



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2017년12월26일  
(11) 등록번호 10-1812000  
(24) 등록일자 2017년12월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 231/12 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)  
A61K 31/4155 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)  
C07D 401/06 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7019807  
(22) 출원일자(국제) 2011년01월24일  
심사청구일자 2016년01월21일

(85) 번역문제출일자 2012년07월26일  
(65) 공개번호 10-2012-0117841  
(43) 공개일자 2012년10월24일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/050910  
(87) 국제공개번호 WO 2011/092140  
국제공개일자 2011년08월04일

(30) 우선권주장  
10151785.2 2010년01월27일  
유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌  
KR1020020049044 A\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하  
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173

(72) 발명자  
오스트 토르슈텐  
독일 55216 인겔하임 암 라인 베링거 인겔하임 게  
엠베하 코포레이트 패턴츠  
안데르스케비츠 랄프  
독일 55216 인겔하임 암 라인 베링거 인겔하임 게  
엠베하 코포레이트 패턴츠  
(뒷면에 계속)

(74) 대리인  
장훈

전체 청구항 수 : 총 19 항

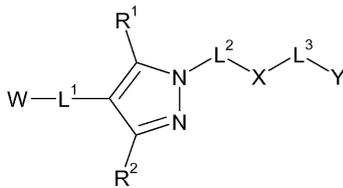
심사관 : 강덕희

(54) 발명의 명칭 **C R T H 2 길항제로서의 피라졸 화합물**

**(57) 요약**

본 발명은 CRTH2-활성을 갖는 화학식 I의 피라졸 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 약제로서의 이의 용도, 및 상기 화합물을 함유하거나 또는 상기 화합물과 하나 이상의 활성 물질의 병용물을 함유하는 약제학적 제형에 관한 것이다.

화학식 I



상기 화학식 I에서, W, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, X, L<sup>3</sup>, Y, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 본 명세서 및 특허청구범위에서 정의된 바와 같다.

(72) 발명자

**함프레히트 디터 볼프강**

독일 55216 잉겔하임 암 라인 베링거 인겔하임 게  
엠베하 코포레이트 패턴츠

**환케 크리스토프**

독일 55216 잉겔하임 암 라인 베링거 인겔하임 게  
엠베하 코포레이트 패턴츠

**마르티레스 돔닉**

독일 55216 잉겔하임 암 라인 베링거 인겔하임 게  
엠베하 코포레이트 패턴츠

**리슈트 볼프강**

독일 55216 잉겔하임 암 라인 베링거 인겔하임 게  
엠베하 코포레이트 패턴츠

**자이더 페터**

독일 55216 잉겔하임 암 라인 베링거 인겔하임 게  
엠베하 코포레이트 패턴츠

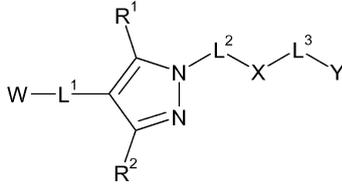
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 피라졸 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

화학식 I



상기 화학식 I에서,

W는 하이드록시카보닐 및  $-C(O)-NH-S(O)_2-R^a$ 로부터 선택되며, 여기서,  $R^a$ 는  $C_1-C_6$ -알킬,  $C_1-C_6$ -할로알킬, 사이클로프로필, 페닐 및 톨릴로부터 선택되며;

$L^1$ 은 치환되지 않거나 하이드록시, 할로젠,  $C_1-C_6$ -알킬,  $C_1-C_6$ -할로알킬,  $C_1-C_6$ -알콕시,  $C_1-C_6$ -할로알콕시 및  $C_3-C_8$ -사이클로알킬로부터 서로 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 라디칼을 갖는 메틸렌이며;

$L^2$ 는 치환되지 않거나 하이드록시, 할로젠,  $C_1-C_6$ -알킬,  $C_1-C_6$ -할로알킬 및  $C_3-C_8$ -사이클로알킬로부터 서로 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 라디칼을 갖는 메틸렌이거나,  $L^2$ 의 동일 탄소 원자에 결합된 상기 라디칼 중 2개는 상기 탄소 원자와 함께 3 내지 8원 환을 형성하며;

X는 치환되지 않거나 하이드록시, 할로젠,  $C_1-C_6$ -알킬,  $C_1-C_6$ -할로알킬,  $C_1-C_6$ -알콕시,  $C_1-C_6$ -할로알콕시 및  $C_3-C_8$ -사이클로알킬로부터 서로 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 라디칼을 가질 수 있는 펜-1,4-일렌 또는 피리딘-2,5-일렌이고;

$L^3$ 은  $-CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-$ ,  $-CR^bR^c-CH(OH)-$ ,  $-CR^bR^c-C(O)-$ ,  $-CR^bR^c-O-$ ,  $-CR^bR^c-NR^d-$ ,  $-CR^bR^c-S(O)_m-$ ,  $-CH(OH)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-NR^d-$ ,  $-O-$ ,  $-NR^d-$ ,  $-NR^d-C(O)-$ ,  $-NR^dC(O)-O-$ ,  $-NR^d-C(O)-NR^e-$ ,  $-NR^d-S(O)_n-$ ,  $-S(O)_p-$  및  $-S(O)_q-NR^d-$ 로부터 선택되며, 여기서, m, n 및 p는 0, 1 또는 2이고, q는 1 또는 2이며, 여기서,

$R^b$  및  $R^c$ 는 H,  $C_1-C_6$ -알킬,  $C_3-C_8$ -사이클로알킬로부터 서로 독립적으로 선택되며, 여기서, 동일 탄소 원자에 결합된 2개의 라디칼  $R^b$  및  $R^c$ 는 상기 탄소 원자와 함께 3 내지 8원 환(여기서, 상기 환은 환 구성원으로서 O, N 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 상기 환의 환 구성원은 임의로 하이드록시, 할로젠,  $C_1-C_6$ -알킬,  $C_1-C_6$ -할로알킬,  $C_1-C_6$ -알콕시,  $C_1-C_6$ -할로알콕시 및  $C_3-C_8$ -사이클로알킬에 의해 독립적으로 치환될 수 있다)을 형성할 수 있으며,

$R^d$  및  $R^e$ 는 서로 독립적으로 H 또는  $C_1-C_6$ -알킬이며;

Y는  $C_3-C_8$ -사이클로알킬,  $C_3-C_8$ -사이클로알킬- $C_1-C_6$ -알킬,  $C_3-C_8$ -사이클로알킬- $C_2-C_6$ -알케닐, 페닐, 페닐- $C_1-C_6$ -알킬, 페닐- $C_2-C_6$ -알케닐, 나프틸, 나프틸- $C_1-C_6$ -알킬, 나프틸- $C_2-C_6$ -알케닐, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴- $C_1-C_6$ -알킬 및 헤테로사이클릴- $C_2-C_6$ -알케닐로부터 선택되며, 여기서,

상기 라디칼 Y에서  $C_1-C_6$ -알킬 및  $C_2-C_6$ -알케닐 잔기는 치환되지 않거나 하이드록시, 할로젠, 시아노, 니트로,  $C_1-C_6$ -알콕시,  $C_1-C_6$ -할로알콕시,  $C_1-C_6$ -알킬아미노, 디- $C_1-C_6$ -알킬아미노 및  $C_1-C_6$ -알킬설포닐로부터 선택된 하나

이상의 치환체를 가지며, 상기 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬 잔기의 동일 탄소 원자에 결합된 상기 치환체들 중 2개는 상기 탄소 원자와 함께 3 내지 8원 환(여기서, 상기 환은 환 구성원으로서 O, N 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유할 수 있다)을 형성할 수 있으며,

상기 라디칼 Y에서 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬, 페닐, 나프틸 또는 헤테로사이클릴 잔기는 치환되지 않거나 하이드록시, 할로젠, 시아노, 니트로, SF<sub>5</sub>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 하이드록시-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알콕시, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬아미노, 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬설포닐, 페닐, 페녹시, 5 또는 6원 헤테로사이클릴 및 5 또는 6원 헤테로사이클릴옥시로부터 선택된 하나 이상의 치환체를 가지며, 여기서, R<sup>f</sup> 및 R<sup>g</sup>는 서로 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알케닐 및 5 또는 6원 헤테로사이클릴로부터 선택되거나, R<sup>f</sup> 및 R<sup>g</sup>는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 환 구성원으로서 O, N 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 포함할 수 있는 사이클릭 아민을 형성하고,

상기 라디칼 Y에서 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 잔기의 동일 탄소 원자에 결합된 2개의 라디칼은 상기 탄소 원자와 함께 카보닐 그룹을 형성할 수 있고,

상기 라디칼 Y에서 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬, 페닐, 나프틸 또는 헤테로사이클릴 잔기는 융합된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 잔기(여기서, 상기 융합된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 잔기는 치환되지 않거나 하이드록시, 할로젠, 시아노, 니트로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬아미노, 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬설포닐, 페닐 및 5 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환체를 갖는다)를 가질 수 있고,

상기 융합된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 잔기의 동일 탄소 원자에 결합된 2개의 라디칼은 상기 탄소 원자와 함께 카보닐 그룹을 형성할 수 있고;

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬, 페닐 및 나프틸로부터 서로 독립적으로 선택되며, 여기서

상기 라디칼 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>에서 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬은 치환되지 않거나 하이드록시, 할로젠, 시아노, 니트로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬아미노, 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬아미노 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬설포닐로부터 선택된 하나 이상의 치환체를 갖고,

상기 라디칼 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>에서 상기 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬의 동일 탄소 원자에 결합된 2개의 라디칼은 상기 탄소 원자와 함께 카보닐 그룹을 형성할 수 있고,

상기 라디칼 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>에서 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬, 페닐, 및 나프틸은 치환되지 않거나 하이드록시, 할로젠, 시아노, 니트로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬아미노, 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬설포닐, 페닐 및 5 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환체를 갖고,

상기 라디칼 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>에서 상기 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬의 동일 탄소 원자에 결합된 2개의 라디칼은 상기 탄소 원자와 함께 카보닐 그룹을 형성할 수 있고,

상기 헤테로사이클릴은 환 구성원으로서 O, N 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 7원의 헤테로사이클릭 라디칼 및 5원 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로사이클릭 라디칼로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

상기 5원 또는 6원의 헤테로아릴은 푸란, 티아졸, 피롤, 티오펜, 피라졸, 이미다졸, 티아디아졸, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 테트라졸, 옥사졸, 옥사디아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘 및 피라진으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

상기 융합된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 잔기는 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알케닐, 벤젠 및 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, W가 하이드록시카보닐인, 화학식 I의 피라졸 화합물.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, L<sup>1</sup>이 치환되지 않은 메틸렌인, 화학식 I의 피라졸 화합물.

**청구항 4**

제1항 또는 제2항에 있어서, L<sup>2</sup>가 치환되지 않은 메틸렌인, 화학식 I의 피라졸 화합물.

**청구항 5**

제1항 또는 제2항에 있어서, X가, 치환되지 않거나 제1항에서 정의된 바와 같은 1, 2 또는 3개의 라디칼을 갖는 펜-1,4-일렌인, 화학식 I의 피라졸 화합물.

**청구항 6**

제1항 또는 제2항에 있어서, X가 치환되지 않은 펜-1,4-일렌인, 화학식 I의 피라졸 화합물.

**청구항 7**

제1항 또는 제2항에 있어서, L<sup>3</sup>이 -CH=CH-, -C≡C-, -CR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>-O-, -CR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>-S(O)<sub>m</sub>-, -CH(OH)-, -C(O)-, -C(O)-NR<sup>d</sup>-, -O-, -NR<sup>d</sup>-, -NR<sup>d</sup>-C(O)-, -NR<sup>d</sup>C(O)O-, -NR<sup>d</sup>-C(O)-NR<sup>e</sup>-, -NR<sup>d</sup>-S(O)<sub>n</sub>-, -S(O)<sub>p</sub>- 및 -S(O)<sub>q</sub>-NR<sup>d</sup>-로부터 선택되고, m, n, p, q, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> 및 R<sup>e</sup>가 제1항에서 정의된 바와 같은, 화학식 I의 피라졸 화합물.

**청구항 8**

제7항에 있어서, L<sup>3</sup>이 -CR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>-O-, -C(O)-NR<sup>d</sup>-, -O-, -NR<sup>d</sup>-C(O)-, -NR<sup>d</sup>C(O)O-, -NR<sup>d</sup>C(O)-NR<sup>e</sup>-, -NR<sup>d</sup>-S(O)<sub>n</sub>- 및 -S(O)<sub>q</sub>-NR<sup>d</sup>-로부터 선택되고, n, q 및 R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> 및 R<sup>e</sup>가 제1항에서 정의된 바와 같은, 화학식 I의 피라졸 화합물.

**청구항 9**

제8항에 있어서, L<sup>3</sup>이 -C(O)-NR<sup>d</sup>-이고, R<sup>d</sup>가 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬인, 화학식 I의 피라졸 화합물.

**청구항 10**

제8항에 있어서, L<sup>3</sup>이 -NR<sup>d</sup>-C(O)-이고, R<sup>d</sup>가 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬인, 화학식 I의 피라졸 화합물.

**청구항 11**

제8항에 있어서, L<sup>3</sup>이 -NR<sup>d</sup>C(O)O-이고, R<sup>d</sup>가 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬인, 화학식 I의 피라졸 화합물.

**청구항 12**

제8항에 있어서, L<sup>3</sup>이 -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>d</sup>-이고, R<sup>d</sup>가 제1항에서 정의된 바와 같은, 화학식 I의 피라졸 화합물.

**청구항 13**

제1항 또는 제2항에 있어서, Y가 페닐, 페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 페닐-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐, 나프틸, 나프틸-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 나프틸-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐로부터 선택되고, 여기서,

상기 라디칼 Y에서 상기 페닐 또는 나프틸 잔기는 치환되지 않거나 제1항에서 정의된 바와 같은 하나 이상의 치환체를 갖고,

상기 라디칼 Y에서 상기 페닐 또는 나프틸 잔기는 융합된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 잔기(여기서, 상기 융합된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 잔기는 치환되지 않거나 하이드록시, 할로젠, 시아노, 니트로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬아미노, 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬설포닐, 페닐 및 5 또는 6원 헤테아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환체를 갖는다)를 가질 수 있고,

상기 융합된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 잔기의 동일 탄소 원자에 결합된 2개의 라디칼은 상기 탄소 원자와 함께 카보닐 그룹을 형성할 수 있는, 화학식 I의 피라졸 화합물.

**청구항 14**

제13항에 있어서, Y가 페닐, 벤질, 페네틸, 페네테닐, 나프틸, 나프틸메틸, 나프틸에틸, 나프틸에테닐로부터 선택되고, 상기 라디칼 Y에서 상기 페닐 및 나프틸 잔기가 치환되지 않거나 제1항에서 정의된 바와 같은 하나 이상의 치환체를 갖는, 화학식 I의 피라졸 화합물.

**청구항 15**

제14항에 있어서, Y가 페닐 및 나프틸로부터 선택되고, 상기 라디칼 Y에서 상기 페닐 및 나프틸 잔기가 치환되지 않거나 제1항에서 정의된 바와 같은 하나 이상의 치환체를 갖는, 화학식 I의 피라졸 화합물.

**청구항 16**

제1항 또는 제2항에 있어서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 서로 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-사이클로알킬 및 페닐로부터 선택되는, 화학식 I의 피라졸 화합물.

**청구항 17**

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 라디칼 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 하나 이상이 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬인, 화학식 I의 피라졸 화합물.

**청구항 18**

제1항 또는 제2항에 따른 화학식 I의 피라졸 화합물을 하나 이상 함유하는, 염증성, 감염성 및 면역조절 장애, 호흡기 또는 위장 질환 또는 질병(complaints), 관절의 염증성 질환 및 비인두, 눈 및 피부의 알레르기성 질환으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 CRTH2-활성과 관련된 질환의 예방 또는 치료를 위한 약제학적 제형으로서, 상기 화합물은 하기 표 1에 기재된 화합물들로부터 선택되는, 약제학적 제형.

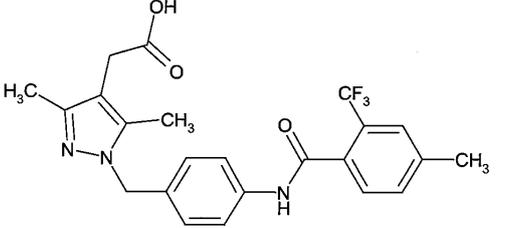
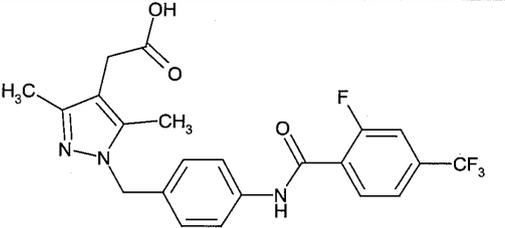
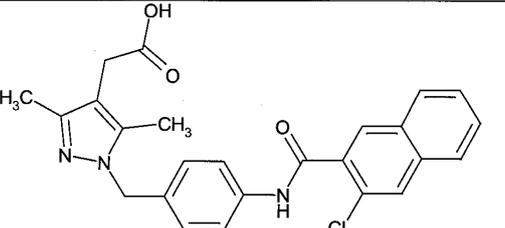
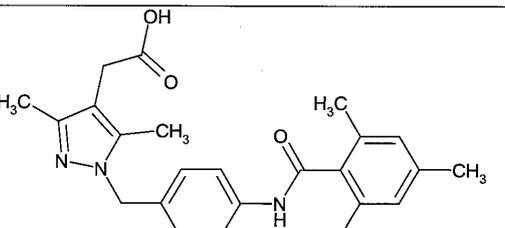
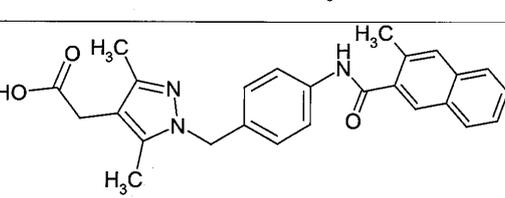
[표 1]

실시예	구조식
1.1	
1.2	
1.3	
1.4	
1.5	

1.6	
1.7	
1.8	
1.9	
1.10	

<p>1.11</p>	
<p>1.12</p>	
<p>1.13</p>	
<p>1.14</p>	
<p>1.15</p>	

<p>1.16</p>	
<p>1.17</p>	
<p>1.18</p>	
<p>1.19</p>	
<p>1.20</p>	

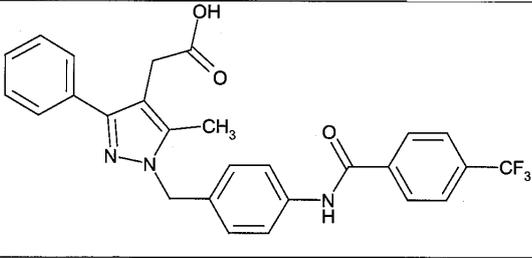
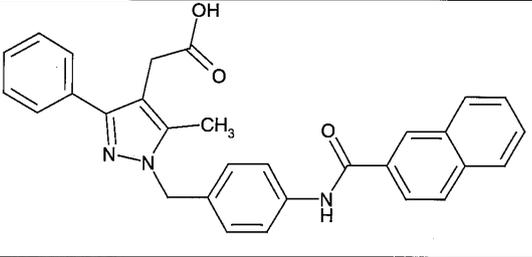
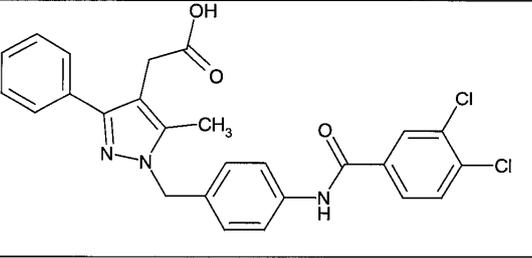
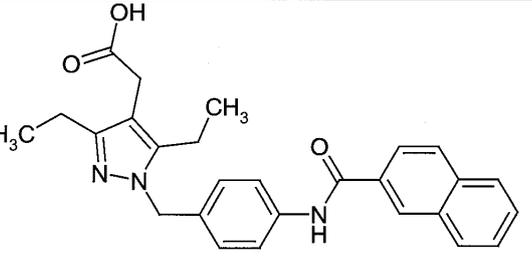
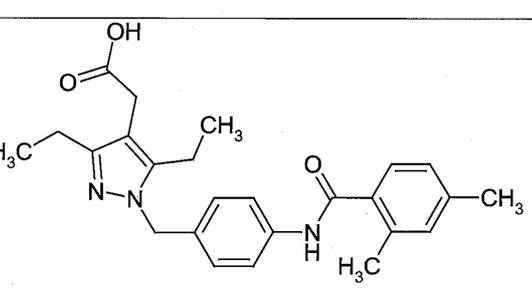
<p>1.21</p>	
<p>1.22</p>	
<p>1.23</p>	
<p>1.24</p>	
<p>1.25</p>	

1.26	
1.27	
1.28	
1.29	
1.30	

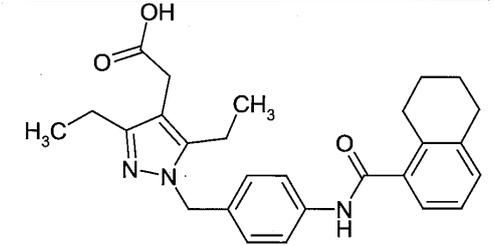
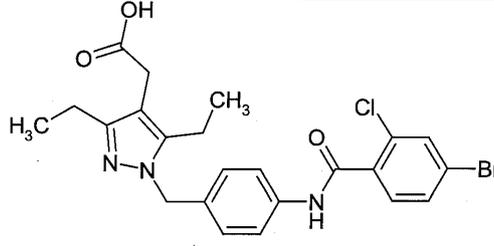
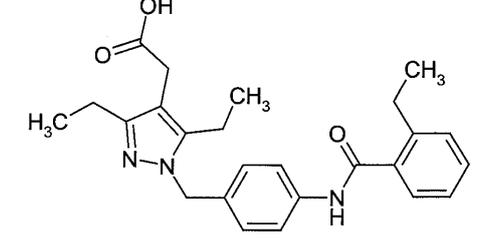
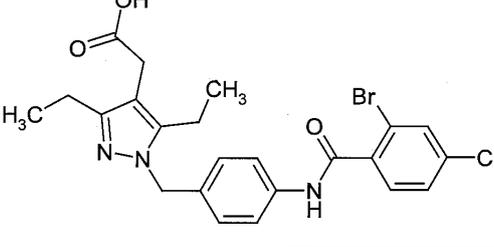
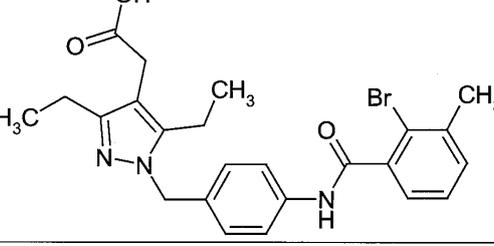
1.31	
1.32	
1.33	
1.34	
1.35	

2.1	
2.2	
2.3	
2.4	
2.5	

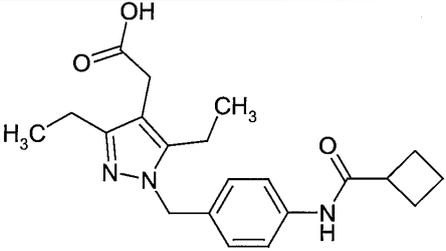
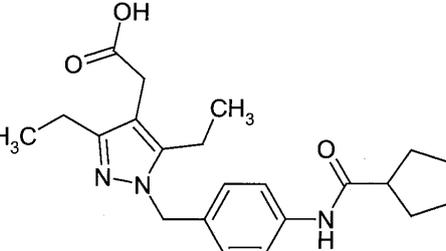
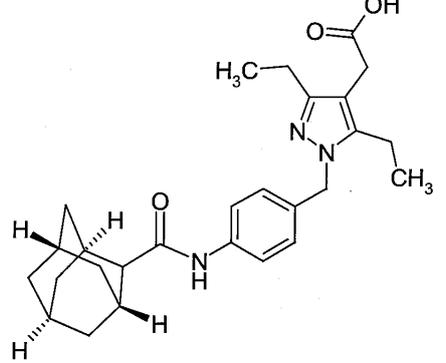
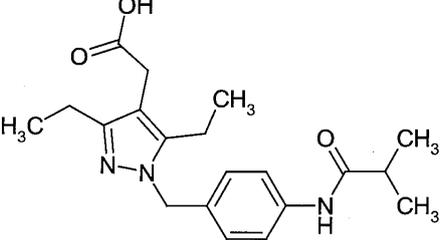
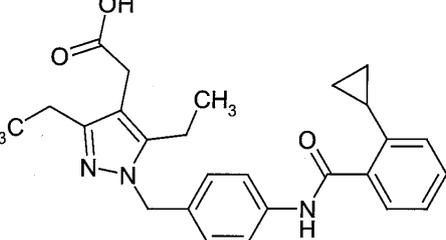
2.6	
2.7	
2.8	
2.9	
2.10	

2.11	
2.12	
2.13	
2.14	
2.15	

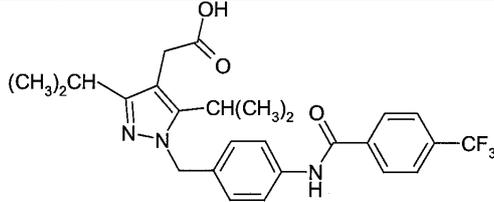
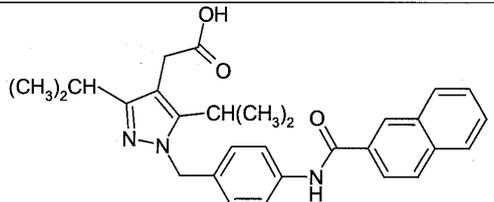
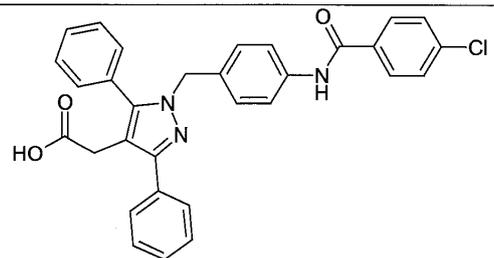
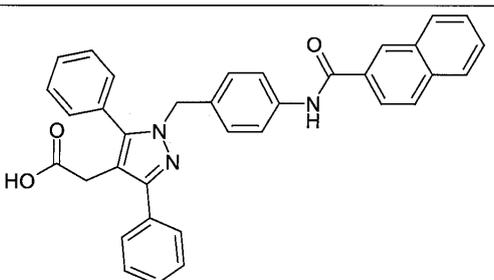
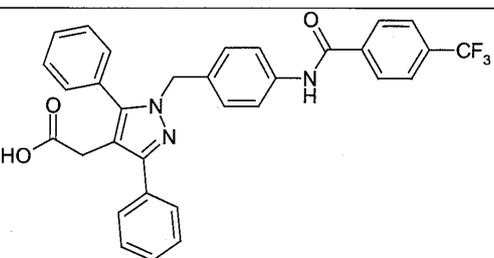
2.16	
2.17	
2.18	
2.19	
2.20	

2.21	
2.22	
2.23	
2.24	
2.25	

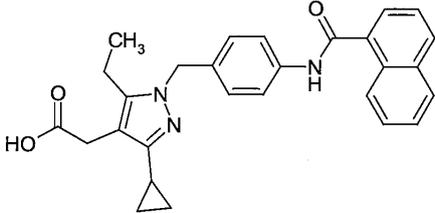
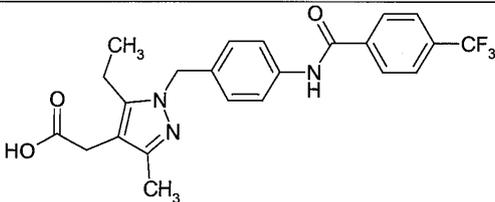
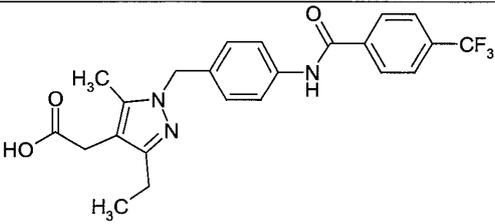
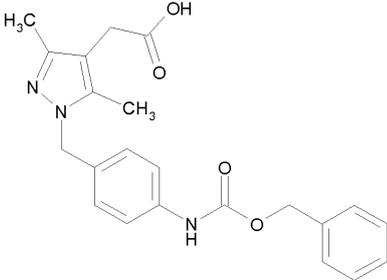
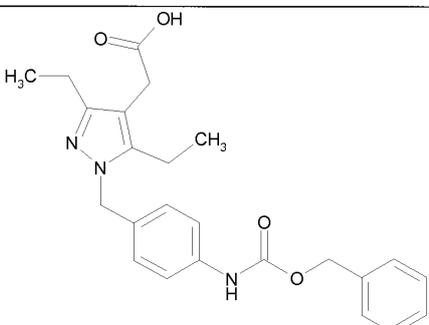
2.26	
2.27	
2.28	
2.29	
2.30	

<p>2.31</p>	
<p>2.32</p>	
<p>2.33</p>	
<p>2.34</p>	
<p>2.35</p>	

2.36	
2.37	
2.38	
2.39	
2.40	

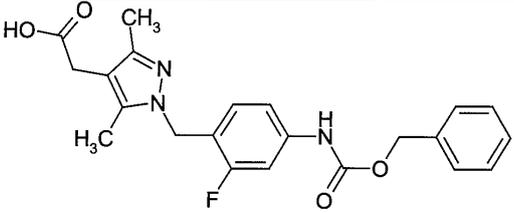
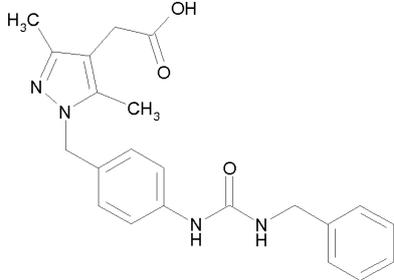
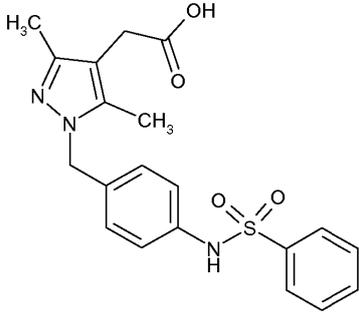
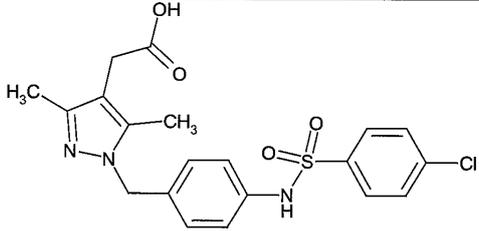
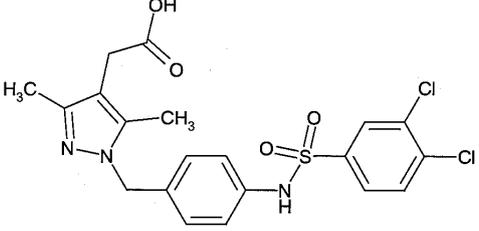
<p>2.41</p>	
<p>2.42</p>	
<p>2.43</p>	
<p>2.44</p>	
<p>2.45</p>	

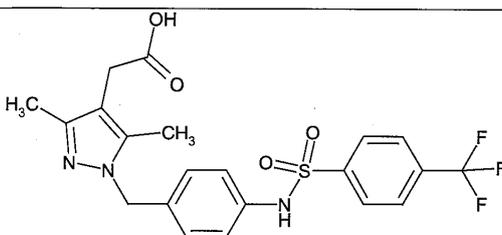
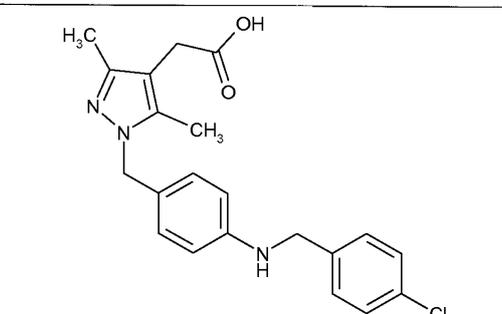
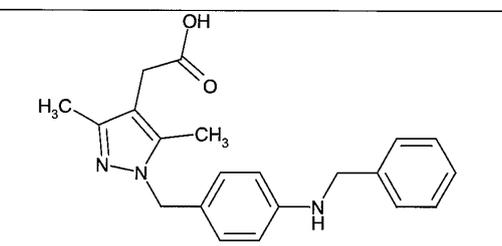
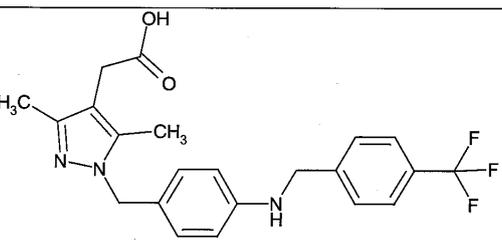
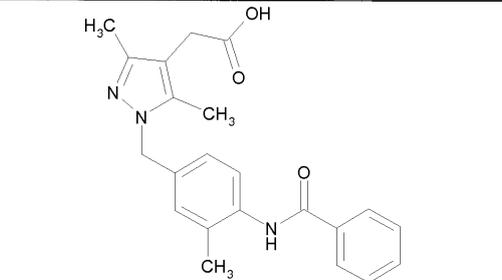
<p>2.46</p>	
<p>2.47</p>	
<p>2.48</p>	
<p>2.49</p>	
<p>2.50</p>	

2.51	
2.52	
2.53	
3.1	
3.3	

<p>3.4</p>	
<p>3.5</p>	
<p>3.6</p>	
<p>3.7</p>	
<p>3.8</p>	

3.9	
3.10	
3.11	
3.12	
3.13	

<p>3.14</p>	
<p>4.1</p>	
<p>5.1</p>	
<p>5.2</p>	
<p>5.3</p>	

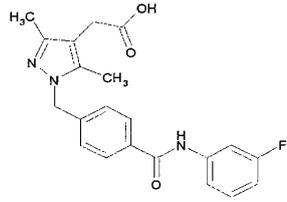
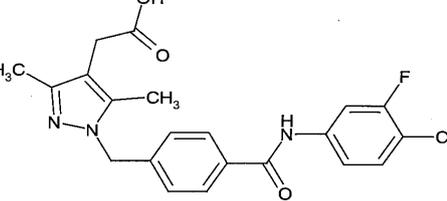
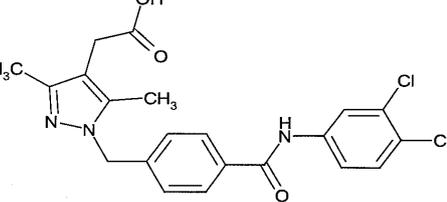
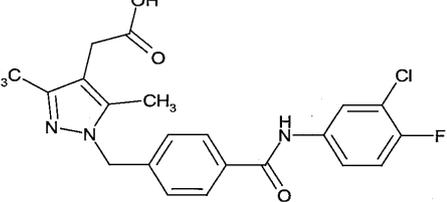
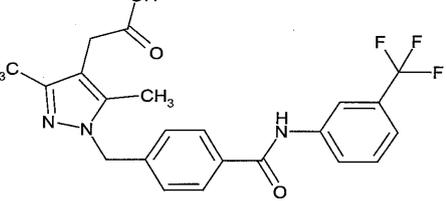
<p>5.4</p>	
<p>6.1</p>	
<p>6.2</p>	
<p>6.3</p>	
<p>7.1</p>	

<p>7.2</p>	
<p>7.3</p>	
<p>7.4</p>	
<p>7.5</p>	
<p>7.6</p>	

7.7	
7.8	
7.9	
7.10	
7.11	

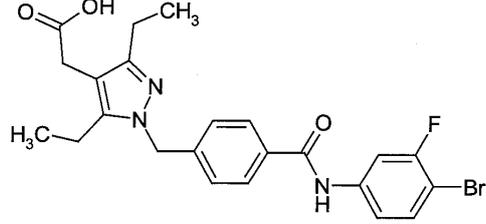
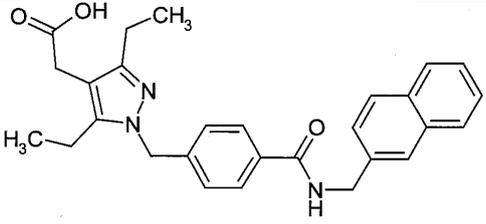
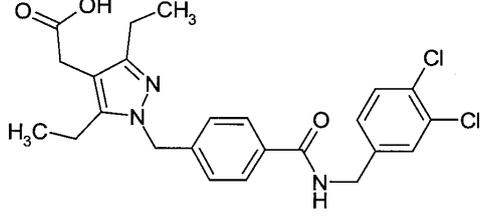
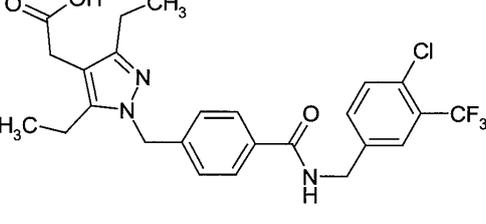
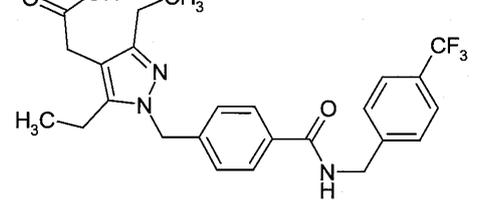
<p>7.12</p>	
<p>7.13</p>	
<p>7.14</p>	
<p>7.15</p>	
<p>7.16</p>	

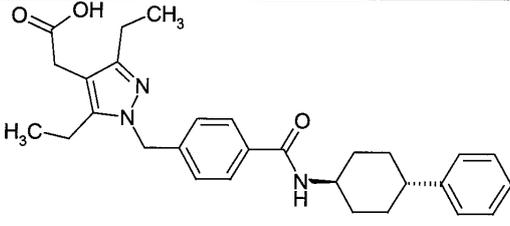
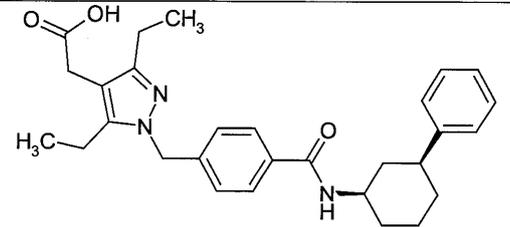
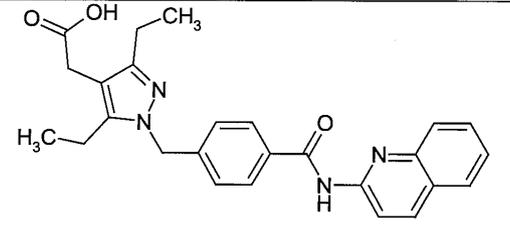
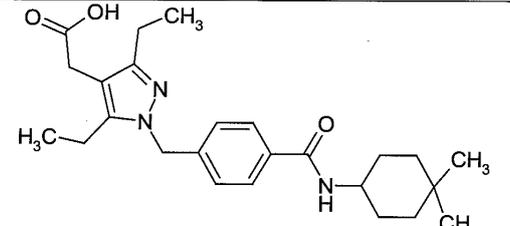
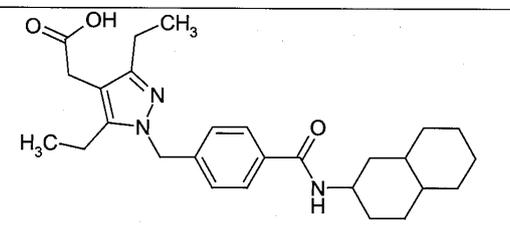
7.17	
7.18	
7.19	
7.20	
7.21	

<p>9.1</p>	
<p>9.2</p>	
<p>9.3</p>	
<p>9.4</p>	
<p>9.5</p>	

<p>9.6</p>	
<p>9.7</p>	
<p>9.8</p>	
<p>9.9</p>	
<p>9.10</p>	

9.11	
9.12	
9.13	
9.14	
9.15	

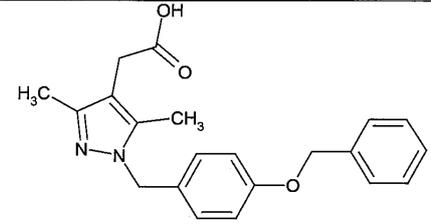
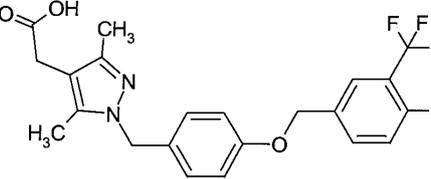
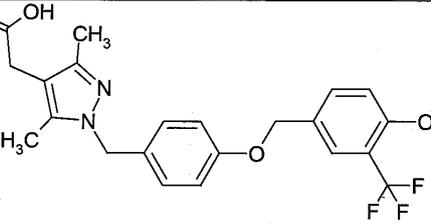
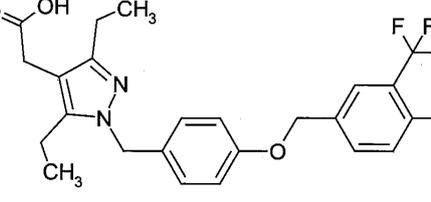
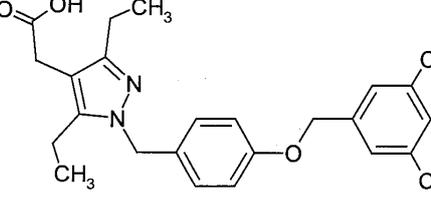
<p>9.16</p>	
<p>9.17</p>	
<p>9.18</p>	
<p>9.19</p>	
<p>9.20</p>	

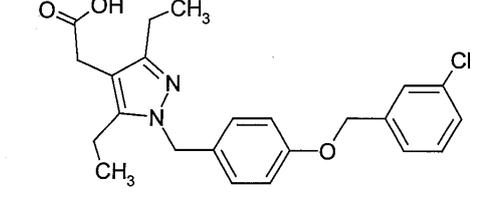
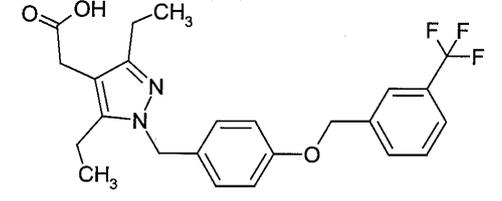
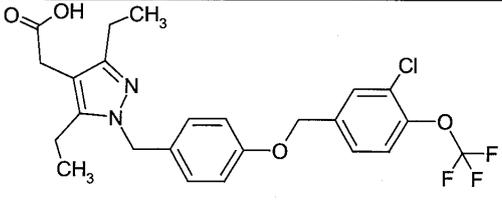
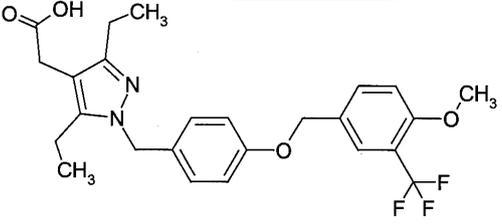
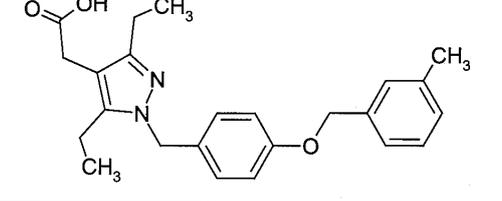
<p>9.21</p>	
<p>9.22</p>	
<p>9.23</p>	
<p>9.24</p>	
<p>9.25</p>	

<p>9.26</p>	
<p>9.27</p>	
<p>9.28</p>	
<p>10.1</p>	
<p>10.2</p>	

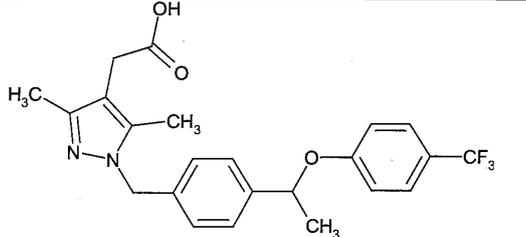
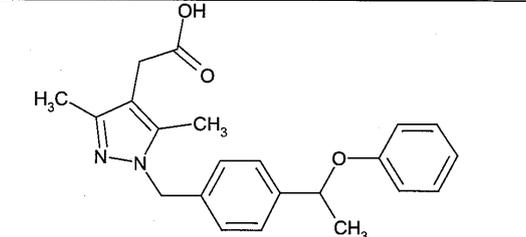
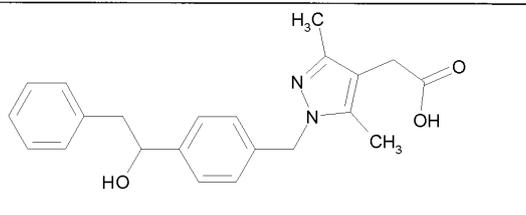
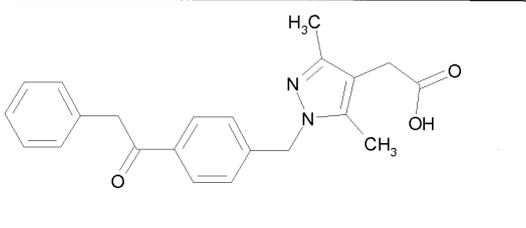
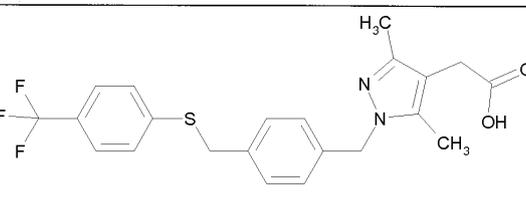
<p>10.3</p>	
<p>10.4</p>	
<p>10.5</p>	
<p>11.1</p>	
<p>12.1</p>	

<p>12.2</p>	
<p>12.3</p>	
<p>13.1</p>	
<p>13.2</p>	
<p>13.3</p>	

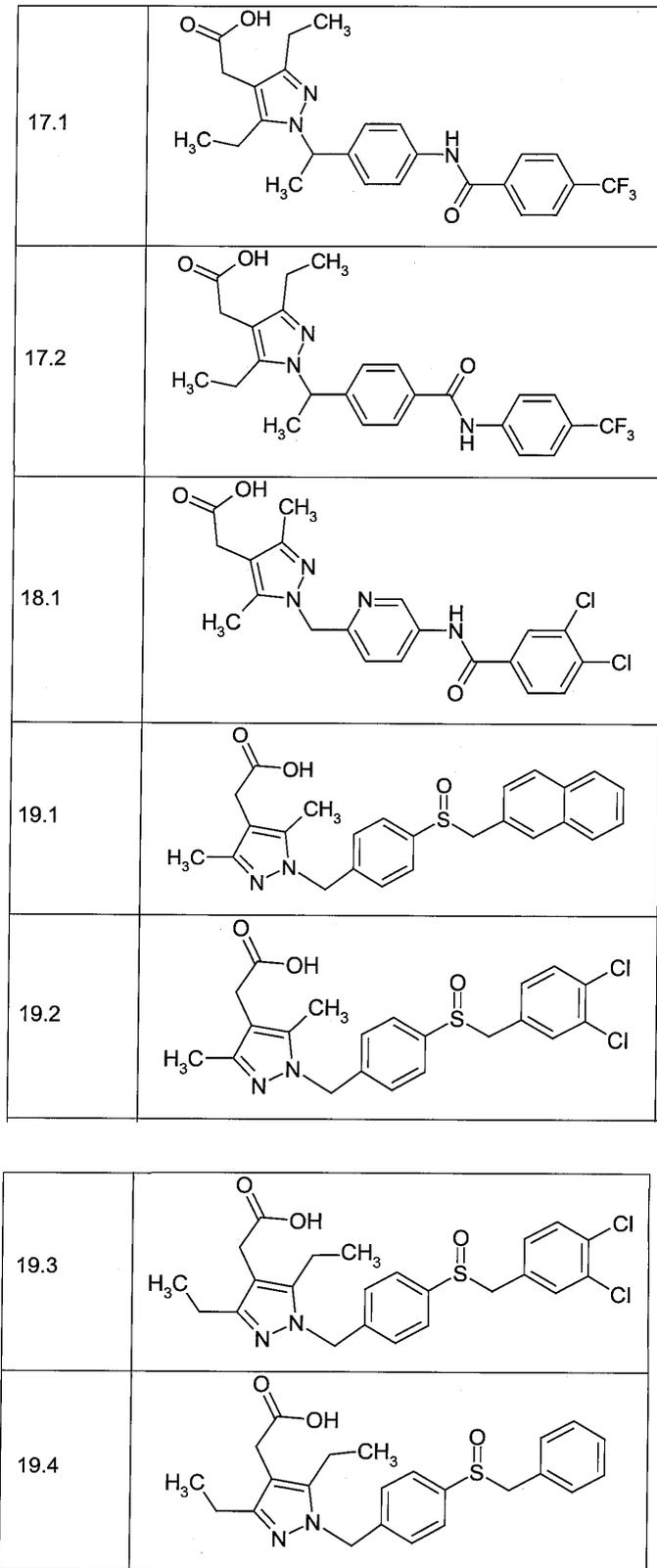
<p>13.4</p>	
<p>13.5</p>	
<p>13.6</p>	
<p>13.7</p>	
<p>13.8</p>	

13.9	
13.10	
13.11	
13.12	
13.13	

<p>14.1</p>	
<p>14.2</p>	
<p>14.3</p>	
<p>14.4</p>	

<p>14.5</p>	
<p>14.6</p>	
<p>15.1</p>	
<p>15.2</p>	
<p>16.1</p>	

16.2	
16.3	
16.4	
16.5	
16.6	



청구항 19

제18항에 있어서, 베타미메틱, 코르티코스테로이드 및 설포아미드 중에서 선택된 하나 이상의 활성 성분과 병용되는, 약제학적 제형.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

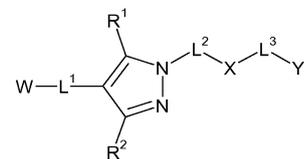
삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 CRTH2 길항 활성을 갖는 화학식 I의 피라졸 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 약제로서의 상기 화합물의 용도, 상기 화합물을 함유한 약제학적 제형 및 하나 이상의 활성 물질과 병용된 상기 화합물을 함유한 약제학적 제형에 관한 것이다.

[0002] [화학식 I]



[0003]

[0004] 상기 화학식 I에서, W, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, Y, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 본 명세서에 주어진 의미들 중 하나이다.

**배경 기술**

[0005] 프로스타글란딘 D2(PGD2: Prostaglandin D2)는 알레르기원으로서의 염증 세포를 자극하는 염증 자극시 아라키돈산의 대사 또는 조직 손상에 의해 생성된 에이코사노이드(eicosanoid)이다. PGD2는 일차적으로 비만 세포에 의해 방출되고, Th2 세포, 수지상 세포 및 대식 세포는 두 번째 공급원이다. PGD2는 알레르기원 시험 감염 시에 비만 세포에 의해 생성된 주요 아라키돈산 대사 물질이며(참조: Lewis et al., J. Immunol. 1982, 129:1627-1631), 천식 환자의 기도에서 높은 농도로 검출되고 있다(참조: Murray et al, N Engl J Med, 1986, 315:800-804; Liu et al., Am Rev Respir Dis, 1990, 142 126-132; Zehr et al., Chest, 1989, 95:1059-63; Wenzel et al., J Allergy Clin Immunol, 1991, 87:540-548). PGD2 생성은 또한 전신성 비만세포증(참조: Roberts N. Engl. J. Med. 1980, 303, 1400-1404; Butterfield et al., Int Arch Allergy Immunol, 2008,147:338-343), 알레르기성 비염(참조: Naclerio et al., Am Rev Respir Dis, 1983, 128:597-602; Brown et al., Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1987, 113:179-183; Lebel et al., J Allergy Clin Immunol, 1988, 82:869-877), 두드러기(참조: Heavy et al., J Allergy Clin Immunol, 1986, 78:458-461), 만성 비부비동염(참조: Yoshimura et al., Allergol Int, 2008, 57:429-436), 만성 폐쇄성 폐질환(참조: Csanky et al., Electrophoresis, 2009, 30:1228-1234)을 지닌 환자 및 아나필락시스(참조: Ono et al., Clin Exp Allergy,

2009, 39:72-80) 동안 환자에서 증가된다.

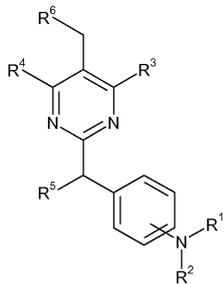
[0006] PGD2의 기도로의 주입은 기관지수축(참조: Hardy et al., 1984, N Engl J. Med 311:209-213; Sampson et al 1997, Thorax 52: 513-518) 및 호산구 축적(참조: Emery et al., 1989, J. Applied Physiol 67: 959-962)을 포함한 천식 반응의 특징을 유발할 수 있다. PGD2가 염증 반응을 촉발할 가능성은 알레르기원에 반응하여 상승된 호산구 폐 염증 및 Th2 사이토킨 생성을 초래하는 사람 PGD2 신타제의 마우스에서의 과발현에 의해 확인되었다(참조: Fujitani et al, 2002 J. Immunol. 168:443-449).

[0007] PGD2는 2개의 7-막관통 유형 G 단백질-커플링된 수용체, 즉 PGD2 수용체 DP1(참조: Boie et al., J Biol Chem, 1995, 270:18910-6) 및 최근에 확인된 CRTH2(Th2 세포 상에서 발현된 화학유인물질 수용체-동족체 분자) 수용체 (또한 DP2 수용체로서 언급됨)(참조: Nagata et al., J. Immunol., 1999, 162:1278-86)의 작용제이다.

[0008] CRTH2는 Th2 세포, 호산구, 호염기구 및 비만 세포에서 발현된다(참조: Nagata et al., FEBS Lett, 1999, 459: 195-199; Nagata et al., J Immunol, 1999, 162: 1278-1286; Cosmi et al., Eur J Immunol, 2000, 30:2972-2979; Boehme et al., Int Immunol, 2009, 21: 621-32). 13,14 디하이드로-15-케토-PGD2(DK-PGD2) 및 15R-메틸-PGD2와 같은 선택적인 CRTH2 작용제를 사용하여, CRTH2 활성화가 염증 세포의 유인 및 활성화를 유도하는 세포 과정을 개시함을 알게 되었다(참조: Spik et al., J. Immunol., 2005;174:3703-8; Shiraishi, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2005, 312:954-60; Monneret et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2003, 304:349-355). CRTH2 선택적 길항제를 사용하여, 천식, 알레르기성 비염, 아토피성 피부염 및 COPD와 같은 질환의 동물 모델에서 염증 반응 및 병리생리학적 변화가 감소될 수 있음을 알게 되었다(참조: Uller et al., Respir Res. 2007, 8:16; Lukacs et al., Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2008, 295:L767-79; Stearns, Bioorg. Med Chem Lett. 2009,19:4647-51; Nomiya, J Immunol, 2008, 180:5680-5688; Boehme et al., Int Immunol, 2009, 21:1-17; Boehme et al., Int Immunol, 2009, 21:81-93; Takeshita et al., Int Immunol, 2004, 16:947-59; Stebbins et al., J Pharmacol Exp Ther. 2009). 더욱이, 알레르기의 동물 모델에서, 마우스에서 CRTH2의 유전자 결손으로 염증 반응이 감소되었다(참조: Shiraishi et al., J Immunol. 2008;180:541-549; Oiwa, Clin Exp Allergy, 2008, 38:1357-66; Satoh et al., J Immunol, 2006,177:2621-9). 이와는 달리, 선택적인 DP1 작용제 BW245C는 Th2 림프구, 호염기구 또는 호산구의 이동 또는 활성화와 같은 염증 반응을 촉진시키지 않는다(참조: Yoshimura-Uchiyama et al., Clin Exp Allergy, 2004, 34:1283-90; Xue et al., Immunol, 2005, 175:6531-6; Gervais et al., J Allergy Clin Immunol, 2001, 108:982-8). 그러므로, CRTH2 수용체에서 PGD2의 효과를 길항하는 작용제는 호흡기 또는 위장 질병뿐만 아니라 관절의 염증성 질환 및 비인두, 눈 및 피부의 알레르기성 질환의 치료에 유용할 것이다.

[0009] 국제 공개공보 제2004/096777호는 CRTH2 길항 활성을 갖는 화학식 a의 피리미딘 유도체 및 이의 염을 교시하고 있으며, 상기 화합물은 CRTH2 활성화와 관련된 질환의 예방 및 치료에 사용될 수 있다.

[0010] [화학식 a]



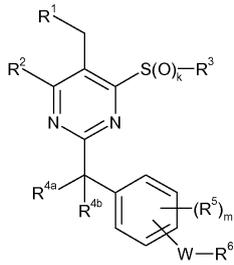
[0011]

[0012] 상기 화학식 a에서,

[0013] R<sup>6</sup>은 카복시, 카복스아미드, 니트릴 또는 테트라졸릴이다.

[0014] 국제 공개공보 제2009/042138호는 CRTH2 길항 활성을 갖는 화학식 b의 알킬티오 치환된 피리미딘 화합물을 청구하고 있다.

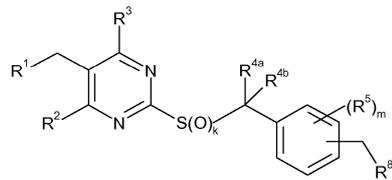
[0015] [화학식 b]



[0016]

[0017] 국제 공개공보 제2009/042139호는 CRTH2 길항 활성을 갖는 화학식 c의 2-S-벤질 피리미딘 화합물을 청구하고 있다.

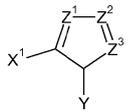
[0018] [화학식 c]



[0019]

[0020] 유럽 특허 제0 480 659호는 고요산혈증의 치료에 유용한 화학식 d의 화합물을 청구하고 있다.

[0021] [화학식 d]



[0022]

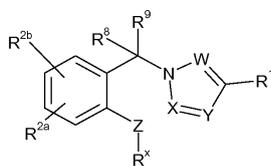
[0023] 상기 화학식 d에서,

[0024] Z<sup>2</sup>는 그 중에서도 특히 카복실-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-알킬-C= 일 수 있고,

[0025] Y는 치환된 벤질일 수 있다.

[0026] 국제 공개공보 제2005/040128호는 통증과 같은 상태 또는 염증성, 면역학적, 골, 신경변성 또는 신장 장애의 치료에 유용한 화학식 e의 화합물을 청구하고 있다.

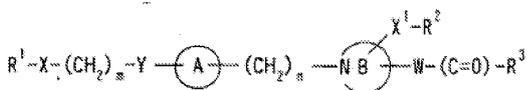
[0027] [화학식 e]



[0028]

[0029] 국제 공개공보 제01/38325호는 저혈당 및 저지질혈증 활성을 갖는 화학식 f의 화합물을 청구하고 있다.

[0030] [화학식 f]



[0031]

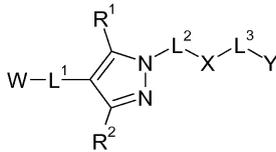
[0032] 상기 화학식 f에서,

[0033] A는 방향족 환이고,

- [0034] B는 추가로 치환될 수 있는 질소-함유 5원 헤테로 환이다.
- [0035] 본 발명의 목적은 CRTH2 길항 활성을 갖는 추가의 화합물을 제공하는 데 있다.
- [0036] 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 전세포 검정에서 증진된 화학 안정성, 증진된 약동학 특성(PK) 및/또는 증진된 활성을 갖는다.

**발명의 내용**

- [0037] 본 발명의 상세한 설명
- [0038] 본 발명은 화학식 I의 피라졸 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0039] 화학식 I



- [0040]
- [0041] 상기 화학식 I에서,
- [0042] W는 하이드록시카보닐, -C(O)-NH-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>a</sup>, 테트라졸-5-일, 1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온-3-일 및 1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온-5-일로부터 선택되며, 여기서, R<sup>a</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알킬, 사이클로프로필, 페닐 및 톨릴로부터 선택되며;
- [0043] L<sup>1</sup>은 메틸렌, 에틸렌, 에테닐렌 또는 아세틸렌이며, 여기서, 메틸렌 또는 에틸렌 중의 각각의 탄소 원자는 치환되지 않거나 또는 하이드록시, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알콕시 및 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬로부터 서로 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 라디칼을 가지며, 여기서,
- [0044] 메틸렌 또는 에틸렌의 동일 탄소 원자에 결합된 2개의 라디칼은 상기 탄소 원자와 함께 3 내지 8원 환(여기서, 상기 환은 환 구성원으로서 O, N 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 상기 환의 환 구성원은 임의로 하이드록시, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알콕시 및 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬에 의해 독립적으로 치환될 수 있다)을 형성할 수 있고/있거나,
- [0045] 메틸렌 또는 에틸렌의 동일 탄소 원자에 결합된 2개의 라디칼은 상기 탄소 원자와 함께 카보닐 그룹을 형성할 수 있으며;
- [0046] L<sup>2</sup>는 메틸렌 또는 에틸렌으로서, 여기서, 메틸렌 또는 에틸렌 중의 각각의 탄소 원자는 치환되지 않거나 또는 하이드록시, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알킬 및 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬로부터 서로 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 라디칼을 가지며, 여기서, 메틸렌 또는 에틸렌의 동일 탄소 원자에 결합된 2개의 라디칼은 상기 탄소 원자와 함께 카보닐 그룹을 형성할 수 있고,
- [0047] 메틸렌 또는 에틸렌의 동일 탄소 원자에 결합된 2개의 라디칼은 상기 탄소 원자와 함께 3 내지 8원 환(여기서, 상기 환은 환 구성원으로서 O, N 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 상기 환의 환 구성원은 임의로 하이드록시, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알콕시 및 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬에 의해 독립적으로 치환될 수 있다)을 형성할 수 있으며;
- [0048] X는 벤-1,4-일렌, 피리딘-2,5-일렌, 피리다진-3,6-일렌, 피리미딘-2,5-일렌 및 피라진-2,5-일렌으로부터 선택된 6원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 잔기이며, 여기서, 상기 잔기 X는 치환되지 않거나 또는 하이드록시, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알콕시 및 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬로부터 서로 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 라디칼을 가질 수 있고;

- [0049]  $L^3$ 은  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{CR}^b\text{R}^c-\text{CH}(\text{OH})-$ ,  $-\text{CR}^b\text{R}^c-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{CR}^b\text{R}^c-\text{O}-$ ,  $-\text{CR}^b\text{R}^c-\text{NR}^d-$ ,  $-\text{CR}^b\text{R}^c-\text{S}(\text{O})_m-$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^d-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^d-$ ,  $-\text{NR}^d-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^d-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^e-$ ,  $-\text{NR}^d-\text{S}(\text{O})_n-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p-$  및  $-\text{S}(\text{O})_q-\text{NR}^d-$ 로부터 선택되며, 여기서,  $m$ ,  $n$  및  $p$ 는 0, 1 또는 2이고,  $q$ 는 1 또는 2이며, 여기서,
- [0050]  $R^b$  및  $R^c$ 는 H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬,  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -사이클로알킬로부터 서로 독립적으로 선택되며, 여기서, 동일 탄소 원자에 결합된 2개의 라디칼  $R^b$  및  $R^c$ 는 상기 탄소 원자와 함께 3 내지 8원 환(여기서, 상기 환은 환 구성원으로서 O, N 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 상기 환의 환 구성원은 임의로 하이드록시, 할로젠,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -할로알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -할로알콕시 및  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -사이클로알킬에 의해 독립적으로 치환될 수 있다)을 형성할 수 있으며,
- [0051]  $R^d$  및  $R^e$ 는 서로 독립적으로 H 또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬이며;
- [0052] Y는 H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬,  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -사이클로알킬,  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -사이클로알킬- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬,  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -사이클로알킬- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -알케닐, 페닐, 페닐- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬, 페닐- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -알케닐, 나프틸, 나프틸- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬, 나프틸- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -알케닐, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬 및 헤테로사이클릴- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -알케닐로부터 선택되며, 여기서,
- [0053] 상기 라디칼 Y에서  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬 및  $\text{C}_2\text{-C}_6$ -알케닐 잔기는 치환되지 않거나 또는 하이드록시, 할로젠, 시아노, 니트로,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -할로알콕시,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬아미노, 디- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬아미노 및  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬설포닐로부터 선택된 하나 이상의 치환체를 가지며,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬 잔기의 동일 탄소 원자에 결합된 상기 치환체들 중 2개는 상기 탄소 원자와 함께 환 구성원으로서 O, N 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유할 수 있는 3 내지 8원 환을 형성할 수 있으며,
- [0054] 상기 라디칼 Y에서  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -사이클로알킬, 페닐, 나프틸 또는 헤테로사이클릴 잔기는 치환되지 않거나 또는 하이드록시, 할로젠, 시아노, 니트로,  $\text{SF}_5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬, 하이드록시- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬,  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -사이클로알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -할로알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -할로알콕시,  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -사이클로알콕시,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬아미노, 디- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬아미노,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬설포닐, 페닐, 페녹시, 5 또는 6원 헤테로사이클릴 및 5 또는 6원 헤테로사이클릴옥시로부터 선택된 하나 이상의 치환체를 가지며, 여기서,  $R^f$  및  $R^g$ 는 서로 독립적으로 H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -할로알킬,  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -사이클로알킬,  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -사이클로알케닐 및 헤테로사이클릴로부터 선택되거나,  $R^f$  및  $R^g$ 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 환 구성원으로서 O, N 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 포함할 수 있는 사이클릭 아민을 형성하고/하거나,
- [0055] 상기 라디칼 Y에서  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 잔기의 동일 탄소 원자에 결합된 2개의 라디칼은 상기 탄소 원자와 함께 카보닐 그룹을 형성할 수 있고/있거나,
- [0056] 상기 라디칼 Y에서  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -사이클로알킬, 페닐, 나프틸 또는 헤테로사이클릴 잔기는 융합된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 잔기(여기서, 상기 융합된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 잔기는 치환되지 않거나 또는 하이드록시, 할로젠, 시아노, 니트로,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬,  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -사이클로알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -할로알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -할로알콕시,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬아미노, 디- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬아미노,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬설포닐, 페닐 및 5 또는 6원 헤테아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환체를 갖는다)를 가질 수 있고/있거나,
- [0057] 상기 융합된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 잔기의 동일 탄소 원자에 결합된 2개의 라디칼은 상기 탄소 원자와 함께 카보닐 그룹을 형성할 수 있고;
- [0058]  $R^1$  및  $R^2$ 는 H, 할로젠,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ -알케닐,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ -알키닐,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬티오,  $-\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -사이클로알킬,  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -사이클로알킬- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬,  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -사이클로알킬- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -알케닐,  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -사이클로알케닐,  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -사이클로알케닐- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬,  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -사이클로알케닐- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -알케닐, 페닐, 페닐- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬, 페닐- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -알케닐, 나프틸,

나프틸-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 나프틸-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬 및 헤테로사이클릴-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐로부터 서로 독립적으로 선택되며, 여기서,

- [0059] 상기 라디칼 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>에서 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐 및 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알키닐 잔기는 치환되지 않거나 또는 하이드록시, 할로젠, 시아노, 니트로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬아미노, 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬아미노 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬설포닐로부터 선택된 하나 이상의 치환체를 갖고/갖거나,
- [0060] 상기 라디칼 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>에서 상기 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐 및 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알키닐 잔기의 동일 탄소 원자에 결합된 2개의 라디칼은 상기 탄소 원자와 함께 카보닐 그룹을 형성할 수 있고,
- [0061] 상기 라디칼 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>에서 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬, 사이클로알케닐, 페닐, 나프틸 및 헤테로사이클릴 잔기는 치환되지 않거나 또는 하이드록시, 할로젠, 시아노, 니트로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬아미노, 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬설포닐, 페닐 및 5 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환체를 갖고/갖거나,
- [0062] 상기 라디칼 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>의 상기 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알케닐 및 헤테로사이클릴 잔기의 동일 탄소 원자에 결합된 2개의 라디칼은 상기 탄소 원자와 함께 카보닐 그룹을 형성할 수 있고,
- [0063] R<sup>f</sup> 및 R<sup>g</sup>는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알케닐 및 헤테로사이클릴로부터 서로 독립적으로 선택되며,
- [0064] R<sup>f</sup> 및 R<sup>g</sup>는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 환 구성원으로서 O, N 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 포함할 수 있는 사이클릭 아민을 형성한다.
- [0065] 놀랍게도, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 상당한 CRTH2 길항 활성을 가짐을 알게 되었다. 또한, 상기 화합물은 일반적으로 전세포 검정에서 증진된 화학 안정성, 증진된 약동학 특성(PK) 및/또는 증진된 활성을 가짐을 알게 되었다.
- [0066] 그러므로, 본 발명에 따른 화학식 I의 피라졸 화합물은 CRTH2-활성과 관련된 질환의 치료에 적합하다.
- [0067] 따라서, 본 발명은 추가로 본 발명에 따른 화학식 I의 피라졸 화합물의 약제로서의 용도에 관한 것이다.
- [0068] 또한, 본 발명은 CRTH2-활성과 관련된 질환 치료를 위한 약제의 제조에서의 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 염증성, 감염성 및 면역조절 장애, 호흡기 또는 위장 질환 또는 질병, 관절의 염증성 질환 및 비인두, 눈 및 피부의 알레르기성 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조에서의 화학식 I의 피라졸 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0069] 더욱이, 본 발명은 CRTH2-활성과 관련된 질환 치료를 위한 약제로서의 용도를 위한 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 염증성, 감염성 및 면역조절 장애, 호흡기 또는 위장 질환 또는 질병, 관절의 염증성 질환 및 비인두, 눈 및 피부의 알레르기성 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 약제로서의 용도를 위한 화학식 I의 피라졸 화합물에 관한 것이다.
- [0070] 또한, 본 발명은 임의의 본 발명에 따른 하나 이상의 화학식 I의 피라졸 화합물을 단독 활성 물질로서 또는 베타미메틱, 항콜린제, 코르티코스테로이드, PDE4 억제제, LTD4 길항제, EGFR 억제제, CCR3 길항제, CCR5 길항제, CCR9 길항제, 5-LO 억제제, 히스타민-수용체 길항제, SYK 억제제 및 설폰아미드 중에서 선택된 하나 이상의 활성 성분과의 병용하여 함유한 약제학적 제형에 관한 것이다.
- [0071] 본 발명의 화합물의 전세포 호산구 형태 변화 검정에서의 활성은 예를 들면 하기 참조 문헌에 따라 측정될 수 있다: (i) 문헌[참조: Mathiesen JM, Ulven T, Martini L, Gerlach LO, Heinemann A, Kostenis E. Identification of indol derivatives exclusively interfering with a G protein-independent signalling pathway of the prostaglandin D2 receptor CRTH2. Mol Pharmacol. 2005 Aug;68(2):393-402]; (ii) 문헌[참조: Schuligoi R, Schmidt R, Geisslinger G, Kollrosier M, Peskar BA, Heinemann A. PGD2 metabolism in plasma: kinetics and relationship with bioactivity on DP1 and CRTH2 receptors. Biochem Pharmacol.

2007 Jun 30;74(1):107-17]; (iii) 문헌[참조: Royer JF, Schratl P, Carrillo JJ, Jupp R, Barker J, Weyman-Jones C, Beri R, Sargent C, Schmidt JA, Lang-Loidolt D, Heinemann A. A novel antagonist of prostaglandin D2 blocks the locomotion of eosinophils and basophils. Eur J Clin Invest. 2008 Sep;38(9):663-71].

[0072] 본 발명의 화합물의 화학 안정성은 예를 들면 하기 조건 하에서 측정될 수 있다: (i) 0.1 N HCl 중에서 60°C에서 3일간 항온처리(산성 조건 하에서의 가수분해 안정성); (ii) pH 4.0의 완충 용액 중에서 60°C에서 3일간 항온처리(약 산성 조건 하에서의 가수분해 안정성); (iii) pH 7.4의 완충 용액 중에서 60°C에서 3일간 항온처리(생리학적 pH에서의 가수분해 안정성); (iv) 0.3% 과산화수소 중에서 20°C에서 3일간 항온처리(산화제에 대한 안정성); (v) 물 중에서 UV-방사선 하의 24시간 항온처리( $\lambda = 300 - 800 \text{ nm}$ ,  $P = 250 \text{ W/m}^2$ )(빛에 대한 안정성). 분해 키네틱은 예를 들면 HPLC 분석에 의해 측정될 수 있다.

[0073] 본 발명의 화합물의 약동학 특성(PK)은 예비-임상 동물 중, 예를 들면 마우스, 래트, 개, 기니아 피그, 미니 피그, 개잡이 원숭이(cynomolgus monkey), 붉은 털 원숭이(rhesus monkey)에서 측정될 수 있다. 화합물의 약동학 특성은 예를 들면 하기 변수들에 의해 기술될 수 있다: 평균 체류 시간, 반감기, 분포 용적, AUC(곡선 아래 면적), 소거율(clearance), 경구 투여 후의 생체이용률.

[0074] **사용된 용어 및 정의**

[0075] 본원에서 특별히 정의되지 않은 용어는 기술 내용 및 맥락 면에서 당업자에 의해 주어진 의미를 갖는다. 그러나, 본원 명세서에서 사용될 때, 달리 명시되지 않는 한, 하기 용어는 지시된 의미를 가지며, 하기 규약에 따른다.

[0076] 하기 정의된 그룹, 라디칼 또는 잔기에서, 탄소 원자의 수는 종종 그룹 앞에 명시된다. 예를 들면, "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬 그룹 또는 라디칼을 의미한다.

[0077] 일반적으로, 둘 이상의 하위 그룹을 포함하는 그룹에서, 마지막에 지칭된 그룹은 라디칼 부착 지점이다.

[0078] 달리 명시되지 않는 한, 모든 구조식 및 그룹에서 통상의 용어의 정의가 사용되고 통상의 안정한 원자가가 추정되고 형성된다.

[0079] 일반적으로, 화합물명 또는 화합물 구조에서 특정 입체화학 또는 이성체 형태가 특정하게 지시되지 않는 한, 화학 구조 또는 화합물의 모든 토오토머 형태 및 이성체 형태 및 혼합물(각각의 기하 이성체 또는 광학 이성체 또는 이성체들의 라세미 또는 비라세미 혼합물이든지 상관없이)이 포함된다.

[0080] 본원에서 사용된 용어 "치환된"은 지정된 원자, 잔기 또는 라디칼 상의 임의의 하나 이상의 수소가 지시된 라디칼 그룹으로부터 선택된 것으로 대체되는 것을 의미하며, 단, 지정된 원자의 통상의 원자가를 초과하지 않으며 치환으로 안정한 화합물이 형성된다.

[0081] 본원에 기술된 화합물은 약제학적으로 허용되는 염으로서 존재할 수 있다. 본 발명은 산부가염을 포함한 염 형태의 화합물을 포함한다. 적합한 염에는 유기산 및 무기산 둘다로 형성된 염들이 포함된다. 이러한 산부가염은 일반적으로 약제학적으로 허용될 것이다. 그러나, 비약제학적으로 허용되는 염의 염은 당해 화합물의 제조 및 정제에서 유용할 수 있다. 염기 부가염이 또한 형성될 수 있고 약제학적으로 허용될 수 있다. 염의 제조 및 선택에 관한 더욱 상세한 논의에 대해서는 문헌[참조: Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use(Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCH, Zurich, Switzerland, 2002)]을 참조한다.

[0082] 본원에서 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 본원에 정의된 바와 같이 물 또는 오일-가용성 또는 분산성이고 약제학적으로 허용되는 본원에 기술된 화합물의 염 또는 쓰비터이온 형태를 나타낸다. 상기 염은 적절한 분리 염기 형태의 화합물을 적합한 산과 반응시킴으로써 화합물의 최종 분리 및 정제 동안 또는 별도로 제조될 수 있다. 대표적인 산부가염에는 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, L-아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트(베실레이트), 비설페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르 설포네이트, 시트레이트, 디글루쿠네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 젠티세이트, 글루타레이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 헵투레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트(이세티오네이트), 락테이트, 말레에이트, 말로네이트, DL-만델레이트, 메시틸렌 설포네이트, 메탄 설포네이트, 나프틸렌 설포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 옥살레이

트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼셀페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스포네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피로글루타메이트, 석시네이트, 설포네이트, 타르트레이트, L-타르트레이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 포스페이트, 글루타메이트, 비카보네이트, 파라-톨루엔설포네이트(p-토실레이트) 및 운데카노에이트가 포함된다. 또한, 본원에 기술된 화합물에서 염기성 그룹은 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 설페이트; 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 및 벤질 및 페네틸 브로마이드로 4 급화될 수 있다. 치료학적으로 허용되는 부가염을 형성하는데 사용될 수 있는 산의 예에는 염산, 브롬산, 황산 및 인산과 같은 무기산, 및 옥살산, 말레산, 석신산 및 시트르산과 같은 유기산이 포함된다. 염은 또한 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 이온으로 화합물을 배위시킴으로써 형성될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본원에 기술된 화합물의 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염 및 칼슘염 등을 포함한다.

[0083] 염기 부가염은 카복시 그룹을 적합한 염기, 예를 들면 금속 양이온의 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염 또는 암모니아 또는 유기 1급, 2급 또는 3급 아민과 반응시킴으로써 화합물의 최종 분리 및 정제 동안에 제조될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염의 양이온에는 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄뿐만 아니라 비독성의 4급 아민 양이온, 예를 들면 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 디사이클로헥실아민, 프로카인, 디벤질아민, N,N-디벤질페네틸아민, 1-에펜아민 및 N,N'-디벤질에틸렌디아민이 포함된다. 염기 부가염의 형성에 유용한 다른 대표적인 유기 아민에는 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리딘 및 피페라진이 포함된다.

[0084] 본 발명의 화합물이 원료 화학 물질로서 투여될 수 있다고 할지라도, 약제학적 제형으로서 제공되는 것이 또한 가능하다. 따라서, 본원에 기술된 하나 이상의 특정 화합물 또는 이의 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 전구약물, 아미드 또는 용매화물을 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 및 임의의 하나 이상의 다른 치료 성분과 함께 포함하는 약제학적 제형이 본원에 제공된다. 담체(들)는 제형의 다른 성분과의 혼화성 면에서 "허용"되어야 하며 이의 수용자에게 해를 주어서는 안된다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 의존한다. 임의의 널리 공지된 기술, 담체 및 부형제는 당업계에서 적합하고 이해되는 바에 따라 사용될 수 있다(참조: Remington's Pharmaceutical Sciences). 본원에 기술된 약제학적 조성물은 당업계에 공지된 임의의 방식, 예를 들면 통상의 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 연마(levigating), 유화, 캡슐화, 포획 또는 압축 처리에 의해 제조될 수 있다.

[0085] 본원에 사용된 용어 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오드로부터 선택된 할로겐 치환체를 의미한다.

[0086] 본원에 사용된 용어 " $C_1-C_6$ -알킬"( $C_1-C_6$ -알콕시,  $C_1-C_6$ -알킬아미노, 디- $C_1-C_6$ -알킬아미노,  $C_1-C_6$ -알킬티오 등의 알킬 잔기 포함)은 알킬 쇠의 임의의 위치에서 나머지 화합물에 부착된 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 분지 및 비분지된 알킬 잔기를 의미한다. 따라서, 용어 " $C_1-C_4$ -알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 분지 또는 비분지된 알킬 잔기를 의미한다. 일반적으로 " $C_1-C_4$ -알킬"이 바람직하다. " $C_1-C_6$ -알킬"의 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 이소-펜틸, 네오-펜틸 또는 헥실이 포함된다. 달리 명시되지 않는 한, 프로필, 부틸, 펜틸 및 헥실의 정의에는 당해 그룹의 모든 가능한 이성체 형태가 포함된다. 따라서, 예를 들면 프로필에는 n-프로필 및 이소-프로필이 포함되며, 부틸에는 이소-부틸, 2급-부틸 및 3급-부틸 등이 포함된다.

[0087] 본원에서 사용된 용어 " $C_1-C_6$ -할로알킬"( $C_1-C_6$ -할로알콕시,  $C_1-C_6$ -할로알킬아미노, 디- $C_1-C_6$ -할로알킬아미노,  $C_1-C_6$ -할로알킬티오 등의 알킬 잔기 포함)은, 하나 이상의 수소 원자가 불소, 염소 또는 브롬, 바람직하게는 불소 및 염소, 특히 바람직하게는 불소 중에서 선택된 할로겐 원자에 의해 대체된, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 분지 및 비분지된 알킬 잔기를 의미한다. 따라서, 용어 " $C_1-C_4$ -할로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 상술된 것과 유사하게 대체된 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 분지 및 비분지된 알킬 잔기를 의미한다. 일반적으로,  $C_1-C_4$ -할로알킬이 바람직하다. 바람직한 예에는  $CH_2F$ ,  $CHF_2$  및  $CF_3$ 이 포함된다.

[0088] 본원에서 사용된 용어 " $C_2-C_6$ -알케닐" (다른 라디칼의 알케닐 잔기 포함)은, 알케닐 쇠의 임의의 위치에서 나머지 화합물에 부착된 2 내지 6개의 탄소 원자를 가지며 하나 이상의 이중 결합을 갖는 분지 및 비분지된 알케닐 그룹을 의미한다. 따라서, 용어 " $C_2-C_4$ -알케닐"은 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 분지 및 비분지된 알케닐 잔기

를 의미한다. 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알케닐 잔기가 바람직하다. 이의 예에는 에테닐 또는 비닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐 또는 헥세닐이 포함된다. 달리 명시되지 않는 한, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐 및 헥세닐의 정의에는 대상 잔기의 모든 가능한 이성체 형태가 포함된다. 따라서, 예를 들면 프로페닐에는 1-프로페닐 및 2-프로페닐이 포함되며, 부테닐에는 1-, 2- 및 3-부테닐, 1-메틸-1-프로페닐, 1-메틸-2-프로페닐 등이 포함된다.

[0089] 본원에서 사용된 용어 " $C_2-C_6$ -알킬닐"(다른 라디칼의 알킬닐 잔기 포함)은 알킬닐 쇠의 임의의 위치에서 나머지 화합물에 부착된 2 내지 6개의 탄소 원자를 가지며 하나 이상의 삼중 결합을 갖는 분지 및 비분지된 알킬닐 그룹을 의미한다. 따라서, 용어 " $C_2-C_4$ -알킬닐"은 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 분지 및 비분지된 알킬닐 잔기를 의미한다. 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬닐 잔기가 바람직하다. 이의 예에는 에틸닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐 또는 헥시닐이 포함된다. 달리 명시되지 않는 한, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐 및 헥시닐의 정의에는 각각의 잔기들의 모든 가능한 이성체 형태가 포함된다. 따라서, 예를 들면 프로피닐에는 1-프로피닐 및 2-프로피닐이 포함되며, 부티닐에는 1-, 2- 및 3-부티닐, 1-메틸-1-프로피닐, 1-메틸-2-프로피닐 등이 포함된다.

[0090] 본원에서 사용된 용어 " $C_3-C_8$ -사이클로알킬"(다른 라디칼의 사이클로알킬 잔기 포함)은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 의미한다. 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 사이클릭 알킬 그룹, 예를 들면 사이클로프로필, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실이 바람직하다.

[0091] 본원에서 사용된 용어 " $C_3-C_8$ -사이클로알케닐"(다른 라디칼의 사이클로알케닐 잔기 포함)은 3 내지 8개의 탄소 원자를 가지며 하나 이상, 바람직하게는 1 또는 2개의 비공액화(non-conjugated) 이중 결합을 함유하는 카보사이클릭 라디칼을 의미한다. 이의 예에는 사이클로펜테닐, 사이클로펜타디에닐, 사이클로헥세닐 및 사이클로헥사디에닐이 포함된다.

[0092] 본원에서 사용된 용어 "헤테로사이클릴"(다른 라디칼의 헤테로사이클릴 잔기 포함)은 환 구성원으로서 O, N 및 S로부터 선택된, 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유한 5 내지 7원 헤테로사이클릭 라디칼 및 5 내지 10원 바이사이클릭 헤테로사이클릭 라디칼을 의미한다. 헤테로사이클릴은 탄소 원자에 의해 또는 존재하는 경우 질소 원자에 의해 분자에 연결될 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "헤테로사이클릴"은 포화 또는 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴뿐만 아니라 헤트아릴을 포함한다.

[0093] 본원에서 사용된 용어 "포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴"(다른 라디칼의 헤테로사이클릴 잔기 포함)은 어떠한 방향족 시스템도 형성되지 않도록 다수의 이중 결합을 함유한 상술된 바와 같은 5 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릭 라디칼뿐만 아니라 어떠한 방향족 시스템도 사이클의 적어도 하나에서 형성되지 않도록 다수의 이중 결합을 함유한 상술된 바와 같은 5 내지 10원 바이사이클릭 헤테로사이클릭 라디칼을 의미한다.

[0094] 모노사이클릭 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴의 예에는 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 티아졸리딘, 디옥솔란, 피페리딘, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로티오피란, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 옥사제판 등이 포함된다.

[0095] 바이사이클릭 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴의 예에는 디하이드로피롤리진, 피롤리진, 테트라하이드로퀴놀린, 테트라하이드로이소퀴놀린, 테트라하이드로이미다조피리딘, 테트라하이드로피라졸로피리딘, 벤조피란, 벤조디아제핀 등이 포함된다.

[0096] 본원에서 사용된 용어 "헤트아릴"(다른 라디칼의 헤테로사이클릴 잔기 포함)은 방향족 시스템이 형성되도록 다수의 이중 결합을 함유한 상술된 바와 같은 5 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릭 라디칼뿐만 아니라 방향족 시스템이 두 개의 사이클에서 형성되도록 다수의 이중 결합을 함유한 상술된 바와 같은 5 내지 10원 바이사이클릭 헤테로사이클릭 라디칼을 의미한다.

[0097] 모노사이클릭 방향족 헤테로사이클릴의 예에는 푸란, 티아졸, 피롤, 티오펜, 피라졸, 이미다졸, 티아디아졸, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 테트라졸, 옥사졸, 옥사디아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진 등이 포함된다.

[0098] 바이사이클릭 방향족 헤테로사이클릴의 예에는 피롤리진, 인돌, 인돌리진, 이소인돌, 인다졸, 푸린, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 벤즈이미다졸, 벤조푸란, 벤조티아졸, 벤조이소티아졸, 피리도피리미딘, 프테리딘, 피리미도피리미딘, 이미다조피리딘, 피라졸로피리딘 등이 포함된다.

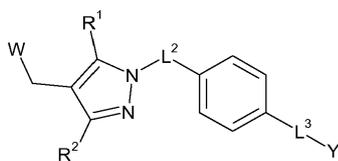
- [0099] 본원에서 사용된 용어 "융합된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 잔기"는 상기 정의된 바와 같이 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알케닐, 벤젠 및 헤테로사이클릴 잔기를 의미하며, 상기 잔기는 이들이 결합된 사이클릭 잔기와 하나 이상의 결합을 공유한다. 예시로서, 벤젠에 융합된 벤젠은 나프탈렌이다. 융합된 사이클릭 잔기가 융합된 사이클릭 잔기와 하나의 결합을 공유하는 융합된 사이클릭 잔기가 바람직하다. 융합된 잔기가 벤젠인 것이 추가로 바람직하다.
- [0100] 본원에서 사용된 용어 "결합되어 있는 탄소 원자와 함께 2개의 라디칼에 의해 형성된 3 내지 8원 환(여기서, 상기 환은 환 구성원으로서 0, N 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유할 수 있다)"은 상기 정의된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알케닐 및 헤테로사이클릴 잔기를 의미한다.
- [0101] 본원에서 사용된 용어 "결합되어 있는 질소 원자와 함께 2개의 라디칼에 의해 형성된 사이클릭 아민(여기서, 상기 환은 환 구성원으로서 0, N 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 포함할 수 있다)"은 3 내지 8, 바람직하게는 5 또는 6의 환 구성원을 갖는 사이클릭 아민을 의미한다. 이렇게 형성된 아민의 예는 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 피롤, 이미다졸 등이다.
- [0102] 본원에서 사용된 용어 "헤테로사이클릴-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬", "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬", "페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬" 및 "나프틸-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬"은 수소 원자 중 임의의 하나가 상기 정의된 사이클릭 잔기에 의해 대체된, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 알킬 잔기를 의미한다. 이러한 용어에서, 알킬 잔기는 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬). 더욱 바람직하게는, 알킬 잔기는 메틸 또는 에틸이며, 가장 바람직하게는 메틸이다. 페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬의 바람직한 예는 벤질 또는 페네틸이다.
- [0103] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클릴-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐", "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐", "페닐-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐" 및 "나프틸-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐"은 수소 원자 중 임의의 하나가 상기 정의된 사이클릭 잔기에 의해 대체된, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 알케닐 잔기를 의미한다. 이러한 용어에서, 알케닐 잔기는 바람직하게는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-알케닐). 더욱 바람직하게는, 알케닐 잔기는 에테닐이다. 페닐-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐의 바람직한 예는 페네테닐이다.
- [0104] 후술되는 각각의 라디칼 및 잔기 W, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, X, L<sup>3</sup>, Y, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>에 대해 주어진 구체적이고 바람직한 정의는 그 자체뿐만 아니라 조합하여서도 유효하다. 이해되는 바와 같이, 각각의 라디칼 및 잔기 W, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, X, L<sup>3</sup>, Y, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 하나 이상이 하기에서 바람직한 것으로서 지시된 의미들 중의 하나의 의미를 갖고, 나머지 라디칼 및 잔기가 상기에서 특정된 바와 같은 화학식 I의 화합물이 바람직하다. 각각의 라디칼 및 잔기 W, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, X, L<sup>3</sup>, Y, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 모두가 하기에서 바람직한 것으로 지시된 의미들 중의 하나의 의미를 갖는 화학식 I의 화합물이 가장 바람직하다.
- [0105] W가 하이드록시카보닐 및 -C(O)-NH-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>a</sup>인, 본 발명에 따른 화학식 I의 피라졸 화합물이 바람직하다. 라디칼 W에서, 라디칼 R<sup>a</sup>는 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-할로알킬, 사이클로프로필, 페닐 및 톨릴로부터 선택된다. 더욱 구체적으로, 라디칼 R<sup>a</sup>는 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 사이클로프로필, 페닐 및 톨릴로부터 선택된다.
- [0106] W가 하이드록시카보닐인 화학식 I의 화합물이 본 발명에 따라 더욱 바람직하다.
- [0107] 또한, L<sup>1</sup>이 치환되지 않거나 또는 상기 정의된 바와 같은 1 또는 2개의 라디칼을 갖는 메틸렌인, 본 발명에 따른 화학식 I의 피라졸 화합물이 바람직하다.
- [0108] 존재하는 경우, 잔기 L<sup>1</sup>에 있는 라디칼은 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬 및 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-사이클로알킬로부터 선택되거나, 또는 L<sup>1</sup>의 동일 탄소 원자에 결합된 상기 라디칼 중 2개가 상기 탄소 원자와 함께 3 내지 6원 환을 형성한다. 더욱 바람직하게는, 존재하는 경우 상기 라디칼은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬로부터 선택된다.

- [0109]  $L^1$ 이 치환되지 않고, 특히  $L^1$ 이 치환되지 않은 메틸렌인 화학식 I의 피라졸 화합물이 더욱 바람직하다.
- [0110]  $L^2$ 가 치환되지 않거나 또는 상기 정의된 바와 같은 1 또는 2개의 라디칼을 갖는 메틸렌인, 본 발명에 따른 화학식 I의 피라졸 화합물이 또한 바람직하다.
- [0111] 존재하는 경우, 잔기  $L^2$ 에 있는 라디칼은 바람직하게는  $C_1-C_4$ -알킬 및  $C_3-C_6$ -사이클로알킬로부터 선택되거나, 또는  $L^2$ 의 동일 탄소 원자에 결합된 상기 라디칼들 중 2개가 상기 탄소 원자와 함께 3 내지 6원 환을 형성한다. 더욱 바람직하게는, 존재하는 경우 상기 라디칼은  $C_1-C_4$ -알킬로부터 선택된다.
- [0112]  $L^2$ 가 치환되지 않고, 특히  $L^2$ 가 치환되지 않은 메틸렌인, 본 발명에 따른 화학식 I의 피라졸 화합물이 더욱 바람직하다.
- [0113] X가 치환되지 않거나 또는 상기 정의된 바와 같은 1, 2 또는 3개의 라디칼을 갖는 펜-1,4-일렌 또는 피리딘-2,5-일렌인, 본 발명에 따른 화학식 I의 피라졸 화합물이 또한 바람직하다.
- [0114] 존재하는 경우, 잔기 X에 있는 라디칼은 바람직하게는 할로젠,  $C_1-C_6$ -알킬,  $C_1-C_6$ -할로알킬 및  $C_3-C_6$ -사이클로알킬로부터 선택된다. X에 있는 더욱 바람직한 라디칼은  $C_1-C_4$ -알킬,  $C_1-C_2$ -할로알킬 또는  $C_3-C_6$ -사이클로알킬이다.
- [0115] X가 치환되지 않거나 또는 상기 정의된 바와 같은 1, 2 또는 3개의 라디칼을 갖는 펜-1,4-일렌인, 본 발명에 따른 화학식 I의 피라졸 화합물이 더욱 바람직하다. 특히 X는 치환되지 않은 펜-1,4-일렌이다.
- [0116]  $L^3$ 이  $-CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-$ ,  $-CR^bR^c-O-$ ,  $-CR^bR^c-S(O)_m-$ ,  $-CH(OH)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-NR^d-$ ,  $-O-$ ,  $-NR^d-$ ,  $-NR^d-C(O)-$ ,  $-NR^dC(O)O-$ ,  $-NR^d-C(O)-NR^e-$ ,  $-NR^d-S(O)_n-$ ,  $-S(O)_p-$  및  $-S(O)_q-NR^d-$ 로부터 선택되고, m, n, p, q,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  및  $R^e$ 가 상기 정의된 바와 같은, 본 발명에 따른 화학식 I의 피라졸 화합물이 또한 바람직하다.
- [0117]  $L^3$ 이  $-CR^bR^c-O-$ ,  $-C(O)-NR^d-$ ,  $-O-$ ,  $-NR^d-C(O)-$ ,  $-NR^dC(O)O-$ ,  $-NR^dC(O)-NR^e-$ ,  $-NR^d-S(O)_n-$  및  $-S(O)_q-NR^d-$ 로부터 선택되고, n, q 및  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  및  $R^e$ 가 상기 정의된 바와 같은, 화학식 I의 피라졸 화합물이 더욱 바람직하다.
- [0118]  $L^3$ 이  $-C(O)-NR^d-$ ,  $-NR^d-C(O)-$ ,  $-NR^dC(O)O-$  또는  $-S(O)_2-NR^d-$ 이고,  $R^d$ 가 상기 정의된 바와 같은, 본 발명에 따른 화학식 I의 피라졸 화합물이 특히 바람직하다.
- [0119] 상기에서 언급된 잔기  $L^3$ 에서, 라디칼  $R^b$  및  $R^c$ 는 바람직하게는 H 또는  $C_1-C_6$ -알킬이다. 더욱 바람직하게는,  $R^b$  및  $R^c$ 는 H 또는  $C_1-C_4$ -알킬이다. 특히  $R^b$  및  $R^c$ 는 H이다.
- [0120] 상기에서 언급된 잔기  $L^3$ 에서, 라디칼  $R^d$  및  $R^e$ 는 바람직하게는 H 또는  $C_1-C_6$ -알킬이다. 더욱 바람직하게는  $R^d$  및  $R^e$ 는 H 또는  $C_1-C_4$ -알킬이다. 특히  $R^d$  및  $R^e$ 는 H이다.
- [0121] 본 발명의 하나의 특정 양태는  $L^3$ 이  $-C(O)-NR^d-$ 이고,  $R^d$ 가 상기 정의된 바와 같은, 본 발명에 따른 화학식 I의 피라졸 화합물에 관한 것이다.
- [0122] 본 발명의 또 다른 특정 양태는  $L^3$ 이  $-NR^d-C(O)-$ 이고,  $R^d$ 가 상기 정의된 바와 같은, 본 발명에 따른 화학식 I의 피라졸 화합물에 관한 것이다.
- [0123] 본 발명의 또 다른 특정 양태는  $L^3$ 이  $-NR^dC(O)O-$ 이고,  $R^d$ 가 상기 정의된 바와 같은, 본 발명에 따른 화학식 I의 피라졸 화합물에 관한 것이다.
- [0124] 본 발명의 또 다른 특정 양태는  $L^3$ 이  $-S(O)_2-NR^d-$ 이고,  $R^d$ 가 상기 정의된 바와 같은, 본 발명에 따른 화학식 I의

피라졸 화합물에 관한 것이다.

- [0125] Y가 페닐, 페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 페닐-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐, 나프틸, 나프틸-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 나프틸-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐로부터 선택되고,
- [0126] 상기 라디칼 Y에서 상기 페닐 또는 나프틸 잔기가 치환되지 않거나 또는 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 치환체를 갖고/갖거나,
- [0127] 상기 라디칼 Y에서 상기 페닐 또는 나프틸 잔기가 융합된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 잔기(상기 융합된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 잔기는 치환되지 않거나 하이드록시, 할로젠, 시아노, 니트로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬아미노, 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬설포닐, 페닐 및 5 또는 6원 헤테라틸로부터 선택된 하나 이상의 치환체를 갖는다)를 가질 수 있고/있거나,
- [0128] 상기 융합된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 잔기의 동일 탄소 원자에 결합된 2개의 라디칼이 상기 탄소 원자와 함께 카보닐 그룹을 형성할 수 있는, 본 발명에 따른 화학식 I의 피라졸 화합물이 또한 바람직하다.
- [0129] Y가 페닐, 벤질, 페네틸, 페네테닐, 나프틸, 나프틸메틸, 나프틸에틸, 나프틸에테닐로부터 선택되고,
- [0130] 상기 라디칼 Y에서 상기 페닐 및 나프틸 잔기가 치환되지 않거나 또는 상기 정의된 것들로부터 선택된 하나 이상의 치환체를 갖는, 본 발명 따른 화학식 I의 피라졸 화합물이 더욱 바람직하다.
- [0131] Y가 페닐 및 나프틸로부터 선택되고, 상기 라디칼 Y에서 상기 페닐 및 나프틸 잔기가 치환되지 않거나 또는 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 치환체를 갖는, 본 발명에 따른 화학식 I의 피라졸 화합물이 특히 바람직하다.
- [0132] 존재하는 경우, 잔기 Y에 있는 라디칼은 바람직하게는 하이드록시, 할로젠, 시아노, 니트로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬아미노, 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬설포닐, 페닐 및 5 또는 6원 헤테로사이클릴로부터 선택된다.
- [0133] 존재하는 경우, 잔기 Y에 있는 더욱 바람직한 라디칼은 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-사이클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-할로알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬아미노 및 디-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬아미노로부터 선택된다.
- [0134] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 서로 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬, 페닐 및 나프틸로부터 선택된, 본 발명에 따른 화학식 I의 피라졸 화합물이 또한 바람직하다.
- [0135] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 서로 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-사이클로알킬 및 페닐로부터 선택된, 본 발명에 따른 화학식 I의 피라졸 화합물이 더욱 바람직하다.
- [0136] 라디칼 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 하나 이상이 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬인, 본 발명에 따른 화학식 I의 피라졸 화합물이 특히 바람직하다. 더욱 특히 라디칼 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 하나 이상은 메틸이다.
- [0137] 본 발명의 하나의 특정 양태는 L<sup>1</sup>이 메틸렌이고, X가 1,4-페닐렌이고, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, W, Y, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 상기된 의미들 중 하나의 의미를 갖는 화학식 I의 피라졸 화합물(화학식 I.A의 피라졸 화합물)에 관한 것이다.

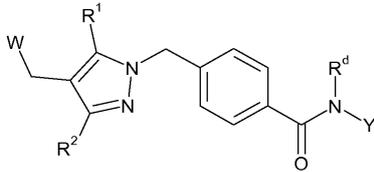
[0138] [화학식 I.A]



- [0139]
- [0140] 본 발명의 하나의 특정 양태는 L<sup>1</sup> 및 L<sup>2</sup>가 치환되지 않은 메틸렌이고, X가 1,4-페닐렌이고, L<sup>3</sup>이 -C(O)-NR<sup>d</sup>-(여

기서, R<sup>d</sup>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬이다)이고, W, Y, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 상기된 의미들 중 하나의 의미를 갖는 화학식 I의 피라졸 화합물(화학식 I.A1의 피라졸 화합물)에 관한 것이다.

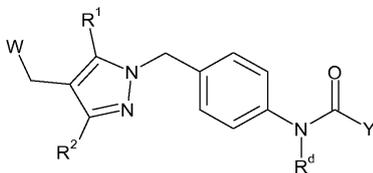
[0141] [화학식 I.A1]



[0142]

[0143] 본 발명의 또 다른 특정 양태는 L<sup>1</sup> 및 L<sup>2</sup>가 치환되지 않은 메틸렌이고, X가 1,4-페닐렌이고, L<sup>3</sup>이 -NR<sup>d</sup>-C(O)- (여기서, R<sup>d</sup>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬이다)이고, W, Y, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 상기된 의미들 중 하나의 의미를 갖는 화학식 I의 피라졸 화합물(화학식 I.A2의 피라졸 화합물)에 관한 것이다.

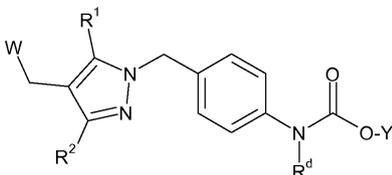
[0144] [화학식 I.A2]



[0145]

[0146] 본 발명의 또 다른 특정 양태는 L<sup>1</sup> 및 L<sup>2</sup>가 치환되지 않은 메틸렌이고, X가 1,4-페닐렌이고, L<sup>3</sup>이 -NR<sup>d</sup>-C(O)O- (여기서, R<sup>d</sup>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬이다)이고, W, Y, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 상기된 의미들 중 하나의 의미를 갖는 화학식 I의 피라졸 화합물(화학식 I.A3의 피라졸 화합물)에 관한 것이다.

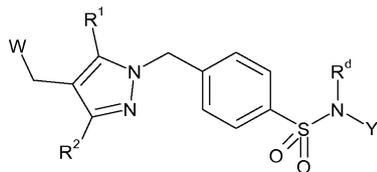
[0147] [화학식 I.A3]



[0148]

[0149] 본 발명의 또 다른 특정 양태는 L<sup>1</sup> 및 L<sup>2</sup>가 치환되지 않은 메틸렌이고, X가 1,4-페닐렌이고, L<sup>3</sup>이 -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>d</sup>- (여기서, R<sup>d</sup>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬이다)이고, W, Y, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 상기된 의미들 중 하나의 의미를 갖는 화학식 I의 피라졸 화합물(화학식 I.A4의 피라졸 화합물)에 관한 것이다.

[0150] [화학식 I.A4]



[0151]

[0152] Y가 페닐 및 나프틸로부터 선택되고, 상기 라디칼 Y에서 상기 페닐 및 나프틸 잔기가 치환되지 않거나 또는 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 치환체를 갖는, 화학식 I.A1, I.A2, I.A3 또는 I.A4의 피라졸 화합물이 바람직하다.

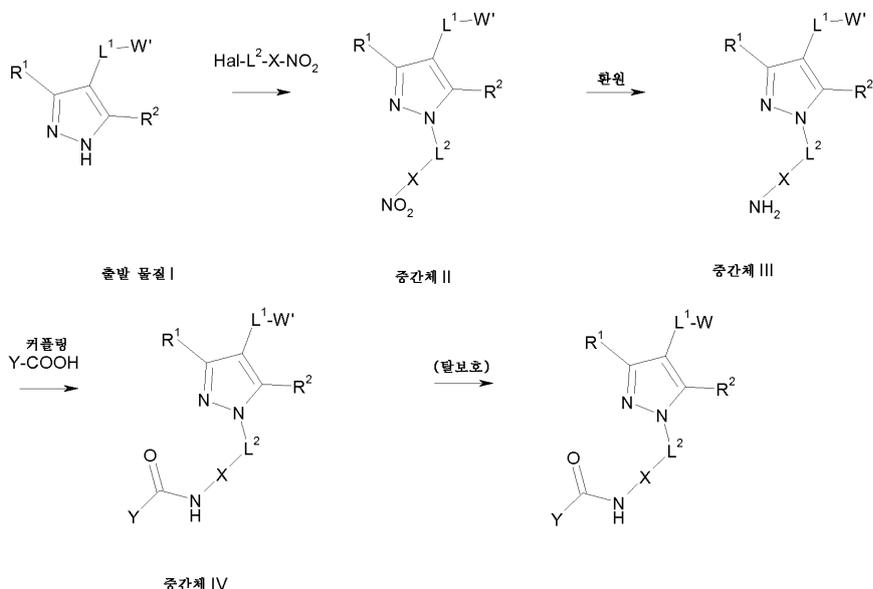
- [0153] W가 하이드록시카보닐인 화학식 I.A1, I.A2, I.A3 또는 I.A4의 피라졸 화합물이 또한 바람직하다.
- [0154] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 서로 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-사이클로알킬 및 페닐로부터 선택되는, 화학식 I.A1, I.A2, I.A3 또는 I.A4의 피라졸 화합물이 또한 바람직하다.
- [0155] 라디칼 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 하나 이상이 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬인, 화학식 I.A1, I.A2, I.A3 또는 I.A4의 피라졸 화합물이 또한 바람직하다.
- [0156] Y가 페닐 및 나프틸로부터 선택되고, 상기 라디칼 Y에서 상기 페닐 및 나프틸 잔기가 치환되지 않거나 또는 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 치환체를 갖고, W가 하이드록시카보닐이고, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 서로 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-사이클로알킬 및 페닐로부터 선택되고, 라디칼 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 하나 이상이 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬인, 화학식 I.A1, I.A2, I.A3 또는 I.A4의 피라졸 화합물이 특히 바람직하다.
- [0157] 본 발명의 추가의 양태는 화학식 I의 화합물이 개별 광학 이성체, 개별 거울상이성체 또는 라세미체의 혼합물 형태, 바람직하게는 거울상이성체적으로 순수한 화합물 형태로 존재하는, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0158] 본 발명의 추가의 양태는 화학식 I의 화합물이 약리학적으로 허용되는 산과의 산부가염 형태뿐만 아니라 임의로 용매화물 및/또는 수화물의 형태로 존재하는, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0159] **제조**

[0160] 본 발명에 따른 화합물은 당업자에게 공지되고 유기 합성 분야의 문헌에 기술된 합성방법을 사용하여 수득될 수 있다. 바람직하게는, 상기 화합물은 이후 더욱 상세하게 설명된 제조방법, 특히 실험 부문에 기술된 제조방법과 유사하게 수득된다.

[0161] L<sup>3</sup>이 -NR<sup>d</sup>-C(O)-인 본 발명의 화합물은 반응식 1에 따라 제조될 수 있다.

[0162] 반응식 1



[0163]

[0164] 반응식 1에 있어서, 본 발명의 화합물은 치환체 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 그룹 L<sup>1</sup>-W'(여기서, W'는 W의 적절하게 보호된 유도체이다)로 치환된 (1H-피라졸-4-일) 유도체를 출발 물질로서 사용하여 제조될 수 있다. 일부 경우에서, 이러한 화합물은 시판 업자로부터 입수할 수 있거나 또는 문헌에 개시된 절차, 예를 들면 국제 공개공보 제2007/141267호에 개시된 절차에 따라 제조될 수 있다. 적합한 보호 그룹은 문헌[참조: T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> edition, 1999]으로부터 선택될 수 있다. 하이드록시카보닐인 W의 바람직한

보호 그룹은 메틸, 에틸, 3급-부틸이다. 중간체 II는 출발 물질 I을 염기의 존재하에 니트로-치환된 할로게나이드, 예를 들면 4-니트로벤질 할로게나이드, 더욱 구체적으로 4-니트로벤질 브로마이드로 알킬화시킴으로써 수득될 수 있다. 적합한 염기는 무기 염기, 예를 들면 탄산염, 특히 탄산칼륨이다. 이러한 반응은 바람직하게는 유기 용매, 예를 들면 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 아세트니트릴, 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄 또는 이들 용매들의 혼합물에서 수행된다. 이러한 반응은 일반적으로 1 내지 48시간 내에 수행된다. 바람직한 반응 온도는 0°C 내지 반응 혼합물의 비점이다. R<sup>1</sup>이 R<sup>2</sup>와 상이한 경우, 알킬화 반응으로 레지오이성체(regioisomer)의 혼합물을 수득할 수 있다. 개별 이성체들은 당업자에게 공지된 방법, 예를 들면 적합한 용매 또는 용매 혼합물을 사용하는 실리카겔 상의 크로마토그래피 또는 적합한 용매 구배를 사용하는 분취용 역상 크로마토그래피 또는 적합한 용매 또는 용매 혼합물로부터의 연화(trituration) 또는 결정화에 의해 분리시킬 수 있다.

[0165] 아민 중간체 III은 탄소 상의 팔라듐과 같은 촉매의 존재하에 니트로 그룹의 환원, 예를 들면 수소화 분해 반응에 의해 중간체 II로부터 제조될 수 있다. 이러한 반응은 바람직하게는 불활성 유기 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세트산, 에틸 아세테이트 또는 용매 혼합물 중에서 수행된다. 이러한 반응은 일반적으로 1 내지 48시간 내에 수행된다. 바람직한 반응 온도는 0 내지 50°C이다. 바람직한 반응 압력은 대기압 내지 100 bar이다. 중간체 II에서 니트로 그룹의 환원은 또한 문헌[참조: J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 4<sup>th</sup> edition, 1992, p. 1216-1217]에 기술된 대안적인 방법에 따라 수행될 수 있다.

[0166] 아마이드 중간체 IV는 아민 중간체 III으로부터 커플링제, 예를 들면 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU) 및 염기, 예를 들면 디이소프로필에틸아민의 존재하에 카복실산 Y-COOH와 커플링시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 반응은 바람직하게는 불활성 유기 용매, 예를 들면 디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄 또는 용매 혼합물 중에서 수행된다. 이러한 반응은 일반적으로 1 내지 48시간 내에 수행된다. 바람직한 반응 온도는 0°C 내지 30°C이다. 카복실산의 중간체 III의 아미노 그룹으로의 커플링은 또한 문헌[참조: J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 4<sup>th</sup> edition, 1992, p. 419-421]에 기술된 대안적인 방법에 따라 수행될 수 있다. 대안적으로, 카복실산 Y-COOH 및 커플링제 대신에, 상응하는 아실 클로라이드 Y-CO-Cl 또는 무수물 Y-CO-O-CO-Y를 사용할 수 있다.

[0167] 아마이드 링커 대신에 카바메이트 링커를 갖는 화학식 I의 화합물은 염기, 예를 들면 디이소프로필에틸아민의 존재하에 중간체 III으로부터 클로로포르메이트 Y-O-CO-Cl과의 반응에 의해 제조될 수 있다. 이러한 반응은 바람직하게는 불활성 유기 용매, 예를 들면 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄 또는 용매 혼합물 중에서 수행된다. 이러한 반응은 일반적으로 1 내지 48시간 내에 수행된다. 바람직한 반응 온도는 0°C 내지 30°C이다.

[0168] 아마이드 링커 대신에 우레아 링커를 갖는 화학식 I의 화합물은 중간체 III으로부터 이소시아네이트 Y-N=C=O와의 반응에 의해 제조될 수 있다. 이러한 반응은 바람직하게는 불활성 유기 용매, 예를 들면 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄 또는 용매 혼합물 중에서 수행된다. 이러한 반응은 일반적으로 1 내지 48시간 내에 수행된다. 바람직한 반응 온도는 0°C 내지 30°C이다.

[0169] 아마이드 링커 대신에 설포아미드 링커를 갖는 화학식 I의 화합물은 염기, 예를 들면 디이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민의 존재하에 중간체 III으로부터 설포닐 클로라이드 Y-SO<sub>2</sub>Cl과의 반응에 의해 제조될 수 있다. 이러한 반응은 바람직하게는 불활성 유기 용매, 예를 들면 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 디메틸포름아미드 또는 용매 혼합물 중에서 수행된다. 이러한 반응은 일반적으로 1 내지 48시간 내에 수행된다. 바람직한 반응 온도는 0°C 내지 30°C이다.

[0170] 아마이드 링커 대신에 아미노메틸렌 링커를 갖는 화학식 I의 화합물은 환원제, 예를 들면 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 또는 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재하에 중간체 III으로부터 알데히드 Y-CHO와의 반응에 의해 제조될 수 있다. 이러한 반응은 바람직하게는 불활성 유기 용매, 예를 들면 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 디메틸포름아미드 또는 용매 혼합물 중에서 수행된다. 이러한 반응은 일반적으로 1 내지 48시간 내에 수행된다. 바람직한 반응 온도는 0°C 내지 30°C이다. 환원성 아미노화는 또한 문헌[참조: J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 4<sup>th</sup> edition, 1992, p. 898-900]에 기술된 대안적인 방법에 따라 수행될 수 있다.

[0171] 화학식 I의 화합물은 중간체 IV로부터 보호 그룹의 제거에 의해 수득될 수 있다. 하이드록시카보닐 그룹이 CH<sub>3</sub> 또는 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>에 의해 보호되는 경우, 이러한 전환은 무기 염기, 예를 들면 NaOH 또는 LiOH의 존재하에 수성 조건 하

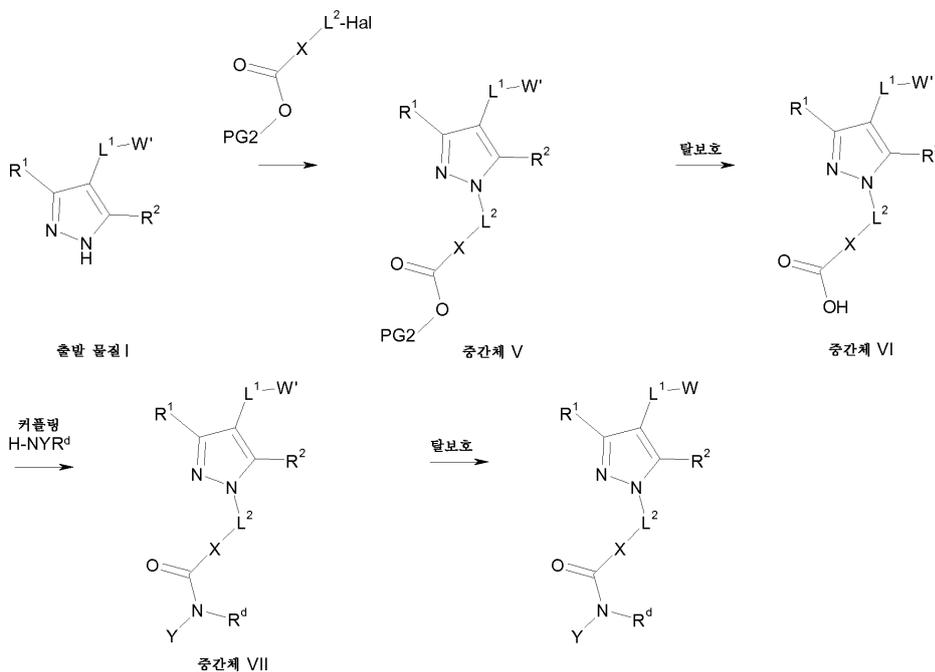
에 수행될 수 있다. 이러한 반응은 바람직하게는 물 또는 CH<sub>3</sub>OH, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, 테트라하이드로푸란 또는 디옥산과 물의 혼합물 중에서 수행된다. 이러한 반응은 일반적으로 1 내지 48시간 내에 수행된다. 바람직한 반응 온도는 0°C 내지 반응 혼합물의 비점이다. 보호 그룹의 절단(cleavage)은 문헌[참조: J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley, 4<sup>th</sup> edition, 1992, p. 378-383 또는 T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 3<sup>rd</sup> edition, 1999]에 기술된 대안적인 방법들에 따라 또한 수행될 수 있다.

[0172] (1H-피라졸-4-일)-아세트산 유도체 잔기를 갖는 화학식 I의 화합물은 상응하는 (1H-피라졸-4-일)-아세트산 유도체로부터 출발하여 반응식 1에 기술된 방식에 따라 제조될 수 있다.

[0173] (1H-피라졸-4-일)-프로피온산 유도체 잔기를 갖는 화학식 I의 화합물은 상응하는 (1H-피라졸-4-일)-프로피온산 유도체로부터 출발하여 반응식 1에 기술된 방식에 따라 제조될 수 있다.

[0174] L<sup>3</sup>이 -C(O)NR<sup>d</sup>-인 본 발명의 화학식 I의 화합물은 반응식 2에 따라 제조될 수 있다.

[0175] 반응식 2



[0176]

[0177] L<sup>3</sup>이 -C(O)NR<sup>d</sup>-인 본 발명의 화학식 I의 화합물은 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 잔기 -L<sup>1</sup>-W' (여기서, W'는 W의 보호 형태이다)로 치환된 1H-피라졸-4-일 유도체를 출발 물질로서 사용하여 제조될 수 있다.

[0178] 중간체 V는 염기의 존재하에 출발 물질 I을 적합한 할로게나이드, 예를 들면 4-브로모메틸-벤조산 알킬 에스테르로 알킬화시킴으로써 수득될 수 있다. 적합한 염기는 무기 염기, 예를 들면 탄산염, 특히 탄산칼륨이다. 이러한 반응은 바람직하게는 유기 용매, 예를 들면 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 아세트니트릴, 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄 또는 이들 용매들의 혼합물 중에서 수행된다. 이러한 반응은 일반적으로 1 내지 48시간 내에 수행된다. 바람직한 반응 온도는 0°C 내지 반응 혼합물의 비점이다. R<sup>1</sup>이 R<sup>2</sup>와 상이한 경우, 알킬화 반응으로 레지오이성체들의 혼합물을 수득할 수 있다. 개별 이성체들은 당업자에게 공지된 방법, 예를 들면 적합한 용매 또는 용매 혼합물을 사용하는 실리카겔 상의 크로마토그래피 또는 적합한 용매 구배를 사용하는 분취용 역상 크로마토그래피 또는 적합한 용매 또는 용매 혼합물로부터의 연화 또는 결정화에 의해 분리시킬 수 있다.

[0179] 반응식 2에서 W' 및 PG2에 사용되는 보호 그룹은 문헌[참조: T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 3<sup>rd</sup> edition, 1999]에 따라 "직교성(orthogonal)"이어야 하는데, 이는 하나의 보호 그룹이 다른 보호 그룹이 반응하지 않은 채로 남아 있는 조건 하에서 제거될 수 있음을 의미한다(반대도 성립).

[0180] 중간체 VI는 중간체 V로부터 보호 그룹 PG2의 선택적인 제거에 의해 제조될 수 있다. PG2가 Me 또는 Et인

경우, 이러한 전환은 무기 염기, 예를 들면 NaOH 또는 LiOH의 존재 하의 수성 조건 하에서 수행될 수 있다. 이러한 반응은 바람직하게는 물 또는 MeOH, EtOH, 테트라하이드로푸란 또는 디옥산과 물의 혼합물 중에서 수행된다. 이러한 반응은 일반적으로 1 내지 48시간 내에 수행된다. 바람직한 반응 온도는 0°C 내지 반응 혼합물의 비점이다. PG2가 3급-부틸인 경우, 이러한 탈보호는 산성 조건, 예를 들면 트리플루오로아세트산을 사용하여 수행될 수 있다. 이러한 반응은 순수한 트리플루오로아세트산 또는 불활성 용매, 예를 들면 디클로로메탄 중에서 수행될 수 있다. 이러한 반응은 일반적으로 1 내지 48시간 내에 수행된다. 바람직한 반응 온도는 0°C 내지 30°C이다. 보호 그룹 PG2의 절단은 또한 문헌[참조: J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley, 4<sup>th</sup> edition, 1992, p. 378-383 또는 T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 3<sup>rd</sup> edition, 1999]에 기술된 대안적인 방법에 따라 수행될 수 있다.

[0181] 아마이드 중간체 VII은, 카복실산 중간체 VI로부터 커플링제, 예를 들면 TBTU 및 염기, 예를 들면 디이소프로필에틸아민의 존재하에 아민 H-NYR<sup>d</sup>와 커플링시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 반응은 바람직하게는 불활성 유기 용매, 예를 들면 디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄 또는 용매 혼합물 중에서 수행된다. 이러한 반응은 일반적으로 1 내지 48시간 내에 수행된다. 바람직한 반응 온도는 0°C 내지 30°C이다. 아민과 카복실산과의 커플링은 또한 문헌[참조: J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley, 4<sup>th</sup> edition, 1992, p. 419-421]에 기술된 대안적인 방법에 따라 수행될 수 있다.

[0182] 본 발명의 화합물은 중간체 VII로부터 보호 그룹 W의 제거에 의해 수득될 수 있다. 보호 그룹 W의 절단은 또한 문헌[참조: J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley, 4<sup>th</sup> edition, 1992, p. 378-383 또는 T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 3<sup>rd</sup> edition, 1999]에 기술된 대안적인 방법에 따라 수행될 수 있다.

[0183] **증상**

[0184] 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 CRTH2-수용체의 활성과 관련된 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조에 특히 유용하다.

[0185] 본 발명의 하나의 양태는 광범위한 염증성, 감염성 및 면역조절 장애, 호흡기 또는 위장 질환 또는 질병, 관절의 염증성 질환 및 비인두, 눈 및 피부의 알레르기성 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조에 관한 것이다. 이러한 장애, 질환 및 질병에는 천식 및 알레르기성 질환, 호산구성 질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 병원성 미생물에 의한 감염(정의에 따라 바이러스 포함)뿐만 아니라 자가면역병, 예를 들면 류마티스성 관절염 및 죽상동맥경화증이 포함된다.

[0186] 염증성 또는 알레르기성 질환 및 상태의 예방 및/또는 치료를 위한 약제를 제조하는 것이 바람직한데, 이들 질환 및 상태에는 알레르기성 또는 비알레르기성 비염 또는 부비동염, 만성 부비동염 또는 비염, 비 폴립증, 만성 비부비동염, 급성 비부비동염, 천식, 소아 천식, 알레르기성 기관지염, 폐포염, 농부병, 과반응성 기도, 알레르기성 결막염, 감염, 예를 들면 박테리아 또는 바이러스 또는 연충 또는 진균 또는 원생동물 또는 다른 병원체에 의한 기관지염 또는 폐렴, 기관지확장증, 성인호흡곤란후후군, 기관지 및 폐 부종, 다양한 기원, 예를 들면 유독 가스, 증기의 흡인, 흡입에 의한 기관지염 또는 폐렴 또는 간질성 폐렴, 심부전, X선, 방사선, 화학요법에 의한 기관지염 또는 폐렴 또는 간질성 폐렴, 아교질증, 예를 들면 홍반성 낭창, 전신피부경화증, 폐섬유증, 특발성 폐섬유증(IPF: idiopathic pulmonary lung fibrosis)과 관련된 기관지염 또는 폐렴 또는 간질성 폐렴, 석면증, 규폐증, 보예크 또는 사르코이드, 육아종증, 낭성섬유증 또는 점액점착증, 또는 α1-항트립신 결핍을 포함하는 다양한 기원의 간질성 폐 질환 또는 간질성 폐렴, 호산구 봉소염[예, 웰스 증후군(Well's syndrome)], 호산구 폐렴[예, 로플러 증후군(Loeffler's syndrome), 만성 호산구 폐렴], 호산구성 근막염[예, 숄만 증후군(shulman's syndrome)], 지연된 감각과민, 비알레르기성 천식; 운동유발 기관지수축; 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 급성 기관지염, 만성 기관지염, 기침, 폐기종; 전신 아나필락시스 또는 감각과민 반응, 약물 알레르기(예, 페니실린, 세팔로스포린에 대한 약물 알레르기), 오염된 트립토판의 섭취로 인한 호산구증가 근육통증후군, 곤충쏘임 알레르기; 자가면역질환, 예를 들면 류마티스 관절염, 건선 관절염, 다발경화증, 전신 홍반루프스, 중증근무력증, 면역성 혈소판 감소증(성인 면역성 혈소판 감소증(ITP), 신생아 혈소판감소증, 소아 ITP), 면역용혈빈혈(자가면역 및 약물유발), 에반스(Evans) 증후군(혈소판 및 적혈구 면역 혈구감소증), 신생아 Rh 질환, 굿파스처 증후군(황-GBM 질환), 셀리악(celiac), 자가면역 심장근육병증 소아발병 당뇨병; 사구

체신염, 자가면역갑상샘염, 베체트병; 동종이식 거부반응 또는 이식편대숙주병을 포함하는 이식편 거부반응(예, 이식에서); 염증성 장질환, 예를 들면 크론병 및 궤양성 대장염; 척추관절병증; 피부경화증; 건선(T-세포 매개 건선 포함) 및 염증성 피부병, 예를 들면 피부염, 습진, 아토피성 피부염, 알레르기성 접촉피부염, 두드러기; 혈관염(예, 괴사성, 피부 및 과민성 혈관염); 결절홍반; 호산구증다성근염, 호산구성 근막염, 피부 또는 기관의 백혈구 침윤을 동반한 암이 포함된다.

[0187] **치료 방법**

[0188] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 광범위한 염증성, 감염성 및 면역조절 장애 및 질환의 예방 및/또는 치료에 유용하다. 이러한 장애 및 질환에는 천식 및 알레르기성 질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 병원성 미생물에 의한 감염(정의에 따라 바이러스 포함), 자가면역병, 예를 들면 류마티스성 관절염 및 죽상동맥경화증이 포함되지만, 이것으로 한정되지 않는다.

[0189] 예시로서, 포유류의 CRTH2 수용체(예, 사람 CRTH2 수용체)의 하나 이상의 작용을 억제하는 본 발명의 화학식 I의 화합물은 염증 및 기관지 수축을 억제(즉, 감소 또는 방지)하기 위해 투여될 수 있다. 결과로서, 하나 이상의 염증 과정, 예를 들면 백혈구 유주, 부착, 화학주성, 세포외유출(예를 들면 효소, 성장 인자, 히스타민, 세포독성 단백질의 세포외유출), 염증 매개체 방출, CRTH2 발현 세포의 생존 또는 증식이 억제된다. 예를 들면, 염증 부위(예를 들면, 천식 또는 알레르기성 비염에서)에 대한 Th2 세포, 비만 세포, 호염기구 및 호산구의 활성화 또는 상기 염증 부위의 유인이 본 발명에 따라 억제될 수 있다.

[0190] 특히, 하기 실시예의 화합물은 상기 검정에서 적절한 CRTH2 작용제를 사용하여 CRTH2 수용체를 발현하는 세포의 활성화 및 이동을 차단하는 활성을 갖는다.

[0191] CRTH2 수용체 작용의 억제제로 치료될 수 있는 사람의 질환 또는 상태에는 알레르기성 또는 비알레르기성 비염 또는 부비동염, 만성 부비동염 또는 비염, 비 폴립증, 만성 비부비동염, 급성 비부비동염, 천식, 소아 천식, 알레르기성 기관지염, 폐포염, 농부병, 과반응성 기도, 알레르기성 결막염, 감염, 예를 들면 박테리아 또는 바이러스 또는 연충 또는 진균 또는 원생동물 또는 다른 병원체에 의한 기관지염 또는 폐렴, 기관지확장증, 성인호흡곤란증후군, 기관지 및 폐 부종, 다양한 기원, 예를 들면 유독 가스, 증기의 흡입, 흡입에 의한 기관지염 또는 폐렴 또는 간질성 폐렴, 심부전, X선, 방사선, 화학요법에 의한 기관지염 또는 폐렴 또는 간질성 폐렴, 아교질증, 예를 들면 홍반성 낭창, 전신피부경화증, 폐섬유증, 특발성 폐섬유증(IPF)과 관련된 기관지염 또는 폐렴 또는 간질성 폐렴, 석면증, 규폐증, 보에크 또는 사르코이드, 육아종증, 낭성섬유증 또는 점액점착증, 또는  $\alpha$ 1-항트립신 결핍을 포함하는 다양한 기원의 간질성 폐 질환 또는 간질성 폐렴, 호산구 봉소염(예, 웰스 증후군), 호산구 폐렴(예, 퇴플러 증후군, 만성 호산구 폐렴), 호산구성 근막염(예, 술만 증후군), 지연된 감각과민, 비알레르기성 천식; 운동유발 기관지수축; 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 급성 기관지염, 만성 기관지염, 기침, 폐기종; 전신 아나필락시스 또는 감각과민 반응, 약물 알레르기(예, 페니실린, 세팔로스포린에 대한 약물 알레르기), 오염된 트립토판의 섭취로 인한 호산구증가 근육통증후군, 곤충쏘임 알레르기; 자가면역 질환, 예를 들면 류마티스 관절염, 건선 관절염, 다발경화증, 전신홍반루푸스, 중증근무력증, 면역성 혈소판 감소증(성인 ITP, 신생아 혈소판감소증, 소아 ITP), 면역혈병(자가면역 및 약물유발), 에반스 증후군(혈소판 및 적혈구 면역 혈구감소증), 신생아 Rh 질환, 굿파스처 증후군(항-GBM 질환), 셀리악, 자가면역 심장근육병 증 소아발병 당뇨병; 사구체신염, 자가면역갑상샘염, 베체트병; 동종이식 거부반응 또는 이식편대숙주병을 포함하는 이식편 거부반응(예, 이식에서); 염증성 장질환, 예를 들면 크론병 및 궤양성 대장염; 척추관절병증; 피부경화증; 건선(T-세포 매개 건선 포함) 및 염증성 피부병, 예를 들면 피부염, 습진, 아토피성 피부염, 알레르기성 접촉피부염, 두드러기; 혈관염(예, 괴사성, 피부 및 과민성 혈관염); 결절홍반; 호산구증다성근염, 호산구성 근막염, 피부 또는 기관의 백혈구 침윤을 동반한 암을 포함한 염증성 또는 알레르기성 질환 및 상태가 포함되지만, 이것으로 한정되지 않는다.

[0192] **병용물**

[0193] 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 단독으로 또는 화학식 I의 다른 화합물과 병용하여 사용될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 또한 임의로 다른 약리학적 활성 물질과 병용될 수 있다.

[0194] 본 발명의 화학식 I의 화합물을 함유한 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 이러한 약리학적 활성 물질은  $\beta$ 2-아드레날린수용체-작용제(단기간 또는 장기간 작용성 베타미메틱), 항콜린제(단기간 및 장기간 작용성), 항염증성 스테로이드(경구 및 국소 코르티코스테로이드), 해리된 글루코코르티코이드미메틱, PDE3 억제제, PDE4 억제제,

PDE7 억제제, LTD4 길항제, EGFR 억제제, PAF 길항제, 리폭신(Lipoxin) A4 유도제, FPRL1 조절제, LTB4-수용체 (BLT1, BLT2) 길항제, 히스타민-수용체 길항제, PI3-키나제 억제제, 비-수용체 티로신 키나제, 예를 들면 LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK 또는 ITK의 억제제, MAP 키나제, 예를 들면 p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 또는 SAP의 억제제, NF- $\kappa$ B 신호전달 경로 억제제, 예를 들면 IKK2 키나제 억제제, iNOS 억제제, MRP4 억제제, 류코트리엔 생합성 억제제, 예를 들면 5-리폭시게나제(Lipoxygenase)(5-LO) 억제제, cPLA2 억제제, 류코트리엔 A4 하이드롤라제 억제제 또는 FLAP 억제제, 비스테로이드성 항염증제(NSAID: non-steroidal anti-inflammatory agent), DP1-수용체 조절제, 트롬복산 수용체 길항제, CCR1 길항제, CCR2 길항제, CCR3 길항제, CCR4 길항제, CCR5 길항제, CCR6 길항제, CCR7 길항제, CCR8 길항제, CCR9 길항제, CCR10 길항제, CXCR1 길항제, CXCR2 길항제, CXCR3 길항제, CXCR4 길항제, CXCR5 길항제, CXCR6 길항제, CX3CR1 길항제, 뉴로키닌(NK1, NK2) 길항제, 스펅고신 1-포스페이트 수용체 조절제, 스펅고신 1-포스페이트-리아제 억제제, 아데노신 수용체 조절제, 예를 들면 A2a-작용제, 푸린성 수용체 조절제, 예를 들면 P2X7 억제제, 히스톤 탈아세틸화 효소(HDAC: Histone Deacetylase) 활성제, 브라디키닌(Bradynin)(BK1, BK2) 길항제, TACE 억제제, PPAR 감마 조절제, Rho-키나제 억제제, 인터루킨 1-베타 전환 효소(ICE: interleukin converting enzyme) 억제제, 툴-유사 수용체(TLR: Toll-like receptor) 조절제, HMG-CoA 리덕타제 억제제, VLA-4 길항제, ICAM-1 억제제, SHIP 작용제, GABA $\alpha$  수용체 길항제, ENaC-억제제, 멜라노코르틴 수용체(MC1R, MC2R, MC3R, MC4R, MC5R) 조절제, CGRP 길항제, 엔도텔린(Endothelin) 길항제, 점액조절제, 면역치료제, 기도 팽창 억제 화합물, 기침 억제 화합물, CB2 작용제, 레티노이드, 면역억제제, 비만 세포 안정제, 메틸잔틴, 오피오이드 수용체 작용제, 완하제, 소포제, 진경제, 5-HT $_4$  작용제로 구성되는 부류로부터 선택되지만, 이것을 한정되지 않으며, 또한 2개 또는 3개의 상기 활성 물질들의 병용물을 포함한다.

[0195] 2개 또는 3개의 활성 물질들의 병용물, 즉 본 발명에 따른 CRTH2 길항제와 베타미메틱, 항콜린제, 코르티코스테로이드, PDE4 억제제, LTD4 길항제, EGFR 억제제, CCR3 길항제, CCR5 길항제, CCR9 길항제, 5-LO 억제제, 히스타민 수용체 길항제, SYK 억제제 및 설폰아미드의 병용물, 또는

[0196] · CRTH2 길항제와 베타미메틱 및 코르티코스테로이드, PDE4 억제제, CCR3 길항제 또는 LTD4 길항제의 병용물,

[0197] · CRTH2 길항제와 항콜린제 및 베타미메틱, 코르티코스테로이드, PDE4 억제제, CCR3 길항제 또는 LTD4 길항제의 병용물,

[0198] · CRTH2 길항제와 코르티코스테로이드 및 PDE4 억제제, CCR3 길항제 또는 LTD4 길항제의 병용물,

[0199] · CRTH2 길항제와 PDE4 억제제 및 CCR3 길항제 또는 LTD4 길항제의 병용물이 바람직하다.

[0200] 본 발명에 따른 약제학적 조성물에서, 개별 화합물에 따라, 토오토머, 광학 이성체, 거울상이성체, 라세미체, 부분입체이성체, 약리학적으로 허용되는 산부가염, 용매화물 또는 수화물 형태가 존재하는 한, 화학식 I의 CRTH2 길항제는 토오토머, 광학 이성체, 거울상이성체, 라세미체, 부분입체이성체, 약리학적으로 허용되는 산부가염, 용매화물 또는 수화물로부터 선택된 형태로 함유될 수 있다. 실질적으로 순수한 거울상이성체 형태로 하나 이상, 바람직하게는 하나의 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 바람직하다.

[0201] 본 발명에 따른 약제학적 조성물에서, 하나 이상의 화학식 I의 CRTH2 길항제 및 하나 이상의 추가의 약리학적 활성 화합물이 제공될 수 있다.

[0202] **약제학적 형태**

[0203] 화학식 I의 화합물을 투여하기에 적합한 제제에는, 예를 들면 정제, 캡슐제, 좌제, 용액 및 산제 등이 포함된다. 약제학적으로 활성 화합물(들)의 함량은 전체 조성물의 0.05 내지 90 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 50 중량%의 범위이어야 한다.

[0204] 적합한 정제는, 예를 들면 활성 물질(들)을 공지된 부형제, 예를 들면, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 락토오스와 같은 불활성 희석제, 옥수수 전분 또는 알긴산과 같은 붕해제, 전분 또는 젤라틴과 같은 결합제, 스테아르산마그네슘 또는 활석과 같은 윤활제 및/또는 카복시메틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 또는 폴리비닐 아세테이트와 같은 방출 지연제와 혼합함으로써 얻어질 수 있다. 정제는 또한 수 개의 층들을 포함할 수 있다.

[0205] 따라서, 정제와 유사하게 제조된 코어를 정제 코팅에 통상 사용되는 물질, 예를 들면 콜리돈 또는 셀락, 아라비아 고무, 활석, 이산화티탄 또는 당으로 코팅함으로써 피복정을 제조할 수 있다. 지연 방출을 달성하거나 비혼

화성을 방지하기 위하여, 코어는 또한 다수의 층으로 이루어질 수 있다. 유사하게, 정제 코팅은, 가능하게는 정제에 대하여 상기에서 언급된 부형제를 사용하여 지연 방출을 달성하기 위하여 다수의 층으로 이루어질 수 있다.

- [0206] 본 발명에 따른 활성 물질 또는 이들의 병용물을 함유하는 시럽 또는 엘릭시르는 사카린, 사이클라메이트, 글리세롤 또는 당과 같은 감미제 및 향미 증강제, 예를 들면 바닐린 또는 오렌지 추출물과 같은 향미제를 추가로 함유할 수 있다. 이들은 또한 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스와 같은 현탁 보조제 또는 증점제, 예를 들면 지방 알코올과 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물과 같은 습윤제 또는 p-하이드록시벤조에이트와 같은 보존제를 함유할 수 있다.
- [0207] 용액은 통상의 방식, 예를 들면 등장제, p-하이드록시벤조에이트와 같은 보존제 또는 에틸렌디아민테트라아세트산의 알칼리 금속염과 같은 안정제를 첨가하고, 임의로 유화제 및/또는 분산제를 사용하여 제조되며, 만일 물이 희석제로서 사용될 경우, 예를 들면 유기 용매가 임의로 가용화제 또는 용해 보조제로서 사용될 수 있으며, 용액은 주사 바이알 또는 앰플 또는 주입 보틀로 옮겨질 수 있다.
- [0208] 하나 이상의 활성 물질 또는 활성 물질들의 병용물을 함유하는 캡슐은 예를 들면, 활성 물질을 불활성 담체, 예를 들면 락토오스 또는 소르비톨과 혼합하고, 이들을 젤라틴 캡슐에 패키징함으로써 제조될 수 있다.
- [0209] 적합한 좌제는 예를 들면 이러한 목적을 위해 제공된 담체, 예를 들면 천연 지방 또는 폴리에틸렌글리콜 또는 이들의 유도체와 혼합함으로써 제조될 수 있다.
- [0210] 사용될 수 있는 부형제에는 물, 약제학적으로 허용되는 유기 용매, 예를 들면 파라핀(예: 석유 유분), 식물성 오일(예: 땅콩유 또는 참깨유), 일가 또는 다가 알코올(예: 에탄올 또는 글리세롤), 담체, 예를 들면 천연 광물 분말(예: 카올린, 점토, 활석, 초크), 합성 광물 분말(예: 고도로 분산된 규산 및 규산염), 당(예: 사탕수수당, 락토오스 및 글루코오스), 유화제(예: 리그닌, 아황산페액(spent sulphite liquor), 메틸셀룰로오스, 전분 및 폴리비닐피롤리돈) 및 윤활제(예: 스테아르산마그네슘, 활석, 스테아르산 및 나트륨 라우릴 설페이트)가 포함되지만, 이것으로 한정되지 않는다.
- [0211] 경구 사용을 위하여, 정제는 명시된 담체 이외에 시트르산나트륨, 탄산칼슘 및 인산이칼슘과 같은 첨가제를 각종 첨가 물질, 예를 들면 전분, 바람직하게는 감자 전분, 젤라틴 등과 함께 명백히 함유할 수 있다. 스테아르산마그네슘, 나트륨 라우릴설페이트 및 활석과 같은 윤활제가 또한 정제를 제조하는데 사용될 수 있다. 수성 현탁액의 경우, 활성 물질은 상기 부형제 이외에 각종 향미 증강제 또는 착색제와 배합될 수 있다.
- [0212] 화학식 I의 화합물은 또한 흡입하기에 적합한 제제 또는 약제학적 제형으로서 투여될 수 있다. 흡입성 제제에는 흡입성 산제, 추진제-함유 정량 에어로졸 또는 추진제-무함유 흡입성 용액이 포함된다. 본 발명의 범위 내에서, 용어 "추진제-무함유 흡입성 용액"에는 또한 즉시 사용가능한 농축액 또는 멸균 흡입성 용액이 포함된다. 본 발명의 범위 내에서 사용될 수 있는 제형은 본 명세서의 다음 부분에 보다 상세하게 기재되어 있다.
- [0213] 본 발명에 따라 사용될 수 있는 흡입성 산제는 화학식 I의 화합물을 단독으로 또는 적합한 생리학적으로 허용되는 부형제와 혼합하여 함유할 수 있다.
- [0214] 활성 물질 I이 생리학적으로 허용되는 부형제와 혼합되어 존재할 경우, 하기의 생리학적으로 허용되는 부형제가 본 발명에 따른 이들 흡입성 산제를 제조하는데 사용될 수 있다: 단당류(예: 글루코오스 또는 아라비노오스), 이당류(예: 락토오스, 사카로오스, 말토오스), 올리고당 및 다당류(예: 텍스트란), 폴리알코올(예: 소르비톨, 만니톨, 자일리톨), 염(예: 염화나트륨, 탄산칼슘) 또는 이들 부형제들의 혼합물. 바람직하게는, 단당류 또는 이당류가 사용되지만, 락토오스 또는 글루코오스, 특히 이들의 수화물의 형태(배타적이지 않지만)의 사용도 바람직하다. 본 발명의 목적에 있어서, 락토오스가 특히 바람직한 부형제이며, 락토오스 일수화물이 가장 특히 바람직하다.
- [0215] 본 발명에 따른 흡입성 산제의 범위 내에서, 부형제는 최대 평균 입자 크기가 250  $\mu\text{m}$  이하, 바람직하게는 10 내지 150  $\mu\text{m}$ , 가장 바람직하게는 15 내지 80  $\mu\text{m}$ 이다. 때때로, 평균 입자 크기가 1 내지 9  $\mu\text{m}$ 인 보다 미세한 부형제 분획을 상기 부형제에 첨가하는 것이 적절한 것으로 여겨진다. 이러한 보다 미세한 부형제는 또한 상기에서 열거된 가능한 부형제들의 그룹으로부터 선택된다. 마지막으로, 본 발명에 따른 흡입성 산제를 제조하기 위하여, 바람직하게는 평균 입자 크기가 0.5 내지 10  $\mu\text{m}$ , 더욱 바람직하게는 1 내지 5  $\mu\text{m}$ 인 미분화된 활성 물질 I이 부형제 혼합물에 첨가된다. 성분들을 분쇄하고 미분화하고, 마지막으로 함께 혼합함으로써 본 발명에 따른 흡입성 산제를 제조하는 방법은 종래 기술에 공지되어 있다.

- [0216] 본 발명에 따른 흡입성 산제는 종래 기술에 공지된 흡입기를 사용하여 투여될 수 있다.
- [0217] 본 발명에 따른 추진제 기체를 함유하는 흡입성 에어로졸은 추진제 기체에 용해되거나 분산된 형태로 화학식 I의 화합물을 함유할 수 있다. 화학식 I의 화합물은 별도의 제형이나 공통된 제형에 함유될 수 있는데, 여기서, 화학식 I의 화합물은 둘 다에서 용해되거나, 둘 다에서 분산되거나 또는 각각의 경우에 단지 하나의 성분만이 용해되고 나머지 한 성분은 분산된다. 흡입 에어로졸을 제조하는데 사용될 수 있는 추진제 기체는 종래 기술에 공지되어 있다. 적합한 추진제 기체는 n-프로판, n-부탄 또는 이소부탄과 같은 탄화수소, 및 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 사이클로프로판 또는 사이클로부탄의 불소화 유도체와 같은 할로하이드로카본 중에서 선택된다. 상기 추진제 기체는 단독으로 사용되거나 함께 혼합될 수 있다. 특히 바람직한 추진제 기체는 TG134a 및 TG227 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 할로겐화된 알칸 유도체이다.
- [0218] 추진제-구동 흡입 에어로졸은 또한 공용매, 안정제, 계면활성제, 산화방지제, 유효제 및 pH 조절제와 같은 다른 성분들을 함유할 수 있다. 이들 모든 성분들은 당업계에 공지되어 있다.
- [0219] 상기 언급된 본 발명에 따른 추진제-구동 흡입 에어로졸은 당업계에 공지된 흡입기[MDI(metered dose inhaler) = 정량 흡입기]를 사용하여 투여될 수 있다.
- [0220] 또한, 본 발명에 따른 화학식 I의 활성 물질은 추진제-무함유 흡입성 용액 및 현탁액의 형태로 투여될 수 있다. 사용되는 용매는 수성 또는 알코올성, 바람직하게는 에탄올성 용액일 수 있다. 용매는 물이 단독으로 사용될 수 있거나 물과 에탄올의 혼합물일 수 있다. 물과 비교한 에탄올의 상대 비율은 제한되지는 않지만, 이의 최대 값은 바람직하게는 70 용적% 이하, 더욱 특히 60 용적% 이하 및 가장 바람직하게는 30 용적% 이하이다. 나머지 용적은 물로 구성된다. 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액 또는 현탁액은 적합한 산을 사용하여 2 내지 7의 pH, 바람직하게는 2 내지 5의 pH로 조정된다. pH는 무기산 또는 유기산으로부터 선택되는 산을 사용하여 조정될 수 있다. 특히 적합한 무기산의 예에는 염산, 브롬산, 질산, 황산 및/또는 인산이 포함된다. 특히 적합한 유기산의 예에는 아스코르브산, 시트르산, 말산, 타르타르산, 말레산, 석신산, 푸마르산, 아세트산, 포름산 및/또는 프로피온산 등이 포함된다. 바람직한 무기산은 염산 및 황산이다. 활성 물질들 중 하나와 함께 산부가염으로 이미 형성된 산을 또한 사용할 수 있다. 이들 유기산 중에서, 아스코르브산, 푸마르산 및 시트르산이 바람직하다. 필요하다면, 상기 산들의 혼합물이 사용될 수 있는데, 이는 특히 산성화 특징 이외에 다른 특성, 예를 들면 향미제, 산화방지제 또는 착화제로서의 특성을 갖는 산, 예를 들면 시트르산 또는 아스코르브산인 경우에 사용될 수 있다. 본 발명에 따르면, pH를 조정하기 위하여 염산을 사용하는 것이 특히 바람직하다.
- [0221] 필요하다면, 상기 제형에서 안정화제 또는 착화제로서 에데트산(EDTA) 또는 이의 공지된 염, 에데트산나트륨의 첨가를 생략할 수 있다. 다른 양태에서는 상기 화합물 또는 상기 화합물들을 함유할 수 있다. 바람직한 양태에서, 에데트산나트륨을 기준으로 한 함량은 100 mg/100 ml 미만, 바람직하게는 50 mg/100 ml 미만, 더 바람직하게는 20 mg/100 ml 미만이다. 일반적으로, 에데트산나트륨의 함량이 0 내지 10 mg/100 ml인 흡입성 용액이 바람직하다.
- [0222] 공용매 및/또는 기타 부형제가 추진제-무함유 흡입성 용액에 첨가될 수 있다. 바람직한 공용매는 하이드록실 그룹 또는 다른 극성 그룹, 예를 들면 알코올, 특히 이소프로필 알코올, 글리콜, 특히 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜, 글리콜에테르, 글리세롤, 폴리옥시에틸렌 알코올 및 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르를 함유하는 것들이다. 이 맥락에서 용어 "부형제" 및 "첨가제"는 활성 물질은 아니지만, 활성 물질 제형의 정량적 특성을 개선하기 위하여 생리학적으로 적합한 용매 중의 활성 물질 또는 물질들과 함께 제형화될 수 있는 임의의 약리학적으로 허용되는 물질을 의미한다. 바람직하게는, 이들 물질은 약리학적 효과를 갖지 않거나, 원하는 치료와 관련하여, 상당히 또는 적어도 바람직한 약리학적 효과를 갖지 않는다. 부형제 및 첨가제에는 예를 들면 계면활성제, 예컨대 대두 레시틴, 올레산, 소르비탄 에스테르, 예컨대 폴리소르베이트, 폴리비닐피롤리돈, 기타 안정화제, 착화제, 산화방지제 및/또는 보존제(이들은 완성된 약제학적 제형의 저장 수명을 보장하거나 연장시킨다), 향미제, 비타민 및/또는 당업계에 공지된 기타 첨가제가 포함된다. 이들 첨가제는 또한 등장제로서 염화나트륨과 같은 약리학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0223] 바람직한 부형제에는 산화방지제, 예컨대 아스코르브산(단, 이는 pH를 조정하는데 이미 사용되지 않은 것이어야 한다), 비타민 A, 비타민 E, 토코페롤 및 유사 비타민 및 인체 내에서 발생하는 프로비타민이 포함된다.
- [0224] 보존제는 병원체에 의한 오염으로부터 제형을 보호하는데 사용될 수 있다. 적합한 보존제는 당업계에 공지된 것들, 특히 종래 기술에서 공지된 농도의 염화세틸피리디늄, 염화벤즈알코늄 또는 벤조산 또는 벤조에이트, 예를 들면 벤조산나트륨이다. 상기 보존제는 바람직하게는 50 mg/100 ml 이하, 더욱 바람직하게는 5 내지 20 mg/100

ml 이하의 농도로 존재한다.

- [0225] 본 발명에 따른 화합물의 투여량은 당연히 투여 방법 및 치료될 질병에 따라 크게 다르다. 흡입에 의해 투여될 때, 화학식 I의 화합물은 심지어  $\mu\text{g}$  범위의 용량에서도 높은 효능을 특징으로 한다. 화학식 I의 화합물은 또한  $\mu\text{g}$  범위 초과에서도 효과적으로 사용될 수 있다. 이러한 투여량은 예를 들면 그램 범위일 수 있다.
- [0226] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 함유하는 것을 특징으로 하는 것과 같은 상기 약제학적 제형, 특히 흡입에 의해 투여될 수 있는 상기 약제학적 제형에 관한 것이다.
- [0227] 하기의 제형의 실시예는 본 발명의 범위를 제한하지 않으면서 본 발명을 예시하는 것이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0228] **약제학적 제형 실시예**

[0229]	A) <u>정제</u>	<u>정제당</u>
[0230]	활성 물질 I	100 mg
[0231]	락토오스	140 mg
[0232]	옥수수 전분	240 mg
[0233]	폴리비닐피롤리돈	15 mg
[0234]	스테아르산마그네슘	5 mg
[0235]	총합	500 mg

[0236] 미세하게 분쇄된 활성 물질, 락토오스 및 옥수수 전분의 일부를 함께 혼합시킨다. 이 혼합물을 체질한 후, 물 중의 폴리비닐피롤리돈 용액으로 습윤시키고, 혼련하고, 습식 과립화하고 건조시킨다. 상기 과립, 나머지 옥수수 전분 및 스테아르산마그네슘을 체질하고 함께 혼합시킨다. 이 혼합물을 적합한 형상 및 크기의 정제로 압축시킨다.

[0237]	B) <u>정제</u>	<u>정제당</u>
[0238]	활성 물질 I	80 mg
[0239]	락토오스	55 mg
[0240]	옥수수 전분	190 mg
[0241]	미세결정성 셀룰로오스	35 mg
[0242]	폴리비닐피롤리돈	15 mg
[0243]	나트륨 카복시메틸 전분	23 mg
[0244]	스테아르산마그네슘	2 mg
[0245]	총합	400 mg

[0246] 미세하게 분쇄된 활성 물질, 옥수수 전분의 일부, 락토오스, 미세결정성 셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈을 함께 혼합시키고, 이 혼합물을 체질하고, 나머지 옥수수 전분 및 물로 처리하여 과립을 형성하고, 이를 건조시키고 체질한다. 나트륨 카복시메틸 전분 및 스테아르산마그네슘을 첨가하고 혼합하고, 이 혼합물을 압축시켜 적합한 크기의 정제를 형성한다.

[0247]	C) <u>앰플 용액</u>	
[0248]	활성 물질 I	50 mg
[0249]	염화나트륨	50 mg
[0250]	주사용 물	5 ml

[0251] 활성 물질을 그 자체의 pH에서 또는 임의로 5.5 내지 6.5의 pH에서 물에 용해시키고, 염화나트륨을 첨가하여 용액이 등장성이 되게 한다. 생성된 용액을 여과하여 발열원을 제거하고, 여액을 무균성 조건 하에서 앰플로 옮긴 후, 이를 멸균하고 가열-밀봉시킨다. 앰플은 5 mg, 25 mg 및 50 mg의 활성 물질을 함유한다.

[0252] D) 정량 에어로졸

[0253] 활성 물질 I 0.005

[0254] 소르비탄 트리올레에이트 0.1

[0255] 모노플루오로트리클로로메탄 및

[0256] TG134a : TG227(2:1) 100이 되도록 첨가

[0257] 현탁액을 정량 밸브를 갖는 통상의 에어로졸 용기로 옮긴다. 바람직하게는, 각각의 작동에서 50  $\mu$ l의 현탁액을 방출시킨다. 활성 물질은 또한 필요에 따라 더 높은 용량(예: 0.02 중량%)으로 방출시킬 수 있다.

[0258] E) 용액(mg/100 ml)

[0259] 활성 물질 I 333.3 mg

[0260] 염화벤즈알코늄 10.0 mg

[0261] EDTA 50.0 mg

[0262] HCl(1 N) pH 2.4가 되도록 첨가

[0263] 본 용액은 통상의 방법으로 제조될 수 있다.

[0264] F) 흡입성 산제

[0265] 활성 물질 I 12  $\mu$ g

[0266] 락토오스 일수화물 25 mg이 되도록 첨가

[0267] 본 흡입성 산제는 개별 성분들을 혼합함으로써 통상의 방법으로 제조된다.

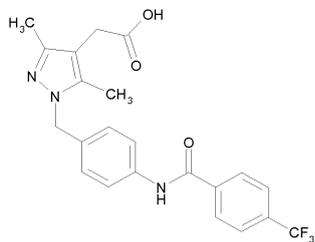
[0268] 하기의 실시예는 본 발명의 범위를 제한하지 않으면서 본 발명을 추가로 설명하기 위한 것이다.

[0269] **실시예**

[0270] **합성 실시예**

[0271] **실시예 1.1**

[0272] {3,5-디메틸-1-[4-(4-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-벤질]-1H-피라졸-4-일}-아세트산



[0273]

[0274] **중간체 1.1.1**

[0275] (1-벤질-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 메틸 에스테르

[0276] (1-벤질-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산(1.00 g, 4.1 mmol)을 3N 메탄올성 HCl(7.5 ml)에 용해시키고, 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub> 수용액으로 중화시키고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 하에 건조시키고, 감압하에 농축시켰다.

- [0277] 수율: 963 mg
- [0278] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 259$
- [0279] 체류 시간 HPLC: 2.05분(방법 A)
- [0280] 중간체 1.1.2(니트로화에 의해)
- [0281] [3,5-디메틸-1-(4-니트로-벤질)-1H-피라졸-4-일]-아세트산 메틸 에스테르
- [0282] 냉각 하에, (1-벤질-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 메틸 에스테르(중간체 1.1.1, 3.10 g, 12.0 mmol)를 진한 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(7 ml)에 용해시켰다. 혼합물을 -7°C로 냉각시키고 HNO<sub>3</sub>(65%, 0.77 ml)을 교반하에 적가하고, 온도를 0°C 미만으로 유지시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 되게 하고, 실온에서 20분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 얼음 물에 붓고, 디클로로메탄로 추출하고, 유기층을 감압 하에 농축시켰다. 형성된 생성물은 주 생성물로써 4-니트로 이성체를 갖는 레지오이성체의 혼합물이다.
- [0283] 수율: 3.90 g
- [0284] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 304$
- [0285] 체류 시간 HPLC: 2.08분(방법 A)
- [0286] 대안적으로, 중간체 1.1.2는 하기 절차에 따라 제조할 수 있다:
- [0287] 중간체 1.1.2(알킬화에 의해)
- [0288] [3,5-디메틸-1-(4-니트로-벤질)-1H-피라졸-4-일]-아세트산 메틸 에스테르
- [0289] 아세토니트릴 중의 (3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 메틸 에스테르(3.90 g, 23 mmol, 엔아민(Enamine) EN300-15247) 및 4-니트로벤질 브로마이드(4.60 g, 20.7 mmol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.76 g, 19.9 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 하에 건조시키고, 감압하에 증발시켰다.
- [0290] 수율: 7.50 g(정량적)
- [0291] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 304$
- [0292] 중간체 1.1.3
- [0293] [1-(4-아미노-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 메틸 에스테르
- [0294] 메탄올(10 ml) 중의 [3,5-디메틸-1-(4-니트로-벤질)-1H-피라졸-4-일]-아세트산 메틸 에스테르(중간체 1.1.2, 3.90 g, 10.3 mmol) 용액에 10% 차콜상 팔라듐(500 mg)을 첨가하고, 혼합물을 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 여액을 감압하에 농축시켰다. 혼합물을 분취용 역상 HPLC(물 + 0.1% NH<sub>3</sub> 중의 메탄올 구배)를 통해 정제하였다.
- [0295] 수율: 1.18 g
- [0296] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 274$
- [0297] 체류 시간 HPLC: 2.13분(방법 B)
- [0298] 실시예 1.1
- [0299] {3,5-디메틸-1-[4-(4-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-벤질]-1H-피라졸-4-일}-아세트산
- [0300] 커플링: 디메틸포름아미드(1 ml) 중의 [1-(4-아미노-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 메틸 에스테르(중간체 1.1.3, 85 mg, 0.26 mmol)의 용액에 4-(트리플루오로메틸)벤조산(62 mg, 0.32 mmol), 디이소프로필에틸아민(90 μl, 0.53 mmol) 및 TBTU(94 mg, 0.29 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액(2 M, 0.15 ml)으로 처리하고, 디클로로메탄 중의 10% 메탄올로 용출시켜 알록스(Alox) B 상에서 여과시켰다. 비누화: 휘발 물질을 감압하에 제거하고, 나머지 잔류물을 NaOH 수용액(4

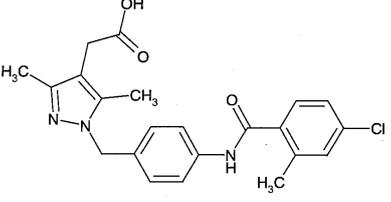
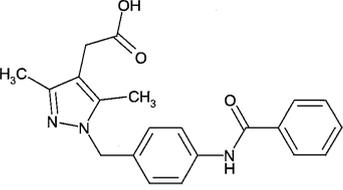
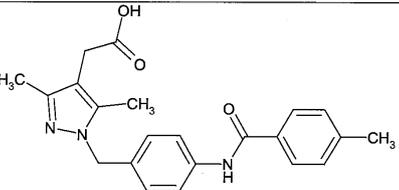
M, 0.2 ml)으로 처리하였다. 혼합물을 분취용 역상 HPLC(물 + 0.1% NH<sub>3</sub> 중의 메탄올 구배)를 통해 정제하였다.

[0301] 수율: 44 mg

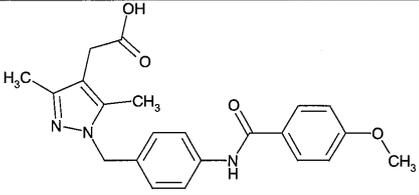
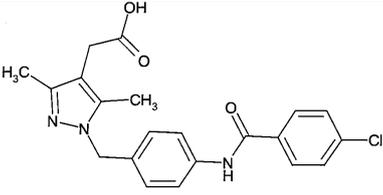
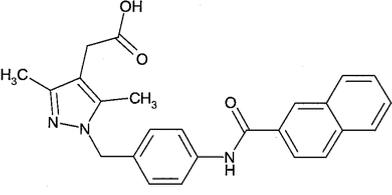
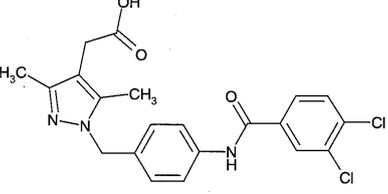
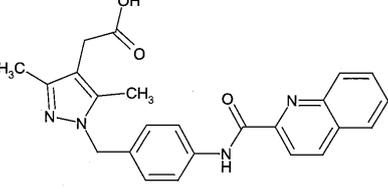
[0302] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 432$

[0303] 체류 시간 HPLC: 1.94분(방법 A)

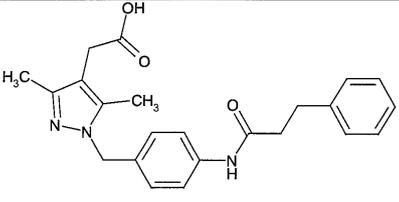
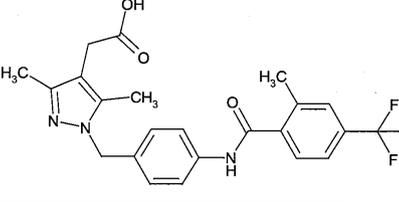
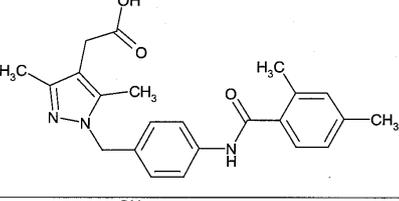
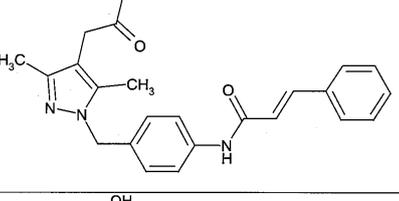
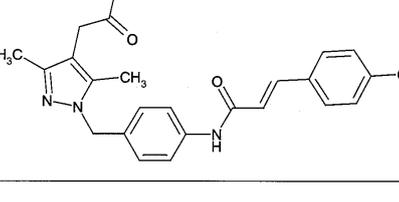
[0304] 실시예 1.1에 기술된 방법에 따라 상응하는 카복실산을 커플링 파트너로서 사용하여 하기 실시예의 화합물들을 제조하였다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
1.2		412/414 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.86 분 방법 A
1.3		364 (M+H) <sup>+</sup>	1.63 분 방법 A
1.4		378 (M+H) <sup>+</sup>	1.75 분 방법 A

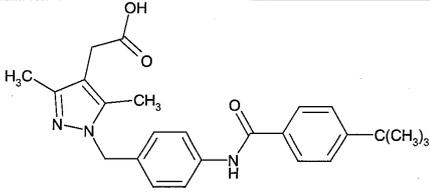
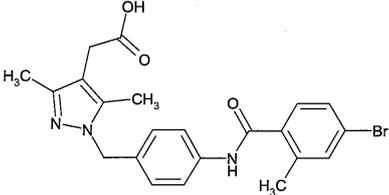
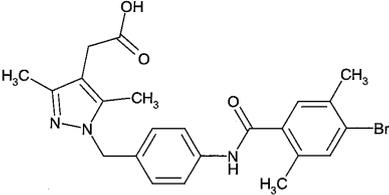
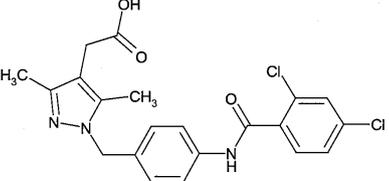
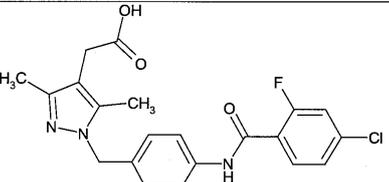
[0305]

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
1.5		394 (M+H) <sup>+</sup>	1.68 분 방법 A
1.6		398/400 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.82 분 방법 A
1.7		414 (M+H) <sup>+</sup>	1.90 분 방법 A
1.8		432/434/436 (Cl) <sub>2</sub> (M+H) <sup>+</sup>	1.99 분 방법 A
1.9		415 (M+H) <sup>+</sup>	1.94 분 방법 A

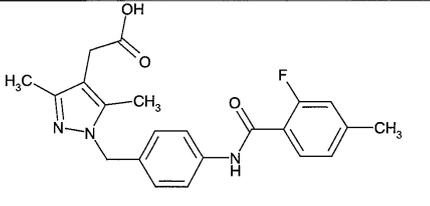
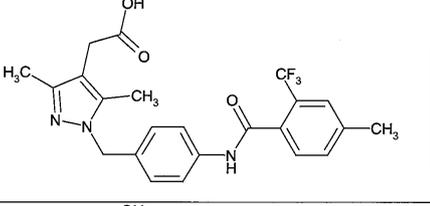
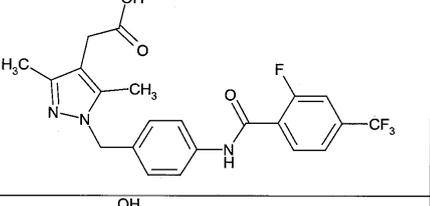
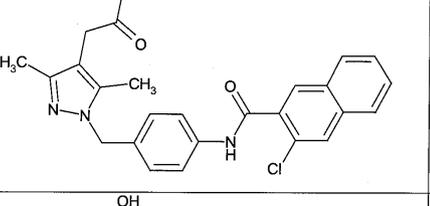
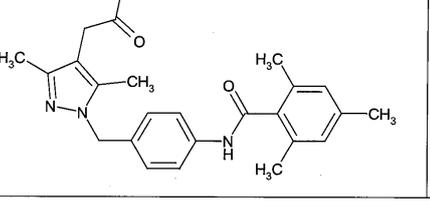
[0306]

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
1.10		392 (M+H) <sup>+</sup>	1.76 분 방법 A
1.11		446 (M+H) <sup>+</sup>	2.12 분 방법 A
1.12		392 (M+H) <sup>+</sup>	1.78 분 방법 B
1.13		390 (M+H) <sup>+</sup>	1.84 분 방법 A
1.14		424/426 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.97 분 방법 A

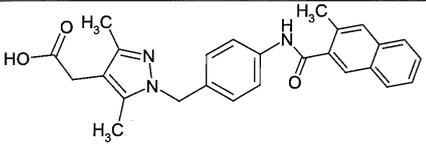
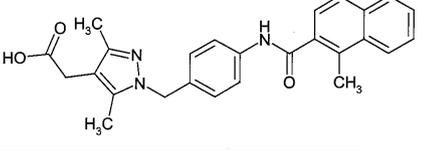
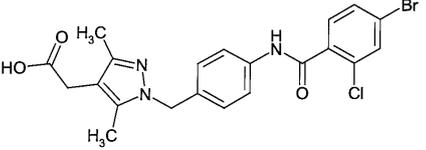
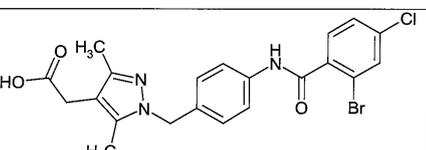
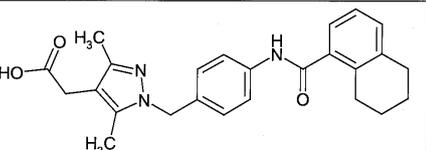
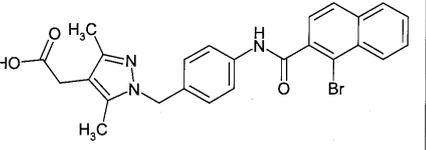
[0307]

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
1.15		420 (M+H) <sup>+</sup>	2.04 분 방법 B
1.16		456/458 (Br) (M+H) <sup>+</sup>	1.87 분 방법 B
1.17		470/472 (Br) (M+H) <sup>+</sup>	1.99 분 방법 B
1.18		432/434/436 (Cl) <sub>2</sub> (M+H) <sup>+</sup>	1.80 분 방법 B
1.19		416/418 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.81 분 방법 B

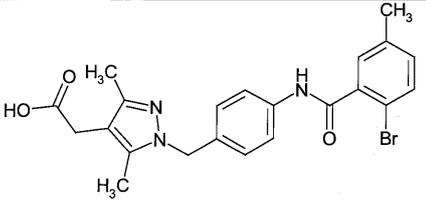
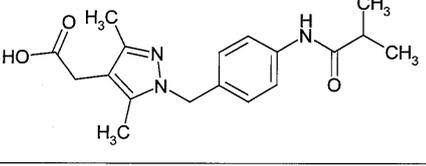
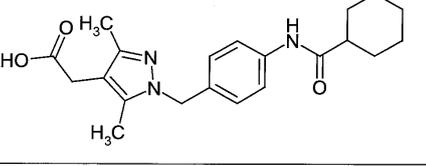
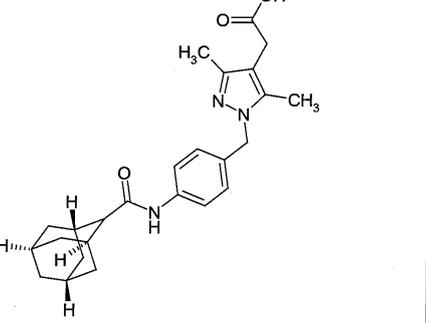
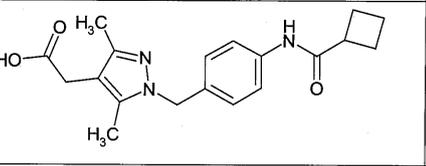
[0308]

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
1.20		396 (M+H) <sup>+</sup>	1.78 분 방법 B
1.21		446 (M+H) <sup>+</sup>	1.79 분 방법 B
1.22		450 (M+H) <sup>+</sup>	1.68 분 방법 B
1.23		448/450 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.88 분 방법 B
1.24		406 (M+H) <sup>+</sup>	1.80 분 방법 B

[0309]

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
1.25		428	0.99 분 방법 J
1.26		428	0.98 분 방법 J
1.27		476	0.97 분 방법 J
1.28		476	0.95 분 방법 J
1.29		418	0.98 분 방법 J
1.30		492	0.99 분 방법 J

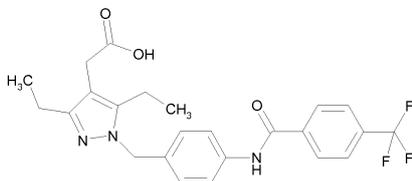
[0310]

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
1.31		456	0.92 분 방법 J
1.32		330	0.73 분 방법 J
1.33		370	0.88 분 방법 J
1.34		422	1.44 분 방법 D
1.35		342	0.77 분 방법 J

[0311]

[0312] **실시예 2.1**

[0313] {3,5-디에틸-1-[4-(4-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-벤질]-1H-피라졸-4-일}-아세트산



[0314]

[0315] **중간체 2.1.1**

[0316] [3,5-디에틸-1-(4-니트로-벤질)-1H-피라졸-4-일]-아세트산 3급-부틸 에스테르

[0317] 중간체 1.1.2의 제조에 따라, 알킬화 반응에서 (3,5-디에틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 메틸 에스테르 대신에 (3,5-디에틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 3급-부틸 에스테르(국제 공개공보 제2007/141267호 따라 제조됨)를 사용하여 [3,5-디에틸-1-(4-니트로-벤질)-1H-피라졸-4-일]-아세트산 3급-부틸 에스테르를 제조하였다.

[0318] **중간체 2.1.2**

[0319] [1-(4-아미노-벤질)-3,5-디에틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 3급-부틸 에스테르

[0320] 중간체 1.1.3의 제조에 따라, 수소화 반응에서 중간체 1.1.2에 대신에 중간체 2.1.1을 사용하여 [1-(4-아미노-벤질)-3,5-디에틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 3급-부틸 에스테르를 제조하였다.

[0321] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 344$

[0322] 체류 시간 HPLC: 1.90분(방법 A)

[0323] 실시예 2.1

[0324] {3,5-디에틸-1-[4-(4-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-벤질]-1H-피라졸-4-일}-아세트산

[0325] 커플링: 디메틸포름아미드(1.5 ml) 중의 [1-(4-아미노-벤질)-3,5-디에틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 3급-부틸 에스테르(중간체 2.1.2, 99 mg, 0.29 mmol)의 용액에 4-(트리플루오로메틸)벤조산(67 mg, 0.34 mmol), 디이소프로필에틸아민(90  $\mu$ l, 0.53 mmol) 및 TBTU(82 mg, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을  $K_2CO_3$  수용액(2 M, 0.15 ml)으로 처리하고, 디클로로메탄 중의 10% 메탄올로 용출시켜 알록스 B에서 여과시켰다. 3급-부틸 에스테르의 절단: 휘발 물질을 감압하에 제거하고 잔류물을 트리플루오로아세트산(2 ml)으로 처리하였다. 42시간 후, 혼합물을 감압하에 농축시키고, 분취용 역상 HPLC(물 + 0.1%  $NH_3$  중의 메탄올 구배)를 통해 정제하였다.

[0326] 수율: 39 mg

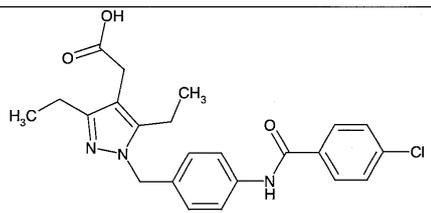
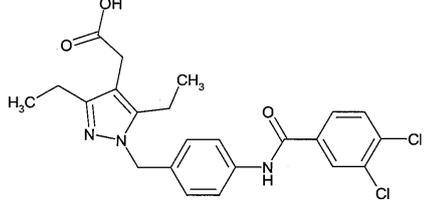
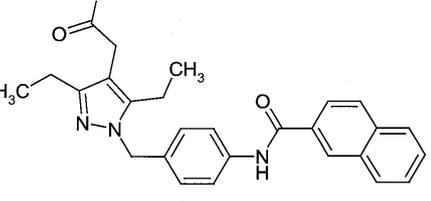
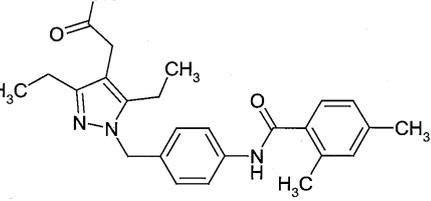
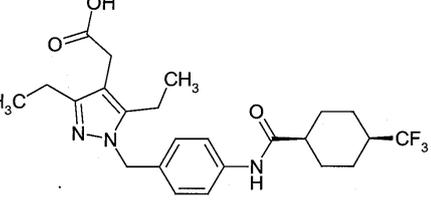
[0327] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 460$

[0328] 체류 시간 HPLC: 2.03분(방법 B)

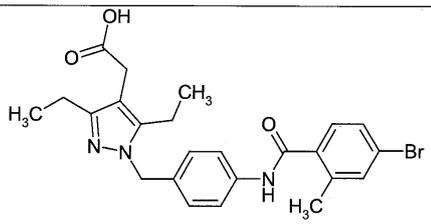
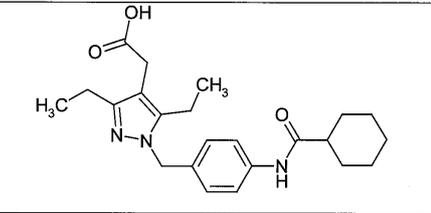
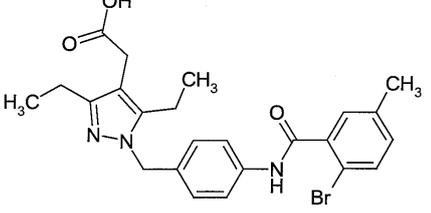
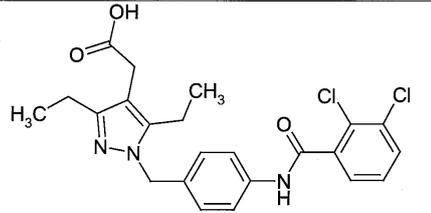
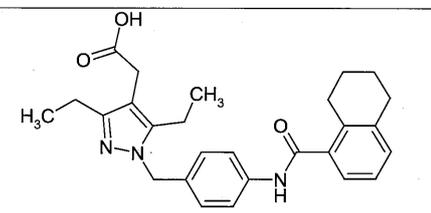
[0329] 실시예 2.1에 기술된 방법에 따라, 상응하는 카복실산을 커플링 파트너로서 사용하여 하기 실시예의 화합물들을 제조하였다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS) (M+H) <sup>+</sup>	Rt (HPLC) (방법)
2.2		440/442 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.95 분 방법 B
2.3		392 (M+H) <sup>+</sup>	1.76 분 방법 B
2.4		406 (M+H) <sup>+</sup>	1.87 분 방법 B

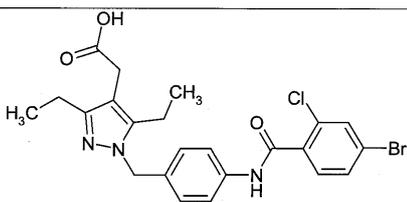
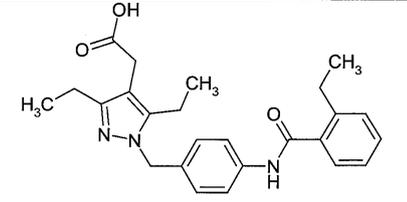
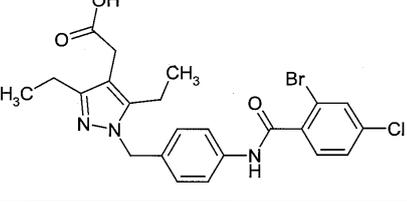
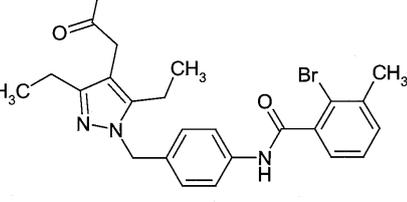
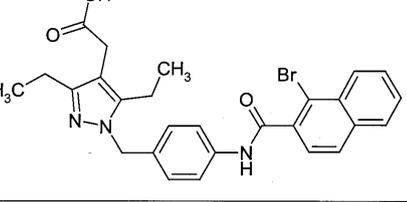
[0330]

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
2.5		426/428 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.92 분 방법 B
2.6		460/462/464 (Cl) <sub>2</sub> (M+H) <sup>+</sup>	2.06 분 방법 B
2.14		442	1.04 분 방법 J
2.15		420	0.99 분 방법 J
2.16		466	1.3 분 방법 J

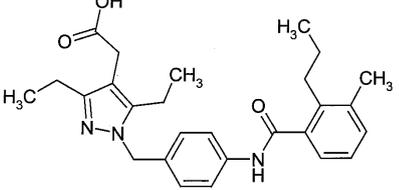
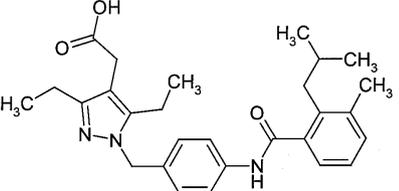
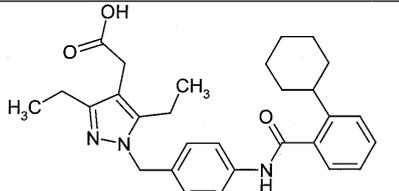
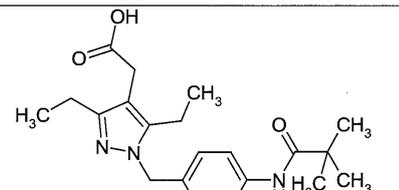
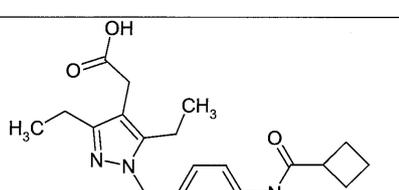
[0331]

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
2.17		484	1.04 분 방법 J
2.18		398	0.95 분 방법 J
2.19		484	1.00 분 방법 J
2.20		460	1.01 분 방법 J
2.21		446	1.04 분 방법 J

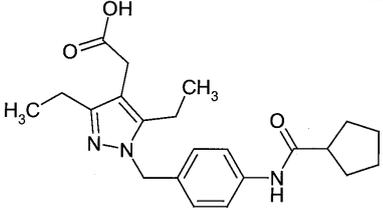
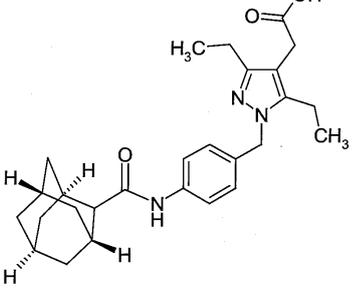
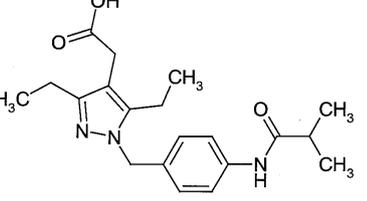
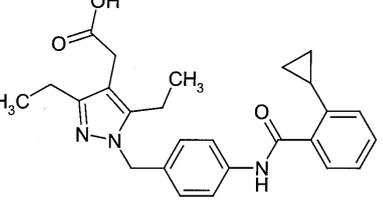
[0332]

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법 J)
2.22		504	1.03 분 방법 J
2.23		420	0.98 분 방법 J
2.24		504	1.02 분 방법 J
2.25		484	0.99 분 방법 J
2.26		520	1.05 분 방법 J

[0333]

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법 J)
2.27		448	1.09 분 방법 J
2.28		462	1.12 분 방법 J
2.29		474	1.16 분 방법 J
2.30		372	0.88 분 방법 J
2.31		370	0.85 분 방법 J

[0334]

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법 J)
2.32		384	0.9 분 방법 J
2.33		450	1.12 분 방법 J
2.34		358	0.81 분 방법 J
2.35		432	0.99 분 방법 J

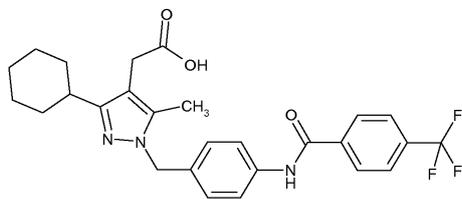
[0335]

[0336]

**실시예 2.7**

[0337]

{3-사이클로헥실-5-메틸-1-[4-(4-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-벤질]-1H-피라졸-4-일}-아세트산



[0338]

[0339]

**중간체 2.7.1**

[0340]

[3-사이클로헥실-5-메틸-1-(4-니트로-벤질)-1H-피라졸-4-일]-아세트산 3급-부틸 에스테르

[0341]

중간체 1.1.2의 제조에 따라, 알킬화 반응에서 (3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 메틸 에스테르 대신에 (3-사이클로헥실-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 3급-부틸 에스테르[헵탄-3,5-디온 대신에 1-사이클로헥실-부탄-1,3-디온을 사용하여 (3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 3급-부틸 에스테르(국제 공개공보 제 2007/141267호)의 제조에 따라 제조됨]를 사용하여 [3-사이클로헥실-5-메틸-1-(4-니트로-벤질)-1H-피라졸-4-일]-아세트산 3급-부틸 에스테르를 제조하였다.

[0342]

**중간체 2.7.2**

[0343]

[1-(4-아미노-벤질)-3-사이클로헥실-5-메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 3급-부틸 에스테르

[0344] 중간체 1.1.3의 제조에 따라, 수소화 반응에서 중간체 1.1.2 대신에 중간체 2.7.1을 사용하여 [1-(4-아미노-벤질)-3-사이클로헥실-5-메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 3급-부틸 에스테르를 제조하였다.

[0345] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 384$

[0346] 실시예 2.7

[0347] (3-사이클로헥실-5-메틸-1-[4-(4-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-벤질]-1H-피라졸-4-일)-아세트산

[0348] 실시예 2.1의 절차에 따라, 커플링 반응에서 중간체 2.1.2 대신에 중간체 2.7.2를 사용하여 실시예 2.7의 화합물을 제조하였다.

[0349] 수율: 35 mg(이론치의 30%)

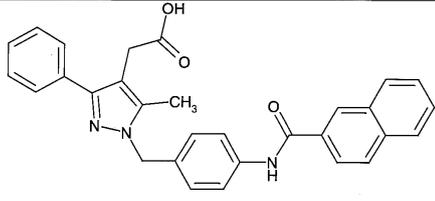
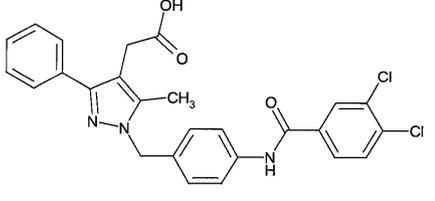
[0350] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 500$

[0351] 체류 시간 HPLC: 1.50분(방법 D)

[0352] 알킬화 단계에서 (3-사이클로헥실-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 3급-부틸 에스테르 대신에 (3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-4-일)-아세트산 3급-부틸 에스테르[헵탄-3,5-디온 대신에 1-페닐-부탄-1,3-디온을 사용하여 (3,5-디에틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 3급-부틸 에스테르(국제 공개공보 제2007/141267호)의 제조에 따라 제조됨]를 사용하고, 아마이드 커플링에서 상응하는 카복실산을 커플링 파트너로서 사용하여 실시예 2.7과 유사한 방식으로 하기 실시예의 화합물들을 제조할 수 있다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
2.8		476	1.47 방법 D
2.9		494	1.47 방법 D
2.10		494	1.53 분 방법 D
2.11		494	1.46 분 방법 D

[0353]

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
2.12		476	1.48 분 방법 D
2.13		494	방법 D

[0354]

[0355] **합성 실시예 2.36 내지 2.42**

[0356]

알킬화 단계에서 (3-사이클로헥실-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 3급-부틸 에스테르 대신에 (3,5-디이소프로필-1H-피라졸-4-일)-아세트산 3급-부틸 에스테르[헵탄-3,5-디온 대신에 2,6-디메틸-헵탄-3,5-디온을 사용하여 (3,5-디에틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 3급-부틸 에스테르(국제 공개공보 제2007/141267호)의 제조에 따라 제조됨]를 사용하고, 아마이드 커플링에서 상응하는 카복실산을 커플링 파트너로서 사용하여 실시예 2.7과 유사한 방식으로 하기 실시예의 화합물들을 제조할 수 있다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
2.36		502	1.13 분 방법 J
2.37		454	1.06 분 방법 J
2.38		468	1.09 분 방법 J
2.39		420	0.97 분 방법 J
2.40		488	1.15 분 방법 J
2.41		488	1.11 분 방법 J
2.42		470	1.1 분 방법 J

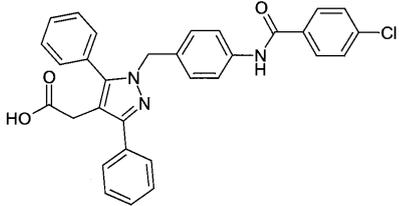
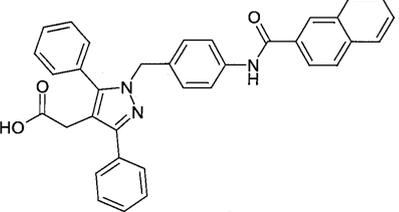
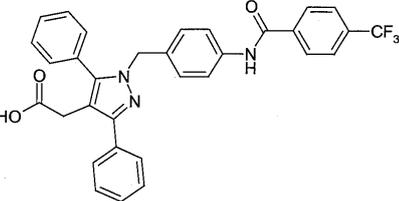
[0357]

[0358]

**합성 실시예 2.43 내지 2.45**

[0359]

알킬화 단계에서 (3-사이클로헥실-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 3급-부틸 에스테르 대신에 (3,5-디페닐-1H-피라졸-4-일)-아세트산 에틸 에스테르[헵탄-3,5-디온 대신에 2,6-디페닐-헵탄-3,5-디온을 사용하고 브로모아세트산 3급-부틸 에스테르 대신에 브로모아세트산 에틸 에스테르를 사용하여 (3,5-디에틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 3급-부틸 에스테르(국제 공개공보 제2007/141267호)의 제조에 따라 제조됨]를 사용하고, 아마이드 커플링에서 상응하는 카복실산을 커플링 파트너로서 사용하여 실시예 2.7과 유사한 방식에 따라 하기 실시예의 화합물들을 제조할 수 있다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
2.43		522	1.27 분 방법 J
2.44		538	1.31 분 방법 J
2.45		556	1.31 분 방법 J

[0360]

[0361]

**합성 실시예 2.46 내지 2.51**

[0362]

알킬화 단계에서 (3-사이클로헥실-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 3급-부틸 에스테르 대신에 (3-사이클로프로필-5-에틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 에틸 에스테르[헵탄-3,5-디온 대신에 2-사이클로프로필-6-에틸-3,5-디온을 사용하여 (3,5-디에틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 3급-부틸 에스테르(국제 공개공보 제2007/141267호)의 제조에 따라 제조됨]를 사용하고, 아마이드 커플링에서 상응하는 카복실산을 커플링 파트너로서 사용하여 실시예 2.7과 유사한 방식으로 하기 실시예의 화합물들을 제조할 수 있다.

[0363]

각각의 실시예에서 단일의 레지오이성체가 수득되며; 요구되는 중간체인 [1-(4-아미노-벤질)-3-사이클로프로필-5-에틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 및 [1-(4-아미노-벤질)-5-사이클로프로필-3-에틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산은 단일 반응으로 수득되며, MPLC에 의해 분리될 수 있다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
2.46		452	1.06 분 방법 J
2.47		472	1.08 분 방법 J
2.48		454	1.03 분 방법 J
2.49		452	1.05 분 방법 J
2.50		472	1.08 분 방법 J
2.51		454	1.04 분 방법 J

[0364]

[0365]

**합성 실시예 2.52 내지 2.53**

[0366]

알킬화 단계에서 (3-사이클로헥실-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 3급-부틸 에스테르 대신에 (3-메틸-5-에틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 3급-부틸 에스테르[헵탄-3,5-디온 대신에 헥산-2,4-디온을 사용하여 (3,5-디에틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 3급-부틸 에스테르(국제 공개공보 제2007/141267호)의 제조에 따라 제조됨]를 사용하고, 아미드 커플링에서 상응하는 카복실산을 커플링 파트너로서 사용하여 실시예 2.7과 유사한 방식으로 하기 실시예의 화합물들을 제조할 수 있다.

[0367] 각각의 실시예에서 단일의 레지오이성체가 수득된다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
2.52		446	1.01 분 방법 J
2.53		446	1.01 분 방법 J

[0368]

[0369] **합성 실시예 2.55 내지 2.59**

[0370] 환원 단계에서 [3,5-디메틸-1-(니트로벤질)-1H-피라졸-4-일-아세트산 메틸 에스테르 대신에 [5-메틸-1-(4-니트로-벤질)-1H-피라졸-4-일]-아세트산 3급-부틸 에스테르 또는 실시예 2.59의 경우에는 [5-에틸-1-(4-니트로-벤질)-1H-피라졸-4-일]-아세트산 3급-부틸 에스테르(국제 공개공보 제2008/138876호에 따라 제조됨)를 사용하고, 아미드 커플링에서 상응하는 카복실산을 커플링 파트너로서 사용하여 실시예 1.1과 유사한 방식으로 하기 실시예의 화합물들을 제조할 수 있다. 실시예 2.59를 제외한 각각의 실시예 화합물들은 단일의 레지오이성체이며; 요구되는 중간체인 [1-(4-아미노-벤질)-3-메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 3급-부틸 에스테르 및 [1-(4-아미노-벤질)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 3급-부틸 에스테르는 단일 반응으로 수득되며, MPLC에 의해 분리될 수 있다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
2.55		400	1.01 분 방법 J
2.56		418	1.05 분 방법 J
2.57		400	1.00 분 방법 J
2.58		400	1.01 분 방법 J
2.59		414	1.05 분 방법 J

[0371]

[0372]

**합성 실시예 2.60**

[0373]

알킬화 단계에서 (3-사이클로헥실-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 3급-부틸 에스테르 대신에 (3-메톡시-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 메틸 에스테르[헵탄-3,5-디온 대신에 3-옥소-부티르산 메틸 에스테르를 사용하여 (3,5-디에틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 3급-부틸 에스테르(국제 공개공보 제2007/141267호)의 제조에 따라 제조됨]를 사용하고, 아마이드 커플링에서 상응하는 카복실산을 커플링 파트너로서 사용하여 실시예 2.7과 유사한 방식으로 하기 실시예의 화합물들을 제조할 수 있다. 실시예에서 레지오이성체들의 혼합물이 수득되었다.

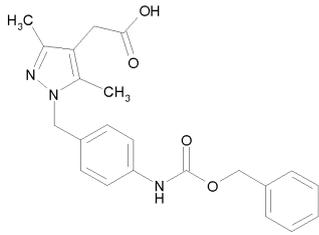
실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
2.60		430	1.06 분 방법 J

[0374]

[0375]

**실시예 3.1**

[0376] [1-(4-벤질옥시카보닐아미노-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산



[0377]

[0378] 카바메이트 형성: 디클로로메탄(1 ml) 중의 [1-(4-아미노-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 메틸 에스테르(중간체 1.1.3, 70 mg, 0.26 mmol)의 용액에 디소프로필에틸아민(55  $\mu$ l, 0.32 mmol) 및 벤질 클로로포르메이트(55  $\mu$ l, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 중의 10% 메탄올로 용출시켜 알록스 B 상에서 여과시켰다. 비누화: 휘발 물질을 감압하에 제거한 후, 나머지 잔류물을 메탄올(1 ml)에 용해시키고, NaOH 수용액(4 M, 0.2 ml)으로 처리하였다. 혼합물을 수성 HCl로 중화시키고, 분취용 역상 HPLC(물 + 0.1% NH<sub>3</sub> 중의 메탄올 구배)를 통해 정제하였다.

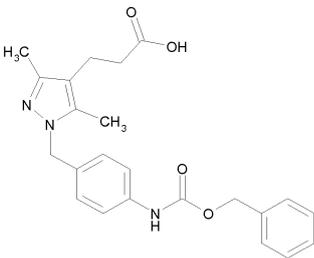
[0379] 수율: 34 mg

[0380] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 394$

[0381] 체류 시간 HPLC: 1.84분(방법 B)

[0382] **실시예 3.2**

[0383] 3-[1-(4-벤질옥시카보닐아미노-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-프로피온산



[0384]

[0385] 중간체 1.1.3 대신에 중간체 8.1.2를 사용하여 방법 3.1에 기술된 방법에 따라 실시예 3.2의 화합물을 제조하였다.

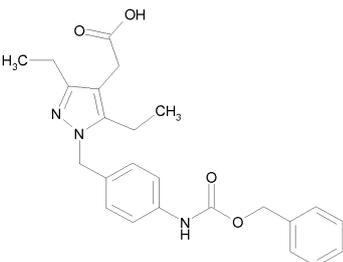
[0386] 수율: 100 mg(이론치의 45%)

[0387] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 408$

[0388] 체류 시간 HPLC: 1.27분(방법 D)

[0389] **실시예 3.3**

[0390] [1-(4-벤질옥시카보닐아미노-벤질)-3,5-디에틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산



[0391]

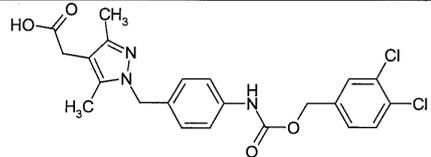
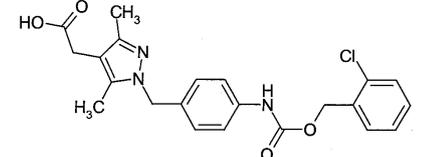
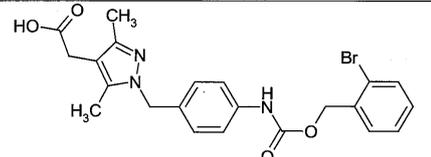
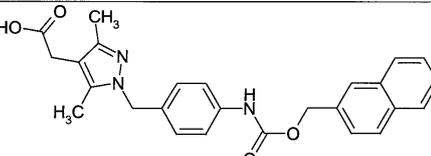
[0392] 카바메이트 형성 단계에서, 중간체 1.1.3 대신에 중간체 2.1.2를 사용하여 방법 3.1에 기술된 방법에 따라 실시예 3.3의 화합물을 제조하였다. 실시예 2.1에 기술된 바에 따라 산성 조건 하에서 3급-부틸 에스테르의 후속

절단을 수행하였다.

[0393] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 422$

[0394] 체류 시간 HPLC: 1.93분(방법 B)

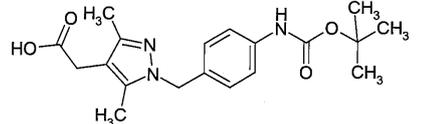
[0395] 카바메이트 형성 단계에서 상응하는 클로로포르메이트를 커플링 파트너로서 사용하여 실시예 3.1과 유사한 방식으로 하기 실시예의 화합물들을 제조할 수 있다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
3.4		462	1.06 분 방법 J
3.5		428	1.00 방법 J
3.6		472	1.02 분 방법 J
3.7		444	1.04 분 방법 J

[0396]

[0397] **합성 실시예 3.8**

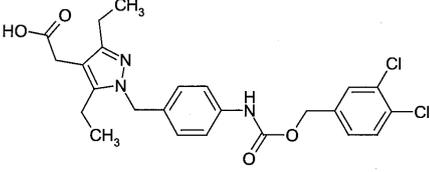
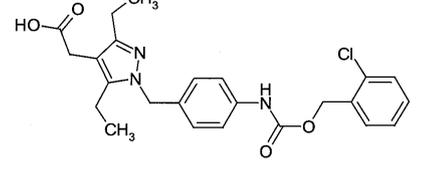
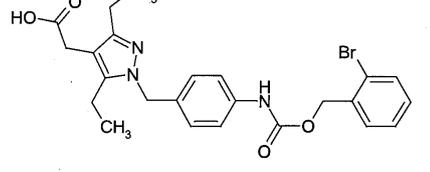
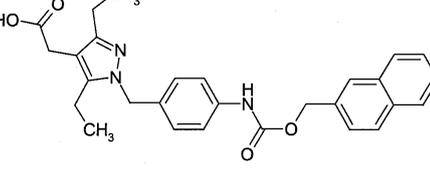
[0398] [1-(4-아미노-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 3급-부틸 에스테르를 Boc-보호시켜 실시예 3.1과 유사한 방식으로 하기 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
3.8		360	0.89 분 방법 J

[0399]

[0400] **합성 실시예 3.9 내지 3.12**

[0401] 카바메이트 형성 단계에서 상응하는 클로로포르메이트를 커플링 파트너로서 사용하여 실시예 3.3과 유사한 방식으로 하기 실시예의 화합물들을 제조할 수 있다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
3.9		490	1.14 분 방법 J
3.10		456	1.07 분 방법 J
3.11		500	1.08 분 방법 J
3.12		472	1.11 분 방법 J

[0402]

[0403]

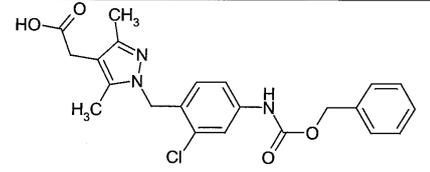
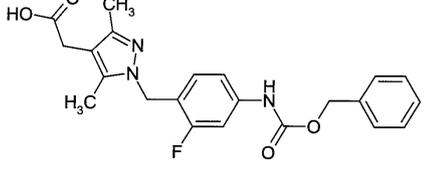
**합성 실시예 3.13 내지 3.14**

[0404]

카바메이트 형성 단계에서, 중간체 1.1.3 대신에 중간체 7.6.2를 사용하여 방법 3.1에 기술된 방법에 따라 실시예 3.13의 화합물을 제조하였다.

[0405]

카바메이트 형성 단계에서, 중간체 1.1.3 대신에 중간체 7.16.2를 사용하여 방법 3.1에 기술된 방법에 따라 실시예 3.14의 화합물들을 제조하였다.

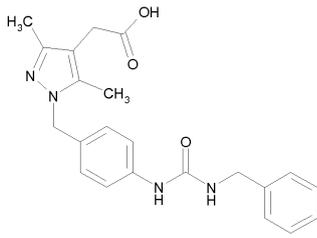
실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
3.13		428	1.03 분 방법 J
3.14		412	0.98 분 방법 J

[0406]

[0407]

**실시예 4.1**

[0408] {1-[4-(3-벤질-우레이도)-벤질]-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일}-아세트산



[0409]

[0410] 우레아 형성: 디클로로메탄(2 ml) 중의 [1-(4-아미노-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 메틸 에스테르(중간체 1.1.3, 160 mg, 0.59 mmol)의 용액에 벤질 이소시아네이트(94  $\mu$ l, 0.76 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반시켰다. 비누화: 휘발 물질을 감압하에 제거시킨 후, 나머지 잔류물을 메탄올(1 ml)에 용해시키고, LiOH 수용액(1 M, 1.5 ml)으로 처리하였다. 18시간 후, 혼합물을 중화시키고 분취용 역상 HPLC(물 + 0.1% NH<sub>3</sub> 중의 메탄올 구배)를 통해 정제하였다.

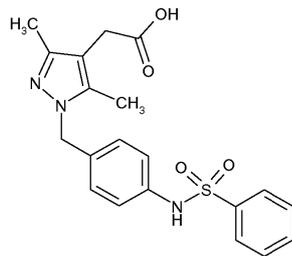
[0411] 수율: 39 mg

[0412] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 393$

[0413] 체류 시간 HPLC: 1.95분(방법 A)

[0414] **실시예 5.1**

[0415] [1-(4-벤젠설포닐아미노-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산



[0416]

[0417] 설포나미드 형성: 디클로로메탄(1 ml) 중의 [1-(4-아미노-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 메틸 에스테르(중간체 1.1.3, 54 mg, 0.20 mmol)의 용액에 트리에틸아민(72  $\mu$ l, 0.51 mmol) 및 페닐설포닐 클로라이드(36  $\mu$ l, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 중의 10% 메탄올로 용출시켜 알록스 B 상에서 여과시켰다. 비누화: 휘발 물질을 감압하에 제거시킨 후, 나머지 잔류물을 메탄올(0.5 ml)에 용해시키고, LiOH 수용액(1 M, 0.4 ml)으로 처리하였다. 1.5시간 후, 혼합물을 중화시키고 분취용 역상 HPLC(물 + 0.1% 트리플루오로아세트산 중의 메탄올 구배)를 통해 정제하였다.

[0418] 수율: 16 mg

[0419] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 400$

[0420] 체류 시간 HPLC: 1.92분(방법 A)

[0421] 상응하는 설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 5.1에 기술된 방법에 따라 하기 실시예의 화합물들을 제조하였다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
5.2		434/436 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.41 분 방법 B
5.3		468/470/472 (Cl) <sub>2</sub> (M+H) <sup>+</sup>	2.16 분 방법 A
5.4		468 (M+H) <sup>+</sup>	1.48 분 방법 B

[0422]

[0423]

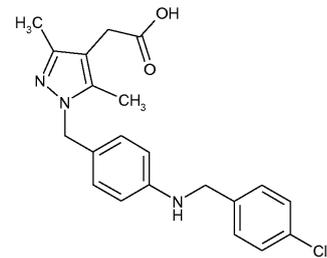
[0424]

**실시예 6.1**

{1-[4-(4-클로로-벤질아미노)-벤질]-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일}-아세트산

[0425]

[0426]



환원성 아미노화: 테트라하이드로푸란(1 ml) 중의 [1-(4-아미노-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 메틸 에스테르(중간체 1.1.3, 100 mg, 0.37 mmol) 용액에 4-클로로벤즈알데히드(185 mg, 1.32 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(240 mg, 1.13 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 중의 10% 메탄올로 용출시켜 알록스 B 상에서 여과시켰다. 비누화: 휘발 물질을 감압하에 제거시킨 후, 나머지 잔류물을 메탄올(1 ml)에 용해시키고 NaOH 수용액(4 M, 0.6 ml)으로 처리하였다. 4시간 후, 혼합물을 중화시키고 분취용 역상 HPLC(물 + 0.1% NH<sub>3</sub> 중의 메탄올 구배)를 통해 정제하였다.

[0427]

수율: 48 mg

[0428]

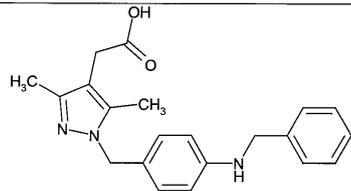
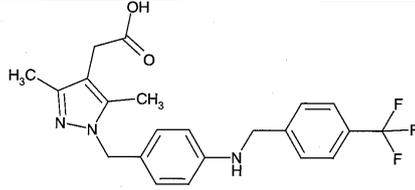
ESI 질량 스펙트럼: [M+H]<sup>+</sup> = 384/386(Cl)

[0429]

체류 시간 HPLC: 2.00분(방법 B)

[0430]

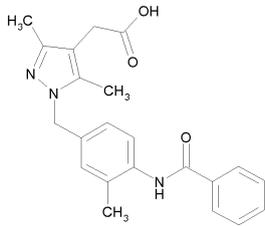
환원성 아미노화 반응에서 상응하는 알데히드를 사용하여 실시예 6.1에 기술된 방법에 따라 하기 실시예의 화합물들을 제조하였다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
6.2		350 (M+H) <sup>+</sup>	1.86 분 방법 B
6.3		418 (M+H) <sup>+</sup>	2.05 분 방법 B

[0431]

[0432] **실시예 7.1**

[0433] [1-(4-벤조일아미노-3-메틸-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산



[0434]

[0435] **중간체 7.1.1**

[0436] [3,5-디메틸-1-(3-메틸-4-니트로-벤질)-1H-피라졸-4-일]-아세트산 메틸 에스테르

[0437] 알킬화 반응에서 4-니트로벤질 브로마이드 대신에 3-메틸-4-니트로벤질 브로마이드를 사용하여 중간체 1.1.2에 대한 절차에 따라 중간체 7.1.1을 제조하였다.

[0438] 수율: 0.33 g(이론치의 35%)

[0439] ESI 질량 스펙트럼: [M+H]<sup>+</sup> = 318

[0440] **중간체 7.1.2**

[0441] [1-(4-아미노-3-메틸-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 메틸 에스테르

[0442] 수소화 반응에서, 중간체 1.1.2 대신에 중간체 7.1.1을 사용하여 중간체 1.1.3에 대한 절차에 따라 중간체 7.1.2를 제조하였다.

[0443] 수율: 0.33 g(정량적)

[0444] ESI 질량 스펙트럼: [M+H]<sup>+</sup> = 288

[0445] 체류 시간 HPLC: 0.85분(방법 D)

[0446] **실시예 7.1**

[0447] [1-(4-벤조일아미노-3-메틸-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산

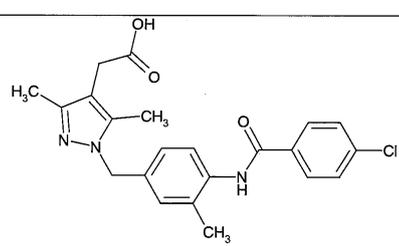
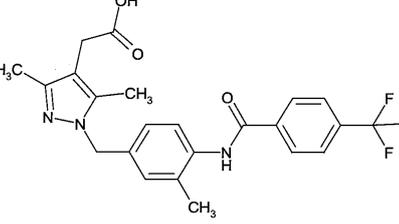
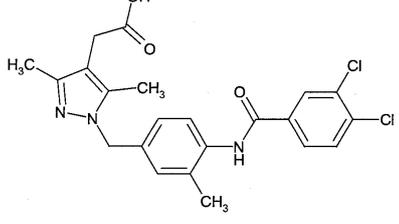
[0448] 중간체 1.1.3 대신에 중간체 7.1.2를 사용하고 (트리플루오로메틸)벤조산 대신에 벤조산을 사용하여 실시예 1.1에 대한 절차에 따라 실시예 7.1의 화합물을 제조하였다.

[0449] 수율: 47 mg(이론치의 39%)

[0450] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 378$

[0451] 체류 시간 HPLC: 0.91분(방법 C)

[0452] 상응하는 카복실산을 커플링 파트너로서 사용하여 실시예 7.1에 기술된 방법에 따라 하기 실시예의 화합물들을 제조하였다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
7.2		412/414 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.04 분 방법 C
7.3		446 (M+H) <sup>+</sup>	1.09 분 방법 C
7.4		446/448/450 (Cl) <sub>2</sub> (M+H) <sup>+</sup>	1.13 분 방법 C

[0453]

[0454] **합성 실시예 7.5**

[0455] 중간체 7.5.1

[0456] 4-아미노-2-메틸-벤조산

[0457] 메탄올(250 ml) 중의 4-아세틸아미노-2-메틸-벤조산(25.5 g)의 교반된 용액에 진한 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(19 ml)를 적가하고, 반응물을 환류하에 가열하였다. 2.5시간 후에, 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 알칼리성이 될 때까지 NaHCO<sub>3</sub>(수성)을 첨가하고 수득된 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 NaOH(수성)(2 M)로 3회 세척하고, 이어서 건조시키고 농축시켜 17.6 g의 표제의 화합물을 수득하였다.

[0458] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 166$

[0459] 중간체 7.5.2

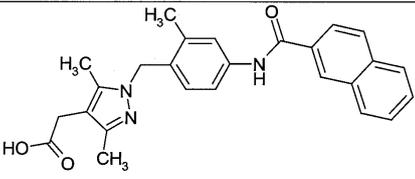
[0460] 4-3급-부톡시카보닐아미노-2-메틸-벤조산 메틸 에스테르

[0461] 10°C에서 디옥산(15 ml) 중의 중간체 7.5.1(1.5 g)의 교반된 용액에 디옥산(15 ml) 중의 Boc 무수물(2.2 g) 용액을 적가하고, 반응물을 실온으로 가온시켰다. 3시간 후, 디메틸아미노피리딘(촉매량)을 첨가하였다. 밤새 교반시킨 후, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피(에탄올을 포함하는 디클로로메탄 구배 0 내지 4%)에 의해 정제하여 0.69 g의 표제의 화합물을 수득하였다.

[0462] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 266$

[0463] 중간체 7.5.3

- [0464] 4-3급-부톡시카보닐아미노-2-메틸벤조산
- [0465] 실온에서 메탄올(10 ml) 중의 중간체 7.5.2(0.7 g)의 교반된 용액에 NaOH(1 M, 5.1 ml)를 첨가하였다. 5시간 후, 추가의 NaOH(1M, 5.1 ml) 및 테트라하이드로푸란(3ml)을 첨가하였다. 밤새 교반시킨 후, 추가의 NaOH(1 M, 5.1 ml)를 첨가하였다. 5시간 후, 혼합물을 농축시키고, 물을 첨가하고, 얼음-냉각 하에 KHSO<sub>4</sub>(수성)를 사용하여 산성 pH로 하였다. 0.5시간 후, 침전물을 여과하고, 소량의 얼음-물로 세척하고, 50°C에서 건조시켜 0.55 g의 표제의 화합물을 수득하였다.
- [0466] ESI 질량 스펙트럼:  $[M-H]^- = 250$
- [0467] 중간체 7.5.4
- [0468] (4-하이드록시메틸-3-메틸-페닐)-카밤산 3급-부틸 에스테르
- [0469] 테트라하이드로푸란(10 ml) 중의 중간체 7.5.3(0.6 g)의 교반된 용액에 실온에서 카보닐디이미다졸(0.4 g)을 첨가하였다. 0.5시간 후, 용액을 물(5 ml) 중의 NaBH<sub>4</sub>(0.25g)의 용액에 적가하였다. 밤새 교반시킨 후, KHSO<sub>4</sub>(수성)의 첨가에 의해 반응물을 산성 pH로 하고, 이어서 디에틸에테르로 3회 추출하였다. 유기층을 NaOH(수성)(1 M) 및 물을 사용하여 세척하고, 이어서 건조 및 농축시켜 0.28 g의 표제의 화합물을 수득하였다.
- [0470] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 238$
- [0471] 중간체 7.5.5
- [0472] 메탄설포산 4-3급-부톡시카보닐아미노-2-메틸-벤질 에스테르
- [0473] 테트라하이드로푸란(7 ml) 중의 중간체 7.5.4(0.73 g)의 교반된 용액에 실온에서 트리에틸아민(0.52 g)을 첨가하였다. 0°C로의 냉각 후에, 메탄설포닐 클로라이드(0.31 ml)를 적가하였다. 2시간 후, 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 건조 및 농축시켜 0.8 g의 표제의 화합물을 수득하고, 이것을 정제없이 사용하였다.
- [0474] 중간체 7.5.6
- [0475] [1-(4-3급-부톡시카보닐아미노-2-메틸-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 메틸 에스테르
- [0476] CH<sub>3</sub>CN(7 ml) 중의 중간체 7.5.5(0.8 g)의 교반된 용액에 실온에서 (3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 메틸 에스테르(0.4 g) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.57 g)을 첨가하였다. 3일 후에, 반응물을 여과하고, 여액을 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄과 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 건조 및 농축시키고 잔류물을 분취용 역상 HPLC(물 + 0.12% TFA 중의 메탄올 구배)를 통해 정제하였다.
- [0477] 수율: 120 mg
- [0478] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 388$
- [0479] 체류 시간 HPLC: 1.37분(방법 D)
- [0480] 중간체 7.5.7
- [0481] [1-(4-아미노-2-메틸-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 메틸 에스테르
- [0482] 디클로로메탄(1 ml) 중의 중간체 7.5.6(120 mg)의 교반된 용액에 실온에서 TFA(1ml)를 첨가하였다. 2시간 후, 반응을 농축시켜 80 mg의 표제 화합물을 수득하고, 이것을 정제없이 사용하였다.
- [0483] 실시예 7.5
- [0484] 실시예 7.5의 화합물은 (트리플루오로메틸)벤조산 대신에 2-나프토산을 사용하여 실시예 1.1의 절차에 따라 제조되어 51 mg을 수득하였다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
7.5		428	1.00 분 방법 J

[0485]

[0486] **합성 실시예 7.6 내지 7.15**

[0487] **실시예 7.6**

[0488] **중간체 7.6.1**

[0489] [1-(2-클로로-4-니트로-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 에틸 에스테르

[0490] 알킬화 반응에서 4-니트로벤질 브로마이드 대신에 1-브로모메틸-2-클로로-4-니트로-벤젠을 사용하여 중간체 1.1.2에 대한 절차에 따라 중간체 7.6.1를 제조하였다.

[0491] 수율: 2.8 g

[0492] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 352$

[0493] 체류 시간 HPLC: 1.95분(방법 L)

[0494] **중간체 7.6.2**

[0495] [1-(4-아미노-2-클로로-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 에틸 에스테르

[0496] 수소화 반응에서 중간체 1.1.2 대신에 중간체 7.6.1을 사용하여 중간체 1.1.3에 대한 절차에 따라 중간체 7.6.2를 제조하였다.

[0497] 수율: 2.1 g

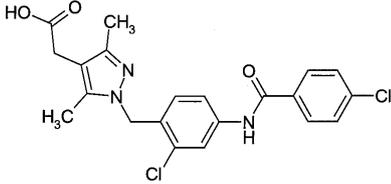
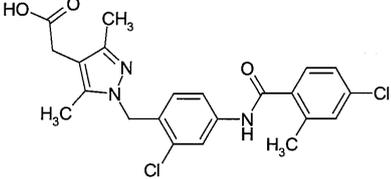
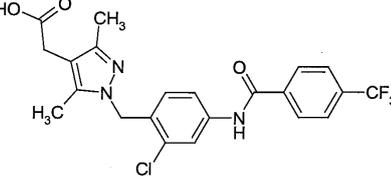
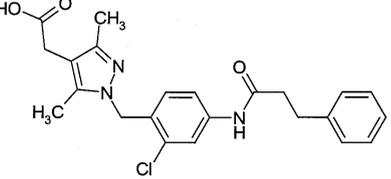
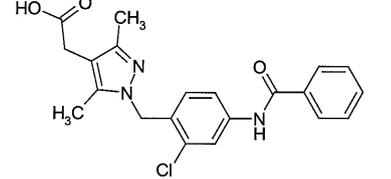
[0498] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 322$

[0499] 체류 시간 HPLC: 1.76분(방법 L)

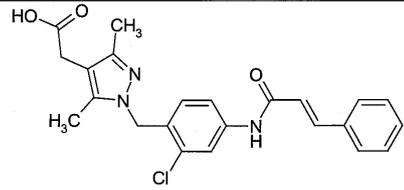
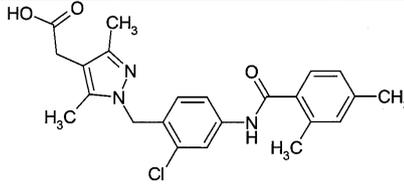
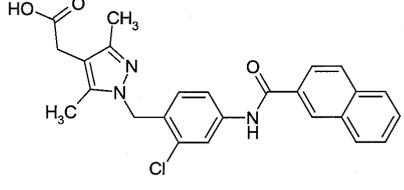
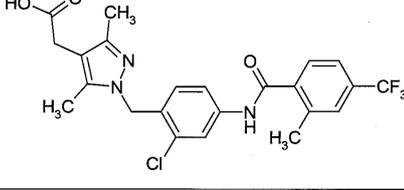
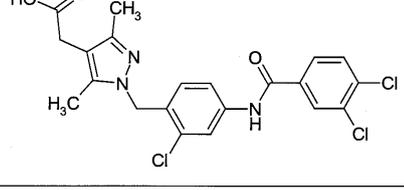
[0500] **실시예 7.6**

[0501] 중간체 1.1.3 대신에 중간체 7.6.2를 사용하고 4-(트리플루오로메틸)벤조산 대신에 4-클로로벤조산을 사용하여 실시예 1.1에 대한 절차에 따라 실시예 7.6의 화합물을 제조하였다. 수율: 42 mg

[0502] 커플링 파트너로서 상응하는 카복실산을 사용하여 실시예 7.6에 기술된 방법에 따라 실시예 7.7 내지 7.15의 화합물들을 제조하였다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
7.6		432	1.61 분 방법 L
7.7		446	1.05 분 방법 J
7.8		466	1.08 분 방법 J
7.9		426	0.99 분 방법 J
7.10		398	1.43 분 방법 C

[0503]

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
7.11		424	1.03 분 방법 J
7.12		426	1.60 분 방법 C
7.13		448	1.70 분 방법 C
7.14		480	1.73 분 방법 C
7.15		466	1.80 분 방법 C

[0504]

[0505] **합성 실시예 7.16 내지 7.21**

[0506] **실시예 7.16**

[0507] 중간체 7.16.1

[0508] [1-(2-플루오로-4-니트로-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 메틸 에스테르

[0509] 알킬화 반응에서 4-니트로벤질 브로마이드 대신에 1-브로모메틸-2-플루오로-4-니트로-벤젠을 사용하여 중간체 1.1.2에 대한 절차에 따라 중간체 7.16.1을 제조하였다.

[0510] 수율: 0.57 g

[0511] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 322$

[0512] 체류 시간 HPLC: 1.25분(방법 D)

[0513] 중간체 7.16.2

[0514] [1-(4-아미노-2-플루오로-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 메틸 에스테르

[0515] 수소화 반응에서 중간체 1.1.2 대신에 중간체 7.16.1을 사용하여 중간체 1.1.3에 대한 절차에 따라 중간체 7.16.2를 제조하였다.

[0516] 수율: 0.47 g

[0517] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 292$

[0518] 체류 시간 HPLC: 0.92분(방법 D)

[0519] 실시예 7.16

[0520] 중간체 1.1.3 대신에 중간체 7.16.2를 사용하고, 4-(트리플루오로메틸)벤조산 대신에 2-메틸-4-트리플루오로메틸-벤조산을 사용하여 실시예 7.6에 대한 절차에 따라 실시예 7.16의 화합물을 제조하였다. 수율: 53 mg

[0521] 커플링 파트너로서 상응하는 카복실산을 사용하여 실시예 7.16에 기술된 방법에 따라 실시예 7.17 내지 7.21의 화합물들을 제조하였다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
7.16		464	1.05 분 방법 J
7.17		450	1.03 분 방법 J
7.18		450	1.07 분 방법 J
7.19		430	1.01 분 방법 J
7.20		432	1.03 분 방법 J

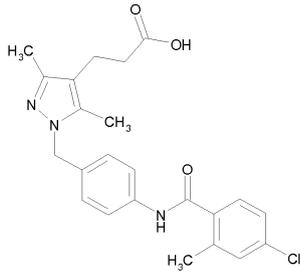
[0522]

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
7.21		408	0.98 분 방법 J

[0523]

[0524] 실시예 8.1

[0525] 3-{1-[4-(4-클로로-2-메틸-벤조일아미노)-벤질]-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일}-프로피온산



[0526]

[0527] 중간체 8.1.1

[0528] 3-[3,5-디메틸-1-(4-니트로-벤질)-1H-피라졸-4-일]-프로피온산 에틸 에스테르

[0529] 알킬화 반응에서 (3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 메틸 에스테르 대신에 3-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-프로피온산 에틸 에스테르(Akos, MFCD03834497)를 사용하여 중간체 1.1.2에 대해 기술된 방법에 따라 중간체 8.1.1을 제조할 수 있다.

[0530] 중간체 8.1.2

[0531] 3-[1-(4-아미노-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-프로피온산 에틸 에스테르

[0532] 수소화 반응에서 중간체 1.1.2 대신에 중간체 8.1.1을 사용하여 중간체 1.1.3에 대해 기술된 방법에 따라 중간체 8.1.2를 제조할 수 있다.

[0533] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 302$

[0534] 실시예 8.1

[0535] 3-{1-[4-(4-클로로-2-메틸-벤조일아미노)-벤질]-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일}-프로피온산

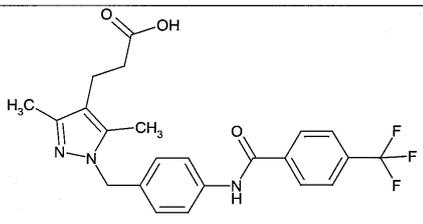
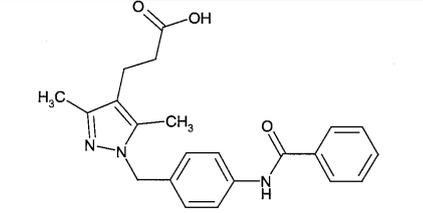
[0536] 커플링 반응에서 중간체 1.1.3 대신에 중간체 8.1.2를 사용하고 4-(트리플루오로메틸)벤조산 대신에 4-클로로-2-메틸벤조산을 사용하여 실시예 1.1에 대해 기술된 방법에 따라 실시예 8.1의 화합물을 제조하였다.

[0537] 수율: 144 mg(이론치의 62% )

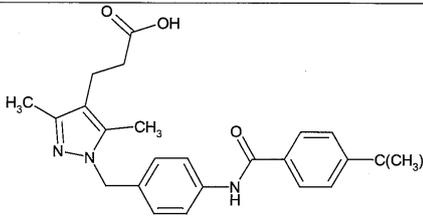
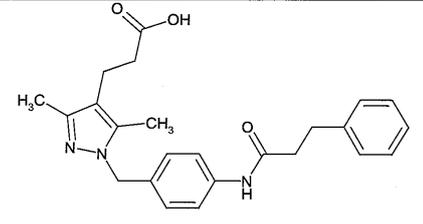
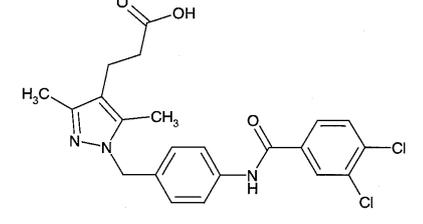
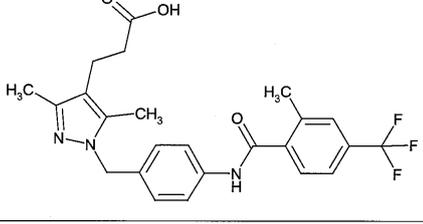
[0538] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 426$

[0539] 체류 시간 HPLC: 1.30분(방법 D)

[0540] 상응하는 카복실산을 커플링 파트너로서 사용하여 실시예 8.1에 대해 기술된 방법에 따라 하기 실시예의 화합물들을 제조하였다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
8.2		446 (M+H) <sup>+</sup>	1.32 분 방법 D
8.3		378 (M+H) <sup>+</sup>	0.94 분 방법 D

[0541]

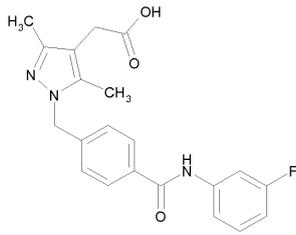
실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
8.4		434 (M+H) <sup>+</sup>	1.41 분 방법 D
8.5		406 (M+H) <sup>+</sup>	1.23 분 방법 D
8.6		446/448/450 (Cl) <sub>2</sub> (M+H) <sup>+</sup>	1.39 분 방법 D
8.7		460 (M+H) <sup>+</sup>	1.36 분 방법 D

[0542]

[0543]

실시예 9.1

[0544] {1-[4-(3-플루오로-페닐카바모일)-벤질]-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일}-아세트산



[0545]

[0546] 중간체 9.1.1

[0547] 4-(4-에톡시카보닐메틸-3,5-디메틸-피라졸-1-일메틸)-벤조산 3급-부틸 에스테르

[0548] 알킬화 반응에서 (3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 메틸 에스테르 대신에 (3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 에틸 에스테르(Interbioscreen BB\_SC-3676)를 사용하고, 4-니트로벤질 브로마이드 대신에 4-브로모메틸-벤조산 3급-부틸 에스테르를 사용하여 중간체 1.1.2에 대한 방법에 따라 중간체 9.1.1을 제조하였다.

[0549] 수율: 4.51 g(이론치의 74%)

[0550] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 373$

[0551] 중간체 9.1.2

[0552] 4-(4-에톡시카보닐메틸-3,5-디메틸-피라졸-1-일메틸)-벤조산

[0553] 디클로로메탄(7 ml) 중의 중간체 9.1.1(4.51 g, 12 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(25 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 휘발 물질을 감압하에 제거하고 나머지 오일을 톨루엔으로 수회 공증발시켰다.

[0554] 수율: 6.60 g(잔류성 트리플루오로아세트산 함유)

[0555] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 317$

[0556] 체류 시간 HPLC: 1.17분(방법 D)

[0557] 실시예 9.1

[0558] {1-[4-(3-플루오로-페닐카바모일)-벤질]-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일}-아세트산

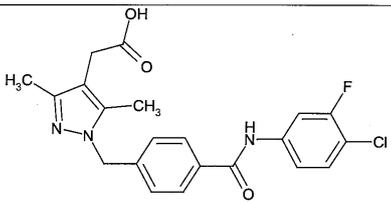
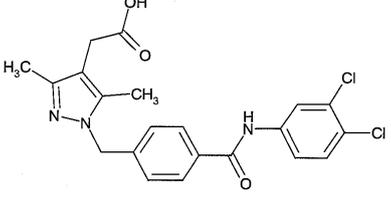
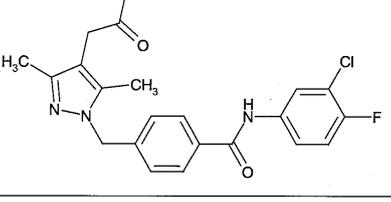
[0559] 커플링: 디클로로메탄(2 ml) 중의 중간체 9.1.2(250 mg, 0.79 mmol) 및 3-플루오로아닐린(84  $\mu$ l, 0.88 mmol)의 -10°C 용액에 N-메틸모르폴린(0.27 ml, 2.4 mmol)을 첨가하고, 프로필 포스폰산 무수물(0.48 ml, 1.62 mmol)을 적가하였다. 실온에서 18시간 후에, 휘발 물질을 감압하에 제거하고 나머지 잔류물을 중압 액체 크로마토그래피(MPLC: medium pressure liquid chromatography)(실리카겔, 사이클로헥산 중의 에틸 아세테이트 0% 내지 50% 구배)에 의해 정제하였다. 비누화: 메탄올(5 ml) 중의 에스테르 중간체의 용액을 NaOH 수용액(4 M, 0.1 ml)으로 처리하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 중화시키고, 휘발 물질을 감압하에 제거하고 나머지 잔류물을 분취용 역상 HPLC(물 + 0.1% NH<sub>3</sub> 중의 메탄올 구배)를 통해 정제하였다.

[0560] 수율: 18 mg

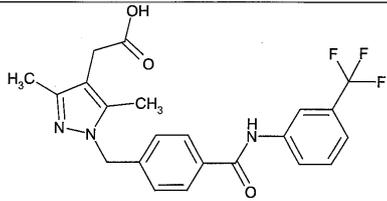
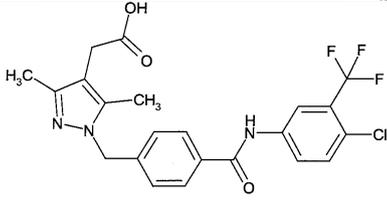
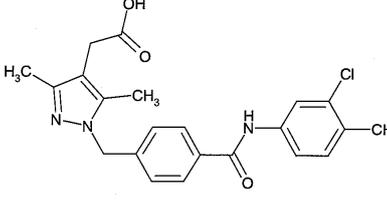
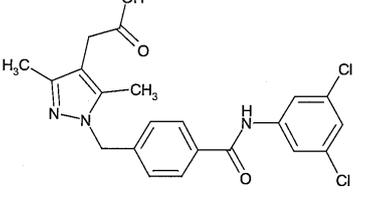
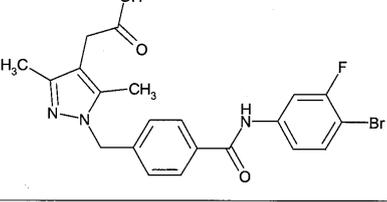
[0561] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 382$

[0562] 체류 시간 HPLC: 1.24분(방법 D)

[0563] 상응하는 아닐린을 커플링 파트너로서 사용하여 실시예 9.1에 기술된 방법에 따라 하기 실시예의 화합물들을 제조하였다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
9.2		416/418 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.36 분 방법 D
9.3		432/434/436 (Cl) <sub>2</sub> (M+H) <sup>+</sup>	1.43 분 방법 D
9.4		416/418 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.35 분 방법 D

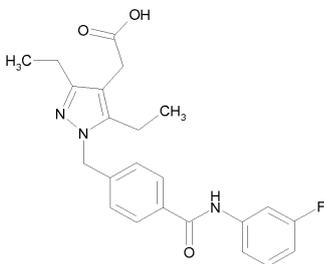
[0564]

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
9.5		432 (M+H) <sup>+</sup>	1.35 분 방법 D
9.6		466/468 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.46 분 방법 D
9.7		412/414 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.38 분 방법 D
9.8		432/434/436 (Cl) <sub>2</sub> (M+H) <sup>+</sup>	1.47 분 방법 D
9.9		460/462 (Br) (M+H) <sup>+</sup>	1.38 분 방법 D

[0565]

[0566] **실시예 9.10**

[0567] 1-(3,5-디에틸-1H-피라졸-4-일)-4-((4-(3-플루오로-페닐카바모일)-벤질)-1H-피라졸-1-일)메탄올-아세트산



[0568]

[0569] **중간체 9.10.1**

[0570] 4-(4-3급-부톡시카보닐메틸-3,5-디에틸-피라졸-1-일)메탄올-벤조산 에틸 에스테르

[0571] 알킬화 반응에서 (3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 메틸 에스테르 대신에 (3,5-디에틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 3급-부틸 에스테르를 사용하고 4-니트로벤질 브로마이드 대신에 4-브로모메틸-벤조산 에틸 에스테르를 사용하여 중간체 1.1.2에 대한 방법에 따라 중간체 9.10.1을 제조하였다.

[0572] 수율: 0.67 g(이론치의 40%)

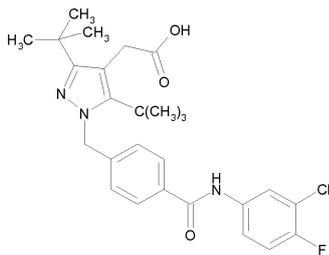
- [0573] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 401$
- [0574] 중간체 9.10.2
- [0575] 4-(4-3급-부톡시카보닐메틸-3,5-디에틸-피라졸-1-일메틸)-벤조산
- [0576] 디옥산(25 ml) 중의 중간체 9.10.1(0.66 g, 1.65 mmol)의 용액에 1 M 수성 NaOH(7 ml)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 1 M 수성 HCl로 중화시키고 디클로로메탄으로 수회 추출하였다. 유기층을  $MgSO_4$  상에서 건조시키고 감압하에 증발시켰다.
- [0577] 수율: 0.62 g(정량적)
- [0578] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 373$
- [0579] 체류 시간 HPLC: 1.43분(방법 D)
- [0580] 실시예 9.10
- [0581] {3,5-디에틸-1-[4-(3-플루오로-페닐카바모일)-벤질]-1H-피라졸-4-일}-아세트산
- [0582] 커플링 반응에서 중간체 9.10.2 및 3-플루오로아닐린을 사용하여 실시예 2.1에 따라 실시예 9.10의 화합물을 제조하였다.
- [0583] 수율: 44 mg(이론치의 32%)
- [0584] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 410$
- [0585] 체류 시간 HPLC: 1.34분(방법 D)
- [0586] 마지막 단계에서 상응하는 아닐린을 커플링 파트너로서 사용하여 실시예 9.10과 유사한 방식으로 하기 실시예의 화합물들을 제조하였다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
9.11		444/446 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.43 분 방법 D
9.12		444/446 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.42 분 방법 D
9.13		494/496 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.50 분 방법 D
9.14		488/490 (Br) (M+H) <sup>+</sup>	1.42 분 방법 D

[0587]

[0588] **실시예 9.15**

[0589] {3,5-디-3급-부틸-1-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐카바모일)-벤질]-1H-피라졸-4-일}-아세트산



[0590]

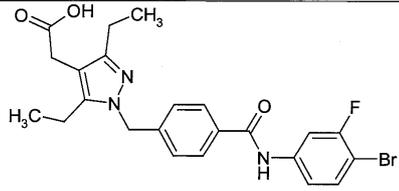
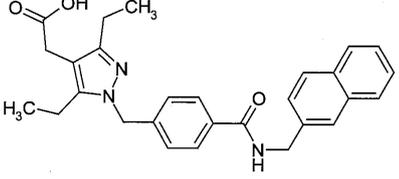
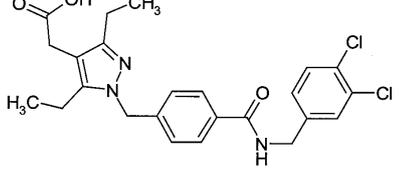
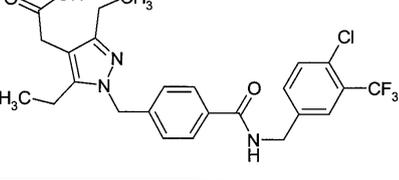
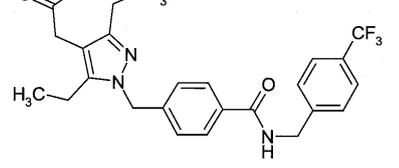
[0591] 알킬화 단계에서 [3,5-디에틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 3급-부틸 에스테르 대신에 (3,5-디-3급-부틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 3급-부틸 에스테르[헵탄-3,5-디온 대신에 2,2,6,6-테트라메틸-헵탄-3,5-디온을 사용하여 (3,5-디에틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 3급-부틸 에스테르(국제 공개공보 제2007/141267호)의 제조에 따라 제조됨]를 사용하여 실시예 9.12와 유사한 방식으로 실시예 9.15의 화합물을 제조하였다.

[0592] ESI 질량 스펙트럼: [M+H]<sup>+</sup> = 500/502(Cl)

[0593] 체류 시간 HPLC: 1.30분(방법 C)

[0594] **합성 실시예 9.16 내지 9.26**

[0595] 마지막 단계에서 상응하는 아민 커플링 파트너를 사용하여 실시예 9.10과 유사한 방식으로 하기 실시예의 화합물들을 제조하였다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
9.16		488	1.10 분 방법 J
9.17		456	1.04 분 방법 J
9.18		474	1.06 분 방법 J
9.19		508	1.10 분 방법 J
9.20		474	1.05 분 방법 J

[0596]

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
9.21		474	1.12 분 방법 J
9.22		474	1.11 분 방법 J
9.23		443	0.86 분 방법 J
9.24		426	1.07 분 방법 J
9.25		452	1.15 분 방법 J

[0597]

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
9.26		454	1.19 분 방법 J

[0598]

[0599]

**합성 실시예 9.27 및 9.28**

[0600]

중간체 9.27.1

[0601]

[1-(4-브로모-2-플루오로-벤질)-3,5-디에틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 3급-부틸 에스테르

[0602]

DMF(50 ml) 중의 (3,5-디에틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 3급-부틸 에스테르(국제 공개공보 제2007/141267호에 따라 제조됨)(10 g)의 용액에 실온에서 4-브로모-1-브로모메틸-2-플루오로-벤젠(13.5 g) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(17.4 g)을 첨가하였다. 밤새 교반시킨 후, 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 물 및 염수 용액으로 세척하고, 이어서 건조 및 농축시켰다. 잔류물을 정상 MPLC(에틸 아세테이트:사이클로헥산 3/97 내지 30/70) 상에서 정제하여 13.0 g의 고체를 수득하였다.

[0603] 체류 시간 HPLC: 1.11분(방법 N)

[0604] ESI 질량 스펙트럼:  $[M]^+ = 425$

[0605] 중간체 9.27.2

[0606] 4-(4-3급-부톡시카보닐메틸-3,5-디에틸-피라졸-1-일메틸)-3-플루오로-벤조산

[0607] 디옥산(30 ml) 중의 중간체 9.27.1(6.51 g)의 용액에 마이크로파 바이알에서 폴리브텐 헥사카보닐(2.1 g), 헤르만(Hermann) 촉매(1.5 g), 디이소프로필에틸아민(6 ml) 및 물(15 ml)을 첨가하였다. 이것을 마이크로파 반응기에서 150°C로 가열하였다. 20분 후, 물을 첨가하고, 혼합물을  $K_2CO_3$ 을 사용하여 알칼리화하였다. 이어서, 이것을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 빙초산으로 산성화시키고, 물로 세척하고, 이어서 건조 및 농축시켜 3.4 g의 표제의 화합물을 수득하였다.

[0608] 체류 시간 HPLC: 1.00분(방법 N)

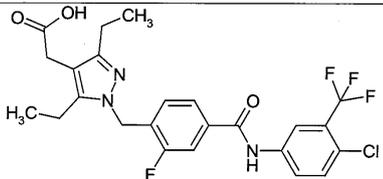
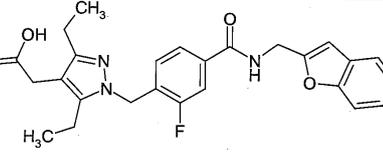
[0609] ESI 질량 스펙트럼:  $[M]^+ = 391$

[0610] 실시예 9.27

[0611] DMF(5 ml) 중의 중간체 9.27.2(250 mg)의 용액에 실온에서 TBTU(227 mg) 및 디이소프로필에틸아민(250  $\mu$ l)을 첨가하였다. 10분 후, 4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐아민(627mg)을 첨가하였다. 밤새 교반시킨 후, 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 물 및 염수 용액으로 세척하고, 이어서 건조 및 농축시켜 58 mg의 {1-[4-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐카바모일)-2-플루오로-벤질]-3,5-디에틸-1H-피라졸-4-일}-아세트산 3급-부틸 에스테르를 수득하였다. 3급-부틸 에스테르의 후속 절단을 실시예 2.1에서 기술된 바와 같이 산성 조건 하에서 수행하였다.

[0612] 실시예 9.28

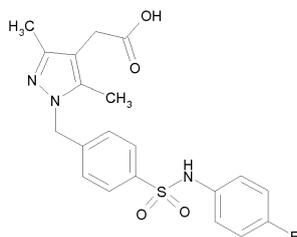
[0613] 상응하는 카복실산을 커플링 파트너로서 사용하여 실시예 9.28에서 기술된 방법과 유사하게 실시예 9.28의 화합물들을 제조하였다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
9.27		512	1.23 분 방법 J
9.28		464	1.04 분 방법 J

[0614]

[0615] 실시예 10.1

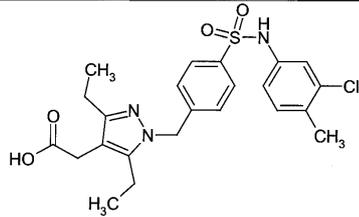
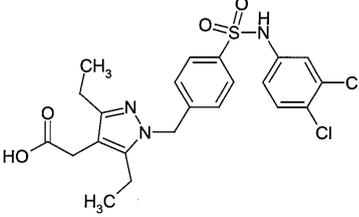
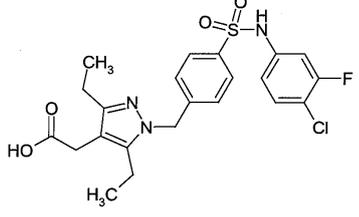
[0616] {1-[4-(4-플루오로-페닐설파모일)-벤질]-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일}-아세트산



[0617]

- [0618] 중간체 10.1.1
- [0619] {1-[4-(4-플루오로페닐설폰아미드)-벤질]-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일}-아세트산 에틸 에스테르
- [0620] 알킬화 반응에서 (3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 메틸 에스테르 대신에 (3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 에틸 에스테르를 사용하고, 4-니트로벤질 브로마이드 대신에 4-브로모메틸-N-(4-플루오로-페닐)-벤젠설폰아미드(Apollo)를 사용하여 중간체 1.1.2에 대한 방법에 따라 중간체 10.1.1을 제조하였다.
- [0621] 수율: 312 mg(정량적)
- [0622] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 446$
- [0623] 체류 시간 HPLC: 1.33분(방법 D)
- [0624] 실시예 10.1
- [0625] {1-[4-(4-플루오로-페닐설폰아미드)-벤질]-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일}-아세트산
- [0626] 메탄올(5 ml) 중의 중간체 10.1.1(312 mg, 0.70 mmol)의 용액에 NaOH 수용액(4 M, 1 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 중화시키고, 휘발 물질을 감압하에 제거하고, 나머지 잔류물을 분취용 역상 HPLC(물 + 0.1% NH<sub>3</sub> 중의 메탄올 구배)를 통해 정제하였다.
- [0627] 수율: 7 mg(이론치의 2.4%)
- [0628] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 418$
- [0629] 체류 시간 HPLC: 1.21분(방법 D)
- [0630] 실시예 10.2
- [0631] (1-{4-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸설폰아미드]-벤질}-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산
- 
- [0632]
- [0633] 4-브로모메틸-N-(4-플루오로-페닐)-벤젠설폰아미드 대신에 4-브로모메틸-N-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-벤젠설폰아미드를 사용하여 실시예 10.1에 대한 방법에 따라 실시예 10.2의 화합물을 제조하였다.
- [0634] 수율: 105 mg(이론치의 11%)
- [0635] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 488$
- [0636] 체류 시간 HPLC: 1.16분(방법 D)
- [0637] 합성 실시예 10.3 내지 10.5
- [0638] 중간체 10.3.1
- [0639] 디(4-브로모메틸페닐)디설파이드
- [0640] 벤젠(60 ml) 중의 디(4-톨릴)디설파이드(5 g)의 용액에 N-브로모석신이미드(8.6 g)를 첨가하고, 반응물을 환류하에 가열시키고, 이후, 아자비스이소부티로니트릴(0.1 g)을 첨가하였다. 밤새 교반시킨 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, NaHCO<sub>3</sub>(수성), 물 및 염수 용액으로 연속하여 세척하고, 이어서 농축시켰다. 잔류물을 9:1 사이클로헥산/에틸 아세테이트로 재결정하여 1.5 g의 고체를 수득하고, 이것을 추가의 정제없이 사용하였다.
- [0641] 중간체 10.3.2

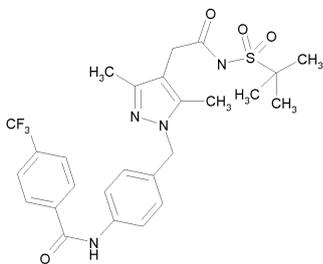
- [0642] (1-{4-[4-(4-에톡시카보닐메틸-3,5-디에틸-피라졸-1-일메틸)-페닐디설피닐]-벤질}-3,5-디에틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 에틸 에스테르
- [0643] CH<sub>3</sub>CN(25 ml) 중의 (3,5-디에틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 에틸 에스테르(국제 공개공보 제2007/141267호에 따라 제조됨)(1.3g)의 교반된 용액에 중간체 10.3.2(1.8 g) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.9 g)을 첨가하고, 반응물을 환류하에 가열하였다. 3시간 후, 반응물을 여과하고, 여액을 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올 100:0 내지 97:3)하여 0.95 g의 표제 화합물을 수득하였다. ESI 질량 스펙트럼: [M+H]<sup>+</sup> = 663
- [0644] 중간체 10.3.3
- [0645] [3,5-디에틸-1-(4-메톡시설피닐-벤질)-1H-피라졸-4-일]-아세트산 에틸 에스테르
- [0646] 메탄올(15 ml) 중의 중간체 10.3.2(840 mg)의 교반된 용액에 0℃에서 N-브로모석신이미드(700 mg)를 첨가하였다. 1시간 후에, 반응물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 여과하고, NaHCO<sub>3</sub>(수성) 및 염수 용액으로 연속적으로 세척하고, 이어서 건조 및 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올 100:0 내지 99:1)하여 1.0 g의 표제 화합물을 수득하였다. ESI 질량 스펙트럼: [M+H]<sup>+</sup> = 379.
- [0647] 중간체 10.3.4
- [0648] {1-[4-(3-클로로-4-메틸-페닐설피나모일)-벤질]-3,5-디에틸-1H-피라졸-4-일}-아세트산 에틸 에스테르
- [0649] 테트라하이드로푸란(15 ml) 중의 3-클로로-4-메틸 아닐린(170 mg)의 교반된 용액에 -78℃에서 n-부틸리튬(헥산 중의 1.6 M, 0.75 ml)을 첨가하였다. 30분 후에, 상기 용액을 테트라하이드로푸란(10 ml) 중의 중간체 10.3.3(250 mg)의 용액에 적가하였다. 4시간 후에, NaHPO<sub>4</sub>(수성, 0.1 M)를 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 이어서, 유기층을 건조시키고, 농축시켜 325 mg의 표제 화합물을 수득하고, 이것을 추가의 정제없이 사용하였다.
- [0650] 실시예 10.3
- [0651] 디클로로메탄(10 ml) 중의 중간체 10.3.4(325 mg)의 교반된 용액에 0℃에서 m-클로로퍼벤조산(200 mg)을 첨가하였다. 0.5시간 후, NaHSO<sub>3</sub>(수성)을 첨가하고, 추가의 5분 후에 유기층을 분리시키고, NaHCO<sub>3</sub>(수성)으로 세척하고, 이어서 건조 및 농축시켜 {1-[4-(3-클로로-4-메틸-페닐설피나모일)-벤질]-3,5-디에틸-1H-피라졸-4-일}-아세트산 에틸 에스테르를 수득하고, 이것을 추가의 정제없이 사용하였다. ESI 질량 스펙트럼: [M+H]<sup>+</sup> = 504. 비누화: 잔류물을 디옥산(5 ml)에 용해시키고, NaOH 수용액(1 M, 1.1 ml)으로 처리하고 50℃로 가열하였다. 1시간 후, HCl(수성)을 첨가하여 산성 pH로 하고, 혼합물을 9:1의 디에틸에테르:테트라하이드로푸란으로 추출하였다. 유기층을 염수 용액으로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 잔류물을 분취용 역상 HPLC(물 + 0.1% TFA 중의 메탄올 구배)를 통해 정제하여 85 mg의 표제의 화합물을 수득하였다.
- [0652] 설피나이드 형성 단계에서 상응하는 아닐린을 사용하여 실시예 10.3에 기술된 방법에 따라 실시예 10.4 및 10.5의 화합물들을 제조하였다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
10.3		476	1.09 분 방법 J
10.4		496	1.12 분 방법 J
10.5		480	1.08 분 방법 J

[0653]

[0654] **실시예 11.1**

[0655] N-{4-[ (3,5-디메틸-4-[(2-메틸프로판-2-설폰닐)카바모일]메틸)-1H-피라졸-1-일]메틸}페닐}-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드



[0656]

[0657] 2.5 ml 디클로로메탄 중의 {3,5-디메틸-1-[4-(4-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-벤질]-1H-피라졸-4-일}-아세트산(실시예 1.1, 250 mg, 0.58 mmol), 2-메틸프로판-2-설폰아미드(95 mg, 0.70 mmol), 1,3-디사이클로헥실카보다이미드(143 mg, 0.70 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(85 mg, 0.70 mmol)을 30℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 MPLC(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올 95:5)에 의해 정제하였다.

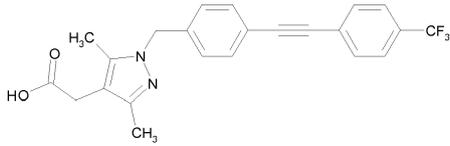
[0658] 수율: 51 mg

[0659] ESI 질량 스펙트럼: [M+H]<sup>+</sup> = 551

[0660] 체류 시간 HPLC: 1.34분(방법 D)

[0661] **실시예 12.1**

[0662] {3,5-디메틸-1-[4-(4-트리플루오로메틸-페닐에티닐)-벤질]-1H-피라졸-4-일}-아세트산



[0663]

[0664] 중간체 12.1.1

[0665] [1-(4-브로모벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 메틸 에스테르

[0666] 80 ml 아세트니트릴 중의 (3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 메틸 에스테르(6 g, 36 mmol) 및 4-브로모벤질 브로마이드(8.9 g, 36 mmol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.9 g, 36 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안, 그리고 50℃에서 12시간 동안 교반시키고, 1 g의 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>을 추가로 첨가한 후 혼합물을 실온에서 다시 12시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 감압하에 증발시켰다.

[0667] 수율: 7.9 g

[0668] ESI 질량 스펙트럼: [M+H]<sup>+</sup> = 337

[0669] 실시예 12.1

[0670] {3,5-디메틸-1-[4-(4-트리플루오로메틸-페닐에티닐)-벤질]-1H-피라졸-4-일}-아세트산

[0671] Heck) 커플링: 15 ml 테트라하이드로푸란 중의 [1-(4-브로모-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 메틸 에스테르(중간체 12.1.1, 500 mg, 1.5 mmol), 4-트리플루오로메틸-페닐아세틸렌(0.24 ml, 1.5 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.51 ml, 3 mmol)의 용액을 탈기시키고, CuI(28 mg, 0.15 mmol) 및 비스-(트리페닐포스핀)-팔라듐 디클로라이드(104 mg, 0.15 mmol)를 상기 용액에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 환류시키고, 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 MPLC(실리카겔, 사이클로헥산/에틸 아세테이트 98:2)에 의해 정제하였다. 비누화: 에스테르 중간체(170 mg, 0.4 mmol)를 1 ml 디옥산에 용해시키고, 1 ml 물 및 NaOH 수용액(0.8 ml, 1 M)을 첨가하였다. 1시간 동안 교반시킨 후, HCl 수용액(0.84 ml, 1 M)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 MPLC(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올 9:1) 및 분취용 역상 HPLC(물 + 0.1% NH<sub>3</sub> 중의 메탄올 구배)에 의해 정제하였다.

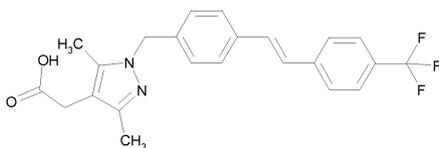
[0672] 수율: 41 mg

[0673] ESI 질량 스펙트럼: [M+H]<sup>+</sup> = 413

[0674] 체류 시간 HPLC: 1.56분(방법 D)

[0675] 실시예 12.2

[0676] (3,5-디메틸-1-{4-[(E)-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-비닐]-벤질}-1H-피라졸-4-일)-아세트산



[0677]

[0678] 10 ml 디메틸포름아미드 중의 [1-(4-브로모-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 메틸 에스테르(중간체 12.1.1, 500 mg, 1.5 mmol), 4-(트리플루오로메틸)스티렌(0.24 ml, 1.6 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.38 ml, 2.2 mmol)의 용액을 탈기시키고, Pd(II) 아세테이트(33 mg, 0.15 mmol) 및 트리(o-톨릴)포스핀(45 mg, 0.15 mmol)을 아르곤 하에 상기 용액에 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 가열시키고, 실온에서 12시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 분리시키고, MgSO<sub>4</sub>에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 MPLC(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올 99:1)에 의해

정제하였다. 비누화: 에스테르 중간체(530 mg, 1.24 mmol)를 5 ml 디옥산 및 NaOH 수용액(2.5 ml, 1 M)에 용해시켰다. 1시간 동안의 교반과 물로의 희석 후에, HCl 수용액(2.6 ml, 1 M)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 MPLC(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올 91:9) 및 분취용 역상 HPLC(물 + 0.1% NH<sub>3</sub> 중의 메탄올 구배)에 의해 정제하였다.

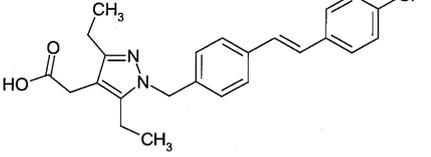
[0679] 수율: 173 mg

[0680] ESI 질량 스펙트럼: [M+H]<sup>+</sup> = 415

[0681] 체류 시간 HPLC: 1.31분(방법 D).

[0682] **합성 실시예 12.3**

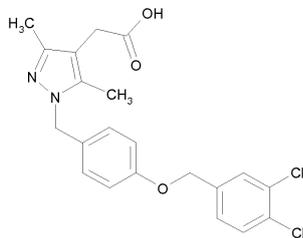
[0683] [1-(4-브로모-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 메틸 에스테르 대신에 [1-(4-브로모벤질)-3,5-디에틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 3급-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 12.2와 유사한 방식으로 하기 실시예의 화합물을 제조하였다. 상응하는 스티렌이 마지막 단계에서 사용되었다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
12.3		409	1.25 분 방법 J

[0684]

[0685] **실시예 13.1**

[0686] {1-[4-(3,4-디클로로-벤질옥시)-벤질]-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일}-아세트산



[0687]

[0688] **중간체 13.1.1**

[0689] 4-(3,4-디클로로-벤질옥시)-벤조산 메틸 에스테르

[0690] 디메틸포름아미드(5 ml) 중의 메틸 4-하이드록시벤조에이트(0.30 g, 2.0 mmol), 3,4-디클로로벤질 클로라이드(0.30 ml, 2.2 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.41 g, 3.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물에 붓고 디에틸 에테르로 2회 추출하였다. 유기층을 모으고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 감압하에 증발시켰다.

[0691] 수율: 591 mg

[0692] ESI 질량 스펙트럼: [M+H]<sup>+</sup> = 311/313/315(Cl<sub>2</sub>)

[0693] 체류 시간 HPLC: 2.33분(방법 H)

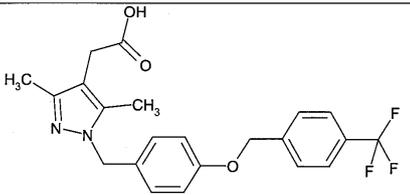
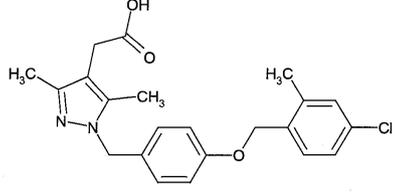
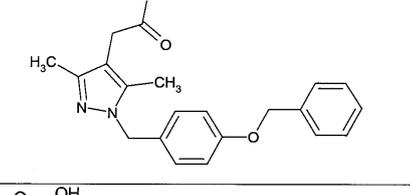
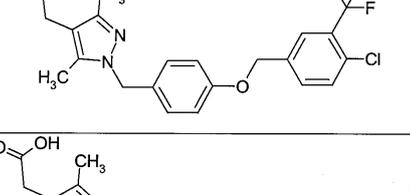
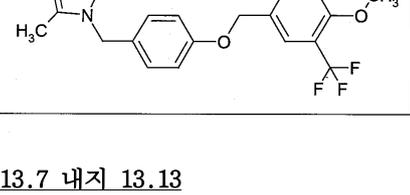
[0694] **중간체 13.1.2**

[0695] [4-(3,4-디클로로벤질옥시)-페닐]-메탄올

[0696] 질소 분위기 하에서 4-(3,4-디클로로-벤질옥시)-벤조산 메틸 에스테르(중간체 13.1.1, 0.59 g, 1.90 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란(10 ml)에 용해시키고, 수소화알루미늄리튬 용액(테트라하이드로푸란 중의 1 M, 2.85

ml)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 가스 발생이 중단될 때까지 물을 주의하여 적가하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 희석시키고 염을 여과시켰다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 감압하에 증발시켰다.

- [0697] 수율: 470 mg
- [0698] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 265/267/269(C_{12})$
- [0699] 체류 시간 HPLC: 1.80분(방법 H)
- [0700] 중간체 13.1.3
- [0701] 4-(4-브로모메틸-페녹시메틸)-1,2-디클로로벤젠
- [0702] 메틸 3급-부틸 에테르(10 ml) 중의 [4-(3,4-디클로로-벤질옥시)-페닐]-메탄올(중간체 13.1.2, 0.47 g, 1.24 mmol)의 용액에 삼브롬화인(디클로로메탄 중의 1 M, 1.24 ml)을 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에서 2시간 동안 50℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, NaHCO<sub>3</sub> 수용액에 부었다. 유기층을 분리시키고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압하에 증발시켰다.
- [0703] 수율: 366 mg
- [0704] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 345/347/349/351(Br, C_{12})$
- [0705] 체류 시간 HPLC: 2.45분(방법 H)
- [0706] 실시예 13.1
- [0707] {1-[4-(3,4-디클로로-벤질옥시)-벤질]-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일}-아세트산
- [0708] 알킬화: 질소 분위기 하에서 디메틸포름아미드(3 ml) 중의 [3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 3급-부틸 에스테르(중간체 17.1.1, 150 mg, 0.71 mmol)의 용액에 수소화나트륨(광유 중의 60%, 34 mg, 0.84 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 이어서, 디메틸포름아미드(1 ml) 중의 4-(4-브로모메틸-페녹시메틸)-1,2-디클로로-벤젠(중간체 13.1.3, 270 mg, 0.78 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 물(20 ml)에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하고, 합해진 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 에스테르 절단: 조질의 에스테르 중간체를 디클로로메탄(5 ml)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(1 ml)으로 처리하였다. 4시간 후에, 혼합물을 감압하에 농축시키고, 분취용역상 HPLC(물 + 0.1% 트리플루오로아세트산 중의 아세토니트릴 구배)를 통해 정제하였다.
- [0709] 수율: 67 mg
- [0710] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 419/421/423(C_{12})$
- [0711] 체류 시간 HPLC: 8.80분(방법 E)
- [0712] 알킬화 단계에서 중간체 13.1.3 대신에 상응하는 브로모벤질 유도체 또는 클로로벤질 유도체를 사용하여 실시예 13.1에 기술된 방법에 따라 하기 실시예의 화합물들을 제조하였다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
13.2		419 (M+H) <sup>+</sup>	8.35 분 방법 E
13.3		399/401 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	8.30 분 방법 E
13.4		351 (M+H) <sup>+</sup>	6.89 분 방법 E
13.5		453	1.16 분 방법 J
13.6		449	1.50 분 방법 M

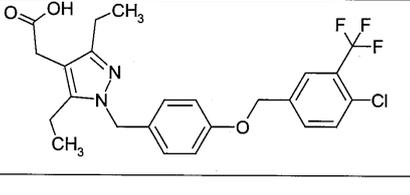
[0713]

[0714]

**합성 실시예 13.7 내지 13.13**

[0715]

(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 3급-부틸 에스테르 대신에 (3,5-디에틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 3급-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 13.1에서 기술된 방법에 따라 하기 실시예의 화합물들을 제조하였다. 알킬화 단계에서, 상응하는 브로모벤질 유도체 또는 클로로벤질 유도체를 중간체 13.1.3 대신에 사용하였다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
13.7		481	1.24 분 방법 J

[0716]

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
13.8		447	1.25 분 방법 J
13.9		413	1.15 분 방법 J
13.10		447	1.80 분 방법 M
13.11		497	1.99 분 방법 M
13.12		477	1.16 분 방법 J
13.13		393	1.70 분 방법 M

[0717]

[0718]

[0719]

**실시예 14.1**

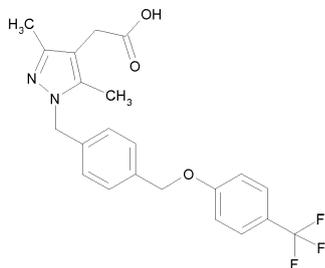
3,5-디메틸-1-[4-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-일)-아세트산

[0720]

[0721]

[0722]

[0723]



**중간체 14.1.1**

4-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-벤조산 메틸 에스테르

디메틸포름아미드(3 ml) 중의 메틸 4-(브로모메틸)벤조에이트(0.31 g, 1.4 mmol), 4-하이드록시-벤조트리플루오라이드(0.20 g, 1.2 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.26 g, 1.9 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 50°C에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 물에 붓고 디에틸 에테르로 2회 추출하였다. 유기층을 모으고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다.

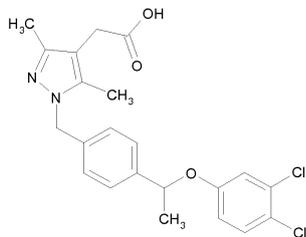
- [0724] 수율: 430 mg( 잔류하는 디메틸포름아미드 함유)
- [0725] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 311$
- [0726] 체류 시간 HPLC: 2.18분(방법 H)
- [0727] 중간체 14.1.2
- [0728] [4-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-페닐]-메탄올
- [0729] 중간체 13.1.1 대신에 중간체 14.1.1을 사용하여 중간체 13.1.2의 제조에 따라 [4-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-페닐]-메탄올을 제조하였다.
- [0730] 수율: 340 mg
- [0731] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 283$
- [0732] 체류 시간 HPLC: 10.2분(방법 E)
- [0733] 중간체 14.1.3
- [0734] 4-(4-클로로메틸-벤질옥시)-트리플루오로메틸벤젠
- [0735] 디클로로메탄(10 ml) 중의 [4-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-페닐]-메탄올(중간체 14.1.2, 0.34 g, 1.2 mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.34 ml, 2.4 mmol) 및 메탄설폰닐 클로라이드(0.19 ml, 2.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에서 36시간 동안 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 물로 세척하고, 유기층을  $MgSO_4$  상에서 건조시키고 용매를 감압하에 증발시켰다.
- [0736] 수율: 188 mg
- [0737] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 300/2(C1)$
- [0738] 체류 시간 HPLC: 12.0분(방법 E)
- [0739] 실시예 14.1
- [0740] {3,5-디메틸-1-[4-(4-트리플루오로메틸-페녹시메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-일}-아세트산
- [0741] 알킬화 반응에서 중간체 13.1.3 대신에 중간체 14.1.3을 사용하여 실시예 13.1의 절차에 따라 실시예 14.1의 화합물을 제조하였다.
- [0742] 수율: 22 mg
- [0743] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 419$
- [0744] 체류 시간 HPLC: 8.07분(방법 E)
- [0745] 알킬화 단계에서 중간체 14.1.3 대신에 상응하는 브로모벤질 유도체 또는 클로로벤질 유도체를 사용하여 실시예 14.1에 기술된 방법에 따라 하기 실시예의 화합물들을 제조하였다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (방법)
14.2		419/421/423 (Cl <sub>2</sub> ) (M+H) <sup>+</sup>	8.22 분 방법 E
14.3		351 (M+H) <sup>+</sup>	6.72 분 방법 E

[0746]

[0747] **실시예 14.4**

[0748] (1-{4-[1-(3,4-디클로로-페녹시)-에틸]-벤질}-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산



[0749]

[0750] **중간체 14.4.1**

[0751] 4-(1-브로모-에틸)-벤조산 메틸 에스테르

[0752] 디에틸 에테르(20 ml) 및 메탄올(5 ml) 중의 4-(1-브로모-에틸)-벤조산(2.70 g, 11.8 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고, 트리메틸실릴디아조메탄(디에틸에테르 중의 2 M, 11.8 ml)으로 처리하였다. 0℃에서 1시간 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트(20 ml)에 재용해시키고, NaHCO<sub>3</sub> 수용액으로 세척하였다. 유기층을 모으고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압하에 증발시켰다.

[0753] 수율: 3.0 g

[0754] ESI 질량 스펙트럼: [M+H]<sup>+</sup> = 243/245(Br)

[0755] 체류 시간 HPLC: 2.80분(방법 F)

[0756] **중간체 14.4.2**

[0757] 4-[1-(3,4-디클로로-페녹시)-에틸]-벤조산 메틸 에스테르

[0758] 디메틸포름아미드(5 ml) 중의 4-(1-브로모-에틸)-벤조산 메틸 에스테르(중간체 14.4.1, 0.5 g, 2.05 mmol), 3,4-디클로로페놀(0.34 g, 2.1 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.34 g, 1.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 12시간 동안과 50℃에서 다시 6시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물에 붓고 디에틸 에테르로 2회 추출하였다. 유기층을 분리시키고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 감압하에 증발시켰다.

[0759] 수율: 480 mg

[0760] ESI 질량 스펙트럼: [M+H]<sup>+</sup> = 325/327/329(Cl<sub>2</sub>)

[0761] 체류 시간 HPLC: 3.04분(방법 G)

[0762] 중간체 14.4.3  
 [0763] {4-[1-(3,4-디클로로-페녹시)-에틸]-페닐}-메탄올  
 [0764] 중간체 14.4.2를 사용하여 실시예 13.1.2의 절차에 따라 중간체 14.4.3을 제조하였다.

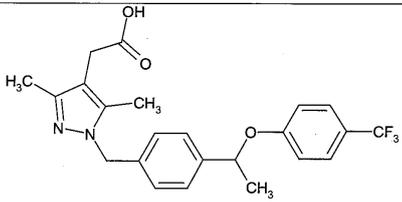
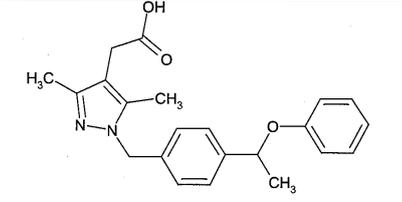
[0765] 수율: 430 mg  
 [0766] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 279/281/283(C_{12})$   
 [0767] 체류 시간 HPLC: 1.99분(방법 G)

[0768] 중간체 14.4.4  
 [0769] 4-[1-(4-브로모메틸-페닐)-에톡시]-1,2-디클로로-벤젠  
 [0770] 중간체 14.4.3을 사용하여 실시예 13.1.3의 절차에 따라 중간체 14.4.4를 제조하였다.

[0771] 수율: 500 mg  
 [0772] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 360/362/364/366(Br, C_{12})$   
 [0773] 체류 시간 HPLC: 2.10분(방법 G)

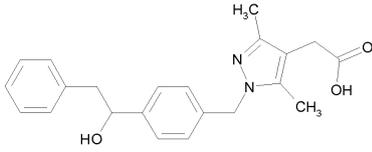
[0774] 실시예 14.4  
 [0775] (1-{4-[1-(3,4-디클로로-페녹시)-에틸]-벤질}-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산  
 [0776] 알킬화 반응에서 중간체 13.1.3 대신에 중간체 14.4.4를 사용하여 실시예 13.1의 절차에 따라 실시예 14.4의 화합물을 제조하였다. 분취용 역상 HPLC(물 + 0.1% 트리플루오로아세트산 중의 아세토니트릴 구배)를 통해 정제를 수행하였다.

[0777] 수율: 7 mg  
 [0778] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 433/435/437(C_{12})$   
 [0779] 체류 시간 HPLC: 8.72분(방법 E)  
 [0780] 알킬화 반응에서 중간체 14.4.4 대신에 상응하는 브로모메틸-페닐 유도체를 사용하여 실시예 14.4에 기술된 방법에 따라 하기 실시예의 화합물들을 제조하였다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	R <sub>t</sub> (HPLC) (방법)
14.5		433 (M+H) <sup>+</sup>	8.32 분 방법 E
14.6		365 (M+H) <sup>+</sup>	7.00 분 방법 E

[0781]  
 [0782] 실시예 15.1

[0783] {1-[4-(1-하이드록시-2-페닐-에틸)-벤질]-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일}-아세트산



[0784]

[0785] 중간체 15.1.1

[0786] [1-(4-포르밀-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 메틸 에스테르

[0787] (3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 메틸 에스테르(1 g, 6.0 mmol), 4-(브로모메틸)-벤즈알데히드(1.18 g, 6.0 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.73 g, 12.5 mmol)를 5 ml 아세토니트릴에서 12시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 MPLC(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올 99:1)에 의해 정제하였다.

[0788] 수율: 1.6 g

[0789] ESI 질량 스펙트럼: [M+H]<sup>+</sup> = 287

[0790] 중간체 15.1.2

[0791] {1-[4-(1-하이드록시-2-페닐-에틸)-벤질]-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일}-아세트산 메틸 에스테르

[0792] [1-(4-포르밀-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 메틸 에스테르(중간체 15.1.1, 500 mg, 1.8 mmol)를 5 ml 테트라하이드로푸란에 용해시키고, -78°C로 냉각시키고, 벤질 마그네슘 클로라이드(1.92 ml, 테트라하이드로푸란 중의 2 M 용액)를 상기 용액에 첨가하였다. 상기 온도에서 30분 후, 12시간 내에 혼합물을 실온으로 가온시키고, 얼음 및 4 N 수성 HCl을 상기 용액에 첨가하였다. 에틸 아세테이트로 희석시킨 후, 유기층을 분리시키고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합해진 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 MPLC(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올 98:2)에 의해 정제하였다.

[0793] 수율: 0.21 g

[0794] ESI 질량 스펙트럼: [M+H]<sup>+</sup> = 379

[0795] 실시예 15.1

[0796] {1-[4-(1-하이드록시-2-페닐-에틸)-벤질]-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일}-아세트산

[0797] {1-[4-(1-하이드록시-2-페닐-에틸)-벤질]-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일}-아세트산 메틸 에스테르(중간체 15.1.2, 110 mg, 0.29 mmol)를 3 ml 디옥산에 용해시키고, NaOH 수용액(0.58 ml, 1 M)을 첨가하였다. 60°C에서 2.5시간 동안 교반시키고 물로 희석시킨 후, HCl 수용액(0.61 ml, 1 M)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 동결건조시켰다.

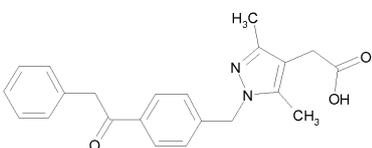
[0798] 수율: 76 mg

[0799] ESI 질량 스펙트럼: [M+H]<sup>+</sup> = 365

[0800] 체류 시간 HPLC: 1.23분(방법 D).

[0801] 실시예 15.2

[0802] [3,5-디메틸-1-(4-페닐아세틸-벤질)-1H-피라졸-4-일]-아세트산



[0803]

[0804] 산화: {1-[4-(1-하이드록시-2-페닐-에틸)-벤질]-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일}-아세트산 메틸 에스테르(중간체 15.1.2, 100 mg, 0.26 mmol)를 4 ml 디클로로메탄에 용해시키고, 0°C로 냉각시키고, 데스-마틴 퍼요오디난(Dess-Martin periodinane)(135 mg, 0.32 mmol)을 상기 용액에 첨가하였다. 실온으로 가온시킨 후, 혼합물을 3시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 증발시켰다. 비누화: 에스테르 중간체(70 mg, 0.19 mmol)를 2 ml 디옥산 및 NaOH 수용액(0.37 ml, 1 M)에 용해시켰다. 60°C에서 2.5시간 동안 교반시키고 물로 희석시킨 후, HCl 수용액(0.39 ml, 1 M)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 분취용 역상 HPLC(물 + 0.1% NH<sub>3</sub> 중의 메탄올 구배)에 의해 정제하였다.

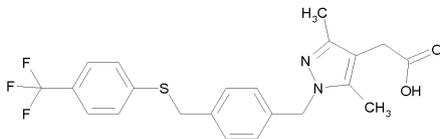
[0805] 수율: 13 mg

[0806] ESI 질량 스펙트럼: [M+H]<sup>+</sup> = 363

[0807] 체류 시간 HPLC: 1.28분(방법 D)

[0808] **실시예 16.1**

[0809] {3,5-디메틸-1-[4-(4-트리플루오로메틸-페닐설파닐메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-일}-아세트산



[0810]

[0811] **중간체 16.1.1**

[0812] [1-(4-하이드록시메틸-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 메틸 에스테르

[0813] (3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 메틸 에스테르(3 g, 18 mmol), 4-(클로로메틸) 벤질 알코올(3.59 g, 18 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.18 g, 37 mmol)을 10 ml 아세트니트릴 중에서 3시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 MPLC(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올 9:1)에 의해 정제하였다.

[0814] 수율: 4.8 g

[0815] ESI 질량 스펙트럼: [M+H]<sup>+</sup> = 289

[0816] **중간체 16.1.2**

[0817] [1-(4-클로로메틸-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 메틸 에스테르

[0818] [1-(4-하이드록시메틸-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 메틸 에스테르(중간체 16.1.1, 4.8 g, 16.7 mmol)를 60 ml 디클로로메탄에 용해시켰다. 트리에틸아민(3.5 ml, 25 mmol)을 첨가하고, 이어서 메탄설포닐 클로라이드(1.29 ml, 16.7 mmol)를 적가하였다. 실온에서 12시간 후에, 혼합물을 물, KHSO<sub>4</sub> 수용액, 물, NaHCO<sub>3</sub> 수용액 및 물로 세척하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증발시켰다.

[0819] 수율: 3.7 g(조질)

[0820] **중간체 16.1.3**

[0821] {3,5-디메틸-1-[4-(4-트리플루오로메틸-페닐설파닐메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-일}-아세트산 메틸 에스테르

[0822] 4-(트리플루오로메틸)티오펜놀(0.25 ml, 1.8 mmol)을 5 ml 디메틸포름아미드에 용해시키고, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(337 mg, 2.4 mmol)을 상기 용액에 첨가하였다. 디메틸포름아미드 중의 [1-(4-클로로메틸-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 메틸 에스테르(중간체 16.1.2, 1 g, 1.6 mmol) 용액을 5분 내에 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하고, 혼합물을 NaOH 수용액(1 M) 및 물로 세척하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 MPLC(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올 99:1) 및 분취용 역상 HPLC(물 + 0.1% NH<sub>3</sub> 중의 메탄올 구배)에 의해 정제하였다.

[0823] 수율: 0.26 g

[0824] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 449$

[0825] 실시예 16.1

[0826] {3,5-디메틸-1-[4-(4-트리플루오로메틸-페닐설파닐메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-일}-아세트산

[0827] {3,5-디메틸-1-[4-(4-트리플루오로메틸-페닐설파닐메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-일}-아세트산 메틸 에스테르(중간체 16.1.3, 80 mg, 0.18 mmol)를 2 ml 디옥산에 용해시키고, NaOH 수용액(0.36 ml, 1 M)을 첨가하였다. 60°C에서 2.5시간 동안 교반시키고, 물로 희석시킨 후, HCl 수용액(0.37 ml, 1 M)을 첨가하였다. 생성물을 여과에 의해 분리시키고, 물로 세척하고, 감압하에 건조시켰다.

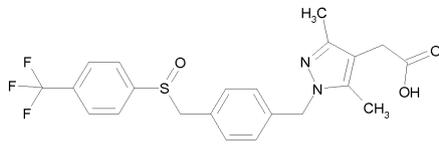
[0828] 수율: 56 mg

[0829] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 435$

[0830] 체류 시간 HPLC: 1.51분(방법 D).

[0831] 실시예 16.2

[0832] {3,5-디메틸-1-[4-(4-트리플루오로메틸-벤젠설파닐메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-일}-아세트산



[0833]

[0834] 중간체 16.2.1

[0835] {3,5-디메틸-1-[4-(4-트리플루오로메틸-벤젠설파닐메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-일}-아세트산 메틸 에스테르

[0836] {3,5-디메틸-1-[4-(4-트리플루오로메틸-페닐설파닐메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-일}-아세트산 메틸 에스테르(중간체 16.1.3, 170 mg, 0.38 mmol)를 3 ml 디클로로메탄에 용해시키고, 3-클로로퍼벤조산(79 mg, 0.45 mmol)을 5°C에서 첨가하였다. 상기 온도에서 1시간 후에, 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, NaHCO<sub>3</sub> 수용액으로 세척하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증발시켰다.

[0837] 수율: 120 mg

[0838] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 465$

[0839] 실시예 16.2

[0840] {3,5-디메틸-1-[4-(4-트리플루오로메틸-벤젠설파닐메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-일}-아세트산

[0841] {3,5-디메틸-1-[4-(4-트리플루오로메틸-벤젠설파닐메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-일}-아세트산 메틸 에스테르(중간체 16.2.1, 60 mg, 0.13 mmol)를 2 ml 디옥산 및 1 ml 물에 용해시키고, NaOH 수용액(0.26 ml, 1 M)을 첨가하였다. 60°C에서 1시간 동안 교반시키고 물로 희석시킨 후, HCl 수용액(0.39 ml, 1 M)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 감압하에 증발시켰다.

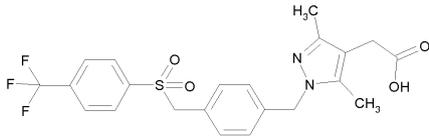
[0842] 수율: 52 mg

[0843] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 451$

[0844] 체류 시간 HPLC: 1.25분(방법 D).

[0845] 실시예 16.3

[0846] {3,5-디메틸-1-[4-(4-트리플루오로메틸-벤젠설폰닐메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-일}-아세트산



[0847]

[0848] 산화: {3,5-디메틸-1-[4-(4-트리플루오로메틸-벤젠설폰닐메틸)-벤질]-1H-피라졸-4-일}-아세트산 메틸 에스테르 (중간체 16.2.1, 60 mg, 0.13 mmol)를 3 ml 디클로로메탄에 용해시키고, 3-클로로퍼벤조산(26.8 mg, 0.16 mmol)을 5°C에서 첨가하였다. 상기 온도에서 1시간 후에, 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, NaHCO<sub>3</sub> 수용액으로 세척하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 비누화: 에스테르 중간체(50 mg, 0.1 mmol)를 2 ml 디옥산 및 1 ml 물에 용해시키고 NaOH 수용액(0.37 ml, 1 M)을 첨가하였다. 60°C에서 1시간 동안 교반시키고, 물로 희석시킨 후, HCl 수용액(0.65 ml, 1 M)을 첨가하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 감압하에 건조시켰다.

[0849] 수율: 35 mg

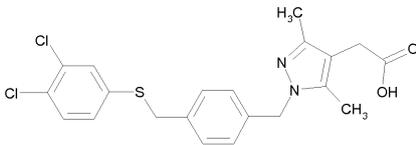
[0850] ESI 질량 스펙트럼:  $[M + H]^+ = 467$

[0851] 체류 시간 HPLC: 1.25분(방법 D).

[0852] 출발 물질로서 3,4-디클로로티오펜올을 사용하고 실시예 16.1, 16.2, 16.3 및 상응하는 중간체에 대해 기술된 방법에 따라 하기 실시예 16.4, 16.5, 16.6의 화합물들을 제조하였다.

[0853] **실시예 16.4**

[0854] {1-[4-(3,4-디클로로-페닐설폰닐메틸)-벤질]-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일}-아세트산



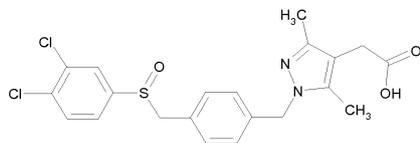
[0855]

[0856] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 435/437/439$

[0857] 체류 시간 HPLC: 1.57분(방법 D)

[0858] **실시예 16.5**

[0859] {1-[4-(3,4-디클로로-벤젠설폰닐메틸)-벤질]-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일}-아세트산



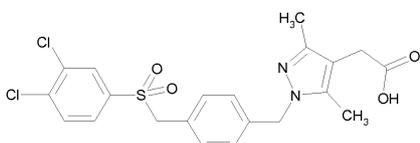
[0860]

[0861] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 451/453/455$

[0862] 체류 시간 HPLC: 1.30분(방법 D).

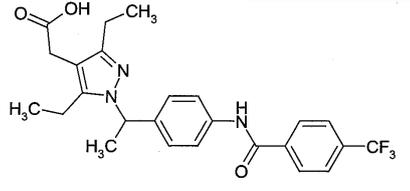
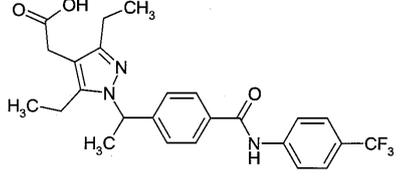
[0863] **실시예 16.6**

[0864] {1-[4-(3,4-디클로로-벤젠설폰닐메틸)-벤질]-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일}-아세트산



[0865]

- [0866] ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 467/469/471$
- [0867] 체류 시간 HPLC: 1.31분(방법 D)
- [0868] **합성 실시예 17.1 및 17.2**
- [0869] 중간체 17.1.1
- [0870] {1-[1-(4-브로모-페닐)-에틸]-3,5-디에틸-1H-피라졸-4-일}-아세트산 에틸 에스테르
- [0871] 메탄올(20 ml) 중의 4-옥소-3-프로피오닐-헥산산 에틸 에스테르(500 mg)(국제 공개공보 제2007/141267호에서 1,1-디메틸에틸-4-옥소-3-프로파노일헥사노에이트의 제조와 유사한 방식으로 제조)의 용액에 실온에서 [1-(4-브로모-페닐)-에틸]-하이드라진(0.75 g)을 첨가하였다. 밤새 교반시킨 후, 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 물 및 염수 용액으로 세척하고, 이어서 건조 및 농축시켜 792 mg의 표제의 화합물을 수득하였다. 체류 시간 HPLC: 1.58분(방법 D), ESI 질량 스펙트럼:(Br)  $[M]^+ = 393/395$ .
- [0872] 실시예 17.1
- [0873] 톨루엔(2 ml) 중의 중간체 17.1.1(200 mg)의 탈기된 교반 용액에 4-트리플루오로메틸벤즈아미드(0.15 g),  $K_3PO_4$ (248 mg), N,N'-디메틸-사이클로헥산-1,2-디아민(11 mg), 요오드화구리(15 mg)를 첨가하고, 반응물을 100 °C로 가열하였다. 3일 후에, 반응을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 물 및 염수 용액으로 세척하고, 건조 및 농축시켜 140 mg의 표제 화합물을 수득하였다. 체류 시간 HPLC: 1.54분(방법 D), ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 502$ . 비누화: 메탄올(5 ml) 중의 에스테르 중간체의 용액을 NaOH 수용액(4 M, 0.5 ml)으로 처리하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 중화시키고, 휘발 물질을 감압하에 제거하고, 나머지 잔류물을 분취용 역상 HPLC(물 + 0.1%  $NH_3$  중의 메탄올 구배)를 통해 정제하였다. 수율: 46 mg.
- [0874] 중간체 17.2.1
- [0875] 4-[1-(4-에톡시카보닐메틸-3,5-디에틸-피라졸-1-일)-에틸]-벤조산
- [0876] 마이크로파 바이알에서 디옥산(0.35 ml) 중의 중간체 17.1.1(200 mg)의 용액에 몰리브덴 헥사카보닐 착체(68 mg), 헤르만 촉매(25 mg), 디소프로필아미드(175  $\mu$ l) 및 물(0.73 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 반응기에서 30분 동안 130°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물을 첨가하고, 현탁액을 여과시켰다. 여액을 농축시키고, 역상 HPLC(물 + 0.13% TFA 중의 메탄올 중의 아세토니트릴 구배) 상에서 정제하여 123 mg의 표제의 화합물을 수득하였다.
- [0877] 실시예 17.2
- [0878] 실온에서 DMF(5 ml) 중의 중간체 17.2.1(123 mg)의 교반된 용액에 디소프로필에틸아민(0.15 ml) 및 TBTU(0.22 g)를 첨가하였다. 20분 후, p-트리플루오로아닐린(0.061 g)을 첨가하고, 반응을 밤새 교반시켰다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 물 및 염수 용액으로 세척하고, 이어서 건조 및 농축시켰다. 잔류물을 정상 MPLC(사이클로헥산 중의 EtOAc의 구배) 상에서 정제하여 145 mg의 표제의 화합물을 수득하였다. 체류 시간 HPLC: 1.58분(방법 D), ESI 질량 스펙트럼:  $[M+H]^+ = 502$ . 비누화: 메탄올(5 ml) 중의 에스테르 중간체의 용액을 NaOH 수용액(4 M, 0.6 ml)으로 처리하였다. 18시간 후에, 반응 혼합물을 중화시키고, 휘발 물질을 감압하에 제거하고, 나머지 잔류물을 분취용 역상 HPLC(물 + 0.1%  $NH_3$  중의 메탄올 구배)를 통해 정제하였다. 수율: 46 mg.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	R <sub>t</sub> (HPLC) (방법)
17.1		474	1.09 분 방법 J
17.2		474	1.16 분 방법 J

[0879]

[0880] **합성 실시예 18.1**

[0881] 중간체 18.1.1

[0882] 5-브로모-2-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-피리딘

[0883] 실온에서 DMF(2 ml) 중의 (5-브로모-피리딘-2-일)-메탄올(500 mg)의 교반된 용액에 3급-부틸-클로로-디메틸-실란(0.48 g) 및 이미다졸(0.36 g)을 첨가하였다. 밤새 교반시킨 후, 에틸 아세테이트를 첨가한 후 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 물 및 염수 용액으로 세척하고, 이어서 건조 및 농축시켜 800 mg의 표제의 화합물을 수득하였다. ESI 질량 스펙트럼: [M]<sup>+</sup> = 302.

[0884] 중간체 18.1.2

[0885] N-[6-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-피리딘-3-일]-3,4-디클로로-벤즈아미드

[0886] 톨루엔(5 ml) 중의 중간체 18.1.1(2 g)의 탈기된 교반 용액에 3,4-디클로로-벤즈아미드(1.51 g), N,N'-디메틸-사이클로헥산-1,2-디아민(141 mg), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(3.2 g) 및 요오드화구리(189 mg)를 첨가하고, 반응물을 밤새 100℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하였다. 이것을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 유기층을 분리시키고, 물 및 염수 용액으로 세척하고, 이어서 건조 및 농축시켰다. 잔류물을 정상 MPLC(사이클로헥산 중의 에틸 아세테이트의 구배)에 의해 정제하여 1.34 g의 표제의 화합물을 수득하였다. 체류 시간 HPLC: 1.64분(방법 K), ESI 질량 스펙트럼: [M]<sup>+</sup> = 411.

[0887] 중간체 18.1.3

[0888] 3,4-디클로로-N-(6-하이드록시메틸-피리딘-3-일)-벤즈아미드

[0889] 실온에서 테트라하이드로푸란(5 ml) 중의 중간체 18.1.2(0.34 g)의 교반된 용액에 테트라부틸-암모늄 플루오라이드(1.24 ml)를 첨가하였다. 밤새 교반시킨 후, 물을 첨가하였다. 이것을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 유기층을 분리시키고, 물 및 염수 용액으로 세척하고, 이어서 건조 및 농축시켜 1.17 g의 표제의 화합물을 수득하였다. 체류 시간 HPLC: 1.34분(방법 K), ESI 질량 스펙트럼: [M]<sup>+</sup> = 297.

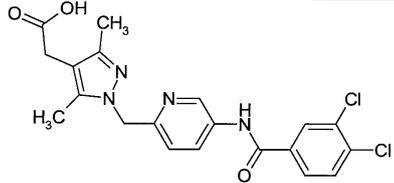
[0890] 중간체 18.1.4

[0891] 3,4-디클로로-N-(6-클로로메틸-피리딘-3-일)-벤즈아미드

[0892] 실온에서 CH<sub>3</sub>CN(5 ml) 중의 중간체 18.1.3(200 mg)의 용액에 티오닐 클로라이드(0.15 ml) 및 DMF(몇 방울)를 첨가하고, 반응물을 밤새 교반시켰다. 얼음/물을 주의하여 첨가하고, 반응물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 물 및 염수 용액으로 세척하고, 이어서 건조 및 농축시켰다. 잔류물을 정상 MPLC(사이클로헥산 중의 에틸 아세테이트의 구배)에서 정제하여 209 mg의 표제의 화합물을 수득하였다. 체류 시간 HPLC: 1.40분(방법 P), ESI 질량 스펙트럼: [M]<sup>+</sup> = 315.

[0893] 실시예 18.1

[0894] 마이크로파 바이알에서 DMF(2 ml) 중의 (3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 3급-부틸 에스테르(150 mg)(국제 공개공보 제2007/141267호에 따라 제조됨)의 용액에 중간체 18.1.4(248 mg), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(148 mg) 및 약간의 요오드화 나트륨 결정 조각을 첨가하였다. 이것을 마이크로파 반응기에서 1시간 동안 100℃에서 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 반응물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 물 및 염수 용액으로 세척하고, 이어서 건조 및 농축시켰다. 잔류물을 정상 MPLC(사이클로헥산 중의 에틸 아세테이트의 구배)에서 정제하여 176 mg의 고체를 수득하였다. 체류 시간 HPLC: 1.40분(방법 K), ESI 질량 스펙트럼: [M]<sup>+</sup> = 1.52. 가수분해: DCM(5 ml) 중의 에스테르 중간체 용액을 TFA(0.44 ml)로 처리하였다. 18 시간 후에, 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 이것을 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 건조 및 농축시켰다. 잔류물을 디에틸에테르로 연화시켜 24 mg의 표제의 화합물을 수득하였다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	R <sub>t</sub> (HPLC) (방법)
18.1		433	1.09 분 방법 K

[0895]

[0896] **합성 실시예 19.1 내지 19.4**

[0897] 중간체 19.1.1

[0898] 나프탈렌-2-일-메탄티올

[0899] 에탄올(40 ml) 중의 2-(브로모메틸)나프탈렌(10 g)의 교반된 용액에 티오우레아(3.79 g)를 첨가하고, 반응물을 환류하에 가열하였다. 6시간 후에, 반응물을 빙욕에서 냉각시키고, 침전물을 여과하고, 얼음-냉각된 에탄올로 세척하였다. 이어서, 이것을 NaOH 용액(25%, 30 ml)에 첨가하고, 환류하에 가열하였다. 2시간 후에, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물(200 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 디에틸에테르로 3회 추출하고, 유기 상을 분리시키고, 건조 및 농축시켜 5 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0900] ESI 질량 스펙트럼: [M-H]<sup>-</sup> = 173

[0901] 중간체 19.1.2

[0902] [1-(4-브로모-벤질)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]-아세트산 메틸 에스테르

[0903] CH<sub>3</sub>CN(500 ml) 중의 (3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 메틸 에스테르(30.7 g)(국제 공개공보 제 2007/141267호에 따라 제조됨)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(43.5 g) 및 4-브로모벤질브로마이드(38.6 g)를 첨가하고, 반응물을 환류하에 가열하였다. 15시간 후에, 반응물을 냉각 및 여과하고, 이어서 여액을 농축시켰다. 잔류물을 사이클로헥산으로 재결정하여 37.3 g의 표제의 화합물을 수득하였다.

[0904] 중간체 19.1.3

[0905] {3,5-디메틸-1-[4-(나프탈렌-2-일메틸설파닐)-벤질]-1H-피라졸-4-일}-아세트산

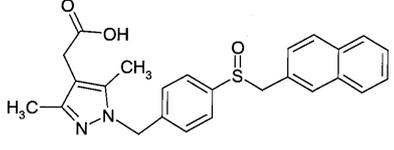
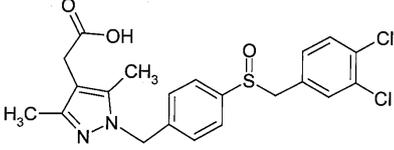
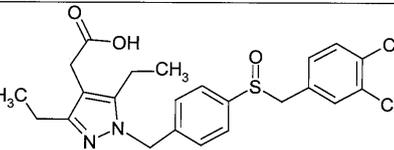
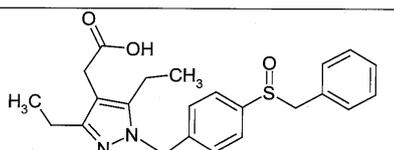
[0906] 마이크로파 바이알에서 NMP(2 ml) 중의 중간체 19.1.2(5.4 g)의 용액에 중간체 19.1.1(2.8 g) 및 나트륨 메톡사이드(1.7 g)를 첨가하였다. 이것을 마이크로파 반응기에서 3시간 동안 220℃에서 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 반응물을 빙초산으로 중화시켰다. 침전물을 여과하고, 고체를 아세톤 및 디이소프로필에테르로 세척하였다. 여액을 농축시켜 170 mg의 표제의 화합물을 수득하였다. 체류 시간 HPLC: 1.52분(방법 D), ESI 질량 스펙트럼: [M+H]<sup>+</sup> = 417.

[0907] 실시예 19.1

[0908] 0℃에서 디클로로메탄(10 ml) 중의 중간체 19.1.3(170 mg)의 교반된 용액에 m-클로로퍼벤조산(77 mg)을 첨가하였다. 2시간 후에, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC(방법 Q)에 의해 정제하였다. 이로 인해 10 mg의 표제

화합물이 수득되었다.

[0909] 요구되는 아릴메탄티올을 상응하는 브로마이드로부터 제조하고, 실시예 19.3 및 19.4의 경우 (3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 메틸 에스테르 대신에 (3,5-디에틸-1H-피라졸-4-일)-아세트산 메틸 에스테르를 사용하여 실시예 19.1과 유사한 방식으로 실시예 19.2 내지 19.4의 화합물들을 제조하였다.

실시예	구조식	m/z (ESI-MS)	R <sub>t</sub> (HPLC) (방법)
19.1		433	0.93 분 방법 J
19.2		451	0.93 분 방법 J
19.3		479	1.01 분 방법 J
19.4		411	0.88 분 방법 J

[0910]

[0911] HPLC-방법:

[0912] 방법 A:

[0913] HPLC-MS: 워터스(Waters) ZMD, 얼라이언스(Alliance) 2790/2695 HPLC, 워터스

[0914] 2996 다이오드 어레이 검출기(diode array detector)

[0915] 이동상:

[0916] A: 0.1% 트리플루오로아세트산을 포함한 물

[0917] B: 0.1% 트리플루오로아세트산을 포함한 메탄올

[0918] 시간(분)      %A      %B      유속(ml/분)

[0919] 0.00            95      5      1.50

[0920] 2.00            0      100    1.50

[0921] 2.50            0      100    1.50

[0922] 2.60            95      5      1.50

[0923] 2.90            95      5      1.50

[0924] 컬럼: 워터스 선파이어(Sunfire) C 18, 3.5 μm, 4.6 x 50 mm(컬럼 온도: 40

[0925] °C에서 일정).

[0926] 210 내지 500 nm 파장에서 다이오드 어레이 검출기로 검출.

[0927] 방법 B:

- [0928] HPLC-MS: 어질런트(Agilent) 1100
- [0929] 이동상:
- [0930] A: 0.032% NH<sub>4</sub>OH를 포함한 물
- [0931] B: 메탄올
- | [0932] | 시간(분) | %A | %B  | 유속(ml/분) |
|--------|-------|----|-----|----------|
| [0933] | 0.00  | 95 | 5   | 1.50     |
| [0934] | 2.00  | 0  | 100 | 1.50     |
| [0935] | 2.50  | 0  | 100 | 1.50     |
| [0936] | 2.60  | 95 | 5   | 1.50     |
| [0937] | 2.90  | 95 | 5   | 1.50     |
- [0938] 컬럼: 엑스브리지(XBridge) C18, 3.5 μm, 4.6 x 50 mm(컬럼 온도: 40℃에서
- [0939] 일정).
- [0940] 210 내지 500 nm 파장에서 다이오드 어레이 검출기로 검출.
- [0941] 방법 C:
- [0942] HPLC-MS-1 및 HPLC-MS-2:
- [0943] 워터스 ZQ MS, 얼리언스 2690/2695 HPLC, 워터스 996/2996 다이오드 어레이
- [0944] 검출기
- [0945] 이동상:
- [0946] A: 0.10% NH<sub>3</sub>을 포함한 물
- [0947] B: 메탄올
- | [0948] | 시간(분) | %A | %B  | 유속(ml/분) |
|--------|-------|----|-----|----------|
| [0949] | 0.00  | 95 | 5   | 4.00     |
| [0950] | 0.20  | 95 | 5   | 4.00     |
| [0951] | 1.60  | 0  | 100 | 4.00     |
| [0952] | 1.90  | 0  | 100 | 4.00     |
| [0953] | 2.00  | 0  | 100 | 0.30     |
- [0954] 컬럼: 워터스 엑스브리지™ C18, 3.5 μm, 4.6 x 20 mm ISTM
- [0955] (컬럼 온도: 40℃에서 일정).
- [0956] 210 내지 400 nm 파장에서 다이오드 어레이 검출기에 의해 검출.
- [0957] 방법 D:
- [0958] HPLC-MS-1 및 HPLC-MS-2:
- [0959] 워터스 ZQ MS, 얼리언스 2690/2695 HPLC, 워터스 996/2996 다이오드 어레이
- [0960] 검출기
- [0961] 이동상:
- [0962] A: 0.10% 트리플루오로아세트산을 포함한 물

- [0963] B: 메탄올
- [0964] 시간(분)      %A      %B      유속(ml/분)
- [0965] 0.00            95      5      4.00
- [0966] 0.20            95      5      4.00
- [0967] 1.60            0      100    4.00
- [0968] 2.10            0      100    4.00
- [0969] 컬럼: 워터스 엑스브리지™ C18, 3.5  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 20mm ISTM
- [0970] (컬럼 온도: 40°C에서 일정).
- [0971] 210 내지 400 nm 파장에서 다이오드 어레이 검출기에 의해 검출.
- [0972] 방법 E:
- [0973] 기구: LC/MS 써모피니간(ThermoFinnigan) HPLC 서베이어(Surveyor) DAD, MSQ
- [0974] 단일 사중극자
- [0975] 컬럼: 시너지 하이드로(Synergi Hydro) RP80A, 4  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 100 mm
- [0976] 이동상: A = 90% H<sub>2</sub>O + 10% H<sub>3</sub>CCN + NH<sub>4</sub>COOH 10 mM
- [0977]                    B = 90% H<sub>3</sub>CCN + 10% H<sub>2</sub>O + NH<sub>4</sub>COOH 10 mM
- [0978] 유속: 1200  $\mu\text{l}$ /분
- [0979] 구배: A(100%)(1.5분 동안), 이어서 B(100%)로 10분 내에, 3분 동안 유지.
- [0980] 검출: UV, 254 nm
- [0981] 검출: 피니간(Finnigan) MSQ, 사중극자
- [0982] 이온원: APCI
- [0983] 주사 범위: 110-900
- [0984] 방법 F:
- [0985] 기구: LC/MS 워터스. Hplc 얼리언스 2695 DAD, ZQ 사중극자
- [0986] 컬럼: 제미니(Gemini) C18, 3  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 50 mm
- [0987] 이동상: A = 90% H<sub>2</sub>O + 0.1% F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H + 10% H<sub>3</sub>CCN
- [0988]                    B = H<sub>3</sub>CCN
- [0989] 유속: 1300  $\mu\text{l}$ /분
- [0990] 구배: A/B(70:30), 이어서 A/B(10:90)로 3.50분 내에, 1분 동안 유지
- [0991] 검출: UV, 254 nm
- [0992] 검출: 워터스 ZQ, 사중극자
- [0993]                    이온원: ESI
- [0994]                    주사 범위: 120-900
- [0995] 방법 G:
- [0996] 기구: LC/MS 워터스. Hplc 얼리언스 2695 DAD, ZQ 사중극자
- [0997] 컬럼: 제미니 C18, 3  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 50 mm

- [0998] 이동상: A= 90% H<sub>2</sub>O + 0.1% F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H + 10% H<sub>3</sub>CCN
- [0999] B= H<sub>3</sub>CCN
- [1000] 유속: 1300 μl/분
- [1001] 구배: A/B(50:50), 이어서 A/B(10:90)로 3.50분 내에, 1분 동안 유지
- [1002] 검출: UV, 254 nm
- [1003] 검출: 워터스 ZQ, 사중극자
- [1004] 이온원: ESI
- [1005] 주사 범위: 120-900
- [1006] 방법 H:
- [1007] 기구: LC/MS 워터스 애퀴티(Acquity) SQD UPLC 시스템
- [1008] 컬럼: BEH C18, 1.7 μm, 2.1 x 50 mm
- [1009] 이동상: A= 90% H<sub>2</sub>O + 0.1% F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H + 10% H<sub>3</sub>CCN
- [1010] B= H<sub>3</sub>CCN
- [1011] 유속: 480 μl/분
- [1012] 구배: A/B(70:30), 이어서 A/B(10:90)로 1.2분 내에, 0.46분 동안 유지
- [1013] 검출: UV, 254 nm
- [1014] 검출: 워터스 SQD, 사중극자
- [1015] 이온원: ESI
- [1016] 주사 범위: 120-900
- [1017] HPLC 방법 J:
- [1018] HPLC-MS: 워터스 LCT클래식 MS, 어질런트 HP1200, 워터스 2996 다이오드 어
- [1019] 레이 검출기
- [1020] 컬럼: 슈펠코 어스센티스 익스프레스(Supelco Ascentis Express) C18\_2.1 x
- [1021] 30 mm, 2.7 μm(컬럼 온도: 60℃에서 일정).
- [1022] 이동상: A: 0.08% 트리플루오로아세트산을 포함한 아세트니트릴
- [1023] B: 0.1% 트리플루오로아세트산을 포함한 물
- | [1024] | 시간(분) | %A  | %B | 유속(ml/분) |
|--------|-------|-----|----|----------|
| [1025] | 0.00  | 2   | 98 | 1.50     |
| [1026] | 0.20  | 2   | 98 | 1.50     |
| [1027] | 1.70  | 100 | 0  | 1.50     |
| [1028] | 1.90  | 100 | 0  | 1.50     |
| [1029] | 2.00  | 2   | 98 | 1.50     |
- [1030] 210 내지 500 nm 파장에서 다이오드 어레이 검출기로 검출
- [1031] HPLC 방법 K:
- [1032] HPLC-MS: 워터스 2695 HPLC, ZQ MS, 2996 다이오드 어레이 검출기, 2695 오

- [1033] 토샘플러(autosampler)
- [1034] 컬럼: 워터스 엑스브리지 C18, 4.6 x 30 mm, 3.5  $\mu$ m(컬럼 온도: 60°C에서 일
- [1035] 정).
- [1036] 이동상: A: 0.1% NH<sub>3</sub>을 포함한 물
- [1037] B: 0.1% NH<sub>3</sub>을 포함한 메탄올
- [1038] 시간(분)           %A           %B           유속(ml/분)
- [1039] 0.00               95           5           4.0
- [1040] 0.20               95           5           4.0
- [1041] 1.50               0           100       4.0
- [1042] 1.75               0           100       4.0
- [1043] 210 내지 400 nm 파장에서 다이오드 어레이 검출기에 의해 검출.
- [1044] HPLC 방법 L:
- [1045] HPLC-MS: 어질런트 1200 HPLC, 6140 사중극자 MS, 1200 다이오드 어레이 검
- [1046] 출기
- [1047] 컬럼: 워터스 엑스브리지 C18, 3.0 x 30 mm, 2.5  $\mu$ m(컬럼 온도: 40°C에서 일
- [1048] 정)
- [1049] 이동상: A: 0.2% NH<sub>3</sub>을 포함한 물
- [1050] B: 3% 물을 포함한 메탄올
- [1051] 시간(분)           %A           %B           유속(ml/분)
- [1052] 0.00               95           5           1.3
- [1053] 0.20               95           5           1.3
- [1054] 2.20               5           95           1.3
- [1055] 2.30               5           95           1.3
- [1056] 2.40               0           100       1.3
- [1057] 2.60               0           100       1.3
- [1058] 210 내지 500 nm 파장에서 다이오드 어레이 검출기로 검출
- [1059] HPLC 방법 M:
- [1060] HPLC: 애퀴티 UPLC/MS 워터스, 워터스 PDA(전체 주사), 워터스 ELSD, 워터스
- [1061] SQD
- [1062] 컬럼: 애퀴티 UPLC BEH C18, 1.7  $\mu$ m, 2.1 x 50 mm
- [1063] 이온원: ESI
- [1064] 이동상: A = (NH<sub>4</sub>COOH 5 mM) + 10% CH<sub>3</sub>CN
- [1065] B = CH<sub>3</sub>CN + 10% 물
- [1066] 유속: 700  $\mu$ l/분
- [1067] 구배: A/B(100/0%)로부터 A/B(0/100%)로 2.4분 내에, 이어서 A/B(0/100%)로

- [1068] 0.3분 동안
- [1069] HPLC 방법 N:
- [1070] HPLC: 워터스 애퀴티, MS: SQD
- [1071] 컬럼: 엑스브리지 BEH C18, 2.1 x 30 mm, 1.7  $\mu$ m(컬럼 온도: 60°C에서 일정)
- [1072] 이동상: A: 0.13% 트리플루오로아세트산을 포함한 물
- [1073] B: 0.08% TFA를 포함한 메탄올
- | [1074] | 시간(분) | %A | %B  | 유속(ml/분) |
|--------|-------|----|-----|----------|
| [1075] | 0.00  | 99 | 1   | 1.3      |
| [1076] | 0.05  | 99 | 1   | 1.3      |
| [1077] | 0.35  | 0  | 100 | 1.3      |
| [1078] | 0.50  | 0  | 100 | 1.3      |
- [1079] HPLC 방법 P:
- [1080] HPLC: 워터스 얼리언스, MS: ZQ
- [1081] 컬럼: 워터스 엑스브리지 C18, 4.6 x 30 mm, 3.5  $\mu$ m(컬럼 온도: 60°C에서 일정)
- [1082] 정)
- [1083] 이동상: A: 0.1% 트리플루오로아세트산을 포함한 물
- [1084] B: 0.1% 트리플루오로아세트산을 포함한 메탄올
- | [1085] | 시간(분) | %A | %B  | 유속(ml/분) |
|--------|-------|----|-----|----------|
| [1086] | 0.00  | 95 | 5   | 4.0      |
| [1087] | 0.20  | 95 | 5   | 4.0      |
| [1088] | 1.50  | 0  | 100 | 4.0      |
| [1089] | 1.90  | 0  | 100 | 4.0      |
| [1090] | 2.00  | 95 | 5   | 4.0      |
- [1091] HPLC 방법 Q:
- [1092] 분취용 HPLC-MS 길슨(Gilson)
- [1093] 컬럼: 셉테크(Septech) 100g
- [1094] 이동상: A: 0.13% 트리플루오로아세트산을 포함한 물
- [1095] B: 메탄올
- | [1096] | 시간(분) | %A | %B | 유속(ml/분) |
|--------|-------|----|----|----------|
| [1097] | 0.00  | 95 | 5  | 80.0     |
| [1098] | 1.30  | 95 | 5  | 165.0    |
| [1099] | 8.90  | 2  | 98 | 165.0    |
| [1100] | 10.00 | 2  | 98 | 165.0    |
| [1101] | 10.50 | 95 | 5  | 165.0    |
| [1102] | 11.80 | 95 | 5  | 165.0    |
- [1103] 생물학적 검정

- [1104] 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물에 대해 CRTH2 수용체로부터 PGD<sub>2</sub>를 대체하는 능력 및 전체 시스템에서 CRTH2 수용체의 PGD<sub>2</sub>의 작용 효과를 길항하는 능력을 측정하기 위해 하기 생물학적 시험 방법을 사용하여 시험하였다.
- [1105] 사람 CRTH2 수용체 막의 제조 및 방사선리간드 결합 검정
- [1106] CRTH2 길항제의 결합은, 중국 햄스터 난소 세포[CHO(Chinese hamster ovary cell)-K1 세포]를 사람 CRTH2 수용체(CHO-K1-hCRTH2 세포, 퍼킨 엘머(Perkin Elmer), Cat No ES-561-C)로 감염시켜 제조된 막들을 사용하여 측정한다. 세포 막을 제조하기 위해, CHO-K1-hCRTH2 세포를 400 µg/ml G418로 보충된 CHO SFMII 매질 중의 현탁액에 배양시킨다. 실온에서 10분 동안 300 g에서 원심분리시켜 세포를 수거한다. 세포 펠릿을 프로테아제 억제제 혼합물을 포함한 인산염 완충 염수(PBS: Phosphate Buffer Saline)[완전(Complete), 로슈(Roche)]에 재현탁시키고, 10E7 세포/ml의 농도로 조정한다. CHO-K1-hCRTH2 세포를 질소 분해에 의해 파쇄시켜 막 제제를 얻는다. 세포 잔해물을 원심분리(500 g, 4°C, 30분)에 의해 제거하고, 상청액을 새로운 관에 옮기고, 4°C에서 1시간 동안 40000 g에서 다시 원심분리하여 막을 침전시킨다. 막들을 소 혈청 알부민이 없는 SPA 배양 완충제(50 mM Tris HCl, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, pH 7.4)에 현탁시키고, 1회용 니들[테루모(Terumo), 23G x 1"]에 통과시켜 균질화시키고 -80°C에서 분취액으로 보관한다.
- [1107] 섬광 근접 측정법(SPA: scintillation proximity assay) 포맷에서 방사선리간드 [<sup>3</sup>H]-PGD<sub>2</sub>(퍼킨 엘머, NET616000MC)로 CRTH2 수용체 결합 검정을 수행한다. CHO-K1-hCRTH2 세포 막을 1회용 니들(테루모, 23Gx1")에 통과시켜 다시 균질화시키고, SPA 항은 완충제에서 적합한 농도(0.5 내지 10 µg 단백질/웰)로 희석시킨다. SPA 검정은 SPA 배양 완충제 중에서 최종 용적 200 µl/웰 및 최종 농도 50 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA pH 7.4, 0.1%(소의 혈청 알부민)로 96 웰 마이크로적정판(퍼킨 엘머, Cat No. 6005040)에서 설정된다. SPA 검정 혼합물은 60 µl의 막 현탁액, 80 µl의 소맥 배아 응집소 코팅된 PVT 비드[GE 헬스케어(Healthcare), RPNQ-0001, 0.3 mg/웰], SPA 완충제에서 최종 농도 1 nM(50000 dpm)으로 희석된 40 µl의 [<sup>3</sup>H]-PGD<sub>2</sub> 및 20 µl의 시험 화합물(디메틸설폭사이드에 용해됨)을 함유한다. SPA 검정 혼합물을 실온에서 3시간 동안 항온처리한다. 섬광 계수기[Micro Beta Trilux, Wallac]를 사용하여 결합된 방사선활성을 측정한다.
- [1108] [<sup>3</sup>H]-PGD<sub>2</sub>의 CHO-K1-hCRTH2 세포 막으로의 결합은 비표지된 PGD<sub>2</sub>[1 µM, 케이만 케미칼(Cayman Chemical), Cat No 12010]의 부재(전체 결합, Bo) 및 존재(비특이 결합, NSB) 또는 기준 CRTH2 길항제(10 µM CAY10471, 케이만 케미칼, Cat No 10006735)에서 측정한다.
- [1109] 시험 화합물의 친화도 측정은, 주어진 화합물의 농도에서 시험 화합물(B)의 존재하에의 결합 또는 전체 결합(Bo)으로부터 비특이 결합(NSB)을 뺀으로서 계산된다. NSB 값은 100% 억제로서 정해진다. Bo-NSB 값은 0% 억제로서 정해진다.
- [1110] % 억제 값은 정해진 화합물 농도, 예를 들면 1 µM에서 수득되었으며, 시험 화합물의 % 억제는 수학적 100-((B-NSB)\*100/(Bo-NSB))에 의해 계산되었다. 100%를 넘는 % 억제는 검정 분산에 의한 것이다.
- [1111] 해리 상수 K<sub>i</sub>는 질량 작용 법칙에 기초한 프로그램 "이지 시스(easy sys)"[Schittkowski, Num Math 68, 129-142(1994)]를 사용하여 0.1 내지 30000 nM의 용량 범위에 걸친 수 개 화합물의 농도에서 얻어진 실험 데이터를 반복적으로 대입함으로써 계산되었다.
- [1112] CRTH2 CAMP 작용성 검정 프로토콜
- [1113] 본 검정을 CHO-K1-hCRTH2 세포에서 수행한다. 10 µM 포스콜린(Forskolin)(아데닐레이트 사이클라제 활성화제)으로 세포를 자극함으로써 세포내 cAMP를 생성한다. PGD<sub>2</sub>를 첨가하여 CRTH2 수용체를 활성화시켜 포스콜린-유발 cAMP 생성을 약화시킨다. 시험 화합물에 대해 CHO-K1-hCRTH2 세포에서 포스콜린-유발 cAMP 생성의 PGD<sub>2</sub>-매개 약화를 억제하는 능력을 시험한다. CHO-K1-hCRTH2 세포를 롤러 병에서 400 µg/ml G418로 보충된 CHO SFMII 매질 중에서 배양한다. 세포를 실온에서 10분 동안 300 g에서 원심분리에 의해 수거한다. 세포 펠릿을 세척하고 PBS에 현탁시킨다. 세포를 최종 농도 4x10E6 세포/ml로 조정한다.
- [1114] 시험 화합물을 디메틸설폭사이드에서 희석시키고, 0.1 내지 3000 nM의 용량 범위에 걸친 수 개의 화합물의 농도에서 시험한다.
- [1115] cAMP 수준을 알파스크린(AlphaScreen) cAMP 검정(퍼킨 엘머 Cat No. 6760625M)에 의해 총 검정 용적 50 µl의

384 웰 옵티플레이트(퍼킨 엘머 Cat No. 6007290)에서 측정한다. 최종 농도 10  $\mu$ M 포스콜린, 30 nM PGD<sub>2</sub>, 0.5 mM IBMX, 5 mM HEPES, 1xHBSS 완충제, 0.1% BSA(pH 7.4로 조절) 및 여러 농도의 시험 화합물을 함유한 10  $\mu$ l의 자극 혼합물과 함께 10  $\mu$ l의 세포(40,000 셀/웰)를 37°C에서 30분 동안 항온처리한다. 이후, SA 도너 비드, 비오틴화 cAMP, 항-cAMP 수용체 비드, 0.3% 트윈(Tween)-20, 5 mM HEPES, 0.1% BSA(pH 7.4로 조절)를 함유한 30  $\mu$ l의 용해 및 검출 혼합물을 첨가한다. 2시간의 항온 처리 후, 알파스크린 신호를 알파퀘스트(AlphaQuest)-HTS 기계에서 판독한다. 프리즘(Prism) 소프트웨어를 사용하여 IC<sub>50</sub> 값을 계산한다.

[1116] 다른 CRTH2 작용성 검정 프로토콜

[1117] CRTH2 수용체에서 PGD<sub>2</sub>의 작용 효과를 길항하는 시험 화합물의 능력은, 당업계에 공지된 방법, 예를 들면 문헌 [참조: Mathiesen et al., Mol Pharmacol, 2005, 68:393-402; Mimura et al., J Pharmacol Exp Ther, 2005, 314:244-51; Sandham et al., Bioorg Med Chem Lett, 2007,17:4347-50; Sandham Bioorg Med Chem Lett, 2009,19:4794-8; Crosignani et al., J Med Chem, 2008, 51:2227-43; Royer et al., Eur J Clin Invest, 2008, 38:663-71; Boehme et al., Int Immunol, 2009, 21:621-32; Sugimoto et al., Pharmacol Exp Ther, 2003, 305:347-52; Monneret et al., J Pharmacol Exp Ther, 2005, 312:627-34; Xue et al., J Immunol, 2005,175:6531-6]에 기술된 바와 같이 전세포 결합 검정, GTPγS 검정, BRET 검정, 이노시톨 포스페이트 축적 검정, CRTH2 세포 표면 발현 검정, Ca<sup>2+</sup> 유입 검정, ERK 인산화 검정, 세포 이동 검정, 호산구 형상 변화 검정, Th2 세포 탈과립 검정, 또는 호염기구 활성화 검정에 의해 입증할 수 있다.

[1118] CRTH2 수용체를 발현하는 세포주에는 CRTH2 수용체를 자연적으로 발현하는 것들, 예를 들면 AML 14.3D10 및 NCI-H292 세포(참조: Sawyer et al., Br J Pharmacol, 2002, 137:1163-72; Chiba et al., Int Arch Allergy Immunol, 2007,143 Suppl 1:23-7), 화학 물질의 첨가에 의해 CRTH2 수용체를 발현하도록 유발된 것들, 예를 들면 부티르산으로 처리된 HL-60 또는 AML 14.3D10 세포(참조: Sawyer et al., Br J Pharmacol, 2002, 137:1163-72) 또는 재조합 CRTH2 수용체를 발현하도록 조작된 세포주, 예를 들면 L1.2, CHO, HEK-293, K562 또는 CEM 세포(참조: Liu et al., Bioorg Med Chem Lett, 2009,19:6840-4; Sugimoto et al., Pharmacol Exp Ther, 2003, 305:347-52; Hata et al., Mol Pharmacol, 2005, 67:640-7; Nagata et al., FEBS Lett, 1999, 459:195-9)가 포함된다.

[1119] 마지막으로, 혈액 또는 조직 세포, 예를 들면 문헌[참조: Hansel et al., J Immunol Methods, 1991, 145,105-110]에 기술된 방법을 사용하여 분리된 사람의 말초 혈액 호산구 또는 문헌[참조: Xue et al., J Immunol, 2005,175:6531-6]에 기술된 바에 따라 분리되고 처리된 사람 Th2 세포 또는 문헌[참조: Monneret et al., J Pharmacol Exp Ther, 2005, 312:627-34]에 기술된 바에 따라 분리되고 확인된 사람 호염기구가 이러한 검정에 사용될 수 있다.

[1120] 특히, 본 발명의 화합물은 전술된 검정에서 CRTH2 수용체에 결합하는 활성을 가지며, CRTH2 리간드에 의해 CRTH2의 활성화를 억제한다. 본원에 사용된 "활성"은 전술된 검정에서 측정할 때 1  $\mu$ M 또는 이 이상에서의 50% 억제 또는 K<sub>i</sub> 값이 1  $\mu$ M 미만인 화합물을 의미하는 것으로 의도된다. 이러한 결과는 CRTH2 수용체 활성의 억제제로서 당해 화합물의 고유의 활성을 나타내는 것이다. 선택된 화합물들의 길항 활성은 하기 표 1에 기재되어 있다.

표 1

실시예	CRTH2 Ki (nM)	실시예	CRTH2 Ki (nM)	실시예	CRTH2 Ki (nM)
1.1	2.9	2.2	1.1	2.38	1.0
1.2	16.3	2.3	3.4	2.39	1.6
1.3	30.8	2.4	1.3	2.40	0.2
1.4	7.7	2.5	0.75	2.41	0.2
1.5	12.9	2.6	0.25	2.42	0.1
1.6	3.5	2.7	12.9	2.43	17.4
1.7	2.5	2.8	1.3	2.44	10.2
1.8	2.6	2.9	1.8	2.45	8.9
1.9	28.3	2.10	0.8	2.46	0.6
1.10	7.4	2.11	1.2	2.47	0.1
1.11	2.7	2.12	2.3	2.48	1.8
1.12	12.9	2.13	2.9	2.49	0.6
1.13	4.0	2.14	0.2	2.50	0.1
1.14	1.1	2.15	1.4	2.51	3.5
1.15	0.2	2.16	23.9	2.52	0.5
1.16	3.9	2.17	0.7	2.53	0.2
1.17	2.5	2.18	2.8	2.54	0.1
1.18	17.9	2.19	5.8	2.55	21.6
1.19	16.2	2.20	13.9	2.56	27.8
1.20	29.3	2.21	0.5	2.57	19.3
1.21	80.2	2.22	1.9	2.58	24.6
1.22	3319	2.23	6.1	2.59	17.4
1.23	5.7	2.24	2.8	2.60	4.2
1.24	553	2.25	46.6	3.1	3.8
1.25	3.1	2.26	3.6	3.2	785.7
1.26	36.0	2.27	4.3	3.3	0.3
1.27	9.3	2.28	17.1	3.4	0.5
1.28	12.4	2.29	6.3	3.5	16.8
1.29	2.5	2.30	5.8	3.6	14.9
1.30	14.6	2.31	5.0	3.7	0.6
1.31	18.9	2.32	2.6	3.8	28.6
1.32	32.5	2.33	0.8	3.9	0.1
1.33	29.8	2.34	4.3	3.10	5.2
1.34	4.0	2.35	11.6	3.11	3.5
1.35	44.6	2.36	0.7	3.12	0.1
2.1	0.2	2.37	0.4	3.13	4.7

[1121]

실시예	CRTH2 Ki (nM)	실시예	CRTH2 Ki (nM)	실시예	CRTH2 Ki (nM)
3.14	8.9	8.7	668.6	12.2	56.3
4.1	16.8	9.1	1480.3	12.3	12.3
5.1	43.9	9.2	24.5	13.1	30
5.2	33.7	9.3	8.7	13.2	1070
5.3	30.6	9.4	18.6	13.3	619
5.4	230.2	9.5	13.7	13.4	325
6.1	437.8	9.6	3	13.5	36.0
6.2	311.4	9.7	7.5	13.6	28.9
6.3	261.1	9.8	31	13.7	4.8
7.1	406.6	9.9	19.4	13.8	15.5
7.2	161.6	9.11	7.1	13.9	39.1
7.3	13.5	9.10	39.1	13.10	19.6
7.4	2.2	9.12	4.8	13.11	48.8
7.5	0.3	9.13	0.9	13.12	5.0
7.6	1.2	9.14	3.1	13.13	49.9
7.7	3.4	9.15	32	14.1	1532
7.8	0.8	9.16	6.7	14.2	43
7.9	2.5	9.17	34.9	14.3	742
7.10	5.5	9.18	24.9	14.4	29
7.11	0.9	9.19	30.5	14.5	253
7.12	4.7	9.20	38.0	14.6	428
7.13	1.3	9.21	7.8	15.1	785
7.14	1.6	9.22	15.6	15.2	552
7.15	0.6	9.23	4.0	16.1	992
7.16	3.5	9.24	49.1	16.2	324
7.17	1.1	9.25	32.1	16.3	2288
7.18	2.4	9.26	39.4	16.4	875
7.19	5.8	9.27	0.5	16.5	325
7.20	2.2	9.28	10.4	16.6	853
7.21	1.9	10.1	2.6	17.1	0.1
8.1	1664.4	10.2	742	17.2	4.3
8.2	124.7	10.3	16.1	18.1	1.6
8.3	3760.8	10.4	21.6	19.1	43.5
8.4	26.1	10.5	27.8	19.2	12.0
8.5	427.1	11.1	29.4	19.3	12.2
8.6	125.5	12.1	127.0	19.4	48.8

[1122]