249] 3,4-디플루오로페닐보론산, 및 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 혼합물로부터, 실시예 1.72에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1250] LCMS $m/z = 483.4$ $[M+H]^+$.
- [1251] 실시예 1.78: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 231)의 제조.
- [1252] 2-플루오로-4-메톡시페닐보론산, 및 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 혼합물로부터, 실시예 1.72에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1253] LCMS $m/z = 495.6$ $[M+H]^+$.
- [1254] 실시예 1.79: 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 232)의 제조.
- [1255] 2-플루오로-4-메톡시페닐보론산, 및 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 혼합물로부터, 실시예 1.72에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1256] LCMS $m/z = 495.5$ $[M+H]^+$.
- [1257] 실시예 1.80: 2-(((1s,4s)-4-((5-(4-메톡시페닐)-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 233)의 제조.

- [1258] 4-메톡시페닐보론산, 및 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 혼합물로부터, 실시예 1.72에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1259] LCMS $m/z = 477.4$ $[M+H]^+$.
- [1260] 실시예 1.81: 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-메톡시페닐)-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 234)의 제조.
- [1261] 4-메톡시페닐보론산, 및 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 혼합물로부터, 실시예 1.72에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1262] LCMS $m/z = 477.5$ $[M+H]^+$.
- [1263] 실시예 1.82: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 235)의 제조.
- [1264] 2-플루오로-4-메틸페닐보론산, 및 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 혼합물로부터, 실시예 1.72에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1265] LCMS $m/z = 479.5$ $[M+H]^+$.
- [1266] 실시예 1.83: 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 236)의 제조.
- [1267] 2-플루오로-4-메틸페닐보론산, 및 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-4-페닐-5-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-4-페닐-3-프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 혼합물로부터, 실시예 1.72에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1268] LCMS $m/z = 479.4$ $[M+H]^+$.
- [1269] 실시예 1.84: 2-(((1s,4s)-4-((5-(시아노메틸티오)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 257)의 제조.
- [1270] 단계 A: 2-(1,3-디티에탄-2-일리덴)-2-페닐-1-p-톨릴에탄논의 제조
- [1271] THF (50.0 mL) 중 2-페닐-1-p-톨릴에탄논 (3.00 g, 14.27 mmol)의 용액에 KOtBu (30.0 mL, 30.0 mmol), CS₂ (0.862 mL, 14.27 mmol) 및 디브로모메탄 (0.994 mL, 14.27 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 12 시간 동안 교반하고, 물 (40.0 mL)로 킨칭하고, EtOAc (3 x 50.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 갈색 오일로서 추가 정제없이 수득하였다.
- [1272] LCMS $m/z = 299.2$ $[M+H]^+$.
- [1273] 단계 B: 4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-5(4H)-티온 및 1,2-비스(4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-5-일)디술폰의 혼합물의 제조.
- [1274] 이소-프로판올 (25.0 mL) 중에 용해시킨 2-(1,3-디티에탄-2-일리덴)-2-페닐-1-p-톨릴에탄논의 용액에 히드라진 (7.00 mL, 143.0 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 침전물을 형성하였다. 침전물을 여과하고, 이소프로판올로 세척하고, 감압 하에 건조시켜 4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-5(4H)-티온 및 1,2-비스(4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-5-일)디술폰의 혼합물로서의 표제 화합물을 백색 고체 (2.24 g)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 267.2$ $[M+H]^+$; 531.3

$[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.31 (s, 3H), 7.04 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.17-7.27 (m, 5H), 7.39 (d, $J = 7.33$ Hz, 2H).

[1275]

[1276] 단계 C: 2-(4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-5-일티오)아세트니트릴의 제조.

[1277]

DMF (12.5 mL) 중 4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-5(4H)-티온 및 1,2-비스(4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-5-일)디술폴 (0.500 g, 1.88 mmol)의 혼합물에 2-브로모아세트니트릴 (0.125 mL, 1.88 mmol) 및 K_2CO_3 (0.259 g, 1.88 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 72 시간 동안 교반하고, 물 (40.0 mL)로 켄칭하고, EtOAc (4 x 50.0 mL)로 추출하고, 염수로 세척하였다. 합한 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일 (0.547 g)로서 수득하였다.

[1278]

LCMS $m/z = 306.2$ $[M+H]^+$.

[1279]

단계 C: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(시아노메틸티오)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1280]

무수 DMF (4.0 mL) 중 2-(4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-5-일티오)아세트니트릴 (0.250 g, 0.819 mmol)의 용액에 DMF (1.0 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (0.338 g, 0.819 mmol) 및 탄산세슘 (0.533 g, 1.64 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 1 시간 동안 가열하고, 물로 켄칭하고, EtOAc (2 x)로 추출하였다. 합한 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 추가 정제없이 수득하였다.

[1281]

LCMS $m/z = 546.4$ $[M+H]^+$.

[1282]

단계 D: 2-(((1s,4s)-4-((5-(시아노메틸티오)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1283]

상기 수득한 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(시아노메틸티오)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트에 1,4-디옥산 중 4M HCl (4.09 mL, 16.37 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 16 시간 동안 교반하고, 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 이 황색 오일을 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (0.013 g)로서 수득하였다.

[1284]

LCMS $m/z = 490.5$ $[M+H]^+$.

[1285]

실시에 1.85: 2-(((1r,4r)-4-((3-(시아노메틸티오)-4-(3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 245)의 제조.

[1286]

단계 A: 2-(4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-5-일티오)아세트니트릴의 제조.

[1287]

DMF (5.0 mL) 중 4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-5(4H)-티온 (0.200 g, 0.708 mmol)의 용액에 2-브로모아세트니트릴 (0.047 mL, 0.708 mmol) 및 K_2CO_3 (0.098 g, 0.708 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 72 시간 동안 교반하고, 물 (40.0 mL)로 켄칭하고, EtOAc (4 x 50.0 mL)로 추출하고, 염수로 세척하였다. 합한 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 이 갈색 오일을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (0.158 g)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 332.3$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.67 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 6.82-6.89 (m, 3H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.34 (s, 5H).

[1288]

[1289]

단계 B: tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((3-(시아노메틸티오)-4-(3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(시아노메틸티오)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조

[1290]

0℃에서 DMF (2.0 mL) 중 2-(4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-5-일티오)아세트니트릴 (0.158 g, 0.492 mmol)의 용액에 60% 수소화나트륨 (0.022 g, 0.541 mmol)을 천천히 첨가하였다. 용액을 총 20 분 동안 교반되도록 한 후, DMF (1.0 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (0.203

g, 0.492 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 40℃에서 16 시간 동안 교반하고, 물로 켄칭하고, EtOAc (2 x)로 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((3-(시아노메틸티오)-4-(3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(시아노메틸티오)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 혼합물을 추가 정제없이 수득하였다.

[1291]

LCMS $m/z = 562.4$ [M+H]⁺.

[1292]

단계 C: 2-(((1r,4r)-4-((3-(시아노메틸티오)-4-(3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1293]

상기 수득한 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((3-(시아노메틸티오)-4-(3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(시아노메틸티오)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 혼합물에 1,4-디옥산 중 4M HCl (2.46 mL, 9.83 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 16 시간 동안 교반하고, 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 이 황색 오일을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (0.042 g)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1294]

LCMS $m/z = 506.5$ [M+H]⁺.

[1295]

실시예 1.86: 2-(((1s,4s)-4-((5-(시아노메틸티오)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 246)의 제조.

[1296]

위치이성질체 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((3-(시아노메틸티오)-4-(3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(시아노메틸티오)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 혼합물로부터, 실시예 1.85, 단계 C에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 또한 백색 고체로서 단리시켰다.

[1297]

LCMS $m/z = 506.4$ [M+H]⁺.

[1298]

실시예 1.87: 2-(((1s,4s)-4-((5-(시아노메틸티오)-3-(4-플루오로페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 258)의 제조.

[1299]

1-(4-플루오로페닐)-2-페닐에탄논으로부터, 실시예 1.85에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1300]

LCMS $m/z = 494.5$ [M+H]⁺.

[1301]

실시예 1.88: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-(시아노메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 275)의 제조.

[1302]

2-(3-클로로페닐)-1-페닐에탄논으로부터, 실시예 1.85에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1303]

LCMS $m/z = 510.3$ [M+H]⁺.

[1304]

실시예 1.89: 2-(((1r,4r)-4-((3-(2-아미노-2-옥소에톡시)-4-(3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 277)의 제조.

[1305]

단계 A: 2-(3-페닐-1H-피라졸-5-일옥시)아세트니트릴의 제조

[1306]

DMF (5.0 mL) 중 3-페닐-1H-피라졸-5(4H)-온 (1.00 g, 6.24 mmol)의 용액에 2-브로모아세트니트릴 (0.520 mL, 7.80 mmol) 및 K₂CO₃ (0.863 g, 6.24 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 12 시간 동안 교반하고, 물 (40.0 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 50.0 mL)로 추출하고, 염수로 세척하였다. 합한 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. 이 황색 오일을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 오일 (0.990 g)로서 수득하였다.

[1307]

LCMS $m/z = 200.3$ [M+H]⁺.

- [1308] 단계 B: 2-(4-브로모-3-페닐-1H-피라졸-5-일옥시)아세토니트릴의 제조.
- [1309] 디클로로메탄 (15.0 mL) 중 2-(3-페닐-1H-피라졸-5-일옥시)아세토니트릴 (0.500 g, 2.51 mmol)의 용액에 브롬 (0.129 mL, 2.51 mmol)을 25℃에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 2M Na₂CO₃ (수성)으로 pH 12로 켄칭하였다. 유기물을 분리하였다. 수성 층을 DCM (3 x)으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 적색 오일을 수득하였다. 이 오일을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (0.360 g)로서 수득하였다.
- LCMS m/z = 278.1, 280.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5.21 (s, 2H), 7.39-7.61 (m, 3H), 7.70-7.77 (m, 2H), 13.04 (s, 1H).
- [1310]
- [1311] 단계 C: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(시아노메톡시)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(시아노메톡시)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.
- [1312] 무수 DMF (18.0 mL) 중 2-(4-브로모-3-페닐-1H-피라졸-5-일옥시)아세토니트릴 (0.570 g, 2.50 mmol)의 용액에 DMF (2.0 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (0.846 g, 2.50 mmol) 및 탄산세슘 (1.34 g, 4.10 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 1 시간 동안 가열하고, 물로 켄칭하고, EtOAc (3 x)로 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 이 오일을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명 한 오일 (0.386 g)로서 수득하였다.
- LCMS m/z = 518.4, 520.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.09-1.22 (m, 1H), 1.28-1.57 (m, 13H), 1.61 (s, 1H), 1.69-1.91 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 1H), 2.45 (s, 2H), 3.26 (d, J = 6.82 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 6.82 Hz, 1H), 3.83-3.97 (m, 3H), 4.97 (d, 2H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.34 Hz, 2H).
- [1313]
- [1314] 단계 D: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-(시아노메톡시)-4-(3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(시아노메톡시)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.
- [1315] EtOH (1.0 mL) 및 벤젠 (3.0 mL) 중 3-메톡시페닐보론산 (0.019 g, 0.123 mmol), tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(시아노메톡시)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (0.064 g, 0.123 mmol), 수성 Na₂CO₃ (2 M 용액, 0.123 mL, 0.247 mmol), 및 Pd(PPh₃)₄ (0.004 g, 0.004 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 130℃에서 1 시간 동안 마이크로웨이브 하에 가열하고, H₂O로 켄칭시키고 EtOAc (2 x)로 추출하였다. 합한 유기물 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 암색 고체 혼합물로서 추가 정제없이 수득하였다.
- LCMS m/z = 546.5 [M+H]⁺.
- [1316]
- [1317] 단계 E: 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-아미노-2-옥소에톡시)-4-(3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.
- [1318] 수득한 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((3-(2-아미노-2-옥소에톡시)-4-(3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-아미노-2-옥소에톡시)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트에 1,4-디옥산 중 4M HCl (0.309 mL, 1.23 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 16 시간 동안 교반하고, 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 이 황색 오일을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (0.004 g)을 백색 고체로서 수득하였다.
- LCMS m/z = 508.3 [M+H]⁺.
- [1319]
- [1320] 실시예 1.90: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-아미노-2-옥소에톡시)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 278)의 제조.
- [1321] 수득한 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-(시아노메톡시)-4-(3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(시아노메톡시)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-

일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 동일한 혼합물로부터, 실시예 1.89, 단계 E에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 또한 백색 고체로서 단리시켰다.

[1322] LCMS $m/z = 509.4$ $[M+H]^+$.

[1323] 실시예 1.91: 2-(((1r,4r)-4-((3-(2-아미노-2-옥소에톡시)-4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 279)의 제조.

[1324] 2-플루오로-3-메톡시페닐보론산, 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(시아노메톡시)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(시아노메톡시)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 혼합물로부터, 실시예 1.89, 단계 D 및 E에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1325] LCMS $m/z = 526.8$ $[M+H]^+$.

[1326] 실시예 1.92: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-아미노-2-옥소에톡시)-4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 280)의 제조.

[1327] 2-플루오로-3-메톡시페닐보론산, 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(시아노메톡시)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(시아노메톡시)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 혼합물로부터, 실시예 1.89, 단계 D 및 E에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1328] LCMS $m/z = 527.6$ $[M+H]^+$.

[1329] 실시예 1.93: 2-(((1s,4s)-4-((5-(시아노메톡시)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 283)의 제조.

[1330] 3-메톡시페닐보론산으로부터, 실시예 1.89, 단계 D 및 E에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1331] LCMS $m/z = 490.5$ $[M+H]^+$.

[1332] 실시예 1.94: 2-(((1s,4s)-4-((4-벤즈히드릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 17)의 제조.

[1333] 4-벤즈히드릴-1H-피라졸 (30 mg, 0.128 mmol), tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((메틸술폰닐옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (43.1 mg, 0.128 mmol), 칼륨 tert-부톡시드 (28.7 mg, 0.256 mmol) 및 18-크라운-6 (6.77 mg, 0.026 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 정제용 LCMS로 정제하여 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 수득하였다.

[1334] LCMS $m/z = 419.3$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.36-7.27 (m, 5H), 7.23 (m, 2H), 7.17 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.07 (m, 4H), 3.46 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 2.06 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 6H), 1.28 (m, 2H).

[1335] 실시예 1.95: 2-(((1r,4r)-4-((4-벤즈히드릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 18)의 제조.

[1336] 4-벤즈히드릴-1H-피라졸 (30 mg, 0.128 mmol), tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((메틸술폰닐옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (43.1 mg, 0.128 mmol), 칼륨 tert-부톡시드 (28.7 mg, 0.256 mmol) 및 18-크라운-6 (6.77 mg, 0.026 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 정제용 LCMS로 정제하여 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 수득하였다.

[1337] LCMS $m/z = 419.3$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.31-7.27 (m, 5H), 7.23 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 7.17 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.93 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz), 3.36 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz), 1.83 (m, 3H), 1.63 (m, 3H), 0.99 (m, 4H).

[1338] 실시예 1.96: 2-(((1s,4s)-4-((3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 3)의

제조.

[1339] DMF (2 mL) 중 3,4-디페닐-1H-피라졸 (50 mg, 0.227 mmol), tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((메틸술폰닐옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (76 mg, 0.227 mmol), 칼륨 tert-부톡시드 (76 mg, 0.681 mmol) 및 18-크라운-6 (12.00 mg, 0.045 mmol)의 혼합물을 25℃에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

LCMS

$m/z = 405.3 [M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.47 (m, 3H), 7.30 (m, 4H), 7.26 (m, 4H), 4.16 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 4.11 (s, 2H), 3.50 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz), 2.22 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.58 (m, 6H), 1.40 (m, 2H).

[1340]

[1341] 실시예 1.97: 2-(((1s,4s)-4-((3-메틸-5-페닐-4-*m*-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 19)의 제조.

[1342] 단계 A: (1s,4s)-디에틸 시클로헥산-1,4-디카르복실레이트의 제조.

[1343] 에탄올 (150 mL) 중 (1s,4s)-시클로헥산-1,4-디카르복실산 (25 g, 145 mmol)의 용액에 진한 H_2SO_4 (1 mL)을 첨가하였다. 반응물을 16 시간 동안 환류하고, 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 및 포화 $NaHCO_3$ 로 추출하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 표제 화합물을 무색 오일 (30.5 g)로서 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.25

(t, $J = 7.14$ Hz, 6H), 1.64-1.70 (m, 4H), 1.87-1.92 (m, 4H), 2.44-2.46 (m, 2H), 4.11-1.46 (사중선, $J = 7.12$ Hz, 4H).

[1344]

[1345] 단계 B: (1s,4s)-시클로헥산-1,4-디일디메탄올의 제조.

[1346] THF (500 mL) 중 (1s,4s)-디에틸 시클로헥산-1,4-디카르복실레이트 (13.0 g, 56.9 mmol)의 용액에 수소화알루미늄리튬 (4.54 g, 120 mmol)을 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 그 온도에서 2 시간 동안 교반하고, 차가운 물로 켄칭하고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 무색 오일 (8.2 g)로서 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.27-1.42 (m,

8H), 1.46-1.54 (m, 2H), 3.26-3.31 (m, 4H), 4.27-4.30 (t, $J = 5.31$ Hz, 2H).

[1347]

[1348] 단계 C: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1349] 톨루엔 (200 mL) 중 (1s,4s)-시클로헥산-1,4-디일디메탄올 (18.2 g, 126 mmol)의 용액에 실온에서 NaOH (50% 수성, 60 mL) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드 (2.331 g, 6.31 mmol)에 이어서 tert-부틸-2-브로모아세테이트 (20.50 mL, 139 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 격렬히 교반하고, 에틸 아세테이트 및 물로 희석하였다. 분리한 후, 수성 층을 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (13.5 g)로서 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.35-1.47 (m,

4H), 1.48 (s, 9H), 1.50-1.60 (m, 4H), 1.63-1.74 (m, 1H), 1.79-1.92 (m, 1H), 3.42 (d, $J = 6.95$ Hz, 2H), 3.55 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.94 (s, 2H).

[1350]

[1351] 단계 D: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1352] 디클로로메탄 (150 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (12.0 g, 46.4 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (4.70 g, 46.4 mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (0.567 g, 4.64 mmol)에 이어서 4-메틸벤젠-1-술폰닐 클로라이드 (8.86 g, 46.4 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc / H_2O 로 추출하였다. 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 연한 액체 (9.5 g)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 413.1$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
ppm 1.28-1.43 (m, 4H), 1.46-1.48 (m, 9H), 1.49-1.56 (m, 4H), 1.76-1.91 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.36
(d, $J = 6.95$ Hz, 2H), 3.92 (d, $J = 7.05$ Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 7.35 (d, $J = 8.46$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J =$
8.34 Hz, 2H).

[1353]

[1354]

단계 E: 5-메틸-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

[1355]

무수 톨루엔 (10 mL) 중 아세트페논 (10 g, 83 mmol)의 용액에 아르곤 하에 0℃에서 LiHMDS (THF 중 1.0 M, 83 mL, 83 mmol)를 시린지를 통해 첨가하였다. 5 분 후, 아세틸 클로라이드 (6.53 g, 83 mmol)를 시린지를 통해 한 번에 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 빙초산 (5 mL), EtOH (50 mL), 및 히드라진 수화물 (12.50 g, 250 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 1.0 M NaOH 용액을 첨가하여 pH 7로 중화시켰다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일 (12.05 g)로서 수득하였다.

[1356]

LCMS $m/z = 159.0$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2.25 (s, 3H), 6.42 (s, 1H), 7.20-7.44 (m, 3H), 7.67-7.82 (m, 2H), 12.53 (bs, 1H).

[1357]

단계 F: 4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

[1358]

디클로로메탄 (150 mL) 중 5-메틸-3-페닐-1H-피라졸 (8.0 g, 50.6 mmol)의 용액에 브롬 (8.08 g, 50.6 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 반응물을 그 온도에서 30 분 동안 교반하고, 계속해서 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. Na_2SO_3 의 수용액 (10 % wt 수성, 10 mL)으로 켄칭한 후, 유기 용매를 제거하고, 수성 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (9.5 g)로서 수득하였다.

[1359]

LCMS $m/z = 236.9$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2.26 (s, 3H), 7.30-7.57 (m, 5H), 13.12 (s, 1H).

[1360]

단계 G: 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1361]

DMF (5 mL) 중 4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸 (2.0 g, 8.44 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (0.202 g, 8.44 mmol)을 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 반응물을 그 온도에서 1 시간 동안 교반하고, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (3.48 g, 8.44 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 42℃로 가열하고, 16 시간 동안 교반하고, H_2O (2 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 액체 (3.05 g) (2종의 이성질체의 혼합물)로서 수득하였다.

[1362]

LCMS $m/z = 477.3$ $[M+H]^+$.

[1363]

단계 H: 2-(((1s,4s)-4-((3-메틸-5-페닐-4-m-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1364]

디옥산 (3 mL) 중 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (100 mg, 0.19 mmol)의 용액에 m-톨릴보론산 (25.8 mg, 0.19 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (22 mg, 0.019 mmol) 및 K_2CO_3 (2 M 수성, 0.2 mL)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 조사 하에 150℃로 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4 M, 5 mL)로 실온에서 10 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (13.5 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1365]

LCMS $m/z = 433.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.01-1.19 (m, 4H), 1.21-1.36 (m, 4H), 1.54-1.66 (m, 1H), 1.86-1.98 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 3.19 (d, $J = 6.95$ Hz, 2H), 3.89 (d, $J = 7.45$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 7.04-7.11 (m, 2H), 7.21-7.31 (m, 5H), 7.39-7.47 (m, 2H).

- [1366] 실시예 1.98: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,5-디플루오로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 20)의 제조.
- [1367] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2,5-디플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.
- LCMS m/z = 455.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm
0.99-1.21 (m, 4H), 1.21-1.38 (m, 4H), 1.54-1.66 (m, 1H), 1.88-2.02 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 3.20 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.93 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 6.93-7.00 (m, 1H), 7.05-7.27 (m, 5H), 7.38-7.43 (m, 2H).
- [1368]
- [1369] 실시예 1.99: 2-(((1s,4s)-4-((4-(4-플루오로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 22)의 제조.
- [1370] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 4-플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.
- LCMS m/z = 437.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.33-1.54 (m, 8H), 1.71-1.82 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 3.43 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.05 (d, *J* = 7.58 Hz, 2H), 7.17-7.21 (m, 3H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.29-7.34 (m, 3H).
- [1371]
- [1372] 실시예 1.100: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 23)의 제조.
- [1373] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-클로로페닐보론산으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.
- LCMS m/z = 453.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm
1.34-1.55 (m, 8H), 1.73-1.82 (m, 1H), 2.04-2.16 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.43 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 4.06 (d, *J* = 7.58 Hz, 2H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.18-7.41 (m, 8H).
- [1374]
- [1375] 실시예 1.101: 2-(((1s,4s)-4-((5-메틸-3-페닐-4-*m*-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 24)의 제조.
- [1376] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 *m*-톨릴보론산으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.
- LCMS m/z = 433.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.33-1.55 (m, 8H), 1.72-1.82 (m, 1H), 2.07-2.15 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.43 (d, *J* = 6.82 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.05 (d, *J* = 7.58 Hz, 2H), 6.88-7.14 (m, 3H), 7.15-7.29 (m, 3H), 7.29-7.39 (m, 3H).
- [1377]
- [1378] 실시예 1.102: 2-(((1s,4s)-4-((4-(4-플루오로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 25)의 제조.
- [1379] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 4-플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 437.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm

1.01-1.20 (m, 4H), 1.21-1.36 (m, 4H), 1.52-1.67 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 3.19 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.88 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 6.96-7.17 (m, 4H), 7.18-7.31 (m, 2H), 7.34-7.48 (m, 3H).

[1380]

실시예 1.103: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 26)의 제조.

[1382]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2,3-디플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 455.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm

0.98-1.20 (m, 4H), 1.21-1.38 (m, 4H), 1.53-1.69 (m, 1H), 1.88-2.02 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 3.19 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.94 (d, $J = 7.33$ Hz, 2H), 6.91-6.97 (m, 1H), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.37-7.42 (m, 3H).

[1383]

실시예 1.104: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 27)의 제조.

[1385]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2,3-디플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 455.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm

1.31-1.54 (m, 8H), 1.71-1.81 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 3.42 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.19-7.32 (m, 4H), 7.34-7.46 (m, 2H).

[1386]

실시예 1.105: 2-(((1s,4s)-4-((4-(4-클로로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 28)의 제조.

[1388]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 4-클로로페닐보론산으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 453.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm

1.31-1.57 (m, 8H), 1.70-1.83 (m, 1H), 2.03-2.14 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 3.42 (d, $J = 6.95$ Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.05 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.22-7.34 (m, 5H), 7.38-7.44 (m, 2H).

[1389]

실시예 1.106: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,5-디플루오로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 29)의 제조.

[1391]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2,5-디플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 455.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm

0.99-1.21 (m, 4H), 1.21-1.38 (m, 4H), 1.54-1.66 (m, 1H), 1.88-2.02 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 3.20 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.93 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 6.93-7.00 (m, 1H), 7.05-7.27 (m, 5H), 7.38-7.43 (m, 2H).

[1392]

실시예 1.107: 2-(((1s,4s)-4-((5-(3-메톡시페닐)-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 32)의 제조.

[1394]

단계 A: 3-브로모-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸의 제조.

[1395] 아세트산 (빙초산, 100 mL) 중 5-메틸-4-페닐-1H-피라졸 (3.0 g, 18.96 mmol)의 용액에 실온에서 브롬 (1.457 mL, 28.4 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. Na_2SO_3 의 수용액 (10 % wt 수성, 10 mL)으로 쉼팅한 후, 반응물을 농축시키고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (2.8 g)로서 수득하였다.

LCMS m/z = 236.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.26 (s, 3H), 7.24-7.54 (m, 5H), 13.13 (s, 1H).

[1396]

[1397] 단계 B: 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1398] DMF (10 mL) 중 3-브로모-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸 (2.0 g, 7.04 mmol)의 용액을 수소화나트륨 (0.169 g, 7.04 mmol)으로 0°C에서 1 시간 동안 처리한 다음, DMF (5 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (2.90 g, 7.04 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C로 16 시간 동안 서서히 가온하고, 물 (2 mL)로 쉼팅하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2.25 g) (2종의 위치이성질체의 혼합물)을 수득하였다.

[1399] LCMS m/z = 477.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1400] 단계 C: 2-(((1s,4s)-4-((5-(3-메톡시페닐)-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1401] 디옥산 (3 mL) 중 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (100 mg, 0.19 mmol)의 용액에 3-메톡시페닐보론산 (28.9 mg, 0.19 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (22 mg, 0.019 mmol) 및 K_2CO_3 (2 M 수성, 0.2 mL)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 조사 하에 150°C로 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4.0 M, 5 mL)로 실온에서 10 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS m/z = 449.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.09-1.20 (m, 4H), 1.22-1.38 (m, 4H), 1.57-1.69 (m, 1H), 1.89-1.99 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 3.23 (d, J = 6.82 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.86 (d, J = 7.33 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 6.94-6.99 (m, 2H), 7.04-7.10 (m, 2H), 7.11-7.19 (m, 3H), 7.20-7.26 (m, 2H).

[1402]

[1403] 실시예 1.108: 2-(((1s,4s)-4-((3-(3-메톡시페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 33)의 제조.

[1404] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-메톡시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.107에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 449.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.32-1.54 (m, 8H), 1.71-1.80 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 3.42 (d, J = 6.82 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 4.03 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 6.77-6.84 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.20-7.31 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 2H).

[1405]

[1406] 실시예 1.109: 2-(((1s,4s)-4-((5-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 34)의 제조.

[1407] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-플루오로-5-메톡시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.107에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 467.3

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.09-1.22 (m, 4H), 1.23-1.39 (m, 4H), 1.56-1.69 (m, 1H), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 3.24 (d, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.79 (d, *J* = 7.57 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 6.60-6.92 (m, 3H), 7.05-7.35 (m, 5H).

[1408]

[1409] 실시예 1.110: 2-(((1s,4s)-4-((3-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 35)의 제조.

[1410]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-플루오로-5-메톡시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.107에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 467.3

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.33-1.54 (m, 8H), 1.71-1.81 (m, 1H), 2.05-2.14 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 3.42 (d, *J* = 6.82 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 4.05 (d, *J* = 7.58 Hz, 2H), 6.62-6.71 (m, 4H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.29-7.44 (m, 3H).

[1411]

[1412] 실시예 1.111: 2-(((1s,4s)-4-((4-(4-메톡시페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 38)의 제조.

[1413]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 4-메톡시페닐보론산 (26.6 mg, 0.19 mmol)로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z =

449.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.31-1.54 (m, 8H), 1.71-1.81 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 3.42 (d, *J* = 6.82 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.04 (d, *J* = 7.58 Hz, 2H), 6.90-6.96 (m, 2H), 7.04-7.11 (m, 2H), 7.16-7.27 (m, 3H), 7.30-7.37 (m, 2H).

[1414]

[1415] 실시예 1.112: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 39)의 제조.

[1416]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-플루오로-5-메톡시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 467.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.31-1.55 (m, 8H), 1.70-1.82 (m, 1H), 2.03-2.14 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.42 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 4.04 (d, *J* = 7.58 Hz, 2H), 6.39-6.81 (m, 3H), 7.19-7.36 (m, 5H).

[1417]

[1418] 실시예 1.113: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 40)의 제조.

[1419]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 437.2 [M+H]⁺; ¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.34-1.53 (m, 8H), 1.72-1.81 (m, 1H), 2.04-2.15 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.43 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.06 (d, *J* = 7.58 Hz, 2H), 6.93-7.01 (m, 2H), 7.08-7.15 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H), 7.35-7.44 (m, 1H).

[1420]

[1421] 실시예 1.114: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세

트산 (화합물 41)의 제조.

- [1422] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-클로로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 453.3$ $[M+H]^+$; 1H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.02-1.20 (m, 4H), 1.21-1.35 (m, 4H), 1.54-1.65 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 3.20 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.89 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.17-7.30 (m, 5H), 7.40-7.48 (m, 2H).

[1423]

- [1424] 실시예 1.115: 2-(((1s,4s)-4-((4-(4-메톡시페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 42)의 제조.

- [1425] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 4-메톡시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 449.2$ $[M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.01-1.19 (m, 4H), 1.20-1.35 (m, 4H), 1.54-1.64 (m, 1H), 1.86-1.97 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 3.19 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.87 (d, $J = 7.33$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 6.76-6.82 (m, 2H), 6.95-7.02 (m, 2H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 3H).

[1426]

- [1427] 실시예 1.116: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 43)의 제조.

- [1428] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-플루오로-5-메톡시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 467.2$ $[M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.01-1.20 (m, 4H), 1.21-1.36 (m, 4H), 1.56-1.64 (m, 1H), 1.88-1.97 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 3.20 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.87 (d, $J = 7.33$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 6.36-6.65 (m, 4H), 7.20-7.52 (m, 4H).

[1429]

- [1430] 실시예 1.117: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-클로로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 44)의 제조.

- [1431] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2-클로로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 453.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.32-1.53 (m, 8H), 1.71-1.82 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.08-2.17 (m, 1H), 3.42 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.06 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.16-7.30 (m, 4H), 7.33-7.44 (m, 3H), 7.52-7.59 (m, 2H).

[1432]

- [1433] 실시예 1.118: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-클로로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 45)의 제조.

- [1434] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2-클로로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 453.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.00-1.20 (m, 4H), 1.20-1.37 (m, 4H), 1.55-1.64 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 3.18 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.95 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.14-7.29 (m, 4H), 7.31-7.39 (m, 3H), 7.41-7.45 (m, 2H).

[1435]

실시예 1.119: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 46)의 제조.

[1437]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 437.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.02-1.19 (m, 4H), 1.21-1.36 (m, 4H), 1.55-1.66 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 3.20 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.88 (d, $J = 7.33$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 6.79-7.01 (m, 3H), 7.22-7.30 (m, 3H), 7.40-7.47 (m, 3H).

[1438]

실시예 1.120: 2-(((1s,4s)-4-((5-메틸-3-페닐-4-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 47)의 제조.

[1440]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 p-톨릴보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 433.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34-1.53 (m, 8H), 1.71-1.80 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.42 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.04 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.14-7.27 (m, 5H), 7.30-7.35 (m, 2H).

[1441]

실시예 1.121: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,4-디플루오로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 48)의 제조.

[1443]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2,4-디플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 455.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.33-1.53 (m, 8H), 1.72-1.81 (m, 1H), 2.06-2.13 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 3.43 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.07-7.15 (m, 2H), 7.19-7.34 (m, 6H).

[1444]

실시예 1.122: 2-(((1s,4s)-4-((4-(4-클로로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 49)의 제조.

[1446]

단계 A: 4-브로모-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

[1447]

아세트산 (100 mL, 58.1 mmol) 중 3-페닐-1H-피라졸-4-카르보알데히드 (10.0 g, 58.1 mmol)의 용액에 브롬 (10 mL, 195 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. Na_2SO_3 의 수용액 (10 % wt 수성, 10 mL)으로 켄칭한 후, 반응물을 농축시키고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (10.2 g)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 223.0$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.37-7.53 (m, 3H), 7.76-7.84 (m, 2H), 7.91 (s, 1H).

[1448]

단계 B: 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡

시)아세테이트의 제조.

[1450] DMF (10 mL) 중 3-브로모-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸 (2.0 g, 7.04 mmol)의 용액을 수소화나트륨 (0.169 g, 7.04 mmol)으로 0℃에서 1 시간 동안 처리한 다음, DMF (5 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (2.90 g, 7.04 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃로 16 시간 동안 서서히 가온하고, 물 (2 mL)로 킨칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 위치이성질체의 혼합물 (2.25 g)로서 수득하였다.

LCMS m/z = 462.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.22-1.33 (m, 4H), 1.35-1.48 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.65-1.79 (m, 1H), 2.02-2.15 (m, 1H), 3.37 (d, J = 6.82 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.09 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 7.34-7.51 (m, 3H), 7.76-7.84 (m, 2H), 8.08 (s, 1H).

[1451]

[1452] 단계 C: 2-(((1s,4s)-4-((4-(4-클로로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1453] 디옥산 (3 mL) 중 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (100 mg, 0.22 mmol)의 용액에 4-클로로페닐보론산 (34.4 mg, 0.22 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (25 mg, 0.022 mmol) 및 K₂CO₃ (2 M 수성, 0.2 mL)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 조사 하에 150℃로 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4.0 M, 5 mL)로 실온에서 10 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS m/z = 438.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.29-1.52 (m, 8H), 1.71-1.79 (m, 1H), 2.07-2.19 (m, 1H), 3.40 (d, J = 6.82 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.09 (d, J = 7.83 Hz, 2H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.29-7.42 (m, 7H), 7.98 (s, 1H).

[1454]

[1455] 실시예 1.123: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 50)의 제조.

[1456] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.122에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 423.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27-1.55 (m, 8H), 1.67-1.84 (m, 1H), 2.07-2.22 (m, 1H), 3.41 (d, J = 6.82 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.10 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 6.99-7.10 (m, 3H), 7.29-7.43 (m, 6H), 8.04 (s, 1H).

[1457]

[1458] 실시예 1.124: 2-(((1s,4s)-4-((4-(4-플루오로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 51)의 제조.

[1459] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 4-플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.122에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 423.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.28-1.53 (m, 8H), 1.70-1.80 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 1H), 3.40 (d, J = 6.82 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.09 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.22-7.36 (m, 5H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.93 (s, 1H).

[1460]

[1461] 실시예 1.125: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 52)의 제조.

[1462] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-클로로-2-플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 470.1$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.30-1.54 (m, 8H), 1.71-1.82 (m, 1H), 2.05-2.14 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 3.43 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.16-7.36 (m, 6H), 7.50-7.63 (m, 2H).

[1463]

실시예 1.126: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,4-디플루오로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 53)의 제조.

[1465]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2,4-디플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 455.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.02-1.18 (m, 4H), 1.21-1.35 (m, 4H), 1.55-1.64 (m, 1H), 1.89-1.99 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 3.19 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.93 (d, $J = 7.33$ Hz, 2H), 6.94-7.02 (m, 2H), 7.11-7.24 (m, 3H), 7.34-7.43 (m, 3H).

[1466]

실시예 1.127: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 54)의 제조.

[1468]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-클로로-2-플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 470.1$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.01-1.20 (m, 4H), 1.21-1.39 (m, 4H), 1.54-1.66 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 3.20 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.94 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.05-7.30 (m, 4H), 7.34-7.53 (m, 4H).

[1469]

실시예 1.128: 2-(((1s,4s)-4-((3-메틸-5-페닐-4-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 55)의 제조.

[1471]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 p-톨릴보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 433.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.25-1.50 (m, 8H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.98-2.08 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.40 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 4.06 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 4H), 7.77-7.82 (m, 3H).

[1472]

실시예 1.129: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 56)의 제조.

[1474]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-클로로-4-플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 471.1$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.02-1.18 (m, 4H), 1.21-1.36 (m, 4H), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.20 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.89 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 7.01-7.08 (m, 1H), 7.18-7.29 (m, 4H), 7.41-7.48 (m, 3H).

[1475]

실시예 1.130: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-4-플루오로페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥

실)메톡시)아세트산 (화합물 57)의 제조.

- [1477] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-클로로-4-플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 471.1$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm

1.33-1.55 (m, 8H), 1.72-1.83 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 3.44 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 4.06 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.21-7.42 (m, 7H).

[1478]

실시예 1.131: 2-(((1s,4s)-4-((4-(4-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 58)의 제조.

[1480]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (100 mg, 0.22 mmol), 및 4-메톡시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.122에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 435.3$

$[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.26-1.54 (m, 8H), 1.65-1.81 (m, 1H), 2.03-2.19 (m, 1H), 3.40 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 6.85-6.92 (m, 2H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.23-7.34 (m, 3H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.84 (s, 1H).

[1481]

실시예 1.132: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 59)의 제조.

[1483]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2-메톡시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.122에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 435.3$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.29-1.52 (m, 8H), 1.69-1.80 (m, 1H), 2.13 (dd, $J = 6.57, 3.79$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 4.09 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 6.85-6.93 (m, 2H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.18-7.31 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.77 (s, 1H).

[1484]

실시예 1.133: 2-(((1s,4s)-4-((3-페닐-4-m-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 60)의 제조.

[1486]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 m-톨릴보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.122에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 419.3$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ

ppm 1.29-1.53 (m, 8H), 1.70-1.81 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 3.40 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.09 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 6.96-7.08 (m, 2H), 7.09-7.21 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.90 (s, 1H).

[1487]

실시예 1.134: 2-(((1s,4s)-4-((3-페닐-4-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 61)의 제조.

[1489]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 p-톨릴보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.122에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 419.3$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.28-1.51 (m, 8H), 1.70-1.80 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.40 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.08 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.10-7.16 (m, 3H), 7.26-7.36 (m, 3H), 7.37-7.44 (m, 3H), 7.88 (s, 1H).

[1490]

[1491] 실시예 1.135: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 62)의 제조.

[1492]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-클로로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.122에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1493]

LCMS $m/z = 439.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.29-1.53 (m, 8H), 1.70-1.79 (m, 1H), 2.08-2.19 (m, 1H), 3.40 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.10 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.25-7.42 (m, 8H), 8.05 (s, 1H).

[1494]

실시예 1.136: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 63)의 제조.

[1495]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2-플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.122에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1496]

LCMS $m/z = 423.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.29-1.53 (m, 8H), 1.71-1.81 (m, 1H), 2.09-2.20 (m, 1H), 3.41 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.12 (d, $J = 7.83$ Hz, 2H), 7.13-7.40 (m, 9H), 7.92 (s, 1H).

[1497]

실시예 1.137: 2-(((1s,4s)-4-((3-메틸-4-페닐-5-m-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 64)의 제조.

[1498]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 m-톨릴보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.107에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1499]

LCMS $m/z = 433.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.29-1.44 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.49-1.60 (m, 4H), 1.81-1.91 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.12-2.20 (m, 1H), 3.25 (d, $J = 6.95$ Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.02 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.37-7.49 (m, 3H), 7.84-7.89 (m, 1H).

[1500]

실시예 1.138: 2-(((1s,4s)-4-((5-메틸-4-페닐-3-m-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 65)의 제조.

[1501]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 m-톨릴보론산으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.107에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1502]

LCMS $m/z = 433.3$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.26-1.50 (m, 8H), 1.43 (s, 9H), 1.66-1.78 (m, 1H), 1.97-2.09 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.39 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.06 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.30-7.50 (m, 3H), 7.74-7.85 (m, 2H).

[1503]

실시예 1.139: 2-(((1s,4s)-4-((3-(3-클로로페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 66)의 제조.

[1504]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥

실)메톡시)아세테이트, 및 3-클로로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.107에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 453.3$ $[M+H]^+$; 1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.33-1.54 (m, 8H), 1.73-1.81 (m, 1H), 2.06-2.15 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 3.43 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.06 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.16-7.29 (m, 5H), 7.31-7.43 (m, 4H).

[1505]

실시예 1.140: 2-(((1s,4s)-4-((5-(3-플루오로페닐)-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 67)의 제조.

[1506]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.107에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1507]

LCMS $m/z = 437.2$ $[M+H]^+$; 1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.04-1.20 (m, 4H), 1.22-1.37 (m, 4H), 1.56-1.64 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 3.22 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.91 (d, $J = 7.53$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 7.04-7.29 (m, 7H), 7.41-7.50 (m, 2H).

[1508]

실시예 1.141: 2-(((1s,4s)-4-((3-(3-플루오로페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 68)의 제조.

[1509]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.107에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1510]

LCMS $m/z = 437.2$ $[M+H]^+$; 1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.33-1.54 (m, 8H), 1.71-1.81 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 3.42 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.06 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 6.99-7.08 (m, 2H), 7.12-7.21 (m, 3H), 7.23-7.44 (m, 4H).

[1511]

실시예 1.142: 2-(((1s,4s)-4-((5-(3-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 69)의 제조.

[1512]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-클로로-2-플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.107에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1513]

LCMS $m/z = 470.1$ $[M+H]^+$; 1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.00-1.21 (m, 4H), 1.22-1.37 (m, 4H), 1.55-1.72 (m, 1H), 1.89-2.00 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 3.21 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.67 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 7.03-7.11 (m, 2H), 7.14-7.39 (m, 6H).

[1514]

실시예 1.143: 2-(((1s,4s)-4-((3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 70)의 제조.

[1515]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-클로로-2-플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.107에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1516]

LCMS $m/z = 470.1$ $[M+H]^+$; 1H
NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.32-1.54 (m, 8H), 1.70-1.81 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.42 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.08 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.16-7.34 (m, 4H), 7.48-7.56 (m, 2H).

[1517]

실시예 1.144: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-플루오로페닐)-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 71)의 제조.

[1518]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2-플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.107에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1519]

LCMS $m/z = 437.3$ $[M+H]^+$; 1H
NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.02-1.19 (m, 4H), 1.22-1.35 (m, 4H), 1.88-1.98 (m, 1H), 2.05-2.14 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 3.42 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.03-7.10 (m, 2H), 7.12-7.39 (m, 6H), 7.43-7.54 (m, 1H).

[1520]

실시예 1.145: 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 72)의 제조.

[1521]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2-플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.107에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1522]

LCMS $m/z = 437.3$ $[M+H]^+$; 1H
NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.35-1.53 (m, 8H), 1.72-1.80 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.41 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.03-7.10 (m, 3H), 7.12-7.38 (m, 6H).

[1523]

실시예 1.146: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2,3-디플루오로페닐)-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 73)의 제조.

[1524]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2,3-디플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.107에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1525]

LCMS $m/z = 455.2$
 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.04-1.22 (m, 4H), 1.24-1.38 (m, 4H), 1.58-1.70 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 3.23 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.98 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.05-7.39 (m, 8H).

[1526]

실시예 1.147: 2-(((1s,4s)-4-((3-(2,3-디플루오로페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 74)의 제조.

[1527]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2,3-디플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.107에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1528]

LCMS $m/z = 455.2$
 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.33-1.53 (m, 8H), 1.72-1.81 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.42 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.08 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.01-7.35 (m, 8H).

[1529]

실시예 1.148: 2-(((1s,4s)-4-((5-에톡시-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물

[1530]

81)의 제조.

[1531] 디옥산 (4 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-에톡시-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (100 mg, 0.20 mmol)의 용액에 페닐보론산 (24.0 mg, 0.20 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (22.8 mg, 0.20 mmol) 및 K₂CO₃ (2 M 수성, 0.2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 하에 150℃로 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4 M, 5 mL)로 실온에서 16 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS

$m/z = 449.3$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.15-1.42 (m, 8H), 1.35 (t, *J* = 7.35 Hz, 3H), 1.66-1.75 (m, 1H), 1.87-1.95 (m, 1H), 3.02 (q, *J* = 7.35 Hz, 2H), 3.35 (d, *J* = 6.82 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.08 (d, *J* = 7.58 Hz, 2H), 7.08-7.32 (m, 8H), 7.40-7.48 (m, 2H).

[1532]

[1533] 실시예 1.149: 2-(((1s,4s)-4-((5-(에틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 88)의 제조.

[1534] 디옥산 (4 mL) 중 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(에틸티오)-4-요오도-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-(에틸티오)-4-요오도-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (100 mg, 0.18 mmol)의 용액에 페닐보론산 (21.9 mg, 0.18 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (22.8 mg, 0.20 mmol) 및 K₂CO₃ (2 M 수성, 0.2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 하에 150℃로 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4 M, 5 mL)로 실온에서 16 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 465.2$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.05-1.36 (m, 8H), 1.24 (t, *J* = 7.33 Hz, 3H), 1.56-1.65 (m, 1H), 1.87-1.99 (m, 1H), 2.92 (q, *J* = 7.33 Hz, 2H), 3.20 (d, *J* = 6.82 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.94 (d, *J* = 7.58 Hz, 2H), 7.07-7.31 (m, 8H), 7.38-7.45 (m, 2H).

[1535]

[1536] 실시예 1.150: 2-(((1s,4s)-4-((5-(에틸티오)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 89)의 제조.

[1537] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(에틸티오)-4-요오도-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-(에틸티오)-4-요오도-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-메톡시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.149에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 495.3$

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.96 (t, *J* = 7.33 Hz, 3H), 1.32-1.55 (m, 8H), 1.70-1.81 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.53 (q, *J* = 7.58 Hz, 2H), 3.42 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.28 (d, *J* = 7.58 Hz, 2H), 6.79-6.95 (m, 4H), 7.21-7.32 (m, 3H), 7.33-7.40 (m, 2H).

[1538]

[1539] 실시예 1.151: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 93)의 제조.

[1540] 디옥산 (3 mL) 중 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-3-(메틸티오)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (100 mg, 0.18 mmol)의 용액에 3-플루오로-5-메톡시페닐보론산 (30.6 mg, 0.18 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (20.8 mg, 0.20 mmol) 및 K₂CO₃ (2 M 수성, 0.2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 하에 150℃로 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4 M, 5 mL)로 실온에서 16 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 499.2$ $[M+H]^+$; 1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.31-1.56 (m, 8H), 1.62-1.82 (m, 1H), 2.12-2.24 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 3.35 (d, $J = 6.95$ Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.27 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 6.60-6.70 (m, 2H), 6.75-6.87 (m, 2H), 7.19-7.41 (m, 4H).

[1541]

[1542] 실시예 1.152: 2-(((1s,4s)-4-((3-에틸-4-(3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 98)의 제조.

[1543]

단계 A: 5-에틸-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

[1544]

무수 톨루엔 (10 mL) 중 아세트페논 (10 g, 83 mmol)의 용액에 아르곤 하에 0°C에서 LiHMDS (85.0 mL, THF 중 1.0 M, 85.0 mmol)를 시린지를 통해 첨가하였다. 5 분 후, 프로피오닐 클로라이드 (7.70 g, 83 mmol)를 시린지를 통해 한 번에 첨가하였다. 빙조를 10 분 후에 제거하고, AcOH (2 mL), EtOH (50 mL), 및 히드라진 수화물 (8.35 g, 116 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 환류하였다. 생성된 용액을 1.0 M NaOH 용액에 첨가하고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 황색빛 액체 (12.05 g)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 173.3$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.23

(t, $J = 7.58$ Hz, 3H), 2.64 (q, $J = 7.07$ Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.20-7.52 (m, 3H), 7.77 (d, $J = 6.32$ Hz, 2H), 12.55 (s, 1H).

[1545]

[1546] 단계 B: 4-브로모-5-에틸-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

[1547]

DCM (150 mL) 중 5-에틸-3-페닐-1H-피라졸 (10.0 g, 58.1 mmol)의 용액에 브롬 (9.28 g, 58.1 mmol)을 0°C에서 적가하였다. 반응물을 그 온도에서 30 분 동안 교반하고, 계속해서 실온에서 2 시간 동안 교반한 다음, 수성 Na₂SO₃ 용액 (10 % wt, 10 mL)으로 켄칭하였다. DCM을 제거하고, 잔류물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 액체 (9.5 g)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 250.9$ $[M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.22 (t, $J = 7.58$ Hz, 3H), 2.66 (q, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.40-7.56 (m, 3H), 7.82 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 13.15 (s, 1H).

[1548]

[1549] 단계 C: 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-에틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-에틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1550]

DMF (5 mL) 중 4-브로모-5-에틸-3-페닐-1H-피라졸 (3.0 g, 11.95 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (0.287 g, 11.95 mmol)에 이어서 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (4.93 g, 11.95 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 45°C에서 밤새 가열하였다. 물 (2 mL)로 켄칭한 후, 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (위치이성질체의 혼합물)을 투명한 액체 (4.5 g)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 491.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.25 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H), 1.31-1.43 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.51-1.60 (m, 4H), 1.76-1.90 (m, 1H), 2.12-2.24 (m, 1H), 2.72 (q, $J = 7.75$ Hz, 2H), 3.46 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.01 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.31-7.43 (m, 3H), 7.86 (d, $J = 7.33$ Hz, 2H).

[1551]

[1552] 단계 D: 2-(((1s,4s)-4-((3-에틸-4-(3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1553]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-에틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-에틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (100 mg, 0.20 mmol)의 용액에 3-메톡시페닐보론산 (30.2 mg, 0.20 mmol)을 첨가하고, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (23.1 mg, 0.20 mmol), K₂CO₃ (2 M 수성, 0.5 mL) 및 디옥산 (3 mL)을 마이 크로웨이브 하에 150°C로 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4 M, 5 mL)로 실온에서 10 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물

(분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 백색 고체 (13.5 mg)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 463.3$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400

MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.01-1.18 (m, 4H), 1.12 (t, $J = 7.58$ Hz, 3H), 1.22-1.35 (m, 4H), 1.54-1.68 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 2.63 (q, $J = 7.58$ Hz, 2H), 3.20 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.90 (d, $J = 7.32$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 6.55-6.74 (m, 3H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.36-7.44 (m, 2H).

[1554]

실시예 1.153: 2-(((1s,4s)-4-((3-에틸-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 100)의 제조.

[1556]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-에틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-에틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.152에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 433.3$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.01-1.16 (m, 4H), 1.11 (t, $J = 7.58$ Hz, 3H), 1.22-1.34 (m, 4H), 1.55-1.66 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 1H), 2.60 (q, $J = 7.83$ Hz, 2H), 3.20 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.94 (d, $J = 7.33$ Hz, 2H), 7.04-7.26 (m, 5H), 7.35-7.57 (m, 5H).

[1557]

실시예 1.154: 2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 101)의 제조.

[1558]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-에틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-에틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 페닐보론산으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.152에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1559]

LCMS $m/z = 433.3$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.02 (t, $J = 7.58$ Hz, 3H),

1.30-1.57 (m, 8H), 1.72-1.83 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.59 (q, $J = 7.49$ Hz, 2H), 3.44 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.03 (d, $J = 7.33$ Hz, 2H), 7.15-7.25 (m, 4H), 7.28-7.47 (m, 6H).

[1560]

실시예 1.155: 2-(((1s,4s)-4-((3-에틸-4-(3-플루오로페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 102)의 제조.

[1561]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-에틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-에틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.152에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1562]

LCMS $m/z = 451.3$ $[M+H]^+$; 1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.00-1.19 (m, 4H), 1.12 (t, $J = 7.45$ Hz, 3H), 1.21-1.35 (m, 4H), 1.53-1.64 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 1H), 2.64 (q, $J = 7.58$ Hz, 2H), 3.20 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.91 (d, $J = 7.33$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 6.80-7.02 (m, 3H), 7.22-7.46 (m, 6H).

[1563]

실시예 1.156: 2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-4-(3-플루오로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 103)의 제조.

[1564]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-에틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-에틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.152에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1565]

LCMS $m/z = 451.3$ $[M+H]^+$; 1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.03 (t, $J = 7.58$ Hz, 3H), 1.34-1.56 (m, 8H), 1.74-1.82 (m, 1H), 2.09-2.18 (m, 1H), 2.63 (q, $J = 7.58$ Hz, 2H), 3.44 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.04 (d, $J = 7.33$ Hz, 2H), 6.95-7.04 (m, 2H), 7.10-7.18 (m, 1H), 7.18-7.33 (m, 5H), 7.37-7.45 (m, 1H).

[1566]

[1567] 실시예 1.157: 2-(((1s,4s)-4-((3-에틸-4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 104)의 제조.

[1568] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-에틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-에틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2-플루오로-3-메톡시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.152에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 481.3

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.06 (t, *J* = 7.58 Hz, 3H), 1.06-1.19 (m, 4H), 1.26-1.39 (m, 4H), 1.54-1.63 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 1H), 2.64 (q, *J* = 7.41 Hz, 2H), 3.19 (d, *J* = 6.82 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.96 (d, *J* = 7.58 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 6.95-7.04 (m, 2H), 7.18-7.29 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 3H).

[1569]

[1570] 실시예 1.158: 2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 105)의 제조.

[1571] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-에틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-에틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2-플루오로-3-메톡시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.152에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 481.3

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.24 (t, *J* = 7.58 Hz, 3H), 1.32-1.70 (m, 8H), 1.85-1.99 (m, 1H), 2.15-2.27 (m, 1H), 2.65 (q, *J* = 7.45 Hz, 2H), 3.53 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.10 (d, *J* = 7.71 Hz, 2H), 6.68-6.74 (m, 1H), 7.04-7.10 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.45-7.55 (m, 2H).

[1572]

[1573] 실시예 1.159: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-3-에틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 106)의 제조.

[1574] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-에틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-에틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2,3-디플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.152에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 469.3

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.00 (t, *J* = 7.45 Hz, 3H), 1.03-1.13 (m, 4H), 1.22-1.32 (m, 4H), 1.54-1.65 (m, 1H), 1.81-1.90 (m, 1H), 2.58 (q, *J* = 7.58 Hz, 2H), 3.18 (d, *J* = 6.82 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.95 (d, *J* = 7.83 Hz, 2H), 7.07-7.14 (m, 1H), 7.19-7.32 (m, 3H), 7.36-7.58 (m, 4H).

[1575]

[1576] 실시예 1.160: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-에틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 107)의 제조.

[1577] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-에틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-에틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2,3-디플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.152에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 469.3

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.08 (t, *J* = 7.58 Hz, 3H), 1.38-1.68 (m, 8H), 1.85-1.95 (m, 1H), 2.17-2.27 (m, 1H), 2.66 (q, *J* = 7.58 Hz, 2H), 3.53 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.12 (d, *J* = 7.58 Hz, 2H), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.11-7.18 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 3H), 7.28-7.33 (m, 3H).

[1578]

[1579] 실시예 1.161: 2-(((1s,4s)-4-((3-이소프로필-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 112)의 제조.

[1580] 단계 A: 5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸 (15)의 제조:

[1581] 무수 톨루엔 (5 mL) 중 아세트페논 (1.21 g, 10.07 mmol)의 용액에 아르곤 하에 0℃에서 LiHMDS (11.0 mL, THF 중 1.0 M, 11.0 mmol)를 시린지를 통해 첨가하였다. 5 분 후, 이소부틸 클로라이드 (1.073 g, 10.07 mmol)를 시린지를 통해 한 번에 첨가하였다. 빙조를 제거하고, AcOH (2 mL), EtOH (50 mL) 및 THF (5 mL)를 첨가하여 균질 혼합물을 형성하였다. 히드라진 수화물 (2 mL, 10.07 mmol)을 첨가하고, 반응물을 2 시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 농축시키고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (0.70 g)로서 수득하였다.

LCMS m/z = 187.3 [M+H]⁺; ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.33 (d, J = 6.82 Hz, 6H), 2.94-3.13 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.17-7.45 (m, 5H), 10.14 (bs, 1H).

[1582]

[1583] 단계 B: 4-요오도-5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

[1584] THF (20 mL) 및 물 (20.00 mL) 중 5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸 (0.64 g, 3.44 mmol)의 용액에 실온에서 요오드화나트륨 (0.515 g, 3.44 mmol), 요오드 (1.308 g, 5.15 mmol), 및 탄산칼륨 (0.712 g, 5.15 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 2 시간 동안 환류하고, 실온으로 냉각시키고, 10% 수성 Na₂SO₃로 켄칭하였다. 유기 용매를 감압 하에 제거하고, 수성 잔류물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 NaHCO₃ 용액, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 액체 (0.42 g)로서 수득하였다.

LCMS m/z = 313.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, J = 7.07 Hz, 6H), 3.02

(칠중선, J = 7.07 Hz, 1H), 7.23-7.32 (m, 3H), 7.60-7.67 (m, 2H), 11.81 (bs, 1H).

[1585]

[1586] 단계 C: 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-3-이소프로필-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1587] DMF (5 mL) 중 4-요오도-5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸 (0.35 g, 1.121 mmol)의 용액에 실온에서 수소화나트륨 (0.027 g, 1.121 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (0.463 g, 1.121 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 16 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물 (2 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2종의 위치이성질체의 혼합물)을 투명한 액체 (0.52 g)로서 수득하였다.

LCMS m/z = 553.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ ppm 0.99-1.20 (m, 4H), 1.25-1.42 (m, 4H), 1.46 (d, J = 7.20 Hz, 6H), 1.48 (s, 9H), 1.82-1.94 (m, 1H), 2.07-2.19 (m, 1H), 3.16-3.28 (m, 1H), 3.45 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.07 (d, J = 7.71 Hz, 2H), 7.30-7.46 (m, 3H), 7.63-7.79 (m, 2H).

[1588]

[1589] 단계 D: 2-(((1s,4s)-4-((3-이소프로필-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1590] 페닐보론산 (21.9 mg, 0.18 mmol), 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-3-이소프로필-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (100 mg, 0.18 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (10.0 mg, 0.009 mmol), K₂CO₃ (2 M 수성, 0.2 mL) 및 디옥산 (4 mL)의 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 150℃로 4 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4 M, 5 mL)로 실온에서 10 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 백색 고체 (15.5 mg)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 447.3$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.05-1.15 (m, 4H), 1.17 (d, $J = 6.82$ Hz, 6H), 1.21-1.35 (m, 4H), 1.55-1.63 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H), 2.96-3.04 (m, 1H), 3.20 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.93 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.19-7.27 (m, 3H), 7.32-7.40 (m, 3H).

[1591]

실시예 1.162: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-3-에틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 115)의 제조.

[1592]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-에틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-에틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-클로로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.152에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1593]

LCMS $m/z = 467.2$ $[M+H]^+$; 1H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.08-1.23 (m, 4H), 1.21 (t, $J = 7.58$ Hz, 3H), 1.27-1.45 (m, 4H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.94-2.04 (m, 1H), 2.77 (q, $J = 7.54$ Hz, 2H), 3.31 (d, $J = 6.57$ Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.12 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 6.88-6.95 (m, 2H), 7.06-7.23 (m, 5H), 7.35-7.44 (m, 2H).

[1594]

실시예 1.163: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-에틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 116)의 제조.

[1595]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-에틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-에틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-클로로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.152에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1596]

LCMS $m/z = 467.2$ $[M+H]^+$; 1H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.13 (t, $J = 7.52$ Hz, 3H), 1.32-1.46 (m, 4H), 1.48-1.66 (m, 4H), 1.87-1.99 (m, 1H), 2.13-2.26 (m, 1H), 2.66 (q, $J = 7.58$ Hz, 2H), 3.52 (d, $J = 6.69$ Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.17 (d, $J = 7.45$ Hz, 2H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.18-7.38 (m, 7H).

[1597]

실시예 1.164: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 117)의 제조.

[1598]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-3-이소프로필-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2,3-디플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.161에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1599]

LCMS $m/z = 483.3$

$[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.14 (d, $J = 7.07$ Hz, 6H), 1.20-1.36 (m, 8H), 1.56-1.64 (m, 1H), 1.87-1.97 (m, 1H), 2.78-2.88 (m, 1H), 3.20 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.98 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 6.96-7.14 (m, 2H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 3H).

[1600]

실시예 1.165: 2-(((1s,4s)-4-((5-(에틸티오)-4-(2-플루오로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 118)의 제조.

[1601]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(에틸티오)-4-요오도-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-(에틸티오)-4-요오도-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.149에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1602]

LCMS $m/z = 483.2$ $[M+H]^+$; 1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.95 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H), 1.32-1.56 (m, 8H), 1.72-1.82 (m, 1H), 2.17-2.28 (m, 1H), 2.53 (q, $J = 7.33$ Hz, 2H), 3.42 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 4.30 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.20-7.30 (m, 5H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.40-7.49 (m, 2H).

[1603]

[1604] 실시예 1.166: 2-(((1s,4s)-4-((5-(에틸티오)-4-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 119)의 제조.

[1605] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(에틸티오)-4-요오도-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-(에틸티오)-4-요오도-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-플루오로-5-메톡시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.149에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 513.3$

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.99 (t, *J* = 7.33 Hz, 3H), 1.33-1.56 (m, 8H), 1.72-1.82 (m, 1H), 2.17-2.27 (m, 1H), 2.57 (q, *J* = 7.33 Hz, 2H), 3.42 (d, *J* = 6.82 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.28 (d, *J* = 7.58 Hz, 2H), 6.62-6.70 (m, 2H), 6.76-6.83 (m, 1H), 7.23-7.41 (m, 5H).

[1606]

[1607] 실시예 1.167: 2-(((1s,4s)-4-((5-시클로프로필-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 120)의 제조.

[1608] 단계 A: 5-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

[1609] 무수 톨루엔 (5 mL) 중 아세트페논 (5.0 g, 41.6 mmol)의 용액에 아르곤 하에 0℃에서 LiHMDS (42.0 mL, THF 중 1.0 M, 42.0 mmol)를 시린지를 통해 첨가하였다. 5 분 후, 시클로프로판카르보닐 클로라이드 (4.35 g, 41.6 mmol)를 시린지를 통해 한 번에 첨가하였다. 빙조를 제거하고, AcOH (2 mL), EtOH (50 mL), 및 히드라진 수화물 (10 mL, 64% 수성, 127.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 환류하고, 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (4.5 g)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 184.7$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.71-0.80 (m, 2H), 0.89-1.00 (m, 2H), 1.81-1.98 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 7.11-7.56 (m, 5H), 10.50 (bs, 1H).

[1610]

[1611] 단계 B: 5-시클로프로필-4-요오도-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

[1612] THF (20 mL) 및 물 (20 mL) 중 5-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸 (3.0 g, 16.28 mmol)의 용액에 실온에서 요오드화나트륨 (2.441 g, 16.28 mmol), 요오드 (6.20 g, 24.43 mmol), 및 탄산칼륨 (3.38 g, 24.43 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 2 시간 동안 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 10% 수성 Na₂SO₃로 킨칭하였다. 유기 용매를 감압 하에 제거하고, 수층을 EtOAc로 추출하고, NaHCO₃ 용액, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2.7 g)을 수득하였다.

LCMS

$m/z = 310.8$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.75-0.81 (m, 2H), 0.83-0.88 (m, 2H), 2.46-2.56 (m, 1H), 7.33-7.47 (m, 3H), 7.62-7.71 (m, 2H), 12.91 (s, 1H).

[1613]

[1614] 단계 C: 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-시클로프로필-4-요오도-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-시클로프로필-4-요오도-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1615] DMF (5 mL) 중 5-시클로프로필-4-요오도-3-페닐-1H-피라졸 (3.5 g, 11.29 mmol)의 용액을 수소화나트륨 (0.271 g, 11.29 mmol)으로 실온에서 1 시간 동안 처리한 다음, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (4.66 g, 11.29 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃로 16 시간 동안 가열하고, 물 (2 mL)로 킨칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2종의 위치이성질체의 혼합물)을 무색 오일 (4.5 g)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 551.1$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.04-1.19 (m, 4H), 1.33-1.44 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.47 (d, *J* = 8.08 Hz, 4H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.85-1.91 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 1H), 3.25 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.91 (d, *J* = 7.58 Hz, 2H), 7.28-7.54 (m, 5H).

[1616]

[1617] 단계 D: 2-(((1s,4s)-4-((5-시클로프로필-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아

세트산의 제조.

- [1618] 3-메톡시페닐보론산 (27.4 mg, 0.18 mmol), 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-시클로프로필-4-요오도-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-시클로프로필-4-요오도-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (100 mg, 0.18 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (10.0 mg, 0.009 mmol), K_2CO_3 (2 M 수성, 0.2 mL) 및 디옥산 (4 mL)의 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 150℃로 4 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4 M, 5 mL)로 실온에서 10 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 백색 고체 (23.5 mg)로서 수득하였다.

LCMS m/z = 475.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400

MHz, CD_3OD) δ ppm 0.35-0.48 (m, 2H), 0.86-0.99 (m, 2H), 1.44-1.80 (m, 8H), 1.83-2.01 (m, 1H), 2.29-2.41 (m, 1H), 2.67-2.76 (m, 1H), 3.57 (d, J = 6.95 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 4.30 (d, J = 7.33 Hz, 2H), 6.70-7.00 (m, 4H), 7.17-7.55 (m, 5H).

[1619]

- [1620] 실시예 1.168: 2-(((1s,4s)-4-((5-시클로프로필-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 122)의 제조.

- [1621] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-시클로프로필-4-요오도-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-시클로프로필-4-요오도-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.167에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 445.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400

MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0.20-0.27 (m, 2H), 0.74-0.81 (m, 2H), 1.36-1.56 (m, 8H), 1.70-1.81 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 1H), 2.13-2.28 (m, 1H), 3.42 (d, J = 6.95 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.17 (d, J = 7.45 Hz, 2H), 7.16-7.25 (m, 5H), 7.25-7.37 (m, 5H).

[1622]

- [1623] 실시예 1.169: 2-(((1s,4s)-4-((3-이소프로필-4-(3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 123)의 제조.

- [1624] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-3-이소프로필-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-메톡시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.161에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 477.3

$[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.10-1.26 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.95 Hz, 6H), 1.30-1.45 (m, 4H), 1.66-1.76 (m, 1H), 1.95-2.06 (m, 1H), 3.10-3.22 (m, 1H), 3.29 (d, J = 6.95 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.10 (d, J = 7.71 Hz, 2H), 6.60-6.81 (m, 3H), 7.13-7.31 (m, 3H), 7.33-7.46 (m, 3H).

[1625]

- [1626] 실시예 1.170: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-3-이소프로필-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 124)의 제조.

- [1627] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-3-이소프로필-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-클로로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.161에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 481.3 $[M+H]^+$; 1H

NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.18 (d, J = 6.82 Hz, 6H), 1.21-1.35 (m, 4H), 1.37-1.56 (m, 4H), 1.83-1.95 (m, 1H), 2.06-2.17 (m, 1H), 2.96-3.06 (m, 1H), 3.20 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.93 (d, J = 7.83 Hz, 2H), 7.01-7.09 (m, 1H), 7.15-7.31 (m, 5H), 7.35-7.44 (m, 3H).

[1628]

- [1629] 실시예 1.171: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-3-이소프로필-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 125)의 제조.

[1630] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-3-이소프로필-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2-플루오로-3-메톡시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.161에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 495.3

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.24 (d, J = 6.82 Hz, 6H), 1.25-1.33 (m, 4H), 1.34-1.43 (m, 4H), 1.72-1.82 (m, 1H), 2.07-2.15 (m, 1H), 2.98-3.08 (m, 1H), 3.42 (d, J = 6.82 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 4.01 (d, J = 7.59 Hz, 2H), 6.81-6.88 (m, 1H), 6.96-7.04 (m, 2H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 3H).

[1631]

[1632] 실시예 1.172: 2-(((1s,4s)-4-((5-시클로프로필-4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 126)의 제조.

[1633]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-시클로프로필-4-요오도-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-시클로프로필-4-요오도-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2-플루오로-3-메톡시페닐보론산으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.167에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 493.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm

0.38-0.45 (m, 2H), 0.82-0.90 (m, 2H), 1.49-1.71 (m, 8H), 1.82-1.90 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.29-2.40 (m, 1H), 3.57 (d, J = 6.95 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 4.31 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 6.66-6.77 (m, 2H), 7.01-7.15 (m, 3H), 7.22-7.39 (m, 3H).

[1634]

[1635] 실시예 1.173: 2-(((1s,4s)-4-((5-시클로프로필-4-(2,3-디플루오로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 127)의 제조.

[1636]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-시클로프로필-4-요오도-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-시클로프로필-4-요오도-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2,3-디플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.167에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 481.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm

0.36-0.42 (m, 2H), 0.85-0.94 (m, 2H), 1.48-1.72 (m, 8H), 1.84-1.91 (m, 1H), 1.89-1.97 (m, 1H), 2.29-2.40 (m, 1H), 3.56 (d, J = 6.95 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.31 (d, J = 7.70 Hz, 2H), 6.92-7.04 (m, 2H), 7.09-7.19 (m, 2H), 7.19-7.40 (m, 4H).

[1637]

[1638] 실시예 1.174: 2-(((1s,4s)-4-((5-이소프로필-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 128)의 제조.

[1639]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-3-이소프로필-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-메톡시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.161에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 477.3

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.23 (d, J = 7.07 Hz, 6H), 1.44-1.75 (m, 8H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.17-2.27 (m, 1H), 3.19-3.30 (m, 1H), 3.58 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 4.17 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 6.78-6.97 (m, 3H), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.27-7.37 (m, 3H).

[1640]

[1641] 실시예 1.175: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 129)의 제조.

[1642]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-3-이소프로필-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-클로로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체

중 하나)을 실시예 1.161에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 481.3 $[M+H]^+$; 1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09 (d, J = 7.07 Hz, 6H), 1.34-1.57 (m, 8H), 1.74-1.83 (m, 1H), 2.06-2.17 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 1H), 3.43 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.07 (d, J = 7.33 Hz, 2H), 7.01-7.08 (m, 1H), 7.12-7.27 (m, 4H), 7.32-7.54 (m, 4H).

[1643]

실시예 1.176: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 130)의 제조.

[1644]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-3-이소프로필-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2-플루오로-3-메톡시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.161에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1645]

LCMS m/z = 495.3

$[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.12 (d, J = 7.07 Hz, 6H), 1.39-1.55 (m, 8H), 1.70-1.82 (m, 1H), 1.86-1.97 (m, 1H), 2.75-2.85 (m, 1H), 3.20 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.96 (d, J = 7.83 Hz, 2H), 6.97-7.05 (m, 1H), 7.13-7.30 (m, 4H), 7.31-7.40 (m, 3H).

[1646]

실시예 1.177: 메틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(메틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (화합물 131)의 제조.

[1647]

tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.151에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1648]

LCMS m/z = 451.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.32-1.53 (m, 8H), 1.70-

1.80 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.15-2.25 (m, 1H), 3.39 (d, J = 6.95 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.28 (d, J = 7.45 Hz, 2H), 7.22-7.29 (m, 5H), 7.30-7.43 (m, 5H).

[1649]

실시예 1.178: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 132)의 제조.

[1650]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-시클로프로필-4-요오도-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-시클로프로필-4-요오도-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-클로로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.167에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1651]

LCMS m/z = 479.3 $[M+H]^+$; 1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.54-0.62 (m, 4H), 0.76-0.92 (m, 4H), 0.95-1.10 (m, 4H), 1.30-1.41 (m, 1H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.60-1.69 (m, 1H), 2.95 (d, J = 6.82 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 7.33 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 6.85-6.93 (m, 2H), 6.95-7.07 (m, 4H), 7.08-7.23 (m, 3H).

[1652]

실시예 1.179: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 133)의 제조.

[1653]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-시클로프로필-4-요오도-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-시클로프로필-4-요오도-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-클로로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.167에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1654]

LCMS m/z = 479.3 $[M+H]^+$; 1H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.34-0.41 (m, 2H), 0.87-0.95 (m, 2H), 1.37-1.65 (m, 8H), 1.71-1.80 (m, 1H), 1.88-1.97 (m, 1H), 2.23-2.33 (m, 1H), 3.53 (d, J = 6.95 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.31 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.19-7.30 (m, 6H), 7.30-7.36 (m, 2H).

[1655]

실시예 1.180: 메틸 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실) 메톡

[1656]

시)아세테이트 (화합물 136)의 제조.

- [1657] 디옥산 (3 mL) 중 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (100 mg, 0.19 mmol)의 용액에 3-메톡시페닐보론산 (28.9 mg, 0.19 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (22 mg, 0.019 mmol) 및 K₂CO₃ (2 M 수성, 0.2 mL)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 조사 하에 150℃로 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4.0 M, 5 mL)로 실온에서 10 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축시키고, HPLC로 정제하여 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산을 수득하였다. 표제 화합물 (15.4 mg)을 상기 산을 무수 메탄올로 1 시간 동안 처리하여 수득하였다.

LCMS m/z = 463.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.31-1.53 (m, 8H), 1.69-1.80 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 3.36 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 4.04 (d, J = 7.45 Hz, 2H), 6.67-6.75 (m, 2H), 6.83-6.88 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 4H), 7.30-7.35 (m, 2H).

[1658]

- [1659] 실시예 1.181: 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-플루오로페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 137)의 제조.

- [1660] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 4-플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.107에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 437.2 [M+H]⁺; ¹H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.35-1.53 (m, 8H), 1.72-1.81 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 3.42 (d, J = 6.95 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.05 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 7.03-7.18 (m, 4H), 7.25-7.42 (m, 5H).

[1661]

- [1662] 실시예 1.182: 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-클로로페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 138)의 제조.

- [1663] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 4-클로로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.107에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 453.2 [M+H]⁺; ¹H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.33-1.53 (m, 8H), 1.71-1.82 (m, 1H), 2.03-2.14 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 3.42 (d, J = 6.95 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.05 (d, J = 7.45 Hz, 2H), 7.13-7.19 (m, 3H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.35-7.41 (m, 3H).

[1664]

- [1665] 실시예 1.183: 2-(((1s,4s)-4-((5-메틸-4-페닐-3-*p*-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 139)의 제조.

- [1666] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 *p*-톨릴보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.107에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

. LCMS m/z = 433.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400

MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.35-1.53 (m, 8H), 1.72-1.80 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.42 (d, J = 6.95 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.03 (d, J = 7.45 Hz, 2H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.11-7.22 (m, 4H), 7.24-7.40 (m, 3H).

[1667]

- [1668] 실시예 1.184: 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-메톡시페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 140)의 제조.

- [1669] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로

헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 4-메톡시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.107에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 449.3$

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.34-1.53 (m, 8H), 1.71-1.80 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 3.42 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 4.02 (d, *J* = 7.45 Hz, 2H), 6.77-6.85 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.18-7.41 (m, 5H).

[1670]

실시예 1.185: 2-(((1s,4s)-4-((3-(2,4-디플루오로페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 141)의 제조.

[1671]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2,4-디플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.107에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1672]

LCMS $m/z = 454.2$

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.31-1.53 (m, 8H), 1.70-1.81 (m, 1H), 2.03-2.14 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.41 (d, *J* = 6.95 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.07 (d, *J* = 7.45 Hz, 2H), 7.04-7.08 (m, 2H), 7.08-7.24 (m, 3H), 7.25-7.43 (m, 3H).

[1673]

실시예 1.186: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-(에틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 142)의 제조.

[1674]

tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(에틸티오)-4-요오도-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 2,3-디플루오로-메톡시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.149에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1675]

LCMS $m/z = 501.2$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

0.95 (t, *J* = 7.33 Hz, 3H), 1.30-1.53 (m, 8H), 1.69-1.81 (m, 1H), 2.15-2.27 (m, 1H), 2.56 (q, *J* = 7.33 Hz, 2H), 3.38 (d, *J* = 6.95 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.29 (d, *J* = 7.45 Hz, 2H), 7.14-7.21 (m, 1H), 7.23-7.37 (m, 6H), 7.42-7.52 (m, 1H).

[1676]

실시예 1.187: 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 145)의 제조.

[1677]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2-플루오로-4-메톡시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.107에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1678]

LCMS $m/z = 467.2$

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.34-1.53 (m, 8H), 1.70-1.80 (m, 1H), 2.05-2.14 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.42 (d, *J* = 6.82 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 4.07 (d, *J* = 7.58 Hz, 2H), 6.79-6.91 (m, 2H), 6.97-7.12 (m, 3H), 7.15-7.33 (m, 3H).

[1679]

실시예 1.188: 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 147)의 제조.

[1680]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 5-플루오로피리딘-3-일보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1681]

LCMS $m/z = 438.2$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.30-1.54 (m, 8H), 1.70-1.81 (m, 1H), 2.02-2.14 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.42 (d, $J = 6.95$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.08 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.22-7.32 (m, 3H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.54-7.61 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 8.18-8.23 (m, 1H), 8.50 (d, $J = 2.78$ Hz, 1H).

[1682]

실시예 1.189: 2-(((1s,4s)-4-((5-(에틸티오)-4-(5-플루오로피리딘-3-일)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 148)의 제조.

[1683]

tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(에틸티오)-4-요오도-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 5-플루오로피리딘-3-일보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.149에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1684]

LCMS $m/z = 484.2$ $[M+H]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.95 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H), 1.34-1.54 (m, 8H), 1.70-1.81 (m, 1H), 2.16-2.26 (m, 1H), 2.58 (q, $J = 7.33$ Hz, 2H), 3.41 (d, $J = 6.95$ Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.30 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.27-7.35 (m, 5H), 7.65-7.71 (m, 1H), 8.29 (t, $J = 1.64$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 2.78$ Hz, 1H).

[1685]

실시예 1.190: 2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-4-(5-플루오로피리딘-3-일)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 149)의 제조.

[1686]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-에틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-에틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 5-플루오로피리딘-3-일보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.152에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1687]

LCMS $m/z = 452.2$ $[M+H]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400

MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.00-1.07 (m, 3H), 1.35-1.57 (m, 8H), 1.73-1.83 (m, 1H), 2.07-2.19 (m, 1H), 2.66 (q, $J = 7.49$ Hz, 2H), 3.44 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.06 (d, $J = 7.45$ Hz, 2H), 7.23-7.31 (m, 5H), 7.57-7.62 (m, 1H), 8.23 (t, $J = 1.71$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 2.78$ Hz, 1H).

[1688]

실시예 1.191: 2-(((1s,4s)-4-((3,4-디페닐-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 151)의 제조.

[1689]

단계 A: 3-페닐-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸의 제조.

[1690]

무수 에탄올 (100 mL) 중 4,4,4-트리플루오로-1-페닐부탄-1,3-디온 (5.0 g, 23.13 mmol)의 교반 혼합물에 히드라진 수화물 (1.737 g, 34.7 mmol)을 적가하였다. 생성된 용액을 16 시간 동안 환류하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 오일을 포화 NaHCO_3 용액으로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 투명한 액체로서의 표제 화합물을 수득하였고, 이를 헥산/에틸 아세테이트 중에서 결정화하였다 (3.25 g).

LCMS $m/z = 213.1$ $[M+H]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.77 (s, 1H), 7.36-7.51 (m, 3H), 7.53-7.64 (m, 2H), 11.59 (s, 1H).

[1692]

단계 B: 4-요오도-3-페닐-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸의 제조.

[1693]

THF (50 mL) 및 물 (50 mL) 중 3-페닐-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸 (4.0 g, 18.85 mmol)의 혼합물에 실온에서 요오드화나트륨 (2.83 g, 18.85 mmol), 요오드 (7.18 g, 28.3 mmol), 및 K_2CO_3 (2.61 g, 18.85 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 16 시간 동안 환류하고, 티오아황산나트륨 (2.0 M 수용액 10 mL)으로 키텅하고, 감압 하에 농축시켰다. 반응물을 에틸 아세테이트로 추출하고, NaHCO_3 , 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (4.0 g)로서 수득하였다.

[1694]

LCMS $m/z = 338.8$ $[M+H]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

$\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.39-7.62 (m, 3H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.82-7.88 (m, 1H), 14.11 (s, 1H).

[1695]

단계 C: 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피

[1696]

라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-3-페닐-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

- [1697] DMF (6 mL) 중 4-요오도-3-페닐-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸 (2.0 g, 5.92 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (0.14 g, 5.92 mmol)을 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 반응물을 그 온도에서 1 시간 동안 교반하고, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (2.44 g, 5.92 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 60℃로 16 시간 동안 서서히 가열하고, 물 (2 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2종의 위치이성질체의 혼합물)을 무색 액체 (2.7 g)로서 수득하였다.

LCMS m/z = 579.1 [M+H]⁺.

- [1698] 단계 D: 2-(((1s,4s)-4-((3,4-디페닐-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

- [1700] 디옥산 (3 mL) 중 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-3-페닐-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (100 mg, 0.17 mmol)의 용액에 페닐보론산 (21.0 mg, 0.17 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (22 mg, 0.019 mmol) 및 K₂CO₃ (2 M 수성, 0.2 mL)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 조사 하에 150℃로 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4.0 M, 4 mL)로 실온에서 10 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (16.4 mg)로서 수득하였다.

LCMS m/z = 473.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.35-1.54 (m, 8H), 1.73-1.82 (m, 1H), 2.13-2.21 (m, 1H), 3.42 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.27 (d, *J* = 7.45 Hz, 2H), 7.23-7.29 (m, 5H), 7.37-7.43 (m, 5H), 12.30-12.76 (m, 1H).

- [1701] 실시예 1.192: 2-(((1s,4s)-4-((3-페닐-4-p-톨릴-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 152)의 제조.

- [1703] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-3-페닐-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 p-톨릴보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.191에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 487.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.34-1.54 (m, 8H), 1.73-1.83 (m, 1H), 2.12-2.21 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.42 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.26 (d, *J* = 7.45 Hz, 2H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 5H), 12.47 (s, 1H).

- [1704] 실시예 1.193: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 154)의 제조.

- [1706] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-3-페닐-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-메톡시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.191에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 503.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.01-1.22 (m, 4H), 1.23-1.41 (m, 4H), 1.54-1.70 (m, 1H), 1.86-2.02 (m, 1H), 3.15 (d, *J* = 6.82 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 4.03 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 6.63-6.87 (m, 4H), 7.13-7.24 (m, 2H), 7.29-7.53 (m, 3H).

- [1707] 실시예 1.194: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 155)의 제조.

- [1709] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-3-페닐-5-(트리플루오로메

틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-메톡시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.191에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 503.2

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.34-1.53 (m, 8H), 1.69-1.82 (m, 1H), 2.11-2.19 (m, 1H), 3.35 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.26 (d, J = 7.96 Hz, 2H), 6.77-6.83 (m, 2H), 6.94-7.01 (m, 2H), 7.22-7.35 (m, 5H).

[1710]

실시예 1.195: 2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-4-(3-히드록시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 172)의 제조.

[1711]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-에틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-에틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-히드록시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.152에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 449.2

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.03 (t, J = 7.45 Hz, 3H), 1.31-1.56 (m, 8H), 1.69-1.83 (m, 1H), 2.03-2.19 (m, 1H), 2.58 (q, J = 7.41 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.01 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 6.54-6.63 (m, 2H), 6.67-6.75 (m, 1H), 7.09-7.38 (m, 6H).

[1713]

실시예 1.196: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-히드록시페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 173)의 제조.

[1714]

tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.151에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1715]

LCMS m/z = 467.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.31-1.53 (m, 8H), 1.70-1.80 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.15-2.25 (m, 1H), 3.38 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.26 (d, J = 7.33 Hz, 2H), 6.63-6.78 (m, 3H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.21-7.30 (m, 3H), 7.33-7.38 (m, 2H).

[1716]

실시예 1.197: 2-(((1s,4s)-4-((5-(에틸티오)-4-(2-플루오로-3-히드록시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 174)의 제조.

[1717]

tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(에틸티오)-4-요오도-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 2-플루오로-3-히드록시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.149에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1718]

LCMS m/z = 499.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

0.97 (t, J = 7.33 Hz, 3H), 1.31-1.53 (m, 8H), 1.68-1.81 (m, 1H), 2.14-2.25 (m, 1H), 2.54 (q, J = 7.33 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 6.82 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.27 (d, J = 7.33 Hz, 2H), 6.64-6.73 (m, 1H), 6.95-7.06 (m, 2H), 7.19-7.30 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.41-7.53 (m, 1H).

[1719]

실시예 1.198: 2-(((1s,4s)-4-((5-(에틸티오)-4-(3-히드록시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 177)의 제조.

[1720]

tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(에틸티오)-4-요오도-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 3-히드록시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.149에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1721]

LCMS m/z = 489.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.97 (t, J =

7.33 Hz, 3H), 1.31-1.53 (m, 8H), 1.70-1.81 (m, 1H), 2.14-2.25 (m, 1H), 2.53 (q, J = 7.33 Hz, 2H), 3.41 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.26 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 6.63-6.76 (m, 2H), 7.14-7.21 (m, 2H), 7.21-7.30 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 2H).

[1722]

실시예 1.199: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-히드록시페닐)-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 180)의 제조.

[1723]

[1724] 단계 A: 5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

[1725] 무수 톨루엔 (10 mL) 중 아세트페논 (3.5 g, 29.1 mmol)의 용액에 아르곤 하에 0℃에서 LiHMDS (톨루엔 중 1.0 M)를 시린지를 통해 첨가하였다. 5 분 후, 3-메톡시프로파노일 클로라이드 (3.57 g, 29.1 mmol)를 시린지를 통해 한 번에 첨가하였다. 빙조를 제거하고, AcOH (2 mL), EtOH (100 mL), 및 히드라진 수화물 (4.37 g, 87 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 2 시간 동안 환류하고, 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/H₂O 로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일 (2.0 g)로서 수득하였다.

LCMS m/z = 203.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.85 (bs, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.59 (t, *J* = 6.82 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.21-7.46 (m, 3H), 7.74 (m, 2H), 12.56 (s, 1H).

[1727] 단계 B: 4-브로모-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

[1728] DCM (100 mL) 중 5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸 (2.0 g, 9.89 mmol)의 용액에 브롬 (4.74 g, 29.7 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 반응물을 그 온도에서 1 시간 동안 교반하고, 계속해서 실온에서 2 시간 동안 교반한 다음, Na₂SO₃ (10% 수성)로 켄칭하였다. 유기물을 분리하고, 수성 층을 DCM (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 (2.5 g)을 수득하였다.

LCMS m/z = 281.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.87 (t, *J* = 6.82 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.62 (t, *J* = 6.82 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 7.35-7.51 (m, 3H), 7.75-7.82 (m, 2H).

[1729]

[1730] 단계 C: 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-메톡시에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1731] DMF (5 mL) 중 4-브로모-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸 (3.0 g, 10.67 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (0.256 g, 10.67 mmol)에 이어서 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (4.40 g, 10.67 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 45℃로 밤새 서서히 가열하였다. 물 (5 mL)로 켄칭한 후, 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2종의 위치이성질체의 혼합물, 4.5 g)을 수득하였다.

LCMS
 m/z = 523.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.69-1.80 (m, 4H), 1.81-1.89 (m, 4H), 1.91 (s, 9H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 3.46 (t, *J* = 6.63 Hz, 2H), 3.89 (d, *J* = 6.95 Hz, 2H), 4.02 (t, *J* = 6.32 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.56 (d, *J* = 7.45 Hz, 2H), 7.81-7.99 (m, 3H), 8.24-8.32 (m, 2H).

[1732]

[1733] 단계 D: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-히드록시페닐)-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1734] 디옥산 (3 mL) 중 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-메톡시에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (100 mg, 0.192 mmol)의 용액에 3-히드록시페닐 보론산 (26.5 mg, 0.192 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (22 mg, 0.019 mmol) 및 K₂CO₃ (2 M 수성, 0.2 mL)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 조사 하에 150℃로 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4.0 M, 5 mL)로 실온에서 10 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 백색 고체 (12.8 mg)로서 수득하였다.

LCMS m/z =
479.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32-1.57 (m, 8H), 1.73-1.82 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 1H), 2.83 (t, *J* = 6.95 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.35 (t, *J* = 6.95 Hz, 2H), 3.43 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.05 (d, *J* = 7.58 Hz, 2H), 6.56-6.75 (m, 3H), 7.14-7.26 (m, 4H), 7.30-7.37 (m, 2H).

[1735]

[1736] 실시예 1.200: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-메톡시에틸)-4-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 181)의 제조.

[1737] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-메톡시에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 6-메톡시피리딘-3-일보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.199에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 494.3

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.33-1.57 (m, 8H), 1.74-1.84 (m, 1H), 2.09-2.18 (m, 1H), 2.83 (t, J = 6.69 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.38 (t, J = 6.69 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.06 (d, J = 7.33 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.19-7.33 (m, 5H), 7.51 (dd, J = 8.46, 2.40 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.02 Hz, 1H).

[1738]

[1739] 실시예 1.201: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-히드록시페닐)-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 182)의 제조.

[1740] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-메톡시에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2-플루오로-3-히드록시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.199에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 497.2

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.31-1.54 (m, 8H), 1.72-1.84 (m, 1H), 2.06-2.19 (m, 1H), 2.79 (t, J = 6.32 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.31 (t, J = 6.95 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 6.82 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.07 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 6.59-6.65 (m, 1H), 6.94-7.04 (m, 2H), 7.16-7.27 (m, 3H), 7.31-7.37 (m, 2H).

[1741]

[1742] 실시예 1.202: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 190)의 제조.

[1743] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-메톡시에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2,3-디플루오로-페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.199에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 499.2

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.31-1.56 (m, 8H), 1.71-1.83 (m, 1H), 2.07-2.19 (m, 1H), 2.83 (t, J = 6.32 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.33 (t, J = 6.57 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 6.82 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.09 (d, J = 7.33 Hz, 2H), 7.10-7.18 (m, 1H), 7.19-7.33 (m, 6H), 7.38-7.48 (m, 1H).

[1744]

[1745] 실시예 1.203: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 191)의 제조.

[1746] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-메톡시에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-클로로-2-플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.199에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 515.2

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.28-1.55 (m, 8H), 1.71-1.85 (m, 1H), 2.07-2.19 (m, 1H), 2.81 (t, J = 5.68 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.32 (t, J = 6.44 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 6.82 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.09 (d, J = 7.33 Hz, 2H), 7.18-7.34 (m, 6H), 7.55-7.63 (m, 2H).

[1747]

[1748] 실시예 1.204: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-메틸페닐)-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 192)의 제조.

[1749] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메

틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-메톡시에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2-플루오로-3-메틸페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.199에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 495.3$

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32-1.56 (m, 8H), 1.72-1.83 (m, 1H), 2.06-2.17 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.78 (t, $J = 5.94$ Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.30 (t, $J = 6.06$ Hz, 2H), 3.40 (d, $J = 6.57$ Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 7.05-7.16 (m, 3H), 7.16-7.34 (m, 5H).

[1750]

실시예 1.205: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-4-*m*-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 193)의 제조.

[1752]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-메톡시에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 *m*-톨릴보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.199에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 477.3$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400

MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32-1.54 (m, 8H), 1.72-1.84 (m, 1H), 2.06-2.18 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.82 (t, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.35 (t, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.40 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 4.06 (d, $J = 7.33$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 7.58$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 7.58$ Hz, 1H), 7.17-7.35 (m, 6H).

[1753]

실시예 1.206: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 194)의 제조.

[1755]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-메톡시에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.199에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 481.3$ [M+H]⁺; ¹H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32-1.56 (m, 8H), 1.73-1.83 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 1H), 2.87 (t, $J = 6.69$ Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.37 (t, $J = 6.69$ Hz, 2H), 3.41 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 7.33$ Hz, 2H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.11-7.18 (m, 1H), 7.19-7.33 (m, 4H), 7.37-7.45 (m, 2H).

[1756]

실시예 1.207: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-메톡시피리딘-4-일)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 195)의 제조.

[1758]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2-메톡시피리딘-4-일보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 450.2$ [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32-1.54 (m, 8H), 1.71-1.80 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.42 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 4.06 (d, $J = 7.33$ Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.74 (dd, $J = 5.31, 1.26$ Hz, 1H), 7.26-7.35 (m, 5H), 8.10 (d, $J = 5.31$ Hz, 1H).

[1759]

실시예 1.208: 2-(((1s,4s)-4-((5-에틸-4-(2-메톡시피리딘-4-일)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 196)의 제조.

[1761]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-에틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-에틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2-메톡시피리딘-4-일보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.152에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 464.3$

$[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.06 (t, $J = 7.58$ Hz, 3H), 1.32-1.57 (m, 8H), 1.71-1.83 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 1H), 2.67 (q, $J = 7.49$ Hz, 2H), 3.43 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.04 (d, $J = 7.33$ Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.76 (dd, $J = 5.31, 1.26$ Hz, 1H), 7.22-7.34 (m, 5H), 8.12 (d, $J = 5.31$ Hz, 1H).

[1762]

실시예 1.209: 2-(((1s, 4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 197)의 제조.

[1763]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((4-브로모-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((4-브로모-3-(2-메톡시에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-클로로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.199에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1764]

LCMS $m/z = 497.2$ $[M+H]^+$; 1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.33-1.56 (m, 8H), 1.73-1.84 (m, 1H), 2.06-2.18 (m, 1H), 2.86 (t, $J = 6.69$ Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.37 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.06 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.20-7.31 (m, 6H), 7.35-7.43 (m, 2H).

[1765]

실시예 1.210: 2-(((1s, 4s)-4-((5-에틸-4-(5-메톡시피리딘-3-일)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 201)의 제조.

[1766]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((4-브로모-3-에틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((4-브로모-5-에틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 5-메톡시피리딘-3-일보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.152에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1767]

LCMS $m/z = 464.3$

$[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.05 (t, $J = 7.52$ Hz, 3H), 1.36-1.58 (m, 8H), 1.74-1.83 (m, 1H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.67 (q, $J = 7.45$ Hz, 2H), 3.44 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 7.45$ Hz, 2H), 7.23-7.33 (m, 5H), 7.47 (dd, $J = 2.65, 1.64$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 1.64$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 2.78$ Hz, 1H).

[1768]

실시예 1.211: 2-(((1s, 4s)-4-((4-(2-플루오로-3-히드록시페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 213)의 제조.

[1769]

단계 A: 5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

[1770]

무수 톨루엔 (10 mL) 중 아세트페논 (5.0 g, 41.6 mmol)의 용액에 아르곤 하에 0°C에서 LiHMDS (톨루엔 중 1.0 M, 42 mL, 42 mmol)를 시린지를 통해 첨가하였다. 5 분 후, 3-(메틸티오)프로파노일 클로라이드 (5.77 g, 41.6 mmol)를 시린지를 통해 한 번에 첨가하였다. 빙조를 제거하고, AcOH (5 mL), EtOH (100 mL), 및 히드라진 수화물 (6.25 g, 125 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 환류하고, 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/H₂O로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일 (6.5 g)로서 수득하였다.

[1771]

LCMS $m/z = 219.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm

2.09 (s, 3H), 2.77 (t, $J = 7.71$ Hz, 2H), 2.84-2.95 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 7.18-7.50 (m, 3H), 7.63-7.84 (m, 2H), 12.60 (bs, 1H).

[1772]

단계 B: 4-브로모-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸의 제조.

[1773]

메탄올 (20 mL) 중 5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸 (4.0 g, 18.32 mmol)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (3.26 g, 18.32 mmol)를 0°C에서 천천히 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (3.4 g)을 수득하였다.

[1774]

LCMS $m/z = 297.0$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400

MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.11 (s, 3H), 2.79 (t, $J = 7.83$ Hz, 2H), 2.83-2.97 (m, 2H), 7.32-7.56 (m, 3H), 7.67-7.88 (m, 2H), 13.20 (bs, 1H).

[1775]

[1776] 단계 C: 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-(메틸티오)에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1777] DMF (5 mL) 중 4-브로모-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸 (3.4 g, 11.44 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (0.275 g, 11.44 mmol)을 실온에서 첨가하고, 이어서 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (4.72 g, 11.44 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 45℃로 밤새 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물 (5 mL)로 킨칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2종의 위치이성질체의 혼합물, 3.5 g)을 수득하였다.

[1778] LCMS m/z = 539.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30-1.40 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.44-1.52 (m, 4H), 1.70-1.80 (m, 1H), 2.03-2.11 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.72 (t, *J* = 7.07 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 7.20 Hz, 2H), 3.40 (d, *J* = 6.95 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.09 (d, *J* = 7.45 Hz, 2H), 7.32-7.51 (m, 3H), 7.75-7.84 (m, 2H).

[1779] 단계 D: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-히드록시페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1780] 디옥산 중 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-(메틸티오)에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (100 mg, 0.19 mmol)의 용액에 2-플루오로-3-히드록시페닐보론산 (29.6 mg, 0.19 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (22 mg, 0.019 mmol) 및 K₂CO₃ (2 M 수성, 0.2 mL)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 조사 하에 150℃로 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HCl (디옥산 중 4.0 M, 5 mL)로 실온에서 10 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 백색 고체 (15.5 mg)로서 수득하였다.

[1781] LCMS m/z = 513.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32-1.57 (m, 8H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.46 (t, *J* = 7.71 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 7.20 Hz, 2H), 3.43 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.08 (d, *J* = 7.45 Hz, 2H), 6.65-6.72 (m, 1H), 6.91-7.04 (m, 3H), 7.17-7.28 (m, 3H), 7.31-7.37 (m, 1H).

[1782] 실시예 1.212: 2-(((1s,4s)-4-((4-(5-메톡시피리딘-3-일)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 214)의 제조.

[1783] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 5-메톡시피리딘-3-일보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.97에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1784] LCMS m/z = 450.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.35-1.55 (m, 8H), 1.72-1.82 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.42 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.08 (d, *J* = 7.45 Hz, 2H), 7.23-7.33 (m, 5H), 7.39 (dd, *J* = 2.65, 1.64 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.78 Hz, 1H).

[1785] 실시예 1.213: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-4-*m*-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 216)의 제조.

[1786] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-(메틸티오)에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 *m*-톨릴보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.211에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 493.3

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.33-1.56 (m, 8H), 1.70-1.82 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 2.07-2.16 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.50 (t, J = 7.06 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 7.33 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 6.80 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.06 (d, J = 7.45 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 7.71 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.13 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 7.17-7.28 (m, 4H), 7.29-7.35 (m, 2H).

[1787]

실시예

1.214:

2-(((1s, 4s)-4-((4-(2-플루오로-3-메틸페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 218)의 제조.

[1789]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((4-브로모-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((4-브로모-3-(2-(메틸티오)에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2-플루오로-3-메틸페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.211에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 511.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.33-1.56 (m, 8H), 1.73-1.81 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 2.09-2.17 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.46 (t, J = 7.71 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.07 Hz, 2H), 3.41 (d, J = 6.95 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.08 (d, J = 7.45 Hz, 2H), 7.07-7.14 (m, 2H), 7.18-7.26 (m, 3H), 7.26-7.35 (m, 3H).

[1790]

실시예 1.215: 2-(((1s, 4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-(2-(메틸술피닐)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 219)의 제조.

[1792]

2-(((1s, 4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (16.4 mg, 0.031 mmol)을 DCM (2 mL) 중에 용해시키고, 3-클로로피벤조산 (5.33 mg, 0.031 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (10.8 mg)로서 수득하였다.

LCMS m/z = 547.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.33-1.56 (m, 8H), 1.74-1.82 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.66-2.77 (m, 2H), 2.83-3.00 (m, 2H), 3.43 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.08-4.14 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 6H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.56-7.64 (m, 1H).

[1793]

실시예 1.216: 2-(((1s, 4s)-4-((5-(2-(메틸술피닐)에틸)-3-페닐-4-*m*-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 220)의 제조.

[1795]

DCM (2 mL) 중 2-(((1s, 4s)-4-((5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-4-*m*-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (19.7 mg, 0.040 mmol)의 용액에 3-클로로피벤조산 (6.9 mg, 0.040 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (14.2 mg)로서 수득하였다.

LCMS m/z = 509.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.31-1.55 (m, 8H), 1.71-1.81 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.68-2.79 (m, 2H), 2.82-2.99 (m, 2H), 3.43 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 4.04-4.10 (m, 2H), 6.97 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.13 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 7.17-7.27 (m, 4H), 7.28-7.33 (m, 2H).

[1796]

실시예 1.217: 2-(((1s, 4s)-4-((4-(3-히드록시페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 221)의 제조.

[1798]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((4-브로모-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((4-브로모-3-(2-(메틸티오)에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-히드록시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.211에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 495.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.34-1.55 (m, 8H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 2.09-2.16 (m, 1H), 2.51 (t, J = 6.82 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 7.33 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.06 (d, J = 7.45 Hz, 2H), 6.57-6.75 (m, 3H), 7.15-7.27 (m, 4H), 7.32-7.37 (m, 2H).

[1799]

[1800] 실시예 1.218: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 222)의 제조.

[1801] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-(메틸티오)에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.211에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1802] LCMS $m/z = 497.2$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.34-1.59 (m, 8H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 2.09-2.18 (m, 1H), 2.52 (t, $J = 6.82$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J = 7.33$ Hz, 2H), 3.44 (d, $J = 6.95$ Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.08 (d, $J = 7.45$ Hz, 2H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 1H), 7.19-7.33 (m, 5H), 7.38-7.47 (m, 1H).

[1803] 실시예 1.219: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 237)의 제조.

[1804] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-(메틸티오)에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-클로로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.211에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1805] LCMS $m/z = 513.2$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.35-1.55 (m, 8H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 2.09-2.17 (m, 1H), 2.53 (t, $J = 7.20$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J = 7.45$ Hz, 2H), 3.43 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 7.45$ Hz, 2H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.22-7.32 (m, 5H), 7.37-7.41 (m, 2H).

[1806] 실시예 1.220: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-(메틸티오)에틸)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 238)의 제조.

[1807] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-(메틸티오)에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.211에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1808] LCMS $m/z = 479.2$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.34-1.56 (m, 8H), 1.73-1.81 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.50 (t, $J = 7.33$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 7.33$ Hz, 2H), 3.42 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 7.45$ Hz, 2H), 7.16-7.25 (m, 5H), 7.28-7.41 (m, 5H).

[1809] 실시예 1.221: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-3-(2-메톡시에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 239)의 제조.

[1810] 단계 A: 5-(2-메톡시에틸)-4-페닐-1H-피라졸의 제조.

[1811] 톨루엔 (10 mL) 중 2-페닐아세트알데히드 (4.0 g, 33.3 mmol)의 용액에 LiHMDS (33.3 mL, 33.3 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후, 3-메톡시프로파노일 클로라이드 (4.08 g, 33.3 mmol)를 첨가하고, 계속해서 0°C에서 30 분 동안 교반하였다. 반응물을 아세트산 (빙초산, 2 mL)으로 키텔하고, 에탄올 (75mL)로 희석하고, 히드라진 수화물 (5.00 g, 100 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 4 시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 농축시키고, EtOAc로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색빛 오일 (2.5 g)로서 수득하였다.

[1812] LCMS $m/z = 203.1$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.85 (t, $J = 6.69$ Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.48 (t, $J = 6.63$ Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 7.31-7.38 (m, 3H), 7.41-7.47 (m, 2H), 13.08 (s, 1H).

[1813] 단계 B: 3-브로모-5-(2-메톡시에틸)-4-페닐-1H-피라졸의 제조.

[1814] 메탄올 (20 mL) 중 5-(2-메톡시에틸)-4-페닐-1H-피라졸 (1.0 g, 4.94 mmol)의 용액에 N-브로모숙신이미드

(0.880 g, 4.94 mmol)를 실온에서 조금씩 첨가하였다. 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 반응물을 농축시키고, EtOAc/H₂O로 추출하고, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (1.0 g)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 281.3$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.97 (t, $J = 6.63$ Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.57 (t, $J = 7.07$ Hz, 2H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 3H), 12.67 (bs, 1H).

단계 C: 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-(2-메톡시에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-3-(2-메톡시에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

DMF (5 mL) 중 3-브로모-5-(2-메톡시에틸)-4-페닐-1H-피라졸 (1.0 g, 3.6 mmol)의 용액에 탄산세슘 (1.16 g, 3.6 mmol)에 이어서 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (1.47 g, 3.6 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80℃로 10 시간 동안 서서히 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물 (2 mL)로 켄칭하고, EtOAc로 추출하고 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 오일로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 521.5$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.33-1.42 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.44-1.52 (m, 4H), 1.70-1.81 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 2.91 (t, $J = 6.57$ Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.41 (d, $J = 6.95$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 7.20$ Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.04 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 7.32-7.39 (m, 3H), 7.40-7.50 (m, 2H).

단계 D: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-3-(2-메톡시에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

디옥산 (3 mL) 중 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-(2-메톡시에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-3-(2-메톡시에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (100 mg, 0.19 mmol)의 용액에 2-플루오로-4-메틸페닐보론산 (29.3 mg, 0.19 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (22 mg, 0.019 mmol) 및 K₂CO₃ (2 M 수성, 0.2 mL)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 조사 하에 150℃로 4 시간 동안 가열하였다. 여과하고 농축시킨 후, 잔류물을 HCl (디옥산 중 4.0 M, 5 mL)로 실온에서 10 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (15.6 mg)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 495.4$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.05-1.18 (m, 4H), 1.21-1.36 (m, 4H), 1.56-1.67 (m, 1H), 1.85-1.97 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.84 (t, $J = 7.45$ Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.19 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.53 (t, $J = 7.39$ Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.81 (d, $J = 7.83$ Hz, 2H), 7.03-7.13 (m, 5H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H).

실시예 1.222: 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-(2-메톡시에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 240)의 제조.

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-브로모-5-(2-메톡시에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-브로모-3-(2-메톡시에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2-플루오로-4-메틸페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.221에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 495.4$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32-1.55 (m, 8H), 1.71-1.82 (m, 1H), 2.04-2.17 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.93 (t, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.40 (t, $J = 6.63$ Hz, 2H), 3.41 (d, $J = 6.69$ Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 7.45$ Hz, 2H), 6.87-6.98 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.16-7.31 (m, 5H).

실시예 1.223: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 241)의 제조.

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-메톡시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-메톡시에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2-플루오로-4-메틸페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개

의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.199에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 495.2

$[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.31-1.57 (m, 8H), 1.73-1.83 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.78 (t, J = 6.76 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.30 (t, J = 6.82 Hz, 2H), 3.42 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.07 (d, J = 7.45 Hz, 2H), 7.03-7.10 (m, 2H), 7.13-7.27 (m, 4H), 7.30-7.34 (m, 2H).

[1827]

실시예 1.224: 2-(((1s, 4s)-4-((4-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 242)의 제조.

[1828]

[1829]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((4-브로모-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((4-브로모-3-(2-(메틸티오)에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2-플루오로-4-메틸페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.211에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 511.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34-1.55 (m, 8H), 1.73-1.82 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.48 (t, J = 7.58 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.20 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.08 (d, J = 7.45 Hz, 2H), 7.03-7.11 (m, 2H), 7.15-7.27 (m, 4H), 7.30-7.35 (m, 2H).

[1830]

실시예 1.225: 2-(((1s, 4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 243)의 제조.

[1831]

[1832]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((4-브로모-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((4-브로모-3-(2-(메틸티오)에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-메톡시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.211에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z

= 509.7 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34-1.56 (m, 8H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 2.09-2.18 (m, 1H), 2.52 (t, J = 8.46 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 8.21 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 6.95 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 4.06 (d, J = 7.33 Hz, 2H), 6.74-6.80 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.17-7.36 (m, 6H).

[1833]

실시예 1.226: 2-(((1s, 4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 244)의 제조.

[1834]

[1835]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((4-브로모-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((4-브로모-3-(2-(메틸티오)에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (100 mg, 0.19 mmol), 및 2,3-디플루오로페닐보론산 (30.0 mg, 0.19 mmol)로부터, 표제 화합물을 실시예 1.211에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS

m/z = 515.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34-1.58 (m, 8H), 1.73-1.82 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 2.09-2.19 (m, 1H), 2.50 (t, J = 7.20 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 7.20 Hz, 2H), 3.42 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.09 (d, J = 7.45 Hz, 2H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.20-7.34 (m, 6H), 7.39-7.49 (m, 1H).

[1836]

실시예 1.227: 2-(((1s, 4s)-4-((3-(2-메톡시에틸)-5-(3-메톡시페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 247)의 제조.

[1837]

[1838]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((3-브로모-5-(2-메톡시에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((5-브로모-3-(2-메톡시에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-메톡시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.221에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 493.1

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.06-1.20 (m, 4H), 1.22-1.37 (m, 4H), 1.55-1.69 (m, 1H), 1.86-1.99 (m, 1H), 2.82 (t, J = 7.39 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.21 (d, J = 6.69 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 7.33 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.94 (d, J = 7.45 Hz, 2H), 6.74-6.82 (m, 2H), 6.91-6.97 (m, 1H), 7.06-7.34 (m, 6H).

[1839]

[1840] 실시예 1.228: 2-(((1s, 4s)-4-((5-(2-메톡시에틸)-3-(3-메톡시페닐)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 248)의 제조.

[1841]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((3-브로모-5-(2-메톡시에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((5-브로모-3-(2-메톡시에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-메톡시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.221에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 493.1

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32-1.57 (m, 8H), 1.73-1.83 (m, 1H), 2.05-2.19 (m, 1H), 2.83 (t, J = 6.76 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.34 (t, J = 6.76 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 6.95 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 4.06 (d, J = 7.45 Hz, 2H), 6.72-6.81 (m, 2H), 6.90-6.97 (m, 1H), 7.09-7.25 (m, 3H), 7.29-7.42 (m, 3H).

[1842]

[1843] 실시예 1.229: 2-(((1s, 4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-(2-(메틸술폰닐)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 249)의 제조.

[1844]

DCM (2 mL) 중 2-(((1s, 4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (16.4 mg, 0.031 mmol)의 용액에 3-클로로퍼벤조산 (16.0 mg, 0.093 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (12.3 mg)로서 수득하였다.

LCMS m/z = 563.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.34-1.58 (m, 8H), 1.73-1.84 (m, 1H), 2.11-2.23 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.01 (t, J = 8.02 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 8.02 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 6.95 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.12 (d, J = 7.33 Hz, 2H), 7.21-7.32 (m, 6H), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.58-7.65 (m, 1H).

[1845]

[1846] 실시예 1.230: 2-(((1s, 4s)-4-((3-(2-시아노에틸)-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 259)의 제조.

[1847]

단계 A: 3-(3-페닐-1H-피라졸-5-일)프로판니트릴의 제조.

[1848]

무수 톨루엔 (10 mL) 중 아세트페논 (5.0 g, 41.6 mmol)의 용액에 아르곤 하에 0°C에서 LiHMDS (톨루엔 중 1.0 M)를 시린지를 통해 첨가하였다. 반응물을 그 온도에서 5 분 동안 교반되도록 하고, 3-시아노프로파노일 클로라이드 (4.89 g, 41.6 mmol)를 시린지를 통해 한 번에 첨가하였다. 빙조를 제거하고, AcOH (빙초산, 5 mL), EtOH (100 mL), 및 히드라진 수화물 (6.25 g, 125 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16 시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 농축시키고, EtOAc로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색빛 오일 (2.5 g)로서 수득하였다.

LCMS m/z =

198.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.87 (t, J = 4.42 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 4.04 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 7.25-7.48 (m, 3H), 7.63-7.81 (m, 2H), 13.06 (bs, 1H).

[1849]

[1850] 단계 B: 3-(4-브로모-3-페닐-1H-피라졸-5-일)프로판니트릴의 제조.

[1851]

메탄올 (20 mL) 중 3-(3-페닐-1H-피라졸-5-일)프로판니트릴 (2.0 g, 10.14 mmol)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (1.80 g, 10.14 mmol)를 실온에서 조금씩 첨가하였다. 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 반응물을 농축시키고, EtOAc/H₂O로 추출하고, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (2.4 g)로서 수득하였다.

LCMS m/z = 276.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.90 (t, J = 4.80 Hz, 2H),

2.92 (t, J = 4.29 Hz, 2H), 7.33-7.59 (m, 3H), 7.76 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 13.45 (bs, 1H).

[1852]

- [1853] 단계 C: 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-시아노에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-시아노에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.
- [1854] DMF (5 mL) 중 3-(4-브로모-3-페닐-1H-피라졸-5-일)프로판니트릴 (2.0 g, 7.24 mmol)의 용액에 탄산세슘 (1.16 g, 3.6 mmol)에 이어서 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (2.36 g, 7.24 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80℃로 10 시간 동안 서서히 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물 (2 mL)로 켄칭하고, EtOAc로 추출하고 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 오일 (2.4 g) (2종의 이성질체의 혼합물)로서 수득하였다.
- [1855] LCMS m/z = 516.2 [M+H]⁺.
- [1856] 단계 D: 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-시아노에틸)-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.
- [1857] 디옥산 (3 mL) 중 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-시아노에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-시아노에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (100 mg, 0.19 mmol)의 용액에 페닐보론산 (29.3 mg, 0.19 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (22 mg, 0.019 mmol) 및 K₂CO₃ (2 M 수성, 0.2 mL)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 조사 하에 150℃로 4 시간 동안 가열하였다. 여과하고 농축시킨 후, 잔류물을 HCl (디옥산 중 4.0 M, 5 mL)로 실온에서 10 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (13.5 mg)로서 수득하였다.
- LCMS m/z = 458.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.03-1.19 (m, 4H), 1.22-1.36 (m, 4H), 1.55-1.66 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.79 (t, *J* = 6.95 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.07 Hz, 2H), 3.20 (d, *J* = 6.95 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.95 (d, *J* = 7.45 Hz, 2H), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.15-7.30 (m, 5H), 7.36-7.45 (m, 3H).
- [1858]
- [1859] 실시예 1.231: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-시아노에틸)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 260)의 제조.
- [1860] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-시아노에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-시아노에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.230에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.
- LCMS m/z = 458.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.33-1.59 (m, 8H), 1.74-1.84 (m, 1H), 2.06-2.18 (m, 1H), 2.58 (t, *J* = 7.39 Hz, 2H), 2.97 (t, *J* = 7.39 Hz, 2H), 3.45 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.10 (d, *J* = 7.45 Hz, 2H), 7.19-7.27 (m, 5H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.34-7.44 (m, 3H).
- [1861]
- [1862] 실시예 1.232: 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-시아노에틸)-4-(3-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 261)의 제조.
- [1863] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-시아노에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-시아노에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-메톡시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.230에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.
- LCMS m/z = 488.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.05-1.20 (m, 4H), 1.22-1.36 (m, 4H), 1.56-1.66 (m, 1H), 1.89-2.01 (m, 1H), 2.80 (t, *J* = 7.20 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 7.07 Hz, 2H), 3.21 (d, *J* = 6.95 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.94 (d, *J* = 7.45 Hz, 2H), 6.59-6.64 (m, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.71 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 8.02, 2.21 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.38-7.46 (m, 3H).
- [1864]
- [1865] 실시예 1.233: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-시아노에틸)-4-(3-메톡시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)

메톡시)아세트산 (화합물 262)의 제조.

- [1866] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-시아노에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-시아노에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-메톡시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.230에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 488.3

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.33-1.59 (m, 8H), 1.76-1.84 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.61 (t, J = 7.33 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 7.33 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 7.20 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.10 (d, J = 7.45 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.80 (d, J = 1.64 Hz, 1H), 6.90-6.94 (m, 1H), 7.19-7.27 (m, 3H), 7.28-7.37 (m, 3H).

[1867]

[1868] 실시예 1.234: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-시아노에틸)-4-(3-히드록시페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 263)의 제조.

- [1869] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-시아노에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-시아노에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-히드록시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.230에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 474.2

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.31-1.59 (m, 8H), 1.73-1.84 (m, 1H), 2.07-2.17 (m, 1H), 2.58 (t, J = 7.39 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 7.39 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.09 (d, J = 7.45 Hz, 2H), 6.59-6.62 (m, 1H), 6.68 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 6.73-6.78 (m, 1H), 7.17-7.28 (m, 5H), 7.31-7.37 (m, 1H).

[1870]

[1871] 실시예 1.235: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-3-(2-시아노에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 264)의 제조.

- [1872] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-시아노에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-시아노에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-클로로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.230에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 492.2 [M+H]⁺; ¹H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.04-1.20 (m, 4H), 1.22-1.36 (m, 4H), 1.55-1.66 (m, 1H), 1.90-2.01 (m, 1H), 2.82 (t, J = 6.95 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.95 Hz, 2H), 3.21 (d, J = 6.95 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.95 (d, J = 7.45 Hz, 2H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 4H), 7.40-7.47 (m, 2H).

[1873]

[1874] 실시예 1.236: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-(2-시아노에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 265)의 제조.

- [1875] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-시아노에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-시아노에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-클로로페닐보론산으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.230에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 492.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

1.32-1.60 (m, 8H), 1.76-1.84 (m, 1H), 2.09-2.18 (m, 1H), 2.63 (t, J = 7.26 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 7.33 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 4.10 (d, J = 7.45 Hz, 2H), 7.19-7.33 (m, 7H), 7.40-7.44 (m, 2H).

[1876]

[1877] 실시예 1.237: 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-시아노에틸)-4-(3-플루오로페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 266)의 제조.

[1878] 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-시아노에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-시아노에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.230에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 476.2$ $[M+H]^+$; 1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.04-1.22 (m, 4H), 1.23-1.36 (m, 4H), 1.57-1.67 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.82 (t, $J = 7.20$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.22 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.96 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 6.86-6.96 (m, 2H), 6.97-7.05 (m, 1H), 7.24-7.33 (m, 3H), 7.40-7.46 (m, 3H).

[1879]

[1880] 실시예 1.238: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-시아노에틸)-4-(3-플루오로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 267)의 제조.

[1881]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-시아노에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-시아노에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.230에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 476.2$ $[M+H]^+$; 1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.33-1.61 (m, 8H), 1.75-1.86 (m, 1H), 2.09-2.19 (m, 1H), 2.62 (t, $J = 7.33$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 7.33$ Hz, 2H), 3.46 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 4.11 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.14-7.21 (m, 1H), 7.21-7.34 (m, 5H), 7.40-7.48 (m, 1H).

[1882]

[1883] 실시예 1.239: 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-시아노에틸)-4-(3-히드록시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 268)의 제조.

[1884]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-시아노에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-시아노에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-히드록시페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.230에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 474.2$

$[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.03-1.19 (m, 4H), 1.20-1.36 (m, 4H), 1.54-1.67 (m, 1H), 1.87-1.97 (m, 1H), 2.78 (t, $J = 7.01$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J = 7.01$ Hz, 2H), 3.20 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.93 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 6.46-6.54 (m, 2H), 6.59 (dd, $J = 8.15, 1.58$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 7.83$ Hz, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.38-7.46 (m, 2H).

[1885]

[1886] 실시예 1.240: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-3-(2-시아노에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 269)의 제조.

[1887]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-시아노에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-시아노에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-클로로-2-플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.230에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 510.2$

$[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.99-1.15 (m, 4H), 1.16-1.34 (m, 4H), 1.55-1.67 (m, 1H), 1.81-1.93 (m, 1H), 2.82-2.94 (m, 4H), 3.16 (d, $J = 6.95$ Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.98 (d, $J = 7.45$ Hz, 2H), 7.39-7.46 (m, 3H), 7.48-7.60 (m, 5H).

[1888]

[1889] 실시예 1.241: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5-(2-시아노에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 270)의 제조.

[1890]

위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-3-(2-시아노에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-브로모-5-(2-시아노에틸)-3-페닐-1H-피라졸-

1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3-클로로-2-플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물 (분리된 2 개의 위치이성질체 중 하나)을 실시예 1.230에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 510.2

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27-1.56 (m, 8H), 1.71-1.83 (m, 1H), 2.00-2.11 (m, 1H), 2.83 (t, J = 7.20 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 7.26 Hz, 2H), 3.41 (d, J = 7.20 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.11 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.79-7.85 (m, 3H).

[1891]

실시예 1.242: 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-(2-히드록시에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 287)의 제조.

[1892]

단계 A: 에틸 3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-3-옥소-2-페닐프로파노에이트의 제조.

[1893]

2-플루오로-4-메틸벤조일 클로라이드를 반응 2 시간 전에 DCM (5 mL) 중 2-플루오로-4-메틸벤조산 (4.69 g, 30.5 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (3.20 mL, 36.5 mmol)를 실온에서 첨가하여 제조하였다. 2 시간 동안 교반한 후, 생성된 용액을 농축 건조시키고, THF (10 mL) 중에 용해시키고, 추가 정제없이 그대로 사용하였다.

[1894]

THF (20 mL) 중 에틸 2-페닐아세테이트 (5 g, 30.5 mmol)의 용액을 -78°C로 냉각시키고, LiHMDS (30.5 mL, 30.5 mmol)를 첨가하고, 이어서 THF (10 mL) 중 2-플루오로-4-메틸벤조일 클로라이드의 사전에 제조한 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 4 시간 동안 교반하였다. AcOH (2 mL)로 켄칭하고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 액체 (7.10 g)로서 수득하였다.

[1895]

LCMS m/z = 301.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.14 (t, J = 7.07 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.22 (q, J = 7.07 Hz, 2H), 5.77 (s, 1H), 7.03-7.17 (m, 3H), 7.24-7.40 (m, 4H), 7.82 (t, J = 8.21 Hz, 1H).

[1896]

단계 B: 1-(2-플루오로-4-메틸페닐)-2-페닐에타논의 제조.

[1897]

에틸 3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-3-옥소-2-페닐프로파노에이트 (8.0 g, 26.6 mmol)를 THF (20 mL) 중에 용해시키고, 염화수소 (37 % wt., 32.0 mL, 400 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 H₂O (100 mL)로 희석하고, NaOH (4.0 M 수성)에 의해 pH 8로 중화시켰다. 혼합물을 EtOAc (3 x 75 mL)로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 오일 (4.81 g)로서 수득하였다.

[1898]

LCMS m/z = 229.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.36 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.77 (t, J = 8.21 Hz, 1H).

[1899]

단계 C: 1-(1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)부트-3-엔-1-온의 제조.

[1900]

아황산 디클로라이드 (6.91 g, 58.1 mmol)를 무수 디클로로메탄 (100 mL) 중 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸 (27.7 g, 232 mmol)의 교반 용액에 아르곤 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반하고, 부트-3-엔산 (5.0 g, 58.1 mmol)을 한 번에 첨가하고, 교반을 2 시간 동안 계속하였다. 생성된 현탁물을 여과하고, 2.0 M NaOH (3 x 50mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (5.12 g)로서 수득하였다.

[1901]

LCMS m/z = 188.1

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4.24 (d, J = 6.57 Hz, 2H), 5.28-5.42 (m, 2H), 6.04-6.19 (m, 1H), 7.61 (t, J = 7.71 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.71 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 10.61, 8.34 Hz, 2H).

[1902]

단계 D: 5-알릴-3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-4-페닐-1H-피라졸의 제조.

[1903]

THF (10 mL) 중 1-(2-플루오로-4-메틸페닐)-2-페닐에타논 (1.0 g, 4.38 mmol)의 용액에 0°C에서 LiHMDS (THF 중 1.0 M) (8.76 mL, 8.76 mmol)을 시린지를 통해 천천히 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후, 1-(1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)부트-3-엔-1-온 (0.984 g, 5.26 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 30 분 동안 교반한 다음, AcOH (2 mL)로 켄칭하였다. 반응물에 EtOH (30 mL), 히드라진 수화물 (0.658 g, 13.14 mmol)을 첨가하고, 환류 하에 1 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 농축시키고,

[1904]

EtOAc/H₂O로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 오일 (0.50 g)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 293.2$ [M+H]⁺; ¹H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.31 (s, 3H), 3.40 (d, $J = 5.94$ Hz, 2H), 4.94-5.08 (m, 2H), 5.88-6.00 (m, 1H), 6.92-7.31 (m, 8H).

[1905]

[1906]

단계 E: 2-(3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-4-페닐-1H-피라졸-5-일)에탄올의 제조.

[1907]

5-알릴-3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-4-페닐-1H-피라졸 (1.0 g, 3.42 mmol)을 메탄올 (40 mL) 및 디클로로메탄 (10 mL) 중에 용해시키고, 드라이 아이스/아세톤 조에서 -78°C로 냉각시켰다. 오존을 용액이 밝은 청색을 나타낼 때까지 용액을 통해 ~2 시간 동안 버블링하였다. 반응물에 수소화붕소나트륨 (0.129 g, 3.42 mmol)을 천천히 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 드라이 아이스 조로부터 제거하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 과량의 용매를 감압 하에 제거하고, 반응물을 EtOAc/H₂O로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 오일 (0.70 g)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 297.2$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.30 (s,

3H), 2.79 (t, $J = 7.20$ Hz, 2H), 3.62 (t, $J = 7.33$ Hz, 2H), 6.93-7.00 (m, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.15-7.23 (m, 3H), 7.25-7.31 (m, 2H), 12.86 (bs, 1H).

[1908]

[1909]

단계 F: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-(2-히드록시에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1910]

DMF (10 mL) 중 2-(3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-4-페닐-1H-피라졸-5-일)에탄올 (0.7 g, 2.362 mmol)의 용액에 탄산세슘 (0.770 g, 2.362 mmol) 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (0.974 g, 2.362 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 60°C로 2 시간 동안 서서히 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc/H₂O로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 오일 (0.75 g)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 537.5$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm

1.14-1.29 (m, 4H), 1.33-1.46 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.72-1.81 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.91 (t, $J = 5.56$ Hz, 2H), 3.30 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.90 (d, $J = 7.33$ Hz, 2H), 3.91 (t, $J = 5.81$ Hz, 2H), 4.68 (s, 1H), 6.89-7.01 (m, 2H), 7.04-7.10 (m, 1H), 7.13-7.27 (m, 5H).

[1911]

[1912]

단계 G: 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-(2-히드록시에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 287)의 제조.

[1913]

tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-(2-히드록시에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (0.50 g, 0.932 mmol)를 염화수소 (디옥산 중 4.0 M) (4.66 mL, 18.63 mmol) 중에 용해시키고, 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

LCMS $m/z = 481.6$

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07-1.19 (m, 4H), 1.21-1.41 (m, 4H), 1.55-1.72 (m, 1H), 1.86-1.97 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.22 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 5.81$ Hz, 2H), 3.82 (t, $J = 5.85$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.93 (d, $J = 7.54$ Hz, 2H), 4.55 (s, 1H), 7.03-7.12 (m, 4H), 7.13-7.19 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H).

[1914]

[1915]

실시에 1.243: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-3-(2-히드록시에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 285)의 제조.

[1916]

표제 화합물을 실시에 1.242에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 481.6$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32-1.53 (m, 8H), 1.71-

1.81 (m, 1H), 2.08-2.17 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.84 (t, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.41 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.49 (t, $J = 7.20$ Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 4.08 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 4.45 (s, 1H), 6.86-6.98 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.16-7.31 (m, 5H).

[1917]

[1918]

실시에 1.244: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-(메틸술폰닐)에틸)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메

특시)아세트산 (화합물 290)의 제조.

[1919] 단계 A: 1-(1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)-3-(메틸티오)프로판-1-온의 제조.

[1920] 아황산 디클로라이드 (4.95 g, 41.6 mmol)를 무수 디클로로메탄 (300 mL) 중 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸 (19.83 g, 166 mmol)의 교반 용액에 아르곤 하에 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반하고, 3-(메틸티오)프로판산 (5.0 g, 41.6 mmol)을 한 번에 첨가하고, 교반을 2 시간 동안 계속하였다. 생성된 현탁물을 여과하고, 여과하고 2M NaOH (3 x 50mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 오일 (5.12 g)로서 수득하였다.

LCMS m/z =

222.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.21 (s, 3H), 3.05 (t, J = 7.07 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 7.07 Hz, 2H), 7.42-7.54 (m, 1H), 7.56-7.69 (m, 1H), 8.08 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.08 Hz, 1H).

[1921]
[1922] 단계 B: 5-(2-(메틸티오)에틸)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸의 제조.

[1923] THF (10 mL) 중 2-페닐-1-p-톨릴에탄논 (2.0 g, 9.51 mmol)의 용액에 0℃에서 LiHMDS (THF 중 1.0 M) (19.02 mL, 19.02 mmol)을 시린지를 통해 천천히 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후, 1-(1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)-3-(메틸티오)프로판-1-온 (2.53 g, 11.41 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 30 분 동안 교반한 다음, AcOH (2 mL)로 킨칭하였다. 반응물에 EtOH (30 mL), 히드라진 수화물 (1.428 g, 28.5 mmol)을 첨가하고, 2 시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 농축시키고, EtOAc/H₂O로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 오일 (1.50 g)로서 수득하였다.

LCMS m/z = 309.3 [M+H]⁺; ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.96 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.66 (t, J = 7.71 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.58 Hz, 2H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 3H), 7.26-7.37 (m, 3H).

[1924]
[1925] 단계 C: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-(메틸티오)에틸)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1926] DMF (10 mL) 중 5-(2-(메틸티오)에틸)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸 (0.5 g, 1.621 mmol)의 용액에 탄산세슘 (0.528 g, 1.621 mmol) 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (0.669 g, 1.621 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 60℃로 2 시간 동안 서서히 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc/H₂O로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 오일로서 수득하였다.

LCMS m/z = 549.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.10-1.27 (m, 4H),

1.29-1.45 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.53-1.61 (m, 1H), 1.73-1.81 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.73 (t, J = 7.58 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 7.58 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 6.82 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.96 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 7.04-7.10 (m, 4H), 7.11-7.18 (m, 3H), 7.18-7.24 (m, 2H).

[1927]
[1928] 단계 D: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-(메틸술포닐)에틸)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 290)의 제조.

[1929] tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-(메틸티오)에틸)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (0.50 g, 0.911 mmol)를 염화수소 (디옥산 중 4.0 M) (4.56 mL, 18.22 mmol) 중에 용해시키고, 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시키고, 디클로로메탄 (5 mL) 중에 용해시키고, 3-클로로퍼옥시벤조산 (0.550 g, 3.19 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 반응물을 농축시키고, HPLC로 정제하였다.

LCMS m/z = 525.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

ppm 1.08-1.20 (m, 4H), 1.23-1.36 (m, 4H), 1.57-1.68 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.04 (t, J = 8.59 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 6.82 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 8.08 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 7.38 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 7.08-7.15 (m, 3H), 7.16-7.31 (m, 6H).

[1930]
[1931] 실시예 1.245: 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-(2-(메틸술포닐)에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메

틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 291)의 제조.

[1932] 단계 A: 3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-4-페닐-1H-피라졸의 제조.

[1933] THF (10 mL) 중 1-(2-플루오로-4-메틸페닐)-2-페닐에탄논 (2.0 g, 8.76 mmol)의 용액에 0℃에서 LiHMDS (THF 중 1.0 M) (17.52 mL, 17.52 mmol)을 시린지를 통해 천천히 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후, 1-(1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)-3-(메틸티오)프로판-1-온 (2.327 g, 10.51 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 30 분 동안 교반한 다음, AcOH (2 mL)로 켄칭하였다. 반응물에 EtOH (30 mL), 히드라진 수화물 (1.316 g, 26.3 mmol)을 첨가하고, 2 시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 농축시키고, EtOAc/H₂O로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 오일 (1.40 g)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 327.2$

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.94 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.65 (t, $J = 7.33$ Hz, 2H),

2.88 (t, $J = 7.58$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 11.87$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 7.96$ Hz,

1H), 7.09-7.29 (m, 5H), 9.64 (bs, 1H).

[1934]

[1935] 단계 B: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1936] DMF (10 mL) 중 3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-4-페닐-1H-피라졸 (0.5 g, 1.532 mmol)의 용액에 탄산세슘 (0.499 g, 1.532 mmol) 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (0.632 g, 1.532 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 60℃로 2 시간 동안 서서히 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc/H₂O로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 오일로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 567.5$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.31-

1.44 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.52-1.65 (m, 4H), 1.69-1.81 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 1H), 2.04 (s, 3H),

2.35 (s, 3H), 2.55 (t, $J = 7.83$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 7.58$ Hz, 2H), 3.47 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.96 (s,

2H), 4.08 (d, $J = 7.33$ Hz, 2H), 6.84-7.01 (m, 2H), 7.06-7.18 (m, 3H), 7.19-7.32 (m, 3H).

[1937]

[1938] 단계 C: 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-(2-(메틸술포닐)에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 291)의 제조.

[1939] tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-(2-(메틸티오)에틸)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (0.50 g, 0.882 mmol)를 염화수소 (디옥산 중 4.0 M) (4.41 mL, 17.64 mmol) 중에 용해시키고, 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, DCM (5 mL) 중에 용해시켰다. 3-클로로퍼옥시벤조산 (0.533 g, 3.09 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

LCMS $m/z = 543.4$ [M+H]⁺; ¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.05-1.20 (m, 4H), 1.23-1.37 (m, 4H), 1.57-1.69 (m, 1H), 1.89-1.99

(m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.06 (t, $J = 8.21$ Hz, 2H), 3.22 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 3.43 (t, $J =$

8.21 Hz, 2H), 3.92 (d, $J = 7.33$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 7.05-7.14 (m, 3H), 7.15-7.23 (m, 3H), 7.24-

7.31 (m, 2H).

[1940]

[1941] 실시예 1.246: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 292)의 제조.

[1942] 단계 A: 5-알릴-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸의 제조.

[1943] THF (10 mL) 중 2-페닐-1-p-톨릴에탄논 (1.0 g, 4.76 mmol)의 용액에 0℃에서 LiHMDS (THF 중 1.0 M) (9.51 mL, 9.51 mmol)을 시린지를 통해 천천히 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후, 1-(1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)부트-3-엔-1-온 (1.068 g, 5.71 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 30 분 동안 교반한 다음, AcOH (2 mL)로 켄칭하였다. EtOH (30 mL) 및 히드라진 수화물 (0.714 g, 14.27 mmol)을 첨가하고, 반응물을 환류 하에 30 분 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고 잔류물을 EtOAc/H₂O로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 오

일 (0.47 g)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 275.0$ $[M+H]^+$; 1H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.31 (s, 3H), 3.38-3.43 (m, 2H), 5.07-5.14 (m, 2H), 5.90-6.01 (m, 1H), 7.03-7.09 (m, 2H), 7.19-7.30 (m, 5H), 7.30-7.36 (m, 2H).

[1944]

단계 B: 2-(4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-5-일)에탄올의 제조.

[1945]

5-알릴-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸 (1.0 g, 3.64 mmol)을 메탄올 (40 mL) 및 디클로로메탄 (10 mL) 중에 용해시키고, 드라이 아이스/아세톤 조에서 $-78^\circ C$ 로 냉각시켰다. 오존을 용액이 밝은 청색을 나타낼 때까지 용액을 통해 ~2 시간 동안 버블링하였다. 반응물에 수소화붕소나트륨 (0.138 g, 3.64 mmol)을 첨가하고, 반응물을 드라이 아이스 조로부터 제거하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 과량의 용매를 감압 하에 제거하고, 반응물을 EtOAc/ H_2O 로 추출하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (0.54 g)로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 279.2$ $[M+H]^+$; 1H

NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2.25 (s, 3H), 2.71 (t, $J = 7.33$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J = 7.33$ Hz, 2H), 4.65 (bs, 1H), 7.03-7.09 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 3H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 2H).

[1947]

단계 C: tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1948]

DMF (10 mL) 중 2-(4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-5-일)에탄올 (0.7 g, 2.51 mmol)의 용액에 탄산세슘 (0.819 g, 2.51 mmol) 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (1.037 g, 2.51 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 $60^\circ C$ 로 2 시간 동안 서서히 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc/ H_2O 로 추출하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 오일 (0.75 g)로서 수득하였다.

[1949]

LCMS $m/z = 519.5$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm

1.34-1.45 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.55-1.63 (m, 4H), 1.72-1.80 (m, 1H), 1.85-1.93 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.90 (t, $J = 6.95$ Hz, 2H), 3.47 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J = 6.44$ Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.09 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 6.98-7.10 (m, 2H), 7.12-7.24 (m, 2H), 7.24-7.37 (m, 5H).

[1950]

단계 D: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 292)의 제조.

[1951]

tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸)-4-페닐-3-p-톨릴-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (0.50 g, 0.964 mmol)를 염화수소 (디옥산 중 4.0 M) (4.82 mL, 19.28 mmol) 중에 용해시키고, 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1952]

LCMS $m/z = 463.4$ $[M+H]^+$; 1H

NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.31-1.57 (m, 8H), 1.73-1.83 (m, 1H), 2.09-2.19 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.75 (t, $J = 7.20$ Hz, 2H), 3.44 (t, $J = 7.20$ Hz, 2H), 3.44 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 7.33$ Hz, 2H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.16-7.22 (m, 4H), 7.27-7.40 (m, 3H).

[1953]

실시에 1.247: 2-(((1r,4r)-4-((5-(4-플루오로페닐)-3-(메틸티오)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 1)의 제조.

[1954]

단계 A: 3-(4-플루오로페닐)-5-(메틸티오)-4-페닐-1H-피라졸의 제조

[1955]

무수 THF (10 mL) 중 1-(4-플루오로페닐)-2-페닐에탄 (1.0 g, 4.67 mmol)의 용액에 THF (2 mL) 중 1.0 M KO-t-Bu의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15 분 동안 교반한 다음, CS_2 (0.38 g, 5.04 mmol)로 켄칭하였다. 30 분 동안 교반한 후, 요오도메탄 (1.45 g, 10.22 mmol)을 반응물에 5 분에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 동일한 온도에서 4 시간 동안 유지하였다. 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 황색 고체 (1.02 g)를 수득하였다. 에탄올 (10 mL) 중 상기 황색 고체의 현탁물에, 히드라진 수화물 (0.70 g, 14.0 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응물을 4 시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출

[1956]

물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트에 붓고, 침전 물을 여과하고, 공기 중에서 건조시켜 표제 화합물 (0.69 g)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1957] LCMS $m/z = 285.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1958] 단계 B: 2-(((1r,4r)-4-((5-(4-플루오로페닐)-3-(메틸티오)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[1959] DMF (3 mL) 중 3-(4-플루오로페닐)-5-(메틸티오)-4-페닐-1H-피라졸 (150 mg, 0.528 mmol) 및 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (218 mg, 0.528 mmol)의 용액에 실온에서 수소화나트륨 (12.66 mg, 0.528 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (29 mg)을 수득하였다.

[1960] LCMS $m/z = 469.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1961] 실시예 1.248: 2-(((1r,4r)-4-((3-(4-플루오로페닐)-5-(메틸티오)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 2)의 제조.

[1962] 3-(4-플루오로페닐)-5-(메틸티오)-4-페닐-1H-피라졸 및 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 표제 화합물을 실시예 1.247, 단계 B에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 469.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400

MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.95 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 3.25 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.20 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.23-7.49 (m, 7H).

[1963]

[1964] 실시예 1.249: 2-(((1r,4r)-4-((4-(3-메톡시페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 6)의 제조.

[1965] 단계 A: 3-메틸-5-페닐-1H-피라졸의 제조

[1966] 에탄올 (50 mL) 중 1-페닐부탄-1,3-디온 (5.0 g, 30.8 mmol)의 용액에 주위 온도에서 히드라진 수화물 (1.54 g, 30.8 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 5 시간 동안 환류하였다. 냉각시킨 후, 반응물을 감압 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 침전물을 여과하고, 헥산으로 세척하였다. 백색 고체를 공기 중에서 건조시켜 표제 화합물 (3.9 g)을 수득하였다.

LCMS $m/z = 159.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR

(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.25 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.82 (m, 2H).

[1967]

[1968] 단계 B: 4-요오도-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸의 제조.

[1969] THF (20 mL) 및 물 (20 mL) 중 5-메틸-3-페닐-1H-피라졸 (1.5 g, 9.48 mmol)의 용액에 실온에서 요오드화나트륨 (1.42 g, 9.48 mmol), 요오드 (3.61 g, 14.22 mmol), 및 K_2CO_3 (1.96 g, 14.22 mmol)을 첨가하였다. 반응 물을 100℃로 가온하고, 10 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 이를 2.0 M 수성 티오아황산나트륨 및 포화 NaHCO_3 로 연속적으로 세척하였다. 추출물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 반고체를 수득하였고, 이를 헥산 중에서 10% 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 표제 화합물 (1.9 g)을 수득하였다.

[1970] LCMS $m/z = 285.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1971] 단계 C: 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((4-요오도-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((4-요오도-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1972] DMF (10 mL) 중 4-요오도-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸 (1.0 g, 3.52 mmol)의 용액에 주위 온도에서 수소화나트륨

(0.084 g, 3.52 mmol)을 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후, DMF (1 mL) 중 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (1.45 g, 3.52 mmol)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 반응물을 45℃로 가열하고, 8 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 H₂O에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 이를 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.25 g)을 무색 오일로서 수득하였다.

LCMS m/z = 525.4 [M+H]⁺.

단계 D: 2-(((1r,4r)-4-((4-(3-메톡시페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

디옥산 (2 mL) 중 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((4-요오도-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((4-요오도-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (200 mg, 0.381 mmol)의 용액에 주위 온도에서 3-메톡시페닐보론산 (58.0 mg, 0.381 mmol), Pd(PPh₃)₄ (22.03 mg, 0.019 mmol), 및 K₂CO₃의 2.0 M 수용액 (105 mg, 0.763 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브로 150℃에서 1.5 시간 동안 조사하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출한 다음, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 추출물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 4.0 M HCl (5 mL)로 실온에서 처리하였다. 10 시간 동안 교반한 후, 반응물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (25 mg)을 수득하였다.

LCMS m/z = 449.3 [M+H]⁺.

실시예 1.250: 2-(((1r,4r)-4-((4-(3-메톡시페닐)-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 7)의 제조.

위치이성질체, tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((4-요오도-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((4-요오도-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 혼합물, 및 3-메톡시페닐보론산으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.250, 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 449.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.91 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.24 (d, *J* = 6.8Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.01 (d, *J* = 7.4Hz, 2H), 6.65-6.89 (m, 3H), 7.26-7.49 (m, 6H).

실시예 1.251: 2-(((1r,4r)-4-((5-메틸-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 11)의 제조.

디옥산 (2 mL) 중 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((4-요오도-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((4-요오도-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (200 mg, 0.381 mmol)의 용액에 주위 온도에서 페닐보론산 (0.046 g, 0.381 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.022 g, 0.019 mmol), 및 K₂CO₃의 2.0 M 수용액 (0.105 g, 0.763 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브로 150℃에서 4 시간 동안 조사하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출한 다음, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 추출물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 4.0 M HCl (5 mL)로 처리하였다. 10 시간 동안 교반한 후, 반응물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (0.104 g)을 수득하였다.

LCMS m/z = 419.3 [M+H]⁺.

실시예 1.252: 2-(((1s,4s)-4-((5-(4-플루오로페닐)-3-(메틸티오)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 12)의 제조.

DMF (5 mL) 중 3-(4-플루오로페닐)-5-(메틸티오)-4-페닐-1H-피라졸 (150.0 mg, 0.502 mmol)의 용액에 실온에서 수소화나트륨 (12.66 mg, 0.528 mmol)을 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, DMF (1 mL) 중 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (218 mg, 0.528 mmol)의 용액을 반응물에 실온에서 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트

트로 추출하였다. 추출물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 디옥산 중 4.0 M HCl (5 mL)로 처리하였다. 10 시간 동안 정치한 후, 반응물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (21.0 mg)을 수득하였다.

[1985] LCMS $m/z = 469.5$ $[M+H]^+$.

[1986] 실시예 1.253: 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-플루오로페닐)-5-(메틸티오)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 10)의 제조.

[1987] 3-(4-플루오로페닐)-5-(메틸티오)-4-페닐-1H-피라졸 및 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)로부터, 표제 화합물을 실시예 1.252에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[1988] LCMS $m/z = 496.4$ $[M+H]^+$.

[1989] 실시예 1.254: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 13)의 제조.

[1990] 단계 A: 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1r,4s)-4-((4-요오도-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1r,4s)-4-((4-요오도-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[1991] DMF (5 mL) 중 4-요오도-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸 (1.0 g, 3.52 mmol)의 용액에 실온에서 수소화나트륨 (0.084 g, 3.52 mmol)을 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 반응물을 DMF (5 mL) 중 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (1.32 g, 0.528 mmol)로 주위 온도에서 처리하였다. 반응물을 60°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.2 g)을 위치이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[1992] LCMS $m/z = 525.7$ $[M+H]^+$.

[1993] 단계 B: (2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산)의 제조.

[1994] 디옥산 (5 mL) 중 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1r,4s)-4-((4-요오도-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1r,4s)-4-((4-요오도-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (0.2 g, 0.381 mmol)의 용액에 주위 온도에서 3-메톡시페닐보론산 (0.058 g, 0.381 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.022 g, 0.019 mmol), 및 K₂CO₃의 2.0 M 수용액 (0.131 g, 0.952 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브로 150°C에서 4 시간 동안 조사하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 디옥산 중 4.0 M HCl (5 mL)로 처리하였다. 10 시간 동안 정치한 후, 반응물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (0.032 g)을 수득하였다.

[1995] LCMS $m/z = 449.2$ $[M+H]^+$.

[1996] 실시예 1.255: ((1s,4s)-4-((5-메틸-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메탄올의 제조.

[1997] 단계 A: (E)-1-벤질리덴-2-(((1s,4s)-4-(벤질옥시메틸)시클로헥실)메틸)히드라진의 제조.

[1998] 디클로로메탄 (5 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(벤질옥시메틸)시클로헥실)메틸)히드라진카복실레이트 (1.0 g, 2.87 mmol)의 용액에 실온에서 TFA (5.0 mL)를 첨가하였다. 동일한 온도에서 3 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 THF (10.0 mL) 중에 용해시키고, 벤즈알데히드 (0.31 g, 2.87 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 포화 NaHCO₃로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.96 g)을 추가 정제없이 수득하였다.

LCMS $m/z = 337.4$

$[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32-1.55 (m, 8H), 1.75-1.85 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.31 (d, *J* = 2.5Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.21-7.54 (m, 11H).

[1999]

- [2000] 단계 B: 1-(((1s,4s)-4-(벤질옥시메틸)시클로헥실)메틸)-5-메틸-3,4-디페닐-1H-피라졸의 제조.
- [2001] -78℃에서 THF (5 mL) 중 (E)-1-벤질리덴-2-(((1s,4s)-4-(벤질옥시메틸)시클로헥실)메틸)히드라진 (0.77 g, 2.28 mmol) 및 (E)-(2-니트로프로프-1-에닐)벤젠 (0.37 g, 2.28 mmol)의 용액에 칼륨 부탄-1-올레이트 (0.25 g, 2.28 mmol)를 적가하였다. 10 분 동안 교반한 후, TFA (0.35 mL, 4.58 mmol)를 동일한 온도에서 첨가하고, 2 시간 동안 유지하였다. 실온으로 가온한 후, 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔로 정제하여 표제 화합물 (0.45 g)을 수득하였다.
- LCMS m/z = 451.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.29-1.52(m, 8H), 1.75-1.80 (m, 1H), 2.11-2.15 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.42 (d, J = 2.5Hz, 2H), 4.14 (d, J = 2.4Hz, 2H), 7.23-7.42 (m, 15H).
- [2002]
- [2003] 단계 C: ((1s,4s)-4-((5-메틸-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메탄올의 제조.
- [2004] MeOH (5 mL) 중 1-(((1s,4s)-4-(벤질옥시메틸)시클로헥실)메틸)-5-메틸-3,4-디페닐-1H-피라졸 (100 mg, 0.22 mmol)의 용액에 암모늄 포르메이트 (280 mg, 4.44 mmol)에 이어서 10% Pd/C (5 mg)를 첨가하였다. 반응물을 80℃로 10 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (78 mg)을 무색 오일로서 수득하였다.
- LCMS m/z = 361.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.34-1.55 (m, 8H), 1.56-1.60 (m, 1H), 2.10-2.15 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 3.31 (d, J = 2.5Hz, 2H), 4.20 (d, J = 2.4Hz, 2H), 7.31-7.54 (m, 10H).
- [2005]
- [2006] 실시예 1.256: 2-(((1s,4s)-4-((3-메틸-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 15)의 제조.
- [2007] 디옥산 (5 mL) 중 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1r,4s)-4-((4-요오도-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1r,4s)-4-((4-요오도-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (0.2 g, 0.381 mmol)의 용액에 주위 온도에서 페닐보론산 (0.183 g, 1.5 mmol), Pd(PPh₃)₄ (86.6 mg, 0.0075 mmol) 및 K₂CO₃의 2.0 M 수용액 (0.513 g, 3.5 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브로 150℃에서 1.5 시간 동안 조사하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 디옥산 중 4.0 M HCl (5 mL)로 처리하였다. 10 시간 동안 정치한 후, 반응물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (0.075 g)을 수득하였다.
- LCMS m/z = 419.3 [M+H]⁺.
- [2008]
- [2009] 실시예 1.257: 2-(((1s,4s)-4-((5-메틸-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 16)의 제조.
- [2010] 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1r,4s)-4-((4-요오도-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1r,4s)-4-((4-요오도-5-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 혼합물, 및 페닐보론산으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.256에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.
- LCMS m/z = 419.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.25-1.64 (m, 8H), 1.75 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 3.45 (d, J = 7.1Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.12 (d, J = 7.3Hz, 2H), 7.23-7.46 (m, 10H).
- [2011]
- [2012] 실시예 1.258: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-3-(메틸티오)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 30)의 제조.
- [2013] 단계 A: 4-(3-메톡시페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸의 제조.
- [2014] 무수 THF (10 mL) 중 2-(3-메톡시페닐)-1-페닐에타논 (3.0 g, 13.26 mmol)의 용액에 THF (13.26 mL, 13.26 mmol) 중 1.0 M KO-*t*-Bu의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15 분 동안 교반하고, 이황화탄소 (1.01 g, 13.26 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 15 분 후, 요오도메탄 (4.12 g, 29.0 mmol)을 적가하고, 반응물을 동일한

온도에서 4 시간 동안 유지하였다. 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실온에서 에탄올 (10 mL)에 현탁시키고 히드라진 수화물 (1.99 g, 39.8 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 4 시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 감압 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 만고체를 수득하였고, 이를 헥산 중 10% 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 표제 화합물 (2.15 g)을 수득하였다.

[2015] LCMS m/z = 297.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2016] 단계 B: (2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-3-(메틸티오)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[2017] DMF (2 mL) 중 4-(3-메톡시페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸 (100 mg, 0.337 mmol)의 용액에 주위 온도에서 수소화나트륨 (8.10 mg, 0.337 mmol)을 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후, DMF (1 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (139 mg, 0.337 mmol)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 반응물을 45°C로 가열하고, 8 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 H_2O 에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 이를 MgSO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 디옥산 중 4.0 M HCl로 처리하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (21 mg)을 수득하였다.

[2018] LCMS m/z = 481.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2019] 실시예 1.259: 1-(((1s,4s)-4-(벤질옥시메틸)시클로헥실)메틸)-3-(4-플루오로페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸의 제조.

[2020] 단계 A: (E)-1-(((1s,4s)-4-(벤질옥시메틸)시클로헥실)메틸)-2-(4-플루오로벤질리덴)히드라진의 제조.

[2021] 디클로로메탄 (5 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(벤질옥시메틸)시클로헥실)메틸)히드라진카복실레이트 (1.0 g, 2.87 mmol)의 용액에 실온에서 TFA (5.0 mL)를 첨가하였다. 동일한 온도에서 3 시간 동안 교반한 후, 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 THF (10 mL) 중에 용해시키고, 4-플루오로벤즈알데히드 (0.36 g, 2.87 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 포화 NaHCO_3 로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.96 g)을 추가 정제없이 수득하였다.

[2022] LCMS m/z = 355.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2023] 단계 B: 1-(((1s,4s)-4-(벤질옥시메틸)시클로헥실)메틸)-3-(4-플루오로페닐)-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸의 제조.

[2024] -78°C에서 THF (5 mL) 중 (E)-1-(((1s,4s)-4-(벤질옥시메틸)시클로헥실)메틸)-2-(4-플루오로벤질리덴)히드라진 (0.97 g, 2.73 mmol) 및 (E)-(2-니트로프로프-1-에닐)벤젠 (0.445 g, 2.73 mmol)의 용액에 칼륨 부탄-1-올레이트 (0.31 g, 2.73 mmol)를 적가하였다. 10 분 동안 교반한 후, TFA (0.42 mL, 5.45 mmol)를 첨가하고, 반응물을 -78°C에서 2 시간 동안 유지하였다. 실온으로 가온한 후, 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.2 g)을 수득하였다.

[2025] LCMS m/z = 469.3.

[2026] 실시예 1.260: 2-(((1s,4s)-4-((5-(4-메톡시페닐)-3-(메틸티오)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 36)의 제조.

[2027] 단계 A: 3-(4-메톡시페닐)-5-(메틸티오)-4-페닐-1H-피라졸의 제조.

[2028] 무수 THF (10 mL) 중 1-(4-메톡시페닐)-2-페닐에탄논 (3.7 g, 16.35 mmol)의 용액에 주위 온도에서 THF 중 1.0 M KO-t-Bu의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15 분 동안 교반한 다음, CS_2 (1.345 g, 17.66 mmol)을 첨가하였다. 5 분 후, 요오도메탄 (5.08 g, 35.8 mmol)을 첨가하고, 반응물을 4 시간 동안 교반하였다. 반응물

을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에탄올 (10 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 히드라진 수화물 (2.45 g, 49.1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 4 시간 동안 환류하였다. 냉각시킨 후, 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (3.95 g)을 고체로서 수득하였다.

LCMS $m/z = 297.4$ $[M+H]^+$; 1H

NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2.41 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.72-6.90 (m, 2H), 7.10-7.43 (m, 7H).

단계 B: 2-(((1s,4s)-4-((5-(4-메톡시페닐)-3-(메틸티오)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

DMF (2 mL) 중 3-(4-메톡시페닐)-5-(메틸티오)-4-페닐-1H-피라졸 (100 mg, 0.337 mmol)의 용액에 주위 온도에서 수소화나트륨 (8.10 mg, 0.337 mmol)을 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후, DMF (1 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (139 mg, 0.337 mmol)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 반응물을 45°C로 가열하고, 8 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 H_2O 에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 이를 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 디옥산 중 4.0 M HCl로 처리하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (31 mg)을 수득하였다.

LCMS $m/z = 481.6$ $[M+H]^+$.

실시예 1.261: 2-(((1s,4s)-4-((3-(4-메톡시페닐)-5-(메틸티오)-4-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 37)의 제조.

3-(4-메톡시페닐)-5-(메틸티오)-4-페닐-1H-피라졸 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 표제 화합물을 실시예 1.260, 단계 B에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 481.5$ $[M+H]^+$.

실시예 1.262: 2-(((1s,4s)-4-((3-(메틸티오)-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 75)의 제조.

단계 A: 3,3-비스(메틸티오)-1,2-디페닐프로프-2-엔-1-온의 제조.

무수 THF (50 mL) 중 1,2-디페닐에타논 (5.0 g, 25.5 mmol)의 용액에 THF (51.0 mL, 51.0 mmol) 중 1.0 M KO-t-Bu의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15 분 동안 교반한 다음, K_2CO_3 (2.095 g, 27.5 mmol)을 첨가하였다. 10 분 후, 요오도메탄 (7.92 g, 55.8 mmol)을 첨가하고, 반응물을 4 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (6.9 g)을 수득하였다.

LCMS $m/z = 301.3$ $[M+H]^+$.

단계 B: 5-(메틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸의 제조.

에탄올 (20 mL) 중 3,3-비스(메틸티오)-1,2-디페닐프로프-2-엔-1-온 (2.5 g, 8.32 mmol)의 현탁물에 실온에서 히드라진 수화물 (1.67 g, 33.3 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 6 시간 동안 환류하였다. 냉각시킨 후, 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.98 g)을 수득하였다.

LCMS $m/z = 267.0$ $[M+H]^+$.

단계 C: 2-(((1s,4s)-4-((3-(메틸티오)-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

DMF (3 mL) 중 5-(메틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸 (100 mg, 0.375 mmol)의 용액에 주위 온도에서 수소화나트륨 (9.01 mg, 0.375 mmol)을 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후, DMF (1 mL) 중 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (155 mg, 0.375 mmol)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 반응물을 45

℃로 가열하고, 8 시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 이를 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 디옥산 중 4.0 M HCl로 처리하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (19 mg)을 수득하였다.

[2045] LCMS m/z = 451.6 [M+H]⁺.

[2046] 실시예 1.263: 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-메톡시에틸티오)-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 188)의 제조.

[2047] 단계 A: 5-(2-메톡시에틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸의 제조.

[2048] DMF (5 mL) 중 3,4-디페닐-1H-피라졸-5(4H)-티온 (0.5 g, 1.981 mmol)의 용액에 실온에서 1-브로모-2-메톡시에탄 (0.275 g, 1.981 mmol) 및 K₂CO₃ (0.274 g, 1.981 mmol)을 첨가하였다. 4 시간 동안 교반한 후, 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.45 g)을 수득하였다.

[2049] LCMS m/z = 311.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.23 (s, 3H), 3.12-3.54 (m, 4H), 7.22-7.49 (m, 10H), 13.2 (s, 1H).

[2050] 단계 B: 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-메톡시에틸티오)-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[2051] DMF (2 mL) 중 5-(2-메톡시에틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸 (180 mg, 0.580 mmol)의 용액에 0℃에서 수소화나트륨 (13.92 mg, 0.580 mmol)을 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (239 mg, 0.580 mmol)를 첨가하고, 반응물을 40℃로 가온하였다. 12 시간 동안 교반한 후, 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디옥산 중 4.0 M HCl (5 mL)로 처리하고, 8 시간 동안 두었다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (32 mg)을 수득하였다.

[2052] LCMS m/z = 495.7 [M+H]⁺.

[2053] 실시예 1.264: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,5-디플루오로페닐)-3-(메틸티오)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 77)의 제조.

[2054] 디옥산 (2 mL) 중 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-3-메틸티오-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-메틸티오-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (110 mg, 0.198 mmol)의 용액에 주위 온도에서 2,5-디플루오로페닐보론산 (31.2 mg, 0.198 mmol), Pd(PPh₃)₄ (11.42 mg, 9.88 μmol), 및 K₂CO₃의 2.0 M 수용액 (54.6 mg, 0.395 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브로 150℃에서 1.5 시간 동안 조사하였다. 반응물을 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 4.0 M HCl (5 mL)로 처리하였다. 10 시간 동안 교반한 후, 반응물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (19 mg)을 수득하였다.

[2055] LCMS m/z = 487.4 [M+H]⁺.

[2056] 실시예 1.265: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,5-디플루오로페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 78)의 제조.

[2057] 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-3-메틸티오-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-메틸티오-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 2,5-디플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.264에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

[2058] LCMS m/z = 487.8 [M+H]⁺.

- [2059] 실시예 1.266:
2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-3-(메틸티오)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 82)의 제조.
- [2060] 디옥산 (2 mL) 중 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-3-메틸티오-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-메틸티오-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (110 mg, 0.198 mmol)의 혼합물에 주위 온도에서 2,3-디플루오로페닐보론산 (31.2 mg, 0.198 mmol), Pd(PPh₃)₄ (11.42 mg, 9.88 μmol), 및 K₂CO₃의 2.0 M 수용액 (54.6 mg, 0.395 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브로 150℃에서 1.5 시간 동안 조사하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 디옥산 중 4.0 M HCl (5 mL)로 처리하였다. 10 시간 동안 정치한 후, 반응물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (13 mg)을 수득하였다.
- [2061] LCMS $m/z = 487.4$ [M+H]⁺.
- [2062] 실시예 1.267:
2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 83)의 제조.
- [2063] 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-3-메틸티오-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((4-요오도-5-메틸티오-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 혼합물, 및 2,3-디플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.266에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.
- [2064] LCMS $m/z = 487.4$ [M+H]⁺.
- [2065] 실시예 1.268:
2-(((1s,4s)-4-((4-(3-이소프로폭시페닐)-3-(메틸티오)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 84)의 제조.
- [2066] 디옥산 (2 mL) 중 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-3-메틸티오-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-메틸티오-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (110 mg, 0.198 mmol, 1:3 혼합물)의 혼합물에 주위 온도에서 3-이소프로폭시페닐보론산 (35.6 mg, 0.198 mmol), Ph(PPh₃)₄ (11.42 mg, 9.88 μmol), 및 K₂CO₃의 2.0 M 수용액 (54.6 mg, 0.395 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브로 150℃에서 1.5 시간 동안 조사하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 디옥산 중 4.0 M HCl (5 mL)로 처리하였다. 10 시간 동안 정치한 후, 반응물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (21 mg)을 수득하였다.
- [2067] LCMS $m/z = 509.5$ [M+H]⁺.
- [2068] 실시예 1.269:
2-(((1s,4s)-4-((4-(3-이소프로폭시페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 85)의 제조.
- [2069] 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-3-메틸티오-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1r,4r)-4-((4-요오도-5-메틸티오-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 혼합물, 및 3-이소프로폭시페닐보론산으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.268에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.
- [2070] LCMS $m/z = 509.8$ [M+H]⁺.

- [2071] 실시예 1.270: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-(메틸술폰일)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 86)의 제조.
- [2072] CH_2Cl_2 (2 mL) 중 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,3-디플루오로페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (10 mg, 0.021 mmol)의 용액에 실온에서 mCPBA (3.55 mg, 0.021 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (9 mg)을 수득하였다.
- [2073] LCMS $m/z = 519.7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [2074] 실시예 1.271: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,5-디플루오로페닐)-5-(메틸술폰일)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 87)의 제조.
- [2075] CH_2Cl_2 (2 mL) 중 2-(((1s,4s)-4-((4-(2,5-디플루오로페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (10mg, 0.021 mmol)의 용액에 실온에서 mCPBA (7.09 mg, 0.041 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (8 mg)을 수득하였다.
- [2076] LCMS $m/z = 519.7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [2077] 실시예 1.272: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 91)의 제조.
- [2078] 디옥산 (1 mL) 중 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-3-메틸티오-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-메틸티오-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (150 mg, 0.270 mmol)의 혼합물에 주위 온도에서 3-플루오로페닐보론산 (37.7 mg, 0.270 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.56 mg, 1.348 μmol) 및 K_2CO_3 의 2.0 M 수용액 (0.270 mL, 0.539 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 하에 120°C에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 염화수소 (3.37 mL, 13.48 mmol)로 처리하고, 5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (93 mg)을 수득하였다.
- [2079] LCMS $m/z = 469.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [2080] 실시예 1.273: 2-(((1s,4s)-4-((4-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 92)의 제조.
- [2081] 디옥산 (1 mL) 중 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-3-메틸티오-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-메틸티오-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (150 mg, 0.270 mmol)의 혼합물에 주위 온도에서 2-플루오로-3-메톡시페닐보론산 (45.8 mg, 0.270 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.557 mg, 1.348 μmol) 및 K_2CO_3 의 2.0 M 수용액 (0.270 mL, 0.539 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 하에 120°C에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 염화수소 (3.37 mL, 13.48 mmol)로 처리하고, 5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (102 mg)을 수득하였다.

LCMS $m/z = 499.1$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34-1.61 (m, 8H), 1.85 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 3.52 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 4.28 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.80-6.91 (m, 2H), 7.23-7.42 (m, 6H).

[2082]

실시예 1.274: 2-(((1s, 4s)-4-((4-(4-플루오로페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 94)의 제조.

[2083]

디옥산 (1 mL) 중 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((4-요오도-3-메틸티오-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((4-요오도-5-메틸티오-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (150 mg, 0.270 mmol)의 혼합물에 주위 온도에서 4-플루오로페닐보론산 (37.7 mg, 0.270 mmol), Pd(PPh₃)₄ (15.57 mg, 0.013 mmol) 및 K₂CO₃의 2.0 M 수용액 (74.5 mg, 0.539 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 하에 120℃에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 염화수소 (3.37 mL, 13.48 mmol)로 처리하고, 5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (96 mg)을 수득하였다.

LCMS $m/z = 469.3$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.20-1.35 (m, 8H), 1.63 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 3.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.94-7.09 (m, 9H).

[2085]

실시예 1.275: 2-(((1s, 4s)-4-((5-(메틸티오)-3-페닐-4-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 96)의 제조.

[2086]

디옥산 (1 mL) 중 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((4-요오도-3-메틸티오-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((4-요오도-5-메틸티오-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (150 mg, 0.270 mmol)의 혼합물에 주위 온도에서 3-(트리플루오로메틸)페닐보론산 (51.2 mg, 0.270 mmol), Pd(PPh₃)₄ (15.57 mg, 0.013 mmol) 및 K₂CO₃의 2.0 M 수용액 (74.5 mg, 0.539 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 하에 120℃에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 염화수소 (3.37 mL, 13.48 mmol)로 처리하고, 5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (85 mg)을 수득하였다.

LCMS $m/z = 519.7$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.38-1.59 (m, 8H), 1.85 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 3.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 4.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.29-7.65 (m, 9H).

[2088]

실시예 1.276: 2-(((1s, 4s)-4-((4-(4-클로로페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 97)의 제조.

[2089]

디옥산 (1 mL) 중 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((4-요오도-3-메틸티오-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s, 4s)-4-((4-요오도-5-메틸티오-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (150 mg, 0.270 mmol)의 혼합물에 주위 온도에서 4-클로로페닐보론산 (42.1 mg, 0.270 mmol), Pd(PPh₃)₄ (15.57 mg, 0.013 mmol) 및 K₂CO₃의 2.0 M 수용액 (74.5 mg, 0.539 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 하에 120℃에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 염화수소 (3.37 mL, 13.48 mmol)로 처리하고, 5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (98 mg)을 수득하였다.

LCMS $m/z = 485.1$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.21-1.45 (m, 8H), 1.68 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 3.35 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.12-7.38 (m, 9H).

[2091]

- [2092] 실시예 1.277: 2-(((1s,4s)-4-((5-(메틸티오)-3-페닐-4-(티오펜-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 108)의 제조.
- [2093] 디옥산 (1 mL) 중 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-3-메틸티오-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-메틸티오-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (150 mg, 0.270 mmol)의 혼합물에 주위 온도에서 티오펜-2-일보론산 (34.5 mg, 0.270 mmol), Pd(PPh₃)₄ (15.57 mg, 0.013 mmol) 및 K₂CO₃의 2.0 M 수용액 (74.5 mg, 0.539 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 하에 120℃에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 염화수소 (3.37 mL, 13.48 mmol)로 처리하고, 5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (89 mg)을 수득하였다.
- [2094] LCMS m/z = 457.1 [M+H]⁺.
- [2095] 실시예 1.278: 2-(((1s,4s)-4-((5-(메틸티오)-3-페닐-4-(티오펜-3-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 110)의 제조.
- [2096] 디옥산 (1 mL) 중 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-3-메틸티오-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-메틸티오-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (150 mg, 0.270 mmol)의 혼합물에 주위 온도에서 티오펜-3-일보론산 (34.5 mg, 0.270 mmol), Pd(PPh₃)₄ (15.57 mg, 0.013 mmol) 및 K₂CO₃의 2.0 M 수용액 (74.5 mg, 0.539 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 하에 120℃에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 염화수소 (3.37 mL, 13.48 mmol)로 처리하고, 5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (106 mg)을 수득하였다.
- LCMS m/z = 457.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.34-1.61 (m, 8H), 1.86 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.22(s, 3H), 3.61 (d, J = 7.1Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.24 (d, J = 7.4Hz, 2H), 7.01-7.69 (m, 8H).
- [2097]
- [2098] 실시예 1.279: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-5-(메틸술피닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 114)의 제조.
- [2099] DCM (1 mL) 중 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-메톡시페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (52 mg, 0.108 mmol)의 용액에 실온에서 mCPBA (18.67 mg, 0.108 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (40 mg)을 수득하였다.
- [2100] LCMS m/z = 497.2 [M+H]⁺.
- [2101] 실시예 1.280: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-플루오로-5-메틸페닐)-5-(메틸티오)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 134)의 제조.
- [2102] 디옥산 (5 mL) 중 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-3-메틸티오-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-((4-요오도-5-메틸티오-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (500 mg, 0.898 mmol)의 혼합물에 주위 온도에서 3-플루오로-5-메틸페닐보론산 (138 mg, 0.898 mmol), Pd(PPh₃)₄ (51.9 mg, 0.045 mmol) 및 K₂CO₃의 2.0 M 수용액 (248 mg, 1.797 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 하에 120℃에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 디옥산 중 4.0 M 염화수소 (11.23 mL, 44.9 mmol)로 처리하고, 5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하였다. 동결건조된 고

체를 아세트니트릴 (1 mL) 및 H₂O (2 mL) 중에 용해시키고, H₂O (1 mL) 중 NaOH (14.6 mg, 0.367 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 감압 하에 건조시켜 표제 화합물 (185 mg)을 수득하였다.

LCMS m/z = 483.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30-1.65 (m, 8H), 1.76 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.35(s, 3H), 3.45 (d, J = 7.2Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 4.28 (d, J = 7.4Hz, 2H), 6.85-7.08 (m, 3H), 7.21-7.35 (m, 5H).

[2103]

실시에 1.281: 2-(((1*r*,4*s*)-4-((3-((*S*)-3,4-디히드록시부틸)-4,5-디페닐-1*H*-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 156)의 제조.

[2104]

단계 A: (R)-4-(3-페닐-1*H*-피라졸-5-일)부탄-1,2-디올의 제조.

[2105]

이소-프로판올 (20 mL) 및 H₂O (20 mL) 중 5-(부트-3-에닐)-3-페닐-1*H*-피라졸 (3.0 g, 15.13 mmol)의 용액에 실온에서 AD-믹스- α (20.0 g)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 Na₂SO₃ (20 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (2.45 g)을 오일로서 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

[2106]

LCMS m/z = 232.9 [M+H]⁺.

[2107]

단계 B: (R)-5-(2-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-3-페닐-1*H*-피라졸의 제조.

[2108]

아세톤 (50 mL) 중 (R)-4-(3-페닐-1*H*-피라졸-5-일)부탄-1,2-디올 (2.5 g, 10.76 mmol)의 용액에 실온에서 2,2-디메톡시프로판 (11.21 g, 108 mmol) 및 PTSA (0.185 g, 1.076 mmol)를 첨가하였다. 3 시간 동안 교반한 후, 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 추가 정제없이 수득하였다.

[2109]

LCMS m/z = 273.4 [M+H]⁺.

[2110]

단계 C: (R)-4-브로모-5-(2-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-3-페닐-1*H*-피라졸의 제조.

[2111]

CH₂Cl₂ (100 mL) 중 (R)-5-(2-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-3-페닐-1*H*-피라졸 (2.3 g, 8.45 mmol) 및 MP-카르보네이트(26 g, 84.5mmol)의 용액에 브롬 (1.350 g, 8.45 mmol)을 0°C에서 적가하였다. 1 시간 동안 교반한 후, MP-카르보네이트를 여과하고, CH₂Cl₂로 세척하였다. 합한 유기 층을 물에 붓고, CH₂Cl₂로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2.81 g)을 오일로서 수득하였다.

[2112]

LCMS m/z = 351.2 [M+H]⁺.

[2113]

단계 D: 위치이성질체의 혼합물로서의 tert-부틸 2-(((1*s*,4*s*)-4-((4-브로모-5-(2-((R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-3-페닐-1*H*-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1*s*,4*s*)-4-((4-브로모-3-(2-((R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-5-페닐-1*H*-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 제조.

[2114]

DMF(10 mL) 중 (R)-4-브로모-5-(2-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-3-페닐-1*H*-피라졸 (1.23 g, 3.50 mmol)의 용액에 주위 온도에서 수소화나트륨 (0.084 g, 3.50 mmol)을 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, (R)-tert-부틸 2-(((4-((4-브로모-3-(2-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-5-페닐-1*H*-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (1.45 g, 3.50 mmol)를 첨가하고, 반응물을 45°C로 가열하였다. 12 시간 동안 교반한 후, 반응물을 H₂O에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 이를 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.82 g, 1:3 비율)을 위치이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[2115]

LCMS m/z = 591.7 [M+H]⁺.

[2116]

단계 E: 2-(((1*r*,4*s*)-4-((3-((*S*)-3,4-디히드록시부틸)-4,5-디페닐-1*H*-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[2117]

[2118] 디옥산 (1 mL) 중 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1r,4s)-4-((4-브로모-3-(2-((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1r,4s)-4-((4-브로모-5-(2-((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (150 mg, 0.254 mmol)의 용액에 주위 온도에서 페닐보론산 (30.9 mg, 0.254 mmol), Pd(PPh₃)₄ (14.65 mg, 0.013 mmol) 및 K₂CO₃의 2.0 M 수용액 (70.1 mg, 0.507 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 하에 120℃에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디옥산 중 4.0 M HCl (5 mL)로 처리하였다. 10 시간 동안 정치한 후, 반응물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (12 mg)을 수득하였다.

[2119] LCMS $m/z = 493.5$ [M+H]⁺

[2120] 실시예 1.282: 2-(((1r,4s)-4-((5-((S)-3,4-디히드록시부틸)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 157)의 제조.

[2121] 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1r,4s)-4-((4-브로모-3-(2-((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1r,4s)-4-((4-브로모-5-(2-((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트의 혼합물, 및 페닐보론산으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.281에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS $m/z = 493.7$ [M+H]⁺; ¹H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30-1.78 (m, 10H), 1.86 (m, 1H), 2.10 (s, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.12-3.22 (m, 1H), 3.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.02 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.02-7.35 (m, 10H).

[2122]

[2123] 실시예 1.283: 2-(((1r,4s)-4-((5-((S)-3,4-디히드록시부틸)-4-(3-플루오로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 158)의 제조.

[2124] 디옥산 (1 mL) 중 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1r,4s)-4-((4-브로모-3-(2-((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1r,4s)-4-((4-브로모-5-(2-((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (150 mg, 0.254 mmol)의 용액에 주위 온도에서 3-플루오로페닐보론산 (35.5 mg, 0.254 mmol), Pd(PPh₃)₄ (14.65 mg, 0.013 mmol) 및 K₂CO₃의 2.0 M 수용액 (70.1 mg, 0.507 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 하에 120℃에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디옥산 중에서 4.0 M HCl로 처리하였다. 5 시간 동안 교반한 후, 반응물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (45 mg)을 수득하였다.

LCMS $m/z = 511.5$

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.10-1.77 (m, 10H), 1.78 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.20-3.40 (m, 3H), 3.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.99 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.15-7.38 (m, 9H).

[2125]

[2126] 실시예 1.284: 2-(((1r,4s)-4-((4-(3,4-디플루오로페닐)-3-((S)-3,4-디히드록시부틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 159)의 제조.

[2127] 디옥산 (1 mL) 중 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1r,4s)-4-((4-브로모-3-(2-((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1r,4s)-4-((4-브로모-5-(2-((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (150 mg, 0.254 mmol)의 용액에 주위 온도에서 3,4-디플루오로페닐보론산 (40.0 mg, 0.254 mmol), Pd(PPh₃)₄ (14.65 mg, 0.013 mmol) 및 K₂CO₃의 2.0 M 수용액 (70.1 mg, 0.507 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 하에 120℃에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 디옥산 중 4.0 M HCl (5 mL)로 처리하였다. 10 시간 동안 정치한 후, 반응물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (12 mg)을 수득하였다.

- [2128] LCMS $m/z = 529.7$ $[M+H]^+$.
- [2129] 실시예 1.285: 2-(((1r,4s)-4-((4-(3,4-디플루오로페닐)-5-((S)-3,4-디히드록시부틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 160)의 제조.
- [2130] 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1r,4s)-4-((4-브로모-3-(2-((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1r,4s)-4-((4-브로모-5-(2-((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트, 및 3,4-디플루오로페닐보론산으로부터, 표제 화합물을 실시예 1.284에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.
- LCMS $m/z = 529.5$
- $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.10-1.77 (m, 10H), 1.75 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.14-7.41 (m, 7H).
- [2131]
- [2132] 실시예 1.286: 2-(((1r,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-((S)-3,4-디히드록시부틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 162)의 제조.
- [2133] 디옥산 (1 mL) 중 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1r,4s)-4-((4-브로모-3-(2-((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1r,4s)-4-((4-브로모-5-(2-((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (150 mg, 0.254 mmol)의 용액에 주위 온도에서 3-클로로페닐보론산 (39.7 mg, 0.254 mmol), Pd(PPh₃)₄ (14.65 mg, 0.013 mmol) 및 K₂CO₃의 2.0 M 수용액 (70.1 mg, 0.507 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 하에 120℃에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디옥산 중 4.0 M HCl (5 mL)로 처리하였다. 5 시간 동안 교반한 후, 반응물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (65 mg)을 수득하였다.
- LCMS $m/z =$
- 528.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.31-1.65 (m, 10H), 1.80 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.13-7.42 (m, 9H).
- [2134]
- [2135] 실시예 1.287: 2-(((1s,4s)-4-((5-((R)-3,4-디히드록시부틸)-4-(3-플루오로페닐)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 169)의 제조.
- [2136] 디옥산 (1 mL) 중 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1r,4s)-4-((4-브로모-3-(2-((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1r,4s)-4-((4-브로모-5-(2-((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (150 mg, 0.254 mmol)의 용액에 주위 온도에서 3-플루오로페닐보론산 (35.5 mg, 0.254 mmol), Pd(PPh₃)₄ (14.65 mg, 0.013 mmol) 및 K₂CO₃의 2.0 M 수용액 (70.1 mg, 0.507 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 하에 120℃에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디옥산 중 4.0 M HCl (5 mL)로 처리하였다. 5 시간 동안 교반한 후, 반응물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (89 mg)을 수득하였다.
- [2137] LCMS $m/z = 511.4$ $[M+H]^+$.
- [2138] 실시예 1.288: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3,4-디플루오로페닐)-5-((R)-3,4-디히드록시부틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 170)의 제조.
- [2139] 디옥산 (1 mL) 중 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1r,4s)-4-((4-브로모-3-(2-((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1r,4s)-4-((4-브로모-5-(2-((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (150 mg, 0.254 mmol)의 용액에 주위 온도에서 3,4-디플루오로페닐보론산 (40.0 mg, 0.254 mmol), Pd(PPh₃)₄ (14.65 mg, 0.013 mmol) 및 K₂CO₃의 2.0 M 수용액 (70.1 mg, 0.507 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브

이브 하에 120℃에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디옥산 중 4.0 M HCl로 처리하고, 5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (72 mg)을 수득하였다.

[2140] LCMS m/z = 529.3 [M+H]⁺.

[2141] 실시예 1.289: 2-(((1s,4s)-4-((4-(3-클로로페닐)-5-((R)-3,4-디히드록시부틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 171)의 제조.

[2142] 디옥산 (1 mL) 중 위치이성질체, tert-부틸 2-(((1r,4s)-4-((4-브로모-3-(2-((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-5-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 및 tert-부틸 2-(((1r,4s)-4-((4-브로모-5-(2-((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (150 mg, 0.254 mmol)의 용액에 주위 온도에서 3-클로로페닐보론산 (39.7 mg, 0.254 mmol), Pd(PPh₃)₄ (14.65 mg, 0.013 mmol) 및 K₂CO₃의 2.0 M 수용액 (70.1 mg, 0.507 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 하에 120℃에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디옥산 중 4.0 M HCl로 처리하고, 5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (85 mg)을 수득하였다.

[2143] LCMS m/z = 528.3 [M+H]⁺.

[2144] 실시예 1.290: 2-(((1s,4s)-4-((3-(시아노메틸티오)-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 183)의 제조.

[2145] 단계 A: 2-(3,4-디페닐-1H-피라졸-5-일티오)아세토니트릴의 제조

[2146] DMF (5 mL) 중 3,4-디페닐-1H-피라졸-5(4H)-티온 (0.49 g, 1.981 mmol)의 용액에 실온에서 2-브로모아세토니트릴 (0.253 g, 1.981 mmol) 및 K₂CO₃ (0.274 g, 1.981 mmol)을 첨가하였다. 2 시간 동안 교반한 후, 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.52 g)을 수득하였다.

[2147] LCMS m/z = 292.1

[2148] 단계 B: (2-(((1s,4s)-4-((3-(시아노메틸티오)-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.

[2149] DMF (2 mL) 중 2-(3,4-디페닐-1H-피라졸-5-일티오)아세토니트릴 (330 mg, 1.13 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (27.2 mg, 1.133 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (467 mg, 1.13 mmol)를 첨가하고, 반응물을 40℃로 가온하였다. 12 시간 동안 교반한 후, 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시킨 다음, 디옥산 중 4.0 M HCl (5 mL)로 처리하였다. 8 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (78 mg)을 수득하였다.

[2150] LCMS m/z = 476.2 [M+H]⁺.

[2151] 실시예 1.291: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-메톡시에틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 189)의 제조.

[2152] 5-(2-메톡시에틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 표제 화합물을 실시예 1.263에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.

LCMS m/z = 495.7 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.35-1.52 (m, 8H), 1.85 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.43 (t, *J* = 2.5Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 2.5Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.46 (d, *J* = 7.1Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 4.31 (d, *J* = 7.2Hz, 2H), 7.31-7.54 (m, 10H).

[2154] 실시예 1.292: 2-(((1s,4s)-4-((3-(2-에톡시에틸티오)-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 185)의 제조.

- [2155] 단계 A: 5-(2-에톡시에틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸의 제조.
- [2156] DMF (5 mL) 중 3,4-디페닐-1H-피라졸-5(4H)-티온 (0.5 g, 1.981 mmol)의 용액에 실온에서 1-브로모-2-에톡시에탄 (0.303 g, 1.981 mmol) 및 K₂CO₃ (0.274 g, 1.981 mmol)을 첨가하였다. 4 시간 동안 교반한 후, 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 이를 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.45 g)을 수득하였다.
- LCMS m/z = 343.5
- [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.20 (t, J = 7.1Hz, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 4.25 (q, J = 7.1Hz, 2H), 7.25-7.56 (m, 10H), 13.0 (s, 1H).
- [2157]
- [2158] 단계 B: (2-(((1s,4s)-4-((3-(2-에톡시에틸티오)-4,5-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.
- [2159] DMF (2 mL) 중 5-(2-에톡시에틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸 (320 mg, 0.986 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (23.67 mg, 0.986 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (407 mg, 0.986 mmol)를 첨가하고, 반응물을 40℃로 가온하였다. 12 시간 동안 교반한 후, 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 디옥산 중 4.0 M HCl (5 mL)로 처리하고, 8 시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (70 mg)을 수득하였다.
- [2160] LCMS m/z = 509.5 [M+H]⁺.
- [2161] 실시예 1.293: 2-(((1s,4s)-4-((5-(2-에톡시에틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 186)의 제조.
- [2162] 5-(2-에톡시에틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸 및 tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트로부터, 표제 화합물을 실시예 1.292에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 수득하였다.
- LCMS m/z = 509.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.01 (t, J = 7.1Hz, 3H), 1.35-1.52 (m, 8H), 1.85 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.41 (q, J = 7.1Hz, 2H), 2.60 (t, J = 5.0Hz, 2H), 3.25 (t, J = 5.0Hz, 2H), 3.45 (d, J = 7.1Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.35 (d, J = 7.2Hz, 2H), 7.25-7.53 (m, 10H).
- [2163]
- [2164] 실시예 1.294: 2-(((1s,4s)-4-((5-(3-히드록시프로필티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산 (화합물 187)의 제조.
- [2165] 단계 A: 3,4-디페닐-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸티오)-1H-피라졸의 제조.
- [2166] THF (10 mL) 중 3-(4-브로모-3-페닐-1H-피라졸-5-일)프로판-1-올 (1.0 g, 3.56 mmol)의 용액에 실온에서 3,4-디히드로-2H-피란 (0.898 g, 10.67 mmol)에 이어서 PTSA (0.061 g, 0.356 mmol)를 첨가하였다. 12 시간 동안 교반한 후, 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (1.12 g)을 수득하였다.
- [2167] LCMS m/z = 381.2 [M+H]⁺.
- [2168] 단계 B: (2-(((1s,4s)-4-((5-(2-히드록시에틸티오)-3,4-디페닐-1H-피라졸-1-일)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산의 제조.
- [2169] DMF (2 mL) 중 3,4-디페닐-5-(3-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)프로필티오)-1H-피라졸 (120 mg, 0.304 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (7.30 mg, 0.304 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후, tert-부틸 2-(((1s,4s)-4-(토실옥시메틸)시클로헥실)메톡시)아세테이트 (125 mg, 0.304 mmol)를 첨가하고, 반응물을 40℃로 가온하였다. 12 시간 동안 교반한 후, 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 감압 하에 농축시키고, 4.0 M HCl 디옥산 (5 mL)으로 8 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, HPLC로 정제하여 표제 화합물 (105 mg)을 수득하였다.

LCMS m/z =

495.6 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.35-1.52 (m, 10H), 1.83 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.46 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 3.50 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.30 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.23-7.50 (m, 10H).

[2170]

[2171] 실시예 2: 직접 cAMP 측정을 위한 동시 시간차 형광 (HTRF®) 검정

[2172] 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 감염된 재조합 CHO-K1 세포를 사용하여 인간 프로스타시클린 (PGI2) 수용체의 효능제에 대해 스크리닝하였다. CHO-K1 세포를 ATCC® (버지니아주 매너시스 소재; 카탈로그 번호 CCL-61)로부터 취득하였다. 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.

[2173] 검정의 원리: HTRF® 검정 키트를 시스바이오-US, 인크. (Cisbio-US, Inc.) (매사추세츠주 베드포드 소재; 카탈로그 번호 62AM4PEC)로부터 구매하였다. 키트에 의해 지지되는 HTRF® 검정은 CHO-K1 세포에 의해 생성되는 내인성 cAMP와 염료 d2로 표지된 추적자 cAMP 사이에서의 경쟁적 번역검정이다. 추적자 결합은 크립테이트 (Cryptate)로 표지된 모노클로날 항-cAMP 항체에 의해 시각화된다. 특정 신호 (즉, 형광 공명 에너지 전달, FRET)는 표준 또는 샘플에서 비표지된 cAMP의 농도에 반비례한다.

[2174] 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 완충제)의 형광 비율을 계산하고, cAMP 표준 곡선을 참조하여 각각의 cAMP 농도를 추론하는 데 이용하였다.

[2175] 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 μ L의 총 부피로 두-단계 프로토콜로 수행하였다. 각각의 실험 웰에 5 μ L 검정 완충제 (IBMX (100 μ M) 및 롤리프람 (10 μ M) (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 인산염 완충 염수 (인비트로젠 (Invitrogen), 캘리포니아주 칼스배드 소재; 카탈로그 번호 14040)) 중 3000 재조합 CHO-K1 세포, 이어서 5 μ L 검정 완충제 중 시험 화합물 또는 5 μ L 검정 완충제를 넣었다. 이어서, 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 키트 제조자의 지침에 따라 각각의 웰에 용해 완충제 중 5 μ L cAMP-d2 접합체 및 용해 완충제 중 5 μ L 크립테이트 접합체를 첨가하였다. 이어서, 플레이트를 실온에서 1시간 더 인큐베이션한 후, 검정 플레이트를 판독하였다.

[2176] 검정 판독: HTRF® 판독은 페라스타(PHERAstar) (비엠지 랩테크 인크.(BMG LABTECH Inc.), 노스 캐롤라이나주 더럼 소재) 또는 엔비전(EnVision)[™] (퍼킨엘머, 캘리포니아주 프리몬트 소재) 마이크로플레이트 리더를 이용하여 수행하였다.

[2177] 본 발명의 특정 화합물 및 그의 상응하는 활성 값을 하기 표 B에 나타냈다.

[2178] [표 B]

화합물 번호	인간 PGI2 수용체 EC_{50} (nM) (HTRF®)
90	7
111	16
184	11
198	2

[2179]

[2180] 본 발명의 다른 특정 화합물은 본 검정에서 약 1.3 nM 내지 약 5 μ M 범위의 활성 값을 가졌다.

[2181] 실시예 3: 인간 혈소판 응집 억제 시험

[2182] 건강한 인간 자원자로부터 수집한 시트르산삼나트륨 수용액 중의 혈액을 150 g에서 15 분 동안 원심분리하고, 상층을 회수하여 혈소판-풍부 혈장 (PRP)을 취득하였다. 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/ μL 으로 조정하였다. 480 μL 의 PRP를 37°C에서 예비 인큐베이션하고, 10 μL 시험 화합물 수용액과 함께 1 분 동안 1200 rpm에서 교반한 후, 10 μL 의 아데노신 디포스페이트 (ADP) 수용액을 첨가하여 응집을 유도하여, PRP에서 최종 ADP 농도를 1×10^{-5} M로 조정하였다. 3 분 내에 응집 반응의 최대 증폭을 결정하고, 크로노로그(Chronolog) 모델 490 응집측정기 (크로노-로그 코퍼레이션(Chrono-log Corp.), 펜실베이니아주 하버타운 소재)를 이용하여 3별식으로 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.

[표 C]

화합물 번호	인간 PRP IC_{50} (nM)
184	20
111	28
146	70
135	220

본 발명의 특정 다른 화합물은 상기 검정에서 약 10.3 nM 내지 약 810 nM 범위의 활성 값을 가졌다.

본 발명의 화합물이 인간 PRP에서 혈소판 응집을 현저히 억제하는 것이 명백하다.

실시예 4: 폐 동맥 고혈압의 래트 모델

동물: 수컷 위스타(Wistar) 래트 (연구 시작시 100 내지 150 g) (찰스 리버 래버러토리즈(Charles River Laboratories), 메사추세츠주 윌밍톤 소재)를 케이지 당 2 마리씩 수용하고, 습도 (40 내지 60%) 및 온도 (68 내지 72°F) 중 제어된 설비에서 12시간:12시간 명암 주기 (6:30 am에 불을 켜)로 사료 (하를란 텍라드(Harlan Teklad), 캘리포니아주 오렌지 소재, 설치류 식이 8604) 및 물에 자유롭게 접근하도록 유지하였다. 래트를 시험 전 1주 동안 동물 설비에서 사육하였다.

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 폐쇄시키고, 우심실 비대증을 비롯한 중증 폐 동맥 고혈압을 초래한다. (예를 들어, 문헌 [Schermuly et al., Circ. Res., 2004, 94:1101-1108] 참조).

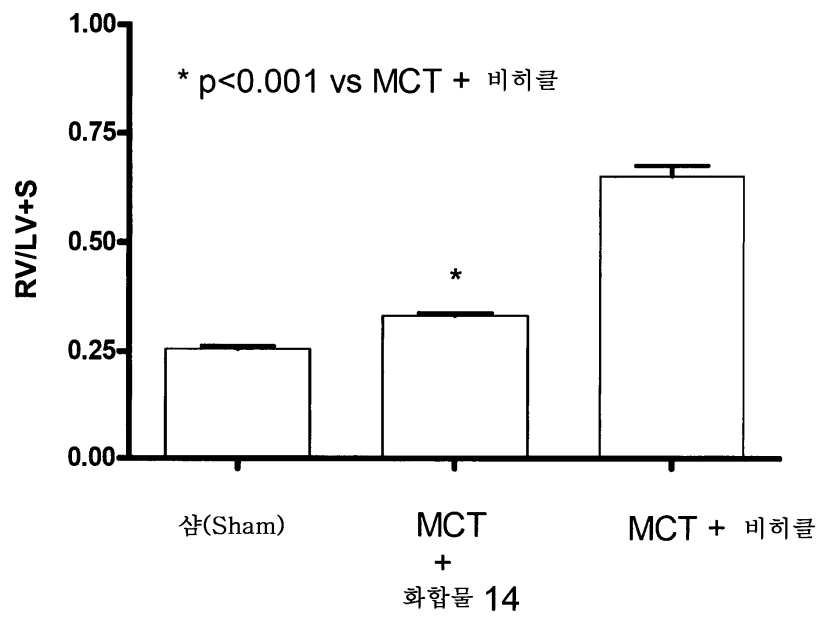
래트를 60 mg/kg의 MCT (시그마(Sigma), 미주리주 세인트 루이스 소재) 또는 0.9% 염수 (샴(Sham))를 랜덤하게 단일 피하 주사하고, 20% 히드록시프로필 베타-시클로텍스트린 (비히클) 또는 시험 화합물 (30 mg/kg; 도 1 및 2)을 경구 투여하도록 배정하였다. 처리 그룹당 10 내지 11 마리의 래트를 사용하였다. MCT 투여 24시간 후, 시험 화합물 또는 비히클을 21일 연속으로 하루 2회 경구 가바지(oral gavage)에 의해 투여하였다. 심실 중량을 22 일째에 측정하였다. 래트를 복강내 펜토바르비탈 (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 1 및 2에서 "RV/(LV + S)"로 나타냄)는 유도된 폐 동맥 고혈압에 대한 비후성 반응의 척도로서, 따라서 폐 동맥 고혈압에 대한 시험 화합물의 치료학적 효능의 척도로서 계산되었다.

도 1 및 2의 검토로부터, 화합물 14 및 31의 경구 투여가, 유도된 폐 동맥 고혈압에 대한 비후성 반응을 억제하고, 따라서 폐 동맥 고혈압에 대한 치료학적 효능을 입증함이 명백하다.

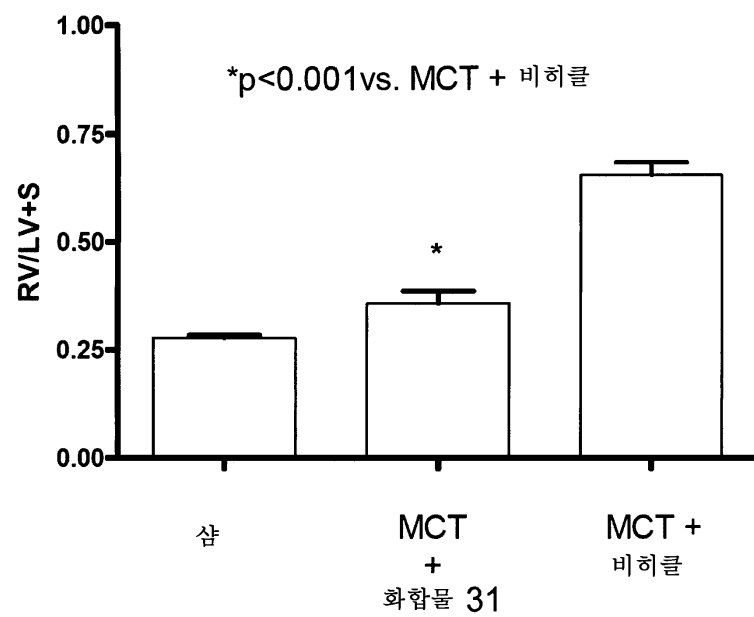
당업자는, 본원에 설명된 예시적인 실시예에 대한 다양한 변형, 부가, 치환 및 변화가 본 발명의 취지를 벗어나지 않고 이루어질 수 있으며, 따라서 이들이 본 발명의 범위내에 있는 것으로 고려됨을 인식할 것이다. 상기 언급된 모든 문헌, 예컨대 인쇄된 공보 및 가 특허 출원 및 정식 특허 출원은 그의 전문이 본원에 포함되며, 이에 제한되지 않는다.

도면

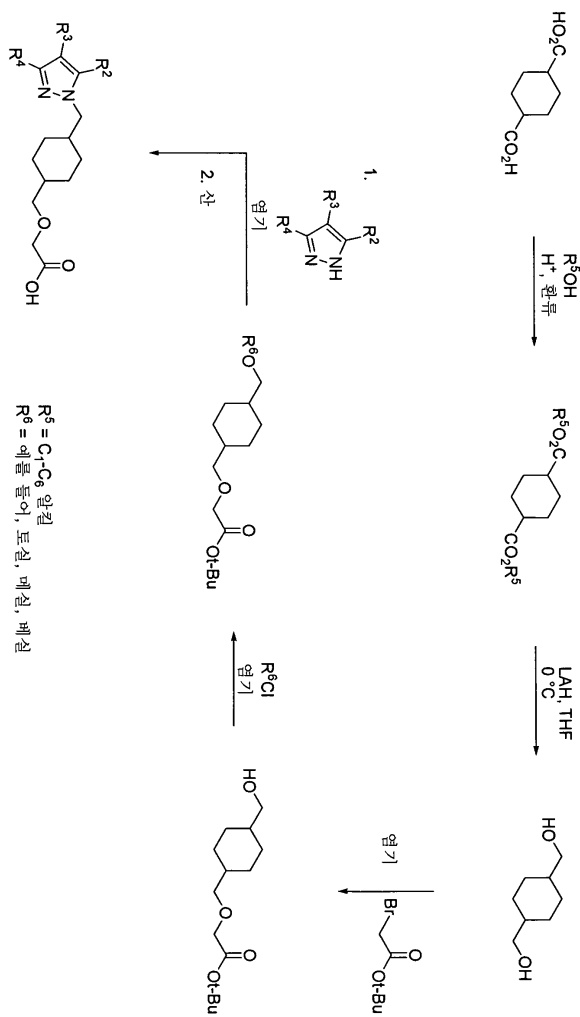
도면1



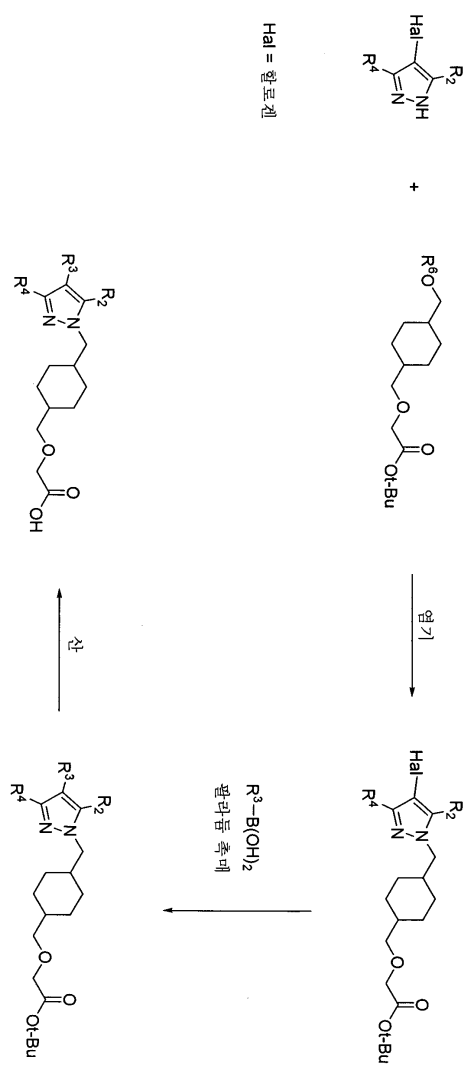
도면2



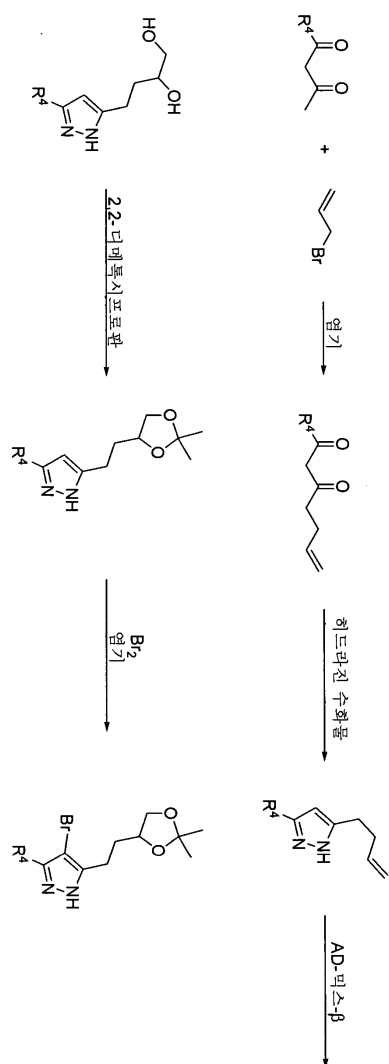
도면3



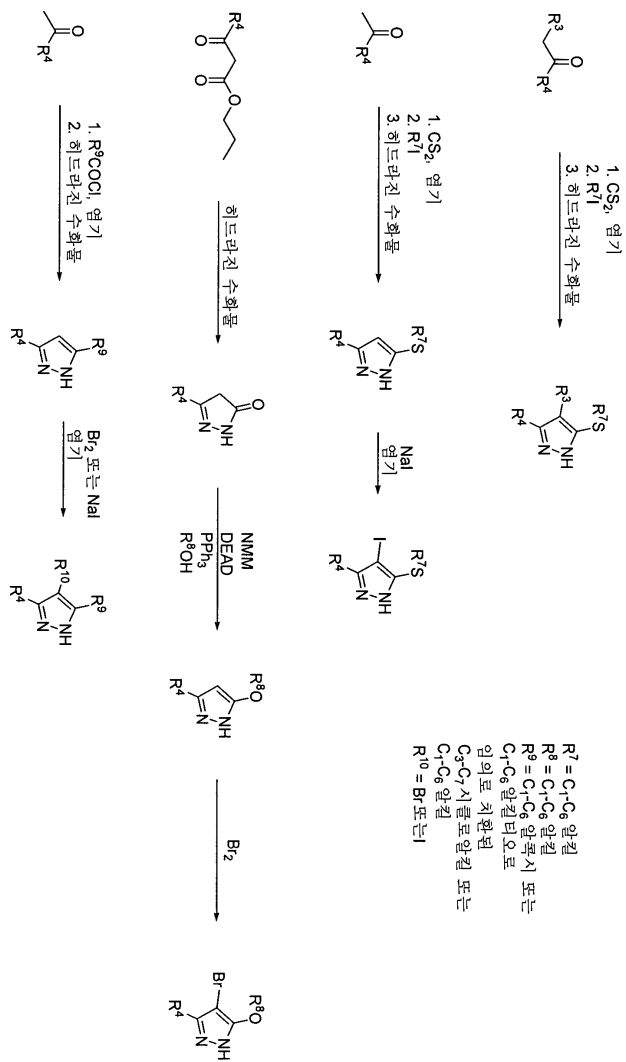
도면4



도면5



도면6



도면9

