

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. A61K 31/496 (2006.01)	(11) 공개번호	10-2006-0037409
	(43) 공개일자	2006년05월03일

(21) 출원번호	10-2006-7002003	
(22) 출원일자	2006년01월27일	
번역문 제출일자	2006년01월27일	
(86) 국제출원번호	PCT/US2004/024658	
국제출원일자	2004년07월29일	
	(87) 국제공개번호	WO 2005/011657
	국제공개일자	2005년02월10일

(30) 우선권주장	60/491,095	2003년07월30일	미국(US)
-------------------	------------	-------------	--------

(71) 출원인	제논 파마슈티칼스 인크. 캐나다 브이5지 4더블유8 브리티시 컬럼비아 베나비 길모어 웨이 3650
-----------------	---

(72) 발명자	스비리도브, 세르구에이 캐나다 브이5에이치 4엔8 브리티시 컬럼비아 베나비 올리브애비뉴 1904-5885 코두무루, 비쉬누머티 캐나다 브이5에이치 3피3 브리티시 컬럼비아 베나비 로얄 오크애비뉴 211-6577 리우, 쉬팽 캐나다 브이3씨 6이8 브리티시 컬럼비아 포트 코퀴틀람 포트레스드라이 브 15-2615 아브레오, 멜윈 미국 91932 캘리포니아주 자물 아마고사 웨이 3373 윈터, 마이클, 디. 캐나다 브이6제이 2케이1 브리티시 컬럼비아 밴쿠버 웨스트포틴쓰 애비 뉴 1935 그쉬 웬드, 하인즈, 더블유. 미국 95403 캘리포니아주 산타 료사 미도우크로프트 웨이 161 캄보즈, 라젠더 캐나다 브이5이 2티6 브리티시 컬럼비아 베나비 스퍼링 애비뉴5809 선, 샤오이 캐나다 브이5티 1와이8 브리티시 컬럼비아 밴쿠버 이스트브로드웨이 407-1029번 홀라데이, 마크, 더블유. 미국 92131 캘리포니아주 샌 디에고 우드크래프트 웨이 11371 리, 웬바오 미국 92128 캘리포니아주 샌 디에고 캐스틸 웨이 11674 투, 치 미국 92130 캘리포니아주 샌 디에고 퀸 힐 레인 5269
-----------------	--

(74) 대리인	김영 장수길
-----------------	-----------

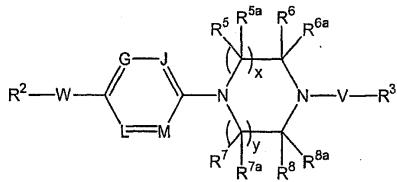
심사청구 : 있음

(54) 피페라진 유도체 및 그의 치료제로서의 용도

요약

본원 발명에서는 하기 화학식 I의 화합물을 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물, 바람직하게는 인간에서 SCD-매개 질병 또는 상태의 치료 방법이 개시되어 있다. 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 조성물이 또한 개시되어 있다.

<화학식 I>



상기 식에서,

G, J, L, M, x, y, W, V, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^{8a}, R⁹, R^{9a}, R¹⁰, R^{10a}, R¹¹ 및 R^{11a}는 명세서에 정의된 바와 같다.

색인어

피페라진 유도체, 스테아로일-CoA 불포화화효소, 제약 조성물, SCD 효소-매개 질병의 치료 및 예방 방법.

명세서

기술분야

본 발명은 일반적으로 피페라진 유도체와 같은 스테아로일-CoA 불포화화효소의 억제제 분야 및 스테아로일-CoA 불포화화효소, 바람직하게는 SCD1에 의해 매개되는 질병, 특히 높은 지질 농도에 관련된 질병, 심혈관 질환, 당뇨병, 비만, 대사증후군 등을 비롯한 각종 인간 질병을 치료 및(또는) 예방하는데 있어서 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

아실 불포화화효소는, 음식 원료로부터 또는 간에서의 새로운 합성으로부터 유래된 지방산에서 이중 결합의 형성을 촉매 작용한다. 포유동물은, 델타-9, 델타-6 및 델타-5 위치에서 이중 결합의 첨가를 촉매작용하는, 상이한 사슬 길이 특이성을 가진 적어도 3개의 지방산 불포화화효소를 합성한다. 스테아로일-CoA 불포화화효소(SCD)는 포화된 지방산의 C9-C10 위치에 이중 결합을 도입한다. 바람직한 기질은 팔미토일-CoA(16:0) 및 스테아로일-CoA(18:0)이고, 이것은 팔미톨레오일-CoA(16:1) 및 올레오일-CoA(18:1)로 각각 전환된다. 얻어진 일-불포화 지방산은 인지질, 중성지방 및 콜레스테아릴 에스테르로의 혼입을 위한 기질이다.

다수의 포유동물 SCD 유전자가 클론화되었다. 예를들어, 쥐로 부터 2개의 유전자들이 클론화되었으며(SCD1, SCD2), 4개의 SCD 유전자가 생쥐로부터 단리되었다(SCD1, 2, 3 및 4). 1970년대 이래로 SCD의 기본적인 생화학적 역할이 쥐 및 생쥐에서 알려졌지만 [Jeffcoat,R. 등, Elsevier Science (1984), Vol.4, pp.85-112; de Antuono, RJ, Lipids (1993), Vol.28, No.4, pp.285-290], 인간 질병 과정에 직접적으로 연루된다는 것은 단지 최근들어 알려졌다.

하나의 SCD 유전자, SCD1이 인간에서 특징화되었다. SCD1은 문헌 [Brownlie 등, 공개된 PCT 특허 출원, WO 01/62954] (이것의 개시내용은 그 전체내용이 참고문헌으로 본원에 포함된다)에 기재되어 있다. 두번째 인간 SCD 이소형이 최근들어 동정되었으며, 그것은 교체되는 생쥐 또는 쥐 이소형에 대해 서열 상동성을 거의 갖고 있지 않기 때문에 인간 SCD5 또는 hSCD5라 명명되었다 (공개된 PCT 특허출원 WO 02/26944, 본원에서 그 전체내용이 참고문헌으로 인용됨).

지금까지, SCD 활성을 특이적으로 억제하거나 조절하는 소-분자, 약물형 화합물이 알려지지 않았다. SCD 활성을 연구하기 위하여 종래 특정한 장쇄 탄화수소가 사용되었다. 공지된 예는 티아-지방산, 시클로프로페노이드 지방산 및 특정한 공액 리놀렌산 이성질체를 포함한다. 구체적으로, 시스-12, 트랜스-10 공액 리놀렌산은 SCD 효소 활성을 억제하고 SCD1 mRNA의 양을 감소시키는 반면, 시스-9, 트랜스-11 공액 리놀렌산은 그렇지 못한 것으로 생각된다. 스터쿨라(stercular) 및 목화씨에서 발견되는 것과 같은 시클로프로페노이드 지방산은 SCD 활성을 억제하는 것으로 알려져 있다. 예를들어, 스터쿨산(8-(2-옥틸시클로프로페닐)옥탄산) 및 말바린산(7-(2-(옥틸시클로프로페닐)헵탄산)은, 각각 그들의 C9-C10 위치에서 시클로프로펜 고리를 갖는 스터쿨로일 및 말바로일 지방산의 C18 및 C16 유도체이다. 이러한 시약은 효소와의 직접적인 상호작용에 의해 SCD 효소 활성을 억제하는 것으로 생각되고, 따라서 델타-9 불포화화를 억제한다. SCD 활성을 억제할 수도 있는 다른 시약들은 티아-지방산, 예컨대 9-티아스테아르산(또한 8-노닐티오옥탄산이라 일컬어짐) 및 술폭시 잔기를 가진 다른 지방산을 포함한다.

델타-9 불포화화효소 활성의 공지된 조절제들은 SCD1 생물학적 활성에 관련된 질병 및 장애를 치료하는데 유용하지 않다. 이들이 다른 불포화화효소 및 효소를 또한 억제하기 때문에, 공지된 SCD 억제제 화합물의 어느 것도 SCD 또는 델타-9 불포화화효소에 대해 선택적이지 않다. 티아-지방산, 공액 리놀렌산 및 시클로프로펜 지방산(말바린산 및 스터쿨산)은 적당한 생리학적 투여량에서 유용하지 않고, SCD1 생물학적 활성의 특이적 억제제도 아니며, 오히려 이들은 다른 불포화화효소, 특히 시클로프로펜 지방산에 의한 델타-5 및 델타-6 불포화화효소의 교차 억제를 나타낸다.

SCD 활성이 일반적인 인간 질병 과정에 직접적으로 연루된다는 증거가 나오고 있기 때문에, SCD 효소 활성의 소 분자 억제제가 부재하는 것은 과학적 및 의료적으로 상당히 실망스럽다: 예를들어 문현 [Attie,A.D. 등 "Relationship between stearoyl-CoA desaturase activity and plasma triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia", J.Lipid Res. (2002), Vol.43, No.11, pp.1899-907; Cohen,P. 등 "Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss", Science (2002), Vol.297, No.5579, pp.240-3, Ntambi,J.M. 등 "Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity", Proc.Natl.Acad.Sci. USA (2002) Vol.99, No.7, pp.11482-6] 참조.

본 발명은 SCD 활성을 조정하고 지질 수준, 특히 혈장 지질 수준을 조절하는데 유용하고, SCD-매개 질병, 예컨대 이상지질혈증 및 지질 대사의 장애에 관련된 질병, 특히 높은 지질 수준에 관련된 질병, 심혈관 질병, 당뇨병, 비만, 대사 증후군 등의 치료에서 유용한, 신규 화합물 부류를 제시함으로써 상기 문제를 해결하고 있다.

관련 문헌

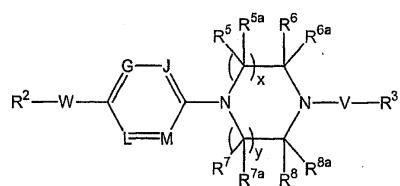
PCT 공개 특허 출원, WO 03/075929, WO 03/076400 및 WO 03/076401호는 히스톤 데아세틸라제 억제 효소 활성을 가진 화합물을 개시하고 있다.

발명의 간단한 요약

본 발명은 스테아로일-CoA 불포화화효소의 활성을 조정하는 피리딘 유도체를 제공한다. 스테아로일-CoA 불포화화효소의 활성을 조정하는 유도체의 사용 방법 및 이러한 유도체를 포함한 제약 조성물이 또한 포함된다.

따라서, 하나의 측면에서, 본 발명은 인간 스테아로일-CoA 불포화화효소(hSCD)의 원료를 하기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 그의 제약 조성물 또는 그의 전구약물과 접촉시키는 것을 포함하는, hSCD 활성을 억제하는 방법을 제공한다:

화학식 I



상기 식에서,

x 및 y는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

W는 $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-OC(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)_t-$ (여기에서 t는 0, 1 또는 2임), $-N(R^1)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, $-C(O)-$, $-OS(O)_2N(R^1)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$ 또는 $-N(R^1)C(O)O-$ 이고;

V는 $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$ 또는 $-C(R^{10})H-$ 이고;

G, J, L 및 M은 각각 독립적으로 $-N=$ 또는 $-C(R^4)=$ 로부터 선택되되, 단 G, J, L 및 M 중 적어도 2개는 $-N=$ 이고; G 및 J가 둘다 $-C(R^4)=$ 일 때, L 및 M이 둘다 $-N=$ 일 수 없고, L 및 M이 둘다 $-C(R^4)=$ 일 때, G 및 J가 둘다 $-N=$ 일 수 없고;

각각의 R¹은 독립적으로 수소, C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 히드록시알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬 및 C₇-C₁₉ 아르알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R²는 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 히드록시알킬, C₂-C₁₂ 히드록시알케닐, C₂-C₁₂ 알콕시알킬, C₃-C₁₂ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, 아릴, C₇-C₁₉ 아르알킬, C₃-C₁₂ 혜테로시클릴, C₃-C₁₂ 혜테로시클릴알킬, C₁-C₁₂ 혜테로아릴 및 C₃-C₁₂ 혜테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되거나; 또는

R²는 고리가 시클로알킬, 혜테로시클릴, 아릴 및 혜테로아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고 고리의 일부 또는 전부는 서로에 융합될 수도 있는 2 내지 4개 고리를 가진 다중 고리 구조이고;

R³은 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 히드록시알킬, C₂-C₁₂ 히드록시알케닐, C₂-C₁₂ 알콕시알킬, C₃-C₁₂ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, 아릴, C₇-C₁₉ 아르알킬, C₃-C₁₂ 혜테로시클릴, C₃-C₁₂ 혜테로시클릴알킬, C₁-C₁₂ 혜테로아릴 및 C₃-C₁₂ 혜테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되거나; 또는

R³은 고리가 시클로알킬, 혜테로시클릴, 아릴 및 혜테로아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고 고리의 일부 또는 전부는 서로에 융합될 수도 있는 2 내지 4개 고리를 가진 다중 고리 구조이고;

각각의 R⁴는 각각 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 $-N(R^9)_2$ 로부터 선택되고;

R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되거나; 또는

R⁵ 및 R^{5a}은 함께, 또는 R⁶ 및 R^{6a}는 함께, 또는 R⁷ 및 R^{7a}은 함께, 또는 R⁸ 및 R^{8a}은 함께 옥소 기이되, 단 V가 $-C(O)-$ 일 때, R⁶ 및 R^{6a}은 함께 또는 R⁸ 및 R^{8a}는 함께 옥소 기를 형성하지 않는 반면, 나머지 R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되거나; 또는

R⁵, R^{5a}, R⁶ 및 R^{6a} 중의 하나는 R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a} 중의 하나와 함께 알킬렌 다리(bridge)를 형성하는 반면, 나머지 R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되고;

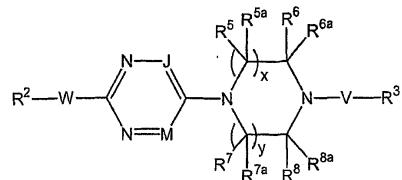
R¹⁰은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

각각의 R⁹는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬로부터 선택된다.

다른 측면에서, 본 발명은 상기 기재된 화학식 I의 화합물의 치료적 유효량을 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 스테아로일-CoA 불포화화효소(SCD)에 의해 매개되는 질병 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 II를 가진 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 제약학적으로 허용가능한 그의 염, 그의 제약 조성물 또는 그의 전구약물을 제공한다:

화학식 II



상기 식에서,

x 및 y는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

W는 $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-OC(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)_t-$ (여기에서, t는 0, 1 또는 2임), $-N(R^1)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, $-C(O)-$, $-OS(O)_2N(R^1)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$ 또는 $-N(R^1)C(O)O-$ 이고;

V는 $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$ 또는 $-C(R^{10})H-$ 이고;

J 및 M은 각각 독립적으로 $-N=$ 또는 $-C(R^4)=$ 로부터 선택되고;

각각의 R¹은 독립적으로 수소, C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 히드록시알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬 및 C₇-C₁₉ 아르알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R²는 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 히드록시알킬, C₂-C₁₂ 히드록시알케닐, C₂-C₁₂ 알콕시알킬, C₃-C₁₂ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, 아릴, C₇-C₁₉ 아르알킬, C₃-C₁₂ 헤테로시클릴, C₃-C₁₂ 헤테로시클릴알킬, C₁-C₁₂ 헤테로아릴 및 C₃-C₁₂ 헤�테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되거나; 또는

R²는 고리가 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤�테로아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고 고리의 일부 또는 전부는 서로에 융합될 수도 있는 2 내지 4개 고리를 가진 다중 고리 구조이고;

R³은 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 히드록시알킬, C₂-C₁₂ 히드록시알케닐, C₂-C₁₂ 알콕시알킬, C₃-C₁₂ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, 아릴, C₇-C₁₉ 아르알킬, C₃-C₁₂ 헤테로시클릴, C₃-C₁₂ 헤�테로시클릴알킬, C₁-C₁₂ 헤테로아릴 및 C₃-C₁₂ 헤�테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되거나; 또는

R³은 고리가 시클로알킬, 헤�테로시클릴, 아릴 및 헤�테로아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고 고리의 일부 또는 전부는 서로에 융합될 수도 있는 2 내지 4개 고리를 가진 다중 고리 구조이고;

각각의 R⁴는 각각 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 $-N(R^9)_2$ 로부터 선택되고;

R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되거나; 또는

R^5 및 R^{5a} 은 함께, 또는 R^6 및 R^{6a} 는 함께, 또는 R^7 및 R^{7a} 은 함께, 또는 R^8 및 R^{8a} 은 함께 옥소 기이되, 단 V가 $-C(O)-$ 일 때, R^6 및 R^{6a} 은 함께 또는 R^8 및 R^{8a} 은 함께 옥소 기를 형성하지 않는 반면, 나머지 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 및 R^{8a} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되거나; 또는

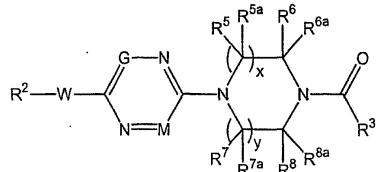
R^5 , R^{5a} , R^6 및 R^{6a} 중의 하나는 R^7 , R^{7a} , R^8 및 R^{8a} 중의 하나와 함께 알킬렌 다리를 형성하는 반면, 나머지 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 및 R^{8a} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고;

R^{10} 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

각각의 R^9 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다.

다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 III을 가진 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 제약학적으로 허용가능한 그의 염, 그의 제약 조성물 또는 그의 전구약물을 제공한다:

화학식 III



상기 식에서,

x 및 y는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

W는 $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$ 또는 $-OC(O)N(R^1)-$ 이고;

G 및 M은 각각 $-C(R^4)=$ 이고;

각각의 R^1 은 독립적으로 수소, C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 히드록시알킬, C_4-C_{12} 시클로알킬알킬 및 C_7-C_{19} 아르알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R^2 는 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 히드록시알킬, C_2-C_{12} 히드록시알케닐, C_3-C_{12} 알콕시알킬, C_3-C_{12} 시클로알킬, C_4-C_{12} 시클로알킬알킬, C_7-C_{19} 아르알킬, C_3-C_{12} 헤테로시클릴, C_3-C_{12} 헤테로시클릴알킬, C_1-C_{12} 헤테로아릴 및 C_3-C_{12} 헤�테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되거나; 또는

R^2 는 고리가 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤�테로아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고 고리의 일부 또는 전부는 서로에 융합될 수도 있는 2 내지 4개 고리를 가진 다중 고리 구조이고;

R^3 은 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 트리할로알킬, C_1-C_6 트리할로알콕시, C_1-C_6 알킬술포닐, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤�테로아릴 및 헤�테로아릴시클로알킬로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 폐널이되, 단 R^3 은 임의로 치환된 티에닐로 치환된 폐널이 아니며;

각각의 R⁴는 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 -N(R⁹)₂로부터 선택되고;

R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되거나; 또는

R⁵ 및 R^{5a}은 함께, 또는 R⁷ 및 R^{7a}은 함께 옥소 기를 형성하는 반면, 나머지 R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되거나; 또는

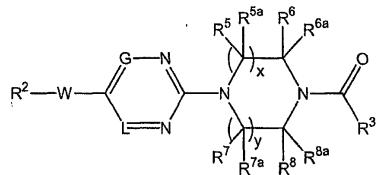
R⁵, R^{5a}, R⁶ 및 R^{6a} 중의 하나는 R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a} 중의 하나와 함께 알킬렌 다리를 형성하는 반면, 나머지 R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되고;

각각의 R⁹는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되고;

각각의 R¹²는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 아릴 또는 아르알킬로부터 선택된다.

다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 IV를 가진 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 제약학적으로 허용가능한 그의 염, 그의 제약 조성물 또는 그의 전구약물을 제공한다:

화학식 IV



상기 식에서,

x 및 y는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

W는 -N(R¹)C(O)-, -C(O)N(R¹)- 또는 -OC(O)N(R¹)-이고;

G 및 L은 각각 -C(R⁴)=이고;

각각의 R¹은 독립적으로 수소, C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 히드록시알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬 및 C₇-C₁₉ 아르알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R²는 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 히드록시알킬, C₂-C₁₂ 히드록시알케닐, C₃-C₁₂ 알콕시알킬, C₃-C₁₂ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, C₇-C₁₉ 아르알킬, C₃-C₁₂ 헤테로시클릴, C₃-C₁₂ 헤테로시클릴알킬, C₁-C₁₂ 헤테로아릴 및 C₃-C₁₂ 헤�테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되거나; 또는

R²는 고리가 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤�테로아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고 고리의 일부 또는 전부는 서로에 융합될 수도 있는 2 내지 4개 고리를 가진 다중 고리 구조이고;

R^3 은 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 트리할로알킬, C_1-C_6 트리할로알콕시, C_1-C_6 알킬술포닐, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 및 헤�테로아릴시클로알킬로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐이되, 단 R^3 은 임의로 치환된 티에닐로 치환된 페닐이 아니며;

각각의 R^4 는 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 $-N(R^9)_2$ 로부터 선택되고;

R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 및 R^{8a} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되거나; 또는

R^5 및 R^{5a} 은 함께, 또는 R^7 및 R^{7a} 은 함께 옥소 기를 형성하는 반면, 나머지 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 및 R^{8a} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되거나; 또는

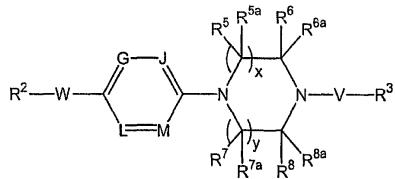
R^5 , R^{5a} , R^6 및 R^{6a} 중의 하나는 R^7 , R^{7a} , R^8 및 R^{8a} 중의 하나와 함께 알킬렌 다리를 형성하는 반면, 나머지 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 및 R^{8a} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고;

각각의 R^9 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 아릴 또는 아르알킬로부터 선택된다.

다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 Ia를 가진 화합물, 그의 임체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 제약학적으로 허용가능한 그의 염, 그의 제약 조성물 또는 그의 전구약물을 제공한다:

화학식 Ia



상기 식에서,

x 및 y는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

W는 $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)_t-$ (여기에서 t는 0, 1 또는 2임), $-N(R^1)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, $-C(O)O-$ 또는 $-N(R^1)C(O)O-$ 이고;

V는 $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-S(O)_2-$ 또는 $-S(O)_2N(R^1)-$ 이고;

G, J, L 및 M은 각각 독립적으로 $-N=$ 또는 $-C(R^4)=$ 로부터 선택되되, 단 G, J, L 및 M 중 적어도 2개는 $-N=$ 이고; G 및 J가 둘다 $-C(R^4)=$ 일 때, L 및 M이 둘다 $-N=$ 일 수 없고, L 및 M이 둘다 $-C(R^4)=$ 일 때, G 및 J가 둘다 $-N=$ 일 수 없고;

각각의 R^1 은 독립적으로 수소, C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 히드록시알킬, C_4-C_{12} 시클로알킬알킬 및 C_7-C_{19} 아르알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R^2 는 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 히드록시알킬, C_2-C_{12} 히드록시알케닐, C_2-C_{12} 알콕시알킬, C_3-C_{12} 시클로알킬, C_4-C_{12} 시클로알킬알킬, 아릴, C_7-C_{19} 아르알킬, C_3-C_{12} 헤테로시클릴, C_3-C_{12} 헤테로시클릴알킬, C_1-C_{12} 헤테로아릴 및 C_3-C_{12} 헤�테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되거나; 또는

R^2 는 고리가 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤�테로아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고 고리의 일부 또는 전부는 서로에 융합될 수도 있는 2 내지 4개 고리를 가진 다중 고리 구조이고;

R^3 은 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 히드록시알킬, C_2-C_{12} 히드록시알케닐, C_2-C_{12} 알콕시알킬, C_3-C_{12} 시클로알킬, C_4-C_{12} 시클로알킬알킬, 아릴, C_7-C_{19} 아르알킬, C_3-C_{12} 헤�테로시클릴, C_3-C_{12} 헤�테로시클릴알킬, C_1-C_{12} 헤�테로아릴 및 C_3-C_{12} 헤�테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되거나; 또는

R^3 은 고리가 시클로알킬, 헤�테로시클릴, 아릴 및 헤�테로아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고 고리의 일부 또는 전부는 서로에 융합될 수도 있는 2 내지 4개 고리를 가진 다중 고리 구조이고;

각각의 R^4 는 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 $-N(R^9)_2$ 로부터 선택되고;

R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 및 R^{8a} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되거나; 또는

R^5 및 R^{5a} 은 함께, 또는 R^6 및 R^{6a} 는 함께, 또는 R^7 및 R^{7a} 는 함께, 또는 R^8 및 R^{8a} 은 함께 옥소 기이되, 단 V가 $-C(O)-$ 일 때, R^6 및 R^{6a} 은 함께 또는 R^8 및 R^{8a} 는 함께 옥소 기를 형성하지 않는 반면, 나머지 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 및 R^{8a} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되거나; 또는

R^5 , R^{5a} , R^6 및 R^{6a} 중의 하나는 R^7 , R^{7a} , R^8 및 R^{8a} 중의 하나와 함께 알킬렌 다리를 형성하는 반면, 나머지 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 및 R^{8a} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고;

각각의 R^9 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다.

다른 측면에서, 본 발명은 상기 기재된 본 발명의 화합물의 치료적 유효량을 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물, 바람직하게는 인간에서 SCD-매개 질병 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 심혈관 질환 및(또는) 대사 증후군(이상지질혈증, 인슐린 저항성 및 비만 포함)이 포함되는 질병과 같이, SCD 생물학적 활성에 관련된 질병 또는 상태를 치료, 예방 및(또는) 진단하는데 유용한 화합물 또는 제약 조성물을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 본원에 개시된 조성물의 치료적 또는 예방적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 높은 지질 수준, 예컨대 혈장 지질 수준, 특히 높은 중성지방 또는 콜레스테롤 수준에 관련된 질병 또는 상태를 이러한 높은 수준으로 고통받는 환자에서 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 동물에서 지질 수준, 특히 중성지방 및 콜레스테롤 수준을 감소시키는 치료 능력을 가진 신규 화합물에 관한 것이다.

다른 측면에서, 본 발명은 상기 기재된 본 발명의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본 발명은 제약학적으로 허용가능한 담체 중에서 중성지방 수준을 조정하거나, 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간 환자에게 투여될 때 이상지질혈증 및 지질 대사의 장애에 관련된 질병을 치료하기에 효과적인 양으로 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 이러한 조성물의 실시양태에서, 환자는 상기 화합물의 투여 전에 높은 지질 수준, 예컨대 높은 혈장 중성지방 또는 콜레스테롤을 가지며, 상기 화합물은 상기 지질 수준을 감소시키기에 유효한 양으로 존재한다.

다른 측면에서, 본 발명은 환자에게 투여될 때 환자에서 SCD의 활성을 억제하는 화합물의 치료적 유효량을 이러한 질병 또는 상태가 발생할 위험에 있거나 이러한 질병 또는 상태로 고통을 받고 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 스테아로일-CoA 불포화화효소(SCD)에 의해 매개되는 질병 또는 상태에 대해 환자를 치료하거나 이러한 질병 또는 상태가 발생하는 것으로부터 환자를 예방하는 방법을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 본원에 개시된 방법에 의해 동정된 화합물을 이용하는 지질 대사에 연관된 질병 범위를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명에 따르면, 선별 분석을 기초로 하여 SCD의 생물학적 활성을 조정하고 지질, 예컨대 중성지방, VLDL, HDL, LDL 및(또는) 전체 콜레스테롤과 같은 지질의 혈청 수준에 관련된 인간 장애 또는 상태를 치료하는데 유용한 치료제를 시험 화합물의 라이브러리로부터 동정하기 위한 상기 활성을 가진 화합물의 범위가 개시된다.

발명의 상세한 설명

정의

본원에 명명된 특정한 화학 기들은 명시된 화학 기에서 발견되는 탄소 원자의 전체 수를 나타내는 속기 표시를 그 앞에 놓는다. 예를들어 C_7-C_{12} 알킬은 하기 정의된 바와 같이 총 7 내지 12개 탄소 원자를 가진 알킬 기를 나타내고, C_4-C_{12} 시클로알킬알킬은 하기 정의된 바와 같이 총 4 내지 12개 탄소 원자를 가진 시클로알킬알킬기를 나타낸다. 속기 표시에서 탄소의 전체 수는 기재된 기의 치환기에 존재할 수도 있는 탄소를 포함하지 않는다.

따라서, 본 명세서 및 청구의 범위에서 사용된 바와 같이, 달리 규정되지 않는 한, 하기 용어들은 나타낸 의미를 갖는다:

"메톡시"는 $-OCH_3$ 라디칼을 가리킨다.

"시아노"는 $-CN$ 라디칼을 가리킨다.

"니트로"는 $-NO_2$ 라디칼을 가리킨다.

"트리플루오로메틸"은 $-CF_3$ 라디칼을 가리킨다.

"옥소"는 $=O$ 치환기를 가리킨다.

"티옥소"는 $=S$ 치환기를 가리킨다.

"알킬"은 탄소 및 수소 원자 단독으로 구성되고, 불포화기를 갖지 않으며, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된 1 내지 12개 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 8개 탄소 원자 또는 1 내지 6개 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 사슬 라디칼, 예를들어 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸(이소-프로필), n-부틸, n-펜틸, 1,1-디메틸에틸(t-부틸) 등을 가리킨다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬 기는 임의로 하기 기의 하나로 치환될 수도 있다: 알킬, 알케닐, 할로, 할로알케닐, 시아노, 니트로, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})(S(O)_t)R^{16}$ (여기에서 t는 1 내지 2임), $-S(O)_tOR^{16}$ (여기에서 t는 1 내지 2임), $-S(O)_tR^{16}$ (여기에서 t는 0 내지 2임), 및 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (여기에서 t는 1 내지 2임), 여기에서 각각의 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴(하나 이상의 할로기로 임의로 치환됨), 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로실릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고; 각각의 R^{16} 은 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤�테로시클릴, 헤�테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로아릴알킬이고, 각각의 상기 치환기는 달리 지시되지 않는 한 치환되지 않는다.

" C_1-C_3 알킬"은 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 알킬 라디칼을 가리킨다. C_1-C_3 알킬 라디칼은 알킬기에 대해 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"C₁-C₆ 알킬"은 1 내지 6개 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 알킬 라디칼을 가리킨다. C₁-C₆ 알킬 라디칼은 알킬 기에 대해 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"C₁-C₁₂ 알킬"은 1 내지 12개 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 알킬 라디칼을 가리킨다. C₁-C₁₂ 알킬 라디칼은 알킬 기에 대해 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"C₂-C₆ 알킬"은 2 내지 6개 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 알킬 라디칼을 가리킨다. C₂-C₆ 알킬 라디칼은 알킬 기에 대해 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"C₃-C₆ 알킬"은 3 내지 6개 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 알킬 라디칼을 가리킨다. C₃-C₆ 알킬 라디칼은 알킬 기에 대해 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"C₃-C₁₂ 알킬"은 3 내지 12개 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 알킬 라디칼을 가리킨다. C₃-C₁₂ 알킬 라디칼은 알킬 기에 대해 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"C₆-C₁₂ 알킬"은 6 내지 12개 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 알킬 라디칼을 가리킨다. C₆-C₁₂ 알킬 라디칼은 알킬 기에 대해 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"C₇-C₁₂ 알킬"은 7 내지 12개 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 알킬 기를 가리킨다. C₇-C₁₂ 알킬 라디칼은 알킬 기에 대해 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"알케닐"이란, 단지 탄소 및 수소 원자 만으로 구성되고, 적어도 하나의 이중 결합을 함유하고 2 내지 12개 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 8개 탄소 원자를 갖고 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 사슬 라디칼 기, 예를들어 에테닐, 프로프-1-에닐, 부트-1-에닐, 펜트-1-에닐, 펜타-1,4-디에닐 등을 가리킨다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알케닐 기는 하기 기의 하나에 의해 임의로 치환될 수도 있다: 알킬, 알케닐, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 시아노, 니트로, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, -OR¹⁴, -OC(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)₂, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -C(O)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (여기에서 t는 1 내지 2임), -S(O)_tOR¹⁶ (여기에서 t는 1 내지 2임), -S(O)_tR¹⁶ (여기에서 t는 0 내지 2임), 및 -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (여기에서 t는 1 내지 2임), 여기에서 각각의 R¹⁴는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤�테로시클릴, 헤�테로실릴알킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로아릴알킬이고; 각각의 R¹⁶은 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤�테로시클릴, 헤�테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로아릴알킬이고, 각각의 상기 치환기는 치환되지 않는다.

"C₃-C₁₂ 알케닐"은 3 내지 12개 탄소 원자를 함유하는 것으로 상기 정의된 알케닐 라디칼을 가리킨다. C₃-C₁₂ 알케닐 라디칼은 알케닐기에 대해 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"C₂-C₁₂ 알케닐"은 2 내지 12개 탄소 원자를 함유하는 것으로 상기 정의된 알케닐 라디칼을 가리킨다. C₂-C₁₂ 알케닐 라디칼은 알케닐기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"알킬렌" 및 "알킬렌 사슬"은 분자의 나머지를 라디칼 기에 연결시키고, 단지 탄소 및 수소로 구성되고, 불포화기를 함유하지 않으며, 1 내지 12개 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 8개 탄소를 가진 직쇄 또는 분지쇄 2가 탄화수소 사슬, 예를들어 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, n-부틸렌 등을 가리킨다. 알킬렌 사슬은 사슬 내의 하나의 탄소를 통해 또는 사슬 내의 2개의 탄소를 통해 분자의 나머지 및 라디칼 기에 부착될 수도 있다.

"알케닐렌" 및 "알케닐렌 사슬"은 분자의 나머지를 라디칼 기에 연결시키고, 단지 탄소 및 수소로 구성되고, 적어도 하나의 이중 결합을 함유하고, 2 내지 12개 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지쇄 2가 탄화수소 사슬, 예를들어 에테닐렌, 프로페닐

렌, n-부테닐렌 등을 가리킨다. 알케닐렌 사슬은 단일 결합을 통해 분자의 나머지에 부착되고 이중 결합 또는 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 분자의 나머지 및 라디칼 기에 대한 알케닐렌 사슬의 부착 지점은 사슬 내의 하나의 탄소 또는 2개의 탄소를 통할 수 있다.

"알킬렌 다리(bridge)"는 동일한 고리 구조의 2개의 상이한 탄소를 연결하고, 단지 탄소 및 수소로 구성되고, 불포화를 함유하지 않으며, 1 내지 12개 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 8개 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 2가 탄화수소 다리결침, 예를 들어 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, n-부틸렌 등을 가리킨다. 알킬렌 다리결침은 고리 구조 내에서 어떠한 2개의 탄소를 연결할 수도 있다.

"알콕시"란 상기 정의된 바와 같이 R_a 이 알킬 라디칼인 화학식 $-OR_a$ 의 라디칼을 가리킨다. 알콕시 라디칼의 알킬 부분은 알킬 라디칼에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

" C_1-C_6 알콕시"란 1 내지 6개 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 알콕시 라디칼을 가리킨다. C_1-C_6 알콕시 라디칼의 알킬 부분은 알킬 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

" C_1-C_{12} 알콕시"란 1 내지 12개 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 알콕시 라디칼을 가리킨다. C_1-C_{12} 알콕시 라디칼의 알킬 부분은 알킬 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

" C_3-C_{12} 알콕시"는 3 내지 12개 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 알콕시 라디칼을 가리킨다. C_3-C_{12} 알콕시 라디칼의 알킬 부분은 알킬 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"알콕시알킬"은 화학식 $-R_a-O-R_a$ 의 라디칼을 가리키고, 여기에서 각각의 R_a 는 독립적으로 상기 정의된 것과 같이 알킬 라디칼이다. 산소 원자가 알킬 라디칼에서 어느 탄소에도 결합될 수 있다. 알콕시알킬 라디칼의 각각의 알킬 부분은 알킬 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

" C_2-C_{12} 알콕시알킬"은 2 내지 12개 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 알콕시알킬 라디칼을 가리킨다. C_2-C_{12} 알콕시알킬 라디칼의 각각의 알킬 부분은 알킬 기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수도 있다.

" C_3 알콕시알킬"이란 3개의 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 것과 같은 알콕시알킬 라디칼을 가리킨다. C_3 알콕시알킬 라디칼의 각각의 알킬 부분은 알킬 기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수도 있다.

" C_3-C_{12} 알콕시알킬"은 3 내지 12개 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 알콕시알킬 라디칼을 가리킨다. C_3-C_{12} 알콕시알킬 라디칼의 각각의 알킬 부분은 알킬 기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"알킬술포닐"은 화학식 $-S(O)_2R_a$ (식중, R_a 은 상기 정의된 바와 같이 알킬 기임)의 라디칼을 가리킨다. 알킬술포닐 라디칼의 알킬 부분은 알킬 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

" C_1-C_6 알킬술포닐"은 1 내지 6개 탄소 원자를 가진 상기 정의된 알킬술포닐 라디칼을 가리킨다. C_1-C_6 알킬술포닐기는 알킬술포닐기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"아릴"은 수소 및 탄소 만으로 구성되고 6 내지 19개 탄소 원자, 바람직하게는 6 내지 10개 탄소 원자를 함유하는 방향족 단일고리 또는 다고리 탄화수소 고리 계를 가리키고, 여기에서 고리 계는 부분적으로 또는 완전히 포화될 수도 있다. 아릴기는 이에 한정되지 않지만 플루오레닐, 페닐 및 나프틸과 같은 기를 포함한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 용어 "아릴" 또는 접두사 "아르-" (예컨대 "아르알킬"에서)는, 알킬, 알케닐, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 시아노, 니트로, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (여기에서, t는 1 내지 2임), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (식중, t는 1 내지 2임), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (식중, t는 0 내지 2임) 및 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (식중, t는 1 내지 2임) (여기에서 각각의 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤�테로시클릴알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬

또는 헤테로아릴알킬이고; 각각의 R¹⁵는 독립적으로 직접적인 결합 또는 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고; 각각의 R¹⁶은 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤�테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로아릴알킬이고, 상기 치환기의 각각은 비치환된다)로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 아릴 라디칼을 포함함을 의미한다.

"아르알킬"은 화학식 -R_aR_b (식중, R_a은 상기 정의된 바와 같이 알킬 라디칼이고, R_b은 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 아릴 라디칼, 예를들어 벤질, 디페닐메틸 등임)의 라디칼을 가리킨다. 아르알킬 라디칼의 아릴 부분은 아릴 기에 대해 상기 기재된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다. 아르알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬 기에 대해 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 치환될 수도 있다.

"C₇-C₁₂ 아르알킬"은 7 내지 12개 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 아르알킬기를 가리킨다. C₇-C₁₂ 아르알킬 라디칼의 아릴 부분은 아릴 기에 대해 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 치환될 수도 있다. C₇-C₁₂ 아르알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬 기에 대해 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 치환될 수도 있다.

"C₇-C₁₉ 아르알킬"은 7 내지 19개 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 아르알킬 기를 가리킨다. C₇-C₁₉ 아르알킬 라디칼의 아릴 부분은 아릴 기에 대해 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 치환될 수도 있다. C₇-C₁₉ 아르알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬 기에 대해 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 치환될 수도 있다.

"C₁₃-C₁₉ 아르알킬"은 13 내지 19개 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 것과 같은 아르알킬기를 가리킨다. C₁₃-C₁₉ 아르알킬 라디칼의 아릴 부분은 아릴 기에 대해 상기 정의된 것과 같은 하나 이상의 치환기로 치환될 수도 있다. C₁₃-C₁₉ 아르알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬 기에 대해 상기 정의된 것과 같은 하나 이상의 치환기로 치환될 수도 있다.

"아르알케닐"은 화학식 -R_cR_b의 라디칼 (여기에서, R_c은 상기 정의된 바와 같이 알케닐 라디칼이고 R_b은 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 아릴 라디칼이며, 이들은 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수도 있다)의 라디칼을 가리킨다. 아르알케닐 라디칼의 아릴 부분은 임의로 아릴 기에 대해 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 치환될 수도 있다. 아르알케닐 라디칼의 알케닐 부분은 알케닐 기에 대해 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 치환될 수도 있다.

"아릴옥시"는 화학식 -OR_b의 라디칼 (여기에서, R_b은 상기 정의된 바와 같은 아릴 기임)의 라디칼을 가리킨다. 아릴옥시 라디칼의 아릴 부분은 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 치환될 수도 있다.

"아릴-C₁-C₆ 알킬"은 화학식 -R_h-R_i의 라디칼 (여기에서, R_h은 1 내지 6개 탄소를 가진 비분지쇄 알킬 라디칼이고, R_i은 알킬 라디칼의 말단 탄소에 부착된 아릴 기임)을 가리킨다.

"시클로알킬"은 단지 탄소 및 수소 원자만으로 구성되고 3 내지 15개 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 12개 탄소 원자를 갖고, 포화 또는 불포화되고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된 안정한 비-방향족 단일고리 또는 이고리 탄화수소 라디칼, 예를들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 데카리닐 등을 가리킨다. 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 용어 "시클로알킬"은 알킬, 알케닐, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 시아노, 니트로, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤�테로시클릴알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, -R¹⁵-OR¹⁴-, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (여기에서, t는 1 내지 2임), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (식중, t는 1 내지 2임), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (식중, t는 0 내지 2임) 및 -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (식중, t는 1 내지 2임) (여기에서 각각의 R¹⁴는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤�테로시클릴, 헤�테로시클릴알킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로아릴알킬이고; 각각의 R¹⁵는 독립적으로 직접적인 결합 또는 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고; 각각의 R¹⁶은 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤�테로시클릴, 헤�테로시클릴알킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로아릴알킬이고, 상기 치환기의 각각은 비치환된다)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 시클로알킬 라디칼을 포함하는 것으로 해석된다.

"C₃-C₆ 시클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 가진 것으로 상기 정의된 시클로알킬 라디칼을 가리킨다. C₃-C₆ 시클로알킬 라디칼은 시클로알킬 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"C₃-C₁₂ 시클로알킬"은 3 내지 12개 탄소 원자를 가진 것으로 상기 정의된 시클로알킬 라디칼을 가리킨다. C₃-C₁₂ 시클로알킬 라디칼은 시클로알킬 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"시클로알킬알킬"은 화학식 -R_aR_d의 라디칼 (여기에서, R_a은 상기 정의된 알킬 라디칼이고, R_d는 상기 정의된 시클로알킬 라디칼임)의 라디칼을 가리킨다. 시클로알킬 라디칼의 시클로알킬 부분은 시클로알킬 라디칼에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다. 시클로알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬 라디칼에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬"은 4 내지 12개 탄소 원자를 가진 것으로 상기 정의된 것과 같은 시클로알킬알킬 라디칼을 가리킨다. C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬 라디칼은 시클로알킬알킬 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"할로"는 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오도를 가리킨다.

"할로알킬"은 상기 정의된 바와 같이 하나 이상의 할로 라디칼로 치환된 상기 정의된 것과 같은 알킬 라디칼, 예를들어 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1-브로모메틸-2-브로모에틸 등을 가리킨다. 할로알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"할로알케닐"은 상기 정의된 바와 같이 하나 이상의 할로 라디칼에 의해 치환된 상기 정의된 것과 같은 알케닐 라디칼, 예를들어 2-브로모에테닐, 3-브로모프로프-1-에닐 등을 가리킨다. 할로알케닐 라디칼의 알케닐 부분은 알킬 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"헤테로시클릴"은 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로 구성된 군에서 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자로 구성된 안정한 3-내지 18-원 비-방향족 고리 라디칼을 가리킨다. 본 발명의 목적을 위하여, 헤테로시클릴 라디칼은 일고리형, 이고리형, 삼고리형 또는 사고리형 고리 계일 수도 있고, 이것은 융합되거나 다리걸친 고리 계를 포함할 수도 있으며; 헤테로시클릴 라디칼 중의 질소, 탄소 또는 황 원자가 임의로 산화될 수도 있고; 질소 원자가 임의로 사급화될 수도 있고; 헤테로시클릴 라디칼이 부분 또는 완전 포화될 수도 있다. 이러한 헤테로시클릴 라디칼의 예는, 이에 한정되지 않지만 디옥솔라닐, 데카히드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸릴, 트리티아닐, 테트라히드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐을 포함한다. 본 명세서에서 구체적으로 언급되지 않는 한, 용어 "헤테로시클릴"은 알킬, 알케닐, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 시아노, 옥소, 티옥소, 니트로, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (여기에서, t는 1 내지 2임), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (식중, t는 1 내지 2임), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (식중, t는 0 내지 2임) 및 -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (식중, t는 1 내지 2임) (여기에서 각각의 R¹⁴는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고; 각각의 R¹⁵는 독립적으로 직접적인 결합 또는 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고; 각각의 R¹⁶은 알킬, 알케닐, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 상기 치환기의 각각은 비치환된다)로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 상기 정의된 헤테로시클릴 라디칼을 포함하는 것을 의미한다.

"C₃-C₁₂ 헤테로시클릴"은 3 내지 12개 탄소를 가진 상기 정의된 헤테로시클릴 라디칼을 가리킨다. C₃-C₁₂ 헤테로시클릴은 헤테로시클릴 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"헵테로시클릴알킬"은 화학식 $-R_aR_e$ 의 라디칼 (식중, R_a 은 상기 정의된 알킬 라디칼이고, R_e 은 상기 정의된 헵테로시클릴 라디칼임)을 가리키고, 헵테로시클릴이 질소-함유 헵테로시클릴이라면, 헵테로시클릴이 질소 원자에서 알킬 라디칼에 부착될 수도 있다. 헵테로시클릴알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다. 헵테로시클릴알킬 라디칼의 헵테로시클릴 부분은 헵테로시클릴 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

" C_3-C_{12} 헵테로시클릴알킬"은 3 내지 12개 탄소를 가진 상기 정의된 헵테로시클릴알킬 라디칼을 가리킨다. C_3-C_{12} 헵테로시클릴알킬 라디칼은 헵테로시클릴알킬 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"헵테로아릴"은 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 5개 헵테로원자로 구성된 5- 내지 18-원 방향족 고리 라디칼을 가리킨다. 본 발명의 목적을 위하여, 헵테로아릴 라디칼은 일고리형, 이고리형, 삼고리형 또는 사고리형 고리 계일 수도 있고, 이것은 융합되거나 다리결친 고리 계를 포함할 수도 있으며; 헵테로아릴 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자가 임의로 산화될 수도 있고; 질소 원자는 임의로 사급화될 수도 있다. 그의 예는 이에 한정되지 않지만 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조나프토푸라닐, 벤족사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐 (벤조티오페닐), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카르바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 푸라닐, 푸라노닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 이소퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐 및 티오페닐을 포함한다. 본 명세서에서 구체적으로 언급되지 않는 한, 용어 "헵테로아릴"은 알킬, 알케닐, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 시아노, 옥소, 티옥소, 니트로, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헵테로시클릴, 헵테로시클릴알킬, 헵테로아릴, 헵테로아릴알킬, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (여기에서, t는 1 내지 2임), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (식중, t는 1 내지 2임), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (식중, t는 0 내지 2임) 및 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (식중, t는 1 내지 2임) (여기에서 각각의 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헵테로시클릴, 헵테로시클릴알킬, 헵테로아릴 또는 헵테로아릴알킬이고; 각각의 R^{15} 는 독립적으로 직접적인 결합 또는 직쇄 또는 분자쇄 알킬렌 또는 일케닐렌 사슬이고; 각각의 R^{16} 은 알킬, 알케닐, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헵테로시클릴, 헵테로시클릴알킬, 헵테로아릴 또는 헵테로아릴알킬이고, 상기 치환기의 각각은 비치환된다)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 상기 정의된 헵테로아릴 라디칼을 포함하는 것을 의미한다.

" C_1-C_{12} 헵테로아릴"은 1 내지 12개 탄소 원자를 가진 것으로 상기 정의된 헵테로아릴 라디칼을 가리킨다. C_1-C_{12} 헵테로아릴 기는 헵테로아릴 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

" C_5-C_{12} 헵테로아릴"은 5 내지 12개 탄소 원자를 가진 것으로 상기 정의된 헵테로아릴 라디칼을 가리킨다. C_5-C_{12} 헵테로아릴 기는 헵테로아릴기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"헵테로아릴알킬"은 화학식 $-R_aR_f$ 의 라디칼 (식중, R_a 는 상기 정의된 알킬 라디칼이고, R_f 는 상기 정의된 헵테로아릴 라디칼임)을 가리킨다. 헵테로아릴알킬 라디칼의 헵테로아릴 부분은 헵테로아릴 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다. 헵테로아릴알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

" C_3-C_{12} 헵테로아릴알킬"은 3 내지 12개 탄소 원자를 가진 것으로 상기 정의된 헵테로아릴알킬 라디칼을 가리킨다. C_3-C_{12} 헵테로아릴알킬 기는 헵테로아릴알킬 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"헵테로아릴시클로알킬"은 화학식 $-R_dR_f$ 의 라디칼 (식중, R_d 는 상기 정의된 시클로알킬 라디칼이고, R_f 는 상기 정의된 헵테로아릴 라디칼임)을 가리킨다. 헵테로아릴시클로알킬 라디칼의 시클로알킬 부분은 시클로알킬 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다. 헵테로아릴시클로알킬 라디칼의 헵테로아릴 부분은 헵테로아릴 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"헵테로아릴알케닐"은 화학식 $-R_bR_f$ 의 라디칼 (식중, R_b 은 상기 정의된 것과 같은 알케닐 라디칼이고, R_f 는 상기 정의된 것과 같은 헵테로아릴 라디칼임)을 가리킨다. 헵테로아릴알케닐 라디칼의 헵테로아릴 부분은 헵테로아릴기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다. 헵테로아릴알케닐 라디칼의 알케닐 부분은 알케닐 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"히드록시알킬"은 화학식 $-R_a-OH$ 의 라디칼 (식중, R_a 는 상기 정의된 것과 같은 알킬 라디칼임)의 라디칼을 가리킨다. 히드록시기는 알킬 라디칼 내의 임의의 탄소 상의 알킬 라디칼에 부착될 수도 있다. 히드록시알킬 기의 알킬 부분은 알킬 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

" C_2-C_{12} 히드록시알킬"은 2 내지 12개 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 히드록시알킬 라디칼을 가리킨다. C_2-C_{12} 히드록시알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

" C_3-C_{12} 히드록시알킬"은 3 내지 12개 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 히드록시알킬 라디칼을 가리킨다. C_3-C_{12} 히드록시알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

" C_7-C_{12} 히드록시알킬"은 7 내지 12개 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 히드록시알킬 라디칼을 가리킨다. C_7-C_{12} 히드록시알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬 기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"히드록시알케닐"은 화학식 $-R_c-OH$ 의 라디칼(여기에서, R_c 는 상기 정의된 알케닐 라디칼임)을 가리킨다. 히드록시기는 알케닐 라디칼 내의 임의의 탄소 상에서 알케닐 라디칼에 부착될 수도 있다. 히드록시알케닐 기의 알케닐 부분은 알케닐 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

" C_2-C_{12} 히드록시알케닐"은 2 내지 12개 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 히드록시알케닐 라디칼을 가리킨다. C_2-C_{12} 히드록시알케닐 라디칼의 알케닐 부분은 알케닐 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

" C_3-C_{12} 히드록시알케닐"은 3 내지 12개 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 히드록시알케닐 라디칼을 가리킨다. C_3-C_{12} 히드록시알케닐 라디칼의 알케닐 부분은 알케닐 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"히드록시- C_1-C_6 알킬"은 화학식 $-R_h-OH$ (식중, R_h 은 1 내지 6개 탄소를 가진 비분지쇄 알킬 라디칼이고, 히드록시 라디칼이 말단 탄소에 부착된다)의 라디칼을 가리킨다.

"트리할로알킬"은 상기 정의된 것과 같이 3개의 할로 라디칼로 치환된 상기 정의된 알킬 라디칼, 예를들어 트리플루오로메틸을 가리킨다. 트리할로알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

" C_1-C_6 트리할로알킬"은 1 내지 6개 탄소 원자를 가진 상기 정의된 트리할로알킬 라디칼을 가리킨다. C_1-C_6 트리할로알킬은 트리할로알킬기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"트리할로알콕시"는 화학식 $-OR_g$ (식중, R_g 는 상기 정의된 것과 같은 트리할로알킬 기임)의 라디칼을 가리킨다. 트리할로알콕시 기의 트리할로알킬 부분은 트리할로알킬 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

" C_1-C_6 트리할로알콕시"는 1 내지 6개 탄소 원자를 가진 상기 정의된 트리할로알콕시 라디칼을 가리킨다. C_1-C_6 트리할로알콕시기는 트리할로알콕시기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다.

"다중 고리 구조"는 고리가 상기 정의된 시클로알킬, 아릴, 헵테로시클릴 또는 헵테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 2 내지 4개의 고리로 구성된 다고리형 고리 계를 가리킨다. 각각의 시클로알킬은 시클로알킬기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다. 각각의 아릴은 아릴 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다. 각각의 헵테로시클릴은 헵테로시클릴 기에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다. 각각의 헵테로아릴은 헵테로아릴 기

에 대해 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수도 있다. 고리는 직접적인 결합을 통해 다른 것에 부착될 수도 있거나, 고리의 일부 또는 전부가 서로에 융합될 수도 있다. 그의 예는 이에 한정되지 않지만 아릴 기에 의해 치환된 시클로알킬 라디칼; 아릴 기에 의해 치환된 시클로알킬기 (아릴 기는 다시 다른 아릴 기로 치환된다); 및 기타의 기를 포함한다.

"전구약물"은 생리학적 조건하에서 또는 가용매분해에 의해 본 발명의 생물학적 활성 화합물로 전환될 수 있는 화합물을 나타내는 것을 의미한다. 즉, 용어 "전구약물"이란 제약학적으로 허용가능한 본 발명의 화합물의 대사 전구체를 가리킨다. 전구약물은 그것을 필요로 하는 피험자에게 투여될 때 불활성일 수도 있지만, 생체내에서 본 발명의 활성 화합물로 전환된다. 전구약물은 전형적으로 생체내에서 빨리 변형되어 예를들어 혈액 내에서의 가수분해에 의하여 본 발명의 모 화합물을 제공한다. 전구약물 화합물은 종종 용해도, 조직 친화성 또는 포유동물 생물체에서의 자연 방출의 장점을 제공한다 (문헌 [Bundgard,H., Design of Prodrugs (1985), pp.7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)] 참조).

전구약물의 언급은 문헌 [Higuchi,T. 등 "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S.Symposium Series, Vol.14] 및 [Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B.Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987] (양쪽 모두 본원에서 그 전체내용이 참고문헌으로 인용됨)에 제공된다.

용어 "전구약물"은 또한, 이러한 전구약물이 포유동물 피험자에게 투여될 때, 생체내에서 본 발명의 활성 화합물을 방출하는 공유 결합된 임의의 담체를 포함하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물의 전구약물은, 일상적인 조작으로 또는 생체 내에서, 변형이 본 발명의 모 화합물로 분해되는 방식으로 본 발명의 화합물에 존재하는 관능기를 변형시킴으로써 제조될 수도 있다. 전구약물은, 본 발명의 화합물의 전구약물이 포유동물 피험자에게 투여될 때 절단되어 각각 유리 히드록시, 유리 아미노 또는 유리 머캅토 기를 형성하는 임의의 기에 히드록시, 아미노 또는 머캅토 기가 결합되어 있는 본 발명의 화합물을 포함한다. 전구약물의 예는, 이에 한정되지 않지만, 본 발명의 화합물에서 알콜 또는 아민 관능기의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체를 포함한다.

"안정한 화합물" 및 "안정한 구조물"은, 반응 혼합물로부터 유용한 순도까지 단리를 견디고 효과적인 치료제로 제형되기에 충분히 강한 화합물을 나타내는 것을 의미한다.

"포유동물"은 인간 및 고양이, 개, 돼지, 소, 양, 염소, 말, 토끼 등과 같은 가축 동물을 포함한다.

"임의적인" 또는 "임의로"는 이후에 기재되는 사건 또는 상황이 일어날 수도 있거나 일어나지 않을 수도 있음을 의미하고, 이러한 설명은 상기 사건 또는 상황이 일어나는 경우와 일어나지 않는 경우를 포함한다. 예를들어 "임의로 치환된 아릴"은, 아릴 라디칼이 치환될 수도 있거나 치환되지 않을 수도 있음을 의미하고, 설명은 치환된 아릴 라디칼 및 치환을 갖지 않는 아릴 라디칼을 모두 포함한다.

"제약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제"는 제한없이, 미국 식품 의약 안전청에 의해 인간 또는 가축에서 사용하기에 허용가능한 것으로 승인되어진 임의의 보조제, 담체, 부형제, 윤활제, 감미제, 희석제, 보존제, 염료/착색제, 향미증진제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 혼탁제, 안정화제, 등장화제, 용매 또는 유화제를 포함한다.

"제약학적으로 허용가능한 염"은 산 및 염기 부가 염을 모두 포함한다.

"제약학적으로 허용가능한 산 부가 염"은, 생물학적으로 또는 다른 방식으로 해롭지 않고, 무기 산, 예컨대 이에 한정되지 않지만 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등, 및 유기 산, 예컨대 이에 한정되지 않지만 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤젠울폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 캄포르산, 캄포르-10-술폰산, 카프르산, 카프론산, 카프릴산, 탄산, 신남산, 시트르산, 시클라민산, 도데실황산, 에탄-1,2-디술폰산, 에탄술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 젠티신산, 글루코헵تون산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글루타르산, 2-옥소-글루타르산, 글리세로인산, 글리콜산, 히푸르산, 이소부티르산, 락트산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, 밀산, 말론산, 만델산, 메탄술폰산, 뮤신산, 나프탈렌-1,5-디술폰산, 나프탈렌-2-술폰산, 1-히드록시-2-나프تون산, 니코틴산, 올레산, 오로틴산, 옥살산, 팔미트산, 팜산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 세바신산, 스테아르산, 숙신산, 타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔술폰산, 트리플루오로아세트산, 운데실렌산 등과 함께 형성된, 자유 염기의 생물학적 효과 및 성질을 가진 염을 가리킨다.

"제약학적으로 허용가능한 염기 부가 염"은 생물학적으로 또는 다른 방식으로 해롭지 않고 유리 산의 생물학적 효능 및 성질을 보유하는 염을 가리킨다. 이러한 염은 무기 염기 또는 유기 염기를 자유 산에 첨가하는 것으로부터 제조된다. 무기 염기로부터 유래된 염은 이에 한정되지 않지만 소듐, 포타슘, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함한다. 바람직한 무기 염은 암모늄, 소듐, 포타슘, 칼슘 및 마그네슘 염이다. 유기 염기로부터 유래된 염은 이에 한-

정되지 않지만 1차, 2차 및 3차 아민, 자연 발생적 치환 아민을 포함한 치환된 아민, 고리형 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 암모니아, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 디에탄올아민, 에탄올아민, 데아놀, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디시클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 벤자틴, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 태오브롬, 트리에탄올아민, 트로메타민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염을 포함한다. 특히 바람직한 유기 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메틸아민, 디시클로헥실아민, 콜린 및 카페인이다.

종종 결정화는 본 발명의 화합물의 용매화물을 생성한다. 본원에서 사용된 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물의 하나 이상의 분자와 하나 이상의 용매 분자를 포함하는 응집물을 가리킨다. 용매는 물일 수도 있고, 이 경우에 용매화물은 수화물일 수도 있다. 대안적으로, 용매는 유기 용매일 수도 있다. 즉, 본 발명의 화합물은 일수화물, 이수화물, 반수화물, 세스퀴수화물, 삼수화물, 사수화물 등을 포함한 수화물 뿐만 아니라 상응하는 용매화 형태로서 존재할 수도 있다. 본 발명의 화합물은 진정한 용매화물일 수도 있고, 다른 경우에 본 발명의 화합물은 단지 외래 수를 보유할 수도 있거나 물과 일부 외래 용매의 혼합물일 수도 있다.

"제약 조성물"이란 포유동물, 예를들어 인간에게 생물학적 활성 화합물을 전달하기 위해 당 기술분야에서 일반적으로 허용되는 본 발명의 화합물과 매질의 제형을 가리킨다. 이러한 매질은 모든 제약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다.

"치료적 유효량"은, 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여될 때, 포유동물, 바람직하게는 인간의 SCD-매개 질병 또는 상태의 하기 정의된 치료를 수행하기에 충분한 본 발명의 화합물의 양을 가리킨다. "치료적 유효량"을 구성하는 본 발명의 화합물의 양은 화합물, 치료하고자 하는 포유동물의 상태 및 중증도 및 연령에 의존하여 변할 수 있지만, 당업자의 지식 및 본 개시내용을 참조하여 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다.

본원에서 사용되는 "치료하는" 또는 "치료"는 주요 질병 또는 장애를 가진 포유동물, 바람직하게는 인간에서 주요 질병 또는 상태의 치료를 포함하며,

- (i) 포유동물이 병을 가진 것으로 아직 진단되지 않았으나 특히 상태에 걸리기 쉬울 때, 포유동물에서 발생하는 질병 또는 상태를 예방하거나;
- (ii) 질병 또는 병을 억제하고, 다시말해서 그의 발생을 저지하거나; 또는
- (iii) 질병 또는 병을 경감시키고, 다시말해서 질병 또는 상태의 퇴화를 유발하는 것을 포함한다.

본원에서 사용된 용어 "질병" 및 "상태"는 서로 바꾸어 사용될 수도 있거나, 특정한 병 또는 상태가 공지된 원인 인자를 갖지 않을 수도 있다는 점에서 상이할 수도 있고(그 결과, 병인학이 아직 밝혀지지 않았다), 따라서 질병으로 아직 인정되지 않았으나 좋지 못한 상태 또는 증후군으로 인정되고 있으며, 더 적거나 많은 특정한 일련의 증후군들이 임상학자에 의해 확인되고 있다.

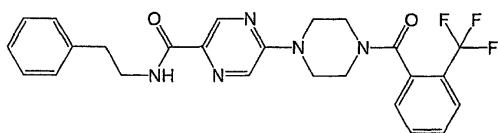
본 발명의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수도 있고, 절대 입체화학의 측면에서 아미노산에 대해 (R)- 또는 (S)- 또는 (D)- 또는 (L)-로서 정의될 수도 있는 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 기타 입체이성질체 형태를 유발할 수도 있다. 광학 활성 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)- 이성질체는 키랄 합성단위체 또는 키랄 시약을 사용하여 제조될 수도 있거나, 또는 키랄 컬럼을 사용하는 HPLC와 같은 통상적인 기술을 사용하여 분할될 수도 있다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀 이중결합 또는 기하 비대칭의 다른 결합을 함유할 때, 달리 규정되지 않는 한, 화합물이 E 및 Z 기하 이성질체를 포함하는 것으로 해석된다. 유사하게, 모든 호변이성질체 형태도 포함되는 것으로 해석된다.

"입체이성질체"는 동일한 결합에 의해 결합된 동일한 원자로 이루어지지만 서로 바뀔 수 없는 상이한 3-차원 구조를 갖는 화합물을 가리킨다. 본 발명은 다양한 입체이성질체 및 이들의 혼합물을 포함하고, 분자들이 서로 포개질 수 없는 거울상을 갖는 2개의 입체이성질체를 가리키는 "거울상이성질체"를 포함한다.

"호변이성질체"는 분자의 하나의 원자가 동일한 분자의 다른 원자로 양성자 변위된 것을 가리킨다. 본 발명은 상기 화합물의 호변이성질체를 포함한다.

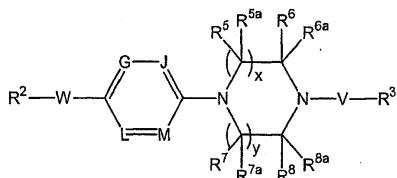
본원에서 사용된 화학 명명 프로토콜 및 구조 다이아그램은 캠드로우 버전 7.0.1 (미국 메사츄세츠주 캠브리지의 캠브리지소프트 코포레이션으로부터 입수 가능함)에 의해 사용되는 화학 명명 특징을 사용하고 이에 의존한다. 본원에서 사용된 복잡한 화학명에 대하여, 이것이 부착된 기 앞에 치환기 명칭을 붙인다. 예를 들어, 시클로프로필에틸은 시클로프로필 치환기를 가진 에틸 주체를 포함한다. 화학 구조 다이아그램에서, 원자가를 채우기 위해 충분한 수소 원자에 결합되는 것으로 추측되는 동일한 탄소 원자 이외에는 모든 결합들이 확인된다.

따라서 일례로서, x 및 y가 각각 1이고; W가 $-N(R^1)C(O)-$ 이고; V가 $-C(O)-$ 이고, J 및 L이 둘다 $-N=$ 이고; G 및 M이 둘다 $-C(R^4)=$ 이고; $R^1, R^4, R^5, R^{5a}, R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8$ 및 R^{8a} 는 각각 수소이고; R^2 가 2-페닐에틸(펜에틸)이고, R^3 이 2-트리플루오로메틸페닐인 본 발명의 요약에서 기재된 것과 같은 화학식 I의 화합물, 즉 하기 화학식의 화합물은 본원에서 4-(2-트리플루오로메틸-벤조일)-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피라지닐-5'-카르복실산 펜에틸-아미드로서 명명된다.



본 발명의 화합물의 특정한 라디칼 기는 본 발명의 화합물의 2가지 부분 사이에 결합으로서 표시된다. 예를 들어, 하기 화학식 I에서,

〈화학식 I〉



W는 예를들어 $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$ 또는 $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 이고; V는 $-C(O)-$, $-C(S)-$ 또는 $-C(R^{10})-$ 로서 설명된다. 이러한 설명은 $R^2-N(R^1)C(O)-$, $R^2-C(O)N(R^1)-$ 또는 $R^2-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 과 같이 R^2 기에 부착된 W기를 설명하는 것을 의미하고; $-C(O)-R^3$, $-C(R^{10})-R^3$ 또는 $-C(S)-R^3$ 과 같이 R^3 기에 부착된 V기를 설명하는 것을 의미한다. 다시 말해서, W 및 V 결합 기의 설명은 상기 나타낸 바와 같이 화학식 I을 고려하여 왼쪽에서부터 오른쪽으로 읽는 것을 의미한다.

본 발명의 실시양태

본 발명의 하나의 실시양태에서, 본 발명의 요약에서 상기 기재된 화학식 II의 화합물은,

x 및 y 는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

W는 $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-OC(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)_t-$ (식중, t는 0, 1 또는 2 임), $-N(R^1)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, $-C(O)-$, $-OS(O)_2N(R^1)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$ 또는 $-N(R^1)C(O)O-$ 이고;

V는 $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$ 또는 $-C(R^{10})H-\circ$ 고;

J 및 M 은 각각 $-C(R^4) = 0$ 이고;

각각의 R¹은 독립적으로 수소, C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 히드록시알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬 및 C₇-C₁₉ 아르알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R²는 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 히드록시알킬, C₂-C₁₂ 히드록시알케닐, C₂-C₁₂ 알콕시알킬, C₃-C₁₂ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, 아릴, C₇-C₁₉ 아르알킬, C₃-C₁₂ 혼테로시클릴, C₃-C₁₂ 혼테로시클릴알킬, C₁-C₁₂ 혼테로아릴, 및 C₃-C₁₂ 혼테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R³은 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 히드록시알킬, C₂-C₁₂ 히드록시알케닐, C₂-C₁₂ 알콕시알킬, C₃-C₁₂ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, 아릴, C₇-C₁₉ 아르알킬, C₃-C₁₂ 혼테로시클릴, C₃-C₁₂ 혼테로시클릴알킬, C₁-C₁₂ 혼테로아릴 및 C₃-C₁₂ 혼테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되고;

각각의 R⁴는 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 -N(R⁹)₂로부터 선택되고;

R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되거나; 또는

R⁵ 및 R^{5a}는 함께, 또는 R⁶ 및 R^{6a}는 함께, 또는 R⁷ 및 R^{7a}는 함께, 또는 R⁸ 및 R^{8a}는 함께 옥소 기이되, 단 V가 -C(O)-일 때, R⁶ 및 R^{6a}는 함께 또는 R⁸ 및 R^{8a}는 함께 옥소 기를 형성하지 않는 반면, 나머지 R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되거나; 또는

R⁵, R^{5a}, R⁶, 및 R^{6a} 중의 하나는 R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a} 중의 하나와 함께 알킬렌 다리를 형성하는 반면, 나머지 R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, 및 R^{8a}는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되고;

각각의 R⁹는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되는 화합물에 관한 것이다.

이러한 실시양태의 한가지 실시양태는 x 및 y가 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고; W가 -N(R¹)C(O)-이고; V가 -C(O)-이고; J 및 M이 각각 -C(R⁴)=이고; R¹이 수소 또는 C₁-C₁₂ 알킬로 구성된 군에서 선택되고; 각각의 R⁴가 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 -N(R⁹)₂로부터 선택되고; R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}가 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되고; 각각의 R⁹가 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되는 화합물이다.

이러한 실시양태의 한가지 실시양태는 x 및 y가 각각 1이고; 각각의 R⁴가 수소이고; R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}가 각각 수소인 화합물이다.

이러한 실시양태의 한가지 실시양태는 R³이 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 트리할로알킬, C₁-C₆ 트리할로알콕시, C₁-C₆ 알킬슬포닐, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, 시클로알킬, 혼테로시클릴, 혼테로아릴 및 혼테로아릴시클로알킬로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 아릴이고; 각각의 R¹²가 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 아릴 또는 아르알킬로부터 선택되는 화합물이다.

이러한 실시양태의 한가지 실시양태는 R²가 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 히드록시알킬, C₂-C₁₂ 히드록시알케닐, C₃-C₁₂ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, C₇-C₁₉ 아르알킬, C₃-C₁₂ 헤테로시클릴알킬 또는 C₃-C₁₂ 헤테로아릴알킬이고; R³이 할로, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 트리할로알킬 및 C₁-C₆ 트리할로알콕시로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 폐닐인 화합물이다.

이러한 실시양태의 한가지 실시양태는 R²가 할로 또는 C₁-C₆ 트리할로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₇-C₁₂ 아르알킬인 화합물이다.

이러한 실시양태의 다른 실시양태는 R²가 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 히드록시알킬 또는 C₂-C₁₂ 히드록시알케닐인 화합물이다.

상기 기재된 화학식 II의 화합물의 주요 실시양태 중 또다른 실시양태는 x 및 y가 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고; W가 -C(O)N(R¹)-이고; V가 -C(O)-이고; J 및 M이 각각 -C(R⁴)=이고; R¹이 수소 또는 C₁-C₁₂ 알킬로 구성된 군에서 선택되고; 각각의 R⁴가 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 -N(R⁹)₂로부터 선택되고; R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되고; 각각의 R⁹는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되는 화합물이다.

화학식 II의 화합물의 주요 실시양태 중 또다른 실시양태는 x 및 y가 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고; W가 -N(R¹)C(O)N(R¹)-이고; V가 -C(O)-이고; J 및 M은 각각 -C(R⁴)=이고; R¹은 수소 또는 C₁-C₁₂ 알킬로 구성된 군에서 선택되고; 각각의 R⁴는 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 -N(R⁹)₂로부터 선택되고; R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되고; 각각의 R⁹는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되는 화합물이다.

화학식 II의 화합물의 주요 실시양태 중 또다른 실시양태는 x 및 y가 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고; W가 -O-, -N(R¹)- 또는 -S(O)_t- (식중, t는 0, 1 또는 2임)이고; V가 -C(O)-이고; J 및 M이 각각 -C(R⁴)=이고; R¹이 수소 또는 C₁-C₁₂ 알킬로 구성된 군에서 선택되고; 각각의 R⁴가 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 -N(R⁹)₂로부터 선택되고; R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}가 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되고; 각각의 R⁹가 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되는 화합물이다.

화학식 II의 화합물의 주요 실시양태 중 또다른 실시양태는 x 및 y가 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고; W가 -N(R¹)S(O)₂- 또는 -S(O)₂N(R¹)-이고; V가 -C(O)-이고; J 및 M이 각각 -C(R⁴)=이고; R¹이 수소 또는 C₁-C₁₂ 알킬로 구성된 군에서 선택되고; 각각의 R⁴가 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 -N(R⁹)₂로부터 선택되고; R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}가 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되고; 각각의 R⁹가 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되는 화합물이다.

화학식 II의 화합물의 주요 실시양태 중 또다른 실시양태는 x 및 y가 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고; W가 -C(O)-이고; V가 -C(O)-이고; J 및 M이 각각 -C(R⁴)=이고; R¹이 수소 또는 C₁-C₁₂ 알킬로 구성된 군에서 선택되고; 각각의 R⁴가 독

립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 $-N(R^9)_2$ 로부터 선택되고; R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 및 R^{8a} 가 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고; 각각의 R^9 가 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬로부터 선택되는 화합물이다.

화학식 II의 화합물의 주요 실시양태 중 다른 실시양태는 x 및 y가 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고; W가 $-C(O)O-$ 또는 $-N(R^1)C(O)O-$ 이고; V가 $-C(O)-$ 이고; J 및 M이 각각 $-C(R^4)=$ 이고; R^1 이 수소 또는 C_1-C_{12} 알킬로 구성된 군에서 선택되고; 각각의 R^4 가 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 $-N(R^9)_2$ 로부터 선택되고; R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 및 R^{8a} 가 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고; 각각의 R^9 가 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬로부터 선택되는 화합물이다.

상기 실시양태들 중 한가지 실시양태는 x 및 y가 각각 1이고; 각각의 R^4 가 수소이고; R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 및 R^{8a} 가 각각 수소인 화합물이다.

본 발명의 하나의 실시양태에서, 본 발명의 요약에서 상기 기재된 화학식 III의 화합물은, W가 $-N(R^1)C(O)-$ 인 화합물에 관한 것이다.

이러한 실시양태의 한가지 실시양태는, x 및 y가 각각 1이고; R^1 이 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고; R^2 가 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 히드록시알킬, C_2-C_{12} 히드록시알케닐, C_3-C_{12} 알콕시알킬, C_3-C_{12} 시클로알킬, C_4-C_{12} 시클로알킬알킬, C_7-C_{19} 아르알킬, C_3-C_{12} 헤테로시클릴, C_3-C_{12} 헤테로시클릴알킬, C_1-C_{12} 헤테로아릴 및 C_3-C_{12} 헤�테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되고; R^3 이 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 트리할로알킬, C_1-C_6 트리할로알콕시, C_1-C_6 알킬술포닐, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤�테로아릴 및 헤�테로아릴시클로알킬로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 폐널이되, 단 R^3 은 임의로 치환된 티에닐로 치환된 폐널이 아니고; 각각의 R^4 는 수소이고; R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 및 R^{8a} 은 각각 수소이고; 각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 아릴 또는 아르알킬로부터 선택되는 화합물이다.

이러한 실시양태의 한가지 실시양태는 R^2 가 독립적으로 임의로 $-OR^{12}$ 로 치환된 C_1-C_{12} 알킬 또는 C_2-C_{12} 알케닐로부터 선택되고; R^3 이 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 트리할로알킬 및 C_1-C_6 트리할로알콕시로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 폐널이고; R^{12} 가 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 아릴 또는 아르알킬인 화합물이다.

이러한 실시양태의 한가지 실시양태는 R^2 가 할로, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 트리할로알킬로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_7-C_{12} 아르알킬이고; R^3 이 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 트리할로알킬 및 C_1-C_6 트리할로알콕시로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 폐널인 화합물이다.

본 발명의 하나의 실시양태에서, 본 발명의 요약에서 상기 기재된 화학식 IV의 화합물은 W가 $-N(R^1)C(O)-$ 인 화합물에 관한 것이다.

이러한 실시양태의 한가지 실시양태는 x 및 y가 각각 1이고; R^1 이 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고; R^2 는 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 히드록시알킬, C_2-C_{12} 히드록시알케닐, C_3-C_{12} 알콕시알킬, C_3-C_{12} 시클로알킬, C_4-C_{12} 시클로알킬알킬, C_7-C_{19} 아르알킬, C_3-C_{12} 헤테로시클릴, C_3-C_{12} 헤�테로시클릴알킬, C_1-C_{12} 헤�테로아릴 및 C_3-C_{12} 헤�테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되고; R^3 이 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 트리할로알킬, C_1-C_6 트리할로알콕시, C_1-C_6 알킬술포닐, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, 시클로알킬, 헤�테로시클릴, 헤�테로아릴 및

헵테로아릴시클로알킬로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 페닐이되, 단 R³이 임의로 티에닐로 치환된 페닐이 아니며; 각각의 R⁴가 수소이고; R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}가 각각 수소이고; 각각의 R¹²가 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 아릴 또는 아르알킬로부터 선택되는 화합물이다.

이러한 실시양태의 한가지 실시양태는 R²가 독립적으로 C₂-C₁₂ 알케닐 또는 C₁-C₁₂ 알킬로부터 선택되고; R³이 할로, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 트리할로알킬 및 C₁-C₆ 트리할로알콕시로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐이고; R¹²가 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 아릴 또는 아르알킬인 화합물이다.

이러한 실시양태의 한가지 실시양태는 R²가 할로, C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 트리할로알킬로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 C₇-C₁₂ 아르알킬이고; R³이 할로, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 트리할로알킬 및 C₁-C₆ 트리할로알콕시로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐인 화합물이다.

본 발명의 하나의 실시양태에서, 본 발명의 요약에서 상기 기재된 화학식 Ia의 화합물은 W가 -N(R¹)C(O)N(R¹)-이고 V가 -C(O)-인 화합물에 관한 것이다.

이러한 실시양태의 한가지 실시양태는 x 및 y가 각각 1이고; 각각의 R¹이 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬로 구성된 군에서 선택되고; R²가 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 히드록시알킬, C₂-C₁₂ 히드록시알케닐, C₂-C₁₂ 알콕시알킬, C₃-C₁₂ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, 아릴, C₇-C₁₉ 아르알킬, C₃-C₁₂ 헤테로시클릴, C₃-C₁₂ 헤테로시클릴알킬, C₁-C₁₂ 헤테로아릴, 및 C₃-C₁₂ 헤테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되고; R³이 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 히드록시알킬, C₂-C₁₂ 히드록시알케닐, C₂-C₁₂ 알콕시알킬, C₃-C₁₂ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, 아릴, C₇-C₁₉ 아르알킬, C₃-C₁₂ 헤�테로시클릴, C₃-C₁₂ 헤�테로시클릴알킬, C₁-C₁₂ 헤�테로아릴 및 C₃-C₁₂ 헤�테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되고; 각각의 R⁴가 수소이고; R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}가 수소인 화합물이다.

이러한 실시양태의 한가지 실시양태는 R²가 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, C₇-C₁₉ 아르알킬, C₃-C₁₂ 헤�테로시클릴알킬 및 C₃-C₁₂ 헤�테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되고; R³이 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 트리할로알킬, C₁-C₆ 트리할로알콕시, C₁-C₆ 알킬술포닐, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, 시클로알킬, 헤�테로시클릴, 헤�테로아릴 및 헤�테로아릴시클로알킬로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐이고; 각각의 R¹²가 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 아릴 또는 아르알킬로부터 선택되는 화합물이다.

본 발명의 화합물의 특정한 실시양태는 하기 반응 도식 및 실시예에 개시되어 있다.

다른 실시양태에서, 본 발명은, 상기 기재된 화학식 II, III, IV 또는 Ia의 화합물의 치료적 유효량을 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 스테아로일-CoA 불포화화효소(SCD)에 의해 매개된 질병 또는 상태의 치료 방법에 관한 것이다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 제약학적으로 허용가능한 부형제 및 상기 기재된 화학식 II, III, IV 또는 Ia의 화합물의 치료적 유효량을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

다른 실시양태에서, 본 발명의 방법은, 본 발명의 화합물의 유효량을 투여함으로써, 스테아로일-CoA 불포화화효소(SCD), 특히 인간 SCD(hSCD)에 의해 매개되는 질병, 바람직하게는 이상지질혈증 및 지질 대사의 장애에 관련된 질병, 특히 상승된 혈장 지질 수준에 관련된 질병, 심혈관 질병, 당뇨병, 비만, 대사 증후군 등의 치료 및(또는) 예방에 관한 것이다.

본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다. 한가지 실시양태에서, 본 발명은 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간 환자에게 투여될 때, 중성지방 수준을 조정하거나 이상지질혈증 및 지질 대사의 장애에 관련된 질병을 치료하기 위해 효과적인 양으로 제약학적으로 허용가능한 담체 내에 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 이러한 조성물의 실시양태에서, 환자는 본 발명의 화합물의 투여 전에 상승된 중성지방 또는 콜레스테롤과 같은 높은 지질 수준을 가지며, 본 발명의 화합물은 상기 지질 수준을 감소시키기에 효과적인 양으로 존재한다.

본 발명의 화합물의 유용성 및 시험

본 발명은 화합물, 제약 조성물, 및 SCD-조정 약제, 특히 억제 약제의 유효량을 치료가 필요한 환자에게 투여함으로써, 스텐아로일-CoA 불포화화효소 (SCD), 특히 인간 SCD(hSCD)에 의해 매개된 질병, 바람직하게는 이상지질혈증 및 지질 대사 장애에 관련된 질병, 특히 상승된 혈장 지질 수준에 관련된 질병, 특히 심혈관 질병, 당뇨병, 비만, 대사 증후군 등의 치료 및(또는) 예방을 위하여 화합물 및 제약 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

일반적으로, 본 발명은, SCD, 바람직하게는 인간 SCD1의 활성을 조정하는 본 발명의 화합물의 치료적 유효량 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 포유동물, 특히 인간 환자와 같은 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물, 특히 인간 내의 지질 수준이 정상 범위 밖 (즉, 높은 혈장 지질 수준과 같은 비정상 지질 수준), 특히 정상 보다 높은 수준에 있는, 이상지질혈증 및(또는) 지질 대사 장애에 관련된 질병에 걸린 환자를 치료하거나 이러한 질병이 발생하는 것으로부터 환자를 예방하는 방법을 제공하며, 여기에서 바람직하게는 상기 지질은 지방산, 예컨대 유리 또는 복합 지방산, 중성지방, 인지질 또는 콜레스테롤이고, 예컨대 LDL-콜레스테롤 수준이 높거나 또는 HDL-콜레스테롤 수준이 낮거나 또는 이들의 조합이며, 상기 지질-관련 상태 또는 질병은 SCD-매개 질병 또는 상태이다.

본 발명의 화합물은 인간 SCD 효소, 특히 인간 SCD1의 활성을 조정, 바람직하게는 억제한다.

SCD의 활성을 조정, 특히 억제하는데 있어서 본 발명의 화합물의 일반적인 가치는 하기 실시예 5에 기재된 분석을 사용하여 측정될 수 있다. 대안적으로, 장애 및 질병을 치료하는데 있어서 화합물의 일반적인 가치는 비만, 당뇨병 또는 상승된 중성지방 또는 콜레스테롤 수준을 치료하는데 있어서 화합물의 효능을 증명하거나 글루코스 내성을 개선하기 위한 산업용 표준 동물 모형에서 확립될 수 있다. 이러한 모형은 주커(Zucker) 비만 fa/fa 쥐(미국 인디아나주 인디아나폴리스의 할랜 스프라그 돌리 인코포레이티드(Harlan Sprague Dawley, Inc.)로부터 입수가능함) 또는 주커 당뇨 지방 쥐(ZDF/GmiCrl-fa/fa) (캐나다 퀘벡 몬트리얼의 찰스 리버 래보러토리즈(Charles River Laboratories)로부터 입수가능함)를 포함한다.

본 발명의 화합물은 델타-9-불포화화효소의 억제제이고, 정도를 벗어난 델타-9 불포화화효소 생물학적 활성의 결과이거나 델타-9 불포화화효소 생물학적 활성의 조정에 의해 경감될 수도 있는 모든 인간 질병 및 장애를 포함하여, 인간 및 다른 생물체에서 질병 및 장애를 치료하기 위해 유용하다.

본원에 정의된 바와 같이, SCD-매개 질병 또는 상태는 이에 한정되지 않지만 심혈관 질병, 이상지질혈증 (이에 한정되지 않지만, 중성지방의 혈청 수준 이상, 고중성지방혈증, VLDL, HDL, LDL, 지방산 불포화화 지수(예, 18:1/18:0 지방산의 비율, 또는 본원에 한정된 기타 지방산), 콜레스테롤 및 전체 콜레스테롤, 고콜레스테롤혈증 뿐만 아니라 콜레스테롤 장애 (역 콜레스테롤 운반 결여를 특징으로 하는 장애), 가족력 조합 고지질혈증, 관상동맥 질병, 아테롬성경화증, 심장병, 뇌혈관 질환(이에 한정되지 않지만 뇌졸중, 허혈성 뇌졸중 및 일시적 허혈성 발작(TIA) 포함), 말초 혈관 질병, 및 허혈성 망막증이거나 또는 이에 관련된 질병 또는 상태를 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 환자에서 HDL 수준을 증가시키고(시키거나) 중성지방 수준을 감소시키고(시키거나) LDL 또는 비-HDL-콜레스테롤 수준을 감소시킬 것이다.

SCD-매개 질병 또는 상태는 대사 증후군(이에 한정되지 않지만 이상지질혈증, 비만 및 인슐린 저항성, 고혈압, 미세알부민혈증, 고요산혈증 및 과다응고 포함), 증후군 X, 당뇨병, 인슐린 저항성, 감소된 글루코스 내성, 비-인슐린-의존성 진성 당뇨병, 타입 II 당뇨병, 타입 I 당뇨병, 당뇨 합병증, 체중 이상(이에 한정되지 않지만, 비만, 과체중, 악액질 및 식욕부진), 체중 감소, 체질량 지수 및 렙틴 관련 질병을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 진성 당뇨병 및 비만을 치료하기 위해 사용될 것이다.

본원에서 사용된 용어 "대사 증후군"은 타입 II 당뇨병, 손상된 글루코스 내성, 인슐린 저항성, 고혈압, 비만, 증가된 복부 치수, 고중성지방혈증, 낮은 HDL, 고요산혈증, 과다응고 및(또는) 미세알부민혈증의 조합을 포함한 상태를 설명하기 위해 사용되는 승인된 임상 용어이다.

SCD-매개 질병 또는 상태는 지방간, 간지방증, 간염, 비-알콜성 간염, 비-알콜성 지방간염(NASH), 알콜성 간염, 급성 지방간, 임신성 지방간, 약물-유발 간염, 적혈구-간성 프로토포르피리아, 철분 과부하 이상, 유전성 혈색증, 간 섬유증, 간 경변, 간암 및 그에 관련된 상태를 포함한다.

SCD-매개 질병 또는 상태는 이에 한정되지는 않지만, 1차 고중성지방혈증이거나 이에 관련된 질병 또는 상태, 또는 다른 장애 또는 질병, 예컨대 고지단백혈증, 가족성 조직구성 세망증, 지단백질 리파제 결핍증, 아포지단백질 결핍증(예컨대 아포CII 결핍증 또는 아포E 결핍증) 등에 대한 이차 고중성지방혈증, 또는 알려지지 않거나 규정되지 않은 병인학의 고중성 지방혈증을 포함한다.

SCD-매개 질병 또는 상태는, 이에 한정되지 않지만 습진, 여드름, 건선, 켈로이드 흉터 형성 또는 예방, 점막으로부터의 생성 또는 분비에 관련된 질병, 예컨대 단일불포화 지방산, 왁스 에스테르 등을 포함하여, 다중불포화 지방산(PUFA) 질환 또는 피부 질환을 포함한다.

SCD-매개 질병 또는 상태는 염증, 부비강염, 천식, 체장염, 골관절염, 류마티스양 관절염, 담낭 섬유증 및 월경전 증후군을 포함한다.

SCD-매개 질병 또는 상태는 이에 한정되지 않지만, 암, 신생물, 악성종양, 전이암, 종양(양성 또는 악성), 발암현상, 간암 등이거나 이에 관련된 질병 또는 상태를 포함한다.

SCD-매개 질병 또는 상태는, 지방이 적은 체질량 또는 지방이 적은 근육 질량을 증가시키는 것이 요망되는 상태, 예컨대 근육 형성을 통해 성능을 향상시키는 것이 요망되는 상태를 포함한다. 근질환 및 지질 근질환, 예컨대 카르니틴 팔미토트 랜스퍼라제 결핍증(CPT I 또는 CPT II)가 여기에 포함된다. 이러한 치료는, 중성지방 생산을 감소시키고(시키거나) 더욱 살코기 제품 및(또는) 더욱 건강한 동물을 제공하기 위하여, 소, 돼지 또는 조류 가축 또는 기타 동물로의 투여를 포함하여 인간 및 동물 낙농에서 유용하다.

SCD-매개 질병 또는 상태는 신경병 질병, 정신병 장애, 다발성 경화증, 안 질환 및 면역 장애이거나 이에 관련된 질병 또는 상태를 포함한다.

SCD-매개 질병 또는 상태는 이에 한정되지 않지만 모든 포지티브 스트랜드 RNA 바이러스, 코로나바이러스, SARS 바이러스, SARS-관련 코로나바이러스, 토가바이러스, 피코르나바이러스, 콕사카이바이러스, 황열병 바이러스, 플라비바이러스, 루멜라 바이러스, 이스턴 말 뇌염 바이러스, 웨스턴 말 뇌염 바이러스, 베네주엘라 말 뇌염 바이러스, 신드비스 바이러스, 쎈리키 포리스트 바이러스, 치쿤구니야 바이러스, 온영녕(O'nyong'nyong) 바이러스, 로스 리버 바이러스, 마야로 바이러스, 알파바이러스를 포함한 알파바이러스(ALPHAVIRUS)(토가바이러스과) (TOGAVIRIDAE); 아스트로바이러스, 인간 아스트로바이러스를 포함한 아스트로바이러스과 (ASTROVIRIDAE); 돼지 바이러스, 노르워크 바이러스, 칼리시바이러스, 소 칼리시바이러스, 돼지 칼리시바이러스, 간염 E의 소포 발진을 포함한 칼리시바이러스과(CALICIVIRIDAE); 코로나바이러스, SARS 바이러스, 조류 감염 기관지염 바이러스, 소 코로나바이러스, 개 코로나바이러스, 고양이 감염 폐리토니티스 바이러스, 인간 코로나바이러스 299E, 인간 코로나바이러스 OC43, 쥐 간염 바이러스, 돼지 유행성 출혈 바이러스, 돼지 혈구응집 뇌척수염 바이러스, 돼지 전염성 위장염 바이러스, 쥐 코로나바이러스, 칠면조 코로나바이러스, 토끼 코로나바이러스, 베른 바이러스, 브레다 바이러스를 포함한 코로나바이러스과(CORONAVIRIDAE); 간염 C 바이러스, 웨스트나일 바이러스, 황열병 바이러스, 세인트 루이스 뇌염 바이러스, 뎅기열 바이러스 군, 간염 G 바이러스, 일본 B 뇌염 바이러스, 머레이 벨리 뇌염 바이러스, 중앙 유럽 진드기-유래 뇌염 바이러스, 극동 진드기-유래 뇌염 바이러스, 키아사누르 포리스트 바이러스, 루팡 병 바이러스, 포와산 바이러스, 움스크 출혈열 바이러스, 쿠밀린지 바이러스, 애브세타로브 안찰로바 hypr 바이러스, 일혜우스 바이러스, 로시오 뇌염 바이러스, 랜가트 바이러스, 페스티바이러스, 소 바이러스 설사, 돼지 콜레라 바이러스, 리오 브라보 군, 타이우레니이 군, 엔타야(Ntaya) 군, 우간다 S 군, 모독 군을 포함한 플라비바이러스과 (FLAVIVIRIDAE); 콕스사카이 A 바이러스, 리노바이러스, A형 간염 바이러스, 뇌심근염 바이러스, 멘고바이러스, ME 바이러스, 인간 소아마비바이러스 1, 콕사카이 B를 포함한 피코르나바이러스과(PICORNAVIRIDAE); 포티바이러스, 리모바이러스, 비모바이러스를 포함한 포티바이러스과(POTYVIRIDAE)를 포함하는 바이러스 질병 또는 감염이거나 또는 이에 관련된 질병 또는 상태를 포함한다. 추가로 이것은 간염 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 등에 의해 유발되거나 이것에 연결된 질병 또는 감염증일 수 있다. 치료 가능한 바이러스 감염은 바이러스가 복제 주기의 일부로서 RNA 중간체를 사용하는 것을 포함하며(간염 또는 HIV); 추가로, 이것은 인플루엔자 및 파라인플루엔자 바이러스와 같은 RNA 네가티브 스트랜드 바이러스에 의해 유발되거나 이것에 연결된 질병 또는 감염증일 수 있다.

본 명세서에서 동정된 화합물들은 엘타-9 불포화화효소, 예컨대 스테아로일-CoA 불포화화효소 1 (SCD1)에 의해 달성되는 다양한 지방산의 불포화화(예컨대 스테아로일-CoA의 C9-C10 불포화화)를 억제한다. 그로서, 이러한 화합물들은 다양한 지방산 및 그의 하류 대사물의 형성을 억제한다. 이것은 스테아로일-CoA 또는 팔미토일-CoA 및 다양한 지방산의 기타 상류 전구체의 축적을 유도할 수도 있고; 이것은 지방산 대사에서 전체 변화를 일으키는 네가티브 피드백 루프를 생기게 할 수도 있다. 이러한 결과의 어느 것은 궁극적으로 이러한 화합물에 의해 제공되는 전체 치료적 장점의 원인이 될 수도 있다.

전형적으로, 성공적인 SCD 억제 치료제는 다음과 같은 기준의 일부 또는 전부를 충족시킬 것이다. 경구 이용성은 20% 또는 그 이상이어야 한다. 동물 모형 효능은 약 2mg/kg, 1mg/kg 또는 0.5mg/kg 미만이고, 표적 인간 투여량은 50 내지 250mg/70kg이고, 이 범위 밖의 투여량이 허용될 수도 있다 ("mg/kg"은 약제가 투여되는 피험자의 체질량의 킬로그램 당 화합물의 밀리그램을 의미한다). 치료 지수(또는 독성 투여량 대 치료 투여량의 비율)은 100을 초과해야 한다. 효능(IC_{50} 값에 의해 표현됨)은 10 μ M 미만, 바람직하게는 1 μ M 미만, 가장 바람직하게는 50nM 미만이어야 한다. IC_{50} ("억제 농도-50%")은 특정한 기간에 걸쳐 SCD 생물학적 활성 분석에서 SCD 활성의 50% 억제를 달성하기 위해 필요한 화합물의 양의 척도이다. 상기 SCD 활성을 억제하는데 있어서 본 발명의 방법에서 유용한 화합물의 활성을 분석하기 위하여, SCD 효소, 바람직하게는 생쥐 또는 인간 SCD 효소의 활성을 측정하기 위한 임의의 방법이 사용될 수도 있다. 본 발명의 화합물은 15 분 마이크로솜 분석에서 바람직하게는 10 μ M 미만, 5 μ M 미만, 2.5 μ M 미만, 1 μ M 미만, 750nM 미만, 500nM 미만, 250nM 미만, 100nM 미만, 50nM 미만, 가장 바람직하게는 20nM 미만의 IC_{50} 을 나타낸다. 본 발명의 화합물은 가역적인 억제(즉, 경쟁적 억제)를 나타낼 수도 있고, 바람직하게는 다른 철 결합 단백질을 억제하지 않는다. 요구되는 용법은 바람직하게는 1일 약 1회 또는 2회 이하 또는 식사 시간이어야 한다.

SCD 억제제로서 본 발명의 화합물의 동정은, 문헌[Brownlie 등, 상기 참조]에 기재된 SCD 효소 및 마이크로솜 분석 절차를 사용하여 쉽게 달성되었다. 이 분석에서 시험될 때, 본 발명의 화합물은 시험 화합물의 10 μ M 농도에서 50% 미만의 잔류 SCD 활성, 바람직하게는 시험 화합물의 10 μ M 농도에서 40% 미만의 잔류 SCD 활성, 더욱 바람직하게는 시험 화합물의 10 μ M 농도에서 30% 미만의 잔류 SCD 활성, 더욱 더 바람직하게는 시험 화합물의 10 μ M 농도에서 20% 미만의 잔류 SCD 활성을 가지며, 이에 의해 본 발명의 화합물이 SCD 활성의 유력한 억제제임을 증명한다.

이러한 결과는 시험 화합물과 SCD 사이에서 구조-활성 관계(SAR)의 분석의 기초를 제공한다. 특정한 R기는 더욱 유력한 억제 화합물을 제공하는 경향이 있다. SAR 분석은 당업자에게 공지된 도구 중의 하나이며, 치료제로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물의 바람직한 실시양태를 확인하기 위해 사용될 수도 있다.

본원에 개시된 화합물을 시험하는 다른 방법이 당업자에게 쉽게 이용될 수 있다. 따라서, 상기 접촉은 생체내에서 달성될 수도 있다. 이러한 한가지 실시양태에서, 단계(a)에서의 상기 접촉은 중성지방(TG)- 또는 초 저밀도 지단백질(VLDL)-관련 장애를 앓고 있는 동물에게 상기 화학 약제를 투여하고, 연속하여 상기 동물에서의 혈장 중성지방 수준 변화를 검출하고, 이에 의해 중성지방(TG) 또는 초 저밀도 지단백질(VLDL)-관련 장애를 치료하는데 유용한 치료제를 확인함으로써 달성된다. 이러한 실시양태에서, 동물은 인간, 이러한 장애를 앓고 있고 상기 장애의 치료가 필요한 인간 환자일 수도 있다.

이러한 생체내 과정의 특정한 실시양태에서, 상기 동물에서 SCD1 활성의 변화는 활성의 저하이고, 바람직하게는 상기 SCD1 조정 약제는 엘타-5 불포화화효소, 엘타-6 불포화화효소 또는 지방산 합성효소의 생물학적 활성을 실질적으로 억제하지 않는다.

화합물 평가를 위해 유용한 모형 시스템은, 이에 한정되지 않지만, 높은 탄수화물 식이를 유지하고 있는 생쥐, 또는 비만을 앓고 있는 사람을 포함한 인간 공여자로부터의 간 마이크로솜을 사용하는 것을 포함할 수도 있다. 고정화 세포 주, 예컨대 HepG2 (인간 간으로부터), MCF-7(인간 유방암으로부터) 및 3T3-L1 (생쥐 지방세포로부터)이 사용될 수도 있다. 1차 세포주, 예컨대 생쥐 1차 간세포가 본 발명의 화합물을 치료하는데 유용하다. 전체 동물이 사용되는 경우에, 일차 간세포의 공급원으로서 사용되는 생쥐가 사용될 수도 있으며, 이 경우에 생쥐는 마이크로솜에서 SCD 활성을 증가시키고(시키거나) 혈장 중성지방 수준(즉, 18:1/18:0 비율)을 상승시키기 위해 높은 탄수화물 식이를 유지하고 있다; 대안적으로, 정상 식이를 하고 있는 생쥐 또는 정상 중성지방 수준을 가진 생쥐가 사용될 수도 있다. 생쥐 폐놈 데이터베이스에서와 마찬가지로, 고중성지방혈증을 위해 고안된 이식 유전자 생쥐를 사용하는 생쥐 모형이 이용될 수 있다. 또한, 토끼 및 햄스터가 동물 모형, 특히 CETP(콜레스테릴 에스테르 전달 단백질)를 발현하는 동물 모형으로서 유용하다.

본 발명의 화합물의 생체내 효능을 결정하기 위해 다른 적절한 방법은, 화합물의 투여 후 환자의 불포화화 지수를 측정함으로써 SCD 효소의 억제에 대한 영향을 간접적으로 측정하는 것이다. 본 명세서에서 사용되는 "불포화화 지수"는, 주어진

조직 샘플로부터 측정 시에, SCD 효소에 대한 생성물 대 기질 비율을 의미한다. 이것은 3가지 상이한 방정식 18:1n-9/18:0 (올레산 대 스테아르산); 16:1n-7/16:0 (팔미톨레산 대 팔미트산); 및(또는) 16:1n-7+18:1n-7/16:0 (16:0 불포화화 전체 반응 생성물 대 16:0 기질 측정)을 사용하여 계산될 수도 있다. 불포화화 지수는 주로 간 또는 혈장 중성지방에서 측정되지만, 각종 조직으로부터의 다른 선택된 지방 분획에서 측정될 수도 있다. 일반적으로 말하자면, 불포화화 지수가 혈장 지질 윤곽화를 위한 수단이다.

다수의 인간 질병 및 장애는 정도를 벗어난 SCD1 생물학적 활성의 결과이고, 본 발명의 치료제를 사용하여 SCD1 생물학적 활성의 조정에 의해 경감될 수도 있다.

SCD 발현의 억제는 막 인지질의 지방산 조성 뿐만 아니라 중성지방 및 콜레스테롤 에스테르의 생성 또는 수준에 영향을 미칠 수도 있다. 인지질의 지방산 조성은 궁극적으로 막 유동성을 결정하는 반면, 중성지방 및 콜레스테롤 에스테르의 조성에 대한 영향은 지단백질 대사 및 지방과다에 영향을 미칠 수도 있다.

본 발명의 절차를 수행하는데 있어서, 특정한 완충액, 배지, 시약, 세포, 배양 조건 등에 관한 언급은 제한적인 것으로 해석하지 말아야 하고, 이러한 언급이 표현된 특정한 문맥에서 당업자가 주요하거나 가치있는 것으로 인정하는 모든 관련된 물질을 포함하는 것으로 판독된다는 것을 이해해야 한다. 예를 들어, 한가지 완충액 시스템 또는 배양 배지를 다른 것으로 대체할 수 있고, 동일하지 않지만 유사한 결과를 달성할 수 있다. 당업자라면, 과도한 실험 없이도, 본원에 개시된 방법 및 절차를 사용하는데 있어서 그들의 목적을 달성하는데 최적으로 공헌하는 치환을 행할 수 있는 시스템 및 방법을 충분히 알 것이다.

본 발명의 제약 조성물 및 투여

본 발명은 본원에 개시된 본 발명의 화합물을 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다. 하나의 실시양태에서, 본 발명은, 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간 환자에게 투여될 때, 중성지방 수준을 조정하거나 이상지질혈증 및 지질 대사 장애에 관련된 질병을 치료하기에 효과적인 양으로 제약학적으로 허용가능한 담체 중에 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 이러한 조성물의 실시양태에서, 환자는 본 발명의 상기 화합물의 투여 전에 높은 지질 수준, 예컨대 높은 중성지방 또는 콜레스테롤을 가지며, 본 발명의 화합물은 상기 지질 수준을 감소시키기에 효과적인 양으로 존재한다.

본원에서 유용한 제약 조성물은, 조성물을 수여받는 개인에게 해로운 항체의 생성을 그 자체로 유도하지 않고 과도한 독성 없이 투여될 수 있는 임의의 제약학적 약제를 포함하고, 적절한 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약학적으로 허용가능한 담체를 함유한다. 제약학적으로 허용가능한 담체는, 이에 한정되지 않지만 액체, 예컨대 물, 염수, 글리세롤 및 에탄올 등을 포함한다. 제약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및 기타 부형제의 자세한 언급은 문헌 [REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mark Pub.Co., N.J. current edition)]에 제시된다.

당업자라면, 본원에서 관찰된 질병 및 장애를 치료하는데 유용한 화합물의 적절한 투여량을 어떻게 결정할지를 알 것이다. 치료적 투여량은 일반적으로 동물 연구로부터 유래된 예비 증거를 기초로 하여 인간에서의 투여량 범위 연구를 통해 확인된다. 투여량은 환자를 위해 원하지 않는 부작용을 유발하지 않으면서 바람직한 치료적 장점을 유도하기에 충분해야 한다. 동물을 위해 바람직한 투여량 범위는, 이 범위 밖의 투여량이 허용될 수도 있긴 하지만, 0.5mg/kg, 1.0mg/kg 및 2.0mg/kg을 포함하여 0.001mg/kg 내지 10,000mg/kg이다. 더욱 자주 또는 덜 자주 투여하는 것이 만족스러울 수도 있긴 하지만, 투여 스케줄은 1일 1회 또는 2회일 수도 있다.

당업자라면, 투여 방법(경구, 정맥내, 흡입, 피하 등), 투여 형태, 적절한 제약학적 부형제 및 이를 필요로 하는 환자에게 화합물을 전달하는데 관련된 기타 물질을 결정하는데 익숙할 것이다.

본 발명의 대안적인 용도에서, 본 발명의 화합물은, 시험관내 또는 생체내 연구에서, 본원에 개시된 다양한 질병의 치료 또는 그로부터의 예방에 유용한 다른 화합물을 찾아내기 위해 일례의 비교용 약제로서 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물의 제조

하기 상세한 설명에서, 나타낸 화학식의 치환기 및(또는) 변수들의 조합은, 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용될 수 있는 것으로 이해된다.

이하 설명된 방법에서, 중간체 화합물의 관능기들은 적절한 보호기에 의해 보호될 필요가 있을 수도 있다는 것을 당업자라면 이해할 것이다. 이러한 관능기들은 히드록시, 아미노, 머캡토 및 카르복실산을 포함한다. 히드록시를 위해 적절한 보호기는 트리알킬실릴 또는 디아릴알킬실릴(예, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴), 테트라히드로페라닐, 벤질 등을 포함한다. 아미노, 아미디노 및 구아니디노를 위해 적절한 보호기는 t-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 등을 포함한다. 머캡토를 위해 적절한 보호기는 -C(O)-R" (식중, R"은 알킬, 아릴 또는 아릴알킬임), p-메톡시벤질, 트리틸 등을 포함한다. 카르복실산을 위해 적절한 보호기는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬 에스테르를 포함한다.

보호기는 본원에 기재되고 당업자에게 공지된 표준 기술에 따라 첨가되거나 제거될 수도 있다.

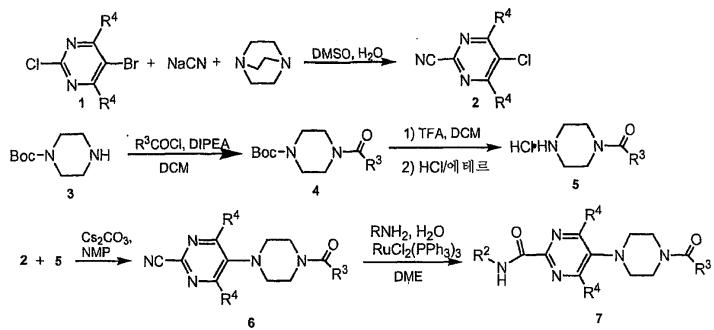
보호기의 사용은 문헌[Green, T.W. 및 P.G.M.Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1999) 제3판, Wiley]에 상세히 설명되어 있다. 보호기는 왕(Wang) 수지 또는 2-클로로트리틸-클로라이드 수지와 같은 중합체 수지일 수도 있다.

본 발명의 화합물의 보호된 유도체가 그 자체로서 약리학적 활성을 가질 수 없을 수도 있으나, 이들은 포유동물에게 투여될 수도 있고 그 후에 체내에서 대사되어 약리학적으로 활성인 본 발명의 화합물을 형성한다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다. 따라서, 이러한 유도체들은 "전구약물"로서 설명될 수도 있다. 본 발명의 모든 전구약물들은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

하기 반응 도식들은 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 방법을 예증한다. 당업자라면, 당업자에게 공지된 방법에 의해 또는 친숙한 방법에 의해 이러한 화합물을 제조할 수 있는 것으로 이해된다. 일반적으로, 출발 성분들은 시그마 알드리치, 랑캐스터 신세시스 인코포레이티드, 메이브릿지, 매트릭스 사이언티픽, TCI, 및 플루오로켐 USA 등과 같은 공급원으로부터 수득될 수도 있거나 당업자에게 공지된 공급원에 따라 합성되거나(예를 들어, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 제5판, (Wiley, 2000년 12월) 또는 본 발명에 기재된 바와 같이 제조된다.

일반적으로, W가 -NHC(O)-이고, V가 -C(O)-이고, G가 -N=N=이고, L이 -N=N=이고, J가 -C(R⁴)=이고, M이 -C(R⁴)=인 본 발명의 화학식 I의 화합물은 반응식 1에 기재된 바와 같이 일반적 절차를 따라 합성될 수 있다.

반응식 1



상기 반응식을 위한 출발 물질은 통상적으로 입수가능하거나, 당업자에게 공지된 방법 또는 여기에 개시된 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 다음과 같이 상기 반응식에서 제조된다:

화합물 2. DMSO 및 물 중의 5-브로모-2-클로로페리디민 (1), 시안화나트륨, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(촉매량)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고 디클로로메탄으로 추출하여 화합물 2를 수득하였다.

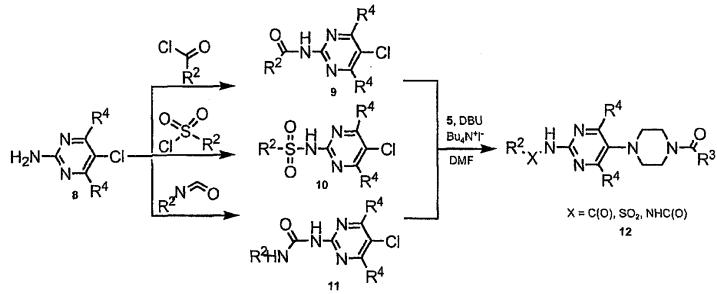
화합물 5. 디클로로메탄 중의 1-Boc-페페라진 (3)의 교반된 용액에 N-에틸디이소프로필 아민의 존재하에 디클로로메탄 용액으로서 적절한 산 염화물을 첨가하였다. 생성된 혼합물은 RT에서 교반시킨 후 물로 켄칭하였다. 유기 상을 H₂O, 포화 NaCl로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시킨 후 진공에서 농축하여 생성물 4를 수득하였다. 추가 정제하지 않고, 화합물 4를 에테르 용액 중의 과량의 염산에 용해시키고, 농축하여 무색 고상 화합물 5를 수득하였다.

화합물 6. NMP 중의 화합물 2, 5 및 탄산세슘의 혼합물을 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축하고, 물을 첨가하고, 디클로로메탄으로 추출하여 화합물 6을 수득하였다.

화합물 7. DME 및 물 중의 화합물 6, 적절한 아민 및 트리페닐포스핀 루테늄클로라이드 (촉매량)의 혼합물을 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하고, 물을 첨가하고, 에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 염수 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 7을 수득하였다.

대안적으로, 반응식 2에 기재된 것과 같은 일반적인 절차를 따라 본 발명의 화학식 I의 화합물 (식중, W는 $-C(O)NH-$, $-SO_2NH-$ 및 $-NHC(O)NH-$ 이고, V는 $-C(O)-$ 이고, G는 $-N=$ 이고, L은 $-N=$ 이고, J는 $-C(R^4)=$ 이고, M은 $-C(R^4)=$ 임)을 합성할 수 있었다.

반응식 2



상기 반응식을 위한 출발 물질은 통상적으로 입수가능하거나, 당업자에게 공지된 방법 또는 여기에 개시된 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 다음과 같이 상기 반응식에서 제조된다:

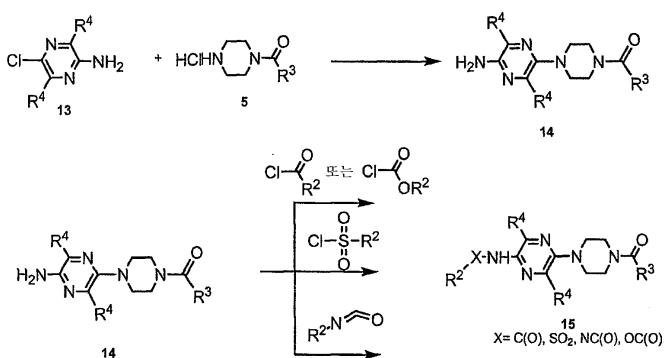
화합물 9, 10. 디클로로메탄 중의 2-아미노-5-클로로피리미딘 (8)의 교반된 용액에 트리에틸아민의 존재 하에 디클로로메탄 용액으로서 적절한 산 또는 염화술포닐을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 교반한 후 물로 켄칭한다. 유기상을 H_2O , 포화 $NaCl$ 로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시킨 후 진공에서 농축하여 생성물 9 또는 10을 수득하였다.

화합물 11. 무수 에탄올 중의 2-아미노-5-클로로피리미딘 (8)의 교반된 용액에 트리에틸아민의 존재 하에 적절한 이소아네이트를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축하였다. 에테르/헥산으로부터의 잔류물의 결정화로 생성물 11을 수득하였다.

화합물 12. DMF 중의 화합물 9, 10 또는 11의 용액을 화합물 5로 처리하였다. 혼합물을 $EtOAc$ 로 희석하였다. 유기상을 H_2O , 포화 $NaCl$ 로 세척한 후, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 유기상을 진공에서 농축하여 생성물 12를 수득하였다.

대안적으로, 반응식 3에 기재된 것과 같은 일반적인 절차를 따라 본 발명의 화학식 I의 화합물 (식중, W가 $-C(O)NH-$, $-SO_2NH-$ 및 $-NHC(O)NH-$ 이고, V가 $C(O)$ 이고, G가 $C(R^4)$ 이고, L이 N이고, J가 N이고 M이 $C(R^4)=$ 임)을 합성할 수 있었다.

반응식 3



상기 반응식을 위한 출발 물질은 통상적으로 입수가능하거나, 당업자에게 공지된 방법 또는 여기에 개시된 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 다음과 같이 상기 반응식에서 제조된다:

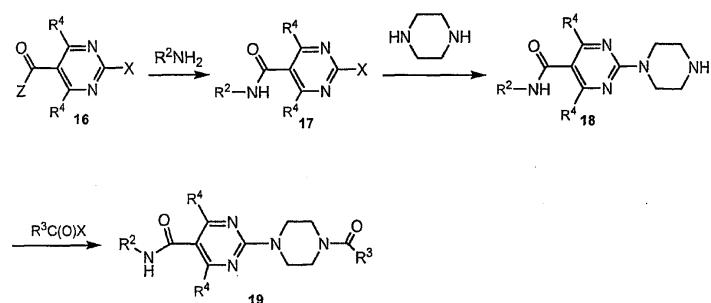
화합물 14. 2-아미노-5-브로모-피라진 (13) 및 화합물 5의 혼합물을 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물에 1 N NaOH 및 디클로로메탄을 첨가하고, 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 혼합 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켜 건조시켰다. 조 화합물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 14를 수득하였다.

화합물 15. 무수 DMF 중의 화합물 14의 교반된 용액에 적절한 이소시아네이트를 첨가하고, 혼합물을 가열하였다. 혼합물을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하고 목적 생성물 15를 수득하였다.

DCM 중의 화합물 14의 교반된 용액에 트리에틸아민의 존재하에 적절한 카르복실산 염화물, 클로로포르메이트 또는 염화술포닐을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 교반한 후 물로 켄칭하였다. 유기 상을 H_2O , 포화 NaCl 로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시킨 후 진공에서 농축하여 목적 생성물 15를 수득하였다.

대안적으로, 반응식 4에 기재된 것과 같은 일반적인 절차를 따라 본 발명의 화학식 I의 화합물 (식중, W가 $-\text{NHC(O)-}$ 이고, V가 C(O) 이고, G가 $\text{C(R}^4)$ 이고, L이 $\text{C(R}^4)$ 이고, J가 N이고 M이 N임)을 합성할 수 있었다.

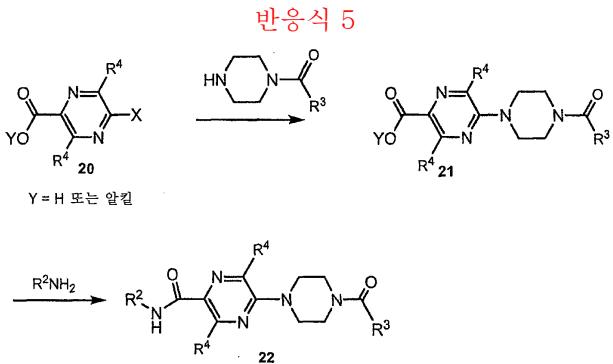
반응식 4



화합물 16을 출발 물질로서 사용할 수 있다. 화합물 16에서, X가 클로로 또는 술포닐 기와 같은 이탈기이다. 술포닐 화합물을 m-클로로페옥시벤조산과 같은(이에 제한되지 않음) 산화제를 사용한 산화에 의해 X = SMe를 출발 물질로 하여 제조할 수 있었다. Z는 히드록시 (산), 알콕시 (에스테르) 또는 할로 (아실 할라이드)일 수 있다. 일반적으로, 상기 산은 수산화리튬과 같은(이에 제한되지 않음) 염기를 사용하여 상응하는 에스테르를 처리함으로써 수득할 수 있었다. 염화아실과 같은 아실 할라이드를 산과 염화 티오닐을 반응시킴으로써 제조할 수 있었다. 화합물 16으로부터 출발하여, 처음에 적절한 R^2NH_2 와 반응시켜서 아미드 결합을 형성한 후 피페라진 잔기를 도입하거나 또는 반대로 (에스테르로부터 출발함) 함으로써 화합물 18을 합성할 수 있었다. 산으로부터 출발하여, 히드록시벤조트리아졸/1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드/디이소프로필에틸아민/디클로로메탄과 같은(이에 제한되지 않음) 커플링 조건을 사용하고 아민 R^2NH_2 와 반응시킴으로써 아미드를 형성할 수 있었다. 대안적으로, 에스테르로부터 출발하여, 상기 에스테르를 아민 R^2NH_2 와 혼합하고 마이크로파 내에서 또는 시안화나트륨의 존재하에 가열함으로써 아미드를 제조할 수 있었다. 대안적으로, 염화아실과 같은 아실 할라이드로부터 출발하여, 디클로로메탄과 같은(이에 제한되지 않음) 용매 내에서 트리에틸아민과 같은(이에 제한되지 않음) 염기의 존재하에 아민 R^2NH_2 와 반응시킴으로써 아미드를 수득할 수 있었다. 피페라진 또는 보호된 피페라진, 예를 들어 tert-부틸옥시카르보닐피페라진을 사용하여 피페라진 잔기를 도입할 수 있었다. 보호된 피페라진이 사용된 경우, 트리플루오로아세트산 또는 염산과 같은(이에 제한되지 않음) 산으로 처리하여 탈보호 단계를 수행할 수 있었다.

디클로로메탄과 같은(이에 제한되지 않음) 용매 내에서 디이소프로필에틸아민과 같은(이에 제한되지 않음) 염기의 존재하에 적절한 염화아실과 화합물 18을 반응시킴으로써 목적 생성물 19를 수득하였다.

대안적으로, 반응식 5에 기재된 것과 같은 일반적인 절차를 따라 본 발명의 화학식 I의 화합물 (식중, W가 $-\text{NHC(O)-}$ 이고, V가 $-\text{C(O)-}$ 이고, G가 $-\text{N=}$ 이고, L이 $-\text{C(R}^4)=$ 이고, J가 $-\text{C(R}^4)=$ 이고 M이 $-\text{N=}$ 임)을 합성할 수 있었다.



화합물 20을 출발 물질로서 사용할 수 있다. 화합물 20에서, X는 클로로 기와 같은 이탈기이다. 디메톡시에탄과 같은(이에 제한되지 않음) 용매 내에서 탄산칼륨 및 테트라부틸암모늄 요오다이드와 같은(이에 제한되지 않음) 염기의 존재하에 화합물 20을 화합물 5의 유리 염기와 반응시켜서 화합물 21을 제조하였다. 화합물 21에서, Y는 히드록시(산) 또는 알콕시(에스테르)가 될 수 있다. 일반적으로, 상기 산은 수산화리튬과 같은(이에 제한되지 않음) 염기를 사용하여 상응하는 에스테르를 처리함으로써 수득할 수 있었다. 산으로부터 출발하여, 히드록시벤조트리아졸/1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드/디이소프로필에틸아민/디클로로메탄과 같은(이에 제한되지 않음) 커플링 조건을 사용하고 적절한 아민 R^2NH_2 와 반응시킴으로써 아미드 22를 형성할 수 있었다. 대안적으로, 에스테르로부터 출발하여, 상기 에스테르를 아민 R^2NH_2 와 혼합하고 마이크로파 내에서 또는 시안화나트륨의 존재하에 가열함으로써 아미드 22를 제조할 수 있었다.

실시예

제조예 1

피페라진-1-일-(2-트리플루오로메틸페닐)메타논의 합성

A. 0 °C에서 디클로로메탄 (50 mL) 중의 1-Boc-피페라진 (1.96 g, 10.5 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민 (3 mL)의 존재하에 디클로로메탄 용액으로서 2-트리플루오로메틸벤조일 클로라이드 (2.09 g, 10.0 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주변 온도에서 18 시간 동안 교반한 후 물 (25 mL)로 켄칭하였다. 유기 상을 물, 포화 NaCl로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시킨 후 진공에서 농축하여 담황색 고형물로서 목적 생성물을 수득하였고 추가 정제하지 않고 다음 단계 반응에서 사용하였다.

B. 트리플루오로아세트산 및 디클로로메탄의 1:4 혼합물 50 mL 중의 상기 수득한 화합물의 용액 (10 mmol)을 주변 온도에서 5 시간 동안 교반하였다. 진공에서 농축한 후, 잔류물을 디클로로메탄 (100 mL)에 용해시키고 차례로 1 N NaOH (10 mL), 물, 포화 NaCl로 세척한 후, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하여 밝은 황색 오일로서 피페라진-1-일-(2-트리플루오로메틸페닐)메타논을 수득하였다. 에테르 중의 2 N HCl 10 mL 및 무수 에테르 100 mL를 디클로로메탄 10 mL 중의 상기 화합물의 용액에 첨가함으로써 상기 오일을 HCl 염으로 전환하였다. 형성된 백색 고형물을 여과하고 건조시켜 HCl 염을 수득하였다.

실시예 1

4-트리플루오로메틸-2-[4-(2-트리플루오로메틸벤조일)피페라진-1-일]-피리미딘-5-카르복실산(3-메틸부틸)아미드

A. 20 mL 둥근 바닥 플라스크에 암버리스트(Amberlyst) A-21 이온 교환 수지 (0.836 g, 0.011 mmol), 3-메틸부틸아민 (0.340 g, 4.0 mmol) 및 에틸 아세테이트 (42 mL)를 첨가하였다. 에틸 아세테이트 2.5 mL 중의 2-클로로-4-트리플루오로메틸-피리미딘-5-카르보닐 클로라이드 (1.00 g, 4.0 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 20 분 동안 교반하였다. 물 (0.2 mL)을 혼합물에 첨가하고 추가 5 분 동안 교반하였다. 여과 후 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 수득한 생성물을 추가 정제하지 않고 다음 단계 반응을 위해 사용하였다 (0.846 g, 70% 수율).

B. 아세토니트릴 (25 mL) 중의 상기 수득한 2-클로로-4-트리플루오로메틸피리미딘-5-카르복실산(3-메틸부틸)아미드 (0.320 g, 1.10 mmol) 및 피페라진 (0.280 g, 3.20 mmol)의 혼합물을 환류에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을

냉각시키고, 물로 세척한 후 진공에서 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 물로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시킨 후 진공에서 농축하였다. 수득한 생성물을 추가 정제하지 않고 다음 단계 반응을 위해 사용하였다 (0.323 g, 86% 수율).

C. 디클로로메탄 (20 mL) 중의 2-피페라진-1-일-4-트리플루오로메틸-피리미딘-5-카르복실산 (3-메틸부틸)아미드 (0.323 g, 0.935 mmol)의 빙-냉각된 용액에 디이소프로필아민 (0.242 mL, 1.40 mmol)을 첨가하였다. 10 분 동안 혼합물을 교반한 후 디클로로메탄 5 mL 중의 2-트리플루오로메틸벤조일 클로라이드 (0.175 g, 0.842 mmol)를 첨가하였다. 추가 15 분 동안 교반하였다. 포화 중탄산나트륨 용액에 이어 물을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 분리하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 76% 수율 (0.225 g, 0.435 mmol)로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.59, 7.73-7.71, 7.64-7.51, 7.35-7.33, 5.76, 4.09-3.74, 3.44-3.37, 3.26-3.22, 1.68-1.59, 1.48-1.41, 0.09. MS (ES+) m/z 518.2 (M+1).

실시예 1.1

하기 화합물을 실시예 1에 기재된 바와 같은 합성 절차에 의해 합성하였다:

2-[4-(2-트리플루오로메틸벤조일)피페라진-1-일]피리미딘-5-카르복실산 (3-메틸부틸)아미드.

MS (ES+) m/z 450 (M+1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.68, 7.74, 7.71-7.54 (m, 2H), 7.34, 6., 3.97-3.80, 3.46-3.39, 3.25-3.23, 1.65-1.46, 1.45-1.43, 0.93.

실시예 2

4-(2-트리플루오로메틸벤조일)-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비페라지닐-5'-카르복실산 펜틸아미드의 합성

칼륨 tert-부톡시드 (0.112 g, 1.00 mmol)를 마이크로파 오븐용 5 mL 반응기 중의 아밀아민 (2.5 mL) 및 4-(2-트리플루오로메틸벤조일)-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비페라지닐-5'-카르복실산 메틸 에스테르 (0.258 g, 0.65 mmol)의 사전 혼합된 혼합물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120 °C에서 10 분 동안 교반하면서 방사선 조사하였다. 반응 완료시, 혼합물을 물로 희석하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 차례로 10% HCl 용액, 물 및 수산화나트륨 용액으로 세척한 후, 분리하고 Na₂SO₄와 함께 건조시켰다. 용매를 제거하여 표제 화합물을 68% 수율 (0.200 g)로 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.85, 7.97, 7.74, 7.63, 7.56, 7.49, 7.36, 4.05-4.00, 3.89-3.82, 3.78-3.73, 3.70-3.61, 3.44-3.40, 3.33-3.31, 2.16, 1.63-1.58, 1.37-1.34.

실시예 2.1

하기 화합물을 실시예 2에 기재된 바와 같은 합성 절차에 의해 합성하였다:

4-(2-트리플루오로메틸벤조일)-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비페라지닐-5'-카르복실산 펜에틸아미드;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.84, 7.93, 7.67, 7.62-7.53, 7.36-7.21, 4.00, 3.88-3.63, 3.32, 2.92; MS m/z 484.3 (M+1);

4-(2-트리플루오로메틸벤조일)-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비페라지닐-5'-카르복실산 (3-페닐프로필)아미드;

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.65, 8.21, 3.81, 7.73-7.65, 7.49, 7.25-7.12, 3.90, 3.72, 3.42-3.28, 2.69-2.64, 1.93-1.88; MS m/z 498.4 (M+1);

4-(2-트리플루오로메틸벤조일)-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비페라지닐-5'-카르복실산 (3-메틸부틸)아미드;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.84, 7.95, 7.73, 7.62-7.55, 7.44, 7.35, 4.02-3.99, 3.90-3.63, 3.49-3.42, 3.34-3.30, 1.71-1.47, 0.95; MS m/z 450.1 (M+1);

4-(2-트리플루오로메틸벤조일)-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비페라지닐-5'-카르복실산 [2-(4-플루오로페닐)에틸]아미드;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.83, 7.93, 7.73, 7.62-7.52, 7.35, 7.24-7.15, 6.97-6.94, 4.01-3.99, 3.89-3.63, 3.32, 2.89; MS m/z 502.3 (M+1).

실시예 3

5-[4-(2-트리플루오로메틸벤조일)페페라진-1-일]-페리미딘-2-카르복실산 (3-페닐프로필)아미드의 합성

A. 물 3 mL 중에 시안화나트륨 (0.27 g, 5.43 mmol) 및 DABCO (0.087 g, 0.80 mmol)를 함유하는 바이알에 질소 대기 하에서 DMSO (3 mL)에 이어서 DMSO (3 mL) 중의 5-브로모-2-클로로페리미딘 (1.00 g, 5.17 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간에 걸쳐 점차적으로 갈색으로 변하였다. 에틸 아세테이트 (75 mL)로 희석하고, 차례로 1 N HCl, 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하여 황색 고형물로서 생성물을 수득하였다 (0.843 g, 89% 수율). MS m/z 183.9 (M+ 1).

B. 무수 NMP 20 mL 중의 상기 수득한 5-브로모페리미딘-2-카르보니트릴 (0.86 g, 4.6 mmol), CsCO₃ (6.0 g, 18 mmol) 및 페페라진-1-일-(2-트리플루오로메틸페닐)-메타논 (1.35 g, 4.6 mmol)의 혼합물을 밤새 80 °C로 가열하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 에틸 아세테이트 (150 mL)에 용해시키고, 1 N HCl, 포화 NaHCO₃ 용액, 염수로 세척한 후, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매의 제거 후 수득한 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물인 5-[4-(2-트리플루오로메틸벤조일)페페라진-1-일]-페리미딘-2-카르보니트릴을 38% 수율 (0.63 g)로 수득하였다. MS m/z 362.2 (M+ 1).

C. 1,2-디메톡시에탄 (0.2 mL) 중의 상기 수득한 5-[4-(2-트리플루오로메틸벤조일)페페라진-1-일]-페리미딘-2-카르보니트릴 (0.050 g, 0.14 mmol), 3-페닐프로필아민 (0.040 mg, 0.28 mmol), 물 (5 μL, 0.28 mmol), 및 디클로로트리스(트리페닐포스핀)루테늄(II) (4 mg, 0.004 mmol)의 혼합물을 3일 동안 160 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석한 후 정제용 박층 크로마토그래피 판상에 적하하고 에틸 아세테이트:헥산 = 4:1을 사용하여 전개하여 조화합물을 수득하였다. 순화합물을 이소프로필 알코올로부터 재결정화한 후 5% 수율 (3.2 mg)로 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39, 7.80, 7.75, 7.68-7.53, 7.38-7.15, 4.15-3.90, 3.59-3.38, 3.25, 2.70, 1.99. MS m/z 497.6 (M).

실시예 3.1

하기 화합물을 실시예 3에 기재된 바와 같은 합성 절차에 의해 합성하였다:

5-[4-(2-트리플루오로메틸벤조일)페페라진-1-일]-페리미딘-2-카르복실산 펜에틸아미드.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 7.83-7.31 (m, 4H), 7.29-7.21 (m, 7H), 4.06-3.93 (m, 2H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.48-3.25 (m, 6H), 2.96-2.91 (m, 2H). MS (ES+) m/z 484 (M+1).

5-[4-(2-트리플루오로메틸벤조일)페페라진-1-일]-페리미딘-2-카르복실산 헥실아미드.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39, 7.81-7.72, 7.69-7.52, 7.39-7.36, 4.16-3.88, 3.71-3.21, 1.65-1.58, 1.42-1.22, 0.95-0.91. MS (ES+) m/z 464 (M+1).

5-[4-(2-트리플루오로메틸벤조일)파페라진-1-일]파리미딘-2-카르복실산 벤질아미드.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39, 8.15, 7.68, 7.45-7.62, 7.29-7.21, 4.65-4.62, 4.18-3.95, 3.46-3.21 MS (ES+) m/z 470 (M+1).

실시예 4

하기 화합물을 상기 기재된 바와 같은 합성 절차에 의해 합성하였다:

4-(2-트리플루오로메틸-벤조일)-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비파라지닐-5'-카르복실산 (2-페녹시-에틸)-아미드;

4-(2-트리플루오로메틸-벤조일)-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비파라지닐-5'-카르복실산 [3-(4-플루오로-페닐)-프로필]-아미드; 및

4-(2-트리플루오로메틸-벤조일)-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비파라지닐-5'-카르복실산 [3-(4-플루오로-페닐)-프로필]-아미드.

실시예 5

생쥐 간 마이크로좀을 사용하는 시험 화합물의 스테아로일-CoA 불포화화효소 억제 활성 측정

SCD 억제제로서 본 발명의 화합물의 동정은, PCT 공개 특허 출원 WO 01/62954(Brownlie 등)에 기재된 SCD 효소 및 마이크로좀 분석 절차를 사용하여 쉽게 달성되었다.

생쥐 간 마이크로좀의 준비:

약한 할로테인(광물유 중 15%) 마취 하에서 고-탄수화물, 저-지방 식이를 한 수컷 ICR 생쥐를, 높은 효소 활성 기간 동안 방혈시킴으로써 희생시켰다. 간을 냉 0.9% NaCl 용액으로 즉시 행구고, 중량을 재고, 가위로 잘게 썰었다. 다른 규정이 없는 한 모든 절차를 4°C에서 수행하였다. 0.25M 슈크로스, 62mM 인산칼륨 완충액(pH 7.0), 0.15M KCl, 1.5mM N-아세틸시스테인, 5mM MgCl₂, 및 0.1mM EDTA를 함유하는 용액(1:3 w/v) 중에서 포터-엘베흐제(Potter-Elvehjem) 조직 균질화기의 4회 스트록을 사용하여 간을 균질화하였다. 균질화물을 10,400 × g에서 20분동안 원심분리하여 미토콘드리아 및 세포 파편을 제거하였다. 상층액을 3-층 무명천을 통해 여과하고 105,000×g에서 60분동안 원심분리하였다. 마이크로좀 펠릿을 작은 유리/테플론 균질화기를 사용하여 동일한 균질화 용액에 서서히 재현탁시키고 -70°C에서 저장하였다. 미토콘드리아 오염의 부재를 효소적으로 평가하였다. 소 혈청 알부민을 표준으로 사용하여 단백질 농도를 측정하였다.

시험 화합물과 생쥐 간 마이크로좀의 배양

2mg의 마이크로좀 단백질을, 42mM NaF, 0.33mM 니아신아미드, 1.6mM ATP, 1.0mM NADH, 0.1mM 조효소 A 및 10μM 농도의 시험 화합물을 함유하는, 1.5ml의 균질화 용액 중에서 33.3μM의 최종 농도로, 0.20μCi의 기질 지방산(1-¹⁴C 팔미트산)을 함유하는 미리 배양된 관에 첨가함으로써, 반응을 시작하였다. 시험 관을 격렬히 흔들고, 전탕 수욕조 (37°C)에서 15분 배양 후에 반응을 정지시키고 지방산을 분석하였다.

지방산을 다음과 같이 분석하였다: 반응 혼합물을 10% KOH로 비누화하여 유리 지방산을 수득하고, 이것을 메탄올 중의 BF₃를 사용하여 더욱 메틸화하였다. 고체 섬광 카트리지(¹⁴C-검출을 위해 97% 효율)를 가진 방사능동위원소 검출기(모델 171, 미국 캘리포니아주 벡크만) 및 마이크로본드어 팩(μBondapak) C-18(벡크만) 삽입물을 가진 예비-컬럼에 부착된 역상 ODS (C-18) 벡크만 컬럼(250mm×4.6mm 내경; 5μm 입자 크기)과 함께 205nm로 설정된 다이오드 어레이 검출기가 장착된 휴렛 패커드 1090 시리즈 II 크로마토그래피를 사용하여, 고 성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 지방산 메틸 에스테르를 분석하였다. 지방산 메틸 에스테르를 1mL/분의 유량으로 아세토니크릴/물(95% v:v)로 등용매적으로 분리하고, 인증된 표준과 비교하여 확인하였다. 대안적으로, 지방산 메틸 에스테르를 모세관 컬럼 기체-크로마토그래피(GC) 또는 얇은 층 크로마토그래피(TLC)에 의해 분석할 수도 있다.

당업자라면, 시험 화합물에 의해 마이크로좀에서의 스테아로일-CoA 불포화화효소 활성의 억제를 측정하기 위해 유용할 수 있는 이러한 분석에 대하여 다양한 변형을 이해할 것이다.

본 발명의 대표적인 화합물은 이 분석에서 시험될 때 SCD의 억제제로서의 활성을 나타내었다. 활성은 시험 화합물의 바람직한 농도로 유지되는 %SCD 효소 활성의 측면으로 정의되었다.

본 명세서에서 인용되고(되거나) 출원 데이터 시트에서 기록된 모든 미국 특허, 미국 특허출원 공개, 미국 특허출원, 외국 출원, 외국 특허출원 및 비-특허 문헌들은 본원에서 그 전체내용이 참고문헌으로 인용된다.

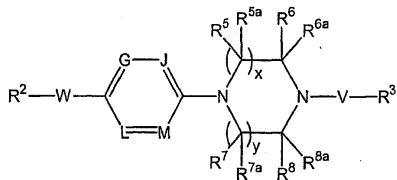
상기 내용으로부터, 본 발명의 특정한 실시양태들이 예증을 목적으로 본원에 기재되었으나, 본 발명의 의도 및 범위에서 벗어나지 않으면서 다양한 변형을 행할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명은 첨부된 청구의 범위에 의한 것을 제외하고는 제한되지 않는다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

인간 스테아로일-CoA 불포화화효소(desaturase)(hSCD)의 공급원을 하기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 거울상 이성질체 또는 호변이성질체, 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 그의 제약 조성물 또는 그의 전구약물과 접촉시키는 것을 포함하는, hSCD 활성의 억제 방법.

<화학식 I>



상기 식에서,

x 및 y는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

W는 $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-OC(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)_t-$ (여기에서 t는 0, 1 또는 2임), $-N(R^1)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, $-C(O)-$, $-OS(O)_2N(R^1)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$ 또는 $-N(R^1)C(O)O-$ 이고;

V는 $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$ 또는 $-C(R^{10})H-$ 이고;

G, J, L 및 M은 각각 독립적으로 $-N=$ 또는 $-C(R^4)=$ 로부터 선택되어, 단 G, J, L 및 M 중 적어도 2개는 $-N=$ 이고; G 및 J가 둘다 $-C(R^4)=$ 일 때, L 및 M이 둘다 $-N=$ 일 수 없고, L 및 M이 둘다 $-C(R^4)=$ 일 때, G 및 J가 둘다 $-N=$ 일 수 없고;

각각의 R^1 은 독립적으로 수소, C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 히드록시알킬, C_4-C_{12} 시클로알킬알킬 및 C_7-C_{19} 아르알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R^2 는 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 히드록시알킬, C_2-C_{12} 히드록시알케닐, C_2-C_{12} 알콕시알킬, C_3-C_{12} 시클로알킬, C_4-C_{12} 시클로알킬알킬, 아릴, C_7-C_{19} 아르알킬, C_3-C_{12} 헤테로시클릴, C_3-C_{12} 헤테로시클릴알킬, C_1-C_{12} 헤테로아릴 및 C_3-C_{12} 헤�테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되거나; 또는

R^2 는 고리가 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고 고리의 일부 또는 전부는 서로에 융합될 수도 있는 2 내지 4개 고리를 가진 다중 고리 구조이고;

R^3 은 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 히드록시알킬, C_2-C_{12} 히드록시알케닐, C_2-C_{12} 알콕시알킬, C_3-C_{12} 시클로알킬, C_4-C_{12} 시클로알킬알킬, 아릴, C_7-C_{19} 아르알킬, C_3-C_{12} 헤테로시클릴, C_3-C_{12} 헤테로시클릴알킬, C_1-C_{12} 헤테로아릴 및 C_3-C_{12} 헤�테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되거나; 또는

R^3 은 고리가 시클로알킬, 헤�테로시클릴, 아릴 및 헤�테로아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고 고리의 일부 또는 전부는 서로에 융합될 수도 있는 2 내지 4개 고리를 가진 다중 고리 구조이고;

각각의 R^4 는 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 $-N(R^9)_2$ 로부터 선택되고;

R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 및 R^{8a} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되거나; 또는

R^5 및 R^{5a} 은 함께, 또는 R^6 및 R^{6a} 는 함께, 또는 R^7 및 R^{7a} 는 함께, 또는 R^8 및 R^{8a} 는 함께 옥소 기이되, 단 V가 $-C(O)-$ 일 때, R^6 및 R^{6a} 은 함께 또는 R^8 및 R^{8a} 는 함께 옥소 기를 형성하지 않는 반면, 나머지 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 및 R^{8a} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되거나; 또는

R^5 , R^{5a} , R^6 및 R^{6a} 중의 하나는 R^7 , R^{7a} , R^8 및 R^{8a} 중의 하나와 함께 알킬렌 다리(bridge)를 형성하는 반면, 나머지 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 및 R^{8a} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고;

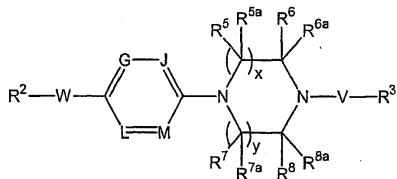
R^{10} 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

각각의 R^9 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다.

청구항 2.

하기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 그의 제약 조성물 또는 그의 전구약물의 치료적 유효량을 치료를 필요로 하는 포유동물에 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 스테아로일-CoA 불포화화효소(SCD)에 의해 매개되는 질병 또는 상태의 치료 방법.

<화학식 I>



상기 식에서,

x 및 y는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

W는 $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-OC(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)_t-$ (여기에서 t는 0, 1 또는 2임), $-N(R^1)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, $-C(O)-$, $-OS(O)_2N(R^1)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$ 또는 $-N(R^1)C(O)O-$ 이고;

V는 $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$ 또는 $-C(R^{10})H-$ 이고;

G, J, L 및 M은 각각 독립적으로 $-N=$ 또는 $-C(R^4)=$ 로부터 선택되되, 단 G, J, L 및 M 중 적어도 2개는 $-N=$ 이고; G 및 J가 둘다 $-C(R^4)=$ 일 때, L 및 M이 둘다 $-N=$ 일 수 없고, L 및 M이 둘다 $-C(R^4)=$ 일 때, G 및 J가 둘다 $-N=$ 일 수 없고;

각각의 R¹은 독립적으로 수소, C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 히드록시알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬 및 C₇-C₁₉ 아르알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R²는 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 히드록시알킬, C₂-C₁₂ 히드록시알케닐, C₂-C₁₂ 알콕시알킬, C₃-C₁₂ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, 아릴, C₇-C₁₉ 아르알킬, C₃-C₁₂ 혜테로시클릴, C₃-C₁₂ 혜테로시클릴알킬, C₁-C₁₂ 혜테로아릴 및 C₃-C₁₂ 혜테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되거나; 또는

R²는 고리가 시클로알킬, 혜테로시클릴, 아릴 및 혜테로아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고 고리의 일부 또는 전부는 서로에 융합될 수도 있는 2 내지 4개 고리를 가진 다중 고리 구조이고;

R³은 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 히드록시알킬, C₂-C₁₂ 히드록시알케닐, C₂-C₁₂ 알콕시알킬, C₃-C₁₂ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, 아릴, C₇-C₁₉ 아르알킬, C₃-C₁₂ 혜테로시클릴, C₃-C₁₂ 혜테로시클릴알킬, C₁-C₁₂ 혜테로아릴 및 C₃-C₁₂ 혜테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되거나; 또는

R³은 고리가 시클로알킬, 혜테로시클릴, 아릴 및 혜테로아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고 고리의 일부 또는 전부는 서로에 융합될 수도 있는 2 내지 4개 고리를 가진 다중 고리 구조이고;

각각의 R⁴는 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 $-N(R^9)_2$ 로부터 선택되고;

R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되거나; 또는

R⁵ 및 R^{5a}은 함께, 또는 R⁶ 및 R^{6a}는 함께, 또는 R⁷ 및 R^{7a}은 함께, 또는 R⁸ 및 R^{8a}은 함께 옥소 기이되, 단 V가 $-C(O)-$ 일 때, R⁶ 및 R^{6a}은 함께 또는 R⁸ 및 R^{8a}는 함께 옥소 기를 형성하지 않는 반면, 나머지 R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되거나; 또는

R⁵, R^{5a}, R⁶ 및 R^{6a} 중의 하나는 R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a} 중의 하나와 함께 알킬렌 다리를 형성하는 반면, 나머지 R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되고;

R¹⁰은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

각각의 R⁹는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬로부터 선택된다.

청구항 3.

제2항에 있어서, 포유동물이 인간인 방법.

청구항 4.

제3항에 있어서, 질병 또는 상태가 지방간, 비-알콜성 지방간염, 타입 II 당뇨병, 손상된 글루코스 내성, 인슐린 저항성, 비만, 이상지질혈증 및 대사 증후군 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 5.

제4항에 있어서, 질병 또는 상태가 타입 II 당뇨병인 방법.

청구항 6.

제4항에 있어서, 질병 또는 상태가 비만인 방법.

청구항 7.

제4항에 있어서, 질병 또는 상태가 대사 증후군인 방법.

청구항 8.

제4항에 있어서, 질병 또는 상태가 지방간인 방법.

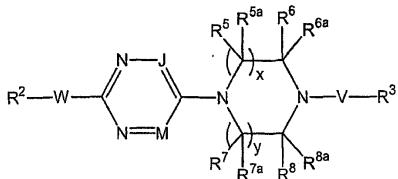
청구항 9.

제4항에 있어서, 질병 또는 상태가 비-알콜성 지방간염인 방법.

청구항 10.

하기 화학식 II의 화합물, 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 제약학적으로 허용가능한 그의 염, 그의 제약 조성물 또는 그의 전구약물.

<화학식 II>



상기 식에서,

x 및 y는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

W는 $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-OC(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)_t-$ (식중, t는 0, 1 또는 2 임), $-N(R^1)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, $-C(O)-$, $-OS(O)_2N(R^1)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$ 또는 $-N(R^1)C(O)O-$ 이고;

V는 $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$ 또는 $-C(R^{10})H-$ 이고;

J 및 M은 각각 독립적으로 $-N=$ 또는 $-C(R^4)=$ 로부터 선택되고;

각각의 R¹은 독립적으로 수소, C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 히드록시알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬 및 C₇-C₁₉ 아르알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R²는 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 히드록시알킬, C₂-C₁₂ 히드록시알케닐, C₂-C₁₂ 알콕시알킬, C₃-C₁₂ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, 아릴, C₇-C₁₉ 아르알킬, C₃-C₁₂ 헤테로시클릴, C₃-C₁₂ 헤테로시클릴알킬, C₁-C₁₂ 헤테로아릴 및 C₃-C₁₂ 헤�테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되거나; 또는

R²는 고리가 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤�테로아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고 고리의 일부 또는 전부는 서로에 융합될 수도 있는 2 내지 4개 고리를 가진 다중 고리 구조이고;

R³은 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 히드록시알킬, C₂-C₁₂ 히드록시알케닐, C₂-C₁₂ 알콕시알킬, C₃-C₁₂ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, 아릴, C₇-C₁₉ 아르알킬, C₃-C₁₂ 헤�테로시클릴, C₃-C₁₂ 헤�테로시클릴알킬, C₁-C₁₂ 헤테로아릴 및 C₃-C₁₂ 헤�테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되거나; 또는

R³은 고리가 시클로알킬, 헤�테로시클릴, 아릴 및 헤�테로아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고 고리의 일부 또는 전부는 서로에 융합될 수도 있는 2 내지 4개 고리를 가진 다중 고리 구조이고;

각각의 R⁴는 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 $-N(R^9)_2$ 로부터 선택되고;

R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되거나; 또는

R⁵ 및 R^{5a}은 함께, 또는 R⁶ 및 R^{6a}는 함께, 또는 R⁷ 및 R^{7a}은 함께, 또는 R⁸ 및 R^{8a}은 함께 옥소 기이되, 단 V가 $-C(O)-$ 일 때, R⁶ 및 R^{6a}은 함께 또는 R⁸ 및 R^{8a}는 함께 옥소 기를 형성하지 않는 반면, 나머지 R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되거나; 또는

R⁵, R^{5a}, R⁶ 및 R^{6a} 중의 하나는 R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a} 중의 하나와 함께 알킬렌 다리를 형성하는 반면, 나머지 R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되고;

R¹⁰은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

각각의 R⁹는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬로부터 선택된다.

청구항 11.

제10항에 있어서,

x 및 y는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

W는 $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-OC(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)_t-$ (식중, t는 0, 1 또는 2임), $-N(R^1)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, $-C(O)-$, $-OS(O)_2N(R^1)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$ 또는 $-N(R^1)C(O)O-$ 이고;

V는 $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$ 또는 $-C(R^{10})H-$ 이고;

J 및 M은 각각 $-C(R^4)=$ 이고;

각각의 R¹은 독립적으로 수소, C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 히드록시알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬 및 C₇-C₁₉ 아르알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R²는 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 히드록시알킬, C₂-C₁₂ 히드록시알케닐, C₂-C₁₂ 알콕시알킬, C₃-C₁₂ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, 아릴, C₇-C₁₉ 아르알킬, C₃-C₁₂ 헤테로시클릴, C₃-C₁₂ 헤테로시클릴알킬, C₁-C₁₂ 헤테로아릴 및 C₃-C₁₂ 헤�테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R³은 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 히드록시알킬, C₂-C₁₂ 히드록시알케닐, C₂-C₁₂ 알콕시알킬, C₃-C₁₂ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, 아릴, C₇-C₁₉ 아르알킬, C₃-C₁₂ 헤테로시클릴, C₃-C₁₂ 헤�테로시클릴알킬, C₁-C₁₂ 헤테로아릴 및 C₃-C₁₂ 헤�테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되고;

각각의 R⁴는 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 $-N(R^9)_2$ 로부터 선택되고;

R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되거나; 또는

R⁵ 및 R^{5a}은 함께, 또는 R⁶ 및 R^{6a}은 함께, 또는 R⁷ 및 R^{7a}은 함께, 또는 R⁸ 및 R^{8a}은 함께 옥소 기이되, 단 V가 $-C(O)-$ 일 때, R⁶ 및 R^{6a}은 함께 또는 R⁸ 및 R^{8a}은 함께 옥소 기를 형성하지 않는 반면, 나머지 R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되거나; 또는

R⁵, R^{5a}, R⁶ 및 R^{6a} 중의 하나는 R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a} 중의 하나와 함께 알킬렌 다리를 형성하는 반면, 나머지 R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되고;

각각의 R⁹는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 12.

제11항에 있어서,

x 및 y는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

W는 $-N(R^1)C(O)-$ 이고;

V는 $-C(O)-\circ$ 이고;

J 및 M은 각각 $-C(R^4)=\circ$ 이고;

R^1 은 수소 또는 C_1-C_{12} 알킬로 구성된 군에서 선택되고;

각각의 R^4 는 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 $-N(R^9)_2$ 로부터 선택되고;

$R^5, R^{5a}, R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8$ 및 R^{8a} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고;

각각의 R^9 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 13.

제12항에 있어서, x 및 y는 각각 1이고, 각각의 R^4 는 수소이고, $R^5, R^{5a}, R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8$ 및 R^{8a} 은 각각 수소인 화합물.

청구항 14.

제13항에 있어서,

R^3 이 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 트리할로알킬, C_1-C_6 트리할로알콕시, C_1-C_6 알킬술포닐, $-N(R^{12})_2, -OC(O)R^{12}, -C(O)OR^{12}, -S(O)_2N(R^{12})_2$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 및 헤�테로아릴시클로알킬로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 아릴이고; 각각의 R^{12} 가 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 아릴 또는 아르알킬로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 15.

제14항에 있어서,

R^2 가 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 히드록시알킬, C_2-C_{12} 히드록시알케닐, C_3-C_{12} 시클로알킬, C_4-C_{12} 시클로알킬알킬, C_7-C_{19} 아르알킬, C_3-C_{12} 헤테로시클릴알킬 또는 C_3-C_{12} 헤�테로아릴알킬이고; R^3 이 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 트리할로알킬 및 C_1-C_6 트리할로알콕시로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 폐닐인 화합물.

청구항 16.

제15항에 있어서, R^2 가 할로 또는 C_1-C_6 트리할로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_7-C_{12} 아르알킬인 화합물.

청구항 17.

제16항에 있어서,

5-[4-(2-트리플루오로메틸-벤조일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-카르복실산 펜에틸-아미드;

5-[4-(2-트리플루오로메틸-벤조일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-카르복실산 (3-페닐-프로필)-아미드; 및

5-[4-(2-트리플루오로메틸-벤조일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-카르복실산 벤질아미드로 구성된 군에서 선택되는 화합물.

청구항 18.

제15항에 있어서, R²가 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 히드록시알킬 또는 C₂-C₁₂ 히드록시알케닐인 화합물.

청구항 19.

제18항에 있어서, 5-[4-(2-트리플루오로메틸-벤조일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-카르복실산 헥실아미드인 화합물.

청구항 20.

제11항에 있어서,

x 및 y는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

W는 -C(O)N(R¹)-o]고;

V는 -C(O)-o]고;

J 및 M은 각각 -C(R⁴)=o]고;

R¹은 수소 또는 C₁-C₁₂ 알킬로 구성된 군에서 선택되고;

각각의 R⁴는 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 -N(R⁹)₂로부터 선택되고;

R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되고;

각각의 R⁹는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 21.

제11항에 있어서,

x 및 y는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

W는 $-N(R^1)C(O)N(R^1)-\circ$ 이고;

V는 $-C(O)-\circ$ 이고;

J 및 M은 각각 $-C(R^4)=\circ$ 이고;

R^1 은 수소 또는 C_1-C_{12} 알킬로 구성된 군에서 선택되고;

각각의 R^4 는 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 $-N(R^9)_2$ 로부터 선택되고;

$R^5, R^{5a}, R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8$ 및 R^{8a} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고;

각각의 R^9 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 22.

제11항에 있어서,

x 및 y는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

W는 $-O-, -N(R^1)-$ 또는 $-S(O)_t-$ (여기에서 t는 0, 1 또는 2임)이고;

V는 $-C(O)-\circ$ 이고;

J 및 M은 각각 $-C(R^4)=\circ$ 이고;

R^1 은 수소 또는 C_1-C_{12} 알킬로 구성된 군에서 선택되고;

각각의 R^4 는 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 $-N(R^9)_2$ 로부터 선택되고;

$R^5, R^{5a}, R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8$ 및 R^{8a} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고;

각각의 R^9 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 23.

제11항에 있어서,

x 및 y는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

W는 $-N(R^1)S(O)_2-$ 또는 $-S(O)_2N(R^1)-\circ$ 이고;

V는 $-C(O)-\circ$ 이고;

J 및 M은 각각 $-C(R^4)=\circ$ 이고;

R^1 은 수소 또는 C_1-C_{12} 알킬로 구성된 군에서 선택되고;

각각의 R^4 는 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 $-N(R^9)_2$ 로부터 선택되고;

$R^5, R^{5a}, R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8$ 및 R^{8a} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고;

각각의 R^9 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 24.

제11항에 있어서,

x 및 y는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

W는 $-C(O)=\circ$ 이고;

V는 $-C(O)-\circ$ 이고;

J 및 M은 각각 $-C(R^4)=\circ$ 이고;

R^1 은 수소 또는 C_1-C_{12} 알킬로 구성된 군에서 선택되고;

각각의 R^4 는 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 $-N(R^9)_2$ 로부터 선택되고;

$R^5, R^{5a}, R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8$ 및 R^{8a} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고;

각각의 R^9 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 25.

제11항에 있어서,

x 및 y는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

W는 $-C(O)O-$ 또는 $-N(R^1)C(O)O-\circ$ 이고;

V는 $-C(O)-\circ$ 이고;

J 및 M은 각각 $-C(R^4)=\circ$ 이고;

R^1 은 수소 또는 C_1-C_{12} 알킬로 구성된 군에서 선택되고;

각각의 R^4 는 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 $-N(R^9)_2$ 로부터 선택되고;

$R^5, R^{5a}, R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8$ 및 R^{8a} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고;

각각의 R^9 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 26.

제20항, 제21항, 제22항, 제23항, 제24항 및 제25항 중 어느 한 항에 있어서, x 및 y는 각각 1이고, 각각의 R^4 는 수소이고, $R^5, R^{5a}, R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8$ 및 R^{8a} 는 각각 수소인 화합물.

청구항 27.

제10항의 화합물의 치료적 유효량을 치료가 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 스테아로일-CoA 불포화화효소(SCD)에 의해 매개된 질병 또는 상태의 치료 방법.

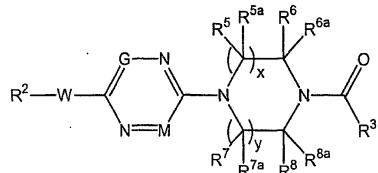
청구항 28.

제약학적으로 허용가능한 부형제 및 제10항의 화합물의 치료적 유효량을 포함하는 제약 조성물.

청구항 29.

하기 화학식 III의 화합물, 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 제약학적으로 허용가능한 그의 염, 그의 제약 조성물 또는 그의 전구약물.

<화합물 III>



상기 식에서,

x 및 y는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

W 는 $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$ 또는 $-OC(O)N(R^1)-$ 이고;

G 및 M은 각각 $-C(R^4)=$ 이고;

각각의 R¹은 독립적으로 수소, C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 히드록시알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬 및 C₇-C₁₉ 아르알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R²는 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 히드록시알킬, C₂-C₁₂ 히드록시알케닐, C₃-C₁₂ 알콕시알킬, C₃-C₁₂ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, C₇-C₁₉ 아르알킬, C₃-C₁₂ 헤테로시클릴, C₃-C₁₂ 헤테로시클릴알킬, C₁-C₁₂ 헤�테로아릴 및 C₃-C₁₂ 헤�테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되거나; 또는

R²는 고리가 시클로알킬, 헤�테로시클릴, 아릴 및 헤�테로아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고 고리의 일부 또는 전부는 서로에 융합될 수도 있는 2 내지 4개 고리를 가진 다중 고리 구조이고;

R³은 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 트리할로알킬, C₁-C₆ 트리할로알콕시, C₁-C₆ 알킬슬포닐, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, 시클로알킬, 헤�테로시클릴, 헤�테로아릴 및 헤�테로아릴시클로알킬로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 폐널이되, 단 R³은 임의로 치환된 티에닐로 치환된 폐널이 아니며;

각각의 R⁴는 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 -N(R⁹)₂로부터 선택되고;

R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되거나; 또는

R⁵ 및 R^{5a}은 함께, 또는 R⁷ 및 R^{7a}은 함께 옥소 기를 형성하는 반면, 나머지 R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되거나; 또는

R⁵, R^{5a}, R⁶ 및 R^{6a} 중의 하나는 R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a} 중의 하나와 함께 알킬렌 다리를 형성하는 반면, 나머지 R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되고;

각각의 R⁹는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되고;

각각의 R¹²는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 아릴 또는 아르알킬로부터 선택된다.

청구항 30.

제29항에 있어서, W가 -N(R¹)C(O)-인 화합물.

청구항 31.

제30항에 있어서,

x 및 y는 각각 1이고;

R¹은 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

R^2 는 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 히드록시알킬, C_2-C_{12} 히드록시알케닐, C_3-C_{12} 알콕시알킬, C_3-C_{12} 시클로알킬, C_4-C_{12} 시클로알킬알킬, C_7-C_{19} 아르알킬, C_3-C_{12} 헤테로시클릴, C_3-C_{12} 헤테로시클릴알킬, C_1-C_{12} 헤�테로아릴 및 C_3-C_{12} 헤�테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R^3 은 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 트리할로알킬, C_1-C_6 트리할로알콕시, C_1-C_6 알킬술포닐, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, 시클로알킬, 헤�테로시클릴, 헤�테로아릴 및 헤�테로아릴시클로알킬로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 폐널이되, 단 R^3 은 임의로 치환된 티에닐로 치환된 폐널이 아니며;

각각의 R^4 는 수소이고;

R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 및 R^{8a} 은 각각 수소이고;

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 아릴 또는 아르알킬로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 32.

제31항에 있어서,

R^2 는 독립적으로 $-OR^{12}$ 로 임의로 치환된 C_1-C_{12} 알킬 또는 C_2-C_{12} 알케닐로부터 선택되고;

R^3 은 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 트리할로알킬 및 C_1-C_6 트리할로알콕시로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 폐널이고;

R^{12} 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 아릴 또는 아르알킬인 화합물.

청구항 33.

제32항에 있어서,

4-(2-트리플루오로메틸-벤조일)-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피라지닐-5'-카르복실산 (3-메틸-부틸)-아미드;

4-(2-트리플루오로메틸-벤조일)-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피라지닐-5'-카르복실산 (2-페녹시-에틸)-아미드; 및

4-(2-트리플루오로메틸-벤조일)-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피라지닐-5'-카르복실산 펜틸아미드로 구성된 군에서 선택되는 화합물.

청구항 34.

제31항에 있어서,

R^2 가 할로, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 트리할로알킬로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_7-C_{12} 아르알킬이고;

R^3 이 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 트리할로알킬 및 C_1-C_6 트리할로알콕시로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 35.

제34항에 있어서,

4-(2-트리플루오로메틸-벤조일)-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비페라지닐-5'-카르복실산 펜에틸-아미드;

4-(2-트리플루오로메틸-벤조일)-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비페라지닐-5'-카르복실산 (3-페닐-프로필)-아미드;

4-(2-트리플루오로메틸-벤조일)-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비페라지닐-5'-카르복실산 [2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-아미드;

4-(2-트리플루오로메틸-벤조일)-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비페라지닐-5'-카르복실산 [3-(4-플루오로-페닐)-프로필]-아미드; 및

4-(2-트리플루오로메틸-벤조일)-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비페라지닐-5'-카르복실산 [3-(4-플루오로-페닐)-프로필]-아미드로 구성된 군에서 선택되는 화합물.

청구항 36.

제29항의 화합물의 치료적 유효량을 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 스테아로일-CoA 불포화화효소(SCD)에 의해 매개되는 질병 또는 상태의 치료 방법.

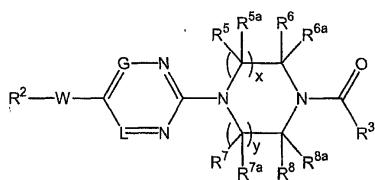
청구항 37.

제약학적으로 허용가능한 부형제 및 제29항의 화합물의 치료적 유효량을 포함하는 제약 조성물.

청구항 38.

하기 화학식 IV의 화합물, 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 제약학적으로 허용가능한 그의 염, 그의 제약 조성물 또는 그의 전구약물.

<화학식 IV>



상기 식에서,

x 및 y는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

W는 $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$ 또는 $-OC(O)N(R^1)-$ 이고;

G 및 L은 각각 $-C(R^4)=o$ 고;

각각의 R¹은 독립적으로 수소, C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 히드록시알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬 및 C₇-C₁₉ 아르알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R²는 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 히드록시알킬, C₂-C₁₂ 히드록시알케닐, C₃-C₁₂ 알콕시알킬, C₃-C₁₂ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, C₇-C₁₉ 아르알킬, C₃-C₁₂ 헤테로시클릴, C₃-C₁₂ 헤테로시클릴알킬, C₁-C₁₂ 헤테로아릴 및 C₃-C₁₂ 헤�테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되거나; 또는

R²는 고리가 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤�테로아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고 고리의 일부 또는 전부는 서로에 융합될 수도 있는 2 내지 4개 고리를 가진 다중 고리 구조이고;

R³은 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 트리할로알킬, C₁-C₆ 트리할로알콕시, C₁-C₆ 알킬술포닐, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 및 헤�테로아릴시클로알킬로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 폐널이되, 단 R³은 임의로 치환된 티에닐로 치환된 폐널이 아니며;

각각의 R⁴는 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 $-N(R^9)_2$ 로부터 선택되고;

R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되거나; 또는

R⁵ 및 R^{5a}은 함께, 또는 R⁷ 및 R^{7a}은 함께 옥소 기를 형성하는 반면, 나머지 R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되거나; 또는

R⁵, R^{5a}, R⁶ 및 R^{6a} 중의 하나는 R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a} 중의 하나와 함께 알킬렌 다리를 형성하는 반면, 나머지 R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 및 R^{8a}는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되고;

각각의 R⁹는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되고;

각각의 R¹²는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 아릴 또는 아르알킬로부터 선택된다.

청구항 39.

제38항에 있어서, W가 $-N(R^1)C(O)-$ 인 화합물.

청구항 40.

제39항에 있어서,

x 및 y는 각각 1이고;

R^1 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

R^2 은 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 히드록시알킬, C_2-C_{12} 히드록시알케닐, C_3-C_{12} 알콕시알킬, C_3-C_{12} 시클로알킬, C_4-C_{12} 시클로알킬알킬, C_7-C_{19} 아르알킬, C_3-C_{12} 헤테로시클릴, C_3-C_{12} 헤테로시클릴알킬, C_1-C_{12} 헤�테로아릴 및 C_3-C_{12} 헤�테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R^3 은 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 트리할로알킬, C_1-C_6 트리할로알콕시, C_1-C_6 알킬술포닐, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤�테로아릴 및 헤�테로아릴시클로알킬로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 폐널이되, 단 R^3 은 임의로 치환된 티에닐로 치환된 폐널이 아니며;

각각의 R^4 는 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시 또는 트리플루오로메틸로부터 선택되고;

R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 및 R^{8a} 은 각각 수소이고;

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 아릴 또는 아르알킬로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 41.

제40항에 있어서,

R^2 가 독립적으로 C_2-C_{12} 알케닐 또는 C_1-C_{12} 알킬로부터 선택되고;

R^3 이 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 트리할로알킬 및 C_1-C_6 트리할로알콕시로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 폐널이고;

R^{12} 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 아릴 또는 아르알킬인 화합물.

청구항 42.

제41항에 있어서,

4-트리플루오로메틸-2-[4-(2-트리플루오로메틸벤조일)피페라진-1-일]-피리미딘-5-카르복실산 (3-메틸부틸)아미드; 및

2-[4-(2-트리플루오로메틸벤조일)피페라진-1-일]피리미딘-5-카르복실산 (3-메틸부틸)아미드로 구성된 군에서 선택되는 화합물.

청구항 43.

제40항에 있어서,

R^2 가 할로, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 트리할로알킬로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_7-C_{12} 아르알킬이고;

R^3 이 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 트리할로알킬 및 C_1-C_6 트리할로알콕시로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 44.

제38항의 화합물의 치료적 유효량을 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 스테아로일-CoA 불포화화효소(SCD)에 의해 매개되는 질병 또는 상태의 치료 방법.

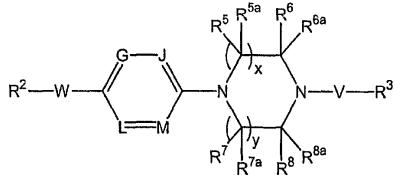
청구항 45.

제약학적으로 허용가능한 부형제 및 제38항의 화합물의 치료적 유효량을 포함하는 제약 조성물.

청구항 46.

하기 화학식 Ia의 화합물, 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 제약학적으로 허용가능한 그의 염, 그의 제약 조성물 또는 그의 전구약물.

<화학식 Ia>



상기 식에서,

x 및 y는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

W는 $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)_t-$ (여기에서 t는 0, 1 또는 2임), $-N(R^1)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, $-C(O)O-$ 또는 $-N(R^1)C(O)O-$ 이고;

V는 $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-S(O)_2-$ 또는 $-S(O)_2N(R^1)-$ 이고;

G, J, L 및 M은 각각 독립적으로 $-N=$ 또는 $-C(R^4)=$ 로부터 선택되되, 단 G, J, L 및 M 중 적어도 2개는 $-N=$ 이고; G 및 J가 둘다 $-C(R^4)=$ 일 때, L 및 M이 둘다 $-N=$ 일 수 없고, L 및 M이 둘다 $-C(R^4)=$ 일 때, G 및 J가 둘다 $-N=$ 일 수 없고;

각각의 R^1 은 독립적으로 수소, C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 히드록시알킬, C_4-C_{12} 시클로알킬알킬 및 C_7-C_{19} 아르알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R^2 는 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 히드록시알킬, C_2-C_{12} 히드록시알케닐, C_2-C_{12} 알콕시알킬, C_3-C_{12} 시클로알킬, C_4-C_{12} 시클로알킬알킬, 아릴, C_7-C_{19} 아르알킬, C_3-C_{12} 헤테로시클릴, C_3-C_{12} 헤테로시클릴알킬, C_1-C_{12} 헤테로아릴 및 C_3-C_{12} 헤�테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되거나; 또는

R^2 는 고리가 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤�테로아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고 고리의 일부 또는 전부는 서로에 융합될 수도 있는 2 내지 4개 고리를 가진 다중 고리 구조이고;

R^3 은 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 히드록시알킬, C_2-C_{12} 히드록시알케닐, C_2-C_{12} 알콕시알킬, C_3-C_{12} 시클로알킬, C_4-C_{12} 시클로알킬알킬, 아릴, C_7-C_{19} 아르알킬, C_3-C_{12} 헤�테로시클릴, C_3-C_{12} 헤�테로시클릴알킬, C_1-C_{12} 헤�테로아릴 및 C_3-C_{12} 헤�테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되거나; 또는

R^3 은 고리가 시클로알킬, 헤�테로시클릴, 아릴 및 헤�테로아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고 고리의 일부 또는 전부는 서로에 융합될 수도 있는 2 내지 4개 고리를 가진 다중 고리 구조이고;

각각의 R^4 는 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 $-N(R^9)_2$ 로부터 선택되고;

R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 및 R^{8a} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되거나; 또는

R^5 및 R^{5a} 은 함께, 또는 R^6 및 R^{6a} 는 함께, 또는 R^7 및 R^{7a} 는 함께, 또는 R^8 및 R^{8a} 은 함께 옥소 기이되, 단 V가 $-C(O)-$ 일 때, R^6 및 R^{6a} 은 함께 또는 R^8 및 R^{8a} 는 함께 옥소 기를 형성하지 않는 반면, 나머지 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 및 R^{8a} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되거나; 또는

R^5 , R^{5a} , R^6 및 R^{6a} 중의 하나는 R^7 , R^{7a} , R^8 및 R^{8a} 중의 하나와 함께 알킬렌 다리를 형성하는 반면, 나머지 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 및 R^{8a} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고;

각각의 R^9 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다.

청구항 47.

제46항에 있어서, W가 $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 이고 V가 $-C(O)-$ 인 화합물.

청구항 48.

제47항에 있어서,

x 및 y는 각각 1이고;

각각의 R^1 은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R^2 는 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 히드록시알킬, C_2-C_{12} 히드록시알케닐, C_2-C_{12} 알콕시알킬, C_3-C_{12} 시클로알킬, C_4-C_{12} 시클로알킬알킬, 아릴, C_7-C_{19} 아르알킬, C_3-C_{12} 혼테로시클릴, C_3-C_{12} 혼테로시클릴알킬, C_1-C_{12} 혼테로아릴 및 C_3-C_{12} 혼테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R^3 은 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 히드록시알킬, C_2-C_{12} 히드록시알케닐, C_2-C_{12} 알콕시알킬, C_3-C_{12} 시클로알킬, C_4-C_{12} 시클로알킬알킬, 아릴, C_7-C_{19} 아르알킬, C_3-C_{12} 혼테로시클릴, C_3-C_{12} 혼테로시클릴알킬, C_1-C_{12} 혼테로아릴 및 C_3-C_{12} 혼테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되고;

각각의 R^4 는 수소이고;

R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 및 R^{8a} 는 각각 수소인 화합물.

청구항 49.

제48항에 있어서,

R^2 는 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, C_4-C_{12} 시클로알킬알킬, C_7-C_{19} 아르알킬, C_3-C_{12} 혼테로시클릴알킬 및 C_3-C_{12} 혼테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R^3 은 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 트리할로알킬, C_1-C_6 트리할로알콕시, C_1-C_6 알킬술포닐, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, 시클로알킬, 혼테로시클릴, 혼테로아릴 및 혼테로아릴시클로알킬로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 폐닐이고;

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 아릴 또는 아르알킬로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 50.

제46항의 화합물의 치료적 유효량을 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 스테아로일-CoA 불포화화효소(SCD)에 의해 매개되는 질병 또는 상태의 치료 방법.

청구항 51.

제약학적으로 허용가능한 부형제 및 제46항의 화합물의 치료적 유효량을 포함하는 제약 조성물.